

Кононов Леонид Олегович

**ХИМИЯ УГЛЕВОДОВ И  
ГЛИКОБИОЛОГИЯ**

<http://углеводы.su>

## Семинар 1

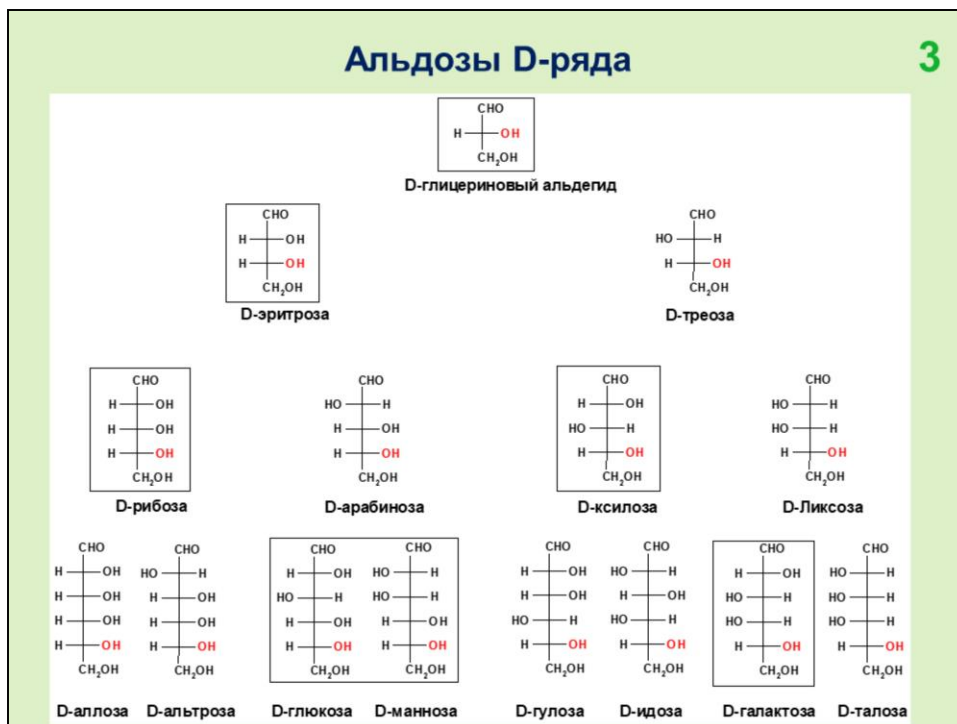
### Сtereoхимия моно- и олигосахаридов

7. *Comprehensive Glycoscience. From Chemistry to System Biology*, Kamerling, J. et al. (Eds.), 2007, Ch. 1.01, p. 1-16.
13. Н. К. Кочетков и др. *Химия углеводов*, 1967, с. 17-31.
18. М.А. Маслов, Н.Г. Морозова. *Основы химии углеводов. Часть 1*, 2005, с. 4-10.
3. Ю. С. Шабаров и др., *Моно- и дисахариды*, 2010, *Часть I*, с. 24-43, *Часть II*, с. 39-50.

На первом семинаре мы рассмотрим номенклатуру и стереохимию углеводов. На самом деле, именно пространственное распределение определенных атомов моно-, олиго- и полисахаридов определяет их химические, физические и биологические свойства. Немного преувеличивая, можно сказать, что почти все определяется стереохимией.

# Альдозы D-ряда

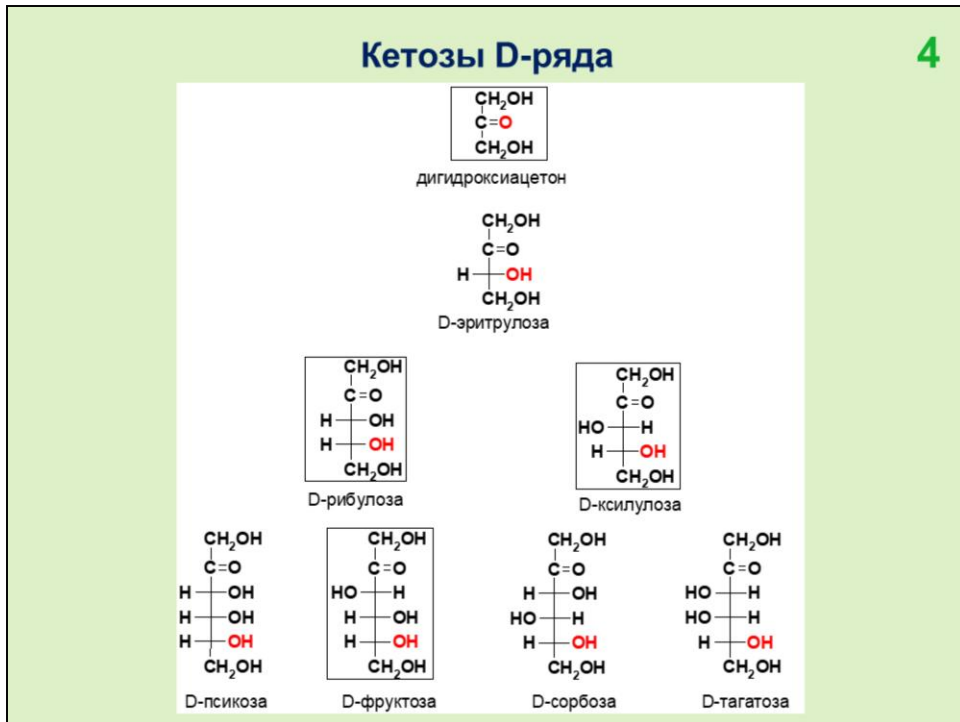
3



На этом сладе приведены все альдозы D-ряда от триозы до гексозы.

## Кетозы D-ряда

4



На этом слайде приведены все кетозы D-ряда от триозы до гексозы.

## Способы изображения моносахаридов: Glc

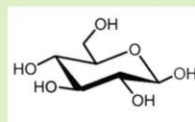
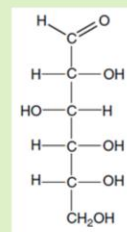
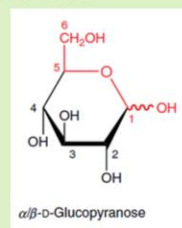
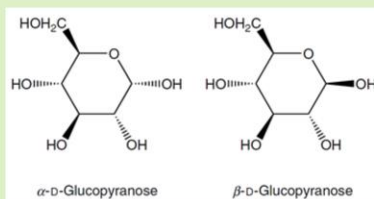
5

▶ Хеурс

▶ Миллс

▶ Фишер

▶ Конформационный способ («перспективные» формулы)



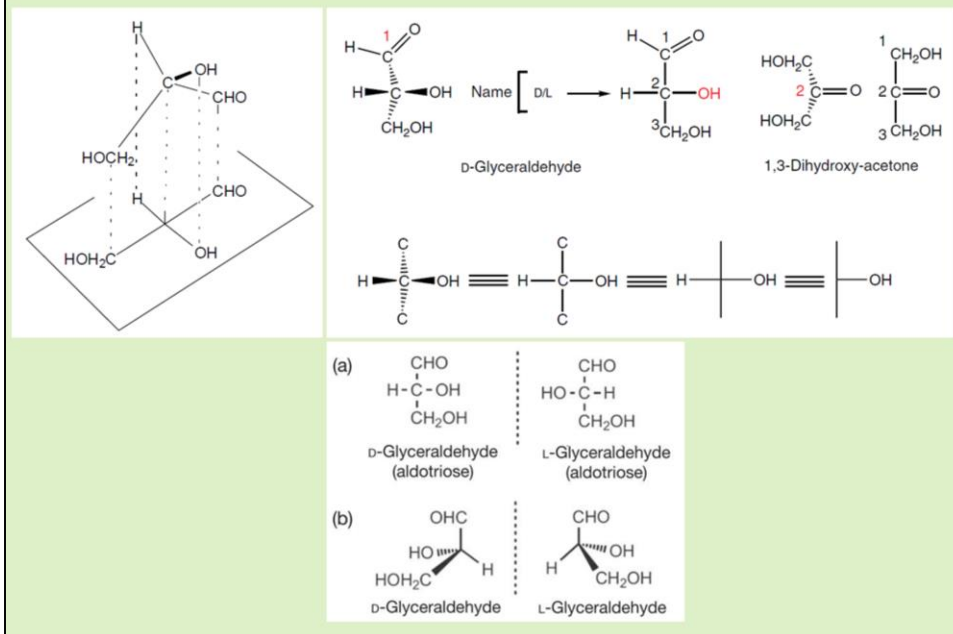
Один и тот же моносахарид можно изобразить по-разному.

Здесь показаны различные способы изображения моносахарида глюкозы, возникшие в различные исторические периоды и отражавшие потребности того времени. Вы встретите в литературе все варианты. Есть ситуации, когда предпочтительнее использовать только какой-то конкретный способ изображения моносахаридов.

Первые три варианта называются проекциями. Каждая из них носит имя человека, ее предложившего. Это проекции Фишера, Хеурса и Миллса. Они преследуют только одну цель: корректно отобразить конфигурацию каждого хирального центра и не более. Для изображения циклических форм моносахаридов в настоящее время используют главным образом проекции Хеурса или Миллса.

Последний вариант здесь условно назван конформационным. В этом случае делается попытка изобразить на плоскости реальное расположение атомов моносахарида в пространстве.

## Проекция Фишера: простейшие альдоза/кетоза 6



Что же такое проекция Фишера? Это - наиболее простой и исторически первый способ изображения молекул, содержащих хиральные центры. Это - в то же время самый важный способ, т.к. все остальные варианты изображения моносахаридов базируются на хорошем понимании того, как устроена проекция Фишера. Эта тема обычно достаточно трудна для начинающих, поэтому сегодня я уделю ей достаточно много времени. А потом мы вернемся к ней на одном из семинаров, где мы будем решать задачи.

Рассмотрим построение проекции Фишера для простейшей альдозы – глицеральдегида, молекула которого включает только три атома углерода, средний (центральный) из которых имеет различные заместители и потому является хиральным.

Как известно, заместители вокруг атома углерода располагаются в вершинах тетраэдра. В данном простейшем случае молекулу располагают так, чтобы заместители при центральном атоме углерода попали в вершины тетраэдра, а сам атом располагался в его центре. При атом с наименьшим номером – альдегидная группа – располагают «сверху», как это показано здесь. Три атома углерода образуют вертикальную

плоскость.

Видно, что альдегидная и гидроксиметильная группы расположены позади центрального атома – дальше от нас (связи помечены штриховкой), а атом водорода и гидроксильная группа расположены ближе к нам (связи помечены сплошными клинышками). При такой ориентации молекулы углеродная цепь вытянута в линию в вертикальном направлении и выпукла по отношению к нам. На нас смотрит «горб», образованный центральным атомом углерода.

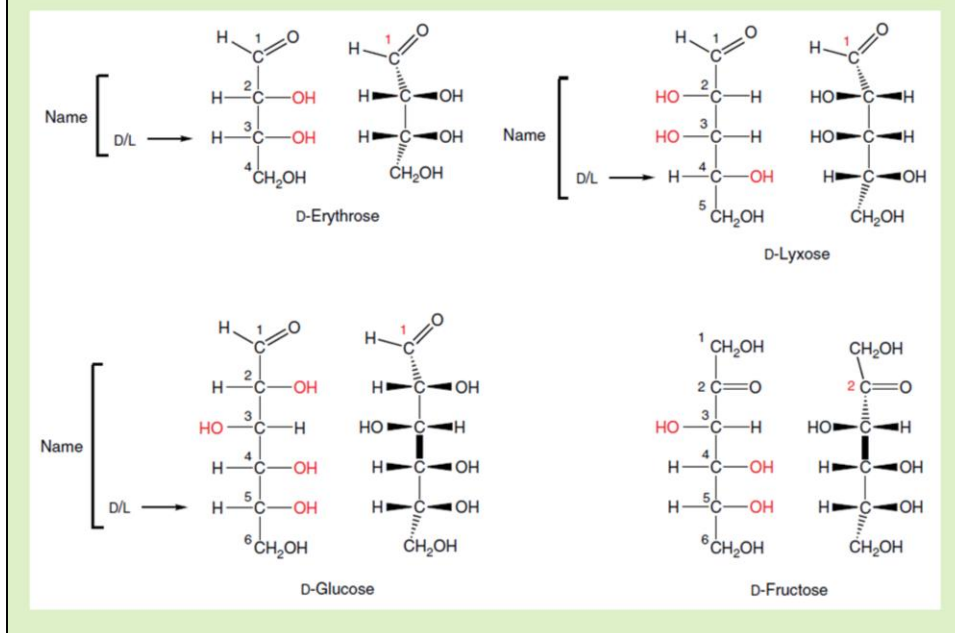
Затем ориентированную молекулу проецируют на плоскость, перпендикулярную плоскости, образованной тремя атомами углерода. Это показано слева. Тогда заместитель, находящийся справа от вертикальной плоскости, в которой лежит углеродная цепь, окажется на проекции справа от вертикали, а расположенный слева – слева. От связей, соединяющих атомы, на проекции остаются перпендикулярные прямые линии, которые пересекаются в месте расположения центрального атома. Получается вот такая картинка (справа). Если гидроксильная группа расположена справа от вертикальной линии, то говорят, что такой хиральный центр имеет D-конфигурацию (это так в нашем примере). Если слева, то L-конфигурацию.

Внизу показан переход от клиновидных связей к проекции Фишера для изолированного атома углерода, с одним атомом водорода и одной гидроксильной группой. Символы атомов углерода часто опускают и получают упрощенное изображение проекции Фишера. Пересечения линий обозначают атомы углерода. Такой вариант можно встретить в учебниках.

Можно пойти по этому пути дальше и не изображать атомы водорода вообще, оставив только неводородные заместители. Неявно подразумевается, что атом углерода четырехвалентен и что все не изображенные заместители являются атомами водорода. Этот вариант показан справа внизу. Это - современный вариант проекции Фишера, с которым можно встретиться в реальных научных публикациях.

Все остальные сахара построены из таких хиральных гидроксиметиленовых звеньев. Поэтому их изображение в проекции Фишера базируется на правильном сочленении этих блоков.

## Проекция Фишера: тетроза, пентоза и гексозы 7



Вот четырех-углеродный сахар эритроза. Углеродную цепь вытягивают в плоскую вертикальную линию так, чтобы альдегидная группа располагалась сверху, а выпуклость была направлена на нас. Проецирование на плоскость так ориентированной молекулы дает вот такую проекцию, где обе гидроксильных группы расположены с одной и той же стороны плоскости, включающей ВСЕ атомов углерода. В данном случае справа. Т.е. оба центра имеют D-конфигурацию. Подчеркну, что D- и L-конфигурации можно приписывать каждому из центров по отдельности, рассматривая его изолированно, как мы делали в случае глицеральдегида. А вот конфигурация центра с наибольшим номером определяет АБСОЛЮТНУЮ конфигурацию ВСЕЙ молекулы. Так просто принято считать.

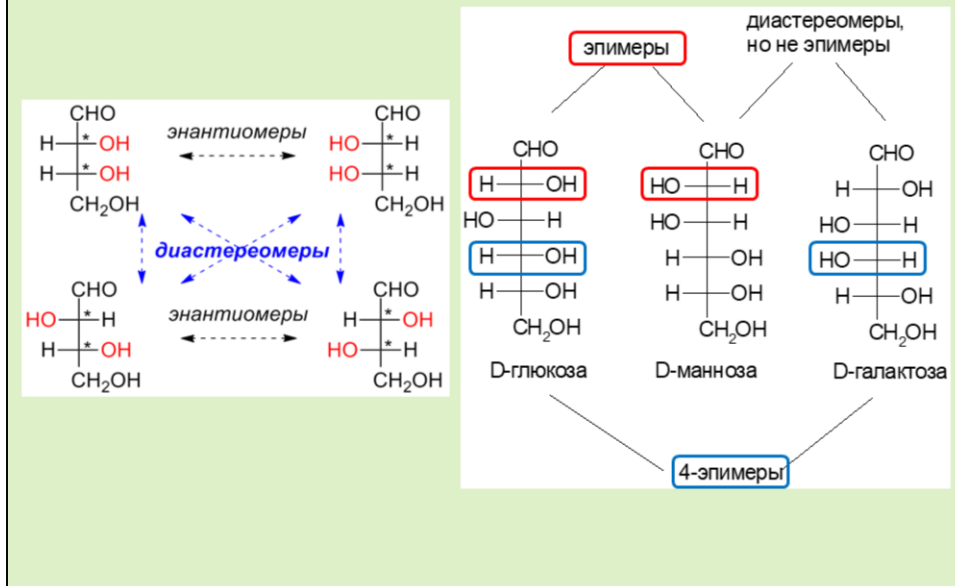
Вот примеры более длинных сахаров. Тот же принцип. Все атомы углерода вытягивают в плоскую линию, располагают ее вертикально так, чтобы сверху был атом с наименьшим номером (у альдоз – альдегидная группа). И затем проецируют на плоскость. Все эти молекулы относятся к D-ряду, т.к. эта гидроксильная группа расположена справа на проекции Фишера.



Мы еще потренируемся на семинаре. Но будет больше толку, если вы заранее прочитаете дома про построение проекции Фишера и разберетесь сами. Задачи будут не совсем тривиальные. Подготовьтесь.

## Энантиомеры, диастереомеры и эпимеры

8



Для описания взаимоотношения конфигураций сахаров часто используют такие термины как энантиомеры, диастереомеры и эпимеры.

Если два стереоизомера имеют противоположные конфигурации всех соответствующих стереоцентров, то они являются энантиомерами. Их изображения зеркальны. Энантиомеры существуют и для соединений с одним хиральным центром.

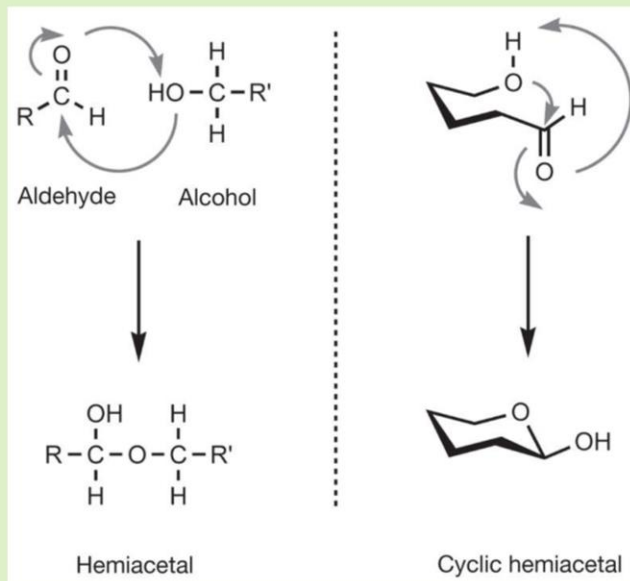
Диастереомерия возникает, когда соединение имеет несколько стереоцентров.

Диастереомеры — стереоизомеры, не являющиеся зеркальными отражениями друг друга.

Эпимеры – это диастереомеры, которые отличаются по конфигурации только одного хирального центра.

## Полуацетали: циклические формы сахаров

9

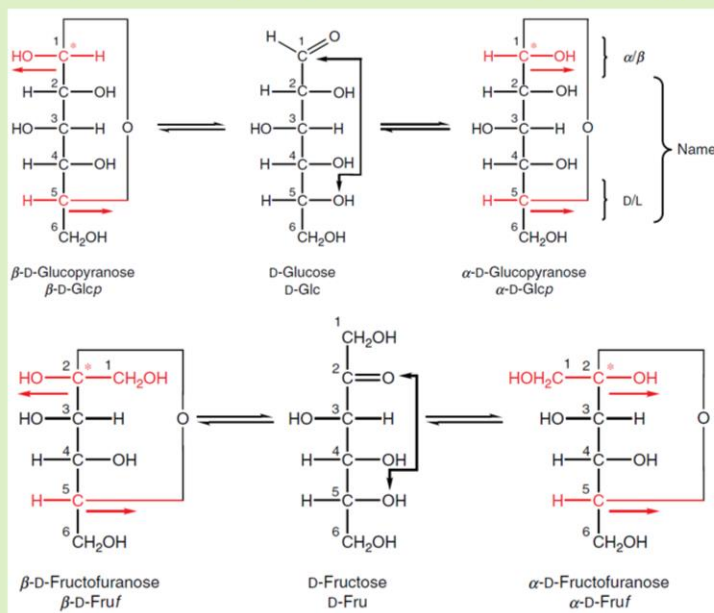


Essentials of Glycobiology  
Second Edition

Chapter 2, Figure 2.5

В природе свободные сахара практически всегда присутствуют в циклической форме, образуя внутримолекулярные полуацетали. Полуацеталь возникает в результате нуклеофильной атаки карбонильной группы одной из гидроксильных групп той же молекулы сахара. Это показано на картинке справа.

## Проекция Фишера: циклические формы ( $\alpha$ и $\beta$ ) 10



Здесь показано образование циклических полуацеталей глюкозы и фруктозы с использованием проекции Фишера.

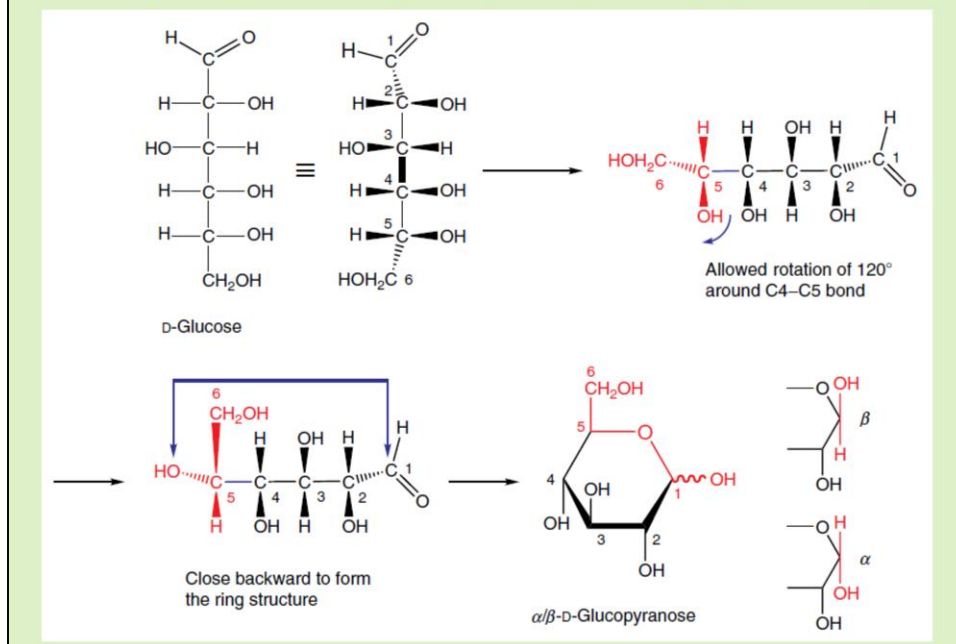
В ходе этого процесса возникает дополнительный хиральный центр – при атоме углерода, который до этого входил в состав карбонильной группы. Он называется аномерным центром. Новая гидроксильная группа может иметь две ориентации – вправо или влево на проекции Фишера. Т.е. аномерный центр может иметь D- или L-конфигурацию. По ряду причин конфигурацию аномерного центра всегда рассматривают в сравнении с конфигурацией центра с наибольшим номером, которая определяет АБСОЛЮТНУЮ конфигурацию ВСЕЙ молекулы. Если конфигурации этих центров совпадают, т.е. обе гидроксильных группы направлены в одну сторону (вправо для D-ряда – как на этом слайде), то говорят, что аномерный центр имеет АЛЬФА конфигурацию. Если же конфигурации этих центров различаются, т.е. гидроксильные группы направлены в разные стороны, то говорят, что аномерный центр имеет БЕТА конфигурацию.

Кстати, обратите внимание на то, что из рассмотрения проекций Фишера хорошо видно, что конфигурация хиральных центров во фруктозе совпадает с таковой в глюкозе. Однако во фруктозе на один центр меньше, т.к. оксо-группа расположена при C2. Это кетоза. При образовании циклического полуацетала при C2 соседствуют и гидроксильная группа и

гидроксиметильная группа (а не атом водорода как в глюкозе). Остальное все точно так же. Если гидроксильная группа при аномерном центре слева (для D-ряда), то это бета-аномер, а если справа, то это альфа-аномер.

Есть ли сейчас вопросы по поводу проекции Фишера?

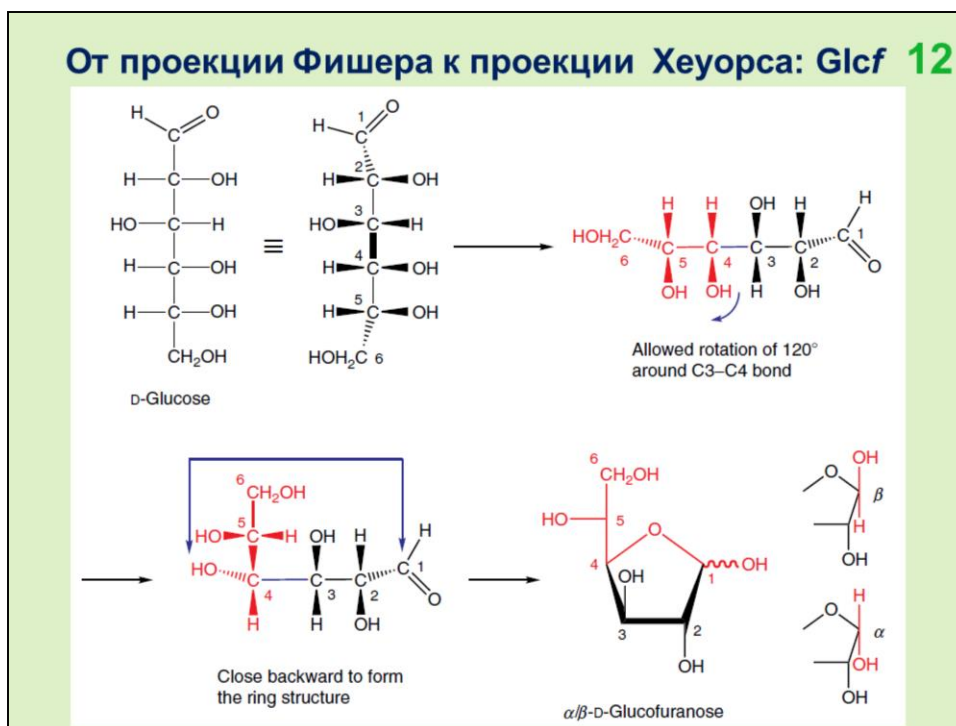
## От проекции Фишера к проекции Хеурса: Glcp 11



На практике очень неудобно пользоваться циклическими проекциями Фишера. Хеурс предложил следующую процедуру, которая приводит к новой проекции, крайне популярной и поныне. Рассмотрим пример глюкозы в пиранозной форме, т.е. цикл включает шесть атомов и структура напоминает полностью восстановленный гетероцикл пиран. К сокращенному трехбуквенному обозначению глюкозы в пиранозной форме добавляют латинскую букву *p* и выделяют ее курсивом.

Перед циклизацией повернем на 120 градусов часть молекулы, показанную красным (т.е. атомы C5 и C6), вокруг связи C4-C5. Тогда гидроксильная группа при C5 расположится в плоскости, образованной всеми атомами углерода (за исключением атома C6). При такой ориентации образование цикла между O5 и C1 не приведет к искажению этой плоскости. Этот процесс условно обозначен синими стрелками, которые находятся сзади рисунка. Если мы посмотрим на эту плоскость после циклизации СБОКУ (со стороны атомов C2 и C3), то атомы C2 и C3 будут ближе к нам, чем остальные атомы ПЛОСКОГО цикла. Это условно обозначено жирной связью между атомами C2 и C3 и клиновидными связями, ведущими к атомам C1 и C4. Две ориентации гидроксильной группы при аномерном центре показаны справа внизу. В альфа-изомере аномерная гидроксильная группа направлена вниз, а в бета-аномере – вверх.

## От проекции Фишера к проекции Хеурса: Glcf 12



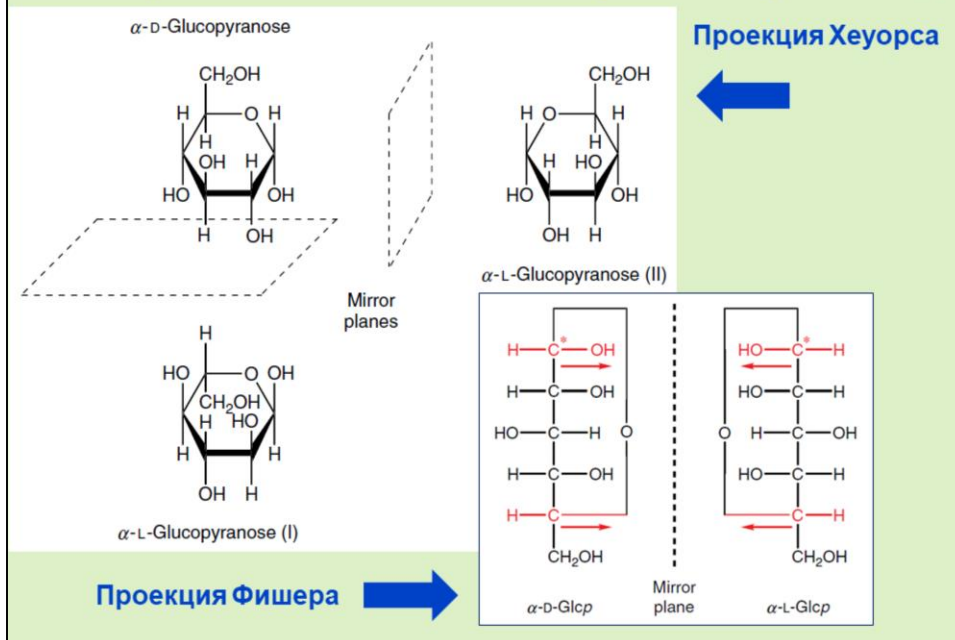
Я не буду детально комментировать образование циклической формы глюкозы с пятичленным циклом, которая называется фуранозной формой. Название связано с тем, что цикл включает пять атомов и структура напоминает полностью восстановленный гетероцикл фуран. К сокращенному трехбуквенному обозначению глюкозы в фуранозной форме добавляют латинскую букву *f* и выделяют ее курсивом.

Здесь все аналогично пиранозе.

Есть только одна особенность, связанная с тем, что заместитель при фуранозном цикле имеет хиральный центр – атом C5. Для изображения его конфигурации необходимо использовать проекцию Фишера. Т.е. здесь мы видим сочетание и проекции Хеурса и проекции Фишера. Обратите внимание на то, что хотя этот центр имеет D-конфигурацию, гидроксильная группа направлено влево. Это связано с «неправильной» ориентацией реперной углеродной цепи фрагмента C6-C5-C4. На этом рисунке атом C4 с наименьшим номером расположен СНИЗУ, а не сверху, как в примерах, которые мы обсуждали раньше. Посатарайтесь разобраться в этом сами. Если что-то будет неясно, обсудим на семинаре.

# Изображение D- и L-энантиомеров: $\alpha$ -GlcP

13



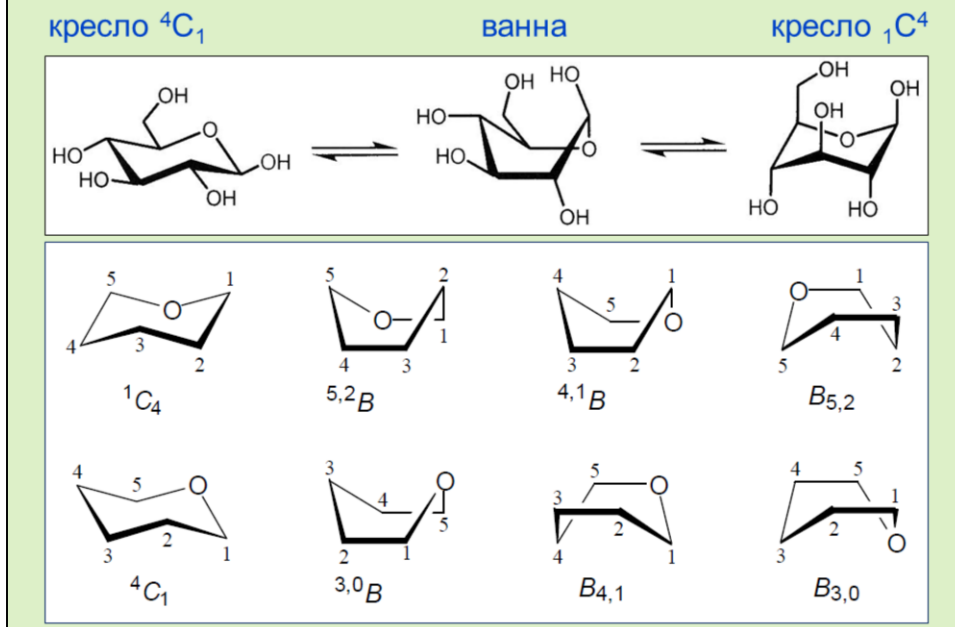
Здесь приведены изображения D-глюкозы и L-глюкозы в пиранозной форме с использованием проекции Хеуорса и проекции Фишера. Если аномерные конфигурации совпадают, то это – энантиомеры. Их формулы являются зеркальным отражением друг друга.

Обратите внимание на различные способы зеркального отражения. Для энантиомера можно нарисовать две эквивалентных проекции Хеуорса. Их обе можно встретить в литературе. Разберитесь самостоятельно с ориентацией заместителей. Почему это глюкоза, почему это L-глюкоза, почему это альфа-аномер. Мы будем обсуждать это на семинаре.



## Реальная конформация пираноз

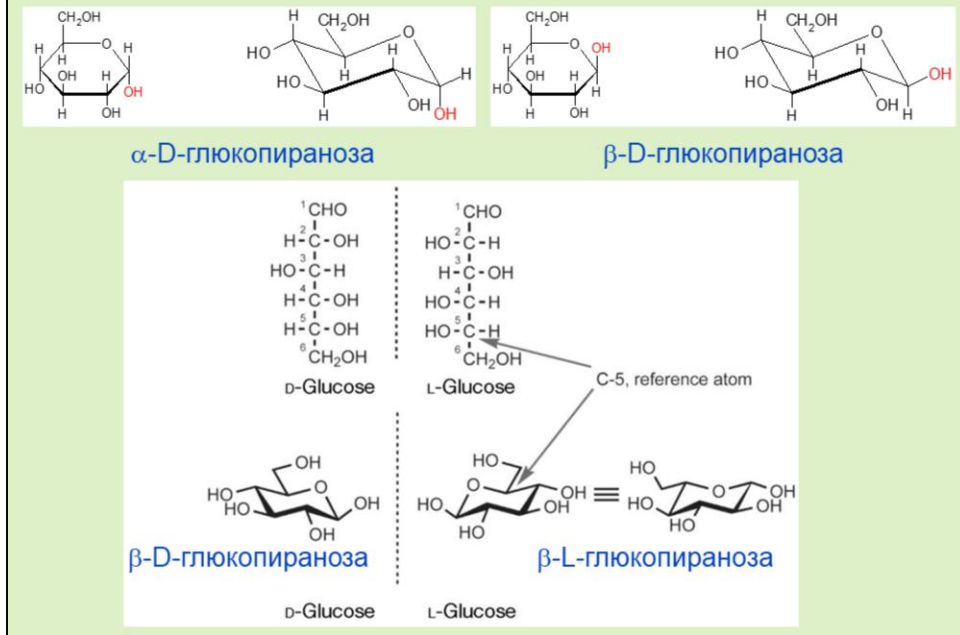
14



Реальное пространственное строение, т.е. конформация, циклических форм сахаров никак не описывается рассмотренными проекциями.

Здесь приведены изображения возможных конформаций пираноз. А сверху показан путь перехода из одной кресловидной конформации глюкозы в другую через промежуточную образование ваннообразной конформации. Обратите внимание на то, что в одной из них все гидроксильные заместители экваториальны, т.е. расположены близко к усредненной плоскости цикла. А в другой – они аксиальны, т.е. расположены вдоль оси перпендикулярной этой плоскости. В растворах глюкоза существует в энергетически более выгодной конформации  ${}^4C_1$  с экваториальными заместителями. Это общая закономерность циклических соединений, установленная с помощью так называемого конформационного анализа. Однако некоторые ее производные могут существовать и в альтернативной конформации  ${}^1C_4$ .

## Конформации моносахаридов: D-Glcp и L-Glcp 15

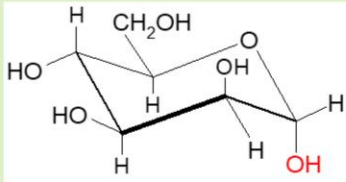


На этом слайде показано соответствие между проекцией Хеурса и «перспективными» формулами для глюкопираноз D- и L-рядов.

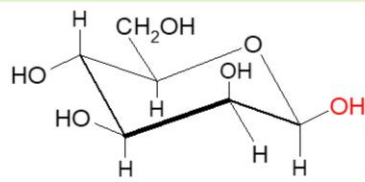
Обратите внимание на то, как изображена бета-L-глюкопираноза, являющаяся зеркальным отражением бета-D-глюкопиранозы.

Вообще-то глюкоза – уникальный сахар с точки зрения стереохимии. В молекуле бета-аномера глюкопиранозы ВСЕ заместители экваториальны! И для D- и L-изомеров!

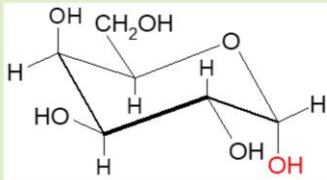
## Конформации моносахаридов: D-Mannp и D-Galp 16



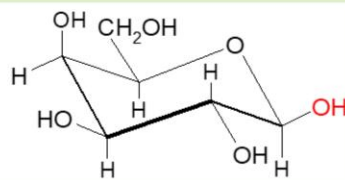
$\alpha$ -D-маннопираноза



$\beta$ -D-маннопираноза



$\alpha$ -D-галактопираноза

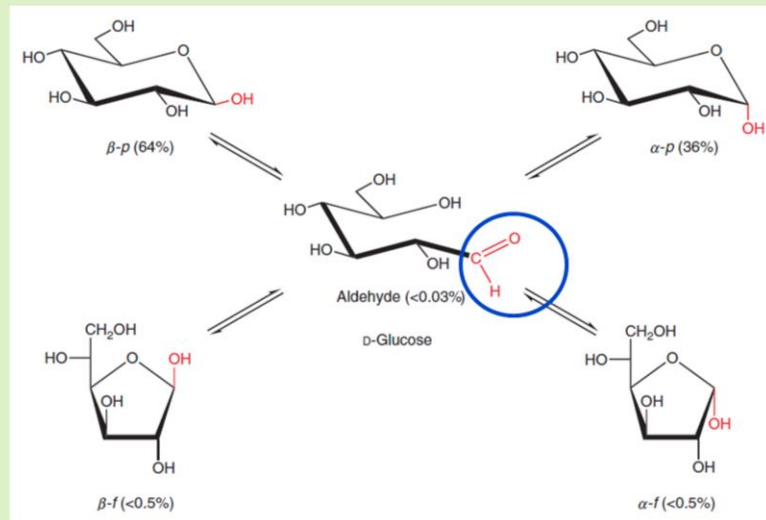


$\beta$ -D-галактопираноза

На этом слайде показано соответствие между проекцией Хеурса и «перспективными» формулами для маннопиранозы и галактопиранозы D-ряда.

## D-Глюкоза: таутомерные формы (альдегид)

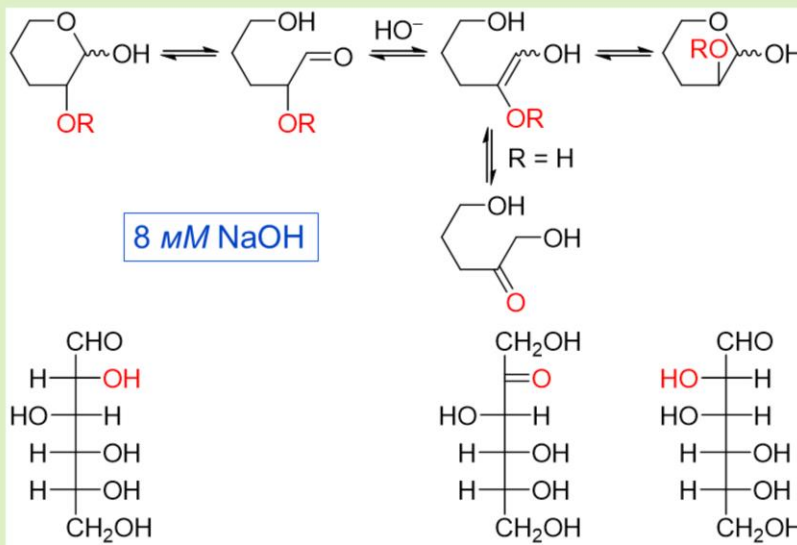
17



В тех случаях, когда возможно взаимопревращение аномеров, то в смеси возрастает доля аксиального аномера по сравнению с ситуацией без участия аномерного центра. Так доля спирта с аксиальной гидроксильной группой меньше 10% для производных циклогексана, т.е. в случае отсутствия атома кислорода в цикле. А для сахаров она гораздо больше. Для глюкозы ситуация показана на этом слайде. Так доля альфа-аномера с аксиальной гидроксильной группой достигает 36%.

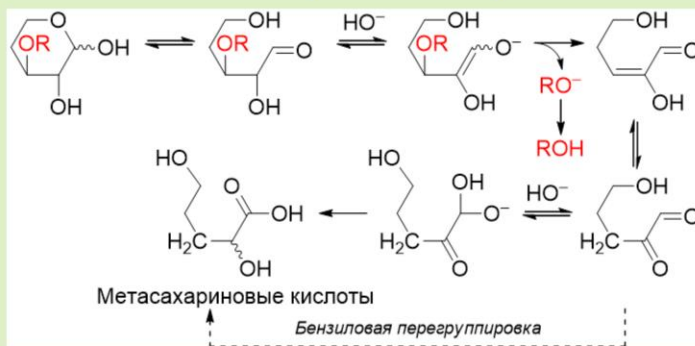
Действие оснований: эпимеризация по C-2

18



## Действие оснований: β-элиминирование

19



Именно поэтому **O**-деацетилирование олигосахаридных производных проводят к **безводном** метаноле в присутствии **каталитического** количества метилата натрия (реакция Земплена). Использование щелочи приводит к деградации олигосахаридов с 1-3-связями.

R = олигосахарид

Пилинг (peeling) полисахаридов в щелочных условиях