

## STRESZCZENIE

Celem pracy doktorskiej była funkcjonalizacja aglikonu Spiramycyny z zastosowaniem wewnątrzcząsteczkowych kaskadowych reakcji regio- i stereoselektywnych: wewnątrzcząsteczkowej reakcji transestryfikacji, tandemowych eliminacji typu E1cB oraz wewnątrzcząsteczkowej reakcji addycji 1,2 do grupy formylowej i następczej reakcji addycji typu Michael'a do układu nienasyconego. Ustalenie relacji struktura – aktywność dzięki porównaniu wyznaczonych parametrów fizykochemicznych (rozpuszczalność, lipofilowość) dla otrzymanych pochodnych, sposobu ich wiązania w tunelu rybosomalnym z otrzymanymi danymi odnośnie aktywności przeciwbakteryjnej i przeciwnowotworowej nowych pochodnych.

W wyniku przeprowadzonych syntez otrzymano 23 nowe pochodne Spiramycyny, w tym:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  – nienasycony aglikon Spiramycyny uzyskany na drodze kaskadowych reakcji wewnątrzcząsteczkowej transestryfikacji oraz tandemowych eliminacji typu E1cB, nowe bicykliczne furanowe pochodne Spiramycyny otrzymane na drodze kaskadowej wewnątrzcząsteczkowej reakcji addycji typu Michael'a oraz nowe triazolowe pochodne Spiramycyny zsyntezowane w reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji Husigen'a. Struktury oraz stereochemię wszystkich otrzymanych nowych pochodnych ustalono na podstawie szczegółowej analizy spektroskopowej, z wykorzystaniem technik:  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DEPT,  $^1\text{H} - ^1\text{H}$  COSY,  $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$  HSQC,  $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$  HMBC,  $^1\text{H} - ^1\text{H}$  NOESY, FT – IR.

Na podstawie analizy spektroskopowej oraz obliczeń metodą DFT B88-LYP z wykorzystaniem monitorowania metodą HPLC zaproponowano mechanizm reakcji kaskadowej prowadzącej do uzyskania podwójnie nienasyconego aglikonu Spiramycyny oraz kaskadowej reakcji addycji prowadzącej do uzyskania nowych bicyklicznych pochodnych Spiramycyny.

Nowe pochodne Spiramycyny poddano testom aktywności przeciwbakteryjnej oraz przeciwnowotworowej i ustalono zależność między strukturą nowo otrzymanych modyfikacji a ich aktywnością biologiczną.

Przeprowadzono modelowanie molekularne metodą MOG-PM6 Spiramycyny oraz wybranych pochodnych triazolowych w tunelu rybosomalnym *H.marismortui* z dużej podjednostki rybosomalnej 50S z algorytmem do modelowania dużych molekuł. Opisany w rozprawie doktorskiej model dokowania pochodnej triazolowej zawierającej w swojej strukturze podstawnik cukrowy, który jest dodatkowo podstawiony grupą N-

acetylową pozwolił ustalić, że pomimo braku w jej strukturze grupy aldehydowej i braku możliwości utworzenia odwracalnego wiązania kowalencyjnego z rybosomem aktywność przeciwbakteryjna tej pochodnej jest zbliżona do aktywności wyznaczonej dla Spiramycyny. Należy podkreślić, że opracowany model wiązania dla nowej pochodnej rzuca nowe światło na możliwości oddziaływania z tunelem rybosomalnym związków strukturalnie podobnych do Spiramycyny, które nie posiadają grupy aldehydowej. Model dokowania dowodzi, że inne oddziaływania mogą kompensować brak możliwości wytworzenia odwracalnego wiązania kowalencyjnego między makrolidem a rybosomem. Jest to bardzo ważny wniosek, ponieważ do tej pory pochodne Spiramycyny bez grupy aldehydowej były zdecydowanie mniej aktywne.

Otrzymane pochodne, posiadające zmodyfikowane ramię przy atomie węgla C5 i terminalny hydrofobowy podstawnik wykazały się wyższą aktywnością przeciwnowotworową od Spiramycyny, zbliżoną do aktywności wzorca – Cytarabiny.