

Oponentní posudek na doktorskou disertační práci  
Mgr. Tomáše Pilarčíka: Syntetické přístupy ke Schizozyginu

Předložená doktorská disertační práce je velmi objemnou prací vypracovanou na obtížné problematice spojené s pokusy o totální syntézu schizozyganových a isoschizozyganových alkaloidů, které byly již v minulosti izolovány z extraktu listů a stonků afrického keře *Schizozygia coffaeoides* a jejichž struktura byla zkoumána v minulosti školitelem doktoranda.

Práce je uvedena velmi až zbytečně obsáhlým obsahem zahrnujícím detailní podkapitoly a seznamy obrázků, schémat, tabulek a zkratk, který zaujímá 23 stran práce. Po úvodní kapitole, kde je až učebnicově popisovány předmětné sloučeniny, následuje kapitola s definicí cílů disertace a retrosyntetickou úvahou, jak cíle práce plnit. Velmi rozsáhlá je rovněž následující Teoretická část, která je téměř učebnicí se systémem monoterpenoidních indolových alkaloidů a přehledem syntéz k nim vedoucích. Tato část sama o sobě představuje 49 stran. Po podrobné Experimentální části s údaji o syntetických procedurách (36 stran) následuje diskuse, která je nejdůležitější částí díla na 53 stranách. Zbývající části (Závěry a návrhy řešení, Literatura) jsou již poměrně stručné.

Rád bych konstatoval, že pokud jde o zpracování práce, je třeba vyzvednout pečlivost zpracování a spíše bezchybnost presentace. Velmi obtížná je korektura složitých schémat, ač jak již bylo řečeno, jsou velmi dobře uspořádána. Pociťuji, že textový objem práce je nadbytečný.

V úvodní kapitole věnované definici cíle práce postrádám schéma se sloučeninami, které byly předmětem zájmu. Tento nedostatek jistě bude zaznamenán každým čtenářem, který chce pochopit záměry uchazeče a odkaz na některé následující kapitoly tento nedostatek neodstraňuje. Doktorand v disertaci navazuje na své výsledky získané v rámci diplomní práce. V plánování své disertační práce zaměřené na totální syntézu schizozyginu (**10**) vycházel z publikované syntézy strempeliopinu (**9**), který oproti schizozyginu postrádá dioxolanový skelet nakondensovaný v poloze C10 a C11. Syntéza **9** byla vypracovaná na pracovišti školitele. Doktorand se v projektu vypořádal i s problematikou zavedení vhodného substituentu do výchozí molekuly, který by po odstranění umožnil generovat násobnou vazbu do polohy C14 – C15.

V teoretické části z hlediska nomenklatury je možné zaznamenat podivné číslování korynanového skeletu (obr. 3.2.2.1) nebo Aspidosperminu (**107**) zejména ve srovnání s podobným Aspidospermidinem (**108**). Co brání zpracovateli v jiném umístění násobných vazeb v aromátu struktury (**12**)? V této teoretické části čerpal doktorand pravděpodobně z existujícího review svého školitele (Hájíček J. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2004**, 69, 1681) a proto její obsah a popis sloučenin zde nemusel být takto obširný, jak jsem již zmínil.

Nejdůležitější část práce – část diskusní je velmi dobře zpracována, nicméně její rozdělení do kapitol podle připravovaných látek vede k tomu, že se poněkud ztrácí záměr a strategie syntézy. Práce si klade za cíl velmi ambiciózní cíle. Velmi zajímavý a důležitý je reduktivní přesmyk indoleninu (**18**) na vallesamidin (**25**). Pravděpodobně nejdůležitější a nejobjevnější částí práce je nalezená přeměna látky **29** na **30** (přesmyk) za podmínek asymetrické dihydroxylace.

Při identifikaci látek doktorand vychází důsledně z NMR spekter a to i 2D NMR a z MS spekter. NMR spektra jsou v textu vždy řádně vyhodnocena, přiřazení signálů se zdá být správné a zdůvodněné. Avšak při popisu MS se zaměřuje jen na molekulový ion. V experimentální části postrádám elementární analýzy nových produktů.

V textu se vyskytují některé nesprávně používané názvy jako např. oxychlorid forforečný. Co je to podle názvosloví perjodinan? Směšné je asi používání českého přepisu *krospík* v odborném textu. Na str. 134 je látka **224** chybně nazývána allylem (látka obsahuje jen allylový substituent). Na str. 142 chybí legenda k obrázku 5.11.7.1. Podivný je název organokovová ozonolýza kapitoly 5.11.2.

Několik dotazů k doktorandovi:

- mohl byste vysvětlit z mechanistického hlediska Schéma 5.1.1.2 na str. 99?
- proč by měla obsahovat látka **196** (str.102) ve své struktuře signál dimethylaminoskupiny?
- co má na mysli doktorand, když hovoří o dimerizaci látky **32** (str. 104)?
- co je to ten záhadný, málo reaktivní zinek (str. 106)?
- proč se před oxidací allylu látka **25** formyluje?
- má způsob číslování sloučenin v disertační práci nějaký systém, na který jsem nepřišel? Proč se střídají ve schématech čísla sloučenin s malými a hned s velkými a opět malými čísly označujícími sloučeniny a proč některé čísla v pořadí nejsou použita? Zmatek do systému navíc vnáší rozdílné číslování v práci a thesích práce.
- jaký je názor doktoranda na presentovanou skutečnost, že reakce s ozonem při přípravě látky **19** z **205** probíhá relativně úspěšně a tatáž reakce na str. 132 s N-formylvallesamidinem **219** neprobíhá či probíhá s problémy.
- co čekal doktorand od reakce násobné vazby s OsO<sub>4</sub> jiného než diol?

Mám-li shrnout výsledky práce, je třeba konstatovat, že pokus o syntézu schizozyanového skeletu **19** se povedl. Dokončení syntézy narazilo na vytvoření násobné vazby C14-C15 na látce **206**, kterou doktorand zdůvodňuje nepříznivou orientací OH skupiny v poloze C15 pro následující eliminaci. Tam experimenty přerušil a pokračoval na syntéze prekursorů pro syntézu schizozyginu (**10**). I tam syntéza pokračovala úspěšně již prověřenou cestou, až narazila na ozonolýzu či jiné oxidativní štěpení násobné vazby v allylovém zbytku látky **219**, která měla vést k látce s aldehydickou skupinou schopnou uzavřít potřebný 6 členný kruh. Pokusy zde ztroskotaly na oxidativním rozkladu skeletu na neznámé a nezjištěné fragmenty.

Na závěr chci konstatovat, že předložená práce je velmi zajímavá, obsažná a užitečná, obsahuje velké množství chemických reakcí spojených s identifikací získaných sloučenin a to sloučenin se složitou strukturou, s čímž se doktorand dovedl vypořádat. Práce tak přináší nové významné poznatky do chemie schizozygových alkaloidů, výsledky byly již publikovány a práce tak splňuje požadavky kladené na doktorskou disertační práci. Proto práci doporučuji k obhajobě a po úspěšné obhajobě Mgr. Tomáši Pilarčíkovi udělení vědeckého titulu PhD.

V Brně 26.10.2006

Prof. RNDr. Milan Potáček, CSc  
pověřený oponent