

Návrh tématu pro dizertační práci v doktorském studijním programu na Farmaceutické fakultě MU

Specifikace formy studia: Prezenční

Přesný a plný název programu: Farmaceutická chemie

Pracoviště: Ústav chemických léčiv

Vedoucí pracoviště: doc. Ing. Pavel Bobál, CSc.

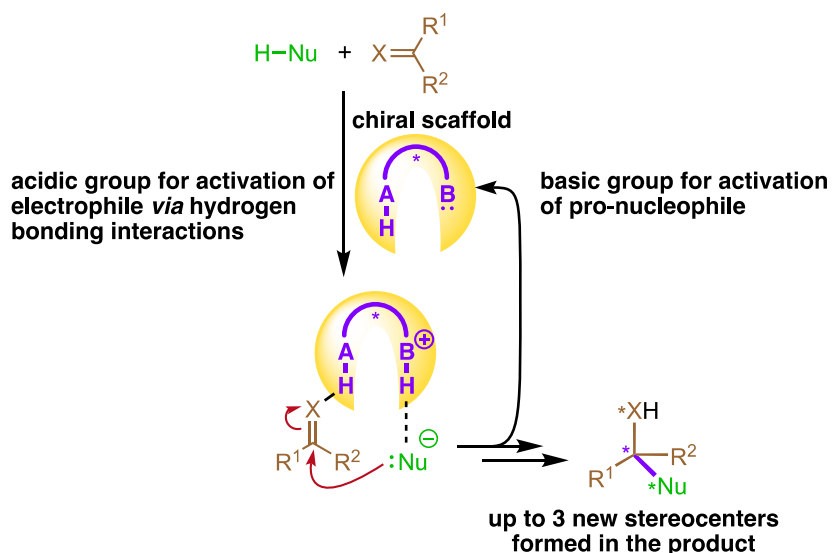
Počet stipendijních míst: 1

Téma dizertační práce

Využití organokatalýzy v enantioselektivní syntéze biologicky aktivních sloučenin

Anotace

Chiralita je základní vlastností molekul jak přírodního, tak syntetického původu. Většina látek endogenního původu a také mnoho xenobiotik je chirálních a totéž platí i pro jejich biologické



protějšky – receptory, enzymy, iontové kanály ad. Při interakci typu ligand–receptor, enzym–inhibitor, iontový kanál–blokátor apod. jsou obě interagující komponenty chirální, a proto mohou vzájemně interagovat odlišným způsobem v závislosti na své konfiguraci. Jednotlivé enantiomery téže chirální molekuly se často značně liší ve své biologické aktivitě. Obvykle je za

terapeutický účinek odpovědný pouze jeden enantiomer, tzv. eutomer. Naopak distomer často nese vedlejší účinky, které lze významně snížit právě použitím enantiomerně čisté účinné látky. Vývoj

Masarykova univerzita, Farmaceutická fakulta

Palackého třída 1946/1, 612 00 Brno, Česká republika

T: +420 541 562 801, E: info@pharm.muni.cz, www.pharm.muni.cz

Bankovní spojení: KB Brno-město, ČÚ: 85636621/0100, IČ: 00216224, DIČ: CZ00216224

V odpovědi, prosím, uvádějte naše číslo jednací.

postupů pro přípravu čistých enantiomerů se stal dlouhodobým požadavkem pro vznik efektivnějších, ekonomičtějších, ale i ekologičtějších léčiv. Organokatalýza je v tomto ohledu účinnou strategií, která nabízí řadu výhod oproti konvenčním reakcím katalyzovaným kovy. Tento přístup zahrnuje použití malých organických molekul jako katalyzátorů, které jsou obecně netoxické, snadno dostupné a odolné vůči vlhkosti a vzduchu. Organokatalytické reakce obvykle probíhají za mírných podmínek, takže jsou šetrné k životnímu prostředí a kompatibilní s různými funkčními skupinami.

Výzkumným záměrem naší skupiny je vývoj nových a účinnějších metod pro enantioselektivní syntézu sloučenin používaných ve farmaceutické chemii a testování jejich možných enantiospecifických přeměn. Vzhledem k našemu trvalému zájmu o α -funkcionalizaci a organokatalyzované reakce aldolového typu (*schéma na předchozí straně*) jsme zkoumali syntézy mnoha chirálních skeletů pro konstrukci katalyzátorů, zejména pak axiálně chirální molekuly.

Od vědecké komunity se nám dostalo také několika ocenění, např. highlight v elitním výběru časopisu *Synfacts* **2017**, *13*, 1202 a na portálu *Org. Chem. Highlights*. **2023**, June 12. V r. 2020 byla naše práce vybrána mezi „HOT Articles“ v časopise *RSC Advances* a ve dvou následujících letech jsme získali ocenění za nečtenější články časopisu *Adv. Synth. Catal.*, kde se podařilo naši práci prezentovat přímo na titulní straně čísla 13/2022.

Ukázky řešených/spoluřešených projektů z oblasti aldolových reakcí a α -funkcionalizací:

[1] **Pro Henryho reakci aldehydů:** (a) Otevrel, J.; Bobal, P. *Synthesis*. **2017**, *49*, 593; (b) Otevrel, J. Bobal, P. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 8342.

[2] **Pro Henryho reakci α -fluorketonů:** Otevrel, J.; Svestka, D., Bobal, P. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 5244.

[3] **Pro Friedelovu–Craftsovu reakci aktivovaných fenolů:** Svestka, D.; Otevrel, J.; Bobal, P. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *13*, 2174.

[4] **Pro metodiku α -hydroxylace za současné redukce nitrilů a amidů aryl-octových kyselin:** Otevrel, J.; Svestka, D., Bobal, P. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 25029.

[5] **Pro metodiku α -hydroxymethylace aktivovaných isoindolinonů:** Svestka, D., Bobal, P. Waser, M., Otevrel, J. *Org. Lett.* **2024**, *26*, 2505.

[6] **Pro metodiku α -sulfanylace isoindolinonů ve spol. s prof. Mariem Waserem (JKU Linec, AT), prof. Albrechtem Berkessellem (UzK, DE) a prof. Antoniem Massou (UNISA, IT):** Eitzinger, A.; Otevrel, J.; Haider, V.; Macchia, A.; Massa, A.; Faust, K.; Spingler, B.; Berkessel, A.; Waser, M. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 1955.

[7] **Pro metodiku enantiokonvergentní přípravy 2H-1,3-benzoxazinů využívající racemizace a umpolungu α -substituovaných glycinátů za fotoredoxních či termických podmínek ve spol. s prof.**

Karlem Ankerem Jørgensenem (AU Aarhus, DK): Ricko, S.; Bitsch, R. S.; Kaasik, M.; Otevreil, J.; Madsen, M. H.; Keimer, A.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 20913.

[8] **Pro review v oblasti metodiky využívající organokatalytické reakce:** (a) Otevreil, J.; Eugui, M.; Ricko, S.; Jørgensen, K. A. *Nature Synth.* **2023**, *2*, 1142; (b) Otevreil, J.; Waser, M. Ch. 3 in *Asymmetric Organocatalysis: New Strategies, Catalysts, and Opportunities*. Eds. Albrecht, L.; Albrecht, A.; Dell'Amico, L. Wiley (**2023**).

Předběžné cíle

Cílem dizertační práce bude výzkum a vývoj nové metodiky pro přípravu farmaceuticky významných chirálních neracemických sloučenin pomocí reakcí katalyzovaných organickými molekulami.

DSP studenti se budou podílet na vybraných úkolech v rámci našeho probíhajícího výzkumu asymetrických reakcí aldolového typu. Zejména v počátcích své práce budou řádně instruováni a vedeni zkušenějšími členy výzkumné skupiny. Typický pracovní postup našich projektů zahrnuje několik na sebe navazujících fází: **(1)** screening organokatalyzátorů pro modelovou enantioselektivní reakci; **(2)** přizpůsobení struktury kandidátního katalyzátoru s cílem maximalizovat pozorovanou katalytickou aktivitu a selektivitu při co nejnižším množství katalyzátoru; **(3)** optimalizace zbývajících parametrů reakce, včetně rozpouštědla, aditiv, teploty atd.; **(4)** zkoumání substrátového rozsahu reakce; **(5)** možné diverzifikace enantiomerně obohacených produktů s aplikacemi chirálních neracemických produktů ve stereoselektivních syntézách sloučenin zajímavých z hlediska potenciální biologické aktivity.

Návaznost na projektovou podporu

- informace o napojení na grantový projekt: Aktuální informace jsou k dispozici u školitele.
- informace o dostupnosti úvazku nebo projektového financování (nad rámec stipendia MU): Je možné financování studenta z institucionálních prostředků za předpokladu zapojení do výuky, možnost podání studentského výzkumného projektu Grantové agentury Masarykovy univerzity (GAMU) apod.

Stručné požadavky na studenta dle stávajících požadavků oborové rady

- publikační aktivita: Zkušenosti s publikováním odborných textů a předchozí aktivní účast na konferencích jsou vítány. Student musí být před dokončením studia autorem minimálně 2 prací v časopisu s impakt faktorem (z toho minimálně 1krát prvoautorem práce v časopisu s impakt faktorem).

- informace o povinné zahraniční stáži: absolvování povinné zahraniční stáže v délce min. 1–2 měsíce (např. Univerzita Johannese Keplera v Linci, Rakousko)
- míra zapojení do výuky na fakultě: Účastní se části výuky pregraduálních studentů (cvičení z Organické chemie či Farmaceutické chemie).
- znalost AJ (specifikovat dané nároky): Znalost AJ slovem i písmem je vyžadována (Student se musí umět orientovat v odborné literatuře v AJ).

Informace o školiteli

Jméno a příjmení s tituly: PharmDr. Jan Otevřel, Ph.D.

- publikační aktivita školitele: počet publikací ve Web of Science: 23, h-index: 10
- úspěšnost v projektových soutěžích (řešené grantové projekty): Interní grantová agentura MUNI: MUNI/C/1707/2023, MUNI/A/1393/2023, MUNI/A/1096/2022, MUNI/IGA/0916/2021, MUNI/A/1510/2020; Interní grantová agentura VFU Brno: 301/2019/FaF, 308/2017/FaF, 307/2015/FaF, 50/2014/FaF, 91/2013/FaF, 80/2012/FaF, 63/2011/FaF; Interní vzdělávací agentura VFU Brno: 2019FaF/3150/81, 2018FaF/3150/80, 2017FaF/3150/74, 2014FaF/3150/64; Fond rozvoje vysokých škol: 162/2013/G6
- mezinárodní spolupráce (event. s možností stáže studenta): (1) prof. Mario Waser, Univerzita Johannese Keplera v Linci, Rakousko, (2) prof. Karl Anker Jørgensen, Univerzita v Aarhusu, Dánsko, (3) prof. Antonio Massa, Univerzita v Salernu, Itálie, (4) prof. Albrecht Berkessel, Kolínská Univerzita (Německo) ad.
- počet aktuálně vedených doktorských studentů školitele: 1 (konzultant)
- počet úspěšných absolventů školitele a jejich následné působení: 0