

ABSTRAKT

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA ANORGANICKÉ A ORGANICKÉ CHEMIE

Diplomová práce

Syntéza antimikrobiálně aktivních anilidů a jejich sirných analogů
Zbyněk Oktábec

Zavedení *terc*-butylových skupin do molekuly benzoxazolů vede ke zvýšení lipofility a tím i snazší penetraci lipidní mykobakteriální stěnou. Z námi připravené série 5,7-di-*terc*-butyl-benzoxazolů substituovaných v poloze 2 aromatickým substituentem vykázalo několik derivátů 100-90 % aktivitu v koncentraci 6,25 µg/ml vůči *Mycobacterium tuberculosis H37Rv*. Protože se benzoxazoly metabolicky pravděpodobně otevírají, je cílem tohoto příspěvku příprava substituovaných *N*-(3,5-di-*terc*-butyl-2-hydroxyphenyl)benzamidů a pyridinkarboxamidů, jejich tzv. „otevřených forem“, které mohou být rovněž považovány za „převrácené salicylanilidy“, u nichž byla také nalezena významná antituberkulotická aktivita.

Syntéza analogů nejúčinnějších benzoxazolů vycházela z 2-amino-3,5-di-*terc*-butylfenolu, který byl připraven reakcí 3,5-di-*terc*-butyl-1,2-benzochinonu s amoniakem a následnou redukcí chinoniminu. Takto získaný DTB-aminofenol byl kondenzován s příslušnými aromatickými či heteroaromatickými kyselinami za přítomnosti PCl_3 v chlorbenzenu.

Poměrně dlouhá reakční doba vedla ke zvyšování podílu barevných vedlejších produktů v neprospěch požadovaného produktu. Proto bylo přistoupeno k reakci v mikrovlnném reaktoru, který značně zkrátil dobu reakce z hodin na minuty. Jako vedlejší produkty byly vyizolovány též benzoxazoly, které díky své hydroxylové skupině světélkují pod UV 254 nm. Avšak nejlepší metodou pro přípravu těchto látek se jeví kondenzace DTB-aminofenolu se samostatně připraveným chloridem kyseliny. Připravené amidy byly převedeny reakcí s Lawessonovým činidlem na příslušné thioamidy, jejichž cyklizace vedla částečně též k benzothiazolům. U připravených látek a jejich sirných analogů bude stanovena antituberkulotická aktivita a porovnána s předlohovými látkami.

Práce vznikla za finanční podpory grantu GAUK 64407 (2007) a MSM 002162082.