Новый подход к синтезу гексасахаридного фрагмента полисахарида бактерии Streptococcus

Захарова Александра Никитична
Студент
Iowa State University, Department of Chemistry, Ames, Iowa, USA
Российский химико-технологический университет, Высший химический колледж РАН, Москва, Россия
alex.zakharova@gmail.com

Бактерия Streptococcus является возбудителем пневмонии, менингита, ревматоидного артрита и некоторых других опасных болезней, от которых страдают миллионы людей. Эффективным методом профилактики этих заболеваний может стать вакцинация. Большинство вакцин основным антигенным компонентом имеют тот или иной полисахарид (капсульный полисахарид возбудителя), и иммунитет обеспечивается за счет образования к нему антител. Однако использование полисахаридов в вакцинах сопряжено с некоторыми трудностям: их выделение и очистка сложны, а гетерогенность затрудняет стандартизацию. Логичным решением этих проблем кажется создание вакцин на основе синтетических олигосахаридных препаратов.

Задачей нашего исследования была разработка подхода к синтезу гексасахаридного фрагмента полисахарида бактерии Streptococcus – потенциального компонента вакцины; олигосахарид имеет в своей основе линейную углеводную цепь из чередующихся (1→2)- и (1→3)-связанных остатков рамнозы с боковыми ответвлениями в виде одиночных остатков галактозы:

α-Rha*p*-(1→3)-α-Rha*p*-(1→2)-α-Rha*p*-(1→3)-α-Rha*p*
↑ ↑
β-Gal*p* β-Gal*p*

Этот олигосахарид был ранее синтезирован (Zeng, Y.; Kong, F. *Carbohydr. Res*. 2004, 339, 1503-1510), но описанный метод достаточно сложен и поэтому не имеет перспектив для автоматизации и получения больших количеств вещества.

Предложенный нами подход основан на сборке гексасахарида с восстанавливающего конца путем последовательного присоединения частично защищенных моносахаридных строительных блоков, причем в аномерном положении восстанавливающего конца при этом находится фторсодержащий агликон:

Присутствие перфторированной группы позволяет легко выделять синтезируемые соединения из реакционной массы и очищать с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, функционализированном $Si(CH_2)_2C_8F_{17}$ -группами, что открывает возможность для автоматизации метода.

На сегодняшний день в рамках работы были предложены и реализованы синтетические стратегии для получения селективно защищенных моносахаридных строительных блоков, выбранные комбинации защитных групп обеспечивают регио- и стереоселективность образования гликозидных связей. А также был успешно проведен синтез дисахарида по предложенному методу. В дальнейшем планируется продолжить надстройку углеводной цепи для получения гексасахарида.

Автор благодарит профессора химического факультета Iowa State University Dr. Nicola Pohl и аспирантов Gisun Park и Eunho Song за помощь в проведении исследования.