

## CUKROWE CZWARTORZĘDOWE SOLE AMONIOWE

### SUGAR QUATERNARY AMMONIUM SALTS

**Barbara Dmochowska<sup>\*1</sup>, Karol Sikora<sup>1,2</sup>,  
Justyna Samaszko-Fiertek<sup>1</sup>, Rafał Ślusarz<sup>1</sup>,  
Janusz Madaj<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Wydział Chemii Uniwersytetu Gdańskiego  
ul. Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk

<sup>2</sup> Wydział Farmaceutyczny Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego  
Al. Gen. Hallera 107, 80-416 Gdańsk  
*\*e-mail: basia.dmochowska@ug.edu.pl*

---

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Czwartorzędowe sole amoniowe przyłączone do anomerycznego atomu węgla cząsteczki cukru poprzez łańcuch węglowodorowy
2. Czwartorzędowe sole amoniowe przy atomie węgla C6 w monosacharydach
3. Czwartorzędowe sole amoniowe przy terminalnym atomie węgla w oligosacharydach
4. Czwartorzędowe sole amoniowe pochodne polisacharydów

Uwagi końcowe

Podziękowania

Piśmiennictwo cytowane

---

**Dr Barbara Dmochowska** w roku 1994 ukończyła studia chemiczne na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego w Gdańsku. Jest adiunktem w Pracowni Chemii Cukrów na Wydziale Chemii UG. Tematyka badawcza: tworzenie czwartorzędowych soli *N-D*-glikoamoniowych i alditoliloamoniowych z udziałem amin o potencjalnych właściwościach biologicznych.

**Dr hab. Janusz Madaj**, prof. nadzw. UG, ukończył studia chemiczne na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego w roku 1989. W tym samym roku podjął pracę w Zakładzie Chemii Cukrów UG. Stopień doktora nauk chemicznych uzyskał w roku 1995. W latach 1997–1998 odbył staż naukowy w Case Western Reserved University w Cleveland, Ohio USA w grupie profesora Vincenta M. Monnier. W roku 2004 uzyskał stopień doktora habilitowanego nauk chemicznych po przedstawieniu rozprawy na temat: „Badania dróg tworzenia i przemian wybranych związków cukrowych”. Jego aktualne zainteresowania naukowe skupiają się na chemii organicznej ze szczególnym uwzględnieniem chemii węglowodanów. Ostatnio swoje prace koncentruje na badaniach mechanizmu oddziaływania wankomycyny ze ścianą komórkową bakterii Gram-dodatnich oraz wpływem na to oddziaływanie fragmentów cukrowych.

**Dr Justyna Samaszko-Fiertek** w roku 2004 ukończyła Wydział Chemii Uniwersytetu Gdańskiego w Gdańsku. Stopień doktora nauk chemicznych uzyskała w roku 2010. Jest adiunktem w Pracowni Chemii Cukrów na Wydziale Chemii UG. Tematyka badawcza: badanie mechanizmu oddziaływania wankomycyny ze ścianą komórkową bakterii Gram-dodatnich, opracowanie metod syntezy nowych pochodnych antybiotyków glikopeptydowych.

**Mgr Karol Sikora** w roku 2010 ukończył studia magisterskie na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego w Gdańsku – na kierunku chemia, specjalność chemia biologiczna. Tematyka badawcza: synteza, oczyszczanie oraz analiza struktury pochodnych cukrów oraz czwartorzędowych soli amoniowych pochodnych alditoli oraz cukrów. Obecnie zatrudniony na stanowisku asystenta w Katedrze i Zakładzie Chemii Nieorganicznej, Wydziału Farmaceutycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

**Dr Rafał Ślusarz** ukończył studia chemiczne na Uniwersytecie Gdańskim. Także na Wydziale Chemii UG, w 2004 roku uzyskał stopień doktora nauk chemicznych, po obronie rozprawy pt. „Symulowanie dynamiką molekularną blokowania i aktywacji receptorów sprzężonych z białkiem G”. Obecnie zajmuje się badaniem zmian konformacyjnych układów cukrowych i glikoproteinowych podczas swoistego oddziaływania z fragmentami konstrukcyjnymi komórek bakteryjnych oraz enzymami organizmów wyższych metodami modelowania molekularnego. Jego warsztat pracy obejmuje dynamikę molekularną, analizę statystyczną, optymalizację, dokowania oraz badanie oddziaływań międzycząsteczkowych.

## ABSTRACT

Quaternary ammonium compounds (QACs) exhibit the properties of both inorganic and organic compounds, and their ionic nature gives them hydrophilic character. The popularity of these compounds is allied to their many applications and ease of synthesis. Most of QACs are stable up to 150°C, readily soluble in water, usually non-toxic in utilitarian concentrations, are surface active, and do not irritate the skin or have a noxious odour [1]. Many of them have fungicidal, bactericidal and algicidal properties [2–5]. The antiviral action of QACs, including against HIV [6, 7], has been reported. They are used as timber preservatives, disinfectants, fabric softeners, anti-electrostatic agents and antifriction substances [5, 8, 9]. In addition, certain drugs administered in cases of diabetes, cardiac arrhythmia, neuroses, allergies and even carcinomas are QACs. Finally, QACs are used in chemical synthesis as catalysts, in phase-boundary catalysis [11], in the reduction of aldehydes and alkenes, and in the Friedl-Crafts reaction.

In literature there is only limited amount of information considering quaternary ammonium salts containing sugar substituents. Among them four group of compounds arises: salts linked to C6 atom in sugar, directly connected to anomeric carbon atom, linked through hydrocarbon spacer and derivatives of polysaccharides.

Kirk et al. described the synthesis of biologically active QACs [15]. In the Menshutkin reaction between an iodo-derivative and trimethylamine (Scheme 4), these authors obtained compounds with bactericidal and fungicidal properties. The authors obtained a series of analogous compounds using carboxylic acids (with carbon chains of various lengths) ester linked to the C-6-OH group of a sugar derivative.

Blizzard synthesized QAC derivatives of vancomycin [28]. It was noticed that the increased hydrophilicity of vancomycin following the addition to it of a suitable fragment enhanced its antibacterial properties [30, 31], one of the more active being a derivative containing an aminium group at position G-6 (Scheme 10).

Examples of reactions, in which the terminal carbon atoms in methyl glucopyranosides and polysaccharides are functionalized, are the syntheses carried out by Engel et al. [33, 34], one of which is shown in Figure 5. These authors aimed to find compounds with antibacterial properties. In the first instance, the hydroxyl groups at atoms C-6 of the sugar units in cellulose were *O*-tosylated. Then, the terminal carbons were functionalized with tertiary amines, yielding QACs. The most effective bactericide among these compounds was the one with a 16-carbon chain, the structure of which is shown Figure 6.

**Keywords:** quaternary ammonium salts, D-glicopyranosides, cellulose, chitosan

**Słowa kluczowe:** czwartorzędowe sole amoniowe, D-glikopiranozydy, celuloza, chitozan

---

## WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

AcCl	– chlorek acetylu
Ac <sub>2</sub> O	– bezwodnik kwasu octowego
BclA	– <i>Burkholderia cenocepacia</i> lektyna A
CJ	– ciecze jonowe
CSA	– czwartorzędowe sole amoniowe
DABCO	– 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan
DMAP	– 4-( <i>N,N</i> -dimetyloamino)pirydyna
DMSO	– dimetylosulfotlenek
EC <sub>50</sub>	– medialne stężenie skuteczne, (ang. <i>effective concentration</i> )
EtOH	– alkohol etylowy
HIV	– ludzki wirus niedoboru odporności
ICR-191	– dichlorowodorek 6-chloro-9-[3-(2-chloroetylamino)propylamino]-2-metoksyakrydyny
Me	– metyl
MIC	– minimalne stężenie hamujące (ang. <i>minimal inhibitory concentration</i> )
MLC	– minimalne stężenie zabijające (ang. <i>minimal lethal concentration</i> )
Ph	– fenyl
Ph <sub>3</sub> P	– trifenylofosfina
Py	– pirydyna
QACs	– ang. <i>quaternary ammonium compounds</i>
TsCl	– chlorek tosyłu

## WPROWADZENIE

Czwartorzędowe sole amoniowe (CSA) wykazują właściwości związków nieorganicznych jak i organicznych, a jonowy charakter tych związków decyduje o ich właściwościach hydrofilowych. Popularność CSA wiąże się z ich szerokim zastosowaniem i łatwością otrzymywania. Większość CSA jest trwała aż do 150°C, dobrze rozpuszczalna w wodzie, zazwyczaj nietoksyczna w stężeniach użytkowych, wykazuje aktywność powierzchniową, nie wykazuje drażniącego działania na skórę ani przykrego zapachu [1]. Wiele z nich ma właściwości grzybobójcze, bakterio-bójcze lub glonobójcze [2–5]. Istnieją doniesienia o działaniu antywirusowym tych związków, w tym przeciw wirusowi HIV [6, 7]. Powszechnie stosowane są jako: środki ochrony drewna, środki dezynfekujące, zmiękczające tkaniny, środki antyelektrostatyczne i substancje przeciwzatarciowe [5, 8, 9]. Istnieją badania potwierdzające skuteczność czwartorzędowych soli amoniowych jako tzw. wzmacniaczy smaku [10]. Poza tym, niektóre leki na cukrzycę, arytmie serca, nerwice, alergie lub nawet nowotwory są czwartorzędowymi solami amoniowymi. Również w syntezie chemicznej stosuje się CSA jako katalizatory, w reakcji katalizy przeniesienia międzycząsteczkowej [11], w redukcji aldehydów i alkenów w reakcjach Dielsa-Aldera.

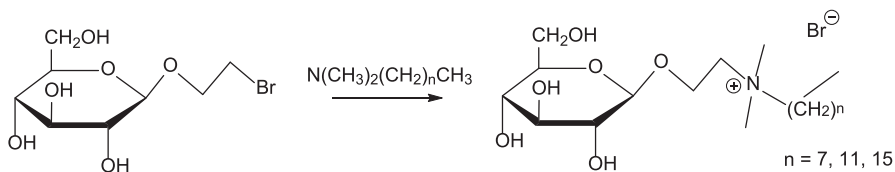
Czwartorzędowe sole amoniowe wykazują wiele użytecznych właściwości, dzięki czemu znalazły bardzo liczne zastosowania w życiu codziennym, przemyśle i farmaceutyce. Jednak wciąż poszukiwane są nowe związki o większej aktywności, szerszym spektrum zastosowania oraz bardziej przyjazne środowisku.

Literatura opisująca czwartorzędowe sole amoniowe jest niezwykle obszerna, dlatego w artykule omówiono zagadnienia najistotniejsze z punktu widzenia syntezy czwartorzędowych soli amoniowych pochodnych cukrów oraz ich właściwości.

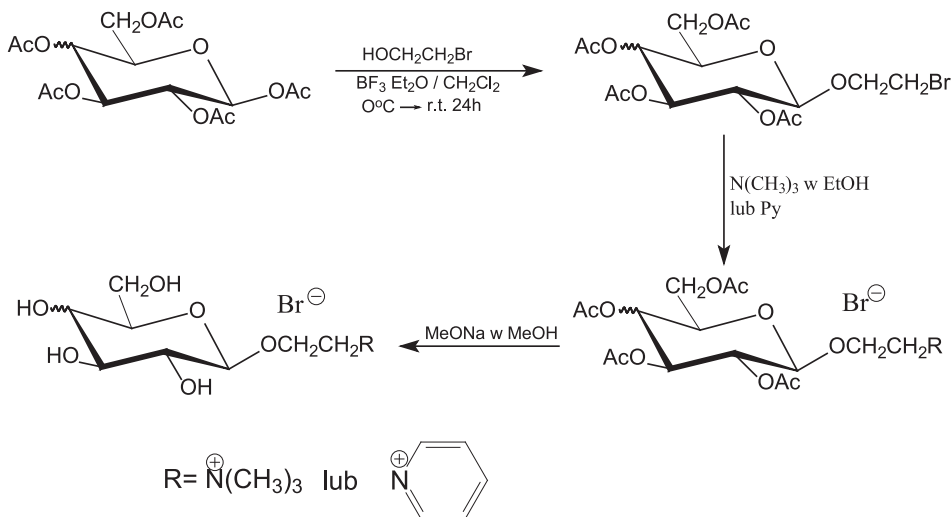
### 1. CZWARTORZĘDOWE SOLE AMONIOWE PRZYŁĄCZONE DO ANOMERYCZNEGO ATOMU WĘGLA CZĄSTECZKI CUKRU POPRZEZ ŁAŃCUCH WĘGLOWODOROWY

Zakłada się, że utworzenie CSA pochodnych związków naturalnie występujących w przyrodzie (cukry, alditole lub aminokwasy) pozwoli na wyeliminowanie ograniczeń w zastosowaniu tej klasy związków. Połączenie takie może doprowadzić do poznania nowych właściwości CSA.

W literaturze istnieją nieliczne doniesienia dotyczące syntezy oraz badania właściwości CSA powiązanych z cukrami. Jednym z przykładów mogą być związki otrzymane przez Quagliotto i in. [12]. Jako substratu użyto zsyntezowanego wcześniej  $\beta$ -D-glukopiranozydu 2-bromoetylu, który następnie poddano reakcji czwartorzędowania w reakcji z trzema *N,N*-dimetyloalkilaminami o łańcuchach węglowodorowych zawierających odpowiednio 8, 12 i 16 atomów węgla (Schemat 1).

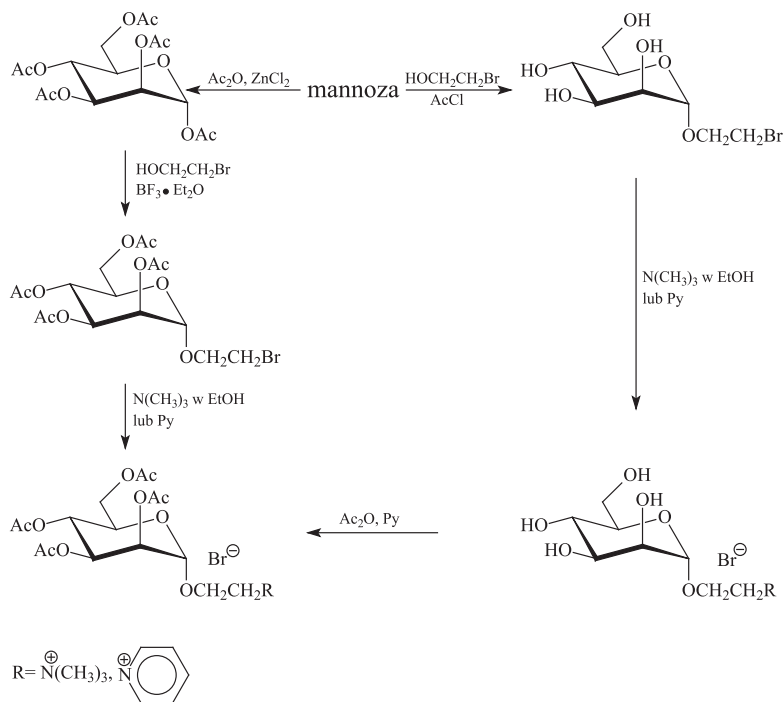
Schemat 1. CSA pochodne  $\beta$ -D-glukopiranozydów 2-bromoetylu [12]Scheme 1. QACs derivatives of 2-bromoethyl  $\beta$ -D-glucopyranosides [12]

W Pracowni Chemii Cukrów UG również zsyntezowano czwartorzędowe sole amoniowe, w których atom azotu odsunięty jest od pierścienia cukrowego o dwa atomy węgla, tj. bromki glikopiranozyd 2-amoniowy o konfiguracji: D-galacto, D-gluko i D-manno [13]. W pierwszym etapie syntezy, głównymi produktami są 1,2-*trans* glikozydy, co determinuje powstawanie w przewodzie anomeru  $\beta$  w przypadku D-galaktozy oraz D-glukozy, natomiast w przypadku D-mannozy anomeru  $\alpha$ . Zastosowanie w reakcji glikozydowania kwasu Lewisa ( $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ) jako aktywatora pozwala uzyskać odpowiednie, krystaliczne produkty o konfiguracji:  $\beta$ -D-galacto oraz  $\beta$ -D-gluko, tj. 2',3',4',6'-tetra-O-acetylo- $\beta$ -D-galaktopiranozyd 2-bromoetylu oraz 2',3',4',6'-tetra-O-acetylo- $\beta$ -D-glukopiranozyd 2-bromoetylu (Schemat 2).

Schemat 2. Synteza pochodnych bromku  $\beta$ -D-gluko- i  $\beta$ -D-galaktopiranozyd 2-amoniowyScheme 2. Synthesis of derivatives of *N*-[2-( $\beta$ -D-glucopyranosyloxy)ethyl]aminium bromide

2',3',4',6'-Tetra-O-acetylo- $\beta$ -D-galaktopiranozyd 2-bromoetylu i 2',3',4',6'-tetra-O-acetylo- $\beta$ -D-glukopiranozyd 2-bromoetylu poddane zostały reakcji z trimetyloaminą w etanolu oraz z pirydyną w celu uzyskania odpowiednich CSA oraz określenia wpływu podstawnika cukrowego na przebieg oraz wydajność reakcji czwartorzędowania. Zarówno bromek 2',3',4',6'-tetra-O-acetylo- $\beta$ -D-glikopiranozyd 2-trimety-

loamnioetylu (o konfiguracji D-galakto i D-gluko) jak i bromek 2',3',4',6'-tetra-O-acetylo- $\beta$ -D-glikopiranozyd 2-pirydynioetylu, (o konfiguracji D-galakto i D-gluko) uzyskano z prawie ilościowymi wydajnościami (95–99%) (Schemat 2). Metoda syntezy glikozydów zastosowana powyżej pozwala otrzymać 2',3',4',6'-tetra-O-acetylo- $\alpha$ -D-mannopiranozyd 2-bromoetylu, ale niestety z bardzo niską wydajnością (8%). Dlatego też przeprowadzono syntezę glikozydu w reakcji D-mannozy z 2-bromoetanolem w obecności chlorku acetyl jako aktywatora, co pozwoliło otrzymać go z 60% wydajnością (Schemat 3).



Schemat 3. Synteza bromku D-mannopiranozyd 2-amnioetylu

Scheme 3. Synthesis of N-[2-(D-mannopyranosyloxy)ethyl]aminium bromide

Bromek 2',3',4',6'-tetra-O-acetylo- $\alpha$ -D-mannopiranozyd 2-pirydynioetylu i bromek 2',3',4',6'-tetra-O-acetylo- $\alpha$ -D-mannopiranozyd 2-trimetyloamnioetylu uzyskano również z dobrymi wydajnościami (>85%). Jak wynika z powyższych przykładów odsunięcie grupy odchodzącej (halogenu), biorącej udział w reakcji czwartorzędowania, od atomu węgla C1 piranozy o dwuwęglowodorowy łańcuch prowadzi do uzyskiwania CSA z bardzo dobrymi wydajnościami i znacząco ułatwia tworzenie projektowanych soli pochodnych cukrów. Wszystkie otrzymane CSA zostały poddane reakcji de-O-acetylowania za pomocą metanolanu sodu w metanolu.

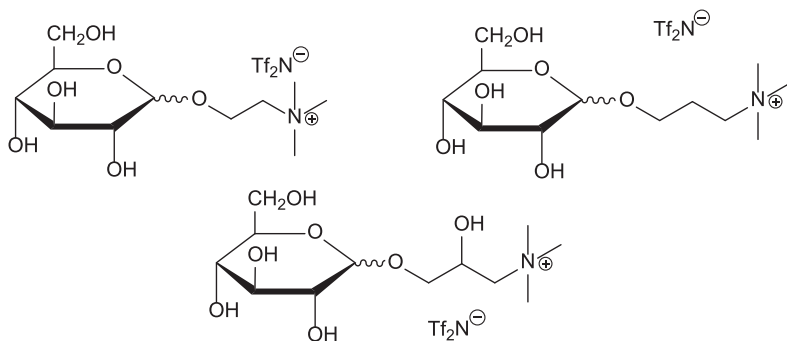
Czwartorzędowe bromki pirydyniowe i trimetyloamnioowe: 2',3',4',6'-tetra-O-acetylo-D-glikopiranozyd 2-amnioetylu oraz D-glikopiranozyd 2-amnioetylu

(o konfiguracji D-galakto, D-gluko i D-manno) przebadano pod kątem aktywności mutagennej. W tym celu wykonano test wykrywania substancji mutagennych z wykorzystaniem zjawiska bioluminescencji szczepu bakterii *Vibrio harveyi* A16 [13]. Bromki D-glikopiranozydów 2-amonioetylu wykazują działanie mutagenne, niektóre związki większe niż zastosowany jako kontrola pozytywna modelowy silny mutagen ICR-191. Porównanie stopnia mutagenności soli wykazało, że te o konfiguracji D-manno były zdecydowanie słabszymi mutagenami w porównaniu do soli o konfiguracji D-galakto i D-gluko, natomiast najsilniejszym mutagenem okazał się bromek 2',3',4',6'-tetra-O-acetylo-β-D-glukopiranozyd 2-trimetyloamonioetylu. Wyniki wskazują na istotny wpływ konfiguracji atomu węgla C2 glikopiranozy na aktywność mutagenną [14].

W celu weryfikacji otrzymanych wyników przeprowadzono badania mutagenności w oparciu o „klasyczny” test Ames [15] na szczepach *Salmonella typhimurium* TA98 i TA100. Wyniki tego testu nie wykazały czynności mutagennej otrzymanych związków [14].

Przeprowadzone badania okazały się niezwykle interesujące, gdyż w powszechnie używanym teście Ames związki nie wykazywały właściwości mutagennych, natomiast w teście na szczepie A16 *Vibrio harveyi* wszystkie okazały się mutagenne, co potwierdza wyższą czułość testu bioluminescencyjnego.

Erfurt i in. [16] otrzymali pochodne D-glukopiranozy, które były połączone z czwartorzędowym atomem azotu poprzez 3 różnej długości łączniki: etylowy, propylowy oraz 2-hydroksypropylowy. Struktury otrzymanych pochodnych zostały zaprezentowane na Rysunku 1.



Rysunek 1. Struktura cukrowych soli amoniowych otrzymanych przez Erfurta i in. [16]

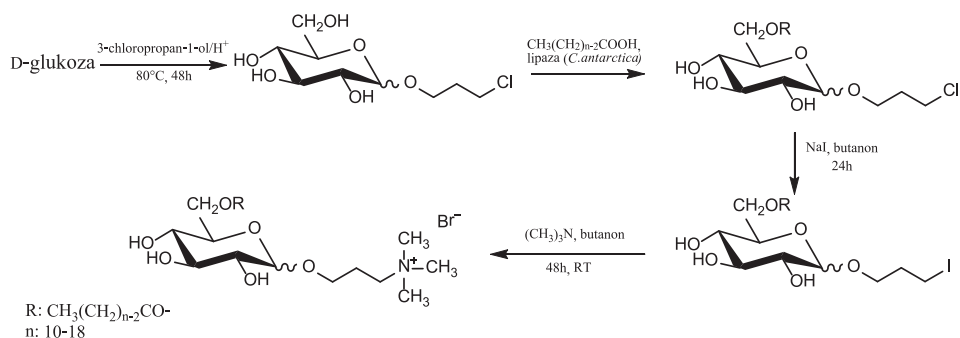
Figure 1. Structure of the sugar ammonium salts obtained by Erfurt and co-workers [16]

Otrzymane związki wykazywały charakter cieczy jonowych (CJ) oraz posiadały zdolność do tworzenia licznych wiązań wodorowych. Związki te zostały uzyskane w sposób analogiczny do opisanych powyżej metod, a w dalszej części autorzy przebadali ich aktywność katalityczną w reakcji Dielsa-Aldera oraz porównali je z klasycznymi CJ stosowanymi w katalizie. Wyniki eksperymentów wykazały, że amoniowe pochodne D-glukozy były bardziej aktywne w porównaniu z klasycz-



nymi cieczami jonowymi niezawierającymi podstawników cukrowych. Kolejne prace potwierdziły, że pochodne cukrów zachowują swoją aktywność w stężeniach, w których klasyczne CJ traciły swoje właściwości katalityczne. Tak dużą aktywność CJ zazwyczaj tłumaczy się zdolnością do powstawania wiązań wodorowych stabilizujących produkty pośrednie reakcji. W przypadku badanych CSA taką stabilizację zapewnia obecność podstawnika cukrowego.

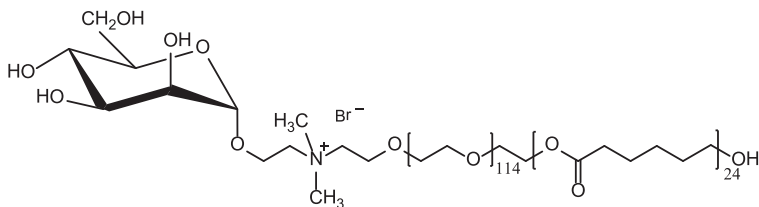
Kirk i współpracownicy [17] zsyntezowali związki o aktywności biologicznej, w których wbudowana byłaby jednostka cukru. Zabieg ten miał na celu utworzenie związków łatwo biodegradowalnych. W wyniku reakcji Mentschutkina, pomiędzy jodopochodną a trimetyloaminą (Schemat 4) uzyskano związki wykazujące działanie przeciwbakteryjne (działające zarówno na szczepy bakterii Gram-dodatnich jak i Gram-ujemnych) oraz działanie przeciwgrzybicze. Substancje te wykazywały także właściwości powierzchniowoczynne. Analogiczna do przedstawionej na Schemacie 4 synteza z zastosowaniem chloropochodnej nie przyniosła oczekiwanego efektu w postaci soli, dlatego przekształcono w reakcji Finkelstein'a chloro- w jodopochodną [18, 19]. Ta z kolei, po 48 godz. w temperaturze pokojowej i w roztworze butanonu, w reakcji z trimetyloaminą dała oczekiwaną czwartorzędową sól amoniową. Uzyskano szereg analogicznych związków o różnej długości łańcucha węglowodorowego podstawnika karboksylowego związanego estrowo z grupą C6 cukru. Najbardziej aktywną biologicznie okazała się sól, gdzie  $n = 12$  (Schemat 4).



Schemat 4. Synteza pochodnych bromku D-glukopiranozyd 3-(trimetyloamonio)propyłu [17]

Scheme 4. Synthesis of derivatives of *N*-[3-(D-glucopyranosyloxy)propyl]-*N,N,N*-trimethylammonium bromide [17]

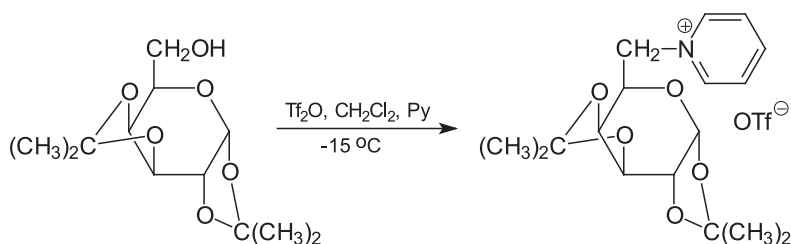
Ciekawym przykładem połączenia właściwości cukrów z solami amoniowymi jest synteza pochodnej bromku  $\alpha$ -D-mannopiranozyd 2-amoniouetyłu [20]. Strukturę związku przedstawia Rysunek 2:

Rysunek 2. Bromek  $\alpha$ -D-mannopiranozyd 2-amonioetylu [20]Figure 2. N-[2-( $\alpha$ -D-mannopyranosyloxy)ethyl]aminium bromide [20]

Związek ten wykazywał bardzo ciekawą właściwość, tworzył micelle, które na powierzchni posiadały reszty  $\alpha$ -D-mannopiranozy. Reszty cukrowe wykazywały bardzo duże powinowactwo do lektyny BclA (*Burkholderia cenocepacia* lektyna A), białka specyficznym wiążącego D-mannozę. Właściwości tak otrzymanych miceli mogą potencjalnie prowadzić do opracowania nowej metody przenoszenia leków i szczepionek wewnątrz organizmów. Dzięki posiadaniu na swojej powierzchni reszt D-mannopiranozy, przenoszenie leków w oparciu o system micelarny, związek może wykazywać bardzo dużą specyficzność w oddziaływaniu z miejscami aktywnymi w organizmach [20, 21].

## 2. CZWARTORZĘDOWE SOLE AMONIOWE PRZY ATOMIE C6 W MONOSACHARYDACH

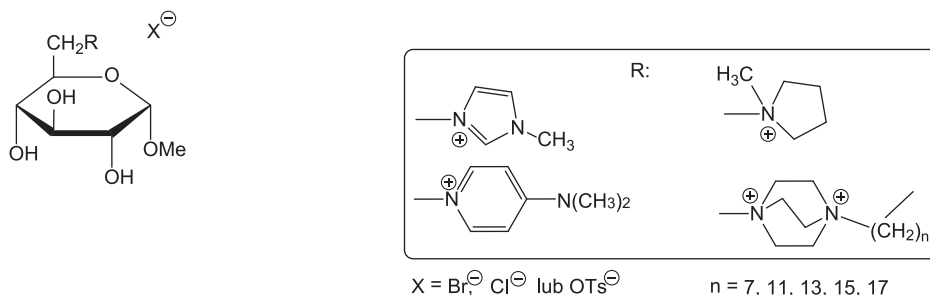
W kolejnych pracach dotyczących syntezy CSA pochodnych cukrów warto wyróżnić związki w których obdarzony ładunkiem dodatnim czwartorzędowy atom azotu, związany jest z terminalnym atomem węgla jednostki cukru. Przeprowadzono reakcje czwartorzędowania 1,2:3,4-di-O-izopropylideno-6-O-tosylo- $\alpha$ -D-galaktopiranozy z pirydyną [20, 21]. Mimo, że reakcję prowadzono w podwyższonej temperaturze, oczekiwany produkt tj. tosyłan N-[(6-deoksy-1,2:3,4-di-O-izopropylideno- $\alpha$ -D-galaktopiranoza)-6-ylo]pirydyniowy powstawał z niską 33% wydajnością. Dopiero w momencie zastosowania innej grupy odchodzącej tj. O-trifluorometanosulfonowej uzyskano oczekiwaną CSA z 70% wydajnością (Schemat 5). Podjęto także próby uzyskania tosyłanu N-[(3-deoksy-1,2:5,6-di-O-izopropylideno- $\beta$ -D-allofuranoza)-3-ylo]pirydyniowego oraz tosyłanu N-[(3-deoksy-1,2:5,6-di-O-izopropylideno- $\beta$ -D-glukofuranoza)-3-ylo]pirydyniowego, poprzez analogiczną reakcję, w której grupa hydroksylowa przy C3 przekształcona została w O-tosylową pochodną. Mimo wielu starań nie udało się uzyskać oczekiwanych soli.



Schemat 5. Synteza triflanu *N*-[(6-deoksy-1,2:3,4-di-*O*-izopropylideno- $\alpha$ -*D*-galaktopiranoza)-6-yl]pyrydiniowego [22, 23]

Scheme 5. Synthesis of *N*-[(6-deoxy-1,2:3,4-di-*O*-isopropylidene- $\alpha$ -*D*-galactopyranose)-6-yl]pyridinium triflate [22, 23]

W grupie profesora Engela z Queens College również prowadzono badania nad syntezą oraz właściwościami CSA, pochodnych cukrów [24, 25]. W kilku pracach opisano syntezę czwartorzędowych soli amoniowych, pochodnych  $\alpha$ -*D*-glikopiranozydów metylu, w których grupa hydroksylowa przy atomie węgla C6 została zastąpiona czwartorzędowym atomem azotu. Przykładowe struktury zsyntezowanych CSA zostały zaprezentowane na Rysunku 3.

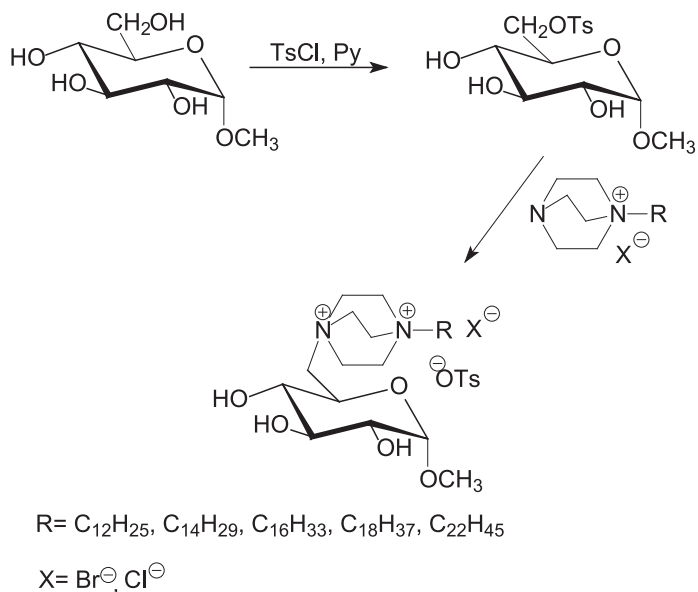


Rysunek 3. Struktury otrzymanych w grupie prof. Engela CSA pochodnych  $\alpha$ -*D*-glukopiranozydów metylu [24, 25]

Figure 3. Structures obtained in the group of prof. Engel: QAS derivatives of methyl  $\alpha$ -*D*-glucopyranosides [24, 25]

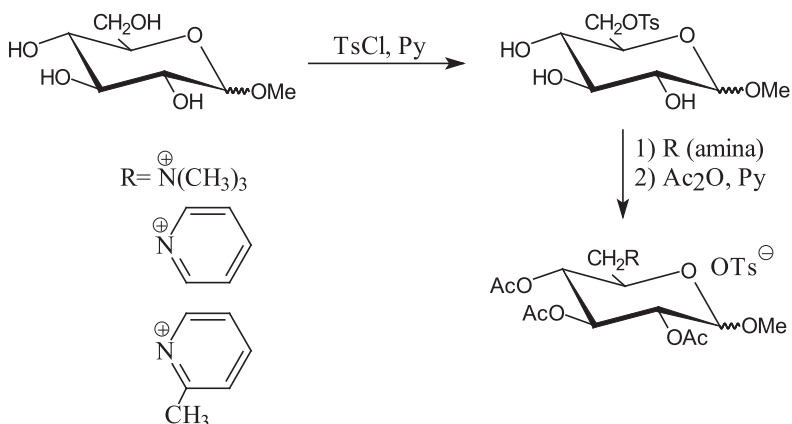
W reakcjach  $\alpha$ -*D*-glikopiranozydu metylu z takimi aminami jak: DMAP, *N*-metyloimidazol, *N*-metylopirolidyna oraz pochodne *N,N,N',N'*-tertrametyloheksylo-1,6-diaminy otrzymano szereg pochodnych w tym również takie, w których do jednej cząsteczki diaminy przyłączone były dwie jednostki cukrowe.

Najwięcej uwagi poświęcono pochodnym 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktanu (DABCO). Jeden z atomów azotu w tej diaminie podstawiono węglowodorami o różnej budowie oraz długości łańcucha z utworzeniem soli amoniowej. Natomiast drugi podstawiono jednostką cukrową z utworzeniem drugiego centrum czwartorzędowego (Schemat 6).

Schemat 6. Synteza diaminiowych pochodnych  $\alpha$ -D-glukopiranozyd metylu [24, 25]Scheme 6. Synthesis of diaminium QACs derivatives of methyl  $\alpha$ -D-glucopyranosides [24, 25]

Związki te otrzymano poprzez sulfonowanie terminalnej grupy hydroksylowej cukru przy pomocy chlorku tosyłu, a następnie bezpośrednio czwartorzędowanie przy pomocy aminy (bez oczyszczania i izolowania tosyłowej pochodnej). W wyniku takiej reakcji otrzymano czwartorzędowe sole z bardzo dobrymi wydajnościami (powyżej 90%). Dla omawianych soli przeprowadzone zostały badania aktywności przeciwbakteryjnej i przeciwgrzybiczej. Jednakże dla większości z nich czynność była niewielka. Ponadto, nie zaobserwowano typowego dla CSA wzrostu aktywności wraz ze zwiększaniem części hydrofobowej. Co bardzo interesujące, najbardziej aktywną solą wobec *S. aureus* była pochodna aminy o niewielkim charakterze hydrofobowym – *N*-metylopirolidyna [24, 25].

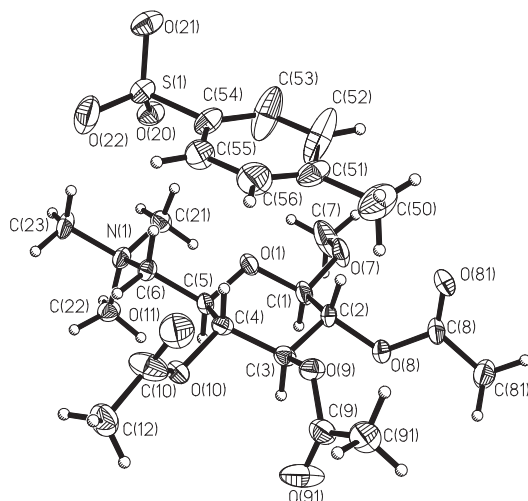
W Pracowni Chemii Cukrów UG badano reakcje tworzenia czwartorzędowych soli amoniowych pochodnych D-glukopiranozy, tj. tosylany *N*-[(2,3,4-tri-*O*-acetylo-6-deoksy- $\alpha$ - i  $\beta$ -D-glukopiranozyd metylu)-6-yl]amoniowe [26]. Interesowała nas możliwość podstawienia nukleofilowego przy atomie węgla C6 w heksozach. Syntezy prowadzono w oparciu o dwa substraty różniące się konfiguracją anemerycznego atomu węgla: tzn. 6-*O*-tosylo- $\alpha$ -D-glukopiranozyd metylu i 6-*O*-tosylo- $\beta$ -D-glukopiranozyd metylu. Przebadano reakcje powyższych związków z aminami alifatycznymi – trimetyloaminą w etanolu, trietyloaminą oraz z dwiema aminami aromatycznymi – pirydyną i 2-metylopiirydyną (Schemat 7).



Schemat 7. Synteza tosylianów *N*-[(2,3,4-tri-*O*-acetylo-6-deoksy- $\alpha$ - i - $\beta$ -*D*-glukopiranozyd metylu)-6-ylo] amoniowych

Scheme 7. Synthesis of *N*-(methyl 2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-deoksy- $\alpha$ - and - $\beta$ -*D*-glucopyranoside-6-yl)aminium tosylates

W wyniku zastosowanych klasycznych warunków reakcji czwartorzędowania (analogicznych jak dla soli *N*-*D*-glukopiranozyloamoniowych: ilości molowe substratów, temperatura pokojowa [27]) nie uzyskano oczekiwanych produktów. 6-*O*-Tosylo- $\alpha$ -*D*-glukopiranozyd metylu i 6-*O*-tosylo- $\beta$ -*D*-glukopiranozyd metylu reagował z trimetyloaminą wyłącznie wtedy, gdy reakcje prowadzone były w łaźni ultradźwiękowej. Analogiczna reakcja z trietyloaminą nie zachodziła, nawet w minimalnym stopniu. Z kolei z aminami aromatycznymi mimo zastosowania łaźni ultradźwiękowej wydajności były bardzo małe, rzędu 20%. Stąd, przeprowadzono syntezę powyższych soli w zakręcanych, gwintowanych ampułkach umieszczonych w bloczku grzejnym o temperaturze 70°C. W tych warunkach uzyskano lepsze wydajności dla anomeru  $\beta$  niż  $\alpha$  6-*O*-tosylo-*D*-glukopiranozydu metylu. Dla tosylianu *N*-[(2,3,4-tri-*O*-acetylo-6-deoksy- $\beta$ -*D*-glukopiranozyd metylu)-6-ylo]trimetyloamoniowego wykonano analizę rentgenostrukturalną (Rys. 4).

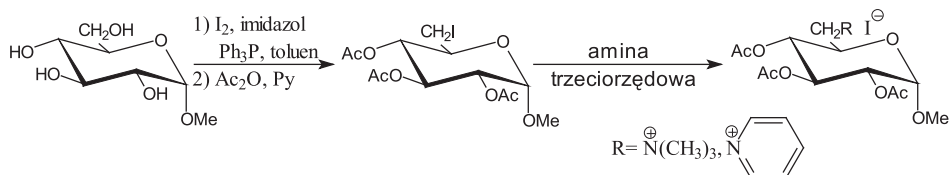


Rysunek 4. Struktura krystalograficzna cząsteczki tosylanu *N*-[(2,3,4-tri-*O*-acetylo-6-deoksy- $\beta$ -*D*-glukopiranozyd metylu)-6-ylo]trimetyloamoniowego

Figure 4. The X-ray structure of *N*-(methyl 2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-deoksy- $\beta$ -*D*-glucopyranoside-6-yl)trimethylammonium tosylate

Pierścień piranozowy cukru w tej soli przyjmuje niemal idealną konformację krzesłową  ${}^4C_1$  (identyczna z występującą w roztworze), co dowodzi, że ugrupowanie amoniowe znajdujące się przy terminalnym atomie węgla nie wpływa na konformację pierścienia cukru.

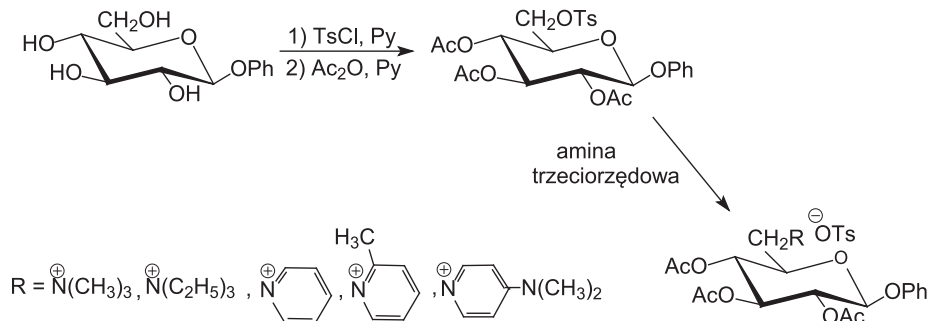
W oparciu o doniesienia literaturowe, o aktywności biologicznej czwartorzędowych jodków amoniowych, poddano reakcji 2,3,4-tri-*O*-acetylo-6-deoksy-6-jodo- $\alpha$ -*D*-glukopiranozyd metylu z aminami trzeciorzędowymi (trimetyloaminą w etanolu oraz pirydyną), co przedstawiono na Schemacie 8.



Schemat 8. Synteza jodków *N*-[(2,3,4-tri-*O*-acetylo-6-deoksy- $\alpha$ -*D*-glukopiranozyd metylu)-6-ylo]amoniowych  
Scheme 8. Synthesis of *N*-(methyl 2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-deoksy- $\alpha$ -*D*-glucopyranoside-6-yl)ammonium iodides

Również w tym przypadku reakcja z trimetyloaminą była możliwa jedynie po zastosowaniu łaźni ultradźwiękowej. Reakcje otrzymywania jodków *N*-[(2,3,4-tri-*O*-acetylo-6-deoksy- $\alpha$ -*D*-glukopiranozyd metylu)-6-ylo]amoniowych zachodziły trudniej niż analogiczne reakcje otrzymywania tosylianów. Anion jodkowy nie jest tak dobrą grupą odchodzącą jak anion tosylianowy, stąd uzyskano niższe wydajności reakcji czwartorzędowania [28].

W celu przebadania wpływu podstawnika (OMe, OPh) przy anomerycznym atomie węgla w jednostce  $\beta$ -D-glukopiranozydu na szybkość tworzenia czwartorzędowych soli amoniowych przy terminalnym atomie węgla C6, reakcjom czwartorzędowania poddano 2,3,4-tri-*O*-acetylo-6-*O*-tosylo- $\beta$ -D-glukopiranozyd fenylu. Podstawnik fenylowy w stosunku do metylowego jest większy oraz wywiera odmienny wpływ elektronowy na cząsteczkę cukru. Do badań użyto anomeru  $\beta$  2,3,4-tri-*O*-acetylo-6-*O*-tosylo-D-glukopiranozydu fenylu oraz dwie trzeciorzędowe aminy alifatyczne (trimetyloamina w etanolu i trietyloamina) i trzy aminy aromatyczne (4-(*N,N*-dimetyloamino)pirydyna, 2-metylopirydyna oraz pirydyna) (Schemat 9).



Schemat 9. Synteza tosylianów *N*-[(2,3,4-tri-*O*-acetylo-6-deoksy- $\beta$ -D-glukopiranozyd fenylu)-6-yl]amoniowych  
 Scheme 9. Synthesis of *N*-(phenyl 2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-deoksy- $\beta$ -D-glucopyranoside-6-yl)aminium tosylates

Wykazano, że tosylian *N*-[(2,3,4-tri-*O*-acetylo-6-deoksy- $\beta$ -D-glukopiranozyd fenylu)-6-yl]trimetyloamoniowy tworzy się z dużo większą wydajnością niż tosylian *N*-[(2,3,4-tri-*O*-acetylo-6-deoksy- $\beta$ -D-glukopiranozyd metylu)-6-yl]trimetyloamoniowy. Natomiast w wyniku reakcji 2,3,4-tri-*O*-acetylo-6-*O*-tosylo- $\beta$ -D-glukopiranozyd fenylu z trietyloaminą otrzymano tosylian *N*-[(2,3,4-tri-*O*-acetylo-6-deoksy- $\beta$ -D-glukopiranozyd fenylu)-6-yl]trietyloamoniowy z 30% wydajnością. W analogicznej reakcji dla pochodnej  $\beta$ -D-glukopiranozydu metylu nie obserwowano nawet śladowych ilości tosylianu *N*-[(2,3,4-tri-*O*-acetylo-6-deoksy- $\beta$ -D-glukopiranozyd metylu)-6-yl]trietyloamoniowego. Z kolei, w wyniku reakcji 2,3,4-tri-*O*-acetylo-6-*O*-tosylo- $\beta$ -D-glukopiranozyd fenylu z aminami aromatycznymi otrzymano zaprojektowane sole. Wydajność reakcji tworzenia soli *N*-[(2,3,4-tri-*O*-acetylo-6-deoksy- $\beta$ -D-glukopiranozyd fenylu)-6-yl]amoniowych malała w szeregu: pirydyna (48%), 2-metylopirydyna (25%), 4-(*N,N*-dimetyloamino)pirydyna (18%). Spadek wydajności tworzenia soli 2-metylopirydyniowej, w stosunku do soli pirydyniowej spowodowany był obecnością grupy metylowej w pozycji 2, co z pewnością utrudniło atak nukleofilowy atomu azotu na atom węgla C6 *O*-tosylowej pochodnej cukru [29].

Wstępne wyniki uzyskane metodami chemii obliczeniowej w fazie gazowej (dotyczące wpływu podstawnika, OMe/OPh, przy anomerycznym atomie węgla na szybkość tworzenia czwartorzędowych soli amoniowych na terminalnym atomie

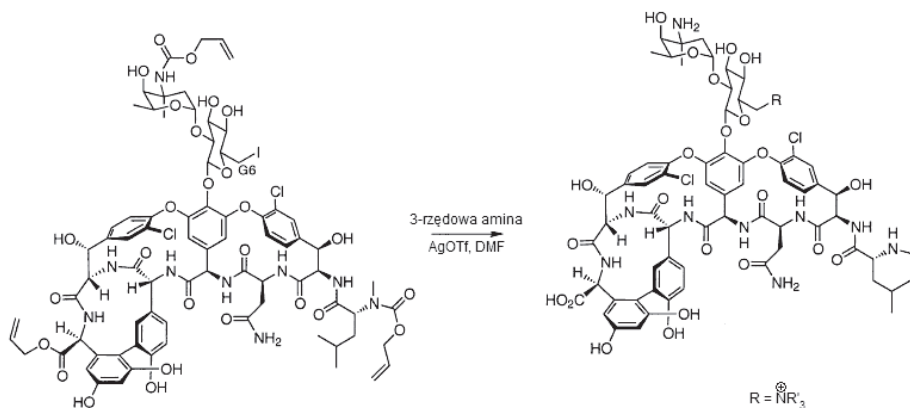
węgla C6 D-glukopiranozydów) wykluczyły przypuszczenia, że zaobserwowane różnice w wydajnościach spowodowane są efektami sterycznymi. Dostęp do centrum reakcji jest podobnie łatwy we wszystkich przypadkach, niezależnie od struktury aglikonu (OMe czy OPh). Taki stan może być spowodowany czynnikami elektronowymi, co będzie przedmiotem dalszych badań.

Przeprowadzono badania cytotoxyczności otrzymanych tosylianów *N*-[(2,3,4-tri-*O*-acetylo-6-deoksy- $\alpha$ - i  $\beta$ -D-glukopiranozyd metylu)-6-ylo]amoniowych oraz tosylianów *N*-[(2,3,4-tri-*O*-acetylo-6-deoksy- $\beta$ -D-glukopiranozyd fenylu)-6-ylo]amoniowych. Cytotoxyczność została wyznaczona w oparciu o test WST-1 polegający na określeniu przeżywalności szczurzych komórek białaczkowych (linia IPC-81). Celem tego testu było zbadanie wpływu poszczególnych związków na układ krwionośny [29]. Badane związki nie wykazywały w ogóle, bądź wykazywały bardzo niską, cytotoxyczność wobec komórek IPC-81. Dla dwóch z przebadanych związków, tj. tosylianu *N*-[(2,3,4-tri-*O*-acetylo-6-deoksy- $\alpha$ -D-glukopiranozyd metylu)-6-ylo]trimetyloamoniowego oraz tosylianu *N*-[(2,3,4-tri-*O*-acetylo-6-deoksy- $\alpha$ -D-glukopiranozyd metylu)-6-ylo]pirydyniowego, określono dawki skuteczne. W przypadku pozostałych substancji nie zauważono znaczącej inhibicji przeżywalności komórek, w badanym zakresie stężeń. Wszystkie badane związki wykazały niską toksyczność ( $EC_{50}$  wysokie, powyżej 1000 mM) w stosunku do komórek białaczkowych. Nie znaleziono korelacji między budową badanych soli a ich cytotoxycznością.

### 3. CZWARTORZĘDOWE SOLE AMONIOWE PRZY TERMINALNYM ATOMIE WĘGLA W OLIGOSACHARYDACH

Blizzard ze współpracownikami zsyntezowali czwartorzędowe sole amoniowe, pochodne wankomycyny [30]. Wankomycyna została odkryta ponad 60 lat temu [31] i do tej pory jest antybiotykiem stosowanym w leczeniu licznych infekcji bakteryjnych (wywołanych np. przez gronkowca złocistego), często będąc tzw. lekiem ostatniej szansy. Zauważano, że zwiększenie hydrofilowości wankomycyny poprzez modyfikacje fragmentu struktury zwiększało jej właściwości przeciwbakteryjne [32, 33], a jedną z bardziej aktywnych okazała się pochodna posiadająca grupę aminową w pozycji G-6 (Schemat 10). Opublikowano syntezę m.in. sześciu czwartorzędowych soli amoniowych będących analogami wankomycyny posiadających zmodyfikowaną pozycją G-6. Wszystkie substancje wykazywały aktywność przeciwdrobnoustrojową wobec szczepów *Staphylococcus* i *Enterococcus*.

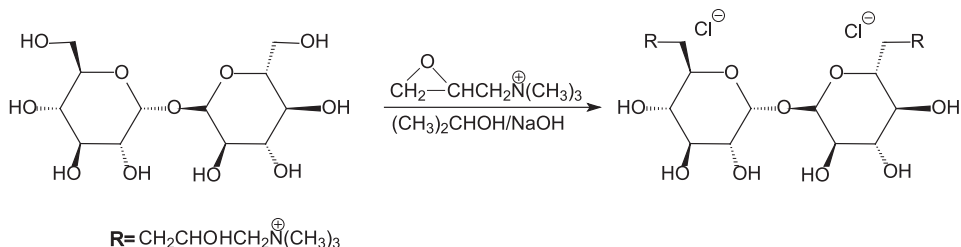




Schemat 10. Tworzenie czwartorzędowych soli amoniowych pochodnych wankomycyny [30]  
Scheme 10. Formation of quaternary ammonium salts derivatives of vancomycin [30]

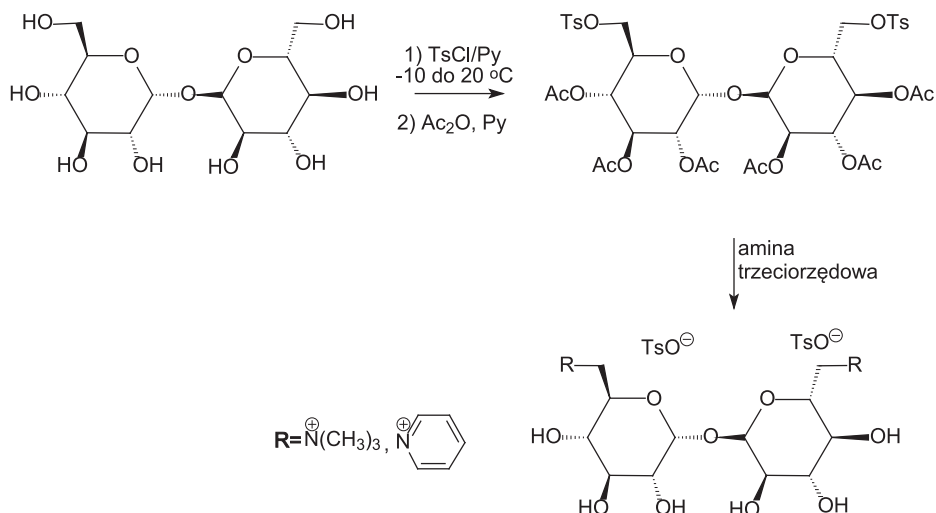
Pochodne  $\alpha,\alpha$ -trehalozy dzięki swoim właściwościom biologicznym wykorzystywane są jako leki. Dodatkowo, ułatwienie w planowanych syntezach stanowi budowa disacharydu jako cukru nieredukującego, tzn. takiego, w którym w wiązanie glikozydowe zaangażowane są oba anomeryczne atomy węgla oraz fakt, że obie terminalne grupy hydroksylowe przy C6 i C6' są wolne.

Ciekawe badania przedstawili naukowcy z Chin [34]. Zsyntezowano czwartorzędowe sole amoniowe pochodne  $\alpha,\alpha$ -trehalozy (Schemat 11), które przebadano pod kątem absorpcji wody. Stwierdzono, że otrzymana CSA pochodna  $\alpha,\alpha$ -trehalozy, doskonale wiąże wodę oraz posiada niską toksyczność. Posiadała ona zbliżone, a pod niektórymi względami lepsze, właściwości od kwasu hialuronowego, co może w przyszłości znaleźć zastosowanie w kosmetykach.



Schemat 11. Synteza CSA pochodnych  $\alpha,\alpha$ -trehalozy [34]  
Scheme 11. Synthesis of quaternary ammonium salts derivatives of  $\alpha,\alpha$ -trehalose [34]

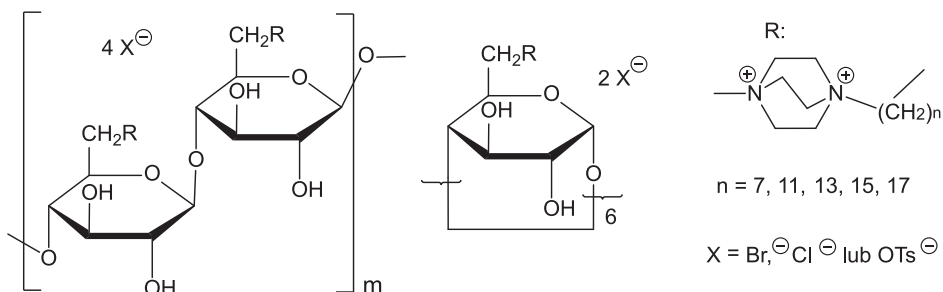
Przeprowadzone w Pracowni Chemii Cukrów UG reakcje per-O-acetylo-6,6'-di-O-tosylo- $\alpha,\alpha$ -trehalozy z dwiema aminami: trimetyloaminą lub pirydyną, dostarczyły oczekiwanych soli bisamoniowych z wysokimi wydajnościami (wyniki nieopublikowane). W reakcjach czwartorzędowania zaobserwowano, że zarówno trimetyloamina jak i pirydyna, ze względu na właściwości zasadowe powodowały de-O-acetylowanie (Schemat 12).



Schemat 12. Synteza ditosyanów  $N,N'$ -[(6,6'-dideoksy- $\alpha,\alpha$ -trehaloza)-6,6'-diylo]bisamoniumowych  
 Scheme 12. Synthesis of  $N,N'$ -[(6,6'-dideoxy- $\alpha,\alpha$ -trehalose)-6,6'-diyl]bisammonium ditosylates

#### 4. CZWARTORZĘDOWE SOLE AMONIOWE POCHODNE POLISACHARYDÓW

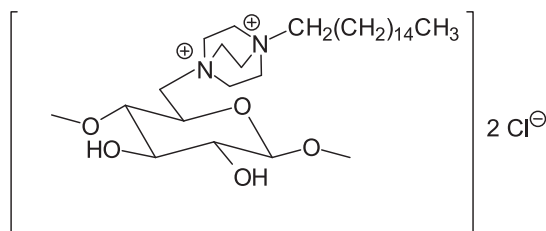
Przykładem reakcji polegających na funkcjonalizowaniu terminalnych atomów węgla w polisacharydach takich jak cyklodekstryny, skrobia oraz celuloza były syntezy przeprowadzone przez Engela i współpracowników [35, 36] (Rys. 5).



Rysunek 5. Struktury otrzymanych CSA pochodnych skrobi, celulozy i cyklodekstryn [35, 36]  
 Figure 5. Structures QACs derivatives of starch, cellulose and cyclodextrins [35, 36]

Podobnie jak w przypadku pochodnych monosacharydów powyższe sole zostały poddane badaniom właściwości przeciwbakteryjnych. Ze względu na wielokrotne podstawienie jednostek sacharydowych cząsteczkami CSA zaobserwowano znaczący wzrost aktywności przeciwdrobnoustrojowej CSA pochodnych polisacharydów (skrobia, celuloza) w porównaniu z CSA pochodnymi cyklodekstryn. O ile w cząsteczkach cyklodekstryn, podstawionych cząsteczkami DABCO, wpływ

wielkości łańcucha węglowodorowego na aktywność jest niewielki to w pochodnych celulozy ma on bardzo duże znaczenie. Zaobserwowano wzrost aktywności dla pochodnych zawierających dłuższe łańcuchy węglowodorowe, aż do uzyskania optymalnej wartości przy szesnastu atomach węgla. Pochodne celulozy (w postaci modyfikowanej tkaniny) zawierające taki sam podstawnik (Rys. 6) hamowały całkowicie wzrost bakterii na ich powierzchni. Czynność tą zaobserwowano zarówno wobec szczepów bakterii Gram-dodatnich jak i Gram-ujemnych. Bardzo dobre wyniki uzyskano dla modyfikowanej skrobi. Minimalne stężenie inhibujące dla *S. aureus*, wyniosło  $1,3 \times 10^{-7}$  mg/cm<sup>3</sup>, co w porównaniu z pochodnymi cyklodekstryn jest 50 000 razy niższe [24, 37, 38].

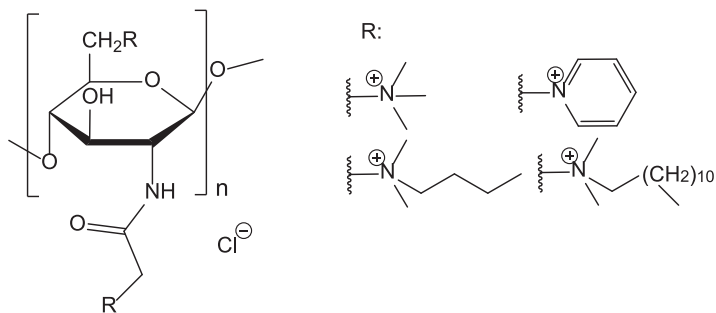


Rysunek 6. CSA pochodna celulozy [35, 36]

Figure 6. QACs derivatives of cellulose [35, 36]

Liu i Baumann dokonali regioselektywnej modyfikacji atomów węgla C6 kilku jednostek monosacharydowych celulozy [39]. Pierwszym etapem syntezy było podstawienie grupy hydroksylowej przy C6 grupami *O*-tosylowymi. „6-*O*-Tosylcelulozę” rozpuszczono w DMSO i do uzyskanego roztworu dodawano pirydynę, a następnie ogrzewano w temperaturze 100°C 24 godz. Otrzymano odpowiednią sól pirydyniową pochodną celulozy z wydajnością 84% w stosunku do oszacowanej poprzednio ilości grup *O*-tosylowych.

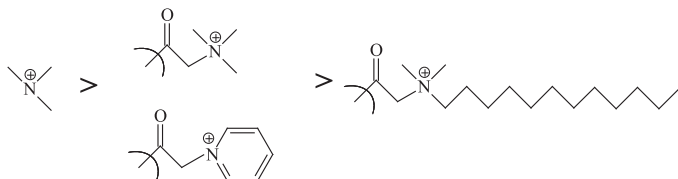
Kolejnym bardzo ciekawym przykładem połączenia polisacharydów oraz czwartorzędowych soli amoniowych są pochodne chitozanu. Chitozan to polimer *D*-glukozaminy, powstający w wyniku *N*-deacetylowania chityny. Posiada on bardzo wiele interesujących właściwości, w tym przeciwbakteryjne. Dość niska rozpuszczalność w wodzie ogranicza jego szersze zastosowania. Modyfikacja grupy aminowej poprzez czwartorzędowanie, prowadzące np. do pochodnej trimetyloamoniowej, w znacznym stopniu poprawia rozpuszczalność oraz aktywność przeciwbakteryjną. Zmiany nie ograniczają się tylko do podstawienia atomu azotu trzema identycznymi grupami, zazwyczaj syntezuje się związki posiadające różnorakie podstawniki aromatyczne lub alifatyczne. Przykładem może być synteza pochodnych chitozanu, w których poprzez łącznik amidowy do grupy aminowej cukru przyłączone zostały CSA, przedstawione na Rysunku 7 [40].



Rysunek 7. Struktury przykładowych CSA, pochodnych chitozanu [40]

Figure 7. Structures of QACs derivatives of chitosan [40]

Powyższe związki poddano badaniom aktywności przeciw bakteriom i grzybom. Porównano ich aktywność z syntetyzowanymi monomerycznymi odpowiednikami, tj. pochodnymi D-glukozaminy. W przypadku modyfikowanego chitozanu podstawniki bardziej hydrofilowe powodowały lepsze właściwości przeciwbakteryjne. Na podstawie wyznaczonych MIC i MLC uszeregowano aktywność przeciwbakteryjną czwartorzędowych soli amoniowych pochodnych chitozanu (Rys. 8).



Rysunek 8. Szereg aktywności przeciwbakteryjnej CSA pochodnych chitozanu [40]

Figure 8. A number of antimicrobial activity QACs derivatives of chitosan [40]

Jednak w przypadku pochodnych monomerycznych tj. pochodnych D-glukozaminy zależność pomiędzy aktywnością oraz strukturą była odwrotna. Najbardziej aktywne pochodne zawierały podstawnik o charakterze hydrofobowym.

Tak modyfikowany chitozan może znaleźć zastosowanie jako składnik tkanin oraz materiałów o właściwościach przeciwbakteryjnych, z potencjalnym zastosowaniem w medycynie [41–45].

## UWAGI KOŃCOWE

W Zakładzie Chemii Cukrów, od 2014 roku przekształconego w Pracownię Chemii Cukrów, od dłuższego czasu prowadzone są prace związane z syntezą, badaniami strukturalnymi oraz właściwościami biologicznymi CSA, połączonych z cukrami. Czwartorzędowe sole amoniowe przy anomerycznym atomie węgla w jednostce cukru zostały przez nas opisane we wcześniejszym artykule [46], stąd

w przeglądzie literaturowym omówiono przykłady syntezy związków z dodatnim ładunkiem na atomie azotu oddalonym od centrum anomerycznego o węglowodorowy linker oraz znajdującym się przy terminalnym atomie węgla.

## PODZIĘKOWANIA

Praca dedykowana jest śp. Profesorowi Andrzejowi Wiśniewskiemu.  
Praca została wykonana w ramach funduszu DS 530-8455-D 501-16

## PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] W. Jerzykiewicz, W. Misiurny, M. Kozupa, *Chemik*, 1993, **2**, 31.
- [2] J. Pernak, J. Kalewska, H. Ksycińska, J. Cybulski, H. Ksycin, *Eur. Journaj Med. Chem.*, 2001, **36**, 899.
- [3] T. Thorsteinsson, M. Másson, K.G. Kristinsson, M.A. Hjálmarsdóttir, H. Hilmarsson, T. Loftsson, *J. Med. Chem.*, 2003, **46**, 4173.
- [4] D. Staneva, E. Vasileva-Tonkova, M.S.I. Makki, T.R. Sobahi, R.M. Abdel-Rahman, A.M. Asiri, I. Grabchev, *J. Photochem. Photobiol. B Biol.*, 2015, **143**, 44.
- [5] E.R. Kenawy, S.D. Worley, R. Broughton, *Biomacromolecules*, 2007, **8**, 1359.
- [6] M. Shiraiishi, Y. Aramaki, M. Seto, H. Imoto, Y. Nishikawa, N. Kanzaki, M. Okamoto, H. Sawada, O. Nishimura, M. Baba, M. Fujino, *J. Med. Chem.*, 2000, **43**, 2049.
- [7] D.L. Prince, H.N. Prince, O. Thraenhart, E. Muchmore, E. Bonder, J. Pugh, *J. Clin. Microbiol.*, 1993, **31**, 3296.
- [8] E. Grabińska-Sota, *Ocena oddziaływania czwartorzędowych soli amoniowych na środowisko wodne*, Wydawnictwo Politechniki Śląskiej, Gliwice, 2004.
- [9] K. Bica, L.R. Cooke, P. Nugent, C. Rijksen, R.D. Rogers, *Green Chem.*, 2011, **13**, 2344.
- [10] T. Soldo, O. Frank, H. Ottinger, T. Hofmann, *Mol. Nutr. Food Res.* 2004, **48**, 270.
- [11] D. Landini, A. Maia, A. Rampoldi, *J. Org. Chem.*, 1986, **51**, 3187.
- [12] P. Quagliotto, G. Viscardi, C. Barolo, D. D'Angelo, E. Barni, C. Compari, E. Duce, E. Fiscaro, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 9857.
- [13] B. Podgórska, K. Pazdro, G. Węgrzyn, *J. Appl. Genet.*, 2007, **48**, 409.
- [14] B. Dmochowska, J. Piosik, A. Woziwodzka, K. Sikora, A. Wiśniewski, G. Węgrzyn, *J. Hazard. Mater.*, 2011, **193**, 272.
- [15] D.M. Maron, B.N. Ames, *Mutat. Res.*, 1983, **113**, 173.
- [16] K. Erfurt, I. Wandzik, K. Walczak, K. Matuszek, A. Chrobok, *Green Chem.*, 2014, **16**, 3508.
- [17] O. Kirk, F.D. Padersen, C.C. Fuglsan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1997, **7**, 1645.
- [18] H. Finklestein, *Ber.*, 1910, **43**, 1528.
- [19] J.B., Conant, W.R. Kirner, *J. Am. Chem. Soc.*, 1924, **46**, 323.
- [20] J. Riegier, H. Freicheis, A. Imberty, J. Putaux, T. Delair, C. Jérôme, R. Auzély-Velty, *Biomacromolecules*, 2009, **10**, 651.
- [21] J. Rieger, F. Stoffelbach, D. Cui, A. Imberty, E. Lameignere, J. Putaux, R. Jérôme, R. Auzély-Velty, *Biomacromolecules*, 2007, **8**, 2717.
- [22] S. Tanimori, T. Ohta, M. Kirihata, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 2002, **12**, 1135.
- [23] L.D. Hall, D.C. Miller, *Carbohydr. Res.*, 1975, **40**, C1-C2.

- [24] M. Thomas, D. Montenegro, A. Castaño, L. Friedman, J. Leb, M.L. Huang, L. Rothman, H. Lee, C. Capodiferro, D. Ambinder, E. Cere, J. Galante, J. Rizzo, K. Melkonian, R. Engel, *Carbohydr. Res.*, 2009, **344**, 1620.
- [25] R. Engel, I. Ghan, D. Montenegro, M. Thomas, B. Klaritch-Vrana, A. Castano, L. Friedman, J. Leb, L. Rothman, H. Lee, C. Capodiferro, D. Ambinder, E. Cere, C. Awad, F. Sheikh, J. Rizzo Lee, L.M. Nisbett, E. Testani, K. Melkonian, *Molecules*, 2011, **16**, 1508.
- [26] L. Pellowska-Januszek, B. Dmochowska, E. Skorupa, J. Chojnacki, W. Wojnowski, A. Wiśniewski, *Carbohydr. Res.*, 2004, **339**, 1537.
- [27] E. Fischer, K. Raske, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1910, **43**, 1750.
- [28] L. Pellowska-Januszek, B. Dmochowska, E. Skorupowa, A. Wiśniewski, *Proceedings of 4th International Conference of PhD Students*, Published by Univ. Miskolc, Innovation and Technology Transfer Centre, ISBN 963 661 593 4, 2003, 341.
- [29] B. Dmochowska, L. Pellowska-Januszek, E. Skorupa, A. Nowacki, F. Stock, P. Stepnowski, A. Wiśniewski, *Pol. J. Chem.*, 2006, **80**, 1513.
- [30] T.A. Blizzard, R.M. Kim, J.D. Morgan, II, J. Chang, J. Kohler, R. Kilburn, K. Chapman, M.L. Hammond, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2002, **12**, 849.
- [31] M.H. McCormick, W.M. Stark, G.E. Pittenger, R.C. Pittenger, G.M. McGuire, *Antibiot. Annu.*, 1955, **3**, 606.
- [32] R. Nagarajan, A.A. Schabel, F.T. Occolowitz, F.T. Counter, J.L. Ott, *J. Antibiot.*, 1988, **41**, 1430.
- [33] R. Nagarajan, A.A. Schabel, F.T. Occolowitz, F.T. Counter, J.L. Ott, A. M. Felty-Duckworth, *J. Antibiot.*, 1989, **42**, 63.
- [34] S. Yang, Z. Guo, Y. Zhou, L. Zhou, Q. Xue, F. Miao, S. Qin, *Carbohydr. Res.*, 2010, **345**, 120.
- [35] T. Abel, J.I. Cohen, R. Engel, M. Filshtinskaya, A. Melkonian, K. Melkonian, *Carbohydr. Res.*, 2002, **337**, 2495.
- [36] M. Thomas, D. Montenegro, A. Castaño, L. Friedman, J. Leb, M. L. Huang, L. Rothman, H. Lee, C. Capodiferro, D. Ambinder, E. Cere, J. Galante, J. Rizzo, K. Melkonian, R. Engel, *Carbohydr. Res.*, 2009, **344**, 1620.
- [37] T. Abel, J.I. Cohen, R. Engel, M. Filshtinskaya, A. Melkonian, K. Melkonian, *Carbohydr. Res.*, 2002, **337**, 2495.
- [38] J.I. Cohen, S. Castro, J.A. Han, V. Behaj, R. Engel, *Heteroat. Chem.*, 2000, **11**, 546.
- [39] Ch. Liu, H. Baumann, *Carbohydr. Res.*, 2005, **340**, 2229.
- [40] Ö.V. Rúnarsson, J. Holappa, C. Malainer, H. Steinsson, M. Hjálmarasdóttir, T. Nevalainen, M. Mässon, *Eur. Polym. J.*, 2010, **46**, 1251.
- [41] M.A. Maslov, N.G. Morozova, E.I. Chizhik, D.A. Rapoport, E.I. Ryabchikova, M.A. Zenkova, G.A. Serebrennikova, *Carbohydr. Res.*, 2010, **345**, 2438.
- [42] R. Jayakumar, M. Prabakaran, P.T. Sudheesh Kumar, S.V. Nair, H. Tamura, *Biotechnol. Adv.*, 2011, **29**, 322.
- [43] T. Xu, M. Xin, M. Li, H. Huang, S. Zhou, J. Liu, *Carbohydr. Res.*, 2011, **346**, 2445.
- [44] M.E.I. Badawy, E.I. Rabea, N.E.M. Taktak, *Carbohydr. Polym.*, 2014, **111**, 670.
- [45] T. Xu, M. Xin, M. Li, H. Huang, S. Zhou, *Carbohydr. Polym.*, 2010, **81**, 931.
- [46] B. Dmochowska, E. Skorupowa, A. Wiśniewski, *Wiad. Chem.* 2002, **56**, 679.