

НОВЫЙ СИНТЕЗ МАННУРОНИЛ-ДОНОРА, ИЗУЧЕНИЕ ЕГО КОНФОРМАЦИЙ И СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОСТИ В РЕАКЦИИ ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЯ

Екатерина Олеговна Куценок

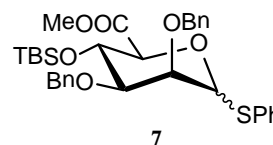
11 класс

ГБОУ лицей №1303

Научный руководитель: Дмитрий Алексеевич Аргунов
Институт Органической Химии им. Н. Д. Зелинского РАН

Данная работа является частью проекта, посвящённого борьбе с Синегнойной палочкой (*Pseudomonas aeruginosa*). Эта бактерия заселяет легкие больных муковисцидозом и выработала устойчивость к антибиотикам. Секрет *Pseudomonas aeruginosa* содержит альгинаты — полисахариды, построенные β -(1 \rightarrow 4)-связанных остатков маннуроновой кислоты [1]. Синтез подобных альгинатных фрагментов является актуальной задачей, т.к. полученные фрагменты таких полисахаридов используются для изучения иммуногенной активности альгинатов и разработки антибактериальных вакцин.

В ходе работы был разработан новый метод синтеза маннуронил-донора **7**, ключевой стадией которого являлось селективное силилирование четвертого положения легко доступного маннозана **1**. Поскольку силилирование может идти по любой гидроксильной группе, была проведена оптимизация условий реакции, что позволило получить желаемый продукт с выходом 33%. Следующими стадиями стало бензилирование оставшихся гидроксильных групп и раскрытие маннозана **3** с помощью PhSTMS в присутствии ZnI_2 . Полученный тиогликозид **6**, представляющий собой смесь α и β -изомеров, был окислен с последующим переводом в метиловый эфир. Таким образом, был синтезирован целевой маннуронил-донор **7**. В реакции гликозилирования полученного гликозил-донора модельным акцептором соотношение α : β составило 1:3,3.



В ходе данной работы также была исследована причина уширения сигналов и нетипичных КССВ в ЯМР-спектрах α -тиогликозида **7a**. После выделения этого соединения в индивидуальном виде, с использованием низкотемпературных ЯМР-экспериментов (при -50°C) было показано, что оно существует в конформациях 4C_1 и 1C_4 в соотношении 1:1.74, которые находятся в равновесии. В соответствии с механизмом гликозилирования, предложенным профессором ван дер Марелем [2], возможно существование некой зависимости между соотношением конформеров в тиогликозиде и стереоселективностью гликозилирования, т.к. конформация 4H_3 промежуточного карбокатиона, приводящего к образованию α -связи, аналогична 4C_1 , а 3H_4 , из которой образуется β -связь — 1C_4 [3]. Исходя из этого, по содержанию обращенной конформации стереоселективность гликозилирования теоретически может быть предсказана исходя из $^3J_{12}$ α -изомера, являющейся, по сути, показателем доли конформации 1C_4 в равновесии. С использованием ранее полученных данных и результатов данной работы, эта зависимость была подтверждена экспериментально.

Литература

1. Pedersen S.S., Kharazmi A., Espersen F., Hoiby N. *Pseudomonas aeruginosa* alginate in cystic fibrosis sputum and the inflammatory response // *Infect. Immun.* – 1990. – V. 58. – P. 3363–3368.

2. Walvoort M.T.C., Dinkelaar J., van den Bos L.J., Lodder G., Overkleef H.S., Codée J.D.C., van der Marel G.A. The impact of oxacarbenium ion conformers on the stereochemical outcome of glycosylations //Carb. Res. - 2010. – V. 345 – P. 1252-1263.

3. Dinkelaar J., de Jong A.-R., van Meer R., Somers M., Lodder G., Overkleef H.S., Codée J.D.C., van der Marel G.A. Stereodirecting Effect of the Pyranosyl C-5 Substituent in Glycosylation Reactions //J. Org. Chem. - 2009. – V. 74 – P. 4982-4991.

