



УДК 54.052;54.057

СИНТЕЗ ОЛИГОСАХАРИДОВ, СТРУКТУРНО РОДСТВЕННЫХ ФРАГМЕНТАМ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ

© 2022 г. А. А. Гринькова*, Н. Е. Устюжанина*., #, Н. Э. Нифантьев*., #

*Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Россия, 119991 Москва, Ленинский просп., 47

Поступила в редакцию 13.11.2021 г.

После доработки 20.11.2021 г.

Принята к публикации 23.11.2021 г.

Гиалуроновая кислота (ГК) – природный полисахарид, построенный из чередующихся остатков β-D-глюкуроновой кислоты и N-ацетил-β-D-глюкозамина. ГК входит в состав гликопротеинов и протеогликанов, которые выполняют важные функции в живых организмах. Например, ГК играет ключевую роль в развитии таких процессов, как деление и миграция клеток, формирование сосудов, воспаление, онкогенез. В обзоре рассмотрены реализованные синтезы олигосахаридов, родственных цепям ГК, проанализированы стратегии сборки соответствующих углеводных цепей, а также оценены типы использованных гликозил-доноров и гликозил-акцепторов, рассмотрены стратегии выбора защитных групп в использованных реагентах. Рассмотрены также работы, проводившиеся с использованием ферментативного расщепления природных образцов ГК и хондроитинсульфатов с целью получения соответствующих низкомолекулярных олигосахаридов. Синтезированные олигосахариды и гликоконъюгаты на их основе – ценные модели для установления взаимосвязи структуры и биологических свойств ГК и для разработки подходов к созданию терапевтических препаратов на основе ГК (в том числе для заживления ран, лечения воспалительных процессов), а также ингибиторов некоторых этапов онкогенеза.

Ключевые слова: гиалуроновая кислота, полисахариды, синтез, гликоконъюгаты, биологическая активность

DOI: 10.31857/S0132342322020105

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	129
СИНТЕЗ ОЛИГОСАХАРИДОВ, СТРУКТУРНО РОДСТВЕННЫХ ФРАГМЕНТАМ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ.....	130
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	159
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	159

ВВЕДЕНИЕ

Синтетические олигосахариды строго определенного строения, структурно родственные фрагментам природных полисахаридов, выступают

ценными моделями для выяснения взаимосвязи структуры и свойств этих биополимеров. В качестве яркого и успешного примера использования такого подхода можно считать серию работ французских, немецких, британских и американских ученых, посвященных направленному синтезу олигосахаридов, представляющих собой фрагменты природного гликозаминогликана гепарина, и изучению их биологических свойств [1–6]. В результате этих исследований были определены структуры минимальных активных участков цепи гепарина, ответственных за связывание с белками-мишенями (факторами коагуляции кро-

Сокращения: ГК – гиалуроновая кислота; ДМСО – диметилсульфоксид; ДБУ – 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен; Ac – ацетил; AIBN – динитрил азобисизомаляной кислоты; All – аллил; АОСО – аллилоксикарбонил; BAIB – бис(ацетокси)иодбензол; Bn – бензил; Bz – бензоат; CA – хлорацетат; CAN – церий аммоний нитрат; CSA – (±)-камфора-10-сульфоновая кислота; DCC – N,N'-дициклогексилкарбодимид; DDQ – 2,3-дихлоро-5,6-дициано-1,4-бензохинон; DMAP – N,N'-4-диметиламинопиридин; DMF – N,N'-диметилформамид; DTBMP – 2,6-ди(*трет*-бутил)-4-метилпиридин; Et – этил; Glc – глюкоза; GlcA – глюкуроновая кислота; GlcN – 2-амино-2-дезоксиглюкоза; HSA – сывороточный альбумин человека; Lev – левулиноил; MBz – 4-метилбензоил; Me – метил; MS – молекулярные сита; MP – 4-метоксифенил; NAP – 2-нафтилметил; NIS – N-I-сукцинимид; PDC – пиридиндихромат; Phth – фталоил; Piv – пивалоил; PMB – *n*-метоксифенил; MP – *n*-метоксифенил; Ph – фенил; Py – пиридин; TBAF – фторид тетрабутиламмония; TBDPS – *трет*-бутилдифенилсилил; TBS – *трет*-бутилдиметилсилил; *t*-Bu – *трет*-бутил; TCA – трихлорацетил; TEA – триэтанолламин; TEMPO – 2,2,6,6-тетраметил-1-пиперидинилоксил; TFA – трифторуксусная кислота; Tf – трифторметансульфонил; TMS – триметилсилил; TMSOTf – триметилсилилтрифторметансульфонат; Tol – толуол; TT – столбнячный токсин; TTBP – 2,4,6-три-*трет*-бутилпиридин; Tros – 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил; Ts – *n*-толуолсульфонил; TsOH – *n*-толуолсульфокислота.

Авторы для связи: (тел.: +7 (499) 135-87-84; эл. почта: ustnad@gmail.com, nen@ioc.ac.ru).

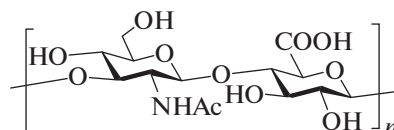


Рис. 1. Структура повторяющегося звена полисахаридной цепи гиалуроновой кислоты.

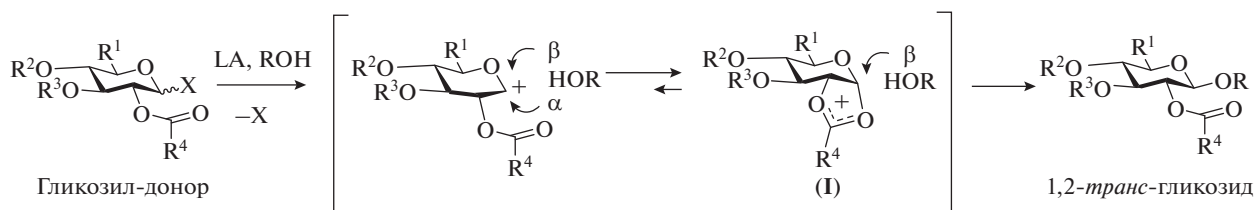


Рис. 2. Пример стереоконтролирующего эффекта соучаствующего заместителя при O-2 в реакции гликозилирования. LA – кислота Льюиса.

ви – тромбином и фактором Ха) и демонстрирующих значимую антикоагулянтную активность, но не обладающих побочными эффектами гепарина. Эти знания послужили основой для создания фармацевтического препарата Арикстра® (Санофи, Франция) – синтетического пентасахаридного гепариноида, который используется в настоящее время в медицинской практике как антикоагулянт. Примечательно, что Арикстра®, в отличие от природного гепарина, не вызывает серьезных побочных эффектов, таких как кровотечения и тромбоцитопения.

Гиалуроновая кислота (ГК), как и гепарин, – представитель полисахаридов, получивших название гликозаминогликаны. Этот тип полисахаридов широко распространен в различных организмах: от бактерий до млекопитающих [7–10]. Цепи ГК построены из дисахаридных блоков $\rightarrow 3$ - β -D-GlcNAc-(1 \rightarrow 4)- β -D-GlcA-(1 \rightarrow) (рис. 1), эти цепи входят в состав различных гликопротеинов и протеогликанов. В организме высокомолекулярные цепи ГК, как правило, выполняют структурные функции, в то время как для низкомолекулярных фрагментов было показано регуляторное действие: они играют ключевую роль в процессах деления и миграции клеток, в формировании сосудов, воспалении, онкогенезе [11–17].

В обзоре рассмотрены реализованные синтезы олигосахаридов, родственных цепям ГК, проанализированы стратегии сборки соответствующих углеводных цепей, оценены типы использован-

ных гликозил-доноров и гликозил-акцепторов, рассмотрены стратегии выбора защитных групп в использованных синтетических блоках, обозначены направления дальнейших биологических исследований полученных олигосахаридов и гликоконъюгатов на их основе.

СИНТЕЗ ОЛИГОСАХАРИДОВ, СТРУКТУРНО РОДСТВЕННЫХ ФРАГМЕНТАМ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Хотя строение ГК известно с середины XX века [18], детальное изучение взаимосвязи структуры и свойств этого биополимера с использованием синтетических олигосахаридов было начато лишь в конце XX века, что связано с разработкой именно к этому времени соответствующих методов химии углеводов. Для синтеза олигосахаридов, родственных ГК, необходимы методы, позволяющие выполнить следующие превращения: 1) проводить стереоизбирательное построение β -гликозидной связи (1,2-*транс*- в случае глюко-конфигурации); 2) обеспечить защиту атома азота в остатке D-глюкозамина оптимальной временной группой; 3) обеспечить защиту карбоксильной группы оптимальной временной группой; 4) эффективно проводить построения межзвеньевых гликозидных связей; 5) эффективно проводить блочную сборку углеводных цепей.

Высокая эффективность при построении 1,2-*транс*-гликозидных связей достигается при использовании гликозил-доноров, содержащих

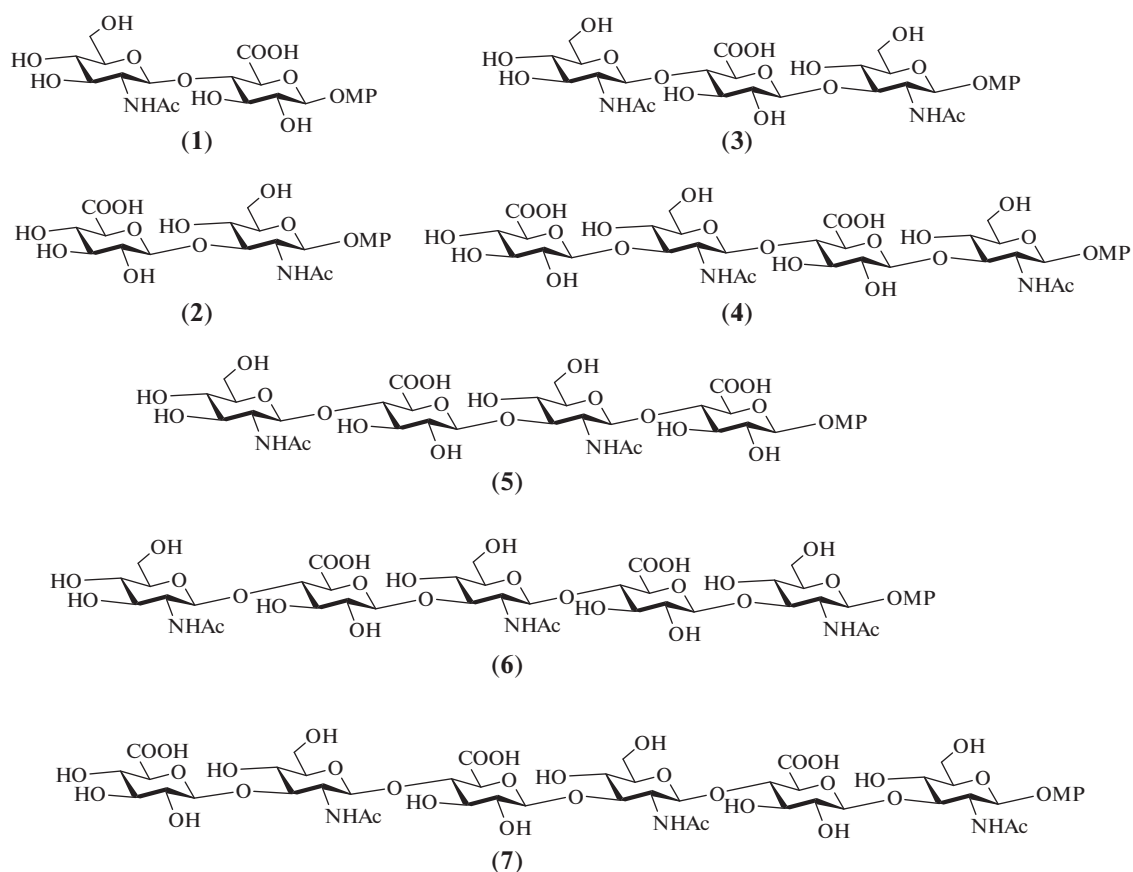


Рис. 3. Олигосахариды, родственные ГК, синтезированные Vliegthart et al. [21–25].

соучаствующие *O*- и *N*-защитные группы при С-2 [19, 20]. Это связано с образованием в ходе реакции гликозилирования стабилизированного катиона (**1**), нуклеофильная атака аномерного центра в котором предпочтительна с противоположной стороны от заместителя при С-2 (рис. 2). Именно поэтому в большинстве рассматриваемых нами проведенных синтезов олигосахаридов использовались соучаствующие *N*-фталоильные или трихлорацетильные защитные группы при С-2 в производных глюкозамина, а в производных глюкозы или глюкуроновой кислоты – 2-*O*-ацильные заместители.

Одни из первых синтезов олигосахаридов, родственных ГК, были выполнены Vliegthart et al. в 1990-х гг. [21–25]. Авторами были получены ди-, три-, тетра-, пента- и гексасахариды (**1–7**) в виде 4-метоксифенилгликозидов (рис. 3). В качестве защиты для атома азота в производных *D*-глюкозамина была использована фталоильная группа. Для сборки углеводного скелета авторы выбрали производные *D*-глюкозы, содержащие ортогональную левулиновую защитную группу при О-6. Это позволило на финальных стадиях

синтезов избирательно высвободить гидроксильную группу при С-6 и провести окисление гидроксиметильной группы до карбоксильной. В качестве гликозил-доноров были выбраны трихлорацетимидаты – высокореакционные производные *D*-глюкозы и *D*-глюкозамина, активируемые действием кислоты Льюиса [26].

Так, для получения целевого дисахарид (**1**) была проведена реакция гликозилирования моносахарида (**8**) трихлорацетимидатом (**9**) в присутствии эфира трехфтористого бора (схема 1). В результате был получен требуемый β -связанный дисахарид (**10**) с выходом 81%. Далее в нем селективно высвободили гидроксильную группу при С-6 остатка глюкозы действием ацетата гидразина (86%), после чего окисляли гидроксиметильную группу до карбоксильной, что привело к получению соединения (**11**) с выходом 68%. Удаление ацильных групп при обработке метиламином в метаноле и последующее селективное *N*-ацетилирование позволило получить целевой продукт (**1**) с выходом 93%.

(схема 3). Сочетанием моносахаридов (18) и (19) в присутствии TMSOTf был синтезирован дисахарид (20) с выходом 81%, после деблокирования которого получали целевой дисахарид (2). При взаимодействии моносахаридов (18) и (22) получали дисахарид (23) (87%), в котором селективно удаляли изопропилиденовую защиту, а затем ацетилировали свободные гидроксильные группы, после чего удаляли аллилок-

сикарбонильную защиту с образованием гликозил-акцептора (24). Сочетанием дисахарид (24) и моносахарида (9) получали β -связанный трисахарид (25) с выходом 81%. Селективное высвобождение первичной гидроксильной группы в остатке D-глюкозы в соединении (25), последующее окисление продукта, метилирование и деблокирование приводили к получению целевого трисахарид (3).

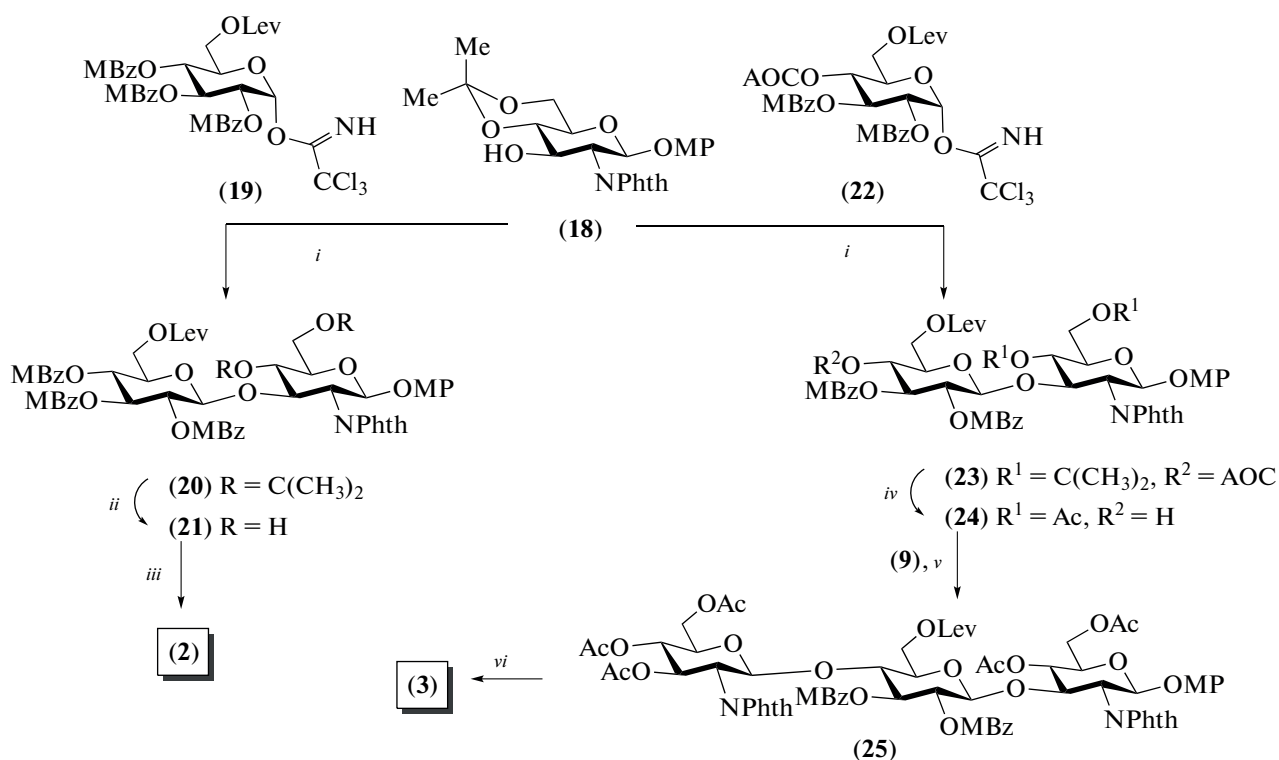


Схема 3. Синтез дисахарид (2) и трисахарид (3). Реагенты и условия: *i*: TMSOTf, CH₂Cl₂, 81% для соединения (20) и 87% для соединения (23); *ii*: CF₃COOH, CH₂Cl₂, 84%; *iii*: а – Ac₂O, Py, 97%; б – N₂H₄ · AcOH, толуол/EtOH, 98%; в – (COCl)₂, ДМСО; д – NaClO₂, 70% на две стадии; е – CH₃NH₂, EtOH; ф – Ac₂O, MeOH; г – MeONa, MeOH, 65%; *iv*: а – CF₃COOH, CH₂Cl₂, 88%; б – Ac₂O, Py, 98%; в – Pd(PPh₃)₄, ТГФ, морфолин, 95%; *v*: BF₃ · Et₂O, CH₂Cl₂, 81%; *vi*: а – N₂H₄ · AcOH, толуол/EtOH, 88%; б – (COCl)₂, ДМСО; в – NaClO₂, 95% на две стадии; д – CH₃NH₂, EtOH; е – Ac₂O, MeOH, 79% на две стадии.

Для сборки углеводных скелетов тетра-, пента- и гексасахаридов (4), (6) и (7) были разработаны схемы блочного синтеза [1+3], [2+3] и [1+5] соответственно (схема 4). Трисахаридный гликозил-акцептор (27) был получен сочетанием соединений (12) и (24) (69%) и последующим удалением

аллилоксикарбонильной защитной группы (89%). Гликозилирование по схеме [1+3] приводило к получению тетрасахарида (28) (87%), который был далее трансформирован в целевой тетрасахарид (4) так, как описано для превращения (17)→(5).

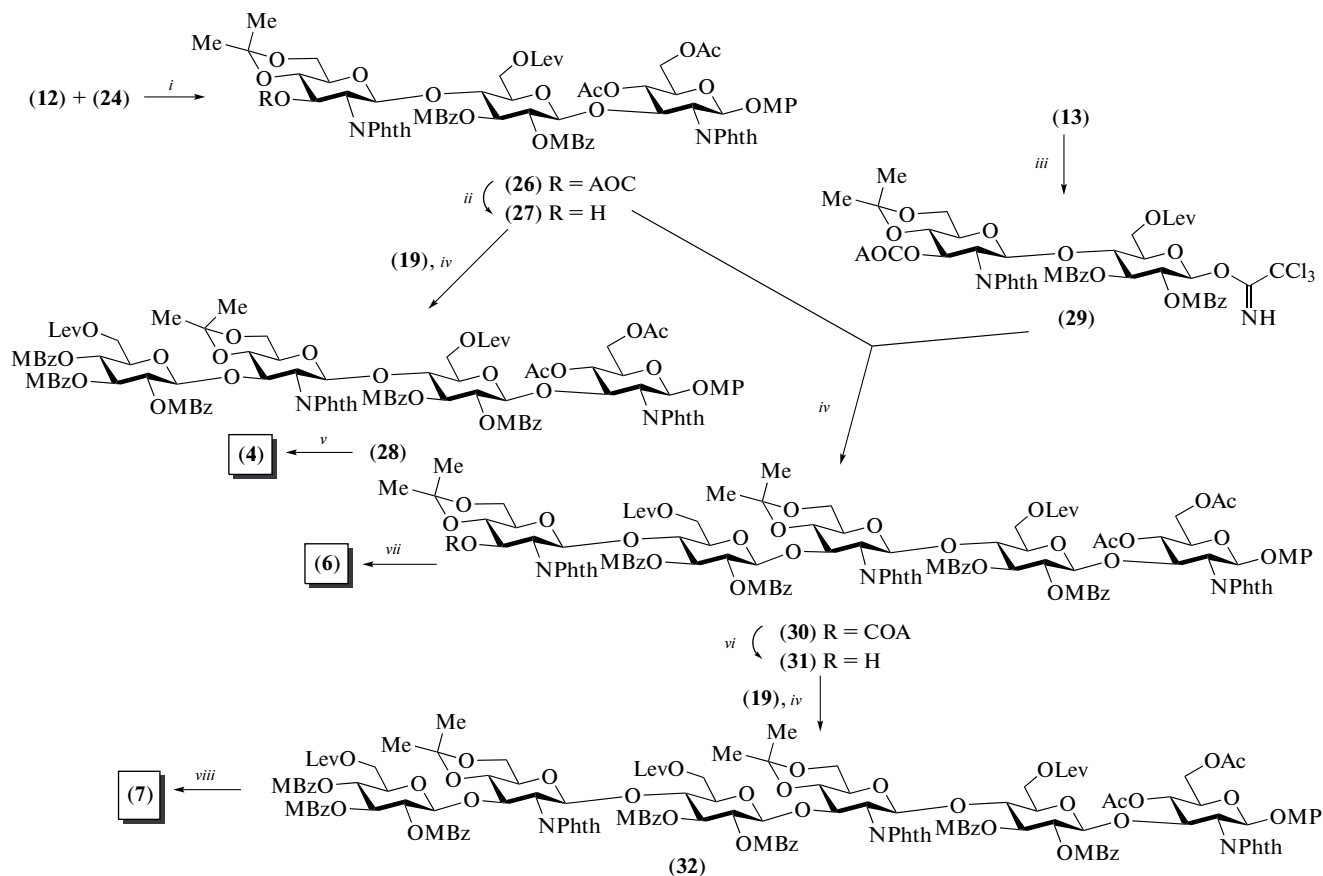


Схема 4. Синтез целевых тетра-, пента- и гексасахаридов (4), (6) и (7). Реагенты и условия: *i*: $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , 69%; *ii*: $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, ТГФ, морфолин, 89%; *iii*: а – $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$; б – CCl_3CN , ДБУ, 67%; *iv*: TMSOTf , 87% для соединения (28), 81% для соединения (30), 62% для соединения (32); *v*: а – CF_3COOH , CH_2Cl_2 , 85%; б – Ac_2O , Py, 96%; с – $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{AcOH}$, толуол/EtOH, 76%; д – $(\text{COCl})_2$, ДМСО; е – NaClO_2 , 86% на две стадии; ф – CH_3NH_2 , EtOH; г – Ac_2O , MeOH, 82% на две стадии; *vi*: $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, ТГФ, морфолин, 89%; *vii*: а – CF_3COOH , CH_2Cl_2 ; б – Ac_2O , Py, 90% на две стадии; с – $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{AcOH}$, толуол/EtOH, 74%; д – PDC , Ac_2O , 70%; е – CH_3NH_2 , EtOH; ф – Ac_2O , MeOH, 64% на две стадии; *viii*: а – CF_3COOH , CH_2Cl_2 ; б – Ac_2O , Py, 84% на две стадии; с – $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{AcOH}$, толуол/EtOH, 75%; д – PDC , Ac_2O , 58%; е – $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, 1-BuOH; ф – Ac_2O , Py, DMAP; г – 2 М NaOH (водн.) в ТГФ, 73%.

В свою очередь, сочетание дисахарида (29) и трисахарида (27) приводило к образованию пентасахарида (30) с выходом 81%. Селективное удаление аллилоксикарбонильной группы в соединении (30) позволило получить пентасахаридный гликозил-акцептор (31) (89%). Реакция по схеме [1+5] прошла с выходом 62%, что вполне приемлемо для таких крупных молекул. Далее следовали стадии удаления изопропилиденовых защит в соединениях (30) и (32), ацелирования и селективного высвобождения первичных гидроксильных групп в остатках D-глюкозы. Окисление двух и трех гидроксильных групп в пента- и гексасахаридах было выполнено действием PDC с выходами 70 и 58% соответственно. Последующая обработка метиламином продуктов окисления и селек-

тивное N-ацелирование приводили к получению целевых соединений (6) и (7).

В 1994–1996 гг. Jacquinet et al. осуществили синтез метил-гликозидов ди-, тетра-, гекса- и октасахаридов (33–36), родственных ГК [27–29] (рис. 4). В отличие от работ Vliegthart et al., авторы использовали трихлорацетильную защитную группу для атома азота в остатках глюкозамина и производные D-глюкуроновой кислоты вместо производных D-глюкозы, что позволило избежать реакций окисления на финальных стадиях синтезов. Так же, как и в работах Vliegthart et al., в качестве гликозил-доноров были использованы высокореакционные трихлорацетимидатные гликозил-доноры.

Для синтеза дисахарида (33) сначала провели реакцию гликозилирования соединения (38) мо-

носахаридом (37) в присутствии TMSOTf, в результате чего был получен дисахарид (39) с выходом 91% (схема 5). Стереозбирательное построение β -гликозильной связи было обеспечено наличием соучаствующей *N*-трихлорацетильной группы при С-2 в гликозил-доноре (37). Примечательно, что наличие электроноакцепторной карбометоксильной группы в соединении (38) не снижало эффективность

реакции гликозилирования. После удаления защитных групп в соединении (39) получали целевой дисахарид (33). Кроме того, из соединения (39) селективным удалением хлорацетильной группы действием тиомочевины получали дисахарид (40) (96%), содержащий свободную гидроксильную группу при С-3 остатка *D*-глюкозамина.

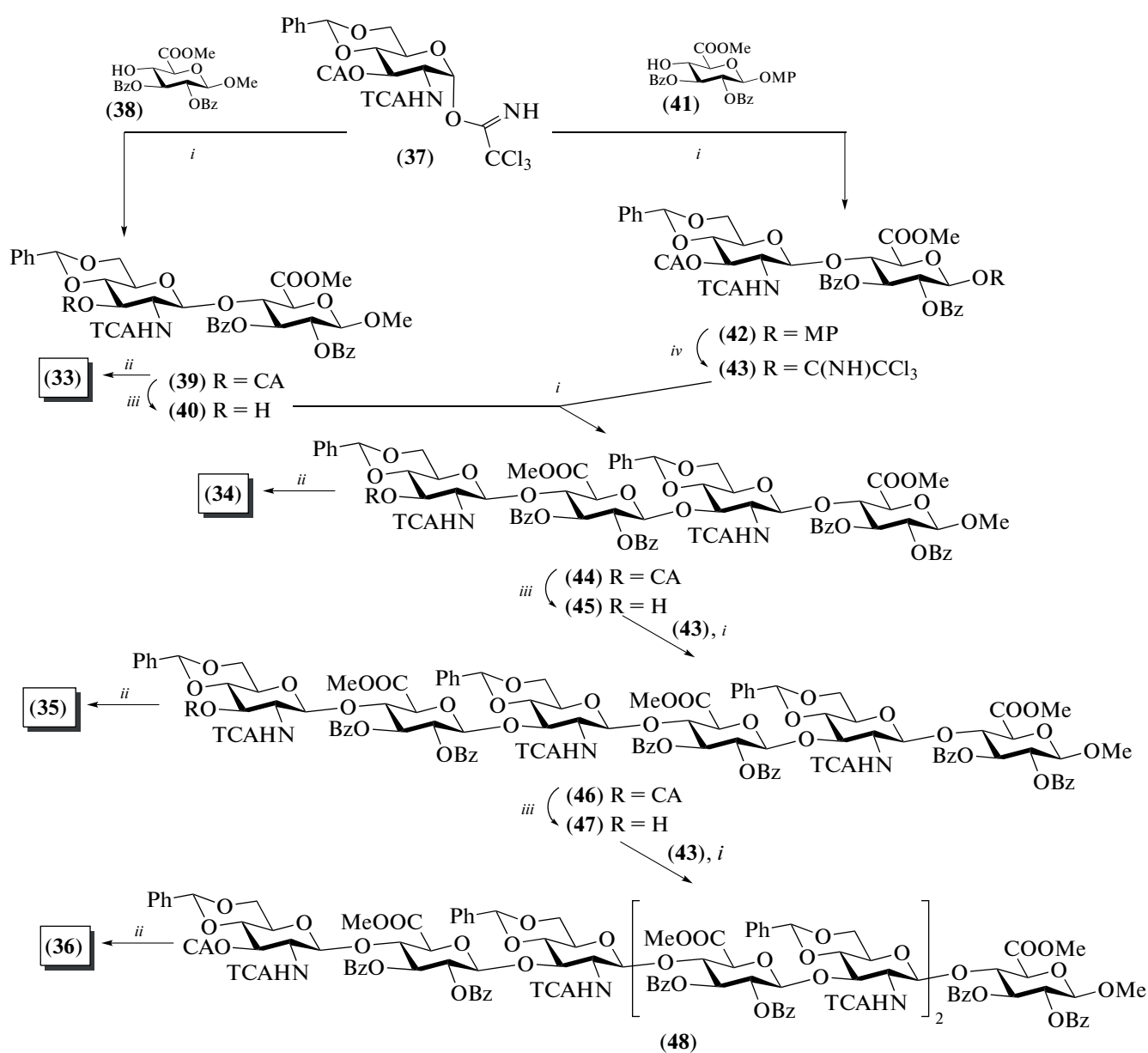


Схема 5. Синтез олигосахаридов (33–36). Реагенты и условия: *i*: TMSOTf, CH₂Cl₂, 91% для соединения (39), 89% для соединения (42), 87% для соединения (44), 93% для соединений (46) и (48); *ii*: a – Bu₃SnH, AIBN, 81% для соединения (33), 88% для соединения (34), 91% для соединения (35) и 92% для (36); b – AcOH; c – 3 M NaOH в MeOH, 80–83%; *iii*: (NH₂)₂CS, 96% для соединения (40), 95% для соединения (45), 83% для соединения (47); *iv*: a – (NH₄)₂Ce(NO₃)₆, b – CCl₃CN, ДБУ, 78%.

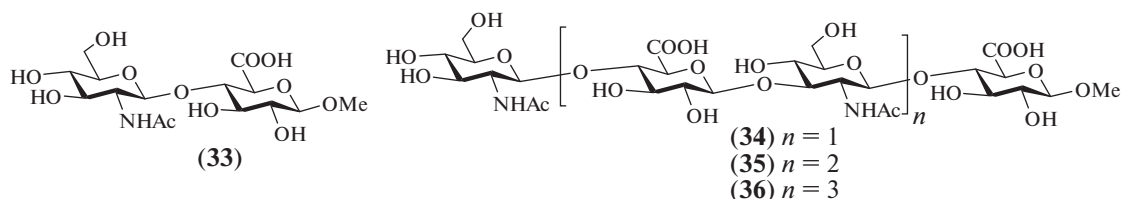


Рис. 4. Олигосахариды, родственные ГК, синтезированные Jacquinet et al. [27–29].

Сборка углеводных скелетов тетра-, гекса- и октасахаридов (**34–36**) была выполнена с использованием блочных схем [2+2], [2+4] и [2+6] соответственно. Ключевой дисахаридный гликозил-донор (**43**) получен сочетанием моносахаридов (**37**) и (**41**) (89%) с последующим удалением метоксифенильного агликаона и переводом образующегося в результате этого превращения полуацетала в трихлорацетимидат. Гликозилирование по схеме [2+2] проходило с высоким выходом (87%) и протекало стереоизбирательно с образованием β -гликозидной связи в тетрасахариде (**44**) благодаря соучаствующему эффекту 2-*O*-бензоильной группы в гликозил-доноре (**43**). В результате селективного удаления хлорацетильной группы в соединении (**44**) получили тетрасахаридный гликозил-акцептор (**45**), гликозилирование которого имидатом (**43**) приводило к образованию гексасахариды (**46**) по схеме [2+4] также с высоким выходом (93%). Удаление хлорацетильной группы в гексасахариде (**46**) и последующее удлинение цепи на два остатка при гликозилировании донором (**43**) приводили к получению октасахариды (**48**) (93%). После удаления защитных групп в продуктах (**44**), (**46**) и (**48**) были получены целевые олигосахариды (**34–36**) соответственно. При этом трансформацию *N*-трихлорацетильных групп в *N*-ацетильные выполняли действием трибутилолова гидрида и азоизобутиронитрила, удаляли бензилиденовые защиты в условиях гидролиза действием уксусной кислоты, а омыление сложноэфирных групп проводили действием 3 М NaOH, что позволило получить целевые соединения с общими выходами 80–83%. Подводя итог синтезов соединений (**34–36**), можно отметить высокую эффективность предложенного дисахаридного донора

(**43**), как и достаточно удачную комбинацию использованных *O*- и *N*-защитных групп.

В 2007 г. L. Huang и X. Huang описали синтез полностью незащищенных метил-гликозидов ди-, тетра-, пента- и гексасахаридов (**49–53**), родственных ГК [30] (рис. 5). В ходе синтеза авторы использовали *N*-фталоильную защиту в остатках D-глюкозамина. Для построения углеводного скелета были выбраны производные D-глюкозы, содержащие *para*-метоксибензильную защитную группу при *O*-6, которые на финальных стадиях синтеза были переведены в остатки D-глюкуроновой кислоты.

В отличие от предыдущих синтезов, в которых в качестве гликозил-доноров использовали трихлорацетимидаты, в данной работе с этой целью применяли толилтиогликозиды. В частности, был использован моносахаридный донор (**54**), содержащий комбинацию избирательно удаляемых защитных групп во всех положениях: соучаствующую бензоильную группу при *O*-2, бензильную при *O*-3, *tert*-бутил-ди-метилсилильную при *O*-4 и *para*-метоксибензильную при *O*-6 (схема 6). Сочетанием соединения (**54**) и метил-гликозида (**55**) в присутствии AgOTf, *p*-TolSCl, TTBP и молекулярных сит AW300 получали β -связанный дисахарид (**56**) с высоким выходом 88%. Селективное удаление силильной защиты в соединении (**56**) действием HF·Py приводило к получению дисахариды (**57**), который был использован далее в синтезе более крупных олигосахаридов. В свою очередь, селективное удаление *para*-метоксибензильной защиты в соединении (**56**) и последующие окисление карбометоксильной группы в карбоксильную и удаление защит по стандартным методикам приводили к получению целевого дисахариды (**49**).

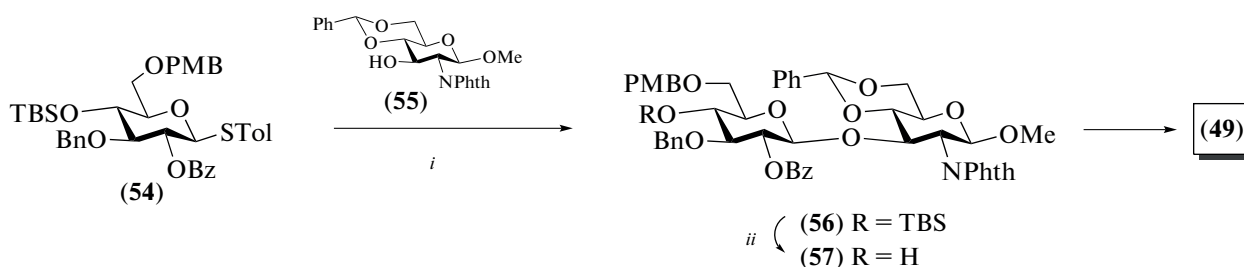


Схема 6. Синтез целевого дисахариды (**49**). Реагенты и условия:
i: AgOTf, *p*-TolSCl, -65°C , AW300, 88%; *ii*: HF·Py, 87%.

Для синтеза крупных тетра-, пента- и гексасакхаридов были разработаны одnoreакторные (“one-pot”) протоколы, позволяющие проводить сборку от тетра- до гексасакхаридов (50–53) из моно- и дисахаридных предшественников. Так, сначала выполняли конденсацию соединений (54) и (58), при которой активация тиогликозида (54) проводилась действием *p*-TolSCl в присутствии AgOTf, а взаимодействие с гликозил-акцептором (58) осуществлялось в присутствии основания ТТВР (схема 7). Затем полученный продукт (59), содержащий тиотолуильный агликон, подвергали тем

же реакциям в аналогичной последовательности: активировали действием *p*-TolSCl и AgOTf, а затем добавляли дисахаридный блок (57) в присутствии ТТВР. Таким образом был синтезирован тетрасахарид (60) (64%), из которого получали незащищенный целевой тетрасахарид (50). Проведение схожей последовательности превращений с использованием блоков (61), (62) и (57) приводило к образованию пентасакhariда (64) (65%), из которого затем получали незащищенный пентасакхарид (51).

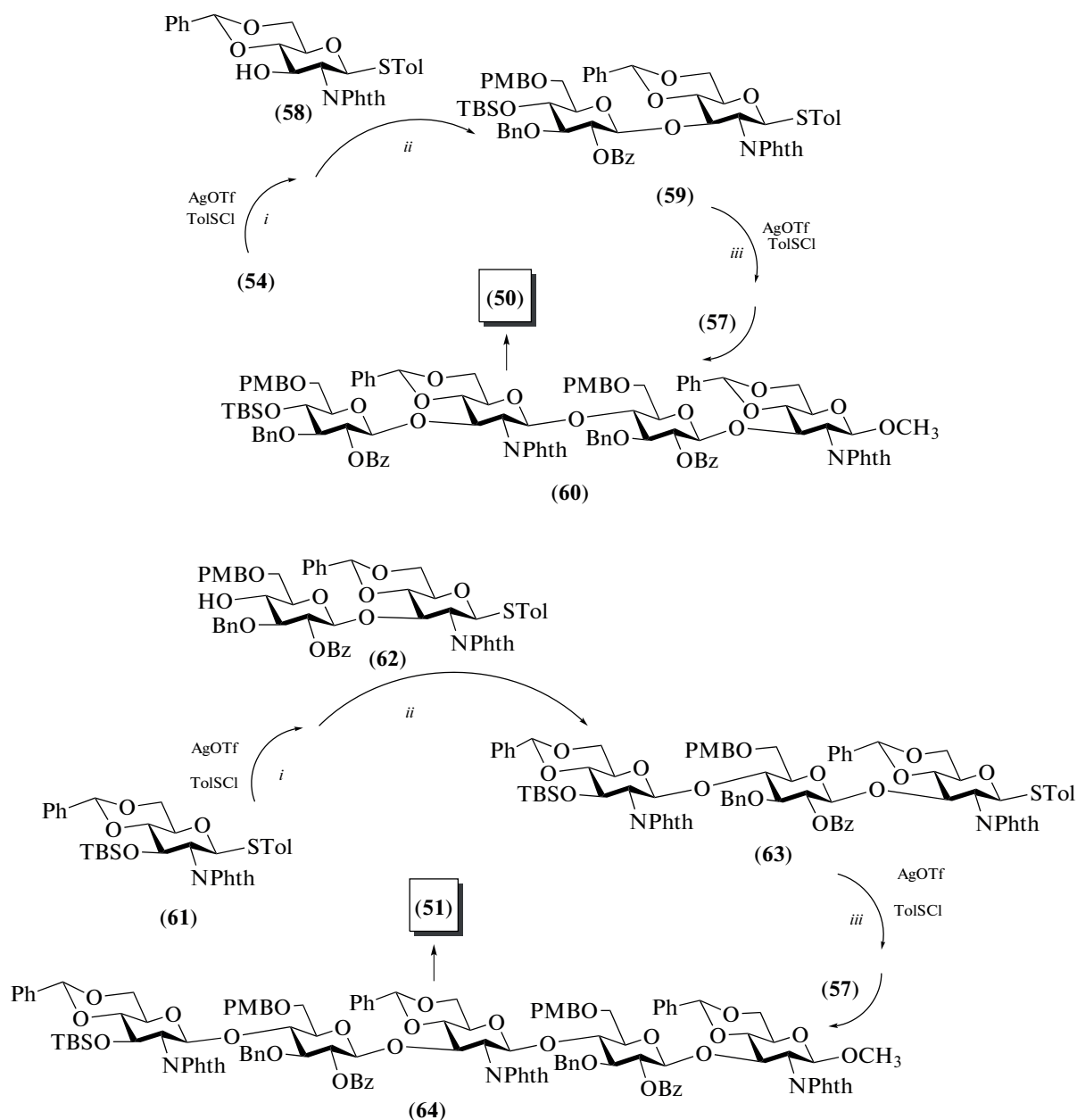


Схема 7. Синтез тетрасахарида (50) и пентасакhariда (51). Реагенты и условия: *i*: AgOTf, *p*-TolSCl, -65°C , 10 мин; *ii*: акцептор, ТТВР, 0°C , 90 мин; *iii*: акцептор, ТТВР, AgOTf, *p*-TolSCl, $-65^{\circ}\text{C} \rightarrow 0^{\circ}\text{C}$ в течение 90 мин, 64% для соединения (60) и 65% для соединения (64).

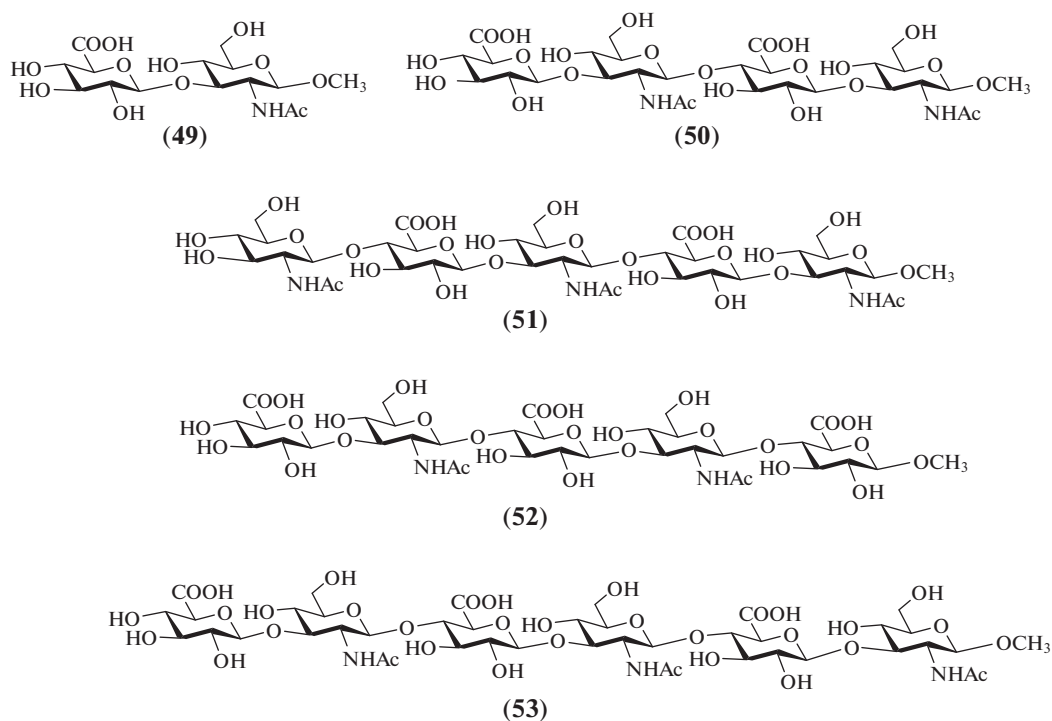


Рис. 5. Олигосахариды, родственные ГК, синтезированные L. Huang и X. Huang [30].

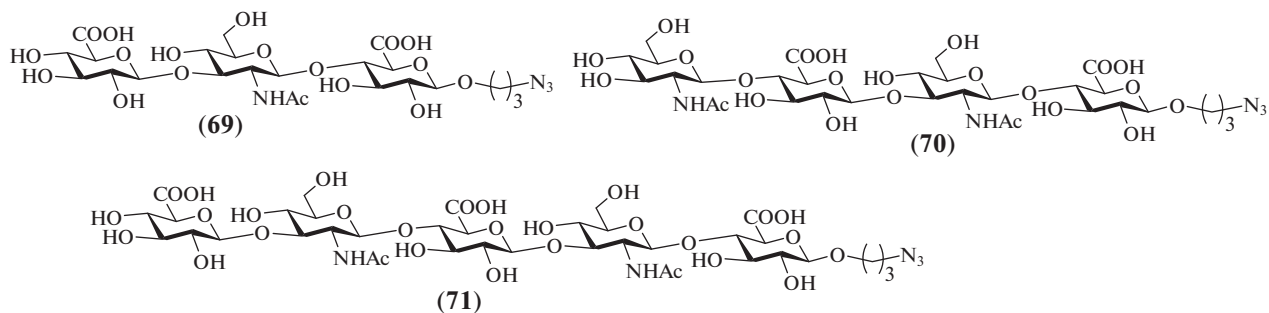


Рис. 6. Олигосахариды, родственные ГК, синтезированные под руководством van der Marel [31].

Для сборки пента- и гексасахаридов (67) и (68), предшественников целевых соединений (52) и (53), был разработан иной “one-pot” протокол, предполагающий последовательную активацию трех тиотоллилгликозидов (схема 8). Синтез соединения (67) начинался с активации моносахарида (54), затем к нему добавляли моносахарид (58), полученный тиогликозид (59) снова активировали и добавляли к нему дисахарид (62). Из полученного тиотоллильного тетрасахарида (65) были синтезированы пентасахарид (67) добавлением моносахарида (66), а гексасахарид (68) – добавлением дисахарид (57). Общие выходы проведен-

ных последовательностей реакций для соединений (67) и (68) составили 55 и 54% соответственно. Реализованная схема сборки олигосахаридов выглядит привлекательно для получения крупных молекул. Однако, несмотря на кажущуюся простоту исполнения “one-pot” превращений, представленный синтез не выглядит оптимальным из-за сложности выделения продуктов гликозилирования, которые обладают схожей хроматографической подвижностью и незначительно различаются по размерам. Это затрудняет проведение эффективной очистки продуктов методами адсорбционной и гель-проникающей хроматографии.

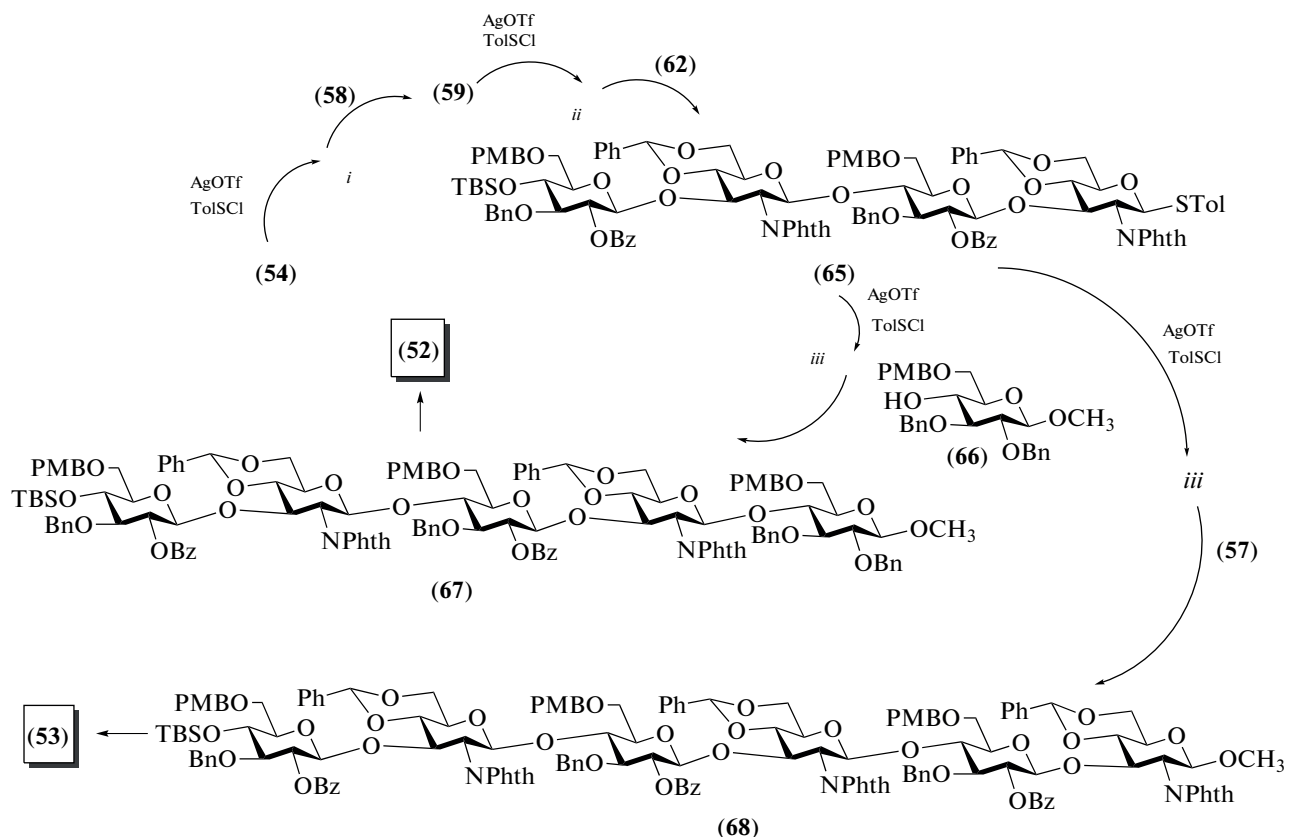


Схема 8. Синтез пентасахарида (52) и гексасахарида (53). Реагенты и условия: *i*: AgOTf, *p*-TolSCl, -65°C , 10 мин; *ii*: акцептор, ТТВР, 0°C , 90 мин; *iii*: акцептор, ТТВР, AgOTf, *p*-TolSCl, $-65^{\circ}\text{C} \rightarrow 0^{\circ}\text{C}$ в течение 90 мин, 55% для соединения (67) и 54% для соединения (68).

В 2007 г. под руководством van der Marel был выполнен синтез три-, тетра- и пентасахаридов (69–71), родственных ГК, несущих в качестве агликона азидопропильный спейсер (рис. 6) [31]. В данной работе в качестве моносахаридных предшественников были использованы производные D-глюкуроновой кислоты и *N*-трихлор-ацетил-D-глюкозамина.

В рамках выбранной стратегии полуацеталь (72) активировали системой $\text{Ph}_2\text{SO}/\text{Tf}_2\text{O}/\text{TTBP}$, а затем добавляли гликозил-акцептор (73), в результате образовывался дисахарид (74) с выходом 60% (схема 9). Примечательно, что выбранные условия генерации гликозил-донора оказались применимы для успешного введения в реакцию даже малоактивного производного глюкуроновой кислоты (72). Далее было проведено гликозилирование дисахаридом (74) спейсированного моносахарида (75) в присутствии ангидрида трифторметансульфоновой кислоты и ТТВР, в ре-

зультате чего был получен полностью защищенный трисахарид (76) с выходом 50%.

Действием гидразина в смеси Ru/AcOH проводили селективное удаление левулиновой защитной группы в соединении (76) с образованием продукта (77), содержащего свободную гидроксильную группу при С-4. Трисахарид (77) был использован в синтезе тетра- и пентасахаридов (79) и (80). Так, по схеме [1+3] был получен тетрасахарид (79) с выходом 60%, а по схеме [2+3] – пентасахарид (80) с выходом 40%. Деблокирование соединений (76), (79) и (80) приводило к получению целевых три-, тетра- и пентасахаридов (69–71) соответственно.

Характерная особенность реализованной синтетической схемы – активирование полуацетала D-глюкуроновой кислоты в дегидратирующих условиях с последующим добавлением гликозил-акцептора, содержащего фенилтио-агликон. Средние выходы в проведенных реакциях гликозилирования сильно сказываются на общем выходе целе-

вых олигосахаридов. Необходимо рассчитывать точное количество используемого основания для нейтрализации образующейся трифторметансульфоновой кислотой *in situ*. Введение избытка осно-

вания приводит к нежелательному образованию ортоэфира, а при недостатке основания – наблюдается частичное удаление бензилиденовой защитной группы.

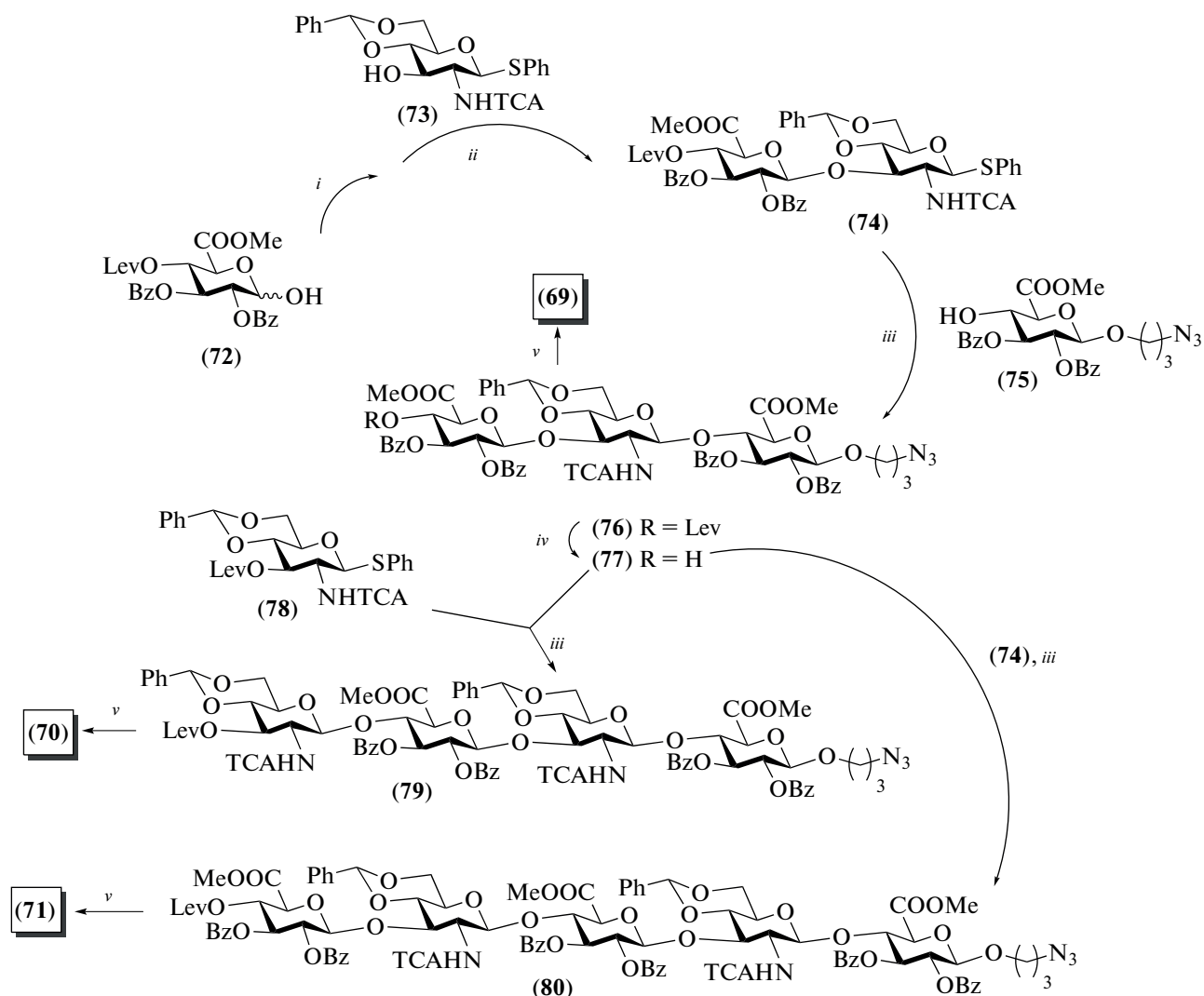


Схема 9. Синтез целевых олигосахаридов (69–71). Реагенты и условия: *i*: Ph₂SO, ТТВР, CH₂Cl₂, –60°C; *ii*: Tf₂O, –40°C, 60 мин, акцептор, 0°C, 56%; *iii*: а – Ph₂SO, ТТВР, CH₂Cl₂, –60°C; б – Tf₂O, –40°C, 60 мин, акцептор, 0°C, 47% для соединения (76), 62% для соединения (79) и 48% для соединения (80); *iv*: N₂H₄, AcOH, Py, 96%; *v*: а – pTsOH, MeOH; б – H₂O, THF, KOH; с – Ac₂O, MeOH, 58% для соединения (69), 54% для соединения (70) и 48% для соединения (71).

В 2009 г. X. Huang et al. описали синтез декасахарида (81), родственного ГК, в виде метилгликозида [32] (рис. 7). Данная работа – продолжение рассмотренных выше синтезов, выполненных в 2007 г. [30]. Несмотря на успешный синтез гексасахариды (53) (см. схему 8), получить по такой же схеме декасахарид (81) не удалось. По использованному в случае продукта (53) “one-pot” протоколу был синтезирован и полностью защищенный декасахарид, однако авторы не смогли удалить пять фталоильных защитных групп в

присутствии пяти *O*-бензильных защит в молекуле из-за образования малореакционных липосомоподобных полупродуктов. Поэтому была разработана новая схема синтеза, которая предусматривала использование *N*-трихлорацетильной защиты в остатке *D*-глюкозамина вместо фталоильной.

Так, гликозилирование моносахаридных производных (82) и (83) тиогликозидом (54) в присутствии AgOTf и *p*-TolSCl приводило к образова-

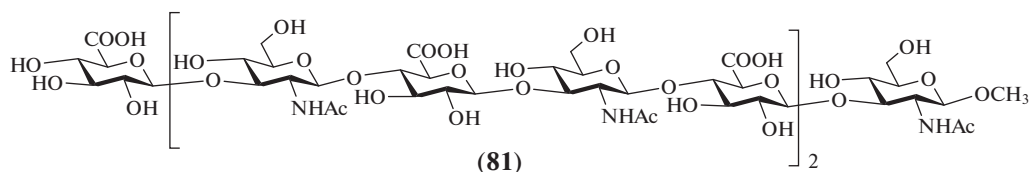


Рис. 7. Декасахарид, родственник ГК, синтезированный X. Huang et al. [32].

нию требуемых дисахаридов (**84**) и (**85**) с выходами 80 и 70% соответственно (схема 10). Избирательное удаление *para*-метоксибензильной группы при О-6 в остатках D-глюкозы в соединениях (**84**) и (**85**), окисление С-6 действием PDC и последующее бензилирование карбоксильной группы приводили к

образованию дисахаридов (**86**) и (**87**) соответственно. Удаление TBS-защиты в соединениях (**86**) и (**87**) действием HF·Py позволило получить дисахаридные блоки (**88**) и (**89**) соответственно, которые были необходимы для сборки целевого декасахарида.

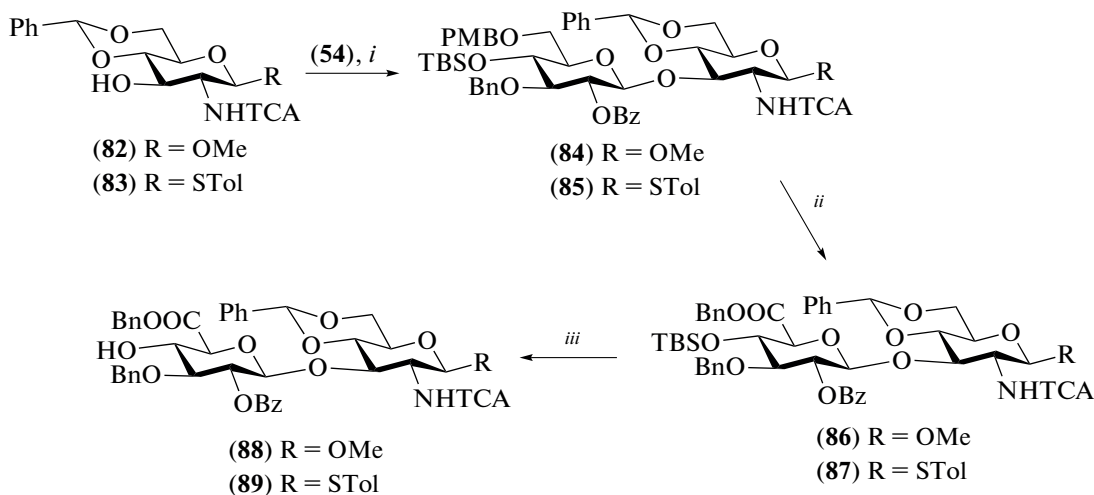


Схема 10. Синтез дисахаридных блоков (**86–89**). Реагенты и условия: *i*: *p*-TolSCl, AgOTf, -78°C , TTBP, 80% для соединения (**85**); *ii*: а – DDQ, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Na}_2\text{CO}_3$ (водн.); б – PDC, DMF; в – PhCHN_2 , CH_2Cl_2 , 65% на три стадии для соединения (**87**); *iii*: HF/Py, 90% для соединения (**89**) и 48% на пять стадий для соединения (**88**).

Так же, как и в синтезе 2007 г., авторы использовали схему с предварительной активацией тиогликозидного гликозил-донора действием *p*-TolSCl и AgOTf. Гликозилирование акцептора (**89**) донором (**87**) в этих условиях приводило к образованию тетрасахарида (**90**) с выходом 82% (схема 11). Активация тиогликозида (**90**) и добавление к нему дисахаридного блока (**88**) позволили получить гексасахарид (**91**) с выходом 71%. Далее в этом соединении селективно удаляли силильную защитную группу, высвобождая гидроксильную группу при С-4 конечного остатка D-глюкозы. Последующая сборка углеводного скелета по схеме [4+6] приводила к получению требуемого декасахарида (**93**) с высоким выходом 77%. Действием HF·Py при комнатной температуре была удалена TBS-защита в соединении (**93**) (79%). Далее удаляли пять *N*-трихлорацетильных групп и омыляли пять

бензиловых эфиров при щелочной обработке (20 экв. KOH) в течение 5 недель, после чего следовали стадии *N*-ацетилирования и удаления бензилиденных защит с образованием целевого декасахарида (**81**) с общим выходом 35%.

В 2009 г. под руководством van der Marel был выполнен еще один синтез олигосахаридов, родственных ГК. В отличие от рассмотренной выше серии соединений (**69–71**), полученных в этой лаборатории, новые продукты – три- (**94**), пента- (**95**) и гептасахарид (**96**) – содержали остаток *N*-ацетил-D-глюкозамина на восстанавливаемом конце (рис. 8) [33]. Как и в предыдущей серии синтезов, авторы использовали синтетические блоки на основе производных *N*-трихлорацетил-D-глюкозамина и D-глюкуроновой кислоты.

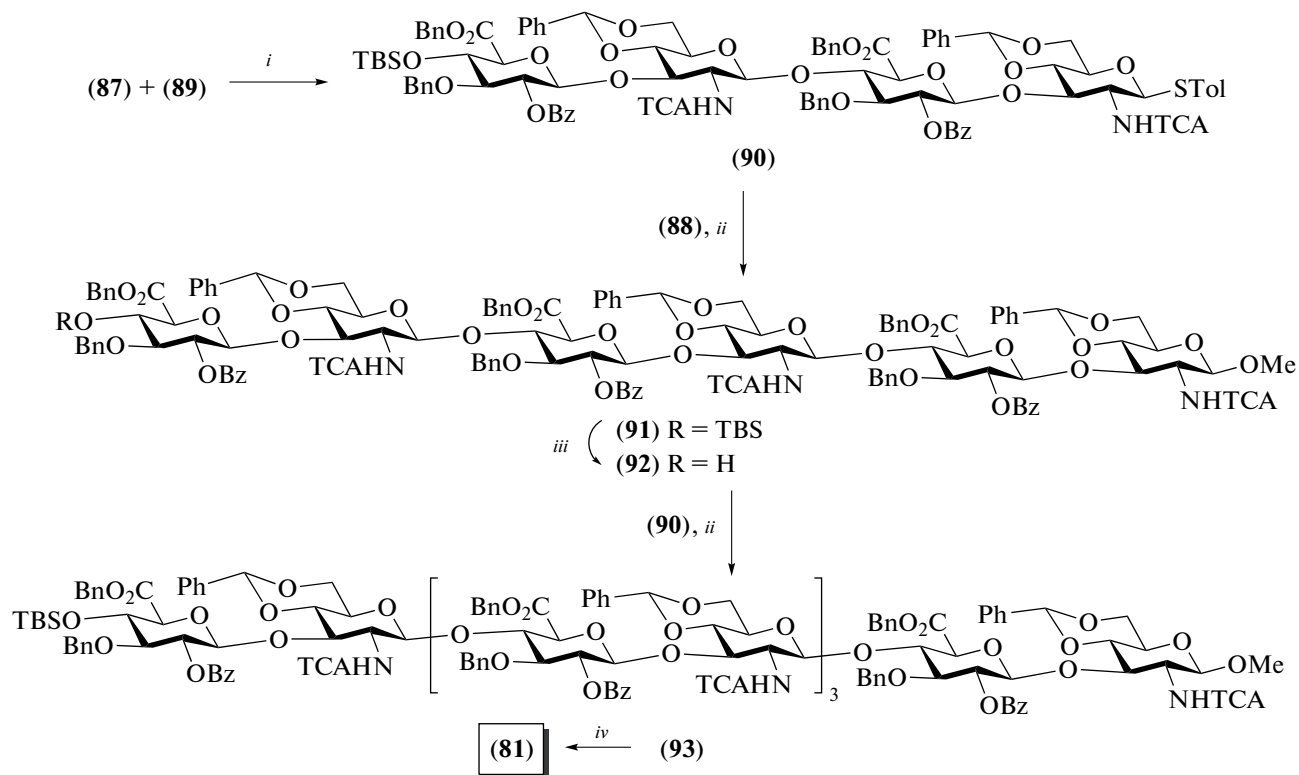


Схема 11. Синтез декасахарида (81). Реагенты и условия: *i*: AgOTf, Et₂O, -78°C, *p*-TolSCl, TMSOTf, 82%; *ii*: AgOTf, Et₂O, -78°C, *p*-TolSCl, (88), TMSOTf, 71% для соединения (91), 77% для соединения (93); *iii*: HF·Py, 90%; *iv*: а – HF·Py, 79%; б – KOH, H₂O/ТГФ; в – Ac₂O, MeOH, TEA; д – Pd(OH)₂, H₂, AcOH/MeOH/ТГФ, 35% на 3 стадии.

Для защиты О-4 и О-6 в остатках *N*-трихлор-ацетил-*D*-глюкозамина была выбрана ди-*трет*-бутилсилилиденовая группа. Взаимодействием *N*-фенил-трифторацетимидата (97) и гликозил-акцептора (98) в присутствии TfOH был получен дисахаридный тиогликозид (99) с выходом 90%

(схема 12). Его сочетание с моносахаридом (100), содержащим азидопропильный спейсер, приводило к образованию трисахарид (101) с выходом 75%. Деблокированием соединения (101) по отработанному методикам получали целевой трисахарид (94).

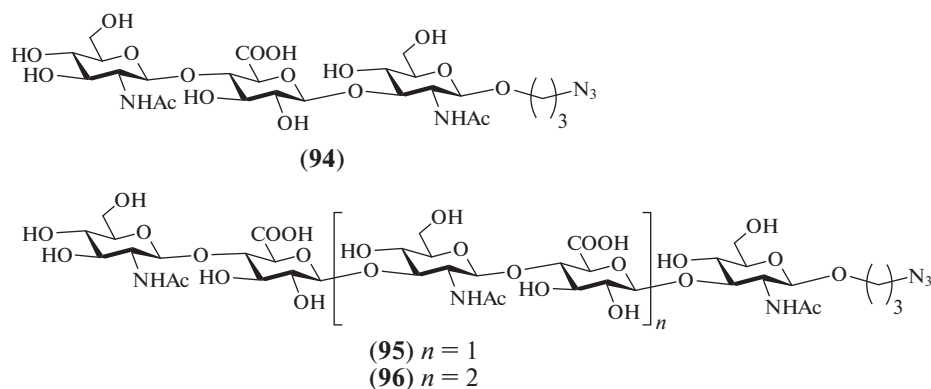


Рис. 8. Олигосахариды, родственные ГК, синтезированные под руководством van der Marel [33].

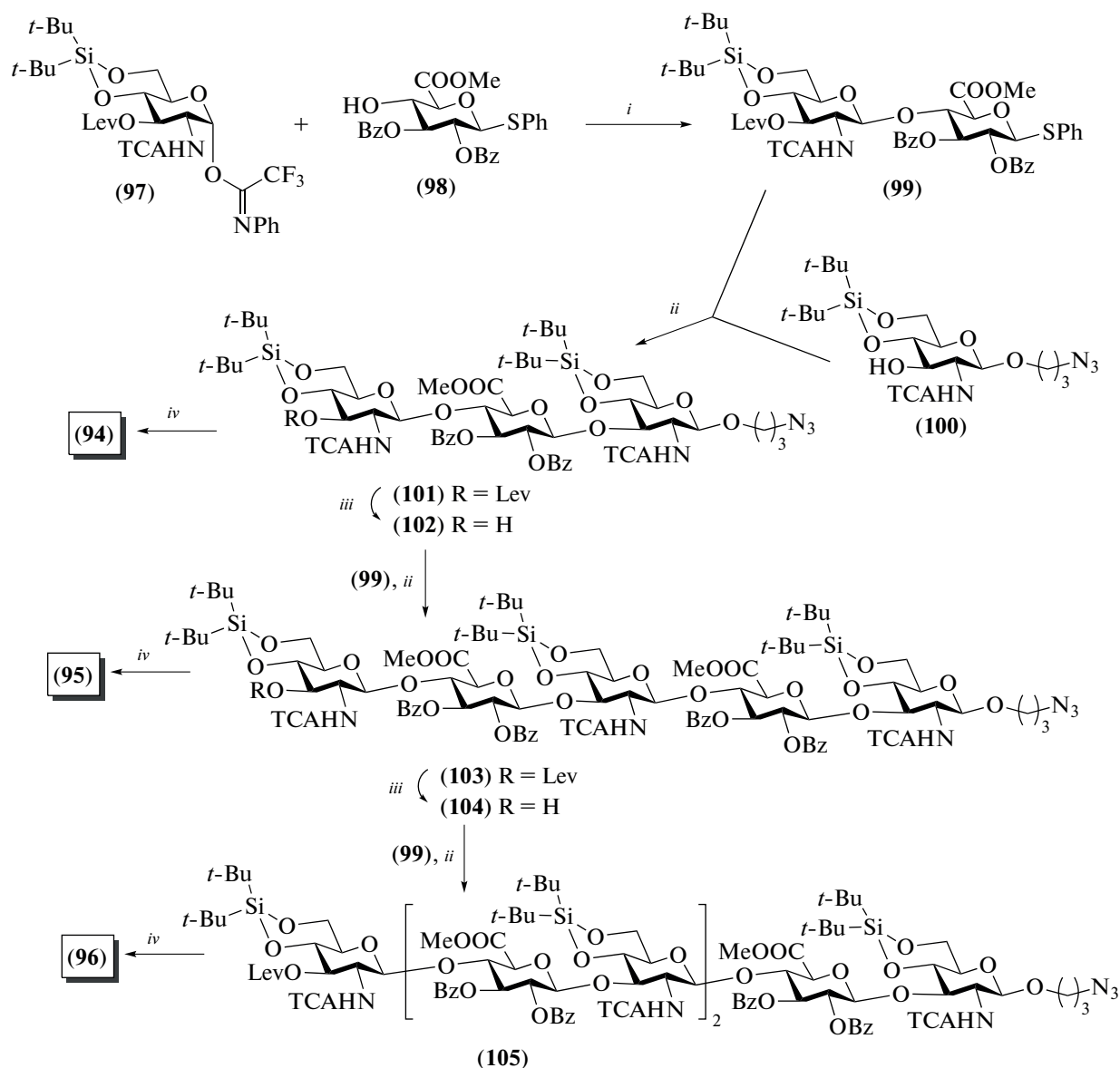


Схема 12. Синтез целевых олигосахаридов (94–96). Реагенты и условия: *i*: TfOH, 0°C, 90%; *ii*: NIS, TfOH, CH₂Cl₂, 75% для соединения (101), 98% для соединения (103), 61% для соединения (105); *iii*: N₂H₄, H₂O, Py, AcOH, 94% для соединения (102), 91% для соединения (104); *iv*: а – Et₃N/3HF, ТГФ; б – КОН, ТГФ, H₂O; с – Ac₂O, MeOH; д – H₂O, LiOH, 47% для соединения (94), 31% для соединения (95), 46% для соединения (96).

Селективное удаление левулиновой защиты при О-3 концевом остатке в соединении (101) приводило к получению трисахаридного гликозил-акцептора (102) (94%). Далее по схеме [2+3] с использованием блоков (99) и (102) был получен пентасахарид (103) с выходом 98%. Удаление левулиновой защиты в соединении (103) приводило к образованию пентасахаридного гликозил-акцептора (104) (91%). По схеме [2+5] с использованием блоков (99) и (104) был получен уже гептасахарид (105) с выходом 61%. Удаление защитных групп в соединениях (103) и (105) приводило к получению целевых пента- (95) и гептасахаридов (96) соответственно.

В 2010 г. Brase et al. опубликовали синтез ди-, тетра-, гекса- и октасахаридов (106–109) – защищенных олигосахаридов, родственных ГК (рис. 9) [34]. Частичное удаление защитных групп было выполнено только для тетрасахарида (107). Однако данная работа представляет интерес как еще один пример сборки углеводного скелета олигосахаридов, родственных ГК. В качестве гликозил-донора использовали этилтио-глюкозид (110), описанный ранее [34], содержащий соучаствующую 2-О-бензоильную защитную группу и ортогональную кислотолабильную *para*-метоксибензильную группу при О-6 (схема 13). В качестве акцептора использовали производное аллил-*N*-

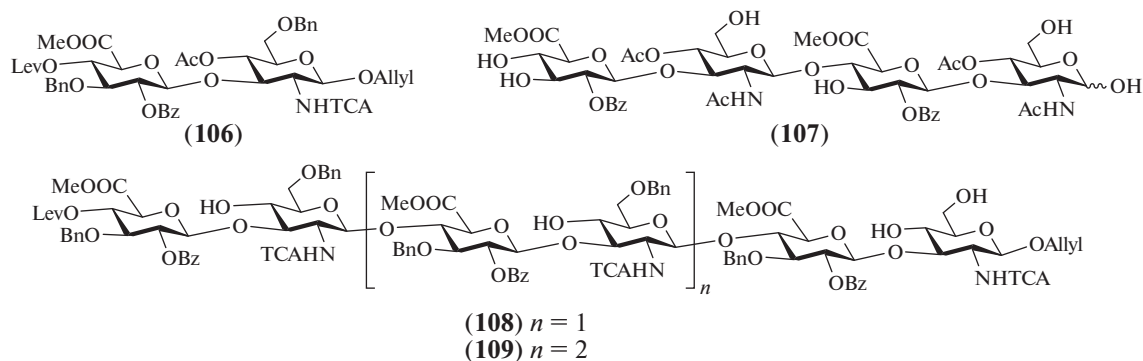


Рис. 9. Предшественники олигосахаридов, родственных ГК, синтезированные Brase et al. [34].

трихлорацетил-D-глюкозамина (111). Взаимодействием моносахаридов (110) и (111) в присутствии NIS и TMSOTf получали дисахарид (112) с выходом 72%, в котором далее удаляли PMB-группу при O-6 действием $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$. Окисление C-6 в полученном промежуточном

моногидроксильном продукте было проведено периодной кислотой и CrO_3 с последующим переводом образующейся карбоксильной группы в соответствующий метиловый эфир. Общий выход дисахарид (106) на четыре стадии составил 45%.

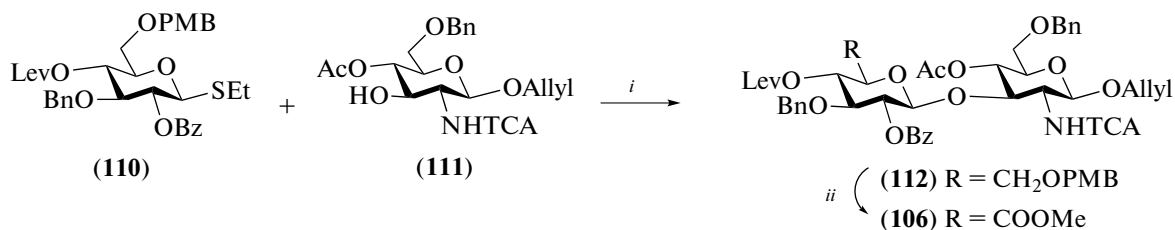


Схема 13. Синтез целевого дисахарид (106). Реагенты и условия: *i*: NIS, TMSOTf, CH₂Cl₂, -30°C, 72%; *ii*: a – $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$, CH₂Cl₂; b – H₅IO₆, CrO₃, CH₃CN/H₂O, 0°C; c – CH₂N₂, CH₂Cl₂, 45% общий выход.

Из соединения (106) были получены ключевые дисахаридные блоки, необходимые для сборки крупных олигосахаридов (схема 14). Так, действием хлорида палладия в уксусной кислоте удалили аллильную защитную группу в соединении (106) с последующим переводом полученного полуацетала в трихлорацетимидат (113) (45%). Селективное удаление левулиновой защитной группы в соединении (106) действием ацетата гидразина приводило к получению дисахаридного акцептора (114) с выходом 90%.

Взаимодействием дисахаридных блоков (113) и (114) был получен тетрасахарид (115) с выходом 51%. Далее в этом соединении действием гидразина проводили высвобождение гидроксильной группы при C-4 терминального остатка D-глюкозы с образованием тетрасахаридного акцептора (116). Его последующее гликозилирование трихлорацетимидатом (113) приводило к получению гексасахарид (108) с выходом только 45%. Удалением левулиновой защитной группы в соединении (108) получали гексасахаридный гликозил-

акцептор (117). Сборка октасахарид (109) по схеме [2+6] с использованием соединений (113) и (117) прошла с умеренным выходом (32%). Постепенное уменьшение выхода с ростом цепи на стадиях гликозилирования связано, возможно, с более сложной пространственной организацией гликозил-акцептора, в результате чего подход гликозил-донора к свободной гидроксильной группе концевой остатка становится пространственно затруднительным.

Из всех полученных защищенных олигосахаридов авторы выполнили частичное удаление защитных групп лишь в тетрасахариде (115). Действием Zn в смеси AcOH и диоксана в соединении (115) провели восстановительное дегалогенирование N-трихлорацетильной группы в остатках D-глюкозамина, которое протекало с низким выходом 20%. Удаление аллильной защиты было осуществлено при действии PdCl₂ в смеси водной уксусной кислоты, а снятие бензильных групп выполняли гидрогенолизом над Pd(OH)₂/C.

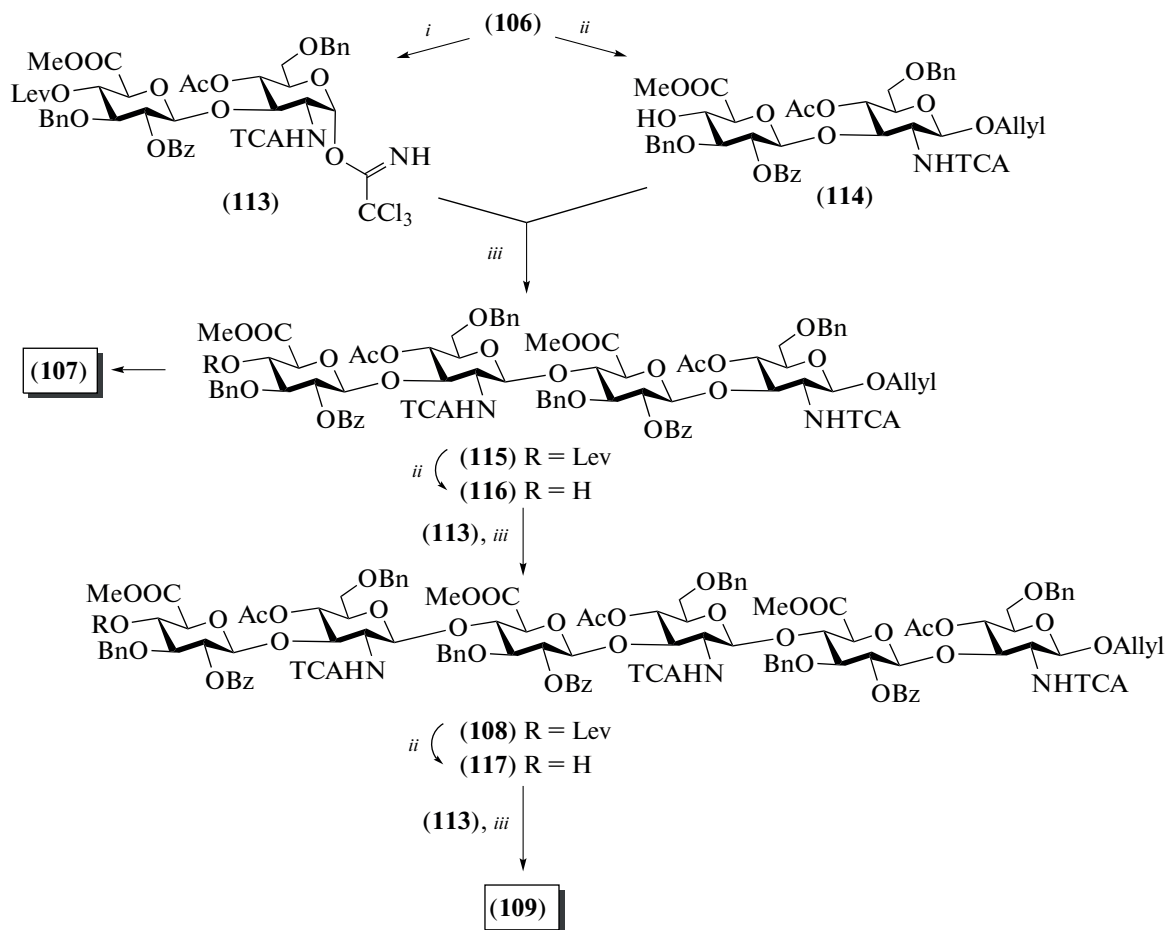


Схема 14. Синтез целевых олигосахаридов (**107–109**). Реагенты и условия: *i*: а – PdCl₂, NaOAc, AcOH/H₂O, 79%; б – CCl₃CN, ДБУ, CH₂Cl₂, 0°C, 52%; *ii*: N₂H₄, AcOH, CH₂Cl₂, MeOH, 90% для соединений (**114**), (**116**) и (**117**); *iii*: TMSOTf, CH₂Cl₂, 0°C, соединение (**113**), 51% для соединения (**115**), 45% для соединения (**108**), 32% для соединения (**109**).

В 2011 г. van der Marel et al. осуществили синтез ди- (**118**) и тетрасахаридного 4-метилумбеллиферилгликозида (**119**) (рис. 10) [35]. Эти соединения содержали метильную группу при О-4 остатка D-глюкуроновой кислоты. Такие производные были необходимы для изучения субстратной спе-

цифичности фермента гиалуронидазы [36], которое планировали выполнить в будущем.

В качестве гликозил-донора в работе van der Marel et al. было использовано производное D-глюкуроновой кислоты (**120**), содержавшее метильную защитную группу при О-4 (схема 15), а в качестве

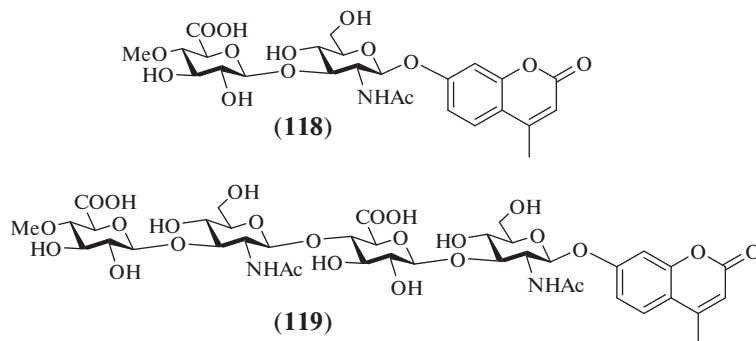


Рис. 10. Олигосахариды, родственные ГК, синтезированные van der Marel et al. [35].

гликозил-акцептора — *N*-ацетил- β -D-глюкозаминид (**121**) с 4-метилумбеллиферильным агликоном. Взаимодействием соединений (**120**) и (**121**) в при-

сутствии Ph_2SO и Tf_2O получали дисахарид (**122**) с выходом 53%. Удаление в нем защитных групп приводило к получению целевого продукта (**118**).

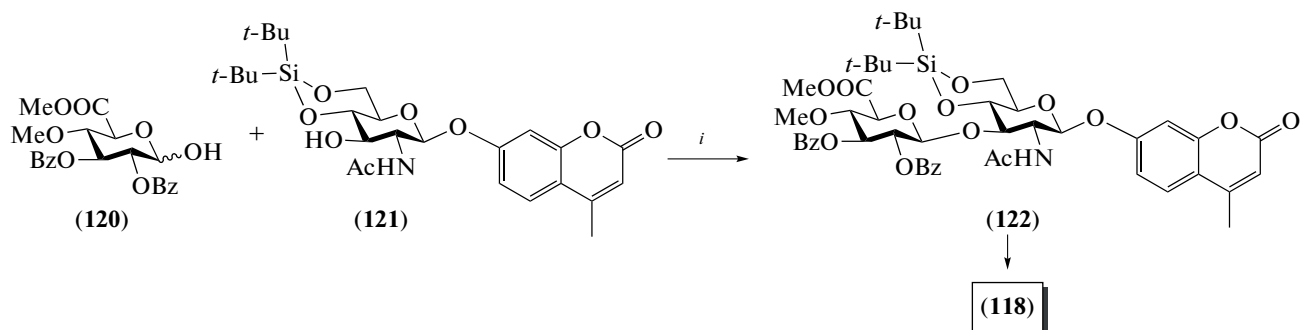


Схема 15. Синтез целевого дисахарида (**118**). Реагенты и условия: *i*: Ph_2SO , Tf_2O , CH_2Cl_2 , -20°C , 53%;
ii: а — NaOMe , MeOH , CH_2Cl_2 ; б — $\text{HF}\cdot\text{Py}$; с — Na_2CO_3 (водн.), 63% на 3 стадии.

Для синтеза тетрасахарида (**119**) в качестве гликозил-донора использовали дисахаридный *N*-фенил-трифторацетимидат (**123**) (схема 16). Его сочетание с моносахаридом (**121**) приводило к образованию трисахарида (**124**) с выходом 60%. Селективное удаление левулиновой защитной

группы в соединении (**124**) позволило получить трисахаридный гликозил-акцептор (**125**) с практически количественным выходом. Взаимодействие соединений (**125**) и (**126**) приводило к тетрасахарида (**127**) с выходом 85%. Последний далее переводили в целевой тетрасахарид (**118**).

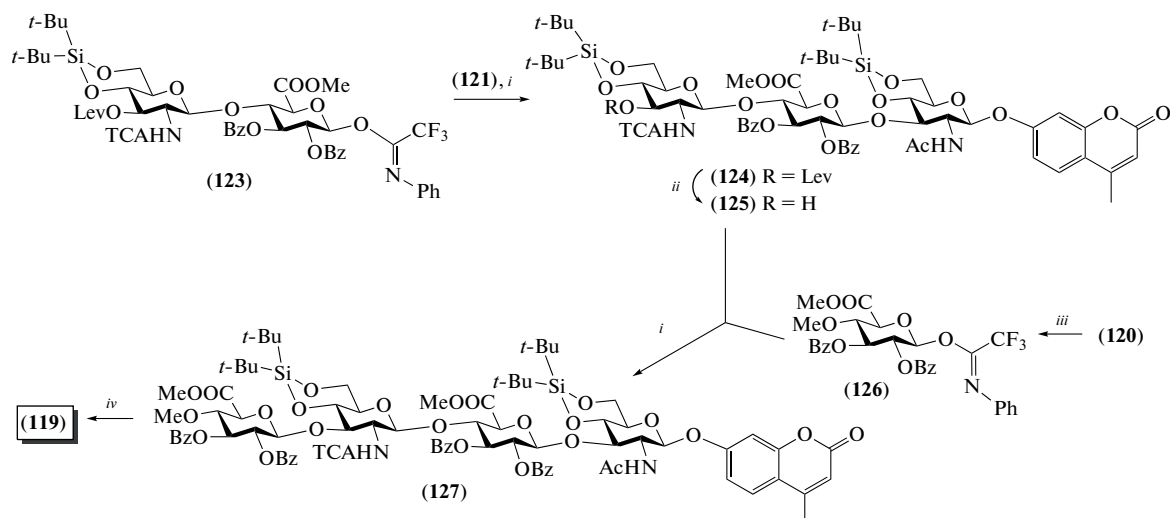


Схема 16. Синтез целевого тетрасахарида (**119**). Реагенты и условия: *i*: TfOH , CH_2Cl_2 , 0°C , 60% для соединения (**124**), 85% для соединения (**127**); *ii*: $\text{N}_2\text{H}_4\cdot\text{AcOH}$, Py , AcOH , 99%; *iii*: Cs_2CO_3 , $\text{ClC}(\text{NPh})\text{CF}_3$, $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$, 65%;
iv: а — Zn порошок, AcOH ; б — KI , $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$; с — Zn порошок, AcOH ; д — NaOMe , MeOH , CH_2Cl_2 ;
е — $(\text{HF})_3\cdot\text{Et}_3\text{N}$, Py ; ф — Na_2CO_3 (водн.), 43% на 6 стадий.

В 2012 г. van der Marel, Codée et al. описали синтез гепта- (**128**), ундека- (**129**) и пентадекасахарида (**130**), родственных ГК и содержащих аллильный агликон (рис. 11) [37]. Особенность данной работы — использование метода автоматического синтеза на твердой подложке для сборки углеводного скелета.

Для синтеза соединений (**128–130**) использовали полученные ранее моно- и дисахаридные блоки (**97**) (схема 12) и (**123**) (схема 16). На первой стадии моносахарид (**97**) иммобилизовали на смоле Меррифилда, затем селективно удаляли левулиновую защиту и проводили реакцию с дисахаридным гликозил-донором (**123**) (схема 17).

Проведение циклов удаления левулиновой защитной группы и гликозилирования дисахаридом (**123**) 3, 5, 7 раз и последующее извлечение продуктов с твердофазного носителя позволило получить гепта- (**131**), ундека- (**132**) и пентадекасахарид (**133**) исключительно в автоматическом режиме. После удаления защитных групп целевые олигосахариды (**128–130**) были выделены с

суммарными выходами 26, 32 и 18% соответственно, что представляется весьма хорошим результатом для таких крупных соединений. Стоит отметить, что описанный синтез – первый пример автоматизированного получения олигосахаридов, родственных фрагментам ГК и в целом гликозаминогликанов с использованием углеводного синтезатора.

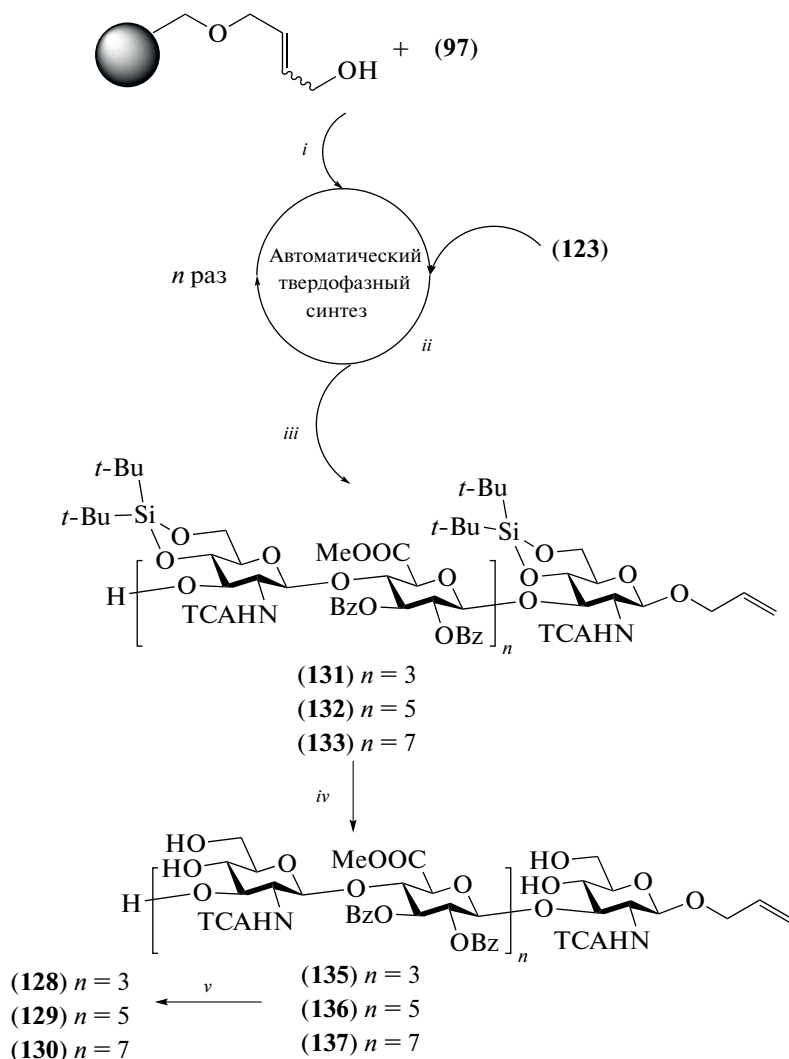


Схема 17. Синтез целевых олигосахаридов (**128–130**). Реагенты и условия: *i*: N_2H_4 , Py, AcOH, 2×10 мин; *ii*: a – TfOH, CH_2Cl_2 , $0^\circ C$, 3×30 мин; b – N_2H_4 , Py, AcOH, 2×10 мин; *iii*: катализатор Граббса, $Cl_3CC(=O)NH_2$, $H_2C=CH_2$, CH_2Cl_2 ; *iv*: $3NH \cdot Et_3N$, ТГФ; *v*: a – KOH, H_2O , ТГФ, 3–4 дня; b – Ac_2O , $NaHCO_3$, H_2O , 26% для соединения (**128**) на 10 стадий, 32% для соединения (**129**) на 14 стадий, 18% для соединения (**130**) на 18 стадий.

В 2013 и 2015 гг. Giannis et al. описали синтез аллилгликозидных тетрасахаридов (**137**) и (**138**), родственных ГК [38], и гексасахарид (**139**) в виде 3-азидо-2-гидроксипропильного производного [39] (рис. 12). В тетрасахариде (**138**) остаток D-глюкуроновой кислоты включал ^{13}C -метки для последующего использования этого соединения при изучении связывания ГК с белками-мишеня-

ми, включая IL-8 и факторы роста, методами ЯМР-спектроскопии.

Для проведенных синтезов в качестве гликозил-донора был выбран трихлорацетимидат (**140**) [40], использованный ранее при получении олигосахаридов, родственных фрагментам хондроитинсульфата. Взаимодействие тиогликозида (**141**) с моносахаридом (**140**) в присутствии TMSOTf

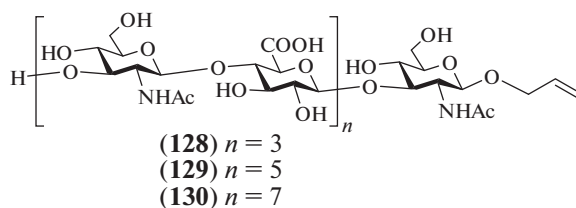


Рис. 11. Олигосахариды, родственные ГК, синтезированные van der Marel и Codée et al. [37].

приводило к образованию дисахаридного гликозил-донора (**142**) с выходом 90% (схема 18). Для получения дисахаридного гликозил-акцептора (**145**) сначала проводили сочетание моносахаридов (**140**) и (**143**) (62%), а затем в образующемся продукте (**144**) удаляли силильную защитную группу, что протекало с выходом лишь 35%. Сборка блоков (**142**) и (**145**) по схеме [2+2] приводила к тетрасахариду (**146**) (59%), полное удале-

ние защитных групп в котором приводило к получению целевого продукта (**137**). Избирательное же удаление силильной защитной группы в тетрасахариде (**146**) и последующее гликозирование продукта (**147**) дисахаридом (**142**) приводило к гексасахариду (**148**). Модификация аллильного агликона и удаление защитных групп в (**148**) позволили получить целевой продукт (**139**).

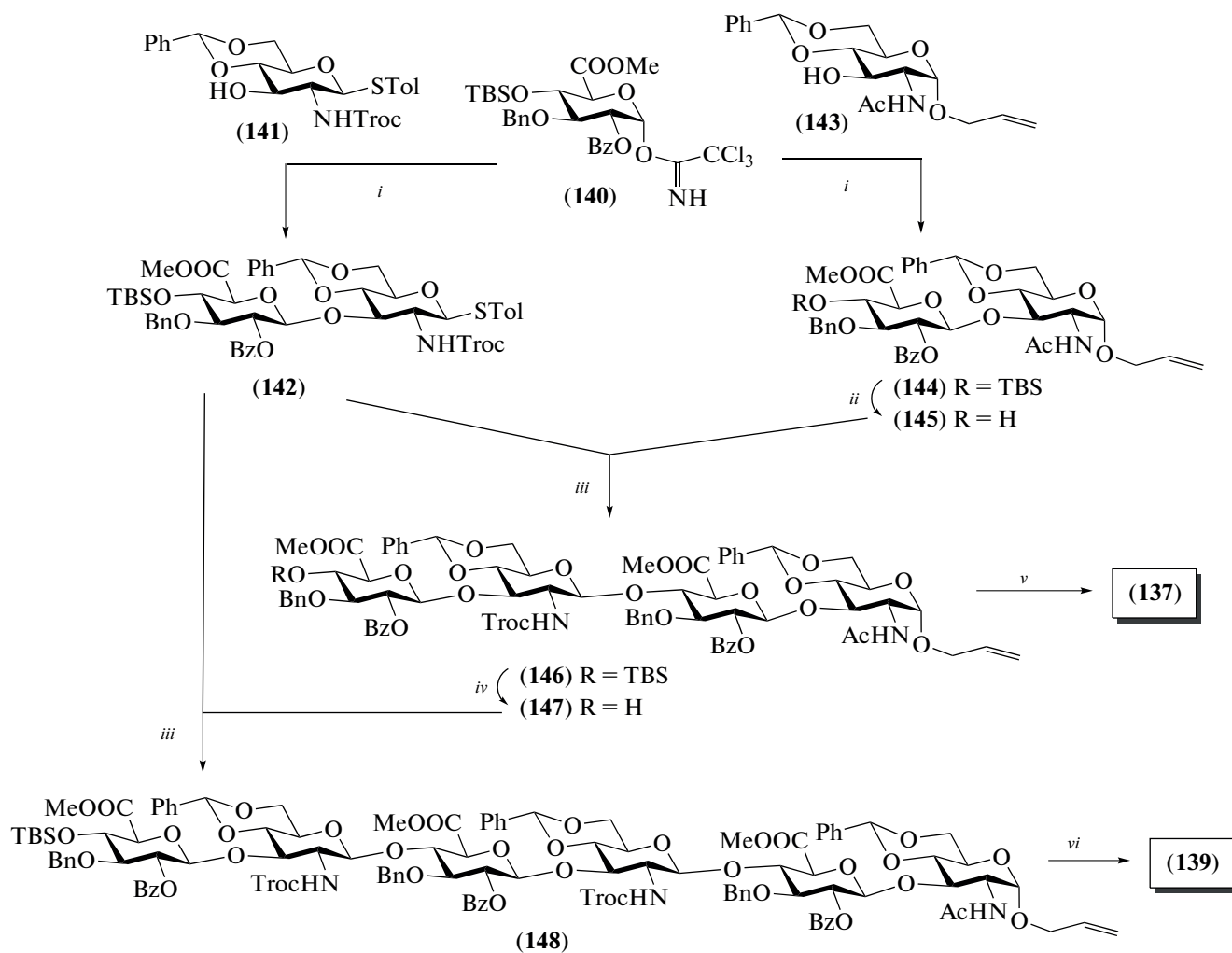


Схема 18. Синтез целевых олигосахаридов (**137**) и (**139**). Реагенты и условия: *i*: TMSOTf, -20°C , 90% для соединения (**142**), 62% для соединения (**144**); *ii*: TBAF, ТГФ, 35%; *iii*: NIS, TfOH, 59% для соединения (**146**), 49% для соединения (**148**); *iv*: HF·Py, 78%; *v*: а – AcOH, Zn; б – Ac₂O, Py, 43% на две стадии; с – HF·Py, 46%; д – MeONa, MeOH, Amberlite 120; е – NaOH, H₂O, Dowex 50, 63% на 3 стадии; *vi*: а – AcOH, Zn, 50%; б – HF·Py; с – Ac₂O, Py, 70%; д – DMSO, (CH₃)₂CO, -78°C ; е – NaN₃, DMF, 70% на две стадии.

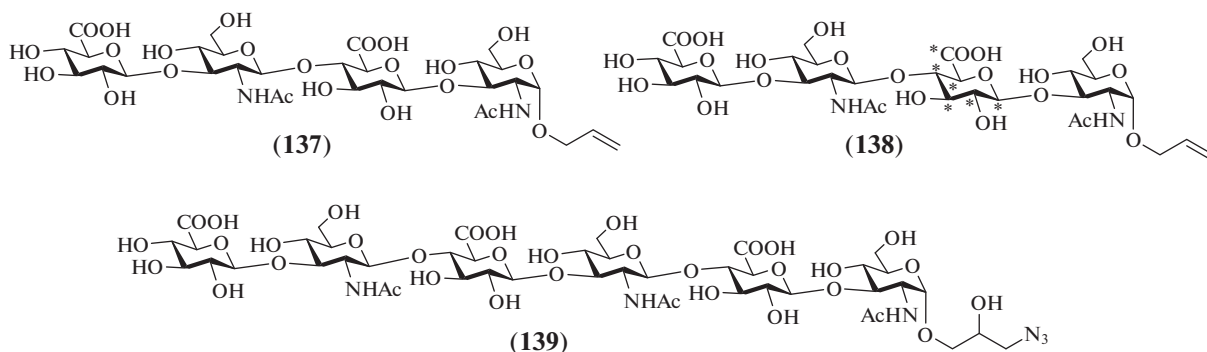


Рис. 12. Олигосахариды, родственные ГК, синтезированные Giannis et al. [38, 39].

Для получения тетрасахарида **(138)**, содержащего ^{13}C -метки в остатке D-глюкозы, был использован ^{13}C -меченый моносахаридный предшественник **(149)** (схема 19). Его взаимодействие с моносахаридом **(143)** приводило к образованию дисахарида **(150)** (80%), в котором селективно удаляли *para*-метоксибензильную

группу, окисляли C-6, метилировали образовавшуюся карбоксильную группу, после чего действием TBAF удаляли сильную защиту (35%). Полученный дисахаридный блок **(153)** был использован в синтезе целевого тетрасахарида **(138)** так же, как и соединение **(145)** в синтезе тетрасахарида **(137)**.

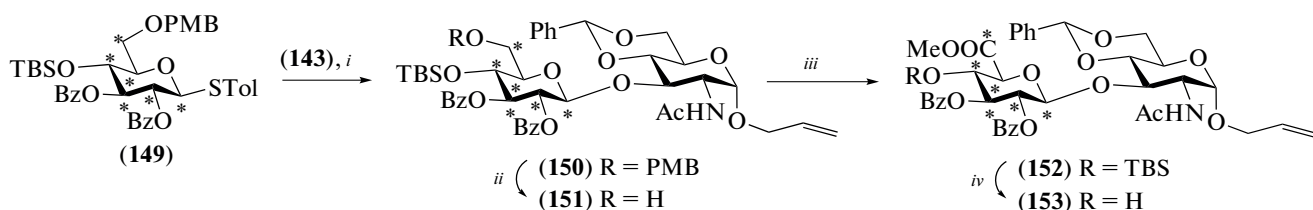


Схема 19. Получение дисахаридного блока **(153)**. Реагенты и условия: *i*: NIS, AgOTf, 80%; *ii*: DDQ, CH_2Cl_2 , насыщ. водн. NaHCO_3 , 67%; *iii*: a – BAIB, TEMPO, CH_2Cl_2 , H_2O ; b – MeI, K_2CO_3 , 90% на две стадии; *iv*: TBAF, ТГФ, 35%.

В 2013 г. Jacquinet и Lopin-Bon et al. выполнили синтез 2-нафтилметилгликозидных ди- **(154)**, тетра- **(155)** и пентасахарида **(156)**, родственных ГК (рис. 13) [41]. Необычность данного синтеза заключается в использовании в качестве ключевого предшественника дисахарида **(157)**, который был получен из коммерчески доступного природного хондроитинсульфата (схема 20) [42].

Природный хондроитинсульфат построен из дисахаридных повторяющихся звеньев $\rightarrow 3$ - β -D-GalNAc-(1 \rightarrow 4)- β -D-GlcA-(1 \rightarrow , в которых сульфатные группы располагаются, как правило, при O-4 или O-6 в остатке *N*-ацетил-D-галактозамина [43]. Авторами ранее был разработан метод получения избирательно защищенного дисахарида **(157)** из хондроитинсульфата [42], который вклю-

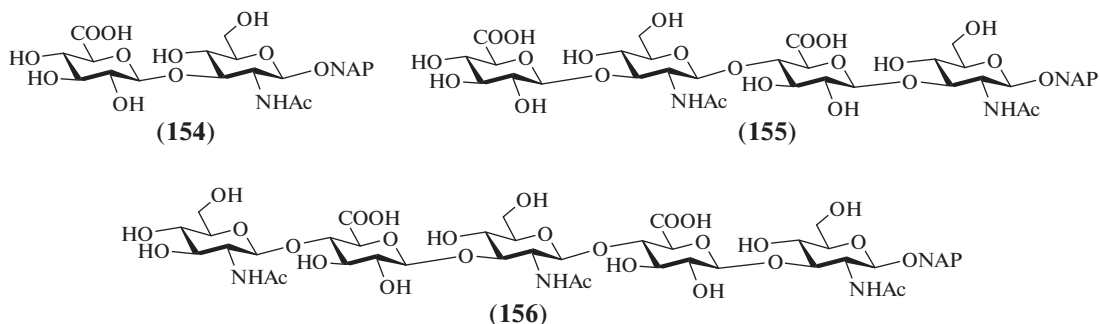


Рис. 13. Олигосахариды, родственные ГК, синтезированные Jacquinet и Lopin-Bon et al. [41].

чал десульфатирование, направленное расщепление (1→4)-β-гликозидных связей, метилирование карбоксильных групп и расстановку защитных групп.

Дальнейшая трансформация дисахарида (**157**) заключалась в удалении бензилиденовой защитной группы, селективном 6-*O*-бензоилировании в остатке *D*-галактозамина с образованием продукта (**158**) (схема 20). Обращение конфигурации

при С-4 в остатке *D*-галактозамина было выполнено генерацией 4-трифлата действием Tf_2O с последующим нуклеофильным замещением TfO-группы на гидроксильную и ацелированием. Таким образом, превращение остатка GalN в GlcN прошло с суммарным выходом 63%, что представляется хорошим результатом в данном случае.

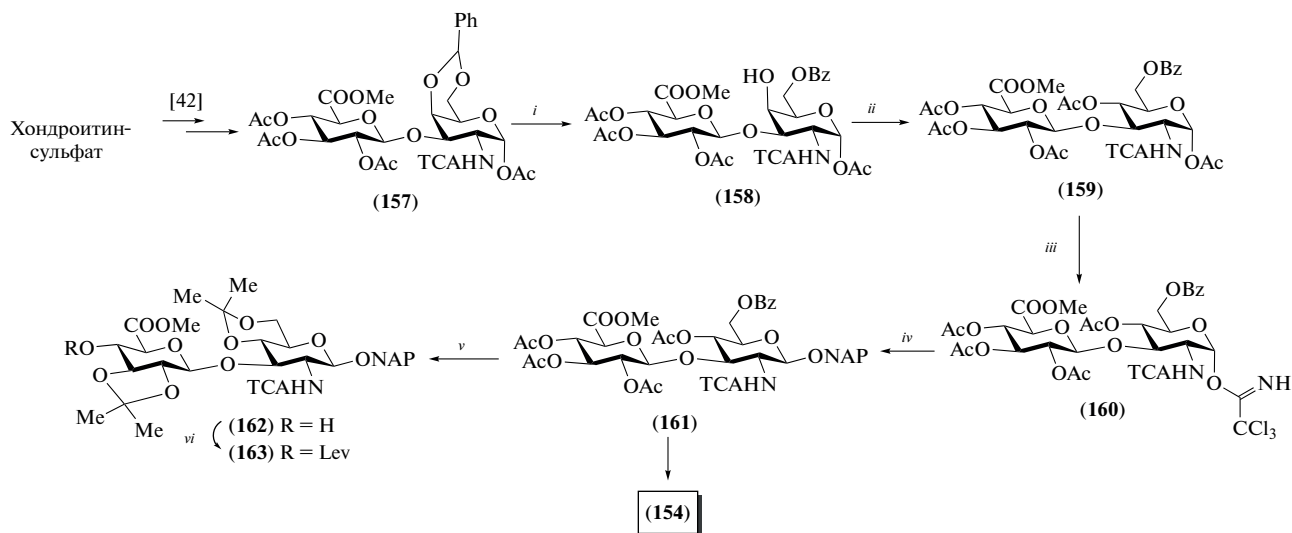


Схема 20. Синтез целевого дисахарида (**154**). Реагенты и условия: *i*: а – TFA : H₂O (3 : 1), CH₂Cl₂, 0°C, 3 ч, 82%; б – BzCN, Py, 3 ч, 88%; *ii*: а – (CF₃SO₂)₂O, CH₂Cl₂, Py, 0°C, 2 ч, 95%; б – NBu₄NO₂, толуол, 4 ч, 82%; с – Ac₂O, Py, 16 ч, 81%; *iii*: а – N₂H₄·AcOH, DMF, 40 мин; б – CCl₃CN, ДБУ, CH₂Cl₂, 30 мин, 61% на две стадии; *iv*: NAPOH, TMSOTf, CH₂Cl₂, 30 мин, 94%; *v*: а – MeONa, MeOH, 5 ч, 67%; б – (CH₃)₂C(OCH₃)₂, CSA, DMF, 2 ч, 68%; *vi*: LevOH, DCC, DMAP, CH₂Cl₂, 3 ч, 94%.

Из полностью защищенного дисахарида (**159**) получали гликозил-донор (**160**), который вводили в реакцию с 2-нафтилметанолом и получали гликозид (**161**) с выходом 94%. Удаление защит в этом соединении приводило к образованию целевого дисахарида (**154**). Дезацелирование дисахарида (**161**) действием метилата натрия в метаноле и последующее введение изопропилиденовых защит позволили получить дисахарид (**162**), в который далее вводили левулиновую группу при *O*-4 остатка *D*-глюкозы (→**163**) действием левулиновой кислоты в присутствии DCC.

Полученный дисахарид (**163**) использовали для синтеза блоков, необходимых для сборки крупных олигосахаридов (схема 21). Удалением ацетильных защитных групп и введением на их место бензоильных заместителей получали соединение (**164**) с выходом 72%. Селективное уда-

ление 2-нафтилметильной группы действием DDQ и последующий перевод полученного полуацетала в трихлорацетимидат приводили к получению гликозил-донора (**165**) (45% на две стадии). Селективное удаление левулиновой защиты в соединении (**164**) действием гидразина давало гликозил-акцептор (**166**) (84%). Сочетание дисахаридов (**165**) и (**166**) в присутствии TMSOTf приводило к тетрасахариду (**167**) с выходом 43%. После удаления всех защитных групп в последнем получали целевой тетрасахарид (**155**), а при селективном снятии только левулиновой группы – гликозил-акцептор (**168**). В результате сборки цепи по схеме [1+4] с использованием блоков (**169**) и (**168**) получали пентасахарид (**170**) (50%), удаление защитных групп в котором приводило к образованию целевого пентасахарида (**156**).

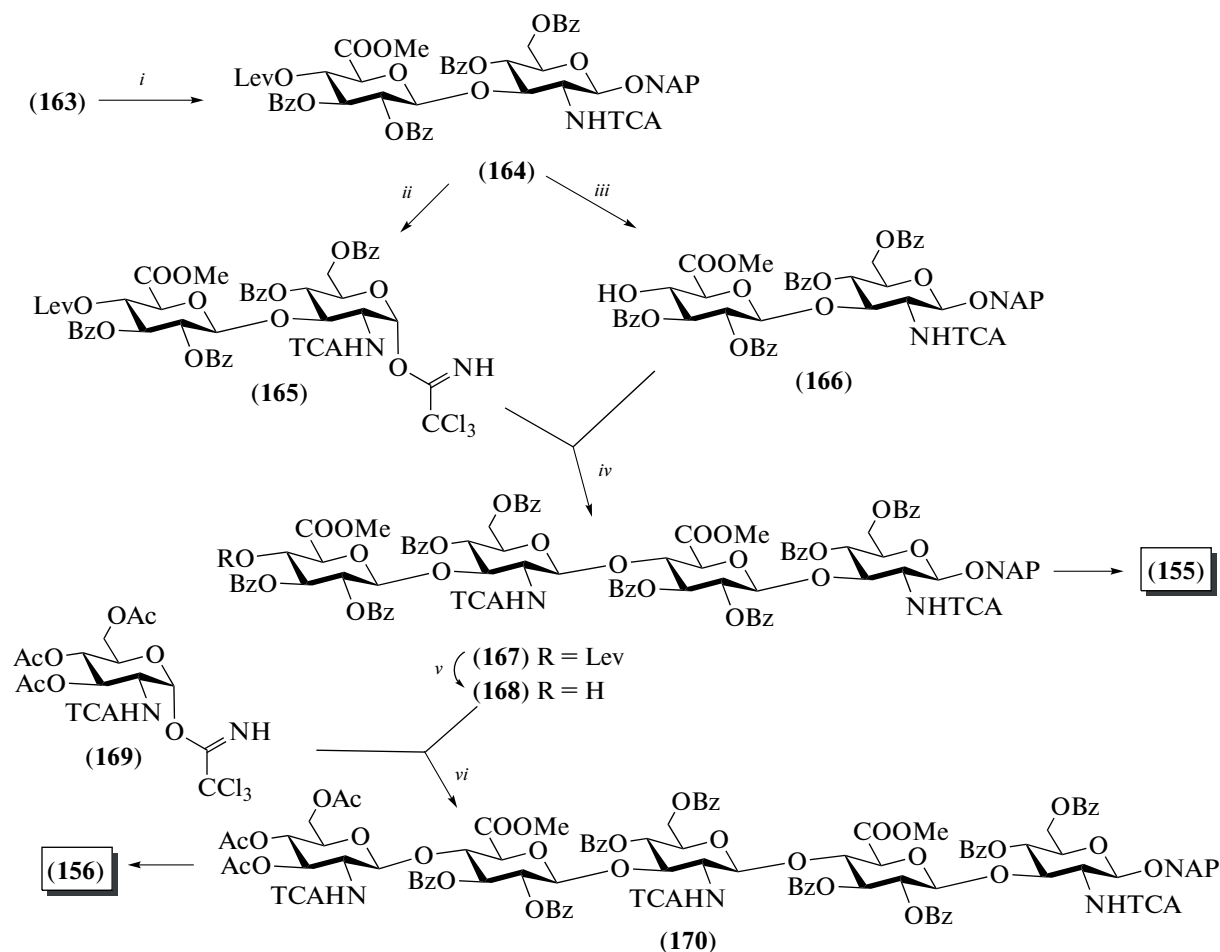


Схема 21. Синтез целевых олигосахаридов (155) и (156). Реагенты и условия: *i*: а – 60% AcOH, 100°C, 1 ч; б – BzCl, Py, 0°C, 2 ч, 72% на две стадии; *ii*: а – DDQ, CH₂Cl₂/MeOH, 24 ч; б – CCl₃CN, ДБУ, CH₂Cl₂, 30 мин, 45% на две стадии; *iii*: N₂H₄, Py, 8 мин, 84%; *iv*: TMSOTf, CH₂Cl₂, 30 мин, 43%; *v*: N₂H₄, Py, 8 мин, 72%; *vi*: TMSOTf, CH₂Cl₂, 30 мин, 50%.

В 2013 г. Pinto et al. синтезировали спейсерированный гексасахарид (171), родственный ГК (рис. 14) [44]. На основе этого соединения были получены гликоконъюгаты (172а) и (172б) с белками-носителями: столбнячным анатоксином (tetanus toxoid, TT) и сывороточным альбумином человека (human serum albumin, HSA). Гликоконъюгаты были использованы в качестве иммуногенов для наработки антител к ГК [45]. Для защиты атома азота в остатках D-глюкозамина авторы использовали фталоильную группу. Для построения углеводного скелета были выбраны производные D-глюкозы, содержащие временную левулиновую защиту при О-6. В качестве гликозил-доноров использовали реакционноспособные трихлорацетимидаты.

Взаимодействием моносахаридов (173) и (174) в присутствии TMSOTf был получен дисахарид (175) с выходом 81% (схема 22), в котором удаляли монохлорацетильную группу при О-3 остатка

D-глюкозамина при обработке тиомочевинной с образованием моногидроксильного продукта (176) (73%). Гликозилирование дисахаридом (176) трихлорацетимидатом (177) приводило к получению трисахаридом (178) (82%), который затем переводили в гликозил-донорный блок (179) (67%). Удалением метоксибензильной группы в соединении (175) и последующим превращением образующегося полуацетала в трихлорацетимидат получали гликозил-донор (180) с выходом 70%. Его взаимодействие со спейсерированным моносахаридом (181) и последующее селективное удаление хлорацетильной защитной группы в образующемся продукте (182) приводило к получению гликозил-акцепторного блока (183). Сборка цепи по схеме [3+3] с использованием блоков (179) и (183) позволила получить гексасахарид (184) с выходом 70%.

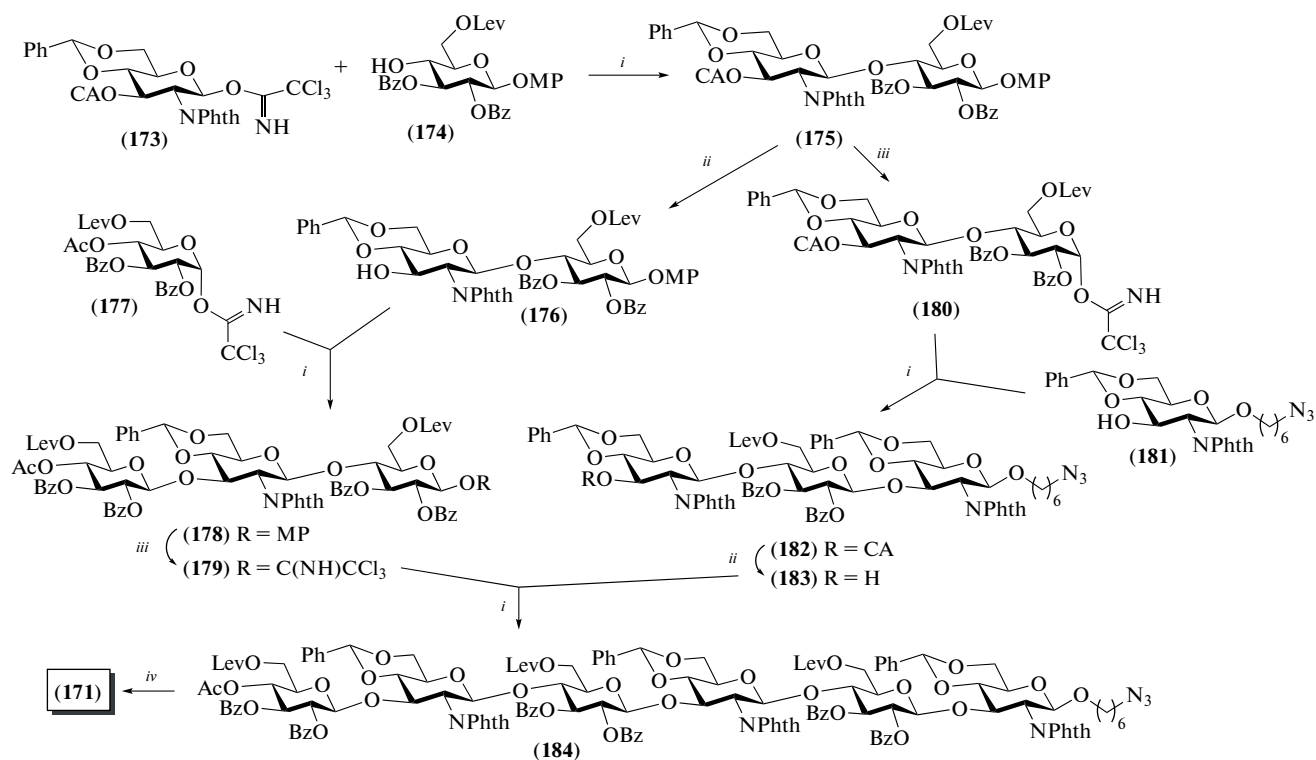


Схема 22. Синтез целевого гексасахариды (171). Реагенты и условия: *i*: TMSOTf, CH₂Cl₂, -40°C → 0°C, 81% для соединения (175), 82% для соединения (178), 83% для соединения (182), 70% для соединения (184); *ii*: CS(NH₂)₂, 2,6-лутидин, CH₂Cl₂/MeOH, 73% для соединения (176), 78% для соединения (183); *iii*: а – (NH₂)₂Ce(NO₃)₆, CH₃CN/H₂O, 0°C; б – CCl₃CN, ДБУ, CH₂Cl₂, 67% на две стадии для соединения (179), 70% для соединения (180); *iv*: а – 80% AcOH, 70°C; б – Ac₂O, Py, 78%; в – N₂H₄, AcOH, 2 : 1 EtOH–C₆H₅CH₃, 89%; д – PDC/Ac₂O, CH₂Cl₂, 67%; е – H₂NCH₂CH₂NH₂, 1-бутанол; ф – Ac₂O, Py; г – 1 н. LiOH, ТГФ, 0°C, 72%; h – 10% Pd/C, NaBH₄ в 0.05 M NaOH, 90%.

Дальнейшее превращение соединения (184) проводили с использованием стандартных методов. Сначала действием 80%-ной уксусной кислоты были удалены три бензилиденные защиты, а затем ацетилировали высвободившиеся гидроксильные группы при С-4 и С-6 остатков глюкозамина. Далее следовало селективное удаление левулиновых защит, после чего свободные гидроксильные группы при С-6 остатков глюкозы были окислены дихроматом пиридина. Действием этилендиамин проводили удаление *N*-фталоильных защитных групп, после чего выполняли *N*-ацетилирование действием уксусного ангидрида. После этого удаляли бензоильные защиты, восстанавливали азидную группу в спейсере и получали спейсерированный гексасахарид (171).

Получение конъюгатов лиганда (171) с белками-носителями (конъюгаты (172a, b)) проводили в два этапа: реакцией лиганда (171) с диэтилсваратом в буферном растворе получали производное моноэтилсварата, которое после гель-хроматографии далее конъюгировали с белком-носителем в 0.1 M карбонатном буфере при pH 10.

Эксперименты на мышах показали высокую иммуногенность конъюгата (172a) с белком ТТ.

Это свидетельствует о том, что гексасахаридный лиганд достаточен, чтобы вызвать значимую выработку антител к ГК. Полученные антитела использовали для мониторинга в плазме и моче уровня низкомолекулярных цепей ГК – маркеров таких заболеваний, как цирроз печени, ревматоидный артрит, а также состояния сепсиса [45].

В 2014 г. Nieto et al. описали синтез метоксифенилгликозидных три- (185) и тетрасахарида (186), родственных ГК (рис. 15) [46]. Для защиты атома азота использовали трихлорацетильную группу, для защиты карбоксильной группы в моносахаридных предшественниках – бензильную группу, а в качестве гликозилирующих агентов были выбраны трихлорацетимидаты.

При получении соединений (185) и (186) сравнивали два подхода, в первом из которых использовали обычные наборы защитных групп и методов выделения продуктов реакций, а во втором в структуру гликозил-акцептора включали ацильный полифторированный остаток, что позволяло проводить выделение продуктов на специальном хроматографическом носителе. Так, из коммерчески доступной диацетон-*D*-глюкозы был получен моносахаридный блок (187), который затем

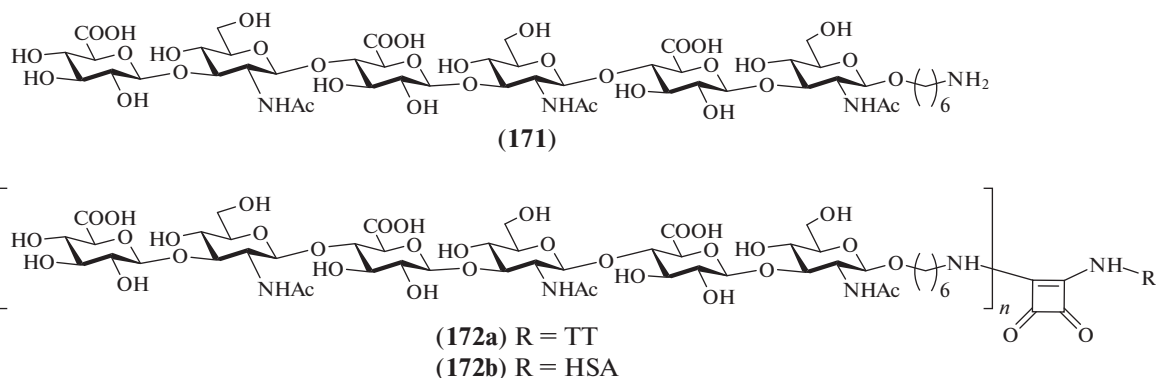


Рис. 14. Гексасахарид, родственник ГК, и гликоконъюгаты на его основе, синтезированные Pinto et al. [44].

переводили как в бензиловый эфир глюкуроновой кислоты (**188**), так и в производное (**189**), содержащее фторированную ацильную группу при О-6 (схема 23). Последовательность удлинения цепи включала сочетание моносахаридного акцептора с трихлорацетимидатом (**190**), после чего в полученном дисахариде удаляли левулиновую защиту и снова проводили гликозилирование трихлорацетимидатом (**195**). Удаление защитных групп в полученных таким образом трисахаридах (**196**) и (**198**) приводило к образованию целевого продукта (**185**). Сравнение выходов превращений, проведенных двумя способами, показало,

что наличие фторированного фрагмента не улучшает выход продукта, а наоборот, снижает его. Авторы объясняли это необратимой сорбцией части соединения с фторированным ацилом на носителе, именно поэтому синтез целевого тетрасахарида (**186**) был выполнен без использования фторированного ацила. Для этого в трисахариде (**196**) удаляли левулиновую защиту, а полученный продукт (**197**) гликозилировали имидатом (**190**). В образующемся тетрасахаридах (**199**) далее удаляли защитные группы с помощью обычных методов и получали тетрасахарид (**186**).

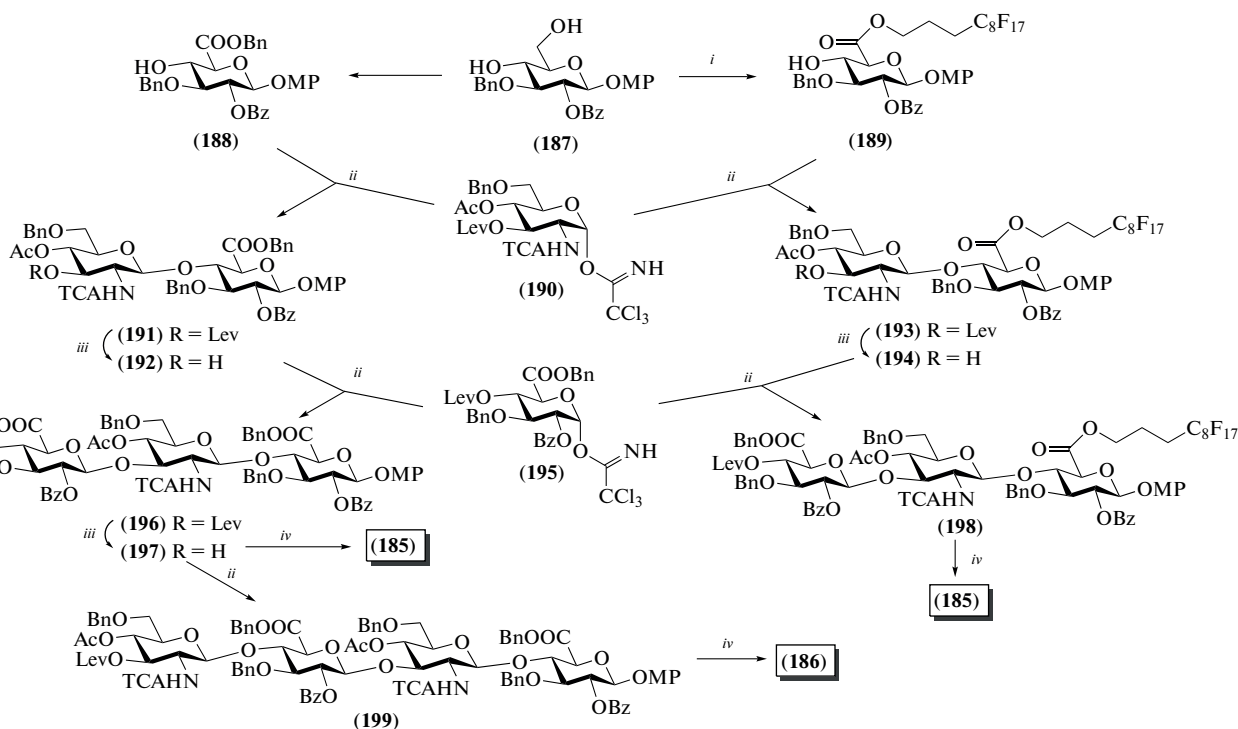


Схема 23. Синтез целевых олигосахаридов (**185**) и (**186**). Реагенты и условия: *i*: а – TEMPO, Ca(ClO)₂, Bu₄NBr, KBr, NaHCO₃, CH₂Cl₂/H₂O, 0°C; б – C₈F₁₇-(CH₂)₃-I, DMF, 60°C, 55%; *ii*: TMSOTf, CH₂Cl₂, 0°C, 72% для соединения (**191**), 41% для соединения (**196**), 12% на три стадии для соединения (**198**), 64% для соединения (**199**); *iii*: N₂H₄, Py/AcOH, CH₂Cl₂, 93% для соединения (**192**), 71% для соединения (**197**); *iv*: а – LiOH, H₂O₂, ТГФ; б – NaOH, MeOH; Ac₂O, MeOH, Et₃N; с – H₂, Pd(OH)₂, H₂O/MeOH, 95–97%.

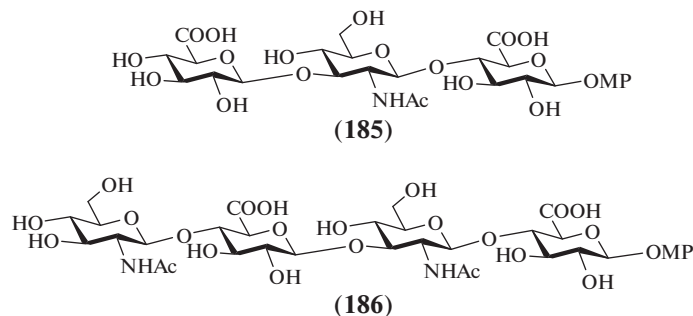


Рис. 15. Олигосахариды, родственные ГК, синтезированные Nieto et al. [46].

В 2015 г. X. Lu и X. Huang провели синтез пентасахаридов (**200–207**) – производных и аналогов пентасахаридов, родственного фрагменту ГК (рис. 16) [47]. Соединения (**200–204**) содержали гидрофобные заместители при карбоксильной группе концевой остатка D-глюкуроновой кислоты, а соединения (**205–207**) – при O-3 этого же остатка. Кроме этого, в соединениях (**200–207**) один из кислородных межзвеньевых мостиков заменен на серный, который более устойчив к ферментативному расщеплению. Такие производные были необходимы для изучения эффективности связывания ГК с CD44-рецептором на поверхности большинства типов клеток млекопитающих, который отвечает за процессы клеточной адгезии, миграции и деления [48]. Например, предполагалось, что наличие гидрофобных заместителей в соеди-

нениях (**200–207**) будет способствовать лучшему связыванию олигосахаридов с белком CD44.

Проведенный синтез был основан на использовании в качестве одного из исходных соединений тетрасахарида (**208**), образующегося при ферментативном гидролизе ГК (схема 24) [49, 50]. Авторам удалось из 80 г ГК получить 50 г тетрасахарида (**208**). Далее действием смолы Dowex (TBA⁺) соединение (**208**) переводили в аммонийную соль, после чего метилировали карбоксильные группы и ацетилировали гидроксильные группы. Полностью защищенный тетрасахарид (**209**) в виде α - и β -изомеров был получен с выходом 35%. Далее из него получали α -бромид (**210**), который затем переводили в тиоацеталь (**211**).

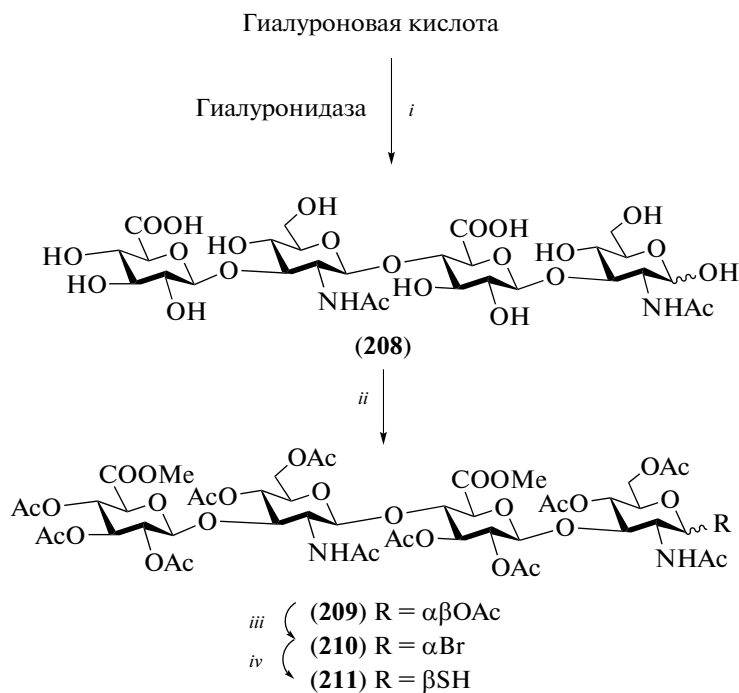


Схема 24. Синтез тетрасахаридного блока (**211**). Реагенты и условия: *i*: гиалуронидаза, 37°C, pH 5.2, NaOAc; *ii*: a – Dowex (TBA⁺); b – MeI, DMF; c – Ac₂O, Py/DMF, 35% на три стадии; *iii*: HBr/AcOH, Ac₂O, CH₂Cl₂; *iv*: a – TBASAc, HSAc, CH₃CN, 30%; b – NaOMe, –40°C, 100%.

Кроме соединения (**211**) в качестве исходных для получения пентасахаридов (**200–207**) использовали гликозил-акцепторные блоки (**213**) и (**214**), содержащие трифторметансульфонатную группу при С-4 (схема 25). Они были получены из метил-галактозида (**212**) в 6 стадий, как показано на схеме 25. Взаимодействие моносахарида (**213**) с тетрасахаридом (**211**) в присутствии основания, удаление силильной защиты, ацелирование и

последующее удаление левулиновой защиты приводили к получению пентасахарида (**215**) с выходом 19%. Взаимодействие последнего с серией изоцианатов (R-NCO) в присутствии основания и последующее удаление защитных групп приводили к получению целевых олигосахаридов (**205–207**), содержащих гидрофобный заместитель при О-3 глюкозного остатка.

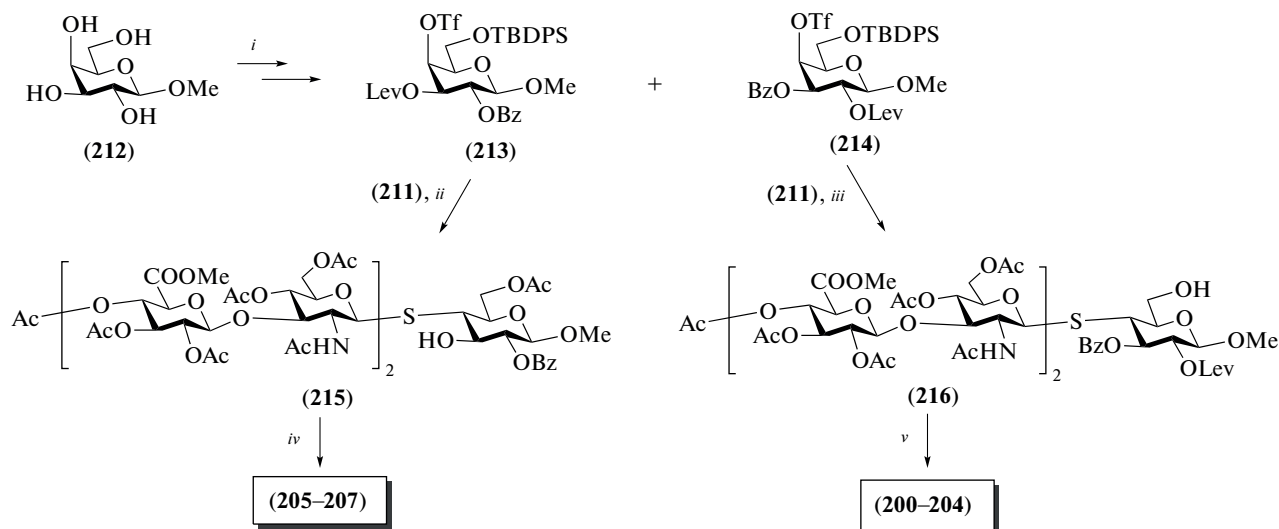


Схема 25. Синтез целевых олигосахаридов (**200–207**). Реагенты и условия: *i*: а – (OMe)₂C₆H₄C(OMe)₂, CSA, DMF; б – LevOH, CH₂Cl₂, DMAP, DCC; в – BzCl, DMAP; г – TsOH, MeOH; д – TBDPSCl, имидазол; е – Tf₂O, Py; *ii*: а – TEA, DMF; б – HF·Py; в – Ac₂O, Py; г – H₂NNH₂, Py/AcOH, 19%; *iii*: а – TEA, DMF; б – HF·Py; в – Ac₂O, Py, 29% на две стадии; *iv*: а – R-NCO, DMAP; б – NaOMe, H₂O/MeOH, pH 9.5; *v*: а – BAIB, TEMPO; б – RNH₂, EDC, DMAP; в – NaOMe, H₂O/MeOH, pH 9.5.

Взаимодействие моносахарида (**214**) с тетрасахаридом (**211**) в присутствии основания и последующее удаление силильной защиты приводили к образованию пентасахарида (**216**) с выходом 29%. Окисление гидроксиметильной группы до карбоксильной и последующая конденсация с серией аминов в присутствии EDC, а затем удаление защитных групп приводили к целевым олигосахаридам (**200–204**), содержащим гидрофобный заместитель при карбоксильной группе остатка глюконовой кислоты на “восстанавливаемом” конце.

Полученные продукты (**200–207**) были изучены в качестве потенциальных ингибиторов взаимодействия ГК и белка CD44 методом конкурентного иммуноферментного анализа (ИФА). Наибольшую активность продемонстрировало соединение (**207**), содержащее *мета*-бензил-фенилкарбаматный фрагмент при О-3 глюкозного звена. Полученные результаты могут быть использованы в дальнейшем при разработке фарма-

цевтических препаратов, влияющих на процессы клеточной адгезии и миграции клеток.

Как уже отмечалось выше, синтеза олигосахаридов, родственных ГК, часто проводятся для получения моделей, необходимых в исследовании клеточных процессов с участием этого полисахарида. Так, в 2016 г. Virta et al. осуществили синтез сложного гликоконъюгата (**217**), включающего в качестве углеводного лиганда тример повторяющегося звена ГК (рис. 17) [51]. Это соединение было получено в качестве основы для последующего создания контрастера для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ КТ). Помимо гексасахаридной части, конъюгат (**217**) включает олигонуклеотидный фрагмент anti-miR-15b (22 основания), а также хелатирующий фрагмент NOTA для комплексования иона ⁶⁸Ga.

Сборка углеводного скелета гексасахарида, требуемого для получения гликоконъюгата (**217**), была выполнена с использованием моносахарид-

ных блоков (218) и (219) (схема 26). Их взаимодействием в присутствии TMSOTf получали дисахарид (220) с выходом 81%. Удалением силильного агликаона и последующим переводом образующегося полуацетата в трихлорацетимидат получали ди-

сахаридный гликозил-донор (221) (83%). Этим соединением гликозилировали азидопропанол с последующим удалением в образующемся продукте левулиновой защиты и получали дисахаридный гликозил-акцептор (224).

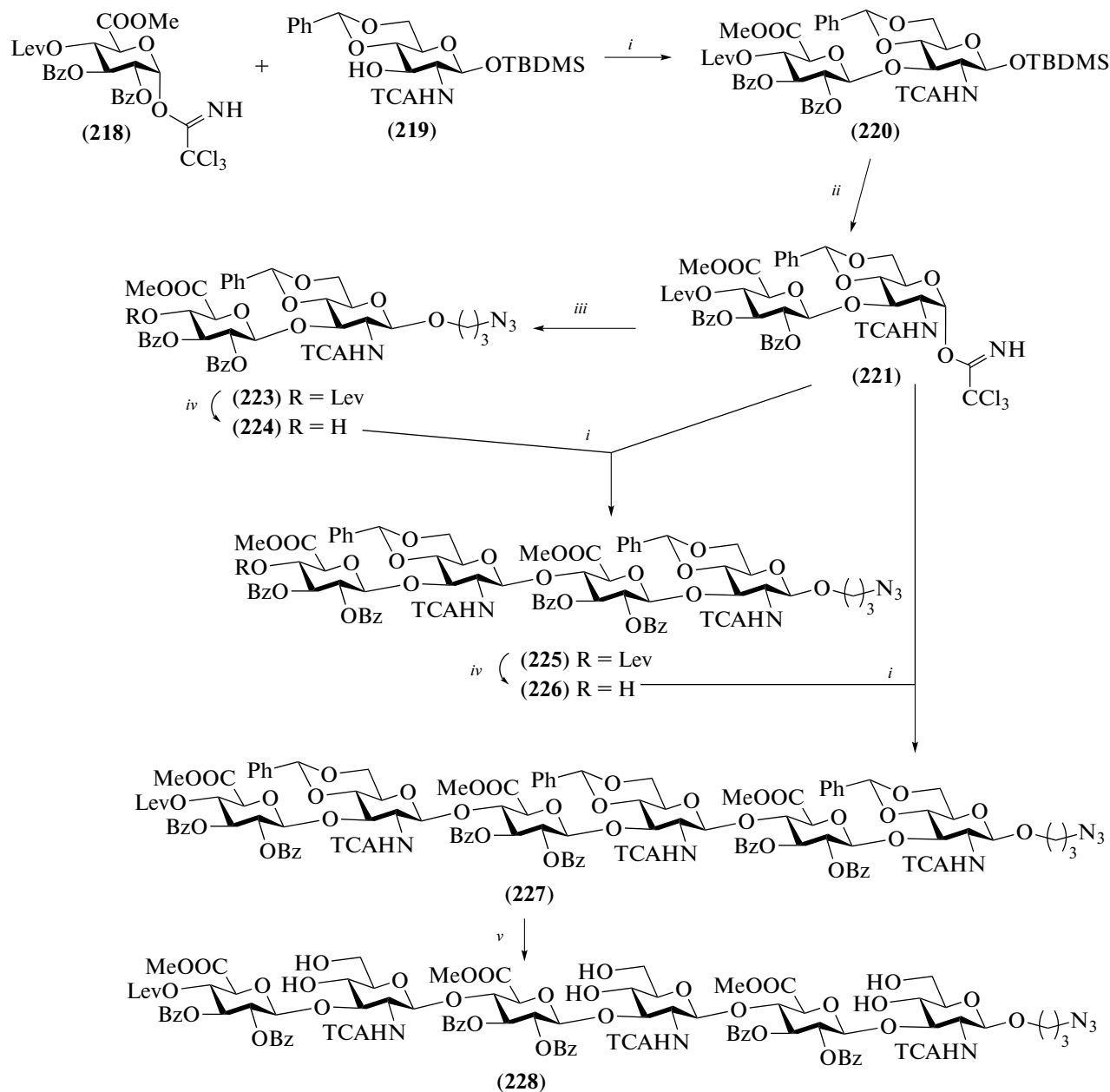


Схема 26. Синтез предшественника (228). Реагенты и условия: *i*: TMSOTf, CH₂Cl₂, 0°C, 81% для соединения (220), 33% для соединения (225); *ii*: а – Et₃N·3HF, ТГФ; б – CCl₃CN, ДБУ, 0°C, 83%; *iii*: TMSOTf, 3-азидопропанол, CH₂Cl₂, 0°C, 40%; *iv*: N₂H₄, Py, AcOH, 75% для соединения (224), 78% для соединения (226); *v*: *p*-TSA, MeOH, 16%, начиная с соединения (226).

Далее по схеме [2+2] проводили сборку блоков (221) и (224) с образованием тетрасахарида (225), которая протекала с умеренным выходом 33%. Удаление левулиновой защиты в соединении

(225) и удлинение цепи на два остатка снова с использованием донора (221) приводили к получению гексасахарид (227), в котором затем были удалены бензилиденовые защиты с образованием

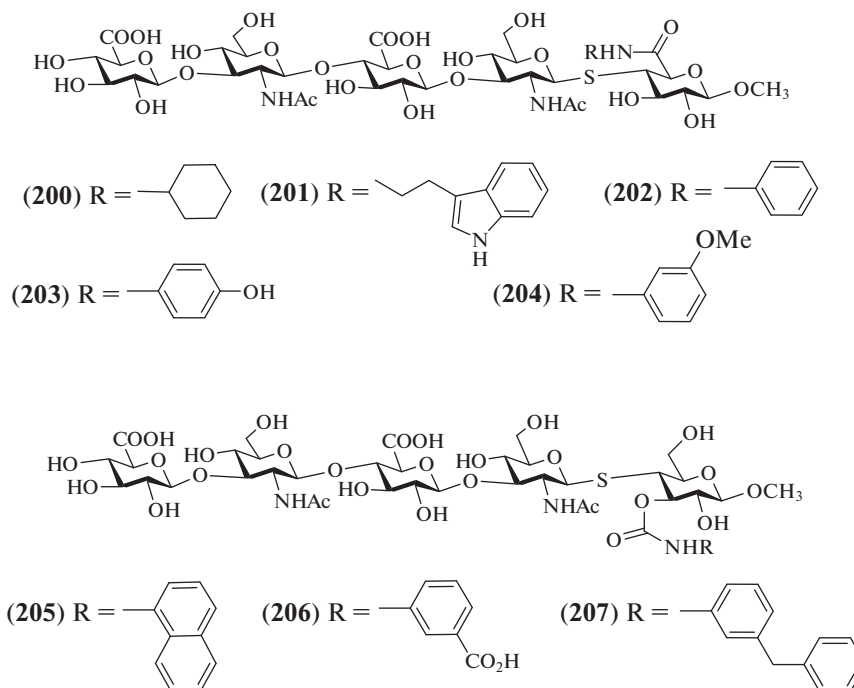


Рис. 16. Пентасахариды (200–207), синтезированные X. Lu и X. Huang [47].

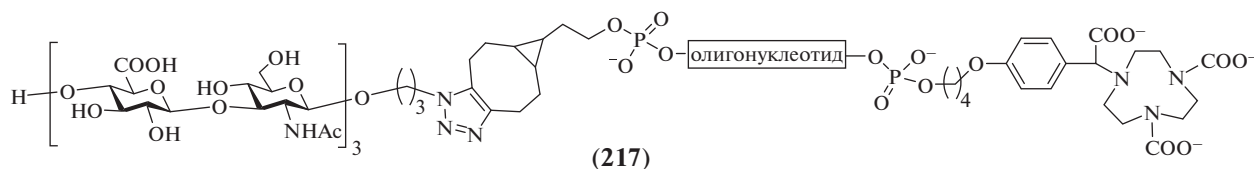


Рис. 17. Гликоконъюгат, содержащий тример повторяющегося звена ГК, синтезированный Virta et al. [51].

продукта (228). Именно это соединение было использовано для конъюгации, а удаление защитных групп в гексасахариде было выполнено на финальных стадиях получения гликоконъюгата (217), которые в данном обзоре не рассматриваются. Однако отметим, что применение ^{68}Ga -контрастера на основе конъюгата (217) на модели инфаркта миокарда у крыс позволило более эффективно визуализировать поврежденную область миокарда, чем при использовании контрастера, не содержащего олигосахаридный фрагмент.

В 2020 г. Hung et al. синтезировали ди- (229), тетра- (230) и гексасахарид (231) с аминокпентильным спейсерным агликоном (рис. 18) [52]. В отличие от всех описанных выше работ этого типа, авторы использовали азидную группу при C-2 в остатках D-глюкозамина, которая, строго говоря, выступает не защищенной аминогруппой, а ее донором. Для построения углеводного скелета ав-

торы выбрали производные D-глюкозы с временной ацетильной группой при O-6, которые на финальных стадиях синтеза были переведены в остатки D-глюкуроновой кислоты.

В качестве гликозил-доноров авторы использовали трихлорацетимидаты и тиогликозиды. Так, гликозилрованием моносахарида (233) α -трихлорацетимидатом (232) в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ получали β -связанный дисахарид (234) (81%) (схема 27), хотя 2-азидогруппа не является соучаствующей для построения 1,2-транс-связи. Авторы предполагают, что реакция в этом случае проходила по механизму $\text{S}_{\text{N}}2$ с обращением конфигурации при аномерном центре. Далее действием TMSSTol и ZnI_2 соединение (234) было переведено в тиогликозид (235), гликозилрование которым производного аминокпентанола (236) приводило к получению дисахарид (237) (88%).

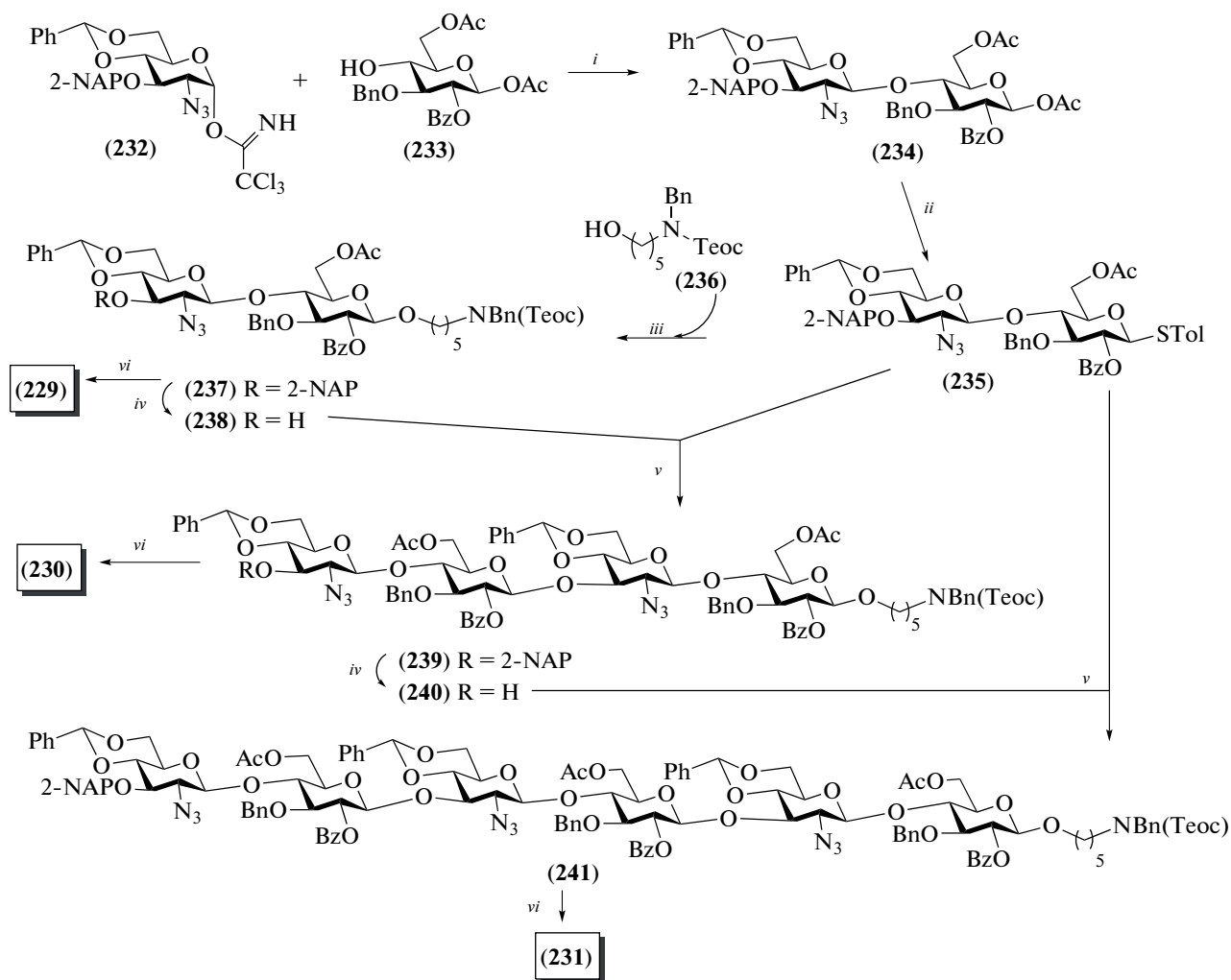


Схема 27. Синтез целевых олигосахаридов (**229–231**). Реагенты и условия: *i*: $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, CH_2Cl_2 , -78°C , 81%; *ii*: ZnI_2 , TMSSTol , CH_2Cl_2 , 0°C , 72%; *iii*: NIS , AgOTf , CH_2Cl_2 , $-60^\circ\text{C} \rightarrow -20^\circ\text{C}$, 88%; *iv*: DDQ , $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 78% для соединения (**238**), 69% для соединения (**240**); *v*: NIS , TfOH , CH_2Cl_2 , $-78^\circ\text{C} \rightarrow -40^\circ\text{C}$, 79% для соединения (**237**), 77% для соединения (**241**); *vi*: a – $\text{Mg}(\text{OMe})_2$, CH_2Cl_2 , 0°C ; b – TEMPO/BAIB , $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$; c – CH_2N_2 , CH_2Cl_2 ; d – NaOH , MeOH , CHCl_3 ; e – $\text{PMe}_3 \cdot \text{TfOH}$; f – Ac_2O , Et_3N , MeOH ; g – H_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$; h – 1 M TBAF в ТГФ, CH_3CN .

Для получения тетра- и гексасахаридов авторы использовали блочную сборку углеводного скелета. Сначала в дисахариде (**237**) действием DDQ была селективно удалена 2-нафтилметильная защитная группа с образованием гликозил-акцеп-

торного блока (**238**). Сборка цепи по схеме [2+2] с использованием блоков (**235**) и (**238**) приводила к тетрасахариду (**239**) с выходом 79%. Удаление 2-NAP-группы привело к образованию тетрасахаридного гликозил-акцептора (**240**), взаимодействие которого с гликозил-донором (**235**) приводило к получению гексасахариды (**241**) с выходом 77%.

Селективное высвобождение гидроксильных групп при C-6 остатков глюкозы проводили при обработке $\text{Mg}(\text{OMe})_2$. Далее действием TEMPO/BAIB в ацетонитриле гидроксиметиленовые группы окисляли до карбоксильных с последующим их переводом в соответствующие метиловые эфиры. Восстановление азидогруппы проводили действием триметилфосфина, а удаление бензиль-

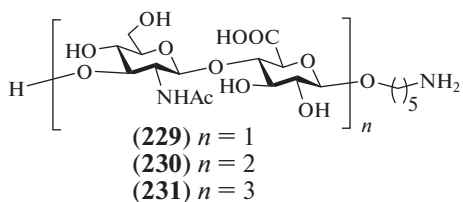


Рис. 18. Олигосахариды, родственные ГК, синтезированные Hung et al. [52].

ных и бензилиденовых защит было выполнено в условиях гидрогенолиза.

Было изучено взаимодействие полученных соединений (229–231) с белком CD44 методом калориметрического титрования. Дисахарид (229) не был активен, тогда как более крупные соединения, тетра- (230) и гексасахарид (231), показали значимое связывание с белком CD44, что позволило сделать вывод о размере соответствующего эпитопа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Природный полисахарид гиалуроновая кислота, построенная из дисахаридных повторяющихся звеньев $\rightarrow 3$ - β -D-GlcNAc-(1 \rightarrow 4)- β -D-GlcA-(1 \rightarrow), играющая важную роль в протекании различных процессов клеточного узнавания, в том числе при развитии заболеваний, продолжает привлекать большой интерес исследователей. Это относится в том числе и к углеводным химикам, которые проводят синтезы олигосахаридов и гликоконъюгатов, структурно родственных фрагментам ГК. В данном обзоре рассмотрены различные стратегии сборки олигосахаридов, родственных ГК, включающие вариации защитных групп в остатках D-глюкуроновой кислоты и D-глюкозамина, различные типы блочной сборки углеводного скелета, использование автоматизированного твердофазного синтеза, а также применение в качестве исходных олигосахаридных блоков продуктов ферментативного расщепления природных полимеров гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата. Синтезированные олигосахариды и гликоконъюгаты на их основе – модельные соединения, а подчас и незаменимые инструменты для установления взаимосвязи структуры и биологических свойств ГК. Описанные в обзоре гликоконъюгаты на основе синтетических олигосахаридов с разной длиной цепи уже были использованы в качестве субстратов при изучении специфичности фермента гиалуронидазы, а также модельных гаптенов для оценки эффективности связывания ГК с различными белками-мишенями (например, с IL-8, факторами роста, CD44). Синтетические олигосахариды, родственные ГК, использованы при создании иммуногенов для получения антител, распознающих ГК, а также для дизайна векторизованных контрастеров для компьютерной томографии. Кроме того, в последнее время активно развивается направление, связанное с доставкой лекарственных препаратов с использованием векторов на основе ГК [53–55]. В связи с этим представляется актуальной дальнейшая разработка эффективных методов синтеза олигосахаридов, родственных фрагментам ГК, необходимого строения. Весьма перспективно в этой связи использование гликозил-доноров на основе 2-азидо-2-дезоксид-1-селено-D-глюкозы.

Предложенные в последнее время препаративные методы получения такого рода соединений путем азидофенилселенирования гликалей [56–58], в том числе при использовании проточной технологии (flow-technology) [59], сделали доступными такого рода гликозил-доноры, которые уже активно используются в реакциях гликозилирования [60–66], в том числе с построением 1,2-*транс*-гликозидных связей [60]. Таким образом, можно предположить, что подходы к получению олигосахаридов, родственных ГК, будут продолжать развиваться, как и гликобиологические и гликотехнологические исследования с использованием таких соединений.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 19-73-20240).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей и использованием животных в качестве объектов исследований.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mende M., Bednarek C., Wawryszyn M., Sauter P., Biskup M.B., Schepers U., Bräse S. // Chem. Rev. 2016. V. 116. P. 8193–8255. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00010>
2. Baytas S.N., Linhardt R.J. // Drug Discov. Today. 2020. V. 25. P. 2095–2109. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.09.011>
3. Orgueira H.A., Bartolozzi A., Schell P., Litjens R., Palmacci E.R., Seeberger P.H. // Chem. Eur. J. 2003. V. 9. P. 140–169. <https://doi.org/10.1002/chem.200390009>
4. Lindahl U. // Haemostasis. 1990. V. 20. P. 146–153. <https://doi.org/10.1159/000216173>
5. Chang C.H., Lico L.S., Huang T.Y., Lin S.Y., Chang C.L., Arco S.D., Hung S.C. // Ang. Chem. Int. Ed. 2014. V. 53. P. 9876–9879. <https://doi.org/10.1002/anie.201404154>
6. Petitou M., Imberty A., Duchaussoy P., Driguez P.A., Ceccato M.L., Gourvenec F., Sizun P., Herault J.P., Perez S., Herbert J.M. // Chem. Eur. J. 2001. V. 7. P. 858–873. [https://doi.org/10.1002/1521-3765\(20010216\)7:4<858::aid-chem858>3.0.co;2-n](https://doi.org/10.1002/1521-3765(20010216)7:4<858::aid-chem858>3.0.co;2-n)
7. Fallacara A., Baldini E., Manfredini S., Vertuani S. // Polymers. 2018. V. 10. P. 701–737. <https://doi.org/10.3390/polym10070701>

8. *Abbruzzese F., Basoli F., Costantini M., Giannitelli S.M., Gori M., Mozetic P., Rainer A., Trombetta M.* // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. 2017. V. 31. P. 9–22.
9. *Abdallah M.M., Fernández N., Matias A.A., Bronze M.R.* // *Carbohydr. Polym.* 2020. V. 243. P. 116441.
<https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116441>
10. *Jiang D.H., Liang J.R., Noble P.W.* // *Physiol. Rev.* 2009. V. 91. P. 221–264.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00052.2009>
11. *Aya K.L., Stern R.* // *Wound Rep. Reg.* 2014. V. 22. P. 579–593.
<https://doi.org/10.1111/wrr.12214>
12. *Jiang D., Liang J., Noble P.W.* // *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2007. V. 23. P. 435–461.
<https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.23.090506.123337>
13. *Ponta H., Sherman L., Herrlich P.A.* // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2003. V. 4. P. 33–45.
<https://doi.org/10.1038/nrm1004>
14. *Haylock D.N., Nilsson S.K.* // *Regen. Med.* 2006. V. 1. P. 437–445.
<https://doi.org/10.2217/17460751.1.4.437>
15. *Belting M.* // *Thrombosis Res.* 2014. V. 133. P. S95–S101.
[https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(14\)50016-3](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(14)50016-3)
16. *Tan J.-X., Wang X.-Y., Su X.-L., Li H.-Y., Shi Y., Wang L., Ren G.-S.* // *PLoS One*. 2011. V. 6. P. e22836.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022836>
17. *Takabe P., Bart G., Ropponen A., Rilla K., Tammi M., Tammi R., Pasonen-Seppänen S.* // *Exp. Cell Res.* 2015. V. 337. P. 1–15.
<https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2015.07.026>
18. *Weissmann B., Meyer K.* // *J. Am. Chem. Soc.* 1954. V. 76. P. 1753–1757.
19. *Nukada T., Bereces A., Zgierski M.Z., Whitfield D.* // *J. Am. Chem. Soc.* 1998. V. 120. P. 13291–13295.
20. *Токатлы А.И., Винницкий Д.З., Устюжанина Н.Е., Нифантьев Н.Э.* // *Биорг. химия*. 2021. Т. 47. С. 57–75. [*Tokatly A.I., Vinnitskiy D.Z., Ustuzhanina N.E., Nifantiev N.E.* // *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2021. V. 47. P. 53–70.]
<https://doi.org/10.31857/S0132342321010255>
21. *Slaghek T.M., Nakahara Y., Ogawa T.* // *Tetrahedron Lett.* 1992. V. 33. P. 4971–4974.
<https://doi.org/10.3762/bjoc.11.67>
22. *Slaghek T.M., Nakahara Y., Ogawa T., Kamerling J.P., Vliegthart J.F.G.* // *Carbohydr. Res.* 1994. V. 255. P. 61–85.
[https://doi.org/10.1016/s0008-6215\(00\)90971-6](https://doi.org/10.1016/s0008-6215(00)90971-6)
23. *Slaghek T.M., Hypponen T.K., Ogawa T., Kamerling J.P., Vliegthart J.F.G.* // *Tetrahedron Lett.* 1993. V. 34. P. 7939–7942.
24. *Slaghek T.M., Hypponen T.K., Ogawa T., Kamerling J.P., Vliegthart J.F.G.* // *Tetrahedron: Asymmetry*. 1994. V. 5. P. 2291–2301.
25. *Halkes K.M., Slaghek T.M., Hyppönen T.K., Kruiskamp P.H., Ogawa T., Kamerling J.P., Vliegthart J.F.* // *Carbohydrate Res.* 1998. V. 309. P. 161–174.
[https://doi.org/10.1016/s0008-6215\(98\)00116-5](https://doi.org/10.1016/s0008-6215(98)00116-5)
26. *Dullenkopf W., Castro-Palomino J.C., Manzoni L., Schmidt R.R.* // *Carbohydr. Res.* 1996. V. 296. P. 135–147.
[https://doi.org/10.1016/s0008-6215\(96\)00237-6](https://doi.org/10.1016/s0008-6215(96)00237-6)
27. *Blatter G., Beau J.-M., Jacquinet J.-C.* // *Carbohydr. Res.* 1994. V. 260. P. 189–202.
[https://doi.org/10.1016/0008-6215\(94\)84038-5](https://doi.org/10.1016/0008-6215(94)84038-5)
28. *Coutant C., Jacquinet J.-C.* // *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1995. V. 1. P. 1573–1581.
29. *Blatter G., Jacquinet J.-C.* // *Carbohydr. Res.* 1996. V. 288. P. 109–125.
[https://doi.org/10.1016/s0008-6215\(96\)90785-5](https://doi.org/10.1016/s0008-6215(96)90785-5)
30. *Huang L., Huang X.* // *Chem. Eur. J.* 2007. V. 13. P. 529–540.
<https://doi.org/10.1002/chem.200601090>
31. *Dinkelaar J., Code J.D., van den Bos L.J., Overkleeft H.S., van der Marel G.A.* // *J. Org. Chem.* 2007. V. 72. P. 5737–5742.
<https://doi.org/10.1021/jo070704s>
32. *Lu X., Kamat M.N., Huang L., Huang X.* // *J. Org. Chem.* 2009. V. 74. P. 7608–7617.
<https://doi.org/10.1021/jo9016925>
33. *Dinkelaar J., Gold H., Overkleeft H.S., Code J.D., van der Marel G.A.* // *J. Org. Chem.* 2009. V. 74. P. 4208–4216.
<https://doi.org/10.1021/jo9003713>
34. *Virlouvet M., Gartner M., Koroniak K., Sleeman J.P., Brase S.* // *Adv. Synth. Catal.* 2010. V. 352. P. 2657–2662.
35. *Gold H., Munneke S., Dinkelaar J., Overkleeft H.S., Aerts J.M., Code J.D., van der Marel G.A.* // *Carbohydr. Res.* 2011. V. 346. P. 1467–1478.
<https://doi.org/10.1016/j.carres.2011.03.042>
36. *Jin P., Kang Z., Zhang N., Du G., Chen J.* // *Sci. Rep.* 2014. V. 4. P. 4471.
<https://doi.org/10.1038/srep04471>
37. *Walvoort M.T.C., Volbeda A.G., Reintjens N.R., van den Elst H., Plante O.J., Overkleeft H.S., van der Marel G.A., Codée J.D.* // *C. Org. Lett.* 2012. V. 14. P. 3776–3779.
<https://doi.org/10.1021/ol301666n>
38. *Rigol S., Xia L., Giannis A.* // *Bioorg. Med. Chem.* 2013. V. 21. P. 733–741.
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.11.025>
39. *Bantzi M., Rigol S., Giannis A.* // *Beilstein J. Org. Chem.* 2015. V. 11. P. 604–607.
<https://doi.org/10.3762/bjoc.11.67>
40. *Tully S.E., Mabon R., Gama C.I., Tsai S.M., Liu X., Hsieh-Wilson L.C.* // *J. Am. Chem. Soc.* 2004. V. 126. P. 7736–7737.
<https://doi.org/10.1021/ja0484045>
41. *Lopez A.F., Jacquinet J.-C., Lopin-Bon C.* // *Eur. J. Org. Chem.* 2013. V. 2013. P. 6934–6947.
42. *Lopin C., Jacquinet J.-C.* // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006. V. 45. P. 2574–2578.
<https://doi.org/10.1002/anie.200503551>
43. *Ji Y., Zhang S., Qiao M., Jiao R., Li J., Song P., Zhang X., Huang H.* // *Carbohydr. Polym.* 2020. V. 248. P. 116796.
<https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116796>
44. *Gu G., Adabala P.J.P., Szczepina M.G., Borrelli S., Pinto B.M.* // *J. Org. Chem.* 2013. V. 78. P. 8004–8019.
<https://doi.org/10.1021/jo4012442>
45. *Laurent T.C., Laurent U.B.G., Fraser J.R.E.* // *Ann. Med.* 1996. V. 28. P. 241–253.
<https://doi.org/10.3109/07853899609033126>

46. *Macchione G., de Paz J.L., Nieto P.M.* // Carbohydr. Res. 2014. V. 394. P. 17–25.
<https://doi.org/10.1016/j.carres.2014.05.007>
47. *Lu X., Huang X.* // Glycoconj. J. 2015. V. 32. P. 549–556.
<https://doi.org/10.1007/s10719-015-9597-3>
48. *Lesley J.* // J. Biol. Chem. 2000. V. 275. P. 26967–26975.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M002527200>
49. *Tawada A., Masa T., Oonuki Y., Watanabe A., Matsuzaki Y., Asari A.* // Glycobiology. 2002. V. 12. P. 421–426.
<https://doi.org/10.1093/glycob/cwf048>
50. *Mahoney D.J., Aplin R.T., Calabro A., Hascall V.C., Day A.J.* // Glycobiology. 2001. V. 11. P. 1025–1033.
<https://doi.org/10.1093/glycob/11.12.1025>
51. *Jadhav S., Käkälä M., Mäkilä J., Kiugel M., Liljenbäck H., Virta J., Poijärvi-Virta P., Laitala-Leinonen T., Kytö V., Jalakanen S., Saraste A., Roivainen A., Lönnberg H., Virta P.* // Bioconj. Chem. 2016. V. 27. P. 391–403.
<https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.5b00477>
52. *Yeh C.-J., Zulueta M.M.L., Li Y.-K., Hung S.-C.* // Org. Biomol. Chem. 2020. V. 18. P. 5370–5391.
<https://doi.org/10.1039/d0ob01048k>
53. *Luo Y., Ziebell M.R., Prestwich G.D.* // Biomacromolecules. 2000. V. 1. P. 208–218.
<https://doi.org/10.1021/bm000283n>
54. *Luo Y., Bernshaw N.J., Lu Z.R., Kopecek J., Prestwich G.D.* // Pharm. Res. 2002. V. 19. P. 396–402.
<https://doi.org/10.1023/a:1015170907274>
55. *Peer D., Margalit R.* // Neoplasia. 2004. V. 6. P. 343–353.
<https://doi.org/10.1593/neo.03460>
56. *Mironov Y., Sherman A., Nifantiev N.* // Tetrahedron Lett. 2004. V. 45. P. 9107–9110.
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.10.022>
57. *Fomitskaya P.A., Argunov D.A., Tsvetkov Y.E., Lalov A.V., Ustyuzhanina N.E., Nifantiev N.E.* // Eur. J. Org. Chem. 2021. V. 2021. P. 5897–5904.
<https://doi.org/10.1002/ejoc.202101167>
58. *Qin C., Liu Z., Ding M., Cai J., Fu J., Hu J., Seeberger P.H., Yin J.* // J. Carbohydr. Chem. 2020. V. 39. P. 374–397.
<https://doi.org/10.1080/07328303.2020.1839479>
59. *Guberman M., Pieber B., Seeberger P.H.* // Org. Process Res. Dev. 2019. V. 23. P. 2764–2770.
<https://doi.org/10.1021/acs.oprd.9b00456>
60. *Khatuntseva E.A., Sherman A.A., Tsvetkov Y.E., Nifantiev N.E.* // Tetrahedron Lett. 2015. V. 57. P. 708–711.
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.01.013>
61. *Hagen B., Ali S., Overkleef H.S., van der Marel G.A., Codée J.D.C.* // J. Org. Chem. 2017. V. 82. P. 848–868.
<https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b02593>
62. *Hagen B., van Dijk J.H.M., Zhang Q., Overkleef H.S., van der Marel G.A., Codée J.D.C.* // Org. Lett. 2017. V. 19. P. 2514–2517.
<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b00747>
63. *Kazakova E.D., Yashunsky D.V., Krylov V.B., Bouchara J.P., Cornet M., Valsecchi I., Fontaine T., Latgé J.-P., Nifantiev N.E.* // J. Am. Chem. Soc. 2020. V. 142. P. 1175–1179.
<https://doi.org/10.1021/jacs.9b11703>
64. *Kazakova E.D., Yashunsky D.V., Khatuntseva E.A., Nifantiev N.E.* // Pure Appl. Chem. 2020. V. 92. P. 1047–1056.
<https://doi.org/10.1515/pac-2020-0105>
65. *Zhang Y., Gómez-Redondo M., Jiménez-Osés G., Arda A., Overkleef H.S., van der Marel G.A., Jiménez-Barbero J., Codée J.D.C.* // Angew. Chem. Int. Ed. 2020. V. 59. P. 12746–12750.
<https://doi.org/10.1002/anie.202003951>
66. *Kazakova E.D., Yashunsky D.V., Nifantiev N.E.* // Molecules. 2021. V. 26. P. 5887.
<https://doi.org/10.3390/molecules26195887>

Synthesis of Oligosaccharides Structurally Related to Hyaluronic Acid Fragments

A. A. Grinkova*, N. E. Ustyuzhanina*, #, and N. E. Nifantiev*, #

#Phone: +7 (499) 135-87-84; e-mail: ustnad@gmail.com, nen@ioc.ac.ru

*Zelinsky Institute of Organic Chemistry of Russian Academy of Sciences, Leninsky prosp. 47, Moscow, 119991 Russia

Hyaluronic acid (HA) is a natural polysaccharide built of alternating residues of β -D-glucuronic acid and *N*-acetyl- β -D-glucosamine, it is a part of glycoproteins and proteoglycans, performed important functions in living organisms. For example, HA plays a key role in the development of such processes as cell division and migration, vascular formation, inflammation, oncogenesis. The review summarizes the realized syntheses of oligosaccharides related to HA chains, considers the strategies for the assembly of the corresponding carbohydrate chains, analyses the types of applied glycosyl donors and glycosyl acceptors, as well as the strategies for choosing of protective groups in the synthetic blocks. Also the attention is paid to the works carried out using the enzymatic cleavage of natural HA and chondroitin sulfates in order to obtain the appropriate low molecular weight oligosaccharides. Synthesized oligosaccharides and glycoconjugates thereof are valuable models for establishing the relationship between the structure and biological properties of HA and the development of approaches to the creation of therapeutic agents based on HA aimed to wound healing, inflammatory treatment, and inhibitors of some stages of oncogenesis.

Keywords: hyaluronic acid, polysaccharides, synthesis, glycoconjugates, biological activity