

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. PharmDr. Ing. Radka Opatřilová, Ph.D., MBA

Počet stipendijních míst: 1

Téma dizertační práce

Využití organokatalýzy v asymetrické syntéze biologicky aktivních sloučenin

Anotace

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

Chiralita látek není ani zdaleka pouhou kuriozitou, nýbrž 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. Uvážíme-li, že při interakci v organismu typu ligand–receptor, enzym–inhibitor, iontový kanál–blokátor apod. jsou oba interagující partneři chirální, nelze se divit, že mohou navzájem interagovat odlišným způsobem v závislosti na své konfiguraci. Oba enantiomery téže chirální molekuly se skutečně 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. Biologické testování čistých enantiomerů je proto naprosto nezbytné a vývoj postupů pro jejich asymetrickou syntézu se stal dlouholetým požadavkem pro vznik efektivnějších, ekonomičtějších, ale i ekologičtějších léčiv. Tlak na zavádění nových katalytických metod ve farmaceutickém průmyslu, u kterých není nutné zdouhavé čištění od stopových množství těžkých kovů, společně s mezerami v současném stavu poznání, naznačují velmi potřebný, slibný a dosud nevyčerpaný potenciál výzkumu v této oblasti organické chemie. Perspektivu tohoto explozivně se vyvíjejícího oboru organické chemie naznačilo i udělení Nobelovy ceny za chemii v r. 2021 B. Listovi

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

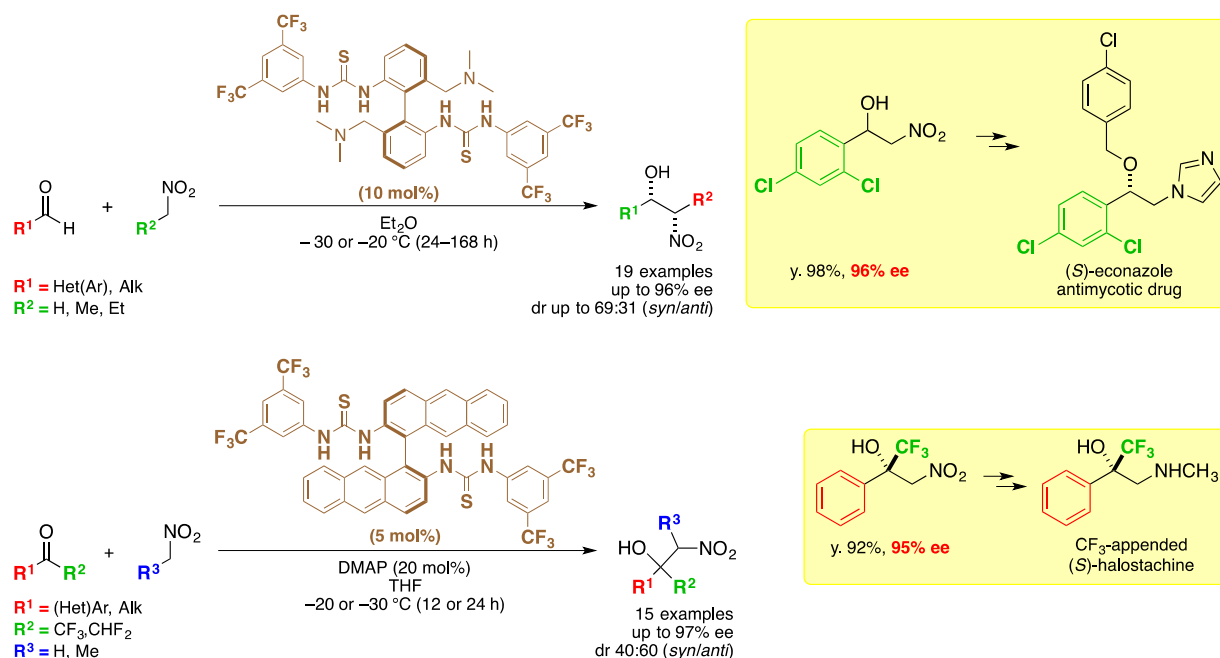
Bankovní spojení: KB Brno-město, ČÚ: 85636621/0100, IČ: 00216224, DIČ: CZ00216224

V odpovědi, prosím, uvádějte naše číslo jednací.

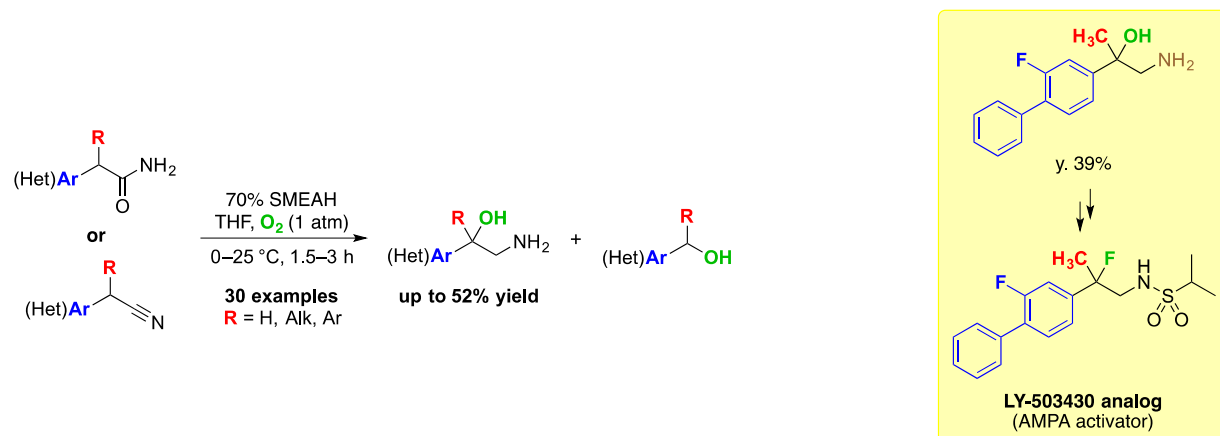
a D. MacMillanovi „za vývoj nového způsobu konstruování molekul, známého jako asymetrická organokatalýza.“

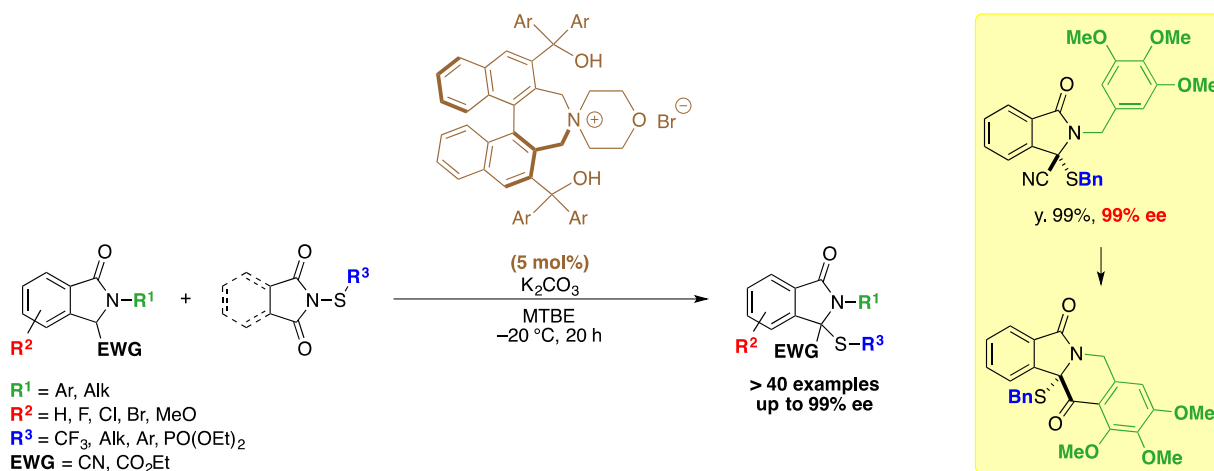
Výzkumným směrem naší skupiny je vývoj nových a selektivnějších metod pro asymetrickou syntézu sloučenin používaných ve farmaceutické chemii (tzv. upstream chemie) a testování možných enantioselektivních přeměn funkčních skupin (tzv. downstream chemie). Vzhledem k našemu trvalému zájmu o organokatalyzované reakce aldolového typu jsme zkoumali syntézy mnoha chirálních skeletů pro konstrukci katalyzátorů, zejména pak axiálně chirální molekuly.

Ukázky řešených projektů z oblasti aldolových reakcí a jejich aplikací (žlutě):



Ukázky (spolu)řešených projektů z oblasti alfa-funkcionalizací a jejich aplikací (žlutě):





Reference:

[1] Otevrel, J.; Bobal, P. *Synthesis* **2017**, *49*, 593. [2] Otevrel, J.; Bobal, P. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 8342. [3] Otevrel, J.; Svestka, D.; Bobal, P. *Org. Biomol. Chem.*, **2019**, *17*, 5244. [4] Otevrel, J.; Svestka, D.; Bobal, P. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 25029. [5] Eitzinger, A.; Otevrel, J.; Haider, V.; Macchia, A.; Massa, A.; Faust, K.; Spingler, B.; Berkessel, A.; Waser, M. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 1955.

Předběžné cíle

(1) Vyvinutí metodiky pro přípravu enantiomerně obohacených sloučenin pomocí asymetrických organokatalyzovaných reakcí (zahrnuje screening katalyzátorů z naší knihovny sloučenin, popř. návrh nových katalyzátorů či syntézu strukturních obměn katalyzátorů, jejich fyzikálně-chemickou charakterizaci, syntézu racemických aduktů, chirální analýzy ad.).

(2) Aplikace vyvinuté metodiky na syntézu vybraných farmaceuticky významných sloučenin.

(3) V rámci spoluprací je možné také studium mechanismu nově vyvinuté asymetrické transformace pomocí kinetických, spektroskopických a výpočetních metod.

Návaznost na projektovou podporu

- informace o napojení na grantový projekt: Podání žádosti o grantovou podporu je plánováno na příští rok.
- informace o dostupnosti úvazku nebo projektového financování (nad rámec stipendia MU):

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: Předpokládá se účast na zahraniční stáži na Univerzitě Johanneke Keplera v Linci, Rakousko.
- míra zapojení do výuky na fakultě: Student bude zapojen do výuky organické a 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: doc. Ing. Pavel Bobál, CSc.

- publikační aktivita školitele: počet publikací ve Web of Science: 40, h-index: 13
- úspěšnost v projektových soutěžích (řešené grantové projekty): Interní grantová agentura MUNI: MUNI/A/1510/2020, MUNI/A/1682/2020; GA ČR 16-07193S (2016-2019); Interní grantová agentura VFU Brno: 315/2019/FaF, 320/2018/FaF, 323/2017/FaF, 327/2016/FaF, 50/2014/FaF, 108/2013/FaF, 91/2013/FaF, 80/2012/FaF, 49/2011/FaF, 51/2011/FaF, 63/2011/FaF; Interní vzdělávací agentura VFU Brno: 2019FaF/3150/83, 2018FaF/3150/78, 2015FaF/3150/89, 2014FaF/3150/62, 2014FaF/3150/64; Fond rozvoje vysokých škol: 162/2013/G6, 1131/2012/F3/a.
- mezinárodní spolupráce (event. s možností stáže studenta): prof. Reinhard Neier, Univerzita v Neuchatelu, Švýcarsko; prof. David Lightner, Nevadská Univerzita v Renu, USA; Dr. Július Brtko, Ústav experimentálnej endokrinológie, Biomedicínske centrum SAV, Slovensko.
- počet aktuálně vedených doktorských studentů školitele: 4
- počet úspěšných absolventů školitele a jejich následné působení: 1 (UChL FaF MUNI)

Informace o dalším školiteli

Jméno a příjmení s tituly: pouze v případě mezioborového tématu

- publikační aktivita školitele: počet publikací ve Web of Science: , h-index:
- úspěšnost v projektových soutěžích (řešené grantové projekty): [Klikněte nebo klepněte sem a zadejte text.](#)
- mezinárodní spolupráce (event. s možností stáže studenta): [Klikněte nebo klepněte sem a zadejte text.](#)

- počet aktuálně vedených doktorských studentů školitele: Klikněte nebo klepněte sem a zadejte text.
- počet úspěšných absolventů školitele a jejich následné působení: Klikněte nebo klepněte sem a zadejte text.

Informace o konzultantovi

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

- publikační aktivita konzultanta: počet publikací ve Web of Science: 17, h-index: 8
- úspěšnost v projektových soutěžích (řešené grantové projekty): Interní grantová agentura MUNI: 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): doc. Radim Hrdina, Univerzita Justuse Liebiga v Giessenu, Německo; prof. Mario Waser, Univerzita Johannese Keplera v Linci, Rakousko
- počet aktuálně vedených doktorských studentů školitele: 1 (konzultant)
- počet úspěšných absolventů školitele a jejich následné působení: 0