

Streszczenie

Tematem mojej pracy doktorskiej jest *Synteza i analiza spektroskopowa alkiloamoniowych pochodnych steroidów o właściwościach przeciwdrobnoustrojowych*.

Istnieje wiele klas związków naturalnych o istotnym znaczeniu dla życia, są nimi m. in. steroidy, które pełnią wiele rozmaitych funkcji fizjologicznych w organizmach zwierząt, roślin oraz grzybów. Najbardziej rozpowszechnionym β -sterolem jest cholesterol, który występuje we wszystkich komórkach ssaków, natomiast jego odpowiednikiem w komórkach grzybów jest ergosterol. Inną grupą związków o znaczeniu biologicznym, są aminy biogenne, które są związkami koniecznymi do utrzymania funkcji życiowych komórki. Występują w formie wolnej lub jako koniugaty. Naturalnym koniugatem łączącym strukturę amin biogennych i steroidów jest skwalamina, wyizolowana z wątroby ryb chrzęstnoszkieletowych (*Squalus acanthias*). Koniugaty steroli o podobieństwie strukturalnym do skwalaminy, mogą być związkami o potencjalnym znaczeniu biologicznym.

Czwartorzędowe sole amoniowe QAC (*ang. Quaternary Ammonium Compounds*) to kationowe surfaktanty, posiadające w swojej strukturze dodatnio naładowany atom azotu oraz różnie modyfikowane, długie łańcuchy węglowodorowe. Sole amoniowe zawierające łańcuchy alkilowe o długości C8 do C16 charakteryzują się dobrymi właściwościami przeciwdrobnoustrojowymi. Podwójne czwartorzędowe sole amoniowe, gemini surfaktanty, posiadają w swojej strukturze co najmniej dwa łańcuchy hydrofobowe i dwie hydrofilowe czwartorzędowe grupy amoniowe połączone łącznikiem. Poza wspomnianymi czwartorzędowymi solami amoniowymi, oraz solami typu gemini, do środków o działaniu biobójczym zalicza się pochodne ftalimidów, w szczególności *N*-podstawione ftalimidy.

Stosowanie środka bakteriobójczego przez dłuższy czas może powodować narastanie oporności mikroorganizmów. W celu zapobieżenia skażeniom mikrobiologicznym, poszukuje się ciągle nowych struktur związków biobójczych.

Połączenie czwartorzędowych soli amoniowych z resztą steroidową prowadzi do uzyskania nowych koniugatów typu QAC o potencjalnych właściwościach biobójczych. Czwartorzędowe sole alkiloamoniowe pochodne cholesterolu, ergosterolu i dihydrocholesterolu, otrzymałam w wyniku reakcji estryfikacji steroli, bromkiem kwasu bromooctowego wobec wodoru sodu i TEBA w bezwodnym toluenie. Następnie otrzymane bromooctany poddałam reakcji dwucząsteczkowej substytucji nukleofilowej z trzeciorzędowymi długołańcuchowymi aminami, prowadząc reakcje we wrzącym acetonitrylu. Pochodne typu gemini uzyskano w reakcjach dwucząsteczkowej substytucji

nukleofilowej S_N2 z trzeciorzędowymi poliaminami. Podobnie, reakcję substytucji nukleofilowej zastosowałam również w reakcji bromooctanowych pochodnych steroli z *N,N*-dimetylo-3-ftalimidopropyloaminą uzyskując sole ftalimidopropyloamoniowe.

Struktury otrzymanych związków potwierdziłam przy pomocy protonowego i węglowego jądrowego rezonansu magnetycznego (^1H NMR, ^{13}C NMR), spektroskopii w podczerwieni (FT-IR), spektrometrii mas (ESI-MS, MALDI). Przeprowadzono także modelowanie molekularne metodami semiempirycznymi (PM5) i *ab initio* (B3LYP). Czwartorzędowe sole alkiloamoniowe, pochodne steroli z podstawnikiem alkilowym zawierającym 12 atomów węgla zostały przebadane mikrobiologicznie, gdzie określono najmniejsze stężenia hamujące (MIC) dla bakterii *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* i *Bacillus subtilis* oraz grzybów *Aspergillus brasiliensis* i *Penicillium chrysogenum*. Ponadto przeprowadziłam badania *in silico* poprzez określenie aktywności farmakoterapeutycznej zsyntetyzowanych związków przy zastosowaniu programu komputerowego PASS (*ang. Prediction of Activity Spectra for Substances* – Przewidywanie Spektrum Aktywności Substancji).