

ФИО соискателя Дорохова Вера Сергеевна

Название диссертации *Синтез и исследование иммунобиологических свойств олигосахаридов, родственных фрагментам глюкуроноксиломанногалактана Cryptococcus neoformans*

Шифр специальности –1.4.3. – органическая химия

Химические науки

Шифр диссертационного совета 24.1.092.01

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

119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.:(499) 137-13-79

Е-mail: sci-secr@ioc.ac.ru

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

24 февраля 2026 года

Дата приема к защите

4 марта 2026 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК <https://vak.minobrnauki.gov.ru>

6 марта 2026 года

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

На правах рукописи



ДОРОХОВА ВЕРА СЕРГЕЕВНА

**СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ
ОЛИГОСАХАРИДОВ, РОДСТВЕННЫХ ФРАГМЕНТАМ
ГЛЮКУРОНОКСИЛОМАННОГАЛАКТАНА
*CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS***

1.4.3 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата химических наук

МОСКВА – 2026

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**
д.х.н., ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией
синтетических гликовакцин (№41), ИОХ РАН

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ: **Федоров Алексей Юрьевич**
чл.-корр. РАН, д.х.н., зав. кафедрой органической химии
Химического факультета Национального исследовательского
Нижегородского государственного университета им. Н.И.
Лобачевского;

Рыжов Иван Михайлович
к.х.н., старший научный сотрудник, Федеральное государственное
бюджетное учреждение науки Государственный научный центр
Российской Федерации Институт биоорганической химии им.
академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской
академии наук.

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта
Российской академии наук

Защита состоится 13 мая 2026 г. в 11:00 часов на заседании диссертационного совета
Д 24.1.092.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте
органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской Академии Наук по адресу: 119991, г.
Москва, Ленинский проспект, д. 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН и на официальном сайте ИОХ
РАН: <http://zioc.ru/>. Автореферат размещен на официальном сайте Высшей аттестационной
комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации по адресу:
<https://vak.minobrnauki.gov.ru/>.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2026 г.

Ваш отзыв в двух экземплярах, заверенный гербовой печатью, просим направлять по адресу:
119991, г. Москва, Ленинский проспект, д. 47, учёному секретарю Диссертационного совета
ИОХ РАН

Учёный секретарь диссертационного совета 24.1.092.01

Газиева Галина Анатольевна,
доктор химических наук

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Патогенный грибок *Cryptococcus neoformans* является возбудителем опасного заболевания – криптококкоза, который проявляется в виде поражений кожи, лёгких, а также головного мозга человека. Наиболее уязвимыми к данному заболеванию оказываются люди с ослабленным иммунитетом, онкобольные, пациенты с ВИЧ, но в 5–15% случаев криптококкоз развивается и у условно здоровых пациентов без указанных факторов риска. Без лечения летальность при криптококковом менингите у больных СПИДом достигает 100%. Поэтому на сегодняшний день особо остро стоит необходимость разработки как вакцины против данного патогена, так и метода, обеспечивающего своевременную, надёжную и доступную диагностику криптококкоза.

Ключевым этапом в решении вышеуказанных задач является поиск антигенного фрагмента полисахаридной капсулы *C. neoformans*, универсального для всех серотипов данного патогена. Структура минорного компонента капсулы, глюкуроноксилотоманногалактана (GXMGal), между серотипами различается незначительно, что делает этот полисахарид перспективным кандидатом на роль универсального антигена. В данном диссертационном исследовании впервые представлен синтез линейных и разветвлённых олигосахаридов, родственных GXMGal и необходимых для выявления антигенного структурного элемента с целью создания на его основе вакцины и диагностической системы.

Основная цепь GXMGal, состоит из остатков галактопиранозы, связанных между собой α -(1→6)-гликозидными связями. При O-3 каждого второго звена основной цепи присутствуют ответвления на ксилотоманнозные фрагменты, связанные с ней через β -(1→3)-галактопиранозные остатки. Помимо этого, некоторые галактопиранозные остатки основной цепи гликозилированы двумя β -галактофуранозными остатками по O-2 и O-3.

Целью работы является синтез серии олигосахаридов, родственных галактофуранозилированным фрагментам основной цепи GXMGal *C. neoformans*, изучение их конформационных и иммунобиологических свойств для создания на их основе средств диагностики и иммунопрофилактики инфекции *C. neoformans*.

Научная новизна и практическая ценность работы. Впервые выполнен стереонаправленный химический синтез 8 олигосахаридов (от ди- до гексасахарида), отвечающих фрагментам основной цепи GXMGal *C. neoformans*. С помощью модельных три- и дисахаридов подтверждено строение разветвлённого β -D-галактофуранозилированного участка основной полисахаридной цепи. На примере тетра- и трисахаридов предложен эффективный, стерео- и региоспецифичный метод синтеза 2,3,6-разветвлённых галактозидов. С использованием синтезированных модельных олигосахаридов и их конъюгатов с бычьим сывороточным альбумином и биотином исследованы иммуногенные и антигенные свойства данного фрагмента

цепи GXMGal *C. neoformans* и показана перспективность его использования в качестве диагностического маркера.

Публикация и апробация работы. По результатам диссертации опубликовано 5 статей в ведущих международных и отечественных журналах. Отдельные части работы были представлены на VI Всероссийской конференции «Фундаментальная гликобиология» (Мурманск, 2023), международной конференции Biomaterials and nanobiomaterials: Recent Advances Safety-Toxicology and Ecology Issue (Крит, 2024), XXIV Менделеевском съезде (Сочи, 2024), VII Школе молодых учёных «Гликонауки и гликотехнологии для медицины» (Москва, 2025).

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. Все статьи, опубликованные по материалам работы, подготовлены при непосредственном участии автора диссертации.

Объём и структура диссертации. Материал диссертации изложен на 172 страницах и состоит из введения, литературного обзора, посвященного мировым достижениям в области создания вакцин против *C. neoformans* на основе капсульных полисахаридов, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитированной литературы.

Автор выражает благодарность заведующему лабораторией химии гликоконъюгатов ИОХ РАН, члену-корреспонденту РАН Н.Э. Нифантьеву за предоставление увлекательной темы работы и ценные замечания; д.х.н. В.Б. Крылову за руководство диссертационной работой, планирование химических и биохимических исследований, обсуждение их результатов и подготовку материалов для публикации и докладов на конференциях; к.х.н. Б.С. Комаровой за обучение практическим навыкам в олигосахаридном синтезе; д.х.н. А.С. Шашкову, к.х.н. А.С. Дмитренко и к.х.н. Д.А. Аргунову за регистрацию спектров ЯМР и помощь в их интерпретации; к.х.н. А.О. Чижову за регистрацию масс-спектров высокого разрешения; к.х.н. А.Г. Гербсту за сотрудничество при проведении конформационных исследований; к.б.н. Н.В. Пащинцевой за предоставление гистологических образцов, сывороток крови кошек и помощь в проведении гистологических исследований, к.х.н. Е.В. Суховой за поддержку и помощь в решении возникающих трудностей и всех сотрудников лабораторий химии гликоконъюгатов и синтетических гликовакцин ИОХ за плодотворное сотрудничество и помощь в работе.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Введение. Поверхность клетки *C. neoformans* покрыта капсулой, состоящей из сложной композиции полисахаридов: глюкуронооксиломаннана GXM (90%), глюкуронооксиломанногалактана GXMGal (9%) и ряда других минорных компонентов.

Взаимодействие иммунологически активных фрагментов данных биополимеров с рецепторами на клетках человека приводит к активации иммунитета и нейтрализации патогена. Однако на молекулярном уровне механизм данного процесса до сих пор не изучен и не установлены фрагменты полисахаридов, распознавание которых может вызвать защитную реакцию иммунной системы. Олигосахаридам, родственным фрагментам глюкуроноксиломаннана, посвящено большое количество исследований: структурных, синтетических и иммунологических. Минорный же GXMGal также обладает потенциальной иммуногенностью, однако его изучение было начато относительно недавно.

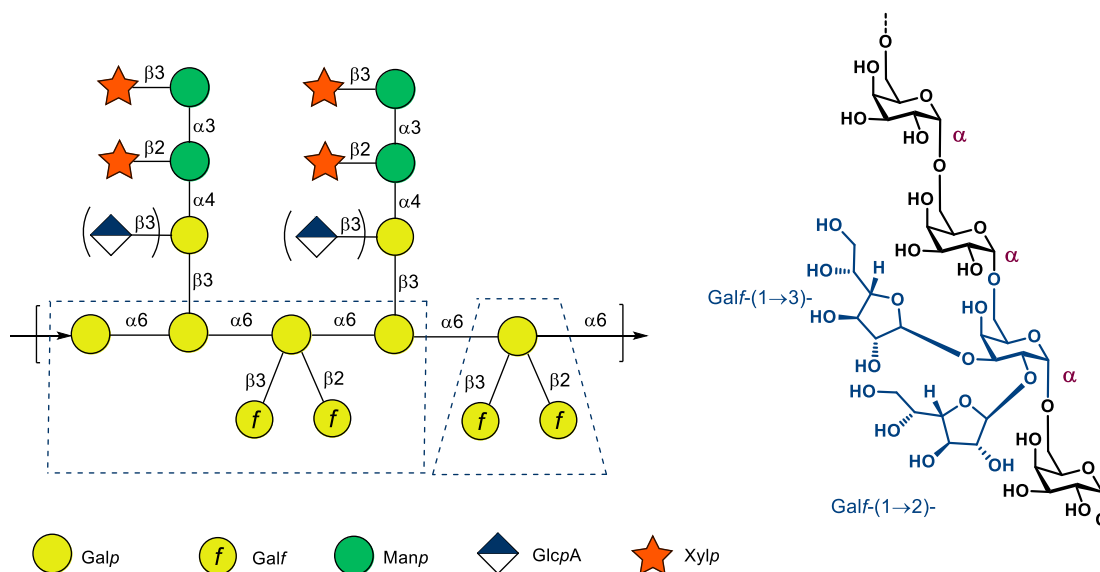


Рис. 1. Структура GXMGal *Cryptococcus neoformans*.

Для синтеза целевых соединений необходимо решить задачу стереоселективного построения α -(1 \rightarrow 6)-гликозидной связи между остатками галактопиранозы основной цепи, а также предусмотреть возможность региоселективного введения β -галактофуранозных остатков к O-2 и O-3 одного из ее звеньев.

2. Целевые структуры. Синтетические цели представленной работы можно разделить на три группы (Рис. 2). Первая – это модельные три- и дисахариды **1-3**, с одним α -галактопиранозным и одним или двумя β -галактофуранозными остатками при O-2 и/или O-3 для анализа строения фуранозилированного участка основной цепи полисахарида, а также выяснения влияния вицинального разветвления на конформационное поведение фуранозных колец. Вторая – тетра- и трисахариды **4-6** с двумя α -галактопиранозными остатками в основной цепи, необходимые для разработки подхода к синтезу 1,2,3,6-разветвлённых структур за счёт использования ортогональных защитных групп. И третья группа целевых структур - 2,3-ди-O-фуранозилированный гексасахарид **8** и линейный пента- α -(1 \rightarrow 6)-галактозид **7**. Соединения **1-8** содержат 3-аминопропильный спейсер на восстанавливаемом конце, что позволит получать конъюгаты для иммунобиологических исследований.

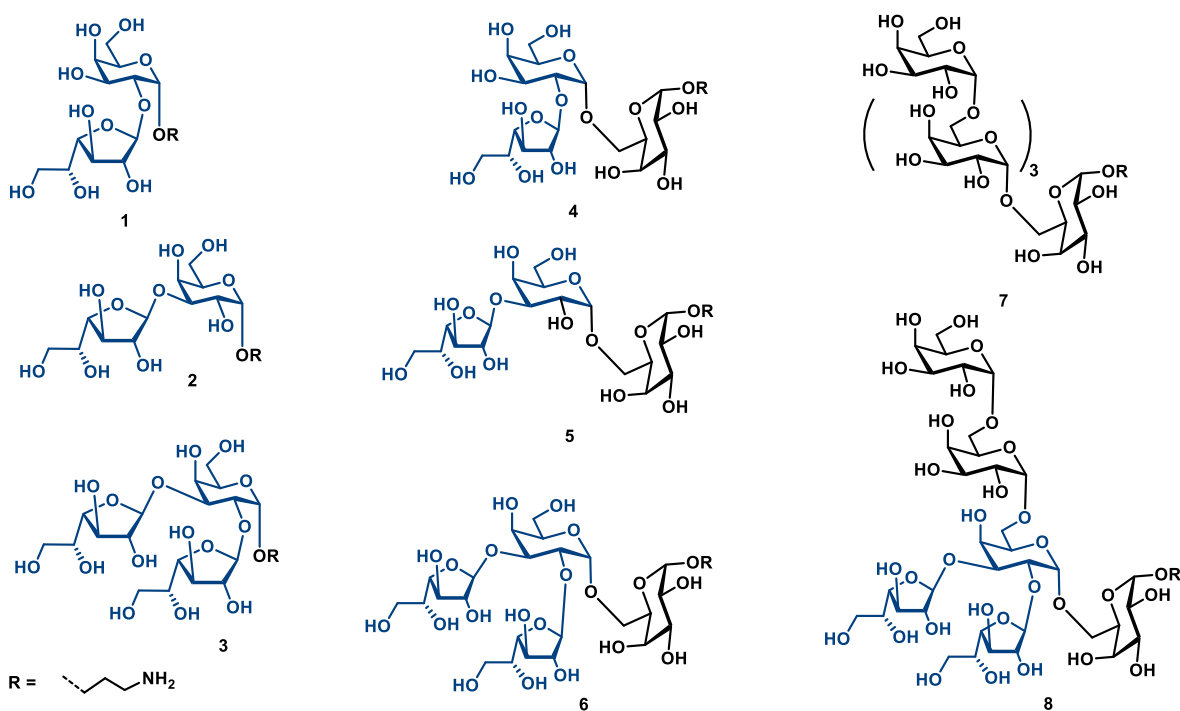


Рис. 2. Целевые структуры.

3. Региоселективность при гликозилировании триола. Для получения β -Gal f -(1 \rightarrow 2)-, β -Gal f -(1 \rightarrow 3)-дисахаридов (**1** и **2**) и 2,3-дифуранозилированного трисахарида (**3**) наиболее оптимальным подходом было использование легко доступного 6-*O*-защищённого α -галактопиранозида в качестве гликозил-акцептора. В литературе описан пример гликозилирования 6-*O*-(*трет*-бутил)дифенилсилилгалактопиранозида, в котором образуются как (1 \rightarrow 2)-, так и (1 \rightarrow 3)-дисахариды с хорошими выходами, в то время как 4,6-защищённые диолы значительно более склонны к гликозилированию по *O*-3. Благодаря тому, что гидроксильная группа при С-6 стерически наиболее доступна, объёмный (*трет*-бутил)дифенилсилильный заместитель (TBDPS) присоединяется только к ней. Среди всех свободных гидроксильных групп в молекуле галактопиранозы группа при С-4 является наименее реакционноспособной. Таким образом гликозилирование галактофуранозным донором будет протекать по *O*-2 и *O*-3 с образованием желаемых три- и дисахаридов.

Синтез галактопиранозного акцептора **13** был начат с известного 4,6-*O*-бензилиден-защищённого диола **9** (Схема 1). Его алкилирование под действием гидрида натрия и бензилбромидом привело к образованию 2,3-ди-*O*-бензилированного продукта **10**. Последующая обработка нитратом аммония церия(IV) ((NH₄)₂Ce(NO₃)₆, CAN) в смеси ацетонитрила, воды и бензола привела к его превращению в полуацеталь **11**.

Умеренный выход 43% может быть связан с побочным процессом удаления бензилиденовой защитной группы в кислых условиях. В связи с этим была предпринята попытка осуществить синтез через тетрабензилированный аналог полуацеталя **11**. Реакция

удаления 4-метоксифенильной группы протекала с высоким выходом, однако на следующей стадии введения 3-трифторацетамидпропильного спейсера была получена неразделимая смесь α - и β -изомеров. Поэтому для получения спейсированного акцептора вернулись к синтетической схеме с использованием 4,6-*O*-бензилидензащищённого полуацетала **11**. Реакция присоединения трифторацетамидпропильного спейсера к его аномерному центру протекает в две стадии через образование соответствующего бромида. Он, в свою очередь, взаимодействует с 3-трифторацетамидпропанолом в присутствии ${}^n\text{Bu}_4\text{NBr}$ и образует только α -изомер **12** с выходом 81%. Путём гидрогенолиза на катализаторе $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ были одновременно удалены как бензилиденовая, так и бензильные защитные группы. Последующее силилирование гидроксильной группы при С-6 получившегося тетраола под действием TBDPSCl позволило получить целевой акцептор **13** с выходом 98%.

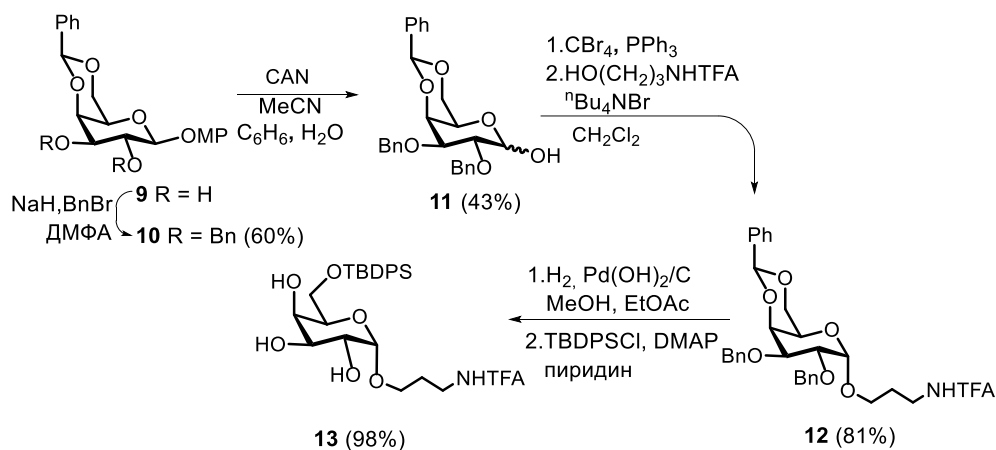


Схема 1. Синтез гликозил-акцептора **13** из диола **9**.

Для присоединения галактофуранозных остатков использовался тетрабензоилированный *N*-фенилтрифторацетимидоильный донор **14** (Схема 2). Наличие содействующего β -стереонаправляющего бензоильного заместителя при С-2 такого донора обеспечивает абсолютную β -селективность гликозилирования. В результате оптимизации условий реакции было обнаружено, что проведение промотирования (*tert*-бутил)диметилсилил трифлатом (TBDMSOTf) в смеси толуол/дихлорметан с порционным добавлением донора приводит к образованию как монофуранозилированных дисахаридов **15** и **16**, так и трисахарида **17** с хорошими выходами (16%, 16% и 47%, соответственно) в одну стадию (Таблица 1).

Свободные гидроксильные группы трисахарида **17** и (1 \rightarrow 2)-дисахарида **15** были ацетилированы под действием Ac_2O в пиридине. Смещение в область слабого поля химических сдвигов протонов, связанных с атомами углерода при ацетатных группах, в ${}^1\text{H}$ -ЯМР спектрах подтвердило структуры полученных соединений.

Таблица 1. Оптимизация условий гликозилирования фуранозным донором **14** триола **13**.

Донор (экв)	Условия реакции	Выход 17	Выход 16	Выход 15
1.2	TBDMSOTf (0.3 eq), CH ₂ Cl ₂ , -35 °С	37%	9%	0%
1.2	TBDMSOTf (0.3 eq), CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ CN 1/2, -30→0 °С	17%	13%	15%
0.4+0.2 ^а	TBDMSOTf (0.4 eq), CH ₂ Cl ₂ /толуол 1/2, -30 °С,	47% ^б	16% ^б	16% ^б

a – порционное добавление. *б* – выход относительно донора.

Целевые соединения были получены в результате трёхстадийного удаления защитных групп. На первом этапе под действием водного HF в ацетонитриле удаляли 6-О-силильную группу, на втором – метилатом натрия в метаноле гидролизовали бензоильные группы, а на третьем – аминогруппа спейсера была деблокирована водным NaOH. Суммарный выход по стадиям деблокирования составил для трисахарида **3** 43%, для (1→2)-дисахарида **1** – 59%, а для (1→3)-дисахарида **2** – 61%.

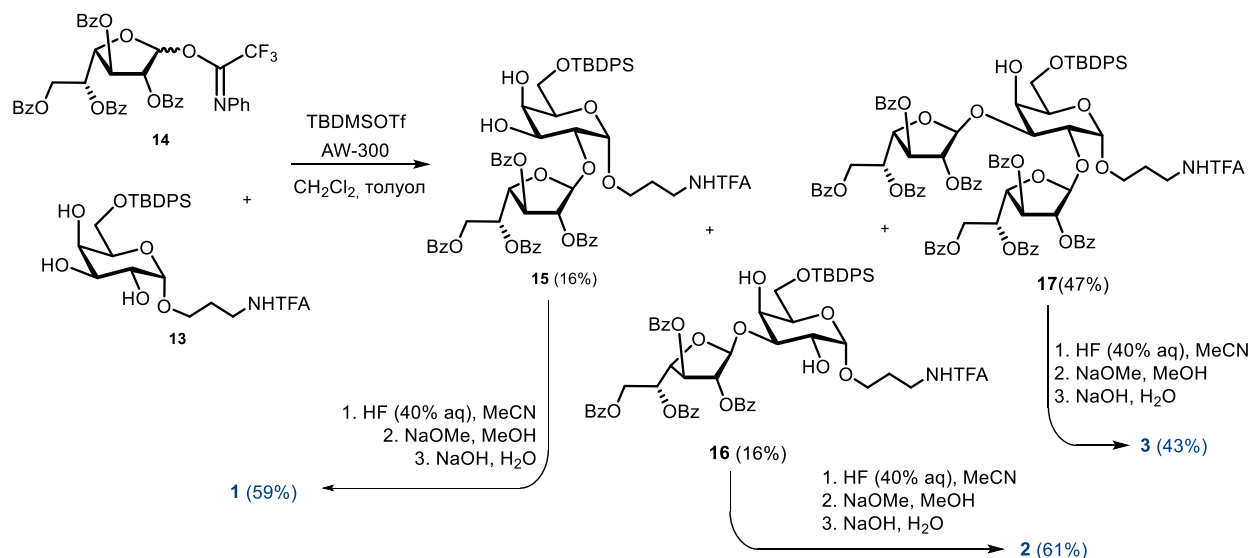


Схема 2. Гликозилирование гликозил-акцептора **13**.

4. Контроль стереоселективности при построении 1,2-цис-гликозидной связи.

Основная цепь целевых олигосахаридов, отвечающих GXMGal *C. neoformans* состоит из остатков D-галактопиранозы, соединённых α-(1→6)-гликозидными связями. Одной из ключевых задач при выборе стратегии синтеза было обеспечение высокой стереоселективности при их построении. Реакции гликозилирования протекают по сложному механизму, сочетающему в себе и моно-, и бимолекулярное нуклеофильное замещение, что приводит к образованию смеси двух стереоизомеров. Получение 1,2-транс-гликозидов возможно при анхимерном содействии 2-О-ацильной группы, в то время как стереонаправленный синтез 1,2-цис-гликозидов требует поиска эффективного подхода практически для каждой конкретной

структуры. В мире в целом и в нашей лаборатории в частности накоплен опыт по использованию защитных групп с различными механизмами α -стереонаправляющего действия в глюкозил- и галактозил-донорах. В работах по синтезу олигосахаридов, отвечающих фрагментам α -(1 \rightarrow 6)-глюкозида *Helicobacter pylori* и глюкоманнана *Candida utilis*, был использован *N*-фенилтрифторацетимидоильный глюкозил-донор **18**, несущий объёмную 6-*O*-TBDPS и содействующую 3-*O*-левулиновую (Lev) группы. Их совместное стереонаправляющее влияние обеспечило образование исключительно α -продуктов **22** и **23** при гликозилировании как вторичного (**20**), так и первичного (**21**) гликозил-акцепторов, соответственно (Схема 3). Несмотря на α -стереонаправляющие свойства TBDPS группы, её применение в олигосахаридном синтезе оказалось не лишено недостатков. Среди них падение выхода при гликозилировании 6-*O*-TBDPS защищённым донором **18** спейсерированного акцептора и необходимость варьировать условия десилилирования из-за изменения растворимости при каждом удлинении олигосахаридной цепи. Этим проблемам удалось избежать при использовании донора **19**, также несущего ацильную группу при *O*-3, но не объёмный, а электроноакцепторный пентафторбензоильный (PFB) заместитель при *O*-6.

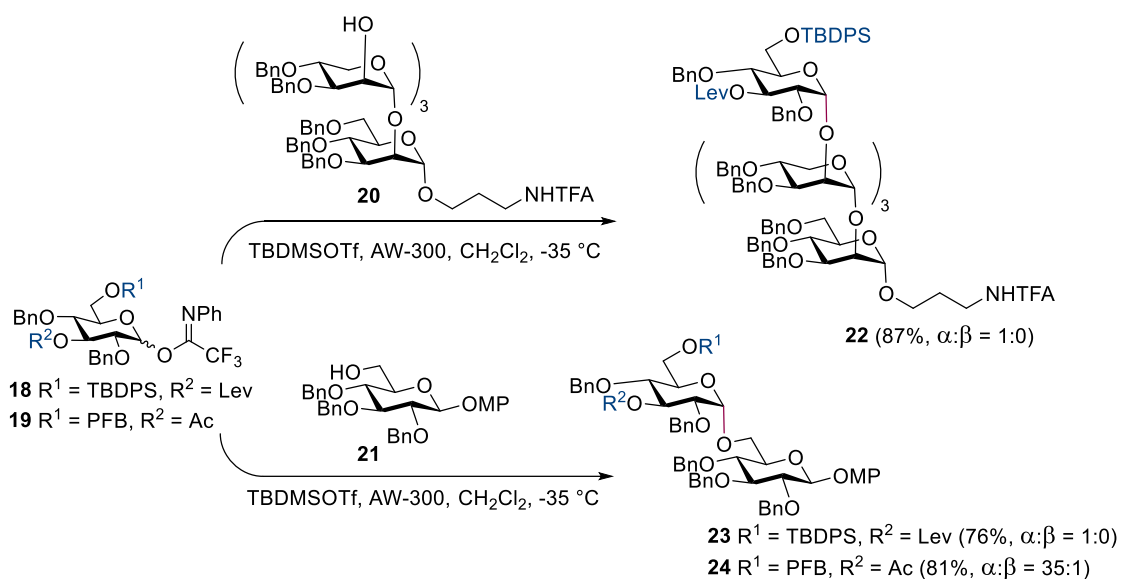


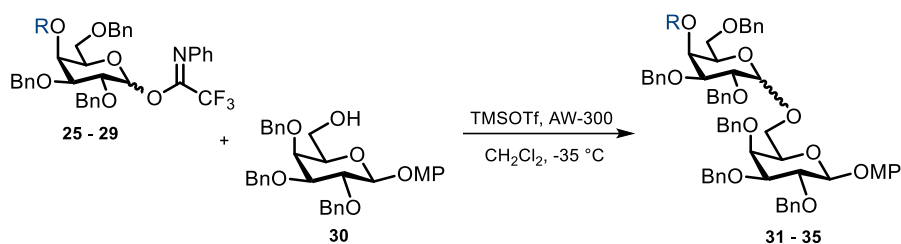
Схема 3. Применение α -стереонаправляющего влияния защитных групп при *O*-3 и *O*-6 гликозил-доноров в олигосахаридном синтезе.

Опыт α -селективных гликозилирований глюкозил-донорами с 3-*O*-ацильной и 6-*O*-стереонаправляющей группами обосновал выбор содействующей левулиновой группы для *O*-3 и одновременно объёмной и содействующей флуоренилметилоксикарбонильной (Fmoc) для *O*-6 галактозил-донора (Схема 4).

При переходе от глюкозил- к галактозил-донорам появляется возможность использовать влияние ещё и защитной группы при *O*-4. Для её выбора были проведены модельные

гликозилирования первичного акцептора **30** серией доноров, несущих при *O*-4 ацетильную (**26**), бензоильную (**27**), 4-метоксибензоильную (*p*MeOBz) (**28**) и пентафторбензоильную (**29**) группы, соответственно, а также донором **25** с недействующим 4-*O*-бензильным заместителем (Таблица 2). Наибольшее преобладание α -дисахарида было получено в реакции с донором **29** ($\alpha:\beta = 5.7:1$), поэтому в качестве защитной группы для *O*-4 была выбрана пентафторбензоильная.

Таблица 2. Изучение стереонаправляющего влияния защитных групп при *O*-4 галактозил-доноров.



Донор	R	Выход гликозилирования	Стереоселективность
25	Bn	31 (87%)	$\alpha : \beta = 1.6 : 1$
26	Ac	32 (100%)	$\alpha : \beta = 2.5 : 1$
27	Bz	33 (79%)	$\alpha : \beta = 4.0 : 1$
28	<i>p</i> MeOBz	34 (82%)	$\alpha : \beta = 3.5 : 1$
29	PFB	35 (86%)	$\alpha : \beta = 5.7 : 1$

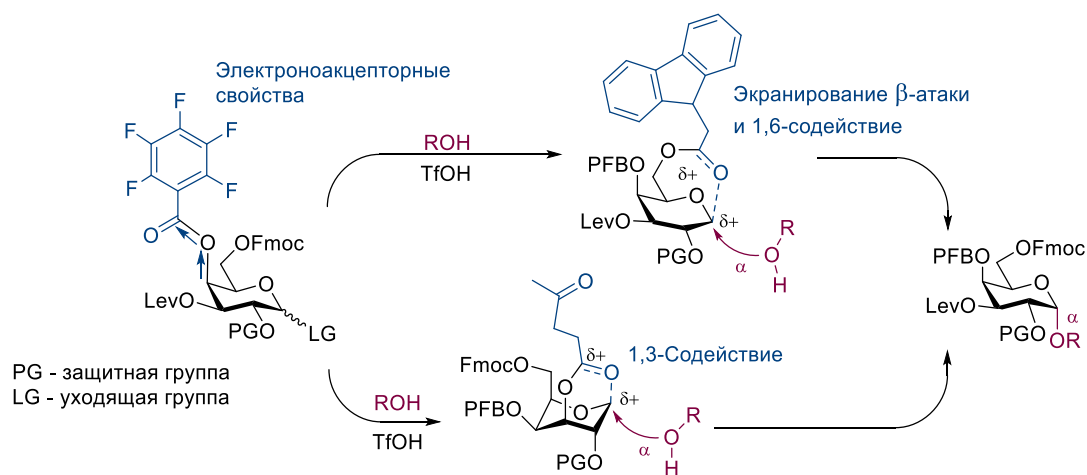


Схема 4. Стереонаправляющее влияние 3-*O*-Lev, 4-*O*-PFB 6-*O*-Fmoc групп галактозил-донора.

5. Синтез моно- и дисахаридных блоков. Для осуществления конвергентного синтеза олигосахаридов **4-8** было необходимо иметь моносахаридный галактозил-донор **36**, который

позволит присоединить остатки галактофуранозы к *O*-2 и/или *O*-3. Помимо вышеуказанных α -стереонаправляющих защитных групп при *O*-3, *O*-4 и *O*-6, донор **36** несёт недействующий аллильный (All) заместитель при *O*-2. Для создания линейных участков цепи в пентасахариде **7** и гексасахариде **8** необходим дисахаридный донор **37**. А возможность получения различных конъюгатов с незащищёнными олигосахаридами обеспечивается за счёт аминопропильного спейсера на восстанавливающем конце, который вводится в структуру вместе с акцептором **38** (Схема 5).

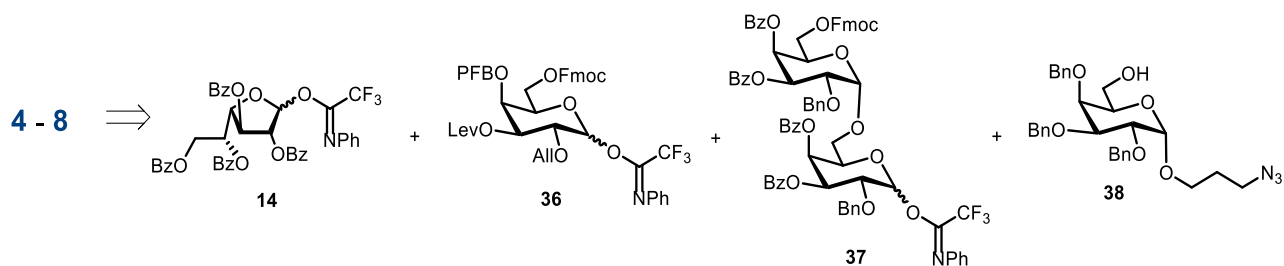


Схема 5. Ретросинтетический анализ целевых олигосахаридов **4-8**.

Синтез галактозил-донора **36** был осуществлен из известного моносахаридного триола **39** (Схема 6). Первичная гидроксильная группа при C-6 была региоселективно защищена Fmoc с образованием 3,4-диола **40**. Присоединение левулиновой группы в присутствии гидрохлорида 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDC) и диметиламинопиридина (DMAP) при -18°C протекало исключительно по *O*-3, а последующая обработка продукта **41** пентафторбензоил хлоридом (PFBCl) в присутствии пиридина позволила получить моносахарид **42**, несущий все необходимые защитные группы.

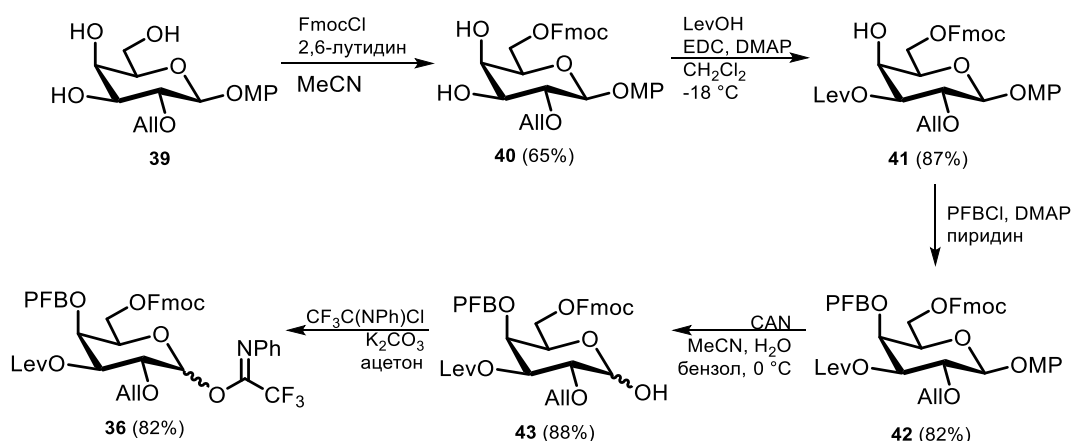


Схема 6. Синтез донора **36** из триола **39**.

Удаление 4-метоксифенильной защитной группы с аномерного центра проводилось под действием CAN в смеси ацетонитрила, бензола и воды с образованием соответствующего

полуацетала **43**, который затем был переведён в *N*-фенилтрифторацетимидат **36**. Важно отметить, что очистка гликозил-доноров данного типа обычно проводится на силикагеле с добавлением триэтиламина в элюент с целью пассивации силикагеля, и, таким образом, предотвращается отщепление кислотолабильной уходящей группы. В случае доноров, содержащих Fmoc, присутствие триэтиламина приводило к потере выхода в результате частичного удаления этой защитной группы. Хроматография донора **36** на нейтральном Al_2O_3 без триэтиламина позволила уменьшить побочные процессы и выделить продукт в виде аномерной смеси с достаточно высоким выходом 82%.

Моносахаридные блоки **46** и **47** были получены из 2-*O*-бензилированного триола **44** (Схема 7). Защитные группы 6-*O*-Fmoc и два бензоата при C-3 и C-4 были введены последовательно с достаточно высокими выходами на каждой стадии. Полученный 4-метоксифенилгалактозид **45** был частично превращен в акцептор **46** удалением Fmoc под действием пиперидина в дихлорметане. Донор **47** был получен из **45** в две стадии удалением защитной группы с аномерного положения с последующей обработкой *N*-фенилтрифторацетимидоил хлоридом в ацетоне. Как и в случае с донором **36**, хроматографическая очистка полученного 6-*O*-Fmoc несущего донора проводилась на нейтральном Al_2O_3 . Реакция гликозилирования полученным донором **47** 4-метоксифенилгалактозида **46** под действием TfOH протекала с образованием только α -изомера **48** благодаря совместному действию трёх α -стереонаправляющих ацильных групп при *O*-3, *O*-4 и *O*-6. Отсутствие β -изомера среди продуктов реакции подтверждалось ЯМР-спектроскопией необработанной реакционной смеси.

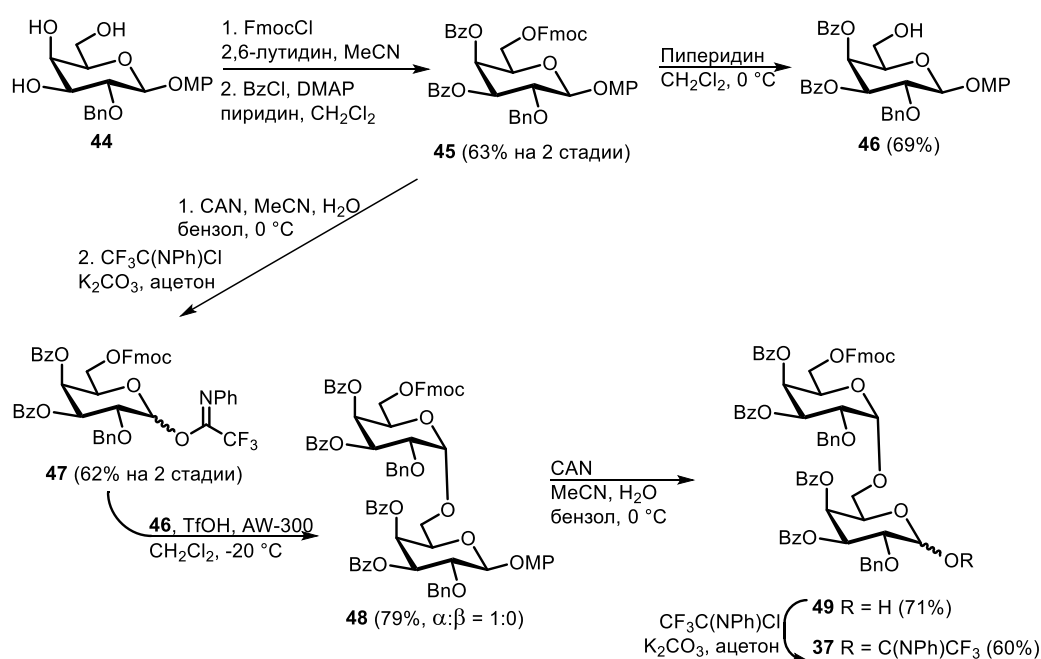


Схема 7. Синтез дисахаридного донора **37**.

Удаление 4-метоксифенильной защиты аномерного центра с последующим присоединением *N*-фенилтрифторацетимидоильной уходящей группы к полуацеталю **49** позволило получить дисахаридный донор **37** в виде смеси α - и β -изомеров с хорошим выходом.

Замена трифторацетильной группы на азидную при переходе от серии соединений **1-3** к олигосахаридам **4-8** обусловлена тем, что азид не будет затрагиваться при манипуляциях с разнообразными защитными группами в составе более длинных олигосахаридов. Стереоспецифичное образование α -изомера **50** происходит так же, как и в случае соединения **12**, описанного выше. Последующее раскрытие бензилиденового цикла под действием 1М раствора NH_3 в ТГФ и замена хлора на азид в спейсере позволили получить акцептор **38** с достаточно высоким выходом (Схема 8).

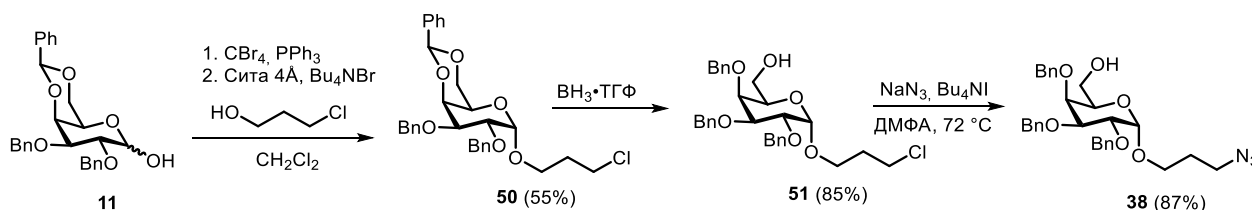


Схема 8. Синтез спейсированного гликозил-акцептора **38**.

6. Ортогональные защитные группы. Необходимость введения различных заместителей при синтезе целевых олигосахаридов требовала тщательного выбора ортогональных защитных групп для *O*-2, *O*-3 и *O*-6 донора **36**. Кроме того, условия удаления каждой из них не должны затрагивать PFB и бензоаты. В результате анализа литературы выбор был сделан в пользу аллильной, левулиновой и Fmoc групп, соответственно. На примере моносахарида **42** была изучена возможность их селективного удаления (Схема 9). Дефмокирование под действием системы пиперидин/ТГФ протекало быстро и с высоким выходом, однако наблюдалась побочная реакция замещения пиперидином атома фтора в 4-*O*-PFB. Протекание данного процесса подтверждалось данными HRMS, и появлением сигналов пиперидинового кольца в спектрах ^1H -ЯМР. Тем не менее, данные условия могут быть использованы для соединений, не содержащих PFB, или на последних стадиях синтеза с полным удалением всех защитных групп. Для PFB-защищённых субстратов удаление Fmoc возможно осуществить в более мягких условиях под действием *N*-метилморфолина в хлористом метиле в течение нескольких суток. Избирательное удаление левулиновой группы проходило под действием ацетата гидразина в пиридине с выходом 96% соединения **52**. Моносахарид **42** был селективно деаллилирован в присутствии комплекса $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{PMePh}_2)_2]\text{PF}_6$, предварительно восстановленного водородом.

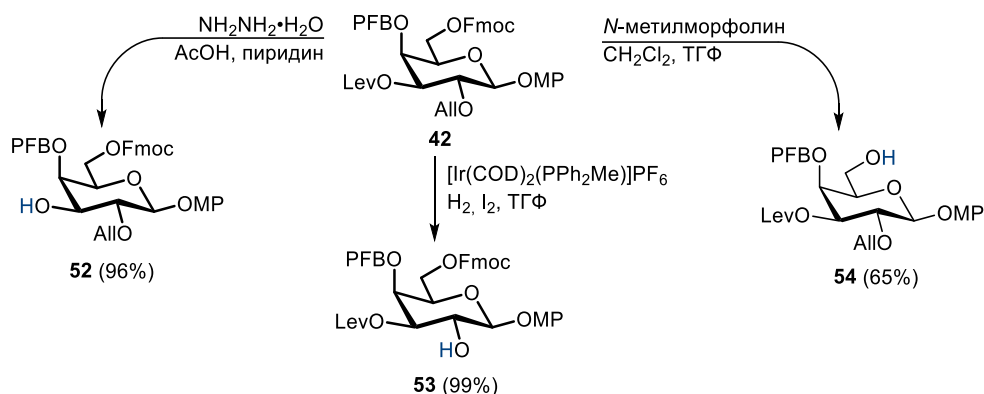
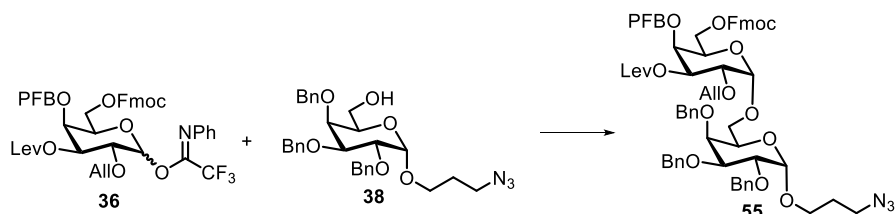


Схема 9. Выбор ортогональных защитных групп.

7. Синтез олигосахаридов. Для эффективного построения α -(1 \rightarrow 6)-гликозидной связи была проведена оптимизация условий гликозилирования донором **36** спейсерированного акцептора **38**. Попытка провести их сочетание в присутствии триметилсилил трифторметансульфоната (TMSOTf) при температуре $-35\text{ }^\circ\text{C}$ (Таблица 3), привела к недостаточному выходу дисахарида 28%. Был получен только α -изомер **55** за счёт совместного действия трёх α -направляющих защитных групп. Низкий выход может быть связан с тем, что донор несет три электроноакцепторные группы и поэтому является малоактивным, вследствие чего побочные процессы его деструкции протекают раньше, чем завершается реакция гликозилирования. Увеличение выхода реакции до 47% было достигнуто при замене промотирующего агента на трифторметансульфоновую кислоту (TfOH) при плавном повышении температуры до $-15\text{ }^\circ\text{C}$. Также было замечено, что одной из причин низкого выхода дисахарида **55** стало удаление Fmoc с O-6 продукта под действием триэтиламина, который используется для нейтрализации остатков кислоты после завершения реакции. Когда добавление триэтиламина не проводилось, и реакционная смесь нейтрализовалась насыщенным раствором NaHCO_3 выход **55** увеличился до 64%.

Таблица 3. Поиск условий гликозилирования донором **36** спейсерированного акцептора **38**.



Промотор	Температура	Завершение реакции	Выход 55
TMSOTf (0.8 экв.)	$-35\text{ }^\circ\text{C}$	Et_3N	28%
TfOH (0.6 экв.)	$-35\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow -15\text{ }^\circ\text{C}$	Et_3N	47%
TfOH (0.6 экв.)	$-20\text{ }^\circ\text{C}$	NaHCO_3 (нас. р-р)	64%

Из дисахарида **55** удалением 3-*O*-левулиновой группы и последующим гликозилированием галактофуранозным донором **14** был получен (1→3)-трисахарид **56** с выходом 79% (Схема 10). Деблокирование осуществляли в четыре стадии, начиная с удаления 2-*O*-аллильной группы в присутствии катализатора на основе иридия, с последующим снятием 6-*O*-Fmoc защиты и гидролизом всех ацильных заместителей. После восстановления бензильных групп и азидо гидрогенолизом на палладиевом катализаторе был выделен трисахарид **5** с общим выходом всех стадий удаления защитных групп 79%. Подтверждением строения трисахарида **5** являются химические сдвиги атомов C-1 двух α -галактопиранозных и одного β -галактофуранозного остатков в спектрах ^{13}C -ЯМР (δ 99.2, 98.8 и δ 109.7 м.д., соответственно), химический сдвиг гликозилированного атома C-3, равный δ 77.8 м.д., а также значения ^1H в диапазоне 2.5 – 3.8 Гц, характерное для α -пиранозных остатков.

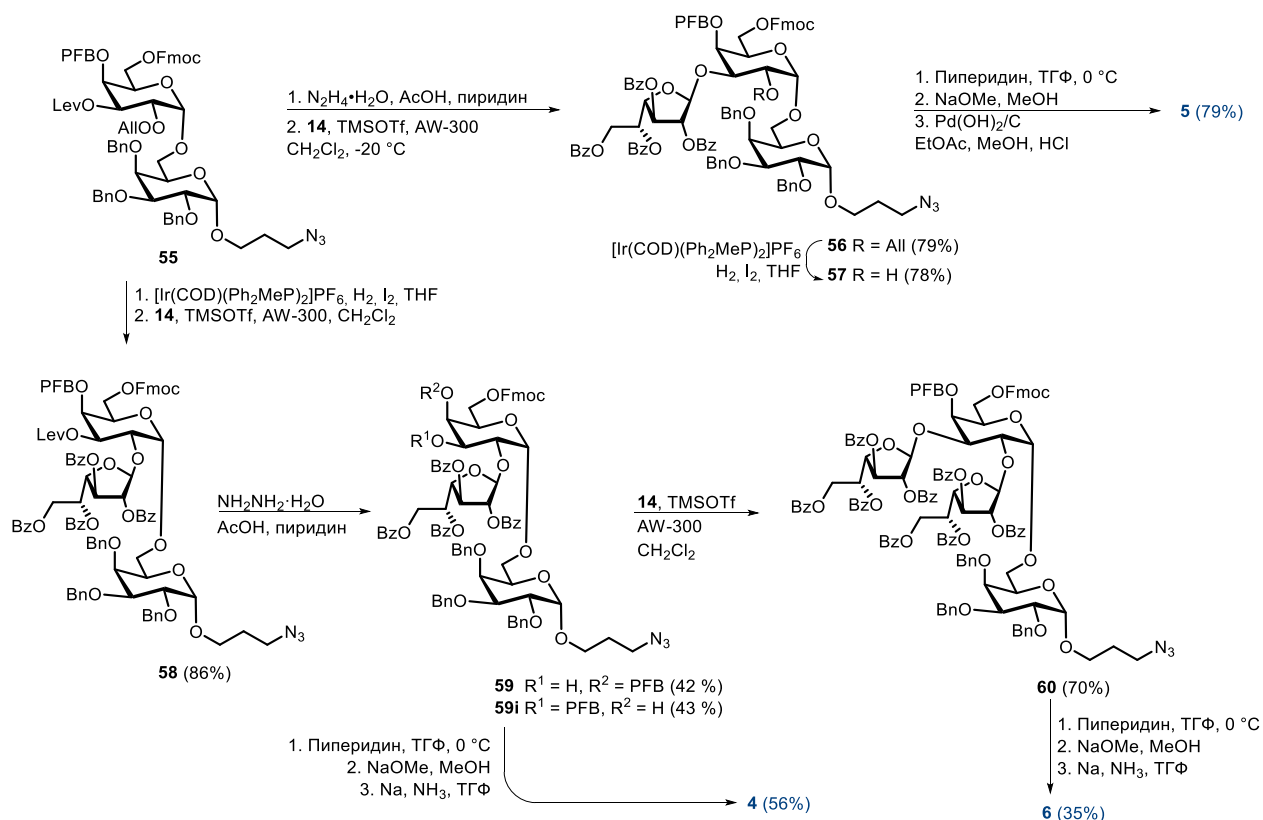


Схема 10. Синтез целевых олигосахаридов 4-6.

Трисахарид **58** также был получен из дисахарида **55** последовательным удалением аллильной группы с *O*-2 и введением β -фуранозного остатка с использованием донора **14**. На следующем этапе при высвобождении 3-ОН группы под действием ацетата гидразина в пиридине помимо целевого трисахарида **59** образовывался продукт миграции PFB с *O*-4 на *O*-3 **59i**. Оба региоизомера **59** и **59i** были успешно разделены колоночной хроматографией и нашли применение в синтетической схеме. Так, целевой трисахарид **4** был синтезирован из продукта миграции PFB **59i** в соответствии с описанной выше 3-х стадийной схемой деблокирования.

Восстановление бензильных групп и азида в проводилось под действием натрия в жидком аммиаке с выходом 98%. В спектре ^{13}C -ЯМР наблюдаются сигналы, относящиеся к гликозилированному атому С-2 (δ 77.8 м.д.) и атомам С-1 (δ 110.0 м.д. и два сигнала в δ 99.2 м.д.), что подтверждает строение полученного трисахарида **4**. Трисахаридный акцептор **59** был введён в реакцию гликозилирования фуранозным донором **14** с образованием тетрасахарида **60**. Удаление защитных групп проводилось так же, как для (1 \rightarrow 2)-фуранозилированного трисахарида **4**. Два сигнала в δ 99.2 и 99.1 м.д. в спектре ^{13}C -ЯМР подтверждают α -конфигурации аномерных центров галактопиранозных остатков тетрасахарида **6**. О наличии двух β -галактофураноз при О-2 и О-3 невосстанавливающего остатка свидетельствуют сигналы С-2 и С-3 в δ 75.8 и δ 76.0 м.д., соответственно.

Смесь α - и β -трисахаридов в соотношении 20 : 1 была получена при гликозилировании дисахаридным донором **37** спейсерированного моносахарида **38** под действием TfOH (Схема 11). Соотношение изомеров было определено по интегральной интенсивности сигналов продуктов в ^1H -ЯМР спектре реакционной смеси. После успешного разделения двух изомеров колоночной хроматографией желаемый α -продукт **34** был выделен с выходом 75%. Полученный удалением 6-О-Fmoc трисахаридный акцептор **62** был введён в реакцию с дисахаридным донором **37**. Условия этой реакции были оптимизированы, так как при промотировании TfOH не удалось получить пентасахарид **63** с достаточным выходом. Замена промотора на TMSOTf и постепенное повышение температуры от -20 °C до -5 °C позволили синтезировать α -пентасахарид **63** с выходом 55% и без образования β -изомера. Удаление защитных групп происходило в той же последовательности, что и для олигосахаридов **4** и **6**, а незащищённый пентасахарид **7** был выделен гель-проникающей хроматографией с выходом на три стадии 59%. В ^1H -ЯМР спектре присутствуют пять аномерных протонов. Для каждого из моносахаридных остатков α -конфигурация С-1 подтверждается как по $^1\text{H}J_{1,2}$ (менее 4 Гц), так и по химическим сдвигам относящихся к ним атомов углерода (δ 99.4, 98.9, 98.8 и два сигнала δ 98.7 м.д.) в спектре ^{13}C -ЯМР.

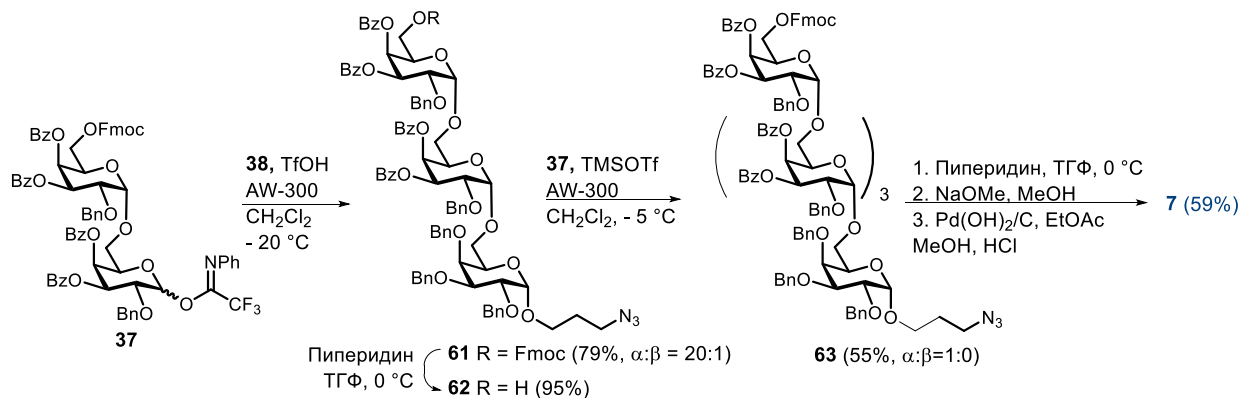


Схема 11. Синтез пентасахарида **7**.

Синтез гексасахарида **8** был начат с удаления 6-*O*-Fmoc в дисахариде **55** под действием *N*-метилморфолина в смеси дихлорметана и ТГФ (Схема 12). Характерные сигналы пентафторбензоильной группы в спектре ¹⁹F-ЯМР, а также отсутствие сигналов пиперидина в ¹H-спектре подтверждают, что пентафторбензоильная группа не была затронута в этом превращении. Реакция гликозилирования полученного акцептора **64** дисахаридным донором **37**, промотируемая TfOH, протекала медленно и требовала плавного повышения температуры от -20 °С до -8 °С. Низкая скорость реакции и, соответственно, накопление большого количества побочных продуктов разрушения донора могут быть связаны с наличием в акцепторе сильно электроноакцепторной PFB-группы в непосредственной близости от нуклеофильного центра *O*-6. Попытки варьирования температурного режима проведения этой реакции, а также замены промотора с TfOH на TMSOTf, TBDMSOTf и C₄F₉OTf не привели к значительному повышению выхода реакции. В результате разделения α - и β -изомеров, полученных в соотношении 13 : 1, тетрасахарид **65** выделен с помощью ВЭЖХ с выходом 55%. Затем деаллилирование гидроксильной группы при С-2 и её последующее гликозилирование донором **14** позволило получить пентасахарид **66** с суммарным выходом 72%. Деблокирование и гликозилирование фуранозным донором **14** гидроксила при С-3 привело к образованию гексасахарида **67** с высоким выходом каждой из стадий.

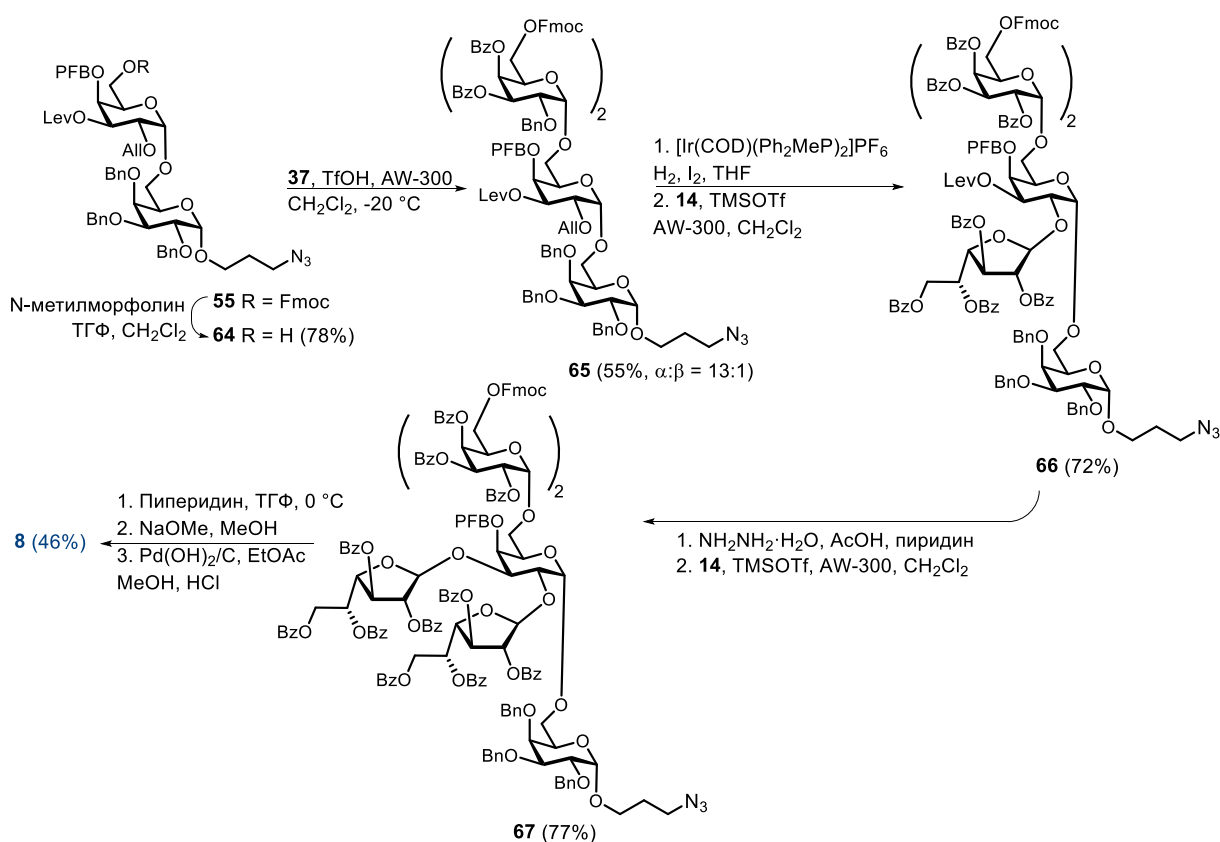


Схема 12. Синтез гексасахарида **8**.

. Целевой гексасахарид **8** был получен в результате последовательного удаления защитных групп гексасахарида **67** с общим на три стадии выходом 46%. В ^1H -ЯМР спектре наблюдаются два синглета (δ 5.19 и 5.17 м.д.), соответствующие Н-1 фуранозных колец. А также четыре дублета (δ 5.07 – 4.96 м.д.) с J в диапазоне от 2.6 до 3.3 Нз, которые относятся к Н-1 пиранозных остатков основной цепи. Химические сдвиги соответствующих им атомов углерода в ^1H - ^{13}C HSQC спектрах также подтверждают конфигурации аномерных центров всех шести моносахаридных остатков соединения **8**.

8. ЯМР-анализ олигосахаридов 1-8. Для всех синтезированных соединений было сделано полное отнесение ЯМР-спектров. После этого было проведено сравнение сигналов углеродных атомов галактофуранозных и пиранозных колец в спектрах ^{13}C -ЯМР модельных олигосахаридов **1-3** с опубликованными данными для природного полисахарида GXMGal. На рисунке 3 показана разница между химическими сдвигами трисахарида **3** и 2,3-ди-*O*-фуранозилированного фрагмента GXMGal. Полученные низкие значения подтверждают строение данного участка основной цепи GXMGal (Рис. 3).

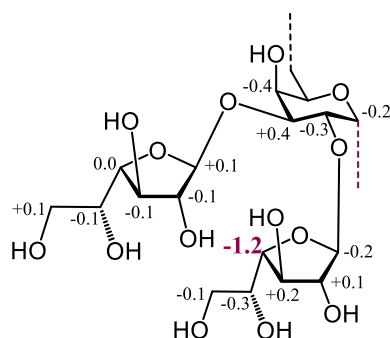


Рис. 3. Сравнение химических сдвигов (δ , м.д.) фуранозилированного звена основной цепи GXMGal (данные, опубликованные J. O. Previato et al., *Glycobiology*, 2017) и трисахарида **3**.

В спектрах ^{13}C -ЯМР присоединение моносахаридного остатка приводит к характеристичному изменению химического сдвига атома углерода, связанного с гликозирванным атомом кислорода (α -эффект гликозилирования), а также соседних углеродов (β -эффект гликозилирования). Для атомов С-2 и С-3 α - и β -эффекты гликозилирований были рассчитаны на примере синтезированных соединений **1-3** относительно 3-аминопропил- α -D-галактопиранозиды (Таблица 4) и изопропил- β -D-галактофуранозиды.

Анализ эффектов гликозилирования ($\Delta\delta$), а также отклонений от аддитивности ($\Delta\Delta\delta$) в случае вицинально разветвлённых структур позволяет сделать вывод о конформационной подвижности олигосахарида и адекватности использования синтетических соединений в качестве моделей природных полисахаридов.

Таблица 4. Эффекты гликозилирования соединений **1-3** ($\Delta\delta$, м.д.) в спектрах ^{13}C -ЯМР.

Тип связи		$\Delta\delta\text{C-1}$	$\Delta\delta\text{C-2}$	$\Delta\delta\text{C-3}$	$\Delta\delta\text{C-4}$	$\Delta\delta\text{C-1}_{(1\rightarrow2)}$	$\Delta\delta\text{C-1}_{(1\rightarrow3)}$
$\beta\text{-D-Galf-(1}\rightarrow\text{2)-}$	3	-0.48	6.67	6.00	0.02	7.12	6.83
$\beta\text{-D-Galf-(1}\rightarrow\text{3)-}$							
$\beta\text{-D-Galf-(1}\rightarrow\text{2)-}$	1	-0.56	7.87	-1.33	-	7.10	-
$\beta\text{-D-Galf-(1}\rightarrow\text{3)-}$	2	-	-1.13	7.66	-0.17	-	6.93

Эффекты гликозилирования для С-6 при удлинении $\alpha\text{-(1}\rightarrow\text{6)}$ -галактопиранозной цепи были рассчитаны для линейного пентасахарида **7** и фуранозилированного остатка гексасахарида **8** относительно 3-аминопропил $\alpha\text{-D-галактопиранозил-(1}\rightarrow\text{6)-}\alpha\text{-D-галактопиранозид}$ и изопропил- $\beta\text{-D-галактофуранозид}$ (Таблица 5).

Таблица 5. Эффекты гликозилирования соединений **7** и **8** ($\Delta\delta$, м.д.) в спектрах ^{13}C -ЯМР.

Тип связи		$\Delta\delta\text{C-1}$	$\Delta\delta\text{C-2}$	$\Delta\delta\text{C-3}$	$\Delta\delta\text{C-4}$	$\Delta\delta\text{C-5}$	$\Delta\delta\text{C-6}$	$\Delta\delta\text{C-1}_{(1\rightarrow2)}$	$\Delta\delta\text{C-1}_{(1\rightarrow3)}$	$\Delta\delta\text{C-1}_{(1\rightarrow6)}$
$\alpha\text{-D-Galf-(1}\rightarrow\text{6)-}$	7					-2.46	5.30			4.80
$\beta\text{-D-Galf-(1}\rightarrow\text{2)-}$								7.00		
$\beta\text{-D-Galf-(1}\rightarrow\text{3)-}$	8	-0.49	7.30	5.93	0.27	-2.46	5.30		7.20	
$\alpha\text{-D-Galf-(1}\rightarrow\text{6)-}$										4.83

Экспериментально полученные эффекты гликозилирований необходимы для расчёта отклонений от аддитивности для вицинально разветвлённых структур. Числовое значение отклонения от аддитивности рассчитывается для каждого атома углерода как $\Delta\Delta\delta = \Delta\delta_{\text{теор}} - \Delta\delta_{\text{эксп}}$, где $\Delta\delta_{\text{теор}}$ – сумма эффектов гликозилирования в моногликозилированных соединениях, а $\Delta\delta_{\text{эксп}}$ – это наблюдаемый эффект гликозилирования дизамещённом соединении (Таблица 6).

Низкие значения отклонений от аддитивности, не превышающие 0.56 м.д., при образовании сильно замещённой структуры гексасахарида **8** говорят о конформационной подвижности как фуранозных колец, как и остатков основной цепи. Это позволяет утверждать, что синтетические олигосахариды могут использоваться в качестве адекватных моделей фуранозилированных участков основной цепи полисахарида GXMGal.

Таблица 6. Отклонения от аддитивности ($\Delta\Delta\delta$, м.д.) для трисахарида **3** и гексасахарида **8**.

	$\Delta\Delta\delta\text{C-1}$	$\Delta\Delta\delta\text{C-2}$	$\Delta\Delta\delta\text{C-3}$	$\Delta\Delta\delta\text{C-4}$	$\Delta\Delta\delta\text{C-5}$	$\Delta\Delta\delta\text{C-6}$	$\Delta\Delta\delta\text{C-1}_{(1\rightarrow2)}$	$\Delta\Delta\delta\text{C-1}_{(1\rightarrow3)}$	$\Delta\Delta\delta\text{C-1}_{(1\rightarrow6)}$
3	0.08	-0.07	-0.33	0.47	-	-	0.02	-0.11	-
8	-0.07	-0.56	0.40	-0.44	0.00	0.00	-0.10	0.27	-0.03

9. Иммунохимические исследования. Ключевой этап для подготовки иммунохимических исследований – синтез гликоконъюгатов, которые служат иммуногенами для получения антител и покрывающими антигенами для иммуноферментного анализа (ИФА).

Наличие в олигосахаридах аминокпропильного спейсера позволяет проводить регионаправленную конъюгацию с высокой воспроизводимостью.

В данной работе для генерации антител к GXMGal *Cryptococcus neoformans* были получены конъюгаты олигосахаридов **7** и **8** с бычьим сывороточным альбумином (БСА) – **7a** и **8a**, соответственно. Выбор самых крупных из имеющихся структур позволяет минимизировать иммунный ответ на линкер, что является проблемой для коротких лигандов. Конъюгацию проводили по эффективному скватратному протоколу (Схема 13А). Степень конъюгации была определена с помощью MALDI масс-спектрометрии.

Биотинилированные конъюгаты **4b-7b** были получены в реакции с активированным эфиром спейсированного биотина из олигосахаридов **4-8**, соответственно (Схема 13Б). Присоединение биотинового фрагмента подтверждалось наличием характеристичных сигналов в спектрах ¹H-ЯМР и данными HRMS.

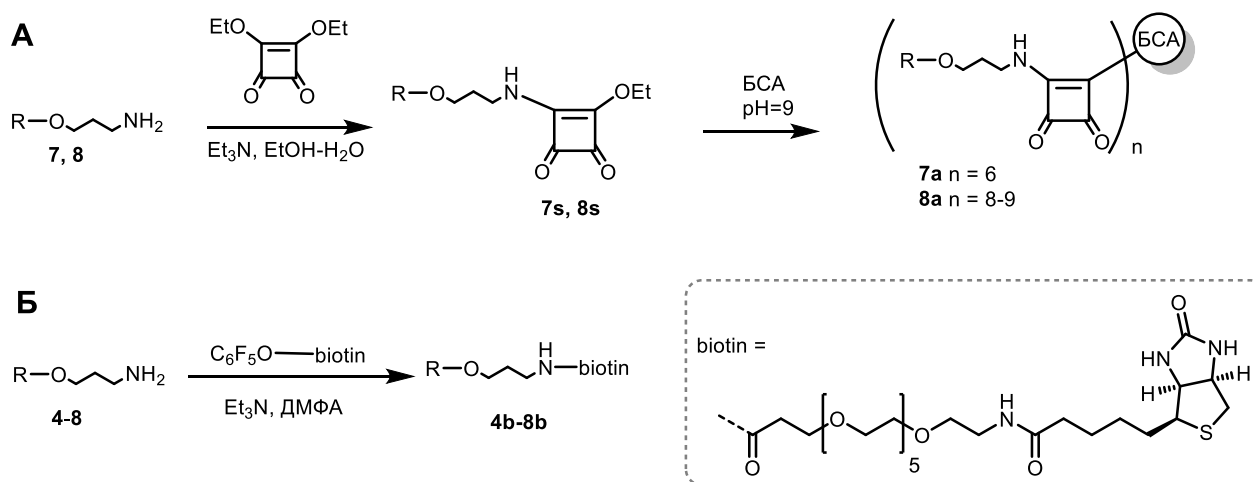


Схема 13. Получение конъюгатов олигосахаридами **7, 8** с БСА (А) и **4-8** – с биотином (Б).

Конъюгаты олигосахаридов **7** и **8** с БСА использовали в качестве иммуногенов для получения антител. Для этого препаратами **7a** и **8a**, адсорбированными на гидроксиде алюминия, двукратно (с интервалом 14 дней) иммунизировали по три кролика породы «советская шиншилла». Сыворотку крови кроликов брали трижды: до иммунизации и через 14 дней после каждой инъекции (Рис. 4А).

Количественное определение уровня антител, специфичных к углеводным фрагментам в составе соответствующих иммуногенов, в сыворотках крови каждого кролика осуществлялось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием биотинилированных лигандов **7b** и **8b**. До начала иммунизаций в сыворотках всех животных специфические антитела не обнаруживались. Через 14 дней после первичного введения иммуногенов регистрировалось

значительное увеличение титров антител, а повторная иммунизация приводила лишь к незначительному изменению уровня антительного ответа (Рис. 4Б).

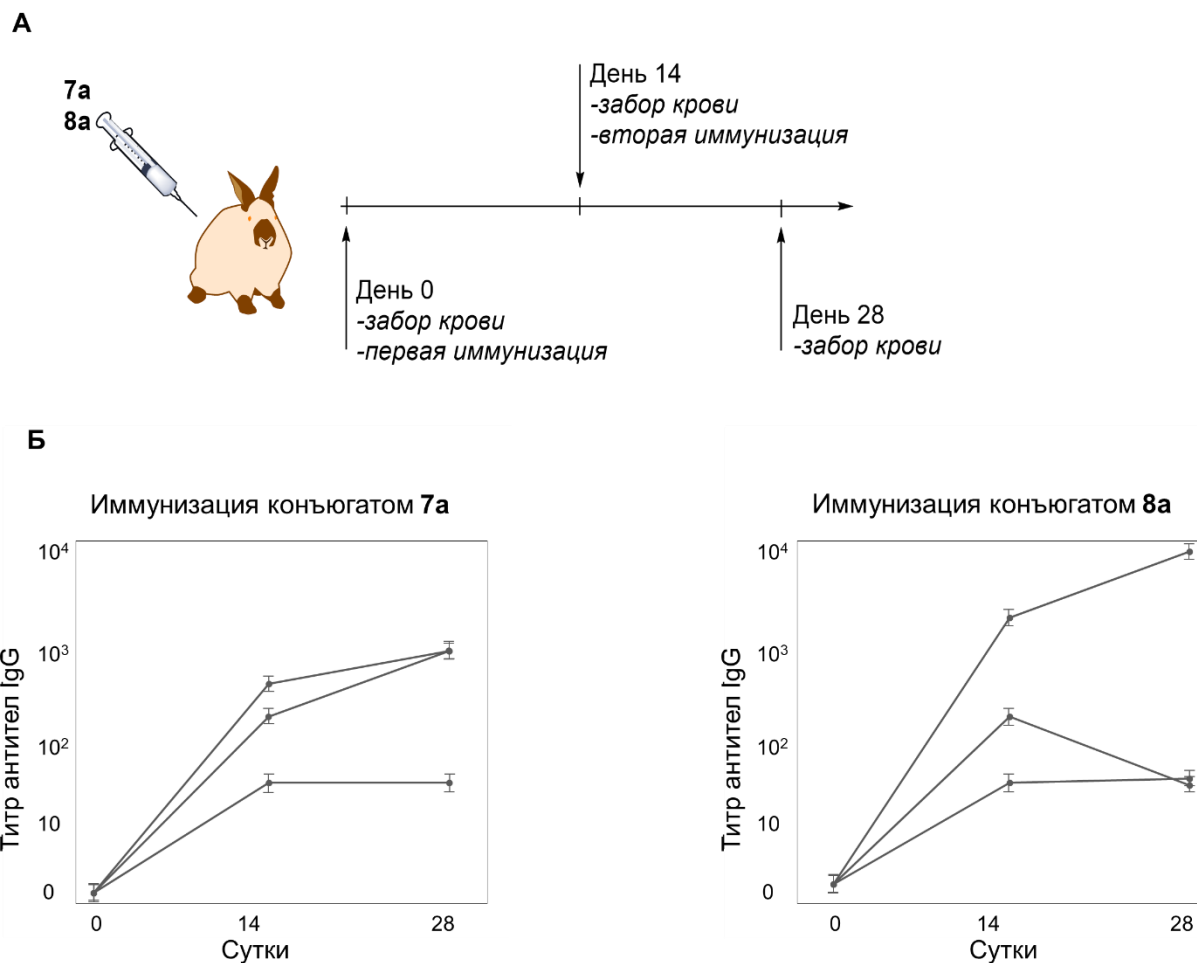


Рис. 4. План иммунизации кроликов конъюгатами с БСА **7а** и **8а** (А). Результаты скрининга антител IgG в сыворотках иммунизированных кроликов с помощью биотинилированных лигандов **7b** и **8b** (Б).

Тонкая углеводная специфичность полученных антител была исследована методом ИФА на тематической панели биотинилированных лигандов **4b-8b**, родственных GXMGal *S. neoformans*. Каждый образец сыворотки крови исследовался в серии разведений, при этом каждое измерение выполнялось не менее чем в трёх повторениях. Антитела, выработанные на иммуногены **7а** и **8а**, показали некоторую кросс-специфичность, и в то же время отсутствие связывания с короткими олигосахаридами **4b-6b** (Рис. 5). Полученные результаты свидетельствуют о преимущественной выработке антител на главную α -(1→6)-связанную галактозидную цепь в обоих случаях.

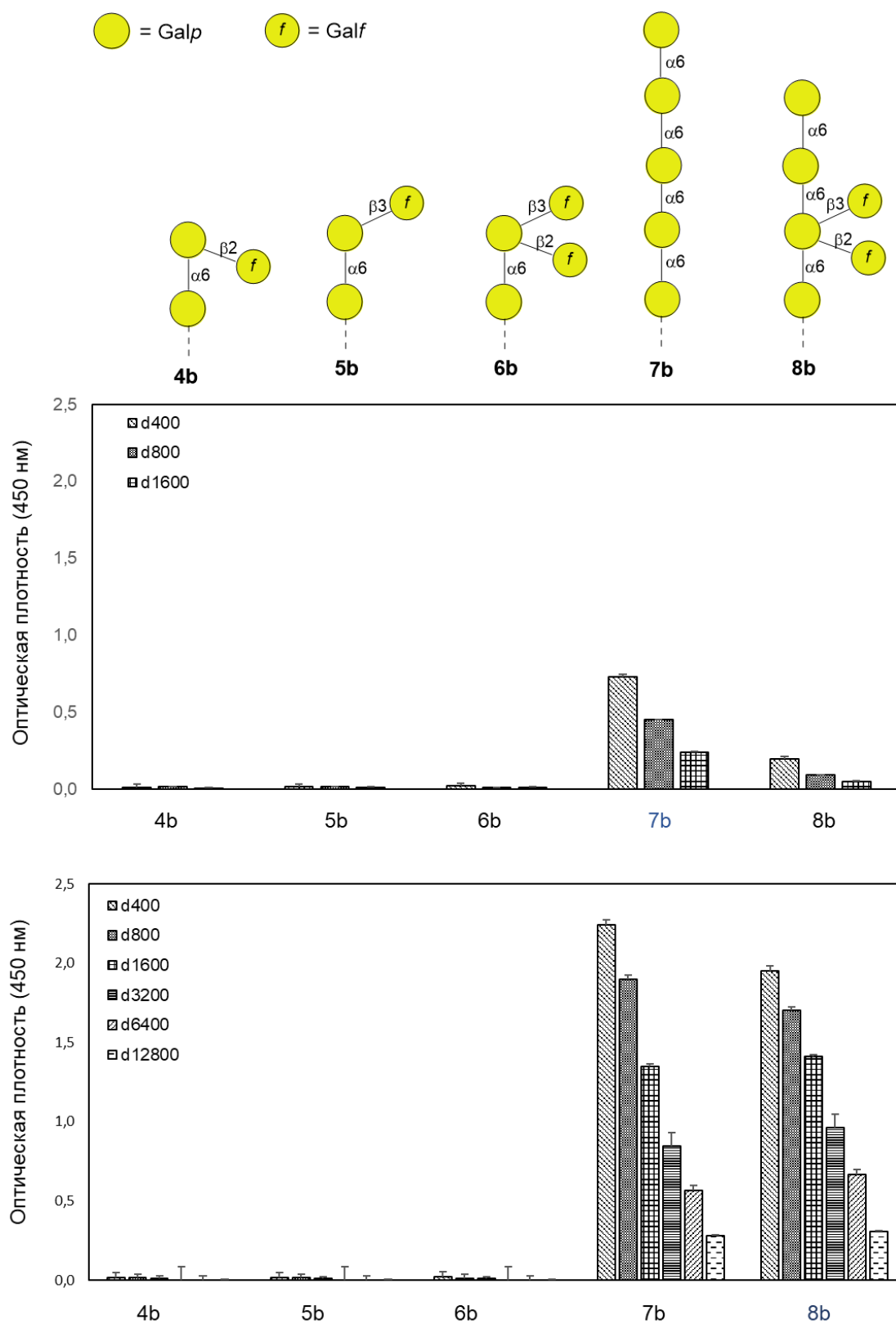


Рис. 5. Результаты исследования углеводной специфичности антител, полученных на БСА конъюгаты линейного пентасахарида **7a** и 2,3-ди-*O*-фуранозилированного гексасахарида **8a** (d400, d800, d1600... - разбавления сыворотки).

Для изучения связывания полученных при иммунизации кроликов поликлональных антител (pAbs) с антигенами капсулы *C. neoformans* было проведено гистологическое исследование тканей мозга кота с подтверждённым криптококковым менингитом. Антитела на конъюгат **8a** были осаждены из сыворотки и мечены флюоресцентной меткой (FITC) в реакции с изотиоционатом флуоресцеина. На изображении гистологического образца, инкубированного с FITC-мечеными антителами (Рис. 6Б), капсула *C. neoformans* отчётливо выделяется. В то же время окрашивание гематоксилином и эозином, применяемое как один из методов диагностики криптококковой инфекции, оказывается не столь наглядным. Окрашенные гематоксилином в тёмно-фиолетовый ядра *C. neoformans*, окружённые светлой оболочкой, могут быть сложно дифференцируемы от также окрашенных ядер других клеток исследуемого образца. (Рис. 6А).



Рис. 6. Клетки *C. neoformans* в тканях мозга кошки с криптококковым менингитом, окрашенных гематоксилином и эозином, видимый свет (А); FITC-мечеными поликлональными антителами при увеличении 40X, зеленый флуоресцентный канал (Б).

Анализ сывороток крови человеческих доноров (N = 19) и кошек-доноров (N = 30), не инфицированных *C. neoformans* не выявил присутствия антител, специфичных к синтезированным фрагментам GXMGal. Однако аналогичное исследование сыворотки крови иммунокомпетентного кота с диагностированной криптококковой инфекцией на панели лигандов, состоящей из структур **4b-8b**, а также трёх галактоманнов **GM1-GM3** в качестве отрицательного контроля (Рис. 7) выявило присутствие антител, распознающих 2,3-ди-О-фуранозилированные тетра- и гексасахариды **6b** и **8b**. Полученные результаты позволяют рассматривать указанные структуры **6b** и **8b** в качестве перспективных лигандов для разработки антительных диагностических систем, направленных на выявление инвазивного криптококкоза.

10. Выводы.

1. Впервые синтезирована серия спейсерированных олигосахаридов, содержащих от двух до шести моносахаридных звеньев и отражающих фрагменты узла разветвления в глюкуронозилманногалактане *Cryptococcus neoformans*.

2. Для синтеза целевых олигосахаридов разработана и успешно реализована оригинальная синтетическая стратегия с использованием ортогональных и стереонаправляющих защитных групп, позволяющая достигать высокой α -стереоселективности присоединения α -D-галактопиранозных остатков.

3. На основе спейсерированных олигосахаридов получены конъюгаты с БСА для иммунизации лабораторных животных, а также с биотином – для использования в качестве покрывающих антигенов для ИФА.

4. Методами спектроскопии ЯМР, а также в результате конформационных и иммунохимических исследований, отобраны соединения, являющиеся адекватными моделями фрагментов природного глюкуроноксилومانногалактана *C. neoformans*.

5. Полученные биотинилированные конъюгаты были использованы для исследования профиля сывороточных антител, а гликоконъюгаты с БСА – для получения поликлональных антител и изучения их связывания с полисахаридной капсулой *C. neoformans*.

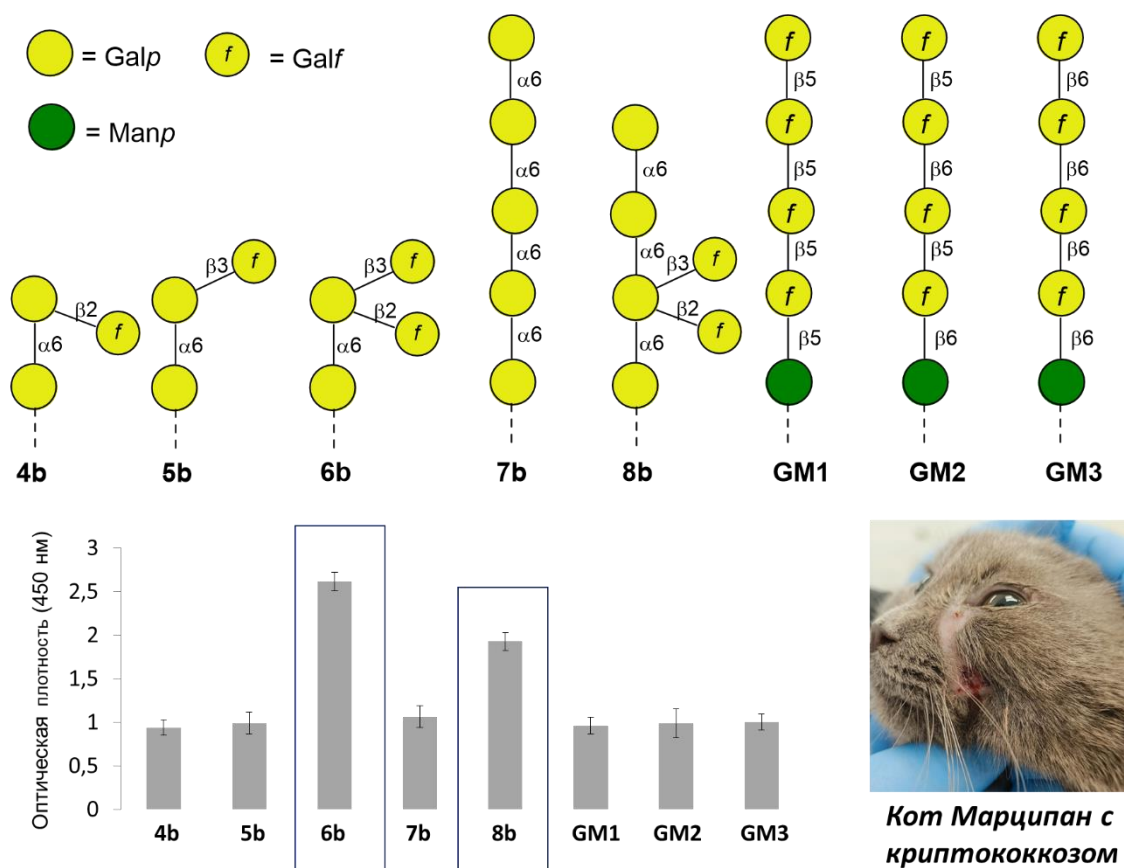


Рис. 7. Профилирование антител в сыворотке крови кота, инфицированного *C. neoformans*.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

- 1) Яшунский Д. В., **Дорохова В. С.**, Комарова Б. С., Пауловичева Э., Крылов В. Б., Нифантьев Н. Э. Синтез биотинилированного пентасахарида, структурно родственного фрагменту глюкоманна на *Candida utilis* // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2021. – № 11. – С. 2208-2213.
- 2) Яшунский Д. В., **Дорохова В. С.**, Крылов В. Б., Нифантьев Н. Э. Синтез разветвленного биотинилированного гексасахарида, структурно родственного фрагменту глюкоманнана на *Candida utilis* // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2024. – №. 6. – С. 1836-1842.
- 3) **Dorokhova V. S.**, Gerbst A. G., Komarova B. S., Previato J. O., Previato L. M., Dmitrenok A. S., Shashkov A. S., Krylov V. B., Nifantiev N. E. Synthesis and Conformational Analysis of Vicinally Branched Trisaccharide β -D-Galp-(1 \rightarrow 2)-[β -D-Galp-(1 \rightarrow 3)]- α -Galp from *Cryptococcus neoformans* Galactoxylomannan // Organic & Biomolecular Chemistry. – 2021. – Т. 19. – №. 13. – С. 2923-2931.
- 4) **Dorokhova V. S.**, Komarova B. S., Previato J. O., Previato L. M., Krylov V. B., Nifantiev N. E. Synthesis of branched and linear galactooligosaccharides related to glucuronoxylomannogalactan of *Cryptococcus neoformans* // Frontiers in Chemistry. – 2024. – Т. 12. – С. 1501766.
- 5) Комарова В. С., **Dorokhova V. S.**, Novikova N. S., Nifantiev N. E. Cooperative Stereocontrol in Glycosylation: Dissecting the α -Directing Effects of 4-O-Acyl and 4-O-Pentafluorobenzoyl Groups and the Role of 6-O-Substituents in Glucosyl and Galactosyl Donors // Journal of Organic Chemistry. – 2026. – Т. 91. – С. 1052–1072.
- 6) **Дорохова В. С.**, Комарова Б. С., Крылов В. Б., Нифантьев Н. Э. «Синтез олигосахаридов, родственных фрагментам галактоксиломаннана *Cryptococcus neoformans*» // XXII Менделеевский съезд, Россия, Сочи, 2024 год.
- 7) **Dorokhova V. S.**, Komarova B. S., Krylov V. B., Nifantiev N. E. «Synthesis of oligosaccharides related to *Cryptococcus neoformans* galactoxylomannan fragments» // Международная конференция 15th International conference Biomaterials and nanobiomaterials: Recent Advances Safety-Toxicology and Ecology Issue, Греция, Крит, 2024.
- 8) **Дорохова В. С.**, Комарова Б. С., Крылов В. Б., Шашков А. С., Гербст А.Г., Нифантьев Н.Э. Синтез олигосахаридов, родственных фрагментам галактоксиломаннана *Cryptococcus neoformans*. // VI Всероссийская конференция «Фундаментальная гликобиология», Россия, Мурманск, 2023.
- 9) **Дорохова В.С.** «Синтез и исследование иммунобиологических свойств олигосахаридов, родственных фрагментам глюкуроноксилманногалактана *Cryptococcus neoformans*»// VII Школа молодых учёных «Гликонауки и гликотехнологии для медицины», Россия, Москва, 2025.