

ABSTRAKT

Flavonolignan silybin je majoritní složkou tzv. silymarinu, což je směs polyfenolických látek izolovaná ze semen ostropestřce mariánského (*Silybum marianum*). Silybin se využívá především jako hepatoprotektivum, ovlivňuje vylučování toxických látek z organismu a má také antioxidační účinky. V nedávné době bylo zjištěno, že silybin má také významné chemoprotektivní a kancerostatické účinky. Přírodní silybin je směs dvou diastereoisomerů, které jsou preparativně nedělitelné a doposud je lze separovat pouze pomocí preparativní HPLC.

V rámci této diplomové práce byla nalezena metoda chirální separace diastereoisomerů silybinu. Byl při ní používán Novozym 435 (lipasa CAL B imobilizovaná na polyakrylamidové pryskyřici), který při použití dvou různých systémů rozpouštědel (toluen/*n*-butanol nebo TBME/*n*-butanol) poskytuje jednotlivé silybiny. Optimalizovanou metodou bylo možno připravit 6,3 g silybinu A (d.e. > 95 %) ve výtěžku 42 % a 10,0 g silybinu B (d.e. 95 %) ve výtěžku 67 %.

Kromě modifikace reakčních podmínek byl testován i vliv chemických (kovalentních) modifikací samotného enzymu na jeho diastereoselektivitu či aktivitu. Byl připraven acetylovaný, sukcinylovaný a hydroxyethylamidovaný Novozym 435. Zmíněné modifikace ale požadované změny nepřinesly, enzym byl jimi spíše inhibován, pouze acetylovaný Novozym 435 měl selektivitu a aktivitu srovnatelnou s nemodifikovaným Novozymem 435. V neposlední řadě byla testována schopnost β -D-galaktosidasy separovat diastereoisomery galaktosidu silybinu. Ta sice připravený substrát hydrolyzovala velmi rychle a s vysokou konverzí, ale bez jakékoliv diastereopreference.

V rámci této práce byl také nalezen způsob přípravy selektivně chráněných derivátů silybinu pomocí lipas. Při použití lipasy AK a peracetylovaného silybinu jako substrátu byly získány produkty 3,5,20,23-tetra-*O*-acetyl-silybin a 3,20,23-tri-*O*-acetyl-silybin, které lze použít jako selektivně chráněné deriváty pro další chemické syntézy.

Důležitým úkolem budoucích studií bude připravit nové deriváty silybinu z výchozích látek získaných v této práci a stanovit jejich biologické aktivity se zaměřením na možnost následného využití ve farmaceutickém průmyslu.