

**Posudek oponenta na disertační práci Ing. Zuzany Kozubkové**  
**"Cílená modifikace biologicky aktivních látek na bázi chinolinu"**  
**předloženou na Fakultě technologické Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně**

Disertační práce Ing. Zuzany Kozubkové je zaměřena na syntézy sloučenin se strukturou chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu nebo chinolinu a současně s 1-adamantylovou skupinou v molekule. Představuje tak příspěvek k výzkumu prováděnému v Ústavu chemie na UTB ve Zlíně.

Práce je rozčleněna do obvyklých částí. Po stručném úvodu na necelých dvou stranách, v němž jsou odkazy na 17 literárních zdrojů a jsou v něm hlavně uvedeny příklady chinolin-4(1*H*)-onů využívaných jako léčiva a rozmanité biologické účinky vykazované sloučeninami této skupiny, následuje teoretická část s odkazy na více než 180 zdrojů zabírající 36 stran.

V teoretické části se na osmi stranách pojednává o adamantanu a jeho derivátech, hlavně z hlediska jejich biologických účinků. Větší díl teoretické části je věnován sloučeninám s chinolinovým skeletem. V něm se autorka zabývá sloučeninami se známými biologickými účinky, zvláště přírodními a zvláště syntetickými, a některými metodami syntézy chinolin-4-onů a chinolinů bez atomu kyslíku na pyridinovém kruhu. Největší pozornost je věnována Friedländerově kondenzaci. Vzhledem k zaměření disertační práce považují náplň teoretické části za vyhovující.

Výsledky vlastní práce doktorandky jsou obsaženy v experimentální části (27 stran) a v diskusní části, jež tvoří kapitolu "Výsledky a diskuse" (28 stran), v uvedeném pořadí. Metodou, která se dříve osvědčila pro přípravu řady sekundárních aminů reakcí 3-substituovaných 3-chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů s primárními aminy, se pokusila připravit sérii pěti 3-(1-adamantylamino)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů, tzn. zkoušela provedení reakce vybraných halogenchinolindionů s 1-adamantylmethylaminem. Uspěla však jen ve dvou případech. Při jednom z neúspěšných pokusů však dosáhla zajímavého výsledku, kterým byla izolace nové sloučeniny s [1,3]oxazolo[5,4-*c*]chinolinovým a s adamantanovým skeletem v molekule, jejíž struktura byla potvrzena jak pomocí 2D NMR experimentů, tak rentgenovou difrakční analýzou. V experimentální části jsou však její příprava i provedení pokusů, které nevedly k izolaci žádné sloučeniny, nadešly názvy původně očekávaných 3-(1-adamantylamino)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů. Získané 3-(1-adamantylamino)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony podrobila reakci s močovinou popsanou u analogických sloučenin, avšak očekávaný derivát spiro[imidazolidin-4,3'-indol]-2,2'-dionu v jednom případě ani očekávaný derivát 2,6-dihydroimidazo[1,5-*c*]chinazolin-3,5-dionu se jí nepodařilo získat. Vzorce uvedených očekávaných sloučenin však jsou chybné jak ve Schématu 25 na str. 99, tak u postupů popsaných na str. 74. Kromě toho jsou chybné názvy očekávaných sloučenin v nadpisech odpovídajících postupů na str. 74, nehledě na to, že uvádění názvů očekávaných sloučenin v nadpisech neúspěšných pokusů je zavádějící (nadpisy by mohly mít podobu například "Reakce sloučeniny **19** s močovinou") a že neúspěšné pokusy se obvykle v experimentální části neuvádějí.

Úspěšnější byla diplomantka v syntézách chinolinů s 1-adamantylovou, případně s (1-adamantyl)methylovou, skupinou v poloze 4 a sloučenin s tricyklickým nebo tetracyklickým systémem odvozených od 4-(1-adamantyl)chinolinu nebo 4-(1-adamantyl)methylchinolinu příkondenzováním cyklického systému v polohách 2 a 3. Tyto sloučeniny (12 derivátů chinolinu, 2 deriváty 3,4-dihydroakridinu a 7 sloučenin s tetracyklickými systémy) byly připraveny Friedländerovou kondenzací 1-adamantyl(2-aminofenyl)ketonu, případně 2-(1-adamantyl)-1-(2-aminofenyl)ethanonu, s acyklickými, cyklickými či bicyklickými ketony v přítomnosti kyseliny *p*-toluensulfonové bez rozpouštědla nebo v toluenu. Jsou charakterizovány hmotnostními, NMR a IČ spektry. U derivátů chinolinu, 3,4-dihydroakridinu a benzo[*c*]akridinu, které doktorandka publikovala již v roce 2012, je složení doloženo také elementární analýzou. Struktura osmi sloučenin byla navíc potvrzena rentgenovou strukturní analýzou. V případě derivátu chromeno[4,3-*b*]chinolinu **45** je nesrovnalost v zápisu jeho protonového spektra, kde je uvedeno 27 atomů vodíku, zatímco v jeho molekule je 25 atomů vodíku. U sloučenin s tetracyklickými systémy byla změřena UV-VIS absorpční a fluorescenční spektra a je diskutován vztah mezi jejich strukturou a fluorescencí.

Výchozí ketony s 1-adamantylovou skupinou v molekule doktorandka připravovala známými postupy z kyseliny adamantan-1-karboxylové, v nichž posledním stupněm je redukce nitroskupiny na aminoskupinu. Analogicky se pokusila připravit také 1-(1-adamantyl)-2-(2-aminofenyl)ethanon, který by mohl Friedländerovou kondenzací poskytovat sloučeniny se strukturou 4-(1-adamantyl)-5*H*-benzo[*b*]azepinu. Ukázalo se však, že připravovaný aminoketon podléhá spontánní intramolekulární cyklizaci, jejímž produktem je 2-(1-adamantyl)indol.

Kromě chyb výše zmíněných jsou v experimentální a diskusní části ještě další věcné chyby, z nichž uvádím zde jen některé, nikoliv jejich úplný výčet. V popisech příprav známých sloučenin se uvádí, že spektrální data, případně strukturní data, se shodují s literaturou bez uvedení, o jaká konkrétní spektra či údaje se jedná. V postupu přípravy ketonu **4a** neodpovídá látkové množství chloridu měďného jeho hmotnosti. V postupu přípravy ketonu **4b** je jako reaktant uveden "chlorid 1-adamantankarboxylové kyseliny" místo benzoylchloridu a jeho látkové množství je chybně uvedeno s jednotkou mmol místo mol. V postupu 3.8 není uvedena koncentrace Grignardova činidla. Pro sloučeninu **19** (s. 72) není uvedena ani elementární analýza, ani hmotnostní spektrum. V nadpisu 5.1.3 je nesprávný název sloučeniny – předpona tricyklo do něj nepatří. Na straně 90 je nitroniový kation, který se uplatňuje při nitraci, nesprávně nazván nitrosylový. Způsob uvedení substituentů sloučenin **27-41** v Tabulce 1 (s. 101) neodpovídá jejich vzorci na s. 100. Drobné nedostatky jsou například neuvedení teplot tání sloučenin **4a,b**, neuvádění publikovaných teplot tání známých sloučenin (**8-12** a **14-16**) a četné překlepy v textu.

Za diskusní částí následuje stručný závěr, v němž jsou konstatovány výsledky práce.

Seznam literatury, který následuje za závěrem, obsahuje více než 230 položek, většinou bibliografických údajů článků v časopisech. Údaje o člancích v časopisech nejsou uváděny jednotným způsobem. Zkratky názvů časopisů většinou, ale ne všechny, odpovídají CAS Source Index a v některých případech jsou uvedeny nezkrácené názvy. V položkách 13a

a 13c je chybně místo názvu časopisu *Heterocycles* (podle CASSI uváděného nezkráceně) uvedeno *J. Heterocycles*. Pro zdroje 47, 53, 54 a 61 jsou uvedeny jen odkazy na záznamy v Chemical Abstracts. U knihy 2 je uveden kód ISBN, ale není uveden vydavatel.

Pro objasnění některých faktů bych rád do diskuse položil doktorandce následující otázky.

1. V postupu přípravy Grignardových činidel uvádíte, že byl použit 1,2 molární přebytek hořčikových hoblin. Byl skutečně použit tak velký přebytek hořčíku nebo ve skutečnosti byly použity halogenderivát a hořčík v molárním poměru 1 : 1,2 a tedy přebytek hořčíku byl 0,2 molární tj. 20 %?
2. Jaký význam má přítomnost chloridů lithného, měďného a hlinitého při reakcích acylhalogenidů s Grignardovými sloučeninami?
3. U postupů přípravy nitrosloučenin **5a** a **5b** uvádíte, že produkt byl získán přečištěním pomocí sloupcové chromatografie. Očekával bych, že produkt byl izolován ze směsi obsahující nezanedbatelná množství isomerů *meta* a *para*. Tyto isomery nebyly izolovány?

Doktorandka vykonala dosti práce a dosáhla hodnotných výsledků, což mj. dokazuje publikace jejich velké části v renomovaném vědeckém časopisu. Nedostatky práce nepovažuji za tak závažné, aby převážily její přínos. Celkově hodnotím předloženou disertační práci jako úspěšné dílo a proto ji doporučuji k obhajobě.

Ve Zlíně 7. 8. 2015

Doc. Ing. Stanislav Kafka, CSc.