

Univerzita Karlova	6451
Přijato: 06.05.2019 v 10:34:25	Odbor
Č.j.: UKFaF/125232/2019	
Č.dop.:	Zprac.
Listů: 4 Příloh: 2	
Druh: písemné	



## Posudek oponenta habilitační práce

Uchazeč: Ing. Pavel Bobál', CSc.

Pracoviště uchazeče: Veterinární a farmaceutická fakulta Brno, Ústav chemických léčiv

Název habilitační práce: *Syntetické přístupy k přípravě biologicky aktivních heterocyklů a jejich isosterů*

Oponent: Doc. Ing. Stanislav Rádl, CSc.

Pracoviště oponenta: Zentiva, k.s.; VŠCHT v Praze

### Text posudku:

Ing. Pavel Bobál' předložil jako podklad pro habilitační řízení práci s názvem "Syntetické přístupy k přípravě biologicky aktivních heterocyklů a jejich isosterů". Předložená práce je stručným shrnutím 23 vesměs kvalitních prací publikovaných částečně v renomovaných časopisech. Obsah všech prací je v souladu s názvem habilitace. Habilitant je u všech prací spoluautorem, v 6 případech prvním autorem. Z celkového rozsahu habilitační práce 318 stran zabírají přetisknuté publikace celých 275 stran. Většina citovaných rukopisů byla publikována letech 2001-2017, výjimkou jsou 2 práce publikované v letech 1992 a 1994 v *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*.

Předložená habilitační práce je rozdělena do 3 tematicky částečně nesouvisejících částí a ve stejném pořadí habilitant uvádí čtenáře do problematiky. V úvodní části jsou představena k tématu relevantní používaná léčiva. V úvodní části habilitant na jistě velmi subjektivním výběru používaných léčiv demonstruje důležitost heterocyklických látek v současné terapii. Navazuje část týkající se tuberkulózy a antituberkulotik, která je dobře zpracovaná a pro čtenáře bez hlubší znalosti problematiky může být užitečná jako úvodní text. Další část se týká hlavně lineárních oligopyrrolů známých jako žlučová barviva. Jako další příklady lineárních oligopyrrolů jsou uvedena antibiotika netropsin a distamycin A, a konečně i potenciální antineoplastikum obatoclax. Třetí oblastí je velmi stručná část týkající se biologicky významných derivátů furanu a tetrahydrofuranu. Z velkého množství léčiv obsahujících uvedené substrukturní si habilitant vybral makrotetrolidové antibiotikum nonactin, protože několik jeho publikací se týká syntézy jednoduchých prekursorů této látky.

V následné části obsahující komentář k publikovaným pracím jsou podstatné publikace blíže komentovány. Až v této části jsem pochopil výběr nonactinu v předchozí části, možná stálo za to se o tom zmínit již tam. Co se týká komentářů k přiloženým publikacím, jsou vesměs logické a věcné.

První skupina publikací č. 1-7 se týká derivátů naftalenu a chinolinu s antimykobakteriálním účinkem. Struktura těchto látek je jednoduchá stejně jako jejich syntéza. V několika případech byla aplikována mikrovlnná technologie, v publikaci 7 pak poměrně nové činidlo T3P. Přínos publikací 1-7 lze tedy vidět hlavně ve studiu jejich biologické aktivity, hlavně inhibici Mykobakterií a příslušných poznatků o vztazích struktura – aktivita (SAR).

Druhá skupina prací (č. 8-10) se zabývá hlavně syntézou synthonů pro přípravu lineárních oligopyrrolů. Podstatou je vylepšení známých postupů tak, aby se vyloučilo použití některých basí (TMG, DBU).

Třetí skupinu publikací (č. 11-17) představují práce týkající se studia syntézy a reaktivity derivátů furanu (včetně tetrahydroderivátů). Tato část se mi jeví z vědeckého hlediska z dosud diskutovaných prací nejzajímavější a zahrnuje i prakticky použitelné stereoselektivní, popřípadě chemoselektivní syntézy.

Skupina publikací č. 18-23 je velmi různorodá jak tématy, tak aktuálností problematiky. Publikace č. 18 popisuje klasickou syntézu racemických aryloxyaminopropanolů, sloučenin známých svou betalytickou aktivitou. V tomto případě byly ale sloučeniny syntetizovány jako potenciální inhibitory sfingosinkinasy 1, předpokládaná aktivita se ale neprokázala. Publikace č. 20 popisuje syntézu *Z*-chráněných prolinanilidů a jejich *in vitro* inhibiční aktivitu vůči acetylcholinesterase a butyrylcholinesterase. Práce není podnětná ani ze syntetického, ani z biologického hlediska. Práce č. 21 se věnuje studiu zvýšení prostupnosti acykloviru kůží použitím alaptidu a také popisuje optimalizovanou syntézu alaptidu. Vzhledem ke známé biologické aktivitě alaptidu se nedomnívám, že by jako akcelerátor transdermální penetrace byl pro regulační orgány snadno akceptovatelným řešením. Vylepšená syntéza by snad mohla být optimalizovatelná pro komerční produkci, bohužel alaptid má, pokud se nemýlím, pouze omezené využití ve veterinární medicíně.

Publikace č. 22 a 23 jsou věnovány vývoji syntézy a studiu reakčních mechanismů thiomocovinových organokatalyzátorů pro Henryho reakci. Některé tyto organokatalyzátory vykazovaly vysokou stereoselektivitu a reakce byla modelově využita k syntéze (*S*)-econazolu a (*R*)-mirabegronu.

Jak již bylo konstatováno, habilitační práce je dokumentována 23 publikacemi. Bohužel u některých prací není zřejmý podíl habilitanta. Vzhledem k tomu, že medicínální chemie je oborem značně interdisciplinárním, odpovídá tomu i počet spoluautorů, který je u článků 3-6, 18 a 19 v průměru 13,5. Bylo by tedy dle mého názoru vhodné v úvodu podíl habilitanta čtenáři poněkud přiblížit. V každém případě se habilitant řídil heslem to nejlepší nakonec a poslední 2 práce, kde je jedním ze 2 spoluautorů, patří nesporně spolu s publikacemi č. 8-14, k velmi kvalitním pracím. To je zřejmé i z toho, v jakých časopisech byly články publikovány. Obecně nemám nic proti publikování méně významných výsledků v ne zcela prestižních časopisech jako je časopis *Molecules*, ale publikovat v časopise *Pakistan J. Pharm. Sci.* jistě nepřispívá k vědecké prestiži habilitanta.

Vzhledem k tomu, že docent je titulem vědecko-pedagogickým, měl by být habilitant také autorem, nebo alespoň spoluautorem, zásadních přehledných článků v prestižních časopisech, čímž by nezpochybnitelně prokázal svou snahu o širší náhled na studovanou problematiku a také potenciál pedagogického růstu. V případě Ing. Bobál'a do této kategorie spadá spoluautorství kapitoly „*The Chemical Synthesis of Porphobilinogen*“ (Trends in Organic Synthesis). Z pedagogického hlediska je také pozitivní spoluautorství dvou učebních textů (*Organická chemie - pracovní sešit; Návod k laboratorním cvičením z organické chemie*).

Oponent si není vědom žádné skutečnosti, jež by bránila přijmout předloženou práci jako podklad habilitačního řízení. Vložené materiály po obsahové stránce představují přínos k současnému stavu vědomostí v dané oblasti medicínální chemie, úvodní komentář je ale na můj vkus poněkud minimalistický. Odborná úroveň a terminologie habilitační práce ukazuje autorovu znalost dané problematiky. Práce je psána v českém jazyce, občas se ale projevila národnost autora (např. kap. 1.2.3 je nazvaná „Nové antituberkulotiká“, nebo „dobře známý linezolid“). Jinak se mi ale jeví práce jako dobře strukturovaná, čtivá a jazykově (až na

uvedené výjimky) na velmi dobré úrovni. A zvláště poslední 2 přiložené publikace naznačují další vědecký potenciál habilitanta.

**Závěr:**

Celkově lze konstatovat, že habilitační práce demonstruje uchazečovu schopnost vědecky pracovat na zvoleném tématu a odpovídající formou prezentovat dosažené výsledky. Vzhledem k výše uvedeným faktům konstatuji, že habilitační práce Ing. Pavla Bobál'a, CSc. „*Syntetické přístupy k přípravě biologicky aktivních heterocyklů a jejich isosterů*“ splňuje požadavky standardně kladené na habilitační práce v oboru Farmaceutická chemie.

V Praze dne 3. května 2019

Doc. Ing. Stanislav Rádl, CSc.

