

Ústav organické chemie a biochemie

Akademie věd České republiky
Flemingovo n. 2, 166 10 Praha 6

RNDr. Ivo Starý, CSc.

tel. 220 183 315

fax 220 183 133

e-mail stary@uochb.cas.cz

Posudek disertační práce Mgr. Jana Pavlíka

„Syntéza a cytostatická aktivita 3,5-disubstituovaných pentenolidů analogických gelastatinu“

Předkládaná práce Mgr. Jana Pavlíka s názvem „*Syntéza a cytostatická aktivita 3,5-disubstituovaných pentenolidů analogických gelastatinu*“ je rozsáhlá studie, která se zabývá přípravou derivátů pentenolidů a studiem jejich biologické aktivity.

Téma disertační práce je v souladu se současnými trendy organické chemie a provedená studie je užitečná. Práce představuje úspěšné skloubení medicínské chemie s moderní totální syntézou. Důraz je kladen na vývoj vícestupňové syntetické sekvence umožňující originální přípravu vybraných cílových molekul, kterými jsou 3,5-disubstituované pentenolidy. Jedná se o skupinu přírodních látek a jejich analogů, které se vyznačují širokým spektrem biologické aktivity. Řada těchto látek představuje slibné "lead compounds", které si zaslouží pozornost medicínských chemiků. Totální syntéza vybraných struktur je chytře navržena a představuje učebnicový příklad využití moderních organometalických nástrojů pro konstrukci substituovaných 5,6-dihydro-2H-pyran-2-onů. Na eleganci a úspěšnost celé studie nemá vliv skutečnost, že se zatím nepodařilo dokončit totální syntézu gelastatinu. Disertant však vynaložil mimořádné syntetické úsilí v tomto směru, svědčící o jeho nezměrné pili a nevšední odolnosti vůči dlouhodobé frustraci. Jádro gelastatinu se však podařilo efektivně vybudovat a úspěšné dokončení konstrukce postranního řetězce v poloze 5 lze v erudované skupině prof. Paura očekávat. Předkládaná

disertační práce přináší originální poznatky v oboru totální syntézy, které plně snesou mezinárodní srovnání.

Oponent oceňuje odbornou zdatnost autora, který výborně zvládnul (a) práci s literárními údaji, (b) práci s organokovovými sloučeninami, (c) strategické myšlení nezbytné pro úspěšnou totální syntézu a (d) strukturní analýzu produktů. Lze oprávněně předpokládat, že výsledky disertace budou součástí publikací v renomovaných mezinárodních časopisech.

Použitá metodika je adekvátní, zpracování tématu je rozsáhlé a pečlivé. Autor demonstruje svoji vysokou způsobilost k vědecké práci. Utřídění získaných poznatků, jejich interpretace a následná presentace představují nadprůměrný standart. Oponent nemá sebemenší pochybnosti o věrohodnosti experimentálních dat a vyvozených závěrech. Za hlavní přínos disertační práce považuje oponent zejména následující výsledky:

- (1) Vypracování úspěšné syntézy série 3-aryl-5-acyloxymethyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-onů (látky **51-65**).
- (2) Úspěšnou syntézu klíčového prekursoru gelastatinu (látka **172**).
- (3) Slibná selektivní cytostatická aktivita připravených látek vůči leukemickým buňkám a nádoru děložního čípku (látky **61-63** a **154**).

Disertační práce má výbornou formální úroveň. Rozsáhlý teoretický úvod (27 stran) je věnovaný biologické aktivitě a přípravě pentenolidů. Teoretická část poskytuje nezbytné základní informace a je velmi přehledně napsána. Vlastní výsledky jsou adekvátně popsány v rámci jedné kapitoly (41 stran). V experimentální části (51 stran) jsou experimenty řádně dokumentovány, identita nově připravených látek je dostatečně doložena analytickými údaji. V celé práci jsou literární prameny (168 původních prací včetně jedné disertace) řádně citovány. Dílo obsahuje mizivé množství věcných či jazykových chyb.

Připomínky oponenta k předkládané disertační práci a otázky k diskusi jsou následující (bez pořadí důležitosti):

- (1) Ve schématu 10 (strana 22) a jsou chybně vyznačeny absolutní konfigurace a ve schématu 30 (strana 33) chybí uhlík ve výchozím aldehydu.

- (2) Sonogashirův coupling lze obecně provádět v přítomnosti volné OH skupiny. Jaké je vysvětlení, že uvedená reakce v případě látky **71** probíhala ve velmi nízkém výtěžku?
- (3) Jaké metody byly použity pro optimalizaci struktur uvedených na obrázcích 3 a 4?
- (4) Hydroaluminace látek **91-94** byla neúspěšná. Proč autor nezkusil ochránit koncovou OH skupinu a ponechat jen volnou řídící homopropargylovou OH skupinu?
- (5) Nebyla by v případě selhání kysele katalyzované cyklizace látky **148** alternativou bazicky katalyzovaná laktonisace látky **149**?
- (6) Jaký mechanismus parazitní *E/Z* izomerace autor navrhuje v případě Stilleho couplingu látky **156** s různými halogenidy?

Závěrem konstatuji, že disertační práce předkládaná Mgr. Janem Pavlíkem představuje vynikající a originální vědeckou studii, a proto ji jednoznačně doporučuji přijmout k obhajobě.

V Praze, 24. září 2008



RNDr. Ivo Starý, CSc.