

NASYCONE ALKOHOLE TERPENOWE – WŁAŚCIWOŚCI I ZASTOSOWANIA W SYNTEZIE CIECZY JONOWYCH

SATURATED TERPENE ALCOHOLS – PROPERTIES AND APPLICATIONS IN THE SYNTHESIS OF IONIC LIQUIDS

Urszula Świerczek

Joanna Feder-Kubis

Politechnika Wrocławska

Wydział Chemiczny

ul. C.K. Norwida 4/6

50-373 Wrocław

e-mail: urszula.swierczek@pwr.edu.pl

Terpenes are a group of compounds having a characteristic skeleton composed of connected "head-to-tail" five-carbon isoprene units (C_5H_8). Their derivatives - terpenoids are more varied, including some alcohols, aldehydes, ketones and acids. In recent years, there has been an increasing interest in terpene alcohols as natural odorous compounds. Menthol, recognized as the aroma of mint, is the most popular. It exhibits an anesthetic and antiseptic activity, therefore it is widely used not only in the perfume industry, but also in cosmetic, pharmaceutical and food industry. The attractiveness of terpene alcohols makes more and more researchers use these compounds as substrates into organic synthesis. It is expected that the new compounds obtained in this way will exhibit undescribed so far interesting application properties. Ionic liquids containing (1*R*,2*S*,5*R*)-(-)-menthol and (1*S*)-*endo*-(-)-borneol as a component are an excellent example of this application. The presence of the optically active centers is significant, because thanks to it these terpene alcohols are a source of chirality and can be used in asymmetric synthesis.

Keywords: menthol, borneol, terpene ionic liquids, antiseptic activity.

Wprowadzenie

Zainteresowanie substancjami pochodzenia roślinnego sięga najdawniejszych czasów, kiedy to magiczne napary tworzone przez znachorów miały ustrzec przed zarazą lub wspomóc w chorobach trapiących ludzkość. W dobie nowoczesnych technologii wytwarzania syntetycznych i bardzo aktywnych leków, duża część społeczeństwa (wg WHO – Światowej Organizacji Zdrowia prawie 80%) korzysta z naturalnych sposobów leczenia. Być może jest to spowodowane głęboko zakorzoną tradycją ludową, dostępnością surowca lub niższą ceną preparatów roślinnych.

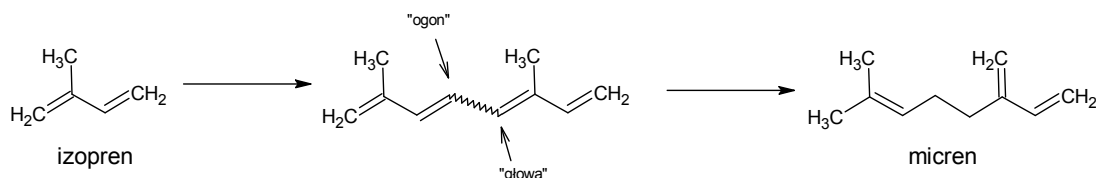
Polska, będąca pod wpływem zagranicznej mody na fitoterapię, zajmuje drugie miejsce spośród wszystkich krajów europejskich pod względem konsumpcji leków pochodzenia

roślinnego. Rocznie kupujemy 27 mln Opakowań takich preparatów. Zioła są obecne także w naszej codziennej diecie głównie w postaci przypraw i produktów spożywczych jak: kawa, dodatki do napojów, herbatki owocowo-ziołowe, suplementy, nalewki, syropy, maści itp. [1]. Rośliny są bogatym źródłem olejków eterycznych – ciekłych substancji związków chemicznych. Esencje te, uzyskiwane w procesie destylacji części roślinnych z parą wodną, są szczególnie cenione za zapach i biologiczne właściwości. Pod względem chemicznym większość ekstraktów jest mieszaniną terpenów i ich pochodnych, np. alkoholi terpenowych [2].

Opis zagadnienia

Terpeny

Terpeny, inaczej izoprenoidy to naturalne związki chemiczne zawierające węglowodorowy szkielet zbudowany z połączonych „głową do ogona” jednostek izoprenowych:



Rys. 1. Polimeryzacja jednostek izoprenowych.

Liczba jednostek izoprenowych w związku stanowi główne kryterium podziału wszystkich terpenów. Wyróżnić można zatem: mono-, seskwi-, di-, sester-, tri- oraz tetraterpeny, zawierające kolejno: 10, 15, 20, 25, 30 i 40 atomów węgla w cząsteczce. Pierwsze dwa typy są charakterystyczne dla roślin, bakterii oraz grzybów. Natomiast wyższe liczby jednostek izoprenowych odnajdywane są głównie u zwierząt wyższych, gdzie pełnią ważne funkcje biologiczne.

Spośród terpenów wyodrębnić można klasy związków zawierających grupy funkcyjne, m.in.: ketonową C=O, aldehydową CHO, karboksylową COOH oraz hydroksylową OH. Do izoprenoidów zalicza się ich pochodne – terpenoidy (kwasy karboksylowe, ketony, aldehydy, nadtlenki, alkohole, a także karotenoidy, steroidy, irydoidy i kauczuk) [2].

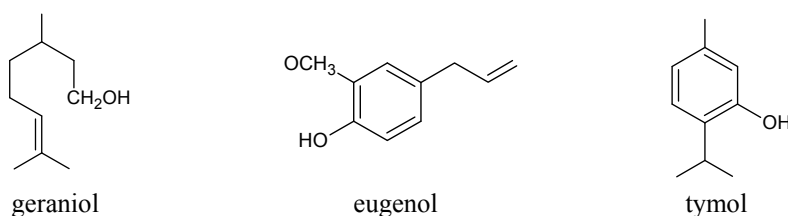
2-metylobuta-1,3-dienowych.

Najpopularniejszym przedstawicielem tej grupy jest micren, wyizolowany z olejku bajowego lub werbenowego, powstały z połączenia dwóch pięciowęglowych łańcuchów C₅H₈ (rys. 1) [3].

Alkohole terpenowe

Terpenoidy to grupa ponad 40 000 różnych związków chemicznych. Najwięcej z nich jest produkowana przez rośliny, przeważnie drzewa iglaste i rośliny zielne, w postaci olejków eterycznych. W skład takich esencji zapachowych wchodzi m.in. alkohole terpenowe [2].

Rosnące zainteresowanie związkami izoprenoidowymi, w tym strukturami zawierającymi ugrupowanie hydroksylowe (–OH), wynika z ich nietypowych właściwości. Stanowią one bogate źródło naturalnie występujących substancji: bogatych w różnorodne aromaty [4] i odznaczających się wysoką aktywnością biologiczną [5, 6]. Wyróżnia się dwa typy alkoholi terpenowych: związki nasycone, jak: mentol i borneol oraz zawierające wiązanie podwójne, np.: geraniol (występujący w olejku różanym) [3], eugenol (izolowany z goździków) [7] oraz tymol [8] (rys. 2).



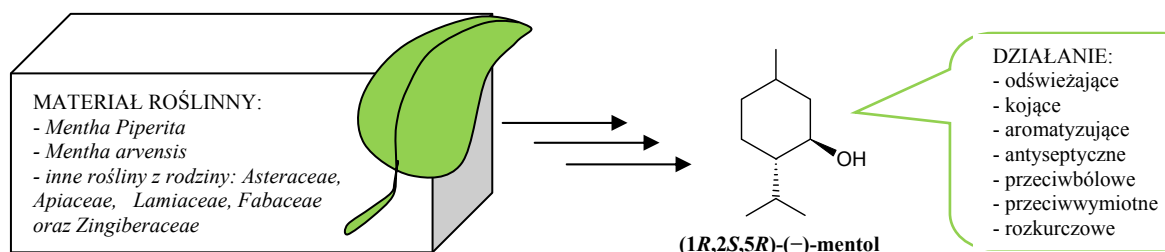
Rys. 2. Struktury wybranych nienasyconych alkoholi terpenowych.

Alkohole nasycone

– Mentol

Najbardziej popularnym, nasyconym alkoholem terpenowym jest mentol, prawidłowo rozpoznawany jako miętowe nuty smakowo-zapachowe [9]. Ten jednopierścieniowy związek posiada, dzięki obecności 3 asymetrycznych atomów

węgla, aż 8 izomerów optycznych [10]. W przyrodzie najczęściej występującą formą jest lewoskrętny (1*R*,2*S*,5*R*)-(–)-mentol, czyli: (1*R*,2*S*,5*R*)-2-izopropyl-5-metylo-cykloheksanol (rys. 3) [2].



Rys. 3. Struktura, występowanie i właściwości (–)-mentolu [2, 11, 12].

Naturalnym źródłem biologicznie czynnego (–)-mentolu są rośliny z rodziny jasnotowatych – *Lamiaceae*, m.in.: mięta pieprzowa – *Mentha piperita*, mięta okrągłolistna – *Mentha rotundifolia* oraz mięta polna – *Mentha arvensis*. Jego zawartość w olejku eterycznym u poszczególnych odmian waha się od kilku do nawet 85% [2, 11].

Mentol jest związkiem obdarzonym specyficznymi właściwościami (rys. 3). Posiada charakterystyczny, łatwo identyfikowany orzeźwiająco-miętowy aromat. Doskonale spełnia się w roli inhalatora w terapii zapachowej, a także substancji aromatyzującej produkty spożywcze, jak i codziennego użytku np.: pasty, gumy do żucia [2], papierosy [13]. W wyniku podrażnienia nerwów zimna, obecnych w naszym ciele (w błonie śluzowej ust, w skórze i innych częściach ciała), terpen ten wywołuje przyjemne uczucie „chłodzenia”. Z kojącego działania (–)-mentolu korzysta przemysł kosmetyczny i farmaceutyczny. Jest aktywnym składnikiem: dezodorantów, kremów, pianek do golenia, maści, syropów oraz innych substancji leczniczych. Ten nienasycony alkohol wykazuje miejscowe działanie znieczulające i przeciwzapalne [14, 15]. Zmniejsza podrażnienia błon śluzowych np.: żołądka, zapobiegając wymiotom. Działa rozkurczowo uśmierzając ból po stłuczeniach, dolegliwości migrenowe i reumatyczne [2]. Wraz z innymi terpenami może działać żółciopędnie – preparat medyczny Terpchol® stosowany przy problemach z trawieniem zawiera w swym składzie m.in. nasycone alkohole: mentol i borneol [16].

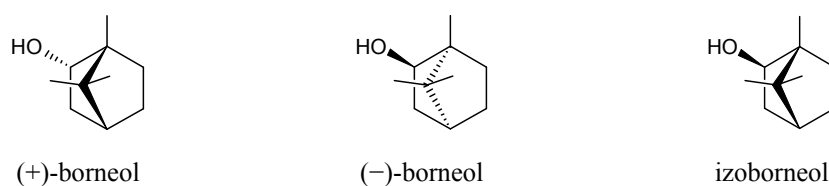
Literatura bogato opisuje (–)-mentol, jako związek o właściwościach antyseptycznych, którym leczy się m.in.: infekcje górnych dróg oddechowych. Od wieków napary i okłady z ziół, a zwłaszcza mięty pieprzowej lub polnej, były stosowane do higieny osobistej i prewencji przed chorobą [2].

Dzięki unikalnym właściwościom fizycznym, chemicznym oraz biologicznym mentol znalazł także zastosowanie w przemyśle chemicznym jako selektywny katalizator [17], substrat i optycznie czynny komponent nowych związków chemicznych, np. cieczy jonowych [18].

– Borneol

Borneol, choć znany już medycynie dalekiego wschodu, nie może równać się popularnością z mentolem. Podobnie jak (1*R*,2*S*,5*R*)-2-izopropyl-5-metylo-cykloheksanol jest nasyconym alkoholem terpenowym wykazującym czynność optyczną [19]. W sporych ilościach występuje w olejkach eterycznych roślin: *Annona cherimola* – flaszowca peruwiańskiego [20], olejku imbirowym pozyskiwanym z korzenia *Zingiberaceae* rosnącego na terenach Indii, północno-wschodnich Chin, Meksyku i innych części świata [21], *Asparagus racemosus* – szparaga lekarskiego (nawet 26,4% wyciągu) [6], *Rosemarinus officinalis* – rozmarynu lekarskiego [22] oraz *Heterotheca subaxillaris* – meksykańskiej rośliny leczniczej [23].

W naturze alkohol ten występuje w 3 formach enancjomerycznych: (+)-borneol, (–)-borneol oraz izoborneol (rys. 4).



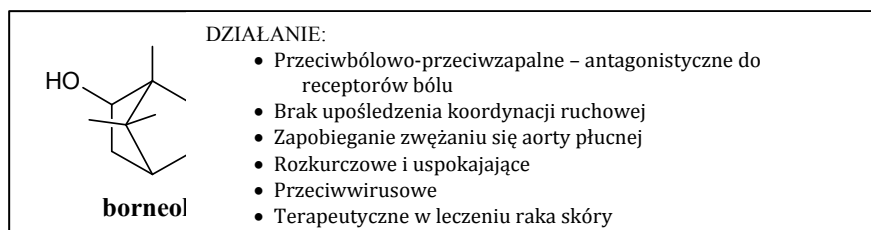
Ryc. 4. Znane struktury przestrzenne borneolu [24].

Przez wieki, w trakcie rozwoju kultu medycyny zielarskiej w Chinach oraz Japonii, ludzie stosując „magiczne” mikstury i kadzidła na różne dolegliwości, nieświadomie korzystali z aktywności zawartego w nich terpenu. Borneol stał się panaceum na dolegliwości żołądkowe, bóle brzucha, problemy skórne i układu krwionośnego, owrzodzenia, hemoroidy oraz wszelkiego rodzaju urazy [22].

Dziś należy do związków oznaczanych jako GRAS – *Generally Regarded As Safe* – uznawanych za bezpieczne dla człowieka. Ponadto organizacja FDA (*US Food and Drug Administration*) zezwoliła na stosowanie tego cyklicznego alkoholu w produktach konsumenckich [25]. Według Farmakopei Chińskiej z 2005 r. borneol jest składnikiem około 60 preparatów ziołowych dostępnych na rynku.

Ten bicykliczny monoteren, *endo*-1,7,7-trimetylo-bicyklo[2.2.1]heptan-2-ol, obdarzony zapachem zbliżonym do kamfory, powszechnie wykorzystuje się w kosmetykach, dezodorantach, szamponach i mydłach toaletowych

[19, 26]. Liczne doniesienia literaturowe potwierdzają jego aktywność biologiczną względem mikroorganizmów. Wykazuje działanie biobójcze w stosunku do: *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Shigella sonnei*, *Proteus mirabilis* oraz *Candida albicans* – bakterii Gram (-) i (+) oraz grzybów [20]. W znaczący sposób wpływa na płynność i stabilność błony biologicznej, a co za tym idzie na efektywność działania antyseptycznego. Często wykorzystuje się go jako składnik ułatwiający penetrację innych substancji w naturalną dwuwarstwę obecną u organizmów żywych [27]. Nie stwierdzono jednak, by borneol wykazywał toksyczność wobec roślin [23] i komórek ludzkich [28]. Dlatego też trwają wzmożone badania nad wykorzystaniem tego naturalnego terpenu w medycynie m.in. jako leku przeciwbólowego, działaniem podobnego od morfiny, blokującego odczuwanie bodźców związanych z uszkodzeniem tkanek lub stanem zapalnym [29] lub preparatów uspakajających i przeciwpadaczkowych [22] (rys. 5).



Rys. 5. Medyczne zastosowania borneolu [19, 24, 25, 28].

Bardzo szerokie spektrum zastosowań borneolu wynika z jego unikalnych właściwości. Roczna konsumpcja tego nasyconego alkoholu terpenowego wynosi od 10 do 100 ton [25], spośród których dziesiąta część przypada głównie na kraje azjatyckie [19].

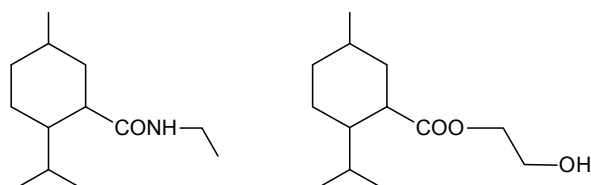
Związki terpenowe na bazie mentolu i borneolu

Atrakcyjność alkoholi terpenowych sprawia, że coraz więcej naukowców wykorzystuje je jako substraty w syntezie organicznej. Oczekuje się, że otrzymane w ten sposób nowe związki będą

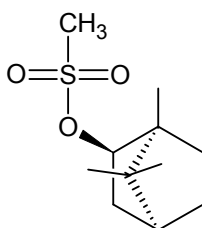
wykazywały jeszcze silniejsze właściwości: katalityczne, łagodzące, przeciwbólowe czy też antymikrobiologiczne.

Przykładami związków obdarzonych efektem mentolowego chłodzenia są pochodne mentolu

przedstawione na rys. 6 [30]. Natomiast sulfoniany zawierające komponent (1*S*)-endo-(-)-borneol, wykazują wyższą niż prekursor aktywność biobójczą w stosunku do niektórych bakterii np.: *E. coli* [19] (rys. 7).



Rys. 6. Związki wykazujące efekt mentolowego chłodzenia.

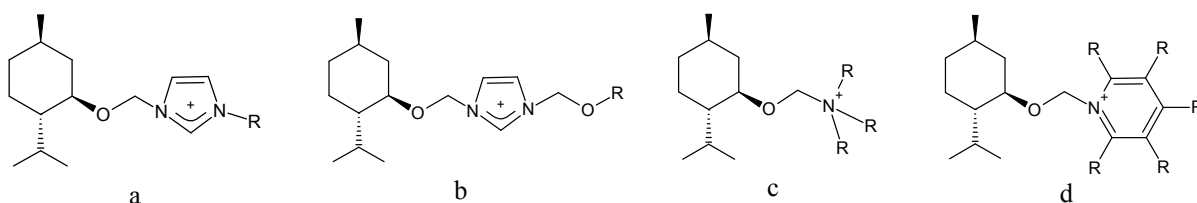


Rys. 7. Związek wykazujący aktywność biobójczą.

Terpenowe ciecze jonowe

ILs należą do grupy organicznych soli, obdarzonych niską temperaturą topnienia (poniżej 100°C). Niepowtarzalne właściwości fizykochemiczne tych związków przyczyniają się do coraz to nowszych wdrożeń w niemal każdej gałęzi przemysłu: od katalizy chemicznej, przez biotechnologię, aż do elektroniki i energetyki. Ciecze jonowe wykorzystuje się już jako bezpieczne, „zielone” rozpuszczalniki w syntezie oraz wypełniacze baterii i ogniw słonecznych [31].

Zupełną nowością okazuje się być ich aktywność przeciwdrobnoustrojowa. Doskonałym przykładem są ciecze jonowe, zawierające komponent (1*R*,2*S*,5*R*)-(-)-mentol (rys. 8): (a) – chlorki 3-alkilo-1-[(1*R*,2*S*,5*R*)-(-)-mentoksymetylo]imidazoliowe, (b) – chlorki 3-alkoksy-1-[(1*R*,2*S*,5*R*)-(-)-mentoksymetylo]imidazoliowe, (c) – chlorki trialalko-1-[(1*R*,2*S*,5*R*)-(-)-mentoksymetylo]amoniowe oraz (d) – chlorki 1-[(1*R*,2*S*,5*R*)-(-)-mentoksymetylo]pirydynowe [18].

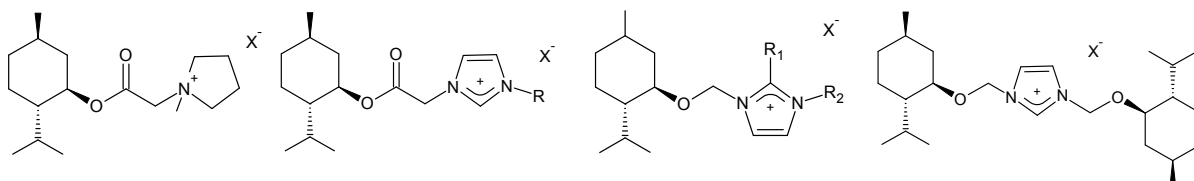


Rys. 8. Struktury kationów cieczy jonowych zawierających składnik terpenowy: (-)-mentol, R = CH₃÷C₁₂H₂₅.

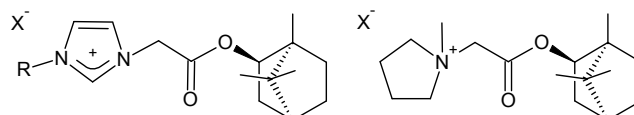
Wszystkie spośród otrzymanych ILs wykazują aktywność biologiczną względem badanej grupy mikroorganizmów, niekiedy przewyższając swoim działaniem popularnie stosowany środek dezynfekcyjny chlorek benzalkoniowy, znany pod nazwą BAC [18]. W literaturze

podaje się też inne przykłady cieczy jonowych zawierających w swojej strukturze mentol (rys. 9).

(-)-Borneol, podobnie jak mentol stał się inspiracją do syntezy nowych cieczy jonowych [32] (rys. 10).



Rys. 9. Ciecze jonowe zawierające component (1*R*,2*S*,5*R*)-(-)-mentol, $X^- = [Cl]^-$, $[BF_4]^-$, $[ClO_4]^-$, $[PF_6]^-$, $[CF_3COO]^-$; $R_{1-2} = CH_3 - C_{12}H_{25}$ [10, 18, 32].



Rys. 10. Przykłady cieczy jonowych zawierających component (-)-borneol, $X^- = [Cl]^-$, $[BF_4]^-$, $[PF_6]^-$ [32].

Obiecujące są przekonania naukowców, którzy przewidują, że ciecze jonowe zawierające (1*S*)-endo(-)-borneol staną się w przyszłości efektywnymi stabilizatorami polimerów i doskonałymi chiralnymi rozpuszczalnikami w syntezie [32].

Podsumowanie

Olejki eteryczne roślin są nieocenionym źródłem wielu cennych substancji. Unikatowe właściwości nasyconych alkoholi terpenowych obecnych w esencjach: przeciwbólowe, przeciwzapalne, chłódząco-kojące, antybakteryjne jak i antywirusowe od lat są wykorzystywane w preparatach pochodzenia ziołowego i w specjalistycznych lekach.

(-)-Mentol oraz (-)-borneol bogato występujące w mięcie pieprzowej i szparagu lekarskim, stały się inspiracją do tworzenia nowych bioaktywnych cząsteczek, np.: wykazujących efekt chłódzący lub aktywność antimikrobiologiczną.

Ciecze jonowe zawierające w swej strukturze opisywane terpeny są nową grupą związków,

od których oczekuje się jeszcze bardziej wyspecjalizowanych właściwości. Literatura naukowa bogato opisuje przykłady syntezy niskotemperaturowych soli organicznych o naturalnych komponentach mentolowych, wykazujących silne działanie biobójcze względem bakterii i grzybów. Wśród chlorków: 3-alkilo-1-[(1*R*,2*S*,5*R*)-(-)-mentoksymetylo]imidazoliowych, 3-alkoksymetylo-1-[(1*R*,2*S*,5*R*)-(-)-mentoksymetylo]imidazoliowych, trialkilo-[(1*R*,2*S*,5*R*)-(-)-mentoksymetylo]amoniowych oraz 1-[(1*R*,2*S*,5*R*)-(-)-mentoksymetylo]pirydynowych nie ma związków nieaktywnych biologicznie.

Nienasycone alkohole terpenowe są ciekawą grupą związków roślinnych, w których drzemie ogromny potencjał przeszłościowych aplikacji. Zarówno w formie podstawowej, jaki i po licznych modyfikacjach chemicznych wykazują nieocenione właściwości. Być może już niedługo sole amoniowe zawierające component (-)-mentolu oraz (-)-borneolu opuszczą mury laboratoriów i znajdą zastosowanie w życiu codziennym.

Literatura

1. Ekiert, R.J., Ziola i ziółka, *Wiedza i życie*, 2010, marzec 2010, Pruszyński Media, s. 32-35.
2. Kołodziejczyk, A., 2013. Naturalne związki organiczne, Warszawa, 2013, PWN.
3. Białecka-Florjańczyk, E., Włostowska, J., *Chemia organiczna*, Warszawa, 2005, WNT.
4. Krzyczkowska, J., Białecka-Florjańczyk, E., Stolarzewicz, I., *Biotechnologiczne metody otrzymywania substancji zapachowych*, *Żywność, Nauka, Technologia, Jakość*, 2009, 3(64), s. 5-18.
5. Murganathan, G., Pabbithi, S.C., Antimicrobial constituents from plants, *International Research Journal of Pharmacy*, 2013, 3(1), pp. 5-9.
6. Gyawali, R., Kim, K.S., Bioactive volatile compounds of three medicinal plants from Nepal, *Engineering and Technology*, 2012, 8(1), pp. 51-62.
7. Kong, X., Liu, X., Li, J., Yang, Y., Advances in Pharmacological Research of Eugenol, *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 2014, 1(1), pp. 8-11.
8. Nostro, A., Roccaro, A.S., Bisignano, G., Marino, A., Cannatelli, M.A., Pizzimenti, F.C., Cioni, P.L., Procopio, F., Blanco, A.F., Effects of oregano, carvacrol and thymol on *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* biofilms, *Journal of Medical Microbiology*, 2007, 56, pp. 519–523.
9. Eccles, R., Menthol and related cooling compounds, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1998, 46, pp. 618-630.
10. Pernak, J., Feder-Kubis, J., Cieniecka-Rosłonkiewicz, A., Fischmeister, C., Griffin, S., Rogers, R., Synthesis and properties of chiral imidazolium ionic liquids with a (1R,2S,5R)-(-)-menthoxyethyl substituent, *New Journal of Chemistry*, 2007, 31, pp. 879-892.
11. van Wyk, B-E., Wink, M., *Rośliny lecznicze świata. Ilustrowany przewodnik*, Wrocław, 2008, MedPharm Polska.
12. Romer, M., *Aromaterapia. Leksykon roślin leczniczych*, Wrocław, 2007, MedPharm Polska.
13. Giovino, G.A., Sidney, S., Gfroerer, J. S., O'Malley, P.M., Allen, J.A., Richter, P.A., Cummings, K.M., Epidemiology of menthol cigarette use, *Nicotine & Tobacco Research*, 2004, 6, pp. 67-81.
14. İşcan, G., Kirimer, N., Kürkcüoğlu, M., Başer, K., Demirci, F., Antimicrobial Screening of *Mentha piperita* Essential Oils, *Journal of agricultural and food chemistry*, 2002, 50, pp. 3943-3946.
15. Maffei, M.E., Gertsch, J., Appendino, G., Plant volatiles: Production, function and pharmacology, *Natural Product Reports*, 2011, 28, pp. 1359-1380.
16. Zajac, A., Gorczyca M., *Chemia leków*, Warszawa, 2008, PZWL.
17. Oertling, H., Reckziegel, A., Surburg, H., Bertram, H.J., Applications of Menthol in Synthetic Chemistry, *Chemical Reviews*, 2007, 107, pp. 2136-2164.
18. Feder-Kubis, J., Tomczuk, K., 2013. The effect of the cationic structures of chiral ionic liquids on their antimicrobial activities, *Tetrahedron Letters*, 2013, 69, pp. 4190-4198.
19. Al-Farhana, K.A., Warada, I., Al-Resayesa, S.I., Foudab, M.M., Ghazzalia, M., Synthesis, structural chemistry and antimicrobial activity of (-)-borneol derivative, *Central European Journal of Chemistry*, 2010, 8(5), pp. 1127–1133.
20. Ríos, M.Y., Castrejón, F., Robledo, N., León, I., Rojas, G., Navarro, V., Chemical Composition and Antimicrobial Activity of the Essential Oils from *Annona cherimola* (Annonaceae), *Revista de la Sociedad Química de México*, 2003, 47(2), pp. 139-142.
21. Banerjee S., Mullick H. I., Banerjee J. 2001. Zingiber officinale: A natural gold. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*. 2(1). 283-294.
22. Quintans-Júnior, L.J., Guimarães, A.G., Araújo, B.E.S., Oliveira, G.F., Santana, M.T., Moreira, F.V., Santos, M.R.V., Cavalcanti, S.C.H., de Lucca Júnior, W., Botelho, M.A., Ribeiro, L.A.A., Nóbrega, F.F.F., Almeida, R.N., Carvacrol, (-)-borneol and citral reduce convulsant activity in rodents, *African Journal of Biotechnology*, 2010, 9(39), pp. 6566-6572.
23. Morimoto, M., Cantrell, C.L., Libous-Bailey, L., Duke, S.O., Phytotoxicity of constituents of glandular trichomes and the leaf surface of camphorweed. *Heterotheca subaxillaris*, *Phytochemistry*, 2009, 70, pp. 69–74.
24. Granger, R.E., Campbell, E.L., Johnston, G.A.R., (+)- And (-)-borneol: efficacious positive modulators of GABA action at human recombinant $\alpha 1\beta 2\gamma 2\text{L}$ GABAA receptors, *Biochemical Pharmacology*, 2005, 69, pp. 1101–1111.

25. da Silva Almeida, J.R.D., Souza, G.R.S., Silva, J.C., de Lima Saraiva, S.R.G., de Oliveira Júnior, R.G., de Souza Siqueira Quintans, J., de Souza Siqueira Barreto, R., Bonjardim, L.R., de Holanda Cavalcanti, S.C., Quintans-Junior, L.J., Borneol, a Bicyclic Monoterpene Alcohol, Reduces Nociceptive Behavior and Inflammatory Response in Mice, *The Scientific World Journal*, 2013, pp. 1-5.
26. Cherneva, E., Pavlovic, V., Smelcerovic, A., Yancheva, D., The Effect of Camphor and Borneol on Rat Thymocyte Viability and Oxidative Stress, *Molecules*, 2012, 17, pp. 10258-10266.
27. Yin, Q., Shi, X., Ding, H., Dai, X., Wan, G., Qiao, Y., Interactions of Borneol with DPPC Phospholipid Membranes: A Molecular Dynamics Simulation Study, *International Journal of Molecular Sciences*, 2014, 15, pp. 20365-20381.
28. Orhan, I.E., Ozcelik, B., Kartal, M., Kan, Y., Antimicrobial and antiviral effects of essential oils from selected Umbelliferae and Labiatae plants and individual essential oil components, *Turkish Journal of Biology*, 2012, 36, pp. 239-246.
29. Takaishi, M., Uchida, K., Fujita, F., Tominaga, M., Inhibitory effects of monoterpenes on human TRPA1 and the structural basis of their activity, *Journal of Physiological Sciences*, 2014, 64, pp. 47-57.
30. Watson, H.R., Herms, R., Rowsell, D.G., Spring, D.J., New compounds with the menthol cooling effect, *Journal of the Society of Cosmetic Chemists*, 1978, 29, pp. 185-200.
31. Freemantle, M., An Introduction to Ionic Liquids. RSC Publishing, 2010.
32. Matos, R.A.F., Andrade, C.K.Z., Synthesis of new chiral ionic liquids based on (-)-menthol and (-)-borneol, *Tetrahedron Letters*, 2008, 49, pp. 1652-1655.

Praca została sfinansowana ze środków Narodowego Centrum Nauki przyznanych na podstawie decyzji numer DEC-2013/09/D/ST5/03904