



УДК 547.458.02:541.63

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ КОНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ СПЕЦИФИЧЕСКИХ  
О-АНТИГЕННЫХ ПОЛИСАХАРИДОВV. ДИСАХАРИДНЫЕ ЗВЕНЬЯ ПОЛИСАХАРИДА  
*SALMONELLA TYPHIMURIUM*

Фундылер И. Н., Липкин Г. М., Кочетков П. К.

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

Проведен расчет конформаций дисахаридов  $D\text{-Man}(\alpha 1 \rightarrow 4)\text{-L-Rha}$ ,  $L\text{-Rha}(\alpha 1 \rightarrow 3)\text{-D-Gal}$ ,  $D\text{-Gal}(\alpha 1 \rightarrow 2)\text{-D-Man}$  как в приближении механической модели молекулы, так и в приближении квантово-химического метода  $CNDO/2$ . Найдено качественное соответствие результатов.

Ранее [1] для О-антигенного полисахарида *Salmonella typhimurium* методом теоретического конформационного анализа были определены оптимальные конформационные состояния. Цель настоящей работы заключалась в проверке достоверности данных о потенциальных поверхностях дисахаридных звеньев основной цепи полисахарида  $\rightarrow 2)\text{-D-Man}(\alpha 1 \rightarrow 4)\text{-L-Rha}(\alpha 1 \rightarrow 3)\text{-D-Gal}(\alpha 1 \rightarrow$ , полученных в работе [1], путем их сопоставления с результатами квантово-химических расчетов, выполненных в приближении  $CNDO/2$ . Для этого по конформационным картам были определены конформации, соответствующие локальным энергетическим минимумам, после чего их энергии вычислялись квантово-химическим методом.

Такой совместный конформационный анализ позволяет определить в молекулах данного типа роль экзаномерного эффекта [2] — син-аксиального взаимодействия неподеленных электронных пар атомов кислорода  $O_5$  и  $O_1$ . Оно минимально, когда связи  $C1'-O5'$  и  $O-CX$  ( $X=2, 3, 4$ ) пахотятся в *gosh*-ориентации. Наиболее сложной молекулой, для которой квантово-химическим расчетом было установлено наличие экзаномерного эффекта, является диметоксиметан [3, 4]. В более сложных молекулах олигосахаридов с большим числом дополнительных взаимодействий указанный фактор может и не быть определяющим в стабилизации структуры.

Конформации дисахаридов задаются углами вращения гликозидных связей  $C1-O(\varphi)$  и  $O-C(\psi)$ . За нуль отсчета  $\varphi=\psi=0$  принята ориентация, показанная на ньюменовских проекциях (рис. 1). Положительное направление вращения соответствует движению по часовой стрелке, если смотреть от атома  $C1$  к мостиковому атому кислорода и т. д. Координаты атомов, включая гидроксильные протоны углеводных остатков  $\alpha\text{-D-Man}$ ,  $\alpha\text{-L-Rha}$  и  $\alpha\text{-D-Gal}$ , взяты из рентгенографических и нейтронографических исследований [5-7].

В конформационном анализе, выполненном в приближении механической модели молекулы, учитывались невалентные и электростатические взаимодействия, торсионная энергия (см. [1]). Для функций невалентных взаимодействий использована параметризация Скотта и Шераги [8]. Для

Рис. 1. Ньюменовские проекции связей в дисахаридах, определяющих углы вращения  $\varphi$  ( $C1'-O$ ) и  $\psi$  ( $O-CX$ ) ( $X=2, 3, 4$ ) вокруг гликозидных связей, в случае  $\varphi = \psi = 0^\circ$

Рис. 2. Модели низкоэнергетических конформаций (I) (а) и (III) (б) дисахарида  $D-Gal(\alpha 1 \rightarrow 2)-D-Man$

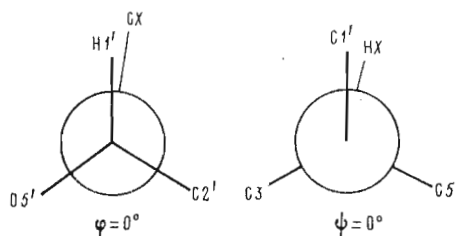


Рис. 1

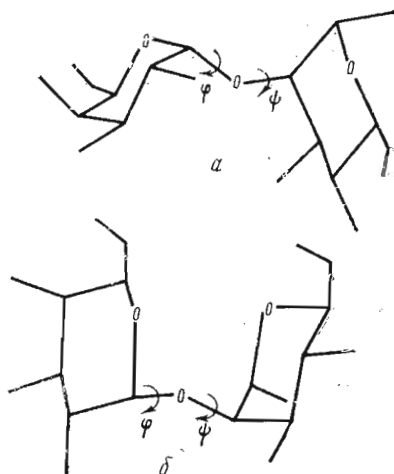


Рис. 2

более четкого выявления эффекта электронных взаимодействий образование водородных связей не учитывалось; случаи, когда такая связь возможна, специально оговариваются. В квантово-химических расчетах по методу *CNDO/2* использовалась специальная программа, позволяющая рассчитывать большие молекулы с числом орбиталей, превышающим 100 [9].

*D-Man* ( $\alpha 1 \rightarrow 4$ )-*L-Rha*. На потенциальной поверхности этого дисахарида имеется 4 локальных минимума. Значения углов вращения в оптимизированных конформерах и их энергии приведены в таблице. В эмпирической схеме расчета выделяются два практически изоэнергетических минимума (I и II), причем значения угла  $\varphi$  ( $C1-O$ ), отвечающие *гош*- и *транс*-ориентациям, отклонены от идеальных значений на  $30^\circ$  и составляют  $-26,3$  и  $+33,2^\circ$  соответственно. Идеальный *гош*-конформер (IV) проигрывает 2 ккал/моль. Результаты квантово-химического расчета вариантов (I), (II) и (IV) находятся в качественном соответствии с приведенными в таблице данными. По-прежнему вариант (IV) высокоэнергетичен. *Транс*-конформер (II) на 1,3 ккал/моль менее выгоден, чем *гош*-(I). Отметим, что квантово-химическая оценка энергий относится к изолированной молекуле. Найденные оптимальные углы вращения для конформеров (I) и (II) в дисахаридах попадают в барьерную область на кривой зависимости энергии от угла вращения  $\varphi$  для диметоксиметана [4]. На этой кривой им соответствуют приблизительно одинаковые энергии ( $\sim 2,5$  ккал/моль), т. е. небольшой проигрыш конформера (I) по сравнению с конформером (II) никак не связан с взаимодействиями электронных пар атомов  $O5$  и  $O1$ . Напротив реальный угол вращения  $\varphi 60^\circ$  в диметоксиметане в случае дисахарида соответствует высокоэнергетическому конформеру.

*L-Rha* ( $\alpha 1 \rightarrow 3$ )-*D-Gal*. В данной молекуле в 3 из 4 локальных минимумов представлены *гош*-конформеры (I)-(III) (см. таблицу). *Транс*-конформация (IV) менее выгодна из-за невалентных отталкиваний. Энергии двух оптимальных структур (II) и (IV), в которых углы  $\varphi$  наиболее близки к идеальным значениям в *гош*- и *транс*-ориентациях, были вычислены также квантово-химическим методом. При этом получено качественное согласие с эмпирическими расчетами.

*D-Gal* ( $\alpha 1 \rightarrow 2$ )-*D-Man*. В двух предпочтительных конформерах этой молекулы (I) и (III) (см. таблицу) углы  $\varphi$  ( $C1-O$ ) находятся как в *транс*-, так и *гош*-областях (рис. 2); однако они на  $\sim 30^\circ$  отличаются от идеальных значений. Конформер (IV) с точной *гош*-ориентацией связи  $O-C2$  менее выгоден по энергии невалентных взаимодействий. По результатам квантово-химических расчетов этот вариант также маловероятен. При этом энергии вариантов (I) и (III) по-прежнему близки, хотя несколько более

Углы вращения ( $\varphi$ ,  $\psi$ , град) и относительные энергии ( $U$ , ккал/моль) в дисахаридных звеньях основной цепи полисахарида *S.typhimurium*

Номер конформации	D-Man( $\alpha 1 \rightarrow 4$ )-L-Rha				L-Rha( $\alpha 1 \rightarrow 3$ )-D-Gal				D-Gal( $\alpha 1 \rightarrow 2$ )-D-Man			
	$\varphi$ (C1'-O)	$\psi$ (O-C4)	$U_{эмпир}$	$U_{квант}$	$\varphi$ (C1'-O)	$\psi$ (O-C3)	$U_{эмпир}$	$U_{квант}$	$\varphi$ (C1'-O)	$\psi$ (O-C2)	$U_{эмпир}$	$U_{квант}$
I	-26,3	-20,5	0,0	0,0	40,0	50,1	0,0	—	26,8	24,8	0,0	1,2
II	33,2	22,6	0,1	1,3	57,2	-25,6	0,0	0,0	33,1 *	11,0	-0,6	-4,5
III	-20,4	-173,0	1,8	—	58,6	28,0	1,1	—	-28,3	59,4	0,1	0,0
IV	-70,1	-28,3	2,0	1,9	-39,1	-12,6	1,5	7,8	-70,7	-24,0	1,1	7,0

\* В этом варианте учтено образование водородной связи O2...O3.

предпочтительным становится конформер со значением угла  $\varphi$  28,3° в *гош*-области.

Как уже отмечалось, для более явного выявления экзоаномерного эффекта в дисахаридах в расчетах не учитывалась возможность образования водородных связей. Однако результаты расчетов дисахарида Gal-Man показывают, что в структуре (I) в принципе возможно образование водородной связи Gal(O2...H—O3)Man, но при несколько иных значениях конформационных параметров:  $\varphi$  33 и  $\psi$  11° (вариант (II)). Из квантово-химических расчетов варианта (II) следует, что энергия такого состояния на 4,5 ккал/моль ниже, чем в варианте (III). Таким образом, в обоих приближениях *транс*-конформер Gal-Man предпочтительнее *гош*-конформера.

При обсуждении экзоаномерного эффекта необходимо учитывать и влияние растворителя. Если по квантово-химическим оценкам величина аномерного эффекта составляет ~3 ккал/моль [3, 4], то по экспериментальным данным в водной среде он не превышает 0,5—1 ккал/моль [2]. Поэтому в воде энергетическая разность структур (I) и (III) должна быть меньше 1,2 ккал/моль, и вклад в равновесие *гош*- и *транс*-конформеров может быть одинаков.

Согласно рентгеноструктурным данным по сахарам [4, 10], в случае метилпиранозидов действительно представлена только *гош*-ориентация связей O1—СН<sub>2</sub> и C1'—O5'. Однако в олигосахаридах диапазон возможных значений угла составляет 60—70°, причем многие экспериментальные величины попадают на барьер энергетической кривой для диметоксиметана. Тем не менее в работах [4, 10] делается вывод о существенной роли экзоаномерного эффекта в олигосахаридах. Отметим, что в конформационных картах мальтозы и целлюлозы область значений угла  $\Phi$ , близких к *транс*-ориентациям агликона, запрещена по невалентным взаимодействиям, тогда как *гош*-область разрешена. Поэтому обнаружение *гош*-конформеров в таких объектах совсем не свидетельствует о значимости экзоаномерного эффекта во всех олигосахаридах.

Из изложенного следует, что в сравнительно небольших молекулах экзоаномерный эффект может быть фактором, определяющим структуру. Однако в олигосахаридах из-за многочисленных дополнительных взаимодействий *гош*-конформация не обязательно должна быть самой низкоэнергетической. Таким образом, в сахарах нельзя переоценивать вклад *гош*-конформеров (ср. работу [11]) и недооценивать вклад *транс*-конформеров. Характер конформационного равновесия в олигосахаридах специфичен в каждом конкретном случае и определяется как типом самих углеводных остатков, так и типом связи между ними.

1. Липкинд Г. М., Кочетков Н. К. Теоретический конформационный анализ специфических О-антигенных полисахаридов. I. О-Антигенный полисахарид *Salmonella typhimurium*.— Биоорг. химия, 1980, т. 6, № 12, с. 1817–1829.
2. Стоддарт Дж. Стереохимия углеводов. М.: Мир, 1975.
3. Tvaroska I., Bleha T. The different nature of the anomeric effect for methoxy and chlorine substituents.— Tetrahedron Lett., 1975, № 4, p. 249–252.
4. Jeffrey G. A., Pople J. A., Binkley J. S., Visheveshwara S. Application of ab initio molecular orbital calculations to the structural moieties of carbohydrates. III.— J. Amer. Chem. Soc., 1978, v. 100, № 2, p. 373–379.
5. Killean R. C. G., Lawrence J. L., Sharma V. C. The refinement of the crystal structure of L-rhamnose monohydrate.— Acta Cryst., 1971, 1327, № 9, p. 1707–1710.
6. Sheldrick B. The crystal structure of the  $\alpha$ - and  $\beta$ -anomers of D-galactose.— Acta Cryst., 1976, B32, № 4, p. 1017–1020.
7. Jeffrey G. A., McMullan R. K., Takagi S. A neutron diffraction study of the hydrogen bonding in the crystal structures of methyl- $\alpha$ -D-mannopyranoside and methyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside.— Acta Cryst., 1977, B33, № 3, p. 728–737.
8. Scott R. A., Scheraga H. A. Conformational analysis of macromolecules. II. The rotational isomeric states of the normal hydrocarbons.— J. Chem. Phys., 1966, v. 44, № 8, p. 3054–3068.
9. Бурштейн К. Я., Фундылер И. Н. Алгоритмы и программы расчета энергии основного состояния сложных органических соединений, содержащих гетероатомы.— Ж. структурн. химии, 1974, т. 15, № 4, p. 758.
10. Perez S., Marchessault R. H. The exo-anomeric effect: experimental evidence from crystal structures.— Carbohydr. Res., 1978, v. 65, № 1, p. 114–120.
11. Lemieux R. U. Human blood groups and carbohydrate chemistry.— Chem. Soc. Rev., 1978, v. 7, № 4, p. 423–452.

Поступила в редакцию  
20.II.1981

THEORETICAL CONFORMATIONAL ANALYSIS OF SPECIFIC O-ANTIGENIC  
POLYSACCHARIDES. V. DISACCHARIDE FRAGMENTS FROM *SALMONELLA*  
*TYPHIMURIUM* POLYSACCHARIDE

FUNDYLER I. N., LIPKIND G. M., KOCHETKOV N. K.

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

Semi-empirical potential energy calculations and CNDO/2 quantum-chemical calculations were carried out for disaccharide fragments of the *Salmonella typhimurium* O-specific polysaccharide: D-Man( $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 4)-L-Rha, L-Rha( $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 3)-D-Gal, D-Gal( $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 2)-D-Man. The results of the two procedures were found to be in a qualitative agreement.