

## STRESZCZENIE

Josamycyna (leukomycyna A<sub>3</sub>) należy do rodziny 16-członowych makrolidów naturalnych. Wykazuje szerokie spektrum aktywności antybakteryjnej przeciwko bakteriom Gram-dodatnim oraz przeciwko bakteriom opornym na erytromycyny. Znajduje zastosowanie w leczeniu pacjentów po przeszczepieniach narządów wewnętrznych w celu poprawy ich właściwości immunologicznych, leczeniu chorób górnych dróg oddechowych oraz w połączeniu z innymi lekami (w roli środka przeciwbakteryjnego) stosowana jest w leczeniu niektórych form nowotworów. Mechanizm działania josamycyny polega na jej wiązaniu w tunelu rybosomalnym w dużej podjednostce 50S w pobliżu transferazy peptydylowej (PTC) powodując inhibicję syntezy białek na etapie drugiego i trzeciego wiązania peptydowego, co uniemożliwia dalszy, prawidłowy rozwój komórki.

Celem rozprawy doktorskiej były modyfikacje struktury aglikonu 16-członowego antybiotyku makrolidowego - josamycyny. Otrzymano 31 nowego rodzaju pochodnych josamycyny na drodze kombinacji reakcji podstawienia w układzie allilowym i reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji Huisgena. Strukturę i stereochemię nowo otrzymanych pochodnych josamycyny zawierających nowe triazolowe ramię przy atomie węgla C(13) ustalono na podstawie analizy spektroskopowej, metodami FT-IR oraz 1D i 2D NMR (z wykorzystaniem technik korelacyjnych <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY, <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC, <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC i <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H NOESY) oraz modelowania molekularnego B88 LYP GGA DFT. Na podstawie analizy strukturalnej produktów i badania szybkości reakcji ustalono nietypowy mechanizm podstawienia w układzie dienowym prowadzący do otrzymania pochodnych eterowych, w sposób regio- i diastereoselektywny na drodze reakcji substytucji nukleofilowej typu S<sub>N</sub>1<sup>?</sup>. Na podstawie testów biologicznych w połączeniu z modelowaniem molekularnym MOG PM6 wykazano, że obecność połączenia eterowo-triazolowego przy atomie węgla C(13) aglikonu może przyczynić się do występowania leukomycyn o aktywności zarówno przeciwbakteryjnej, jak i przeciwnowotworowej. Ustalono, że najbardziej aktywne związki, posiadające triazolowe ramię z podstawnikiem cukrowym wykazują również wysoką selektywność wobec linii komórek rakowych, co jest istotną informacją w ramach ich potencjalnego wykorzystania. Dodatkowo wykazano, że brak ugrupowania aldehydowego w strukturze makrolidów laktonowych typu leukomycyn, nie jest przeszkodą dla uzyskania wysokiej aktywności cytotoksycznej.