

# 透明质酸三糖模拟物的高效合成

魏国华<sup>1,2</sup>, 杜宇国<sup>1</sup>, Khushi L. Matta<sup>2</sup>

(1. 中国科学院生态环境研究中心环境化学与生态毒理学国家重点实验室, 北京 100085;  
2. Cancer Biology, Roswell Park Cancer Institute, Buffalo, NY 14263)

**摘要** 设计合成了2个透明质酸(HA)模拟物**1**和**2**,通过最小基团MeO的引入修饰,模拟天然HA片段的特性,用于透明质酸合成酶(HAS)催化机理与抑制剂的研究.

**关键词** 透明质酸;透明质酸合成酶;抑制剂;2-萘基甲基(NAP)

中图分类号 O629.12

文献标识码 A

文章编号 0251-0790(2009)11-2199-05

透明质酸(HA)是一类高分子量的直链式黏多糖,由重复的二糖单元葡萄糖醛酸和N-Ac氨基葡萄糖组成.大分子HA一般存在于正常组织中,而HA小分子片段只存在于恶性病变组织内,具有很高的敏感性和特异性.研究表明,小分子HA及HA合成酶(HAS)的表达水平与肿瘤的恶化程度有很大的关系<sup>[1]</sup>.为此,设计合成了HA最小三糖片段**1**和**2**(结构见图1).



Fig. 1 Two target hyaluronan trisaccharide analogues for potential HAS inhibitors

在三糖非还原端引入最小基团MeO进行修饰,模拟天然HA片段的特性,用于HAS催化机理与抑制剂的研究.化合物**1**和**2**的逆合成分析见图2.

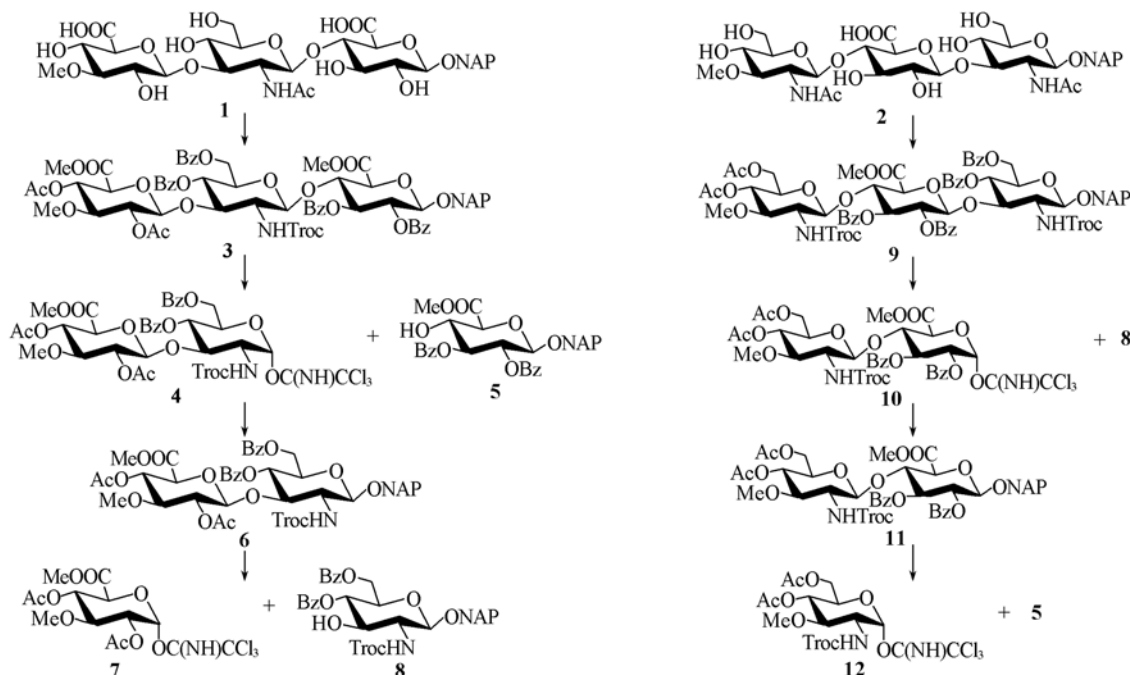


Fig. 2 Retrosynthetic routes of target compounds **1** and **2**

收稿日期: 2009-03-06.

基金项目: 国家自然科学基金(批准号: 30701043)资助.

联系人简介: 魏国华, 男, 博士, 副研究员, 主要从事寡糖药物的设计合成研究. E-mail: wgh@rcees.ac.cn

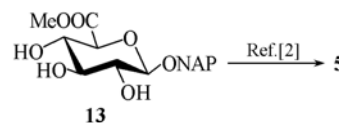
## 1 实验部分

### 1.1 仪器与试剂

Bruker ARX-400 核磁共振仪; ESI-HRMS 质谱仪. 无水二氯甲烷 (DCM, A. R. 级经氯化钙干燥); 三乙胺 (Et<sub>3</sub>N, A. R. 级); 2,2-二甲氧基丙烷 (DMP)、三氟化硼乙醚 (BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O)、二氯二氟苯醌 (DDQ)、1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯 (DBU) 和 2-萘甲醇 (NAP) 均为 Aldrich 公司产品; 其它常用试剂均为市售分析纯.

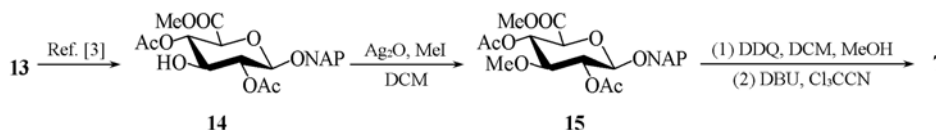
### 1.2 实验过程

1.2.1 化合物 **5** 的合成 由化合物 **13** 参考文献[2]方法合成化合物 **5**, 产率为 70%, 合成路线见 Scheme 1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 3.30 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.20 (d, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.60 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz), 4.75 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz), 5.19 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 5.60 (t, 1H, *J* = 9.6 Hz), 5.65 (t, 1H, *J* = 9.6 Hz), 6.90 ~ 8.0 (m, 17H); ESI-HRMS 实测值 (计算值): 557.1811 [M + H]<sup>+</sup> (557.1807 [M + H]<sup>+</sup>).



Scheme 1 Synthetic route of acceptor **5**

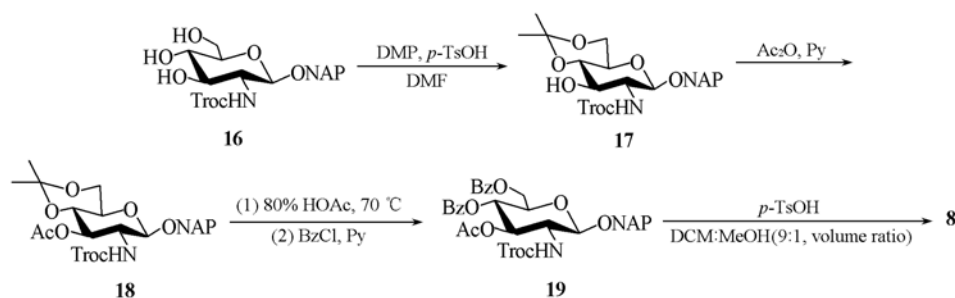
1.2.2 化合物 **7** 的合成 合成路线见 Scheme 2. 先由化合物 **13** 按照参考文献[3]方法, 得到化合物 **14**. 将化合物 **14** (4.32 g, 10 mmol) 溶于干燥的 DCM (40 mL) 中, 在氮气保护下, 加入新鲜制备的 Ag<sub>2</sub>O (13.92 g, 60 mmol) 和 MeI (4.65 mL, 50 mmol), 于室温下避光反应 10 h. 将反应液过滤, 浓缩, 真空抽干, 将得到的化合物 **15** 直接溶于 DCM (40 mL) 和无水 MeOH (10 mL) 中, 加入 DDQ (9.3 g, 40 mmol), 在室温下避光反应 10 h. 反应体系用饱和碳酸氢钠水溶液中和, 用 DCM 萃取, 收集有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液浓缩后经硅胶色谱柱分离得到浅黄色固体. 将上述固体溶于干燥的 DCM (30 mL) 中, 在氮气保护下, 加入三氯乙腈 (3 mL, 30 mmol) 和 DBU (0.3 mL), 搅拌反应 2 h. 将反应液浓缩后经硅胶色谱柱分离, 得到白色泡沫状化合物 **7** (3.68 g, 82%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 3.75 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.22 (t, 1H, *J* = 9.6 Hz), 4.41 (d, 1H), 4.80 (dd, 1H, *J* = 3.6, 9.6 Hz), 5.16 (dd, 1H, *J* = 10.2 Hz), 6.36 (d, 1H, d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 8.74 (s, 1H); ESI-HRMS 实测值 (计算值): 450.0124 [M + H]<sup>+</sup> (450.0120 [M + H]<sup>+</sup>).



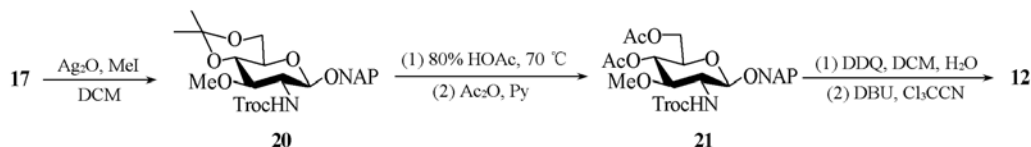
Scheme 2 Synthetic route of donor **7**

1.2.3 化合物 **8** 的合成 合成路线见 Scheme 3. 将化合物 **16**<sup>[4]</sup> (4.94 g, 10 mmol) 溶于干燥的 DMF (40 mL) 中, 加入 DMP (6.15 mL, 50 mmol) 和 *p*-TsOH (950 mg, 5 mmol), 室温下反应 2 h. 滴入 Et<sub>3</sub>N 中和, 将反应液浓缩后经硅胶色谱柱分离, 得到白色固体化合物 **17** (5.06 g, 9.2 mmol). 将化合物 **17** 溶于 Ac<sub>2</sub>O (40 mL) 和 Py (80 mL) 中, 室温下反应 2 h. 反应液浓缩, 真空抽干, 直接溶于 80% HOAc 溶液 (80 mL) 中, 于 70 °C 下反应 4 h. 反应液浓缩, 真空抽干, 直接溶于 BzCl (3.2 mL, 27.6 mmol) 和 Py (80 mL) 中, 室温下反应 2 h. 反应液浓缩后经硅胶色谱柱分离, 得到白色固体化合物 **19** (6.51 g, 产率 95%). 将化合物 **19** (6.51 g, 8.76 mmol) 溶于 DCM (90 mL) 和无水 MeOH (10 mL) 中, 加入 *p*-TsOH (1.67 g, 8.76 mmol), 于室温下反应 40 h. 滴入 Et<sub>3</sub>N 中和, 反应液浓缩后经硅胶色谱柱分离, 得到白色固体化合物 **8** (5.42 g, 88%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 3.21 (s, 1H), 3.85 (t, 1H, *J* = 10.6 Hz), 4.22 (m, 1H), 4.35 (m, 2H), 4.45 (dd, 1H, *J* = 4.6, 11.5 Hz), 4.58 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz), 4.65 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz), 4.72 (m, 2H), 4.88 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 5.15 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 5.63 (t, 1H, *J* = 9.6 Hz), 6.90 ~ 8.0 (m, 17H); ESI-HRMS 实测值 (计算值): 702.1062 [M + H]<sup>+</sup> (702.1059 [M + H]<sup>+</sup>).

1.2.4 化合物 **12** 的合成 合成路线见 Scheme 4. 参照文献[5,6]的方法, 将化合物 **17** (5.06 g, 9.2

Scheme 3 Synthetic route of acceptor **8**

mmol)溶于干燥的 DCM(50 mL)中,在氮气保护下,加入新鲜制备的  $\text{Ag}_2\text{O}$ (13.92 g, 60 mmol)和 MeI(4.65 mL, 50 mmol),于室温下避光反应 12 h.将反应液过滤,浓缩,真空抽干,将得到的化合物 **20**直接溶于 80% HOAc(80 mL)溶液中,于 70 °C 下反应 4 h.将反应液浓缩,真空干燥,加入  $\text{Ac}_2\text{O}$ (40 mL)和 Py(80 mL),室温下反应 2 h.上述反应液浓缩,真空抽干得到化合物 **21**.然后按照化合物 **7**的合成方法得到白色泡沫状化合物 **12**(4.53 g, 83%).  $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2.03, 2.05(2s, 6H), 3.65(s, 3H), 4.13~4.16(m, 2H), 4.25(t, 1H,  $J=9.6$  Hz), 4.30(dd, 2H,  $J=4.6, 11.5$  Hz), 4.32~4.34(m, 1H), 4.71(d, 1H,  $J=12.0$  Hz), 4.73(d, 1H,  $J=12.0$  Hz), 5.18(d, 1H,  $J=9.0$  Hz), 5.26(t, 1H,  $J=10.0$  Hz), 6.41(d, 1H, d, 1H,  $J=3.6$  Hz), 8.72(s, 1H); ESI-HRMS 实测值(计算值): 594.9377[M + H] $^+$ (594.9373[M + H] $^+$ ).

Scheme 4 Synthetic routes of donor **12**

1.2.5 化合物 **11** 的合成 将化合物 **5**(556 mg, 1.0 mmol)和 **12**(713 mg, 1.2 mmol)溶于干燥甲苯(8 mL)中,在 0 °C 及氮气保护下,加入  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (77  $\mu\text{L}$ , 0.6 mmol),反应 1 h.滴入  $\text{Et}_3\text{N}$  中和,将反应液浓缩后经硅胶色谱柱分离,得到白色泡沫状化合物 **11**(869 mg, 88%).  $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2.03, 2.05(2s, 6H), 3.65(s, 3H), 3.82(s, 3H), 4.15~4.18(m, 2H), 4.22(d, 1H), 4.27(t, 1H,  $J=9.6$  Hz), 4.33~4.38(m, 3H), 4.75(d, 1H,  $J=8.0$  Hz), 4.79~4.83(m, 3H), 4.85(d, 1H,  $J=8.2$  Hz), 5.08(d, 1H,  $J=12.0$  Hz), 5.20(bs, 1H), 5.24(t, 1H,  $J=10.0$  Hz), 5.52(t, 1H,  $J=10.0$  Hz), 5.60(t, 1H,  $J=10.0$  Hz), 7.0~8.0(m, 17H);  $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 21.1, 22.5, 53.8, 56.5, 59.7, 64.5, 69.8, 70.8, 71.3, 71.6, 71.9, 72.2, 73.8, 81.7, 95.2, 99.6, 100.1, 153.5, 165.8, 166.8, 167.3, 169.6, 169.7; ESI-HRMS 实测值(计算值): 990.1911[M + H] $^+$ (990.1905[M + H] $^+$ ).

1.2.6 化合物 **10** 的合成 按照合成化合物 **7** 的方法由化合物 **11** 合成,产率为 84%.  $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.98(s, 3H), 2.02(s, 3H), 3.36(s, 3H), 3.40(s, 3H), 4.09~4.12(m, 1H), 4.35~4.38(m, 2H), 4.40~4.44(m, 2H), 4.46~4.50(m, 2H), 4.56~4.58(m, 1H), 4.78~4.80(m, 1H), 4.92(d, 1H,  $J=8.1$  Hz), 4.95(t, 1H,  $J=9.6$  Hz), 5.16(bs, 1H), 5.47(t, 1H,  $J=9.6$  Hz), 5.55(t, 1H,  $J=10.0$  Hz), 6.45(d, 1H, d, 1H,  $J=3.6$  Hz), 7.20~8.20(m, 10H), 8.79(s, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 21.7, 22.2, 54.2, 57.5, 58.9, 64.2, 69.9, 71.5, 71.8, 72.4, 72.7, 73.0, 74.3, 80.3, 90.9, 93.5, 95.5, 100.3, 153.2, 160.7, 165.5, 165.8, 167.1, 169.3, 169.9; ESI-HRMS 实测值(计算值): 993.0379[M + H] $^+$ (993.0375[M + H] $^+$ ).

1.2.7 化合物 **9** 的合成 按照合成化合物 **11** 的方法由化合物 **8** 和 **10** 合成,产率为 78%.  $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.95(s, 3H), 2.03(s, 3H), 3.37(s, 3H), 3.53(s, 3H), 3.68~3.71(m, 2H), 3.92~3.96(m, 3H), 4.10~4.12(m, 1H), 4.40~4.46(m, 5H), 4.52~4.62(m, 7H), 4.65(d, 1H,  $J=8.4$  Hz), 4.76(d, 1H,  $J=11.4$  Hz), 4.85(t, 1H,  $J=9.8$  Hz), 4.90(d, 1H,  $J=7.8$

Hz), 5.01 ~ 5.04(m, 3H), 5.41 ~ 5.43(m, 1H), 5.45(t, 1H,  $J=9.8$  Hz), 7.20 ~ 8.10(m, 27H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 21.9, 22.4, 54.6, 57.4, 60.7, 63.5, 65.3, 68.4, 70.5, 70.9, 71.3, 71.5, 71.8, 71.8, 72.1, 73.2, 75.6, 81.0, 81.9, 82.1, 95.3, 95.5, 99.4, 99.8, 100.3, 153.2, 153.6, 165.8, 166.5, 166.8, 167.1, 167.3, 169.5, 169.9; ESI-HRMS 实测值(计算值): 1533.2165  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (1533.2159  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ).

1.2.8 化合物 **2** 的合成 将化合物 **9**(153 mg, 0.1 mmol)溶于 AcOH(5 mL)和  $\text{Ac}_2\text{O}$ (5 mL)中,加入活化的锌粉(2.0 g),室温下反应 12 h. 将反应液过滤,浓缩后经硅胶色谱柱分离,得到白色固体. 将上述固体溶于 MeOH(3 mL)和  $\text{H}_2\text{O}$ (1 mL)中,在 0 °C 下滴入 NaOH 水溶液(3 mol/L, 1 mL),室温下反应 16 h. 加入酸性树脂  $\text{H}^+$  resin 120 中和反应,将滤去树脂,滤液浓缩,经 Sephadex G-10 色谱柱分离纯化,冷冻干燥后,得到白色固体 **2**(44 mg, 产率 58%).  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ : 1.98(s, 3H), 2.0(s, 3H), 3.31 ~ 3.34(m, 1H), 3.42 ~ 3.48(m, 4H), 3.52(s, 3H), 3.60(t, 1H,  $J=9.6$  Hz), 3.68 ~ 3.72(m, 2H), 3.74 ~ 3.79(m, 4H), 3.81(dd, 1H,  $J=8.6, 10.4$  Hz), 3.87(t, 1H,  $J=8.6$  Hz), 4.00 ~ 4.03(m, 2H), 4.44(d, 1H,  $J=8.4$  Hz), 4.50(d, 1H,  $J=8.0$  Hz), 4.52(d, 1H,  $J=8.4$  Hz), 4.60(d, 1H,  $J=12.0$  Hz), 4.70(d, 1H,  $J=12.0$  Hz), 7.16 ~ 8.02(m, 7H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ : 21.9, 23.3, 54.0, 55.3, 57.5, 60.3, 60.5, 62.5, 68.4, 69.5, 71.2, 72.9, 73.0, 75.0, 79.2, 80.5, 82.1, 100.5, 101.0, 102.1, 173.9, 174.5, 175.1; ESI-HRMS 实测值(计算值): 755.2868  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (755.2870  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ).

1.2.9 化合物 **6** 的合成 按照合成化合物 **11** 的方法由化合物 **7** 和 **8** 合成,产率为 88%.  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.95(s, 3H), 1.97(s, 3H), 3.36(s, 3H), 3.40(s, 3H), 3.90 ~ 3.92(m, 1H), 4.34 ~ 4.37(m, 2H), 4.38 ~ 4.42(m, 2H), 4.49 ~ 4.52(m, 2H), 4.54 ~ 4.56(m, 1H), 4.82(d, 1H,  $J=8.2$  Hz), 4.93(t, 1H,  $J=9.6$  Hz), 5.02(d, 1H,  $J=8.0$  Hz), 5.05 ~ 5.10(m, 4H), 5.27(t, 1H,  $J=9.6$  Hz), 5.32(bs, 1H), 7.20 ~ 8.20(m, 17H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 21.5, 22.6, 53.5, 57.2, 58.7, 63.5, 70.5, 70.9, 71.3, 71.8, 72.1(2C), 74.6, 80.8, 95.6, 99.8, 100.3, 153.2, 165.2, 166.8, 167.1, 169.0, 169.7; ESI-HRMS 实测值(计算值): 990.1911  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (990.1905  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ).

1.2.10 化合物 **4** 的合成 按照合成化合物 **7** 的方法由化合物 **6** 合成,产率为 81%.  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.98(s, 3H), 2.02(s, 3H), 3.36(s, 3H), 3.40(s, 3H), 4.10 ~ 4.12(m, 1H), 4.35 ~ 4.38(m, 2H), 4.40 ~ 4.43(m, 2H), 4.46 ~ 4.49(m, 2H), 4.56 ~ 4.58(m, 1H), 4.75 ~ 4.79(m, 2H), 4.92(d, 1H,  $J=8.1$  Hz), 4.95(t, 1H,  $J=9.6$  Hz), 5.27(t, 1H,  $J=9.6$  Hz), 5.32(bs, 1H), 6.45(d, 1H,  $J=3.6$  Hz), 7.20 ~ 8.20(m, 10H), 8.79(s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 21.7, 22.2, 54.2, 57.5, 58.9, 64.2, 69.9, 71.5, 71.8, 72.4, 72.7, 73.0, 74.3, 80.3, 90.9, 93.5, 95.6, 100.3, 153.2, 160.7, 165.5, 165.8, 167.1, 169.3, 169.9; ESI-HRMS 实测值(计算值): 993.0379  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (993.0375  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ).

1.2.11 化合物 **3** 的合成 按照合成化合物 **11** 的方法由化合物 **4** 和 **5** 合成,产率为 78%.  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2.02(s, 3H), 2.03(s, 3H), 3.38(s, 3H), 3.40(s, 3H), 3.43(s, 3H), 4.08 ~ 4.11(m, 2H), 4.22 ~ 4.25(m, 2H), 4.28 ~ 4.30(m, 1H), 4.36 ~ 4.38(m, 1H), 4.47 ~ 4.50(m, 2H), 4.63 ~ 4.65(m, 1H), 4.75(d, 1H,  $J=8.2$  Hz), 4.83(d, 1H,  $J=7.8$  Hz), 4.85 ~ 4.92(m, 4H), 5.01 ~ 5.04(m, 2H), 5.08(d, 1H,  $J=8.0$  Hz), 5.17(t, 1H,  $J=10.4$  Hz), 5.20(d, 1H,  $J=8.8$  Hz), 5.51(t, 1H,  $J=10.4$  Hz), 5.60(t, 1H,  $J=10.4$  Hz), 7.10 ~ 8.0(m, 17H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 21.9, 22.4, 54.6, 55.6, 57.8, 60.7, 63.5, 65.3, 68.4, 70.5, 70.9, 71.3, 71.8, 72.1, 72.8, 73.2, 74.2, 77.6, 81.0, 95.6, 99.4, 99.8, 100.3, 153.2, 165.2, 165.8, 166.5, 166.8, 167.1, 167.3, 169.0, 169.7; ESI-HRMS 实测值(计算值): 1388.2904  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (1388.2906  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ).

1.2.12 化合物 **1** 的合成 按照合成化合物 **2** 的方法由化合物 **3** 合成,产率为 54%.  $^1\text{H}$  NMR(400

MHz, D<sub>2</sub>O),  $\delta$ : 1.98(s, 3H), 3.25 ~ 3.28(m, 2H), 3.41 ~ 3.44(m, 2H), 3.52 ~ 3.55(m, 2H), 3.63(s, 3H), 3.66 ~ 3.75(m, 6H), 3.78(t, 1H,  $J = 8.6$  Hz), 3.84(d, 1H,  $J = 10.4$  Hz), 4.40 ~ 4.44(m, 2H), 4.50(d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 4.62(d, 1H,  $J = 12.0$  Hz), 4.72(d, 1H,  $J = 12.0$  Hz), 7.16 ~ 8.02(m, 7H); <sup>13</sup>C NMR(100 MHz, D<sub>2</sub>O),  $\delta$ : 23.3, 55.3, 55.5, 61.3, 68.9, 72.4, 73.1, 73.5, 74.3, 76.0, 76.2, 76.5, 77.2, 81.3, 84.1, 101.2, 103.2, 103.8, 174.8, 175.1, 175.8; ESI-MS 实测值(计算值): 728.2394[M + H]<sup>+</sup>(728.2397[M + H]<sup>+</sup>).

## 2 结果与讨论

如图 2 所示, 模拟物 **1**, **2** 可从化合物 **5**, **7**, **8**, **12** 开始合成. 用 NAP 保护异头碳羟基, 不但易使化合物结晶纯化, 而且可用 DDQ 将其脱除, 使 COOMe 和 Troc 等敏感基团不受影响. 选用 Troc 保护氨基<sup>[7]</sup>, 能够明显活化糖基受体, 而且容易脱除. 在化合物 **8** 的合成过程中, 用 *p*-TsOH 选择性脱除乙酰基<sup>[8]</sup>, 其产率远远优于 HCl 气方法. 在整个糖基化偶联反应中, 采用 BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O/甲苯催化体系, 偶联产率(80%)大大高于 TMSOTf 体系(50%). 这一发现可用于空间位阻大、活性低的化合物的偶联反应. 上述合成方法确保目标化合物高效易得, 为 HAS 催化机理与抑制剂研究打下了坚实的基础. 另外, 目标化合物异头碳保留荧光基团 NAP, 不但便于检测跟踪, 而且能够提高化合物的脂溶性, 更容易渗入细胞膜. 总之, 本文的设计思想与合成策略可用于改性及高效合成其它生物活性寡糖分子.

## 参 考 文 献

- [1] Underhill C. J. Cell Sci. [J], 1992, **103**: 293—298  
 [2] Blatter G., Jacquinet J. C. Carbohydr. Res. [J], 1996, **288**: 109—125  
 [3] Kornilov A. V., Sukhova E. V., Nifantiev N. E. Carbohydr. Res. [J], 2001, **336**: 309—313  
 [4] Xue J., Khaja S. D., Locke R. D., et al. Synlett [J], 2004, **5**: 861—865  
 [5] Orgueira H. A., Bartolozzi A., Schell P., et al. Chem. Eur. J. [J], 2003, **9**(1): 140—169  
 [6] Xia J., Ahhas S. A., Locke R. D., et al. Tetrahedron Lett. [J], 2000, **41**: 169—173  
 [7] Dullenkopf W., Castro-Palomino J. C., Manzoni L., et al. Carbohydr. Res. [J], 1996, **296**: 135—147  
 [8] González A. G., Brouard I., León F., et al. Tetrahedron Lett. [J], 2001, **42**: 3187—3188

# Highly Efficient Synthesis of Two Hyaluronan Trisaccharide Analogues for Potential Hyaluronic Acid Synthases Inhibitors

WEI Guo-Hua<sup>1,2\*</sup>, DU Yu-Guo<sup>1</sup>, Khushi L. Matta<sup>2</sup>

- (1. State Key Laboratory of Environmental Chemistry and Ecotoxicology, Research Center for Eco-Environmental Sciences, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100085, China;  
 2. Cancer Biology, Roswell Park Cancer Institute, Buffalo, NY 14263, USA)

**Abstract** The syntheses of two hyaluronan trisaccharide analogues, naphthyl *O*-(3-methoxy- $\beta$ -*D*-glucopyranosyluronic acid)-(1,3)-*O*-(2-acetamido-2-deoxy- $\beta$ -*D*-glucopyranosyl)-(1,4)-*O*- $\beta$ -*D*-glucopyranosyluronic acid and naphthyl *O*-(3-methoxy-2-acetamido-2-deoxy- $\beta$ -*D*-glucopyranosyl)-(1,4)-*O*-( $\beta$ -*D*-glucopyranosyluronic acid)-(1,3)-*O*-2-acetamido-2-deoxy- $\beta$ -*D*-glucopyranoside, were described. Construction of the target molecules was achieved through a combination of BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O/toluene system and trichloroacetimidate glycosylation methodology. This is the first report on the synthesis of the 3-methoxyl derivatives, which represent the smallest fragments that incorporate all the structural features of polymeric hyaluronan and can be used for potential hyaluronic acid synthases inhibitors.

**Keywords** Hyaluronan; Hyaluronic acid synthase; Inhibitor; 2-Naphthylmethyl(NAP)

(Ed.: H, J, Z)