



Cyclic Polyalcohols: Inositol, Quercitol, Conduritol, Carba-Sugar and Gabosine

Nurhan KİSHALI

Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya bölümü-25240-Eraurum-Türkiye

(ORCID: 0000-0003-0262-1540)

Geliş Tarihi/Received	Kabul Tarihi/Accepted	Yayın Tarihi/Published
02.05.2023	27.05.2023	15.06.2023

Abstract: In the literature, the general name cyclitol is used to describe all cyclic alcohols. Thus, cyclitols are defined as cyclic compounds with more than one hydroxy group in their structure. The use of cyclitols in the treatment of cancer, ulcers and fractures and the biological activity of its derivatives as antileukemic, antitumor and enzyme inhibitors have increased the importance of stereospecific and short-cut synthesis of these compounds. In this review, general information is given about the six-ringed cyclitols inositol, quersitol, conduritol, carba-sugar, gabosins, which are stated as the main cyclitols.

Keywords: Inositol, quercitol, conduritol, carba-sugar, gabosin.

Siklik Polialkoller: İnositol, Quersitol, Konduritol, Karba-Şeker ve Gabosin

Özet: Literatürde tüm siklik alkollerini belirtmek için genel olarak siklitol adı kullanılmaktadır. Böylece siklitoller yapısında birden fazla hidroksi grubu bulunan siklik yapıdaki bileşikler olarak tanımlanmışlardır. Siklitollerin kanser, ülser ve kırıkların tedavisinde kullanılması ve türevlerinin ise antilösemik, antitümör ve enzim inhibitörü olarak biyolojik aktivite göstermesi bu bileşiklerin stereospesifik ve kısa yoldan sentezinin önemini artırmıştır. Bu incelemede temel siklitoller olarak belirtilen altı halkalı siklitoller inositol, quersitol, konduritol, karba-şeker ve gabosinler hakkında genel bilgi verilmiştir.

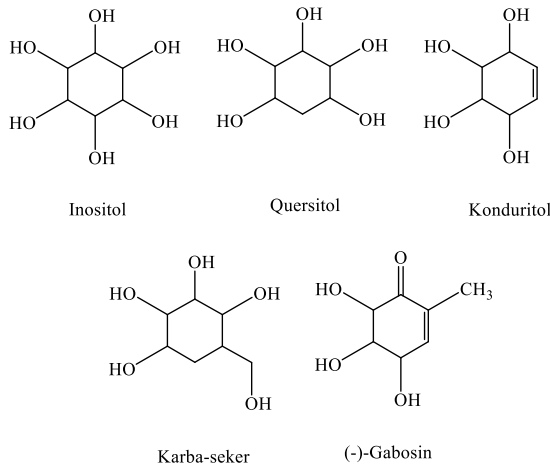
Anahtar Kelimeler: İnositol, quercitol, konduritol, karba-şeker, gabosin.

1. GİRİŞ ve GELİŞME

Siklitol kelimesi, bir halkada hidroksil gruplarının doğrudan bağlı olduğu karbosiklik polialkoller için kullanılır [1]. Bütün siklitoller doğal ürün olarak tanımlanmaktadır. Karbonhidrat grubunda olan inositoller, quersitoller, konduritoller, karba-şekerler ve gabosinler [2] (Şekil 1) biyolojik sistemlerde etkili reaktifler olarak önemlidir. Karbonhidratlar ise glikoprotein ve glikolipitlerin bileşenlerinden olan önemli biyomoleküller olup geniş bir yelpazede biyolojik aktivite göstermektedir. Bu bileşiklerin biyolojik sistemlerdeki rolleri sebebiyle sentezi ve geliştirilmesine büyük önem verilmiştir [3].

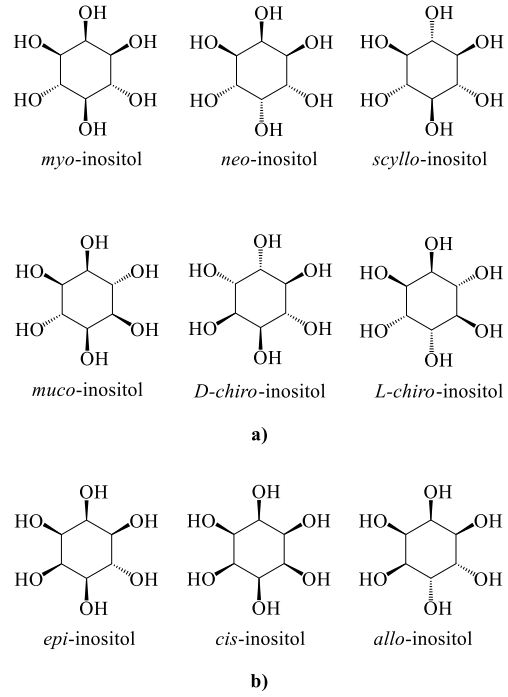
1.1 İnositoller

Siklitoller arasında, glikosidaz inhibitörleri, hücreler arası iletişim, protein bağlama, fosfat depolama vb. dahil olmak üzere dikkat çekici, kapsamlı ve önemli biyolojik işlevleri nedeniyle inositoller büyük öneme sahiptirler. İnositoller, sikloheksanheksol yapısına sahip dokuz izomeri olan bir siklitol sınıfıdır. Bu izomerlerden myo-, chiro-, scyllo-, muco- ve neo-inositoller doğal olan ve cis-, epi- ve allo-inositoller de doğal olmayan izomerlerdir (Şekil 2). Posternak myo-inositol için, bitkilerin temel bir bileşeni olup tespiti için yeterli tekniklerin kullanılması koşuluyla her yerde bulunabileceğini ifade etmiştir [4a].



Şekil 1. İnositol, quersitol, konduritol, karba-şeker ve gabosin moleküllerinin organik yapısı

Doğada en çok bulunan siklitol olan miyo-İnositol, ökaryotik hücrelerde bir dizi ikincil haberci için önemli bir rol oynar [4a]. Son yıllarda, hücre büyümesi gibi çeşitli hücre işlevlerinde önemli rol oynayan inositol fosfatlar, apoptoz, hücre migrasyonu, endositoz ve hücre farklılaşması özellikle araştırılmış ve hücrel sinyal olaylarında hayati biyolojik ve fizyolojik işlevlere sahip olan yeni türler keşfedilmiştir [4].



Şekil 2. a) Doğal olan inositoller; b) Doğal olmayan inositoller

1.2. Quersitoller

Quersitoller (Şekil 3), siklitol ailesinin bir üyesi olup sikloheksan pentol yapısına sahip doğal ürünlerdir [5]. Quersitol, sikloheksan halkası üzerindeki hidroksi gruplarının konfigürasyonuna göre 10 farklı stereoizomer ile gösterilmiştir. Adını bu bileşiğin bol miktarda bulunduğu *Quercus* cinsi bitkilerden almıştır. Genel olarak sikloheksanpentol veya deoksiinositol için kullanılan genel bir isimdir [6].

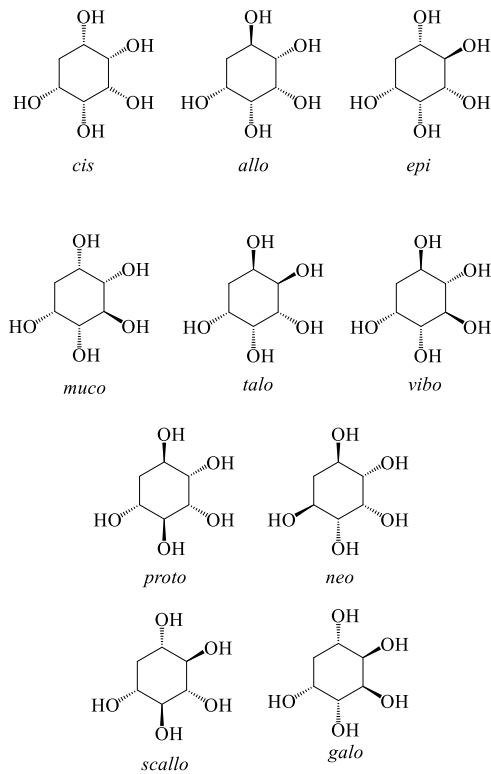
Quersitoller *Chamaerops humilis* [7] gibi birçok bitki türünde de tespit edilmiştir. *Stephania hernandifolia* [8], *Mimusops hexandra* [9,10], *Acetabularia crenulata* [11], *Pachygone ovate* [12], ve *Eucalyptus sp.* [13] türleride quersitol bileşikleri içerdiği belirlenmiştir. Bu bitkilerde quersitol'ün diğer siklitollerle birlikte görülmesi, *Quercus* [14-16] ve *Eucalyptus* [17] türlerinin taksonomik belirteci olarak tespit edilmiştir.

Quersitollerin bitkilerde fizyolojik olarak stres toleransında ve kimyasal savunmasında önemli rolleri vardır. Meşe ağaçlarında (*Quercus robur L.*) uzun süreli kuraklık stresi (glikoz, fruktoz ve galaktoz gibi kolayca metabolize olabilen karbonhidratlar yerine) quersitol ve manitol gibi daha kararlı ve koruyucu osmolitlerin oluştuğu gözlenmiştir [18]. Ayrıca Pırnal Meşe olarak bilinen Akdeniz sklerofil meşe ağacının (*Quercus ilex*) yaralanma tedavisi üzerine yapılan çalışmada otçul zararlıların saldırısıyla quersitol ve kinik asit gibi karbon açısından zengin ikincil metabolitlerin miktarında artış gözlenmiştir [19].

Meşe ağacından yapılan fiçılarda geleneksel olarak mayalanan şaraplarda tespit edilen quersitol, şarapçılık endüstrisinde de hızlandırılmış olgunlaştırmada kullanılan meşe talaşı uygulamasında bir belirteç olarak kullanılması için alternatif bir teknik olarak önerilmiştir [16]. Benzer şekilde quersitol ve siklitollerin miktar tayini yaklaşımı, meşe ballarını farklı çiçeklerinin nektar ballarından ayırt etmek için de önerilmiştir [20].

Quersitoller, glukozun endosiklik oksijenin bir metilen grubu ile değiştirilmesiyle üretilen siklik monosakarit analoglarıdır. Bu metilen, kondiritoller glikosidaz enzimleri tarafından bozunmaya karşı hidrolitik olarak kararlı hale getirmektedir [21]. Quersitol, glukozla benzer yapısal özelliklere sahip olduğu için, glukozidaz enzimine bağlanırken bu şekeri taklit etmesi beklenmektedir. Bu yaklaşım yeni antidiyabetik ajanların sentezine yön vereceği umuduyla, glukozidaz ve diğer glikosidaz inhibitörlerini sentezlemek için bir öncü olarak Quersitol'ün daha fazla tanıtılmasına katkıda bulunmuştur [22,23].

Quersitoller glikosidazların potansiyel inhibitörleri olmasının yanı sıra sekonder metabolit olarak da farklı biyolojik aktivitelere sahiptirler. Örneğin son araştırmalar, quersitolün bazı *okaliptüs* türlerinde ozmotik potansiyelin ayarlanmasına önemli ölçüde katkıda bulunduğunu göstermiştir [24].



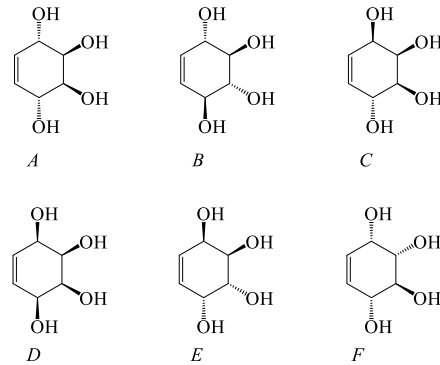
Şekil 3. Quersitol diastereomerlerinin yapıları.

Quersitol'ün 16 stereoizomeri vardır. Bunların 4'ü simetrik ve diğer 12'si 6 çift optik ayna görüntüsünde gruplandırılmıştır. Bitkilerde Quersitol'ün yalnızca üç optikçe aktif formu bulunmuştur. Bunlar (+)-proto-quersitol, (-)-proto-quersitol ve (-)-vibo-quersitoldür. [25]. Bilinen ilk sikloheksanpentol, polarize ışığı sağa çeviren siklitol (+)-proto-Quersitol 1800 lü yılların ortalarında meşe (*quercus*) palamudundan saflaştırılmıştır [25a]. Daha sonra 1961 yılına kadar bilinmeyen ve *eucalyptus populnea* ağacının yapraklarında da polarize ışığı sola çeviren izomer (-)-proto-Quersitol bulunmuştur [25d].

1.3. Konduritol

Konduritol terimi, siklo(heks)-5-en-1,2,3,4-tetrollerin izomerleri için kullanılan bir isimdir. Siklitoller, üç veya daha fazla halka atomunun her biri üzerinde bir hidroksil grubu içeren sikloalkanlar olarak tanımlanır; yani sikloalkan poliollerdir [26]. Polisiklik olanlar da dahil olmak üzere diğer halka yapılarına uygulanmıştır. Bu nedenle, yukarıdaki tanıma göre konduritoller sikloalkanlar değil de sikloalkanlar oldukları için siklitol değildir, ancak literatürde siklitol terimi genellikle bir polihidroksillenmiş siklik bileşik anlamında kullanılmaktadır. Ancak sikloalkan olmalarına rağmen quersitol ve inositolün sentezinde de yaygın olarak kullanıldıkları için siklitol olarak sınıflandırılmıştır.

Kübler, 1908'de *Marsdema Condurango* asmasının kabuğundan yeni bir alkol izole etmiş ve adını bitkinin isminden dolayı konduritol olarak adlandırmıştır. Kübler saflaştırdığı bileşik üzerine yaptığı incelemelerde optikçe aktif olmadığını ve doymamış siklik yapıya sahip olduğunu belirlemiştir [27]. İlerleyen zamanda Dangschat, Fisher [28] ve Kern [29] tarafından yapısının araştırılması sonucu saflaştırılan bileşiğin konduritol A yapısında olduğunu göstermişlerdir. Konduritolün altı diastereomerinin oluşması mümkündür. Diastereoisomerler A, B, C, D, E ve F olarak etiketlenmiştir (Şekil 4). Konduritol A-F'den oluşan konduritol ailesi, ikisi mezo (A ve D) ve dördü D,L çifti (B, C, E ve F) olduğundan, 10 izomerik form içerir [4,30]. Tüm olası konduritol izomerleri sentezlenmiş ve biyolojik önemleri incelenmiştir.



Şekil 4. Konduritol yapıları.

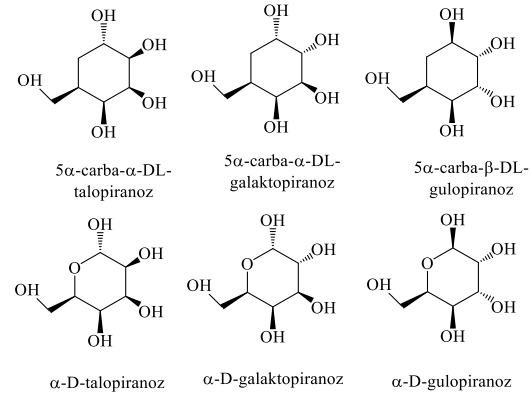
Dangschat, Fisher [28] ve Kern [29] tarafından konduritol-A'nın keşfi, çok sayıda izomerin yanı sıra inositol türevlerinin sentezinin yolunu açmıştır. Doğada, sadece konduritol A ve F' nin oluşumu tespit edilmiştir [30]. Bunlardan konduritol F, yeşil bitkilerde küçük miktarlarda bulunurken, konduritol A belirli tropikal bitki aileleriyle sınırlıdır ve özellikle Hindistan ve Asya'da yaklaşık 2000 yıldır diyabete karşı kullanılan popüler bir ilacın temelidir. Bir çalı olan *Gymnena sylvestre*'den izole edilmektedir [31]. Diğer dört konduritol, sentez yoluyla elde edilen ve doğada bulunmayan izomerlerdir [32, 33].

Konduritoler (sikloheks-5-en-1,2,3,4-tetroller), biyolojik olarak aktif bileşiklerin sentezi için başlangıç malzemeleri olarak değerli bir polioller sınıfıdır. Bu sebeple, inositol fosfat, quersitoller, siklofellitol, *pseudo*-şekerler, pankratistatin, likoridin, aminoglikozid antibiyotikler, şeker amino asit analogları, vb. ile örneklenen biyolojik öneme sahip siklitollerin hazırlanması için sentetik öncü olarak kullanılmıştır [32]. Bazı konduritol türevleri antifeedant (bazı bitkilerde doğal olarak bulunan ve onları yiyen böcekleri veya diğer hayvanları olumsuz yönde etkileyen bir madde), antibiyotik, tümör önleyici, lösemi önleyici ve büyüme düzenleyici aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir [32].

Konduritol A, bağırsak glikoz emilimini önleme kabiliyeti obezite ve diyabet tedavisinde bir ajan olarak kullanımı nedeniyle bu bileşikler arasında oldukça önemlidir bir yere sahiptir. Etki mekanizması belirsiz kalsa da Miyatake [34] konduritol A' nın hipoglisemik etkisinin, aldozları şeker alkollerine dönüştüren enzim olan lens aldoz redüktazının inhibisyonunun bir sonucu olarak diyabetik sıçanlarda katarakt gelişimini önlediğini göstermiştir. Ayrıca, konduritol A' nın hipoglisemik aktivitesi, tümü trans hidroksil konfigürasyonuna sahip olan konduritol B tarafından da gösterilmiş ve ayrıca izole edilmiş pankreatik adacıklardan insülin salınımını modüle ettiği belirlenmiştir.

1.4. Karba-Şeker

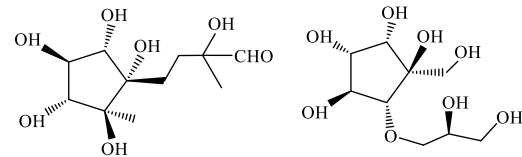
"Karbohidrat mimetiği" terimi, sıklıkla, birden fazla hidroksi grubuna sahip olan ve bu nedenle bir sakkarite benzeyen herhangi bir karbonhidrat türevini veya başka bir bileşiği ifade etmek için kullanılır. 1966 [35] ve 1968 [36] yılları arasında McCasland araştırma grubu, bir monosakkaritin halka oksijeninin bir metilen grubu ile değiştirildiği bir dizi türev geliştirdi (Şekil 5). Bu tür bileşiklere şu anda "karba-şekerler" denmesine rağmen, bu tür bileşikler ailesi için "sözde şekerler" terimini genel kullanılır hale getirdiler.



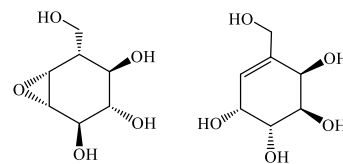
Şekil 5. McCasland ve grubu tarafından sentezlenen bazı karba-şekerler [44] ve karşılık gelen "gerçek" şekerler.

Araştırmacılar, karba şekerlerin orijinal şekerlere yapısal benzerliğinin, ilgili gerçek şekerler yerine enzimler veya diğer biyolojik sistemler tarafından tanımlanmalarını sağlayacağını varsaydılar. Daha da önemlisi, gerçek doğal şekerlerle yüksek bir benzerliği garanti ederken, hafif değişiklik, endojen parçalayıcı enzimlere karşı daha fazla kararlılığa sahip bileşikler sağladığı görüşünü benimseyerek bunu destekleyen çalışmalar yapmışlardır [37].

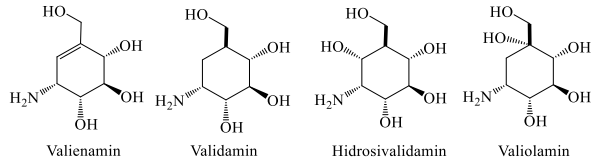
5a-karba-R-d-galaktopiranoz, *Streptomyces*'in fermantasyon suyundan doğal bir ürün olarak izole edilmiştir [38]. Günümüze kadar olan çalışmalarda da karba şekerlerin kimyasal, biyolojik ve konformasyonel yönleri kapsamlı bir şekilde incelenmiş [39, 40] ve enzim inhibisyonu, lektin bağlama ve hatta HIV ve kanser tedavisi üzerine araştırmalar yapılmıştır [41-43]. Furanoz yapıları karba şekerlerde [45-46] piranoz yapıları karba şeker gibi başarılı bir şekilde doğal kaynaklardan saflaştırılmıştır [47-50].



Şekil 6. Doğal olarak oluşan karba-furanozlar [45-46]



Şekil 7. Doğal kaynaklardan saflaştırılan karba-piranoz türevleri [47-50]

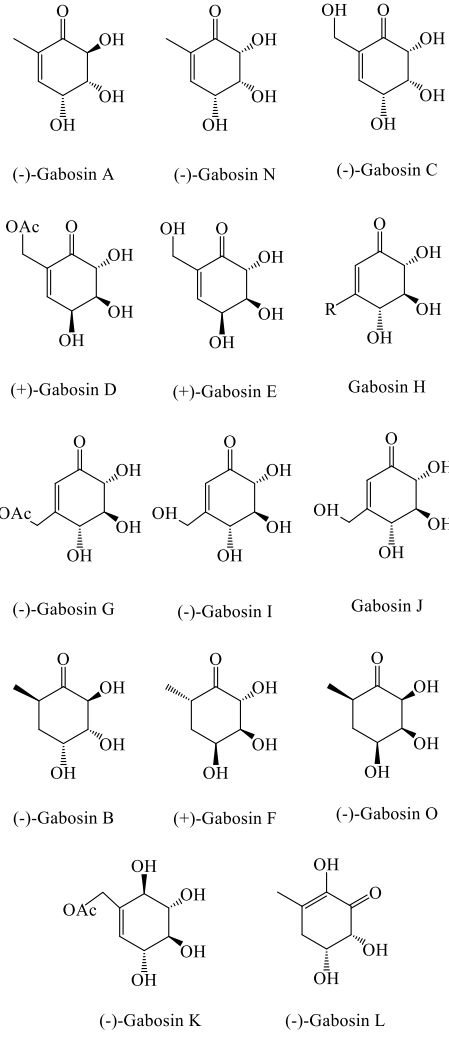


Şekil 8. Doğal olarak oluşan amino karbonhidrat piranozlar [51-55]

İnositollerle yakından alakalı karba-şekerler önceden de belirtildiği gibi pseudo-şeker olarak da bilinirler. Bir α -D-galaktopiranoz türevi *Klebsiella* bakterilerinin büyüme inhibitörü özelliği gösterir ve *streptomyces* fermentasyonunda bulunurlar. α -D-galaktopiranozun bir analogu olan validanın ve valienamin sırasıyla antibiyotik validamisin B ve akarbozun N-bağlı bileşikleridir [56]. Zirai bir antibiyotik olan validamisin A doğada bulunan karba-şekerlerden oluşan bir biyolojik aktif doğal üründür. 1970 de pseudo-şekerlerin bir trisakkariti olarak saflaştırılmıştır. Bunların yedi tane daha homoloğu olan antibiyotikler (validamysin B-H) ve yeni karba-amino şeker türevi bileşikler: validamin, hidroksivalidamin, valienamin ve valiolaminde sentezlenmiştir (Şekil 8). Daha sonra 1976-1982 yılları arasında birçok çalışma grubu α -amilaz inhibitörü akarboz ve türevlerini pseudo-seker inhibitörü olarak izole etmişlerdir. 1973 yılında ise zayıf bir antibiyotik olan 5a-karba- α -D-galaktopiranoz *Streptomyces* den izole edilmiştir [56].

1.5. Gabosin

Gabosinler (Şekil 9), antibiyotik, antikanser ve DNA bağlama özellikleri gibi ilginç biyoaktiviteler gösteren hidroksillenmiş sikloheksenonlar ve sikloheksanonlar ailesine ait ikincil bir metabolittir. 1974' te *Streptomyces* tür bakterilerden gabosin C' nin ilk izolasyonundan [57] bu yana 15 başka gabosin izole edilmiştir [58]. Bu doğal ürünler, karba-şekerler familyasında sınıflandırılabilir [59]. Bu baza duyarlı ketokarba-şekerlerin her biri, bir metil veya hidroksimetil sübstitüentli bir trihidroksillenmiş sikloheksanon veya sikloheksenon çekirdeği içerir. Yapısal çeşitlilikleri, iki ila dört asimetrik merkezlerindeki bağıl ve mutlak konfigürasyon varyasyonlarından ve/veya karbon zincirindeki metil veya hidroksimetil gruplarından kaynaklanmaktadır.



Şekil 9. İkincil metabolitler olarak gabosin ailesi.

2. SONUÇ

Karbonhidratlar genellikle gıda kaynakları olarak düşünülür. Oligosakkaritlerin biyolojik rolleri, proteinlerin ve nükleik asitlerin rollerine kıyasla geçmişte birçok yönden göz ardı edilmiştir. Örneğin kan gruplarının antijenik belirleyicilerinin karbonhidrat yapıları olduğu uzun yıllardır bilinmesine rağmen, genel olarak karbonhidratların önemi tam olarak anlaşılamamıştır. Son yıllarda oligosakkaritlerin biyolojik rolü hakkında çok şey öğrenildi ve bu, glikobiyoloji adı verilen yeni bir alana yol açtı.

Bu derlemede, siklitol olarak sınıflandırmanın ilk üyeleri olarak kabul edilen inositol, quersitol ve konduritoller ve bunlarla ilgili türevler olan karba-şekerler ve gabosinleri hakkında genel bilgi içermektedir. Bu derleme ile yukarıda belirtilen bileşikler tanımak için bilgi verilmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] (a) W. Pigman; D. Horton, "The Carbohydrates Chemistry and Biochemistry" 519-579, Academic: New York, NY, (1972); (b) D. C. Billington, "Recent developments in the synthesis of myo-inositol phosphates" Chem. Soc. Rev. (1989), 18, 83-122; (c) G. Legler, Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. (1990), 48, 319-384; (d) T. Hudlicky, D. A. Entwistle, K. K. Pitzer, A. J. Thorpe, Chem. Rev. (1996), 96, 1195-1220; (e) M. T. Rudolf; W. H. Li, N. Wolfson, A. E. Traynor-Kaplan, C. J. Schultz, "2-Deoxy Derivative Is a Partial Agonist of the Intracellular Messenger Inositol 3,4,5,6-Tetrakisphosphate in the Epithelial Cell Line T₈₄" Med. Chem. (1998), 41, 3635-3644; (f) G. F. Busscher, F. P. J. T. Rutjes, F. L. van Delft, "2-Deoxystreptamine: Central Scaffold of Aminoglycoside Antibiotics" Chem. Rev. (2005), 105, 775-791; (g) O. Arjona, A. M. Gomez, J. C. Lopez, J. Plumet, Chem. Rev. (2007), 107, 1919-2036; (h) G. P. Moss, P. A. S. Smith, D. Tavernier, Pure App. Chem., 1. (1995) 67, 1307-1375.
- [2] (a) K. Tatsuta, T. Tsuchiya, N. Mikami, S. Umezawa, H. Umezawa, H. Naganawa, "KD 16-U1, a new metabolite of Streptomyces: isolation and structural studies", J. Antibiot. (1974), 27, 579-86; (b) G. Bach, M. S. Breiding, S. Grabley, P. Hammann, K. Hutter, R. Thiericke, H. Uhr, J. Wink, A. Zeeck, "Secondary metabolites by chemical screening 22. Gabosines, new carbasugars from Streptomyces", Liebig. Ann. Chem. (1993), 3, 241-50; (c) Y. Q. Tang, C. Maul, R. Hofs, I. Sattler, S. Gabley, X-Z. Feng, A. Zeeck, R. Thiericke, "Gabosines L, N and O: New Carba-Sugars from Streptomyces with DNA-Binding Properties", Eur. J. Org. Chem. (2000), 1, 149-53.
- [3] K. Tatsuta, (1998) "Carbohydrate Mimics: Concepts & Methods Chepleur", Y. Ed. Wiley-VCH: Weinheim, 283-305.
- [4] (a) T.H. Posternak, The Cyclitols, 284. Holden-Day, Inc., San Francisco, California, (1965); (b) J.R. Thomas, R.A. Dwek, T.W. Rademacher, Biochemistry (1990), 29, 5413-5422; (c) A. Varki, Glycobiology (1993), 3, 97-130; (d) A. Dwek, Chem. Rev. (1996), 96, 683-720; (e) K. Hinchliffe, R. Irvine, Nature (1997), 390, 123-124; (f) S. Ogawa, In Carbohydrate Mimics: Concept and Methods; Chappleur, Y., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, (1998); p 87; (g) C. Schultz, M.T.Rudolf, H.H.Gilland, A.E.Traynor-Kaplan, K.S. Bruzik, Ed.; Am. Chem. Soc. Symp. Ser.; (1999); 718, 232-243; (h) T. D. Heightman, A.T.Vasella, Angew. Chem., Int. Ed. (1999), 38, 750-770; (i) N. Asano, Glycobiology (2003), 13, 93R-104R; (j) R.F.Irvine, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. (2003), 4, 586-590; (k) Z. Guo, L. Bishop, Eur. J. Org. Chem. (2004), 3585-3596; (l) R.H. Michell, Biochem. Soc. Symp. (2007), 74, 223-246; (m) J.D. York, D.J. Lew, Nat. Chem. Biol. (2008), 4, 16-17; (n) E.J. Chenette, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2009, 10, 238-239.
- [5] G. E. McCasland, S. Furuta, F. L. Johnson, N. J. Shoolery, "Synthesis of Two New Quercitol (Deoxyinositol) Stereoisomers. Nuclear Magnetic Resonance and Optical Rotatory Configurational Proofs", J. Am. Chem. Soc., (1961), 83, 2335.
- [6] V. Plouvier, "Sur la recherche des itols a chaine droite et des cyclitols chez les vegetaux- Relations entre leur repartition et la classification systematique Bull. Soc. Chim. Biol. (1963), 11, 1079-1118.
- [7] H. Müller, "CLXV-The occurrence of quercitol (quercite) in the leaves of Chamaerops humilis" J. Chem. Soc., Trans. (1907), 91, 1766-1767.
- [8] J. Ewing, G. K. Hughes, E. Ritchie, "A new source of L-quercitol (viburnitol)". Aust. J. Chem. (1950), 3, 514-516.
- [9] C. R. Mitra, G. Misra, "Mimusops hexandra-I. Constituents of fruit and seed" Phytochemistry (1965), 4, 345-348.
- [10] G. Misra, C. R. Mitra, "Mimusops hexandra-III. Constituents of root, leaves and mesocarp" Phytochemistry (1968), 7, 2173-2176.
- [11] E. J. Bourne, E. Percival, B. Smestad, "Carbohydrates of Acetabularia species. Part I," Carbohydr. Res. (1972), 22, 75-82.
- [12] S. Dasgupta, A. B. Ray, S. K. Bhattacharya, R. Bose, "Constituents of Pachygone ovata and pharmacological action of its major leaf alkaloid," J. Nat. Prod. (1979), 42, 399-406.
- [13] A. Merchant, M. Tausz, S. K. Arndt, M. A. Adams, "Cyclitols and carbohydrates in leaves and roots of 13 Eucalyptus species suggest contrasting physiological responses to water deficit," Plant, Cell Environ. (2006), 29, 2017-2029.
- [14] J. A. P. Passarinho, P. Lamosa, J. P. Baeta, H. Santos, C. P. P. Ricardo, "Annual changes in the concentration of minerals and organic compounds of Quercus suber leaves," Physiol. Plant. (2006), 127, 100-110.
- [15] S. Rodríguez-Sánchez, A. I. Ruiz-Matute, M. E. Alañón, M. S. Pérez-Coello, L. F. de Julio-Torres, R. Morales, I. Martínez-Castro, "Analysis of cyclitols in different Quercus species by gas chromatography-mass

- spectrometry,” *J. Sci. Food Agric.* (2010), 90, 1735-1738.
- [16] M. E. Alañón, M. C. Díaz-Maroto, I. J. Díaz-Maroto, P. Vila-Lameiro, M. S. Pérez-Coello, “Cyclic polyalcohols: Fingerprints to identify the botanical origin of natural woods used in wine aging,” *J. Agric. Food Chem.* (2011), 59, 1269-1274.
- [17] A. Merchant, P. Y. Ladiges, M. A. Adams, “Quercitol links the physiology, taxonomy and evolution of 279 eucalypt species,” *Glob. Ecol. Biogeogr.* (2007), 16, 810-819.
- [18] N. Spieß, M. Oufir, I. Matušíková, M. Stierschneider, D. Kopecky, A. Homolka, K. Burg, S. Fluch, J. F. Hausman, E. Wilhelm, E. “Ecophysiological and transcriptomic responses of oak (*Quercus robur*) to long-term drought exposure and rewatering,” *Environ. Exp. Bot.* (2012), 77, 117-126.
- [19] J. Sardans, A. Gargallo-Garriga, M. Pérez-Trujillo, T. J. Parella, R. Seco, I. Filella, “Peñuelas, J. Metabolic responses of *Quercus ilex* seedlings to wounding analysed with nuclear magnetic resonance profiling. *Plant Biol.* (2014), 16, 395-403.
- [20] M. L. Sanz, M. Gonzalez, C. de Lorenzo, J. Sanz, I. Martínez-Castro, “A contribution to the differentiation between nectar honey and honeydew honey,” *Food Chem.* (2005), 91, 313-317.
- [21] A. Berecibar, C. Grandjean, A. Sinwardena, “Synthesis and Biological Activity of Natural Aminocyclopentitol Glycosidase Inhibitors: Mannostatins, Trehazolin, Allosamidins, and Their Analogs,” *Chem. Rev.*, (1999), 99, 779-844.
- [22] E. Borges de Melo, A. da Silveira Gomes, I. Carvalho, “ α - and β -Glucosidase inhibitors: Chemical structure and biological activity,” *Tetrahedron* (2006), 62, 10277-10302.
- [23] a) L. Anderson. In *The Carbohydrates, Chemistry and Biochemistry*; Pigman, W.; Horton, D., Eds.; Academic Press: New York, (1972); Vol. IA, pp 519-579; b) G. E. McCasland, “Chemical and physical studies of cyclitols containing four or five hydroxyl groups,” *Adv. Carbohyd. Chem.*, (1965), 20, 11. c) G. E. McCasland, M. O. Naumann, L. J. Durham, “Alicyclic carbohydrates. XXXV. The synthesis of proto-quercitol. 220-MHz proton spectrum with the superconducting solenoid,” *J. Org. Chem.* (1968), 33, 4220-4227; d) G. E. McCasland, S. Furuta, L. F. Johnson, J. N. Shoolery, “Synthesis of Two New Quercitol (Deoxyinositol) Stereoisomers. Nuclear Magnetic Resonance and Optical Rotatory Configurational Proofs,” *J. Am. Chem. Soc.*, (1961), 83, 2335-2343.
- [24] (a) A. Merchant, S. K. Arndt, A. Callister, M. A. Adams, “Quercitol plays a key role in stress tolerance of *Eucalyptus leptophylla* (F. Muell) in naturally occurring saline conditions”, *Environ. Exp. Bot.*, (2009), 65, 296; (b) S. K. Arndt, S. J. Livesley, A. Merchant, T. M. Bleby and P. F. Grierson, “Quercitol and osmotic adaptation of field-grown *Eucalyptus* under seasonal drought stress”, *Plant Cell. Environ.*, (2008), 31, 915.
- [25] M. S. Gultekin, E. Salamci, M. Balci, “A novel and short synthesis of (1,4/2)-cyclohex-5-ene-triol and its conversion to (\pm)-proto-quercitol”, *Carbohyd. Res.* (2003), 338, 1615-1619.
- [26] IUPAC Commission on the Nomenclature of Organic Chemistry and IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature. *Nomenclature of Cyclitols. Recommendations.* *Pure Appl. Chem.* (1974), 37, 285.
- [27] K. Kubler, “Beiträge zur Chemie der Kondurangorinde”, *Arch. Pharm.* (1908), 246, 620-660.
- [28] G. Dangschat, H. O. L. Fisher, “Über die Konstitution des Condurits und über einige Cyclohexantetrole”, *Naturwissenschaften* (1939), 27, 756-757.
- [29] W. Kern, W. Frike, H. Steger, “Die Inhaltsstoffe der Kondurangorinde. III” *Arch. Pharm.* (1940), 278, 145-156.
- [30] (a) M. Balci, Y. Sütbeyaz, H. Seçen, “Conduritols and related compounds”, *Tetrahedron* (1990), 46, 3715-3742.; (b) H. A. J. Carless, “The use of cyclohexa-3,5-diene-1,2-diols in enantiospecific synthesis”, *Tetrahedron: Asymmetry* (1992), 3, 795-826.; (c) T. Hudlicky, M. Cebulak, *Cyclitols and Their Derivatives. A Handbook of Physical, Spectral and Synthetic Data*; VCH: New York, (1993); (d) T. Hudlicky, J. W. Reed, *Advances In Asymmetric Synthesis*; JAI: London, (1995); 1, 271; (e) M. Balci, “Synthesis of conduritols and related compounds”, *Pure Appl. Chem.* (1997), 69, 97-104.
- [31] K. R. Shanmugasundaram, C. Panneerselvam, P. Samudram, E. R. B. Shanmugasundaram, “Enzyme changes and glucose utilisation in diabetic rabbits: the effect of *Gymnema sylvestre*, R.Br.”, *J. Ethnopharmacol.* (1983), 7, 205-234.
- [32] (a) M. S. Gultekin, M. Celik, M. Balci, “Cyclitols: conduritols and related compounds”, *Curr. Org. Chem.* (2004), 8, 1159-1186; (b) Kwon, Y.-U.; Chung, S.-K. “Facile synthetic routes to all possible enantiomeric pairs of conduritol stereoisomers via efficient enzymatic

- resolution of conduritol B and C derivatives”, *Org. Lett.* (2001), 3, 3013-3016.
- [33] A. Patti, C. Sanflippo, M. Piattelli, G. Nicolosi, “Enantioselective Synthesis of (-)- and (+)-Conduritol F via Enzymatic Asymmetrization of cis-Cyclohexa-3,5-diene-1,2-diol”, *J. Org. Chem.*, (1996), 61, 6458-6461.
- [34] K. Miyatake, S. Takenaka, T. Fujimoto, G. Kensho, S. Upadhaya, M. Kirihata, I. Ichimoto, Y. Nakano, “Isolation of conduritol A from *Gymnema Sylvester* and its effects of against intestinal glucose absorption in rats,” *Biosci., Biotech., Biochem.* (1993); 57: 2184-2185.
- [35] G. E. McCasland, S. Furuta, L. J. Durham, “Alicyclic carbohydrates. XXIX. 1,2 The synthesis of a pseudo-hexose (2,3,4,5-tetrahydroxycyclohexanemethanol),” *J. Org. Chem.* (1966) 31:1516-1521.
- [36] G. E. McCasland, S. Furuta, L. J. Durham, “Alicyclic carbohydrates. 33. Epimerization of pseudo-DL-alpha-DL-talopyranose to pseudo-alpha-DL-galactopyranose Proton magnetic resonance studies,” *J. Org. Chem.*, (1968), 33, 2841-2844.
- [37] A. Zorin, L. Klenk, T. Mack, H. P. Deigner, M. S. Schmid, “Current Synthetic Approaches to the Synthesis of Carbasugars from Non Carbohydrate Sources,” *Top. Curr. Chem.* (2022), 380:12.
- [38] T. W. Miller, B. H. Arison, G. Albers-Schonberg “Isolation of a cyclitol antibiotic: 2,3,4,5-tetrahydroxycyclohexanemethanol,” *Biotechnol. Bioeng.* (1973) 15:1075-1080.
- [39] O. Arjona, A. M. Gómez, J. C. López, P. Joaquín “Synthesis and conformational and biological aspects of carbasugars,” *Chem Rev.* (2007) 107:1919-2036.
- [40] S. Roscales, J. Plumet “Biosynthesis and biological activity of carbasugars,” *Int J. Carbohydr. Chem.* (2016) 1-42.
- [41] P. Awolade, N. Cele, N. Kerru, L. Gummidi, E. Oluwakemi, P. Singh, “Therapeutic significance of β -glucuronidase activity and its inhibitors: a review,” *Eur. J. Med. Chem.* (2020), 187:1119–1121.
- [42] R. Lahiri, A. A. Ansari, Y. D. Vankar “Recent developments in design and synthesis of bicyclic azasugars, carbasugars and related molecules as glycosidase inhibitors,” *Chem. Soc. Rev.* (2013) 42, 5102-5118.
- [43] T. Leermann, O. Block, M. A. L. Podeschwa, U. Pfüllerd, H. J. Altenbacha, “De novo synthesis and lectin binding studies of unsaturated carba-pyranoses,” *Org. Biomol. Chem.* (2010) 8, 3965-3974.
- [44] T. W. Miller, B. H. Arison, G. Albers-Schonberg, “Isolation of a cyclitol antibiotic: 2, 3, 4, 5-tetrahydroxycyclohexanemethanol.” *Biotechnol. Bioeng.* (1973), 15, 1075-1080.
- [45] (a) M. Adinolfi, M. M. Corsaro, C. De Castro, A. Evidente, R. Lanzetta, A. Molinaro, M. Parrilli, “Caryose: a carbocyclic monosaccharide from *Pseudomonas caryophylli*.” *Carbohydr. Res.* (1996), 284, 111-118. (b) M. Adinolfi, M. M. Corsaro, C. DeCastro, A. Evidente, R. Lanzetta, P. Lavermicocca, M. Parrilli, “Analysis of the polysaccharide components of the lipopolysaccharide fraction of *Pseudomonas caryophylli*.” *Carbohydr. Res.* (1996), 284, 119-133.
- [46] (a) M. De Rosa, S. De Rosa, A. Gambacorta, “¹³C-NMR assignments and biosynthetic data for the ether lipids of *Caldariella*.” *Phytochemistry* (1977), 16, 1909. (b) M. De Rosa, S. De Rosa, A. Gambacorta, L. Mincle, J. D. Bullock, “Chemical structure of the ether lipids of thermophilic acidophilic bacteria of the *Caldariella* group.” *Phytochemistry* (1977), 16, 1961. (c) Y. Bleriot, E. Untersteller, B. Fritz, P. Sinay, “Total synthesis of calditol: structural clarification of this typical component of Archaea order Sulfolobales.” *Chem. Eur. J.* (2002), 8, 240-246.
- [47] (a) J. Marco-Contelles, M. T. Molina, S. Anjum, “Naturally occurring cyclohexane epoxides: sources, biological activities, and synthesis.” *Chem. Rev.* (2004), 104, 2857-2900. (b) C. Thebtaranonth, Y. Thebtaranonth, Y. “Naturally occurring cyclohexene oxides” *Acc. Chem. Res.* (1986), 19, 84-90.
- [48] J. Marco-Contelles, “Cyclohexane Epoxides—Chemistry and Biochemistry of (+)-Cyclophellitol.” *Eur. J. Org. Chem.* (2001), 1607-1618.
- [49] (a) S. Atsumi, K. Umezawa, H. Iinuma, H. Naganawa, H. Nakamura, Y. Iitaka, T. Takeuchi, “Production, isolation and structure determination of a novel β -glucosidase inhibitor, cyclophellitol, from *Phellinus* sp” *J. Antibiot.* (1990), 43, 49-53. (b) K. Tatsuta, “Total synthesis and chemical design of useful glycosidase inhibitors.” *Pure Appl. Chem.* (1996), 68, 1341-1346.
- [50] (a) Y. Nobuji, C. Noriko, M. Takashi, U. Shigeru, A. Kenzon, I. Michaki, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho, JP, 06306000*, (1994). See also: (b) N. Yoshikawa, N. Chiba, T. Mikawa, S. Ueno, K. Harimaya, M. Iwata, *Chem. Abstr.* (1995), 122, 185533e.
- [51] (a) Y. Kameda, S. J. Horii, “The unsaturated cyclitol part of the new antibiotics, the validamycins.” *Chem. Soc., Chem. Commun.*

- (1972), 746-747. (b) Y. Kameda, S. Horii, "Microbial transformation of validamycins." *J. Antibiot.* (1975), 28, 298-306.
- [52] (a) Y. Kameda, N. Asano, M. Teranishi, K. Matsui, "New Cyclitols, Degradation Of Validamycin A By Flavobacterium Saccharophilum." *J. Antibiot.* (1980), 33, 1573-1574. (b) Y. Kameda, N. Asano, M. Teranishi, M. Yoshikawa, K. Matsui, "New intermediates, degradation of validamycin A by Flavobacterium saccharophilum." *J. Antibiot.* (1981), 34, 1237-1240. (c) N. Asano, M. Takeuchi, K. Ninomiya, Y. Kameda, K. Matsui, "Microbial degradation of validamycin A by Flavobacterium saccharophilum Enzymatic cleavage of CN linkage in validoxylamine" *J. Antibiot.* (1984), 37, 859-867.
- [53] (a) S. Ogawa, Y. Miyamoto, A. Nakajima, "Microbial degradation of validamycin A by Flavobacterium saccharophilum Enzymatic cleavage of CN linkage in validoxylamine A." *Chem. Lett.* (1989), 725-867; (b) S. Ogawa, A. Nakajima, Y. Miyamoto, "Cleavage of validoxylamine A derivatives with N-bromosuccinimide: preparation of blocked synthons useful for the construction of carbaoligosaccharides composed of imino linkages." *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, (1991), 3287-3290.
- [54] S. Horii, T. Iwasa, Y. Kameda, "Studies On Validamycins, New Antibiotics. V Degradation Studies." *J. Antibiot.* (1971), 24, 57-58.
- [55] Y. Kameda, N. Asano, M. Yoshikawa, M.; Takeuchi, K. Yamaguchi, K. Matsui, S. Horii, H. Fukase, "Vaholamine, A New A-Glucosidase Inhibiting Aminocyclitol Produced By Streptomyces Hygroscopicus." *J. Antibiot.* (1984), 37, 1301-1307.
- [56] S. Ogawa, "Synthetic studies on pseudo-sugars" *Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan*, (1985), 43(1), 26-39.
- [57] a) T. Tschuyia, M. Mikami, H. Umezawa, H. Naganawa, "KD16-U1, a new metabolite of Streptomyces: Isolation and structural studies." *J. Antibiot.* (1974), 27, 579-586; b) T. Takeuchi, H. Chimura, M. Hamada, H. Umezawa, H. Yoshka, N. Oguchi, Y. Takahashi, A. Matsuda, "A glyoxalase I inhibitor of a new structural type produced by Streptomyces." *J. Antibiot.* (1975), 28, 737-742; c) A. Müller, W. Keller-Schierlein, J. Bielicki, G. Rak, J. Stümpfel, H. Zähler, "Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen. 237. Mitteilung.(2S, 3R, 4R, 6R)-2, 3, 4-Trihydroxy-6-methylcyclohexanon aus zwei Actinomyceten-Stämmen." *Helv. Chim. Acta* (1986), 69, 1829-1832.
- [58] G. Bach, S. Breiding-Mack, S. Grabley, P. Hammam, K. Hütter, R. Thiericke, H. Uhr, J. Wink, A. Zeeck, "Secondary Metabolites by Chemical Screening, 22. Gabosines, New Carbasugars From Streptomyces." *Liebigs Ann. Chem.* (1993), 241-250.
- [59] a) P. Vogel, "Monosaccharide and disaccharide mimics: new molecular tools for biology and medicine." *Chimia* (2001), 55, 359-365; b) O. Arjona, A. M. Gomez, J. C. Lopez, "Synthesis and conformational and biological aspects of carbasugars." *Chem. Rev.* (2007), 107, 1919-2036.