

Abstrakt

Ellipticin je rostlinný alkaloid, který vykazuje významnou protinádorovou aktivitu, díky níž byl od 60. let 20. století středem zájmu. Od jeho objevení až po současnost byla publikována řada syntetický přístupů k získání tohoto protinádorového léčiva. Ellipticin je vlastně proléčivo, jehož farmakologické účinky jsou závislé na aktivaci dvěma skupinami enzymů, cytochromy P450 a peroxidasami. Výsledkem působení uvedených skupin enzymů jsou buď detoxikační, nebo aktivační metabolity ellipticinu. 13-Hydroxyellipticin a 12-hydroxyellipticin jsou produkty aktivačních reakcí, které se následně spontánně štěpí na karbeniové ionty, v této podobě se váží na deoxyguanosin za tvorby aduktů s DNA.

13-Hydroxyellipticin může mít potenciálně vyšší biologický účinek než ellipticin, a to právě díky tvorbě aduktů s DNA, pro kterou nevyžaduje enzymovou aktivaci. Záměrem diplomové práce byla proto snaha o syntézu tohoto derivátu. Meziproduktem při syntéze 13-hydroxyellipticinu je jiný derivát – 9-nitroellipticin. Výsledky diplomové práce ukazují, že oxidací 9-nitroellipticinu jaterním mikrosomálním systémem, jenž obsahuje cytochromy P450, vznikají minimálně 4 metabolity. 9-Nitroellipticin tak vykazuje podobné chování jako ellipticin. Redukcí nitroskupiny v poloze C-9 ellipticinu byl připraven 9-aminoellipticin. Tento 9-aminoderivát ellipticinu stejně jako 9-hydroxyellipticin nejsou oxidovány potkaními jaterními mikrosomy. Vlastnosti funkční skupiny přítomné v poloze C-9 ellipticinu ovlivňují hydrofobicitu molekuly, a tím i její metabolismus.

Klíčová slova

Ellipticin, 13-hydroxyellipticin, 9-nitroellipticin, cytochromy P450, potkaní jaterní mikrosomy