

Oponentský posudek doktorské disertační práce Mgr. Jaroslava Roha

Téma: Příprava a funkcionalizace 5-substituovaných tetrazolů

Předložená doktorská disertační práce Mgr. Jaroslava Roha byla vypracovaná na Katedře Anorganické a organické chemie UK v Hradci Králové a je pokračováním systematického výzkumu studia antimykobakteriálně a antimykoticky účinných sloučenin. Tato tematika je v současnosti aktuální vzhledem k nárůstu onemocnění v těchto indikačních skupinách a hlavně vznikem rezistence na běžné v současnosti dostupná a používaná léčiva. Z těchto důvodů projekce a syntéza nových sloučenin s předpokládanými výhodnějšími vlastnostmi ve vztahu účinnost/bezpečnost je žádoucí.

V rámci disertační práce se autor zaměřil do oblasti již dříve studovaných antituberkuloticky účinných sloučenin odvozených od 5-substituovaných tetrazolů. Tento fragment představuje moderní a populární modifikaci karboxylové funkční skupiny na principu bioisosterie. Uplatňuje se v různých terapeutických skupinách např. antihypertenziva, antiastmatika, antidiabetika aj.

Vlastní disertační práce představuje komentář k 3 recenzovaným publikacím a 1 přihlášky k vynálezu.

Úvodní část je zaměřena na přehled syntézy tetrazolů za různých reakčních podmínek v kyselém prostředí, za katalýzy Lewisovými kyselinami a využívající organokovové a organosilikonové sloučeniny. Tuto oblast považuji za významnou z pohledu sumarizace současných syntetických postupů z oblastí přípravy 5-substituovaných tetrazolů (5-ST) a je doložena vysokým počtem literárních odkazů z kterých autor vycházel. V další části jsou studovány možnosti regioselektivity přípravy 5-ST za různých reakčních podmínek a reaktantů (klasický postup, ultrazvukem podporované syntézy). Osobitní kapitolu představuje vinylace 5-ST. Tyto meziprodukty jsou důležité pro další syntézu biologicky účinných sloučenin.

Cíle práce jsou jednoznačně formulovány a shrnuty do těchto oblastí:

- modifikace stávajících postupů syntézy 5-ST (klasický postup, mikrovlnná iniciace a vzájemné srovnávací studie)
- syntéza strukturálních analogů 5-ST s potenciálním antituberkulotickým účinkem.

Vlastní experimentální práce vycházela z literární rešerše a byly vybrány a následně prezentovány a diskutovány dvě metody syntetických postupů: metoda dle Sharplesse katalyzovaná Lewisovými kyselinami a reakce dle Kogura v kyselém prostředí za mikrovlnné iniciace. Jako reaktanty se použily nitrily kyselin za různých reakčních podmínek (teploty reakčního prostředí, různé rozpouštědla). Další část práce se zabývá srovnávacími studii konvenčních metod a postupů za využití mikrovlnné iniciace. Pro praktickou oblast syntézy významným příspěvkem je optimalizace a vypracování regioselektivního syntetického postupu přípravy vinyl derivátů 5-ST. Po optimalizaci syntetického postupu byla připravena řada 5-aryl-2vinyl-2H-terazolů. Za pozitivní přínos disertanta považuji vysvětlení předpoklá-

daného mechanismu reakce. Tyto sloučeniny jsou předmětem patentové přihlášky.

Na základě předcházejících studií následně byly projektovány a syntetizovány látky s potenciální anti-tuberkulotickou aktivitou. Základní strukturu tvoří 2 tetrazolové fragmenty spojené methylsulfanyl, methoxy a sulfidickou skupinou.

Experimentální část je přehledně zpracovaná. K lepší orientaci, pracovní názvy mohli být stejné jako v publikacích a dle mého názoru by patřila spíše před výsledky a diskuzi.

Řešená problematika je studována na velmi dobré metodické úrovni a rozsáhlé literární údaje svědčí o znalosti autora z oblasti syntézy tetrazolových sloučenin jako i současného stavu a perspektivy výzkumu antituberkuloticky účinných sloučenin

Závěr je věnován přehledu publikovaných prací, účasti na konferencích doma i v zahraničí a je doložen souborem prací in extenso. V mezinárodních časopisech s IF jsou 3 práce, prošla recenzním řízením, což zaručuje jejich kvalitu.

Disertační práce je napsána zcela srozumitelně, jasně a závěry jsou dobře formulovány. Její obsah, forma a dosažené výsledky přesvědčivě potvrzují správnost zvolených metod a postupů, které odpovídají současným trendům vývoje v této skupině léčiv. Na základě těchto výsledků je v budoucnu možno dále upřesňovat vztahy mezi strukturou a aktivitou antimykobakteriálně účinných sloučenin a cíleně orientovat syntézu na účinné deriváty.

V práci se vyskytují drobné chyby, které jsou většinou formálního charakteru. Na autora disertace mám tyto otázky:

- Sloučeniny v kapitolách 3.1. a 3.2. jsou pravděpodobně již popsané sloučeniny. Proč nejsou v tabulkách napr. T.t. s odkazem na literaturu?
- Jaké jsou výtěžky některých sloučenin syntetizovaných klasickou metodou v kapitole 3.1.
- Strukturální farmakofory I, II a III jsou originální sloučeniny?

Závěr:

Na základě dosažených výsledků konstatuji, že předložená práce je originální jak z hlediska aktuálnosti studované problematiky, tak i z hlediska metodiky vědecké práce a splňuje požadavky kladené na práce tohoto charakteru.

Na základě tohoto hodnocení doporučuji, aby disertační práce Mgr. Jaroslava Roha byla přijata k obhajobě, jako podklad pro udělení akademického titulu „doktor“.

Brno 10. 9. 2010

Prof. RNDr. Jozef Csöllei, CSc.
Ústav chemických léčiv
Farmaceutická fakulta
VFU Brno