

Streszczenie po polsku

W dzisiejszych czasach doświadczamy nasilającego się problemu, że ilość dostępnych antybiotyków dla ludzi i zwierząt staje się niewystarczająca i nie jesteśmy w stanie sprostać wyzwaniom związanym z opornością bakterii. W związku z tym konieczne jest poszukiwanie nowych związków o aktywności przeciwdrobnoustrojowej. Antybiotyki jonoforowe są grupą związków pochodzenia naturalnego, szeroko stosowanych w hodowli zwierząt jako dodatki paszowe oraz w weterynarii jako leki. Do najczęściej używanych naturalnych antybiotyków w hodowli drobiu i bydła zalicza się m. in. kwas lasalowy, salinomycynę, i semduramycynę. Ze względu na to, iż chemiczna modyfikacja związków pochodzenia naturalnego wciąż pozostaje jedną z najbardziej efektywnych metod poszukiwania nowych leków.

Kwas lasalowy to organiczny związek chemiczny. Jest naturalnym antybiotykiem jonoforowym o szerokim spektrum aktywności biologicznej izolowanym z gatunku *Streptomyces lasaliensis*. Doskonale transportuje jednowartościowe i niektóre dwuwartościowe kationy przez błony biologiczne.

Wyniki przeprowadzonych przeze mnie badań stanowią podstawę mojej rozprawy doktorskiej zatytułowanej „Investigation of ions carriers based on the modification of lasalocid acid”. Przeprowadziłam szereg modyfikacji kwasu lasalowego za pomocą alkoholi o różnej strukturze. Wybrałam związki alifatyczne, cykliczne jak i aromatyczne, o prostej bądź rozgałęzionej strukturze. Wszystko po to, aby zweryfikować wpływ podstawnika na proces kompleksowania oraz porównać struktury poszczególnych kompleksów między sobą w kontekście szybkości przenoszenia jonów przez błony biologiczne na podstawie komory pomiarowej w kształcie U-rurki.

W wyniku przeprowadzonych syntez otrzymałam 7 nowych pochodnych kwasu lasalowego. Struktura i czystość otrzymanych pochodnych została wyznaczona z wykorzystaniem spektrometrii mas (ESI-MS), chromatografii cieczowej (HPLC), spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego (^1H NMR, ^{13}C NMR, 2D NMR) oraz spektroskopii w podczerwieni (FT-IR).

Wszystkie otrzymane związki oraz dodatkowe dziesięć wcześniej otrzymanych estrów (dostępnych w laboratorium) zostały poddane badaniom szybkości przenoszenia jonów. Badania nad modelem ciekłych błon przeprowadzono stosując technikę U-rurki. Zastosowano dostępne estry kwasu lasalowego jako makrocykliczny ligand przenośnikowy. Chloroform stanowił ośrodek półprzepuszczalny, ponieważ jego przenikalność elektryczna ma wartość podobną do przenikalności elektrycznej błony. Do pomiaru przenoszenia jonów sodowych zastosowano pH/ISE Dual Channel Benchtop Meter zaopatrzony w elektrodę jonoselektywną

na sól. Pozwoliło to na wyznaczenie korelacji pomiędzy strukturą nowych pochodnych, a ich aktywnością biologiczną.

Przeprowadzone przeze mnie badania dowiodły słuszności wyboru obiektu badań – związku naturalnego o dużym potencjale przeciwdrobnoustrojowym. Jego modyfikacje pozwoliły mi wykazać, że zaplanowana synteza analogów kwasu lasalowego może doprowadzić do otrzymania nowych, zarówno bardziej lub mniej skutecznych w przenoszeniu jonów pochodnych. Udowadniając, że struktura podstawnika wpływa na proces kompleksowania jonów.

Streszczenie po angielsku

Nowadays, we experience a growing problem that the amount of available antibiotics for humans and animals is becoming insufficient and we are unable to meet the challenges of bacterial resistance. Therefore, it is necessary to search for new compounds with antimicrobial activity. Ionophore antibiotics are a group of compounds of natural origin, widely used in animal farming industry as feed additives and in veterinary medicine as drugs. The most commonly used natural antibiotics in poultry and cattle holdings include: lasalocid acid, salinomycin and semduramicin. Due to the fact that the chemical modification of compounds of natural origin is still one of the most effective methods of searching for new drugs, I chose lasalocid acid as the object of my research.

Lasalocid acid is an organic chemical compound. It is a natural ionophore antibiotic with a broad spectrum of biological activity isolated from the species *Streptomyces lasaliensis*. It perfectly transports monovalent and some divalent cations through biological membranes.

The results of my research are the basis of my doctoral dissertation entitled "Investigation of ions carriers based on the modification of lasalocid acid". I made a series of modifications of lasalocid acid with the use of alcohols of various structures. I chose aliphatic, cyclic and aromatic compounds with a simple or branched structure. All this is to verify the influence of the substituent on the complexation process and to compare the structures of individual complexes with each other in the context of the ion transfer rate through biological membranes based on a U-tube measuring chamber.

As a result of the syntheses carried out, I obtained 7 new derivatives of lasalocid. The structure and purity of the obtained derivatives was determined using mass spectrometry (ESI-MS), liquid chromatography (HPLC), nuclear magnetic resonance spectroscopy (^1H NMR, ^{13}C NMR, 2D NMR) and infrared spectroscopy (FT-IR).

All obtained compounds and an additional ten previously prepared esters (available in the laboratory) were subjected to ion transfer rate studies. Studies on the model of liquid films were carried out using the U-tube technique. Available lasalocid esters were used as a macrocyclic transport ligand. Chloroform was a semi-permeable medium because its permittivity is similar to that of the membrane. A pH/ISE Dual Channel Benchtop Meter equipped with a sodium ion selective electrode was used to measure sodium ion transfer. This allowed to determine the correlation between the structure of the new derivatives and their biological activity.

The research I conducted proved the rightness of the choice of the research subject – a natural compound with high antimicrobial potential. Its modifications allowed me to show

that the planned synthesis of lasalocid acid analogs can lead to the obtaining of new, more or less effective at transferring ions derivatives. Proving that the structure of the substituent affects the process of ion complexation.