

Posudek školitele k doktorské disertační práci Mgr. Tomáše Pilarčíka  
„Synthetické přístupy ke schizozyginu“.

Mgr. Tomáš Pilarčík se narodil 17. srpna 1974 v Českém Těšíně a v r. 1992 ukončil maturitou čtyřleté studium na SOU chemickém. Po jednoročním zaměstnání v Moravských chemických závodech jako provozní chemik pokračoval v následujících letech (1993-1996) bakalářským studiem na PŘF Ostravské University v Ostravě. Následně přešel do Prahy na Universitu Karlovu, kde pokračoval v letech 1996-1999 magisterským studiem na Katedře organické a jaderné chemie PŘF.

Na diplomové práci na téma „totální synthesisa 18-methylen-15-oxovinkadiforminu“ začal pracovat pod mým vedením ve VÚFB v r. 1998, aby prokázal, že je schopen se porvat s hmotou a uspět v nelehké oblasti totálních syntheses.

Diplomovou práci obhájil Mgr. Pilarčík v r. 1999, a bylo potěšitelné, že se rozhodl ve studiu pokračovat, a s využitím předchozích výsledků se v rámci doktorského studia pokusit o mnohem náročnější cíl, totální synthesisu heptacyklického indolového alkaloidu schizozyginu. Předložená disertační práce je tudíž kompaktní, zaměřená na vytčený cíl. Schizozyganové alkaloidy jsou začleněny do kontextu strukturně pestré rodiny monoterpenoidních indolových alkaloidů z hlediska biosynthetického (kapitola 3.1 a 3.2), a jsou diskutovány synthetické postupy s tematikou práce související (kapitola 3.3). Poté, co byly experimenty popsány v kapitole 4, jsou diskutovány výsledky v kapitole 5.

Na modelové synthese 15 $\alpha$ -hydroxystrempeliopinu si Tomáš Pilarčík ověřil, že 15-karbonylová skupina je kompatibilní s předpokládanými podmínkami navržené synthetické strategie (kapitola 5.1 až 5.5). Již při této práci jmenovaný prokázal, že je schopen tvořivé práce, že je schopen efektivně využívat zvláště NMR spektrometrie při řešení strukturních problémů.

Povzbuzen výsledky modelové studie, publikované v *Tetrahedron Letters*, se pustil Tomáš Pilarčík do synthesy racemického alkaloidu schizozyginu, nesoucího methylenedioxykupinu na kruhu A. Nejprve připravil v 6-ti stupních methylenedioxytryptamin (kap. 5.6), aby jej vzápětí konvertoval ve čtyřech krocích v tetracyklický azepinoindol (kap. 5.7). Jeho kondensací s alifatickou komponentou, přístupnou z allylmalonové kyseliny, získal kaskádou reakcí 10,11-methylenedioxy-18-methylen-15-oxovinkadiformin jako pokročilý intermediát (kap. 5.8). Následující skeletální přesmyky této látky i příslušného indoleninu probíhaly nad očekávání dobře a zdálo se, že získáním klíčového hexacyklického indolinu ve 13-ti stupních jsou synthetické problémy vyřešeny (kap. 5.9). Opak byl pravdou. Navzdory enormní snaze se dokončit synthesisu nepodařilo (kap. 5.11 a 5.12), výsledky však naznačily směr budoucího řešení (kap. 6). Velmi cenné jsou i bezprecedentní přesmyky na

2,3,3-trisubstituované indoleniny indukované oxidativně, stejně tak jako za podmínek nosylace (kap. 5.10); tyto výsledky jsou připravovány rovněž k publikování. Výsledky práce Tomáše Pilarčíka byly rovněž zveřejněny na tuzemských i zahraničních konferencích. V rámci 56. Sjezdu chemických společností v r. 2005 ve Vysokých Tatrách vyhrál soutěž o nejlepší poster sjezdu v kategorii do 35 let.

Práce na totálních syntesách vyžaduje od účastníků velkou psychickou odolnost a schopnost kreativní práce při odstraňování nástrah, které „Příroda“ klade do cesty. Jenom ten, kdo se totální syntesou zabýval může pochopit pocity experimentátora, který přijde na řešení synthetického problému v okamžiku, kdy již opakovaně - v různých stádiích - spotřeboval veškerý pokročilý intermediát, předtím připravený x-stupňovým postupem.

V r. 2002 přešel Mgr. Pilarčík na kombinované studium, a intenzívně se zapojil v rámci její vývojové skupiny do vývoje generik ve VÚFB, později v Zentivě VÚFB, a.s. a od 2005 v rámci Zentivy, a.s., kde pracuje dosud. Není proto překvapující, že předložil rešeršní práci z oblasti syntesy prostanoidů, a podílel se na vývoji totální syntesy latanoprostu a dalších prostanoidů pro humánní medicínu, jejíž výsledky byly částečně publikovány v *Chirality*.

Z uvedených skutečností je zjevné, že Tomáš Pilarčík je schopen tvořivé vědecké práce, a že předložil disertační práci, která odpovídá požadavkům na tyto práce kladeným; proto jeho práci doporučuji k obhajobě.

Doc. Ing. Josef Hájíček, CSc.

Praha, 18. 7. 2006