

Oponentský posudek disertační práce **Mgr. Jana Pavlíka: Syntéza a cytostatická aktivita 3,5-disubstituovaných pentenolidů analogických gelastatinu.**

Přírodní pentenolidy vykazují řadu zajímavých biologických vlastností. Důležitou skupinu mezi nimi tvoří poměrně nedávno izolované inhibitory gelatinasy - gelastatiny A a B. Z tohoto pohledu je vypracování syntetického přístupu k těmto látkám a jejich syntetickým analogů vysoce aktuální.

Disertační práce Mgr. Jana Pavlíka se skládá ze dvou částí. Cílem první části je připravit metodou vyvinutou již dříve v laboratoři školitele řadu 3,5-disubstituovaných pyranonů a podrobit je testování na cytostatickou aktivitu. Cílem druhé části bylo vyvinout metodiku přípravy 5-alkylidenpentenolidů, především alternativní syntézu gelastatinů umožňující přípravu co nejširšího spektra analogů. Připravené látky měly být v obou případech podrobeny testům na cytostatickou aktivitu.

Splnění prvního cíle nevyžadovalo od Mgr. Pavlíka příliš vlastní invence, neboť byla s pouze drobnými změnami využívána metodika již dříve vypracovaná ve skupině školitele. Přesto zaslouží několikastupňová syntéza patnácti nových látek pro zjištění jejich cytostatické aktivity uznání.

Zato druhá část disertační práce - totální syntéza gelastinů - se ukázala jako opravdová výzva. Původně navrhovaná syntéza je založena na Pd-katalyzované karbonylativní laktonizaci dienu nesoucího vinylový halogen a hydroxylovou skupinu v poloze vhodné k uzavření kruhu. Syntéza této látky vycházela z propargyl alkoholu, který byl převeden sledem reakcí na několik různě chráněných derivátů 2-jod-but-2-en-1,4-diolu a dále Sonogashirovým kaplingem na enyn. Dalším plánovaným krokem bylo převést trojnou vazbu hydroaluminací a následnou reakcí s jodem na požadovaný substrát pro karbonylativní laktonizaci. Zatímco hydroaluminace, výměna hliníku za jod a následná karbonylativní laktonizace výborně fungovaly na modelové sloučenině, prekursor gelastatinu nereagoval. Další zkoumání ukázalo, že hydroaluminace neprobíhá v případě enynů substituovaných v propargylové poloze. Následně byla zkoušena řada jiných přístupů. Byly provedeny pokusy obejít hydroaluminací krok *trans*-adici bromu, hydrostannací, bromborací nebo pro syntézu využít jiné výchozí substráty. S úspěchem se setkala až metoda, kdy byl nejprve syntetizován laktonový kruh a teprve potom byl zaveden pomocí Stilleho kaplingu alkenylidenový substituent do  $\alpha$ -polohy. Ani v tomto případě však nebyla syntéza přímočará. Požadovaný produkt se podařilo získat pouze z jednoho stereoizomeru výchozí látky, pokusy o redukci dvojně vazby v takto zavedeném  $\alpha$ -substituentu selhaly a rovněž snaha o přímé zavedení nasyceného řetězce Negishiho kaplingem byla neúspěšná. Stilleho kapling byl rovněž využit pro zavedení řady aromatických a heteroaromatických substituentů do  $\alpha$ -polohy laktonu. Následné pokusy o prodloužení nenasyceného postranního řetězce v poloze 5 však selhaly. Získané látky byly testovány na cytostatickou aktivitu na několika buněčných liniích a některé z nich vykazovaly slibnou aktivitu.

Po formální stránce je práce členěna obvyklým způsobem, úvodní část stručně a přehledným způsobem shrnuje biologickou aktivitu a známé syntetické přístupy k syntéze pentenolidů. V části věnované vlastním výsledkům mi v některých případech chybí alespoň pokus o zobecnění získaných výsledků a jejich kritické zhodnocení. Občas jsou tyto výsledky předkládány jako holá fakta (např. testování cytostatické aktivity látek **51-65**, **154**, **157-159**). Není jasné, zda je zde nějaká závislost mezi aktivitou získaných látek a jejich strukturou. Člověku, který se přímo nezabývá cytostaticky aktivními látkami, by pomohlo i srovnání s jinými látkami vykazujícími cytostatickou aktivitu. Několikrát je konstatováno, že požadovaná látka nevznikla, nebyla vhodná nebo "že jsme k požadované látce nedospěli"(např. činidla **99 - 101** (str. 51), látky **114** (str. 56), Claisenova kondenzace (str. 57). Chemickou veřejnost by potěšilo, kdyby se dověděla, co se vlastně stalo, případně proč. Na konci syntetické části postrádám zhodnocení uvedeného syntetického přístupu a případné návrhy, jak postupovat dál. V experimentální části je u popsáných látek uvedena příprava bez jakéhokoli údaje, který by potvrdil strukturu.. Znamená to, že autor postupoval popsáním způsobem a důvěřoval tomu, že získal to co měl? Našel jsem pouze jednu elementární analýzu a žádný HR-MS, což vidím jako komplikaci pro případné publikování výsledků.

Prosím o zodpovězení těchto dotazů:

- Jakým způsobem byla určena struktura produktů hydrostannace (regioselektivita, *cis/trans*-isomerie)? Např. u látky **142** budou spektra všech možných vzniklých izomerů velmi podobná.
- Jak si z mechanistického hlediska představujete navrhovanou karbonylativní laktonizaci látky **109** (schéma 63)?

Na závěr rád konstatuji, že přes uvedené výhrady Mgr. Pavlík odvedl velké množství syntetické práce a vypracoval nový syntetický přístup k 5-alkylidenpentenolidům s potenciální biologickou aktivitou. To, že se nepodařilo uskutečnit všechny syntetické přeměny, je v organické syntéze obvyklé a nijak nesnižuje úroveň předkládané práce. Získané výsledky jednoznačně ukazují, že Mgr. Pavlík zvládl moderní metody organické syntézy včetně využití spektrálních metod, a že je schopen samostatné vědecké práce. Disertační práci proto **doporučuji k obhajobě** a dalšímu řízení o udělení vědecké hodnosti.

V Praze 9. 9. 2008

Prof. Ing. Dalimil Dvořák, CSc.