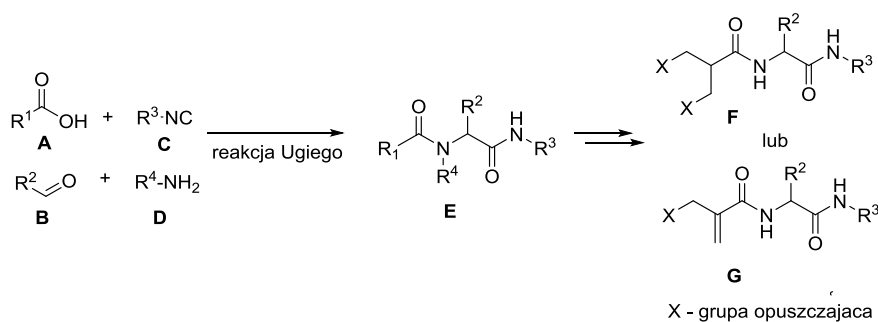


Streszczenie pracy doktorskiej mgr inż. Szymona Kłossowskiego zatytułowanej:

Synteza nowych inhibitorów układu tioredoksyna – reduktaza tioredoksyny

Promotor: Prof. dr hab. inż. Ryszard Ostaszewski

Celem niniejszej pracy było otrzymanie nowych inhibitorów układu enzymów tioredoksyna – reduktaza tioredoksyny, wykazujących aktywność przeciwnowotworową. Biorąc pod uwagę możliwe mechanizmy działania inhibitorów na te enzymy, zaprojektowano związki o strukturze peptydomimetyku z odpowiednim fragmentem elektrofilowym. Do kluczowego etapu syntezy szkieletu peptydomimetyku zaproponowano multikomponentową reakcję Ugiego z kwasem karboksylowym **A**, aldehydem **B**, izocyjankiem **C** oraz aminą **D**. Produkty reakcji Ugiego **E** zostały następnie zmodyfikowane w taki sposób aby otrzymać peptydomimetyki o strukturze **F** i **G**.



W pracy przedstawiono wyniki badań nad opracowaniem metod syntezy peptydomimetyków z fragmentem elektrofilowym o różnorodnej budowie. Bazując na wynikach aktywności biologicznej otrzymywanych peptydomimetyków, zaprojektowano i otrzymano związki typu **G** o strukturze β -acyloksyakryloamidów ($X = \text{ArCOO}^-$), które wykazywały silne działanie przeciwnowotworowe i były aktywnymi inhibitorami badanego układu enzymów. W celu syntezy nieracemicznych peptydomimetyków, zaproponowana została strategia syntezy z wykorzystaniem nowego chiralnego pomocnika do reakcji Ugiego. Opracowana została chemoenzymatyczna metoda syntezy enancjomerycznie czystej (*R*) i (*S*)- α -2,4-(dimetoksyfenilo)etyloaminy. Enancjomer *S* tej aminy wykorzystano w diastereoselektywnej reakcji Ugiego, co umożliwiło otrzymanie nieracemicznych peptydomimetyków **G**. W celu optymalizacji otrzymanej struktury pod względem aktywności biologicznej wykonano syntezę biblioteki β -acyloksyakryloamidów **G**, o różnej budowie fragmentu peptydowego, oraz ich analogów. Umożliwiło to przeprowadzenie badań zależności aktywności biologicznej od struktury i identyfikację związku o najwyższej aktywności biologicznej.

Dodatkowo, podczas realizacji badań, opracowano nową, multikomponentową reakcję Ugiego katalizowaną enzymami. Reakcja ta umożliwia otrzymanie α -aminoamidów z aldehydu, izocyjanka oraz aminy w obecności lipazy z *Candida antarctica*. Zaprezentowana w pracy reakcja jest pierwszym wariantem reakcji Ugiego katalizowanym przez enzym.