

Н.Э. Нифантьев

К ВОПРОСУ ОБ «АБСОЛЮТНОЙ СТЕРЕОСПЕЦИФИЧНОСТИ» ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЯ

С удовольствием откликаюсь на предложение написать о моей работе в лаборатории Николая Константиновича Кочеткова. Считаю, что для всех, кому довелось работать в этом замечательном научном коллективе, особенно для тех, кто связал себя с дальнейшей исследовательской работой, это, несомненно, было очень важным этапом в их карьере.

Я оказался в Лаборатории химии углеводов ИОХ, поступив в аспирантуру сразу после окончания химфака МГУ в 1980 году. На нашей первой встрече Николай Константинович коротко рассказал мне, какие есть группы в Лаборатории, и, расспросив о моей дипломной работе, предложил работать в группе Леона Владимировича Бакиновского, в которой занимались химическим синтезом полисахаридов.



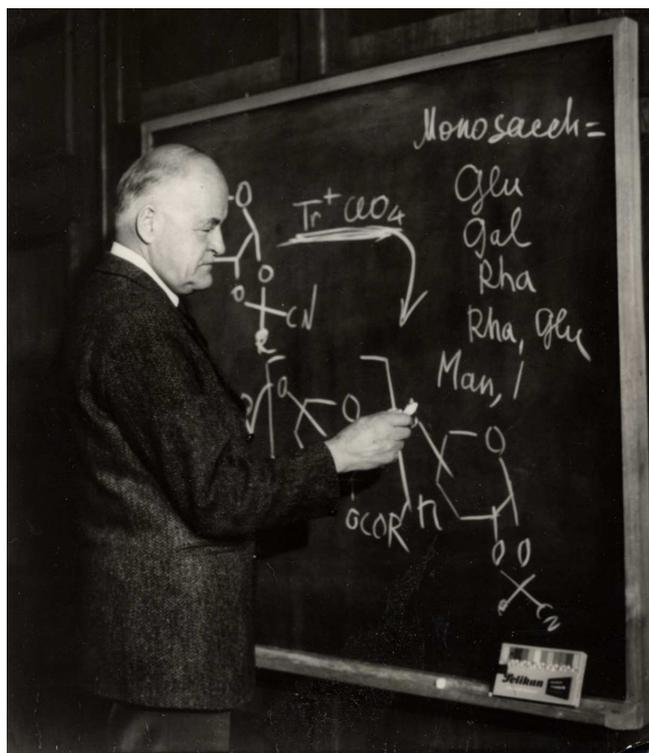
Наверное, не только я, но и другие авторы этого сборника отметят, что химия углеводов является весьма непростой областью органической химии, требующей специальных знаний и экспериментального опыта. Поэтому все, кто только начинает работать с такими соединениями, вынуждены проходить довольно серьезный период адаптации. Так оказалось и в моем случае. Хотя в университете я уже со второго курса работал на кафедре и прошел хорошую школу в лаборатории фосфорорганических соединений, возглавляемой профессором И.Ф. Луценко, в ИОХ мне пришлось начать с освоения многих азов – от базовых методик химических превращений углеводов до способов их хроматографического выделения и структурного анализа.

Нужно сказать, что в Лаборатории была не только творческая, но и очень доброжелательная атмосфера, в которой начинающие всегда получали необходимую помощь от более опытных сотрудников. Такая же замечательная обстановка была и в довольно большой группе Л.В. Бакиновского, где тогда работали Коля Балан (когда он уехал, мне достался его рабочий стол со всей посудой), Юра Цветков, Миша Овчинников и другие. При их дружеской поддержке и в неформальном общении с ними и началась моя работа в Лаборатории.

Экспериментально-углеводный ликбез проходил у меня одновременно с попыткой сдвинуть с мертвой точки диссертационную работу по гликозилированию триметилсилиловых эфиров сахаров тиоортоэфирами и цианоэтилиденновыми производными, изучение которых в Лаборатории находилось тогда, можно сказать, на самом пике. При всем моем старании никакого прогресса не происходило, а потом я и вовсе нашел статьи, из которых следовало, что желанная реакция вообще не должна протекать. В результате через год после начала аспирантуры пришлось поменять тему и заняться синтезом растительных ксиланов с помощью легендарной тритилцианоэтилиденной конденсации. Но первый год аспирантуры был потрачен не напрасно – приобретенный опыт позволил потом сделать диссертационную работу за два года. Тут

тоже не обошлось без больших неожиданностей, драматизм которых становится особенно понятным при сравнении моего первого серьезного экспериментального результата и имевшихся уже тогда достижений Лаборатории в области синтеза полисахаридов.

Дело в том, что синтез регулярных полисахаридов является чрезвычайно сложной проблемой химии природных соединений, и фактически единственным принципиальным мировым достижением в этой области до сих пор остаются работы Лаборатории химии углеводов ИОХ, выполненные в 1980-х и начале 1990-х годов. В то время были проведены теперь ставшие классическими работы по гликозилированию с использованием 1,2-бициклических производных сахаров, причем наиболее существенные успехи были достигнуты при применении цианоэтилиденных производных. Оказалось, что с их помощью можно строить 1,2-*транс*-гликозидную связь стереоспецифично (как говорил Николай Константинович, «абсолютно стереоспецифично»), а моно- и олигосахаридные производные, содержащие 1,2-*O*-цианоэтилиденную группировку и тритиловый эфир в нужном месте, являются эффективными бифункциональными мономерами для проведения поликонденсации с выходом на регулярные полисахариды.



Н.К. Кочетков

К началу моей работы над синтезом ксиланов, то есть гомополимеров, построенных всего из одного типа моносахаридных звеньев, тритил-цианоэтилиденная конденсация не просто была успешно использована для синтеза простейших полисахаридов, но с ее помощью впервые в мире уже был синтезирован *O*-антигенный гетерополисахарид бактерии *Salmonella newington*, имеющий весьма непростое (с точки зрения синтеза) трисахаридное повторяющееся звено. И вот в этой обстановке торжества органического синтеза и прогресса химии углеводов я вдруг обнаружил, что тритил-цианоэтилиденная конденсация может приводить к образованию не только 1,2-*транс*-, но и 1,2-*цис*-связанного продукта. Иными словами, мы впервые столкнулись с фактами нарушения «абсолютной стереоспецифичности» этой реакции.

Мне данный результат показался очень важным (я и до сих пор так считаю), и поэтому после тщательных перепроверок я набросал возможный вариант Preliminary Communication для журнала «Carbohydrate Research». Эта рукопись не вызвала восторга у Леона Владимировича, который предложил мне обсудить работу с Николаем Константиновичем, что я и сделал. Опуская детали, могу сказать, что его реакция была весьма и весьма критической, публикация была отложена на много месяцев, а мне было рекомендовано «научиться работать». Но постепенно буря успокоилась, и к тому же другие сотрудники Лаборатории, Е.М. Климов и Н.Н. Малышева, столкнулись с похожей проблемой. Это свидетельствовало о том, что мы обнаружили новое явление, причины которого потом подробно изучали в своей дальнейшей работе. Ксилоза же была увековечена в стихах лабораторного поэта Лени Данилова («Ксилоза, мерзкий углевод, нам всю малину опорочил...»), озвученных на праздновании защиты моей кандидатской диссертации.

В дальнейшей работе в Лаборатории было много других серьезных химических проблем и успешных результатов, была даже премия Ленинского комсомола, которую мы получили вместе с Юрой Цветковым и Сережей Непогодьевым в 1988 г. за синтез растительных и бактериальных полисахаридов. Была большая научно-организационная работа – ведь Николай Константинович был еще директором ИОХ. Было много интересных и просто забавных бытовых эпизодов, о которых мы с большим удовольствием вспоминаем, когда собираемся вместе.



Фотография в кабинете Н.К. Кочеткова по случаю присуждения молодым ученым Лаборатории премии Ленинского комсомола. 1988 г. Слева направо: Ю.Е. Цветков, Н.К. Кочетков, Н.Э. Нифантьев, С.А. Непогодьев, Л.В. Бакиновский.

Оглядываясь назад, понимаешь, насколько уникальной была эта Лаборатория, созданная и эффективно работавшая в наиболее активный период становления и развития химии углеводов в мире. Лаборатория, по сути, представляла собой небольшой институт углеводов в составе ИОХ, так как включала целый ряд разноплановых исследовательских групп, большинство из которых по всем параметрам фактически являлись самостоятельными академическими лабораториями. Своими работами они охватывали широчайший тематический спектр – от исследований строения и биосинтеза сложных углеводов до их стереонаправленного синтеза, а также развивали новые методы анализа углеводов, в особенности ЯМР-спектроскопию и масс-спектрометрию. Это позволило многим из нас, в том числе и мне, получить уникальный мультидисциплинарный опыт для последующей работы.

В начале 1990-х годов при самом активном участии А.С. Шашкова и Г.М. Липкинда я главным образом занимался синтезом, спектральными и конформационными исследованиями вицинально разветвленных олигосахаридов, что завершилось защитой моей докторской диссертации в 1995 г. Но уже до этого я стал больше интересоваться синтезом и изучением свойств биологически значимых производных углеводов для создания на их основе лекарственных и диагностических препаратов. Это, в конце концов, и привело к созданию мною в ИОХ в 1994 г. сначала новой группы, а потом и лаборатории химии гликоконъюгатов, которая тоже уже имеет свою историю.