

Studium interakce mezi α -cyklodextrinem a kojugátem prednisolon – poly(ethylenglykol)

Autor práce: Bc. Jan Konečný

Oponent: Ing. Roman Olejník, Ph.D.

Diplomová práce Bc. Jana Konečného se zabývá syntézou a charakterizací konjugátů prednisolonu ukotvených na biokompatibilním polymerním nosiči a dále studuje možný vznik jejich inkluzních sloučenin s α -cyklodextrinem. Zpracované téma představuje jeden z aktuálních směrů moderní organické chemie a ukazuje potenciální aplikaci základního výzkumu na poli farmaceutického průmyslu. Samotná diplomová práce je zpracována ve standardním formátu Univerzity Pardubice a je členěna celkem do čtyř hlavních kapitol a doplněna přílohami obsahujícími vybraná NMR spektra.

V úvodu práce diplomant prezentuje cíle, kterých chtěl během svého snažení dosáhnout a plynule přechází k vlastní teoretické části, ve které přibližuje současný stav studované problematiky. Zabývá se samotným prednisolonem a jinými glukokortikoidy, jeho vlastnostmi a terapeutickým použitím. Blíže se soustředí na funkční deriváty prednisolonu získané strukturní obměnou v místě původní primární hydroxy nebo karbonylové skupiny. Dále podrobně popisuje konjugáty s polymerními prekurzory jako je dextran, chitosan atd. a rovněž Huisgenovu 1,3-dipolární cykloadici, kterou lze použít pro funkcionalizaci terminálních skupin polyethylenglykolu. V neposlední řadě jsou zmíněny cyklodextriny, jejich strukturní aspekty a vznik inkluzních sloučenin, resp. pseudo/rotaxanů. Celá teoretická část je sepsána velmi kvalitně, čtivě a bez sebemenších nedostatků. Informace, kterou jsou zde předkládány, působí komplexním dojmem, což dokresluje i použití více než šedesáti literárních zdrojů.

Experimentální část uvádí přesné popisy realizovaných syntéz. Diplomant nejprve připravil vícekrokovou reakci první z výchozích sloučenin Huisgenovy cykloadice; α,ω -diazido-poly(ethylenglykol) a následně (prednisolon-21-yl)-pent-4-ynoát z prednisolonu a chloridu kyseliny pent-4-ynové. Pro přípravu zmíněného chloridu použil několik syntetických postupů, z nichž až poslední, reakce kyseliny pent-4-ynové s trifosgenem, byl úspěšný. Samotná Huisgenova cykloadice poskytla předpokládaný produkt ve vysokém výtěžku. V další části výzkumu student přibližuje syntézu inkluzních sloučenin, z nichž se mu podařilo izolovat jen některé polypseudorotoxany z α -cyklodextrinu s α,ω -diazido-poly(ethylenglykolem) a pravděpodobně i derivát stejné sloučeniny substituovaný na jednom z konců polymerního řetězce prednisolonovým skeletem. Při přípravě dalších polypseudorotaxanů byly variovány podmínky reakce (stechiometrie, katalyzátory a teplota), což ale nepřineslo kýžený pozitivní

efekt. Z tohoto důvodu se nabízí otázka, je-li v této kapitole nutné popisovat i nepovedené experimenty a v celkovém výčtu zmiňovat konjugát α -cyklodextrin- α,ω -diazido-poly(ethylenglykol)-(prednisolon-21-yl)-pent-4-ynoát, který se v konečném důsledku nepodařilo izolovat. Z celé experimentální části je patrné, že si student osvojil pokročilé syntetické metodiky, postupoval systematicky a naučil se připravené sloučeniny charakterizovat a získaná data správně interpretovat.

V kapitole Výsledky a diskuse jsou podrobně popsány a zhodnoceny metody přípravy všech sloučenin a více přiblíženy strukturní změny, ke kterým během jednotlivých reakcí dochází. Toto je nejčastěji dokumentováno doloženými ^1H NMR spektry. Práce je rovněž doplněna o bezchybně vyhotovený seznam literatury.

K celkově velmi kvalitně zpracované diplomové práci mám jen několik připomínek a komentářů:

1. str. 20, schéma 3; v podmínkách reakce má být uvedeno NEt_3 nikoliv N_3Et
2. str. 39; v ^1H NMR je multiplicita signálu označena t namísto t
3. str. 39; v níže uvedeném schématu vystupuje pod číslem 3 kyselina pent-4-ynová namísto chloridu stejné kyseliny
4. str. 42, není uveden výtěžek sloučeniny 6
5. str. 58, obr. 19; s cyklodextrinem reaguje prednisolonem monosubstituovaný polymer a nikoliv disubstituovaný

komentáře:

- bylo by možné pro studium prezentovaných sloučenin použít jiné hostitelské sloučeniny (kalixareny), popř.: dextriny s prostornější kavitou (např. β - a γ -dextrin)?
- bylo by možné charakterizovat inkluzní sloučeniny pomocí pokročilých NMR metod (DOSY)?

Vzhledem k tomu, že diplomant splnil všechny body zadání diplomové práce a prokázal schopnost samostatného a kritického myšlení, hodnotím jeho závěrečnou práci jako **výbornou** a doporučuji ji k obhajobě.

V Pardubicích.....2017



Ing. Roman Olejník, Ph.D.

Univerzita Pardubice

Katedra Obecné a Anorganické Chemie