

Кононов Леонид Олегович

ХИМИЯ УГЛЕВОДОВ И ГЛИКОБИОЛОГИЯ

<https://углеводы.su>

Список рекомендуемой литературы

все файлы – на сайте углеводы.su Пароль: ****

IN ENGLISH:

6. *Essentials of glycobiology*, A. Varki et al. (Eds.), 4th edn., 2022.
Открытый доступ к книге (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK579918>).
Доступен файл 1-го издания (1999).
7. *Comprehensive Glycoscience. From Chemistry to System Biology*, 2007.
9. *Handbook of Chemical Glycosylation: Advances in Stereoselectivity and Therapeutic Relevance*, 2008. Глава 1: Ch1_General Aspects.
42. I. Robina, et al. Glycosylation Methods in Oligosaccharide Synthesis. *Curr. Org. Synth.*, 2008. Доступен файл обобщающего обзора (2005; 75 стр.).

ПО-РУССКИ:

3. Т. С. Орецкая и др., *Моно- и дисахариды*, 2010, тт. 1 и 2.
13. Н. К. Кочетков и др. *Химия углеводов*. 1967.
15. А. Ф. Бочков и др., *Углеводы*. 1980.
16. Р. Хьюз. *Гликопротеины*. 1985.

Примечание: Нумерация литературы соответствует списку на сайте углеводы.su

Лекция 2

Химические свойства моно- и олигосахаридов

Синтез олигосахаридов

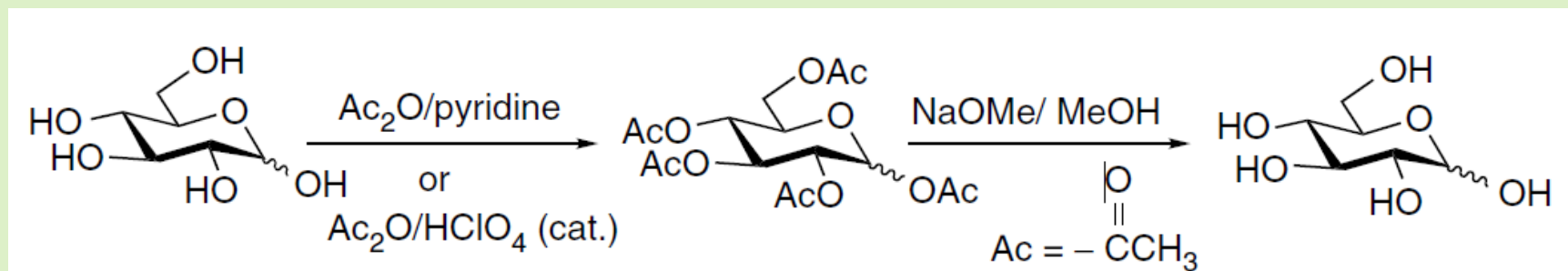
5. *The Organic Chemistry of Sugars*, D. E. Levy, P. Fügedi (Eds.), 2006, Ch. 3 (p. 73).
7. *Comprehensive Glycoscience. From Chemistry to System Biology*, 2007, Ch. 1.06, p. 203 (209).
13. Н. К. Кочетков и др. *Химия углеводов*. 1967, 674 с.
18. М. А. Маслов, Н. Г. Морозова. *Основы химии углеводов*. Часть 1, 2005, 29 с.

Химические свойства моносахаридов

Реакции по гидроксильным группам

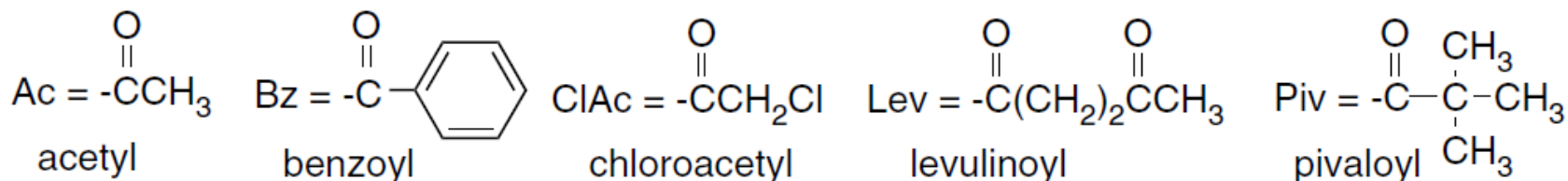
Образование и расщепление сложных эфиров: 5

O-ацилирование и деацилирование



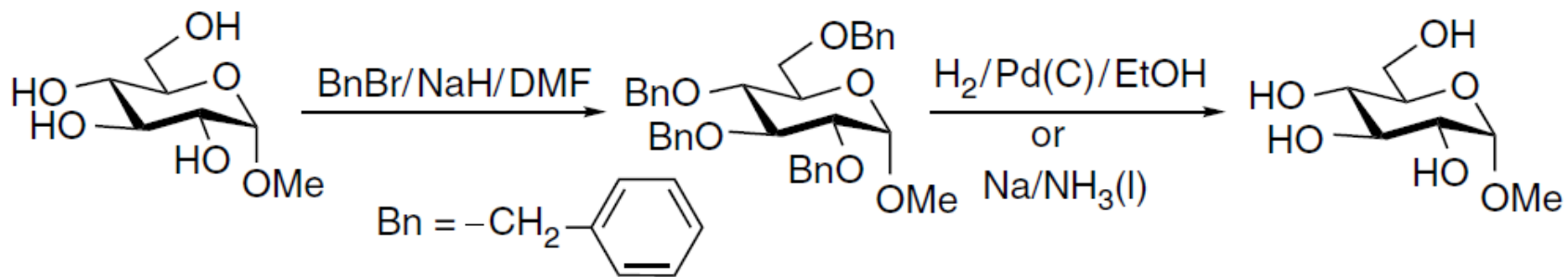
O-Деацетилирование проводят к **безводном** метаноле в присутствии **каталитического** количества метилата натрия (реакция Земплена). Использование водной щелочи может приводить к проблемам (см. далее).

Типичные O-ацильные защитные группы



Образование и расщепление простых эфиров: 6

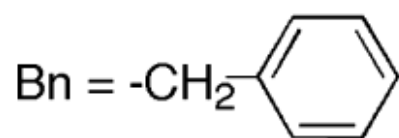
O-бензилирование и дебензилирование



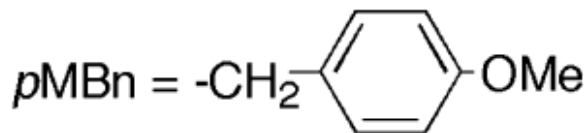
Типичные защитные группы эфирного типа

7

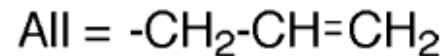
О-Алкильные и О-силильные защитные группы



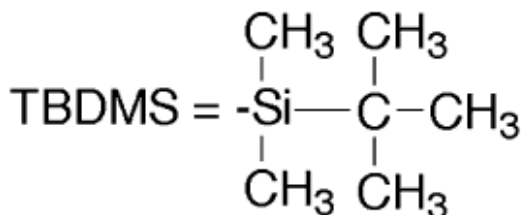
benzyl



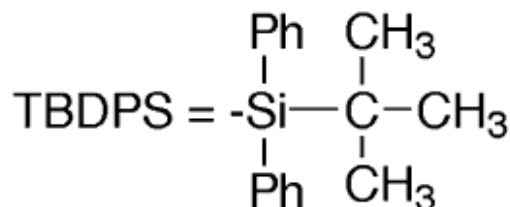
p-methoxybenzyl



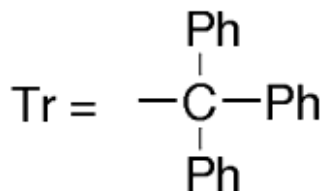
allyl



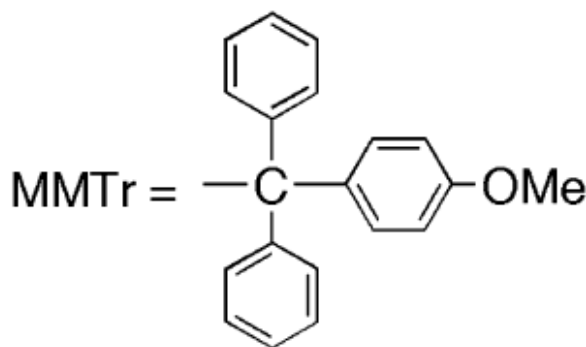
*tert*butyldimethylsilyl



*tert*butyldiphenylsilyl



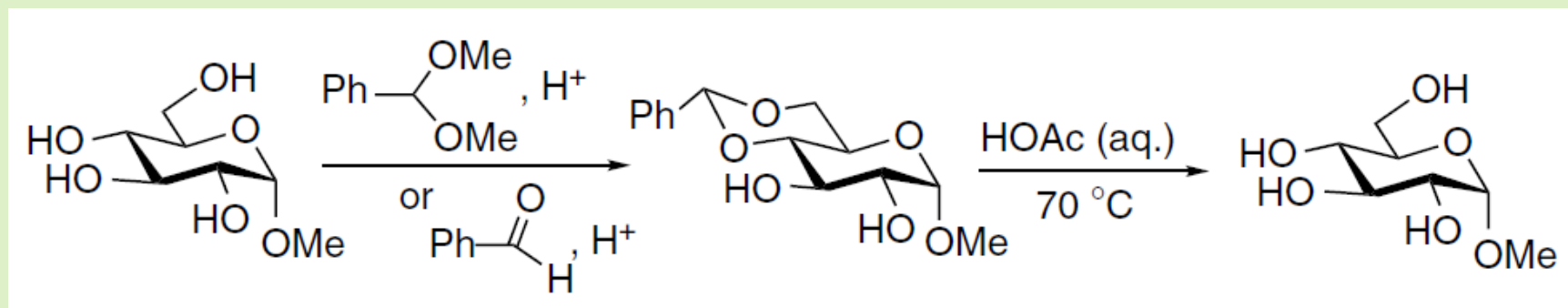
trityl



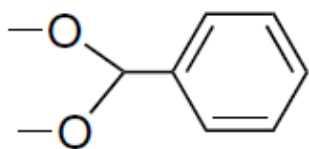
monomethoxytrityl

Образование и расщепление ацеталей: бензилиденирование и дебензилиденирование

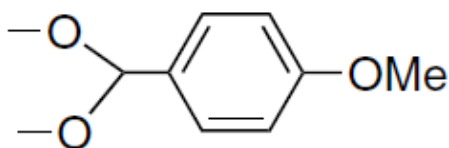
8



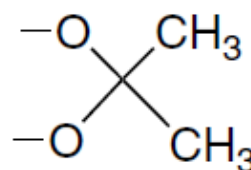
Типичные защитные группы ацетального типа 9



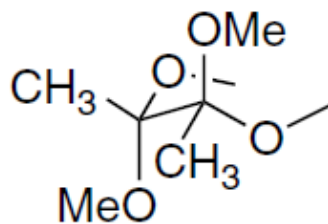
benzylidene (Bzd)



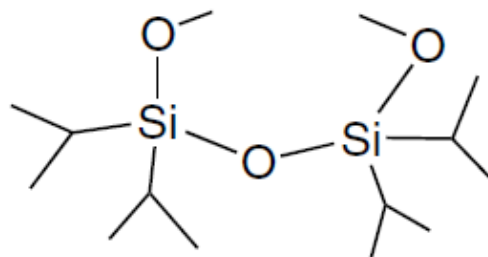
p-methoxybenzylidene



isopropylidene



butane-2,3-diacetal (BDA)



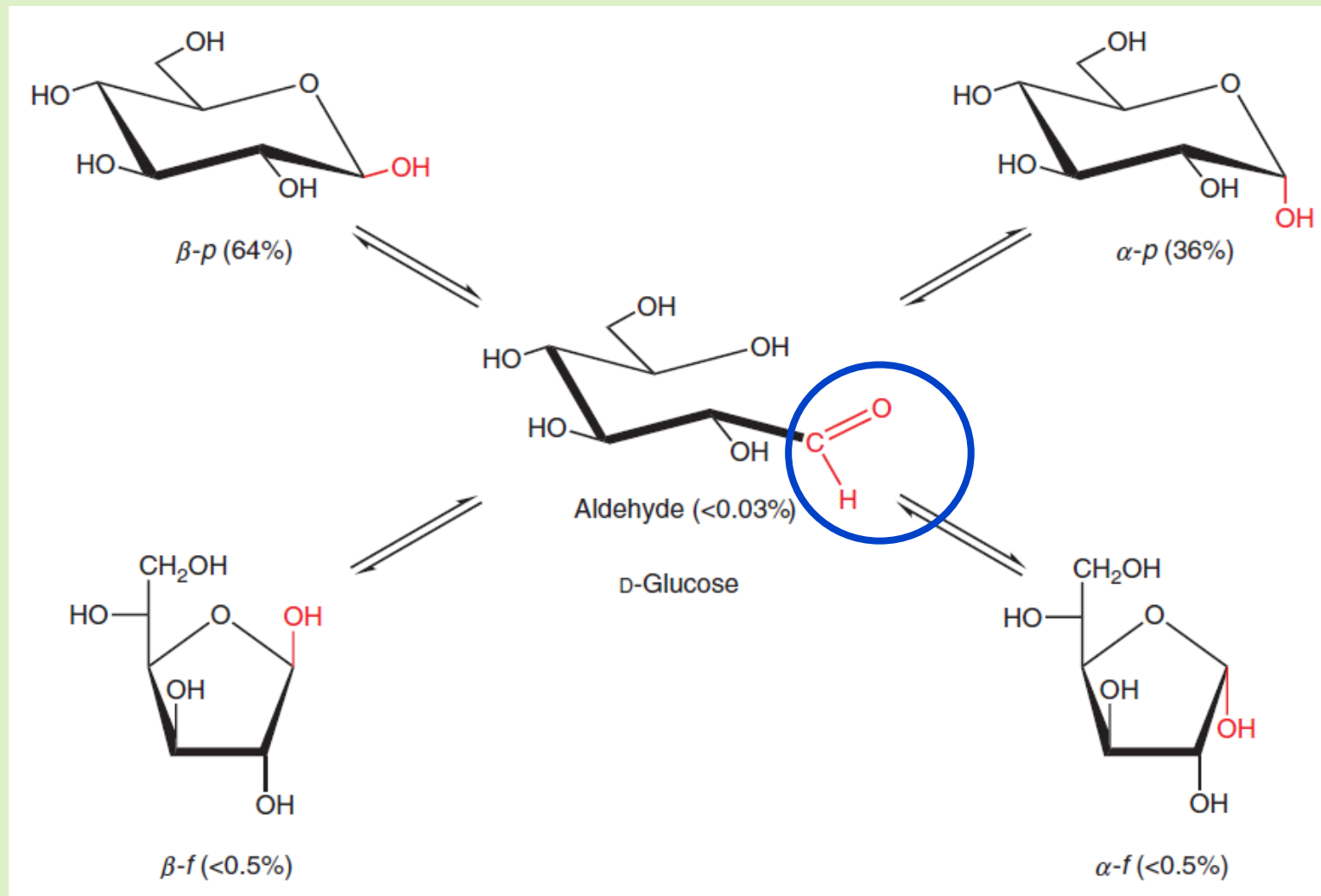
1,3-(1,1,3,3-tetraisopropyl)-disiloxanylidene (TIPDS)

Химические свойства моносахаридов

Реакции по аномерному положению (С-1 и О-1)

D-Глюкоза: таутомерные формы (альдегид)

11



Окисленные и восстановленные формы моносахаридов

CHO



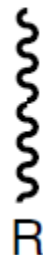
CH₂OH



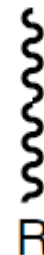
Aldose

Alditol

CHO



COOH



Aldose

Aldonic acid

CHO



CHO



Aldose

Alduronic acid

CHO



COOH



Aldose

Aldaric acid

CH₂OH

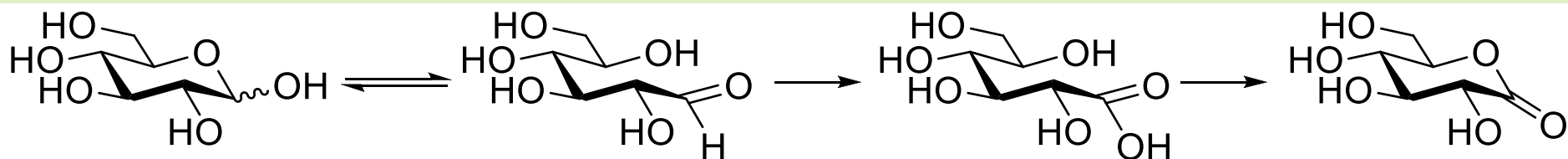
COOH

CH₂OH

COOH

Окисление глюкозы до глюконолактона

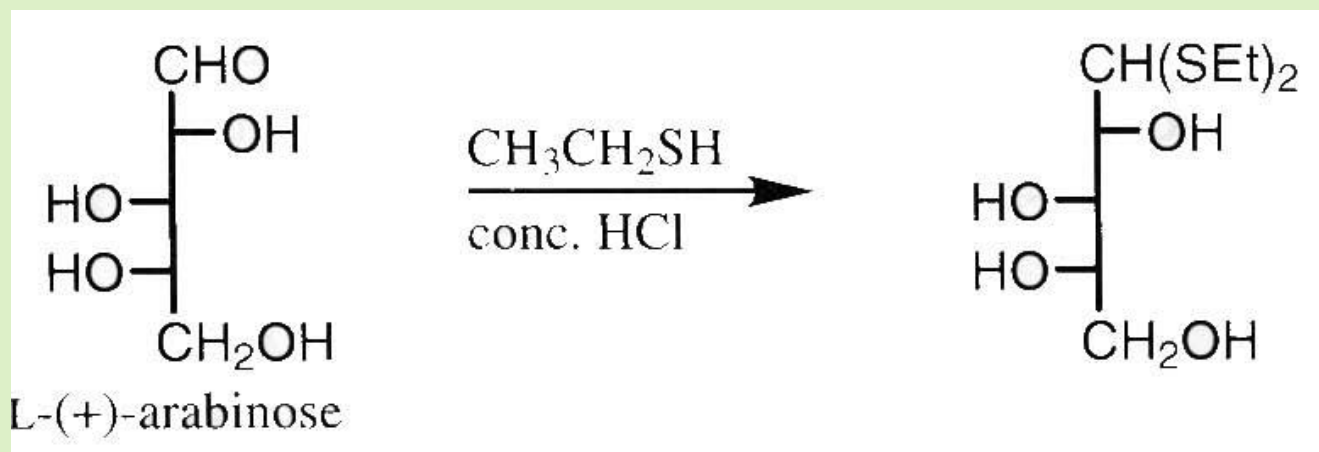
13



Другие реакции по 1-ОН как альдегиду

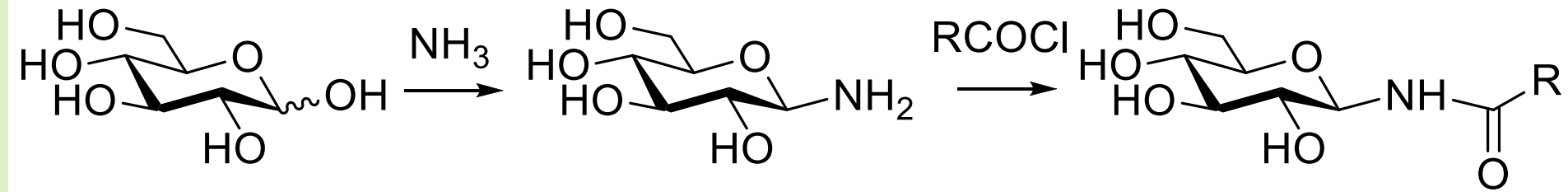
14

- ▶ $-\text{CHO} + \text{NaBH}_4 \rightarrow -\text{CH}_2\text{OH}$ (альдит)
- ▶ $-\text{CHO} + \text{NaBD}_4 \rightarrow -\text{CDH-OD}$ (меченый альдит)
- ▶ $-\text{CHO} + \text{NaBT}_4 \rightarrow -\text{CTH-OT}$ (меченый альдит)
- ▶ $-\text{CHO} + \text{NH}_2\text{R} \rightarrow -\text{CH=NR}$
(гидразоны, оксимы, основания Шиффа)
- ▶ Образование дитиоацеталей:



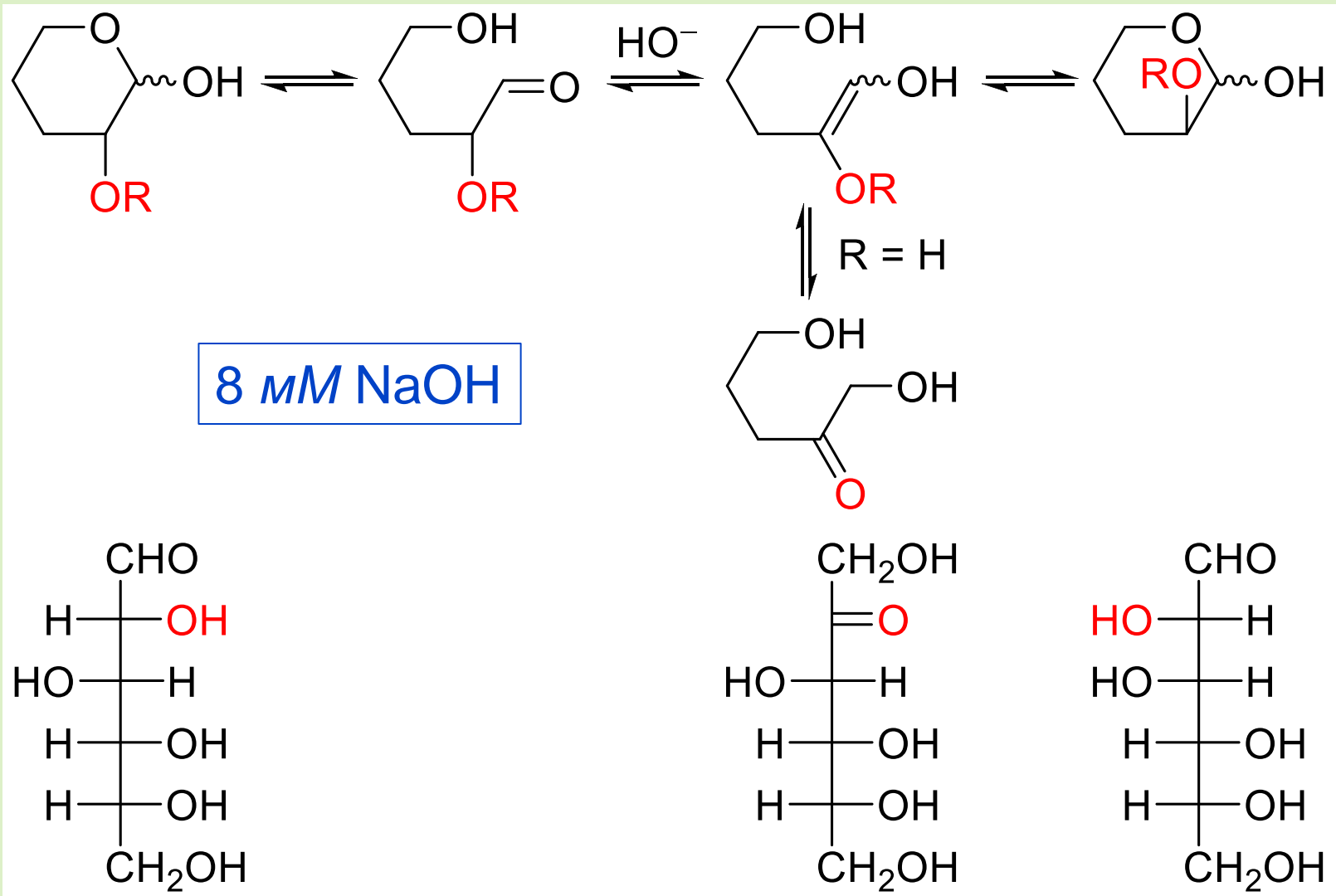
Аминирование: синтез гликозиламинов

15



Действие оснований: эпимеризация по С-2

16



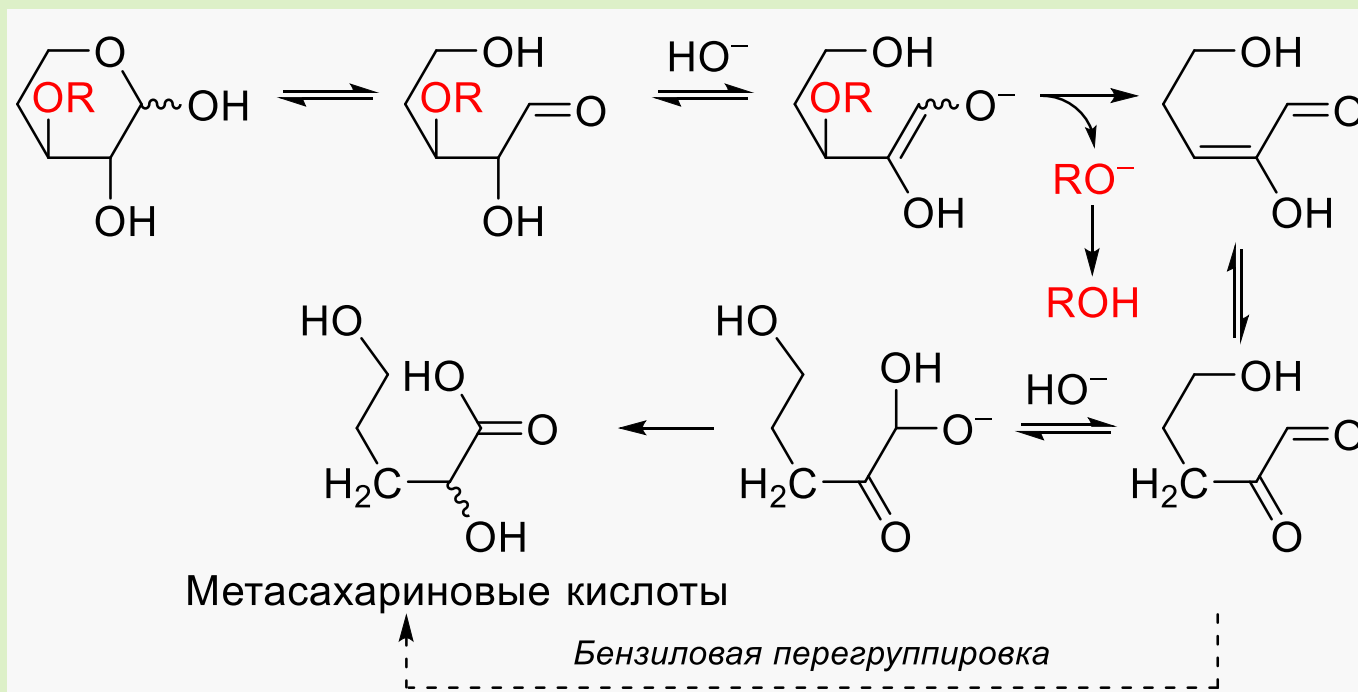
глюкоза

фруктоза

манноза

Действие оснований: β -элиминирование

17



Именно поэтому O -деацетилирование олигосахаридных производных проводят к **безводном** метаноле в присутствии **каталитического** количества метилата натрия (реакция Земплена). Использование щелочи приводит к деградации олигосахаридов с 1-3-связями.

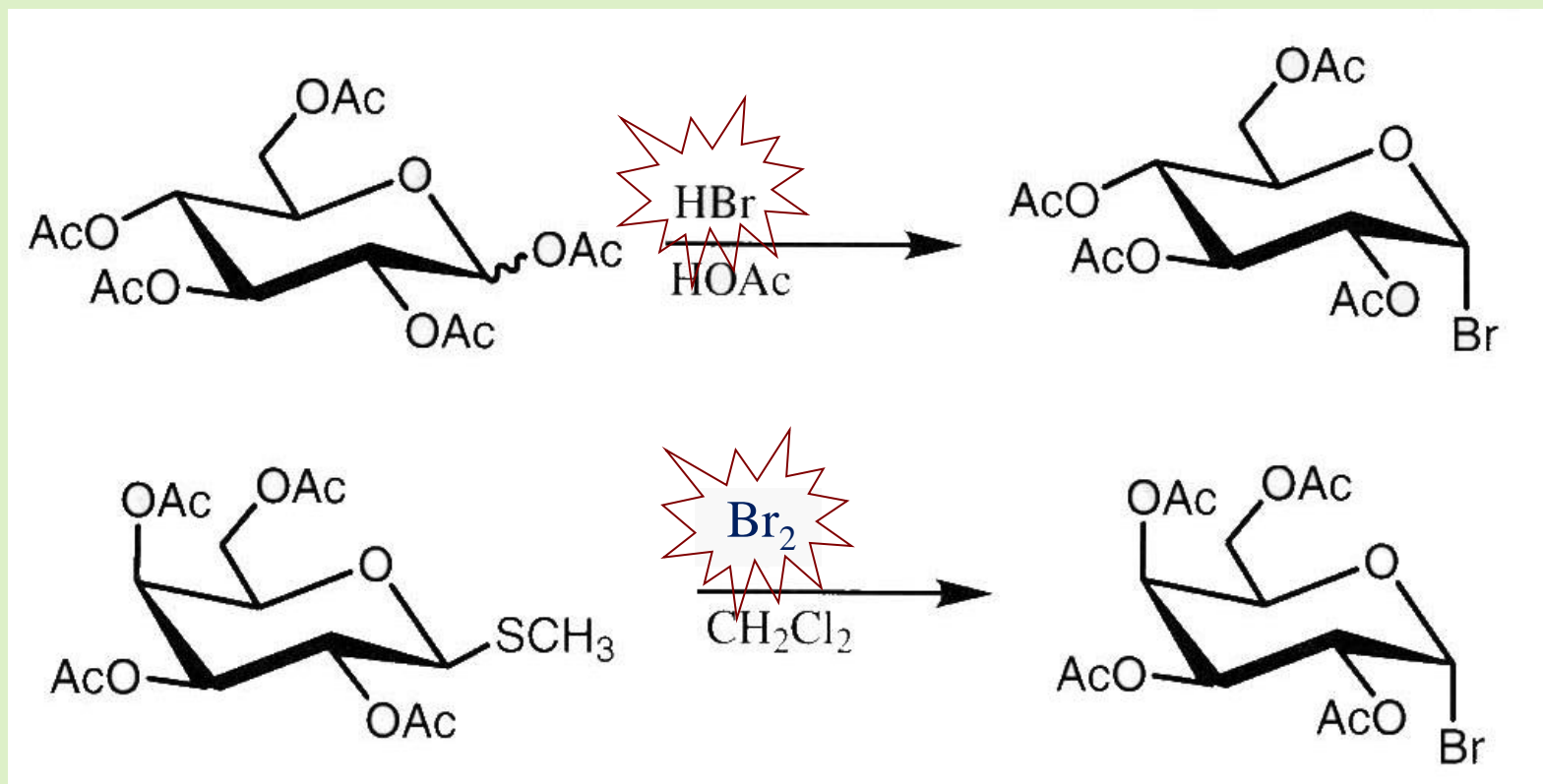
$R =$ олигосахарид

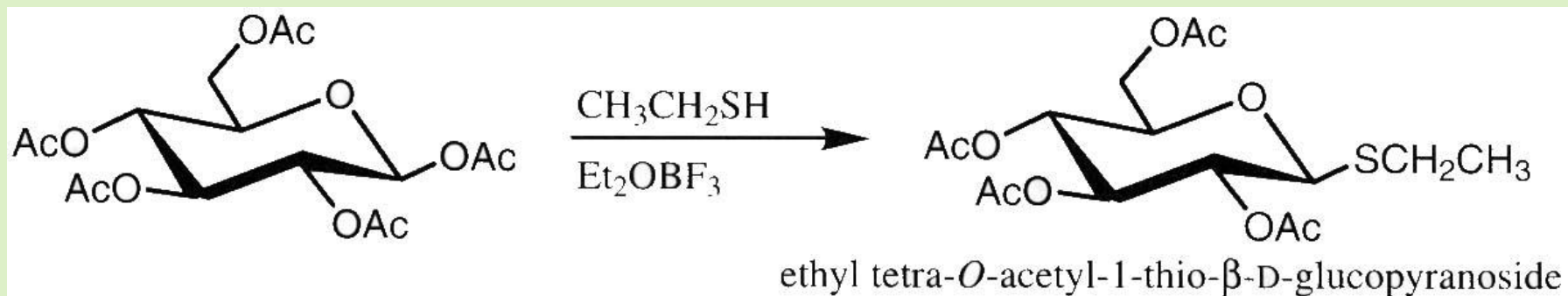
Пилинг (peeling) полисахаридов в щелочных условиях

Необычная реакционная способность 1-ацетата 18

- ▶ $-\text{C}(1)\text{-OAc} + \text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{AcOH} \rightarrow -\text{C}(1)\text{-OH}$
- ▶ $-\text{C}(1)\text{-OAc} + \text{HBr} \rightarrow -\text{C}(1)\text{-Br}$
- ▶ $-\text{C}(1)\text{-OAc} + \text{HCl} \rightarrow -\text{C}(1)\text{-Cl}$
- ▶ $-\text{C}(1)\text{-OAc} + \text{RSH} + \text{кислота (кат.)} \rightarrow -\text{C}(1)\text{-SR}$

Синтез гликозилбромидов (два варианта)





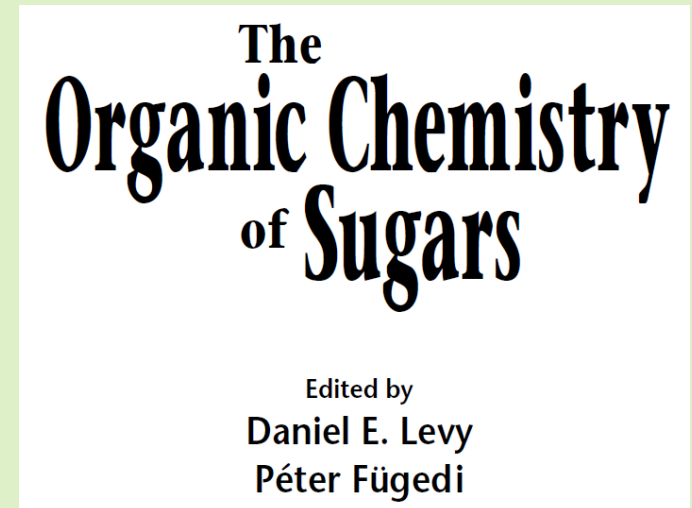
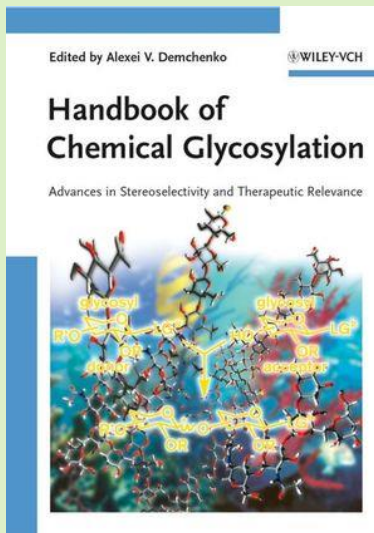
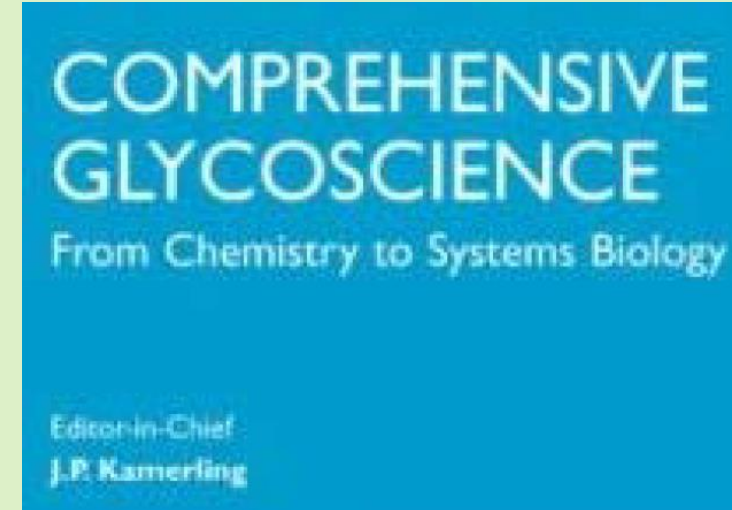
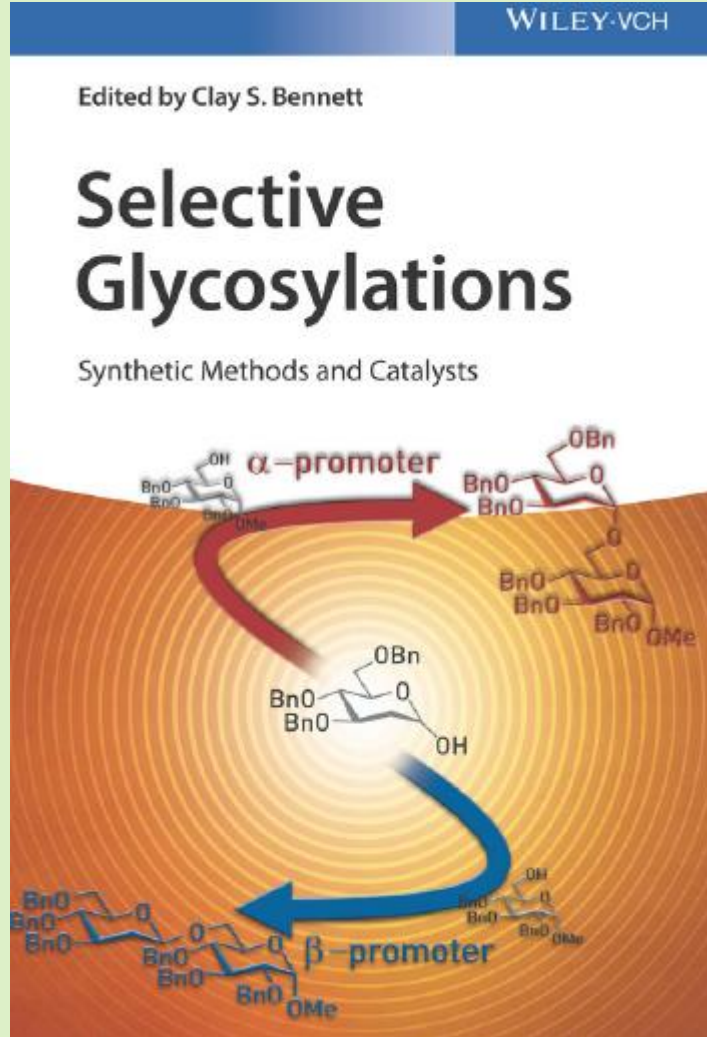
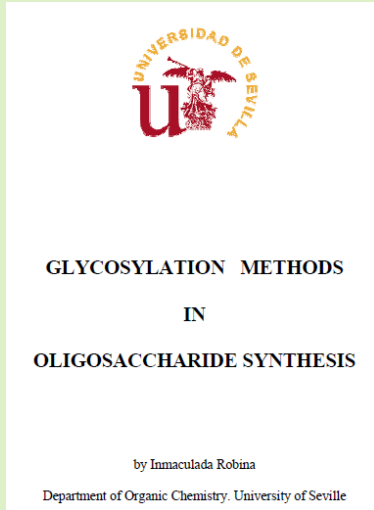
Лекция 2

Химические свойства моно- и олигосахаридов

Синтез олигосахаридов

5. *The Organic Chemistry of Sugars*, D. E. Levy, P. Fügedi (Eds.), 2006, Ch. 4 (p. 108), Ch. 5 (p. 199).
7. *Comprehensive Glycoscience. From Chemistry to System Biology*, 2007, Ch. 1.07, 1.09, 1.10, 1.11.
9. *Handbook of Chemical Glycosylation*, A. V. Demchenko (Ed.), 2008, Ch. 1.
42. I. Robina, et al. *Glycosylation Methods in Oligosaccharide Synthesis*.
43. J. T. Smoot, A. V. Demchenko. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **2009**, 62, 161.
46. L. K. Mydock, A. V. Demchenko. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 497.
19. М. А. Маслов, Н. Г. Морозова. *Основы химии углеводов. Часть 2*, 2005, 30 с.
64. *Selective Glycosylations: Synthetic Methods and Catalysts*. C. S. Bennett (Ed.), 2017, 378 pp.

Литература

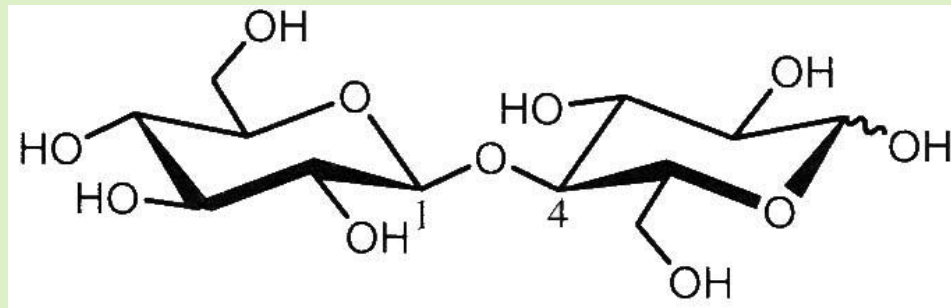


Синтез олигосахаридов

Стратегия и тактика

Ключевые задачи в ходе синтеза олигосахаридов 24

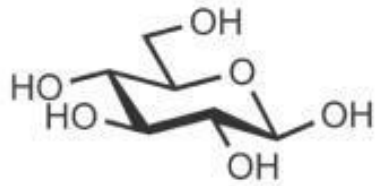
- ▶ Нужно синтезировать одно соединение или группу соединений?
- ▶ Спейсерная группа? Например, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
- ▶ Стратегия:
 - ▶ Последовательный или блок-синтез?
 - ▶ Иные стратегии сборки олигосахарида?
- ▶ Стереоселективность гликозилирования
- ▶ Оптимальный выбор защитных групп



1-4-связанный дисахарид

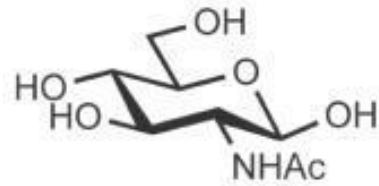
Типичные моносахариды углеводных цепей гликопротеинов (ГП) и гликосфинголипидов (ГЛ)

25



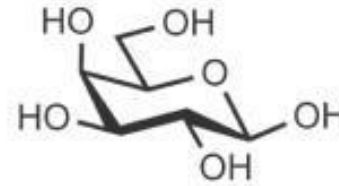
D-Glucose

Glc



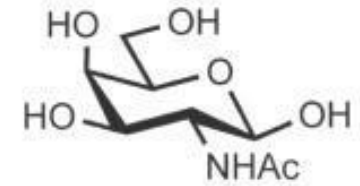
N-Acetyl-D-glucosamine

GlcNAc



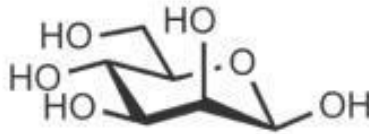
D-Galactose

Gal



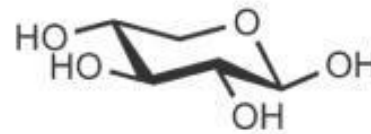
N-Acetyl-D-galactosamine

GalNAc



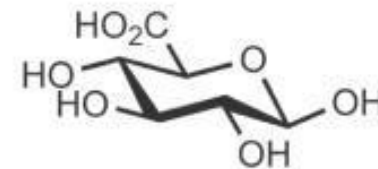
D-Mannose

Man



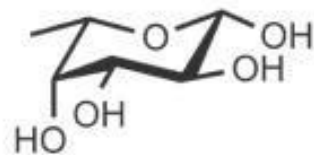
D-Xylose

Xyl



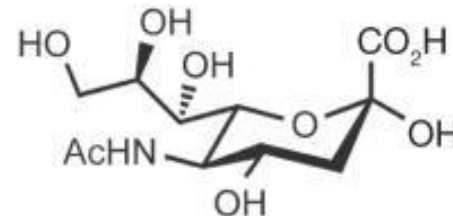
D-Glucuronic acid

GlcA



L-Fucose

L-Fuc



N-Acetylneuraminic acid

Neu5Ac

Защитные группы

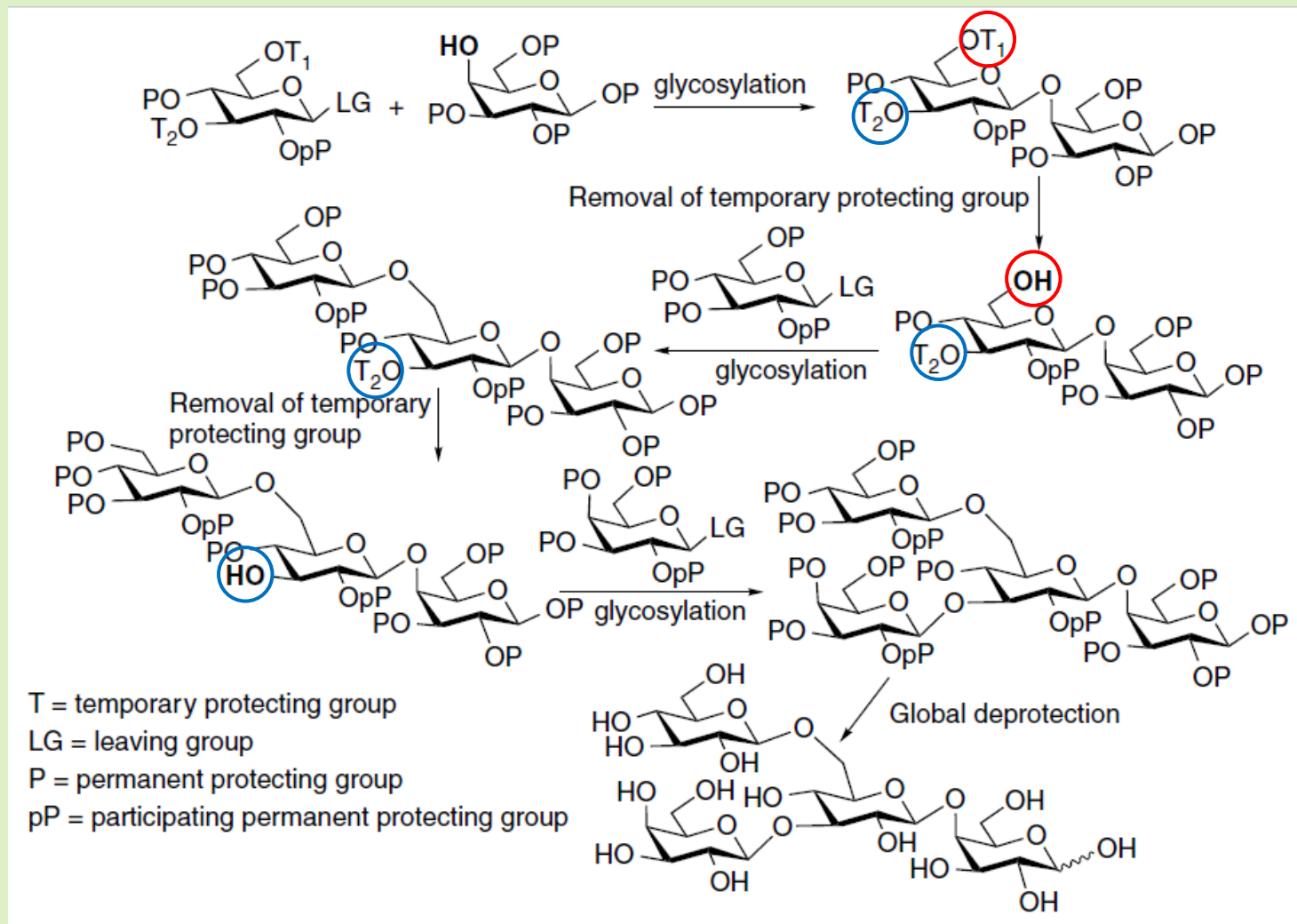
Стратегии использования защитных групп

Химия углеводов – химия защитных групп!

Стратегии/цели использования защитных групп 27

1. Блокирование реакционноспособных групп:
 - ▶ постоянно (постоянные защитные группы)
 - ▶ временно (временные защитные группы)
2. Модулирование реакционной способности аномерного центра.
3. Модулирование реакционной способности незащищенных гидроксильных групп.
4. Контроль стереоселективности.
5. Влияние на структуру реакционного раствора.*

* Подробнее о структуре растворов см. в разделе [Дополнительные материалы](#) на сайте углеводы.su
L.O. Kononov. "Chemical reactivity and solution structure: on the way to a paradigm shift?". *RSC Adv.*, **2015**, 5, 46718.



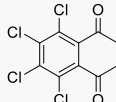

O-Защитные группы

O-Защитные группы

30

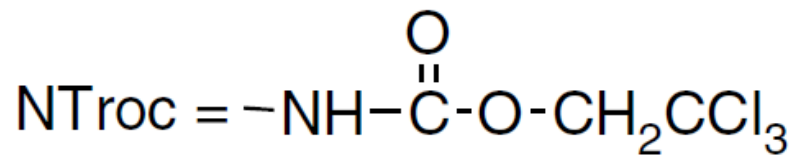
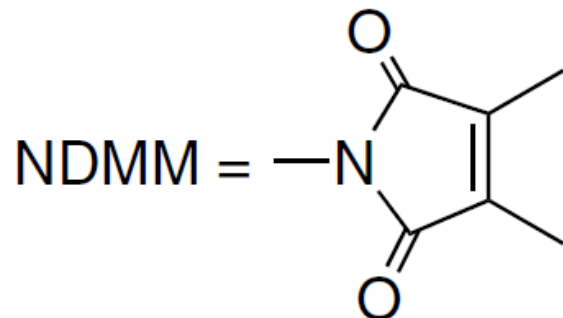
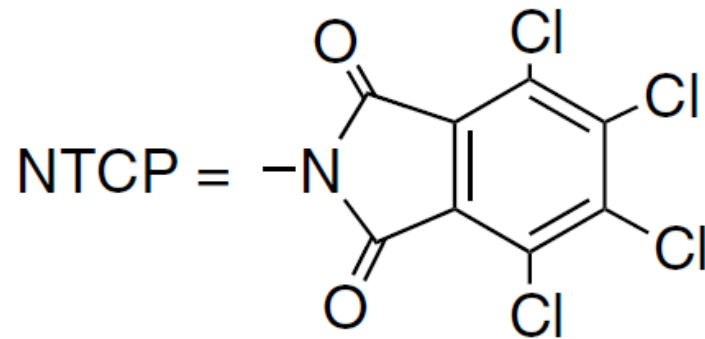
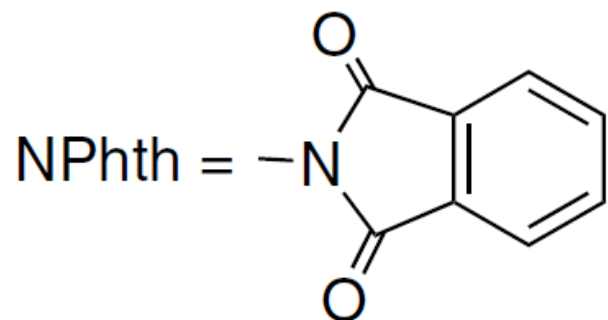
Название (символ)	Структура	Введение	Удаление	Примечания
Алкильные				
Benzyl (Bn , Bzl)	$C_6H_5CH_2-$	BnCl/NaOH, BnBr/NaH	H_2/Pd , Na/NH ₃	“Постоянная” защита. Выдерживает кислоты и основания.
Allyl (All)	$CH_2=CHCH_2-$	AllBr/NaH	Rh (или Ir)-катализатор	“Временная” в паре с бензильной. <u>Не</u> выдерживает гидрогенолиз.
Tryl (Tr)	$(C_6H_5)_3C-$	TrCl/Py	AcOH, TFA	<u>Не</u> выдерживает гидрогенолиз (H_2/Pd) и действие кислот.
Алкилиденовые				
Benzylidene (Bnd)	$C_6H_5CH<$	PhCH(OMe) ₂ /TsOH	AcOH/H ₂ O, H_2/Pd	<u>Не</u> выдерживает гидрогенолиз (H_2/Pd) и действие кислот.
Isopropylidene (Ip)	$(CH_3)_2C<$	Me ₂ C(OMe) ₂ /TsOH	AcOH/H ₂ O, TFA/H ₂ O	<u>Не</u> выдерживает действие кислот. Стабильна к основаниям.
Ацильные				
Acetyl (Ac)	CH_3CO-	Ac ₂ O/Py	«Мало» MeONa в MeOH	<u>Иногда</u> удаляют HCl/MeOH.
Benzoyl (Bz)	C_6H_5CO-	BzCl/Py	«Много» MeONa в MeOH	Выдерживает гидрогенолиз (H_2/Pd).
Chloroacetyl (CA , ClAc)	$ClCH_2CO-$	ClAc-Cl/Py	NH ₂ CSNH ₂ (тиомочевина), Py/H ₂ O	“Временная” в паре с Ac. <u>Не</u> выдерживает гидрогенолиз (H_2/Pd).
Аномерный центр				
Methyl (Me)	CH_3-	MeOH/H ⁺	H ⁺ /H ₂ O	Только для 1-ОН. Выдерживает любые основания.
Benzyl (Bn)	$C_6H_5CH_2-$	PhCH ₂ OH/H ⁺	H ⁺ /H ₂ O, H_2/Pd , Na/NH ₃	Выдерживает основания.
Trimethylsilylethyl (TMSEt , TMSE , SE)	$(CH_3)_3SiCH_2CH_2-$	Sug-Br + TMSE-OH	TFA, Ac ₂ O/BF ₃ ·Et ₂ O	Выдерживает AcOH, TsOH и основания. Была очень популярна в 1990-е гг.
<i>p</i> -Methoxyphenyl (MP , PMP)	$4-(CH_3)C_6H_4-$	Sug-Br + MP-OH Sug-OAc + MP-OH	(NH ₄) ₂ Ce(NO ₃) ₆ (CAN) / MeCN–H ₂ O	Выдерживает гидрогенолиз (H_2/Pd). Выдерживает кислоты и основания.
Прочие защиты C-1				
Thioethyl or thiophenyl	CH_3CH_2S- , C_6H_5S-	RSH/BF ₃ ·Et ₂ O	NBS/H ₂ O	<u>При C-1</u> : предшественник Br, или уходящей группы (гликозилирование).

N-Защитные группы

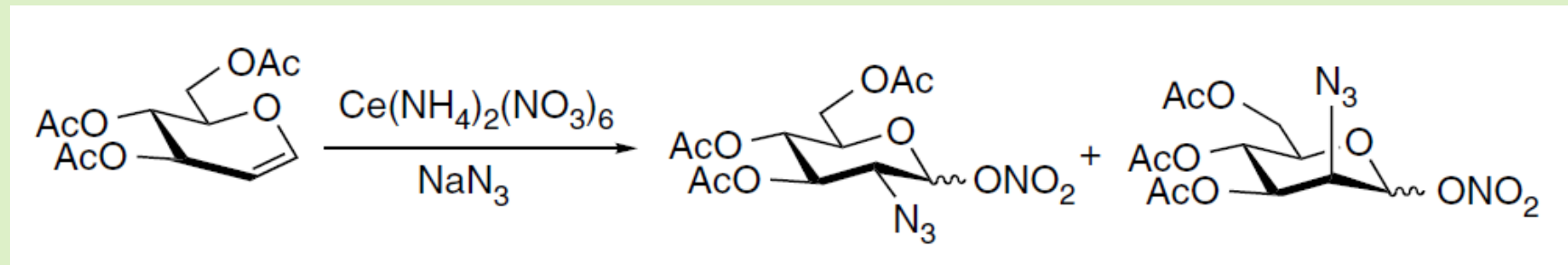
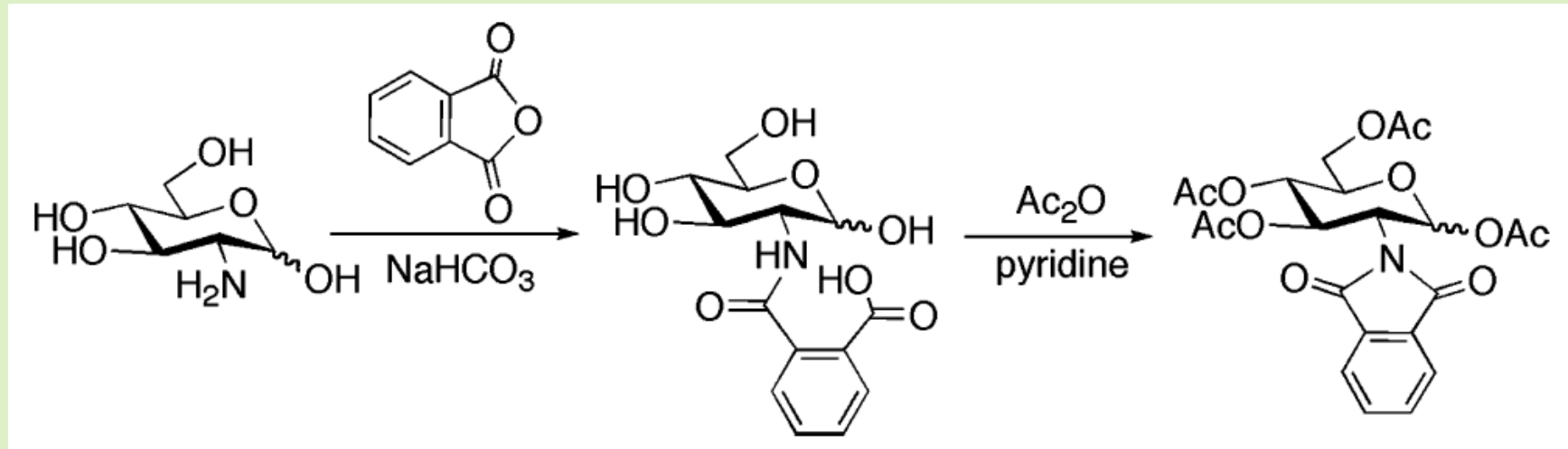
Название (символ)	Структура	Введение	Удаление	Примечания
Acetyl (Ac)	$\text{CH}_3\text{CO}-$	Ac_2O /Py или Ac_2O /MeOH	NaOH или NH_2NH_2	Выдерживает условия удаления O-Ас. Редко используется как защитная группа (жесткие условия удаления).
Phthaloyl (Phth , Pht)	$o\text{-C}_6\text{H}_4(\text{CO})_2<$	1. фталевый ангидрид/Py, 2. Ac_2O	NH_2NH_2 , $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ нагревание	Можно удалить, не затронув N-Ас.
Tetrachlorophthaloyl (TCP)		1. тетрахлорфталевый ангидрид/Py, 2. Ac_2O	NH_2NH_2 , $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$	Аналогична Phth группе, но удаляется в более мягких условиях. Иногда лабильна под действием оснований.
Dimethylmaleoyl (DMM)			1. NaOH/ H_2O , 2. HCl (pH 5)	Очень мягкие условия удаления.
Trifluoroacetyl (TFA)	$\text{CF}_3\text{CO}-$	$(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ /Py или $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Et}$ /Et ₃ N/MeOH	NaOH или анионит в OH ⁻ -форме	Удаляется значительно легче, чем N-Ас. Стабильна в условиях удаления O-Ас действием MeONa в MeOH в безводных условиях.
Trichloroethoxycarbonyl (Troc)	$\text{Cl}_3\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{OCO}-$	TrocCl	Zn/AcOH	Выдерживает условия удаления O-Ас.
Azide (N₃)	$\text{N}=\text{N}=\text{N}-$	Из NH_2 действием TfN_3 , азидонитрование или нуклеофильное замещение OTf.	H_2 /Pd, $\text{Ph}_3\text{P}/\text{H}_2\text{O}$, $\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2$, H_2S , тиолы (например, дитиоэритрит или $\text{HS}(\text{CH}_2)_3\text{SH}$)	Строго говоря, не защитная группа, а предшественник NH_2 . Выдерживает кислоты и сильные основания. Приведены условия восстановления до аминогруппы («удаление»).
Другие N-защитные группы, типичные для пептидной химии Вос , Cbz (Z) , Fmoc				См. курс химии пептидов.

Типичные N-защитные группы

33

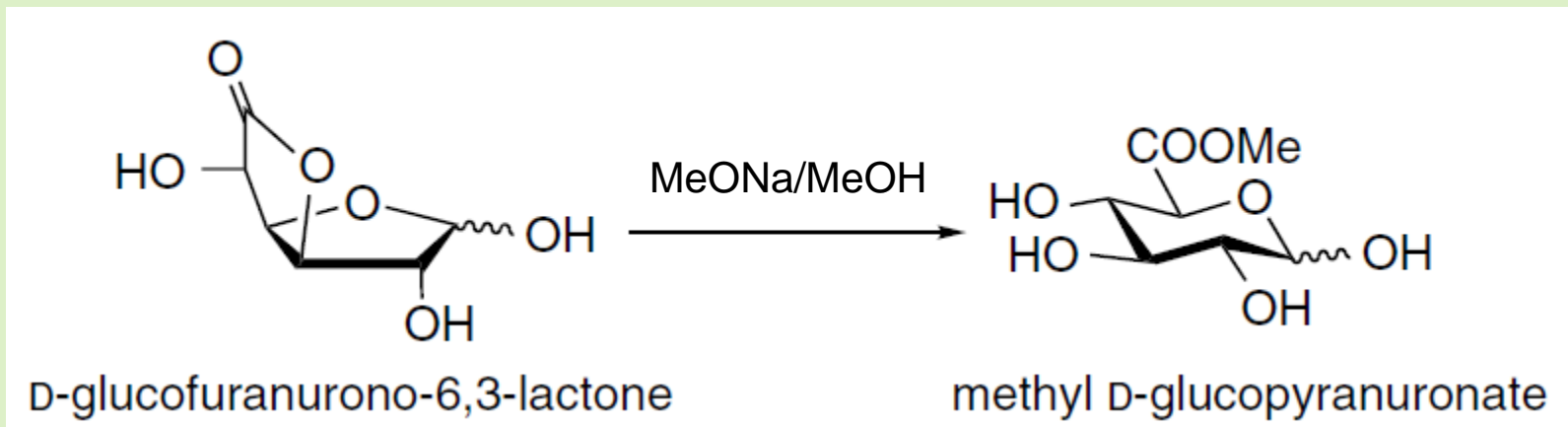
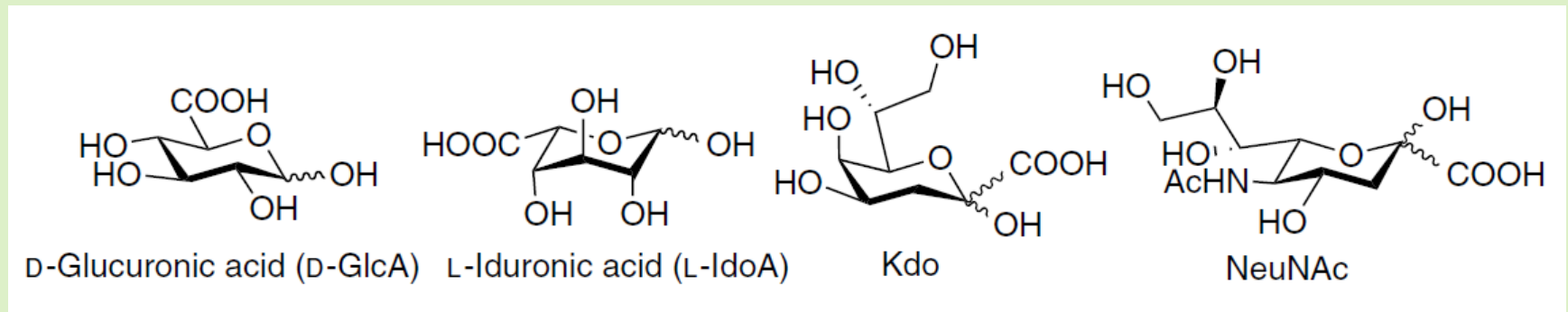


N-Защитные группы: фталимид и азид

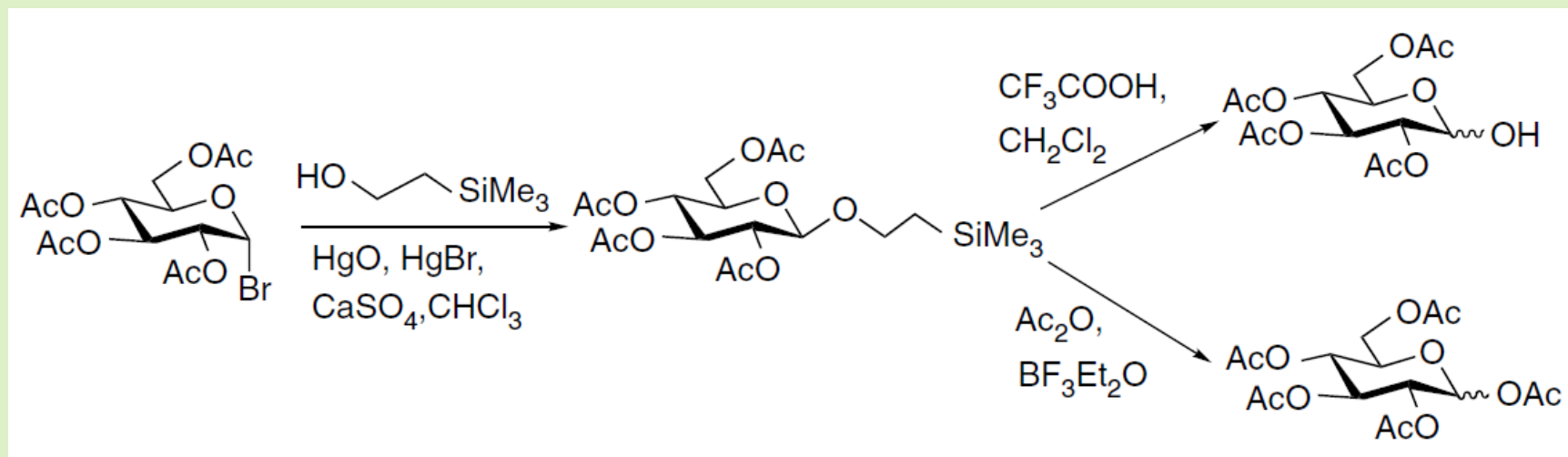


Защита карбоксильной группы

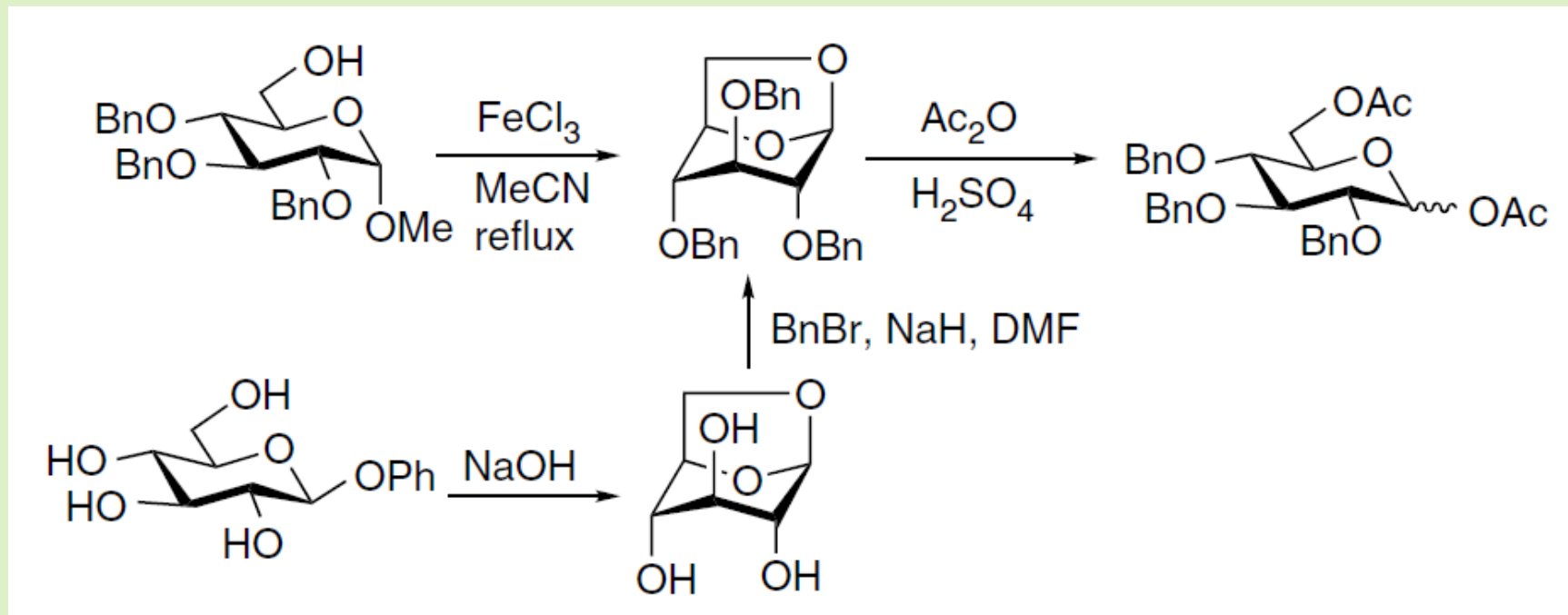
«Углеводные» кислоты: метиловый эфир



Аномерные защитные группы



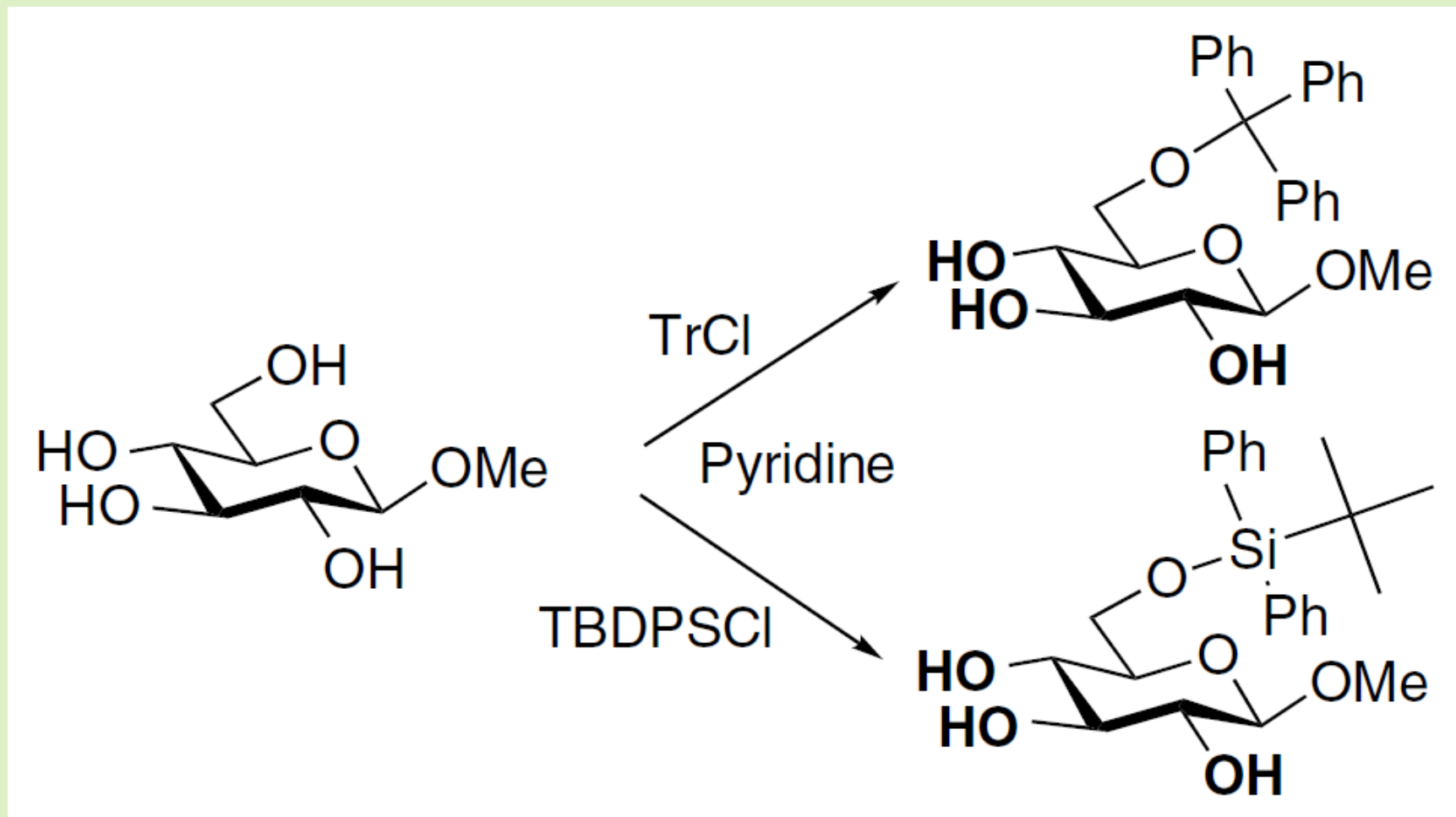
1,6-Ангидроцикл как аномерная защитная группа 39



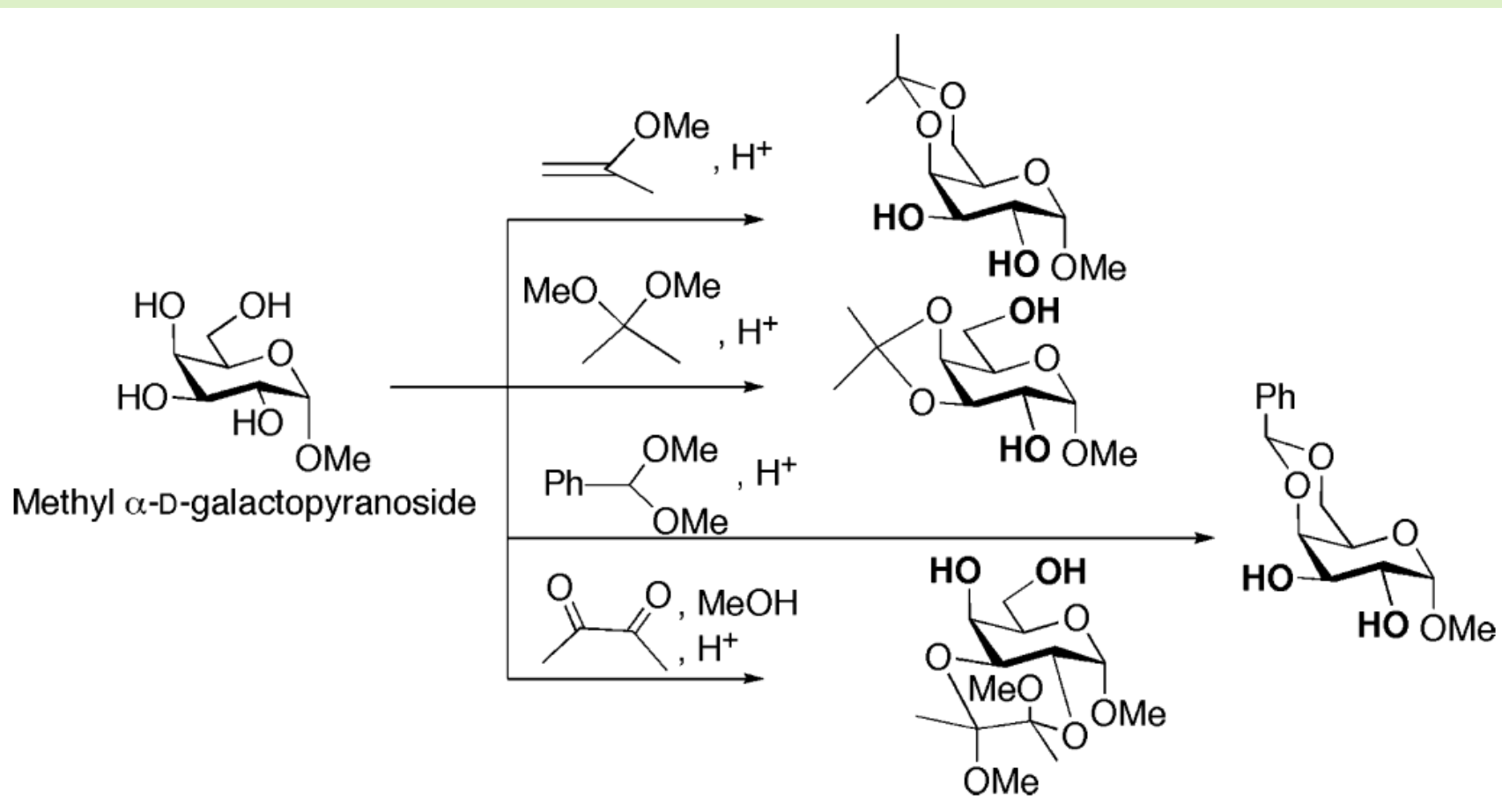
Селективное введение защитных групп

Селективная защита 6-OH в GlcOMe

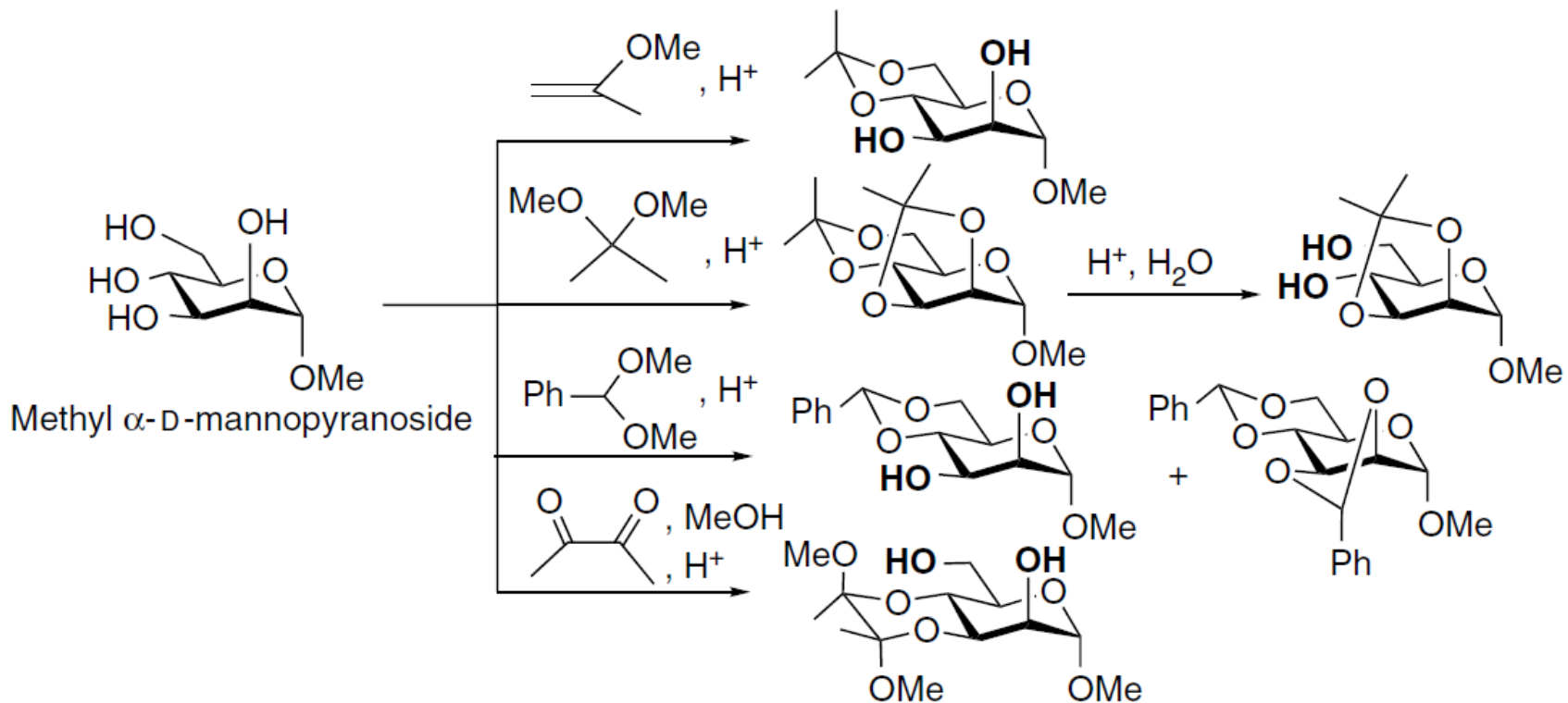
41



Селективное образование ацеталей в GalOMe 42

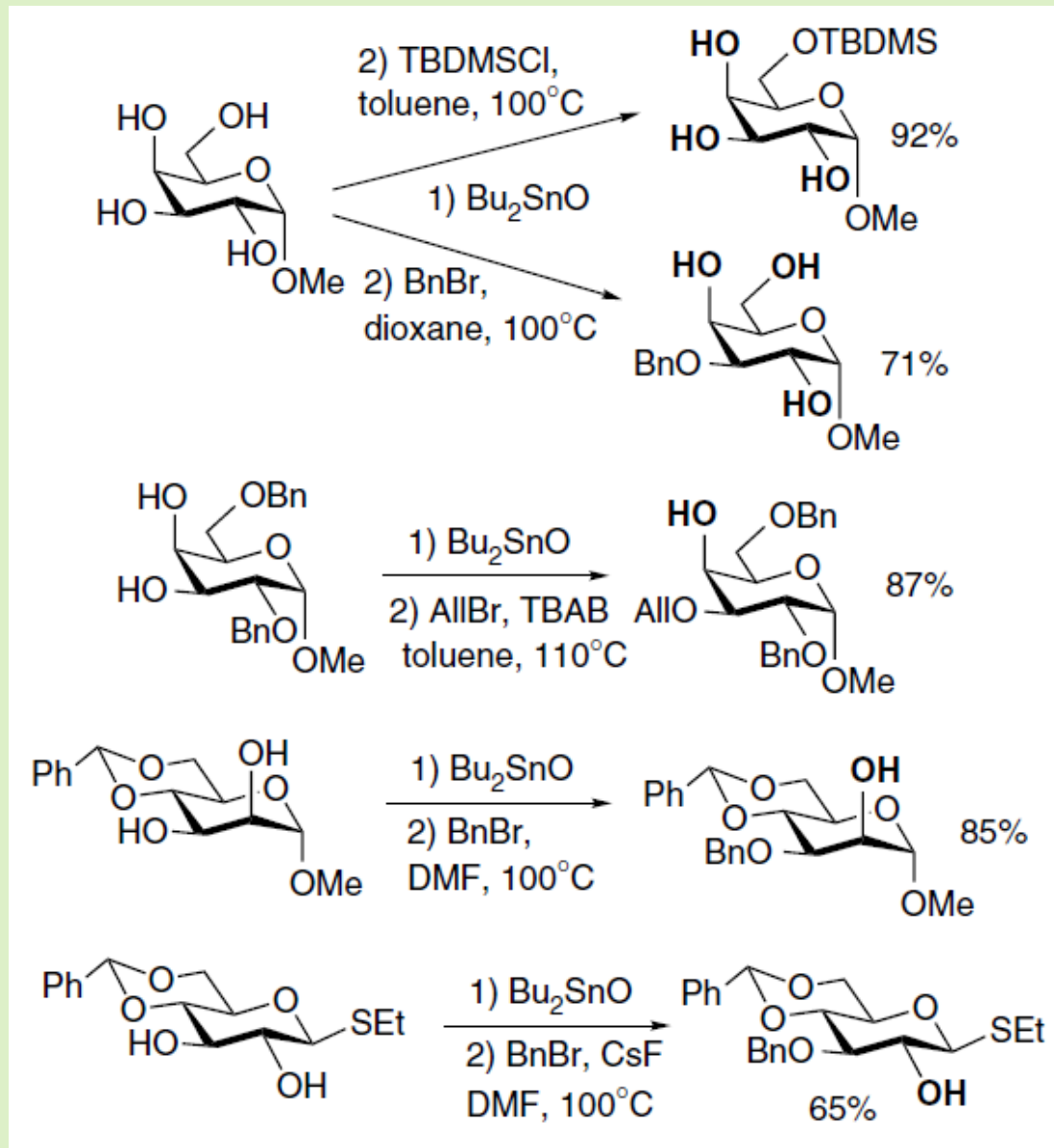


Селективное образование ацеталей в ManOMe 43



Селективное O-алкилирование: активация Sn

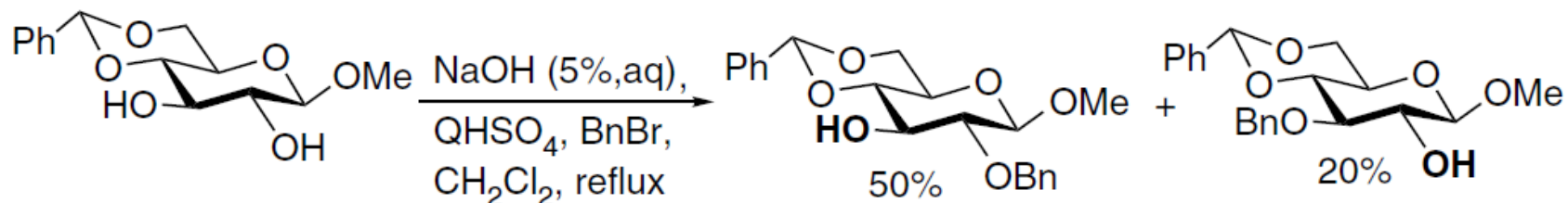
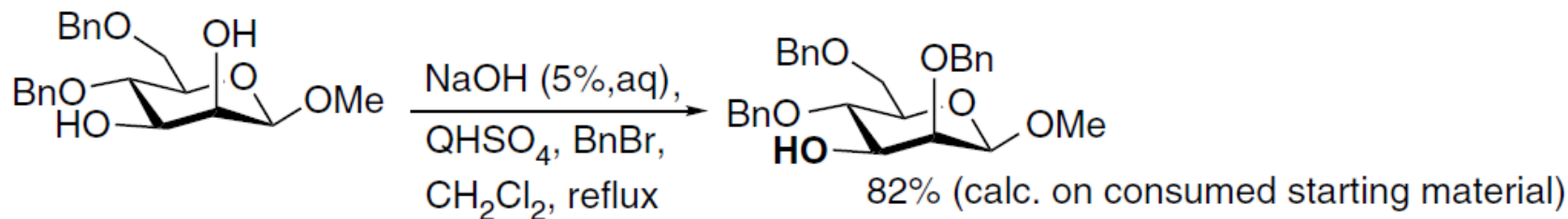
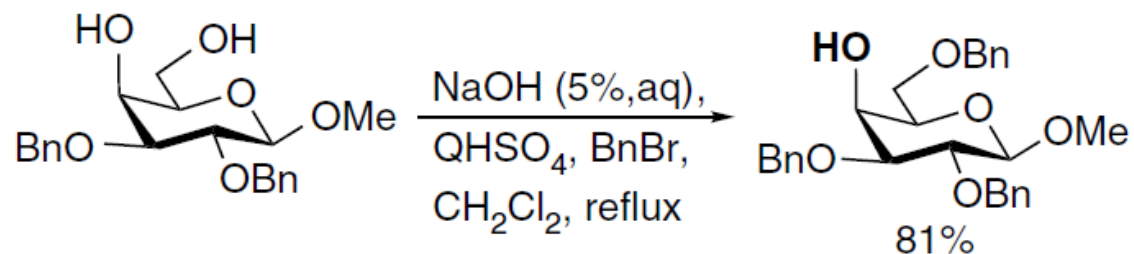
44



Селективное O-алкилирование: МФК

45

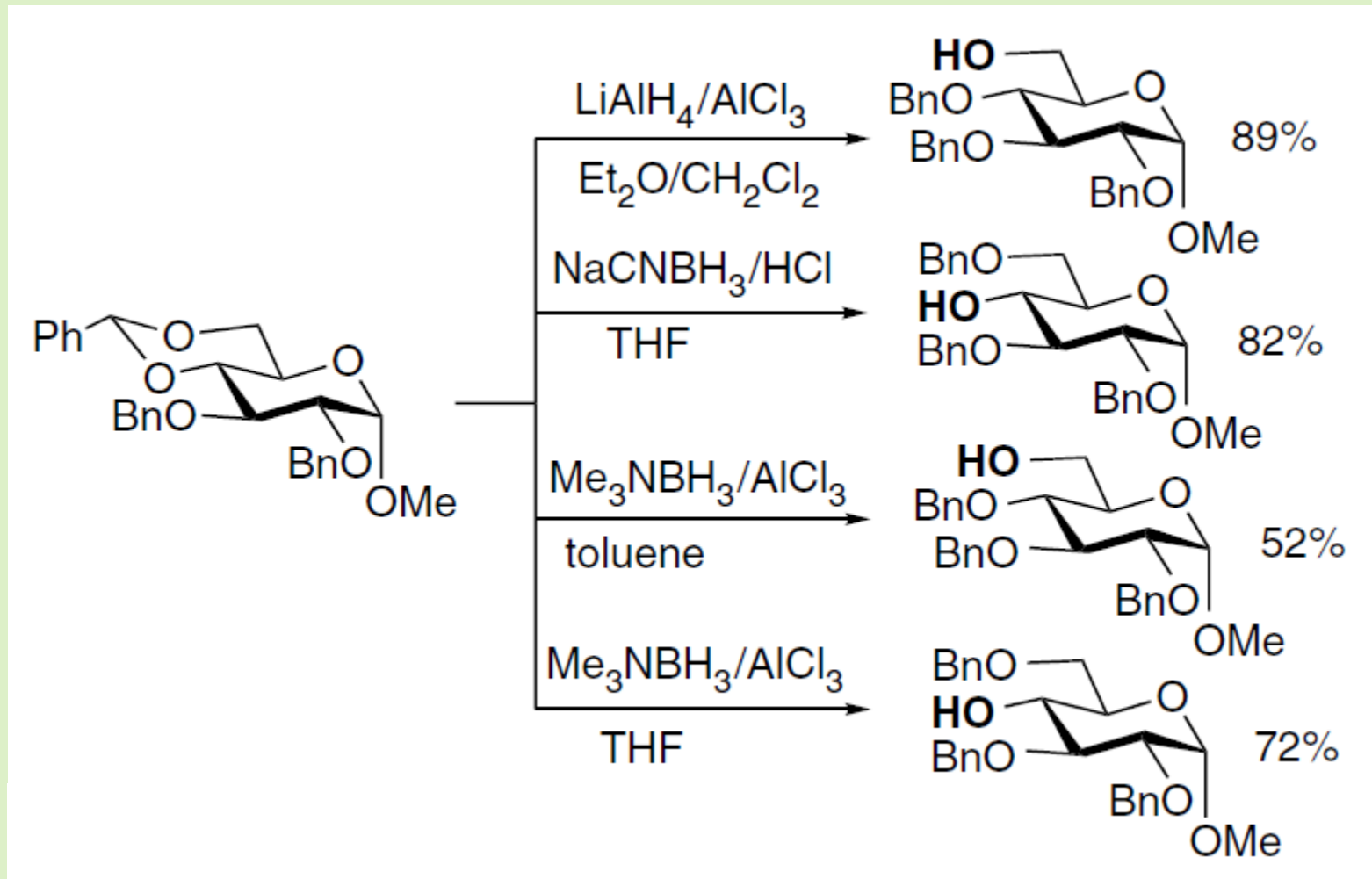
В условиях межфазного катализа (МФК)
алкилируется более кислая гидроксильная группа



Региоселективное раскрытие ацетала

46

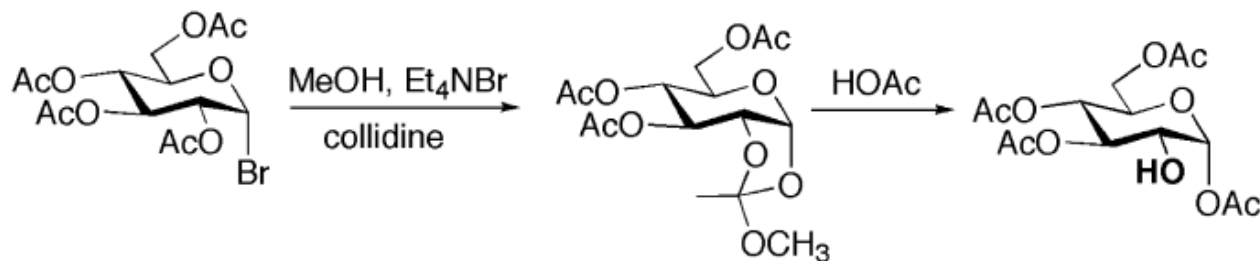
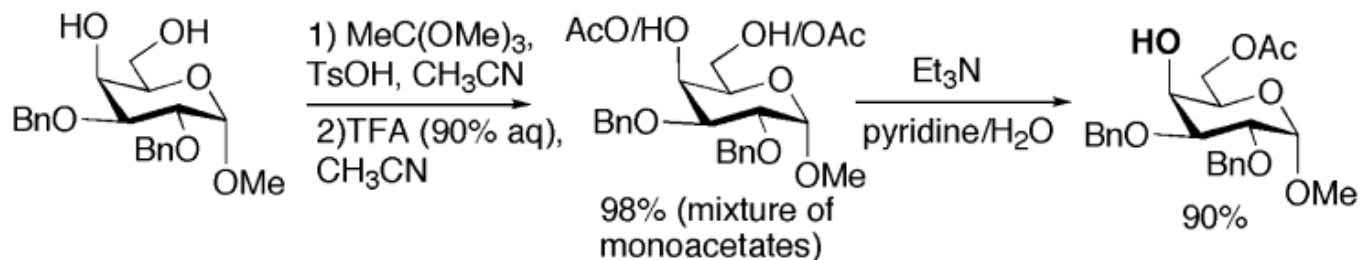
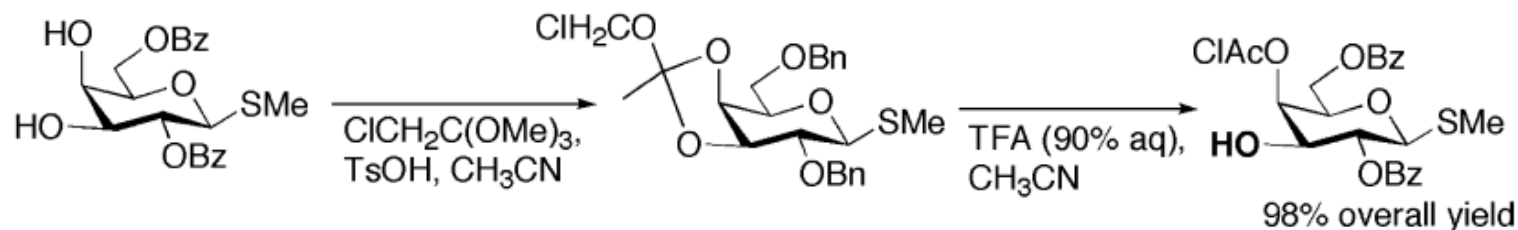
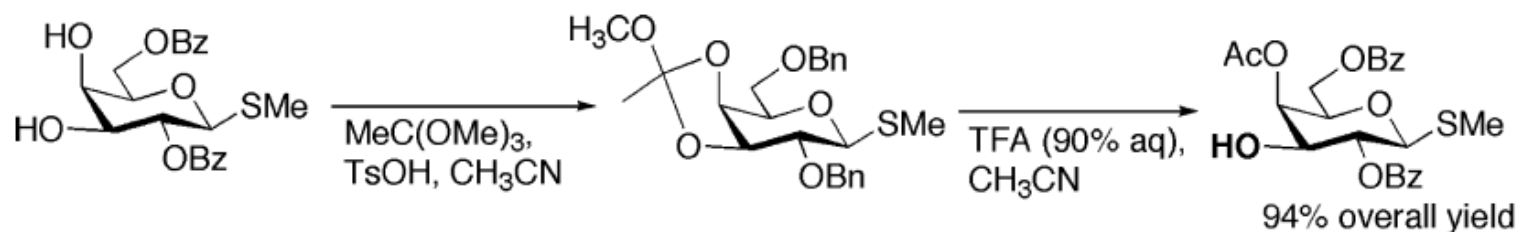
В зависимости от реагента можно получить 4-ОН или 6-ОН



Образование и раскрытие ортоэфиров

47

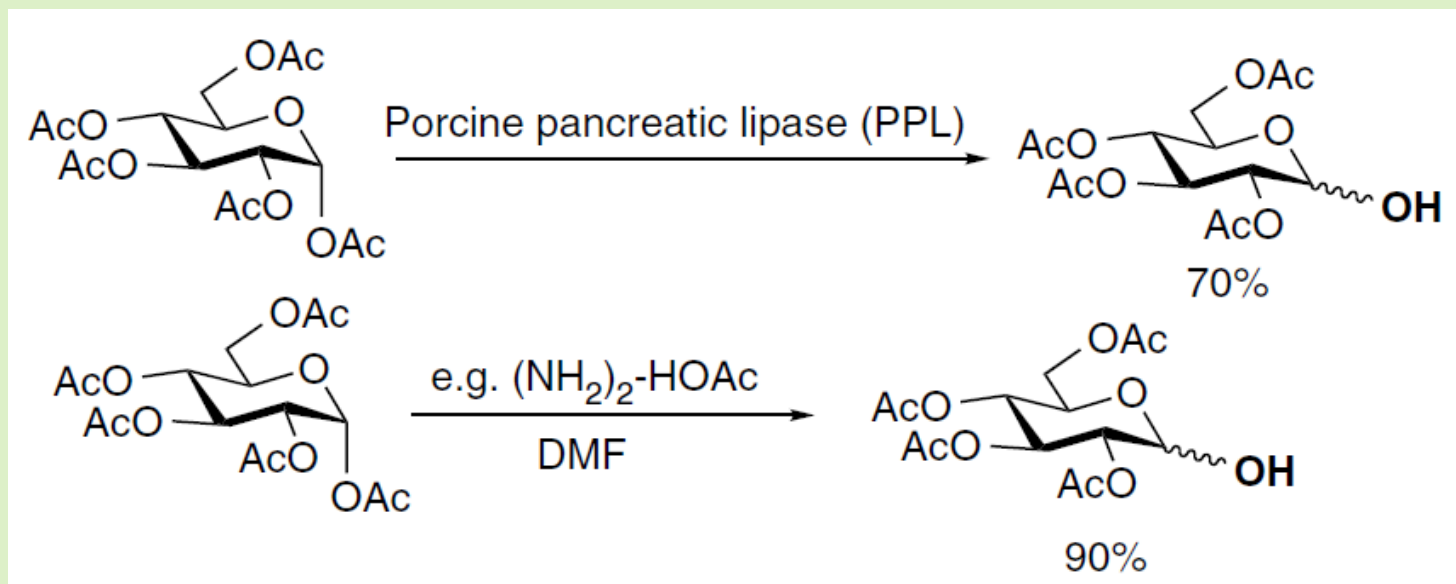
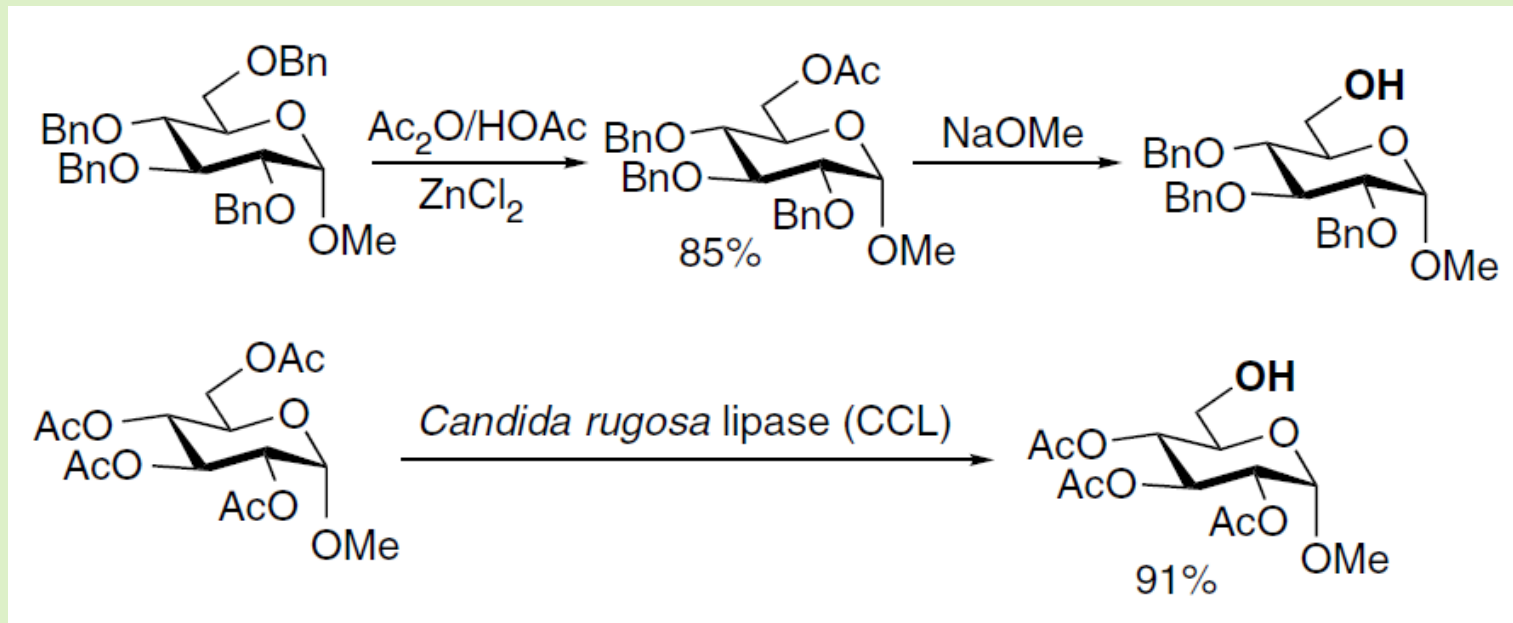
O-Ацильный заместитель в продукте всегда аксиален



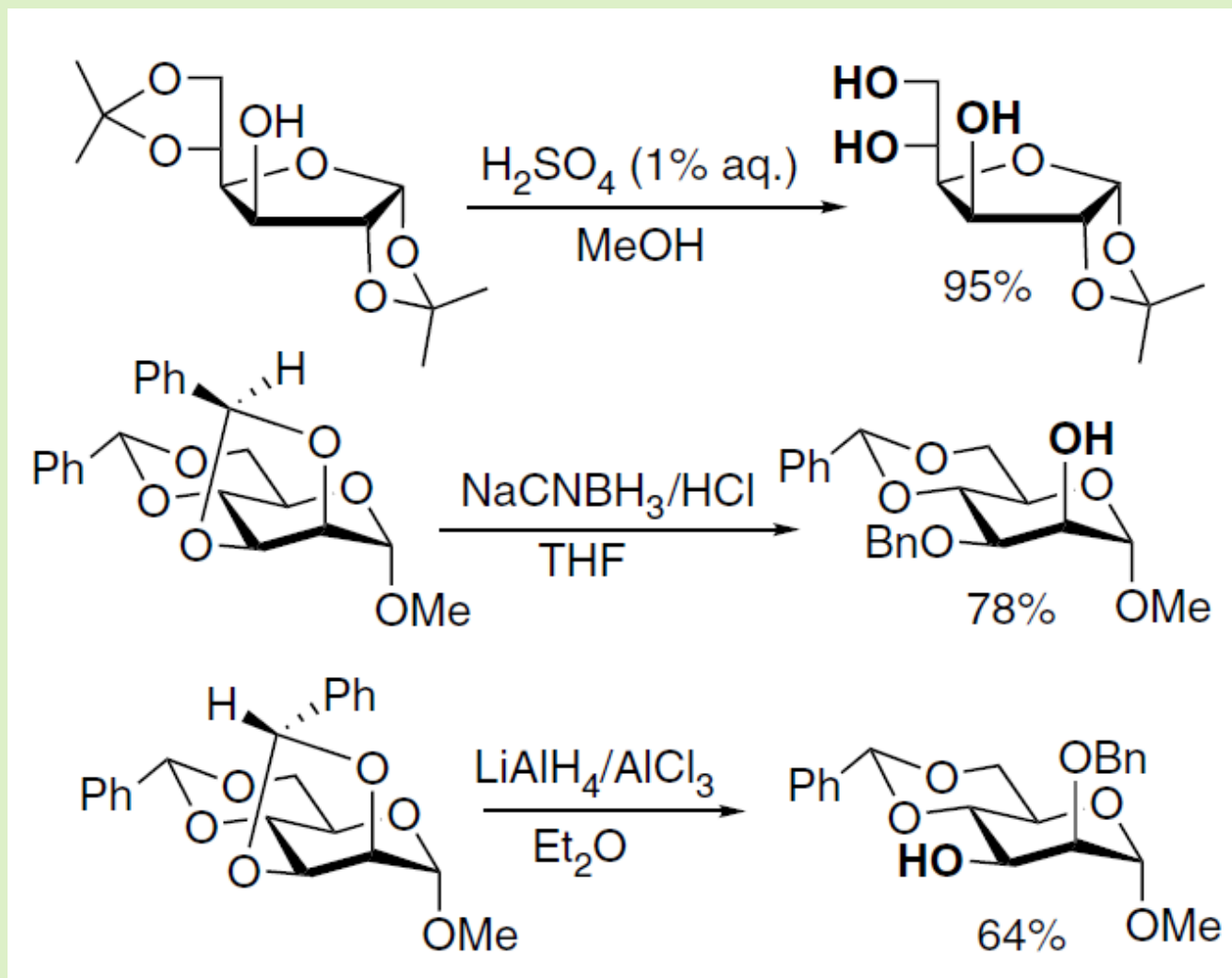
Селективное удаление защитных групп

Селективное деблокирование 6-ОН и 1-ОН

49



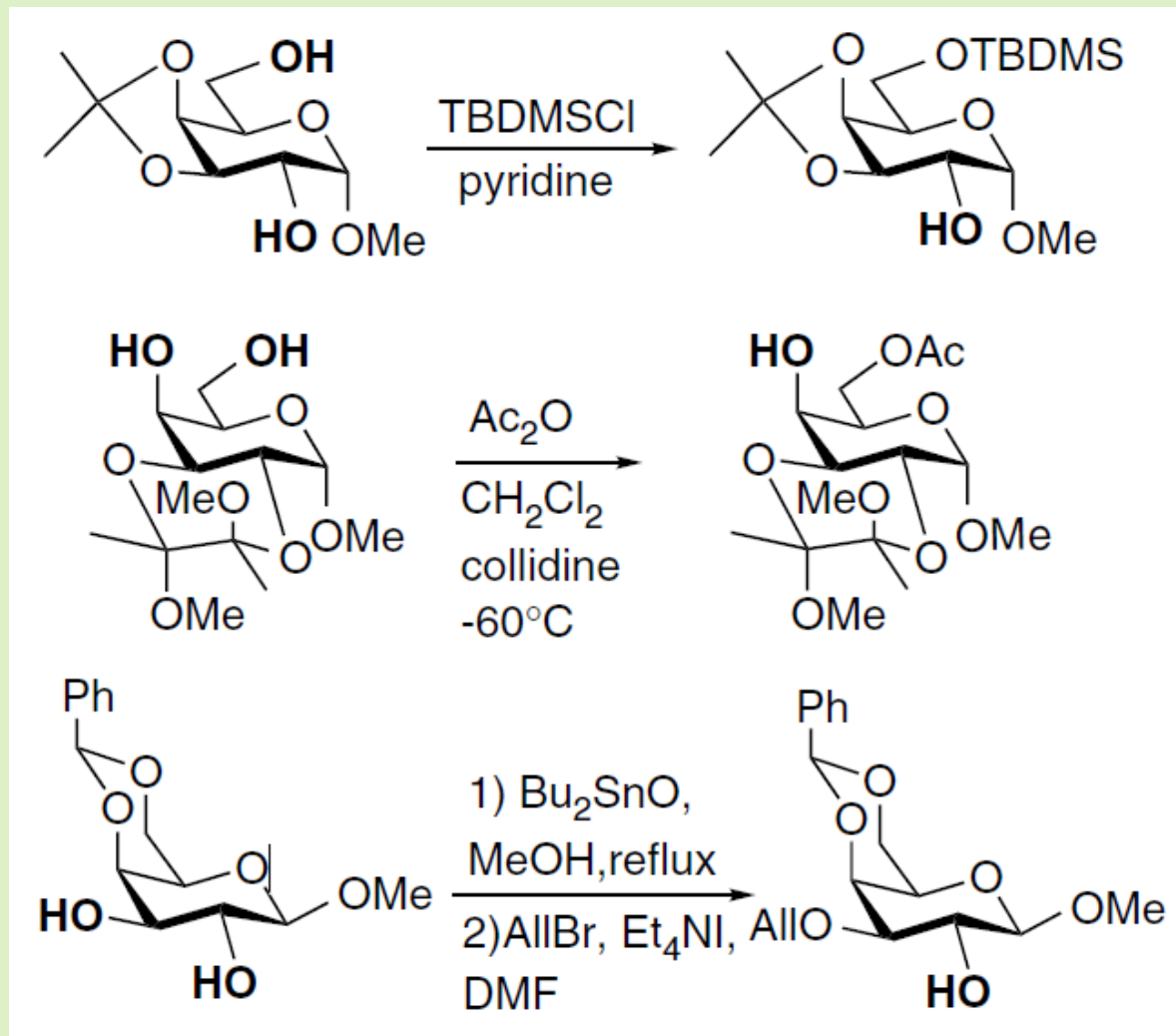
Селективное отщепление/раскрытие ацеталей 50



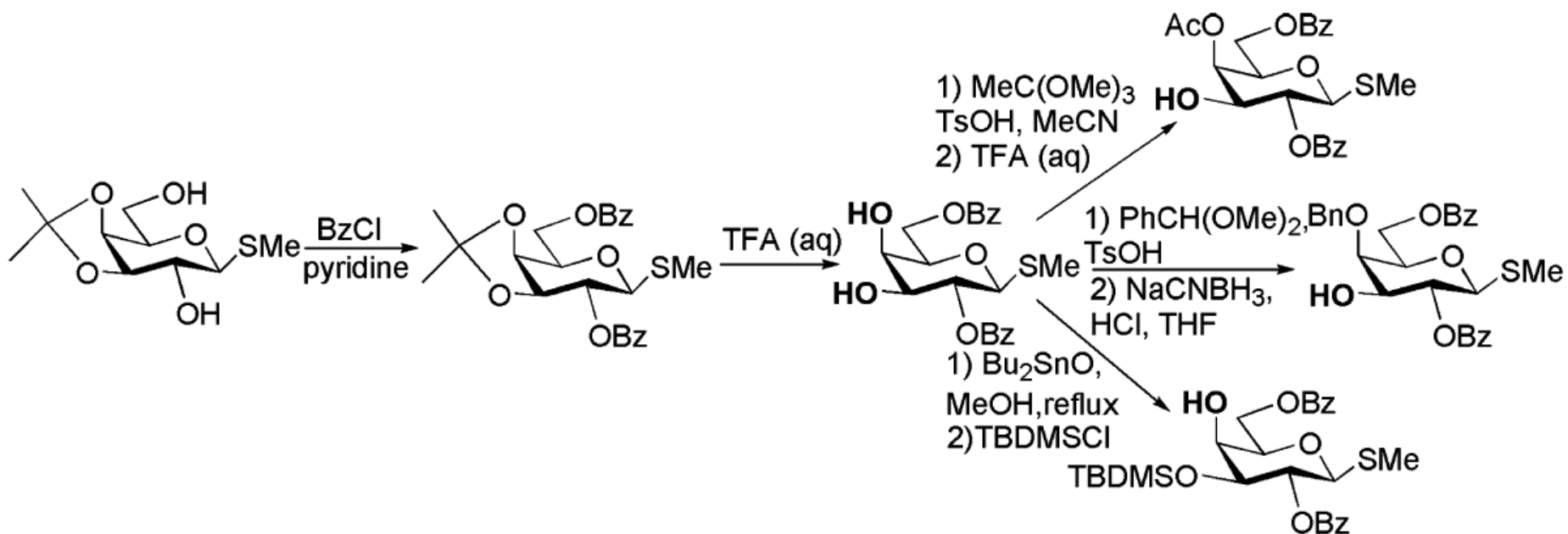
Примеры стратегий использования защитных групп

Галактоза

Примеры региоселективной защиты галактозы 52

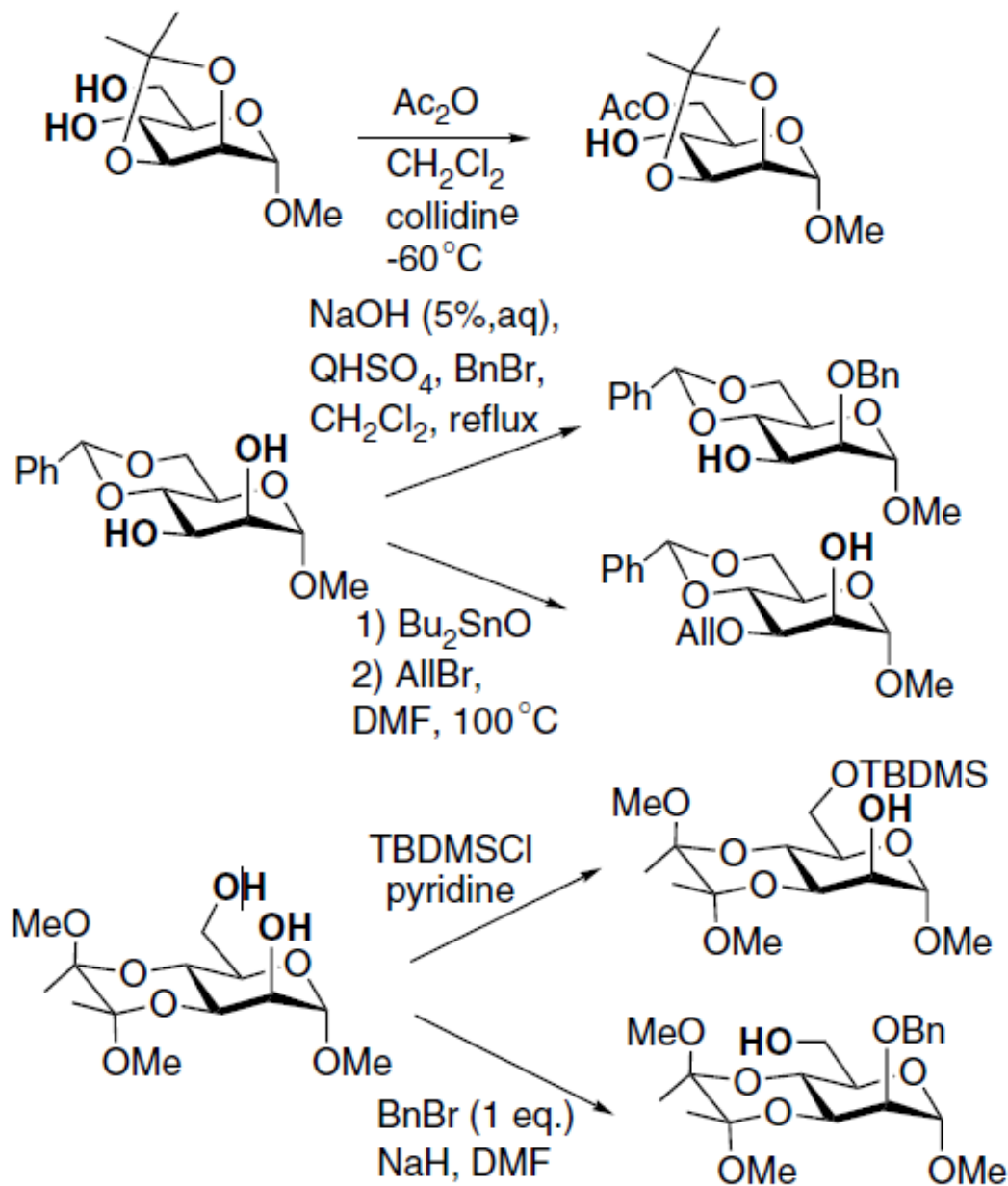


Примеры региоселективной защиты галактозы 53

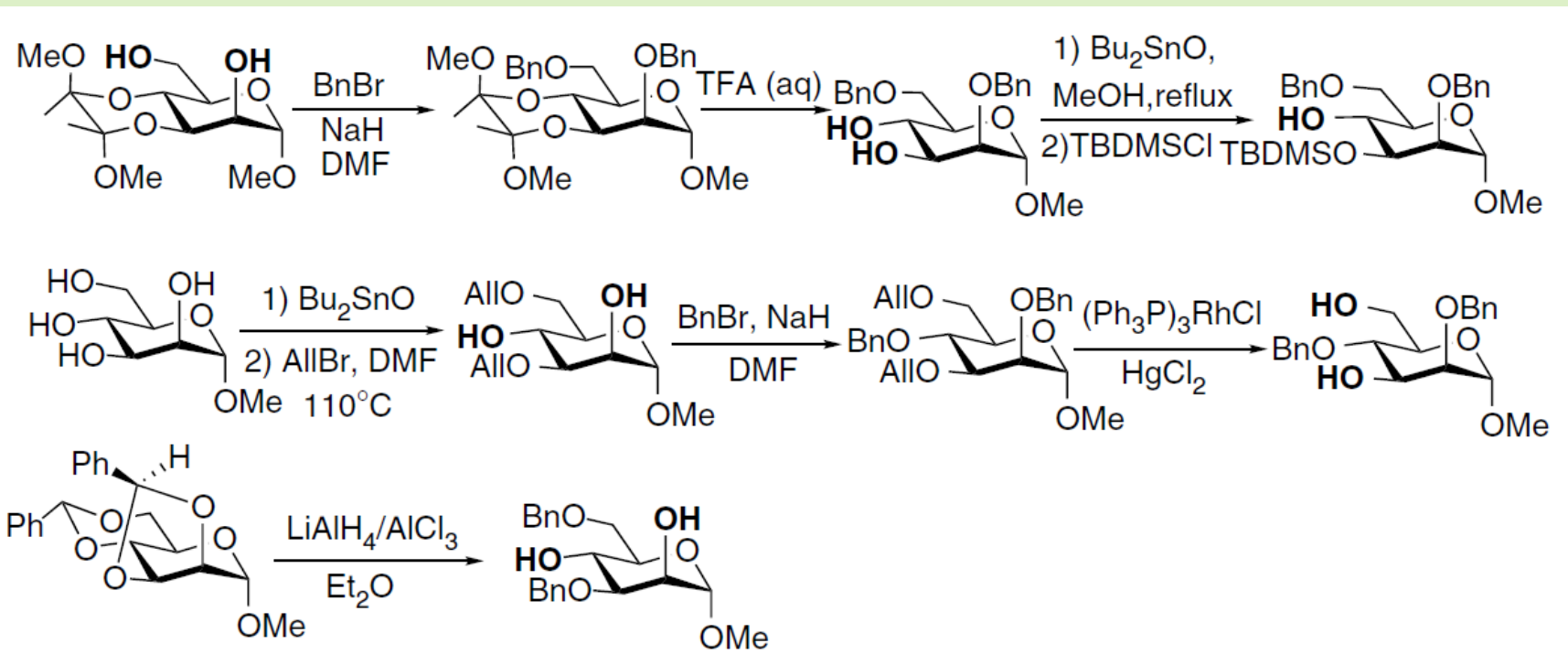


Примеры стратегий использования защитных групп

Манноза



Примеры региоселективной защиты маннозы 56

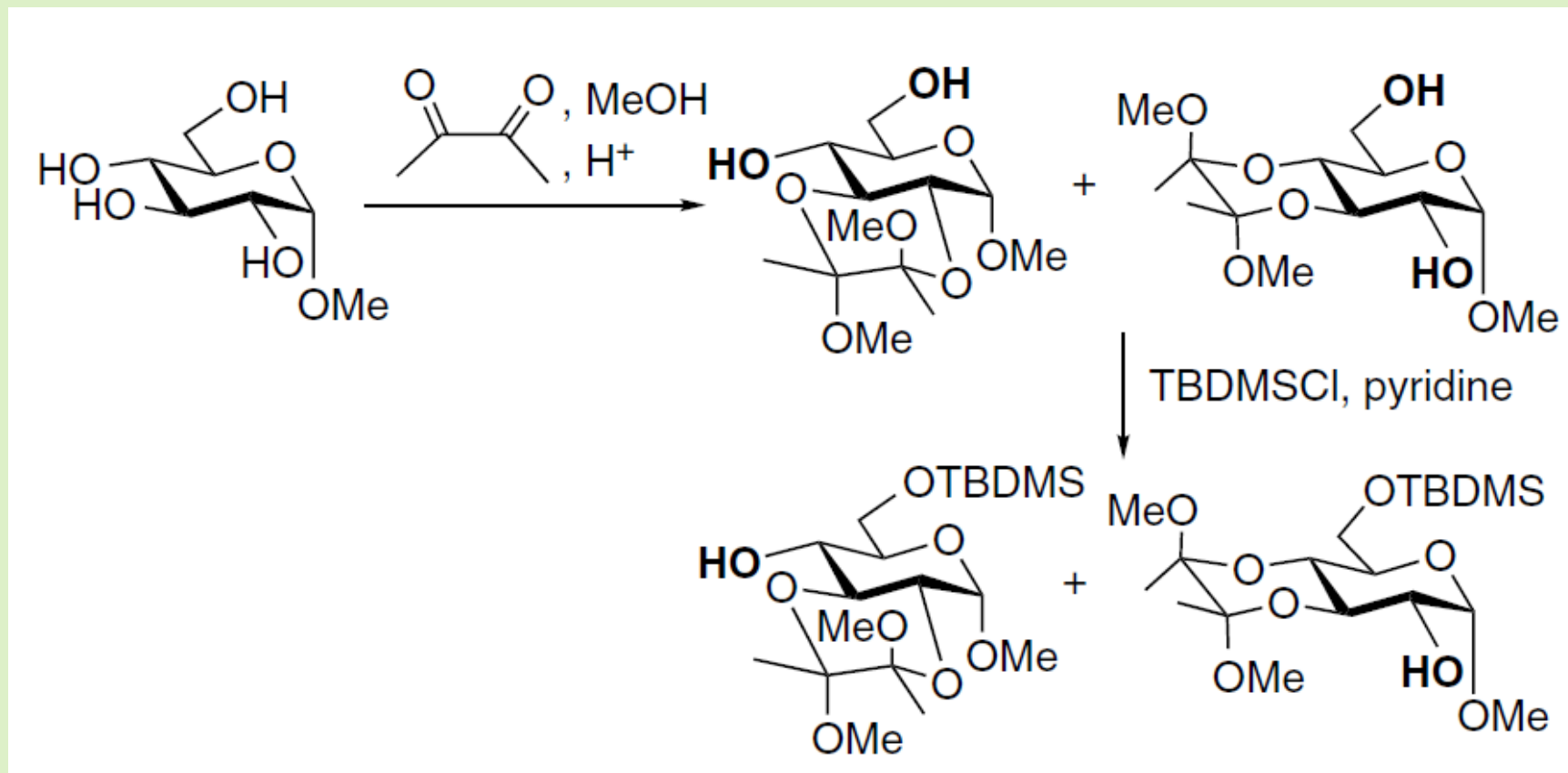


Примеры стратегий использования защитных групп

Глюкоза

Примеры региоселективной защиты глюкозы

58

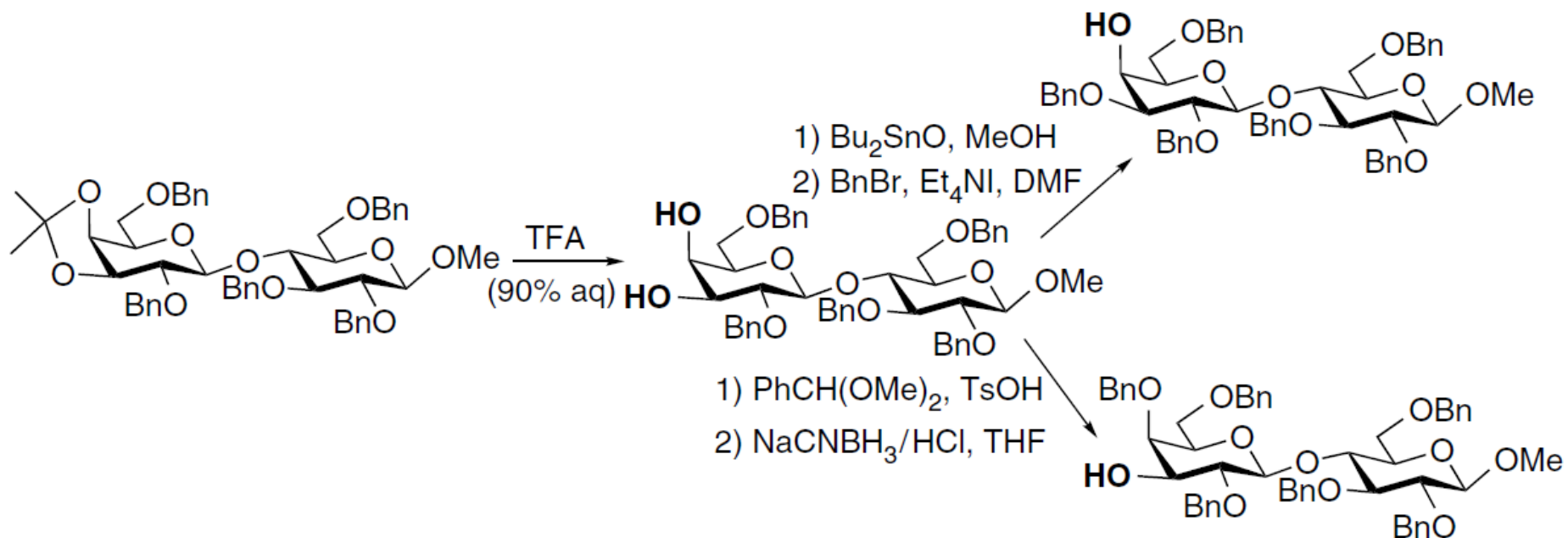


Примеры стратегий использования защитных групп

Дисахарид лактоза

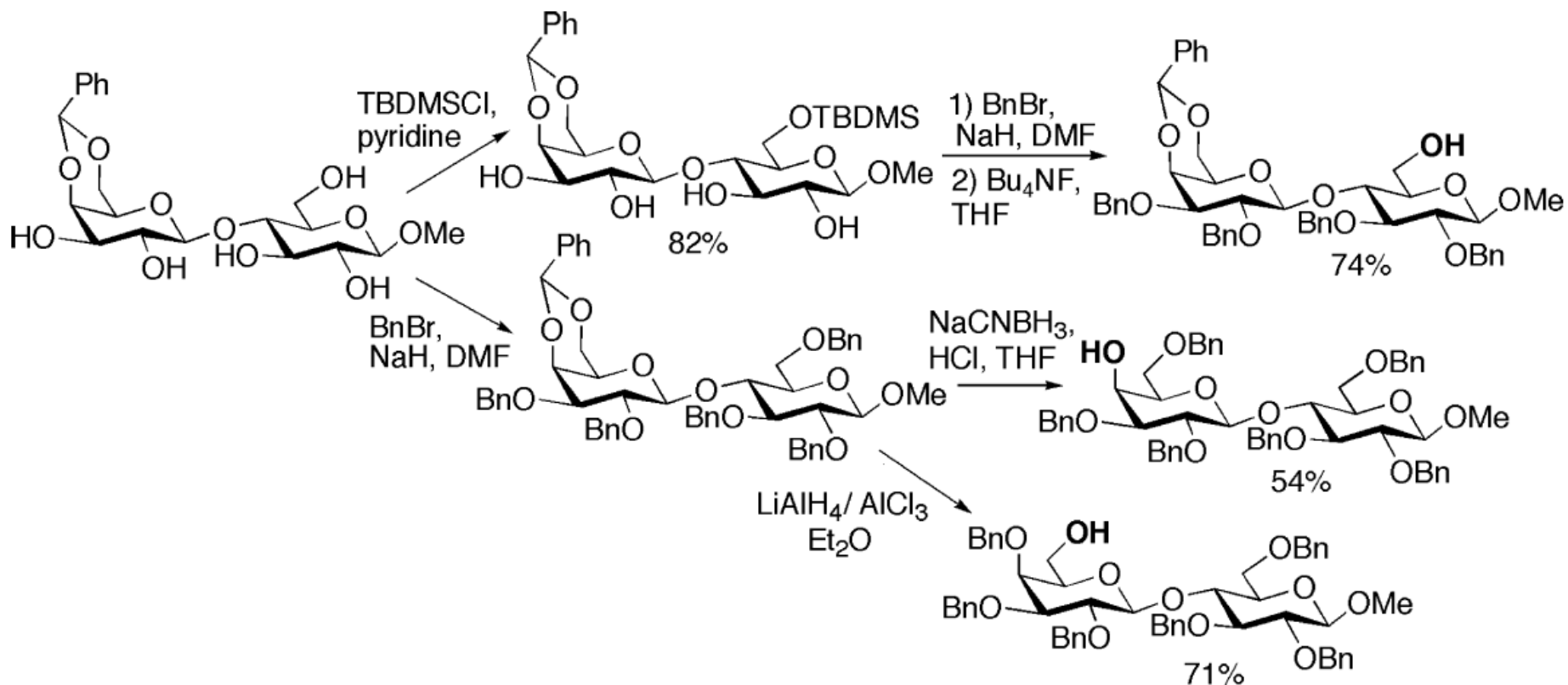
Примеры региоселективной защиты лактозы

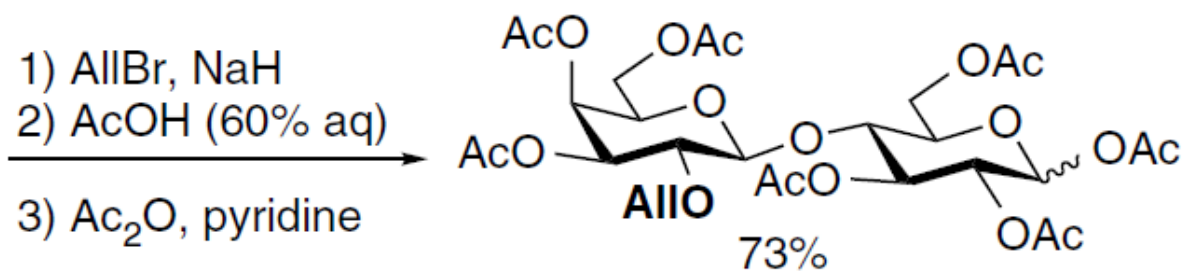
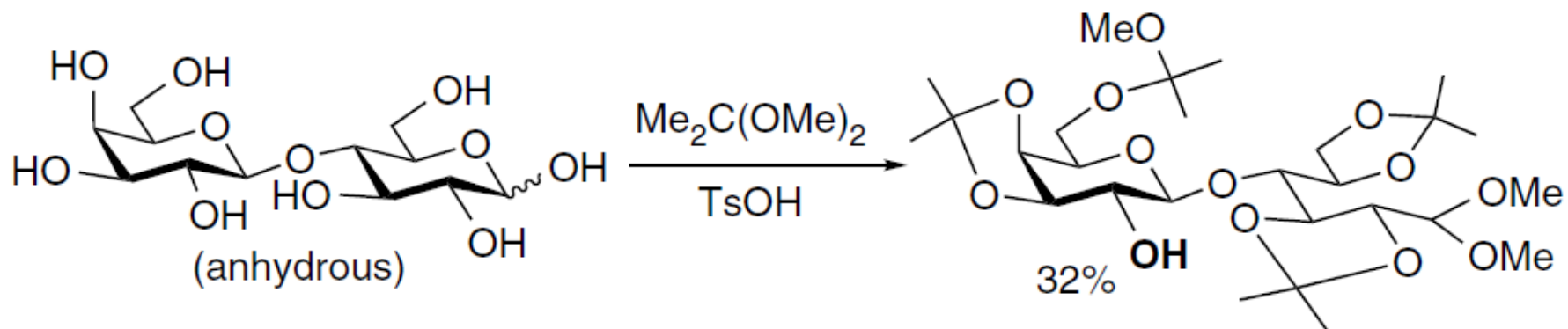
60



Примеры региоселективной защиты лактозы

61

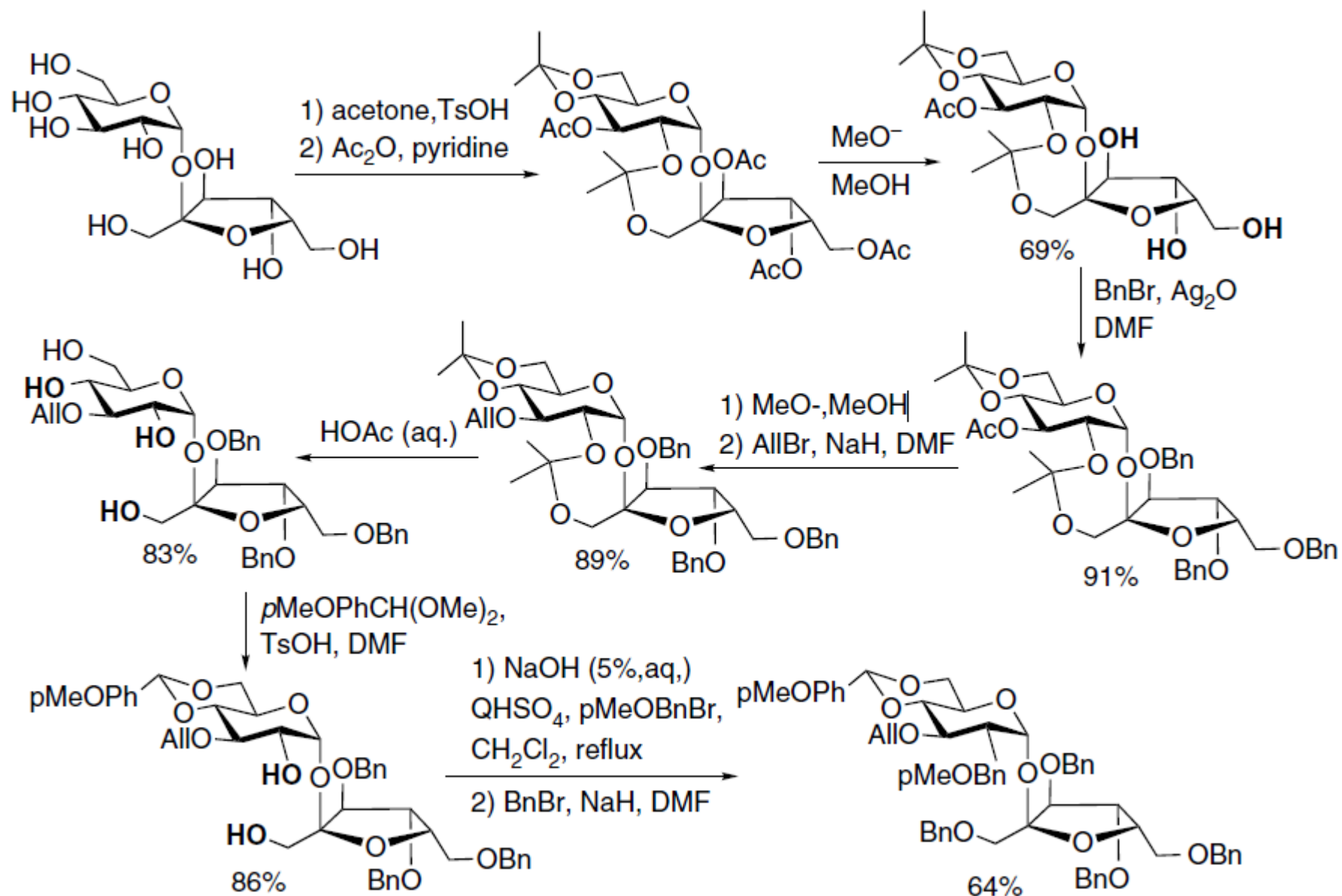




Примеры стратегий использования защитных групп

Дисахарид сахароза

Примеры региоселективной защиты сахарозы 64

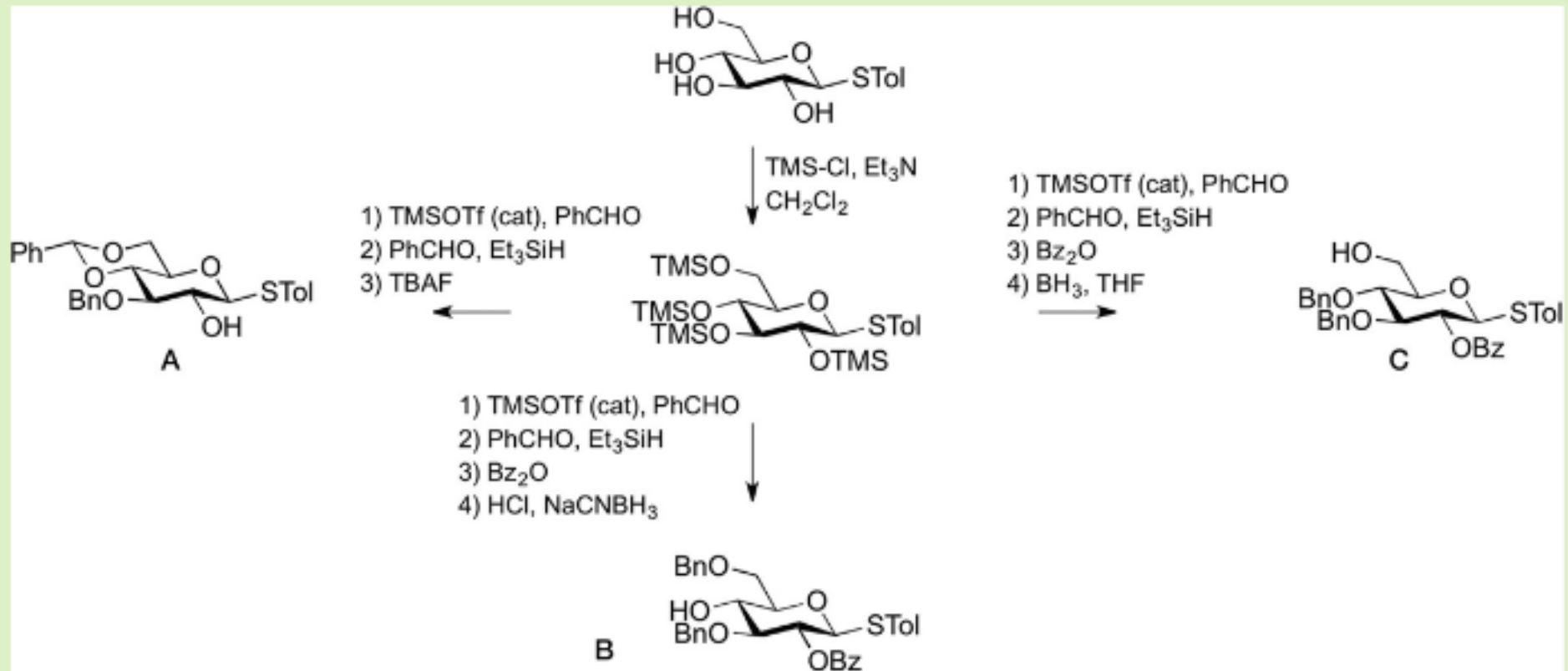


Примеры стратегий использования защитных групп

One-pot процедура для региоселективной защиты различных гидроксильных групп

One-pot процедура для региоселективной защиты различных гидроксильных групп: глюкоза

66



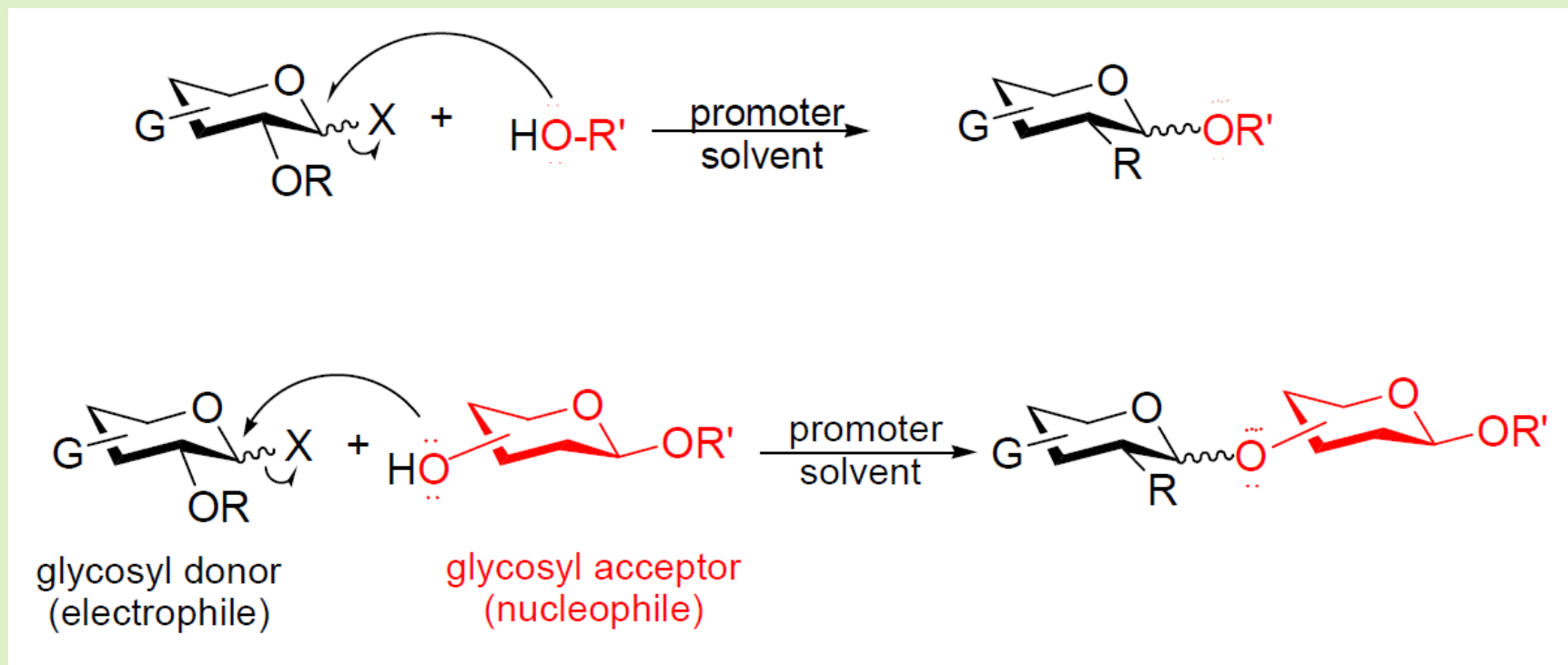
Wang, C.-C. *et al. Nature* **2007**, 446, 896-899.

Essentials of Glycobiology, Third Edition, 2017

Реакции гликозилирования

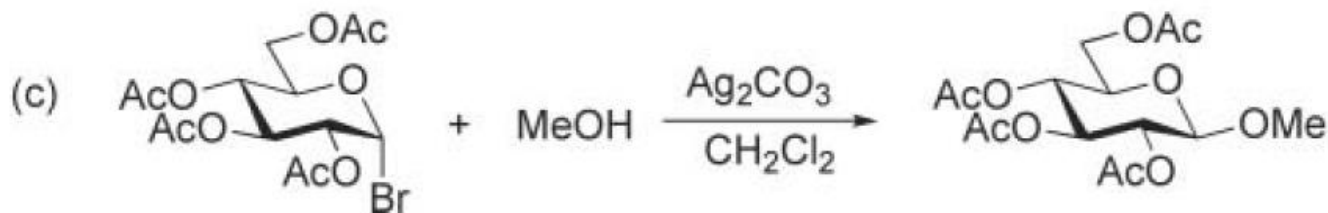
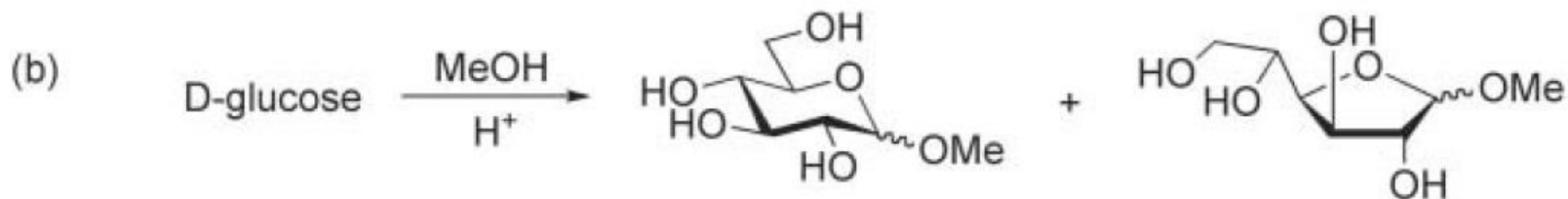
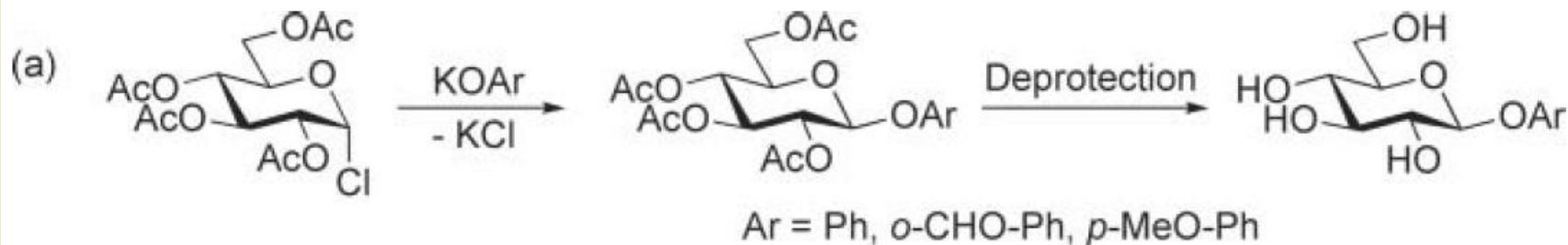
Общая схема реакции гликозилирования

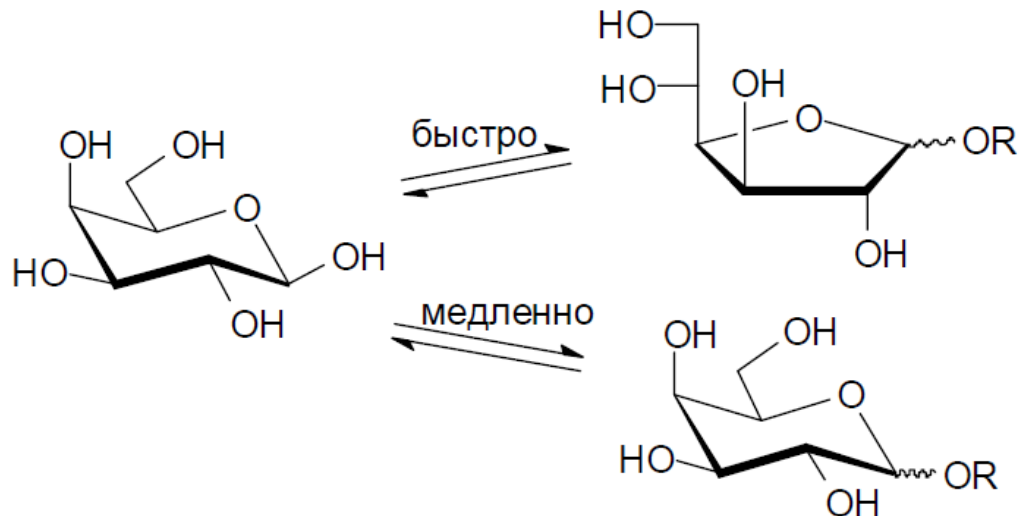
68



Первые примеры гликозилирования (XIX-XX вв.) 69

- a) Михаэль (1879)
- b) Фишер (1893)
- c) Кенигс–Кнорр (1901)



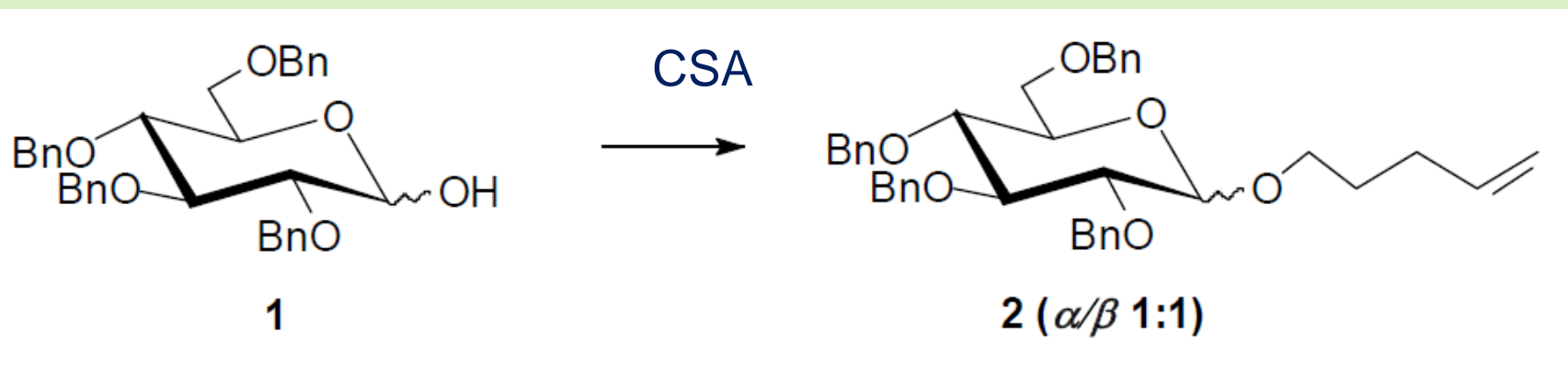


Гидроксилы не защищены, но реагирует только 1-ОН.

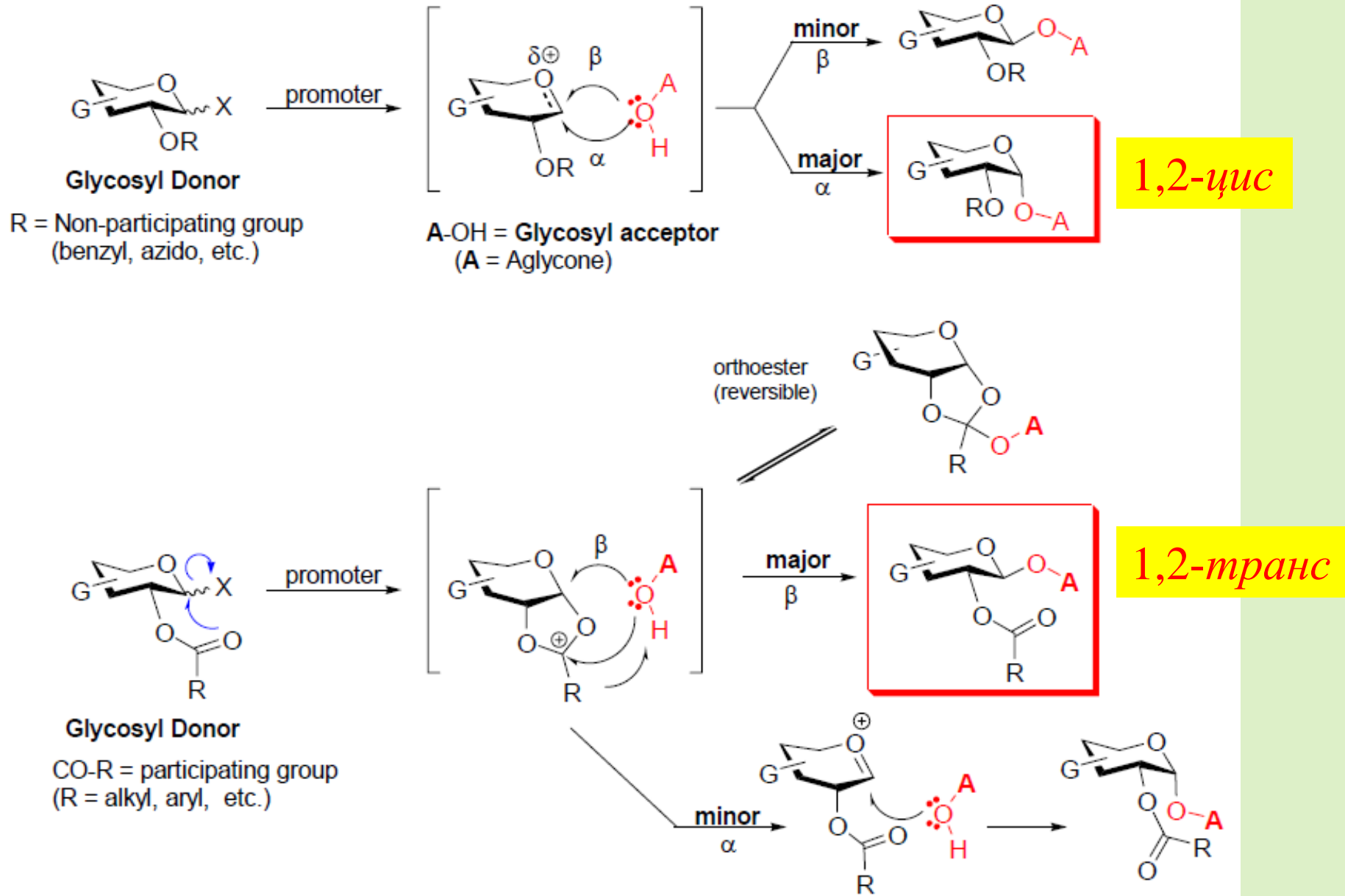
Реакцию обычно проводят в среде спирта (растворитель).

Катализаторы – сильные кислоты:

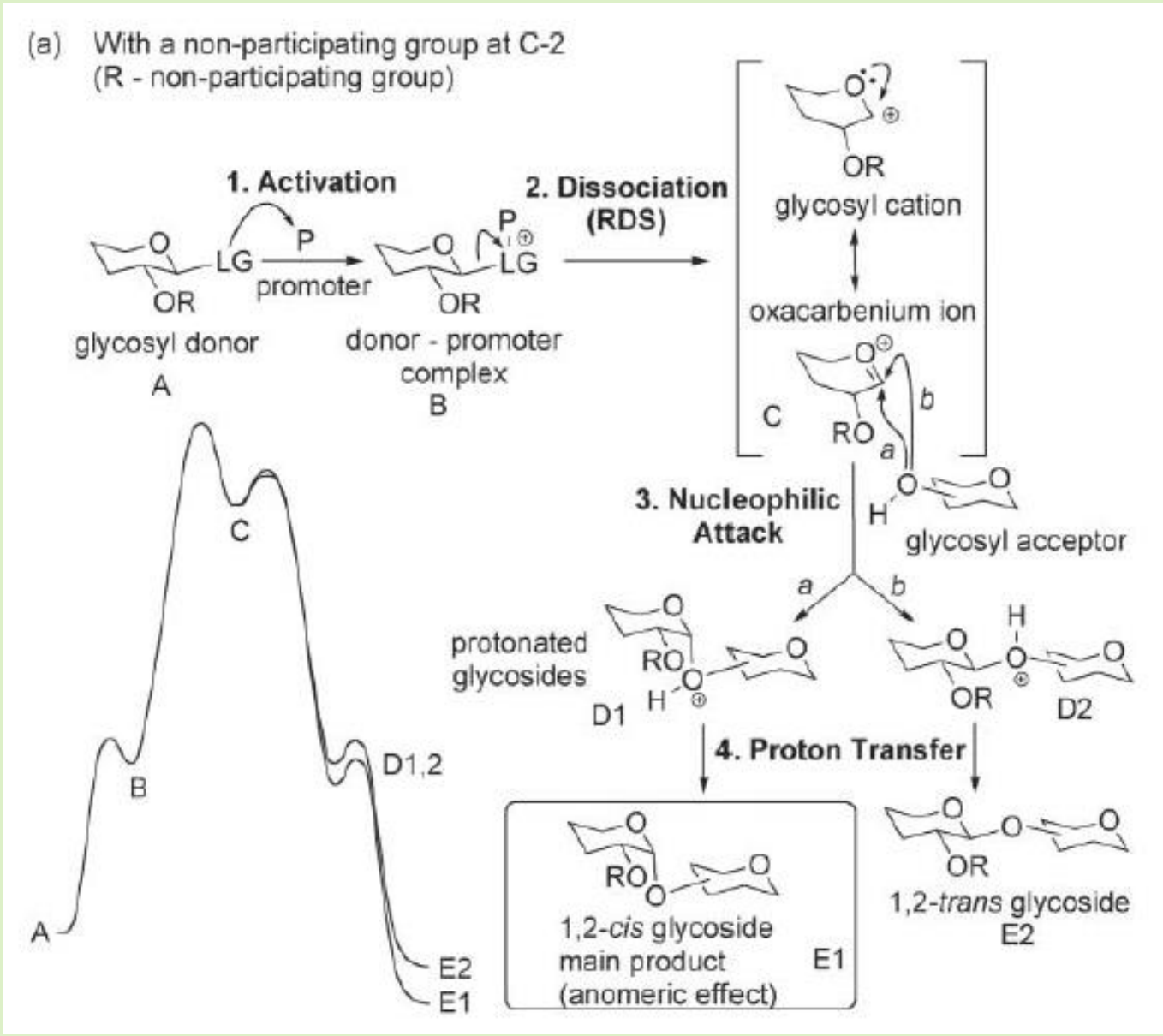
- HCl (безводн.)
- Ионообменные смолы (H⁺)
- TsOH или CSA
- TfOH
- BF₃·Et₂O
- FeCl₃



Механизм стереоконтроля при гликозилровании 71

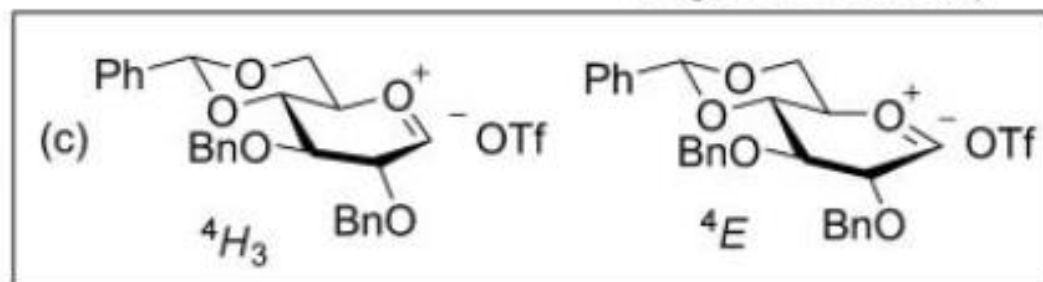
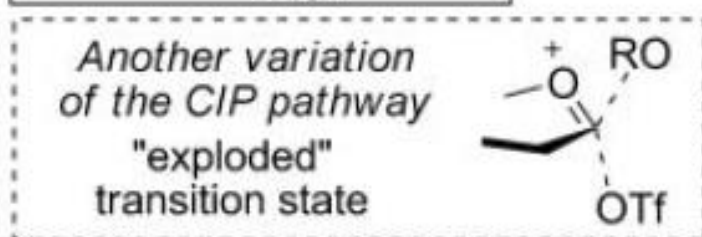
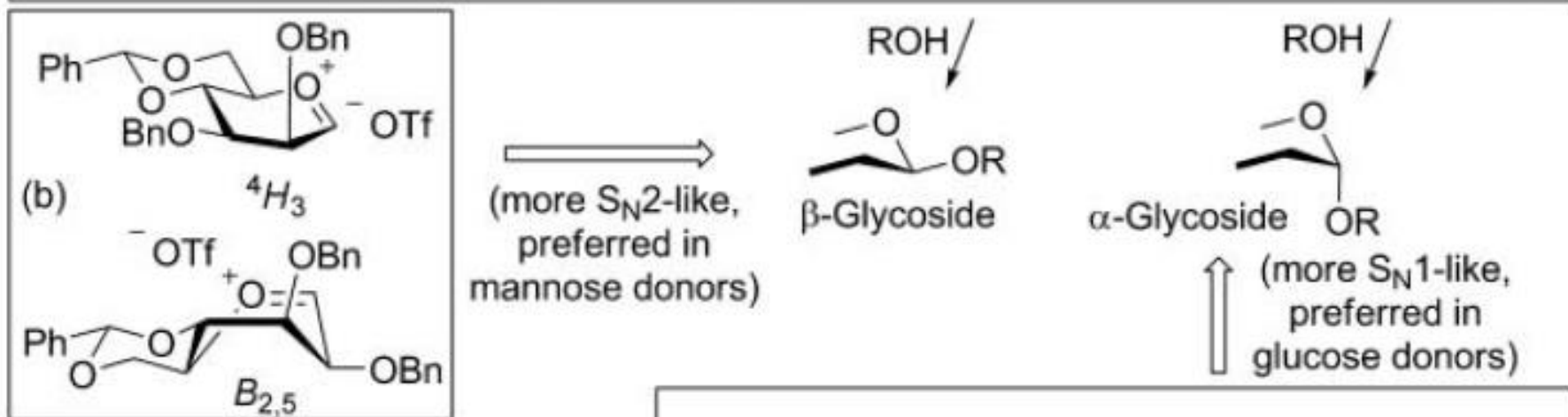
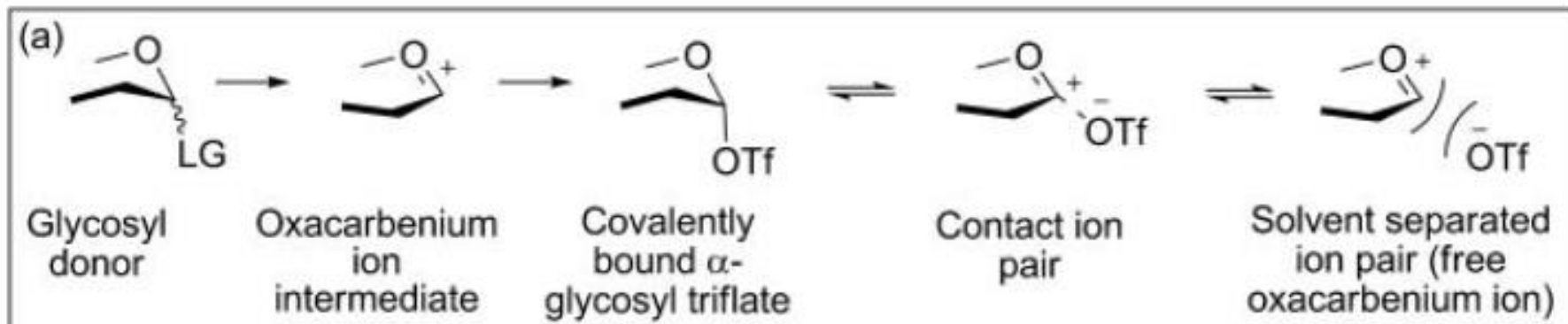


Гликозил-доноры с несоучаствующими группами: 72 причины стереоконтроля



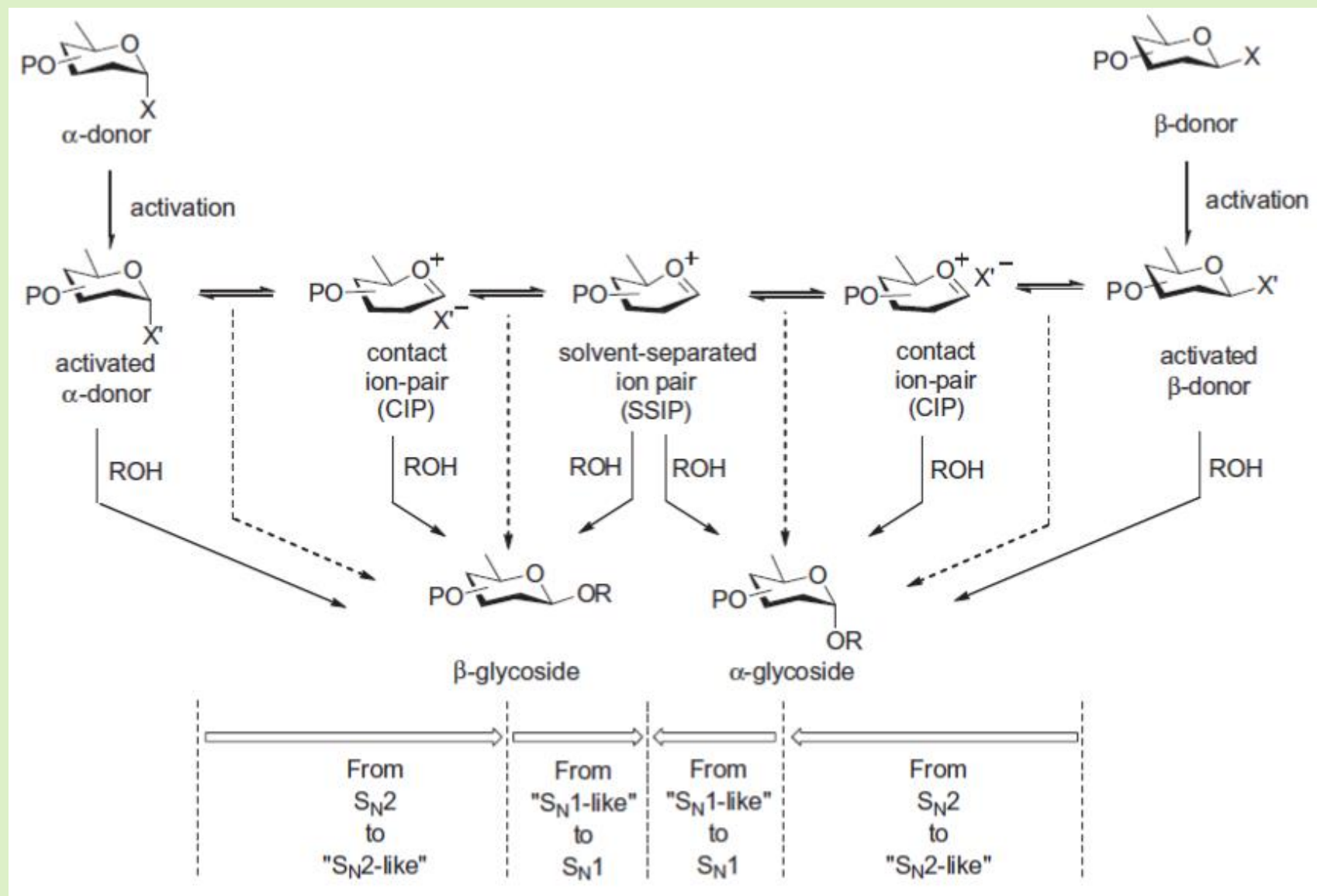
Конформация гликозил-катиона определяет стереоселективность гликозилирования

73



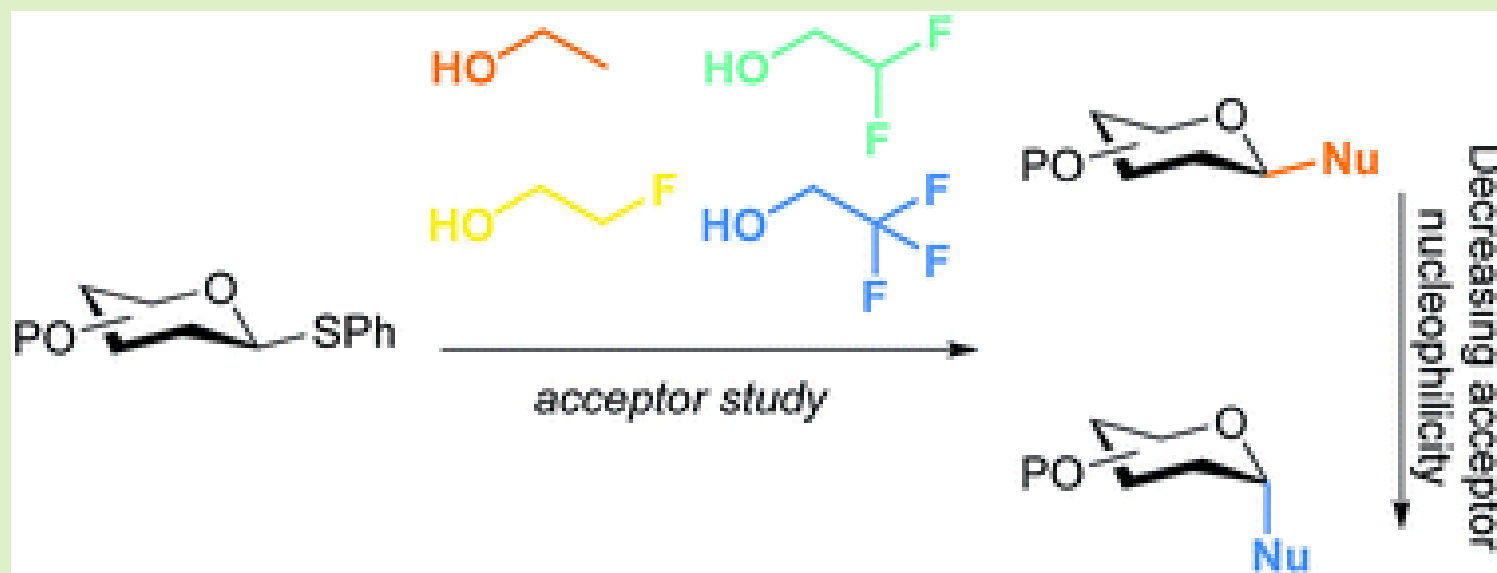
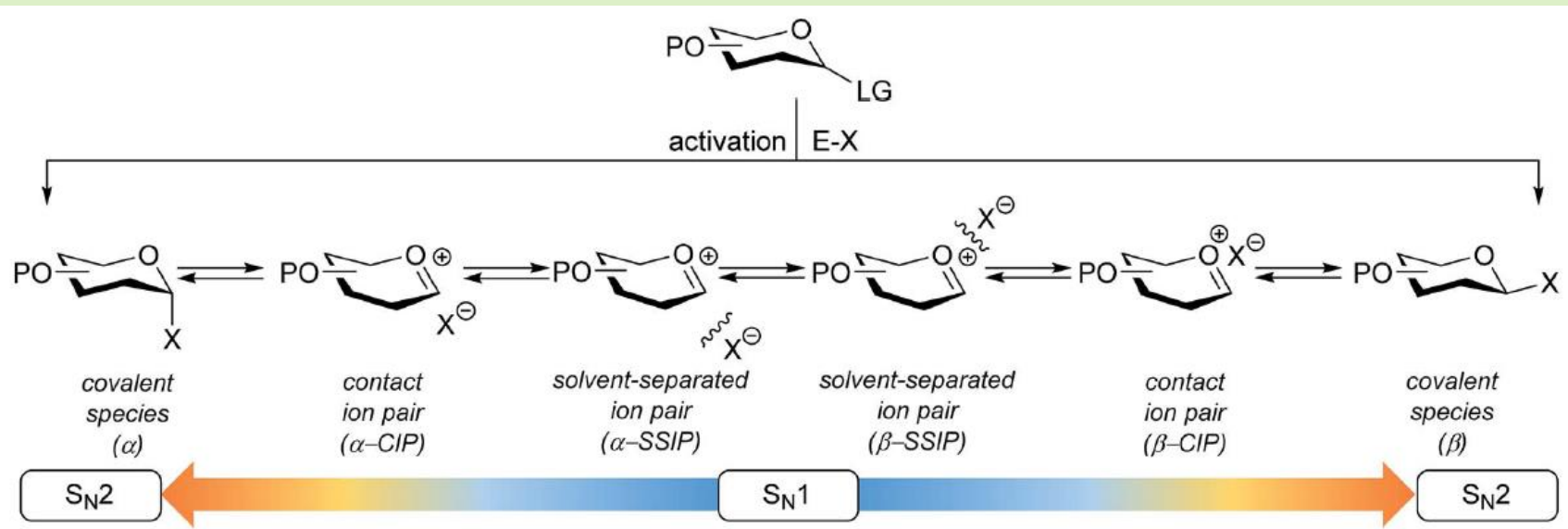
Современный взгляд на гликозилирование: континуум S_N1-S_N2 механизмов реакции

74



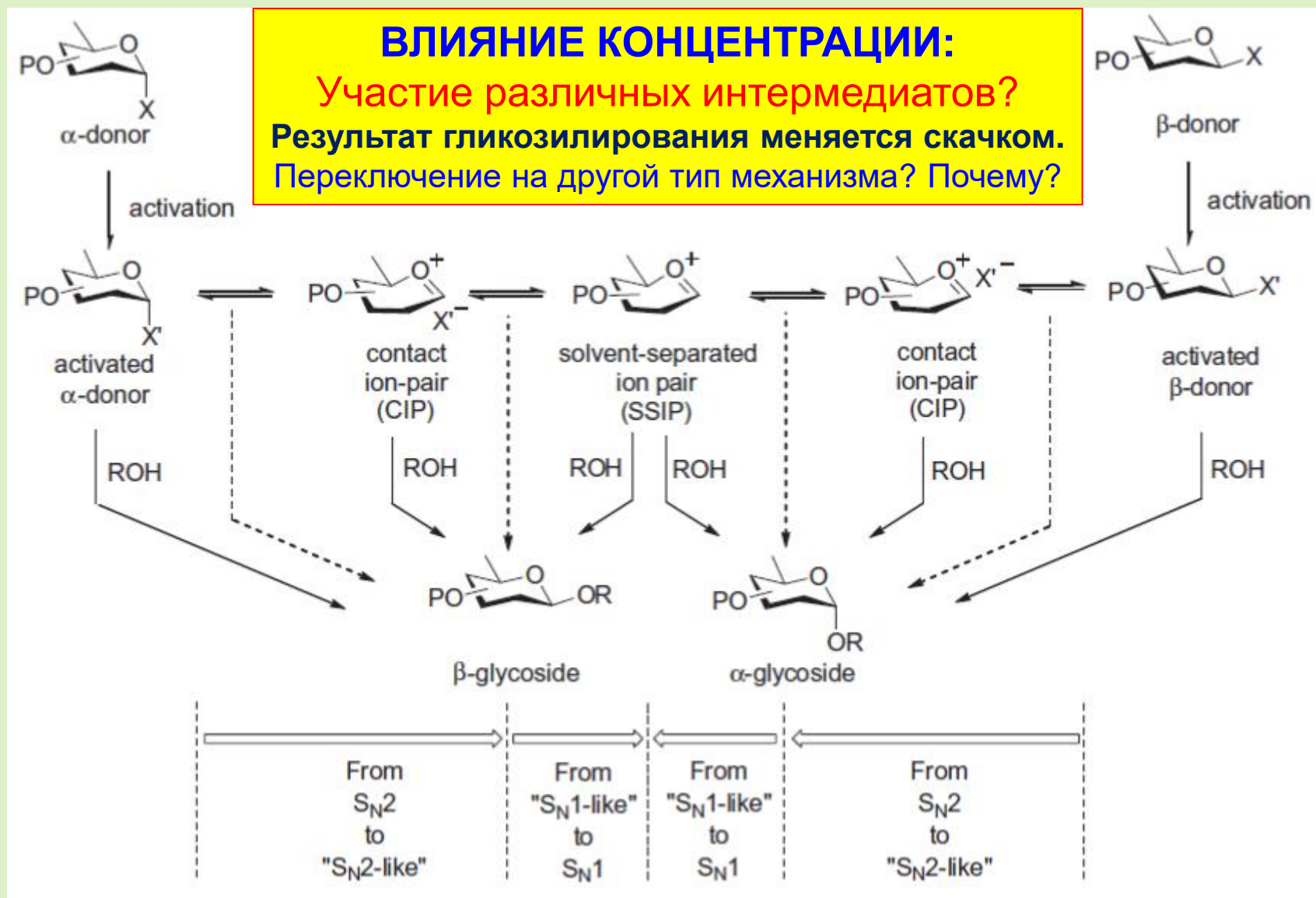
Современный взгляд на гликозилирование: влияние нуклеофильности гликозил-акцептора

75



Современный взгляд на гликозилирование: влияние концентрации реагентов

76



Современный взгляд на гликозилирование: влияние концентрации реагентов

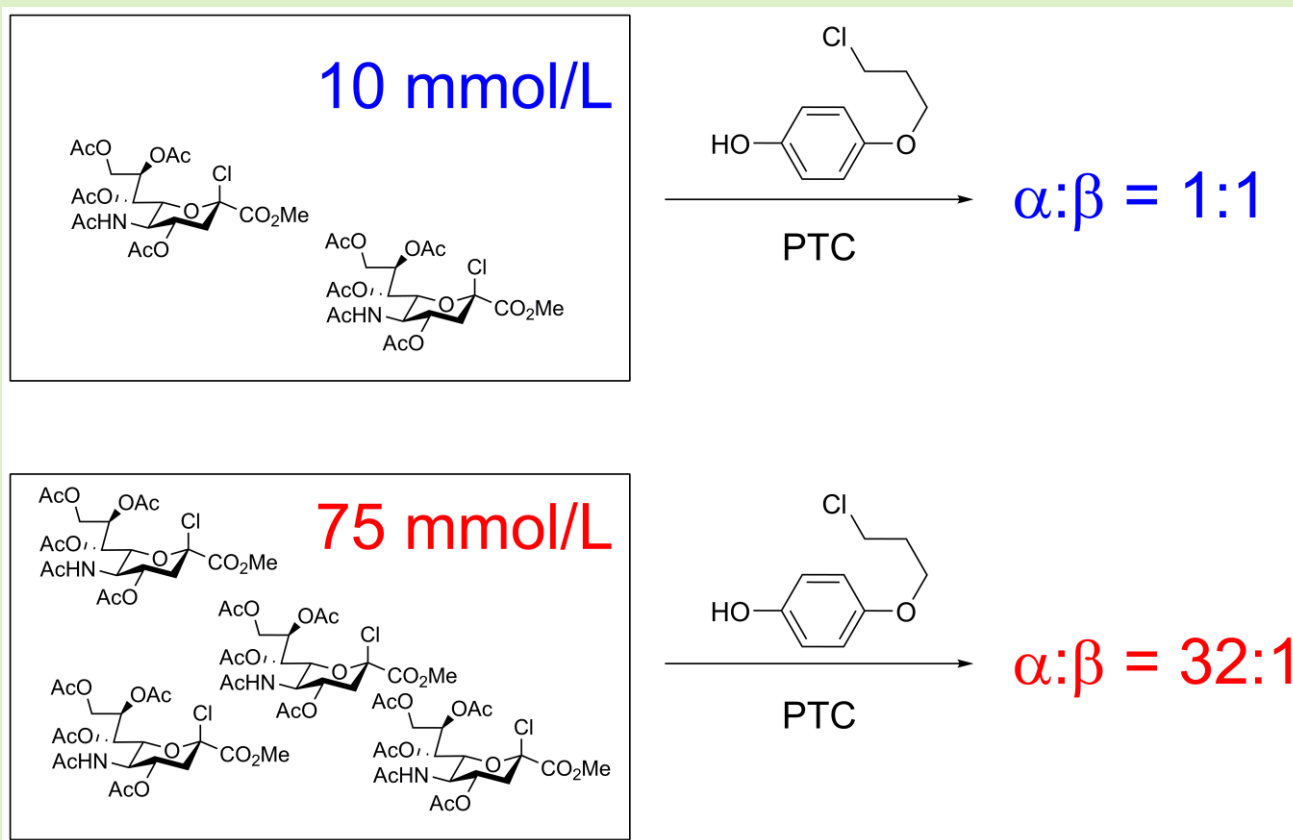
77

ВЛИЯНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ:

Участие различных интермедиатов?

Результат гликозилирования меняется скачком.

Переключение на другой тип механизма? Почему?



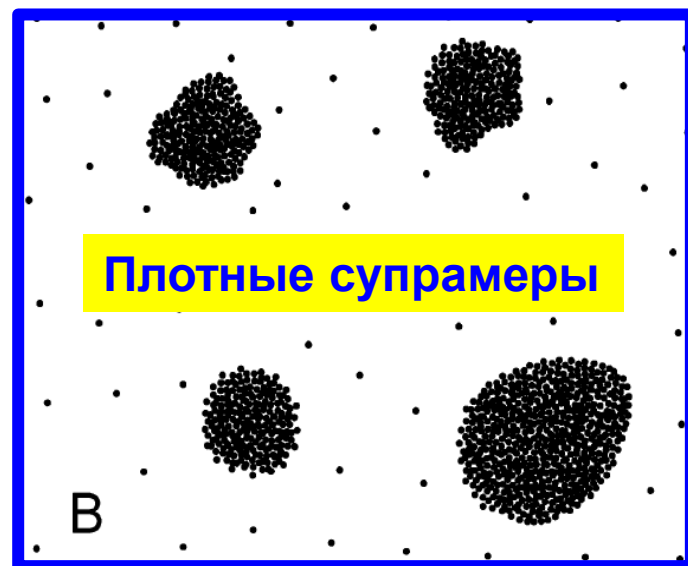
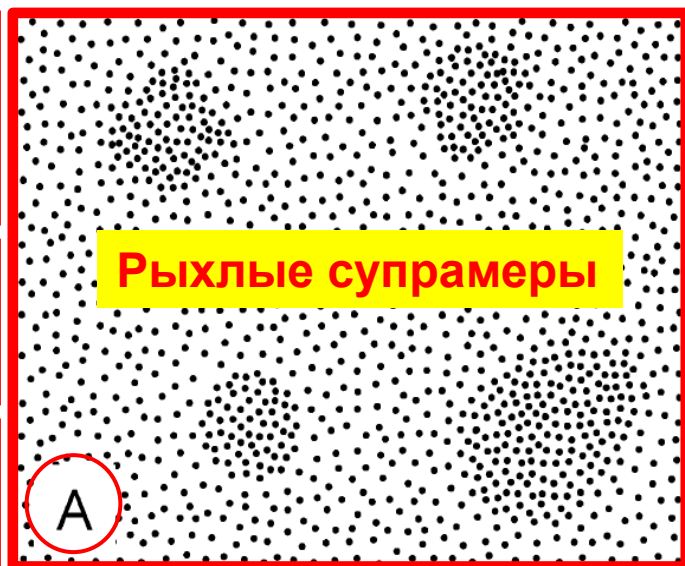
Доменная структура растворов

- Установлено [1–4], что в реальных растворах растворенное вещество распределено в объеме раствора крайне неоднородно. В растворах присутствуют **области сгущения** молекул растворенного вещества – домены раствора (**супрамеры**) – и области разрежения [1].
- Эти нано- и мезоразмерные **неоднородности** (размеры от ~1 нм до 10^2 – 10^3 нм) – **реальные** и **дискретные объекты**. Их можно осадить центрифугированием или отфильтровать; они детектируются с помощью СРС/ДРС и NTA [1–3].
- Супрамеры могут представлять собой как **рыхлые** агрегаты, включающие молекулы растворителя (**вариант А**), так и более **плотные** кластеры (**вариант В**).

Изучено >100 комбинаций растворенное вещество –растворитель

В одном домене 10^3 – 10^8 молекул (10^{13} – 10^{16} доменов/л)

Классическая агрегация в исследованных растворах отсутствует (данные осмометрии)



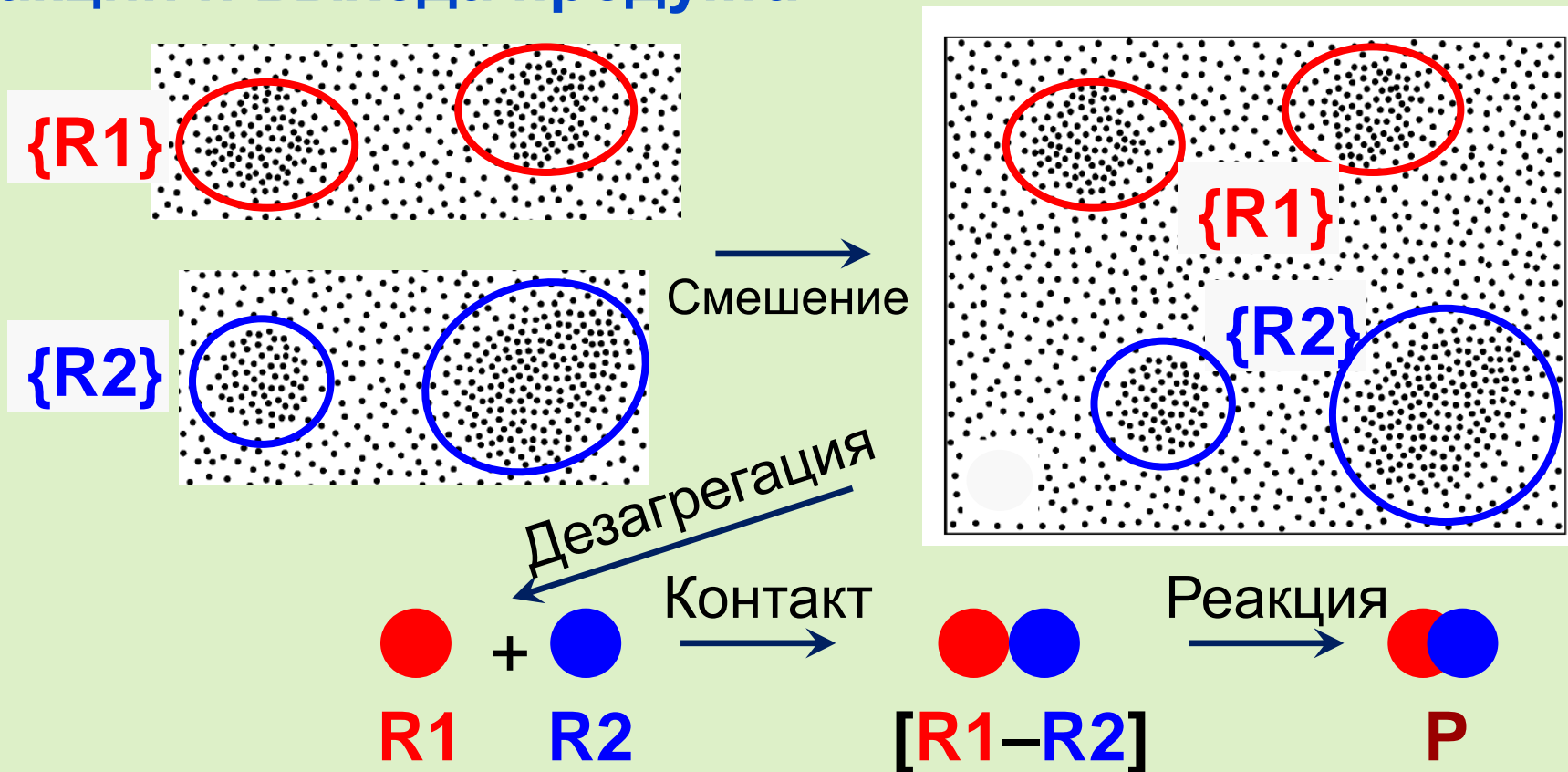
[1] Обзор: M. Sedláč, *Front. Soft Matter* **2023**, 3, 1225709.

[2] D. Subramanian *et al.* *J. Phys. Chem. B* **2014**, 118, 5994.

[3] Обзор: L.O. Kononov, *RSC Adv.* **2015**, 5, 46718.

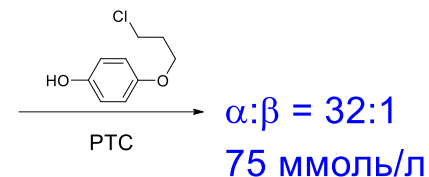
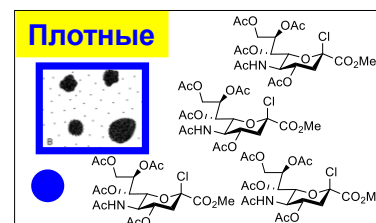
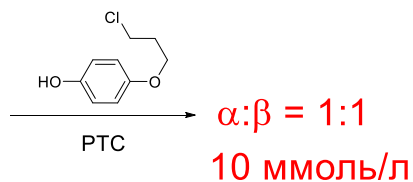
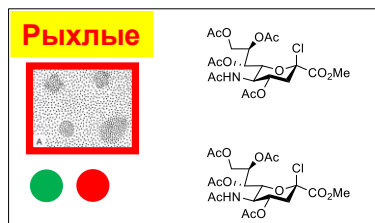
[4] Обзор: W. Kunz *et al.* *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **2016**, 22, 113.

Структура раствора – ключ к модулированию реакционной способности, стереоселективности реакции и выхода продукта



- Молекулы реагентов ВНУТРИ супрамеров $\{R1\}$ и $\{R2\}$ не реагируют.
- Молекулы могут реагировать на ПОВЕРХНОСТИ супрамера.
- Асимметрическое окружение → СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОСТЬ.

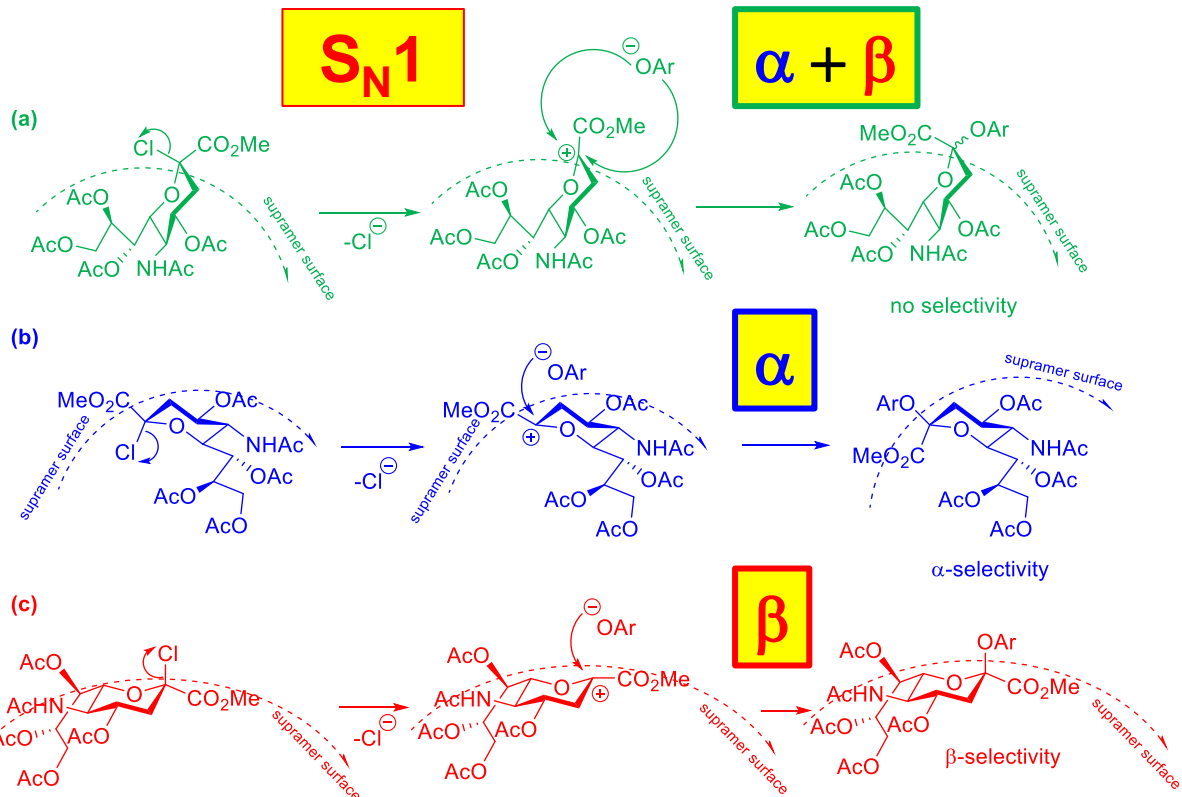
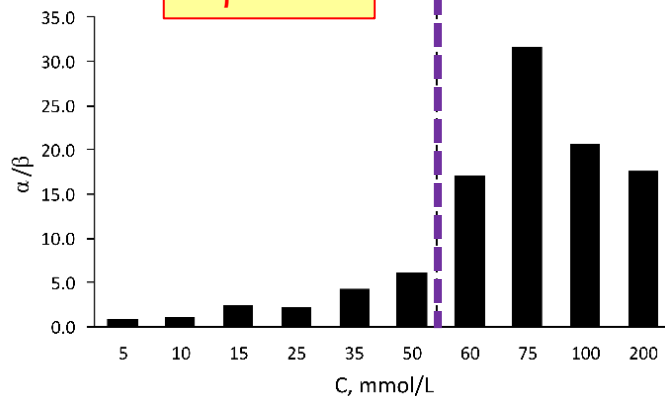
Современный взгляд на гликозилирование: стереоселективность определяется презентацией реакционных центров на поверхности супрамеров



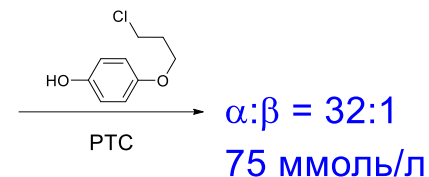
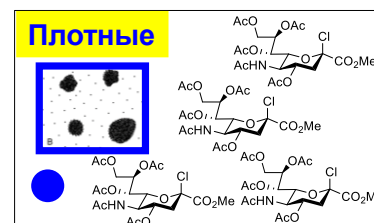
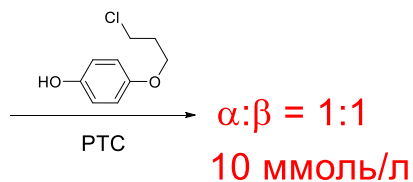
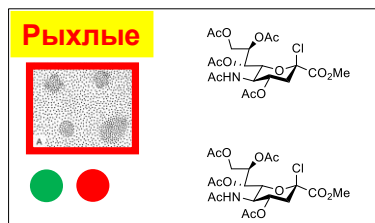
Супрамерный состав (●) и
стереоселективность ($\alpha:\beta$)

$\alpha:\beta \geq 17$

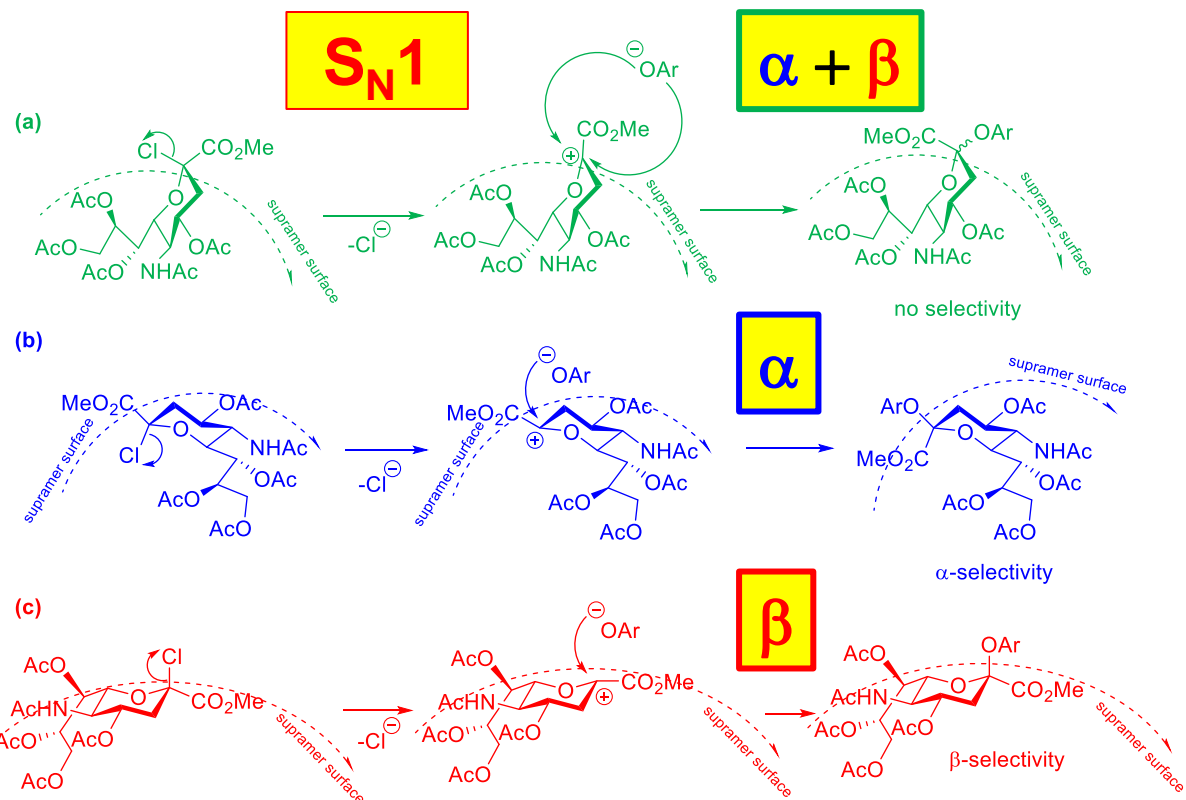
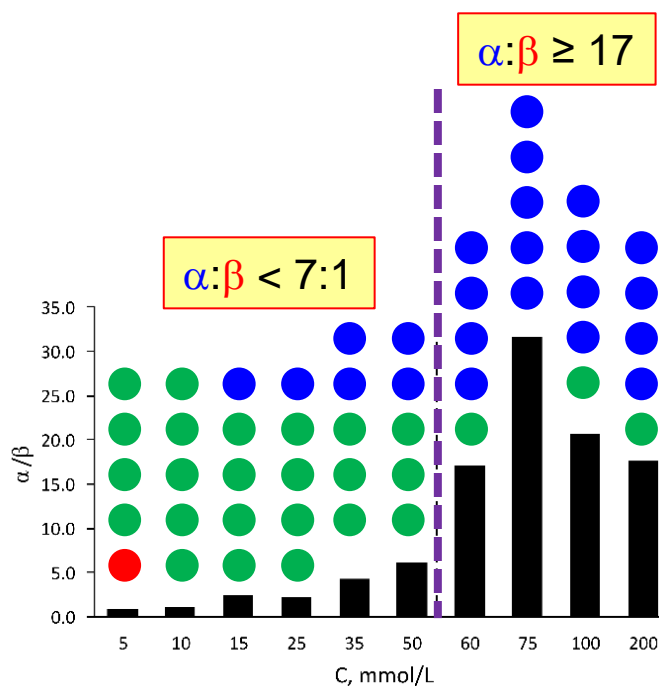
$\alpha:\beta < 7:1$



Современный взгляд на гликозилирование: стереоселективность определяется презентацией реакционных центров на поверхности супрамеров

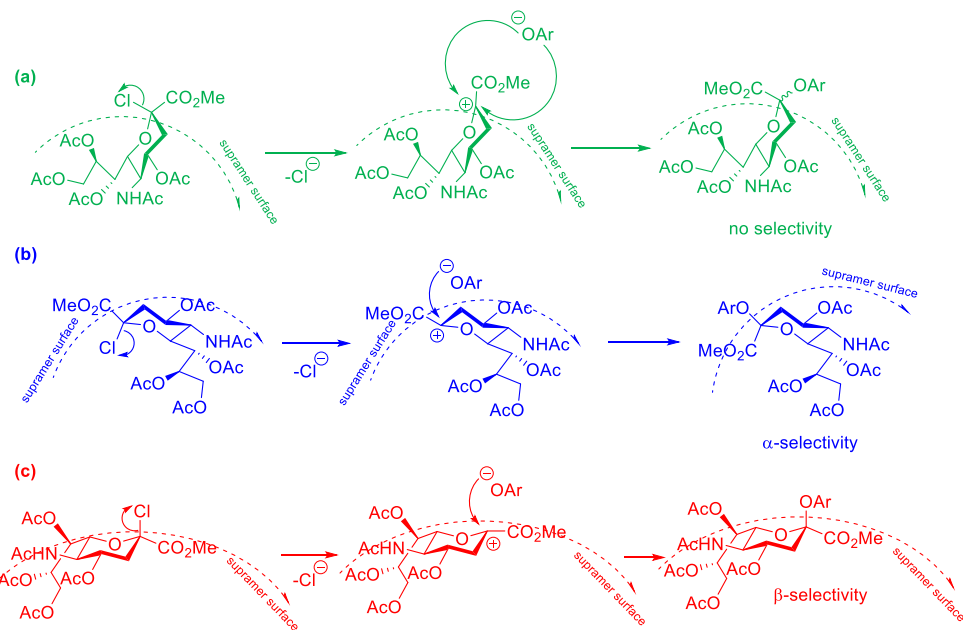
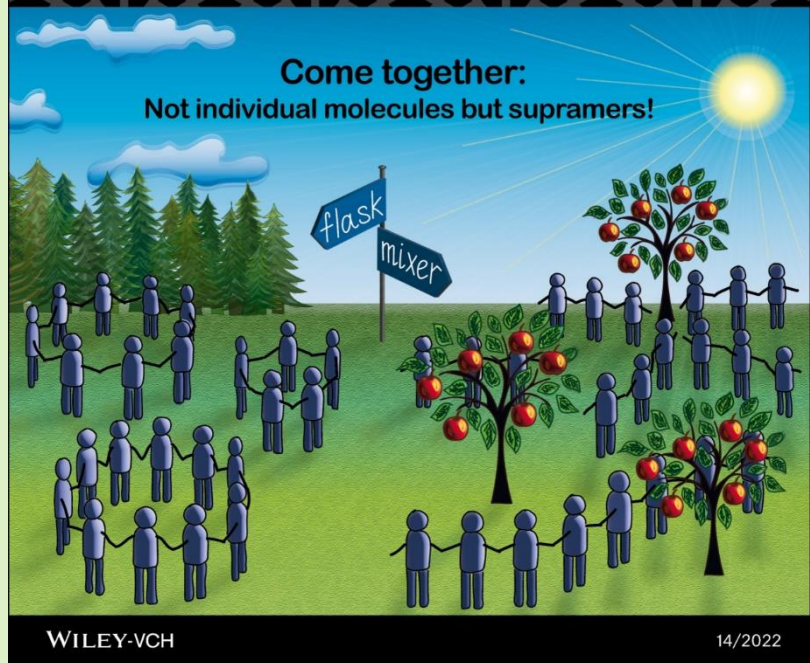
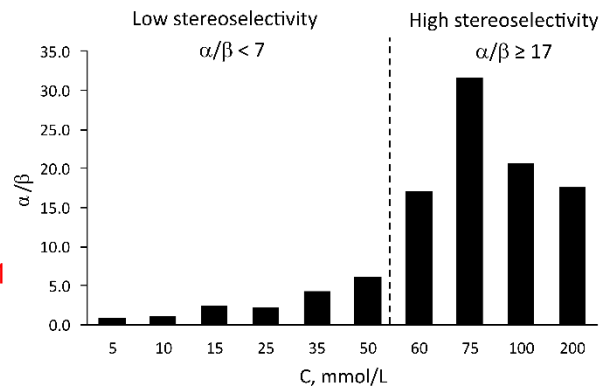
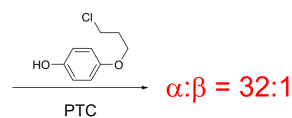
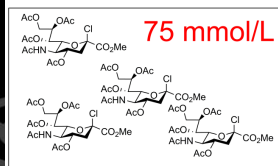
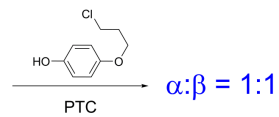
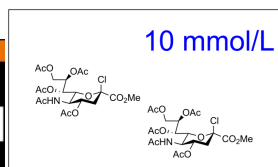
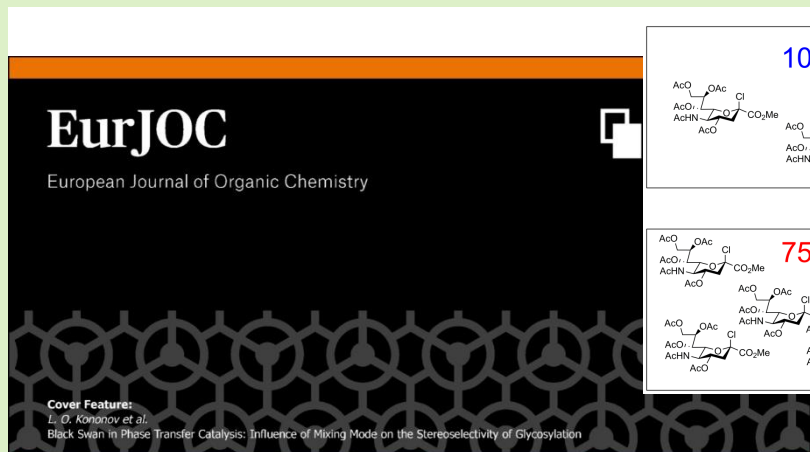


Супрамерный состав (●) и
стереоселективность ($\alpha:\beta$)



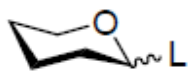
Современный взгляд на гликозилирование: влияние концентрации реагентов и способа смешения

82

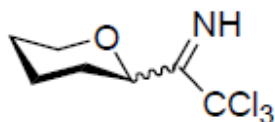


L.O. Kononov et al., *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202101377; *Catalysts* **2023**, 13, 313.

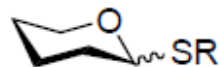
Типичные гликозил-доноры (уходящие группы) 83



Glycosyl halides
(L = F, Cl, Br)



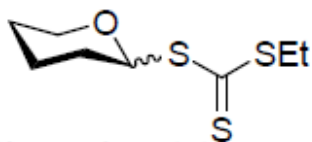
Trichloroacetimidates



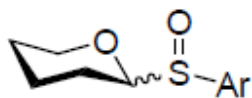
Thioglycosides



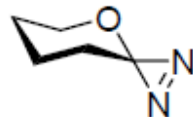
Selenoglycosides



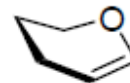
Glycosyl xantate



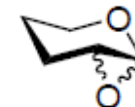
Glycosyl sulphoxide



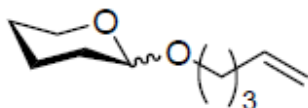
Anomeric diaziridines



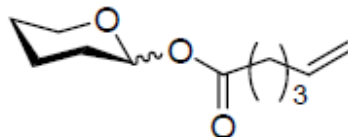
Glycals



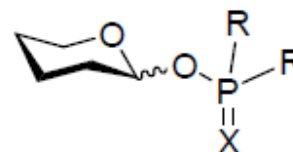
1,2-epoxide



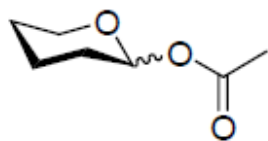
Pentenyl Glycosides



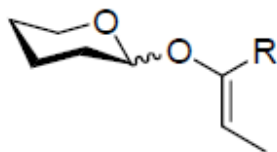
Pentenoyl Glycosides



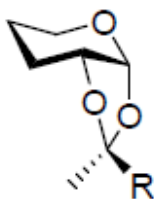
Glycosyl phosphorus
(R = Alkyl, O-alkyl,
X = O, S, lone pair)



Anomeric acetate



vinyl glycosides
(R = H, Me)

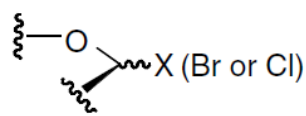
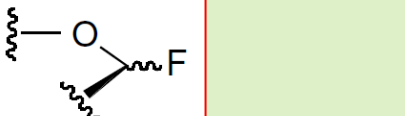
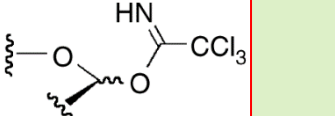
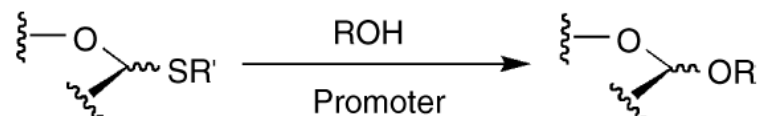
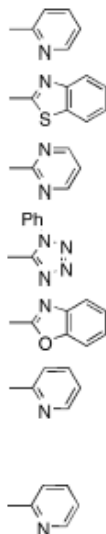


Orthoester
(R = OR', SR', CN)



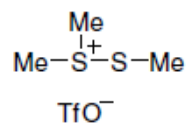
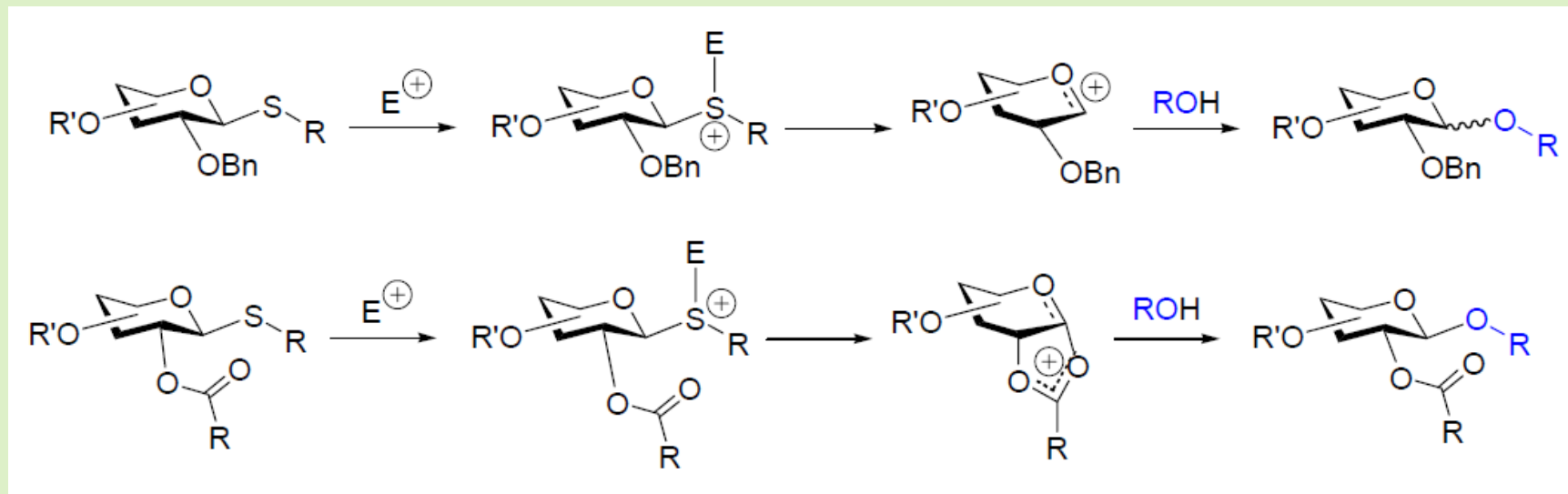
Reducing sugars

Промоторы для различных гликозил-доноров 84

			
<p>Ag₂O, Ag₂CO₃ Ag salicylate Ag imidazolate AgClO₄ AgOTf Hg(CN)₂, HgBr₂ HgO, HgBr₂ HgI₂ CdCO₃ Ag silicate Ag zeolite Ag silica alumina SnCl₄ BF₃·OEt₂ ZnCl₂ ZnCl₂-Ag imidazolate ZnCl₂-TrCl Sn(OTf)₂ Cu(OTf)₂ InCl₃ Tf₂O TfOH I₂-DDQ IBr Et₄NBr, Bu₄NBr R₄NX, aq. base -e Δ</p>	<p>SnCl₂-AgClO₄ SnCl₂-AgOTf SnCl₂-TrClO₄ SiF₄ TMSOTf BF₃·Et₂O TiF₄ TiF₄-AgClO₄ SnF₄ Cp₂MCl₂-AgClO₄, AgBF₄, AgOTf Me₂GaCl, Me₂GaOTf Bu₂SnCl₂-AgClO₄ Bu₃SnOTf Sn(OTf)₂ Cu(OTf)₂ Tf₂O LiClO₄ La(ClO₄)₃ Yb(OTf)₃ Yb(OTf)₃-ZnCl₂ La(ClO₄)₃-Sn(OTf)₂ SO₄/ZrO₂ Nafion-H Montmorillonite K-10 TfOH HClO₄ HB(C₆F₅)₄ TrB(C₆F₅)₄ SnCl₂-AgB(C₆F₅)₄ SnCl₄-AgB(C₆F₅)₄</p>	<p><i>p</i>TsOH BF₃·Et₂O TMSOTf TfOH PPTS ZnBr₂ CCl₃CHO LiClO₄ AgOTf Sn(OTf)₂ Sm(OTf)₃ Yb(OTf)₃ Cu(OTf)₂ HClO₄ HB(C₆F₅)₄ I₂-Et₃SiH I₂ MS AW 300 Acylsulfonamides</p>	<p>HgSO₄ Hg(OAc)₂ HgCl₂ Hg(OBz)₂ PhHgOTf Hg(NO₃)₂ Cu(OTf)₂ AgOTf Ph(ClO₄)₂ AgPF₆ MeOTf MeI DMTST DMTSF MeSBr MeSOTf PhSOTf PhthNSEt-TrB(C₆F₅)₄ MPBT-Tf₂O BSP-Tf₂O Ph₂SO-Tf₂O PhSeOTf PhSeNPhth-TMSOTf PhSeNPhth-Mg(ClO₄)₂ NBS NBS-TfOH NBS-Ph₂IOTf (Bu₄NOTf) NBS-LiClO₄ (LiNO₃)</p> <p>NBS-TMSOTf (Sn(OTf)₂) IDCP IDCT NIS-TfOH NIS-Yb(OTf)₃ NIS-LiClO₄ NIS-TrB(C₆F₅)₄ NISac PhIO-Tf₂O BTfB HTfB PhIO-Sn(OTf)₂ PhIO-SnCl₂-AgClO₄ PhIO-TMSCl-AgClO₄ PhIO-SnCl₄-AgClO₄ I₂ IBr ICl-AgOTf IBr-AgOTf I₂-DDQ-TrB(C₆F₅)₄ SO₂Cl₂-TfOH Selectfluor-BF₃·Et₂O FTMPPT FDCPT CuBr₂-Bu₄NBr CuBr₂-Bu₄NBr-AgOTf DMTST-Bu₄NBr Br₂-AgOTf NOBF₄ TBPA TrB(C₆F₅)₄-NaIO₄ -e</p> 

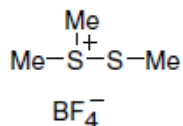
Гликозилирование тиогликозидами

85



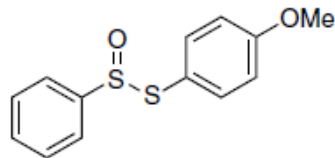
DMTST

83



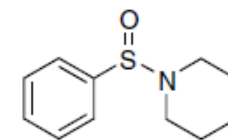
DMTSF

84



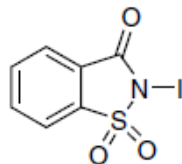
MPBT

89



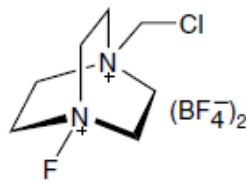
BSP

90



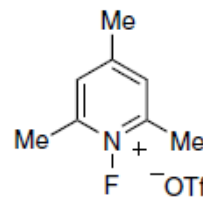
NISac

91



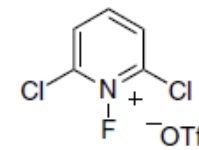
Selectfluor

92



FTMPT

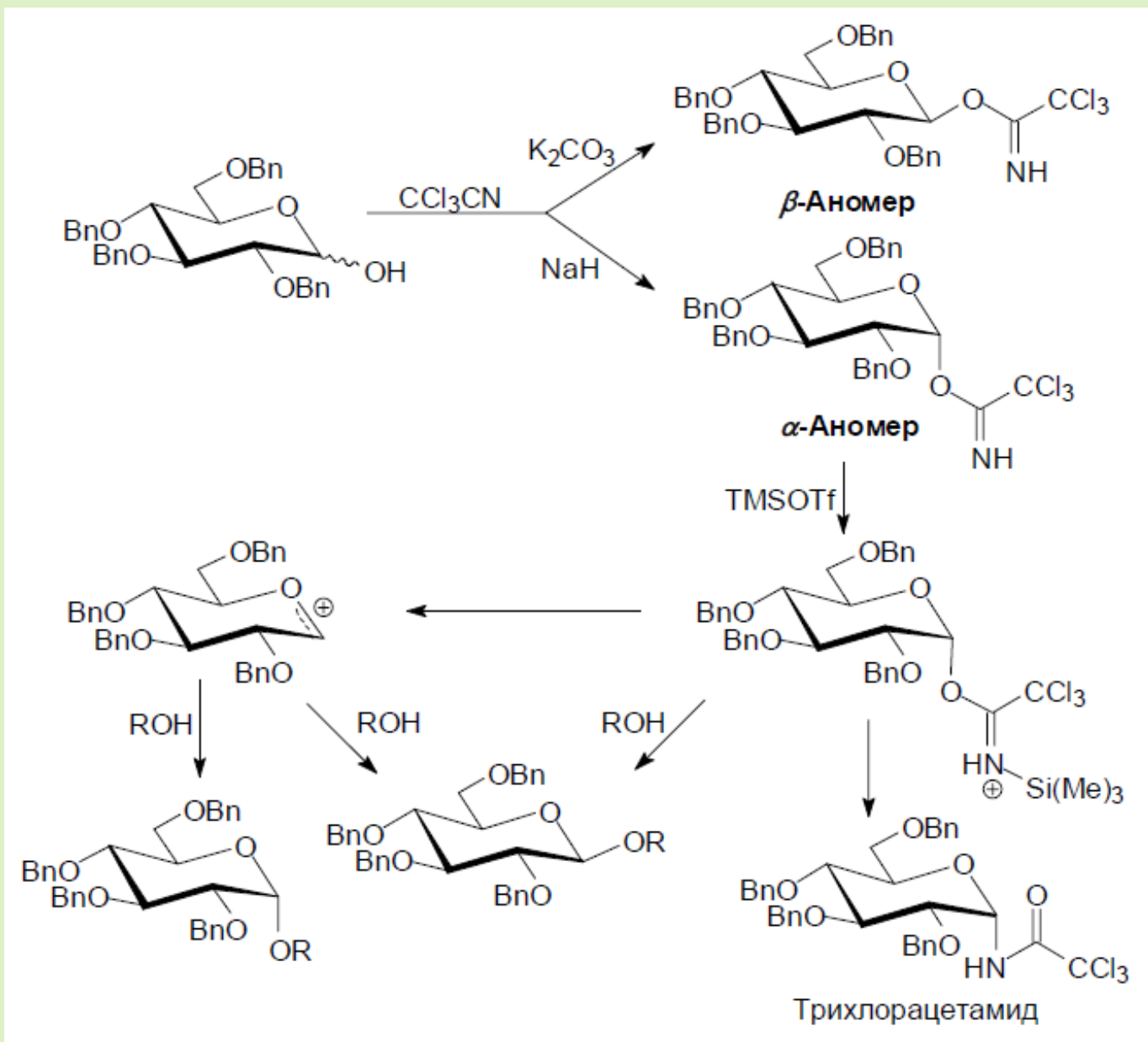
93



FDCPT

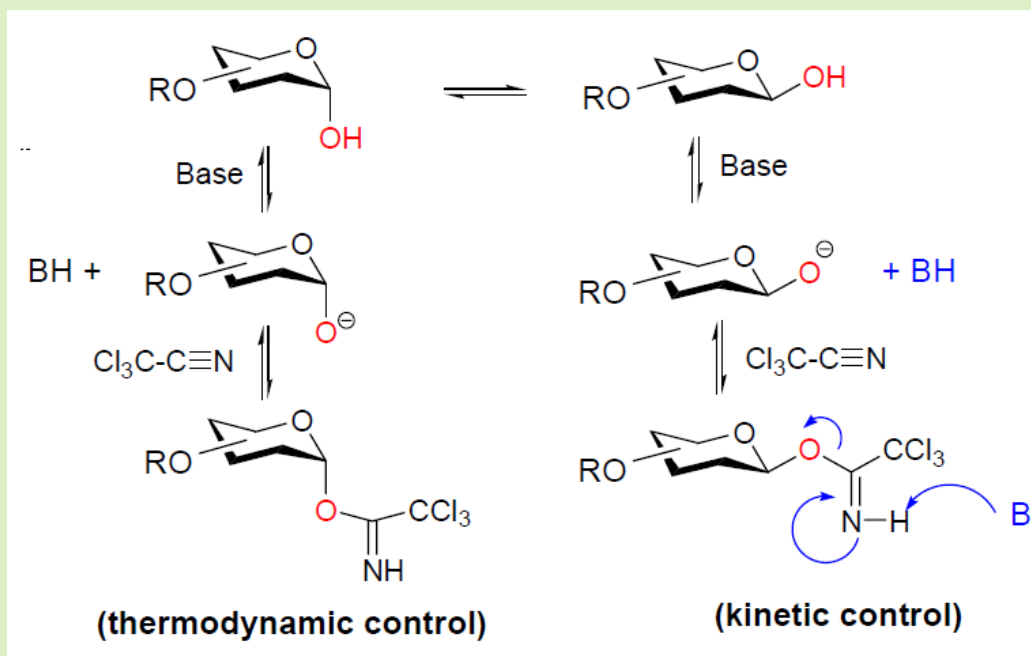
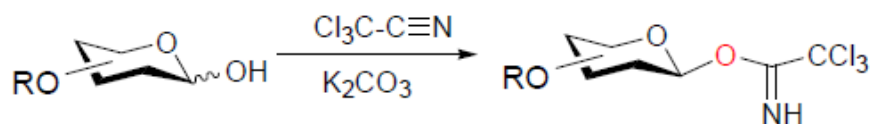
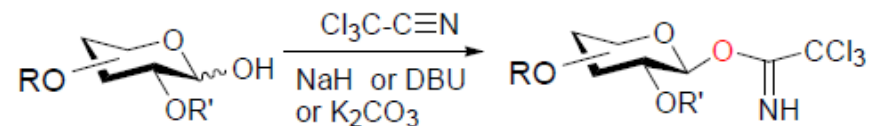
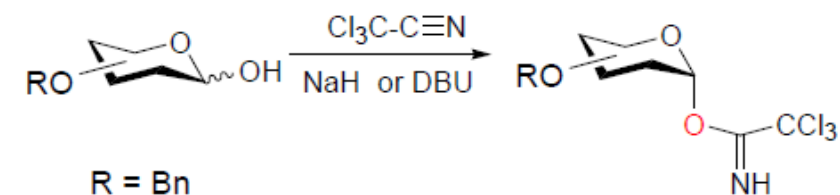
94

Трихлорацетимидатный метод гликозилирования 86



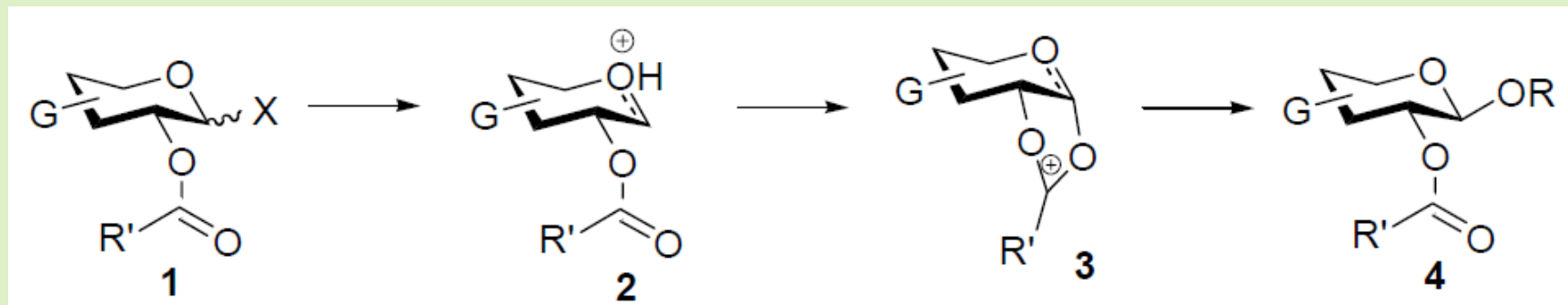
Синтез α - и β -трихлорацетамидатов

87

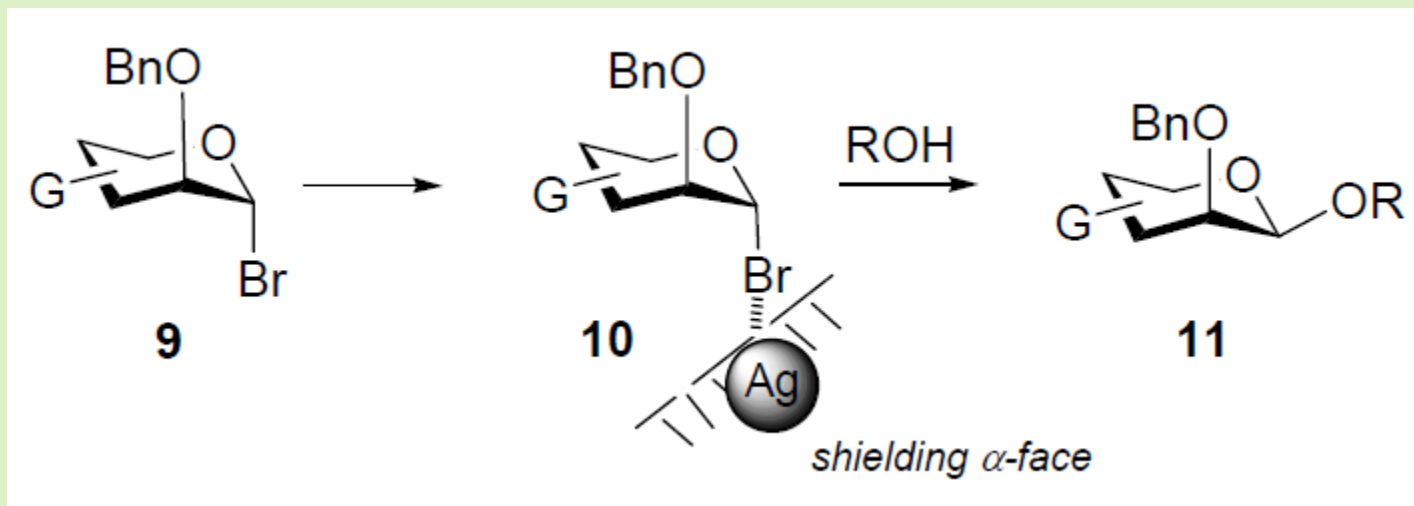


Два пути к 1,2-транс-гликозидам

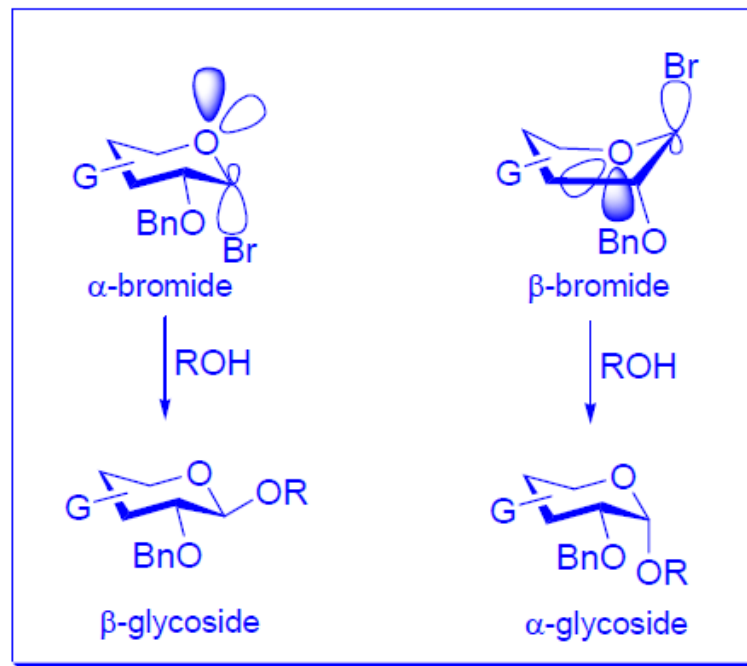
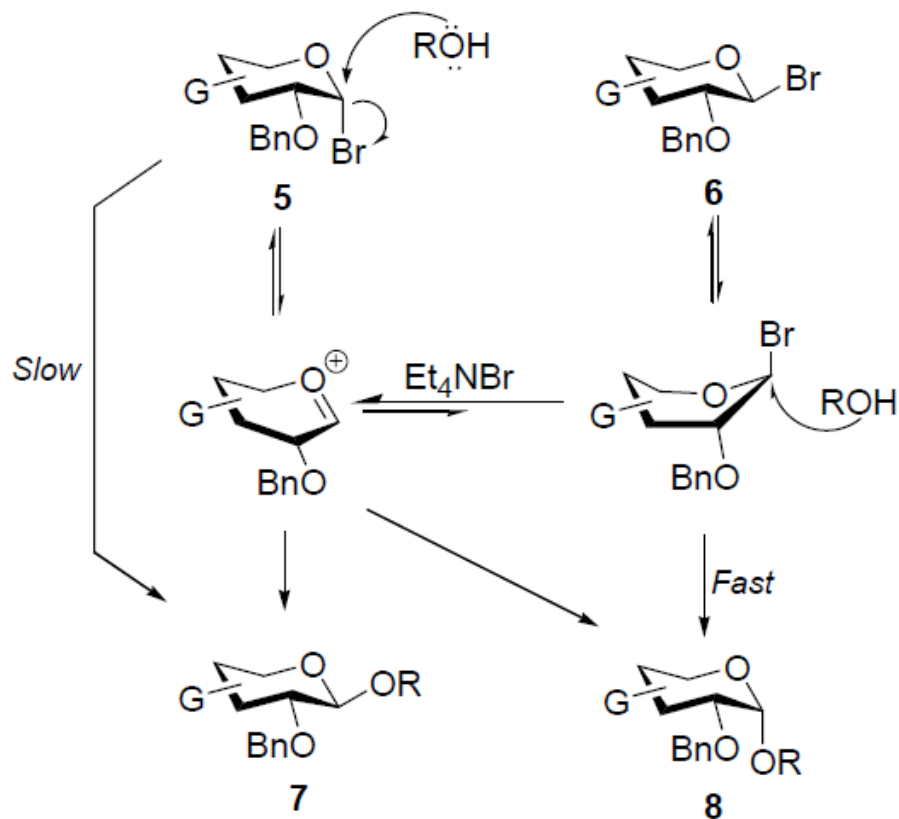
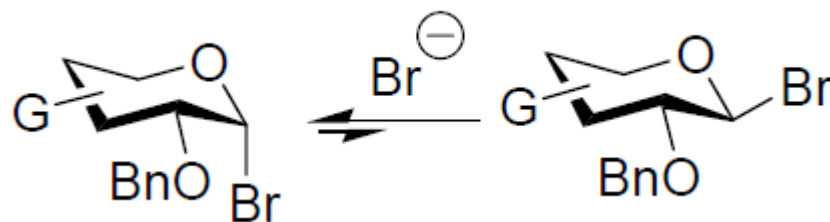
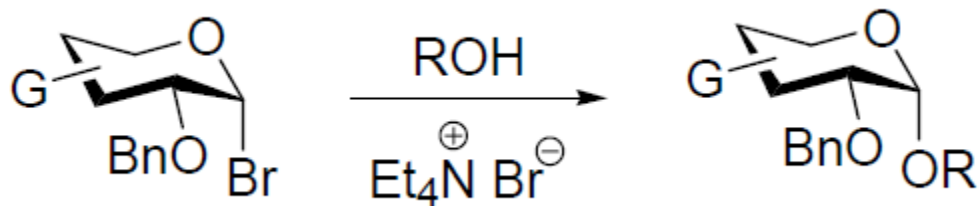
Использование соучаствующего O-ацильного заместителя



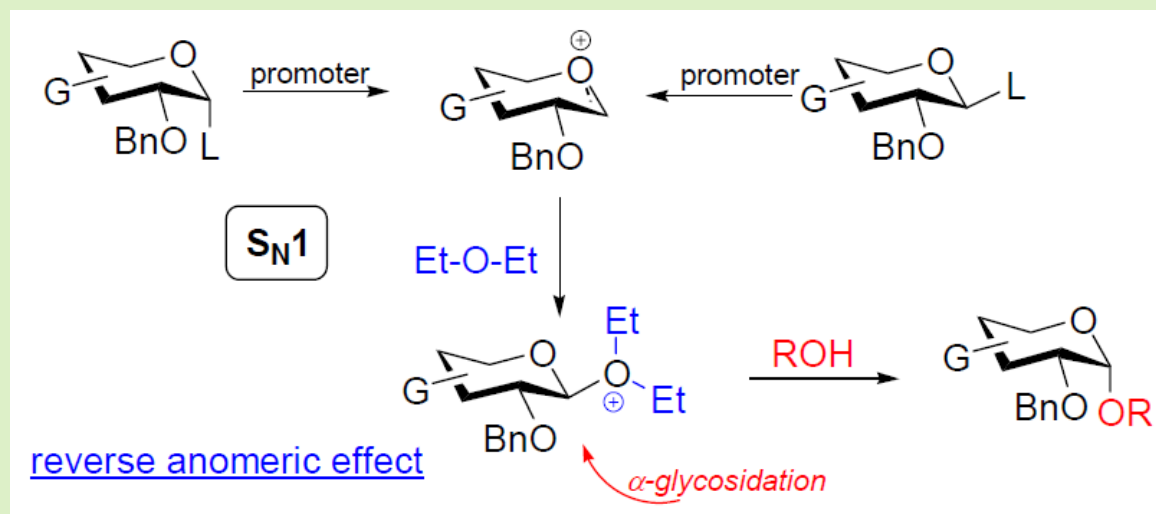
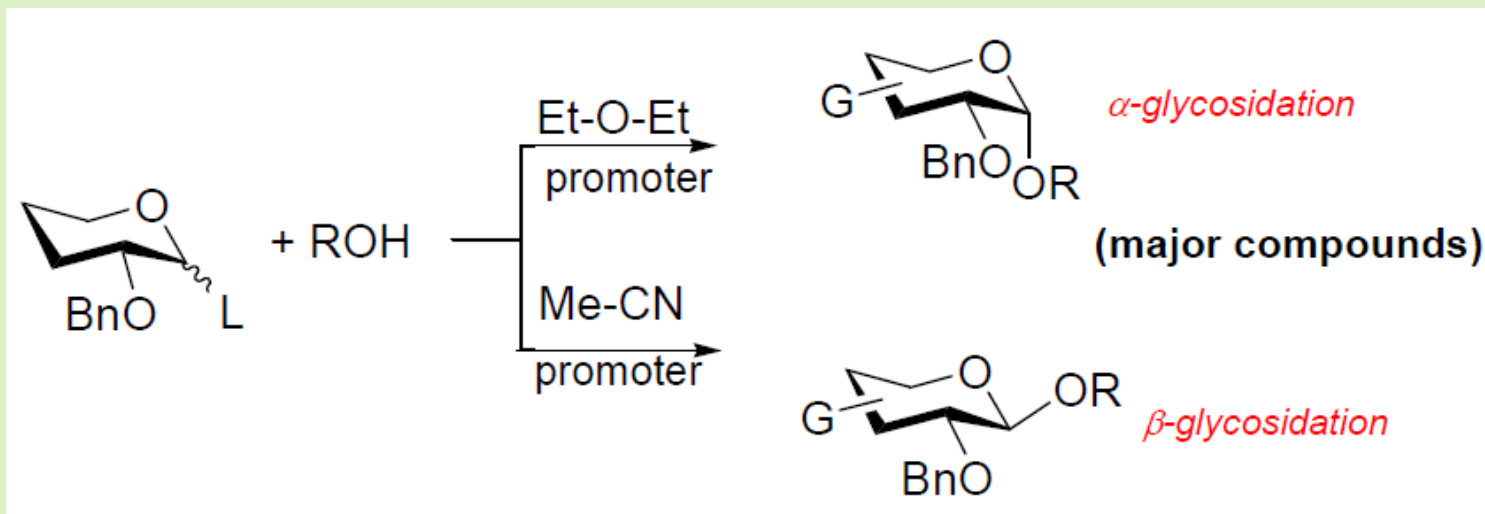
Использование нерастворимой соли серебра как промотора



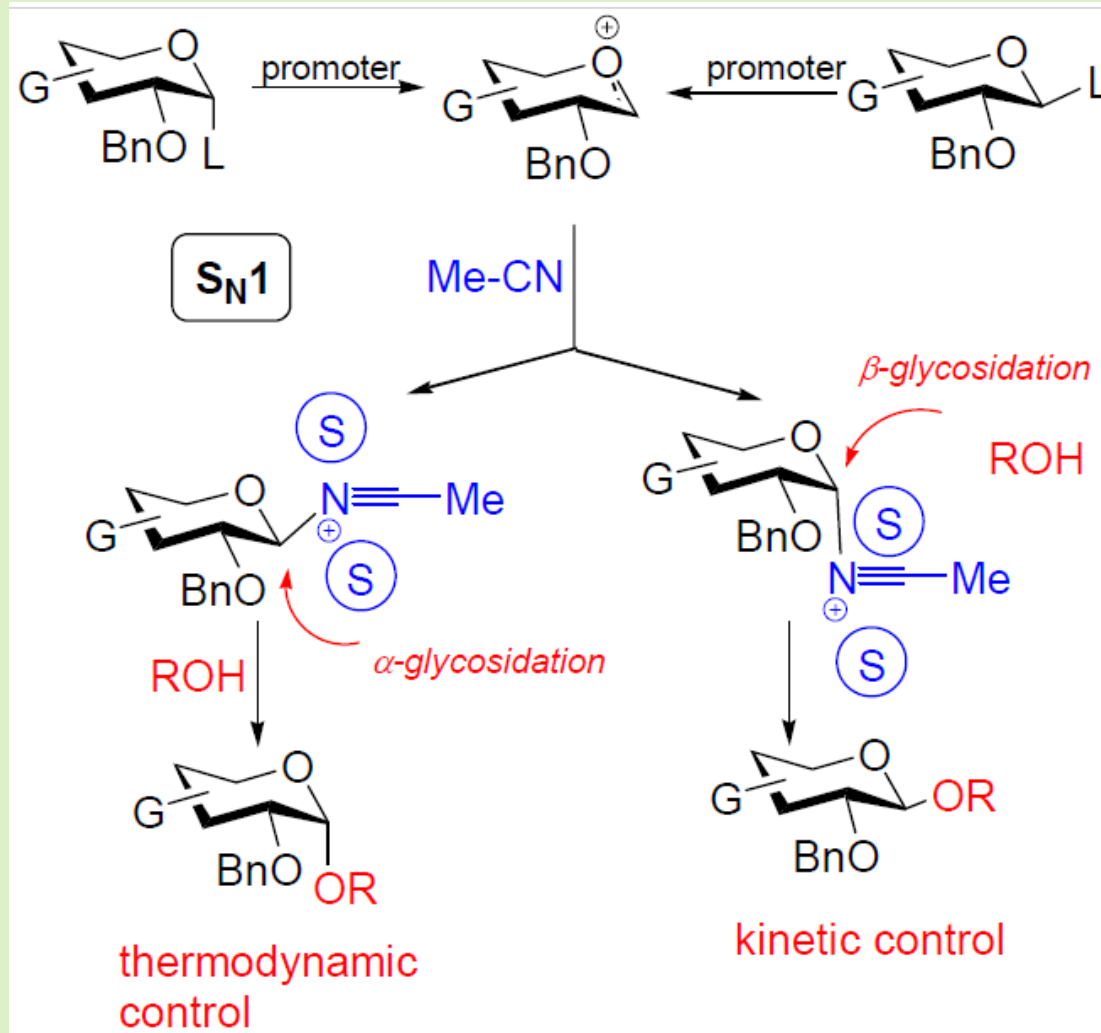
Гликозилирование с аномеризацией *in situ*: причины образования 1,2-цис-гликозида



Растворитель влияет на стереоселективность: диэтиловый эфир 90

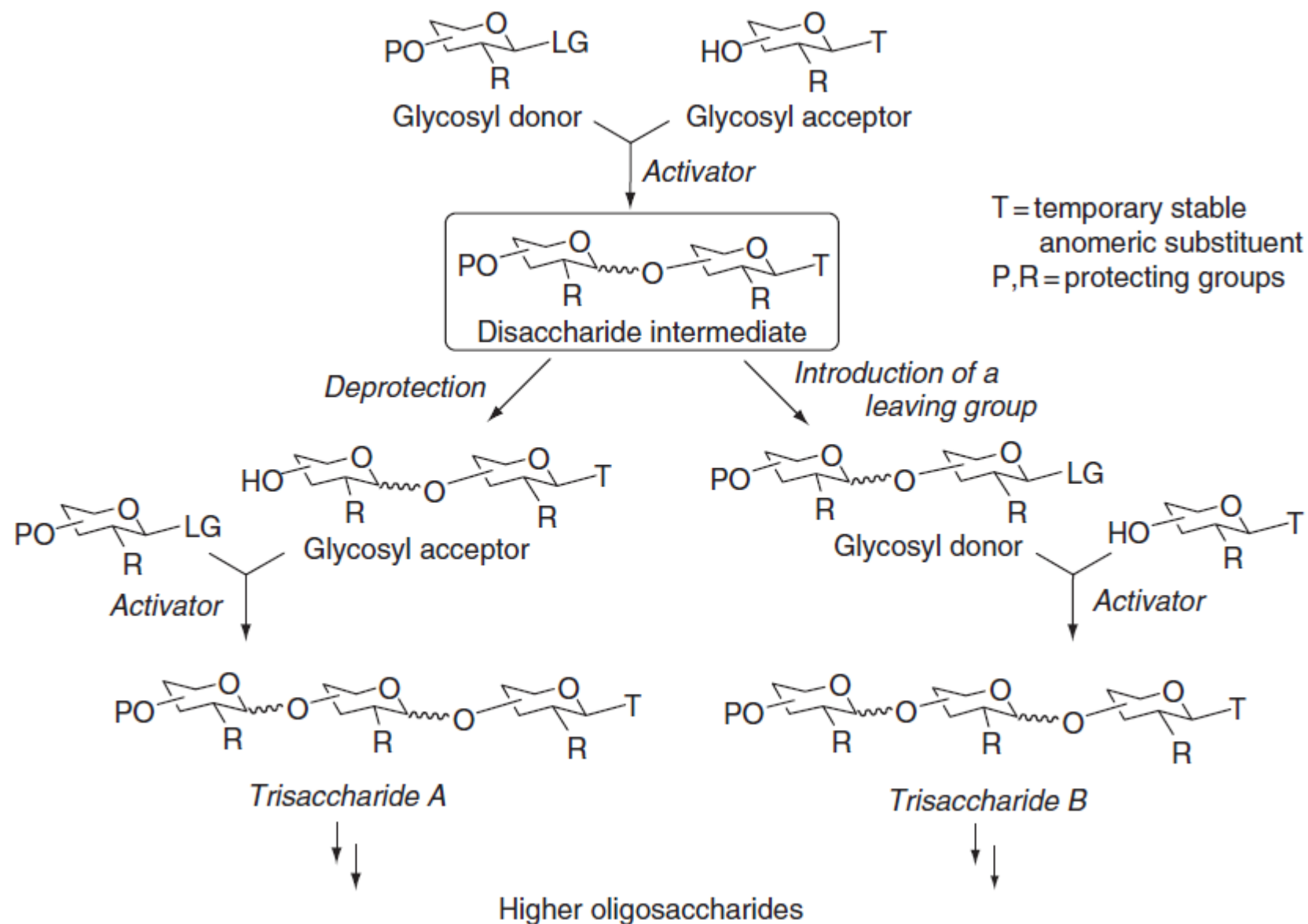


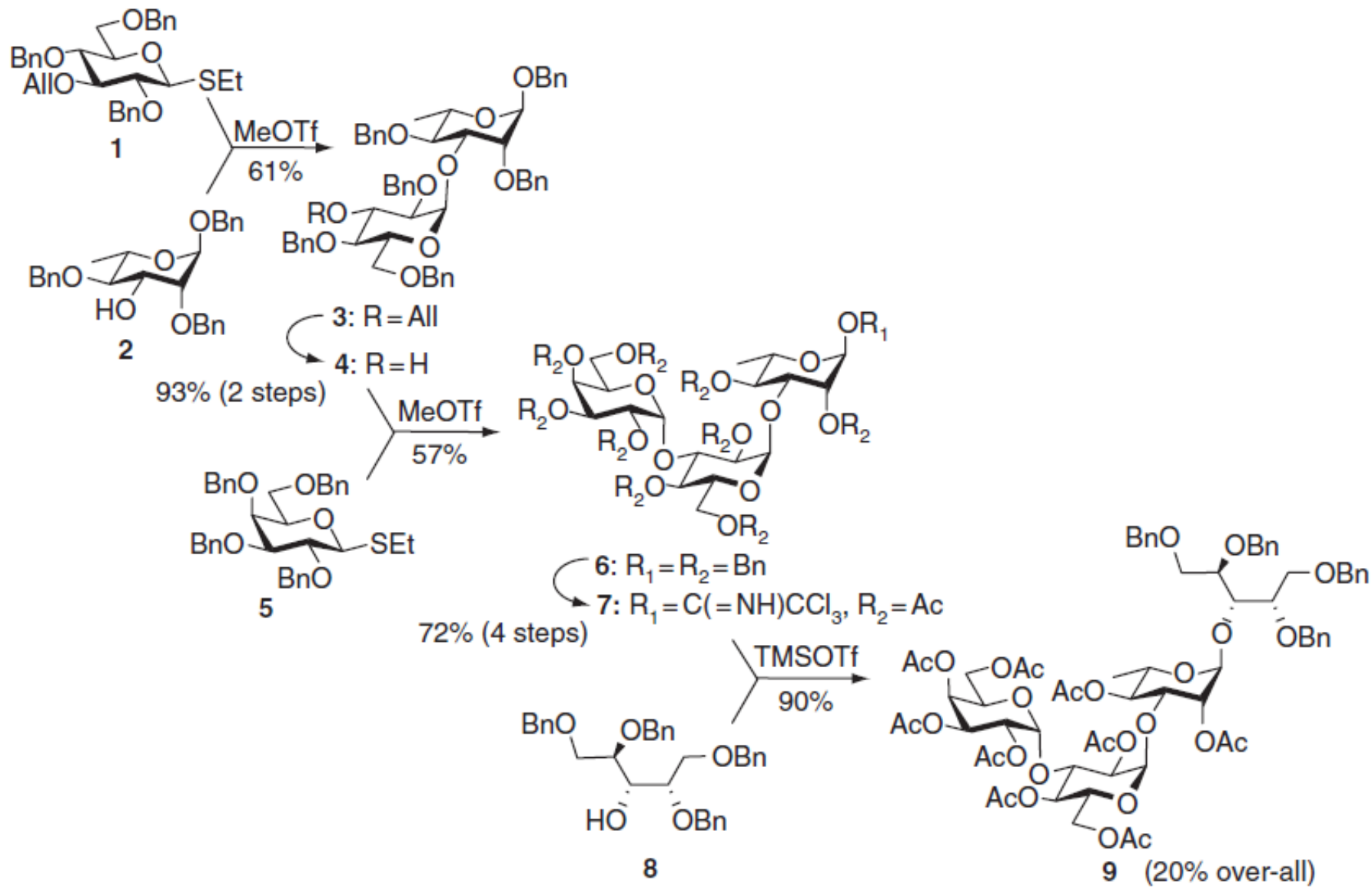
Растворитель влияет на стереоселективность: ацетонитрил 91



Стратегии сборки олигосахаридов

Традиционный линейный подход



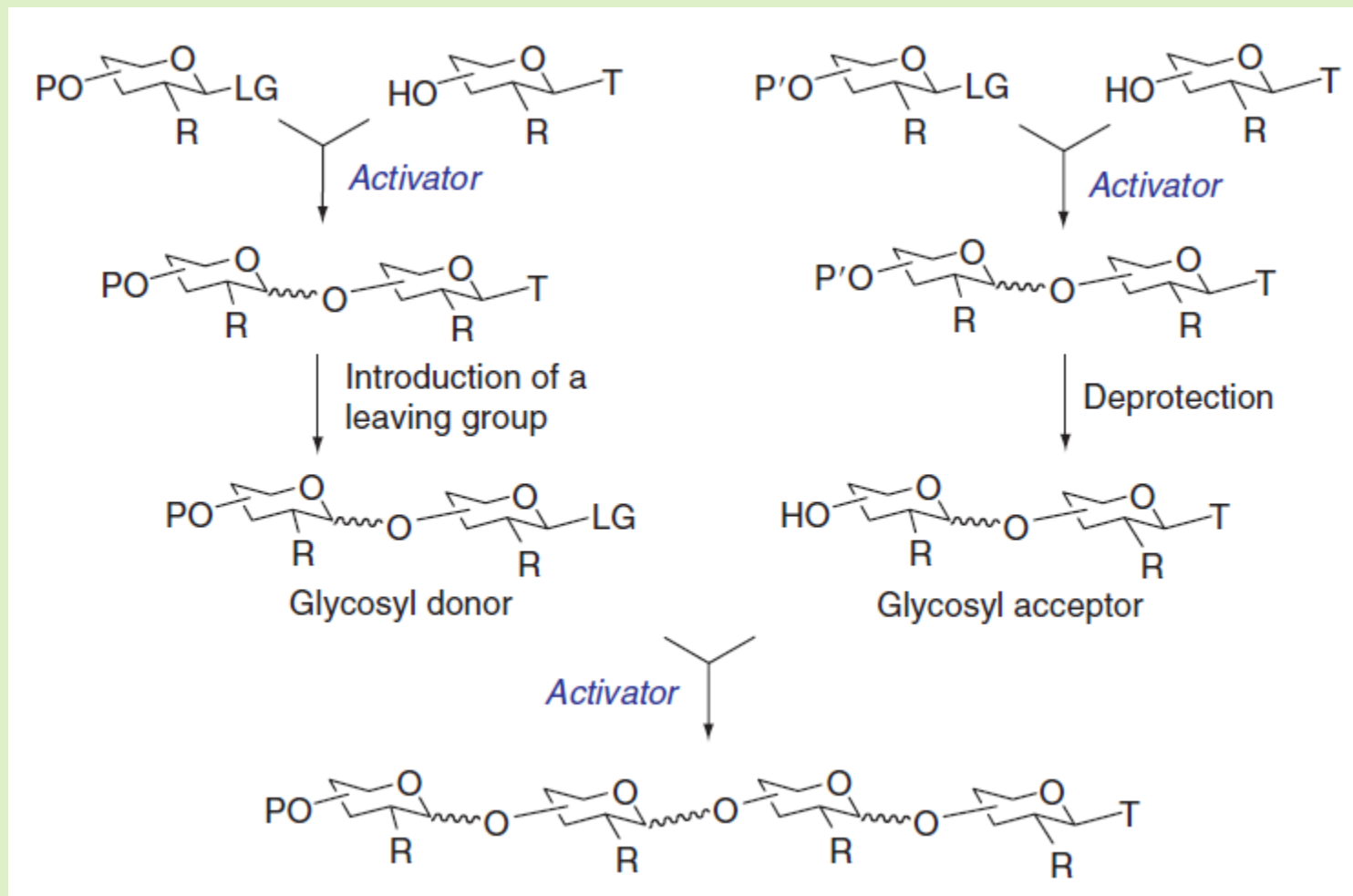


Стратегии сборки олигосахаридов

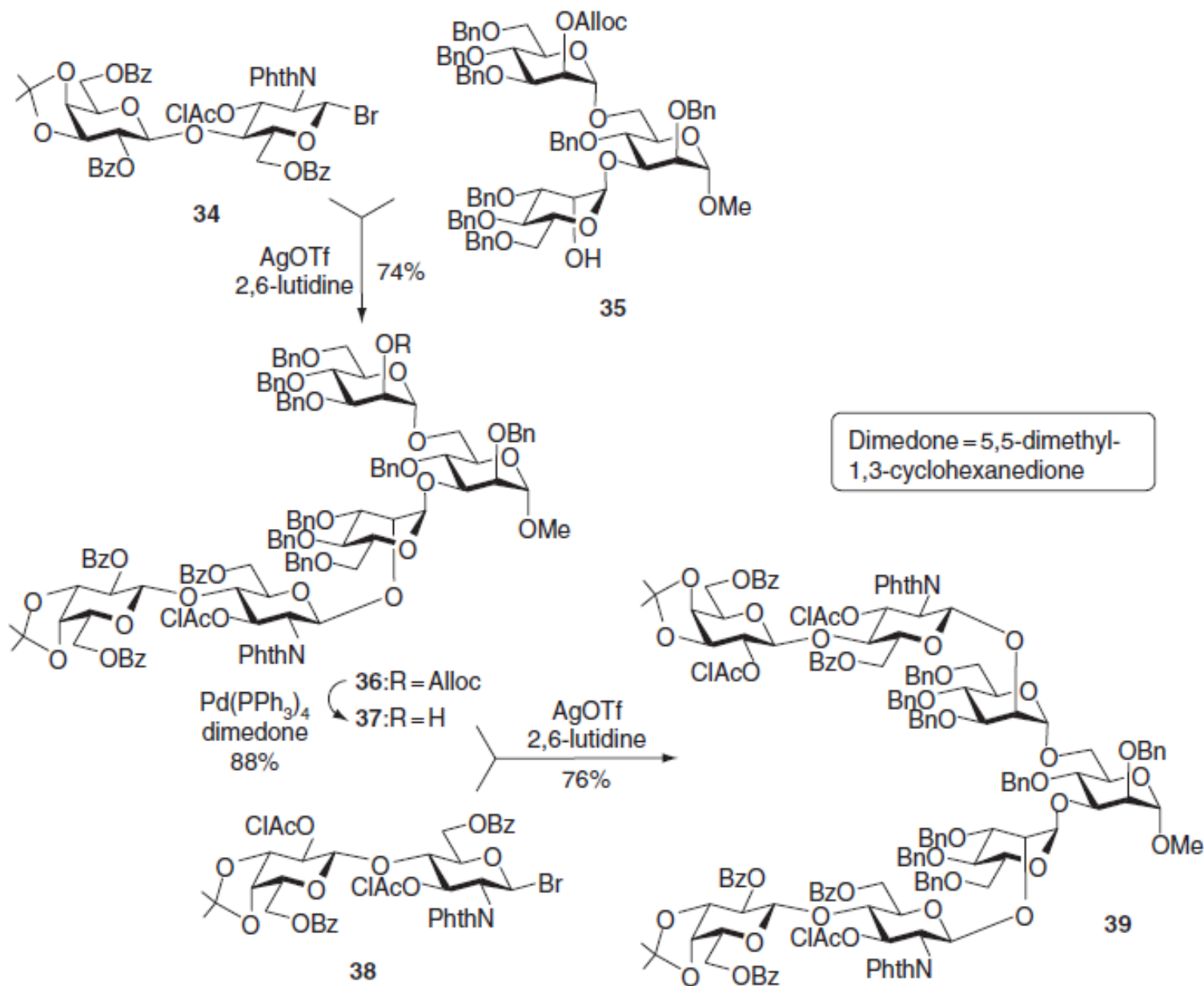
Конвергентный блок-синтез (вариант А)

Конвергентный блок-синтез (вариант А)

96

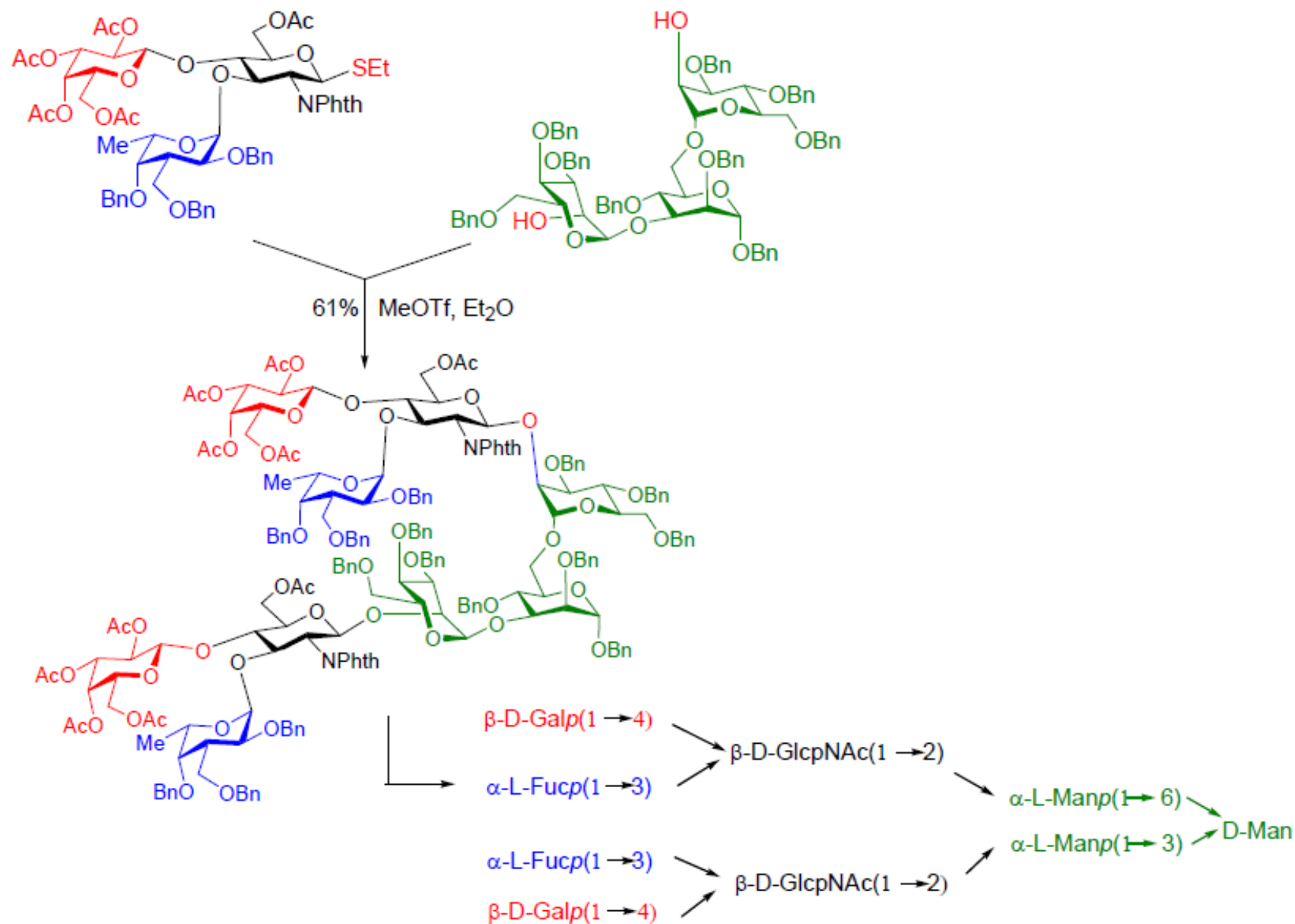


Двухантенный гептасахарид N-цепей: 2 + 3 + 2 97

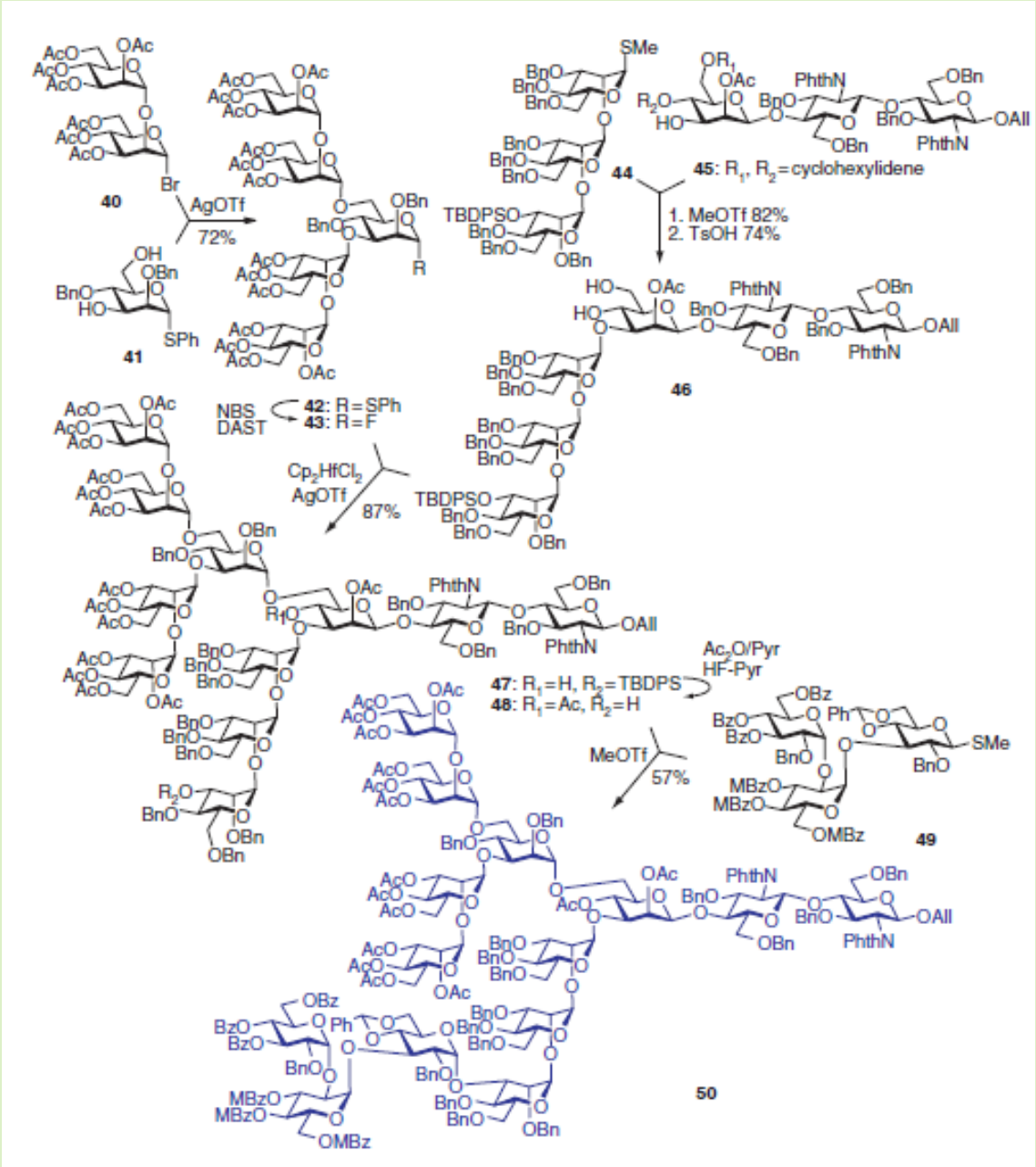


Фрагмент N-цепи гликопротеина (фукозидоз)

98



14-Сахарид маннозных N-цепей: [(2×2+1)+(3+3)]+3 99

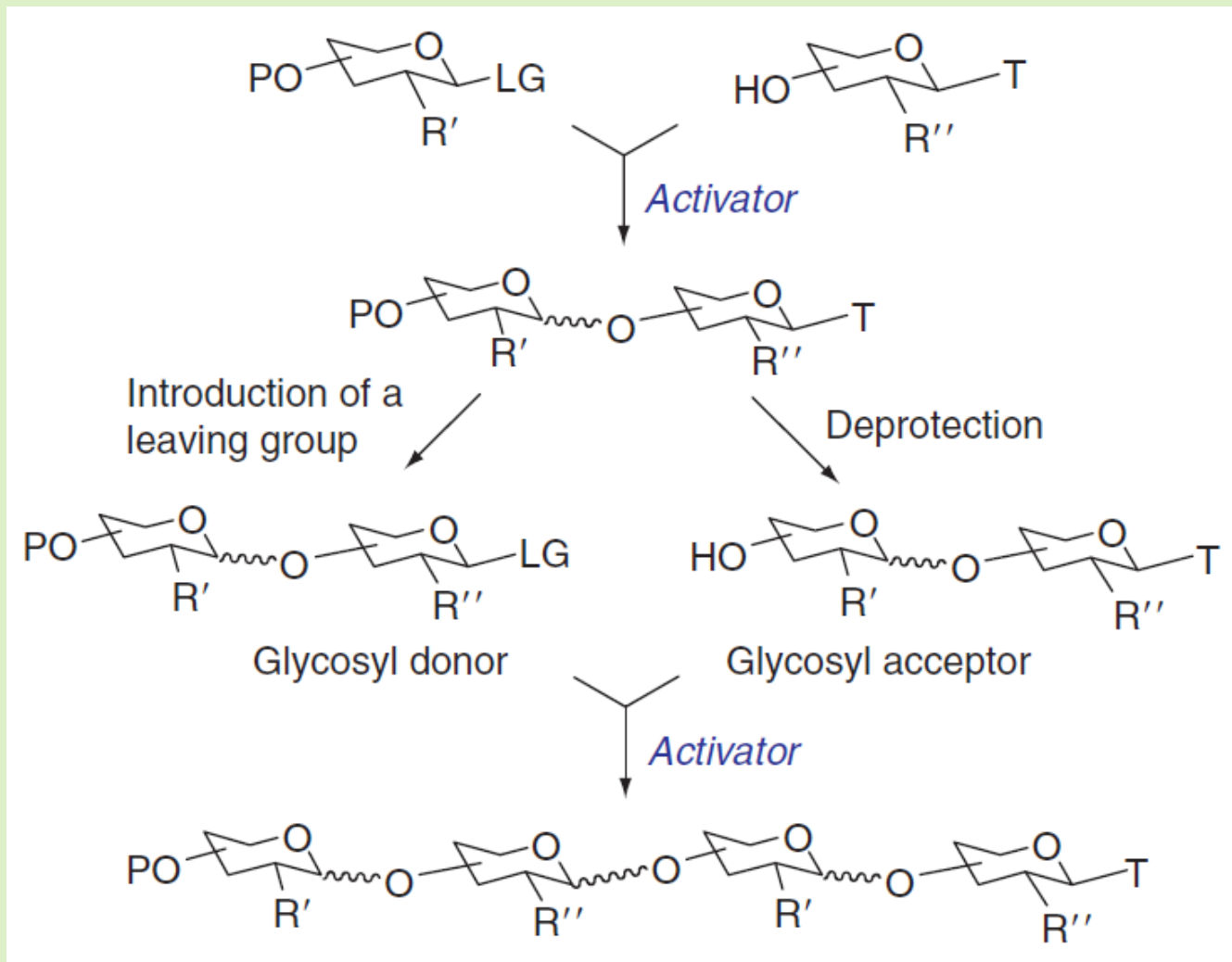


Стратегии сборки олигосахаридов

Конвергентный блок-синтез (вариант В)

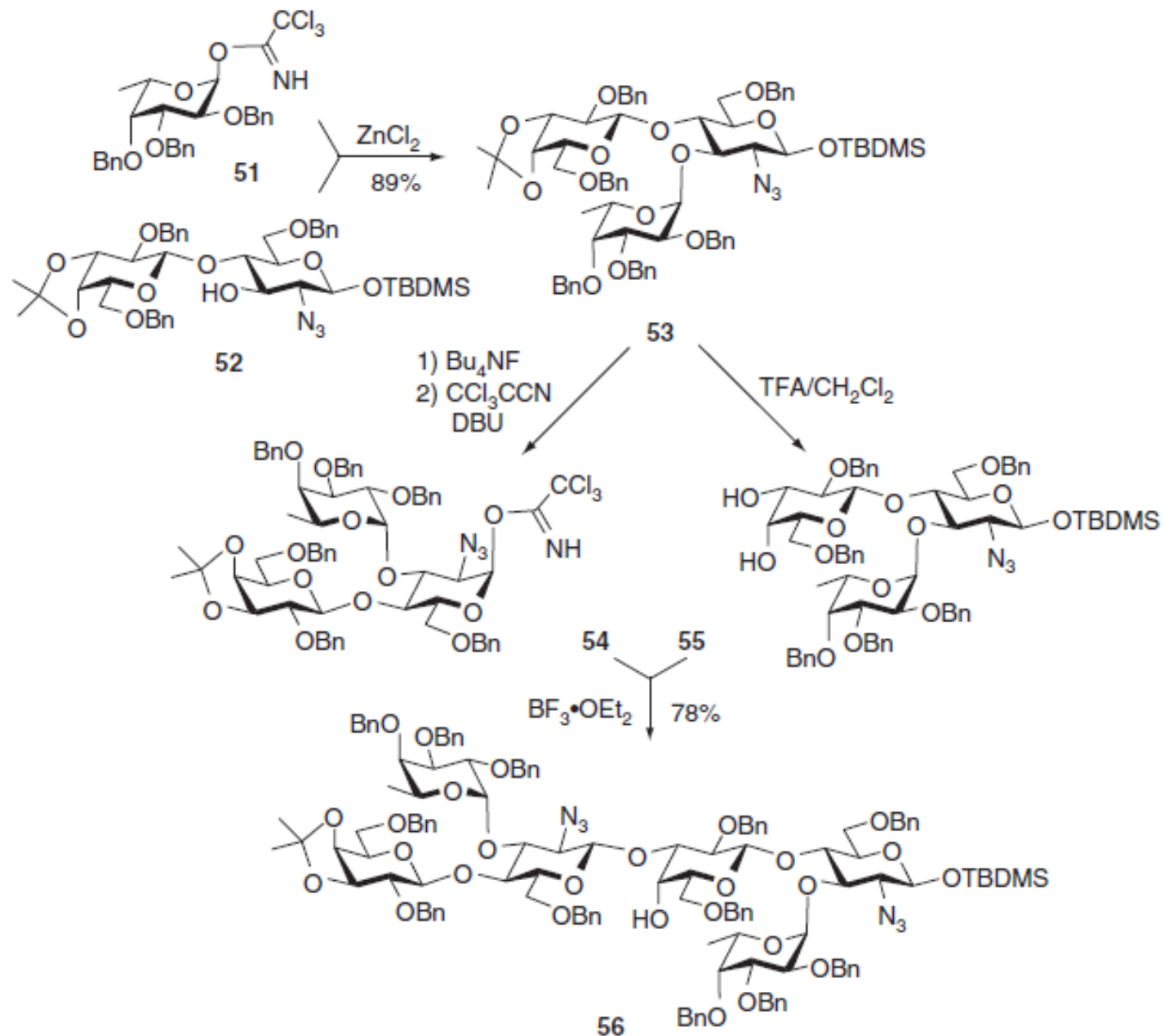
Конвергентный блок-синтез (вариант В)

101



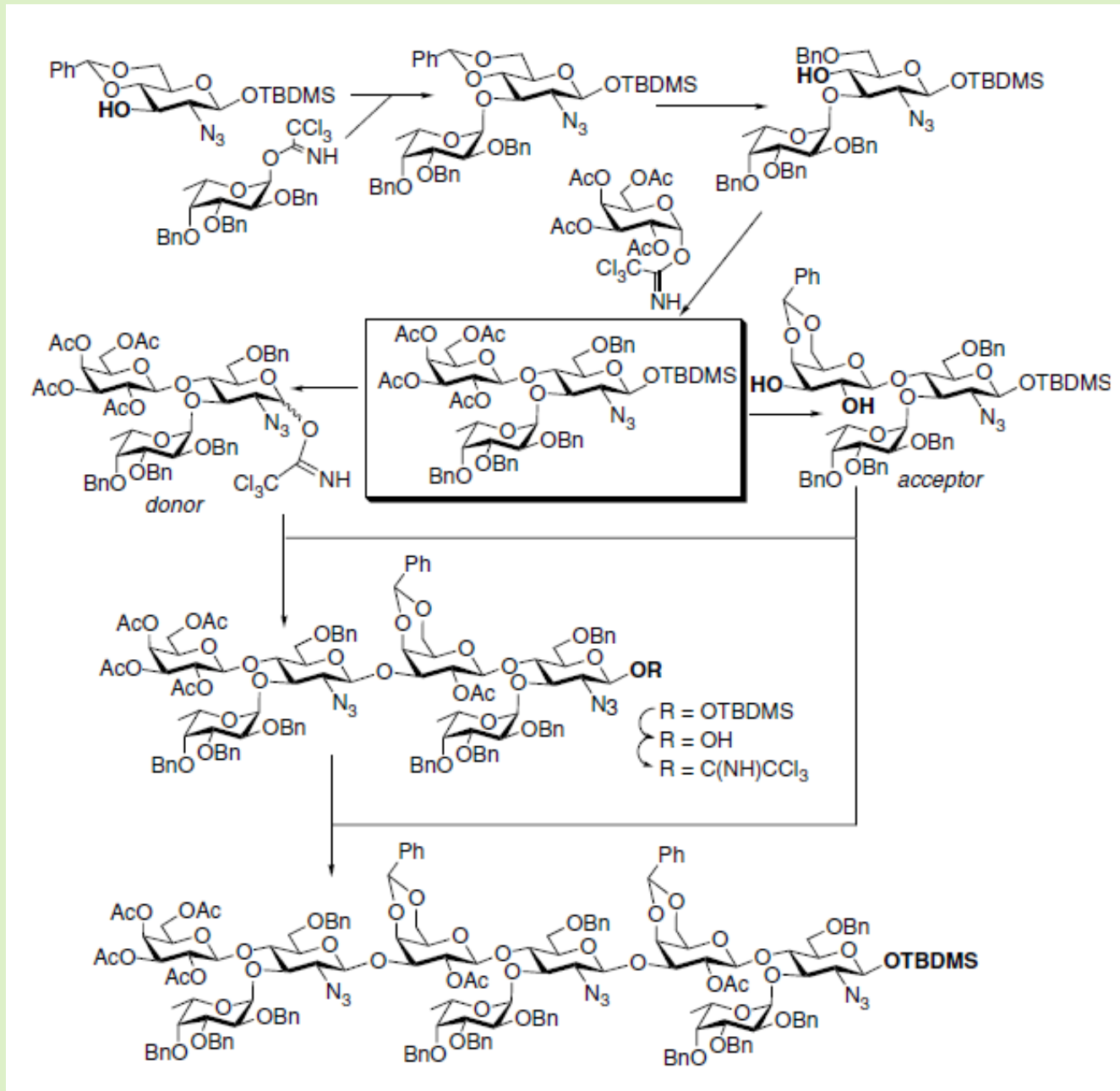
Синтез димера антигена Le^x (гексасахарид)

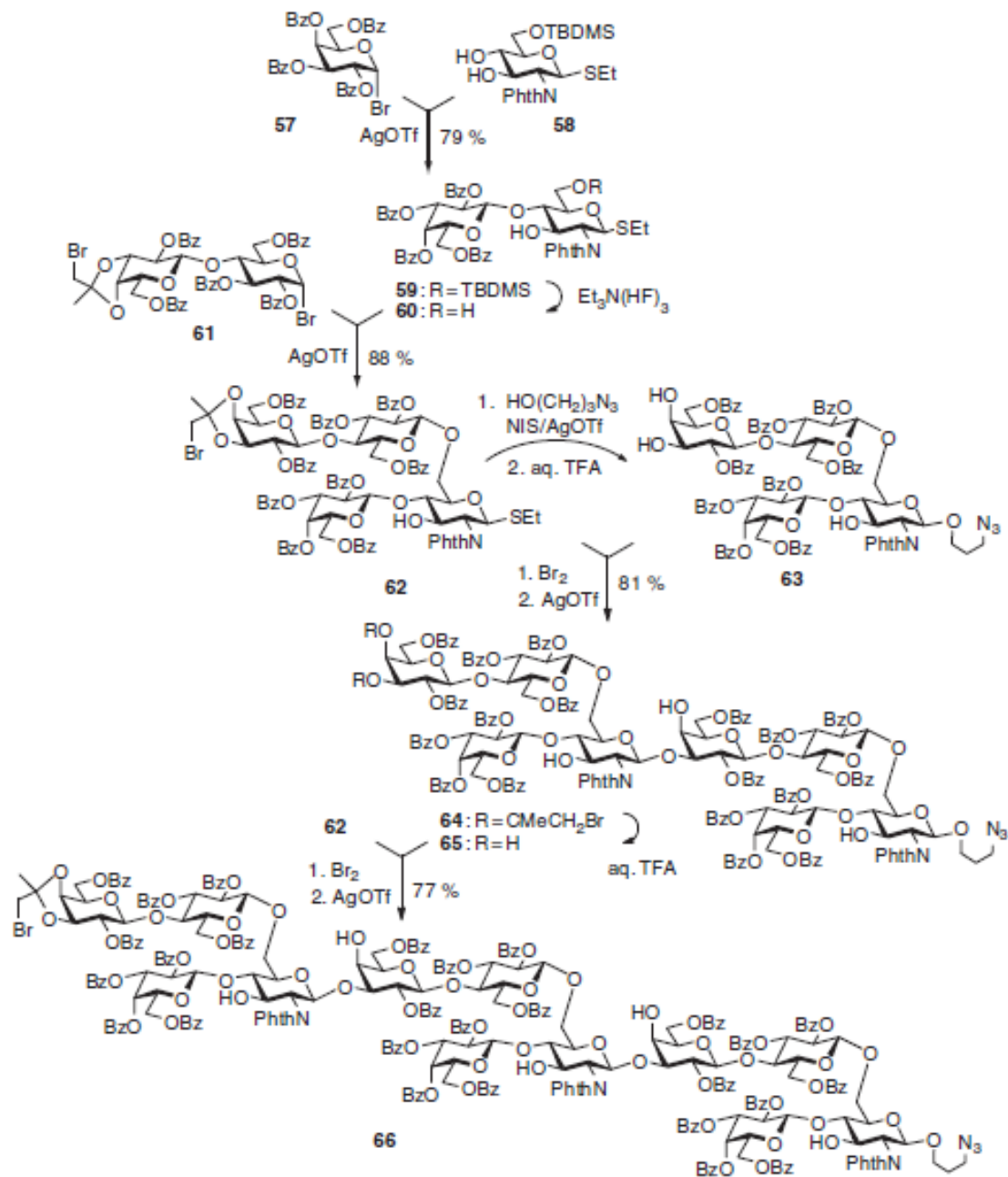
102



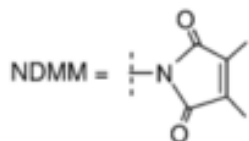
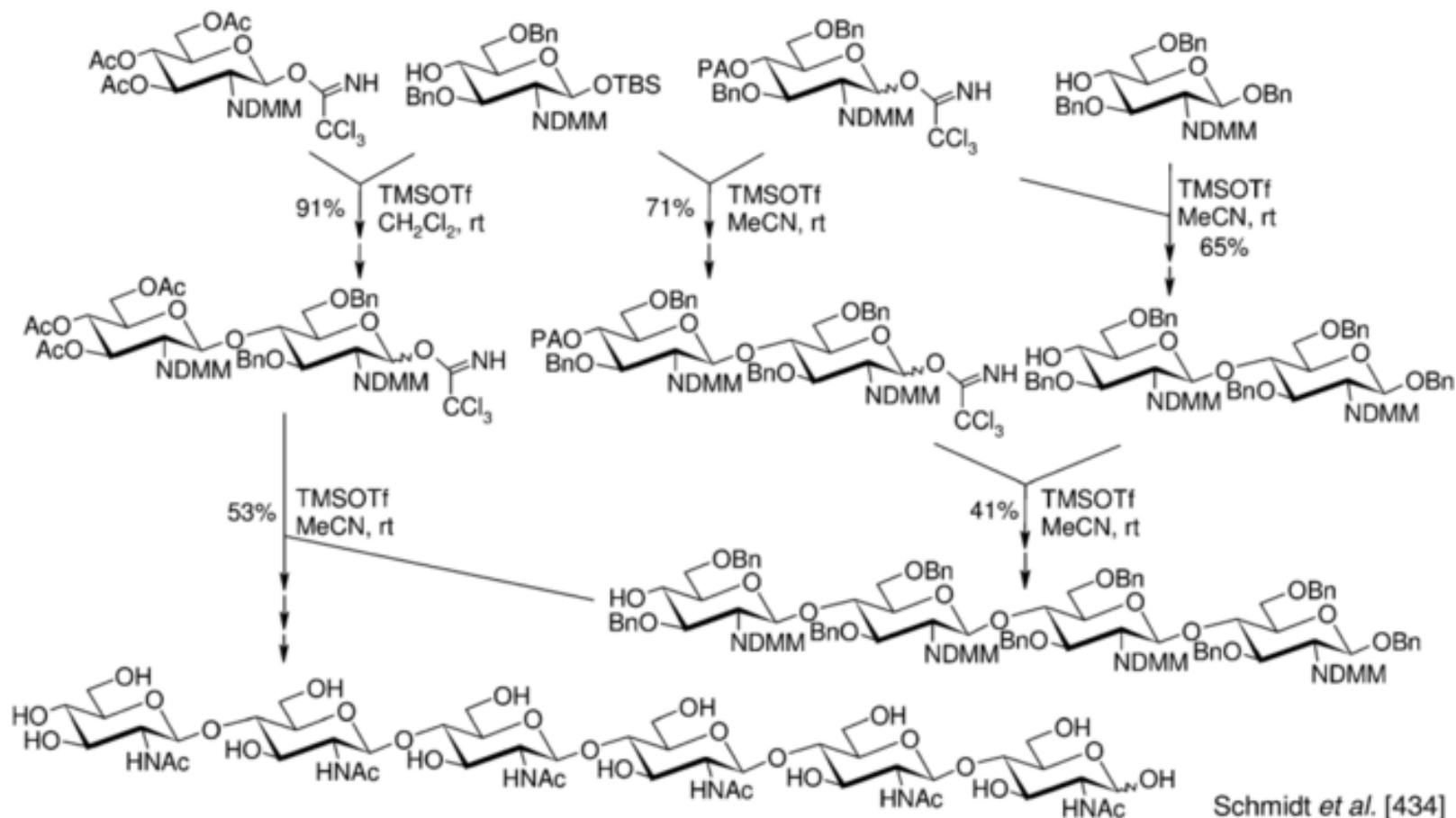
Синтез тримера антигена Le^x (нонасахарид)

103





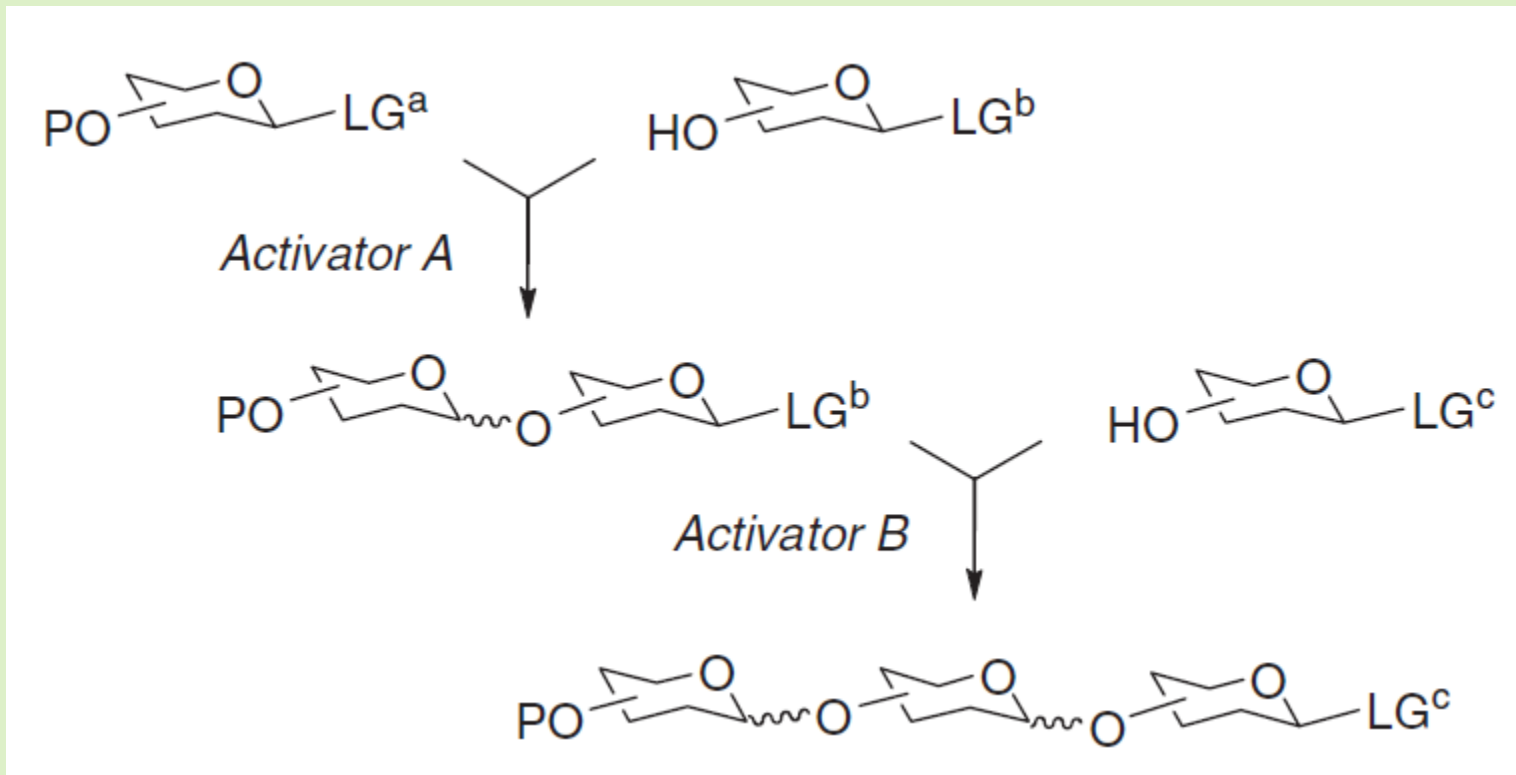
Синтез хитогексаозы: DMM + гликозилимидаты 105



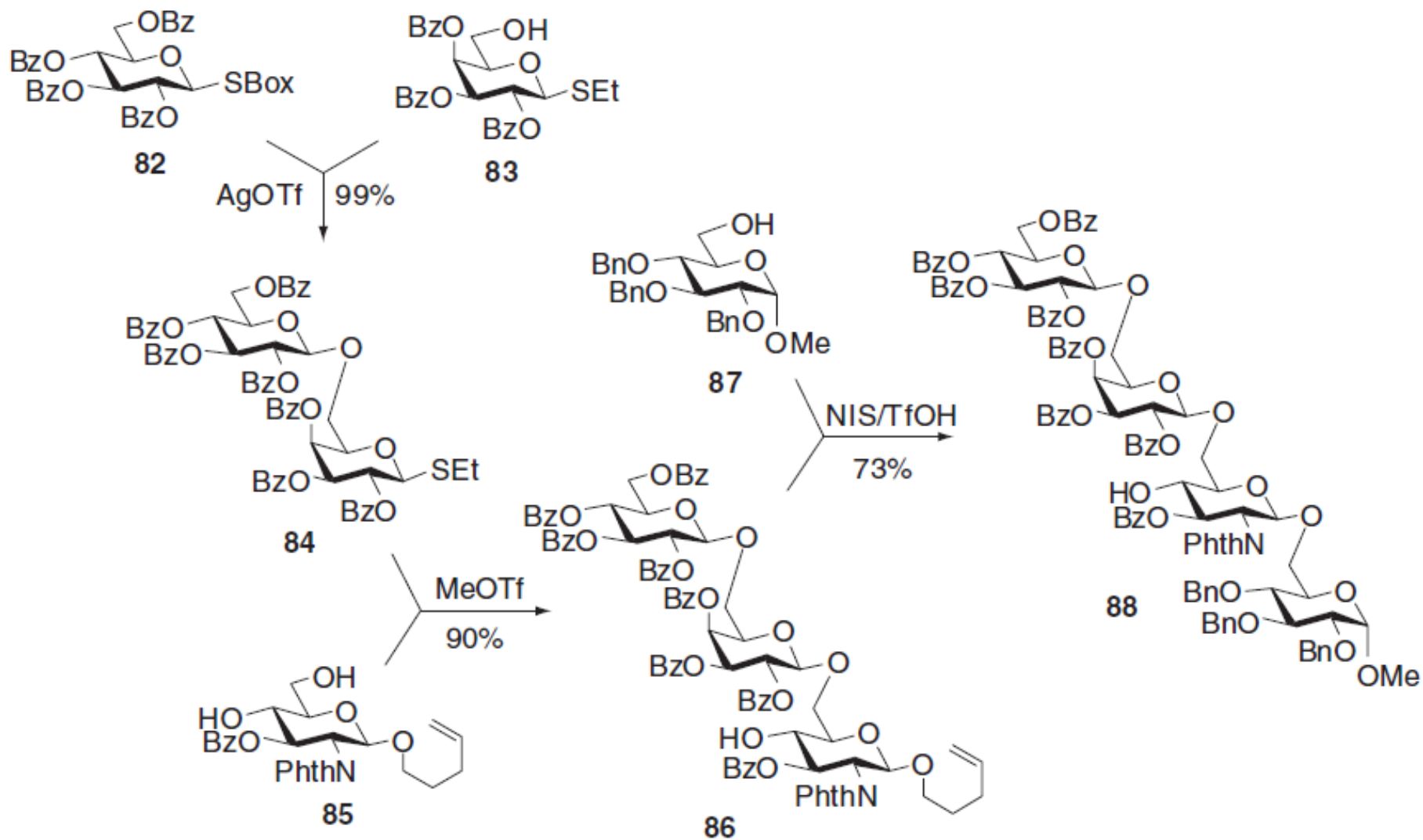
Стратегии сборки олигосахаридов

Последовательная селективная активация
гликозил-доноров

Последовательная активация гликозил-доноров 107



Селективная активация (3 типа уходящих групп) 108

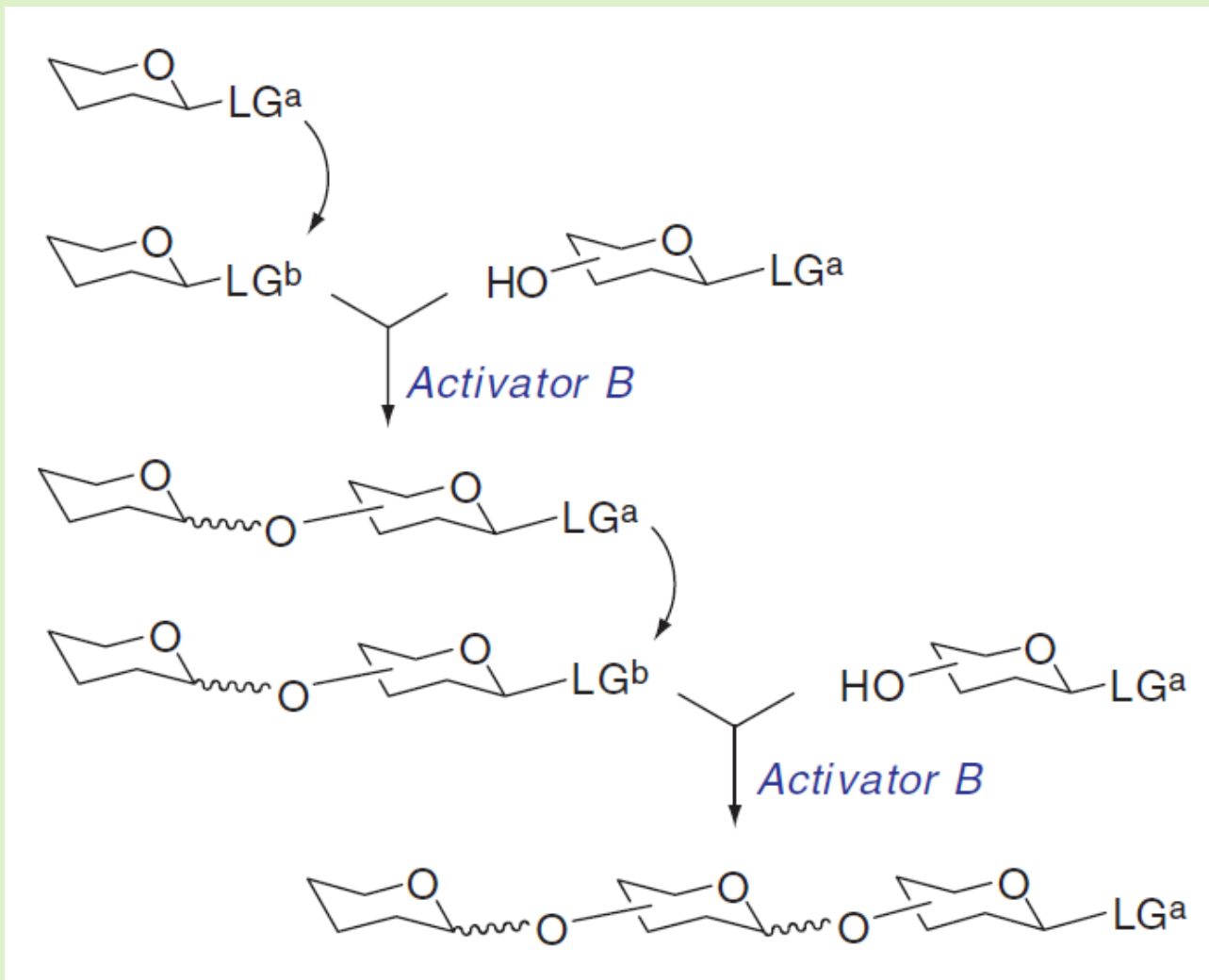


Стратегии сборки олигосахаридов

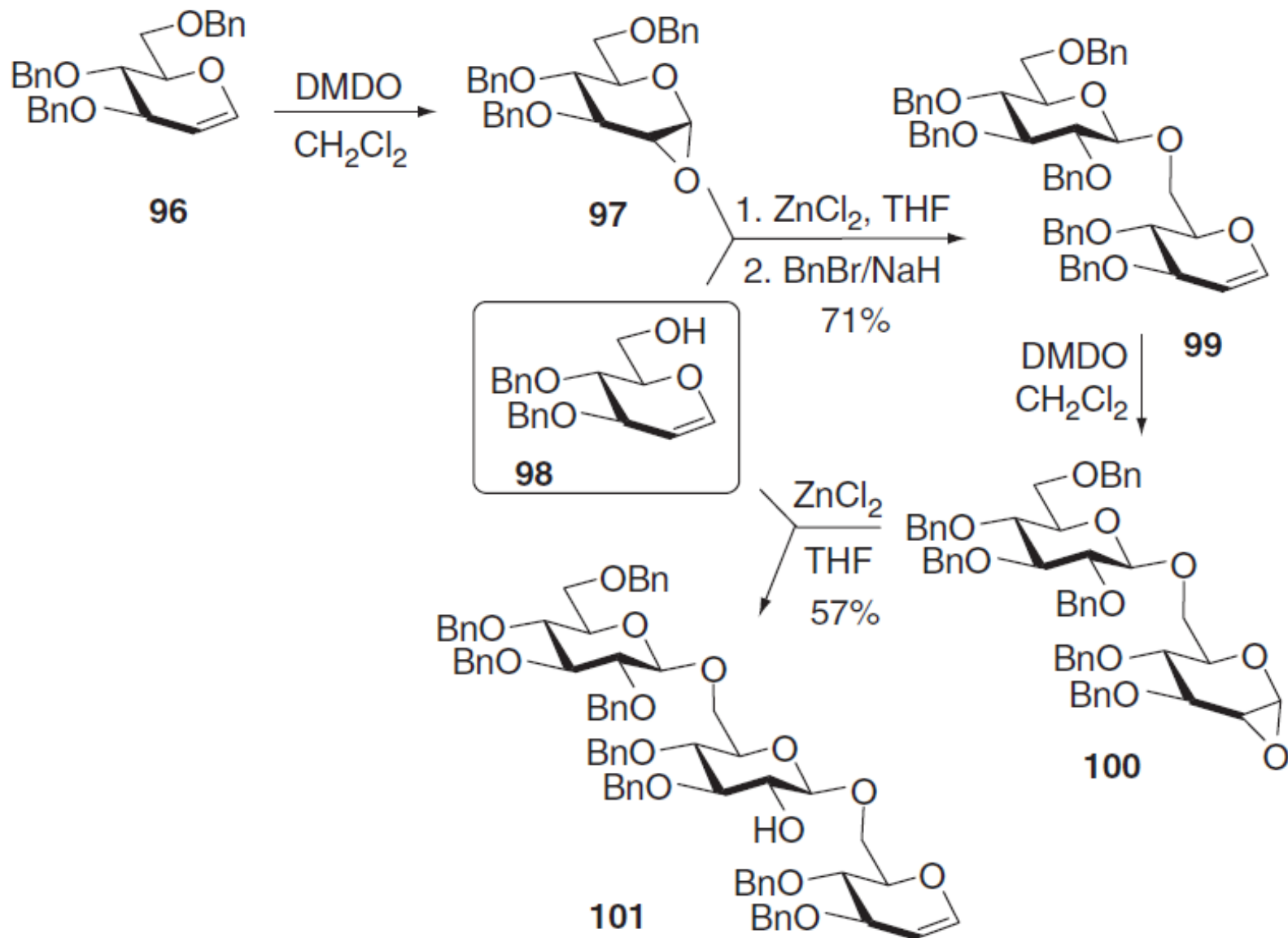
Двухступенчатая активация гликозил-доноров

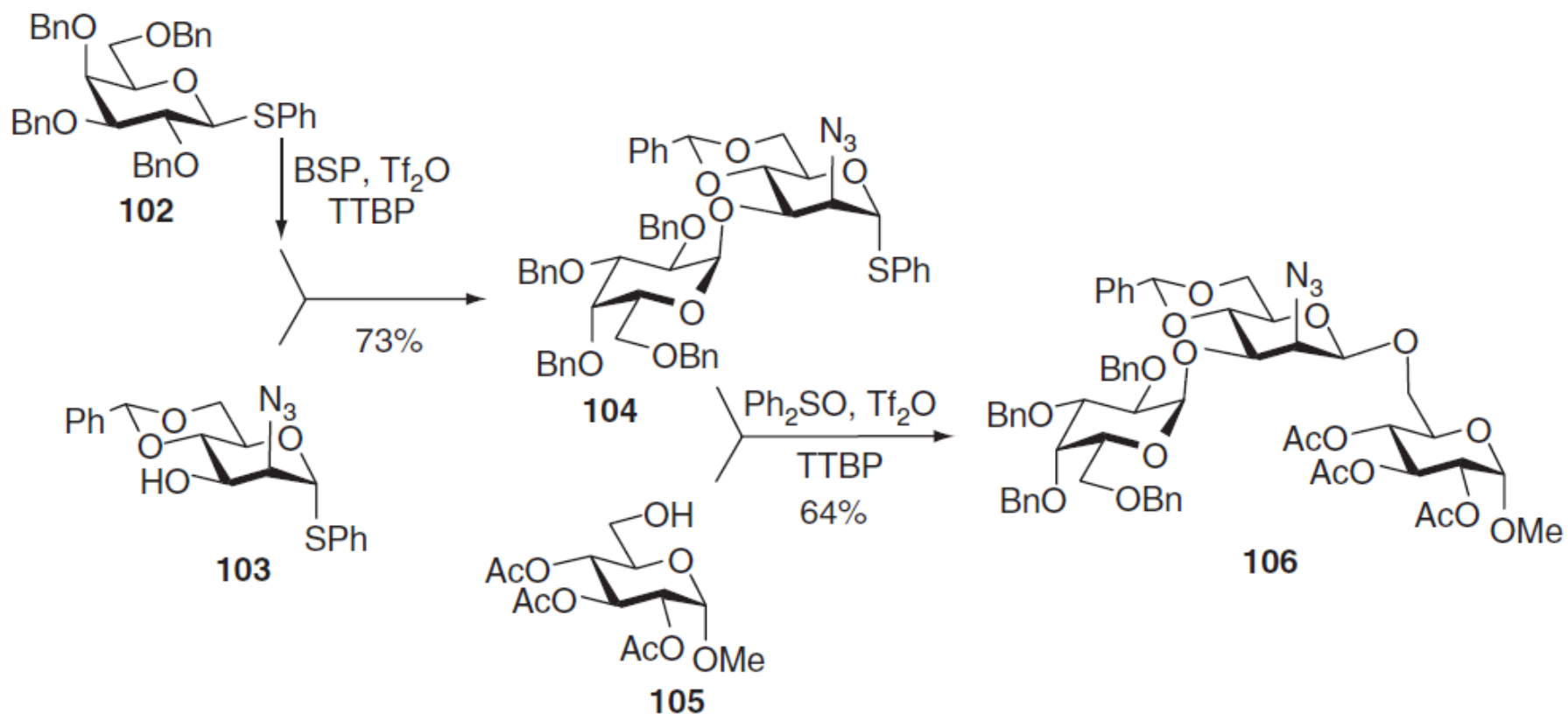
Пре-активация *in situ*

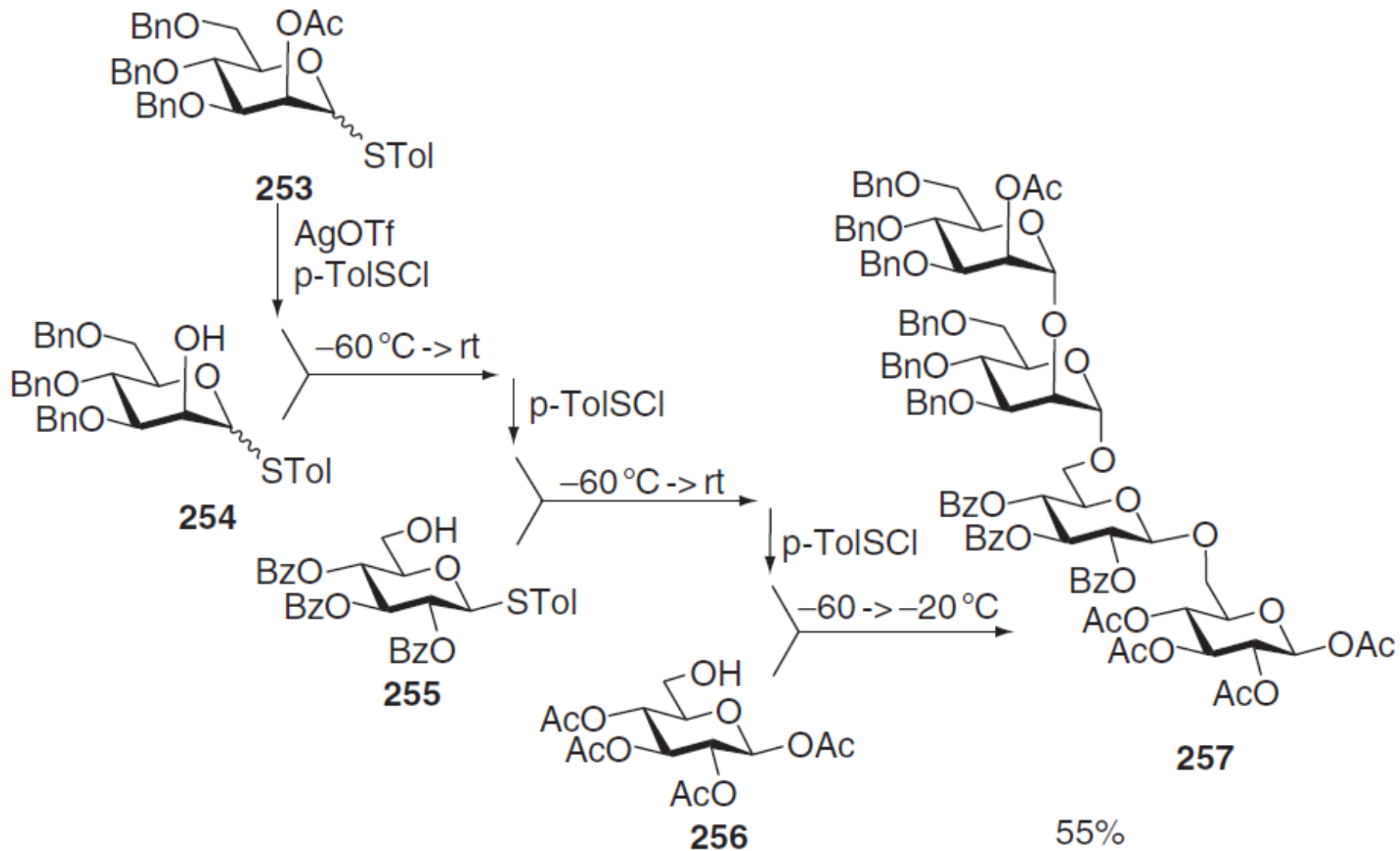
Двухступенчатая активация гликозил-доноров 110



Двухступенчатая активация: гликаль → эпоксид 111

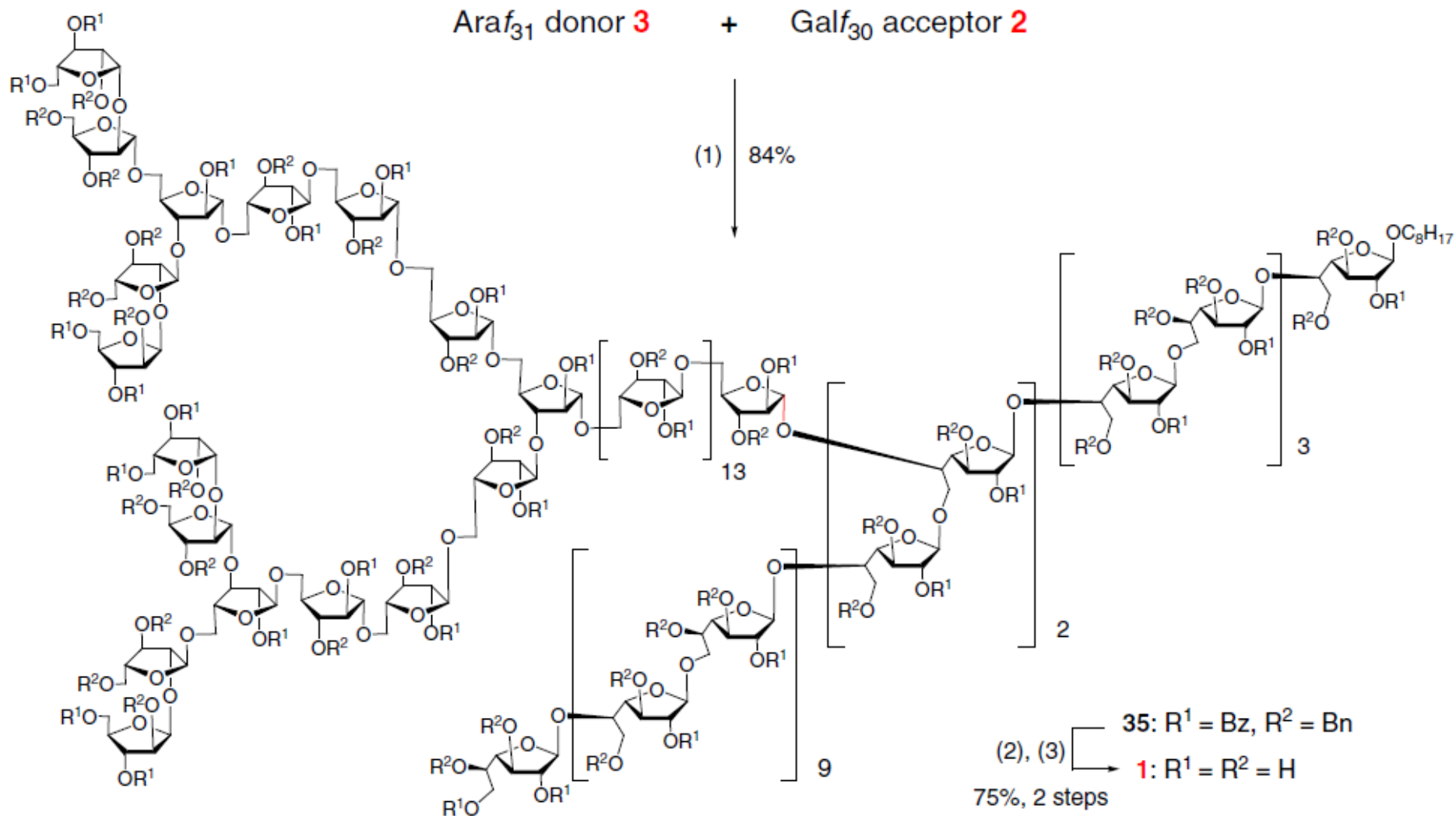






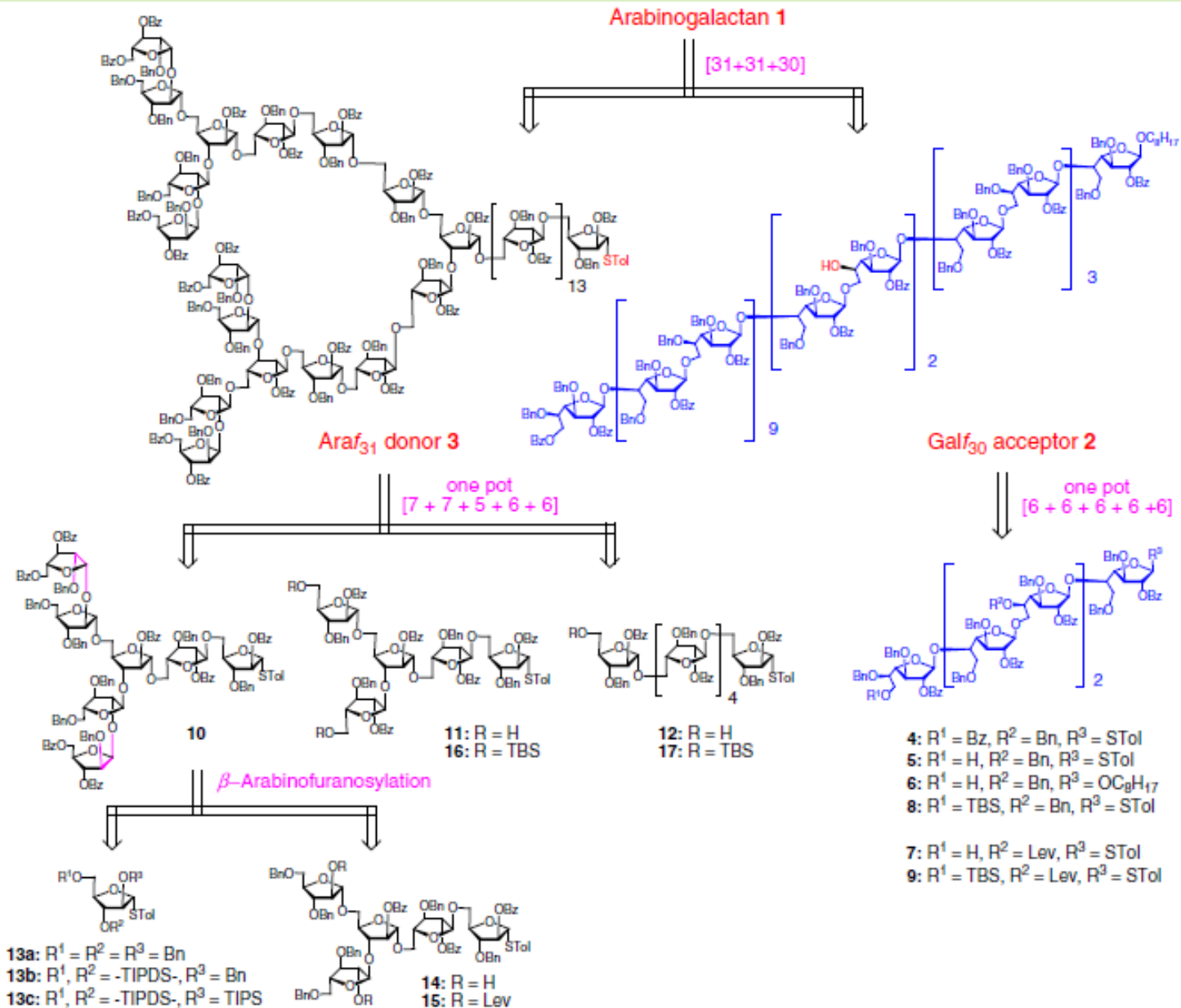
Пре-активация тиогликозидов *in situ*: синтез 92-сахарида

114



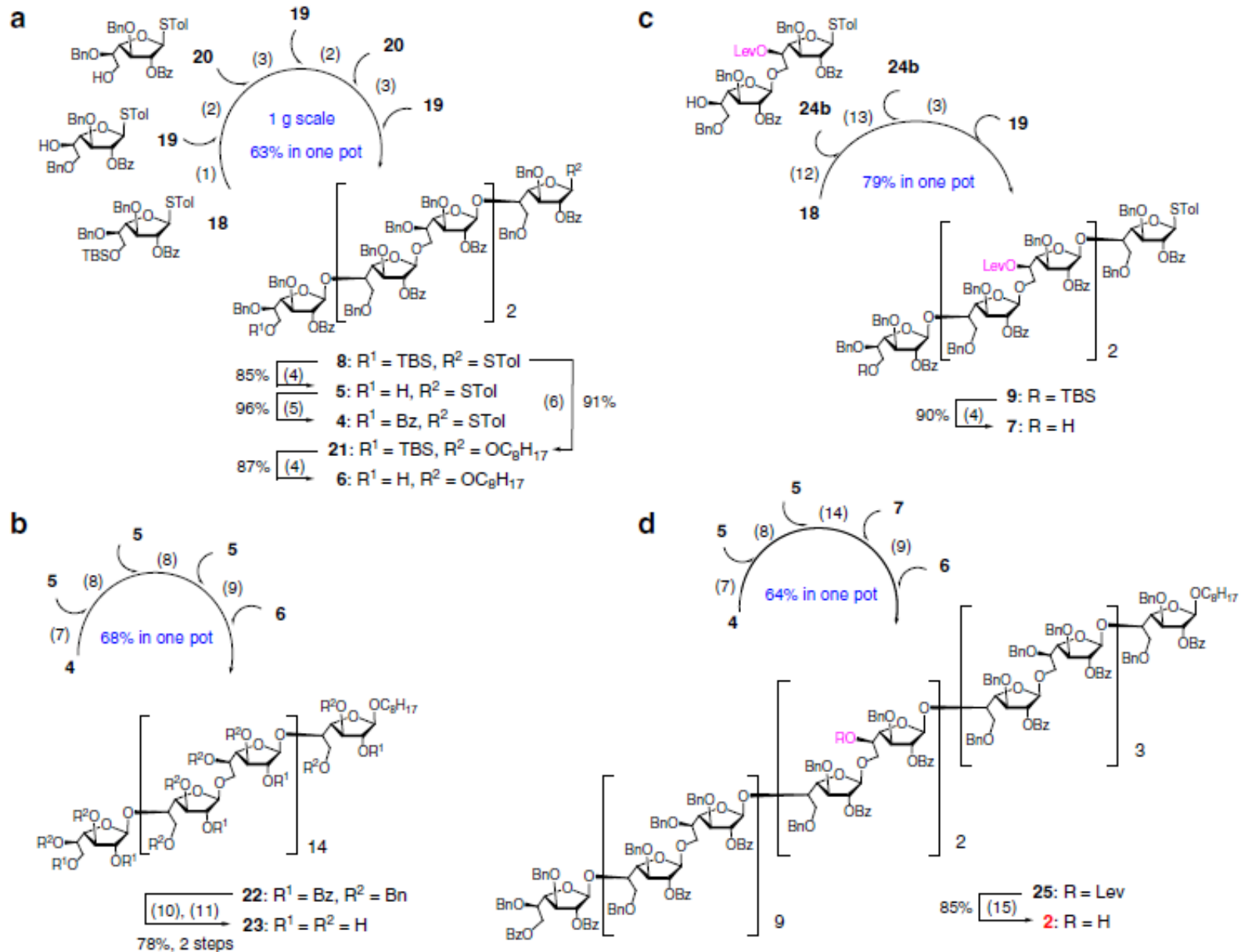
Пре-активация тиогликозидов *in situ*: синтез 92-сахарида

115



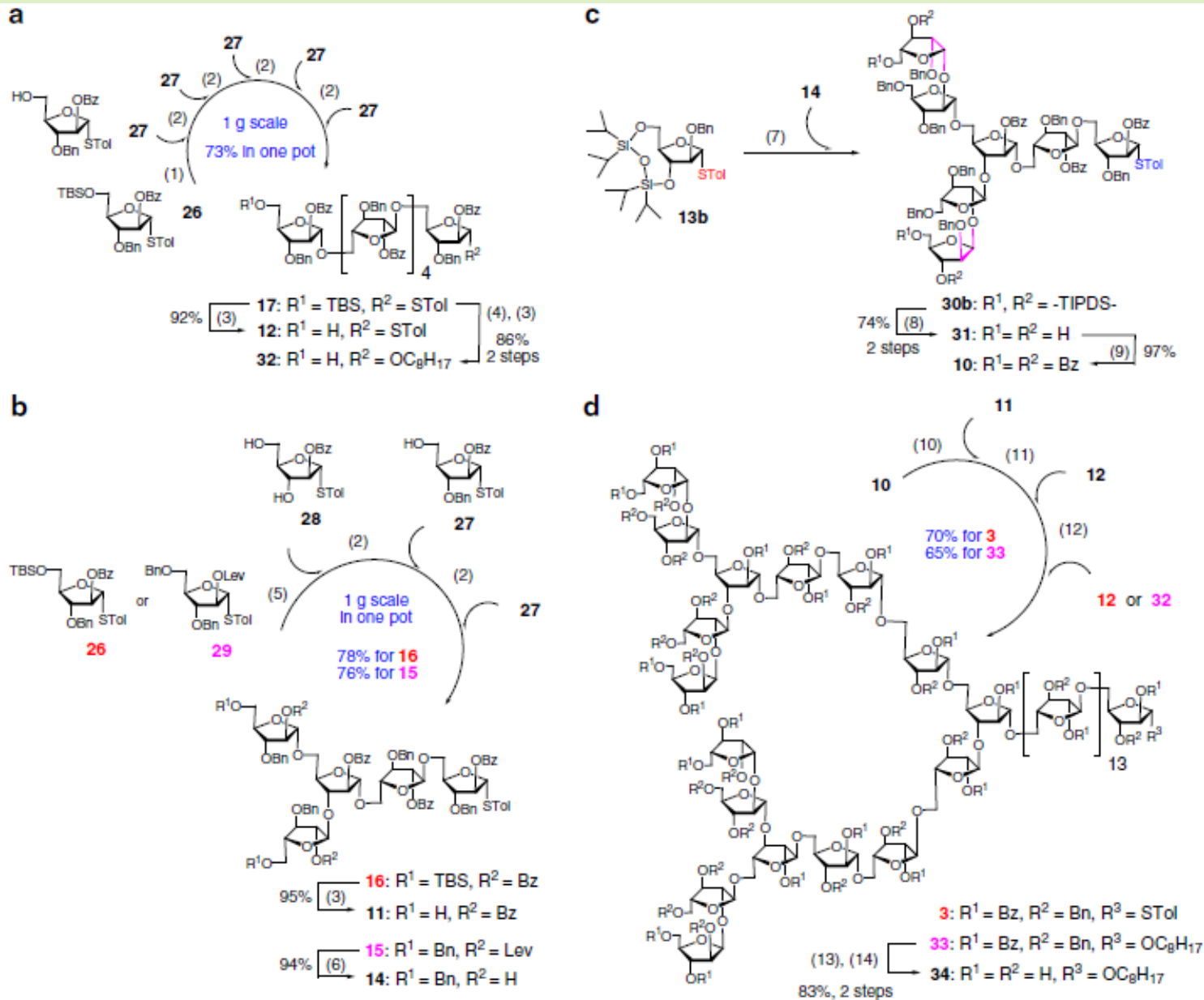
Пре-активация тиогликозидов *in situ*: синтез 92-сахарида

116



Пре-активация тиогликозидов *in situ*: синтез 92-сахарида

117



Пре-активация тиогликозидов *in situ*: синтез 1080-сахарида

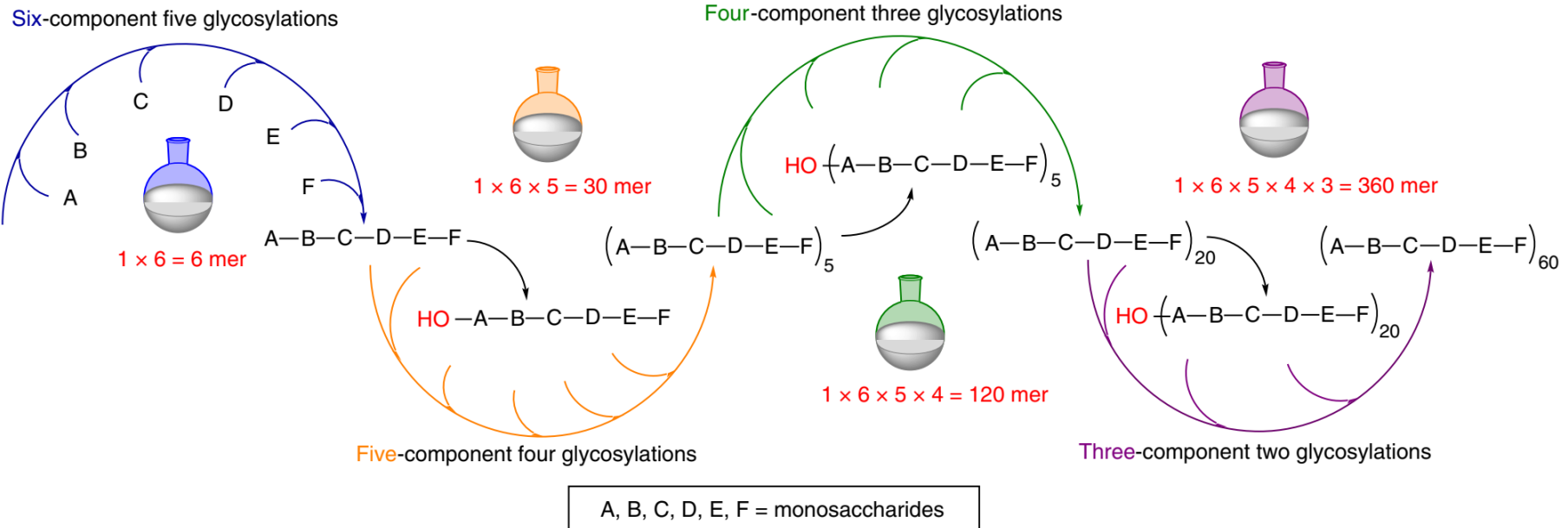
118

nature synthesis

Article

<https://doi.org/10.1038/s44160-022-00171-9>

Automated solution-phase multiplicative synthesis of complex glycans up to a 1,080-mer



- Continuous multiplicative
- Stoichiometric efficient assembly
- Gram-scale
- Up to 1,080-mer

Fig. 1 | Automated glycan synthesis by a preactivation-based, one-pot, multicomponent and continuous multiplicative synthesis strategy. AMS not only enables the one-pot, multicomponent synthesis of oligosaccharides by a stepwise addition approach but can also be used to achieve the continuous

multiplicative synthesis of polysaccharides by a rapidly multiplying amplification process. As illustrated, a 360-mer polysaccharide can be accomplished via four multiplying amplification steps ($1 \times 6 \times 5 \times 4 \times 3 = 360 \text{ mer}$) using 14 glycosylations ($5 + 4 + 3 + 2 = 14$).

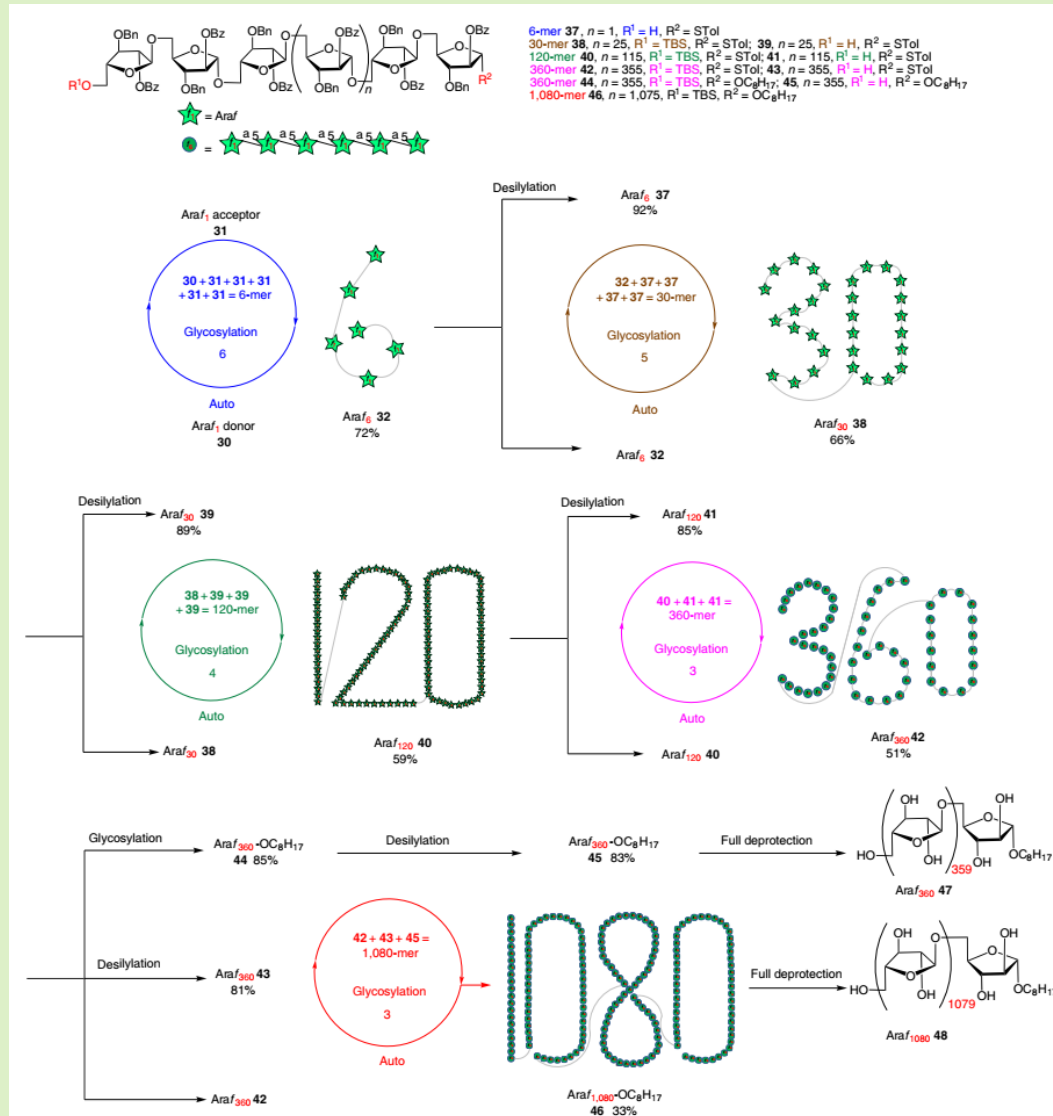
Пре-активация тиогликозидов *in situ*: синтез 1080-сахарида

119

nature synthesis

Article

<https://doi.org/10.1038/s44160-022-00171-9>

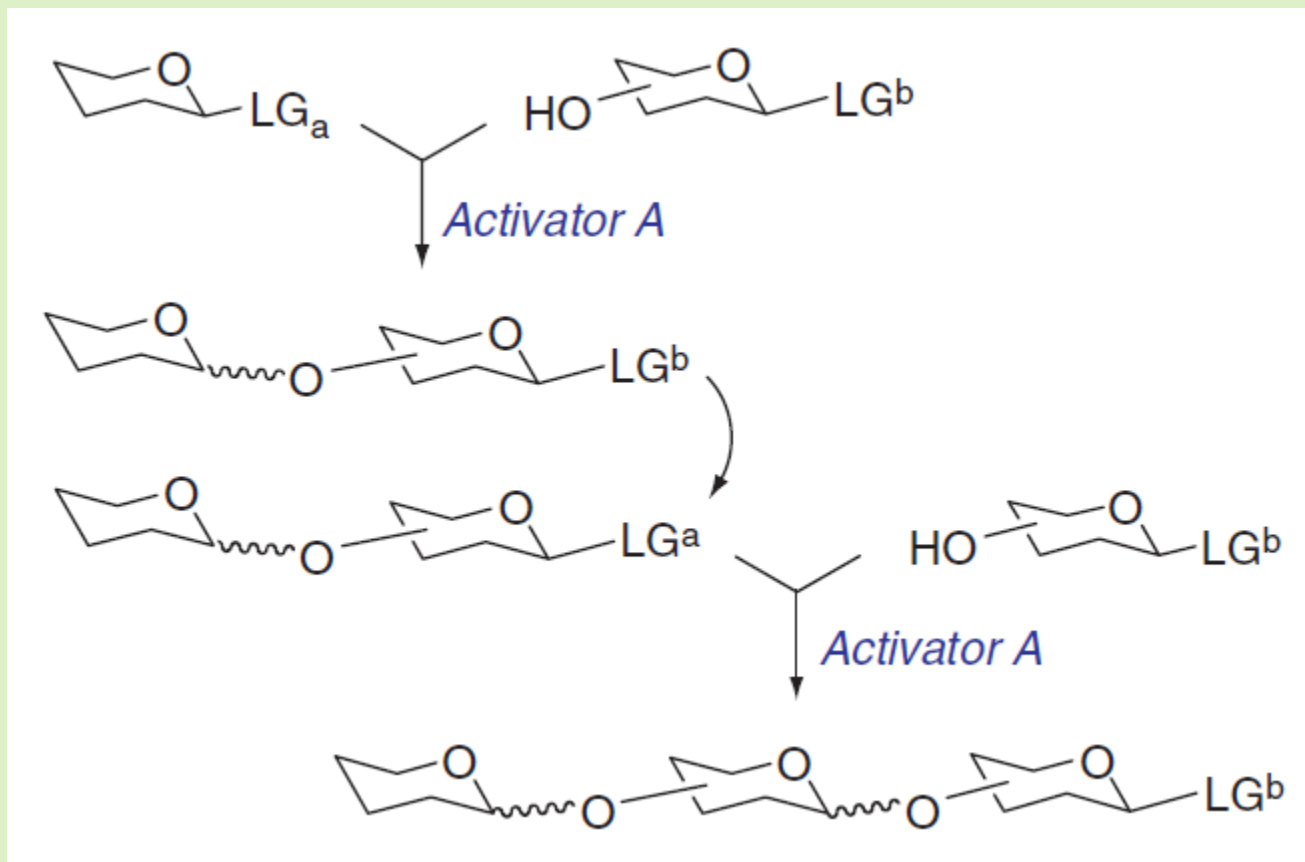


Стратегии сборки олигосахаридов

Селективная активация гликозил-доноров:
активная/латентная уходящая группа

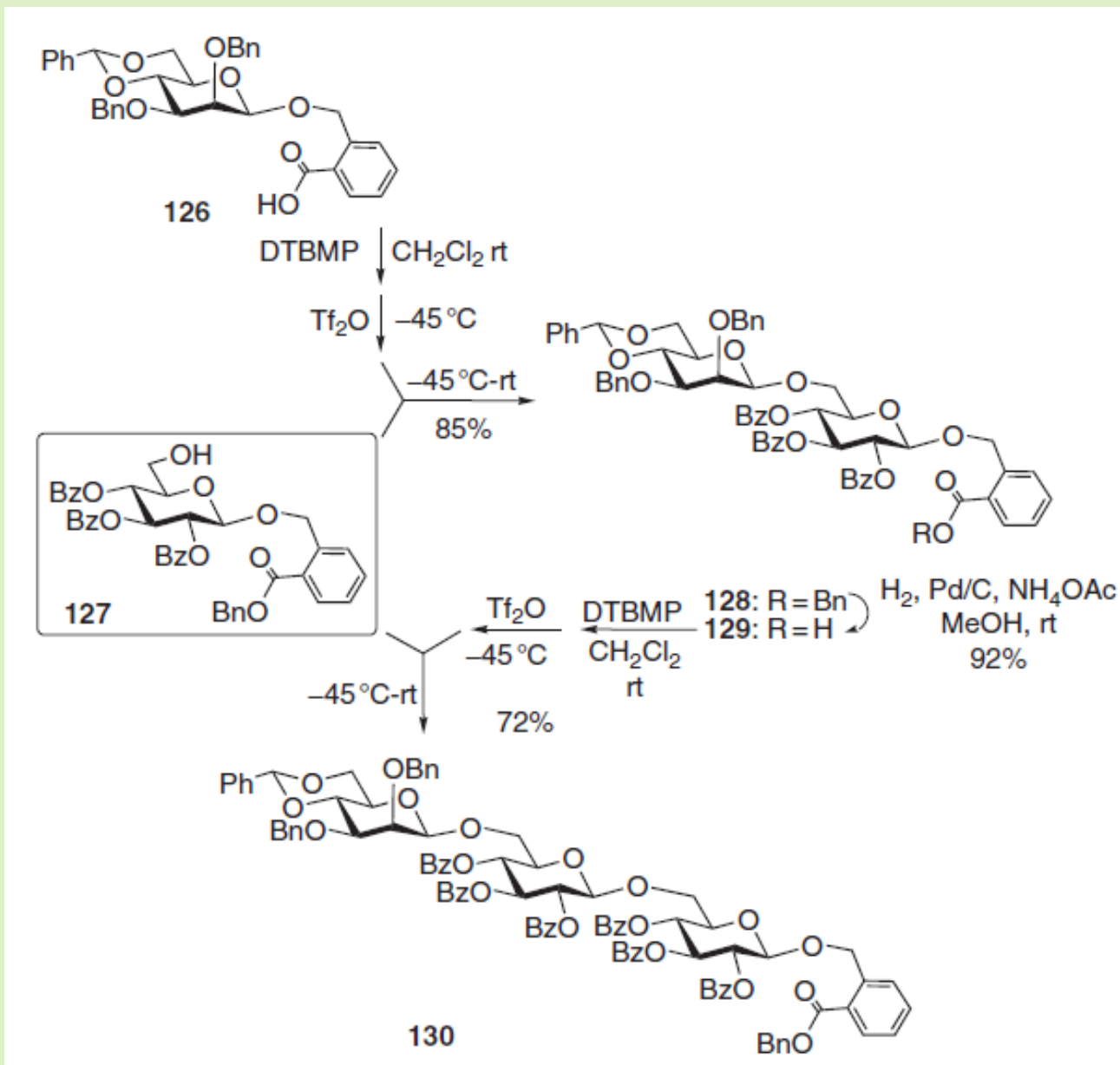
Активация гликозил-доноров: активная/латентная уходящая группа

121



(2-Карбокси)бензилгликозиды: активная/латентная уходящая группа

122

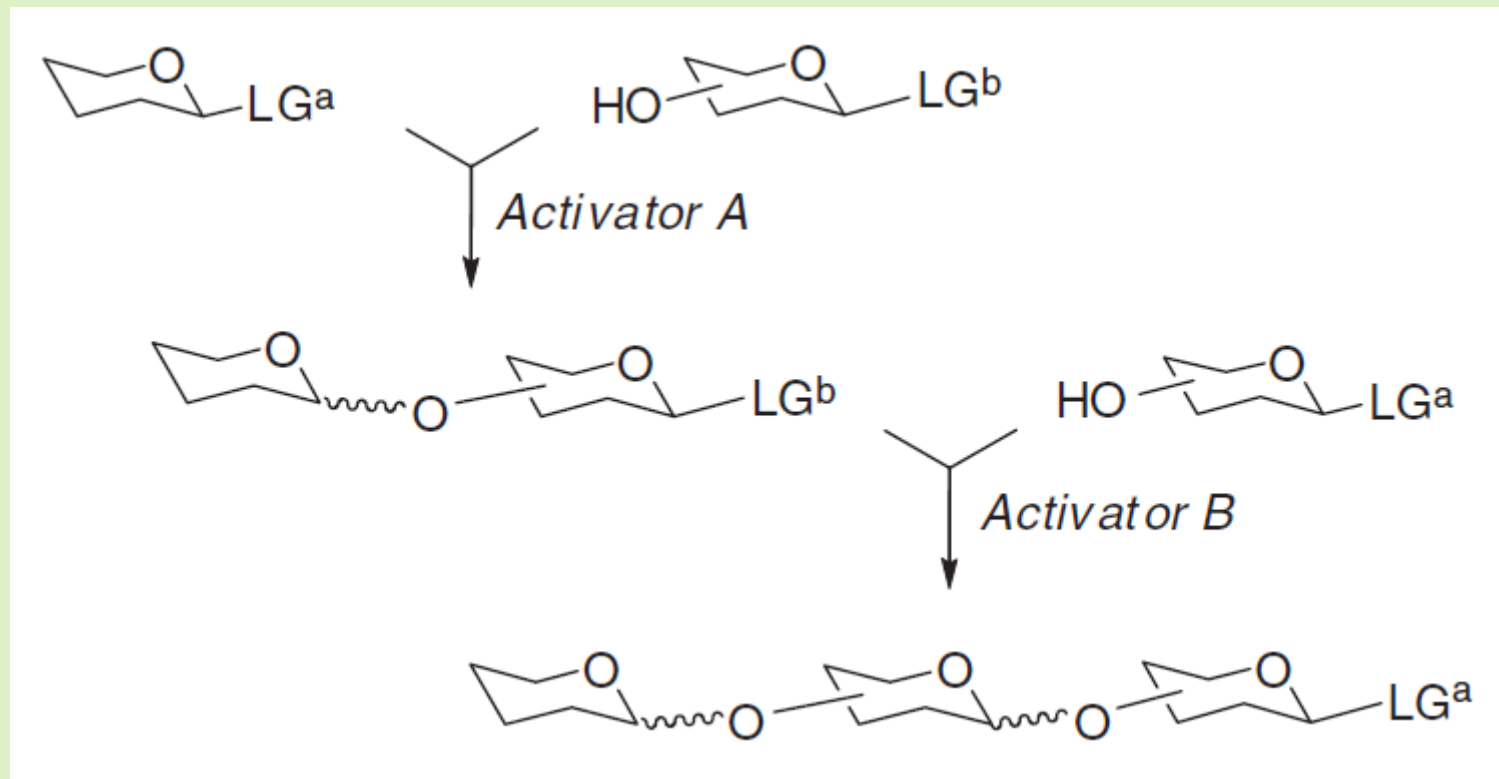


Стратегии сборки олигосахаридов

Селективная активация гликозил-доноров:
ортогональные уходящие группы

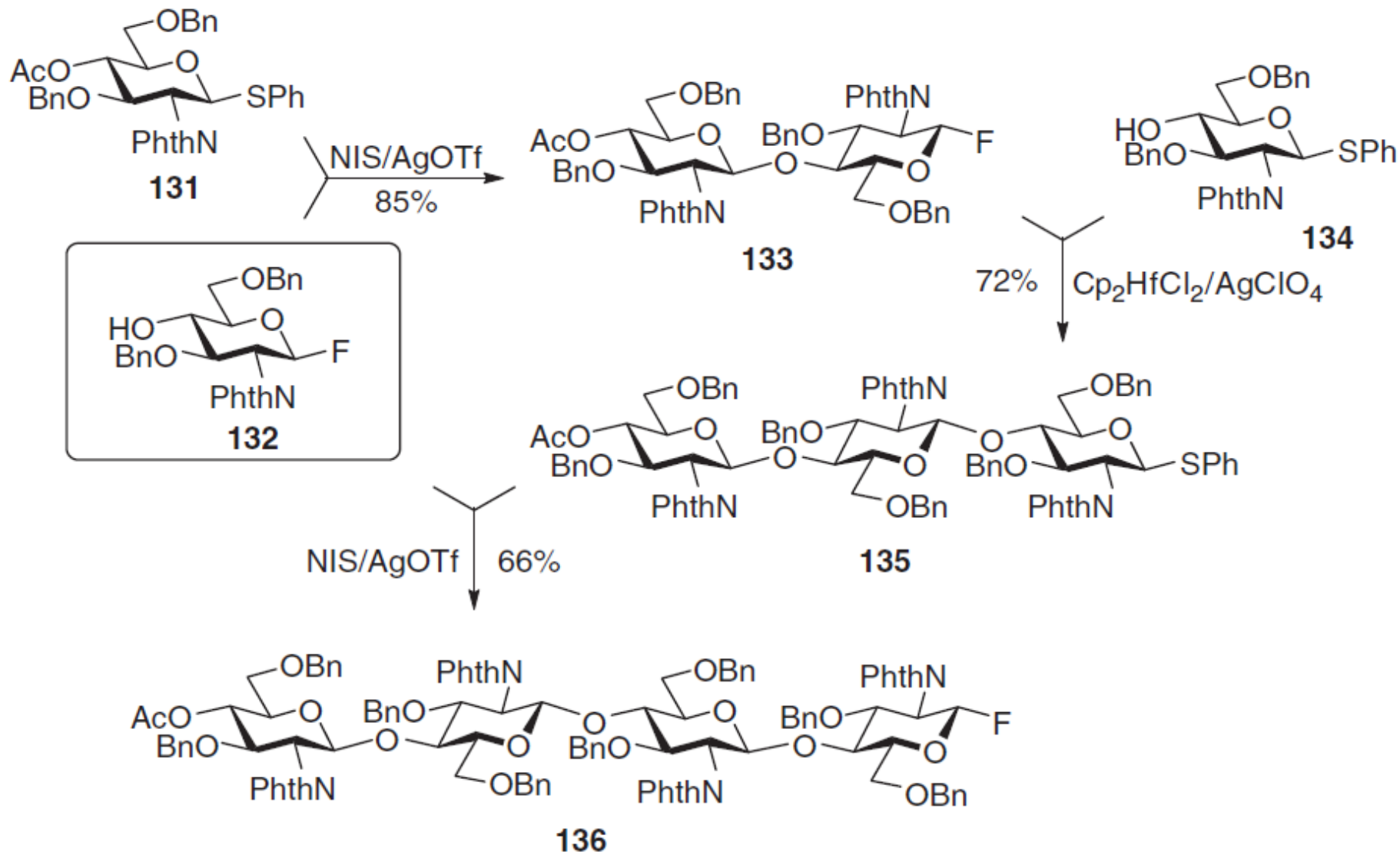
Селективная активация гликозил-доноров: ортогональные уходящие группы

124



Ортогональные уходящие группы: пара гликозилфторид – тиогликозид

125

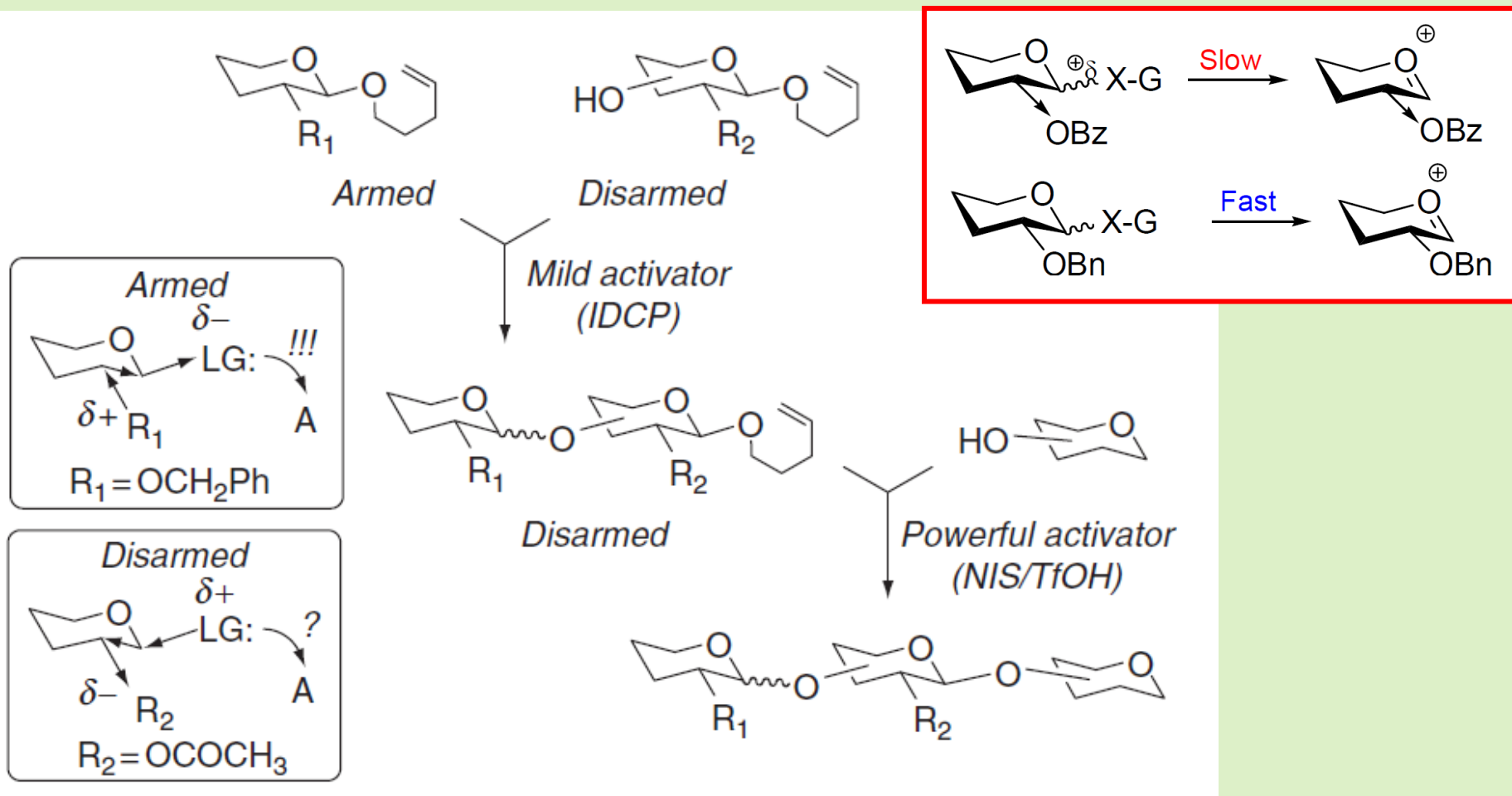


Стратегии сборки олигосахаридов

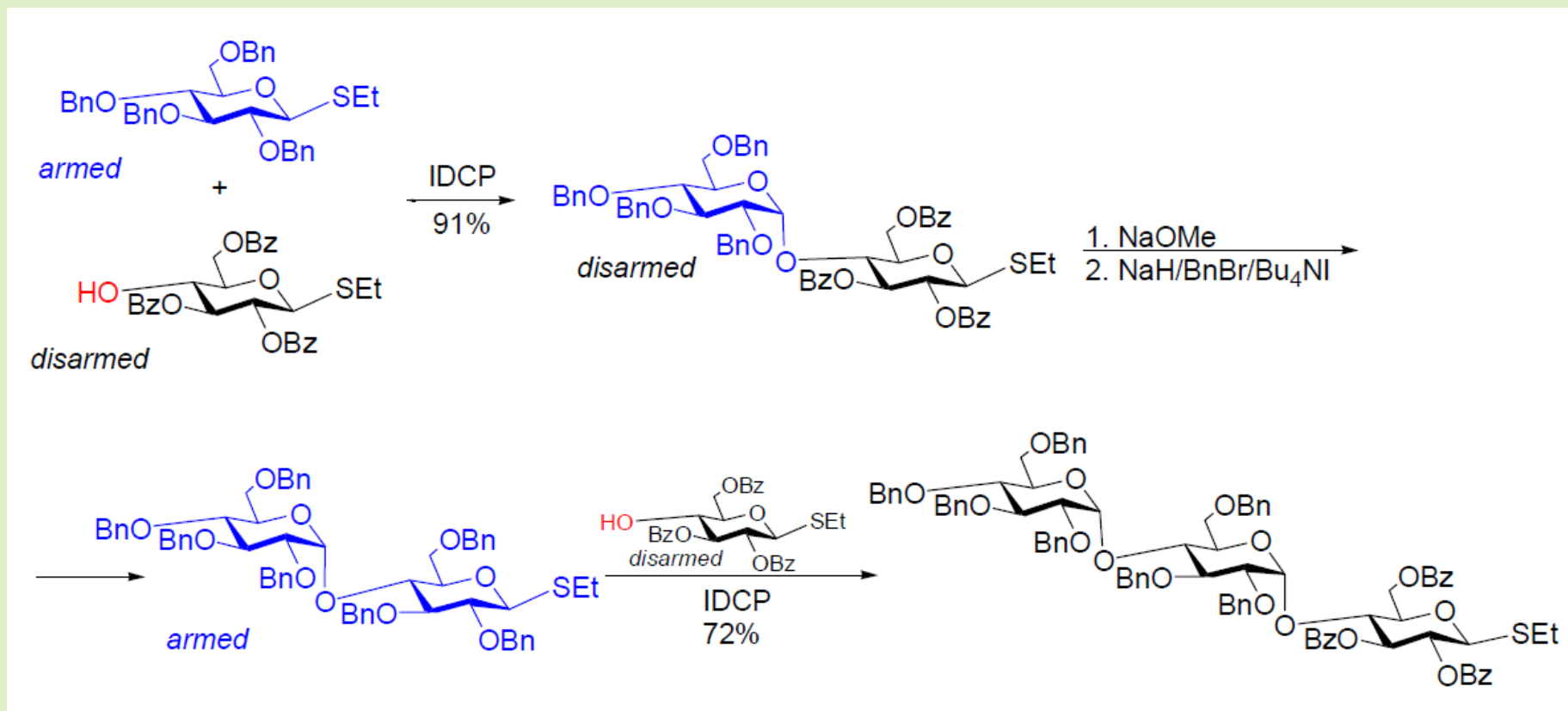
Селективная активация гликозил-доноров:
стратегия armed/disarmed
(«активирование/дезактивирование»)

Селективная активация гликозил-доноров: стратегия armed/disarmed

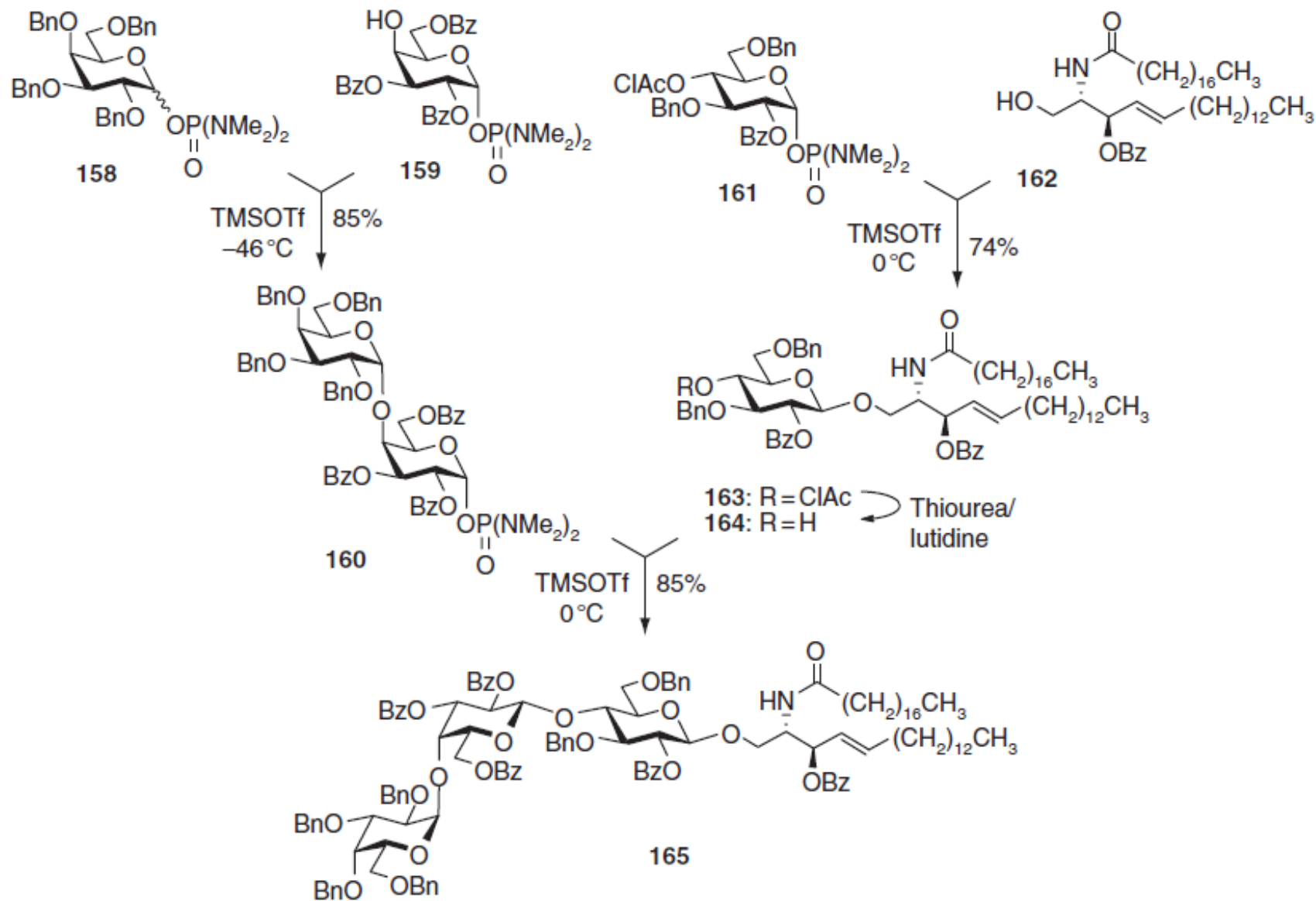
127



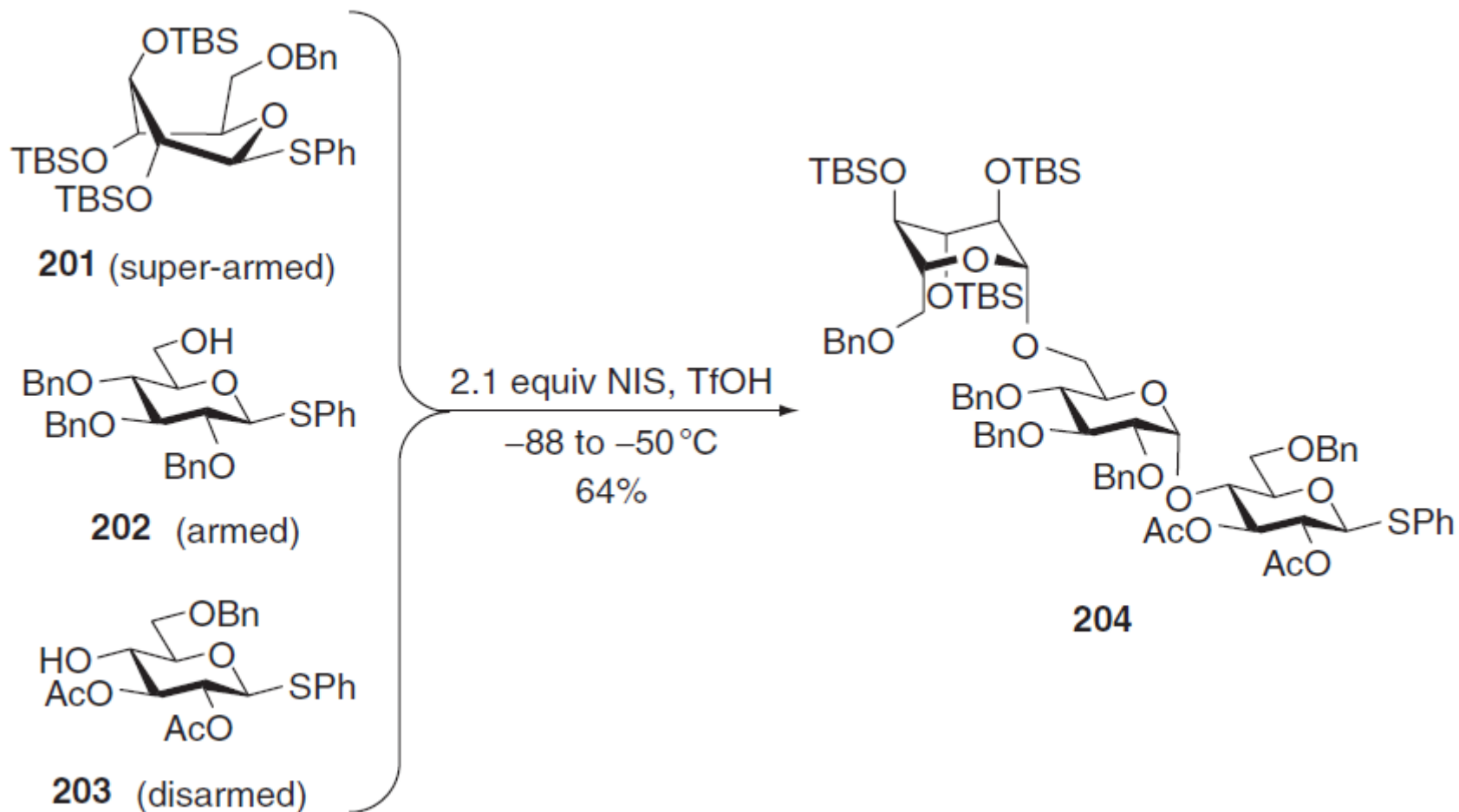
Синтез мальтотриозы: стратегия armed/disarmed 128



Синтез гликолипида R^k: стратегия armed/disarmed 129



Расширение стратегии: (super)armed/disarmed 130

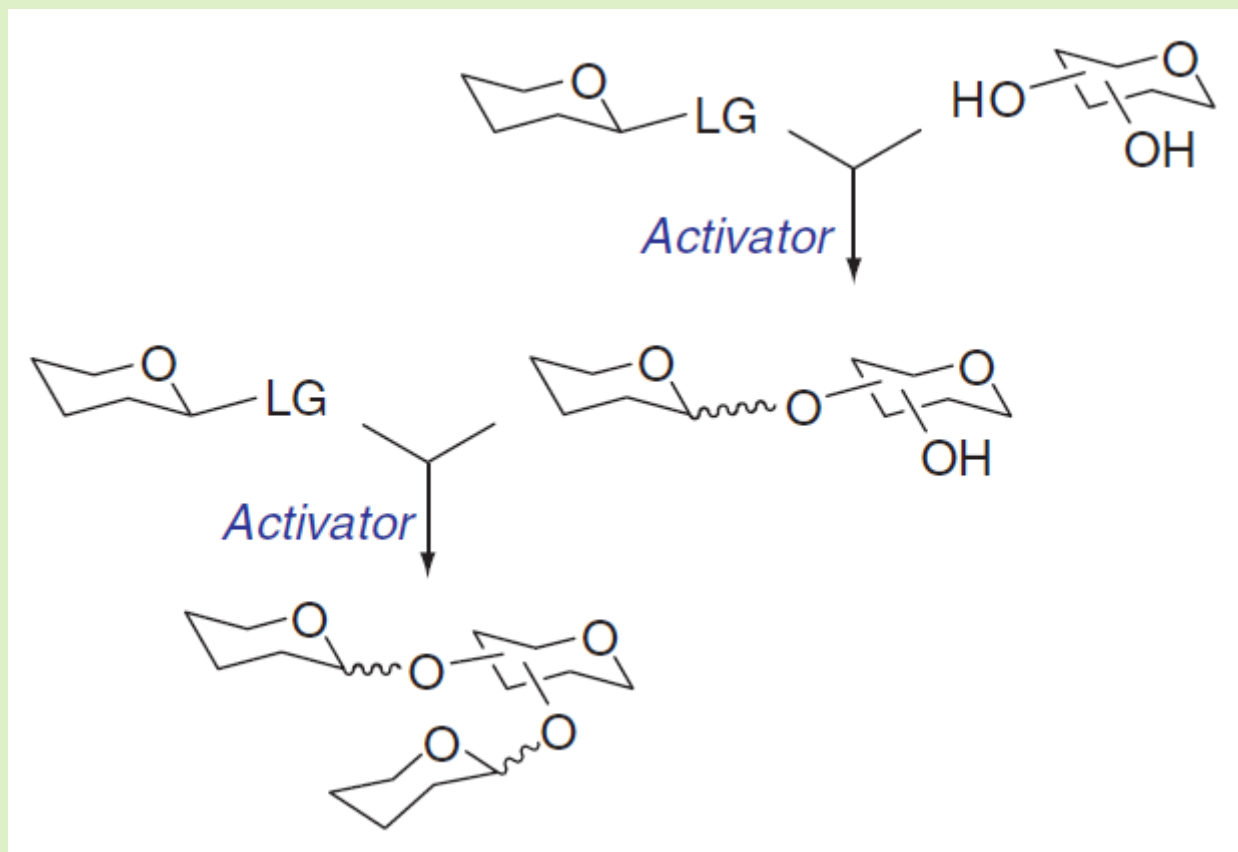


Стратегии сборки олигосахаридов

Региоселективное гликозилирование:
различия в реакционной способности
гидроксильных групп

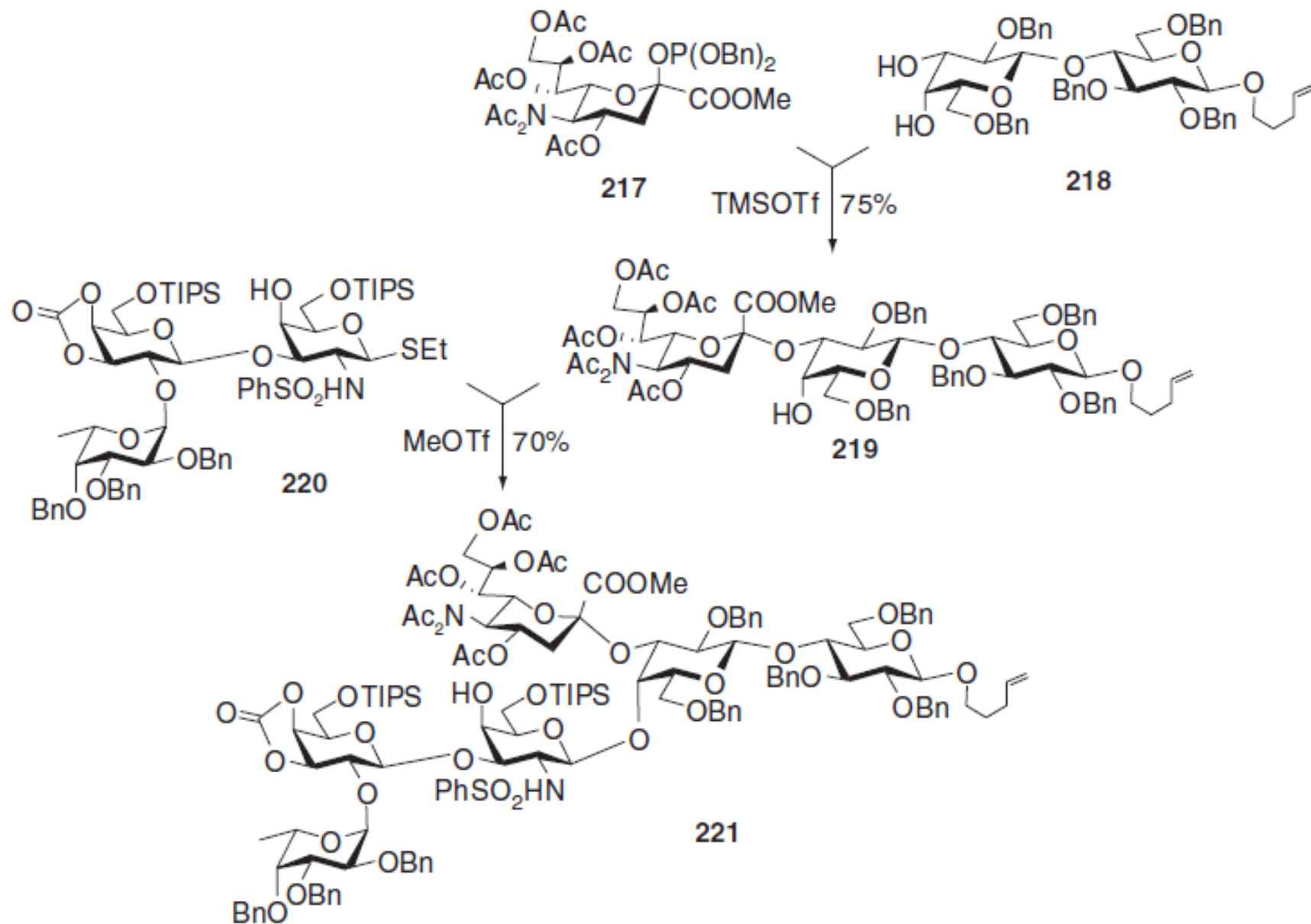
Региоселективное гликозилирование: различия в реакционной способности OH групп

132



Синтез олигосахарида фукозил GM1

133

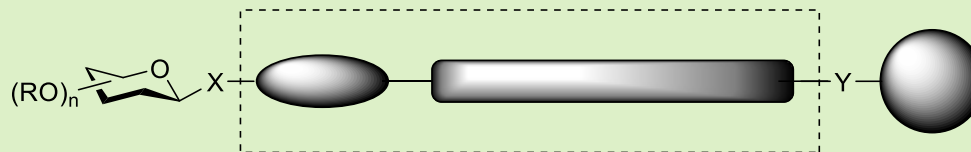


Другие подходы к получению олигосахаридов 134

- ▶ Ферментативное гликозилирование
(или его сочетание с химическим): да
- ▶ Выделение из природных источников: да
- ▶ Твердофазный синтез: **ДА!**

Понятие о неогликоконъюгатах

Подробности см. в разделе
Дополнительные материалы на сайте углеводы.su



Неогликоконъюгаты

(условно выделяют три компонента в молекуле)

Обсуждение общих принципов синтеза неогликоконъюгатов (Глава 1)

Углеводный фрагмент

(моно- или олигосахаридный лиганд – определяет специфичность взаимодействия НГК с углевод-узнающими белками-рецепторами)

Синтез (олиго)сахаридов

(может быть нетривиален)

Синтез моносахаридных блоков (Главы 3,4,5,6)

Сборка олигосахарида (гликозилирование) (Главы 3,4,6,7)

Развитие методов гликозилирования (Главы 5,6,7)

Преспейсер

(особенно удобен при смене спейсера)

Спейсер

(обеспечивает доступность лиганда для взаимодействия с рецептором)

Стратегия спейсеризации

(возможны различные подходы)

Фиксированный спейсер – (Глава 2)

Преспейсерный подход (позволяет варьировать спейсер, не повторяя синтез олигосахарида) - (Глава 3)

Аномерная защитная группа (позволяет вводить спейсер после завершения сборки олигосахарида) - (Глава 4)

Конъюгация без спейсера - (Главы 4, 5)

Спейсер не в аномерном положении сахара – (Глава 6)

«Носитель»

(обеспечивает поливалентность, физиологическую активность или возможность селективной детекции)

Выбор «носителя»

(определяется задачей)

Лекарственный препарат (Глава 2)

Синтетический полимер (Главы 3,6)

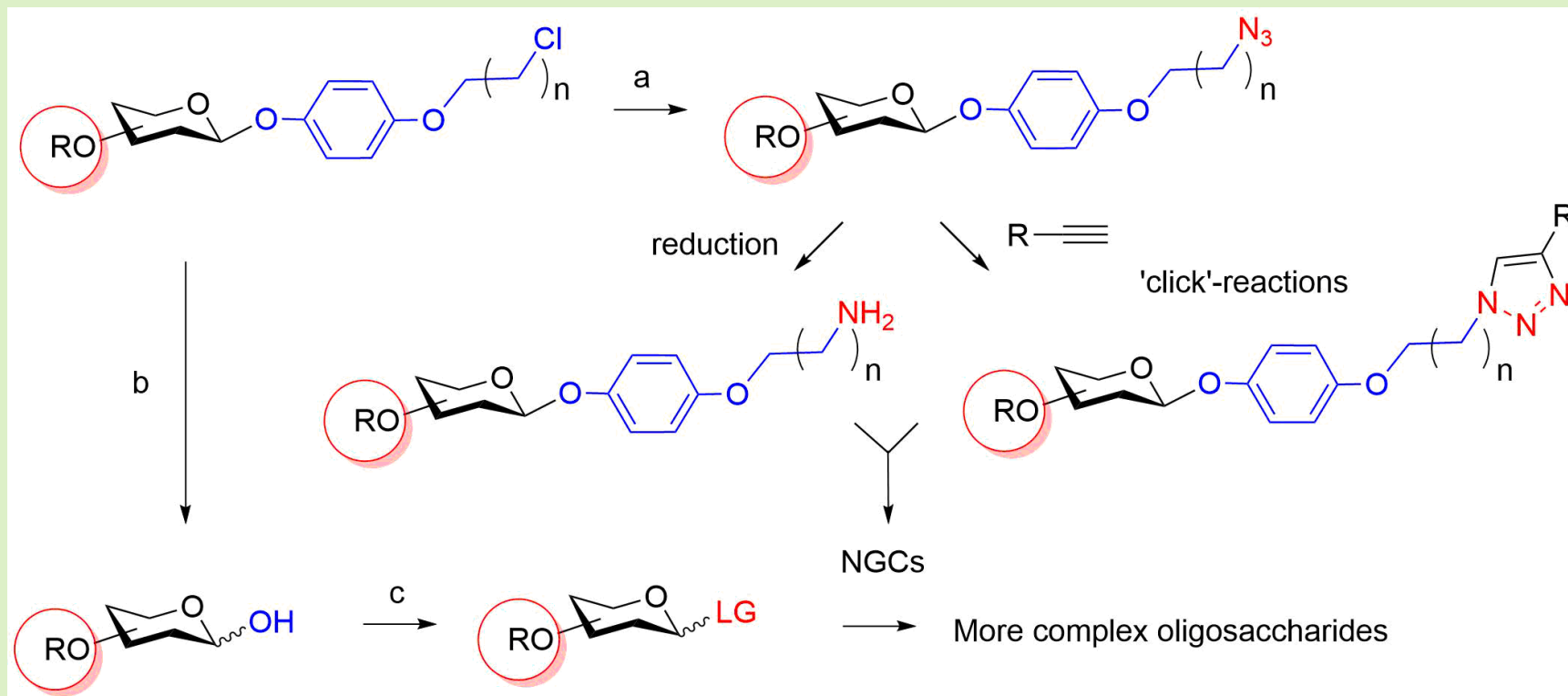
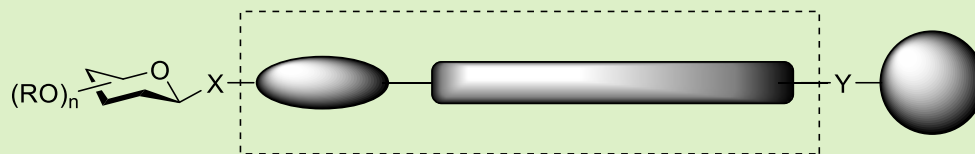
Белок (Глава 4)

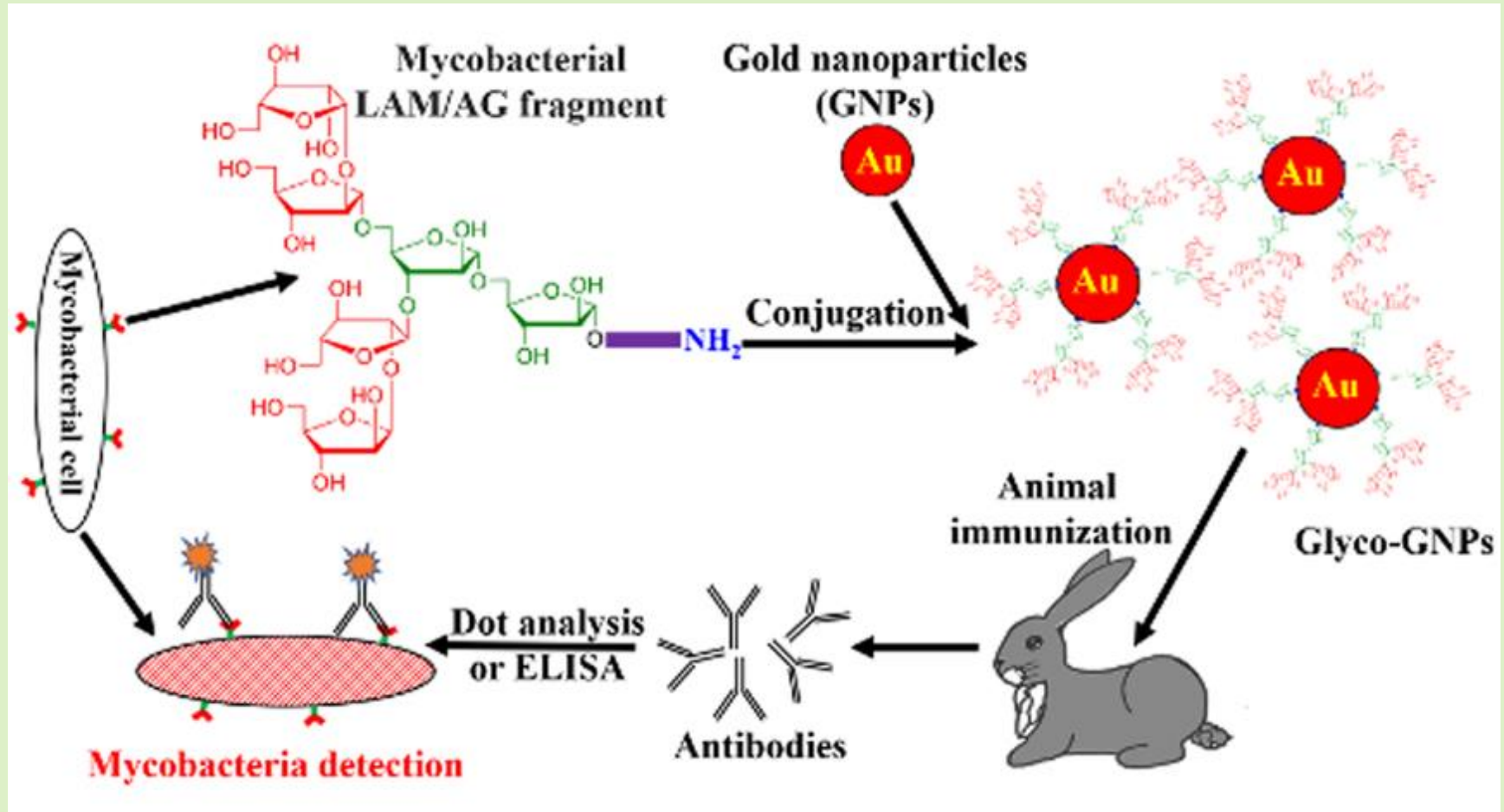
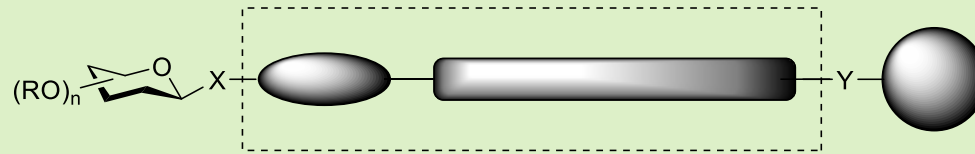
Природный липид (Глава 4)

Неприродный липид (Глава 5)

Дизайн и синтез неогликоконъюгатов: Янус агликоны

138





Список рекомендуемой литературы

14
0

все файлы – на сайте углеводы.su Пароль: ****

IN ENGLISH:

6. *Essentials of glycobiology*, A. Varki et al. (Eds.), 4th edn., 2022.
Открытый доступ к книге (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK579918>).
Доступен файл 1-го издания (1999).
7. *Comprehensive Glycoscience. From Chemistry to System Biology*, 2007.
9. *Handbook of Chemical Glycosylation: Advances in Stereoselectivity and Therapeutic Relevance*, 2008. Глава 1: Ch1_General Aspects.
42. I. Robina, et al. Glycosylation Methods in Oligosaccharide Synthesis. *Curr. Org. Synth.*, 2008. Доступен файл обобщающего обзора (2005; 75 стр.).

ПО-РУССКИ:

3. Т. С. Орецкая и др., *Моно- и дисахариды*, 2010, тт. 1 и 2.
13. Н. К. Кочетков и др. *Химия углеводов*. 1967.
15. А. Ф. Бочков и др., *Углеводы*. 1980.
16. Р. Хьюз. *Гликопротеины*. 1985.

Примечание: Нумерация литературы соответствует списку на сайте углеводы.su

Конец лекции 2