Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова

Химический факультет

Кафедра химии природных соединений

Ю.С.Шабаров, Т.С.Орецкая

Моно- и дисахариды

(методическая разработка для студентов III курса)

Издание 4-е, исправленное и дополненное

Часть II

Москва - 2004

Содержание

Часть II

4. Направленная модификация моносахаридов и их использование в качестве синтонов……...3

5. Конформации моносахаридов и их влияние на реакционную способность…….38

6. Дисахариды……49

6.1. Типы дисахаридов, написание их формул и номенклатура……50

6.2. Химические свойства……..56

6.3. Установление строения……...57

6.3.1. Восстанавливающие дисахариды…….59

6.3.2. Невосстанавливающие моносахариды…….64

6.4. О синтезе дисахаридов……68

7. Задачи и упражнения……76

4. Направленная модификация моносахаридов и их использование в качестве исходных при синтезе различных соединений

Рассмотренные выше реакции простейших альдоз и кетоз продемонстрировали их свойства и позволили установить их строение. В то же время способность моносахаридов к различным превращениям делает их уникальными очень перспективными исходными соединениями: простейшие и легкодоступные моносахариды содержат сразу несколько асимметрических атомов углерода со строго определенной конфигурацией, а также функциональные группы, пригодные для трансформаций во многие другие. Исследования в этой области посвящены, в основном, разработке методов синтеза труднодоступных моносахаридов, а также органических соединений, обладающих полезными свойствами.

Потребность в труднодоступных моносахаридах, которые можно рассматривать как продукты определенных изменений в молекулах обычных альдоз и кетоз, обусловлена тем, что они оказывают определенное влияние на характер функционирования в живых организмах биополимеров, в состав которых они входят. Для структурных, биологических и медицинских исследований необходимо иметь подобные вещества в достаточных количествах, однако содержание их в организме невелико, а выделение весьма трудоемко.

Полный синтез моносахаридов, за исключением самых простых - триоз и тетроз - представляет собой практически неразрешимую задачу.[1] В связи с этим стратегия синтеза моносахаридов и других аналогичных соединений состоит не

[1] Это объясняется обилием асимметрических центров в целевой молекуле; для них необходимо при синтезе обеспечивать природную абсолютную и относительную конфигурацию. Синтез полигидроксиальдегидов и полигидроксикетонов без контроля конфигурации - задача не сложная. Более 100 лет назад Бутлеров при нагревании формальдегида с водным раствором гидроксида кальция получил рацемическую смесь различных гексоз. Впоследствии из нее была выделена рацемическая фруктоза. Если учитывать общее число асимметрических центров (в альдогексозах - 4, в кетогексозах - 3), то легко видеть, что даже без учета возможности разветвления углеродной цепи в смеси может содержаться несколько десятков изомерных моносахаридов.

в тотальном синтезе, а во введении небольших изменений (модификаций) в молекулы широко распространенных дешевых моносахаридов, запасы которых в биосфере постоянно пополняются за счет фотосинтеза. При таком подходе синтетик уже имеет в руках большую часть целевой молекулы, и ему остается только ввести целенаправленные изменения в один-два участка.

При использовании доступных моносахаридов[2] в качестве синтонов трудность состоит не в проведении самого превращения (например, восстановления вторичноспиртовой группы в метиленовую, окисления оксиметильной группы в карбоксильную, замены гидроксила на амино- или ацетиламингруппу), а в том, чтобы провести соответствующую реакцию региоспецифично (с участием строго одной, определенной функциональной группы из нескольких сходных по свойствам) и стереоспецифично (таким образом, чтобы в конечном продукте асимметрический атом углерода, бывший реакционным центром, имел строго определенную конфигурацию, а конфигурации прочих асимметрических центров оставались неизменными).

Для обеспечения региоспецифичного прохождения реакции обычно прибегают к избирательному введению защитных групп. Обычно блокируют все реакционные центры кроме того, который планируется модифицировать.

Наиболее часто возникает необходимость в осуществлении перечисленных ниже модификаций: замещение гидроксильной группы на атом водорода (синтез дезоксимоносахаридов), окисление первичных и вторичных спиртовых групп, а также нуклеофильное замещение гидроксильных групп.

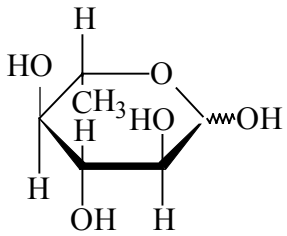
1. Синтез дезоксимоносахаридов

Замена гидроксила на атом водорода обычно проводится в несколько стадий и осуществляется различными путями. Дезоксимоносахариды,

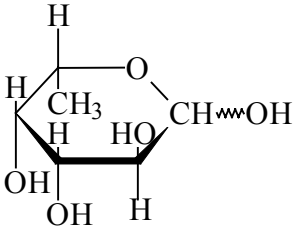
---

[2] В качестве синтонов чаще всего используются D-глюкоза, D-манноза, D-галактоза, D- и L-арабиноза, D-ксилоза, D-рибоза, D-фруктоза, 2-ацетамино-2-дезокси-D-глюкоза (N-ацетилглюкозамин).

содержащие т.н. "дезоксизвено" (метильную или метиленовую группы) широко распространены в природе; многие из них играют важную роль в процессах жизнедеятельности. 6-Дезокси-L-галактоза, имеющая тривиальное название L-фукоза, - компонент многих полисахаридов, образующихся в организмах различных животных. В частности, концевые остатки L-фукозы служат маркировкой поверхности клеток, определяющих групповую принадлежность крови человека. 6-Дезокси-L-манноза (L-рамноза) является важным компонентом клеточных стенок некоторых бактерий.



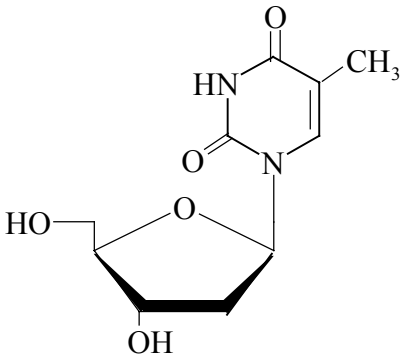
6-дезокси-L-манноза (L-рамноза)



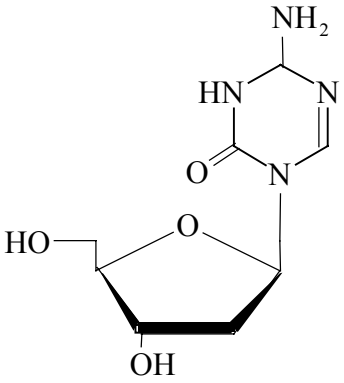
6-дезокси-L-галактоза (L-фукоза)

Исключительно важную роль в животных организмах играет N-ацетил-нейраминовая кислота - моносахарид, также содержащий в своей молекуле остатки маннозамина и пировиноградной кислоты.

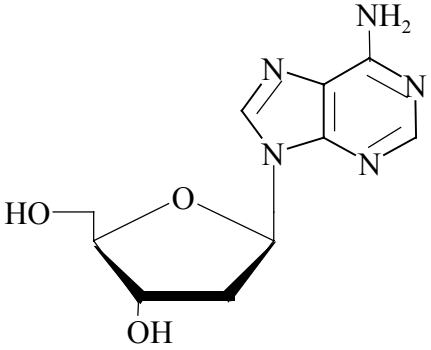
Альдоза, получающаяся путем замены на водород гидроксильной группы при C2 в D-рибозе (2-дезокси-D-рибоза), входит в состав дезоксирибонуклеиновых кислот (ДНК), основными звеньями которых являются нуклеозиды. Нуклеозид – это гликозид, у которого агликоном является гетероциклическое основание.



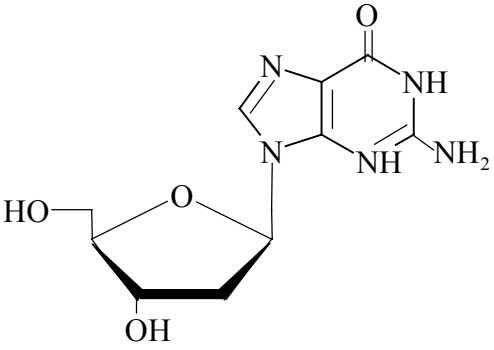
T
тимидин



dC
дезоксицитидин



dA
дезоксиаденозин



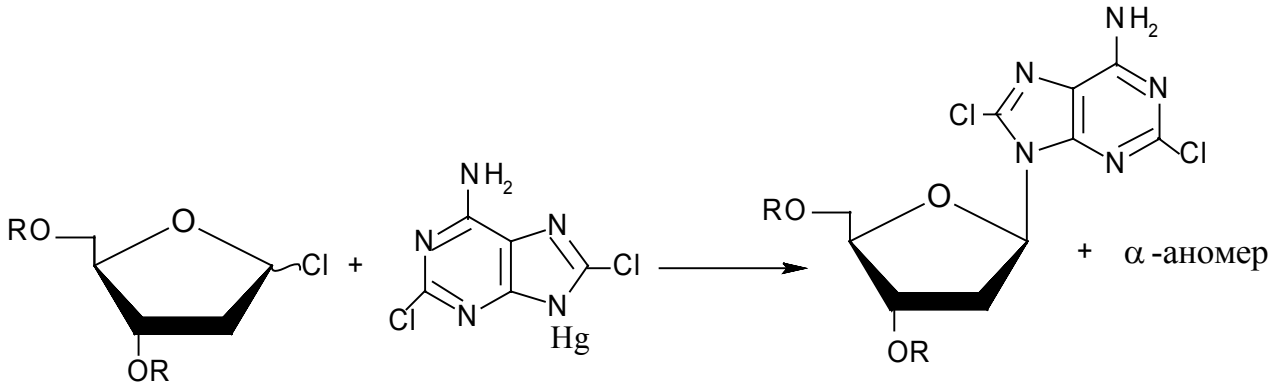
dG
дезоксигуанозин

Природные нуклеозиды получают ферментативным гидролизом ДНК. Для модифицированных нуклеозидов существует два пути синтеза – взаимодействием углеводного фрагмента, а именно производного дезоксирибозы, и гетероциклического основания и модификацией природного нуклеозида. Модифицированные нуклеозиды используются в качестве лекарственных средств как противоопухолевые, противовирусные препараты, являются основой многих антибиотиков.

Модифицированные дезоксинуклеозиды могут быть встроены в состав коротких фрагментов ДНК – олигодезоксирибонуклеотидов - и использоваться в молекулярной биологии и медицине, в том числе для изучения механизма действия ДНК-связывающих белков, в диагностике, а в будущем и для лечения различных заболеваний (антисмысловая биотехнология). То есть

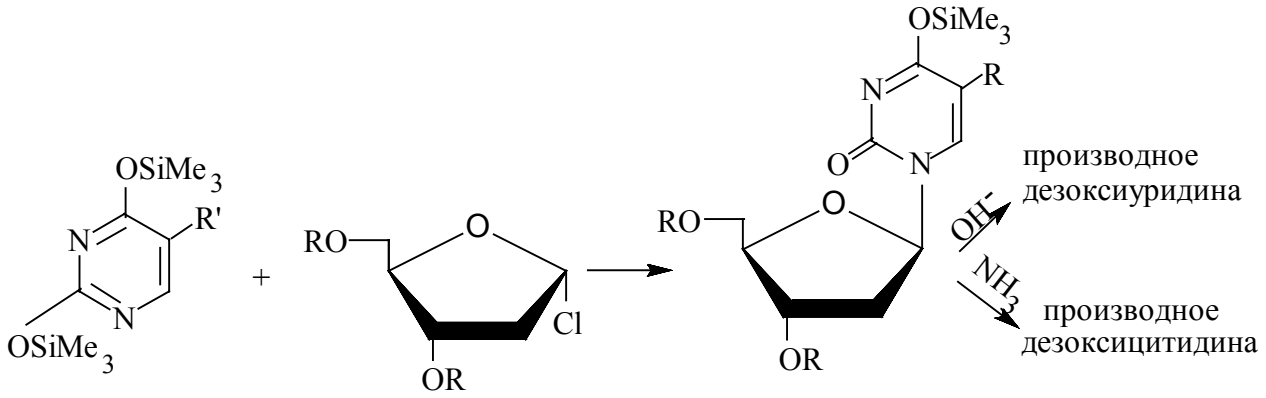
олигонуклеотиды могут воздействовать на различные этапы экспрессии определенных генов и репликации вирусов. Так, они могут быть направлены на матричные РНК с целью ингибирования процессов трансляции, а также на ДНК или вирусные РНК для контроля процессов транскрипции.

Методы конденсации углеводного фрагмента и гетероциклического основания используют высокую реакционную способность галогена при аномерном центре.



R = $COC_6H_4NO_{2-n}$ 2'-дезокси-2,8-дихлор-6-аминопурин

Силильный метод синтеза нуклеозидов является более стереоспецифическим, и в результате реакции получается меньше α-изомера.



R = $COC_6H_4CH_3$-п

COC_6H_4Cl-п

R' = Cl, Br, F

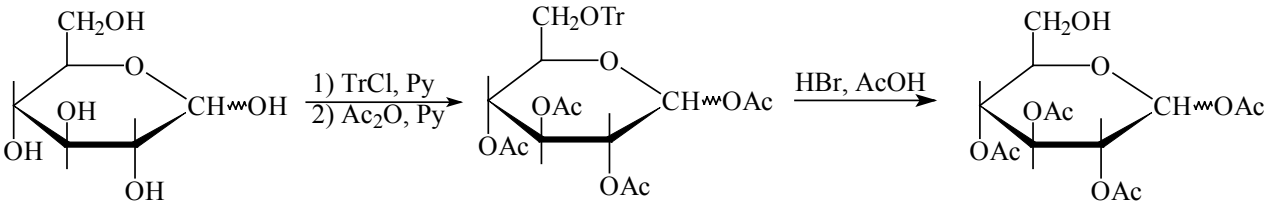
Таким образом, дезоксисахара нужны в том числе и для получения модифицированных нуклеозидов.

Из многочисленных методов синтеза дезоксимоносахаридов отметим четыре наиболее важных:

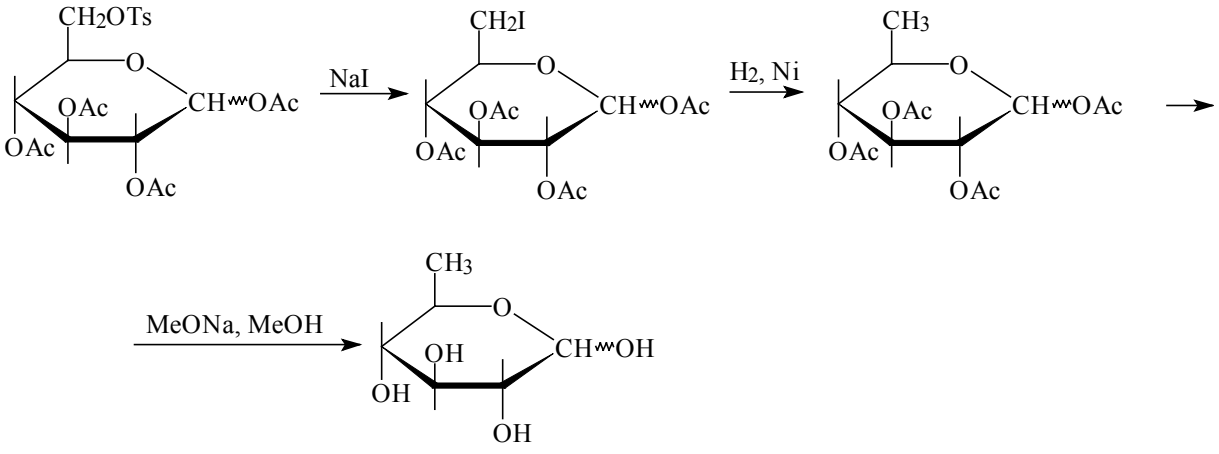
а) Формальное замещение гидроксильной группы (одной или нескольких) на атом водорода.

Первичноспиртовые группы для этой цели превращают в тозилатные, с последующим восстановлением в одну стадию (алюмогидридом лития) или с промежуточным получением иодидов и последующим гидрированием в присутствии металлического катализатора. В качестве примеров можно привести синтезы 6-дезокси-D-глюкозы, 6-дезокси-D-псикозы и метилгликозида 4-дезокси-D-маннозы.

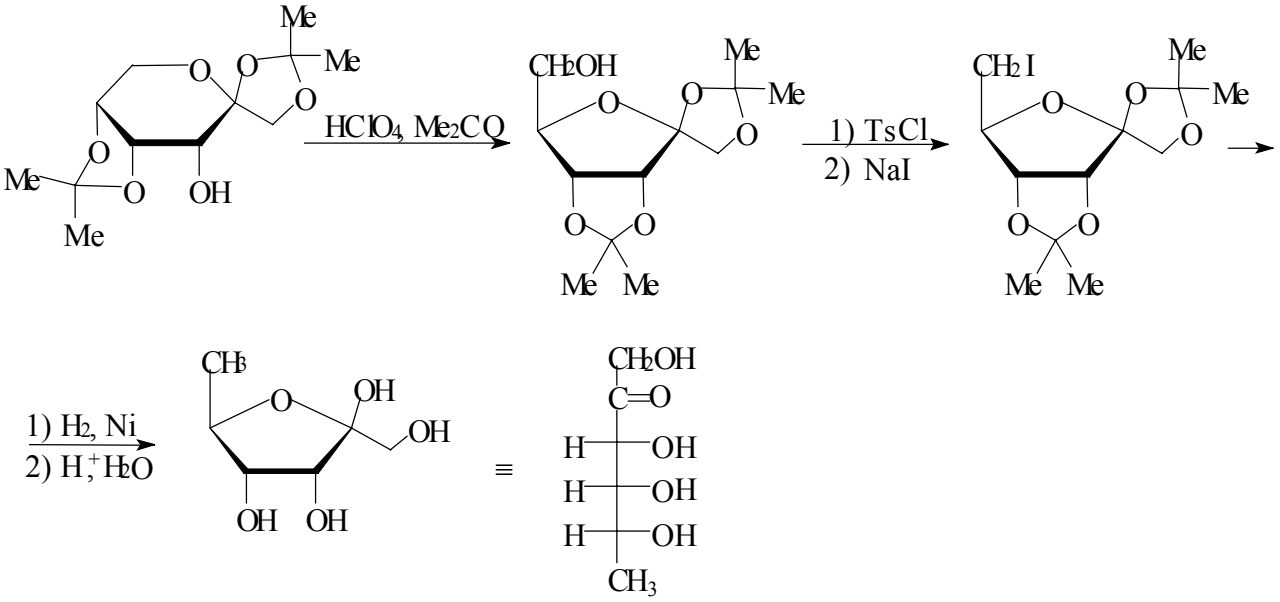
В случае глюкозы сначала получают тетраацетильное производное со свободной первичной спиртовой группой



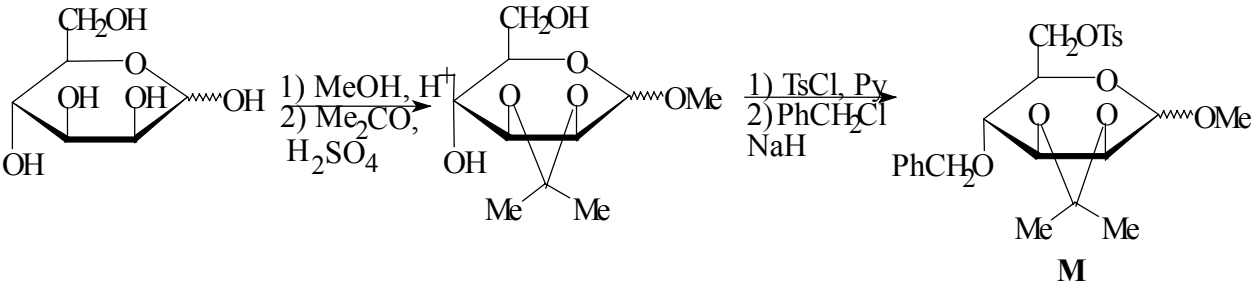
Его тозилируют, затем переводят в иодид и восстанавливают. Целевой моносахарид получают после удаления ацетильных групп метилатом натрия в метаноле.



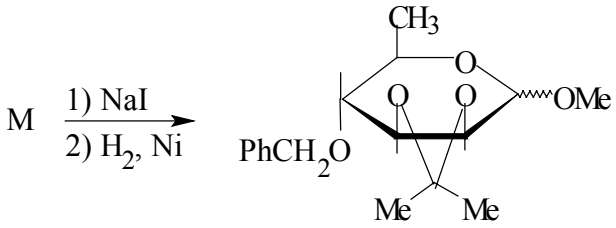
6-Дезокси-D-псикоза была синтезирована из бис-изопропилиденового производного ее пиранозной формы. Последняя подвергается изомеризации в фуранозную форму через промежуточное переацетонирование. Важно отметить, что при этом не затрагивается диоксолановый цикл, образованный с участием гликозидного гидроксила. Повышенная прочность такого структурного фрагмента проявляется и в ряде других случаев (см. монодеацетонирование бис-изопропилиденовых производных).



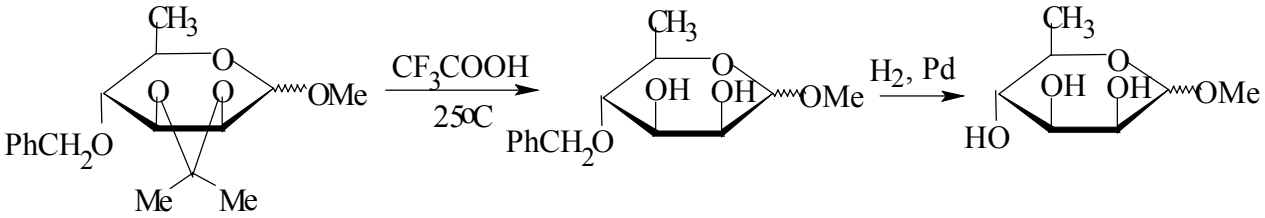
Метилгликозид 6-дезокси-D-маннозы получается многостадийным синтезом непосредственно из D-маннозы. Последовательной обработкой метанолом в присутствии кислоты, ацетоном в присутствии кислоты, тозилхлоридом в пиридине и бензилхлоридом в присутствии гидрида натрия получается производное **M**:



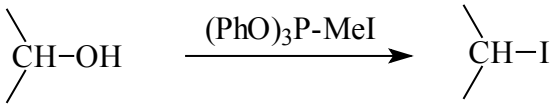
M



После образования дезоксизвена изопропилиденовая группировка удаляется обработкой трифторуксусной кислотой (гликозидная связь в этих условиях не затрагивается[3]), а бензильная группировка – гидрогенолизом, давая целевой метилгликозид.



Тозилаты вторичных спиртов не дают иодидов при взаимодействии с иодидом натрия, поэтому вторичные гидроксилы замещают на иод действием иодсодержащих комплексов трифенилфосфита.

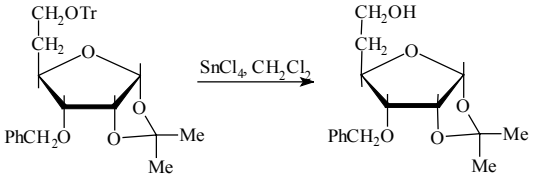


Полученные вторичные иодиды гидрируют так же, как и первичные. Таким путем возможно получение дидезоксимоносахаридов (см. синтез халкозы).

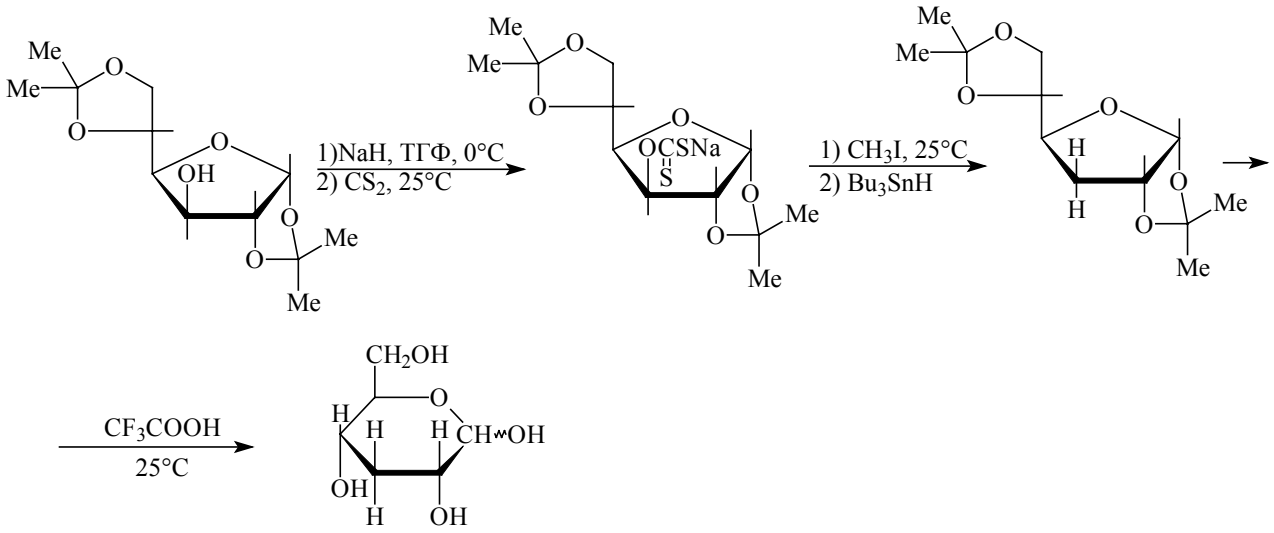
Как первичноспиртовые, так и вторичноспиртовые группировки в моносахаридах восстанавливаются соответственно до метильной и метиленовой групп обработкой полученных из них ксантогенатов трибутилстаннаном (три-н-

---

[3] Существуют условия селективного удаления тритильной группы в присутствии изопропилиденовой:



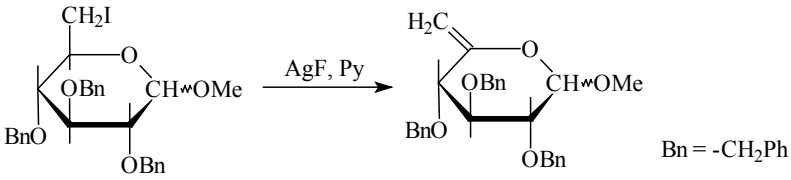
бутилоловогидридом) в толуоле. Примером может служить синтез 3-дезокси-D-глюкозы из бис-изопропилиденового производного D-глюкозы:



Приведенные выше синтезы дезоксимоносахаридов через иодпроизводные относятся к одной из областей синтетического использования галоген-производных моносахаридов в синтетических целях. В противоположность обычным галогенидам алифатического ряда, весьма широко применяемым в органическом синтезе, в особенности в реакциях нуклеофильного замещения, галогенпроизводные моносахаридов, за исключением гликозилгалогенидов, в упомянутых реакциях применяются сравнительно редко. Это объясняется тем, что они менее доступны и менее активны в реакциях S_N-типа, чем эфиры органических сульфокислот, которые легко получаются из моносахаридов. Из этих эфиров в одну стадию и с высокими выходами получаются иодиды, которые именно поэтому чаще других галогенпроизводных применяются в органическом синтезе[4].

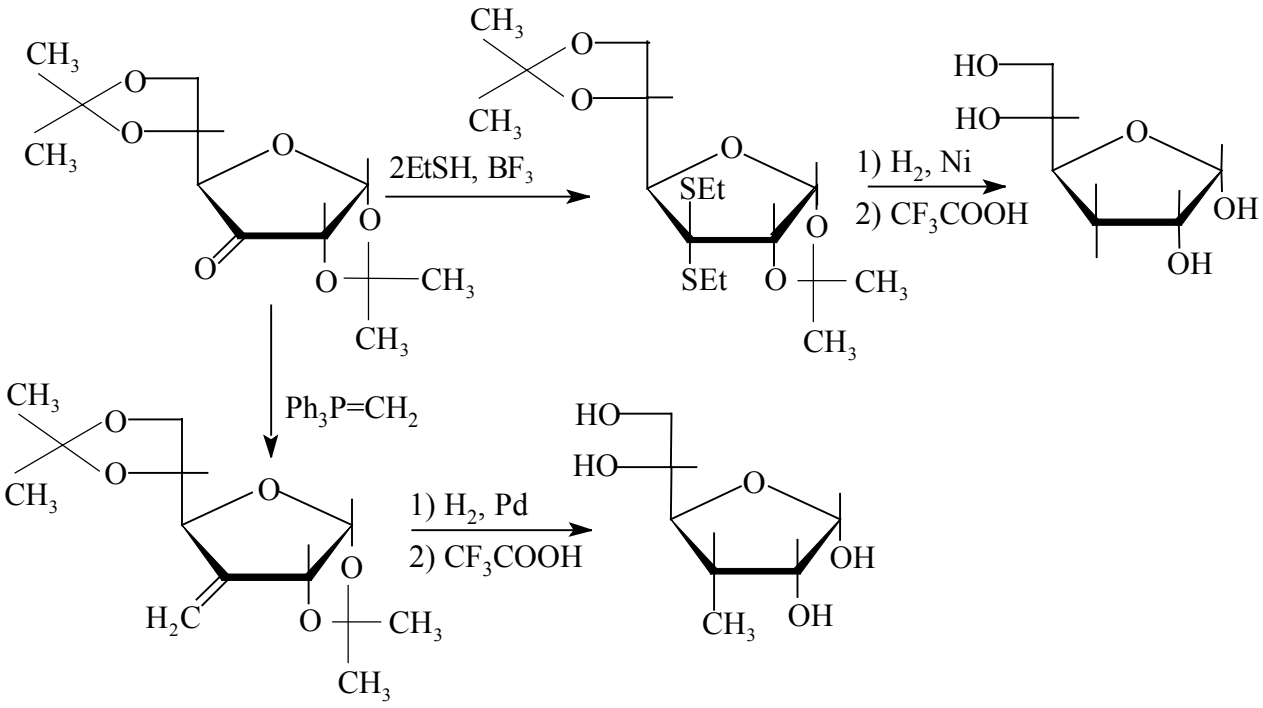
---

[4] В качестве одного из примеров можно привести синтез пиранозы с экзоциклической двойной связью из производного D-глюкозы:



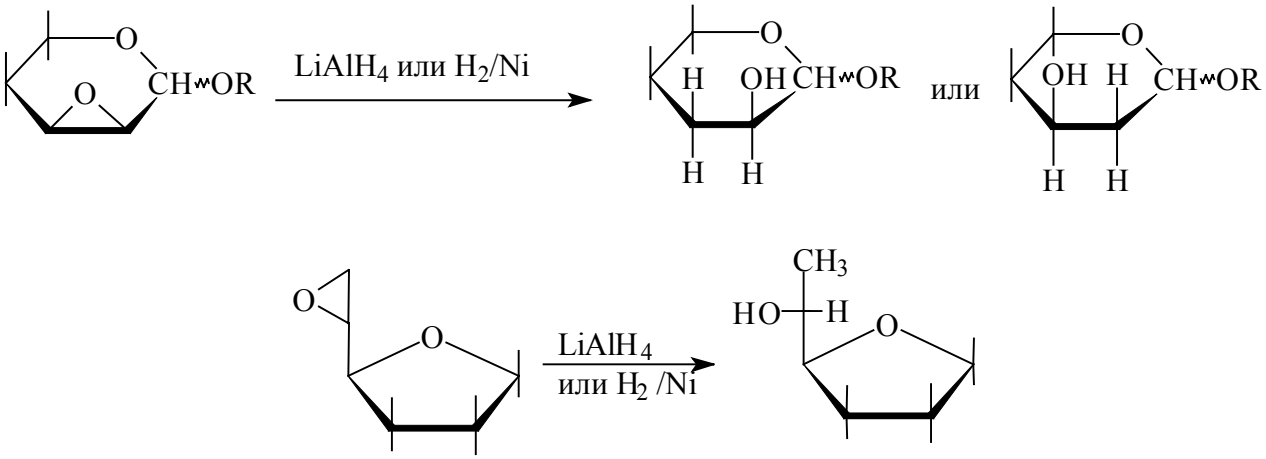
В этом случае иод связывается серебром, а фторид-анион, действуя как основание, снимает протон с атома C^5, на котором в процессе отщепления иодид-аниона образуется избыточный положительный заряд.

б) Получение из соответствующих карбонильных соединений



в) Раскрытие α-окисного (оксиранового) кольца.

Схема реакции:

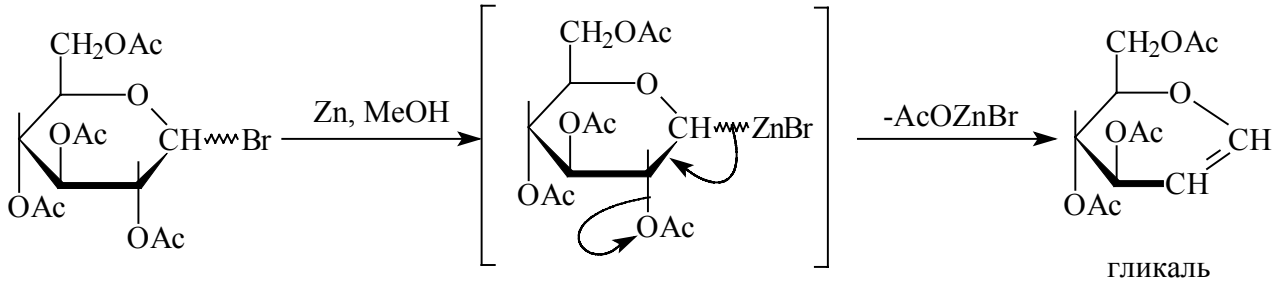


В качестве примера использования см. ниже синтез 3-дезоксиманнозы.

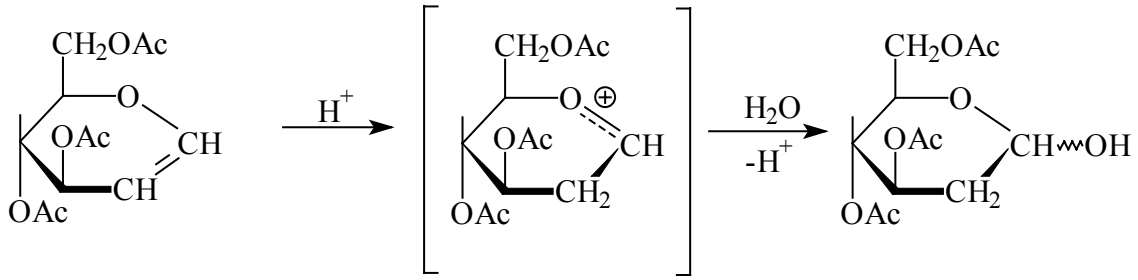
г) Синтез 2-дезоксипроизводных гидратацией гликалей – моносахаридов, содержащих двойную связь, образованную с участием углерода гликозидного центра

Гликали легко получаются из соответствующих ацетобромпроизводных действием на них цинка в метаноле. Образование гликалей является типичной

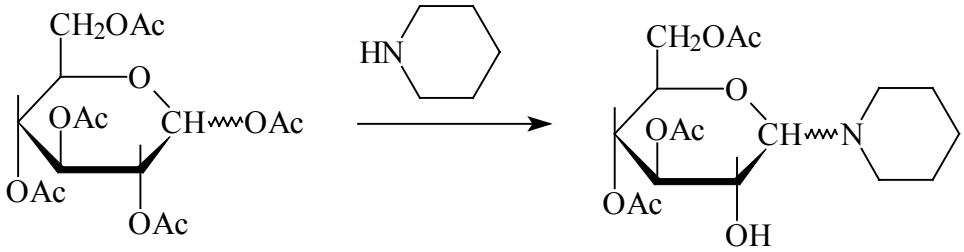
реакцией β-элиминирования; это превращение претерпевает цинкорганическое соединение, содержащее у β-углеродного атома хорошо уходящую ацетоксильную группу. В случае D-глюкозы реакция протекает следующим образом:



При гидратации гликалей в кислой среде протонирование двойной связи приводит к наиболее стабильному катиону (за счет дополнительной стабилизации взаимодействием с соседним атомом кислорода - см. аналогичное явление при замещении гликозидной ацетоксигруппы в полных ацетатах на бром).



Интересно отметить, что 2-дезоксигексапиранозы, как и вообще гексапиранозы, модифицированные по C^2, могут получаться и иным путем. Известно, что при действии пиперидина на пентаацетил-D-глюкозу происходит монодеацетилирование и образуется N-пиперидилгликозид 3,4,6-триацетил-глюкозы.

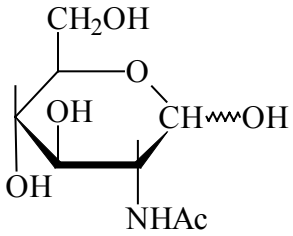


Наличие свободной гидроксильной группы при C^2 в полученном производном открывает возможность получения гликозидов,

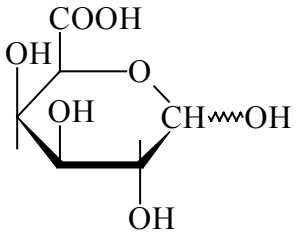
модифицированных по этому атому углерода, в частности, производных 2-дезоксимоносахаридов.

2. Окисление первично- и вторичноспиртовых групп

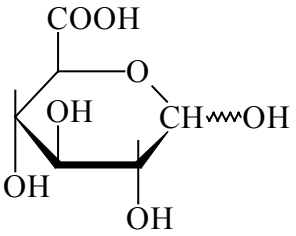
Большое значение имеет окисление концевой оксиметильной группы в карбоксильную, приводящее к уроновым кислотам. Среди последних в первую очередь заслуживают упоминания D-глюкуроновая и D-галактуроновая кислоты, входящие в качестве мономерных звеньев в состав многих важных растительных и животных полисахаридов. Так, например, из чередующихся остатков D-глюкуроновой кислоты и 2-ацетамидо-2-дезокси-D-глюкозы построена гиалуроновая кислота - основной полисахарид синовиальной жидкости и вообще многих “смазок” в организме человека.



2-ацетиламино-2-дезокси-D-глюкоза

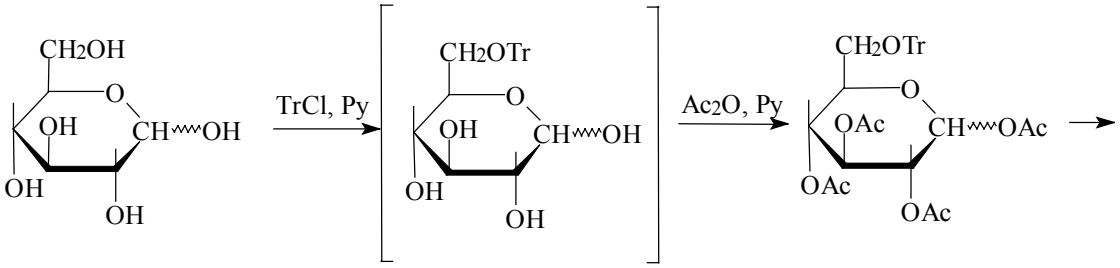


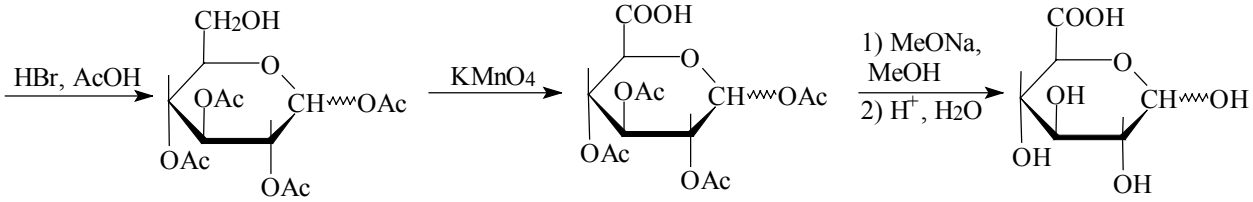
D-галактуроновая кислота



D-глюкуроновая кислота

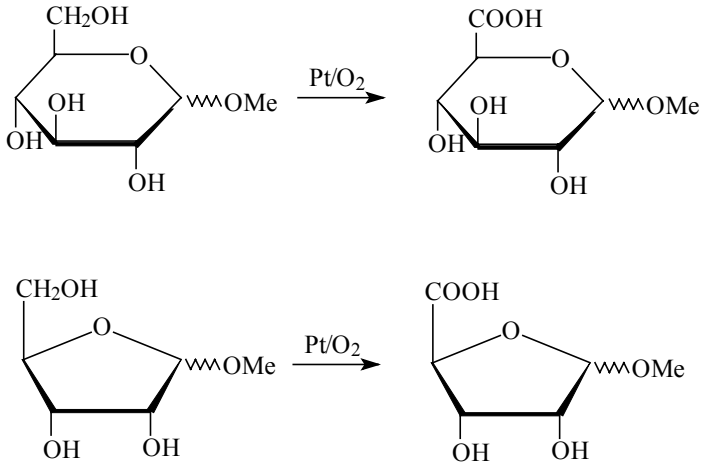
При синтезе D-глюкуроновой кислоты исходную глюкозу вначале обрабатывают тритилхлоридом в присутствии пиридина; при этом, как указывалось выше, соответствующий эфир дает только первичноспиртовая группа. Далее полученный эфир, не выделяя, ацетилируют в той же колбе уксусным ангидридом (также в присутствии пиридина) и затем подвергают действию бромистого водорода в уксусной кислоте для удаления тритильной защитной группы. В результате этого получается тетраацетилглюкоза со свободной гидроксильной группой при C^6, которую окисляют перманганатом в слабощелочной среде - в условиях, обеспечивающих сохранение ацетильных групп. Целевую D-глюкуроновую кислоту получают, снимая ацетильные группы действием метилата натрия в избытке метилового спирта.





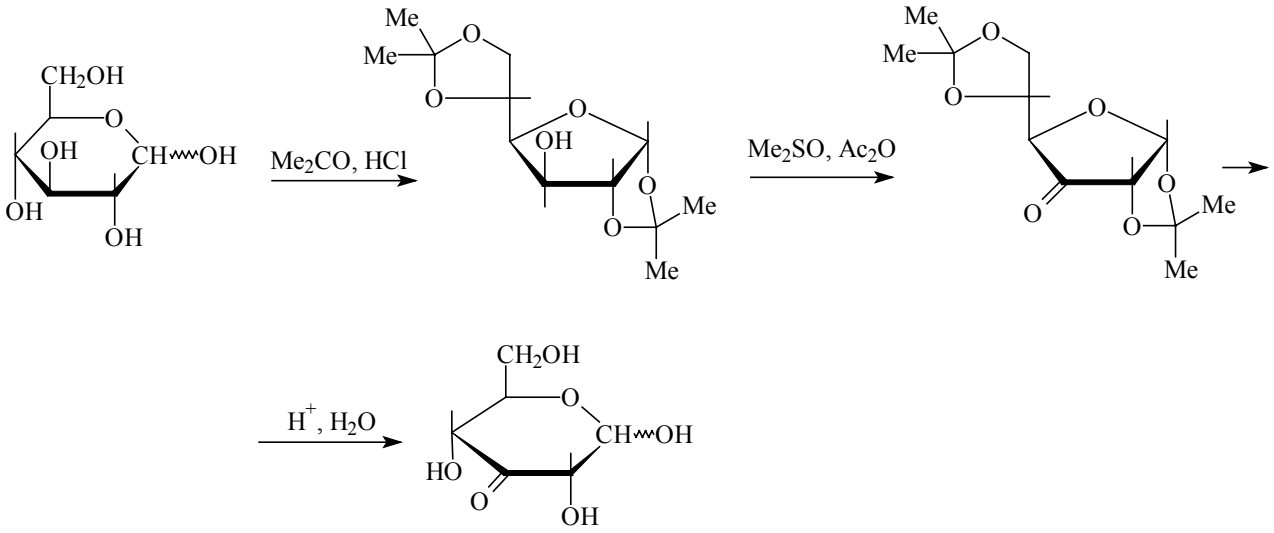
Для избирательного окисления гидроксильных групп в моносахаридах может также использоваться действие кислорода в присутствии платиновых катализаторов. Поскольку действие всех окислителей направляется в первую очередь на полуацетальный атом углерода C^1, его предварительно блокируют получением гликозидов. Как и в гексапиранозидах, так и в пентафуранозидах легче всего окисляются оксиметильные группы, что приводит к уроновым кислотам.

Например:



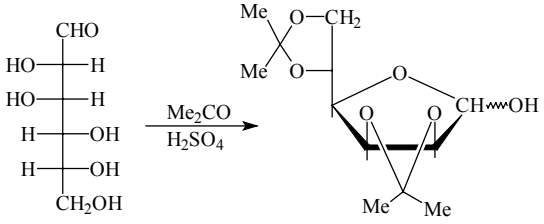
Примером избирательного окисления вторичноспиртовой группы может служить синтез 3-дезокси-3-кето-D-глюкозы. Глюкоза при обработке ацетоном в присутствии хлористого водорода дает бис-изопропилиденовое производное

фуранозной формы со свободной гидроксильной группой при C^3.[5] Этим пользуются для модификации последней. В частности, ее можно окислить в кетонную мягким окислителем, например, диметилсульфоксидом в уксусном ангидриде.[6] После окисления защитные группы удаляют гидролизом в кислой среде.



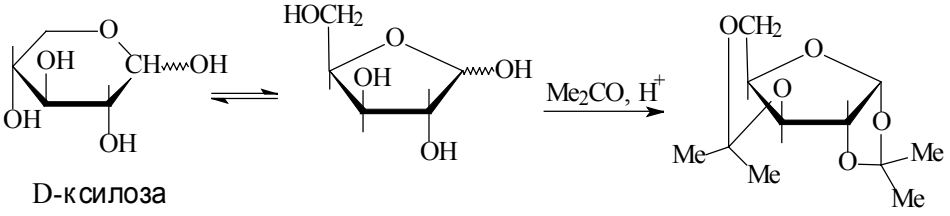
---

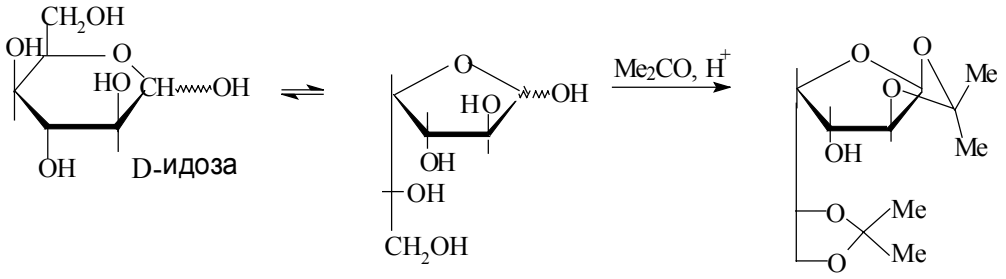
[5] бис-Изопропилиденовое производное маннозы (также с фуранозным окисным кольцом) может быть получено действием на безводную маннозу 3% раствора концентрированной серной кислоты в сухом ацетоне



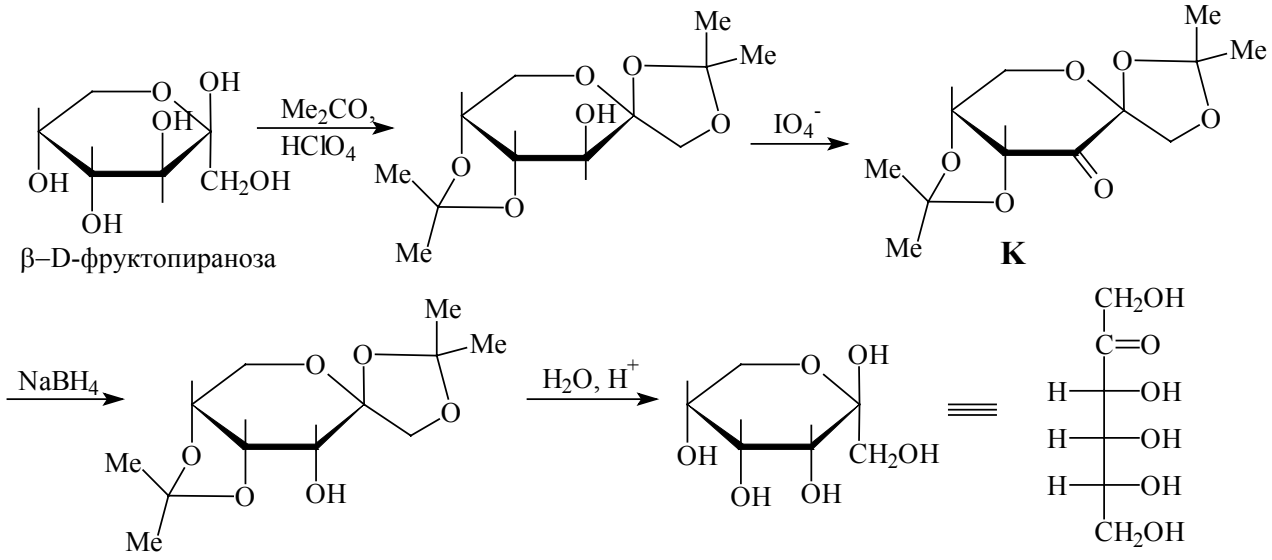
[6] Для той же цели могут быть использованы оксид хрома (VI) в пиридине, тетраоксид рутения, а также, при отсутствии в окисляемом соединении 1,2-диольных группировок - периодат натрия или тетраалкиламмония. Кроме того, первичноспиртовые и вторичноспиртовые группы могут быть превращены соответственно в альдегидную и кетонную действием оксалилхлорида в триэтиламине (см. ниже).

бис-Изопропилиденовые производные фуранозных форм чаще всего дают те моносахариды, пиранозные формы которых содержат гидроксильные группы в транс-положениях. Примерами могут служить описанные выше D-глюкоза и D-манноза, а также D-ксилоза и D-идоза:



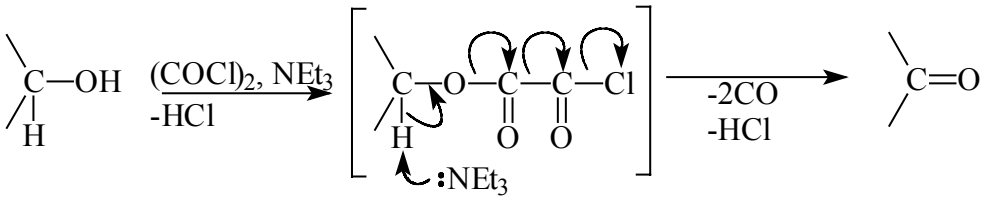


D-Фруктоза при обработке избытком ацетона в присутствии хлорной кислоты дает бис-изопропилиденовое производное пиранозной формы со свободным гидроксилом при C^3. Этим пользуются для получения труднодоступной кетозы - псикозы:

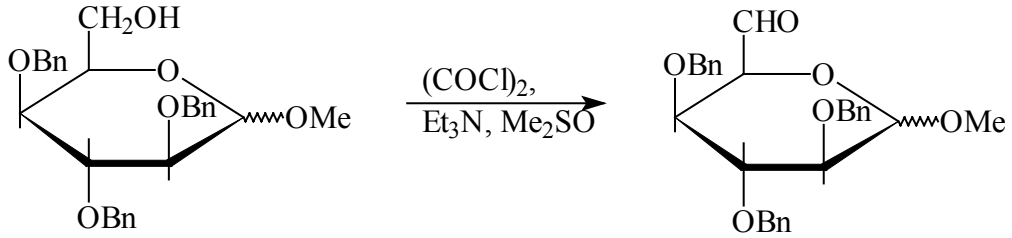


Кетопроизводное **К** получают, окисляя бис-изопропилиденовое производное β-D-фруктопиранозы периодатом. Восстановление **К** боргидридом натрия проходит стереоспецифично, так как подход реагента к карбонильному атому углерода C^3 снизу блокирован изопропилиденовой группировкой, защищающей гидроксилы при C^4 и C^5; при этом образуется бис-изопропилиденовое производное D-псикопиранозы.

Достаточно широко применяется способ превращения спиртовых групп в карбонильные под действием оксалилхлорида в диметилсульфоксиде в присутствии триэтиламина. Этот метод универсален - его можно применять для получения как альдегидов, так и кетонов. Механизм этой реакции может быть представлен следующим образом:

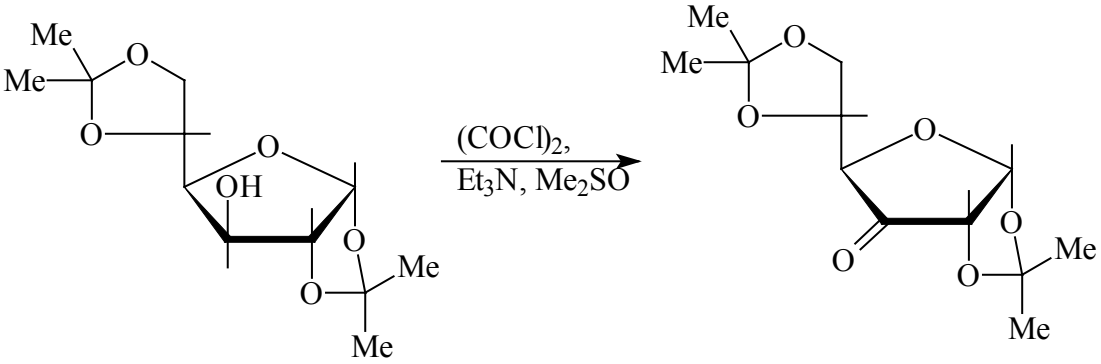


Таким путем, к примеру, можно получить соответствующий альдегид из трибензильного производного метилгликозида D-идозы:



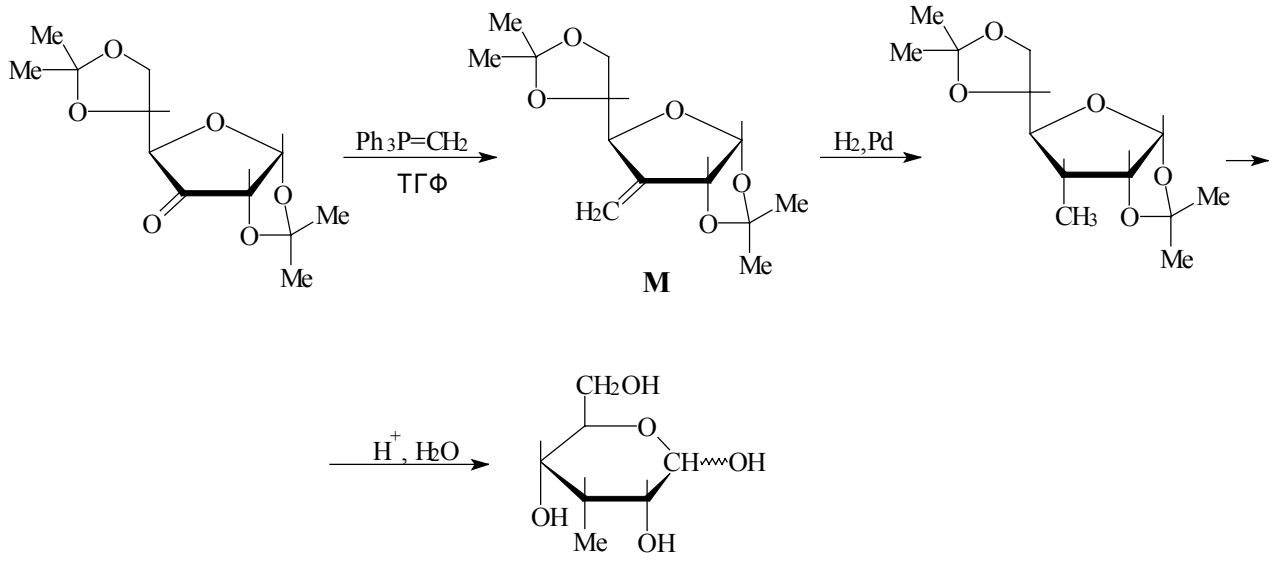
Bn=CH_2Ph

Примером кетонизации вторичноспиртовой группы может являться окисление описанного выше бис-изопропилиденового производного D-глюкозы.



В приведенных выше примерах модифицировалась только одна функциональная группа, остальные защищались.

Важно отметить, что возможности использования производных моносахаридов, в которых, подобно бис-изопропилиден-3-кето-D-глюкозе, блокированы все функциональные группы кроме карбонила, достаточно широки. Это иллюстрируется синтезом D-псикозы из D-фруктозы (см. выше), а также получением 3-дезокси-3-метил-D-глюкозы, D-аллозы и 3-амино-3-дезокси-D-глюкозы из D-глюкозы (см. схему ниже).

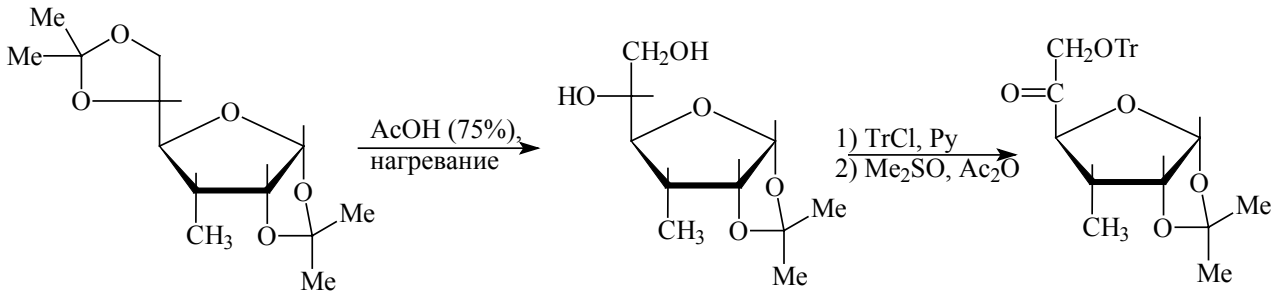


Восстановление метиленового производного **M** проходит стереоспецифично: водород присоединяется сверху, т.к. фуранозный цикл снизу блокирован изопропилиденовой группировкой, защищающей гидроксилы при C^1 и C^2.

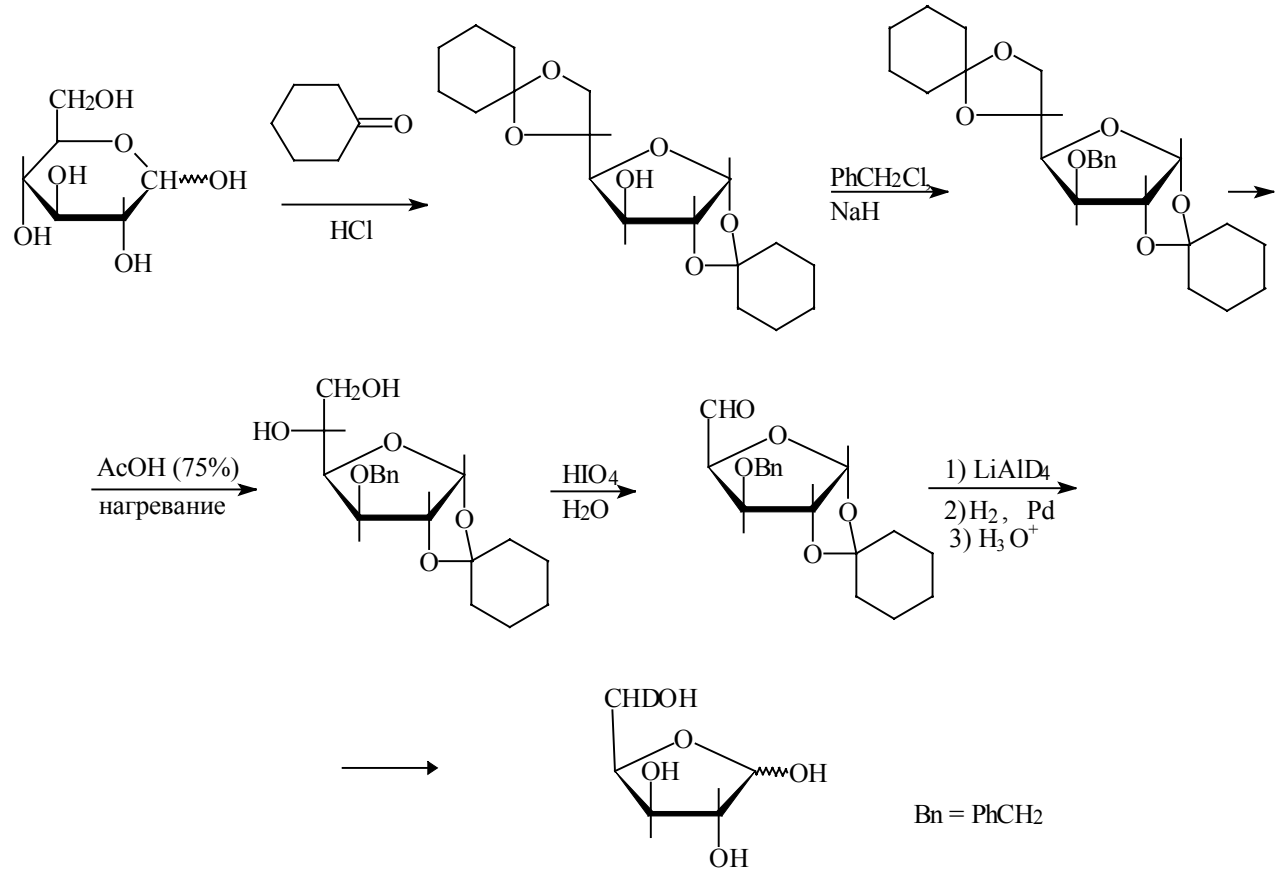
В бис-алкилиденовых производных моносахаридов алкилиденовая группа, связанная с первичным гидроксилом, может быть избирательна удалена. Для

этой цели используется нагревание с 75%-ной уксусной кислотой, а также обработка водными растворами соляной (0.2%) или серной (0.8%) кислот при комнатной температуре. Это открывает дополнительные возможности для их стерео- и региоселективной трансформации.

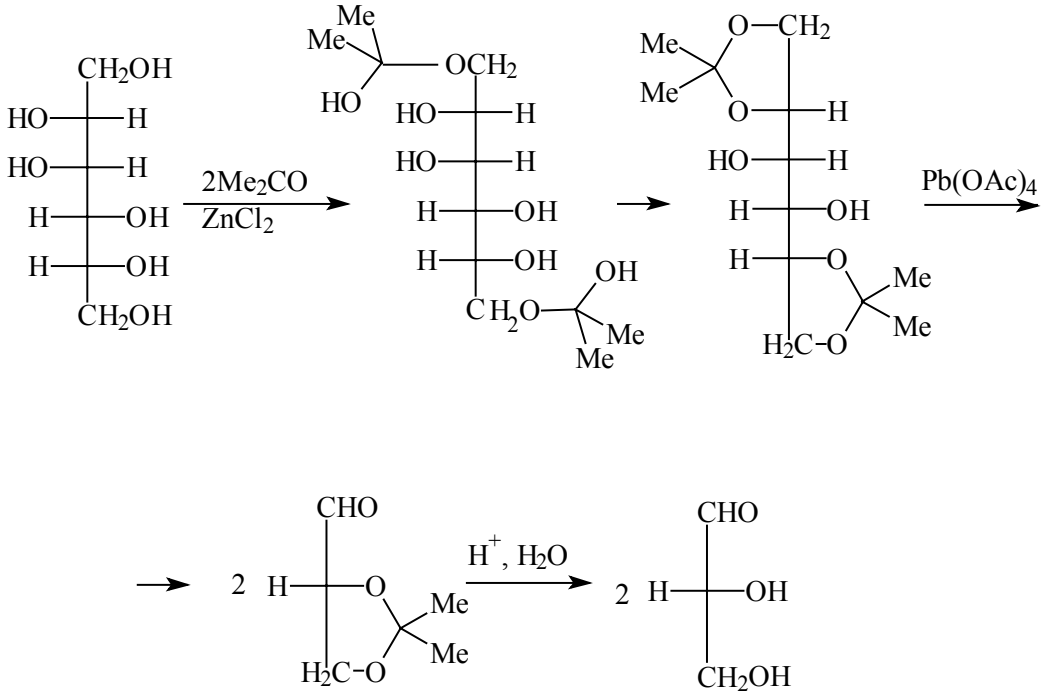
Например, в полученном таким путем моноизопропилиденовом производном 3-метил-3-дезокси-D-глюкозы может быть избирательно модифицирован гидроксил при C^5 (после защиты первичноспиртовой группы).



Аналогичный подход позволяет также получить из D-глюкозы D-ксилозу с первичной спиртовой группой, помеченной дейтерием.

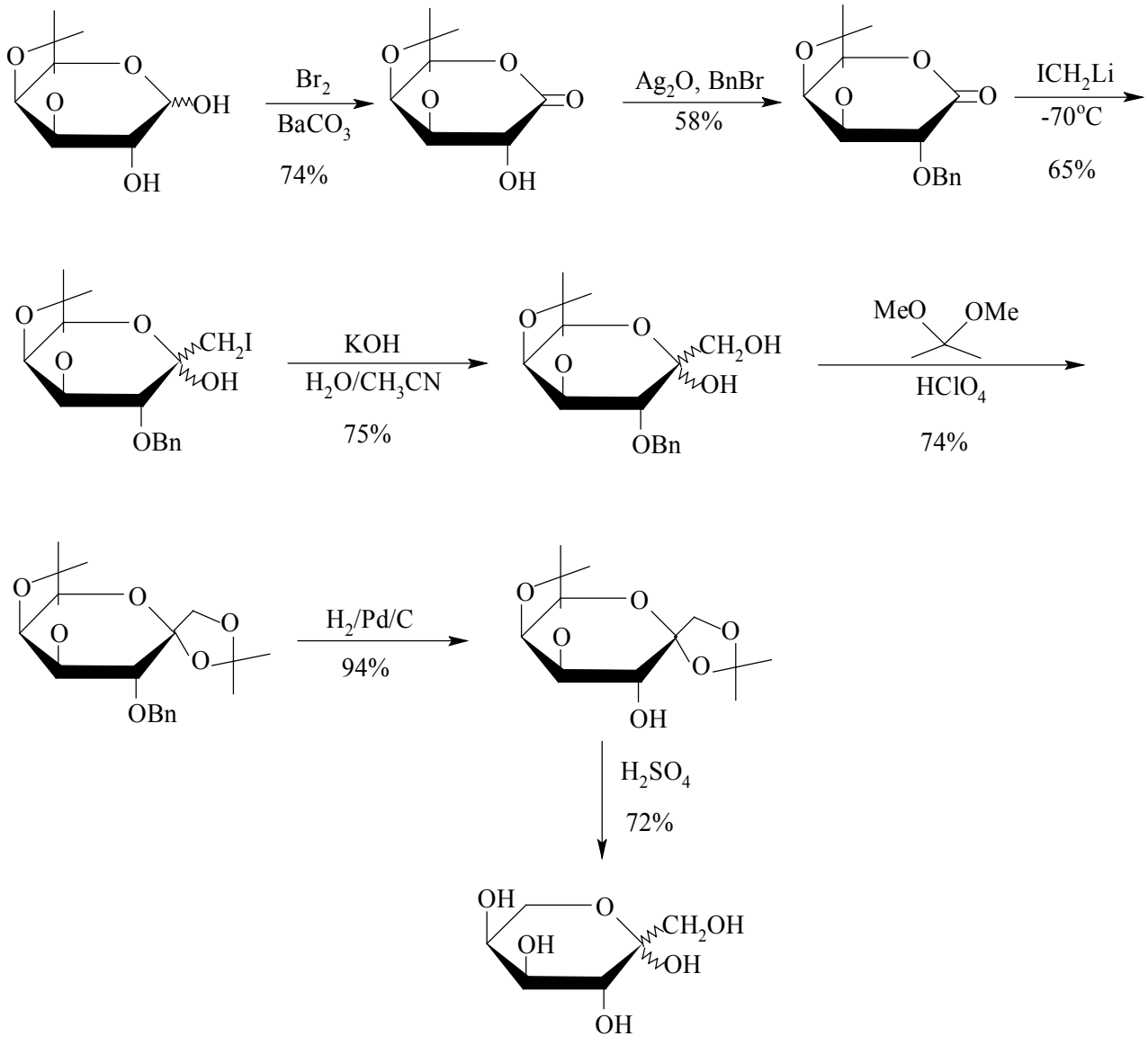


В рассмотренном выше примере бис-алкилиденовое производное получалось из циклогексанона. Гидроксил у C^3 блокируется бензильной группой для предотвращения нежелательных реакций при окислении периодатом 1,2-диольной группировки. Аналогичное окисление 1,2-диолов осуществляется с помощью тетраацетата свинца. Примером может служить синтез D-глицеринового альдегида из легко доступного D-маннита. Первая стадия этого синтеза состоит в получении бис-изопропилиденового производного. По-видимому, в этом случае первыми реагируют наименее пространственно затрудненные первичные гидроксильные группы. Поэтому образующиеся на первой стадии полуацетали превращаются в полные ацетали - диоксоланы таким образом, что гидроксилы при C^3 и C^4 остаются свободными. Окисление тетраацетатом свинца, составляющее вторую стадию синтеза, приводит к двум молекулам защищенного глицеринового альдегида.[7] Свободный альдегид получают, удаляя изопропилиденовую защиту кислотным гидролизом.



[7] Этот результат объясняется стереохимической тождественностью “верхней” и “нижней” половин молекулы маннита. По этой причине он и может служить исходным веществом для такого синтеза. Сам маннит содержится в значительных количествах в бурых водорослях.

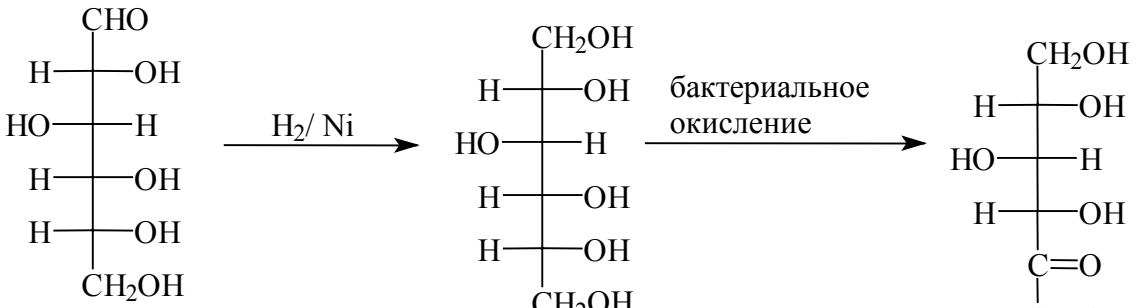
Удлинение углеводородной цепи пентозы можно осуществить реакцией окисления изопропилиденового производного L-арабинозы с последующим взаимодействием образовавшегося лактона с метиллитием в присутствии иодистого метилена.



L-фруктопираноза

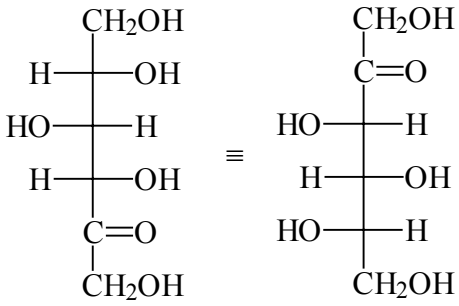
Последовательным окислением вторичноспиртовой и первичноспиртовой групп из D-глюкозы получают аскорбиновую кислоту (витамин С). Последняя играет важную роль в окислительно-восстановительных процессах, протекающих в живой клетке. В настоящее время ее синтезируют в промышленных масштабах. Исходным веществом служит D-глюкоза. Сначала ее каталитически восстанавливают в D-сорбит, который затем подвергают

бактериальному окислению. При этом вторичноспиртовая группа при C^5 превращается в карбонильную.[8]



D-глюкоза D-сорбит

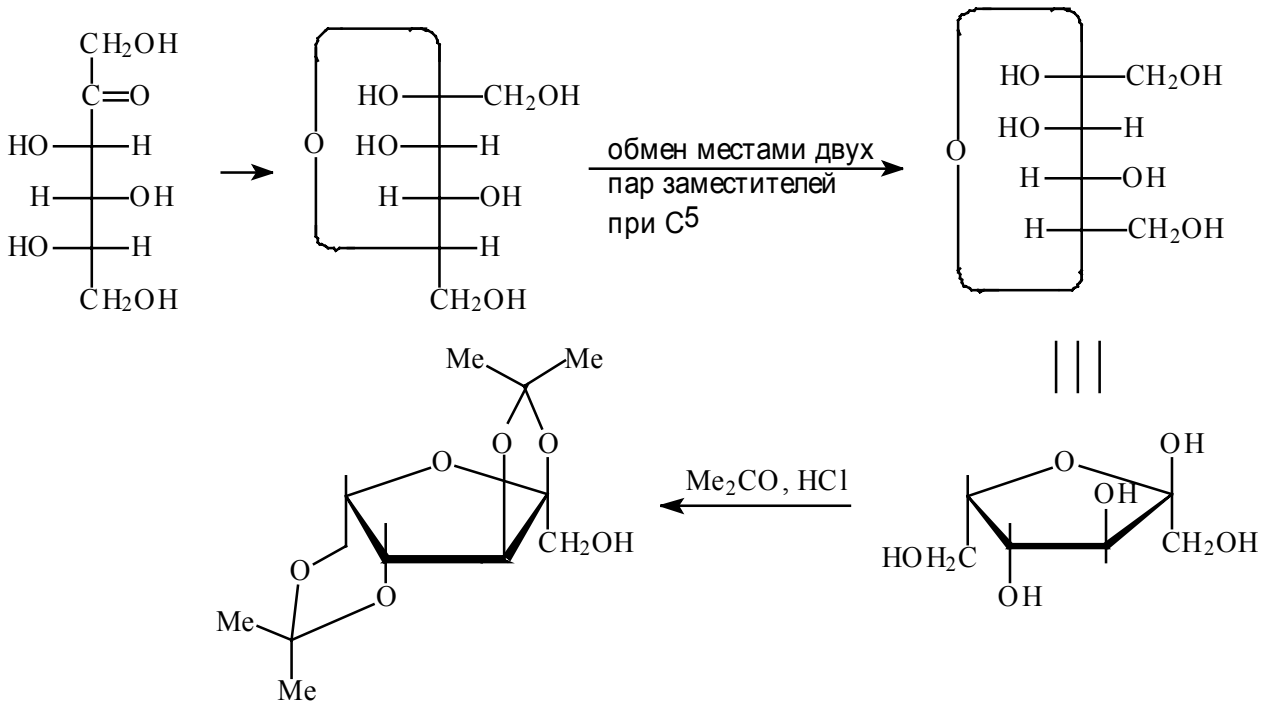
Повернем проекционную формулу полученной кетозы на 180°, что допускается правилами пользования этими формулами, чтобы старшая группировка (в данном случае кетонная) получила наименьший номер (нумерация начинается сверху).



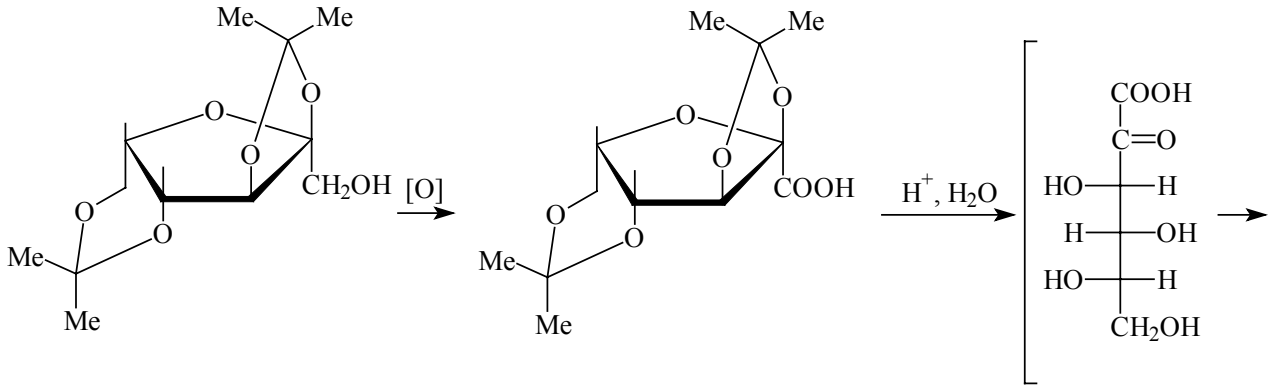
L-сорбоза

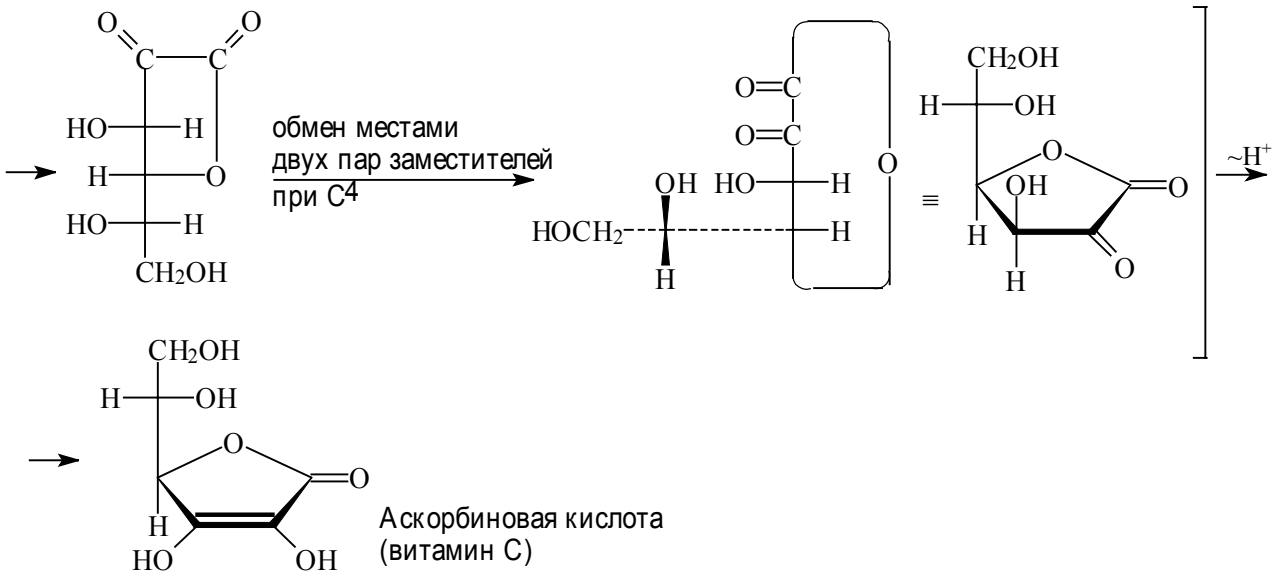
Таким образом, в результате описанных превращений из D-глюкозы получается ее изомер - кетоза L-ряда, называемая L-сорбозой. При получении из нее бис-изопропилиденового производного она реагирует в фуранозной форме (как D-глюкоза, D-ксилоза и D-идоза).

[8] Таким образом, в данном случае задача региоспецифичности решается с помощью микробиологического окисления.



Реакция идет однозначно, и одна оксиметильная группа остается свободной. Ее окисляют, пользуясь устойчивостью ацеталей в нейтральной и щелочной среде. Полученная после удаления защитных групп кетонокислота будет относиться, как и исходная сорбоза, к L-ряду. Она самопроизвольно дает лактон за счет гидроксила у C^4, существующий в форме ендиола, который и называется аскорбиновой кислотой.

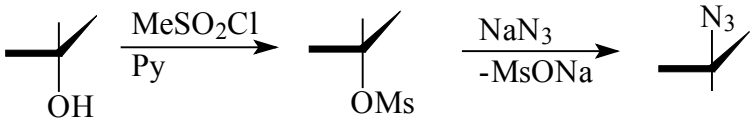




3. Реакции нуклеофильного замещения

В настоящем разделе не рассматриваются реакции, в которых затрагивается гликозидный центр (C^1), поскольку они обсуждаются при рассмотрении синтеза гликозилгалогенидов, дисахаридов (раздел 2.4) и гликозидов вообще. Нуклеофильное замещение гидроксилов при C^2-C^6 в моносахаридах может быть осуществлено в две стадии, как в случае обычных спиртов: превращение гидроксила в хорошую уходящую группу и замещение этой группы нуклеофилом. Однако для моносахаридов оказывается мало подходящим наиболее распространенный в данном случае подход - замещение гидроксила на галоген и введение полученного галогенида в реакцию замещения. Дело в том, что в моносахаридах наиболее удобно превращать гидроксил не в галоген, а в эфиры сильных органических кислот, чаще всего - метилсульфоновой (MsOH, мезилаты), трифторметилсульфоновой (TfOH, трифлаты), п-толуолсульфоновой (TsOH, тозилаты), анионы которых в качестве уходящих групп не уступают галогенид-анионам, а иногда и превосходят их в этом отношении (особенно это заметно на примере хлорида). Если учесть, что упомянутые эфиры легко доступны, то становится понятным их широкое использование в реакциях нуклеофильного замещения. Иодпроизводные моносахаридов также легко получаются из таких эфиров. Эти реакции, как

правило, протекают по S_N2-механизму и сопровождаются обращением конфигурации у реакционного центра, например:



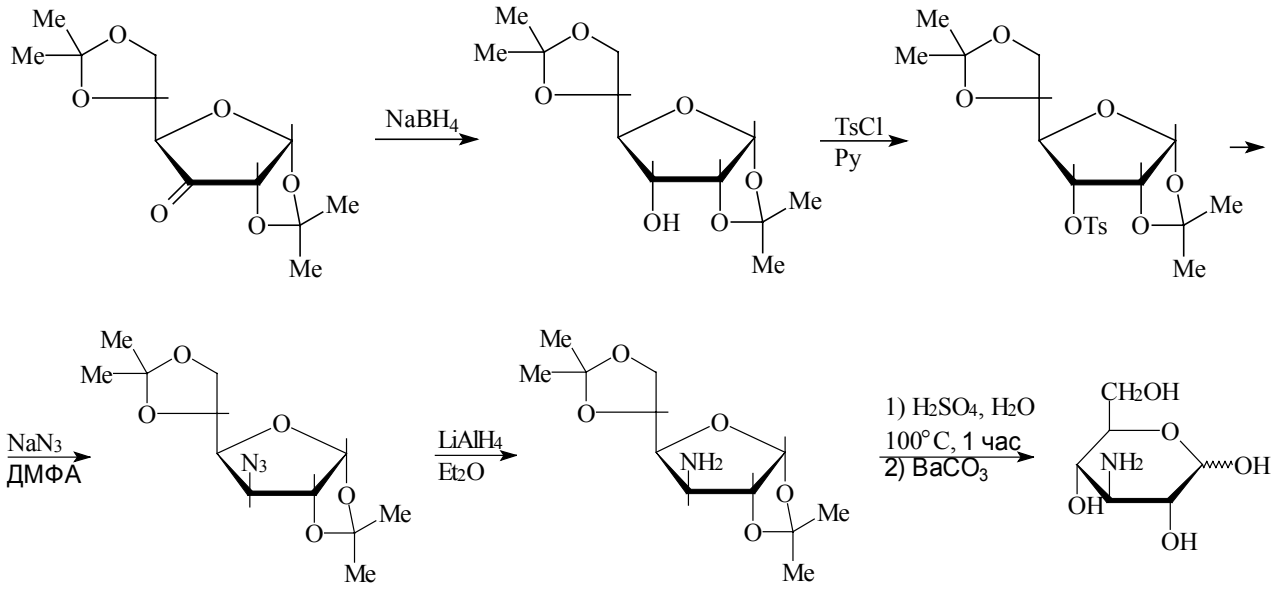
С помощью реакций нуклеофильного замещения можно осуществить переход от легко доступных моносахаридов к труднодоступным, получать вещества с различными полезными свойствами. В частности, таким путем могут быть получены аминосахара, играющие важную роль в процессах жизнедеятельности как компоненты соединительной ткани животных и человека, стенок клеток бактерий, грибов и дрожжей, панцирей ракообразных и насекомых.

Как пример приготовления аминосахара из доступных моносахаридов можно привести синтез 3-амино-3-дезокси-D-глюкозы. Вначале из глюкозы получают по описанной выше методике бис-изопропилиден-3-кето-D-глюкофуранозу. Восстановление последней боргидридом натрия проходит стереоспецифично, поскольку фуранозный цикл блокирован снизу объемистым изопропилиденовым радикалом, защищающим гидроксилы при C^1 и C^2, и подход реагента - донора гидрид-иона возможен лишь сверху.[9] Таким образом, проведенные манипуляции позволили провести обращение конфигурации у C^3 исходного моносахарида, т.е. превратить D-глюкозу в D-аллозу.[10] Для получения 3-амино-3-дезокси-D-глюкозы приготовленное бис-изопропилиденовое производное аллозы подвергают тозилированию (получают его эфир с п-толуолсульфокислотой) действием соответствующего хлорангидрида (п-толуолсульфохлорида - тозилхлорида) в присутствии пиридина. При этом свободная гидроксильная группа при C^3 превращается в хорошо уходящую группу. Ее замещают на азидную, обрабатывая азидом

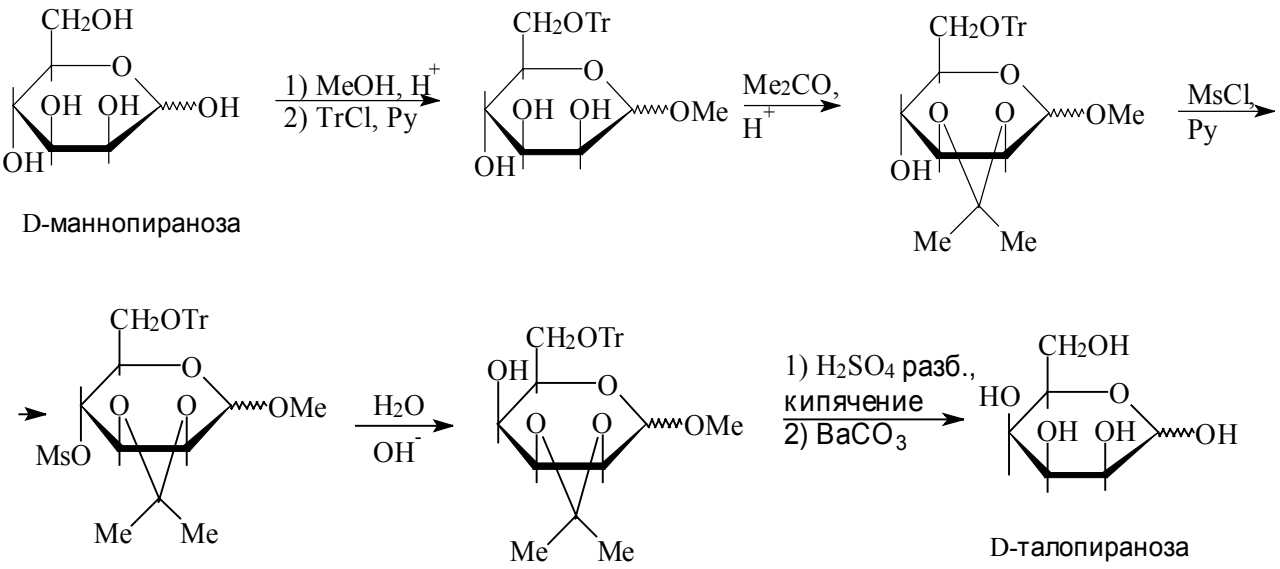
[9] Аналогичная картина (подход реактива сверху) наблюдался при гидрировании метиленового производного, полученного из этого кетона, а также при получении D-псикозы из D-фруктозы.

[10] Другие примеры синтеза труднодоступных моносахаридов из более распространенных в природе рассматриваются ниже.

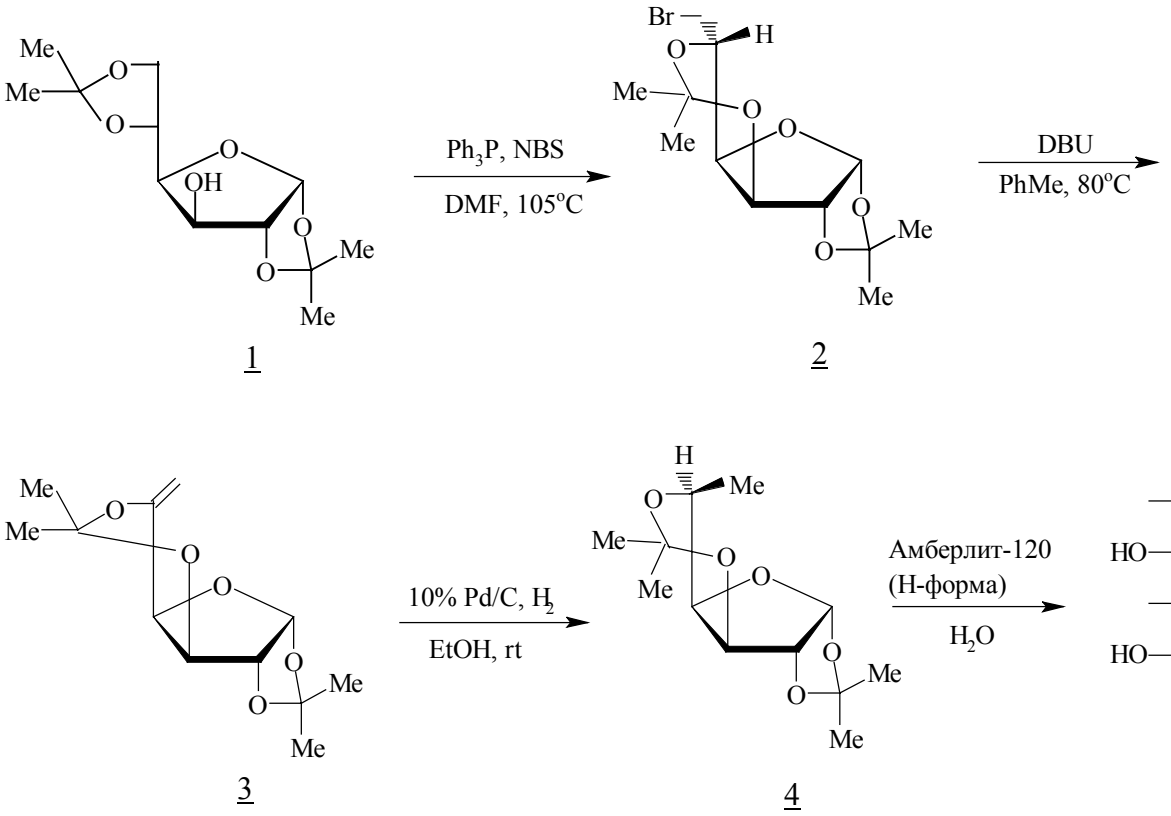
натрия в диметилформамиде (ДМФА) при нагревании. Данная стадия протекает как S_N2-замещение, и благодаря этому конфигурация при C^3 снова обращается. В результате при восстановлении алюмогидридом лития образуется амин с той же конфигурацией у атома C^3, как и в исходной D-глюкозе. Саму 3-амино-3-дезокси-D-глюкозу получают после отщепления защитных групп нагреванием с разбавленной серной кислотой и удаления последней в виде сульфата бария. Описанная серия превращений может быть отражена следующей схемой:



Ранее уже были описаны переходы от производного D-глюкозы к производному D-аллозы (см. выше), а также от D-фруктозы к D-псикозе. Возможность получения труднодоступных моносахаридов можно продемонстрировать и на других примерах. Как уже отмечалось, ключевым моментом таких превращений часто является обращение конфигурации при S_N2-замещении гидроксильных групп, предварительно превращенных в хорошие уходящие группы. Переход от D-маннозы к D-талозе отражает следующая схема:

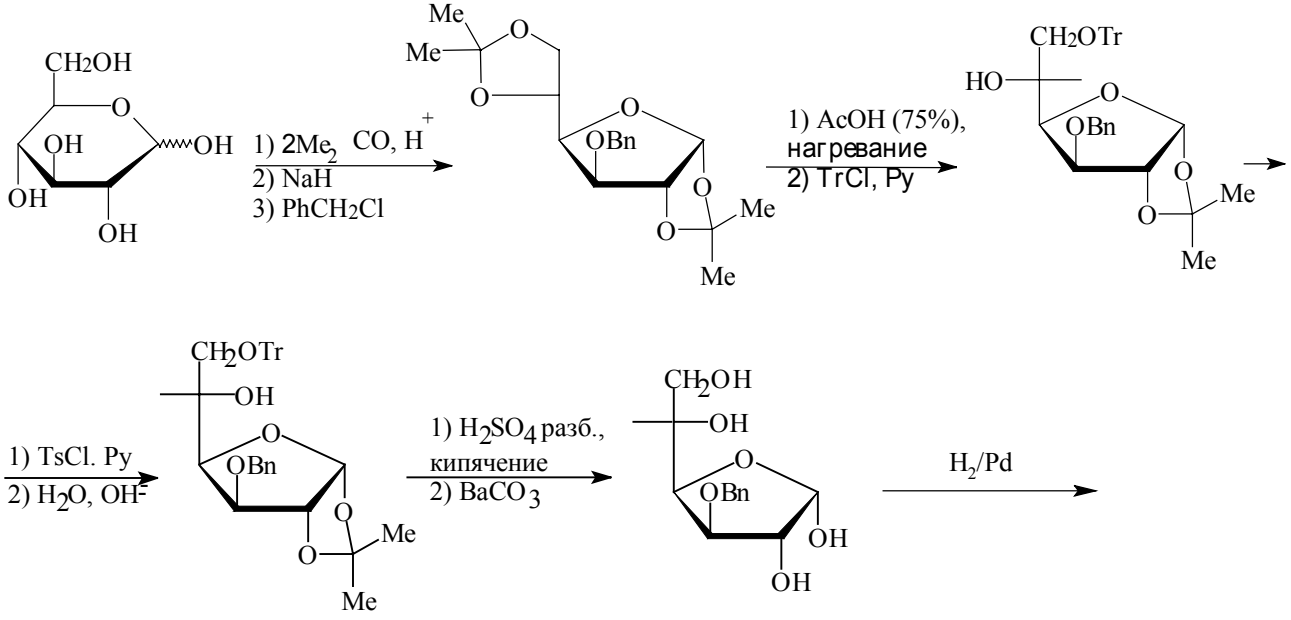


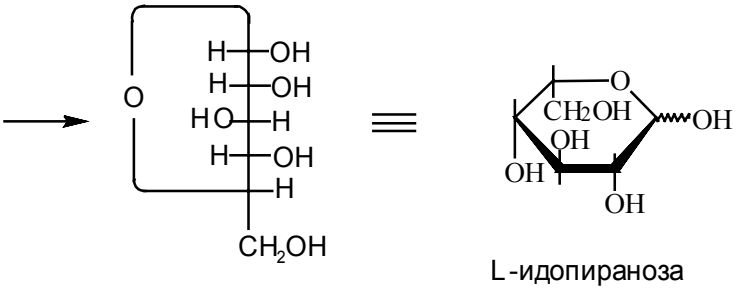
Единственное различие между D-глюкозой и L-идозой в конфигурации пятого атома углерода (C^5). Большинство подходов к синтезам L-идозо-сахаров в связи с этим начинается с производных D-глюкозы и включает селективную инверсию конфигурации у пятого атома углерода. Синтез 6-дезокси-L-идозы из доступной 1,2:5,6-ди-О-изопропилиден-α-D-глюкофуранозы 1, представлен на схеме. 6-Бромо-1,2:3,5-ди-О-изопропилиден-α-D-глюкофуранозу 2, полученную из 1 действием трифенилфосфина и N-бромсукцинимида (регио- и стереоселективное бромирование в C^6 положение), обрабатывают 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундек-7-еном (DBU) в толуоле при 80°C с образованием продукта 3 (выход 84%). Стереоселективное гидрирование 3 в этаноле с использование Pd/C как катализатора приводит к 6-дезокси-1,2:3,5-ди-О-изопропилиден-β-L-идофуранозе 4 как единственному изомеру с 87%-ным выходом. Гидролиз 4 в течение 24-х часов в присутствии амберлита 120 (H^+) дает 6-дезокси-L-идозу.



1 2 3 4

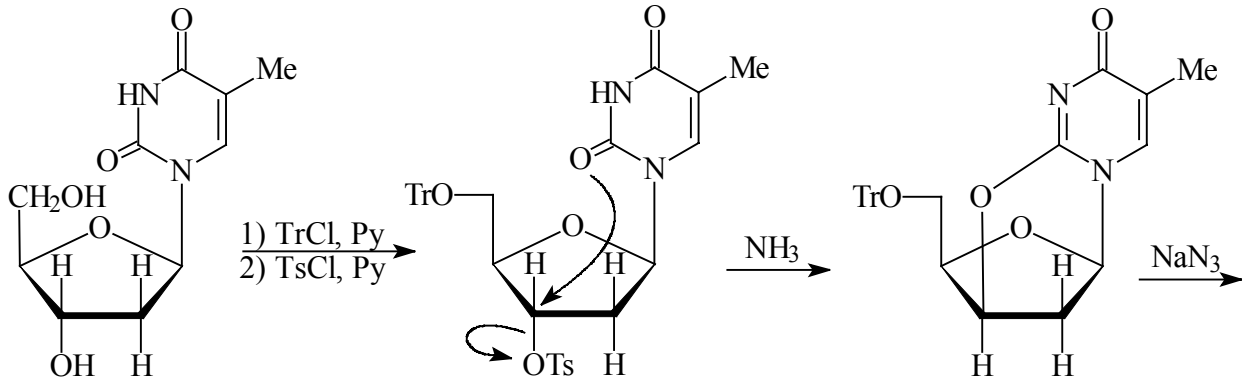
Другим примером обращения конфигурации у C^5 и превращения D-глюкозы в L-идозу может служить следующая схема превращений:



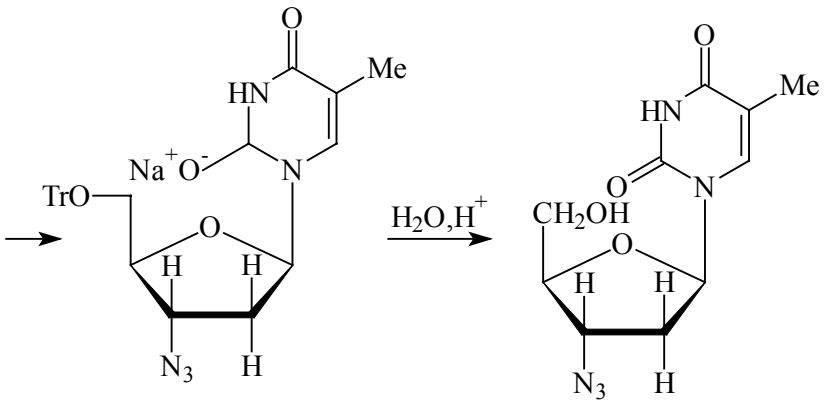


L-идопираноза

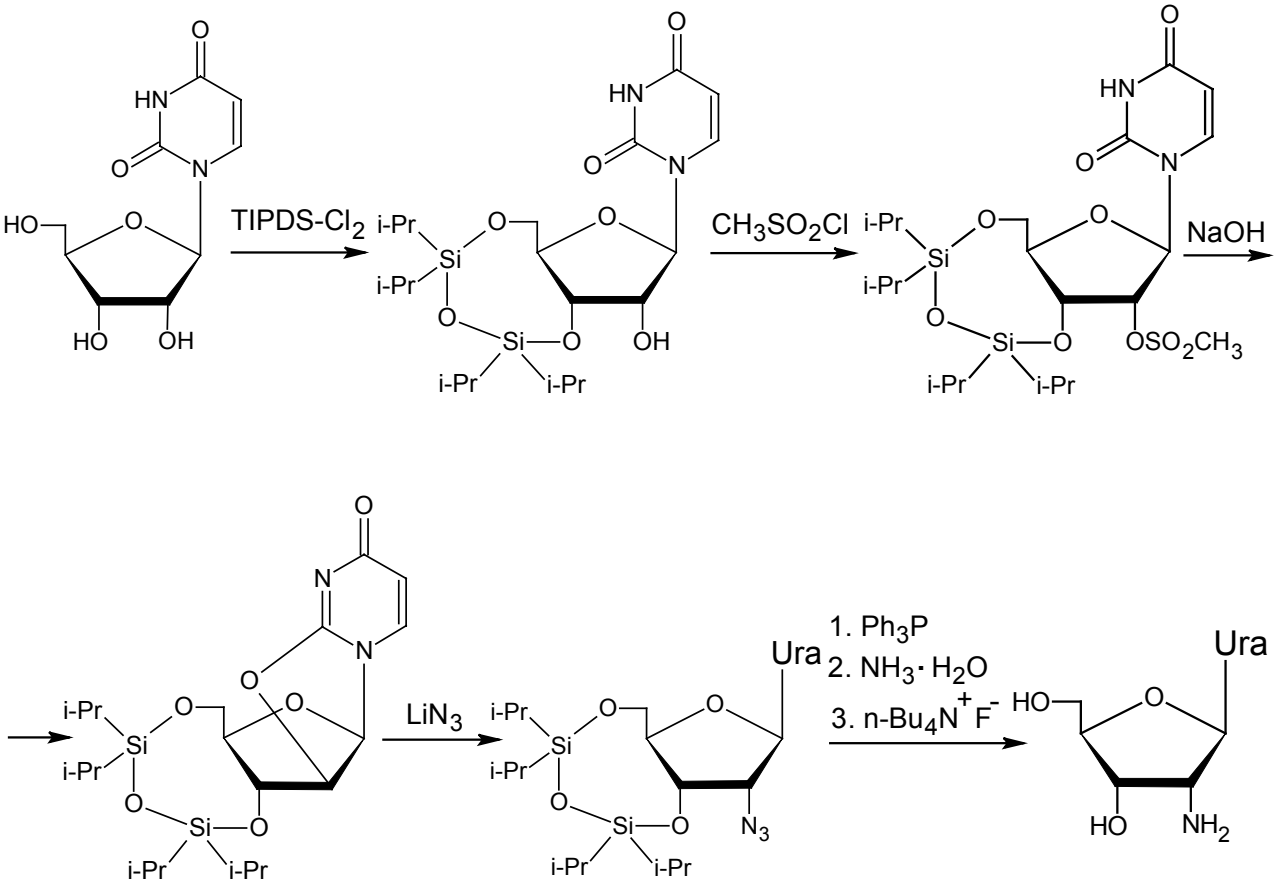
Использование реакций нуклеофильного замещения для регио- и стереоспецифичных трансформаций моносахаридов и их производных наглядно иллюстрирует синтез 3’-азидо-3’-дезокситимидина, обычно называемого азидотимидином и широко применямого при лечении СПИДа. В качестве исходного вещества используется нуклеозид тимидин - гликозид, входящий в состав ДНК и выделяемый из продуктов их гидролиза. Вначале защищается первичноспиртовая группировка и проводится тозилирование гидроксила при C^3. Полученное производное при обработке аммиаком дает так называемый ангидронуклеозид (**АН**) с обращенной конфиграцией у атома C^3. Последний под действием азида натрия претерпевает S_N2-замещение и переходит в азид. При этом конфигурация при C^3 обращается вторично. Азидотимидин получают, удаляя тритильную защиту.



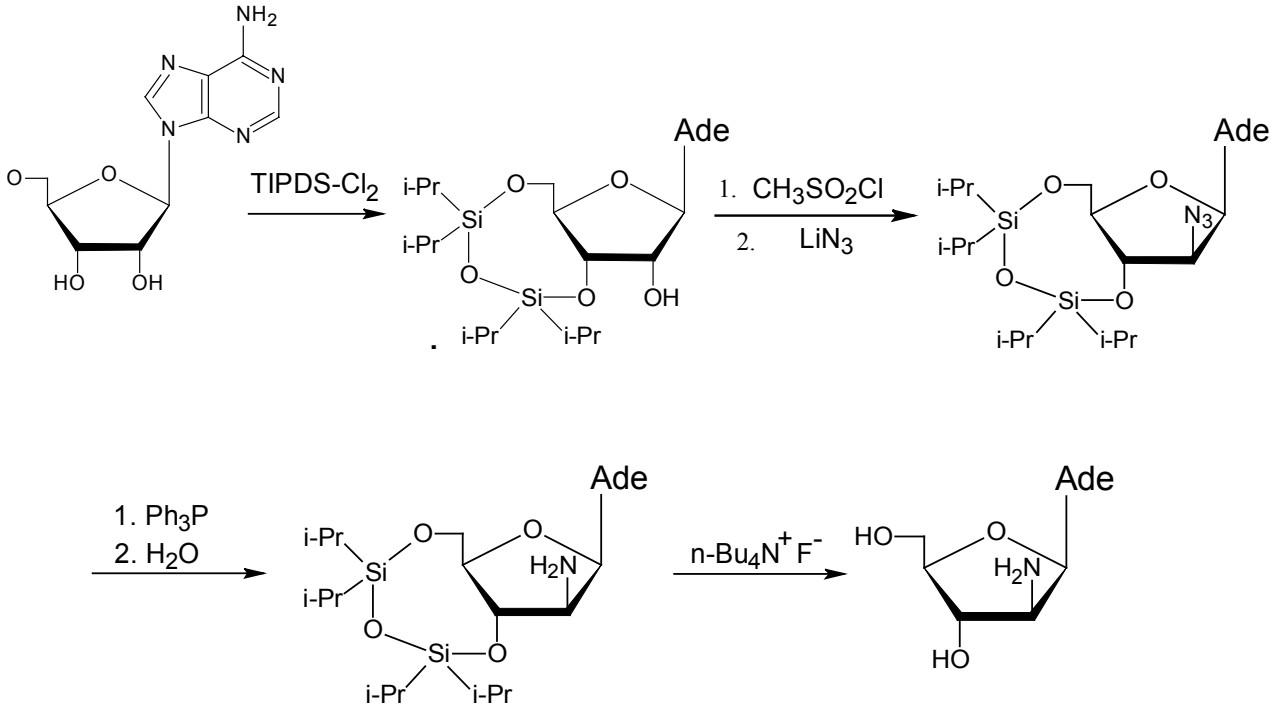
АН



Аналогичным образом можно получать 2'-аминонуклеозиды, как в рибо-, так и в арабиноконформации. 1,2-Дихлоро-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксан (реактив Маркевича) позволяет одновременно блокировать 3'- и 5'-гидроксилы углеводного фрагмента. Мезильное производное уридина под действием щелочи превращается в силилированный O^2,2'-ангидроуридин. Результатом нуклеофильного замещения азид-ионом, восстановления трифенилфосфином и удаления дисилоксановой защитной группы раствором тетрабутиламмоний фторида будет 2'-амино-2'-дезоксиуридин.

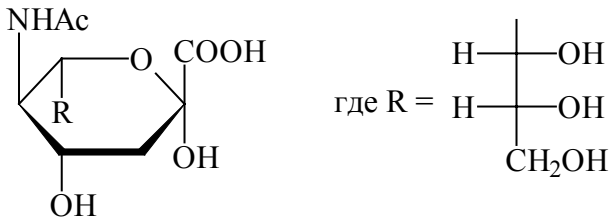


Взаимодействие 2'-О-мезильного производного аденозина с азидом лития приведет к обращению конфигурации у С2'-атома. В результате восстановления азидогруппы и удаления защиты Маркевича получается 2'-амино-2'-дезоксиарабиноаденозин.

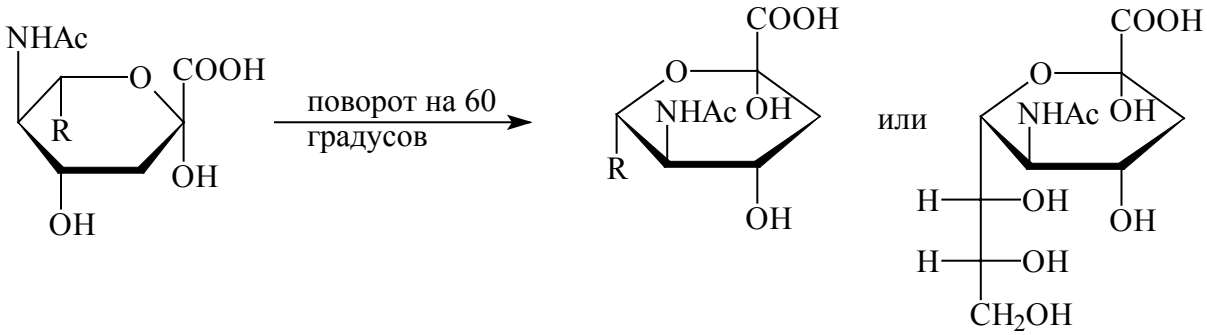


Наряду с перечисленными бывает необходимо вносить и многие другие модификации в “нормальную” структуру моносахаридов. Подходы, используемые при этих модификациях, весьма разнообразны и меняются от случая к случаю. Стремление осуществить синтез моносахаридов с множественными отклонениями от обычной структуры часто обусловлено тем, что они встречаются в природе и оказываются необходимыми для выяснения процессов жизнедеятельности или же обладают полезными свойствами. Примерами подобных модификаций могут являться наличие разветвлений в углеродном скелете, увеличение длины углеродной цепи до 7, 8 и даже 9 атомов, метилирование, ацетилирование или фосфорилирование отдельных гидроксильных групп и некоторые другие. Примером может являться N-ацетилнейраминовая кислота - моносахарид, играющий исключительно важную роль в животных организмах (специфическая маркировка поверхностей клеток и молекул биополимеров). Это одовременно высший сахар (C_9), аминосахар,

дезоксисахар, кетосахар и, кроме того, кислота, т. к. одно гидроксиметильное звено в его молекуле окислено до карбоксила. Ее перспективная формула имеет следующий вид:



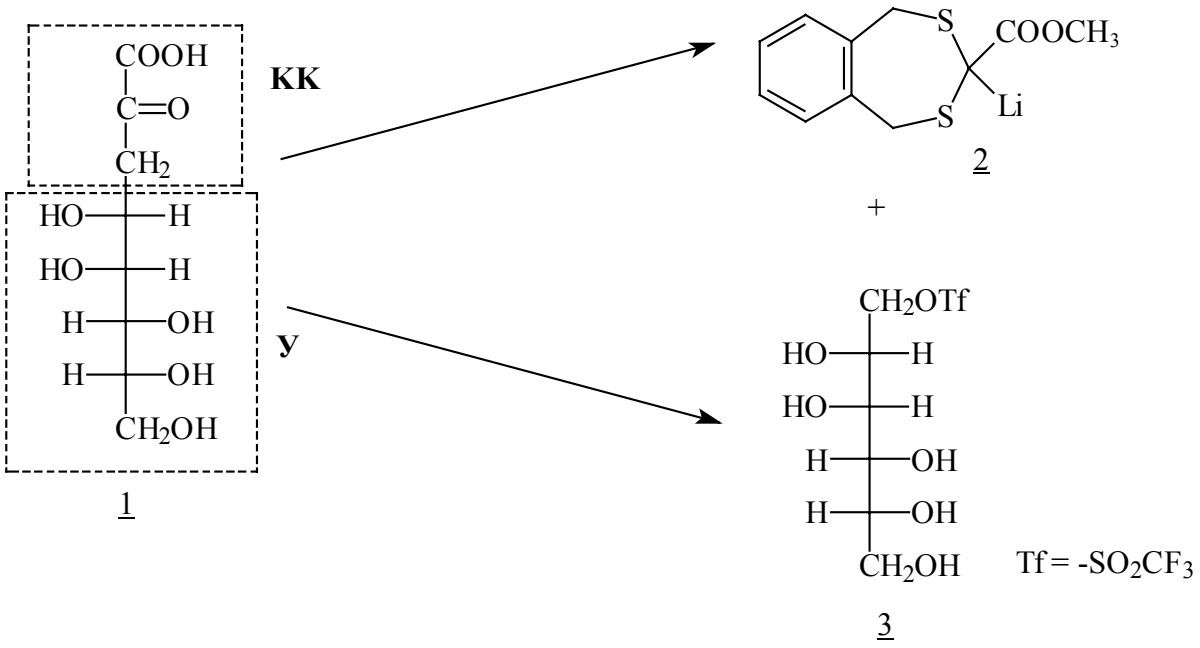
Однако при указанном значении R эту формулу очень трудно изобразить графически. С тем, чтобы не возникало затруднений при написании в ней объемистого R, окисное кольцо поворачивают на 60° против часовой стрелки, не выводя из плоскости. В полученной формуле написание любого R не составит трудности.



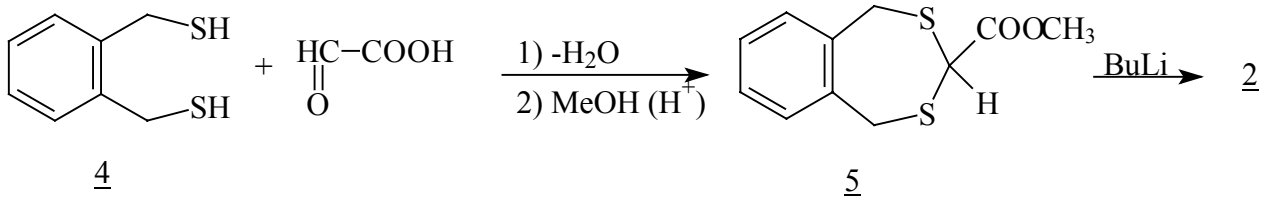
Синтез подобных соединений представляет собой чрезвычайно сложную задачу и часто их приходится получать выделением из природных объектов. Примером может служить нейраминовая кислота. Однако некоторые сложные моносахариды, играющие важную роль в процессах жизнедеятельности, не могут быть получены таким путем. В этом случае становится актуальной разработка методов их синтеза. В качестве иллюстрации можно привести синтез, исходя из D-маннозы, 3-дезокси-D-манно-2-октулозоновой кислоты - важного компонента поверхности клеток граммотрицательных бактерий.

Проекционная формула 3-дезокси-D-манно-2-октулозоновой кислоты 1 показывает, что ее нижний фрагмент (C^4 - C^8) имеет конфигурацию D-маннозы, с другой стороны, это кетоза, содержащая углеродную цепь из 8 атомов, 3-

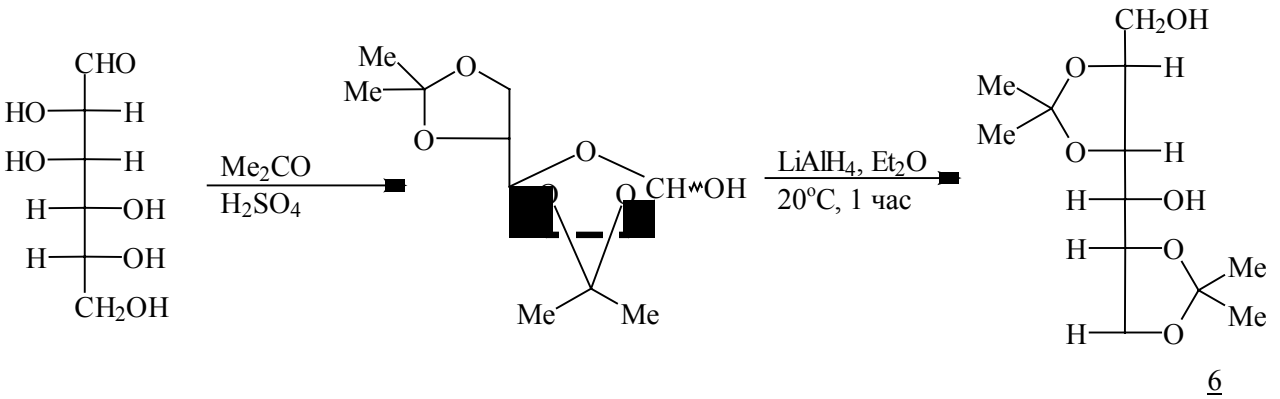
дезоксизвено и карбоксильную группу. Все это и определяет ее название. Из проекционной формулы названного моносахарида также видно, что его молекула состоит как бы из двух фрагментов - кетокарбоксильного (**КК**) и углеводного (**У**). Подходящими предшественниками этих фрагментов могут быть дитиопроизводное 2, которое можно получить из глиоксиловой кислоты и соответствующего бис-меркаптана с последующим литиированием, и углеводный фрагмент, исходным веществом для получения которого может служит D-манноза.



Предполагалось, что соответствующую конденсацию можно было провести, введя в реакцию литиевое производное 2 и трифлат 3.

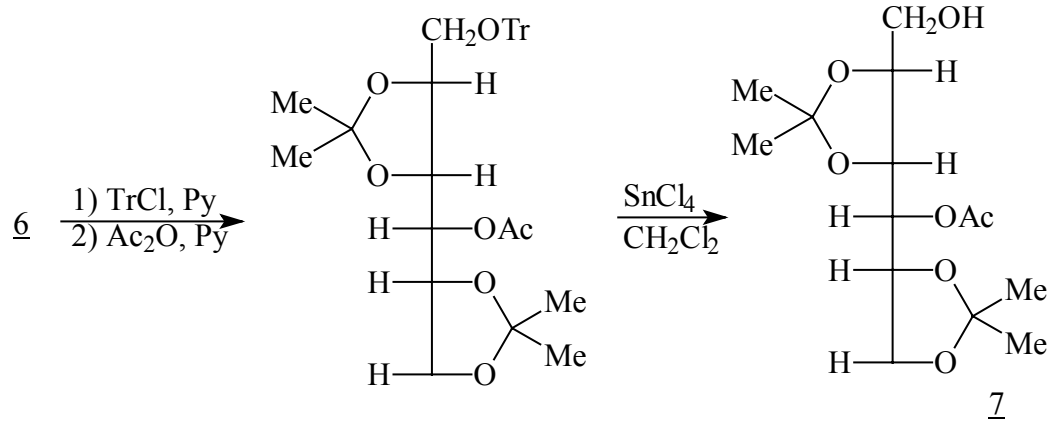


Синтез трифлата представлял собой более сложную задачу. Вначале из D-маннозы получали бис-изопропилиденовое производное D-маннита 6.



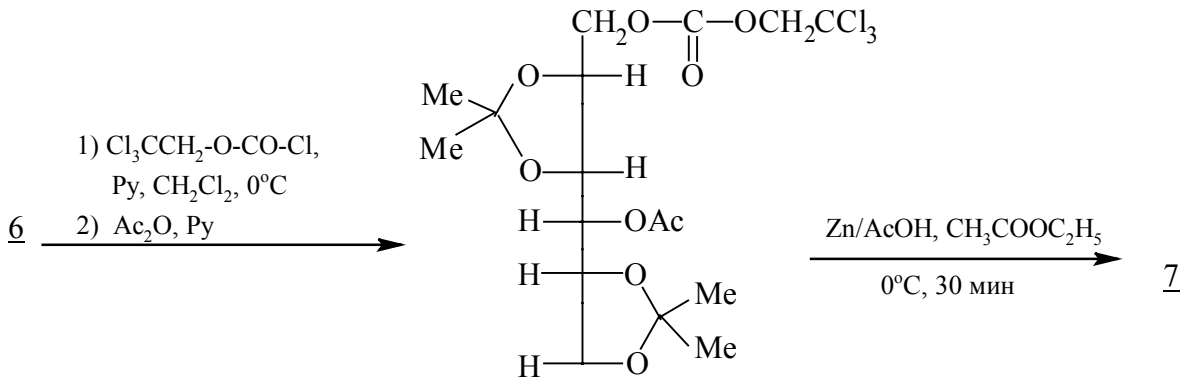
6

Чтобы из 6 получить подходящий для синтеза трифлат, необходимо провести соответствующую реакцию строго по первичноспиртовой группе. Для решения этой задачи представлялось целесообразным сначала защитить первичноспиртовую группу, затем проацетилировать вторичноспиртовой гидроксил при C^4, деблокировать гидроксил при C^1 (т.е. получить соединение 7) и превратить его в трифлатную группу. В качестве первой стадии такого превращения следовало провести тритилирование первичноспиртовой группы, поскольку для тритильной защитной группировки известны условия ее селективного снятия в присутствии изопропилиденовой группировки.



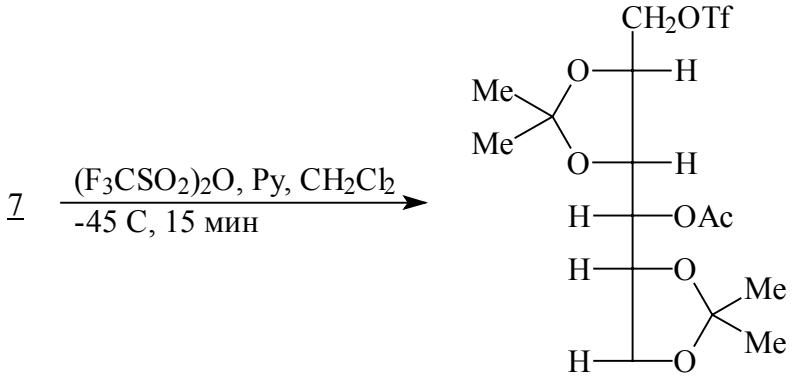
7

Однако авторы синтеза пошли другим путем. Первичноспиртовый гидроксил они защитили, действуя на 6 одним эквивалентом 2,2,2-трихлор-этоксикарбонилхлорида в пиридине. При этом в реакцию вступал только первичноспиртовой гидроксил, как менее пространственно затрудненный. Затем проводилось ацетилирование вторичноспиртового гидроксила и избирательное деблокирование гидроксила при C^1 восстановлением цинком в уксусной кислоте и этилацетате:



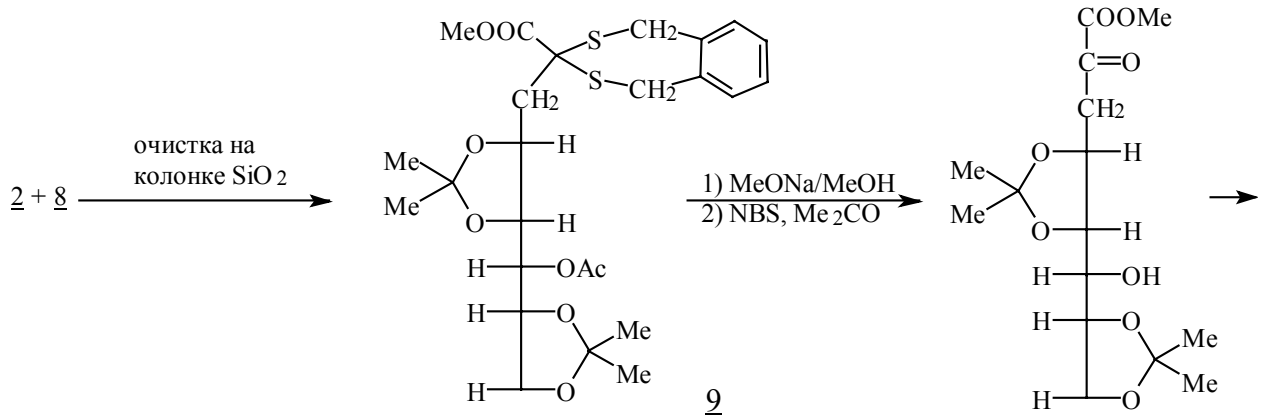
6 7

Из соединения 7 по обычной методике был получен трифлат 8:

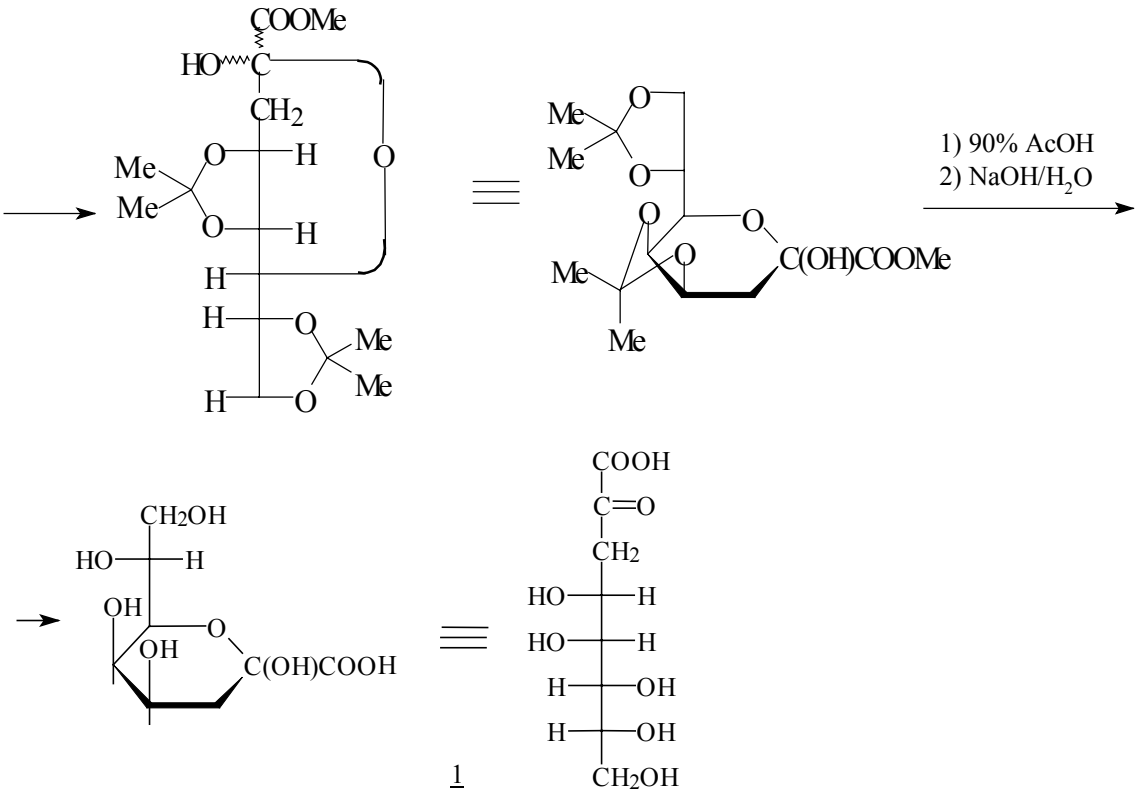


7 8

Конденсация соединений 2 и 8 приводила к производному 9, из которого после очистки и снятия защитных групп получалась целевая кислота 1:



2 + 8 9



Последние годы характеризуются крупными успехами в разработке методов синтеза из доступных моносахаридов не только редких сахаров, но и вообще соединений, содержащих несколько асимметрических атомов углерода со строго определенной конфигурацией. Исходя из моносахаридов, синтезированы многие высокоактивные вещества, которые, присутствуя в организме в очень незначительных количествах, оказались в состоянии определяющим образом влиять на функции клеток (простагландины, лейкотриены), вызывать различные реакции всего организма в целом (феромоны) или оказывать лечебное действие (антибиотики). Моносахариды используются для синтеза таких важных веществ, как этиленгликоль и глицерин, а также соединений, образующих термотропные жидкие кристаллы. В ряде случаев многостадийные синтезы из моносахаридов оказываются экономически более выгодными, чем выделение из природных источников, и уже реализованы в промышленности.

5. Конформации моносахаридов и их влияние на реакционную способность

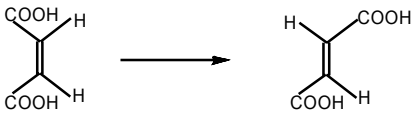
Молекулы моносахаридов, как и молекулы других органических веществ, могут существовать в различных конформациях.[11] Умение выбрать из бесчисленного множества конформаций для данной молекулы наиболее устойчивую, т.е. обладающую наименьшей свободной энергией, часто позволяет объяснить свойства и реакционную способность органических соединений. Это в полной мере относится и к моносахаридам.

Рассмотрение конформаций нециклических моносахаридов производится таким же образом, как и других нециклических соединений. Так, например, с помощью анализа конформаций можно выяснить, в молекуле какой из тетроз - эритрозы или треозы - гидроксильные группы будут более удалены друг от друга. Исходя из проекционных формул этих альдоз можно предположить, что в эритрозе гидроксильные группы находятся ближе друг к другу, чем в треозе.

Вспомним, как производится проектирование по Фишеру и, действуя в обратном порядке, напишем пространственную структуру, а затем и проекцию Ньюмена сначала для эритрозы, а затем и для треозы.

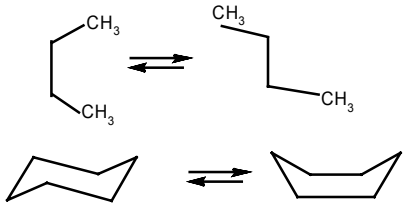
---

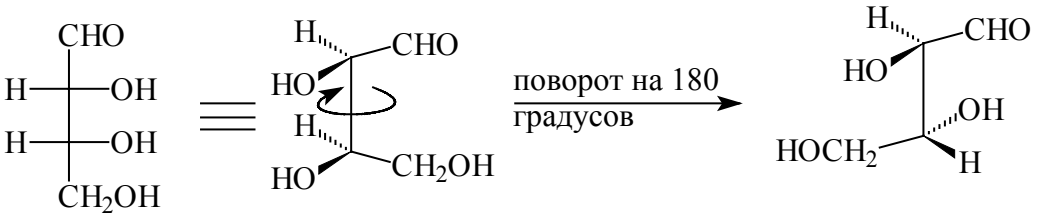
[11] Нужно различать понятия "конформация" и "конфигурация". Изменение конфигурации может происходить только с разрывом ковалентной связи.



цис

При изменении конформации переход из одной формы в другую просходит с затратой большего или меньшего количества энергии, однако не сопровождается разрывом или образованием новой связи.





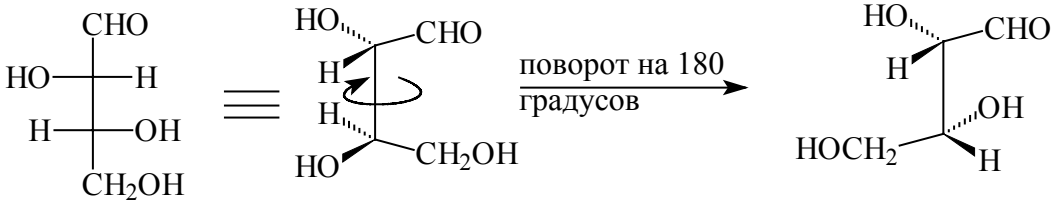
D-эритроза заслоненная конформация заторможенная конформация

Проекции Ньюмена для D-эритрозы

заслоненная конформация заторможенная конформация

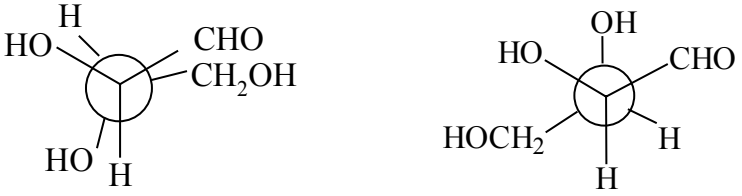
Эритроза будет находиться преимущественно в заторможенной конформации, характеризующейся максимальным удалением друг от друга альдегидной и оксиметильной групп, а также обеих гидроксильных.

Проделаем те же операции для треозы:



D-треоза заслоненная конформация заторможенная конформация

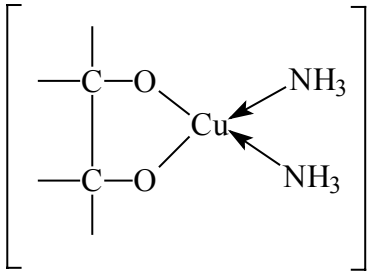
Проекции Ньюмена для D-треозы



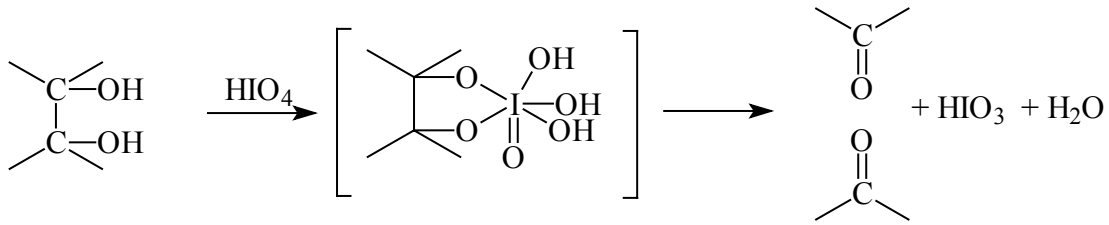
заслоненная конформация заторможенная конформация

В заторможенной конформации, которая и отражает наиболее стабильную структуру молекул треозы, гидроксильные группы будут находиться в

скошенном положении, т.е. ближе друг к другу, чем в эритрозе. Такой анализ может пригодиться, например, при оценке способности этих альдоз координироваться с двухвалентными металлами, в частности, давать медноаммиачные комплексы, которые широко использовались в конформационном анализе: чем меньше двугранный угол между плоскостями C-C-O, в которых располагаются соседние гидроксильные группы, тем легче образуется такой комплекс.



То же самое относится и к окислению периодатом, протекающему через стадию образования пятичленного цикла:



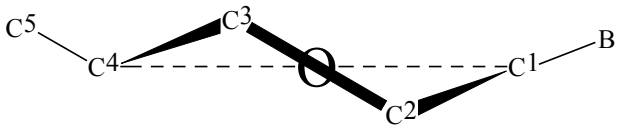
Как было показано выше на примере эритрозы, в наиболее устойчивой конформации нециклических моносахаридов, обладающих эритро-конфигурацией, гидроксильные группы находятся в трансоидном положении, а в соответствующих трео-изомерах они сближены. По этой причине последние окисляются периодатом существенно быстрее, чем первые.

Как и для других нециклических соединений алифатического ряда, для моносахаридов взимопревращение разных конформаций осуществляется легко и не требует значительных затрат энергии. В связи с этим равновесные концентрации наиболее устойчивых конформеров лишь незначительно преобладают над остальными в равновесной смеси.

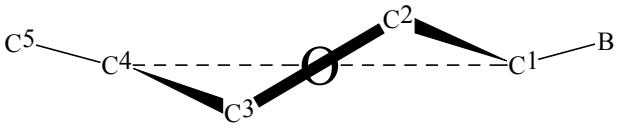
Большое значение имеет конформационный анализ в ряду циклических, особенно пиранозных форм альдоз, кетоз и их производных.

В перспективных формулах полуацетальных форм моносахаридов окисное кольцо до сих пор во всех случаях изображалось как плоское. Для фураноз такое изображение в основном правильно отражает реальную форму молекул, поскольку искажение валентных углов в плоском пятичленном цикле невелико. Тем не менее следует отметить, что пятичленный окисной цикл в фуранозах и их производных полностью плоским не является. Методами рентгеноструктурного анализа и спектроскопии ЯМР доказано, что для окисного кольца в этом случае возможны и реализуются две конформации - с четырьмя (Е-конформация, от англ. envelope - конверт) и тремя (Т-конформация, от англ. twisted - скрученный) копланарными атомами.

В нуклеозидах, например, фуранозный цикл рибозы или 2-дезоксирибозы находится преимущественно в твист-конформации с расположенными в одной плоскости атомом кислорода, а также C^1- и C^4-атомами. При этом выведенные из плоскости атомы C^2 и C^3 могут занимать как эндо- (над плоскостью окисного кольца) так и экзо- (под этой плоскостью) положения.



C^2-экзо (C^3-эндо) конформация



C^3-экзо (C^2-эндо) конформация

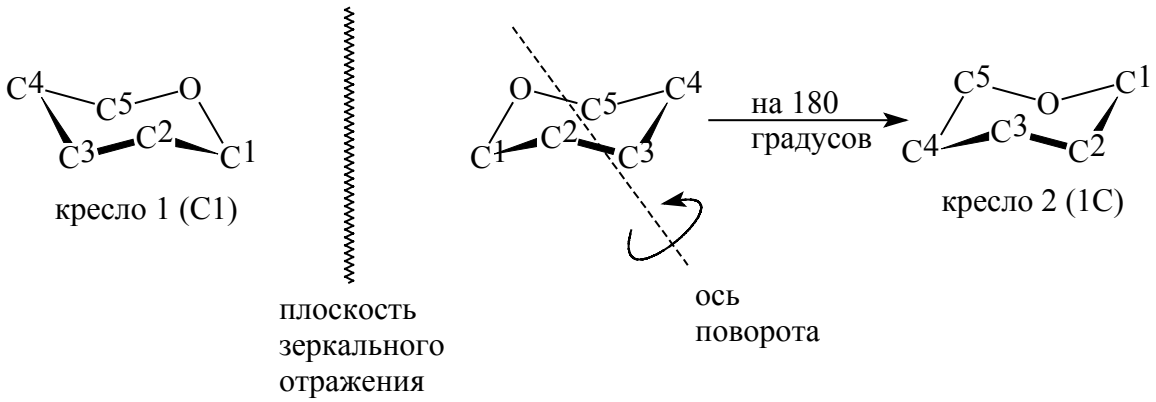
В -гетероциклическое основание

Эти конформации реализуются в зависимости от природы заместителей у второго и третьего атомов углерода рибозы и определяют форму двойной спирали нуклеиновой кислоты.

В случае пираноз ситуация аналогична наблюдаемой для циклогексана: энергетически намного более выгодна форма кресла, поскольку в этом случае все торсионные углы в кольце имеют гош-конфигурацию. Именно в этой форме обычно и существуют пиранозы. Наличие в кольце атома кислорода приводит к тому, что в отличие от циклогексана в форме кресла в молекуле пираноз скошенных конформаций будет не шесть, а четыре(C^1-C^2, C^2-C^3, C^3-C^4, C^4-C^5).

Реализуются две кресловидные конформации пираноз - кресло 1 (С1) и кресло 2 (1С).

Эти конформации, являющиеся зеркальными отображениями одна другой, выглядят следующим образом.



Поворот осуществляется для того, чтобы написание перспективной формулы “кресло 2” соответствовало принятым правилам (C^1 - справа, О - сзади). Тогда в форме “кресло 1” первый атом углерода находится под плоскостью, в которой расположены атомы C^2, C^3, C^5 и О, а в форме “кресло 2” - над ней.

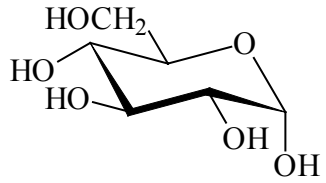
Как и в случае циклогексана, наиболее выгодной будет такая конформация, в которой энергия невалентных взаимодействий между отдельными заместителями (фрагментами) минимальна. По этой причине предпочтительной будет та конформация, в которой наибольшая часть наиболее объемистых заместителей (гидроксильных и особенно оксиметильных групп) будет находиться не в аксиальном, а в экваториальном положении.

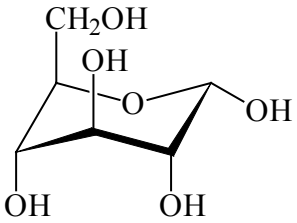
Рассмотрим с этих позиций конформации D-глюкопиранозы. В молекуле последней имеется 4 гидроксильных и одна оксиметильная группы. В молекуле α-аномера в конформации С1 (кресло 1) экваториальное положение занимают 3 гидроксильных и одна оксиметильная группа, а в конформации 1С (кресло 2) - только одна гидроксильная группа. В случае β-аномера глюкозы в конформере 1С вообще все гидроксилы и оксиметильная группировка будут находиться в аксиальном положении. Поэтому естественно, что оба аномера D-глюкозы существуют почти исключительно в конформации С1

Конформации D-глюкопиранозы

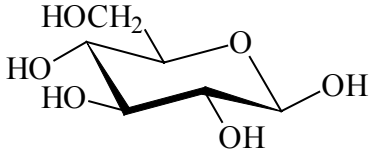
C1 1C

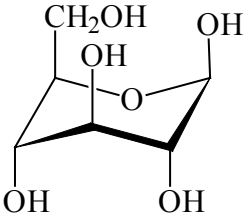
α-аномер





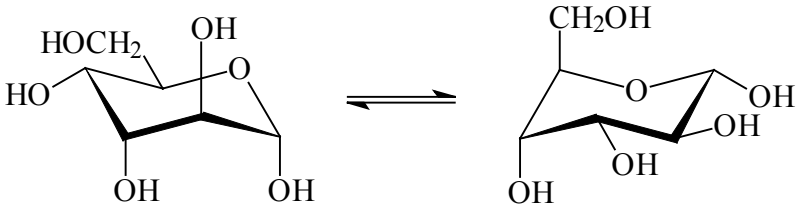
β-аномер





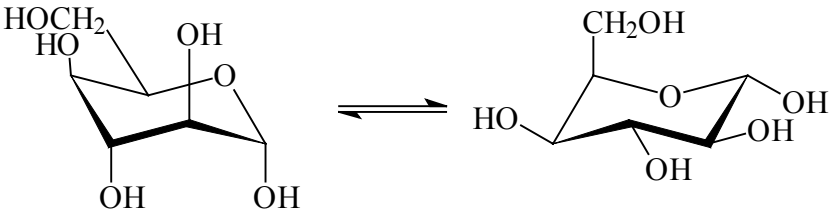
Аналогичная, но не столь однозначная ситуация характерна для аномеров всех альдогексоз, за исключением α-альтрозы, а также α- и β-идозы.

α-D-альтроза



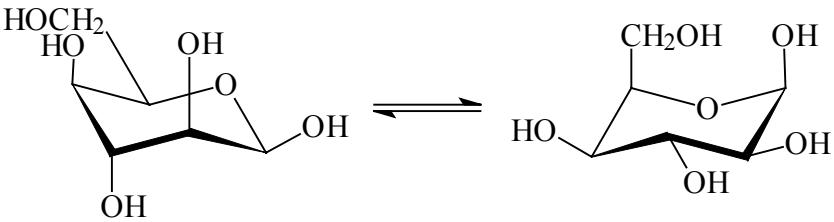
C1 1C

α-D-идоза



C1 1C

β-D-идоза



C1 1C

В конформере С1 α-D-альтрозы в аксиальном положении находятся три гидроксильные группы (у C^1, C^2 и C^3), а в конформере 1С - гидроксил у C^4 и оксиметильная группа.

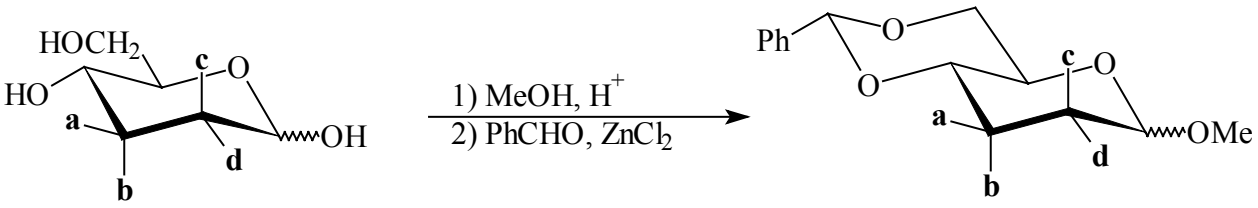
В конформере С1 α-D-идозы четыре гидроксильные группы (при C^1-C^4) находятся в аксиальном положении, а в экваториальном - лишь оксиметильная; в конформере 1С наблюдается обратная картина - только оксиметильная группа находится в аксиальном положении.

В конформере С1 β-D-идозы аксиальное положение занимают три гидроксильных группы при C^2, C^3 и C^4, а в конформере 1С -гидроксил при C^1 и оксиметильная группа.

Помимо наличия заместителей в аксиальном положении, имеются и другие факторы, влияющие на устойчивость той или иной конформации пираноз. Они используются для более точных оценок стабильности. Примером может служить так называемый аномерный эффект, выражающийся в необычной предпочтительности аксиальной ориентации электроотрицательных заместителей при атоме C^1 в пиранозах.

Выше на примере нециклических моносахаридов было показано, что взаимное расположение гидроксильных групп в наиболее устойчивой конформации оказывает влияние на их реакционную способность. Не меньшее влияние оказывает оно и на реакционную способность пираноз. В реакциях образования медноаммиачных комплексов и периодатного окисления пираноз наблюдаются те же закономерности, что и для нециклических моносахаридов: чем меньше двугранный угол между плоскостями С-С-О, в которых располагаются соседние гидроксильные группы, тем легче идет реакция. Сказанное подтверждается результатами окисления бензилиденовых производных метилгликозидов пиранозных форм альдогексоз. Последние, в зависимости от того, экваториальное или аксиальное положение занимает гидроксил при C^4, дают два типа изомеров со свободными гидроксильными

группами при C^2 и C^3. В первом случае (глюкоза, манноза, аллоза и альтроза) реакция может быть представлена следующей схемой:[12]

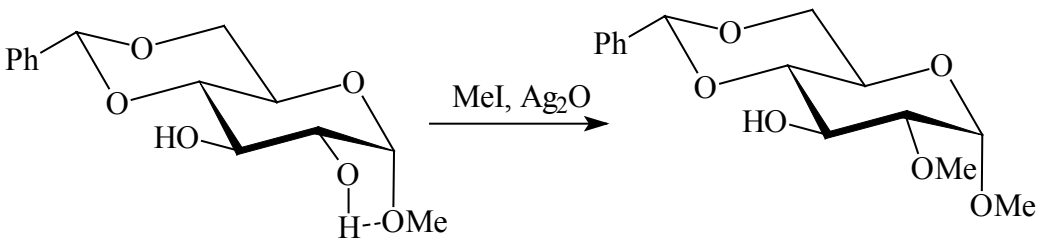


Взаимное расположение ОН-групп		
a и c = OH	манноза	ae - цис
a и d = OH	глюкоза	ee - транс
b и c = OH	альтроза	aa - транс
b и d = OH	аллоза	ae - цис

Как и следовало ожидать, наиболее устойчивым к окислению оказалось производное альтрозы с наиболее удаленными друг от друга гидроксилами. По скорости окисления в зависимости от взаимного расположения гидроксильных групп рассматриваемые ситуации располагаются следующим образом: ae>ee>>aa, что соответствует увеличению двугранных углов между плоскостями C-C-O в этом ряду.

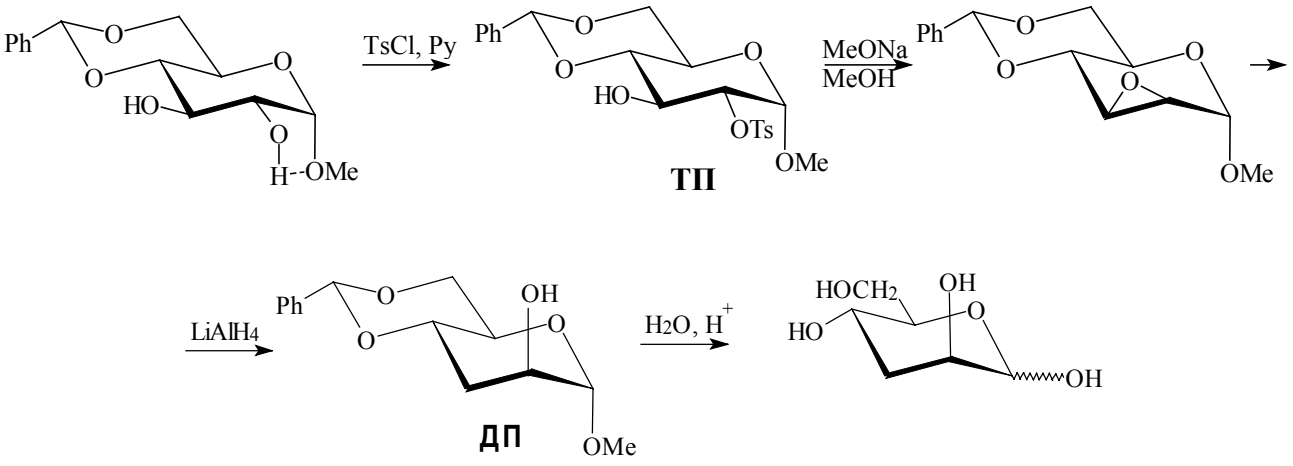
В случае бензилиденового производного метилгликозида α-D-глюкозы гидроксильная группа у C^2 сближена с метоксильной у C^1. В результате этого образуется водородная связь и повышается нуклеофильность атома кислорода этой гидроксильной группы (аналогично действию основания). Это дает возможность ее селективно алкилировать.

[12] Метилгликозиды второго типа (гулоза, идоза, галактоза, талоза) в данном случае дают производные с иным расположением 1,3-диоксанового кольца.



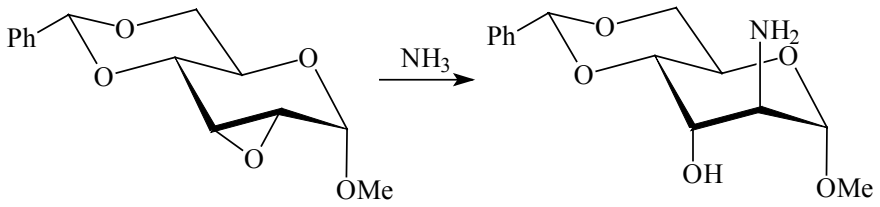
Таким образом удается получить производное глюкопиранозы с единственным свободным гидроксилом при C^3.

Если то же самое производное глюкозы не алкилировать, а тозилировать, то также будет избирательно реагировать гидроксил при C^2. В полученном производном (**ТП**) свободный гидроксил при C^3 и тозилатная группировка при C^2 будут находиться в трансоидном положении, и поэтому при обработке основанием легко образуется соответствующая α-окись[13] манноконфигурации (окисной кислород сверху). При восстановлении последней алюмогидридом лития гидрид-анион атакует со стороны, противоположной атому кислорода эпоксидного кольца по менее пространственно затрудненному атому C^3; таким образом обращается конфигурация у C^2. В результате образуется производное 3-дезокси-α-D-маннопиранозы (**ДП**), из которого кислотным гидролизом получают свободную 3-дезокси-D-маннозу.

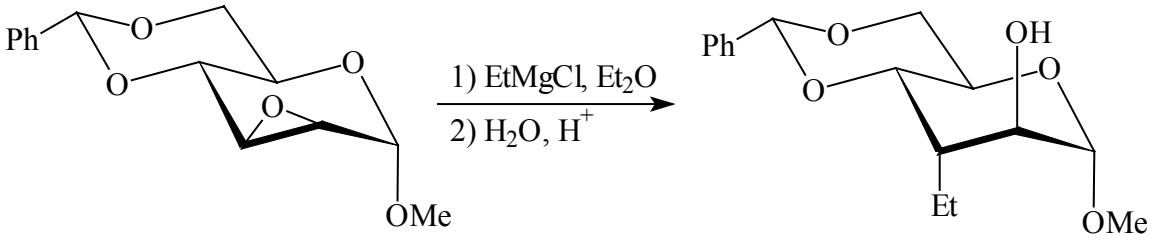


[13] Тозилатная (толуолсульфонильная, TsO, п-$CH_3C_6H_4SO_3$-) группа является хорошей уходящей группой, поэтому реакция циклизации идет достаточно легко, как и в случае хлоргидринов.

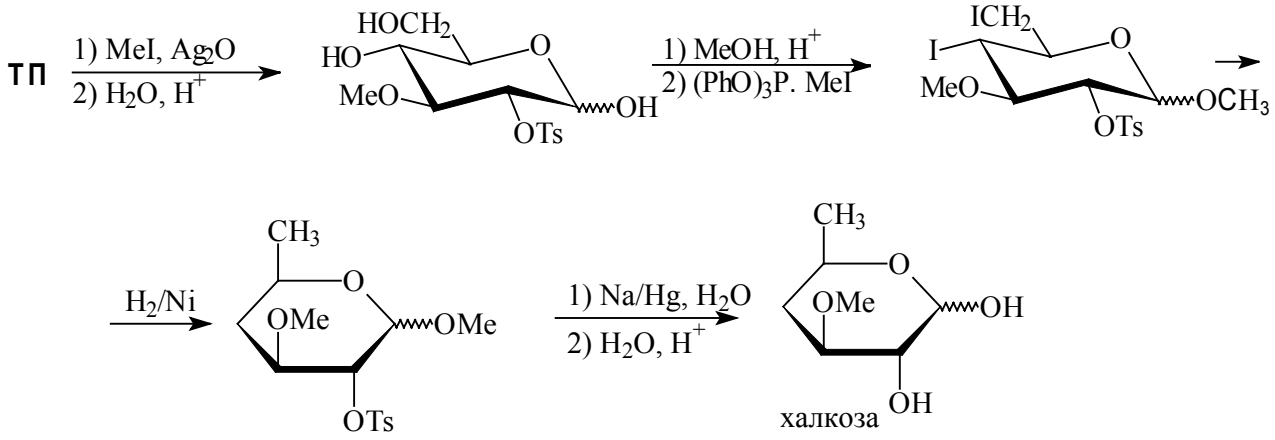
Нуклеофильная атака на подобное производное аллоконфигурации (атом кислорода эпоксидного кольца снизу) также идет со стороны противоположной атому кислорода, но уже по C^2, который, видимо, более доступен для атаки сверху, чем C^3.



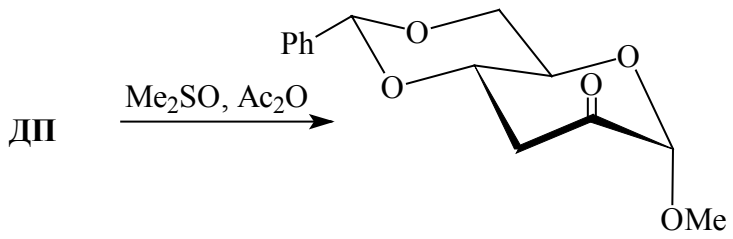
На 88% по C^3 идет присоединение к этому эпоксиду другого нуклеофила – этилмагнийхлорида:



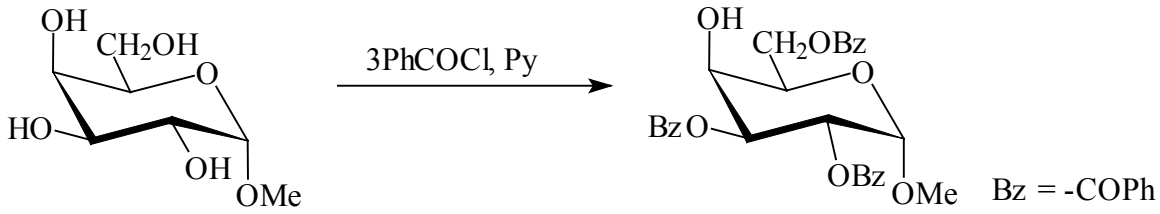
Из описанного выше тозилата **ТП** была получена также 3-О-метил-4,6-дидезокси-D-глюкоза, выделенная из антибиотика халкомицина и носящая тривиальное название халкоза.



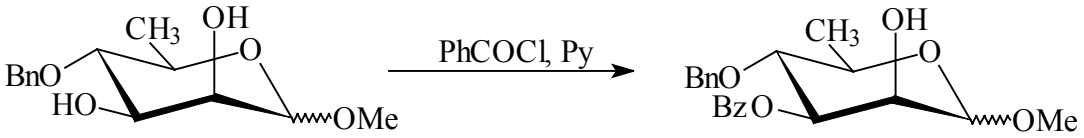
Дезоксипроизводное **ДП** было использовано для получения кетона - исходного соединения в синтезе феромона жука-сверлильщика.



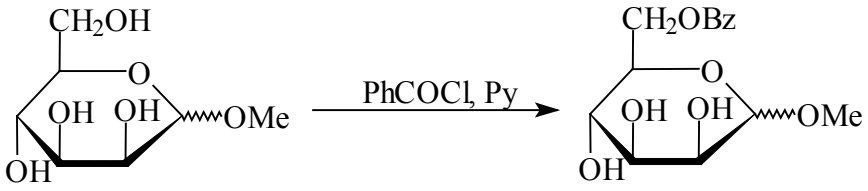
Достаточно часто экваториальные гидроксильные группы проявляют большую реакционную способность, чем аксиальные. Этим пользуются, чтобы защитить первые. Так, при обработке α-метил-D-галактопиранозида тремя эквивалентами хлористого бензоила образуется трибензоат; аксиальный гидроксил у C^4 остается свободным.



Та же закономерность соблюдалась и при бензоилировании метилгликозида 4-О-бензил-6-дезокси-D-маннозы: при взаимодействии с одним эквивалентом бензоилхлорида в присутствии пиридина ацилировался только экваториальный гидроксил.

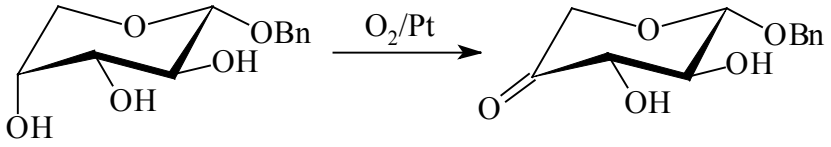


Важно отметить, что первичноспиртовой гидроксил всегда бензоилируется легче вторичных. Примером может служить получение прямым бензоилированием монобензоильного производного метигликозида D-маннозы.



Как было указано ранее, в гексапиранозидах и пентафуранозидах легче всего окисляются оксиметиленовые группы.

В пентапиранозидах и 6-дезоксигексапиранозидах оксметильная группировка отсутствует. В этом случае в первую очередь окисляются те атомы углерода, которые связаны с аксиальными гидроксилами и экваториальными атомами водорода. Примером может служить окисление α-бензил- D-арабинопиранозида, который дает при этом 4-кетопроизводное.



Приведенный материал показывает, что реакционная способность моносахаридов часто определяется их конформацией. В связи с этим абсолютно необходимо знакомство с началами конформационного анализа этих важнейших веществ.

6. Дисахариды

Дисахаридами называют соединения, которые можно получить из двух молекул моносахарида путем формального отнятия от них одной молекулы воды. В такой дегидратации может участвовать любая из гидроксильных групп каждого моносахарида, находящегося как в пиранозной, так и в фуранозной форме. В общем виде такое определение дисахаридов отражает следующая схема:

$$\text{R-OH + HO-R'} \xrightarrow{-H_2O} \text{R-O-R'}$$

где R, R′ - остатки моносахаридов.

Среди природных дисахаридов встречаются только такие, в которых межсахаридная связь образована с участием не менее чем одного гликозидного гидроксила, принадлежащего α- или β-пиранозным, а также α- или β-фуранозным формам. Количество вариантов сочетания двух моносахаридов достаточно велико.

Исследователи, работающие в области моносахаридов, сейчас уделяют главное внимание использованию их в качестве синтонов для получения

труднодоступных моносахаридов или других соединений со строго определенной конфигурацией при асимметрических центрах (см. выше). Установление строения моносахаридов в настоящее время не представляет трудности и не может рассматриваться как самостоятельная научная задача. Напротив, в случае дисахаридов фундаментальной проблемой становится установление их строения. Важность этой задачи обусловлена, во-первых, тем, что многие дисахариды встречаются в природе в свободном состоянии, и знание их строения необходимо в биологическом и биохимическом плане. Во-вторых, изучение строения дисахаридов, образующихся при гидролизе полисахаридов позволяет пролить свет на строение этих важнейших биополимеров. Сложность же ее состоит в том, что в природных объектах найдены практически все теоретически допустимые типы межсахаридных связей, и при установлении строения приходится выбирать правильный из множества возможных вариантов.

Дисахариды, как и моносахариды, представляют собой кристаллические вещества или сиропы. Они хорошо растворимы в воде и полярных апротонных растворителях, плохо - в спирте, практически нерастворимы в обычных, неполярных или малополярных органических растворителях.

6.1. Типы дисахаридов, написание их формул и номенклатура

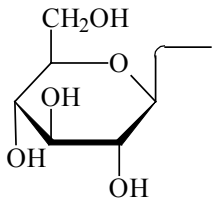
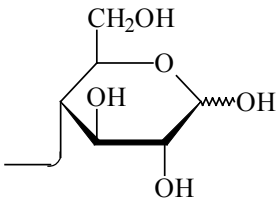
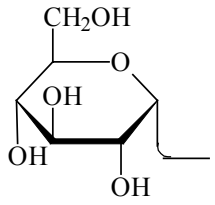
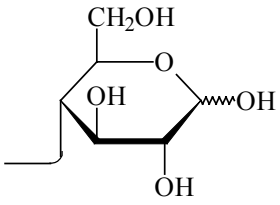
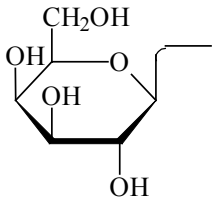
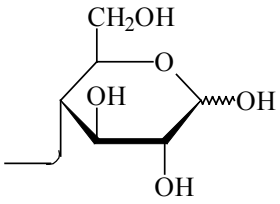
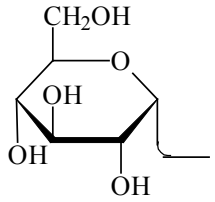
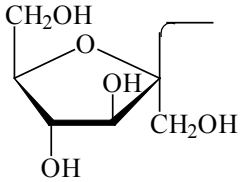
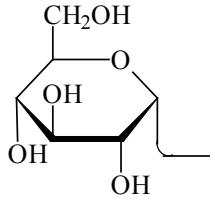
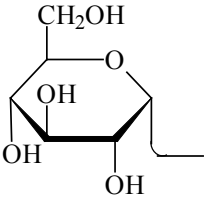
Дисахариды делятся на два типа - восстанавливающие и невосстанавливающие.

Если в дисахариде межмономерная связь образована полуацетальным гидроксилом одного моносахарида (этот моносахарид называется гликозилирующим) и спиртовым гидроксилом другого, то один полуацетальный гидроксил последнего остается свободным. В этом случае, как и для моносахаридов, дисахарид проявляет свойства альдегида, в частности, способность окисляться реактивом Фелинга и аммиачным раствором оксида серебра. Такие дисахариды называются восстанавливающими.

Межмономерная связь в дисахаридах может также осуществляться за счет двух полуацетальных гидроксилов. Такие дисахариды не проявляют свойств альдегидов, в частности, не являются восстановителями. Поэтому они и называются невосстанавливающими.

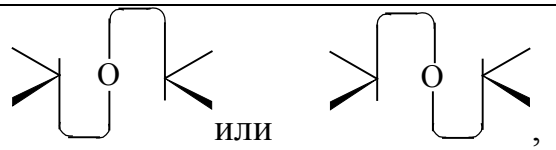
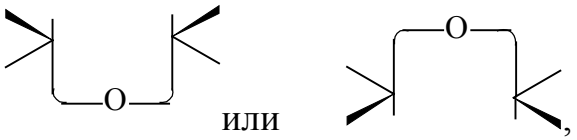
Примерами восстанавливающих дисахаридов могут служить целлобиоза, мальтоза и лактоза, а невосстанавливающих - сахароза и трегалоза. Сведения об этих дисахаридах (общая формула R-O-R′) приведены в таблице 3.

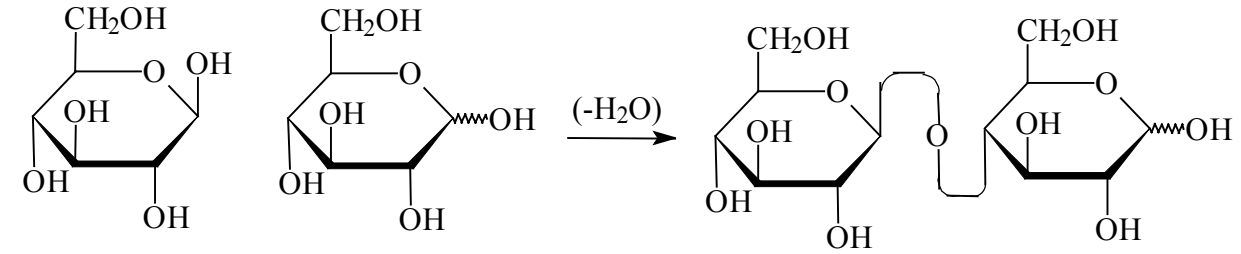
Таблица 3

R	R′	Тривиальное название	Тип дисахарида
		целлобиоза	восстанавливающий
		мальтоза	восстанавливающий
		лактоза	восстанавливающий
		сахароза	невосстанавливающий
		трегалоза	невосстанавливающий

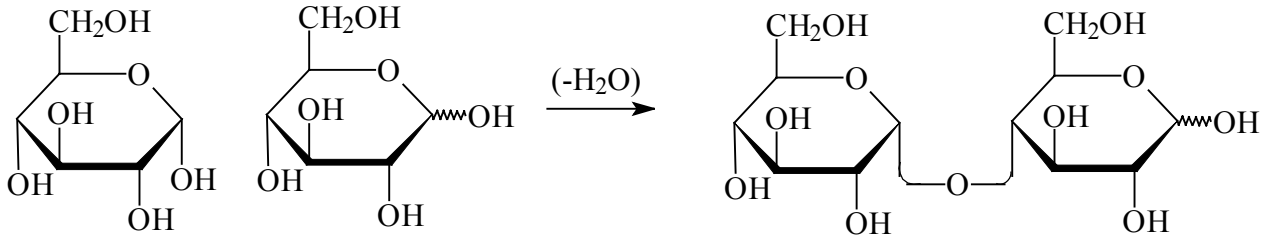
Формулы дисахаридов часто изображают “линейно”, представляя связи C-O в межсахаридном узле в виде изогнутых линий. Написание таких формул не вызывает особых затруднений в случае восстанавливающих дисахаридов (см. ниже “линейные” формулы целлобиозы, мальтозы, лактозы). Сначала пишут перспективную формулу моносахарида невостанавливающего звена, а затем - восстанавливающего; производят формальное отщепление воды и изображают

связи С-О в образовавшемся межмономерном узле изогнутыми линиями; при этом сам узел выглядит следующим образом:

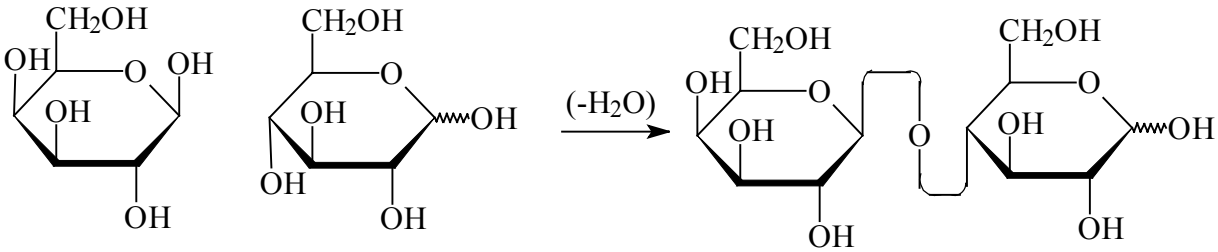
	когда гидроксильные группы двух моносахаридов лежат по разные стороны общей плоскости окисных колец (целлобиоза, лактоза);
	когда гидроксильные группы находятся по одну сторону этой плоскости (мальтоза).



целлобиоза



мальтоза

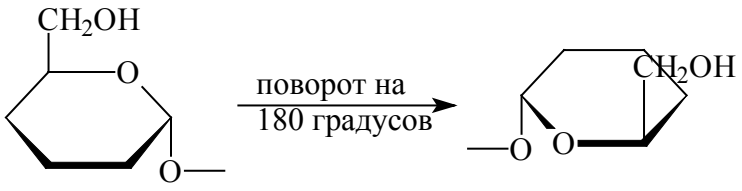


лактоза

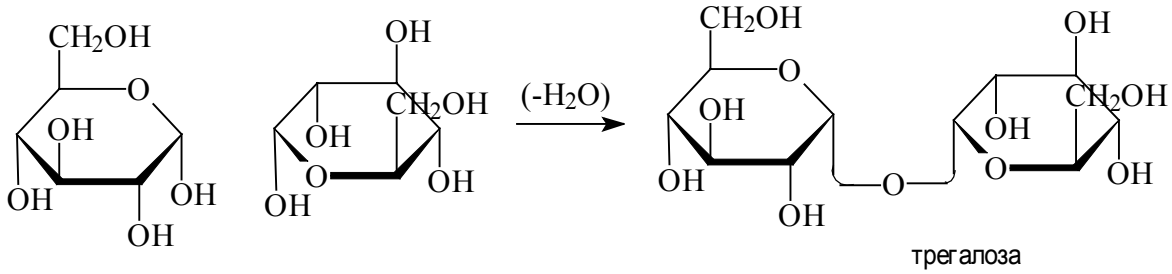
Более сложная ситуация возникает при необходимости изобразить таким образом дисахариды, которые связаны гликозид-гликозидной связью (связь “голова к голове”). Как, например, изобразить с помощью “линейной” формулы трегалозу? Для этого, очевидно, следует написать “голова к голове” две

молекулы α-D-глюкопиранозы и затем, осуществив формальную дегидратацию, перейти к дисахариду.

Первая молекула пишется обычным образом, а вторая получается из нее поворотом на 180° в плоскости окисного кольца. Проделаем это вначале на упрощенных формулах.

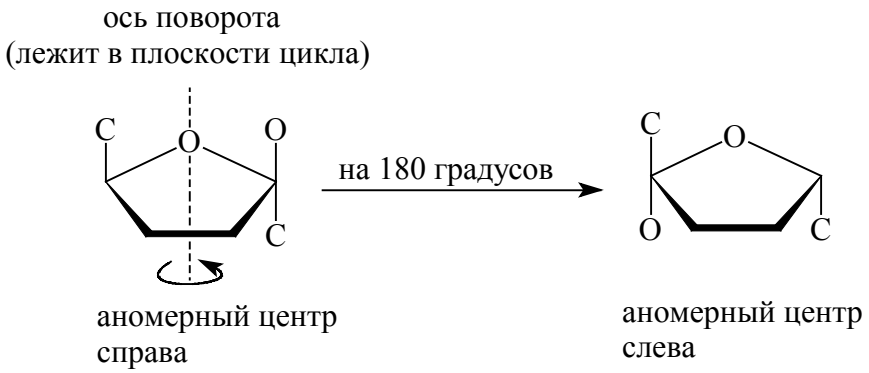


Теперь проставляем в обоих кольцах соответствующие заместители, отщепляем молекулу воды и в образовавшемся дисахариде изображаем изогнутыми линиями связи C-O в межмономерном узле.

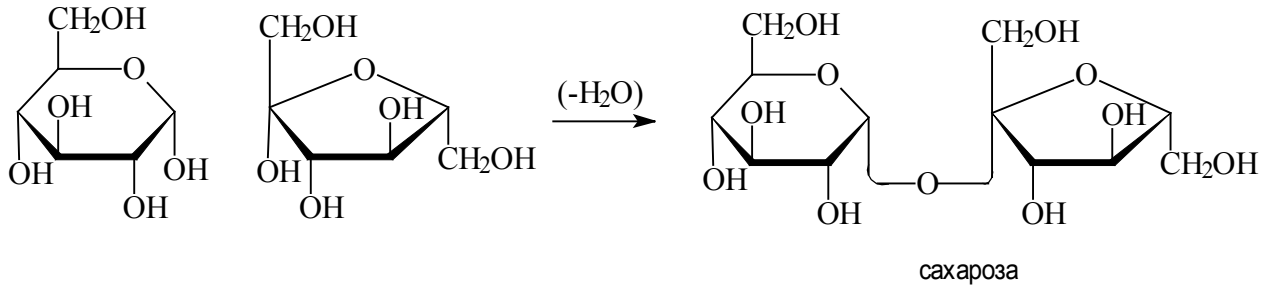


трегалоза

Несколько более сложно решается задача в случае сахарозы. Вначале пишем обычным образом перспективную формулу α-D-глюкопиранозы. Далее необходимо написать справа от нее формулу β-D-фруктофуранозы таким образом, чтобы аномерные центры обоих моносахаридов были сближены (“голова к голове”) и, следовательно, чтобы аномерный центр β-D-фруктофуранозы находился в ее перспективной формуле слева. Вначале произведем соответствующие манипуляции с упрощенной формулой, повернув ее на 180° вокруг оси, лежащей в плоскости цикла и проходящей через атом кислорода и середину окисного кольца:



Далее записываем упрощенную перевернутую перспективную формулу β-D-фруктофуранозы справа от формулы α-D-глюкопиранозы, проставляем заместители, отщепляем молекулу воды и изображаем межмономерный узел в образовавшемся дисахариде изогнутыми линиями.



Не все дисахариды имеют тривиальные названия, к тому же, тривиальные названия не отражают их строение, поэтому для дисахаридов была разработана соответствующая номенклатура. Когда речь идет о восстанавливающих дисахаридах, название начинают с невосстанавливающего звена, его рассматривают как заместитель в восстанавливающем, которое и составляет коренное слово. Между названиями моносахаридных звеньев ставят в скобках цифры, указывающие номера атомов углерода этих звеньев, связанных через кислород. Цифры соединяют стрелкой, направленной от углеродного атома, являющегося гликозидным центром. Мальтоза по такой номенклатуре называется α-D-глюкопиранозил[1→4]-D-глюкопираноза, а лактоза - β-D-галактопиранозил[1→4]-D-глюкопираноза.

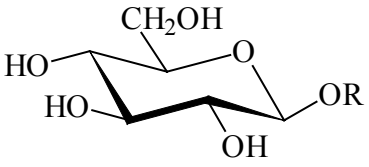
В случае невосстанавливающих дисахаридов название одного из мономерных моносахаридов входит в общее название с суффиксом “ил”, а другого - с суффиксом “ид”. Если дисахарид состоит из остатков двух

одинаковых моносахаридов, то не имеет значения, какой из них будет назван первым. Пример - трегалоза, которую называют α-D-глюкопиранозил-α-D-глюкопиранозид. Если же в состав дисахарида входят остатки двух разных моносахаридов, то начинать название можно с любого из них. В этом случае название строится по традиции, как это принято. Поэтому сахарозу, например, называют α-D-глюкопиранозил-β-D-фруктофуранозидом, а не β-D-фруктофуранозил-α-D-глюкопиранозидом.

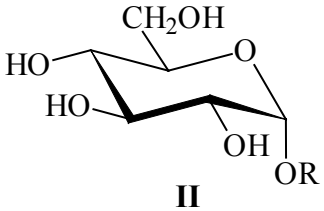
6.2. Химические свойства

Одно из важнейших химических свойств дисахаридов - способность к кислотному гидролизу. Поскольку, как уже упоминалось, связь между обоими фрагментами в дисахаридах ацетальная, этот гидролиз протекает достаточно легко. Важное значение этой реакции состоит в том, что на первой стадии исследования дисахарида он позволяет выяснить, из остатков каких моносахаридов состоит исходный дисахарид. Идентификация продуктов в гидролизате обычно проводится хроматографически с применением эталонов. Определение скорости гидролиза также позволяет в ряде случаев сделать заключение о строении дисахарида, так как скорости гидролиза пиранозидных и фуранозидных связей различается существенно. Фуранозиды гидролизуются примерно в 100 раз быстрее изомерных пиранозидов. Скорость кислотного гидролиза восстаналивающих дисахаридов зависит от структуры невосстанавливающего звена и падает в ряду: 2-дезоксиальдозы > пентозы > гексозы > аминосахара > уроновые кислоты.

Конфигурация гликозидного центра оказывает незначительное влияние на скорость гидролиза. Дисахариды, в которых остаток моносахарида, играющего роль агликона, расположен в экваториальном положении, гидролизуются примерно вдвое быстрее, чем соответствующие аксиальные изомеры. Например, β-аномер D-глюкопиранозида (**I**) будет гидролизоваться быстрее, чем α-аномер (**II**).



I



II

(R - остаток моносахарида)

Восстанавливающие дисахариды обычно кристаллизуются из тех же растворителей, что и моносахариды, и, как правило, тоже в виде какого-то определенного аномера. Они проявляют свойства, присущие карбонильной группе в моносахаридах. Так, при их растворении наблюдается мутаротация, они могут быть восстановлены до соответствующих гликозилполиолов и окислены до гликозилальдоновых кислот; образуют озазоны и другие характерные производные по карбонильной группе; наконец, их производные по гликозидному центру могу существовать в виде α- и β-аномеров. Следует также отметить, что модификации восстанавливающего звена, в частности, укорочение углеродной цепи может в этом случае использоваться для синтеза новых дисахаридов (см. раздел 2.4).

Однако не все реакции, типичные для моносахаридов, могут быть проведены для дисахаридов - определенные ограничения накладывает наличие в их молекулах лабильной гликозидной связи. Так, весьма трудно получить из дисахаридов меркаптали, поскольку этот синтез проводится в сильнокислой среде - в условиях, когда гликозидные связи легко расщепляются.

Невосстанавливающие дисахариды по своему химическому поведению похожи, например, на алкил- или арилгликозиды - полуацетальная группировка в них блокирована, и карбонильная функция не проявляется.

6.3. Установление строения

Выше уже говорилось, что важнейшей задачей, которая стоит перед исследователями, работающими в области дисахаридов, является установление их строения. Для успешного ее решения необходимо ответить на следующие основные вопросы:

1. Какие моносахариды входят в состав дисахарида?

2. К какому типу относится исследуемый дисахарид - восстанавливающему или невосстанавливающему?

3. Для восстанавливающих моносахаридов:

а) за счет какой гидроксильной группы восстанавливающего звена осуществляется межсахаридная связь и какой моносахарид является гликозилирующим?

б) каковы размеры окисного кольца и конфигурация гликозидного центра в невосстанавливающем остатке?

4. Для невосстанавливающих дисахаридов:

а) каковы размеры окисных колец в обоих звеньях?

б) каковы конфигурации гликозидного центра в каждом из них?

Как уже отмечалось выше, первая задача легко решается с помощью кислотного гидролиза исследуемого дисахарида с последующей идентификацией образовавшихся моносахаридов хроматографическими методами с применением эталонов. Следует отметить, что таким путем не всегда можно решить вопрос об абсолютной конфигурации каждого из звеньев дисахарида. Это связано с тем, что в природе встречаются моносахариды не только D-, но и L-ряда (например, арабиноза и галактоза). В этом случае можно прибегнуть к ферментативному гидролизу исследуемого дисахарида, используя фермент, расщепляющий связи, образованные моносахаридом либо только D-, либо только L-ряда. Задача также может быть решена выделением из гидролизата индивидуальных моносахаридов и определением их удельного вращения (соответствующие величины для различных моносахаридов приводятся в таблицах).

Решение второй задачи также не вызывает затруднений: отнесение исследуемого дисахарида к ряду восстанавливающих или невосстанавливающих делается на основании результатов его реакции с реактивом Фелинга или аммиачным раствором оксида серебра. Дальнейшее

установление структуры для восстанавливающих и невосстанавливающих дисахаридов проводится различными путями.

6.3.1. Восстанавливающие дисахариды

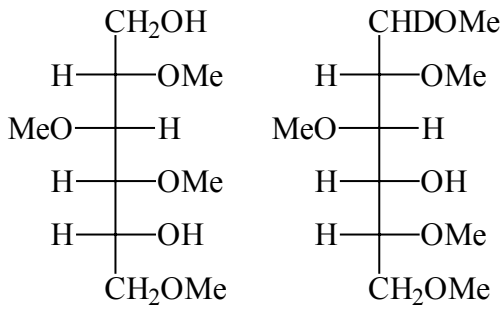
Рассмотрим, как производится полное установление структуры восстанавливающих дисахаридов на примере мальтозы (солодовый сахар), получающейся при неполном ферментативном расщеплении крахмала, а также целлобиозы - продукта неполного гидролиза древесины.

Ранее уже указывалось, что мальтоза является восстанавливающим дисахаридом и состоит из двух молекул D-глюкозы. Следовательно, для полного установления ее структуры остается выяснить, какая из гидроксильных групп участвует в образовании межмономерной связи, каковы размеры окисного кольца и какова конфигурация гликозидного центра в невосстанавливающем гликозидном остатке. В восстанавливающем фрагменте дисахарида полуацетальный гидроксил свободен и, следовательно, вследствие мутаротации не закреплены ни размер окисного кольца, ни конфигурация гликозидного центра. Однако если связь этого фрагмента с гликозилирующим моносахаридом осуществляется за счет гидроксила при C^4, размер окисного кольца в нем практически определен как шестичленный, и мы имеем дело с пиранозой.

По наиболее распространенной в настоящее время методике определение размеров окисного цикла в невосстанавливающем звене дисахарида начинают с восстановления дисахарида бордейтеридом натрия. При этом восстанавливающий фрагмент переходит в меченое по C^1 дейтерием производное полиола (т.е. гликозид, в котором в роли агликона выступает полиол), а невосстанавливающий, будучи полным ацеталем, не затрагивается. В этом случае последующее метилирование, которое обычно проводится в щелочной среде, не осложняется побочными процессами деградации и усложения углеродной цепи (см. выше). Полученное полиметилированное производное гидролизуют и восстанавливают боргидридом натрия. При этом получают

меченый дейтерием (из восстанавливающего звена) и немеченный (из невосстанавливающего) метиловые эфиры полиолов.

В случае мальтозы рассматриваемые операции приводят к 2,3,4,6-тетра- (**Т**) и 1,2,3,5,6-пента- (**П**) -О-метилсорбитам. Изобразим эти соединения для наглядности с помощью формул Фишера.

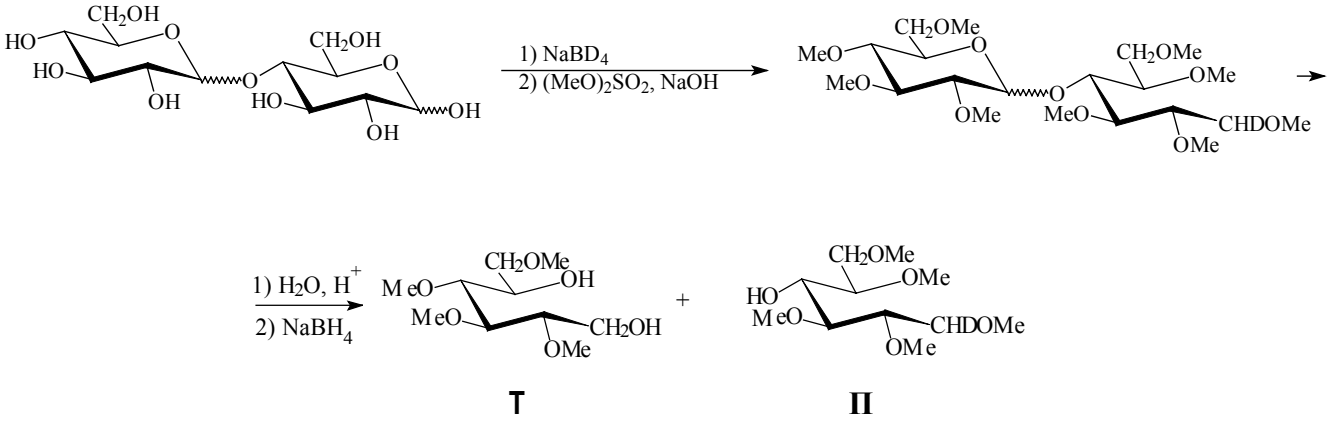


Т **П**

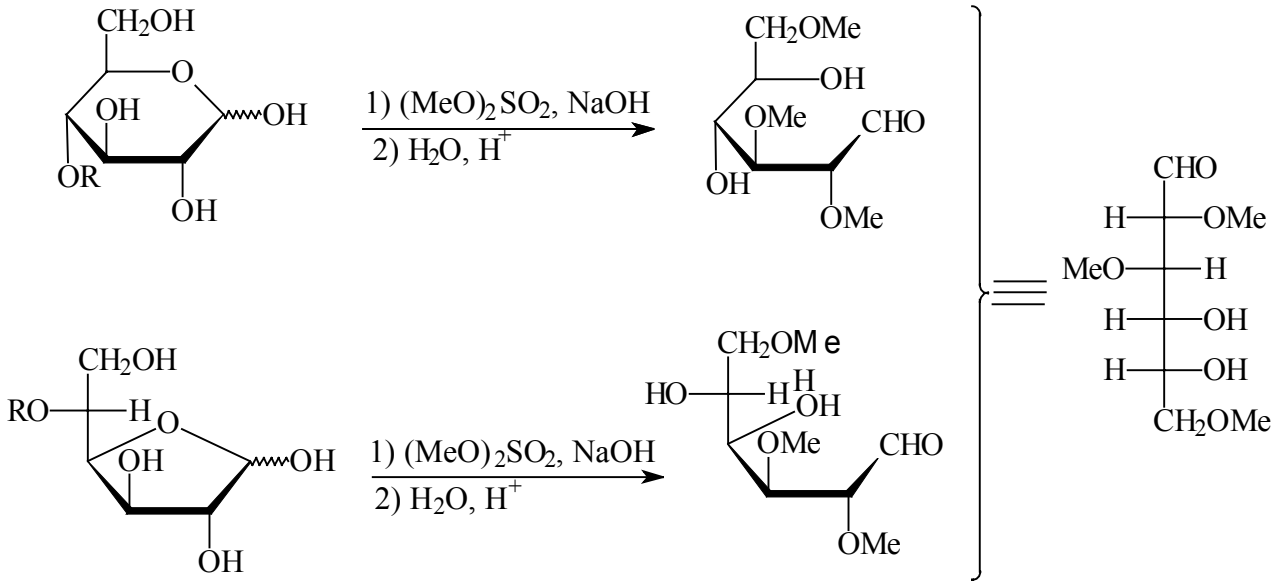
Их строение доказывают после разделения на колонке и ацетилирования, изучая масс-спектры полученных ацетатов. Задача интерпретации спектров не представляет трудностей, поскольку пути фрагментации подобных соединений подробно изучены.

Наличие в молекуле **Т** оксиметильной группировки свидетельствует о том, что он получен из невосстанавливающего фрагмента мальтозы как результат восстановления альдегидной группы, блокированной в исходном дисахариде ацетальными связями. Наличие свободного гидроксила при C^5 указывает, что он находился в мальтозе в пиранозной форме. Положение дейтерия в **П** позволяет определить, какой из атомов углерода в его молекуле входил в состав полуацетальной группы восстанавливающего фрагмента, а наличие свободного гидроксила при C^4 показывает, что именно он участвовал в образовании межмономерной связи и, следовательно, восстанавливающий фрамент не мог находиться в фуранозной форме (см. выше).

Приведенные данные дают для мальтозы структуру D-глюкопиранозил[1→4]-D-глюкопиранозы. Ход анализа может быть представлен следующей схемой:



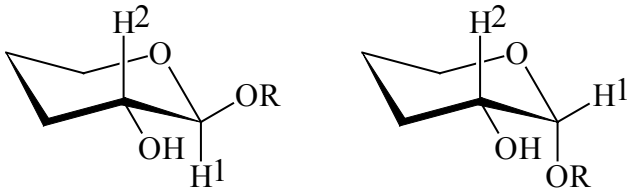
Следует отметить, что использовавшийся в прежние годы метод определения строения олигосахаридов, заключавшийся в метилировании исследуемого образца, его последующем гидролизе не позволял точно устанавливать строение восстанавливающего фрагмента, поскольку, например, из 4-гликозилальдопиранозы и из 5-гликозилальдофуранозы в этом случае получался один и тот же триметиловый эфир. Например:



(R - остаток моносахарида)

Ранее для установления конфигурации гликозидного центра использовались данные удельного вращения и ферментативного гидролиза. Однако к настоящему моменту эти методы вытесняются менее трудоемким и более эффективным - спектроскопией ЯМР. Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C обычно записываются в среде D_2O.

При рассмотрении конформаций пиранозидов отмечалось, что глюкоза существует исключительно в конформации С1, что обеспечивает аксиальное расположение протона при C^2. Конфигурация аномерного центра в этом случае легко устанавливается по величине констант спин-спинового взаимодействия (КССВ) протонов при C^1 и C^2. При их транс-диаксиальном расположении, характерном для β-аномера, она составляет 7.7-9.2 Гц, а при цис-аксиально-экваториальном (в α-аномере) 3.4-3.8 Гц.

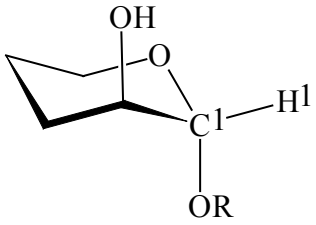


	α-аномер	β-аномер
КССВ $J(H^1-H^2)$	7.7 - 9.2 Гц	3.4 - 3.8 Гц

Исследования показали, что КССВ $J(H^1-H^2)$ для мальтозы составляет около 3.5 Гц, а для целлобиозы - около 8 Гц. Таким образом удалось установить конфигурацию аномерного центра невосстанавливающего звена; в целлобиозе это β-конфигурация (см. приведенную выше формулу и систематическое название), а в мальтозе - α-конфигурация.

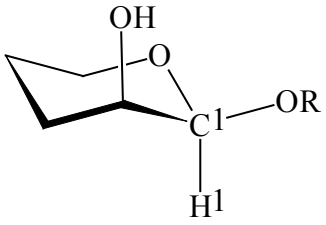
Для пираноз и их производных, имеющих аксиальный заместитель, а не протон, при C^2 и преимущественную конформацию С1 (“кресло 1”) более надежные методы определения конфигурации аномерного центра основываются на анализе спектров ЯМР ^{13}C. Здесь важную роль играет значение КССВ гликозидного атома углерода (C^1) и связанного с ним протона H^1. При экваториальной ориентации КССВ $J(C^1-H^1)$ всегда больше примерно на 10 Гц, чем при аксиальной.

Экваториальная ориентация H^1



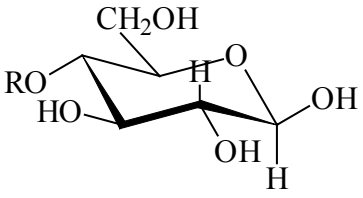
КССВ $J(^{13}C^1\text{-}H^1)$ 169-175 Гц

Аксиальная ориентация H^1

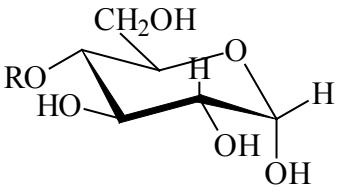


156-165 Гц

Эти данные также могут быть использованы для определения конфигурации гликозидного центра в любых невосстанавливающих дисахаридах, состоящих из пираноз, в частности, в мальтозе и целлобиозе. Такому определению не мешает наличие в последних второго аномерного центра, содержащего свободный гликозидный гидроксил. Это связано с тем, что процесс формирования этого центра при гидролизе соответствующих полисахаридов (крахмала и целлюлозы в данном случае), или при других превращениях, осуществляемых в растворе, может приводить к обеим конфигурациям (α или β). Таким образом, исследуемый восстанавливающий дисахарид всегда имеет два гликозидных центра - один участвует в образовании межсахаридной связи и имеет фиксированную конфигурацию (которую требуется установить); другой содержит свободный гликозидный гидроксил, который может иметь как α-, так и β-конфигурацию. Например, β-D-глюкопиранозил[1→4]-глюкопираноза состоит в основном из двух изомеров:



и



(R = остаток β-D-глюкозы)

В спектрах ЯМР соответствующие сигналы восстанавливающего звена (как α-, так и β-формы) значительно менее интенсивны, и их можно легко отличить от сигналов, относящися к аномерному центру с закрепленной конфигурацией.

6.3.2. Невосстанавливающие моносахариды

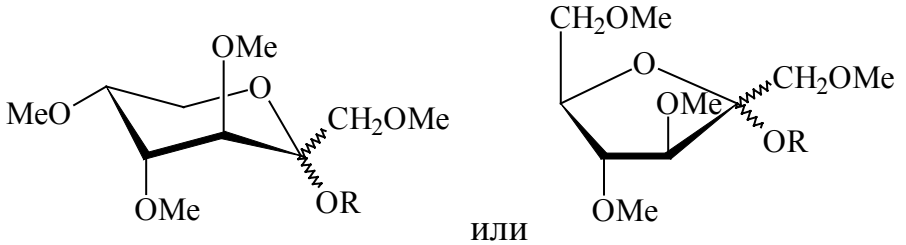
Рассмотрим на примере сахарозы, как устанавливается строение невосстанавливающих дисахаридов и дисахаридов, содержащих фуранозные фрагменты. Сахароза при гидролизе дает D-глюкозу и D-фруктозу, не восстанавливается реактивом Фелинга и аммиачным раствором оксида серебра, т.е. является невосстанавливающим дисахаридом. Отсюда следует, что межмономерная связь в сахарозе образована за счет гликозидных гидроксилов глюкозы и фруктозы. Исчерпывающее метилирование приводит к окта-метиловому эфиру, который при мягком кислотном гидролизе превращается в тетраметиловые эфиры D-глюкозы и D-фруктозы. Это еще раз подтверждает тот факт, что в в сахарозе оба моносахарида участвуют в образовании межмономерной связи своими гликозидными гидроксилами, ибо в противном случае был бы получен хотя бы один триметиловый эфир, поскольку при этом в остатке одного из моносахаридов освобождался бы не один гидроксил, а два: один в результате отщепления моносахаридного остатка, связанного с ним кислотолабильной гликозидной связью, и другой - в результате гидролиза полученного при исчерпывающем метилировании метилгликозида и отщеплении метилового спирта.

Установление строения остатков глюкозы и фруктозы в составе сахарозы проводится отдельно для каждого из моносахаридов.

Размер окисного кольца в остатке глюкозы находят, окисляя раствором перманганата калия ее тетраметиловый эфир (получение см. выше). В результате получают оптически недеятельную триметоксиглутаровую кислоту, что доказывает, что глюкозным фрагментом в сахарозе является D-глюкопираноза. Конфигурация при гликозидном центре в том же остатке определялась из данных ПМР спектра сахарозы: значение КССВ $J(H^1\text{-}H^2)$ для остатка глюкозы оказалось равным 3.8 Гц, что указывает на аксиально-экваториальное расположение этих протонов и соответствует α-форме глюкопиранозы.

Поскольку известно (см. выше), что межмономерная связь в сахарозе гликозидгликозидная, для полного установления структуры сахарозы необходимо установить размер окисного цикла в остатке фруктозы и конфигурацию гликозидного центра в нем.

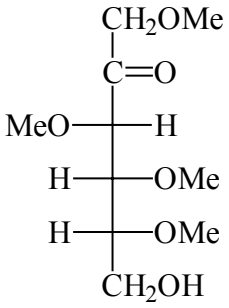
Размер окисного кольца легко определяется по результатам окисления тетраметилового эфира D-фруктозы, полученного, как указывалось выше, при гидролизе октаметилового эфира сахарозы. В последнем окисное кольцо в остатке фруктозы может быть как пиранозным, так и фуранозным.



где R - остаток тетраметилового эфира α-D-глюкозы

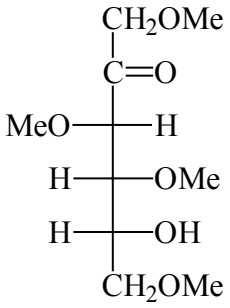
Нетрудно видеть, что в зависимости от размеров окисного кольца тетраметиловый эфир фруктозы, полученный при гидролизе октаметилового эфира сахарозы, должен иметь одну из следующих структур.

Если окисное кольцо пиранозное



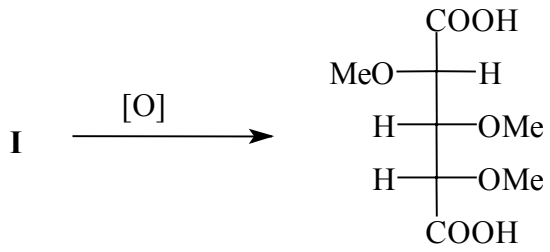
I

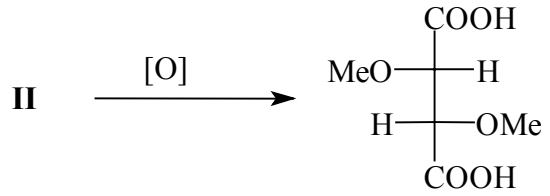
Если окисное кольцо фуранозное



II

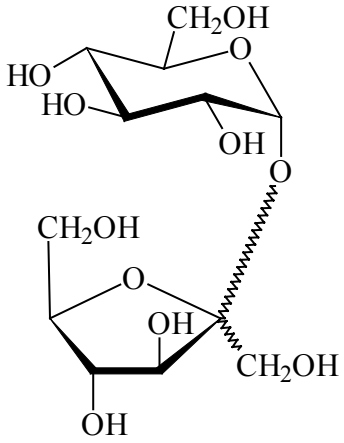
Окисление щелочным раствором перманганата эфиров **I** и **II** приводит к оптически активным кислотам - триметоксиглутаровой и диметоксиянтарной соответственно.





Эксперимент показал, что практически единственным продуктом окисления исследуемого тетраметилового эфира фруктозы является оптически деятельная диметоксиянтарная кислота и, следовательно, остаток D-фруктозы входит в сахарозу в фуранозной форме.

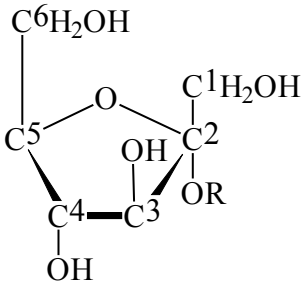
Итак, в структуре сахарозы осталась невыясненной только конфигурация гликозидного центра в остатке фруктозы



Эта задача решается с помощью спектроскопии ЯМР. В молекуле фруктофуранозы большое влияние на положение химических сдвигов в спектрах ЯМР ^{13}C ядер C^2 и C^3 оказывает взаимная ориентация связанных с ними гидроксильных групп. При их транс-ориентации (т.е. в α-аномере) сигнал гликозидного атома углерода C^2 оказывается примерно на 3 м.д. в более слабом поле, чем для β-аномера с цисоидной ориентацией. Аналогичная закономерность наблюдается и для атома C^3. В этом случае соответствующий

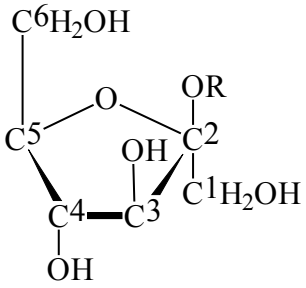
сигнал смещается в область слабого поля примерно на 6 м.д. Такие особенности спектров ЯМР ^{13}C характерны и для других гликозидов фруктофуранозы.

α-конфигурация



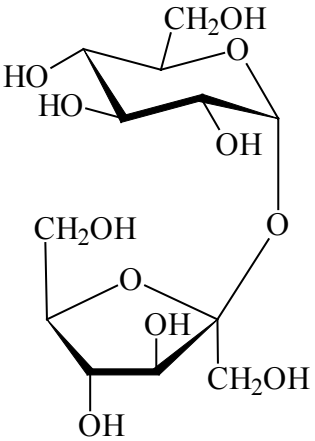
Сигналы C^2 и C^3 в спектре ЯМР ^{13}C находятся в более слабом поле

β-конфигурация



Сигналы C^2 и C^3 в спектре ЯМР ^{13}C находятся в более сильном поле

Эти особенности позволяют выбрать между двумя возможными конфигурациями гликозидного центра в остатке фруктозы. В спектре ЯМР ^{13}C сахарозы положение сигналов фуранозидного гликозидного атома C^2 и атома C^3 может отвечать только β-аномеру. Таким образом, сахароза является α-D-глюкопиранозил-β-D-фруктофуранозидом и имеет следующую структуру:



В соответствии с принятыми правилами формула сахарозы должна изображаться линейно (см. выше).

Следует отметить, что конфигурации в остатках D-глюкопиранозы и D-фруктофуранозы были установлены задолго до появления метода ЯМР путем измерения удельного вращения, а также изучением ферментативного гидролиза

сахарозы: она расщепляется как α-глюкозидазой, так и β-фруктофуранозидазой (инвертазой).

6.4. О синтезе дисахаридов

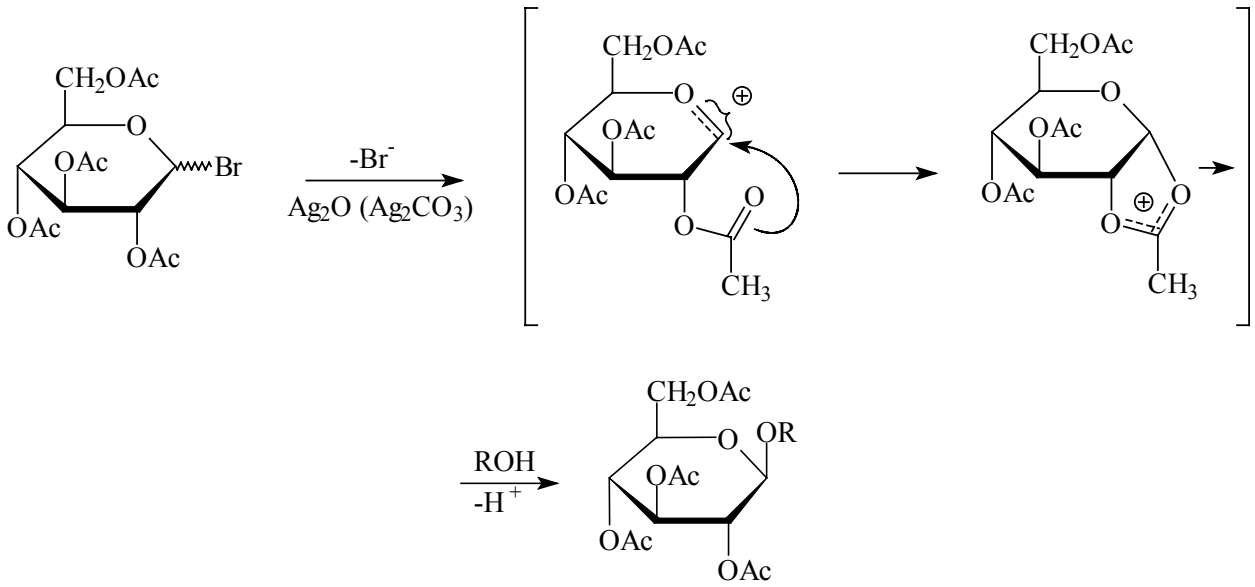
Как уже отмечалось, дисахариды являются удобными моделями для исследования строения и свойств важнейших биополимеров - полисахаридов. Некоторые из дисахаридов - сахароза, лактоза, трегалоза - встречаются в свободном состоянии в природе и имеют самостоятельное значение.

Помимо этих, существует целый ряд других причин, побуждающих разрабатывать методы синтеза дисахаридов. Для решения этой сложной проблемы существует лишь очень небольшое число общих подходов. Чтобы синтезировать дисахарид, требуется провести гликозилирование (конденсацию за счет гликозидного гидроксила) соответствующего моносахарида с другим региоспецифично (по определенному гидроксилу), причем таким образом, чтобы обеспечить для обоих остатков заданный размер окисного кольца и конфигурацию аномерного центра.

В связи с этим возникает необходимость решить две задачи - получить моносахарид, в молекуле которого защищены все гидроксильные группы, кроме одной, подлежащей гликозилированию, и синтезировать достаточно активный гликозилирующий агент с закрепленным размером окисного кольца, обладающий стереоселективностью действия.

Кенигс и Кнорр показали, что в качестве последнего могут быть использованы ацетилгликозилгалогениды альдоз. В них фиксирован размер окисного кольца, галоген, связанный с гликозидным центром, достаточно подвижен (см. выше), а применение ацетильной защиты обеспечивает не только легкость ее удаления в условиях устойчивости дисахарида, но и контроль стереохимии замещения вследствие соучастия ацетильной группы. Реакция Кенигса-Кнорра проводится в нейтральной или слабоосновной среде. Ее механизм окончательно не выяснен до сих пор. В связи с тем, что продуктами

реакции чаще бывают 1,2-транс-аномеры, предполагают, что она протекает через стадию образования циклического катиона ацилоксония

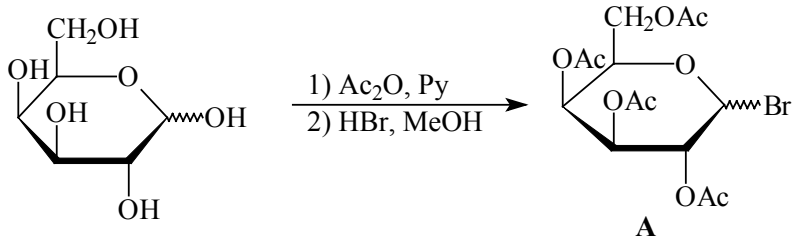


Выделяющийся в процессе реакции бромистый водород, который может расщеплять гликозидные связи и таким образом осложнять протекание реакции, связывают оксидом или карбонатом серебра. Последние, кроме этого, катализируют реакцию, существенно ускоряя отщепление бромид-аниона от исходного ацетобромпроизводного.

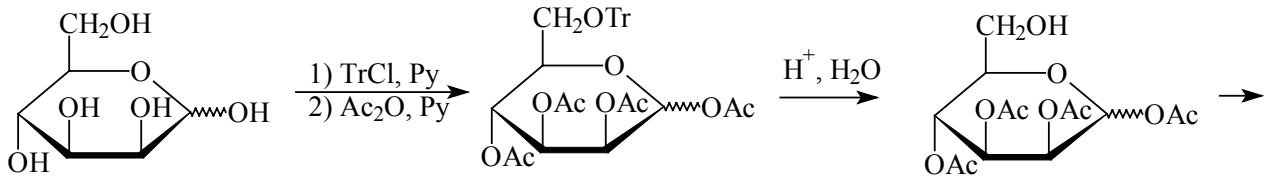
Одна из причин, ограничивающая область применения реакции Кенигса-Кнорра, состоит в том, что она протекает гладко лишь для ацилгликозилгалогенидов альдопираноз. Введение в реакцию производных 2-дезоксиальдоз, кетоз и фураноз обычно приводит к осложнениям.

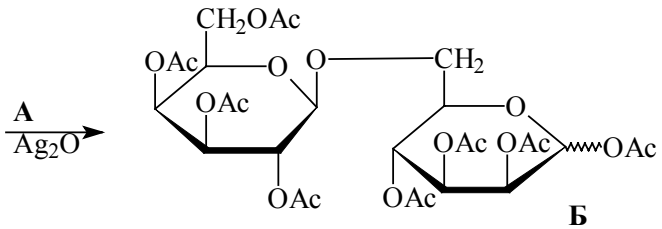
Как уже отмечалось, важное значение для успешного синтеза дисахаридов имеет доступность моносахаридов, содержащих только одну свободную гидроксильную группу - ту, которая должна быть подвергнута гликозилированию. В общем случае получение подобных соединений осуществляется достаточно просто только тогда, когда требуется получить производное со свободной первичноспиртовой группировкой. При этом обычно используется схема, применяемая и для селективной ее модификации, получение тритильного производного, ацетилирование и удаление тритильной группы. Получаемые при этом ацетильные производные подвергают впоследствии

гликозилированию. Примером может служить синтез ацетилированной β-D-галактопиранозил[1→6]-D-маннопиранозы



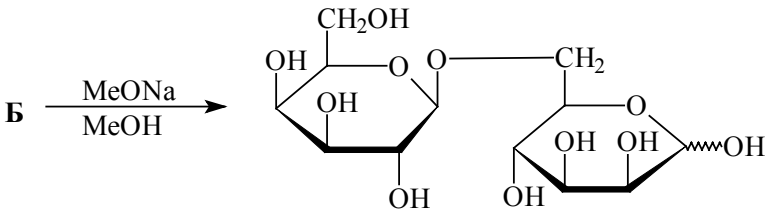
А





Б

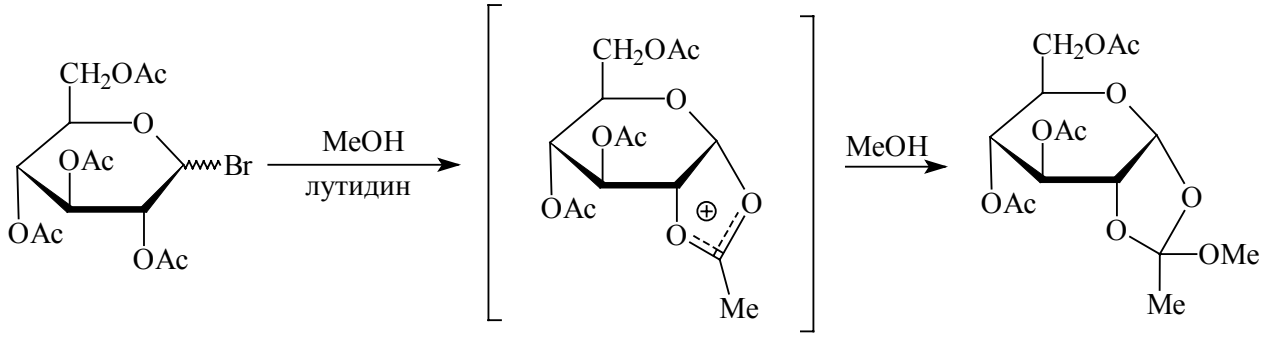
Незамещенный дисахарид получают, деацетилируя полученный октаацетат действием метилата натрия в избытке метанола - в условиях, при которых ацетальные связи устойчивы.



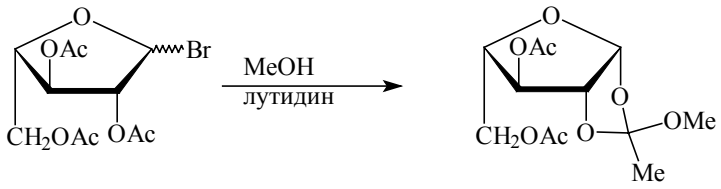
В молекулах моносахаридов содержится, как правило, несколько вторичных гидроксилов, которые к тому же менее реакционноспособны, чем первичные. В связи с этим синтез подлежащих гликозилированию соединений со свободной вторичной гидроксильной группой чаще всего является достаточно сложной задачей, для решения которой нет общих подходов. При этом следует иметь в виду, что даже если соответствующее производное получено, гликозилировать его нужным образом далеко не просто, поскольку в процессе гликозилирования может происходить миграция защитных групп.

Таким образом, конденсация по Кенигсу-Кнорру гладко протекает только при участии в реакции первичноспиртовой группы гликозилируемого моносахарида. Для гликозилирования вторичноспиртовых групп в каждом отдельном случае разрабатываются свои приемы.

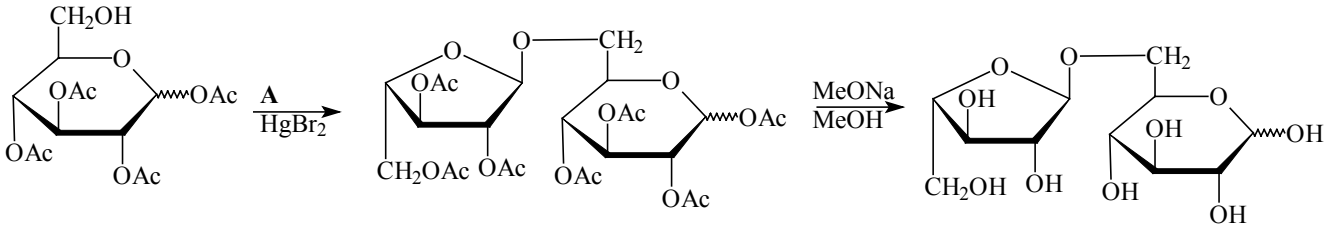
Возможности применения реакции гликозилирования для синтеза дисахаридов существенно расширяются при использовании т.н. ортоэфирного метода, предложенного Н.К.Кочетковым, А.Я.Хорлиным и А.Ф.Бочковым. Если ацилгликозилгалогениды обрабатывать спиртом в присутствии пространственно затрудненных оснований, например, 2,6-диметилпиридина (лутидина) или 2,4,6-триметилпиридина (коллидина), которые не реагируют как нуклеофилы, то образуются не гликозиды, а соответствующие ортоэфиры. Реакция идет по карбонильному атому углерода бывшей 2-ацетильной группы, например:



Приготовленные таким путем ортоэфиры в присутствии бромной ртути могут гликозилировать соответствующим образом защищенные моносахариды. Важно отметить, что при этом удается получить не только альдопиранозиды, как в случае гликозилирования по Кенигсу-Кнорру, но и фуранозиды. Примером может служить синтез α-D-арабинофуранозидо[1→6]-D-глюкозы:

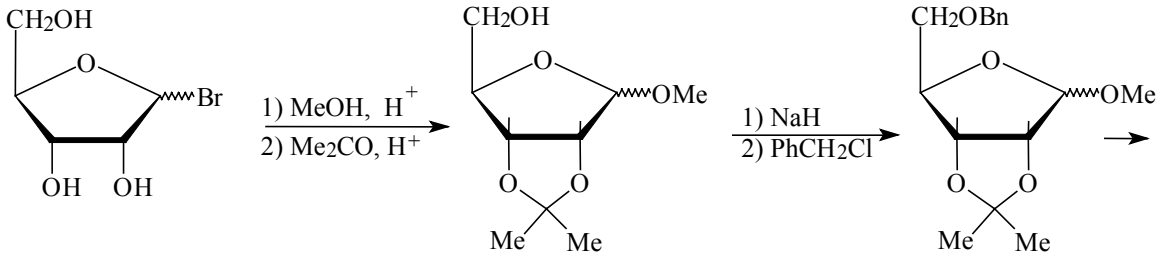


A

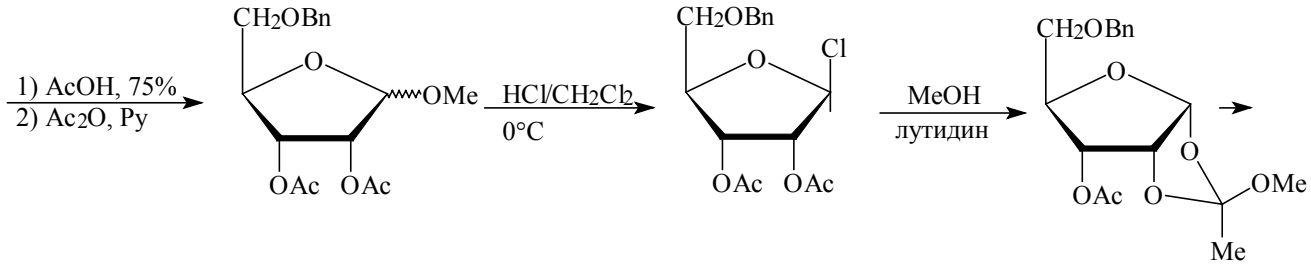


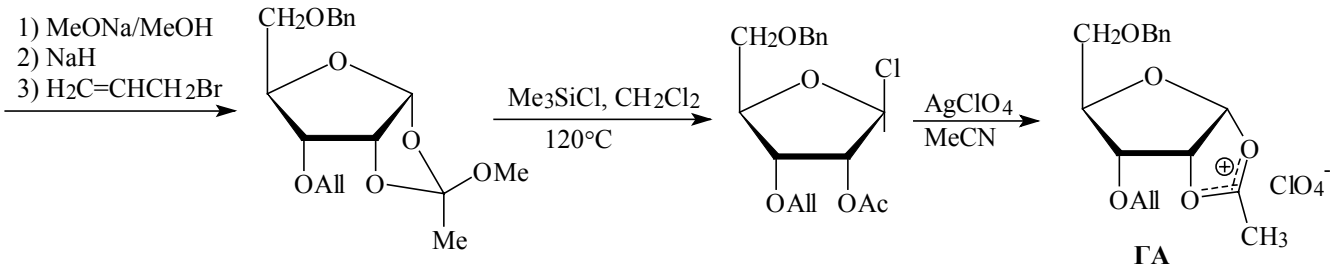
Сравнительно недавно ортоэфирным методом был получен гликозилирующий агент, использованный при получении вакцины от менингита. Ниже приводится схема синтеза фрагмента ее полисахаридной части.

На первом этапе из D-рибозы был получен гликозилирующий агент (**ГА**) - сначала ортоэфир с защищенными гидроксильными группами - при C^5 (бензильная защита) и C^3 (аллильная защита), а из него в две стадии - соответствующий перхлорат:



MP

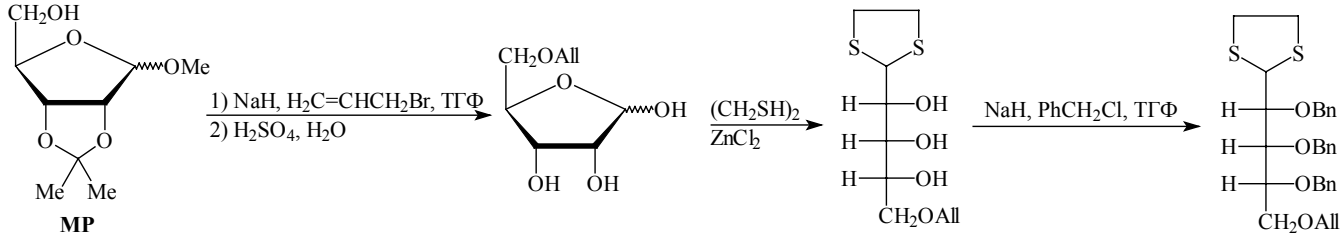




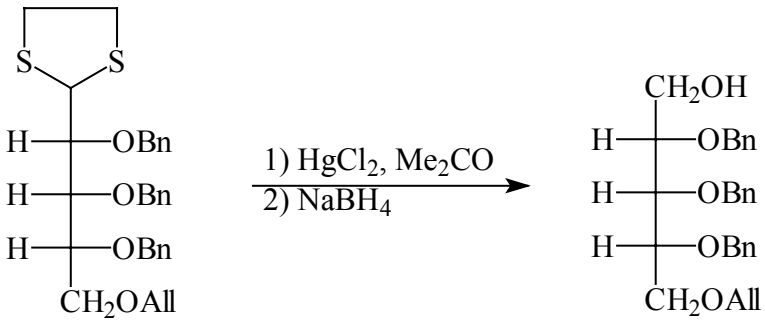
All = $-CH_2CH=CH_2$

Bn = $-CH_2Ph$

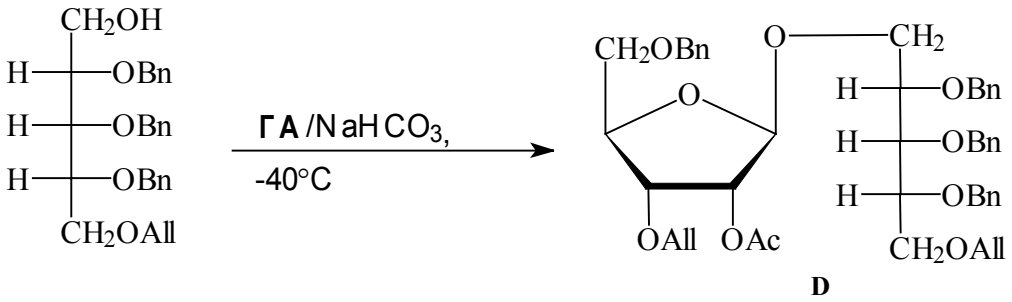
Фрагмент, который надлежало гликозилировать, получали также из изопропилиденового производного метилрибозида (**MP**). В нем защищали гидроксил при C^5 аллилированием, затем снимали изопропилиденовую защиту, получали меркапталь и бензилировали.



В полученным таким образом производном рибозы с полностью блокированными функциональными группами освобождали альдегидную группу и затем восстанавливали ее боргидридом натрия.

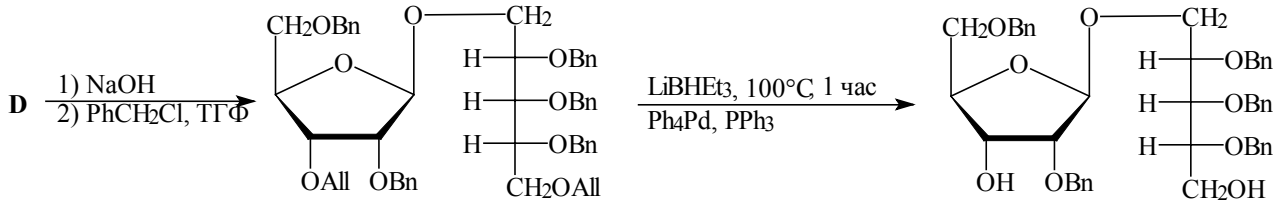


Продукт восстановления - D-рибит с одной свободной первичноспиртовой группой - и явился объектом гликозилирования.

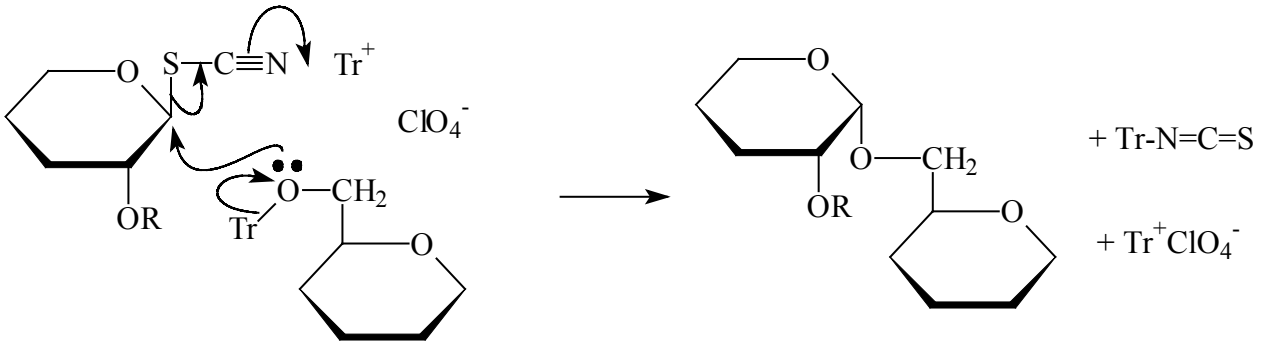


D

Дальнейшая модификация синтезированного дисахарида имела целью получение препарата со свободной первичноспиртовой группировкой в нециклическом фрагменте и со свободным гидроксилом при C^3 окисного кольца. Эту задачу удалось решить благодаря найденному реагенту для селективного удаления аллильной группировки в присутствии бензильной. Таким реагентом является триэтилборгидрид лития в присутствии комплекса Pd(0) с трифенилфосфином.

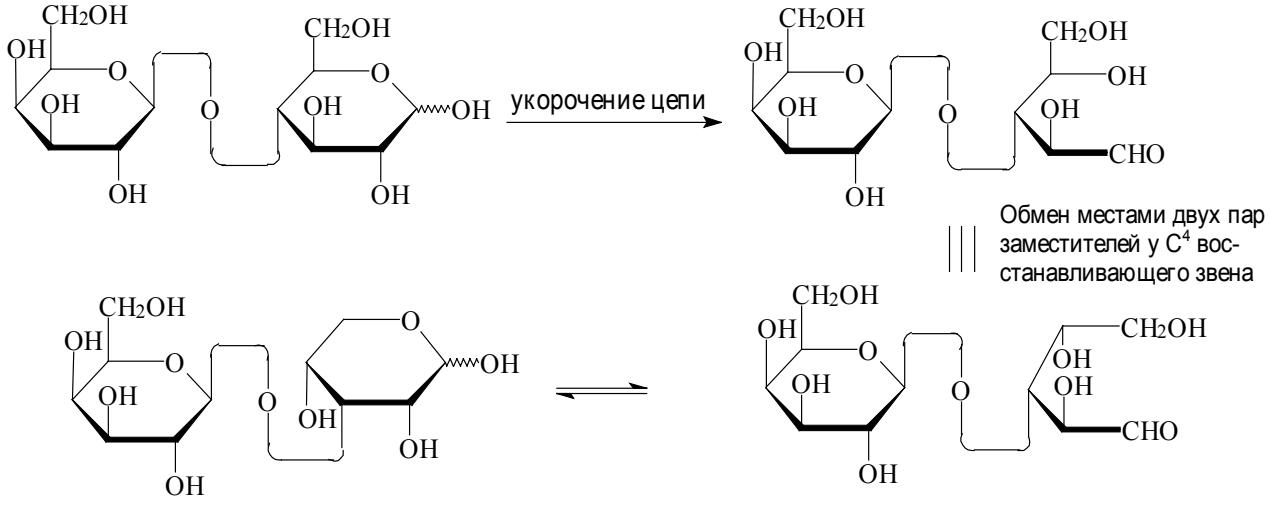


Как метод Кенигса-Кнорра, так и ортоэфирный метод позволяют синтезировать дисахариды с трансоидным расположением заместителей при C^1 и C^2 в гликозилирующем моносахариде. Сравнительно недавно Н.К.Кочетковым и сотрудниками был разработан метод, который дает возможность получать дисахариды с цисоидным расположением этих заместителей. Оказалось, что такие соединения получаются при обработке перхлоратом тритил-катиона раствора в сухом хлористом метилене смеси гликозида, содержащего в качестве агликона тиоцианатную группу, с моносахаридом, первичноспиртовая группировка которого блокирована тритильной группой.

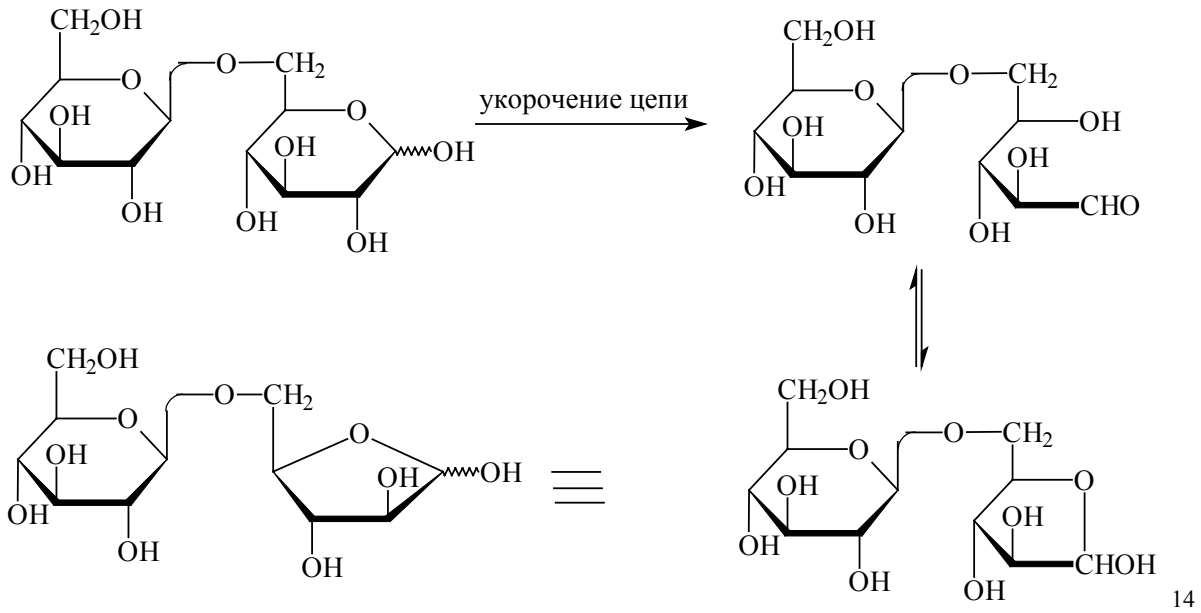


Рассмотренный выше синтез дисахаридов конденсацией двух моносахаридов был и остается основным методом, которому посвящено большинство исследований в данной области. Однако существуют и другие методы их получения, из которых наибольшее значение имеет модификация восстанавливающего звена легко доступного дисахарида. При этом используются реакции, позволяющие превращать это звено в остаток другого моносахарида (чаще всего - тетрозы или пентозы). Обычно применяются реакции укорочения углеродной цепи, включая окисление периодатом натрия или тетраацетатом свинца надлежащим образом защищенных моносахаридов.

Такой подход в общих чертах отражает схема перехода от лактозы к β-D-галактопиранозил[1→3]-D-арабинозе:



а также от легко синтезируемой генциобиозы (β-D-глюкопиранозил[1→6]-D-глюкозы) - к β-D-глюкопиранозил[1→5]-D-арабинозе.



14

7. Задачи и упражнения

1. Используя реакции “уравнивания концов”, а также укорочения и удлинения углеродной цепи моносахаридов, докажите конфигурации всех альдопентоз и альдогексоз D-ряда.

2. Приведите наиболее целесообразные пути доказательства конфигурации всех гексулоз D-ряда, если известны конфигурации всех D-гексоз.

3. Назовите эпимерные пентозы и пентулозы D-ряда. Приведите схему эпимеризации одной из них.

4. Назовите эпимерные гексозы и гексулозы D-ряда. Приведите схему эпимеризации одной из них.

5. Приведите возможные пути доказательства конфигурации D-седогептулозы и схему ее эпимеризации. Конфигурации всех D-гексоз известны.

6. Напишите проекционные формулы моносахаридов, которые образуются в водном растворе пиридина из: а) L-сорбозы; б) D-седогептулозы.

7. Дезоксипроизводное какой D-альдогексозы будет идентично:
а) 2-дезокси-D-глюкозе; б) 3-дезокси-D-глюкозе; в) 3-дезокси-D-маннозе;

---

[14] Окончательная структура полученного дисахарида возникает при повороте восстанавливающего звена в

г) 4-дезокси-D-галактозе; д) 2-дезокси-D-талозе; е) 3-дезокси-D-гулозе; ж) 4-дезокси-D-аллозе?

8. Приведите схему эпимеризации 6-дезокси-L-галактозы (фукозы). Напишите перспективные формулы полученных при этом моносахаридов.

9. Известно, что не только альдозы, но и все природные кетозы дают реакцию серебряного зеркала и восстанавливают реактив Фелинга. Объясните причины этого явления.

10. Какие соединения образуются при взаимодействии D-маннозы, 2-дезокси-D-маннозы и D-псикозы с избытком фенилгидразина?

11. Окисление альдоз до соответствующих альдоновых кислот проводится обычно бромной водой. Реакция серебряного зеркала для этой цели не применяется. Почему?

12. Известно, что кетозы, в отличие от альдоз, бромной водой не окисляются. Можно ли и каким образом использовать это их свойство для получения: а) D-псикозы из D-аллозы; б) D-рибулозы из D-арабинозы?

13. Назовите не менее трех продуктов модификации углеродной цепи пентозы под действием щелочи.

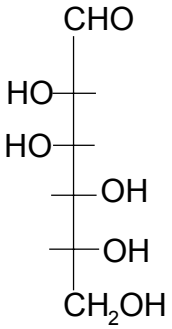
14. На D-треозу подействовали реактивом Виттига, полученным из трифенилфосфина и этилхлорацетата, затем - смесью перекиси водорода и муравьиной кислоты. Полученное соединение (лактон) восстановили амальгамой натрия в воде. Каково строение образовавшихся моносахаридов? Приведите их проекционные формулы.

15. Какие моносахариды образуются при использовании указанной выше последовательности реакций из D-ксилозы и D-ликсозы?

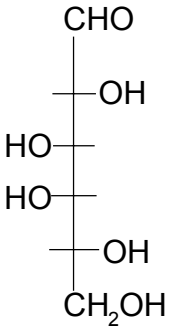
16. Приведите схемы синтеза двух пентаацетатов D-глюкозы, различающихся по восстанавливающим свойствам.

соответствие с правилами написания “линейных” формул.

17. Получите пентаацетат D-маннозы, который не будет давать бромида (продукт замещения на бром ацетоксигруппы) при действии бромистого водорода в уксусной кислоте.



18. Получите пентаацетат D-галактозы, способный восстанавливать аммиачный раствор оксида серебра и реактив Фелинга.



19. Получите из D-галактозы и D-маннозы тетраацетаты D-галактоновой и D-манноновой кислот, соответственно, со свободными карбоксильной и первичноспиртовой группами.

20. Получите из D-глюкозы производное D-глюкуроновой кислоты со свободными карбоксильной и альдегидной группами.

21. D-альтроза обрабатывается боргидридом натрия в воде; полученное соединение подвергается действию каталитических количеств протонной кислоты в ацетоне, а затем - окислению тетраацетатом свинца. Приведите схемы соответствующих реакций.

22. Аномеры (α- и β-формы) каких из перечисленных ниже моносахаридов можно различить с помощью реакции с борной кислотой: D-галактопираноза, D-идопираноза, D-фруктофураноза, L-сорбофураноза?

23. α- и β-Формы некоторых моносахаридов можно различить по способности давать изопропилиденовые производные при взаимодействии с ацетоном в присутствии каталитического количества протонных кислот. Для каких из перечисленных ниже пентоз и гексоз это осуществимо: D-арабинофураноза, D-ксилофураноза, D-альтропираноза, D-глюкофураноза?

24. Можно ли и каким образом различить α- и β-аномеры D-идозы химическими методами (в растворе D-идоза, как и другие гексозы, существует почти исключительно в пиранозной форме)?

25. Альдегид, полученный из 1,2;5,6-бис-изопропилиденового производного D-глюкозы нагреванием его с 75% уксусной кислотой и последующим периодатным окислением, обработан избытком 37% водного раствора формальдегида в присутствии 1н щелочи. Напишите перспективную формулу полученного соединения.

26. При отнесении аномеров пентоз и гексоз к α- или β-ряду сравнивают гликозидный центр аномера с асимметрическим центром глицеринового альдегида. При этом за основу берут не абсолютную конфигурацию, а расположение гидроксильных групп относительно проекции углеродной цепи. Почему?

27. Напишите перспективные формулы: а) 6-дезокси-β-L-галактопиранозы (фукозы); б) β-D-аллопиранозы; в) 3-метил-3-дезокси-α-D-глюкопиранозы; г) α-L-арабинопиранозы; д) β-L-ксилофуранозы; е) пиранозной формы α-D-седогептулозы; ж) β-D-фруктофуранозы; з) α-D-сорбопиранозы; и) α- и β-D-альтрозы.

28. Приведите перспективные формулы и названия моносахаридов, которые образуются при обращении конфигурации у C^5 всех гексоз D-ряда.

29. Приведите перспективные формулы моносахаридов, которые образуются при обращении конфигурации у: а) C^3 D-фруктофуранозы; б) C^3 D-сорбопиранозы.

30. Предложите схему превращений, которые приведут к обращению конфигурации у: а) C^2 D-галактозы; б) C^4 D-маннозы в) C^5 D-глюкозы. Напишите перспективные формулы полученных альдоз и приведите их названия.

31. Напишите перспективные формулы γ- и δ-лактонов, которые образуются из следующих кислот: а) D-галактоновая; б) L-маннoновая; в) L-глюконовая; г) D-арабоновая; д) D-гулоновая.

32. Известно, что гликозиды L-идофуранозы и спиртов нормального строения, начиная с н-гептилового, образуют термотропные жидкие кристаллы. Напишите общую формулу этих соединений.

33. Предложите схемы синтезов: а) D-галактуроновой кислоты из D-галактозы; б) D-аллозы из D-глюкозы; в) метил-α-D-арабинопиранозида из D-арабинозы; г) 2-дезокси-D-глюкозы из D-глюкозы; д) 3-дезокси-D-глюкозы из D-глюкозы; е) D-талозы из D-маннозы; ж) 6-дезокси-D-глюкозы из D-глюкозы; з) 2-дезокси-D-талозы из D-маннозы; и) 2-дезокси-D-аллозы из D-глюкозы.

34. Метилгликозид α-D-гулопиранозы обработали одним эквивалентом периодата. Каково будет строение продукта реакции?

35. Известно, что моносахарид дает бис-алкилиденовое производное в том случае, когда в его пиранозной форме все гидроксилы, кроме гликозидного, который при этом не учитывается, занимают трансоидное положение. Примером может служить глюкоза, бис-изопропилиденовое производное которой со свободным гидроксилом при C^3 широко применяется в синтетических исследованиях

а) какие пентозы и гексозы будут давать подобные производные? Напишите формулы последних для D-ряда.

б) Для соединений L-ряда.

в) Какая из гексулоз будет образовывать такое производное? Напишите перспективные формулы для соответствующей D- и L-гексулозы.

36. Имеются диэтиловые эфиры мезовинной и D,L-винной кислот. Какое из этих веществ будет легче подвергаться периодатному окислению?

37. Пятичленный окисной цикл в фуранозах и их производных не является плоским. Фактически реализуются две конформации - с тремя (Т-конформация) и с четырьмя (Е-конформация) копланарными атомами. Чем объясняется неплоское строение фуранозного кольца? Будет ли атом кислорода в нем выведен из плоскости, в которой расположены три или четыре атома?

38. Молекулы пираноз имеют, как известно, кресловидную конформацию, для которой характерно наличие четырех атомов в одной плоскости и двух вне ее. Почему в качестве последних, как правило, не выступает атом кислорода?

39. Какой из конформеров - С1 или 1С - будет преобладать в случае α- и β-аномеров следующих моносахаридов: а) L-арабинопираноза; б) L-галакто-пираноза; в) L-сорбопираноза; г) D-фруктопираноза; д) D-ксилопираноза; е) D-альтропираноза; ж) D-идопираноза; з) пиранозная форма D-седогептулозы?

40. Получите бензилиденовые производные метилгликозидов α-D-глюкопиранозы и α-D-альтропиранозы. В каком из них можно избирательно тозилировать гидроксильную группу при C^2? Каким образом можно превратить полученное производное в 3-амино-3-дезоксиманнозу?

41. На D-глюкопиранозу и D-альтропиранозу (отдельно) подействовали сначала метиловым спиртом в присутствии хлороводорода, а затем - бензальдегидом в присутствии хлорида цинка. Какое из полученных производных (глюкозы или альтрозы) будет легче подвергаться периодатному окислению?

42. Бензилиденовые производные метилгликозидов аллозы, альтрозы, глюкозы и маннозы, с одной стороны, и гулозы, идозы, галактозы и талозы - с другой - существенно различаются пространственным строением бициклических фрагментов. В чем состоит это различие и чем оно вызвано?

43. Дитиоацетали альдопентоз и альдогексоз можно избирательно тозилировать по первичноспиртовой группе, если использовать один эквивалент тозилхлорида и проводить реакцию при -10°С. Как можно применить это обстоятельство для синтеза входящей в состав некоторых полисахаридов D-рамнозы (6-дезокси-D-маннозы)? Приведите уравнения соответствующих реакций.

44. Из метилгликозидов D-маннопиранозы и D-альтропиранозы получены бензилиденовые производные. Каков будет результат их окисления периодатом?

45. Напишите общую формулу бензилиденовых производных гулозы, идозы, галактозы и талозы и схему их получения. Какое из них будет медленнее других окисляться периодатом?

46. Напишите перспективные формулы следующих дисахаридов: а) β-D-галактопиранозил[1→5]-D-арабиноза; б) β-D-маннопиранозил[1→4]-D-манноза; в) β-D-глюкопиранозил[1→3]-D-арабиноза; г) α-L-арабинофуранозил[1→6]-D-глюкоза; д) β-D-маннопиранозил-α-D-фруктофуранозид; е) β-D-глюкопиранозил-α-L-сорбофуранозид; ж) β-D-глюкопиранозил[1→6]- L-сорбоза.

47. Сахароза - невосстанавливающий дисахарид; ее можно назвать α-D-глюкопиранозил-β-D-фруктофуранозидом или β-D-фруктофуранозил-α- D-глюкопиранозидом. Напишите перспективные формулы, соответствующие обоим названиям, сохраняя принятые правила изображения.

48. β-D-галактопиранозил-β-D-глюкопиранозид, как невосстанавливающий дисахарид, может также быть назван β-D-глюкопиранозил-β-D-галактопиранозидом. Напишите перспективные формулы, соответствующие обоим названиям, сохраняя принятые правила изображения.

49. Проделайте с мальтозой (α-D-глюкопиранозил[1→4]-D-глюкозой) реакцию укорочения цепи с использованием гидроксиламина. Напишите перспективную формулу полученного соединения.

50. Напишите проекционные формулы метиловых эфиров, полученных при последовательной обработке боргидридом натрия, диметилсульфатом в щелочи и соляной кислотой из следующих дисахаридов: а) лактоза (β-D-галактопиранозил[1→4]-D-глюкоза); б) β-D-галактопиранозил[1→5]-D-арабиноза; в) целлобиоза (β-D-глюкопиранозил[1→4]-D-глюкоза).

51. Приведите схемы реакций: а) мальтозы (α-D-глюкопиранозил[1→4]-D-глюкозы); б) лактозы (β-D-галактопиранозил[1→4]-D-глюкозы); β-D-глюкопиранозил[1→3]-D-арабинозы с избытком фенилгидразина, бромной водой и бордейтеридом натрия.

52. Приведите схемы полного доказательства строения и уравнения соответствующих реакций) для следующих дисахаридов: а) β-D-фруктофуранозил-α-D-галактопиранозид; б) трегалоза (α-D-глюкопиранозил-α- D-глюкопиранозид); в) β-D-галактопиранозил[1→5]-D-арабиноза; г) β-D-глю-копиранозил[1→3]-D-арабиноза; д) лактоза (β-D-галактопиранозил[1→4]- D-глюкоза).

53. Известно, что конфигурация гликозидного центра для гликозидов пиранозных форм некоторых альдогексоз может быть установлена из констант спин-спинового взаимодействия аксиального протона при C^2 и и протона при C^1: для диаксиального расположения она составляет 7.7-9.2 Гц, а при аксиально-экваториальном 3.4-3.8 Гц. Для каких альдоз применим такой метод анализа?

54. Предложите схему синтеза из соответствующих моносахаридов: а) β-D-маннопиранозил[1→6]-D-галактозы; б) β-D-глюкопиранозил[1→1]-D-фруктозы; в) β-D-глюкопиранозил[1→1]-L-сорбозы (L-сорбоза - исходное вещество для синтеза витамина С).

55. Предложите схему синтеза α–L-арабинофуранозил[1→6]-D-маннозы из соответствующих моносахаридов с использованием ортоэфирного метода.

56. Генциобиоза (β-D-глюкопиранозил[1→6]-D-глюкоза) - относительно доступный дисахарид. Укорочением углеродной цепи ее восстанавливающего

звена может быть получена β-D-глюкопиранозил[1→5]-D-арабиноза. Каков будет размер окисного кольца в восстанавливающем звене последней? Приведите уравнения соответствующих реакций.