

Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Хиля О.В., Хиля В.П.

Хімія вуглеводів. Моносахариди.

Навчальний посібник

Рекомендовано
Міністерством освіти і науки України
як навчальний посібник для студентів
хімічних та біологічних спеціальностей
вищих навчальних закладів

Рецензенти:

д-р хім. наук, професор В.Я. Чирва,
чл.-кор. НАН України, д-р хім. наук, професор А.І. Вовк

Рекомендовано до друку
Вченою радою хімічного факультету
(протокол № 7 від 30 березня 2010 року)

Хиля О.В., Хиля В.П.

Хімія вуглеводів. Моносахариди.

Хімія вуглеводів. Моносахариди.: Навчальний посібник для студентів хімічних та біологічних спеціальностей вищих навчальних закладів. – К., 2010. – 247 с.

У посібнику сконцентровано основний програмний матеріал з курсу хімії вуглеводів, що стосується моносахаридів та їх похідних. Розглядаються питання будови, стереохімії, методів синтезу та властивостей моносахаридів та їх похідних. Посібник містить завдання для самостійної роботи студентів.

Гриф надано Міністерством освіти і науки України
Лист № 1/11-5429 від 21.06.10

Зміст

Перелік умовних скорочень.....	5
ВСТУП.....	6
1. РОЛЬ ВУГЛЕВОДІВ В ПРИРОДІ. КЛАСИФІКАЦІЯ ТА НОМЕНКЛАТУРА ВУГЛЕВОДІВ. БУДОВА МОНОСАХАРИДІВ.....	7
1.1. Роль вуглеводів в природі.....	7
1.2. Класифікація та номенклатура вуглеводів.....	8
1.3. БУДОВА МОНОСАХАРИДІВ	11
1.3.1. Алгоритм встановлення будови	11
1.3.2. Оксо-цикло-таутомерія або цикло-ланцюгова таутомерія	13
Завдання для самостійної роботи	18
2. КОНФІГУРАЦІЯ МОНОСАХАРИДІВ.....	19
2.1. Перспективні формули Хеуорса	27
2.2. Різновиди проекційних формул.....	31
2.3. Таутомерія моносахаридів	32
2.3.1. Мутаротація	33
2.3.2. Стереохімія аномерного центру.....	35
Завдання для самостійної роботи	37
3. КОНФОРМАЦІЇ МОНОСАХАРИДІВ ТА ЇХ ПОХІДНИХ	40
3.1. Фуранози.....	40
3.2. Піранози.....	41
3.3. “Фактори нестабільності” конформацій.....	46
Завдання для самостійної роботи	55
4. ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ МОНОСАХАРИДІВ.....	57
4.1. Відновлення.....	57
4.1.1. Синтез поліолів.....	58
4.1.2. Відновлення улоз та їх похідних.....	66
4.1.3. Синтез дезоксицукрів	67
4.1.4. Синтез глікалей.....	67
4.2. Окиснення	68
4.2.1. Селективне окиснення напівацетальної групи	68
4.2.2. Селективне окиснення спиртових гідроксильних груп.....	71
4.2.3. Окиснення вторинних спиртових груп	73
4.2.4. Селективне окиснення α -глікольних угруповань.....	75
4.2.5. Окиснення неспецифічними окисниками.....	83
4.2.6. Методи укорочення карбонового ланцюга моносахаридів	86
4.3. Перетворення моносахаридів під дією кислот та основ.....	88
4.3.1. Утворення 3-дезоксиглікозулоз та їх подальші перетворення	91
4.3.2. Ретроальдольний розпад моносахаридів.....	94
4.3.3. Міграція подвійного зв'язку в 1,2-ендіолі та перетворення моносахаридів у сахаринові кислоти (сахаринове перегруповання)	96
4.4. Реакції та похідні карбонільної групи моносахаридів.....	99
4.4.1. Реакції з гідроксиламіном. Оксими.	100
4.4.2. Реакції з гідразинами. Гідразони.....	101
4.4.3. Озони	104
4.4.4. Озотриазоли	109
4.4.5. Формазани та солі тетразолію	110
4.4.6. Реакції з меркаптанами. Тіоацеталі.....	111

4.4.7.	Аль-форми моносахаридів	118
4.4.8.	Взаємодія цукрів з біфункціональними сполуками	120
Завдання для самостійної роботи		121
5.	ХІМІЧНА МОДИФІКАЦІЯ МОНОСАХАРИДІВ	123
5.1.	Захисні групи	124
5.1.1.	Естери моносахаридів	125
5.1.2.	Етери моносахаридів	143
5.1.3.	Циклічні ацеталі та кеталі моносахаридів	154
5.2.	Реакції та похідні глікозидного гідроксила	167
5.2.1.	Глікозидний синтез	175
❖	Глікозил-донори	176
❖	Синтез О-глікозидів	185
❖	Сучасні методи синтезу О-глікозидів	198
❖	Ангідриди цукрів	203
❖	Синтез 1,2-транс-О-глікозамінідів	206
❖	Синтез 1,2-цис-глікозидів	210
❖	Синтез О-арилглікозидів	212
❖	Синтез S-глікозидів	214
❖	N-Глікозиди	219
5.2.2.	Дезоксицукри	225
5.2.3.	Аміноцукри	231
5.3.	Біосинтез деяких груп моносахаридів	236
Завдання для самостійної роботи		247
Список рекомендованої літератури		250

Перелік умовних скорочень

AcOEt – етилацетат	All – алоза
Bn – бензил	Alt – альтроза
BrNSu – N-бромсукцинімід	Ara – арабіноза
Bz – бензоїл	Fru – фруктоза
Col – <i>сим</i> -колідин	Gal – галактоза
DMAP – 4-диметиламінопіридин	Glc – глюкоза
DMF (ДМФА) – диметилформамід	Gul – гулоза
DMSO (ДМСО) – диметилсульфоксид	Ido – ідоза
HOAc – оцтова кислота	Lyx – ліксоза
IDCP – диколідин перхлорат йодонію	Man – маноза
INSu – N-йодсукцинімід	Psi – псикоза
Lut – лутидин	Rib – рибоза
Ph – феніл	Sor – сорбоза
Pht – фталоїл	Tag – тагатоza
PivOH – триметилоцтова (півалоїлова) кислота	Tal – талоза
Pu – піридин	Xyl – ксілоза
Tr – тритил (трифенілметил)	Rha – рамноза (6-дезоксиманоза)
TfOAg – трифлат срібла	Fuc – фукоза (6-дезоксигалактоза)
TfOH – трифторметансульфо кислота	
TsOH - <i>n</i> -толуолсульфо кислота	
АТФ – аденозин-5'-трифосфат	
НАДФ - нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат	
НДФЦ – нуклеозиддифосфатцукри	
ПАР – поверхневоактивна речовина	
ТА – трансальдолаза	
ТК – транскетолаза	
ТГФ – тетрагідрофуран	
ТПФ – тіамінпірофосфат	
A – аденін	
C – цитозин	
G – гуанін	
T – тимін (5-метилурацил)	
U – урацил	

Вступ

Вуглеводи – це великий клас природних органічних сполук, які є основною масою органічної речовини нашої планети. З представниками вуглеводів людина стикається в різноманітних галузях своєї діяльності та при дослідженні різноманітних живих об'єктів. Науковий інтерес до цього розділу хімічної науки не зменшується і сьогодні, що підтверджується великою кількістю наукових публікацій, які стосуються різних аспектів дослідження вуглеводів та їх похідних.

Всебічне вивчення вуглеводів має величезне значення для розвитку багатьох наукових дисциплін (органічної та біоорганічної хімії, біохімії, медицини), успішного розвитку низки галузей промисловості, зокрема, харчової та гідролісної промисловості, виробництва штучного волокна та ін.

Основна увага у цьому посібнику приділяється розгляду будови, стереохімії, синтезу та властивостей моносахаридів та їх похідних. Варто підкреслити особливу роль хімії моносахаридів, які є унікальними та досить своєрідними сполуками. Цей розділ хімії вуглеводів має фундаментальне значення. Зрозуміло, що властивості оліго- та полісахаридів перш за все визначаються властивостями їх мономерних ланок – моносахаридів. Тому для вуглеводів різних типів вивчення особливостей хімічної поведінки, залежності "структура – хімічні, фізичні, біологічні властивості" насамперед пов'язано з розвитком хімії моносахаридів.

Нормативна навчальна дисципліна "Хімія вуглеводів" є складовою циклу професійної підготовки фахівців освітньо-кваліфікаційного рівня "бакалавр" та "магістр", є базовою для вивчення таких спеціальних дисциплін як "Хімія нуклеїнових кислот", "Хімія білку", "Біоорганічна хімія". Метою даного навчального посібника є підвищення ефективності засвоєння студентами програмного матеріалу курсу "Хімія вуглеводів", що стосується питань будови, стереохімії, методів синтезу і властивостей моносахаридів та їх похідних.

1. РОЛЬ ВУГЛЕВОДІВ В ПРИРОДІ. КЛАСИФІКАЦІЯ ТА НОМЕНКЛАТУРА ВУГЛЕВОДІВ. БУДОВА МОНОСАХАРИДІВ.

1.1. Роль вуглеводів в природі

Серед великого різноманіття природних сполук особливу нішу займає важливий клас органічних сполук – *вуглеводи* (синоніми: *гліциди, глюциди, сахариди, цукри*).

Ще в давні часи відбулось перше практичне знайомство людства з вуглеводами. Обробка деревини, виготовлення паперу, бавовняних та льняних тканин, виготовлення хліба, бродіння – всі ці процеси пов'язані з переробкою вуглеводвмісної сировини.

Вуглеводи та їх похідні належать до найрозповсюдженіших в природі органічних сполук: вони є необхідними компонентами клітин будь-яких організмів (бактерій, рослин, тварин).

В клітинах вуглеводи виконують функції будівельного матеріалу, джерела та акумулятора енергії (крахмал, глікоген), субстратів та регуляторів специфічних біохімічних процесів, рецепторів клітинних мембран, антигенних детермінант природних біополімерів. Вуглеводи виконують також скелетні функції в рослинах та деяких тваринах (краби, креветки), є основою клітинної стінки бактерій, входять до складу низки антибіотиків. Зв'язуючись з нуклеїновими кислотами, білками та ліпідами вуглеводи утворюють складні високомолекулярні біополімерні комплекси, які складають основу субклітинних структур та є основою живої матерії. D-Рибоза та D-дезоксирибоза належать до найголовніших компонентів носіїв генетичної інформації живих організмів – ДНК та РНК.

Вуглеводи є первинними продуктами фотосинтезу, тобто першими органічними сполуками у кругообігу вуглецю в природі і є, фактично, містком між світом неорганічних та органічних сполук. Тваринні організми

не здатні самостійно синтезувати вуглеводи з вуглекислого газу і тому повністю залежать від рослин як джерела вуглеводів.

Моносахариди досить реакційноздатні сполуки, тому у вільному стані існують рідко (виключення – глюкоза та деякі кетози). В живому організмі моносахариди існують у вигляді: ефірів фосфорної кислоти, глікозидів, оліго- та полісахаридів, глікопротеїнів, гліколіпідів, нуклеїнових кислот.

1.2. Класифікація та номенклатура вуглеводів

Термін "вуглеводи" (вуглець + вода) був запропонований у 1844 р. Шмідтом (С. Schmidt), оскільки формули відомих на той час представників цього класу речовин відповідали загальній формулі $C_n(H_2O)_n$ або $C_n(H_2O)_m$. Пізніше до вуглеводів почали відносити різноманітні, але близькі за властивостями їх похідні з іншою загальною формулою.

До класу вуглеводів належать різноманітні їх похідні – від низькомолекулярних сполук до високомолекулярних полімерів. Умовно вуглеводи поділяють на три великі групи: моносахариди, олігосахариди та полісахариди. Окремо розглядають групу вуглеводвмісних змішаних біополімерів, молекули яких містять крім моно-, оліго- або полісахаридного фрагменту білкові, ліпідні та інші компоненти.

Моносахариди – найпростіші полігідроксикарбонільні сполуки з неперервним С-С ланцюгом, які зазвичай не піддаються гідролізу. Крім гідроксильних та карбонільних груп моносахариди можуть містити -COOH, -NH₂, -SH та інші групи; до моносахаридів також відносять продукти їх окиснення чи відновлення, що не містять карбонільної групи. Зазвичай моносахариди мають нерозгалужений вуглецевий ланцюг, але існують також моносахариди з розгалуженим ланцюгом – "розгалужені цукри".

Характерною рисою моносахаридів є великий вплив стереохімічних відмінностей на їх реакційну здатність.

Полісахариди – природні полімери – продукти поліконденсації моносахаридів (складаються з моносахаридних залишків), які здатні гідролізуватись. Зв'язування мономерів здійснюється через атом кисню.

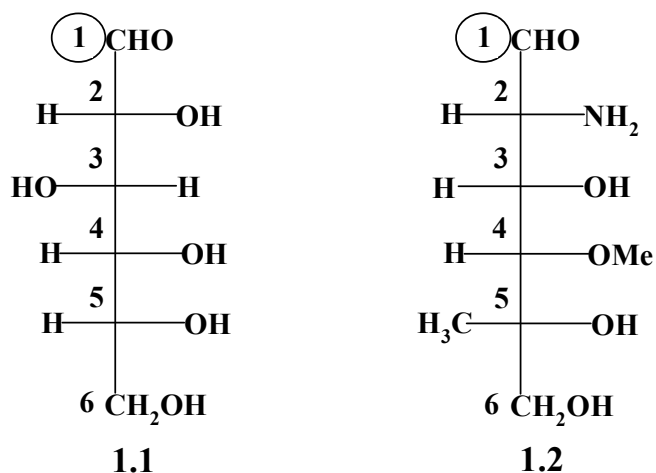
Біологічна специфічність полісахаридів визначається саме структурою полісахаридних ланцюгів.

Олігосахариди – проміжний клас вуглеводів, що містить 2 – 10 моносахаридних залишків. *Нижчі олігосахариди* містять 2 – 5, а *вищі* 6 – 10 моносахаридних фрагментів.

Завдяки тому, що олігосахариди з одного боку є низькомолекулярними сполуками, до яких можна застосувати звичайні методи органічної хімії, а з іншого – містять елемент структури полісахариду (з притаманними для полімерного ланцюга властивостями), їх часто використовують як *модельні сполуки* для дослідження та прогнозування хімічних та біологічних властивостей полісахаридів.

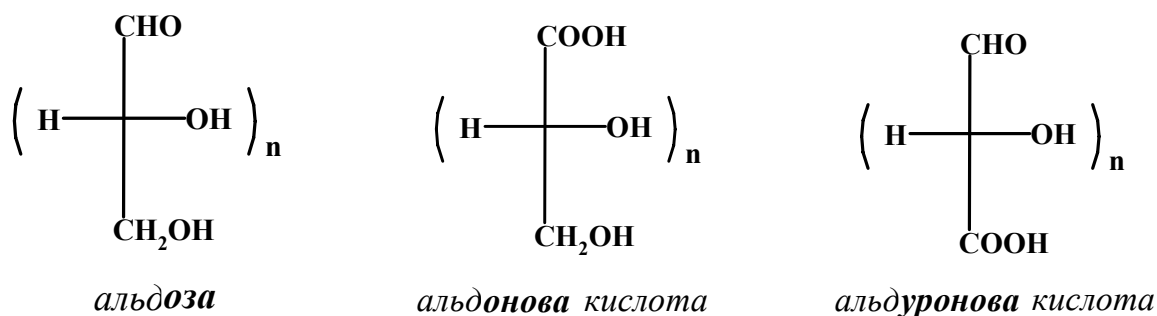
Класифікація вуглеводів	
1. За типом карбонільної групи	<i>Альдози</i> (містять альдегідну групу)
	<i>Кетози</i> (містять кетонну групу)
2. За кількістю С-атомів	<i>Триози</i> (3 С)
	<i>Тетрози</i> (4 С)
	<i>Пентози</i> (5 С)
	<i>Гексози</i> (6 С)
	<i>Вищі цукри</i> (> 6 С)
3. За типом карбонільної групи та за кількістю С-атомів	<i>Альдопентози</i> (-CHO + 5С)
	<i>Альдогексози</i> (-CHO + 6С)
	<i>Кетопентози</i> (або <i>пентулози</i>) (-CRO + 5С)
	<i>Кетогексози</i> (-CRO + 6С)
4. За функціональними групами	<i>Нейтральні</i> (>C=O + -OH)
	<i>Кислі</i> (>C=O + -OH + COOH)
	<i>Аміноцукри</i> (>C=O + -OH + NH₂)
	<i>Дезоксицукри</i> (>C=O + -H (замість-OH))

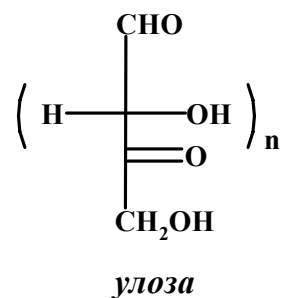
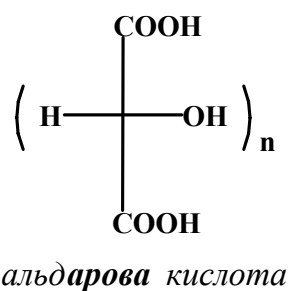
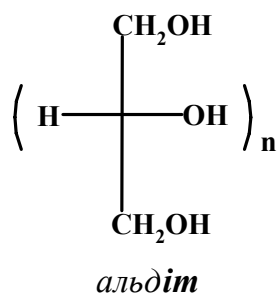
У основу *номенклатури* моносахаридів покладено сполуки складу $C_n(H_2O)_n$ з прямим ланцюгом вуглецевих атомів типу **1.1**. Атоми С-ланцюга нумерують таким чином, щоб карбон карбонільної групи мав найменший номер. Атоми оксигену, гідрогену та ін., що сполучені з певним атомом карбону, набувають той же номер. В назвах похідних вуглеводів крім положення замісника вказується також атом, з яким зв'язаний замісник (О, N, С). Наприклад, сполука 1.2 буде мати назву *2-аміно-2-дезоксi-4-О-метил-5-С-метилгексоза*.



Одноосновні карбонові кислоти, що утворюються при окисненні альдегідної групи альдоз, називають *альдоновими* кислотами, а продукти окиснення первинної спиртової групи альдоз – *альдуруновими* кислотами. В результаті окиснення альдегідної та первинної спиртової групи альдоз утворюються дикарбонові кислоти – *альдарові* кислоти (застаріла назва – *сахарні* кислоти).

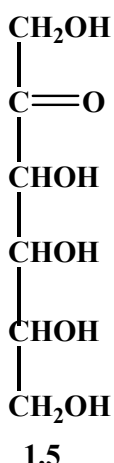
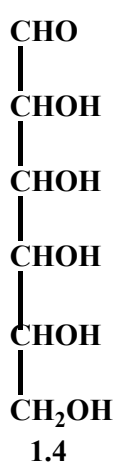
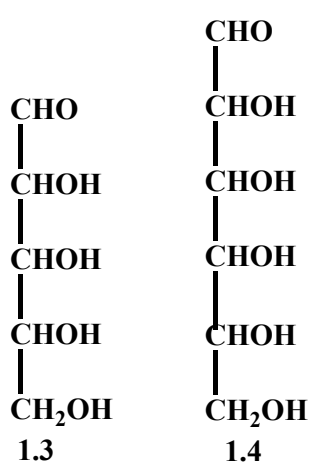
Приклади різних типів вуглеводів:





1.3. Будова моносахаридів

Особливу увагу в хімії моносахаридів приділяють альдопентозам (1.3), альдогексозам (1.4) та кетогексозам (1.5).



Будова та основні взаємовідносини моносахаридів з'ясовані наприкінці XIX ст. завдяки роботам Кіліані, Толленса, Фіттига, Фішера. У 1860-х рр. було встановлено склад глюкози - $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$.

1.3.1. Алгоритм встановлення будови

Доказ будови глюкози - $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$.

1.	ацилювання глюкози Ac_2O або $\text{CH}_3\text{COCl} \rightarrow$ пентаацетат глюкози $\Rightarrow$ 5 НО-груп
2.	глюкоза (-CHO) $\xrightarrow{\text{Ag}_2\text{O} \text{ або р.Фелінга}}$ глюконова кислота (-COOH)
3.	глюкоза + $\text{NH}_2\text{OH} \rightarrow$ оксим глюкози
4.	глюкоза + $\text{Na/Hg} \rightarrow$ сорбіт (шестиатомний спирт) $\xrightarrow{6\text{Ac}_2\text{O}}$ гексаацетат сорбіту
5.	глюкоза + $\text{Br}_2 \rightarrow$ одноосновна глюконова кислота (подібно глюкозі містить 5 НО-груп)
$\Sigma \Rightarrow$ наявність ОНС-групи у молекулі глюкози	

6.	сорбіт + HI $\longrightarrow$ 2-йодгексан
7.	$\text{глюкоза} + \text{Ag}_2\text{O} \longrightarrow \text{глюконова кислота} \xrightarrow{\text{HI}} \text{капронова кислота}$
8.	$\text{глюкоза} + \text{HCN} \longrightarrow \text{ціангідрин} \xrightarrow{\text{гідроліз}} \text{кислота} \xrightarrow{\text{HI}} \text{енантова кислота}$
$\Sigma \Rightarrow$ лінійна будова глюкози	

Аналогічно доводилась будова *фруктози* $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$.

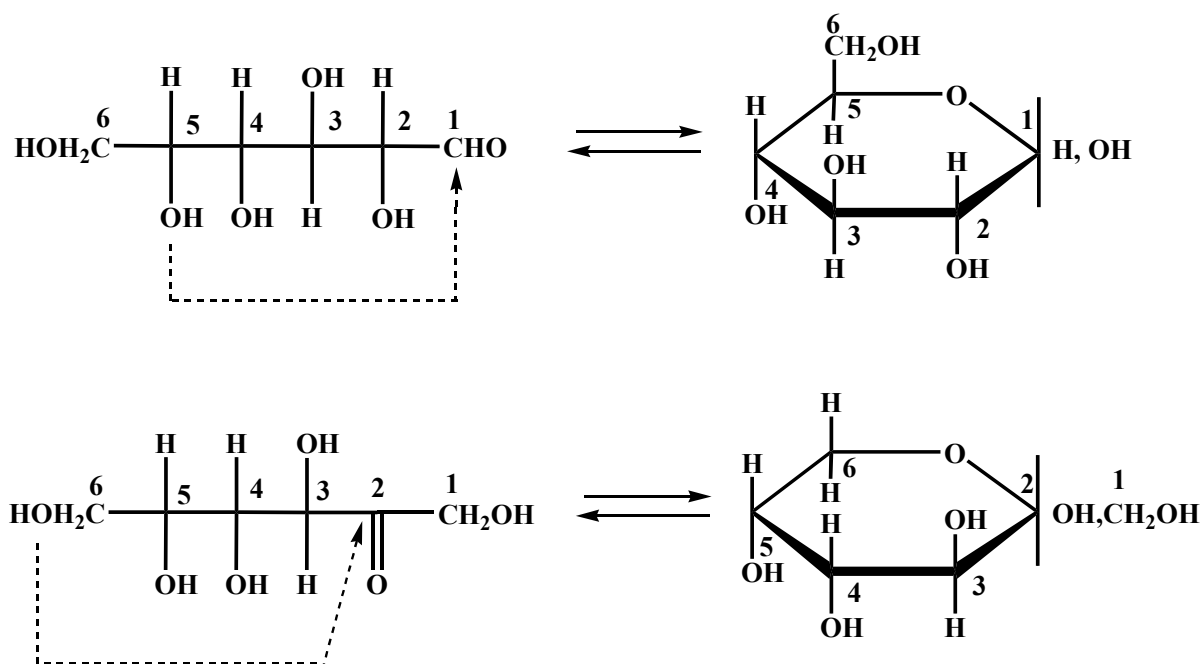
1.	фруктоза + Ac_2O або CH_3COCl $\rightarrow$ пентаацетат фруктози $\Rightarrow$ 5 HO-груп
2.	фруктоза + Na/Hg $\longrightarrow$ 2 шестиатомних спирта (сорбіт + ?)
$\Sigma \Rightarrow$ наявність 5 HO-груп , $>\text{C}=\text{O}$, лінійна будова та <i>подібність глюкози та фруктози</i>	
3.	фруктоза + Br_2 $\xrightarrow{\text{X}}$
4.	фруктоза + HNO_3 $\longrightarrow$ гліколева кислота + винна кислота
5.	фруктоза + Ag_2O $\xrightarrow{\text{X}}$
$\Sigma \Rightarrow$ наявність кетонної групи – $\text{R}_2\text{C}=\text{O}$, а не НОС– групи	
6.	<i>Встановлення положення кетонної групи:</i> $\text{фруктоза} + \text{HCN} \longrightarrow \text{ціангідрин} \xrightarrow{\text{гідроліз}} \text{оксикислота} \xrightarrow{\text{HI}} \text{2-метилкапронова кислота}$
$\Sigma \Rightarrow$ кетонна група $>\text{C}=\text{O}$ знаходиться в положенні 2 .	

Розглянуті шляхи встановлення будови моносахаридів були використані в перших роботах по хімії вуглеводів. Сучасні підходи до встановлення будови моносахаридів включають комплекс фізико-хімічних методів дослідження.

Таким чином була з'ясована будова глюкози та фруктози, але при встановленні будови моносахаридів виникли певні труднощі, обумовлені наявністю таутомерії (оксо-цикло- або цикло-ланцюгова таутомерія, яка притаманна γ - та δ -гідроксикарбонільним сполукам).

1.3.2. Оксо-цикло-таутомерія або цикло-ланцюгова таутомерія

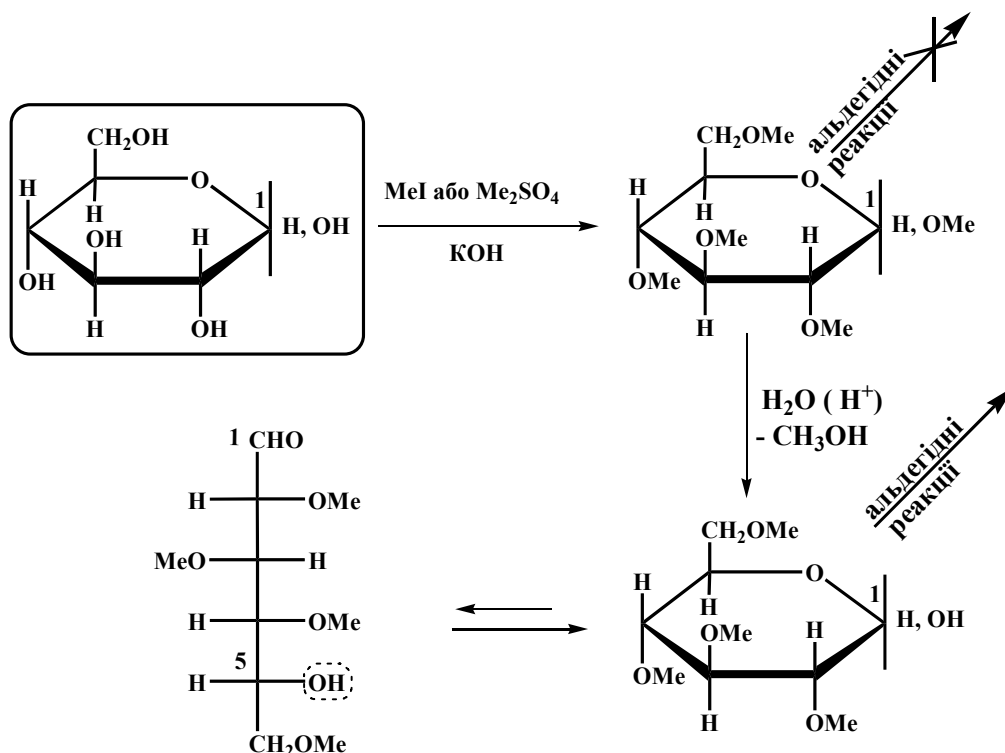
Загальна схема цикло-ланцюгової таутомерії:



Циклічні структури моносахаридів були запропоновані ще раніше Коллі (тричленний цикл), Толленсом (п'ятичленний цикл). Зважаючи на те, що моносахаради дають практично всі реакції карбонільних сполук, Фішер запропонував для них відкриті структури. Але певні експериментальні факти з часом змусили повернутися до циклічних структур.

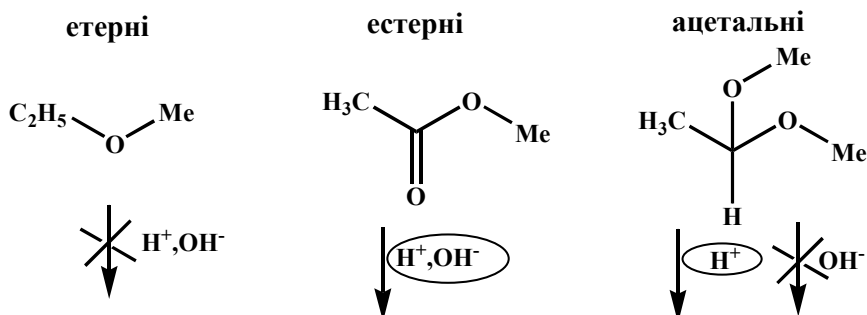
1. При алкілюванні йодистим метилом або диметилсульфатом в лужному середовищі з пентоз одержують *тетраметилпентози*, з гексоз – *пентаметилгексози*, що узгоджується з кількістю НО-груп, встановлених шляхом ацилювання.
2. *Пентаметилгексози* втрачають здатність до альдегідних реакцій.

3. Одна з метоксильних груп принципово відрізняється за властивостями від інших та від поведінки алкоксигруп етерів. Ця «особлива» метоксильна група стійка до дії лугів, але швидко гідролізує під дією розведених кислот і після цього до моносахариду (що містить решту метильних груп) повертаються властивості альдегіду (кетону).



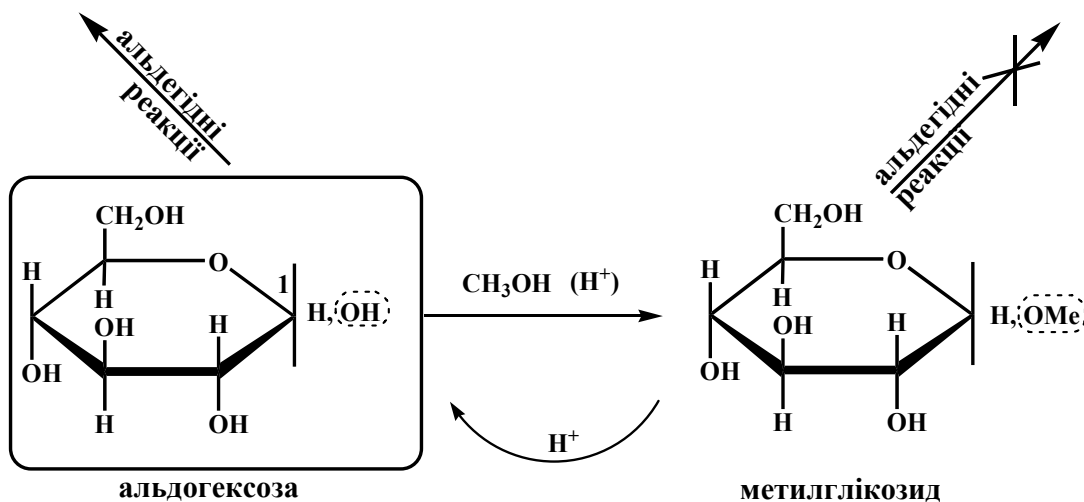
Отже, враховуючи властивості різних типів алкоксильних груп «особлива» метильна група, вочевидь, входить до складу *ацетальної* групи.

Типи алкоксильних груп:

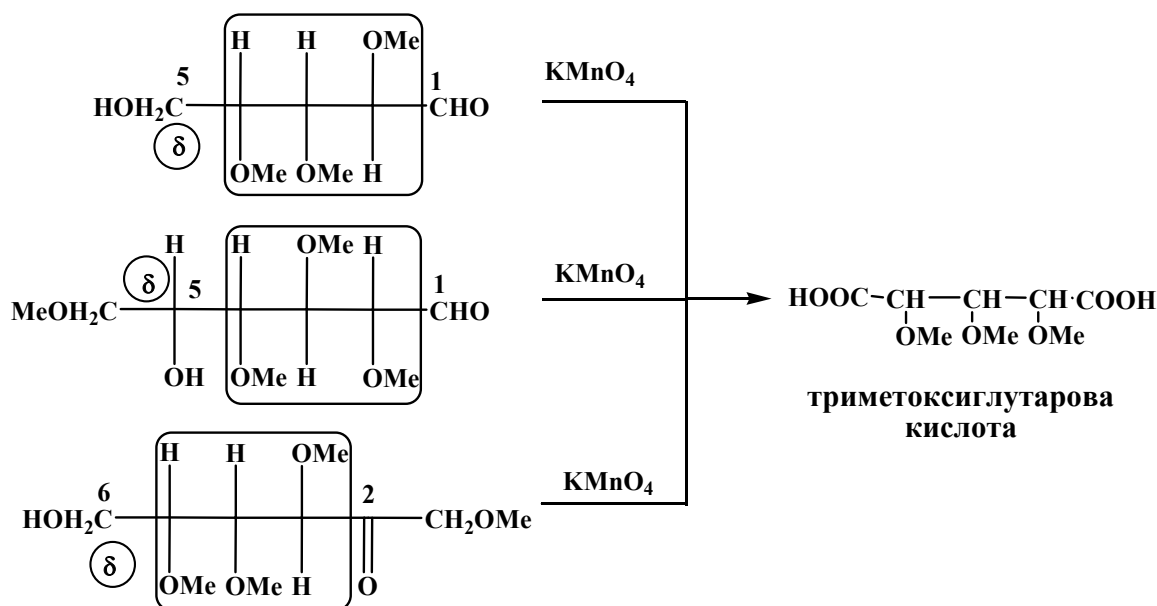


Крім того, моносахариди в кислому середовищі легко метилуються метиловим спиртом. При цьому в молекулу входить лише одна метильна група, і монометилпохідна проявляє властивості ацеталю. Такі похідні називають *глікозидами*. У метилглікозиді оксофункції знову зникають, а при кислотному гідролізі утворюється деметильований вихідний моносахарид (якому знову притаманні альдегідні реакції).

Таким чином, в глікозидах алкілюється НО-група (глікозидна гідроксильна група), зв'язана в таутомерній циклічній формі з атомом карбону, що був у складі карбонільної групи (відкритої форми).



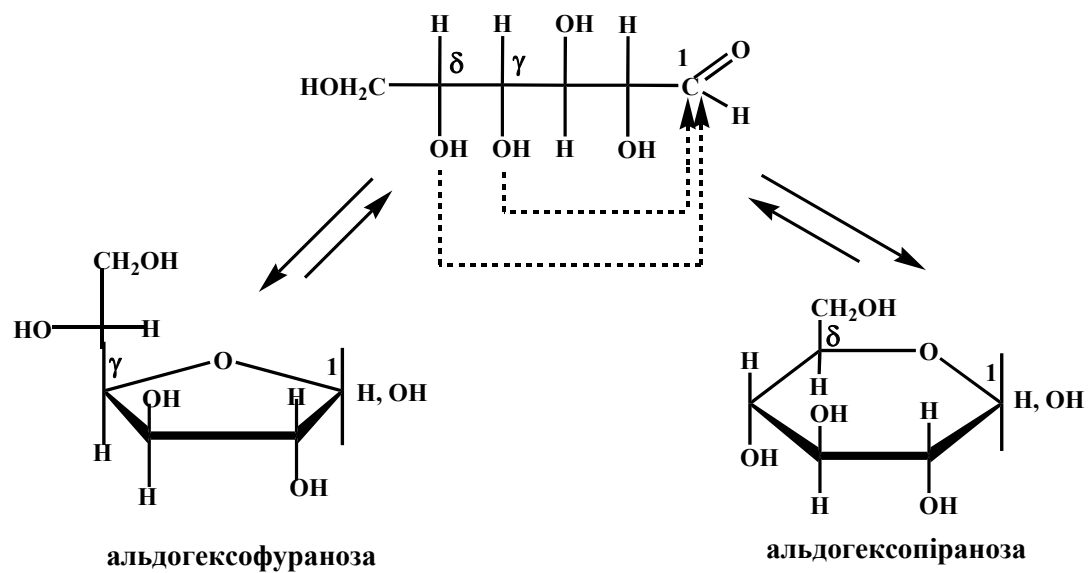
4. Розмір циклу визначають шляхом окиснення продуктів метилювання моносахаридів у дикарбонові кислоти.



Окиснення перманганатом калію спрямоване на вільні гідроксильні та карбонільні групи. Наявність у продуктах окиснення триметоксиглутарової кислоти свідчить про δ -замикання ланцюга (шестичленний цикл), а диметоксибурштинової кислоти – про γ -замикання (п'ятичленний цикл). Встановлено, що в розчині у таутомерній рівновазі знаходяться всі три форми: відкрита, фуранозна та піранозна (переважає).

Висновки:

- Моносахариди існують у вигляді 5- та 6-члених циклічних напівацеталей, які таутомерні структурам оксиальдегіду або оксикетону.
- Таутомерна *рівновага* існує лише в *рідкому* стані!
- В *твердому* стані існує виключно *циклічна* форма!

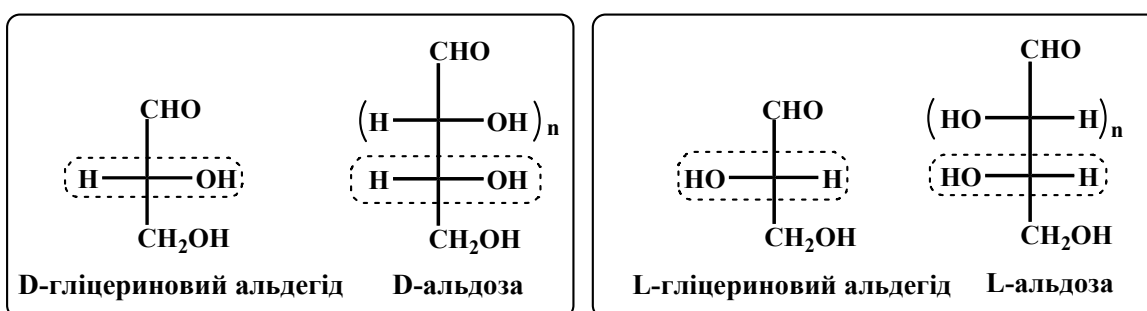


Завдання для самостійної роботи

1. У яких формах (циклічних, ациклічних) перебувають моносахариди у твердому стані та у розчині?
2. Які докази можна навести на користь існування циклічних форм моносахаридів?
3. Як довести існування ациклічних форм моносахаридів?
4. Які існують докази взаємного перетворення різних форм моносахаридів? У яких умовах відбуваються ці перетворення?
5. Якщо з метил- α -L-арабінозидом або метил- β -D-ксилозидом провести реакції метилювання, гідролізу та окиснення азотною кислотою, то утворюється триметоксиглутарова кислота. Який розмір циклу був у цих альдопентозидів? Які сполуки утворюються при окисненні кожного з цих альдопентозидів під дією HIO_4 ?
6. Глюкоза реагує з оцтовим ангідридом, утворюючи дві пентаацетильних похідні, жодна з них не відновлює реактив Фелінга або Толленса. Поясніть ці факти.

2. КОНФІГУРАЦІЯ МОНОСАХАРИДІВ

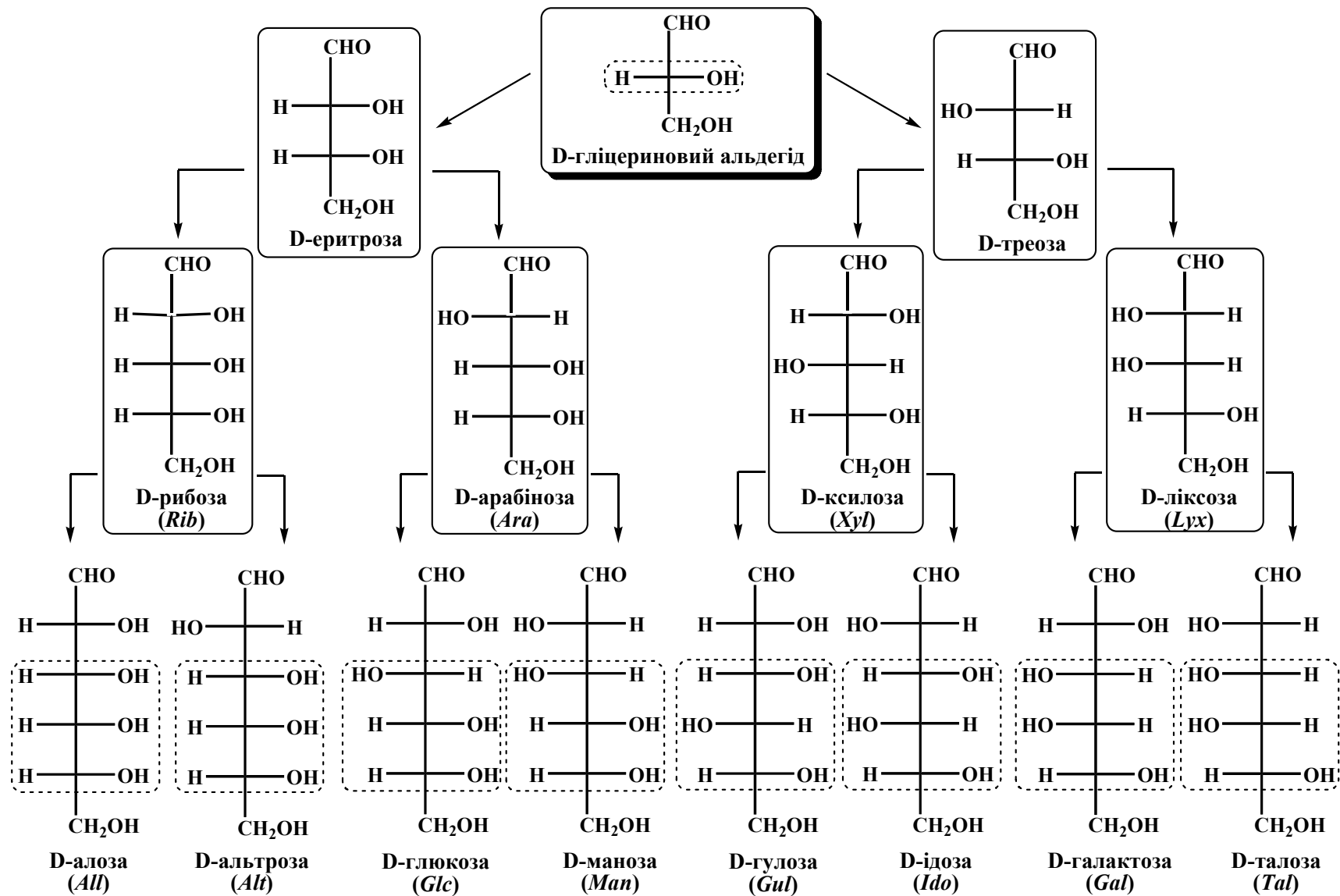
Для позначення відносної конфігурації моносахаридів на проєкційних формулах Фішера враховують конфігурацію останнього асиметричного атома карбону (тобто найбільш віддаленого від альдегідної групи хірального центру). Якщо вона співпадає з конфігурацією D-гліцеринового альдегіду, то моносахарид має D-конфігурацію. У випадку, якщо конфігурація останнього асиметричного атома аналогічна конфігурації L-гліцеринового альдегіду, то моносахарид має L-конфігурацію.



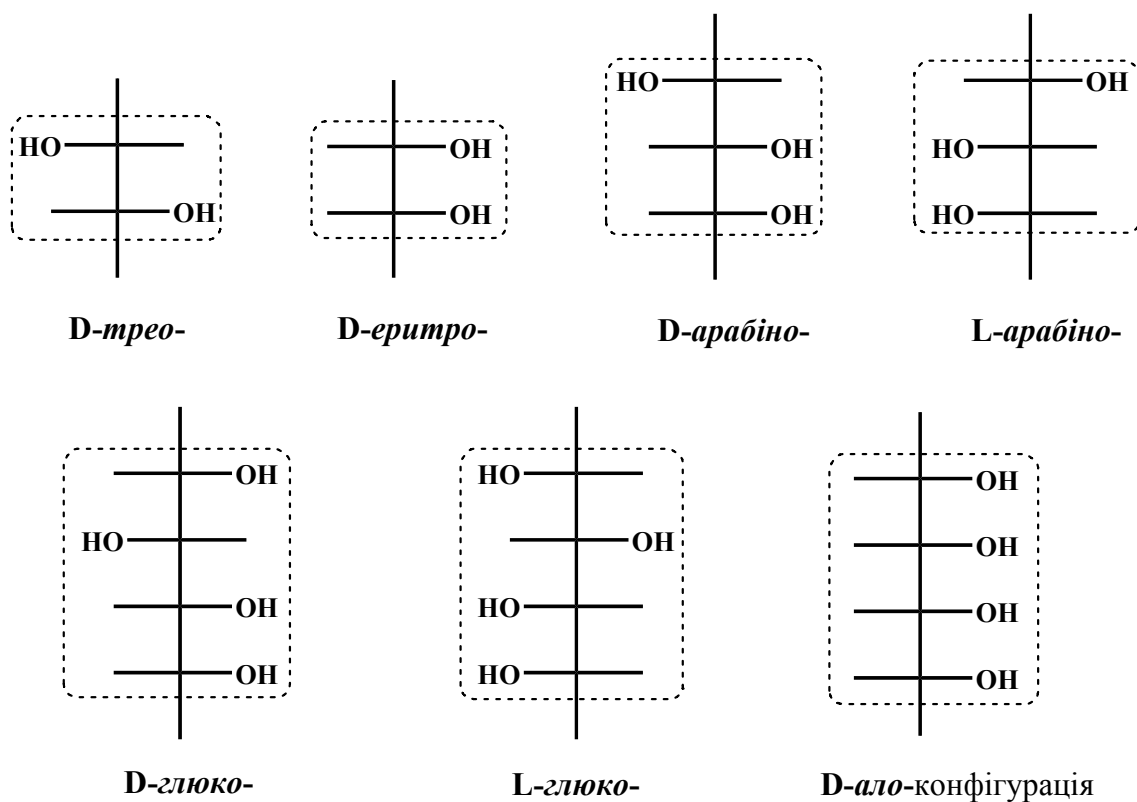
Шляхом нарощування вуглецевого ланцюга за допомогою ціангідринного синтезу з D- та L-гліцеринових альдегідів можна вивести ряди всіх тетроз, пентоз, гексоз, гептоз та ін., які утворюють два стеричних ряди – D- та L-ряди. Конфігураційні символи D- та L- вказують на те, що конфігурація останнього асиметричного (хірального) центру у моносахаридах аналогічна конфігурації асиметричного центру у D- та L-гліцеринових альдегідах. *Конфігурація решти асиметричних центрів моносахаридів прихована в тривіальній назві.*

Виведемо відповідний ряд можливих моносахаридів виходячи з D-гліцеринового альдегіду (див. цукрову піраміду). Тривіальні назви наведених цукрів покладені в основу номенклатури всіх інших моносахаридів.

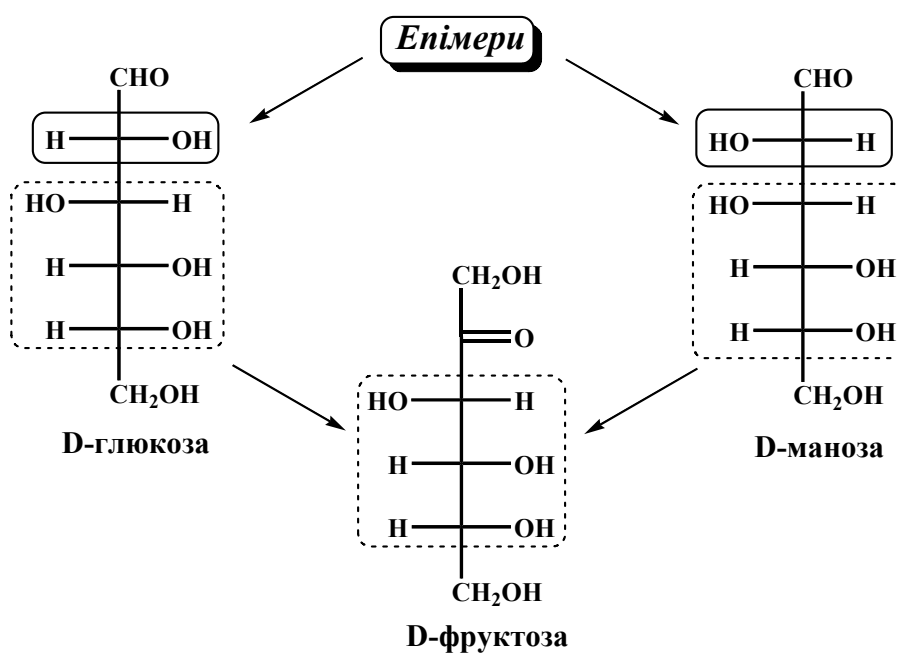
Цукрова піраміда



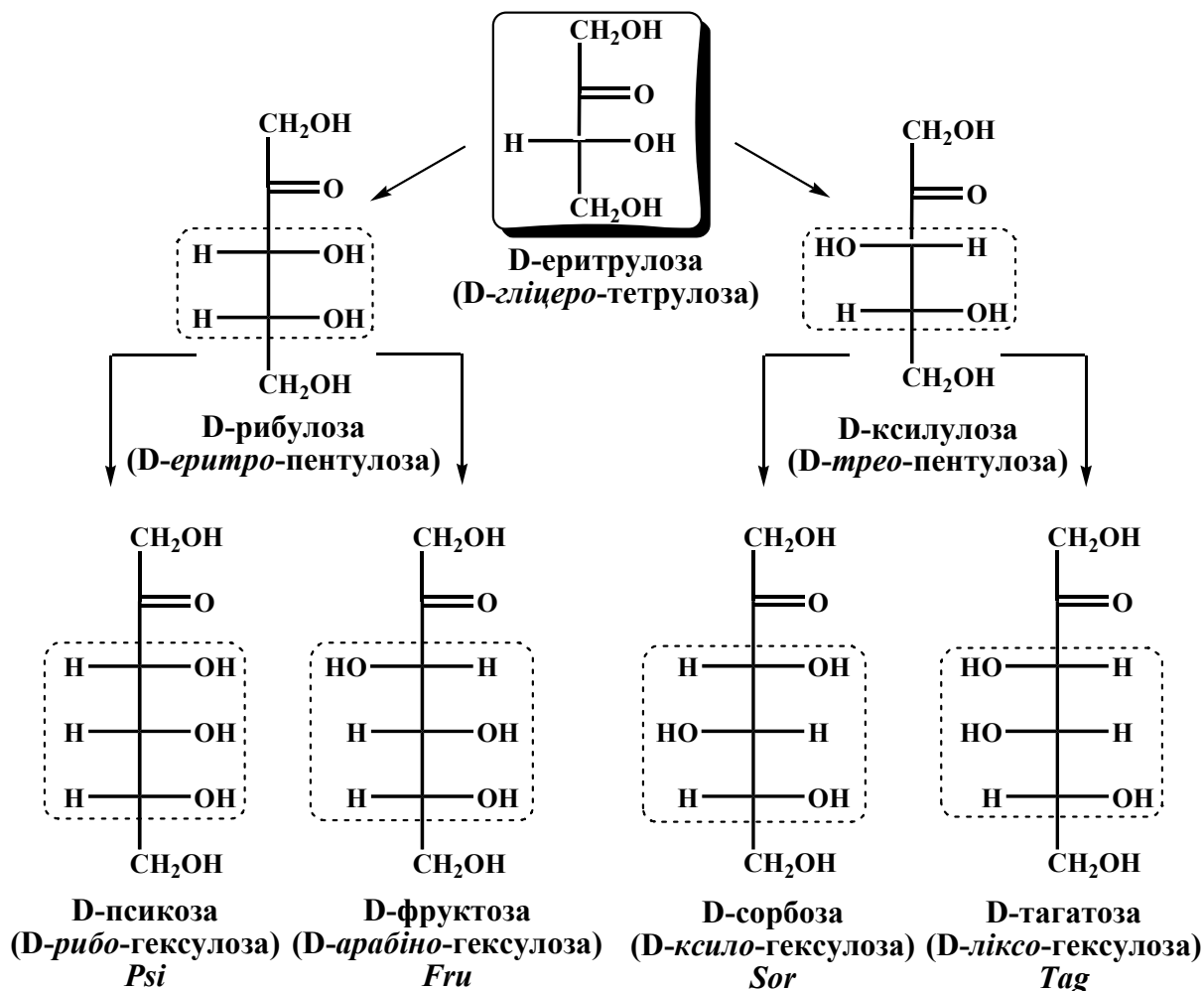
Тривіальні назви розглянутих моносахаридів часто використовують для позначення кількості та конфігурації асиметричних атомів в певному фрагменті молекули.



Кожній парі *епімерних* моносахаридів відповідає *одна кетоза*. Наприклад:



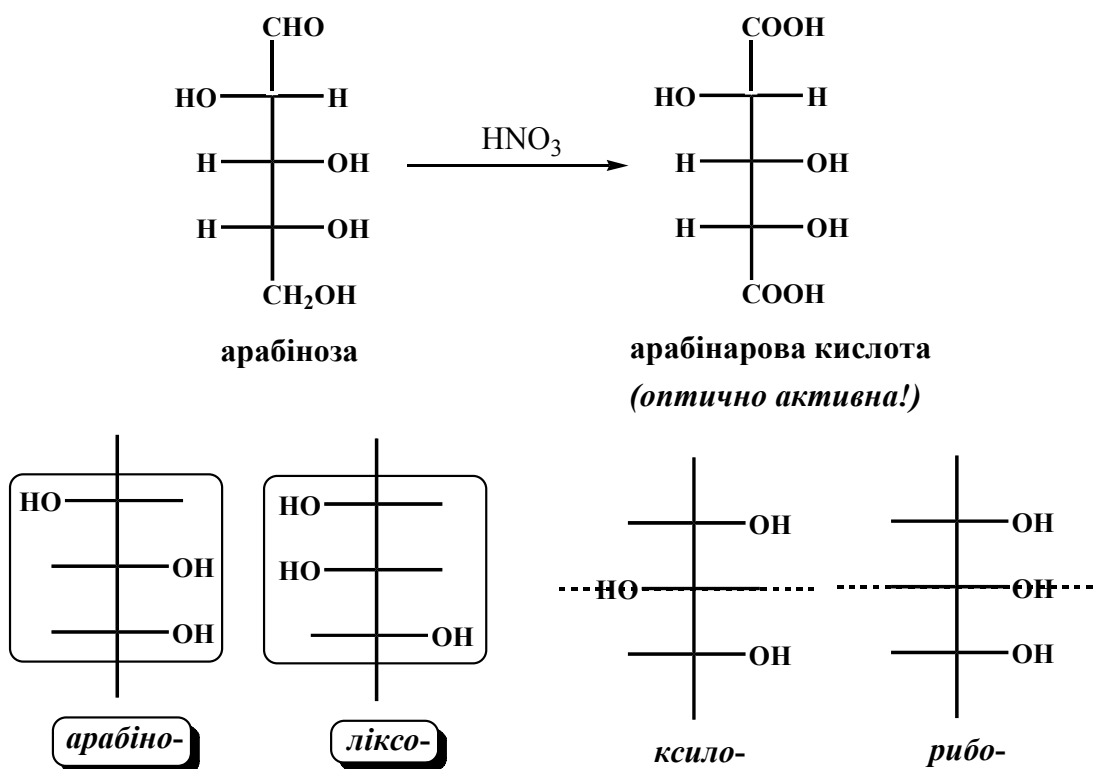
Отже, з ряду альдоз можна вивести відповідний ряд кетоз (розглянемо для D-ряду).



Початком робіт по визначенню конфігурації вуглеводів були праці Е. Фішера, який у 1891р. встановив конфігурації D-глюкози, D-манози, D-фруктози. Для цього Фішер, використовуючи різні реакції (окиснення, відновлення), "урівнював кінці" моносахариду, перетворюючи його у дикарбонову кислоту або поліол (середні хіральні центри при цьому не зачіпались). Виникнення *площини симетрії* призводить до *втрати оптичної активності*. Отже, утворення *оптично активних* сполук при "урівнюванні кінців" дозволяло відкинути з розгляду структури, що містять елементи симетрії (площину), а одержання оптично неактивних продуктів свідчило проти структур, з яких одержання симетричних молекул не можливо.

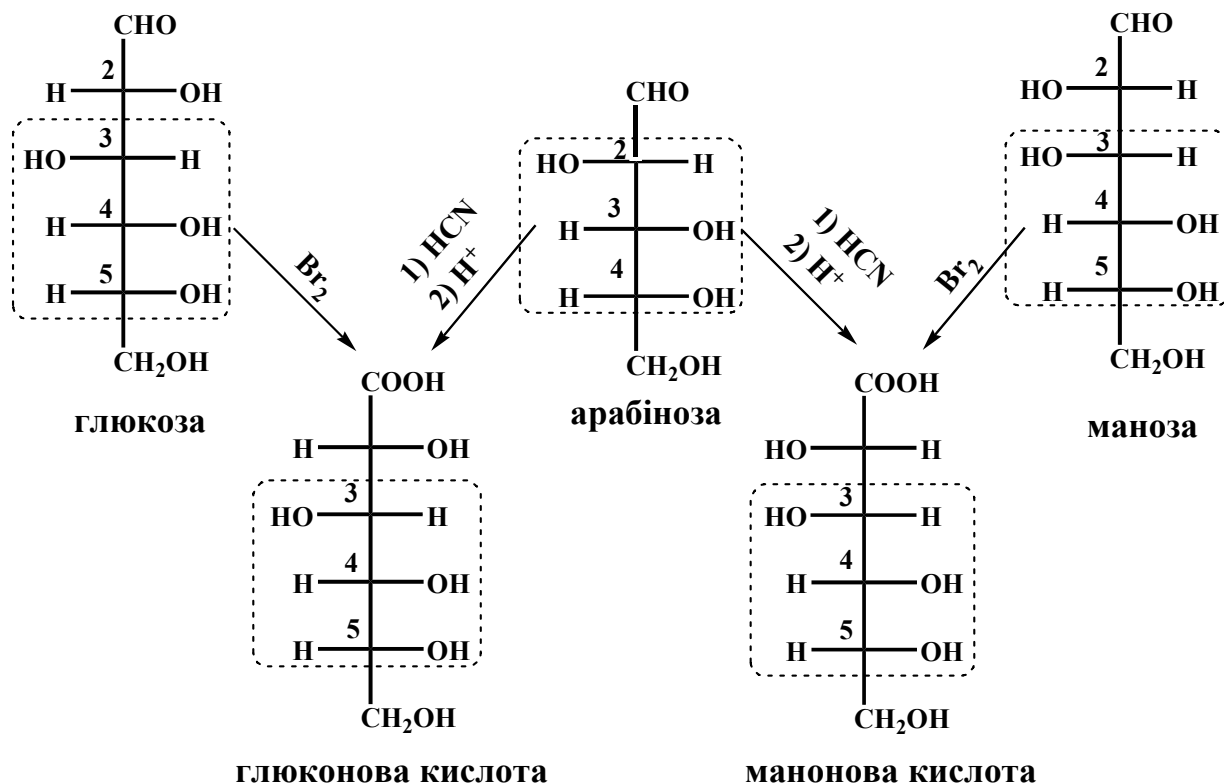
При виборі конфігурації для D-глюкози, D-манози, D-фруктози Фішер використав наступні факти:

1. При окисненні *арабінози* азотною кислотою одержано оптично активну *арабінарову кислоту*. Тому для арабінози можливі лише **арабіно-** та **ліксо-**конфігурації та неможливі *ксило-* та *рибо-*конфігурації, оскільки відповідні дикарбонові кислоти оптично неактивні внаслідок внутрішньої компенсації.



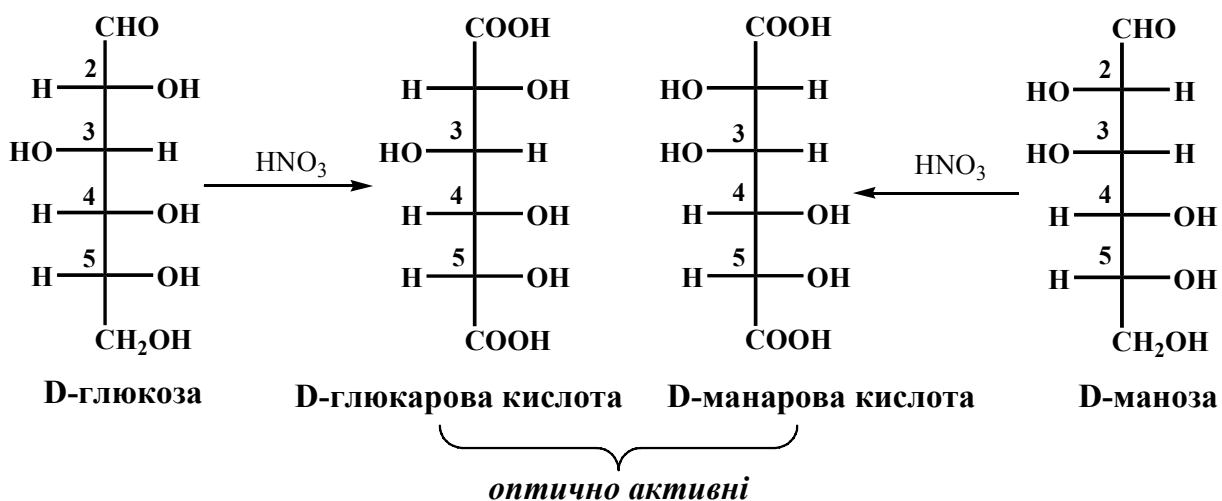
2. При взаємодії з HCN та наступним гідролізом нітрilів з *арабінози* одержана суміш *глюконової* та *манової кислот*, що ідентичні продуктам окиснення бромом глюкози та манози.

З цих перетворень слідує, що конфігурації C_4 , C_3 , C_2 *арабінози* мають співпадати з конфігураціями C_5 , C_4 , C_3 *глюкози* та *манози* (отже *глюкоза* та *маноза* мають відрізнятись лише по конфігурації C_2).

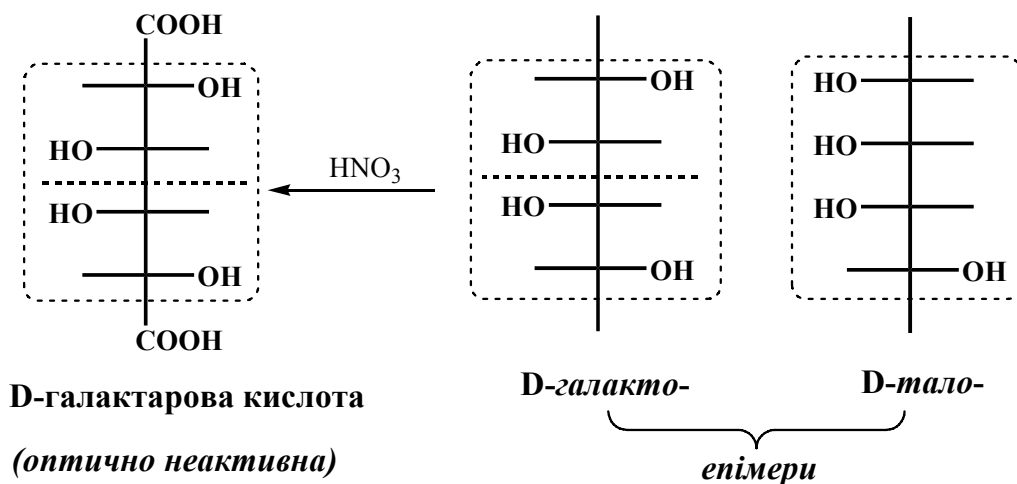


Крім того, *глюкоза* та *маноза* не можуть мати *ало-*, *альтро-*, *гуло-* та *ідо-*конфігурації, у яких фрагмент $\text{C}_5\text{--C}_4\text{--C}_3$ має *рибо-* та *ксило-*конфігурації (неможливі для *арабінози*).

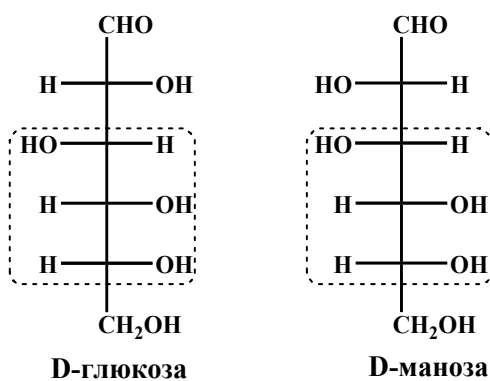
3. При окисненні *D-глюкози* та *D-манози* азотною кислотою одержані оптично активні дикарбонові кислоти: *D-глюкарова* та *D-манарова*.



Оскільки моносахариди з *галакто*-конфігурацією при окисненні мають утворити оптично неактивну *галактарову кислоту*, то *галакто*-конфігурацію також варто виключити з розгляду. *Тало*-конфігурація також не може відповідати *глюкозі* чи *манозі* (вони є епімерами; відрізняються конфігурацією при C₂), оскільки епімер – *галакто*-конфігурація (яку вже виключено з розгляду).

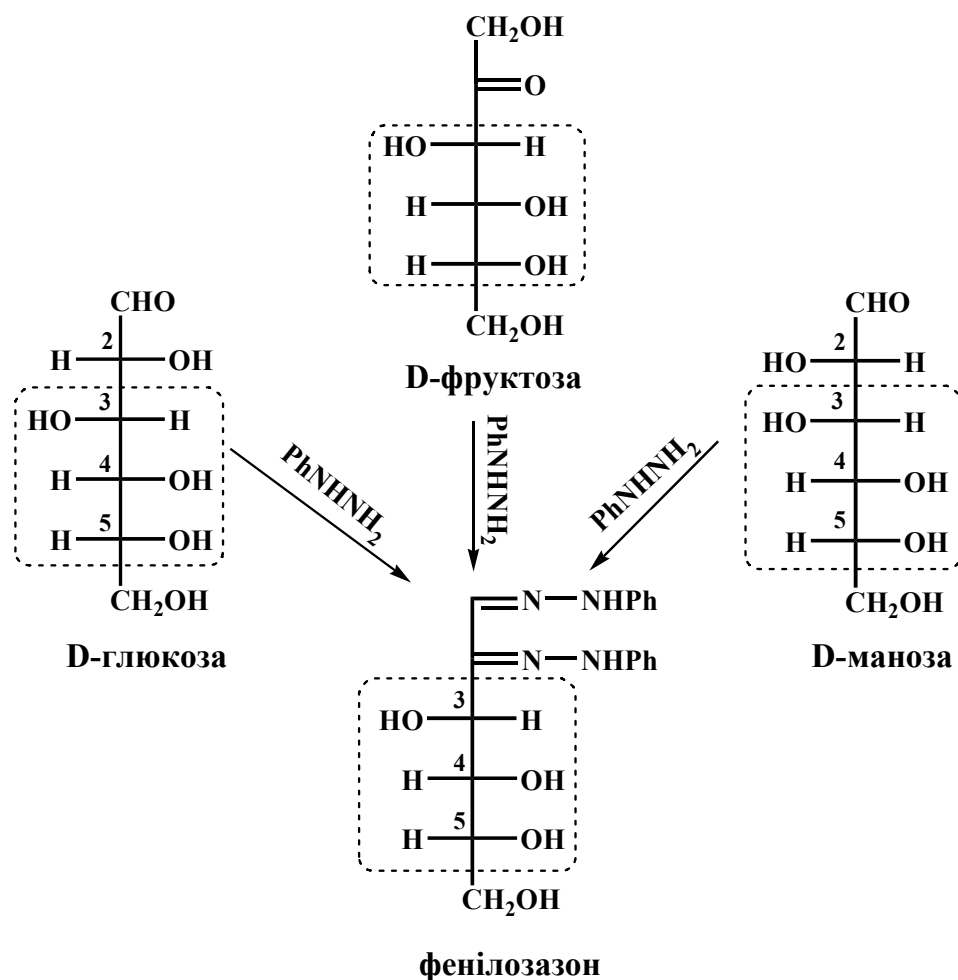


Таким чином, для *глюкози* та *манози* залишаються дві можливі конфігурації:

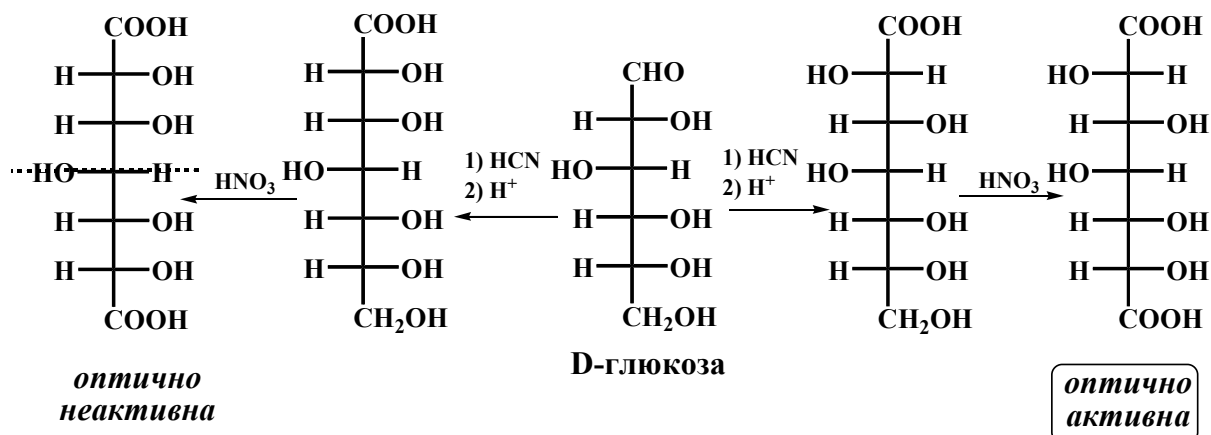


Вибір конфігурації для *глюкози* та *манози* виключає *ліксо*-конфігурацію для *арабінози*.

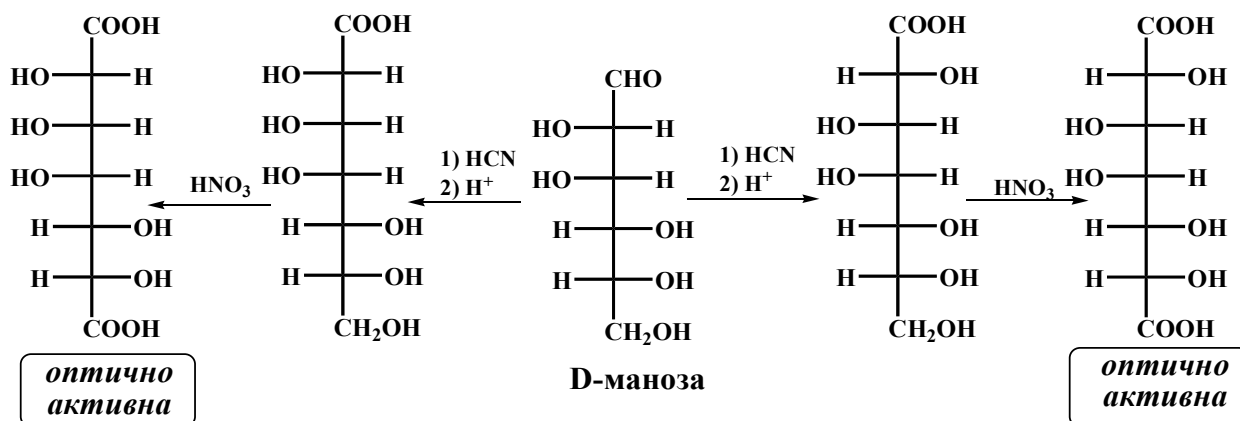
4. *Глюкоза*, *маноза* та *фруктоза* при взаємодії з фенілгідрaziном дають один продукт – *фенілозaзон*. Отже **D-фруктоза** теж повинна мати **арабіно**-конфігурацію фрагменту C₅–C₄–C₃.



5. При взаємодії глюкози та манози з ціановодневою кислотою утворювались гідроксинітрили, гідролізом останніх одержали гептонові кислоти, які були окиснені азотною кислотою у дикарбонові кислоти.



Одна з дикарбонових кислот (одержана з глюкози) виявилась оптично неактивною, що можливо лише з структури, запропонованої для глюкози.



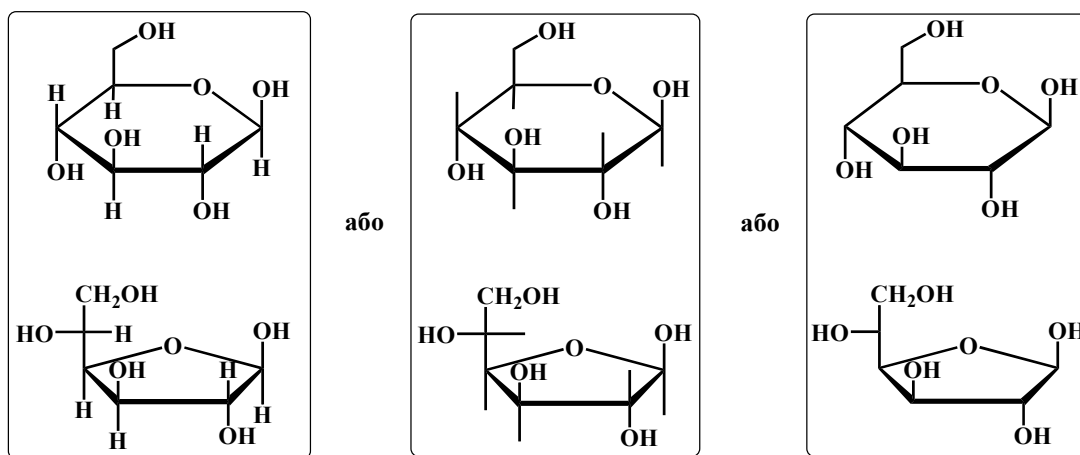
Отже, глюкоза дійсно має таку конфігурацію, а маноза – протилежну (по атому C_2).

Таким чином, в результаті досліджень Фішера була встановлена відносна конфігурація *глюкози, манози, фруктози, арабінози*. Далі аналогічним чином були встановлені відносні конфігурації решти пентоз та гексоз.

2.1. Перспективні формули Хеурса

Після встановлення циклічної будови моносахаридів Хеурс (*Walter Norman Haworth*) запропонував для їх зображення «перспективні» формули. У цій проекції **цикл** розміщується *перпендикулярно* до площини малюнка, а зв'язки **H–C–OH** – *паралельно* площині малюнка; атом *оксигену піранози* має бути на максимальній відстані від ока спостерігача праворуч (у *фураноз* – посередині). Для спрощення структури зв'язки **C–H** часто не зображують.

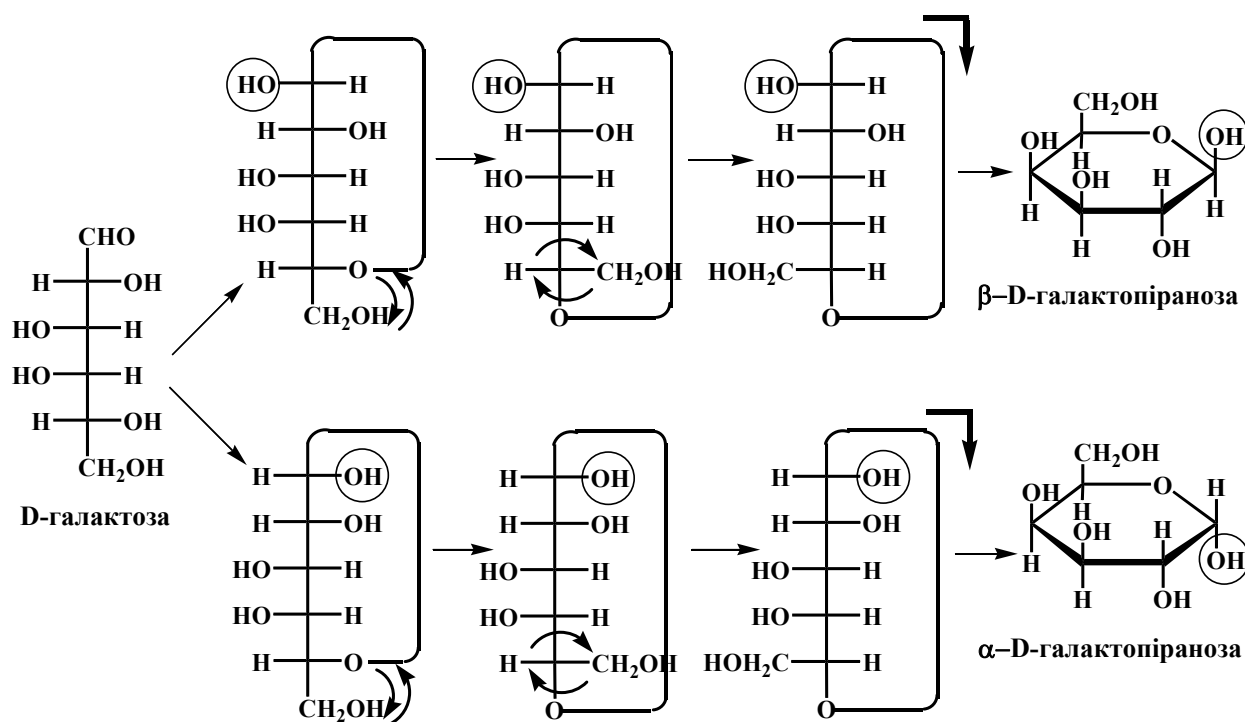
Наприклад, для *глюкози* проекції Хеурса зображають таким чином:



Для переходу від проєкцій Фішера до перспективних формул Хеуорса існують певні правила.

<i>Перехід від проєкцій Фішера до проєкцій Хеуорса</i>	
1.	Здійснити 2 перестановки для вертикального розміщення циклу.
2.	Повернути всю проєкцію на 90°.
3.	Перенести функції на проєкцію: ✓ замісники <i>ліворуч</i> на проєкції <i>Фішера</i> → <i>зверху</i> на проєкції <i>Хеуорса</i>; ✓ замісники <i>праворуч</i> на проєкції <i>Фішера</i> → <i>знизу</i> на проєкції <i>Хеуорса</i>

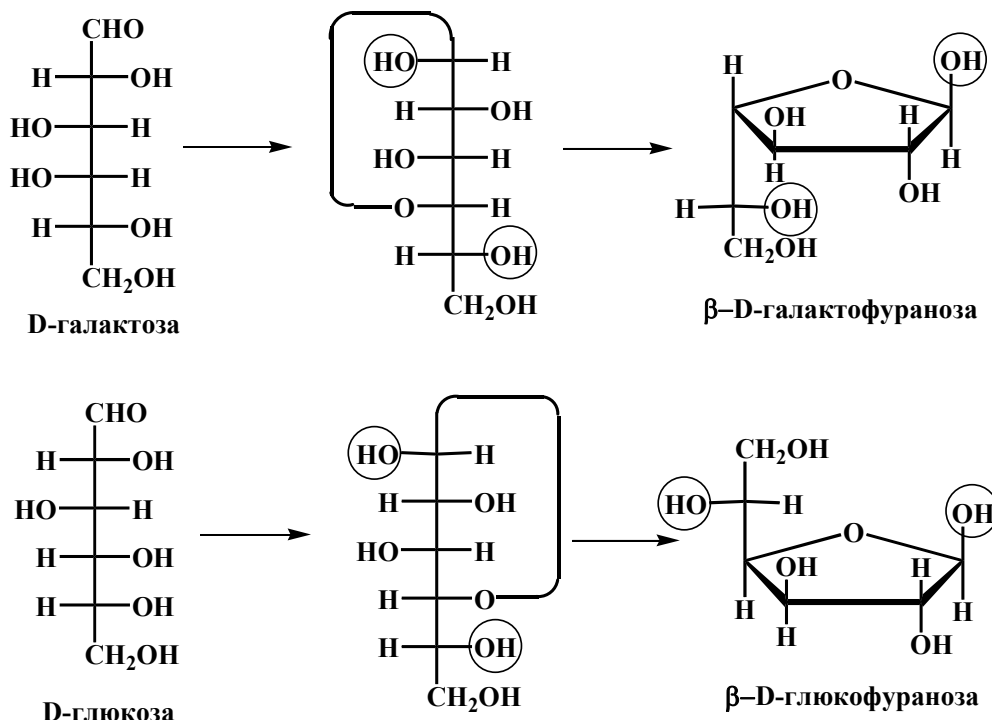
Розглянемо перехід від проєкцій *Фішера* до перспективних формул *Хеуорса* на прикладі *галактози*:



Для спрощення перетворення проєкцій Фішера у перспективні формули Хеурса були розроблені узагальнені правила.

Узагальнені правила переходу від проєкційних формул Фішера до перспективних формул Хеурса	
1.	Групи, розміщені при будь-яких атомах C в проєкції Фішера (крім C₅ в піранозах та C₄ в фуранозах) розміщуються у проєкції Хеурса: ✓ зверху від площини циклу, якщо асиметричний атом має L-конфігурацію; ✓ знизу від площини циклу, якщо асиметричний атом має D-конфігурацію
2.	Бічний ланцюг (при C₅ в піранозах та C₄ в фуранозах) розміщується: ✓ зверху від площини циклу, якщо атом, з яким він зв'язаний, має D-конфігурацію; ✓ знизу від площини циклу, якщо атом, з яким він зв'язаний, має L-конфігурацію

Застосуємо ці правила для зображення *фуранозної форми глюкози та галактози*:



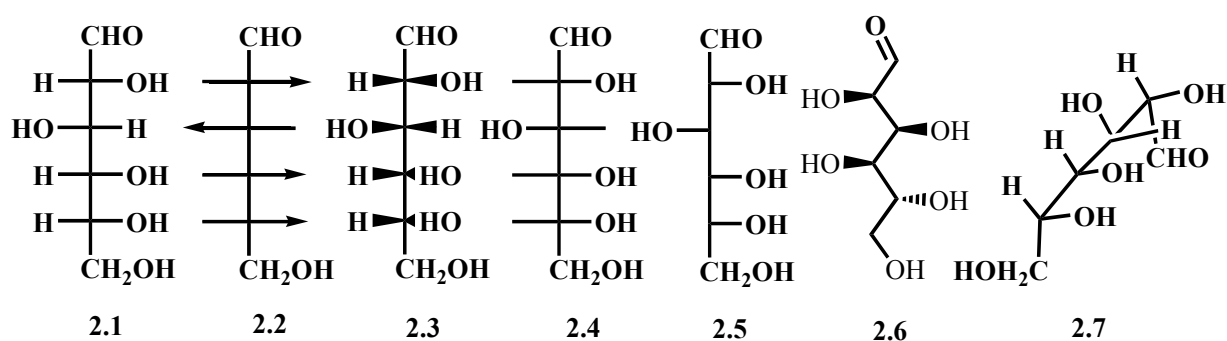
Для зворотного переходу від перспективних формул *Хеуорса* до проєкційних формул *Фішера* теж існують правила переходу.

Правила переходу від перспективних формул Хеуорса до проєкційних формул Фішера	
1.	Всі <i>групи</i> (крім зв'язаних з C_5 в <i>піранозах</i> та C_4 в <i>фуранозах</i>), розміщені: ✓ в формулі Хеуорса знизу від площини циклу $\rightarrow$ в формулах Фішера праворуч ✓ в формулі Хеуорса зверху від площини циклу $\rightarrow$ в формулах Фішера ліворуч
2.	Атом O (при C_5 в <i>піранозах</i> та C_4 в <i>фуранозах</i>) розміщується: ✓ праворуч в формулах Фішера, якщо <i>бічний ланцюг</i> в формулі Хеуорса – зверху від площини циклу ✓ ліворуч в формулах Фішера, якщо <i>бічний ланцюг</i> в формулі Хеуорса – знизу від площини циклу

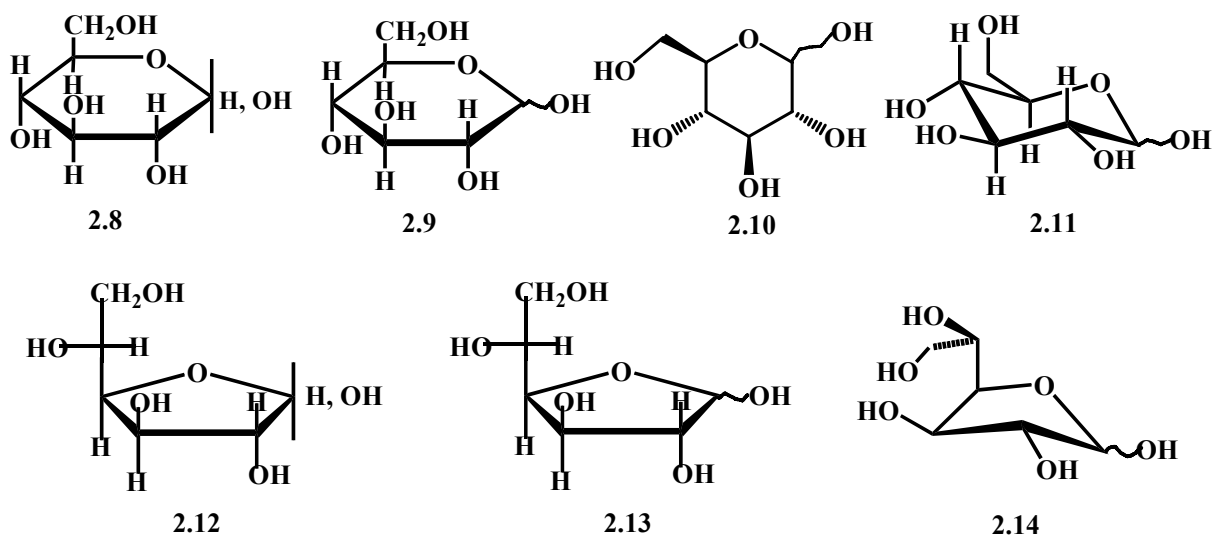
2.2. Різновиди проекційних формул

Останнім часом, крім класичних варіантів зображення лінійних та циклічних форм вуглеводів (проекції *Фішера* (2.1), "*лісопільні козли*" (2.7) *Хеурса* (2.8, 2.9, 2.12, 2.13)) часто використовують звичайні стереохімічні символи (проекції *Мілса* (2.6, 2.10)) або спрощені форми запису (2.2-2.5). Також для циклічних форм розповсюдженими є *конформаційні* формули (2.11, 2.14) моносахаридів.

Наприклад, для D-глюкози можливі наступні зображення відкритих форм:



Циклічні форми D-глюкози (піранозної або фуранозної форми):

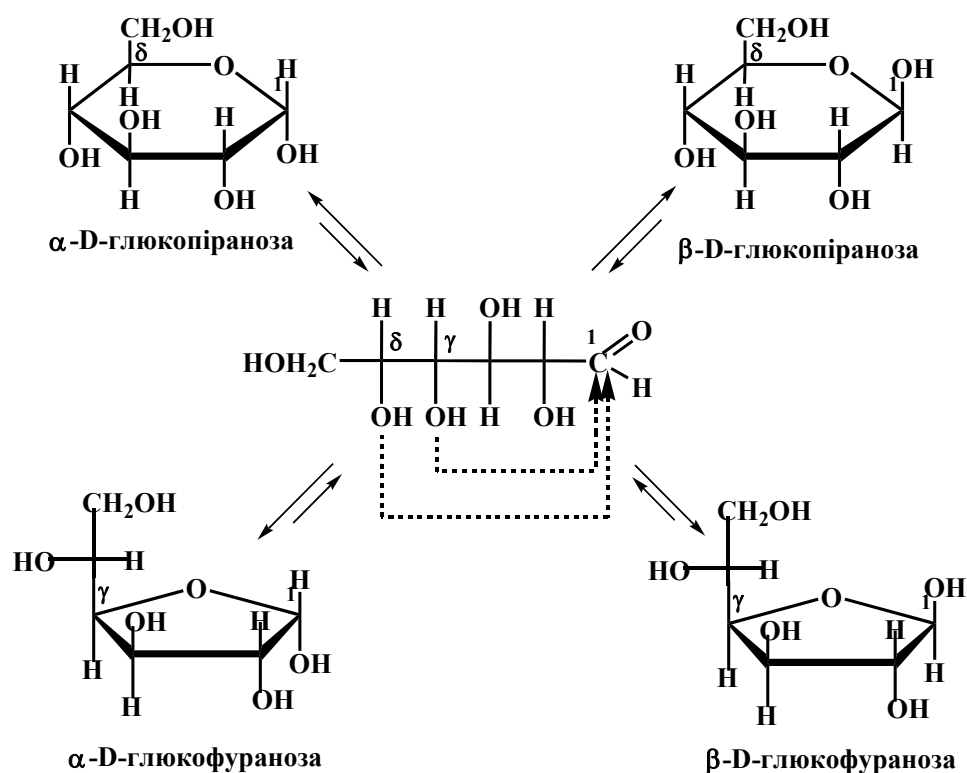


2.3. Таутомерія моносахаридів

Як вже зазначалось раніше, в кристалічному стані моносахариди існують виключно в циклічній формі. В розчинах цих сполук має місце таутомерна рівновага між чотирма циклічними та ациклічною формою моносахариду (див. табл.1).

Особливості хімічної поведінки моносахаридів у багатьох випадках можна пояснити за допомогою *цикло-ланцюгової* таутомерії.

В залежності від умов реакції та природи реагентів моносахариди реагують в одній з таутомерних форм.



Таблиця 1.

Вміст циклічних форм моносахаридів у водних розчинах при 40 °С, визначений методом ГРХ				
моносахарид	Вміст у суміші, %			
	<i>α-піраноза</i>	<i>β-піраноза</i>	<i>α-фураноза</i>	<i>β-фураноза</i>
D-рибоза	20	56	6	18
D-ксилоза	33	67	< 1*	
D-ликсоза	71	29	< 1*	
D-глюкоза	36	64	< 1*	
D-маноза	67	33	< 1*	
D-альтроза	27	40	20	13
D-галактоза	27	73	< 1*	

* сумарний вміст α - та β -фуранозних форм.

Незважаючи на те, що вміст відкритої форми моносахаридів незначний (долі відсотка), в багатьох реакціях (в яких задіяна альдегідна група) вуглевод реагує саме у *ациклічній* формі.

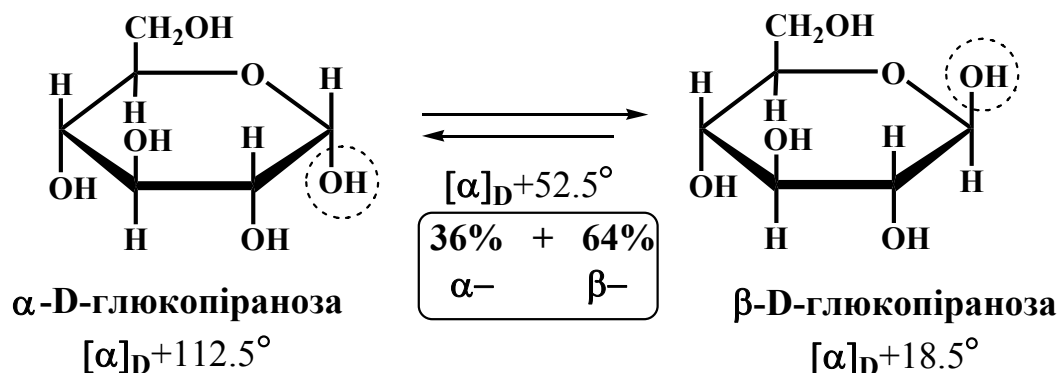
2.3.1. Мутаротація

У 1846р. Дюбрюнфо встановив, що питоме обертання розчину глюкози змінюється з часом до певної сталої величини. Це явище назвали мутаротацією.

Мутаротація (від лат. *muto* — змінюю та *rotatio* — обертання), зміна величини оптичного обертання розчинів оптично активних сполук внаслідок їх епімеризації.

Мутаротація відбувається внаслідок встановлення таутомерної рівноваги. При розчиненні вуглевод, що знаходиться в одній з циклічних форм, переходить у рівноважну суміш п'яти форм. Зокрема, свіжоприготовлені водні розчини α -D-глюкопіранози та β -D-глюкопіранози

мають питоме обертання $[\alpha]_D + 112.5^\circ$ та $+18.5^\circ$, відповідно. З часом питоме обертання обох розчинів змінюється до сталої величини – $[\alpha]_D + 52.5^\circ$.

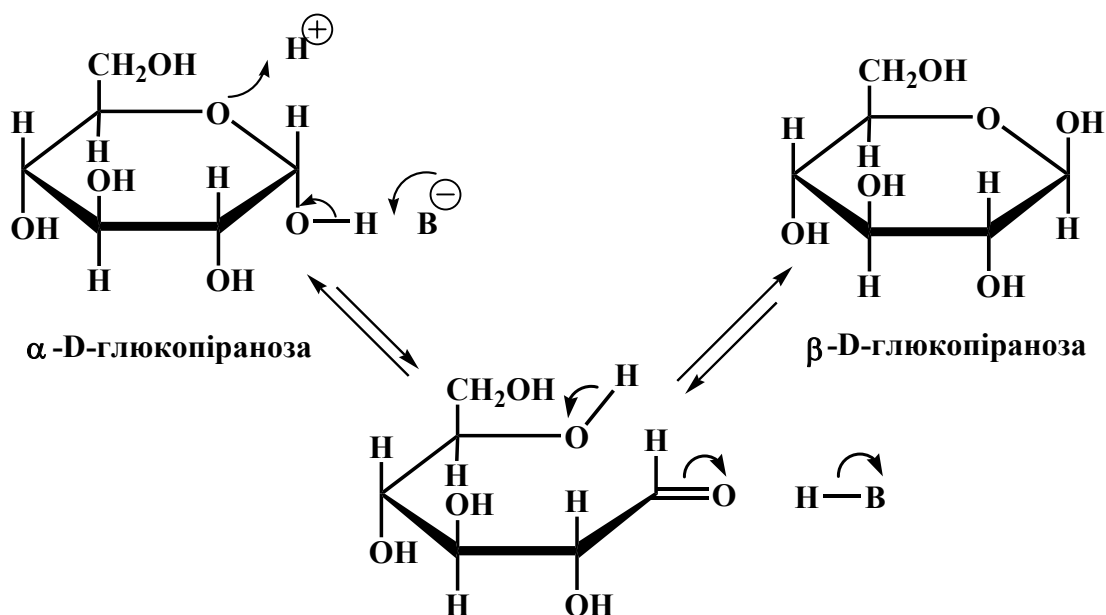


Зазвичай швидкість мутаротації відповідає оборотній реакції першого порядку, що відповідає рівновазі між двома таутомерними формами (частіше між α - та β -ізомерами *піранозної* форми, оскільки вона переважає в розчинах моносахаридів). Але швидкість мутаротації деяких цукрів не відповідає реакції першого порядку, що є свідченням наявності в розчині в помітних концентраціях більше двох таутомерних форм (див. *таблицю 1*).

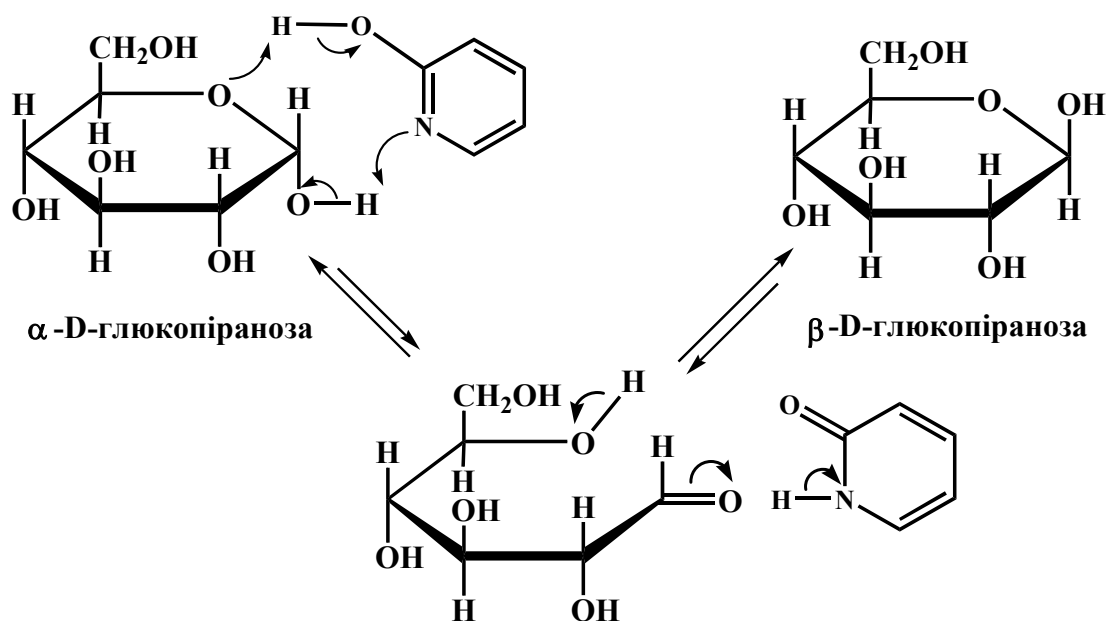
Положення таутомерної рівноваги залежить від структури та стереохімії моносахариду і не залежить від вихідної таутомерної форми.

Мутаротація характерна для моносахаридів, відновлюючих олігосахаридів, лактонів та ін.

Швидкість мутаротації зростає в присутності кислот або основ.



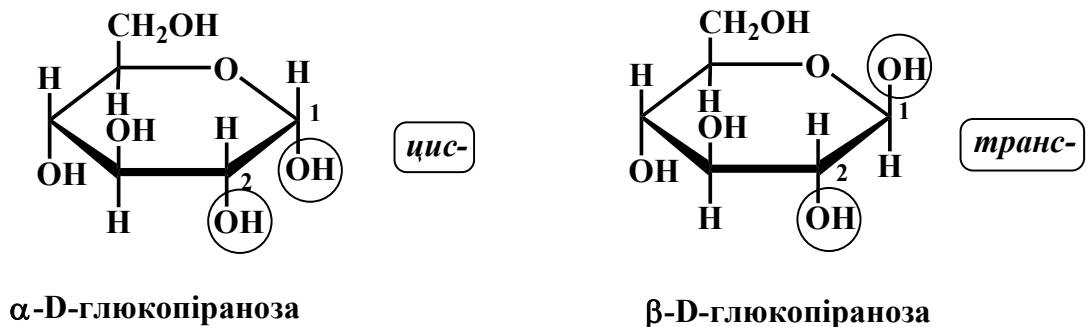
Оскільки перша стадія реакції потребує одночасної присутності і кислоти і основи, то їх суміш має бути кращим каталізатором. Ефективними каталізаторами процесу є суміш фенолу та піридину (у бензолі) або біфункціональні сполуки типу 2-гідроксипіридину.



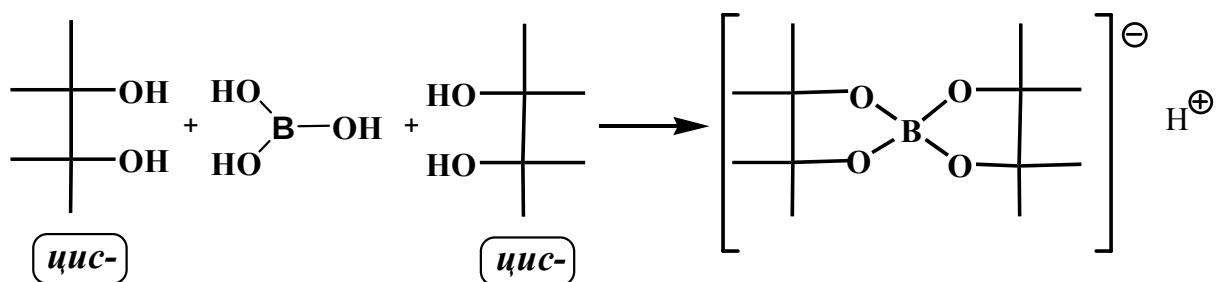
2.3.2. Стереохімія аномерного центру

Дослідження електропровідності розчинів борної кислоти в присутності α - та β -форм моносахаридів дозволило встановити, що α -D-

глюкопіраноза має *цис*-, а β -D-глюкопіраноза – *транс*-конфігурацію при C_1 та C_2 .



Борна кислота із сполуками, що мають *цис*-діольне угруповання, утворює комплексні сполуки, які є сильними кислотами, завдяки чому і збільшується електропровідність розчинів борної кислоти.



α -D-Глюкопіраноза спочатку різко збільшує електропровідність, яка поступово зменшується до певного сталого значення, а β -D-глюкопіраноза повільно збільшує електропровідність до цього ж сталого значення.

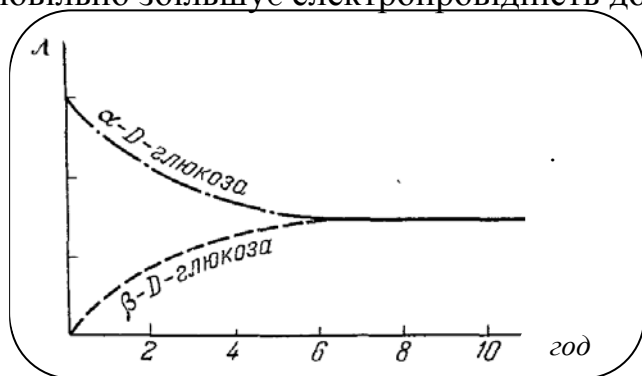


Рис. 1.1. Зміна електропровідності розчину борної кислоти в присутності α -D-глюкопіранози та β -D-глюкопіранози з часом

α -Аномером називають аномер, який має *однакову конфігурацію* біля C_1 та біля *останнього асиметричного атома*, що визначає приналежність до

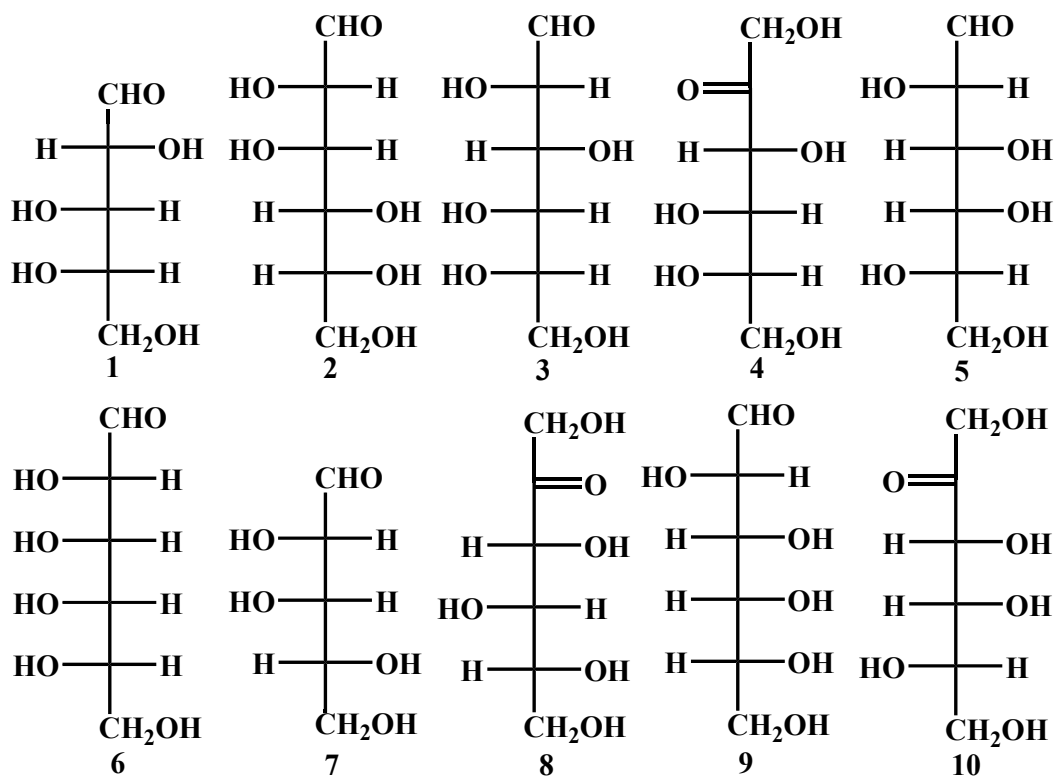
D- або L-ряду, а **β -аномером** – аномер, який має *протилежні конфігурації* біля цих атомів.

Таблиця 2.

Ряд	Аномер	Конфігурація C ₁
D - ряд	α	D
	β	L
L - ряд	α	L
	β	D

Завдання для самостійної роботи

1. Що таке відносна та абсолютна конфігурація?
2. Класичні та сучасні методи встановлення будови вуглеводів.
3. Стеричні ряди моносахаридів. Визначення відносної конфігурації.
4. Номенклатура моносахаридів.
5. Які існують проекційні формули для зображення структури вуглеводів?
6. Правила побудови та взаємоперетворення проекційних формул Фішера, Хеуорса.
7. Мутаротація. Обґрунтування цього явища.
8. Визначення стереохімії аномерного центру.
9. Визначте конфігурації моносахаридів. Вкажіть абсолютну конфігурацію кожного хірального центру. Наведіть назви цих сполук.



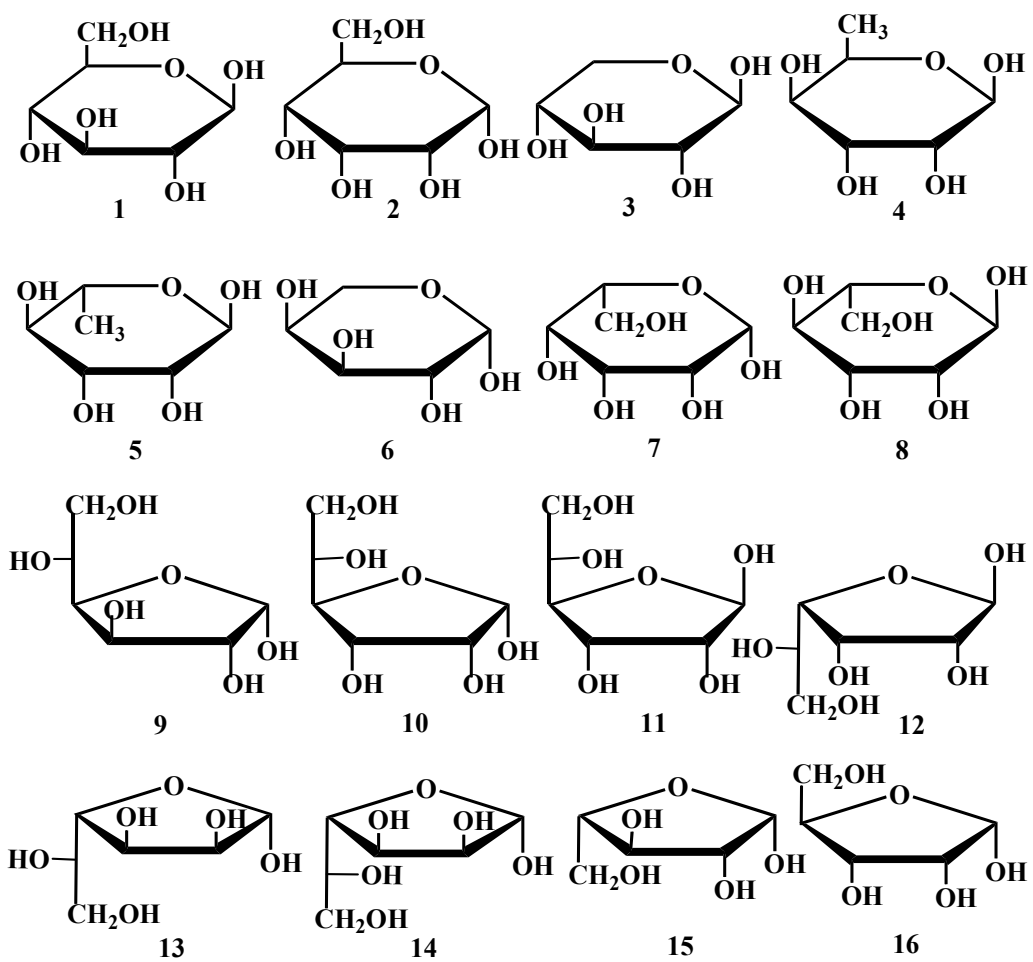
10. Намалюйте структурні формули у проекції Фішера та Хеурса (якщо це можливо і позначити α -, β -аномери) для таких моносахаридів: 1. D-глюкоза; 2. L-глюкоза; 3. D-ксилоза; 4. D-маноза; 5. D-галактоза; 6. L-галактоза; 7. L-гулоза; 8. L-ідоза; 9. D-талоза; 10. L-ліксоза; 11. D-гулоза; 12. D-фруктоза; 13. L-фруктоза; 14. L-сорбоза; 15. L-псикоза; 16. L-тагатоza; 17. D-сорбоза; 18. D-псикоза; 19. D-тагатоza; 20. D-рибулоза; 21. D-еритрулоза; 22. D-ксилулоза; 23. L-еритрулоза; 24. L-ксилулоза; 25. L-рибулоза.

11. Для наведених структур вуглеводів визначити конфігурацію аномерного центру (α - або β -) та конфігурацію моносахариду за D,L-номенклатурою.

Рекомендація. Для зручності мати на увазі, що у правильно побудованих *гексопіраноз*:

- ✓ у проекції Хеурса замісник біля атома C-5 знаходиться над площиною кільця у випадку D-конфігурації цукру та під площиною кільця для L-цукрів;
- ✓ однакова орієнтація замісників біля C-5 та C-1 характерна для β -аномерів, а протилежна для α -аномерів.

Яку залежність можна вивести для пентафуранозидів?



3. КОНФОРМАЦІЇ МОНОСАХАРИДІВ ТА ЇХ ПОХІДНИХ

Конформації для відкритих оксоформ цукрів мають зигзагоподібну форму. Дані рентгеноструктурного дослідження показали, що глюконат-іон в кристалах солей глюконової кислоти має зигзагоподібну конформацію. Різні проєкційні формули не завжди відображають реальну форму молекули.

Проекції Хеуорса також повністю не відображають реальної просторової будови моносахаридів. Для фураноз та піраноз (подібно цикlopентану та циклогексану) розрізняють низку конформацій.

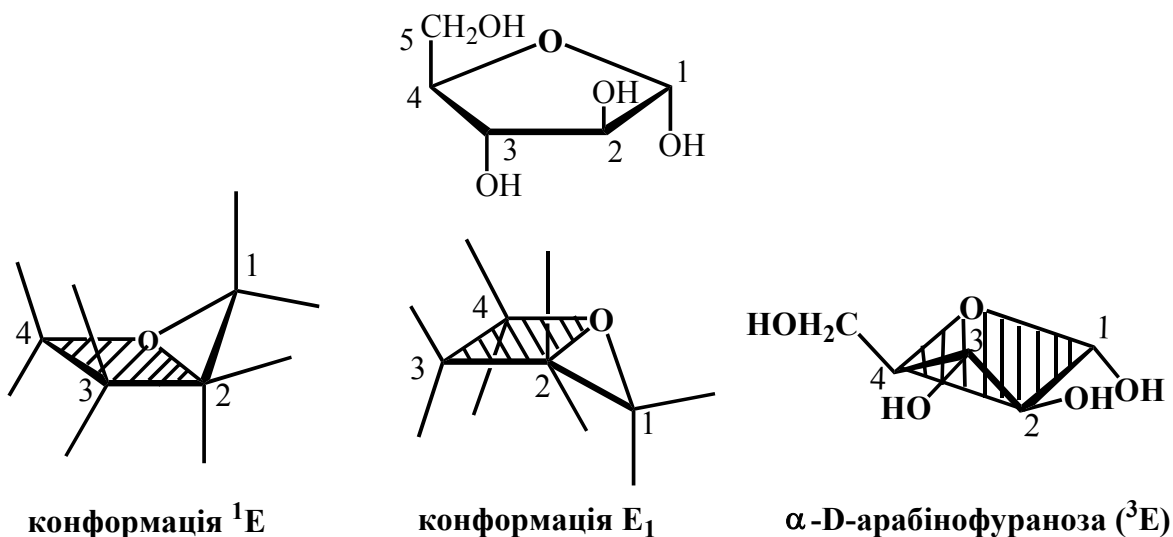
3.1. Фуранози

Основні конформації цикlopентану – “конверт” та “твіст” ("полукрісло").

Внаслідок наявності ендациклічного атома кисню у фуранозах кількість можливих конформацій порівняно з цикlopентаном збільшується.

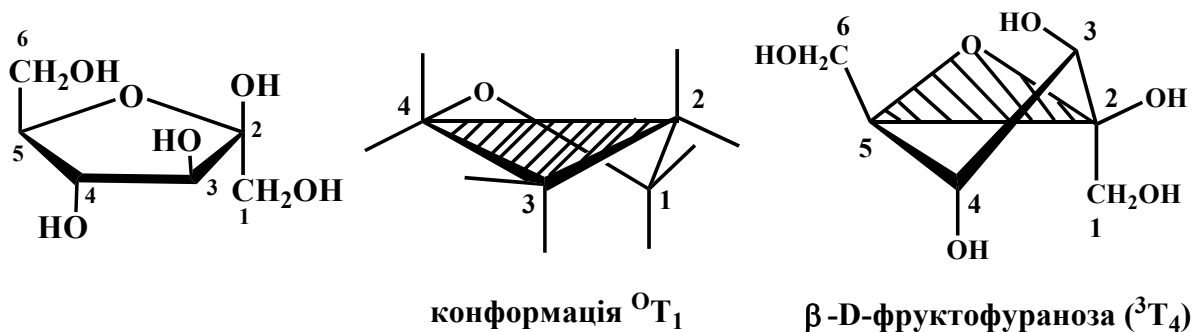
Конформація “Конверт” – E (англ. *envelope* - конверт).

Розрізняють 10 можливих конформацій "конверт". Конформацію позначають літерою "E" та лівим верхнім або правим нижнім індексом вказують атом, який знаходиться, відповідно, *над* чи *під* площиною решти чотирьох атомів. Наприклад, розглянемо декілька конформацій для α -D-арабінофуранози (площина циклу заштрихована).



Конформація “Твіст” – T (англ. twist - скручений).

Існує 10 можливих конформацій "twist". Конформацію позначають літерою "T" та лівим верхнім та правим нижнім індексом вказують номери атомів, що знаходяться *над* та *під* площиною решти трьох атомів відповідно. Наприклад, розглянемо декілька конформацій для β-D-фруктофуранози.



3.2. Піранози

У піранозах порівняно з циклогексаном знімається частина стеричних напружень завдяки наявності в циклі атома кисню. Наприклад, це приводить до того, що конформація “ванна” (“човен”) для похідних тетрагідропірану вигідніша ніж для циклогексану. У роботах Рівза (1949 р.) було показано, що конформації піраноз дуже схожі з конформаціями циклогексанів. Відмінність полягає в тому, що для *піраноз* характерне деяке *викривлення кільця* (оскільки зв'язок C–O на 10% коротший, ніж C–C) та *більша лабільність*.

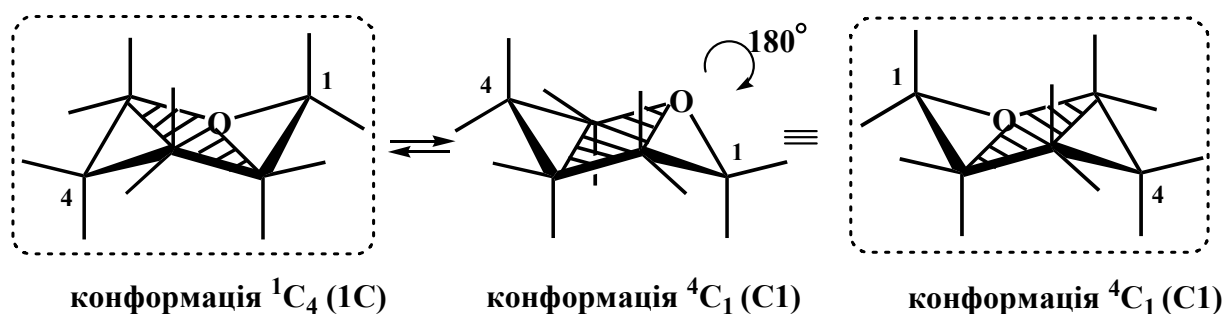
Основні конформації піраноз (як і для циклогексанів) – “крісло”, “ванна” (“човен”), “твіст”, “полутвіст” (“полукрісло”).

Конформація “Крісло” – C (англ. chair - крісло).

Конформація “крісло” є найстабільнішою та найбільш розповсюдженою для цукрів. Розрізняють 2 конформації “крісла” – 1C_4 та 4C_1 (альтернативне позначення 1C та C1 відповідно). Конформацію позначають

літерою "C", *лівий верхній* та *правий нижній* індекси вказують номери атомів, що знаходяться *над* та *під* площиною решти чотирьох атомів.

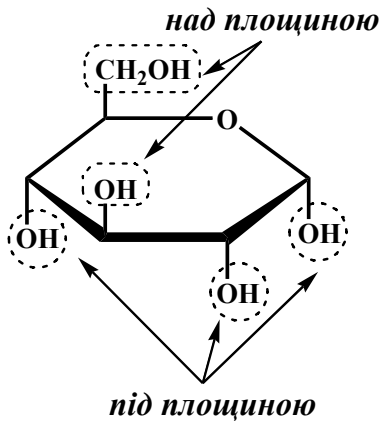
З конформації 1C_4 можна одержати 4C_1 шляхом інверсії циклу: переведення атому C-4 вгору (над площиною циклу), а атому C-1 – вниз (під площину циклу). Поворот останньої структури (4C_1) на 180° в площині малюнка дасть нам ідентичний конформер (4C_1), який, фактично, є дзеркальним відображенням конформеру 1C_4 .



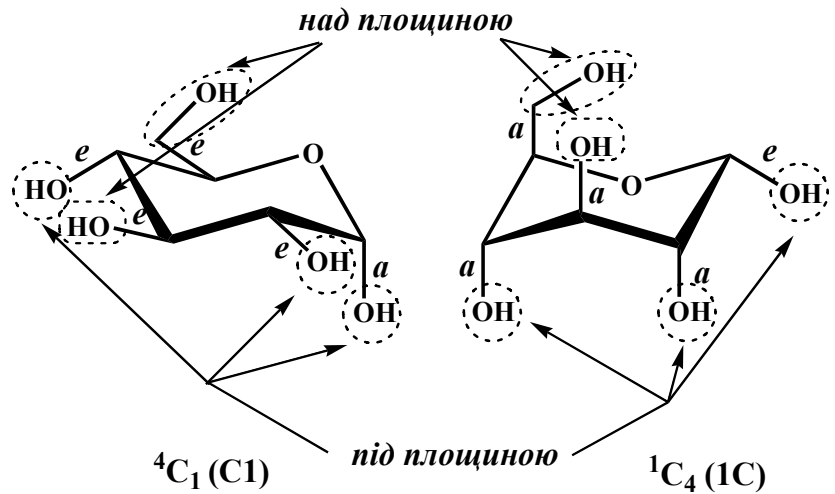
Як в проєкціях Хеурса, так і в конформаційних формулах моносахаридів одні замісники розміщуються *над* площиною циклу, інші – *під* площиною. Слід мати на увазі, що при *інверсії* циклів розміщення замісників *над* та *під* площиною *не змінюється*, а відбувається заміна екваторіальної орієнтації на аксіальну та навпаки ($e \rightarrow a$ та $a \rightarrow e$). Розглянемо на прикладі α -D-глюкопіранози.

α -D-глюкопіраноза

проекція Хеуорса



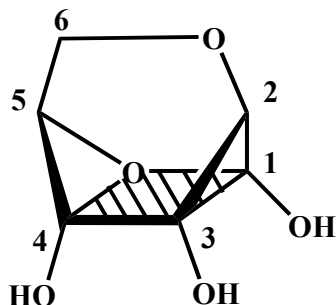
конформаційні формули



Конформація “Ванна” (“човен”) – В (англ. boat - човен).

Конформація “ванна” малостійка і, як правило, спостерігається для похідних моносахаридів, в яких вона закріплена ковалентними зв’язками (наприклад, в ангідроцукрах).

Для піраноз може бути реалізовано 6 конформацій "ванна" ("човен"). Конформацію позначають літерою "В", *лівим верхнім* або *правим нижнім* індексом вказують *два атома*, що знаходяться *над* або *під* площиною решти чотирьох атомів.

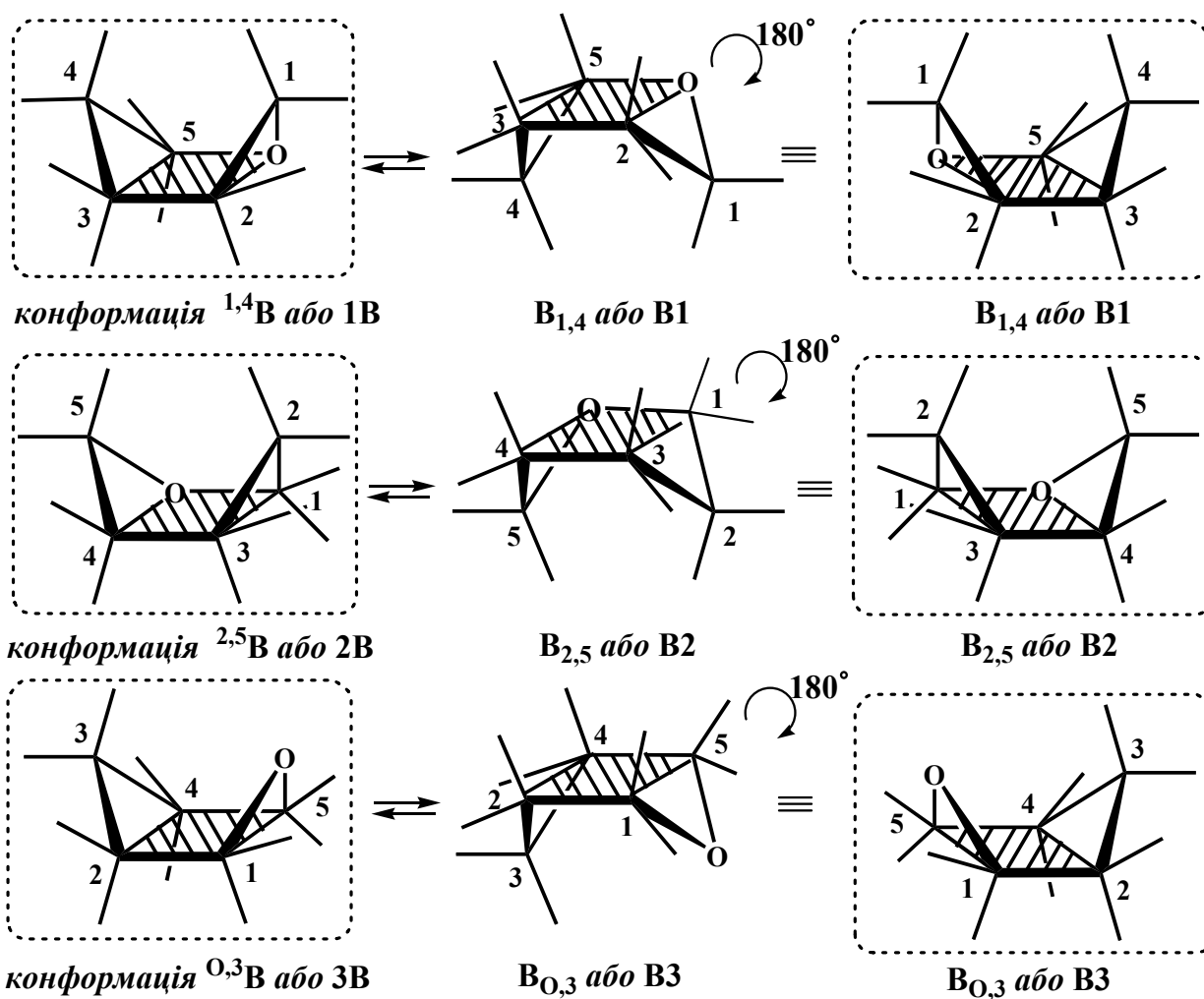


2,6-ангідро- α -D-альтропіраноза ($^{2,5}\text{B}$)

$$abo$$

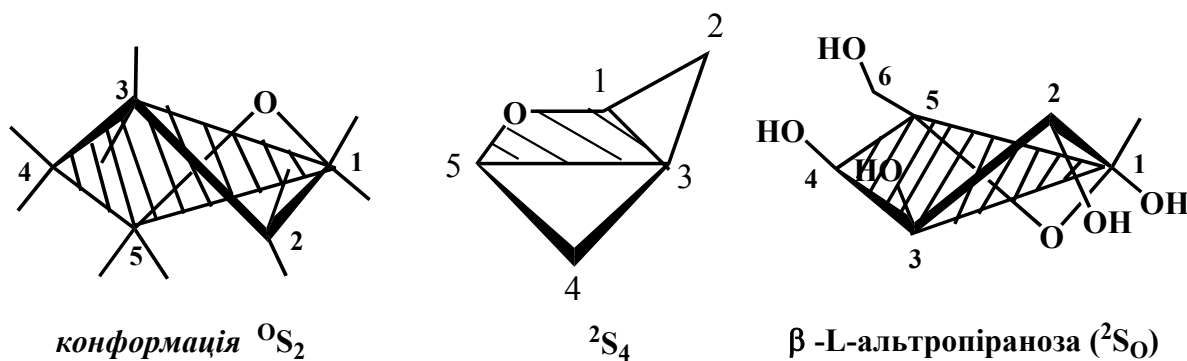
2,6-ангідро- α -D-альтропіраноза (2В)

Нижче наведені взаємні перетворення шести можливих конформерів:



Конформація “Твіст” (“викривленна ванна”) – S (англ. *skew* - скошений).

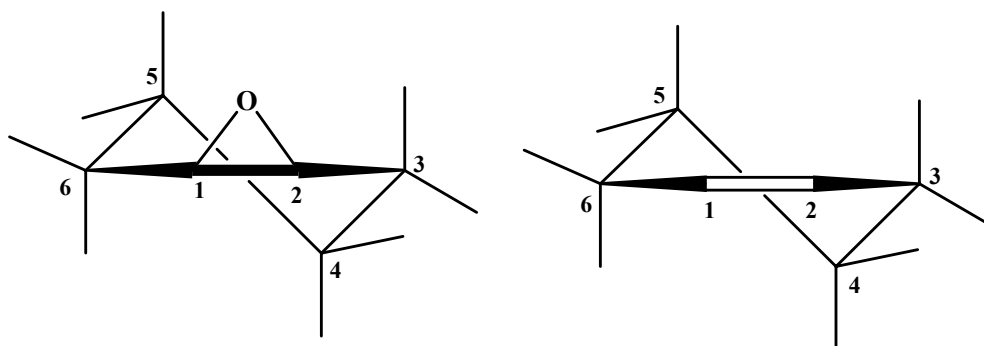
Можливо існування 6 конформацій “твіст” (“викривленна ванна”). Конформацію позначають літерою “ S ”, лівим верхнім або правим нижнім індексом вказують два атоми, що знаходяться над або під площиною решти чотирьох атомів.



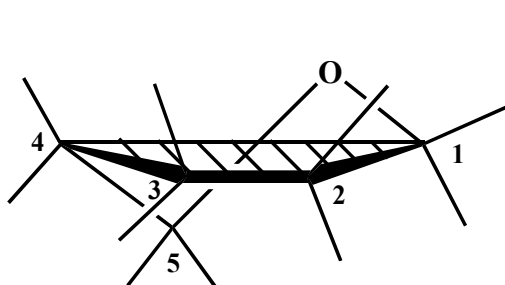
“Полутвіст” (“полукрісло”) – H (англ. half-chair - полукрісло).

Для піраноз розрізняють 12 конформацій “полутвіст” (“полукрісло”). Конформацію позначають літерою “H”, лівим верхнім або правим нижнім індексом вказують два атома, що знаходяться над або під площиною решти чотирьох атомів.

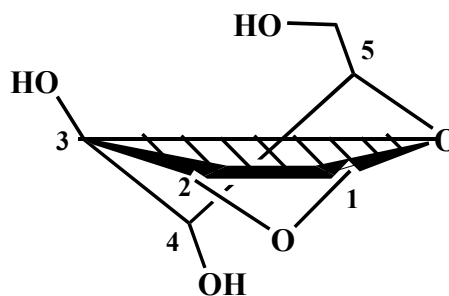
Моделями таких перехідних форм, як конформація “полутвіст”, в області аліциклічних сполук, є окис циклогексану та циклогексен.



Конформація “полутвіст” найменш стійка (оскільки чотири атома підряд знаходяться в одній площині), тож вона, як і конформація “ванна”, реалізується для похідних моносахаридів, наприклад, α -оксидів.

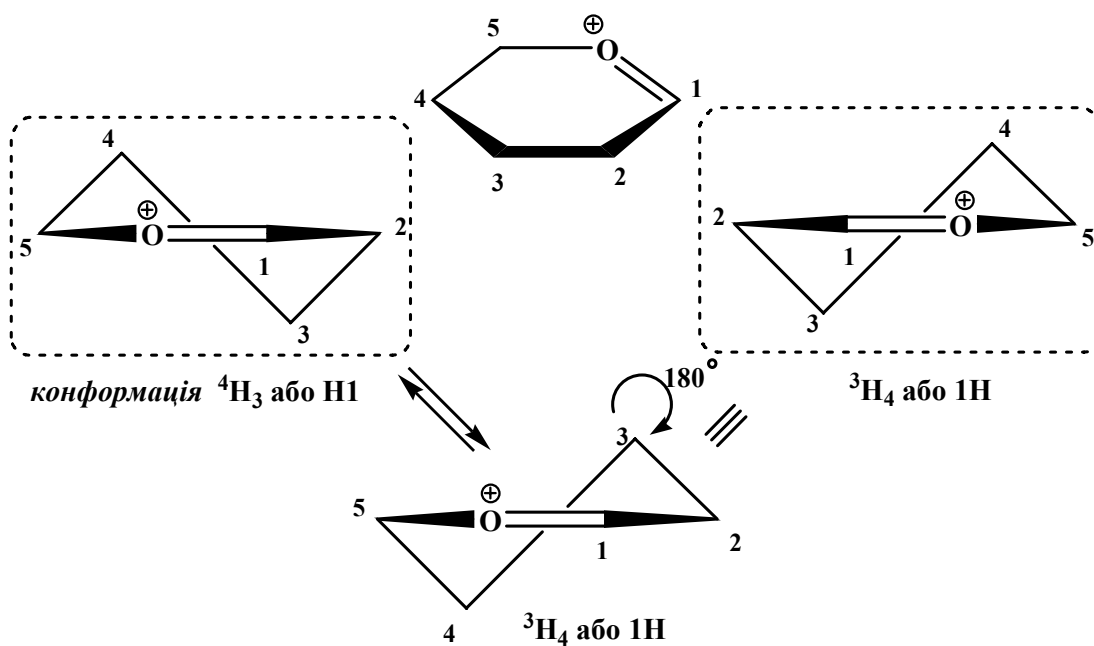


конформація $OН_5$



1,2-ангідро- α -D-глюкопіраноза (5H_4)

У формі “полутвіст” існує ненасичений оксонієвий іон моносахариду, що утворюється в процесі деяких хімічних та біохімічних реакцій. Такий іон, зокрема, є проміжним продуктом при гідролізі глікозидів.



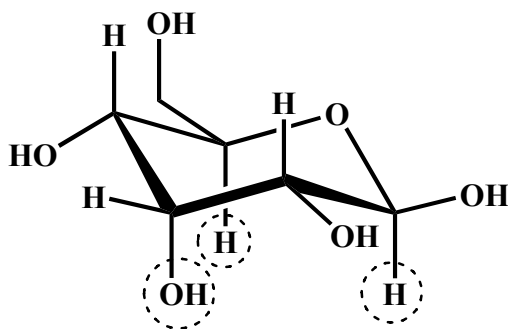
3.3. “Фактори нестабільності” конформацій

Більшість моносахаридів, що знаходяться в піранозній формі, в розчинах зазвичай існують у найстабільнішій конформації "крісла": 1C_4 або 4C_1 . На стабільність конформації молекули моносахариду суттєво впливає його конфігурація. Розглянемо основні фактори, які впливають на стабільність конформацій.

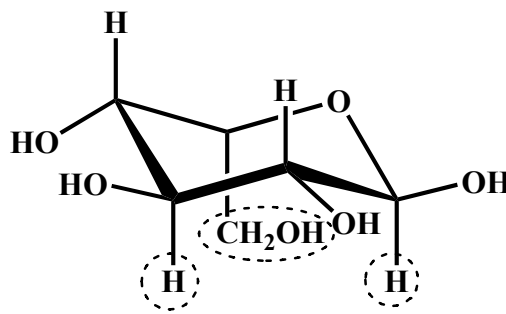
“Фактори нестабільності”

- ✓ Аксіальне розміщення об’ємних замісників.
- ✓ 1,3-Діаксіальна взаємодія.
- ✓ Δ^2 -Ефект.
- ✓ Аномерний ефект.
- ✓ Екзо-аномерний ефект.
- ✓ Аксіальне розміщення об’ємних замісників.

Як і у випадку циклогексану, для вуглеводів конформації з мінімальною кількістю аксіальних замісників є найстійкішими, тобто *найстабільнішими* будуть *конформації*, в яких замісники (*особливо об'ємні!*) займають *екваторіальні* положення. У випадку аксіального розміщення HO-груп або ще більш об'ємної HOCH₂-групи виникає *ван-дер-ваальсова напруга* між цими групами та аксіальними атомами гідрогену (H_a).



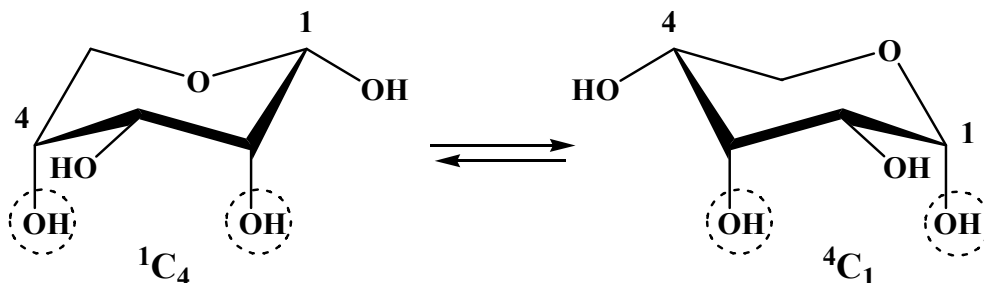
β-D-алопіраноза



α-L-ідопіраноза

✓ **1,3-Діаксіальна взаємодія.**

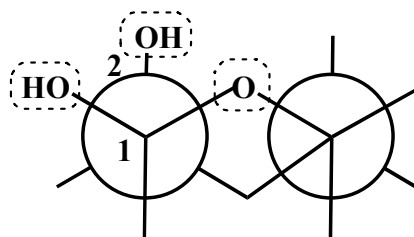
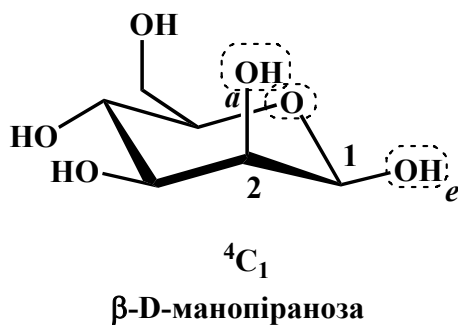
Особливо сильна взаємодія, що впливає на стабільність конформації, існує між двома аксіальними замісниками, що знаходяться в положеннях 1,3- або 2,4- (β-розміщення). Із збільшенням об'єму групи – збільшується 1,3-діаксіальне відштовхування. Наприклад, у α-D-рибопіранози 1,3-діаксіальна взаємодія спостерігається в обох конформаціях "крісла" (відштовхування HO_a-груп).



α-D-рибопіраноза

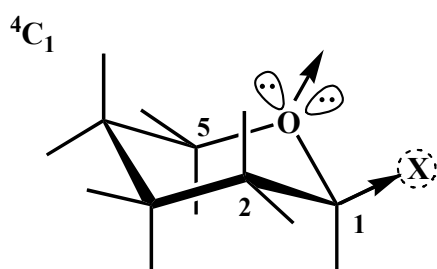
✓ **Δ²-Ефект.**

Цей ефект проявляється в результаті відштовхування, що виникає внаслідок близького розміщення однойменно заряджених: *ендоциклічного* атому *оксигену*, *екваторіальної* HO-групи біля C-1 та *аксіальної* HO-групи біля C-2. Δ^2 -Ефект, наприклад, проявляється у β -D-манопіранози у конформації 4C_1 (тісне зближення замісників добре видно на проекції Ньюмена).

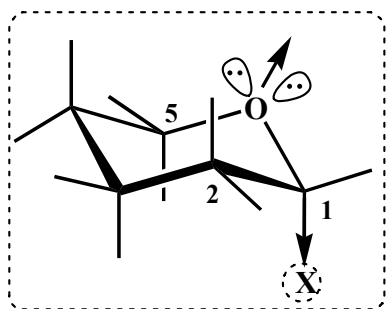
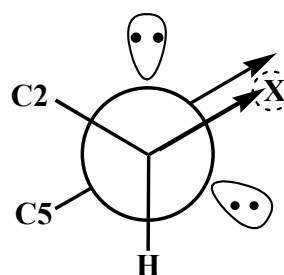


✓ *Аномерний ефект.*

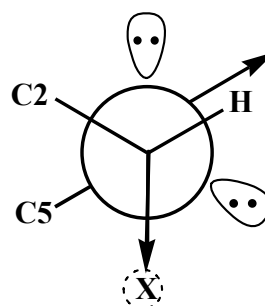
Аномерний ефект реалізується в результаті дипольної взаємодії замісника біля C-1 та ендациклічним атомом оксигену. В результаті цього для D-цукрів у конформації 4C_1 стійкішими є *α -аномери* (з аксіальним розміщенням замісника), порівняно з β -аномерами (з екваторіальним розміщенням замісника).



β -D-аномер



α -D-аномер



Наприклад, у рівноважній суміші α -метил- та β -метил-D-глюкопіранозидів переважає α -аномер (що має аксіальну метоксигрупу біля С-1), в якому сумарний дипольний момент неподілених електронних пар ендациклічного кисню не співпадає з напрямком дипольного моменту кисню метоксигрупи.

Величина аномерного ефекту залежить від природи замісника (X) біля атома С-1, вона зменшується в ряду: ***Hal (Br > Cl) > RCOO > MeO > HO*** (див. табл. 3).

Таблиця 3.

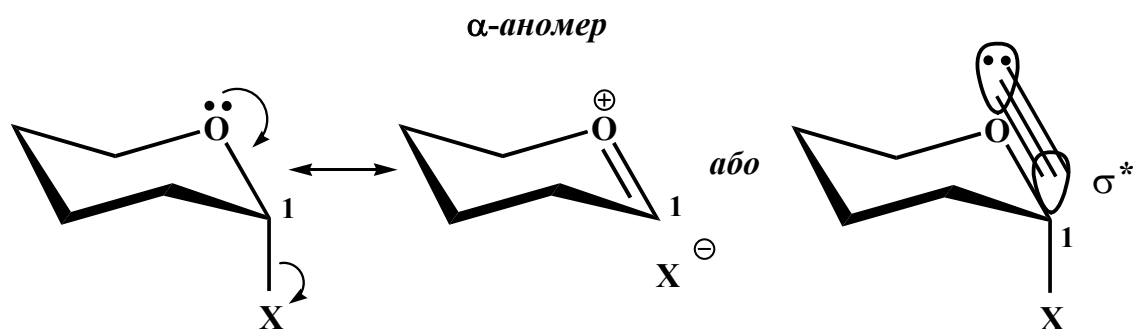
<i>Енергія аномерних ефектів замісників</i>							
X	ОН	MeO	AcO	Cl	I	Br	NO₂
E_{аном.еф.} (кДж/моль)	2-5	5,4	5,9	11,3	13	13,4	14,2

Існує декілька пояснень аномерного ефекту.

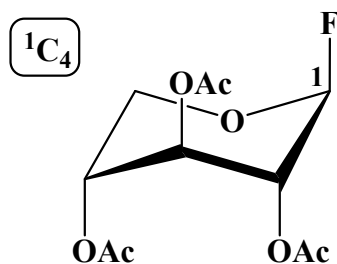
Перше ґрунтується на розглянутому вище електростатичному відштовхуванні диполів (сумарного дипольного моменту неподілених електронних пар ендациклічного атома кисню ($O_{\text{ендо.}}$) та замісника X).

Альтернативне обґрунтування передбачає, що аномерний ефект, принаймні частково, пов'язаний з резонансом типу "подвійний зв'язок + відсутність зв'язку" або, у відповідності з молекулярно-орбітальним підходом, з перекриванням *n*-орбіталі ендациклічного атома кисню з σ^* -орбіталлю зв'язку С-Х (Х – є акцептором електронів). Тобто у випадку аксіальної орієнтації замісника (X_a) взаємодіє MO_a $O_{\text{ендо.}}$ та розрихляюча MO (σ^*) зв'язку $Cl-X$ ($n \rightarrow \sigma^*$ донування) і при цьому спостерігається:

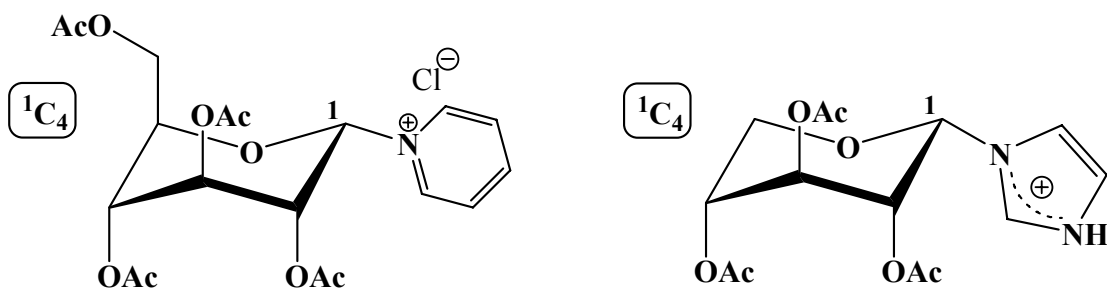
- укорочення зв'язку $O-Cl$;
- подовження зв'язку $Cl-X \Rightarrow$ збільшення електронної густини на Х.



У випадку сильних електронегативних груп X (наприклад, галогенів) вплив аномерного ефекту може перекривати дію інших "факторів нестабільності" конформацій. Зокрема, 2,3,4-три-О-ацетил- β -D-ксилопіранозилфторид у розчині на 85% існує у конформації 1C_4 (недивлячись на наявність 4 аксіальних замісників!), а у кристалічному стані ця сполука має 4C_1 конформацію.



Для азотистих солей N-глікозидів зазвичай переважає конформація з екваторіальним розміщенням аглікону (азотистого фрагменту) – таке явище називають *зворотнім аномерним ефектом*. Наприклад, α -D-глікозилпіридинієві та імідазолінієві солі мають 1C_4 конформацію з екваторіальним розташуванням замісника.

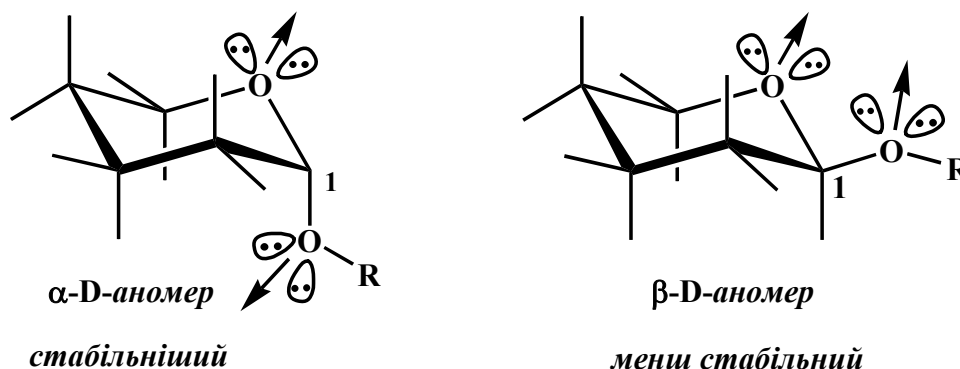


✓ Екзо-аномерний ефект.

Аномерний ефект трактують як перевагу аксіального розміщення електронегативних замісників біля аномерного атома С-1. З точки зору конформацій навколо *ендо*циклічного зв'язку О–С-1 це еквівалентно перевазі *гош*-конформації (+*sc*) над *антиперіпланарною* (*ap*) конформацією.

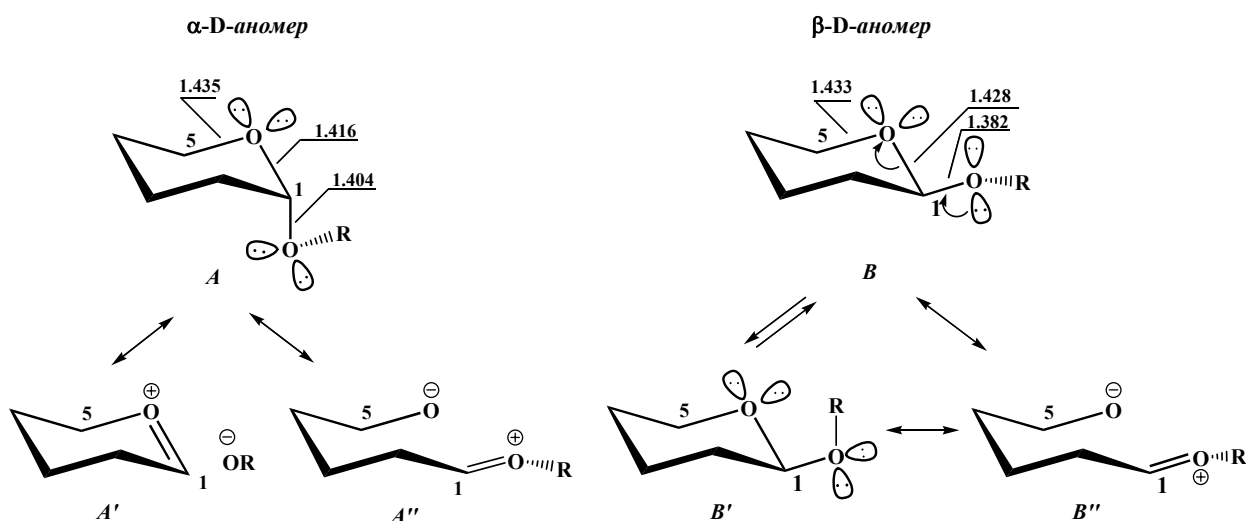
Екзо-аномерний ефект передбачає перевагу *гош*-конформації (+*sc*) навколо *екзо*циклічного зв'язку **C-1–OR**. Для обертання навколо цього зв'язку як у аксіального, так і у екваторіального конформера існує по три можливі загальмовані конформації з яких стабільними є лише по одній (детальніше див. додаткова література [6]).

Найбільший вплив цей ефект має на конформації глікозидів та олігосахаридів. В глікозидах найважливіші конформації з *екзо*циклічним розміщенням аглікону. У α -D-аномерів дипольні моменти *ендо*- ($O_{\text{ендо.}}$) та *екзо*циклічного ($O_{\text{екзо.}}$) кисню спрямовані в різних напрямках, а у випадку β -аномерів – в одному напрямку. Внаслідок цього *екзо-аномерний ефект* суттєво впливає на розташування екваторіальної алкоксигрупи.



Розглянемо пояснення цього явища з точки зору розподілу електронної густини. Зворотнє зміщення електронів (коли *екзо*циклічний замісник $RO_{\text{екзо.}}$ є донором, а $O_{\text{ендо.}}$ – акцептором електронів) можливе для обох аномерів (α - та β -). Таке зворотнє зміщення електронів називають *екзо-аномерним ефектом*. Аналізуючи довжини зв'язків С–О в глікозидах (за стандарт беруть довжину

зв'язку $O_{\text{ендо.}}-C-5 \sim 1.433-1.435\text{\AA}$) бачимо, що зв'язок $O_{\text{ендо.}}-C-1$ ($1.416\text{\AA}$) в *аксіальних* глікозидах (α -аномерах) суттєво коротший, ніж в *екваторіальних* (β -аномерах) - $O_{\text{ендо.}}-C-1$ ($1.428\text{\AA}$). Це пояснюється тим, що тільки в *аксіальних* глікозидах може реалізуватись електронне перекривання ($A \leftrightarrow A'$), що веде до укорочення зв'язку $O_{\text{ендо.}}-C-1$. Але обидва глікозида (α - та β -аномери) здатні до зворотного зміщення електронів ($A \leftrightarrow A''$, $B \leftrightarrow B''$, $B' \leftrightarrow B''$), а отже зв'язок $C-1-O_{\text{екзо.}}$ укорочується в обох ізомерах. Цей ефект, як вже зазначалось, більш важливий у випадку *екваторіального* глікозиду (β -аномеру), оскільки він відображає єдине можливе для нього орбітальне перекривання ($O_{\text{екзо.}}-C-1$ ($1.382\text{\AA}$)). В свою чергу в *аксіальному* глікозиді (α -аномері) $RO_{\text{екзо.}}$ може бути як *донором* (A''), так і *акцептором* (A'). Тому для α -аномерів скорочення $C-1-O_{\text{екзо.}}$ зв'язку є менш вираженим ($O_{\text{екзо.}}-C-1$ ($1.404\text{\AA}$)).



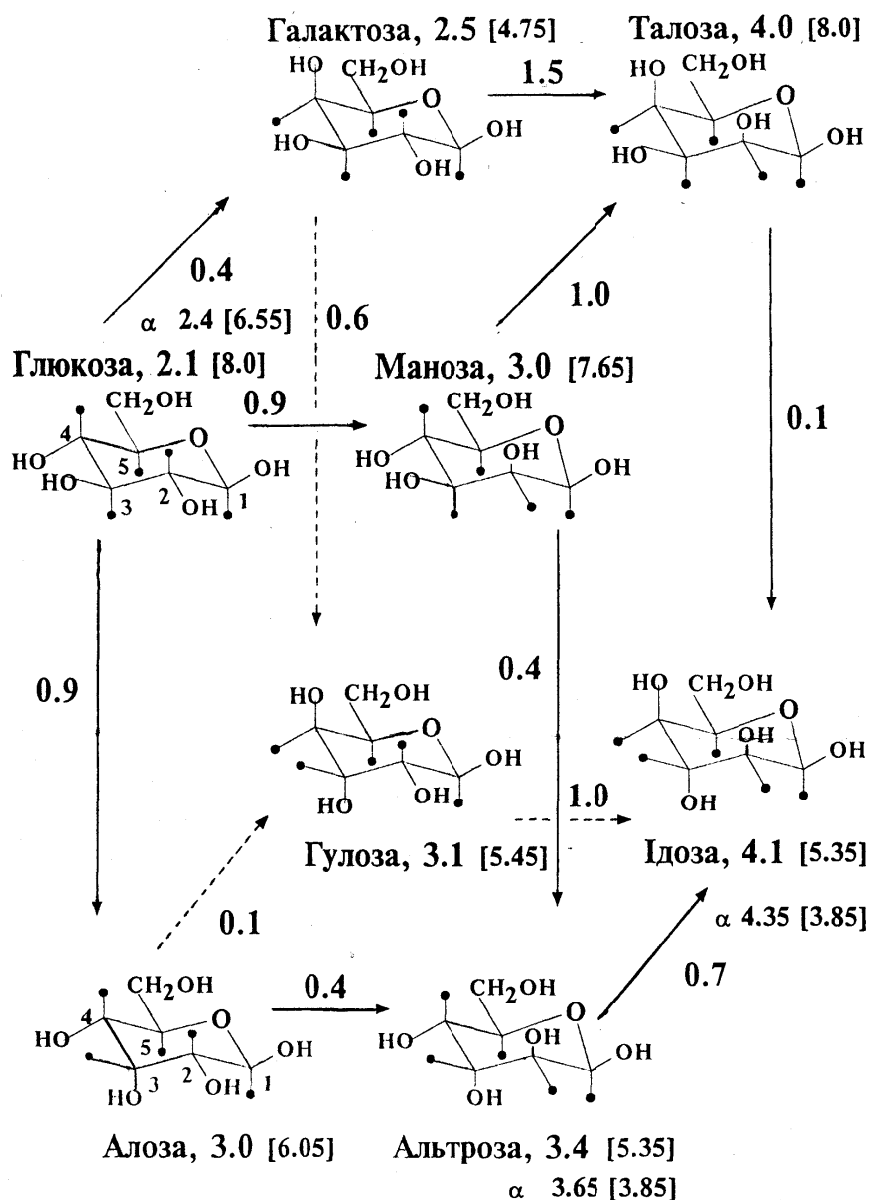
Для того, щоб могло реалізуватись електронне перекривання з утворенням структур A'' або B'' , одна з неподілених пар $O_{\text{екзо.}}$ має бути антиперіпланарна зв'язку $C-1-O_{\text{ендо.}}$. У випадку *аксіальному* ізомеру потрібно, щоб *екзоциклічна* група R мала *гош*-розміщення відносно $O_{\text{ендо.}}$.

Аналогічні вимоги і для *екваторіального* ізомеру, що може бути реалізовано у двох конформерах **B** (вигідніший по стеричним причинам) та **B'**.

Отже, в будь-якому випадку існує однозначна перевага конформації, в якій **R** ($\text{RO}_{\text{екзо.}}$ групи) має *гош*-розміщення відносно **O**_{ендо.}, а не до ендоциклічної $-\text{CH}_2$ -групи.

Вплив "*факторів нестабільності*" на стабільність конформацій гексоз можемо проаналізувати, розглянувши "цукровий куб".

Цукровий куб β -D-альдогексоз



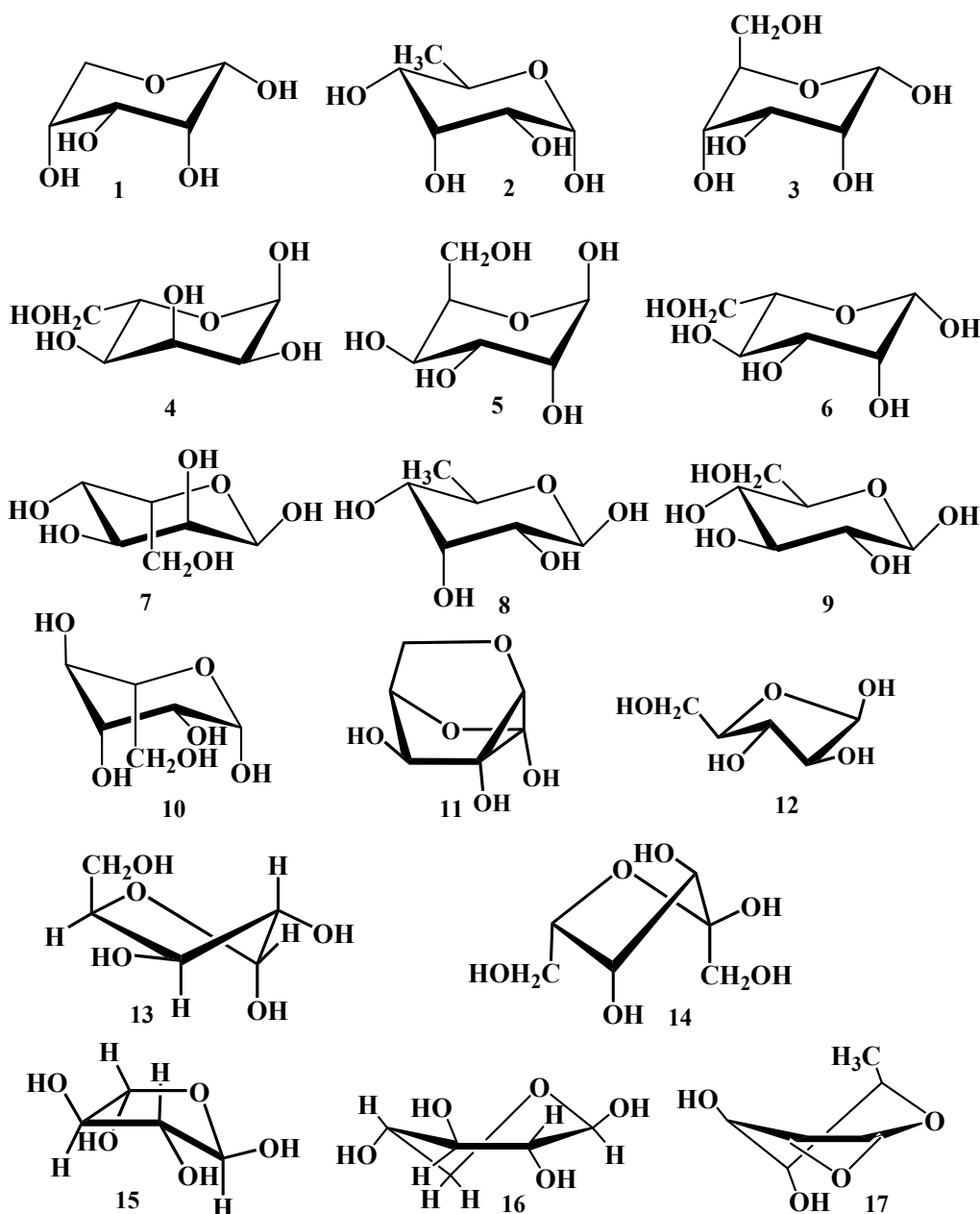
- Цифри означають вільні конформаційні енергії у ккал/моль.
- Цифри у квадратних дужках - конформаційні енергії другого кріслоподібного конформеру.
- Наведено також конформаційні енергії деяких α -D-альдогексоз.

Завдання для самостійної роботи

1. Порівняйте стабільність можливих конформацій цикlopентану та циклогексану з відповідними конформаціями фураноз та піраноз.

2. Які існують фактори нестабільності конформацій? Суть та причини їх впливу на стабільність конформацій.

3. Визначте конформацію та конфігурацію, а також дайте назви наступним моносахаридам:



4. Як пояснити наступні факти?

а) У рівноважній суміші метил- α - та метил- β -D-глюкозидів переважає α -аномер.

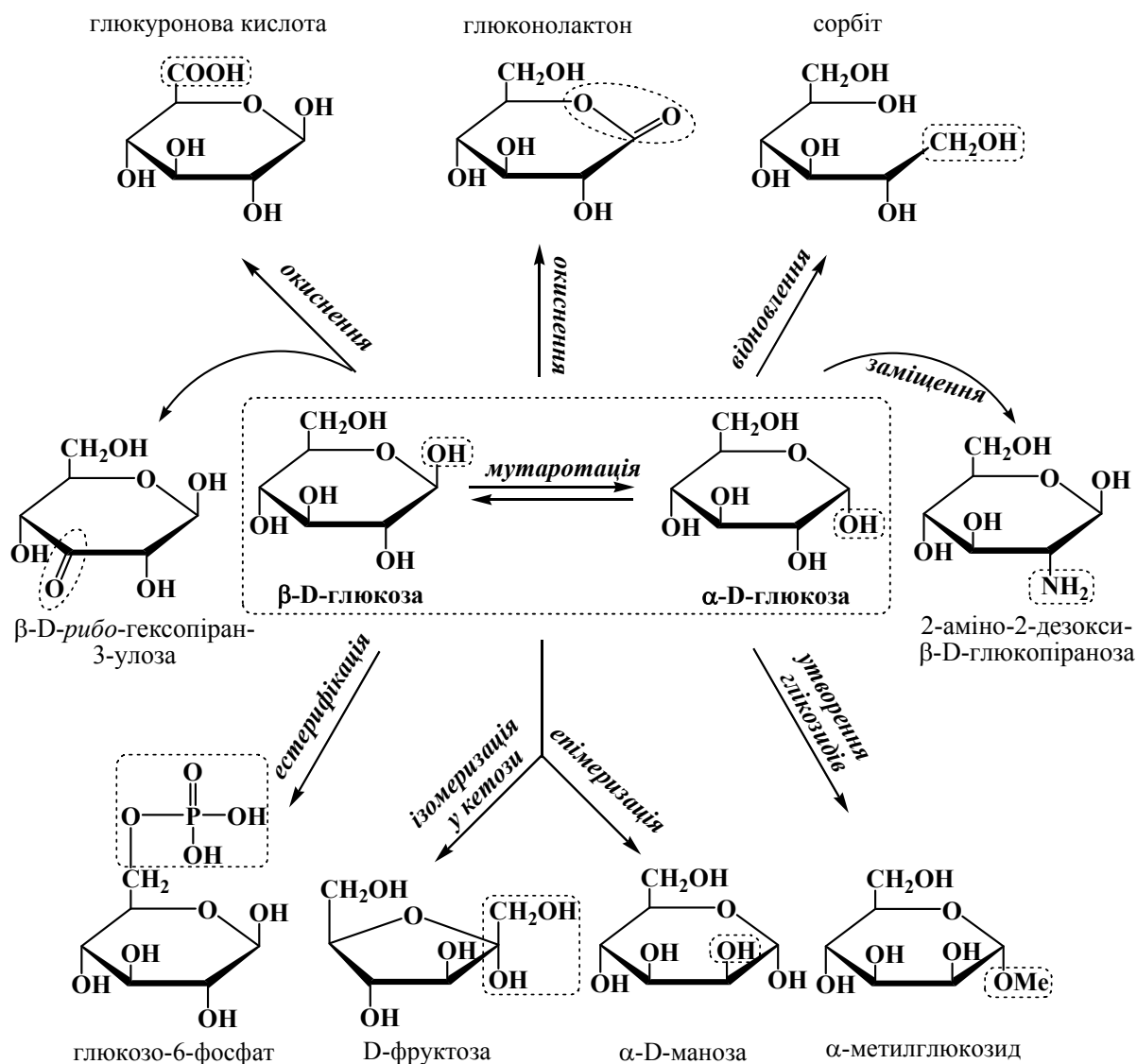
б) У більш стійкій конформації *транс*-2,5-дихлор-1,4-діоксану обидва атома хлору займають аксіальні положення.

5. Зобразити конформації, які, на вашу думку, будуть найбільш стабільними для таких сполук:

1. α - та β -D-алопіраноза;
2. α - та β -D-гулопіраноза;
3. α - та β -D-ксилопіраноза;
4. α - та β -D-арабінопіраноза;
5. α - та β -L-(–)-глюкопіраноза;
6. β -D-(–)-фруктопіраноза;
7. α - та β -D-галактопіраноза;
8. α - та β -D-талопіраноза;
9. α - та β -L-ідопіраноза;
10. α - та β -L-манопіраноза.

4. ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ МОНОСАХАРИДІВ

Враховуючи те, що вуглеводи є полігідроксикарбонільними сполуками, їм притаманні всі реакції, характерні для цих структурних фрагментів. Деякі напрямки властивих моносахаридам перетворень показані на схемі.



4.1. Відновлення

Як вже зазначалось раніше, моносахариди в *твердому стані* (виключно) та в *розчині* (переважно) являють собою *циклічні напівацеталі*. Ациклічна форма, що знаходиться в рівновазі з напівацетальною формою, зазвичай присутня у невеликих кількостях. Але навіть цієї низької

концентрації відкритої форми достатньо для того, щоб моносахарид проявляв типові властивості карбонільної сполуки.

4.1.1. Синтез поліолів

При відновленні карбонільної групи моносахаридів до НО-групи утворюються *поліоли* (багатоатомні спирти).

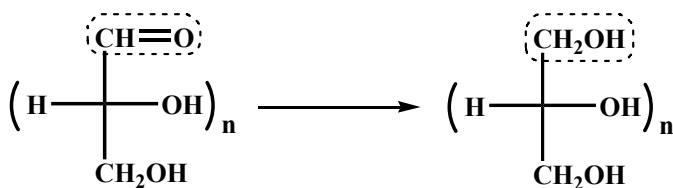
Назвоутворення для *поліолів* можна зобразити наступною схемою:

корінь назви моносахариду + "-im" або "-ит"
(з такою ж конфігурацією) (в англ. "-itol")

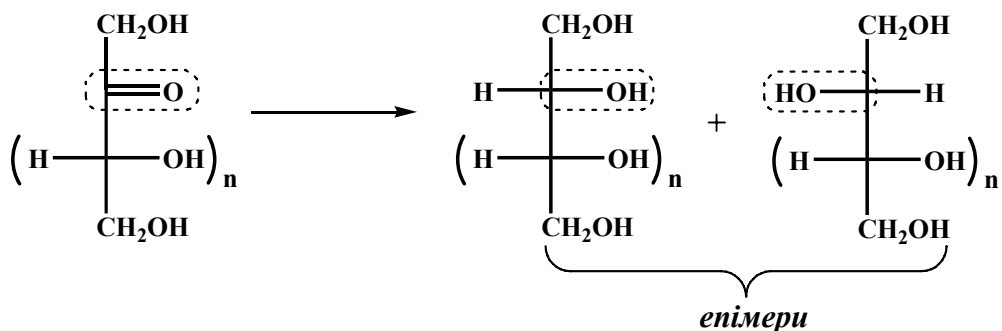
Наприклад, маніт, ідит, рибіт, ксиліт і т.д. Для поліолів, що відповідають *глюкозі* та *галактозі*, використовують тривіальні назви: "*сорбіт*" (іноді *глюцит*) та "*дульцит*".

Як і всі карбонільні сполуки моносахариди здатні до відновлення за наступною схемою (див. далі). Крім того, варто зазначити, що при відновленні *альдоз* утворюється лише *один поліол*, а відновлення *кетоз* приводить до одержання *двох стереоізомерних багатоатомних спиртів*.

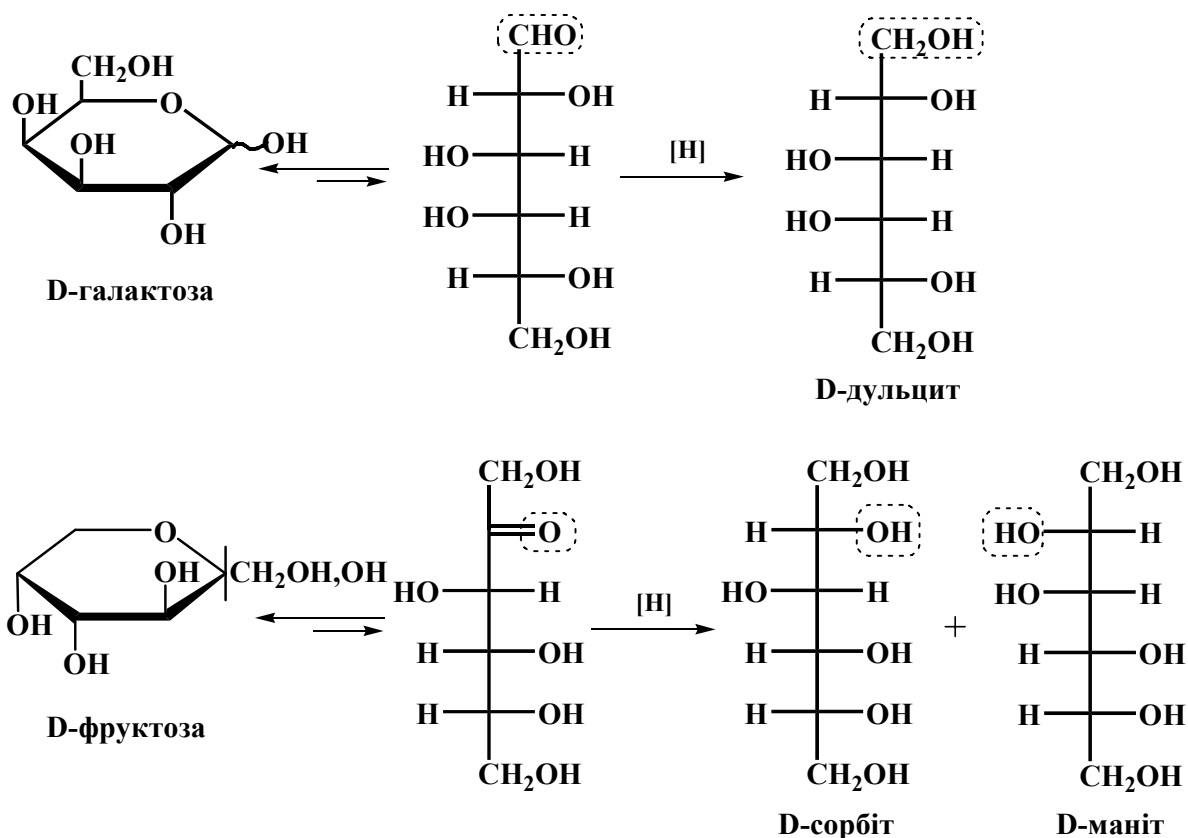
Альдози



Кетози



Розглянемо відновлення на прикладі галактози та фруктози:

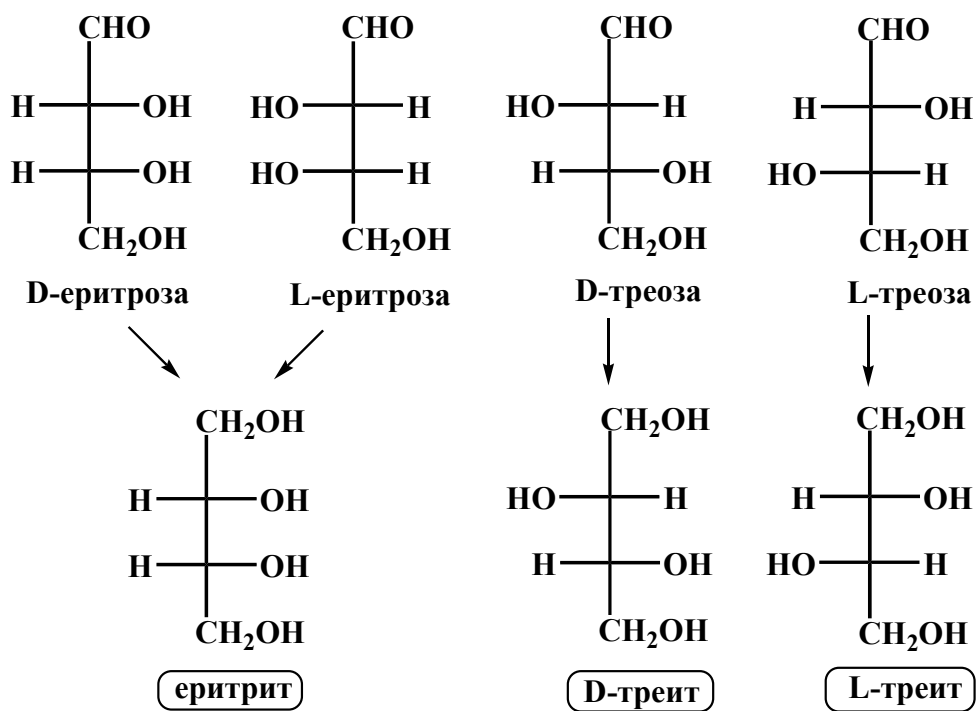


Внаслідок того, що *поліоли* мають більш симетричну будову, ніж *моносахариди*, кількість можливих *стереоізомерів* для поліолів менша порівняно з моносахаридами.

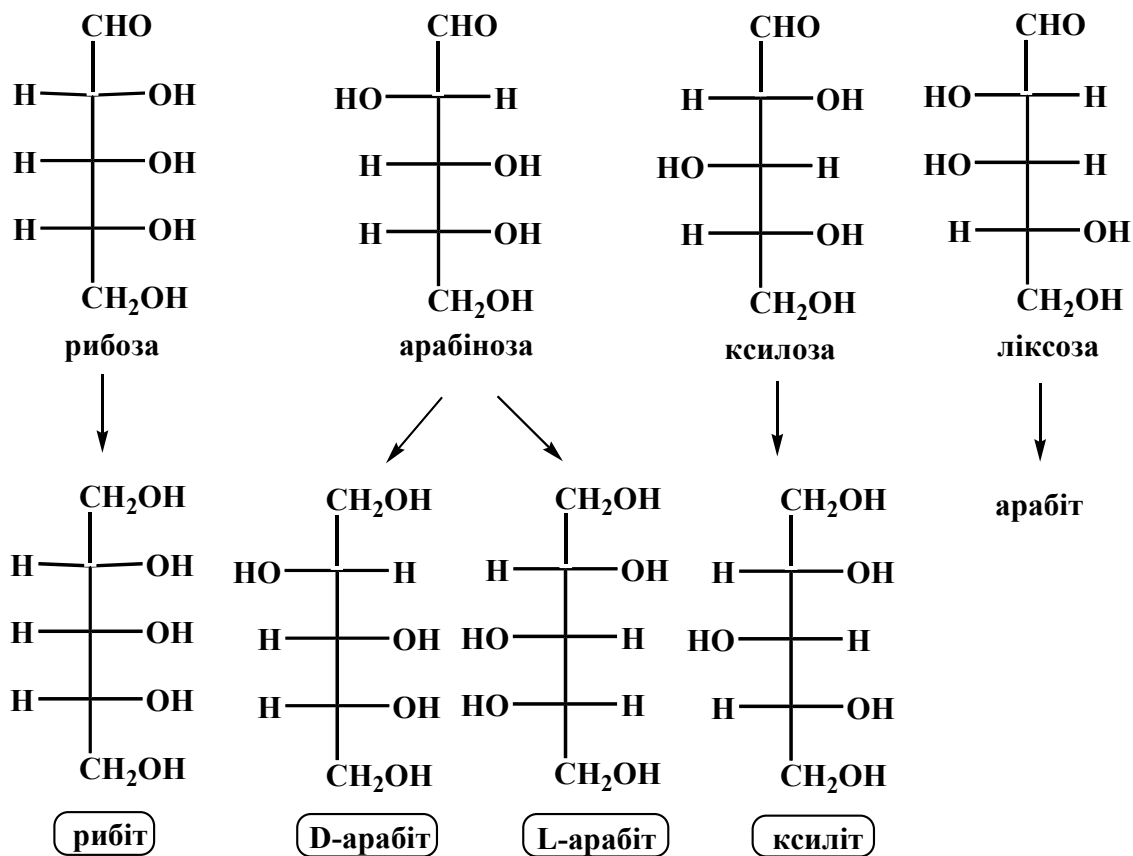
Таблиця 4.

<i>Поліоли</i>	<i>Кількість стереоізомерів</i>	<i>Моносахариди</i>	<i>Кількість стереоізомерів</i>
<i>Тетрити</i>	3	<i>Альdotетрози</i>	4
<i>Пентити</i>	4	<i>Альдопентози</i>	8
<i>Гексити</i>	10	<i>Альдогексози</i>	16

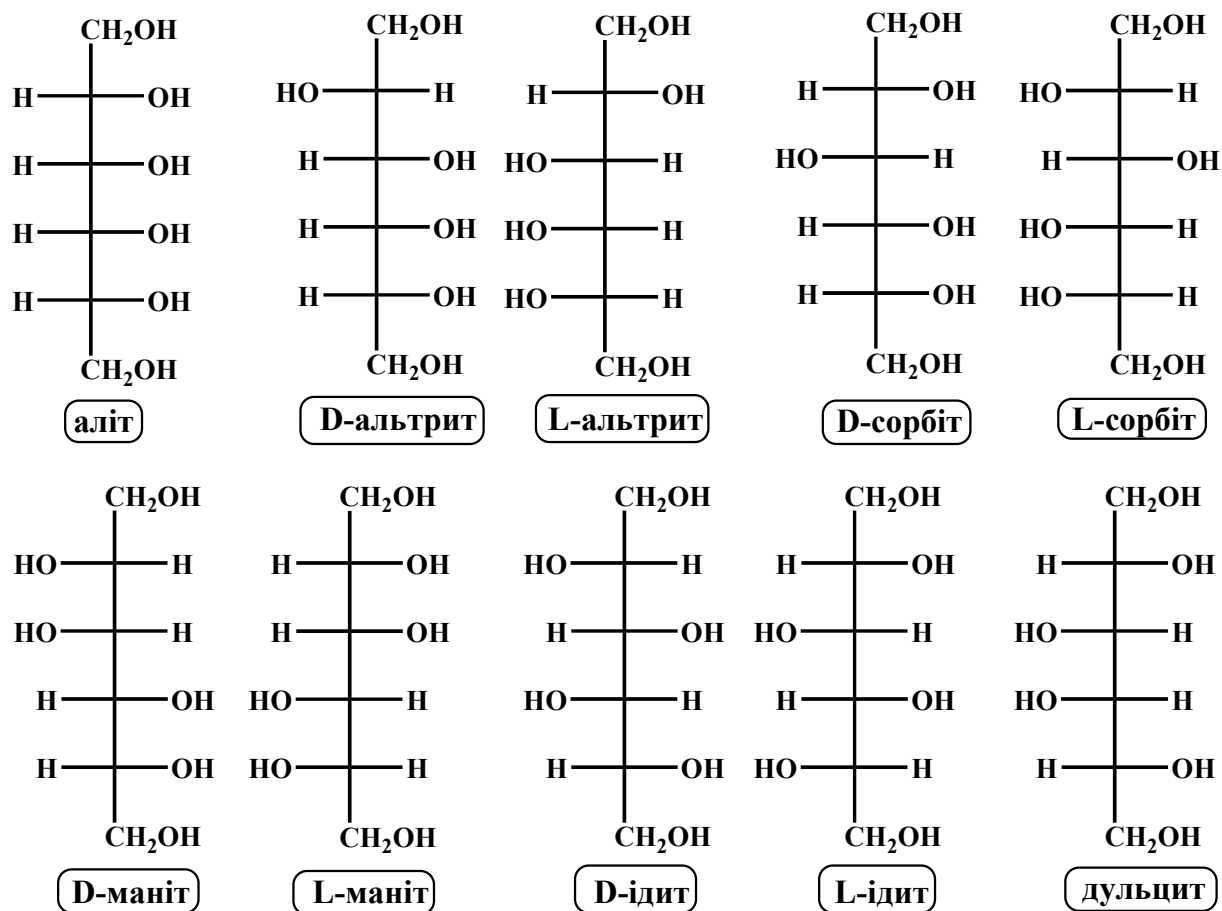
Розглянемо конкретні приклади тетритів, пентитів та гекситів. З чотирьох можливих *тетроз* одержують три *тетрити*. Кількість ізомерів зменшується внаслідок того, що еритроза дає симетричний поліол, який є *мезо-формою*.



Аналогічно з *пентоз* одержуємо ряд *пентитів*. Кількість поліолів також менша за рахунок більш симетричної будови та наявності в деяких ізомерах елементів симетрії.



Подібним чином з шістнадцяти *альдогексоз* в результаті відновлення отримаємо десять *гекситів*.



❖ Розповсюдження поліолів в природі та їх використання.

Поліоли є широко розповсюдженими сполуками в природі. Наприклад, гліцерин є компонентом гліцероліпідів.

Рибіт зустрічається в деяких рослинах та входить до складу вітаміну В₂ (*рибофлавіну*) та важливих коферментів – флавінмононуклеотиду та флавінаденіндинуклеотиду, які, в свою чергу, входять до складу великої кількості важливих окисно-відновних ферментів. В харчовій промисловості рибофлавін використовують для збагачення деяких продуктів вітаміном В₂ або як жовтий харчовий барвник (E101).

D-сорбіт та L-ідит. Містяться у соку горобини, кісточкових плодах, водоростях, вищих рослинах (сорбіт).

Сорбіт використовують: у виробництві аскорбінової кислоти; як заміник цукру; у косметичних засобах. Він є ключовим хімічним інгредієнтом для виробництва біомаси. Внаслідок повного гідрування сорбіту утворюється гексан, який можна використовувати як біопаливо.

D-Маніт міститься у рослинах, зокрема, водоростях. Маніт та його похідні використовують для одержання поверхневоактивних речовин (ПАР), оліф, смол, лаків, вибухових речовин, в харчовій промисловості (харчова добавка E421), парфюмерії.

Ксиліт. У промисловості ксиліт одержують відновленням ксилози; сировиною останньої є рослинні відходи сільського господарства (кукурудзяні качани, бавовняне лушпиння). Застосовують в харчовій промисловості (замість цукру у виробництві кондитерських виробів для хворих на цукровий діабет та ожиріння; у виробництві жувальних гумок). Використовується у виробництві ефірів, ПАР, синтетичних смол.

З хімічної точки зору *поліоли* – типові полігідроксильні сполуки. Вони легко утворюють етери, естери, алкіліденові похідні, руйнуються при окисненні йодною кислотою.

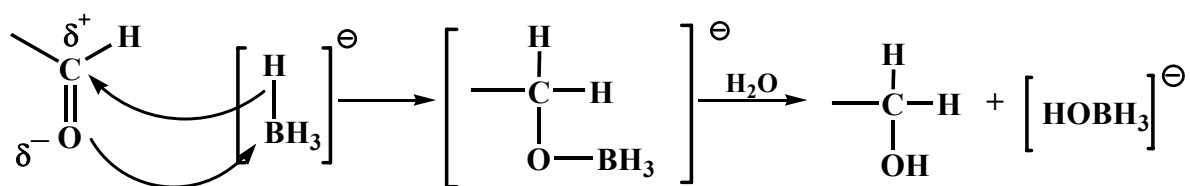
Для відновлення карбонільної групи моносахаридів найчастіше використовують наступні відновники:

- ✓ *комплексні гідриди металів;*
- ✓ *каталітично активований водень;*
- ✓ *амальгама натрію.*
- ✓ **Відновлення комплексними гідридами металів.**

Зручніше використовувати такі борогідриди: NaBH_4 , KBH_4 , LiBH_4 . Як розчинники застосовують: H_2O або H_2O + органічний розчинник (EtOH , ТГФ). Оптимальне рН 10-10.5, оскільки борогідриди стабільніші у слабколужному середовищі, а крім того, гідроксид-іон каталізує

перетворення циклічної форми моносахариду у відкриту (яка і зазнає відновлення). Збільшення рН призводить до прискорення гідролізу борогідрид-іону та збільшення внеску побічних реакцій внаслідок перетворень моносахариду під дією основ. Реакція відбувається досить швидко вже при 20°C (середній час перебігу процесу 1 – 2 год). Надлишок NaBH₄ руйнують, додаючи розведену соляну або оцтову кислоти. Борну кислоту видаляють, нагріваючи кислий розчин з метанолом та відганяючи метилборат. Неорганічні солі видаляють за допомогою іонообмінних смол. Виходи поліолів сягають 90%.

Механізм реакції полягає у приєднанні гідрид-іону до карбону карбонільної групи. Далі відбувається гідроліз проміжного боровмісного комплексу:



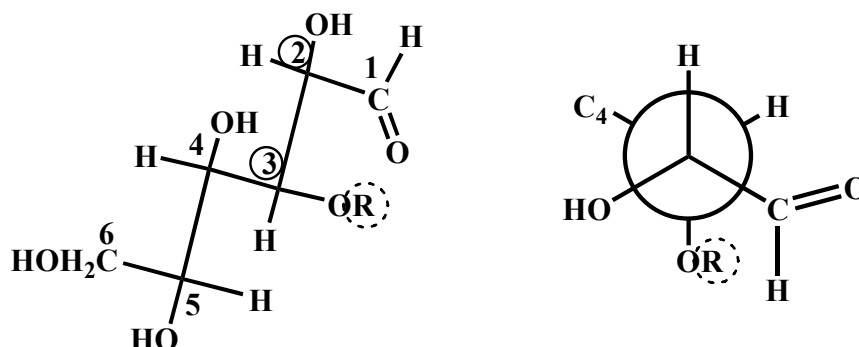
Структурні та стеричні фактори суттєво впливають на швидкість взаємодії цукрів з борогідридами. Встановлено, що С-3 – заміщені альдоза та С-4 – заміщені кетози реагують суттєво *повільніше* незаміщених моносахаридів.

Цю залежність чітко ілюструє час проходження реакції. Зокрема, кетози зазвичай реагують повільніше альдоз внаслідок просторового екранування карбонільної групи більше, ніж в альдозах.

Таблиця 5.

моносахарид	заміщення	час реакції, год
D-глюкоза	C-3 – не заміщена	1
3-O-метил-D-глюкоза	C-3 – заміщена	12
фруктоза	C-4 – не заміщена	4

Вважають, що основним чинником, що зумовлює уповільнення реакцій відновлення С-3 – заміщених альдоз та С-4 - заміщених кетоз є екранування карбонільної групи замісником біля С-3 або С-4 в зигзагоподібній конформації ациклічної форми. Наприклад, для 3-О-*R*-глюкози добре видно екранування О=С –групи на проекції Ньюмена (напрямок розгляду - зв'язок С-2 – С-3):



Сильніший відновник – LiAlH_4 *важче* (ніж NaBH_4) *відновлює* моносахариди, оскільки може бути використаний лише в *безводному* середовищі, де перетворення циклічної форми у відкриту відбувається дуже повільно (див. табл. 6)

Таблиця 6.

Умови реакції	LiAlH_4 у діоксані при 100°C впродовж 6 год		
моносахарид	Глюкоза	Арабіноза	Рибоза
конверсія	відновлюється на 20%	відновлюється на 13%	відновлюється на 10%

✓ *Каталітичне гідрування моносахаридів.*

Для гідрування моносахаридів використовують різним чином приготовлені платинові, паладієві, нікелеві, мідно-хромові каталізатори. Гідрування на цих каталізаторах відбувається вже при кімнатній температурі та тиску, близькому до атмосферного. Але швидкість реакції в цих умовах невелика і для її завершення іноді треба декілька діб.

Такі особливості реакції дозволяють *селективно* видаляти *бензильну групу* у бензилглікозидах каталітичним гідруванням, *не зачіпаючи* *O=C-групу*, що вивільняється при руйнуванні глікозиду.

Гідрування помітно прискорюється в лужному середовищі, але утворюються побічні продукти (внаслідок численних складних перетворень моносахаридів). Наприклад, при гідруванні глюкози (*умови*: Pt, 0.5н КОН, 1 атм, $t_{\text{кімн.}}$, 18 год) крім сорбіту виділяють ще і маніт, що утворюється при відновленні манози та фруктози.

При нагріванні моносахаридів з надлишком скелетного нікеля у водно-спиртовому розчині гідрування відбувається значно швидше. Зокрема, ксилоза та маноза в цих умовах відновлюються за *15 хв* на *90%*, через *90 хв* – кількісно.

У промисловості сорбіт та ксиліт відновлюють над хромітовим каталізатором при високому тиску (>100 атм) та температурі $\sim 200^{\circ}\text{C}$. Але в лабораторних умовах кращим відновником є борогідрид натрію, яким, як вже зазначалось, можна відновлювати у водних розчинах при кімнатній температурі.

✓ **Відновлення амальгамою натрію.**

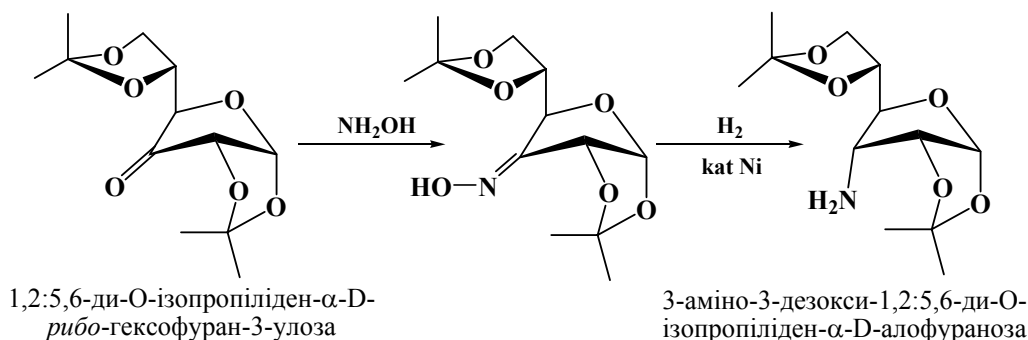
Цей метод відновлення цукрів історично є найстаршим. Моносахарид обробляють амальгамою натрію у водному, водно-спиртовому або спиртовому середовищі. *Відновлення* відбувається ефективно лише у *лужному* середовищі. При *pH 3-4* реакція відбувається дуже *повільно*, що використовують в синтетичній хімії цукрів при відновленні естерів або лактонів альдонових кислот у моносахариди.



4.1.2. Відновлення улоз та їх похідних

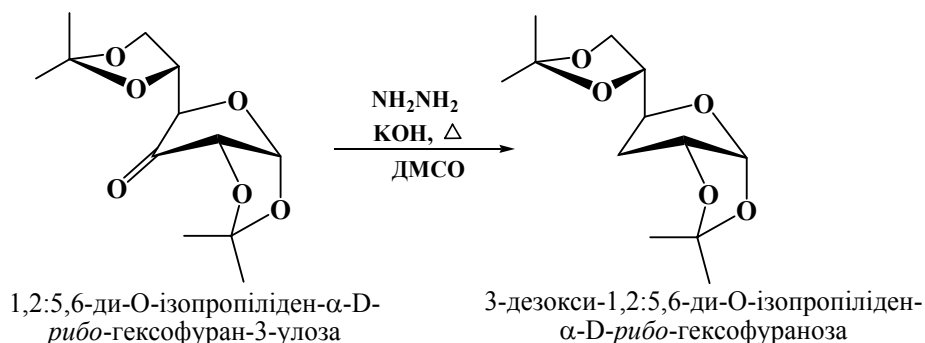
1,2:5,6-ди-О-ізопропіліден-α-D-рибо-гексофуран-3-улоза

1,2:5,6-ди-О-ізопропіліден-α-D-алофураноза

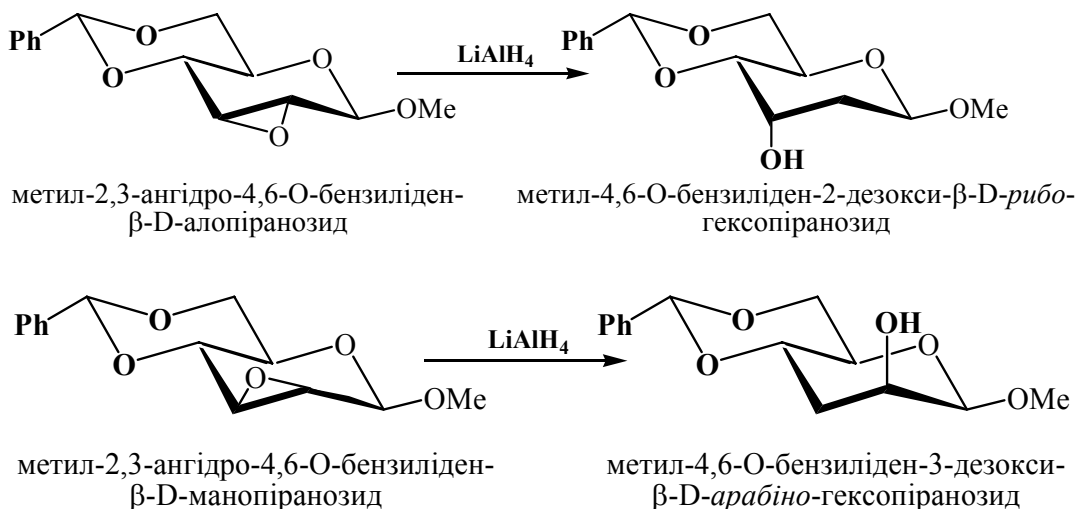


4.1.3. Синтез дезоксицукрів

Дезоксицукри можна синтезувати відновленням сульфонатів, галогенпохідних, а також улоз або α -оксидів. Для відновлення улоз можна використати реакцію Кіжнера-Вольфа.

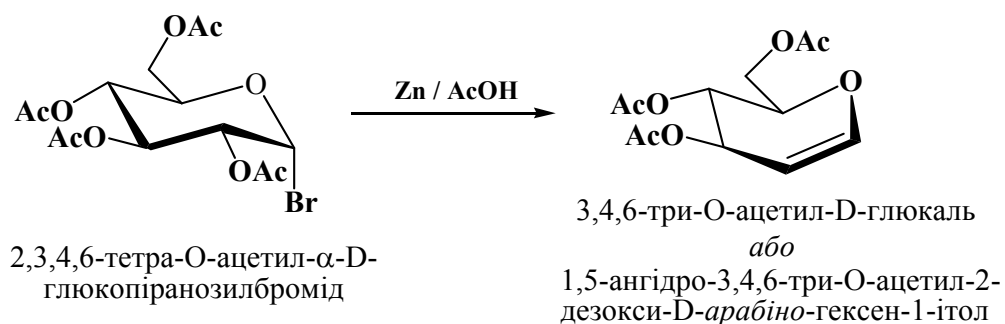


Варто зазначити, що у випадку відновлення α -оксидів *конфігурація ангідроцукру визначає структуру та конфігурацію утвореної дезоксипохідної*. Наприклад:



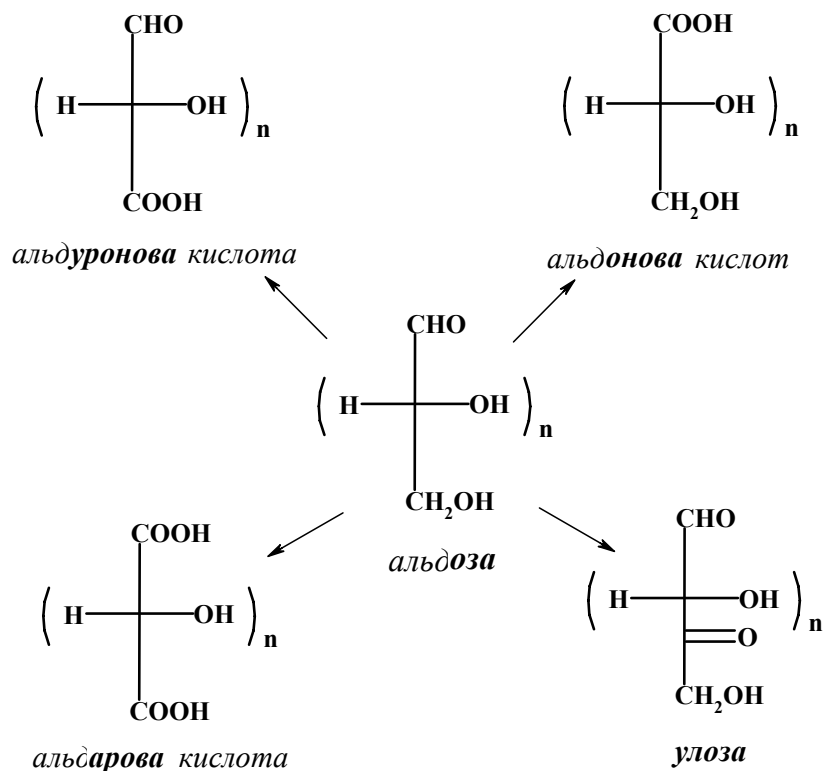
4.1.4. Синтез глікалей

В результаті відновлення ацетобромцукрів цинком в оцтовій кислоті утворюються *глікалі* (цукри, що містять ненасичений фрагмент $C_1=C_2$). Ці сполуки є вихідними речовинами в синтезі різноманітних похідних цукрів, зокрема, 2-азидоцукрів (які використовують для синтезу 1,2-*цис*-глікозидів).



4.2. Окиснення

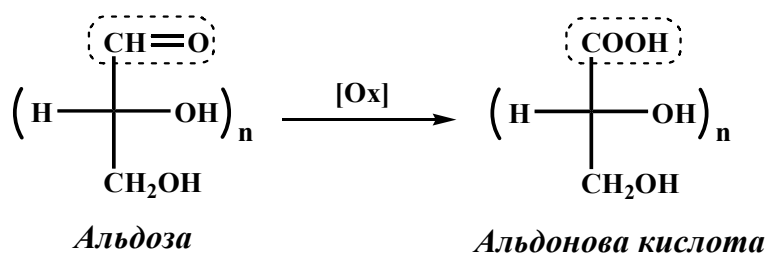
У молекулах вуглеводів окиснення може зазнавати як карбонільна, так і гідроксильні групи. Можна провести тотальне, не селективне або селективне окиснення. Основі похідні, які можуть бути одержані при окисненні альдоз: *альдонові, альдурунові та альдарові кислоти*, а також *улози*.



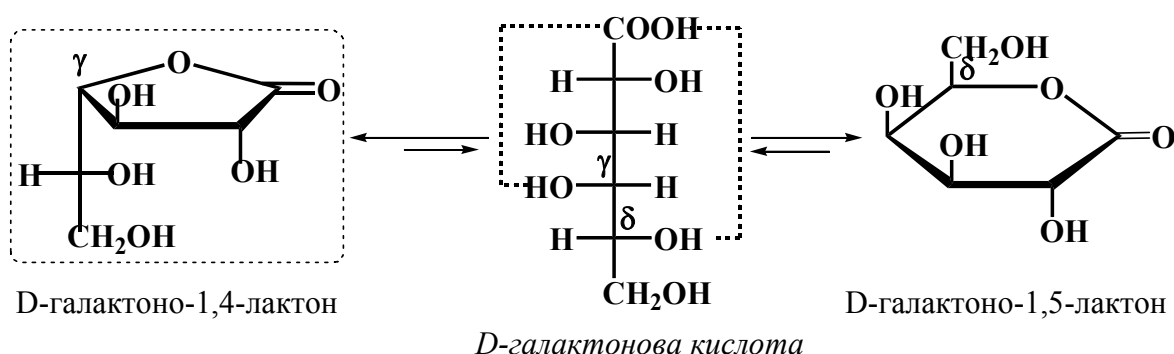
4.2.1. Селективне окиснення напівацетальної групи

❖ Одержання альдонових кислот.

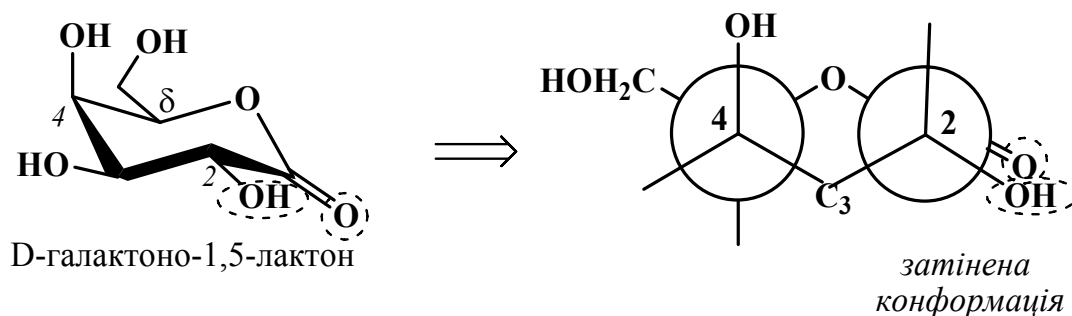
Найлегше окиснюється в моносахаридах *напівацетальна група*. Найкращим окисником для одержання альдонових кислот є *бром*. Кетози стійкі до окисної дії броду.

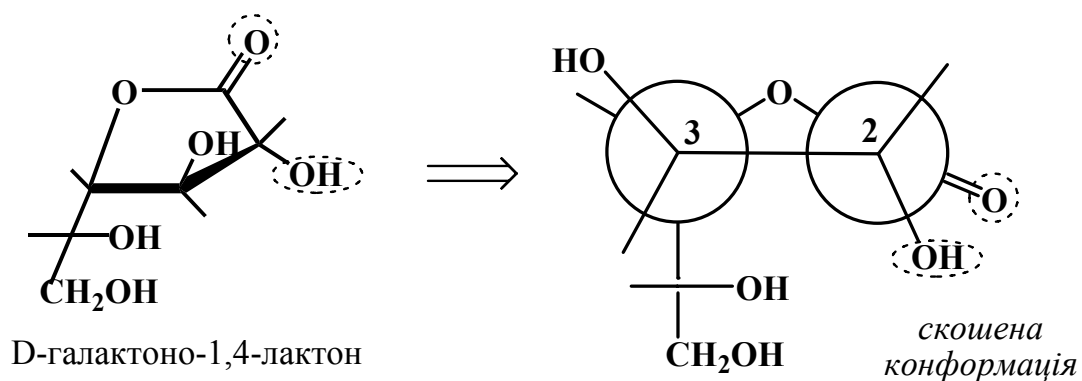


Альдонові кислоти проявляють властивості, характерні для поліоксикислот. Особливо легко вони утворюють *лактони*. У водних розчинах встановлюється рівновага між γ - та δ -лактонами (супроводжується мутаротацією):

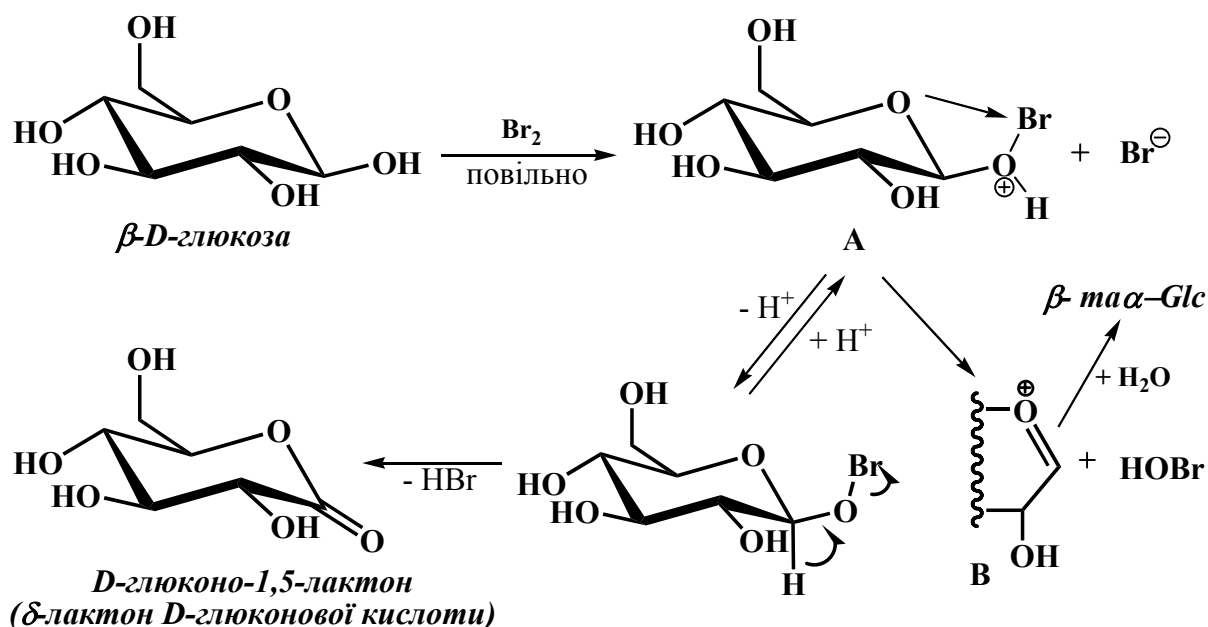


Варто зазначити, що на відміну від моносахаридів *альдонові кислоти* в розчинах існують переважно у вигляді γ -лактонів. Цей факт обумовлений тим, що у *шестичленному* циклі *окисген* O=C-групи лактону знаходиться у не вигідній *затіненій конформації* відносно замісника біля C-2. У *п'ятичленному* циклі *окисген* O=C-групи має *скошену конформацію* відносно замісника біля C-2.





Для зв'язування бромоводневої кислоти, що виділяється в процесі реакції, використовують карбонати кальцію або барію. Швидкість окиснення альдоз бромом зворотно пропорційна кислотності середовища, а отже, окисником є молекулярний бром, а не гіпобромітна кислота. Першими продуктами реакції є δ -лактони. Це свідчить про те, що моносахариди окиснюються не в ациклічній, а в *піранозній* формі із збереженням розміру циклу. Зазвичай швидкість окиснення β -аномерів більшості моносахаридів більша, ніж α -аномерів. Запропонований механізм узгоджується з наведеними вище фактами:

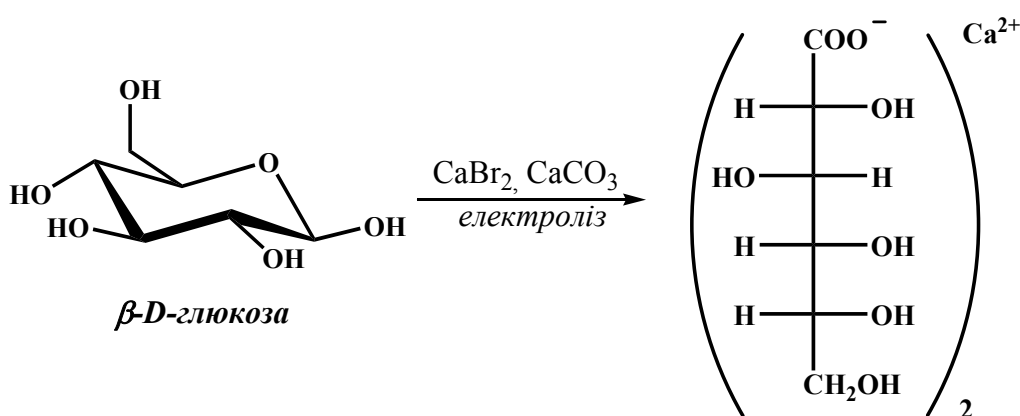


Лімітуючою стадією реакції є утворення сполуки А, яка відщеплює протон з утворенням гіпоброміту, від якого далі відщеплюється бромоводнева кислота і утворюється δ -лактон альдонової кислоти. Альтернативний шлях розпаду

сполуки **A** передбачає утворення оксонієвого іону **B**, який при приєднанні води перетворюється у вихідну глюкозу.

З механізму реакції зрозуміло, чому швидкість окиснення β -аномерів більша, ніж α -аномерів: 1) атака бромом доступнішої HO_e -групи відбувається легше; 2) 1,2-елімінування HBr для β -аномеру енергетично вигідніше, оскільки в цьому аномері можливе *транс*-елімінування (у випадку α -аномерів, потрібна для *транс*-елімінування конформація буде дуже напруженою).

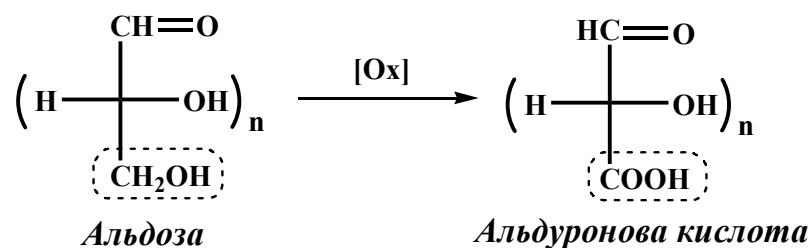
У промисловоу одержанні глюконату кальцію окиснення D-глюкози здійснюють електрохімічно. При електролізі броміду кальцію на аноді виділяється бром, необхідний для реакції. В реакційну суміш також додають карбонат кальцію, який утворює сіль з глюконовою кислотою, нейтралізує HBr (регенеруючи при цьому CaBr_2).



4.2.2. Селективне окиснення спиртових гідроксильних груп

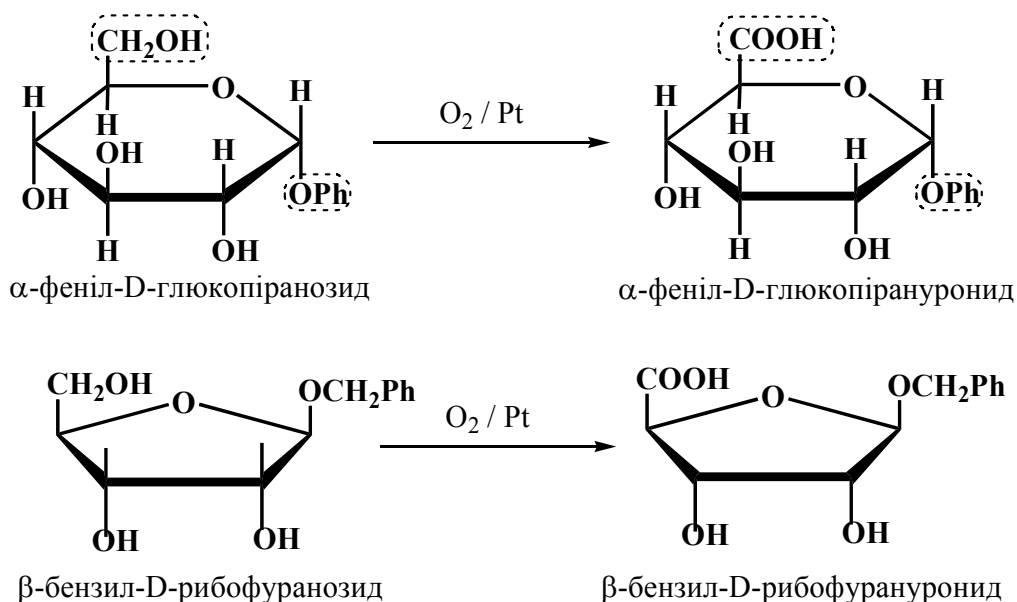
❖ Одержання альдуранових кислот.

Селективне окиснення спиртових HO -груп вуглеводів здійснюється за допомогою кисню в присутності платинових каталізаторів.

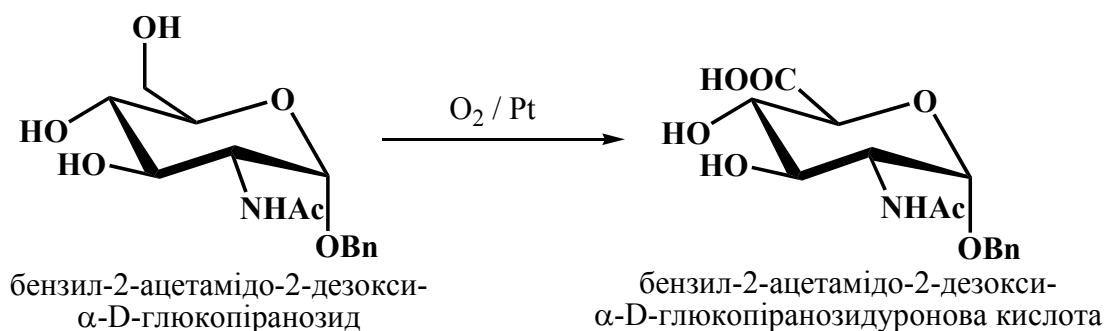


Селективне проведення цієї реакції потребує обов'язкового захисту напівацетальної групи (глікозидний захист).

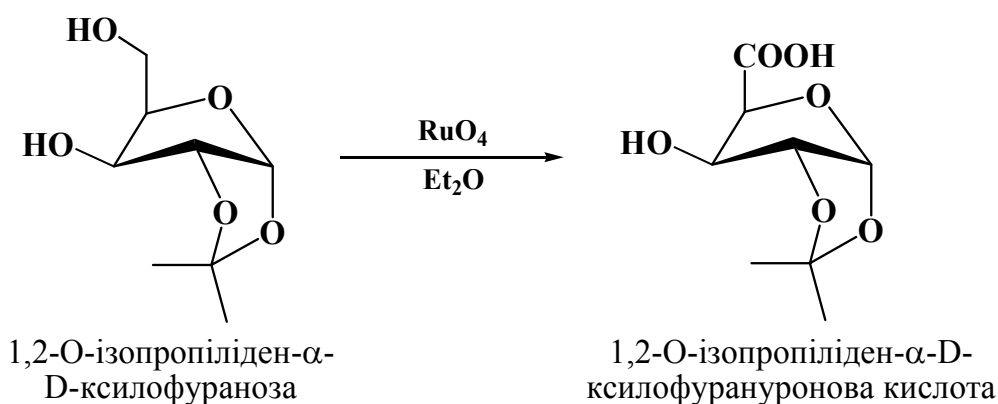
В умовах каталітичного окиснення гексопіранозидів або пентофуранозидів *найлегше* окиснюються *первинні НО-групи* і утворюються *уронови кислоти*.



Реакція чутлива до якості каталізатора та швидкості перемішування. Крім того, нітрогеновмісні сполуки повністю дезактивують Pt в реакції окиснення, а отже необхідно захищати аміногрупи (наприклад, ацетильний або бензилоксикарбонільний захист).



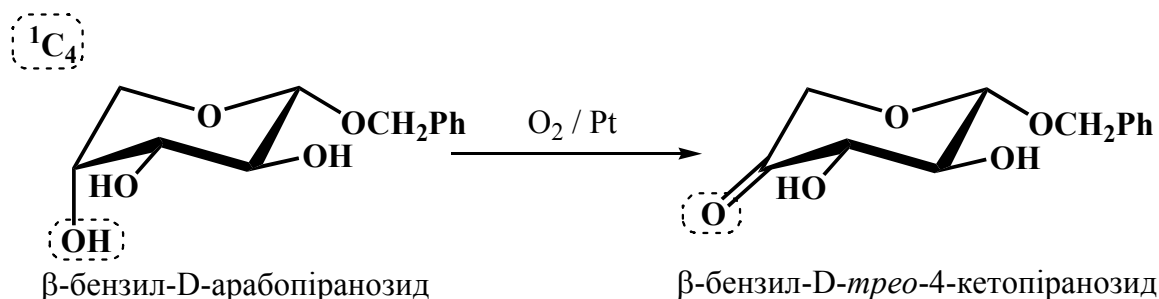
Вибіркове окиснення первинної HO-групи можна також провести за допомогою RuO_4 (одержують з доступнішого та менш токсичного RuO_2 безпосередньо в реакційній суміші: $\text{RuO}_2 + \text{H}_2\text{O}_2$ або $\text{RuO}_2 + \text{KIO}_4$).



4.2.3. Окиснення вторинних спиртових груп

❖ Одержання кетоцукрів (улоз).

- В пентопіранозидах та 6-дезоксигексопіранозидах в першу чергу окиснюються атоми карбону з аксіальними HO_a -групами та екваторіальними H_e -атомами.



За відсутності аксіальних HO_a -груп моносахарид *стійкий* до окиснення.

Для каталітичного окиснення застосовують платинові каталізатори: платина на вугіллі, платина на оксиді алюмінію, платинова чернь.

Розчинники для реакції:

- H_2O (найкращий)
- ацетон, метилетилкетон, діоксан, гептан, петролейний ефір
- бензол, оцтова кислота, етилацетат (реакція відбувається повільно)

Оптимальна температура реакції 50 - 100°C.

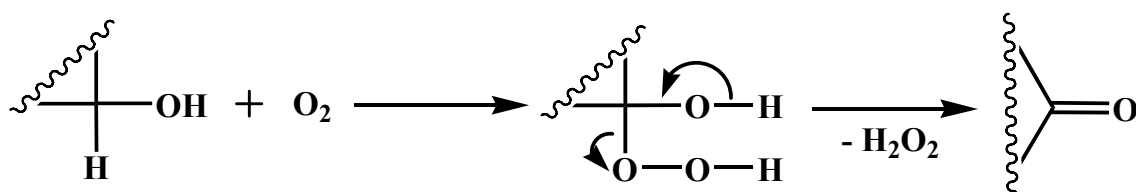
Інтервал pH:

pH 7 – 9: для окиснення первинної HO- або OHC-групи у HOOC-групу.

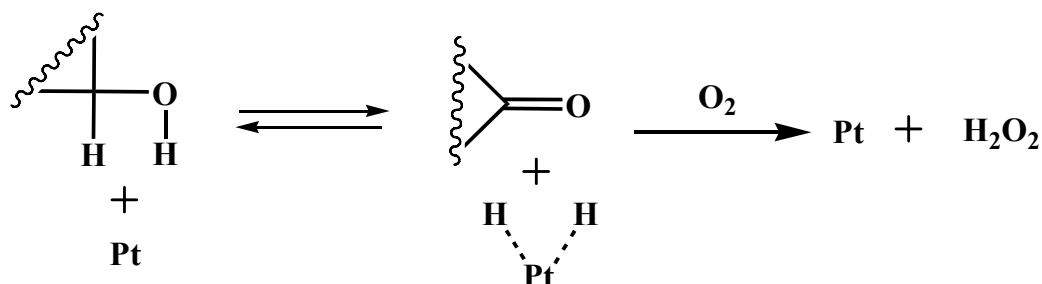
pH < 7 (слабокисле середовище): окиснення вторинної HO-групи у $\text{O}=\text{C}-$ групу. При pH 7.3 (слабколужне середовище) відбувається подальше окиснення $\text{O}=\text{C}-$ групи (кетозукру) з розривом C-C – зв'язку.

Існує два запропонованих механізми:

I варіант. Вважають, що каталізатор активує кисень, який вбудовується по зв'язку C-H, утворюючи гідропероксид, який розкладається на карбонільну похідну та пероксид водню.

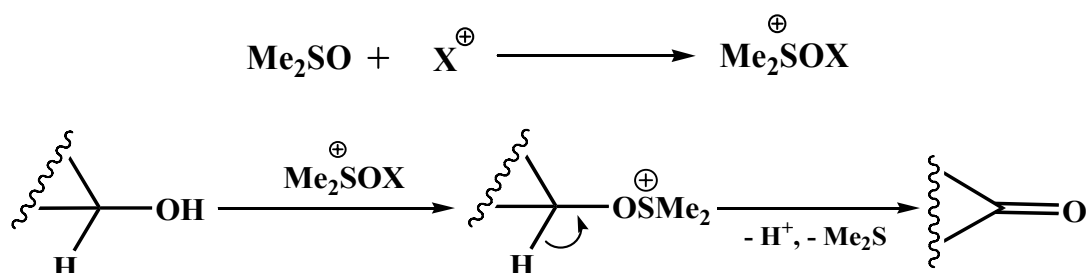


II варіант. Процес зводиться до дегідрування субстрату, а кисень є акцептором водню, що виділяється при дегідруванні.

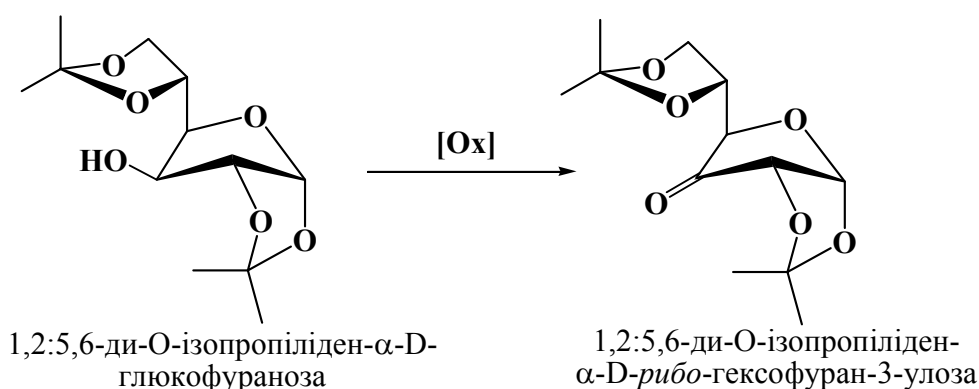


- Незахищені вторинні HO-групи можна окиснити до кетогруп, використовуючи м'який окисник – ДМСО (у комбінації з фосфорною кислотою та N,N'-діалкілкарбодіїмідом або оцтовим та фосфорним ангідридами).

Загальний механізм окиснення:



Використовуючи цей метод можна, наприклад, перетворити захищену глюкофуранозу у відповідну кетозу:

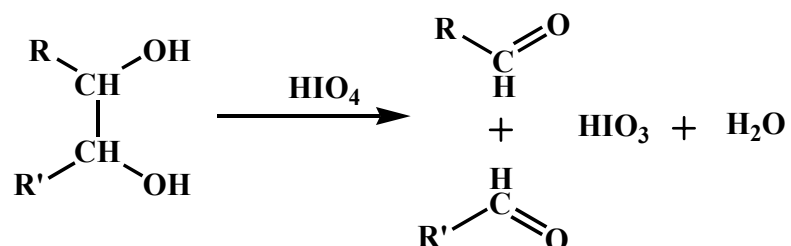


Кетоцукри (улози) можуть бути вихідними сполуками в синтезі різноманітних похідних моносахаридів або рідкісних цукрів, завдяки "експлуатації" властивостей кетогрупи.

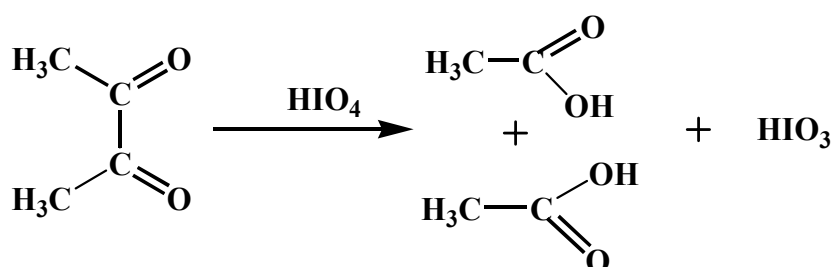
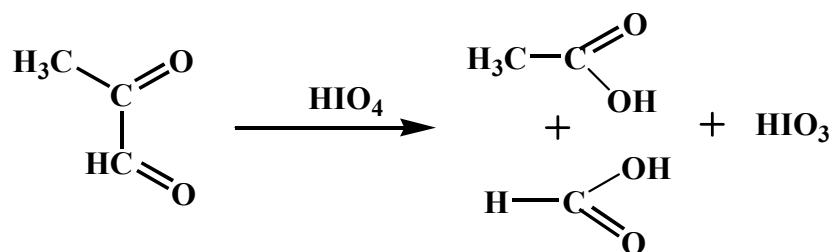
4.2.4. Селективне окиснення α-глікольних угруповань

З метою селективного окиснення α-глікольних фрагментів використовують йодну кислоту та тетраацетат плумбуму. Ці окисники можна використовувати для встановлення будови моно-, оліго- та полісахаридів.

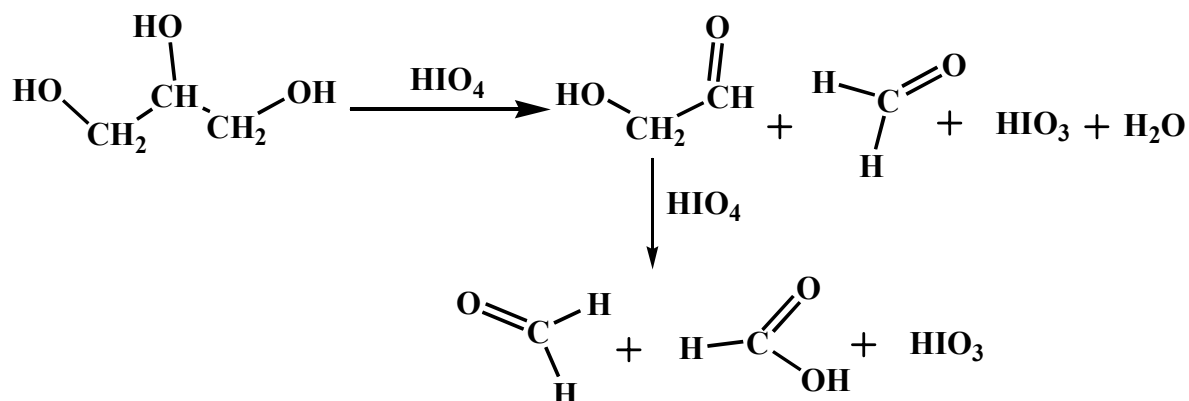
❖ *Йодну кислоту та її солі* для розщеплення α -глікольних фрагментів запропонував *Малапрад (1928 р.)*. В результаті дії йодною кислотою на α -глікольні угруповання утворюються альдегіди:



α -Кетоальдегіди та α -дикетони також окиснюються йодною кислотою, утворюючи відповідні карбонові кислоти:



Сполуки, що містять *1,2,3-триольний фрагмент* (наприклад, гліцерин) окиснюються у дві стадії:



Середня ланка 1,2,3-триольного фрагменту завжди перетворюється у мурашину кислоту, первинноспиртовий залишок дає формальдегід. Процес відбувається кількісно, завдяки чому на його основі розроблено низку аналітичних методів, в яких визначають кількість формальдегіду, мурашиної кислоти та витрати йодної кислоти.

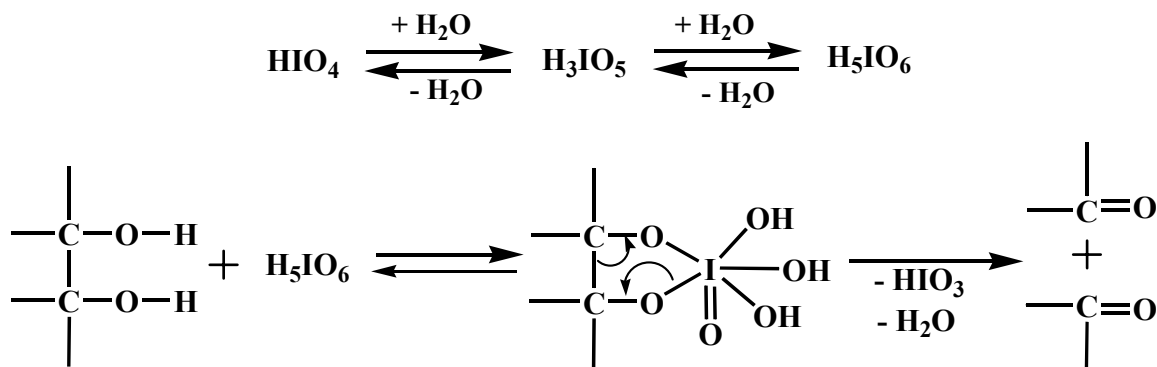
Зазвичай для окиснення використовують не вільну йодну кислоту, а її сіль – метаперіодат натрію (NaIO_4). Водний розчин цієї солі має рН 4.0.

Крім води в цій реакції можна використовувати *суміші розчинників*:

$\text{H}_2\text{O} + \text{EtOH}$, $\text{H}_2\text{O} + \text{MeOH}$, $\text{H}_2\text{O} + t\text{-BuOH}$, $\text{H}_2\text{O} + \text{HOAc}$, $\text{H}_2\text{O} + \text{діоксан}$.

Оптимальна температура реакції – кімнатна, оскільки при вищих температурах відбувається більш глибоке окиснення.

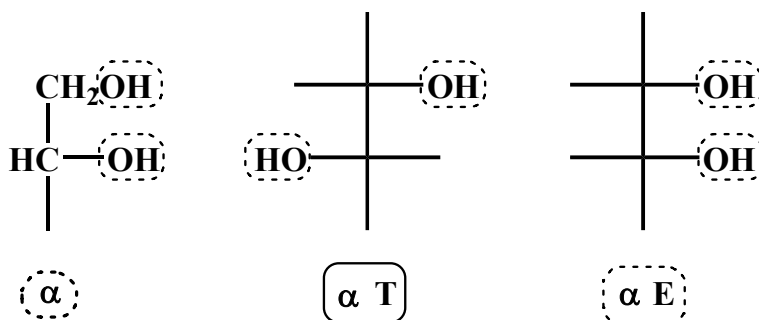
Механізм реакції передбачає утворення проміжної п'ятичленної циклічної сполуки, яка може дисоціювати на вихідні речовини або розкладатись з утворенням продуктів реакції. Залежно від умов реакції та будови сполуки, яку окиснюють, *лімітуючою* стадією є утворення проміжної сполуки або її розклад.



Крім того, залежно від рН може змінюватись будова та стереохімія проміжного продукту, оскільки при різних рН періодат-іон має різний ступінь гідратації: при $\text{pH} > 7$ переважає ортоперіодат $\text{H}_3\text{IO}_6^{2-}$, що має октаедричну будову з відстанями між атомами кисню $2.73\text{\AA}$; в свою чергу, у кислому середовищі можуть існувати дегідратовані форми періодату з

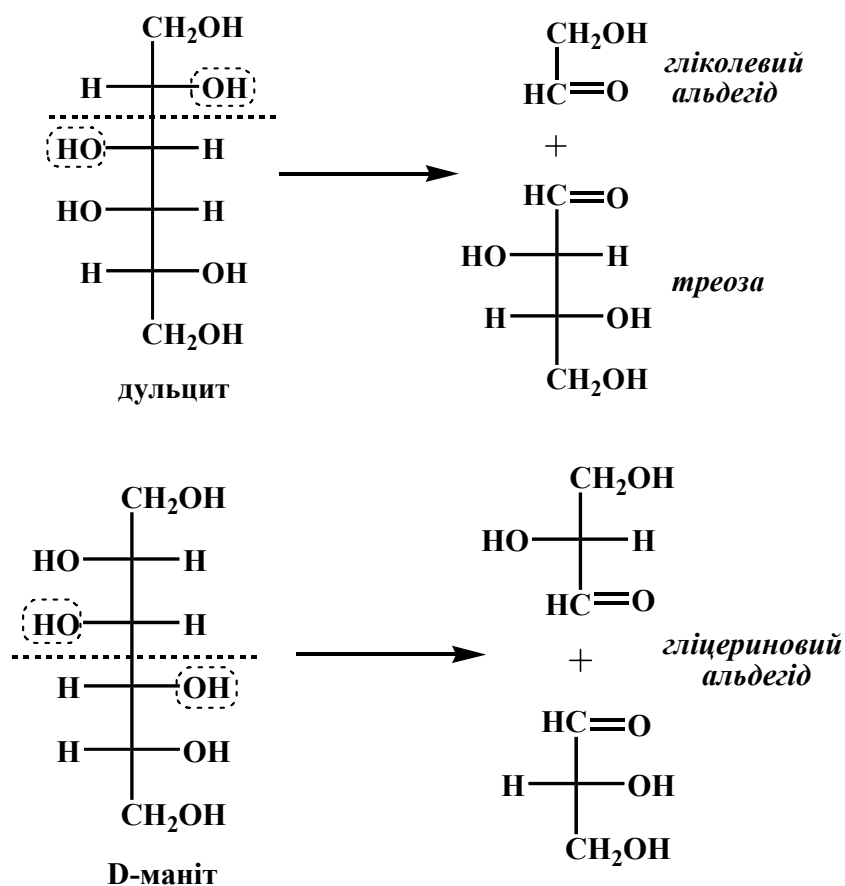
іншою просторовою будовою та міжатомними відстанями. Варто зазначити, що *швидкість* окиснення залежить від *стереохімії* вуглеводу.

У випадку ациклічних похідних цукрів (поліоли, альдонові кислоти) сусідні *HO-групи* можуть розміщуватись наступним чином:

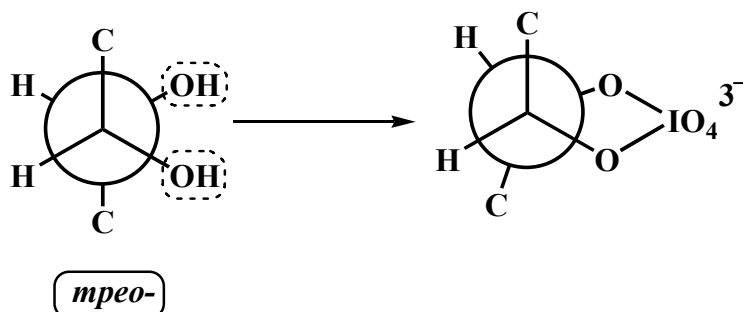


Швидкість окиснення таких структур періодатом зменшується в ряду:
 $\alpha \text{T} > \alpha > \alpha \text{E}$.

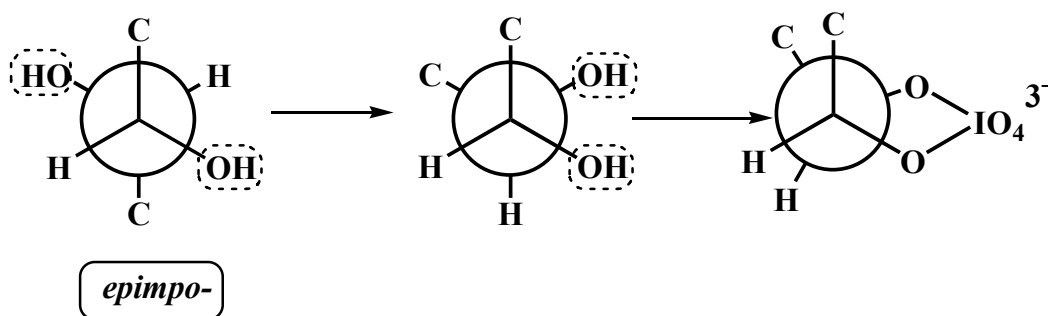
Цю залежність добре демонструє процес окиснення дульциту та маніту при використанні недостатньої кількості періодату (0.1 моль NaIO_4 на 1 моль поліолу):



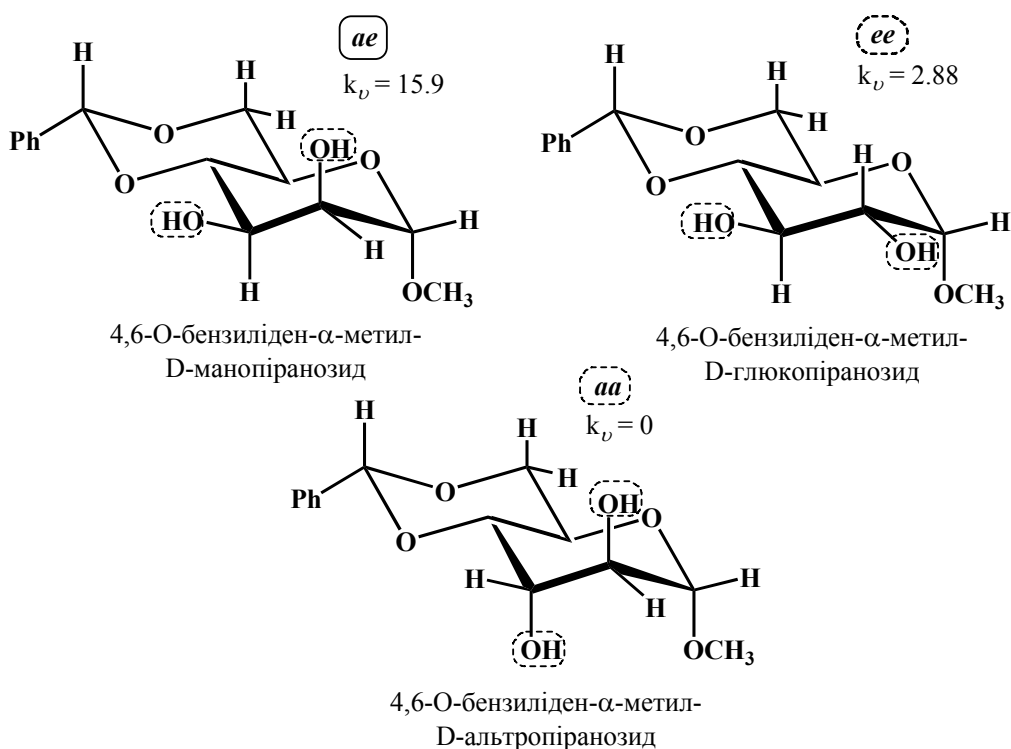
Відомо, що НО-групи з *трео*-конфігурацією просторово зближені і при утворенні п'ятичленного комплексу відбувається незначне додаткове зближення Н-атомів та С-замісників. Завдяки цьому комплекс є енергетично вигідним, що прискорює його утворення, а отже і весь процес окиснення.



На відміну від речовин з *трео*-розміщенням НО-груп, в сполуках *еритро*-фрагментом НО-групи віддалені одна від одної. Для утворення проміжного комплексу молекула спочатку має перейти у менш вигідну конформацію, а при замиканні циклу відбувається подальше зближення С-замісників, що уповільнює комплексоутворення та зменшує сумарну швидкість реакції.

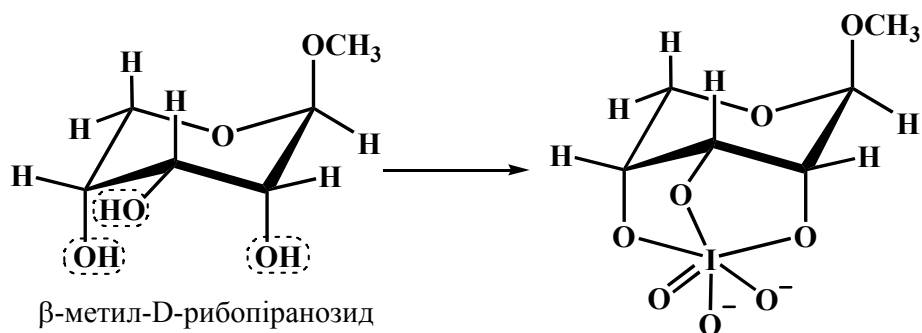


Для *піранозидів* швидкість окиснення також суттєво залежить від стереохімії. Для піраноз сусідні НО-групи можуть мати *цис*-розміщення (*ae*) та *транс*- розміщення (*ee*, *aa*). Швидкість окиснення зменшується в ряду: *ae* > *ee* >> *aa*. Зокрема, цю закономірність ілюструють константи швидкості окиснення 4,6-О-бензиліденових похідних гексоз із жорстко фіксованою конформацією.



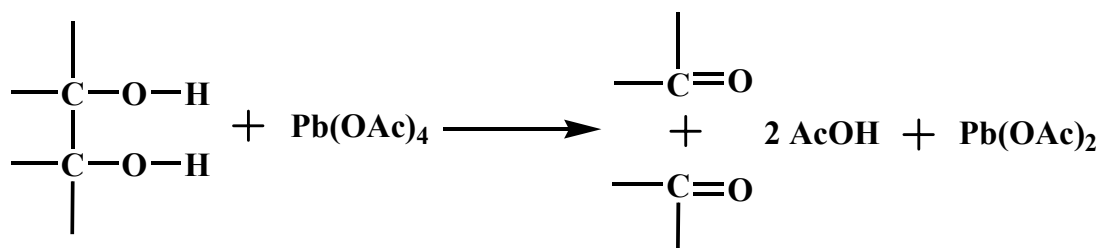
Ще більше вплив *стереохімічних* факторів проявляється при окисненні *фураноз*. У цьому випадку *цис*-ізомер окиснюється у десятки разів *швидше*, ніж *транс*-ізомер.

При аналізі результатів періодатного окиснення слід зважати на те, що крім звичайних *п'ятичленних* проміжних комплексів при pH 7 або pH > 7 (слабколужне середовище) NaIO₄ може утворювати *тридентатні* комплекси. Для їх утворення необхідна наявність *зближених* трьох HO-груп. Ця умова виконується для *цис-цис*-1,2,3-гідроксильних груп у піранозах. Наприклад, для рибопіранозиду:



Лімітуючою стадією в реакціях окиснення з утворенням *тридентатних* комплексів, як правило, є розклад цього комплексу.

❖ **Тетраацетат плюмбуму** для окиснення α -глікольного фрагменту запропонував *Krige*. В результаті окиснення також утворюються карбонільні сполуки.



Дія Pb(OAc)_4 подібна до дії NaIO_4 , але на практиці між цими реагентами існує суттєва різниця. По-перше, NaIO_4 використовують переважно у водному середовищі, а окиснення Pb(OAc)_4 проводять зазвичай в оцтовій кислоті, іноді у бензолі, хлороформі або піридині, що дозволяє окиснювати сполуки, не розчинні у воді.

За стеричними вимогами Pb(OAc)_4 також подібний до NaIO_4 ; вважають, що і у цьому випадку утворюється п'ятичленна проміжна сполука. Але, слід зазначити, що для Pb(OAc)_4 характерна *вища структурна та стереохімічна специфічність*, ніж для NaIO_4 .

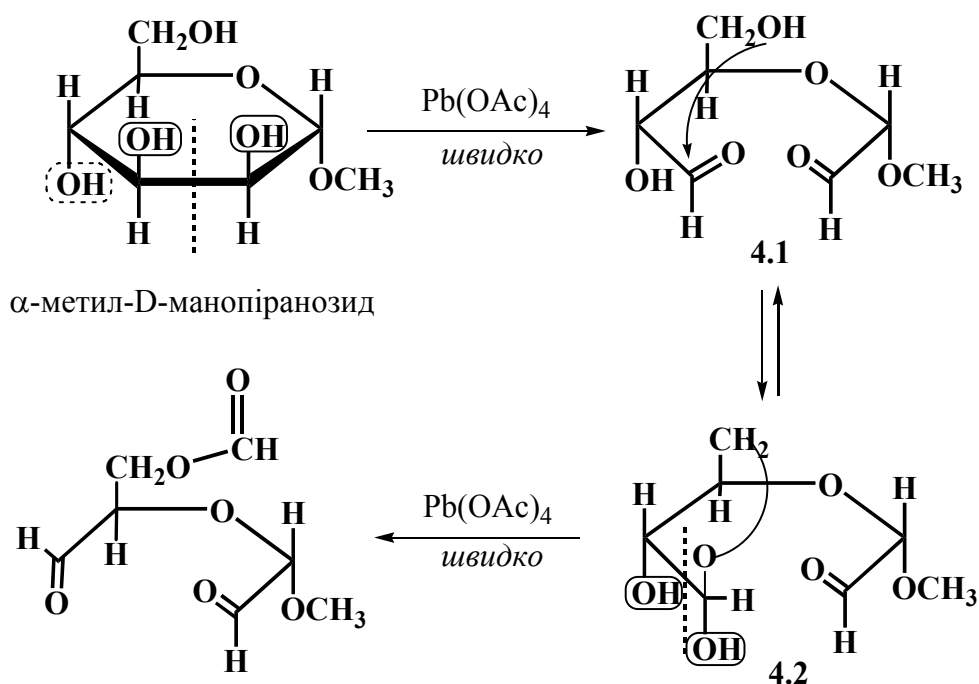
Швидкість реакції змінюється у напрямку:

α -гліколі з напівацетальним $\text{--OH} >$ ациклічні α -гліколі $>$ циклічні α -гліколі

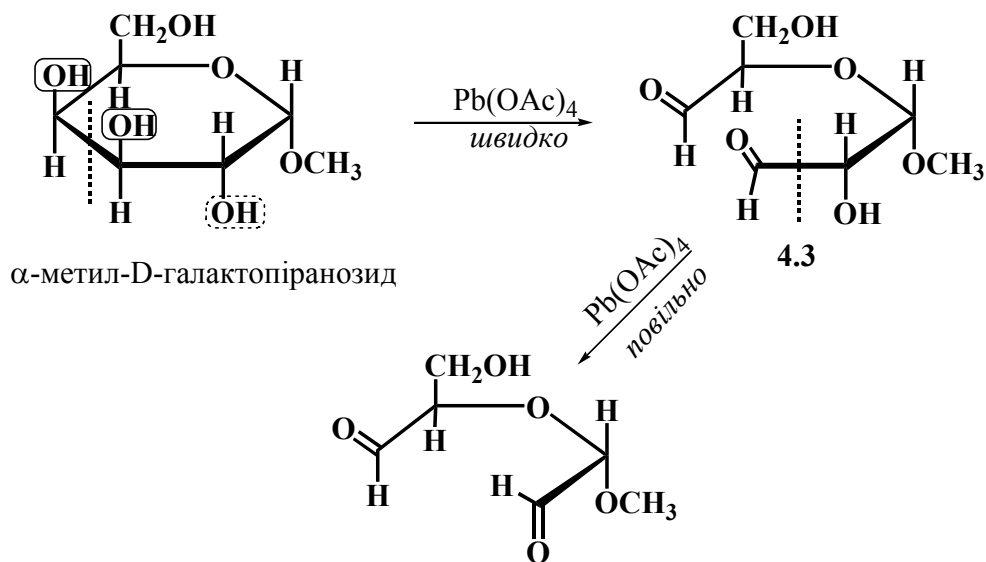
Цис-гліколі $>>$ Транс-гліколі

Ця різниця особливо суттєва для *фураноз* та їх похідних. При окисненні в оцтовій кислоті (де швидко встановлюється таутомерна рівновага) *в першу чергу* окиснюється таутомер з найвигіднішою *конфігурацією та конформацією* для атаки окисником.

Наприклад, при окисненні α -метил-D-манопіранозиду відбувається *швидко* поглинання 2 еквівалентів Pb(OAc)_4 .



α -Метил-D-галактопіранозид також містить *цис-транс*-тріольний фрагмент, але при його окисненні відбувається *швидко* поглинання лише *1* еквіваленту окисника. Другий еквівалент $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ витрачається суттєво повільніше.



Така різниця перебігу реакції пояснюється різним механізмом другого етапу окиснення. В обох випадках в першу чергу окиснюється *цис*-глікольний фрагмент. Далі гідроксиальдегід **4.1** перетворюється у циклічну форму **4.2** швидше, ніж відбувається його окиснення. *Цис*-глікольний фрагмент циклу **4.2**, що містить напівацетальну НО-групу, дуже швидко

окиснюється. Таким чином, відбувається швидке поглинання 2 еквівалентів окисника.

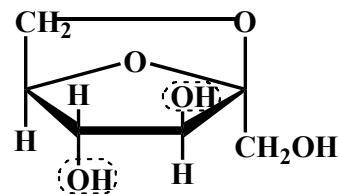
При окисненні похідних галактози відповідний гідроксиальдегід **4.3** не здатний до подібної циклізації з утворенням напівацеталю, а отже, його подальше окиснення відбувається повільно.

Знайдена ще низка емпіричних закономірностей:

- Окиснення не захищених моносахаридів $Pb(OAc)_4$ зупиняється на стадії похідних тетроз.
- При окисненні гліколей спостерігається низький вихід вільної $HCOOH$; часто продукти окиснення є естерами мурашиної кислоти.
- Стереоспецифічність дії $Pb(OAc)_4$ залежить від розчинника та умов реакції.

Наприклад, в абсолютному піридині 5-кратний надлишок $Pb(OAc)_4$ розщеплює *транс*-глікольні фрагменти з суттєво віддаленими одна від одної HO -групами за декілька годин.

У цих умовах можна провести розщеплення *транс*-глікового (діаксіальна орієнтація HO -груп) угруповання 2,6-ангідро- β -D-фруктофуранозиду.



2,6-ангідро- β -D-фруктофуранозид

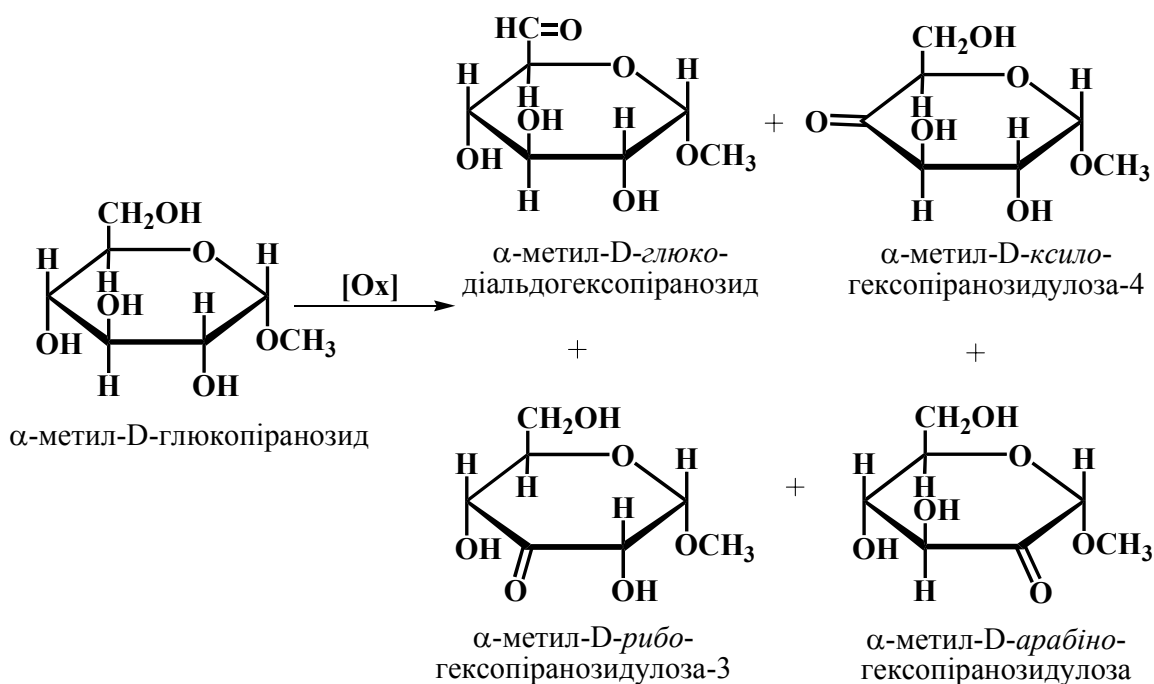
Таким чином, HIO_4 та $Pb(OAc)_4$ є взаємодоповнюючими окисниками, які дозволяють проводити селективне окислювальне розщеплення α -OH-фрагментів. Це дає широкі можливості для їх аналітичного та препаративного застосування.

4.2.5. Окиснення неспецифічними окисниками

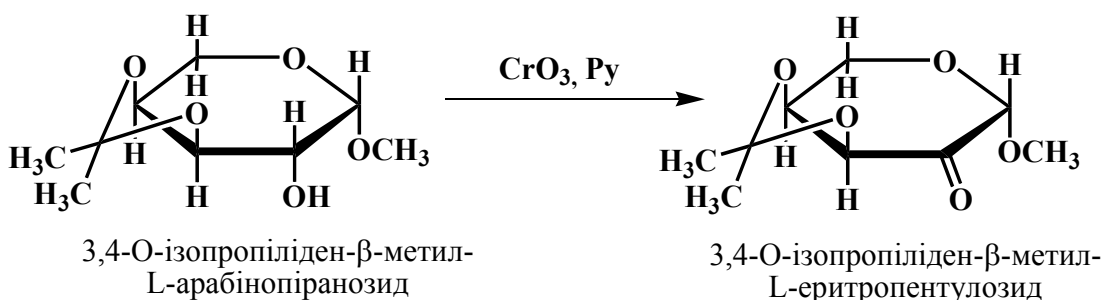
Неспецифічні окисники (сильні окисники: HNO_3 , $KMnO_4$, $K_2Cr_2O_7$, CrO_3 , $NOCl$ та ін.) викликають глибокий розклад моносахаридів та їх похідних з

утворенням щавелевої кислоти, CO_2 та H_2O . Іноді вдається виділити з невеликим виходом крупніші фрагменти. Наприклад, при окисненні HNO_3 з виходом 50% можна виділити дикарбонові кислоти.

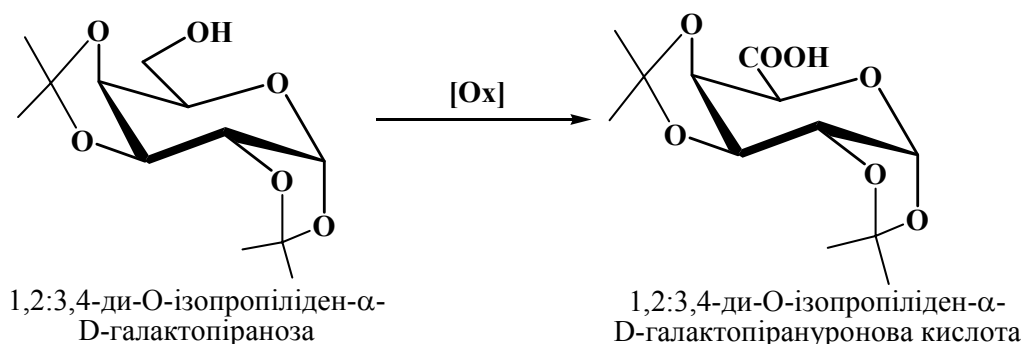
При дії на глікозиди хромового ангідриду в ацетоні ($\text{CrO}_3/\text{Me}_2\text{CO}$) або водного розчину біхромату калію ($\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7/\text{H}_2\text{O}$) реакція відбувається неселективно, а отже окиснюються різні HO -групи. Наприклад, при окисненні α -метил-D-глюкопіранозиду виділено низку дикарбонільних сполук:



Дію неспецифічних окисників можна зробити селективною у випадку захисту всіх HO -груп, крім однієї, яку треба окиснити. Такий підхід є досить розповсюдженим в хімії вуглеводів. Наприклад, виходячи із захищеного арабінопіранозиду можна одержати улозу з виходом 50%:



Первинну спиртову групу попередньо захищеного моносахариду можна перетворити у карбоксильну дією KMnO_4 або $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ в H_2SO_4 :



Розповсюдження деяких альдурунових та альдарових кислот у природі.

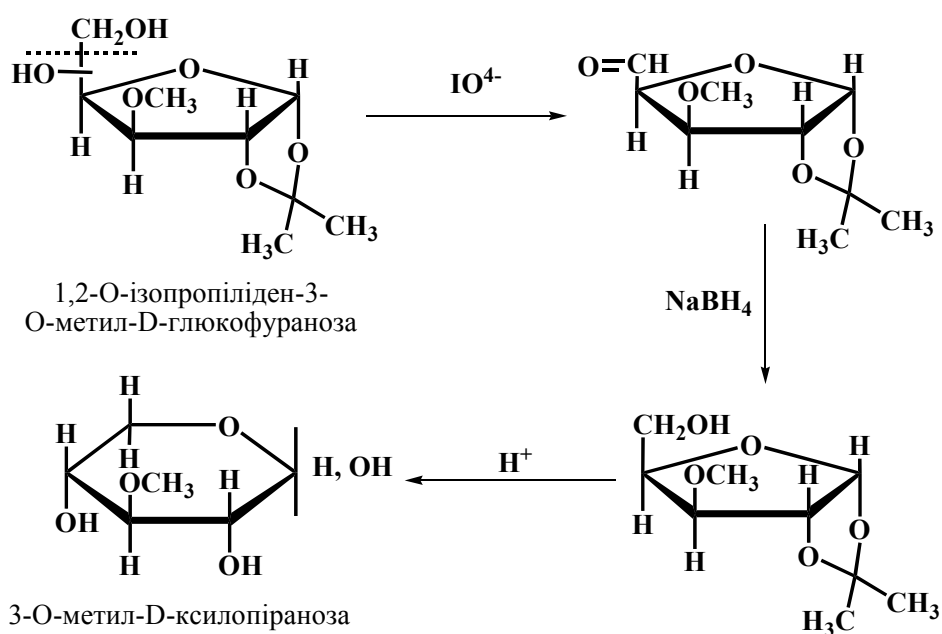
Похідні альдурунових та альдарових кислот широко розповсюджені в природі:

- ✓ *4-O-метил-D-глюкуронова кислота* входить до складу ксиланів;
- ✓ *D-галактуронова кислота* – елементарна ланка пектинових сполук;
- ✓ *D-глюкуронова* та *L-ідурунова кислоти* – структурні компоненти гепарину (важливого антикоагулянту);
- ✓ *D-мануронова* та *L-гулурунова кислоти* – структурні компоненти полісахариду альгінової кислоти, який виділяють з бурих водоростей;
- ✓ У організмах *D-глюкуронова кислота* використовується для виведення фенолів, стероїдів, ароматичних карбонових кислот у вигляді відповідних глікозидів;
- ✓ *D-глюкуронова кислота* входить до складу гіалуронової кислоти, що міститься в багатьох біологічних рідинах (слині, синовіальній рідині);
- ✓ *Слизева кислота* (галактарова, або муцинова, кислота). Її можна одержувати з гуміарабіку та пектинових сполук, слиzysta консистенція яких обумовила назву кислоти. Використовується для синтезу піролу та інших гетероциклічних сполук.

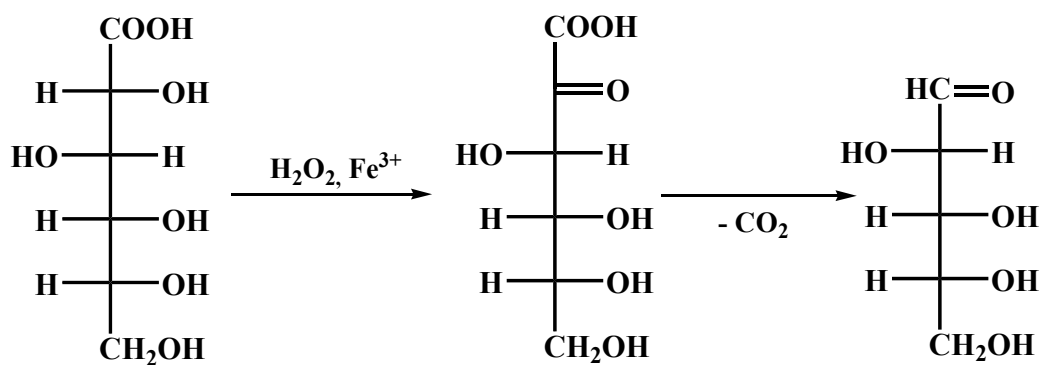
4.2.6. Методи укорочення карбонового ланцюга моносахаридів

Укорочення ланцюга моносахаридів часто використовують для встановлення будови моносахаридів або з метою синтезу різноманітних похідних. Більшість методів укорочення ланцюга базується на реакціях окиснення моносахаридів та їх похідних.

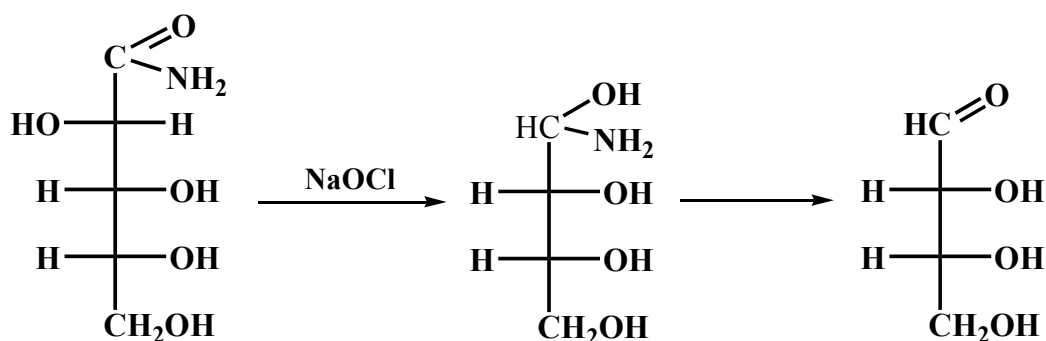
1. Досить часто з цією метою окиснюють відповідним чином захищений моносахарид, діючи періодатом натрію або тетраацетатом плюмбуму. Наприклад, таким чином з глюкози можна одержати ксилозу:



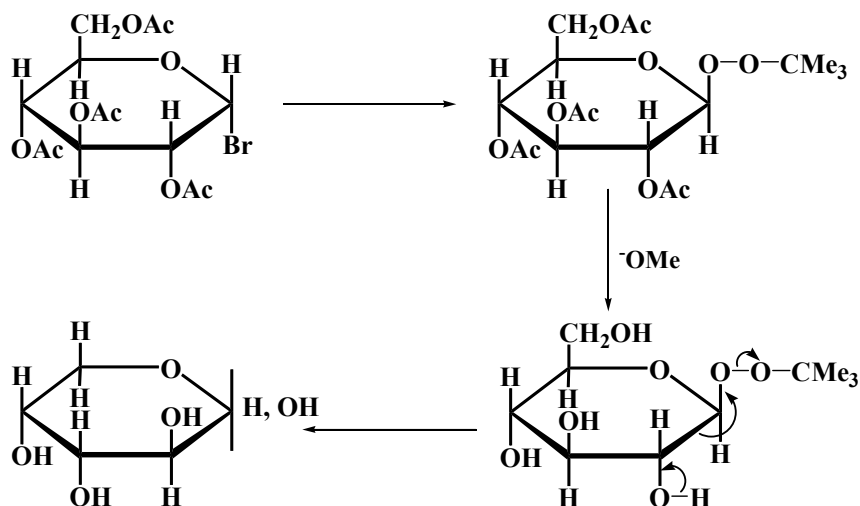
2. **Метод Руффа.** Цей класичний окиснювальний метод укорочення ланцюга полягає у дії пероксиду водню на кальцієві солі альдонових кислот в присутності іонів Fe^{3+} . Вважають, реакція відбувається через стадію утворення 2-кетואльдонової кислоти.



3. **Розпад по Веєрману.** Це фактично реакція Гофмана, адаптована до амідів альдонових кислот.

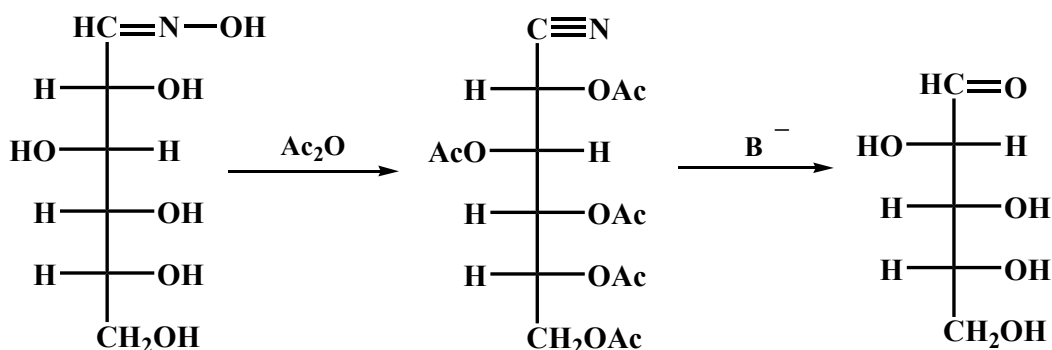


4. **Укорочення по Кенігсу-Кнорру.** Цей метод полягає у перетворенні моносахариду у *трет*-бутилпероксид за реакцією Кенігса-Кнорра з наступною дією метилатом натрію.

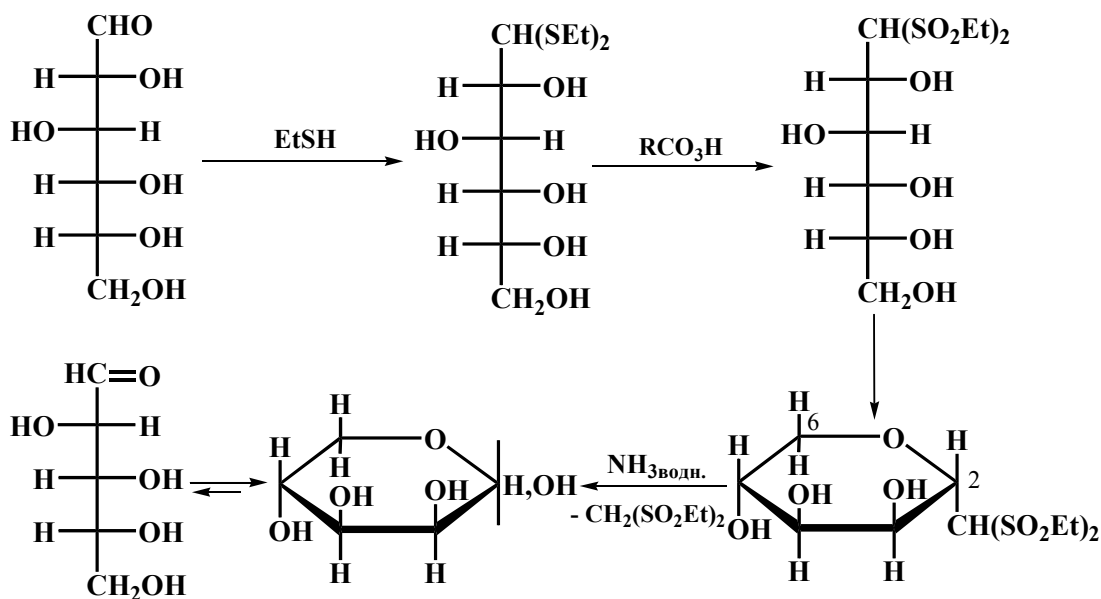


5. **Укорочення по Волю.** У цьому методі не використовують окисники. За цим методом оксими альдоз оброблюють оцтовим ангідридом. При цьому відбувається ацилювання і дегідратація до нітрилу альдонової кислоти. Останній при взаємодії з основою (аміаком або метилатом

натрію) зазнає дезацетилювання та відщеплення ціановодневої кислоти з утворенням альдози (коротшої на одну карбонову ланку).



6. **Укорочення по Фішеру.** Альдози перетворюють на діетилмеркапталі. Далі проводять окиснення діетилмеркапталей моносахаридів надкислотами у дисульфони. Останні легко дегідратуються, утворюючи 2,6-ангідропохідні, які під дією водного аміаку зазнають укорочення ланцюга внаслідок відщеплення карбонвмісного фрагменту – $\text{CH}_2(\text{SO}_2\text{Et})_2$.



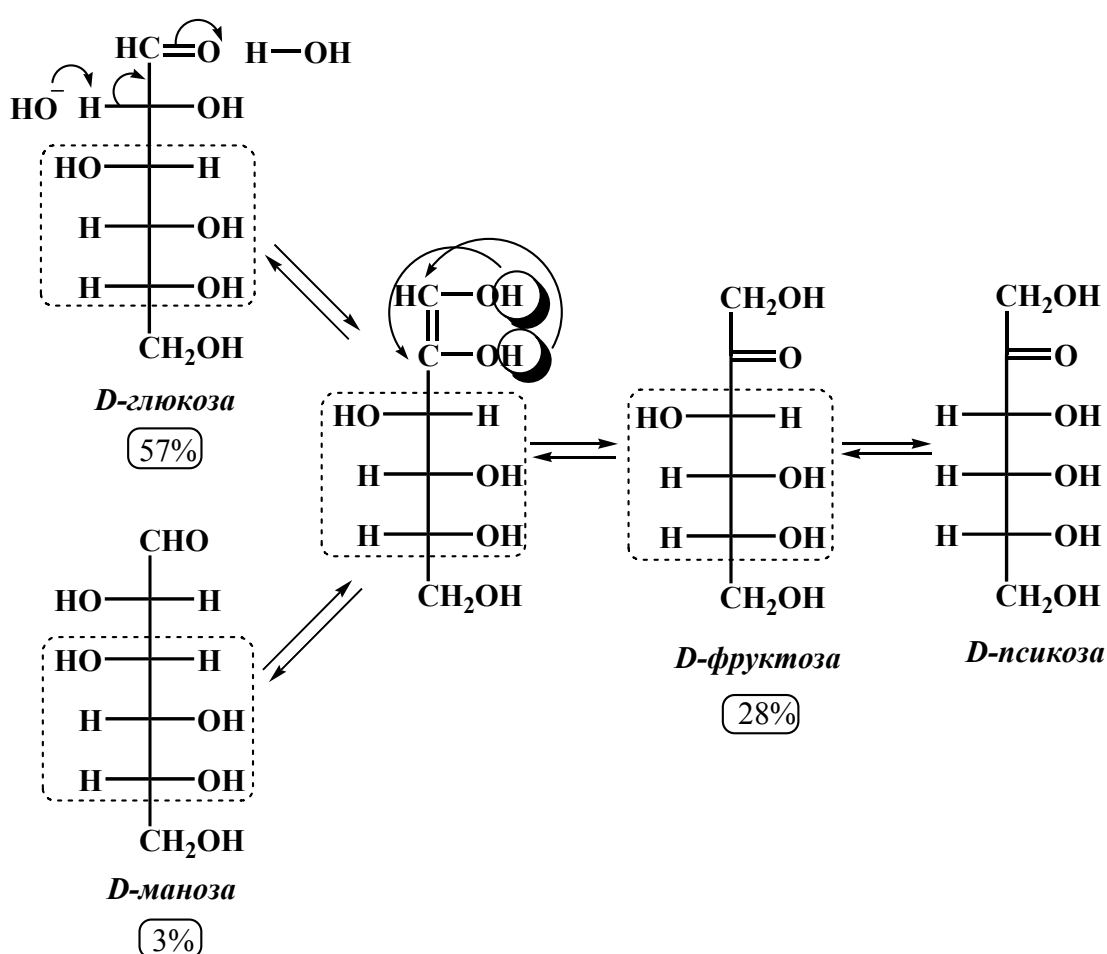
4.3. Перетворення моносахаридів під дією кислот та основ

Під дією кислот та основ моносахариди зазнають численних перетворень. Першою стадією усіх цих перетворень є утворення енолу, що

каталізується як кислотами, так і основами. Утворений енол за реакцією *Лобрі де Брюїна – Альберда ван Екеништейна* перетворюється в епімер альдози та відповідну кетозу.

Класичні умови проведення реакції *Лобрі де Брюїна – Альберда ван Екеништейна* (1895 р.): 0.035 % NaOH, 35 °С, 100 год.

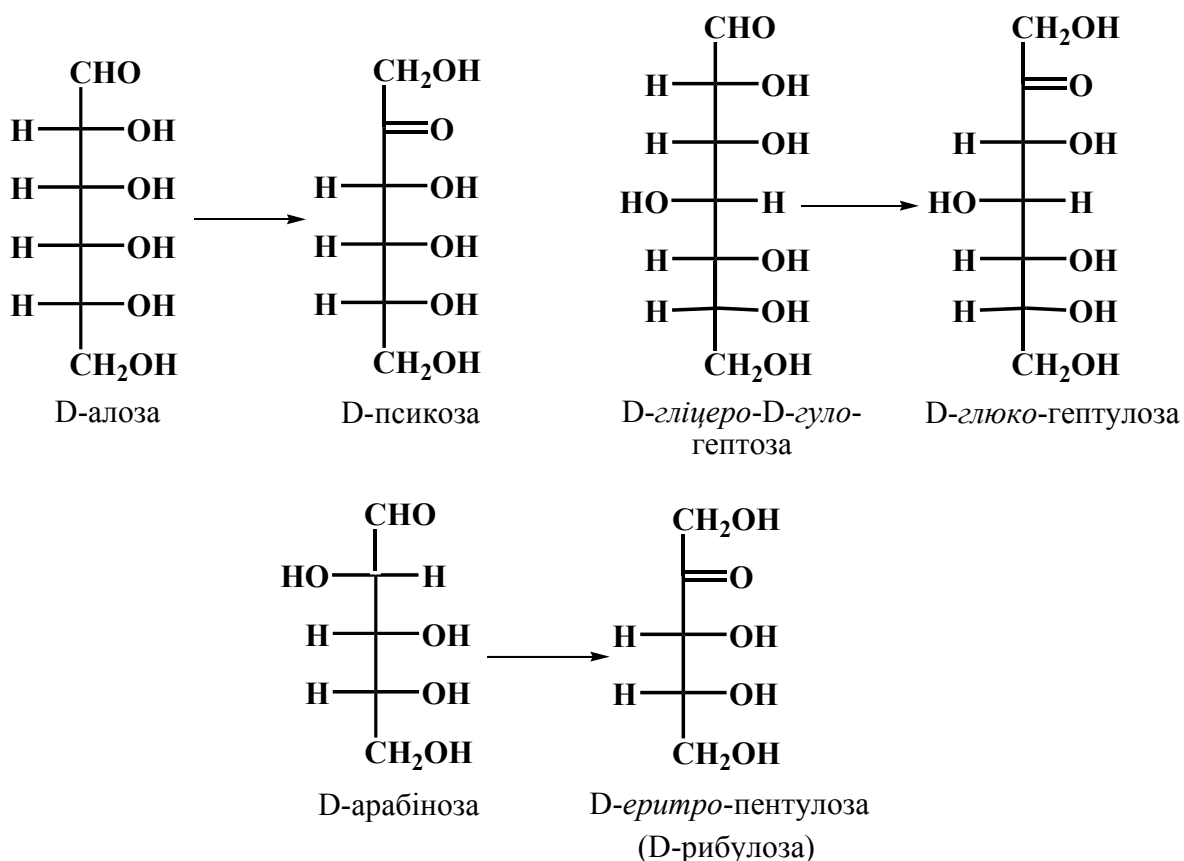
Наприклад, з D-глюкози утворюється суміш, в якій, крім вихідної глюкози міститься ще D-маноза та D-фруктоза. У спеціальних умовах вдається зафіксувати присутність D-псикози (епімеру фруктози по C-3).



Аналіз умов реакції (середовище, каталізатор, температура, час реакції (детальніше див. табл. 10, с. 100, основна література [1])) показав, що ефективнішими каталізаторами є основи. Гідроксиди двовалентних металів виявились ефективнішими, ніж, наприклад, NaOH чи KOH, що може бути пов'язано із стабілізацією енолу за рахунок взаємодії з двовалентним

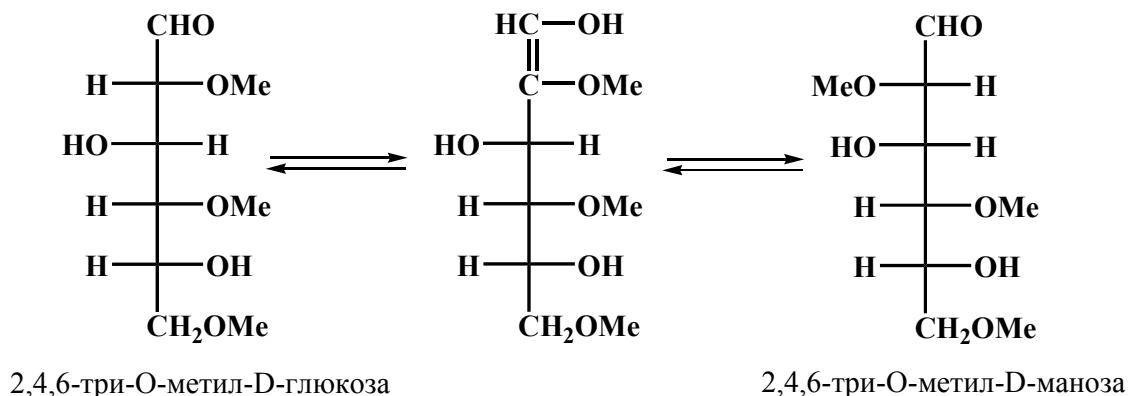
металом. У випадку використання кислот для каталізу вихід реакції низький, а час реакцій тривалий. Отже ефективність каталізатора змінюється у ряду: $H^+ < NaOH, KOH < Ca(OH)_2$.

Незважаючи на те, що в результаті реакції утворюється суміш продуктів (принаймні трьох), а хід реакції ускладнюється іншими побічними процесами, ця реакція має важливе препаративне значення, зокрема, для *синтезу важкодоступних кетоз*. Для відділення альдоз з реакційної суміші їх зазвичай окиснюють бромом у альдонові кислоти, які видаляють за допомогою аніонообмінних смол. Виходи кетоз $\sim 10 - 50 \%$. Прикладом синтезу кетоз за цією реакцією є одержання D-психози з D-алози, D-еритро-пентулози з D-арабінози та D-глюко-гептулози з D-гліцero-D-гуло-гептози:

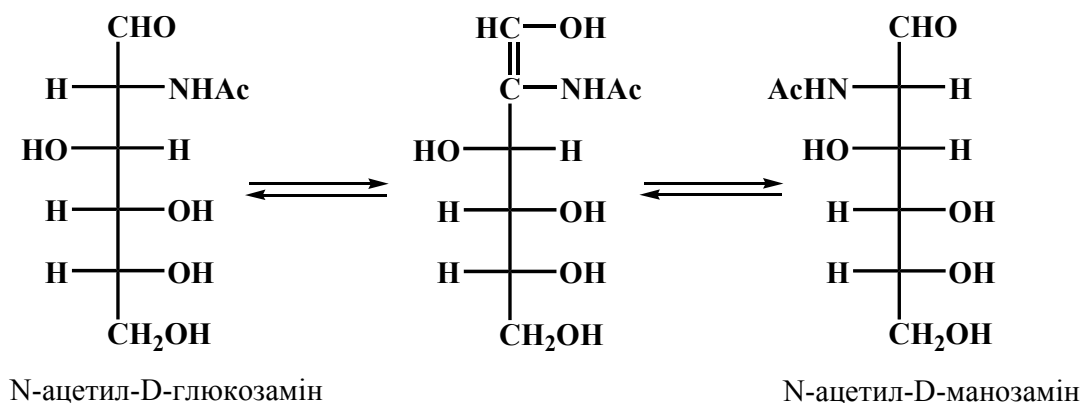


Ця реакція також дозволяє синтезувати *важкодоступні метильовані альдози*, що містять метоксигрупу біля C-2, з їх більш доступних епімерів (кетоза у цьому випадку *не може* утворитись!). Наприклад, важкодоступну

2,4,6-три-О-метил-D-манозу одержують з доступнішої 2,4,6-три-О-метил-D-глюкози:



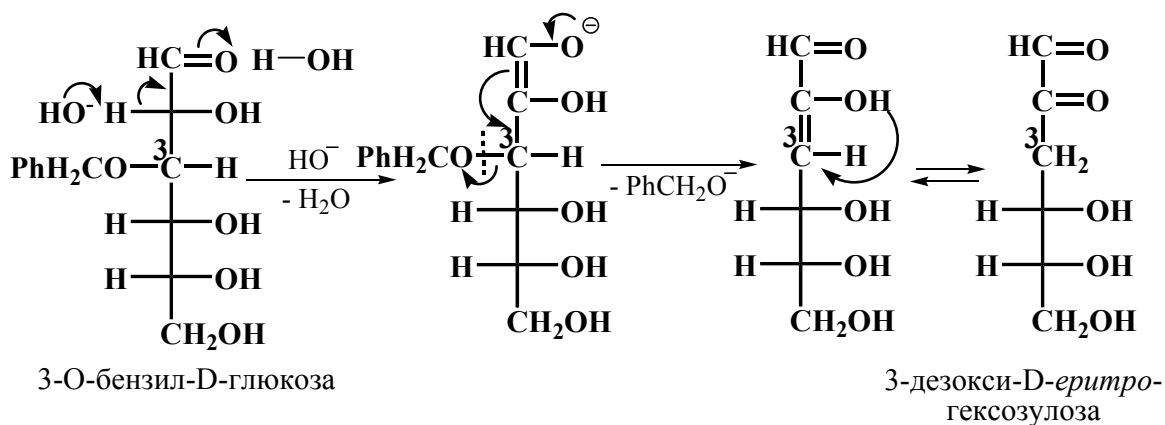
Подібним чином можна одержати *епімерні аміноцукри*. Наприклад, з N-ацетил-D-глюкозаміну одержують N-ацетил-D-манозамін. Останній є важливою вихідною сполукою для синтезу N-ацетилнейрамінової кислоти, яка є найважливішим та найрозповсюдженішим представником сіалових кислот (розповсюджений клас природних сполук рослинного та тваринного світу, зокрема, у вільному стані присутній у спинномозковій рідині, слизовій оболонці шлунка, щитоподібній залозі).



4.3.1. Утворення 3-дезоксиглікозулоз та їх подальші перетворення

Ще одним важливим прикладом перетворень моносахаридів, що відбуваються під дією кислот або основ, є дегідратація з розщепленням зв'язку C-3—O. Ця реакція, яка є характерною для всіх β-гідроксикарбонільних сполук, починається з *енолізації*. Варто зазначити, що наявність замісника біля атома кисню в третьому положенні (C-3—OR)

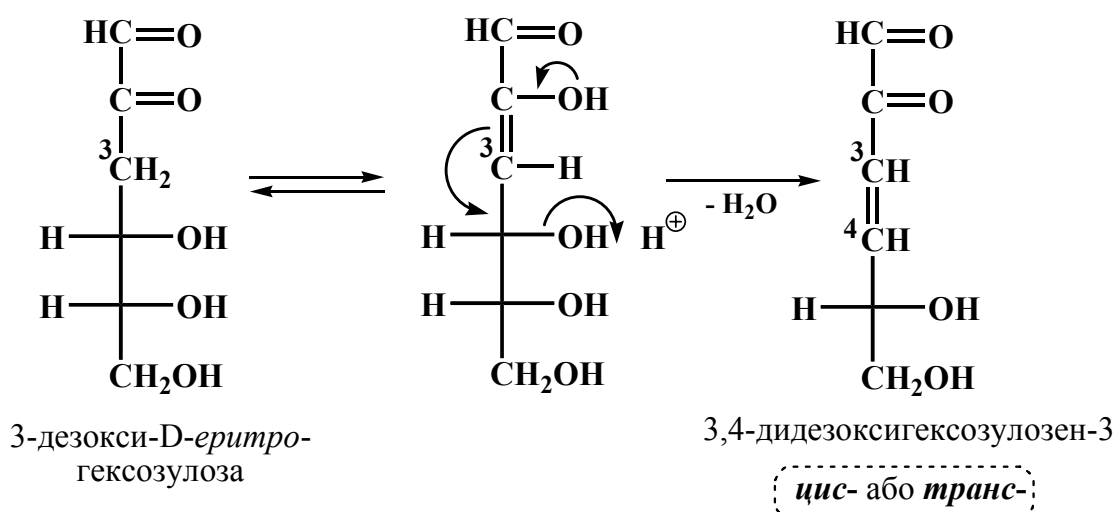
суттєво прискорює процес. Первинним продуктом в цьому перетворенні є нестійка *3-дезоксиглікозулоза*. Перший представник цього класу сполук – *3-дезоксид-еритро-гексозулоза* – був вперше виділений у 1960 р. при дії розведеного розчину NaOH на 3-О-бензил-D-глюкозу:



Подальші перетворення залежать від рН середовища. У *кислому* середовищі *3-дезоксиглікозулози* утворюють *похідні фурану*:

- 3-дезоксипентозулози → фурфурол;
- 3-дезоксигексозулози → 5-гідроксиметилфурфурол

Перша стадія реакції полягає у відщепленні оксигенвмісного замісника від C-4:

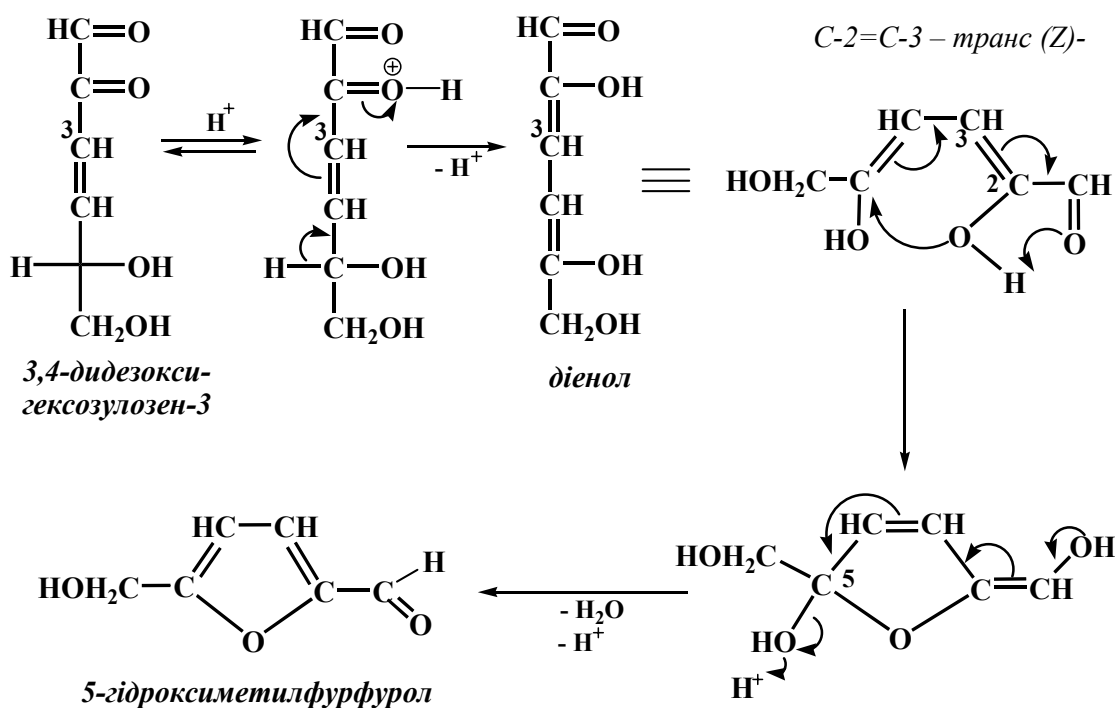


Утворений 3,4-дидезоксигексозулозен-3 (3,4-дидезоксигексозулоз-3-ен) може мати *цис-* або *транс-*конфігурацію. Наприклад, при нагріванні D-

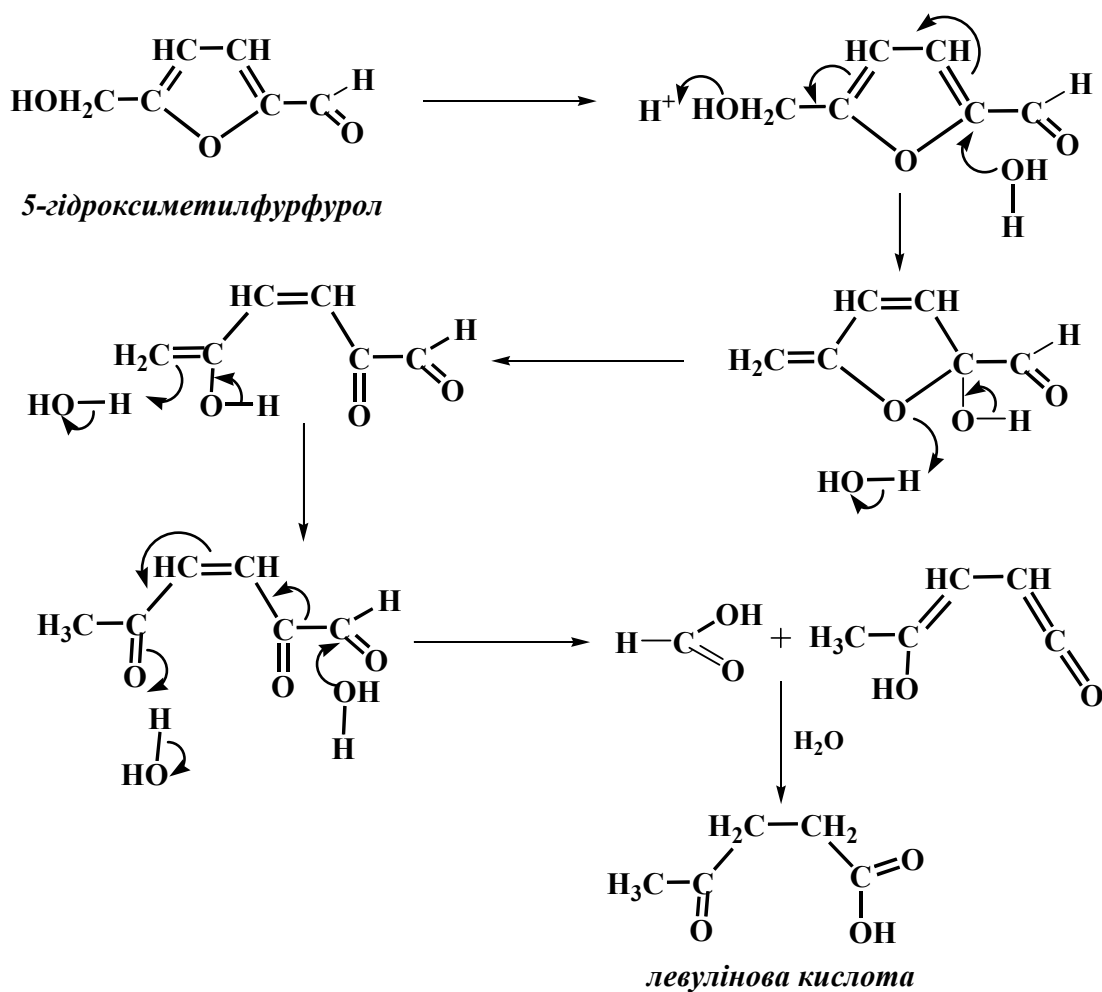
фруктози з розведеними кислотами утворюється *транс*-ізомер 3,4-дидезоксигексозулоз-3-ену з домішкою слідових кількостей *цис*-ізомеру.

Встановлено, що 3,4-дидезоксигексозулоз-3-ени дуже легко перетворюються в 5-гідроксиметилфурфурол.

Механізм реакції передбачає спочатку утворення дієнолу, стабілізованого за рахунок довгого ланцюга спряження (від карбонільної до 5-НО-групи). Далі дієнол циклізується з наступним відщепленням НО-групи від С-5. Важливою *стеричною умовою* циклізації дієнолу є *Z-конфігурація* (*транс*-розміщення карбоновмісних замісників) подвійного зв'язку **C-2=C-3**.



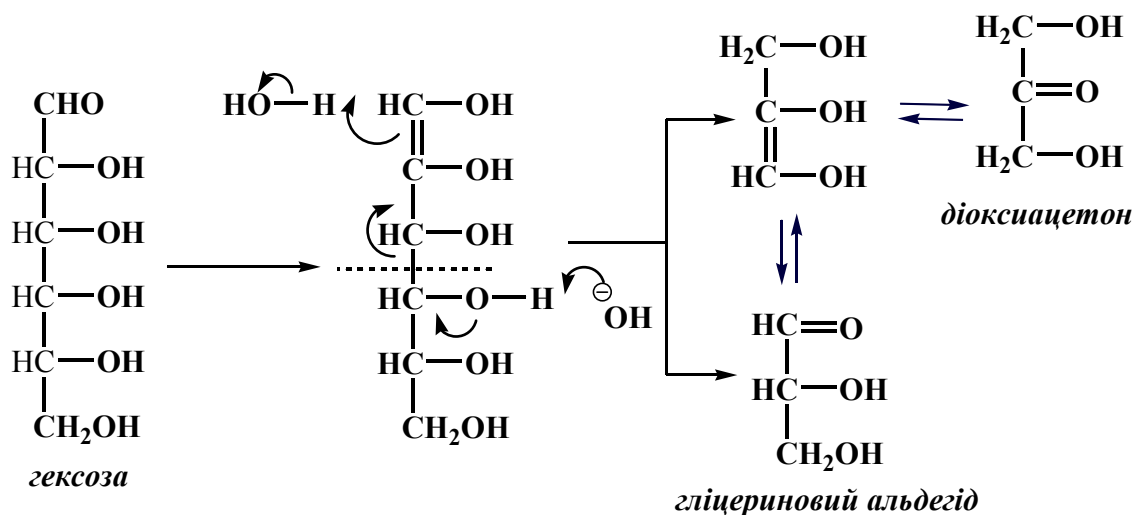
5-Гідроксиметилфурфурол може перетворитись далі у левулінову кислоту за схемою:



4.3.2. Ретроальдольний розпад моносахаридів

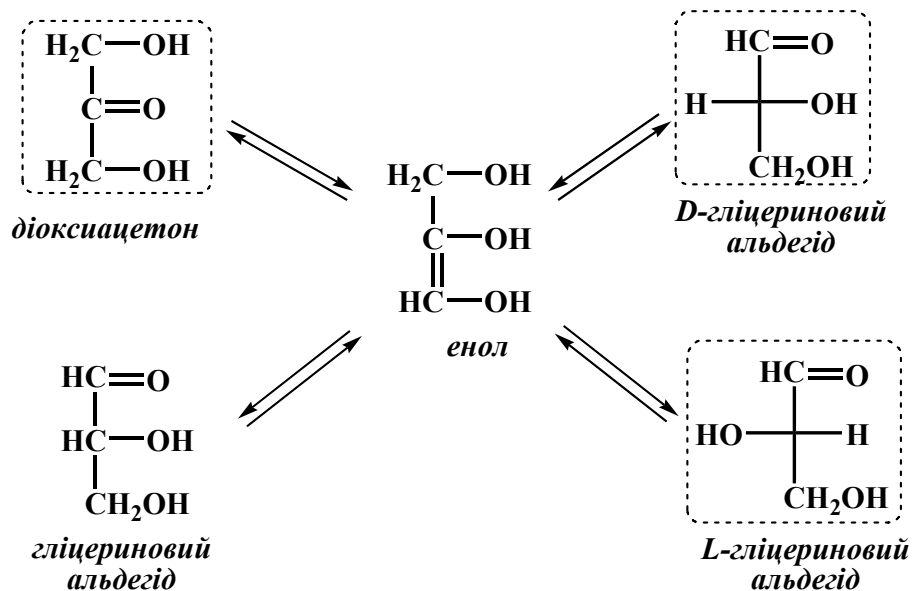
У лужних розчинах може відбуватись розрив С-С зв'язку моносахаридів та перетворення в оксикарбонільні сполуки з меншою кількістю атомів карбону за реакцією, зворотною альдольній конденсації (*ретроальдольний розпад моносахаридів*).

Отже, у лужному середовищі відбувається розпад гексози на гліцериновий альдегід та діоксиацетон за схемою:

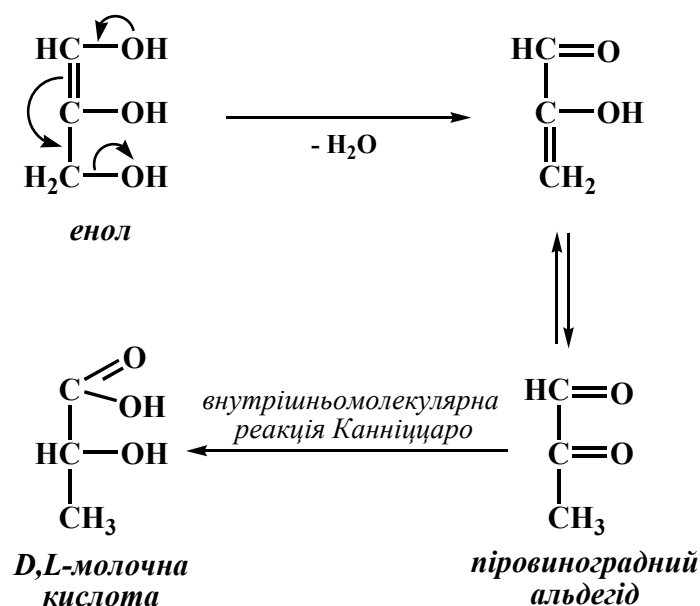


Гліцериновий альдегід та діоксиацетон здатні до подальших перетворень. Вони зазнають енолізації, утворюючи один і той же *енол*, який далі вступає в обидві розглянуті раніше реакції: *Лобрі де Брюїна – Альберда ван Екенштейна* та *дегідратації* β-гідроксикарбонільних сполук.

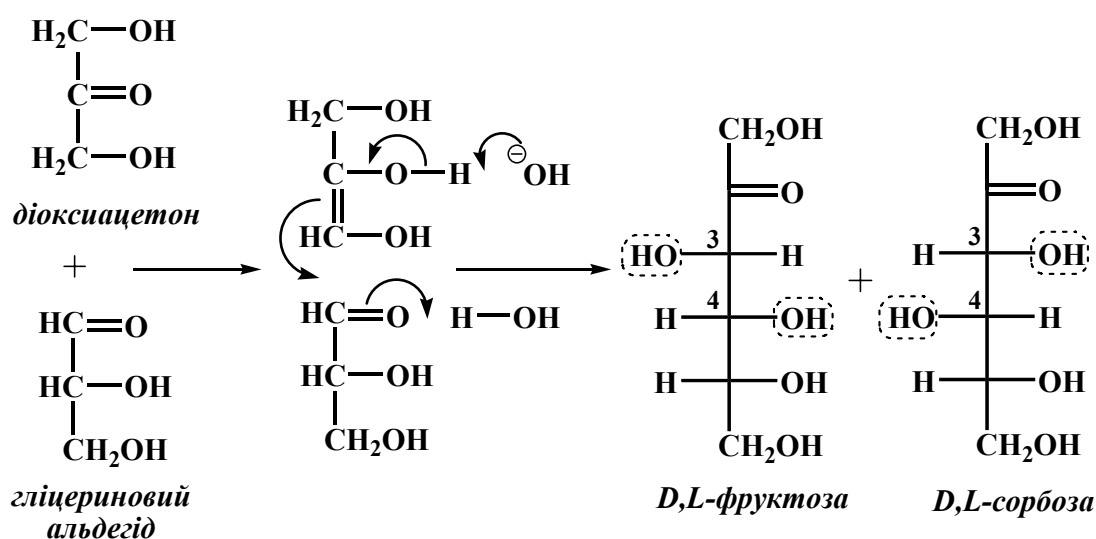
За реакцією *Лобрі де Брюїна – Альберда ван Екенштейна* енол дає рівноважну суміш D-, L-гліцеринових альдегідів та діоксиацетону.



За реакцією *дегідратації* утворюється *пірвіноградний альдегід*, який в результаті внутрішньомолекулярної *реакції Канніццаро* перетворюється у D,L-молочну кислоту.



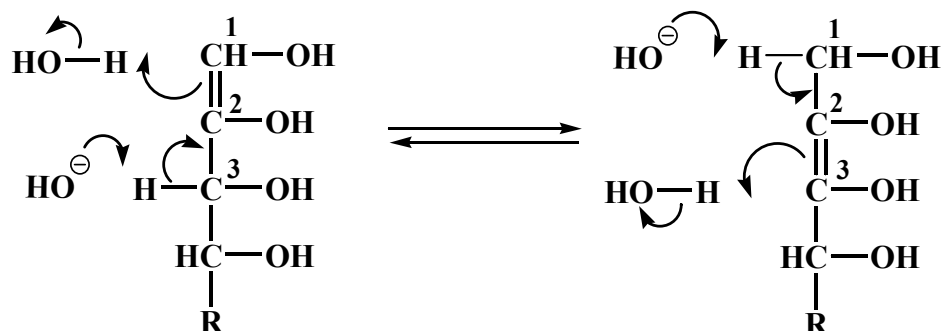
Крім того, гліцериновий альдегід та діоксиацетон, знову вступаючи в альдольну конденсацію, можуть дати D,L-фруктозу та D,L-сорбозу. Нові хіральні центри (при C-3 та C-4), що виникають при утворенні цих сполук, мають переважно *трео*-конфігурацію.



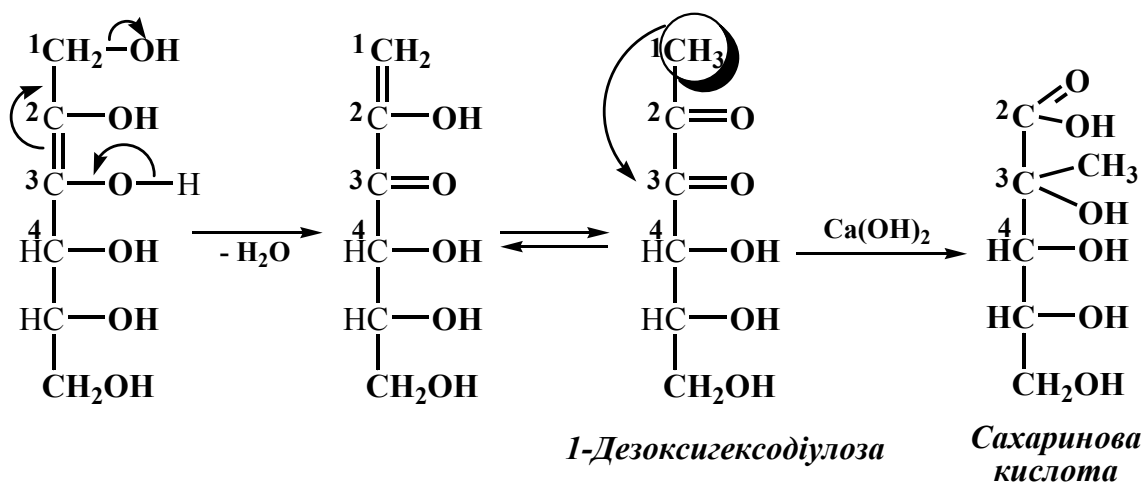
Конденсація діоксиацетону та гліцеринового альдегіду – це один з методів синтезу *гексулоз*.

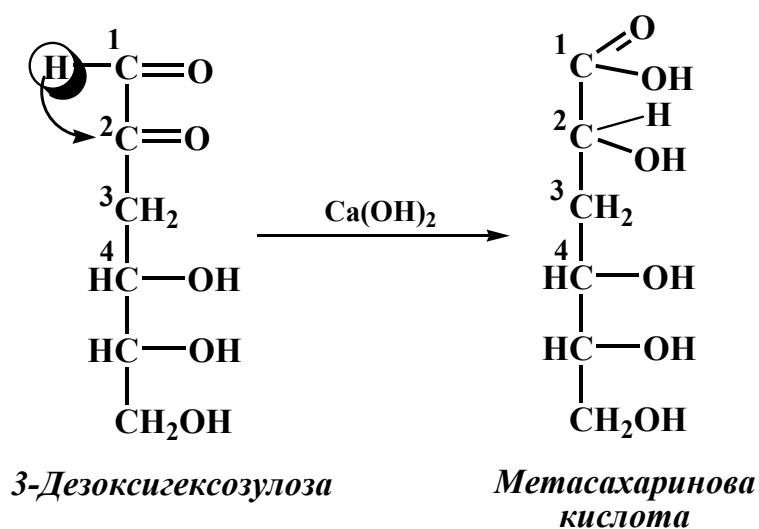
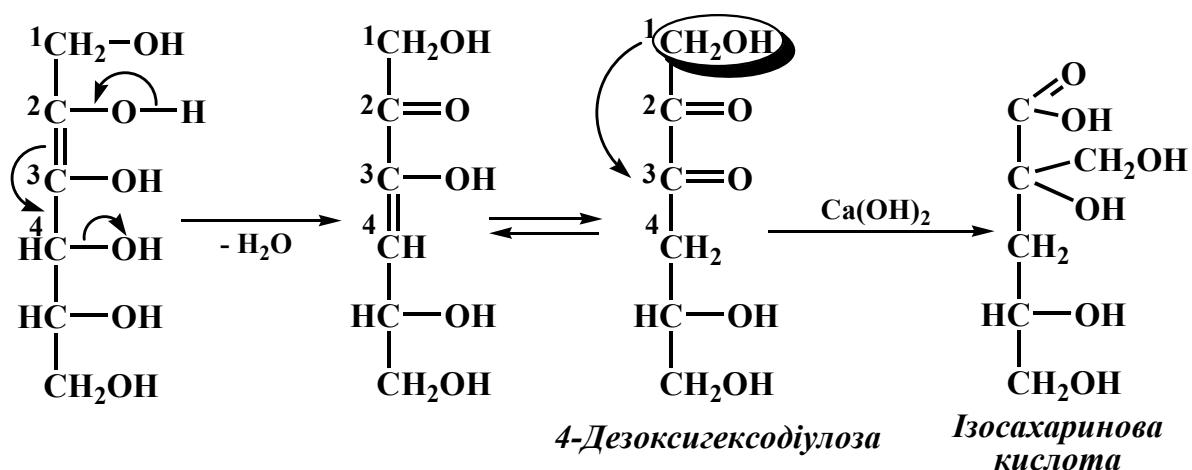
4.3.3. Міграція подвійного зв'язку в 1,2-ендіолі та перетворення моносахаридів у сахаринові кислоти (сахаринове перегрупування)

Енолізація *не зупиняється* на стадії *1,2-ендіолу*: подвійний зв'язок може мігрувати вздовж карбонового ланцюга моносахариду в результаті *прототропних* перетворень:



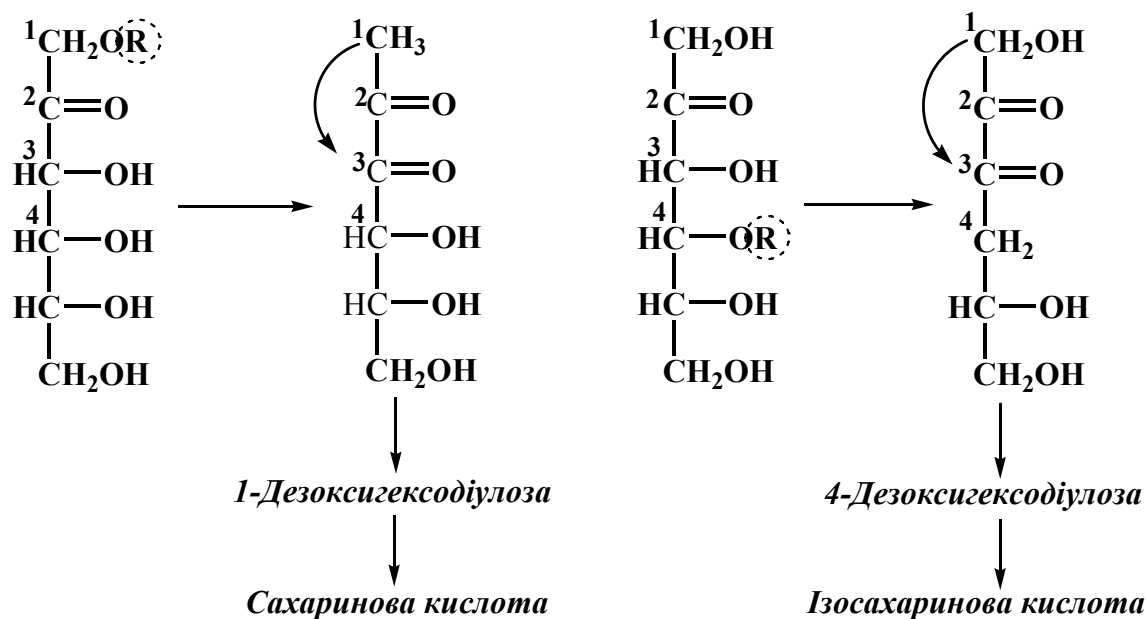
2,3-Ендіол, що утворюється при міграції $C=C$, може відщеплювати HO -групу від *C-1* або *C-4*:





Процес β -елімінування суттєво прискорюється, якщо відщеплюється не НО-група, а алкокси- (RO-) або ацилоксигрупа (RCOO-):

- ✓ З 1-*O*-заміщених кетоз $\longrightarrow$ 1-дезоксигексодіулоза (переважно) $\longrightarrow$ сахаринава кислота;
- ✓ З 4-*O*-заміщених кетоз або альдоз $\longrightarrow$ 4-дезоксигексодіулоза (переважно) $\longrightarrow$ ізосахаринава кислота.



Сахаринові кислоти утворюються з альдоз та кетоз при тривалій обробці насиченим розчином $\text{Ca}(\text{OH})_2$ впродовж 6 – 8 тижнів при 20 - 25°C. Більш препаративні виходи сахаринових кислот дають 1-О-заміщені кетози.

4.4. Реакції та похідні карбонільної групи моносахаридів

Як вже зазначалось раніше, завдяки наявності таутомерії між циклічними та відкритою формами моносахаридів, останні здатні вступати у реакції по карбонільній групі. У деяких випадках чітко розмежувати реакції ациклічної та циклічної форми проблематично, оскільки часто обидві форми одночасно реагують з одним й тим самим реагентом. Крім того, багато похідних по карбонільній групі монсахаридів (як і самі моносахариди) знаходяться у таутомерній рівновазі з відповідними похідними циклічної форми.

Для синтетичної хімії вуглеводів корисними є меркапталь, менше використовуються нітрогенвмісні похідні моносахаридів по карбонільній групі (оксими, гідрозони). Саме у випадку останніх похідних проявляється двоїста реакційна здатність моносахаридів.

4.4.1. Реакції з гідроксиламіном. Оксими.

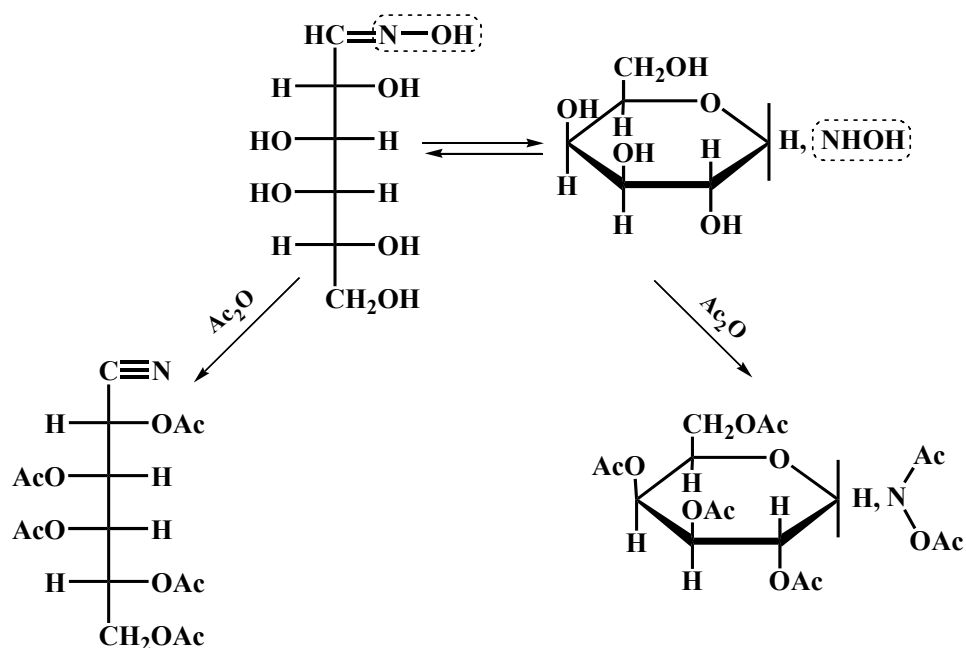
Оксими моносахаридів утворюються при їх взаємодії з гідроксиламіном і є добре розчинними у воді та спирті, але важко очищуються (тому зазвичай не використовуються для виділення та ідентифікації моносахаридів). Більшість оксимів моносахаридів у розчинах зазнають мутаротації. Будова найстійкішої форми оксиму визначається природою моносахариду. Наприклад:

- пентози $\longrightarrow$ ациклічні оксими
- D-галактоза $\longrightarrow$ суміш таутомерів
- D-глюкоза $\longrightarrow$ циклічна форма (переважно)

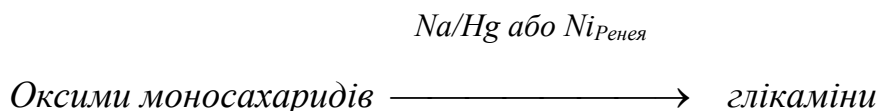
З метою встановлення будови оксиму проводять його ацилювання:

- ациклічні оксими $\longrightarrow$ ацетати нітрилів альдонових кислот
- циклічні оксими $\longrightarrow$ циклічні повні O,N-ацетати

Наприклад, для оксиму галактози підтверджується утворення суміші двох форм:



Відновлення оксимів моносахаридів амальгамою натрію або гідрування над нікелем Ренея приводить до утворення **глікамінів** (амінополіолів – поліолів, в яких одна НО-група заміщена на Н₂N-групу).



4.4.2. Реакції з гідразинами. Гідразони.

Взаємодія моносахаридів з гідразинами відбувається зазвичай неоднозначно. На відміну від оксимів (структура яких визначалась будовою вихідного моносахариду), *структура гідразонів* в основному залежить від *природи вихідного гідразину*.

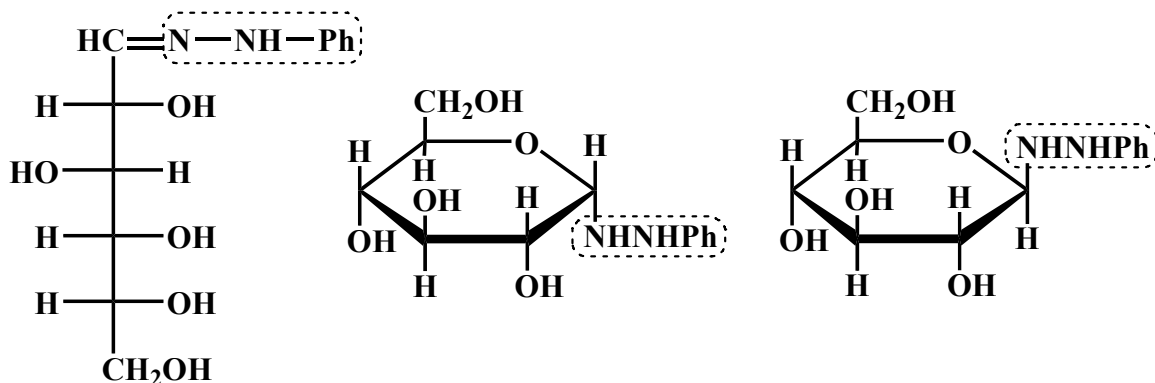
Наприклад, при взаємодії з незаміщеним гідразином встановлені такі закономірності:

- Моносахарид + N₂H₄ → суміші симетричних альдазинів або кетазинів
- D-рибоза + N₂H₄ $\xrightarrow{\uparrow \text{надлишок}}$ ациклічний гідразон

Арилгідразони зазвичай теж дають суміші декількох таутомерних форм і деякі мають гарну розчинність у воді та спирті, тому їх не зручно використовувати для виділення моносахаридів із сумішей. Але також відомі важкорозчинні *арилгідразони* моносахаридів (заміщені в ароматичному ядрі), які використовують для виділення та ідентифікації моносахаридів. Для виділення моносахариду з гідразону проводять кислий гідроліз або нагрівають з відповідним альдегідом (зазвичай використовують PhCHO).

Фенілгідразон D-глюкози існує у трьох формах (1 ациклічна + 2 циклічні):

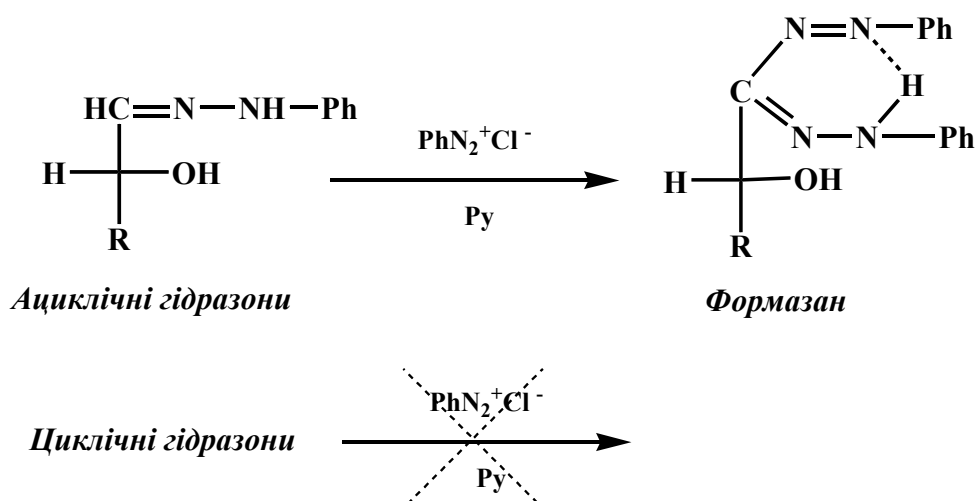
Фенілгідразон D-глюкози



Будова гідразонів моносахаридів з'ясована в 1955 р. завдяки використанню *формазагової реакції*. З хлористим фенілдіазонієм у піридині реагує виключно ациклічна форма гідразону з утворенням *формазану* (червоні кристалічні сполуки; використовують для ідентифікації).

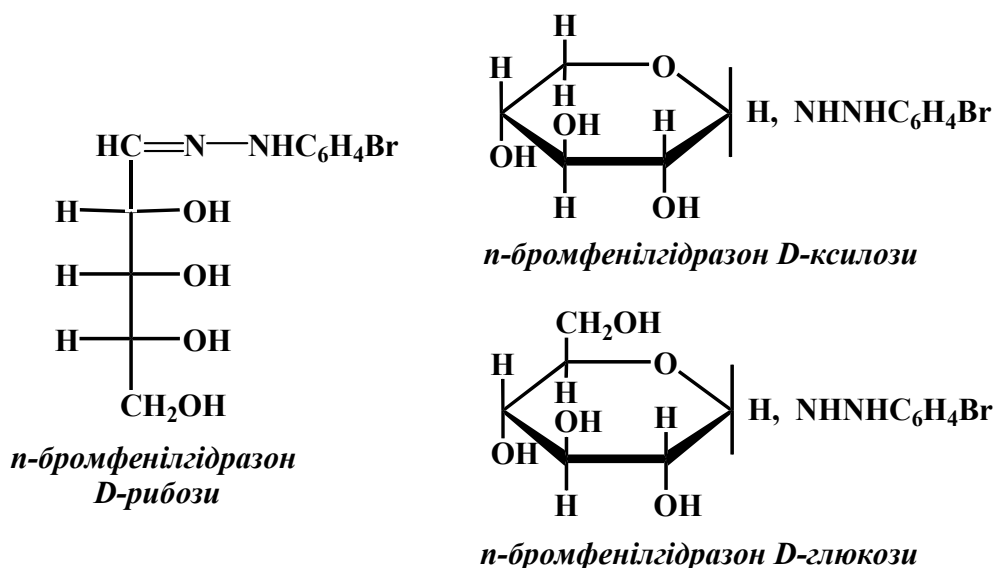
Циклічні форми гідразонів моносахаридів в цю реакцію не вступають.

Формазагова реакція:



Для встановлення будови гідразонів також використовується ІЧ- та УФ-спектроскопія. Характерною в ациклічних формах гідразонів є наявність фрагменту $-\text{CH}=\text{N}-$. Спектри циклічних форм гідразонів подібні до спектрів вихідних гідразинів.

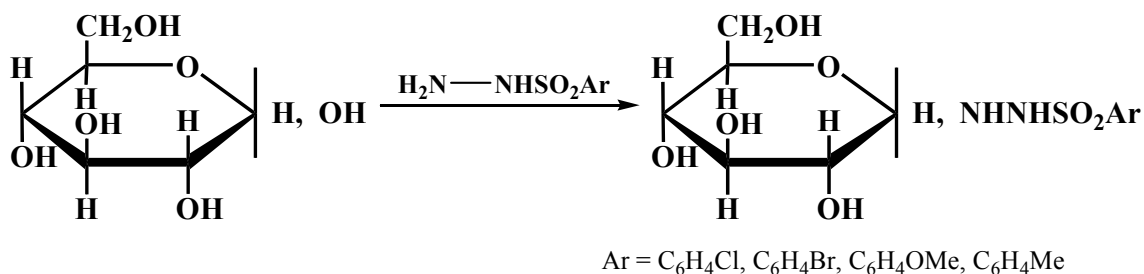
Дослідження кристалічної будови арилгідразонів моносахаридів методом рентгеноструктурного дослідження показало, що деякі з них існують у вигляді істинних гідразонів, інші – є похідними циклічних форм:



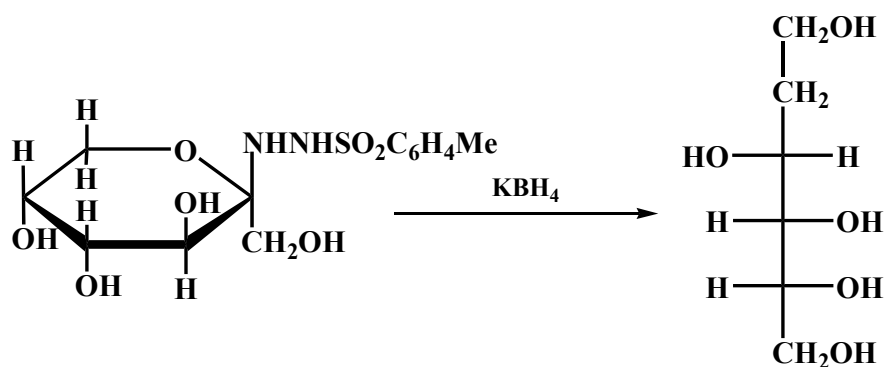
В розчинах, вочевидь, існує рівноважна суміш чотирьох циклічних форм з ациклічною формою арилгідразонів.

Арилсульфогідразони сахаридів утворюються з високими виходами і, головне, практично в одній циклічній формі, завдяки чому їх зручно використовувати для ідентифікації та виділення моносахаридів.

Наприклад, з глюкози одержуємо виключно циклічний арилсульфогідразон:



Арилсульфогідразони цукрів легко відновлюються з розщепленням зв'язку C-N при нагріванні з борогідридом калію у метанолі, утворюючи *дезоксичукри* (дезоксиланка з'являється на місці карбонільної групи вихідного цукру):

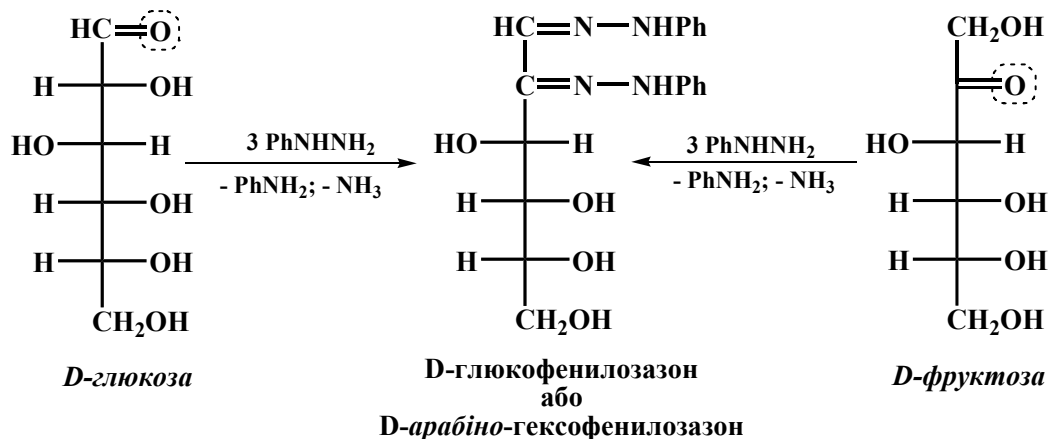


Ця реакція є альтернативним варіантом відновлення альдегідів та кетонів за *Кіжнером-Вольфом*.

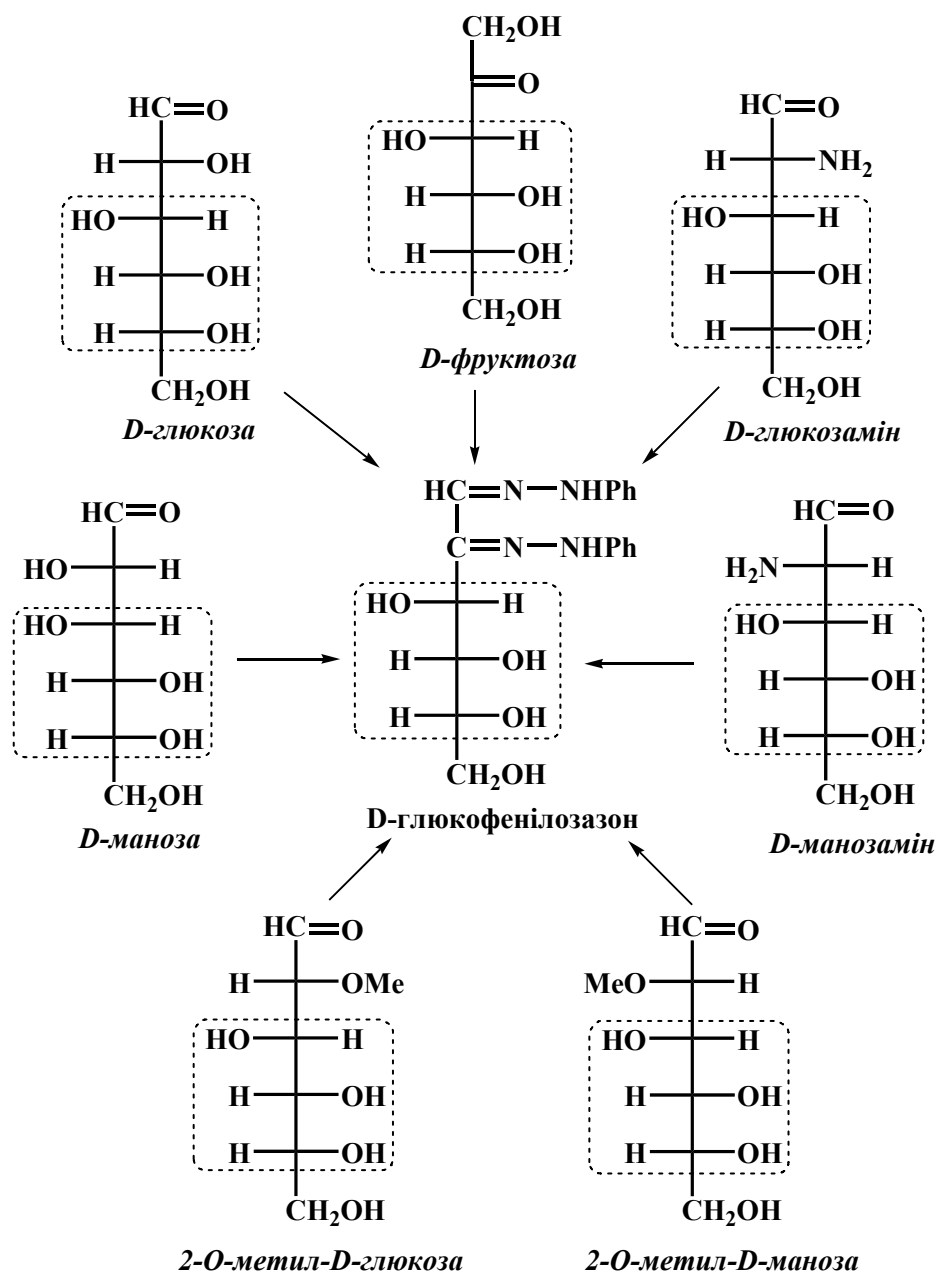
З практичної точки зору цікавими є гідразони моносахаридів на основі гідразидів ізонікотинової кислоти. Вони проявляють туберкулостатичну активність. Крім того, ці похідні мають меншу токсичність, ніж гідразид ізонікотинової кислоти, тому їх можна використовувати як лікарські препарати (наприклад, відповідний гідразон D-глюкози).

4.4.3. Оазони

При взаємодії моносахаридів з надлишком арилгідразину реакція не зупиняється на стадії утворення гідразону. Надлишок арилгідразину діє як окисник, що приводить до утворення у молекулі гідразону моносахариду нової карбонільної групи. Арилгідразин, в свою чергу, відновлюється до відповідного аміну та аміаку, а утворена карбонільна група взаємодіє з новою молекулою арилгідразину, даючи *оазон* (механізм запропонований Фішером):

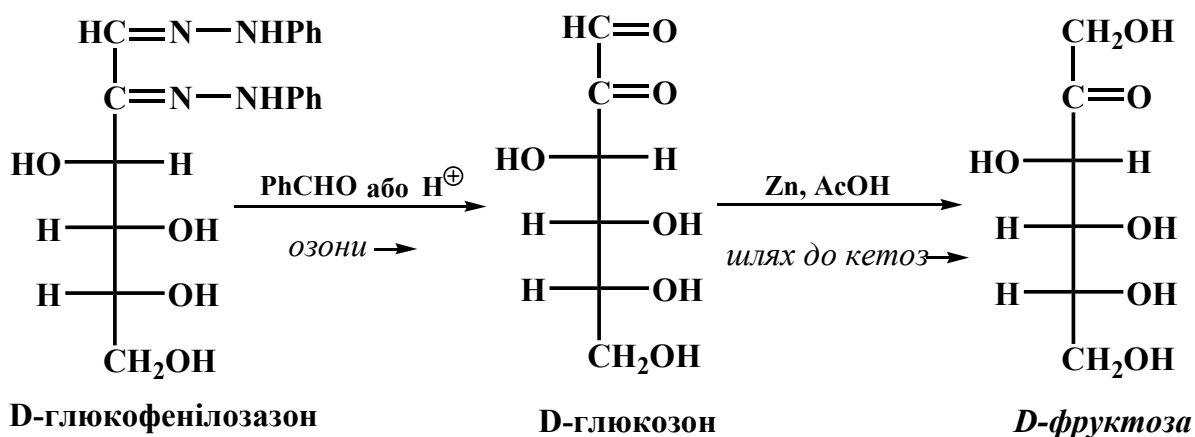


Враховуючи те, що у молекулі моносахариду при утворенні озазону зникає один хіральний центр, то епімери альдоз, 2-кетози, 2-аміноцукри, 2-О-заміщені альдози, що мають однакову конфігурацію решти атомів карбону, дають озазони однакової будови. Наприклад, D-глюкофенілоззон можна одержати з семи вихідних сполук:



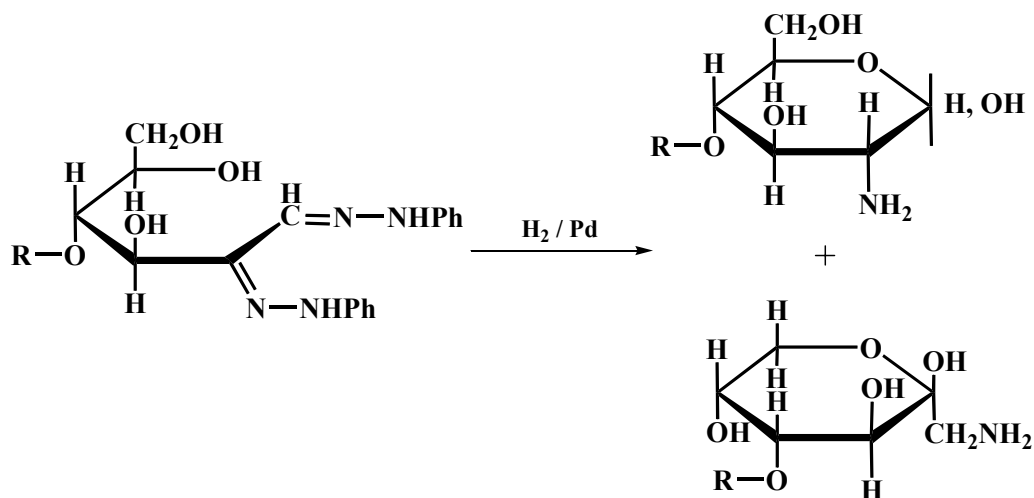
Озазони одержують при нетривалому нагріванні водного розчину гідрохлориду фенілгідразину та моносахариду в присутності ацетату натрію (рН 5). В цих умовах кетози реагують значно легше, ніж альдози.

Озони можуть бути використані для синтезу озонів та кетоз. Наприклад, при гідролізі озонів кислотою (або нагріванні з бензальдегідом, піровиноградною кислотою) утворюються озони, які відновлюються цинком в оцтовій кислоті до кетоз.



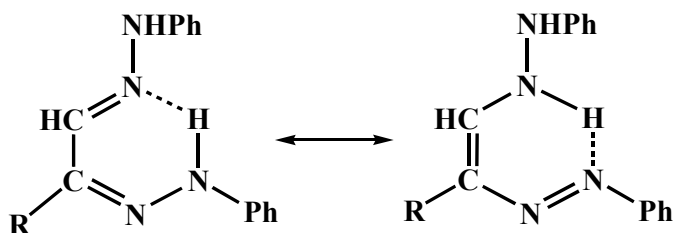
Отже озони не використовують для виділення моносахаридів з сумішей, оскільки в результаті їх гідролізу утворюються озони, а не вихідні моносахариди.

Каталітичне гідрування озонів над нікелем Ренея в лужному середовищі дає 1,2-діаміно-1,2-дидезокси поліоли. При гідруванні над паладієм у кислому середовищі у молекулі вуглеводу залишається лише одна аміногрупа. Такий підхід використовують для одержання аміноцукрів моно- та дисахаридів (олігосахаридів).

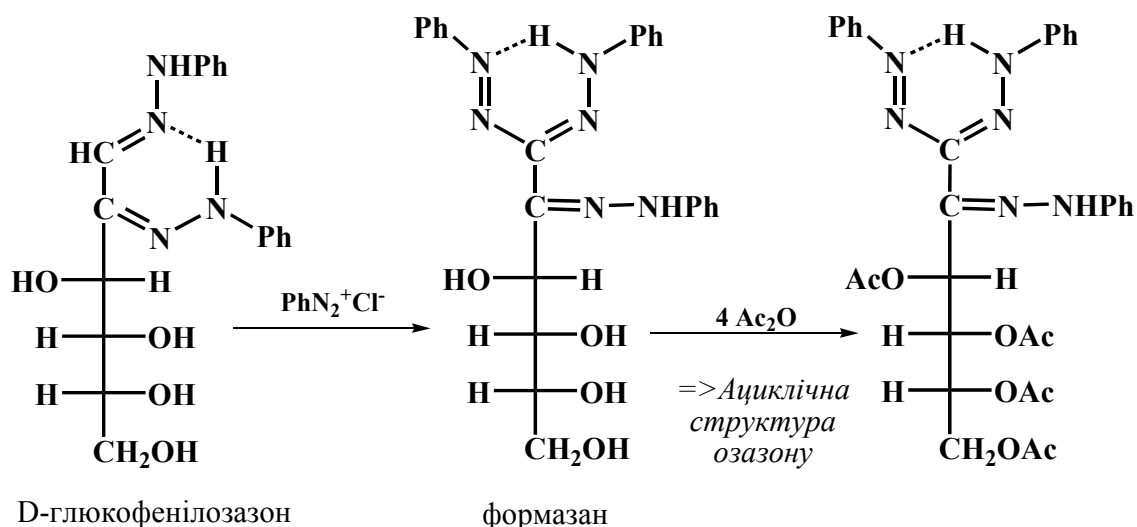


Озони важко очищуються та мають нечіткі температури плавлення, що робить їх непридатними для ідентифікації цукрів. У розчинах озони зазнають мутаротації, що свідчить про можливість існування декількох таутомерних форм.

Для озонів характерна квазіароматична структура, в якій два гідразонових залишка зафіксовані водневим зв'язком:



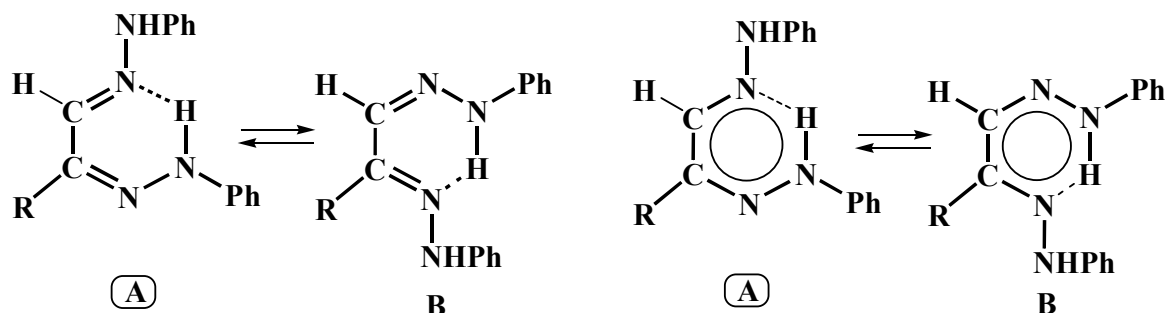
Хімічним підтвердженням наявності хелатної структури озонів є їх взаємодія з хлористим фенілдіазонієм:



Формазан містить дві хромофорні групи: формазанову (біля С-1) та гідразонову при С-2. Наявність двох хромофорних груп, а також утворення тетра-О-ацетату формазану свідчить на користь *ациклічної* структури озонів.

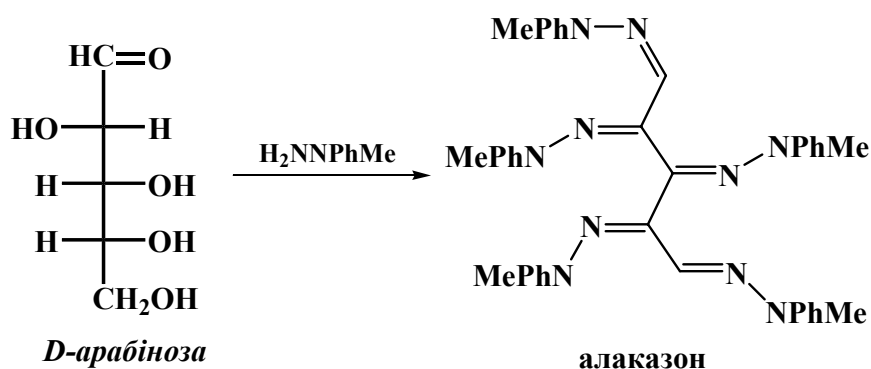
Отже, оскільки озони вуглеводів мають відкритий (ациклічний) вуглецевий ланцюг, то мутаротація їх розчинів обумовлена не цикло-

ланцюговою таутомерією, а перетвореннями квазіароматичного хелатного кільця:

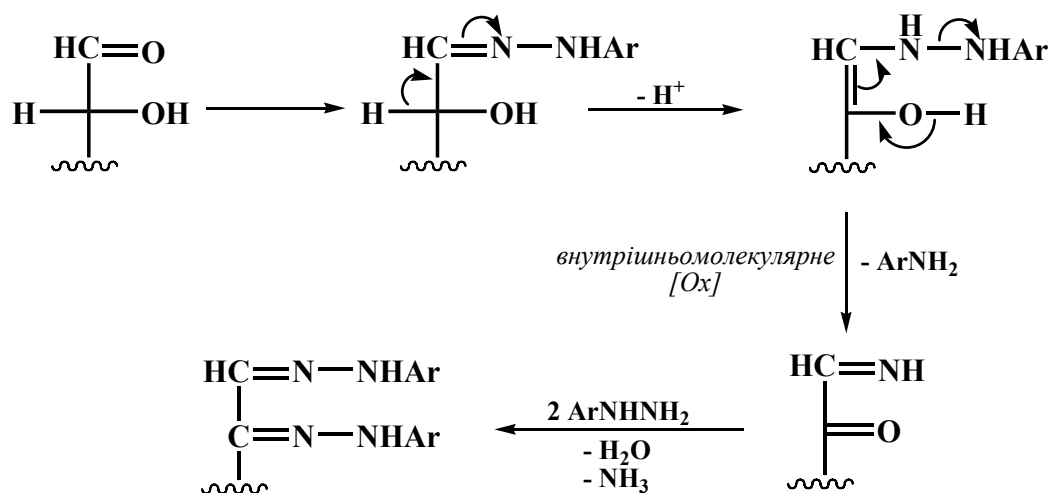


Методом рентгеноструктурного дослідження та ЯМР спектроскопії встановлено, що у кристалічному стані озаонам відповідає структура А.

Хелатна структура озаонів повністю узгоджується з їх фізичними та хімічними властивостями. Зокрема, її наявність пояснює, чому реакція утворення озаонів зупиняється на стадії приєднання лише двох залишків фенілгідазину і не супроводжується окисненням решти гідроксильних груп, які є в молекулі. Дійсно, якщо проводити реакцію з N,N-дизаміщеними гідразинами, наприклад, метилфенілгідазином, який не може дати озаон, що утворює хелатний цикл, то в молекулі вуглеводу окиснюються всі гідроксильні групи з утворенням *алазонів*.



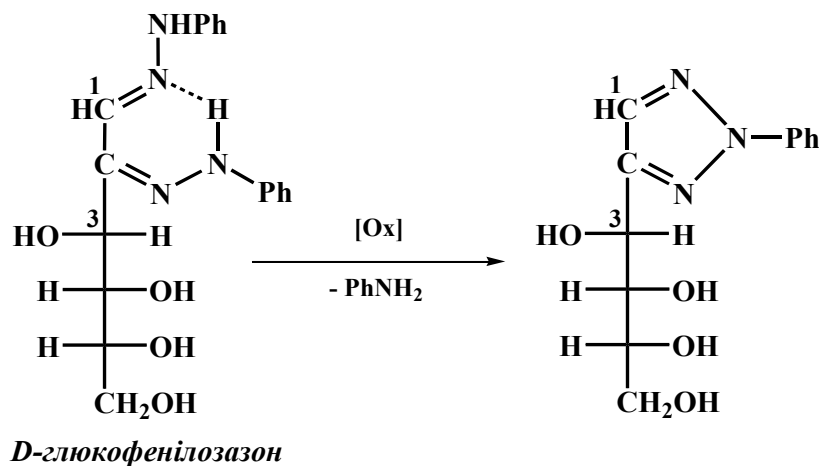
На основі дослідження реакції утворення озаонів за допомогою цукрів, мічених дейтерієм та трітієм Вейганд запропонував альтернативний механізм утворення озаонів:



Принципова відмінність цього механізму від механізму, запропонованого Фішером, полягає у тому, що процес окиснення відбувається внутрішньомолекулярно.

4.4.4. Озотриазоли

Окиснення озонів цукрів солями Cu^{2+} , хлорною або бромною водою приводить до утворення озотриазолів.



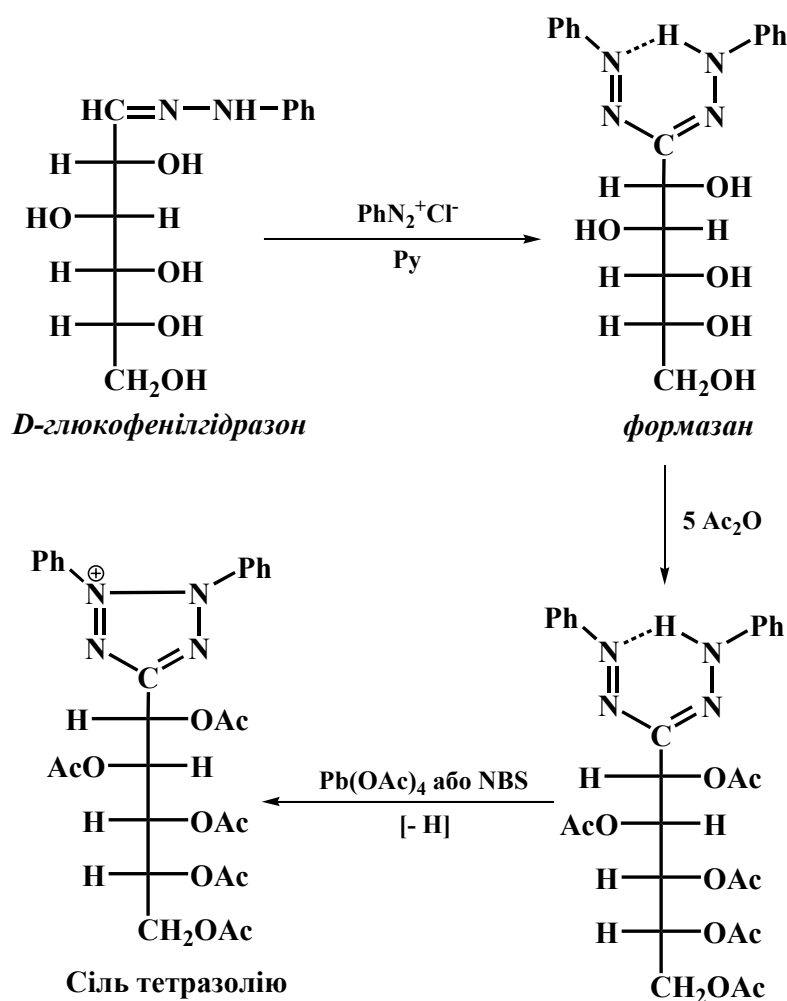
На відміну від озонів озотриазоли вуглеводів мають чіткі температури плавлення, в розчинах не зазнають мутаротації. Озотриазоли можна використовувати для ідентифікації цукрів та їх озонів. Структура озотриазолів доводилась періодатним окисненням, продуктами якого були формальдегід, мурашина кислота та 2-феніл-4-форміл-1,2,3-триазол. Механізм утворення озотриазолів точно не з'ясований, але

відомо, що залишок ароматичного аміну в озаонах відщеплюється виключно від атома С-1. Встановлено, що знак оптичного обертання озотриазолів залежить лише від конфігурації атома С-3 моносахариду ("+" – у випадку D-конфігурації С-3, "-" – при L-конфігурації С-3).

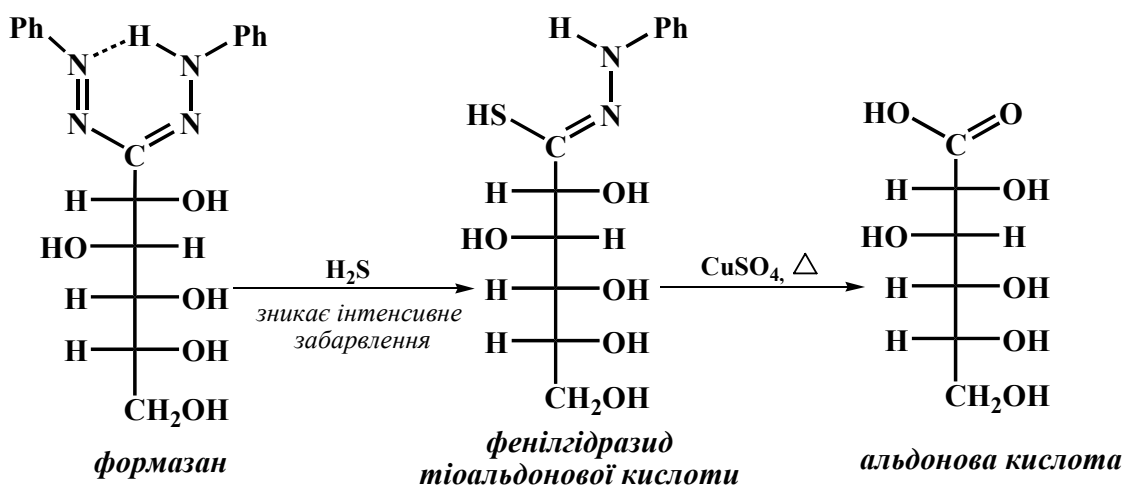
4.4.5. *Формазани та солі тетразолію*

Гідразони моносахаридів при взаємодії з хлоридом фенілдіазонію у піридині легко утворюють *формазани* цукрів. Як і озаони вони утворюють стійку хелатну структуру. Це яскраво забарвленні кристалічні сполуки з характерними УФ-спектрами, придатні для ідентифікації моносахаридів (див. також підрозділ 4.4.2.).

Ацилювання формазанів дає повні О-ацетати, які під дією тетраацетату плумбуму або бромсукциніміду перетворюються у *солі тетразолію*.

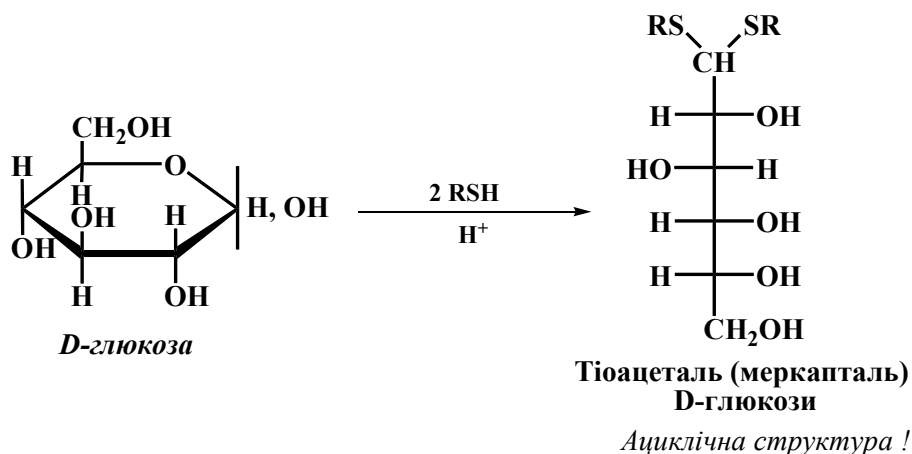


При взаємодії формазанів із сірководнем зникає їх інтенсивне забарвлення і утворюється фенілгідрозид тіоальдонової кислоти. З останнього можна одержати альдонову кислоту нагріванням із сульфатом купруму:



4.4.6. Реакції з меркаптанами. Тіоацеталі.

Тіоацеталі (меркапталі) утворюються при дії на вуглеводи меркаптанів (у надлишку) при охолодженні у кислому середовищі. Характерною особливістю меркаптальє є те, що вони існують виключно в *ациклічній формі* (на відміну від інших похідних цукрів).

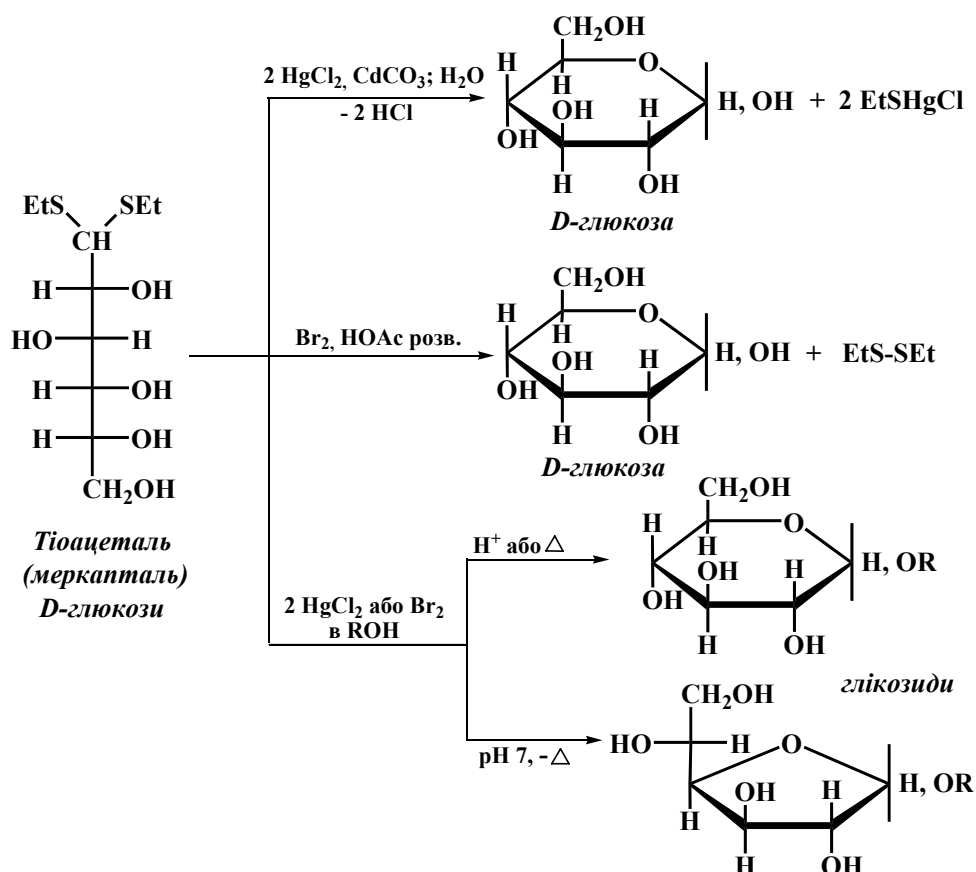


Якщо синтез меркаптальє проводити при $t > 0^\circ\text{C}$ та впродовж тривалого часу, то крім основного продукту утворюються ще домішки аномernih тіоглікозидів (оскільки реакція відбувається у концентрований соляній кислоті можливий частковий гідроліз меркаптальє).

З меркаптанами здатні взаємодіяти всі *відновлюючі цукри*: альдози, кетози, аміно- та дезоксицукри, уронові кислоти та ін.

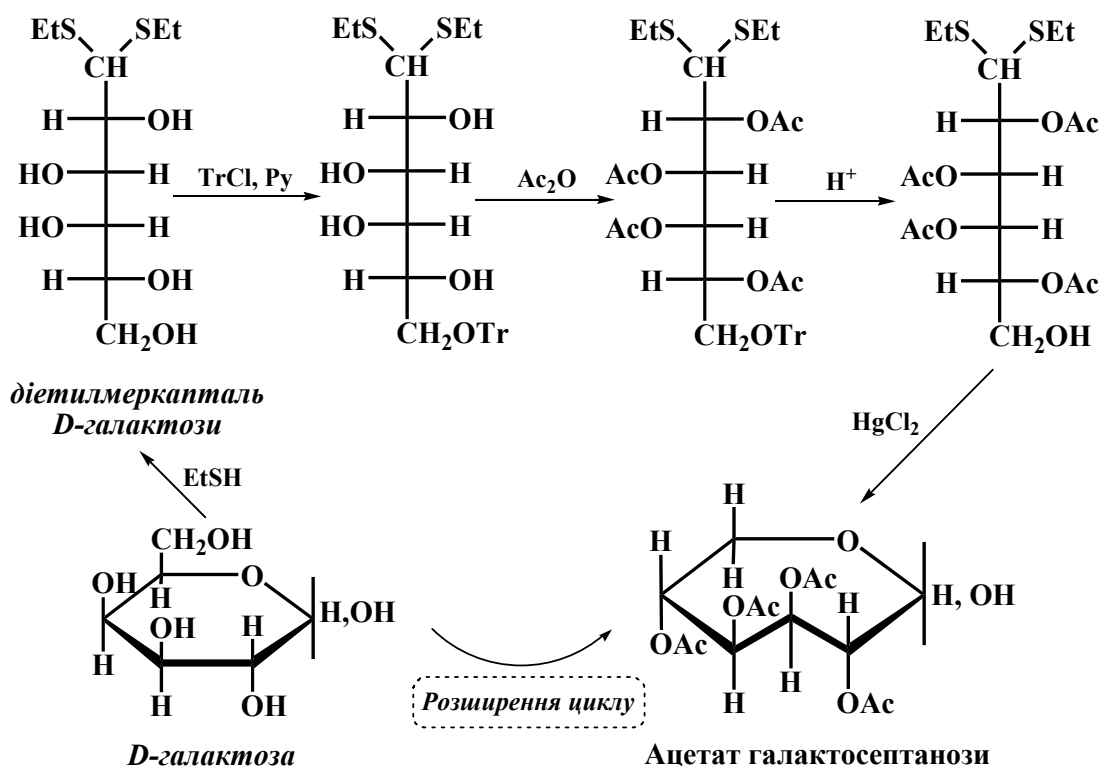
Тіоацеталі є цінними сполуками для синтетичної хімії вуглеводів. Вони стійкі у нейтральному (pH 7), лужному (pH>7) та слабкокислому (pH<7) середовищах. Тіоацетальна група не відновлюється комплексними гідридами лужних металів, а також не окиснюється тетраацетатом плюмбуму та, в певних умовах, періодатом натрію. *Тіоацетальна* група може бути легко перетворена у вихідну карбонільну групу, завдяки чому їх використовують як специфічний *захист карбонільної функції* в різноманітних перетвореннях вуглеводів. Крім того, тіоацетальні похідні вуглеводів використовують для виділення, ідентифікації, встановлення будови цукрів.

Для одержання вихідного моносахариду з меркапталю, останній обробляють надлишком сулеми у присутності карбонату кадмію або жовтого оксиду ртуті, які потрібні для нейтралізації хлороводню, що виділяється в процесі реакції. Також тіоацетальний фрагмент легко перетворюється у карбонільний під дією бром у розведеній оцтовій кислоті. Якщо зняття тіоацетальної групи проводити за допомогою сулеми або бром у абсолютному спирті, то одержують глікозиди цукрів. Важливо, що *розмір циклу глікозиду* залежить від умов реакції: при охолодженні у нейтральному середовищі переважно утворюються *фуранозиди*, а при нагріванні або в кислому середовищі – *піранозиди*.



Захисні функції тіоацетальної групи використовують, зокрема, в реакціях, що відбуваються із зміною розміру оксигенвісного циклу.

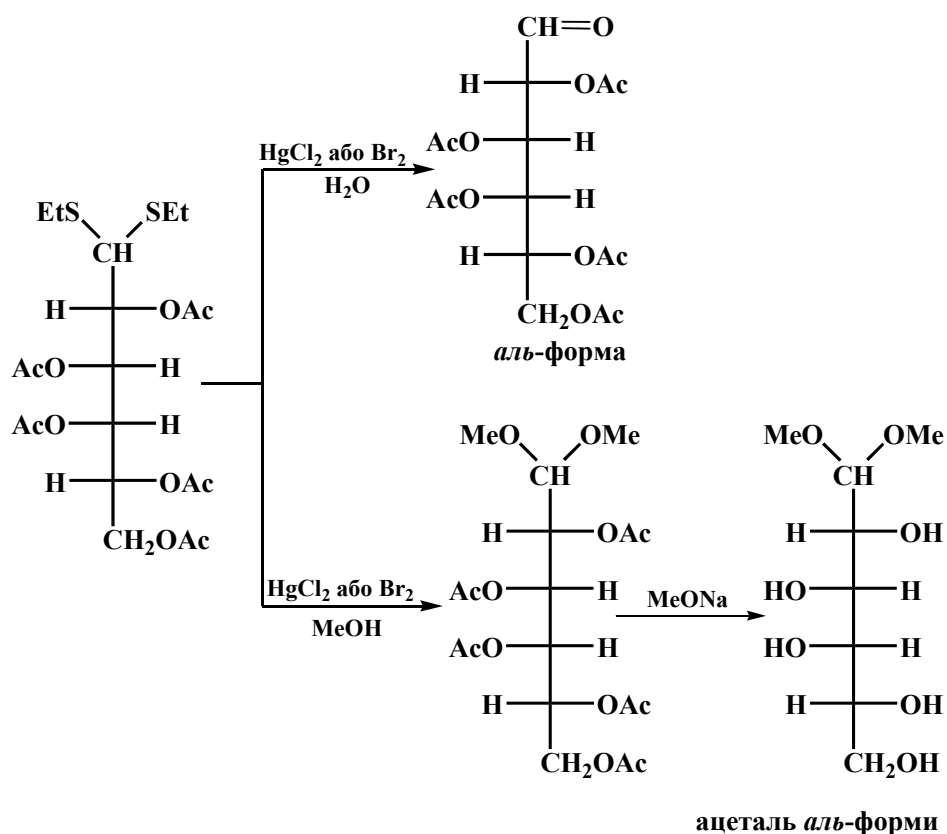
Наприклад, при дії на диетилмеркапталь D-галактози трифенілхлорметаном у піридині реакція відбувається регіоселективно: алкілюється виключно первинна спиртова група. Вільні гідроксильні групи далі захищають ацилюванням оцтовим ангідридом у піридині. На наступній стадії обережно кислотним гідролізом знімають трифенілметильну (*тритильну*) захисну групу та вивільняють первинну спиртову групу. Далі при дії на одержану сполуку сулемою одержують ацетат *галактосептанози*. Це був перший приклад похідних цукрів, що містять семичленний оксигенвісний цикл. Такий підхід використовують для реакцій *розширення циклу* вуглеводів.



Аналогічний принцип використовують для звуження піранозного циклу до фуранозного, але вільною у цьому випадку залишають НО-групу біля атома С-4.

Якщо всі гідроксильні групи у молекулі меркапталю захищені (наприклад, ацильним захистом), то зняття тіоацетальної групи під дією сулеми або бром у водному середовищі приводить до утворення *аль*-форм цукрів (сполук із вільною карбонільною групою).

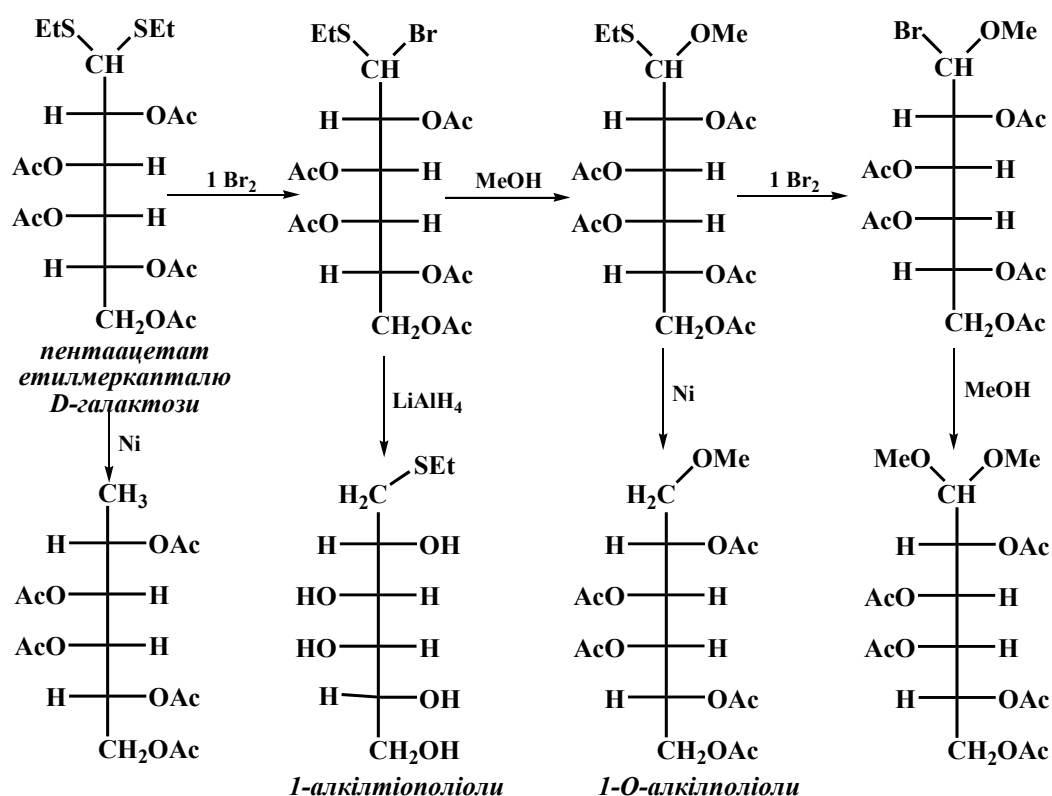
У випадку проведення цієї реакції не у водному середовищі, а у абсолютному спирті одержують *ацеталь аль-форми*. Такий підхід є єдиним методом одержання ацеталей *аль-форм* цукрів.



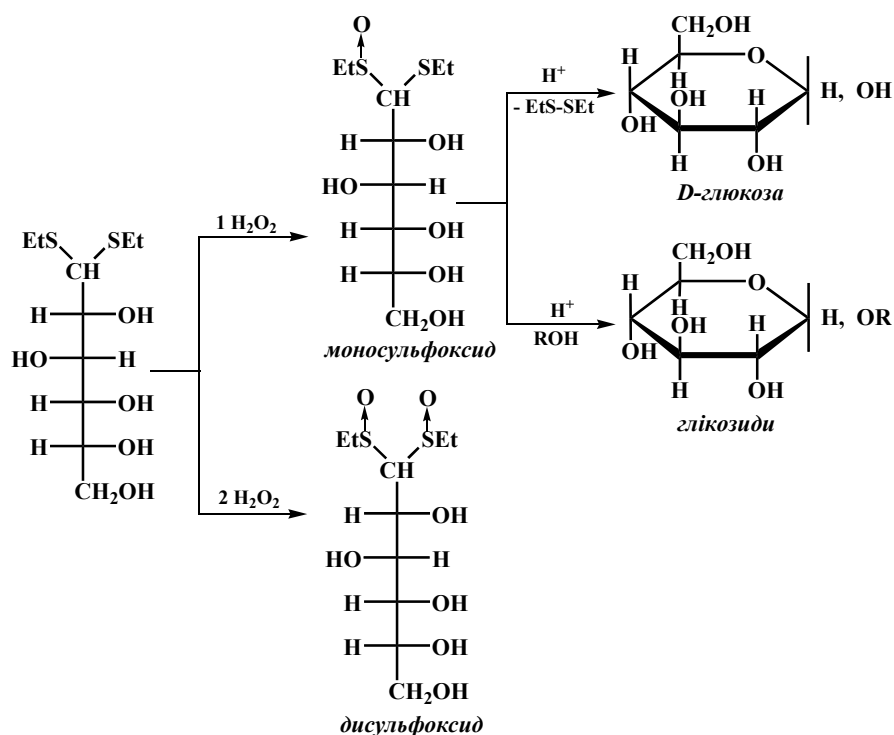
Ацеталі цукрів стійкі у нейтральному (pH 7) та лужному (pH>7) середовищах, але легко гідролізуються у слабкокислому середовищі (pH<7). Ці похідні також використовують як захисні групи в реакціях окиснення НО-груп та каталітичного відновлення цукрів.

Реакція меркапталей з бромом є перспективною в синтетичному плані, оскільки дозволяє ступінчасто видаляти алкілтіольні (RS-) групи, поступово вводячи у молекулу рухливий атом бромов. Останній може бути замінений іншими нуклеофілами і т.д.

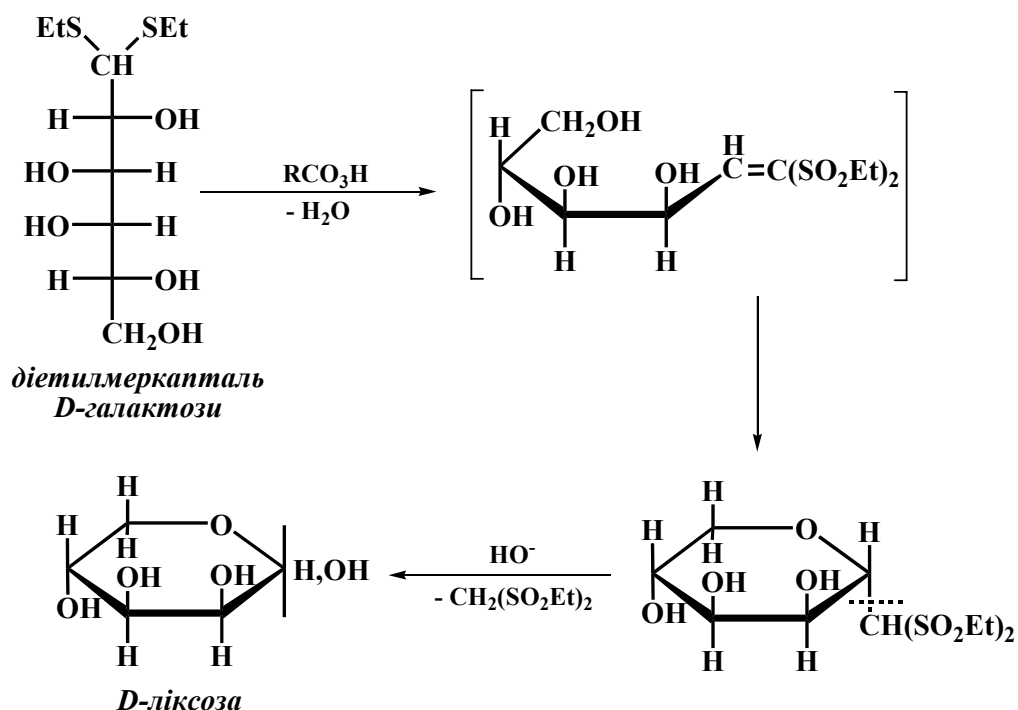
Наприклад, дією одного еквіваленту бромов (за відсутності води, спиртів або інших нуклеофілів) на пентаацетат диетилмеркапталю D-галактози одержують монобромпохідну, з якої обробкою спиртом синтезують змішаний O,S-ацеталь або відновлюють монобромпохідну до 1-алкілтіополіолів. З O,S-ацеталю взаємодією з бромом та спиртом можна одержати діалкілацеталь цукру або при дії нікелю Ренея отримати 1-O-алкілполіоли.



В результаті м'якого окиснення меркапталей цукрів одним еквівалентом пероксиду водню одержують *моносультфоксиди*, з яких в слабкокислому середовищі легко утворюються вихідні моносахариди та діалкілсульфіди. Окиснення тіоацеталей двома еквівалентами пероксиду дає малореакційноздатні *дисультфоксиди*.



Окиснення меркапталей надкислотами приводить до утворення дисульфонів. Під дією розведеного розчину аміаку відбувається розпад дисульфонів з укороченням карбонового ланцюга моносахариду.



Цей метод укорочення ланцюга альдоз на один атом карбону був розроблений Г. Фішером. У випадку кетоз укорочення ланцюга відбувається на два атома карбону.

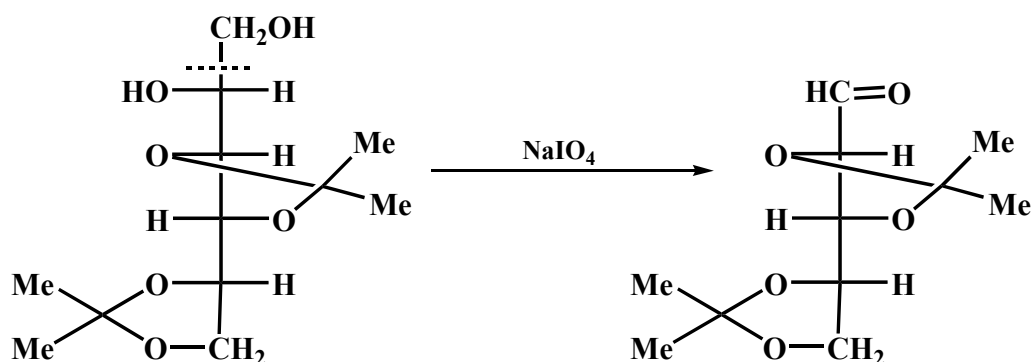
Меркаптالی також знайшли застосування при встановленні будови моно- та полісахаридів, вуглеводвмісних антибіотиків.

4.4.7. Аль-форми моносахаридів

Аль-форми моносахаридів активно використовуються з синтетичною метою в хімії вуглеводів. Оскільки вони містять вільну карбонільну групу, то їх використовують у тих випадках, коли треба провести реакцію *селективно* по альдегідній або по кетонній функціональній групі.

Найбільш розповсюджені методи синтезу аль-форм: зняття тіоацетальних груп дією сулеми або бромиду (розглянутий вище) та окиснення періодатом натрію чи тетраацетатом плюмбуму похідних цукрів, що містять α -глікольний фрагмент (решта НО-груп має бути захищена).

Наприклад, таким методом з захищеного (ізопропіліденовий захист) D-сорбіту можна одержати аль-форму L-ксилози:

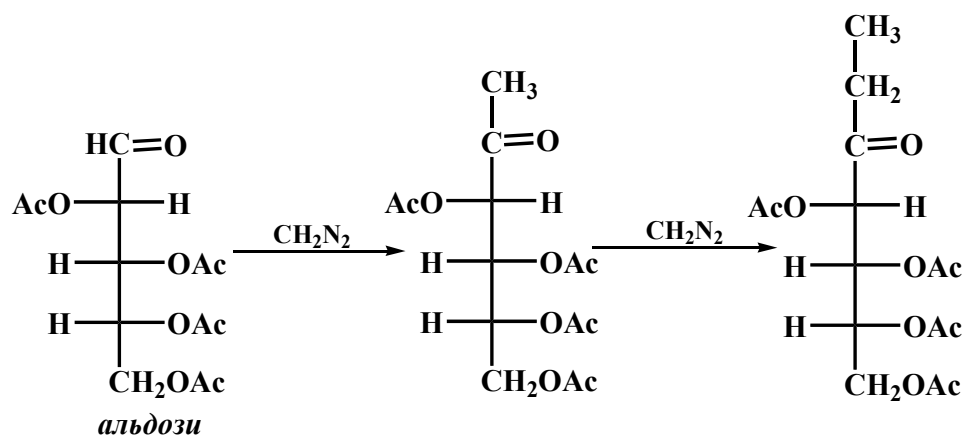


Аль-форми кетоз зазвичай одержують безпосереднім ацилюванням кетоз (наприклад, дією на останні надлишку хлорангідриду відповідної кислоти в присутності піридину в хлороформі).

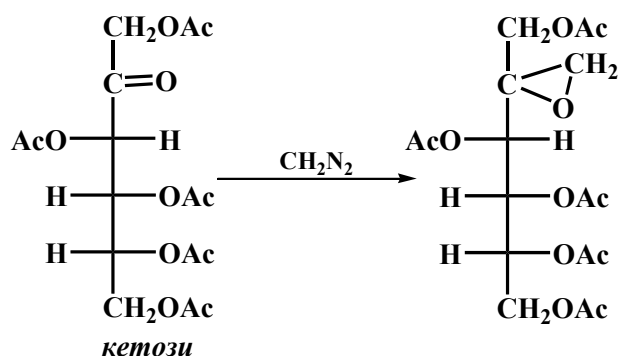
Аль-форми використовують для нарощування С-ланцюга моносахаридів та для синтезу вищих та розгалужених цукрів за рахунок використання синтетичного потенціалу карбонільної групи.

Загальною реакцією для аль-форм альдоз та кетоз є взаємодія з діазометаном:

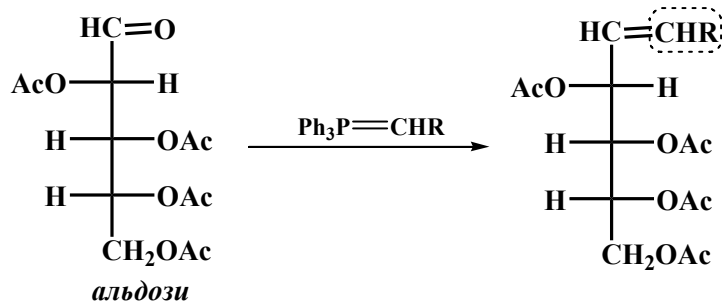
- ✓ у випадку альдоз —→ нарощування C-ланцюга на 1 C або 2 C:



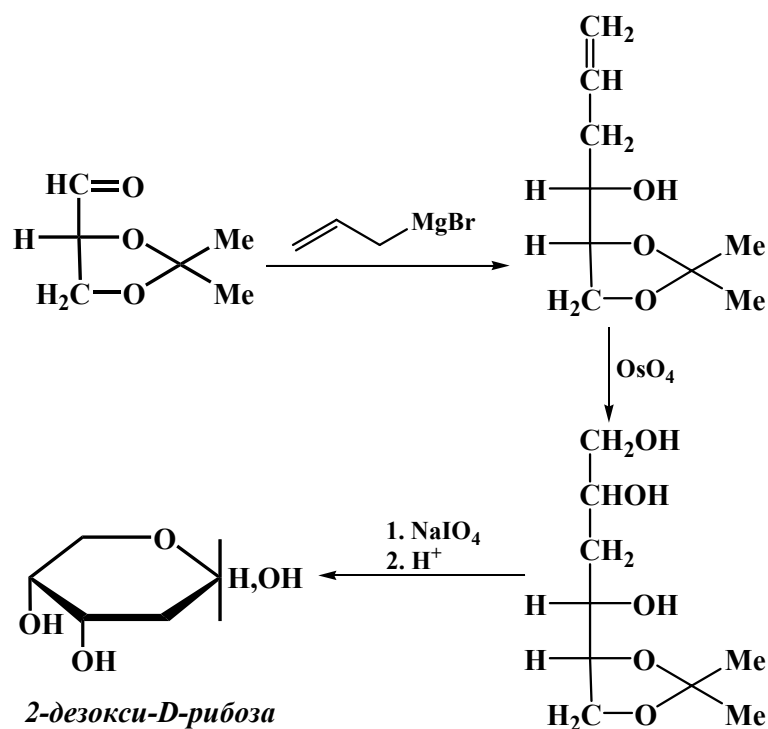
- ✓ у випадку кетоз —→ розгалуження біля C-2 з утворенням епоксиду:



Також з метою нарощування ланцюга використовують реакцію *Wittig*:



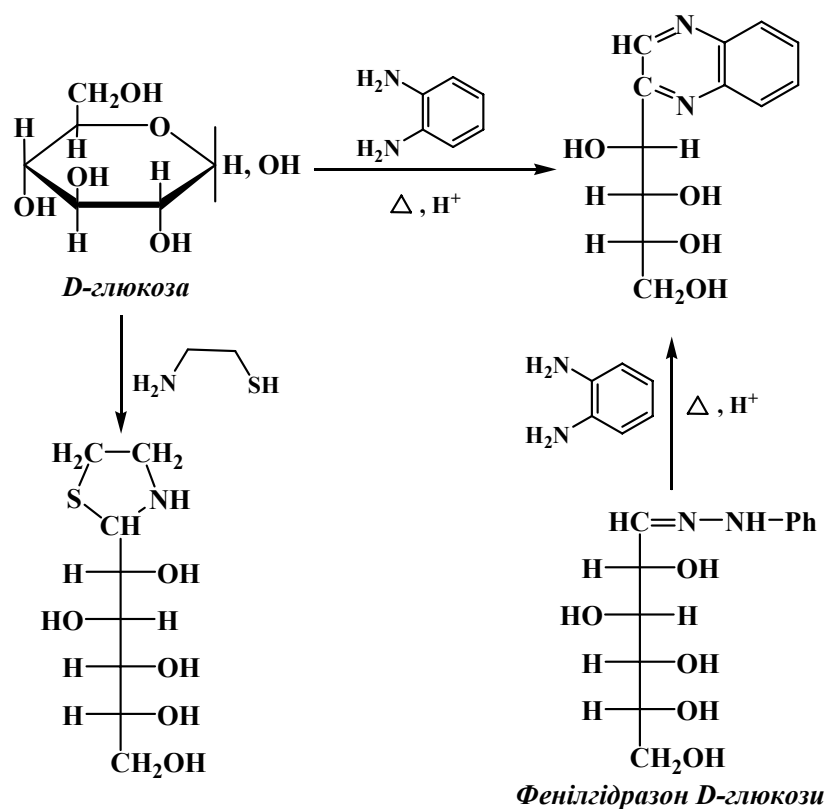
Алкіліденові похідні аль-форм вуглеводів можна модифікувати за допомогою реактивів Грин'єра. Наприклад, таким методом було синтезовано 2-дезоксид-Д-рибозу, що входить до складу ДНК:



4.4.8. Взаємодія цукрів з біфункціональними сполуками

Вуглеводневі молекули можна модифікувати гетероциклічними залишками. Для цього використовують реакції карбонільної групи цукрів з різними бінуклеофілами (о-амінофенолами, о-амінотіофенолами, цистеїном, β-аміноетилмеркаптаном та ін.).

Наприклад, при нагріванні моносахаридів з о-фенілендіаміном у слабкокислому середовищі утворюються хіноксалінові похідні вуглеводів. Механізм утворення хіноксалінових похідних подібний до механізму утворення озазонів. Похідні хіноксаліну легко утворюються з фенілгідрозонів цукрів при їх нагріванні в кислому середовищі з о-фенілендіаміном.



Отже, варіюючи вуглеводневу частину та структуру бінуклеофілу можна синтезувати різноманітні гетероциклічні похідні вуглеводів.

Введення полігідроксильного ланцюга у гетероциклічне ядро збільшує водорозчинність гетероциклічних похідних, що є особливо актуальним для дослідження біологічної активності сполук.

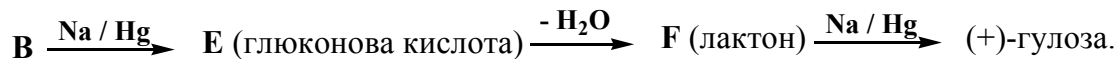
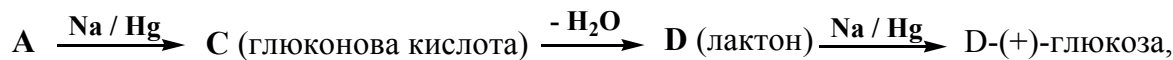
Завдання для самостійної роботи

1. Запропонуйте методи синтезу таких похідних вуглеводів: 1. поліоли; 2. улози; 3. альдонові кислоти; 4. альдарові кислоти; 5. глікалі; 6. дезоксицукри (з галогеноцукрів, ангідроцукрів, улоз).

2. Ідентифікуйте кожен похідну глюкози (А – Г) за даними окиснення:



3. (+)-Гулоза була синтезована Фішером за схемою:



Напишіть структурні формули (проекції Фішера, Хеуорса, конформаційні формули) сполук А – F. Яка конфігурація (+)-гулози? До якого ряду вона належить (D або L)? Чому?

4. Напишіть рівняння реакцій, за допомогою яких D-(+)-глюкозу можна перетворити у такі сполуки: 1. метил-β-D-глюкозид; 2. метил-β-2,3,4,6-тетра-О-метил-D-глюкозид; 3. 2,3,4,6-тетра-О-метил-D-глюкоза; 4. D-маноза; 5. L-гулоза; 6. D-арабіноза; 7. мезо-винна кислота; 8. гекса-О-ацетил-D-сорбіт; 9. D-фруктоза; 10. D-глицеро-D-ідо-гептулоза.

5. Запропонуйте шлях синтезу: 1. D-глюкуронової кислоти з D-глюкози; 2. D-галактуронової кислоти з D-галактози; 3. D-фукози з D-галактози; 4. 1,6-ангідро-β-D-глюкопіранози з D-глюкози; 5. метил-3,6-ангідро-α-D-глюкопіранозиду з D-глюкози; 6. 3-аміно-3-дезоксид-глюкози з D-глюкози; 7. 3-аміно-3-дезоксид-алози з D-глюкози; 8. 2-ацетамідо-2-дезоксид-глюкуронової кислоти з 2-аміно-2-дезоксид-глюкози.

6. Охарактеризуйте похідні карбонільної групи моносахаридів: 1. оксими; 2. гідразони; 3. озазони; 4. озотриазоли; 5. формази; 6. тіоацеталі. Наведіть методи синтезу цих сполук.

7. Запропонуйте методи одержання аль-форм моносахаридів.

8. Наведіть реакції, що відбуваються з моносахаридами під дією кислот та основ.

9. Альдегіди легше відновлюються, ніж кетони. Враховуючи цей факт, напишіть, які сполуки утворюються при відновленні глюкозону цинком в оцтовій кислоті. Напишіть послідовність реакцій, за допомогою яких альдозу можна перетворити у 2-кетозу.

5. ХІМІЧНА МОДИФІКАЦІЯ МОНОСАХАРИДІВ

Синтетична хімія моносахаридів має великий арсенал методів, які дозволяють контролювати як структуру, так і конфігурацію сполук, що синтезуються. Слід зазначити, що повний синтез моносахаридів є рідкісним завданням. Як правило, синтетичні методи хімії моносахаридів в основному зводяться до взаємоперетворень різноманітних моносахаридів та їх похідних.

Серед головних завдань, які постають перед синтетичною хімією вуглеводів, можна виділити три основні напрямки:

- *синтез рідкісних моносахаридів* – гідролізом природних оліго- та полісахаридів можна отримати обмежену кількість моносахаридів, решту одержують хімічною модифікацією структури найбільш розповсюджених та доступних вуглеводів;
- *глікозидний синтез* – основним завданням цього напрямку є синтез різноманітних глікозидів (O-, N-, S-, Se-глікозиди та ін.), до яких, зокрема, належать і олігосахариди;
- *синтез похідних моносахаридів* – більшість вуглеводів, що містять різноманітні функціональні групи (H_2N -, HOOC -, HS -, Hal , O_2N -групи та ін.) одержують виключно хімічним синтезом з нейтральних цукрів.

Головною *особливістю* вуглеводного синтезу є використання як стартового матеріалу доступних моносахаридів, в яких проводиться селективна модифікація, перетворення певних замісників та функціональних

груп в інші. До найвживаніших вихідних моносахаридів належать: глюкоза, маноза, галактоза, рамноза, глюкозамін та деякі інші.

Певним ускладненням вуглеводного синтезу є:

- однотипність функціональних груп (альдегідна або кетонна та гідроксильні групи);
- необхідність врахування стереохімічних особливостей молекул.

Частково ці ускладнення знімаються завдяки використанню захисних груп. Для того, щоб, наприклад, селективно захистити певні гідроксильні групи використовують невелику різницю у реакційній здатності первинних та вторинних НО-груп, напівацетальної та спиртової НО-груп, НО_а- та НО_е – груп, а також просторове розміщення гідроксильних груп відносно одна одної.

5.1. Захисні групи

З точки зору стратегії постановки захисту розрізняють два основні типи захисних груп:

- *тотальний* (неселективний) захист – захисні групи ставлять на всі вільні гідроксильні групи;
- *селективний* захист – захисні групи ставлять лише на певні гідроксильні групи.

У деяких випадках селективно захищений цукор можна одержати альтернативним шляхом: провести тотальний захист, а потім вибірково видалити захисні групи з певних центрів.

З хімічної точки зору захисні групи поділяють на *естерні*, *етерні* та *циклічні ацеталі*.

Розглянемо детальніше особливості синтезу, властивості та застосування естерів, етерів, а також циклічних ацеталей моносахаридів.

5.1.1. *Естери моносахаридів*

Вуглеводи легко естерифікуються, утворюючи естери. Найважливішими є естери карбонових, сульфонових та неорганічних кислот. Ці сполуки проявляють різноманітні хімічні властивості і використовуються з різною метою. Деякі естери полісахаридів, особливо целюлози, мають практичне значення, наприклад, у виробництві штучних волокон (віскоза, ацетатний шовк).

Естери вуглеводів досить широко розповсюджені серед природних сполук:

- ✓ частково ацетильовані цукри входять до складу антибіотиків, серцевих глікозидів
- ✓ частково ацетильовані полісахариди
- ✓ естери цукрів з амінокислотами (зв'язок білків та вуглеводів у змішаних біополімерах)
- ✓ естери цукрів та вищих жирних кислот (виділені з мікроорганізмів)
- ✓ естери цукрів та ароматичних карбонових кислот (таніни)

❖ *Естери карбонових кислот.*

У хімії вуглеводів найбільше застосування знайшли ацетати, бензоати та циклічні естери вугільної кислоти. Естери інших карбонових кислот є менш вживаними. Естерний зв'язок в умовах гідролізу або алкоголізу легко розщеплюється з регенерацією вихідного моносахариду. Такі властивості естерного зв'язку обумовили застосування естерів як захисних груп.

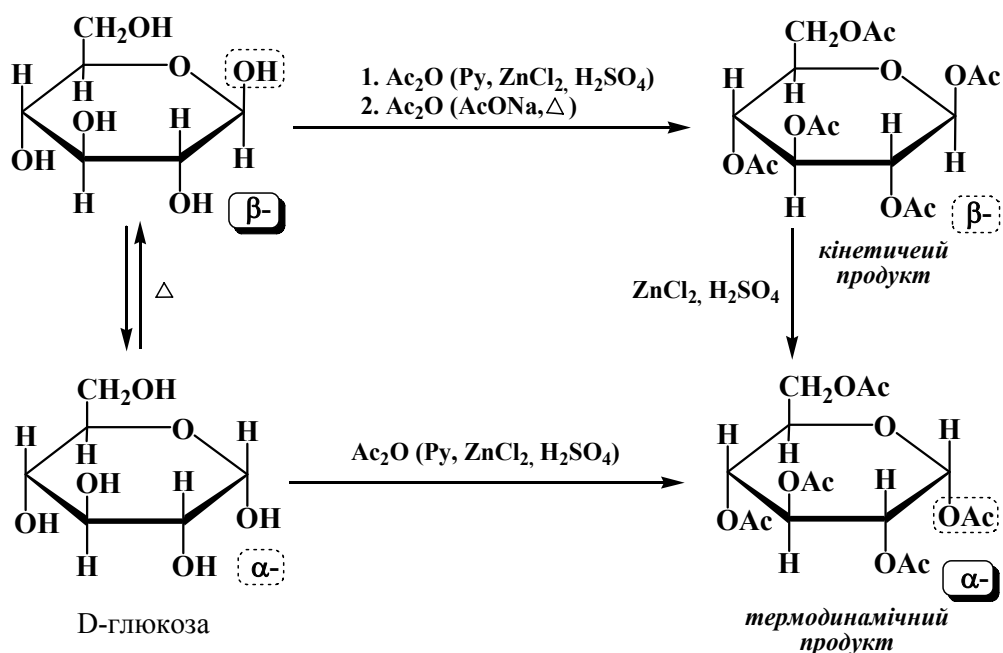
➤ *Ацетати.*

Ацетилювання моносахаридів зазвичай здійснюють оцтовим ангідридом в присутності *основних* каталізаторів: в піридині (на холоді) або у присутності ацетату натрію (при нагріванні). В таких умовах утворюються

повні ацетати. Рідше проводять ацетилювання в присутності *кислотних* каталізаторів (концентровані сірчана, фосфорна або хлорна кислоти, а також кислоти Льюїса).

На вибір методу ацетилювання впливає будова вихідної сполуки та кінцевого продукту. Отже, слід мати на увазі, що ацетилювання поліолів або похідних моносахаридів з захищеною альдегідною групою будь-яким методом дає однаковий результат. Але при ацетилюванні вуглеводів з вільною альдегідною групою процес ускладнюється таутомерією і структура ацетильованого продукту буде залежати від методу ацетилювання.

Розглянемо цю залежність на прикладі ацетилювання D-глюкози:

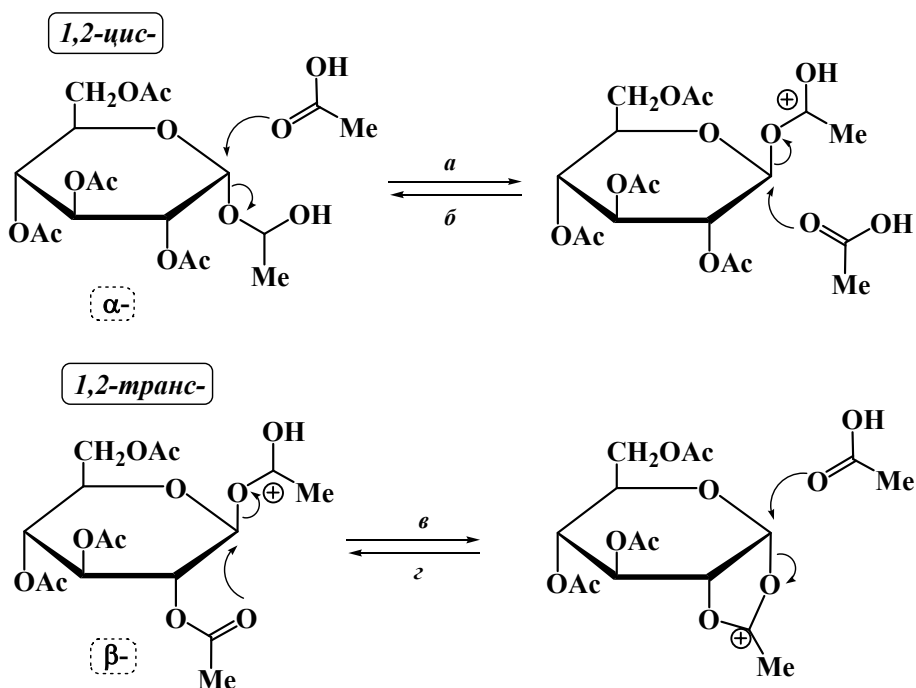


Взаємодія глюкози з оцтовим ангідридом у *піридині* без нагрівання, як правило, приводить до утворення повного ацетату із збереженням *конфігурації* біля C-1. Підвищення температури приводить до швидкого встановлення рівноваги між аномерними формами у розчині вихідного моносахариду. Враховуючи те, що екваторіальна HO_e -група β -аномеру *ацетилується значно швидше*, ніж аксіальна HO_a -група α -аномеру, кінцевим продуктом реакції незалежно від вихідної конфігурації буде *повний ацетат*

β -аномеру. У даному випадку кінетичний фактор визначає напрямок реакції.

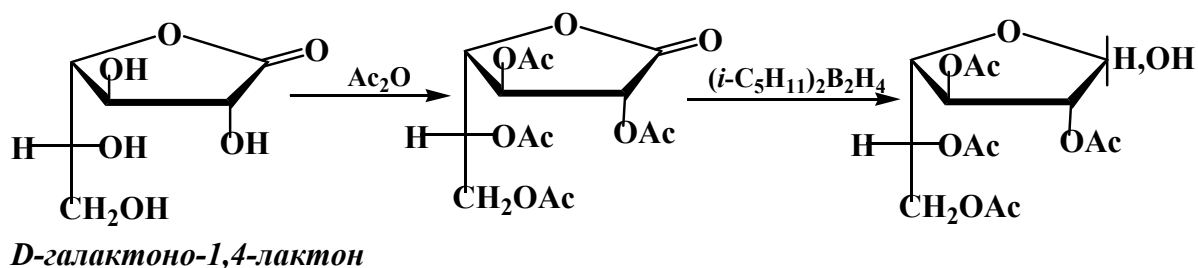
При проведенні ацетилювання в присутності *кислотних каталізаторів* стадією, що визначає кінцевий результат реакції, є *аномеризація* утворених ацетатів.

Роль *кислотного каталізатора* полягає в активації ацилоксигрупи за рахунок протонування, що полегшує заміщення. Для ацетатів з 1,2-*цис*-конфігурацією реакція відбувається за бімолекулярним механізмом, що супроводжується *оберненням* конфігурації (*a*). У випадку 1,2-*транс*-ацетатів заміщення може відбуватись як із *збереженням* (*в*), так і з *оберненням* (*б*) конфігурації. Збереженню конфігурації сприяє співучасть сусідньої ацилоксигрупи за рахунок утворення ортоєфірного катіону. Останній взаємодіє з оцтовою кислотою з середовища з повторним *оберненням* конфігурації. Таким чином реакція із співучастю у даному випадку приводить до обміну ацетильної групи із середовищем без зміни конфігурації вихідного ацетату.

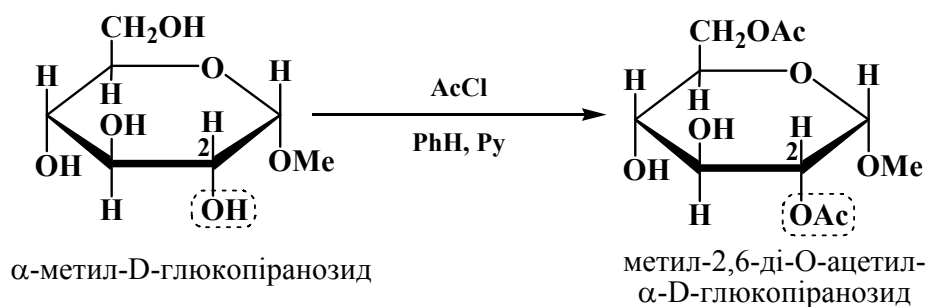


Оскільки для ацетату D-глюкози найстійкішим є α -аномер, то положення рівноваги аномеризації при ацетилюванні в присутності кислотних каталізаторів буде зміщено в бік α -аномеру, а отже утвориться повний ацетат α -аномеру. За цих умов визначальним буде термодинамічний фактор.

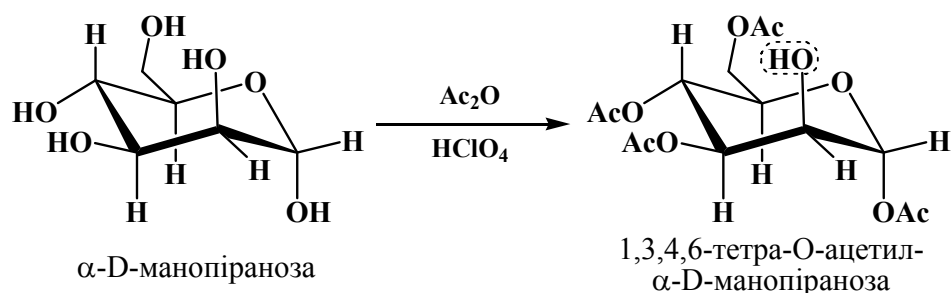
Варто зазначити, що ацетилювання вільних моносахаридів зазвичай приводить до утворення повних ацетатів піранозних форм (фуранозні форми прямим ацетилюванням не одержують). Для синтезу ацетатів фуранозних форм спочатку ацетилюють γ -лактон альдонової кислоти, а потім відновлюють лактонну групу діізоамілбораном у тетрагідрофурані. Відновлення відбувається кількісно. Таким методом (має широкі межі застосування) одержують ацетати та бензоати фуранозних форм.



Методи селективного препаративного ацетилювання вільних моносахаридів практично не розроблені. Однак НО-групи в цих сполуках дещо відрізняються за реакційною здатністю: найлегше ацетилюються – первинна спиртова група ($-\text{CH}_2\text{OH}$) та гідроксил біля атома С-2 ($\text{C}-2-\text{OH}$). Наприклад, при ацетилюванні в м'яких умовах α -метил-D-глюкопіранози ацетилхлоридом у бензолі в присутності піридину одержують 2,6-ді-О-ацетильну похідну:



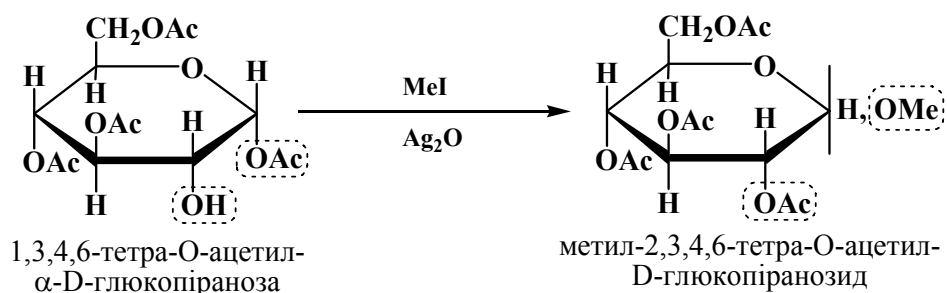
У деяких випадках при ацилюванні вдається проексплуатувати меншу реакційну здатність HO_a -груп порівняно з HO_e -групами (не захищений глікозидний гідроксил також вступає у реакцію):



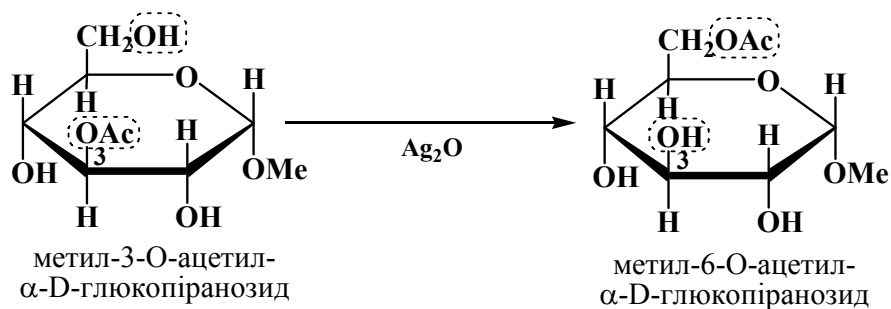
Характерною особливістю частково ацетильованих цукрів є здатність ацетильних груп до міграції. Найлегше міграція відбувається у слабколужному середовищі (іноді, навіть, обумовленому основністю скла посуду). Існує загальна *тенденція до міграції* ацетильної групи:

- $\text{AcO-глікозидний (C-1)} \longrightarrow \text{C-2-OH}$ (найлегше!)
- $\text{C-2-OAc} \longrightarrow \text{C-3-OH}$ та C-4-OH
- C-4-OAc або $\text{C-3-OAc} \longrightarrow -\text{CH}_2\text{OH}$

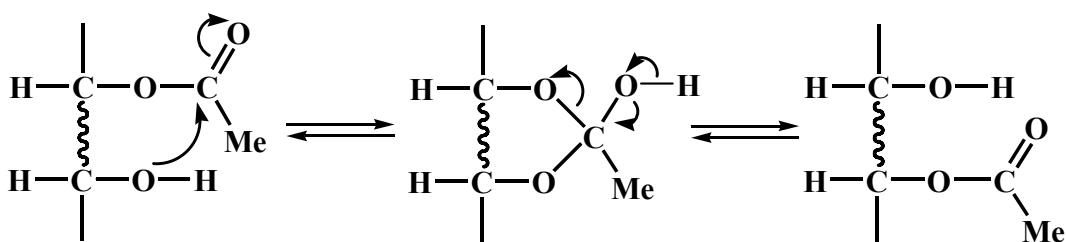
Наприклад, метилювання 1,3,4,6-тетра-О-ацетил- α -D-глюкопіранози метилйодидом в присутності Ag_2O супроводжується міграцією ацетильної групи ($\text{C-1} \longrightarrow \text{C-2}$):



В присутності Ag_2O можна спостерігати міграцію напрямку $\text{C-3} \longrightarrow \text{C-6}$:



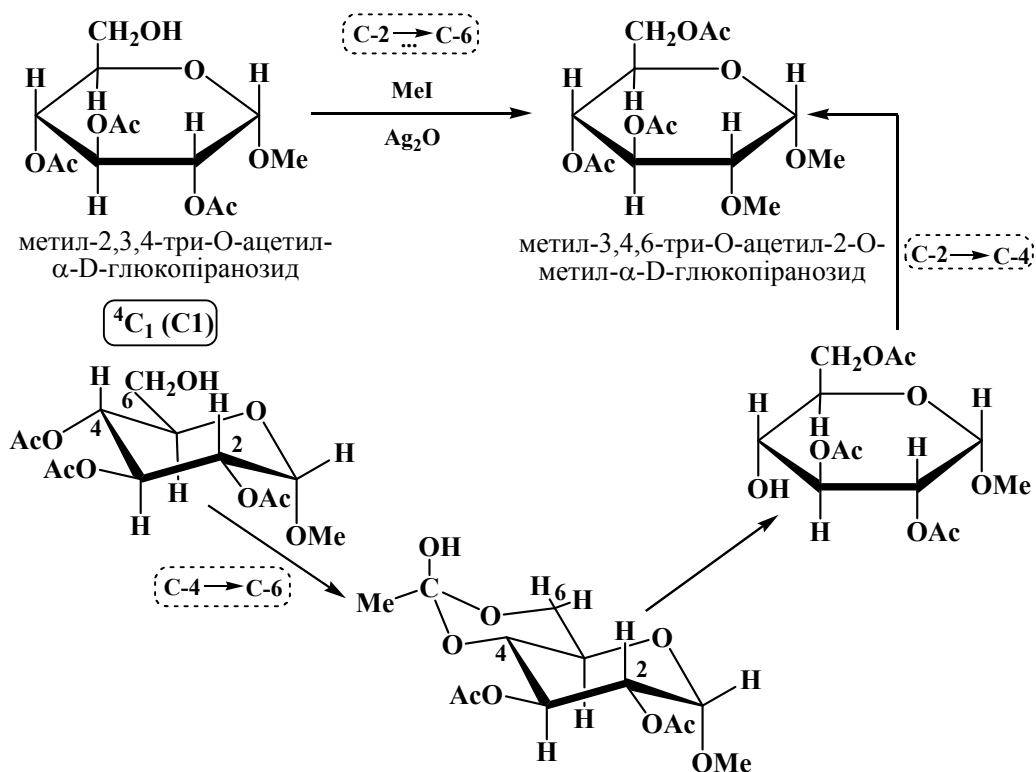
Е. Фішер запропонував механізм міграції ацетильних груп, що передбачає проміжне утворення кислого ортоєфіру:



Визначальним фактором в процесі міграції є *стереохімія моносахариду*, оскільки міграція ацетильного фрагменту реалізується лише за відсутності просторових перешкод для утворення проміжного циклічного ортоєфіру. Крім того, проявляється загальна *тенденція міграції* на первинноспиртову групу ($-\text{CH}_2\text{OH}$).

Цікавим прикладом є міграція ацетильної групи, яка відбувається при метилуванні метил-2,3,4-три-О-ацетил- α -D-глюкопіранозиду. Продукт реакції формально є результатом міграції ацетильної групи від C-2 до гідроксилу біля C-6. Але з конформаційної формули видно, що гідроксил біля C-6 є просторово віддаленим від ацетильної групи біля C-2. Отже процес

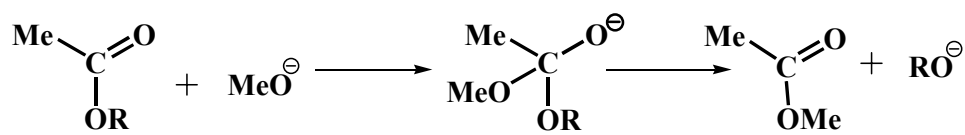
міграції відбувається у декілька стадій. Спочатку відбувається міграція $C-4-OAc \rightarrow -CH_2OH$ ($C-6$) через утворення проміжного ортоєфіру, далі має мігрувати $C-2-OAc \rightarrow C-4-OH$, оскільки замісники біля цих атомів карбону просторово зближені у конформаціях 1C_4 (1C) та ${}^{0,3}B$ (3B).



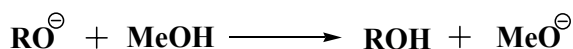
Ацетатні групи в умовах гідролізу легко знімаються з регенерацією вихідного моносахариду, отже ацетати цукрів доцільно використовувати як тимчасовий захист гідроксильних груп.

Видалення ацетильних груп, як правило, проводять в лужних умовах (pH7 - pH<7_{середн. кисл.} – стійкі)

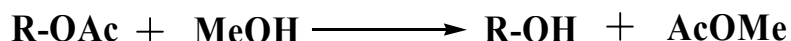
1. **Метод Земплена** – переацетилювання під дією абсолютного метанолу у присутності каталітичних кількостей метилату натрію:



R – залишок цукру



Ще одним різновидом *метанолізу* є розщеплення естерного зв'язку, що каталізується сильноосновним аніоном або триетиламіном:

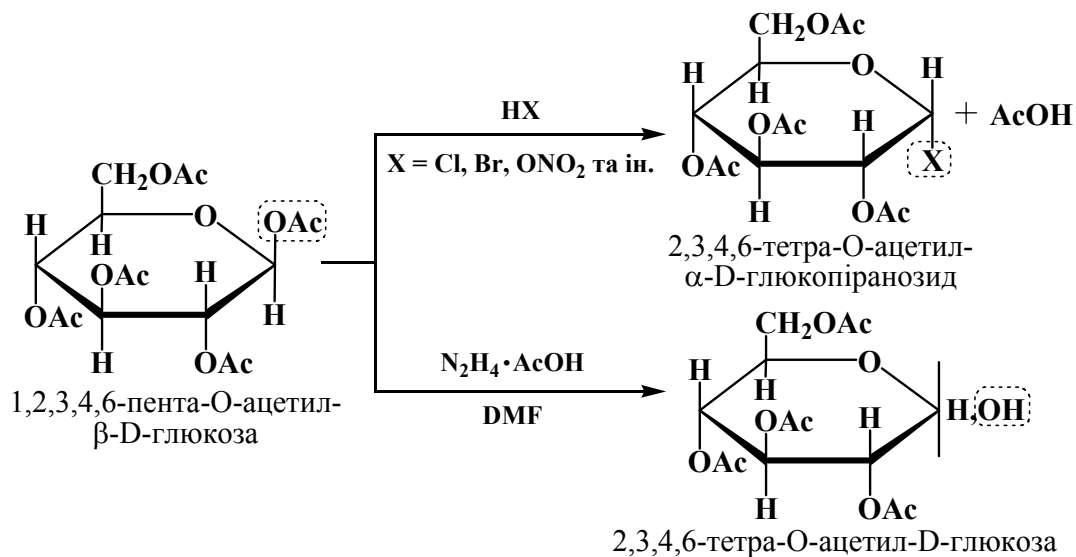


2. *Амоноліз* – розщеплення естерного зв'язку під дією аміаку в абсолютному метанолі:



3. *Алкоголіз* в присутності HClO_4 .

4. Найлегше знімається ацетильна група з глікозидного гідроксилу. Під дією неорганічних кислот у безводних органічних розчинниках вона відщеплюється у вигляді аніону AcO^- в результаті нуклеофільного заміщення біля глікозидного центру. Також для селективного дезацетилювання можна використовувати гідразин ацетат, моноацетат етилендіаміну, ацетат піперидинію, карбонат амонію.



➤ *Бензоати.*

Бензоати за властивостями подібні до ацетатів і також використовуються як захисні групи. Однак у хімічній поведінці бензоатів є суттєві відмінності:

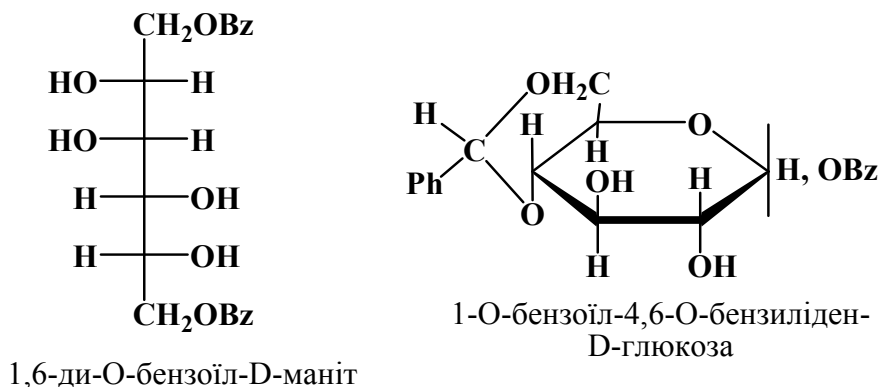
- бензоїльну (Bz) групу легше ввести *селективно*, ніж Ac-групу;
- Bz-група проявляє *меншу схильність до міграції*, ніж Ac-група;
- Bz-група *стійкіша в умовах гідролізу*, ніж Ac-група.

Методи синтезу бензоатів.

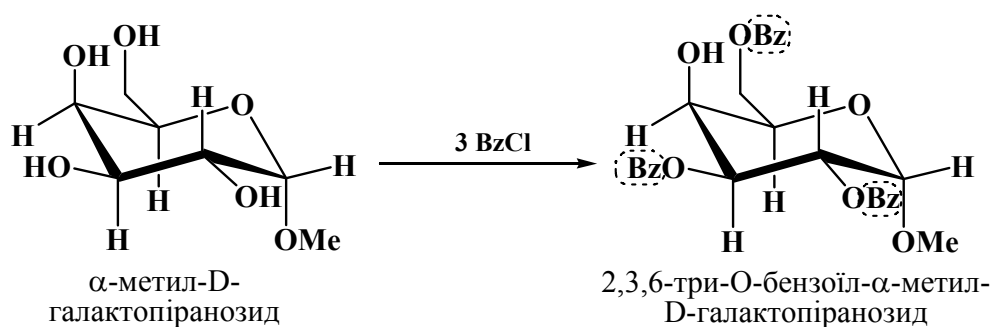
Дія на відповідний вуглевод:

- бензоїлхлориду (BzCl) у піридині;
- BzCl в присутності триетиламіну;
- BzCl в присутності розчину NaOH (реакція *Шоттена-Баумана*).

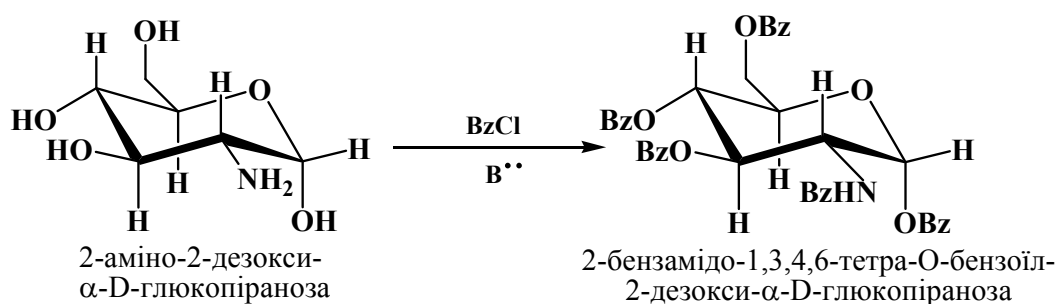
Як правило, бензоїлювання відбувається менш енергійно, ніж ацетилювання. Це використовується для *селективного бензоїлювання* по первинноспиртовій групі ($-CH_2OH$) або *НО-глікозидному*.



Селективне бензоїлювання можливе також для *вторинних гідроксильних груп*, оскільки аксіальний гідроксил (HO_a-) реагує значно повільніше, ніж екваторіальна гідроксильна група (HO_e-). Наприклад, при дії трьох еквівалентів BzCl на галактопіранозид у піридині утворюється бензоат з вільною HO_a-C-4 :

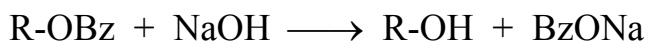


Діючи відповідною кількістю BzCl в присутності основ одержують продукт пербензоїлювання:



Видалення Bz-груп (pH7 - pH<7_{середн. кисл.} – стійкі):

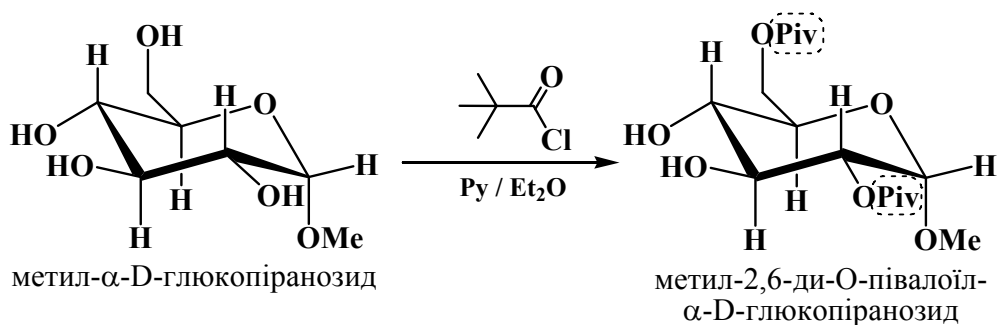
1. Метод Земплена;
2. Омилення розчинами лугів в етанолі або метанолі:



➤ **Півалоїлові естери.**

Загальна формула: R-OCOCMe_3 ; скорочена формула: R-OPiv .

Внаслідок того, що естери триметилоцтової (півалоїлової) кислоти мають досить об'ємний ацильний залишок, вони вводяться селективніше ніж Ас- або Bz-групи. Наприклад, 2,6-ди-О-півалоїльну похідну глюкопіранозиду одержують з виходом 90% при 4°C:



Півалоїльні захисні групи стійкіші до дії основ, ніж Ac- або Bz-групи:

- *Piv*-група стійка при дії водного розчину NH_3 водн. (*Ac*-група - ні);
- *Piv*-група стійка при кип'ятінні з N_2H_4 у метанолі (метод розщеплення фталімідного захисту).

Видалення Piv-груп:

1. Використовують водний розчин метиламіну (MeNH_2) або гідроксид тетраметиламонію ($\text{Me}_4\text{N}^+\text{OH}^-$).

Враховуючи такі особливості півалоїльних естерів, їх використовують як *селективний захист* гідроксильних груп.

➤ *Естери вугільної кислоти.*

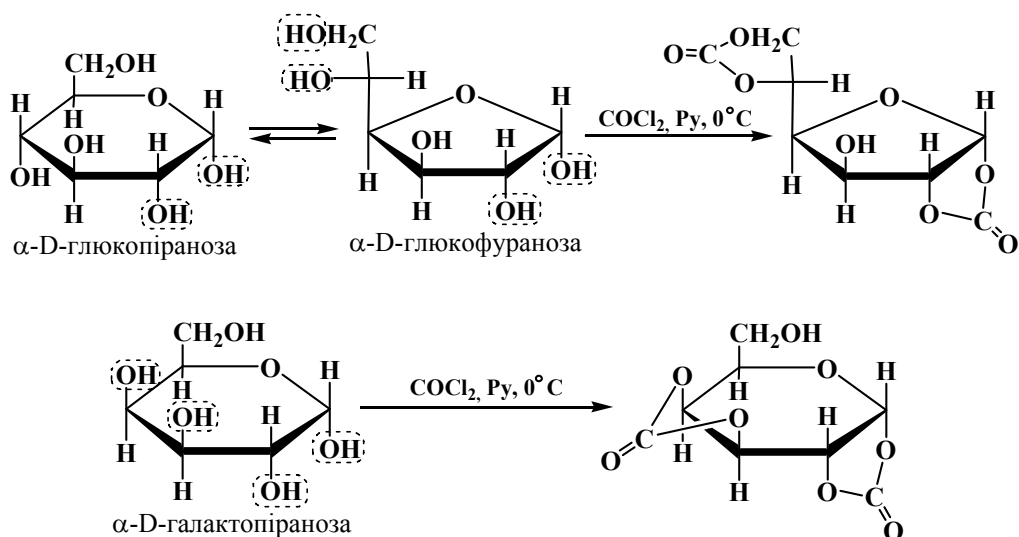
З вуглеводами вугільна кислота дає два типи естерів: *ациклічні* та *циклічні карбонати*. Ациклічні естери подібні звичайним естерам і застосовуються рідко. Циклічні карбонати вуглеводів є перспективними сполуками для синтетичної хімії вуглеводів. *Циклічні карбонати* цукрів зазвичай мають п'ятичленний цикл і естерифікують переважно *цис- α -глікольний фрагмент*, для захисту якого їх використовують.

Методи синтезу циклічних карбонатів:

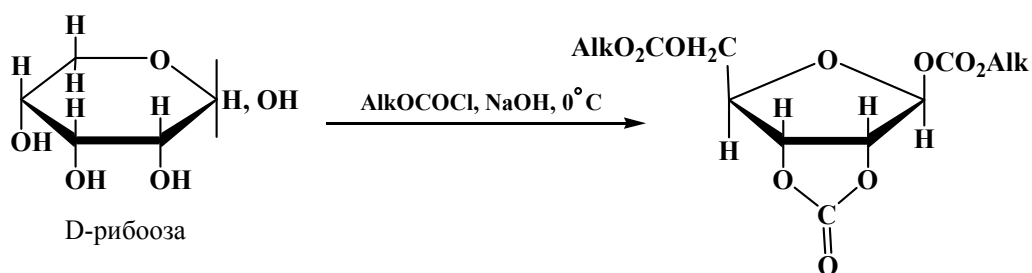
- ✓ моносахарид + фосген у піридині при 0°C (реагують *виключно цис- α -глікольні* HO-групи);

- ✓ моносахарид + хлорвугільний естер у водному лузі при 0°C (реагують всі НО-групи);
- ✓ утворення *циклічних карбонатів* контролюється стереохімією вихідного моносахариду:
 - цикл утворюється переважно з *цис-α-глікольними* фрагментами;
 - реагує *таутомерна форма* вуглеводу з *максимальною* кількістю *цис-α-глікольних* фрагментів.

Наприклад, α-D-глюкоза реагує з фосгеном у *фуранозній* формі, оскільки вона містить два *цис-α-глікольних* фрагмента, а піранозна – лише один. α-D-Галактоза дає циклічний карбонат піранозної форми.



За другим методом синтезу (за допомогою хлорвугільних естерів), наприклад, з D-рибопіранози одержують циклічний естер фуранозної форми, що містить також два ациклічних карбонатних залишка:



З метою синтезу циклічних карбонатів, які містять вільні НО-групи, проводять реакцію з бензилхлорвугільним естером, а потім видаляють карбобензоксигрупу каталітичним гідруванням.

Побічна реакція при синтезі циклічних карбонатів – утворення ди- та полімерних естерів, внаслідок ацилювання одночасно двох молекул моносахариду. Отже, часто НО-групи, що не входять до складу *цис*- α -глікольних фрагментів попередньо захищають.

Видалення карбонатного захисту:

Цей тип захисних груп можна знімати за допомогою методів, які використовують для зняття *Ac*- та *Bz*-груп.

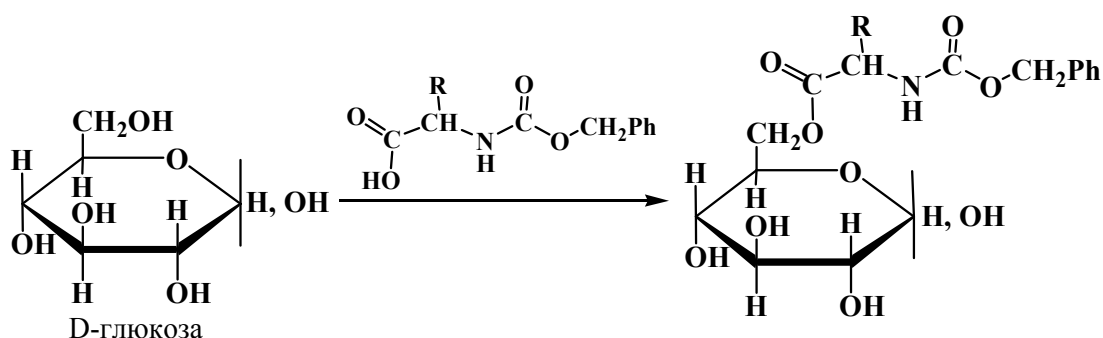
➤ Естери амінокислот.

Естери амінокислот та вуглеводів (О-аміноацетильні похідні) є фактично модельними сполуками глікопротеїнів, оскільки вони моделюють один з можливих типів зв'язку вуглеводного та білкового блоків у глікопротеїнах.

Методи синтезу:

- ✓ Зручним методом синтезу є дія N-карбобензоксамінокислоти на моносахариди у присутності N,N'-дициклогексилкарбодііміду $C_6H_{11}-N=C=N-C_6H_{11}$ (DCC). Реакцію проводять в абсолютному піридині при 0°C, впродовж декількох годин.
- ✓ *селективність*: переважно етерифікується первинноспиртова група (– CH_2OH), вторинні НО-групи реагують важче, НО-глікозидний не реагує (за даних умов).

Такі особливості реакції дозволяють синтезувати 6-О-аміноацетильні похідні гексоз, виходячи з вільних цукрів:



Видалення O-аміноацильного залишку:

Всі O-аміноацильні похідні цукрів – лабільні сполуки, що легко піддаються гідролізу. Сполуки з вільною аміногрупою нестійкі у слабколужному та нейтральному середовищах, але достатньо стабільні при рН 1.2-2.2. Похідні з ацильованою аміногрупою порівняно стійкі при рН 5-6.

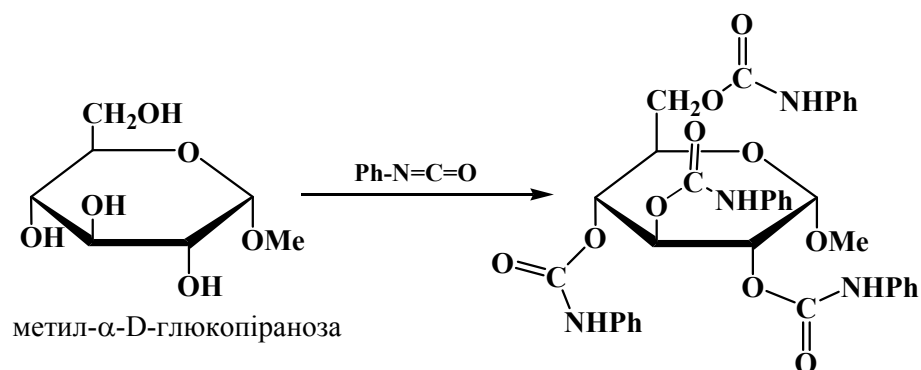
O-Аміноацильні похідні розщеплюються при дії NH_2OH при рН 6.5-8.

➤ Карбанілати.

Серед різних естерів карбамінової кислоти в хімії вуглеводів використовуються лише карбанілати.

Методи синтезу:

- ✓ карбанілати легко утворюються при взаємодії моносахариду та фенілізоціанату у піридині.



Це кристалічні нерозчинні у воді сполуки, що мають чіткі температури плавлення. Їх можна використовувати для ідентифікації деяких цукрів.

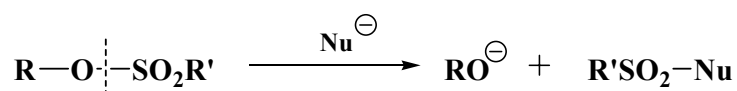
Видалення карбанілатної групи:

1. дія NaOH або MeONa в абсолютному метанолі;
2. відновлення за допомогою LiAlH₄.

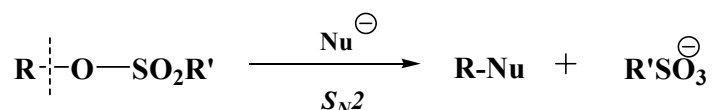
➤ *Ефіри сульфонових кислот.*

Ефіри сульфонових кислот залежно від умов реакції розщеплюються по різному (три можливі напрямки), що відрізняє їх від ефірів карбонових кислот.

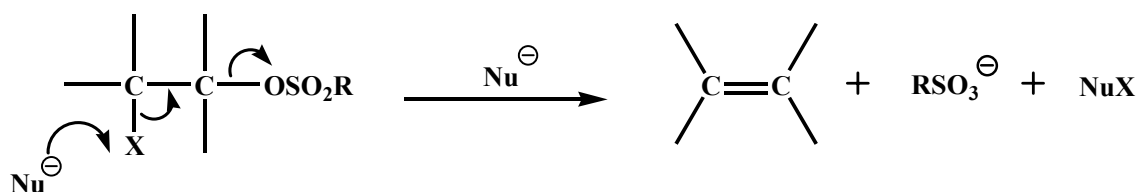
1. Атака нуклеофільного реагенту спрямована на атом сульфуру, що приводить до розщеплення ефіру сульфонові кислоти з регенерацією вихідного спирту (R – залишок цукру):



2. Атака нуклеофільного реагенту спрямована на атом карбону, що приводить до розщеплення зв'язку C–O за S_N2 механізмом:

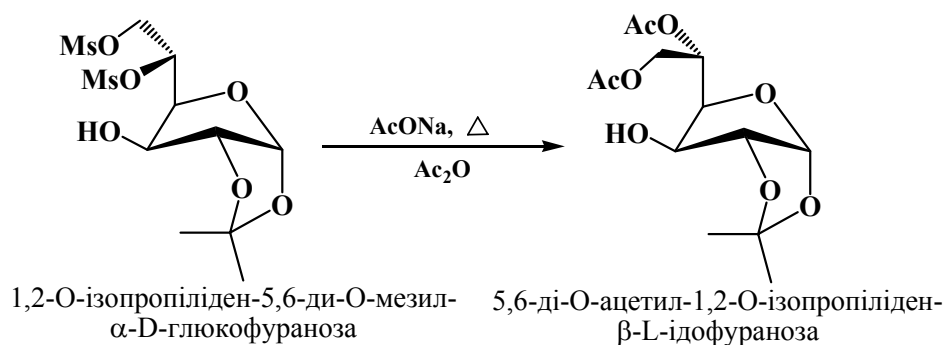


3. Нуклеофільне заміщення сульфонефірної групи може супроводжуватись елімінуванням з утворенням ненасиченої сполуки:



Всі три типи реакцій ефірів сульфонових кислот знайшли застосування в хімії вуглеводів.

Зокрема, проведення нуклеофільного заміщення *вторинних сульфонатів* в умовах механізму S_N2 супроводжується *оберненням конфігурації* і дає можливість отримувати похідні рідкісних моносахаридів. Наприклад, *обернення конфігурації біля атома C-5 D-глюкози* дозволяє одержати сполуки з *L-ідо-конфігурацією*:



Мезилати та тозилати.

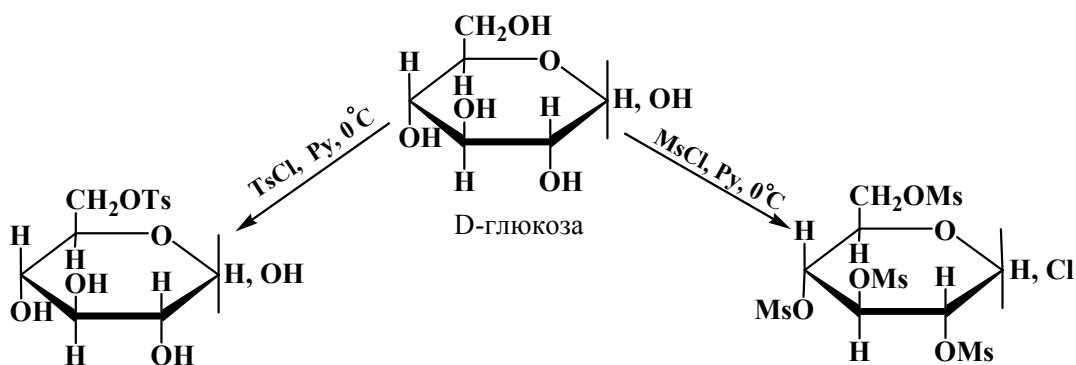
Найрозповсюдженішими в хімії цукрів є ефіри толуолсульфокислоти (*тозилати*), метансульфокислоти (*мезилати*) та трифторметансульфокислоти (*трифлати*).

Методи синтезу:

- ✓ Моносахарид + сульфохлорид у сухому піридині (при кімнатній температурі або при охолодженні). Сульфохлориди: толуолсульфохлорид (тозилхлорид, $\text{MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{Cl}$, TsCl), метансульфохлорид (мезилхлорид, MeSO_2Cl , MsCl) та трифторметансульфохлорид ($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$, TfCl). *Активність* сульфохлоридів змінюється в ряду: $\text{TsCl} > \text{MsCl} > \text{TfCl}$, а *селективність* у зворотному порядку.
- ✓ *Побічні реакції*: 1) елімінування, 2) заміщення HO-групи на $-\text{Cl}$ або внутрішньомолекулярне заміщення із замиканням ангідроциклу, 3) утворення четвертинної піридинієвої солі.
- ✓ *селективність* для TsCl : переважно етерифікується первинноспиртова група ($-\text{CH}_2\text{OH}$), вторинні HO-групи реагують важче, а просторово

утруднені – практично не реагують; *селективність* для $MsCl$: практично відсутня.

На прикладі глюкози добре прослідковується селективність тозилування та мезилування. В останньому випадку також спостерігається побічна реакція (заміна HO -глікозидного на $-Cl$):



Видалення Ts- та Ms-груп:

1. дія Na/Hg у водному метанолі;
2. гідрогеноліз над нікелем Ренея;
3. гідрогеноліз за допомогою $LiAlH_4$ (для ефірів по вторинній HO -групі).

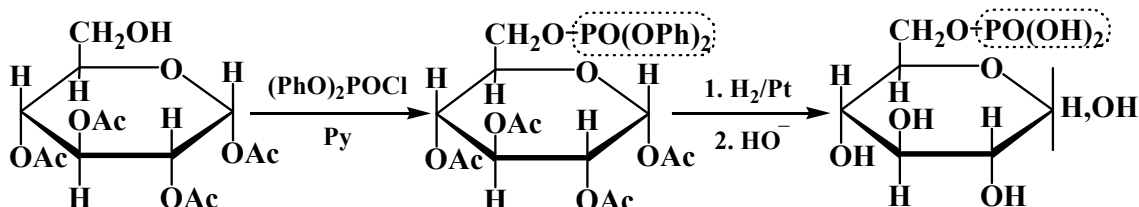
➤ Ефіри неорганічних кислот.

Фосфати та пірофосфати.

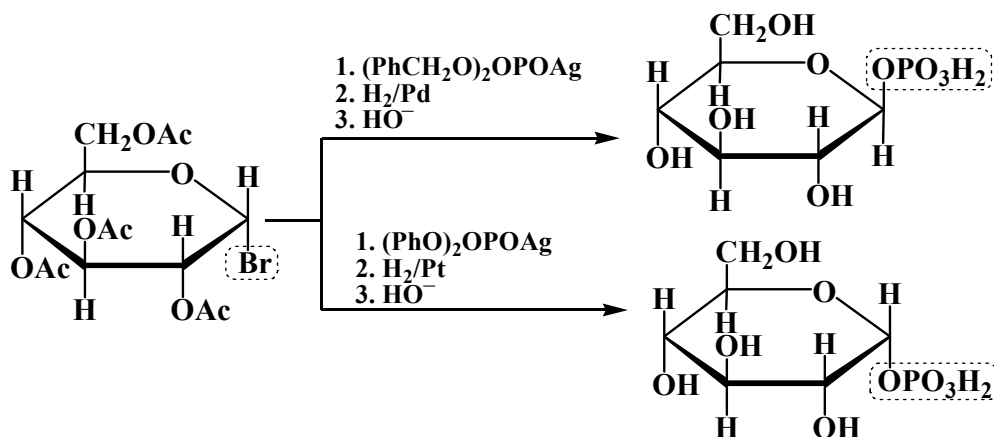
Фосфати та пірофосфати мають важливу біологічну функцію: беруть участь практично в усіх біохімічних реакціях моносахаридів, що ведуть до розпаду моносахаридів, їх взаємоперетворенням та синтезу складніших вуглеводмісних сполук. В природі найчастіше зустрічаються фосфати вуглеводів по первинноспиртовій групі ($-CH_2OH$) та HO -глікозидному, рідше по $C-2-OH$ та $C-3-OH$.

Методи синтезу:

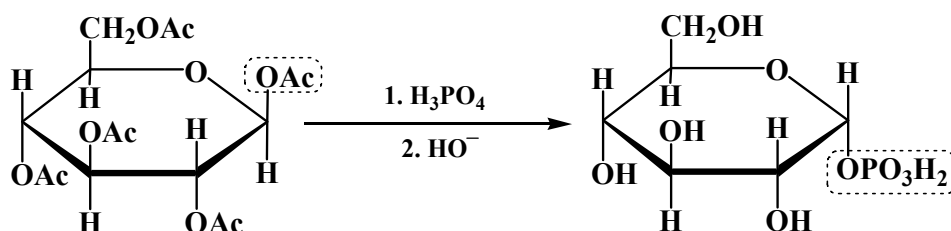
Синтез похідних по $-CH_2OH$: захищений моносахарид + дифенілхлорфосфат у піридині. Виділений ефір фосфорної кислоти піддають гідрогенолізу над платиновим каталізатором, в результаті чого утворюється фосфат відповідного цукру.



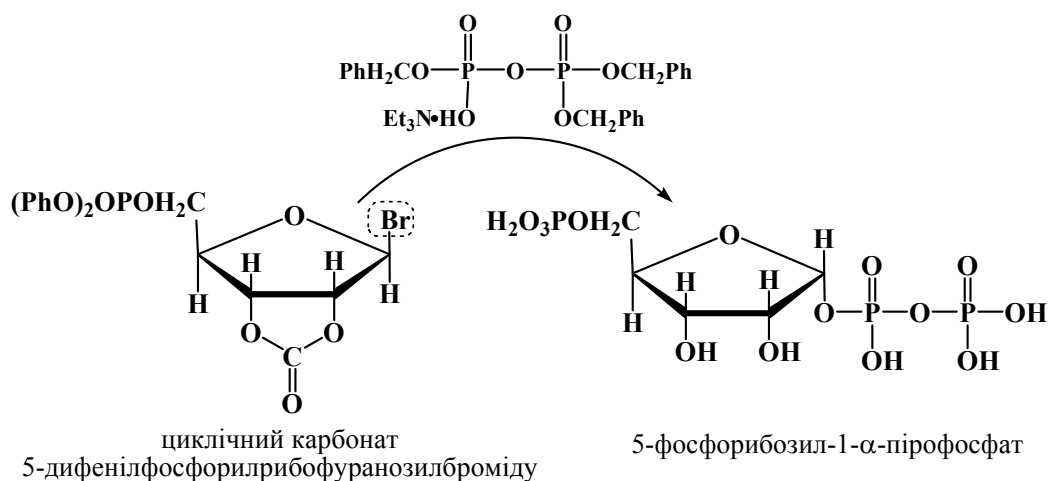
Синтез глікозилфосфатів: ацилгалогеноза + срібна сіль дифенілфосфорної або дибензилфосфорної кислот. Використання триетиламонієвих солей відповідних фосфорних кислот дозволяє проводити реакцію у гомогенному середовищі. Далі гідрогенолізом видаляють захисні групи.



Ще одним методом синтезу *глікозилфосфатів* є взаємодія повних ацетатів цукрів з безводною фосфорною кислотою (з *Glc* та *Gal* утворюються виключно α -глікозилфосфати):



Аналогічними методами одержують пірофосфати цукрів. Наприклад, для синтезу біологічно важливого 5-фосфорибозил-1- α -пірофосфату використовують циклічний карбонат 5-дифенілфосфорилрибофуранозилброміду та триетиламонієву сіль трибензилпірофосфату:



Препаративний синтез багатьох фосфатів цукрів здійснюють біосинтетичними методами. Наприклад, в результаті зброджування (ферментації) сахарози дріжджами у присутності толуолу накопичується фруктозо-1,6-дифосфат. М'який кислотний гідроліз останнього дає фруктозо-6-фосфат, з якого ферментативною ізомеризацією можна одержати глюкозо-6-фосфат. З метою отримання α -D-глюкозо-1-фосфат крохмаль обробляють неочищеним картопляним соком та фосфатним буфером.

Видалення фосфатних залишків:

1. фосфати цукрів *гідролізують* у *кислому* середовищі та досить *стійкі* у *лужному*.

5.1.2. Етери моносахаридів

Найбільше значення мають метилові, бензилові, тритилові етери, а також ангідроцукри (внутрішні етери). Метилові етери цукрів є найстійкішими і застосовуються, як правило, при встановленні будови вуглеводів. Бензилові та тритилові етери використовують як тимчасовий

захист НО-груп. *Ангідроцукри*, зокрема α -оксиди, знайшли застосування в синтетичній хімії вуглеводів (наприклад, введення різних нуклеофілів при дії на α -оксиди).

➤ **Метилові етери.**

Частково метильовані цукри є розповсюдженими природними сполуками: входять до складу багатьох полісахаридів, серцевих глікозидів, антибіотиків та ін. Крім того, як вже зазначалось, ці сполуки використовуються для встановлення будови вуглеводів, особливо оліго- та полісахаридів.

Методи синтезу:

- ✓ *метод Пурді-Ірвина* (історично перший метод). Моносахарид + MeI (розчинник та реагент) + Ag₂O, при температурі кипіння MeI, 20-40 год

Недоліки:

- гетерогенне середовище
 - необхідність захисту НО-глікозидного
- ✓ *метод Хеурса* (широковживаний метод). Моносахарид метилують диметилсульфатом у присутності 30% водного NaOH при кімнатній температурі або при охолодженні, 50-60 хв.
- для полісахаридів вичерпне метилювання не вдається провести;
 - для запобігання побічним процесам, викликаним лугами та окисненням киснем повітря, метилують в атмосфері азоту та пониженій температурі.
- ✓ *метод Маскета* (не набув широкого використання). Сахарат натрію + MeI. Сахарат натрію одержують взаємодією моносахариду з натрієм у рідкому аміаку.

✓ *метод Куна* (високоєфективний метод). Моносахарид + MeI або Me₂SO₄ у присутності Ag₂O або Ba(OH)₂ у розчині DMF або DMSO. Метилювання відбувається енергійно за рахунок високої сольватоційної здатності розчинника.

- Селективного метилювання досягти не вдається.
- Підвищену активність мають: HO-глікозидний, –CH₂OH, C-2–OH

На відміну від естерів метилові етери дуже стійкі сполуки, завдяки чому вони придатні для встановлення будови цукрів та не дуже зручні для синтетичного використання.

Видалення метильних залишків:

1. Дія бромоводневої кислоти в оцтовому ангідриді при нагріванні. Недоліком є значна деструкція вуглеводу.
2. Деметилювання легко відбувається під дією BCl₃ у CH₂Cl₂.

➤ *Бензилові етери.*

Бензилові етери – цінні сполуки в синтетичній хімії вуглеводів. Вони є універсальною захисною групою (*стійкі* в широкому діапазоні pH – від *сильноосновного* до *середньоокислого* середовища).

Більшість реакцій, розроблених для бензилювання, відбувається в лужних умовах. Для одержання *частково бензильованих* цукрів решту HO-груп треба захищати, але виключається використання захисних груп, нестійких у лужному середовищі, наприклад, естерного захисту. Оптимальним у цьому випадку є *алкіліденовий захист* гідроксильних груп.

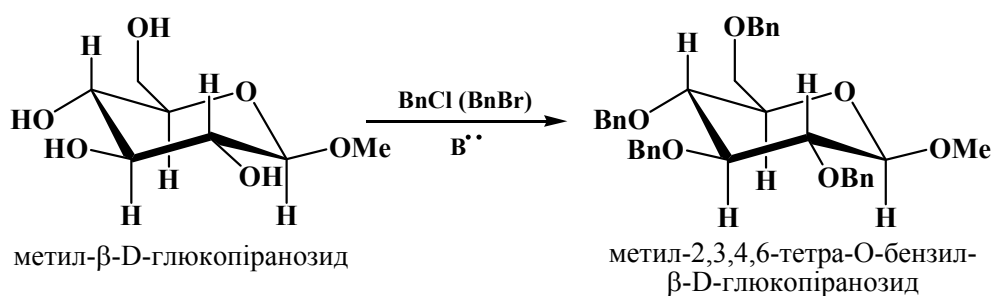
Методи синтезу:

Агенти: бензилхлорид (BnCl) або бензилбромід (BnBr).

Основний каталіз:

- ✓ *Метод Куна.* Бензилювання у DMSO або DMF у присутності BaO або суміші BaO + Ba(OH)₂;
 - ✓ *Метод Нанаши.* Бензилювання в DMSO з додаванням порошкоподібного KOH;
 - ✓ *Метод Хакамори.* На першій стадії одержують алкоголят цукру у розчині DMSO або DMF при взаємодії вуглеводу з NaN. Далі до одержаного алкоголяту додають BnCl.
- Використання *тетрабутиламоній йодиду* сумісно з *BnBr* (при попередній обробці цукрів NaN) дозволило проводити реакцію в більш низькокиплячому розчиннику – тетрагідрофурані (ТГФ).
 - *Міжфазне алкілювання.* Реакцію проводять з використанням двох розчинників, що не змішуються, наприклад, C₆H₆ або CH₂Cl₂ та 30-50% розчину лугу, у присутності каталізатора міжфазних реакцій.

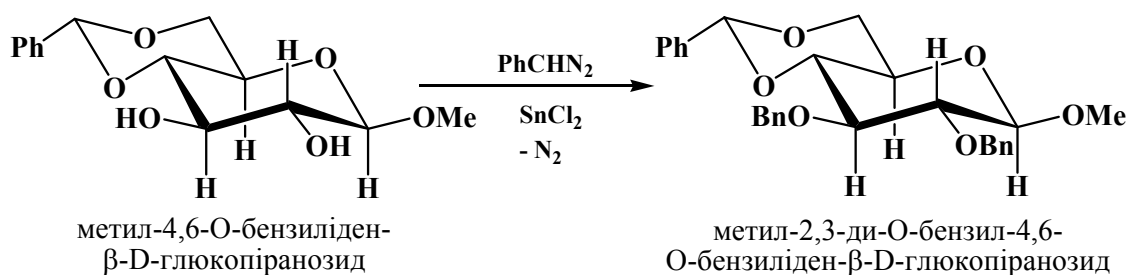
Прикладом використання цих методів є синтез тетрабензильної похідної метилглюкозиду:



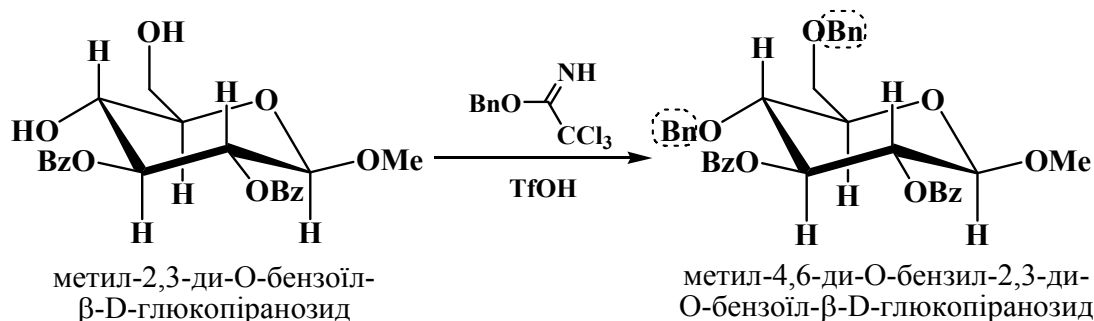
Менш розповсюдженим є бензилювання, що каталізується кислотами, яке потребує дорожчих реагентів.

Кислотний каталіз:

- ✓ *Фенілдіазометановий метод.* За цим методом здійснюють алкілювання фенілдіазометаном у присутності кислот Льюїса:

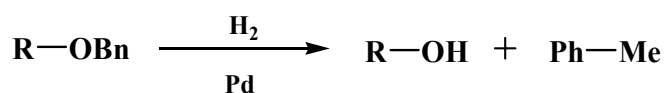


✓ *Трихлорацетимідатний метод.* Як бензильючий агент використовують бензилтрихлорацетимідат і каталізатор – трифторметансульфоїкислоту (TfOH):

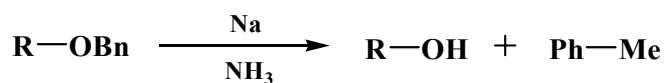


Видалення бензильного захисту:

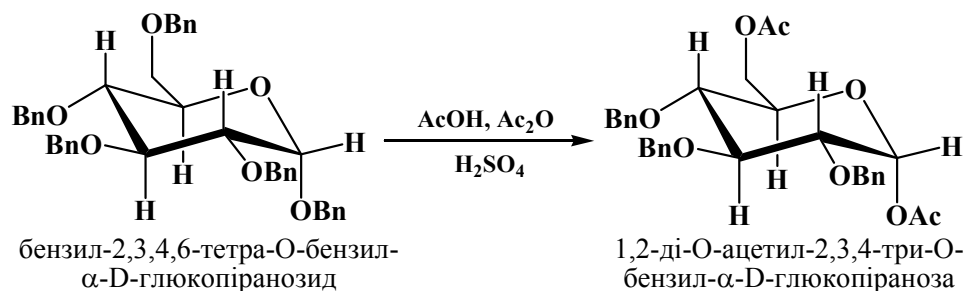
✓ *Каталітичний гідрогеноліз* (м'який та селективний метод). Це головний метод зняття бензильного захисту. Як каталізатор використовують 5-10% Pd на активованому вугіллі або оксид паладію.



✓ *Відновлення натрієм у рідкому аміаку* (жорсткий метод, вимагає спеціального обладнання). Одночасно з бензиловими етерами розщеплюються: бензиліденові ацеталі, естери, тритильні етери.



- ✓ Бензильний залишок можна видалити селективно шляхом ацетолізу. У *сильнокислому* середовищі розщеплюються виключно *бензилглікозиди* та *первинні бензилові етери*.

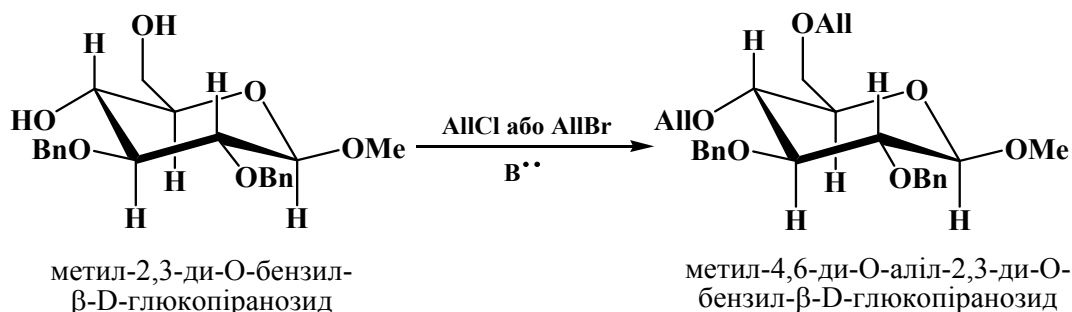


➤ *Алілові етери.*

Алілові етери як і бензилові відносяться до тотальних захисних груп. Алільний захист фактично доповнює бензильний. Для введення алільної групи використовують такі *агенти*: алілхлорид (*AllCl*) або алілбромід (*AllBr*).

Методи синтезу:

- ✓ *метод Куна* (див. бензилові етери);
- ✓ *метод Хакаморі* (див. бензилові етери).

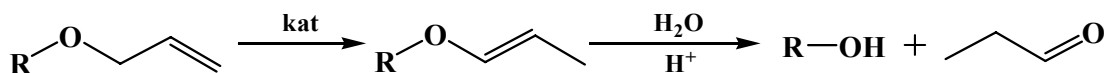


Видалення алільних груп:

Алілові етери стійкі в межах pH від *середньокислого* до *середньолужного* середовища. Діапазон їх стійкості практично співпадає з

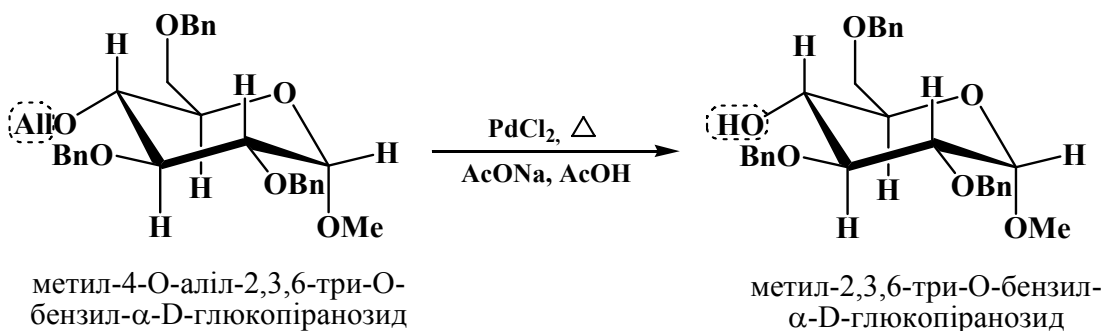
бензиловими етерами, але їх можна *селективно* видаляти, не зачіпаючи бензильні фрагменти.

- ✓ Основні методи базуються на перегрупуваннях *алілових* етерів у *пропенілові* етери, які легко гідролізують в кислому середовищі:



Ізомеризуючі агенти:

- ✓ *t*-BuOK у DMSO;
- ✓ паладієві каталізатори (Pd/C або PdCl₂);
- ✓ *трис*(трифенілфосфін)родійхлорид - (Ph₃P)₃RhCl.



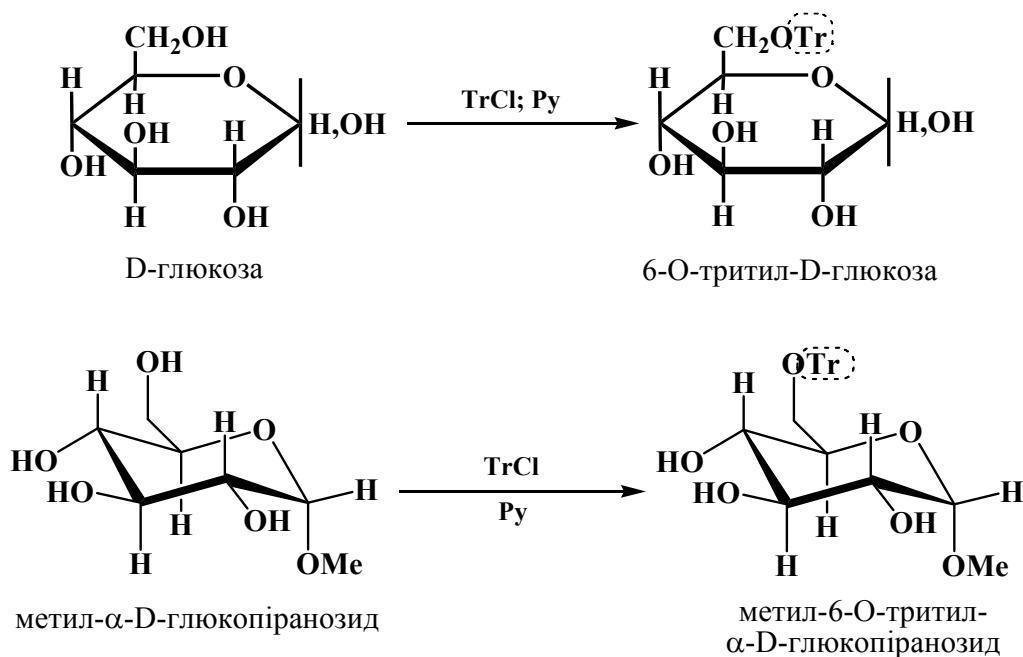
➤ *Тритилові етери.*

Тритилові етери є ефективним *селективним* захистом первинноспиртової групи ($-\text{CH}_2\text{OH}$). Селективність досягається внаслідок великого об'єму трифенілметильної (*тритьольної*) групи.

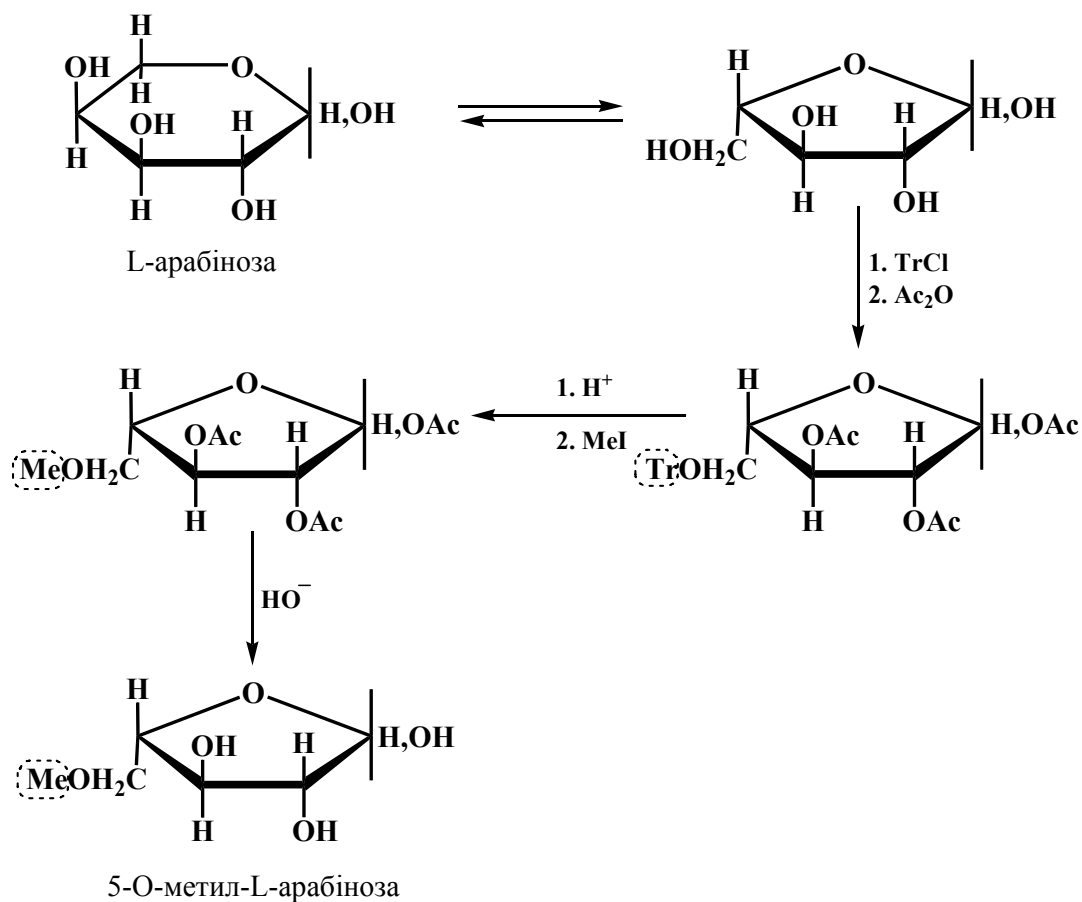
Методи синтезу:

- ✓ моносахарид + TrCl у піридині (при $t_{\text{кімн.}}$ або нагріванні);
- ✓ моносахарид + $[\text{Tr}-\text{NC}_5\text{H}_5]^+\text{BF}_4^-$ (борфторид тритилпіридинію).

Введення тритьольної групи відбувається селективно як для вільних цукрів, так і для глікозидів:



Тритилові етери є незамінними сполуками у тих випадках, коли потрібно провести певну реакцію виключно по первинноспиртовій групі ($-CH_2OH$). Прикладом такого завдання є синтез 5-O-метил-L-арабінози:



Видалення тритильних груп:

Тритилові етери стійкі у нейтральному ($pH \approx 7$) та лужному середовищах ($pH > 7$), але легко розщеплюються під дією кислот.

- ✓ *Розщеплення бромоводнем.* Тритиловий етер обробляють розчином HBr у льодяній оцтовій кислоті.



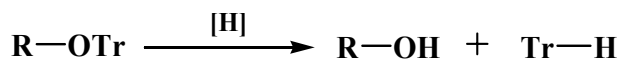
- ✓ *Кислотний гідроліз.* Для детритилування найбільш широко використовують кип'ятіння в 50-60% $HOAc$. При охолодженні тритилкарбінол випадає в осад, що полегшує виділення продукту реакції.



- ✓ *Алкохоліз.* З різних варіантів сольволізу тритилових етерів одним з найм'якших є метаноліз, що каталізується перхлоратом піридинію. В цих умовах можуть розщеплюватись *ізопроніліденові* захисти, а *етиліденові* – стійкі.



- ✓ *Відновлювальні методи.* Ці методи є менш вживаними для розщеплення тритилових етерів. За цими методами проводять каталітичний гідрогеноліз над паладієвими каталізаторами або відновлення натрієм у рідкому аміаку.

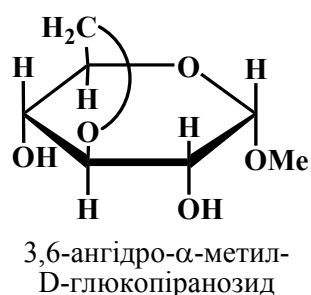
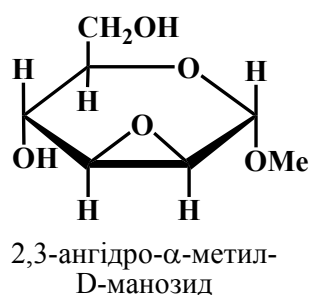


➤ *Ангідроцукри.*

Ангідроцукри – це внутрішні етери цукрів, які мають додатковий цикл з гетероатомом оксигену. Їх можна розглядати як продукти дегідратації моносахариду (звідси і походить назва цих похідних).

Похідні моносахаридів, в яких *ангідроцикл* включає *НО-глікозидний*, називають *ангідридами цукрів* або *глікозанами*. За хімічними властивостями ці сполуки подібні глікозидам.

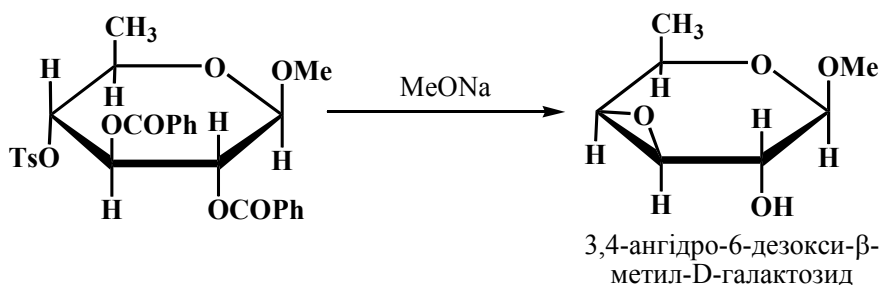
Ангідроцукри можуть бути *моно-* та *біциклічні*, що залежить від будови моносахариду, в якому замикається ангідрокільце. Найбільш розповсюдженими є ангідроцукри з *трьох-* та *п'ятичленними* ангідроциклами:



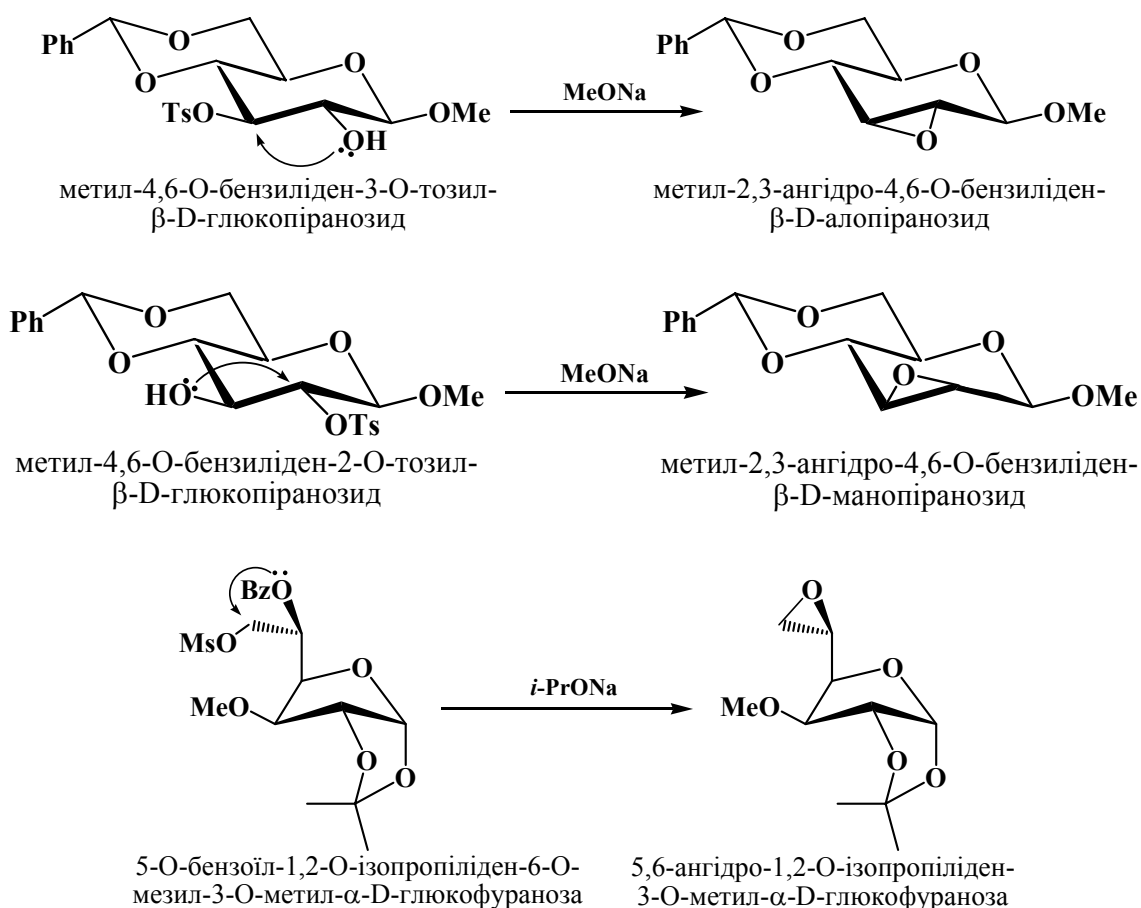
Методи синтезу:

- ✓ Загальним методом синтезу ангідроцукрів є внутрішньомолекулярна реакція нуклеофільного заміщення. За цим методом, виходячи з *тозилатів* та *мезилатів* моносахаридів, одержана більшість ангідроцукрів.

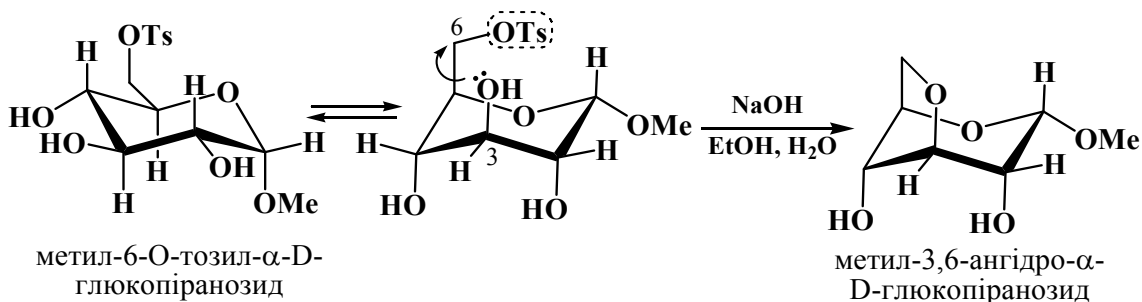
Прикладом такого синтезу є одержання 3,4-ангідро-6-дезоксi-β-метил-D-галактозиду:



Конфігурація утворених *ангідроцукрів* залежить від *напрямку атаки* нуклеофілу.

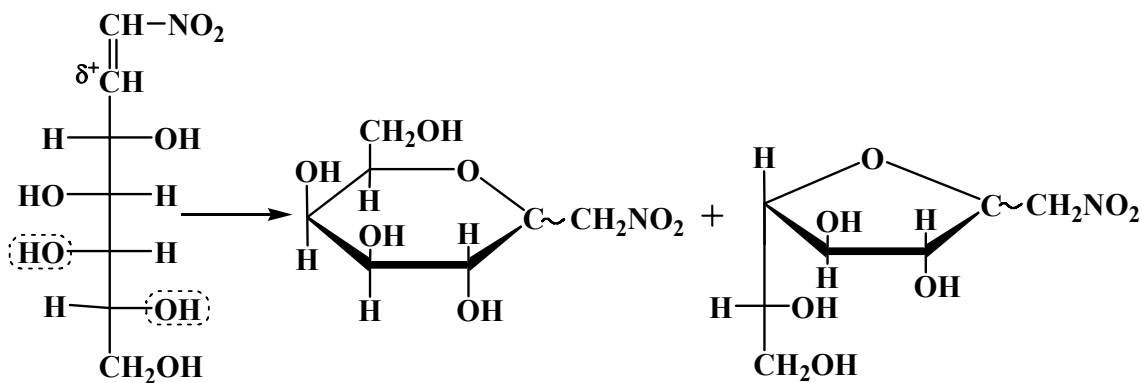


Конформація вихідного моносахариду також впливає на можливість замикання ангідроциклу. Наприклад, у 6-О-тозиловому ефірі метил- α -D-глюкопіранозиду у конформації 1C_4 просторово зближеними є HO -група біля C-3 та C-6 , в результаті чого відбувається замикання циклу з утворенням 3,6-ангідропохідної.



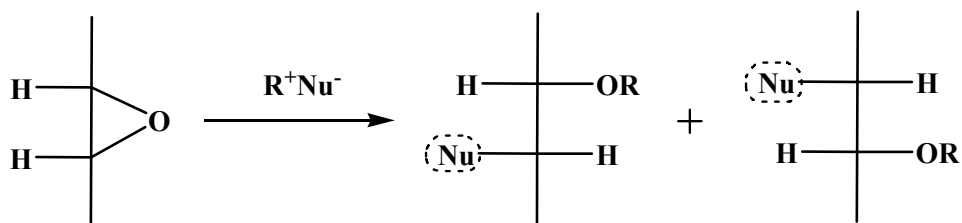
- ✓ Широко розповсюдженим є також метод одержання п'яти- та шестичленних ангідропхідних цукрів, що базується на внутрішньомолекулярному приєднанні однієї з HO -груп до активованого подвійного зв'язку.

Як вихідні сполуки використовують ненасичені похідні: сульфонів цукрів, нітрополіолів, альдонових кислот. Такі сполуки легко циклізуються у слабколужному середовищі ($pH > 7$) з утворенням *ангідропохідних*, які далі можна перетворити у *ангідроцукри* (ангідронітрополіоли – за реакцією *Нефа*, ангідрокислоти – відновленням їх естерів та лактонів і т.д.):



Властивості ангідроциклу залежать від розміру ангідроциклу:

- ✓ 5- та 6-членні ангідроцикли – стійкі подібно етерам;
- ✓ 3-членні ангідроцикли – легко розкриваються під дією нуклеofilів за схемою:



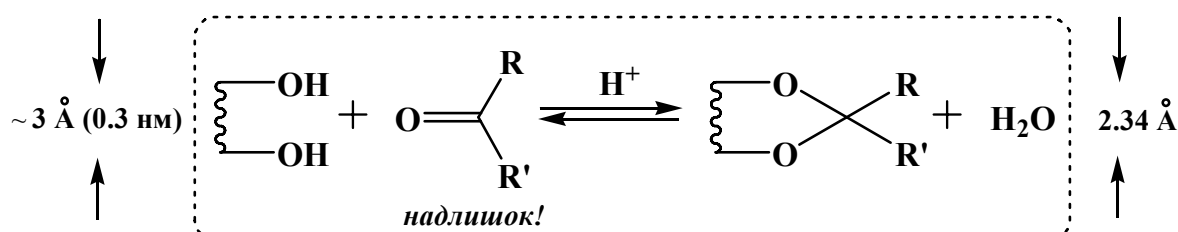
α -Оксиди цукрів широко застосовуються для одержання різноманітних похідних моносахаридів, зокрема, дезоксицукрів.

5.1.3. Циклічні ацеталі та кеталі моносахаридів

Циклічні ацеталі та кеталі цукрів широко використовуються для селективного захисту одночасно двох і більше гідроксильних груп. Алкіденові похідні утворюються при взаємодії моносахаридів та їх

похідних з карбонільними сполуками (альдегідами або кетонами) в умовах кислотного каталізу. Реакція є зворотною, тому для зміщення рівноваги в бік утворення алкіліденової похідної необхідно використовувати надлишок карбонільної сполуки. Процес знаходиться під жорстким *стереохімічним контролем*. Відстань між атомами кисню в ацетальному фрагменті складає біля 2.34 Å. Тому утворити циклічний ацеталь або кеталь здатні лише ті *пари НО-групи*, які достатньо *зближені* (до 3 Å) або можуть бути зближені без суттєвого спотворення конформації молекули. При цьому:

- α -*цис*-гліколі $\longrightarrow$ діоксоланові цикли
- β -гліколі $\longrightarrow$ *м*-діоксанові цикли



Алкіліденові похідні цукрів проявляють всі властивості звичайних ацеталей та кеталей. Вони *стійкі* в нейтральних ($pH \approx 7$) та лужних ($pH > 7$) середовищах, але легко *розкладаються* при кислотному гідролізі ($pH < 7$), *алкоголізі*, *ацетолізі*.

Найбільше застосування мають продукти конденсації моносахаридів з ацетоном (*ізопропіліденовий захист*) та бензальдегідом (*бензиліденовий захист*).

➤ *Ізопропіліденові похідні.*

Методи синтезу:

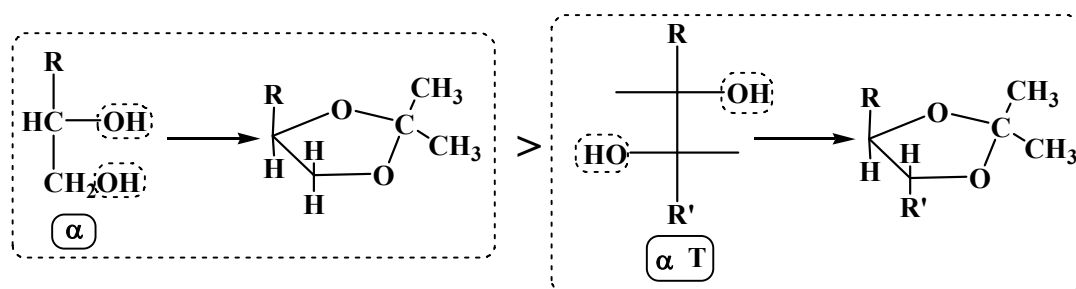
- ✓ ізопропіліденові похідні утворюються в результаті конденсації моносахаридів з ацетоном, який є розчинником та реагентом і додається у великому надлишку;

- ✓ *каталізатор*: сильні мінеральні кислоти (конц. H_2SO_4 або H_3PO_4) або безводний ZnCl_2 (іноді в реакційну суміш додають безводний CuSO_4 як дегідратуючий засіб);
- ✓ реакцію проводять при $t_{\text{кімн.}}$, впродовж декількох годин.

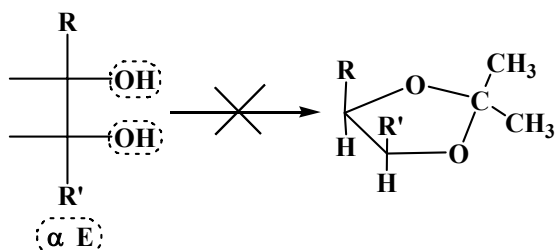
Ізопропіліденові похідні цукрів зазвичай утворюють п'ятичленний діоксолановий цикл і рідше – шестичленний *м*-діоксановий. Діоксолановий цикл є *найменш напруженим* з усіх насичених оксигенвмісних гетероциклічних кілець, а отже легко утворюється при наявності двох зближених НО-груп α -глікольного фрагменту. *м*-Діоксановий цикл замикається дещо важче, оскільки одна з метильних груп у ньому займає аксіальне положення. Встановлена загальна тенденція утворення циклічних алкіліденових похідних:

- Циклічні похідні моносахаридів $\longrightarrow$ діоксоланові або *м*-діоксанові цикли
- Ациклічні похідні моносахаридів $\longrightarrow$ діоксоланові цикли

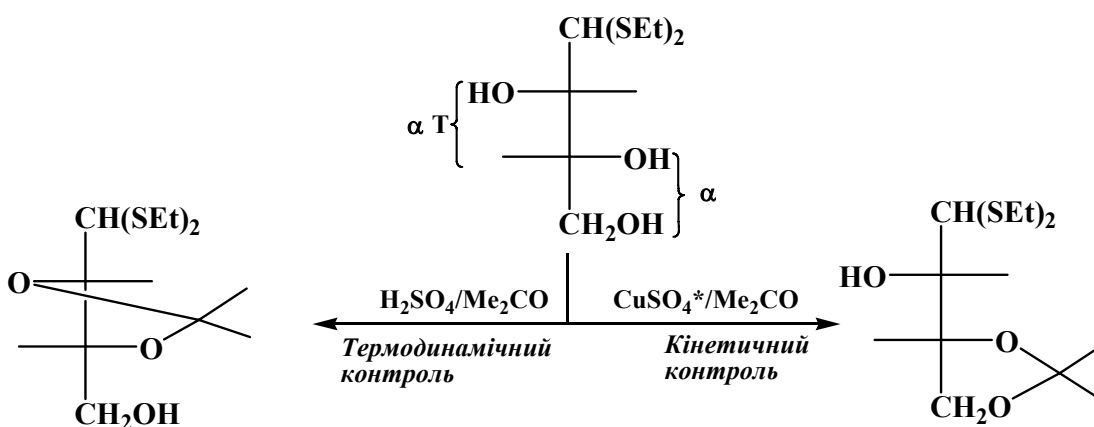
При ацетонуванні *ациклічних* похідних моносахаридів реагують виключно α -глікольні фрагменти, що приводить до утворення *моноциклічних* систем або систем з кількох неконденсованих діоксоланових циклів. В реакцію вступають α -глікольні фрагменти, що містять первинноспиртовий гідроксил ($-\text{CH}_2\text{OH}$), вторинний α -глікольний фрагмент з *трео*-конфігурацією (αT). Крім того, ізопропіліденова похідна, що включає $-\text{CH}_2\text{OH}$, утворюється швидше, ніж з αT -фрагменту, оскільки первинна НО-група кисліша:



α -Глікольний фрагмент з *еритро*-конфігурацією (αE) не реагує з ацетоном внаслідок того, що в такому циклічному продукті чотири атоми карбону знаходяться у невідгідній затіненій конформації:

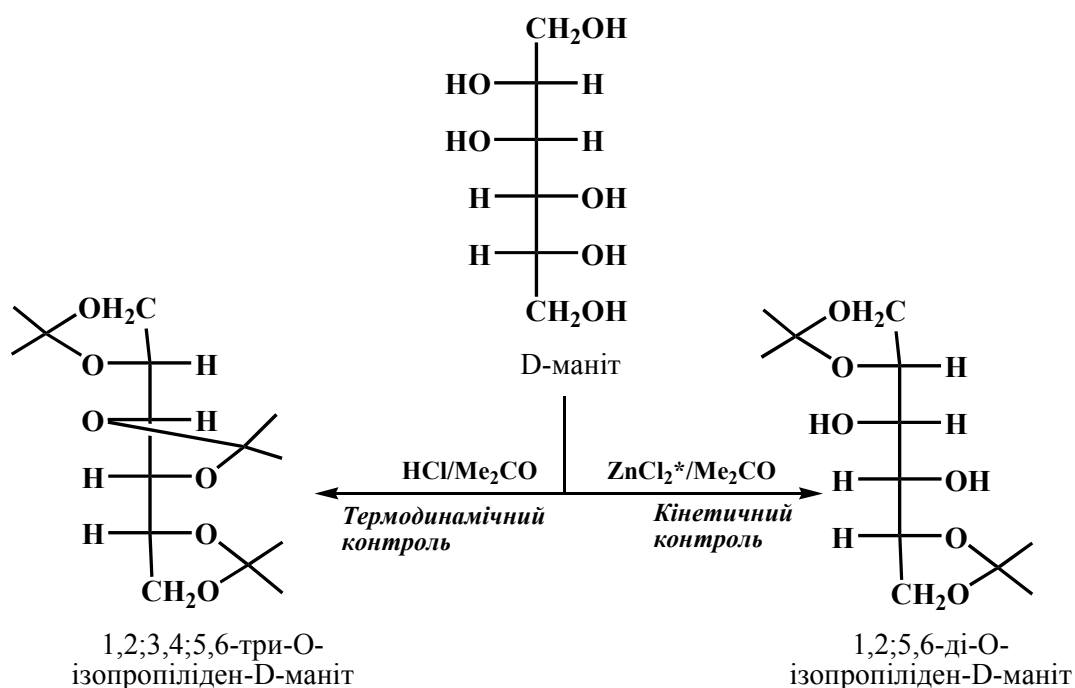


Наприклад, при ацетонуванні ациклічних форм цукрів у нейтральному середовищі в присутності CuSO_4 реакція знаходиться під *кінетичним контролем* і утворюється ізопропіліденова похідна по *первинній спиртовій групі*. *Термодинамічний фактор* сприяє утворенню стійкішої похідної по αT -фрагменту (в присутності кислоти *діоксолановий* цикл розкривається так же легко, як і замикається):



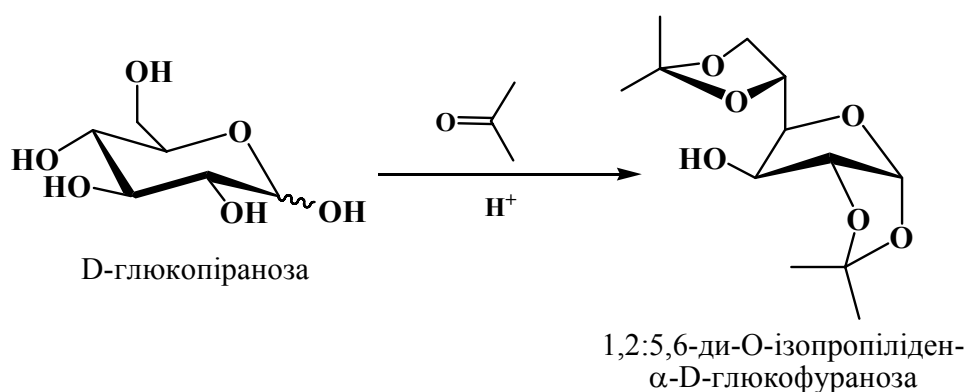
Подібним чином реагують етилмеркапталі глюкози, манози, альтрози.

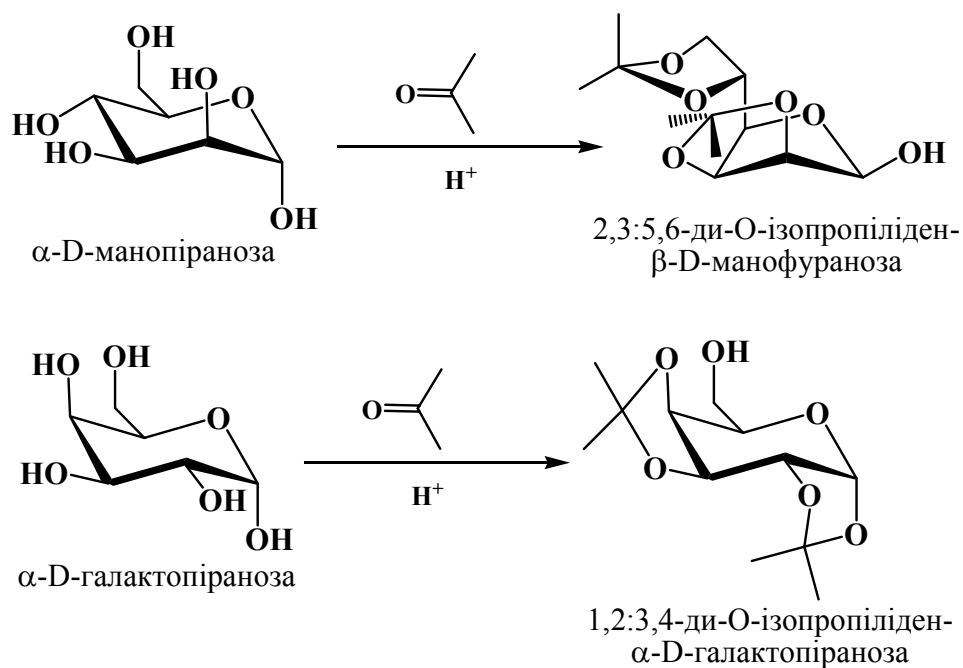
Поліоли мають аналогічну поведінку. Наприклад, D-маніт у м'яких умовах (кінетичний контроль) дає *діізопропіліденову* похідну, а при каталізі хлороводневою кислотою - *триізопропіліденову* похідну маніту:



Ізопропіліденові похідні *циклічних* форм *цукрів* на відміну від ациклічних утворюють *бі-* та *трициклічні системи*, тому реакція ацетону з циклічними формами вуглеводів підкоряється складнішим стереохімічним вимогам.

Ацетонування вільних цукрів. В реакціях з неглікозильованими цукрами можливі таутомерні перетворення між піранозними та фуранозними формами. Вільні цукри реагують у *таутомерній формі* з максимальною кількістю α -*цис*-глікольних фрагментів. Наприклад, для глюкози та манози характерна наявність двох α -*цис*-глікольних фрагментів у фуранозній формі, для галактози – у піранозній. Ці особливості будови вихідного вуглеводу визначають структуру кеталю:

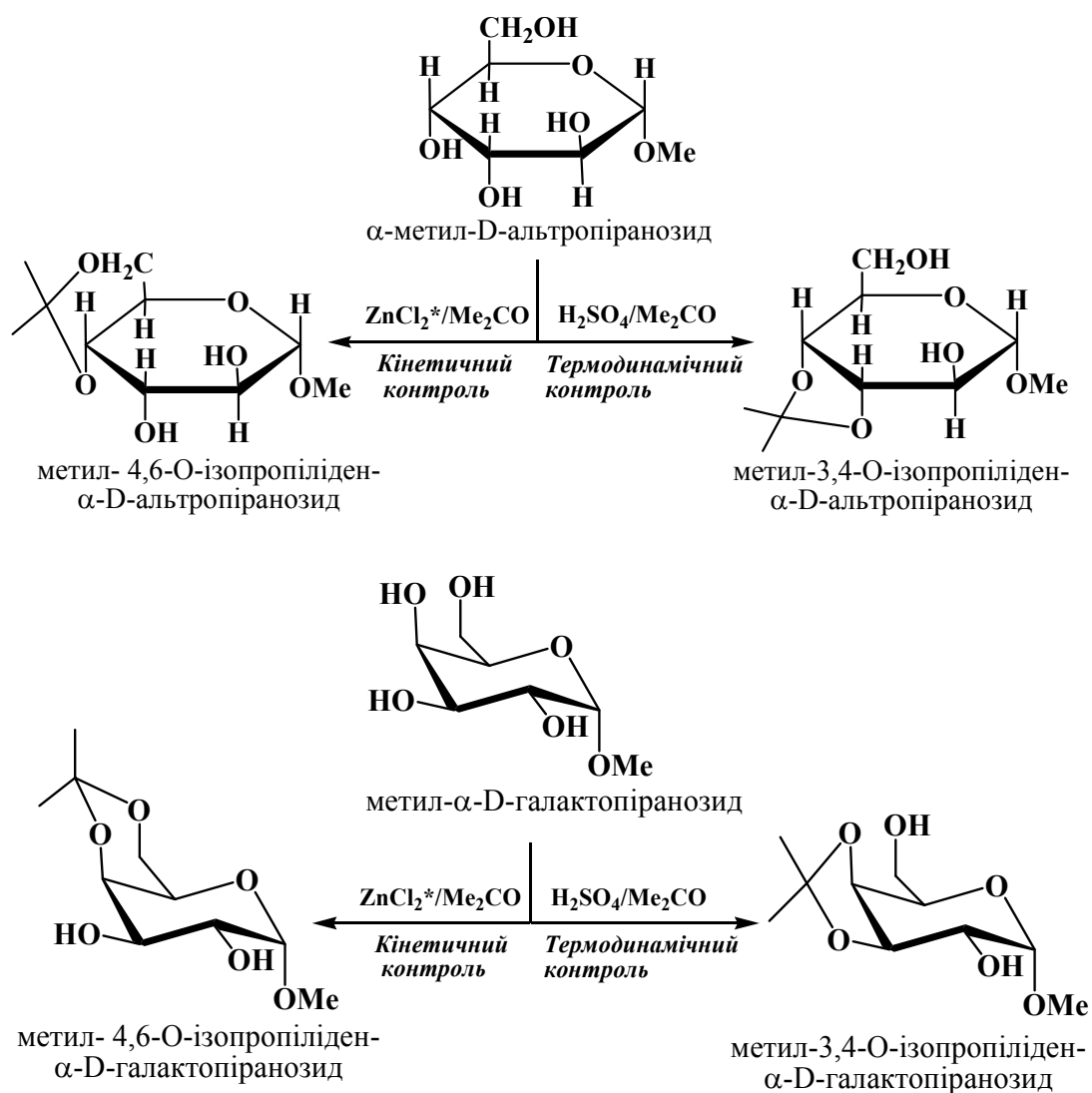




Ацетонування глікозидів. Глікозиди мають фіксований розмір циклу, тому залежно від реагентів в реакцію вступають α -цис- або β -глікольні фрагменти:

- діоксолановий цикл $\leftarrow$ α -цис-глікольні фрагменти;
- *m*-діоксановий цикл $\leftarrow$ β -гліколі (одна з НО-груп обов'язково $-\text{CH}_2\text{OH}$).

Використання каталізатора ZnCl_2 приводить до утворення *m*-діоксанового циклу, оскільки діє *кінетичний контроль* і в першу чергу реагує $-\text{CH}_2\text{OH}$, який також є просторово доступнішим. Конденсація в присутності H_2SO_4 контролюється *термодинамічним фактором* і єдиним продуктом реакції є діоксоланова похідна.

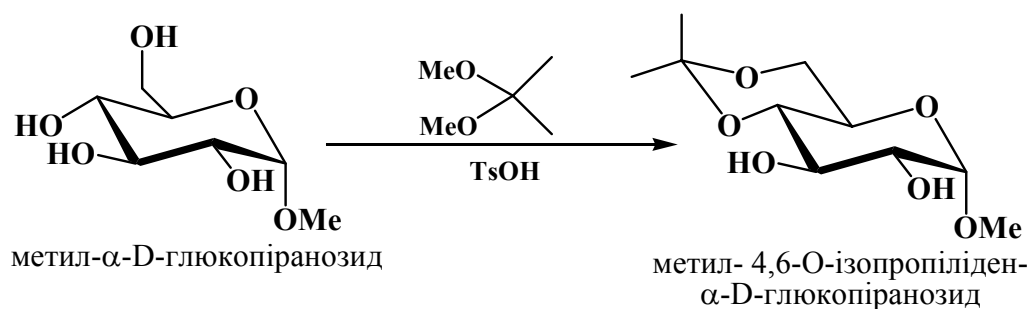


Ацетонування *фуранозидів* підкоряється тим же стереохімічним вимогам, в реакцію вступають α -*цис*-глікольні фрагменти.

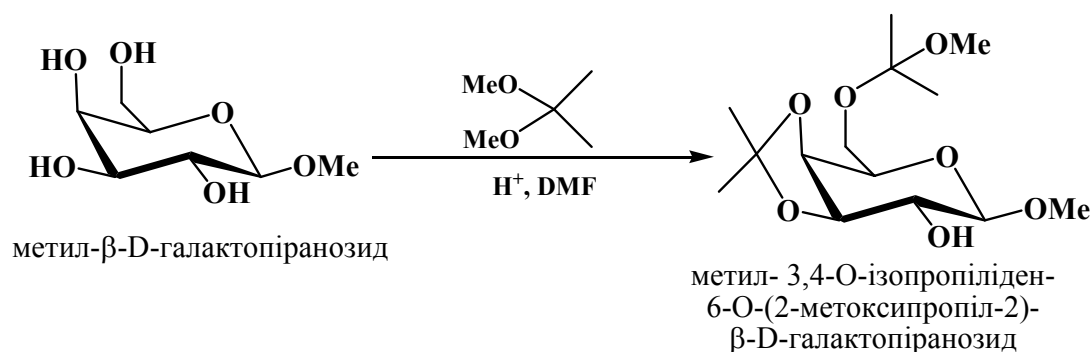
Ефективніші реагенти для синтезу ізопропіліденових похідних:

- ✓ *ізопропенілметиловий етер* $\text{CH}_2=\text{C}(\text{Me})-\text{OMe}$, каталізатор TsOH;
- ✓ *ізопропенілацетат* $\text{CH}_2=\text{C}(\text{Me})-\text{OAc}$ в присутності $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$ та HgO ;
- ✓ *2,2-диметоксипропан*, каталізатор TsOH (ця реакція переацеталізації є розповсюдженим методом ацетонування).

В усіх цих випадках переважно утворюються *м-діоксанові* похідні цукрів.

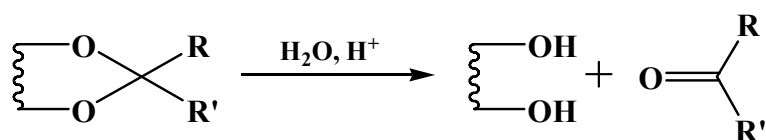


У деяких випадках, особливо для похідних D-галактози, можливо утворення ациклічних змішаних ацеталей:



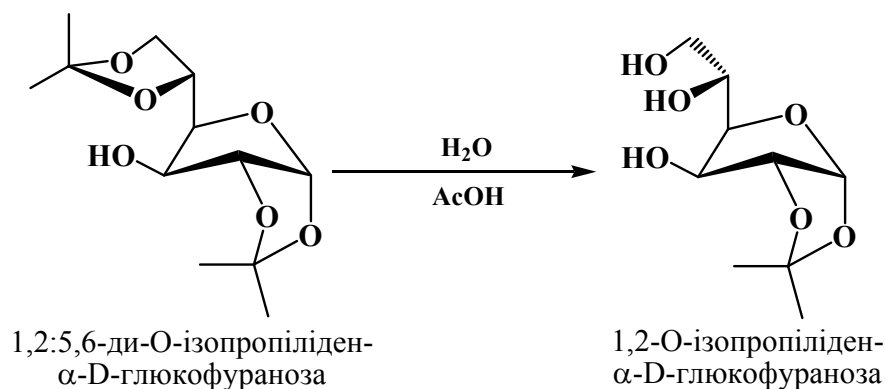
Видалення ізопропіліденового захисту:

- ✓ кислотний гідроліз 1-2% HCl в діоксані або 50-60% HOAc при нагріванні (найрозповсюдженіший метод);
- ✓ метаноліз в присутності катіоніту в H⁺-формі.



- ✓ Для низки сполук можливе селективне деізопропілідування. Ізопропіліденові похідні за участю HO-глікозидного у кислому середовищі ($pH < 7$) стійкіші порівняно з іншими ізопропіліденовими похідними. Цю особливість використовують у синтетичній хімії вуглеводів для селективного гідролізу однієї ізопропіліденової групи.

Наприклад, при дії 70% HOAc при $t_{\text{кімн.}}$ на діацетонглюкозу розщеплення зазнає виключно 5,6-O-ізопропіліденова група:

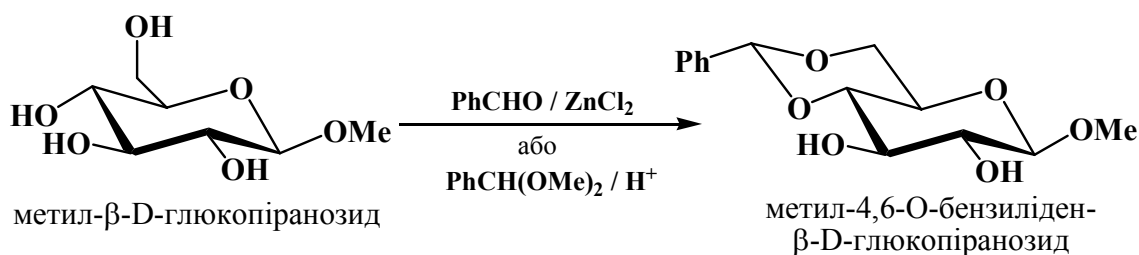


➤ Бензиліденові похідні.

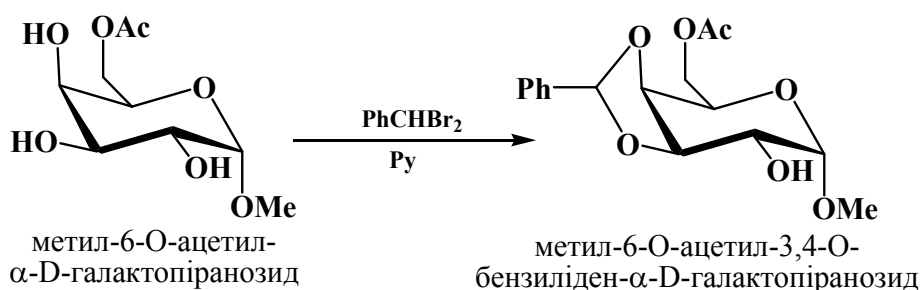
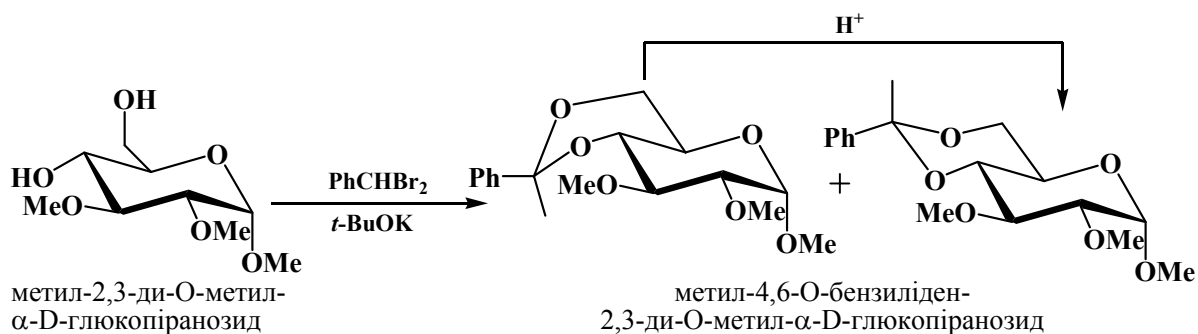
Стереохімічні вимоги до реакцій бензальдегіду з цукрами дещо відрізняються від таких для ацетону. Основна відмінність полягає у тому, що бензальдегід переважно реагує з β -глікольними фрагментами з утворенням *м-діоксанових циклів*. Крім того, після приєднання бензиліденового залишку в молекулі моносахариду утворюється новий хіральний центр і у деяких випадках утворені діастереомери можна розділити. У випадку утворення *м-діоксанових* циклів зазвичай утворюється лише один діастереомер з екваторіальним розміщенням фенільного залишку (Ph_e). Також бензиліденовий залишок можна зняти як кислим гідролізом, так і гідрогенолізом у нейтральному середовищі (на відміну від ізопропіліденового захисту).

Методи синтезу:

- ✓ *Взаємодія* моносахариду з великим надлишком бензальдегіду в присутності безводного ZnCl_2 , при $t_{\text{кімн.}}$ (застарілий метод). Вихід продуктів залежить від якості реагентів та порядку їх змішування.
- ✓ *Переацеталізація* під дією диметилацеталю бензальдегіду та кислотних каталізаторів (TsOH , катіоніт в H^+ -формі).



✓ *Лужний каталіз* (t-BuOK або піридин) використовують при обробці моносахаридів бензиліденбромідом PhCHBr_2 . Перший варіант цього методу дозволив одержати обидва стереоізомера, зокрема, малостійкий ацеталь у конформації "човен" (нестійкий у кислому середовищі і швидко ізомеризується у більш стійкий).



Глікозиди з бензальдегідом реагують однозначно, утворюючи 4,6-O-бензиліденові похідні в присутності ZnCl_2 . Тип з'єднання піранозного циклу з м-діоксановим визначається стереохімією HO -групи біля атома C-4.

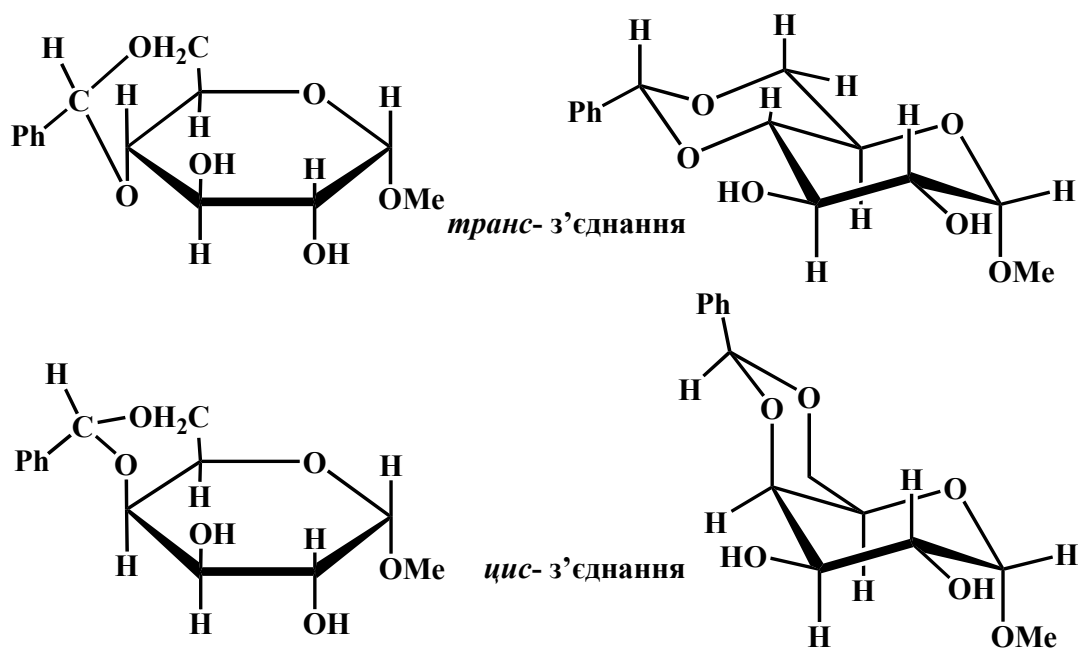
Для D-ряду:

- якщо HO-C-4 має D-конфігурацію $\rightarrow$ *транс*-з'єднання
- якщо HO-C-4 має L-конфігурацію $\rightarrow$ *цис*-з'єднання

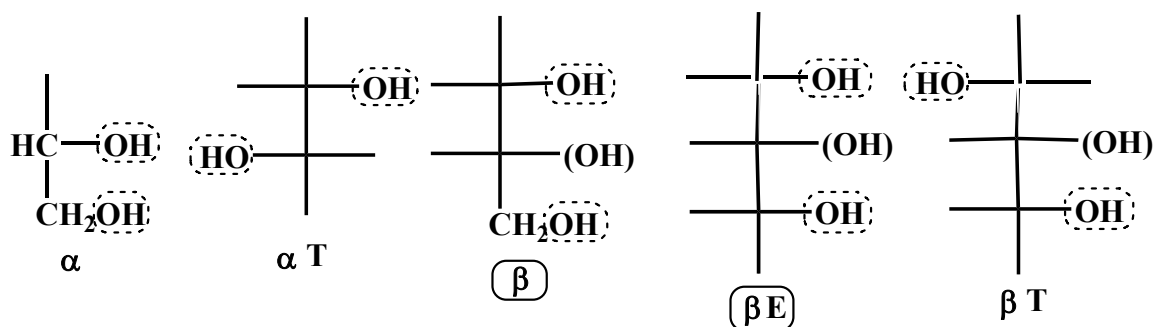
Для L-ряду:

- якщо $HO-C-4$ має D-конфігурацію $\rightarrow$ *цис*-з'єднання
- якщо $HO-C-4$ має L-конфігурацію $\rightarrow$ *транс*-з'єднання

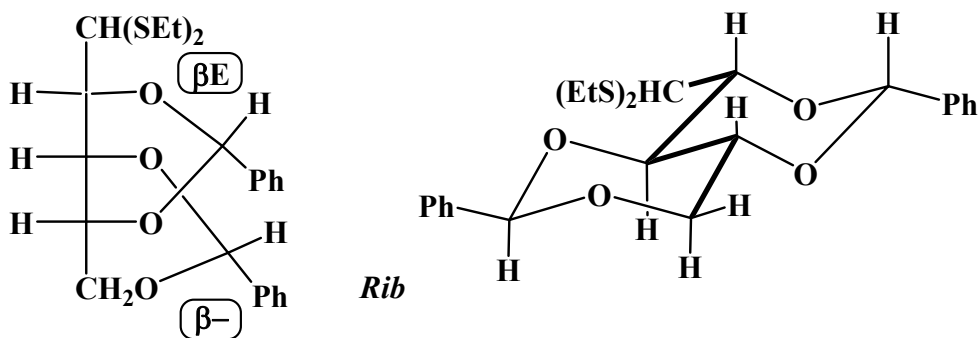
Бензиліденові похідні глюкози та галактози демонструють різний тип конденсації піранозного та *m*-діоксанового циклів:



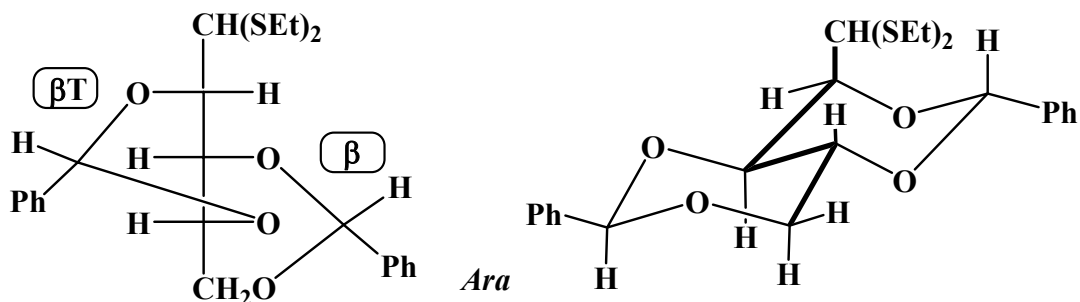
В *ациклічних* похідних з бензальдегідом можуть взаємодіяти наступні глікольні фрагменти:



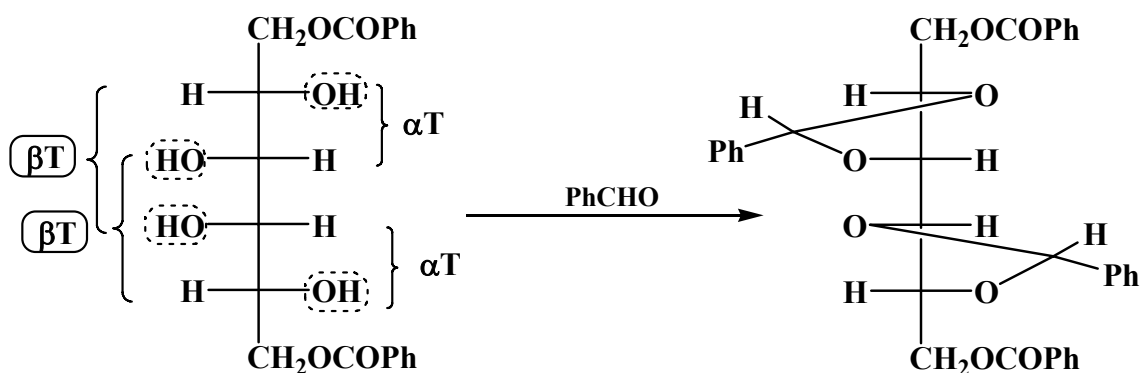
Найлегше вступають у реакцію β - та βE гідроксильні групи. Практично однозначно з бензальдегідом реагують ациклічні похідні цукрів, що містять чотири HO -групи, наприклад, тетрити або меркапталі пентоз з утворенням біциклічної системи *цис*- або *транс*-декаліну. Останній варіант, наприклад, реалізується для меркапталю D-рибози:



Приєднання бензиліденового залишку до βE -глікольного фрагменту дає стійкий продукт з найвигіднішою конформацією. У випадку наявності βT -глікольного фрагменту реакція відбувається важче, оскільки в продукті реакції один з об'ємних замісників буде мати аксіальне розміщення. Таке βT -глікольне угруповання містить меркапталь D-арабінози:



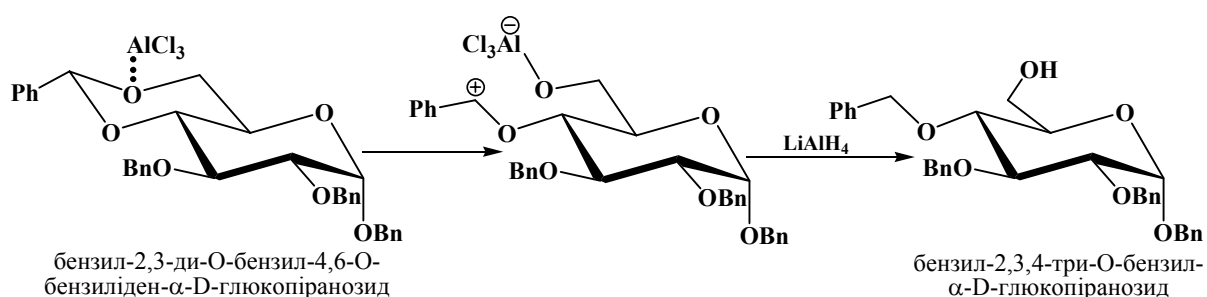
Ациклічні похідні цукрів, що містять *дві* βT -гідроксильні групи, як правило з бензальдегідом утворюють *неконденсовані діоксоланові* цикли за рахунок α -глікольних фрагментів:



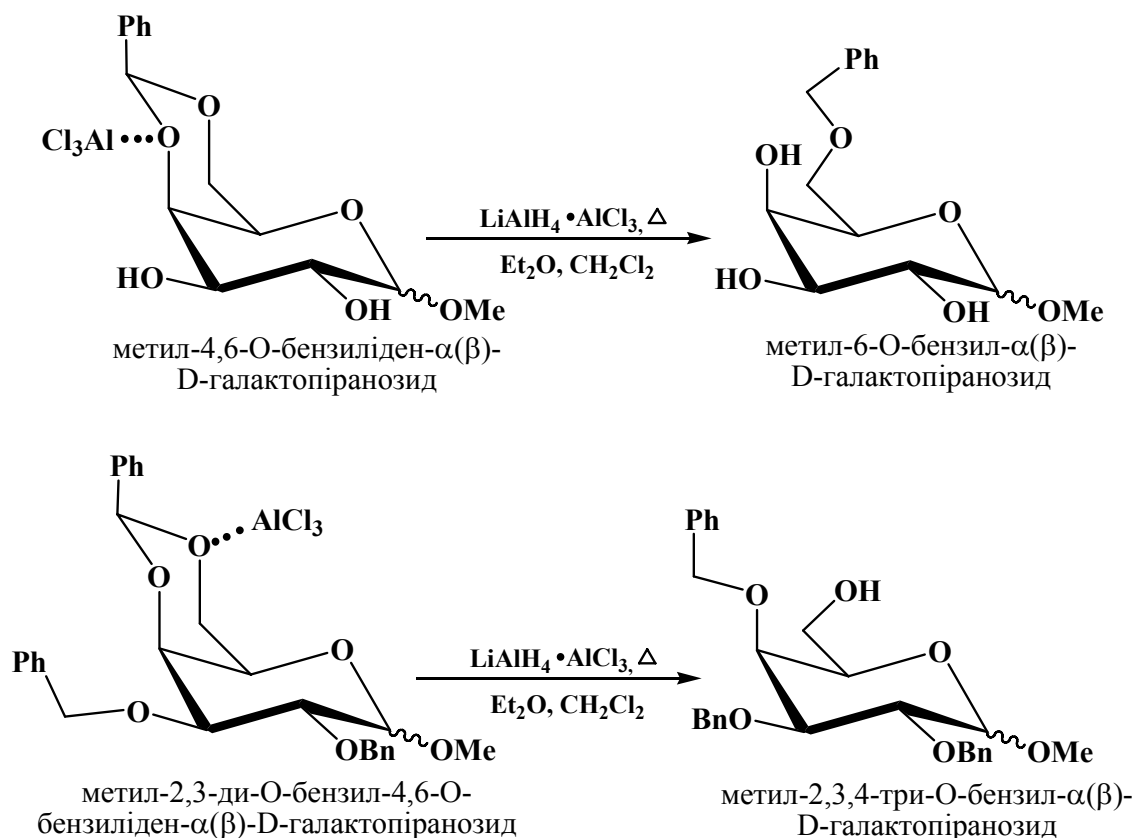
Видалення бензиліденового захисту:

Бензиліденові похідні, як і ізопропіліденові, *стійкі у нейтральному та лужному середовищах*.

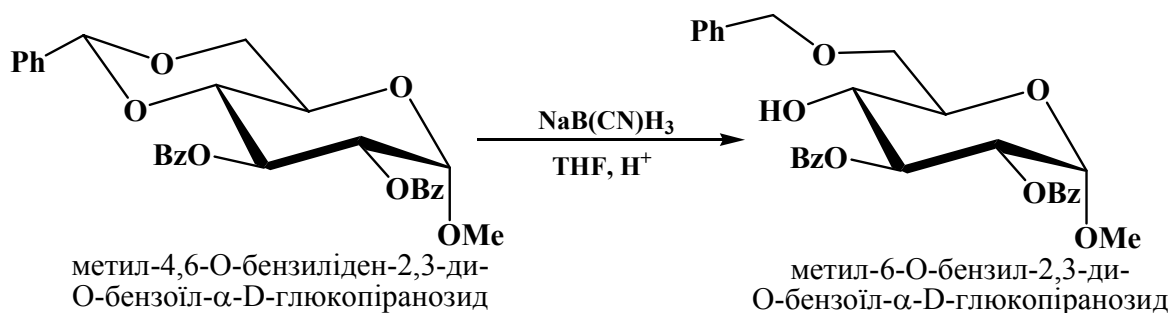
- ✓ Основним методом зняття бензиліденової групи є *кислотний гідроліз* 1-2% HCl або H₂SO₄ у діоксані або 80% оцтовій кислоті при нагріванні.
- ✓ *Каталітичний гідрогеноліз* над паладієвим каталізатором або відновлення натрієм у рідкому аміаку.
- ✓ *Відновлення комплексними гідридами*. Відбувається специфічне відновлення бензиліденового захисту до бензилового етеру.
- *Метод Лінтака*. Розщеплення бензиліденової групи комплексом LiAlH₄-AlCl₃. Для *транс-з'*єднаних циклів, наприклад, 2,3-дизаміщених похідних D-глюкози, вибір центру гідрогенолізу визначається координацією AlCl₃ з просторово доступним атомом оксигену біля С-6, по якому і відбувається відновлення з утворенням 4-О-бензилового етеру.



На напрямок розщеплення *цис-з'*єднаних ацеталей впливає об'єм замісника при С-3. Наприклад, для 4,6-О-бензиліденових похідних D-галактопіранозидів основним продуктом реакції є *6-О-бензиловий етер*. Ацеталі, що містять об'ємну бензильну групу біля атома С-3, яка перешкоджає комплексоутворенню AlCl₃ з атомом оксигену біля С-4, при розщепленні дають *4-О-бензиловий етер*.



- Відновлення ціанборгідридом натрію. Метод розщеплення бензиліденових похідних цукрів, що дає альтернативні методи Ліптока продукти.



5.2. Реакції та похідні глікозидного гідроксилу

Похідні моносахаридів по напівацетальному гідроксилу розглядають як продукти заміщення цієї групи на аніоноідні групи:

- ✓ Ацилтохідні або продукти заміщення НО-напівацетального на ацилосигруппу.

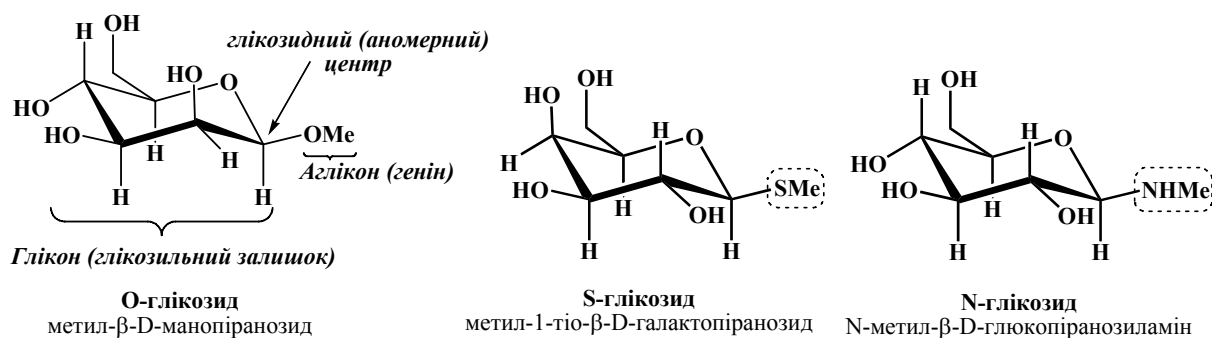
- ✓ *Глікозилгалогеніди*, як продукти заміщення HO-напівацетального на галоген.

Назвоутворення цих похідних:

назва глікозильного залишку + назва іону галогену (наприклад, β -D-глюкопіранозилбромід).

- ✓ *Ортоефіри цукрів* – циклічні ефіри ортокарбонових кислот та вуглеводів, в яких естерифікуються HO-напівацетальний та одна або дві спиртові гідроксильні групи.
- ✓ *Глікозиди* – змішані ацеталі вуглеводів. Продукти заміщення HO-напівацетального на AlkO- , ArO- , AlkS- , ArS , NH_2 - та ін.

За *природою гетероатома*, приєднаного до глікозидного залишку, розрізняють: *O-*, *N-*, *Se-* та *S-*глікозиди та ін. Фрагмент, зв'язаний з глікозильним залишком в *O*-глікозидах, а також відповідну гідроксильну сполуку називають *агліконом* (*геніном*), а вуглеводну частину глікозиду називають *гліконом* (*глікозильним залишком*).



Найбільш розповсюдженими агліконами *O*-глікозидів є: залишки спиртів, фенолів, стероїдів та ін. гідроксилвмісних сполук. Відповідно розрізняють групи алкілглікозидів, фенольних, стероїдних глікозидів та ін.

Номенклатура глікозидів.

Назвоутворення *O*-глікозидів: назва радикалу *аглікону* + назва *вуглеводу* (закінчення **-оза** замінюють на **-озид**).

Побудова назви *S-глікозидів* аналогічно *O-глікозидам*. Єдина відмінність – додавання префіксу ***1-mio-*** у загальному алфавітному порядку перелічення замісників.

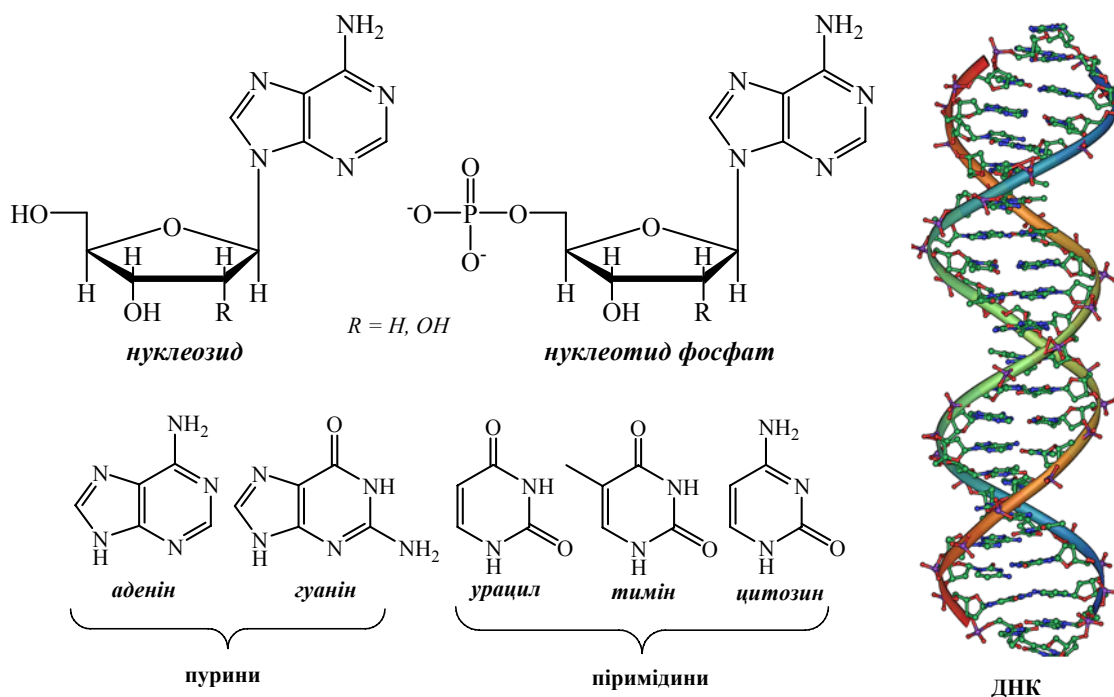
N-глікозиди розглядають як заміщені глікозилами. Назвоутворення: **N-**"назва радикалу *аглікону*" + назва *глікозильного* радикалу + **-амін**.

❖ *Розповсюдження глікозидів у природі.*

Глікозидний зв'язок є основним типом зв'язку для всіх найважливіших природних сполук, що містять вуглеводи. У природних глікозидах, оліго- та полісахаридах, а також вуглеводвмісних змішаних біополімерах *O-*глікозидний зв'язок з'єднує моносахаридні фрагменти один з одним та з неуглеводними компонентами.

*N-*Глікозидний зв'язок, наприклад, з'єднує залишки пуринових та піримідинових основ із залишками β -D-рибофуранози або 2-дезоксигалактози у нуклеозидах, що є структурними компонентами *нуклеїнових кислот* та низки *коферментів*.

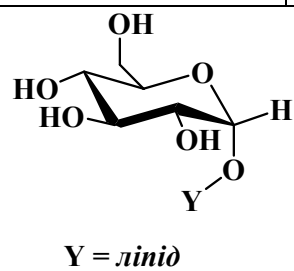
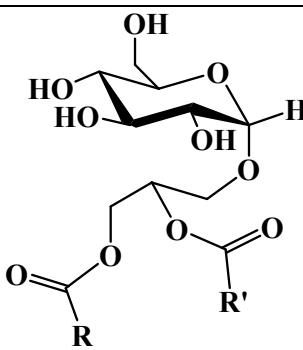
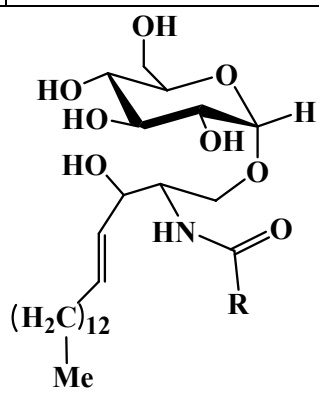
Зокрема, нуклеозиди утворюють полінуклеотидні ланцюги нуклеїнових кислот, в яких азотисті основи одного ланцюга зв'язуються з азотистими основами іншого ланцюга за допомогою водневих зв'язків згідно принципу комплементарності (A-T, C-G для ДНК та C-G, A-U, G-U для РНК). Так, наприклад, утворюється дволанцюгова спіраль ДНК.



У *глікопротеїнах* найчастіше зустрічається *O*-, *N*-, *S*-глікозидний зв'язок. Зв'язування моносахариду з білком приводить до зміни конфігурації білку, його біохімічних та імунологічних функцій та ін. *Глікопротеїни* – широко розповсюджені сполуки живої природи:

- глікопротеїни є важливими структурними компонентами клітинних мембран рослинних та тваринних організмів;
- до глікопротеїнів належить більшість білкових гормонів;
- глікопротеїни мембран еритроцитів, які специфічно глікозильовані певними вуглеводневими залишками, але мають гомологічну білкову частину, визначають групу крові людини;
- глікопротеїнами є всі антитіла, інтерферони, білки плазми крові, молока, рецепторні білки та ін.

Гліколіпіди зазвичай містять *O*-глікозидний зв'язок. Полярною частиною у цій групі ліпідів є моно- або олігосахаридні фрагменти. Як і фосfolіпіди, гліколіпіди входять до складу клітинних мембран.

гліколіпіди	гліцерогліколіпіди	сфінгогліколіпіди
 Y = ліпід		

Наприклад, *гліколіпід* – *галактоцереброзид* (галактозилцерамид) є головним глікосфінголіпідом мозку та інших нервових тканин (у невеликих кількостях зустрічається також в інших тканинах організму).

❖ *Загальні властивості глікозидів.*

Незалежно від природи аглікону, будови моносахаридного залишку та природи гетероатома, що з'єднує глікозильний залишок з агліконом, глікозиди мають подібні хімічні властивості. Загальними рисами є наступні властивості:

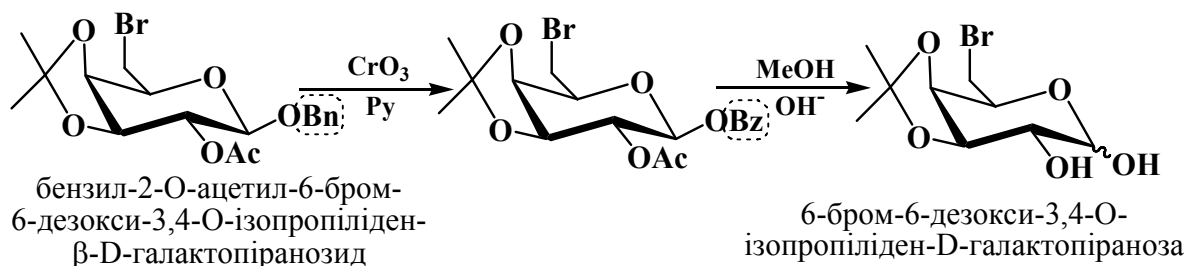
1. Глікозиди здатні до *гідролізу* з утворенням вихідного моносахариду. Гідроліз глікозидів каталізується *кислотами* ($4n\text{ HCl}$, 100°C) і лише у деяких випадках основами. Більшість глікозидів стійка до дії лугів.

Швидкість гідролізу залежить від *природи вуглеводу*:

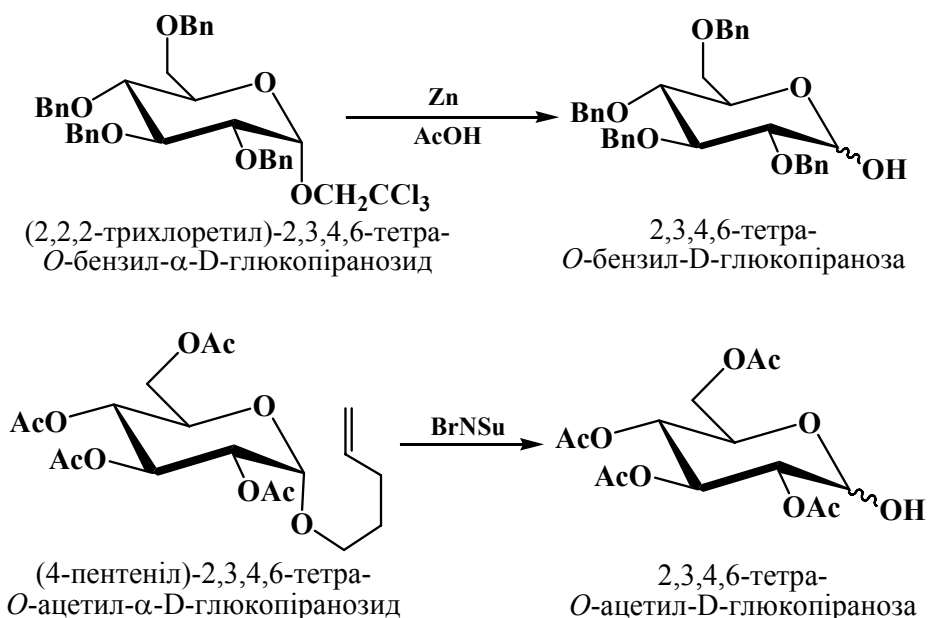
- важко гідролізують глікозиди уронових кислот та аміноцукри;
- легко гідролізують 2-дезоксиди (v_{гідролізу} 2-дезоксидів на $10^2 > v_{\text{гідролізу нейтральних цукрів}}$).

Залежно від *природи аглікону* глікозидний захист можна *селективно видалити*, крім традиційного кислотного гідролізу, іншими методами. Наприклад, *бензилглікозиди* (крім традиційного гідролізу або гідрогенолізу) можна окиснити CrO_3 у піридині до 1-*O*-бензоату та

дебензоїлювати. Такий шлях варто застосовувати, коли у глікозильному залишку є нестійкі до гідрогенолізу та кислотного гідролізу групи:

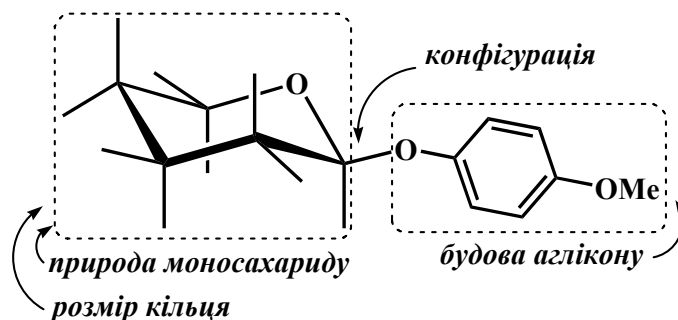


Селективно також відбувається видалення 2,2,2-трихлоретильних та 4-пентенільних агліконів глікозидів:



- Глікозиди, як правило, не проявляють альдегідних реакцій і стійкі до дії окисників та відновників, що діють на карбонільну функцію моносахаридів. Враховуючи ці властивості, утворення нижчих глікозидів використовують для *селективного захисту карбонільної групи* цукру.
- Глікозиди існують в циклічній формі і мають певну конфігурацію глікозидного центру. Решта реакцій глікозидів в основному аналогічна відповідним їм моносахаридам.

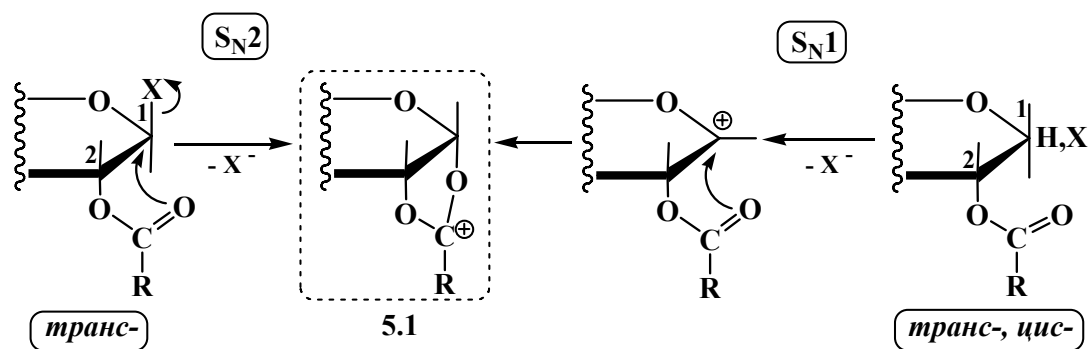
Для встановлення будови глікозидів, що містять один моносахаридний залишок, потрібно встановити *природу моносахариду, будову аглікону, розмір оксигенвмісного циклу моносахариду та конфігурацію глікозидного центру*.



❖ Основні закономірності нуклеофільного заміщення при глікозидному центрі вуглеводу.

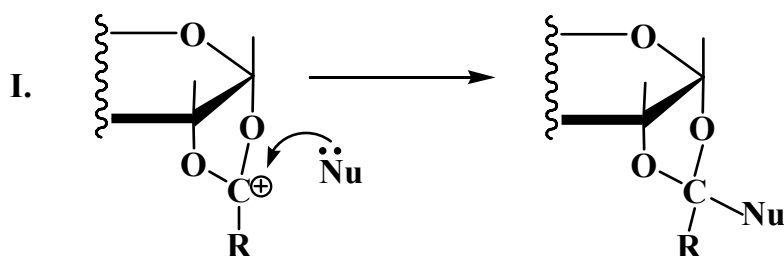
Нуклеофільне заміщення при глікозидному центрі може відбуватись за механізмами S_N1 або S_N2 . Відповідно до загальних закономірностей стереохімії цих реакцій паралельно із заміщенням може відбуватись *часткова чи повна рацемізація* біля глікозидного центру, *обернення* або *збереження конфігурації*.

У похідних *циклічних форм* вуглеводів з *ацильованими спиртовими гідроксилами* нуклеофільне заміщення біля глікозидного центру часто супроводжується *співучастю* сусідньої ацилоксигрупи як при реакціях за S_N1 , так і за S_N2 механізмами. Проміжною частинкою в обох випадках є циклічний ортоєфірний катіон **5.1**. Для проходження такого процесу за типом S_N2 потрібно *транс-розміщення* замісників біля атомів $C-1-C-2$; для S_N1 реакцій конфігурація біля $C-1$ не принципова.

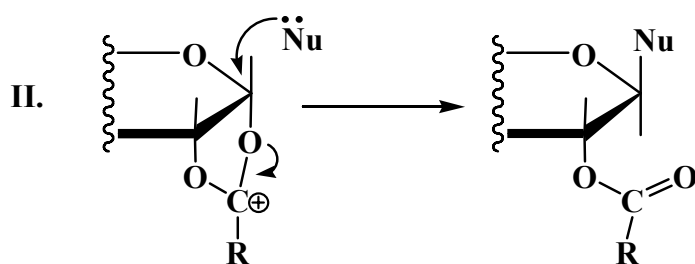


Карбокатиони типу **5.1** легко утворюються, оскільки вони є досить стабільними завдяки делокалізації заряду. З нуклеофілами такі карбокатиони можуть реагувати по двох напрямках.

I. Із збереженням циклу карбокатиону та утворенням похідних ортоєфірного типу:



II. З розривом ортоєфірного карбокатионного циклу та регенерацією ацилоксигрупи:



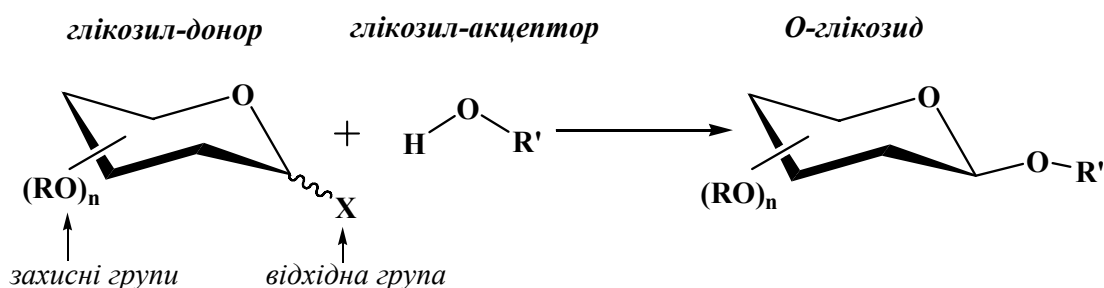
Таким чином, заміщення біля глікозидного атома C-1 у 1,2-*транс*-аномерах, що відбувається із співучастю ацилоксигрупи та наступним розщепленням проміжного карбокатиону **5.1** за реакцією II, приводить до збереження конфігурації біля глікозидного центру.

Такий варіант заміщення реалізується у багатьох нуклеофільних реакціях біля глікозидного центру. Крім того, встановлено, що нуклеофільне

заміщення біля глікозидного центру фураноз відбувається значно легше, ніж у піранозних формах.

5.2.1. Глікозидний синтез

У реакціях глікозидного синтезу розрізняють два основні компонента: *глікозил-донор* (реагент, що утворює глікозильний залишок) та *глікозил-акцептор* (утворює агліконну частину).

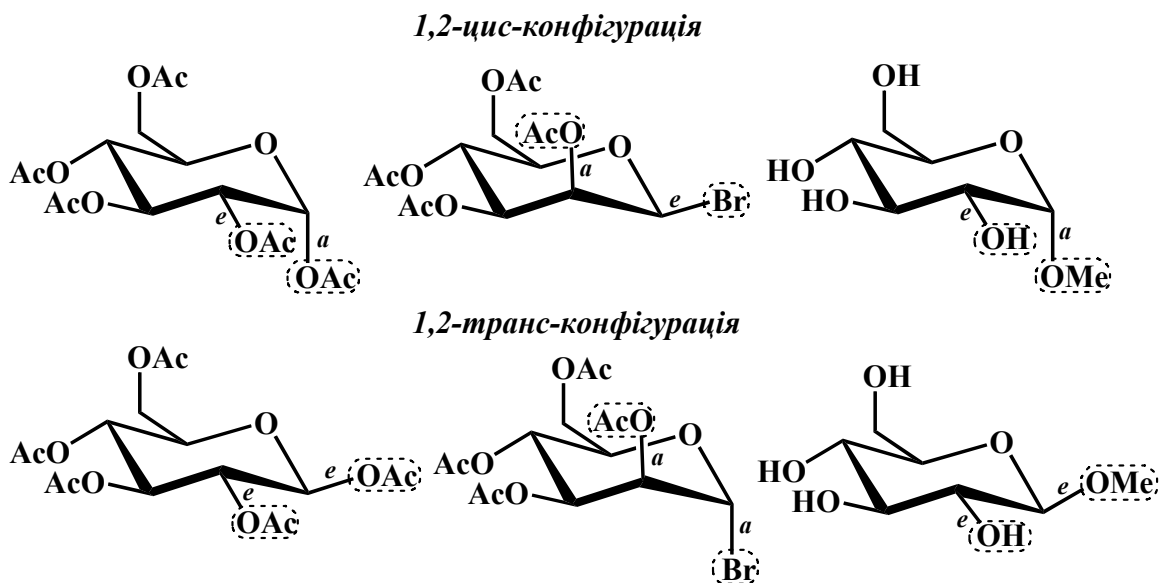


Як вже зазначалось, утворення глікозидного зв'язку відноситься до реакцій нуклеофільного заміщення. Але *напівацетальний гідроксил* моносахаридів є *поганою* відхідною групою (*нуклеофугом*), тому зазвичай його перетворюють у активніші похідні. Наприклад, *глікозилгалогенози*, *глікозилацетати* перетворюють у активні циклічні похідні – *ортоефіри* та їх аналоги або *оксазоліни*. У деяких випадках доцільно одержати відносно *прості глікозидні похідні*, які здатні бути *глікозил-донорами* у синтезі олігосахаридів.

Слід зазначити, що при проведенні реакції глікозилювання в усіх методах (крім методу *Фішера*) всі гідроксильні групи *глікозил-донора* мають бути захищеними. Для забезпечення *селективності* утворення глікозидного зв'язку у *глікозил-акцепторах*, що містять декілька гідроксильних груп, всі *НО-групи*, крім "реакційної", треба *заблокувати* відповідними *захисними групами*. У деяких випадках можливе селективне глікозилювання сполук, що містять дві та більше гідроксигруп.

Зважаючи на те, що на процес глікозилювання можуть впливати замісники біля сусіднього з аномерним центром атома карбону – *співучасні*

групи, взаємну конфігурацію цих атомів у глікозил-донорах та глікозидах позначають як *1,2-цис-* (*ae*-орієнтація замісників) та *1,2-транс-* (*ee*- або *aa*-орієнтація):

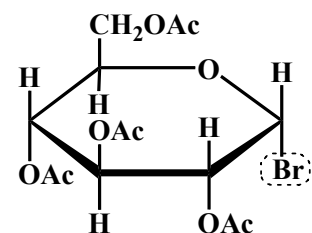


❖ Глікозил-донори

➤ Глікозилгалогенози.

Заміщення напівацетального гідроксилу у молекулах вуглеводів на атом галогену дає високореакційноздатні *глікозилгалогенози*. Останні мають велике значення в хімії вуглеводів і є вихідними сполуками для одержання різноманітних похідних по глікозидному центру шляхом заміщення рухливого атома галогену різними нуклеофільними реагентами (*O*-, *N*-, *S*-вмісних та ін.). У природі глікозилгалогенози не знайдені, а у вільному стані можна одержати лише фториди.

Стійкими похідними цих сполук є *ацилгалогенози*. Ацилгалогенози – реакційноздатні сполуки, особливо у реакціях нуклеофільного заміщення (активність у цих реакціях збільшується у ряду $F < Cl < Br < I$).



2,3,4,6- тетра-О-ацетил- α -D-глюкопіранозилбромід

Найчастіше використовують *перацетильовані* та *пербензильовані* глікозилхлориди та броміди. Глікозилброміди більш реакційноздатні, але

менш *стабільні* порівняно з *глікозилхлоридами*. Менш *вживаними* є *глікозилфториди*, для глікозилювання якими потрібні спеціальні умови. *Глікозилйодиди* є малостійкими сполуками і рідко застосовуються у реакціях глікозилювання.

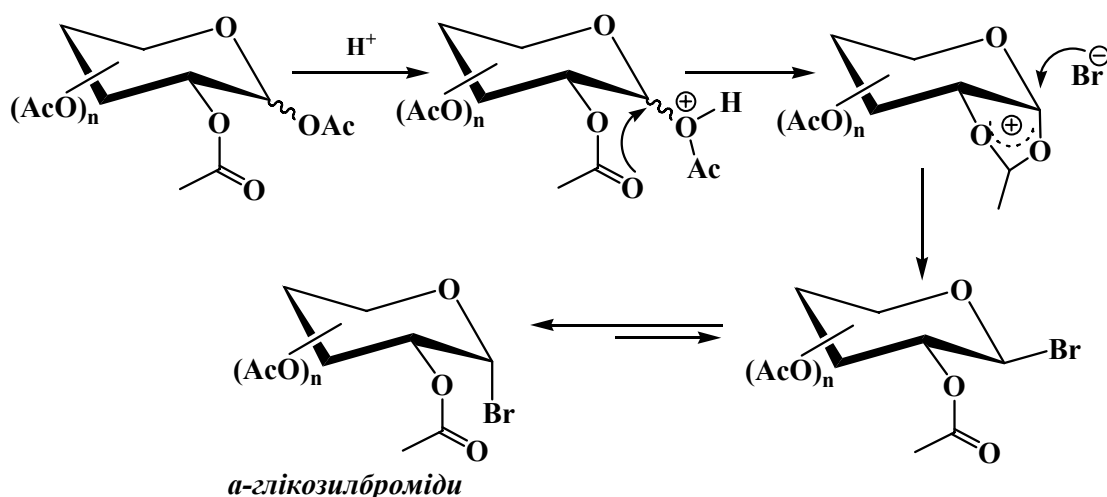
Глікозилгалогенози з екваторіальною конфігурацією галогену Hal_e (наприклад, β -аномери D-цукрів) *активніші*, ніж похідні з аксіально розміщеним галогеном Hal_a (наприклад, α -аномери D-цукрів), але *менш стабільні* внаслідок впливу аномерного ефекту.

На процес заміщення біля глікозидного центру принциповий вплив має *тип захисту* гідроксильних груп *глікозил-донора*. Зокрема, при наявності *ацильної* групи у α -положенні відносно глікозидного центру нуклеофільне заміщення може відбуватись із співучастю цієї групи (наприклад, при синтезі глікозидів за методом Кенігса-Кнорра). Крім того, підвищену реакційну здатність мають *1,2-транс*-ацилгалогенози, оскільки при співучасті ацилоксигрупи полегшується відщеплення галогену, а отже підвищується реакційна здатність ацилгалогенози. *Бензильна* захисна група не здатна до реакцій із співучастю.

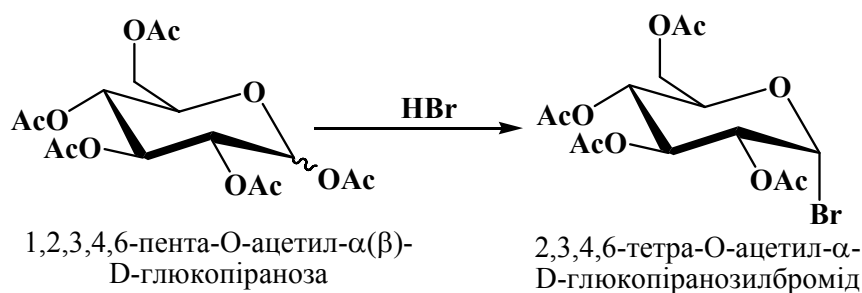
Для глікозилгалогеноз використовують *радикально-функціональну номенклатуру*. Назвоутворення: назва глікозильного залишку (суфікс *-оза* замінюють на *-озил*) + назва галогену.

Методи одержання глікозилгалогеноз.

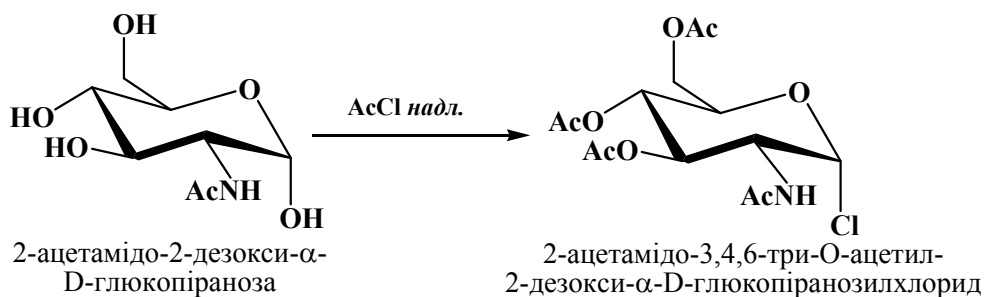
1. *Дія галогеноводню на глікозилацетати.* Взаємодією перацетильованих цукрів з бромоводнем у полярних (оцтова кислота) або малополярних (діетиловий етер, метиленхлорид та ін.) розчинниках одержують *α -глікозилброміди*. В процесі реакції утворюється стабілізований циклічний ортоєфірний катіон, який в результаті атаки по глікозидному центру дає β -D-глікозилгалогенід. Далі внаслідок впливу аномерного ефекту відбувається ізомеризація β -аномеру у стабільніший α -D-глікозилгалогенід.



Наприклад, пентаацетат D-глюкози утворює ацетильну похідну α -D-глюкозилброміду:



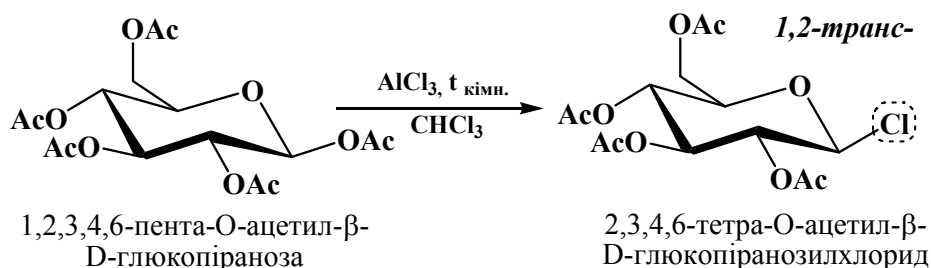
При одержанні галогеноз аміноцукрів аміногрупа має бути захищена. Наприклад, для синтезу α -D-глікозамінілхлоридів аміноцукри обробляють надлишком ацетилхлориду. Хлороводень, який виділяється у процесі ацетилювання, заміщує 1-О-ацетильний залишок, що приводить до утворення відповідного α -аномеру:



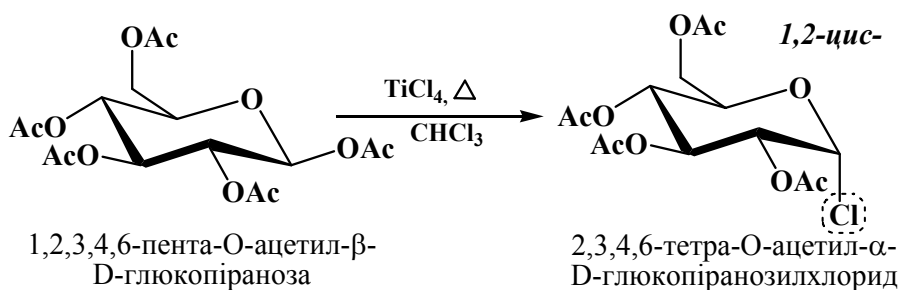
2. Взаємодія глікозилацетатів з галогенідами титану та алюмінію.

Ацетати цукрів перетворюються у відповідні галогенози під дією AlCl_3 або TiCl_4 та TiBr_4 . Проведення реакції при кімнатній температурі дає можливість

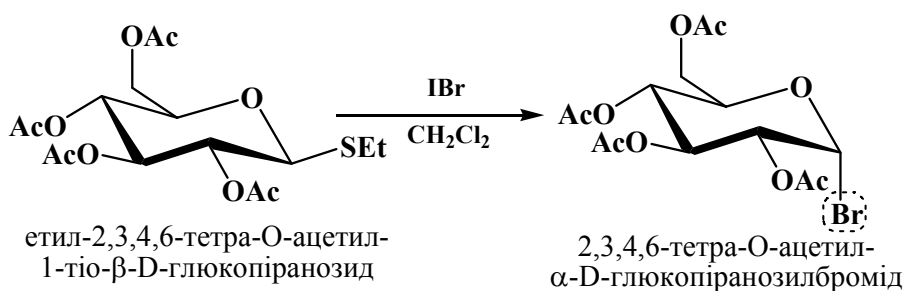
одержати спочатку *1,2-транс*-глікозилгалогенози. Це основний метод одержання дуже реакційноздатних (але малостійких) β -D-глікозилхлоридів:



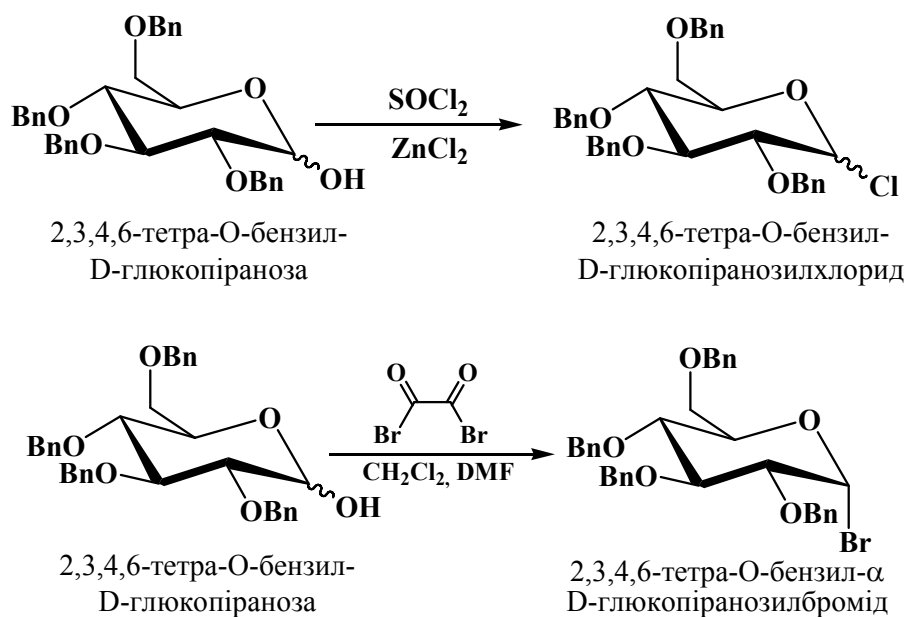
При нагріванні утворюються *термодинамічно* стійкіші α -D-глікозилгалогеніди:



3. Розщеплення тіоглікозидного зв'язку. У синтезах складних похідних цукрів, наприклад, різноманітних олігосахаридних похідних, тіоглікозиди використовують як стабільні попередники для одержання глікозил-галогеноз. Для введення галогену використовують інтергалогеніди.



4. Одержання бензильованих глікозилгалогеноз. Для одержання бензильованих глікозилгалогеноз на бензильований цукор з вільним напівацетальним гідроксилем (одержують гідролізом відповідних глікозидів) діють тіонілхлоридом або оксалілбромідом.

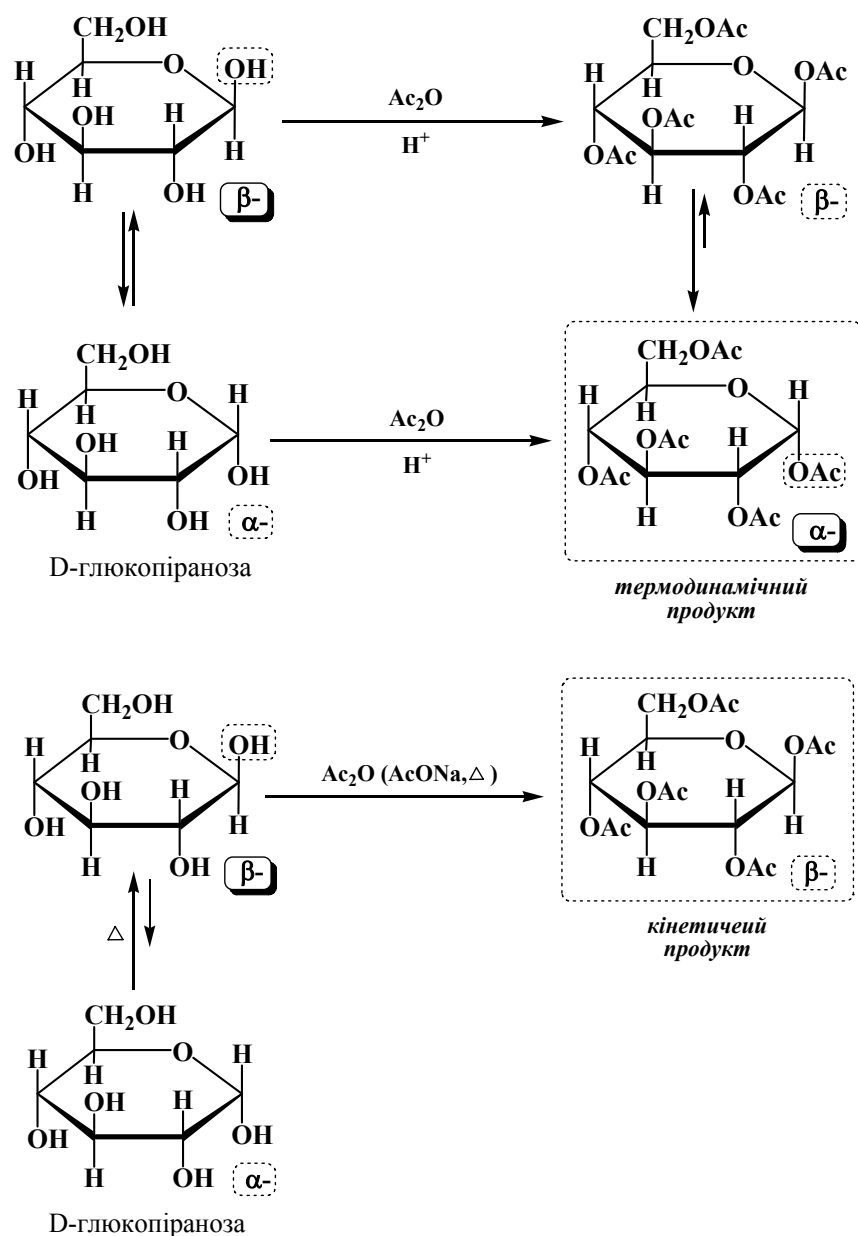


➤ Глікозилацетати.

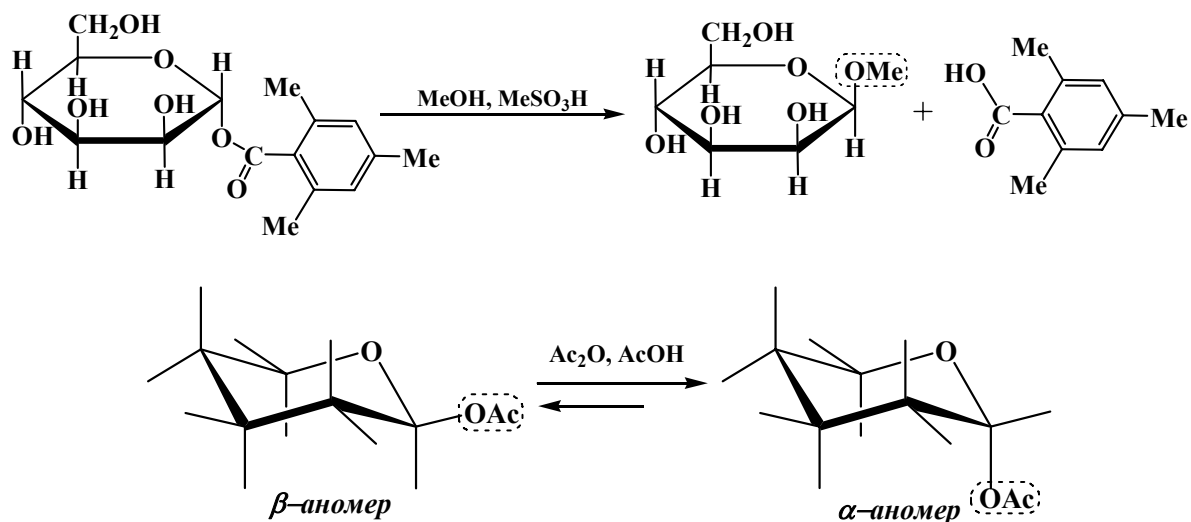
Ще одним представником глікозил-донорів є глікозилацетати. При глікозилюванні цими сполуками відхідною групою є ацетат-іон. Глікозилацетати легко утворюються при дії оцтового ангідриду на цукри з вільними НО-групами. У реакції використовують каталізатори основної та кислотної природи (детальніше див. розділ "Естери моносахаридів").

При кислотному каталізі ацетилювання відбувається швидко, а далі в кислому середовищі встановлюється рівновага між перацетильованими формами, що зміщена у бік *термодинамічно стійкішого* α -аномеру.

У випадку каталізу ацетатом натрію при нагріванні відбувається *кінетично контрольований* процес: таутомерна рівновага між вихідними аномерами зміщується у бік більш реакційноздатного β -аномеру (з НО_е-групою).



Взагалі найважливішими похідними серед 1-О-ацильних похідних цукрів є перацетати та пербензоати цукрів. Під впливом кислотних каталізаторів легко відбувається заміщення ацилоксигрупи, яка зв'язана з глікозидним гідроксилем, на інші нуклеофільні групи. Наприклад, конденсацією повних ацетатів з фенолами, меркаптанами одержують відповідні глікозиди (див. синтез арилглікозидів за Гельферіхом). До цього ж типу реакцій належить алкоголіз 1-О-мезитоїльних похідних моносахаридів у кислому середовищі (в результаті чого утворюються алкілглікозиди) або аномеризація повних ацетатів:



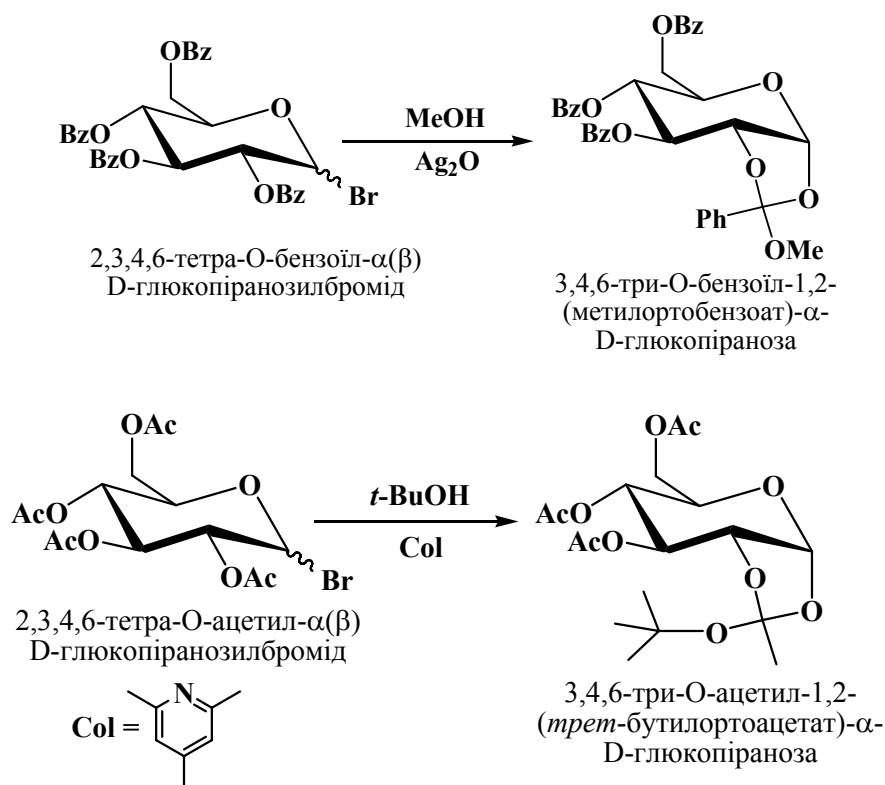
Завдяки такому типу перетворень синтезують і ацилгалогенози з повних ацетатів цукрів (синтез ацилгалогеноз див. розділ "глікозилгалогенози").

➤ *Тіоглікозиди.*

Алкіл- та арилтіоглікозиди можна використовувати як глікозил-донори для синтезу *O*-глікозидів (методи одержання цих глікозидів див. розділ "Синтез S-глікозидів").

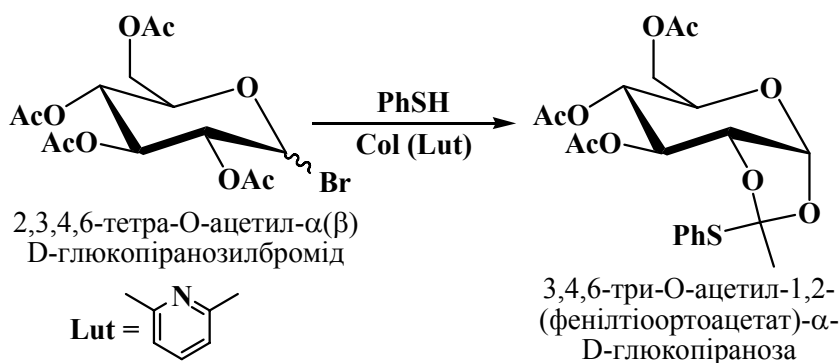
➤ *Ортоефіри та їх аналоги.*

Ортоефіри та їх аналоги широко використовуються у глікозидному синтезі. Методом синтезу ортоефірів моносахаридів є взаємодія ацильованих (ацетати або бензоати) *глікозилгалогеноз* із *спиртами*. Реакцію можна здійснити тільки в умовах швидкого та ефективного зв'язування галогеноводню, що виділяється у процесі реакції, оксидом срібла або просторово утрудненими третинними амінами (часто використовують *сим-колідін*). Реакція відбувається із співучастю сусідньої ацилоксигрупи через ортоефірний катіон, взаємодія якого із спиртом дає відповідні ортоефіри.



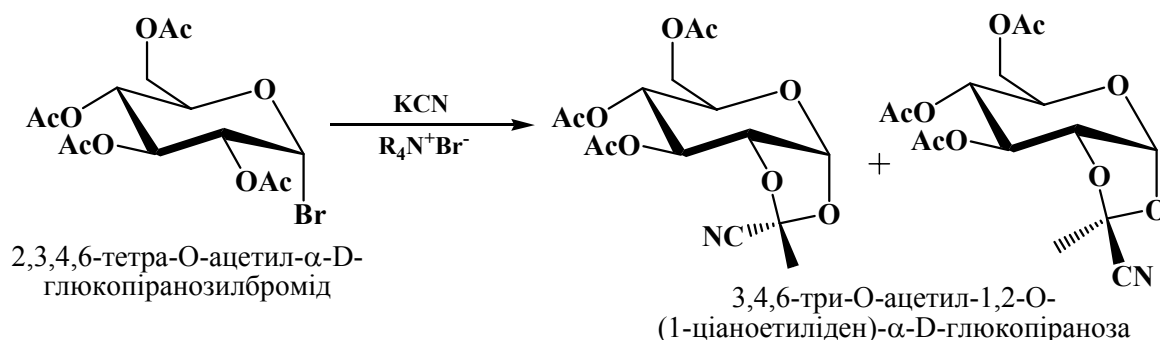
Ефективність використання ортоєфірів у реакціях глікозилування стимулювала пошук інших похідних вуглеводів, що мають подібні властивості. Серед аналогів ортоєфірів найбільш розповсюдженими у синтетичній практиці є тіоортоєфіри та ціаналкіліденові похідні.

- *Тіоортоєфіри.* Ці похідні одержують взаємодією ацетобромцукрів з тіолами або тіофенолами у присутності органічних основ (колідину або лутидину).



- *Ціаналкіліденові похідні.* Основним методом одержання ціаналкіліденових похідних є взаємодія ацильованих глікозилбромідів із

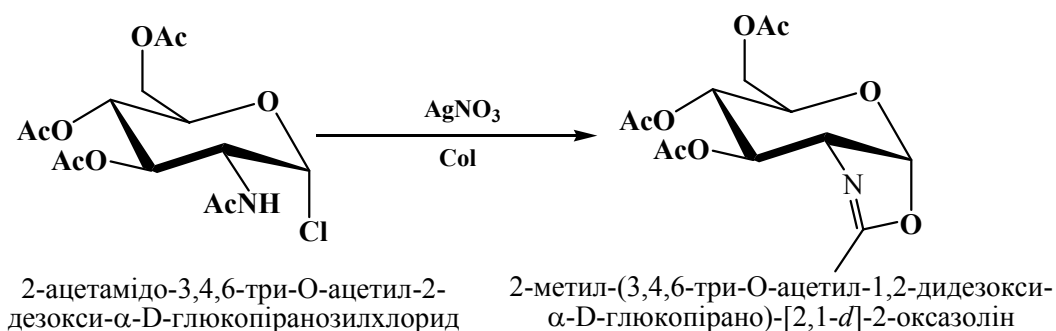
ціанідом калію у присутності четвертинної амонійної солі. Продуктами реакції є суміш діастереомерів.



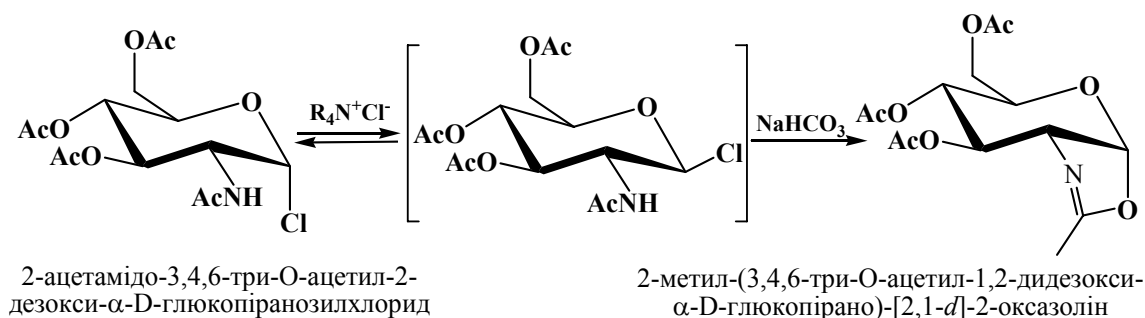
➤ Оксазолінові похідні.

У ряду 2-аміноцукрів оксазолінові похідні є аналогами ортоєфірів нейтральних цукрів. Існує чотири основних метода синтезу цих сполук.

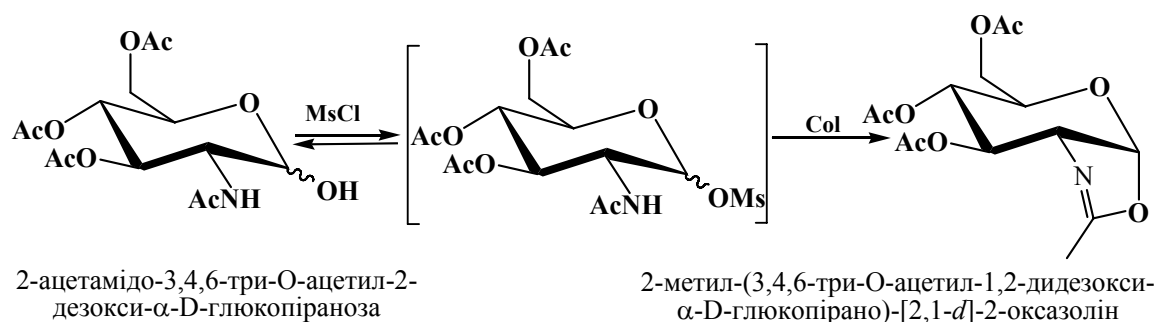
1. *Метод Хорліна.* Це перший практичний метод одержання оксазолінових похідних. Вихідними сполуками є перацетильовані глікозилхлориди. Під дією суміші нітрату срібла та *сим*-колідину відбувається відщеплення хлороводню і утворення цільового продукту.



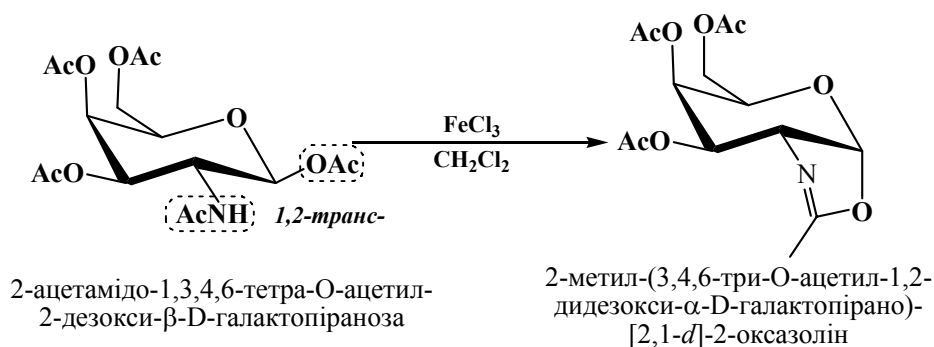
2. *Метод Лемьє.* Це найпростіший та найм'якший метод. На вихідну α -ацилгалогенозу діють тетраалкіламоній хлоридом з метою одержання високореакційноздатного β -аномеру ацилгалогенози. Від останньої сполуки під дією гідрокарбонату натрію відщеплюється хлороводень і утворюється відповідний оксазолін.



3. *Метод Бовіна.* Оксазолінові похідні за цим методом одержують з 1-О-дезацетильованих цукрів, обробляючи їх мезилхлоридом та колідином. Вважають, що реакція протікає через стадію утворення 1-О-мезилату.



4. *Дія кислот Льюїса.* Досить широко розповсюджений метод. Обробка вихідних 1-О-ацетильних похідних з 1,2-*транс*-конфігурацією кислотами Льюїса (наприклад, безводним FeCl_3 у метиленхлориді) приводить до утворення відповідних оксазолінових похідних.

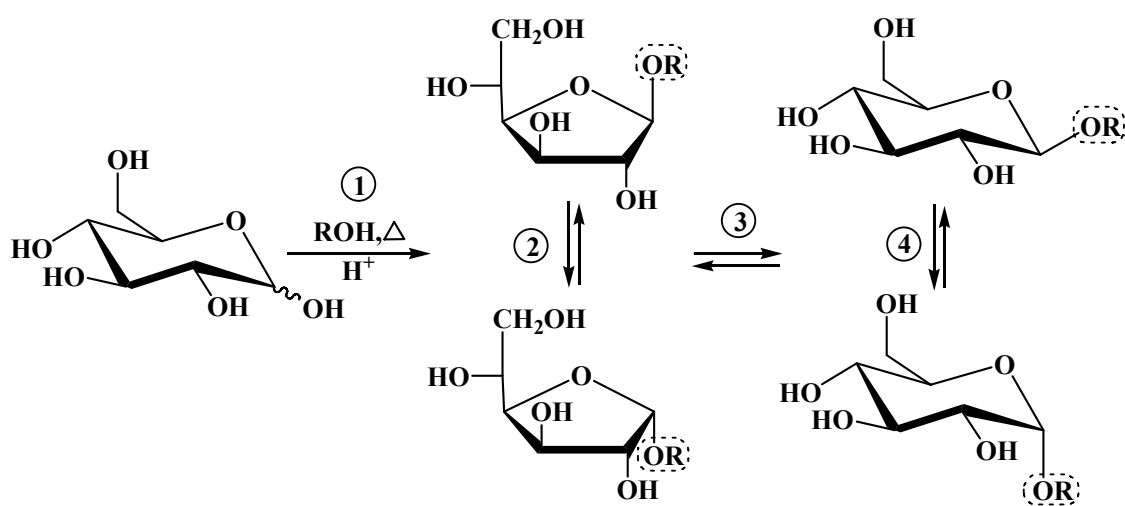


❖ Синтез О-глікозидів

1. Метод Фішера.

Метод полягає у обробці моносахариду надлишком спирту в присутності кислотних каталізаторів при нагріванні. В результаті реакції

утворюється рівноважна суміш чотирьох можливих глікозидів, у якій переважають піранозиди. На початку реакції із вільного моносахариду утворюються *фуранозиди*, далі відбувається *аномеризація* з утворенням рівноважної суміші *фуранозидів*. На наступному етапі реакції спостерігається ізомеризація *фуранозидів* у *піранозиди*. Заключним етапом процесу є *аномеризація піранозидів* з утворенням рівноважної суміші усіх чотирьох ізомерів.



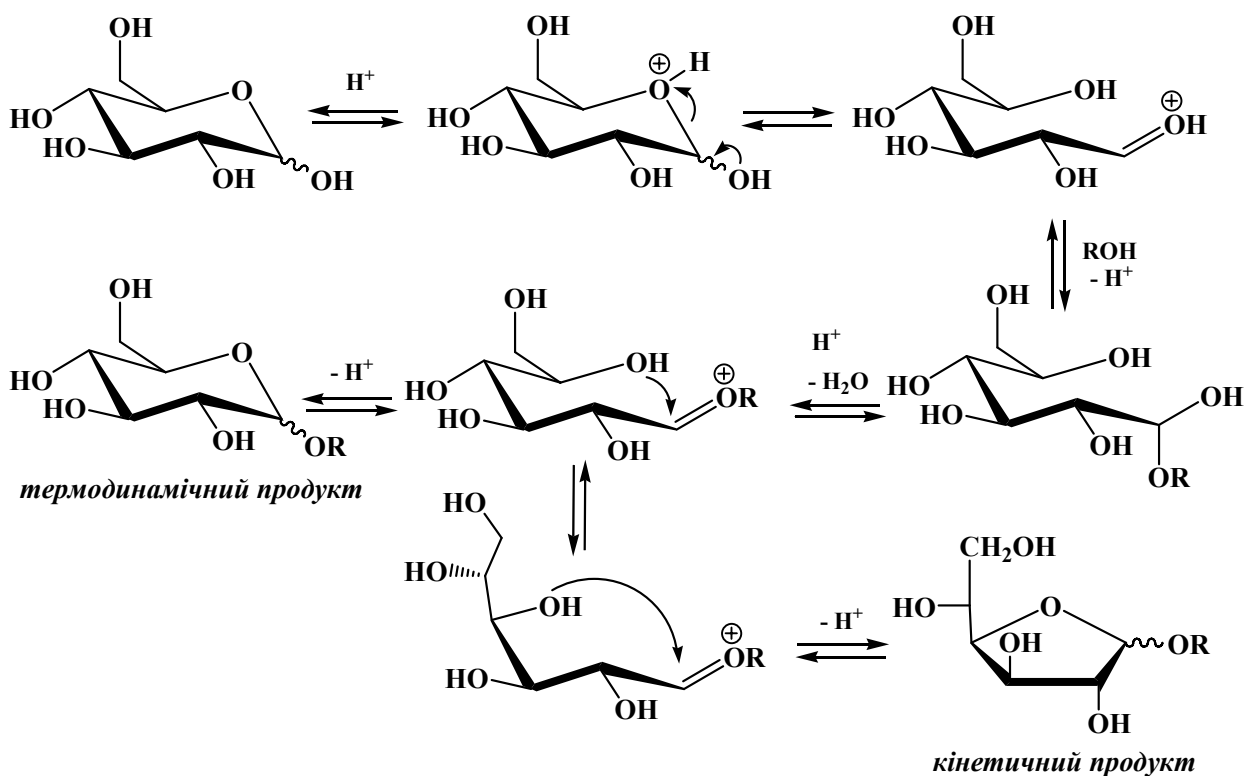
Перші дві стадії відбуваються значно швидше, ніж наступні стадії. Наприклад, піранозиди зазвичай утворюються при більш тривалому нагріванні (24 – 48 год, стадія 3). Отже, зупиняючи процес у потрібний момент або проводячи реакцію у присутності малої кількості кислоти, вдається одержати переважно *фуранозиди* (*кінетичний* продукт), а при доведенні реакції до стану термодинамічної рівноваги – *піранозиди* (*термодинамічно* контрольований продукт).

Таблиця 7.

Склад (%) рівноважної суміші при взаємодії D-альдопентоз та D-альдогексоз з 1% розчином HCl у метанолі при 35 °C				
	α -метил-фуранозиди	β -метил-фуранозиди	α -метил-піранозиди	β -метил-піранозиди
D-Rib	5.2	17.4	11.6	65.8
D-Ara	21.6	6.8	24.5	47.2

D-Xyl	1.9	3.2	65.1	29.8
D-Lyx	1.4	-	88.3	10.3
D-Glc	0.6	0.9	66	32.5
D-Man	0.7	0	94	5.3
D-Gal	6	16	58	20

Запропонований *механізм* реакції передбачає утворення ациклічного інтермедиату, циклізація якого дозволяє одержати як фуранозний, так і піранозний цикли. Внаслідок більшої термодинамічної стабільності піранозидів саме вони накопичуються у реакційній суміші при тривалому нагріванні.



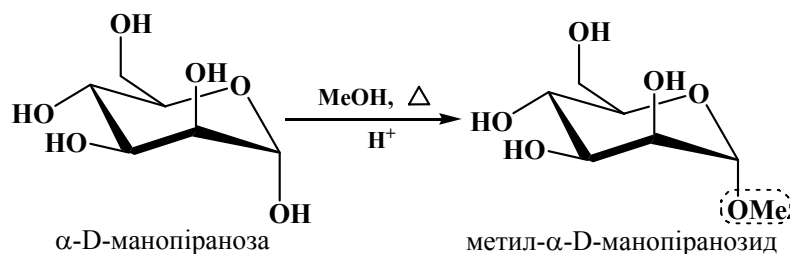
Умови глікозилювання за методом Фішера:

- ✓ використовують надлишок спирту (найчастіше застосовують метиловий, бензиловий та аліловий спирти) при нагріванні;
- ✓ каталізатори:

- традиційним каталізатором є сухий HCl, яким насичують спирт до 2-3% по масі;
 - у сучасних варіантах методу широко застосовують катіоніт в H^+ -формі або ефірат трифториду бору ($BF_3 \cdot Et_2O$)
- ✓ *виділення продуктів* глікозилювання здійснюється двома шляхами: кристалізація (принциповим моментом є підбір умов кристалізації) або хроматографія (наприклад, на аніонітах).

На *селективність* реакції та *виходи продуктів* глікозилювання впливає низка факторів:

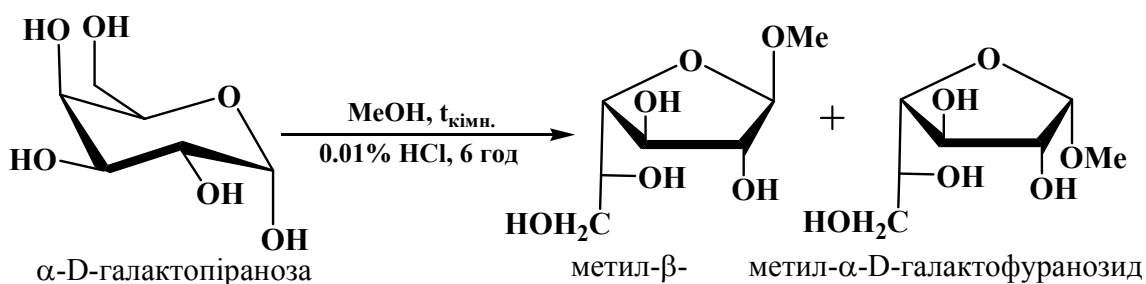
1. стійкість аномерів, умови проведення реакції та методи виділення продукту. Враховуючи ці фактори, глікозидні похідні можна одержувати з достатньо високими виходами. Наприклад, β -манопіранозиди нестійкі внаслідок Δ^2 -ефекту, тому α -D-манопіранозиди утворюються з виходами > 90%.



2. Збільшенню виходів *фуранозидів* сприяє:

- ❖ заміна протонних кислот на м'які кислоти Льюїса
- ❖ проведення синтезу в м'яких умовах (0.01% розчин HCl, $t_{\text{кімн.}}$)

Наприклад, у м'яких умовах з α -D-галактопіранози впродовж 6 год утворюється суміш 53% β - та 14% α -метилгалактофуранозидів:



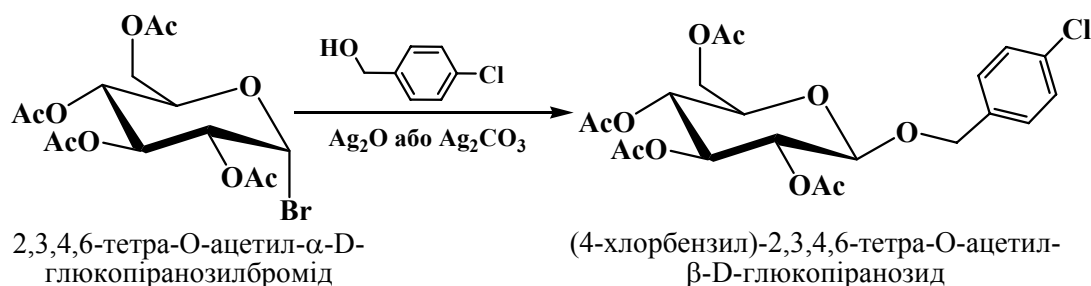
Таким чином, метод *Фішера* є достатньо *універсальним* для синтезу різних ізомерів *глікозидів нижчих спиртів*. Для рідких або специфічних моносахаридів, а також олігосахаридів доцільніше використовувати більш ефективні методи синтезу глікозидів.

2. Метод Кенігса-Кнорра.

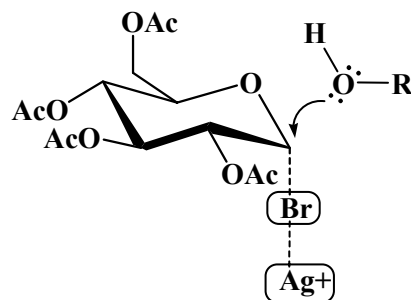
➤ *Класичний варіант.*

У 1901 р. Кенігс та Кнорр запропонували метод синтезу ацильованих *O*-алкілглікозидів, що базується на *конденсації ацилгалогеноз із спиртами* у присутності оксиду або карбонату срібла. Це перший практичний метод, що дозволяє одержувати глікозиди різноманітної будови, зокрема, олігосахариди.

Оксид срібла та карбонат срібла виконують функції акцептору галогеноводню, що виділяється у процесі реакції, та каталізатора. Такі сполуки називають *промоторами* або *активаторами* реакції. Реакцію, як правило, проводять у розчинниках середньої або низької полярності (C_6H_6 , Et_2O , CHCl_3 , CH_2Cl_2 , CCl_4 та ін.) у присутності *осушників* (безводного CaSO_4 або молекулярних сит $4\text{\AA}$). Альтернативним варіантом видалення води є проведення синтезу у бензолі з постійною азеотропною відгонкою води. Видалення води є обов'язковою умовою успішного проведення синтезу за цим методом, оскільки вона викликає гідроліз ацилгалогеноз.



Каталітична функція сполук срібла обумовлена поляризацією зв'язку *C-1-Br* глікозил-донора, а отже полегшенням нуклеофільної атаки глікозил-акцептором (механізм S_N2) або дисоціації глікозилгалогенози (механізм S_N1).

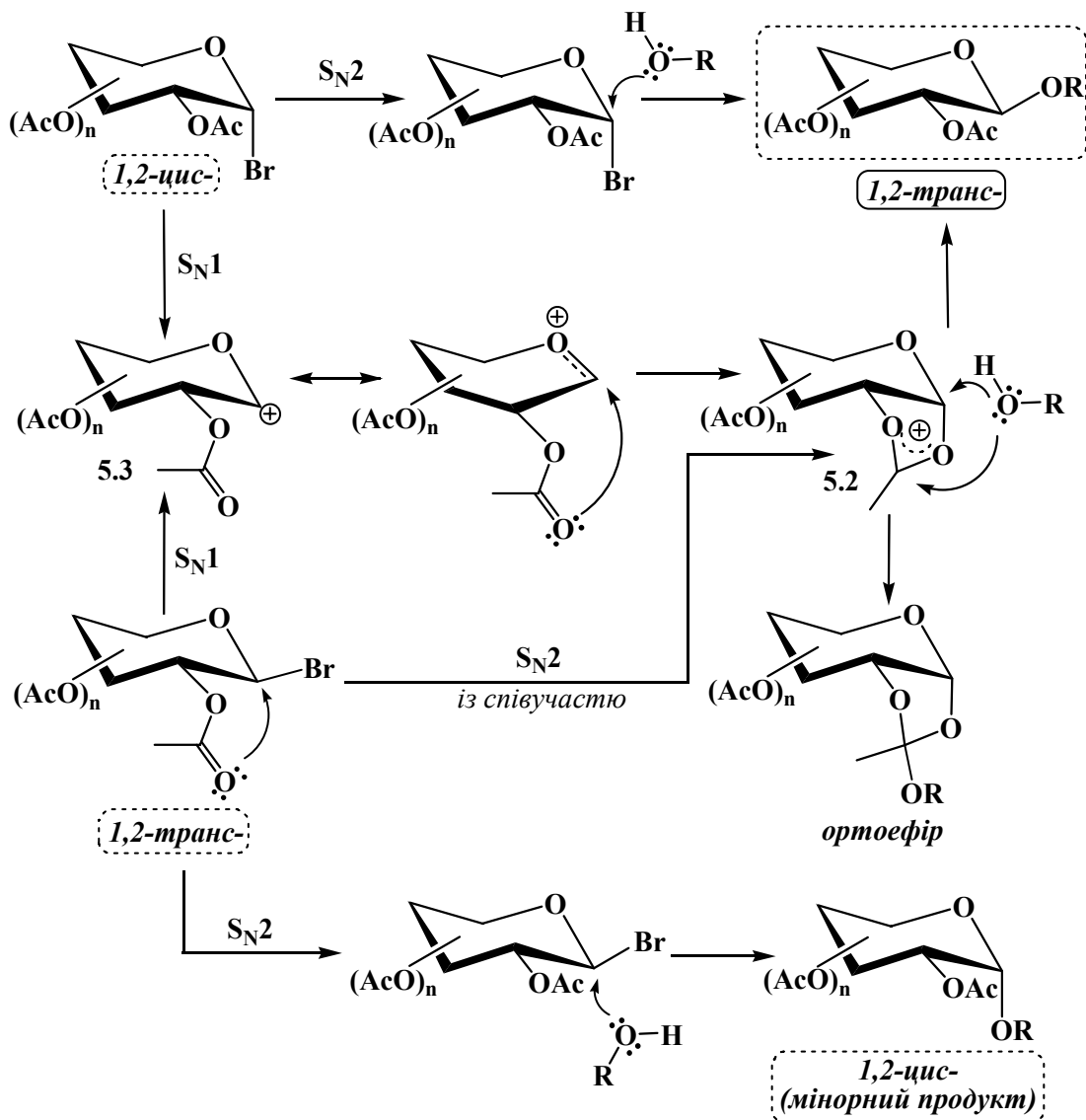


Напрямок реакції в принципі залежить від відносної конфігурації *C-1* та *C-2* у вихідній ацилгалогенозі. Продуктами реакції можуть бути 1,2-*транс*- та 1,2-*цис*-глікозиди, але вихід 1,2-*цис*-глікозидів незначний і селективно спрямувати реакцію у цей бік не вдається.

Таким чином, класичний варіант методу Кенігса-Кнорра є методом синтезу тільки 1,2-*транс*-глікозидів.

Розглянемо детальніше механізм перетворення. 1,2-*Транс*-глікозиди утворюються як з 1,2-*цис*-, так і з 1,2-*транс*- глікозил-донора. Згідно із стереохімічними вимогами механізму S_N2 1,2-*цис*-глікозилгалогенози зазнають атаки глікозил-акцептором з тилу, утворюючи 1,2-*транс*-глікозиди. У випадку 1,2-*транс*-глікозилгалогенози, за рахунок співучасті ацильної групи біля *C-2*, утворюється стабілізований циклічний *ортоефірний катіон* **5.2**. Останній може бути атакований киснем глікозил-акцептору по глікозидному або по карбокатионному центру, що дає 1,2-*транс*-глікозид або *ортоефір*, відповідно. Якщо реалізується механізм S_N1 , продуктом глікозилювання також буде 1,2-*транс*-глікозид. Механізм передбачає утворення *карбокатиону* **5.3**, який внаслідок внутрішньомолекулярної

нуклеофільної атаки переходить у стабілізований катіон **5.2**, а далі все відбувається за розглянутим вище "сценарієм".

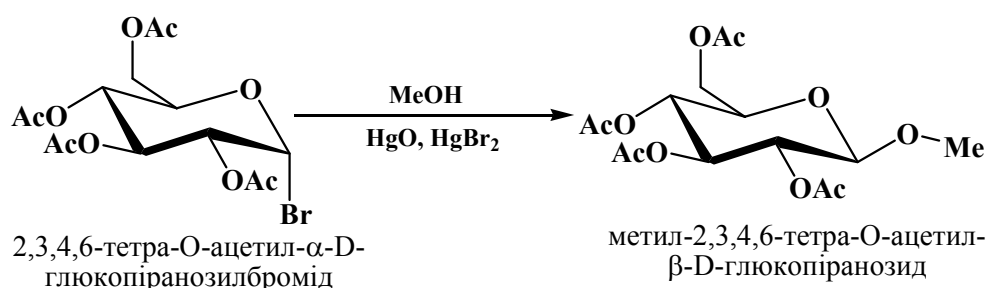


Недоліками класичного варіанту методу є нестабільність виходів продуктів глікозилювання, оскільки каталітичні та акцепторні властивості гетерогенних промоторів реакції у значній мірі залежать від якості та методу їх приготування. Також на гетерогенному промоторі частково відбуваються процеси розкладу глікозил-донора.

➤ *Варіант Земплена-Гельферіха.*

У цій модифікації методу *Кенігса-Кнорра* як акцептори галогеноводню використовують *гомогенні* активатори $\text{Hg}(\text{CN})_2$ або $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ (розчинні у

органічних розчинниках). Ці активатори, на відміну від оксиду срібла, не утворюють воду при взаємодії з галогенозами. Глікозилювання частіше проводять у полярних (MeNO_2 , MeCN) або малополярних (C_6H_6 , CHCl_3) розчинниках при кімнатній температурі. Отже, цей варіант методу позбавлений недоліків попереднього: гетерогенності та утворення води. Модифікація *Земплена-Гельферіха* дозволяє одержувати глікозиди з достатньо високими та стійкими виходами (40 – 60%). Пізніше були запропоновані як промотори суміші: HgBr_2 та HgI_2 , $\text{HgBr}_2 + \text{Hg}(\text{CN})_2$, $\text{HgO} + \text{HgBr}_2$. Найбільш ефективно глікозилювання відбувається у присутності останніх двох промоторів.

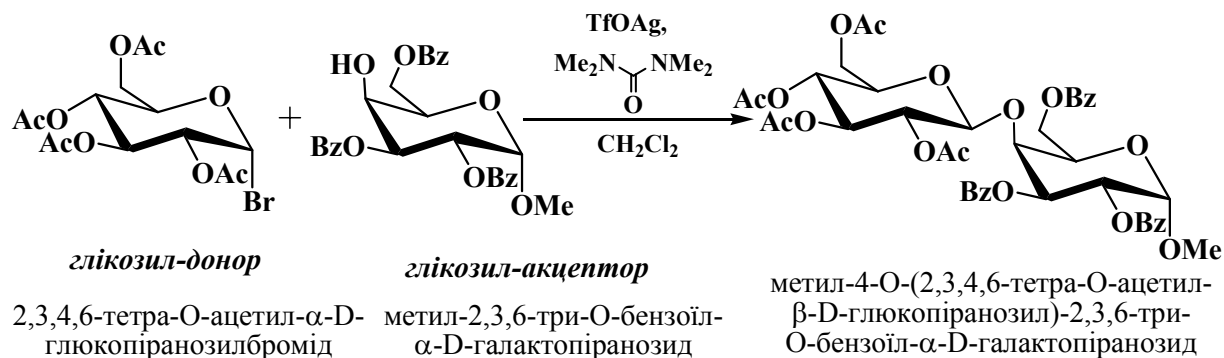


Головним *недоліком* цього методу є *відсутність стереоселективності* (утворюється суміш 1,2-*цис*- та 1,2-*транс*-глікозидів). Залежно від умов проведення реакції, зокрема, і від структури *глікозил-донора*, утворюється суміш аномерів у різному співвідношенні (зазвичай переважають 1,2-*транс*-глікозиди).

➤ Трифлатний метод.

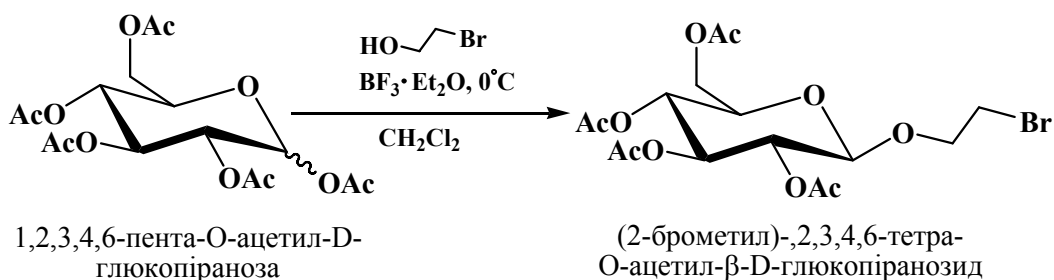
У 1973 р. К. Шуерх запропонував використовувати як промотор реакцій глікозилювання трифторметансульфонат срібла (*трифлат срібла*, TfOAg). Як виявилось, TfOAg є одним з найбільш ефективних гомогенних активаторів глікозилювання. Пізніше у 1977 р. С. Ханессіан запропонував додавати до трифлату срібла тетраметилсечовину, як акцептор протонів. Глікозилювання за цим методом добре проходить у розчині CH_2Cl_2 . Цей

метод дозволяє використовувати глікозил-акцептори з етерними, естерними та ацетальними захисними групами.

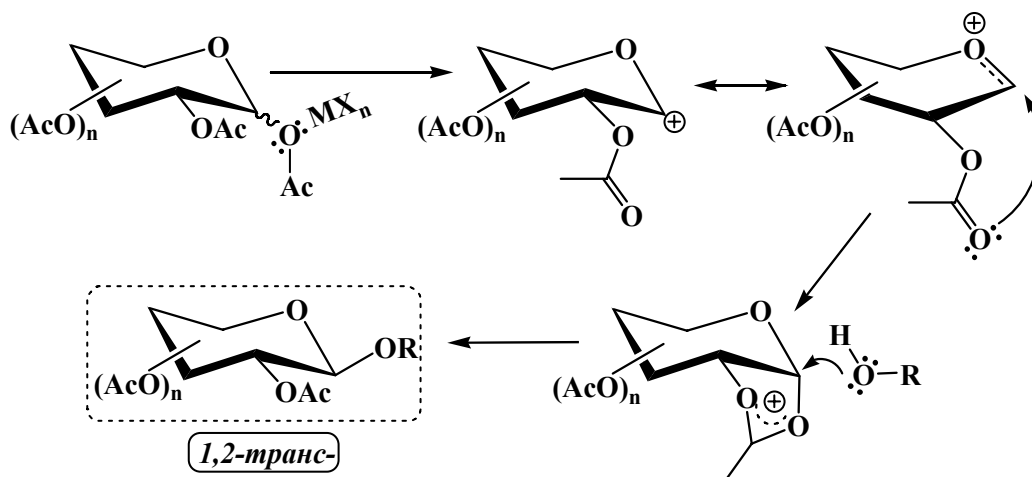


3. Синтез О-глікозидів алкоголізом глікозилацетатів.

Синтез 1,2-*транс*-О-глікозидів з відносно простими агліконами можна здійснити алкоголізом глікозилацетатів у присутності кислот Льюїса. Найвживанішим розчинником для цього методу є CH_2Cl_2 . Каталізаторами глікозилювання є $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, AlCl_3 , SnCl_4 .



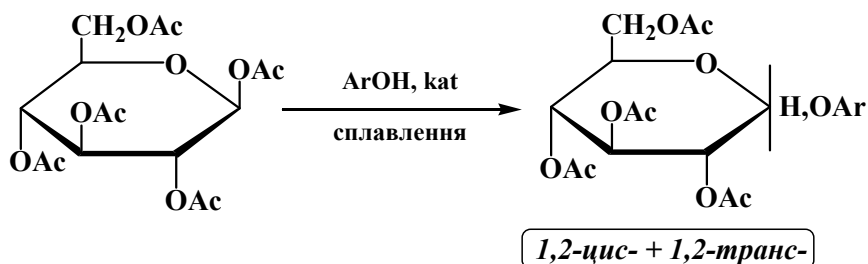
Кислоти Льюїса сприяють дисоціації глікозилацетату з утворенням стабілізованого ортоєфірного циклічного катіону.



Утворений карбокатион зазнає нуклеофільної атаки атомом оксигену глікозил-акцептору. Реакція є практично *стереоселективною* – переважно утворюються 1,2-*транс*-глікозиди.

4. Синтез арилглікозидів за Гельферіхом.

Сплавлення повних ацетатів моносахаридів з еквімолярною кількістю фенолів у присутності каталітичних кількостей *n*-толуолсульфокислоти (*TsOH*) або ZnCl_2 приводить до утворення ацетатів арилглікозидів.

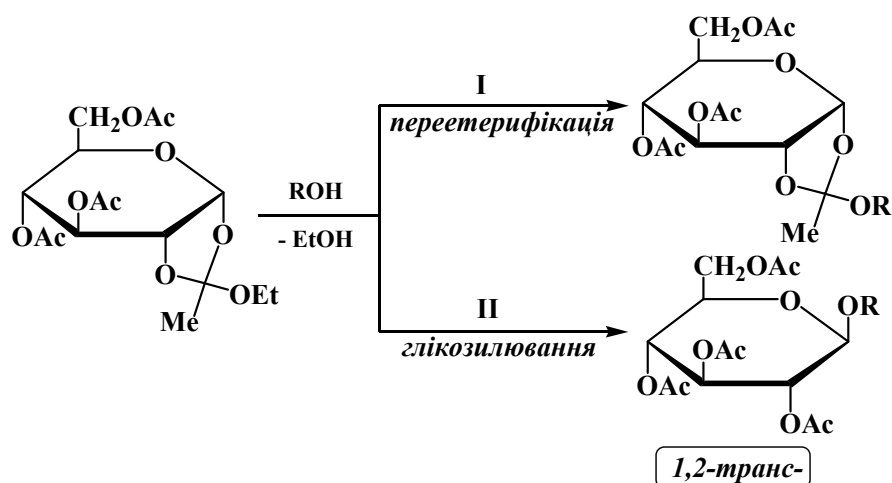


Процес відбувається *не стереоселективно* – утворюється суміш аномерів у різному співвідношенні (1,2-*цис*- + 1,2-*транс*-О-глікозиди).

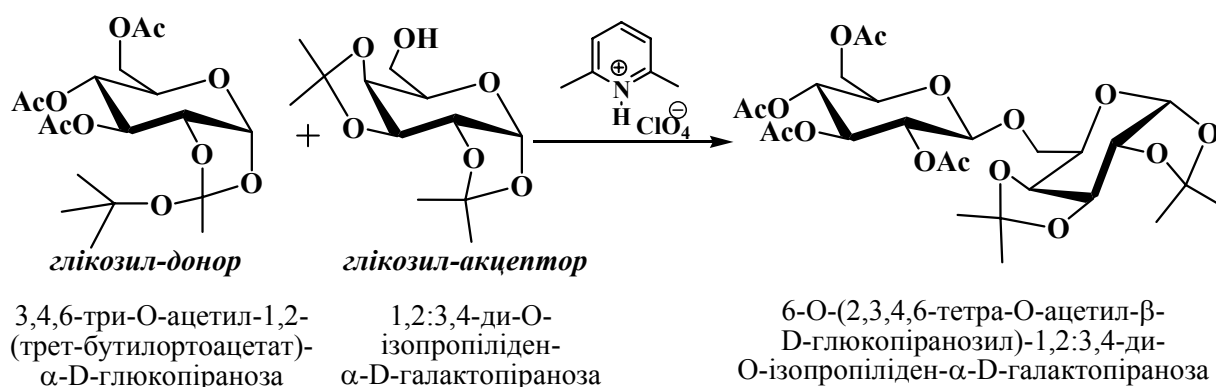
5. Ортоєфірний метод та його аналоги.

➤ Ортоєфірний метод.

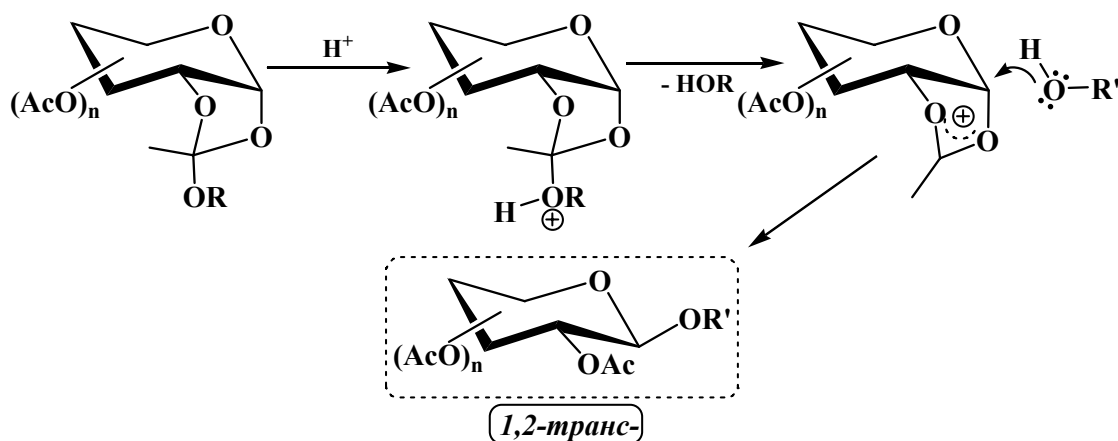
Цей метод дозволяє *стереоселективно* синтезувати 1,2-*транс*-глікозиди. В основу методу покладена конденсація ортоєфірів цукрів із спиртами. Залежно від умов конденсація може проходити за двома напрямками: переестерифікація з утворенням нового *ортоєфіру* (I) або *глікозилювання* (II). У малополярних розчинниках у присутності TsOH , HgBr_2 реалізується напрямок I – *переестерифікація*. При використанні полярного розчинника – нітрометану у присутності 0.001 моль HgBr_2 (на 1 моль ортоєфіру), основним напрямком реакції є *переестерифікація*. Збільшення кількості каталізатора до 0.02 – 0.1 моль спрямовує конденсацію за напрямком II, що приводить до утворення 1,2-*транс*-глікозидів.



Кращі результати дає використання *трет*-бутилортоєфірів у присутності перхлорату лутидінію (2,6-диметилпіридинію). Практично завжди утворюються 1,2-транс-глікозиди з високими виходами.

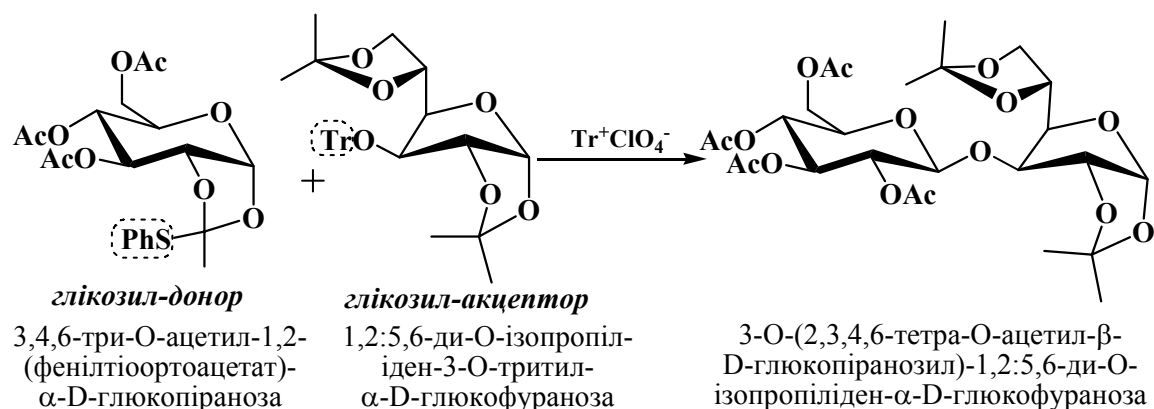


Механізм реакції передбачає утворення циклічного ортоєфірного катіону в результаті протонування вихідного ортоєфіру. Наступна нуклеофільна атака атомом кисню глікозил-акцептора по глікозидному центру дає 1,2-транс-глікозиди.

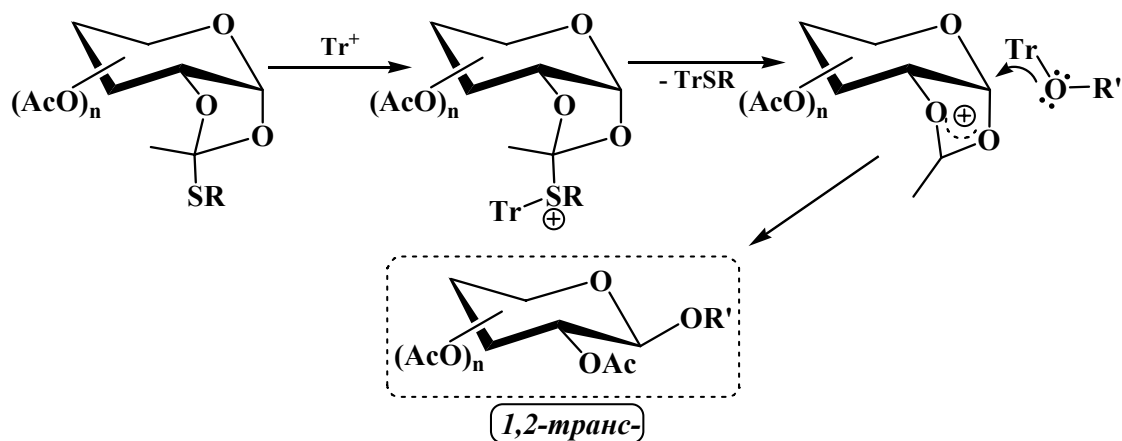


➤ **Тіоортоефірний метод.**

За цим методом 1,2-транс-глікозиди утворюються із гарними виходами, якщо використовувати як глікозил-донори ароматичні тіоортоефіри та як глікозил-акцептори – тритилові етери. Каталізатором реакції є перхлорат тритилію. Виходи дисахаридів сягають 60 – 90%.



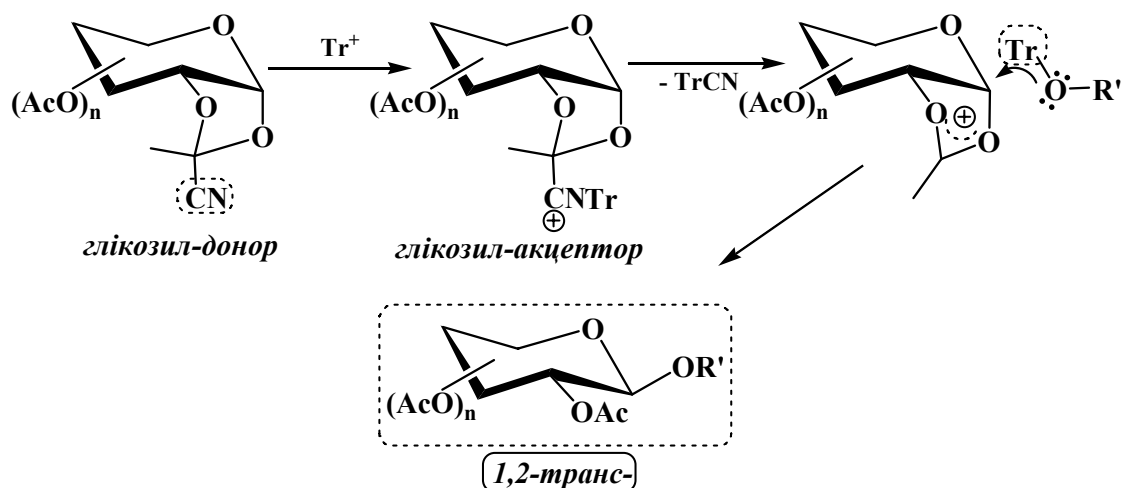
Механізм перетворення аналогічний механізму, розглянутому раніше для ортоєфірного методу. Катіон тритилію атакує атом сульфуру, як більш нуклеофільний, порівняно з атомом кисню.



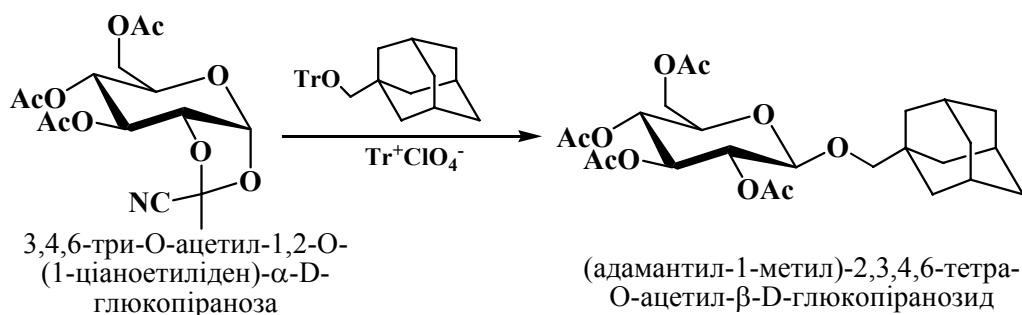
➤ **Ціаналкліденовий метод.**

Ціаналкліденовий варіант ортоєфірного методу дозволяє переважно одержувати 1,2-транс-глікозиди. Цей метод дещо подібний до попереднього – у ньому як глікозил-акцептори також використовують тритилові етери. У ролі глікозил-донорів виступають ціаналкліденові похідні цукрів. Реакція

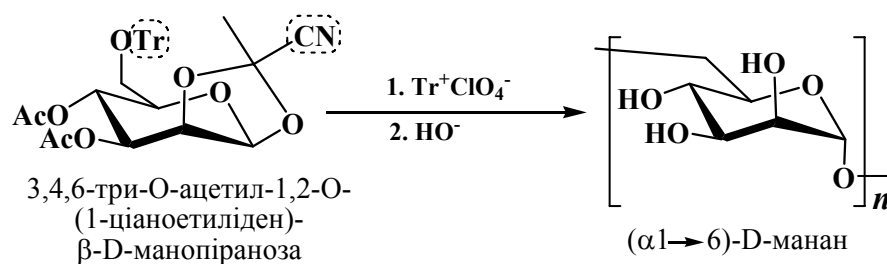
каталізується перхлоратом тритилію. Катіон тритилію каталізує утворення циклічного ортоєфірного катіону, який далі зазнає нуклеофільної атаки атомом кисню глікозил-акцептора по глікозидному центру, що приводить до формування 1,2-*транс*-глікозидів.



Можна використовувати аглікони різної природи. Наприклад, з адамантільними похідними 1,2-*транс*-глікозида одержують з практично кількісним виходом.



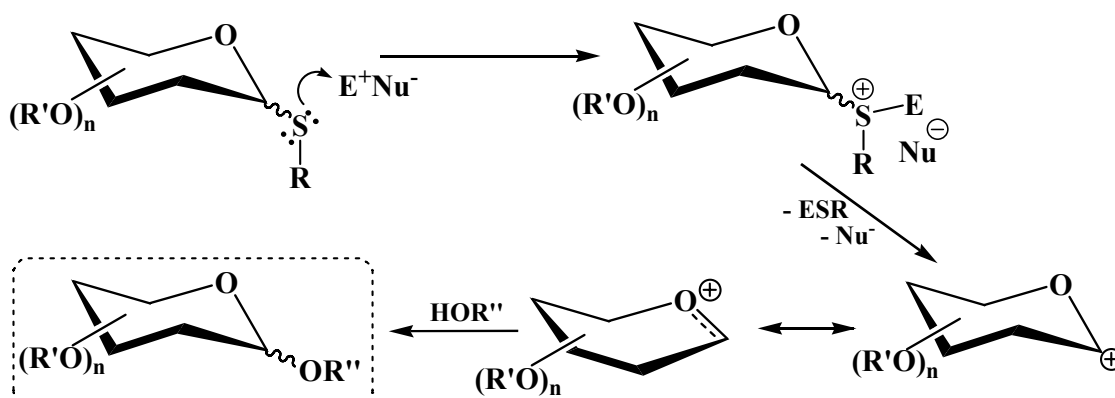
Використання *тритьованих глікозил-донорів* приводить до *поліконденсації* сполуки з утворенням полісахаридів, оскільки ця похідна містить у своїй структурі як елемент *глікозил-донора*, так і *глікозил-акцептора*.



❖ Сучасні методи синтезу О-глікозидів

1. Синтез О-глікозидів тїоглікозидним методом.

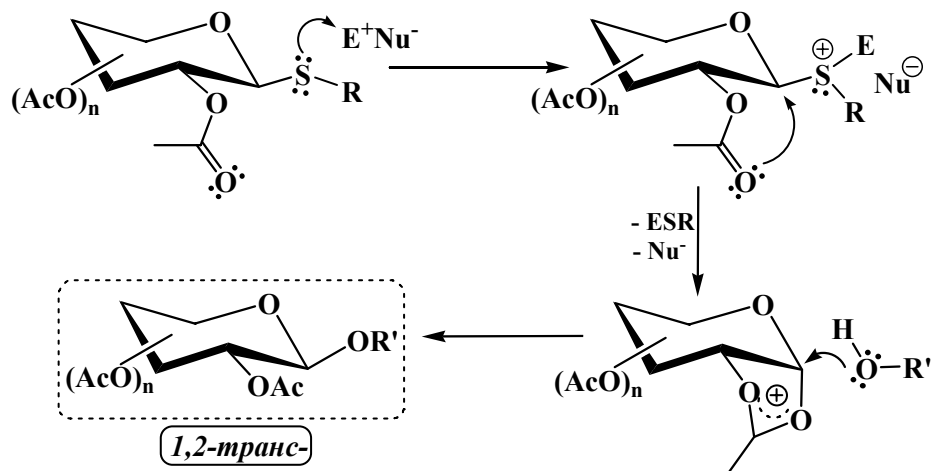
Ефективними глікозил-донорами у цьому методі є *алкіл-* та *арилтїоглікози*. Ці сполуки під дією електрофільних активаторів легко утворюють глікозил-катіони, які у присутності гідроксилвмісних сполук дають О-глікози.



Як активатори у цих реакціях були використані різні сполуки. К. Феррієр у 1973 р. запропонував використовувати солі ртуті, зокрема, $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, але виходи продуктів глікозилювання у цьому випадку низькі. Пізніше стали використовувати N-бром- (*BrNSu*) та N-йодсукцинімід (*INSu*), трифлат срібла (*TfOAg*). Одним з найбільш ефективних активаторів є суміш $\text{INSu} + \text{CF}_3\text{COOH}$. За цих умов глікозилювання відбувається дуже швидко (впродовж декількох десятків секунд).

Якщо молекула глікозил-донора містить групи, здатні до співучасті, то процес відбувається через стадію утворення стабілізованого циклічного

катиону. Останній також перетворюється в *O*-глікозиди під дією *O*-нуклеofilів.

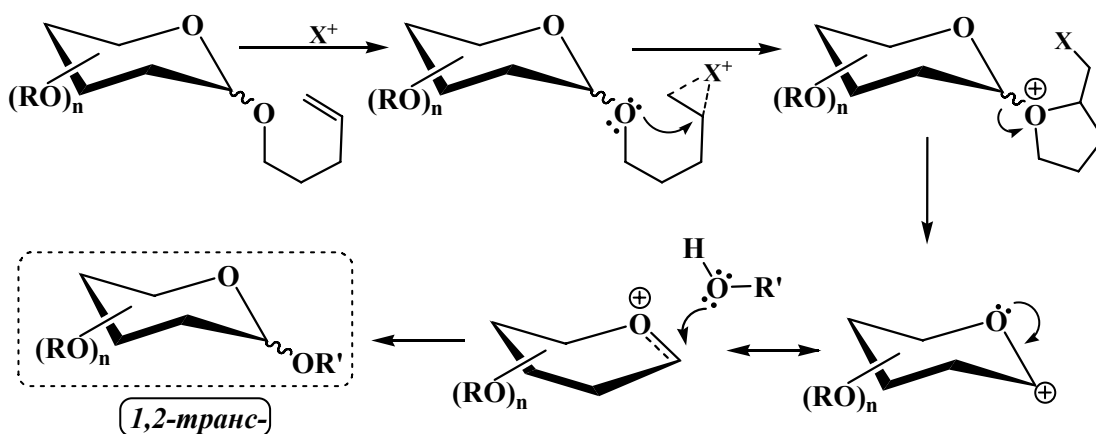


2. Пентенілглікозиди в синтезі О-глікозидів.

Зручними глікозил-донорами є *4-пентенілові глікозиди* цукрів, оскільки з них легко генерувати глікозил-катіони. У синтетичну практику ці сполуки були введені у 1988 р. 4-Пентенілові глікозиди цукрів легко одержувати глікозилюванням 4-пентенолу-1 класичними методами: *Фішера, Кенігса-Кнорра, алкоголізом глікозилацетатів, ортоєфірним та оксазоліновим* методами.

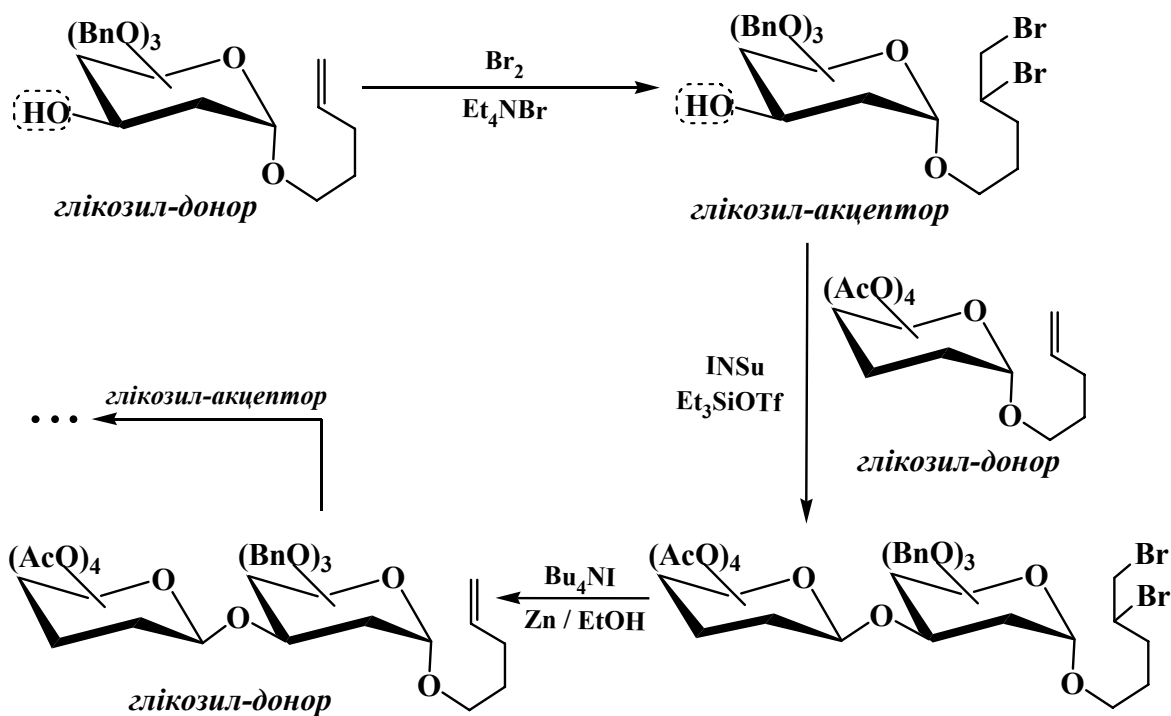
Активацію пентенілових глікозил-донорів здійснюють за допомогою *BrNSu* або використовують комбінацію *INSu* та триетилсілїлтрифлату (*Et₃SiOTf*). В результаті дії цих реагентів утворюється гарний тетрагідрофуранвмісний *нуклеофуг*, що позитивно впливає на швидкість процесу глікозилування.

Реакція глікозилювання відбувається впродовж декількох хвилин і, головне, переважно утворюються 1,2-*транс*-глікозиди.



➤ **“Латентний” глікозил-донор.**

Синтетичні можливості *пентенілових глікозил-донорів* розширюються за рахунок можливості їх зворотного переведу у неактивний ("латентний") стан. Наприклад, бромовання подвійного зв'язку у (4-пентеніл)глікозидах приводить до утворення *неактивних 4,5-дибромпохідних*, які далі можна використовувати як *глікозил-акцептори*. Внаслідок наступного дегалогенування відновлюється пентенільний аглікон і одержаний *глікозид* може бути використаний на новому етапі глікозилування як *глікозил-донор*.

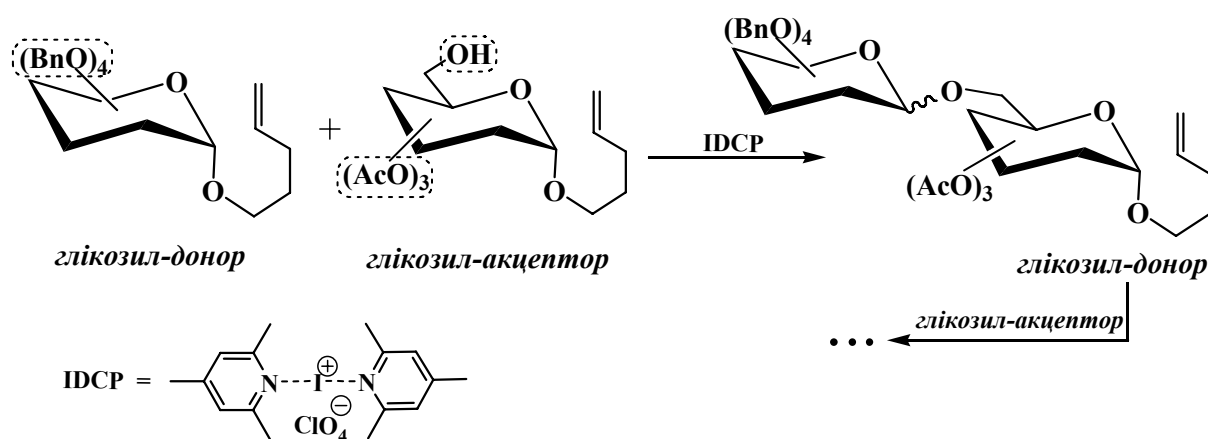


3. Стратегія “активованих” – “дезактивованих” глікозил-донорів.

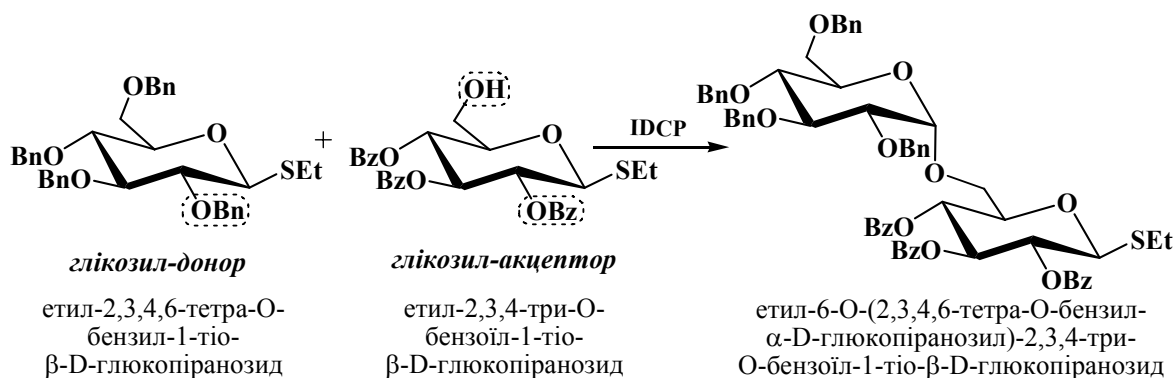
В результаті дослідження глікозилування за допомогою *пентенілових* глікозидів було встановлено, що *глікозил-донори*, що містять захисні *групи*, не здатні до *співучасті*, реагують набагато *швидше*, ніж *глікозил-донори* із *співучасними* ацильними *групами*. Останнім часом вважають, що вирішальний вплив на активність *глікозил-донорів* має електрона природа захисної групи. Наприклад, дезактивуючу дію мають електроноакцепторні захисні групи ацильного типу, активуючу – електронодонорні захисні групи, наприклад, бензильні. Як *активатор* реакції використовують комплекс колідину з перхлоратом йодонію (*IDCP*).

Беручи до уваги ці факти, Г. Паулсен запропонував концепцію “активованих” – “дезактивованих” (“armed” – “disarmed”) глікозил-донорів.

Наприклад, *(4-пентеніл)глікозид* з бензильними захисними групами взаємодіє з *(4-пентеніл)глікозил-акцептором* з ацетильним захистом. Одержаний *(4-пентеніл)дисахарид* може бути надалі використаний як *новий глікозил-донор*.

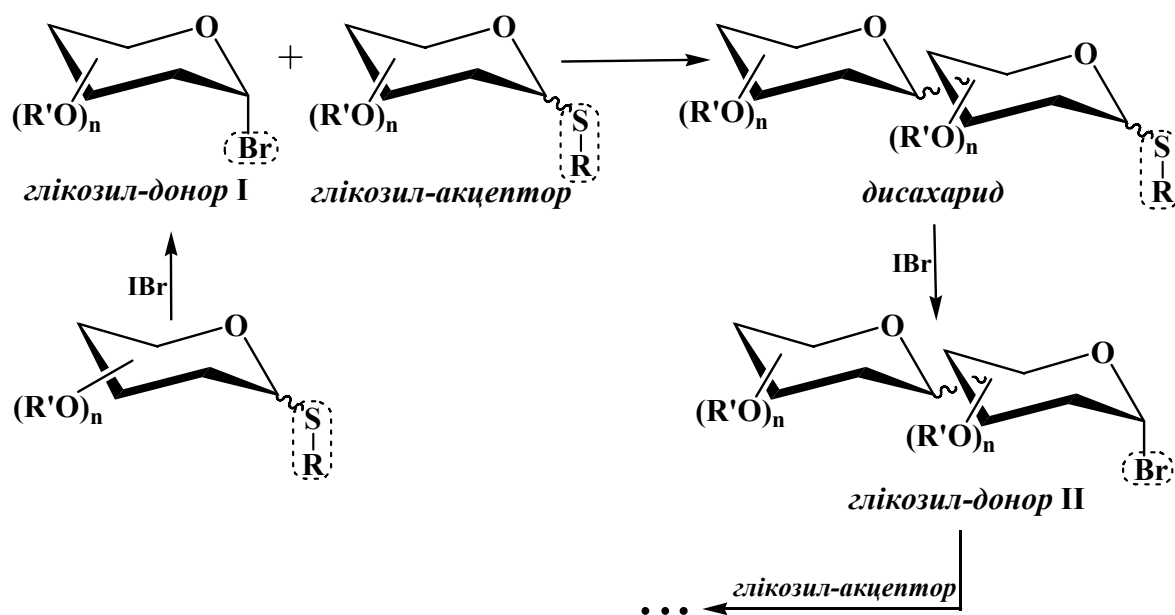


Аналогічний синтетичний підхід працює також і на тіоглікозидах з гарними виходами. Наприклад, з виходом 84% було одержано етилтіоглікозид дисахариду на основі тіоглікозидів глюкози.



4. Стратегія “ортогонального” глікозилування.

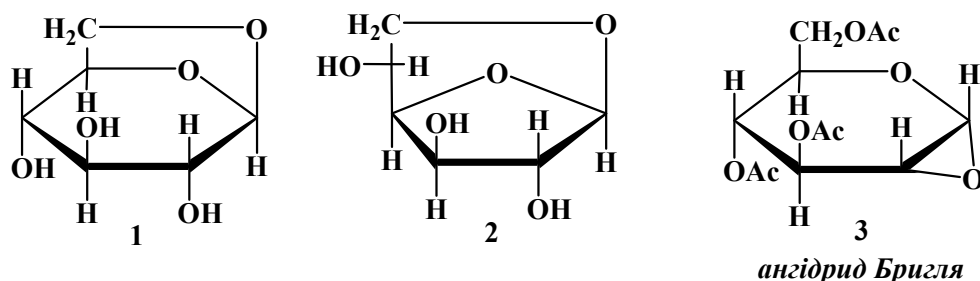
Стратегія “ортогонального” глікозилування – ефективний метод синтезу олігосахаридів поступовим нарощуванням олігосахаридного ланцюга. Цей новий методичний підхід запропонував Т. Огава. Метод полягає у почерговому використанні різних активних глікозил-донорів, наприклад, тіоглікозидів та глікозилбромідів.



Стратегія “ортогонального” глікозилування дозволяє з успіхом синтезувати вищі олігосахариди, використовуючи стандартний набір методів глікозилування.

❖ Ангідриди цукрів

Ангідриди цукрів (глікозани) є внутрішніми *O*-глікозидами. Відомі ангідриди цукрів з семичленними (1, 2) та трьохчленними (3) оксигеновмісними циклами.



Властивості ангідридів цукрів з семичленними циклами в цілому аналогічні властивостям звичайних *O*-глікозидів (див. табл. 8).

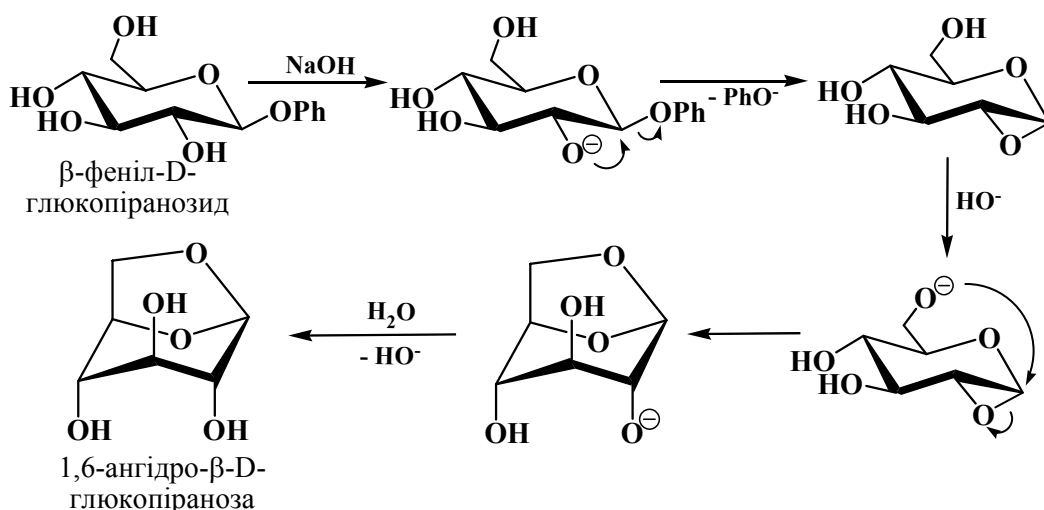
Таблиця 8.

Порівняння властивостей ангідридів цукрів з семичленними циклами та <i>O</i>-глікозидів	
Ангідриди (1, 2)	<i>O</i>-Глікозиди
<i>стійкі у лужному середовищі; гідроліз – у кислому середовищі</i>	<i>стійкі у лужному середовищі; гідроліз – у кислому середовищі</i>
υ (гідролізу 1) = υ (гідролізу 2)	υ (гідролізу глікофураноз) > υ (гідролізу глікопіраноз)
2 – не окиснюється NaIO_4, 1 – окиснюється NaIO_4	окиснюються

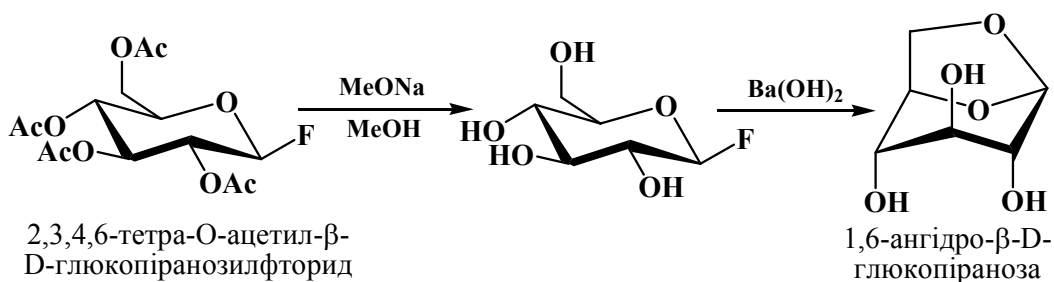
Стійкість ангідридів фураноз типу 2 до дії NaIO_4 можна пояснити тим, що наявність додаткового циклу жорстко фіксує та стабілізує конформацію всієї циклічної системи ангідридів фуранозних форм і протидіє утворенню проміжного комплексу при періодатному окисненні.

Ангідриди цукрів з семичленним циклом одержують піролізом доступних полісахаридів, олігосахаридів та піролізом або обробкою кислотами відповідних моносахаридів.

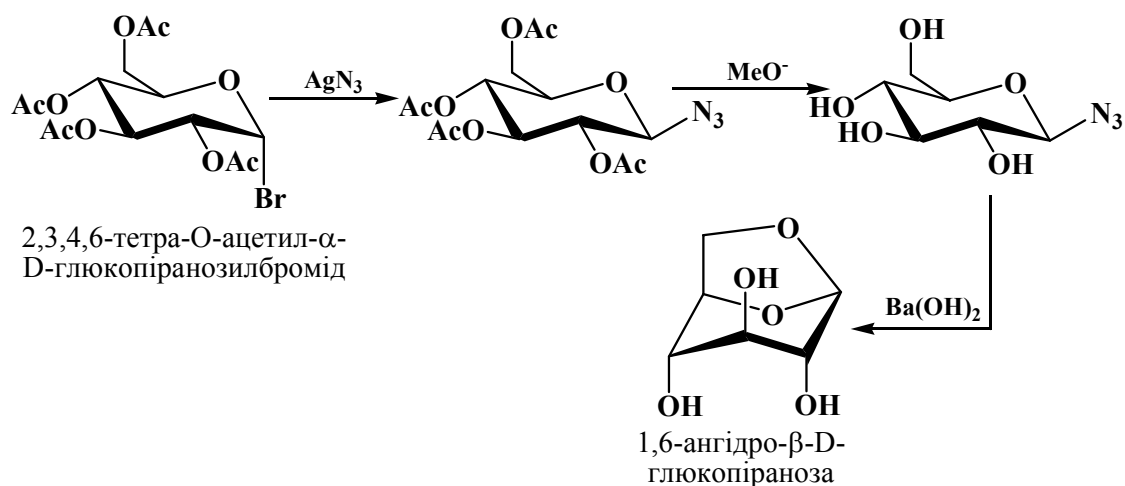
Загальним метод синтезу семичленних ангідридів цукрів є лужна обробка *арилглікозидів, глікозилфторидів та глікозилазидів*.



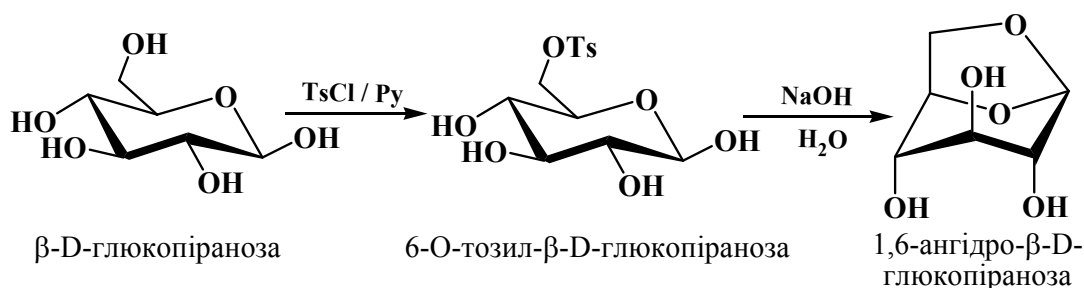
Ацилглікозилфториди малореакційноздатні сполуки. Це єдиний представник ацилгалогеноз, які витримують реакцію гідролізу естерів (омилення) без відщеплення атома галогену. При дії водних лугів *глікозилфториди* вступають у внутрішньомолекулярну конденсацію з однією з HO-груп цукру, утворюючи ангідриди цукрів.



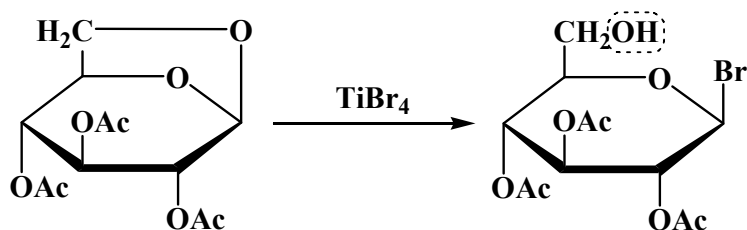
Глікозилазиди одержують взаємодією ацилгалогеноз з азидами натрію або срібла. Хімічні властивості глікозилазидів подібні до властивостей глікозилфторидів. Ацильовані похідні глікозилазидів легко гідролізують з утворенням вільних глікозилазидів. Останні при обробці концентрованими водними розчинами лугів дають ангідриди цукрів.



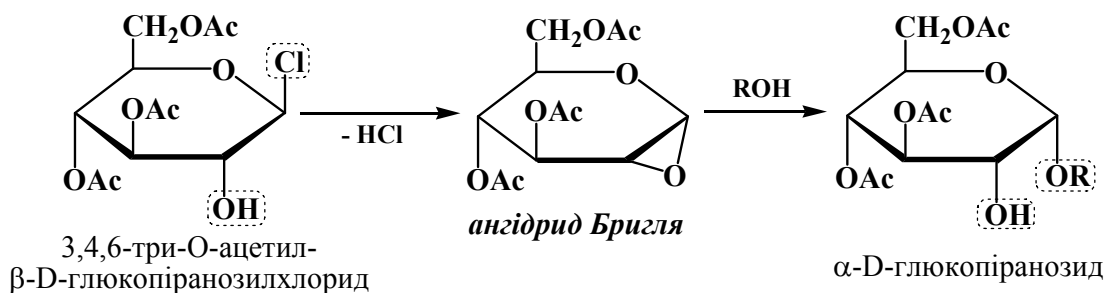
Ефективним методом синтезу ангідридів цукрів з семичленним циклом є внутрішньомолекулярне нуклеофільне заміщення *сульфонатів цукрів* під дією основ.



Розкриття семичленного ангідроциклу дозволяє одержувати похідні з *однією вільною НО-групою*, що недоступно іншими шляхами.



На відміну від семичленних аналогів, ангідриди з *трьохчленним циклом* надзвичайно *реакційноздатні* подібно до інших α -оксидів. Ангідрид Бригля (одержують самоконденсацією 3,4,6-три-О-ацетил- β -D-глюкопіранозилхлориду) використовують для синтезу α -D-глюкопіранозидів з вільною НО-групою біля С-2.

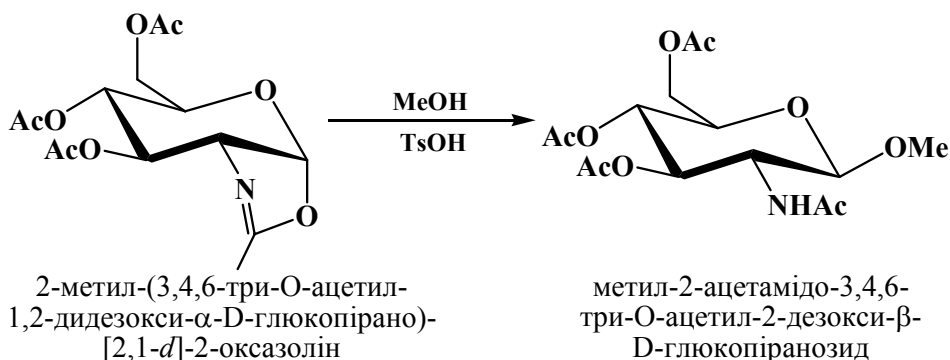


❖ Синтез 1,2-транс-О-глікозамінідів

1. Оксазоліновий метод.

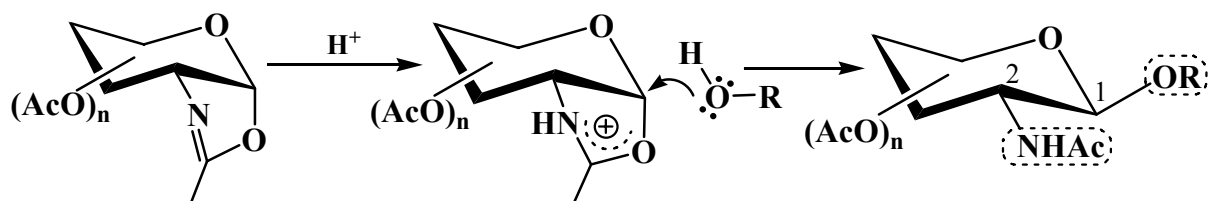
Використання 2-ацетамідо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксi- α -D-глюкопіранозилброміду у реакції *Кенігса-Кнорра* для одержання 1,2-транс-О-глікозамінідів зазвичай давало погані результати. Це пояснюється тим, що під дією акцепторів галогеноводню, як правило, відбувалось відщеплення HBr з утворенням *оксазолінів*. У 1957 р. Ф. Мічл встановив, що у присутності *кислот оксазоліни* здатні утворювати *О-глікозиди*. Практичного значення цей метод набув після розробки (А. Хорлін із співроб.) зручного методу синтезу оксазолінів з більш стійких хлоридів аміноцукрів.

Цей метод дозволяє *селективно* синтезувати 1,2-транс-глікозиди. Глікозилування за допомогою оксазолінів зазвичай проводять при нагріванні з відповідною гідроксипохідною у дихлоретані в присутності каталітичних кількостей TsOH . Використання агліконної складової із первинною спиртовою ($-\text{CH}_2\text{OH}$) групою дає найкращі результати.



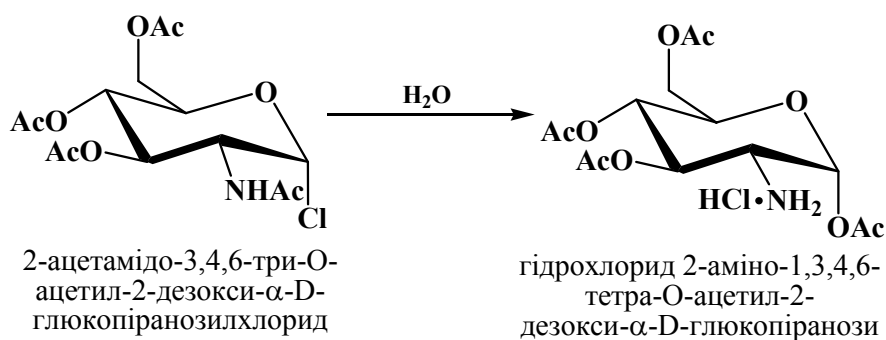
Механізм цього перетворення подібний механізму синтезу 1,2-транс-глікозидів за ортоєфірним методом. Під дією протону відбувається утворення

стабілізованого циклічного катіону. Останній зазнає нуклеофільної атаки атомом кисню глікозил-акцептора, що приводить до утворення цільового 1,2-*транс*-глікозиду.

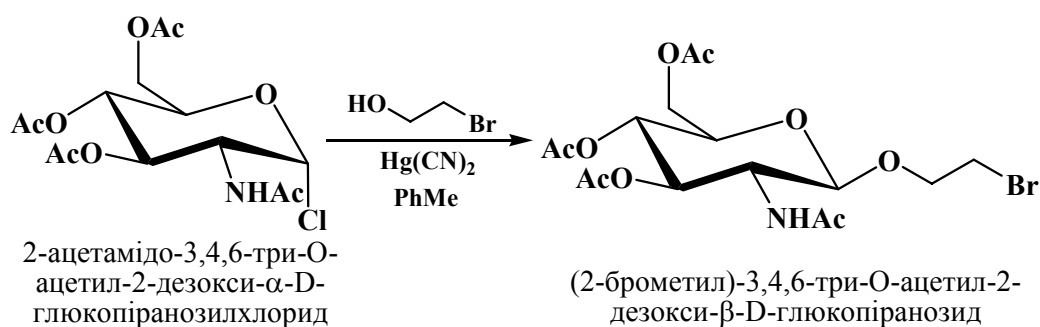


2. Метод Кенігса-Кнорра.

У цьому методі досить широко використовують повний ацетат аміноглюкозилхлориду (стабільніший, ніж відповідний бромід). Але реакційна суміш має бути позбавлена слідів води (!), оскільки у присутності слідів вологи цей глікозилхлорид легко перегрупується, утворюючи гідрохлорид глюкозаміну.



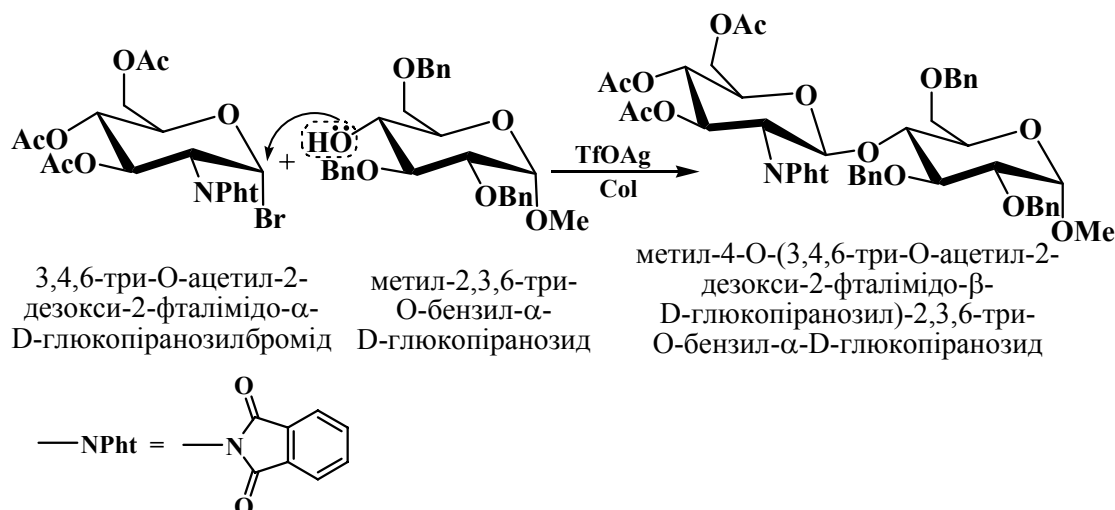
У реакціях глікозамінідування використовують різні варіації меркурійвмісних каталізаторів: $\text{Hg}(\text{CN})_2$, HgI_2 або суміші $\text{HgO} + \text{HgBr}_2$ та $\text{Hg}(\text{CN})_2 + \text{HgBr}_2$. Найчастіше реакції проводять у суміші $\text{C}_6\text{H}_6 + \text{MeNO}_2$, іноді використовують інші розчинники: PhMe , $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, EtOH .



3. Фталімідний метод.

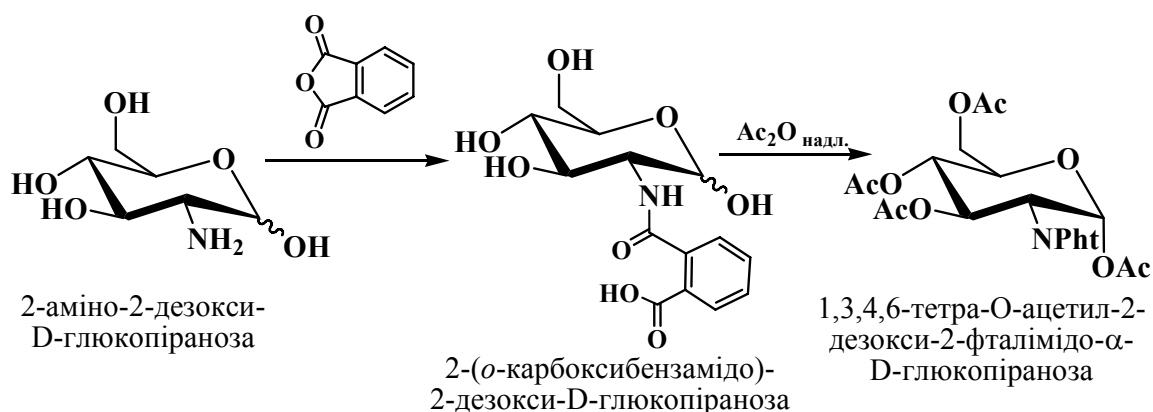
N-Ацетилглікозилгалогенози для глікозилування використовують відносно рідко. Це обумовлено тим, що у присутності основних промоторів вони зазнають дегідрогалогенування, перетворюючись у оксазоліни. Тому у таких умовах (з основними активаторами) зазвичай використовують *фталімідні похідні 2-аміноглікоз*, які не містять атомів гідрогену в амінофункції, а отже депротонування відбуватись не може. У синтетичну практику хімії вуглеводів фталімідний захист ввів відомий канадський хімік Р. Лемьє.

Вважалось, що фталімідна група є неспівучасною, але внаслідок великого об'єму цієї групи нуклеофільна атака глікозидного центру можлива тільки зверху, тому в реакції утворюються виключно 1,2-*транс*-глікозиди. Пізніше було встановлено, що фталімідна група *здатна до співучасті*¹ внаслідок утворення стабілізованого катіону оксазолінового типу, який в результаті атаки глікозил-акцептора дає 1,2-*транс*-глікозиди. Найкращі результати глікозилування дає використання активаторної системи *трифлат срібла – колідин*.



¹ для реакцій, що відбуваються за S_N2 механізмом необхідне 1,2-*транс*-розміщення замісників у фталімідних похідних 2-аміноглікоз. Чому?

- ✓ *Одержання фталімідних глікозил-донорів.* Введення фталімідного захисту здійснюють шляхом взаємодії аміноцукру з фталевим ангідридом. Спочатку утворюється *о*-карбоксибензамідна похідна, яка під дією надлишку оцтового ангідриду дає перацетильований фталімід.

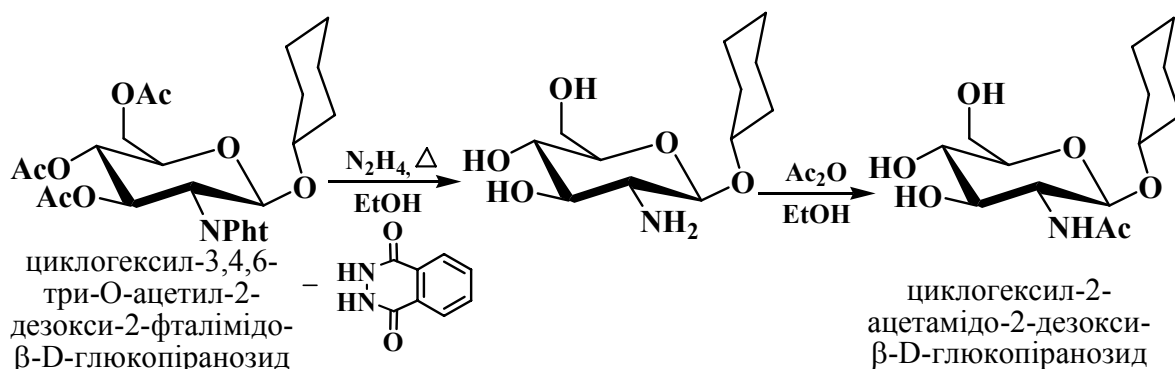


З одержаного *глікозилацетату* дією галогеноводню синтезують відповідні *глікозилгалогенози*.

- ✓ *Заміщення фталімідної групи ацетамідною.* Фталімідний захист стійкий в умовах основних методів глікозилювання, а також в умовах введення та видалення етерних та естерних захисних груп.

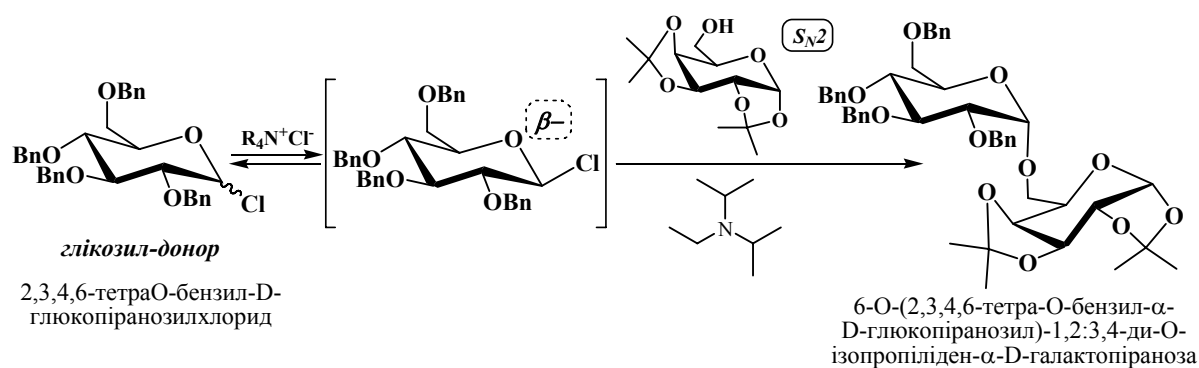
Розповсюдженим методом зняття *фталімідного захисту* є *гідразіноліз*. Фталімідну похідну цукру кип'ятять із спиртовим розчином гідразину. За цих умов також знімається естерний захист.

Далі 2-аміноцукор обробляють оцтовим ангідридом, що приводить до утворення *ацетамідної* похідної.



❖ Синтез 1,2-цис-глікозидів

1. Підхід Лемьє. Як було показано співучасть груп, сусідніх з глікозидним центром, як правило, приводить до утворення 1,2-*транс*-глікозидів. Для синтезу 1,2-*цис*-глікозидів потрібно запобігти співучасті сусідніх груп. З метою запобігання їх співучасті, Р. Лемьє запропонував використовувати глікозил-донори з неспівучасними захисними групами, як правило, бензильними. При додаванні у реакційну суміш надлишку галогенід-іону швидко встановлюється рівновага між аномерними глікозилгалогенідами. Активнішим є β -глікозилгалогенід, який за механізмом S_N2 взаємодіє з глікозил-акцептором, утворюючи 1,2-*цис*-глікозиди. Акцептором галогеноводню є просторово утруднений низьконуклеофільний амін, наприклад, діізопропілетиламін (*DIPEA*, основа Хьюніга).



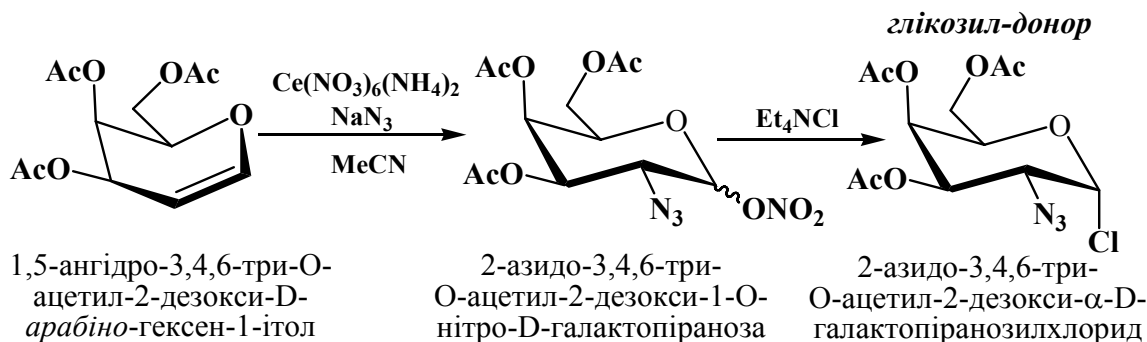
Цей метод дав дуже гарні результати для синтезу похідних галактози та фукози, дещо гірші – для похідних глюкози.

2. Синтез 1,2-цис-глікозамінідів.

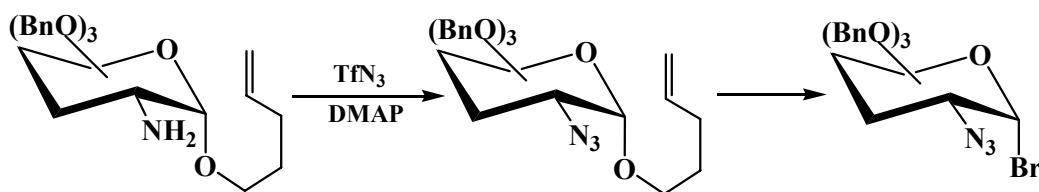
Для похідних 2-аміноцукрів створення 1,2-*цис*-глікозидного зв'язку є непростим завданням. Зазвичай з цією метою як *глікозил-донори* з *неспівучасною* групою використовують 2-азидоцукри.

Існує декілька підходів до синтезу цих сполук. Раніше використовували реакцію "азидонітрування" глікалей. В процесі реакції відбувалось окиснення

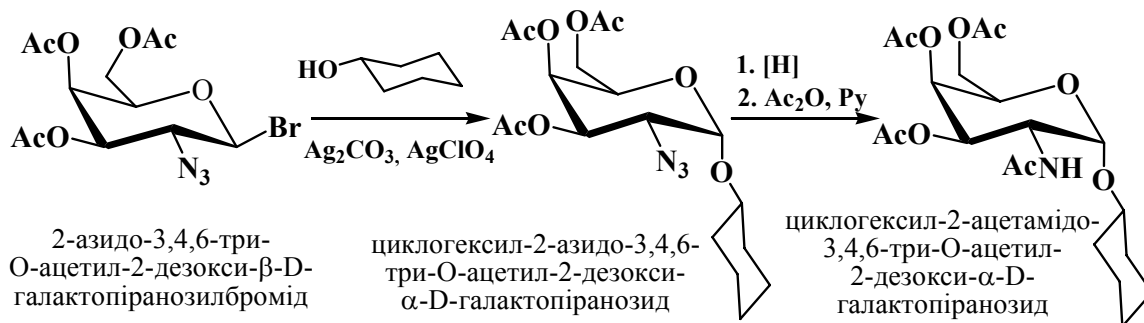
подвійного зв'язку гексаніtratoцератом амонію з одночасним введенням азидогрупи та наступне заміщення нітратного залишку на галогенід дією четвертинної амонійної солі.



Пізніше був запропонований метод заміщення 2-аміногрупи під дією трифлілазиду (TfN_3) у присутності 4-диметиламінопіридину ($DMAP$) з наступним використанням пентенілових глікозил-донорів або селективним видаленням 4-пентенільного аглікону та одержанням глікозилгалогеніду.



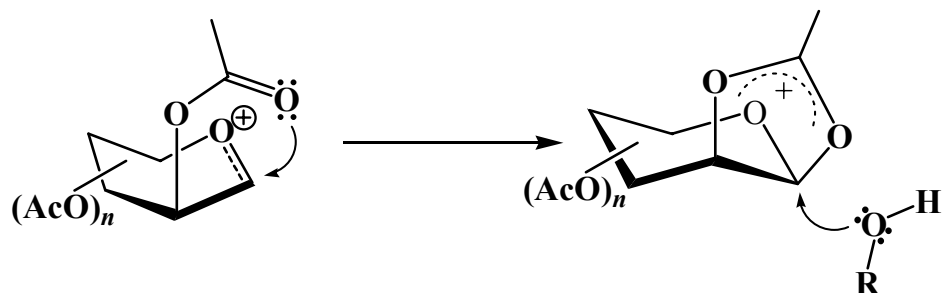
Найбільш ефективними активаторами глікозилювання є $AgTrf$ або $AgClO_4$. Далі азидогрупу можна відновити до аміногрупи та проацитувати.



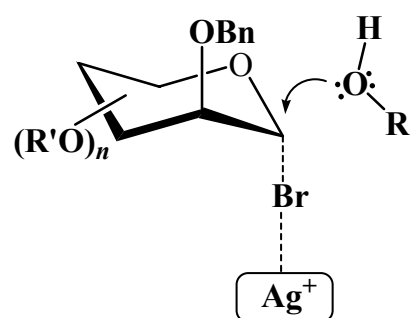
3. Синтез β-D-манопіранозидів.

Селективному синтезу β-D-манопіранозидів заважає співучасть захисних груп та Δ^2 -ефект, внаслідок якого стабільнішим є α-D-

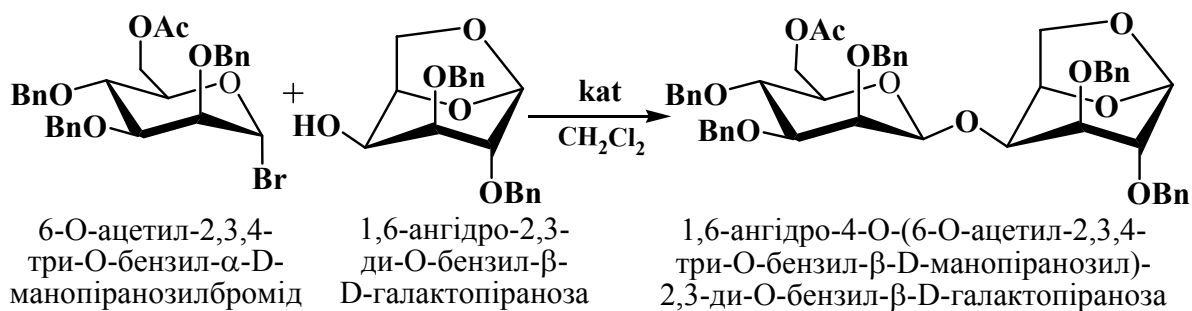
манопіранозиди. Зважаючи на це, будь-який варіант синтезу, який відбувається через утворення стабілізованого циклічного катіону, приводить до утворення виключно α -глікозидів.



Проблему одержання β -D-манопіранозидів було вирішено завдяки використанню у *глікозил-донорах* *неспівучасних* захисних груп та проведення реакції у присутності *гетерогенних* *каталізаторів*.



Спочатку для каталізу використовували оксид срібла, а потім перейшли на силікат та цеоліт срібла, які дають кращі результати.



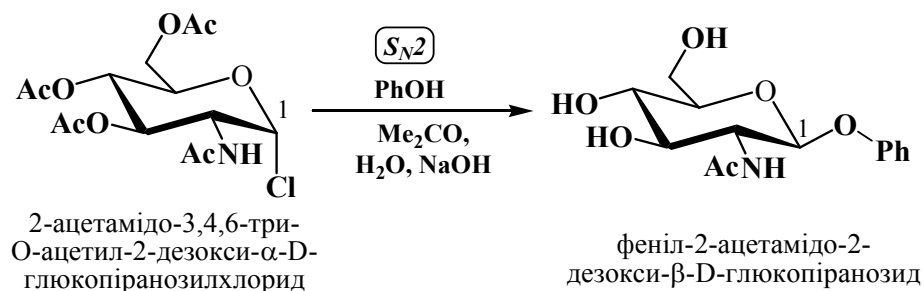
❖ Синтез *O*-арилглікозидів

Одержання *O*-арилглікозидів за методом Фішера є проблематичним завданням, внаслідок низької нуклеофільності атома оксигену фенолів порівняно із спиртами. Тому були розроблені методи синтезу таких сполук на основі *активних глікозил-донорів*.

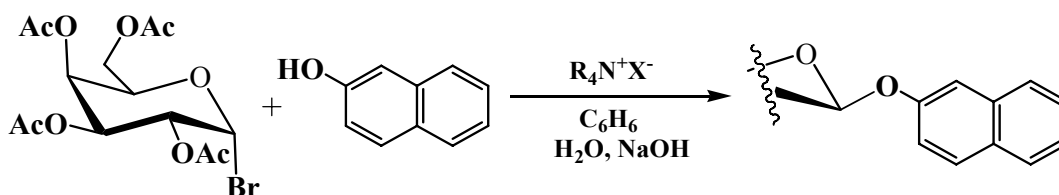
1. Нуклеофільне заміщення в глікозилгалонозах (реакція Міхаеля).

Цей метод є найбільш вживаним для одержання *O*- β -арилглікозидів. Як

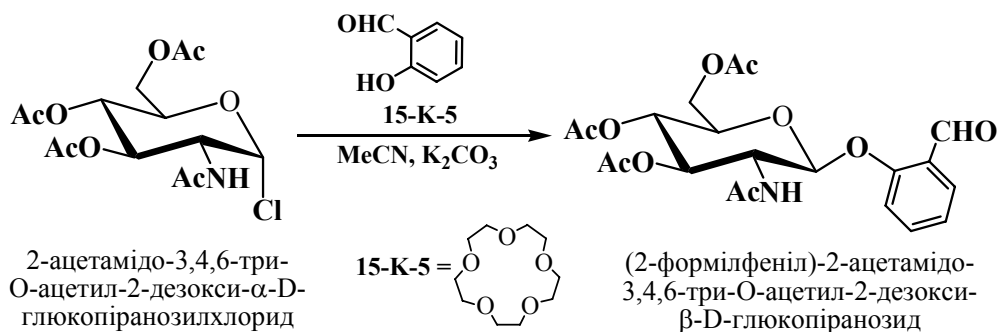
активні глікозил-донори використовують глікозилгалогенози. Глікозил-акцепторами є генеровані фенолят-іони. Процес відбувається за механізмом S_N2 і супроводжується оберненням конфігурації біля аномерного центру C-1.



Суттєво підвищити виходи 1,2-*транс*-глікозидів (66-98%) дозволяє використання міжфазного каталізу четвертинними амонійними солями у системі "рідина – рідина". Як каталізатор фазового переносу рекомендують використовувати бромід або гідросульфат тетрабутиламонію.

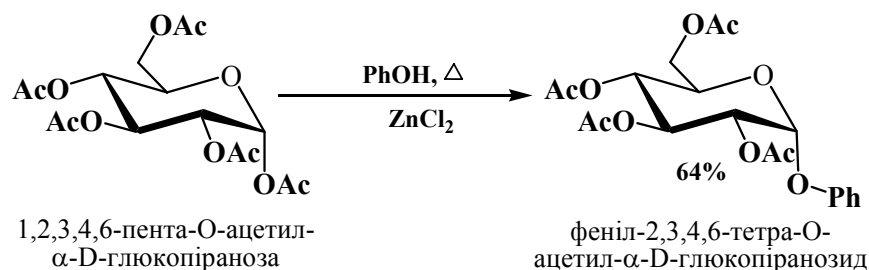


β -Арил-N-ацетилглюкозамініди зручно синтезувати взаємодією фенолів, нафтолів або їх похідних з α -хлоридом N-ацетилглюкозаміну у системі "тверде тіло – рідина" при каталізі краун-ефірами. Реакцію проводять у ацетонітрилі при кімнатній температурі у присутності безводного карбонату калію та 20 моль % краун-ефіру, наприклад, 15-краун-5 (15-K-5).

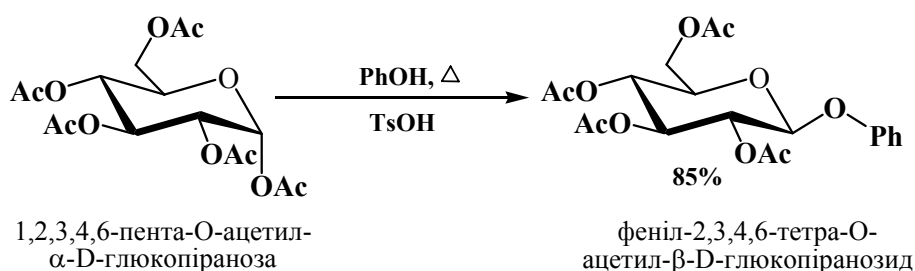


2. Використання перацетильованих цукрів та кислот Льюїса.

Класичний метод синтезу α -арилглікозидів – сплавлення перацетатів цукрів з фенолами у присутності безводного $ZnCl_2$. Виходи глікозидів суттєво залежать від експериментальних умов.



Проведення глікозилування у присутності $TsOH$ сприяє переважному утворенню 1,2-*транс*-глікозидів.

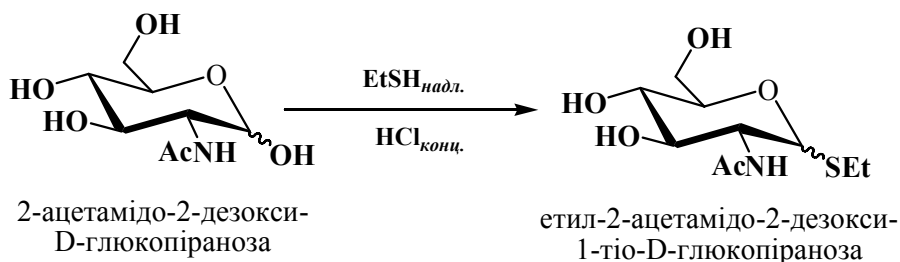


❖ Синтез *S*-глікозидів

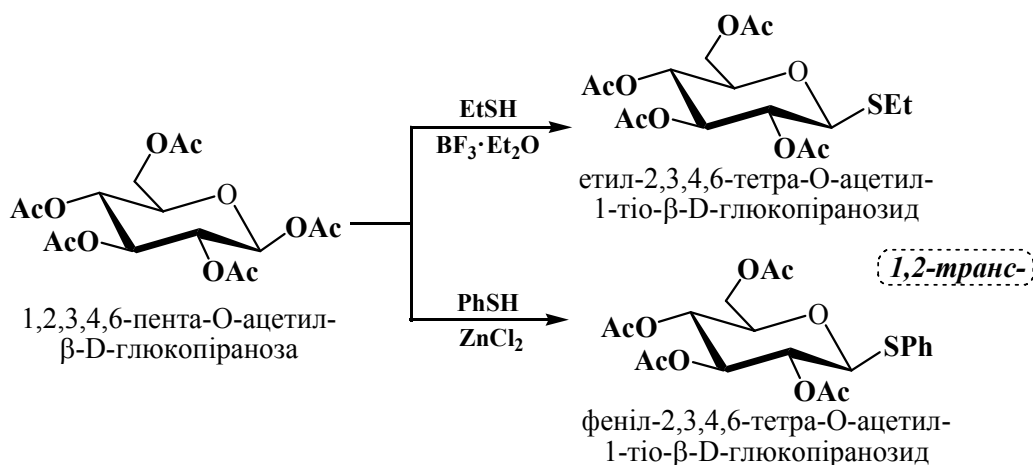
S-глікозиди або *тіоглікозиди* – похідні циклічних форм цукрів, в яких напівацетальний (глікозидний) гідроксил заміщений на *алкілтіо*- або *арилтіо*групу.

1. Прямий синтез алкіл-*S*-глікозидів. Тіоли (подібно спиртам) здатні на пряму глікозилуватись цукрами в умовах, подібних глікозилуванню спиртів за Фішером. У реакції використовують надлишок алкілмеркаптанів у присутності концентрованої хлороводневої кислоти. Але одержати тіоглікозиди з високими виходами за цим методом не вдається. Це пояснюється тим, що в процесі реакції як побічні продукти утворюються тіоацеталі альдоз, що суттєво зменшує вихід цільових тіоглікозидів. Наприклад, в реакції N-ацетиглюкозаміну з етилмеркапталем вихід

відповідного α -тіоглікозиду складає лише 9.5%, а β -аномеру – 17%, а основним продуктом реакції буде тіоацеталь.

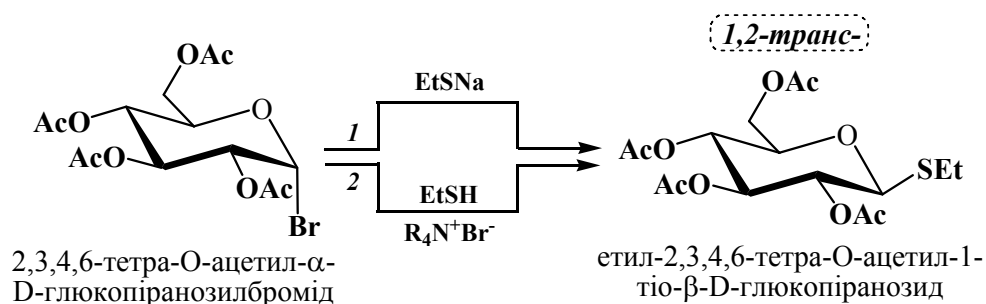


2. Тіоліз перацетатів. За цим методом тіоглікозиди одержують при нагріванні повних ацетатів цукрів з аліфатичними або ароматичними меркаптанами у присутності кислот Льюїса (ZnCl_2 , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, FeCl_3 , SnCl_4 та ін.). Такий підхід дозволяє синтезувати 1,2-транс-тіоглікозиди.



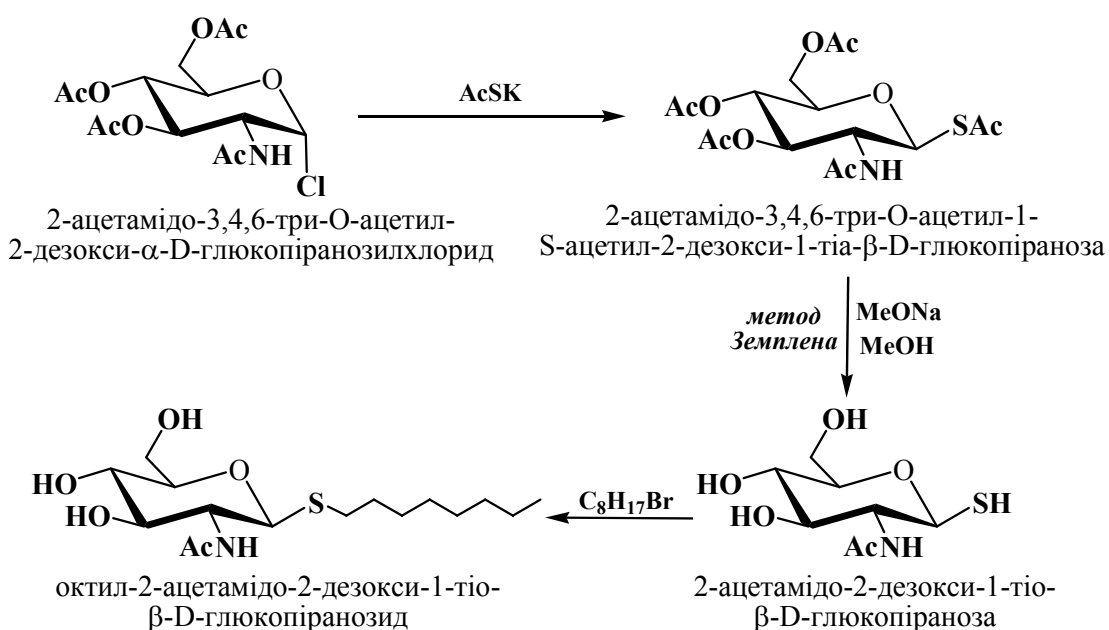
3. Нуклеофільне заміщення в глікозилгалогенозах. Це найбільш загальний та досконалий метод синтезу алкіл- та арилтіоглікозидів. Для синтезу тіоглікозидів за цим методом застосовують два альтернативні шляхи проведення реакції. В обох випадках процес відбувається *стереоселективно* – утворюються 1,2-транс-тіоглікозиди.

Використання активних глікозил-донорів – *ацетобромукурів* та ефективних нуклеофільних глікозил-акцепторів – *тіоалкоголятів* дозволяє проводити реакцію при кімнатній температурі. Синтез також можна проводити в умовах *міжфазного каталізу* четвертинними амонійними солями у системі "бензол – розчин лугу".

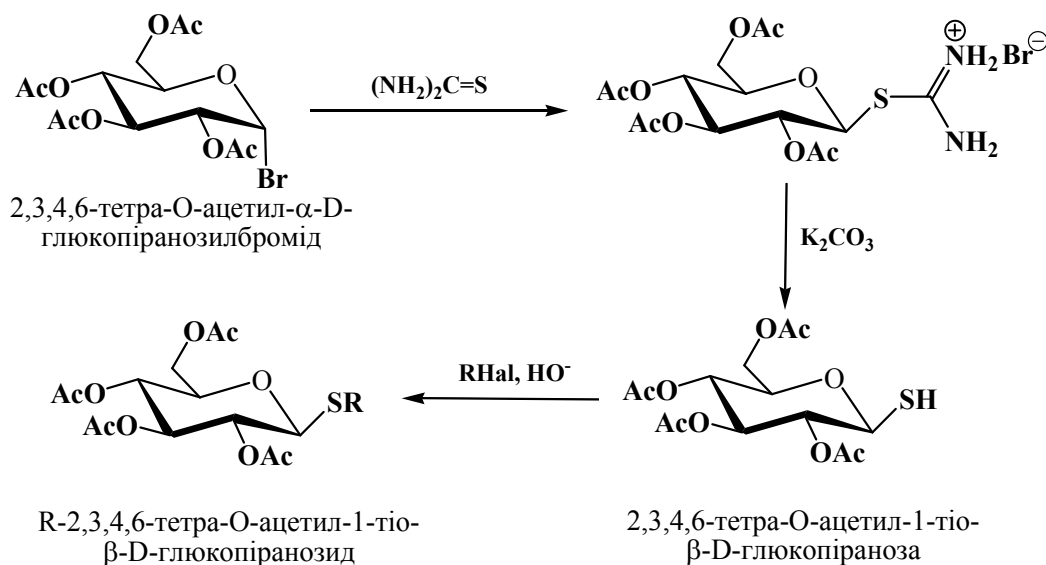


Кращих виходів тіоглікозидів можна досягти при проведенні реакції ацетобромцукрів з тіофенолятами у диметиформаїді або при міжфазній взаємодії тіофенолів та глікозилгалогеноз у системі "органічний розчинник – водний розчин NaOH або NaHCO₃".

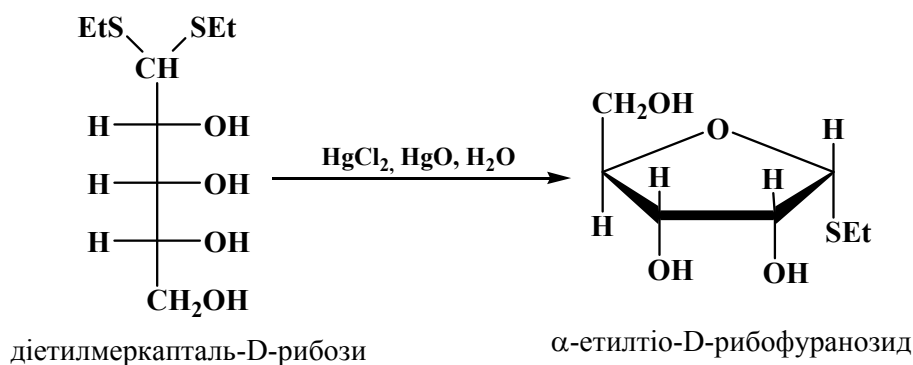
4. Алкілювання 1-тіоцукрів. В рамках цього підходу при синтезі тіоглікозидів з глікозилгалогеноз використовують м'який нуклеофільний глікозил-акцептор – *тіоацетат калію*. Використання м'якого нуклеофілу дозволяє зменшити кількість можливих побічних продуктів реакції. Далі проводять *O*- та *S*-дезацетилювання одержаного ацетату тіоглікозиду за методом Земплена. Завершальним етапом є алкілювання 1-тіоглікозиду відповідним алкілбромідом, яке відбувається з достатньо високими виходами. Застосовування міжфазного каталізу дає гарні результати навіть у випадку складних алкілюючих агентів.



Проміжну 1-тіоальдозу можна також одержати з ацилгалогеноз під дією тіосечовини. Спочатку утворюється тіуронієва сіль, яка під дією основ (наприклад, поташу) розщеплюється з утворенням 1-тіоальдози. Алкілювання останньої дає відповідний тіоглікозид.



5. Гідроліз меркапталей. Для синтезу найпростіших алкілтіоглікозидів можна використати частковий гідроліз меркапталей, що каталізується іонами ртуті.



Тіофуранозиди у кислому середовищі ізомеризуються у відповідні піранозиди.

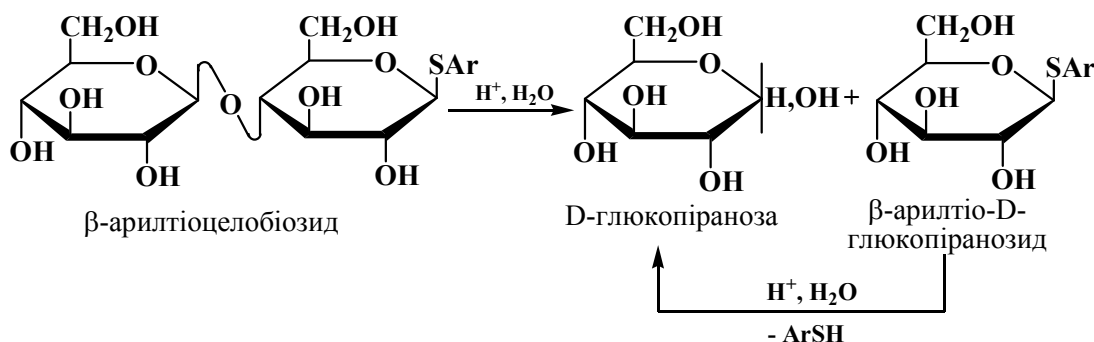
Гідроліз меркапталей це двостадійний процес: меркапталъ → тіоглікозид → альдоза. Співвідношення швидкостей першої та другої стадії відрізняється для різних моносахаридів, а отже процес не завжди можна зупинити на стадії утворення тіоглікозиду. Наприклад, для манози та ліксози ці швидкості

майже однакові і для цих цукрів спостерігається повний гідроліз до відповідних альдоз. Отже цей метод не є універсальним.

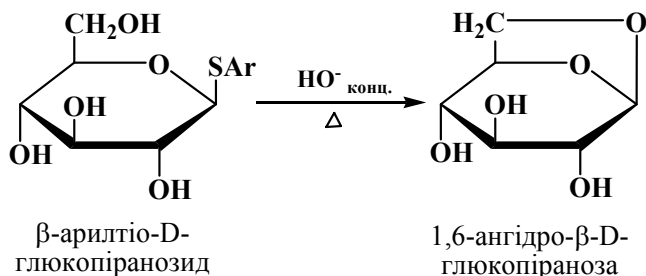
Властивості S-глікозидів.

Для S- та O-глікозидів можна виділити спільні риси хімічної поведінки. Наприклад, обидва типи сполук здатні до гідролізу. Але специфічні властивості атома сульфуру обумовлюють *чутливість тиоглікозидів до дії окисників та відновників*. За останніми параметрами хімічна поведінка тиоглікозидів та їх оксигенвмісних аналогів радикально відрізняється.

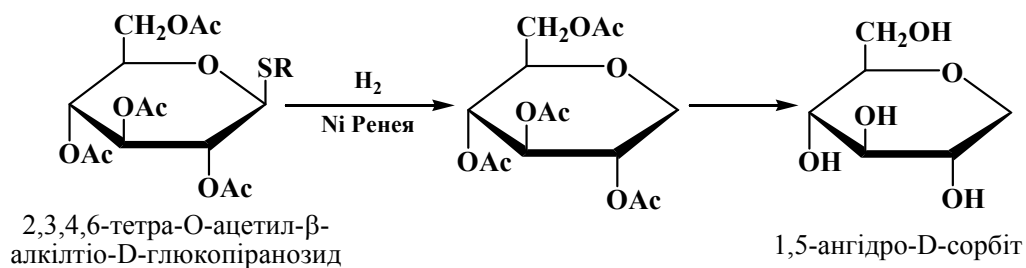
Тиоглікозиди гідролізують у кислому середовищі з утворенням відповідних моносахаридів та меркаптанів. Варто зазначити, що *тиоглікозиди значно стійкіші до кислотного гідролізу порівняно з O-глікозидами*.



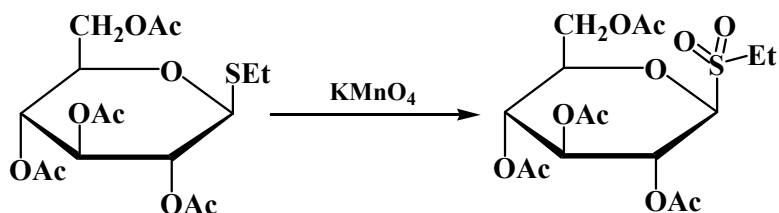
При нагріванні S-глікозидів з концентрованими розчинами лугів утворюються ангідриди цукрів:



Відновлення S-глікозидів нікелем Ренея приводить до утворення ангідрополіолів. Ця реакція, а також відновлення ацилгалогеноз є основними методами синтезу ангідрополіолів. Таким чином, наприклад, синтезували природний 1,5-ангідро-D-сорбіт (полігаліт):



Під дією окисників ацильовані похідні тіоглікозидів перетворюються у сульфони.



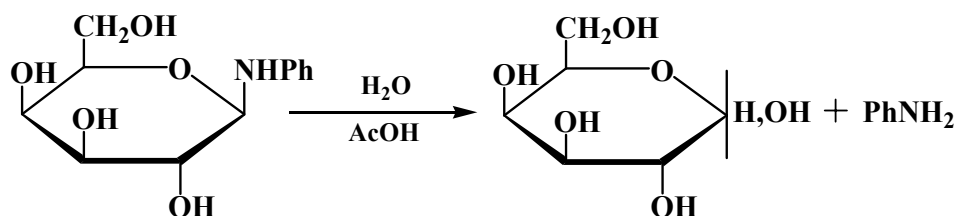
В результаті окиснення *S*-глікозидів також можна синтезувати сульфоксиди, які є глікозилуючими агентами.

При галогенуванні перацильованих тіоглікозидів утворюються ацилгалогенози. Це перетворення є ефективним методом синтезу ацилгалогеноз (див. підрозділ "Глікозил-донори").

❖ *N*-Глікозиди

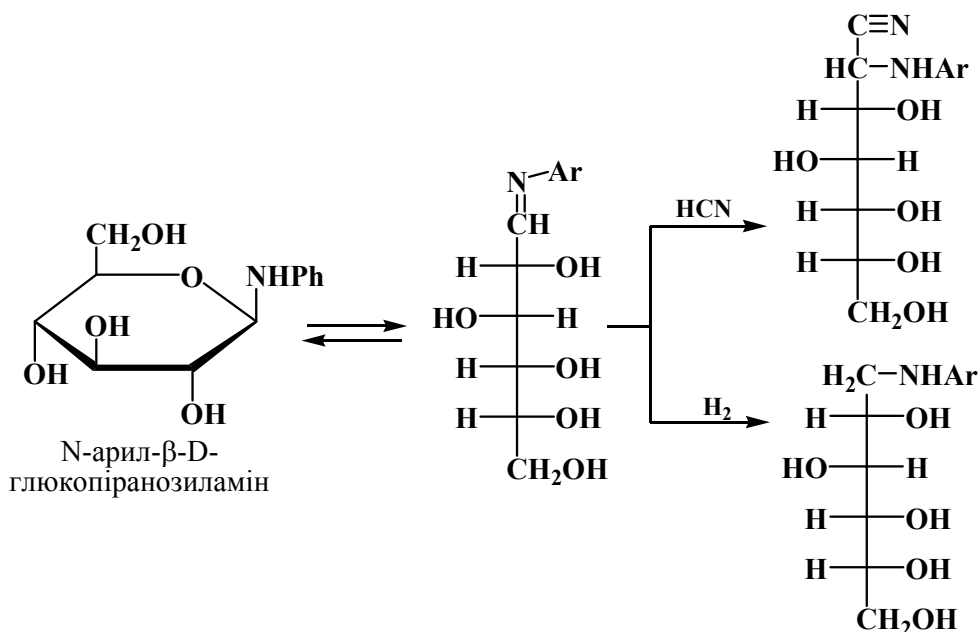
N-глікозиди поділяють на три типи сполук: *глікозиламіни* (продукти *N*-глікозилування аміаку, аліфатичних або ароматичних амінів), *глікозилсечовини* (або *глікозилуреїди*), *нуклеозиди*.

1. Глікозиламіни. Більшість глікозиламінів добре кристалізуються і мають чіткі температури плавлення. Серед усіх типів сполук класу глікозидів *глікозиламіни* найбільш легко гідролізують. Їх гідроліз каталізують як кислоти, так і луги, а в деяких випадках він може відбуватись навіть без каталізатора.



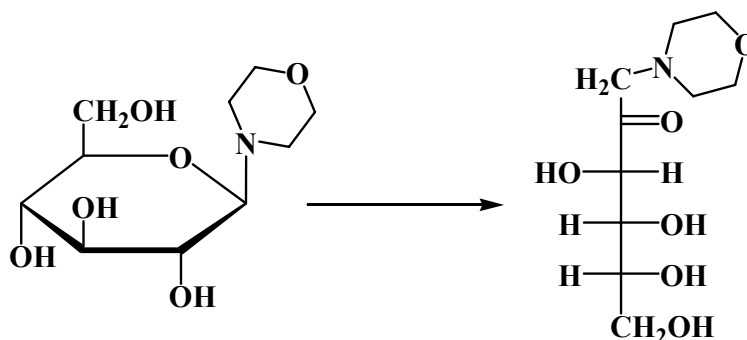
На відміну від інших типів глікозидів, що мають фіксовану циклічну систему та певну конфігурацію глікозидного центру, *глікозиламіни здатні до мутаротації* і у деяких випадках вступають у реакції, характерні для відкритих форм. Мутаротація глікозиламінів відбувається у водних, спиртових, піридинових та ін. розчинах, каталізується кислотами та основами.

Наприклад, глікозиламіни (як і вільні цукри) взаємодіють із ціановодневою кислотою, утворюючи нітрили 2-аміно-2-дезоксиглікозидів, а при гідруванні – 1-аміно-1-дезоксигліколи:

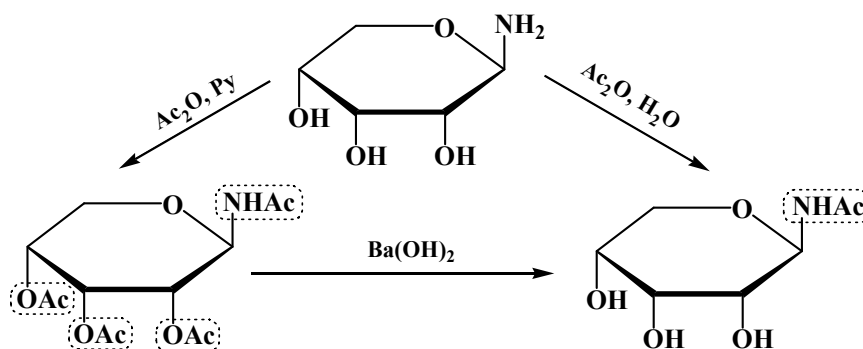


Отже, за хімічною поведінкою глікозиламіни радикально відрізняються від глікозидів інших класів та у певній мірі подібні вільним моносахаридам. Досить характерним прикладом є перегрупування *Амадори* (аналогічна реакції Лобрі де Брюїна – Альберда Ван Екенштейна для вільних моносахаридів), в результаті якого утворюються *1-аміно-1-дезоксикетози*.

Перегрупування Амадори відбувається при дії кислот або основ і є зручним методом синтезу *амінокетоз*.

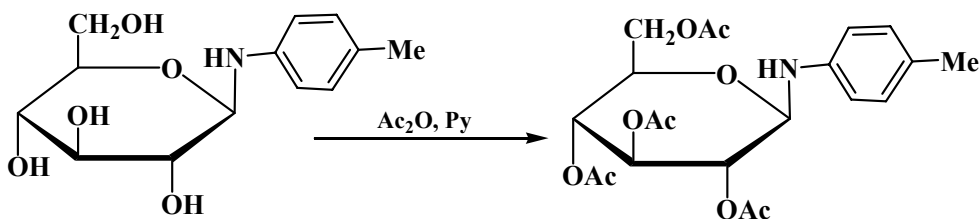


При взаємодії *первинних глікозиламінів* з оцтовим ангідридом у воді в першу чергу відбувається *N*-ацетилювання. При проведенні реакції у *піридині* утворюється повний *N,O*-ацетат.



Деацетилювання повних *N,O*-ацетатів глікозиламінів дає *N*-ацетати. *N*-Ацетати *стійкіші* до гідролізу порівняно із вільними глікозилами́нами та *не мутаротують*.

Ацилювання *ароматичних глікозиламінів* приводить до утворення відповідних *O*-ацетатів.

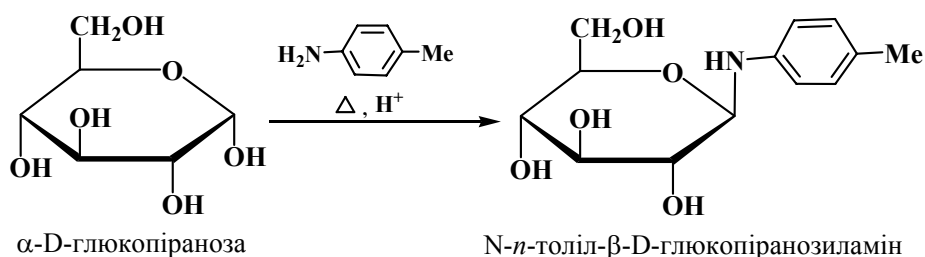


Повного *N,O*-ацилювання можна досягти у жорсткіших умовах – при нагріванні з оцтовим ангідридом у *піридині*.

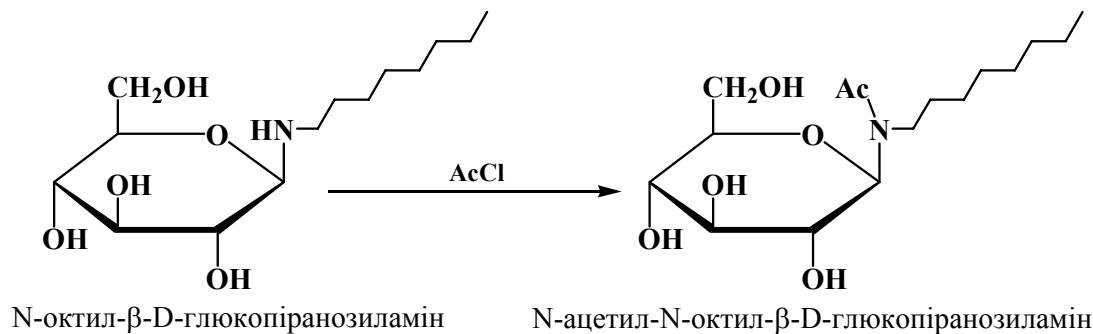
СИНТЕЗ N-ГЛІКОЗИДІВ

➤ Синтез глікозиламінів.

1. Конденсація амінів з вільними цукрами. Основним методом синтезу глікозиламінів є нагрівання вуглеводів з первинними амінами у присутності кислотних каталізаторів.



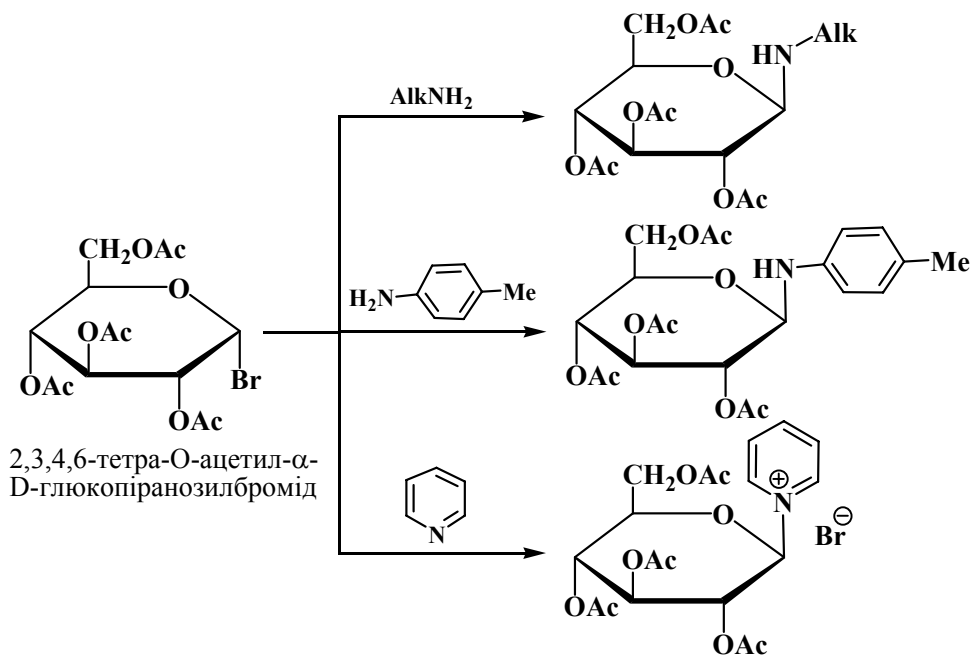
N-Алкіл- та N-арилглікозиди дещо відрізняються за властивостями. N-Арилглікозиди стійкі у нейтральному та середньолужному середовищі. На відміну від останніх N-алкілглікозиди малостійкі та в розчинах зазнають мутаротації. Стійкість N-алкілглікозидів можна збільшити N-ацитуванням.



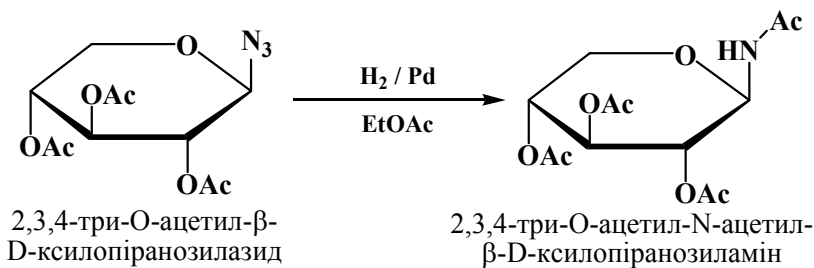
2. Аміноліз глікозилгалогеноз. Конденсація глікозилгалогеноз з первинними амінами є одним із загальних методів синтезу N-глікозидів.

Варіюючи довжину та характер алкільного залишку аліфатичних амінів або будову ароматичного фрагменту ариламінів можна регулювати ліпофільність цільових глікозиламінів.

При конденсації ацилгалогеноз з третинними амінами утворюються четвертинні солі. Варто зазначити, що просторово утрудненні третинні аміни з ацилгалогенозами не взаємодіють. Останню властивість використовують при синтезі ортоєфірів з ацилгалогеноз та спиртів (як акцептор галогеноводню використовують просторово утрудненні третинні аміни, наприклад, колідин).



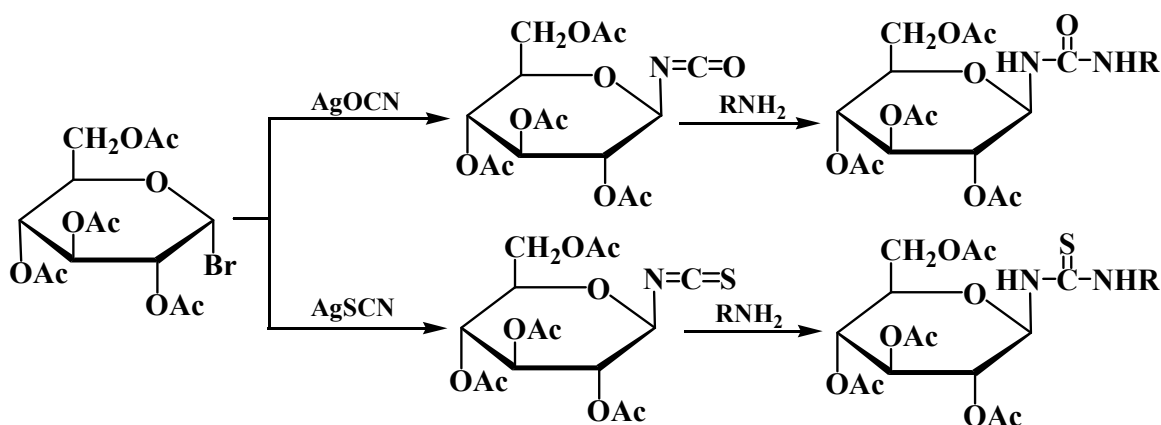
3. Гідрування глікозилазидів. Первинні глікозиламіни та їх ацильовані похідні можна одержувати гідруванням глікозилазидів. Наприклад, при гідруванні 2,3,4-три-О-ацетил-β-D-ксилопіранозилазиду в етилацетаті відбувається відновлення азидної групи та N-ацетилювання утвореного глікозиламіну:



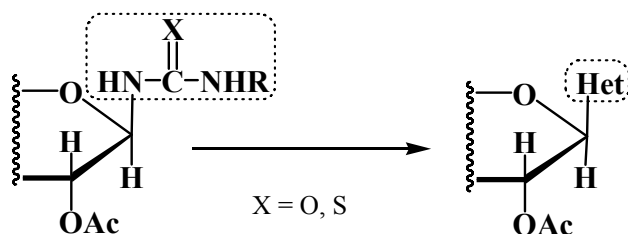
➤ **Синтез глікозилсечовин.**

Глікозилсечовини значно *стійкіші* до кислотного та лужного гідролізу, порівняно з глікозилами, та *не* здатні до мутаротації.

Глікозилсечовини та їх похідні можна одержати аналогічно глікозилам шляхом конденсації моносахаридів з сечовинами. Реакцію проводять у водних розчинах мінеральних кислот при нагріванні. Більш розповсюдженим методом синтезу *глікозилсечовин* є амінування глікозилізоціанатів; використання глікозилізотіоціанатів дає відповідні *глікозилтіосечовини*. Вихідні глікозилізо(тіо)ціанати одержують конденсацією ацилгалогеноз із срібними солями ціанової або тіоціанової кислот.



Глікозилсечовини знайшли застосування як вихідні сполуки для синтезу *нуклеозидів* та їх аналогів. Залишок (тіо)сечовини використовують для добудови на його основі під дією відповідних реагентів гетероциклічного фрагменту.



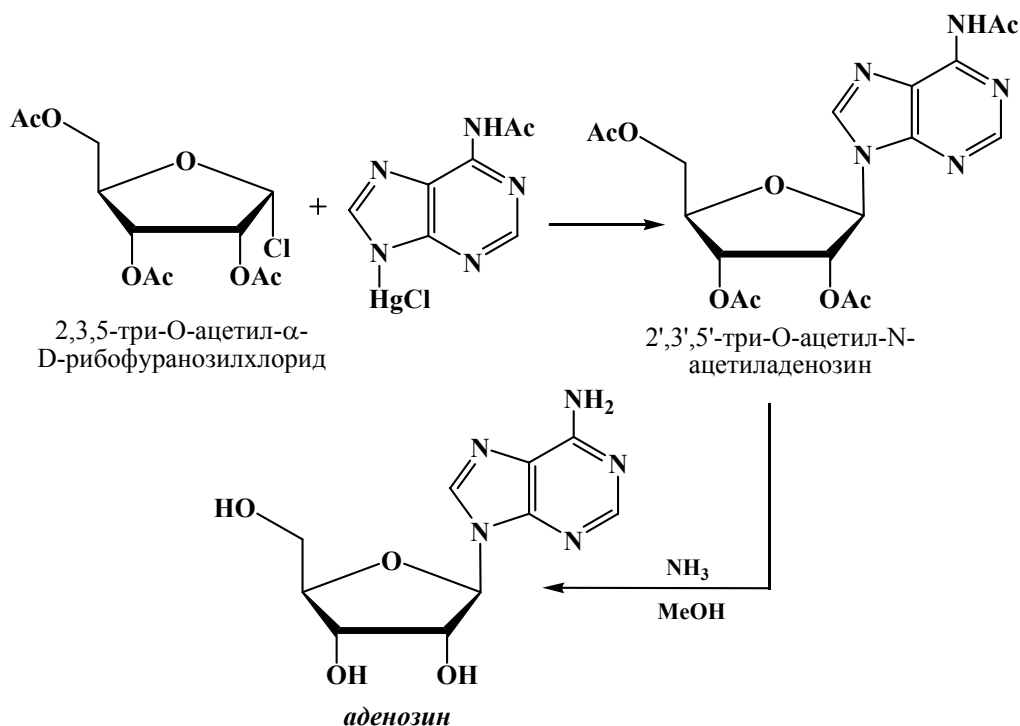
➤ **Нуклеозиди.**

Нуклеозиди – N-глікозиди пуринових та піримідинових основ (детальніше див. *Розповсюдження глікозидів у природі* розділу "Глікозидний синтез").

На відміну від глікозиламінів *нуклеозиди*:

- *стійкі* до дії лугів та досить *повільно* гідролізують в *кислому* середовищі;
- *не* мутаротують;
- *не* зазнають перегрупування Амадорі;
- за властивостями глікозидного зв'язку нуклеозиди подібні *O*-глікозидам.

Основним методом побудови глікозидного зв'язку у нуклеозидах є конденсація ацилгалогеноз із срібними, ртутними або триметилсилільними похідними гетероциклічних основ. Наприклад, синтез аденозину можна здійснити використовуючи аденілмеркурійхлорид:



5.2.2. Дезоксицукри

Дезоксицукри – моносахариди, в яких одна або декілька гідроксильних груп замінені на атом гідрогену. Відповідно із цим визначенням розрізняють монодезокси-, дидезокси-, тридезоксицукри і т.д. Дезоксиальдози більш досліджені порівняно з дезоксикетозами.

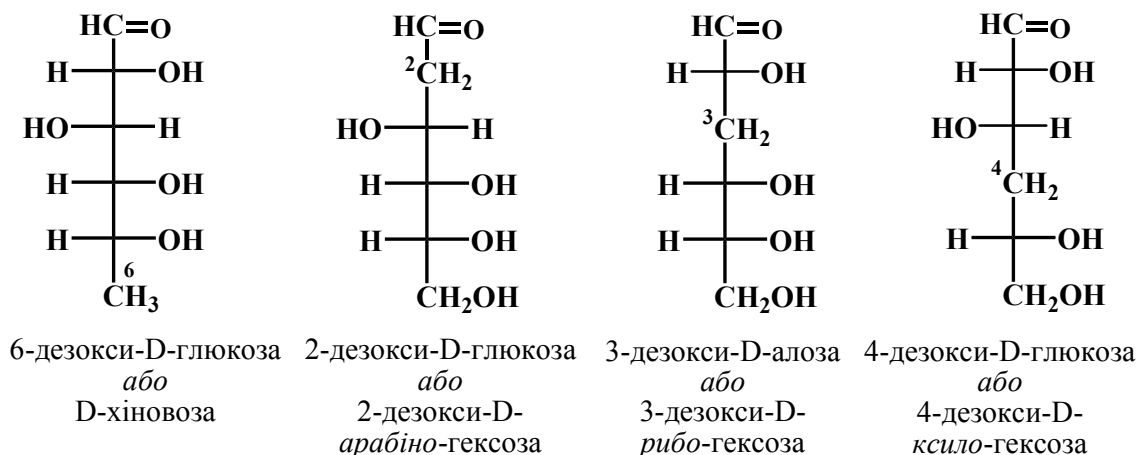
Якщо атомом *гідрогену* заміщує *первинний гідроксил* ($-CH_2OH \rightarrow -CH_3$), то назву дезоксицукру формують наступним чином: *локант*, що вказує місце положення дезоксиланки + "дезокси" + *назва* відповідного моносахариду. Наприклад, 6-дезокси-D-глюкоза, 5-дезокси-D-арабіноза. Багато дезоксицукрів мають тривіальні назви. Наприклад, 6-дезоксиглюкоза – *хіновоза*, 6-дезоксиманоза – *рамноза* (*Rha*), 6-дезоксигалактоза – *фукоза* (*Fuc*).

Заміщення *вторинних НО-груп* атомом гідрогену дещо ускладнює номенклатуру таких сполук. Внаслідок зникнення хірального центру один й той самий дезоксицукор можна утворити з двох епімерних альдоз чи кетоз. Наприклад, 2-дезоксиальдогексозу можна утворити з епімерних по атому С-2 глюкози та манози, 3-дезоксиальдогексозу – з епімерних по атому С-3 глюкози та алози і т.д. Дещо умовним підходом у номенклатурі цих сполук є утворення назви дезоксицукру від назви відповідного моносахариду, у якого атом карбону, що відповідає дезоксифрагменту, має D-конфігурацію для D-ряду та відповідно L-конфігурацію – для L-ряду.

Наприклад:

<i>вірна назва</i>	<i>невірна назва</i>
2-дезокси-D-глюкоза	2-дезокси-D-маноза
3-дезокси-D-алоза	3-дезокси-D-глюкоза
4-дезокси-D-глюкоза	4-дезокси-D-галактоза
2-дезокси-L-глюкоза	2-дезокси-L-маноза

Більш строга номенклатура враховує конфігурацію усіх хіральних центрів: стереохімію хіральних центрів позначають префіксом, що відповідає кількості та відносній конфігурації цих центрів (*еритро*-, *теро*-, *ало*-, *рибо*- та ін.) та відповідним локантом вказують положення дезоксианки. Наприклад, 2-дезокси-D-глюкозу називають 2-дезокси-D-*арабіно*-гексозою і т.д.



Розповсюдження дезоксицукрів в природі. Дезоксицукри широко розповсюджені у природі. Зазвичай вони є компонентами глікозидів, оліго- та полісахаридів. Розповсюдження у природі:

- ✓ 2-дезокси-D-рибоза входить до складу ДНК у вигляді N-2-дезокси-β-D-фуранозидів (дезоксинуклеозидів) – мономерних ланок ДНК;
- ✓ широко розповсюджені 6-дезоксигексози: L-рамноза (в рослинних та бактеріальних полісахаридах, рослинних глікозидах), L-фукоза (в рослинних та тваринних полісахаридах, олігосахаридах молока), D-хіновоза (зустрічається у глікозидах сапонінів, у вигляді глікозиду хіновіну міститься у корі хінного дерева);
- ✓ 2,6-дидезоксигексози та їх 3-O-метилі етери є компонентами серцевих глікозидів, антибіотиків.

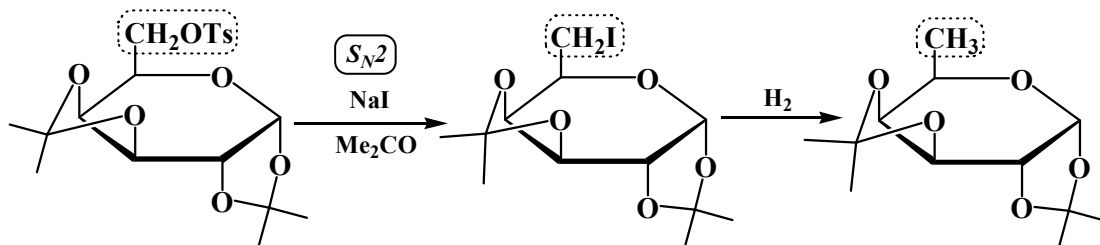
Хімічні властивості. Дезоксиланка має суттєвий вплив на хімічну поведінку моносахариду лише у тому випадку, якщо вона розміщена поряд з альдегідною групою. Зокрема, характерною особливістю 2-дезоксичукрів є надзвичайно легке утворення *O*-глікозидів. Але і гідроліз *O*-глікозидів 2-дезоксичукрів відбувається на два порядки швидше, ніж гідроліз звичайних глікозидів. 2-Дезоксичукри також легко утворюють *N*-глікозиди.

Синтез дезоксичукрів.

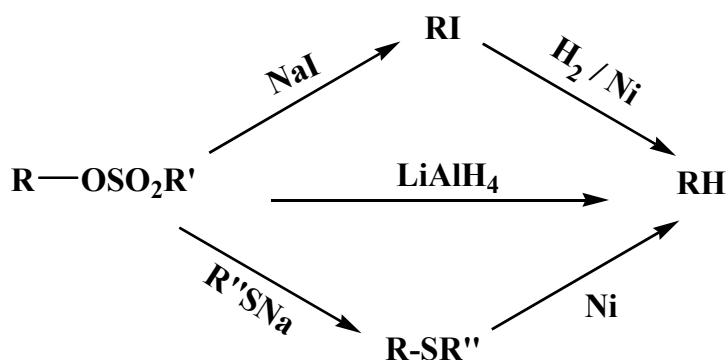
1. Синтез дезоксичукрів з використанням сульфоефірів вуглеводів.

Найбільш розповсюдженими методами перетворення сульфонілоксигрупи у дезоксиланку є три типи реакцій.

- *Заміщення сульфонілоксигрупи на галоген з наступним відновленням галогенпохідної. Первинні сульфонілоксигрупи легко заміщуються в ацетоні з йодидом натрію на йод, далі йодпохідну каталітично відновлюють у 6-дезоксичукри. Вторинні сульфонілоксигрупи не заміщуються на йод.*



- *Пряме відновлення сульфонілоксигрупи алюмогідридом літію. Тозильну групу (первинну) можна напряму відновити алюмогідридом літію. Вторинні тозильні групи під дією алюмогідриду літію зазнають розрив зв'язку $\text{O}-\text{S}$, в результаті чого регенерується вихідна гідроксильна група.*
- *Заміщення сульфонілоксигрупи на алкілтіюгрупу та інші реакції є менш вживаними.*



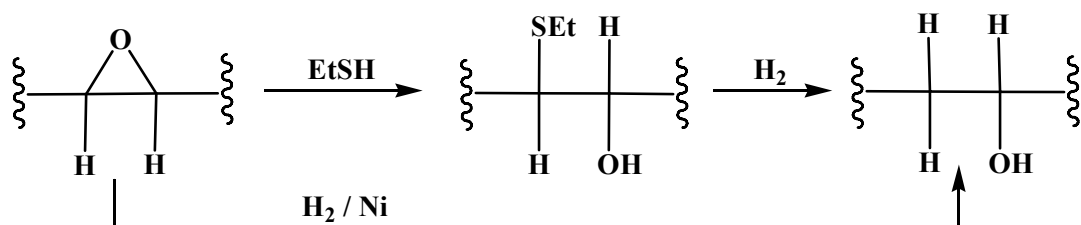
2. *Заміщення гідроксильних груп на галоген з наступним відновленням.*
 Будь-яку гідроксильну групу можна замінити на галоген за допомогою галогенвмісних комплексів трифенілфосфіту, наприклад, йодметилату трифенілфосфіту $(\text{PhO})_3\text{P}\cdot\text{MeI}$ (метод запропонували Кочетков, Усов). Одержану галогенпохідну відновлюють як зазначено вище.

Одержання розповсюджених проміжних сполук на основі гідрокси- та сульфонілоксигруп вуглеводів для синтезу дезоксицукрів узагальнені в таблиці 9.

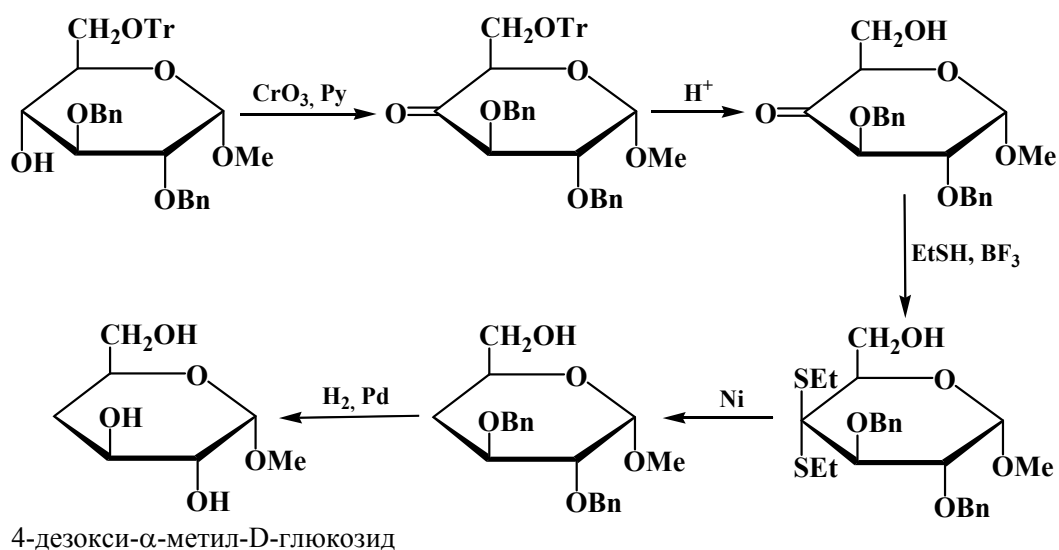
Таблиця 9.

<i>Одержання проміжних сполук у синтезі дезоксицукрів</i>			
<i>Реакція</i>	<i>Реагент</i>		
	<i>NaI в Me₂CO</i>	<i>LiAlH₄</i>	<i>(PhO)₃P⁺MeI</i>
	$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{SO}_2\text{R}' \longrightarrow \text{RI}$	$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{SO}_2\text{R}' \longrightarrow \text{RH}$	$-\text{CH}_2\text{OH} \longrightarrow \text{RI}$
	$>\text{CH}-\text{O}-\text{SO}_2\text{R}' \not\longrightarrow \text{RI}$	$>\text{CH}-\text{O}-\text{SO}_2\text{R}' \longrightarrow \text{ROH}$	$>\text{CHOH} \longrightarrow \text{RI}$

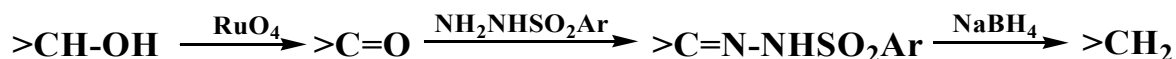
3. *Розкриття циклу α-оксидів цукрів.* Меркаптиди лужних металів використовують для розкриття циклу α-оксидів цукрів; одержану алкілтіопохідну відновлюють скелетним нікелем до дезоксицукру. Можна здійснити також пряме відновлення α-оксидів цукрів алюмогідридом літію або каталітичне відновлення до відповідного дезоксицукру.



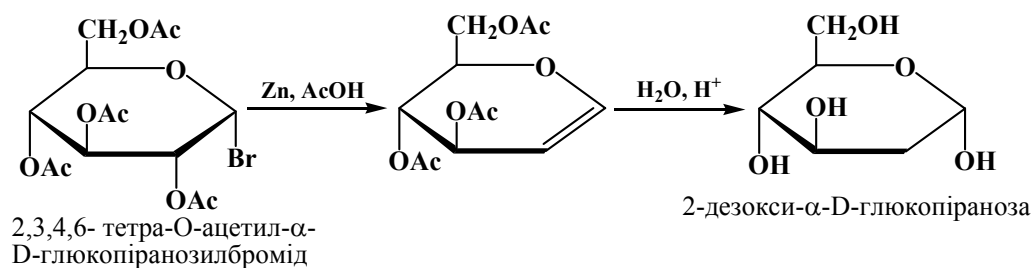
4. *Відновлення карбонільної групи цукрів.* Дезоксицукри можна синтезувати шляхом відновлення карбонільної групи у дезоксиланку. Кетоцукри одержують окисненням відповідним чином захищених цукрів хормовим ангідридом у піридині.



Альтернативним шляхом одержання дезоксиланки у молекулі цукру є відновлення арилсульфонілгідрозонів боргідридом натрію. Кетоцукри синтезують дією на цукри ефективним окисником – оксидом рутенію:

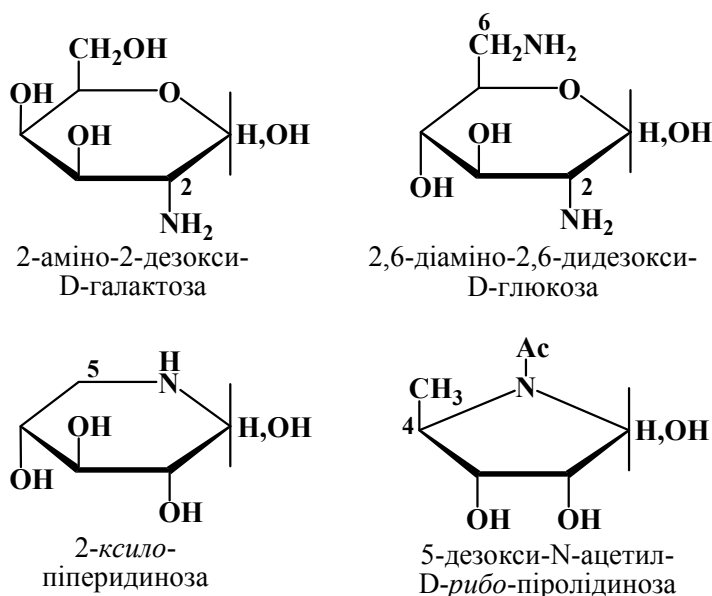


5. *Глікальний метод* (Е. Фішер) є загальним методом введення дезоксиланки у положення 2 моносахариду. Ацетобромцукри переводять у ацильовані глікалі, які під дією розведених кислот дезацетилюються і приєднують молекулу води по кратному зв'язку з утворенням 2-дезоксцукрів.



5.2.3. Аміноцукри

Аміноцукрами називають моносахариди, в яких одна або декілька спиртових груп заміщені на первинну, вторинну або третинну аміногрупу. Похідні моносахаридів, що містять аміногрупу, яка зв'язана з глікозидним центром, називають *глікозилами* або *N-глікозидами* (див. підрозділ "*N-глікозиди*"). Залежно від положення аміногрупи у молекулі аміноцукру розрізняють 2-аміно-, 3-аміно-, 5-аміноцукри і т.д. За номенклатурою такі цукри називають *амінодезоксцукрами* (термін вказує на те, що аміногрупа займає місце гідроксилу). Розглянемо приклади назвоутворення представників цього класу сполук:



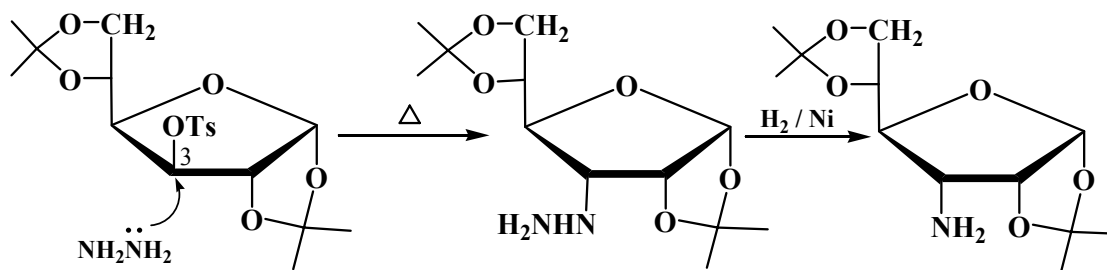
Аміноцукри широко розповсюджені в природі. Вони є необхідними структурними компонентами мукополісахаридів (глікозаміно(протео)гліканів) та змішаних біополімерів. Найбільш

розповсюдженими є 2-аміноцукри: 2-аміно-2-дезоксид-Д-глюкоза (*D*-глюкозамін) та 2-аміно-2-дезоксид-Д-галактоза (*D*-галактозамін), які входять до складу різних біополімерів. Наприклад, *D*-глюкозамін та його похідна – *мурамова кислота* є основними компонентами пептидоглікану клітинних стінок бактерій. *D*-Глюкозамін є мономером хітину, що утворює зовнішній скелет ракоподібних та комах, а також входить до складу групових речовин крові.

Синтез аміноцукрів.

1. Аміноліз ефірів сульфокислот. Для амінолізу ефірів сульфокислот використовують нуклеофіли сильніші, ніж аміак. *Тозилові* та *мезилові* ефіри захищених моносахаридів при нагріванні з гідразином перетворюються (з оберненням конфігурації) у *гідразиноцукри*, гідрування яких над нікелем Ренея дає *аміноцукри*.

На швидкість реакції впливає будова сульфоефірної групи. *Первинна сульфоефірна* група легко заміщується залишком гідразину. У випадку *вторинної сульфоефірної* групи, особливо стерично утрудненої, реакція відбувається *важче* і потрібно тривале нагрівання при високій температурі. Наприклад, атака атома С-3 з тилу в ізопропіліденовій похідній глюкози є досить утрудненою, але тривале нагрівання дозволяє одержати продукт з препаративним виходом.

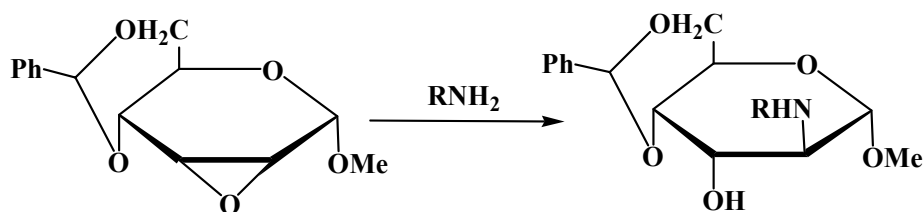


Оскільки гідразин є достатньо сильною основою, то у деяких випадках можливо протікання небажаних побічних процесів. У такій ситуації замість гідразину використовують *азид натрію* у DMF або DMSO з наступним

гідруванням одержаного *азиду*. Варто зазначити, що реакція з *азидом* більш чутлива до просторових утруднень порівняно з *гідразином*. Наприклад, наведена вище ізопропіліденова похідна глюкози не утворить азид, оскільки атаці зарядженим нуклеофілом у тил відхідної групи (OTs) протидіє частковий негативний заряд на атомах кисню кетального фрагменту. Але тозилат з протилежною конфігурацією атома C-3 – *ало*-конфігурацією (алофураноза) легко утворює продукт заміщення.

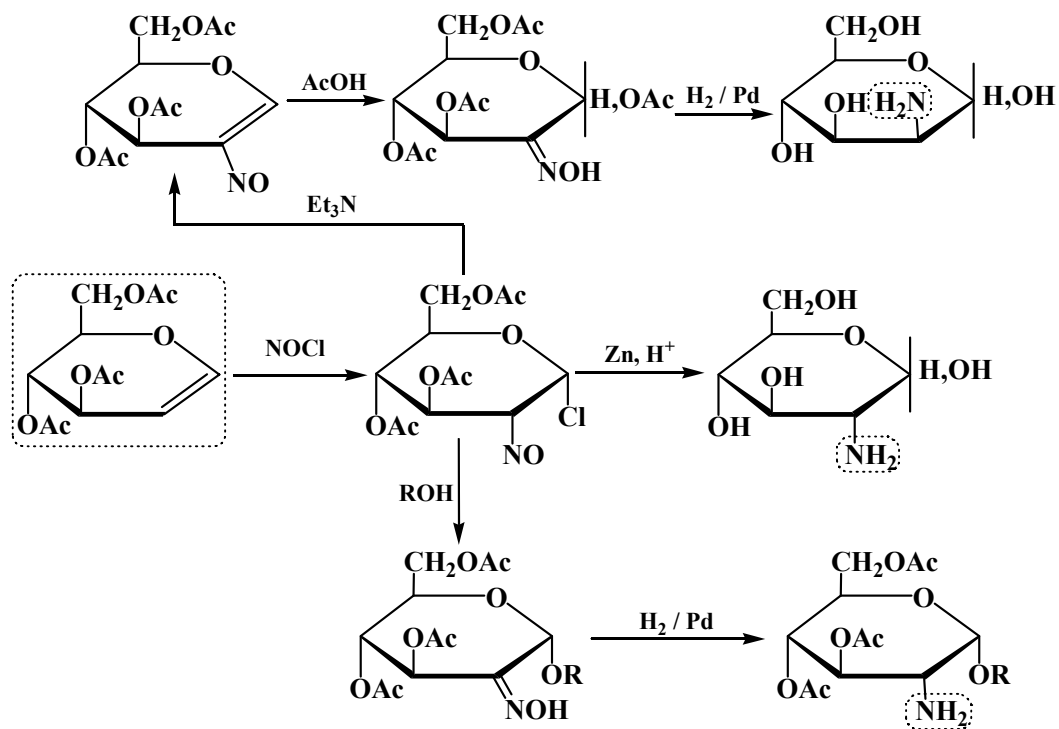
Аміноліз ефірів сульфокислот має найбільше застосування для синтезу ω -аміноцукрів, оскільки вихідні сульфоефіри по первинній гідроксигрупі є доступнішими і виходи реакцій кращі.

2. Аміноліз ангідроцукрів. При дії аміаку або первинних чи вторинних амінів на α -оксиди цукрів відбувається розкриття ангідроциклу з утворенням аміноцукрів. Реакцію зазвичай проводять у спирті. Нуклеофільне розкриття циклу відбувається *транс*-діаксіально, а співвідношення ізомерів визначається конформаційними перетвореннями (*полукрісла* – *H*) вихідної ангідропохідної.



Недоліком цього методу є обмежена доступність α -оксидів цукрів певної будови.

3. Глікальний метод. Цей метод дозволяє синтезувати аміноцукри шляхом приєднання нітрозилхлориду до глікалей з наступним відновленням нітрозоглікозилхлориду. Існують різні модифікації цього методу, що дозволяють керувати стереохімією реакції відновлення до аміногрупи та одержувати епімерні аміноцукри.



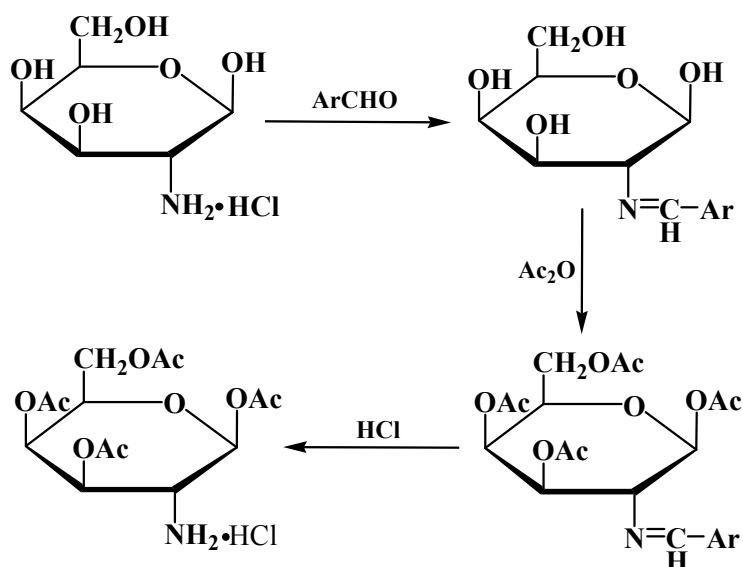
4. Відновлення оксимів улоз. Відновлення оксимів улоз каталітичним гідруванням або алюмогідридом літію є досить зручним методом одержання аміноцукрів, оскільки він дозволяє (як і у випадку глікального методу) одержувати епімерні аміноцукри (детальніше див. підрозділ 4.1.2. "Відновлення улоз та їх похідних").

Властивості аміноцукрів.

Наявність аміногрупи у молекулі моносахариду суттєво змінює його хімічні властивості. Аміноцукри мають характерні властивості амінів:

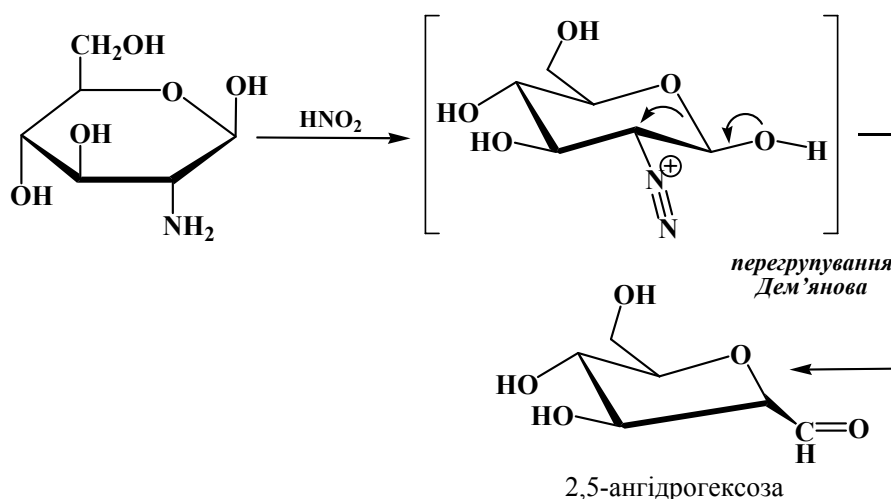
- вони є *сильними основами* і легко утворюють стійкі солі;
- на відміну від солей, вільні аміноцукри (*основи*) *не стійкі*, тому на практиці зазвичай використовують їх гідрохлориди;
- аміногрупа в аміноцукрах легко *ацилюється*; ацилювання можна провести селективно по H_2N -групі, не зачіпаючи HO -групи;
- аміногрупа аміноцукрів легко *алкілюється*, утворюючи моно- та діалкіламіноцукри ($-\text{NH-R}$ та $-\text{NR}_2$);

- при дії 2,4-динітрофторбензолу аміноцукри легко перетворюються у N-2,4-динітрофенільні похідні (використовують для ідентифікації глюкозаміну та галактозаміну при їх одночасній присутності в гідролізатах мукополісахаридів);



- аміноцукри легко утворюють *основи Шиффа* (використовують для тимчасового захисту H_2N -групи у синтезах *O*-похідних аміноцукрів з вільною H_2N -групою)
- аміноцукри вступають у реакції притаманні моносахаридам (карбонільні реакції, Лобрі де Брюїна – Альберда ван Екенштейна)
- при обробці аміноцукрів азотистою кислотою на холоді або при нагріванні з лугами H_2N -група елімінується.

На визначенні кількості аміаку, що виділяється при нагріванні аміноцукру з лугом базується метод кількісного визначення глюкозаміну. У випадку дезамінування 2-аміно-2-дезоксидукрів з екваторіальною H_2N -групою відбувається перегрупування Дем'янова із звуженням циклу, що приводить до утворення 2,5-ангідропохідних моносахаридів.



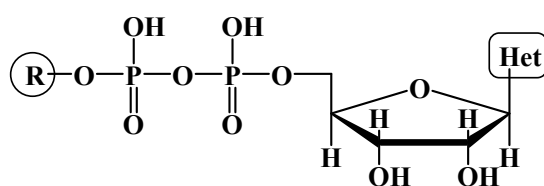
5.3. Біосинтез деяких груп моносахаридів

Реакції утворення моносахаридів поділяють на дві групи:

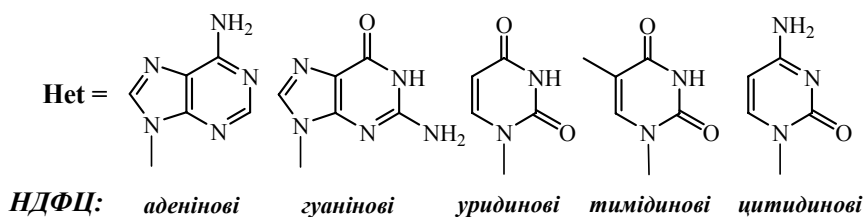
1. супроводжуються зміною довжини карбонового ланцюга моносахаридів;
2. відбуваються без зміни довжини карбонового ланцюга моносахаридів.

У процесі цих реакцій відбуваються структурні або стереохімічні ізомеризації та хімічні зміни, наприклад, окиснення та інші процеси.

В обох групах реакцій беруть участь *фосфати цукрів* та *нуклеозиддифосфатцукри (НДФЦ)*.

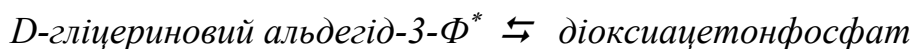


НДФЦ

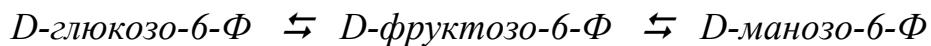


Реакції *першої групи* здійснюються переважно через *фосфати цукрів*. Це пояснюється тим, що для зміни довжини ланцюга потрібно розкриття циклу моносахаридів, а у НДФЦ (у яких вуглеводний залишок зв'язаний глікозидним гідроксилем) цикл фіксований; у свою чергу у фосфатах цукрів фосфатні залишки сприяють дециклізації. До реакцій цієї групи, що відбуваються через НДФЦ, належить укорочення карбонового ланцюга моносахаридів за рахунок С-6 – при декарбоксилюванні НДФ-уронових кислот.

У реакціях *другої групи* більший відсоток перетворень, що відбуваються через *НДФЦ*, а внесок проміжних фосфатів цукрів дещо менший. До реакцій, що відбуваються через фосфати цукрів належать ізомеризації альдоза-кетоза та епімеризація, наприклад, D-глюкоза $\rightleftharpoons$ D-маноза. Ці процеси каталізуються ізомеразами, наприклад триозофосфатізомеразою:



або гексозофосфатізомеразами:



Аналогічні реакції вільних моносахаридів *in vitro* відбуваються під впливом лугів, що сприяють дециклізації молекули та утворенню енольної форми (реакція Лобрі де Брюїна – Альберда ван Екенштейна). У біологічних системах такі ізомеризації полегшуються за рахунок введення фосфатного залишку. У тих випадках, коли потрібна ізомеризація не біля атома С-1 або С-2, а, наприклад, С-4 або С-5, фосфорилювання по НО–С-6 гексози буває недостатньо. Молекулярний каркас вуглеводу має бути фіксований і у цих випадках відбувається ізомеризація через НДФЦ – реакції, які здійснюються ферментами типу галактовальденаз.

* Φ – фосфатний залишок (у схемах реакцій має позначення Р)

Для розуміння біосинтетичного утворення цукрів спочатку треба розглянути низку ферментативних реакцій ізомеризації та розщеплення фосфатів цукрів.

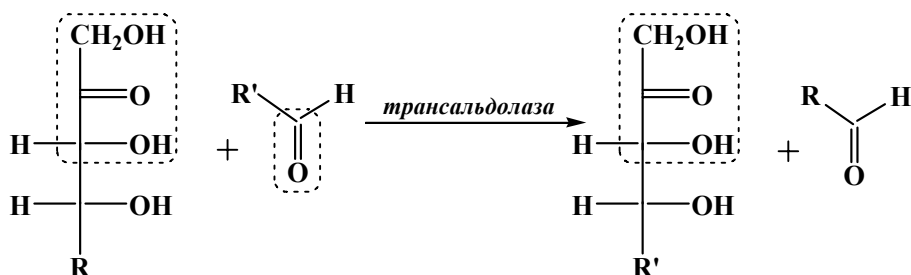
6. Деякі ферментативні реакції ізомеризації та розщеплення фосфатів цукрів.

Альдолазна реакція полягає у оборотному розщепленні фруктозо-1,6-дифосфату на дві фосфотриози:

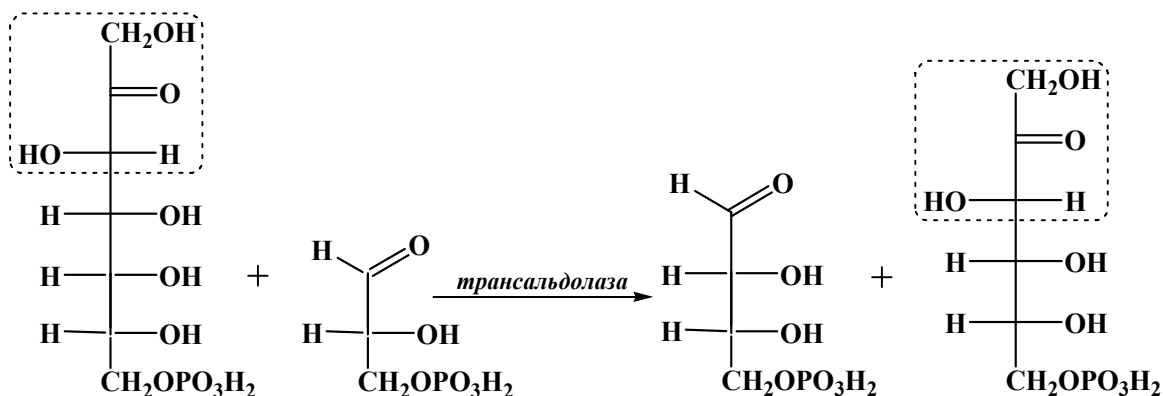


Фермент *альдолаза* тваринних організмів існує у вигляді двох форм *A* та *B*. Ці дві форми мають близьку молекулярну масу (150 000), подібний амінокислотний склад, але відрізняються амінокислотою послідовністю, хоча деякі ділянки молекули побудовані ідентично. Для форми *A* кращим субстратом є фруктозо-1,6-дифосфат, для форми *B* – фруктозо-1-фосфат. Альдолази бактерій, дріжджів та грибів (молекулярна маса ~ 65000) активні у присутності іонів Zn^{2+} , Ca^{2+} , Fe^{2+} , K^{+} .

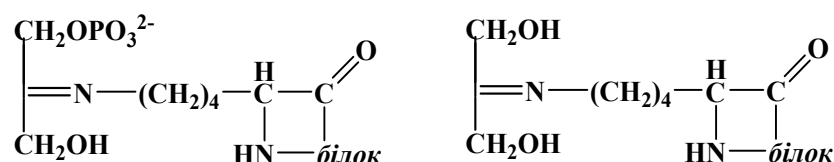
Трансальдолазна реакція каталізується ферментом трансальдолазою. Цей фермент переносить від фосфорильованих кетоз залишок "активного" діоксиацетону на відповідний акцептор:



Типовим прикладом є реакція седогептулозо-7-фосфату з D-гліцеринальдегід-3-фосфатом, в результаті якої утворюється еритрозо-4-фосфат та фруктозо-6-фосфат:



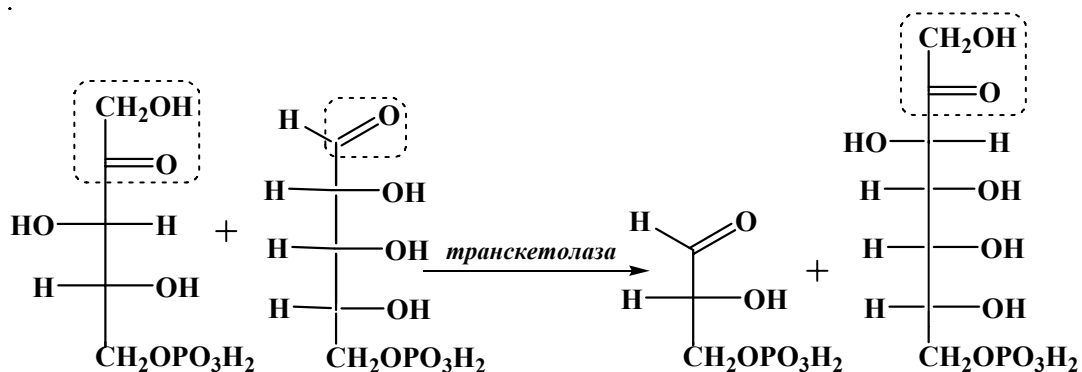
У активному центрі альдолази та трансальдолази є залишок лізину; ε-аміногрупа лізину взаємодіє з кетогрупою С-3-фрагменту D-фруктозо-1,6-дифосфату (у випадку альдолази) або фруктозо-6-фосфату (у випадку трансальдолази) і після розриву зв'язку С-3–С-4 дає проміжний продукт – фермент-С-3-фрагменти, що мають будову основ Шиффа:



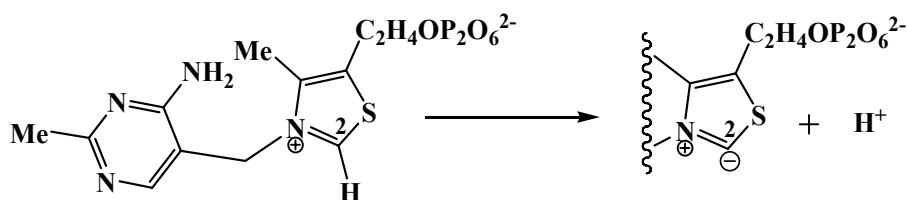
Транскетолазна реакція каталізується ферментом *транскетолазою*. Транскетолаза переносить від фосфорильованих (та деяких нефосфорильованих) кетоз залишок "активного" гліколевого альдегіду на відповідний субстрат (реакція оборотна):



Наприклад, при взаємодії ксилулозо-5-фосфату та рибозо-5-фосфату утворюється гліцеринальдегід-3-фосфат та седогептулозо-7-фосфат:



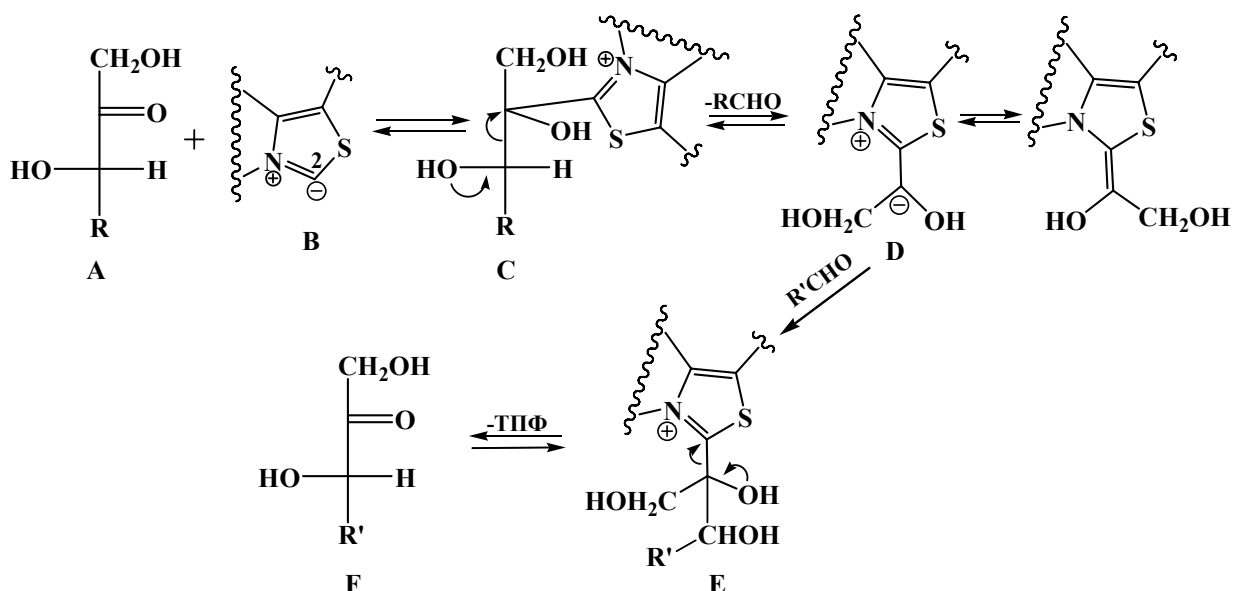
На відміну від трансальдолази *транскетолаза* містить *простетичну групу*² у вигляді *тіамінпірофосфату (ТПФ)*. Ця група відіграє важливу роль у механізмі переносу "активного гліколевого альдегіду". Особливу функцію у тіамінпірофосфатному фрагменті виконує атом С-2 тіазольного кільця:



Дисоціація зв'язку Н–С-2 відбувається при рН 7. Утворений аніон взаємодіє з карбонільною групою.

Механізм транскетолазної реакції:

² *Простетична група* – небілкові (неамінокислотні) компоненти, зв'язані з білками, які відіграють важливу роль у біологічній активності відповідних білків. Простетичні групи можуть бути органічними (вітаміни, цукри, ліпіди) або неорганічними (наприклад, іони металів). Простетичні групи це підклас *кофакторів* і відрізняється від коферментів тим, що простетичні групи постійно зв'язані з ферментами, на відміну від коферментів.

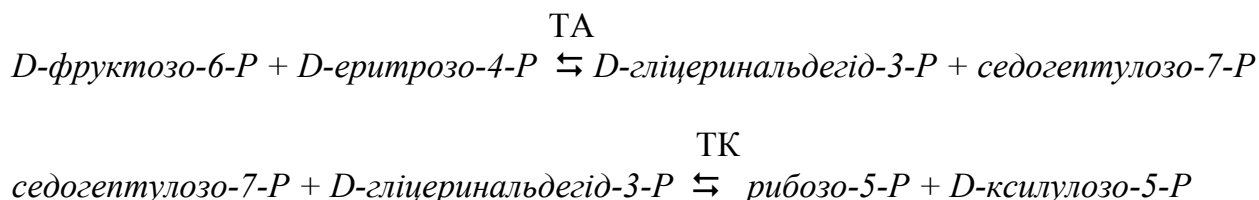


На першій стадії відбувається приєднання *кетози-донора А* (наприклад, D-фруктозо-6-фосфату) до аніону тіамінпірофосфату **В**, зв'язаного з ферментативним білком. Далі від продукту **С** відщеплюється RCHO (наприклад, еритрозо-4-фосфат) з утворенням проміжного продукту **Д** (містить радикал гліколевого альдегіду), який і є переносником "активного гліколевого альдегіду". До залишку гліколевого альдегіду продукту **Д** приєднується *альдегід-акцептор* (наприклад, D-гліцеринальдегід-3-фосфат), утворюючи проміжний продукт **Е**. Від останнього відщеплюється кетоза **Ф**, що містить залишок гліколевого альдегіду та залишок молекули-акцептора (наприклад, D-ксилулозо-5-фосфат).

До складу активного центру ферменту входять залишки гістидину та триптофану, які беруть участь у зв'язуванні ТПФ *апо*транскетолазою³. Кофактором транскетолази також є Ca^{2+} . Зв'язування ТПФ апоферментом відбувається принаймні в трьох точках – за рахунок тіаміну та двох фосфатних залишків.

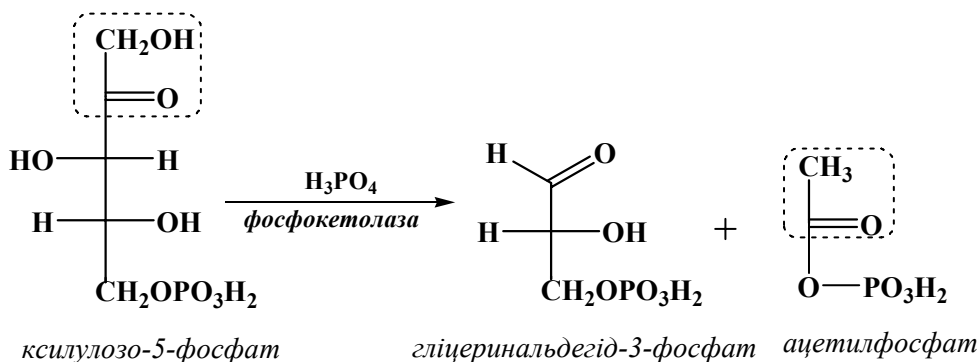
³ *Апоферменти* — білкові частини молекул ферментів, що специфічно зв'язані з відповідними коферментами, в результаті чого утворюється цілісна, біологічно активна, молекула ферменту. *Кофермент* — невелика небілкова (неамінокислотна) молекула, що вільно зв'язується з ферментом та важлива для його каталітичної активності.

Трансальдозазна та транскетозазна реакції взаємопов'язані. Наприклад, у реакції, що каталізується трансальдозазою (ТА) утворюється седогептулозо-7-фосфат, який далі вступає у наступну реакцію, що каталізується транскетозазою (ТК):



Трансальдозазна та транскетозазна реакції знайшли застосування для препаративного одержання фосфатів цукрів.

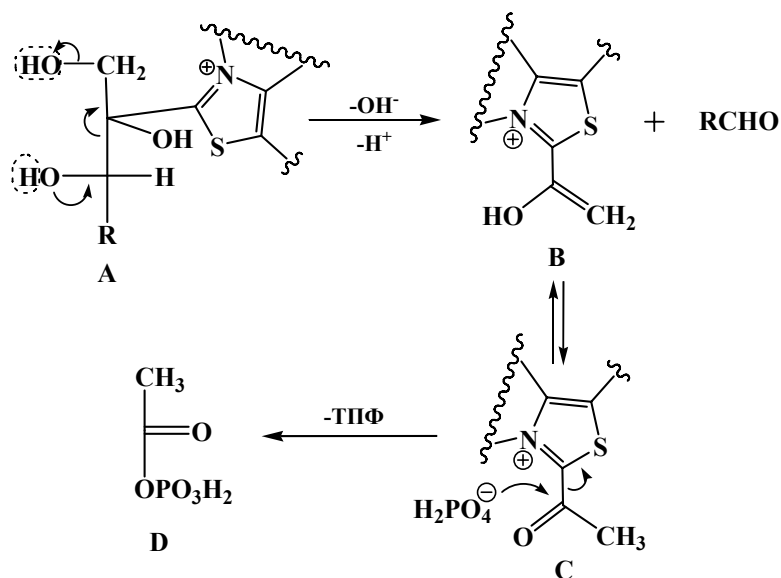
Фосфокетозазна реакція каталізується ферментом *фосфокетозазою* (виділена з мікроорганізмів *Lactobacillus plantarum*, *Acetobacter xylinum*, *Leuconostoc mesenteroides*). У процесі реакції при дії неорганічного фосфату на фосфати кетоз відбувається відщеплення від фосфатів кетоз двокарбонового фрагменту у вигляді ацетилфосфату:



Ці реакції мають важливе значення, оскільки мікроорганізми в результаті цих перетворень одержують макроергічну сполуку – ацетилфосфат.

Як і у випадку транскетозази, коферментом фосфокетозази є тіамінпірофосфат (ТПФ).

Механізм фосфокетозазної реакції:



Фосфорильована кетоза приєднується карбонільною групою до тіазольного атома С-2 ТПФ з утворенням сполуки **A**. Останній розщеплюється на фосфат альдози (наприклад, D-гліцеринальдегід-3-фосфат або D-еритрозо-4-фосфат) та ТПФ, що зв'язаний з енольною групою **B**. Енольна група ізомеризується у ацетильну (**C**), яка при дії неорганічного фосфату відщеплюється у вигляді ацетилфосфату **D**.

7. Біосинтез нейтральних цукрів

Триози зазвичай утворюються через *фосфати цукрів* шляхом альдолазної, трансальдолазної, транскетолазної та фосфокетолазної реакцій.

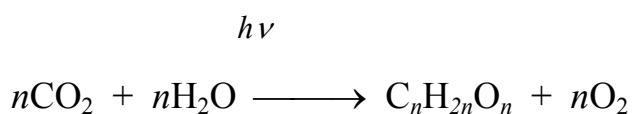
Формування **тетроз** також відбувається через *фосфати цукрів* в результаті трансальдолазної (з седогептулозо-7-фосфату), транскетолазної та фосфокетолазної реакцій.

Пентози можуть утворюватись через *фосфати цукрів* в результаті поєднання трансальдолазної та транскетолазної реакцій, а також через *НДФЦ* при декарбоксилуванні НДФ-уронових кислот.

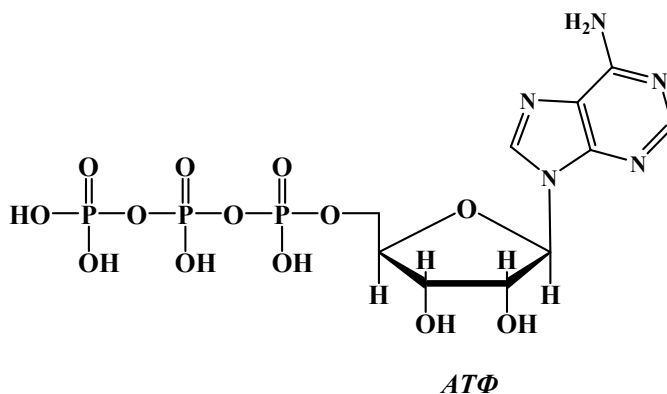
Синтез **гексоз** здійснюється через *фосфати цукрів*: 1) з фосфотриоз шляхом обернення альдолазної реакції та гідролізу фосфатних залишків; 2) шляхом трансальдолазної реакції з 3-гліцеральдегідфосфату та

седогептулозо-7-фосфату; 3) в результаті ізомеризації біля атомів С-1 та С-2 різних гексозо-6-фосфатів, а також через *НДФЦ* внаслідок різних ізомеризацій (біля С-3, С-4, С-5) та складніших багатостадійних перетворень.

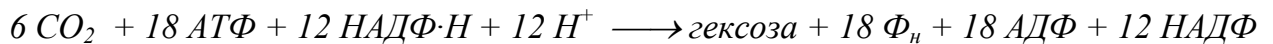
Гексози і, зокрема, D-глюкоза утворюється в організмах не лише з попередників вуглеводної природи. У *автотрофах*, особливо у зелених рослинах, D-глюкоза утворюється у вигляді фосфату з CO_2 та H_2O в результаті фотосинтезу:



Переважаюча більшість стадій фотосинтезу включає перетворення фосфатів цукрів (детальніше див. основна література [1, 2]). У *світлову фазу* фотосинтезу відбувається поглинання хлорофілом квантів світла та використання їх енергії для синтезу макроергічних пірофосфатних зв'язків (АТФ, НАДФ·Н₂); поглинута енергія світла використовується при розкладі води, кисень якої виділяється у вигляді O_2 як кінцевий продукт фотосинтезу, а водень використовується для відновлення за участю АТФ та НАДФ·Н фосфогліцеинової кислоти на другій – *темновій* стадії фотосинтезу.



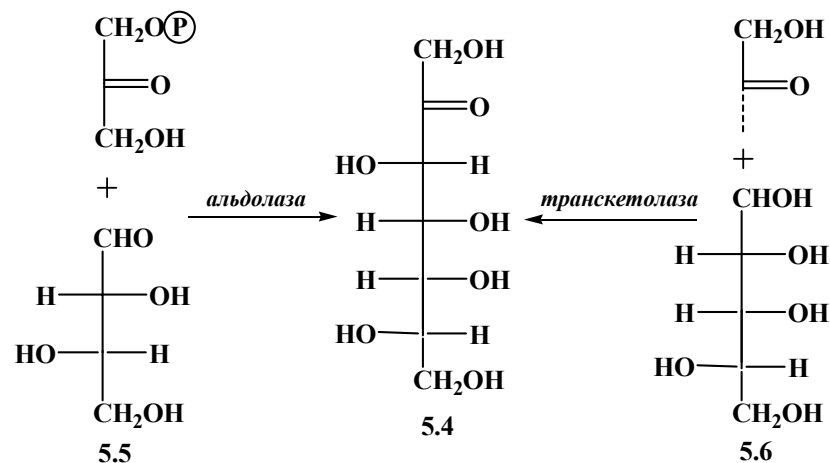
Сумарне рівняння фотосинтетичного циклу:



У *гетеротрофних* організмах важливим джерелом новоутворення глюкози – глюконеогенезу – є пірвіноградна кислота (є продуктом гліколізу, продуктом перетворення сполук циклу трикарбонових кислот, а також амінокислот).

Вищі цукри утворюються у листі рослин в результаті ензиматичних реакцій: 1) *альдолазної* реакції (приєднання 1,3-діоксиацетонфосфату до атома С-1 тетрози або пентози); 2) *транскетолазної* реакції внаслідок приєднання залишку гліколевого альдегіду до атома С-1 цукру-акцептора.

Наприклад, L-галактогептулоза **5.4** утворюється з L-треози **5.5** в результаті альдолазної реакції та з L-ліксози **5.6** у транскетолазній реакції:

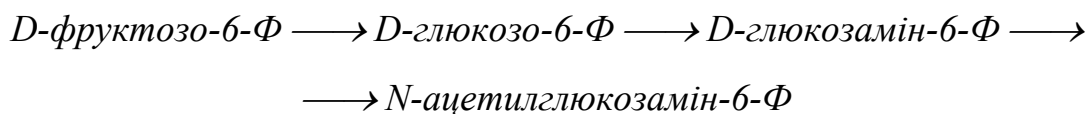


Цукри з розгалуженим ланцюгом утворюються в процесі біосинтезу в результаті переносу метильної групи з інших джерел на гексозний ланцюг або внаслідок перегрупування основного ланцюга та ін.

8. Біосинтез аміноцукрів

Біосинтез аміноцукрів також відбувається через фосфати вуглеводів. Наприклад, D-глюкозамін утворюється з D-фруктозо-6-фосфату або D-глюкозо-6-фосфату та L-глутаміну в результаті переносу амідної групи при дії ферменту L-глутамін-D-фруктозо-6-фосфаттрансамідази (фермент

одержано, зокрема, з *E. coli*, *Neurospora crassa*, печінки щурів). Ацетилювання глюкозамін-6-фосфату здійснюється за участю коферменту А і дає N-ацетилглюкозамін-6-фосфат:



Взагалі вуглеводи є стартовим матеріалом і у більш складних біосинтетичних перетвореннях – на їх основі можливе утворення різноманіття фенольних та гетероциклічних сполук.

Наприкінці варто зазначити, що в організмі людини та тварин вуглеводи містяться у меншій кількості ($\leq 2\%$ від сухої маси тіла), ніж білки та ліпіди; у рослинних організмах за рахунок целюлози на долю вуглеводів припадає до 80% від сухої маси, отже в цілому у біосфері вуглеводів більше, ніж усіх інших органічних сполук разом узятих!

Завдання для самостійної роботи

1. Визначте діапазон стійкості та наведіть умови постановки та видалення таких захисних груп:

1. O-ацетильна; 2. O-бензоїльна; 3. O-півалоїльна; 4. O-бензильна; 5. O-алільна; 6. O-тритьна; 7. O-глікозидна; 8. O-ізопропіліденова; 9. O-бензіліденова; 10. O-метильна.

Зазначте селективність введення цих захисних груп.

3. Які ви знаєте глікозил-донори? Наведіть методи їх синтезу.

4. Яка конфігурація глікозидного зв'язку (1,2-цис, 1,2-транс- чи суміш) переважно утворюється при використанні наступних методів O-глікозилювання: 1. Фішера; 2. Кенігса-Кнорра; 3. Земплена-Гельферіха; 4. ортоєфірного; 5. тіоортоєфірного; 6. ціаналкіліденового; 7. оксазолінового; 8. фталімідного; 9. Лемьє?

Наведіть умови глікозилювання за цими методами.

5. Кристалічні метил- α - та метил- β -D-глюкозиди зазвичай одержують, використовуючи метанольний розчин HCl при 120°C. Якщо D-(+)-глюкозу метилювати при кімнатній температурі, то утворюється рідкий метил-D-глюкозид. Коли з цим, так званим γ -глюкозидом, проводять реакції метилювання, гідролізу та окиснення азотною кислотою, то одержують диметоксіянтарну кислоту. а) Який розмір циклу має γ -глюкозид? б) Чи буде диметоксіянтарна кислота оптично активною? Яка її абсолютна конфігурація?

в) Якщо з рідким γ -глюкозидом, що одержують з D-(–)-фруктози, проводять реакції метилювання, гідролізу та окиснення азотною кислотою, то утворюється диметоксіянтарна кислота. Порівняйте цю кислоту з кислотою, одержаною у пункті (б).

6. *Саліцин* ($C_{13}H_{18}O_7$), що зустрічається у вербі (до речі, назва *саліцилова* походить від назви рослини *Salix*), зазнає гідролізу під дією ферменту емульсину з утворенням D-глюкози та салігеніну ($C_7H_8O_2$). Саліцин не відновлює реактив Толленса. Окиснення саліцину азотною кислотою дає сполуку, при гідролізі якої утворюється D-глюкоза та саліциловий альдегід.

Метилювання саліцину дає пентаметилсаліцин, гідроліз якого приводить до утворення 2,3,4,6-тетра-O-метил-D-глюкози. Яку структуру має саліцин?

7. *Індикан* ($C_{14}H_{17}O_6N$), що зустрічається у рослинах індиго, при гідролізі ферментом емульсином утворює D-глюкозу та індоксил (C_8H_7ON). Індикан не відновлює реактив Толленса. Метилювання індикану дає тетраметиліндикан, з якого при обробці метанолом та соляною кислотою утворюється індоксил та метил-2,3,4,6-тетра-O-метил-D-глюкозид. Яку структуру має індикан?

8. Запропонуйте методи одержання глікозидів (оберіть відповідний глікозил-донор та метод глікозилування): 1. пропіл- β -D-манопіранозид; 2. бензил-2-ацетамідо-2-дезоксид- β -D-глюкопіранозид; 3. циклогексил- α -D-

галактопіранозид; 4. децил-2-ацетамідо-2-дезоксi- α -D-глюкопіранозид; 5. *n*-толіл- α -D-глюкопіранозид; 6. метил- α -D-манопіранозид; 7. феніл-1-тіо- β -D-глюкопіранозид; 8. α -етилтіо-D-арабінофуранозид; 9. етил-2,3,4,6-тетра-*O*-1-тіо-ацетил- β -D-манопіранозид; 10. *N*-феніл- β -D-глюкопіранозиламін; 11. *N*-ацетил-*N*-бутил- β -D-галактопіранозиламін; 12. 2-аміно-2-дезоксi- β -D-глюкопіраноза; 13. 3-аміно-3-дезоксi-D-алопіраноза; 14. *O*-(α -D-глюкопіранозил)-(1 $\rightarrow$ 3)-2-ацетамідо-2-дезоксi-D-глюкопіраноза; 15. *O*-(β -D-глюкопіранозил)-(1 $\rightarrow$ 6)-D-глюкопіраноза; 16. *O*-(α -D-манопіранозил)-(1 $\rightarrow$ 6)-D-галактопіраноза. Наведіть умови проведення реакцій.

9. Наведіть методи синтезу дезоксицукрів.

10. Наведіть основні шляхи біосинтезу нейтральних цукрів.

Список рекомендованої літератури

Основна:

1. Кочетков Н.В. и др. Химия углеводов. - М., 1967. - 636 с.
2. Степаненко Б.Н. Химия и биохимия углеводов (моносахариды). - М.: Высшая школа, 1977. - 222 с.
3. Овчинников Ю.А. Биоорганическая химия. - М.: Просвещение, 1987, 876 с.
4. Хаф Л., Ричардсон А. моносахариды / Общая органическая химия. – М.: Химия, 1986. – Т.11.- С. 127-201.
5. Стоддарт Дж. Стереохимия углеводов. - М.: Мир, 1975. - 295 с.
6. Р.Л Уистлер, Дж.Н. Бемиллер (перев.с англ. В.А. Несмеянова, под ред. А.Я. Хорлина). Методы исследования углеводов. - М.: Мир, 1975. – 445 с.
7. Р.Л Уистлер, М.Л. Вольфром (перев.с англ. под ред. Н.К. Кочеткова). Методы химии углеводов. - М.: Мир, 1967. – 512 с.
8. А.Е. Земляков. Химия углеводов: моносахариды гликозидный синтез. - Симферополь: Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, 2006. – 80 с.
9. А.Е. Земляков, В.О. Курьянов. Биомолекулы: строение, синтез и свойства. – Симферополь: Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, 2007. - 216 с., а также издание Симферополь: Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, 2004. – 229 с.

Додаткова:

1. Бочков А.Ф., Афанасьев В.А., Заиков Г.Е. Образование и расщепление гликозидных связей. - М.: Наука, 1978. - 180 с.
2. Бочков А.Ф., Афанасьев В.А., Заиков Г.Е. Углеводы. - М.: Наука, 1980. -176 с.

3. В.Г. Дрюк, В.Г. Карцев, В.П. Хиля. Курс органической химии. Биологические аспекты. Симферополь: ЧП «Фактор», 2007. – 242 с.
4. Ю.О. Ластухін. Хімія природних органічних сполук. – навч. посібник. – Львів: Національний університет «Львівська політехніка» (Інформаційно-видавничий центр «ІНТЕЛЕКТ+» Інституту післядипломної освіти), «Інтелект-Захід», 2005. – 560 с.
5. Панов В.П., Жбанков Р.Г. Конформации сахаров. – Минск: Наука и техника, 1975. - 216 с.
6. Кёрби Э. Аномерный эффект кислородсодержащих соединений. Пер. с англ.— М.: Мир, 1985. – 176 с.
7. David S. The molecular and supramolecular chemistry of carbohydrates. A chemical introduction to the glycosciences. – Oxford: Oxford University Press, 1997. – 320 p.
8. El Khadem H.S. Carbohydrate chemistry. Monosaccharides and their oligomers. – London: Academic Press, 1988. - 256 p.
9. Modern methods in carbohydrate synthesis / Ed. S.H. Khan, R.A. O'Neill. – Amsterdam: Harwood Academic Publishers, 1996. – 558 p.
10. Nomenclature of carbohydrates // Carbohydr. Res. – 1977.- V.297, №1. – P. 1-92.
11. Osborn H.M.I. Carbohydrates. - Academic Press, 2003. - 430 p.
12. Stick R.V. Carbohydrates: the sweet molecules of life. - Academic Press, 2001. - 256 p.
13. Зубарян С.Э. Номенклатура природных соединений. Аминокислоты и пептиды. Углеводы. Нуклеозиды и нуклеотиды. Стероиды: Справочное пособие. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 204с.
14. Страйер Л. Биохимия. В 3-х томах. Т. 1. М., "Мир", 1985.
15. Н.А. Тюкавкина, Ю.И. Бауков. Биоорганическая химия. – 4-е издание. – М.: Дрофа, 2005. – 542 с.