

Oponentský posudek disertační práce
Mgr. Josefa Matyka
„Antimykobakteriální isostery salicylanilidů“

Předložená disertační práce se zabývá syntézou série potenciálních léčiv proti tuberkulóze. Spis obnáší 85 stran a kopie tří prací otištěných v poměrně renomovaných časopisech. Rozdělen je do 8 kapitol následovaných závěrem, seznamem literatury, seznamem tzv. T-čísel (nevím přesně co to je), seznamem autorových publikací a zmíněnými publikacemi. Jednotlivé části budou pojednány zvlášť.

Část úvodní věnovaná tuberkulóze, jejímu léčení a nejvýznamnějším lékům je napsána stručně (7 str.), dost pěkně bez pravopisných a stylistických chyb. Za ní následuje stručně formulovaný cíl práce.

Teoretická část (7 str.) shrnuje výsledky bádání, kterých bylo dosaženo v posledních letech skupinou prof. Waissera. Na některých publikovaných pracích se podílel autor disertace (citace 17-21). Z diskuse vyplývá, že některé salicylanilidy i bezoxazindiony už byly připraveny a testovány (jedna pochází z r. 1961). Až na drobnosti nemám k této části výhrady.

Kapitola 4 nazvaná „Metodická část“ (7 str.) uvádí přehled publikovaných postupů syntézy zvolených látek a zdůrazněny jsou ty, které autor použil. Zmíněny jsou též některé modifikace, které snad vedly ke snadnější izolaci, či vyšším výtěžkům. Zde se též Mgr. Matyk pokusil vysvětlit (módní) přístup zvaný QSAR, který by snad měl vésti k pochopení souvislostí mezi strukturou látky a její (biologickou) aktivitou. Nezdá se mi, že se to podařilo, i když odhlédnu od mé apriorní skepse.

Nejrozsáhlejší je kapitola 5. – Experimentální část (28 str.). Je celkem přehledně strukturována - pro každou třídu sloučenin je na začátku uveden obecný předpis a za ním následuje přehled konkrétních sloučenin s příslušnými fyzikálními a spektroskopickými daty. Obecné předpisy jsou však často napsány příliš stručně a kromě toho obsahují (na to jak jsou krátké) velké množství pravopisných, názvoslovných i stylistických chyb. Např.:

- Str. 30 – chybí jaké množství substituovaného anilinu bylo přidáno;
- Rekrystalujeme z ethanolu (nikoliv v ethanolu) – str.30, 42, 49,
- ...použít fenylsalicylátu substituovaný metylem... - str.37,
- str. 42 - chladí se v ledové lázni (nikoliv na ledové lázni); ...zahřívána na jakou teplotu?; ...jsme nechali volně chladnout a po 24 hodinách byla nalita...; v poměru 3:1 (bez závorek)! – to je všude.

Ovšem ani přehled látek a jejich identifikačních dat není bez chyb:

- Str. 30-36 v názvech nadbytečné spojovníky: „5-brom-4'-pentylsalicylanilid“;
- Str. 50-53 v názvech chybí spojovníky „...-4-thioxo-...“, atd.
- Str. 38-42 chybí u NMR dat rozpouštědlo;
- Všude: u IR spekter není uvedeno v jaké fázi bylo měřeno (rozpouštědlo, nujolová suspence, KBr tableta)?!
- Skoro všude: v češtině se používá desetinná čárka, nikoliv tečka (jako v angličtině).

Ke kapitole 6., věnované hodnocení biologické aktivity nemám vážnějších výhrad, snad jen u názvů tabulek se vytratilo slovo „koncentrace“ (str. 58, 60, 61, 63, 64, 65) a do Tab. č. 1 str. 67 se vloudila slova „activity“ a „compounds“.

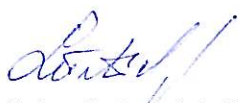
Kapitola 7 – „QSAR výpočty“ (2 str.) by v práci nemusela být, postrádá jakýkoliv smysl. Kromě dvou chybiček bych ostře nesouhlasil s tvrzením, že nějaký vliv (není uvedeno zda kladný nebo záporný) vyplývá z QSAR analýzy. Ten vyplynul z experimentů hodnotících biologickou (inhibiční) aktivitu.

Kapitola 8 „Diskuze“ je zatížena množstvím pravopisných a stylistických chyb a překlepů (asi 20), sporných tvrzení (toluen je snáze dostupný než chlorbenzen) a některými zcela nesmyslnými tvrzeními, např. : „Naproti tomu elektronakceptorové vlastnosti heterocyklu vyjádřené hodnotami $\delta(N-H)$ z NMR aktivitu zvyšovaly“ nebo „Růst lipofility vyjádřený pomocí log P aktivitu snižoval“ atd. Z hlediska chemika je bezesporu zajímavé, že substituce karbonylového kyslíku sírou nastává přednostně v poloze 4 benzoxazindionového skeletu. Autor uvádí, že to bylo prokázáno 2D NMR spektry. Zde bych očekával obrázek spektra a podrobný komentář.

K dalším oddílům spisu nemám vážnějších připomínek.

Závěr: Přes uvedené výtky, které jsou povětšinou rázu spíše formálního a zejména pod dojmem značné publikační aktivity autora soudím, že předložená práce splňuje požadavky kladené na práci disertační a doporučuji ji jako podklad k udělení hodnosti PhD.

V Černošicích 29. 8. 2007.


Doc. RNDr. Ladislav Lešetický, CSc.