



УДК 577.114.012.7:543.422.25

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ КОНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ
И ЯДЕРНЫЙ ЭФФЕКТ ОВЕРХАУЗЕРА
В ГЛИКОЗИЛ-1—3-ГЛИКОЗИДАХ

Липкин Г. М., Кочетков Н. К.

Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского
Академии наук СССР, Москва

Проведен теоретический конформационный анализ гликозил-1—3-гликозидов и рассчитаны ядерные эффекты Оверхаузера на протонах Н3', Н4' и Н2' восстанавливающих остатков при насыщении резонанса аномерного протона Н1 гликозидной связи. Показано, что все 1—3-связанные дисахариды, различающиеся абсолютными конфигурациями остатков, конфигурацией аномерного центра гликозидной связи и галакто- или манно-конфигурацией восстанавливающего остатка, могут быть разделены на две группы. Представители каждой группы имеют характерные пространственные эффекты, которые проявляются в спектрах ¹H- и ¹³C-ЯМР.

Данная работа посвящена исследованию пространственного строения методом теоретического конформационного анализа ряда 1—3-связанных дисахаридов с галакто- или манно-конфигурацией восстанавливающего остатка *

<i>D</i> -Galα1—3- <i>D</i> -Gal	<i>D</i> -Galα1—3- <i>D</i> -Man
<i>D</i> -Galβ1—3- <i>D</i> -Gal	<i>D</i> -Galβ1—3- <i>D</i> -Man
<i>L</i> -Rhaα1—3- <i>D</i> -Gal	<i>D</i> -Galα1—3- <i>L</i> -Rha
<i>L</i> -Rhaβ1—3- <i>D</i> -Gal	<i>D</i> -Galβ1—3- <i>L</i> -Rha
	<i>L</i> -Rhaα1—3- <i>L</i> -Rha

и расчету ядерных эффектов Оверхаузера (ЯЭО), возникающих при насыщении резонанса аномерных протонов Н1 невосстанавливающих остатков указанных дисахаридов.

Знание природы конформационного равновесия в водных растворах ди- и олигосахаридов является важным шагом к пониманию пространственной организации биополимеров углеводной природы в физиологических условиях. Несомненно, что характер структурного детерминизма полисахаридной цепи непосредственно связан со степенью гибкости дисахаридных звеньев. На первом этапе такого исследования важно установление корреляции между наблюдаемыми физико-химическими, прежде всего спектральными, величинами и модельными структурными построениями. Такой анализ позволяет выявить предпочтительные структуры дисахаридов и их конформационную лабильность. Ранее такое исследование нами было проведено на примере целлобиозы, лактозы и мальтозы [1].

Рассматриваемый ряд 1—3-связанных дисахаридов удобен тем, что для некоторых из них имеются экспериментальные данные, которые непосредственно связаны с пространственным строением их молекул. Прежде всего к ним относятся данные ЯЭО на протонах восстанавливающего остатка ($\text{Hex}^2 p$) в условиях резонанса аномерного протона невосстанавливающего остатка ($\text{Hex}^1 p$).

Как известно, ЯЭО является мощным средством для изучения взаимного расположения атомов в молекулах [2]. ЯЭО представляет собой изменение в интегральной интенсивности сигнала какого-либо атома в спектре ЯМР в условиях насыщения резонанса другого ядра и определяется как отношение интенсивностей сигнала ядра d в условиях насыщения ядра s

* Далее конфигурационные символы при изображении остатков *D*-галактозы, *D*-маннозы и *L*-рамнозы опускаются.

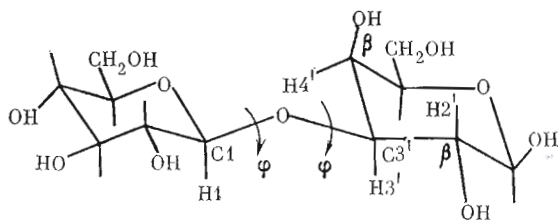


Рис. 1. Модель гликозил-1-3-гликозида с указанием углов вращения φ (C1 - O) и (O - C3'). Угол φ равен нулю при *цис*-ориентации связей C1 - H1 и O - C3' во фрагменте H1 - C1 - O - C3', а угол φ равен нулю при *цис*-ориентации связей C1 - O и C3' - H3'. Положительное направление вращения соответствует движению по часовой стрелке, если смотреть от атома C1 к мостиковому атому кислорода (φ) и от атома O к атому C3' (φ)

и при отсутствии этого насыщения. В спиновых системах, которые релаксируют по диполь-дипольному механизму, величина ЯЭО f_s^d имеет зависимость вида $1/r^6$ от расстояния между ядрами d и s. В первом приближении, при условии, что ядра d и s одного типа,

$$f_s^d = r_{ds}^{-6}/2 \sum_{j \neq d}^n r_{dj}^{-6}, \quad (1)$$

т. е. ЯЭО определяется не только близостью наблюдаемого ядра к насыщенному, но и окружением наблюдаемого ядра, в нашем случае протона. Более того, как показано в работе [2], на величину ЯЭО на наблюдаемом протоне влияют также ЯЭО на соседних протонах, обусловленные насыщением резонанса того же самого протона. Уточненная функциональная зависимость имеет следующий вид [2]:

$$f_s^d = r_{ds}^{-6}/2 \sum_{k \neq d}^n r_{dk}^{-6} - \sum_{k \neq d}^n (r_{dk}^{-6}/s^k)/2 \sum_{k \neq d}^n r_{dk}^{-6}. \quad (2)$$

В расчетах мы воспользовались формулой 2. В определенной конформации дисахарида, задаваемой углами вращения φ (C1-O) и ψ (O-C3') (рис. 1), можно определить $(f_s^d)^{\varphi, \psi}$ и при задании больцмановских вероятностей конформеров рассчитать среднюю величину ЯЭО между интересующими нас протонами:

$$\langle f_s^d \rangle = \frac{\sum_{\varphi} \sum_{\psi} f_s^d(\varphi, \psi) \exp(-\Delta U^{\varphi, \psi}/kT)}{\sum_{\varphi} \sum_{\psi} \exp(-\Delta U^{\varphi, \psi}/kT)}.$$

Сопоставление расчетной величины $\langle f_s^d \rangle$ с экспериментальной позволяет найти приемлемое описание конформационного равновесия в растворах дисахаридов. Нами проведена теоретическая оценка ЯЭО, которые могут возникать на протонах H2', H3', H4' восстанавливающего остатка дисахаридов при насыщении резонанса атома H1, т. е. величин, непосредственно зависящих от углов вращения φ и ψ .

Другой характеристикой, отражающей пространственное строение дисахаридов, являются величины химических сдвигов соответствующих атомов углерода в спектрах ^{13}C -ЯМР. Пространственные эффекты могут существенно влиять на положение сигнала атома C1 невосстанавливающего остатка в дисахаридах. Например, химические сдвиги атомов C1 маннозы в дисахаридах Man α 1-3Gal и Man β 1-3Gal равны 97,1 и 102,3 м. д. соответственно, и, поскольку химические сдвиги α - и β -аномеров маннозы почти не различаются [3], относительное смещение сигнала на 5 м. д. связано с особенностями пространственного строения дисахаридов. Для всех рассматриваемых 1-3-связанных дисахаридов определены как химические сдвиги, так и конформационные вклады в химические сдвиги атомов C1 [3]. Да-

лее мы качественно рассмотрим связь между положениями сигнала C1 остатков Нех¹r и структурными особенностями дисахаридов.

Параметры спектров ЯМР 1-3-связанных дисахаридов с *галакто-* или *манно-*конфигурацией остатка Нех²r весьма чувствительны как к конформации гликозидного центра невосстанавливающего остатка Нех¹r, так и к абсолютной конфигурации связанных между собой остатков [4]. Это обстоятельство указывает на конформационные различия в дисахаридах с различающейся конфигурацией остатков (см. [5]). В рассматриваемом нами ряду гликозил-1-3-галактозидов и гликозил-1-3-маннозидов (-рамнозидов) имеет место обращение как конфигурации аномерного центра невосстанавливающего остатка, абсолютной конфигурации одного или двух остатков, так и замена *галакто-*конфигурации восстанавливающего остатка на *манно-*конфигурацию, что позволяет довольно полно проследить влияние указанных факторов на пространственное строение молекул.

Важно подчеркнуть, что спектры ¹H- и ¹³C-ЯМР, а следовательно, и ЯЭО измерены в D₂O, т. е. параметры спектров ЯМР отражают конформационные состояния дисахаридов в водной среде.

Проведенный нами ранее конформационный анализ целлобиозы, мальтозы и лактозы [1] позволил заключить, что конформационное равновесие данных дисахаридов в водных растворах наиболее достоверно воспроизводится тогда, когда в расчетах во внимание принимаются только невалентные взаимодействия (в параметризации Скотта и Шераги [6]), а также торсионный вклад с невысоким барьером вращения вокруг гликозидной связи (0,9 ккал/моль [7]). Электростатические взаимодействия, *экзо-*аномерный эффект (см. [8, 9]) и внутримолекулярные водородные связи ОН...О в олигосахаридах в водной среде не играют заметной роли. Поэтому в данной работе при оценке энергии конформеров учтены только невалентные взаимодействия и торсионный вклад. Вместе с тем были также проведены контрольные расчеты для оценки чувствительности результатов к упомянутым факторам.

Представление о потенциальной поверхности дисахаридов получено из построения конформационных карт $\varphi(C1-O) - \psi(O-C3')$ при изменении углов вращения через каждые 10°. Пространственные структуры остатков в дисахаридах нами были приняты на основе нейтронографических и рентгеноструктурных исследований моносахаридов, в первую очередь соответствующих аномеров метилгликозидов с обязательной трансформацией длин связей С—Н до 1,1 Å. В этом случае при использовании как нейтронографических, так и современных рентгеноструктурных данных при расчете такого чувствительного параметра, как ЯЭО, получены значения, близкие к экспериментальным. Для невосстанавливающих остатков дисахаридов мы воспользовались результатами следующих работ: для α -D-Gal — [10, 11], для β -D-Gal — [10, 11], для α -L-Rha — [12, 13]. Поскольку рентгеноструктурный анализ β -L-Rha отсутствует, координаты атомов этого остатка нами получены зеркальным отображением координат атомов остатка β -D-Man [14]. Для восстанавливающих остатков принята β -конфигурация аномерного центра, поскольку опытные данные ЯЭО приведены в расчете на этот аномер [3]. В случае рамнозы и маннозы мы воспользовались данными более точных структурных исследований α -аномеров этих остатков [13, 15] при условии обращения конфигурации при атоме C1. Валентный угол у атома кислорода гликозидной связи принят равным 117° [16].

Прежде чем перейти к рассмотрению ЯЭО в дисахаридах, остановимся на точности теоретического предсказания межпротонных ЯЭО в конформационно-жестких системах. В нашем распоряжении имеются данные по ЯЭО на протонах β -метилглюкозида и β -метилгалактозида при насыщении сигнала аномерного протона Н1 [9] (см. табл. 1), а также результаты нейтронографического исследования этих моносахаридов [11, 17]. Расчетные величины относительного усиления сигналов протонов Н2, Н3 и Н5 (на атоме Н4 ЯЭО близок к нулю) даны в табл. 1. Теоретические значения по абсолютной величине близки к экспериментальным и точно воспроизводят соотношение ЯЭО на одинаковых протонах двух остатков. Так, из-за большей сближенности протонов Н2 и Н4 в глюкозе ЯЭО на протоне Н2

Экспериментальные и расчетные значения ЯЭО на протонах метил-β-галактозида и метил-β-глюкозида при насыщении резонанса аномерного протона Н1

Гликозиды	Опытные величины ЯЭО на протонах [9]			Расчетные величины ЯЭО на протонах		
	Н2	Н3	Н5	Н2	Н3	Н5
β-Me-Gal	0,10	0,09	0,12	0,14	0,09	0,13
β-Me-Glc	0,05	0,27 *		0,072	0,13	0,14

* Экспериментально доступной величиной является сумма ЯЭО для перекрывающихся сигналов атомов Н3 и Н5.

Таблица 2

Энергетические и геометрические параметры оптимальных конформеров гликозил-1-3-гликозидов

Расстояния (r) в Å, углы (φ , ψ) в град., энергия (U) в ккал/моль

φ , ψ	U	$r(\text{H1}-\text{H3}')$	$r(\text{H1}-\text{H4}')$	Статистические веса конформеров, % *	φ , ψ	U	$r(\text{H1}-\text{H3}')$	$r(\text{H1}-\text{H2}')$	Статистические веса конформеров, %
Gal α 1-3Gal					Gal α 1-3Man				
-60, -50	-3,4	3,0	2,1	68	-60, -30	-3,3	2,7	4,5	65
10, -40	-2,8	2,2	2,3	20	-20, 40	-3,3	2,3	2,8	14
30, 30	-2,8	2,2	3,9	12	30, 30	-3,3	2,4	2,3	21
Gal β 1-3Gal					Gal β 1-3Rha				
40, -50	-3,6	2,2	2,4	90	50, 30	-2,6	2,5	4,3	46
40, 30	-2,2	2,2	3,9	8	30, -50	-2,9	2,2	2,4	44
180, 0	-1,7	3,2	3,2	2	-20, -30	-2,0	2,3	2,3	10
Rha α 1-3Gal					Rha α 1-3Rha				
40, -50	-3,8	2,3	2,5	80	20, -20	-3,5	2,2	3,5	54
50, 30	-2,8	2,4	4,1	10	60, 20	-3,1	2,6	4,3	36
-30, -40	-2,7	2,5	2,3	10	-30, -20	-2,4	2,3	2,8	10
Rha β 1-3Gal					Gal β 1-3Man				
-50, -40	-2,5	2,7	2,1	68	70, 60	-2,9	3,2	2,1	76
-20, 50	-1,8	2,1	3,9	8	20, -50	-2,5	2,2	4,1	17
10, -50	-2,5	2,3	2,2	13	-20, -30	-2,1	2,3	4,2	6
30, 30	-2,0	2,3	4,0	11	180, 0	-1,7	3,2	3,4	1
Gal α 1-3Rha					Gal α 1-3Rha				
-60, -40	-3,7	2,9	2,1	67	-60, -40	-3,7	2,9	2,1	67
0, -40	-2,9	2,3	2,3	9	0, -40	-2,9	2,3	2,3	9
30, 30	-3,3	2,4	4,2	24	30, 30	-3,3	2,4	4,2	24

* Статистические веса определены по свободным энергиям конформеров.

вдвое меньше в β-метилглюкозиде, чем в β-метилгалактозиде по данным как эксперимента, так и расчета. Поскольку расчетные значения ЯЭО завышены для наиболее близких с протоном Н1 атомов Н2, не следует исключать и определенную ошибку в экспериментальном определении положений протонов. Далее, формула 1 получена в предположении только диполь-дипольного механизма спин-решеточной релаксации и не учитывает другие механизмы. Поэтому расчет по формулам 1 и 2 может приводить к завышенным значениям ЯЭО по сравнению с экспериментальными данными.

Перейдем к анализу взаимосвязи конформационных состояний и ЯЭО в гликозил-1-3-галактозидах.

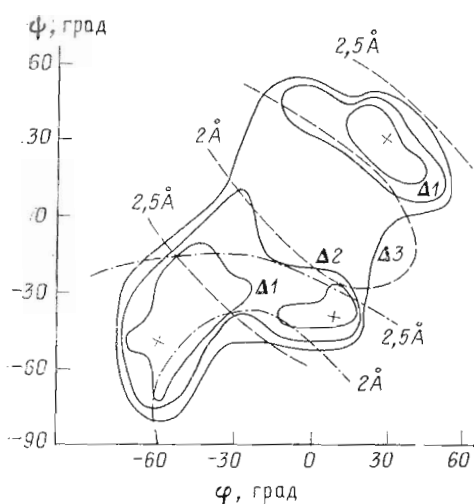


Рис. 2

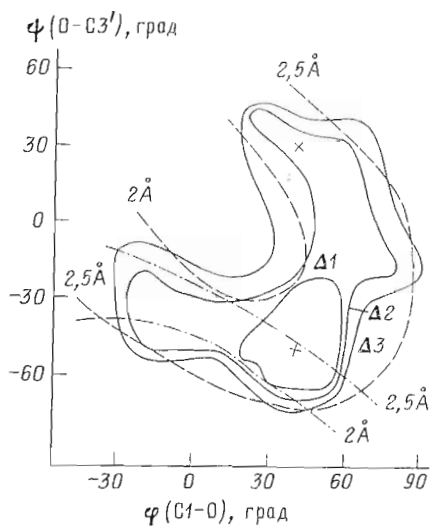


Рис. 3

Рис. 2. Конформационная карта φ (C1—O) — ψ (O—C3') дисахарида Gal α 1—3Gal. На эквипотенциалах указаны относительные значения энергий (Δ 1 ккал/моль и т. д.) по сравнению с энергией самого низкоэнергетического конформера (табл. 2). Крестиком помечены положения минимумов. Контуры одинаковых значений расстояний r (N1—N3') 2 и 2,5 Å показаны пунктиром, расстояний r (N1—N4') 2 и 2,5 Å — штрихпунктиром

Рис. 3. Конформационная карта дисахарида Gal β 1—3Gal

Gal α 1—3Gal. На конформационной карте φ — ψ дисахарида (рис. 2) выделяются три оптимума, геометрические и энергетические параметры которых даны в табл. 2. В самой низкоэнергетической структуре (φ —60°, ψ —50°) агликон находится в *гош*-ориентации по отношению к связи C1—O5 невосстанавливающего остатка. Статистический вклад конформеров, относящихся к области с локальным минимумом —60, —50°, составляет 68% (табл. 2). Этот вклад оценен на основе расчета статистической суммы. Вклад конформеров области с минимумом φ 30°, ψ 30°, в которых агликон находится приблизительно в *транс*-ориентации, составляет только 12%. Таким образом, расчет, учитывающий свободную энергию конформеров, естественно объясняет предпочтительность значений угла φ —30°—70° (на рис. 2 в пределах именно этого диапазона угла φ находится контур с относительной энергией 1 ккал/моль) без введения каких-либо ограничений, связанных с *экзо*-аномерным эффектом [8, 9].

Согласно расчету, в рассматриваемых дисахаридах (табл. 2) в пределах расстояний r (N1—N3') и r (N1—N4') 2,0—2,5 Å при насыщении резонанса протона N1 ЯЭО на атомах N3' и N4' изменяются от 0,20 до 0,05, а в пределах расстояний 2,6—3 Å — от 0,04 до 0. Таким образом, ЯЭО будут обуславливать прежде всего те конформеры, в которых расстояния между соответствующими протонами <2,5 Å.

Рассмотрим характер изменения расстояний r (N1—N3') и r (N1—N4') в пределах углов вращения φ и ψ , допустимых по невалентным взаимодействиям, в случае дисахарида Gal α 1—3Gal (рис. 2). В области, ограниченной углами φ от —20 до —60°, т. е. включающей в себя конформеры, представленные с максимальным статистическим весом, расстояния между атомами N1 и N4' почти не изменяются и близки к сумме ван-дер-ваальсовых радиусов двух атомов водорода (2—2,4 Å). Таким образом, указанные атомы эффективно контактируют друг с другом. С другой стороны, расстояния между атомами N1 и N3' несколько больше суммы ван-дер-ваальсовых радиусов водородов (2,4—3 Å). Статистический расчет вкладов конформеров с расстояниями r (N1—N3') \leq 2,5 Å и r (N1—N4') \leq 2,5 Å показывает, что они равны 56 и 73% соответственно (табл. 3). Среднестатистические величины расстояний $\langle r$ (N1—N4') \rangle и $\langle r$ (N1—N3') \rangle также оказались близкими, однако $\langle r$ (N1—N4') \rangle < $\langle r$ (N1—N3') \rangle : 2,46 и 2,57 Å (табл. 4).

Содержание (%) конформеров с заданным расстоянием (r , Å) между протонами в расчетных конформациях гликозил-1-3-гликозидов

Дисахариды	$r(\text{H1}-\text{H3}')$			$r(\text{H1}-\text{H4}')$		
	2-2,5	>2,5-3,0	>3,0-4,0	2-2,5	>2,5-3,0	>3,0-4,0
Gal α 1-3Gal	56	43		73	4	23
Rha β 1-3Gal	65	29	6	68	12	22
Gal β 1-3Gal	99	1		40	36	24
Rha α 1-3Gal	99	1		37	24	39
$r(\text{H1}-\text{H2}')$						
Gal α 1-3Man	91	9		25	21	54
Gal β 1-3Rha	92	8		24	23	53
Rha α 1-3Rha	91	9		20	20	60
Gal β 1-3Man	50	31	19	56	10	34
Gal α 1-3Rha	53	47		58	4	38

Таблица 4

Средние значения ЯЭО ($\langle f_{\text{H1}}^{\text{H3}'} \rangle$ и т. д.), расстояний (r , Å) между протонами и констант (J^{Φ} и J^{Ψ}) спин-спинового взаимодействия (в Гц) в гликозил-1-3-гликозидах

Дисахариды	$\langle f_{\text{H1}}^{\text{H3}'} \rangle$	$\langle f_{\text{H1}}^{\text{H4}'} \rangle$	$\langle r(\text{H1}-\text{H3}') \rangle$	$\langle r(\text{H1}-\text{H4}') \rangle$	$\langle J^{\Phi} \rangle$	$\langle J^{\Psi} \rangle$	Опытные величины ЯЭО на протонах	
							H3'	H4'
Gal β 1-3Gal	0,13	0,03	2,25	2,7	3,4	3,3		
Rha α 1-3Gal	0,13	0,03	2,3	2,9	3,4	3,7	0,07	0,01 [3]
Gal α 1-3Gal	0,08	0,10	2,57	2,46	3,3	3,6	0,06	0,10 [8]
Rha β 1-3Gal	0,085	0,085	2,48	2,64	3,4	3,7	0,065	0,0065 [3]
	$\langle f_{\text{H1}}^{\text{H3}'} \rangle$	$\langle f_{\text{H1}}^{\text{H2}'} \rangle$	$\langle r(\text{H1}-\text{H3}') \rangle$	$\langle r(\text{H1}-\text{H2}') \rangle$	$\langle J^{\Phi} \rangle$	$\langle J^{\Psi} \rangle$	H3'	H2'
Gal α 1-3Man	0,13	0,03	2,35	3,20	3,5	4,1		
Gal β 1-3Rha	0,13	0,03	2,35	3,30	3,4	4,1		
Rha α 1-3Rha	0,13	0,03	2,36	3,40	3,1	4,0	0,13	- [18]
Gal β 1-3Man	0,10	0,12	2,55	2,73	3,0	3,7		
Gal α 1-3Rha	0,10	0,12	2,54	2,94	3,3	4,0		

Отсюда очевидно, что ЯЭО на протонах H3' и H4' при насыщении сигнала H1 должны быть близки, но несколько сильнее на протоне H4'. Расчетные значения этого эффекта (0,10 на H4' и 0,08 на H3') хорошо согласуются с экспериментальными данными по Gal α 1-3Gal: 0,10 (H4') и 0,06 (H3') [8].

Тот факт, что протоны H3' и H4' в одинаковой мере испытывают пространственные возмущения от атома H1, не доказывает, что дисахариды существуют в одной конформации, в которой этот протон располагается на одном и том же расстоянии от атомов H3' и H4'. Напротив, имеются конформации со сближенными и удаленными как атомами H1 и H3', так и H1 и H4', но общее конформационное распределение таково, что ЯЭО на протонах H3' и H4' одинаково.

Gal β 1-3Gal. В пределах низкоэнергетических эквипотенциалей (например, 1 ккал/моль) на конформационной карте дисахарида (рис. 3) весьма характерно изменяются расстояния между протонами H1 и H3'. Изменение углов вращения φ и ψ практически не сказывается на расстояниях $r(\text{H1}-\text{H3}')$, которые составляют всего 2,1-2,3 Å; напротив, величины $r(\text{H1}-\text{H4}')$ находятся в диапазоне 2-3 Å. Таким образом, обращение конфигурации аномерного центра гликозидной связи ранее рассмотренного дисахарида (Gal α 1-3Gal) приводит к существенному сближению протонов H1 и H3' и в целом к взаимному удалению протонов H1 и H4'. Это.

наглядно характеризуется распределением конформации по расстояниям $r(\text{H1}-\text{H3}')$ и $r(\text{H1}-\text{H4}')$. Если вес конформеров с $r(\text{H1}-\text{H3}') < 2,5 \text{ \AA}$ составляет 99%, то вклад конформеров с $r(\text{H1}-\text{H4}') < 2,5 \text{ \AA}$ равен только 40% (табл. 3), вследствие чего среднее расстояние $\langle r(\text{H1}-\text{H3}') \rangle$, равное 2,25 Å, значительно меньше величины $\langle r(\text{H1}-\text{H4}') \rangle$, 2,7 Å (табл. 4). Таким образом, в дисахариде Gal β 1-3Gal гораздо более сильный ЯЭО должен наблюдаться на протоне H3'. Расчет для значений ЯЭО дает 0,13 (H3') и 0,03 (H4').

В свете данных конформационного анализа дисахарид Gal β 1-3Gal становится понятным, почему у него по сравнению с Gal α 1-3Gal в спектре ^{13}C -ЯМР наблюдается дополнительное смещение сигнала атома C1 невосстанавливающего остатка в более слабое поле. Химические сдвиги этого атома углерода составляют 105,2 м. д. в случае Gal β 1-3Gal и 96,6 м. д. в случае Gal α 1-3Gal [3], тогда как в метилпиранозидях Me- β -Gal и Me- α -Gal — 104,9 и 100,5 м. д. [19] соответственно.

В спектроскопии ^{13}C -ЯМР накоплено значительное число экспериментальных данных, когда пространственное « γ -гош»-взаимодействие протонов вносит определенный вклад в изменение положений сигналов атомов углерода [19]. В данном примере именно наличием такого « γ -гош»-стерического возмущения протона H1 экваториальным протоном H4' в β -положении агликона (рис. 1) можно естественно объяснить дополнительное смещение сигнала атома C1 в сильное поле у дисахарид Gal α 1-3Gal в отличие от дисахарид Gal β 1-3Gal, в котором протоны H1 и H4' взаимно удалены. Кроме того, сближение протонов, разделенных двумя C—C-связями (в нашем случае H1 и H3'), как известно, приводит к низкопольному сдвигу сигналов атомов C в спектрах ^{13}C -ЯМР [19], что и наблюдается у дисахарид Gal β 1-3Gal.

Rha α 1-3Gal. Этот дисахарид отличается от Gal β 1-3Gal как обращением абсолютной конфигурации, так и конфигурацией аномерного центра невосстанавливающего остатка. Тем не менее оба дисахарида характеризуются одной и той же низкоэнергетической конформацией (φ, ψ 40, -50° , табл. 2). На конформационной карте по-прежнему в пределах эквипотенциали 1 ккал/моль расстояния между атомами H1 и H3' составляют 2,1—2,4 Å, тогда как расстояния $r(\text{H1}-\text{H4}')$ могут изменяться более существенно: от 2,1 до 3,5 Å. В обоих дисахаридах вклад конформеров с $r(\text{H1}-\text{H3}') < 2,5 \text{ \AA}$ составляет 99% (табл. 3). Таким образом, структуры Rha α 1-3Gal и Gal β 1-3Gal являются примером того, когда одновременное обращение двух конформационных параметров остатков сопровождается сохранением как формы потенциальной поверхности, так и распределения расстояний между протонами дисахаридов.

Вследствие этого предсказываемые расчетом величины ЯЭО на атомах H3' и H4' в двух дисахаридах близки: 0,13 и 0,03 соответственно (табл. 4). По абсолютной величине эти значения завышены по сравнению с найденными экспериментально ЯЭО при насыщении резонанса протона H1 в дисахариде Rha α 1-3Gal: 0,07 и 0,007 [3]. Однако расчет правильно передает тенденцию к значительному относительному усилению сигнала от протона H3', а также ослабление взаимного возмущения протонов H1 и H4'.

Rha β 1-3Gal. Среди гликозил-1-3-галактозидов этот дисахарид наиболее конформационно лабилен. На его конформационной карте в пределах эквипотенциали с относительной энергией 1 ккал/моль углы вращения φ и ψ могут изменяться от -80 до $+50^\circ$. Все четыре оптимальные структуры имеют близкие значения энергий (табл. 2), и предпочтительность конформации с углами вращения φ, ψ 50, -40° с *гош*-ориентацией агликона относительно связи C1—O5 по сравнению с другими обусловлена только энтропийным фактором.

В пределах контуров конформационной карты Rha β 1-3Gal с относительной энергией 1 ккал/моль в довольно широких пределах могут изменяться расстояния как $r(\text{H1}-\text{H4}')$, так и $r(\text{H1}-\text{H3}')$ (2,1—3,3 Å). Тем не менее статистический вес конформеров со сближенными протонами H1 и H3' ($r(\text{H1}-\text{H3}') < 2,5 \text{ \AA}$) равен статистическому весу структур со сближенными протонами H1 и H4' — 65 и 68% соответственно (табл. 3). Поэтому

предсказываемые расчетом ЯЭО на протонах НЗ' и Н4' дисахарида: Rha β 1-3Gal равны и составляют 0,085; экспериментально наблюдаемые величины — 0,065 и 0,065 [3]. По-прежнему расчетные значения несколько завышены, но они точно передают соотношение ЯЭО на атомах НЗ' и Н4' (1 : 1). Также отметим, что в соответствии с экспериментальными данными теоретическая величина ЯЭО на протоне Н4' несколько меньше в дисахариде Rha β 1-3Gal, чем в дисахариде Gal α 1-3Gal (табл. 4).

Потенциальная возможность возмущения протона Н1 протоном Н4' должна обуславливать смещение сигнала углерода С1 рампы в спектре ¹³C-ЯМР в сильное поле. Действительно, химический сдвиг атома С1 рампы в дисахаридах Rha β 1-3Gal и Rha α 1-3Gal равен 98,1 и 103,6 м. д. соответственно [3]. На относительное сближение протонов Н1 и Н4' в дисахариде Rha β 1-3Gal по сравнению с Rha α 1-3Gal также указывают β -эффекты гликозилирования. β -Эффект гликозилирования представляет собой относительное смещение сигнала углерода в β -положении агликона по сравнению с незамещенным моносахаридным остатком в спектрах ¹³C-ЯМР [4]. Из-за взаимодействия протонов Н1 и Н4' он значительно сильнее в дисахариде Rha β 1-3Gal, чем в дисахариде Rha α 1-3Gal: —3,5 и —0,7 м.д. [4]. Теоретический расчет β -эффектов гликозилирования в этих структурах согласно методике, предложенной нами в работе [5], дает значения —3,3 и —1,4 м. д. соответственно.

Итак, в одной группе гликозил-1-3-галактозидов (Gal β 1-3Gal, Rha α 1-3Gal) с наибольшим статистическим весом представлены конформеры со сближенными протонами Н1 и НЗ', в другой (Gal α 1-3Gal, Rha β 1-3Gal) — Н1 и Н4', вследствие чего ЯЭО при насыщении резонанса Н1 более значительны на атоме НЗ' в первом случае и на Н4' — во втором (табл. 4).

Нами также рассчитаны средние значения констант спин-спинового взаимодействия ³J_{С₁-Н} для фрагментов Н1-С1-О-СЗ' и С1-О-СЗ'-НЗ', конформации которых задаются углами вращения φ и ψ . Далее для удобства будем обозначать константы ³J_{С₁-Н₁} и ³J_{С₁-Н₃'} как J^φ и J^ψ. Зависимость констант J^φ и J^ψ от углов вращения φ и ψ , в углеводах, предложенная Перлиным с соавт. [20], использовалась нами при определении констант индивидуальных конформеров. Отметим, что константы спин-спинового взаимодействия J^φ и J^ψ не столь чувствительны к конформационной специфике дисахаридов, как величины ЯЭО. Для всех четырех гликозил-1-3-галактозидов рассчитанные средние значения <J^φ> и <J^ψ> оказались близкими и равными ~3,5 Гц (табл. 4).

Все гликозил-1-3-галактозиды являются конформационно-лабильными системами. Из расчета следует, что в пределах контура с относительной энергией 1 ккал/моль на картах φ - ψ сосредоточено не менее 70% конформеров, поэтому границы этого контура задают наиболее вероятный диапазон изменения углов вращения φ и ψ . Для пары дисахаридов Gal β 1-3Gal и Rha α 1-3Gal этот диапазон по φ и ψ составляет 40 (20-60) и 80 (-60-20°) соответственно, тогда как для пары Gal α 1-3Gal и Rha β 1-3Gal он существенно больше —90-110° для двух углов вращения.

Однако, несмотря на наличие на потенциальной поверхности дисахаридов нескольких локальных минимумов, во всех случаях наименьшей свободной энергией обладает один и тот же конформер с *gosh*-ориентацией агликона относительно связи С1-О5 невосстанавливающего остатка. Так, в случае Gal α 1-3Gal ему соответствуют углы вращения —60, —50°, в случае Gal β 1-3Gal 40, —50 и 50, 30° их статистические веса равны 68 и 98% (табл. 2) соответственно. Напротив, вклад конформеров с приближенной *trans*-ориентацией связи О-СЗ' относительно связи С1-О5 (φ 30°, ψ 30° для дисахаридов Gal α 1-3Gal и Rha β 1-3Gal) невелик и не превышает 10% (табл. 2), что сопряжено с меньшей энтропией этого состояния.

В заключение рассмотрения гликозил-1-3-галактозидов остановимся на следующем обстоятельстве. В настоящее время в конформационном анализе олиго- и полисахаридов широкое распространение получила концепция существенной роли *экзо*-аномерного эффекта в определении пространственной структуры таких молекул [8, 9, 18]. Поэтому нами проведена оценка:

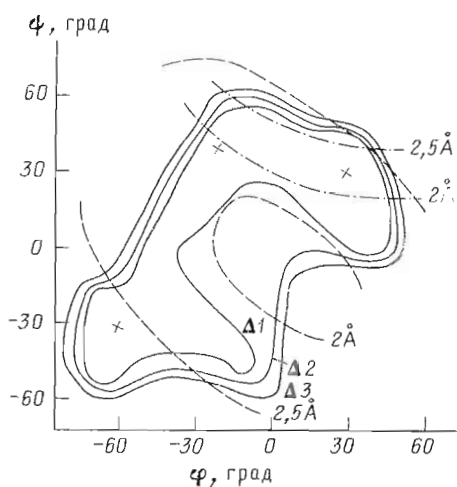


Рис. 4

Рис. 4. Конформационная карта дисахарида Gal α 1-3 Man. Контуры одинаковых значений расстояний $r(\text{N1} - \text{N3}')$ показаны пунктиром, $r(\text{N1} - \text{N2}')$ — штрихпунктиром

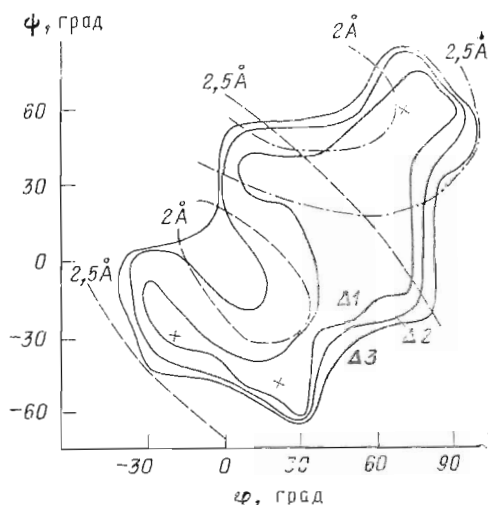


Рис. 5

Рис. 5. Конформационная карта дисахарида Gal β 1-3 Man

чувствительности средних значений ЯЭО к этому энергетическому компоненту. Однако введение в расчет вакуумной функции экзо-аномерного эффекта, найденной в квантово-химических расчетах [21], как это делается в работах [8, 9, 18], нельзя признать целесообразным, поскольку в этом случае совершенно игнорируется влияние водной среды. Вместе с тем в нашем распоряжении имеются экспериментальные величины аномерного эффекта, адекватного по своей природе экзо-аномерного эффекту, для углеводных остатков в воде [22]. Так, для глюкозы он равен 0,55 ккал/моль, для 2-дезоксид-*D*-арабиногексопиранозы — 0,85 ккал/моль [23]. Последняя величина была принята в качестве возможной меры дополнительной электронной стабилизации *gosh*-ориентации агликона относительно связи C1—O5 восстанавливающего остатка по сравнению с *trans*-ориентацией. Поэтому функция экзо-аномерного эффекта нами задана в виде $U_0(1 - \cos \varphi)$, где параметр U_0 подбирался таким образом, чтобы разность энергий при *gosh*- и *trans*-ориентациях агликона (т. е. при +60 и -60°) составляла 0,85 ккал/моль.

Статистический расчет ЯЭО с дополнительным учетом этой функции (помимо невалентных взаимодействий и торсионного вклада) приводит к результатам, почти совпадающим с данными табл. 4. Отметим только, что при учете экзо-аномерного эффекта величины ЯЭС в паре Gal α 1-3Gal и Rha β 1-3Gal несколько усиливаются на протоне H4'(0,10), тогда как в паре Gal β 1-3Gal и Rha α 1-3Gal несколько уменьшаются также на протоне H4'(0,02). Адекватность результатов вполне естественна, поскольку вклад конформеров области с минимумом, соответствующим *gosh*-ориентации агликона, преобладает в двух расчетных приближениях.

Обратимся теперь к ряду дисахаридов с манно-конформацией восстанавливающего остатка. Так как для таких соединений имеются экспериментальные данные, когда Hex²*r* — остатки маннозы или рамнозы, мы прежде всего исследовали зависимость конформационных свойств дисахаридов от конфигурации аномерного центра Hex¹*r* и от конфигурации Hex²*r*. В этих дисахаридах с протоном H1 помимо атомов H3' могут быть сближены экваториальные протоны у атома C2 восстанавливающих остатков. В то же время расстояния между атомами H1 и H4' в допустимых по невалентным взаимодействиям конформациях превышают 3,6 Å. Вследствие этого нас будут интересовать ЯЭО на протонах H3' и H2' при насыщении резонанса атома H1.

Gal α 1-3Man. На конформационной карте дисахарида (рис. 4) выделяются две области разрешенных конформаций: в одной значения углов

ψ и ϕ положительны, в другой — отрицательны. Вместе с тем, несмотря на возможность существенных конформационных превращений, расстояния между атомами Н1 и Н3' изменяются незначительно. В 91% конформаций $r(\text{Н1}-\text{Н3}') \leq 2,5$ Å, и среднее расстояние $\langle r(\text{Н1}-\text{Н3}') \rangle$ равно 2,35 Å (табл. 4). Что касается расстояний между протопами Н1 и Н2', то с наибольшим весом представлены конформеры, в которых $r(\text{Н1}-\text{Н2}') > 3$ Å (54%, табл. 3); $\langle r(\text{Н1}-\text{Н2}') \rangle$ равно 3,2 Å. Отсюда ясно, что ЯЭО на протонах Н3' и Н2' должны быть существенно различны. Расчет дает значения 0,13 (на Н3') и 0,03 (на Н2') (табл. 4).

Galβ1-3Rha. Обращение абсолютной конфигурации остатка Hex^2p и конфигурации аномерного центра остатка Hex^1p относительно дисахарида $\text{Gal}\alpha 1-3\text{Man}$ приводит к структуре с близкими конформационными свойствами и с подобным распределением расстояний $r(\text{Н1}-\text{Н3}')$ и $r(\text{Н1}-\text{Н2}')$. В паре дисахаридов $\text{Gal}\beta 1-3\text{Rha}$ и $\text{Gal}\alpha 1-3\text{Man}$ оно удивительно адекватно (табл. 3). По-прежнему самым существенным является вклад конформеров с расстоянием $r(\text{Н1}-\text{Н3}') < 2,5$ Å (92%), вследствие чего расчетное значение ЯЭО на протоне Н3' в несколько раз больше, чем на протоне Н2'.

Rhaα1-3Rha. Конформационный анализ этого дисахарида интересен тем, что для него имеется экспериментальное определение ЯЭО, что позволяет проверить сделанные нами выводы о пространственных состояниях структур с *манно*-конфигурацией восстанавливающего остатка. Расчетное значение ЯЭО у $\text{Rha}\alpha 1-3\text{Rha}$ на протоне Н3' при насыщении резонанса атома Н1 (0,13) в точности соответствует наблюдаемой величине [18]. Значение ЯЭО на протоне Н2' в работе [18] не указано. Согласно расчету, он может составлять очень малую величину (табл. 4). Таким образом, оба определения ЯЭО показывают, что атомы Н1 испытывают стерические возмущения прежде всего от атомов Н3'. По форме распределения расстояний между протопами дисахарид $\text{Rha}\alpha 1-3\text{Rha}$ примыкает к группе дисахаридов, рассмотренных в предыдущем разделе ($\text{Gal}\alpha 1-3\text{Man}$, $\text{Gal}\beta 1-3\text{Rha}$). Не случайно, что для них получены одинаковые величины ЯЭО: 0,13 (Н3') и 0,03 (Н2') (табл. 4).

Galβ1-3Man. В пределах эквипотенциали 1 ккал/моль конформационной карты дисахарида (рис. 5) расстояния между протомами Н1 и Н3', а также Н1 и Н2' изменяются от 2 до 3,5 Å. Средние расстояния $\langle r(\text{Н1}-\text{Н3}') \rangle$ и $\langle r(\text{Н1}-\text{Н2}') \rangle$ оказались почти равными: 2,55 и 2,73 Å соответственно. Вследствие подобия распределения величины $r(\text{Н1}-\text{Н3}')$ и $r(\text{Н1}-\text{Н2}')$ (так, вклад конформеров с $r < 2,5$ Å в двух случаях составляет 50 и 56% (табл. 3)) расчетные значения ЯЭО также близки: 0,10 (Н3') и 0,12 (Н4).

Конформационная карта этого дисахарида очень похожа на карту для структуры $\text{Gal}\beta 1-3\text{Rha}$. В обоих случаях с наибольшим статистическим весом (~80%) представлены конформеры с *гош*-ориентацией агликона по углу ϕ 30–60°. Тем не менее спектральные характеристики двух дисахаридов существенно различны. Так, химический сдвиг атома С1 галактозы у $\text{Gal}\beta 1-3\text{Rha}$ равен 105,5 м.д., а у $\text{Gal}\beta 1-3\text{Man}$ — 100,2 м.д. [3]. Как и в ранее рассмотренных примерах, мы вновь можем констатировать, что в ряду гликозил-1-3-маннозидов обращение абсолютной конфигурации одного из остатков приводит к изменению распределения расстояний между взаимодействующими протонами. Если в структуре $\text{Gal}\beta 1-3\text{Rha}$ в большей степени сближены протоны Н1 и Н3', то в случае $\text{Gal}\beta 1-3\text{Man}$ протон Н1 испытывает стерические возмущения от атома Н2' агликона. Вследствие этого «γ-гош»-взаимодействия протонов сигнал атома С1 в дисахариде $\text{Gal}\beta 1-3\text{Man}$ смещен в более сильное поле.

Galα1-3Rha. Геометрические характеристики оптимальных структур этого дисахарида весьма различны. Если в конформации с углами вращения ϕ и ψ —60, —40° расстояния $r(\text{Н1}-\text{Н3}')$ и $r(\text{Н1}-\text{Н2}')$ равны 2,9 и 2,1 Å соответственно, то в конформации с ϕ , ψ 30, 30°, напротив, велико расстояние $r(\text{Н1}-\text{Н2}')$, равное 4,2 Å, тогда как $r(\text{Н1}-\text{Н3}')$ составляет 2,4 Å (табл. 2). Первая структура оптимальна по критерию *экзо*-аномерного эффекта. Если бы ее вклад в конформационное равновесие дисахари-

да был подавляющим ($\sim 100\%$, как предполагается в работах [8, 9]), то на протоне $H2'$ наблюдался бы ЯЭО, неизмеримо более сильный, чем на протоне $H3'$ (расчетные величины ЯЭО: 0,22 ($H2'$) и 0,04 ($H3'$)). Однако учет всей потенциальной поверхности дисахарида $Gal\alpha 1-3Rha$ приводит к почти равным значениям ЯЭО: 0,10 ($H3'$) и 0,12 ($H2'$) (табл. 4). Такие же величины ЯЭО на указанных протонах получены также для дисахарида $Gal\beta 1-3Man$, отличающегося от $Gal\alpha 1-3Rha$ двумя конфигурационными параметрами.

На достоверность конформационного распределения дисахарида $Gal\alpha 1-3Rha$, предложенного в данной работе (табл. 1), указывает также то обстоятельство, что для него расчетная величина β -эффекта гликозилирования для углерода $C2'$ ($-3,4$ м.д.) оказалась весьма близкой к экспериментально наблюдаемой в родственной структуре $ManNAc\alpha 1-3Rha$: $-4,2$ м.д. [4].

Конформационный анализ дисахарида $Gal\alpha 1-3Rha$ позволяет сделать важное замечание относительно интерпретации экспериментальных данных по ЯЭО. Обратим внимание, что среднестатистическое расстояние между протонами $H1$ и $H2'$, $\langle r(H1-H2') \rangle > \langle r(H1-H3') \rangle$ (2,94 и 2,54 Å соответственно, табл. 4), тем не менее расчетная величина ЯЭО неожиданно также больше на протоне $H2'$ (табл. 4). Это обусловлено тем, что расстояния между протонами $H1$ и $H2'$ в допустимых конформациях изменяются в значительно большем диапазоне (2–4,3 Å), чем расстояния между протонами $H1$ и $H3'$ (2,2–3 Å), вследствие чего $\langle r(H1-H2') \rangle > \langle r(H1-H3') \rangle$. Однако в определенных конформациях дисахарида $Gal\alpha 1-3Rha$ ЯЭО на протоне $H2'$ может быть существенно сильнее, чем максимальный ЯЭО на протоне $H3'$, поэтому среднее значение ЯЭО на атоме $H2'$ оказывается больше, чем на атоме $H3'$. Отсюда очевидно, что, поскольку экспериментальные характеристики — усредненные величины, судить о соотношении расстояний между интересующими нас атомами непосредственно по ЯЭО на них весьма рискованно. Иначе говоря, нельзя без специального статистического анализа наблюдаемым величинам ЯЭО соотносить определенную пространственную структуру дисахарида. Этот вопрос подробно рассмотрен Джардецким [24].

Как и в случае гликозил-1-3-галактозидов, где мы отметили близость средних значений $\langle J^{\psi} \rangle$ и $\langle J^{\phi} \rangle$, в пяти дисахаридах с *манно*-конфигурацией остатка Hex^2p соответствующие константы также почти равны между собой: в среднем $\langle J^{\psi} \rangle \sim 3,4$, а $\langle J^{\phi} \rangle \sim 4$ Гц (табл. 4). Для дисахарида $Rha\alpha 1-3Rha$ константа J^{ψ} (3,6 Гц) определена экспериментально [18], т. е. средняя величина $\langle J^{\psi} \rangle$, полученная в результате статистического расчета, оказалась близкой к наблюдаемой величине. Заметим, что оценка этой константы на основе приближения, учитывающего *экзо*-аномерный эффект [9], приводит к явно завышенному значению — 5 Гц.

Таким образом, по величинам ЯЭО на протонах агликона — $H3'$ и $H2'$ при насыщении резонанса атома $H1$ невосстанавливающего остатка все гликозил-1-3-маннозиды могут быть разделены на две группы: в одной значительны эффекты только на протонах $H3'$, в другой — как на $H2'$, так и на $H3'$. Однако такую же закономерность мы наблюдали и в ряду гликозил-1-3-галактозидов, если учесть, что в этом случае возмущаемым является атом $H4'$, а не $H2'$.

Из табл. 4 видно, что теоретические значения ЯЭО на протонах $H3'$ и $H2'$ в паре дисахаридов $Gal\alpha 1-3Man$ и $Gal\beta 1-3Rha$ равны ЯЭО в дисахаридах $Gal\beta 1-3Gal$ и $Rha\alpha 1-3Gal$ с *галакто*-конфигурацией остатка Hex^2p , но уже на протонах $H3'$ и $H4'$ — 0,13 и 0,03 соответственно. Возможно, что экспериментальные определения ЯЭО по абсолютной величине будут различны, но расчет правильно вскрывает общую закономерность, характерную для всех четырех структур, а именно пространственное возмущение протона $H1$ протоном $H3'$ и слабые взаимодействия между атомами $H1$ и $H2'$ в одном случае и $H1$ и $H4'$ — в другом. Таким образом, при изменении конфигурации восстанавливающего остатка с *манно*- на *галакто*- (или наоборот) спектральные характеристики должны сохраняться в тех структурах, в которых имеет место обращение конфи-

гурации аномерного центра гликозидной связи или абсолютной конфигурации одного из остатков, т. е. в структурах с нечетным числом конфигурационных параметров. Действительно, во всех четырех дисахаридах наблюдается низкопольный сдвиг сигнала атома C1 остатка Hex¹p в спектрах ¹³C-ЯМР [3], а β-эффекты гликозилирования (в одном случае на атоме C2', в другом — на C4') невелики.

Общее характерное свойство дисахаридов Galα1-3Man, Galβ1-3Rha, Galβ1-3Gal и Rhaα1-3Gal, которое обуславливает симбатность параметров спектров ЯМР, состоит в том, что в этих структурах вклад конформеров с расстояниями $r(H1-H3') < 2,5 \text{ \AA}$ превышает 90%. Кроме того, в дисахаридах Galα1-3Man и Galβ1-3Rha распределение расстояний $r(H1-H2')$ оказывается близким распределению расстояний $r(H1-H4')$ в дисахаридах Galβ1-3Gal и Rhaα1-3Gal (табл. 3). Подобное заключение можно сделать и о дисахаридах Galα1-3Rha, Rhaβ1-3Man, Galα1-3Gal, Rhaβ1-3Gal.

Подводя итог конформационного анализа гликозил-1-3-гликозидов с галакто- и манно-конфигурацией восстанавливающего остатка, мы можем заключить, что все указанные дисахариды могут быть разделены на две стереохимические группы. В рассматриваемом ряду соединений эти группы таковы:

Galα1-3Gal (1:1)	Galβ1-3Gal (4:1)
Rhaβ1-3Gal (1:1)	Rhaα1-3Gal (4:1)
Galα1-3Rha (1:1)	Galα1-3Man (4:1)
Galβ1-3Man (1:1)	Galβ1-3Rha (4:1)
	Rhaα1-3Rha (4:1)

Общность дисахаридов каждой группы отчетливо видна из соотношений рассчитанных ЯЭО (с точностью до целого) на протонах H3' и экваториальных протонах в β-положении агликона (H4' или H2') при насыщении резонанса атома H1, которые указаны в скобках. Подчеркнем, что в дисахаридах в пределах каждой группы преимущественные конформеры, конформационное распределение и конформационная гибкость, определяемая диапазоном допустимых значений углов φ и ψ, могут быть существенно различными, но распределения по расстояниям $r(H1-H3')$ и $r(H1-H4')$ (или $r(H1-H2')$ при манно-конфигурации остатка Hex²p) оказываются близкими. Таким образом, мы определили тот отличительный признак, который позволяет естественно классифицировать дисахариды по их характерным спектроскопическим проявлениям, в данном случае в спектрах ЯМР.

Конформационный анализ вскрыл стереохимическую природу общности и различий в дисахаридах, различающихся абсолютными конфигурациями остатков, конфигурациями аномерного центра гликозидной связи, манно- или галакто-конфигурацией восстанавливающего остатка. Так, гликозил-1-3-галактозиды (как и гликозил-1-3-маннозиды) одного ряда должны отличаться четным числом конфигурационных параметров, например абсолютными конфигурациями двух остатков или абсолютной конфигурацией одного из остатков и конфигурацией аномерного центра остатка Hex¹p, так как только в этом случае сохраняется распределение по расстояниям $r(H1-H3')$ и $r(H1-H4')$ (или $r(H1-H2')$).

Поскольку экспериментальные величины ЯЭО и β-эффектов гликозилирования естественно воспроизводятся при учете всей потенциальной поверхности структур, можно заключить, что дисахариды являются конформационно-лабильными системами, в которых диапазон допустимых значений углов φ и ψ (по невалентным взаимодействиям) составляет 100°. Так как нами были привлечены опытные оцепки для водной среды, то, как и в предыдущих наших работах [4, 5], закономерен вывод, что в водных растворах пространственное строение ди- и олигосахаридов определяется прежде всего невалентными взаимодействиями — другими словами, атом-атомные потенциалы здесь оказываются потенциалами средней силы. Ни экзо-аномерный эффект, ни электростатические взаимодействия, ни внутримолекулярные водородные связи OH...O в этих условиях не

играют заметной роли. Заметим, что в таком приближении удалось удовлетворительно воспроизвести не только относительные, но и абсолютные величины ЯЭО.

Несмотря на конформационную лабильность, во всех дисахаридах с наибольшим статистическим весом (не менее 70%) представлены структуры области с *gosh*-ориентацией агликона относительно связи С1—О5 невосстанавливаемого остатка, в которых $|\varphi| \sim 50 \pm 20^\circ$. Преобладающей причиной таких конформеров в первую очередь обусловлена энтропийным фактором, а не электронными взаимодействиями неподеленных пар атомов кислорода О1 и О5, которые в водной среде не могут быть значительными. Именно игнорирование энтропии состояний привело авторов работ [8, 9] к концепции *экзо*-аномерного эффекта в углеводных цепях и их структурной жесткости в условиях раствора. С нашей точки зрения, описание пространственной структуры дисахаридов, а следовательно, дисахаридных звеньев в олиго- и полисахаридах какой-либо одной парой углов вращения φ и ψ лишено физического смысла. В водных растворах ди- и олигосахаридов имеется сложное конформационное равновесие, которое определяется всей формой потенциальной поверхности молекулы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Липкин Г. М., Веровский В. Е., Кочетков Н. К. Биоорганич. химия, 1983, т. 9, № 9, с. 1269—1284.
2. Shirmer R. E., Noggle J. H., Davis J. P., Hart P. A. J. Amer. Chem. Soc., 1970, v. 92, № 11, p. 3266—3273.
3. Шашков А. С. Биоорганич. химия, 1983, т. 9, № 2, с. 246—253.
4. Шашков А. С., Усов А. И., Кнурель Ю. А., Дмитриев Б. А., Кочетков Н. К. Биоорганич. химия, 1981, т. 7, № 7, с. 1364—1374.
5. Липкин Г. М., Кочетков Н. К. Биоорганич. химия, 1983, т. 9, № 3, с. 407—418.
6. Scott R. A., Scheraga H. A. J. Chem. Phys., 1966, v. 44, № 8, p. 3054—3068.
7. Tvaroška I., Blecha T. Tetrahedron Lett., 1975, № 4, p. 249—252.
8. Lemieux R. U., Bock K., Delbaere L. T. J., Koto S., Rao V. S. Can. J. Chem., 1980, v. 58, № 6, p. 631—653.
9. Thogersen H., Lemieux R. U., Bock K., Meyer B. Can. J. Chem., 1982, v. 60, № 1, p. 44—57.
10. Sheldrick B. Acta crystallogr., 1976, v. B32, № 4, p. 1016—1020.
11. Takagi Sh., Jeffrey G. A. Acta crystallogr., 1979, v. B35, № 2, p. 902—906.
12. Killean R. C. G., Lawrence J. L., Sharma V. C. Acta crystallogr., 1971, v. B27, № 9, p. 1707—1710.
13. Takagi Sh., Jeffrey G. A. Acta crystallogr., 1978, v. B34, № 6, p. 2551—2555.
14. Warin V., Baert F., Fouret R., Strecker G., Spik G., Fournet B., Montreuil J. Carbohydr. Res., 1979, v. 76, p. 11—22.
15. Jeffrey G. A., McMullan R. K., Takagi S. A. Acta crystallogr., 1977, v. B33, № 3, p. 728—737.
16. Arnott S., Scott W. E. J. Chem. Soc. Perkin Trans. II, 1972, № 3, p. 324—335.
17. Jeffrey G. A., Takagi S. Acta crystallogr., 1977, v. B33, № 3, p. 738—742.
18. Bock K., Josephson S., Bundle D. R. J. Chem. Soc. Perkin Trans. II, 1982, № 1, p. 59—70.
19. Шашков А. С., Чижов О. С. Биоорганич. химия, 1976, т. 2, № 4, с. 437—497.
20. Hamer G. K., Balza F., Cyr N., Perlin A. S. Can. J. Chem., 1978, v. 56, № 24, p. 3109—3116.
21. Jeffrey G. A., Pople J. A., Binkley J. S., Visheveshwara S. J. Amer. Chem. Soc., 1978, v. 100, № 2, p. 373—379.
22. Строддарт Дж. Стереохимия углеводов. М.: Мир, 1975.
23. Angyal S. J. Angew. Chem., Intern. Ed., 1969, B. 8, № 3, S. 157—166.
24. Jardetzky O. Biochim. et biophys. acta, 1980, v. 621, p. 227—232.

Поступила в редакцию
10.I.1984

THEORETICAL CONFORMATIONAL ANALYSIS AND NUCLEAR OVERHAUSER EFFECT IN GLYCOSYL 1—3 GLYCOSIDES

LIPKIN G. M., KOCHETKOV N. K.

N. D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Academy of Sciences of the USSR, Moscow

Theoretical conformational analysis of glycosyl 1—3 glycosides and calculation of the nuclear Overhauser effects for H2', H3' and H4' protons of reducing residues at the saturation of anomeric H1 protons of nonreducing residues, have been carried out. It is shown that all 1—3 linked disaccharides differing in absolute configurations of residues, configuration of the anomeric center of glycosidic bond and *galacto*- or *manno*-configuration of the reducing residue, can be divided into two groups. Each group manifests characteristic spatial effects both in ^1H and ^{13}C NMR spectra.