

**Oponentský posudek rigorózní práce
Mgr. Petry Husákové**

Nové skupiny potenciálních antituberkulotik s thioxo skupinou


Rigorózní práce Mgr. Husákové se vztahuje k problematice studia struktury a biologické aktivity potenciálních antituberkulotik, tj. jednomu ze stěžejních výzkumných programů Katedry anorganické a organické chemie Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové. Studované sloučeniny patří mezi salicylanilidy, benzoxazindiony, thioxobenzoxazinony a benzoxyzindithiony.

Teoretická část práce tvoří přehledné informace o mechanismu účinku antituberkulotik, což je třeba zvláště ocenit. Pozornost byla věnována biochemické podstatě mechanismů (Franklin, T., J., Snow, G., A.: Biochemistry and molecular biology antimicrobial drug action). Experimentální část zahrnuje syntézu modelových sloučenin. V této souvislosti byly použity osvědčené postupy. Salicylanilidy byly připraveny reakcí kyseliny salicylové, chloridu fosforitého a anilinu. Reakcí salicylanilidů s methylesterem chlormravenčí kyseliny v přítomnosti pyridinu byly syntetizovány benzoxazinodiony. Tyto reakcí se sulfidem fosforečným tvoří thioxobenzoxazinony a benzoxazindithiony. Aromatický skelet kyseliny salicylové v salicylanilidech je substituován atomy halogenů v polohách 4 a 5. Anilinová složka salicylanilidů je v poloze 4 substituována alkylem. Tyto substituenty se nacházejí i v benzoxazindionech, thioxobenzoxazinonech a benzoxazindithionech. Celkem bylo takto připraveno 19 sloučenin. Studium antimykobakteriální aktivity ukázalo, že nejvyšší účinnost vykazují obzvláště monochlorsubstituované benzoxazindithiony. Přílohu práce tvoří IR a NMR spektra studovaných sloučenin a reprint dvou publikací v časopise Arch.Pharm. Chem.Life Sci.

Rigorózní práce má požadovanou strukturu i pěknou grafickou úpravu. Navzdory tomuto se v práci nacházejí občas drobné chyby a překlepy (str. 23, vzorce ve schématu 3, monosírný derivát, disírný derivát, str. 24 dimetylsulfid, tetrametylsilan aj., str. 47 metylether, str. 52 záměna thioskupiny za oxoskupinu. K syntetické části mám tradiční dotaz, zda byly testovány postupy, kterými lze kondenzační reakce urychlit, případně zvýšit výtěžek (použití mikrovlnného reaktoru). Pokud jde o biologickou aktivitu, autorka opět věnovala pozornost biochemické podstatě účinku studovaných látek včetně biotransformace (S-oxidace).

Rigorózní práce Mgr. Petry Husákové považuji za velmi kvalitní příspěvek ke studiu vlivu struktury na biologickou aktivitu potenciálních antituberkulotik. Připomínám též, že jmenovaná je autorkou dvou již citovaných publikací v renomovaném časopise a tří krátkých sdělení v Farmaceutickém oboru, Chemických listech a sborníku Syntéza a analýza léčiv Brno 2005.

Rigorózní práci vzhledem k jejím nesporným kvalitám jednoznačně doporučuji k obhajobě.


Prof. Ing. Karel Kolář, CSc.
Katedra chemie PdF UHK
Hradec Králové