

## **Synteza nowych tlenowych i azotowych pochodnych terpenoidowych**

Natura jest nie do końca wyczerpanym źródłem związków o niepoznanych właściwościach. Od czasów starożytnych czerpano z bogactwa świata roślinnego w celu leczenia dolegliwości oraz chorób. W dzisiejszych czasach, wzorując się na mądrości przodków, powrócono do tworzenia nowych substancji aktywnych, wyizolowanych z roślin. Przez ostatnie lata naukowcy starają się wykorzystywać produkty naturalne do zaspokojenia potrzeb współczesnego świata.

Terpenoidy od dawna były źródłem połączeń chiralnych. Związki te występują powszechnie w przyrodzie w formie: olejków eterycznych, żywic, terpentyny. Szeroki zakres badań nad właściwościami terpenoidów dostarczyły informacje, których zasób znacznie przekracza możliwości praktycznego ich zastosowania. Terpenoidy powszechnie stosuje się w medycynie jako środki lecznicze, ze względu na ich aktywności biologiczne: antybakteryjne, antywirusowe, antygrzybicze, przeciwzapalne, przeciwnowotworowe, antyalergiczne. Od dłuższego czasu bada się związki pochodzenia naturalnego pod kątem ich wykorzystania w rolnictwie, ze względu na brak szkodliwego działania na człowieka i środowisko, mają one również zastosowanie jako alternatywa dla środków syntetycznych.

Syntetyczne pochodne monoterpenowe wykazują różnorodną aktywność biologiczną. Otrzymywane nowe związki o aktywności zapachowej wykorzystuje się w przemyśle perfumeryjnym, kosmetycznym czy spożywczym. Znane są pochodne monoterpenoidowe o aktywności deterentnej. Obecnie obserwuje się wzrost zainteresowania terpenami w celu otrzymywania nowych chiralnych leków.

W wyniku przeprowadzonych przeze mnie badań otrzymałam siedem nowych, dotychczas nieopisanych w literaturze pochodnych terpenoidowych o potencjalnej aktywności deterentnej, aktywności mikrobiologicznej oraz został określony profil zapachowy estrów monoterpenoidowych. W pierwszej części skupiałam się na syntezie monoterpenoidowych pochodnych tlenowych i azotowych, w której użyłam komercyjnie dostępne ketony monoterpenoidowe

W celu zoptymalizowania struktury inhibitorów bakteryjnej ureazy na bazie karwonu zostało potwierdzone, że nowa klasa związków (pochodnych tlenowych monoterpenoidowych) posiada właściwości antyureolityczne. Analiza inhibitorów o różnych wzorach substratów prowadziła do identyfikacji dwóch związków ograniczających aktywność ureolityczną w niskich ilościach mikromolowych związków (alkohol  $\beta$ -cyklocitralu i bromolakton  $\beta$ -cyklocitralu), które wykazały wartość  $K_i$  równą odpowiednio 46.70 i 45.80  $\mu\text{M}$ .

Bromolakton  $\beta$ -cyklocitralu był skuteczny w badaniach hamowania wszystkich komórek bakteryjnych przeciwko *P. mirabilis* i szczepom *H. pylori*, przy czym wartości  $\text{IC}_{50}$  wynoszące odpowiednio 0.31 mM i 0.62 mM potwierdziły skuteczność ketonów monoterpenoidowych jako inhibitorów ureazy przeciwko patogennym bakteriom.

Otrzymane przez mnie dwa bromolaktony 1-(bromometylo)-8-*tert*-butylo-2-oksaspiro-[4.5]dekan-3-on i (-)-(1*R*,4*R*,6*S*)-2'-(bromometylo)-4,7,7-trimetylospiro(bicyklo[4.1.0]heptan-3,3'-furan)-5'(4'*H*)-on zostały przebadane na aktywność deterentną. Związki 1-(bromometylo)-8-*tert*-butylo-2-oksaspiro-[4.5]dekan-3-on i (-)-(1*R*,4*R*,6*S*)-2'-(bromometylo)-4,7,7-trimetylospiro(bicyklo[4.1.0]heptan-3,3'-furan)-5'(4'*H*)-on te wykazywały średnią aktywność deterentną przeciw mszycy brzoskwiniowej *Myzus persicae* (Sulzer).

Związki oksym (+)-pulegonu i oksym (-)-mentonu mają najlepszą aktywność antibakteryjną spośród testowanych azotowych pochodnych monoterpenoidowych.

Przebadana klasa związków stanowi nowe możliwości poszukiwania aktywnych inhibitorów ureazy pochodzących z naturalnych źródeł. Potencjał tych naturalnych pochodnych polegający na hamowaniu aktywności bakteryjnej ureazy, stwarza nowe możliwości dalszych badań mikrobiologicznych.