

1. Streszczenie w języku polskim

Biologiczna aktywność pochodnych selenoorganicznych jest w dużej mierze związana z ich zdolnością do naśladowania aktywności peroksydazy glutationowej (GPx). GPx jako antyoksydacyjny selenoenzym utrzymuje homeostazę redoks w organizmie poprzez katalityczny rozkład nadtlenu nieorganicznych i organicznych do wody lub alkoholu w obecności glutationu lub innych endogennych tioli jako współkatalizatorów. Nadmierna produkcja reaktywnych form tlenu (ROS) powoduje niekontrolowaną proliferację i apoptozę komórek. Stan ten nazywany również stresem oksydacyjnym prowadzi do wielu często występujących schorzeń, w tym chorób układu sercowo-naczyniowego, neurodegeneracji, starzenia się i uszkodzenia komórek prowadzących do procesów nowotworzenia.

Synteza nowych pochodnych selenoorganicznych o dużej aktywności antyoksydacyjnej i przeciwnowotworowej przy zachowaniu niskiej toksyczności jest obecnie jednym z głównych celów badań dotyczących farmakologicznego ich zastosowania oraz realizowanej przeze mnie rozprawy doktorskiej. Głównym celem mojej pracy było wprowadzenie chiralnych grup funkcyjnych w pobliżu atomu selenu, aby zbadać wpływ stereochemii centrów stereogenicznych na ich aktywność biologiczną. Synteza i przebadanie aktywności związków będących w stosunku do siebie enancjomerami, epimerami czy diastereoizomerami może wykazać różne oddziaływania między określonymi układami biologicznymi, a ściśle określoną strukturą przestrzenną. W trakcie badań otrzymałam 70 związków selenoorganicznych, wśród których znajduje się 7 achiralnych oraz 63 chiralnych pochodnych, które są w stosunku do siebie enancjomerami lub diastereoizomerami. Modyfikowane są na atomie azotu lub tlenu grupami alkilowymi acyklicznymi i cyklicznymi z dodatkowymi pierścieniami aromatycznymi i grupami hydroksylowymi a także na atomie selenu grupami fenyłowymi lub acetylowymi. Wszystkie pochodne przebadalam jako potencjalne antyoksydanty oraz środki cytotoksyczne.

Pierwszą zsyntetyzowaną przeze mnie grupą związków selenoorganicznych były *N*-podstawione benzisoselenazolony, spośród których wyróżniły się pochodne *N*-2-hydroksy-1-indanylowe jako prooksydanty. Pochodne z konfiguracją (*S*) atomu węgla C1 wykazywały najwyższą aktywność cytotoksyczną zarówno wobec linii komórkowej raka piersi MCF-7 oraz raka białaczki promielocytowej HL-60 ze wszystkich syntetyzowanych w tej pracy związków. Diselenidy odznaczały się wyjątkowymi właściwościami redukcji nadtlenu wodoru w teście Iwaoki NMR, których aktywność znacząco wzrastała w wyniku obecności ugrupowania *N*-

including 7 achiral and 63 chiral derivatives that are enantiomers or diastereomers in relation to each other. They are modified on the nitrogen or oxygen atom with acyclic and cyclic alkyl groups with additional aromatic rings and hydroxyl groups and on the selenium atom with phenyl or acetyl groups. I tested all derivatives as potential antioxidants and cytotoxic agents.

The first group of organoselenium compounds I synthesized were *N*-substituted benzeneselenazoles, among which *N*-2-hydroxy-1-indanyl derivatives stood out as pro-oxidants. Derivatives with the (*S*) configuration of the C1 carbon atom showed the highest cytotoxic activity against the MCF-7 breast cancer cell line and the HL-60 promyelocytic leukemia cell line out of all the compounds synthesized in this work. Diselenides were characterized by exceptional hydrogen peroxide reduction properties in the Iwaoka NMR test, the activity of which increased significantly due to the presence of the *N*-hydroxyindanyl group. I also obtained *N-trans*-2-hydroxy-1-indanyl diselenide, which showed strong anticancer activity against the HL-60 cell line, which is non-toxic to normal umbilical vein endothelial cells (HUVEC). The introduction of an additional phenyl group at the selenium atom allowed obtaining a strong inhibitor of MCF-7 breast cancer cell growth, which turned out to be *N*-(1*S*,2*R*)-(-)-*cis*-(2-hydroxy-1-indanyl)-2-(phenylselenide)benzamide. Optimization of the method for obtaining chiral β -carbonyl phenyl selenides showed that the key step in the synthesis of these compounds is the generation of a carbanion from the starting ketone. Introducing an additional carbonyl group instead of the phenyl ring significantly improved antioxidant and cytotoxic activities.

The doctoral dissertation's last stage included synthesizing a new group of β -carbonyl phenyl selenide compounds unknown in the literature, having an ester group in the ortho position to the selenium atom. These compounds proved to be excellent free radical scavengers, and the terpene derivative *O*-(-)-menthyl-2-((2-oxopropyl)selenyl)benzoate showed antioxidant activity similar to Trolox.