

## **Posudek na disertační práci Mgr. Petry Herzigové „Heterocyklické sloučeniny s antimykobakteriální aktivitou“**

Posuzovaná disertační práce s poněkud obecným názvem se z větší části zabývá syntézou a testováním antimykobakteriální aktivity sloučenin odvozených od 4-(subst. fenylalkylsulfanyl)pyridin-2-karboxylové kyseliny. Cíl práce je systematicky formulován a zahrnuje funkční modifikaci karboxylové skupiny (estery, amidy, hydrazidy, thioamidy a nitrily), změnu počtu methylenových skupin (methylen až butylen) mezi sulfidickou sírou a fenylem v postranním řetězci a rovněž oxidační obměnu na sulfidické síře (sulfidy, sulfoxidy a sulfony). Část práce s jiným chemickým zaměřením, ale rovněž s orientací na sloučeniny s antimykobakteriální aktivitou, byla prováděna na zahraničním pracovišti. Problematika hledání nových účinných antituberkulotik je stále aktuální, a proto je aktuální i téma posuzované disertační práce.

Práce je členěna do deseti kapitol. V první kapitole je podán přehled současného stavu problematiky, včetně přehledu antituberkulotik používaných v klinické praxi nebo ve stadiu klinických studií. Následuje krátká kapitola s formulací cíle práce. Třetí kapitola označená jako Teoretická část zahrnuje podle očekávání přehled metod pro syntézy sulfidů (možná by měly být doplněny i základní metody syntézy thiolů, sulfoxidů a sulfonů, užitečná by byla informace o praktických výtěžcích uváděných syntéz) a nevhodně zařazenou a formulovanou podkapitolu Metody biologického hodnocení. Text této části má charakter popisu experimentů s uvedením výsledků testování účinků používaných antituberkulotik a chemoterapeutik na standardní kmeny mykobakterií. Čtvrtá kapitola Výsledky a diskuse svojí strukturou odpovídá cílům práce. V chemické části bych ocenil obecnější závěry či doporučení pro syntézy uvedeného typu sloučenin, stejně tak jako v biologické části podrobnější diskusi o vztahu mezi modifikací struktury (viz cíl práce) a antimykobakteriální aktivitou. Pátá kapitola s názvem Experimentální část obsahuje pouze popis provedených chemických syntéz se standardní charakteristikou připravených sloučenin, chybí ale výše zmíněný a jinde uvedený popis biologického testování. Alespoň jednou větou by mělo být uvedeno, co je Metoda A (Kap. 5.1.1) a Metoda B (Kap. 5.1.2). Šestá kapitola je sice nazvána poněkud neurčitě jako Hledání nových struktur potenciálních antituberkulotik, ale zahrnuje popis syntézy a testování antimykobakteriální aktivity zajímavých organických sloučenin. Obsah sedmé kapitoly Závěr odpovídá názvu a formulovaným cílům práce. Součástí práce je Seznam publikovaných prací (3 mezinárodní časopisy, 1 národní časopis, 11 abstraktů z konferencí) a kopie textu 4 publikací v časopisech.

*K práci mám vybrané formální připomínky obecnějšího charakteru:*

- Vzorce by měly být sázeny bezpatkovým písmem, tato zásada není dodržena v Kap. 1.3.
- Pro chirální sloučeniny by měly být použity takové stereochemické vzorce, z nichž lze vyčíst absolutní konfiguraci (např. vzorec **5**, vzorce na str. 15). Pokud není absolutní konfigurace pro biologickou aktivitu podstatná, mělo by to být uvedeno.
- Nezbytné je používat platnou nomenklaturu (nepřesný název butanol na str. 52 dole, nesprávný název isopropanol na str. 87, 89), včetně kurzívy (*cis/trans*, str. 24) a rozlišování spojovníků (-) a pomlček (–) (např. str. 52 nahoře).
- Odkazy na literaturu nelze připojovat ke vzorcům (např.  $\text{CH}_3\text{ONa}^{24}$ ), zkratkám (např. ETH (5)<sup>8</sup>, MDR-TB<sup>17</sup>, CC<sub>50</sub><sup>45</sup>) a fyzikálním rozměrům (např. 84-86 °C<sup>24</sup>). Při uvádění více odkazů současně se číslice uvádějí vzestupně. Tyto nevhodné způsoby zápisu se objevují v celé práci.
- Symbol Na/CH<sub>3</sub>OH (*Schéma 1*, *Schéma 6*) je zavádějící, zřejmě byl použit roztok methanolátu sodného v daném rozpouštědle. Podobně neobratné jsou analogie v textu, jako „... v prostředí DMF a CH<sub>3</sub>ONa ...“ (str. 28) a „... k roztoku 0,11 g sodíku ... v 1,3 ml bezvodého ethanolu ...“ (str. 70).
- Pokud jsou prezentovány struktury molekul v 3D-projekci (str. 30), měla by být použita vhodná vizualizace. Programů, které umožňují znázornit i lokalizaci HOMO nebo LUMO je celá řada.

*K práci mám několik dotazů:*

1. Častými strukturními motivy v molekulách úspěšných antituberkulotik (Kap. 1.3) jsou -N-C-C-N-, -N-C-C-O- a -C(=X)-NH-, kde X = NH, O nebo S. Je to jen náhoda nebo by se mohlo jednat o obecnější princip?
2. Jak si vysvětlujete, že z isothiuroniových solí **34**, **35** (funkční skupiny -CO-NH-NH<sub>2</sub>, -CO-NH<sub>2</sub>) se nepodařilo 4-benzylsulfafnylové deriváty připravit, zatímco u téhož typu sloučeniny **42** (funkční skupina -CN) reakce probíhala, byť s průměrnými výtěžky? Byly zkoušeny tyto reakce i se samotnou kyselinou nebo esterem?

3. Nakolik je syntéza nitrilu **50** z 4-nitropyridin-1-oxidu **48** (*Schéma 7*) originální? Máte představu o mechanismu nebo alespoň chemismu reakčních kroků z **46** na **47**, z **48** na **49** a z **49** na **50**?
4. Antimykobakteriální aktivita ethylesterů **51** (str. 42) je zajímavá, byť je stanovena jen u několika substitučních derivátů. V práci uvedené vysvětlení je pravděpodobné. Mohla by se projevit změna struktury alkoxykupiny na biologické aktivitě? Má smysl se tím zabývat?
5. Zajímavá je preferenční tvorba čtyřčlenného kruhu ve sloučenině **61** (*Schéma 7*). Vznik čtyřčlenných kruhů obecně není stericky výhodný. Nakolik hraje podpůrnou roli neklasická aromaticita vzniklé sloučeniny a délka exocyklických vazeb C=N ?
6. Na str. 37 dole je uvedeno, že hodnoty MIC mohou být ovlivněny rozpustností testovaných sloučenin v použitém směsném rozpouštědle. Typicky malou rozpustnost lze očekávat u 3,5-diNO<sub>2</sub> derivátů, což koreluje s významně vyšší hodnotou MIC v porovnání s dalšími substitučními deriváty. Jaká je jistota, že zjištěné hodnoty MIC nejsou významně ovlivněny rozpustností?

#### *Závěr:*

Závěrem konstatuji, že disertační práce Mgr. Herzigové obsahuje značné množství kvalitní experimentální práce. Výsledky mají původní charakter, autorka prokázala znalost problematiky, schopnost navrhnout a aplikovat různé přístupy pro řešení problému a obecně schopnost samostatné tvůrčí činnosti. Uvedené výhrady a připomínky jsou spíše formálního charakteru. Protože tato práce splňuje požadavky kladené na doktorskou disertační práci, doporučuji ji jednoznačně k obhajobě.

V Ústí nad Orlicí 26. července 2009

Prof. Ing. Oldřich Pytela, DrSc.