

Posudek diplomové práce

Autor: Jan Kretschmer

Oponent: Mgr. Jiří Míšek, PhD.

Název diplomové práce: **Příprava a využití α -alkyliden- β -laktamů ve zkřížených metatezích.**

Předložená práce se zabývá možností využití α -alkyliden- β -laktamů jako substrátů ve zkřížených metatezích. Jedná se o originální přístup, jehož cílem je vyvinutí alternativní metody přípravy aktivní farmaceutické sloučeniny ezetimibu a jeho strukturních analogů. Ezetimib patří k nejprodávanějším léčivům vedoucím ke snížení cholesterolu a tím léčbě a prevenci kardiovaskulárních onemocnění. Nový přístup k syntéze této látky vhodně kombinuje metody asymetrické katalýzy pomocí přechodných kovů a malých organických molekul ke konstrukci β -laktamového jádra s následnou rutheniem katalyzovanou metatezí umožňující sestavení ezetimibového skeletu. Vyvinutí takovéto metody by znamenalo značně modulární cestu k přípravě ezetimibu a tím širokou možnost strukturní diverzifikace matečné molekuly.

Samotná práce má velmi důkladný a přehledně formulovaný úvod do problematiky asymetrické katalýzy, metateze a chemie β -laktamů. V části Výsledky a diskuze jsou dobře popsány samotné experimenty a jejich výstupy. Autor se pokusil o přípravu výchozích α -alkyliden- β -laktamů pomocí [3+2]-dipolární cykloadice nitronu na propargyl alcohol, též známé jako Kinugasova reakce. Kvůli nepřiliš uspokojivým výsledkům byly žádané laktamy připraveny z MBH acetátů pomocí palladiem katalyzované allylové aminace a následné laktamizace cínatým katalyzátorem. Tato metoda umožnila přípravu enantiomerně obohaceného laktamu vhodného k přípravě ezetimibu. Poněkud v rozporu s původní literaturou byl tento prekurzor **4i** připraven s enantiomerním nadbytkem pouhých 72% při zachování publikovaných podmínek. Původní literatura uvádí ee 95%. Jelikož experimentální část původního článku publikovaného v roce 2012 v *Angewandte chemie Int. Ed.* bohužel, a trochu překvapivě, neobsahuje přetisky chirálních HPLC chromatogramů, lze jen spekulovat o možných příčinách této diskrepance. Následně byly tyto alkyliden laktamy použity jako substráty ve zkřížené metatezi nejprve s alifatickými olefiny a dále se substituovanými styreny. Reakce s alifatickými olefiny probíhaly poměrně obtížně, nicméně se substituovanými styreny bylo dosaženo velmi dobrých výsledků. Pozoruhodná je zejména udávaná exkluzivní Z-selektivita u všech reakcí. V poslední fázi projektu bylo přistoupeno k samotné syntéze prekurzoru ezetimibu. Alkyliden laktam **4i** byl podroben metatetické reakci s enantiomerně obohaceným olefinem **8f**. Žádaný produkt byl získán v dobrém výtěžku 65% a diastereoizomerním nadbytkem 56%. Celá syntéza byla dokončena sekvencí hydrogenace a následné izomerace. V práci dále následuje přehledná experimentální část, kde nicméně chybí ^{13}C NMR spektra produktů **9d-9g**. Dále následuje výstižný závěr a úplný seznam literatury.

Jelikož úkolem oponenta je kritické zhodnocení předložené práce, má oponent několik poznámek a upozornění. Na straně 15 v sekci Enzymová katalýza je věta: "Enzymy však bohužel nemohou katalyzovat tak širokou škálu reakcí, jakou poskytuje katalýza přechodnými kovy, což je nezbytné například při syntéze komplexních přírodních látek". Zde bych si dovolil upozornit na logický rozpor v tomto tvrzení. Komplexní přírodní látky, jak již název napovídá, jsou (bio)syntetizovány v přírodě v živých organizmech, a to zcela jistě sekvencí enzymů katalyzovaných reakcí. To, že takové enzymy nebyly ještě identifikovány a popsány, neznamená, že neexistují. Na straně 24 je ve schématu 16 znázorněna syntéza odbourávatelného polymeru. Ze struktury polymeru v daném schématu je zřejmé, že biodegradabilita bude velmi obtížná. Odkaz 43, který se k danému schématu vztahuje, popisuje zcela jiný polymer obsahující esterové funkce zajišťující biodegradabilitu. Schéma je tedy zjevně z jiného článku. Na straně 26 se objevuje věta: " Těmito cestami jsou zavírání kruhu a izomerace ve zwitteriontovém přechodném stavu." Autor měl zřejmě na mysli izomeraci zwitteriontového intermediate, a nikoliv přechodného stavu. Na straně 27 ve schématu 19 chybí kyslík u druhé struktury a na téže straně je vyobrazen penicillin G jako reprezentant β -laktamových antibiotik. Struktura penicillinu G však postrádá β -laktamový kruh.

Přes tyto některé drobné nedostatky se jedná o práci kvalitní, autor prokázal velký přehled při práci s literaturou, výsledky jednotlivých experimentů jsou velmi dobře diskutovány a ukazují autorův značný vhléd do dané problematiky. O tom svědčí i schopnost řešit problémy spojené se syntézou cílových látek navržením alternativních syntetických sekvencí. Autor prokázal nemalou experimentální zručnost a osvojil si řadu pokročilých experimentálních technik při netriviálních syntetických transformacích a charakterizaci vzniklých produktů.

Z formálního hlediska práce splňuje všechny předpoklady a doporučuji ji tímto k obhajobě.

Dotazy:

Při Kinugasově reakci může docházet podobně jako u Sonogashirova kaplingu k nechtěné vedlejší reakci homokaplingu acetylenů. Byl při reakci pozorován vznik acetylenového dimeru? V reakci bylo použito stochiometrické množství jednomocné mědi a báze. Neuvažovali jste o provedení reakce v katalytickém módu, což by mohlo potlačit vznik nežádoucích vedlejších produktů? Katalytická verze byla též popsána pro enantioselektivní přípravu β -laktamů.

Při zkřížené metatezi methylden- β -laktamů s olefiny jsou popsány pouze produkty se *Z* konfigurací na dvojně vazbě. Byl pozorován i vznik *E* produktů? V práci Dinga, kterou citujete, je uvedena metateze podobného methylden- β -laktamu s hexenem s velmi nízkou stereoselektivitou. Jak si vysvětlujete výraznou *Z* selektivitu ve vašem případě?

Při zkřížené metatezi enantiomerně obohaceného substrátu **4i** (ee 72%) s olefinem **8f** (ee 95%) vzniká žádaný produkt ve výtěžku 65% a diastereoizomerním nadbytkem (de) cca 56%. Jak si vysvětlujete de 56% u získaného produktu?

V Praze dne 17. 5. 2016

Mgr. Jiří Míšek, PhD.