

Аргунов Дмитрий Анатольевич

«Перегруппировка пиранозидов в фуранозиды и её применение в олигосахаридном синтезе»

Шифр специальности 02.00.03

Химические науки

Шифр диссертационного совета Д 002 222 01

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.: +7 (499) 137-13-79

E-mail: sci-secr@ioc.ac.ru

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института <http://zioc.ru/>

24 июня 2017 года

Дата приёма к защите

1 августа 2017 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК vak2.ed.gov.ru

14 августа 2017 года

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н. Д. ЗЕЛИНСКОГО РАН**

На правах рукописи



Аргунов Дмитрий Анатольевич

**ПЕРЕГРУППИРОВКА ПИРАНОЗИДОВ В ФУРАНОЗИДЫ И
ЕЁ ПРИМЕНЕНИЕ В ОЛИГОСАХАРИДНОМ СИНТЕЗЕ**

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата химических наук

МОСКВА – 2017

Работа выполнена в лаборатории химии гликоконъюгатов (№52)
Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии
имени Н. Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН)

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

Крылов Вадим Борисович
кандидат химических наук, старший научный сотрудник
лаборатории химии гликоконъюгатов №52 ИОХ РАН

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Вацадзе Сергей Зурабович
доктор химических наук,
профессор кафедры органической химии
химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова

Ямпольский Илья Викторович
доктор химических наук, ведущий научный
сотрудник, заместитель директора по науке,
руководитель группы синтеза природных соединений
Института биоорганической химии имени
М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

ФГБУН Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН

Защита диссертации состоится 24 октября 2017 года в 11 часов 00 минут на заседании
Диссертационного совета Д 002.222.01 при Федеральном государственном бюджетном
учреждении науки Институте органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН по адресу:
119991, Москва, Ленинский проспект, 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН и на сайте <http://zioc.ru>
Автореферат разослан 30 августа 2017 г.

Учёный секретарь диссертационного совета

Д 002.222.01 ИОХ РАН

доктор химических наук

А.Д. Дильман

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Углеводные остатки в фуранозной форме, то есть в виде пятичленного цикла, входят в состав различных биомолекул клеточной поверхности многих патогенных микроорганизмов как прокариотов (бактерий), так и эукариотов (грибов, простейших). В частности, структуры, содержащие галактофуранозный остаток, участвуют в разнообразных процессах межклеточного взаимодействия и играют ключевую роль в распознавании данных микроорганизмов иммунной системой хозяина. Чрезвычайно важным является и тот факт, что у млекопитающих и человека система биосинтеза галактофуранозы отсутствует, что делает углеводные цепи, содержащие данный тип моносахаридов, перспективной мишенью для иммунотерапии и удобной основой для создания серологических диагностикумов.

Клинически важными патогенами, в состав клеточных стенок которых входит галактофураноза, являются плесневый гриб *Aspergillus fumigatus*, способный вызывать тяжёлые инвазивные микозы у людей с ослабленным иммунитетом, а также патогенные бактерии *Enterococcus faecalis* и *Klebsiella pneumoniae*, являющиеся причиной многих госпитальных инфекций и характеризующиеся высокой резистентностью к современным антибиотикам. Синтетические олигосахариды, отвечающие определённым фрагментам специфических антигенов данных микроорганизмов, крайне востребованы для проведения разнообразных гликобиологических и иммунологических исследований. В частности, данные олигосахариды могут выступать в качестве модельных соединений для изучения взаимодействия природных антигенов с различными рецепторами иммунной системы.

Несмотря на крайнюю востребованность подобных структур, в литературе известно не так много способов синтеза фуранозидов. Кроме того, подавляющее число методик имеет ограниченное применение, и не позволяет получать сложные избирательно защищённые производные. В связи с вышесказанным разработка новых синтетических методов получения фуранозидов, которые могут быть использованы для синтеза биологически значимых олигосахаридов, является крайне актуальной задачей.

Целью работы является изучение новой реакции в химии углеводов, пиранозид-фуранозидной перегруппировки, и её применение в синтезе галактофуранозилсодержащих олигосахаридов, родственных полисахаридам бактериальных и грибковых патогенов.

Научная новизна и практическая ценность работы. Перегруппировка пиранозидов в фуранозиды в условиях кислотно-катализируемого сульфатирования впервые изучена с использованием широкой серии углеводных субстратов, продемонстрировано влияние защитных групп в различных положениях на скорость её протекания, а также особенности протекания реакции в зависимости от конфигурации исходных моносахаридов. Данная кислотно-катализируемая перегруппировка пиранозидов в фуранозиды была впервые использована для синтеза различных олигосахаридов, содержащих галактофуранозу. В работе

получены: 1) серия из 10-ти ранее не описанных олигосахаридов (от ди- до гептасахаридов), родственных галактоманнану *A. fumigatus*; 2) серия из 4-х олигосахаридов (ди-, тетра-, гекса-, и октасахариды), родственных дигетерогликану бактерии *E. faecalis*; 3) тетрасахарид, родственный галактану I бактерии *K. pneumoniae* O1. Исходя из синтезированных олигосахаридов были получены неогликоконъюгаты, которые использовались в качестве иммуногенов и покрывающих реагентов в гликобиологических исследованиях. В частности, с использованием синтетической библиотеки олигосахаридов, отвечающих галактоманнану, были получены моноклональные антитела, представляющие практический интерес для диагностики заболеваний, вызываемых *Aspergillus fumigatus*, а синтетический фрагмент галактана I из бактерии *K. pneumoniae* O1 позволил впервые выявить способность защитного белка лизоцима распознавать бактериальные O-цепи.

Публикация и апробация работы. По результатам диссертации опубликовано 9 статей. Отдельные части работы были представлены на конкурсе научных работ ИОХ РАН за 2014 год (1-я премия), 18-ом Европейском углеводном симпозиуме «EuroCarb2015» (Россия, Москва, 2015 г.), 28-ом Международном углеводном симпозиуме «ICS-28» (США, Новый Орлеан, 2016 г.), VII Молодёжной конференции ИОХ РАН (Москва, 2017 г.) и др.

Личный вклад соискателя. Соискатель участвовал в постановке задач, решаемых в рамках диссертационной работы, самостоятельно проводил поиск литературы, связанной с темой работы, постановку и описание экспериментов, а также анализ и интерпретацию данных физико-химических методов исследования полученных веществ (ЯМР-спектры, масс-спектры). Все статьи, опубликованные по материалам работы, подготовлены автором лично или при его непосредственном участии.

Объём и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, посвященного реакциям, протекающим с разрывом внутрициклической (C-O)-связи пиранозного кольца, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитированной литературы. Общий объём диссертации составляет 143 страницы, библиографический список включает 153 наименования.

Диссертационное исследование выполнено при финансовой поддержке Российского Научного Фонда (грант №14-23-00199).

Автор выражает благодарность заведующему лабораторией химии гликоконъюгатов ИОХ РАН, член.-корр. РАН Н.Э. Нифантьеву за предоставление крайне интересной темы работы и ценные замечания, с.н.с., к.х.н. В.Б. Крылову за создание условий для самостоятельного научного творчества, помощь в решении возникающих трудностей и подготовке материалов работы, к.х.н. А.С. Дмитренку и к.х.н. Р.А. Новикову за регистрацию спектров ЯМР, к.х.н. А.О. Чижову за регистрацию масс-спектров высокого разрешения, к.х.н. А.Г. Гербсту за выполнение квантово-химических расчётов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Введение. Пиранозид-фуранозидная перегруппировка (ПФП) является уникальной реакцией в химии углеводов, обнаруженной в нашей лаборатории в 2011 году в ходе синтеза исчерпывающе сульфатированных олигофукозидов, родственных фукоиданам из бурых водорослей (схема 1). Изомеризация восстанавливающего остатка углеводной цепи в фуранозную форму протекала как побочный процесс при кислотнo-катализируемом сульфатировании олигофукозидов **1a-4a** комплексом Et₃N·SO₃ в присутствии суперкислот TfOH или HSO₃Cl. При этом увеличение количества промотирующей кислоты и/или времени реакции позволяло сделать этот процесс основным.

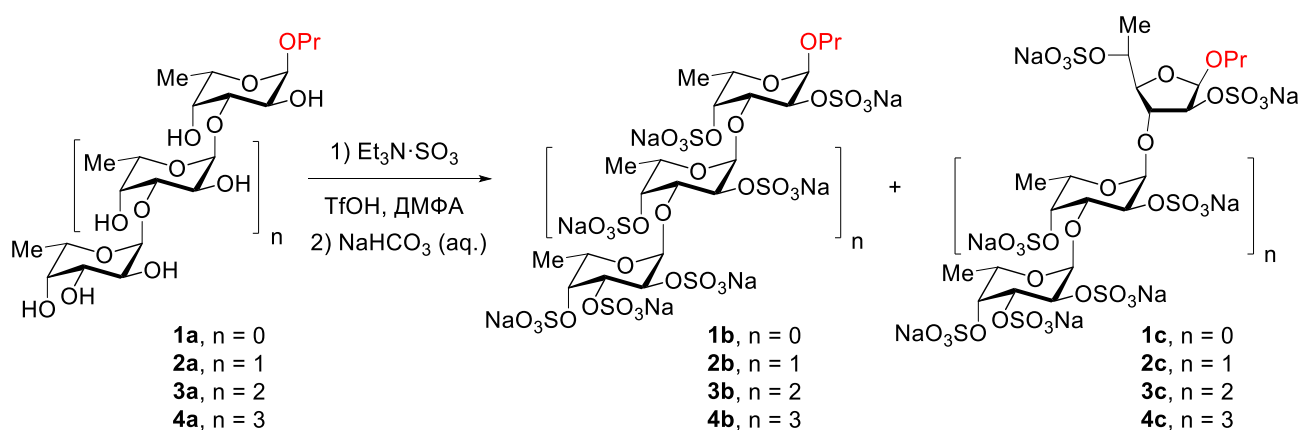


Схема 1. Продукты кислотнo-катализируемого сульфатирования олигофукозидов **1a-4a**.

Данная реакция является потенциальной основой для разработки нового препаративного метода получения фуранозидов, что было продемонстрировано ранее на примере синтеза избирательно защищенного фукофуранозида **7**, использованного далее в сборке пентасахарида, отвечающего фукоидану из водоросли *Chordaria flagelliformis*. На первой стадии осуществляли кислотнo-катализируемое сульфатирование пиранозидов **5**, в результате чего образовывался сполна сульфатированный фуранозид **6**, который затем подвергали десульфатированию (схема 2).

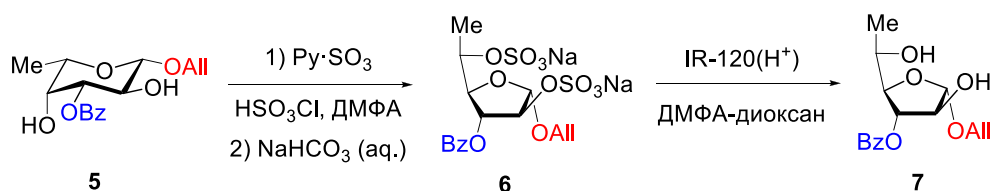


Схема 2. Пиранозид-фуранозидная перегруппировка избирательно защищённого монофукозида **5**.

Однако к началу выполнения настоящей диссертационной работы практически отсутствовали систематические данные об области применения пиранозид-фуранозидной

перегруппировки, и в частности не изучалась возможность изомеризации галактозидов. В связи с этим, на первом этапе было осуществлено подробное исследование влияния строения пиранозидного субстрата, а также устойчивость основных защитных групп в условиях данной реакции.

2. Влияние заместителей при O(2) и O(4). Важнейшей особенностью пиранозид-фуранозидной перегруппировки является сохранение конфигурации аномерного центра в процессе сужения цикла. Таким образом, ключевая стадия разрыва внутрициклической связи C(1)–O(5) должна сопровождаться фиксацией конфигурации C(1). На основании данного факта, а также анализа литературы, был предложен следующий механизм (схема 3): на первой стадии осуществляется быстрое исчерпывающее сульфатирование исходного пиранозидов **I** с образованием соединения **II**, в котором внутрициклический атом кислорода активируется действием кислоты с образованием протонированного интермедиата **IV**. Сульфатная группа при C(2) способствует разрыву внутрициклической связи C(1)–O(5), стабилизируя переходное состояние **V** и фиксируя конфигурацию аномерного центра. Образующаяся открытая форма галактозы **VI** может претерпевать замыкание как в исходный пиранозид **II**, так и в фуранозид **III**, при этом из-за отталкивания сульфатов в жестком пиранозном цикле фуранозидная форма **III** оказывается стабильнее пиранозидов **II**, что и обеспечивает смещение равновесия в сторону производного с пятичленным циклом.

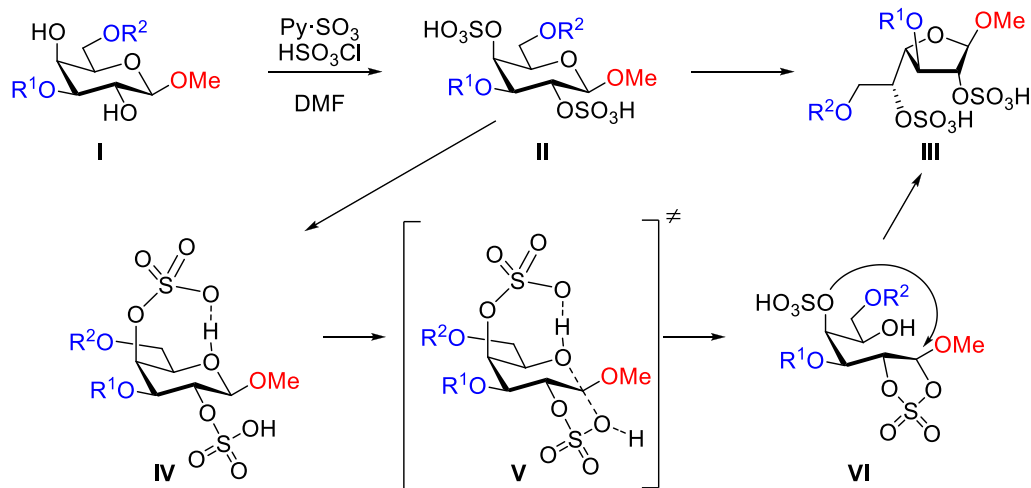


Схема 3. Предполагаемый механизм ПФП.

Для проверки ключевой роли сульфатной группы при C(2) в процессе перегруппировки и подтверждения предложенного механизма были синтезированы модельные галактопиранозиды **9-11**, несущие различные заместители при O(2): метилсульфонил, ацетил,

остаток фосфорной кислоты, которые бы препятствовали сульфатированию данного положения. Также был синтезирован аллилгалактозид **12**, несущий метилсульфонил при O(4).

При обработке всех четырёх соединений **9-12** в условиях кислотного-катализируемого сульфатирования в течение 48 часов были получены исключительно сполна сульфатированные пиранозиды **9s-12s** (схема 4), в то же время пиранозид **8** в данных условиях полностью перегруппировывался в фуранозид **8f**. Таким образом была подтверждена необходимость наличия в субстратах свободных гидроксильных групп при C(2) и C(4) для протекания пиранозид-фуранозидной перегруппировки и критическая роль сульфата во втором положении.

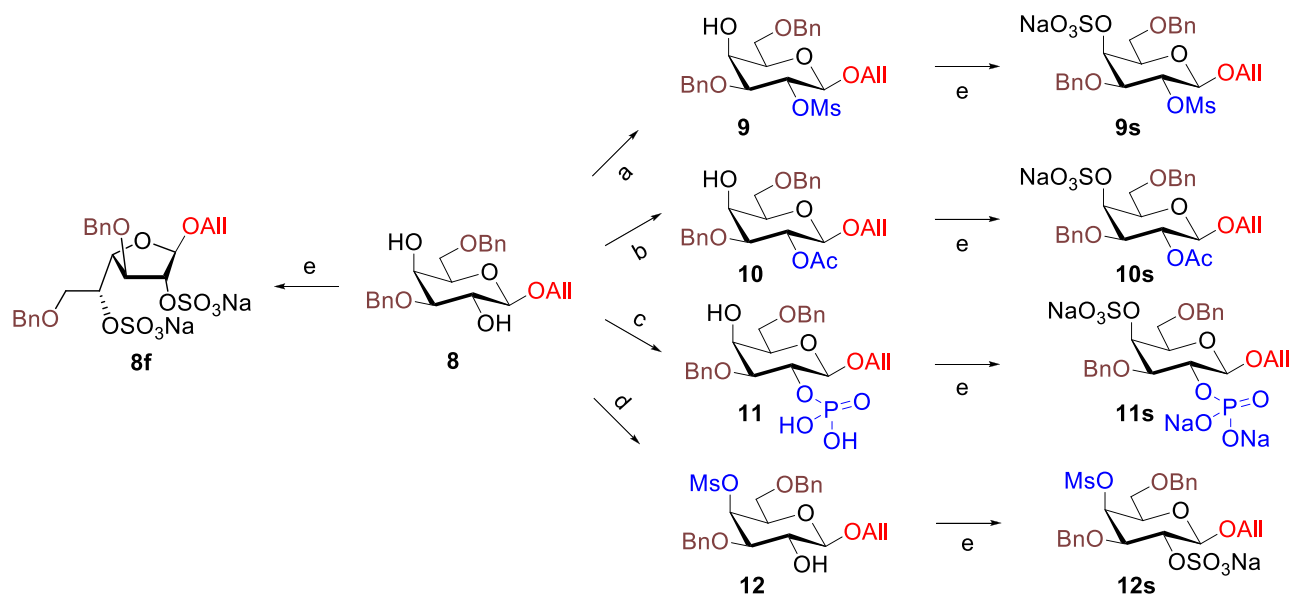


Схема 4. Кислотно-катализируемое сульфатирование галактозидов **8-12**. (a) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 83%; (b) Ac₂O, пиридин, 75%; (c) *i*: (ClAc)₂O, пиридин, CH₂Cl₂; *ii*: BzCl, пиридин, CH₂Cl₂; *iii*: NH₂C(S)NH₂, коллидин, MeOH; *iv*: PCl₃, имидазол, MeCN, затем NH₄HCO₃ водн.; *v*: PivCl, пиридин, затем (9-флуоренил)метанол; *vi*: I₂, пиридин-H₂O; *vii*: MeONa, MeOH; (d) MsCl, пиридин, 76%; (e) *i* Py·SO₃, HSO₃Cl, ДМФА; *ii* NaHCO₃ (водн.).

3. Влияние конфигураций атомов C(2) и C(4). Конфигурация заместителей при C(2) и C(4) критически важна для протекания пиранозид-фуранозидной перегруппировки, что было показано при сравнении соотношения продуктов кислотного катализируемого сульфатирования галактозидного (**13**), глюкозидного (**14**) и маннозидных (**15** и **16**) субстратов (схема 5). Так, при переходе от β-аллилгалактозида **13** к β-аллилглюкозиду **14**, скорость образования фуранозида **14f** значительно снизилась, и его выход составил всего 33% за 24 часа, в то время как β-аллилгалактозид **13** за меньший промежуток времени полностью перегруппировывался в фуранозную форму **13f**. В случае же пропилманнозидов **15** и **16** наблюдалось лишь образование следов новых продуктов из β-изомера **15**, которые не были охарактеризованы из-за крайне низкого их содержания.

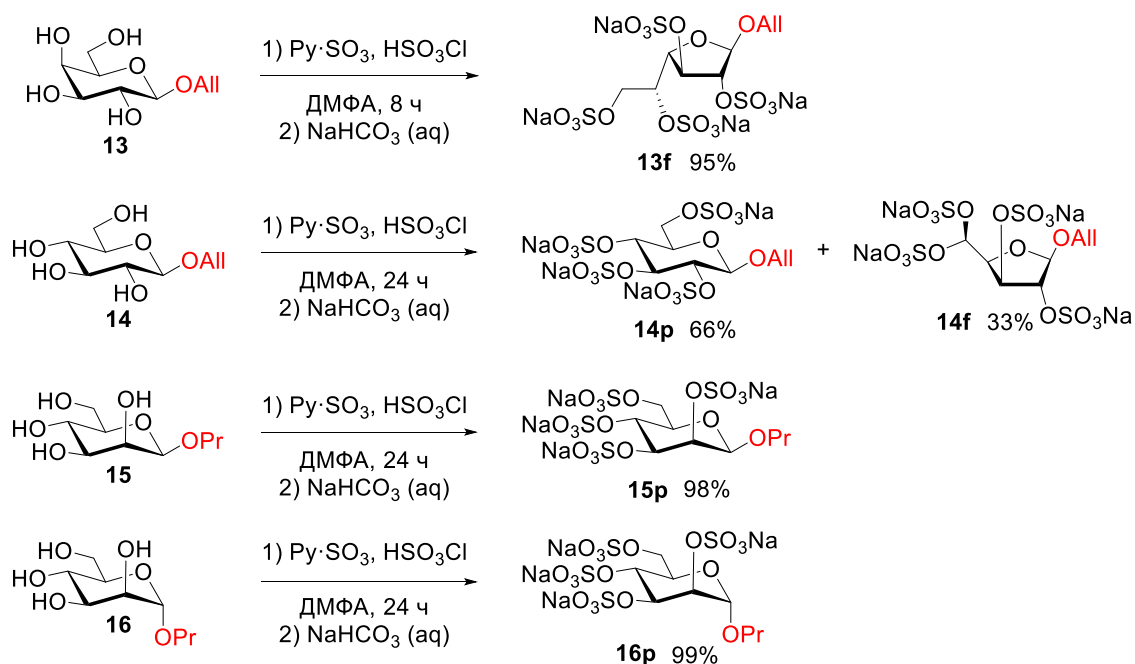


Схема 5. Кислотно-катализируемое сульфатирование гликозидов **13-16**.

Полученные результаты хорошо коррелировали с данными квантово-химических расчётов энергии эндоциклического разрыва пиранозного цикла, проведённых сотрудником лаборатории химии гликоконъюгатов ИОХ РАН, к.х.н. А.Г. Гербстом. Согласно этим расчётам, энергия переходного состояния (ПС) в случае глюкозы оказывается значительно выше, чем для галактозы, что связано с невозможностью внутримолекулярного протонирования кислорода пиранозного цикла сульфатом при O(4). В случае маннозы сульфат во втором положении уже не может соучаствовать разрыву пиранозного цикла, что приводит к значительно большей энергии ПС по сравнению с галактозой и практически полному отсутствию продуктов изомеризации. Рассчитанная энергия ПС для α -изомерных пиранозидов максимальна, что прекрасно согласуется с результатами экспериментов (схема 6).

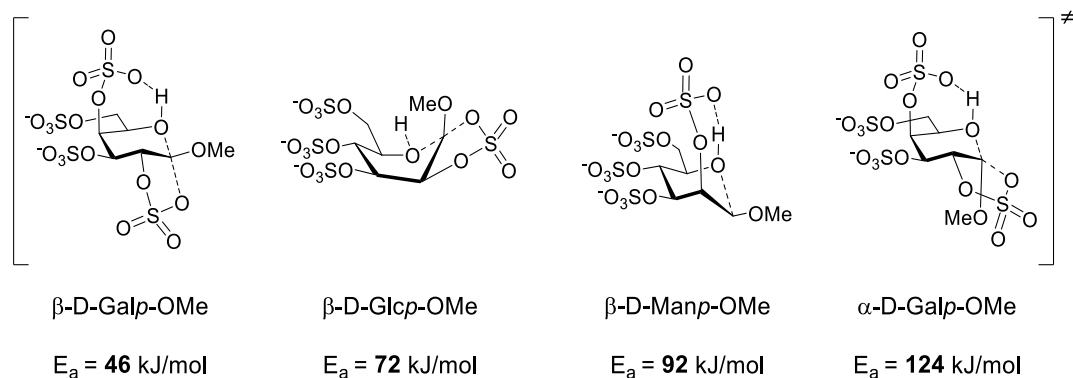
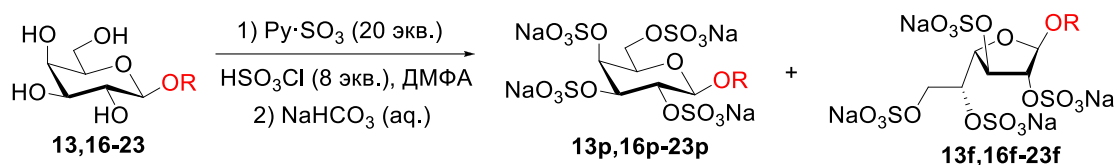


Схема 6. Энергии активации и геометрии переходных состояний при разрыве внутрциклической C(1)→O(5)-связи.

4. Влияние группы в аномерном положении. Для исследования влияния агликона на ход пиранозид-фуранозидной перегруппировки, серия β -галактозидов, содержащих различные группы при O(1), была введена в реакцию кислотно-катализируемого сульфатирования под действием смеси $\text{Py}\cdot\text{SO}_3/\text{HSO}_3\text{Cl}$ в ДМФА. После истечения указанного времени реакционную смесь нейтрализовали NaHCO_3 и состав продуктов анализировали с использованием ^1H -ЯМР спектроскопии. Результаты экспериментов приведены в таблице 1.

Таблица 1. Изомеризация β -галактопиранозидов.



№	Субстрат	R	Время (ч)	Соотношение продуктов p:f
1	16	Pr	2	1:9 ^a
2	17	<i>i</i> Pr	2	0:1 ^a
3	18	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}=\text{CH}_2$	2	1:9
4	19	Me	2	2:3
5			5.5	0:1 ^a
6	13	All	2	2:3
7	20	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	2	7:1
8			5.5	7:3
9	21	CH_2CCl_3	24	1:0
10	22	Ph	24	1:0
11	23	Bz	24	1:0

^aВ спектрах также наблюдались продукты отщепления агликона.

Галактопиранозиды **16-18** с пропильным, изопропильным и пентенильным заместителями практически полностью перегруппировывались в соответствующие фуранозиды за 2 часа (таблица 1, строки 1-3), в случае аллил- и метилгалактозидов **13** и **19** соотношение пиранозид/фуранозид составило 2:3 (строки 4,6), при этом увеличение времени реакции до 5.5 часов позволило добиться полной конверсии в фуранозную форму (строка 5). В то же время хлорэтильное производное **20** отличалось низким содержанием фуранозида как при проведении реакции в течение 2-х, так и 5-ти с половиной часов (строки 7,8). Галактозиды **21-23** с трихлорэтильной, фенильной и бензоильной группами в аномерном положении в данных

условиях не перегруппировывались, и даже через 24 часа в реакционной смеси наблюдались только исчерпывающе сульфатированные пиранозиды **21p-23p**.

Таким образом, мы можем сделать вывод о том, что донорные заместители в аномерном положении ускоряют реакцию, а акцепторные замедляют, что согласуется с литературными данными о том, что акцепторные заместители препятствуют разрыву эндоциклической С-О связи в пиранозном цикле. В то же время, схожие результаты для пропильной и изопропильной групп говорят о том, что влияние стерических факторов на скорость перегруппировки незначительно.

Отдельно была исследована возможность перегруппировки тиогалактозидов. Так же, как и в случае субстратов **16-23**, при обработке моносахарида с тиоэтильным агликоном **24** в условиях кислотно-катализируемого сульфатирования сначала наблюдалось образование сполна сульфатированного пиранозиды **25**, который в дальнейшем превращался не в фуранозид, а в продукт отщепления агликона, пентасульфат **26** (схема 7), структура которого была подтверждена встречным синтезом из D-галактозы. Таким образом, получение фуранозидных тиогликозидов напрямую из соответствующих пиранозидов с использованием ПФП оказалось невозможным.

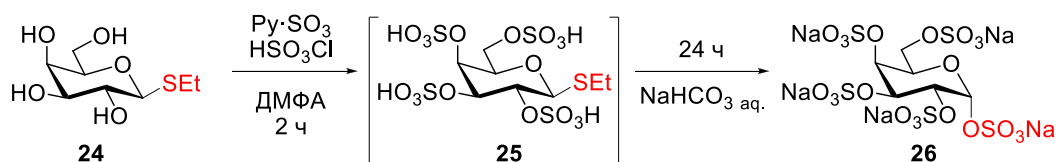


Схема 7. Кислотно-катализируемое сульфатирование тиогалактозида **25**.

5. Влияние заместителей при O(3) и O(6). Природа заместителей при O(3) и O(6) может варьироваться в широких пределах, что делает данную реакцию удобным синтетическим методом для получения разнообразных фуранозидных блоков. Так, в третьем и шестом положениях могут находиться бензильные группы, также эффективно подвергаются перегруппировке галактозиды, несущие ацильные заместители при O(6), например, Fmoc (схема 8).

Кроме того, возможна перегруппировка галактозидов, несущих защищённые углеводные остатки в третьем или шестом положениях (см. схему 22).

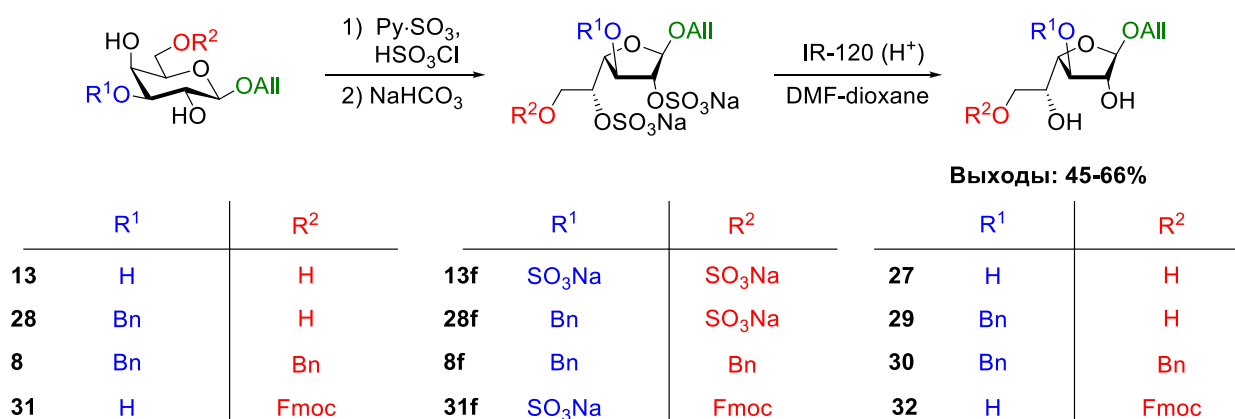


Схема 8. Пиранозид-фуранозидная перегруппировка O(3)- и O(6)-замещённых пиранозидов.

8. Синтез олигосахаридов, родственных галактоманнану *Aspergillus fumigatus*. В ходе данной диссертационной работы были впервые получены 10 олигосахаридов **33-42**, отвечающих галактоманнану из *Aspergillus fumigatus* (схема 9). Целевые соединения отражают ключевые структурные особенности природного полисахарида, в частности, содержат как $\beta(1\rightarrow6)$ - (**33-36**), так и $\beta(1\rightarrow3)$ -гликозидные связи (**37-39**) между остатками галактофуранозы и маннозы. Кроме того, был синтезирован олигосахарид **40** с $\beta(1\rightarrow6)$ -связью в галактофуранозидной цепи, которая также встречается в структуре галактоманнана данного патогена.

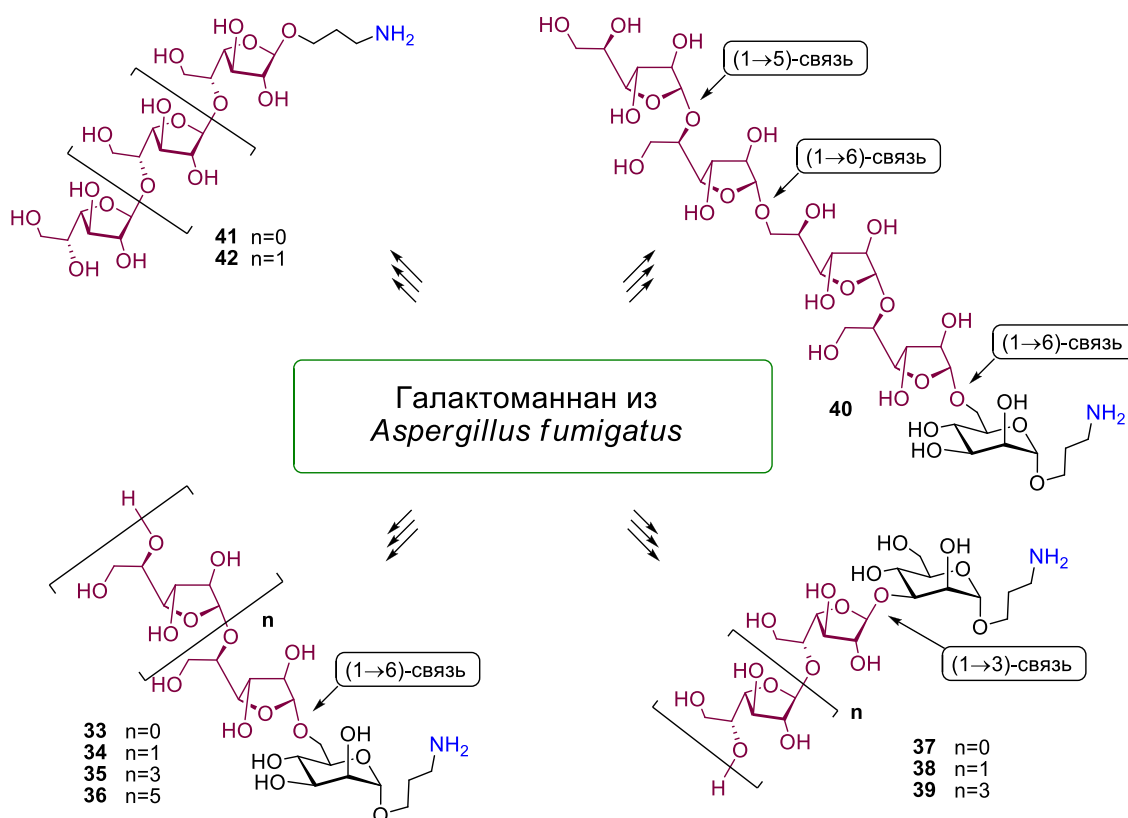


Схема 9. Целевые соединения, родственные галактоманнану из *Aspergillus fumigatus*.

Литературные методы синтеза подобных структур основаны на образовании галактофуранозидного предшественника методом высокотемпературного бензоилирования, что впоследствии приводит к необходимости трудоёмкой расстановки защитных групп в фуранозном остатке, и, в частности, введения ортогональной защитной группы в 5-е положение. Значительным преимуществом синтетической схемы с использованием ПФП является получение фуранозидного блока с уже частично расставленными защитными группами.

Т.к. реакция изомеризации пиранозидов в фуранозную форму требует β -конфигурацию исходного моносахарида и отсутствие заместителей во 2-м и 5-м положениях, наиболее подходящим пиранозным субстратом для построения $\beta(1\rightarrow5)$ -галактофуранозидных цепей является аллилгалактозид **8**, несущий бензильные группы в 3-м и 6-м положениях. Данный моносахарид был получен из аллилгалактозида **13** региоизбирательным бензилированием через станилиденовые производные, при этом наилучший выход 3,6-дibenзильного продукта достигался при использовании $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{O}$ (схема 10).

Сульфатированный фуранозид **8f** был получен при обработке соответствующего пиранозидов **8** в условиях кислотного катализируемого сульфатирования в течение часа при $40\text{ }^\circ\text{C}$ (схема 10). Его десульфатирование протонной формой катионита IR-120 в диоксане позволило получить 3,6-бензилированный аллилгалактофуранозид **30** с выходом 59% на 2 стадии.

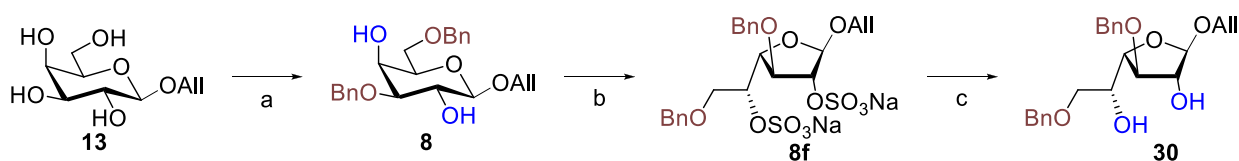


Схема 10. Реагенты и условия: (a): *i*: $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{O}$, толуол, Δ , 70%; *ii*: BnBr , TBAI, $100\text{ }^\circ\text{C}$, 16 ч; (b): $\text{Py}\cdot\text{SO}_3$, HSO_3Cl , ДМФА, $40\text{ }^\circ\text{C}$, 1 ч, затем NaHCO_3 (водн.), (c): IR-120(H^+), диоксан, Δ , 59% на 2 стадии.

В полученном 2,5-диоле **30** можно ожидать различную реакционную способность гидроксильных групп при C(2) и C(5), однако силилирование диола TBSCl протекало с образованием трудноразделимой смеси продуктов 2- и 5-силилирования. Ацилирование, в целом, отличалось большей селективностью и позволило получить 5-хлорацелированный продукт **44** в случае использования пиридина в качестве основания (таблица 2, строка 1). Примечательно, что замена пиридина на триэтиламин приводила к преимущественному образованию 2-О-ацилированных продуктов **43** и **45** (таблица 2, строки 2 и 3), но региоселективность процесса при этом была ниже, поэтому синтез ортогонально защищённого фуранозидов **52** был выполнен путём региоселективного хлорацелирования с последующим бензоилированием оставшейся гидроксильной группы при C(2) (схема 12). Также важно

отметить, что наличие бензоильной защиты во втором положении необходимо для высокой β -селективности на стадии гликозилирования за счёт анхимерного содействия данной группы.

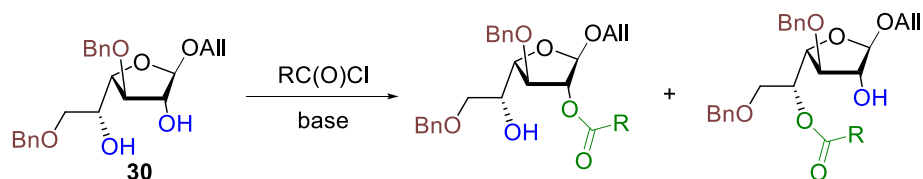


Таблица 2. Ацилирование 2,5-диола.

№	Условия ацилирования	2-О-ацилированный продукт, выход	5-О-ацилированный продукт, выход
1	$\text{ClCH}_2\text{C(O)Cl}$ (1.3 экв.), Py (1.5 экв.), $-78 \dots 0^\circ \text{C}$, 1 час	43 , <5% (по ТСХ)	44 , 69%
2	$\text{ClCH}_2\text{C(O)Cl}$ (1.3 экв.), Et_3N (1.5 экв.), $-78 \dots 0^\circ \text{C}$, 1 час	43 , 56%	44 , 17%
3	PhC(O)Cl (2.0 экв.), Et_3N (2.5 экв.), $-20 \dots +8^\circ \text{C}$, 16 часов	45 , 58%	46 , 16%

Большая реакционная способность 5-ОН по сравнению с 2-ОН также проявлялась в реакциях гликозилирования. Например, при сочетании диола **30** с известным сполна бензоилированным имидатом **48** преобладал продукт гликозилирования по 5-му положению **49**, который был подвергнут бензоилированию с образованием дисахарида **50**. Образование продукта гликозилирования именно 5-го положения подтверждалось ЯЭО-корреляциями в ROESY спектре, а также слабопольным химсдвигом протона во втором положении после бензоилирования продукта гликозилирования (5.42 м.д. для **50** против 4.17 м.д. для **49**). Полученный дисахарид был переведён в трихлорацетимидат **51**.

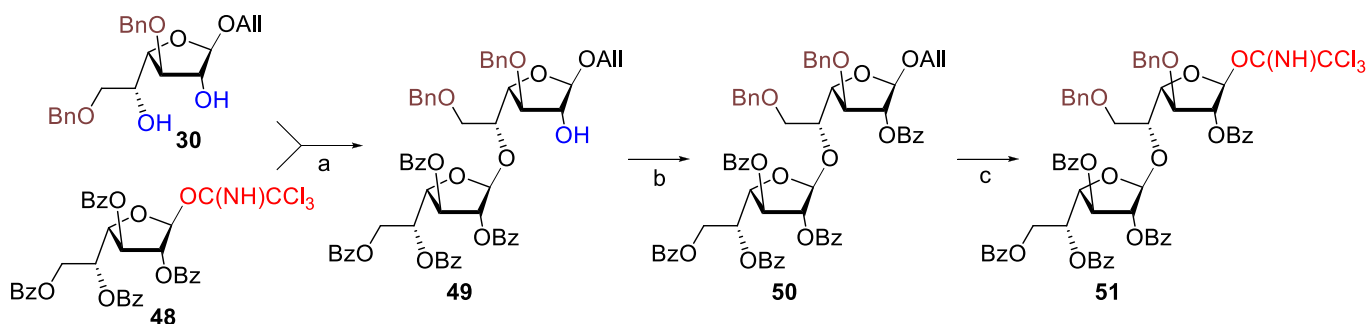


Схема 11. Реагенты и условия: (a) TMSOTf, MS300 AW, CH_2Cl_2 (абс.), $-80^\circ \dots -20^\circ$; (b) BzCl , Py , CH_2Cl_2 , 55% на 2 стадии; (c) *i*: PdCl_2 , MeOH ; *ii*: CCl_3CN , DBU, CH_2Cl_2 (абс.), $-50^\circ \dots 0^\circ$, 59% на 2 стадии.

В моносахариде **52** аллильная группа была удалена хлоридом палладия в метаноле и заменена на трихлорацетимидат с выходом 59% на 2 стадии. Другая часть галактозида **52** была подвергнута обработке тиомочевинной в присутствии коллидина, что позволило получить гликозилаццептор **45** с выходом 85%.

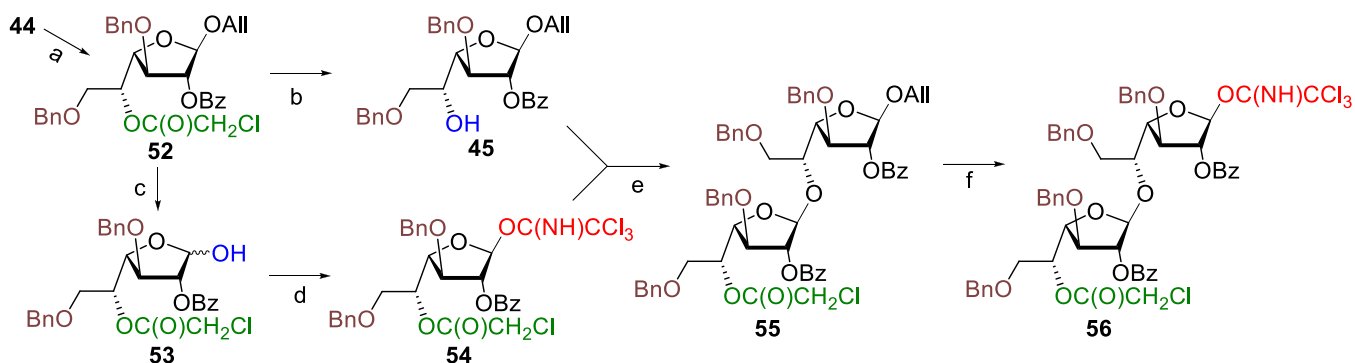


Схема 12. Реагенты и условия: (a) BzCl, Py, CH₂Cl₂, 90%; (b) H₂NC(S)NH₂, коллидин, MeOH, Δ, 85%; (c) PdCl₂, MeOH, 67%; (d) CCl₃CN, DBU, CH₂Cl₂, -50°...0°, 87%; (e) TMSOTf, MS4Å, CH₂Cl₂ (абс.), -80°...-20°, 68%; (f) *i*: PdCl₂, MeOH; *ii*: CCl₃CN, DBU, CH₂Cl₂ (абс.), -50°...0°, 55% на 2 стадии.

Сочетание донора **54** и акцептора **45** в присутствии TMSOTf привело к образованию β(1→5)-связанного дисахарида **55**. Конфигурация образовавшейся связи подтверждалась характеристичным для β-фуранозидов химсдвигом C(1) (106.2 м.д.) и формой сигнала H(1), представляющим собой узкий синглет (³J_{1,2} < 1 Гц). В полученном дисахариде **55** по аналогии с моносахаридом **52** аномерная аллильная группа была переведена в трихлорацетимидную. Полученный дисахаридный имидат **56** является удобным блоком для синтеза β(1→5)-связанных галактофуранозных цепей за счёт наличия хлорацетильной группы при O(5)' и бензоила при O(2), обеспечивающего высокую β-селективность гликозилирования.

Маннозидные акцепторы **58** и **60** были синтезированы из известных предшественников **57** и **59** в 2 и 3 стадии соответственно (схема 13).

Сборка целевых пентасахаридов осуществлялась по схеме [1+2+2] (схема 13). Для этого сначала гликозилировали маннозидные акцепторы дисахаридом **56**, что привело к продуктам **61** и **62**. β-Конфигурации образовавшихся гликозидных связей были подтверждены аналогично дисахариду по химсдвигу C(1) и формам сигналов H(1). В полученных дисахаридах были удалены хлорацетильные защитные группы, после чего полученные гликозил-акцепторы **63** и **64** сочетали с донорами **56** и **51** соответственно, что привело к образованию двух защищённых пентасахаридов **65** и **66**, первый из которых несёт ортогональную хлорацетильную группу в 5-м положении, что позволяет проводить дальнейшее удлинение цепи.

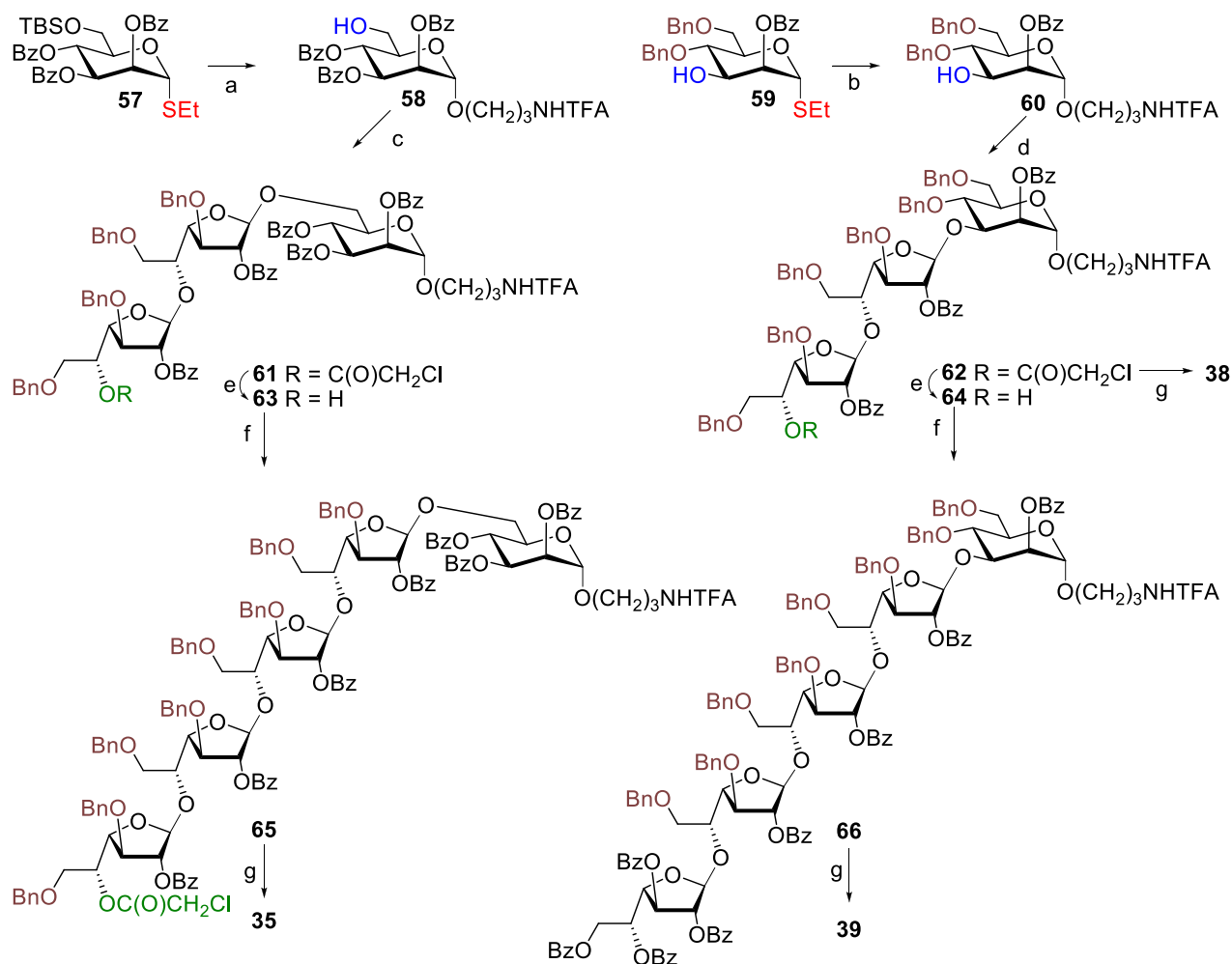


Схема 13. Реагенты и условия: (a) *i*: HO(CH₂)₃NHTFA, NIS, TfOH, MS 4 Å, CH₂Cl₂, -40... -15°; *ii*: 90% aq. TFA, 62% на 2 стадии; (b) *i*: CH₂ClC(O)Cl, Py, CH₂Cl₂; *ii*: HO(CH₂)₃NHTFA, NIS, TfOH, MS300 AW, CH₂Cl₂, -40...-15°; *iii*: H₂NC(S)NH₂, 2,4,6-коллиндин, MeOH, Δ, 55% на 3 стадии; (c) **56**, TMSOTf, MS 4Å, CH₂Cl₂, -78...-20 °C, 85%; (d) **56**, TMSOTf, MS300 AW, CH₂Cl₂, -78...-10 °C, 60%; (e) H₂N(S)NH₂, коллиндин, MeOH, Δ, 86% для **63**, 80% для **64**; (f) **56** или **51**, TMSOTf, MS300 AW, CH₂Cl₂, -78...-20 °C, 71% для **65**, 80% для **66**; (g) *i*: H₂, Pd/C (10%Pd), EtOAc–MeOH 1:1; *ii*: MeONa, MeOH, затем H₂O, 75% для **38**, 83% для **35**, 70% для **39**.

Удаление всех защитных групп в обоих соединениях последовательным гидрогенолизом и омылением привело к образованию двух целевых пентасахаридов **35** и **39**.

Для синтеза пентасахарида **40** с β(1→6)-связью в цепи была разработана схема, включающая перегруппировку аллилгалактозида с защитной группой Fmoc в 6-м положении. Было показано, что по аналогии с региоселективным ацилированием первичных гидроксильных групп в присутствии вторичных в коллиндине, возможна региоселективная постановка Fmoc-защиты на аллилгалактозид **13** в ацетонитриле в присутствии лутидина, после оптимизации условий которой выход целевого продукта **31** составил 74%.

Изомеризация полученного Fmoc-производного **31** была осуществлена за 16 часов при комнатной температуре. Для минимизации содержания солей реакционная смесь была нейтрализована гидрокарбонатом аммония, избыток которого удалялся при упаривании водного раствора, что позволило получить сульфат **31f**. Образовавшийся сульфатированный фуранозид **31f** подвергали десульфатированию в присутствии протонной формы катионита IR-120 в смеси диоксан-ДМФА, т.к. его растворимость в чистом диоксане была недостаточна, таким образом фуранозид **32** был получен с выходом 66% на 2 стадии. Отметим, что непосредственная защита шестого положения в тетраолах фуранозидов, как следует из литературных данных, является сложной задачей из-за близкой реакционной способности внециклических гидроксильных групп при C-6 и C-5, что приводит к меньшей региоселективности ацилирования, алкилирования и силилирования по сравнению с соответствующими изомерными пиранозидами.

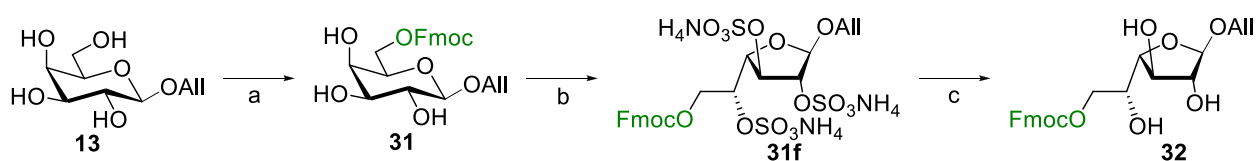


Схема 14. Реагенты и условия: (a): FmocCl, 2,6-лутидин, MeCN, 74%; (b): Py·SO₃, HSO₃Cl, ДМФА, 16 ч, затем NH₄HCO₃ (водн.), (c): IR-120(H⁺), диоксан-ДМФА 5:1, 60 °С, 66% на 2 стадии.

Полученный 6-Fmoc фуранозид **32** бензоилировали и переводили в *N*-фенилтрифторацетимидат **68** удалением аллильной защитной группы под действием PdCl₂ в смеси MeOH-CH₂Cl₂ с последующей обработкой CF₃C(NPh)Cl в присутствии основания.

При попытке удаления Fmoc-защиты из **67** по литературным методикам 20% раствором пирролидина в ДМФА наряду с ожидаемым 6-ОН гликозилакцептором **69** образовалось значительное количество продукта миграции бензоата - 5-ОН производного **70**. Т.к. в присутствии пирролидина реакция протекала слишком быстро и неселективно, мы перешли к использованию более слабого основания морфолина в концентрации 5%, что позволило за 20-30 минут получать исключительно 6-ОН гликозил-акцептор **69**. В то же время, обработка фуранозида **67** 10%-м пирролидином в хлористом метиле приводила исключительно к образованию 5-ОН производного **70**. Это сделало моносахарид **67** предшественником как β(1→6)-, так и β(1→5)-связанных цепей в зависимости от условий удаления Fmoc. Также отметим, что обработка соединения **69** в условиях миграции позволяла получить продукт **70**,

при этом обработка **70** морфолином в ДМФА не приводила к каким-либо изменениям в структуре субстрата.

Дальнейшая сборка 3-, 5- и 7-сахаридов осуществлялась по аналогии с описанной ранее схемой [1+2+2]. Для получения дисахаридного блока продукт миграции бензоата **70** гликозилировали донором **68**, и полученный дисахарид **71** переводили в *N*-фенилтрифторацетимидат **72**.

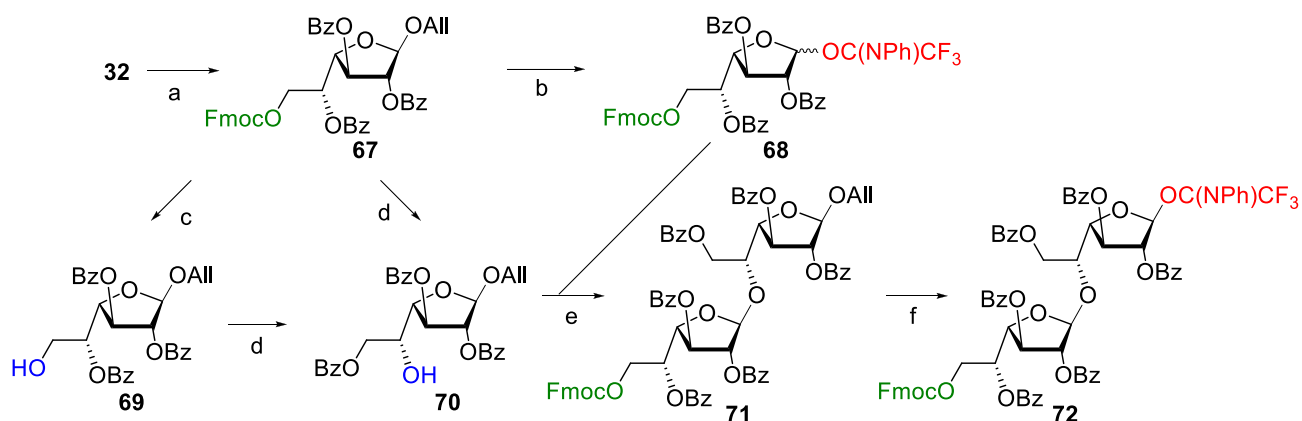


Схема 15. Реагенты и условия: (a): BzCl, пиридин, CH₂Cl₂, 90%; (b): *i*: PdCl₂, MeOH-CH₂Cl₂ 5:1; *ii*: CF₃C(NPh)Cl, Cs₂CO₃, CH₂Cl₂, 67% на 2 стадии; (c): морфолин, ДМФА, 78%; (d): пирролидин, CH₂Cl₂, 88%, (e) TMSOTf, MS 300AW, -70...-10 °С, 95%; (f): *i*: PdCl₂, MeOH-CH₂Cl₂ 5:1; *ii*: CF₃C(NPh)Cl, Cs₂CO₃, CH₂Cl₂, 62% на 2 стадии.

Гликозилирование маннозидного акцептора **58** полученным дисахаридным блоком **72** привело к трисахариду **73**, Fmoc-группа в котором была удалена как в условиях с миграцией бензоата (пирролидин, CH₂Cl₂), так и в условиях без миграции (морфолин, ДМФА) (схема 16). Полученные акцепторы снова гликозилировали дисахаридом **72**, что позволило получить как аналог защищённого пентасахарида **65**, пентасахарид **76**, так и его изомер **79** с (1→6)-гликозидной связью в олигогалактофуранозидной цепи. Кроме того, из пентасахарида **76** был также синтезирован гептасахарид **78** (схема 16).

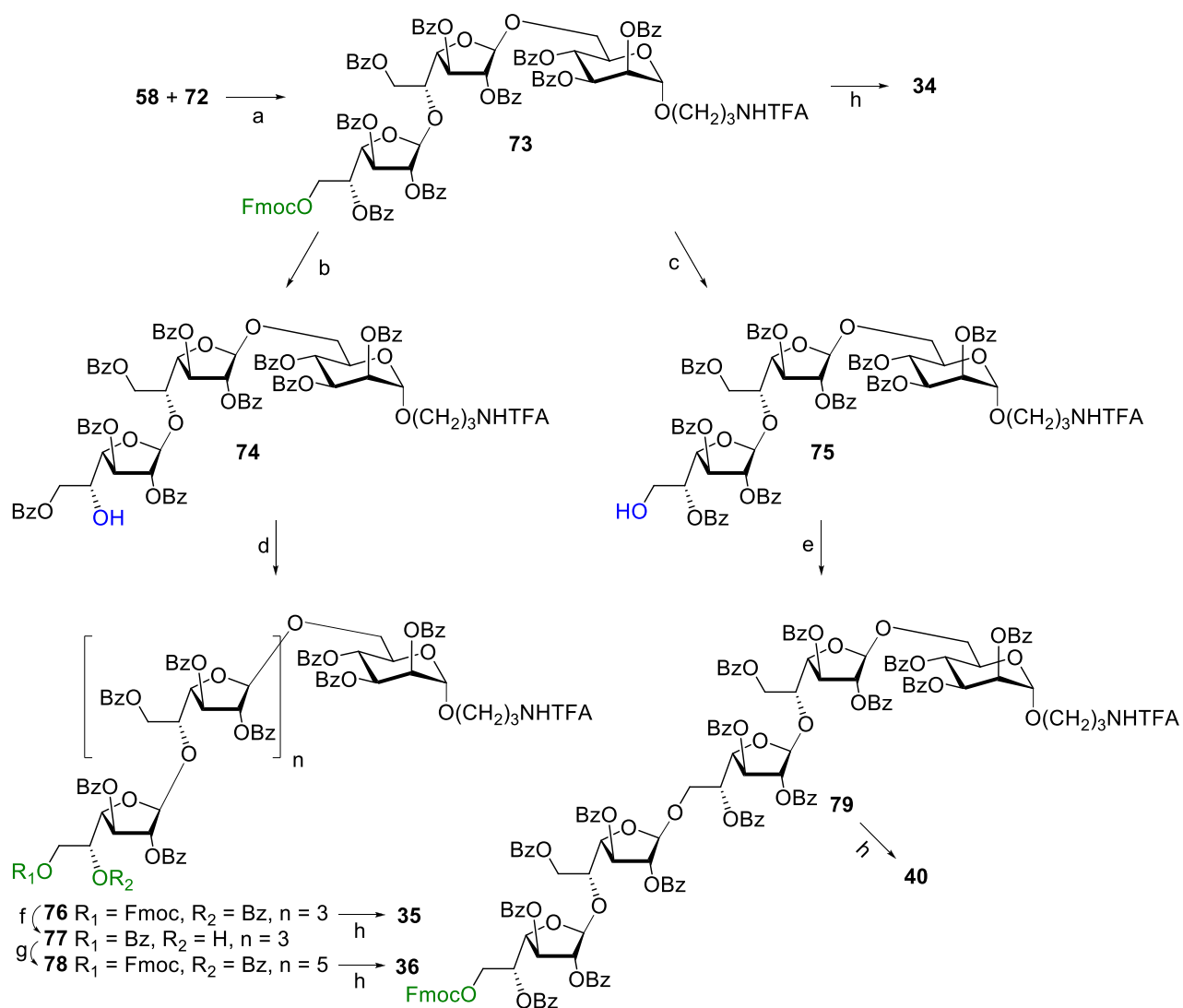


Схема 16. Реагенты и условия: (a): TMSOTf, CH₂Cl₂, -70...-10 °С, 86%; (b): пирролидин, CH₂Cl₂, 69%; (c): морфолин, ДМФА, 90%; (d): **72**, TMSOTf, CH₂Cl₂, -70...-10 °С, 90%; (e): **72**, TMSOTf, CH₂Cl₂, -70...-10 °С, 92%; (f): пирролидин, CH₂Cl₂, 65%; (g): **72**, TMSOTf, CH₂Cl₂, -70...-10 °С, 96%; (h) MeONa, MeOH, 89% для **34**, 81% для **35**, 83% для **36**, 85% для **40**.

Преимуществом данной схемы по сравнению с предыдущей является не только возможность одновременного синтеза как (1→5), так и (1→6)-цепей, но и более простая последовательность удаления всех защитных групп, не требующая гидрогенолиза. Таким образом, омыление соединений **73**, **76**, **78** и **79** позволило получить с выходами 80-90% три- (**34**), два изомерных пента- (**35**, **40**) и гептасахарид (**36**).

9. Синтез олигосахаридов, родственных дигетерогликану *E. faecalis*. В ходе выполнения диссертационной работы была получена серия олигосахаридов (**80-83**), родственных дигетерогликану *E. faecalis*, содержащая от 2-х до 8-ми моносахаридных звеньев (схема 17).

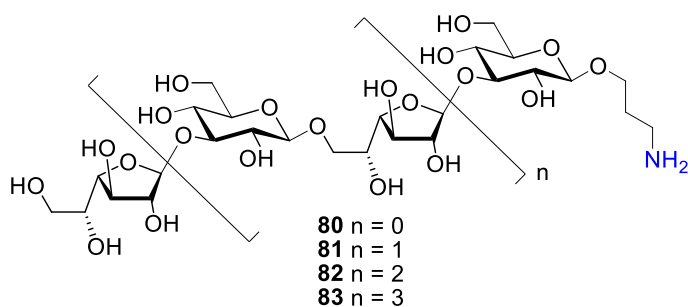


Схема 17. Целевые олигосахариды, родственные дигетерогликану *E. faecalis*.

Синтез целевых структур был проведён по конвергентной схеме с использованием дисахаридного донора **88**, который в свою очередь может быть получен с использованием описанного ранее фуранозидного имидата **68** и тиоглюкозида **87**. В литературе, посвящённой автоматизированному синтезу, описан 4-х стадийный синтез соединения, аналогичного **86**. Принципиальным отличием нашего синтеза тиоглюкозида по сравнению с литературными методиками является введение Fmoc-защиты непосредственно в диол в условиях, разработанных для региоселективной защиты О-6 аллилгалактозида **13** (схема 14). Так при обработке диола **84** FmocCl в CH_2Cl_2 в присутствии коллидина с выходом 62% был выделен продукт **85** (схема 18), оставшуюся гидроксильную группу в котором бензоилировали с образованием донора **86**. После удаления Fmoc-группы в условиях, исключающих миграцию бензоата (морфолин, ДМФА), и гликозилирования описанным в предыдущем разделе имидатом **68** (схема 15) был получен дисахарид **88** (схема 18).

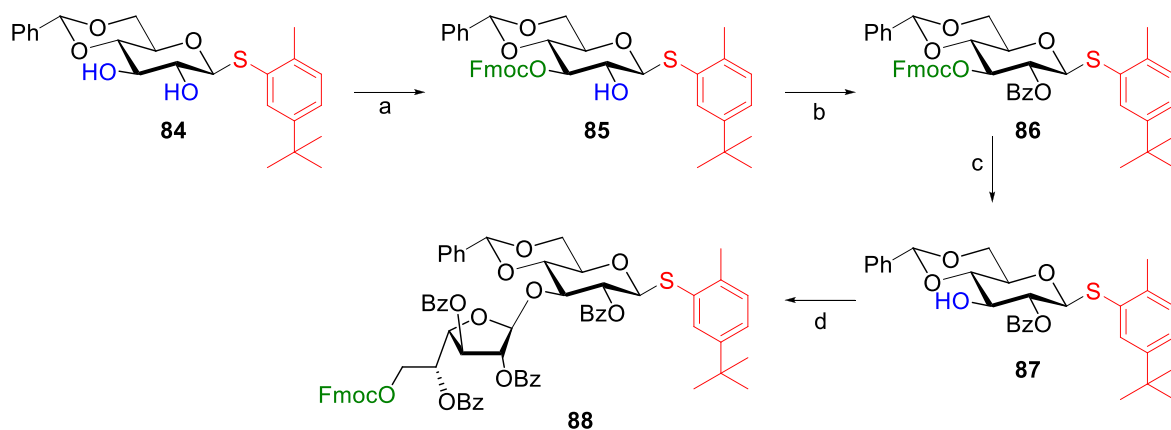


Схема 18. Реагенты и условия: (a): FmocCl, коллидин, CH_2Cl_2 , 62%; (b): BzCl, Py, CH_2Cl_2 , 93%; (c): морфолин, ДМФА, 89%; (d): **68**, TMSOTf, MS 300AW, CH_2Cl_2 , $-70 \dots -10$ °C, 95%.

Далее проводили сочетание дисахаридного донора **88** с 3-трифторацетиламинопропанолом, после чего в полученном соединении **89** Fmoc-группа была удалена в условиях, препятствующих миграции бензоата при C(5) (морфолин, ДМФА). Полученный акцептор **90** гликозилировали донором **100** с образованием тетрасахарида **103**. Последовательное

повторение реакций удаления Fmoc-защиты и гликозирования дисахаридным блоком **88** позволило получить олигосахаридные цепи необходимой длины (схема 19). Защитные группы в соединениях **89**, **91**, **93**, **95** удаляли гидролизом бензилиденовых защит под действием водной трифторуксусной кислоты с последующим омылением (схема 19).

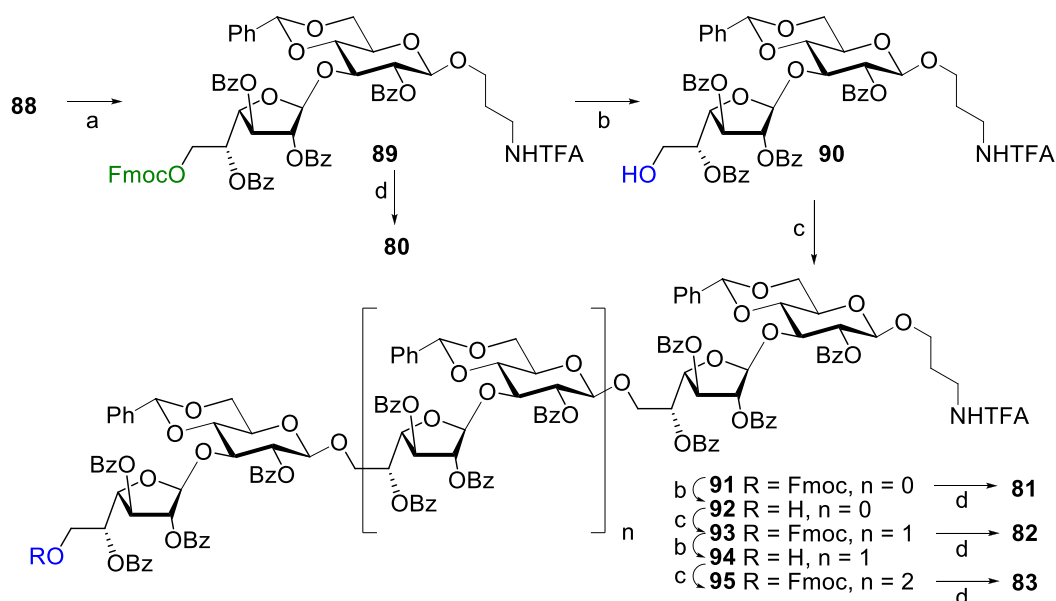


Схема 19. Реагенты и условия: (a): $\text{HO}(\text{CH}_2)_3\text{NHTFA}$, NIS, TfOH, MS 300AW, CH_2Cl_2 , $-40 \dots -5$ °C, 68%; (b): морфолин, ДМФА, 92% для **90**; 90% для **92**; 85% для **94**; (c): **88**, NIS, TfOH, MS 300AW, CH_2Cl_2 , $-40 \dots -5$ °C, 85% для **91**, 87% для **93**, 64% для **95**; (d): *i*: TFA (90% водн.), CH_2Cl_2 ; *ii*: MeONa, MeOH, затем H_2O , 70% для **80**, 76% **81**, 65% для **82**, 67% для **83**.

10. Синтез тетрасахарида, родственного галактану I *K. pneumoniae* O1. В рамках данной диссертационной работы был получен тетрасахарид **96**, родственный галактану I *K. pneumoniae* O1 (схема 20). Сборку целевого соединения планировали осуществлять по схеме [2+2] из дисахаридного блока (**I** на схеме 20), который в свою очередь может быть получен из дисахарида **97** с использованием ПФП. Таким образом, в отличие от описанных выше синтезов, где ПФП подвергали моносахариды, данная синтетическая схема основывается на перегруппировке остатка галактозы в дисахаридном субстрате.

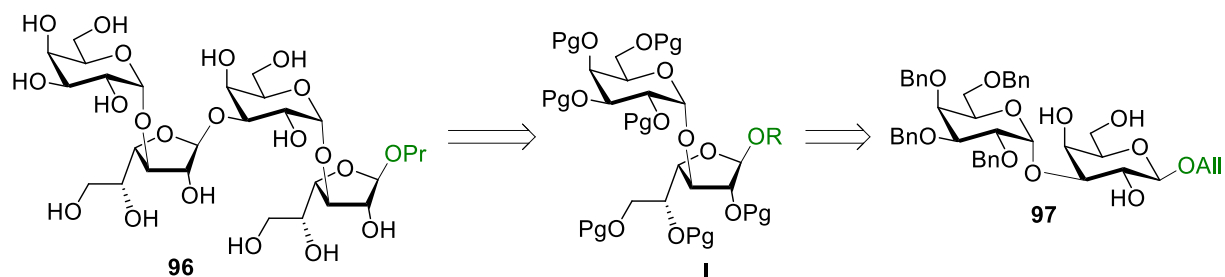


Схема 20. Ретросинтетический анализ олигосахаридов, родственных галактану I *K. pneumoniae*.

Для получения требуемого дисахаридного блока **97** диол **98** гликозилировали имидатом **99**, что позволило получить смесь продуктов 3- и 2-О-гликозилирования, из которой с помощью ВЭЖХ был выделен необходимый $\alpha(1\rightarrow3)$ -связанный дисахарид **100**, в котором было произведено удаление бензилиденовой защиты.

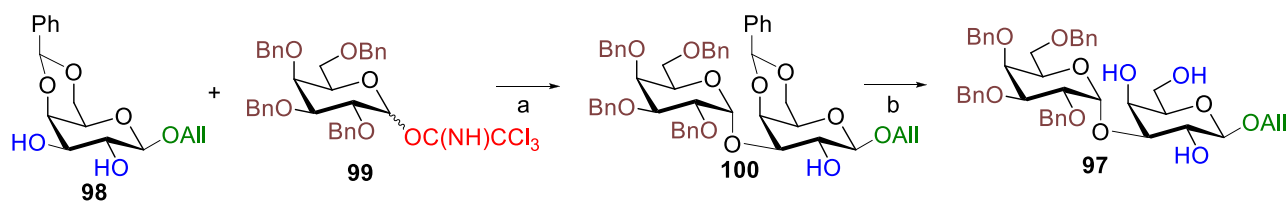


Схема 21. Реагенты и условия: (a): TMSOTf, ТГФ:CH₂Cl₂, -90...-70 °С, 61%; (b): TFA 90% (водн.), CH₂Cl₂, 88%.

Изомеризация полученного дисахарид **97** в отработанных ранее условиях приводила к нестабильным выходам целевого дисахарид **101** из-за образования продуктов гидролиза α -гликозидной связи, поэтому для изомеризации данного субстрата была разработана новая методика, заключающаяся в нагревании исходного пиранозида с Ru·SO₃ в ДМФА при 80-90 °С. В то время как при обработке различных галактозидов при комнатной температуре одним лишь Ru·SO₃ продукты перегруппировки пиранозного цикла в фуранозный не образовывались, при повышенной температуре за 1.5 часа был получен исключительно сульфатированный продукт с фуранозным восстанавливающим остатком **101**. Десульфатирование данного продукта позволило получить дисахарид **102** с выходом 53% на 2 стадии, бензоилирование которого привело к дисахариду **103**. Дисахарид **103** являлся предшественником как акцептора **104** так и донора **105**, которые были получены по стандартным методикам с выходами 70% и 83% соответственно.

Сочетание донора **105** и акцептора **104** позволило получить защищённый целевой тетрасахарид **106** с выходом 69% (продукт выделен из смеси с помощью ВЭЖХ). Удаление всех защитных групп привело к целевому тетрасахариду **96** с выходом 85% на 2 стадии.

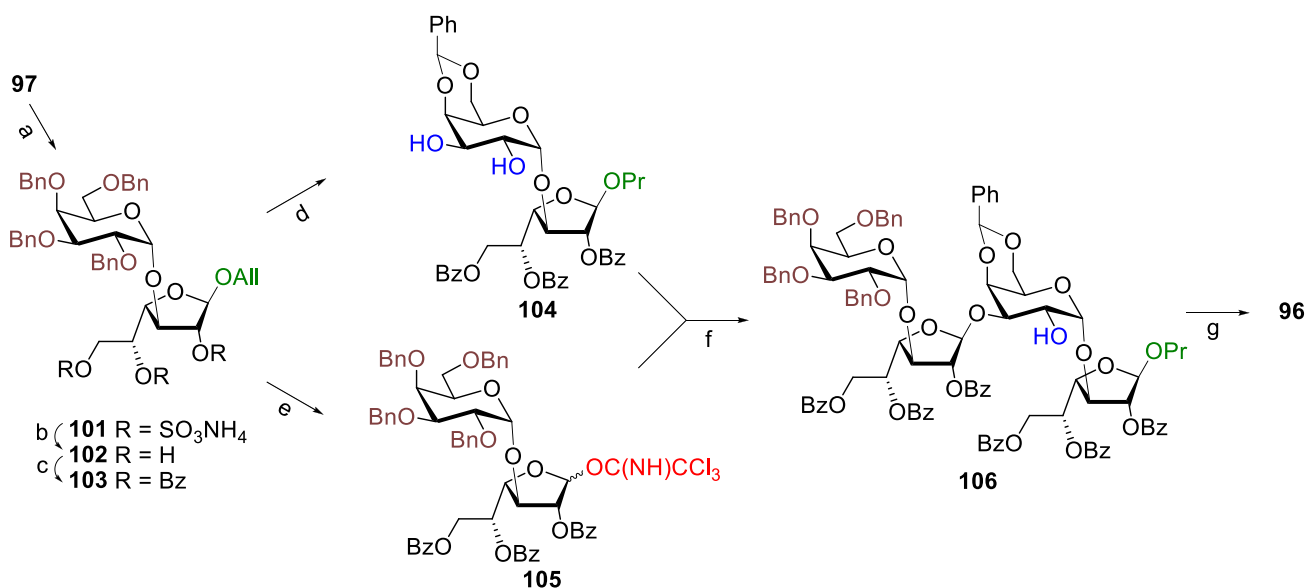


Схема 22. Реагенты и условия: (a): $\text{Py} \cdot \text{SO}_3$, ДМФА, 60 °С, 1,5 ч, затем NH_4HCO_3 (водн.), (b): $\text{IR-120}(\text{H}^+)$, диоксан-ДМФА 5:1, 95 °С, 56% на 2 стадии; (c): VzCl , пиридин, CH_2Cl_2 , 90%; (d) *i*: H_2 , Pd/C , EtOAc , rt, 80%; *ii*: $\text{PhCH}(\text{OMe})_2$, CSA , CH_3CN , rt, 70%; (e) *i*: PdCl_2 , MeOH , rt, 63%; *ii*: CCl_3CN , DBU , CH_2Cl_2 , -30 °С, 83%; (f) TMSOTf , CH_2Cl_2 , -40 °С, 69%; (g) *i*: H_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, EtOAc-MeOH , rt, *ii*: NaOH , $\text{MeOH-H}_2\text{O}$, rt, 85%.

11. Синтез конъюгатов. Для проведения гликобиологических исследований, на основе синтезированных олигосахаридов были получены конъюгаты, в том числе биотинилированные производные (схема 23) для использования в качестве моновалентных покрывающих антигенов для иммуноферментного анализа (ИФА) и экспериментов на биочипах для поверхностного плазмонного резонанса (SPR). Для этого все полученные 3-аминопропил гликозиды биотинилировали под действием активированного эфира **107** в ДМФА в присутствии триэтиламина (схема 23). Образование биотинилированных производных подтверждалось появлением характерных сигналов биотинового фрагмента в ^1H -ЯМР спектрах продуктов (4.62 м.д. - Н(6a); 4.42 м.д. - Н(3a); 3.02 м.д. - Н(б) и др.), а также данными масс-спектров высокого разрешения.

Кроме этого, с использованием скватратного метода были синтезированы поливалентные конъюгаты лигандов с бычьим сывороточным альбумином (БСА). Эти соединения были использованы в качестве иммуногенов при получении гомологичных антител, а также и покрывающих антигенов для ИФА. Степень конъюгации определялась по данным масс-спектра MALDI TOF и составляла 8-18 углеводных лигандов на одну молекулу белка.

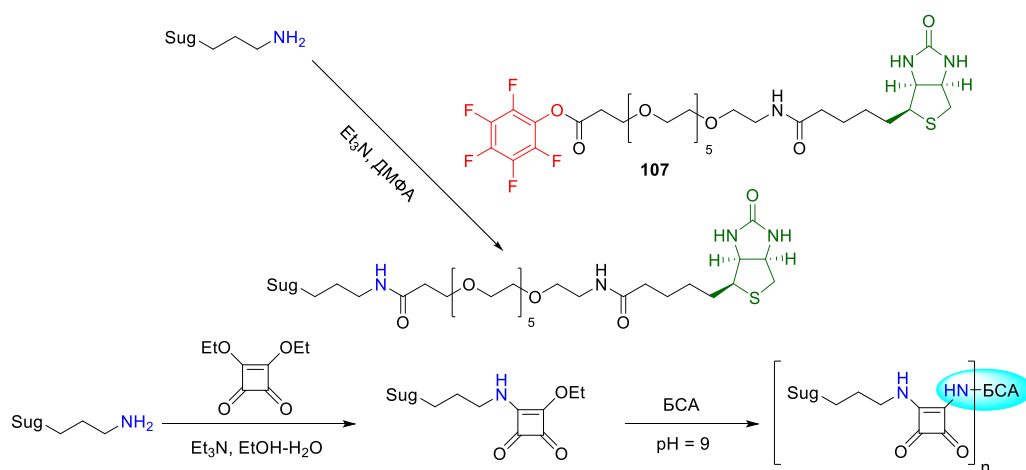
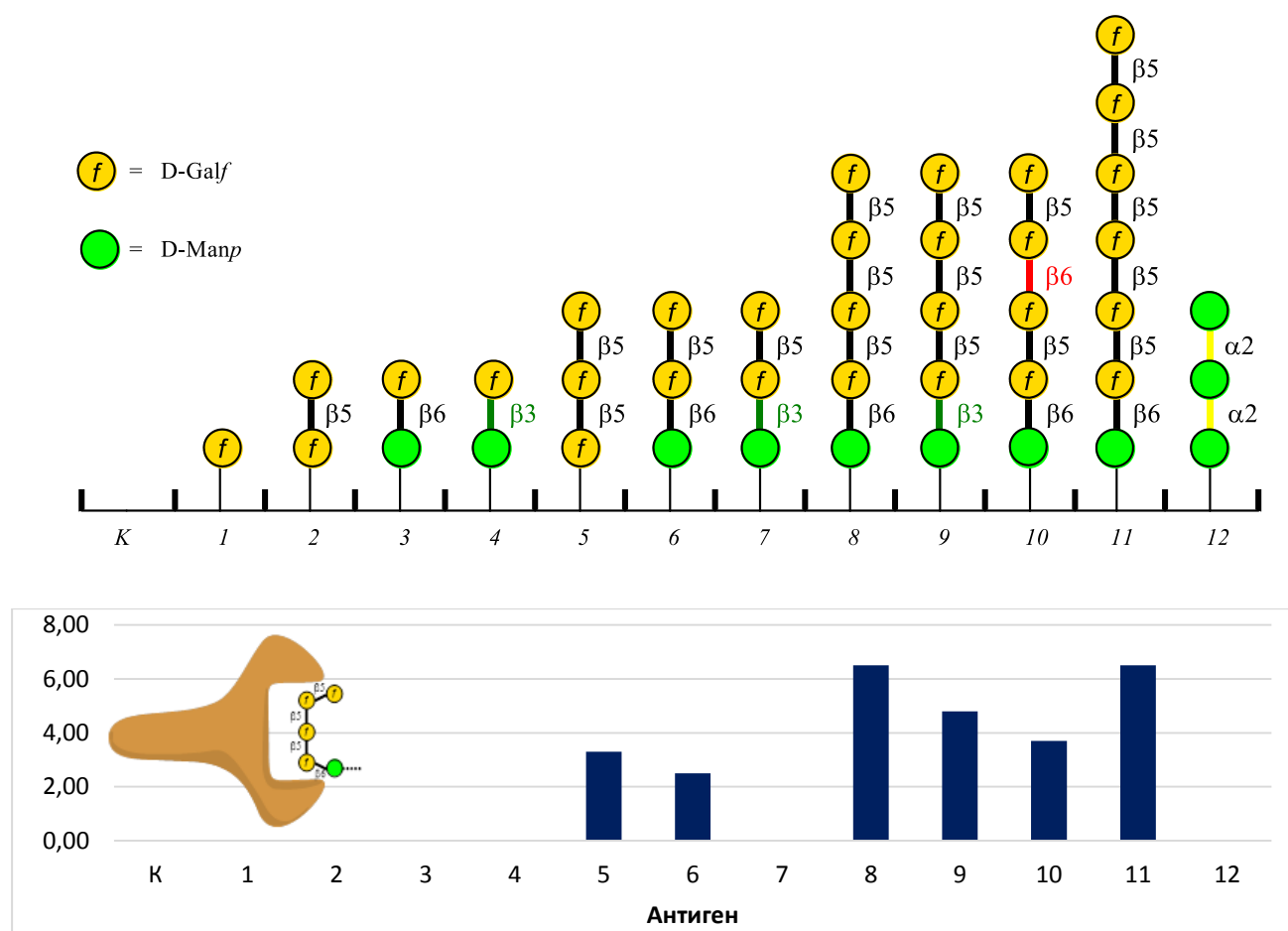


Схема 23. Синтез неогликоконъюгатов целевых соединений. Sug = остаток сахара.

12. Результаты гликобиологических исследований. Синтезированные олигосахаридные производные были использованы в разнообразных гликобиологических исследованиях. В частности, с использованием конъюгата пентасахарида **35** с БСА в качестве иммуногена в Лаборатории молекулярной микробиологии Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН под руководством Н.В. Тикуновой были получены высокоспецифичные моноклональные антитела, распознающие природный антиген *A. fumigatus*. Определение углеводной специфичности полученных антител осуществлялось с помощью биотинилированных производных олигосахаридов **33-42**, которые были иммобилизованы на поверхности за счёт сверхпрочного взаимодействия биотин-стрептавидин (рисунок 1). Важно отметить, что полученные антитела по-разному распознают углеводный антиген, что имеет принципиальное значение при создании ИФА-диагностикумов аспергиллёза.



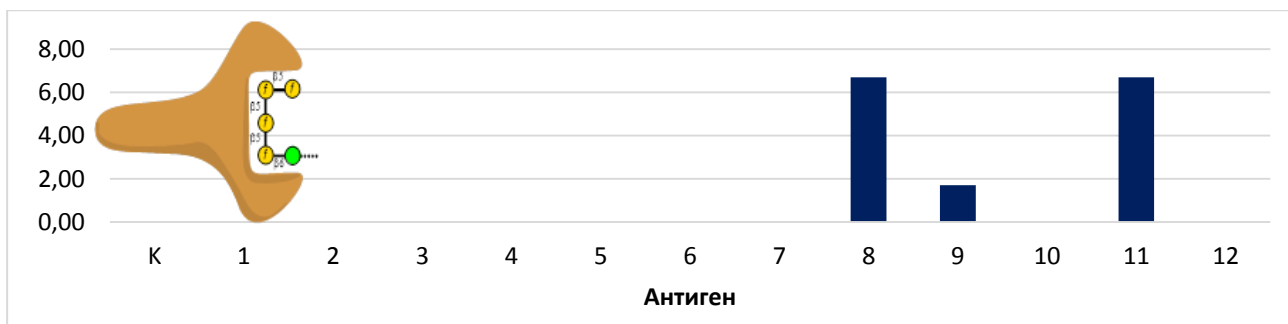


Рисунок 1. Углеводная специфичность моноклональных антител против галактоманнана *A. fumigatus*. По оси Y отложено число двукратных разбавлений раствора антител, возможное для достижения как минимум 50%-связывания с антигенами, иммобилизованными на поверхности планшета.

Другим примером использования синтезированных в ходе диссертационной работы олигосахаридов является изучение лектиновой функции лизоцима - важного компонента иммунной системы. Способность лизоцима связываться с бактериальными ЛПС была предположена ранее на основании данных SPR, однако детальное установление топологии взаимодействия требовало синтетических модельных соединений строго заданного строения. В качестве такого соединения был использован тетрасахарид **96**, отвечающий двум повторяющимся звеньям О-цепи ЛПС *K. pneumoniae*. Образование комплекса человеческого лизоцима с **96**, детектировалось с помощью одномерных и двухмерных методик ЯМР STD, а также рентгеноструктурного анализа (рисунок 2). Обнаруженная новая лектиновая активность лизоцима позволяет лучше понять его защитные функции и разработать новые терапевтические подходы к лечению бактериальных заболеваний.

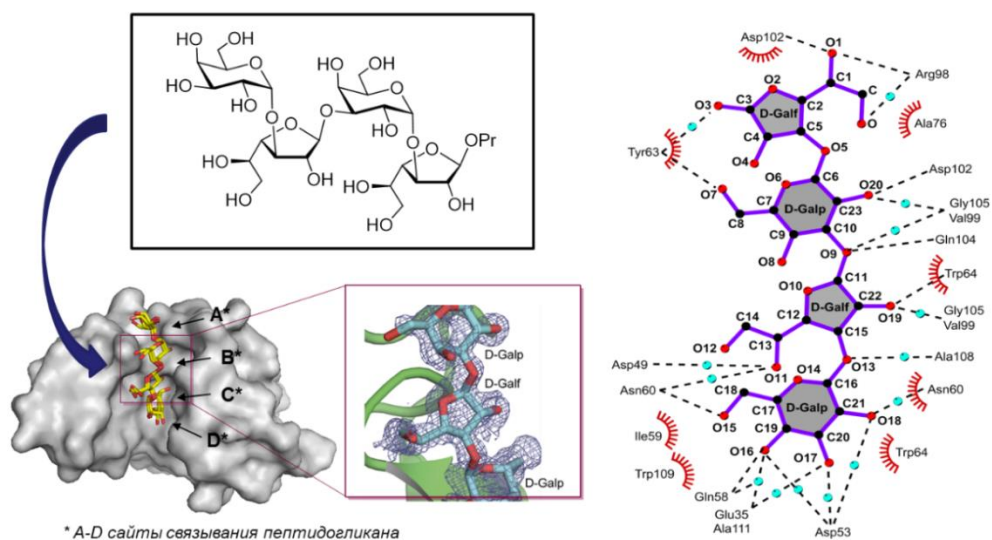


Рисунок 2. Рентгеноструктурный анализ углевод-белкового комплекса тетрасахарида **96** и человеческого лизоцима (PDB code: 5LSH).

Выводы.

1. На примере широкого ряда углеводных субстратов впервые изучены закономерности протекания пиранозид-фуранозидной перегруппировки (ПФП), в особенности влияние условий, строения и характера *O*-замещения исходных пиранозидов на скорость образования фуранозидных продуктов.

2. На основе ПФП разработаны эффективные методы синтеза различных избирательно защищённых галактофуранозидных блоков, с использованием которых были впервые получены олигосахариды, структурно родственные галактоманнану микопатогена *Aspergillus fumigatus*, а также олигосахариды, отвечающие фрагментам полисахаридов бактериальных патогенов — дигетерогликану *Enterococcus faecalis* и галактану I *Klebsiella pneumoniae* O1.

3. Синтезированные олигосахариды явились основой для успешно проведённых оригинальных гликобиологических исследований: с их использованием впервые изучена топология связывания лизоцима с *O*-цепью липополисахарида *K. pneumoniae* O1; синтезированные иммуногены использованы для получения моноклональных антител к галактоманнану *A. fumigatus*, углеводная специфичность которых охарактеризована с помощью набора синтезированных олигосахаридных лигандов, что позволило создать прототип первого отечественного сэндвичевого диагностикума для обнаружения галактоманнана *A. fumigatus* в биологических анализатах.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. Krylov V.B. Pyranoside-into-furanoside rearrangement: new reaction in carbohydrate chemistry and its application in oligosaccharide synthesis / V. B. Krylov, D. A. Argunov, D. Z. Vinnitskiy, S. A. Verkhnyatskaya, A. G. Gerbst, N. E. Ustyuzhanina, A. S. Dmitrenok, J. Huebner, O. Holst, H.-C. Siebert, N. E. Nifantiev // *Chem. - Eur. J.* – 2014. – Т. 20 – № 50 - С. 16516–16522.

2. Krylov V.B. Preparative synthesis of selectively substituted 1,6-anhydro- α -D-galactofuranose derivatives / V. B. Krylov, D. A. Argunov, N. E. Nifantiev // *Mendeleev Commun.* – 2014. – Т. 24 – № 6 - С. 336–337.

3. Argunov D.A. Convergent synthesis of isomeric heterosaccharides related to the fragments of galactomannan from *Aspergillus fumigatus* / D. A. Argunov, V. B. Krylov, N. E. Nifantiev // *Org. Biomol. Chem.* – 2015. – Т. 13 – № 11 - С. 3255–3267.

4. Krylov V.B. Definitive structural assessment of enterococcal diheteroglycan / V. B. Krylov, A. G. Gerbst, D. A. Argunov, A. S. Dmitrenok, A. S. Shashkov, Z. Kaczynski, J. Huebner, O. Holst, N. E. Nifantiev // *Chem. – Eur. J.* – 2015. – Т. 21 – № 4 - С. 1749–1754.

5. Krylov V.B. The pyranoside-into-furanoside rearrangement of alkyl glycosides: scope and limitations / V. B. Krylov, D. A. Argunov, D. Z. Vinnitskiy, A. G. Gerbst, N. E. Ustyuzhanina, A. S. Dmitrenok, N. E. Nifantiev // *Synlett* – 2016. – Т. 27 – № 11 - С. 1659–1664.

6. Krylov V.B. Pyranoside-into-furanoside rearrangement of D-glucuronopyranoside derivatives / V. B. Krylov, D. A. Argunov, N. E. Nifantiev // *Mendeleev Commun.* – 2016. – Т. 26 – № 6 - С. 483–484.
7. Argunov D.A. The use of pyranoside-into-furanoside rearrangement and controlled O(5) → O(6) benzoyl migration as the basis of a synthetic strategy to assemble (1→5)- and (1→6)-linked galactofuranosyl chains / D. A. Argunov, V. B. Krylov, N. E. Nifantiev // *Org. Lett.* – 2016. – Т. 18 – № 21 - С. 5504–5507.
8. Gerbst A.G. Ring distortion in pyranosides caused by per-O-sulfation / A. G. Gerbst, V. B. Krylov, D. A. Argunov, A. S. Solovev, A. S. Dmitrenok, A. S. Shashkov, N. E. Nifantiev // *Carbohydr. Res.* – 2016. – Т. 436 - С. 20–24.
9. Zhang R. Lysozyme's lectin-like characteristics facilitates its immune defense function / R. Zhang, L. Wu, T. Eckert, M. Burg-Roderfeld, M.A. Rojas-Macias, T. Lütteke, V.B. Krylov, D.A. Argunov, A. Datta, P. Markart, A. Guenther, B. Norden, R. Schauer, A. Bhunia, M.A. Enani, M. Billeter, A.J. Scheidig, N.E. Nifantiev, H.-C. Siebert // *Q. Rev. Biophys.* – 2017. – Т. 50, e09.
10. Krylov V.B. Pyranoside-into-furanoside rearrangement: new reaction in carbohydrate chemistry and its application in oligosaccharide synthesis / V.B. Krylov, D.A. Argunov, D.Z. Vinnitskiy, S.A. Verkhnyatskaya, A.G. Gerbst, N.E. Ustyuzhanina, A.S. Dmitrenok, A.S. Shashkov, N.E. Nifantiev // 10th International Symposium on Bioorganic Chemistry (ISBOC-10), Пуна, Индия, 2015 г.
11. Argunov D.A. Convergent synthesis of isomeric heterosaccharides related to the fragments of galactomannan from *Aspergillus fumigatus* / D. A. Argunov, V. B. Krylov, N. E. Nifantiev // 18th European Carbohydrate Symposium (Eurocarb 18), Россия, Москва, 2015 г.
12. Krylov V.B. Pyranoside-into-furanoside rearrangement: new reaction in carbohydrate chemistry and its application in oligosaccharide synthesis / V. B. Krylov, D. A. Argunov, D. Z. Vinnitskiy, A. G. Gerbst, N. E. Ustyuzhanina, N. E. Nifantiev // 28 International Carbohydrate Symposium (ICS-28), Новый Орлеан, США, 2016 г.
13. Крылов В.Б. Что могут дать химики-синтетики гликобиологам? Пример пиранозид-фуранозидной перегруппировки / Крылов В.Б., Аргунов Д.А., Винницкий Д.З., Устюжанина Н.Е., Гербст А.Г., Нифантьев Н.Э. // Всероссийская конференция «Фундаментальная гликобиология», Россия, Владивосток, 2016 г.
14. Аргунов Д.А. Две схемы синтеза олигосахаридов, родственных галактоманнану из *Aspergillus fumigatus* / Д. А. Аргунов, В. Б. Крылов, Н. Э. Нифантьев // VII молодёжная конференция ИОХ РАН, Россия, Москва, 2017 г.
15. Krylov V.B. What New Glycochemical Methods Can Contribute To Glycobiology Studies // Krylov V.B. V. B. Krylov, D. A. Argunov, N. E. Nifantiev // Korea-Russia International Symposium on Science and Technology (KORUS), Пусан, Корея, 2017 г.