

# UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Téma rigorózní práce:

***Vývoj nové skupiny potenciálních antituberkulotik***

Jméno studenta, studentky:

***Mgr. Hana Divišová***

Jméno oponenta rigorózní práce:

***Prof. Ing. Karel Kolář, CSc.***

## I. Posudek oponenta rigorózní práce


Rigorózní práce je zaměřena na syntézu a studium biologické aktivity salicylanilidů a benzoxazindionů, včetně příslušných sirmých derivátů (benzoxazindithiony aj.). Řešená problematika úzce souvisí se systematickým výzkumem těchto látek jako potenciálních antituberkulotik, který je dlouhodobě realizován na Katedře anorganické a organické chemie Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové. Salicylanilidy jsou připraveny z kyseliny salicylové, která je v polohách meta a para substituována atomy halogenů (chlor, brom) a anilinu, který je v poloze para substituován rozvětveným alkylem (isopropyl, sek-butyl, terc-butyl). Tyto salicylanilidy jsou výchozími látkami pro syntézu odpovídajících benzoxazindionů a jejich sirmých derivátů.

Do teoretické části rigorózní práce autorka zařadila stručnou informaci o vývoji výzkumu antituberkulotik, těžištěm je ale přehled metod přípravy studovaných látek. V experimentální části práce uvádí obecné postupy syntézy modelových sloučenin. Pro přípravu salicylanilidů autorka zvolila osvědčený postup - reakce substituované salicylové kyseliny se substituovaným anilinem a chloridem fosforitým v toluenu. Benzoxazindiony byly připraveny reakcí příslušných salicylanilidů s chlormravenčanem ethylnatým v pyridinu. Náhrada atomů kyslíku karbonylových skupin v benzoxazindionech byla provedena tavením se sulfidem fosforečným. Výťažky reakcí jsou v průměru 60% i více. Pro ověření struktury těchto látek bylo využito NMR a IR spekter. Autorka připravila celkem 23 modelových sloučenin, z toho 8 salicylanilidů a 15 benzoxazinů. Všechny látky byly podrobeny testování na antimykobakteriální účinnost, benzoxazindiony vykazují vyšší antimykobakteriální aktivitu než salicylanilidy, ke zvýšení aktivity benzoxazindionů dochází náhradou atomu kyslíku karbonylové skupiny atomem síry.

Oponovaná práce má požadovanou strukturu, je zpracována pečlivě, obsahuje jen málo spíše formálních chyb (str. 12, 19 - anilín, str. 13 - 2-fenylkarbamoyl-benzoová kyselina, str. 19 - metylformiát, etanol, str. 20 - dimetylsulfoxid, tetrametylsilan aj.). Autorka jednoznačně prokázala odbornou zdatnost, pokud jde o syntézu modelových látek i diskuzi biologické aktivity. Mezi výstupy jsou uvedeny dvě publikace v časopise Arch. Pharm. a tři abstrakty (Farm. Obzor, Chem. Listy, Sb. Syntéza a analýza léčiv).

Rigorózní práci Mgr. Hany Divišové, která je nesporně kvalitním příspěvkem k výzkumu vztahu struktury a biologické aktivity potenciálních antituberkulotik tímto doporučuji k obhajobě.

V Hradci Králové dne: 3.9.2007

  
Podpis oponenta rigorózní práce