

Oponentský posudek na disertační práci

Ing. Sylvy Holešové:

" SYNTÉZA A VLASTNOSTI 2-(2-SUBST.FENYL)-1H-IMIDAZOLŮ "

Cílem práce byla syntéza nových derivátů imidazolů a testování jejich katalytických a inhibičních vlastností. Dizertační práce je rozsáhlá, obsahuje velké množství experimentálních výsledků, které lze rozčlenit do čtyř částí:

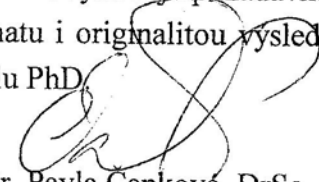
1. Organické syntézy nových derivátů imidazolů s různými reakčními cestami.
2. Charakterizace syntetizovaných derivátů pomocí NMR, IR spektroskopie, elementární analýzy a v případě kompozitů se silikáty i rtg difrakce.
3. Testování katalytických vlastností.
4. Testování inhibičních vlastností vůči enzymům pro vybrané deriváty imidazolů.

Pro studium katalytických schopností byla zvolena jako modelová reakce Henryho nitroaldolová kondenzace. Byly porovnány dva typy katalýzy, homogenní a heterogenní a to z hlediska výtěžku a reakční doby. Při heterogenní katalýze byly využity jako nosiče jílové minerály. Při heterogenní katalýze pro Henryho reakci byla zkoumána schopnost 1H-imidazolu a 2-fenylimidazolu a jejich Cu-komplexů interkalovat se do mezivrstevního prostoru vybraných vrstevnatých silikátů. Interkalační reakce proběhla pouze u samotných imidazolů. Jejich Cu-komplexy neinterkalovaly do silikátů a kotvily se pouze na povrchu jílových částic. Na základě molekulárního modelování byly navrženy strukturní modely pro struktury jílu, interkalované imidazoly. Významnou vlastností derivátů imidazolů je jejich inhibiční aktivita vůči enzymům a pro vybrané deriváty byla testována vůči dvěma typům enzymů: acetylcholinesteráze a butylcholin esteráze. Výsledky sice potvrdily inhibiční aktivitu, nicméně nebyla u testovaných vzorků vyšší než u komerčně dostupných léčiv.

Práce má obvyklé členění na část: úvodní, teoretickou, experimentální a zhodnocení výsledků a závěr. Po formální stránce je dobře zpracovaná, autorka prokázala schopnost orientovat se teoreticky i experimentálně v dané problematice a tvůrčím způsobem ji zpracovat a vidět i širší souvislosti.

K formě práce a jejímu zpracování nemám připomínky, pro diskuzi u obhajoby mám na autorku jediný dotaz: Jaké vidí perspektivy ukotvení derivátů imidazolů na silikátové nosiče a to z hlediska jejich využití, resp. pro posílení katalytické nebo inhibiční aktivity ?

Autorka publikovala 5 článků v impaktovaných odborných časopisech a je autorem a spoluautorem celkem devíti konferenčních příspěvků a jedné konferenční přednášky. Její dizertační práce je obsahově bohatá a po všech stránkách vyhovuje požadavkům kladeným na dizertační práci jak svým rozsahem, aktuálností tématu i originalitou výsledků. Doporučuji proto její přijetí k obhajobě a její autorce udělení titulu PhD.


Prof. RNDr. Pavla Čapková, DrSc

Centrum nanotechnologií,

VŠB-TU Ostrava

Oponentní posudek disertační práce **Ing. Sylvy Holešové: „Syntéza a vlastnosti 2-(2-subst[‘]-fenyl)-1H-imidazolů.“**

Předkládaná disertační práce je součástí dlouhodobého studia derivátů imidazolu, které probíhá na ústavu Organické chemie a technologie University Pardubice. V rámci své disertační práce Ing. Sylva Holešová připravila několik typů 2' - přes kyslík nebo přes dusík substituovaných 2-fenylimidazolů. Substituenty byla N'-substituovaná močovina, thiomčovina, Shifovy báze odvozené od 2-(2'-aminofenyl)imidazolu a karbamáty odvozené od 2-(2'-hydroxyfenyl)imidazolu (celkem 21 nových látek). Tato série byla doplněna o osm 2-(2'-alkoxyfenyl)imidazolů, jejichž syntéza byla vypracována autorkou již dříve v rámci diplomové práce. Výchozí látkou pro přípravu derivátů močoviny, thiomčoviny, Shifových bází a karbamátů byl 2-(2'-hydroxyfenyl)imidazol, případně 2-(2'-aminofenyl)imidazol, které byly podrobeny reakci s příslušnými isokyanáty resp. isothiokyanáty. Alkoxyderiváty byly připraveny oxidací příslušných imidazolinů.

Osm vybraných derivátů zahrnujících všechny uvedené strukturní typy bylo převedeno na interkaláty s Ca-MMT a s Cu(II)-MMT. (Montmorillonit) Tyto interkaláty byly charakterizovány pomocí XRD analýzy a IČ spektroskopie. Přitom bylo zjištěno, že komplexy imidazolů s Cu(II) neinterkalují, ale adsorbují se na povrch. Struktury interkalátů Ca-MMT a Cu-MMT s imidazolem a 2-fenylimidazolem byly modelovány pomocí Materials Studia®, což poskytlo představu o jejich struktuře.

Na Henryho reakci 4-nitrobenzaldehydu s nitromethanem byly studovány katalytické vlastnosti získaných imidazolů, jejich komplexů s octanem měďnatým a interkalátů s Ca-MMT a CuMMT. Byl sledován jak vliv na výtěžek reakce, tak na reakční rychlost - vymizení výchozího aldehydu. V prvním případě bylo poněkud lepších výsledků dosaženo při homogenní katalýze, nejlépe se při homogenním i heterogenním uspořádání (interkalár s Cu-MMT) osvědčil *N*-benzyliden-2-(1*H*-imidazol-2-yl)anilin. V mnoha případech však poskytla katalyzovaná reakce horší výsledky než reakce bez katalyzátoru. V případě sledování reakční rychlosti se naopak jako nejúčinnější ukázaly heterogenní katalyzátory, nejlepší byl opět *N*-benzyliden-2-(1*H*-imidazol-2-yl)anilin. U připravených 2-(2-alkoxyfenyl)-1*H*-imidazolinů a 2-(2-alkoxyfenyl)-1*H*-imidazolů byly stanoveny hodnoty pI_{50} pro inhibici *Acetylcholinesterázy* a *Butyrylcholinesterázy*, které ukázaly, že se jedná pouze o průměrné inhibitory.

Disertační práce je formálně členěna tak, jak je zvykem u tohoto typu prací, obsahuje nezbytný Úvod, který seznamuje se současným stavem problematiky, následuje Experimentální část opatřená reakčními schémata a strukturami, které naopak chybí v následující části „Výsledky a diskuze“, což ztěžuje orientaci. Práce obsahuje asi 40 stran příloh, kde jsou uvedena NMR a IČ spektra vybraných látek, modelované struktury interkalátů, publikační činnost a separáty publikovaných prací.

Práce obsahuje poměrně malé množství formálních nedostatků, některé uvádím:

V teoretické části nejsou uváděny výtěžky diskutovaných reakcí, nelze je proto srovnávat.

Str. 17: ... Jiný pohled na bazicitu imidazolu je z hlediska jeho protonace. (??)

Str. 44: Má být metalocyklus.

Str. 49: ... alkoxyd prvků vzácných zemin jsou na rozdíl od samotných prvků vzácných zemin dostatečně bazické díky svému nízkému ionizačnímu potenciálu a také elektronegativitě ... (??).

Str. 51: Komplexy mědi není možno považovat za „organokatalyzátory“.

Str. 52: ... hydratované amorfní krystalické fylosilikáty ... (??).

Str. 60: Konstatování: „Bylo prokázáno, že použití jílového nosiče má pozitivní vliv na enantioselektivní průběh reakce.“ by bylo vhodné doplnit nějakým konkrétním údajem.

Str. 61: Není uvedeno, co představuje „značné zvýšení ee“.

Str. 69: Chybí odkaz na přípravu výchozí látky.

Experimentální část:

U ^1H NMR spekter nejsou uváděny interakční konstanty.

Str. 105 a dále: ... methylenové skupiny imidazolového jádra ... (zřejmě methinové ?)

Str. 106: Přiřazení „kyselých vodíků močoviny“ se odvolává na analogii s dříve připravenými látkami, ale chybí odkaz.

Prosím o zodpovězení těchto dotazů:

- Henryho reakce se provádí až do vymizení výchozí látky, výtěžky se však pohybují v rozmezí zhruba 30 – 95%. Čím je to způsobeno? Probíhá zde nějaká vedlejší reakce?
 - Nejlepší z testovaných katalyzátorů je *N*-benzyliden-2-(1*H*-imidazol-2-yl)anilin. Je známo, jak katalyzují Henryho reakci jiné Shiffovy báze neobsahující imidazol?
 - Jak probíhají reakce v případě katalýzy interkaláty? Předpokládá se, že dochází k difúzi reagujících složek do prostoru mezi vrstvami silikátu? Podle uvedených modelovaných struktur je tento prostor již obsazený molekulami imidazolu.
-

Na závěr konstatuji, že Ing. Sylva Holešová zvládla základy organické syntézy a strukturní analýzy včetně analýzy pevných látek a prokázala tak schopnost samostatné vědecké práce. Získané poznatky byly dobře zužitkovány a staly se předmětem dvou publikací vyšších (*J. Heterocycl. Chem.*; *J.Mol. Structure*) a třetí (*J. Heterocycl. Chem.*) je zaslaná ke zveřejnění. Práci proto **doporučuji přijmout k obhajobě.**

V Praze 6. 8. 2010



prof. Ing. Dalimil Dvořák, CSc.

Oponentský posudek dizertační práce

Studijní program: P1421

Student: Ing. Sylva Holešová

Název: Syntéza a vlastnosti 2-(2-subst.fenyl)-1*H*-imidazolů

V rámci doktorské práce bylo připraveno deset nových, dosud nepopsaných, 1-substituovaných 3-[2-(1*H*-imidazol-2-yl)fenyl]močovin, dvě nové analogické thiomčoviny a tři karbamáty, které byly charakterizovány metodami IR spektroskopie, NMR a elementární analýzou. Dále byly připraveny interkalační sloučeniny některých těchto organických látek s přírodním montmorillonitem a s montmorillonitem obsahujícím měďnaté ionty, připraveným z výchozího přírodního montmorillonitu iontovou výměnou. U řady těchto látek byla zkoumána jejich katalytická a inhibiční aktivita.

Rozsah prací provedených v rámci doktorského studia autorky, tak jak je prezentován v předložené dizertační práci, je značný a přiměřený pro takovýto doktorský projekt.

Po stránce jazykové i formální je text na vysoké úrovni, práce je psána jasně, pečlivě a přehledně. Určitou výtku lze mít vůči opakování některých informací v textu, jak uvádím dále.

Velmi rozsáhlá teoretická část, detailně popisující a shrnující různé metody přípravy substituovaných imidazolů, svědčí o důkladné rešeršní práci, kterou autorka provedla. Velmi detailně je popsáno i využití derivátů imidazolu, především jako léčiva. I když kapitola 2.4. se podle názvu má zabývat syntézou substituovaných imidazolů (fenylimidazolů), je zde také velmi detailně popsáno využití těchto látek, především v lékařství.

K práci bych měl následující připomínky a dotazy:

V kapitole 2.7.1. autorka, trochu nepřesně, vyzdvihuje velikost částic jako hlavní příčinu unikátních vlastností těchto látek, uváděných dále v seznamu, i když tyto vlastnosti jsou dány především jejich vrstevnatou strukturou.

Na str. 53 autorka píše "Hydratace vyměnitelných iontů vede k oddalování vrstevních komplexů" - tento termín je podle mého názoru trochu nejasný, spíše by mělo být uvedeno "vede ke zvyšování mezivrstevní vzdálenosti".

Na str. 62 není uvedeno, co se myslí roztokem oligomeru ve schématu 58.

Na str. 87 dole se uvádí "Navážky použitých katalyzátorů ... jsou uvedeny v tabulce XVI" - v tabulce XVI však navážky uvedeny nejsou.

V části pojednávající o infračervených spektrech se od str. 76 do str. 93 občas používá nestandardní pojem "absorbční pásy" místo obvyklejšího "absorpční pásy".

Proč byla jako modelová reakce pro zkoumání katalytických účinků připravených látek vybrána právě Henryho reakce?

Na str. 87 se uvádí, že sloučeniny K1-K87 byly smíchány s octanem měďnatým - bylo skutečně potvrzeno, že dochází ke vzniku komplexu a že nedochází k iontové výměně?

V kapitole 3.4.1. včetně tabulky XVI není uvedeno, jaký vliv na zkoumanou katalyzovanou Henryho reakci mohou mít samotné jíly Ca-MMT a Cu-MMT použité jako katalyzátory. Tuto otázku by měla autorka diskutovat.

V kapitole 3.4.2.3. se popisují interkalace imidazolu a 2-fenylimidazolu do Ca-MMT a Cu-MMT. Byly nenainterkalované imidazoly po reakci odstraněny z reakční směsi a jakým způsobem? K tomu na str. 115 autorka uvádí, že "experiment založený na interkalaci z roztoku zcela selhal, neboť se nepodařilo převést sloučeniny z roztoku do mezivrstevního prostoru...". Zde by bylo vhodné uvést, jaká rozpouštědla byla pro tyto interkalace z roztoku použita.

Mohla by autorka vysvětlit pojem "giardinální" použitý na str. 26?

Str.91 - byla vyloučena iontová výměna vápníku z Ca-MMT za měď z Cu komplexů? Byl nějakým způsobem ověřován poměr Ca/Cu ve vzorcích MI-5 a MI-6?

Str. 100 - Tabulky XXI a XXII jsou opakováním částí Tabulek II respektive III. Stejně tak je Tabulka XXIII shrnutím částí Tabulek V-VII. Autorka by měla zdůvodnit, proč tyto údaje v práci opakuje.

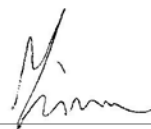
V případě interkalací imidazolu a fenylimidazolu a jejich měďnatých komplexů do Ca-MMT a Cu-MMT (kapitola 4.5.2.1.) postrádám vysvětlení, proč na rozdíl od samotných imidazolů nedochází k interkalaci měďnatých komplexů těchto imidazolů do mezivrstvého prostoru montmorillonitů.

Bylo by zajímavé vztáhnout výsledky získané pro skupinu sloučenin MI na skupinu látek K1-K8 interkalovanými do Ca-MMT a Cu-MMT (typ C a D), především s využitím molekulárního modelování. Tato tematika však přesahuje zcela jistě rámec jedné doktorské práce.

Závěr

Přes výše uvedené výhrady, které jsou v převážné míře formálního charakteru, považuji dizertační práci Ing. Sylvy Holešové za významný příspěvek ke studiu derivátů 2-fenyl-1H-imidazolů u nichž je *ortho* poloha benzenového jádra substituována dusíkatými a kyslíkatými funkčními skupinami. Jak z předložené práce vyplývá, autorka prokázala velmi dobré znalosti ve svém oboru, je schopna samostatné experimentální práce a dokáže ze získaných údajů učinit odpovídající odborné závěry. Práce splňuje všechny podmínky stanovené pro dizertační práce v daném studijním programu. Práci proto **doporučuji** k obhajobě.

V Pardubicích dne 28. července 2010



Doc. Ing. Vítězslav Zima, CSc.