

## Oponentský posudek diplomové práce Bc. Jana Pérka

### „2-(2-Alkoxyfenyl)-1*H*-imidazoly s delšími alkyly“

Oponent: Ing. Kamil Dudek, Ph.D.  
Explosia, a.s.  
Výzkumný ústav průmyslové chemie  
Semtín 107  
530 50 Pardubice

Předložená diplomová práce je sepsána přehledně a obsahuje všechny náležitosti, které diplomová práce má obsahovat. Práce je napsána jednoduchým, ale výstižným způsobem. V textu nebyly nalezeny žádné významné gramatické chyby, pouze pár drobných překlepů, které se běžně v těchto pracích vyskytují.

V Úvodu diplomové práce je popsán cíl diplomové práce, důvody, proč byly vybrány sloučeniny typu 2-(2-alkoxyfenyl)-1*H*-imidazolu, a také záměr, s jakým byly uvedené sloučeniny připravovány.

Teoretická část diplomové práce obsahuje literární rešerši, která v první části popisuje obecné vlastnosti 1*H*-imidazolinů a 1*H*-imidazolů. V další části diplomant shrnuje publikované možnosti přípravy imidazolinů z aldehydů, alkoholů, karboxylových kyselin a funkčních derivátů karboxylových kyselin, dále pak přípravy imidazolů z imidazolinů a jiných derivátů. V poslední části diplomant popisuje farmaceutické účinky imidazolinů a imidazolů. Diplomantovi se podařilo vypracovat rešerši, která obsahuje velké množství podstatných informací a hodnotím ji jako kvalitní.

Experimentální část je rozdělena do 3 kapitol. V úvodu jsou detailně popsány syntézy modelových látek, kde v první části diplomant popisuje syntézu 2-(2-hydroxyfenyl)-1*H*-imidazolinu *I*, a následně popisuje přípravu 2-(2-alkoxyfenyl)-1*H*-imidazolinů *II* z příslušných alkyhalogenidů. Tyto látky analyzoval a identifikoval běžně používanými technikami v organické syntéze. V poslední části, která se zabývá syntézou, diplomant popisuje způsoby přípravy 2-(2-alkoxyfenyl)-1*H*-imidazolů *III*, a to buď za konvenčních podmínek nebo využitím mikrovlnné techniky. V případě konvenčních podmínek se jednalo o oxidativní aromatizaci imidazolinového kruhu, kde diplomant vyzkoušel několik způsobů oxidace, jmenovitě dehydrogenace pomocí Pd/C, oxidace pomocí aktivovaného MnO<sub>2</sub>, oxidace pomocí nitrosodisulfonátu draselného (KSO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NO – Fremyho soli a oxidace pomocí činidla Magtrieve<sup>TM</sup> (oxid chromičitý). Naproti tomu u metody využívající mikrovlnného záření diplomant použil jen činidlo Magtrieve<sup>TM</sup>. Ve zbývajících kapitolách jsou popsány jednotlivé metody použité pro identifikaci připravených sloučenin, a také stanovení indexu pI<sub>50</sub>, který vyjadřuje inhibiční aktivitu připravených sloučenin vůči enzymům acetylcholinesteráze a butyrylcholinesteráze.

V kapitole Výsledky a diskuse jsou přehledně zhodnoceny jednotlivé syntézní postupy připravených sloučenin, porovnány výsledky mezi oxidací konvenční a mikrovlnnou technikou, zhodnocena identifikace připravených látek a na závěr je zde zhodnocení inhibiční aktivity připravených derivátů.

Ke kapitolám Experimentální část a Výsledky a diskuse mám následující připomínky:

- V kap. 2.1.2 - Syntéza 2-(2-alkoxyfenyl)-1*H*-imidazolinů *II* popisujete syntézy různých derivátů. Popsaný postup je dost obecný a nelze zde vyčíst, s jakými navážkami jste pracoval, případně kolikrát jste každou reakci prováděl. Toto uvádíte až v tabulce III v kap. 3.1.2, myslím, že tato tabulka měla být uvedena již v kap. 2.1.2. Přesto bych se chtěl zeptat, na jakém principu jste volil poměr  $RX/I$ .
- V kap. 2.1.2 - Syntéza 2-(2-alkoxyfenyl)-1*H*-imidazolinů *II* shrnujete výsledky jednotlivých analytických metod, ale pro sloučeninu *IId* postrádám výsledek pro bod tání a u elementární analýzy uvádíte, že nebyla provedena. Proč?
- V kap. 2.1.3.3 - Syntéza 2-(2-alkoxyfenyl)-1*H*-imidazolů *II* oxidací  $MnO_2$  v tabulce I shrnujete reakční parametry pro jednotlivé deriváty (*IIIc* – *IIIe*). Z uvedených dat mi není jasné, na jakém principu jste volil poměr reaktant/rozpouštědlo a také reaktant/ $MnO_2$ . Současně postrádám analytická data pro sloučeniny *IIIc* a *IIIe*.
- V kap. 3.1.3 - Zhodnocení syntézy 2-(2-alkoxyfenyl)-1*H*-imidazolů *III* za konvenčních podmínek uvádíte, že jste připravoval 2-(2-heptyloxyfenyl)-1*H*-imidazol *IIIf* z *IIIf*, ale o produktu *IIIf*, tvrdíte, že se vám nepodařilo vyčistit a také tomu odpovídá výsledek elementární analýzy, tak proč jste nepoužil jiný derivát?
- V kap. 2.1.4 - Syntéza 2-(2-alkoxyfenyl)-1*H*-imidazolů *III* oxidací *II* s Magtrieve<sup>TM</sup> – pomocí mikrovlnné techniky popisujete syntézy různých derivátů. Popsaný postup je dost obecný a nelze zde vyčíst, s jakými navážkami jste pracoval, případně kolikrát jste každou reakci prováděl. Toto opět uvádíte až v tabulce VI v kap. 3.1.4, myslím, že tato tabulka měla být uvedena v kap. 2.1.4. Přesto bych se chtěl zeptat, na jakém principu jste volil intenzitu výkonu mikrovlnného záření pro jednotlivé deriváty.
- V kap. 3.1.4 - Syntéza 2-(2-alkoxyfenyl)-1*H*-imidazolů *III* oxidací *II* s Magtrieve<sup>TM</sup> – pomocí mikrovlnné techniky uvádíte v tabulce VI, že derivát *IIIId*, nebyl připraven, v textu jsem nenalezl vysvětlení proč, a přitom v tabulce VII uvádíte výsledek elementární analýzy pro derivát *IIIId*.

V kapitole Závěr diplomant shrnuje dosažené výsledky během svého výzkumu, kde uvádí, že tato práce se zabývala syntézou 2-(2-alkoxyfenyl)-1*H*-imidazolinů (*II*) a 2-(2-alkoxyfenyl)-1*H*-imidazolů (*III*) s alkylovými řetězci obsahujícími pět a více atomů uhlíku. Bylo připraveno sedm dosud v literatuře nepopsaných 2-(2-alkoxyfenyl)-1*H*-imidazolinů (*II*) a sedm cílových 2-(2-alkoxyfenyl)-1*H*-imidazolů (*III*). Připravené deriváty byly testovány jako inhibitory acetylcholinesterázy a butyrylcholinesterázy.

Závěrem lze konstatovat, že diplomantem předkládaná diplomová práce se zabývá velice zajímavou oblastí organické chemie, která nachází uplatnění především v oblasti farmakochemie a výroby léčiv. Výsledky této diplomové práce mohou být velkým přínosem pro přípravu a testování nových léčiv do budoucna. Diplomová práce je sepsána přehledně a obsahuje všechny náležitosti, které diplomová práce má obsahovat a zadání bylo splněno v plném rozsahu. Diplomant prokázal znalost studované problematiky, je schopen se dobře orientovat v studované problematice a hlavně je schopen provést vyhodnocení získaných výsledků s výstižnou diskusí.

**Doporučuji** předloženou diplomovou práci přijmout k obhajobě a hodnotím ji výborně - mínus.

V Pardubicích 28. 5. 2013

Ing. Kamil Dudek, Ph.D.

