

**NATURALNE I SYNTETYCZNE LAKTONY  
O AKTYWNOŚCI PRZECIWNOWOTWOROWEJ  
I PRZECIWDROBNOUSTROJOWEJ**

NATURAL AND SYNTHETIC LACTONES  
WITH ANTICANCER AND ANTIMICROBIAL  
ACTIVITY

**Mazur Marcelina**

*Katedra Chemii, Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu  
ul. Norwida 25, 50-375 Wrocław  
e-mail: bakmarcelina@gmail.com*

---

Abstract

Wprowadzenie

1. Laktony wykazujące aktywność przeciwnowotworową
2. Laktony o aktywności przeciwdrobnoustrojowej

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane

---



**mgr inż. Marcelina Mazur** urodzona w 1983 r. Studiowała Biotechnologię na Wydziale Nauk o Żywności Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu. W pracy dyplomowej podjęła temat mikrobiologicznych transformacji jodolaktónów.

W roku 2007 rozpoczęła studia doktoranckie na Uniwersytecie Przyrodniczym we Wrocławiu pod opieką naukową prof. dr hab. Czesława Wawrzeńczyka. W swojej pracy naukowej zajmuje się problemem biotransformacji związków chlorowcoorganicznych.

## ABSTRACT

Medicine is one of the most developing branches of knowledge. But even now there are still some diseases which are impossible to cure. Different cancers, antibiotic resistant bacterial infections and fungal pathogenesis infections are still everlasting problems. Thus, two ways of solutions are proposed. First is the return to natural medicines. From the ancient times plants have been used in medicine and the natural products have been an important source of drugs. Nowadays isolation and identification of these compounds, together with the determination of their biological activity, also play an important role.

Lactones are the cyclic esters with a wide range of carbon atoms in a lactone ring. They are a very interesting group of compounds which reveal a wide spectrum of biological activity. Terpenoid, especially sesquiterpene lactones and coumarin derivatives, are found in plants of the Asteraceae and Apiaceae families as well as in many others organisms. The naturally occurring lactones often possess anti-inflammatory [1, 2], phytotoxic [3, 4], antiprotozoal [5], and antiviral activities [6]. They are also well known for their anticancer [7, 8] and antimicrobial activities [9, 10].

The second way of obtaining new biologically active lactones is the chemical synthesis of new potent structural analogs of natural bioactive compounds. However, the complexity of natural products and their derivatives may lead to limited supplies, especially when they have the chiral centers which are one of the most important factors influencing their biological activity. It also causes difficulties to determine the mechanism of action. For those reasons, structural simplification plays an important role in the development of analog design.

This review is focused on novel literature data about synthetic and natural lactones which reveal anticancer, antibacterial and antifungal activities. Presented compounds show potent biological activity and high selectivity with holding promises for further applications.

Keywords: biologically active lactones, sesquiterpene lactones, anticancer activity, antimicrobial activity

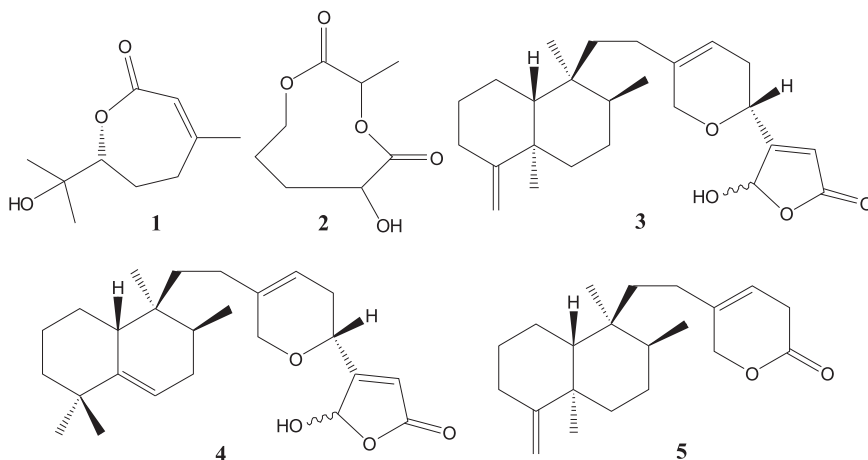
Słowa kluczowe: laktony aktywne biologicznie, laktony seskwiterpenowe, aktywność przeciwnowotworowa, aktywność przeciwdrobnoustrojowa

---

---

## WPROWADZENIE

Laktony to cykliczne, wewnątrzcząsteczkowe estry o różnej wielkości pierścienia laktonowego - od rzadko spotykanych  $\alpha$ - i  $\beta$ -laktonów o pierścieniach trój- i czteroczłonowych, przez liczną grupę pięcio- i sześcioczłonowych  $\gamma$ - i  $\delta$ -laktonów oraz siedmioczłonowych  $\epsilon$ -laktonów, których przedstawicielem jest wykorzystywany w przemyśle tworzyw sztucznych kaprolakton. W medycynie znalazły zastosowanie między innymi laktony o pierścieniu zawierającym od dwunastu do szesnastu atomów węgla, tzw. antybiotyki makrolidowe, do których zaliczamy erytromycynę i azytromycynę. Laktony występują naturalnie głównie, jako metabolity wtórne roślin, lecz izolowane są także z grzybów oraz gąbek. Siedmioczłonowy hydroksylakton **1** (Rys. 1), pochodna kwasu geraniowego, został wyizolowany z *Ascospheera apis*, atakującego stadia larwalne pszczół i wywołującego, u tych owadów, grzybicę otorbialakową [11]. Podobnie dziewięcioczłonowy lakton **2** – cladospolid E (Rys. 1) wydzielono z kultury morskiego grzyba *Cladospirium* sp. F14 [12]. Gąbka (*Fasciospongia cavernosa*), pochodząca z północnego obszaru Adriatyku, jest naturalnym źródłem związków zawierających w swej strukturze pierścień laktonowy w tym nienasyconego  $\delta$ -laktonu **5** oraz kakospongiolidu B i F (**3**, **4**) (Rys. 1) [13].



Rysunek 1  
Figure 1

Cenne właściwości biologiczne laktonów izolowanych z naturalnych źródeł, są inspiracją dla prac badawczych prowadzonych zarówno nad izolowaniem kolejnych naturalnych laktonów występujących w przyrodzie jak i nad syntezą nowych połączeń zawierających w swej cząsteczce ugrupowanie laktonowe. Na tle stale rosnącej liczby osób chorych na choroby nowotworowe oraz ciągłych mutacji drobnoustrojów chorobotwórczych zrozumiałe jest, iż wiele ośrodków badawczych podjęło pracę nad poszukiwaniem naturalnych i syntetycznych związków aktywnych biologicznie, które

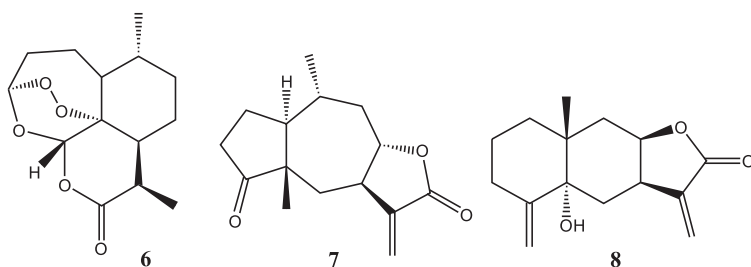
w przyszłości mogą stać się dopuszczonymi do użycia lekami. Niezależnie od sposobu pozyskiwania tych związków, istotne jest, aby ich działanie było skuteczne, selektywne i miało możliwie jak najmniej skutków ubocznych. Wiele inspiracji do pracy można czerpać z natury. Dlatego też obecnie renesans przeżywa medycyna ludowa, a rośliny w niej stosowane cieszą się coraz większym zainteresowaniem badaczy [14, 15].

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie najnowszych doniesień naukowych na temat laktonów izolowanych zarówno ze źródeł naturalnych jak i otrzymywanych w wyniku syntezy chemicznej, które wykazują aktywność przeciwnowotworową i przeciwdrobnoustrojową, i mogą znaleźć zastosowanie w medycynie.

## 1. LAKTONY WYKAZUJĄCE AKTYWNOŚĆ PRZECIWNOWOTWOROWĄ

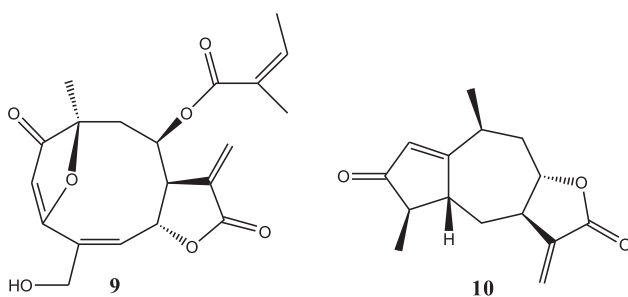
Duża grupa laktonów seskwiterpenowych wykazuje aktywność przeciw wybranym liniom komórek nowotworowych. To właśnie wśród tych związków poszukiwany jest lek o podobnej aktywności do taksolu czy cisplatyny. Laktony izolowane są głównie z roślin z rodziny *Asteraceae* (Złożone), która jest jedną z najliczniejszych rodzin roślin naczyniowych. Rośliny te oraz ich ekstrakty od wieków stosowane były w medycynie ludowej. Obecnie nowoczesne techniki badawcze pozwalają na określenie różnych aktywności biologicznych tych ekstraktów oraz izolowanych z nich związków odpowiedzialnych za te właściwości. Jednym z wielu przykładów jest artemisymina (**6**) (Rys. 2), otrzymywana z *Artemisia annua*. Lakton ten stosowany jest, jako lek przeciwmalaryczny. Jednak artemisymina może okazać się również skutecznym środkiem w zapobieganiu chorobom nowotworowych. Przeprowadzono badania *in vivo* na szczurach, u których nowotwór gruczołu mlekowego indukowano pojedynczą doustną dawką (50 mg/kg) 7,12-dimetylobenzantracenu. W grupie zwierząt, której podawano 0,02% artemisyniny w pożywieniu, odsetek szczurów wykazujących zmiany nowotworowe był znacznie niższy i wynosił 57% w porównaniu do 96% w grupie kontrolnej [16].

Rośliny należące do rodzaju *Carpesium* są bogatym źródłem laktonów terpenoidowych. *Carpesium faberi* stosowana jest w chińskiej medycynie ludowej i znana jest z właściwości przeciwzapalnych czy detoksykujących. Najnowsze badania pozwoliły na wydzielenie i pełne scharakteryzowanie czterech nowych oraz trzynastu znanych już laktonów seskwiterpenowych pochodzących z tej rośliny. Przeprowadzono również badania *in vitro* aktywności, wydzielonych związków na linii nowotworowej ludzkiego raka piersi MCF-7. Praktycznie wszystkie laktony wykazywały aktywność antyproliferacyjną. Najbardziej aktywne okazały się pseudogwajanolid (**7**) oraz eudesmanolid (**8**) (Rys. 2). Stężenie hamujące w pięćdziesięciu procentach proliferację tych komórek nowotworowych ( $IC_{50}$ ) wynosiło odpowiednio 3,9 mg/mL dla laktonu **7** i 3,0 mg/mL dla eudesmanolidu (**8**) [17].



Rysunek 2  
Figure 2

Kolejnymi przeciwrakowymi laktonami seskwiterpenowymi są wydzielone z *Viguiera sylvatica* i *Decachaeta thieleana* millerenolid (**9**) i tieleanina (**10**) (Rys. 3). Oba wykazywały aktywność cytotoksyczną w testach *in vitro* w stosunku do linii komórkowych ludzkiego raka płuc A549. Wartość  $IC_{50}$  dla obu laktonów była podobna i wynosiła odpowiednio 15 i 8 mg/mL. Badano, również cytotoksyczność laktonów **9** i **10** na liniach komórkowych mysich fibroblastów 3T3, oraz mysich fibroblastów 3T3 transfekowanych czynnikiem onkogennym HER2. Cytotoksyczność obu badanych związków była wyższa w stosunku do komórek 3T3/HER2 niż w stosunku do macierzystych fibroblastów mysich.  $IC_{50}$  dla linii 3T3/HER2 wynosiło odpowiednio 6 mg/mL dla millerenolidu (**9**) i 7 mg/mL dla tieleaniny (**10**). Przeprowadzono również badania cytotoksyczności obu tych związków na linii komórkowej czerniaka myszy B16/BL6; nie zaobserwowano jednak znaczącej aktywności. Tym niemniej w badaniach prowadzonych na myszach *in vivo* wykazano, iż millerenolid hamuje wzrost indukowanego podskórnie czerniaka oraz spowalnia pojawianie się guzów nowotworowych [18].

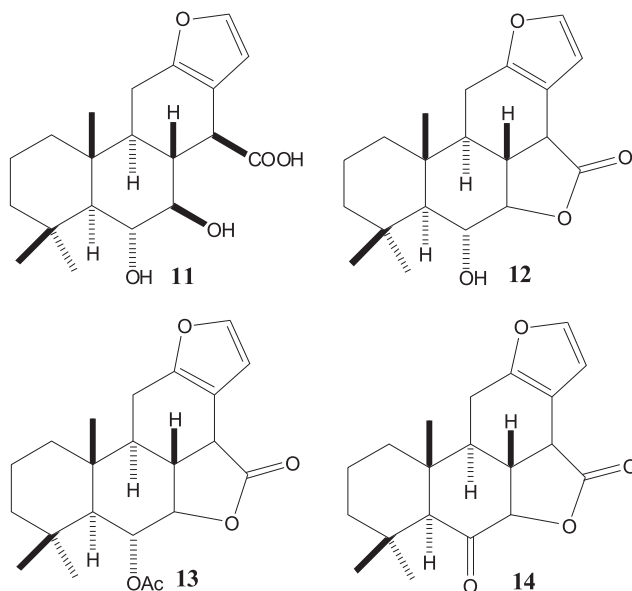


Rysunek 3  
Figure 3

Zgodnie z wcześniejszymi badaniami [19] oraz przedstawionymi powyżej doniesieniami literaturowymi w grupie laktonów seskwiterpenowych niezwykle częste jest, iż aktywność przeciwnowotworowa powiązana jest z obecnością podstawnika metylenowego przy węglu  $\alpha$  pierścienia laktonowego. Podstawnik  $\alpha$ -mety-

leno- $\gamma$ -laktonowy reaguje, bowiem, z biologicznymi nukleofilami w reakcji addycji typu Michaela, tworząc stabilne addukty. Szczególnie reaktywne są zawierające grupy tiolowe reszty cysteinę w białkach [20].

Nie tylko laktony seskwiterpenowe posiadają aktywność przeciwnowotworową. Kwas furanoditerpenowy (**11**) (Rys. 4), został wydzielony z owoców *Pterodon polygalaeiflorus*, rośliny znanej w brazylijskiej medycynie ludowej ze swoich właściwości antyreumatycznych, przeciwzapalnych oraz przeciwbólowych. Następnie związek ten został substratem wyjściowym dla syntezy trzech pochodnych laktonowych **12**, **13**, **14** (Rys. 4). Sprawdzone wpływ wszystkich czterech substancji na proliferację komórek nowotworowych o różnym pochodzeniu histologicznym.

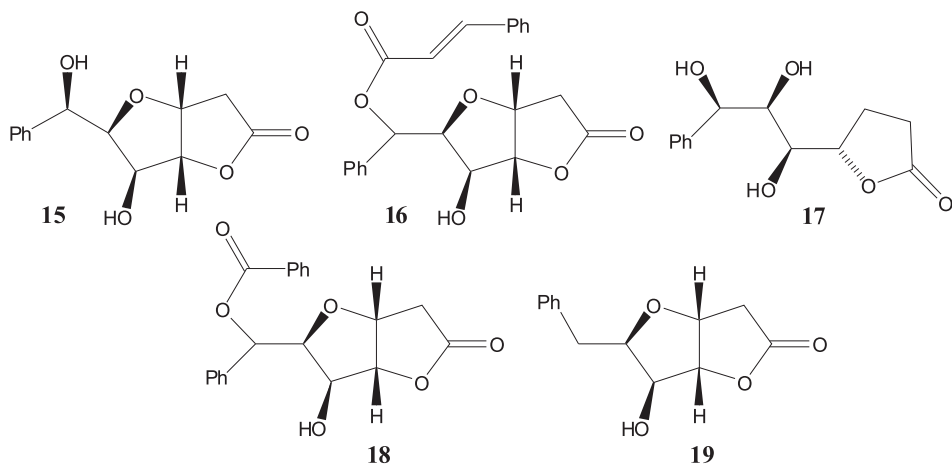


Rysunek 4  
Figure 4

W większości przypadków pochodne laktonowe wykazywały wyższą aktywność od wyjściowego kwasu. Linia komórkowa białaczki K562 okazała się wyjątkowo wrażliwa na  $\gamma$ -lakton **14**. Już przy stężeniu 0,4 mg/mL obserwowano 50% zahamowanie wzrostu komórek. Linie komórkowe nowotworów jajnika NCI-ADR\RES i OVCAR-03 były z kolei wysoce wrażliwe na hydroksylakton **12**, który wykazywał dużą selektywność działania, i przy stężeniach odpowiednio 0,3 i 0,5 mg/mL obserwowano pięćdziesięcioprocentowe zahamowanie wzrostu komórek nowotworowych tych linii [21].

Obecnie prowadzone są również próby otrzymania za pomocą klasycznej syntezy chemicznej związków naturalnych o określonej aktywności biologicznej jak i ich różnego typu pochodnych. (+)-Goniofufuron (**15**) (Rys. 5) wyizolowany z roślin

z rodzaju *Goniothalamus* używanej w tradycyjnej medycynie Indyjskiej oraz w Malezji i na Tajwanie wykazuje aktywność przeciwnowotworową w badaniach prowadzonych *in vitro* [22]. Najnowsze doniesienia literaturowe przedstawiają wieloetapową syntezę chemiczną (+)-goniofufuronu (**15**) oraz (+)-krassalaktonu C (**16**), występującego w liściach i łodygach *Polyalthia crassa*, oraz ich pochodnych **17**, **18**, **19** (Rys. 5).



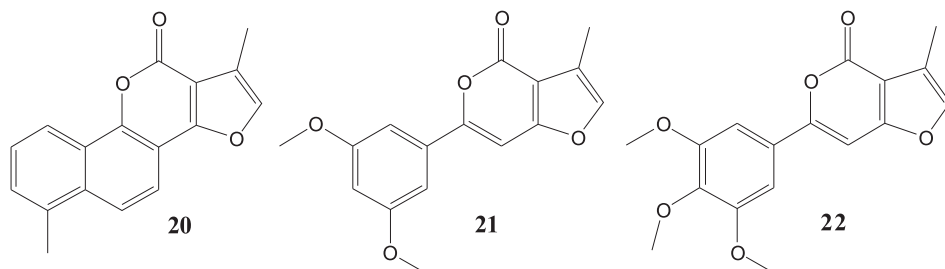
Rysunek 5  
Figure 5

Zbadano aktywność powyższych związków wobec komórek nowotworowych białaczki ludzkiej K562, HL-60, Jurkat oraz ludzkiego chłoniaka (Reji) i raka szyjki macicy (HeLa). Dodatkowo sprawdzano cytotoksyczność względem normalnych komórek fibroblastów (MRC-5). Wszystkie trzy analogi związków naturalnych wykazywały ciekawe właściwości przeciwnowotworowe, choć żaden z nich nie miał silnych właściwości cytotoksycznych względem linii ludzkiej białaczki Jurkat. Dawka  $IC_{50}$   $\gamma$ -hydroksylaktonu **17** była o dziesięć razy mniejsza niż  $IC_{50}$  stosowanej, jako związek referencyjny doksorubicyny. Ponadto badane związki nie wykazywały aktywności cytotoksycznej względem normalnych komórek fibroblastów MRC-5, co pozwala mieć nadzieję na ich selektywne hamowanie rozwoju komórek nowotworowych w testach *in vivo* [23].

Na podstawie struktury znanych związków wykazujących obiecującą aktywność przeciwnowotworową konstruuje się też pochodne o uproszczonej budowie. Takie zabiegi mają na celu poznanie, które fragmenty cząsteczki są kluczowe dla określonej aktywności oraz jaki jest mechanizm działania danego związku. Taką też strategię przyjęto syntezując dwadzieścia dwa analogi *neo*-tanshinlaktonu (**20**) (Rys. 6), który wysoce selektywnie hamuje wzrost komórek linii nowotworowych ludzkiego raka piersi. Zarówno nowe pochodne jak i *neo*-tanshinlakton zostały poddane badaniu aktywności przeciwnowotworowej na linii SK-BR-3 ludzkiego guza piersi. Badania

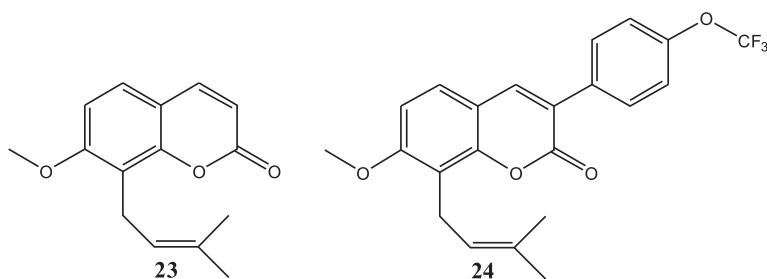


potwierdziły, że w zależności od podstawienia pierścienia benzenowego związki te wykazują różną aktywność. Dwa syntetyczne analogi **21** i **22** (Rys. 6) zasługują na szczególną uwagę, ponieważ działają wysoce selektywnie na linię SK-BR-3 w porównaniu do pozostałych testowanych linii komórek nowotworowych. Dodatkowo dimektosylowa pochodna **21** wykazuje stosunkowo niewielką toksyczność względem kontrolnych linii komórkowych 184A1 i MCF10A [24].



Rysunek 6  
Figure 6

Pochodne kumaryny wykazują szerokie spektrum właściwości biologicznych takich jak aktywność przeciwnowotworowa i przeciwwirusowa, w tym również przeciw wirusowi HIV [25, 26]. Osthol (**23**) (Rys. 7) i jego syntetyczne analogi wykazują aktywność przeciwko liniom komórkowym ludzkiego raka piersi MCF-7 i MDA-MB-231. Szczególnie interesująca wydaje się fluoropochodna **24** (Rys. 7), której aktywność jest niemal 100 razy większa niż aktywność wyjściowego związku jak również stosowanego, jako pozytywna kontrola, Temoxifenu. Związek ten nie wykazywał również cytotoksyczności względem ludzkich embrionalnych komórek nerek linii (HEK)-293 a jego badania *in vivo* są w toku [27].

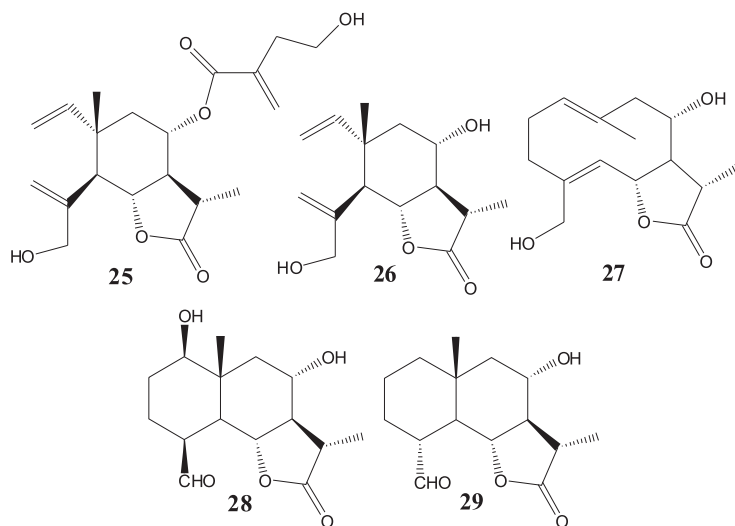


Rysunek 7  
Figure 7

## 2. LAKTONY O AKTYWNOŚCI PRZECIWDROBNOUSTROJOWEJ

Wzrost oporności drobnoustrojów na znane środki farmakologiczne oraz pojawianie się nowych szczepów, nie występujących powszechnie, bakterii i grzybów jest uzasadnieniem prac badawczych, mających na celu izolowanie substancji aktywnych z naturalnych źródeł lub syntezę nowych w nadziei, że wykażą one określoną aktywność przeciwdrobnoustrojową. Syntezowane są też pochodne znanych wykazujących aktywność substancji oraz prowadzone są badania nad określeniem ich właściwości przeciwbakteryjnych lub przeciwgrzybiczych.

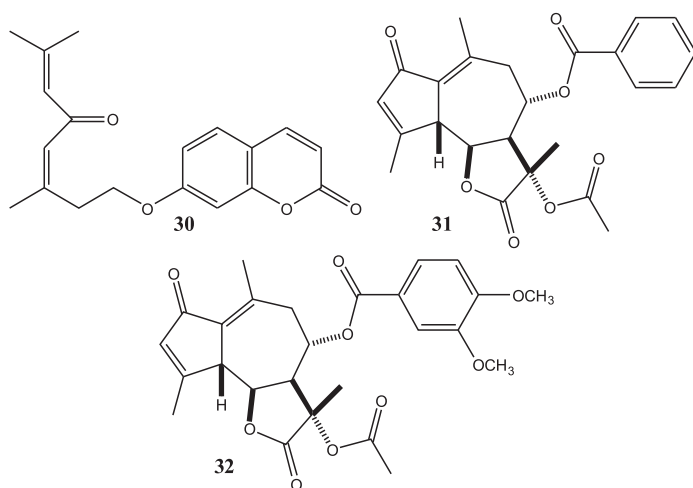
Laktony seskwiterpenowe (**25–29**) (Rys. 8) o wysokiej aktywności przeciwbakteryjnej i przeciwgrzybiczej zostały wyizolowane z chabra *Centaurea pullata*.



Rysunek 8  
Figure 8

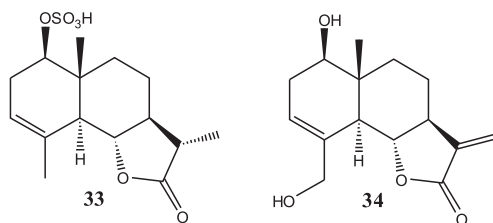
Wszystkie przedstawione związki, z wyjątkiem  $\alpha$ -metylo- $\gamma$ -laktonu **28** wykazywały wyższą aktywność przeciwbakteryjną w stosunku do szczepów *Bacillus subtilis*, *Micrococcus flavus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas tolaasii* i *Salmonella enteritidis* niż stosowany, jako pozytywna kontrola, antybiotyk Streptomycyna. Podobnie w przypadku badań aktywności przeciwgrzybiczej względem szczepów *Alternaria alternate*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus Niger*, *Aspergillus ochraceus*, *Fusarium tricinctum*, *Penicillium funiculosum*, *Penicillium ochrachloron* i *Trichoderma viride*. Wszystkie badane laktony okazały się aktywniejsze od mikonazolu, komercyjnego fungicydu, który stanowił w tym przypadku kontrolę [28]. Opierając się na swoich wcześniejszych badaniach [29–32], autorzy dowodzą, że podobnie jak w przypadku właściwości przeciwnowotworowych, tak samo dla właściwości antydnobnoustrojowych istotne jest występowanie w cząsteczce ugrupowania  $\alpha$ -metyleno- $\gamma$ -laktonowego lub  $\alpha$ -metylo- $\gamma$ -laktonowego.

Pochodna kumaryny (**30**) oraz estrowe pochodne gwajanolidów (**31**, **32**) (Rys. 9) zostały wyizolowane z korzeni rośliny *Ferula diversittata* należącej do rodziny *Apiaceae* (baldaszkowate) oraz poddane badaniom ich właściwości przeciwbakteryjnych oraz przeciwgrzybiczych. Dla gwajanolidowej pochodnej zestryfikowanej kwasem benzoesowym (**31**) minimalne stężenie hamujące wzrost (MIC) bakterii *Staphylococcus aureus* wynosiło 40 mg/mL. Pozytywną kontrolą była w tym przypadku gentamycyna (MIC-16 mg/mL). Związek **32** okazał się aktywny przeciwko grzybowi strzępkowemu *Aspergillus niger* z minimalną dawką hamującą 40 mg/mL. Kontrolny środek grzybobójczy – flukonazol wykazywał tą samą aktywność przy dawce 8 mg/mL. Właściwości przeciwgrzybicze względem *Aspergillus niger* wykazała także pochodna kumaryny (**30**) jednak w tym przypadku minimalne stężenie hamujące było wyższe i wynosiło 80 mg/mL [33].



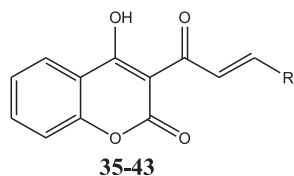
Rysunek 9  
Figure 9

Mlecz Polny (*Sonchus arvensis*) należący do rodziny *Asteraceae* zwany w chińskiej medycynie ludowej „Ju Mai Cai” znany jest ze swoich właściwości przeciwzapalnych oraz detoksykujących. Z rośliny tej wyizolowano dwa nowe i osiem znanych już wcześniej laktonów seskwiterpenowych i sprawdzono ich aktywność w stosunku do bakterii gram-dodatnich *Streptococcus mutans*. Dwa spośród badanych związków wykazały aktywność przeciwbakteryjną. Minimalne stężenie hamujące względem badanego szczepu gronkowca dla nowego  $\alpha$ -metylolaktonu **33** wynosi 15,6 mg/mL, natomiast dla  $\alpha$ -metylenolaktonu **34** 62,5 mg/mL (Rys. 10) [34].



Rysunek 10  
Figure 10

Nie tylko laktony seskwiterpenowe mają silne właściwości przeciwdrobnoustrojowe, również nowe syntetyczne chalkonowe pochodne kumaryny (**35–43**) (Rys. 11) wykazują właściwości przeciwbakteryjne. Otrzymano je w wyniku trzyetapowej syntezy chemicznej, której substratem była 4-hydroksykumaryna. Następnie określono ich aktywność względem bakterii *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia* i *Pseudomonas aeruginosa*. Wyniki badań wskazują na silną aktywność przeciwbakteryjną testowanych pochodnych względem badanych szczepów bakterii. Strefa zahamowania wzrostu w teście płytkowym była, dla wszystkich badanych związków, większa niż w próbie kontrolnej, którą stanowił antybiotyk gentamycyna [35].

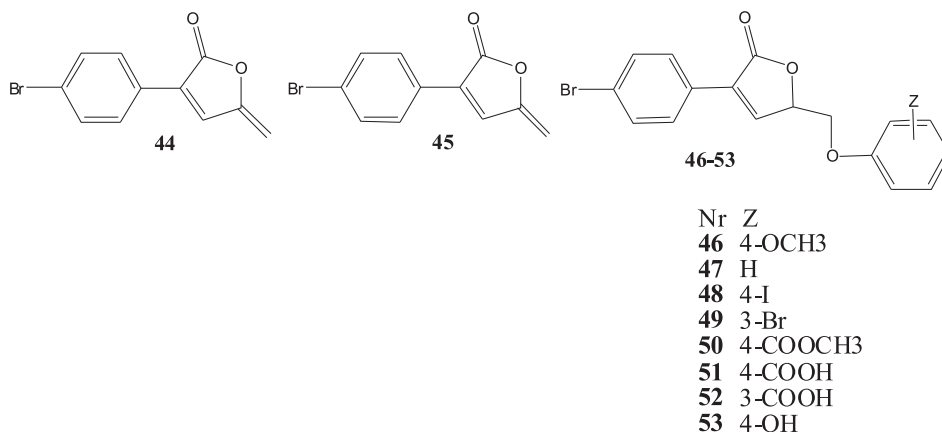


Nr	R
<b>35</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
<b>36</b>	pF-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>37</b>	pOCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>38</b>	pMe C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>39</b>	pBr C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>40</b>	pNO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>41</b>	3,4,5 OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>
<b>42</b>	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub>
<b>43</b>	pN(Me) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>

Rysunek 11  
Figure 11

Naturalnym związkiem o aktywności przeciwgrzybiczej jest (–)-incrustoporyna (**44**) (Rys. 12) wyizolowana z grzybów *Incrustoporia carneola* należących do *Basidiomycetes*. Natomiast pochodne tego związku wykazują właściwości przeciwbakteryjne [36]. Najnowsze badania czeskiego zespołu dotyczą syntezy nowych pochodnych (–)-incrustoporyny. Określono aktywność przeciwdrobnoustrojową otrzymanych produktów syntezy względem grzybów z rodzaju *Candida* (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. krusi*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. lusitaniae*), *Trichosporon*, *Aspergillus*, *Absidia* oraz *Trichophyton*. Wiele spośród uzyskanych 5-metyloaryloksy pochodnych (**46–53**) (Rys. 12) wykazuje szerokie spektrum aktywności przeciwgrzybiczej. Za właściwości te odpowiedzialny jest jednak nienasycony metylenolakton

**45**, który powstaje w wyniku reakcji eliminacji tych pochodnych w podłożu mikrobiologicznym z dodatkiem DMSO w trakcie oznaczania aktywności przeciwgrzybiczej. Wykazano również, iż uwalniane równocześnie do podłoża fenole nie wykazują właściwości przeciwgrzybiczych względem badanych szczepów grzybów strzępkowych oraz drożdży i nie są odpowiedzialne za pozytywne wyniki przeprowadzonych doświadczeń [37].



Rysunek 12  
Figure 12

## PODSUMOWANIE

Mimo ogromnego postępu, jaki dokonuje się na naszych oczach w medycynie lekarze wciąż zmagają się ze znanymi od lat problemami. Coraz dokładniej poznajemy przyczyny i mechanizmy rozwoju poszczególnych chorób, ale w dalszym ciągu sprawą kluczową jest znalezienie odpowiedniej dla nich specyfików terapeutycznych. Wyróżnione w niniejszej pracy związki zawierające w swojej strukturze pierścień laktonowy nie są jedyną grupą substancji, które mogą być potencjalnie wykorzystane jako leki. Lecz niewątpliwie wiele z tych związków wykazuje na tyle silne działanie biologiczne, że kwestią czasu jest wprowadzenie ich do terapii chorób nowotworowych lub leczenia infekcji bakteryjnych i grzybowych.

## PODZIĘKOWANIA

Serdecznie dziękuję mojemu promotorowi profesorowi Czesławowi Wawrzeńczykowi za wszelką pomoc, cierpliwość oraz cenne rady i uwagi.

Praca współfinansowana z ze środków Unii Europejskiej w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego.



**KAPITAŁ LUDZKI**  
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI

**UNIA EUROPEJSKA**  
EUROPEJSKI  
FUNDUSZ SPOŁECZNY



## PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] D.A.R. Valério, T.M. Cunha, N.S. Arakawa, H.P. Lemos, F.B. Da Costa, C.A. Parada, S.H. Ferreira, F.Q. Cunha, W.A. Verri Jr., *Eur. J. Pharmacol.*, 2007, **562**, 155.
- [2] B.H.B. Kwok, B. Koh, M.I. Ndubuisi, M. Elofsson, C.M. Crews, *Chem. Biol.*, 2001, **8**, 759.
- [3] C.H. Liu, A.K. Mishra, R.X. Tan, *Crop Prot.*, 2006, **25**, 508.
- [4] T. Flijkushima, M. Tanaka, M. Gohbara, T. Fujimori, *Phytochemistry*, 1998, **48**, 625.
- [5] B. Akendengue, F. Roblot, P.M. Loiseau, C. Bories, E. Ngou-Milama, A. Laurens, R. Hocquemiller, *Phytochemistry* 2002, **59**, 885.
- [6] B. Ozelik, I. Gurbuz, T. Karaoglu, E. Yesilada, *Microbiol. Res.*, 2009, **164**, 545.
- [7] A. Robinson, T. Vijay Kumar, E. Sreedhar, V.G.M. Naidu, S. Rama Krishna, K. Suresh Babu, P.V. Srinivas, J. Madhusudana Rao, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2008, **18**, 4015.
- [8] H. Ding, C. Zhang, X. Wu, C. Yang, X. Zhang, J. Ding, Y. Xie, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2005, **15**, 4799.
- [9] S. Rozenblat, S. Grossman, M. Bergman, H. Gottlieb, Y. Cohen, S. Dovrat, *Biochem. Pharmacol.*, 2008, **75**, 369.
- [10] S. Barluenga, P.Y. Dakas, M. Boulifa, E. Moulin, N. Winssinger, *C.R. Chimie*, 2008, **11**, 1306.
- [11] G.L. Gallardo, N.I. Pena, G.M. Cabrera, *Phytochem. Lett.*, 2008, **1**, 155.
- [12] C.H. Gao, X.H. Nong, S.H. Qi, X.M. Luo, S. Zhang, H.R. Xiong, *Chinese Chem. Lett.*, 2010, **21**, 1355.
- [13] S. De Rosa, A. Crispino, A. De Giulio, C. Iodice, G. Tommonaro, R. Pronzato, M. Sidri, *Tetrahedron*, 1999, **55**, 13805.
- [14] M.J. Balunas, A.D. Kinghorn, *Life Sci.*, 2005, **78**, 431.
- [15] G. Fouche, G.M. Cragg, P. Pillay, N. Kolesnikova, V.J. Maharaj, J. Senabe, *J. Ethnopharmacol.*, 2008, **119**, 455.
- [16] H. Lai, N.P. Singh, *Cancer Lett.*, 2006, **231**, 43.
- [17] X.W. Li, L. Weng, X. Gao, Y. Zhao, F. Pang, J.H. Liu, H.F. Zhang, J.F. Hu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2011, **21**, 366.
- [18] P.G. Taylor, O.A. Dupuy Loo, J.A. Bonilla, R. Murillo, *Fitoterapia* 2008, **79**, 428.
- [19] E. Rodriguez, G.H.N. Towers, J.C. Mitchell, *Phytochemistry*, 1976, **15**, 1573.
- [20] A. Ghantous, H. Gali-Muhtasib, H. Vuorela, N.A. Saliba, N. Darwiche, *Drug Discov. Today*, 2010, **15**, 668.
- [21] F.P.G. Euzébio, F.J.L. dos Santos, D. Piló-Veloso, A.L.T.G. Ruiz, J.E. de Carvalho, D.L. Ferreira-Alves, Â. de Fátima, *Bioorg. Chem.*, 2009, **37**, 96.

- [22] A. de Fátima, L.V. Modolo, L.S. Conegero, R.A. Pilli, C.V. Ferreira, L.K. Kohn, J.E. de Carvalho, *Curr. Med. Chem.*, 2006, **13**, 3371.
- [23] V. Popsavin, B. Sreco, G. Benedekovic, J. Francuz, M. Popsavin, V. Kojic, G. Bogdanovic, *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, **45**, 2876.
- [24] Y. Dong, Q. Shi, K. Nakagawa-Goto, P.C. Wu, S.L. Morris-Natschke, A. Brossi, K.F. Bastow, J.Y. Lang, M.C. Hung, K.H. Lee, *Bioorg. Med. Chem.*, 2010, **18**, 803.
- [25] T. Okamoto, T. Kobayashi, S. Yoshida, *Curr. Med. Chem. - Anti-Cancer Agents*, 2005, **5**, 47.
- [26] I. Kostova, S. Raleva, P. Genova, R. Argirova, *Bioinorg. Chem. Appl.*, 2006, **1**, 25651.
- [27] L. You, R. An, X. Wang, Y. Li, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2010, **20**, 7426.
- [28] S. Djeddi, A. Karioti, M. Sokovic, C. Koukoulitsa, H. Skalts, *Bioorg. Med. Chem.*, 2008, **16**, 3725.
- [29] S. Djeddi, A. Karioti, M. Sokovic, D. Stojkovic, R. Serid, H. Skaltsa, *J. Nat. Prod.*, 2007, **70**, 1796.
- [30] H. Skaltsa, D. Lazari, C. Panagouleas, E. Georgiadou, B. Garcia, M. Sokovic, *Phytochemistry*, 2000, **55**, 903.
- [31] H. Skaltsa, D. Lazari, B. Garcia, J.R. Pedro, M. Sokovic, T. Constantinidis, *Naturforsch. C*, 2000, **55c**, 534.
- [32] A. Karioti, H. Skaltsa, D. Lazari, M. Sokovic, B. Garcia, C. Harvala: *Naturforsch. C*, 2002, **57c**, 75.
- [33] M. Iranshahi, S.T. Hosseini, A.R. Shahverdi, K. Molazade, S.S. Khan, V.U. Ahmad, *Phytochemistry*, 2008, **69**, 2753.
- [34] Z. Xia, W. Qu, H. Lu, J. Fu, Y. Ren, J. Liang, *Fitoterapia*, 2010, **81**, 424–428.
- [35] N. Hamdi, F. Bouabdallah, A. Romerosa, R. Benhassen, *C. R. Chimie.*, 2010, **13**, 1261.
- [36] M. Pour, M. Spulak, V. Balsanek, J. Kunes, V. Buchta, K. Waisser, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2000, **10**, 1893.
- [37] P. Šenel, L. Tichotová, I. Votruba, V. Buchta, M. Špulák, J. Kuneš, M. Nobilis, O. Krenk, M. Pour, *Bioorg. Med. Chem.*, 2010, **18**, 1988.

Praca wpłynęła do Redakcji 25 stycznia 2011

