

Posudek oponenta na doktorskou disertační práci Mgr. Jaroslava Roha:
Příprava a fukcionalizace 5-substituovaných tetrazolů.

Předkládaná disertační práce Mgr. Jaroslava Roha vznikla na katedře anorganické a organické chemie Fakulty farmaceutické UK v Hradci Králové. Práce představuje velký kus cílené syntetické práce směřované do oblasti struktur s potenciální antituberkulostatickou aktivitou, které obsahují ve své struktuře tetrazolový skelet.

Doktorand přistoupil k řešení zadaného úkolu velmi široce zpracovanou rešerší z oblasti možných syntetických přístupů k vytváření tetrazolového skeletu. Z těchto poskládaných poznatků pak vybral ty, které považoval za nejlépe přístupné pro splnění zadaného úkolu a pokusil se aplikovat na jejich přípravu moderní syntetickou metodu založenou na mikrovlnné iniciaci chemických reakcí. Výsledky takto upravených syntéz pak porovnával s výsledky reakcí termicky iniciovaných.

Sám osobně bych měl z reakcí prováděných s azidy v mikrovlnném zařízení poněkud obavu, byla –li však v literatuře již jejich citlivost na mikrovlnné záření popsána a vyzkoušena, byl to jistě významný příspěvek k využití moderní a efektivní metody.

Velmi zajímavým příspěvkem do disertace je popis sledování mechanismu vinylace 5-substituovaných fenyl tetrazolů.

Celkově lze výsledky disertační práce považovat za velmi přínosné a nakonec vyústující do 3 publikací v renomovaných časopisech. Poněkud nezvyklé je uvedení cíle práce až na str. 41 textu, obvykle to bývá již v úvodu. Svým způsobem se vlastní disertace liší od běžných disertací a to ať již klasických, přinášejících všechny informace včetně experimentálních popisů, tak i těch, kde práce představuje jen úvod a shrnutí dosažených výsledků, které jsou následovány kopiemi publikovaných článků v časopisech. Předložená práce je jakýmsi hybridem mezi nimi. Na jedné straně velmi podrobná rešerše a diskuse prováděných experimentů + experimentální část nakonec doplněná doloženými publikacemi, na druhé straně práce psaná románovým způsobem, spíše neobvyklým ve vědeckém světě a experimentální údaje poněkud chudé, bez konkrétních strukturních charakteristik, spoléhající se na většinou jen protonová spektra a teploty tání.

K vlastní práci mám některé dotazy:

- na str. 10 se mluví o kyselosti 5-substituovaných tetrazolů (5-ST), aniž se uvádí jakákoliv konkrétní hodnota pK_a a srovnávání s karbonylovými sloučeninami je jen velmi nekonkrétním měřítkem (mohou dosahovat velmi širokou škálu kyselosti). V jaké oblasti se tedy jejich kyselost objevuje?
- str. 16 poněkud podivné rozdělení nábojů ve struktuře v hranaté závorce v Obr. 1.13
- str. 25, Obr. 1.27 – poslední krok reakce vedoucí ke sloučenině napravo dole si žádá vysvětlení (střídání působení báze a kyseliny). Současně mně to připomíná skutečnost, že autor velmi málo používá číslování sloučenin, jak to bývá dobrým zvykem v chemických pracích.
- str. 40, Obr. 1.50 – popisovaná sloučenina je 1-substituovaný 5-R²-sulfanyltetrazol
- str. 43 – nízký výtěžek je vysvětlován oddestilováním benzonitrilu s vodní parou. Nepokusil jste použít jiné rozpouštědlo či reakce bez rozpouštědla?

- str. 44 – Co Vás vedlo k použití právě uvedených reakčních časů uvedených v Tab. 3.3.
- str. 46 – Tab. 3.6. – rozdíly v uvedených aromatických rozpouštědlech s různým dipólovým momentem jsou nepodstatné. Proč jste nezkusil jiná, výrazně polárnější rozpouštědla, kde by se projevil větší rozdíl výtěžku v kratším reakčním čase?
- str. 47, Tab. 3.7. – Jak jste sledoval průběh reakce a kontroloval čas, že se výtěžek ve všech případech se blíží 90%?
- str. 58. produkt **20**, nepovažuji za mimořádný produkt s ohledem na regiosektivitu Hofmannovy eliminace
- Vzhledem v velkém počtu syntetizovaných substituovaných tetrazolů, vyvstává otázka o původu výchozích substituovaných nitrilů.

Jak již jsem konstatoval, předložená dizertace představuje velký kus odvedené práce, která byla zúročena přijetím 3 prací k publikaci ve významných světových časopisech a proto nelze vůbec pochybovat o významu zaměření a výsledcích doktoranda. To nemůže ohrozit ani skutečnost, že se neprokázal podstatný rozdíl mezi reakcemi provedenými za mikrovlnné iniciace a termicky iniciovanými reakcemi. Za velmi zdařilé považuji prozkoumání a dokázání mechanismu přípravy vinyl substituovaných 5-fenyl-1*H*-tetrazolů, i když mi stále není jasné, proč se usilovalo o vinyl deriváty.

Celkově posuzuji práci za zdařilé dílo a doporučuji ji k obhajobě a po úspěšném obhájení navrhuji Mgr. Jaroslavu Rohovi udělení vědecké hodnosti Ph.D.

V Brně 20.8.2010

Prof. RNDr. Milan Potáček, CSc.
pověřený oponent