

Téma rigorózní práce:

Deriváty pyrazinu jako potenciální antituberkulotika

Jméno studenta, studentky:

Mgr. Zdeněk Osička

Jméno oponenta rigorózní práce:

PharmDr. Marta Kučerová, Ph.D.

I. Posudek oponenta rigorózní práce

Mgr. Zdeněk Osička navázal na svou diplomovou práci, v které připravil meziprodukty pro sloučeniny obsažené v rigorózní práci (RP). V rámci předložené práce připravil z různě substituovaných pyrazin-2-karboxylových kyselin jejich chloridy a aminolýzou se substituovanými aniliny následně anilidy pyrazin-2-karboxylových kyselin. Jednalo se o několik sérií látek, celkem 11 sloučenin, z toho 9 dosud nepopsaných v literatuře. U látek jsou uvedeny t. t., element. analýzy, IČ a NMR spektra, dále vypočtená lipofilita a výsledky biologického hodnocení (antifungální, antimykobakteriální a antialgální aktivita).

RP je sepsána celkem pečlivě na 100 stranách, obsahuje 78 citací z odborné literatury a minimum překlepů. Přesto se zde vyskytují určité nepřesnosti:

1. Na str. 8 máte uvedenou citaci č. 12 před citací č. 11. Na str. 18 se vloudila cit.č. 41 mezi cit. 30 (str. 16) a citace 31, 32 atd. (str. 19). Postrádám úplné citace, tzn. včetně názvu práce.
2. Na str. 11. je chybně uveden sidefor místo siderofor (jako látka chelatizující železo v mnoha bakteriích).
3. Prefixy para- a terc- (v terc-butyl) se píší kursivou. Pokud je část pocházející z alkoholu v názvu esteru uvedena v prefixu je oddělena spojovníkem (str. 30, na str 38 ethyl-acetát).
4. Na str. 40 je ve vzorci chybně místo benzenového jádra anilinů pyridinový kruh.
5. U desetinných čísel je v češtině (na rozdíl od angličtiny) interpunkčním znaménkem desetinná čárka. V zápisech NMR spekter máte všude desetinnou tečku a v tab. 23 na str. 93 každý sloupec s čísly jinak.
6. Na str. 90 uvádíte, že vypočítaná hodnota log P připravených sloučenin se pohybovala mezi 2,30 – 6,00, ale v grafu níže je nejnižší log P 2,17.
7. Uvádíte, že látky byly charakterizovány pomocí elementární analýzy a dalších metod. Tato metoda slouží dnes spíše k ověření čistoty látek. Jakým způsobem jste mohli charakterizovat v literatuře nepopsané látky pomocí TLC?
8. Práce obsahuje u všech látek zdvojeně IČ a NMR údaje ve formě spekter a interpretačních zápisů. U látky 3.4.6 - 3.4.9 a 3.4.11 IČ a ¹³C NMR spektrum zcela neodpovídá zápisu. Jak si to lze vysvětlit?

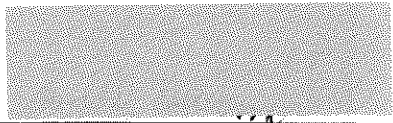
Chtěla bych se zeptat:

1. Důkaz mykobakterií v biologickém materiálu je velmi zdoluhavý. Slyšel jste o využití nanotechnologií pro tento účel?
2. Je správný systematický název ethambutolu na str. 20?

3. Byla radikálová alkylace 6-chlorpyrazin-2-karboxylové kyseliny prováděna ve vodném prostředí? Pokud ano, nevyskytly se problémy při její izolaci?
4. U některých látek (str. 45, 49 a 53) je rozdíl mezi vypočtenou a naměřenou hodnotou v elementární analýze vyšší než 0,5 %. Není to problém pro připravovanou publikaci?
5. Všiml jste si závislosti t. t. na substituentech v molekulách anilidů?
6. Reakční výtěžky uvedené u finálních látek jsou vztaheny na obě reakce (příprava chloridů a následná aminolýza) nebo pouze na poslední krok? Pokud se jedná o výtěžky jenom poslední reakce, měly být v práci z důvodů interpretovatelnosti uvedeny také výtěžky a charakteristiky meziproductů (chloridů pyrazin-2-karboxylových kyselin), v diskusi je uveden pouze interval reakčních výtěžků (18 - 97,1 %).

Mgr. Osička odvedl v rámci RP velké množství práce, zajímavě zpracoval Úvodní část pojednávající o tuberkulóze a antituberkulotických a Teoretickou část s možnostmi přípravy zmiňovaných látek. V laboratoři připravil větší sérii látek, na které se lépe odvozují vztahy struktury a účinku, korelace s lipofilitou se však nepotvrdila. Rigorózní práci doporučuji k obhajobě.

V Hradci Králové dne: 20. 8. 2009



Podpis oponenta rigorózní práce