

## STRESZCZENIE PRACY W JĘZYKU POLSKIM

Za prawidłowy przebieg wielu procesów życiowych, tj. fosforylacja białek, regulacja ekspresji genów, eliminacja drobnoustrojów, aktywacja białek kontrolujących podział komórkowy odpowiedzialne są wolne rodniki. W sytuacji określanej terminem „stres oksydacyjny” dochodzi do zaburzenia homeostazy redoks komórek i przesunięcia równowagi w kierunku nadmiernej produkcji reaktywnych form tlenu (ROS). O ile łagodny wzrost reaktywnych rodników jest tolerowany przez organizm, to ich nasilone i długotrwałe działanie uczestniczy w patogenezie całego szeregu chorób, tj. nowotwory, miażdżyca, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, stany zapalne, choroba Alzheimera. Istotną rolę w wewnątrzkomórkowym systemie antyoksydacyjnym odgrywa selenoenzym –peroksydaza glutationowa (GPx). Jednym z pierwszych związków selenoorganicznych wykazujących zdolność do naśladowania peroksydazy glutationowej (GPx) jest ebselen (*N*-fenylo-1,2-benzisoselenazol-3(2*H*)-on). Obecny kierunek badań nad związkami selenoorganicznymi skoncentrowany jest na poszukiwaniu nowych, skutecznych, a zarazem nietoksycznych antyoksydantów będących analogami tego związku. Modyfikacja grupy karbonylowej benzisoselenazol-3(2*H*)-onu na grupę tiokarbonylową została zrealizowana przy wykorzystaniu nowej, dwuetapowej metody syntezy z udziałem odczynnika Lawessona. Przeprowadzenie reakcji w obecności promieniowania mikrofalowego pozwoliło na znaczne skrócenie jej czasu, zwiększenie wydajności i przebieg procesu bez udziału rozpuszczalnika. Najlepszą zdolność „wymiatania” nadtlenu wodoru zaobserwowano dla *N*-propylo-1,2-benzisoselenazol-3(2*H*)-ionu, zaś pochodna tiokarbonylowa z podstawnikiem *N*-cykloheksylovym wykazywała najwyższą aktywność cytotoksyczną wobec linii komórkowej nowotworu prostaty DU145. Wpływ struktury i chiralności związku na bioaktywność oceniono poprzez syntezę nowych, chiralnych pochodnych benzisoselenazol-3(2*H*)-onu ze szkieletami z grupy *p*-mentanu, pinanu i karanu. Zgodnie z przypuszczeniami, dla poszczególnych par enancjomerów, epimerów/diastereoizomerów jak i regioizomerów obserwowano różne aktywności antyproliferacyjne. *N*-izopinokamfyo-1,2-benzisoselenazol-3(2*H*)-on wykazał najlepszą aktywność antyoksydacyjną oraz antyproliferacyjną na ludzkiej linii komórkowej białaczki promielocytowej HL-60. Najlepszym środkiem przeciwnowotworowym wobec linii komórkowej nowotworu piersi MCF-7 okazał się *N*-mentylo-1,2-benzisoselenazol-3(2*H*)-on. Pierwsze, rozpuszczalne w wodzie mimetyki peroksydazy glutationowej (GPx) w postaci soli potasowych kwasów *N*-alkilobenzoseneleneinowych otrzymano przy wykorzystaniu nowej, dwuetapowej metody

syntezy. Procedura, w pierwszym kroku, polegała na syntezie kwasów 2-(*N*-alkilokarboksyamido)benzenoseleneninowych poprzez utlenienie nadtlaniem wodoru benzisoselenazol-3(2*H*)-onów lub diselenidów z grupą amidową, a następnie na przekształceniu kwasów w odpowiednie sole potasowe przez działanie *tert*-butanolem potasu. Otrzymane sole potasowe kwasów *N*-alkilobenzenoseleneninowych wykazywały aktywność antyoksydacyjną znacznie wyższą niż odpowiednie kwasy czy modelowy ebselen. Najwyższą aktywność przeciwutleniającą zaobserwowano dla soli potasowej kwasu 2-(*N*-etylokarboksyamido)benzenoseleneninowego. Najsilniejsze działanie cytotoksyczne przeciwko liniom komórkowych nowotworu piersi (MCF-7) i liniom komórkowym ludzkiej białaczki promielocytowej (HL-60) stwierdzono odpowiednio dla soli potasowej kwasu 2-(*N*-cykloheksylokarboksyamido)benzenoseleneninowego i kwasu 2-(*N*-etylokarboksyamido)benzenoseleneninowego. Ostatni etap rozprawy doktorskiej obejmował syntezę *N*-alifatycznych, *N*-aromatycznych i chiralnych *N*-terpenowych fenyloselenidów przy wykorzystaniu nowo opracowanej procedury obejmującej nukleofilową substytucję katalizowaną związkami miedzi przez Se-nukleofil wytwarzany *in situ* z difenylodiselenidu i borowodorku sodu. Najwyższą aktywność przeciwutleniającą zaobserwowano dla fenyloselenidów z podstawnikami *N*-butylowym, *N*-3-metylobutylowym i *N*-pinanylowym. Dodatkowo zauważono, że aktywność antyproliferacyjna wobec linii komórkowej HL-60 dla dwóch *N*-terpenowych fenyloselenidów w porównaniu z odpowiednimi benzisoselenazol-3(2*H*)-onami wzrosła po wprowadzeniu do struktury ugrupowania fenyloselenidowego, co wskazuje, że dodatkowy pierścień aromatyczny może mieć korzystny wpływ na cytotoksyczność związków.

21.10.2020

Magdalena  
Obiezińska - Fabisiak

## SUMMARY IN ENGLISH

Free radicals are responsible for the proper course of many life processes, i.e. protein phosphorylation, regulation of gene expression, elimination of microorganisms, activation of proteins controlling cell division. In a situation termed as "oxidative stress", redox homeostasis of cells is disturbed and the equilibrium shifts towards the excessive production of reactive oxygen species (ROS). While the mild growth of reactive radicals is tolerated by the body, their intense and long-lasting effect is involved in the pathogenesis of a wide range of diseases, such as cancer, atherosclerosis, hypertension, diabetes, inflammation, Alzheimer's disease. Selenoenzyme - glutathione peroxidase (GPx) plays an important role in the intracellular antioxidant system. One of the first organoselenium compounds to mimic GPx is ebselen (*N*-phenyl-1,2-benzisoselenazol-3(2*H*)-one). The current direction of research is focused on finding new, effective and non-toxic antioxidants that are analogues of this compound. The modification of the benzisoselenazol-3(2*H*)-one carbonyl group to the thiocarbonyl group was accomplished using a new two-step synthesis method involving Lawesson's reagent. Conducting the reaction in the presence of microwave radiation allowed for a significant reduction in its time, increased efficiency and the carrying out of the process without the participation of a solvent. The best hydrogen peroxide scavenging ability was observed for *N*-propyl-1,2-benzisoselenazol-3(2*H*)-thione, while the thiocarbonyl derivative with the *N*-cyclohexyl substituent showed the highest cytotoxic activity against the DU145 prostate cancer cell line. I assessed the influence of the structure and chirality of the compound on bioactivity through the synthesis of new, chiral benzisoselenazol-3(2*H*)-one derivatives with *p*-menthane, pinane and carane skeletons. As expected, we observed different antiproliferative activities for individual pairs of enantiomers, epimers/diastereoisomers and regioisomers. *N*-isopinocampyl-1,2-benzisoselenazol-3(2*H*)-one simultaneously showed the best antioxidant and antiproliferative activity on the human promyelocytic leukemia HL-60 cell line. *N*-menthyl-1,2-benzisoselenazol-3(2*H*)-one was the best anticancer agent against the MCF-7 breast cancer cell line. I obtained the first water-soluble glutathione peroxidase (GPx) mimetics in the form of potassium salts of *N*-alkylbenzeneselenenic acids using a new, two-step method of synthesis. The procedure, in the first step, was based on the synthesis of 2-(*N*-alkylcarboxamido)benzeneselenenic acids by oxidation with hydrogen peroxide of benzisoselenazol-3(2*H*)-ones or analogous diselenides with an amide group, and then converting the acids into the corresponding potassium salts by the action of *tert*-potassium butoxide. The obtained potassium salts of *N*-

alkylbenzeneselenenic acids showed much higher antioxidant activity than the corresponding acids or the model ebselen. The highest antioxidant activity was observed for the potassium salt of 2-(*N*-ethylcarboxamido)benzeneselenenic acid. The strongest cytotoxic activity against breast cancer cell lines (MCF-7) and human promyelocytic leukemia (HL-60) cell lines was found for potassium salt of 2-(*N*-cyclohexylcarboxamido)benzeneselenenic acid and 2-(*N*-ethylcarboxamido) benzeneselenenic acid, respectively. The final stage of PhD thesis involved the synthesis of *N*-aliphatic, *N*-aromatic and chiral *N*-terpene phenylselenides using a newly developed procedure involving nucleophilic copper-catalyzed substitution by Se-nucleophile generated *in situ* from diphenyl diselenide and sodium borohydride. The highest antioxidant activity was observed for phenylselenides with *N*-butyl, *N*-3-methylbutyl and *N*-pinanyl substituents. We noticed that the antiproliferative activity against the HL-60 cell line for the two *N*-terpene phenylselenides compared to the corresponding benzeneselenazol-3(2*H*)-ones increased after the introduction of the phenylselenide moiety into the structure, indicating that an additional aromatic ring may have a beneficial effect on cytotoxicity compounds.

24.10.2020

Magdalena

Obiezińska - Fabisiak