

Химический факультет
Кафедра химии природных соединений

Ю.С.Шабаров, Т.С.Орецкая, П.В.Сергиев

Моно- и дисахариды

(учебное пособие для студентов III курса)

Издание 5-е, исправленное и дополненное

Часть I

Москва - 2010

Учебное пособие утверждено Методической комиссией
кафедры химии природных соединений Химического факультета
Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова

Содержание

Часть I

Предисловие.....	3
1. Функции моно- и полисахаридов.....	4
1.1. Энергетическая функция.....	5
1.2. Структурная функция.....	8
1.3. Олигосахариды – посредники межклеточного общения.....	12
1.4. Гликозилирование белков и липидов.....	15
1.5. Антибиотики, имеющие гликозидные группы.....	18
2. Моносахариды.....	23
2.1. Основные типы моносахаридов и их номенклатура.....	23
2.2. Альдозы и кетозы.....	25
2.2.1. D- и L-ряды.....	26
2.2.2. Вывод конфигураций альдоз D-ряда.....	28
2.2.3. Доказательство конфигураций пентоз и гексоз D-ряда. Простейшие кетозы.....	30
2.3. Химические свойства альдоз и кетоз.....	42
2.3.1. Реакции нециклических форм.....	42
2.3.2. Реакции альдоз и кетоз как циклических полуацеталей.....	53

Предисловие

Студентам, специализирующимся в области химии природных соединений, необходимо знание основ химии углеводов – важнейшего класса органических соединений. Во-первых, углеводы широко распространены в природе (в связи с этим всегда актуален вопрос об их целесообразном использовании) и играют громадную роль в процессах функционирования всего живого на Земле. Наряду с нуклеиновыми кислотами и белками, углеводы являются основными полимерными молекулами, играющими важную роль практически во всех процессах, протекающих в живых организмах. Во-вторых, полифункциональная природа углеводов и сложность их пространственного строения, которое часто определяющим образом влияет на свойства, делают их изучение весьма поучительным, позволяют познакомить учащегося с проблемами регио- и стереоспецифического проведения реакций, с интересными вопросами конформационного анализа, с путями приготовления синтонов, содержащих один или более асимметрических атомов углерода определенной конфигурации.

Цель настоящей разработки - сообщить студентам первоначальные сведения о биологической роли, строении и свойствах простейших представителей углеводов, которые бы могли в случае необходимости служить основой для дальнейшей плодотворной работы, как в области химии природных соединений, в состав которых очень часто входят углеводы, так и органической химии в целом.

Предполагается, что читатель знаком с основами стереохимии (понятия об асимметрическом атоме углерода, абсолютной конфигурации, антиподах и диастереомерах, мезоформах, проектировании по Фишеру и т.д.) и свойствами монофункциональных и некоторых полифункциональных соединений.

В настоящее, пятое, издание разработки внесены изменения и дополнения, учитывающие опыт авторов в преподавании соответствующей дисциплины студентам III курса кафедры химии природных соединений. В

конец приведены задачи и упражнения, которые помогут оценить, как усвоен материал. Данное издание дополнено краткой информацией о биологических функциях моно- и полисахаридов.

1. Функции моно- и полисахаридов

Углеводы представляют собой один из важнейших классов молекул, используемых живой природой. На их долю приходится 80% сухого вещества растений и 20% - животных. По способности к гидролизу на мономеры углеводы делятся на две группы: простые (мономеры) и сложные (олиго- и полисахариды). Сложные углеводы способны гидролизоваться с образованием простых углеводов, мономеров. Живые организмы используют как простейшие моно- и дисахариды - в качестве источника энергии, так и полисахариды, выполняющие структурную функцию. Такие сахара, как рибоза и дезоксирибоза входят в состав рибо- и дезоксирибонуклеиновых кислот (РНК и ДНК) - хранителей и переносчиков наследственной информации. Разнообразные олигосахариды часто присоединяются к другому классу биополимеров - белкам, особенно тем, которые должны функционировать вне клетки. Несмотря на впечатляющее многообразие вариантов присоединения сахаров друг к другу, они сами по себе не могут использоваться для хранения наследственной информации, поскольку нет механизмов копирования произвольной последовательности углеводов.

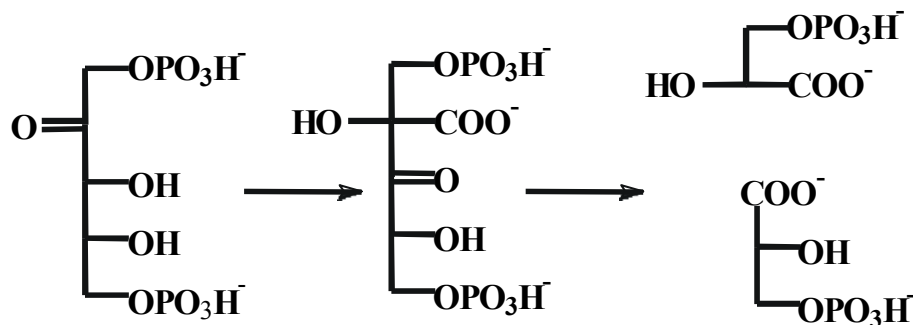
Пожалуй, самая главная из функций сахаров в природе - это их роль в накоплении, хранении и транспорте энергии у всех живых организмов. Именно углеводы образуются в растениях в результате фотосинтеза непосредственно из CO_2 , накапливаются в виде крахмала в фотосинтезирующих частях растения или транспортируются в нефотосинтезирующие части в виде сахарозы. Таким образом, вся биомасса исходно появляется на Земле в виде сахаров. Углеводы также играют центральную роль в накоплении, преобразовании и транспорте энергии у животных. Если у растений транспорт сахарозы обеспечивал энергией нефотосинтезирующие части, то у животных перенос глюкозы

является центральным процессом, обеспечивающим энергией организм. Конечно, многие органы могут запасать жиры и использовать их в качестве источника энергии. Также для получения энергии могут использоваться и аминокислоты. Однако, именно глюкоза является наиболее универсальным, а для многих тканей (например, мозга) и единственным источником энергии.

Кроме как источник энергии, углеводы в виде полисахаридов используются для создания прочных опорных или защитных структур, таких как древесина растений и панцири членистоногих. С этим процессом непосредственно связано решение проблемы внутриклеточного транспорта различных соединений, в том числе адресная доставка лекарственных препаратов. Сложные олигосахариды используются и для специфического межклеточного узнавания. Рассмотрим функции сахаров подробнее.

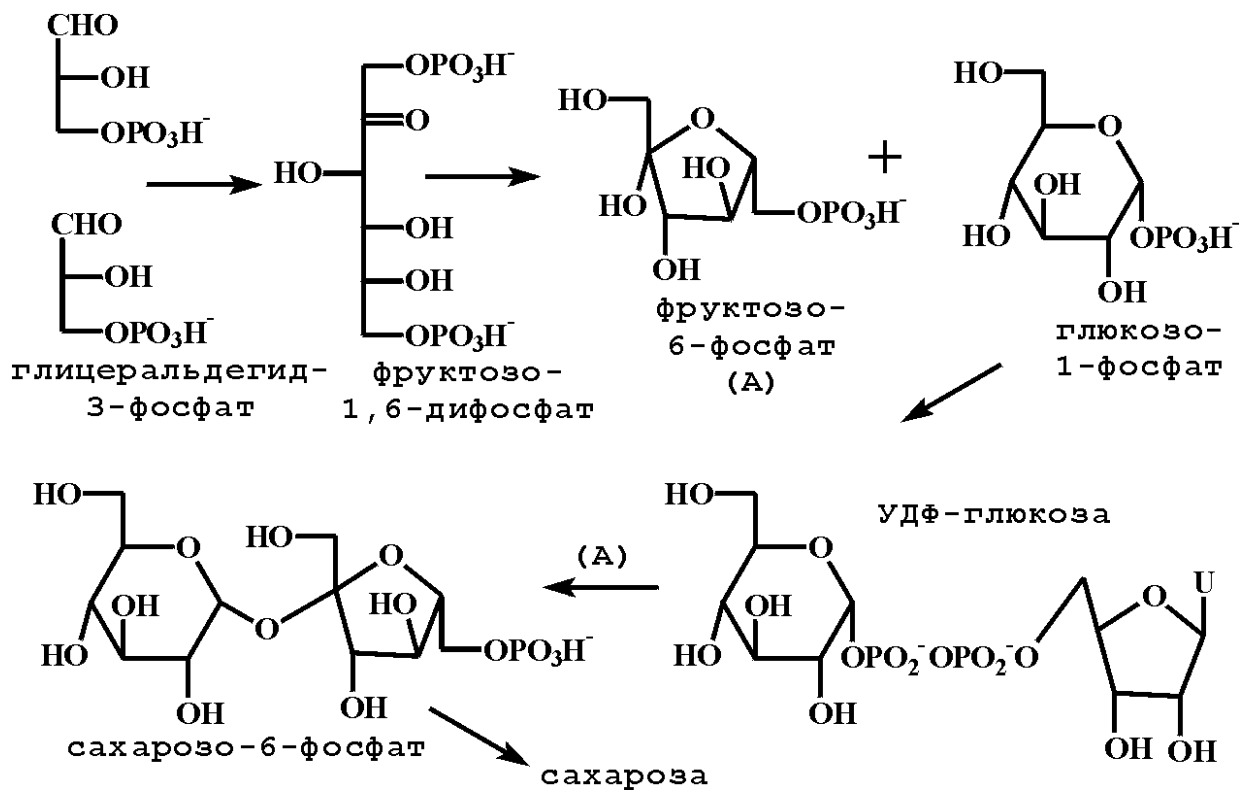
1.1. Энергетическая функция

Самая первая реакция в создании биомассы Земли - это реакция фиксации CO_2 , проходящая в хлоропластах растений. При этом, диоксид углерода присоединяется сначала к остатку лизина фермента рибулозо-1,6-бис-фосфаткарбоксилазы, а затем переносится этим ферментом на рибулозо-1,6-дифосфат. В активном центре фермента происходит распад образовавшегося промежуточного соединения на две молекулы 3-фосфоглицериновой кислоты. Считается, что рибулозо-6-фосфат карбоксилаза это самый распространенный на нашей планете фермент. Это и понятно, ведь весь углерод, циркулирующий в биосфере, когда-то прошел через активный центр этого фермента.



Карбоксилирование рибулозо-1,6-дифосфата и распад аддукта на две молекулы 3-фосфоглицериновой кислоты.

Получившиеся молекулы 3-фосфоглицериновой кислоты восстанавливаются до 3-фосфоглицеринового альдегида. Для этого используются по одной молекуле аденозин-5'-трифосфата (АТФ) и дигидроникотинамидадениндинуклеотидфосфата, образовавшихся в ходе фотосинтеза. Из шести молей фосфоглицеринового альдегида 5 используются для регенерации 3 молей рибулозо-1,6-дифосфата, для чего необходимо еще 3 моля АТФ. Один оставшийся моль фосфоглицеринового альдегида используется в синтезе сахарозы. Из 4 молекул фосфоглицеринового альдегида образуются 2 молекулы фруктозо-1,6-дифосфата.

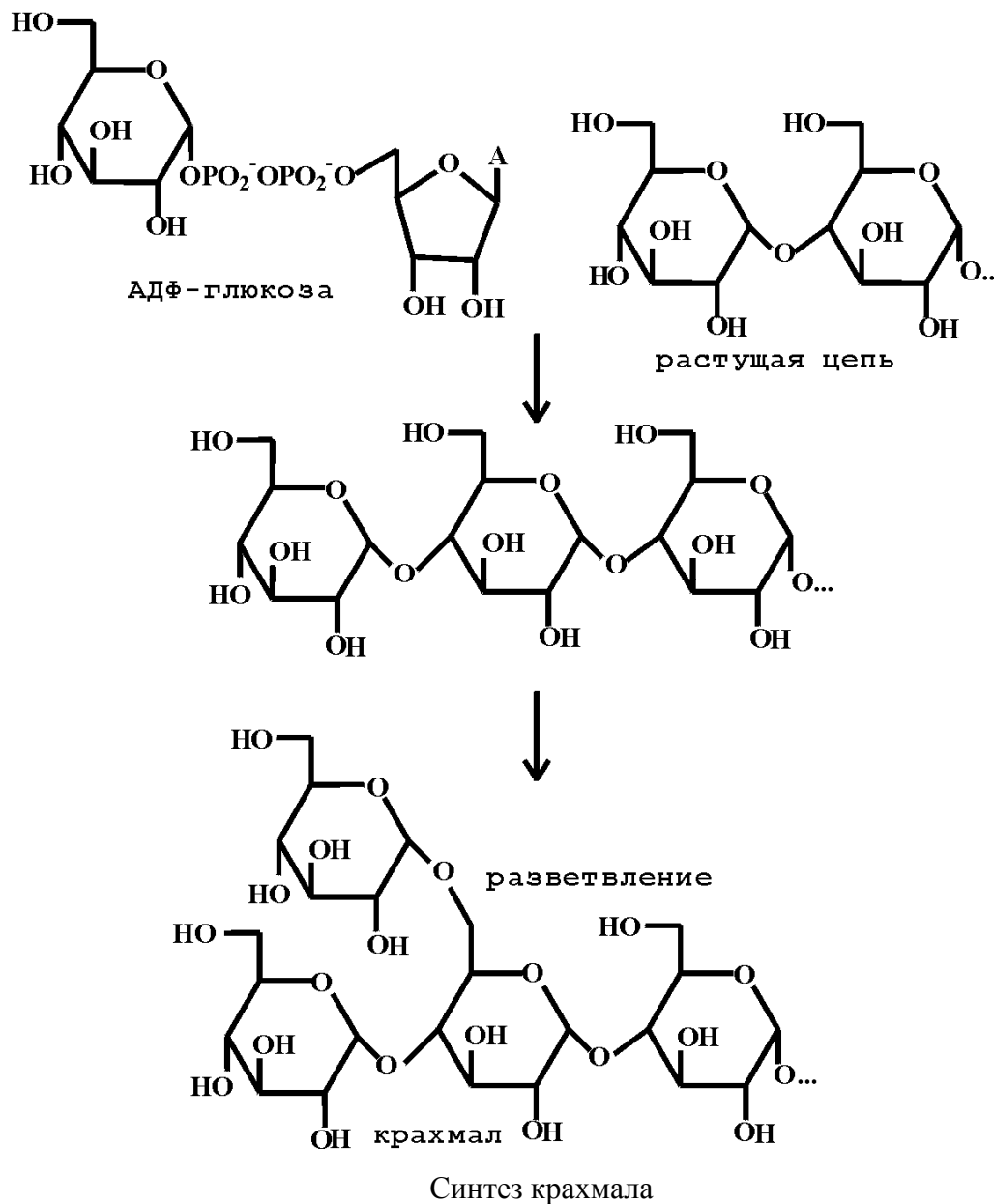


Синтез сахарозы в растениях

Затем, из них синтезируется одна молекула сахарозы. Следует заметить, что активация альдегидной группы глюкозы происходит с помощью присоединения УДФ. Активированные сходным образом углеводы используются для гликозилирования белков и синтеза полисахаридов.

Часть глюкозо-1-фосфата не используется для синтеза сахарозы, а запасается в виде крахмала. Глюкозо-1-фосфат активируется присоединением

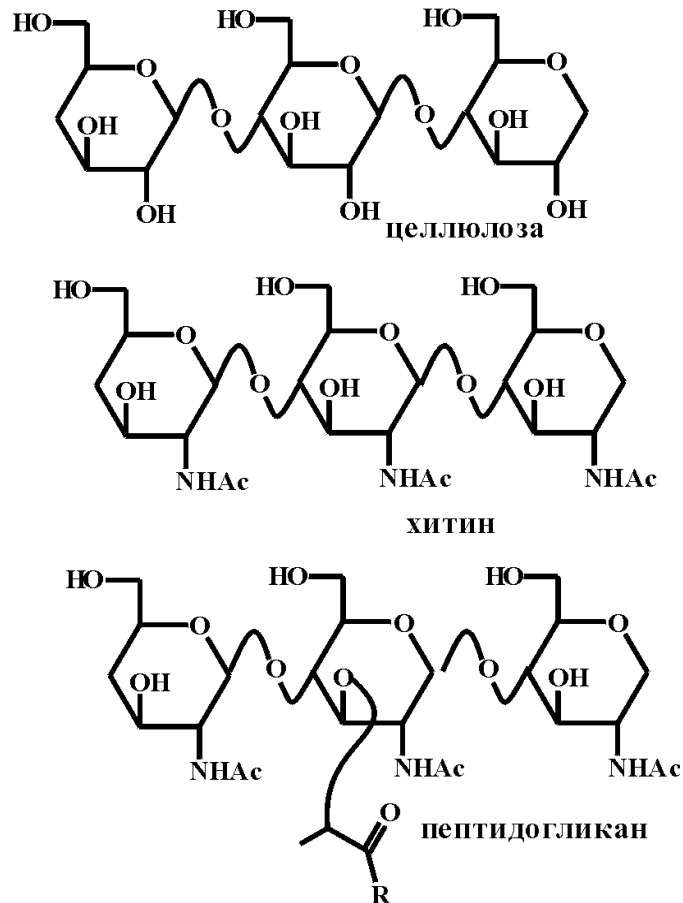
АДФ. При полимеризации образуются $\alpha 1 \rightarrow 4$ связи, а в некоторых местах полимер может разветвляться с образованием $\alpha 1 \rightarrow 6$ связей. Аналогичным образом глюкоза запасается в организмах животных, образуя гликоген. Разница в том, что при синтезе гликогена глюкоза активируется присоединением УДФ.



При использовании накопленных запасов полимеризованной глюкозы происходит фосфорилирование, сопряженное с деполимеризацией. Затем, происходит образование фруктозо-1,6-дифосфата и его разрушение до 2 молекул 3-фосфоглицеринового альдегида, использующихся в дальнейшем для получения энергии. Таким образом образование полисахаридов связано с накоплением энергии, а их деполимеризация – с ее высвобождением.

1.2. Структурная функция

Полисахариды стали использоваться для построения жестких защитных и опорных конструкций в живой природе задолго до появления скелетов на основе фосфата кальция. Наверное, самый распространенный биополимер на Земле - целлюлоза, синтезируется растениями и представляет собой полимеризованную за счет образования $\beta 1 \rightarrow 4$ связей глюкозу. Весьма сходный по строению полисахарид - хитин составляет основу панцирей членистоногих. Он состоит из полимеризованного N-ацетил глюкозамина. Отдельные звенья хитина также соединены $\beta 1 \rightarrow 4$ связями. Полисахариды, сшитые белковыми цепочками, образуют клеточные стенки грамположительных бактерий.¹



Полисахариды основа опорных и защитных структур

¹ Грамположительные и грамотрицательные бактерии различаются структурой клеточной стенки. Кроме того грамположительные бактерии вырабатывают экзотоксины, а грамотрицательные – эндотоксины.

Они состоят из чередующихся остатков N-ацетил глюкозамина (НАГ) и N-ацетилмурамовой кислоты (НАМ). Молекулы последней сшиваются олигопептидами в сеть.

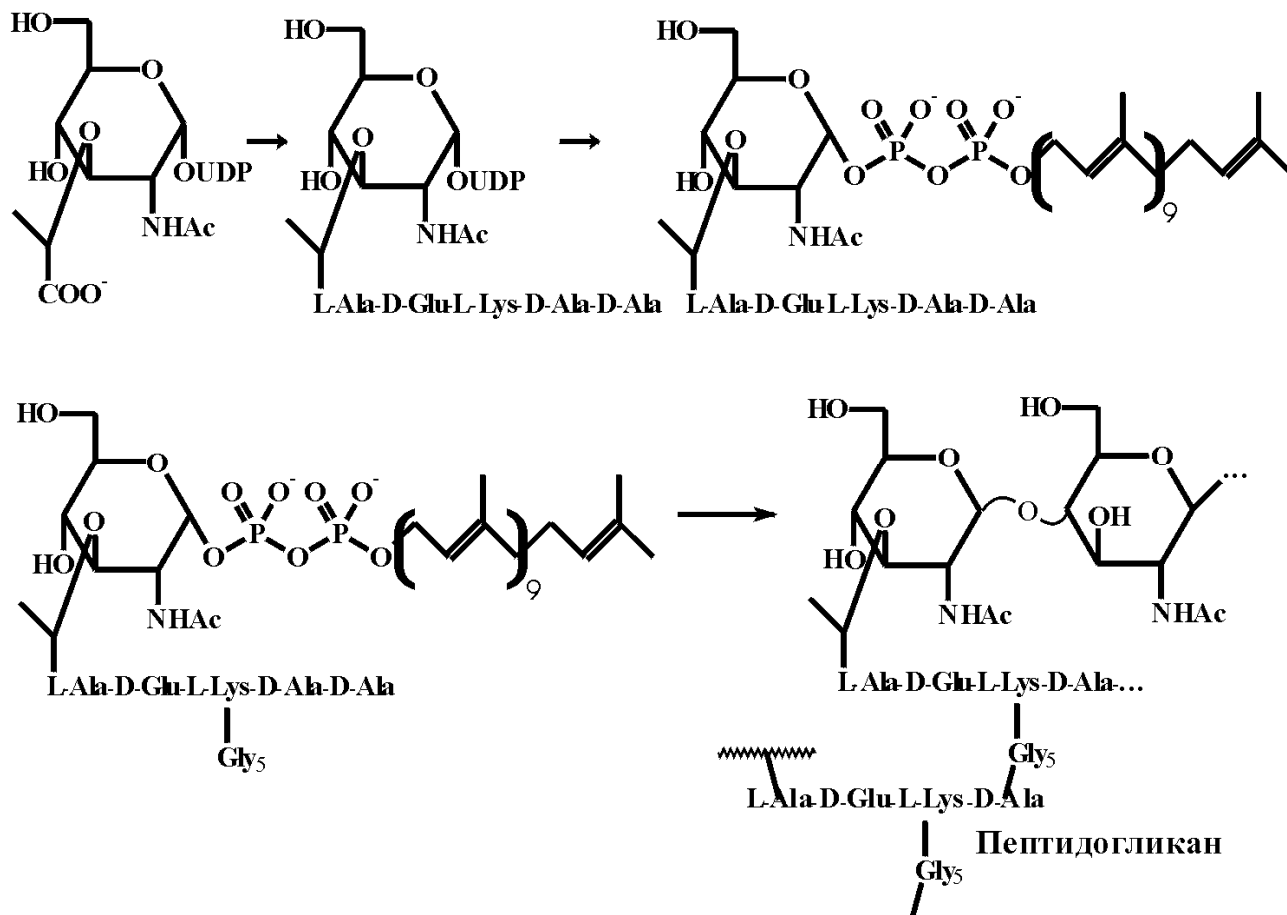
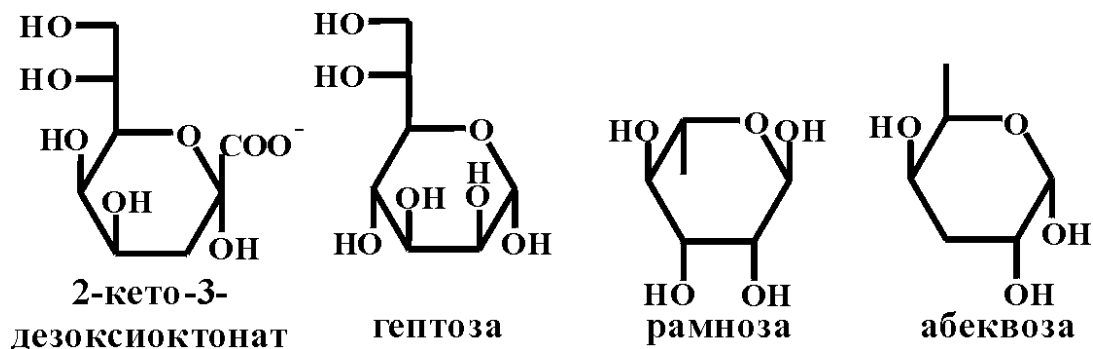
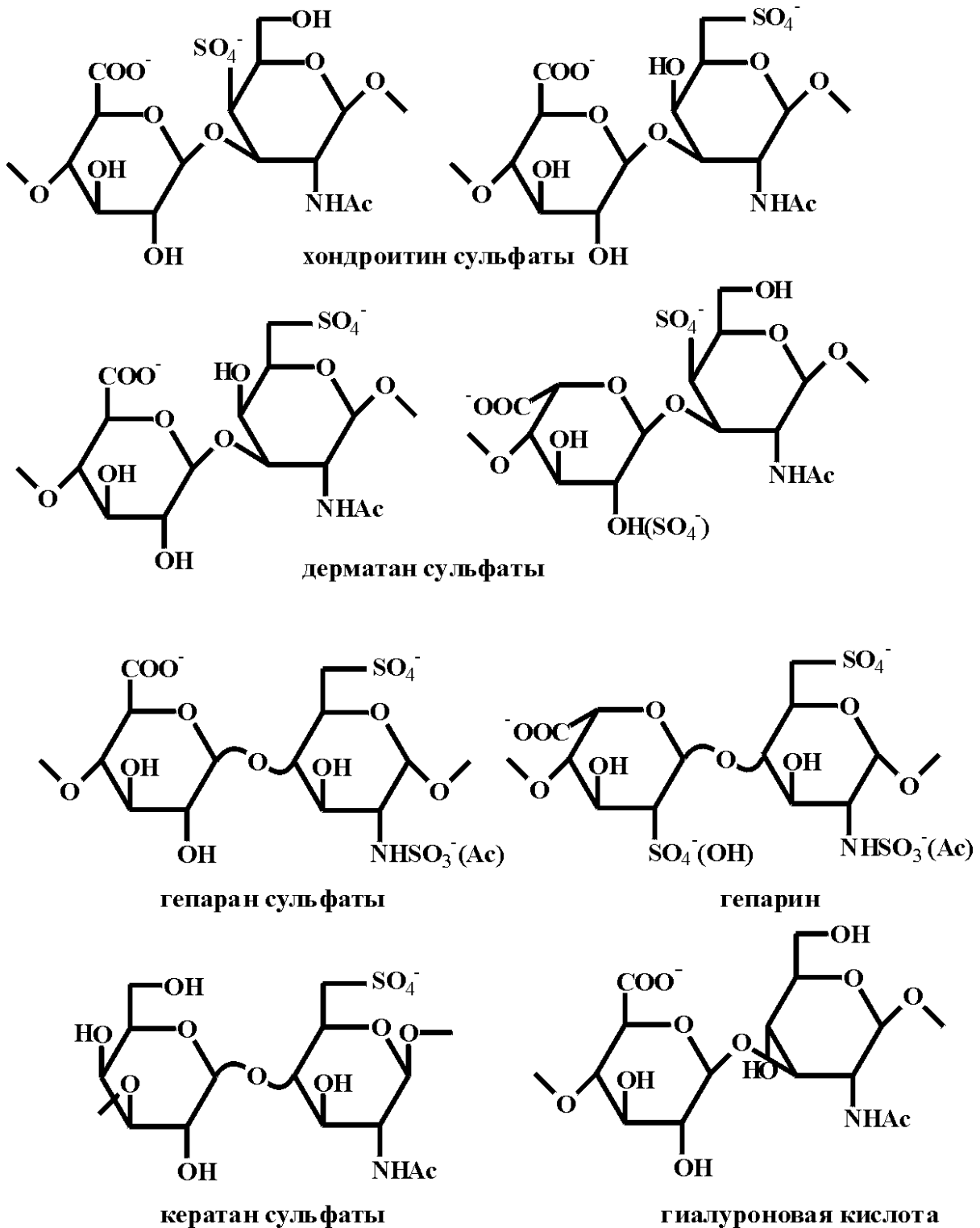


Схема синтеза клеточных стенок бактерий



Необычные углеводы, входящие в состав липополисахаридов наружной мембраны грамотрицательных бактерий

Синтез клеточных стенок бактерий достаточно сложен. В цитоплазме синтезируется предшественник, состоящий из НАМ-УДФ, присоединенный к пептиду L-Ala-D-Glu(γ)-L-Lys-D-Ala-D-Ala.

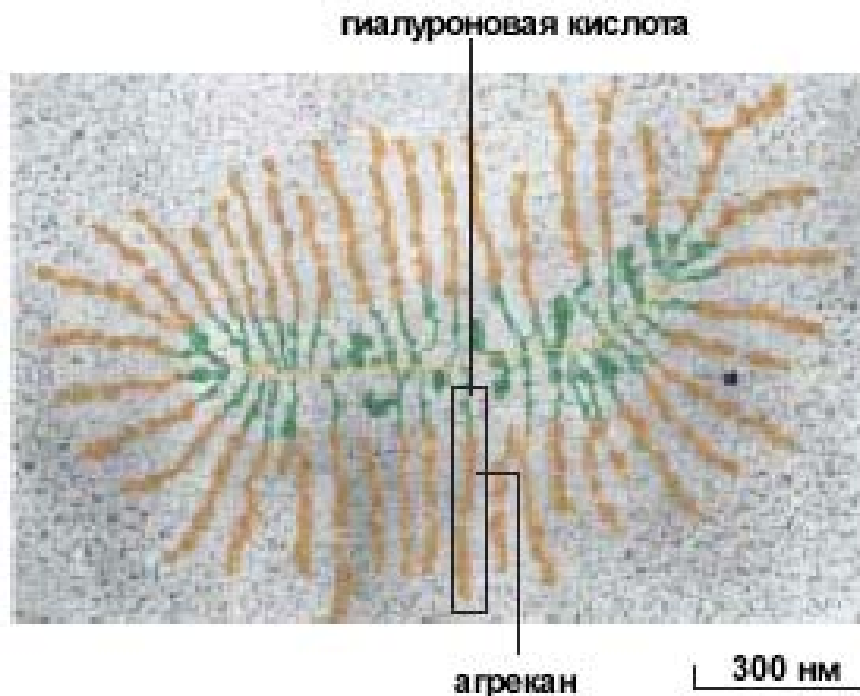


Дисахаридные звенья, входящие в состав протеогликанов внеклеточного матрикса

Затем, молекула-предшественник присоединяется к липидному переносчику и к ней добавляются НАГ и пентаглициновый мостик. После переноса через мембрану, предшественник добавляется к растущей цепи пептидогликана. Синтез клеточной стенки завершается образованием сшивок между пептидами.

У грамотрицательных бактерий клеточная стенка заключена между двумя мембранами. В состав наружного слоя внешней мембраны входят другие производные полисахаридов - липополисахариды. Это молекулы, состоящие из гидрофобной части липида, находящейся в мембране, и полисахарида сложного строения. В состав таких соединений входят, как правило, необычные углеводы (стр. 10). Состав этих полисахаридов может изменяться бактерией, чтобы избежать узнавания иммунной системой хозяина.

Клетки высших эукариот, таких, как мы с вами, лишены стенок. Однако, полисахариды в организмах высших эукариот также образуют структуры, выполняющие механические функции. Это протеогликаны, входящие в состав соединительной ткани. Как правило, эти соединения состоят из небольших неструктурированных белков и гигантских полисахаридных "хвостов".



Комплекс гиалуроновой кислоты и агрекана

Полисахариды соединительной ткани состоят из отрицательно заряженных звеньев, удерживающих много воды и ионов металлов. Их биологическая функция - создавать гидратированный гель, который препятствует сжатию соединительной ткани (придает упругость) и служит "смазкой" при движении.

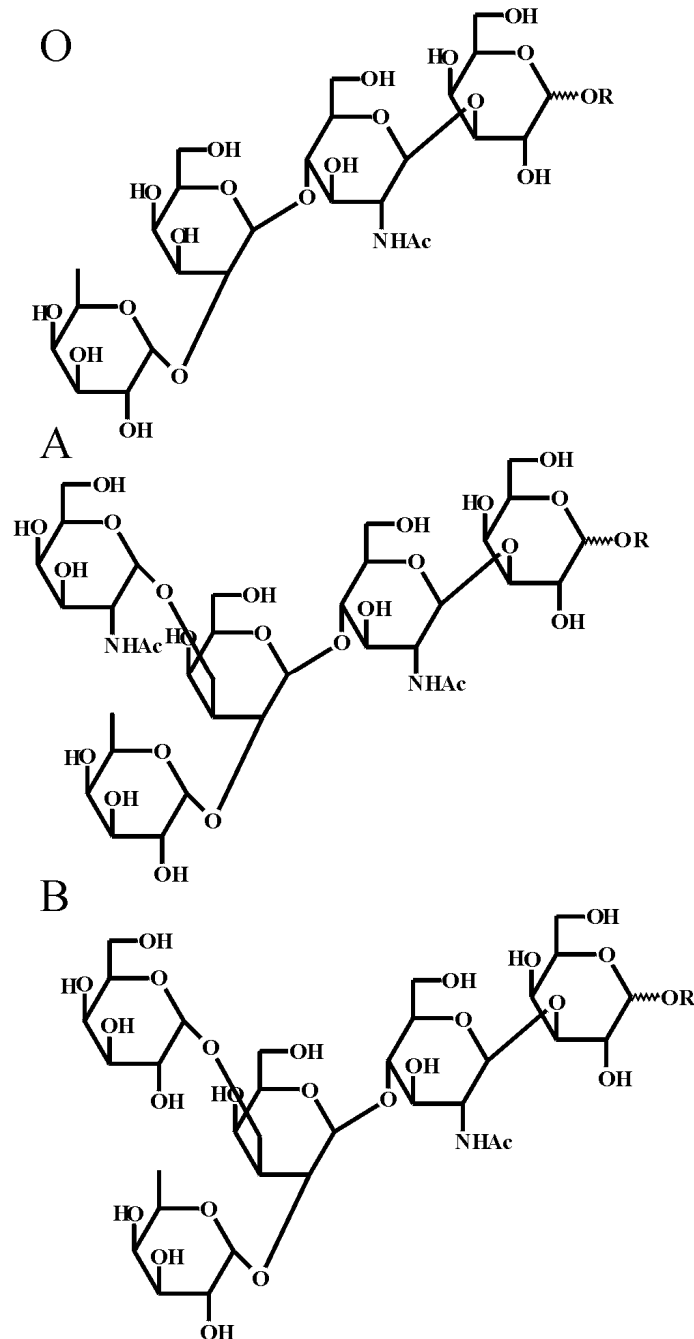
Протеогликаны различаются по размеру. Некоторые очень велики, например, агрегаты гиалуроновой кислоты, насчитывающей до 50000 дисахаридных звеньев. С гиалуроновой кислотой взаимодействует белок агрекан, ковалентно модифицированный 97 длинными цепями полимерного хондроитин сульфата и 30 короткими цепями полимерного кератан сульфата. При взаимодействии 100 молекул агрекана с гиалуроновой кислотой получается гигантское образование с молекулярной массой 2×10^8 Да и занимающее объем больше бактериальной клетки.

Высокогликозилированные белки расположены также на внешней стороне цитоплазматической мембраны. Они образуют плотный гидрофильный слой, защищающий мембрану клетки и мембранные белки от внешних воздействий и нежелательных контактов с другими клетками.

1.3. Олигосахариды - посредники межклеточного общения

Различные углеводы входят в состав других типов биомолекул - белков и липидов. Практически все они располагаются с внешней стороны клеточной мембраны. Биогликаны выполняют ряд важных специфических функций. Входя в состав поверхностных структур клетки, они обеспечивают специфическое узнавание клеток и модулирование различных клеточных сигналов, благодаря чему они определяют поведение клеток при оплодотворении и эмбриогенезе. Биогликаны играют важную роль во многих процессах, происходящих в иммунной системе, в поддержании нормальной функции крови и регуляции ее свертывания, в патогенезе инфекционных болезней и установлении симбиоза между различными организмами.

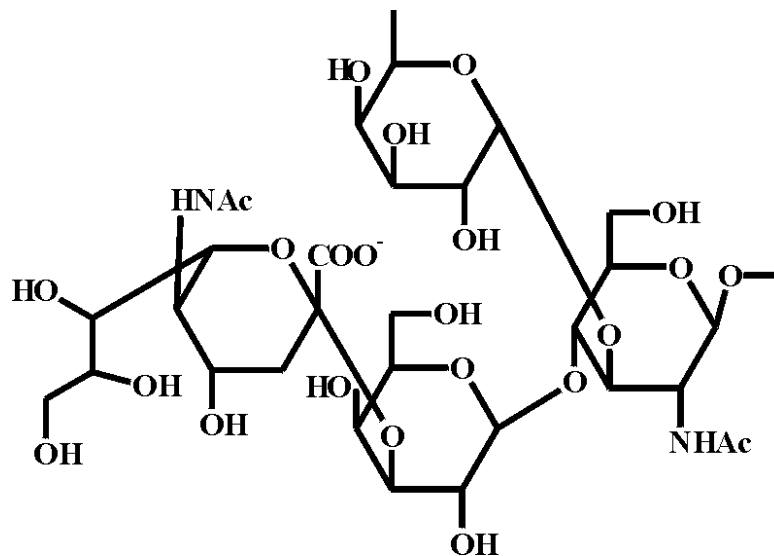
Биогликианы, участвующие в такого рода процессах, чрезвычайно разнообразны по своей химической структуре. Одним из характерных примеров могут служить олигосахариды поверхности эритроцита, различие которых и обуславливает различие групп крови.



Структура олигосахаридных антигенов, определяющих группу крови. R-остаток липида. Буквами O, A и B обозначены поверхностные антигены эритроцитов. Если присутствует только антиген O, то группа крови I, если A - то II, если B - то III, а при наличии обоих антигенов A и B - IV группа

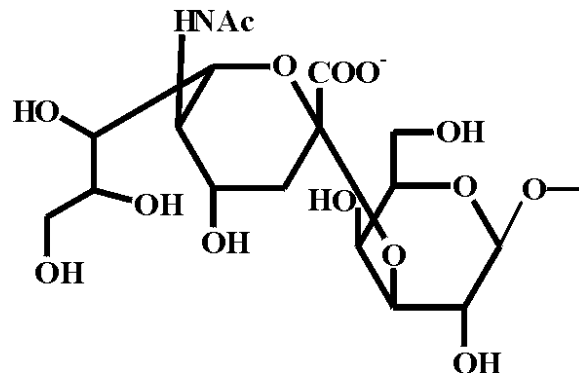
Это не единственный пример, когда олигосахариды маркируют различные типы клеток в организме. Целая группа белков, называемых лектинами, узнает различные комбинации сахаров. Эти белки чрезвычайно разнообразны и распространены среди всех организмов от бактерий до высших эукариот. Так, например, белки, которые необходимо транспортировать в лизосому, маркируются остатками маннозо-6-фосфата. Эти остатки узнаются рецептором, принадлежащим группе Р-лектинов. Другие лектины, так называемые селектины, служат для узнавания поверхностных олигосахаридов клеток.

Например, т.н. сиалозил антиген Льюиса X, находящийся на поверхности лейкоцитов, служит для начального присоединения этих клеток иммунной системы к поверхности кровеносных сосудов. Это присоединение происходит в местах воспаления, в которых на поверхности эндотелиальных клеток, выстилающих кровеносный сосуд, появляется соответствующий Р-селектин.



Общий антиген (т.н. сиалозил-антиген Льюиса X), узнаваемый Р-селектинами. Участвует в присоединении лейкоцитов к поверхности кровеносных сосудов при воспалении

Не только разные клетки организма узнают друг друга при помощи олигосахаридов, но и клетки разных организмов, например, паразита и хозяина могут узнавать друг друга по характерным углеводным антигенам.



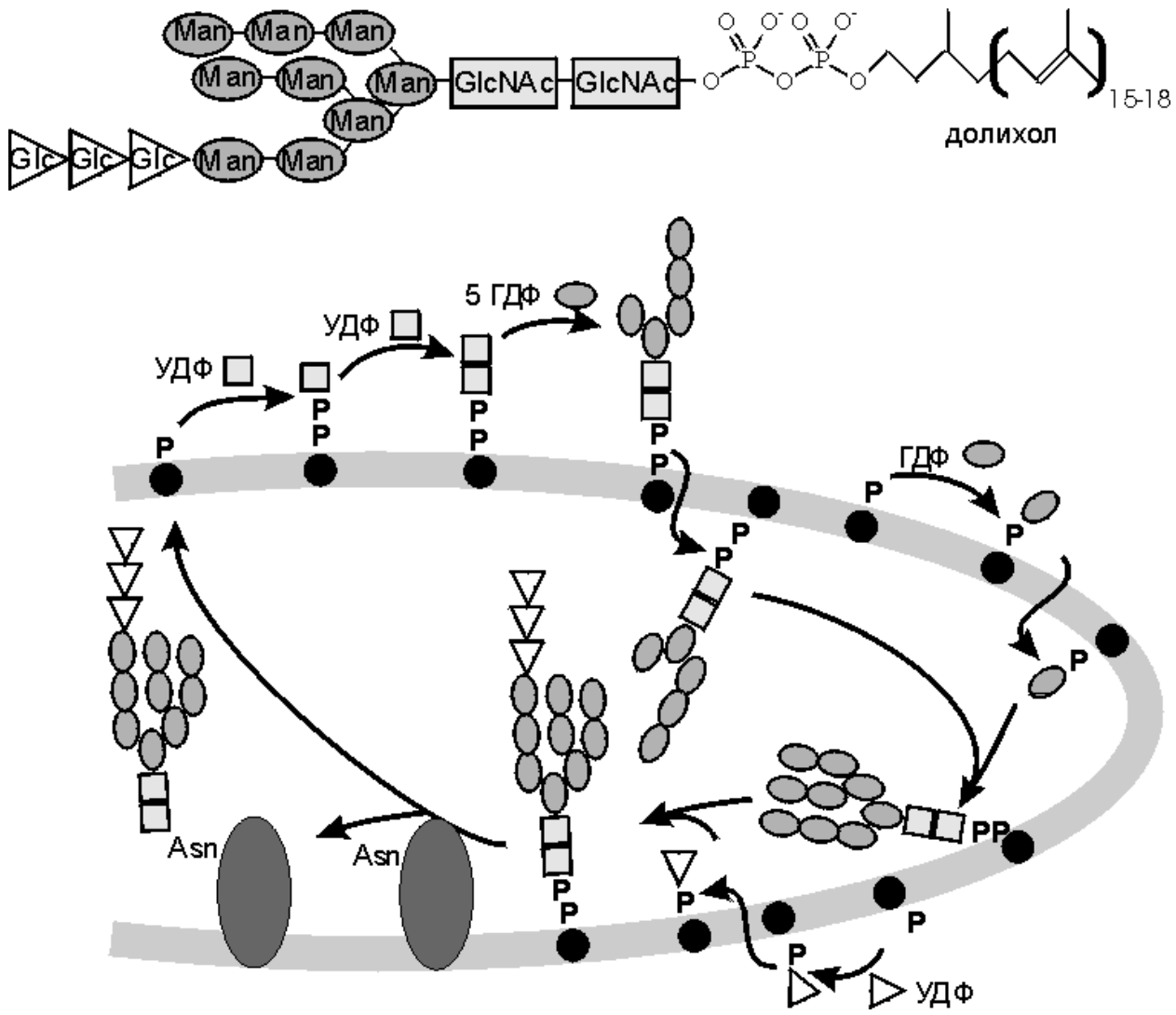
Поверхностный антиген, узнаваемый возбудителем малярии

Так, возбудитель тропической малярии узнает эритроциты по наличию соединенных остатков сиаловой кислоты и галактозы на их поверхности, в то время как узнавание гепатоцитов (клеток печени) происходит по присоединенным цепям гепаран сульфата. Полисахариды клеточной стенки микробов и простейших, в свою очередь, узнаются иммунной системой организма и помогают выявить и уничтожить болезнетворный микроорганизм. Многие патогены, например трипаносома, чтобы избежать иммунного ответа, покрывают себя остатками сиаловой кислоты, мимикрируя под клетки хозяина. Таким образом, сахара могут быть селективными маркерами как про-, так и эукариотических клеток и даже участвовать в "углеводной войне" между человеком и микробами.

1.4. Гликозилирование белков и липидов

Как же углеводы присоединяются к белкам и липидам? Это присоединение происходит в специализированной органелле эукариотической клетки - эндоплазматическом ретикулуме. В качестве активированных производных сахаров для наращивания олигосахарида используются аддукты углеводов и нуклеотидов, таких, как ЦМФ-сиаловая кислота, УДФ-ацетилглюкозамин, УДФ-галактоза, ГДФ-манноза и другие. Как и при синтезе клеточной стенки бактерий, для создания олигосахарида используется липидный посредник, который может переносить олигосахарид через мембрану

эндоплазматического ретикулума. При гликозилировании белков по остатку аспарагина, стандартный разветвленный олигосахарид синтезируется связанным с липидным посредником, долихолом, а затем целиком переносится на белок. Отдельные остатки сахаров также переносятся через мембрану с помощью аддуктов с долихолом. При дальнейшем созревании гликозилированного белка лишние остатки сахаров отщепляются специальными ферментами и могут быть добавлены другие углеводы. В результате синтезируются разнообразные олиго и полисахаридные цепочки, содержащие не только глюкозамин и маннозу, но и галактозу, сиаловую кислоту и фукозу.

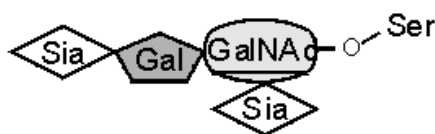


Строение олигосахарида, связанного с долихолом и схема его биосинтеза.

Геометрические фигурки на схеме создания олигосахаридного предшественника соответствуют остаткам глюкозамина (квадрат), маннозы (овал) и глюкозы (треугольник). На схеме также изображен перенос олигосахарида на остаток аспарагина белка

Кроме N-гликозилирования остатков аспарагина, представленного на рисунке (стр. 16), некоторые белки также гликозилируются по остаткам серина (O-гликозилирование). В отличие от модификации аспарагина, модификация серина происходит небольшим олигосахаридом. Еще одной формой гликозилирования может считаться присоединение фосфоинозитгликанового "якоря". При этом к C-концу белка оказывается присоединенным олигосахарид, связанный с липидом. Такой довесок служит для прикрепления к мембране белков без использования трансмембранных доменов.

Модификация серина (O-гликозилирование)



Белок с фосфоинозитгликановым "якорем" на C-конце

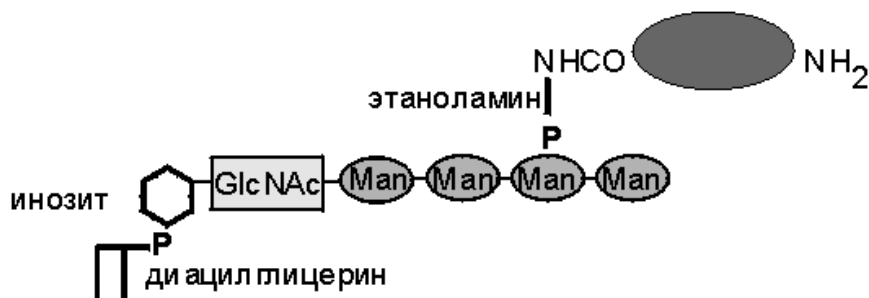
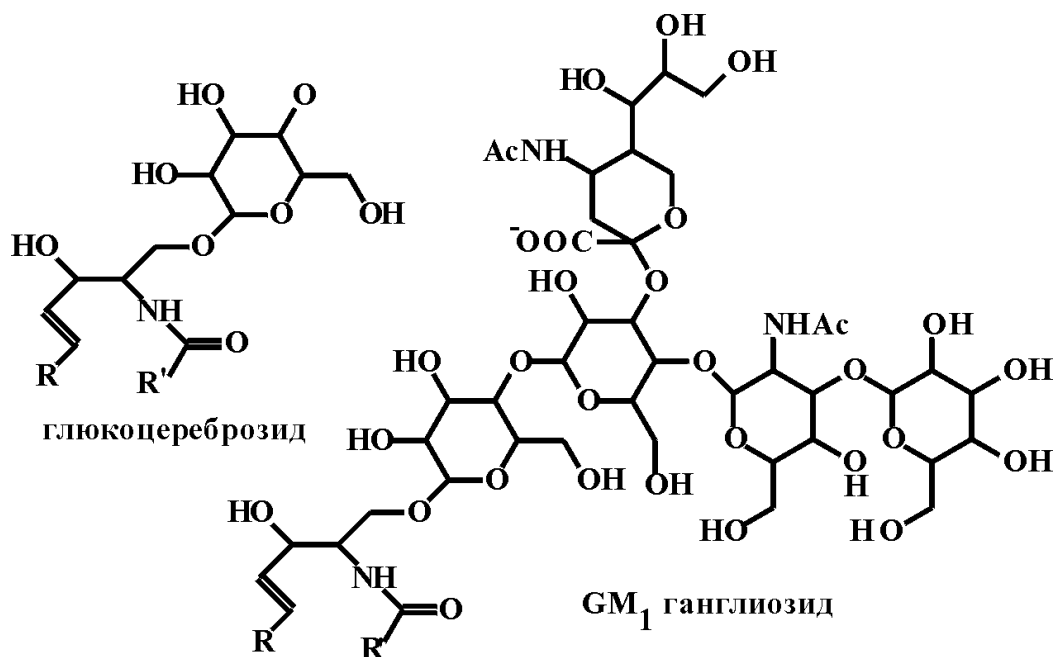


Схема строения олигосахаридов, присоединяемых к остатку серина (O-гликозилирование) и C-концу белка (фосфоинозитгликановый "якорь")



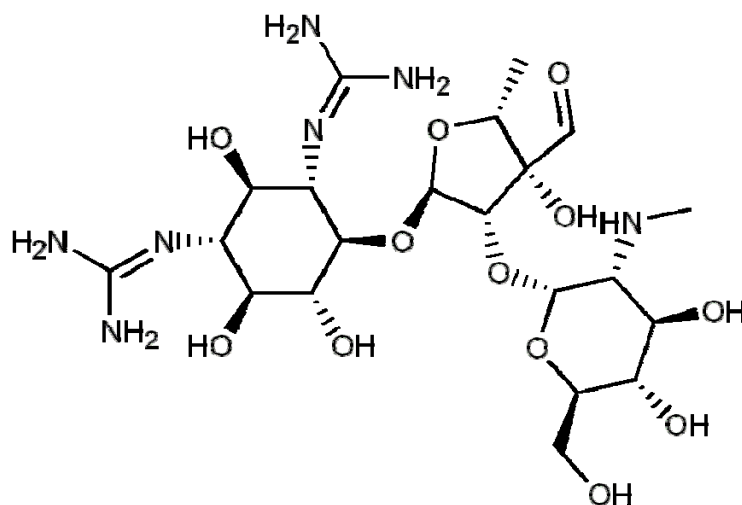
Формулы некоторых гликолипидов

Некоторые липиды (т.н. гликолипиды) содержат углеводные остатки и без белков. Если обычные фосфолипиды содержат заряженные группы в гидрофильной головке, то у гликолипидов высокая гидрофильность углеводного фрагмента оказывается достаточной для ориентации гликолипида в мембране. Гликолипиды, наравне с гликозилированными белками, служат для межклеточного узнавания и придают мембранам клеток уникальные свойства.

1.5. Антибиотики, имеющие гликозидные группы

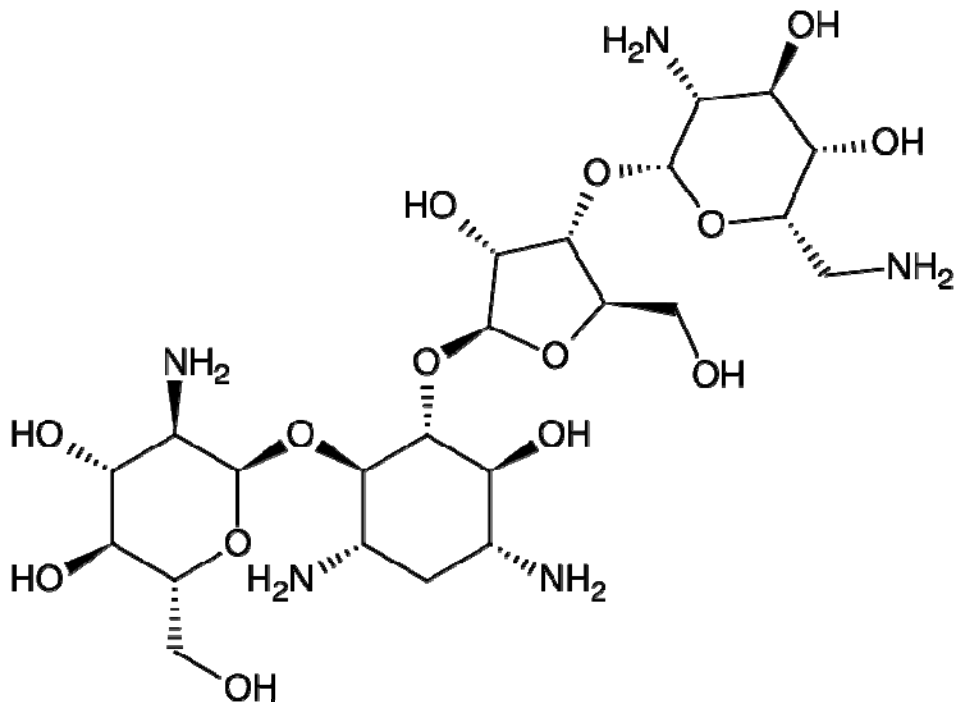
Антибиотики это многообразный класс химических соединений, имеющих антибактериальную активность. В основном, антибиотики делятся на ингибиторы биосинтеза белка, клеточной стенки и других процессов. Среди всех типов антибиотиков много гликозилированных или имеющих гликозидную природу.

Аминогликозиды это группы положительно заряженных молекул, связывающихся с бактериальной рибосомой и ингибирующих биосинтез белка. Из всех аминогликозидных антибиотиков наиболее известен стрептомицин, открытый З. Ваксманом в 1943 году. В 1952 году за открытие этого антибиотика, оказавшегося активным против туберкулеза, ему была присуждена Нобелевская премия.



Аминогликозидный антибиотик стрептомицин

Стрептомицин связывается с малой субчастицей рибосомы и фиксирует ее конформацию таким образом, что считывание матричной РНК происходит с ошибками. Это, в свою очередь, приводит к тому, что синтезируемые рибосомой белки содержат многочисленные ошибки – неправильно включенные аминокислоты.

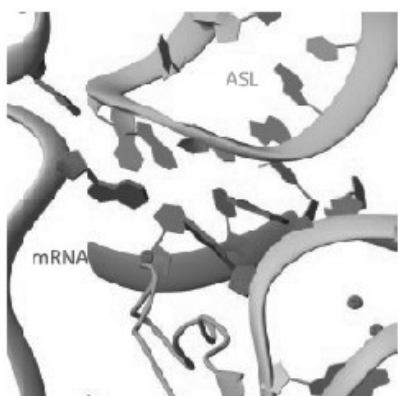


Аминогликозидный антибиотик паромомицин

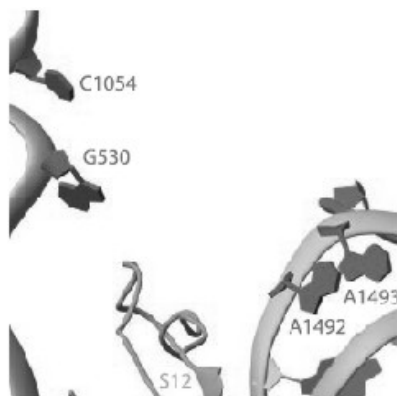
К увеличению частоты ошибок также приводит действие на рибосому других аминогликозидных антибиотиков, таких, как паромомицин. Они также связываются с малой субчастицей рибосомы, однако, не в том же самом месте, что стрептомицин. Механизм действия этих антибиотиков весьма интересен. При считывании мРНК происходит образование короткого двуцепочечного участка между кодоном мРНК и антикодоном тРНК, несущей аминокислоту. Рибосома осуществляет проверку “правильности” образования этого двуцепочечного участка. Для такой проверки используются два остатка аденина. В отсутствие тРНК, эти остатки “спрятаны” внутри спирали рибосомной РНК. При связывании тРНК, остатки аденина выпетливаются из спирали рибосомной РНК и образуют контакты с малой бороздкой кодон – антикодонового дуплекса. Полноценный набор таких контактов может

образоваться, только если антикодон тРНК полностью комплементарен кодону мРНК. Если антикодон не комплементарен кодону, то контакты не образуются, и остатки аденина остаются внутри спирали рибосомной РНК. Это служит для рибосомы сигналом, что считывание ошибочно.

Связывание молекулы аминогликозидных антибиотиков со спиралью рибосомной РНК приводит к искусственному выпетливанию остатков аденина, так, как если бы кодон-антикодоновые взаимодействия были полностью комплементарными. Таким образом, антибиотик “вводит рибосому в заблуждение” и заставляет включать несоответствующие аминокислоты в синтезируемый белок.



рибосома с тРНК

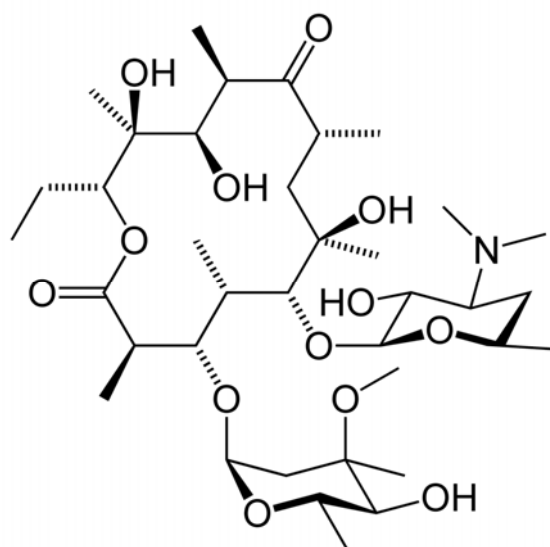


рибосома без тРНК



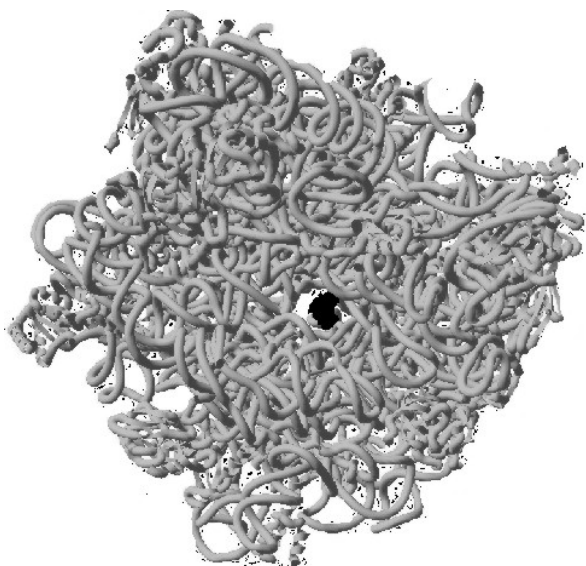
рибосома с антибиотиком паромомицином

Структурная основа действия аминогликозидных антибиотиков. Показано изменение конформации остатков аденина A1492 и A1493 вызванное связыванием соответствующей кодону тРНК или связыванием антибиотика.



Кроме аминогликозидных антибиотиков, многие другие классы антибиотиков содержат в своем составе гликозидные остатки. Характерным

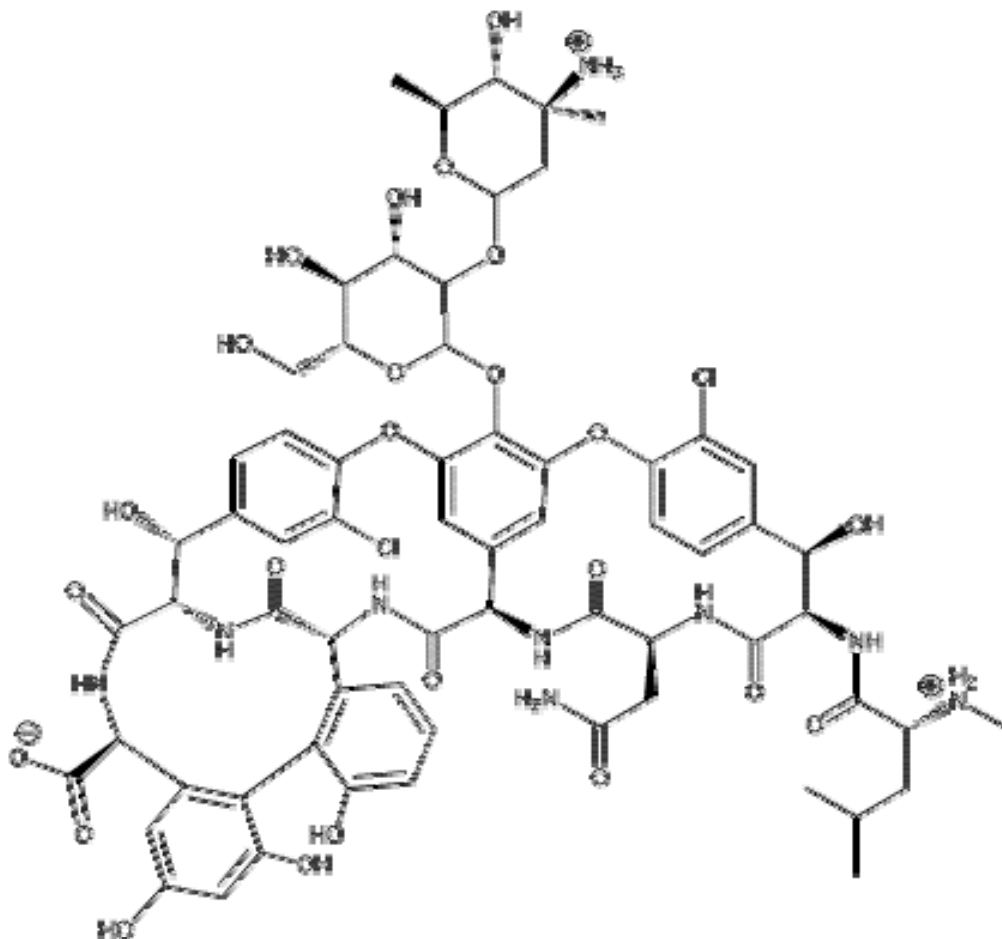
примером служат макролидные антибиотики. Эта группа антимикробных веществ связывается с рибосомой и блокирует прохождение синтезируемой рибосомой белковой цепочки по специальному каналу, проходящему через рибосому.



Макролидный антибиотик эритромицин блокирует специальный канал рибосомы, по которому проходит синтезируемый белок.

Макролидные антибиотики гликозилированы, причем гликозидные остатки нужны как для связывания антибиотиков с рибосомой, так и для повышения растворимости этих веществ. В отсутствие гликозидных групп, получающийся остов оказывается слишком гидрофобным, что препятствует растворению и антибактериальной активности.

Не только антибиотики, ингибирующие биосинтез белка, содержат гликозидные звенья. Характерным примером гликозилированного антибиотика, блокирующего биосинтез клеточной стенки бактерий служит ванкомицин. Ванкомицин связывается с группой аминокислот D-Ala-D-Ala и блокирует образование сшивок в гликопептидной клеточной стенке бактерий. В настоящее время ванкомицин служит препаратом “последней надежды” в борьбе с инфекциями, вызванными грамположительными бактериями. К сожалению, уже получили распространение энтерококки, устойчивые к действию ванкомицина.



Ванкомицин

У устойчивых микробов остатки D-Ala-D-Ala заменены на D-Ala-D-Lac; замена, препятствующая связыванию ванкомицина со своей мишенью. В настоящее время успешно разрабатываются производные ванкомицина, способные преодолеть устойчивость патогенных бактерий. Эти производные отличаются от “родительского” ванкомицина строением гликозидных звеньев.

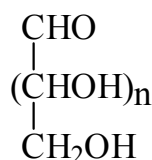
Как мы убедились, сахара выполняют в природе крайне важные функции: энергетическую и структурную, а также входят в состав других биополимеров, модулируя их свойства. Гликозидные звенья входят в состав чрезвычайно важных соединений, таких, как антибиотики. Для того, чтобы понимать процессы, происходящие в живой природе в целом и в организме человека в частности и влиять на них, успешно бороться с инфекциями и болезнями, совершенно необходимо понимать и развивать химию и биохимию сахаров и их производных.

2. Моносахариды

Среди моносахаридов наиболее распространены полигидроксиальдегиды и полигидроксикетоны. Однако встречаются также соединения, содержащие иные функции, кроме карбонильной и гидроксильной, и отличающиеся другими особенностями строения.

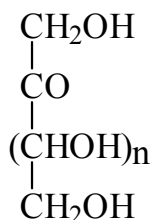
2.1. Основные типы моносахаридов и их номенклатура

Ниже приводятся структурные формулы некоторых наиболее часто встречающихся типов моносахаридов и их названия



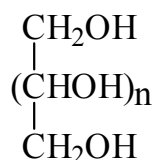
(I)

Альдозы



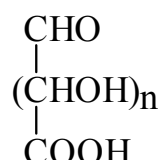
(II)

Кетозы



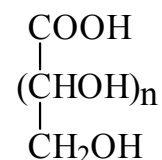
(III)

Полиолы



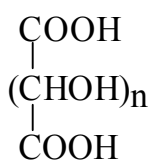
(IV)

Уроновые
кислоты



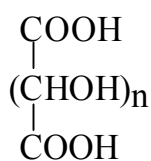
(V)

Альдоновые
кислоты



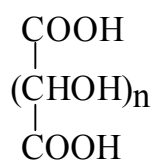
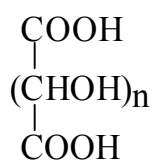
(VI)

Сахарные
(аровые)
кислоты



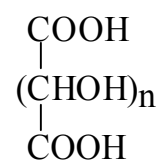
(VII)

Дезоксисахара



(VIII)

Аминосахара



Альдозы (I) являются полигидроксиальдегидами. В зависимости от числа атомов углерода в молекуле их называют соответственно тетразы, пентозы, гексозы и т.д. Кетозы (II), соответственно, носят название тетрулозы,

пентулозы, гексулозы и т.д.² Однако, эти названия собирательные. Названия конкретных альдоз и кетоз, которые связаны с их конфигурацией - тривиальные.³ Общие названия полиолов (III) также зависят от числа атомов углерода в их молекуле. Это - тетриты, пентиты, гекситы и т.д.⁴

Названия конкретных полиолов, указывающие на их пространственное строение, зависят от того, восстановлением какой альдозы они могут быть получены - рибит (из рибозы), маннит (из маннозы), ксилит (из ксилозы) и т.д. Исключение составляют сорбит, соответствующий восстановленной глюкозе, и дульцит, образующийся при восстановлении галактозы.

Уроновые кислоты (IV) формально получаются окислением концевой гидроксиметильной группы альдоз. В зависимости от названия последних их именуют ксилуроновой, галактууроновой, глюкуроновой и т.д. кислотами.

Соответственно, альдоновые кислоты - продукты окисления альдегидной группы в альдозах - называют рибоновой, манноновой, глюконовой и т.д. кислотами.

Общее название двухосновных кислот, которые могут быть получены окислением обеих концевых групп альдоз - сахарные (VI). Конкретные названия зависят от того, из какой альдозы данная кислота может быть получена. К корню названия альдозы добавляют окончание "аровая": ликсаровая, маннаровая, глюкаровая и т.д. Как видно из приведенных выше формул, дезоксисахарами называют моносахариды, у которых одна (а может быть, и более) гидроксильная группа заменена на атом водорода. Названия

² Глицериновый альдегид, а также 2- и 3-гидроксипропионовые альдегиды и изомерные им гидроксикетоны - соответственно, дигидроксиацетон и гидроксиацетон - часто, но не всегда называют триозами. Моносахариды, углеродный скелет которых включает семь и более углеродных атомов, называют высшими сахарами

³ Структурные формулы конкретных альдоз, которые, как правило, и определяют названия рассматриваемых производных, приведены ниже.

⁴ Полиол с тремя атомами углерода - глицерин.

конкретных представителей также зависят от родоначального моносахарида: 2-дезоксирибоза, 6-дезоксигулоза, 2,3-дидезоксиманноза и т.д.⁵

Аминосахара (VIII) - продукты формального замещения гидроксильной группы на аминную или замещенную аминную - называют в соответствии с тем, из какого моносахарида данный аминосахар может быть получен и у какого атома углерода произошло такое замещение. Поскольку при этом соответствующая гидроксильная группа удаляется, добавляют “дезокси”; например: 3-амино-3-дезоксиглюкоза ($m=1$, $n=2$, $R=H$ в приведенной выше формуле (VIII)), 6-амино-6-дезоксигалактоза и т.д. При наименовании 2-амино-2-дезоксисахаров по тривиальной номенклатуре исходят из названия соответствующего моносахарида, к корню которого добавляют второй корень “амин”; например: глюкозамин, галактозамин и т.п.

2.2. Альдозы и кетозы

Центральное место в химии моносахаридов занимают полигидроксиальдегиды и полигидроксикетоны, обычно содержащие нормальную цепь из пяти или шести углеродных атомов - так называемые альдопентозы и альдогексозы, а также кетопентозы и кетогексозы.

Низшие представители альдоз и кетоз - бесцветные жидкости, многие из них обладают сладким вкусом. Многоатомные гидроксильные альдегиды и гидроксикетоны - кристаллические вещества или густые сиропы. Все низшие моносахариды очень трудно кристаллизуются и часто так и остаются сиропами; частично это объясняется тем, что при попытках перекристаллизации они претерпевают (в растворе) мутаротацию (см. ниже) и превращаются в смесь изомеров. Определенную роль играет, кроме того, асимметрия молекул, из-за которой существенно замедляется процесс роста кристаллов, поскольку для

⁵ Следует отметить, что современная номенклатура требует обозначать конфигурацию не исходного моносахарида, из которого удалена гидроксильная группа, а только конфигурации имеющихся асимметрических центров. Так, например, 2-дезоксид-D-глюкоза должна быть названа 2-дезоксид-D-арабиноальдогексозой. Таким образом вводятся корневые названия типа “арабино”, “рибо”, “глюко”, “галакто”, “манно” и т.п., позволяющие обозначать относительные конфигурации сразу нескольких асимметрических центров. При этом исчезает двойственность многих традиционных названий моносахаридов (примерами могут служить 2-дезоксид-D-глюкоза и 2-дезоксид-D-манноза - названия, обозначающие один и тот же моносахарид).

включения молекулы в решетку из раствора необходима лишь единственная ее ориентация. Кристаллизации препятствует также большая вязкость концентрированных растворов моносахаридов в воде и спиртах, обусловленная наличием сложной системы водородных связей. В связи с этим для кристаллизации моносахаридов разработан ряд специальных приемов, благодаря которым к настоящему моменту большая их часть получена в кристаллическом состоянии. Альдозы и кетозы хорошо растворимы в воде, хуже - в спирте, нерастворимы в неполярных растворителях (эфир, гексан, четыреххлористый углерод и т.д.). Хорошо растворимы в диметилформамиде (ДМФА), диметилсульфоксиде (ДМСО), гексаметилфосфортриамиде (ГМФТА) и некоторых других полярных апротонных растворителях.

2.2.1. D- и L-ряды

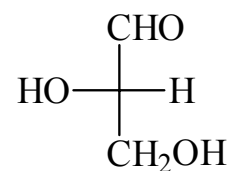
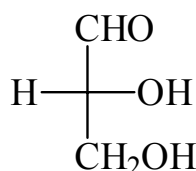
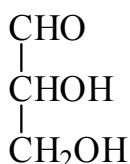
Простейший гидроксальдегид - глицериновый (дигидрокси-пропионовый) содержит один асимметрический атом углерода и потому способен существовать в виде двух стереоизомеров - правовращающего⁶ (D) и левовращающего (L).

Специальными исследованиями было установлено, что правовращающий изомер имеет R-конфигурацию, а левовращающий - S-конфигурацию. Ниже приведены проекционные формулы Фишера каждого из них.

В природе встречаются преимущественно альдозы и кетозы, у которых конфигурация у асимметрического атома углерода, связанного с гидроксиметильной группой, т.е. наиболее удаленного от карбонила, такая же, как у правовращающего, т.е. D-глицеринового альдегида.⁷

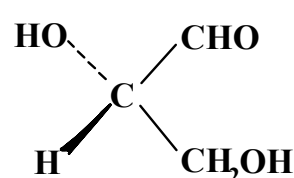
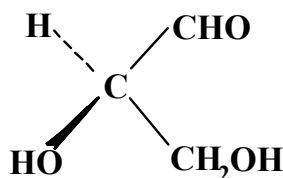
⁶ Речь идет о направлении вращения плоскости поляризации света при прохождении через раствор вещества.

⁷ Первоначально буквами D и L (dexter - правый, laevus - левый) пользовались для обозначения правовращающих и левовращающих форм оптически активных соединений.



D-конфигурация

L-конфигурация



R-конфигурация

S-конфигурация

Глицериновый (дигидрокси-пропионовый) альдегид

Такие альдозы и кетозы стали относить к так называемому D-ряду. В случае альдоз подходит и другое определение: к D-ряду относятся все альдозы, которые могут быть получены из D-глицеринового альдегида путем удлинения его цепи со стороны альдегидной группы.⁸ Аналогично отнесение альдоз и кетоз к L-ряду производится сопоставлением их строения со строением L-глицеринового альдегида.

Таким образом, принадлежность моносахарида к D- или L-ряду определяется конфигурацией только при одном, наиболее удаленном от карбонильной группы асимметрическом атоме углерода. Конфигурация при других атомах не влияет на это отнесение.

Важно отметить, что в этом случае определяющим фактором отнесения будет не направление вращения плоскополяризованного света данным соединением, а конфигурация при определенном атоме углерода в его молекуле. Следовательно, соединения D-ряда вполне могут оказаться левовращающими, а соединения L-ряда - правовращающими.

⁸ Соответствующие реакции будут рассмотрены позднее.

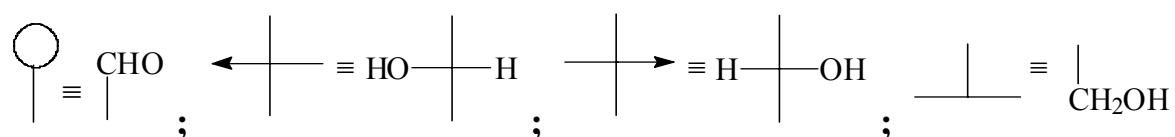
2.2.2. Вывод конфигураций альдоз D-ряда

Известно, что число изомеров (N) для молекул, содержащих асимметрические атомы углерода, резко возрастает с увеличением числа последних (n) и составляет $N=2^n$.

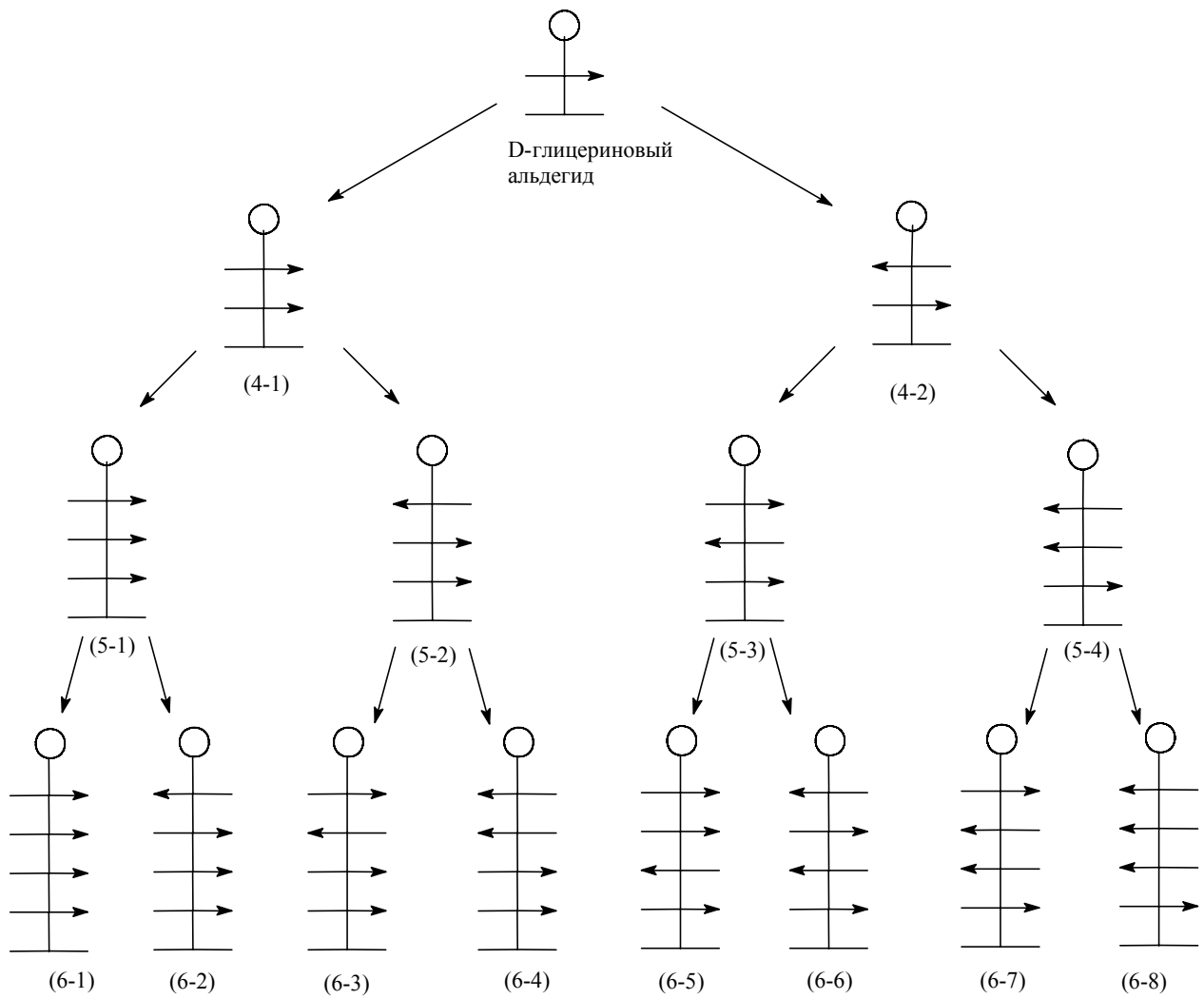
Таким образом, число изомеров для альдоз (общая формула приведена выше) будет следующим: триозы - 2, тетразы - 4, пентозы - 8, гексозы - 16. Многие из них были выделены и получили тривиальные названия. Однако их пространственное строение до работ Фишера оставалось неизвестным. Свои исследования в этом направлении Фишер начал с формально-логического вывода всех возможных конфигураций альдоз.

Рассмотрим, как он это проделал для альдоз D-ряда. В соответствии с приведенным выше определением последних будем исходить из D-глицеринового альдегида и формально наращивать его углеродную цепь, а затем и углеродную цепь получаемых альдоз со стороны альдегидной группы. Для простоты и наглядности, изображая соответствующие структурные формулы, прибегнем к проекционным формулам Фишера и будем пользоваться некоторыми сокращенными обозначениями.

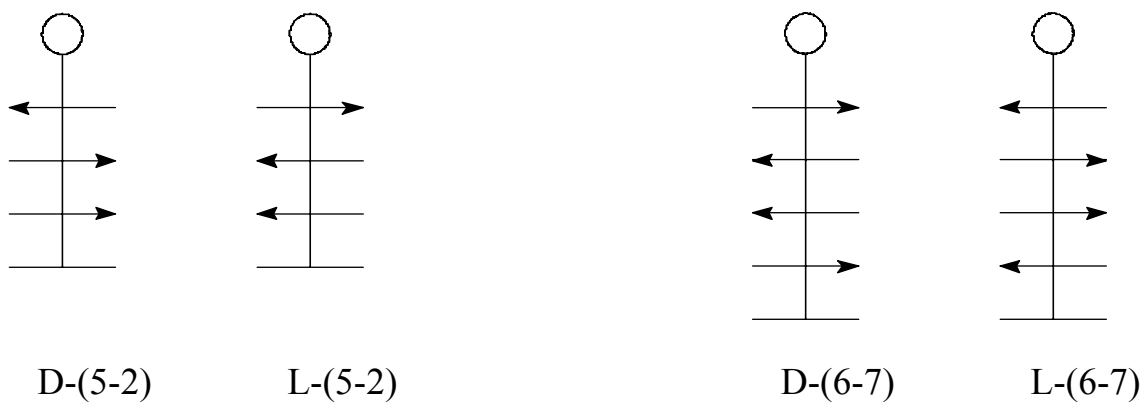
Введем четыре сокращенных обозначения



Наращивание цепи D-глицеринового альдегида со стороны альдегидной группы приведет к появлению нового асимметрического атома углерода и, следовательно, даст два диастереомерных альдегида (4-1 и 4-2). Ниже схематически представлено получение таким образом альдоз D-ряда, включая гексозы.



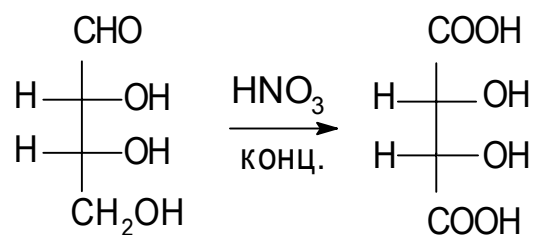
Каждая из альдоз L-ряда будет оптическим антиподом соответствующей D-альдозы, например:



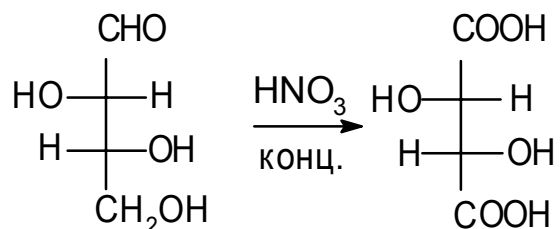
2.2.3. Доказательство конфигураций пентоз и гексоз

D-ряда. Простейшие кетозы

Приведенный выше вывод структурных форм альдоз D-ряда был сделан Фишером сначала только теоретически. Из разнообразных природных объектов выделено большое количество альдоз. Было необходимо доказать, что данная альдоза имеет одну из приведенных выше конфигураций. Чтобы решить эту задачу, необходимо познакомиться с некоторыми реакциями альдоз⁹. Одной из таких реакций является окисление их концентрированной азотной кислотой, при котором до карбоксильной группы окисляются и карбонильная, и первичноспиртовая группы. Из тетразы 4-1 при этом получается оптически недеятельная мезовинная кислота,



а из тетразы 4-2 - оптически активная винная.

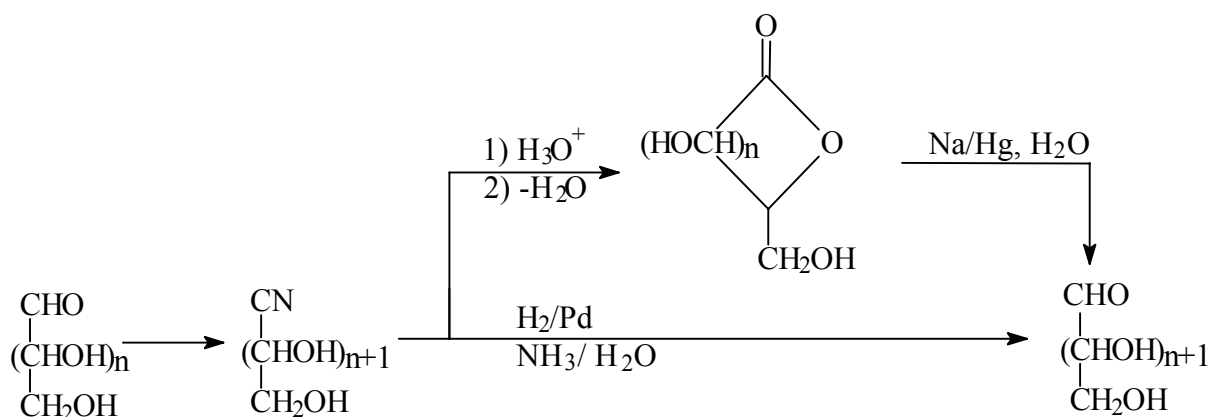


Эта реакция, которая сразу позволяет определить, какую конфигурацию имеет данная тетроза, называется “уравнивание концов”¹⁰. Важное значение для структурных исследований (и для синтетических целей) имеют также реакции удлинения и укорочения углеродной цепи альдоз. Рассмотрим важнейшие из них.

⁹ Другие превращения будут обсуждены позднее.

¹⁰ Уравнивание концов может быть также осуществлено восстановлением альдоз до полиолов борогидридом натрия (см. ниже).

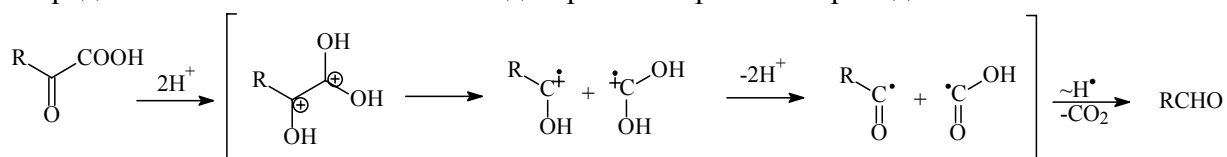
Углеродная цепь альдозы может быть удлинена на один атом углерода с помощью циангидринного синтеза. Дальнейшее превращение цианогруппы в альдегидную, т.е. переход от циангидрина к соответствующей альдозе, осуществляют чаще всего одним из двух методов. Первый включает гидролиз циангидрина до соответствующей оксикислоты и восстановление образующегося из неё лактона амальгамой натрия в воде¹¹. Второй метод основан на прямом восстановлении циангидрина водородом в присутствии палладия в среде водного аммиака.



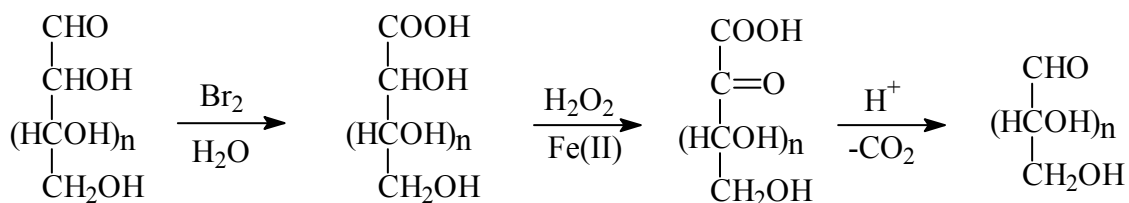
Имеются два наиболее распространенных способа укорочения цепи альдоз. Первый из них основан на последовательном окислении альдегидной группы в карбоксильную (см. также с.30) и α -гидроксильной - в кетонную с дальнейшим декарбоксилированием полученной α -кетокислоты¹².

¹¹ В последние годы для такого восстановления с успехом используются диалкилбораны R_2BH с объёмистыми заместителями R .

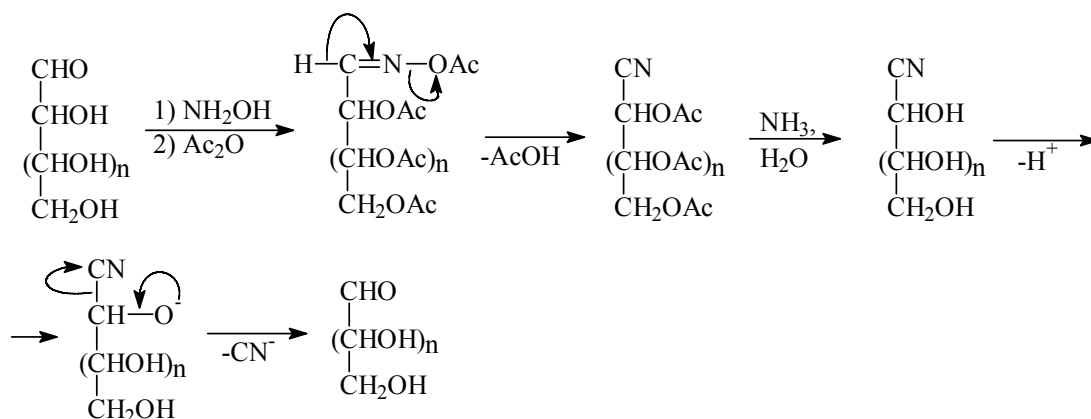
¹² Предполагаемый механизм такого декарбоксилирования приведен ниже



Свободнорадикальный распад дипротонированной формы кетокислоты определяется легкостью гомолиза связи между атомами углерода, несущими значительный частичный положительный заряд, как, например, в оксалилхлориде, для которого такой распад является характерным.



Согласно второму методу из альдозы сначала получают оксим. Последний затем обрабатывают уксусным ангидридом; при этом оксимная группировка переходит с потерей воды в нитрильную, что характерно для альдоксимов, а все гидроксильные группы ацетируются. Полученное производное обрабатывается аммиачным раствором оксида серебра. Реакция сопровождается гидролитическим отщеплением ацетильных групп и расщеплением полученного циангидрина под действием основания (реакция, обратная циангидринному синтезу). Отщепляющаяся синильная кислота связывается оксидом серебра.



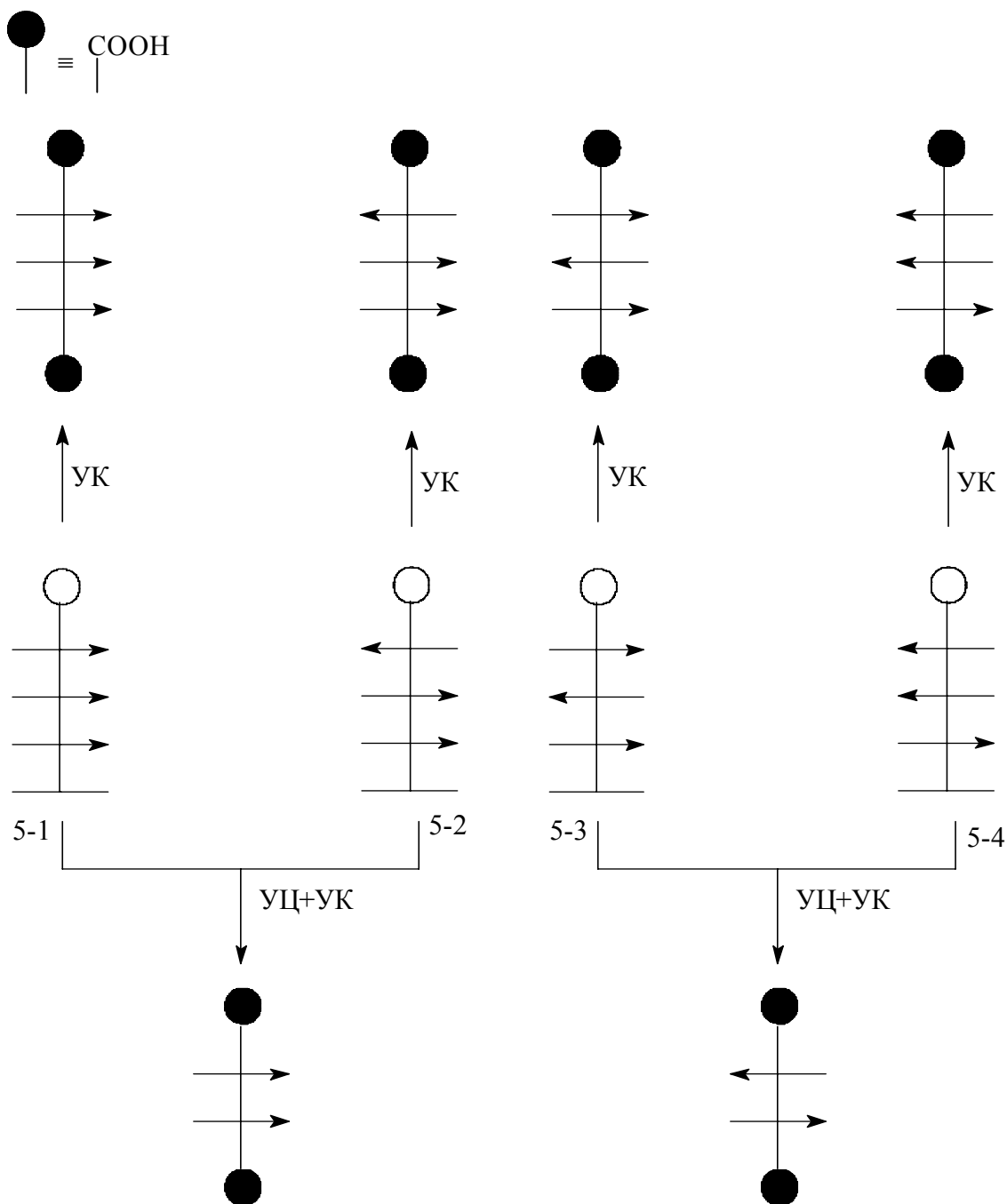
Используя описанные выше реакции, как показал Э.Фишер, который использовал и другие превращения, можно доказать конфигурацию любых альдоз. Рассмотрим, как это можно сделать для всех пентоз D-ряда и для любой из D-гексоз.¹³

Если произвести "уравнивание концов" (УК) всех пентоз D-ряда, то мы получим мезоформы соответствующих двухосновных кислот, которые оптически недействительны, в случае пентоз 5-1 и 5-3, и оптически активные двухосновные кислоты - в случае пентоз 5-2 и 5-4.

¹³ Те же реакции и для той же цели можно, разумеется, использовать и для L-альдоз.

Если мы подвергнем те же пентозы последовательно укорочению цепи (УЦ) и уравниванию концов (УК), то из пентоз 5-1 и 5-2 получим оптически недеятельную мезовинную кислоту, а из пентоз 5-3 и 5-4 - оптически активную винную кислоту.

Изобразим рассмотренные выше превращения схематически, используя сокращенные обозначения альдегидной, первичноспиртовой и вторичноспиртовой групп, принятые при выводе возможных конфигураций альдоз Д-ряда (см. выше) и введем сокращенное обозначение для карбоксильной группы:



Составим таблицу, в которой отразим зависимость оптической активности получаемых двухосновных кислот от строения исходных пентоз и использованных операций ("+" - кислота оптически активна, "-" - кислота оптически неактивна).

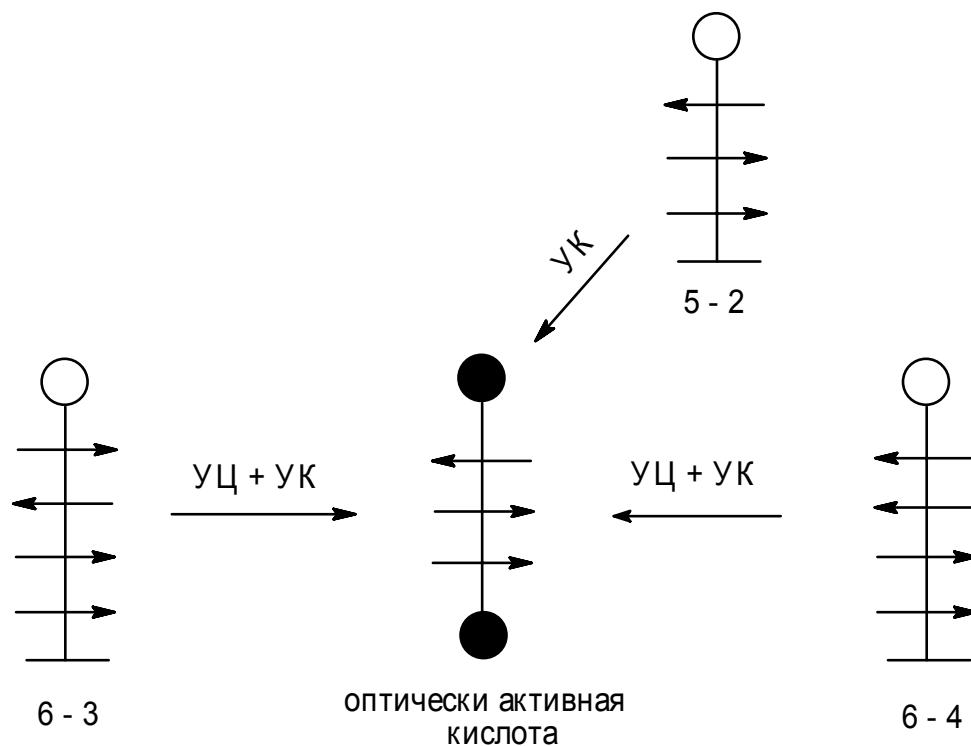
Таблица 1

Пентоза	Оптическая активность двухосновных кислот	
	УК	УЦ+УК
5-1	-	-
5-2	+	-
5-3	-	+
5-4	+	+

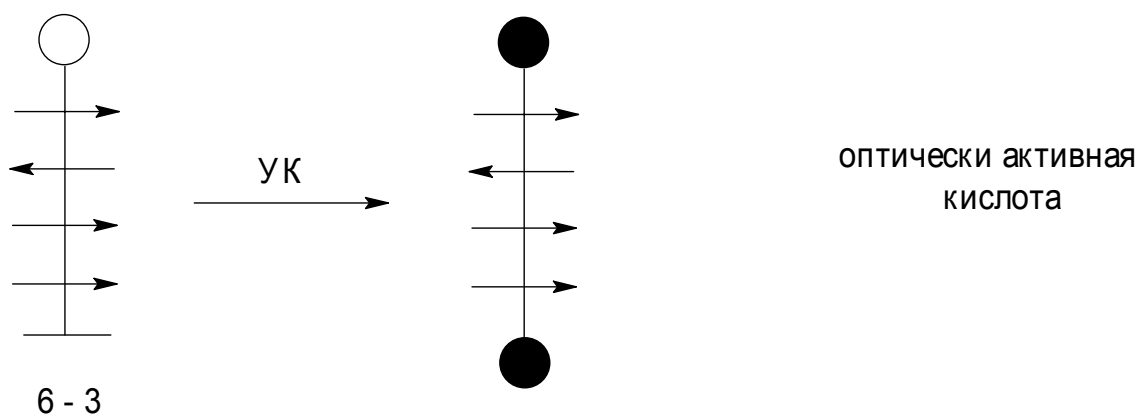
Приведенная таблица показывает, что описанный подход позволяет однозначно установить конфигурацию любой пентозы.

Рассмотрим на примере альдозы 6-3, как устанавливается конфигурация той или иной гексозы. Если в результате укорочения цепи (УЦ) и уравнивания концов (УК) получена та же дикарбоновая кислота, что и из пентозы 5-2 при уравнивании концов, то исходным веществом могли быть гексозы 6-3 или 6-4¹⁴, которые различаются конфигурацией у 2-ого атома углерода.

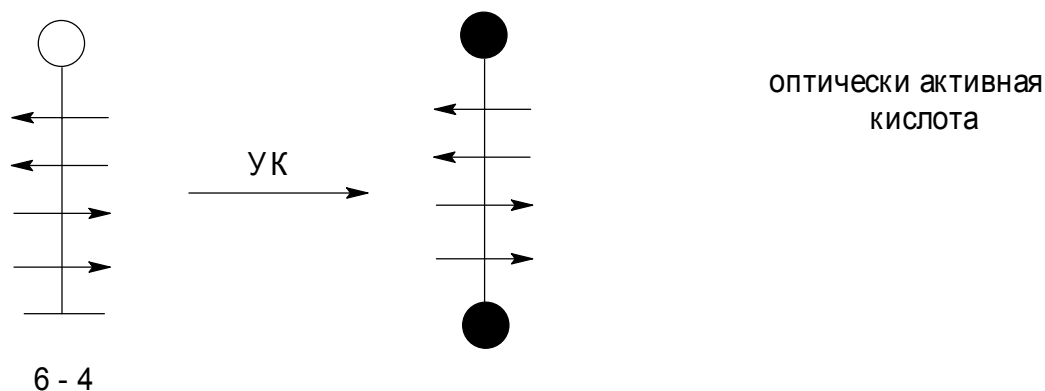
¹⁴ Аналогично пентоза 5-1 получается из гексоз 6-1 или 6-2, пентоза 5-3 - из гексоз 6-5 или 6-6, а пентоза 5-4 - из гексоз 6-7 или 6-8.



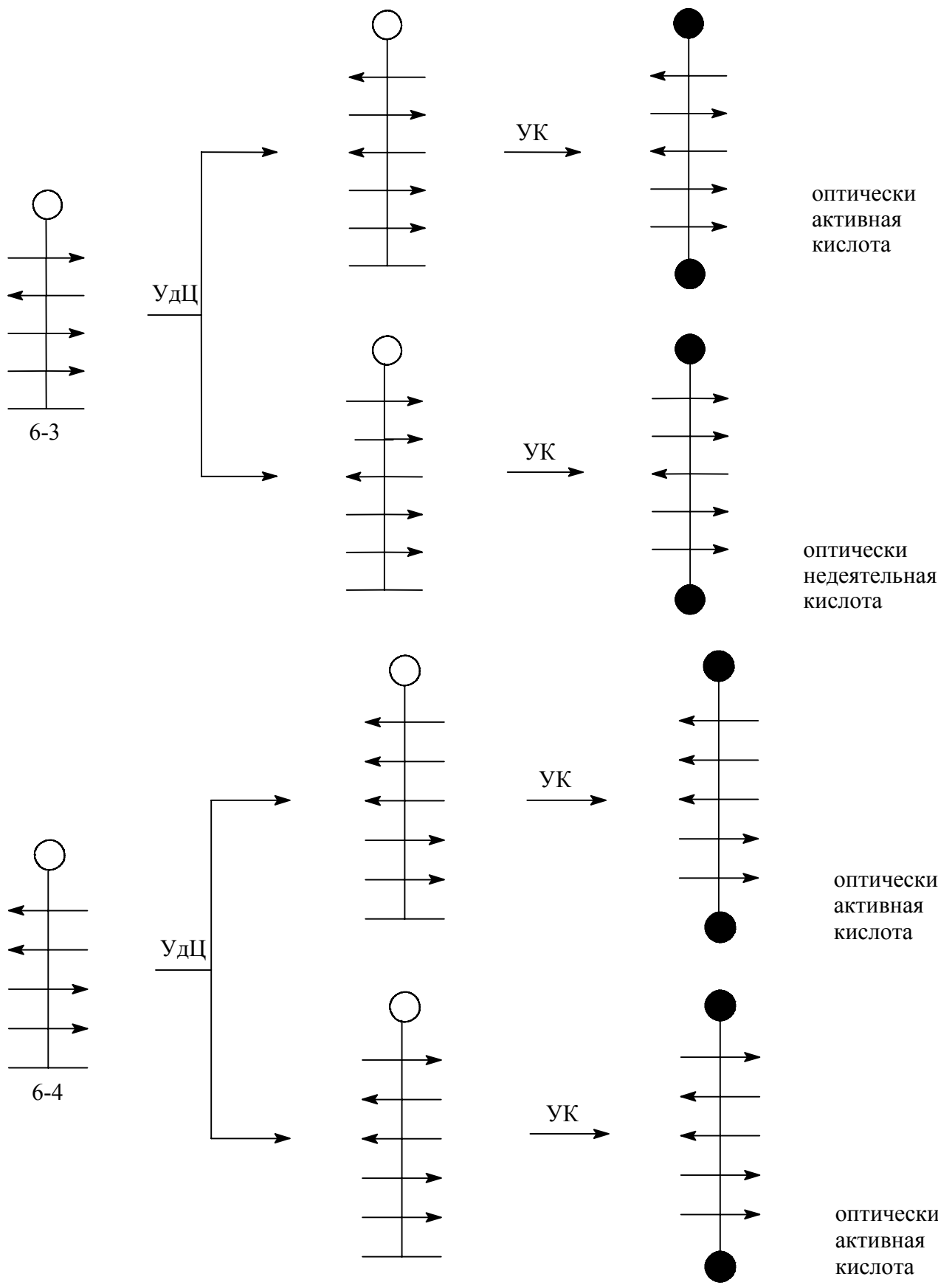
Уравнивание концов в применении к рассматриваемому случаю не поможет сделать выбор между указанными гексозами, т.к. обе они при этом дают оптически активные кислоты¹⁵.



¹⁵ В случае гексоз 6-1 и 6-2, а также 6-7 и 6-8 задача решается уже на этом этапе: первые в указанных парах при уравнивании концов дают оптически недеятельные кислоты, а последние - оптически активные.



Чтобы ответить на вопрос о том, какая из гексоз, 6-3 или 6-4 перед нами, необходимо прибегнуть к удлинению цепи (УдЦ) исследуемой гексозы с последующим уравниванием концов. При удлинении цепи произвольной альдозы возникает новый асимметрический центр и в соответствии с этим образуется смесь двух диастереомерных альдоз. Уравнивание концов и последующее разделение смеси двух диастереомерных кислот, как правило, приводит к получению их в индивидуальном состоянии и позволяет оценить их оптическую активность. При этом, как видно из приведенной ниже схемы, 6-3 даст одну оптически активную двухосновную кислоту и одну - оптически недействительную, а 6-4 - две оптически деятельных кислоты.



Аналогичным же образом можно различить гексозы 6-5 и 6-6: из 6-5 получаются две оптически активные кислоты, а из 6-6 - одна оптически активная и одна оптически недеятельная кислота.

Данные по определению пространственного строения гексоз приведены ниже в таблице 2.

Таблица 2

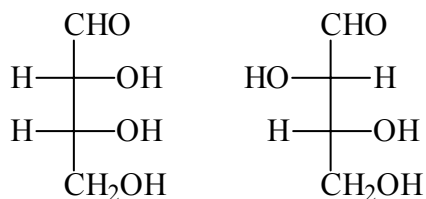
Гексоза	Результаты укорочения цепи (пентоза)	Оптическая активность сахарных кислот, полученных при операциях	
		УК	УдЦ+УК
6-1	5-1	-	*
6-2	5-1	+	*
6-3	5-2	**	- +
6-4	5-2	**	+ +
6-5	5-3	**	+ +
6-6	5-3	**	- +
6-7	5-4	-	*
6-8	5-4	+	*

"*" – не требуется; "***" – неинформативно

Используя описанные выше операции, а также ряд других превращений, Фишер установил конфигурации всех известных альдоз D- и L-рядов. Это позволило сделать пространственное отнесение известных альдоз, имевших до этого лишь тривиальные названия.

Ниже приводится соотнесение использованных шифров альдоз и их пространственного строения с их тривиальными названиями.

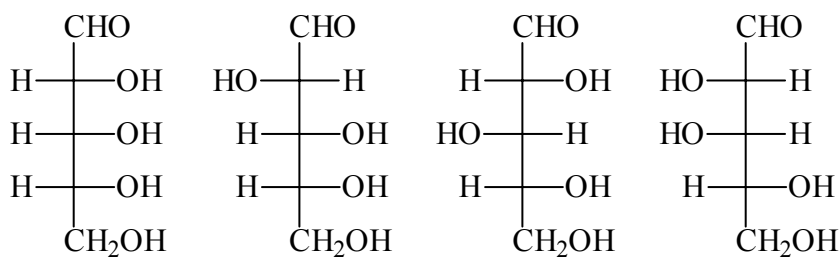
Тетрозы



эритроза
(4-1)

треоза
(4-2)

Пентозы



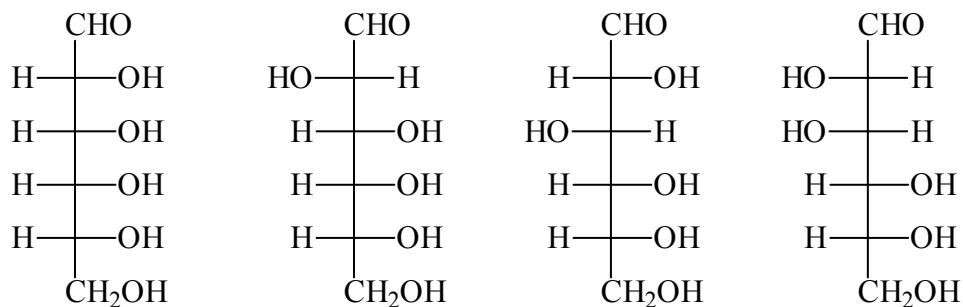
рибоза
(5-1)

арабиноза
(5-2)

ксилоза
(5-3)

ликсоза
(5-4)

Гексозы

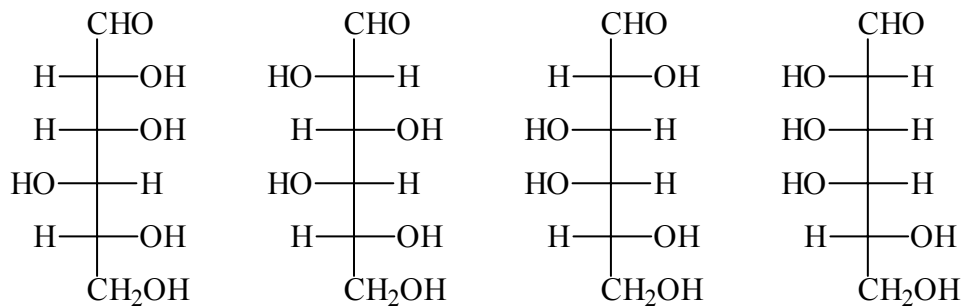


аллоза
(6-1)

альтроза
(6-2)

глюкоза
(6-3)

манноза
(6-4)



гулоза
(6-5)

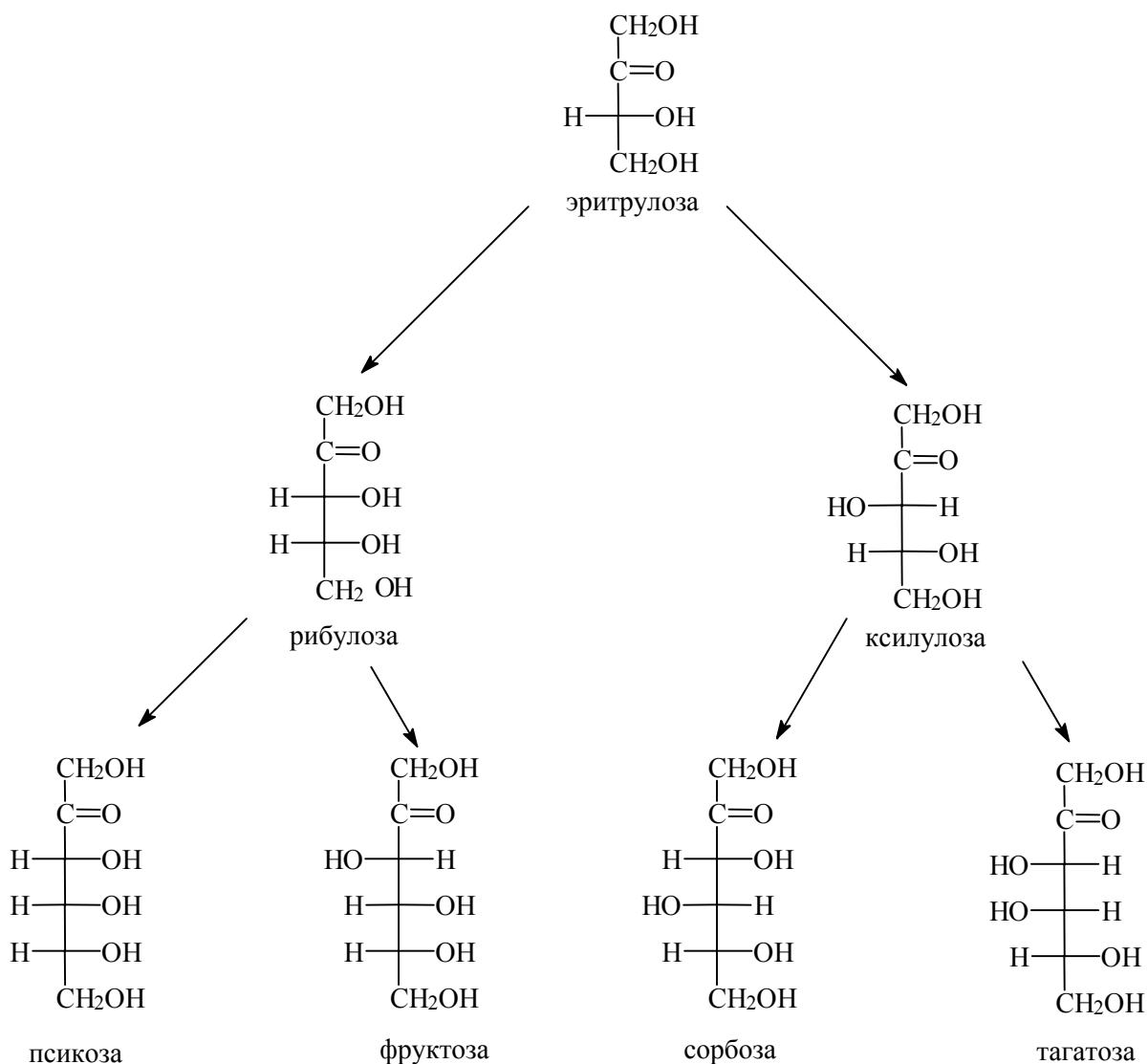
идоза
(6-6)

галактоза
(6-7)

талоза
(6-8)

Как уже отмечалось, к простейшим моносахаридам относятся также и кетозы. Те из них, которые встречаются в природе, всегда содержат кетогруппу во втором положении. Четыре из шести моносахаридов, образующихся при фиксации диоксида углерода, являются кетозами. Это D-рибулоза, D-ксилулоза, D-фруктоза и D-седогептулоза.

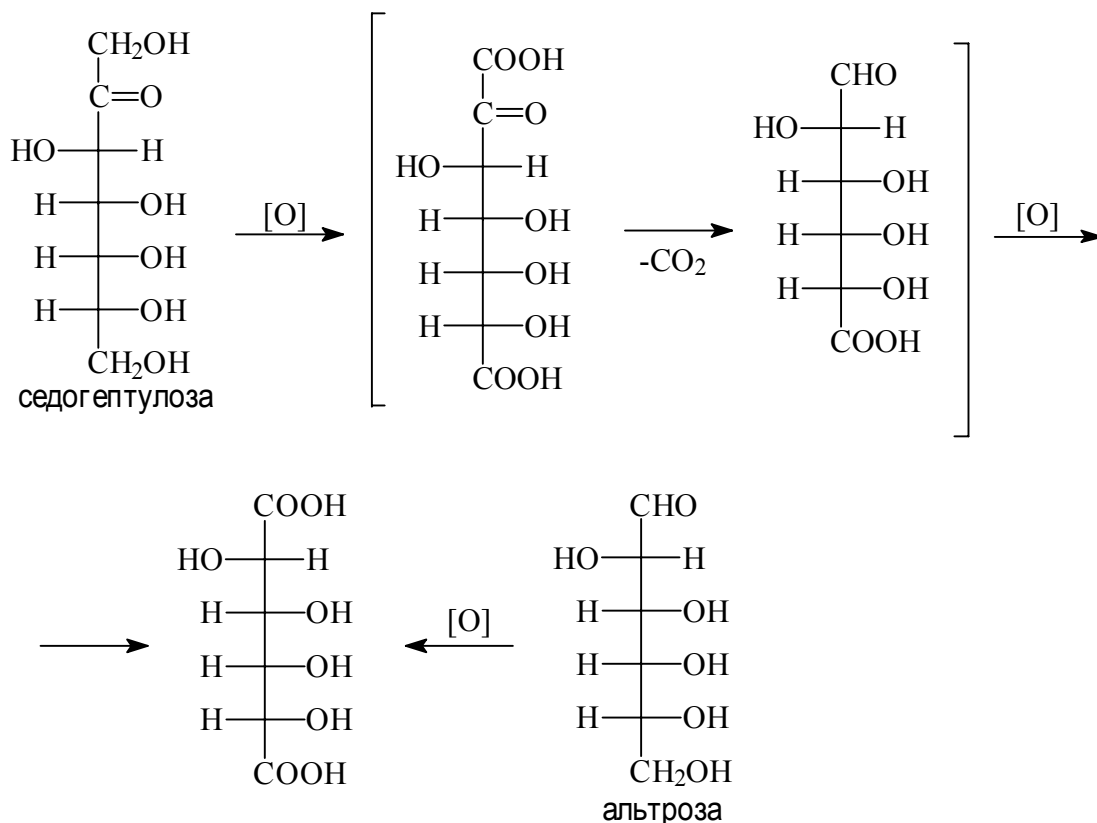
Ниже изображены формулы простейших кетоз D-ряда:



Важно отметить, что при переходе от альдоз к соответствующим кетозам (от тетроз - к тетрулозам, от пентоз - к пентулозам, от гексоз - к гексулозам и т.п.) уменьшается на один число асимметрических атомов и, соответственно, вдвое - число стереоизомеров. Так, например, для D-ряда тетрулоз оказывается не две, как тетроз, а одна; пентулоз - не четыре, а две, гексулоз не восемь, а четыре. Конфигурация каждой из них может быть доказана реакцией

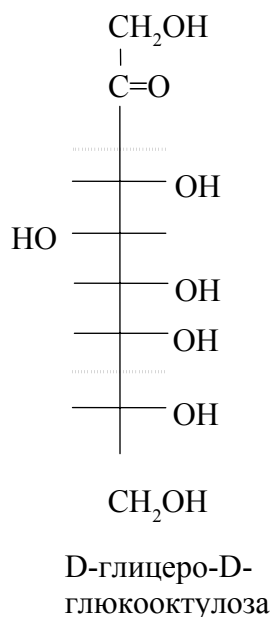
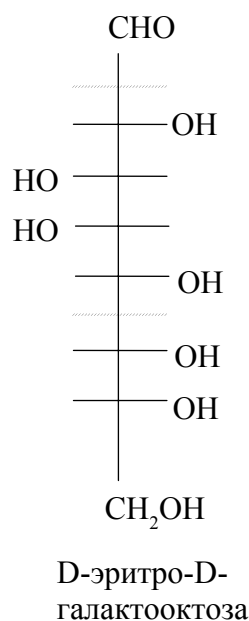
эпимеризации, а также получением озаонов (см. ниже). Для той же цели может быть также использовано "уравнивание концов" (см выше); в процессе этой реакции, проводимой в концентрированной азотной кислоте, получающиеся первоначально двухосновные α -кетокислоты претерпевают характерное декарбоксилирование (см. с. 32), а образовавшиеся уроновые кислоты окисляются до сахарных. При этом из рибулозы будет получаться мезовинная кислота, а из ксилулозы - винная; из психозы - такая же кислота, как из рибозы, из фруктозы - такая же, как из арабинозы, из сорбозы - такая же, как из ксилозы, из тагатозы - такая же, как из ликсозы.

Схема такого доказательства приведена ниже для седогептулозы



Альдозы и кетозы, имеющие больше шести атомов углерода, могут быть названы с использованием тривиальных названий более коротких моносахаридов. Согласно одному из предложенных методов остаток углеродной цепи высшего моносахарида после мысленного выделения четырехуглеродного звена содержит один, два и более асимметрических атомов углерода и определяется префиксом, уже известным для триоз, тетроз, пентоз и

т.д. Конфигурационные префиксы цитируются с конца, наиболее удаленного от первого атома углерода.



2.3. Химические свойства альдоз и кетоз

Альдозы и кетозы - полифункциональные соединения, обладающие строго определенной конфигурацией при нескольких асимметрических атомах углерода. По этой причине при использовании их в качестве синтонов необходимо хорошо представлять себе пути проведения того или иного превращения строго направленно, т.е. регио- и стереоспецифично. Знание данного материала позволит понять, как проводятся синтетические исследования в ряду моносахаридов, приобретающие в последние годы все большее теоретическое и практическое значение.

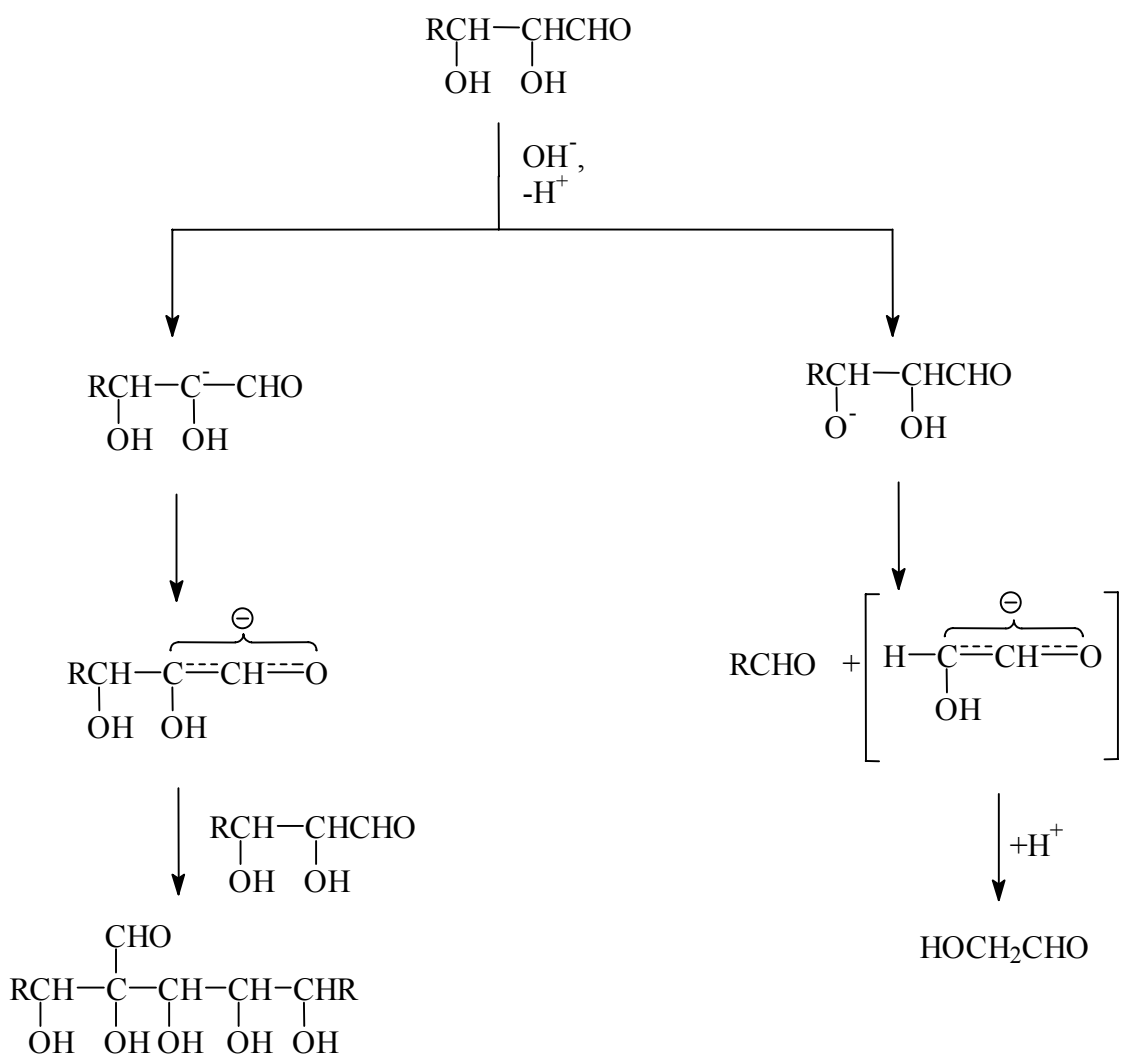
2.3.1. Реакции нециклических форм

Обсудим вначале наиболее важные реакции моносахаридов, которые не были рассмотрены при описании методов установления структуры пентоз и гексоз.

Углеродная цепь моносахаридов содержит электроноакцепторные группы. По этой причине гидроксилы в их молекулах должны обладать более сильными кислотными свойствами, чем в спиртах. Такому усилению

кислотности должна также способствовать стабилизация соответствующих анионов за счет образования водородных связей с недиссоциированными гидроксильными группами. В результате моносахариды оказываются способными образовывать алкоголяты (сахараты) не только со щелочными и щелочноземельными металлами, как спирты, но и с их гидроксидами.

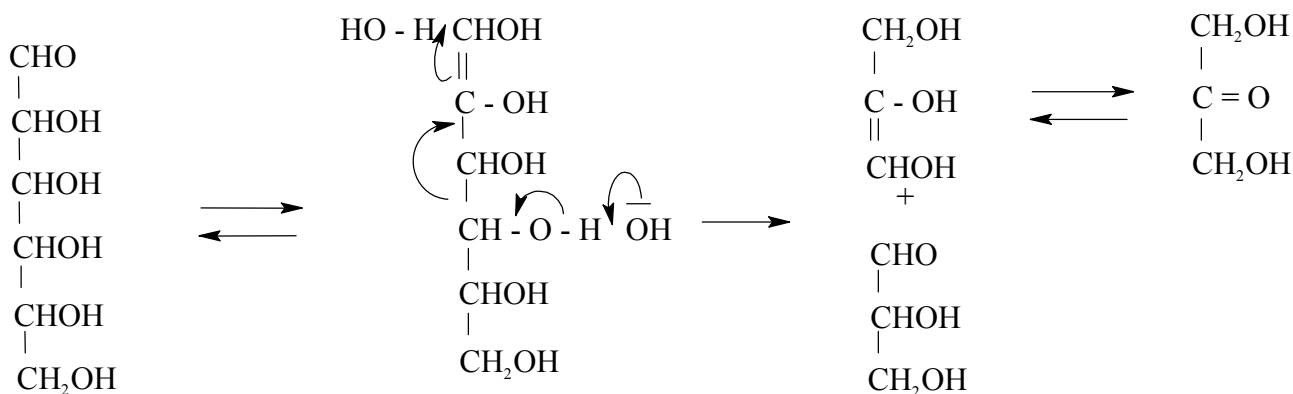
Важно отметить, что под действием последних альдозы и кетозы, являясь по сути альдолями, подвергаются наряду со многими другими превращениями усложнению (путем альдольной конденсации) и деградации (путем ретроальдольного распада) углеродной цепи по общей схеме:



Усложнение углеродной цепи может также происходить за счет конденсации исходного моносахарида с продуктами его конденсации и деградации, а также последних между собой. В свою очередь продукты усложнения углеродной цепи могут подвергаться деградации также, как и

исходный моносахарид. Таким образом, действие крепких щелочей на незамещенные моносахариды приводит к образованию очень сложных смесей продуктов. Следует отметить, что некоторые гликозиды и полисахариды устойчивы к действию щелочей.

Экспериментально установлено, что молекула гексозы в результате распадается на глицериновый альдегид и диоксиацетон.

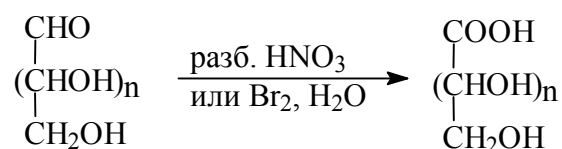


Альдозы и кетозы дают реакцию серебряного зеркала при обработке их аммиачным раствором оксида серебра. В случае кетоз это объясняется тем, что они в присутствии оснований способны к изомеризации (эпимеризации), в результате которой генерируется альдегидная форма (см. ниже).

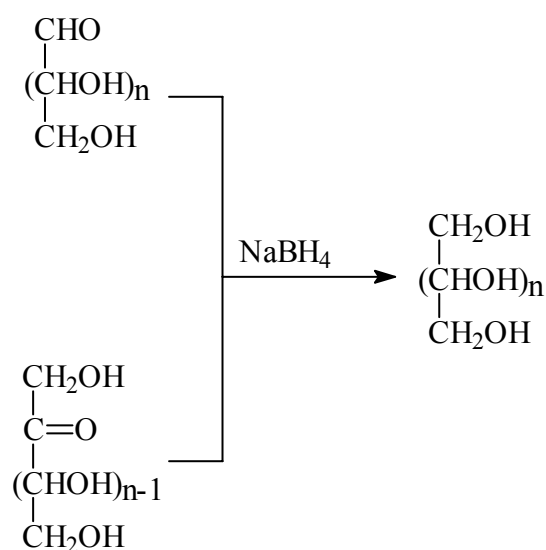
Для качественного обнаружения моносахаридов используют также комплекс меди (II) с винной кислотой, образующийся при взаимодействии последней с сульфатом меди (II) в щелочном растворе. При обработке этим комплексом (т.н. реактивом Фелинга) альдоз, а также способных к эпимеризации кетоз выделяется красный осадок оксида меди (I) и образуется сложная смесь продуктов окисления.

В целях селективного окисления карбонильной группы альдоз могут быть использованы бромная вода или разбавленная азотная кислота¹⁶.

¹⁶ Важно отметить, что кетозы бромной водой не окисляются; это можно использовать для отделения альдоз от кетоз.

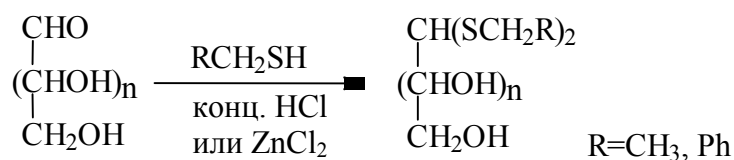


Альдозы и кетозы восстанавливаются в соответствующие полиолы под действием боргидрида натрия. Эта реакция, как и рассмотренная выше реакция окисления альдоз, является уравниванием концов и может использоваться для установления конфигурации.



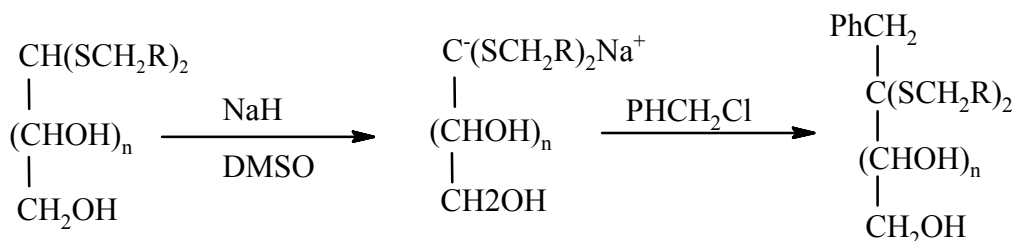
В промышленности гидрирование моносахаридов проводят в присутствии никелевых, палладиевых и платиновых катализаторов. Таким образом получают, в частности, из ксилозы и галактозы соответственно ксилит и дульцит, используемые вместо сахарозы в рационе диабетиков (они обладают сладким вкусом, но не вовлекаются в углеводный обмен и не токсичны, как сахарин), а из глюкозы - сорбит, исходное вещество для синтеза аскорбиновой кислоты (см. ч. II, с. 23). При нагревании гидрирование моносахаридов приводит к расщеплению углеродной цепи с образованием этиленгликоля, глицерина и других полиолов.

При действии на альдозы и кетозы меркаптанов (чаще всего - бензил- или этилмеркаптана) в кислой среде или в присутствии кислот Льюиса образуются соответствующие меркапталы (дитиоацетали), устойчивые в нейтральной, щелочной и слабокислой средах.

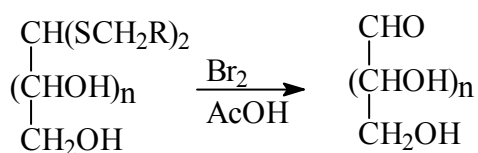


Получение меркапталей может использоваться для защиты карбонильной группы при модификации гидроксильных групп.

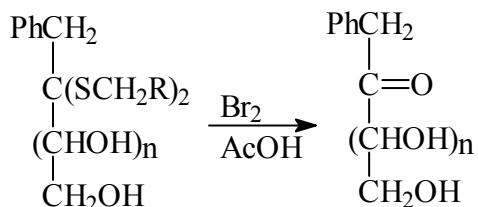
В меркапталей альдоз атом водорода при С-1 обладает повышенной протонной подвижностью. По этой причине они могут применяться в реакциях, сопровождающихся усложнением углеродного скелета моносахаридов, например:



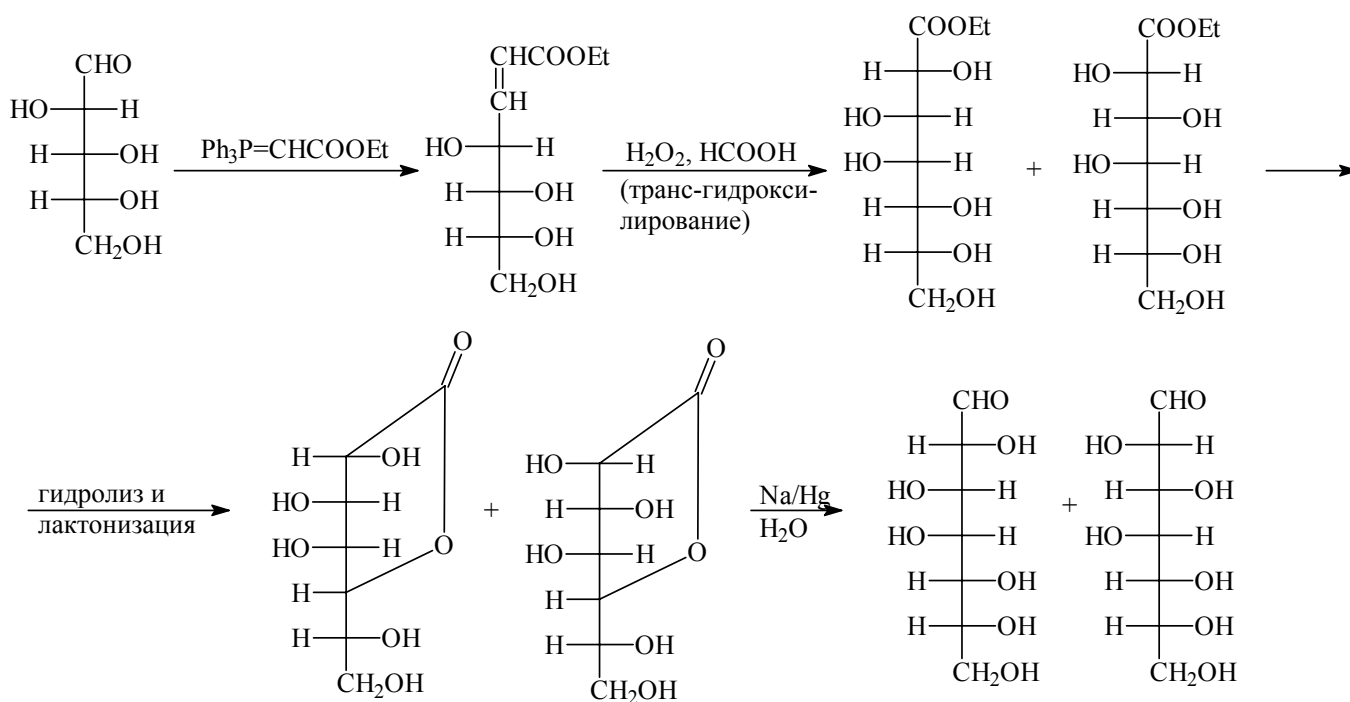
Тиацетальные связи легко расщепляются под действием брома в разбавленной уксусной кислоте, N-бромсукцинимиде (NBS) в ацетоне, а также карбоната кадмия, при этом карбонильная группа регенерируется без осложнений.



или



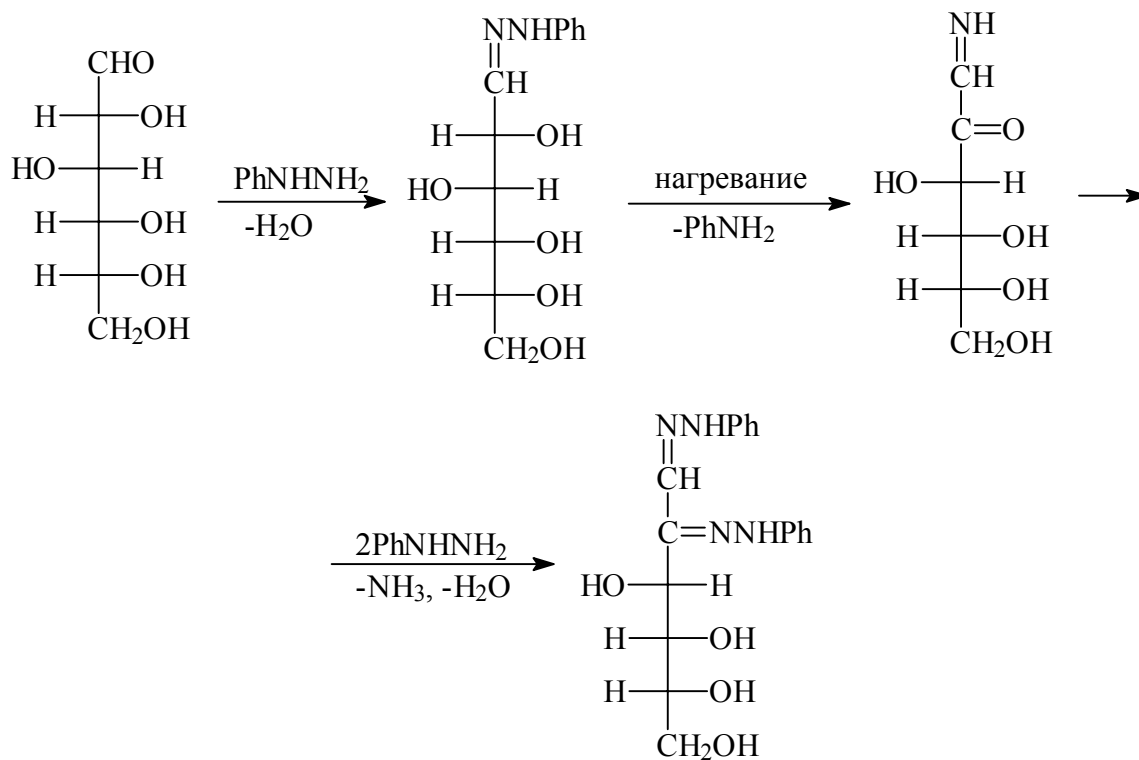
Для удлинения углеродной цепи альдоз также может использоваться реакция Виттига. Приведем в качестве примера синтез гептоз из арабинозы:



Полученные гептозы, будучи диастереомерами, могут быть разделены кристаллизацией из подходящего растворителя, например, из уксусной кислоты, в которой быстро устанавливается таутомерное равновесие.

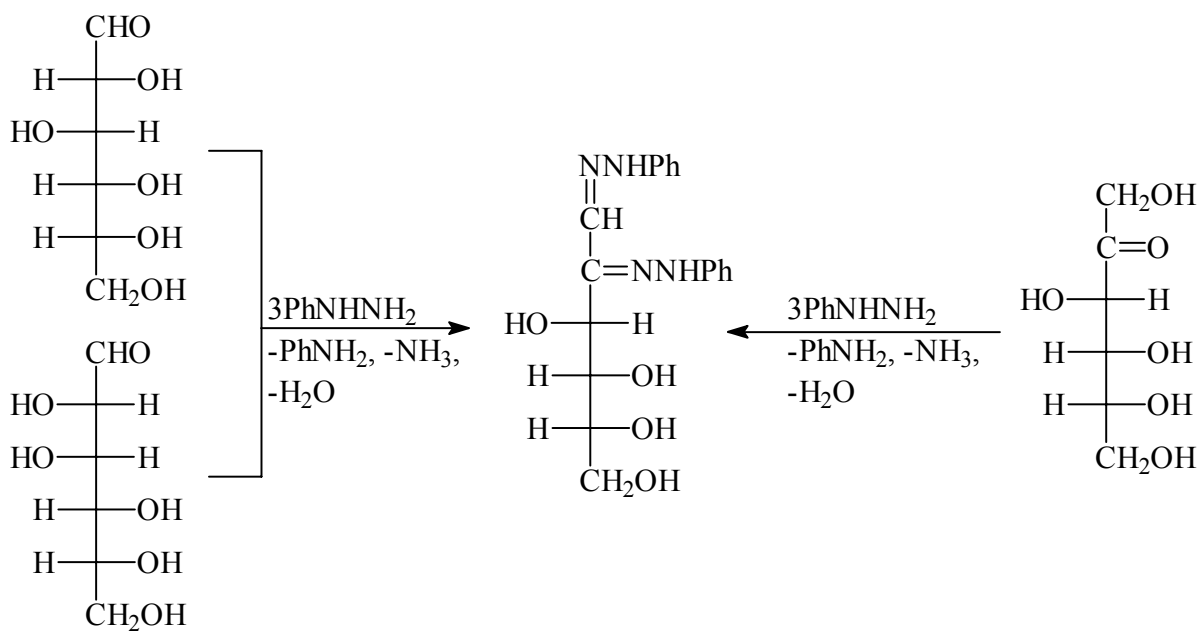
Важное значение имеют реакции моносахаридов, в которых затрагивается не только карбонильная группа, но и гидроксил у соседнего с ней атома углерода. К таким реакциям относится взаимодействие моносахаридов с фенилгидразином. Вначале образуется соответствующий фенилгидразон. При нагревании его с избытком фенилгидразина осуществляется перегруппировка, на первой стадии которой происходит дегидрирование соседней спиртовой группы и одновременно гидрогенолиз фенилгидразинной группировки до анилина и соответствующего имиона. Последний, будучи α -иминокарбонильным соединением, реагирует с избытком фенилгидразина с выделением аммиака и воды, давая бис-фенилгидразон соответствующего α -дикарбонильного соединения.

Такие соединения называют озонами. Приведем схему образования озона из глюкозы:



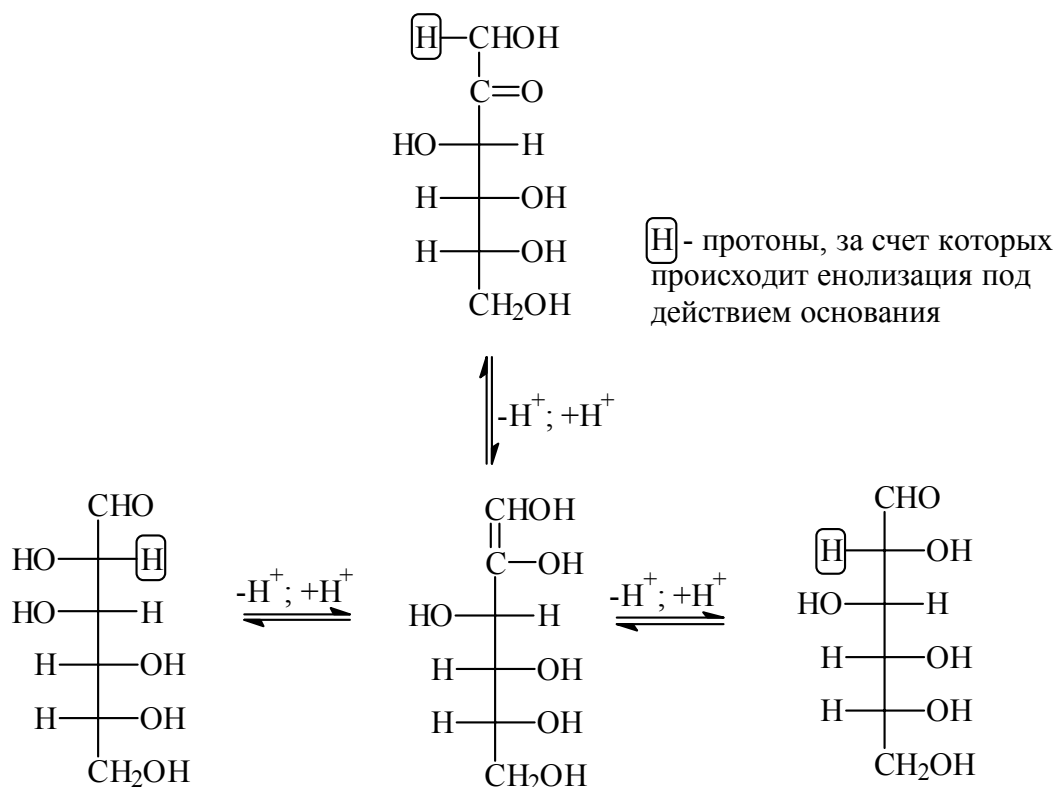
Из схемы видно, что на строение полученного озона не влияет конфигурация у соседнего с бывшей карбонильной группой асимметрического атома углерода. Поэтому естественно, что из маннозы образуется тот же озон, что и из глюкозы. Аналогично, идентичные озоны получают из аллозы и альтрозы, а также из галактозы и талозы, гулозы и идозы. Моносахариды, различающиеся расположением и/или природой заместителей только у первого и второго атомов углерода и способные к взаимопревращению, называются эписахаридами.

Идентичные озоны могут быть получены также из эписахаридами альдоз и кетоз, что, как отмечалось выше, может быть использовано для доказательства конфигурации последних. Так, например, идентичные озоны дают ксилит, ликсит и ксилулит; глюкоза, манноза и фруктоза и т.д.



Идентичность конфигурации у трех асимметрических атомов глюкозы, маннозы и фруктозы, а также других эпимерных гексоз и гексулоз (для пентоз и пентулоз - у двух) подтверждается также их способностью к взаимопревращению под действием разбавленных щелочей, гидроокисей щелочноземельных металлов, а также пиридина и хинолина. Так, оказалось, что под действием указанных реагентов любой из трех названных моносахаридов дает одну и ту же равновесную смесь. Такие взаимопревращения называются эпимеризацией, а соединения, находящиеся в равновесии друг с другом – эпимерами. Это явление объясняется способностью альдоз и кетоз к енолизации под действием оснований; при этом каждый из эпимеров дает одну и ту же енольную форму и, поскольку енолизация обратима, в результате образуется указанная равновесная смесь.

В случае глюкозы, маннозы и фруктозы эпимеризация может быть представлена следующей схемой:



Енольные формы альдегидов и кетонов обычно неустойчивы (правило Эльтекова-Эрленмейера), поэтому образовавшийся ендиол легко претерпевает миграцию протона одной из гидроксильных групп при двойной связи и переходит в исходное карбонильное соединение. Когда мигрирует протон гидроксильной группы, связанной с первым углеродным атомом, образуются с равной вероятностью глюкоза или манноза, поскольку винильный фрагмент плоский, и протон может атаковать его с обеих сторон. При миграции протона гидроксильной группы, связанной со вторым атомом углерода, образуется фруктоза; новых асимметрических атомов в этом случае не возникает.

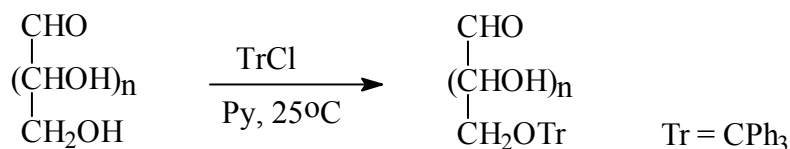
Важно отметить, что именно в результате эимеризации все природные кетозы (которые содержат карбонильную группу только у второго атома углерода) в условиях реакции серебряного зеркала или при обработке реактивом Фелинга эимеризируются, давая альдозы, которые и восстанавливают комплексы серебра (I) или меди (II).

Обращает на себя внимание тот факт, что енолизация фруктозы происходит за счет отщепления протона от атома углерода первичной, а не

вторичной спиртовой группировки¹⁷. Это можно объяснить стерическими факторами - меньшей пространственной экранированностью первого из них.

Хотя эпимеризация приводит к смеси изомерных моносахаридов и сопровождается побочными реакциями, она находит практическое применение. Пример - получение труднодоступных кетоз из доступных моносахаридов. Из равновесной смеси продуктов эпимеризации отделяют альдозы, окисляя их бромной водой и удаляя альдоновые кислоты с помощью ионообменных смол. Выходы целевых кетоз составляют 10-40%. Примерами могут служить описанные в литературе синтезы D-психозы из D-аллозы и D-рибулозы из D-арабинозы, синтез D-психозы из D-фруктозы.

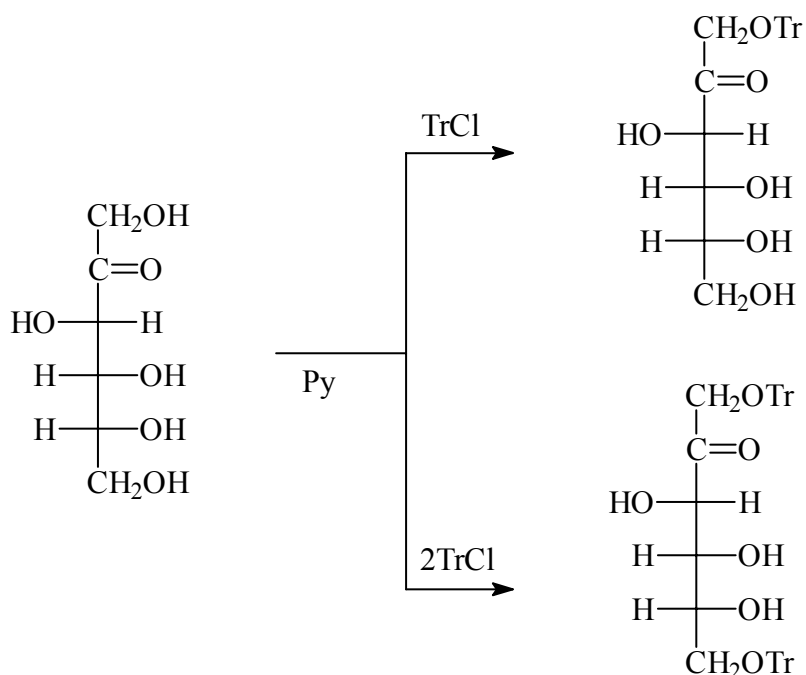
Меньшая экранированность первичноспиртовых групп в моносахаридах сказывается также на способности их давать трифенилметилловые (тритиловые) эфиры. При обработке трифенилхлорметаном (тритилхлоридом) в присутствии пиридина в мягких условиях первичные спиртовые группы образуют соответствующие эфиры; другие группы при этом не затрагиваются¹⁸.



Эта реакция широко используется для защиты первичноспиртовых групп в молекулах моносахаридов при модификации других функциональных групп. Тритил является хорошей защитной группой, поскольку тритиловые эфиры устойчивы в нейтральной и щелочной средах и легко расщепляются кислотами (удаление защиты). Кетозы, содержащие две первичноспиртовые группировки, могут давать как моно-, так и дитритильные производные. При этом более реакционноспособным оказывается гидроксил у первого углеродного атома. Из D-фруктозы моно- и диэфиры могут быть получены в пиридине при добавлении одного или двух эквивалентов тритилхлорида, соответственно:

¹⁷ Енолизация по вторичноспиртовой группе, по-видимому, осуществляется, но в весьма незначительной степени.

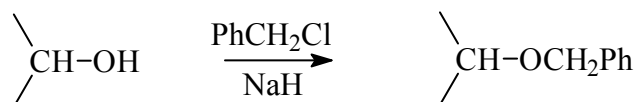
¹⁸ Тритильные производные вторичных спиртовых групп могут быть получены в мягких условиях (25°C, CH₂Cl₂) при действии тритилперхлората (но не тритилхлорида).



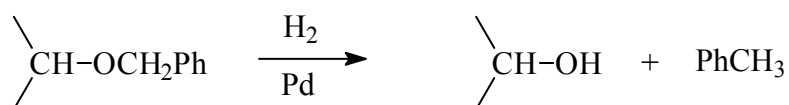
Как будет показано далее, этот метод защиты первичноспиртовой группы широко используется в синтетических исследованиях.

Имея дело с полифункциональными молекулами, очень важно иметь возможность проводить реакции избирательно, защищая те или иные функциональные группы. Удаление защитных групп также должно проходить в разных условиях. Это принцип ортогональных защитных групп. Его особенно необходимо соблюдать при синтезе полимерных молекул из полифункциональных мономерных звеньев – полисахаридов, пептидов, фрагментов нуклеиновых кислот.

Как первичные, так и вторичные гидроксилы могут быть защищены путем превращения их в бензиловые эфиры.



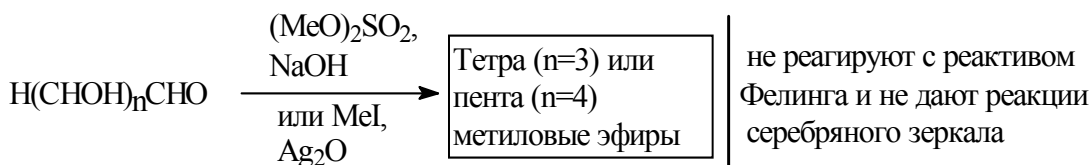
Бензильная защита легко удаляется в том числе и с помощью характерной реакции гидрогенолиза в присутствии палладиевого катализатора.



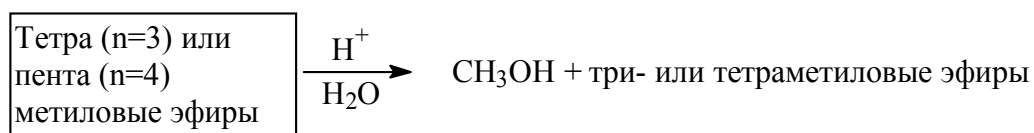
2.3.2. Реакции альдоз и кетоз как циклических полуацеталей

Рассмотренные выше свойства моносахаридов не противоречат их структуре как полигидроксиальдегидов и полигидроксикетонов. Однако ряд свойств пентоз и гексоз приводимые формулы объяснить не могли. Соответствующие факты накапливались; выяснение причин "аномалий" в свойствах становилось все более актуальным. Рассмотрим некоторые особенности химического поведения пентоз и гексоз, которые побуждали исследователей глубже изучать их строение.

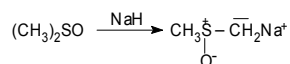
Оказалось, что пентозы и гексозы, в отличие от обычных альдегидов, не образуют бисульфитных производных и не взаимодействуют с фуксинсернистой кислотой. Полные метиловые эфиры пентоз и гексоз, получившиеся под действием диметилсульфата в присутствии щелочи или иодистого метила в присутствии оксида серебра¹⁹ не давали осадка с реактивом Фелинга и реакции серебряного зеркала, типичных для альдегидов.



В то же время гидролиз этих эфиров разбавленным раствором кислоты, т.е. в условиях, при которых простые эфиры устойчивы, приводил к отщеплению одной метильной группы; при этом из тетраметиловых эфиров, полученных из пентоз, получались триметилвые, а из пентаметиловых эфиров гексоз - тетраметилвые



¹⁹ Проблема полной ионизации гидроксильных групп в углеводах, возникающая при необходимости их исчерпывающего метилирования, достаточно сложна – как отмечалось выше, в щелочах моносахариды претерпевают целый ряд превращений. Она была решена с введением в синтетическую практику такого основания, как диметилнатрий (натриевое производное диметилсульфоксида, получающееся из него при

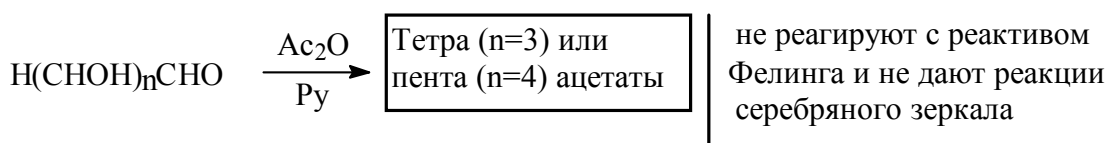


действии гидрида натрия)

Продукты такого монодеметилирования полных метиловых эфиров давали реакцию серебряного зеркала и осадок с реактивом Фелинга. Таким образом было установлено, что одна из гидроксильных групп в пентозах и гексозах обладает особыми свойствами.

Приведенные ранее структуры пентоз и гексоз не могли также объяснить того факта, что для полных метиловых эфиров существовало больше оптических изомеров, чем можно было ожидать из предположения, что пентозы содержат три, а гексозы - четыре асимметрических центра. Оказалось, что указанные эфиры пентоз и гексоз D- и L-ряда существуют, соответственно, в виде 16 и 32 оптических изомеров. Это свидетельствовало о том, что в молекуле полных метиловых эфиров пентоз должно существовать четыре асимметрических атома углерода ($2^n=16$, $n=4$), а не три, а в соответствующей молекуле гексоз - пять ($2^n=32$, $n=5$), а не четыре. Таким образом, должно существовать 8 изомерных метиловых эфиров пентоз и 16 метиловых эфиров гексоз D-ряда.

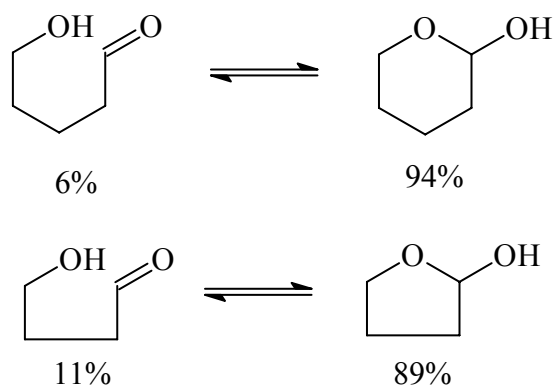
Сходная картина наблюдалась и при изучении ацетилирования пентоз и гексоз. Обработка их уксусным ангидридом приводила, соответственно, к тетра- и пентаацетатам. Это не противоречит принятой структуре пентоз как тетрагидроксиальдегидов, гексоз - как пентагидроксиальдегидов.



Оказалось, что полные ацетаты не проявляют восстанавливающих свойств (реактив Фелинга, серебряное зеркало), и число оптических изомеров для них, как и для полных метиловых эфиров, больше ожидаемого: для пентоз и гексоз D-ряда, соответственно, 8 и 16, что соответствует четырем асимметрическим атомам у пентоз и пяти - у гексоз. Одна из ацетильных групп в полных ацетатах легче подвергалась гидролизу. Кроме того, при обработке

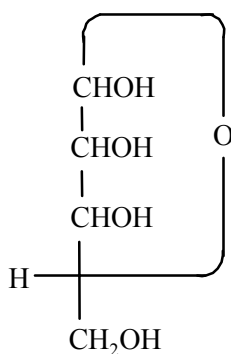
этих ацетатов раствором бромистого водорода в ледяной уксусной кислоте происходило замещение одной из ацетоксильных групп на бром - реакция, не характерная для ацетатов первичных спиртов. В полученном производном атом брома обладал значительной подвижностью, легко подвергался нуклеофильному замещению.

Все эти факты становятся понятными, если предположить, что в молекулах пентоз и гексоз одна из гидроксильных групп внутримолекулярно взаимодействует с карбонилем, давая при этом циклический полуацеталь. Справедливость такого предположения подтверждается тем, что циклические полуацетали моногидроксиальдегидов легко образуются и достаточно устойчивы, когда образующийся кислородсодержащий цикл пяти- или шестичленный. Было даже показано, что в равновесных смесях, которые дают указанные альдегиды в водных растворах, циклические формы преобладают. Так, для 5-гидроксивалерианового и 4-гидроксимасляного альдегидов состояния равновесия выглядят следующим образом:

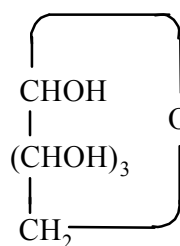


Следовательно, есть все основания утверждать, что для пентоз и гексоз должны быть характерны подобные же равновесия и что соответствующие полуацетальные формы должны включать пяти- или шестичленное кислородсодержащее кольцо, которое называют окисным.

Пентозы

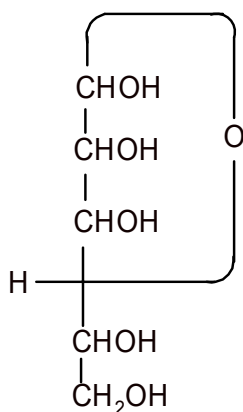


пятичленное окисное
кольцо

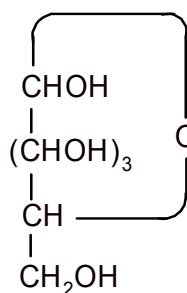


шестичленное окисное
кольцо

Гексозы



пятичленное окисное
кольцо



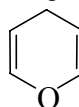
шестичленное окисное
кольцо

Применение ПМР-спектроскопии, а также ряда физических и химических методов позволило показать, что пентозы и гексозы существуют в виде изомеров как с пяти-, так и с шестичленным окисным циклом. Пятичленное окисное кольцо назвали фуранозным, а шестичленное – пиранозным.²⁰

²⁰ В соответствии с названиями пяти- и шестичленных кислородсодержащих гетероциклов – фурана и пирана.



фуран



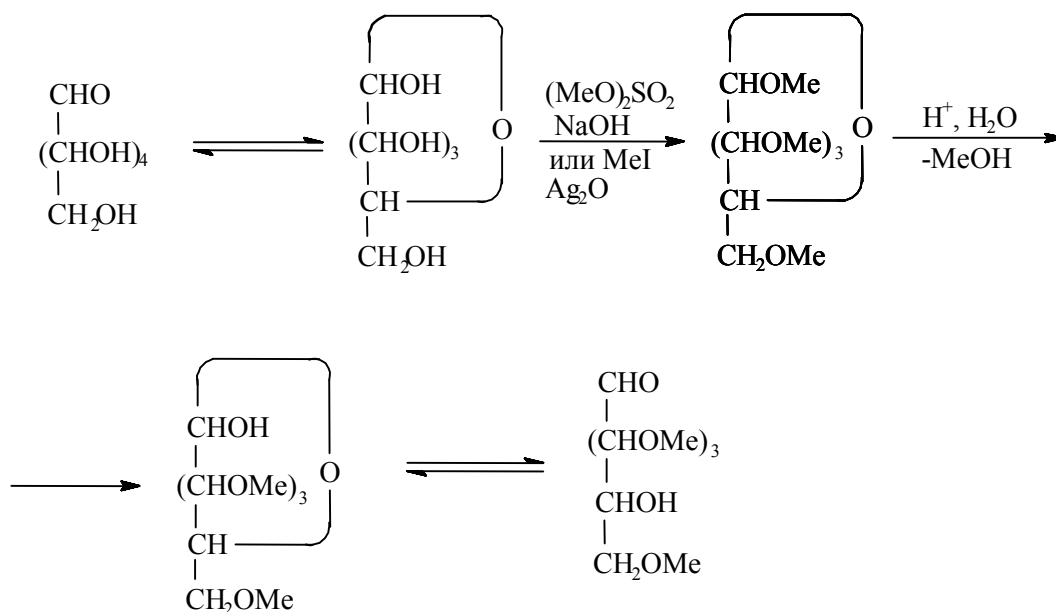
пиран

Реально в равновесии обычно преобладают пиранозы.²¹

Из приведенной ниже схемы видно, что полные метиловые эфиры (ПМЭ) альдоз являются полными ацетальми. Поэтому естественно, что они не окисляются реактивом Фелинга и не дают реакции серебряного зеркала.

Наличие в молекуле моносахарида пяти- или шестичленного кольца отражается в окончании его названия, например: арабинопираноза, арабинофураноза, глюкопираноза, глюкофураноза, фруктопираноза, фруктофураноза и т.д.

Исходя из этих представлений, можно объяснить все факты, которые до этого были непонятными. Так, особые свойства одной из гидроксильных групп, выразившиеся в легкости монодеметилирования при гидролизе ПМЭ, являются следствием того, что эта группа была полуацетальной.²² Например:

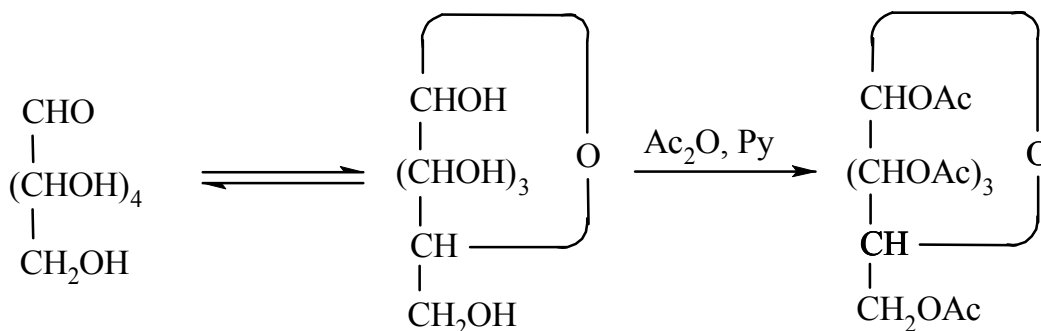


Из приведенной схемы видно, что ПМЭ являются полными ацетальми. Естественно поэтому, что альдегидная группа в них не проявляется. В то же время продукты монодеметилирования являются, как и исходные альдозы,

²¹ Фуранозый цикл более напряжен, чем пиранозный; чтобы понять причины этого, полезно сравнить напряженность практически плоской молекулы циклопентана с присущим ей значительным торсионным напряжением, и свободной от напряжения молекулы циклогексана в форме кресла.

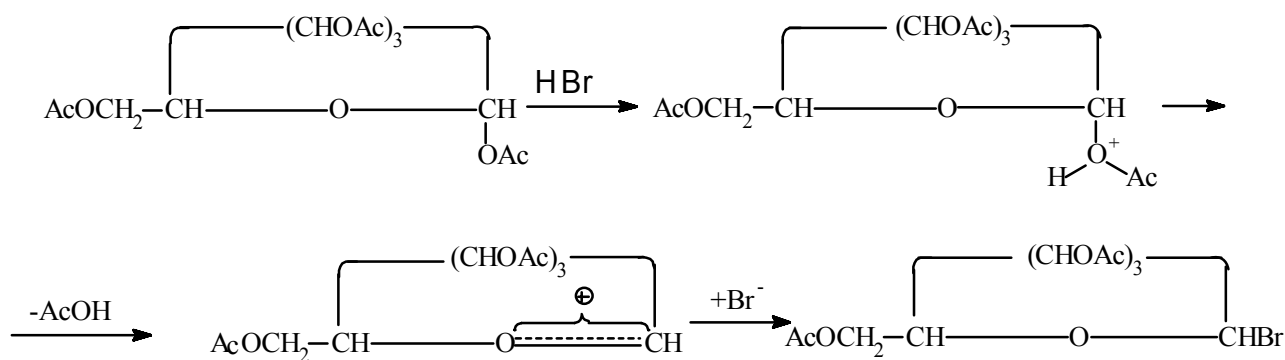
²² Как было отмечено выше, в растворах 4- или 5-гидроксиальдегидов преобладает форма с пяти- или шестичленным окисным кольцом. Естественно предположить, что аналогичная закономерность характерна и для полигидроксиальдегидов, и что в продуктах их исчерпывающего метилирования, проводимого в растворах, также будет преобладать полуацетальная циклическая форма.

полуацетальми, могут существовать в нециклической форме и дают реакцию серебряного зеркала. Особенности поведения ацетилированных пентоз и гексоз также могут быть объяснены, исходя из их строения как циклических полуацеталей. Продукты исчерпывающего ацетилирования не способны переходить в альдегидную форму и поэтому, как и ПМЭ, не проявляют восстановительных свойств. Например:



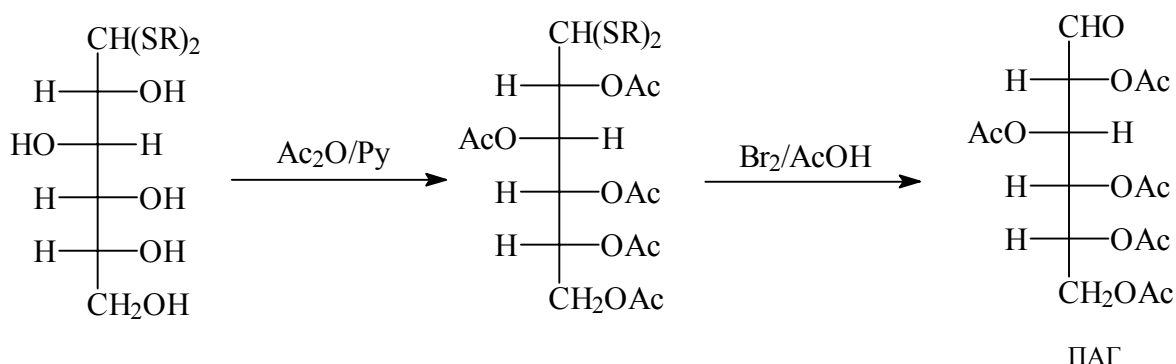
Можно объяснить также причины легкости замещения в таких ацетатах одной из ацетоксигрупп на бром при действии бромистого водорода и подвижность атома брома в получающемся бромиде. Рассмотрим, например, пентаацетат какой-либо гексозы. Фактически его можно считать α -ацетоксизамещенным простым эфиром (это становится понятным, если представить соответствующим образом его структурную формулу). При обработке этого пентаацетата бромоводородом в протонном полярном ионизирующем растворителе (например, в уксусной кислоте) в результате протонирования происходит отщепление молекулы уксусной кислоты и образуется карбокатион, стабилизированный за счет мезомерного влияния соседнего атома кислорода. Присоединение бромид-аниона к этому катиону и приводит к соответствующему бромиду.²³

²³ Интересно отметить, что в пентаацетатах альдопираноз ацетоксильная группа при С-1 легко замещается не только на бром, но и на нитрильную группу. Так, например, соответствующий нитрил был получен при обработке пентаацетата D-галактопиранозы триметилсилилцианидом. В связи с этим естественно предположить, что соответствующие бромиды можно получать не только действием бромоводорода, но и триметилсилилбромидом.



В полученном бромиде атом брома легко вступает в реакции нуклеофильного замещения, подобно атомам галогенов в α -галогензамещенных простых эфирах.

Следует отметить, что для пентаацетата альдегидной формы глюкозы (ПАГ), получаемой ацетилированием ее тиоацетала, замещение ацетильной группы на бром будет нехарактерно, а сам пентаацетат будет давать реакцию серебряного зеркала.

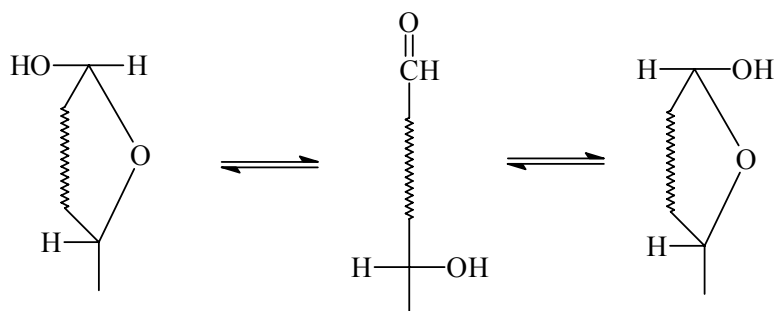


Ацетат такого типа был использован в синтезе рибофлавина из рибозы; исходным веществом послужила тетраацетилрибоза со свободной альдегидной группой.

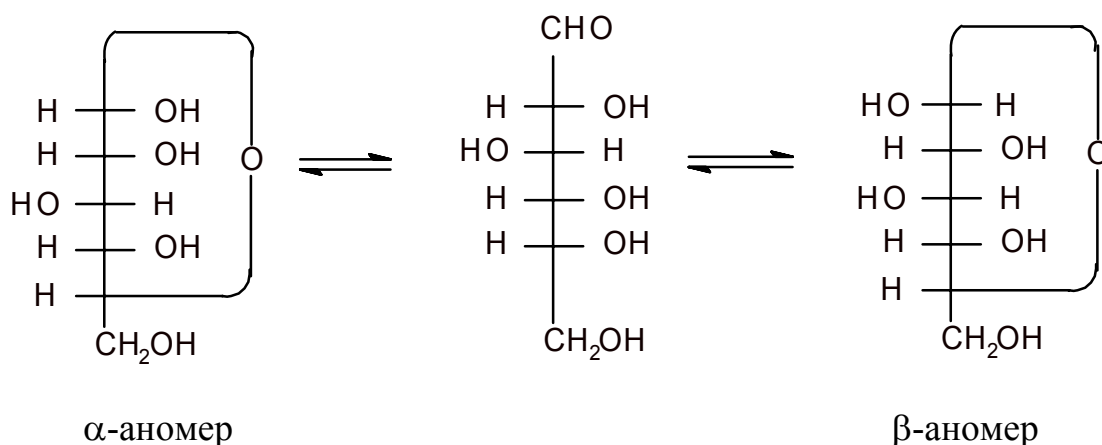
Отмеченная выше подвижность галогена в ацетобромпроизводных моносахаридов характерна для всех аналогичных производных, содержащих галоген у C^1 . Их называют гликозилгалогенидами и широко используют для синтеза самых разнообразных производных сахаров по гликозидному центру (см., например, синтез дисахаридов).

Превращение альдегидной формы моносахаридов в циклическую сопровождается, как уже отмечалось, появлением нового асимметрического атома углерода. Поскольку в каждом случае при образовании циклического

полуацеталь гидроксил может атаковать атом углерода карбонильной группы с обеих сторон, такая циклизация должна приводить к смеси стереоизомеров с различной конфигурацией у вновь образующегося асимметрического центра.

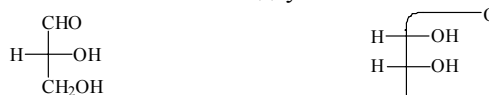


Такие диастереомеры стали называть аномерами (от греческого "ано" - вверх). Рассмотренные переходы одной циклической формы в другую, сопровождающиеся обращением конфигурации при C-1, обратимы. В случае D-глюкозы, например, они могут быть представлены следующим образом:

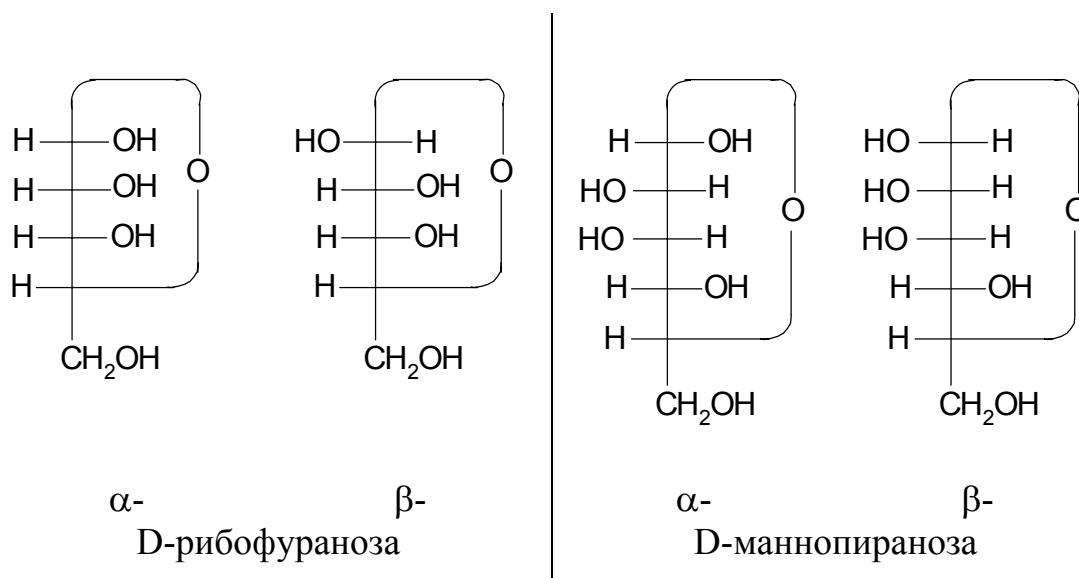


Аномер моносахарида D-ряда, у которого полуацетальный гидроксил у вновь образовавшегося асимметрического атома углерода будет находиться как гидроксил D-глицеринового альдегида справа от проекции углеродной цепи (т.е. прямой линии в формуле), называется α -аномером (α -формой), слева - β -аномером.²⁴

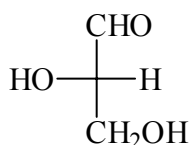
²⁴Здесь нельзя говорить о конфигурации, сходной с таковой D-глицеринового альдегида. При переходе от альдегида к полуацетальной структуре исчезает альдегидная группа и старшим заместителем при атоме углерода становится уже не гидроксильная группа, как в молекуле глицеринового альдегида, а атом кислорода окисного кольца. В результате происходит как бы обмен местами двух заместителей



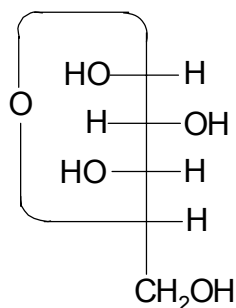
Используя такой подход, нетрудно написать формулы α - и β -аномеров любых пентоз и гексоз.



Следует иметь в виду, что в проекции по Фишеру α -аномеры моносахаридов L-ряда будут содержать полуацетальный гидроксил слева от проекции углеродной цепи (как гидроксил в L-глицериновом альдегиде). Например:



L-глицериновый альдегид

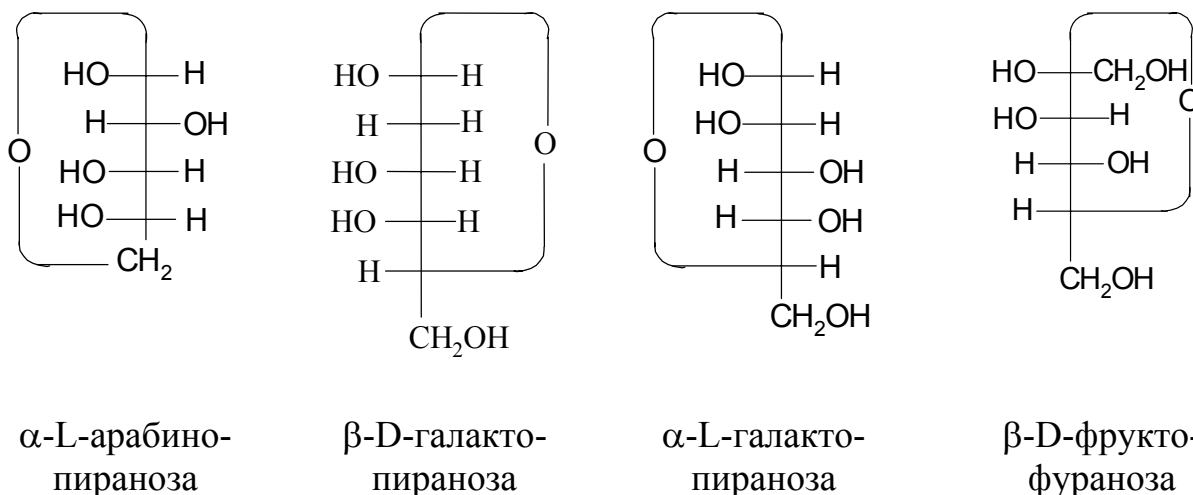


α -аномер L-арабинофуранозы

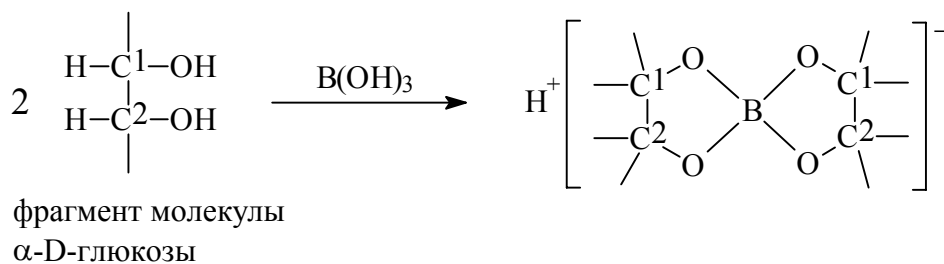
Для того, чтобы не ошибиться при отнесении аномеров, полезно запомнить мнемоническое правило - в проекционной формуле α -аномера моносахарида

	D-глицериновый альдегид	Фрагмент α -формы моносахарида D-ряда
Конфигурация	R	S
Старшинство заместителей	-OH>-CHO>-CH ₂ OH>-H	-O->-OH>-CH(OH)>-H

полуацетальный гидроксил или связь, образованная с его участием, с одной стороны, и вторичный гидроксил у атома углерода, соседнего с гидроксиметильной группой, или связь, образованная с его участием, с другой стороны, расположены по одну сторону проекции углеродной цепи, например:

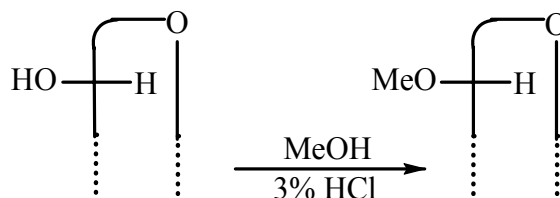


В некоторых случаях вопрос о присутствии той или иной формы может быть решен реакцией моносахарида с борной кислотой. Известно, что гликоли и многоатомные спирты, у которых гидроксильные группы у соседних атомов углерода вследствие вращения вокруг одинарных С-С-связей могут занимать цисоидное положение, образуют с борной кислотой сильные кислоты, которые называют ансолькокислотами. В рассматриваемом случае речь идет о циклических структурах, где положение гидроксильных групп жестко закреплено. Цисоидное расположение гидроксильных групп, обеспечивающее образование соответствующей ансолькокислоты, и, как следствие, резкое повышение кислотности реакционной среды (индикаторы - лакмус, фенолфталеин) имеется, например, в молекуле α -аномера глюкозы. Его можно идентифицировать с помощью данной реакции; β -аномер глюкозы этой реакции не дает, поскольку в его молекуле нет цис-гидроксильных групп у соседних атомов углерода.



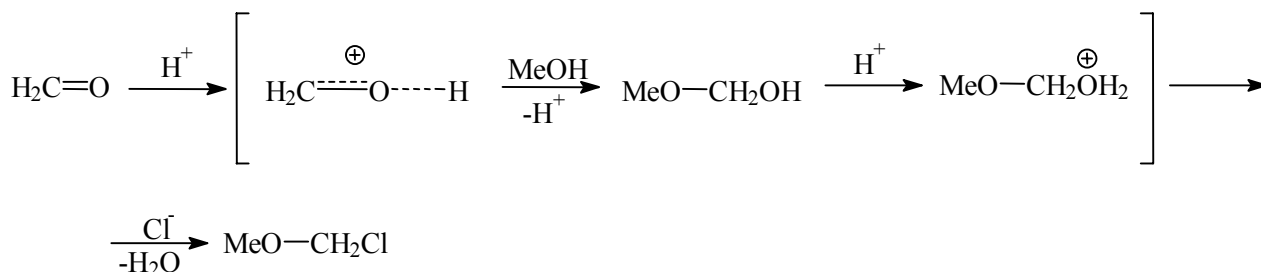
В случае идозы, наоборот, ансолькокислота будет образовываться только из β-аномера.

Важно отметить, что в молекулах моносахаридов полуацетальная гидроксильная группа по своей реакционной способности отличается от других гидроксильных групп - с ее участием легко образуются, например, метиловые эфиры. Для их получения соответствующий моносахарид достаточно обработать метиловым спиртом в присутствии 3% хлороводорода.



фрагмент молекулы
моносахарида

В полуацетальных формах обычных альдегидов полуацетальный гидроксил способен легко замещаться. В качестве примера можно привести синтез метилхлорметилового эфира из формальдегида, метанола и сухого хлористого водорода. Промежуточно образующийся полуацеталь претерпевает замещение гидроксильной группы на атом хлора.

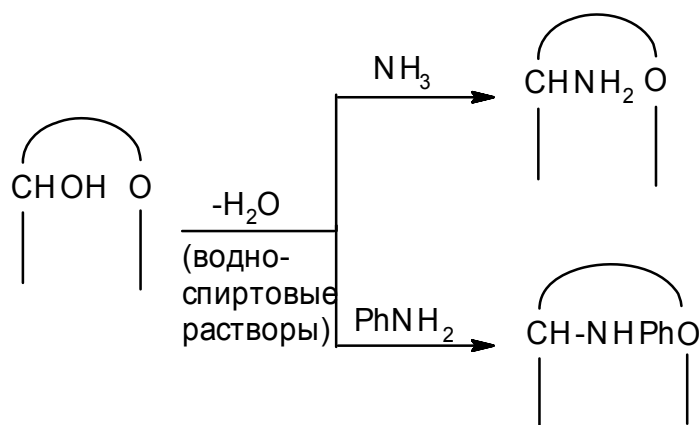


Следовательно, есть все основания считать, что при катализируемом кислотами взаимодействии моносахарида с метиловым спиртом происходит замещение полуацетальной гидроксильной группы циклической формы на

метоксильную (выше было рассмотрено аналогичное замещение ацетоксигруппы на бром). Полученные таким образом производные пентоз и гексоз называют метилгликозидами, полуацетальный, легко замещаемый гидроксил - гликозидным гидроксидом, атом углерода C¹ - гликозидным центром, а вступивший заместитель - агликоном.

Гликозиды - общее название целого класса органических соединений - продуктов замещения полуацетального гидроксила в сахарах на алкокси-, арилокси-, алкилтио-, ацилокси-, amino- и другие группировки. Когда речь идет о конкретных соединениях, то называют как заместитель, так и сам моносахарид, например, α-метил-D-глюкопиранозид, β-метил-D-рибофуранозид и др. Многие гликозиды носят тривиальные названия.

Легкость замещения гликозидного гидроксила используется для получения гликозидов самого разнообразного строения. Так, при обработке пентоз и гексоз аминами, которые являются слабыми основаниями и вызывают эпимеризацию, происходит образование соответствующих N-гликозидов, например:

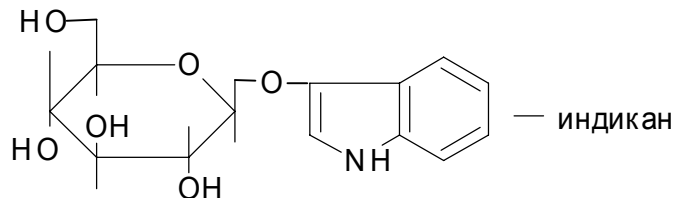


В приведенных выше N-гликозидах агликонами являются аминная и фениламинная группы.

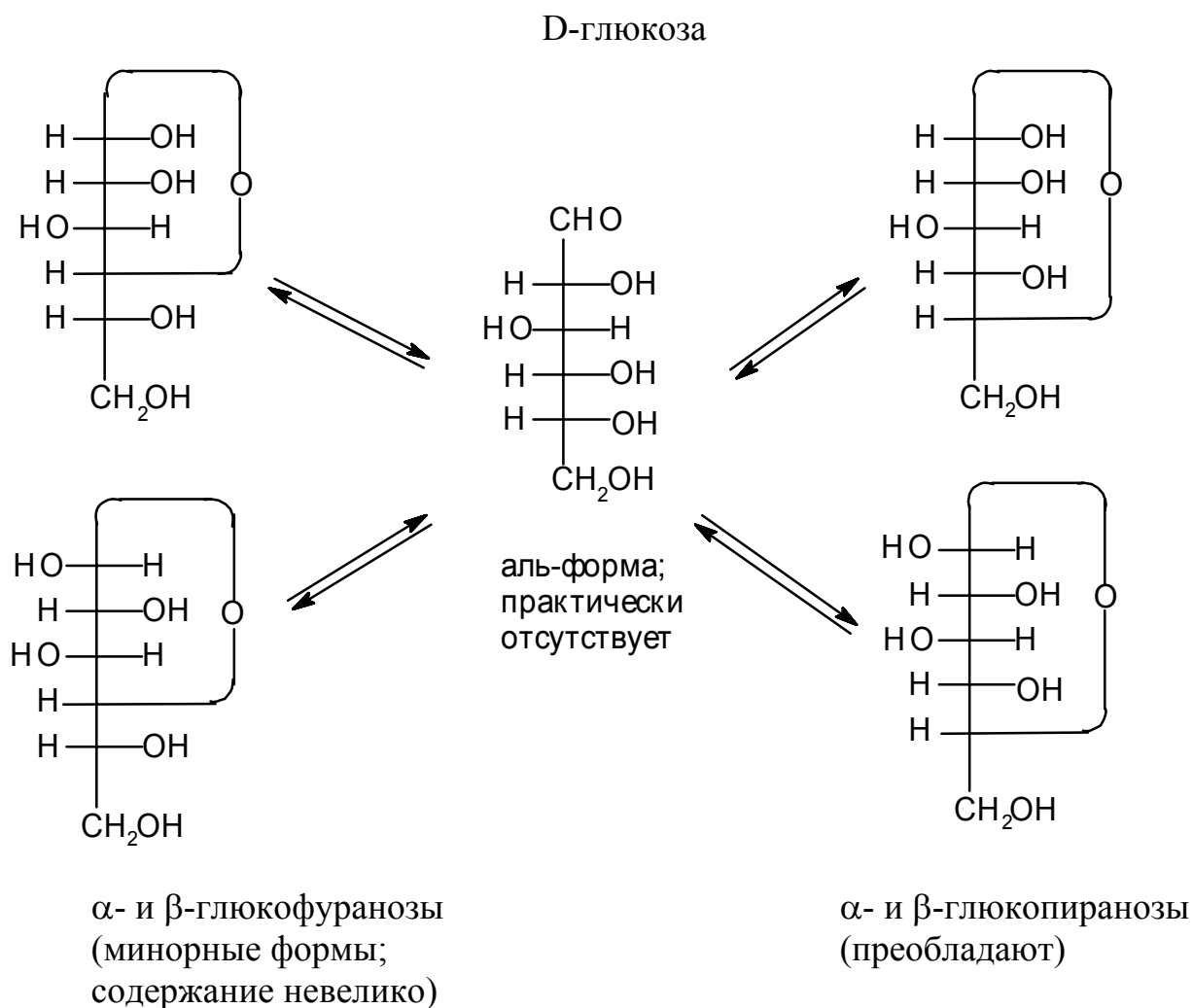
Остаток моносахарида сообщает связанному с ней агликону легкую растворимость в воде, делает его способным функционировать в живой (животной или растительной) клетке.

В связи с этим становится понятной чрезвычайно большая распространенность гликозидов в природе. Примерами могут служить

компоненты нуклеиновых кислот - нуклеозиды, действующее начало горчичного масла - глюкоиберин, а также арбутин, используемый в цветной фотографии, индикан, из которого в свое время было выделено индиго, и многие другие (см. ниже).



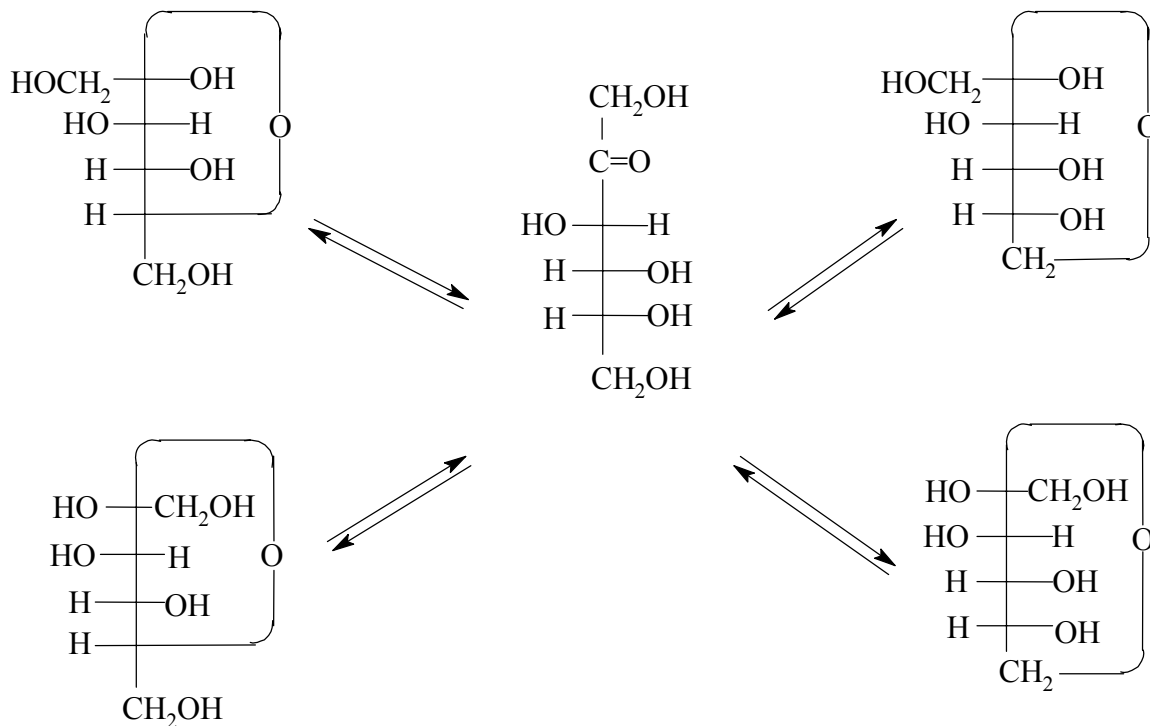
В молекулы моносахаридов в качестве агликонов иногда вводят физиологически активные вещества, что облегчает их применение в медицине (большая усвояемость, возможность использования растворов).



На примере глюкозы было установлено, что ее метилгликозид (получение см. выше) содержит производные α - и β -форм как с шестичленным, так и с пятичленным окисными кольцами.

Этот результат дал основание считать, что для моносахаридов, в частности для D-глюкозы, в растворе характерно равновесие с участием α - и β -пиранозных и фуранозных, а также промежуточной альдегидной форм.

Для D-фруктозы подобное равновесие выглядит следующим образом:



α - и β -фруктофуранозы

α - и β -фруктопиранозы

С помощью рентгеноструктурного анализа было установлено, что пентозы и гексозы в кристаллическом индивидуальном состоянии представляют собой внутренние циклические полуацетали с шестичленным (пиранозным) окисным кольцом. Приведенные выше равновесия реализуются в расплавах и растворах. Это подтверждается тем, что при растворении в воде

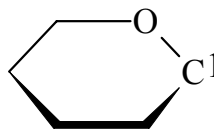
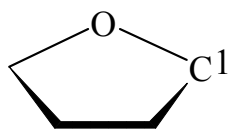
каждого из чистых кристаллических аномеров,²⁵ например α -D-глюкопиранозы, первоначальное удельное вращение растворов $[\alpha]_D$ меняется во времени таким образом, что постепенно становится одинаковым для растворов, полученных как из α - так и из β -аномеров.²⁶ Это убедительно подтвердило существование равновесий, подобных указанным выше. Явление изменения удельного вращения свежеприготовленных растворов моносахаридов вследствие установления равновесия между различными формами, в том числе аномерными, было названо **мутаротацией**. В водном растворе D-глюкозы после установления равновесия содержится 36% α - и 64% β -аномера; концентрация открытой формы составляет 0.0024%. Количество фуранозной формы в случае D-глюкозы, D-маннозы, D-арабинозы, D-ликсозы и D-ксилозы настолько мало, что не поддается экспериментальному определению. Присутствие фуранозных форм в водных растворах четко доказано методом ЯМР для D-галактозы (1-2%), D-рибозы (28%) и D-фруктозы (24%).

Приведенные выше структурные формулы моносахаридов неудобны в обращении, так как зачастую не дают возможности правильно судить о действительном пространственном расположении атомов в молекуле. Пользуясь этими формулами, очень трудно представить себе, например, какое место в пространстве относительно других атомов занимает атом кислорода. В связи с этим было предложено изображать молекулы пиранозных и фуранозных форм моносахаридов с помощью так называемых перспективных формул (Хеуорзс), т.е. таким образом, чтобы окисное кольцо в них располагалось перпендикулярно плоскости рисунка. В соответствии с принятыми правилами атом кислорода в таких формулах должен находиться в

²⁵ Получение индивидуальных аномеров основано на том, что при кристаллизации из растворов таутомерные равновесия могут смещаться вследствие различной растворимости аномеров. Так, из водного раствора D-глюкоза кристаллизуется исключительно в виде α -D-глюкопиранозы, а из горячей уксусной кислоты - в виде β -аномера. Следует отметить, что в индивидуальном кристаллическом состоянии удалось выделить, только пиранозные формы аномеров гексоз. Фуранозные формы аномеров пентоз и гексоз и их ациклические формы удается получить только в виде производных (см., например, бензилмеркаптал).

²⁶ Для α -аномера D-глюкозы изменение удельного вращения в воде - от +113° до +53°, а для β -аномера - от +19° до +53°.

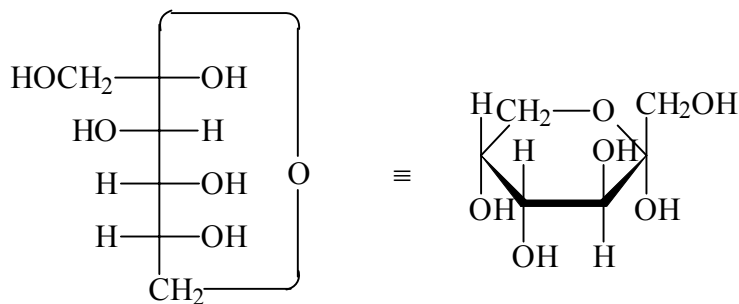
наибольшем удалении от наблюдателя, а гликозидный центр C¹ располагаться справа.



Чтобы перспективная формула соответствовала проекционной формуле Фишера, необходимо установить, какие заместители находятся по одну сторону окисного кольца (т.е. сверху или снизу).

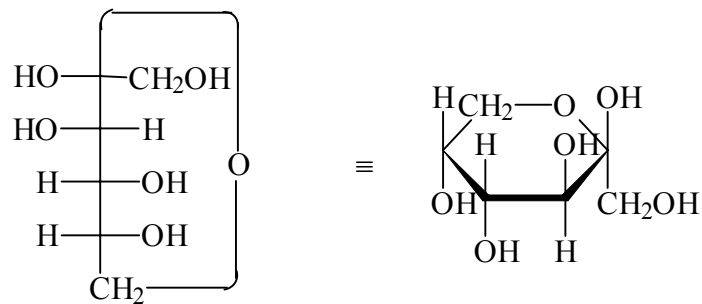
Ответить на этот вопрос легко только в том случае, когда один из атомов углерода окисного кольца, связанных с кислородом, принадлежит метиленовой группе, т.е. является первичным. Примерами могут служить пиранозные формы аномеров фруктозы (см. выше) или пентоз. Так, перспективные формулы аномеров D-фруктопиранозы и D-ксилопиранозы будут выглядеть следующим образом:²⁷

D-фруктопираноза



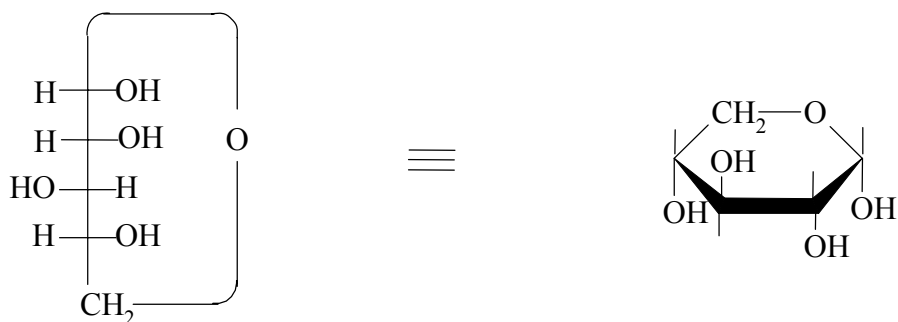
α- форма

²⁷ При трансформации проекционных формул Фишера в перспективные формулы Хеурзса, необходимо учитывать, что группы, находящиеся при любом углеродном атоме располагаются сверху от плоскости молекулы, если асимметрический центр имеет L-конфигурацию, и снизу от этой плоскости, если имеет D-конфигурацию.

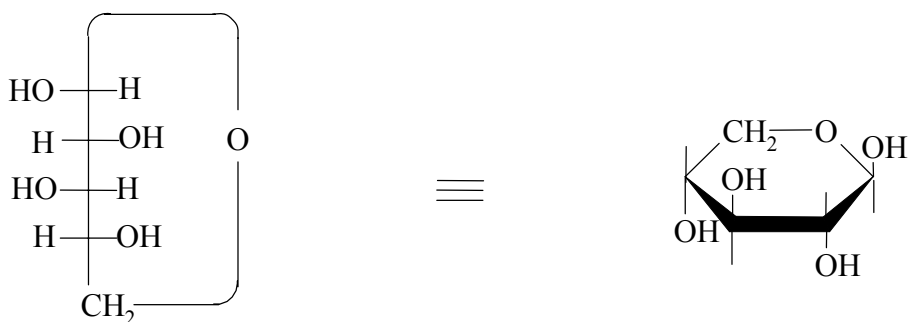


β -форма

D-ксилопираноза



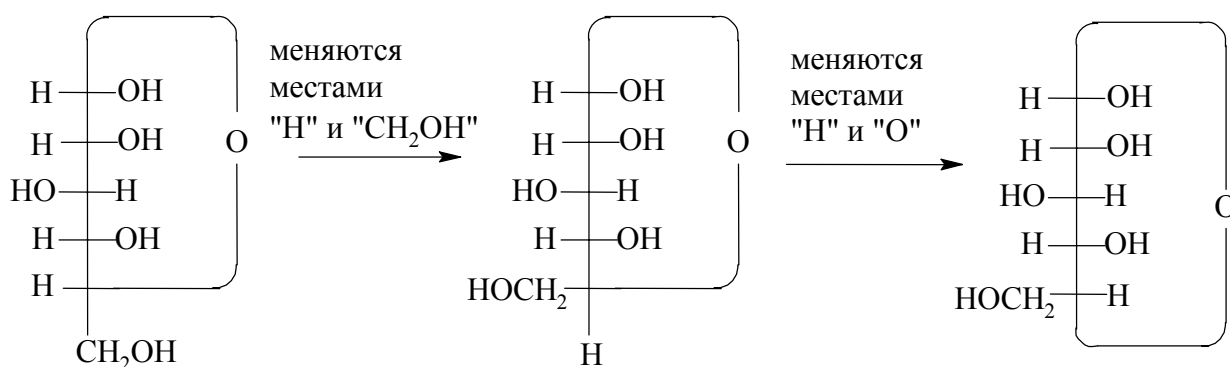
α -форма



β -форма

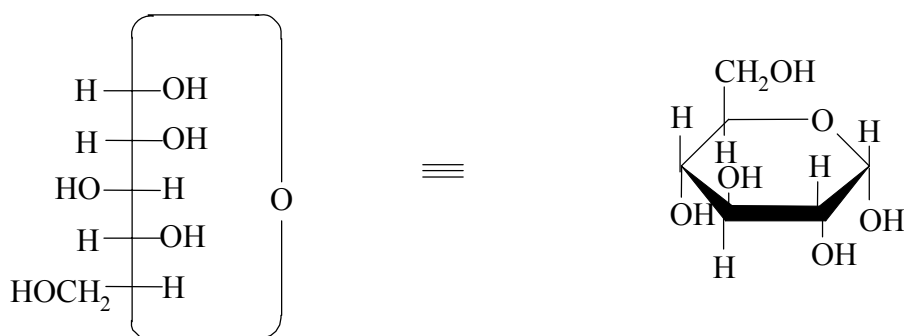
Когда речь идет о полуацетальных формах моносахаридов, в которых один из атомов углерода окисного кольца, связанных с кислородом, является вторичным, то определить, какие заместители должны располагаться под

плоскостью окисного кольца, а какие - над ней, не так просто. Чтобы было легче ответить на этот вопрос, в соответствующей формуле дважды меняют местами заместители у асимметрического вторичного атома углерода, участвующего в образовании окисного кольца и связанного с оксиметильной группой. При таком обмене, как известно, конфигурация асимметрического центра не изменится.



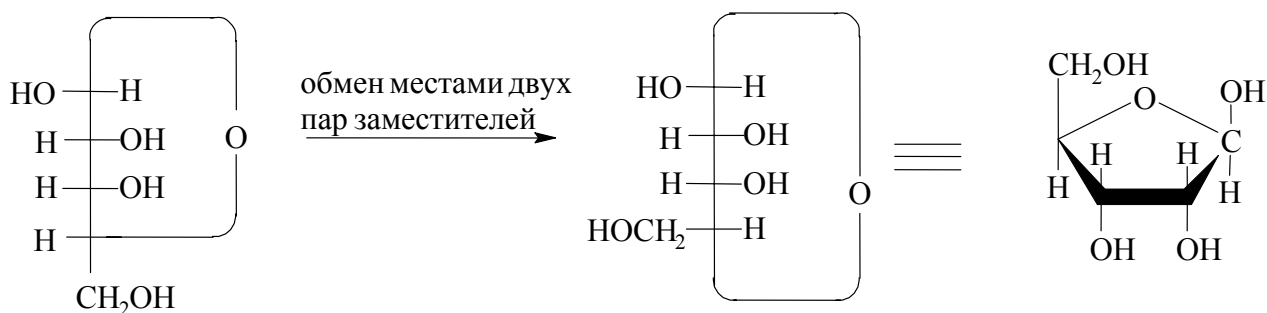
α -D-глюкопираноза
Проекционная формула
Фишера

Теперь, зная, как располагать окисное кольцо, легко написать соответствующую перспективную формулу



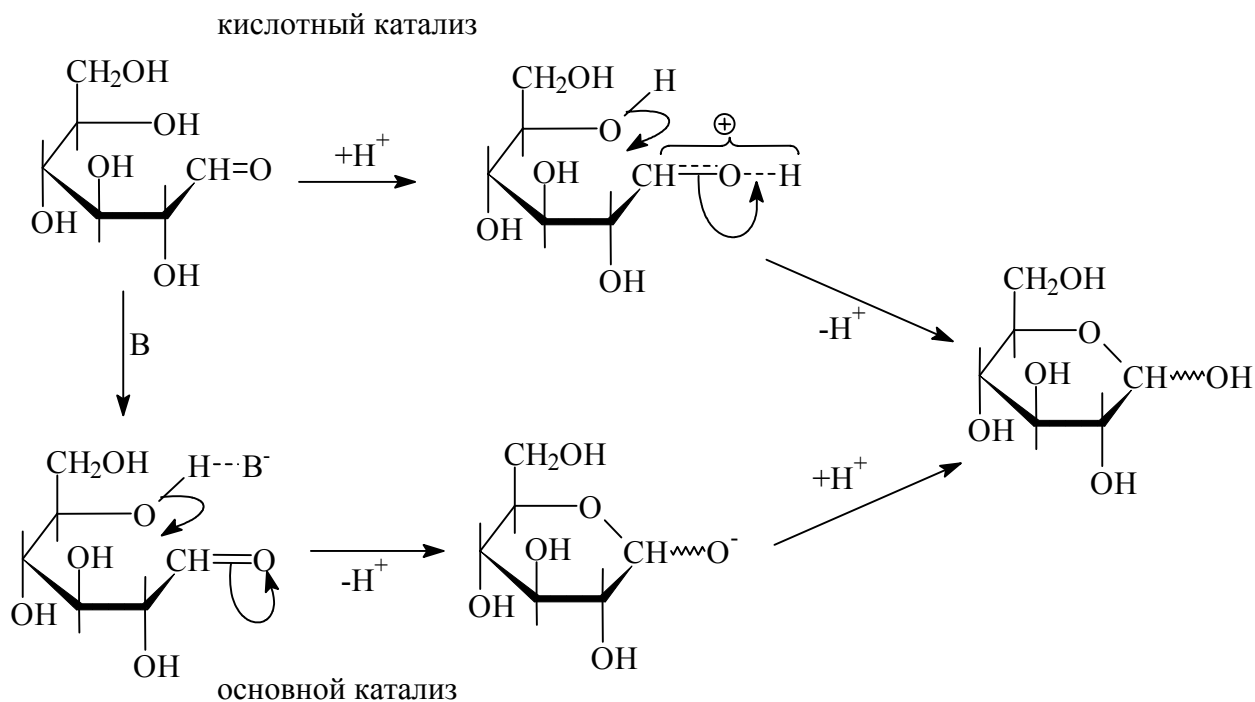
Аналогичным путем можно перейти от проекционных формул Фишера к перспективным формулам Хеуордса и в случае фураноз: сначала обменивают местами две пары заместителей при C⁴, затем окисное кольцо переводят в плоскость, перпендикулярную плоскости чертежа таким образом, чтобы атом кислорода цикла был наиболее удален от наблюдателя, а гликозидный центр

находился справа. Например, подобный переход для β -D-рибофуранозы выглядит следующим образом:

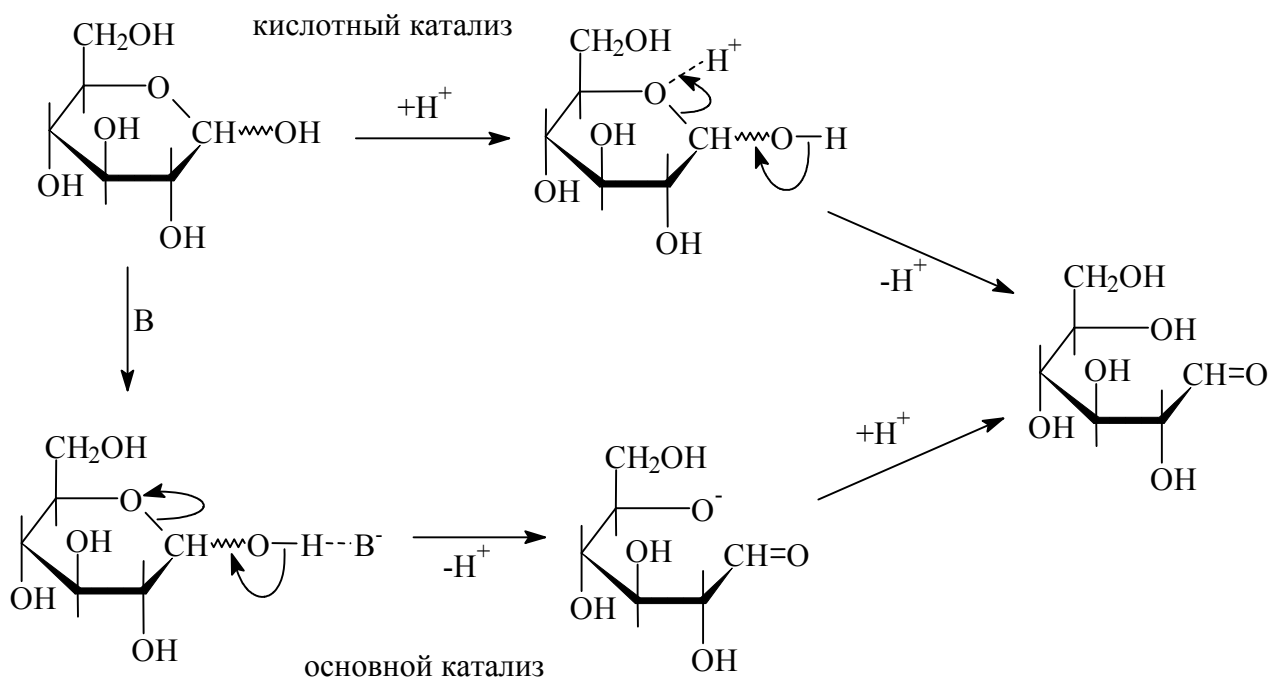


Как отмечалось выше, пентозы и гексозы существуют в виде фураноз и пираноз, которые могут давать α - и β -аномеры. В растворе все эти формы, обладающие различной реакционной способностью, взаимопревращаются. Это явление лежит в основе мутаротации и играет в химии углеводов очень важную роль. Обычно считают, что превращение одних форм в другие проходит через промежуточную стадию образования нециклической формы. Фактически оно заключается в образовании и раскрытии окисного кольца, сопровождающимся переносом протона от первично- или вторичноспиртовой гидроксильной группы нециклической формы к образующемуся из карбонильного кислорода полуацетальному гидроксилу и обратно. Таким образом, речь идет о так называемой кольчато-цепной таутомерии, которая хорошо известна для гидроксильных соединений. Аналогичные процессы протекают при образовании γ - и δ -лактонов из соответствующих гидроксикислот.

Образование окисного кольца могут инициировать как кислоты (протонирование кислорода карбонильной группы и ее электрофильная активация, облегчающая взаимодействие с соответствующим гидроксидом), так и основания (усиление нуклеофильности соответствующей гидроксильной группы за счет частичного ее депротонирования, что облегчает ее присоединение по карбонильной группе). Соответствующие механизмы образования и размыкания пиранозного цикла могут быть представлены следующим образом (аналогично они выглядят и для фураноз).



Поскольку карбонильная группа плоская, и ее положение в пространстве в нециклической структуре не закреплено, она может взаимодействовать с кислородом гидроксильной группы обеими сторонами. По этой причине при образовании окисного кольца могут возникать как α -, так и β -аномеры. Раскрытие цикла также катализируется как кислотами, так и основаниями, например:

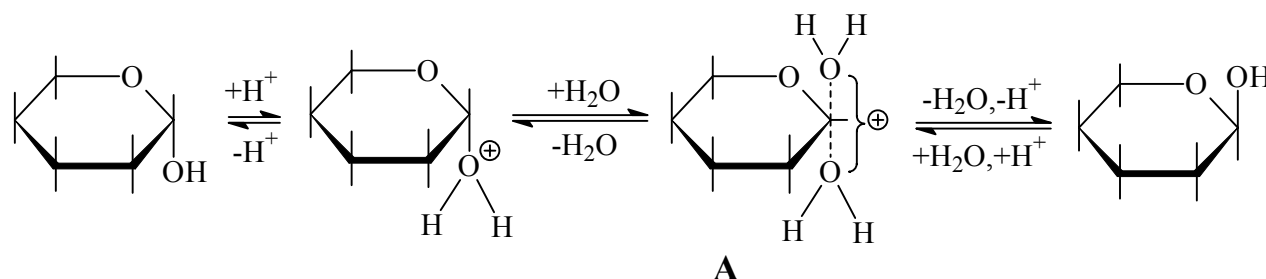


Таким образом, как кислоты, так и основания могут ускорять как образование окисного кольца, так и его раскрытие, и способствуют

установлению равновесия. Положение равновесия в каждом случае будет зависеть от строения моносахарида и условий реакции.

Поскольку молекула воды может служить как источником протонов, так и их акцептором, т. е. проявляет свойства как кислоты, так и основания, естественно, что в водных растворах явление мутаротации проявляется достаточно ярко.

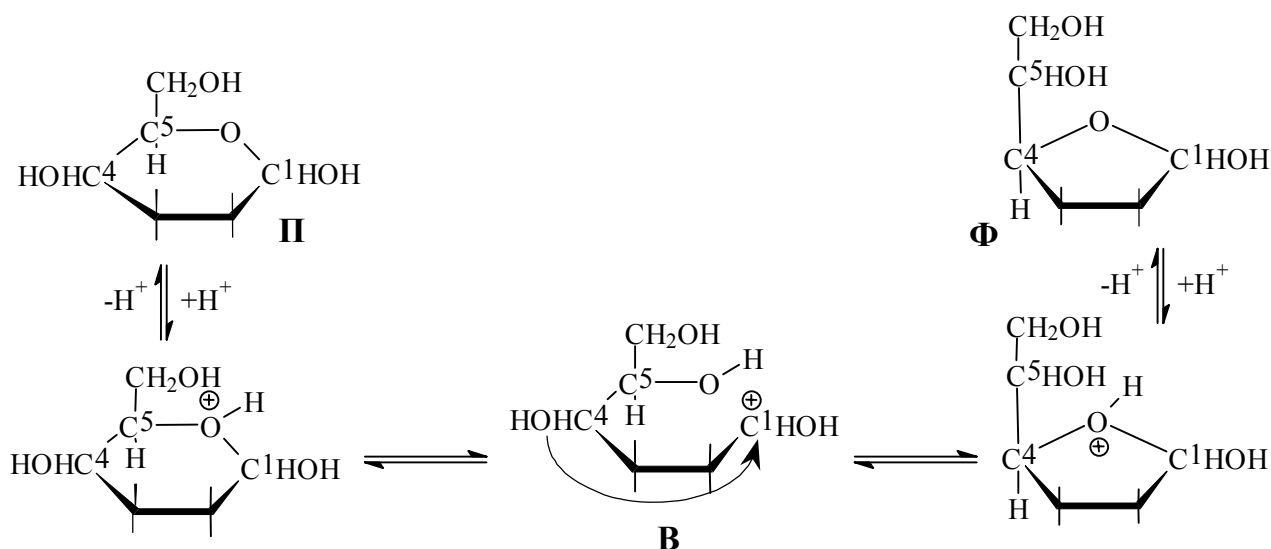
Обсуждаемая выше схема мутаротации предполагает, что взаимные переходы α - и β -аномеров, а также пиранозных и фуранозных форм протекают через стадию образования ациклических оксосоединений. Однако последние в равновесных смесях, возникающих в результате мутаротации, присутствуют либо в исчезающе малых количествах, либо вовсе не обнаруживаются. В связи с этим возникает предположение, что указанные переходы могут осуществляться и иными путями. Например, в кислой среде взаимопревращение α - и β -аномеров пираноз может быть представлено следующей схемой:



В этом случае протонирование атома кислорода гликозидного гидроксила и последующее взаимодействие протонированной формы с водой приводит к переходному состоянию **A**, которое после потери воды и отщепления протона может давать как α -, так и β -аномеры. Аналогичная схема может быть предложена и для фураноз.

Схему взаимного перехода пиранозной и фуранозной форм моносахаридов в кислой среде также можно представить, исключив промежуточное образование нециклической оксоформы: на первой стадии превращения происходит протонирование атома кислорода окисного кольца и затем - размыкание цикла с образованием гидроксикарбениевого иона **B**; при

взаимодействии карбониевого центра в последнем с гидроксилом при C⁴ образуется фуранозная форма **Ф**, а с гидроксилом при C⁵ - пиранозная форма **П**.



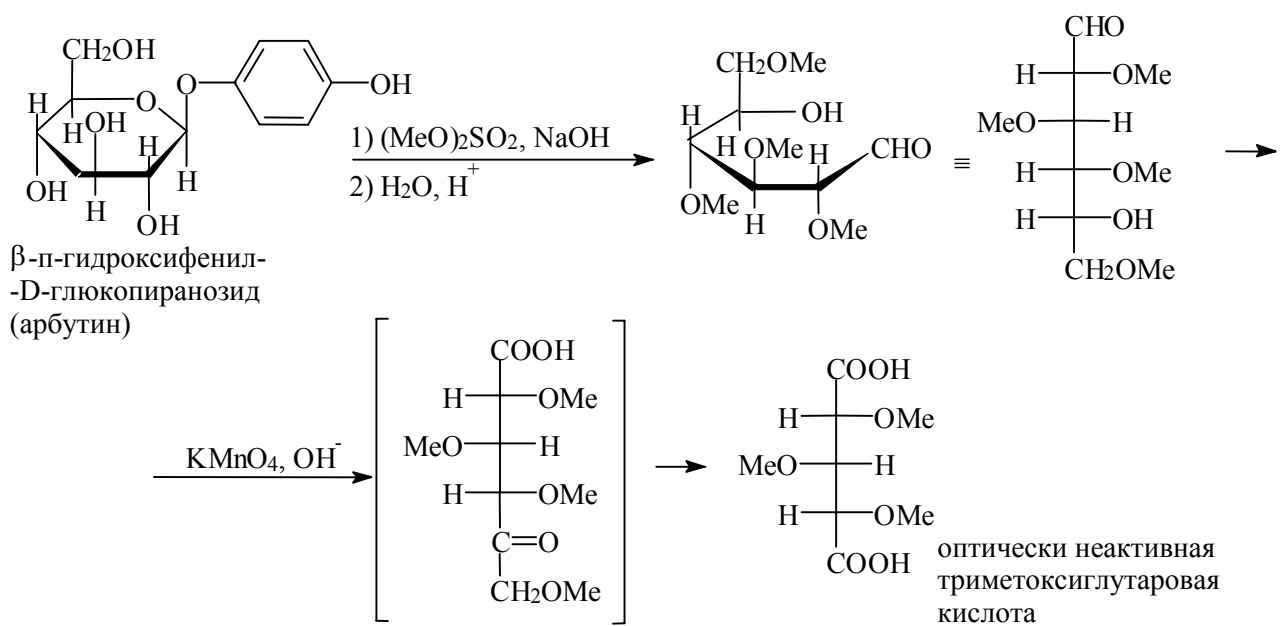
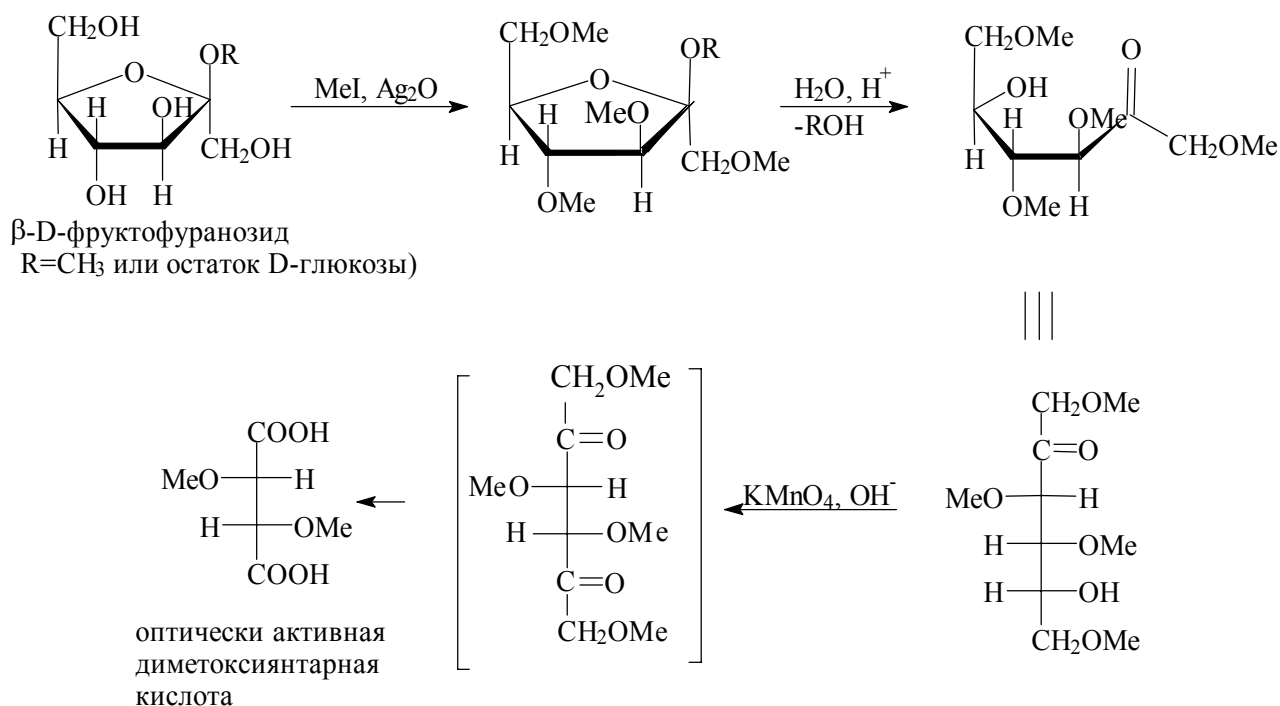
Определение размеров окисного кольца и конфигурации гликозидного центра (т.е. отнесение к α - или β -ряду) моносахаридов обычно производится для их производных с закрепленным размером кольца и конфигурацией у C¹. Такими производными являются гликозиды - рассмотренные выше метиловые эфиры и ацетаты моносахаридов, метилгликозиды, а также дисахариды, свойства которых будут обсуждаться позднее.

Для определения размеров окисного кольца в молекуле производных моносахаридов используются различные методы. Остановимся на наиболее поучительных для нас - химических.

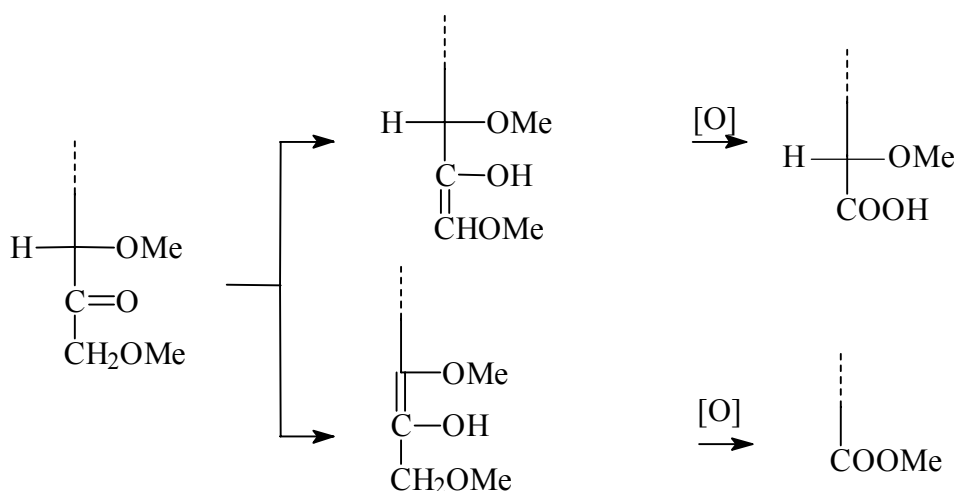
Первый из них состоит в том, что исследуемое производное моносахарида подвергают сначала исчерпывающему метилированию, а затем гидролизу в мягких условиях. При этом происходит расщепление ацетальной группировки с удалением агликона и освобождением того гидроксила, который участвовал в образовании окисного кольца, а также альдегидной или кетонной группы (в зависимости от того, с производным альдозы или кетозы мы имеем дело). Окисление полученных гидроксикарбонильных соединений щелочным раствором перманганата протекает обычным образом и приводит к двухосновным метоксизамещенным кислотам, поскольку простые эфирные связи, будучи устойчивы к действию щелочных агентов, при этом сохраняются.

При такой обработке фуранозы дают диметоксиянтарные кислоты, а пиранозы - триметоксиглутаровые.

Приведем конкретные примеры. Гликозиды D-фруктофуранозы - например, ее β -метилгликозид и сахароза (роль агликона в которой играет D-глюкоза - см. ниже) дадут при такой обработке оптически активную диметоксиянтарную кислоту, а β -п-оксифенил-D-глюкопиранозид (арбутин) - оптически неактивную триметоксиглутаровую.



В описанных случаях енолизация, предшествующая окислению, и, следовательно, само окисление могли идти двумя путями:

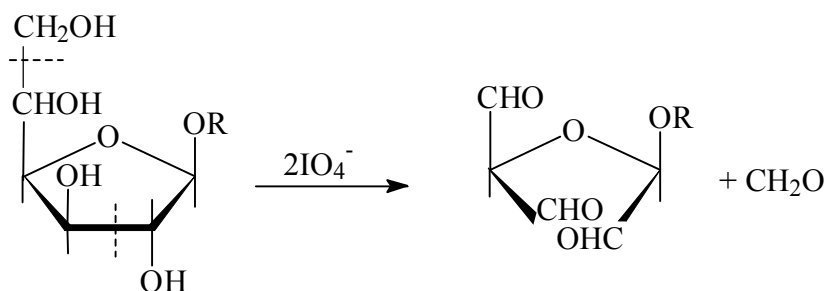
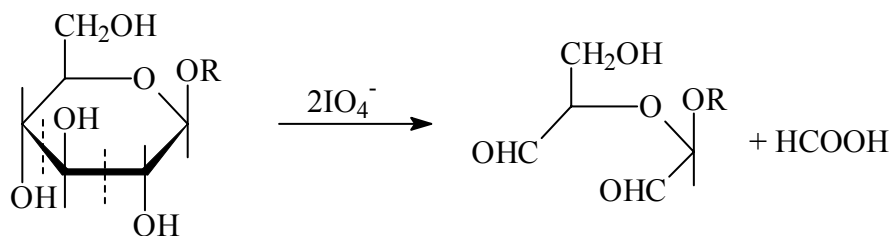


В действительности при окислении в щелочной среде, как и при эимеризации (см. выше), енольная форма образуется с участием первичного атома углерода, от которого, как от более пространственно доступного, и происходит первоначальное отщепление протона. Для фуранозной формы альдогексоз результат этих реакций будет неоднозначным – гидроксильная группа, подвергающаяся окислению, будет находиться в окружении двух одинаковых оксиметилловых заместителей.

В дальнейшем были разработаны методы, позволяющие определять размер окисного кольца в самих гликозидах, не прибегая к модификации гидроксильных групп. Одним из таких методов является окисление периодатом натрия (NaIO₄) в кислой среде или тетраацетатом свинца. Как правило, окисление периодатом натрия проводится в водных растворах, а тетраацетатом свинца в органических растворителях. Известно, что окислению периодатом или тетраацетатом свинца подвергаются 1,2-диоли; эта реакция сопровождается разрывом связи между атомами углерода, связанными с гидроксилами с образованием соответствующих карбонильных соединений, и что на расщепление связи одной диольной группировки расходуется один эквивалент окислителя.

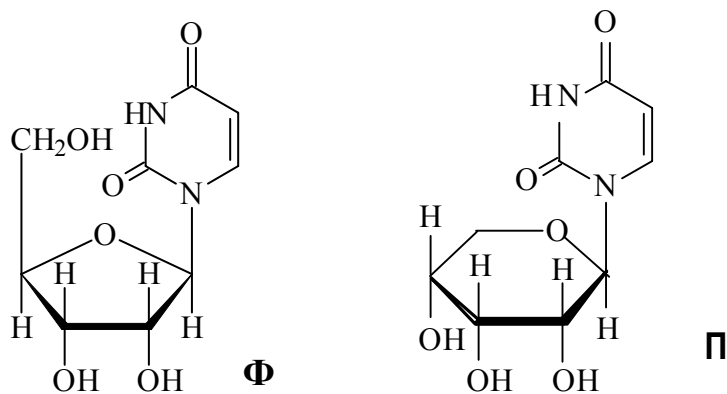
По результатам окисления гликозидов альдогексоз периодатом можно судить о размерах окисного кольца в остатках моносахарида. При этом на

окисление пираноз и фураноз расходуются одинаковые количества окислителя, но в случае пиранозидов в продуктах обнаруживается муравьиная кислота, а в случае фуранозидов - формальдегид.



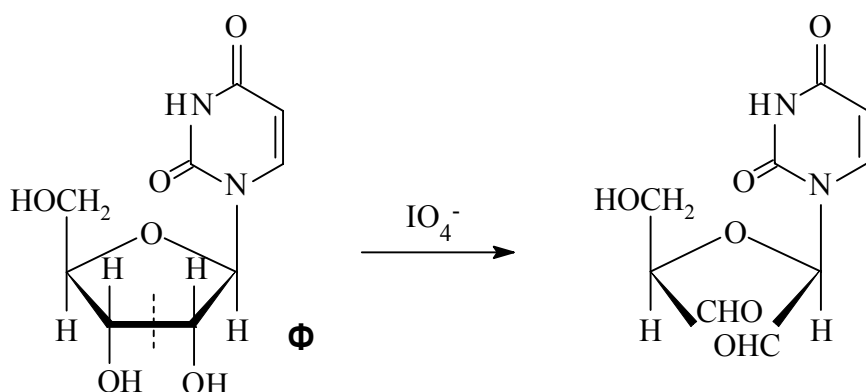
Окисление обеих форм альдопентоз сопровождается расходом различных количеств окислителя и дает различные результаты: в случае пентапиранозидов расходуется два эквивалента окислителя и образуется наряду с диальдегидом муравьиная кислота, а в случае пентафуранозидов расходуется один эквивалент периодата и образуется только один продукт - соответствующий диальдегид.

Таким образом определялся размер окисного кольца в молекуле уридина - гликозида, входящего в состав рибонуклеиновых кислот (РНК). Было установлено, что в нем в качестве агликона выступает урацил, а в качестве моносахарида - D-рибоза. Оставалось неясным, в фуранозной или пиранозной форме входит последняя в молекулу данного гликозида. Необходимо было сделать выбор между двумя возможными структурами (фуранозной **Ф** и пиранозной **П**)

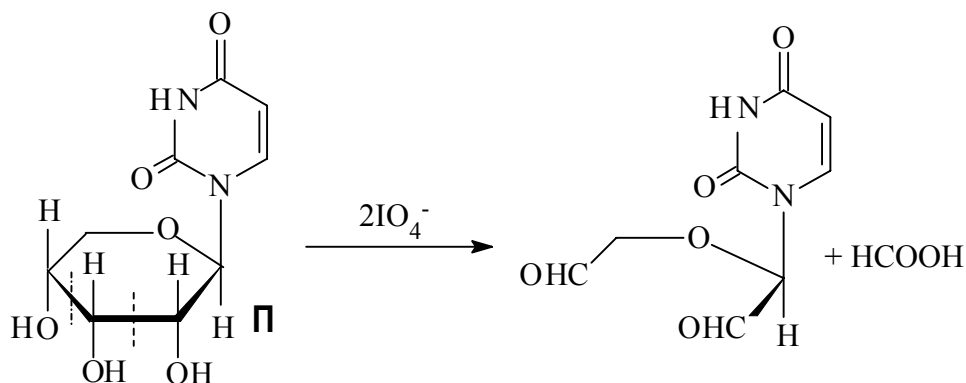


Применению описанного выше метода, включающего метилирование и частичный гидролиз, препятствовала большая устойчивость гликозидной связи в уридине. Поэтому структура остатка моносахарида устанавливалась методом периодатного окисления.

В соответствии с вышесказанным на окисление формы Φ должен расходоваться один эквивалент периодата:

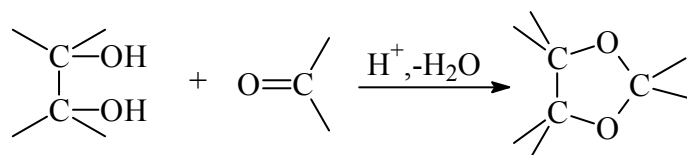


а на окисление формы Π -два эквивалента, причем в качестве одного из продуктов присутствовала бы муравьиная кислота:



Результаты эксперимента показали, что уридин имеет структуру Φ . Остаток рибозы в нем находится в фуранозной форме.

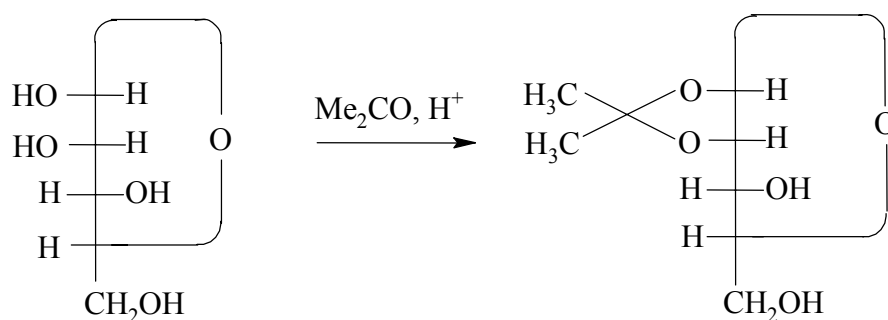
При обсуждении свойств альдегидов и кетонов говорилось о том, что при взаимодействии с ними 1,2-гликоли в условиях кислотного катализа легко дают соответствующие циклические ацетали - диоксоланы:



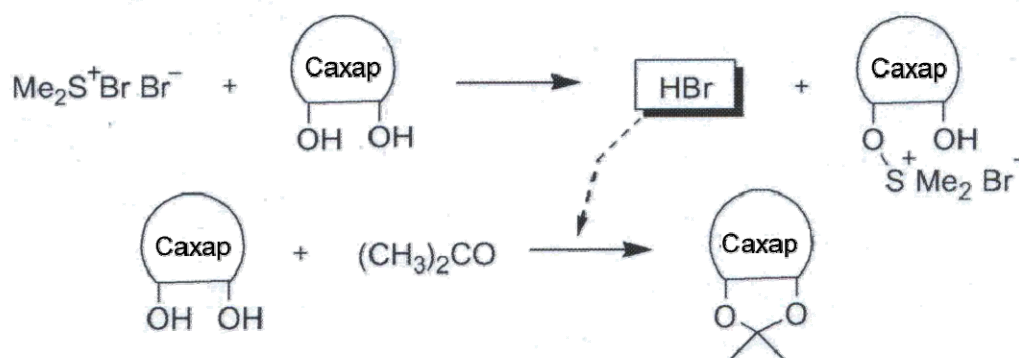
Эта реакция очень часто используется как метод защиты карбонильной группы, однако может применяться и как метод блокировки гидроксильных групп. Она характерна для полиолов, а также для альдоз, кетоз и производных моносахаридов, которые содержат 1,2-диольные фрагменты и не могут существовать в циклической полуацетальной форме. В таком случае в реакцию могут вступать любые гидроксилы у соседних атомов углерода. Так например, дитиоацеталь идозы может давать бис-алкилиденное производное с участием любых двух пар гидроксильных групп.

В случае же циклических форм пентоз и гексоз наличие 1,2-диольной группировки необходимо, но не достаточно для успешного проведения рассматриваемой реакции; оно удается лишь тогда, когда жестко закрепленные в циклической структуре гидроксильные группы находятся не только при соседних атомах углерода, но и пространственно сближены. Такая ситуация аналогична условию образования ансолькокислот (см. выше).

В качестве карбонильных соединений для защиты гидроксильных групп в моносахаридах чаще других используются ацетон, бензальдегид и циклогексанон. В некоторых случаях эта реакция, как и получение ансолькокислот, позволяет различать α - и β -аномеры. Так например, производное D-арабинозы, получаемое из ацетона и называемое изопропилиденовым, может быть приготовлено только из β -аномера.



Изопропилиденные производные моносахаридов могут быть получены с высоким выходом при взаимодействии с ацетоном при комнатной температуре в присутствии каталитических количеств бромида бромдиметилсульфония. Безводный ацетон используется в этой реакции и в качестве растворителя.



Как будет показано ниже, получение изопронилиденных и других алкилиденных производных для защиты 1,2-диольных групп в моносахаридах широко используется при синтетических исследованиях.

Ранее мы упоминали, что тритильная группа широко используется для селективной защиты первичных гидроксидов при химических превращениях сахаров, нуклеозидов и других соединений. Для избирательной защиты первичного гидроксидов в моносахаридах был применен полимерный носитель, содержащий дигидропиран. Присоединение по двойной связи происходит в диметилформамиде при использовании катализатора - пиридиневой соли *para*-толуолсульфокислоты. Ацилирование иммобилизованного сахара и последующий гидролиз позволяет получить соединение со свободной первичной гидроксильной группой. Этот метод не рекомендуется использовать

для синтеза больших количеств вещества, однако его привлекательность заключается в отсутствии необходимости стадии очистки конечного продукта и простоте проведения превращений на всех стадиях.

