



ÚOCHB AV
ČR
IOCB PRAGUE

Ústav organické chemie a biochemie
Akademie věd České republiky, v. v. i.
Institute of Organic Chemistry and Biochemistry
of the Czech Academy of Sciences

Posudek disertační práce

Mgr. Zbyněk Brůža
Katedra organické a bioorganické chemie
Farmaceutická Fakulta v Hradci Králové
Karlova Univerzita

"Syntéza a využití polysubstituovaných pyranonů"

Oponent:
RNDr. Ivo Starý, CSc.
Ústav organické chemie a biochemie AV ČR

Předkládaná disertační práce se zabývá vývojem syntetické metodiky pro přípravu biologicky aktivních látek přírodního typu, jejichž základním strukturním rysem je 2H-pyran-2-onová podjednotka. V práci je kladen důraz také na mechanistickou stránku klíčové izomerizace inherentního allylového systému (intramolekulární Tsuji-Trost reakci). Jedná se o studii experimentální, která je v rámci spolupráce podpořena i kvantově chemickými výpočty.

Téma disertační práce je moderní a smysluplné. Využití katalýzy tranzitních kovů při přípravě komplexních pyran-2-onů resp. jejich analog má velký potenciál, což mateřské pracoviště disertanta v minulosti náležitě dokumentovalo publikováním série prací v prestižních mezinárodních časopisech. Mgr. Brůža tak mohl navázat na předchozí výsledky a cenné know-how v dané oblasti. Předkládaná disertační práce je originální a demonstruje jeho způsobilost provádět vysoce kvalitní základní výzkum na poli organometalické chemie, totální syntézy látek přírodního typu a reakčních mechanismů. Nemám žádné pochybnosti o kvalitě a původnosti získaných výsledků, které jsou prezentovány přesvědčivým a srozumitelným způsobem.

První část disertační práce (Úvod, 46 stran) představuje strukturní rozmanitost přírodních látek obsahujících pyran-2-onovou podjednotku s uvedením jejich základních biologických aktivit a syntetických přístupů. Přehled lze považovat za reprezentativní a zahrnuje též příspěvek mateřské laboratoře tj. syntézu analog gelastatinů, při níž byla pozorována neobvyklá allylová isomerizace pyran-2-onů. Systematické studium této reakce se pak stalo předmětem disertační práce. Úvodní část představuje také základní informace o Tsuji-Trostově reakci, která byla v podobě intramolekulární allylové isomerizace podrobně studována. Cíle práce (1 strana) jsou stručně ale výstižně formulovány. Výsledky práce jsou přehledně

prezentovány s jasným uvedením příspěvku disertanta (Výsledky s komentářem, 60 stran). V této části autor popisuje přípravu modelových látek (knihovny pyran-2-onů), studium mechanismu jejich intramolekulární allylové isomerizace (včetně jejího enantioselektivního provedení) a využití získaných poznatků při pokusu o totální syntézu nagilaktonu F. Syntetická část práce je rozšířena též o související pilotní přípravu piperidin-2-onů a reaktivitu pyran-2-onu s dendralenovou strukturou ve smyslu kaskádových Diels-Alder cykloadicí. Poslední dvě zmíněná témata vyvstala při řešení disertační práce a budou nepochybně dále rozpracována v rámci výzkumné činnosti mateřské laboratoře. Významnou částí disertační práce je podkapitola "3.2.4 Výpočetní podpora mechanismu" (7 stran), která popisuje hlavní výsledky výpočetní studie prováděné na externím pracovišti a osvětluje neobvyklý průběh intramolekulární allylové isomerizace. Celkové výsledky disertace jsou přehledně shrnuty (Závěr, 1 strana) a jsou v souladu s jejími cíli. Vlastní experimentální činnost a odpovídající popis kvantově chemických výpočtů je prezentován standardním způsobem obvyklým v mezinárodních časopisech (Experimentální část, 56 stran). Připravené látky jsou dobře charakterizovány. Disertační práce obsahuje seznam původních zdrojů (Literatura, 139 citací).

Hlavním přínosem disertační práce je rozpracování syntetické metodiky pro přípravu celé knihovny pyran-2-onů, detailní studium jejich intramolekulárního allylového přesmyku (s podporou teoretických výpočtů) a vyvození obecných mechanistických závěrů, jejichž důležitost překračuje horizont této studie. Klíčová část celé disertace byla v nedávné době publikována v prestižním mezinárodním časopise (*Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 8053–8060; Mgr. Brůža je prvním autorem), což dokládá vysokou vědeckou hodnotu prezentované výzkumné práce).

Obecné poznámky:

Disertační práce obsahuje velmi malé množství formálních chyb, z nichž nejzávažnější je chyba v názvu disertace vyraženého na deskách ("paranonů" vs. pyranonů).

- Strana 20: (Schéma 1, str. 9) má být (Schéma 1, str. 17)

- Strana 31: Schéma 13 a odpovídající text se týká využití Shapiro reakce, což by mělo být zmíněno.

- Strana 42: Schéma 25, 91→92, chybí nad reakční šipkou stupeň jodace.

- Strana 73, Tabulka 5: V záhlaví tabulky chybí přítomnost propargylalkoholu.

-Strana 83: V poslední řádce vypadlo slovo "obsahuje".

Otázky:

(1) Může autor specifikovat, co je hnací silou klíčového intramolekulárního allylového přesmyku? Evidentně vzniká stabilnější látka (podpořeno i výpočty), byť obsahuje méně substituovanou exomethylenovou jednotku. Pozorované chování se zdá "protiintuitivní", a tak vysvětlující komentář by byl žádoucí.

(2) Oponent v disertaci nenašel kontrolní experiment (možná jde o přehlédnutí), kdy by byl přesmyknutý produkt isomerizován zpět na výchozí allylový systém. V publikaci *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 8053–8060 je tento experiment zmíněn!

(3) Jeví se, že isomerizace allylových látek 1→2 vede k ustanovení termodynamického poměru 1:2 = ca 5:95. V případě, že byl pozorován jiný poměr (např. 1:2 = ca 68:32), lze dovést, že isomerizace nedosáhla rovnováhy?

Na závěr konstatuji, že disertační práce Mgr. Zbyňka Brůži "Syntéza a využití polysubstituovaných pyranonů" splňuje požadavky standardně kladené na disertační práce v oboru organická chemie, a proto jednoznačně doporučuji práci k obhajobě.

Praha, 25 srpna 2019

RNDr. Ivo Starý, CSc.