

Téma rigorózní práce: ***Deriváty pyrazinu jako potenciální antituberkulotika***

Jméno studenta, studentky: ***Mgr. Michal Kačírek***

Jméno oponenta rigorózní práce: ***PharmDr. Kamil Kopecký, Ph.D.***

I. Posudek oponenta rigorózní práce

Rigorózní práce Mgr. Michala Kačírka je sepsána na 49 stranách, obsahuje 7 tabulek a 29 odkazů na odbornou literaturu. Doktorand se v ní zabývá syntézou derivátů pyrazinu a hodnocením těchto sloučenin z hlediska jejich biologických aktivit. Zaměřil se na jejich antituberkulotickou, antifungální a antibakteriální aktivitu. Dále podává krátký přehled o reaktivitě a vlastnostech pyrazinu, aktuálnosti problematiky tuberkulózy a přístupech k její léčbě. Bohužel mi trochu chybí alespoň základní zmínka o antifungální a antibakteriální aktivitě derivátů pyrazinu. Dále uvádí možnosti přípravy derivátů pyrazinu *de novo* z alifatických sloučenin. Práce je zakončena diskuzí nad výsledky, závěrem, seznamem literatury a přiloženými NMR a IČ spektry připravených látek. Práce také obsahuje abstrakt v českém a anglickém jazyce.

K předložené práci mám několik připomínek a dotazů:

Seznam zkratk je vhodnější psát abecedně než v pořadí, v jakém se zkratky vyskytují v textu. Abecední řazení je přehlednější.

Na obrázku 2 u sloučeniny *N*-karbamoylsarkozin máte na obou stranách rovnice stejnou strukturu. Co je reaktant a na co se přeměňuje?

V popisu experimentu uvádíte, že meziproduct 5-hydroxy-6-methylpyrazin-2,3-dikarbonitril vznikal ve výtěžku pouze 30%. Nezkoušel jste modifikovat reakci, abyste dosáhl vyššího výtěžku, když se jednalo o výchozí sloučeninu? Proč jste použil ke krystalizaci benzen? Nedalo se použít méně toxické rozpouštědlo?

U stejné sloučeniny ve schématu provedených reakcí i v metodické části uvádíte, že je přítomna hydroxylová skupina. Je možné dokázat, že to tak opravdu je? Nebo je možné nějaké jiné uspořádání molekuly?

V jakém výtěžku vznikal další meziproduct 5-chlor-6-methylpyrazin-2,3-dikarbonitril? Bylo opět nutné provést krystalizaci z benzenu?

Při nukleofilní substituci 5-chlor-6-methylpyrazin-2,3-dikarbonitrilu jste reakci zahříval v toluenu na 135 °C, přičemž tři z použitých aminů mají teplotu varu do 65 °C, bylo nutné reakci zahřívát? Z vlastní zkušenosti vím, že deriváty 5,6-dichlorpyrazin-2,3-dikarbonitrilu reagují s aminy již za laboratorní teploty.

Jak se nazývá prodlužování alkylového řetězce o methylenovou skupinu?

Z výsledků vyplývá, že s rostoucí délkou řetězce se zvyšuje *logP* i biologická aktivita. Budou připraveny i další deriváty s delším řetězcem?

Na závěr uvádíte, že jste připravil pět dosud nepopsaných sloučenin, přičemž dvě z popisovaných sloučenin jsou popsány od roku 1983 v článku, který sám citujete, a jedna v patentu z roku 1979. V jakých literárních zdrojích jste čerpal informace o již popsanych strukturách?

I přes uvedené nedostatky hodnotím předloženou práci kladně a doporučuji k obhajobě.