

AUTOREFERAT

1. Imię i nazwisko:

Barbara Dmochowska

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

- Dyplom doktora nauk chemicznych w zakresie chemii nadany uchwałą Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego z dnia 24 czerwca 1999 roku.

Tytuł rozprawy doktorskiej: „O solach *N*-D-glikopiranozyloamoniowych”

Promotor: prof. dr. hab. Andrzej Wiśniewski

Recenzenci:

prof. dr hab. inż. Juliusz Pernak, Wydział Technologii Chemicznej Politechniki Poznańskiej,
prof. dr hab. Zygfryd Smiatacz, Wydział Chemii Uniwersytetu Gdańskiego.

- Dyplom magistra chemii, Wydziału Chemii, Uniwersytetu Gdańskiego z dnia 28 czerwca 1994 roku.

Tytuł pracy magisterskiej: „O przemianach wybranych bromków *N*-D-glikopiranozylo-pirydyniowych”

Promotor: prof. dr. hab. Andrzej Wiśniewski

3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.

Od 9 lutego 2001 r. do chwili obecnej: Uniwersytet Gdański, Wydział Chemii, Katedra Chemii Organicznej, adiunkt.

4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.).

PRACE STANOWIĄCE CYKL POWIĄZANYCH TEMATYCZNIE ARTYKUŁÓW NAUKOWYCH, ZGODNIE Z ART. 219 UST. 1. PKT. 2B USTAWY

Tytuł osiągnięcia naukowego:

„Kationowe pochodne cukrów i alditoli – synteza, struktura i aktywność biologiczna”

Opisane osiągnięcie naukowe stanowi cykl 15 publikacji i 3 patentów rozwiązujących istotne zagadnienia związane z badaniami czynników wpływających na reakcję czwartorzędowania związków cukrowych i anhydroalditoli oraz ich mutagenności i aktywności biologicznej.

Prace stanowiące cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych, zgodnie z art. 219 ust. 1. pkt. 2B ustawy:

H-1	A. Składanowski, P. Stepnowski, K. Kleszczyński, B. Dmochowska, AMP deaminase in vitro inhibition by xenobiotics A potential molecular method for risk assessment of synthetic nitro- and polycyclic musk, imidazolium ionic liquids and <i>N</i> -glucopyranosyl ammonium salts, <i>Environ. Toxicol. Pharmacol.</i> , 2005, 19(2), 291–296. [IF ₂₀₀₅ =1,147; IF ₂₀₂₂ =5,785; MNiSW ₂₀₂₁ =100; Licz. cyt=84]
H-2	L. Pellowska-Januszek, B. Dmochowska, E. Skorupa, J. Chojnacki, W. Wojnowski, A. Wiśniewski, New class of quaternary ammonium salts, derivatives of methyl D-glucopyranosides, <i>Carbohydr. Res.</i> , 2004, 339, 1537–1544. [IF ₂₀₀₄ =1,491; IF ₂₀₂₂ =2,975; MNiSW ₂₀₂₁ =100; Licz. cyt=17]
H-3	B. Dmochowska, L. Pellowska-Januszek, E. Skorupa, A. Nowacki, F. Stock, P. Stepnowski, A. Wiśniewski, Synthesis of New Quaternary Ammonium Salts – Derivatives of Phenyl Glucopyranosides, <i>Polish J. Chem.</i> , 2006, 80, 1513–1521. [IF ₂₀₀₆ =0,491; MNiSW=15; Licz. cyt=2]
H-4	B. Dmochowska, J. Piosik, A. Woziwodzka, K. Sikora, A. Wiśniewski, G. Węgrzyn, Mutagenicity of quaternary ammonium salts containing carbohydrate moieties, <i>J. Hazard. Mater.</i> , 2011, 193, 272–278. [IF ₂₀₁₁ =4,909; IF ₂₀₂₂ =14,224; MNiSW ₂₀₂₁ =200; Licz. cyt=28]
H-5	B. Dmochowska, K. Sikora, A. Woziwodzka, J. Piosik, B. Podgórska, Mutagenic activity of quaternary ammonium salt derivatives of carbohydrates, <i>Beilstein J. Org. Chem.</i> , 2016, 12, 1434–1439. [IF ₂₀₁₆ =2,477; IF ₂₀₂₂ =2,544; MNiSW ₂₀₂₁ =70; Licz. cyt=6]
H-6	K. Sikora, P. Szweda, K. Słoczyńska, J. Samaszko-Fiertek, J. Madaj, B. Liberek, E. Pękała, B. Dmochowska, Synthesis, Antimicrobial and Mutagenic Activity of a New Class of D-Xylopyranosides, <i>Antibiotics</i> , 2023, 12, 888–900. [IF ₂₀₂₃ =5,222; MNiSW ₂₀₂₁ =70; Licz. cyt=0]
H-7	B. Dmochowska, L. Pellowska-Januszek, J. Samaszko-Fiertek, R. Ślusarz, R. Wakieć, J. Madaj, Efficient synthesis and antifungal investigation of nucleosides' quaternary ammonium salt derivatives, <i>Turk. J. Chem.</i> , 2019, 43, 157–171. [IF ₂₀₁₉ =0,880; IF ₂₀₂₂ =1,151; MNiSW ₂₀₂₁ =40; Licz. cyt=1]
H-8	B. Dmochowska, R. Ślusarz, J. Chojnacki, J. Samaszko-Fiertek, J. Madaj, The Quaternization Reaction of 5- <i>O</i> -Sulfonates of Methyl 2,3- <i>O</i> -Isopropylidene-β-D-Ribofuranoside with Selected Heterocyclic and Aliphatic Amines, <i>Molecules</i> , 2020, 25(9), 2161–2173. [IF ₂₀₂₀ =4,412; IF ₂₀₂₂ =4,927; MNiSW ₂₀₂₁ =140; Licz. cyt=0]
H-9	B. Dmochowska, K. Sikora, J. Chojnacki, W. Wojnowski, A. Wiśniewski, <i>N,N,N</i> -Trimethyl- <i>N</i> -(methyl 5-deoxy-2,3- <i>O</i> -isopropylidene-β-D-ribofuranosid-5-yl)ammonium 4-methylbenzenesulfonate sesquihydrate, <i>Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Rep. Online</i> , 2013, 69(7), o1019–o1020.

	[IF ₂₀₁₃ =0,347; MNiSW ₂₀₂₁ =20; Licz. cyt=2]
H-10	E. Skorupa, B. Dmochowska, [✉] L. Pellowska-Januszek, W. Wojnowski, J. Chojnacki, A. Wiśniewski, Synthesis and structure of selected quaternary <i>N</i> -(1,4-anhydro-5-deoxy-2,3- <i>O</i> -isopropylidene-D,L-ribitol-5-yl)ammonium salts, <i>Carbohydr. Res.</i> , 2004, 339, 2355–2362. [IF ₂₀₀₄ =1,491; IF ₂₀₂₂ =2,975; MNiSW ₂₀₂₁ =100; Licz. cyt=18]
H-11	B. Dmochowska, [✉] E. Skorupa, L. Pellowska-Januszek, M. Czarkowska, A. Sikorski, A. Wiśniewski, Preparation, single-crystal X-ray diffraction and high-resolution NMR spectroscopic analyses of <i>N</i> -[(1,4-anhydro-5-deoxy-2,3- <i>O</i> -isopropylidene-D,L-ribitol)-5-yl]trimethylammonium iodide, <i>Carbohydr. Res.</i> , 2006, 341, 1916–1921. [IF ₂₀₀₆ =1,770; IF ₂₀₂₂ =2,975; MNiSW ₂₀₂₁ =100; Licz. cyt=14]
H-12	B. Dmochowska, [✉] E. Skorupa, P. Świtecka, A. Sikorski, I. Łącka, S. Milewski, A. Wiśniewski, Synthesis of Some Quaternary <i>N</i> -(1,4-anhydro-5-deoxy-D,L-ribitol-5-yl)ammonium Salts, <i>J. Carbohydr. Chem.</i> , 2009, 28, 222–233. [IF ₂₀₀₉ =1,349; IF ₂₀₂₂ =1,667; MNiSW ₂₀₂₁ =40; Licz. cyt=11]
H-13	K. Sikora, [✉] A. Nowacki, A. Sikorski, B. Dmochowska, [✉] The synthesis and structure of gemini QASs of 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol, <i>J. Mol. Struct.</i> , 2015, 1101, 228–235. [IF ₂₀₁₅ =1,880; IF ₂₀₂₂ =3,841; MNiSW ₂₀₂₁ =70; Licz. cyt=5]
H-14	K. Sikora, [✉] A. Nowacki, P. Szweda, A. Woziwodzka, S. Bartoszewska, J. Piosik, B. Dmochowska, Antimicrobial, Cytotoxic and Mutagenic Activity of Gemini QAS Derivatives of 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol, <i>Molecules</i> , 2022, 27(3), 757–770. [IF ₂₀₂₂ =4,927; MNiSW ₂₀₂₁ =140; Licz. cyt=3]
H-15	K. Sikora, [✉] A. Nowacki, [✉] B. Liberek, B. Dmochowska, Methyl transfer in quaternary alkylammonium salts, derivatives of 1,4:3,6-dianhydrohexitols, <i>J. Mol. Struct.</i> , 2020, 1206, 127701–127708. [IF ₂₀₂₀ =3,092; IF ₂₀₂₂ =3,841; MNiSW ₂₀₂₁ =70; Licz. cyt=3]

Patenty:

H-16	B. Dmochowska, [✉] L. Pellowska-Januszek, E. Skorupowa, A. Wiśniewski, Sposób otrzymywania tosylianów <i>N</i> -[(5'-deoksytymidyna)-5'-ylo]amoniowych. Data ogłoszenia o udzieleniu patentu: 28.02.2014 WUP 02/14, PL-215897
H-17	B. Dmochowska, [✉] E. Skorupowa, A. Wiśniewski, Sposób otrzymywania tosylianu 1,3-bis(1,4-anhydro-2,3- <i>O</i> -izopropylideno-5-deoksy-D,L-rybitol-5-ilo)imidazol-3-iowego. Data ogłoszenia o udzieleniu patentu: 30.12.2011 WUP 12/11, PL 210237
H-18	B. Dmochowska, [✉] E. Skorupowa, A. Wiśniewski, Nowa pochodna czwartorzędowej soli amoniowej i sposób otrzymywania nowej pochodnej czwartorzędowych soli amoniowych. Data ogłoszenia o udzieleniu patentu: 31.10.2012 WUP 10/12., PL-212573

([✉]autor korespondencyjny)

4.1. Wprowadzenie

Czwartorzędowe sole amoniowe (CSA) to klasa kationowych związków powierzchniowo czynnych o strukturze typu głowa-ogon, zbudowanych z dodatnio naładowanego atomu azotu oraz czterech podstawników organicznych lub pochodnych amin heterocyklicznych. Dodatni ładunek kationu jest równoważony przez obecność anionu (np. jonów halogenkowych lub pochodnych kwasów organicznych). Ze względu na zróżnicowane właściwości, znajdują zastosowanie w wielu dziedzinach współczesnego życia: medycynie, przemyśle, życiu codziennym.

W medycynie CSA jako środki przeciwdrobnoustrojowe są stosowane w produktach dezynfekujących w szpitalach (również w gospodarstwach domowych i w budownictwie)^{1,2} i antyseptycznych (środki kontrolujące populację mikroorganizmów w środowisku klinicznym,³⁻⁸ płyny do płukania ust, tabletki do ssania w leczeniu infekcji gardła⁹⁻¹¹), jako konserwanty w lekach (okulistyka - krople do oczu, urologia i ginekologia – składnik płynów odkażających), w anestezjologii jako środki zwiotczające mięśnie (poprzez oddziaływanie cząsteczki CSA na receptory acetylocholinowe) i w pracy płuc (poprzez blokowanie receptorów acetylocholinowych).^{4,9-14} Skuteczne są również w walce przeciwko bakteriom Gram-dodatnim i Gram-ujemnym, grzybom i pasożytom.¹⁵

Powszechnie akceptowany mechanizm działania przeciwdrobnoustrojowego zakłada interakcję CSA z błoną komórkową. W pierwszym etapie dodatnio naładowane cząsteczki przyciągane są przez ujemnie naładowaną fosfolipidową błonę komórkową. Następnie hydrofobowy ogon cząsteczki przenika do wewnętrznej części błony cytoplazmatycznej (białka lub lipidu) i zaburza jej strukturę. Konsekwencją tego jest utrata integralności strukturalnej komórki, wyciek małowczątkowych wewnątrzkomórkowych składników i ostatecznie w wyniku działania autolitycznych enzymów liza komórki. Pomimo wielu badań, mechanizm działania przeciwdrobnoustrojowego CSA nie jest w pełni poznany.^{12,15,16}

CSA występują w wielu systemach biologicznych bakterii, grzybów, bezkręgowców i kręgowców jako użyteczne metabolity. Ich fizjologiczna rola jest nie do końca zbadana. Uważa się, że mogą pomagać w adaptacji do zmian warunków zewnętrznych, uczestniczyć w metabolizmie, transportować lipidy do wnętrza komórki lub działać jako inhibitory i antybiotyki.¹⁷⁻¹⁹

W zależności od budowy czwartorzędowych soli amoniowych ustalono dwa główne szlaki degradacji chemicznej.²⁰ W roztworach alkalicznych: CSA z atomem azotu połączonym z grupami alkilowymi i z atomami wodoru są podatne na eliminację Hofmanna. Reakcja prowadzi do trzeciorzędowej aminy i terminalnego alkenu, co zostało dokładnie zbadane

eksperymentalnie²¹ i teoretycznie.^{22,23} W przypadku CSA, gdzie atom azotu nie jest związany z atomem wodoru, w wyniku reakcji substytucji nukleofilowej S_N2 lub szlaku ylidu²⁴ rozkład prowadzi do trzeciorzędowej aminy i alkoholu.²⁵

Właściwości CSA są również wykorzystywane w laboratorium chemicznym, m.in. w syntezie asymetrycznej oraz jako chiralne odczynniki używane w analizie NMR.²⁶⁻³⁰

Najwyższe roczne zużycie CSA odnotowuje się w gospodarstwach domowych. Ze względu na czynność antyelektrostatyczną oraz zmiękczącą są składnikiem płynów do płukania tkanin (oddziaływanie elektrostatyczne kationu z grupami hydroksylowymi wchodzącymi w skład włókien) i szamponów.³¹ Ogromne ilości CSA znajdują zastosowanie w rolnictwie (głównie jako preparaty przeciwwgrzybicze, pestycydy, herbicydy, regulatory wzrostu).^{6,31-35} Ponadto, CSA stosowane są w wielu gałęziach przemysłu, ze względu na działania glonobójcze, np. w instalacjach przemysłowych (chłodniczych i ciepłowniczych), jako katalizatory w katalizie przeniesienia fazowego (PTC) oraz jako inhibitory korozji.³⁶⁻⁴⁰

Czwartorzędowe sole amoniowe są skuteczne wobec wirusów otoczkowych,^{41,42} takich jak SARS-CoV-2. Obecnie, w sprzedaży jest około 200 środków dezynfekujących (zawierających CSA jako składnik aktywny),⁴³ które są zalecane (przez Amerykańską Agencję Ochrony Środowiska EPA) w celu inaktywacji wirusa SARS-CoV-2.

W czasie pandemii COVID-19 wzrosło zainteresowanie środkami dezynfekującymi opartymi na CSA. Przeprowadzone badania dowodzą pojawienia się negatywnych skutków używania CSA wobec zdrowia ludzkiego oraz środowiska. Porównano wyniki badań przed i po wystąpieniu pandemii. Niekorzystne skutki ekologiczne obejmują ostrą i przewlekłą toksyczność względem wrażliwych organizmów wodnych, przy czym stężenia niektórych CSA zbliżają się do poziomów budzących obawy. Podejrzewane lub znane negatywne skutki zdrowotne obejmują wpływ na skórę i układ oddechowy, toksyczność rozwojową i reprodukcyjną, zakłócenie funkcji metabolicznych, takich jak homeostaza lipidów i upośledzenie funkcji mitochondriów.^{44,45}

W ostatnich latach, dodatkowo, wzrosło zastosowanie niektórych CSA jako używanych bez recepty zamienników aktywnych składników płynów do mycia rąk i ciała, np. triklosanu i triklokarbanu, które zostały zakazane przez FDA (Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków).⁴⁶

Podczas gdy CSA mogą zabijać lub inaktywować wiele różnych mikroorganizmów w kontrolowanych warunkach laboratoryjnych to są dowody ograniczonej skuteczności CSA w zapobieganiu przenoszenia chorób zakaźnych w warunkach rzeczywistych, np. szpitalach.^{47,48} Ponadto brak twardych dowodów na to, że środki przeciwdrobnoustrojowe związane z

odkażaniem powierzchni (mebli, podłóg) zmniejszają liczbę zakażeń nabytych w placówkach medycznych.⁴⁹

Pomimo powszechnego stosowania i uwalniania CSA do środowiska, większość z nich nie została poddana rygorystycznej ocenie regulacyjnej pod kątem potencjalnie negatywnych skutków dla zdrowia ludzkiego i środowiska. W rzeczywistości dla większości tych związków brakuje najbardziej podstawowych parametrów potrzebnych do ich biologicznej oceny (np. dotyczącej toksyczności). Trudno jest uzyskać informacje o wielkości produkcji CSA, o ich ilościach uwalnianych do środowiska (brak monitoringu osadów lub wód powierzchniowych), co utrudnia prawidłowe scharakteryzowanie głównych źródeł narażenia.

W populacji ogólnej dzieci mogą być bardziej narażone na CSA niż dorośli.⁵⁰ Dane wskazują, że dzieci (w wieku do 3 lat) przyjmują 14-55 razy wyższą dzienną dawkę tych związków (w porównaniu z nastolatkami i dorosłymi) co wynika z częstego kontakt ręka-usta. Całkowite stężenia CSA w próbkach krwi pobranych od pacjentów podczas pandemii były znacznie wyższe niż zmierzone przed pandemią (mediana 6,04 ng/cm³ przeciw 3,41 ng/cm³, wzrost o 77%).⁴⁵

Wykazano również rolę CSA w oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe. Oporność na te związki jest krytycznym problemem, czy to poprzez mechanizmy wewnętrzne, czy nabyte, czy pośrednie działanie innych mikroorganizmów. Znaczna liczba dowodów wskazuje na to, że CSA zaostrzają ten problem, zwłaszcza w przypadku potencjalnie lekoopornych patogenów, np. *P. aeruginosa*.⁵¹ W następstwie pandemii COVID-19 zaobserwowano wzrost oporności na antybiotyki.⁵² Zjawisko to było prawdopodobnie spowodowane splotem czynników, z których jednym mogło być zwiększone zapotrzebowanie i stosowanie środków dezynfekujących na bazie CSA.

Wysunięto konkluzję, że opieranie właściwości CSA wyłącznie na strukturze wiąże się z niewłaściwą oceną szkodliwości CSA i błędnemu wnioskowaniu o bezpieczeństwie całej grupy. Badania wskazują na różnice w toksyczności między CSA, które są strukturalnie podobne, ale różnią się o kilka atomów węgla. Należy każdy związek - CSA o różnej długości łańcucha alkilowego - przebadać pod kątem biologicznej aktywności (np. przeciwdrobnoustrojowej). Te zmienne mogą być przydatne w identyfikowaniu najbardziej niebezpiecznych CSA o najwyższym potencjale narażenia. Podejście grupowe ma głównie zastosowanie do pestycydów i nie obejmuje wielu często stosowanych CSA o możliwych właściwościach bioaktywnych i wysokim potencjale narażenia i uwolnienia do środowiska.⁴⁵

Naukowcy powinni monitorować poziom CSA, aby zminimalizować zagrożenie dla społeczeństwa. Walka z wirusem może prowadzić do zwiększonej infekcji bakteriami opornymi na antybiotyki, jeśli zwiększone zużycie CSA będzie powodować taką oporność.

Pomimo ich użyteczności, CSA mają pewne ograniczenia takie jak: biodegradacja,⁵³⁻⁵⁶ ryzyko zanieczyszczenia środowiska (sole dostają się do wód wraz ze ściekami),⁵⁷⁻⁶⁰ rozwój oporności bakterii i grzybów oraz ryzyko wywołania mutacji w organizmach.⁶¹ Alternatywą CSA mogą być ciecze jonowe (CJ) połączone z cząsteczką cukru (CCJ).

Ciecze jonowe są solami organicznymi, w których kation jest na ogół niesymetryczny, ma charakter organiczny, a anion może mieć charakter organiczny lub nieorganiczny. CJ topią się poniżej 100 °C. Główną cechą CJ jest możliwość precyzyjnego zaplanowania ich właściwości fizycznych i chemicznych, takich jak temperatura topnienia, lepkość, gęstość i hydrofilowość, poprzez odpowiednie dobranie układu anion-kation lub modyfikację ich struktury chemicznej. Potencjalne zastosowania CJ zostały zbadane w różnorodnych obszarach, które obejmują: układy rozpuszczalników lub katalizatory reakcji organicznych, elektrolity w bateriach, modyfikacje biomasy, nowe, aktywne składniki farmaceutyczne i systemy dostarczania leków.⁶²

Od pierwszych wzmianek dotyczących syntezy i właściwości CJ, był podkreślany „zielony charakter” tych związków jako rozpuszczalników ze względu na znikomą prężność pary i niską palność. Otrzymana grupa takich związków była bezpieczną alternatywą dla tradycyjnych lotnych, organicznych rozpuszczalników.

Na początku XXI wieku zmniejszyła się fascynacja cieczami jonowymi, gdy naukowcy zaczęli brać pod uwagę względy ekologiczne, ponieważ większość CJ może zanieczyszczać środowisko wodne.⁶³⁻⁶⁵ Podczas pierwszych zastosowań nie była badana ani testowana toksyczność CJ.^{55,63} W celu wyeliminowania potencjalnych zagrożeń podjęto, ostatnio, kroki mające na celu zbadanie ekotoksyczności i biodegradowalności CJ.^{66,67} Ponadto naukowcy dowiedli, że CJ nie są zgodne z definicją „zielonej chemii”, ponieważ są bardziej toksyczne i mają gorszą biodegradowalność niż zwykłe lotne związki organiczne, takie jak metanol.^{68,69}

Aby pokonać problemy środowiskowe, zaczęto syntezować CJ z zasobów naturalnych, takich jak aminokwasy czy węglowodany. W ten sposób można osiągnąć redukcję toksyczności^{69,70} i uczynić je bardziej biokompatybilnymi i biodegradowanymi.⁷¹⁻⁷⁶

Mimo, że cukry są ekonomicznie korzystnym materiałem wyjściowym, proces wytwarzania ich pochodnych jonowych jest skomplikowany ze względu na wymaganą wieloetapową metodę syntezy. Dlatego, obecnie, prace badawcze mają na celu uproszczenie

otrzymywania CCJ poprzez wprowadzenie procedur zmniejszających liczbę etapów syntezy.⁷⁷⁻⁷⁹

Węglowodany jako całość, są prawdopodobnie jedynym możliwym źródłem węgla, które może zrewolucjonizować przemysł chemiczny i zastąpić chemikalia pochodzące z paliw kopalnych. Węglowodany są z natury chiralne, co stanowi dodatkową kluczową cechę do przygotowania nietoksycznych, funkcjonalnych materiałów. Koncentrując się wyłącznie na cukrowej części CJ, należy zauważyć, że stereochemia rdzenia węglowodanowego może zmieniać właściwości termiczne całej grupy CJ. Na przykład konfiguracja anomerycznego atomu węgla (α/β) może wpływać zarówno na temperaturę topnienia, jak i stabilność termiczną (np. różne wartości tych parametrów dla anomeru α pochodnej D-glukozydu metylu w porównaniu z β -D-glukozydem metylu).⁶²

Ciecze jonowe są jednymi z niewielu rozpuszczalników zdolnych do rozpuszczania biomasy, ze względu na swoją naturę mogą też tworzyć wiele różnych oddziaływań międzycząsteczkowych.⁸⁰ Zbadano zastosowanie szeregu cieczy jonowych z tym samym tetraalkiloamoniumowym kationem w rozpuszczaniu celulozy.⁸¹ Wśród otrzymanych CJ tylko jeden posiadał grupę węglowodanową, a mianowicie anion glukonianowy. Wstępne badania wykazały niższe wartości stabilności i przewodności w warunkach kwaśnych ($\text{pH} \approx 1,68$), ale znaczny wzrost przewodności i stabilności w wyższej temperaturze ($T = 65 \text{ }^\circ\text{C}$).⁸²

Opublikowano również kilka prac dotyczących wykorzystania cukrowych cieczy jonowych jako katalizatorów.⁸³⁻⁸⁵ W 2020 r. zbadano zastosowanie CCJ jako łagodnych katalizatorów do syntezy przemysłowej 2-chloro-1,3-butadienu,⁸³ związku stosowanego w syntezie gum usieciowanych, o zastosowaniach od klejów po integralne komponenty samochodowe.⁸⁶ Badanie miało na celu uzyskanie mniej toksycznych i bardziej biodegradowalnych katalizatorów.

W celu uzyskania sozologicznie bezpiecznych związków, również środki powierzchniowo czynne na bazie węglowodanów były stosowane jako detergenty, środki do mycia naczyń i produkty higieny osobistej.⁸⁷ Wśród dużej liczby różnych anionowych, kationowych i niejonowych środków powierzchniowo czynnych na bazie cukru opisanych w literaturze,⁸⁸⁻⁹⁰ wszystkie charakteryzują się łagodnymi warunkami syntezy, niższą toksycznością, wysoką biodegradowalnością i zgodnością środowiskową.⁹¹⁻⁹³

Ze względu na zdolność do tworzenia miceli i pęcherzyków glikolipidowych, kationowe środki powierzchniowo czynne mogą być stosowane jako systemy dostarczania leków.^{94,95}

Chociaż w ciągu ostatnich kilku lat opublikowano wiele prac, które uwypukliły przydatność CCJ w kilku zastosowaniach, to bez wątplenia czwartorzędowe sole amoniowe pochodzenia naturalnego to związki o niezbadanym potencjale.

Ograniczenia w zastosowaniu CSA oraz CJ wraz z rosnącą opornością mikroorganizmów⁹⁶ motywują chemików do poszukiwania nowych, bardziej aktywnych i przyjaznych dla środowiska czwartorzędowych soli amoniowych, które mogą zastąpić obecnie stosowane, szkodliwe chemikalia. Dlatego tak ważna jest synteza nowych czwartorzędowych soli amoniowych pochodnych cukrów, alditoli i anhydroalditoli.⁹⁷⁻⁹⁹

OMÓWIENIE OSIĄGNIĘCIA

4.2. Wstęp

Czwartorzędowe sole amoniowe, w których atom azotu połączony jest z anomerycznym atomem węgla w jednostce cukru, przegląd literaturowy dotyczący przykładowych syntez związków z dodatnio naładowanym atomem azotu oddalonym od centrum anomerycznego oraz charakterystykę alditoli i anhydroalditoli przedstawiłam w *Wiadomościach Chemicznych*.^{abc}

Od wielu lat zajmuję się syntezą i badaniem aktywności biologicznej kationowych związków cukrowych (KZC). Do ich otrzymania wykorzystuję klasyczną technikę czwartorzędowania (reakcja Menshutkina) zaadoptowaną do syntezy związków cukrowych oraz opracowałam własną syntezę polegającą na stapianiu odpowiednich substratów. Moje obecne badania dotyczą określenia czynników wpływających na reakcję czwartorzędowania, badania mutagenności KZC i ich aktywności biologicznej.

Naturalnie występujące cukry są cykliczne, dlatego skupiłam się na syntezie cyklicznych kationowych form monosacharydów i anhydroalditoli. Szeroką gamę uzyskanych przeze mnie związków stanowią pochodne wybranych monosacharydów zawierających czwartorzędowy atom azotu przyłączony do różnych atomów węgla związku cukrowego (anomeryczny, terminalny, w aglikonie) oraz anhydroalditoli mono- i bicyklicznych.

W tabelach 1-14 przedstawiłam struktury i wydajności otrzymanych związków, które omawiam w opisie osiągnięcia naukowego.

^a B. Dmochowska, E. Skorupowa, A. Wiśniewski, *Wiadomości Chemiczne*, 2002, 56, 680–690.

^b B. Dmochowska, K. Sikora, J. Samaszko-Fiertek, R. Ślusarz, J. Madaj, *Wiadomości Chemiczne*, 2016, 70(7,8), 497–518.

^c K. Sikora, J. Samaszko-Fiertek, R. Ślusarz, B. Liberek, J. Madaj, B. Dmochowska, *Wiadomości Chemiczne*, 2017, 71(1,2), 65–86.

Tabela 1. Struktury i wydajności otrzymanych bromków *N*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetylo-β-D-glukopiranozylo)amoniowych

(Numeracja związków w opisie różni się od numeracji użytej w publikacjach, kolorem niebieskim opisałam oryginalne numery kationowych związków cukrowych wraz ze wskazaniem, w której publikacji zostały opisane)

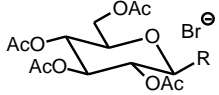

Struktura			
Związek w opisie	Związek w publikacji	R	Wydajność [%]
S1	[TAGMAB, H-1]	$\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	30
S2	[TAGPB, H-1]		70

Tabela 2. Struktury i wydajności tosylianów *N*-[(2,3,4-tri-*O*-acetylo-6-deoksy-D-glukopiranozyd metylu)-6-ylo]amoniowych

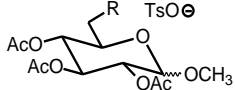




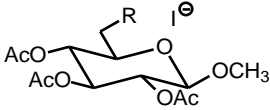
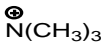

Struktura				
Związek w opisie	Związek w publikacji	anomer	R	Wydajność [%]
S3	[3a, H-2]	α	$\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	42
S4	[3b, H-2]	β	$\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	33
S5	[4a, H-2]	α		35
S6	[4b, H-2]	β		63
S7	[5a, H-2]	α		48
S8	[5b, H-2]	β		58

Tabela 3. Struktury i wydajności jodków *N*-[(2,3,4-tri-*O*-acetylo-6-deoksy-β-D-glukopiranozyd metylu)-6-ylo]amoniowych

Struktura			
Związek w opisie	Związek w publikacji	R	Wydajność [%]
S9	[IV, materiały pozjazdowe]		12
S10	[V, materiały pozjazdowe]		22

(materiały pozjazdowe: Proceedings of 4th International Conference of PhD Students, Univ. Miskolc, Hungary 2003, Published by Univ. Miskolc, - Innovation and Technology Transfer Centre Synthesis of New Quaternary Ammonium Salts, Derivatives of Glucosides, p. 341)

Tabela 4. Struktury i wydajności tosylianów *N*-[(2,3,4-tri-*O*-acetylo-6-deoksy-β-D-glukopiranozyd fenylu)-6-ylo]amoniowych

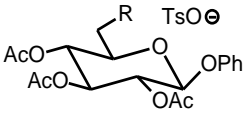




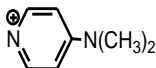
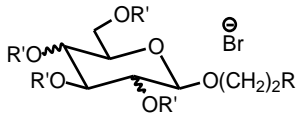
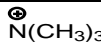
Struktura			
Związek w opisie	Związek w publikacji	R	Wydajność [%]
S11	[4a, H-3]		73
S12	[4b, H-3]		30
S13	[4c, H-3]		48
S14	[4d, H-3]		25
S15	[4e, H-3]		18

Tabela 5. Struktury i wydajności bromków *N*-(D-glikopiranozyd et-2-ylo)amoniowych

Struktura					
Związek w opisie	Związek w publikacji	R'	cukier	R	Wydajność [%]
S16	[5a, H-4]	Ac	D-Glc		96







S17	[5b, H-4]	Ac	D-Glc		98
S18	[6a, H-4]	Ac	D-Gal	$\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	99
S19	[6b, H-4]	Ac	D-Gal		99
S20	[7a, H-4]	H	D-Glc	$\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	63
S21	[7b, H-4]	H	D-Glc		69
S22	[8a, H-4]	H	D-Gal	$\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	80
S23	[8b, H-4]	H	D-Gal		66
S24	[11a, H-4]	Ac	D-Man	$\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	85
S25	[11b, H-4]	Ac	D-Man		88
S26	[10a, H-4]	H	D-Man	$\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	97
S27	[10b, H-4]	H	D-Man		95

Tabela 6. Struktury i wydajności bromków *N*-(D-glukopiranozyd heks-6-ylo)amoniowych





Struktura					
Związek w opisie	Związek w publikacji	anomer	R'	R	Wydajność [%]
S28	[4a, H-5]	β	Ac	$\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	99
S29	[4b, H-5]	β	Ac		98
S30	[5a, H-5]	β	H	$\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	94
S31	[5b, H-5]	β	H		88
S32	[6a, H-5]	α	Ac	$\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	92
S33	[6b, H-5]	α	Ac		99
S34	[7a, H-5]	α	H	$\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	75
S35	[7b, H-5]	α	H		87

Tabela 7. Struktury i wydajności bromków *N*-(2',3',4'-tri-*O*-acetylo-D-ksylopiranozyd et-2-ylo)amoniowych

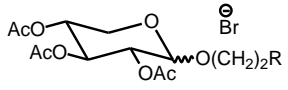


Struktura				
Związek w opisie	Związek w publikacji	anomer	R	Wydajność [%]
S36	[4a, H-6]	β		67
S37	[4b, H-6]	β	$\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	87
S38	[4c, H-6]	β	$\text{N}^+(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	72
S39	[4d, H-6]	β	$\text{N}^+(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$	70
S40	[5a, H-6]	α		75
S41	[5b, H-6]	α	$\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	55
S42	[5c, H-6]	α	$\text{N}^+(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	68
S43	[5d, H-6]	α	$\text{N}^+(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$	70

Tabela 8. Struktury i wydajności tosylianów *N*-[(5'-deoksytymidyna)-5'-ylo]amoniowych

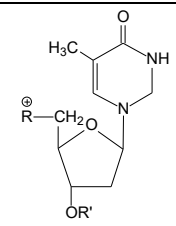


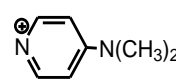
Struktura				
Związek w opisie	Związek w publikacji	R'	R	Wydajność [%]
S44	[1, H-7]	Ac	$\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	83
S45	[2, H-7]	H	$\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	87
S46	[3, H-7]	Ac	$\text{N}^+(\text{C}_2\text{H}_5)_3$	59
S47	[4, H-7]	H		71
S48	[5, H-7]	H		79
S49	[6, H-7]	H		60

Tabela 9. Struktury i wydajności tosylianów *N*-[(5'-deoksy-2',3'-*O*-izopropylideno-urydyna)-5'-yl]amoniowych

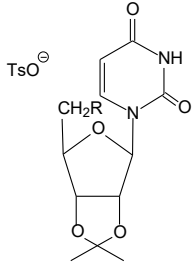

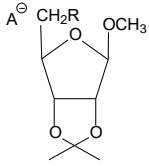


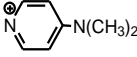
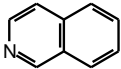


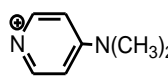
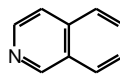

Struktura			
Związek w opisie	Związek w publikacji	R	Wydajność [%]
S50	[7, H-7]	$\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	74
S51	[8, H-7]		43

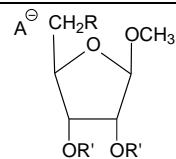


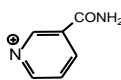
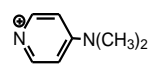
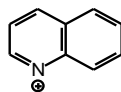

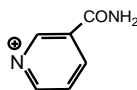
Tabela 10. Struktury i wydajności soli *N*-[(5-deoksy-2,3-*O*-izopropylideno- β -D-rybofuranozyl metylu)-5-yl]amoniowych

Struktura				
Związek w opisie	Związek w publikacji	A	R	Wydajność [%]
S52	[4, H-9]	OTs	$\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	67
S53	[4b, H-8]	OTs	$\text{N}^+(\text{C}_2\text{H}_5)_3$	28
S54	[4c, H-8]	OTs		78
S55	[4d, H-8]	OTs		31
S56	[4e, H-8]	OTs		70* 37**
S57	[4f, H-8]	OTs		72
S58	[6a, H-8]	OMs	$\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	72
S59	[6b, H-8]	OMs	$\text{N}^+(\text{C}_2\text{H}_5)_3$	19
S60	[6c, H-8]	OMs		66

S61	[6d, H-8]	OMs		19
S62	[6e, H-8]	OMs		55
S63	[6f, H-8]	OMs		63
S64	[8c, H-8]	OTf		98

*100 °C stąpienie substratów; **70 °C w acetonitrylu

Tabela 11. Struktury i wydajności soli *N*-[(1,4-anhydro-5-deoksy-D,L-rybitol)-5-ilo]amoniowych

Struktura						
Związek w opisie	Związek w publikacji	A	R'	R	Wydajność [%]	
S65	[4, H-10]	OTs	izopropyliden	$\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	100	
S66	[5, H-10]	OTs	izopropyliden	$\text{N}^+(\text{C}_2\text{H}_5)_3$	40	
S67	[6, H-10]	OTs	izopropyliden		94	
S68	[7, H-10]	OTs	izopropyliden		60	
S69	[8, H-10]	OTs	izopropyliden		45	
S70	[9, H-10]	OTs	izopropyliden		95	
S71	[10, H-10]	OTs	izopropyliden		83	
S72	[4, H-11]	I	izopropyliden	$\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	72	
S73	[7, H-12]	OTs	H	$\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	95	
S74	[8, H-12]	OTs	H		95	
S75	[9, H-12]	OTs	H		80	

S76	[10, H-12]	OTs	H		90
S77	-	OTs	izopropyliden		50

Tabela 12. Struktury i wydajności ditriflanów *N,N'*-(1,4:3,6-dianhydro-2,5-dideoksy-L-*iditol*-2,5-diylo)bisamonowych

Struktura			
Związek w opisie	Związek w publikacji	R	Wydajność [%]
S82	[3, H-13]		96
S83	[5, H-13]		92
S84	[5, H-14]		56
S85	[6, H-14]		96
S86	[4, H-13]		99
S87	[8, H-14]	$\text{N}^+(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	79
S88	[6, H-13]	$\text{N}^+(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$	80
S89	[10, H-14]	$\text{N}^+(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$	61

Tabela 13. Struktury i wydajności triflanów *N*-(1,4:3,6-dianhydro-2-deoksy-D-glukitol-2-yl)amoniowych

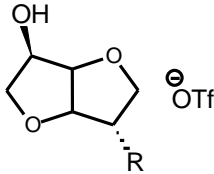
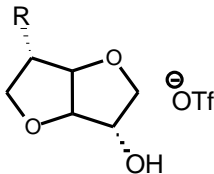
Struktura			
Związek w opisie	Związek w publikacji	R	Wydajność [%]
S90	[2a, H-15]	$\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	87
S91	[2b, H-15]	$\text{N}^+(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	90
S92	[2c, H-15]	$\text{N}^+(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$	96
S93	[2d, H-15]	$\text{N}^+(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$	61

Tabela 14. Struktury i wydajności triflanów *N*-(1,4:3,6-dianhydro-5-deoksy-L-idotol-5-yl)amoniowych

Struktura			
Związek w opisie	Związek w publikacji	R	Wydajność [%]
S94	[6a, H-15]	$\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	73
S95	[6c, H-15]	$\text{N}^+(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$	72

4.3. Kationowe pochodne cukrów i alditoli (KZC) – synteza, struktura i aktywność biologiczna

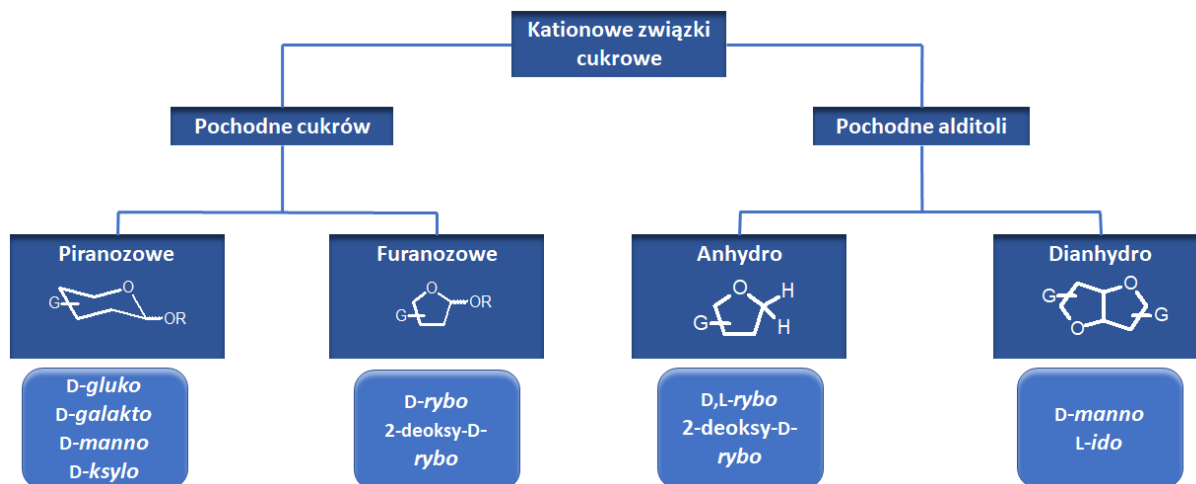
Zawarte w cyklu prace stanowią m.in. kontynuację badań kationowych związków cukrowych, w których czwartorzędowy atom azotu połączony był bezpośrednio z anomerycznym atomem węgla, dlatego jako pierwsze chciałabym omówić rezultaty, jakie otrzymałam w wyniku nawiązanej współpracy z Zakładem Enzymologii Molekularnej, Międzyuczelnianego Wydziału Biotechnologii UG-GUMed. W publikacji [H-1] zaprezentowałam wyniki badań biologicznych szeregu związków, które podzielono na 3 grupy: pierwsza grupa to przede mną otrzymane czwartorzędowe sole *N*-D-glukopiranozyloamoniowe: bromek *N*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetylo-β-D-glukopiranozylo)trime-

tyloamoniowy (**S1**) i bromek *N*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetylo-β-D-glukopiranozylo)pirydyniowy (**S2**), druga to ciecze jonowe, a grupa trzecia to syntetyczne piżma. Do badań wykorzystano preparat deaminazy AMP (adenozyno 5'-monofosforan) izolowanej z mięśni szkieletowych szczura rasy Wistar. Jest to enzym hydrolizujący AMP do IMP (inozyno 5'-monofosforan) i amoniaku, biorący udział w cyklu nukleotydów purynowych i występujący powszechnie w tkankach kręgowców. Przy pomocy testu określono stopień hamowania aktywności enzymu przez zestaw badanych substancji, rodzaj inhibicji oraz zależność struktura-aktywność. Wykonano badania inhibitorowe enzymu określając stałe inhibitorowe $I_{50\%}$ opisujące stężenie związku hamującego aktywność enzymu w 50%. Najsilniej hamującymi związkami okazała się grupa syntetycznych piżm, a słabszymi czwartorzędowe sole *N*-D-glukopiranozyloamoniowe **S1**, **S2** i ciecze jonowe.

Pomimo podobnej struktury bromki *N*-D-glukopiranozyloamoniowe różnią się stałymi inhibitorowymi: $I_{50\%}$ 0,05 mM dla soli *N*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetylo-β-D-glukopiranozylo)pirydyniowej (**S2**), podczas gdy sól *N*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetylo-β-D-glukopiranozylo)trimetyloamoniowa (**S1**) hamuje aktywność enzymu 10-krotnie słabiej.

W swoich badaniach rozpatruję korelację pomiędzy strukturą podstawników przy czwartorzędowym atomie azotu kationowych pochodnych cukrów i alditoli a ich aktywnością przeciwdrobnoustrojową.

Zsyntezowałam czwartorzędowe sole *N*-D-glikoamoniowe i alditoliloamoniowe, w których atom azotu związany jest z terminalnym atomem węgla w jednostce cukru (zarówno w pierścieniu sześciocząłowym jak i pięciocząłowym) bądź alditolu. Celem zaplanowanych prac były reakcje podstawienia nukleofilowego przy atomie węgla C-6 pochodnych heksopiranoz, przy C-5 pochodnych pentofuranoz, oraz przy atomie węgla C-5 pochodnych 1,4-anhydropentitoli oraz w dianhydroalditolach. Na poniższym schemacie 1 przedstawiłam plan, według którego realizowałam zaplanowane cele.



Schemat 1. Ogólny plan syntezy kationowe pochodne cukrów i anhydroalditoli.

W poszukiwaniu nowych związków, o działaniu przeciwbakteryjnym, przeciwgrzybowym, mało szkodliwych dla zdrowia i życia człowieka, użyłam tanich, nietoksycznych i biodegradowalnych substratów: 1,4:3,6-dianhydro-D-mannitolu, D-galaktozy, D-glukozy, D-ksylozy, D-mannozy, 2-deoksy-D-rybozy, D-rybozy, tymidyny i urydyny.

Do reakcji czwartorzędowania użyłam:

- trzeciorzędowych amin alifatycznych o różnej długości łańcucha węglowodorowego (trimetyloamina, trietyloamina, *N,N*-dimetyloheksyloamina, *N,N*-dimetylooktyloamina, *N,N*-dimetylodecyloamina),
- amin heterocyklicznych: pirydyny i pochodnych pirydyny podstawionych w położeniu *orto*, *meta*, lub *para* (z podstawnikiem: elektronoakceptorowym – 3-karbamoilopirydyna, z podstawnikiem elektronodonorowym: 2-metylopirydyna i 4-(*N,N*-dimetyloamino)-pirydyna),
- imidazolu (jako fragment cieczy jonowych wykazujący różnorodne właściwości biologiczne),
- chinolinę i izochinolinę, z rozbudowanym pierścieniem hydrofobowym.

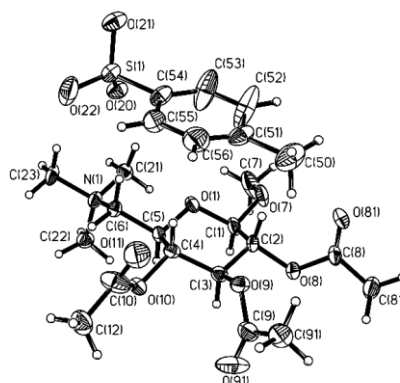
4.3.1. Wpływ rodzaju aglikonu na reakcję czwartorzędowania przy terminalnym atomie węgla D-glukopiranozydu

W artykule [H-2] przedstawiłam syntezę tosylianów *N*-[(2,3,4-tri-*O*-acetylo-6-deoksy- α - i β -D-glukopiranozyd metylu)-6-ylo]amoniowych S3-S8. Do reakcji użyłam dwóch substratów różniących się konfiguracją anomerycznego atomu węgla: α -D-glukopiranozydu metylu i β -D-glukopiranozydu metylu. W wyniku reakcji *O*-tosylowania uzyskałam mieszaninę mono- i di-*O*-tosylo pochodnych. Po rozdzieleniu, do dalszej reakcji wykorzystałam 6-*O*-tosylo- α - i β -D-

glukopiranozydy metylu. Przepadałam reakcje uzyskanych produktów w reakcji *O*-tosylowania z trzeciorzędowymi aminami alifatycznymi: trimetyloaminą, trietyloaminą oraz z dwiema aminami heterocyklicznymi: pirydyną i 2-metylopirydyną. W przypadku tych syntez wcześniej opracowane warunki dla soli *N*-*D*-glikopiranozyloamoniowych (ilości molowe substratów, temperatura pokojowa) nie przyniosły oczekiwanych rezultatów. Zastosowanie ultradźwięków pozwoliło uzyskać z zadowalającą wydajnością wyłącznie sole trimetyloamoniowe (α i β), tj. tosyłan *N*-[(2,3,4-tri-*O*-acetylo-6-deoksy-*D*-glukopiranozyd metylu)-6-ylo]trimetyloamoniowy **S3**, **S4**. W analogicznych reakcjach z trietyloaminą nie udało mi się otrzymać zaplanowanej soli. Z kolei, z aminami aromatycznymi, reakcje w łaźni ultradźwiękowej prowadziły do otrzymania oczekiwanych produktów z wydajnością rzędu 20%. Rozwiązanie problemu stanowiło wykonanie syntez 6-*O*-tosylo- α - i β -*D*-glukopiranozydu metylu z aminami aromatycznymi w zakręcanych ampulkach umieszczonych w bloczku grzejnym o temperaturze 70 °C.

W opisanych warunkach uzyskałam lepsze wydajności dla związków **S6** i **S8** (anomeru β) w porównaniu do anomeru α związków **S5** i **S7**.

Dla tosyłanu *N*-[(2,3,4-tri-*O*-acetylo-6-deoksy- β -*D*-glukopiranozyd metylu)-6-ylo]trimetyloamoniowego (**S4**) przeprowadzono badania krystalograficzne (Rys.1). Na podstawie badań rentgenostrukturalnych określono konformację krzesłową 4C_1 pierścienia piranozowego.



Rysunek 1. Struktura tosyłanu *N*-[(2,3,4-tri-*O*-acetylo-6-deoksy- β -*D*-glukopiranozyd metylu)-6-ylo]trimetyloamoniowego w kryształach, (program ORTEP).

Źródło: [H-2], Figure 1.

Pierścień piranozowy przyjmuje konformację krzesłową 4C_1 również w roztworze, co wskazuje, że ugrupowanie amoniowe znajdujące się przy terminalnym atomie węgla nie wpływa na konformację pierścienia cukru.

Analogiczne reakcje przeprowadziłam dla 2,3,4-tri-*O*-acetylo-6-deoksy-6-jodo- α -*D*-glukopiranozydu metylu z aminami trzeciorzędowymi (materiały pojazdowe^d). Reakcje

^dProceedings of 4th International Conference of PhD Students, Univ. Miskolc, Hungary 2003, Published by Univ. Miskolc, - Innovation and Technology Transfer Centre Synthesis of New Quaternary Ammonium Salts, Derivatives of Glucosides, p. 341).

otrzymywania jodków *N*-[(2,3,4-tri-*O*-acetylo-6-deoksy- α -D-glukopiranozyd metylu)-6-ylo]amoniowych **S9** i **S10** (tabela 3) zachodziły trudniej niż tosyłanów, co nie zaskakuje, gdyż anion jodkowy nie jest tak dobrą grupą odchodzącą, jak anion tosyłanowy, stąd niższe wydajności reakcji czwartorzędowania.

Do porównania wpływu podstawnika przy anomerycznym atomie węgla na wydajność reakcji czwartorzędowania na atomie węgla C-6 D-glukopiranozydów użyłam 2,3,4-tri-*O*-acetylo-6-*O*-tosylo-D-glukopiranozydu fenylu. Założyłam, że rozbudowany podstawnik -OPh będzie utrudniał reakcję czwartorzędowania w porównaniu do podstawnika -OMe.

Ponieważ reakcje 6-*O*-tosylo- β -D-glukopiranozydu metylu z trzeciorzędowymi aminami (KZC: **S6** i **S8**) zachodziły z większymi wydajnościami niż dla anomeru α (KZC: **S5** i **S7**) do badań użyłam jedynie anomeru β 2,3,4-tri-*O*-acetylo-6-*O*-tosylo-D-glukopiranozydu fenylu i tych samych trzeciorzędowych amin (KZC: **S11-S15**), [**H-3**].

Uzyskane wyniki wskazują, że tosyłan *N*-[(2,3,4-tri-*O*-acetylo-6-deoksy- β -D-glukopiranozyd fenylu)-6-ylo]trimetyloamoniowy (**S11**) tworzy się z dużo wyższą (73%) wydajnością niż tosyłan *N*-[(2,3,4-tri-*O*-acetylo-6-deoksy- β -D-glukopiranozyd metylu)-6-ylo]trimetyloamoniowy (**S4**) (33%). Wyższą reaktywność D-glukozydu fenylu potwierdziły wyniki reakcji czwartorzędowania z trietyloaminą. Otrzymałam tosyłan *N*-[(2,3,4-tri-*O*-acetylo-6-deoksy- β -D-glukopiranozyd fenylu)-6-ylo]trietyloamoniowy (**S12**) z 30% wydajnością, czego nie obserwowałam dla pochodnej β -D-glukopiranozydu metylu. Wydajność reakcji tworzenia soli *N*-[(2,3,4-tri-*O*-acetylo-6-deoksy- β -D-glukopiranozyd fenylu)-6-ylo]amoniowych malała w szeregu: pirydyna (**S13**, 48%), 2-metylopirydyna (**S14**, 25%), 4-(*N,N*-dimetyloamino)pirydyna (**S15**, 18%). Spadek wydajności tworzenia soli 2-metylopirydyniowej, w stosunku do soli pirydyniowej spowodowany był najprawdopodobniej obecnością grupy metylowej w pozycji 2, co może utrudniać (ze względów sterycznych¹⁰⁰) atak nukleofilowy atomu azotu na atom węgla C-6 *O*-tosylowej pochodnej cukru.

Przeprowadzone obliczenia w fazie gazowej dotyczące analogicznych reakcji czwartorzędowania glukozydu metylu i glukozydu fenylu nie potwierdziły wstępnego wniosku, że wielkość podstawnika przy anomerycznym atomie węgla może, ze względów sterycznych, utrudniać reakcję powstawania soli czwartorzędowej przy terminalnym atomie węgla. Uzyskane wyniki wykazały, że niezależnie od rodzaju podstawnika przy anomerycznym atomie węgla dostęp do terminalnego atomu węgla jest bardzo zbliżony.

W wyniku nawiązanej współpracy z Centrum Badań Środowiskowych i Zrównoważonych Technologii Uniwersytetu w Bremie, przeprowadzone zostały badania cytotoksyczności tosyłanów *N*-[(2,3,4-tri-*O*-acetylo-6-deoksy- α - i β -D-glukopiranozyd metylu-

lu)-6-ylo]amoniowych **S3-S8** oraz tosyłanów *N*-[(2,3,4-tri-*O*-acetylo-6-deoksy-β-D-glukopiranozyd fenylu)-6-ylo]amoniowych **S11-S15**. Analizowane związki nie wykazywały w ogóle bądź wykazywały bardzo niską cytotoksyczność wobec komórek IPC-81. Dla dwóch z przebadanych związków, tj. tosyłanu *N*-[(2,3,4-tri-*O*-acetylo-6-deoksy-α-D-glukopiranozyd metylu)-6-ylo]trimetyloamoniowego (**S3**) oraz tosyłanu *N*-[(2,3,4-tri-*O*-acetylo-6-deoksy-α-D-glukopiranozyd metylu)-6-ylo]pirydyniowego (**S5**), określono dawki skuteczne. W przypadku pozostałych soli nie zauważono znaczącej inhibicji przeżywalności komórek, w badanym zakresie stężeń (4-4000 μM). Wszystkie związki **S3-S8** i **S11-S15** wykazały niską toksyczność (EC₅₀ wysokie, powyżej 1000 μM) w stosunku do komórek białaczkowych.

Ponadto tosyłany *N*-[(2,3,4-tri-*O*-acetylo-6-deoksy-α- i β-D-glukopiranozyd metylu)-6-ylo]amoniowe **S3-S8** oraz tosyłany *N*-[(2,3,4-tri-*O*-acetylo-6-deoksy-β-D-glukopiranozyd fenylu)-6-ylo]amoniowe **S11-S15** zostały przetestowane w Katedrze Technologii Leków i Biochemii, Wydziału Chemicznego Politechniki Gdańskiej pod kątem aktywności przeciwdrobnoustrojowej wobec dwóch szczepów grzybów: *Candida albicans*, *Candida glabrata* i dwóch szczepów bakterii: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*. Związki te nie wykazały wyraźnej aktywności.

W 2020 roku ukazała się praca Melani Reiß¹⁰¹ dotycząca syntezy (analogów przeze mnie otrzymanych związków) i zastosowania w medycynie soli pirydyniowych pochodnych α- i β-D-glukopiranozyd metylu/fenylu (CCJ) jako potencjalnych dodatków do balonów uwalniających leki.

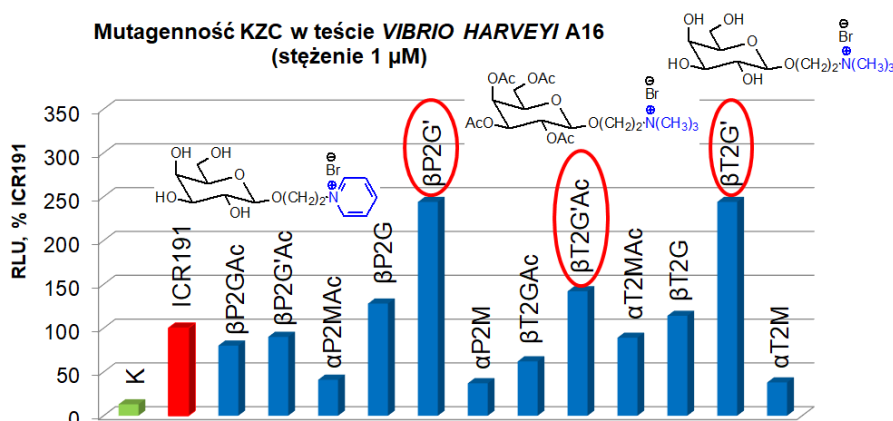
4.3.2. Kationowe związki cukrowe zawierające czwartorzędowy atom azotu w aglikonie

Brak aktywności mikrobiologicznej opisanych powyżej kationowych pochodnych D-glukopiranozydów skłoniły mnie do syntezy KZC, w których czwartorzędowy atom azotu połączony jest z fragmentem cukrowym za pomocą dwuwęglowego linkera. Syntezę bromków *N*-(D-glikopiranozyd et-2-ylo)amoniowych **S16-S27** o konfiguracji *D-galacto* **S18, S19, S22, S23**; *D-gluko* **S16, S17, S20, S21**; i *D-manno* **S24-S27** opisałam w artykule [H-4]. W wyniku reakcja tworzenia glikozydów odpowiednich cukrów z 2-bromoetanolem w obecności kwasu Lewisa (BF₃·Et₂O) uzyskałam wyłącznie 1,2-*trans* glikozydy, czyli odpowiednio: 2',3',4',6'-tetra-*O*-acetylo-β-D-galaktopiranozyd 2-bromoetylu oraz 2',3',4',6'-tetra-*O*-acetylo-β-D-glukopiranozyd 2-bromoetylu i 2',3',4',6'-tetra-*O*-acetylo-α-D-mannopiranozyd 2-bromoetylu. Ten ostatni uzyskałam z bardzo niską, 8% wydajnością. Problem niskiej wydajności tej syntezy rozwiązałam zmieniając eterat trifluoroboru na chlorek acetylu, dzięki czemu otrzymałam oczekiwany produkt z wydajnością około 60%.

Dla tak uzyskanych pochodnych, 2',3',4',6'-tetra-*O*-acetylo- β -D-gluko- i D-galaktopiranozydu 2-bromoetylu oraz 2',3',4',6'-tetra-*O*-acetylo- α -D-mannopiranozydu 2-bromoetylu, przeprowadziłam reakcje czwartorzędowania trimetyloaminą oraz pirydyną. Bromki *N*-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetylo-D-glikopiranozyd et-2-ylo)amoniowe **S16-S19**, **S24**, **S25** uzyskałam z prawie ilościowymi wydajnościami (85%-99%). W ostatnim etapie otrzymane KZC, w celu usunięcia osłon, zostały poddane reakcji de-*O*-acetylowania za pomocą metanolanu sodu w metanolu.

Uzyskane wyniki jednoznacznie wskazują, że czwartorzędowanie halogenków glikozydu przebiega znacznie trudniej, niż w przypadku odpowiednich glikozydów 2-bromoetylu, w których atom halogenu jest odsunięty od anomerycznego atomu węgla dwuwęglowym fragmentem.

W celu wykonania badań mutagenności uzyskanych bromków *N*-(D-glikopiranozyd et-2-ylo)amoniowych **S16-S27** nawiązałam współpracę z Katedrą Biologii Molekularnej i Komórkowej Międzyuczelnianego Wydziału Biotechnologii UG-GUMed. W analizach zastosowano nowy test, wykrywający mutagenność substancji, wykorzystujący zjawisko bioluminescencji szczepów bakterii *Vibrio harveyi*. Zaletą tego testu jest możliwość uzyskania wyników w znacznie krótszym czasie w stosunku do innych testów. Uzyskane wyniki okazały się zaskakujące. Przebadane bromki *N*-(D-glikopiranozyd et-2-ylo)amoniowe **S16-S27** wykazywały działanie mutagenne, a niektóre z nich większe niż modelowy silny mutagen ICR191 (mutagen akrydynowy). Sole o konfiguracji jednostki cukrowej *D-manno* **S24-S27** były zdecydowanie słabszymi mutagenami w porównaniu do soli zawierających jednostki o konfiguracji *D-galacto* i *D-gluko*, co ilustruje poniższy rysunek 2:



Rysunek 2. Aktywność mutagenna bromków *N*-(D-glikopiranozyd et-2-ylo)amoniowych i bromków *N*-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetylo-D-glikopiranozyd et-2-ylo)amoniowych w teście *Vibrio harveyi* A16, K – kontrola negatywna, ICR-191 0,1 μ M – kontrola pozytywna, G-Glc, G'-Gal, M-Man, sól: T-trimetyloamoniowa, P-pirydyniowa.

Wyniki wskazują na istotny wpływ konfiguracji atomów węgla glikopiranozy na aktywność mutageną.

Jednocześnie dla tych samych związków **S16-S27** przeprowadzono badania mutagenności na podstawie najczęściej stosowanego testu Amesa na szczepach *Salmonella typhimurium* TA98 i TA100. Tym razem wyniki wskazywały na brak czynności mutagennej. Jedynie w przypadku bromku *N*-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetylo-β-D-galaktopiranozyd et-2-ylo)trimetyloamoniowego (**S18**) i *N*-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetylo-β-D-galaktopiranozyd et-2-ylo)pirydyniowego (**S19**) zaobserwowano nieznaczne właściwości mutagenne.

Badania okazały się interesujące, gdyż w powszechnie używanym teście Amesa KZC nie wykazywały właściwości mutagennych, natomiast w teście na szczepie A16 *Vibrio harveyi* wszystkie KZC miały aktywność mutageną, co wskazuje na wyższą czułość testu bioluminescencyjnego. Taki wynik może sugerować, że należałoby wprowadzić do powszechnego użycia „test *Vibrio harveyi*”. Nawet niewielka aktywność mutagenna związków w połączeniu z kumulacją, np. w glebie, może stanowić ogromne zagrożenie dla środowiska.

Dostępne są doniesienia dotyczące zsyntezowanych przeze mnie bromków *N*-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetylo-α/β-D-glukopiranozyd et-2-ylo)trimetyloamoniowych, które przekształcono w CCJ i przebadano jako:

- skuteczne katalizatory w reakcji Dielsa-Aldera,¹⁰²
- katalizatory przeniesienia fazowego,⁸³

Związek **S16** o niskim potencjale zagrożenia: nie wykazywał działania cytotoksycznego i łatwo ulegał biodegradacji. Dla porównania bromek *N*-(D-glukopiranozyd et-2-ylo)-*N*-heksadecylo-*N,N*-dimetyloamoniowy wykazywał wysoką cytotoksyczność i w mniejszym stopniu ulegał biodegradacji.

- przyjazne dla środowiska herbicydy, które wykazały działanie chwastobójcze przeciwko chabrowi i gorczycy białej,¹⁰³
- katalizatory w reakcji kondensacji Knoevenagela.⁷⁷

O ile synteza glikozydów, w których czwartorzędowy atom azotu połączony był z jednostką cukrową dwuwęglowym linkerem, przebiegała łatwiej niż dla halogenków glikozyli, o tyle również one nie wykazywały aktywności przeciwdrobnoustrojowej. Dlatego, przeprowadziłam syntezy odpowiednich glikozydów o dłuższym, sześciowęglowym linkerze, a wyniki zostały przedstawione w publikacji [**H-5**]. Analogicznie do D-glukopiranozydów 2-bromoetylu zsyntezowałam D-glukopiranozydy 6-bromoheksylu. W pierwszym etapie syntezy, obok 1,2-*trans* glukozydu otrzymałam 1,2-*cis* glukozyd. Prowadząc reakcję 3 godziny z przewagą otrzymałam 1,2-*trans* glukozyd, natomiast po 72 godzinach 1,2-*cis*. Uzyskałam

zaplanowane α i β bromki *N*-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetylo-D-glukopiranozyd heks-6-ylo)amoniowe (trimetyloamoniowe i pirydyniowe) **S28**, **S29**, **S32**, **S33** z bardzo dobrymi wydajnościami (92%-99%). Ostatnim etapem była reakcja de-*O*-acetylowania (metanolanem sodu w metanolu), która niestety nie pozwoliła otrzymać oczekiwanych produktów. W trakcie oczyszczania związków, po usunięciu osłon *O*-acetylowych, za pomocą żywicy jonowymiennej tworzyła się mieszanina produktów trudnych do wyizolowania. Zatem, aby otrzymać KZC pochodne D-glukopiranozydów 6-bromoheksylu należy przeprowadzić procedurę w sekwencji: synteza 2',3',4',6'-tetra-*O*-acetylo-D-glukopiranozydów 6-bromoheksylu, reakcja de-*O*-acetylowania i ostatni etap, reakcja czwartorzędowania. W wyniku takiej procedury uzyskałam produkty końcowe **S30**, **S31**, **S34**, **S35** z wydajnością: 75-94%.

Dla glukozydów **S28-S35** przeprowadzone zostały zarówno badania aktywności mutagennej testem Ames (nie wykazywały aktywności) jak i testem na szczepie A16 *Vibrio harveyi* (aktywne w teście wykorzystującym zjawisko bioluminescencji bakterii). Równocześnie bromki *N*-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetylo- α - lub β -D-glikopiranozyd heks-6-ylo)amoniowe (**S28-S35**) nie wykazały czynności przeciwdrobnoustrojowej wobec zastosowanych szczepów grzybów (*Candida albicans*, *Candida glabrata*) i bakterii (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*). Oddalenie kationu azotu od cząsteczki cukru o długi, sześciowęglowy łańcuch nie poprawiło aktywności przeciwdrobnoustrojowej syntezowanych KZC pochodnych D-glukopiranozydów 6-bromoheksylu.

Do otrzymania odpowiednich KZC zawierających również dwuwęglowy linker użyłam pochodnych pięciowęglowej D-ksylozy, a wyniki tych prac znalazły się w opublikowanym artykule [**H-6**]. Przedstawione tam związki różniły się od wcześniej opisanych pochodnych heksoz brakiem grupy hydroksymetylowej przy pierścieniu piranozowym. Liczyłam na to, że badania takich pochodnych pozwolą mi odpowiedzieć na pytanie dotyczące wpływu braku obecności tej grupy na reakcje czwartorzędowania i potencjalną aktywność biologiczną. Celem badań było porównanie wyników do rezultatów uzyskanych dla pochodnych cukrów o konfiguracji *D-galako*, *D-gluko* i *D-manno* z łącznikiem dwuwęglowym.

W pierwszej kolejności otrzymałam 2',3',4'-tri-*O*-acetylo-D-ksylopiranozydy 2-bromoetylu, o konfiguracji anomerycznego atomu węgla α lub β . Niezależnie od zastosowania różnych warunków reakcji (wydłużanie czasu reakcji, zmiany temperatury) każdorazowo tworzyły się niemal równomolowe ilości obu anomerów. Związki: 2',3',4'-tri-*O*-acetylo- α -D-ksylopiranozyd 2-bromoetylu i 2',3',4'-tri-*O*-acetylo- β -D-ksylopiranozyd 2-bromoetylu w reakcji z trzeciorzędowymi aminami: pirydyną, trimetyloaminą, *N,N*-dimetyloheksyloaminą oraz *N,N*-dimetylooktyloaminą tworzyły zaplanowane KZC: **S36-S43** z 67-87% (β) i 55-75%

(α) wydajnościami. Jednocześnie w trakcie syntezy obu anomerów bromku *N*-(2',3',4'-tri-*O*-acetylo-D-ksylopiranozyd et-2-ylo)trimetyloamoniowego **S37**, **S41** następowało stopniowe de-*O*-acetylowanie.

Podsumowując, obecność (lub brak) grupy hydroksymetylowej w cząsteczce cukru nie wpływa w znaczący sposób na reakcję czwartorzędowania cząsteczki piranozy, w której grupa odchodząca jest oddalona od centrum anomerycznego o łącznik 2-węglowy.

Przeprowadzone badania biologiczne pokazały, że związki: bromek *N*-(2',3',4'-tri-*O*-acetylo- β -D-ksylopiranozyd et-2-ylo)-*N*-heksylo-*N,N*-dimetyloamoniowy (**S38**) oraz oba anomery bromku *N*-(2',3',4'-tri-*O*-acetylo-D-ksylopiranozyd et-2-ylo)-*N*-oktylo-*N,N*-dimetyloamoniowego **S39**, **S43** wykazują aktywność przeciwdrobnoustrojową wobec grzybów (*Candida albicans*, *Candida glabrata*) i bakterii (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*). Natomiast bromek *N*-(2',3',4'-tri-*O*-acetylo- α -D-ksylopiranozyd et-2-ylo)-*N*-heksylo-*N,N*-dimetyloamoniowy (**S42**) (jak również sole trimetyloamoniowe **S37**, **S41** i pirydyniowe **S36**, **S40**) nie wykazywały takiej aktywności. Dodatkowo związki z podstawnikiem oktylowym **S39**, **S43** zostały przebadane pod kątem aktywności wobec izolatów klinicznych szczepu *S. aureus*. Aktywność wobec szczepów klinicznych była porównywalna z aktywnością wobec szczepu referencyjnego, natomiast anomer α **S43** wykazywał dwukrotnie wyższą aktywność w porównaniu do anomeru β **S39**.

Z przeprowadzonych badań wynika, że na aktywność biologiczną istotny wpływ ma hydrofobowość podstawników (heksyl<oktyl) jak i konfiguracja centrum anomerycznego.

4.3.3. Wpływ rodzaju aglikonu na reakcję czwartorzędowania przy terminalnym atomie węgla C-5 cząsteczki cukru

Ze względu na istotę pełnionych funkcji w układach biologicznych, nukleozydy pirymidynowe i purynowe są przedmiotem wielu badań mających na celu zarówno znalezienie nowych połączeń, jak i poprawy właściwości tych już poznanych. Zmiany struktury naturalnie występujących nukleozydów dotyczą najczęściej pozycji C-2', C-3' oraz C-5' reszt węglowodanowych. Najbardziej znany analog pirymidyny modyfikowany w części cukrowej to 3'-deoksy-3'-azydotymidyna (AZT), stosowana jako lek przeciwretrowirusowy w leczeniu HIV/AIDS.¹⁰⁴ Wiele pochodnych C-5' nukleozydów wykazuje bioaktywność. Przykładem pochodnej wykazującej aktywność przeciwwirusową, a modyfikowanej w pozycji 5' może być 5'-aminotymidyna. Jednocześnie warto podkreślić, że jej analog 3'-aminotymidyna nie wykazuje takich właściwości. Optymalizowanie warunków syntezy KZC opartych na strukturze naturalnych nukleozydów stanowi bardzo ciekawy nurt badań, a dzięki właściwościom obu grup (cukier + zasada) uzyskane analogi mogą okazać się skuteczne w

walce z chorobotwórczymi patogenami. Ponadto istnieją przesłanki,^{105,106} że transportery anionów lub kationów organicznych są zaangażowane w komórkowy wychwyty przeciwwirusowych analogów nukleozydów. Dlatego zdecydowałam się na syntezę czwartorzędowych soli C-5' amoniowych pochodnych tymidyny i urydyny o powszechnie znanej aktywności biologicznej. Wyniki tych badań zostały przedstawione w publikacji [H-7] oraz w patencie [H-16].

W pierwszym etapie otrzymałam 5'-*O*-tosylotymidynę. Selektyność reakcji *O*-tosylowania, w tym przypadku, jest związana z rotacją cząsteczki tyminy wokół wiązania N-1-C-1' i prostopadłego ułożenia płaskiej zasady pirymidynowej w stosunku do pierścienia furanowego. W efekcie następuje uprzywilejowanie pierwszorzędowej grupy C5'-OH w reakcji *O*-tosylowania, natomiast grupa C3'-OH (drugorzędowa) nie ulega podstawieniu. W wyniku reakcji 5'-*O*-tosylotymidyny z trimetyloaminą, trietyloaminą, 4-(*N,N*-dimetyloamino)pirydyną, 2-metylopirydyną i pirydyną otrzymałam zaplanowane sole S44-S49 z wydajnością 60-87%. Analogiczne reakcje z wymienionymi powyżej aminami przeprowadziłam z 2',3'-*O*-izopropylideno-5'-*O*-tosylourydyną (otrzymaną w sekwencji reakcji: urydyna → 2',3'-*O*-izopropylidenourydyna → 2',3'-*O*-izopropylideno-5'-*O*-tosylourydyna). Uzyskałam jedynie sól trimetyloamoniową i pirydyniową S50, S51.

Próby odpowiedzi na pytanie dlaczego nie biegnie reakcja 2',3'-*O*-izopropylideno-5'-*O*-tosylourydyny z trietyloaminą, 4-(*N,N*-dimetyloamino)pirydyną i 2-metylopirydyną stanowiły przeprowadzone badania *in silico*. Niestety ani uzyskane w ten sposób struktury substratów, ani kompleksów aktywnych nie pozwoliły zaproponować racjonalnego rozstrzygnięcia tego problemu.

Porównanie wyników tworzenia KZC pochodnych tymidyny i urydyny potwierdza znany z literatury¹⁰⁷ fakt, że obecny fragment 2-deoksy w tymidynie czyni ją bardziej reaktywną.

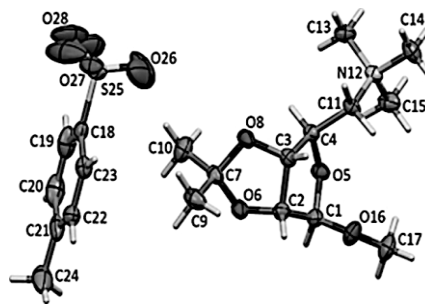
Dwie sole: tosyłan *N*-[(5'-deoksytymidyna)-5'-ylo]trimetyloamoniowy (S45) i tosyłan *N*-[(5'-deoksytymidyna)-5'-ylo]pirydyniowy (S47) przetestowano wobec trzech szczepów grzybów: *Candida albicans*, *Candida glabrata* i *Candida tropicalis*. Choć aktywność związków S45 i S47 była niższa w porównaniu z klinicznie wykorzystywanym fukonazolem oraz amfoterycyną B, to jest to pierwsze doniesienie o określonym działaniu przeciw grzybom *Candida albicans* w podłożu YNBG.

Furanozydy powszechnie występują w strukturach biologicznych (np. w kwasach nukleinowych), dlatego badania poszerzyłam o syntezę kationowych związków pochodnych β-

D-rybofuranozydu metylu. W pracy [H-8] opisałam reakcje podstawienia nukleofilowego przy atomie węgla C-5 w pentafulanozydach. Do syntezy użyłam 2,3-*O*-izopropylideno-5-*O*-tosylo-β-D-rybofuranozydu metylu oraz szeroką gamę amin: dwóch trzeciorzędowych alifatycznych: trimetyloaminę i trietyloaminę, oraz dziewięciu heterocyklicznych: 2,2'-bipirydyli, 4,4'-bipirydyli, chinolinę, 4-(*N,N*-dimetyloamino)pirydynę, izochinolinę, 3-karbamoilopirydynę, imidazol, 2-metylopirydynę, pirydynę. Wydajności reakcji tworzenia tosylianów *N*-[(5-deoksy-2,3-*O*-izopropylideno-β-D-rybofuranozyd metylu)-5-yl]amoniowych S52-S57 zawierały się w przedziale od 28 do 78%. Z kolei, w reakcji 2,3-*O*-izopropylideno-5-*O*-tosylo-β-D-rybofuranozydu metylu z następującymi aminami: imidazolem, 4,4-bipirydylem, 2,2-bipirydylem i 3-karbamoilopirydyną, w acetonitrylu w 70 °C lub stapiając substraty w 100 °C, nie uzyskałam zaplanowanych produktów.

Tosylowe pochodne β-D-rybofuranozydu metylu łatwiej reagują z heterocykliczną zasadą azotową posiadającą wolną pozycję 2 pierścienia pirydyny (wydajność z pirydyną 78% a z 2-metylopirydyną 31%). Grupa metylowa w pozycji 2 pirydyny ze względów sterycznych utrudnia nukleofilowy atak atomu azotu na atom węgla C5 rybofuranozydu. Z kolei na reaktywność pary zasad: 4-(*N,N*-dimetyloamino)pirydyna (z podstawnikiem elektronodonorowym) i amid kwasu nikotynowego (z podstawnikiem elektronoakceptorowym), w obu przypadkach jest jednakowo łatwy steryczny dostęp do heterocyklicznego atomu azotu, wpływa czynnik elektronowy.

Tosylian *N*-[(5-deoksy-2,3-*O*-izopropylideno-β-D-rybofuranozyd metylu)-5-yl]trimetyloamoniowy (S52) został poddany badaniom krystalograficznym (Rys. 3, [H-9]). Pierścień furanozowy przyjmuje w kryształach konformację E^1 ($P=314,5(3)^\circ$), natomiast pierścień dioksoanowy przyjmuje konformację oT_1 ($P=100,3(3)^\circ$).

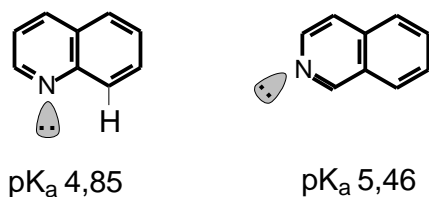


Rysunek 3. Struktura tosylianu *N*-[(5-deoksy-2,3-*O*-izopropylideno-β-D-rybofuranozyd metylu)-5-yl]trimetyloamoniowego (S52) w kryształach, (program ORTEP).
Źródło: [H-9], Figure 2. (Supplementary)

Reakcję 2,3-*O*-izopropylideno-5-*O*-tosylo-β-D-rybofuranozydu metylu z 4-(*N,N*-dimetyloamino)pirydyną przeprowadziłam na dwa sposoby. Pierwszy polegał na reakcji w rozpuszczalniku (acetonitrylu), w temperaturze 70 °C. W drugim przypadku reakcja przebiegała w 100 °C bez rozpuszczalnika. Uzyskane wyniki wskazują, że w warunkach stapiania

substratów czas reakcji ulega znacznemu skróceniu (700 h → 50 h) i produkt **S56** tworzy się z większą wydajnością (37% → 70%).

2,3-*O*-Izopropylideno-5-*O*-tosylo-β-D-rybofuranozyd metylu w reakcji z izochinoliną tworzy oczekiwaną sól **S57** z dobrą 72% wydajnością, natomiast z chinoliną powstawały jedynie śladowe ilości produktu. Wyniki przeprowadzonych obliczeń wykazały dużą zgodność z rezultatami przeprowadzonych syntez, potwierdzając większą łatwość tworzenia się soli izochinolinowej w porównaniu z chinoliniową. Ramachandra S. Hosmane i Joel F. Liebman¹⁰⁰ opisali aktywność izochinoliny i chinoliny wyjaśniając różnice efektem sterycznym i łatwiejszym dostępem niewiążącej pary elektronowej przy atomie azotu izochinoliny:



Przeprowadziłam również reakcje czwartorzędowania dla pochodnej 5-*O*-mesylowej i 5-*O*-triflilowej D-rybofuranozydu metylu. Zgodnie z oczekiwaniem reakcje pochodnej mesylowej z trzeciorzędowymi aminami przebiegały z niższymi wydajnościami (19-72%) niż dla pochodnej tosylowej. Z kolei wysoka reaktywność bezwodnika triflilowego sprawiła, że reakcję prowadziłam w temperaturze -50 °C bez wyodrębniania tworzącego się 2,3-*O*-izopropylideno-5-*O*-triflilo-β-D-rybofuranozydu metylu. Ostatecznie triflan *N*-[(5-deoksy-2,3-*O*-izopropylideno-β-D-rybofuranozyd metylu)-5-yl]pirydyniowy (**S64**) otrzymałam z niemal ilościową (98%) wydajnością.

Uzyskane wyniki pozwalają ocenić wydajność reakcji czwartorzędowania pochodnych β-D-rybofuranozydu metylu w zależności od rodzaju użytej aminy i typu grupy odchodzącej (OTf > OTs > OMs).

Przeprowadzone badania aktywności przeciwdrobnoustrojowej wykazały, że żadna z otrzymanych KZC pochodnych β-D-rybofuranozydu metylu nie wykazuje zauważalnej aktywności.



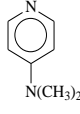


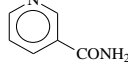

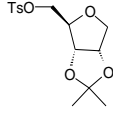
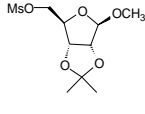
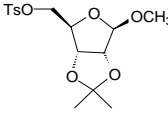
4.3.4. Reakcje czwartorzędowania przy terminalnym atomie węgla C-5 cząsteczki anhydroalditolu

Doniesienia literaturowe dotyczące muskaryny i jej analogów, wykorzystania ich w leczeniu choroby Alzheimera oraz w chemioterapii,¹⁰⁸⁻¹¹¹ skłoniły mnie do opracowania warunków syntezy analogów muskaryny, w których czwartorzędowy atom azotu połączony był z terminalnym atomem węgla cząsteczki pochodnej 1,4-anhydro-D,L-rybitolu. Wyniki tych prac opisałam w artykule [**H-10**]. Ponadto zestawienie tych wyników pozwoliły mi na

określenie wpływu braku podstawnika przy atomie węgla C-1 (w porównaniu do odpowiednich glikozydów metylu) na reakcję czwartorzędowania oraz na aktywność przeciwgrzybową.

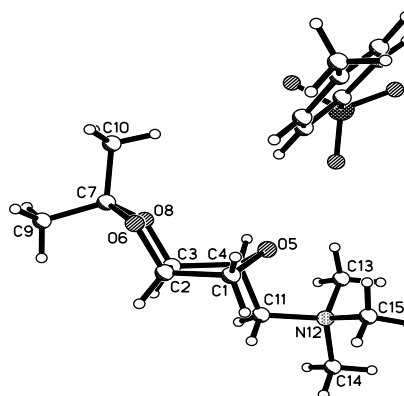
Jako modelowego związku użyłam *mezo* rybitolu, który otrzymałam w wyniku redukcji D-rybozy. Tak otrzymany związek poddałam reakcji cyklizacji 2 M kwasem solnym, otrzymując 1,4-anhydro-D,L-rybitol. Aby zsyntezować czwartorzędową sól amoniową zawierającą wiązanie N-C-5 zablokowałam wicynalne grupy alkoholowe 1,4-anhydro-D,L-rybitolu osłoną *O*-izopropylidenową. Natomiast grupę hydroksylową przy C-5 1,4-anhydro-D,L-rybitolu estryfikowałam chlorkiem *p*-toluenosulfonylu, uzyskując 1,4-anhydro-2,3-*O*-izopropylideno-5-*O*-tosylo-D,L-rybitol, który był substratem w reakcji czwartorzędowania. Wydajności otrzymanych tosylianów *N*-(1,4-anhydro-5-deoksy-2,3-*O*-izopropylideno-D,L-rybitol-5-ilo)amoniowych **S65-S71** były znacząco wyższe w porównaniu z wydajnościami odpowiednich tosylianów/mesylianów *N*-[(5-deoksy-2,3-*O*-izopropylideno-β-D-rybofuranozyd metylu)-5-ylo]amoniowych **S52-S63**, co ilustruje tabela 15.

Tabela 15. Wydajności reakcji czwartorzędowania estrów sulfonowych. Źródło: [H-8], Table 1.

Ester sulfonowy	N(CH ₃) ₃	N(C ₂ H ₅) ₃							
	100	40	94	60	95	90	83	45	50
	72	19	66	19	55	63	-	-	-
	67	28	78	31	70	72	Śladowe ilości	Śladowe ilości	-

Analiza danych powyższej tabeli pokazuje jednoznacznie, że we wszystkich przypadkach wydajności reakcji czwartorzędowania (niezależnie od użytej aminy) były najwyższe dla pochodnej anhydroalditolu. Jednocześnie porównanie wyników czwartorzędowania tosylowej pochodnej anhydroalditolu i glikozydu metylu (różnica to brak grupy metoksylowej przy atomie węgla C-1) nasuwają wniosek, że obecność tej grupy może, ze względów sterycznych, utrudniać reakcję czwartorzędowania.

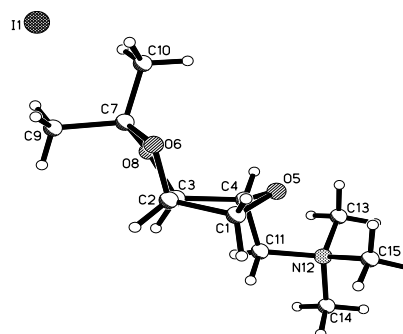
Dla tosylanu *N*-(1,4-anhydro-5-deoksy-2,3-*O*-izopropylideno-D,L-rybitol-5-ilo)trimetyloamoniowego (**S65**) przeprowadzono badania krystalograficzne (Rys. 4). Analiza rentgenostrukturalna potwierdziła, że związek tworzy bicykliczną strukturę, składającą się z zespolonego pierścienia tetrahydrofuranowego i pięcioczłonowego pierścienia dioksolanowego. Pierścień tetrahydrofuranowy przyjmuje w kryształach konformację E_o ($P=268,3(5)^\circ$), natomiast pierścień dioksolanowy występuje w konformacji E^1 ($P=313,0(6)^\circ$).



Rysunek 4. Struktura tosylanu *N*-[(1,4-anhydro-5-deoksy-2,3-*O*-izopropylideno-D,L-rybitol)-5-ilo]trimetyloamoniowego (**S65**) w kryształach, (program ORTEP). Źródło: [**H-10**], Figure 1.

W celu określenia wpływu grupy odchodzącej przy terminalnym atomie węgla 1,4-anhydro-2,3-*O*-izopropylideno-D,L-rybitolu na reakcję czwartorzędowania otrzymałam analog wcześniej opisanej pochodnej tosylowej zawierający atom jodu przy C-5, tj. jodek *N*-(1,4-anhydro-5-deoksy-2,3-*O*-izopropylideno-D,L-rybitol-5-ilo)trimetyloamoniowy (**S72**). Badania rentgenostrukturalne (Rysunek 5) wykazały, że w takiej pochodnej nastąpiły zmiany strukturalne w kryształach (różnica konformacji pierścienia cukrowego). Wyniki tych prac zostały zamieszczone w artykule [**H-11**].

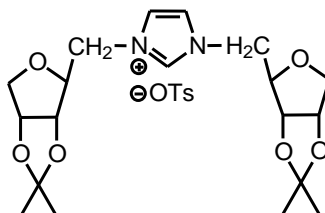
Analiza rentgenostrukturalna wykazała, że pierścień tetrahydrofuranowy przyjmuje w kryształach konformację oT_1 ($P=108(1)^\circ$), natomiast pierścień dioksolanowy występuje w konformacji E_o ($P=272(1)^\circ$).



Rysunek 5. Struktura jodku *N*-[(1,4-anhydro-5-deoksy-2,3-*O*-izopropylideno-D,L-rybitol)-5-ilo]trimetyloamoniowego (**S72**) w kryształach, (program ORTEP). Źródło: [**H-11**], Figure 1.

W wyniku reakcji 1,4-anhydro-2,3-*O*-izopropylideno-5-*O*-tosylo-D,L-rybitolu z imidazolem w acetonitrylu w temperaturze 70 °C uzyskałam zaplanowany tosylian *N*-(1,4-

anhydro-5-deoksy-2,3-*O*-izopropylideno-D,L-rybitol-5-ilo)imidazoliowy (**S77**, wydajność 50%, materiał nieopublikowany), natomiast bez rozpuszczalnika (stapianie substratów) i w temperaturze 115 °C otrzymałam z wysoką 95% wydajnością ciekawy związek (przedstawiony na rysunku 6), zawierający dwie reszty anhydrorybitolu, tj. tosyłan N^1,N^3 -bis(1,4-anhydro-5-deoksy-2,3-*O*-izopropylideno-D,L-rybitol-5-ilo)imidazol-3-iowy (**S78**).



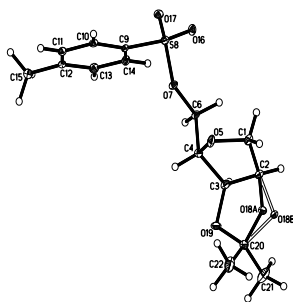
Rysunek 6. Wzór strukturalny tosyłanu N^1,N^3 -bis(1,4-anhydro-5-deoksy-2,3-*O*-izopropylideno-D,L-rybitol-5-ilo)imidazol-3-iowego (**S78**). Źródło: [H-17], Figure 1.

Warunki otrzymywania tej pochodnej zostały zawarte w patencie [H-17].

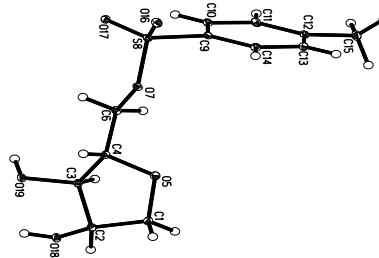
Dla związków **S65-S71** przeprowadzono badania cytotoksyczności wobec komórek białaczkowych linii IPC-81. Dodatkowo tosyłany *N*-(1,4-anhydro-5-deoksy-2,3-*O*-izopropylideno-D,L-rybitol-5-ilo)amoniowe **S65-S71** przebadano pod kątem aktywności przeciwgrzybowej. Badane związki **S65-S71** nie wykazywały istotnej aktywności.

Jedną z przyczyn braku aktywności przeciwgrzybowej czwartorzędowych soli *N*-(1,4-anhydro-5-deoksy-2,3-*O*-izopropylideno-D,L-rybitol-5-ilo)amoniowych **S65-S71** może być obecność osłony *O*-izopropylidenu. Jej usunięcie czyniłoby otrzymane pochodne bardziej zbliżone w budowie do muskaryny, która nie posiada grup ochronnych. W artykule [H-12] opisałam warunki usuwania osłony *O*-izopropylidenu zarówno dla pochodnej *O*-tosylowej, jak i dla soli *N*-(1,4-anhydro-5-deoksy-2,3-*O*-izopropylideno-D,L-rybitol-5-ilo)amoniowych **S65**, **S67**, **S69**, **S70**. Łatwiejsze usuwanie tej osłony w przypadku 1,4-anhydro-2,3-*O*-izopropylideno-5-*O*-tosylo-D,L-rybitolu (20 minut) niż tosyłanu *N*-(1,4-anhydro-5-deoksy-D,L-rybitol-5-ilo)amoniowego (90 minut) może wynikać z efektu indukcyjnego podstawnika amoniowego obdarzonego pełnym ładunkiem dodatnim. Powyższa obserwacja skłania do planowania opisanych syntez docelowych związków w taki sposób, aby tworzenie soli było ostatnim etapem.

Dla dwóch związków: 1,4-anhydro-2,3-*O*-izopropylideno-5-*O*-tosylo-D,L-rybitolu oraz 1,4-anhydro-5-*O*-tosylo-D,L-rybitolu przeprowadzono badania krystalograficzne (Rys. 7 i 8).



Rysunek 7. Struktura 1,4-anhydro-5-deoksy-5-*O*-tosylo-2,3-*O*-izopropylideno-D,L-rybitolu w kryształach, (program ORTEP).
Źródło: [H-12], Figure 1.

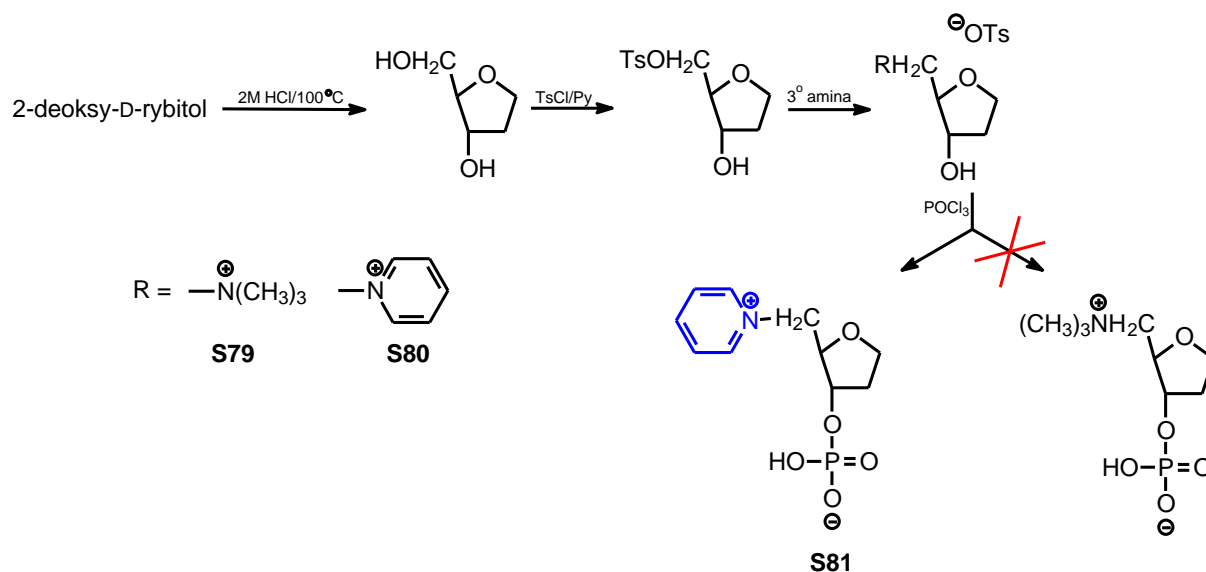


Rysunek 8. Struktura 1,4-anhydro-5-deoksy-5-*O*-tosylo-D,L-rybitolu w kryształach, (program ORTEP).
Źródło: [H-12], Figure 1.

Pierścień tetrahydrofuranowy 1,4-anhydro-2,3-*O*-izopropylideno-5-*O*-tosylo-D,L-rybitolu przyjmuje w kryształach konformację E^0 ($P=88,1(4)^\circ$), natomiast pierścień dioksolanowy występuje w konformacji: 4T_0 ($P=248,0(8)^\circ$) i 2T_3 ($P=179,9(11)^\circ$). Pierścień tetrahydrofuranowy 1,4-anhydro-5-*O*-tosylo-D,L-rybitolu przyjmuje konformację E_3 ($P=204,8(1)^\circ$).

Obecnie prowadzę badania (materiał nieopublikowany) dotyczące otrzymywania tosylianów *N*-[(1,4-anhydro-2,5-dideoksy-D-erythro-pentitol)-5-ylo]amoniowych w sekwencji reakcji: 2-deoksy-D-ryboza → 2-deoksy-D-rybitol → 1,4-anhydro-2-deoksy-D-rybitol → 1,4-anhydro-2-deoksy-5-*O*-tosylo-D-rybitol → 1,4-anhydro-2-deoksy-5-*O*-tosylo-D-rybitol z aminami (trimetyloamina, *N,N*-dimetyloheksyloamina, *N,N*-dimetylooktyloamina, *N,N*-dimetylodecyloamina, pirydyna, 2-metylopirydyna, 4-(*N,N*-dimetyloamino)pirydyna) w celu uzyskania fosfopochodnych i przebadania ich potencjalnej aktywności przeciwdrobnoustrojowej.

Fosforany monosacharydów, ze względu na powszechne występowanie w przyrodzie, stanowią znaczącą i ciekawą grupę związków. Pełnią ważne role w metabolizmie żywych organizmów. Dwie sole, tj. tosylian *N*-[(1,4-anhydro-2,5-dideoksy-D-erythro-pentitol)-5-ylo]trimetyloamoniowy (**S79**) i tosylian *N*-[(1,4-anhydro-2,5-dideoksy-D-erythro-pentitol)-5-ylo]pirydyniowy (**S80**) poddałam reakcji z tlenochlorkiem fosforu (poniższy schemat 2). W wyniku reakcji z tosylianem pirydyniowym **S80**, otrzymałam 1,4-anhydro-2-deoksy-3-*O*-hydroksyoksydofosforylo-5-pirydynium-D-rybitol (**S81**) z 81% wydajnością.



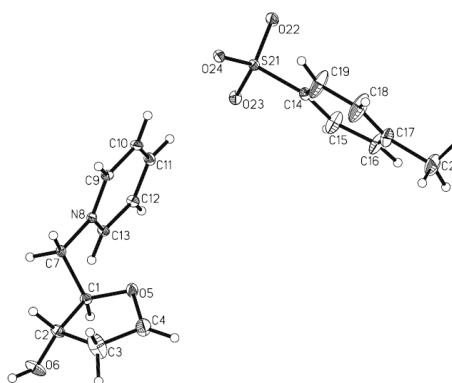
Schemat 2. Synteza 1,4-anhydro-2-deoksy-3-O-hydroksyoksydofosforylo-5-aminium-D-rybitolu (**S81**).
 Źródło: [**H-18**], Rysunek.

Proces wprowadzania grupy fosforanowej na drodze chemicznej syntezy opisałam w patencie [**H-18**].

Badania związane z pochodnymi 1,4-anhydro-2-deoksy-D-rybitolu są kontynuowane, a otrzymane KZC są obecnie testowane pod kątem aktywności przeciwdrobnoustrojowej.

Dla tosylanu *N*-[(1,4-anhydro-2,5-dideoksy-D-erytro-pentitol)-5-ylo]pirydyniowego (**S80**, Rys. 9) przeprowadzono badania krystalograficzne (materiał nieopublikowany).

Analiza rentgenostrukturalna wykazała, że pierścień tetrahydrofuranowy w tosylanie *N*-[(1,4-anhydro-2,5-dideoksy-D-erytro-pentitol)-5-ylo]pirydyniowym (**S80**) przyjmuje w kryształach konformację ³*E*.



Rysunek 9. Struktura tosylanu *N*-(1,4-anhydro-2,5-dideoksy-D-erytro-pentitol-5-ilo)pirydyniowego (**S80**) w kryształach, (program ORTEP).

4.3.5. Kationowe związki pochodne dianhydroalditoli

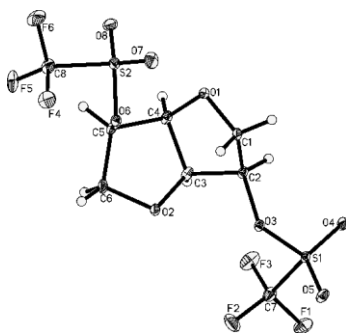
Podwójne czwartorzędowe sole amoniowe, tzw. sole gemini, dzięki obecności w swojej strukturze dwóch dodatnio naładowanych atomów azotu oraz grup hydrofobowych mają charakter amfifilowy. Stężenia soli gemini, opóźniające wzrost niektórych bakterii, grzybów i wirusów, są 1000-krotnie niższe w porównaniu do pojedynczych czwartorzędowych soli

amoniowych. Podwójne sole wykazują lepszą zdolność obniżania napięcia powierzchniowego wody oraz mają lepsze właściwości zwilżające i pieniące. Omawiane związki mogą łączyć się z DNA tworząc z nim kompleksy i pośredniczą w procesach transfekcji.¹¹²

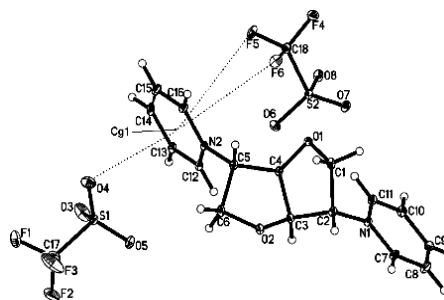
Do badań wybrałam 1,4:3,6-dianhydro-D-mannitol (np. pochodna 1,4:3,6-dianhydro-D-mannitolu: azotan 1,4:3,6-dianhydro-D-mannitolu stosowany jest w leczeniu chorób serca oraz układu krwionośnego¹¹³), który zawiera dwa połączone pierścienie tetrahydrofuranowe oraz dwie grupy hydroksylowe skierowane do wnętrza klina. 1,4:3,6-Dianhydro-D-mannitol jest dostępny handlowo, tani, ale też prosty do otrzymania z D-mannitolu (poprzez odwodnienie).

Stosując wcześniej zoptymalizowaną procedurę, przeprowadziłam reakcję *O*-tosylowania 1,4:3,6-dianhydro-D-mannitolu. Mimo licznych prób reakcji 1,4:3,6-dianhydro-2,5-di-*O*-tosylo-D-mannitolu z trzeciorzędowymi aminami alifatycznymi i heterocyklicznymi (w temperaturze 40-195 °C, w rozpuszczalniku: DCM, ACN, MeOH lub stapiając substraty) nie otrzymałam oczekiwanych produktów. Dlatego zdecydowałam się na zmianę grup odchodzących na bardziej reaktywne, tj. triflilowe. Udało mi się otrzymać 1,4:3,6-dianhydro-2-*O*-triflilo-D-mannitol oraz 1,4:3,6-dianhydro-2,5-di-*O*-triflilo-D-mannitol. Kolejno, w reakcji czwartorzędowania 1,4:3,6-dianhydro-2,5-di-*O*-triflilo-D-mannitolu otrzymałam oczekiwane ditriflany *N,N'*-(1,4:3,6-dianhydro-2,5-dideoksy-L-idoitol-2,5-diylo)bisamoniowe **S82-S89** (cztery alifatyczne: bis(*N,N,N*-trimetyloamoniowe), bis(*N*-heksylo-*N,N*-dimetyloamoniowe), bis(*N,N*-dimetylo-*N*-oktyloamoniowe), bis(*N*-decylo-*N,N*-dimetyloamoniowe) oraz cztery aromatyczne: bisimidazoliowe, bis(3-karbamoilopirydyniowe), bispirydyniowe, bis(4-(*N,N*-dimetyloamino)pirydyniowe) ze zmianą konfiguracji cząsteczki (*L-ido*). Wyniki tych prac zostały opisane w publikacjach: [**H-13**] i [**H-14**].

Dla 1,4:3,6-dianhydro-2-*O*-triflilo-D-mannitolu (Rys. 10) oraz dwóch soli: ditriflanu *N,N'*-(1,4:3,6-dianhydro-2,5-dideoksy-L-idoitol-2,5-diylo)bispirydyniowego (**S82**, Rys. 11) i ditriflanu *N,N'*-(1,4:3,6-dianhydro-2,5-dideoksy-L-idoitol-2,5-diylo)bis(*N,N,N*-trimetyloamoniowego) (**S86**, Rys. 12) przeprowadzono badania krystalograficzne [**H-13**].



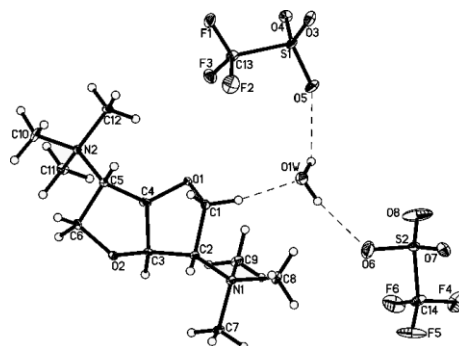
Rysunek 10. Widok części asymetrycznej komórki elementarnej 1,4:3,6-dianhydro-2,5-di-*O*-trifilo-D-mannitolu (elipsoidy drgań termicznych na poziomie 25% prawdopodobieństwa). Źródło: [H-13], Figure 2



Rysunek 11. Widok części asymetrycznej komórki elementarnej ditriflanu *N,N'*-(1,4:3,6-dianhydro-2,5-dideokso-L-itytol-2,5-di-ylo)bispirydyniowego (S82), (elipsoidy drgań termicznych na poziomie 25% prawdopodobieństwa).

Z analizy struktury krystalicznej wynika, że pięcioczłonowy pierścień O1-C1-C2-C3-C4 przyjmuje konformację zbliżoną do formy 1T_2 ($P=318,3(3)^\circ / P=318,0(4)^\circ$) natomiast drugi z pierścieni O2-C3-C4-O5-C6 przyjmuje konformację zbliżoną do formy 6T_0 ($P=256,9(3)^\circ / P=254,6(3)^\circ$) zarówno w cząsteczce 1,4:3,6-dianhydro-2,5-di-*O*-trifilo-D-mannitolu jak i w cząsteczce ditriflanu *N,N'*-(1,4:3,6-dianhydro-2,5-dideokso-L-itytol-2,5-di-ylo)bispirydyniowego (S82).

Pierścień pięcioczłonowy O1-C1-C2-C3-C4 w cząsteczce ditriflanu *N,N'*-(1,4:3,6-dianhydro-2,5-dideokso-L-itytol-2,5-di-ylo)-bis(*N,N,N*-trimetyloamoniowego) (S86, rys. 12) przyjmuje konformację zbliżoną do formy 1E ($P=305,6(4)^\circ$), natomiast pięcioczłonowy pierścień O2-C3-C4-O5-C6 przyjmuje konformację pomiędzy 6E i 6T_0 ($P=243,8(4)^\circ$).



Rysunek 12. Widok części asymetrycznej komórki elementarnej ditriflanu *N,N'*-(1,4:3,6-dianhydro-2,5-dideokso-L-itytol-2,5-di-ylo)bis(*N,N,N*-trimetyloamoniowego) (S86), (elipsoidy drgań termicznych na poziomie 25% prawdopodobieństwa). Źródło: [H-13], Figure 6.

Z kolei na podstawie analizy widm NMR, w roztworze, oba pierścienie tetrahydrofuranowe cząsteczek: 1,4:3,6-dianhydro-2,5-di-*O*-trifilo-D-mannitolu i ditriflanu *N,N'*-(1,4:3,6-dianhydro-2,5-dideokso-L-itytol-2,5-di-ylo)bispirydyniowego (S82) występują w konformacji zbliżonej do 1T_2 natomiast cząsteczki ditriflanu *N,N'*-(1,4:3,6-dianhydro-2,5-dideokso-L-itytol-2,5-di-ylo)bis(*N,N,N*-trimetyloamoniowego) (S86) przyjmują konformację

³T₄. Zmiany w kryształach prawdopodobnie wynikają z upakowania w sieci krystalicznej. W kryształach korzystniejszą dla cząsteczki jest przyjęcie dwóch różnych konformacji skondensowanych pierścieni tetrahydrofuranowych.

Otrzymane kationowe związki cukrowe pochodne 1,4:3,6-dianhydroheksitoli, poddane zostały badaniom na aktywność przeciwdrobnoustrojową oraz aktywność mutageną testem Ames. Dwie sole: ditriflan *N,N'*-(1,4:3,6-dianhydro-2,5-dideoksy-L-itytol-2,5-diylo)bis(*N,N*-dimetylo-*N*-oktyloamoniowy) (**S88**) i ditriflan *N,N'*-(1,4:3,6-dianhydro-2,5-dideoksy-L-itytol-2,5-diylo)bis(*N*-decylo-*N,N*-dimetyloamoniowy) (**S89**) wykazały najwyższą aktywność wobec wszystkich przebadanych patogenów (wobec szczepów grzybów: *Candida albicans*, *Candida glabrata* i bakterii: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*). Najlepszą aktywność przeciwdrobnoustrojową wykazała sól gemini zawierająca podstawnik decyloowy przy atomie azotu. Wartości MIC tego związku wyniosła: 4-8 µg/cm³ wobec zarówno szczepu referencyjnego, jak i 20 izolatów bakterii *S. aureus*. Osiem z tych szczepów wyizolowano od pacjentów, u których stwierdzono gronkowcowe zakażenia skóry lub tkanek miękkich oraz dwanaście pozostałych wyizolowano z mleka krów, u których stwierdzono zapalenie gruczołu mlekowego (mastitis). Z przebadanych ośmiu soli jedynie ditriflan *N,N'*-(1,4:3,6-dianhydro-2,5-dideoksy-L-itytol-2,5-diylo)bis(*N*-decylo-*N,N*-dimetyloamoniowy) (**S89**) okazał się cytotoksyczny w teście MTT przeciwko ludzkim keratynocytom (HaCaT), IC₅₀ 12,8 ± 1,2 µg/cm³, jednak jego cytotoksyczność i tak była 10 razy mniejsza w porównaniu z cytotoksycznością handlowego chlorku benzalkoniowego (substancja stosowana jako bezpieczna w leczeniu zakażeń bakteryjnych gardła oraz odkażająca ręce i skórę po użądleniu i ukąszeniu owadów).

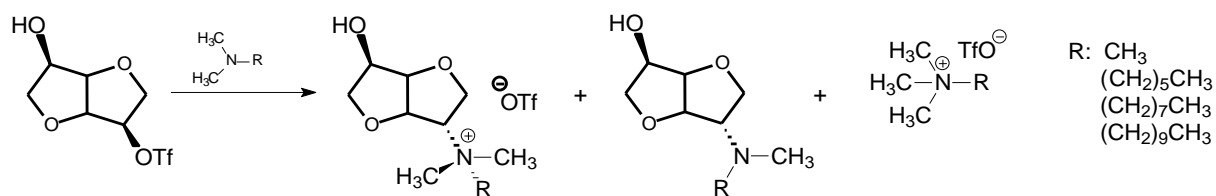
W przypadku przebadanych związków aktywność przeciwdrobnoustrojowa rośnie w szeregu: ditriflan *N,N'*-(1,4:3,6-dianhydro-2,5-dideoksy-L-itytol-2,5-diylo)bis(*N*-heksylo-, *N*-oktylo- i *N*-decylo-*N,N*-dimetyloamoniowy).

W teście Ames sole gemini **S82-S89** nie wykazywały właściwości mutagennych. Ze względu na słabą rozpuszczalność w wodzie ditriflan *N,N'*-(1,4:3,6-dianhydro-2,5-dideoksy-L-itytol-2,5-diylo)bis(*N,N*-dimetylo-*N*-oktyloamoniowy) (**S88**) i ditriflan *N,N'*-(1,4:3,6-dianhydro-2,5-dideoksy-L-itytol-2,5-diylo)bis(*N*-decylo-*N,N*-dimetyloamoniowy) (**S89**) nie zostały przebadane.

KZC pochodne 1,4:3,6-dianhydro-D-mannitolu, zsyntezowane w dwóch etapach z dostępnego, odnawialnego, niemutagennego materiału, wydają się być obiecującymi związkami z potencjalnym zastosowaniem w laboratorium, przemyśle, rolnictwie czy medycynie.

Aby uzyskać z dobrymi wydajnościami produkty czwartorzędowania **S91-S93** 1,4:3,6-dianhydro-2-*O*-triflilo-D-mannitolu, szczególnie z trzeciorzędowymi aminami, prowadziłam reakcje w temperaturze 70 °C przez 16 godzin. Istotny był czas oraz niewielki nadmiar dodawanej aminy, ponieważ większy nadmiar aminy powodował reakcje następcze. Tylko w przypadku triflanu *N*-(1,4:3,6-dianhydro-2-deoksy-D-glukitol-2-ylo)trimetyloamoniowego (**S90**) zastosowałam niższą temperaturę, tj. 30 °C oraz wydłużyłam czas reakcji do 4 dni. W analogicznych warunkach uzyskałam triflany *N*-(1,4:3,6-dianhydro-5-deoksy-L-iditol-5-ylo)amoniowe **S94**, **S95** z ponad 70% wydajnością.

W trakcie reakcji triflanów 1,4:3,6-dianhydroheksitoli (1,4:3,6-dianhydro-2-*O*-triflilo-D-mannitol oraz 1,4:3,6-dianhydro-5-*O*-triflilo-D-glukitol) z trzeciorzędowymi aminami alifatycznymi (trimetyloamina, *N,N*-dimetyloheksyloamina, *N,N*-dimetylooktyloamina, *N,N*-dimetylodecyloamina) obserwowałam, obok tworzenia się oczekiwanych KZC: **S86-S89**, powstawanie dodatkowych produktów (schemat 3). Wyizolowane związki zidentyfikowałam jako trzeciorzędowe aminy pochodne 1,4:3,6-dianhydroheksitolu i odpowiednie triflany *N,N,N*-alkilotrimetyloamoniowe, co przedstawiłam w artykule [**H-15**]. Powstawanie dodatkowych produktów było konsekwencją migracji grup metylowych z czwartorzędowego atomu azotu utworzonej KZC do cząsteczki aminy, która znajduje się w nadmiarze w środowisku reakcji. Jest to nowa, wcześniej nieopisana w literaturze, reakcja transczwartorzędowania pomiędzy dwiema cząsteczkami aminy.



Schemat 3. Reakcja 1,4:3,6-dianhydro-2-*O*-triflilo-D-mannitolu z trzeciorzędowymi aminami alifatycznymi.
Źródło: [**H-15**], Scheme 2.

W wyniku reakcji 1,4:3,6-dianhydro-2,5-di-*O*-triflilo-D-heksitoli z trzeciorzędowymi aminami alifatycznymi w obniżonej temperaturze (30-40 °C) powstają w przewadze sole gemini pochodne 1,4:3,6-dianhydroheksitoli. Natomiast podwyższenie temperatury (70 °C) i wydłużenie czasu reakcji prowadzi do tworzenia się w przewadze (70%) produktów migracji metylu.

W celu sprawdzenia, czy transfer grupy metylowej z KZC może zachodzić również w soli gemini przeprowadziłam reakcję ditriflanu *N,N'*-(1,4:3,6-dianhydro-2,5-dideoksy-L-iditol-2,5-diylo)bis(*N,N,N*-trimetyloamoniowego) (**S86**) z trimetyloaminą. W produktach stwierdzi-

łam obecność tosyłanu tetrametyloamoniowego, który powstał w wyniku transferu metylu. Zatem reakcja przeniesienia metylu jest dwuetapowa. W pierwszym etapie zachodzi reakcja czwartorzędowania, czego dowodem jest zmiana konfiguracji atomów węgla 1,4:3,6-dianhydroheksitolu (z *D-manno* na *L-ido*). W drugim etapie grupa metylowa z czwartorzędowego atomu azotu cząsteczki 1,4:3,6-dianhydroheksitolu odrywana jest przez trzeciorzędową aminę, znajdującą się w nadmiarze w mieszaninie reakcyjnej. Wyniki eksperymentalne są zgodne z wynikami obliczeń DFT uzyskanymi w Katedrze Chemii Organicznej UG¹¹⁵. Bariery energetyczne reakcji czwartorzędowania oraz transferu metylu są bardzo zbliżone, co może wskazywać, że obie reakcje mogą przebiegać równocześnie.

Możliwość przebiegu takiej reakcji następczej w KZC amin alifatycznych może mieć istotne znaczenie w syntezie organicznej (jako czynnik metylujący).

Wszystkie otrzymane kationowe związki cukrowe **S1-S95**, które opisałam w publikacjach przeanalizowałam strukturalnie, wykorzystując dwuwymiarową spektroskopię korelacyjną (COSY) oraz technikę pozwalającą na korelowanie sygnałów protonów z sygnałami jąder atomów węgla (HSQC).

Długości wiązania C–N⁺ wszystkich przebadanych kryształów (na podstawie analizy rentgenograficznej, Rys. 1, Rys. 4-6, Rys. 8-13) są zgodne z danymi literaturowymi¹¹⁴ tj. 1,500-1,523 Å dla soli trimetyloamoniowych **S50**, **S65**, **S72**, **S86** i 1,482-1,490 Å dla soli pirydyniowych **S80**, **S82**.

4.4. Podsumowanie osiągnięcia naukowego

Na podstawie wyżej opisanego osiągnięcia naukowego najważniejszymi wnioskami w zakresie syntezy, struktury i aktywności biologicznej kationowych pochodnych cukrów i alditoli jest to że:

- Otrzymałam szereg, wysokiej czystości, Kationowych Związków Cukrowych (KZC) pochodnych cukrów (określone anomery) i anhydroalditoli, optymalizując do ich syntezy klasyczną reakcję czwartorzędowania [**H-2–H-8**, **H-10–H-14**, **H-17**, **H-18**].
- Wykorzystując autorską metodę stapiania, niektóre KZC otrzymałam z ponad dwukrotnie wyższą wydajnością i w ponad dziesięciokrotnie krótszym czasie niż przy użyciu klasycznego czwartorzędowania [**H-8**, **H-14**, **H17**].

- Wybór substratów cukrowych powszechnie występujących w naturze, a przez to łatwo dostępnych (D-galakto, D-gluko, D-ksylo, D-manno), pozwolił mi określić wpływ konfiguracji cukru na reakcje czwartorzędowania [H-4–H-6].
- Na przykładzie syntezy KZC pochodnych 1,4-anhydro-D,L-rybitolu wykazałam, że anhydroalditole ulegają znacznie łatwiej czwartorzędowaniu niż ich analogi cukrowe [H-7, H-8, H-10, H-11].
- Badania krystalograficzne szeregu wyhodowanych kryształów KZC dostarczyły wielu nowych, unikalnych i niedostępnych innymi metodami danych dotyczących ich struktury [H-2, H-8–H-13].
- Uzyskane wyniki badań aktywności mutagennej czwartorzędowych soli amoniowych (KZC) przy wykorzystaniu bardzo czułego i taniego testu na szczepie *Vibrio harveyi* A16 (1000-krotnie czulszy od testu Ames) wyraźnie wskazują, że tak powszechnie stosowane związki tego typu mogą być znacznie bardziej niebezpieczne niż sądzono do tej pory [H-4, H-5].
- Za najciekawszy spośród otrzymanych przeze mnie związków, z punktu widzenia aktywności biologicznej, należy uznać sól gemini zawierającą podstawnik decylowy przy atomie azotu, przy czym ogólnie, aktywność w istotny sposób zależy od podstawnika przy czwartorzędowym atomie węgla i układu się w szeregu: heksyl<oktyl<decyl [H14].
- Wyizolowane przeze mnie z mieszaniny poreakcyjnej czwartorzędowania triflanów 1,4:3,6-dianhydro-D-mannitolu trzeciorzędowymi aminami alifatycznymi, dodatkowe produkty (migracja grupy metylowej do cząsteczki aminy) wydają się wskazywać, że KZC pochodne 1,4:3,6-dianhydroheksitoli mogłyby być wykorzystane jako czynniki metylujące w syntezie organicznej [H-15].

4.5. Literatura cytowana

- 1 K. Kuca, M. Kivala, V. Dohnal, *J. Appl. Biomed.*, 2004, 2, 195–198.
- 2 J. Pernak, J. Kalewska, H. Ksycińska, J. Cybulski, *Eur. J. Med. Chem.*, 2001, 36, 899–907.
- 3 G. McDonnell, A.D. Russell, *Clin. Microbiol. Rev.*, 1999, 12(1), 147–179.
- 4 C.J. Ioannou, G.W. Hanlon, S.P. Denyer, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2007, 51(1), 296–306.
- 5 Y. Xiao, J. Chen, M. Fang, X. Xing, H. Wang, Y. Wang, F. Li, *J. Oral Sci.*, 2008, 50(3), 323–327.
- 6 R.T. Carson, E. Larson, S.B. Levy, B.M. Marshall, A.E. Aiello, *J. Antimicrob. Chemother.*, 2008, 62(5), 1160–1162.

- 7 A. Shirai, T. Sumitomo, M. Kurimoto, H. Maseda, H. Kourai, *Biocontrol Sci.*, 2009, *14(1)*, 13–20.
- 8 E. Obłąk, A. Piecuch, A. Krasowska, J. Luczyński, *Microbiol. Res.*, 2013, *168(10)*, 630–638.
- 9 A. Purohit, M.C. Kopferschmitt-Kubler, C. Moreau, E. Popin, M. Blaumeiser, G. Pauli, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 2000, *73*, 423–427.
- 10 C. Baudouin, A. Labbé, H. Liang, A. Pauly, F. Brignole-Baudouin, *Prog. Retin. Eye Res.* 2010, *29*, 312–334.
- 11 S. Haps, D. Slot, C. Berchier, G. van der Weijden, *Int. J. Dent. Hyg.*, 2008, 290–303.
- 12 E. Obłąk, A. Piecuch, J. Rewak-Soroczyńska, E. Paluch, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 2019, *103*, 625–632.
- 13 M. Tischer, G. Pradel, K. Ohlsen, U. Holzgrabe, *ChemMedChem.*, 2012, *7*, 22–31.
- 14 M. Prat, D. Fernández, M.A. Buil, M.I. Crespo, G. Casals, M. Ferrer, L. Tort, J. Castro, J.M. Monleón, A. Gavaldà, M. Miralpeix, I. Ramos, T. Doménech, D. Vilella, F. Antón, J.M. Huerta, S. Espinosa, M. López, S. Sentellas, M. González, J. Albertí, V. Segarra, A. Cárdenas, J. Beleta, H. Ryder, *J. Med. Chem.*, 2009, *52*, 5076–5092.
- 15 D. Kwaśniewska, Y.L. Chen, D. Wiczorek, *Pathogens*, 2020, *9*, 459–471.
- 16 N. Kula, E. Mazurkiewicz, E. Obłąk, *Postepy Hig. Med. Dosw.*, 2020, *74*, 556–565.
- 17 U. Anthoni, C. Christophersen, L. Hougard, P.H. Nielsen, *Comp. Biochem. Physiol.*, 1991, *99B*, 1–18.
- 18 U. Anthoni, P.H. Nielsen, L. Smith-Hansen, S. Wium-Andersen, C. Christophersen, *J. Org. Chem.*, 1987, *52*, 694–695.
- 19 G.A. Knauf, A.L. Cunningham, M.I. Kazi, I.M. Riddington, A.A. Crofts, V. Cattoir, M. S. Trent, B.W. Davies, *ASM Journals mBio*, 2018, *9(1)*, e02394–17.
- 20 J.E. Gordon, *J. Org. Chem.*, 1965, *30(8)*, 2760–2763.
- 21 A.C. Cope, D.L. Ross, *J. Am. Chem. Soc.*, 1961, *83(18)*, 3854–3858.
- 22 S. Chempath, J.M. Boncella, L.R. Pratt, N. Henson, B.S. Pivovar, *J. Phys. Chem. C*, 2010, *114(27)*, 11977–11983.
- 23 H. Long, K. Kim, B.S. Pivovar, *J. Phys. Chem. C*, 2012, *116(17)*, 9419–9426.
- 24 S. Chempath, B.R. Einsla, L.R. Pratt, C.S. Macomber, J.M. Boncella, J.A. Rau, B.S. Pivovar, *J. Phys. Chem. C*, 2008, *112(9)*, 3179–3182.
- 25 M. Tomoi, K. Yamaguchi, R. Ando, Y. Kantake, Y. Aosaki, H.J. Kubota, *Appl. Polym. Sci.*, 1997, *64(6)*, 1161–1167.
- 26 Y. Ishida, D. Sasaki, H. Miyauchi, K. Saigo, *Tetrahedron Lett.*, 2004, *45(51)*, 9455–9459.
- 27 V. Kumar, C.E. Olsen, S.J.C. Scha, V.S. Parmar, S.V. Malhotra, *Org. Lett.*, 2007, *9(20)*, 3905–3908.
- 28 H.Q.N. Gunaratne, T. Laaksonen, K.R. Seddon, K. Wähälä, *Aust. J. Chem.*, 2017, *70*, 845–856.
- 29 J. Jiang, X. Mu, J. Qiao, Y. Su, L. Qi, *Talanta*, 2017, *175*, 451–456.
- 30 T. Jiang, H. Gao, B. Han, G. Zhao, Y. Chang, W. Wu, L. Gao, G. Yang, *Tetrahedron Lett.*, 2004, *45*, 2699–2701.
- 31 J. Pernak, M. Niemczak, K. Zakrocka, T. Praczyk, *Tetrahedron*, 2013, *69*, 8132–8136.
- 32 B.E. Brycki, I.H. Kowalczyk, A. Szulc, O. Kaczerewska, M. Pakiet, In *Application and Characterization of Surfactants*; InTech: London, UK, 2017.
- 33 J. Pernak, M. Niemczak, K. Materna, K. Marcinkowska, T. Praczyk, *Tetrahedron*, 2013, *69*, 4665–4669.
- 34 M. Pateiro-Moure, C. Perez-Novo, M. Arias-Estevez, E. Lopez-Periago, E. Martínez-Carballo, J. Simal-Gandara, *J. Agric. Food Chem.*, 2007, *55*, 6219–6226.

- 35 J. Yang, D. Dai, Z. Cai, Y-Q. Liu, J.-C. Qin, Y. Wang, Y.-W. Yang, *Acta Biomaterialia*, 2021, 134, 664–673.
- 36 O.N. Van Buu, A. Aupoix, G. Vo-Thanh, *Tetrahedron*, 2009, 65, 2260–2265.
- 37 S. Kumar, U. Ramachandran, *Tetrahedron*, 2005, 61, 4141–4148.
- 38 H. Olivier-Bourbigou, L. Magna, D. Morvan, *Appl. Catal. Gen.*, 2010, 373(1-2), 1–56.
- 39 R.L. Vekariya, *J. Mol. Liq.*, 2017, 227, 44–60.
- 40 J. Dupont, R.F. De Souza, P.A.Z. Suarez, *Chem. Rev.*, 2002, 102(10), 3667–3692.
- 41 E. Tuladhar, M.C. de Koning, I. Fundeanu, R. Beumer, E. Duizer, *Appl. Environ. Microbiol.*, 2012, 78(7), 2456–2458.
- 42 J. Shirai, T. Kanno, Y. Tsuchiya, S. Mitsubayashi, R. Seki, *J. Vet. Med. Sci.*, 2000, 62(1), 85–92.
- 43 United States Environmental Protection Agency. *List N: Disinfectants for Use Against SARS-CoV-2*, accessed 23 June 2020.
- 44 P.I. Hora, S.G. Pati, P.J. McNamara, W.A. Arnold, *Environ. Sci. Technol. Lett.*, 2020, 7, 622–631.
- 45 W.A. Arnold, A. Blum, J. Branyan, T.A. Bruton, C.C. Carignan, G. Cortopassi, S. Datta, J. DeWitt, A.-C. Doherty, R.U. Halden, H. Harari, E.M. Hartmann, T.C. Hrubec, S. Iyer, C.F. Kwiatkowski, J. LaPier, D. Li, L. Li, J.G.M. Ortiz, A. Salamova, T. Schettler, R.P. Seguin, A. Soehl, R. Sutton, L. Xu, G. Zheng, *Environ. Sci. Technol.*, 2023, 57(20), 7645–7665.
- 46 Food and Drug Administration. Safety and Effectiveness of Consumer Antiseptics; Topical Antimicrobial Drug Products for Over-the-Counter Human Use. *Federal Register* 2016, 61106–61130, (accessed 2022-06-17).
- 47 J. Gebel, M. Exner, G. French, Y. Chartier, B. Christiansen, S. Gemein, P. Goroncy-Bermes, P. Hartemann, U. Heudorf, A. Kramer, J.-Y. Maillard, P. Oltmanns, M. Rotter, H.-G. Sonntag, *GMS Hyg. Infect. Control*, 2013, 8(1), 1–12.
- 48 *Disinfection and Sterilization*. Center for Disease Control and Prevention, accessed 2023-02-02.
- 49 M.P. Muller, C. MacDougall, M. Lim, *J. Hosp. Infect.*, 2016, 92(1), 7–13.
- 50 D. Li, A. Sangion, L. Li, *Environ. Int.*, 2020, 145, 106108–106120.
- 51 S. Mohapatra, L. Yutao, S.G. Goh, C. Ng, Y. Luhua, N.H. Tran, K. Y.-H. Gin, *J. Hazard. Mater.*, 2023, 445, 130393–130408.
- 52 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *COVID-19: U.S. Impact on Antimicrobial Resistance, Special Report 2022*; 2022. CDC, U.S. Department of Health: Atlanta, GA, USA, 2022.
- 53 N. Gathergood, M.T. Garcia, P.J. Scammells, *Green Chem.*, 2004, 6, 166–175.
- 54 B. Brycki, M. Waligórska, A. Szulc, *J. Hazard. Mater.*, 2014, 280, 797–815.
- 55 D. Coleman, N. Gathergood, *Chem. Soc. Rev.*, 2010, 39, 600–637.
- 56 E. Grabińska-Sota, *J. Hazard. Mater.*, 2011, 195, 182–187.
- 57 T. Ivanković, J. Hrenovic, *Arh. Hig. Rada Toksikol.*, 2010, 61, 95–110.
- 58 C. Zhang, F. Cui, G. Zeng, M. Jiang, Z. Yang, Z. Yu, M. Zhu, L. Shen, *Sci. Total Environ.*, 2015, 518–519, 352–362.
- 59 M. Pateiro-Moure, M. Arias-Estévez, E. López-Periago, E. Martínez-Carballo, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 2008, 80, 407–411.
- 60 Z.Z. Ismail, U. Tezel, S.G. Pavlostathis, *Water Res.*, 2010, 44, 2303–2313.
- 61 F. Ferk, M. Mišík, C. Hoelzl, M. Uhl, M. Fuerhacker, B. Grillitsch, W. Parzefall, A. Nersesyan, K. Micieta, T. Grummt, V. Ehrlich, S. Knasmuller, *Mutagenesis*, 2007, 22, 363–370.

- 62 V. Zullo, A. Iuliano, L. Guazzelli, *Molecules*, 2021, 26, 2052–2128.
- 63 S. Wu, F. Li, L. Zeng, C. Wang, Y. Yang, Z. Tan, *RSC Adv.*, 2019, 9, 10100–10108.
- 64 J.M. Gomes, S.S. Silva, R.L. Reis, *Chem. Soc. Rev.*, 2019, 48, 4317–4335.
- 65 Y. Fukaya, Y. Iizuka, K. Sekikawa, H. Ohno, *Green Chem.*, 2007, 9, 1155–1157.
- 66 A. Jordan, N. Gathergood, *Chem. Soc. Rev.*, 2015, 44, 8200–8237.
- 67 K.M. Docherty, M.V. Joyce, K.J. Kulacki, C.F. Kulpa, *Green Chem.*, 2010, 12, 701–712.
- 68 A.S. Wells, V.T. Coombe, *Org. Process Res. Dev.*, 2006, 10, 794–798.
- 69 N.S. Vieira, S. Stolte, J.O.M. Araujo, L.S.P.N. Rebelo, A.B. Pereiro, M. Markiewicz, *ACS Sustainable Chem. Eng.*, 2019, 7, 3733–3741.
- 70 D. Liu, H. Liu, S. Wang, J. Chen, Y. Xia, *Sci. Total Environ.*, 2018, 622–623, 1572–1580.
- 71 J. Hulsbosch, D.E. De Vos, K. Binnemans, R. Ameloot, *ACS Sustainable Chem. Eng.*, 2016, 4, 2917–2931.
- 72 R.M. Moshikur, M.R. Chowdhury, M. Moniruzzaman, M. Goto, *Green Chem.*, 2020, 22, 8116–8139.
- 73 J. Sun, N.M. Konda, R. Parthasarathi, T. Dutta, M. Valiev, F. Xu, B.A. Simmons, S. Singh, *Green Chem.*, 2017, 19, 3152–3163.
- 74 A.R. Jesus, M.R. C. Soromenho, L.R. Raposo, J.M.S.S. Esperanca, P.V. Baptista, A.R. Fernandes, P.M. Reis, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2019, 137, 227–232.
- 75 Y. Tahara, K. Morita, R. Wakabayashi, N. Kamiya, M. Goto, *Mol. Pharmacol.*, 2020, 17, 3845–3856.
- 76 A.A.C. Toledo Hijo, G.J. Maximo, M.C. Costa, E.A.C. Batista, A.J.A. Meirelles, *ACS Sustainable Chem. Eng.*, 2016, 4, 5347–5369.
- 77 A. Brzęczek-Szafran, P. Więcek, M. Guzik, A. Chrobok, *RSC Adv.*, 2020, 10, 18355–18359.
- 78 S. Jopp, *Eur. J. Org. Chem.*, 2020, 6418–6428.
- 79 J. Deng, M. Li, Y. Wang, *Green Chem.*, 2016, 18, 4824–4854.
- 80 G. Cevasco, C. Chiappe, *Green Chem.*, 2014, 16, 2375–2385.
- 81 F. Javed, F. Ullah, H.M. Akil, *Pure Appl. Chem.*, 2018, 90, 1019–1034.
- 82 J. Li, L. Wang, F. Shi, S. Liu, Y. He, L. Lu, X. Ma, Y. Deng, *Catal. Lett.*, 2011, 141, 339–346.
- 83 K. Erfurt, M. Markiewicz, A. Siewniak, D. Lisicki, M. Zalewski, S. Stolte, A. Chrobok, *ACS Sustain. Chem. Eng.*, 2020, 8, 10911–10919.
- 84 M. Zhao, T. Li, L. Jia, H. Li, W. Yuan, C.M. Li, *ChemSusChem*, 2019, 12, 5041–5050.
- 85 B. Karimi, M. Tavakolian, M. Akbari, F. Mansouri, *ChemCatChem*, 2018, 10, 3173–3205.
- 86 N. Pullan, M. Liu, P.D. Topham, *Polym. Chem.*, 2013, 4, 2272–2277.
- 87 U. Komorek, K.A. Wilk, *J. Colloid Interface Sci.*, 2004, 271, 206–211.
- 88 R.C. Bazito, O.A. El Seoud, *Langmuir*, 2002, 18, 4362–4366.
- 89 K. Zielińska, K.A. Wilk, A. Jezierski, T. Jesionowski, *J. Colloid Interface Sci.*, 2008, 321, 408–417.
- 90 E. Soussan, A. Pasc-Banu, S. Consola, T. Labrot, E. Perez, M. Blanzat, R. Oda, C. Vidal, I. Rico-Lattes, *ChemPhysChem*, 2005, 6, 2492–2494.
- 91 G. Viscardi, P. Quagliotto, C. Barolo, P. Savarino, E. Barni, E. Fiscaro, *J. Org. Chem.*, 2000, 65, 8197–8203.
- 92 E. Fiscaro, M. Biemmi, C. Compari, E. Duce, M. Peroni, G. Viscardi, P. Quagliotto, *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.*, 2007, 301, 129–136.

- 93 N.A. Negm, A.S. Mohamed, *J. Surfactants Deterg.*, 2008, 11, 215–221.
- 94 M.U. Ahmad, S.M. Ali, A. Ahmad, S. Sheikh, P. Chen, I. Ahmad, *Chem. Phys. Lipids*, 2015, 186, 30–38.
- 95 E.W. Goh, T. Heidelberg, R.S. Duali Hussien, A.A. Salman, *ACS Omega*, 2019, 4, 17039–17047.
- 96 G. Sundheim, S. Langsrud, E. Heir, A.L. Holck, *Int. Biodeterior. Biodegr.*, 1998, 41, 235–239.
- 97 T. Xu, M. Xin, M. Li, H. Huang, S. Zhou, J. Liu, *Carbohydr. Res.*, 2011, 346, 2445–2450.
- 98 T. Abel, J.L.I. Cohen, R. Engel, M. Filshinskaya, A. Melkonian, K. Melkonian, *Carbohydr. Res.*, 2002, 337, 2495–2499.
- 99 M. Thomas, D. Montenegro, A. Castano, 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, 1620–1627.
- 100 R.S. Hosmane, J.F. Liebman, *Structural Chemistry*, 2009, 20(4), 693–697.
- 101 M. Reiß, A. Brietzke, T. Eickner, F. Stein, A. Villinger, C. Vogel, U. Kragl, S. Jopp, *RSC Adv.*, 2020, 10, 14299–14304.
- 102 K. Erfurt, I. Wandzik, K. Walczak, K. Matuszek, A. Chrobok, *Green Chem.*, 2014, 16, 3508–3514.
- 103 J. Pernak, K. Czerniak, A. Biedziak, K. Marcinkowska, T. Praczyk, K. Erfurt, A. Chrobok, *RSC Adv.*, 2016, 6, 52781–52789.
- 104 A.V.R. Rao, M.K. Gurjar, S.V.S. Lalitha, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1994, 1255–1256.
- 105 P. Cano-Soldado, M. Pastor-Anglada, *Med. Res. Rev.*, 2012, 32, 428–457.
- 106 G. Minuesa, I. Huber-Ruano, M. Pastor-Anglada, H. Koepsell, B. Clotet, J. Martinez-Picado, *Pharmacol. Ther.*, 2011, 132, 268–279.
- 107 C.S. Bennett, M.C. Galan, *Chem. Rev.*, 2018, 118, 7931–7985.
- 108 J.M. Sugihara, D.L. Schmidt, *J. Org. Chem.*, 1961, 26, 4612–4615.
- 109 S.J. Mantell, P.S. Ford, D.J. Watkin, G.W.J. Fleet, D. Brown, *Tetrahedron*, 1993, 49, 3343–3358.
- 110 C. Felli, G. Carrea, M. Chiari, M. De Amici, C. De Micheli, *J. Chromatogr. A*, 1996, 741, 287–294.
- 111 M. De Amici, C. Dallanoce, P. Angeli, G. Marucci, F. Cantalamessa, C. De Micheli, *II Farmaco*, 2000, 55, 535–543.
- 112 Y.V. Mahidhar, M. Rajesh, A. Chaudhuri, *J. Med. Chem.*, 2004, 47, 3938–3948.
- 113 E.M.F. Muri, B.A. Abraham, T.G. Barros, J.S. Williamson, O.A.C. Antunes, *Mini. Rev. Org. Chem.*, 2010, 7, 75–83.
- 114 F.H. Allen, O. Kennard, D.G. Watson, L. Brammer, A.G. Orpen, R. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 1987, s1.
- 115 J. Bednarko, J. Wielńska, K. Sikora, B. Liberek, A. Nowacki, *J. Comput. Aid. Mol. Des.*, 2016, 30, 13–26.

5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej

- Po doktoracie nawiązałam współpracę z zespołem naukowym Profesora Vicenta Monnier, Case Western Reserve University, Cleveland (USA) i zostałam zaproszona na staż

naukowy, (Postdoctoral Fellowships, VII.1999–XII.2000). Współpraca zaowocowała: współautorskimi publikacjami: **A-4, A-5, A-8, A-9, A-10, A-11, S-1** (załącznik 4a), materiałami pokonferencyjnymi: **K1, K2, K3** (załącznik 5) oraz nagrodą, którą otrzymałam za osiągnięte wyniki: Award from Juvenile Diabetes Research Foundation – „Ascorbate Oxidation in Diabetes”, Cleveland (USA), 2000 r.

Moja istotna aktywność naukowa przyczyniła się do nawiązania współpracy z kilkoma zespołami naukowymi:

- Współpraca (od 2008 roku) z zespołem naukowym Profesora Sławomira Milewskiego a następnie kontynuacja z Profesorem Piotrem Szwedą, z Katedry Technologii Leków i Biochemii, z Wydziału Chemicznego Politechniki Gdańskiej, która zaowocowała publikacjami: **H-6, H-7, H-12, H-14**, (załącznik 4a). Jest to bardzo ważna współpraca, gdyż zsyntezowane KZC na bieżąco są badane przeciwdrobnoustrojowo i mogą planować kierunki dalszych badań.

- W wyniku nawiązanej współpracy z zespołem naukowym Profesora Jacka Piosika z Pracowni Biofizyki Międzyuczelnianego Wydziału Biotechnologii UG i GUMed powstały publikacje: **H-4, H-5, H-14, A-16, R-5** (załącznik 4a) oraz materiały pokonferencyjne: **K12, K14, K16, Z14, Z15, Z20, Z22** (załącznik 5). Współpraca trwa od roku 2010.

- Nawiązana współpraca w 2010 roku z zespołem naukowym Profesora Grzegorza Węgrzyna z Katedry Biologii Molekularnej Wydziału Biologii Uniwersytetu Gdańskiego zaowocowała współautorstwem prac: **H-4 i R-5** (załącznik 4a).

Zarówno współpraca z Profesorem Węgrzynem jak i z Profesorem Piosikiem jest bardzo istotna, ponieważ pozwala ocenić bezpieczeństwo badanych KZC wobec ludzi i środowiska.

- W wyniku współpracy (2004-2006) z zespołem naukowym Profesora Bernd Jastorff'a a następnie kontynuacja z Frauke Stock z Zentrum für Umweltforschung und Umwelttechnologie (UFT) z Bremen ukazała się publikacja **H-3** (załącznik 4a).

- Długotrwała współpraca z zespołem naukowym Profesora Wiesława Wojnowskiego a następnie kontynuacja z Profesorem Jarosławem Chojnackim z Katedry Chemii Nieorganicznej, z Wydziału Chemicznego Politechniki Gdańskiej zaowocowała współautorstwem publikacji: **A-1, A-2, A-3, H-2, H-8, H-9, H-10** (załącznik 4a). Współpraca ta trwa od roku 2000.

- W latach: 2003-2005 współpracowałam z zespołem naukowym Profesora Andrzeja Składanowskiego z Zakładu Enzymologii Molekularnej, z Międzyuczelnianego Wydziału Biotechnologii UG-GUMed czego wynikiem jest publikacja **H-1** (załącznik 4a).

- Nawiązana współpraca z Profesorem Wojciechem Kamyszem i Profesorem Sylwią Bartoszewską z Katedry Chemii Nieorganicznej GUMed zaowocowała publikacją **A-31**, i **H-14** (załącznik 4a). Współpraca trwa od 2019 r.

- Ostatnio (2020 r.) nawiązałam współpracę z zespołem Profesor Elżbiety Pękała z Zakładu Biochemii Farmaceutycznej Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński, która przyczyniła się do powstania publikacji **H-6** (załącznik 4a).

6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.

6.1. Osiągnięcia dydaktyczne

- Przed uzyskaniem stopnia doktora (1994-1999)

Pracę dydaktyczną ze studentami rozpoczęłam będąc słuchaczem studium doktoranckiego przy Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. Na drugim roku prowadziłam zajęcia laboratoryjne z „Podstaw chemii” dla I roku Chemii oraz dla I roku Oceanografii. W latach 1997-1999 prowadziłam ćwiczenia laboratoryjne z chemii organicznej (preparatyka i analiza związków organicznych) dla I roku Biologii.

- Po uzyskaniu stopnia doktora (2001-2023)

Po uzyskaniu stopnia doktora głównie prowadziłam zajęcia laboratoryjne z chemii organicznej dla studentów I Biologii i II Chemii. W 2007 roku przygotowałam wykład „Chemia Bioorganiczna z elementami Chemii Fizycznej” dla studentów I Biologii (studia zaoczne), natomiast od 2010 roku prowadzę autorski wykład „Cukry proste – struktura i stereochemia” dla studentów 1 roku Chemii MSU.

Szczegółowy wykaz zajęć dydaktycznych, które prowadziłam (dysponuję od 2005 r.) przedstawiłam w poniższej tabeli:

Przedmiot	Rok, kierunek, studia	Rok akademicki	Liczba godzin rocznie
Wykład pt. „Chemia Bioorganiczna z elementami Chemii Fizycznej”	1 rok, Biologia, studia I-stopnia	2008/2009	25
Wykład pt. „Cukry proste – struktura i stereochemia”	1 rok, Chemia, studia II-stopnia	od 2010/2011 do aktualnie	30

Ćwiczenia audytoryjne z Chemii Bioorganicznej z elementami Chemii Fizycznej	1 rok, Biologia, studia I-stopnia	2007/2008	30
		2008/2009	30
Ćwiczenia audytoryjne z Chemii Organicznej	2 rok, Ochrona Środowiska, studia I-stopnia	2008/2009	15
		2014/2015	30
	1 rok, Agrochemia, studia I-stopnia	2010/2011	30
	1 rok, Biotechnologia, studia I-stopnia	od 2013/2014 do 2014/2015	60
	1 rok, Biznes Chemiczny, studia I-stopnia	2019/2020	30
	1 rok, Chemia, studia I-stopnia	od 2018/2019 do obecnie	30
	2 rok, Chemia, studia I-stopnia	od 2018/2019 do obecnie	30
Ćwiczenia audytoryjne - wyrównawcze z Chemii Organicznej	1 rok, Chemia, studia I-stopnia	2013/2014	12
Ćwiczenia laboratoryjne z Chemii Organicznej	2 rok, Chemia, studia I-stopnia	od 2005/2006 do obecnie	90
	2 rok, Ochrona Środowiska, studia I-stopnia	2019/2020	30
	1 rok, Biologia, studia I-stopnia	od 2005/2006 do 2014/2015	od 30 do 90
		2020/2021	30
	1 rok, Biologia Medyczna, studia I-stopnia	od 2014/2015 do 2015/2016	30
	1 rok, Agrochemia, studia I-stopnia	2010/2011	45
	2 rok, Biznes Chemiczny, studia I-stopnia	2021/2022	60
Ćwiczenia laboratoryjne z Syntezy związków biologicznie czynnych	1 rok, Chemia, studia II-stopnia	od 2009/2010 do obecnie	60
Pracownia dyplomowa	3 rok, Chemia, studia I-stopnia	od 2009/2010 do obecnie	10
Pracownia magisterska	2 rok, Chemia, studia II-stopnia	od 2003/2004 do obecnie	od 15 do 30
	2 rok, Ochrona Środowiska, studia II-stopnia	2006/2007	15
Pracownia specjalizacyjna	1 rok, Chemia, studia II-stopnia	od 2002/2003 do obecnie	od 15 do 30

	1 rok, Ochrona Środowiska, studia II-stopnia	2005/2006	15
Pracownia inżynierska	3 rok, Biznes Chemiczny, studia I stopnia	2021/2022 2022/2023	10 15

Ponadto:

- opracowałam zestaw zadań do ćwiczeń audytoryjnych z chemii organicznej dla studentów:
 - Biologii
 - Biotechnologii
 - Chemii
 - Ochrony Środowiska,
- opracowałam instrukcje do ćwiczeń laboratoryjnych dla przedmiotu „Synteza związków biologicznie czynnych”,
- brałam udział w opracowaniu instrukcji do ćwiczeń laboratoryjnych z chemii organicznej dla studentów Biologii.

6.2. Opieka naukowa – promotorstwo: prac licencjackich, magisterskich, promotor pomocniczy prac doktorskich

Promotor pomocniczy 2012-2016:

mgr Karol Sikora

Temat: „Synteza i badanie aktywności biologicznej czwartorzędowych soli alditoliloamoniowych oraz (glikopiranozyd alkilo)amoniowych”, obrona 10.05.2017 r.

Opiekun 25 prac magisterskich:

Prace magisterskie w roku akademickim 2003/2004

1. Iwona Rabczuk „Opracowanie warunków syntezy czwartorzędowych soli *N*-(5-deoksy-2,3-*O*-izopropylideno-β-D-rybofuranozyd metylu-5-ylo)amoniowych”
2. Klaudyna Zajchowska „Synteza, właściwości fizyczne i chemiczne soli *N*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzylo-α,β-D-glukopiranozylo)amoniowych”

Prace magisterskie w roku akademickim 2004/2005

3. Magdalena Mazur „Opracowanie metody syntezy czwartorzędowych tosylianów *N*-(6-deoksy-2,3,4-tri-*O*-acetylo-β-D-glukopiranozyd tiofenylu-6-ylo)amoniowych”
4. Paulina Pietreniuk „Opracowanie warunków syntezy czwartorzędowych ditosylianów *N,N'*(6,6'-dideoksy-per-*O*-acetylo-α,α-D-trechalozo-6,6'-diylo)diamoniowych”

Praca magisterska w roku akademickim 2005/2006

5. Anna Wartalska „Opracowanie warunków syntezy wybranych czwartorzędowych soli *N*-[(5-deoksy-β-D-rybofuranozyd metylu)-5-ylo]amoniowych”

Praca magisterska w roku akademickim 2006/2007

6. Magdalena Górniak „Synteza i charakterystyka bromków (2',3',4',6'-tetra-*O*-acetylo-β-D-glikopiranozyd 2-amonioetylu)”

Praca magisterska w roku akademickim 2007/2008

7. Anna Korsak „Synteza i właściwości biologiczne czwartorzędowych soli *N*-gliko-amonioowych”

Praca magisterska w roku akademickim 2008/2009

8. Agata Kubińska „Synteza czwartorzędowych soli *N*-(6-fosfo-β-D-glukopiranozylo)-amonioowych”

Prace magisterskie w roku akademickim 2009/2010

9. Karol Sikora „Poszukiwanie drogi syntezy oraz określenie właściwości biologicznych bromku α-D-mannopiranozydu 2-amonioetylu”

10. Tomasz Kuchta „Synteza czwartorzędowych soli β-D-glukopiranozydu 11-amonio-undecylu”

Prace magisterskie w roku akademickim 2011/2012

11. Justyna Łoszevska „Synteza oraz badanie aktywności mutagennej czwartorzędowych bromków D-glikopiranozydu *n*-aminioalkilu”

12. Barbara Złotorzyńska „Badanie reakcji dehydratacji D-mannitolu; synteza czwartorzędowych soli aminowych pochodnych anhydro- i dianhydro-D-mannitolu”

Prace magisterskie w roku akademickim 2013/2014

13. Marta Knofczyńska „Synteza czwartorzędowych soli aminowych i diaminiowych pochodnych 2,5-anhydro-D-mannitolu”

Prace magisterskie w roku akademickim 2014/2015

14. Patryk Noch „Synteza tosylianów *N*-(1,5-anhydro-D-glucitol-6-ilo)aminowych oraz poszukiwanie drogi syntezy ditosylianów *N,N*-(D-glucitol-1,6-ilo)bisaminowych”

Prace magisterskie w roku akademickim 2016/2017

15. Izabela Radziuk-Śliwińska „Synteza tosylianów *N*-(1,4-anhydro-2,5-dideoksy-3-*O*-tosylo-D-rybitol-5-ylo)amonioowych”

Prace magisterskie w roku akademickim 2017/2018

16. Joanna Filiks „Synteza czwartorzędowych soli amonowych pochodnych chlorowodoru D-galaktozaminy”

17. Iwona Świniańska „Synteza wybranych tosylianów *N*-(1,4-anhydro-5-deoksy-D-glukitol-5-ylo)amonioowych”

Prace magisterskie w roku akademickim 2018/2019

18. Dominika Kin „Synteza tosylianów amonioowych pochodnych D-glukopiranozydu heksylu”

Prace magisterskie w roku akademickim 2019/2020

19. Joanna Buczkowska „Synteza czwartorzędowych soli amonioowych pochodnych adenozyne”

20. Klaudia Rutkowska „Synteza czwartorzędowych soli amonioowych pochodnych β-D-rybofuranozydu metylu”

Prace magisterskie w roku akademickim 2020/2021

21. Grzegorz Detlaff „Próby syntez pochodnych cukrów z purynami”

22. Klaudia Zielonka „Synteza długołańcuchowych czwartorzędowych soli amonioowych z 1,4-D-rybonolaktonu”

Prace magisterskie w roku akademickim 2021/2022

23. Anna Sosnowska „γ-Laktony kwasu ksylonowego i kwasu liksonowego oraz ich pochodne”

Prace magisterskie w roku akademickim 2022/2023

24. Patrycja Bogdanowicz „Synteza tosylianów *N*-[(1,4-anhydro-2,5-dideoksy-*D*-erytro-pentitol)-5-ylo]amoniowych”
25. Laura Rokita „Synteza potencjalnych inhibitorów α -glukozydazy: 5-amido-5-deoksy-*D*-rybono-1,4-laktonów”

Opiekun 13 prac licencjackich:

1. Joanna Filiks „Synteza tosylianów *N*-(1,4-anhydro-2-deoksy-*D*-rybitol-5-ylo)amoniowych”, 2015
2. Iwona Ciechanowska „Próby syntezy ditriflanu N^3, N^5 -(1,4-anhydro-2,3,5-trideoksy-*D*-rybitol-3,5-diylo)bispirydyniowego”, 2015
3. Daria Post „Synteza i oczyszczanie siedmioczłonowego 1,6-anhydro-*D*-mannitolu”, 2017
4. Dominika Kin „Próby syntezy jodków amoniowych pochodnych 1,4:3,6-dianhydro-*D*-glukitolu i 1,4:3,6-dianhydro-*D*-mannitolu”, 2017
5. Joanna Chorzelewska „Synteza 5'-deoksy-5'-*N*-heksyloaminotymidyny - substratu do reakcji czwartorzędowania”, 2018
6. Klaudia Rutkowska „Synteza jodku *N*-[(5-deoksy-2,3-*O*-izopropylideno- β -*D*-rybofuranozydu metylu)-5-ylo]-*N*-heksylo-*N,N*-dimetyloamoniowego”, 2018
7. Grzegorz Detlaff „Synteza i oczyszczanie czwartorzędowych chlorków *N*-(2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetylo-2-deoksy- β -*D*-glukopiranozylo)amoniowych”, 2019
8. Klaudia Zielonka „Czwartorzędowe sole *N*-(5-deoksy-2,3-*O*-izopropylideno-*D*-rybono-1,4-lakton-5-ylo)amoniowe”, 2019
9. Anna Sosnowska „Synteza *D*-ksylono-1,4-laktonu”, 2020
10. Patrycja Bogdanowicz „Synteza czwartorzędowych jodków amoniowych pochodnych *D*-rybofuranozydu metylu”, 2021
11. Laura Maliszewska „Synteza tosylianów *N*-[(5-deoksy-2,3-*O*-izopropylideno-*D*-rybono-1,4-lakton)-5-ylo]amoniowych”, 2021
12. Marta Bartosiak „Kwas *L*-askorbinowy i jego pochodne”, 2022
13. Mateusz Szczepaniak „Próby syntezy pochodnych *L*-*treo*-heks-2-enono-1,4-laktonu”, 2023

6.3. Popularyzacja nauki

Działalność popularnonaukowa:

- Organizacja Bałtyckiego Festiwalu Nauki, 2015 i 2017.
- Organizacja oraz prowadzenie zajęcia laboratoryjne dla licealistów: „Reakcje charakterystyczne w chemii organicznej” oraz „Zapachy w chemii organicznej” w ramach „Dzień otwarty na Wydziale Chemii UG”: 2017, 2018, 2019, 2020, 2022, 2023.
- Wygłoszenie wykładów celem zainteresowania uczniów pomorskich liceów kierunkiem CHEMIA:
 1. wykłady w ramach Pomorskich Warsztatów Naukowych „Zdolni z Pomorza”, Regionalny Program Operacyjny Województwa Pomorskiego na lata 2014-2020:

- a) 21-25.09.2020 – 3 wykłady „Chemiczna różnorodność roślin”
- b) 26-30.10.2020 – 4 wykłady „Chemiczna różnorodność roślin”
- c) 13-17.09.2021 – 2 wykłady „Chemiczna różnorodność roślin”

2. wykłady „Chemiczna różnorodność roślin” dla uczniów liceów w ramach wykładów popularnonaukowych na Wydziale Chemii UG (15.04.2019, 19.09.2022, 22.09.2022, 22.11.2022, 10.01.2023).

o Prowadzenie zajęć laboratoryjnych („Tlenki, kwasy, zasady”, „Związki chromu i manganu”, „Moje eksperymenty w laboratorium”, „Podstawowe typy związków nieorganicznych”) w ramach Pomorskich Warsztatów Naukowych „Zdolni z Pomorza”, Regionalny Program Operacyjny Województwa Pomorskiego na lata 2014-2020:

8.12.2018 r.	1 blok zajęć laboratoryjnych,
30.03.2019 r.	1 blok zajęć laboratoryjnych,
9-13.09.2019 r.	3 bloki zajęć laboratoryjnych,
21-25.09.2020 r.	3 bloki zajęć laboratoryjnych,
26-30.10.2020 r.	1 blok zajęć laboratoryjnych,
13-17.09.2021 r.	4 bloki zajęć laboratoryjnych,
23.04.2022 r.	1 blok zajęć laboratoryjnych,
19-23.09.2022 r.	6 bloków laboratoryjnych,
26.11.2022 r.	1 blok zajęć laboratoryjnych.

Ukończyłam certyfikowane szkolenia:

- „Scopus”, Elsevier trainer for Poland, 05.11.2018 r.
- „Wykorzystanie tablicy interaktywnej w pracy nauczyciela akademickiego - szkolenie z obsługi tablicy interaktywnej Smart Board SB480 z oprogramowaniem i projektorem Hitachi CP A221N”, Tomasz Rojek (www.aktywny.nauczyciel.pl), 14.01.2020 r.
- „Orientacja na proces i wynik w ocenianiu pracy studentów – pomiędzy ocenianiem wspierającym rozwój a kontrolą”, Centrum Doskonalenia Dydaktycznego i Tutoringu UG, 01.04.2022 r.
- „Rubrics – tabele oceniania w dydaktyce akademickiej”, Centrum Doskonalenia Dydaktycznego i Tutoringu UG, 08.10.2022 r.
- „Aktywizacja studentów podczas zajęć metodą *Low Threshold Strategies*”, Centrum Doskonalenia Dydaktycznego i Tutoringu UG, 08.12.2022 r.
- „Ocenianie w szkole wyższej – od oceniania pracy młodzieży akademickiej do oceniania jako studiowania”, Centrum Doskonalenia Dydaktycznego i Tutoringu UG, 05.04.2023 r.

- „Z inspiracji podejściem M. Montessori – czyli jak prowadzić zajęcia aby rozwijać indywidualne potencjały studentów?”, Centrum Doskonalenia Dydaktycznego i Tutoringu UG, 17.05.2023 r.
- „Komunikacja empatyczna między nauczycielem a studentem – trening”, Centrum Doskonalenia Dydaktycznego i Tutoringu UG, 30.06.2023 r.

Aktywność organizacyjna:

Od 2019 r. członek Wydziałowego Zespołu ds. Zapewnienia Jakości Kształcenia

7. Inne informacje, ważne z punktu widzenia wnioskodawcy, dotyczące kariery zawodowej.

Przebieg kariery zawodowej:

Działalność naukową rozpoczęłam jako studentka chemii Wydziału Matematyczno-Fizyczno-Chemicznego, Uniwersytetu Gdańskiego. Egzamin magisterski po przedstawieniu pracy: „O przemianach wybranych bromków *N*-D-glikopiranozylopirydyniowych" zdałam 28 czerwca 1994 roku.

W październiku 1994 roku podjęłam naukę na studiach doktoranckich na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. Promotorem mojej pracy doktorskiej był prof. dr hab. Andrzej Wiśniewski.

Przedmiotem badań mojej pracy doktorskiej były czwartorzędowe sole *N*-D-glikopiranozyloamoniowe a w szczególności *N*-D-glikopiranozylopirydyniowe, w których atom azotu bezpośrednio związany jest z anomerycznym atomem węgla cukru o konfiguracji *D*-galakto, *D*-gluko i *D*-manno. Zajmowałam się reakcją halogenków (bromki, chlorki) per-*O*-acetylo-*D*-glikopiranozyli z różnymi aminami aromatycznymi, w tym pirydyną i jej pochodnymi. Sole *N*-β-*D*-glikopiranozylopirydyniowe występują (zarówno w roztworze jak i w kryształach) w konformacji 4C_1 , natomiast *N*-α-*D*-glikopiranozylopirydyniowe w zniekształconej konformacji krzesłowej 1C_4 , za co odpowiada nietypowy aglikon i powodowany przez niego odwrotny efekt anomeryczny. Otrzymane sole *N*-*D*-glikopiranozylopirydyniowe poddałam przemianom z metanolanem sodu w metanolu, w wyniku czego uzyskałam anhydrocukry (substytucja wewnątrzcząsteczkowa) i *O*-glikozydy (substytucja międzycząsteczkowa). Wykorzystanie rozdzielców chromatograficznych w fazie gazowej z zastosowaniem wysoko polarnej kolumny kapilarnej oraz identyfikacja produktów badanych przemian metodą koiniekcji standardów umożliwiło mi badanie mechanizmów tych reakcji. Z przeprowadzonych przemian soli *N*-*D*-glikopiranozylopirydyniowych z metanolanem sodu w metanolu wynika, że pośrednie tworzenie 1,2-anhydro-*D*-glikopiranozy

faworyzuje powstawanie 1,6-anhydro-D-glikopiranozy, co ma miejsce w przypadku anomeru β . Z kolei, przemiana anomeru α soli *N*-D-glikopiranozylopirydyniowej, mimo niemożliwości tworzenia się pośredniego produktu - 1,2-anhydro-D-glikopiranozy, prowadzi również do 1,6-anhydro-D-glikopiranozy. W kolejnym etapie przebadalam trwałość wiązania $C_{an}-N^+$ w kationie *N*-D-glikopiranozylopirydyniowym w stosunku do czynników pozwalających funkcjonalizować grupy hydroksylowe cukru (*O*-acetylowanie, *O*-benzylowanie, *O*-metylowanie). Udowodniłam, że wszystkie z zastosowanych odczynników, poza bezwodnikiem octowym, naruszają wiązanie $C_{an}-N^+$ soli *N*-D-glikopiranozylopirydyniowej. Jest to najbardziej wrażliwe miejsce tych soli, co nie pozwala na modyfikację części cukrowej już utworzonej soli. Jediną metodą sfunkcjonalizowania grup -OH jest wprowadzenie potrzebnych grup funkcyjnych w cząsteczce substratu, w pierwszym etapie, a następnie tworzenie wiązania C-N badanych soli. Wyniki zostały opublikowane w pracach: **B-1**, **A-1**, **A-2**, **A-3**, **A-7** (załącznik 4a) oraz przedstawione na konferencjach krajowych w formie posterów: **Z1–Z5** (załącznik 5).

Po uzyskaniu stopnia doktora

W lipcu 1999 roku wyjechałam na staż naukowy, do profesora Vicenta Monnier, Case Western Reserve University, Cleveland (USA), gdzie prowadziłam badania dotyczące możliwości wykorzystania kwasu 6-deoksy-6-fluoro-L-askorbinowego (F-Asc) do badania dróg degradacji witaminy C.

Metodę syntezy F-Asc opracował dr hab. Janusz Madaj, prof. UG, z naszej Pracowni a moim zadaniem było badanie dróg degradacji F-Asc a ściślej analiza produktów degradacji F-Asc (^{19}F NMR). Badania dotyczyły przemiany F-Asc w organizmach zwierzęcych oraz przemian F-Asc w soczewce oka. Do badań wybrano szczury, z których część stanowiła grupę kontrolną, a u części wywołano cukrzycę podając w drugim miesiącu życia streptozotocynę. W pierwszej kolejności badaliśmy poziom F-Asc w plazmie zwierząt (w grupie kontrolnej i u chorych). Stwierdziliśmy, że poziom podanego związku u zdrowych zwierząt jest znacznie wyższy, co mogło być wynikiem przyspieszonego wchłaniania przez komórki lub szybszego procesu degradacji i usuwania z moczem u chorych osobników. W moczu wydalonym przez zwierzęta stwierdziliśmy obecność kilkunastu związków zawierających fluor w tym 6 głównych, z których najbardziej interesowały nas dwa, tj. F-DKG (kwas 2,3-keto-L-gulonowy - DKG) i F-DHA (L-*treo*-heks-2,3-diulozono-1,4-lakton - DHA). Do badań wykorzystano ^{19}F NMR z włączoną funkcją rozpręgnięcia protonów, co znacznie podnosi czułość metody.

Następnie, przebadaliśmy stężenia F-Asc i F-DHA w szeregu tkanek: wątrobie, mózgu, nadnerczach, sercu, nerkach, śledzionie oraz plazmie szczurów (zdrowych i chorych). Obserwowaliśmy: niższą zawartość F-Asc w plazmie, znacznie większe stężenie w nadnerczach chorych szczurów, natomiast u zdrowych zwierząt znacznie większe stężenie F-Asc w nerkach i śledzionie. W większości narządów badany związek występował w swojej zredukowanej formie, z wyjątkiem serca, gdzie większe było stężenie formy utlenionej. Natomiast, w wydalonym przez zwierzęta moczu stwierdzono znacznie większe bogactwo produktów degradacji F-Asc. Potwierdziły się informacje o szybszej utracie analogu witaminy C w przypadku chorych zwierząt (po 24 godzinach 40% podanej porcji, a w przypadku zdrowych 18%). Porównując ilościowe zawartości produktów degradacji stwierdziliśmy, że było niższe u osobników chorych. Może to być wynikiem gorszego filtrowania przez nerki, wywołanego ich niewydolnością. Postawiliśmy pytanie czy proces degradacji nie jest wynikiem przemian zachodzących już w samym moczu. Przeprowadziliśmy eksperyment polegający na inkubowaniu F-Asc w moczu zwierząt chorych i zdrowych. W obu przypadkach stwierdziliśmy (po 24 godzinach) zanik substancji wzorcowej i pojawienie się jednego produktu rozpadu dającego sygnał przy δ 212,4, który był również głównym produktem rozpadu w obecności jonów miedzi(II). Wyniki wskazują, że obserwowane produkty w moczu zwierząt nie są wynikiem wtórnej degradacji zachodzącej w moczu już po jego wydaleniu.

Kolejny cykl badań dotyczył przemian F-Asc w soczewce ludzkiego oka. Do badań wybrano komórki HLE-B3 (komórki ludzkiego nabłonka soczewki). W wyniku badań wykazaliśmy, że zarówno witamina C jak i F-Asc wykorzystują te same mechanizmy w pokonywaniu bariery błony komórkowej. Potwierdziliśmy istotny wpływ glutationu (GSH) na proces degradacji witaminy C. Kontynuując powyższe badania rozszerzyliśmy je na trzy linie komórkowe: HLE-B3, HTB-144 (kosmówczak ludzki) i 17EM15 (komórki nabłonka soczewki myszy). Uzyskane przez nas wyniki potwierdziły pojawiające się wcześniej w literaturze informacje, czas połowicznego przereagowania F-Asc wyniósł 22,3 a dla Asc 46,1 godziny. Wynik ten można tłumaczyć znacznie mniejszą trwałością F-DHA niż DHA. Może to wynikać z niemożności utworzenia przez F-DHA bardziej trwałej formy hemiketalowej z powodu braku grupy C-6-OH.

Aby poznać mechanizm transportu F-Asc przez błonę komórkową do komórek inkubowanych z F-Asc dodaliśmy inhibitora transporterów heksoz (cytocholazyny B). Okazało się, że zarówno F-Asc jak i F-DHA transportowane są przez błonę za pomocą transporterów zależnych od obecności jonów sodu.

Celem kolejnego zadania było określenie wpływu podwyższonego poziomu cukru (jak u diabetyków) na proces wchłaniania F-Asc i F-DHA. Komórki wstępnie inkubowano w roztworze D-glukozy lub D-galaktozy. W przypadku F-Asc nie zaobserwowaliśmy istotnego wpływu podwyższonego stężenia cukru na proces przemian. W przypadku F-DHA okazało się, że nadmierne stężenie cukru nie tylko nie wpływa na szybkość jego przenikania, ale również nie wpływa na jego przemianę w F-Asc. Ponadto potwierdził się kluczowy wpływ glutationu (GSH) na równowagę procesu degradacji F-Asc, jako związku odpowiedzialnego za proces redukcji F-DHA do F-Asc. Potwierdziliśmy również spostrzeżenie z innego doświadczenia, że w przypadku przemiany F-DHA nie powstaje nieznaną związek wykazujący sygnał przy δ 212,4 co potwierdza, że może on powstać tylko bezpośrednio z F-Asc. W komórkach nie stwierdziliśmy też innych produktów rozpadu modyfikowanej fluorem witaminy C.

Podsumowując należy podkreślić, że kwas 6-deoksy-6-fluoro-L-askorbinowy (F-Asc) okazał się bardzo dobrym związkiem modelowym do badania przemiany witaminy C *in vivo*. Wykazaliśmy, że w większości organów witamina C jest przechowywana w postaci zredukowanej. Brak produktów rozpadu w tkankach badanych narządów może świadczyć, że są one praktycznie natychmiast wydalane z organizmu bądź są wiązane np. przez białka. Ważną informacją jest również fakt, że ilość wchłoniętego przez komórki F-Asc jest na poziomie pozwalającym na jego jakościowe i ilościowe oznaczanie przy użyciu ^{19}F NMR. Badania te przyniosły szereg interesujących wniosków. Przede wszystkim okazało się, że za transport przez błonę komórkową F-Asa i F-DHA w komórkach linii HLE-B3 odpowiedzialne są transportery zależne od jonów sodu. Ponadto stwierdzono, że wysokie stężenie cukru nie wpływa na przemiany F-Asc i że w komórkach występuje on głównie w zredukowanej postaci, a kluczową rolę w procesie równowagi F-Asc i F-DHA odgrywa GSH. Mimo, iż nie stwierdzono w komórkach obecności produktów degradacji F-Asc to wiadomo, że błona komórkowa nie stanowi dla nich bariery i mogą one przez nią przenikać.

W trakcie pobytu w Case Western Reserve University projekt mojego autorstwa „Ascorbate Oxidation in Diabetes” w 2000 roku został nagrodzony i finansowany z Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF File Number: # 3-2000-293). Projekt został również finansowany w kolejnym roku 2001 r. (I.2001 – XII.2001) i kontynuowałam tę tematykę po powrocie ze stażu, w Pracowni Chemii Cukrów, Wydziału Chemii UG.

Powyższe wyniki zostały przedstawione w artykułach: **A-4**, **A-5**, **A9–A11**, **S-1** (załącznik 4a) oraz na konferencjach: **K1–K3** (załącznik 5).

9 Lutego 2001 roku zostałam zatrudniona jako adiunkt w Katedrze Syntezy Organicznej (po zmianach organizacyjnych Katedra Chemii Organicznej) na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego.

Moje osiągnięcia naukowe związane są głównie z badaniami eksperymentalnymi. W powiązaniu z moimi badaniami powstały prace teoretyczne, których jestem współautorem. Reakcja Menshutkina jest jedną z najważniejszych metod tworzenia czwartorzędowych soli amoniowych. Polega na nukleofilowym podstawieniu grupy odchodzącej, najczęściej halogenu, trzeciorzędową aminą. Reakcja zachodzi według mechanizmu dwucząsteczkowego i prowadzi do utworzenia produktów obdarzonych ładunkiem. Z tego względu reakcja może zachodzić jedynie w bardzo polarnych środowiskach. Badano pochodne mesylowe wybranych związków będących analogami odpowiednich pochodnych cukrów i anhydroalditoli (mesylan metylu, (*S*)-1,4-anhydro-2,3-dideoksy-5-*O*-mesylopentitol, (2*S*,5*S*)-2,5-anhydro-1,3,4-trideoksy-6-*O*-mesyloheksitol i 2,3-dideoksy-5-*O*-mesylo- β -D-pentofuranozyd metylu) oraz szeregu nukleofili takich jak: trimetyloamina (**A-13**), pirydyna (**A14**, **A-15**, **A-18**) oraz amoniak (**A-17**). Ponieważ reakcja Menshutkina prowadzona jest w roztworze, przebadany został również wpływ solwatacji. Początkowo obliczenia w roztworze wykonywano przy użyciu modelu solwatacyjnego, PCM (Polarizable Continuum Model). Następnie efekty solwatacyjne badano przeprowadzając obliczenia z udziałem kilku rzeczywistych cząsteczek rozpuszczalnika (chloroform, etanol, woda). Interesował nas zarówno wpływ zmian struktury związków wyjściowych jak również wpływ czynnika nukleofilowego. Wyniki przeprowadzonych badań zaprezentowane zostały w pięciu publikacjach: **A-13–A-15**, **A-17**, **A-18** (załącznik 4a).

Obliczenia zostały wykonane dwustopniowo. Wstępnie wszystkie punkty krytyczne na PES (Potential Energy Surface) zostały policzone metodą PM3. Uzyskane geometrie następnie zostały poddane reoptymalizacji z wykorzystaniem metod DFT (B3LYP/6-31+G**). Ponieważ z literatury wiadomo, że funkcjonał B3LYP systematycznie zaniża wysokości barier aktywacji, odpowiednie bariery zostały policzone z wykorzystaniem funkcjonału MPW1K/6-31+G**. Jak już wspomniałam tego typu reakcja wymaga obecności polarnego rozpuszczalnika stąd przeprowadzone zostały również obliczenia w modelu solwatacyjnym (PCM).

Wykazaliśmy, że zamiana grupy odchodzącej (halogenu na mesylan) prowadzi do obniżenia barier energetycznych. Ponadto pokazaliśmy, że rozgałęzienie przy węglach β i δ ma zauważalny wpływ na wysokości barier energetycznych. O ile wpływ rozgałęzienia przy węglu β jest bardzo wyraźny, to w przypadku rozgałęzienia przy dalszym atomie węgla wpływ ten jest

nieznaczny. Wpływ podstawnika przy węglu tak bardzo oddalonym od centrum reakcji wynika z faktu, że zarówno węgiel stanowiący centrum reakcji jak również podstawnik przy węglu δ są po tej samej stronie pierścienia tetrahydrofuranowego, w orientacji *cis* (A-13). Stwierdziliśmy, że zastąpienie trimetyloaminy pirydyną skutkuje podwyższeniem bariery energetycznej badanej przemiany, co koreluje z zasadowością tych amin w fazie gazowej. Przejście z fazy gazowej do roztworu wodnego powoduje znaczne obniżenie bariery aktywacji (A-14, A-15). Z kolei w publikacji A-18 na poziomie obliczeniowym B3LYP/6-31+G** rozważaliśmy powstawanie soli pirydyniowych w przemianie mesylianów pochodnych tetrahydrofuranu z osłoną 3,4-*O*-izopropylidenową. Omówiono zachowanie konformacyjne pięcioczłonowego pierścienia w fazie gazowej i w rozpuszczalnikach. Skondensowany pierścień dioksolanowy powoduje nieznaczne obniżenie wysokości barier i sprawia, że pierścień tetrahydrofuranowy jest mniej podatny na zmiany konformacyjne. Wprowadzenie osłony *O*-izopropylidenowej nie powoduje znacznych zmian w energetyce badanych przemian.

Brałam udział w realizacji projektu badawczego, współfinansowanego przez Unię Europejską z Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego, w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka 2010-2014, na etapie przygotowywania substratów do reakcji sprzęgania z wankomycyną. Zsyntezowałam chlorek 2-acetamido-2-deoksy- α -D-glukopiranozyli (w skali preparatywnej), dobrałam warunków reakcji chlorku 2-acetamido-2-deoksy-3,4,6-tri-*O*-acetylo- α -D-glukopiranozyli z alkoholem allilowym (przeprowadziłam reakcje w skali mikro w obecności: a) $\text{BF}_3 \text{Et}_2\text{O}$, b) Ag_2CO_3 , CaSO_4 , c) AgOTf), otrzymałam azydek 2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetylo-2-deoksy- β -D-glukopiranozyli, usunęłam osłony *O*-acetylowych z 2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetylo-2-deoksy- β -D-glukopiranozydu allilu (metanolanem sodu w metanolu) oraz zsyntezowałam i oczyściłam 4,6-*O*-benzylidenową pochodną 2-acetamido-2-deoksy- β -D-glukopiranozydu allilu (w skali preparatywnej). Wyniki projektu zostały zaprezentowane w pracach: A-19, A-24, A-29, A-31 (załącznik 4a), których jestem współautorką.

Informacje o wykonanych projektach badawczych:

1. *JDRF File Number: # 3-2000-293*, Juvenile Diabetes Research Foundation, „Ascorbate Oxidation in Diabetes”, 2000-2001, kierownik projektu, rozliczony, zakończony.
2. *BW/8000-5-0223-3*, „Opracowanie warunków syntezy oraz określenie struktury soli *N*-(2,3,4-tri-*O*-acetylo-6-deoksy- α/β -D-glukopiranozyd metylu)-6-ylo-amoniowych”, grant uczelniany UG, 2003, kierownik projektu, rozliczony, zakończony.

3. *BW/8000-5-0114-8*, „Synteza i biologiczne właściwości wybranych czwartorzędowych soli *N*-glikoamoniowych”, grant uczelniany UG, 2008, kierownik projektu, rozliczony, zakończony.
4. *BW/8000-5-0252-9*, „Studium reakcji fosforylowania wybranych czwartorzędowych soli amoniowych”, grant uczelniany UG, 2009, kierownik projektu, rozliczony, zakończony.
5. *BW/8451-5-0452-0*, „Synteza wybranych pochodnych 5-amonium-1,4-anhydro-2-deoksy-3-*O*-hydroksyoksydofosforylo-*D*-erytro-pentitolu”, grant uczelniany UG, 2010, kierownik projektu, rozliczony, zakończony.
6. *POIG.01.01.02-14-102/09-01*, projekt współfinansowany przez Unię Europejską z Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego, 01.01.2010-31.12.2014, „Cukry jako surowce odnawialne w syntezie produktów o wysokiej wartości dodanej”, wykonawca projektu, rozliczony, zakończony.
7. *538-8451-1051-12*, projekt w ramach Badań Naukowych Służących Rozwojowi Młodych Naukowców oraz Uczestników Studiów Doktoranckich, 2012, „Synteza oraz badanie aktywności mutagennych czwartorzędowych bromków (*D*-glukopiranozyd *n*-amonioalkilu)”, wykonawca, rozliczony, zakończony.

Nagrody:

1. Award from Juvenile Diabetes Research Foundation – „Ascorbate Oxidation in Diabetes”, Cleveland (USA), 2000 r.
2. Zespołowa Nagroda Rektora II stopnia, Gdańsk 2004 r.

Staż naukowy:

W lipcu 1999 roku (01.07.1999 r. – 31.12.2000 r.) odbyłam staż naukowy (postdoc), u profesora Vicenta M. Monnier, Case Western Reserve University, Cleveland (USA), gdzie prowadziłam badania dotyczące możliwości wykorzystania kwasu 6-deoksy-6-fluoro-*L*-askorbinowego (F-Asc) do badania dróg degradacji witaminy C.

Plan rozwoju naukowego:

Obecnie prowadzę prace dotyczące:

1. syntezy i badania (jako kontynuacja dotychczasowego kierunku badań) potencjalnych właściwości biologicznych kationowych związków cukrowych pochodnych:
 - kwasu *L*-askorbinowego
 - laktonów:
 - *D*-ksylono-1,4-laktonu

- D-liksono-1,4-laktonu
 - D-rybono-1,4-laktonu
2. syntezy potencjalnych inhibitorów α -glukozydazy (nowa tematyka od 2022 r.) jako potencjalnych związków w leczeniu cukrzycy (obniżenie poposiłkowego stężenia glukozy i insuliny):
- 5-amido-5-deoksy-D-rybono-1,4-laktonów (reakcje 5-Amino-5-deoksy-D-rybono-1,4-laktonu z chlorkiem kwasu: cynamonowego, *p*-kumarowego, kawowego, ferulowego),
 - 5-*O*-acylo-2,3-*O*-izopropylideno-D-rybono-1,4-laktonów (reakcja 2,3-*O*-izopropylideno-D-rybono-1,4-laktonu z chlorkiem kwasu: cynamonowego, *p*-kumarowego, kawowego, ferulowego).

Otrzymane związki zostaną przebadane w kierunku aktywności przeciwdrobnoustrojowej a następnie poddane badaniom enzymatycznym w kierunku inhibicji α -glukozydazy.

Kolejne plany związane są z nawiązaną współpracą z profesorem Elżbietą Kamysz z Wydziału Chemii UG dotyczącą wbudowywania kationowych związków cukrowych w łańcuch peptydowy i badania ich właściwości przeciwdrobnoustrojowych.

Zamierzam napisać wniosek grantowy, dotyczący kationowych soli gemini pochodnych nukleozydów, dzięki któremu mogłabym zatrudnić doktoranta i szerzej rozwinąć tematykę.