

Министерство образования и науки Российской Федерации
 федеральное государственное автономное образовательное учреждение
 высшего образования
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
 ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Школа Инженерная школа новых производственных технологий
 Направление подготовки 19.04.01 «Биотехнология»
 Отделение школы (НОЦ) НОЦ Н.М. Кижнера

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

Тема работы
Разработка методов синтеза ацилпроизводных гликозида ванилинового спирта и его аналогов

УДК 661.7:547.918:547.568

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4ДМ61	Аветян Давид Людвигович		25.05.19

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Старший преподаватель ИШХБМТ	Степанова Елена Владимировна	к.х.н.		5.06.2019

КОНСУЛЬТАНТЫ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент отделения социально-гуманитарных наук	Креницына Зоя Васильевна	к.т.н., доцент		28.05.2018

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор отделения контроля и диагностики	Ахмеджанов Рафик Равильевич	д.б.н., профессор		26.05.19

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Руководитель ООП	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор научно-образовательного центра Н.М. Кижнера	Потапов Андрей Сергеевич	д.х.н., профессор		5.06.18 ₂

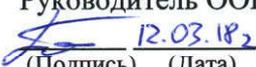
Томск – 2018 г.

Планируемые результаты обучения
по ООП 19.04.01 «Биотехнология» (магистр)
профиль «Биотехнология»

Код ре- зуль- тата	Результат обучения (выпускник должен быть готов)
<i>Профессиональные компетенции</i>	
Р1	Профессионально эксплуатировать современные биотехнологические производства, обеспечивая их высокую эффективность и безопасность
Р2	Разрабатывать и внедрять новые биотехнологические процессы и оборудование в рамках проектирования новых и усовершенствования действующих производств
Р3	Проводить теоретические и экспериментальные исследования в различных областях прикладной биотехнологии
<i>Универсальные компетенции</i>	
Р4	Ставить и решать задачи инженерного анализа для создания инновационных биотехнологических процессов и продуктов
Р5	Эффективно организовывать и участвовать в работе коллективов, в том числе международных, демонстрировать ответственность за результаты инженерной деятельности
Р6	Демонстрировать глубокие знания социальных, этических и правовых аспектов инновационной инженерной деятельности, компетентность в вопросах устойчивого развития
Р7	Постоянно повышать интеллектуальный и общекультурный уровень и профессиональную квалификацию, способствовать обучению персонала

Министерство образования и науки Российской Федерации
 федеральное государственное автономное образовательное учреждение
 высшего образования
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
 ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Школа Инженерная школа новых производственных технологий
 Направление подготовки 19.04.01 «Биотехнология»
 Отделение школы (НОЦ) НОЦ Н.М. Кижнера

УТВЕРЖДАЮ:
 Руководитель ООП
 12.03.18 Потапов А.С.
 (Подпись) (Дата) (Ф.И.О.)

ЗАДАНИЕ
на выполнение выпускной квалификационной работы

В форме:

Магистерской диссертации

(бакалаврской работы, дипломного проекта/работы, магистерской диссертации)

Студенту:

Группа	ФИО
4ДМ61	Аветян Давид Людвигович

Тема работы:

Разработка методов синтеза ацилпроизводных гликозида ванилинового спирта и его аналогов

Утверждена приказом директора (дата, номер)	1531/с от 06.03.2018
---	----------------------

Срок сдачи студентом выполненной работы:	03.06.2018
--	------------

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

<p>Исходные данные к работе</p> <p><i>(наименование объекта исследования или проектирования; производительность или нагрузка; режим работы (непрерывный, периодический, циклический и т. д.); вид сырья или материал изделия; требования к продукту, изделию или процессу; особые требования к особенностям функционирования (эксплуатации) объекта или изделия в плане безопасности эксплуатации, влияния на окружающую среду, энергозатратам; экономический анализ и т. д.).</i></p>	<p>Синтез ацилпроизводных гликозида ванилинового спирта и его аналогов; сырьё – химические реактивы; требования к продукту – чистота и соответствие структуре; при работе с токсическими веществами необходимо использовать перчатки, очки, спецодежду; при выполнении работ требуется соблюдение правил пожарной безопасности и техники безопасности</p>
<p>Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов</p> <p><i>(аналитический обзор по литературным источникам с целью выяснения достижений мировой науки техники в рассматриваемой области; постановка задачи исследования, проектирования, конструирования; содержание процедуры исследования, проектирования, конструирования; обсуждение результатов выполненной работы; наименование дополнительных разделов, подлежащих разработке; заключение по работе).</i></p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Литературный обзор 2. Исследовательская часть 3. Экспериментальная часть 4. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение 5. Социальная ответственность 6. Выводы 7. Исследовательская часть на английском языке
<p>Перечень графического материала</p> <p><i>(с точным указанием обязательных чертежей)</i></p>	<p>Приложение Б. Спектры ЯМР</p>

Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы <i>(с указанием разделов)</i>	
Раздел	Консультант
Финансовый менеджмент	Доцент отделения социально-гуманитарных наук, Криницына Зоя Васильевна, к.т.н., доцент
Социальная ответственность	Профессор отделения контроля и диагностики, Ахмеджанов Рафик Равильевич, д.б.н., профессор
Раздел на английском языке	Старший преподаватель отделения иностранных языков, Кобзева Надежда Александровна
Названия разделов, которые должны быть написаны на русском и иностранном языках:	
Разработка методов синтеза ацилпроизводных ванилинового спирта и его аналогов.	

Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику	<i>12.03.2018</i>
---	-------------------

Задание выдал руководитель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Старший преподаватель ИШХБМТ	Степанова Елена Владимировна	К.Х.Н.	<i>[Подпись]</i>	<i>12.03.18</i>

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4ДМ61	Аветян Давид Людвигович	<i>[Подпись]</i>	<i>12.03.18</i>

**ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА
«ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСОЭФФЕКТИВНОСТЬ И
РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ»**

Студенту:

Группа	ФИО
4ДМ61	Аветян Давид Людвигович

Школа	ИШНПТ	Отделение школы (НОЦ)	НОЦ Н.М. Кижнера
Уровень образования	Магистратура	Направление/специальность	19.04.01 «Биотехнология»

Исходные данные к разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»:

<i>1. Стоимость ресурсов научного исследования (НИ): материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих</i>	<i>Общий бюджет НИ составил 1867920,00 Р, из них стоимость материально-технических ресурсов – 477509,41 Р, человеческих – 232989,27 Р</i>
<i>2. Нормы и нормативы расходования ресурсов</i>	<i>Норматив расходования ресурсов для разработанного продукта установлен не был вследствие новизны разработки. Нормой расходования ресурсов в финансовом исчислении является сумма 215510,28 Р на 1 кг продукта</i>
<i>3. Используемая система налогообложения, ставки налогов, отчислений, дисконтирования и кредитования</i>	<i>При выполнении раздела использовалась упрощенная налоговая система РФ, отражены обязательные отчисления по установленным законодательством Российской Федерации нормам органам государственного социального страхования (ФСС), пенсионного фонда (ПФ) и медицинского страхования (ФФОМС).</i>

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

<i>1. Оценка коммерческого и инновационного потенциала НТИ</i>	<i>Коммерческий потенциал НИ является высоким, так как в настоящее время на рынке наблюдается полное отсутствие продуктов, подобных разработанному в НИР. С точки зрения ресурсоэффективности, проведение данного НИ также является выгодным, так как отсутствуют побочные продукты при синтезе природных арилгликозидов, количество же ресурсов, необходимое для проведения исследования также невелико.</i>
<i>2. Разработка устава научно-технического проекта</i>	<i>Для разработки устава НИ были рассмотрены следующие факторы:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Цели и результат проекта • Организационная структура проекта • Ограничения и допущения проекта
<i>3. Планирование процесса управления НТИ: структура и график проведения, бюджет, риски и организация закупок</i>	<i>В качестве структуры проекта представлена иерархическая структура работ. Также приведён линейный график выполнения работ. В бюджете НИ были отражены затраты на зарплату исследователей, амортизацию оборудования и отчислений во внебюджетные фонды. Химическое сырьё было принято как вновь купленное по текущим ценам.</i>
<i>4. Определение ресурсной, финансовой, экономической эффективности</i>	<i>Анализ интегральных показателей эффективности показал, что синтетический метод получения природных арилгликозидов, представленный в ВКР, более предпочтителен по сравнению с уже существующими вследствие обеспечения высоких показателей реализации.</i>

Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):

1. «Портрет» потребителя результатов НИИ
2. Сегментирование рынка
3. Диаграмма Исикава
4. График Ганта
5. Оценка конкурентоспособности технических решений
6. График проведения и бюджет НИИ
7. Оценка ресурсной, финансовой и экономической эффективности НИИ
8. Потенциальные риски

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику

18.03.2018

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент отделения социально-гуманитарных наук ШБИП	Креницына Зоя Васильевна	К.т.н., доцент		18.03.2018

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4ДМ61	Аветян Давид Людвигович		18.03.2018

ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»

Студенту:

Группа	ФИО
4ДМ61	Аветян Давид Людвигович

Школа	ИШНПТ	Отделение школы (НОЦ)	НОЦ Н.М. Кижнера
Уровень образования	Магистратура	Направление/специальность	19.04.01 «Биотехнология»

Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:

<p>1. Описание рабочего места (рабочей зоны, технологического процесса, механического оборудования) на предмет возникновения:</p> <ul style="list-style-type: none"> – вредных проявлений факторов производственной среды (метеоусловия, вредные вещества, освещение, шумы, вибрации, электромагнитные поля, ионизирующие излучения) – опасных проявлений факторов производственной среды (механической природы, термического характера, электрической, пожарной и взрывной природы) – негативного воздействия на окружающую природную среду (атмосферу, гидросферу, литосферу) – чрезвычайных ситуаций (техногенного, стихийного, экологического и социального характера) 	<p>В химической лаборатории присутствуют или могут возникнуть следующие вредные и опасные факторы:</p> <ul style="list-style-type: none"> – легковоспламеняющиеся и легколетучие жидкости – множество веществ, способных вызывать различные поражения органов человека, а также негативно влиять на окружающую среду, при попадании за пределы химической лаборатории – нагревательные устройства – насосы и компрессоры – электроприборы – превышение допустимой температуры эксплуатации различных веществ, оборудования и химической посуды – превышение уровня давления в различных ёмкостях или слишком высокий вакуум – пожары, стихийные бедствия, внешние и внутренние техногенные и антропогенные чрезвычайные ситуации – другие непредвиденные обстоятельства
<p>2. Перечень законодательных и нормативных документов по теме</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. ГОСТ Р ИСО 26000–2012. Руководство по социальной ответственности. 2. СанПиН 2.2.1/2.1.1.1278-03. Гигиенические требования к естественному, искусственному и совмещённому освещению жилых и общественных зданий. 3. СанПиН 2.2.4.548-96. Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений. 4. Генеральное соглашение между общероссийскими объединениями профсоюзов, общероссийскими объединениями работодателей и Правительством Российской Федерации на 2018 – 2020 годы. 5. ГОСТ 12.0.003-74. Опасные и вредные производственные факторы. 6. ГН 2.1.6.1338-03 Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосфере населенных мест. 7. ГН 2.2.5.1313-03. Гигиенические нормативы. Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны. 8. ГОСТ 17.2.1.03-84. Охрана природы. Атмосфера. Термины и определение контроля за загрязнением.

	<p>9. ГОСТ 12.1.007-76. Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности.</p> <p>10. ГОСТ 12.1.003-83. Шум. Общие требования безопасности.</p> <p>11. ГОСТ 12.2.003-91. Система стандартов безопасности труда. Оборудование производственное. Общие требования безопасности.</p> <p>12. СанПиН 2.2.4.1191-03. Электромагнитные поля в производственных условиях.</p> <p>13. СНиП 21-01-97. Пожарная безопасность зданий и сооружений.</p> <p>14. ГОСТ 12.1.005-88. Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны.</p> <p>15. 123-ФЗ. Технический регламент о требованиях пожарной безопасности.</p> <p>16. ГОСТ 12.1.038-82. Электробезопасность. Предельно допустимые уровни напряжений прикосновения и токов.</p> <p>17. СанПиН 2.1.7.1322-03. Гигиенические требования к размещению и обезвреживанию отходов производства и потребления: Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы.</p> <p>18. ГОСТ-12.2.033-78. Рабочее место при выполнении работ стоя. Общие эргономические требования.</p> <p>19. ТР ТС 019/2011. Технический регламент таможенного союза о безопасности средств индивидуальной защиты.</p>
--	---

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

<p>1. Анализ выявленных вредных факторов проектируемой производственной среды в следующей последовательности:</p> <ul style="list-style-type: none"> - физико-химическая природа вредности, её связь с разрабатываемой темой; - действие фактора на организм человека; - приведение допустимых норм с необходимой размерностью (со ссылкой на соответствующий нормативно-технический документ); - предлагаемые средства защиты (сначала коллективной защиты, затем – индивидуальные защитные средства) 	<p>Вредные факторы производственной среды:</p> <ul style="list-style-type: none"> - вредные вещества, использованные во время выполнения работ: кислоты, ацетон, этанол, метанол, толуол, уксусный ангидрид, хлороформ, дихлорметан, имидазол, трибромид фосфора, диметилформамид, тетрагидрофуран, трет-бутилдиметилсилилтрифторметансульфонат. <p>Основные проявления воздействия фактора на организм человека:</p> <ul style="list-style-type: none"> - возникновение недомогания, чувства усталости, головокружения, затруднений дыхания; - тошнота, рвота; - повреждение кожи и слизистых оболочек; - потеря сознания. <p>Допустимые нормы:</p> <ul style="list-style-type: none"> - содержание вредных веществ в воздухе рабочей зоны регламентируется ГН 2.2.5.1313-03. «Гигиенические нормативы. Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны», измеряются в мг/м³ и составляют: соляная кислота – 5, уксусный ангидрид – 21, хлороформ – 20, этанол – 1000, метанол – 15/5, 2,5-диметилпиридин – 2, дихлорметан – 100/50, ДМФА – 10, толуол – 150/50, ТГФ – 100. <p>Предлагаемые средства защиты:</p> <ul style="list-style-type: none"> - соблюдение техники безопасности - использование средств индивидуальной защиты: перчатки, хлопковые халаты, очки, противогазы, респираторы - применение средств коллективной защиты: вытяжные шкафы
<p>2. Анализ выявленных опасных факторов проектируемой производственной среды в следующей последовательности</p>	<p>Химические опасности (ПДК в воздухе рабочей зоны):</p>

<ul style="list-style-type: none"> – механические опасности (источники, средства защиты); – термические опасности (источники, средства защиты); – электробезопасность (в т.ч. статическое электричество, молниезащита – источники, средства защиты); – пожаровзрывобезопасность (причины, профилактические мероприятия, первичные средства пожаротушения) 	<ul style="list-style-type: none"> – серная кислота (1 мг/м³), – пиридин (5 мг/м³), – щелочи (0,5 мг/м³), – хинолин (0,5/0,1 мг/м³), <p>Механические опасности (средства защиты):</p> <ul style="list-style-type: none"> – Оборудование, работающее под повышенным или пониженным давлением (соблюдение условий эксплуатации, очки, изоляция в смотровых шкафах) – Острые, режущие и колющие предметы (соблюдение техники безопасности при работе с соответствующими инструментами) <p>Термические опасности (средства защиты):</p> <ul style="list-style-type: none"> – повышенная температура поверхностей оборудования (соблюдение условий эксплуатации и техники безопасности, изоляция оборудования); <p>Электробезопасность (средства защиты):</p> <ul style="list-style-type: none"> – статическое электричество (соблюдение техники безопасности, использование заземляющих проводов) – электрооборудование (соблюдение техники безопасности, регулярная проверка оборудования и списание неисправного оборудования в утилизацию либо его ремонт, размещение проводов электрооборудования вне зоны воздействия нагревательных элементов) – молниезащита (использование молниеотводов) <p>Пожаровзрывобезопасность:</p> <ul style="list-style-type: none"> – источники опасности: неисправное нагревательное и электрооборудование; пролитые ЛВЖ и вещества; при смешении которых с воздухом или водой образуются горючие/взрывоопасные смеси; внешние и непредвиденные факторы – профилактические мероприятия: обучение работников лаборатории технике безопасности, аккуратная работа с ЛВЖ вдали от источников открытого огня, применение охлаждающего оборудования при необходимости нагрева ЛЛЖ и ЛВЖ – средства пожаротушения: асбестовые полотенца, песок, огнетушители ОУ и ОУ-5
<p>3. Охрана окружающей среды:</p> <ul style="list-style-type: none"> – защита селитебной зоны – анализ воздействия объекта на атмосферу (выбросы); – анализ воздействия объекта на гидросферу (сбросы); – анализ воздействия объекта на литосферу (отходы); – разработать решения по обеспечению экологической безопасности со ссылками на НТД по охране окружающей среды. 	<p>Все работы в рамках данной работы проводятся с соблюдением следующих условий:</p> <ul style="list-style-type: none"> – утилизация всех отходов производится на специализированных производствах вне лаборатории; – органические растворители утилизируются аналогично, либо используются повторно после регенерации, как и другие вещества, которые можно регенерировать. <p>Таким образом удастся минимизировать воздействие вредных факторов на гидросферу и литосферу.</p> <p>Выбросы (пары органических соединений) удаляются через вентиляционные вытяжки и рассеиваются в атмосфере. ПДК выбросов не превышает нормы, установленные ГН 2.1.6.1338-03 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосфере населенных мест».</p>
<p>4. Защита в чрезвычайных ситуациях:</p> <ul style="list-style-type: none"> – перечень возможных ЧС на объекте; – выбор наиболее типичной ЧС; – разработка превентивных мер по предупреждению ЧС; – разработка мер по повышению устойчивости объекта к данной ЧС; – разработка действий в результате возникшей ЧС и мер по ликвидации её последствий 	<p>Перечень возможных ЧС на объекте:</p> <ul style="list-style-type: none"> – пожары – взрывы оборудования – обрушение здания – другие непредвиденные ситуации <p>Наиболее вероятной ЧС является возникновение пожара в связи с неаккуратной работой с ЛВЖ, неисправностью оборудования или повреждением электропроводки здания. Для предотвращения подобного необходимо обучать сотрудников технике безопасности, соблюдать её, производить регулярную проверку всех видов пожароопасного оборудования и своевременно устранять неисправности, производить регулярную диагностику электросети производственного помещения, не допускать неквалифицированный персонал к работе с опасным оборудованием. Для повышения устойчивости объекта к пожарам следует применять негорючие материалы, обеспечивать возможность безопасного хранения ЛВЖ и ЛЛЖ. Для эффективной ликвидации и минимизации возможного ущерба необходимо использовать средства пожарной сигнализации, оборудовать</p>

	<p>дымоотводы, располагать огнетушители и ёмкости с песком в доступных местах, располагать информацию о путях эвакуации на видном месте, поддерживать эвакуационные выходы в рабочем состоянии, не загромождать проходы и лестницы, ведущие к эвакуационным выходам.</p>
<p>5. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности:</p> <ul style="list-style-type: none"> - специальные (характерные для проектируемой рабочей зоны) правовые нормы трудового законодательства; - организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны 	<ol style="list-style-type: none"> 1) В химической лаборатории необходимо работать в халате из хлопчатобумажной ткани. Верхнюю одежду следует оставлять в гардеробе или размещать в специально предназначенных для этого шкафах в лаборатории; 2) Рабочее место следует содержать в чистоте, не загромождая его предметами, не относящимися к данной работе. Реактивы, пролитые или рассыпанные на столе или на полу, необходимо тотчас убрать и нейтрализовать; 3) Нельзя работать одному в лаборатории, так как при несчастном случае никому будет оказана помощь пострадавшему и ликвидировать последствия аварии; 4) Недопустимо в лаборатории курить, принимать пищу, пить воду из химической посуды; 5) Приступая к работе, необходимо заранее изучить свойства используемых и синтезируемых веществ. Прежде чем начать эксперимент, нужно хорошо уяснить технику выполнения работы, а также схему прибора; 6) Работу необходимо проводить аккуратно, следя за тем, чтобы вещества не попали на кожу лица и рук, так как многие из них действуют раздражающе на кожу и слизистые оболочки; 7) Категорически запрещается пробовать какие-либо вещества на вкус. Испытывать вещества на запах можно, осторожно направляя к себе его пары легким движением руки, а не наклоняясь к сосуду и не вдыхая их полной грудью; 8) На всех банках, склянках и другой посуде, где хранятся вещества, должны быть этикетки с указанием их названия; 9) При нагревании жидкостей и твердых веществ в пробирках и колбах необходимо следить за тем, чтобы отверстия сосудов были направлены в сторону от себя и других работающих. Нельзя заглядывать сверху в открытые нагреваемые сосуды во избежание поражения при неожиданном выбросе горячей массы; 10) После окончания работы необходимо выключить воду, электроприборы, привести в порядок рабочее место. Размерные характеристики и расположение рабочего места приведены в ГОСТ – 12.2.033-78
Перечень графического материала:	
При необходимости представить эскизные графические материалы к расчётному заданию (обязательно для специалистов и магистров)	

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	17.03.2018
--	------------

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор отделения контроля и диагностики	Ахмеджанов Рафик Равильевич	д.б.н., профессор		17.03.18

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4ДМ61	Аветян Давид Людвигович		17.03.18

Реферат

Выпускная квалификационная работа: 143 с., 24 рис., 29 табл., 92 источника, 2 прил.

Ключевые слова: арилгликозиды, гликозиды, производные ванилинового спирта, гликозилирование, ацилирование, деацетилирование, бензоилирование, силилирование.

Объект исследования: арилгликозиды.

Цель работы: Разработка методов синтеза природных ацилпроизводных гликозида ванилинового спирта и его аналогов.

В результате исследования разработаны методы синтеза и на их основе получены ацилированные арилгликозиды, производные ванилинового спирта и их аналоги.

Область применения: Фармакология, медицина, химия углеводов соединений, фитохимия.

Значимость работы: Впервые были синтезированы ацилированные арилгликозиды, производные ванилинового спирта и их аналоги. Разработанные в данной работе схемы синтеза дают возможность наработки необходимого количества арилгликозидов с потенциальной фармакологической активностью для фармакологического изучения. В будущем планируется на основе разработанной схемы синтеза получить новые арилгликозиды с потенциальной фармакологической активностью и провести исследования на биологическую активность ранее известных и новых соединений.

Список сокращений

α -АБГ – ацетобромоглюкоза, 2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- α -D-глюкопиранозилбромид

ВКР – выпускная квалификационная работа

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

ДФПГ – дифенилпикрилгидразил

ДМФА (DMF) – диметилформаид

КФП – катализатор фазового переноса

НТИ – научно-техническое исследование

ПДК – предельно допустимая концентрация

ТГФ – тетрагидрофуран

ТСХ – тонкослойная хроматография

ЯМР – ядерный магнитный резонанс

Ac – ацетильная группа ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$)

ЦТМАБ (СТМАВ) – цетилтриметиламмоний бромистый

Ar – арил (ароматический радикал)

DCC – 1,3-Дициклогексилкарбодиимид

ДМАП (DMAP) – 4-(диметиламино)пиридин

DIPEA – диизопропил(этил)амин

TBDMS – *tert*-бутилдиметилсилил

OTf – трифторметил сульфонат (трифлат)

Et – этил (CH_3CH_2-)

Me – метил (CH_3-)

Ph – фенил (C_6H_5-)

Pip – пиперидин

Pu – пиридин

TMSOTf – триметилсилил трифлат

***t*-Bu** – *tert*-бутил ($(\text{CH}_3)_3\text{C}-$)

Tr – трифенилметил

Оглавление

Введение.....	17
1. Состояние науки в области получения ацилпроизводных гликозидов ванилинового спирта и их аналогов, нахождение в природе и свойства. Литературный обзор	19
1.1 Гликозиды ванилинового спирта, аналоги в природе, и их свойства	19
1.2 Синтез природных арилгликозидов и их производных.....	24
1.2.1 Методы гликозилирования	24
1.2.2 Восстановление альдегидной группы.....	27
1.2.3 Ацилирование гликозидов	28
1.3 Защитные группы в синтезе арилгликозидов	30
1.3.1 Ацильные защитные группы	30
1.3.2 Силиловые эфиры	31
2. Разработка методов синтеза ацилпроизводных гликозида ванилинового спирта и его аналогов.	32
2.1 Ретросинтетический анализ ацилпроизводных гликозидов ванилинового спирта	32
2.1.1 Арилгликозиды, ацилированные по агликону.....	32
2.1.2 Арилгликозиды, ацилированные по 6- <i>O</i> -положению.....	34
2.2 Получение ацилирующих агентов	36
2.3 Гликозилирование.....	38
2.4 Получение ω - <i>O</i> -ацилированных арилгликозидов	39
2.5 Получение 6- <i>O</i> -производных арилгликозидов	42
3. Экспериментальная часть.....	50
3.1 Синтез агликонов и ацилирующих агентов	51
3.2 Синтез арилгликозидов	52

3.3	Модификация арилгликозидов.....	54
3.4	Удаление защитных групп.....	60
4.	Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение..	63
4.1	Предпроектный анализ.....	63
4.1.1	Потенциальные потребители результатов исследования.....	63
4.1.2	Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения.....	64
4.1.3	Диаграмма Исикавы	65
4.1.4	Оценка готовности проекта к коммерциализации	66
4.1.5	Методы коммерциализации результатов исследования.....	67
4.2	Инициация проекта.....	69
4.2.1	Цели и результат проекта.....	69
4.2.2	Организационная структура проекта.....	70
4.2.3	Ограничения и допущения проекта	70
4.3	Планирование управления научно-техническим проектом	71
4.3.1	Иерархическая структура работ проект	71
4.3.2	Контрольные события проекта.....	72
4.3.3	План проекта	72
4.4	Бюджет научно-технического исследования (НТИ)	75
4.4.1	Расчет материальных затрат НТИ.....	75
4.4.2	Расчет затрат на оборудование для научно-экспериментальных работ	77
4.4.3	Основная заработная плата исполнителей темы	77
4.4.4	Дополнительная заработная плата исполнителей темы	80

4.4.5	Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления).....	80
4.4.6	Накладные расходы.....	81
4.4.7	Формирование бюджета затрат научно-исследовательского проекта	81
4.5	Организационная структура проекта.....	82
4.6	Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования .	83
5.	Социальная ответственность	85
5.1	Производственная безопасность	86
5.1.1	Анализ вредных производственных факторов	86
5.1.2	Воздействие вредных веществ	87
5.1.3	Недостаточная освещенность.....	91
5.1.4	Шум.....	92
5.1.5	Неблагоприятные условия микроклимата	92
5.1.6	Анализ опасных производственных факторов	94
5.1.7	Пожарная безопасность.....	95
5.1.8	Электробезопасность.....	95
5.2	Экологическая безопасность	96
5.3	Безопасность в чрезвычайных ситуациях	97
5.4	Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности.....	99
5.4.1	Организационные мероприятия обеспечения безопасности... ..	99
5.4.2	Особенности законодательного регулирования проектных решений	101
	Выводы	103

Список литературы	104
Список публикаций.....	112
Приложение А	114
Приложение Б. ЯМР-спектры.....	133

Введение

Актуальность работы. В последнее время большое внимание уделяется лекарственным препаратам, изготовленным на основе растительного сырья. Малая токсичность и высокая эффективность делают такие соединения привлекательными для применения в медицинской практике в качестве замены синтетических препаратов или в комбинации с ними. При изучении химического состава лекарственных растений было получено большое число биологически активных веществ. К таким веществам относятся арилгликозиды, содержащиеся в растениях различных родов и семейств.

Однако, экстракты растительного сырья, из которых можно выделить арилгликозиды, являются многокомпонентными системами, что затрудняет выделение индивидуальных компонентов в количествах достаточных для фармакологического изучения. В то же время химический синтез арилгликозидов позволяет получать отдельные соединения в требуемых количествах, а также производить их модификацию, что позволяет изучать биологическую активность получаемых продуктов и создавать на их основе новые лекарственные препараты.

Целью работы является разработка методов синтеза природных ω - и 6 - O -ациларилгликозидов, производных ванилинового спирта.

Объектом исследования являются арилгликозиды.

Предметами исследования являются ацилированные арилгликозиды, содержащие в своём составе агликоны, производные ванилинового, салицилового и других аналогичных спиртов, наиболее часто встречающихся в природе.

Научная новизна. Впервые разработаны схемы синтеза природных арилгликозидов, производных ванилинового спирта и его аналогов, разработаны схемы получения их ω - O -ацил- и 6 - O -ацилпроизводных. Впервые осуществлен синтез этих соединений по разработанным схемам.

Практическая значимость. Разработка синтетических методов получения арилгликозидов, которые в дальнейшем могут быть использованы для

изучения на биологическую активность. Исследование этих соединений открывает новые перспективы для создания на их основе высокоэффективных лекарственных препаратов. Арилгликозиды также могут быть использованы в целях фитохимического анализа, так как для природных объектов они являются специфичными хемотаксономическими маркерами.

Апробация работы. Отдельные части работы докладывались и обсуждались на Международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных «Химия и химическая технология в XXI веке» (Томск, 2015, 2016, 2018 г.); Восьмой национальной конференции студентов «Инновации и предпринимательство» (The 8th National Conference of Undergraduates on Innovation and Entrepreneurship) (Харбин, Китай, 2015 г.); XXV Менделеевском конкурсе студентов, (Москва, 2015 г.); Всероссийской конференции «Актуальные проблемы органической химии» (Шерегеш, 2015 г.); I Международной школе-конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Биомедицина, материалы и технологии XXI века» (Казань, 2015 г.); Всероссийской молодёжной школе-конференции с международным участием «Достижения и проблемы современной химии» (Санкт-Петербург, 2014 г.).

1. Состояние науки в области получения ацилпроизводных гликозидов ванилинового спирта и их аналогов, нахождение в природе и свойства. Литературный обзор

1.1 Гликозиды ванилинового спирта, аналоги в природе, и их свойства

Арилгликозиды – природные органические соединения, производные углеводов и фенолов, соединённых между собой гликозидной связью, распространённые компоненты большого числа растений. Зачастую арилгликозиды встречаются в лекарственных растениях, с чем связан высокий интерес к изучению биологической активности этих соединений. Кроме того, различные производные арилгликозидов могут служить стандартными соединениями для фитохимического анализа, что поможет детальнее исследовать химический состав растений, тем самым улучшая знания о них. Также по этим соединениям возможно производить стандартизацию фармацевтических вытяжек, получаемых из растений.

Одним из наиболее известных гликозидов является салицин (*рис. 1*) [1], – один из первых выделенных арилгликозидов, – ставший прототипом ацетилсалициловой кислоты, более известной в виде лекарственной формы «Аспирин» [2]. Как салицин, так и аспирин известны своими противовоспалительными и анальгизирующими свойствами [2]. Такими же свойствами обладает и экстракт коры ивы белой и многих других деревьев семейства ивовые (*Salicaceae*), откуда и был первоначально выделен чистый салицин [3].



Рисунок 1. Химические структуры салицина и аспирина.

Ещё одним лекарственным растением является дендробиум чётковидный (*Dendrobium moniliforme*, семейство орхидные), обладающий жаропонижающими, слюноотделительными и другими свойствами [4]. Из него, наряду с другими гликозидами, был впервые выделен ваниллолозид **1** (*рис. 2*), для

которого с помощью биологических тестов было установлено, что он оказывает стимулирующее воздействие на пролиферацию В-лимфоцитов, но ингибирует пролиферацию Т-лимфоцитов, и, таким образом, может оказывать воздействие на иммунитет млекопитающих.

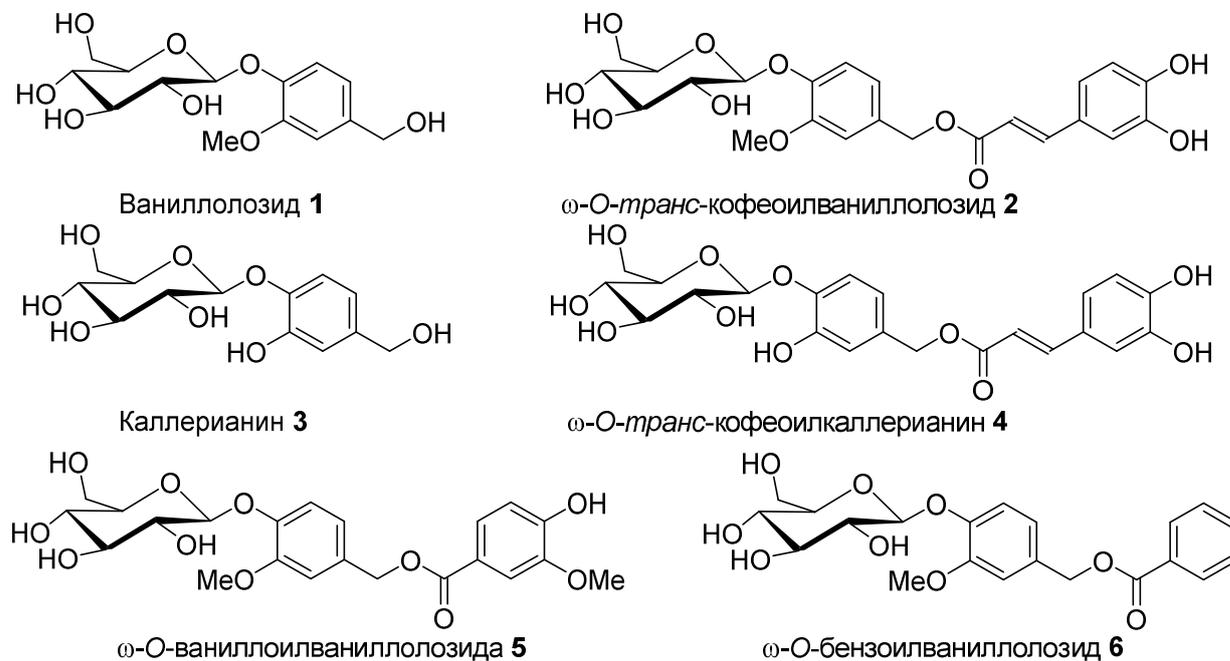


Рисунок 2. Природные арилгликозиды и их ω -*O*-производные.

Также ваниллолозид **1** содержится в тычинках лотоса орехоносного (*Nelumbo nucifera*, семейство лotosовые) [5]. Это растение распространено и используется в Азии для лечения различных заболеваний желудочно-кишечного тракта, бессонницы, нервной прoстрaции и как кровоостанавливающее средство. В рассмaтриваемой работе [5] гликозид **1** был протестирован на способность ингибировать фермент ацетилхолинэстеразу и проявил при этом очень высокую активность в низких концентрациях, что позволяет рассмaтривать его в качестве перспективного препарата для лечения болезни Альцгеймера.

Другим природным источником ваниллолозида **1** является шандра (*Marrubium thessalum* Boiss. & Heldr., семейство яснотковые), цветки которой используются в традиционной медицине как антипаразитическое, противогрибковое и противовоспалительное средство. В работе [6] гликозид **1**, был подвергнут тестированию на цитотоксичность и цитостатическую активность.

По результатам этого исследования было определено, что соединение **1** обладает хорошей активностью против раковых клеток MCF-7 (молочной железы) и раковых клеток HeLa (рак шейки матки).

Кроме того, ваниллолозид **1** содержится в корнях колокольчика (*Adenophora*, семейство колокольчиковые), который используется в японской народной медицине в качестве противокашлевого и отхаркивающего средства [7]. В работе [8] упоминается выделение ваниллолозида **1** из головчатки (род *Cephalaria*), и определение его биологической активности, в результате чего была установлена его противомикробная активность в отношении штаммов *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. typhimurium*, *E. coli*, *B. cereus*, *K. pneumoniae*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa*.

Вместе со своим производным ω -*O*-транс-кофеоилваниллолозидом **2** ваниллолозид **1** встречается в стрихносе (*Strychnos axillaris* Colebr., семейство логаниевые) [9]. Несмотря на то, что плоды этого растения использовались различными народами для получения яда, который наносился на наконечники стрел, в других частях растений этого рода, например, коре, содержатся соединения, в том числе арилгликозиды, которые могут оказывать лечебное воздействие. Предполагается также, что гликозид **2** обладает схожей с ваниллолозидом **1** биологической активностью, а также проявляет специфические фармакологические свойства благодаря наличию остатка кофейной кислоты.

Из экстракта, полученного в работе [9] были выделены гликозиды каллерианин **3** и ω -*O*-транс-кофеоилкаллерианин **4**. Также известно выделение этих веществ из листьев груши Каллери (*P. Calleryana*, семейство розовые), в честь которой они и получили своё название [10, 11]. Растения этого рода проявляют противоопухолевую, противовирусную, противовоспалительную жаропонижающую, противомикробную и антиоксидантную активности, а также оказывают ингибирующее воздействие на свободный радикал дифенилпикрилгидразил (ДФПГ) [11]. Таким образом, каллерианин **3** может быть использован в качестве антиоксиданта и для выведения токсинов и свободных радикалов из организма, как и его ω -*O*-кофеоил производное **4**.

Ещё одним источником каллерианина **3** в природе является астрагал перепончатый (*Astragalus membranaceus*, семейство бобовые), который применяется в Китайской медицине как тонизирующее средство, способствующее также росту новых тканей и уменьшению гнойных выделений [12]. По результатам биологических тестов в работе [12] отмечается, что гликозид **3** проявляет значительную противовоспалительную активность.

Помимо этого, известно выделение ω -*O*-ваниллоилваниллолозида **5** (литсефолозид В) (рис. 2), а также других гликозидов, из растения *Ilex litseaefolia*, семейства падубовые, растения которого распространены и используются в Китае для лечения простудных заболеваний, желудочных и кишечных язв, сердечных и других заболеваний [13].

Также в растениях широко представлены арилгликозиды, ацилированные по глюкозной части, к которым, например, относятся популин, тремулоидин и другие производные салицина (рис. 3), основным источником которых также является кора деревьев семейства ивовые [14, 15]. Аналогичное соединение, а именно 6-*O*-ацилпроизводное ваниллолозида **7**, содержится в рододендроне (*Rhododendron microphyton* Franch., семейство вересковые) [16], применяемого в народной медицине Китая как противосудорожное средство и средство для лечения нефрита.

Другое 6-*O*-ацилпроизводные ваниллолозида **1b** содержится в сахарном клёне (*Acer saccharum* Marsh., семейство Сапиндовые) [17], из которого изготавливается кленовый сироп. Наряду с производными других фенолов производное ваниллолозида **1c** содержится в квебрахо (*Schinopsis brasiliensis*, семейство Анакардиевые), которое применяется в бразильской народной медицине в качестве лекарственного средства от воспалений, гриппа, кашля, диареи и дизентерии, а сам гликозид **1c** оказался хорошим антиоксидантом [18].

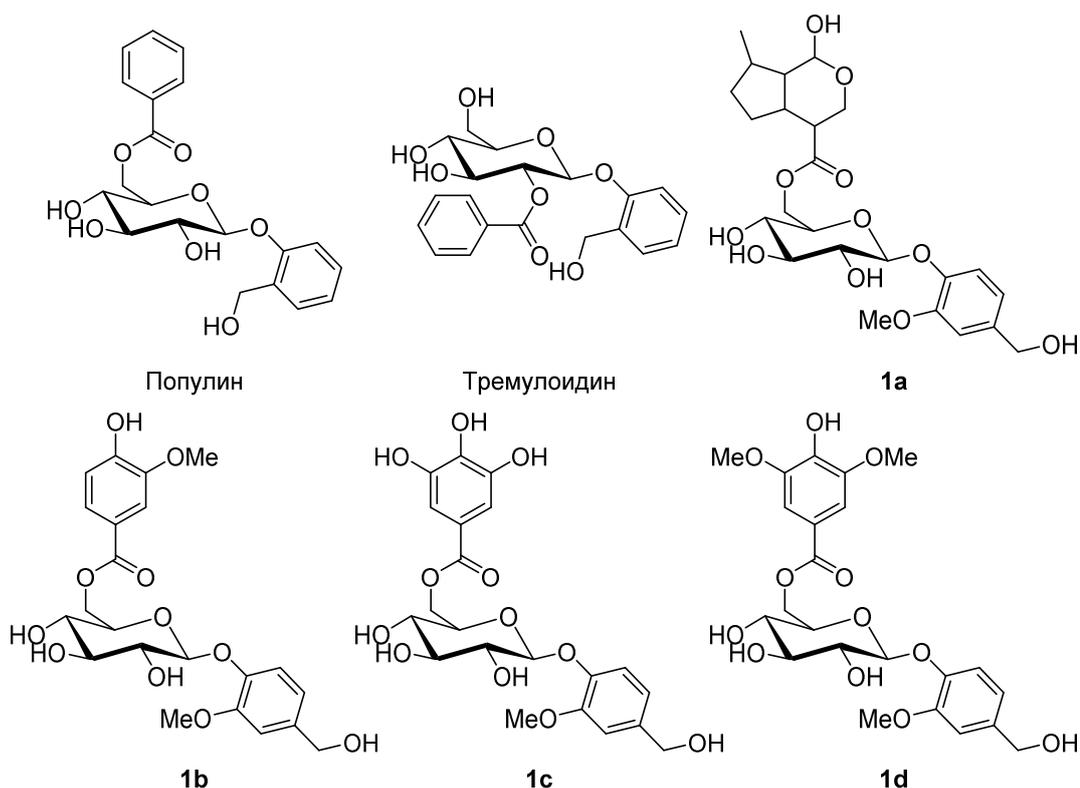


Рисунок 3. Природные арилгликозиды, ацилированные по глюкозной части.

Ещё одним источником производных ваниллолозида является антидезма (*Antidesma hainanensis*, род Филлантовые), из которого в работе [19] был выделен гликозид **1d**. По результатам биологических тестов он проявил высокую противонейровоспалительную активность.

Перечисленные арилгликозиды были выделены из этих растений известными и широко применяемыми способами – экстракцией с последующим хроматографическим разделением. Несмотря на это, получение подобных веществ из растений экономически невыгодно, так как требует больших затрат натурального и зачастую труднодоступного сырья, а выходы составляют лишь несколько миллиграмм.

В то же время в химическом синтезе есть возможность использовать достаточно распространённые и более дешёвые вещества, получая при этом выходы гликозидов на несколько порядков большие, чем в случае экстракции и разделения тех же соединений из природных источников. Кроме того, синтетическим путём можно модифицировать полученные гликозиды, изменяя или

придавая им новые свойства, или получая новые, неизвестные ранее продукты, например, 7-*O*-бензоилваниллолозид **6** (рис. 2).

1.2 Синтез природных арилгликозидов и их производных

В настоящее время область химического синтеза природных арилгликозидов активно развивается [16, 18, 21], однако получение *орто*-замещённых арилгликозидов в литературе упоминается редко. Так, существует единственный синтез ваниллолозида **1** без применения микроорганизмов, в котором агликон для гликозилирования, тем не менее, получают с помощью ферментативного синтеза [20]. Также известны примеры получения производных ваниллолозида **1**, модифицированных по глюкозной части [21], однако сам ваниллолозид **1** при этом получен не был. Также в литературе существует упоминание о синтезе альдегидного аналога каллерианина **3**, 4-формил-2-гидроксифенил- β -D-глюкопиранозида [22], однако синтез самого каллерианина описан не был.

Синтез ω -сложных эфиров этих гликозидов в литературе не описан. Несмотря на всё разнообразие методов органического синтеза, упоминаний в литературе о синтезе аналогичных соединений мало. Так, одна из немногих работ, в которой описаны общие методы и подходы к синтезу аналогичных веществ была представлена в 2014 году на кафедре БИОХ ТПУ [23]. На основе этих подходов нами впервые были разработаны схемы синтетического получения природных арилгликозидов, ацилпроизводных гликозида ванилинового спирта и его аналогов.

1.2.1 Методы гликозилирования

В химии углеводов для получения арилгликозидов основную сложность представляет реакция гликозилирования – реакция создания гликозидной связи. Для проведения реакции гликозилирования известно множество методов, различающихся используемыми гликозильными донорами (донорами углеводного остатка) и специфическими промоторами. Однако не все из этих методов в одинаковой степени пригодны для получения *орто*-замещённых

арилгликозидов. Более того, природные арилгликозиды имеют исключительно β -конфигурацию аномерного центра, а значит, важным фактором при выборе метода гликозилирования является его стереоселективность.

Метод Михаэля. В оригинальной методике Михаэля гликозид фенола β -конфигурации был получен из тетраацетил-*O*- α -D-глюкопиранозилхлорида и фенолята натрия в абсолютном спирте [24]. Этот способ был предложен ещё в конце XIX века, но в виде различных модификаций применяется до сих пор.

В реакциях по типу Михаэля образование гликозида протекает по S_N2 механизму с обращением конфигурации гликозидного центра [25]. При участии в реакции ацилгалогеноз (рис. 4), значительный вклад вносит участие 2-ацилоксигруппы [26] (на примере АБГ):

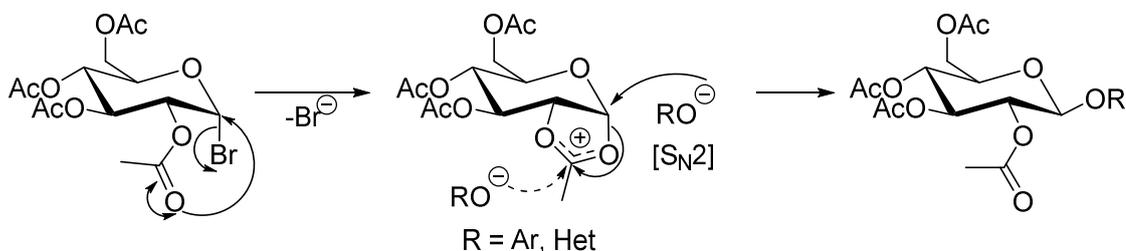


Рисунок 4. Механизм реакции гликозилирования по Михаэлю

Однако, в этой реакции возможно образование побочных продуктов – ортоэфиров (пунктирная стрелка, рис. 4), чем объясняются относительно низкие выходы целевых гликозидов.

Метод Кёнигса-Кнорра. Этот метод основан на способности оксидов серебра и ртути (II) координироваться с легко уходящей группой гликозилирующего агента [27] (рис. 5), тем самым уменьшая электронную плотность на аномерном центре и обуславливая стереоспецифичность реакции и отсутствие типичных побочных продуктов, ортоэфиров, что объясняется протеканием реакции по механизму S_N2 [28]:

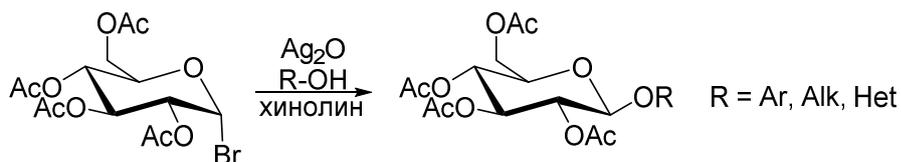


Рисунок 5. Схема реакции гликозилирования по Кёнигсу-Кнорру.

Промотирование эфиром трифторида бора ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$). Применение кислот Льюиса в качестве промоторов для гликозилирования позволяет гликозировать *орто*-замещённые фенолы с довольно высокими выходами, однако в этом случае обычно образуется смесь α - и β -аномеров, которые разделяются перекристаллизацией, либо хроматографическими методами [29]. Важным преимуществом такой реакции является то, что в качестве гликозильных доноров можно использовать *пер*-ацетаты сахаров (рис. 6), и таким образом избежать стадии получения галогенпроизводных или других доноров, имеющих специфичные уходящие группы при аномерном центре.

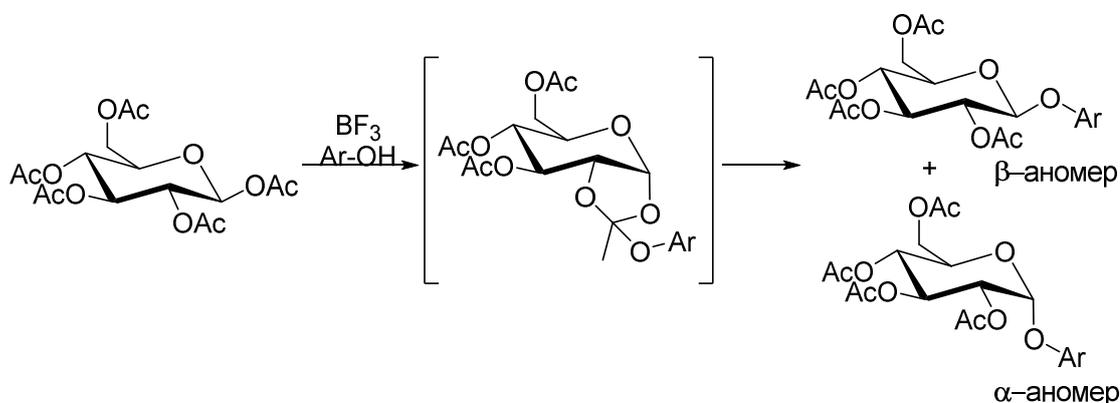


Рисунок 6. Схема гликозилирование при промотировании трифторидом бора.

Важным условием в этой реакции является β -конфигурация глюкозного донора, поскольку пентаацетат α -D-глюкозы в таких условиях инертен [30]. Стоит отметить, что соотношение α/β аномерных продуктов этой реакции зависит от полярности растворителя и температуры реакции. Так, при термодинамическом контроле и в полярных растворителях как правило получают в основном α -D-глюкопиранозиды, а при кинетическом контроле и в неполярных растворителях – β -D-глюкопиранозиды [30].

Другие современные методы гликозилирования и их ограничения.

Широкое распространение в синтезе арилгликозидов получили трихлорацетимидаты сахаров [31], которые показали себя эффективными гликозильными донорами [32]. Однако гликозилирование *орто*-фенолов такими соединениями малоэффективно, и протекает с низкими выходами [29].

Также в литературе существуют упоминания о использовании различных промоторов в реакциях гликозилирования, например, триметилсилил трифторметансульфоната, который не является стереоселективным [32]. В качестве промоторов используются и диизопропил азодикарбоксилат и трифенилфосфин. В реакциях с ними помимо β - также образовывается от 10 до 40 % α -аномеров [33].

Кроме того, распространено применение тиогликозидов в качестве гликозильных доноров. Тиогликозиды обычно получают из аномерных ацетатов углеводов реакцией с меркаптанами в присутствии кислот Льюиса, таких как SnCl_4 , FeCl_3 или $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ [34]. При промотировании гликозилирования с тиогликозидами применяются соли двухвалентной меди, *N*-бромсукцинимид [34], диметил(метилтио)сульфоний тетрафтороборат [35] и другие. Тем не менее, стереоселективность в таких реакция в значительной мере определяется используемым растворителем, но редко достигает 100%, как, например, в работе [36] при использовании разных растворителей для разных целевых гликозидов получались смеси с разными соотношениями α - и β -аномеров. В литературе есть примеры получения *орто*-замещенных фенолов с использованием тиогликозидов в качестве гликозидного донора, однако такой метод требует использования дорогостоящего и труднодоступного промотора тетрафторобората диметил(метилтио)сульфония [37].

1.2.2 Восстановление альдегидной группы

Для синтеза природных арилгликозидов и их ω -*O*-производных требуется наличие спиртовой группы в агликоне, которая ацилируется соответствующей кислотой или её хлорангидридом. Сами спирты получают гликозилированием фенола, содержащего защищённую спиртовую группу во внешней цепи [20], либо гликозилированием альдегида, с его последующим восстановлением до первичного спирта. Для такого подхода возможно применение алколятов алюминия, которые селективны в отношении альдегидных групп (реакция Меервейна-Понндорфа-Верлея) [38].

Другой способ получения спиртов из альдегидов заключается в применении алюмогидридов и борогидридов щелочных металлов. Существенный их недостаток, и, одновременно с тем, преимущество, – высокая реакционная способность в реакции гидролиза, в процессе которого образуется водород, что в определённых условиях может привести к восстановлению спиртовых групп до алканов. Кроме того, при использовании, например, алюмогидрида (LiAlH_4) существует вероятность гидролиза сложноэфирных связей [39] и восстановление карбоксильных групп [40], присутствующих в молекуле. В этом отношении более удачным решением является использование борогидрида натрия (NaBH_4), который является менее активным восстановителем, хотя щелочная среда, создаваемая им, всё-таки способствует гидролизу сложноэфирных связей.

Многие ароматические альдегиды плохо растворимы в полярных растворителях и хорошо растворимы в неполярных. Это делает возможным и более удобным использование межфазного катализа (рис. 7), когда альдегид растворён в органическом слое, а NaBH_4 – в воде:

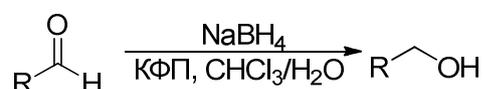


Рисунок 7. Восстановление альдегидов до спиртов в условия межфазного катализа

Использование межфазовых условий позволяет добиться селективного восстановления альдегидных групп и избежать гидролиза сложноэфирных связей, присутствующих в молекуле. Катализаторами фазового переноса (КФП) в таком случае могут выступать любые четвертичные аммонийные соли, причём использование таких солей, содержащих высшие алкильные заместители, позволяет увеличить скорость протекания реакции [41].

1.2.3 Ацилирование гликозидов

Арилгликозиды, в зависимости от их строения, могут быть ацилированы по гидроксилам углеводного остатка, либо по спиртовой группе агликона. В обоих случаях, ацилированные продукты получают по реакции этерификации, которую можно проводить любым из известных способов, например, при

использовании пиридина, или подобного ему основания, с галогенангидридами кислот [42].

Другой подход к получению сложных эфиров – этерификация Стеглиха, в которой применяются дициклогескилкарбодиимид (DCC) и 4-(диметиламино)пиридин (ДМАП), помимо самих спирта и кислоты, что возможно благодаря взаимодействию кислоты и DCC с образованием *O*-ацилизомочевины, которая имеет реакционную способность схожую с реакционной способностью ангидрида той же кислоты [43] (рис. 8).

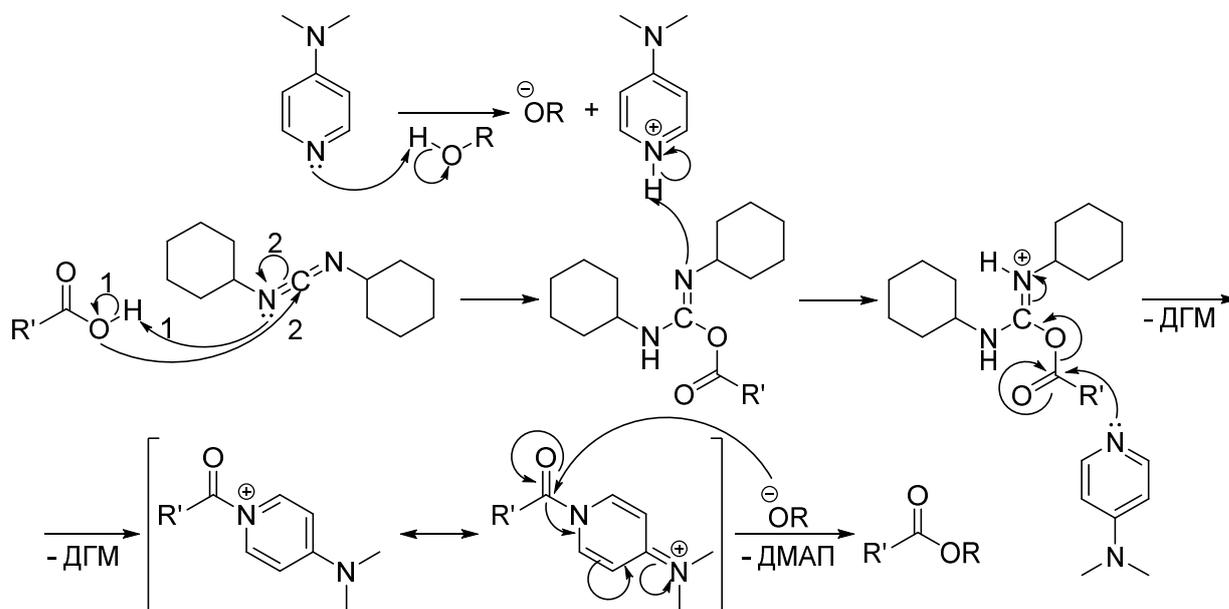


Рисунок 8. Механизм этерификации Стеглиха.

Обе эти реакции дают высокие, вплоть до количественных, выходы [42, 43] при ацилировании одноатомных спиртов, или соединений, в которых защищена только одна гидроксильная группа, как при ацилировании арилгликозидов по ω -положению. Однако, при ацилировании углеводной части молекулы, выходы в таких реакциях будут, скорее всего, невысоки, поскольку будет образовываться смесь всех возможных продуктов ацилирования. Поэтому для ацилирования арилгликозидов по углеводным гидроксилам требуется либо защищать те гидроксильные группы, которые не должны быть этерифицированы. Также можно менять условия проведения реакции этерификации, например, применять оловоорганические катализаторы, в присутствии которых удаётся селективно ацилировать 6-ОН группу глюкозы [44].

1.3 Защитные группы в синтезе арилгликозидов

1.3.1 Ацильные защитные группы

Защита гидроксильных групп. Поскольку моносахариды являются многоатомными спиртами, их гидроксильные группы удобно защищать различными ацильными группами при помощи любых известных методов этерификации первичных и вторичных спиртов. Например, ацетильную защиту ОН-групп глюкозы легко производить с помощью уксусного ангидрида в присутствии минеральной кислоты в качестве катализатора [34]. Получаемые таким образом ацетилированные гликозиды не подвергаются муторотациям, а ацильные группы являются «соучастными» в реакциях *O*-гликозилирования, что позволяет стереоспецифично получать β -аномеры гликозидов и олигосахаридов. При этом большинство ацильных групп, применяемых в качестве защиты спиртов в органической химии (бензоильная, трифторацетильная, *n*-нитробензоильная и т.п.), могут использоваться вместо ацетильных в качестве защитных групп в химии углеводов. Однако использование алкильных защитных групп может приводить к получению смеси аномеров в различных соотношениях [33].

Кроме того, при ацилировании арилгликозидов по β - и ω -*O*-положениям различными кислотами может возникнуть необходимость в защите гидроксильных групп этих кислот, поскольку они также могут вступать в реакции этерификации, загрязняя реакционную массу побочными продуктами. Так, в синтезе природных β - и ω -*O*-ацилпроизводных арилгликозидов нет необходимости в подборе различных защитных групп, поэтому для их ацилирования достаточно использовать уксусный ангидрид в присутствии пиридина [33].

Удаление ацильных защитных групп. В углеводном синтезе популярным для снятия ацетильной защиты является метод Земплена [45], согласно которому омыление сложноэфирных связей проводится метилатом натрия в метаноле. Применение этого метода в качестве селективного невозможно, так как отщепляются все ацильные группы, которые присутствуют в молекуле, в том числе любые сложноэфирные группы агликона.

Способом селективного деацетилирования в присутствии бензоильных ацилоксигрупп является применение системы $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{ацетон}$. В этом случае, однако, наблюдается частичное снятие бензоильных групп [46]. Довольно удачным оказалось применение систем HBF_4/MeOH [47] и HCl/MeOH [48], которые не всегда подходят для гликозидов, содержащих ацилоксигруппы, в большей степени подверженные кислотному гидролизу, относительно с бензоильной группы.

В нашей научной группе для селективного удаления ацетильных защитных в присутствии других ацильных групп была разработана система, состоящая из водного раствора HCl , смешанного с этанолом (EtOH) и хлороформом (CHCl_3), в объёмном соотношении 3:1. HCl в этом случае берётся со значительным избытком относительно гликозида, но с низкой концентрацией в растворе [49].

1.3.2 Силиловые эфиры

Также для защиты гидроксильных групп в синтезе гликозидов возможно применение силиловых эфиров. Особенно это актуально для селективной защиты первичных спиртовых групп молекулы, не затрагивая вторичные и третичные гидроксилы. Для этого, обычно, применяются силилы с разветвлённой структурой, например, *трет*-бутилдиметлсилиловая защитная группа (TBDMS), для введения которой можно использовать TBDMSCl (хлорид) [50] или TBDMSOTf (трифторметансульфонат) [51].

Кроме того, защитное силирование может применяться совместно с ацилированием, поскольку для удаления того же TBDMS из молекулы требуются совершенно другие условия, например, использование 80% уксусной кислоты [51], либо фторида тетрабутиламмония [23]. Ацильные группы в этих условиях, как правило, не удаляются, что позволяет селективно освобождать первичные гидроксилы.

2. Разработка методов синтеза ацилпроизводных гликозида ванилинового спирта и его аналогов.

2.1 Ретросинтетический анализ ацилпроизводных гликозидов ванилинового спирта

2.1.1 Арилгликозиды, ацилированные по агликону

Рассмотрим ретросинтетический анализ на примере природного арилгликозида ω -*O*-ванилоилваниллолозида **5**. Он может быть получен путём этерификации ваниллолозида **1** ванилиновой кислотой **7**, либо её хлорангридридом (рис. 9, путь а). Поскольку другие гидроксильные группы ваниллолозида **1** и самой ванилиновой кислоты также подвержены этерификации, необходима их временная защита, например, с помощью широко применяемых в химии углеводов ацетильных защитных группы.

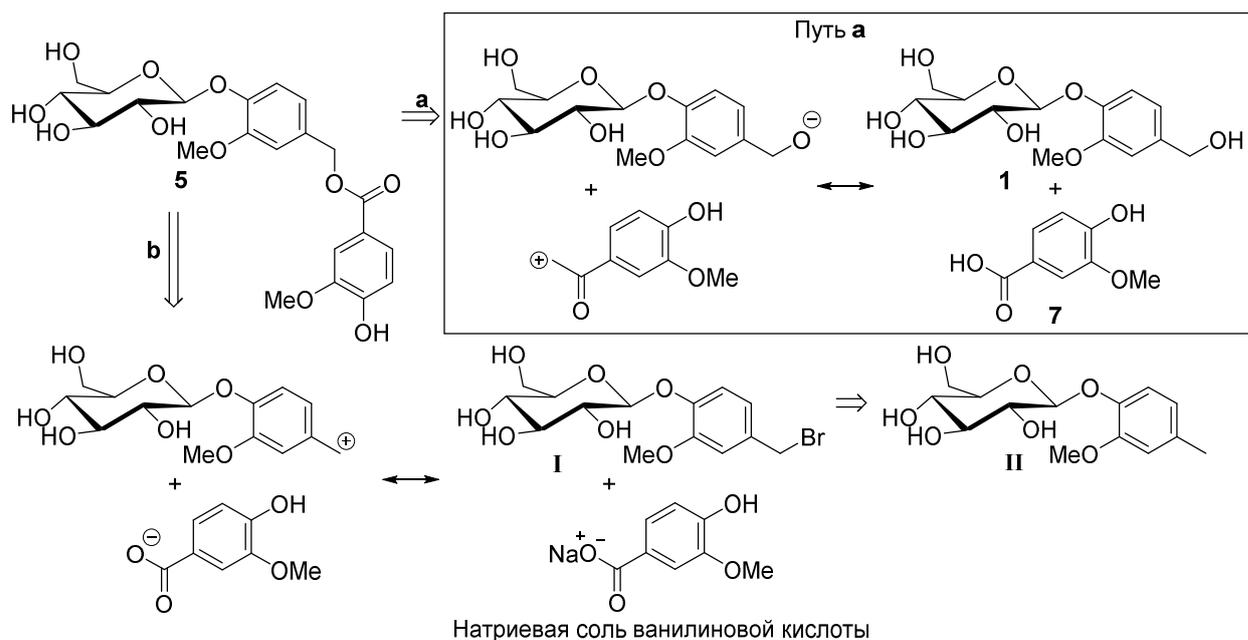


Рисунок 9. Ретросинтез ω -*O*-ванилоилваниллолозида **5**

Другой подход к синтезу ванилоилваниллолозида заключается в конденсации 4-бромометил-2-метоксифенил- β -D-глюкопиранозида **I** и натриевой соли ванилиновой кислоты (рис. 9, путь б). Само соединение **I** может быть получено бромированием 4-метил-2-метоксифенил- β -D-глюкопиранозида **II**, однако селективное бромирование внешней цепи такого соединения является затруднительным, поскольку в бензольном кольце присутствует сразу три

донора электронной плотности из-за чего бром наиболее вероятно будет вступать в реакцию S_EAr , давая продукты замещения по бензольному кольцу.

Исходя из вышеописанного для синтеза ω -*O*-ванилоилваниллозида **1** удобнее всего применять тетраацетат ваниллозида **8**. В свою очередь это соединение получается гликозилированием соответствующего фенола, – ванилинового спирта **III** (рис. 10, путь a), либо восстановлением тетраацетата ванилинозида **9**, который в свою очередь получается гликозилированием ванилина **10** (рис. 10, путь b).

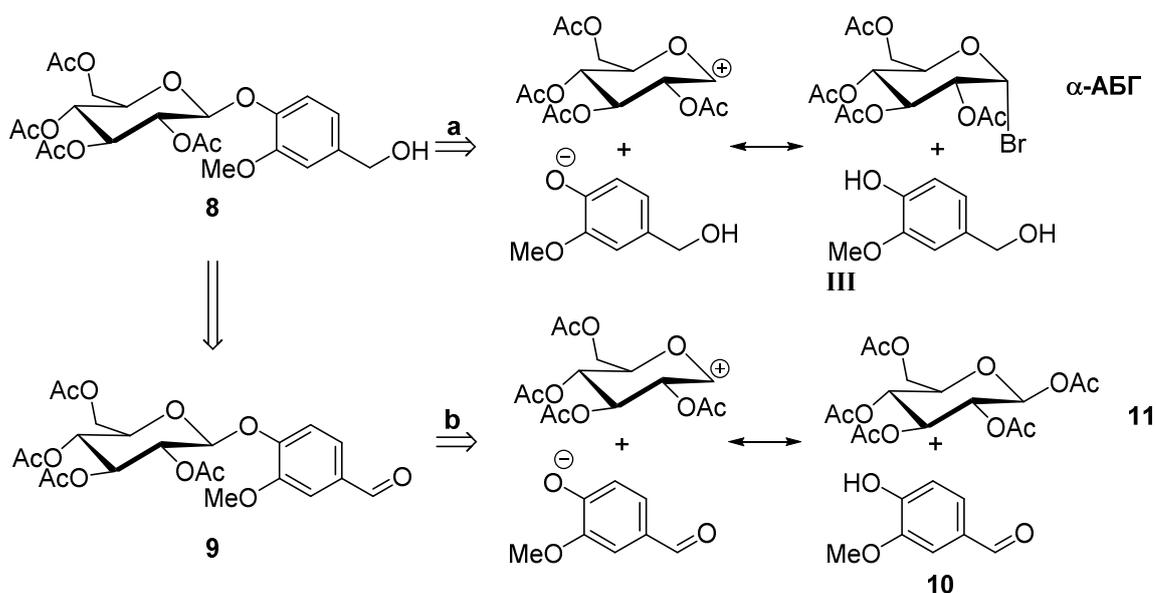


Рисунок 10. Ретросинтез тетраацетата ваниллозида **8**

Так, для реализации каждого из путей гликозилирования необходимо, кроме фенола, использовать гликозильный донор, например, один из распространённых в химии углеводов пентаацетата β -D-глюкозы **11** [29] или α -АБГ [24, 27]. Стоит отметить, что применение каждого из этих соединений имеет свои недостатки. При использовании пентаацетата **11** необходимо использовать кислоты Льюиса, а сама реакция протекает с образованием смеси α и β изомеров [29], а α -АБГ нестабильна на воздухе и даже следы воды в реакционной смеси могут привести к её дебромированию и деацетилированию, что приводит к образованию побочных продуктов. Однако, в обоих случаях, при адекватном подборе условий реакции и выделения продуктов, выходы гликозидов, как правило, достаточно высоки [27, 29].

Стоит также отметить, что использование ванилина **10** (рис. 10, путь *b*) является более удобным, чем использование ванилинового спирта **III** (рис. 10, путь *a*), так как последней содержит сразу две гидроксильные группы, – фенольную и спиртовую, – и будет вступать в реакцию гликозилирования по обеим, причём спиртовая группа является более реакционноспособной [52]. Поэтому, в результате такой реакции вероятно образование сразу двух изомеров, что не позволит селективно получать арилгликозид.

Таким образом, для получения ω -*O*-ацилпроизводного гликозида ванилинового спирта **5** наиболее удачным является применение синтетических путей **a** (рис. 9) и **b** (рис. 10) согласно которым исходными субстратами являются пентаацетат β -D-глюкозы **11** или α -АБГ, которые можно получить из глюкозы, ванилин **10** и ванилиновая кислота **7**. При этом получается 2-метокси-4-формилфенил-2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- β -D-глюкопиранозид **9**, который может быть восстановлен до спирта **8** с применением тетрагидробората натрия; ванилиновая кислота также может быть получена из ванилина, например путём сплавления его со щёлочью.

Аналогичные рассуждения можно привести и для других ω -*O*-ацилпроизводных арилгликозидов, получаемых в данной работе. Это значит, что при получении природных ω -*O*-ацилпроизводных арилгликозидов последней стадией необходимо селективно удалить ацетильные защитные группы, не подвергая гидролизу другие сложноэфирные связи. Эту реакцию возможно провести в системе HCl/EtOH/CHCl₃ (об. 1:3:1), разработанной в нашей научной группе [49].

Таким образом, основными стадиями в рассмотренных синтезах являются: гликозилирование альдегидов, получение ацилирующих агентов, этерификация (ацилирование) гликозидов и снятие ацетильных защитных групп.

2.1.2 Арилгликозиды, ацилированные по 6-*O*-положению

В качестве примера для ретросинтетического анализа рассмотрим 6-*O*-бензоилваниллолозид **IV**. По аналогии с ω -*O*-ацилпроизводными арилгликозидов, 6-*O*-ацилированные арилгликозиды удобнее всего получать

восстановлением из альдегидов, например, 6-*O*-бензоилванилинозида **12**. Бензоилирование, в свою очередь, как и в целом ацилирование арилгликозидов по глюкозным гидроксилам, может быть реализовано двумя способами (рис. 11).

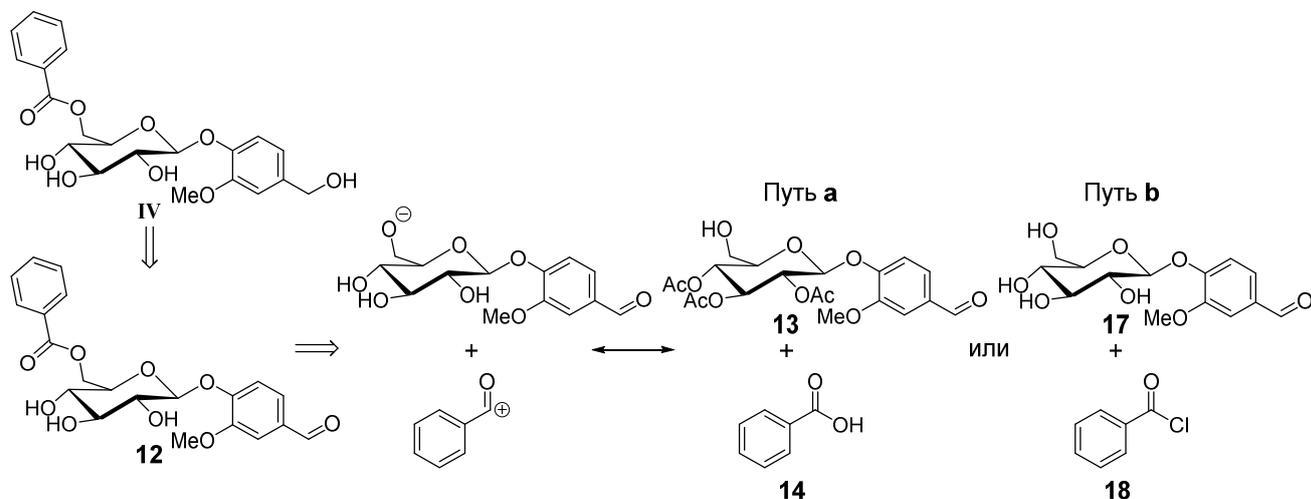


Рисунок 11. Ретросинтетический анализ 2-метокси-4-гидроксиметилфенил-6-бензоил- β -D-глюкопиранозида **IV**

Первый способ (рис. 11, путь *a*) – использование арил-2,3,4-три-*O*-ацетил- β -D-глюкопиранозидов, в данном примере 2,3,4-триацетата ванилинозида **13**, и кислот или их галогенангидридов (бензойной кислоты **14** в случае бензоилирования). При этом, после стадии ацилирования бензойной кислотой должна следовать стадия селективного деацетилирования, что может быть затруднено из-за схожей природы ацетильных и бензоильных связей.

Сам же нужный триацетат можно получить из тетраацетата **9** при использовании системы HCl/EtOH/CHCl₃ (рис. 12, путь *a*).

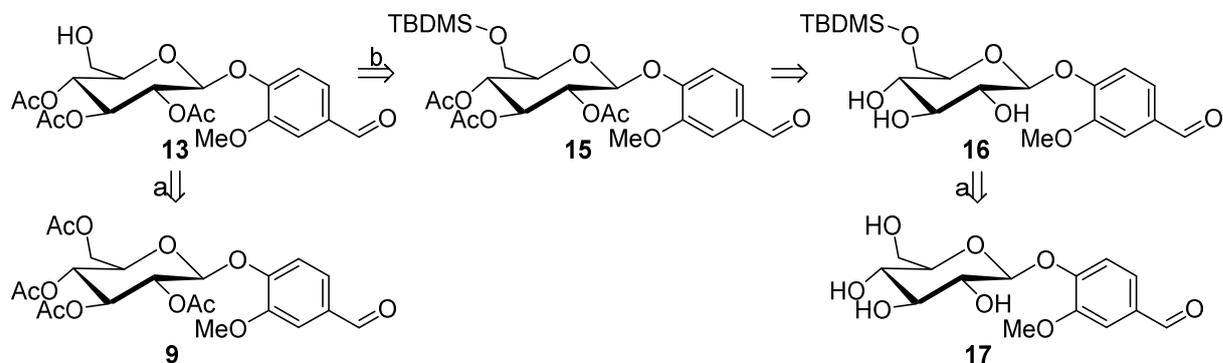


Рисунок 12. Ретросинтетический анализ 2,3,4-триацетата ванилинозида **13**.

Другой подход – это получение такого соединения **15**, в котором 6-*O* положение защищено такой группой, которая удаляется в условиях, отличных от

условий удаления 2-, 3-, 4-*O* ацетильных групп (рис. 11, путь *b*). Гликозид **15** в свою очередь получается ацелированием селективно защищённого по 6-*O* положению субстрата **16**, который может быть получен из полностью незащищённого ванилинозида **17**. Селективности такой защиты гликозида **17** можно добиться применением стерически объёмных защитных групп, например трифенилметановой (Tr) или *трет*-бутилдиметилсилиловой (TBDMS) защиты, которая считается наиболее селективной по отношению к первичным гидроксильным группам.

Второй способ получения 6-*O*-бензоилванилинозида **12** (рис. 11, путь *b*) – прямое бензоилирование ванилинозида **17** бензоилхлоридом **18**. Однако такой способ не является селективным: все гидроксильные группы глюкозы хорошо подвергаются этерификации, поэтому подобные процессы ожидаемо будут иметь низкие выходы.

Таким образом, все рассмотренные пути подходят для синтеза 6-*O*-бензоилванилинозида **12** и его аналогов и заключаются в следующем: получение триацетатов арилгликозидов, их ацилирование и селективное удаление ацетильных защитных групп, либо прямое ацилирование по 6-*O* положению.

Стоит отметить, что путь **a** (рис. 11) и путь **b** (рис. 12) основаны на использовании ванилинозида **17** в качестве исходного субстрата. С точки зрения количества стадий выгоднее применять прямое бензоилирование гликозида, однако бензоилхлорид, как и большинство других хлорангидридов органических кислот, по большей части не являются селективными по отношению к первичным гидроксильным группам относительно вторичных, а оловоорганические соединения, позволяющие проводить ацилирование гликозидов селективно по 6-*O* положению, более токсичны [53], чем TBDMSOTf [54], применяемый для силилирования без подобных катализаторов.

2.2 Получение ацилирующих агентов

Одним из условий представленной работы по разработке методов синтеза и получению ацилпроизводных арилгликозидов ванилинового спирта и

его аналогов было использование легкодоступных субстратов. В связи с этим, в качестве исходных соединений в синтезе агликонов и фенольных кислот использовали такие распространённые и коммерчески доступные соединения, как ванилин **10**, салициловый альдегид **19** и бензоилхлорид **18**.

В большинстве реакций они использовались в неизменном виде, однако для получения ω -*O*-ванилоилваниллолозида требовалось получение ванилиновой кислоты **7** в качестве ацилирующего агента. Для этого ванилин **10** сплавляли со щёлочью [55], выход при этом составил 80% (рис. 13). Далее, поскольку кислота **7** необходима в реакциях этерификации, но при этом сама содержит гидроксильную группу, необходимо исключить возможность её самоэтерификации, поэтому её фенольный гидроксил был ацетилирован уксусным ангидридом в присутствии пиридина [42] с получением продукта **20** (выход 88%).

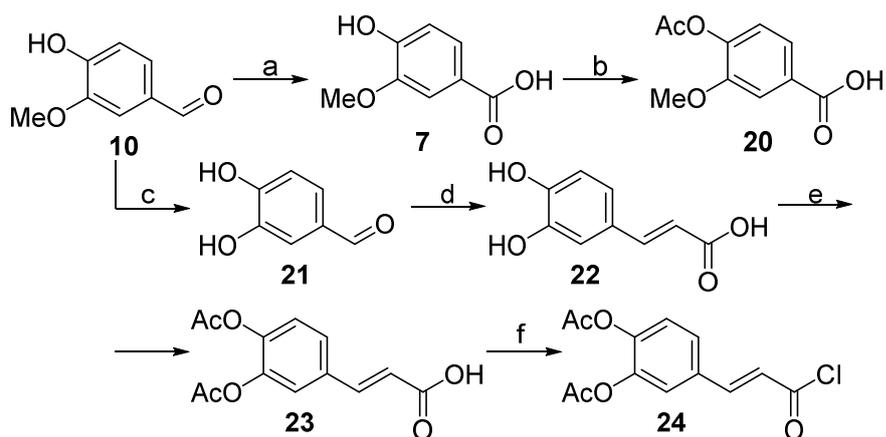


Рисунок 13. Синтез ацилирующих агентов на основе ванилина **10**:

a – KOH, NaOH, H₂O, 160°C (80%); **b** – Ac₂O, Py, RT, 24 ч (88%), **c** – AlCl₃, Py, CH₂Cl₂, 40-50°C, 24 ч (82%); **d** – малоновая кислота, Py/Pip, 80°C, 4 ч (67%); **e** – Ac₂O, Py, RT, 24 ч (41%); **f** – SOCl₂, RT, 48 ч (100%).

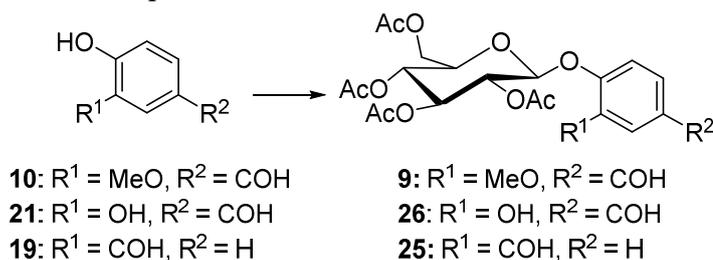
Также, из ванилина **10** был получен хлорангидрид кофейной кислоты **24** (рис. 13). Для этого из соединения **10** сначала деметилированием под действием хлорида алюминия в присутствии пиридина и пиперидина [56] получали протокатеховый альдегид **21** (выход 82%), который затем конденсировали с малоновой кислотой в присутствии пиридина и пиперидина с получением кофейной кислоты **22** (выход 67%) [57], которую далее ацетилировали в условиях аналогичным ацетилированию кислоты **7** с получением диацетата **23**

(выход 41%). Соединение **23** затем хлорировали с помощью тионилхлорида. Выход хлорангида **24** количественный.

2.3 Гликозилирование

Для получения 2,3,4,6-тетра-*O*-ацетилванилинозида **9** и 2,3,4,6-тетра-*O*-ацетилгелицина **25** в данной работе применялись методы Михаэля [24] и Кёнигса-Кнорра [27]. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Синтез тетраацетатов гликозидов **8**, **9**, **25**, **26**, и **27**.



Субстрат	Условия реакции	Продукт	Выход, %
10	α-АБГ , Ag ₂ O, хинолин, 1 ч	9	64
10		9	49
21	α-АБГ , KOH, ацетон, RT, 24 ч	26	44
19		25	28
10	11 , BF ₃ ·Et ₂ O, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂	Нет конверсии	
12			

Реакцию Кёнигса-Кнорра, с оксидом серебра (I) и хинолином применяли для синтеза тетраацетата ванилинозида **9**, который получается с выходом 64%. Такой метод исключает присутствие в реакционной смеси воды, которая способствует гидролизу ацетильных групп **α -АБГ** и элиминированию брома из аномерного центра, из-за чего, следовательно, возможно образование большого числа побочных продуктов.

Второй вариант гликозилирования (с применением щёлочи) – реакция Михаэля, – также был использован для получения тетраацетата ванилинозида **9**, с выходом 49%, что ненамного меньше выхода в реакции Кёнигса-Кнорра. При этом, применение оксида серебра (I) – более дорогой способ, поэтому при такой незначительной разнице выходах в лабораторных целях выгоднее использовать именно реакцию Михаэля. Поэтому, метод Михаэля применяли

также для получения гликозида **25**, однако его выход составил 28%, чего, тем не менее, достаточно для проведения дальнейших исследований.

Ещё один способ получения гликозидов – применение пентаацетата β-D-глюкозы **11** в качестве гликозильного донора, вместо α-АБГ. При проведении реакции с соединениями **10** и **19** для промотирования применялся эфират трифторида бора (BF₃·Et₂O) [29]. Течение реакции контролировалось несколько суток методом газовой хроматографии/масс-спектрометрии, однако конверсии исходного пентаацетата и образования гликозидов не наблюдалось, в результате чего был сделан вывод, что салициловый альдегид **19** и ванилин **10** не вступают в реакцию гликозилирования при промотировании BF₃·Et₂O.

Также, для получения ω-O-ацилгликозидов требовался такой гликозид, у которого в агликоне содержится спиртовая группа (рис. 14), как было установлено в пункте 2.1.1. Для восстановления альдегидной группы гликозида **9** до спиртовой (тетраацетата ваниллолозида **8**), была использована гетерогенная смесь хлороформа и воды с тетрагидроборатом натрия, в качестве восстанавливающего агента, и катализатором фазового переноса цетилтриметиламмонием бромистым (ЦТМАБ) [58]. Выход этой реакции составил 68%. Аналогичным образом был получен тетраацетат каллерианина **27**, из гликозида протокатехового альдегида **25** (который был получен по реакции Михаэля). Выход гликозида **27**, в пересчёте на две стадии, из протокатехового альдегида **21** составил 28%.

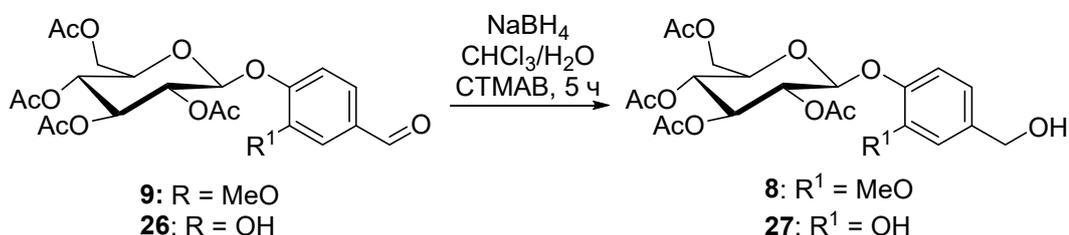


Рисунок 14. Восстановление альдегидов **9**, **26** до спиртов **8**, **27**.

2.4 Получение ω-O-ацилированных арилгликозидов

Для получения ω-O-ацилированных производных ваниллолозида, необходимо использовать промежуточный гликозид **8**, поскольку он удовлетворяет

необходимым условиям, рассмотренным в пункте 2.1.1, а именно, не содержит незащищённых гидроксиллов в глюкозной части (рис. 15).

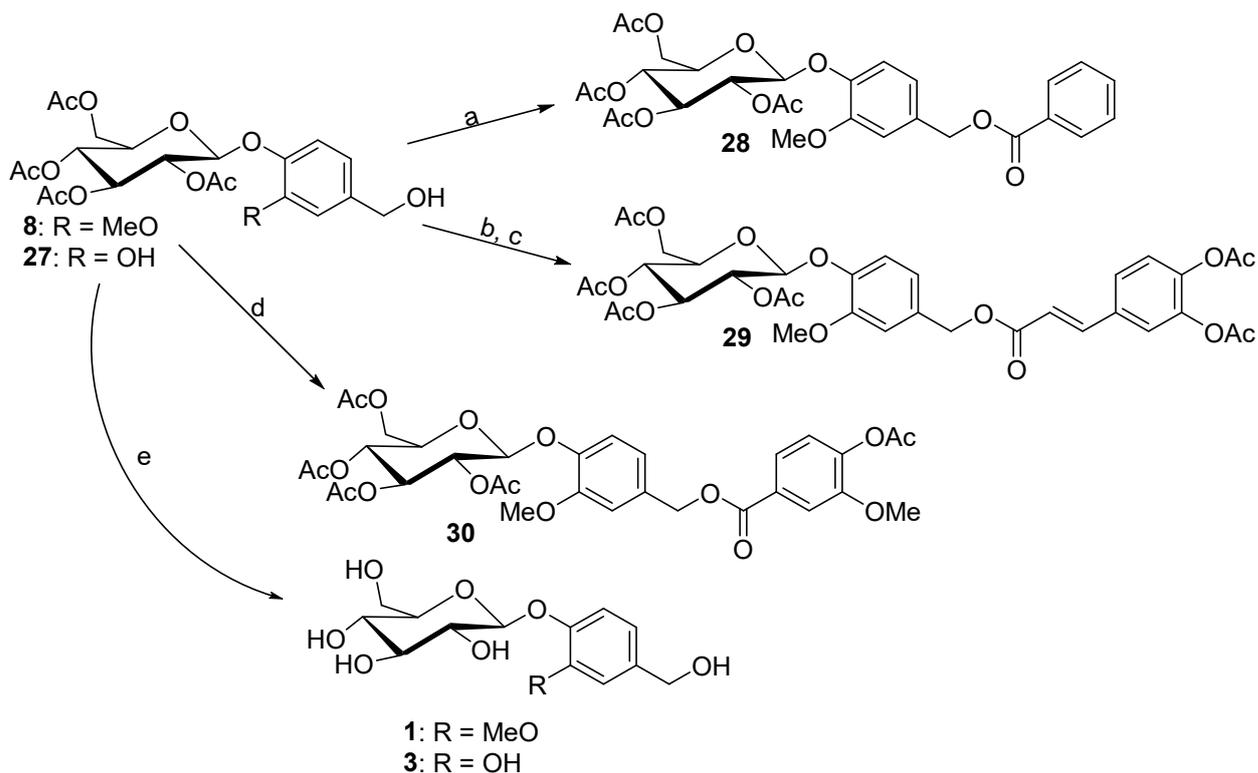


Рисунок 15. ω -O-ацилирование тетраацетата ваниллолозида **8**: **a** – **18**, Py, CHCl₃, 24 ч (59%); **b** – **24**, Py, CHCl₃, 24 ч (29%); **c** – **23**, DCC, ДМАП, CHCl₃, 24 ч (73%); **d** – **7**, DCC, ДМАП, CHCl₃, 24 ч (77%); **e** – MeONa/MeOH, 0,5 ч (количеств.).

Синтез гликозидов **28** и **29** проводился в следующих условиях: в хлороформе растворяли гликозид **8**, после чего к нему прибавляли соответствующий хлорангидрид и пиридин. Выход в этих реакция составил 59% и 29% соответственно. Такая разница возникает, скорее всего, потому, что не удаётся избавиться полностью от тионилхлорида в реакции получения хлорангидрида **24**. То есть в реакции **b** (рис. 15) из-за наличия хлористого тионила в реакционной массе происходит образование побочных продуктов ацилирования глюкозной части молекулы, структура которых не устанавливалась [23]. При этом, хлорангидрид бензойной кислоты использованный в реакции **a** (рис. 15), является коммерческим, химическим чистым реагентом, поэтому с ним таких проблем не возникало.

Помимо использования хлорангидридов с пиридином для проведения реакций этерификации существует подход, в котором применяется сама

кислота, 1,3-дициклогексилкарбодиимид (DCC) и 4-(диметиламино)пиридин (ДМАП) [43]. При использовании такого подхода были получены сложный эфир **29**, по реакции **8** с диацетатом кофейной кислоты **23** (выход 73%), и гликозид **30**, по реакции **8** с ацетатом ванилиновой кислотой **20** (выход 77%). Таким образом, для некоммерческих кислот удобнее использовать именно этот метод, поскольку он позволяет получать продукт ацилирования с более высокими выходами и одновременно сокращает количество стадий синтеза, исключая также необходимость использовать тионилхлорид.

Помимо ω -*O*-ацилированных гликозидов, из арилгликозида **8** обработкой метилатом натрия в метаноле [45] был получен полностью деацетилованный природный гликозид ваниллолозид **1** [5] (рис. 16), полный химический синтез которого произведён впервые. Аналогично, из гликозида **27**, был впервые синтезирован природный гликозид каллерианин **3** [9]. Выход в этих реакциях количественный.

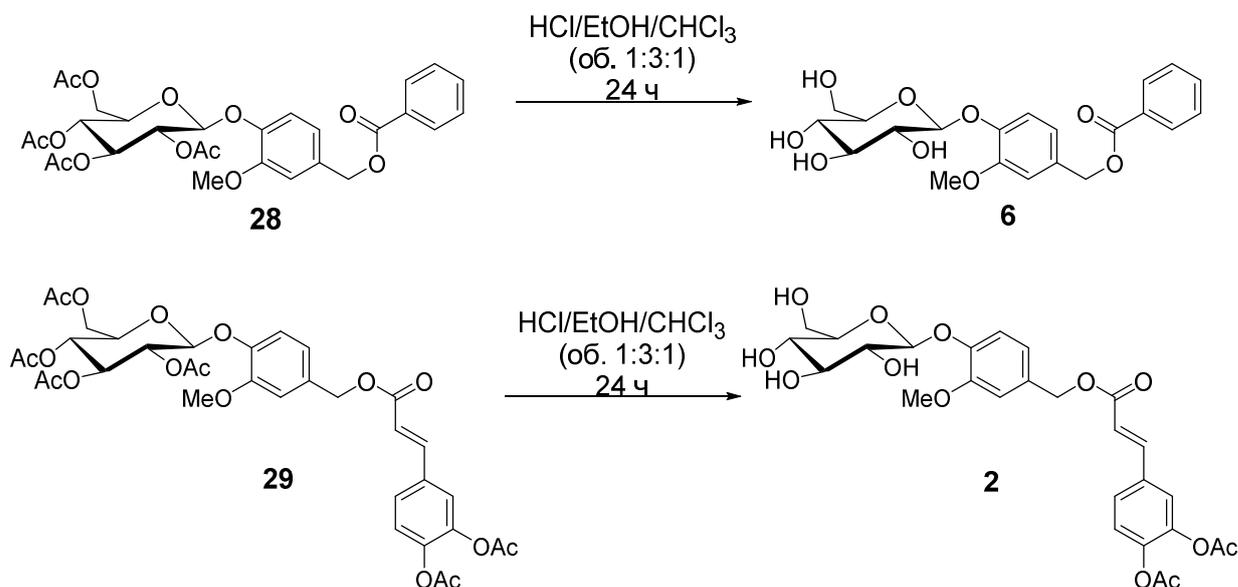


Рисунок 16. Селективное деацелирование ω -*O*-арилгликозидов

В то же время для деацелирования соединений **28** и **29** использование метилата натрия не имеет смысла в данной работе, поскольку это приведёт к получению полностью деацелированного продукта **1**, в то время как, желаемыми продуктами являются ω -*O*-бензоилваниллолозид **6**, и ω -*O*-транс-кофеилваниллолозид **2** (рис. 16). Иными словами, необходимо использовать

такие условия, при которых сложноэфирная связь ацетильных защитных групп будет лабильна, в то время как другие сложноэфирные связи, присутствующие в молекуле, останутся нетронутыми.

Таким условия удовлетворяет система HCl/EtOH/CHCl₃ (об. 1:3:1), которая была разработана в нашей научной группе [49]. Выходы в этих реакция составляют 70% для гликозида **6**, и 23% для гликозида **2**. Такая разница возникает, скорее всего, из-за подверженности сложноэфирной кофеоильной связи гидролизу: несмотря на то, что при мониторинге реакции методом ВЭЖХ было установлено образование до 90% гликозида **2**, при его очистке методом колоночной хроматографии наблюдалось его разложение и появление ваниллозида **1** и кофейной кислоты **22** (ТСХ, ВЭЖХ).

Таким образом, по результатам данной работы были впервые синтезированы следующие соединения: ваниллолозид **1**, каллерианин **3**, ω-*O*-бензоилваниллолозид **6**, ω-*O*-*транс*-кофеоилваниллолозид **2** и ω-*O*-ванилоилваниллолозид **5**. Для подтверждения структур полученных арилгликозидов были использованы методы спектроскопии ЯМР ¹³C и ¹H. Для природных арилгликозидов эти спектры совпадают с литературными данными. Стоит также отметить, что для этих соединений, а также промежуточных соединений по ЯМР ¹³C наблюдается сигнал в области 100 м.д., что соответствует β-конфигурации гликозидов, в то время как сигнал аномерного углерода C-1 для гликозидов с α-конфигурацией находится в более сильных полях – в области 95 м.д. [59].

2.5 Получение 6-*O*-производных арилгликозидов

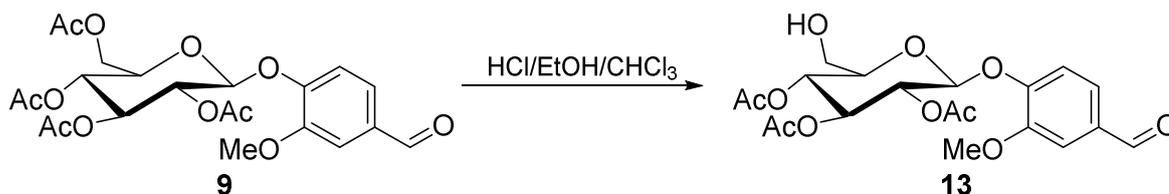


Рисунок 17. Селективное деацетилирование 6-*O*-положения

Исходя из ретросинтетического анализа, описанного в пункте 2.1.2, для синтеза 6-*O*-ацилпроизводных арилгликозидов в качестве отправной точки

был выбран путь ацилирования 2,3,4-триацетатов. Одним из способов получить такие гликозиды является селективное деацетилирование 6-ОН группы, например, системой HCl/EtOH/CHCl₃ [49]. Схема синтеза приведена для ванилинозида **9** на рисунке 17.

Основное применение системы HCl/EtOH/CHCl₃ – полное деацетилирование гликозидов, содержащих, кроме ацетильных, другие сложноэфирные связи. Реакция обычно длится от нескольких часов до суток в зависимости от температуры, а объёмное соотношение компонентов смеси составляет 1:3:1. По расчётам, приведённым в работе Степановой Е.В. и соавторов [60], энергия активации реакции деацетилирования 6-ОАс группы фенилгликозида намного меньше, чем для трёх других положений. Основываясь на этом, можно предположить, что, при понижении температуры, 6-О-ацетильная группа будет удаляться селективно.

Кроме того, поскольку HCl является катализатором в данной реакции, изменение её концентрации может приводить к изменению скорости реакции, а именно: скорость реакции будет снижаться при уменьшении концентрации соляной кислоты. При этом, при снижении скорости реакции должно быть возможно остановить реакцию в такой момент времени, когда концентрация 2,3,4-триацетата максимальна, а другие продукты в реакционной смеси отсутствуют.

Также, вместо этанола можно использовать спирт с более разветвлённой структурой. В этом случае реакция деацетилирования первичной 6-ОАс группы будет наиболее вероятной, и не затронет остальные, поскольку в таком случае в реакционной смеси будут возникать стерические затруднения для перэтерификации при взаимодействии спирта со вторичными 2-, 3-, и 4-О-Ас группами.

Все три возможных варианта проведения деацетилирования были осуществлены в рамках данной работы. В качестве исходного субстрата для деацетилирования использовали гликозид **9**. При исследовании влияния температуры на реакционную массу применяли систему HCl/EtOH/CHCl₃ (об. 1:3:1).

При исследовании влияния концентрации соляной кислоты в реакционной массе объёмные соотношения тех же компонентов были выбраны такими: 0,02:3:1, 0,05:3:1 и 0,1:3:1 (0,058, 0,144 и 0,284 ммоль/мл HCl соответственно). Для соотношения 0,02:3:1 также было проведено исследование влияние спирта: в первом случае использовался этанол, во втором – изопропанол.

Полученные результаты были сведены в таблицу 2, где сравниваются между собой и с эталонной системой HCl/EtOH/CHCl₃ (об. 1:3:1) (строка 1).

Таблица 2 – Сравнение различных условий и результатов селективного деацетилирования

№ строки	Концентрация HCl, ммоль/мл	Спирт	Температура	Селективность по отношению к 6- <i>O</i> -положению	Время реакции до отметки в предыдущем столбце, ч
1	2,328	Этанол	21±1°C	Полное деацетилирование субстрата	24
2	2,328	Этанол	4°C	Полное деацетилирование субстрата + исходный гликозид	24
3	2,328	Этанол	-26°C	Получение всех возможных триацетатов	24
4	0,058	Этанол	21±1°C	Получение всех возможных триацетатов	168
5	0,058	Изопропанол	21±1°C	Получение всех возможных триацетатов	336
6	0,144	Этанол	21±1°C	Получение всех возможных триацетатов	144
7	0,284	Этанол	21±1°C	Получение равных концентраций всех возможных продуктов при максимальной концентрации триацетатов	72

Исходя из этих данных, можно сделать вывод, что система HCl/спирт/CHCl₃ при исследованных условиях не является селективной для получения 2,3,4-триацетил-*O*-ванилинозида **13**, так как при изменении любого параметра реакции из предложенных (столбцы 2-4) ни в одном случае не наблюдалось повышения селективности реакции – только снижение скорости процесса.

Ещё один способ селективного деацетилирования – применение олово-органических катализаторов [51]. Этот метод позволяет получать 2,3,4-три-*O*-ацетил-β-*D*-глюкопиранозиды с хорошими выходами и за короткое время. В нашей работе в качестве оловоорганического катализатора применялся хлорид трибутилолова (*рис. 18*).

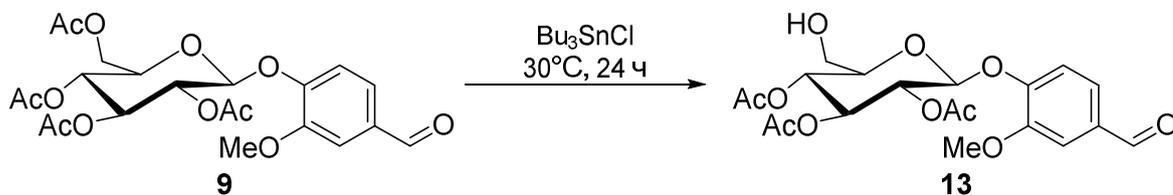


Рисунок 18. Деацетилирование с применением хлорида трибутилолова

Было установлено, что в выбранных условия она не является селективной, поскольку в реакционной смеси образуются одновременно два продукта (контроль ТСХ). Кроме того, скорость реакции оказалось малой, поскольку за 24 ч наблюдается лишь незначительная конверсия гликозида **9**.

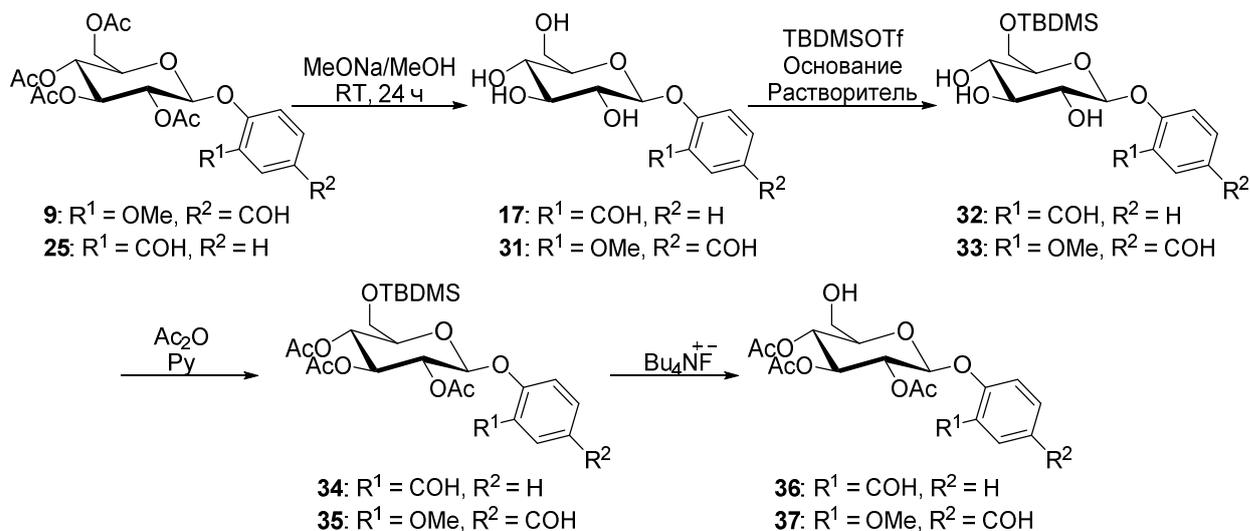


Рисунок 19. Схема получения триацетатов гликозидов через силиловый шунт

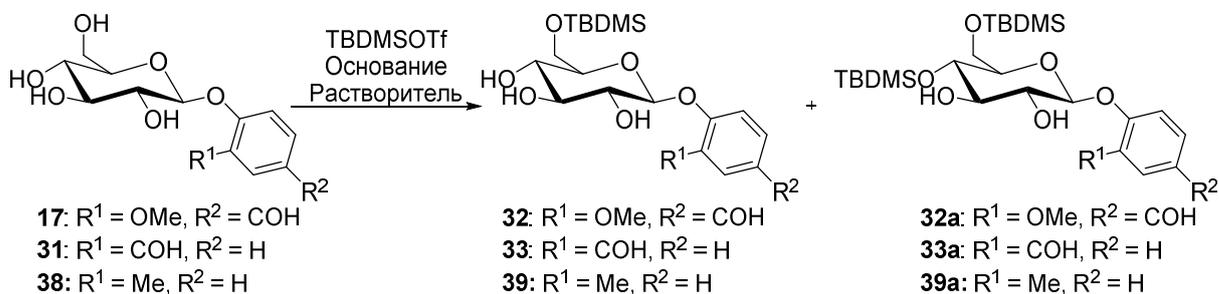
Третий возможный подход к получению 2,3,4-триацетил-*O*-ванилинозида **13** и его аналогов, своеобразный шунт, – селективное силилирование 6-ОН группы гликозидов (*рис. 19*). Для этого необходимо сначала полностью или частично деацетилированный гликозид, что быстрее всего и с количественными выходами получается по методу Земплена, с использованием метилата натрия [45]. Далее производится селективное силилирование первичного гидроксила 6-ОН с помощью TBDMSOTf в основных условиях [50].

Полученный гликозид затем вновь ацетилируется, а далее TBDMS-группа селективно удаляется, например, в присутствии фторида тетрабутиламмония [61].

Основной интерес в этом синтезе представляла реакция превращения субстратов **17** и **31** в **32** и **33**, поскольку от её результата зависит как будет происходить дальнейшее ацетилирование (получение **34** и **35**), а также, возможность получения ациларилгликозидов по другим положениям глюкозы. Поэтому реакция была проведена в различных условиях, которые затем сравнивались между собой. При этом, основными требованиями к реакции являлись следующие: реакционная масса должна быть гомогенной, а растворитель не должен содержать гидроксильных групп. Так, в исследовании использовались свежеперегнанные ТГФ и ДМФА. В качестве оснований были предложены 2,5-лутидин, *1H*-имидазол и ДМАП.

По результатам проведённых экспериментов была составлена таблица 3.

Таблица 3 – Сравнение условий и результатов селективного силилирования гликозидов **17**, **31**, **38**.



Субстрат	Растворитель	Объём растворителя на 50 мг субстрата, мл	Основание	Время реакции, ч	Результат
17, 31	ТГФ	≥ 6	2,5-лутидин	> 120	Смесь продуктов
17, 31	ДМФА	2,5	2,5-лутидин	> 96	Смесь продуктов
17, 31	ДМФА	1,5	<i>1H</i> -имидазол	> 120	—
17	ДМФА	2,5	ДМАП	> 24 (медленная конверсия)	2 TBDMS (32a)
31	ДМФА	2,5	ДМАП	24	2 TBDMS (33a)
38	ДМФА	2,5	ДМАП	24	1 TBDMS (39)

Исходя из полученных результатов было установлено, что наиболее предпочтительно проводить реакцию в ДМФА, поскольку гликозиды **17** и **31**, и вполне вероятно, их аналоги растворяются в нём лучше, нежели в ТГФ. Кроме того, в ДМФА реакция протекает быстрее.

При использовании **2,5-лутидина** при значительном времени реакции не наблюдалось селективности образования продуктов, а также не было достигнуто полной конверсии гликозидов **17** и **31**.

При использовании в качестве основания **имидазола** [21] не наблюдалось конверсии исходного субстрата.

С ДМАП реакция протекала за 24 ч, побочных продуктов было относительно немного, а основными образующимися продуктами для гликозидов **17** и **31** оказались дисилилированные арилгликозиды **32а** и **33а** соответственно, что было установлено методами ^1H -ЯМР (*рис. 20*) и НМВС (приложение Б): из спектров видно, что сигналы протонов 6a и 6b глюкозы сдвигаются в более слабые поля (3.85 и 3.95 м. д.), относительно тех же сигналов гелицина с 6-ОН (3.75 и 3.94 м. д. соответственно) [62]. Также в ^1H -ЯМР спектре в более сильных полях (0.06, 0.08, 0.018, 0.019 м. д.) присутствуют сигналы протонов четырёх метильных групп от обеих TBDMS групп, а также двух *трет*-бутильных (0.91, 0.95 м.д., соответственно) соединения **33а**. Аналогичная картина наблюдается в ЯМР спектрах гликозида **32а**. Стоит отметить, что нами не было найдено упоминаний в литературе о получении 4,6-ди-*O*-диметил-*трет*-бутилсилилированных арилгликозидов. Таким образом, эти производные, – 4,6-ди-*O*-TBDMS **32а** и **33а**, – были получены впервые. При этом они могут быть использованы для получения 2,3-*O*-диацилпроизводных ванилинозида и гелицина соответственно.

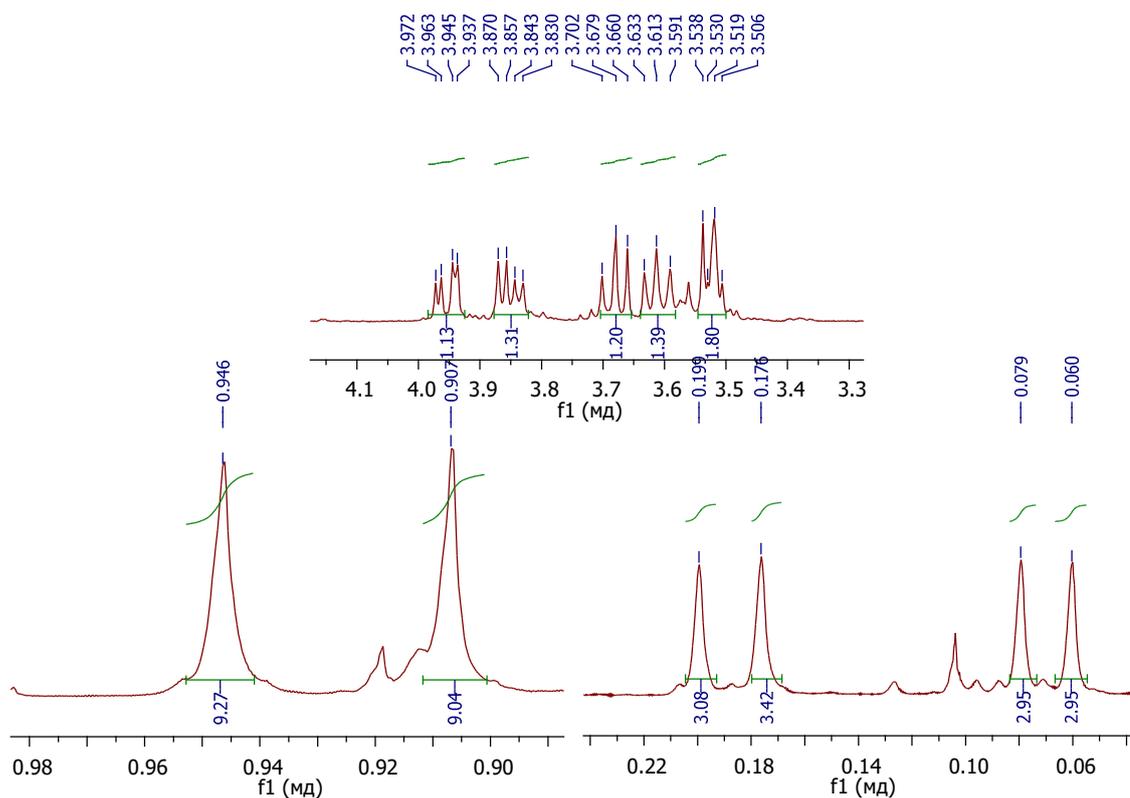
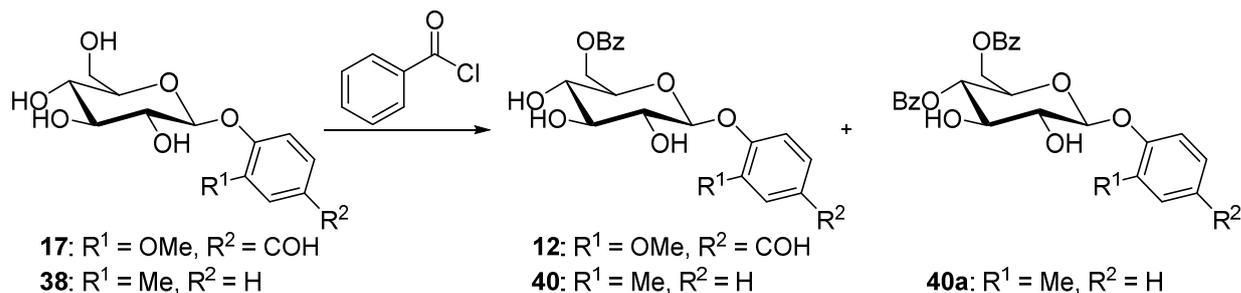


Рисунок 20. ^1H -ЯМР спектр 4,6-ди-*O*-TBDMS глицина **33a**

Нами было предположено, что реакции силилирования осложняются при наличии альдегидной группы в агликоне, как, например, в случае реакции гликозилирования (см. таблицу 1). Для проверки этой гипотезы, было проведено силилирование 2-метилфенил- β -D-глюкопиранозида **38** в системе ДМФА, ДМАП, TBDMSOTf. Хроматографическими методами было установлено, что в случае гликозида **38** в результате реакции получается единственный продукт **39**. В связи с этим, а также тем фактом, что в литературе не было найдено упоминаний о силилировании гликозидов с формильными группами в агликоне, можно сделать вывод, что альдегидные группы в агликоне гликозида значительно влияют на ход реакции.

Ещё одним способом ацилирования гликозидов по 6-*O*-положению является прямое ацилирование, которое осложнено тем, что все гидроксилы гликозидов могут быть этерифицированы в одинаковых условиях. Для повышения селективности реакции возможно значительное увеличение количества растворителя, либо применение оловоорганических соединений [44] (таблица 4).

Таблица 4 – Сравнение реакций селективного бензоилирования гликозидов **17** и **38**



Субстрат	Условия	Время реакции	Результат
17	CH ₂ Cl ₂ , DIPEA, Bu ₃ SnCl	96 ч	12 , побочные продукты, неполная конверсия
38	CH ₂ Cl ₂ , DIPEA, Bu ₃ SnCl	72 ч	40 , неполная конверсия 38
38	CH ₂ Cl ₂ , Py, RT	48 ч	40, 40a

Поскольку в условиях силилирования было установлено значительное влияние альдегидной группы агликона на ход реакции, прямое бензоилирование под действием катализатора Bu₃SnCl также было проведено для гликозида с формильной группой **17** и гликозида крезола **38**, не содержащего альдегидную группу (таблица 4). В результате обе реакции протекают с преимущественным образованием целевых продуктов ацилирования, тем не менее, для гликозида **17** наблюдалось образование множества побочных продуктов ацилирования, кроме целевого гликозида **12**, в то время как из гликозида **38** образовывался единственный гликозид **40**, что было установлено методом ТСХ. Таким образом, было установлено, что при наличии альдегидной группы в агликоне реакция ацилирования протекает с селективностью менее 100%.

Гликозид **38** также подвергали бензоилированию без оловянного катализатора. В результате было получено два продукта: 6-*O*-бензоат **40** и 4,6-ди-*O*-бензоат **40a**.

Стоит отметить, что в литературе для катализа реакций ацилирования применяют дихлориды диалкилолова [44], однако хлориды триалкилолова также могут успешно применяться в этих целях, что было установлено в рамках данной работы.

4. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение

4.1 Предпроектный анализ

4.1.1 Потенциальные потребители результатов исследования

Фармацевтическая химия и органическая химия тесно связаны между собой. Они изучают химические процессы при создании лекарственных средств, определении их подлинности, определении действующего вещества и примесей, а также химические превращения при их хранении.

Арилгликозиды обладают широким диапазоном фармакологического действия и являются распространёнными компонентами многих лекарственных препаратов традиционной медицины.

Получить представленные в работе арилгликозиды синтетическим путём ранее никому не удавалось, поэтому целью работы является разработка синтеза природных арилгликозидов, производных ванилинового спирта и его аналогов, которые в дальнейшем можно будет применять для внедрения в фармацевтическую промышленность.

Кроме того, синтетически полученные гликозиды могут быть использованы в качестве эталонных соединений для фитохимического анализа растений, а также при определении их таксономической принадлежности.

Разница в фармацевтическом и фитохимическом сегменте будет заключаться лишь в необходимом количестве арилгликозида. Большинство методов анализа, которые применяются в фитохимии нетребовательны: эталонного соединения обычно достаточно иметь в количестве нескольких миллиграмм на одно растение. В фармацевтике для изготовления ЛС и БАД предугадать количество требуемого арилгликозида на одну лекарственную единицу (например, таблетку) без проведения биологических испытаний затруднительно, однако, поскольку фармацевтическая промышленность направлена на массовое производство, желаемый объём арилгликозидов может находиться в пределах от нескольких килограмм до нескольких тонн в год.

		Биологически-активные соединения			
		Способ получения	Изучение биологической активности	Чистота полученного продукта	Многостадийность
арилгликозиды	Природные				
	Синтетические				
		Выделение из природных источников		Синтетические методы получения	

Рисунок 21. Карта сегментирования рынков услуг по получению арилгликозидов

По данным, приведенным на *рис. 21* можно сделать вывод, что получение биологически активных компонентов из природного сырья – достаточно трудоемкий процесс, а содержание действующих веществ очень мало, что не дает возможности для их полного физико-химического и фармакологического изучения. Поэтому весьма актуальным является разработка синтетических путей получения данных соединений.

4.1.2 Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения

Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения целесообразно проводить при помощи оценочной карты в таблице 5, для этого были определены два конкурента на рынке.

Расчет показателя конкурентоспособности производился по следующей формуле:

$$K = \sum_i B_i \cdot V_i, \quad (1)$$

где B_i – балл i -го показателя, V_i – вес показателя (в долях единицы).

Таблица 5 – Оценочная карта для сравнения конкурентных технических решений

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы		Конкурентоспособность	
		Б _с	Б _п	К _с	К _п
1	2	3	4	2	3
Химические критерии оценки ресурсоэффективности					
1. Выход продукта	0.20	5	3	1.00	0.60
2. Стадийность получения/ сложность выделения	0.05	4	4	0.20	0.20

Продолжение таблицы 5

1	2	3	4	5	6
3. Чистота полученного арилгликозида	0.25	5	4	1.25	1.00
4. Энергоемкость процесса	0.15	5	4	0.75	0.60
5. Доступность исходных продуктов	0.20	5	3	1.00	0.60
6. Экологичность	0.15	3	5	0.45	0.75
Итого	1			4.65	3.75
Индексы: с – синтетический способ, п – выделение из природного сырья.					

Согласно вышеприведенному расчету видно, что получение ариликозидов синтетическим путем имеет более высокий показатель конкурентоспособности $K = 4.65$. Это обусловлено высоким выходом продукта, чистотой полученного соединения, а также доступностью необходимых реактивов для осуществления синтеза.

4.1.3 Диаграмма Исикавы

В процессе производства могут возникать различные проблемы, в разной степени влияющие на качество получаемого результата. Для выявления и устранения причин ухудшения качества работ возможно использование диаграммы Исикава.

В рамках данной работы на результаты исследования могут влиять следующие основные факторы:

- Исполнители (manpower);
- Оборудование (machines);
- Материалы (materials);
- Методики (methods);
- Условия (media, environment)
- Средства контроля (measurement).

Стоит также учесть, что условия проведения синтетических процессов являются частью соответствующих методик, выбор которых зависит от исполнителя и доступности литературных данных об этих методиках (квалификации

исполнителя). Поэтому на *рис. 22* приведены 4 основных фактора, и оказывающие на них влияние второстепенные факторы:

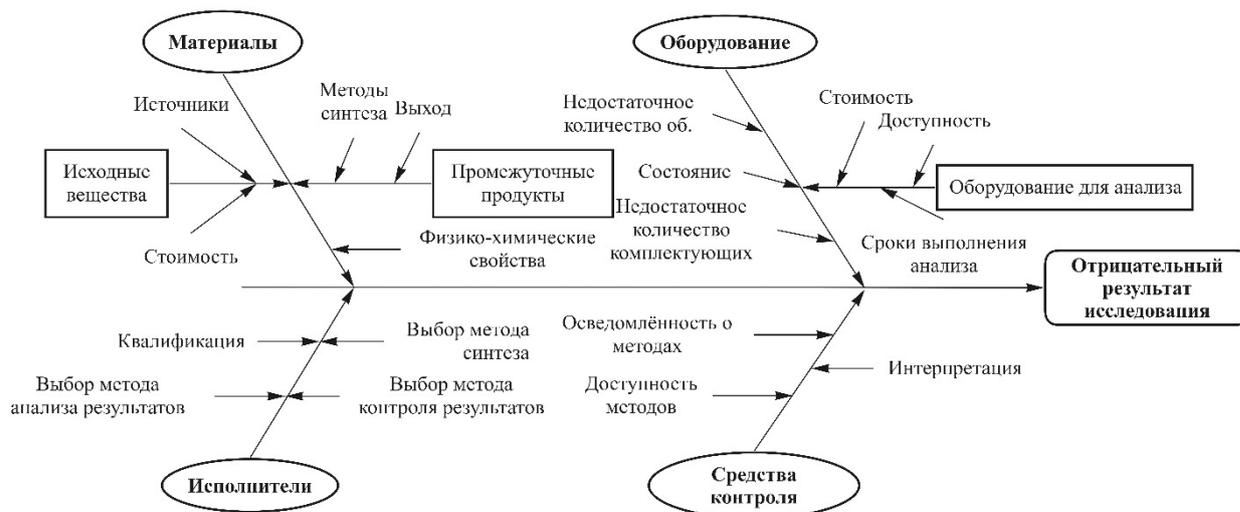


Рисунок 22. Диаграмма Исикава для исследовательской работы «Разработка методов синтеза ацилпроизводных гликозида ванилинового спирта и его аналогов»

4.1.4 Оценка готовности проекта к коммерциализации

На какой бы стадии жизненного цикла не находилась научная разработка полезно оценить степень ее готовности к коммерциализации и выяснить уровень собственных знаний для ее проведения (или завершения). Для этого необходимо заполнить специальную форму, содержащую Показатели о степени проработанности проекта с позиции коммерциализации и компетенциям разработчика научного проекта представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Бланк оценки готовности проекта к коммерциализации

№ п/п	Наименование	Степень проработанности научного проекта	Уровень имеющихся знаний у разработчика
1	2	3	4
1.	Определен имеющийся научно-технический задел	4	4
2.	Определены перспективные направления коммерциализации научно-технического раздела	5	5
3.	Определены отрасли и технологии (товары, услуги) для предложения на рынке	5	4
4.	Определена товарная форма научно-технического задела для представления на рынок	5	5
5.	Определены авторы и осуществлена охрана их прав	2	2
6.	Проведена оценка стоимости интеллектуальной собственности	0	0

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4
7.	Проведены маркетинговые исследования рынков сбыта	0	0
8.	Разработан бизнес-план коммерциализации научной разработки	0	0
9.	Определены пути продвижения научной разработки на рынок	0	0
10.	Разработана стратегия (форма) реализации научной разработки	1	1
11.	Проработаны вопросы международного сотрудничества и выхода на зарубежный рынок	3	2
12.	Проработаны вопросы использования услуг инфраструктуры поддержки, получения льгот	5	4
13.	Проработаны вопросы финансирования коммерциализации научной разработки	0	0
14.	Имеется команда для коммерциализации научной разработки	3	3
15.	Проработан механизм реализации научного проекта	2	2
	ИТОГО БАЛЛОВ	35	33

Критерии для сравнения и оценки ресурсоэффективности и ресурсосбережения, подбираются, исходя из выбранных объектов сравнения с учетом их технических и экономических особенностей разработки, создания и эксплуатации. Позиция разработки и конкурентов оценивается по каждому показателю экспертным путем по пятибалльной шкале, где 1 – наиболее слабая позиция, а 5 – наиболее сильная.

Оценка готовности научного исследования определяется по формуле:

$$B_{\text{сум}} = \sum B_i ,$$

где $B_{\text{сум}}$ – суммарное количество баллов по каждому направлению;

B_i – балл по i -му показателю.

По результатам оценки готовности научного проекта к коммерциализации можно сделать вывод о том, что перспективность разработки находится на среднем уровне.

4.1.5 Методы коммерциализации результатов исследования

При детальном рассмотрении преимуществ и недостатков основных методов коммерциализации, можно сделать вывод, что самостоятельное

использование разработки или организация собственного предприятия предусматривает выведение разработки на рынок. При использовании данного метода коммерциализации мы обладаем всеми правами на разработку, получаем максимально возможный доход в случае успешного позиционирования и продвижения продукта на рынке. К недостаткам метода относятся следующие позиции: очень высокие риски, большой срок окупаемости, наличие высоких стартовых затрат для организации собственного производства.

Следующие методы коммерциализации, как продажа патентных лицензий, франчайзинг, подряда на совместную разработку, ноу-хау имеют общие преимущества и недостатки. Достоинства метода: невысокие затраты при осуществлении деятельности, небольшие риски в связи с переуступкой части прав собственности, возможен выход на рынок за счет других компаний. Недостатки этих способов коммерциализации заключаются в основном в довольно низких доходах и в существовании высокого риска нарушения наших патентных прав.

Полная передача интеллектуальных прав на разработку подразумевает отчуждение от прав (безвозвратная передача авторских прав) или продажу патентных прав (передача полностью всех прав лицензиату на установленный срок). К преимуществам такого подхода относят низкие уровни затрат и рисков, быструю окупаемость. Основными недостатками являются высокие затраты на поиск и привлечение покупателя прав, затраты на юридические консультации, риск недополучения значительных доходов от использования разработки в будущем.

Ещё один вариант – инжиниринг. Как самостоятельный вид коммерческих операций он предполагает предоставление на основе договора инжиниринга одной стороной, именуемой консультантом, другой стороне, именуемой заказчиком, комплекса или отдельных видов инженерно-технических услуг. Преимуществами в этом случае выступают наше непосредственное участие в жизни проекта и возможно получения максимальной прибыли от его

реализации. Недостатками могут оказаться сложности в поиске заказчика таких услуг и связанные с этим трудозатраты.

Исходя из представленного анализа методов коммерциализации, наиболее выгодным для нас является *организация совместных производств* либо *инжиниринг*.

4.2 Инициация проекта

Группа процессов инициации состоит из процессов, которые выполняются для определения нового проекта или новой фазы существующего. В рамках процессов инициации определяются изначальные цели и содержание и фиксируются изначальные финансовые ресурсы. Определяются внутренние и внешние заинтересованные стороны проекта, которые будут взаимодействовать и влиять на общий результат научного проекта. Данная информация закрепляется в Уставе проекта.

4.2.1 Цели и результат проекта

Под целями и результатами проекта подразумевается информация о заинтересованных сторонах проекта, иерархии целей проекта и критериях достижения целей, представленных в таблицах 7 и 8 соответственно.

Таблица 7 – Заинтересованные стороны проекта

Заинтересованные стороны проекта	Ожидание заинтересованных сторон
Грант РФФИ № 18-33-00365 р_мол_а	<ul style="list-style-type: none">• оформление заявки на патент• доклады на конференциях разного уровня• публикации статей в журналах с высоким IF, в базах данных Web of Science и Scopus• софинансирование

Таблица 8 – Цели и результаты проекта

Цель проекта	Разработка методов синтеза ацилпроизводных гликозида ванилинового спирта и его аналогов
Ожидаемые результаты проекта:	Публикация статей в журналах, индексируемых зарубежными базами данных с высоким IF
Критерии приемки результата проекта:	Наличие публикаций по данной тематике в журналах индексируемых зарубежными базами данных с высоким IF
Требования к результату проекта:	Удобство использования
	Высокое качество продукта
	Относительная простота изготовления и хранения

4.2.2 Организационная структура проекта

В организационную структуру проекта входят участники рабочей группы данного проекта, их роль в данном проекте, а также функции, выполняемые каждым из участников и их трудозатраты в проекте (таблица 9)

Таблица 9 – Рабочая группа проекта

№ п/п	ФИО, основное место работы, должность	Роль в проекте	Функции	Трудозатраты, час.
1	Степанова Е.В., старший преподаватель ИШХБМТ ТПУ	Руководитель проекта	Контроль исполнения этапов проекта, консультации по вопросам проекта	50
2	Аветян Д.Л., студент гр. 4ДМ61, ТПУ	Исполнитель проекта	Подбор условий и разработка метода получения ациларилгликозидов	1000
ИТОГО:				1054

4.2.3 Ограничения и допущения проекта

Ограничения проекта – это все факторы, которые могут послужить ограничением степени свободы участников команды проекта, а также «границы проекта» - параметры проекта или его продукта, которые не будут реализованных в рамках данного проекта (таблица 10).

Таблица 10 – Ограничения проекта

Фактор	Ограничения/ допущения
Бюджет проекта:	
Источник финансирования	Грант РФФИ №18-43-703016 р_ мол_ а (500 тыс. Р)
Сроки проекта:	
Дата утверждения плана управления проектом	01.09.2016
Дата завершения проекта	04.06.2018
Прочие ограничения и допущения	Недоступность и/или неисправность оборудования

4.3 Планирование управления научно-техническим проектом

Группа процессов планирования состоит из процессов, осуществляемых для определения общего содержания работ, уточнения целей и разработки последовательности действий, требуемых для достижения данных целей.

4.3.1 Иерархическая структура работ проект

Иерархическая структура работ (ИСР) – детализация укрупненной структуры работ. В процессе создания ИСР структурируется и определяется содержание всего проекта (рис. 23).



Рисунок 23. Иерархическая структура работ проекта

4.3.2 Контрольные события проекта

К контрольным событиям проекта относятся ключевые события проекта, их даты и результаты, которые должны быть получены по состоянию на эти даты (таблица 11).

Таблица 11 – Контрольные события проекта

№ п/п	Контрольное событие	Дата	Результат (подтверждающий документ)
1	Разработка ТЗ	15.09.2016	Техническое задание
2	Выбор темы и объекта исследования	1.10.2016	Литературный обзор
3	Экспериментальная часть	10.05.2018	Результаты исследования
4	Анализ полученного материала	20.05.2018	Результаты исследования
5	Обобщение и оценка результатов	30.05.2018	Написание исследовательской части магистерской диссертации
6	Разработка технической документации и проектирование	4.06.2018	Магистерская диссертация
7	Окончательное оформление магистерской диссертации	19.06.2018	Диплом магистра

4.3.3 План проекта

В рамках планирования научного проекта необходимо построить календарный график проекта, представленный в таблице 12.

Таблица 12 – Календарный план проекта

Код работы (из ИСР)	Название	Длительность, дни	Дата начала работ	Дата окончания работ	Состав участников
1	2	3	4	5	6
1	Разработка ТЗ	15	01.09.2016	15.09.2016	Степанова Е.В. Аветян Д.Л.
2	Выбор темы и объекта исследования	15	16.09.2016	01.10.2016	Степанова Е.В. Аветян Д.Л.
3	Экспериментальная часть	500	01.10.2016	10.05.2018	Степанова Е.В. Аветян Д.Л.
4	Анализ полученного материала	10	11.05.2018	20.05.2018	Степанова Е.В. Аветян Д.Л.
5	Обобщение и оценка результатов	10	21.05.2018	30.05.2018	Степанова Е.В. Аветян Д.Л.
6	Разработка технической документации и проектирование	5	31.05.2018	04.06.2018	Степанова Е.В. Аветян Д.Л.

Продолжение таблицы 12

1	2	3	4	5	6
7	Оформление магистерской диссертации	15	05.06.2018	19.06.2018	Степанова Е.В. Аветян Д.Л.
Итого		570	1.09.2016	19.06.2018	

График Ганта – это тип гистограмм, который используется для иллюстрации календарного плана проекта (таблица 13), на котором работы по теме представляются протяженными во времени отрезками, характеризующимися датами начала и окончания выполнения данных работ.

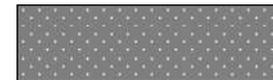
Таблица 13 – График Ганта

№ ра-боты	Вид работы	Исполнители	Т, кол. дн.	Продолжительность выполнения работ																														
				Сент., 2016			Окт., 2016			...			Фев., 2018			Март, 2018			Апр., 2018			Май, 2018			Июнь, 2018									
				1	2	3	1	2	3				1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3							
1	Разработка техниче-ского задания	Руководитель	15	■																														
		Исполнитель			■																													
2	Выбор направления исследований	Исполнитель	15			■																												
		Руководитель				■																												
3	Экспериментальные исследования	Исполнитель	500				▨																											
4	Анализ полученного материала	Исполнитель	10																															
		Руководитель																							■									
5	Обобщение и оценка результатов	Исполнитель	10																						■									
		Руководитель																							■									
6	Разработка техниче-ской документации и проектирование	Исполнитель	5																						■									
		Руководитель																							■									
7	Оформление маги-стерской диссерта-ции	Исполнитель	15																						■									
		Руководитель																								■								

Исполнитель (Аветян Д.Л.)



Руководитель (Степанова Е.В.)



4.4 Бюджет научно-технического исследования (НТИ)

В процессе формирования бюджета НТИ используется следующая группировка затрат по статьям:

- материальные затраты НТИ;
- основная заработная плата исполнителей темы;
- дополнительная заработная плата исполнителей темы;
- отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления);
- накладные расходы.

4.4.1 Расчет материальных затрат НТИ

Для выполнения данной ВКР требуются материальные затраты на:

- приобретаемые со стороны сырье и материалы, необходимые для создания научно-технической продукции;
- покупные материалы, используемые в процессе создания научно-технической продукции для обеспечения нормального технологического процесса и для упаковки продукции или расходуемых на другие производственные и хозяйственные нужды;
- покупные комплектующие изделия и полуфабрикаты, подвергающиеся в дальнейшем монтажу или дополнительной обработке;
- сырье и материалы, покупные комплектующие изделия и полуфабрикаты, используемые в качестве объектов исследований (испытаний) и для эксплуатации, технического обслуживания и ремонта изделий – объектов испытаний (исследований).

Материальные затраты данного НТИ представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Материальные затраты

Наименование	Единица измерения	Количество	Цена за ед., Р	Затраты на материалы, (З _м), Р
Ацетон	л	2	130,84	261,68
Глюкоза	кг	0,008	284,84	2,28
Гидроксид калия	кг	0,005838	257,59	1,50
Гидрокарбонат натрия	кг	0,02877	54,00	1,55
Ванилин	кг	0,005608	10490,00	58,83
Хинолин	кг	0,00295	11102,61	32,75
Серная кислота	кг	0,00123	57,25	0,07
Уксусный ангидрид	л	0,039	60,00	2,34
Соляная кислота	кг	0,00412	102,22	0,42
Хлороформ	л	1,078	9954,06	10730,48
Этиловый спирт	л	0,5	12777,57	6388,79
Нитрат серебра (I)	кг	0,001691	5574,00	9,43
Хлорная кислота	кг	0,0007	1223,88	0,86
Метанол	л	0,0106	436,13	4,62
Сульфат натрия	кг	0,1	11006,89	1100,69
Хлористый метилен	л	0,3	156,73	47,02
Этилацетат	л	0,1	183,99	18,40
Гексан	л	0,5	421,13	210,57
Тионил хлорид	л	0,003	16175,34	48,53
2,5-лутидин	л	0,02	2591901,85	51838,04
Трибромид фосфора	кг	0,012	45998,66	551,98
ДМФА	л	0,05	15371,07	768,55
ТГФ	л	0,05	15943,92	797,20
Толуол	л	1	9270,38	9270,38
TBDMSOTf	кг	0,002	810370,8	1620,74
Пиридин	л	0,0001	1061,7	0,11
Имидазол	кг	0,02	42132,03	842,64
Хинолин	л	0,00225	11102,61	24,98
ДМАП	кг	0,00109	111791,74	121,85
Итого:				84757,27

4.4.2 Расчет затрат на оборудование для научно-экспериментальных работ

Для оборудования нужно рассчитать величину годовой амортизации по следующей формуле:

$$A_{\text{год}} = \frac{C_{\text{перв}}}{T_{\text{пи}}},$$

где $C_{\text{перв}}$ – первоначальная стоимость, Р; $T_{\text{пи}}$ – время полезного использования, год.

Результаты расчетов приведены в таблице 15.

Таблица 15 – Затраты на оборудование

№ п/п	Наименование оборудования	Кол-во единиц оборудования	Цена ед. оборудования, Р	Срок службы оборудования, лет	Сумма амортизационных отчислений, Р
1	Электрическая плита	1	26000,00	11	2363,64
2	Сушильный шкаф	1	34000,00	20	1700,00
3	Роторный испаритель	1	214320,00	5	42864,00
4	ВЭЖХ	1	711000,00	8	88875,00
5	ГХ/МС	1	2500000,00	10	250000,00
6	УФ лампа	1	23500,00	8	2937,50
7	Весы аналитические	1	40120,00	10	4012,00
Итого:					392752,14

4.4.3 Основная заработная плата исполнителей темы

Величина расходов по заработной плате определяется, исходя из трудоемкости выполняемых работ и действующей системы окладов и тарифных ставок и представлена в таблице 16.

Таблица 16 – Расчет основной заработной платы

№ п/п	Наименование этапов	Исполнители по категориям	Трудо-ем-кость, чел.-дн.	Заработ-ная плата, при-ходящаяся на один чел.-дн., тыс. Р	Всего за-работная плата по тарифу (окла-дам), тыс. Р
1.	Разработка техни-ческого задания	Исполнитель	5	357,46	1787,30
		Руководитель	10	1057,49	10574,90
2.	Выбор направле-ния исследования	Исполнитель	15	357,46	5361,90
		Руководитель	15	357,46	5361,90
3.	Эксперименталь-ные исследования	Исполнитель	500	357,46	178730,00
4.	Анализ получен-ного материала	Исполнитель	10	357,46	3574,30
		Руководитель	10	1057,49	10574,90
5.	Обобщение и оценка результа-тов	Исполнитель	5	357,46	2859,68
		Руководитель	5	1057,49	5287,45
6.	Разработка техни-ческой документа-ции и проектиро-вание	Исполнитель	5	357,46	1072,38
		Руководитель	5	1057,49	5287,45
7.	Оформление ма-гистерской дис-сертации	Исполнитель	10	357,46	3574,60
		Руководитель	5	1057,49	5287,45
Итого:			570		232989,27

Статья включает основную заработную плату работников, непосредственно занятых выполнением НИИ, (включая премии и доплаты) и дополнительную заработную плату. Также включается премия, выплачиваемая ежемесячно из фонда заработной платы в размере 20 – 30 % от тарифа или оклада:

$$Z_{зп} = Z_{осн} + Z_{доп} ,$$

где $Z_{осн}$ – основная заработная плата; $Z_{доп}$ – дополнительная заработная плата (12 – 20 % от $Z_{осн}$).

Основная заработная плата ($Z_{осн}$) руководителя от предприятия рассчиты-вается по следующей формуле:

$$Z_{осн} = Z_{дн} \cdot T_p ,$$

где $Z_{\text{осн}}$ – основная заработная плата одного работника; $Z_{\text{дн}}$ – среднедневная заработная плата работника, руб; T_p – продолжительность работ, выполняемых научно – техническим работником, раб. Дни. (табл.).

Среднедневная заработная плата рассчитывается по формуле:

$$Z_{\text{дн}} = \frac{Z_{\text{м}} \cdot M}{F_{\text{д}}},$$

где $Z_{\text{м}}$ – месячный должностной оклад работника, Р; M – количество месяцев работы без отпуска в течение года; $F_{\text{д}}$ – действительный годовой фонд рабочего времени научно – технического персонала, раб. Дн.

В таблице 8 приведен баланс рабочего времени каждого работника НТИ.

Месячный должностной оклад работника:

$$Z_{\text{м}} = Z_{\text{б}} \cdot (k_{\text{пр}} + k_{\text{д}}) \cdot k_{\text{р}},$$

где $Z_{\text{б}}$ – базовый оклад, Р; $k_{\text{пр}}$ – премиальный коэффициент, равный 0,3 (т.е. 30% от $Z_{\text{б}}$); $k_{\text{д}}$ – коэффициент доплат и надбавок составляет примерно 0,35; $k_{\text{р}}$ – районный коэффициент, для Томска равный 1,3.

Основная заработная плата исполнителей приведена в таблице 17.

Таблица 17 – Расчет основной заработной платы

Исполнители	З _б , Р	k _{нр}	k _д	k _р	З _м , Р	З _{дн} , Р	T _р , раб. Дн.	З _{осн} , Р
Руководитель	23264,90	0,3	0,35	1,30	49903,20	1933,88	50	96694,00
Магистрант	14874,50	0,3	0,35	1,30	31905,80	1229,02	550	675961,00
Итого								772655,00

4.4.4 Дополнительная заработная плата исполнителей темы

Затраты по дополнительной заработной плате исполнителей темы учитывают величину предусмотренных Трудовым кодексом РФ доплат за отклонение от нормальных условий труда, а также выплат, связанных с обеспечением гарантий и компенсаций (при исполнении государственных и общественных обязанностей, при совмещении работы с обучением, при предоставлении ежегодного оплачиваемого отпуска и т.д.).

Расчет дополнительной заработной платы ведется по формуле:

$$Z_{\text{доп}} = k_{\text{доп}} \cdot Z_{\text{осн}}$$

где k_{доп} – коэффициент дополнительной заработной платы (на стадии проектирования принимается равным 0,12).

Общая заработная плата исполнителей приведена в таблице 18.

Таблица 18 – Общая заработная плата исполнителей

Исполнитель	З _{осн} , Р	З _{доп} , Р	З _{ит} , Р
Руководитель	96694,00	11603,28	108297,30
Магистрант	675961,00	81115,32	757076,30

4.4.5 Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления)

В данной статье расходов отражаются обязательные отчисления по установленным законодательством Российской Федерации нормам органам государственного социального страхования (ФСС), пенсионного фонда (ПФ) и медицинского страхования (ФФОМС) от затрат на оплату труда работников.

Величина этих отчислений определяется по формуле:

$$Z_{\text{внеб}} = k_{\text{внеб}} \cdot (Z_{\text{осн}} + Z_{\text{доп}}),$$

где $k_{\text{внеб}}$ – коэффициент отчислений на уплату во внебюджетные фонды.

На 2015 г. В соответствии с Федеральным законом от 24.07.2009 № 212-ФЗ (ред. От 31.12.2014) установлен размер страховых взносов равный 30%. Однако на основании пункта 1 ст.58 закона №212-ФЗ для учреждений, осуществляющих образовательную и научную деятельность в 2015 году водится пониженная ставка – 27.1%.

Отчисления во внебюджетные фонды представлены в таблице 15.

Таблица 19 – Отчисления во внебюджетные фонды

Исполнитель	Общая заработная плата, Р
Руководитель проекта	108297,30
Магистрант	757076,30
Коэффициент отчислений во внебюджетные фонды	0,271
Итого:	234516,20

4.4.6 Накладные расходы

Накладные расходы учитывают прочие затраты организации, не попавшие в предыдущие статьи расходов: печать и ксерокопирование графических материалов, оплата услуг связи, электроэнергии, транспортные расходы и т.д. Их величина определяется по следующей формуле:

$$Z_{\text{накл}} = k_{\text{нр}} \cdot (\text{сумма статей } 1 \div 4) ,$$

где $k_{\text{нр}}$ – коэффициент, учитывающий накладные расходы (допустимо 80%).

4.4.7 Формирование бюджета затрат научно-исследовательского проекта

Рассчитанная величина затрат научно-исследовательской работы является основой для формирования бюджета затрат проекта, который при формировании договора с заказчиком защищается научной организацией в качестве нижнего предела затрат на разработку научно-технической продукции.

Определение бюджета затрат на научно-исследовательский проект по каждому варианту исполнения приведен в таблице 20.

Таблица 20 – Расчет бюджета затрат НТИ

Наименование статьи	Сумма, Р	Примечание
1. Материальные затраты НТИ	84757,27	Табл. 14
2. Затраты на специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ	392752,14	Табл. 15
3. Затраты по основной заработной плате исполнителей темы	232989,27	Табл. 17
4. Затраты по дополнительной заработной плате исполнителей темы	92718,60	Табл. 18
5. Отчисления во внебюджетные фонды	234516,20	Табл. 19
6. Накладные расходы	830186,80	80% от суммы ст. 1-5
7. Бюджет затрат НТИ	1867920,00	Сумма ст. 1-6

Как видно из таблицы 16 основные затраты НТИ приходятся на накладные расходы.

4.5 Организационная структура проекта

Для описания организационной структуры проекта, для которого характерны высокая степень неопределённости условий реализации, сложность и высокая критичность фактора времени лучше всего подходит проектная организационная структура (рис. 24).

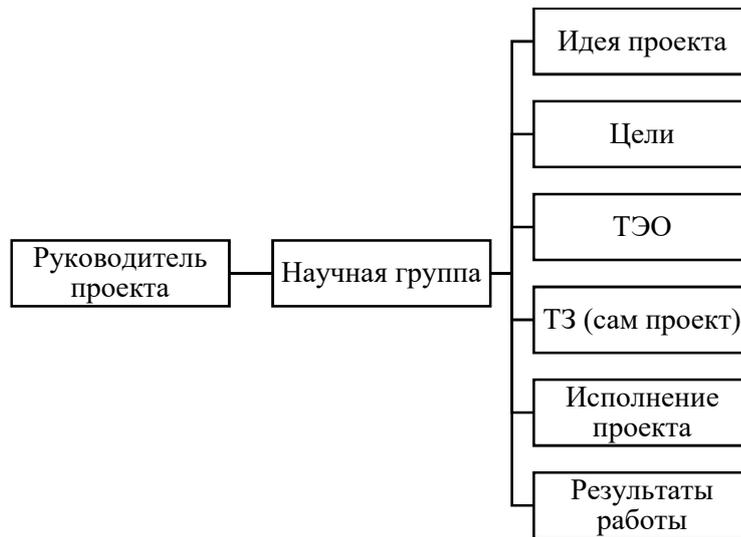


Рисунок 24. Организационная структура проекта

4.6 Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования

Определение эффективности происходит на основе расчета интегрального показателя эффективности научного исследования. Его нахождение связано с определением двух средневзвешенных величин: финансовой эффективности и ресурсоэффективности

Интегральный финансовый показатель разработки определяется как:

$$I_{\text{финр}}^{\text{исп.}i} = \frac{\Phi_{ri}}{\Phi_{\text{max}}},$$

где $I_{\text{финр}}^{\text{исп.}i}$ – интегральный финансовый показатель разработки; Φ_{ri} – стоимость i -го варианта исполнения; Φ_{max} – максимальная стоимость исполнения научно-исследовательского проекта (в т.ч. аналоги).

Полученная величина интегрального финансового показателя разработки отражает соответствующее численное увеличение бюджета затрат разработки в размах (значение больше единицы), либо соответствующее численное удешевление стоимости разработки в размах (значение меньше единицы, но больше нуля).

Все данные для расчёта интегральных показателей эффективности и результаты их обработки сведены в таблицы 17-19.

Таблица 21 – материальные затраты для разных исполнений работы: исп. 1 – синтетический подход, исп. 2 – выделение гликозидов из растительного сырья.

Исполнение №	Сырье, материалы (за вычетом возвратных отходов), покупные изделия и полуфабрикаты	Специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ	Затраты на заработную плату	Итоговые затраты
1	84757,27	392752,14	1390411,00	1867920,00
2	113009,69	654586,90	1390411,00	2158007,59

Таблица 22 – Сравнительная оценка характеристик вариантов исполнения проекта

Объект исследования: получение природных ацилпроизводных арилгликозидов				
Критерии	Весовой коэффициент параметра	Исполнение 1	Исполнение 2	
1. Удобство эксплуатации	0,15	5	4	
2. Доступность	0,30	4	2	
3. Воспроизводимость	0,10	5	3	
4. Материалоёмкость	0,25	4	1	
5. Экологичность	0,20	2	3	
Итого	1	3	1,95	

Таблица 23 – Сравнительная эффективность разработки

№п/п	Показатели	Исп.1	Исп.2
1	Интегральный финансовый показатель разработки	0,87	1
2	Интегральный показатель ресурсоэффективности разработки	3	1,95
3	Интегральный показатель эффективности	3,45	1,95
4	Сравнительная эффективность вариантов исполнения	1,78	

Таким образом, исходя из таблиц 18 и 19, первое исполнение, то есть синтетический подход к получению арилгликозидов, является более выгодным, нежели получение тех же соединений из природных источников (исполнение 2), поскольку синтетический подход является менее материалоёмким, более надёжным и доступным, а также, в этом случае получается более чистый продукт, который проще эксплуатировать.

Выводы

1. Впервые получены природные гликозиды, производные ванилинового спирта и его аналогов: ω -*O*-бензоилваниллолозид, ω -*O*-кофеоилваниллолозид, ваниллолозид, каллерианин.
2. Установлено, что альдегидная группа в агликоне препятствует протеканию реакций по углеводной части арилгликозидов на примере реакций силилирования, ацилирования в присутствии триалкилолова, а также гликозидирования при промотировании $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.
3. Установлено, что хлориды триалкилолова могут быть применены в качестве катализаторов прямого селективного 6-*O*-ацилирования гликозидов;
4. Впервые синтезированы ди-TBDMS-производные арилгликозидов: 2-формилфенил-4,6-ди-*O*-трет-бутилдиметилсилил- β -D-глюкопиранозид и 2-метокси-4-формилфенил-4,6-ди-*O*-трет-бутилдиметилсилил- β -D-глюкопиранозид, которые могут быть в дальнейшем использованы для селективного синтеза природных ацилпроизводных арилгликозидов.

Список литературы

1. Piria, R. Ueber einige neue Producte aus dem Salicin. *J. Prakt. Chem.*, **1838**, 14, 285–288
2. Hedner, T., Everts, B. The Early Clinical History of Salicylates in Rheumatology and Pain. *Clinical Rheumatology*, **1998**, 17, 17–25.
3. Stone, E. An Account of the Success of the Bark of the Willow in the Cure of Agues. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. [Biol.]*, **1763**, 53, 195–200.
4. Zhao, C., Liu, Q., Halaweish, F., Shao, B., Ye, Y., Zhao, W. Copacamphane, Picrotoxane, and Alloaromadendrane Sesquiterpene Glycosides and Phenolic Glycosides from *Dendrobium moniliforme*. *J. Nat. Prod.*, **2003**, 66, 1140–1143.
5. Jung, H. A., Jung, Y. J., Hyung, S. K., Min, B.S., Kim, D.-W., Jung, J. H., Choi, J. S. Selective Cholinesterase Inhibitory Activities of a New Monoterpene, Diglycoside and Other Constituents from *Nelumbo nucifera* Stamens. *Biol. Pharm. Bull.*, **2010**, 33 (2), 267–272.
6. Argyropoulou, A., Samara, P., Tsitsilonis, O. and Skaltsa, H. Polar Constituents of *Marrubium thessalum* Boiss. & Heldr. (Lamiaceae) and their Cytotoxic/Cytostatic Activity. *Phytother. Res.*, **2012**, 26, 1800–1806.
7. Yuka, K., Motonori, F., Yasuaki, H., Yumiko, H., Shiho, U., Toshiyuki, A., Kazuo, T. Novel phenolic glycosides, adenophorasides A–E, from *Adenophora* roots. *J. Nat. Med.*, **2010**, 64, 245–251.
8. Sarikahya, N.B., Pekmez, M., Arda, N., Kayce, P., Yavasoglu, N.U. K., Kırmızıgül, S. Isolation and characterization of biologically active glycosides from endemic *Cephalaria* species in Anatolia. *Phytochem. Lett.*, **2011**, 4, 415–420.
9. Atsuko, I., Yasuhiro, T., Naotaka, N., Toru A., Toyoyuki N., Takao T. Phenolic and iridoid glycosides from *Strychnos axillaris*. *Phytochem.*, **2008**, 69 (5), 1208–1214.
10. Challice, J. S., Loeffler, R. S. T., Williams, A. H. Structure of calleryanin and its benzylic esters from *Pyrus* and *Prunus*. *Phytochem.*, 1980, 19, 2435–2437
11. Nassar, M. I., Mohamed, T. K., El-Toumy, S. A., Gaara, A. H., El-Kashak, W. A., Brouard, I., El-kousy, S. M. *Carbohydr. Res.*, **2011**, 346, 64–67
12. Qing-Hu, W., Na-Ren-Chao-Ke-Tu, H., Na-Yin-Tai, D., Xiu-Lan, W., Wu-Li-Ji, A. Anti-inflammatory effects and structure elucidation of two new compounds from *Astragalus membranaceus* (Fisch) Bge. Var. *mongholicus* (Bge) Hsiao. *J. Mol. Struct.*, **2014**, 1074, 284–288
13. Zhang, A.-L., Ye, Q., Li, B.-G., Qi, H.-Y., Zhang, G.-L. Phenolic and Triterpene Glycosides from the Stems of *Ilex litseaefolia*. *J. Nat. Prod.*, **2005**, 68, 1531

14. Мефодьев, В.В., Краснов, Е.А., Степанова Т.Ф., Созонова, Т.А., Результаты экспериментального изучения противоописторхозного препарата из растительного сырья. *Мед. паразитол. и паразитар. Болезни.* **1996**, 3, 42-45.
15. Pobłocka-Olech, L., van Nederkassel, A.M., Vander Heyden, Y., Krauze-Baranowska, M., Glód, D., Baczek, T. Chromatographic analysis of salicylic compounds in different species of the genus *Salix*. *J. Sep. Sci.*, **2007**, 30, 2958 – 2966
16. Zhu, Y.-Z., Li, Y.-H., Liu, D., Gao, L.-H., Li, H.-M., Li, R.-T. Isolation and Characterization of Secondary Metabolites from *Rhododendron microphyton*. *Helvetica Chimica Acta*, **2015**, 98, 1132–1140
17. Yuan, T., Wan, C., Gonzalez-Sarrias, A., Kandhi, V., Cech, N.B., Seeram, N.P. Phenolic Glycosides from Sugar Maple (*Acer saccharum*) Bark. *J. Nat. Prod.* **2011**, 74, 2472–2476
18. Santos, C.C.S., Masullo, M., Cerulli, A., Mari, A., Estevam, C.D.S., Pizza, C., Piacente, S. Isolation of antioxidant phenolics from *Schinopsis brasiliensis* based on a preliminary LC-MS profiling. *Phytochem.*, **2017**, 140, 45–51
19. Kiem, P.V., Cuong, L.C.V., Tai, B.H., Nhiem, N.X., Anh, H.L.T., Quang, T.H., Ngan, N.T.T., Oh, H., Kim, Y.C. New Lignans from *Antidesma hainanensis* Inhibit NO Production in BV2 Microglial Cells. *Chem. Pharm. Bull.* **2016**, 64, 1707–1712
20. Пат. US 20130288992 A1 Соединённые штаты Америки. Glycoside compound. Заявитель и патентообладатель Ajinomoto Co., Inc., Chuo-ku, (JP). — № US 2013/0288992 A1; заявл. 21.06.2013; опубл. 31.10.2013. — 69 с.
21. Yan, S., Ren, S., Ding, N., Li, Y. Concise total synthesis of acylated phenolic glycosides vitexnegheteroin A and ovatoside D. *Carbohydr. Res.*, **2018**, 460, 41–46
22. Krohn, K., Thiem, J. Three Syntheses of Lacticolorin. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1977**, 1186–1190
23. Степанова, Е. В. Сложные эфиры фенолокислот фенолгликозидов: общие методы синтеза и нахождение в коре *Populus Tremula* (осины обыкновенной). Дисс. ... канд. Хим. Н.: 02.00.03 – Томск, 2014. – 144 с.
24. Fischer, E., Armstrong, E.F. Über die isomeren Acetohalogen-Derivate der Zucker und die Synthese der Glucoside III Untersuchungen. Über Kohlenhydrate und Fermente, **1909**, 826–828
25. Jensen, K.J. O-Glycosylation under neutral and basic conditions. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **2002**, 2219–2233
26. Paulsen, H. Advances in Selective Chemical Syntheses of Complex Oligosaccharides. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1982**, 21, 155–173

27. Igarashi, K. The Koenigs-Knorr Reaction. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **1977**, 34, 243–283
28. Mydock, L., Demchenko, A.V. Mechanism of chemical *O*-glycosylation: from early studies to recent Discoveries. *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, 8, 497–510
29. Li, Y., Mo, H., Lian, G., Yu, B. Revisit of the phenol *O*-glycosylation with glycosyl imidates, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ is a better catalyst than TMSOTf *Carbohydr. Res.*, **2012**, 363, 14–22
30. Jacobsson, M., Malmberg, J., Ellervik, U. Aromatic *O*-glycosylation. *Carbohydr. Res.*, **2006**, 341 (10), 1266–1281.
31. Oikawa, M., Tanaka, T., Fukuda, N., Kusumoto, Sh. One-pot preparation and activation of glycosyl trichloroacetimidates: operationally simple glycosylation induced by combined use of solid-supported, reactivity-opposing reagents *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 4039–4042
32. Douglas, S.P., Whitfield, D.M., Krepsinsky, J.J. Silver Trifluoromethanesulfonate (Triflate) Activation of Trichloroacetimidates in Glycosylation Reactions *J. Carb. Chem.*, **1993**, 12 (1), 131-136
33. Donohoe, T.J., A.Flores, Bataille, C.J.R., Churruca, F. Synthesis of (-)-Hygromycin A: Application of Mitsunobu Glycosylation and Tethered Aminohydroxylation *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48, 6507 –6510
34. Маслов М.А., Морозова Н.Г. Основы химии углеводов. Часть 2. Строение, стереохимия, защитные группы. Учебное пособие. М.: МИТХТ им. М.В. Ломоносова – 2005. – 29 с.
35. Durón, S. G., Polat, T., Wong, C. H. *N*-(Phenylthio)-*E*-caprolactam: A New Promoter for the Activation of Thioglycosides. *Org. Lett.*, **2004**, 6 (5), 839–841
36. Fügedi, P., Garegg, P. J., Lönn, H., Norberg, T. Thioglycosides as Glycosylating Agents in Oligosaccharide Synthesis *Glycoconjugate J.*, **1987**, 4, 97–108
37. Åberg, P.-M., Blomberg, L., Lönn, H., Norberg, T. Glycosylation with Thioglycosides Activated by Dimethyl(methylthio)sulfonium Tetrafluoroborate: Synthesis of two Trisaccharide Glycosides Corresponding to the Blood Group A and B Determinants. *Glycoconjugate J.*, **1990**, 7, 201–205
38. Cohen, R., Graves, C.R., Nguyen, S.T., Martin, J.M., Ratner, M.A. The mechanism of aluminum-catalyzed Meerwein-Schmidt-Ponndorf-Verley reduction of carbonyls to alcohols. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126 (45), 14796–14803
39. Nystrom, R.F., Brown, W.G. Reduction of Organic Compounds by Lithium Aluminum Hydride. I. Aldehydes, Ketones, Esters, Acid Chlorides and Acid Anhydrides. *J. Am. Chem. Soc.*, 1947, 69 (5), 1197–1199

40. Nystrom, R.F., Brown, W.G. Reduction of Organic Compounds by Lithium Aluminum Hydride. II. Carboxylic Acids. *J. Am. Chem. Soc.*, **1947**, 69 (10), 2548–2549
41. Yadav, G.D., Lande, Sh.V. Novelty of kinetics of chemoselective reduction of citronellal to citronellol by sodium borohydride under liquid–liquid phase transfer catalysis. *J. Mol. Cat. A: Chem.*, **2006**, 247, 253
42. D'Ambrosio, M. Performances of CN-columns for the analysis of γ -oryzanol and its *p*-coumarate and caffeate derivatives by normal phase HPLC and a validated method of quantitation. *Food Chem.*, **2013**, 138, 2079
43. Kurahashi, T., Mizutani, T., Yoshida, J.-I. Functionalized DMAP catalysts for regioselective acetylation of carbohydrates. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 8669–8677
44. Пат. EP 1 632 476 A1 Европейский союз. Acid Addition Salt of Carbasugar Amine Derivative. Заявитель и патентообладатель Seikagaku Corporation, Chiyoda-ku, Tokyo 100-0005 (JP). — № WO 2004/101493; заявл. 19.05.2014; опубл. 08.03.2006, Бюл. №2006/10. — 37 с.
45. Zemplen, G., Kunz, A. Über die Natriumverbindungen der Glucose und die Verseifung der acylierten Zucker. *Ber.*, **1923**, 56 (7), 1705-1710
46. Josephson, K. Neue Acylderivate der Glucose und des β -Methyl-glucosides aus Laevoglucosan. *Ber.* **1929**, 62 (2), 317–321
47. Yamamoto N., Nishikawa T., Isobe M. Synthesis of Bicyclic Hydroxy Lactone Intermediates toward (-)-Tetrodotoxin *Synlett*, **1995**, 505–506
48. Corey E. J., Clark D. A., Goto G., Marfat A., Mioskowski C., Samuelsson B., Hammarstrom S. Stereospecific total synthesis of a “slow reacting substance” of anaphylaxis, leukotriene C-1 *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102 (4), 1436–1439
49. Belyanin, M. L., Stepanova, E. V., Ogorodnikov, V. D. First total chemical synthesis of natural acyl derivatives of some phenolglycosides of the family *Salicaceae*. *Carbohydr. Res.*, **2012**, 363, 66–72
50. Lehtila, R.L., Lehtila, J.O., Roslund, M.U., Leino, R. Selectively protected galactose derivatives for the synthesis of branched oligosaccharides. *Tetrahedron*, **2004**, 60, 3653–3661
51. Hanessian S., Szychowski J., Adhikari, S.S., Vasquez, G., Kandasamy, P., Swayze, E.E., Migawa, M.T., Ranken, R., François, B., Wirmer-Bartoschek, J., Kondo, J., Westho, E. Structure-Based Design, Synthesis, and A-Site rRNA Cocrystal Complexes of Functionally Novel Aminoglycoside Antibiotics: C2" Ether Analogues of Paromomycin. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 2352–2369
52. Wadouachi, A., Kovensky, J. Synthesis of Glycosides of Glucuronic, Galacturonic and Mannuronic Acids: An Overview *Molecules* **2011**, 16, 3933-3968

53. Паспорт безопасности хлорида трибутилолова. [Электронный ресурс] // Режим доступа:
https://www.sigmaaldrich.com/MSDS/MSDS/DisplayMSDSPage.do?country=RU&language=RU&productNumber=T50202&brand=ALDRICH&PageToGoToURL=https%3A%2F%2Fwww.sigmaaldrich.com%2Fcatalog%2Fsearch%3Fterm%3D1461-22-9%26interface%3DCAS%2520No.%26N%3D0%26mode%3Dpartialmaxfocus%3Dproduct%26lang%3Den%26region%3DRU%26focus%3Dproduct%26gclid%3DCjwKCAjwxZnYBRAVEi wANMTRX2NarE8XZyOUMUoQMZdRszRo7840VG5ny9ZcGcPCiGNT5fvY6hyybRoCvegQ AvD_BwE. — (Дата обращения: 26.05.2018)
54. Паспорт безопасности *трет*-бутилдиметилсилилтрифторметансульфоната. [Электронный ресурс] // Режим доступа:
<https://www.sigmaaldrich.com/MSDS/MSDS/DisplayMSDSPage.do?country=RU&language=RU&productNumber=226149&brand=ALDRICH&PageToGoToURL=https%3A%2F%2Fwww.sigmaaldrich.com%2Fcatalog%2Fsearch%3Fterm%3DTBDMSOTf%26interface%3DAll%26N%3D0%26mode%3Dmatch%2520partialmax%26lang%3Den%26region%3DRU%26focus%3Dproduct>. — (Дата обращения: 26.05.2018)
55. Синтезы органических препаратов: в 12 т-х / Под ред. Е. А. Казанского, перевод А. Ф. Платэ; М.: Изд. Иностранной литературы. – **1953**. – Сб. 4, 120–122
56. Lange, G. L. Cleavage of Alkyl *o*-Hydroxyphenyl Ethers *J. Org. Chem. Chem.*, **1962**, 27 (6), 2037–2039
57. Aamer, S., Parvez, A. M., Sumera, Z., Muhammad, S. K., Abdul, M., Mohammad, S., Jameshed, I. Synthesis, cytotoxicity and molecular modelling studies of new phenylcinnamide derivatives as potent inhibitors of cholinesterases // *European J. of Med. Chem.*, **2014**, 78, 43-53
58. Stepanova, E.V., Belyanin, M.L., Filimonov, V.D. Synthesis of acyl derivatives of salicin, salirepin, and arbutin. *Carbohydr. Res.*, **2014**, 388, 105–111
59. Beier R. C., Mundy B. P., Strobel G. A. Assignment of anomeric configuration and identification of carbohydrate residues by ¹³C NMR. 1. Galacto- and glucopyranosides and furanosides *Can. J. Chem.* **1980**, 58, 2800–2804
60. Степанова и соавторы [Неопубликованные материалы]
61. Orita A., Hamada Y., Nakano, T., Toyoshima, S., Otera, J. Highly Efficient Deacetylation by Use of the Neutral Organotin Catalyst [tBu₂SnOH(Cl)]₂. *Chem. Eur. J.* **2001**, 15 (7), 3321–3327
62. Kumari D., Sachin S. L., Suryaprakash N. Enantio sensing property of helicin, the derivative of a natural product: Discrimination of amines and amino alcohols. *Chem. Phys. Lett.*, **2015**, 636, 72–77.

63. Синтезы органических препаратов: в 12 т-х / Под ред. Е. А. Казанского, перевод А. Ф. Платэ; М.: Изд. Иностранной литературы. – 1953. – Сб. 4, 120–122
64. Jianga, Y., Lua, Y., Zhangb, Y.-Y., Chena, D.-F. Anti-complementary constituents of *Houttuynia cordata* and their targets in complement activation cascade. *Nat. Prod. Res.*, **2014**, 28 (6), 407–410
65. Sun, J., He, X.-M., Zhao, M.-M., Li, L., Li, C.-B., Dong, Y. Antioxidant and Nitrite-Scavenging Capacities of Phenolic Compounds from Sugarcane (*Saccharum officinarum* L.) Tops. *Molecules*, **2014**, 19, 13147–13160
66. Mentlein, R., Vowinkel, E. Die roten Wandfarbstoffe des Torfmooses *Sphagnum rubellum*. *Liebigs Ann. Chem.*, **1984**, 1024–1035
67. Akita, H., Nozawa, M., Mitsuda, A., Ohsawa, H. A convenient synthesis of (+)-albicanol based on enzymatic function: total syntheses of (+)-albicanyl acetate, (-)-albicanyl 3,4-dihydroxycinnamate, (-)-drimenol, (-)-drimenin and (-)-ambrox. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, 11, 1357–1388
68. Williams, P. J., Strauss, C. R., Wilson, B., Massy-Westropp, R. A. Novel Monoterpene Disaccharide Glycosides of *Vitis Vinifera* Grapes and Wines. *Phytochem.*, **1982**, 21 (8), 2013–2020
69. Yan, Q., Cao, R., Yi, W., Yu, L., Chen, Z., Ma, L., Song, H. Synthesis and evaluation of 5-benzylidene(thio)barbiturate- β -D-glycosides as mushroom tyrosinase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Let.*, **2009**, 19 (15), 4055–4058
70. El-Ghazooly, M. G., El-Lakany, A. M., Abou-Shoer, M. I., Aly, A. H. Chemical constituents of *Helichrysum conglobatum* growing in Egypt. *Nat. Prod. Sci.*, **2003**, 9 (4), 213-219.
71. Helferich B. et al. Über die Carbohydrasen des Gerstenmalzes, das „Malz-Emulsin“. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie*. **1948**, 283 (3-4), 179–186.
72. Robertson, A., Waters, R.B. CCCLXIII. – Syntheses of glucosides. Part VI. The preparation of β -glucosides of phenols *J. Chem. Soc.*, **1930**, 2729–2733
73. ГОСТ Р ИСО 26000–2012. Руководство по социальной ответственности. Введ. 29.11.2012 г. – Приказ Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии, 2012 г. – 126 с.
74. Генеральное соглашение между общероссийскими объединениями профсоюзов, общероссийскими объединениями работодателей и Правительством Российской Федерации на 2018 – 2020 годы [Электронный ресурс]. – 2014. – Режим доступа: <https://rg.ru/2018/02/05/soglashenie-dok.html>, свободный. Загл. С экрана
75. ГОСТ 12.0.003-74. Опасные и вредные производственные факторы. – М.: ИПК Изд-во стандартов, 1974. – 4 с.

76. СанПиН 2.2.1/2.1.1.1278-03. Гигиенические требования к естественному, искусственному и совмещённому освещению жилых и общественных зданий. – М.: Минздрав России, 2003. – 44 с.
77. СанПиН 2.2.4.548-96. Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений. Введ. 01.10.1996 г. – Постановление Госкомсанэпиднадзора России, 1996 г.
78. ГОСТ 12.1.005-88. Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны. – М.: Стандартинформ, 2006. – 50 с.
79. ГН 2.2.5.1313-03. Гигиенические нормативы. Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны. Введ. 15.06. 2003 г. – Министерство здравоохранения РФ, 2003. – 161 с.
80. ГОСТ 17.2.1.03-84. Охрана природы. Атмосфера. Термины и определение контроля загрязнения. Введ. 01.07.1985 – Постановлением Государственного комитета СССР, 1984 г.
81. ГОСТ 12.1.007-76. Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. Введ. 01.01.1977 г. – Постановление Государственного комитета СССР по стандартам, 1976 г.
82. ГН 2.1.6.1338-03. Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосфере населенных мест. Введ. 25.06. 2003 г. – Постановление Главного государственного врача РФ, 2003. – 161 с.
83. ГОСТ 12.1.003–83. Шум. Общие требования безопасности. Введ. 01.07.1984 г. – Министерство здравоохранения РФ, 1984. – 10 с.
84. ГОСТ 12.2.003-91. Система стандартов безопасности труда. Оборудование производственное. Общие требования безопасности. Введ. 01.01.1992 – Постановление Государственного комитета СССР по управлению качеством продукции и стандартам, 1991 г.
85. СанПиН 2.2.4.1191–03. Электромагнитные поля в производственных условиях. Введ. 19.02.2003 г. – Постановление главного государственного санитарного врача Российской Федерации, 2003 г.
86. СНИП 21-01-97. Пожарная безопасность зданий и сооружений. Введ. 01.01.1998 – Постановление Минстроя России, 1997 г.
87. 123-ФЗ. Технический регламент о требованиях пожарной безопасности, 2013. – 16 с.
88. ГОСТ 12.1.038-82. Электробезопасность. Предельно допустимые уровни напряжений прикосновения и токов. Введ. 01.07.1983 г. – Министерство здравоохранения РФ, 1983– 5 с.

89. СанПиН 2.1.7.1322-03. Гигиенические требования к размещению и обезвреживанию отходов производства и потребления: Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы. – Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 16 с.
90. Захаров Л.Н. Техника безопасности в химических лабораториях. – Л.: Химия, 1991. – 336 с.
91. ГОСТ-12.2.033-78. Рабочее место при выполнении работ стоя. Общие эргономические требования. Введ. 01.01.1979 г. – Государственный комитет стандартов Совета Министров СССР, 1978. – 7 с.
92. ТР ТС 019/2011. Технический регламент таможенного союза о безопасности средств индивидуальной защиты. Введ. 09.12.2011. – Комиссия Таможенного союза от 9 декабря 2011 года N 878. – 68 с.

Список публикаций

1. Avetyan D.L. Developing of Acyl Aryl Glycosides Synthesis. Химия и химическая технология в XXI веке: материалы XIX Международной научно-практической конференции имени профессора Л.П. Кулёва студентов и молодых ученых (г. Томск, 21–24 мая 2018 г.) Томский политехнический университет. – Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2018. – 609 с. – https://drive.google.com/file/d/1gTFmon6Ofj_BBjzIxDCK083HI_5lnXJ/view
2. Avetyan D. L. Synthesis of Natural Aryl Glycosides, Vanillyl and 3,4-Dihydroxybenzoyl Alcohols Derivatives [Electronic resources] // Перспективы развития фундаментальных наук: сборник научных трудов XIII Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых, Томск, 26-29 Апреля 2016. - Томск: ТПУ, 2016 - Т. 2 Химия - С. 26-28 - http://science-persp.tpu.ru/Arch/Proceedings_2016_vol_2.pdf
3. Avetyan D. L. Synthesis of Natural Aryl Glycosides, Vanillyl Alcohol Derivatives // 8th National Conference of Undergraduates on Innovation and Entrepreneurship: Book of Academic Works, Harbin, September 19-20, 2015. - Harbin: HUST, 2015 - p. 989-993
4. Аветян Д. Л. Синтез арилгликозидов, сложных эфиров ванилинового спирта // Высокие технологии в современной науке и технике: сборник научных трудов IV Международной научно-технической конференции молодых ученых, аспирантов и студентов, Томск, 21-24 Апреля 2015. - Томск: ТПУ, 2015 - С. 220-221
5. Аветян Д. Л. Синтез арилгликозидов, сложных эфиров ванилинового спирта // Химия и химическая технология в XXI веке: материалы XVI Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной 115-летию со дня рождения профессора Л.П. Кулёва: в 2 т., Томск, 25-29 Мая 2015. - Томск: ТПУ, 2015 - Т. 1 - С. 117-119
6. Аветян Д. Л., Степанова Е. В. Синтез природного гликозида ваниллолозида (vanilloloside) // Современная наука: тенденции развития: материалы VII Международной научно-практической конференции: в 2 т., Краснодар, 20 Мая 2014. - Краснодар: Априори, 2014 - Т. 2 - С. 68-79
7. Аветян Д. Л., Родин Б. А., Буянкина А. С. Синтез 2-ацилокси фенолгликозида, содержащего остаток коричной кислоты. // Высокие технологии в современной науке и технике: сборник научных трудов II Всероссийской научно-технической конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием: в 2 т., Томск, 27-29 Марта 2013. - Томск: ТПУ, 2013 - Т. 2 - С. 14-16
8. Аветян Д. Л., Степанова Е. В. Синтез природных арилгликозидов, производных ванилинового спирта // Биомедицина, материалы и технологии XXI века: Сборник

тезисов I Международной школы-конференции студентов, аспирантов и молодых ученых, Казань, 25-28 Ноября 2015. - Казань: КФУ, 2015 - С. 302

9. Avetyan D. L. Natural Phenolglycoside Trichocarpin: Synthesis and Identification in *P. tremula* Bark // 8th National Conference of Undergraduates on Innovation and Entrepreneurship: Book of Projects, Harbin, September 19-20, 2015. - Harbin: HUST, 2015 - p. 153

10. Avetyan D. L. New Antihelmintic Preparations based on Natural and Synthetic Glycosides // 8th National Conference of Undergraduates on Innovation and Entrepreneurship: Book of Projects, Harbin, September 19-20, 2015. - Harbin: HUST, 2015 - p. 155

11. 10. Avetyan D. L. Synthesis of Natural Aryl Glycosides, Vanillyl Alcohol Derivatives // 8th National Conference of Undergraduates on Innovation and Entrepreneurship: Book of Achievements, Harbin, September 19-20, 2015. - Harbin: HUST, 2015 - p. 294

12. Avetyan D. L. Synthesis of Natural Aryl Glycosides, Vanillyl Alcohol Derivatives // 8th National Conference of Undergraduates on Innovation and Entrepreneurship: Book of Projects, Harbin, September 19-20, 2015. - Harbin: HUST, 2015 - p. 154

13. Аветян Д. Л. Синтез сложных эфиров фенолгликозидов производных ваниллолозида // XXV Менделеевская конференция молодых учёных: сборник тезисов, Томск, 19-25 Апреля 2015. - Москва: Национальное образование, 2015 - С. 28

14. Avetyan D. L., Stepanova E. V. Synthesis of Natural Phenolglycosides, Vanillolololide Derivatives // Current topics in Organic Chemistry: Book of Abstracts of Siberian Winter Conference, Sheregesh, March 20-26, 2015. - Novosibirsk: NSU, 2015 - p. 102

15. Avetyan D. L., Stepanova E. V. Synthesis of Natural Phenolic Glycosides Derivatives of Vanillolololide // Органическая химия сегодня: материалы IV Международной конференции молодых учёных, Санкт-Петербург, 23-25 Сентября 2014. - Санкт-Петербург: ЛЕМА, 2014 - С. 31

16. Аветян Д. Л., Степанова Е. В. Синтез природного ваниллолозида и его производных // Достижения и проблемы современной химии: тезисы докладов всероссийской молодежной конференции-школы с международным участием, Санкт-Петербург, 10-13 Ноября 2014. - Санкт-Петербург: СПбГУ, 2014 - С. 103

Приложение А

Раздел (2)

Разработка методов синтеза ацилпроизводных гликозида ванилинового спирта и его аналогов

Студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4ДМ61	Аветян Давид Людвигович		02.06.18

Консультант – лингвист отделения иностранных языков инженерной школы энергетики

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Старший преподаватель	Кобзева Надежда Александровна			02.06.2018

2. Development of methods for the synthesis of vanillin alcohol glycosides and their analogs acyl derivatives

2.1 Retrosynthetic analysis of glycosides acyl derivatives

2.1.1 Aryl glycosides, acylated at aglycone

Consider a retrosynthetic analysis using natural aryl glycoside ω -*O*-vanilloylvanilloside **5**. It can be obtained by esterification of vanilloside **1** with vanillic acid **7** or its chloride (*fig. 9, path a*). Since other hydroxyls of vanilloside **1** and acid **7** are also susceptible to esterification, their temporary protection is necessary, for instance, utilizing acetyl protecting groups widely utilized in carbohydrate chemistry.

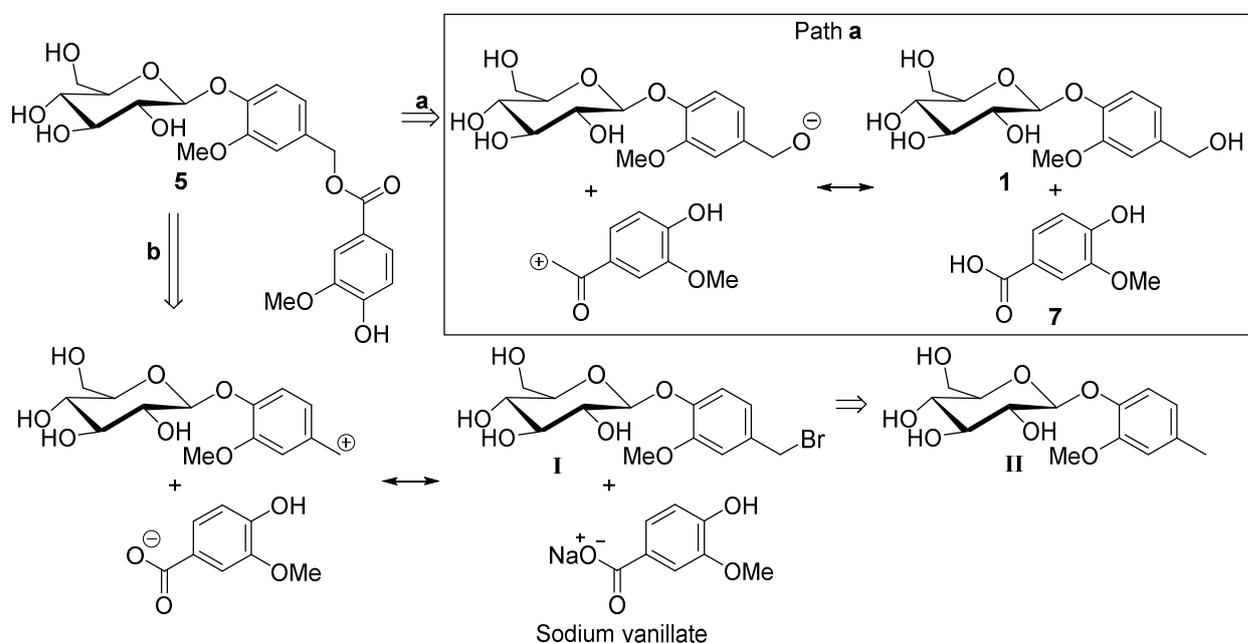


Figure 9. Retrosynthesis ω -*O*-vanilloylvanilloside **5**

Another approach to the synthesis vanilloylvanilloside is the condensation of 4-bromomethyl-2-methoxyphenyl- β -D-glucopyranoside **I** and the sodium salt of the vanillic acid (*fig. 9, path b*). The compound **I** itself can be obtained by bromination of 4-methyl-2-methoxyphenyl- β -D-glucopyranoside **II**, but selective bromination of the external chain of such a compound is difficult, since three electron donating groups are present in the benzene ring, due to which bromine is most likely to react at $S_{E}A_r$ mechanism, giving the substitution products along the benzene ring.

Based on the abovementioned for the synthesis of ω -*O*-vanilloylvanilloside **1** it is most convenient to utilize vanilloside tetraacetate **8**. In turn, this compound

is obtained by glycosylation of the corresponding phenol, vanillin alcohol **III** (fig. 10, path a), or by reduction of the tetraacetate of vanilloside **9**, which in turn is obtained by the glycosylation of vanillin **10** (fig. 10, path b).

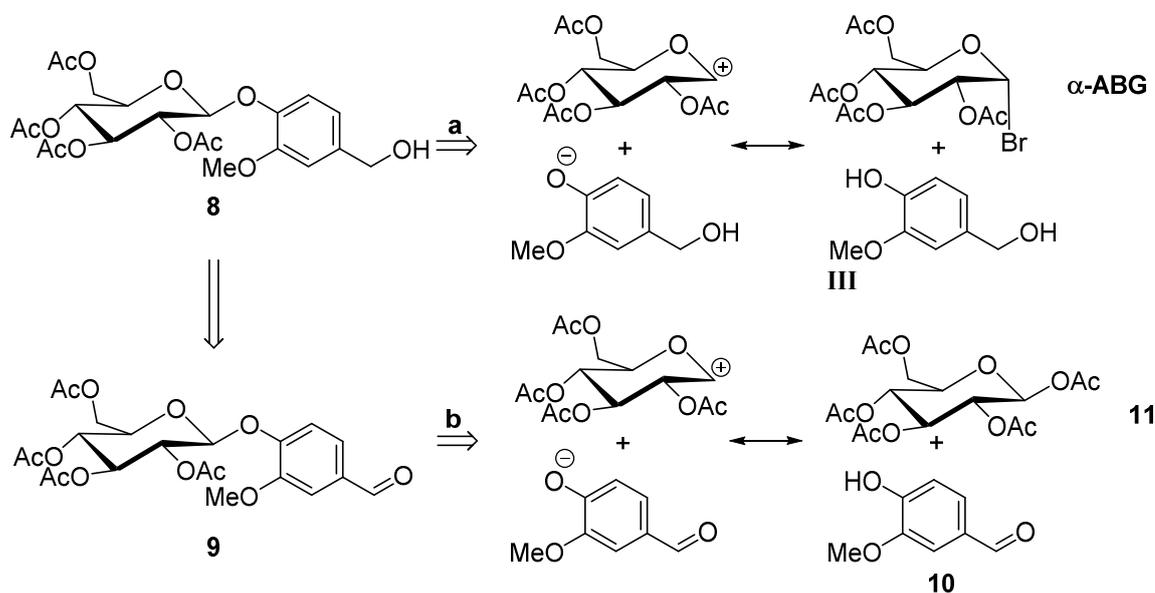


Figure 10. Retrosynthesis of vanilloloside tetraacetate **8**

Thus, for each of the glycosylation paths realization it is necessary to utilize, in addition to phenol, a glycosyl donor, for instance, β -D-glucose pentaacetate, which is one of the widely utilized in carbohydrate chemistry **11** [29], or α -ABG [24, 27]. It is worth noting that utilization of each of these compounds has its drawbacks. When pentaacetate **11** is utilized, it is necessary to utilize Lewis acids, and the reaction proceeds to form a mixture of α and β isomers [29], and α -ABG is unstable in air and even traces of water in the reaction mixture can lead to its debromination and deacetylation, which leads to by-products formation. However, in both cases, with an adequate selection of the reaction conditions and the products purification, the yields of glycosides are usually quite high [27, 29].

It should also be noted that utilization of vanillin **10** (fig. 10, path b) is more convenient than the use of vanillin alcohol **III** (fig. 10, path a), since the latter contains two hydroxyl groups, phenolic and alcoholic, and will be glycosylated at both, and the alcohol group is more reactive [52]. Therefore, in the result of this reaction, the formation of two isomers is possible which will not allow the selective production of aryl glycoside.

Thus, to obtain the ω -*O*-acyl derivative of the vanillin alcohol glycoside **5**, the most successful synthetic paths are **a** (*fig. 9*) and **b** (*fig. 10*) according to which the starting substrates are β -D-glucose pentaacetate **11** or α -**ABG**, which can be obtained from glucose, vanillin **10** and vanillic acid **7**. Herein obtained 4-formylphenyl-2-methoxy-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranoside **9** can be reduced to alcohol **8** with sodium tetrahydroborate; vanillic acid can also be obtained from vanillin, for instance, by fusing it with alkali.

Similar arguments can also be given for other ω -*O*-acyl derivatives of aryl glycosides obtained in this paper, which means that in the production of natural ω -*O*-acyl derivatives of aryl glycosides at the last step the acetyl protecting groups must be selectively removed without subjecting other ester bonds to hydrolysis. This reaction can be carried out in the HCl/EtOH/CHCl₃ system (vol. 1:3:1), developed in our scientific group [49].

Thus, the main stages in the considered syntheses are glycosylation of aldehydes, preparation of acylating agents, esterification (acylation) of glycosides, and removal of acetyl protecting groups.

48.5.1 Aryl glycosides, acylated at the 6-*O*-position

As an example for retrosynthetic analysis, consider 6-*O*-benzoylvanilloloside **IV**. By analogy with ω -*O*-acyl derivatives of aryl glycosides, 6-*O*-acylated aryl glycosides are most conveniently obtained by reduction from aldehydes, for instance, 6-*O*-benzoylvanillinoside **12**. Benzoylation, in turn, as well as the overall acylation of aryl glycosides at glucose hydroxyls, can be carried out in two ways (*fig. 11*).

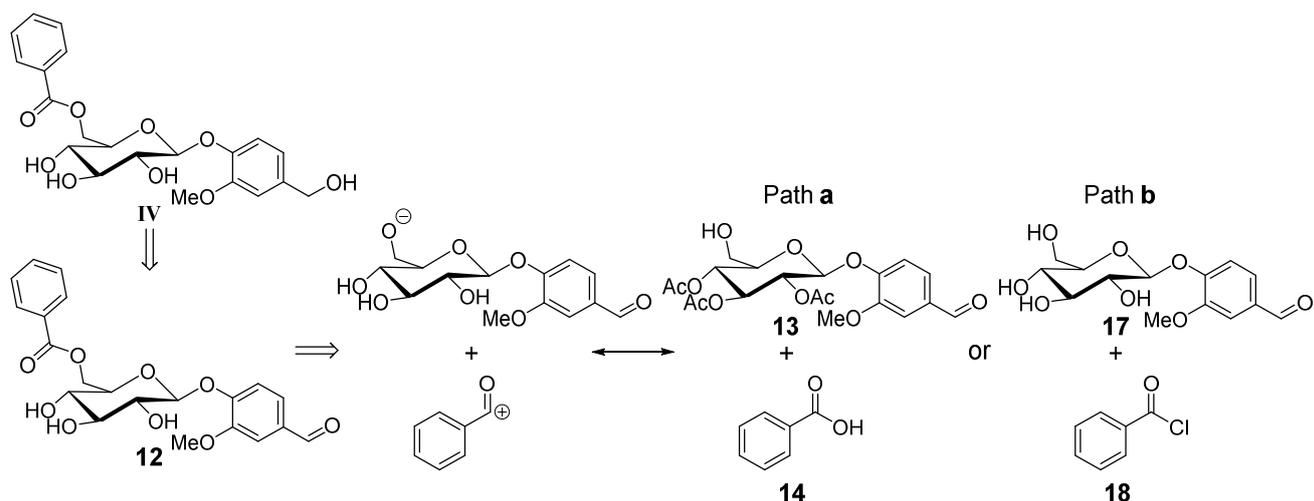


Figure 11. Retrosynthetic analysis of 2-methoxy-4-hydroxymethylphenyl-6-benzoyl- O - β -D-glucopyranoside **IV**

The first method (*fig. 11, path a*) is the utilization of aryl-2,3,4-tri- O -acetyl- β -D-glucopyranosides, in this example 2,3,4-triacetate of vanillinoside **13**, and acids or their halides (benzoic acid **14** in the case of benzoylation). In this case, after the benzoic acid acylation, a selective deacetylation step should follow, which can be complicated due to the similar nature of the acetyl and benzoyl bonds.

Triacetate itself can be prepared from tetraacetate **9** with HCl/EtOH/ CHCl_3 system (*fig. 12, path a*).

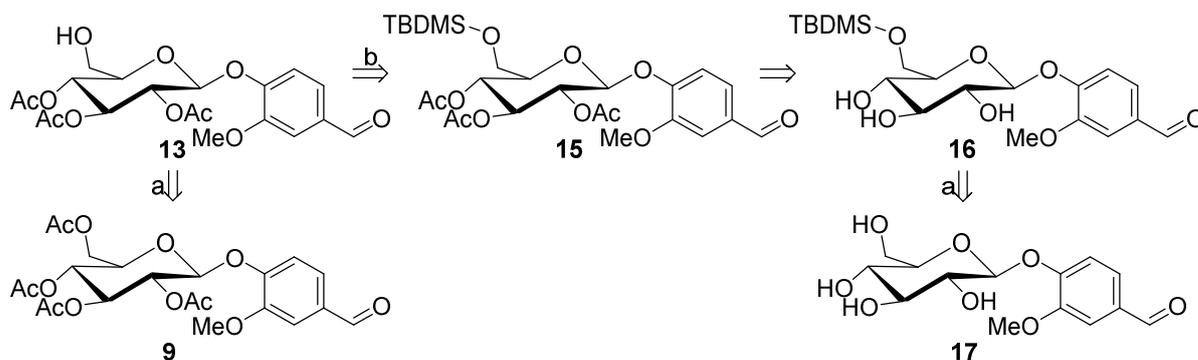


Figure 12. Retrosynthetic analysis of 2,3,4-triacetate of vanillinoside **13**.

Another approach is to prepare a compound **15** in which the 6- O position is protected by such a group that is removed under conditions other than the removal conditions for 2-, 3-, 4- O acetyl groups (*fig. 12, path b*). Glycoside **15**, in turn, is obtained by acetylation of the selectively protected at 6- O -position substrate **16**, which can be obtained from the completely unprotected vanillinoside **17**. The

selectivity of such protection of glycoside **17** can be achieved by using sterically voluminous protecting groups, for instance, triphenylmethane (Tr) or *tert*-butyldimethylsilyl (TBDMS) protection, which are considered the most selective with respect to primary hydroxyls.

A second method for the preparation of 6-*O*-benzoylvanillinoside **12** (*fig. 11, path b*) is direct benzylation of vanillinoside **17** with benzoyl chloride **18**. However, such a method is not selective: all glucose hydroxyls are well esterified, so similar processes will be expected to have low yields.

Thus, all the considered paths are suitable for the synthesis of 6-*O*-benzoylvanillinoside **12** and its analogs and are as following: the preparation of aryl glycoside triacetates, their acylation and selective removal of acetyl protecting groups, or direct acylation at the 6-*O* position.

It is worth noting that the path **b** (*fig. 11*) and path **b** (*fig. 12*) are based on the utilization of vanillinoside **17** as the starting substrate. From the standpoint of the number of stages, it is advantageous to use direct glycoside benzylation, but benzoyl chloride as most of the other organic acids halides, for the most part, are not selective with respect to the primary versus secondary hydroxyls, and organotin compounds, allowing to carry out the acylation glycosides selectively at 6-*O*- position, are more toxic [53] than TBDMSOTf [54], utilized for silylation without similar catalysts.

48.5. Preparation of acylating agents

One of the conditions of the presented work on the development of methods for the synthesis and production of vanillin alcohol aryl glycosides acyl derivatives and their analogs was the utilization of readily available substrates. In connection with this, as the starting compounds in the synthesis of aglycons and phenolic acids such common and commercially available compounds as vanillin **10**, salicylaldehyde **19** and benzoyl chloride **18** were utilized.

In most reactions, they were utilized in an unchanged form, however, to obtain ω -*O*-vanilloylvanilloloside, it was required to prepare vanillic acid **7** as an acylating

agent. For this, vanillin **10** was fused with alkali [55], the yield was 80% (*fig. 13*). Further, since acid **7** is necessary for esterification reactions, but itself contains a hydroxyl group, it is necessary to exclude the possibility of self-esterification, so its phenolic hydroxyl was acetylated with acetic anhydride in the presence of pyridine [42] to yield product **20** (88% yield).

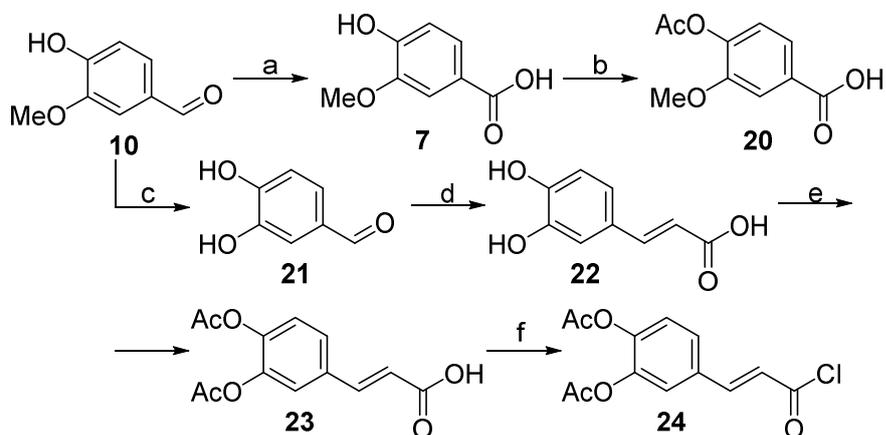


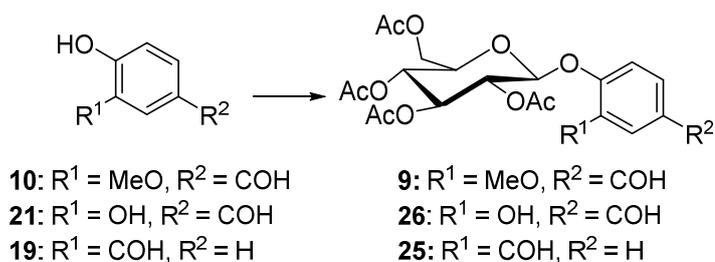
Figure 13. Synthesis of acylating agents based on vanillin **10**:
a – KOH, NaOH, H₂O, 160°C (80%); **b** – Ac₂O, Py, RT, 24 h (88%), **c** – AlCl₃, Py, CH₂Cl₂, 40-50°C, 24 h (82%); **d** – malonic acid, Py/Pip, 80°C, 4 h (67%); **e** – Ac₂O, Py, RT, 24 h (41%); **f** – SOCl₂, RT, 48 h (100%).

Also, from the vanillin **10**, the caffeic acid chloride **24** was obtained (*fig. 13*). For this, from compound **10** by demethylation with aluminum chloride in the presence of pyridine and piperidine [56] protocatechuic aldehyde was obtained **21** (82% yield), which was then condensed with malonic acid in the presence of pyridine and piperidine to give coffee acid **22** (67% yield) [57], which was further acetylated under the same acetylation conditions of acid **7** to give diacetate **23** (41% yield). Compound **23** was then chlorinated with thionyl chloride. Chloride **24** yield is quantitative.

48.5. Glycosylation

For the preparation of tetra-*O*-acetylvanillinoside **9** and 2,3,4,6-tetra-*O*-acetylhelicin **25** methods of Michael [24] and Koenigs-Knorr [27] were used in this work. The results are shown in Table 1.

Table 1 – Synthesis of glycoside tetraacetates **8**, **9**, **25**, **26**, and **27**.



Substrate	Reaction Conditions	Product	Yield, %
10	α-ABG , Ag ₂ O, quinoline, 1 h	9	64
10		9	49
21	α-ABG , KOH, acetone, RT, 24 h	26	44
19		25	28
10	11 , BF ₃ ·Et ₂ O, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂	No conversion	
12			

The Koenigs-Knorr reaction, with silver oxide (I) and quinoline, was utilized to synthesize the tetraacetate of vanillinoside **9**, which was obtained with 64% yield. The reaction mixture in this method is eliminated from the presence of water, which promotes the hydrolysis of acetyl groups **α -ABG** and the elimination of bromine from the anomeric center, which is why it is possible to form many by-products.

The second variant of glycosylation (utilizing alkali), the Michael reaction, was also used to prepare the tetraacetate of vanillinoside **9**, with a yield of 49%, which is not much less than the yield in the Koenigs-Knorr reaction. In this case, the use of silver oxide (I) is a more expensive method, so with such a small difference in yields, it is more advantageous to utilize the Michael reaction for laboratory purposes. Therefore, the Michael method was also used to produce glycoside **25**, but its yield was 28%, which, nevertheless, is sufficient for further research.

Another method of obtaining glycosides is the use of β -D-glucose pentaacetate **11** as a glycosyl donor, instead of **α -ABG**. In the reaction with the compounds **10** and **19** boron trifluoride etherate (BF₃·Et₂O) was utilized for promotion [29]. The pattern of the reaction was monitored for several days by gas chromatography/mass-spectrometry, but the conversion of the initial pentaacetate and formation of

glycosides was not observed, and it was concluded that salicylic aldehyde **19** and vanillin **10** do not enter the glycosylation reaction promoted with $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.

Also, to obtain the ω -*O*-acyl glycosides such glycoside which aglycone contains an alcohol group (*fig.14*) was required, as specified in paragraph 2.1.1. To reduce the aldehyde group of the glycoside **9** to an alcohol (vanilloloside tetraacetate **8**), a heterogeneous mixture of chloroform and water with sodium tetrahydroborate was utilized as a reducing agent and a cetyltrimethylammonium bromide (CTMAB) phase transfer catalyst [58]. The yield of this reaction was 68%. In a similar manner, calleryanin tetraacetate **27** was obtained from the glycoside of protocatechuic aldehyde **25** (which was obtained by the Michael reaction). The yield of glycoside **27**, in two stages, from protocatechuic aldehyde **21** was 28%.

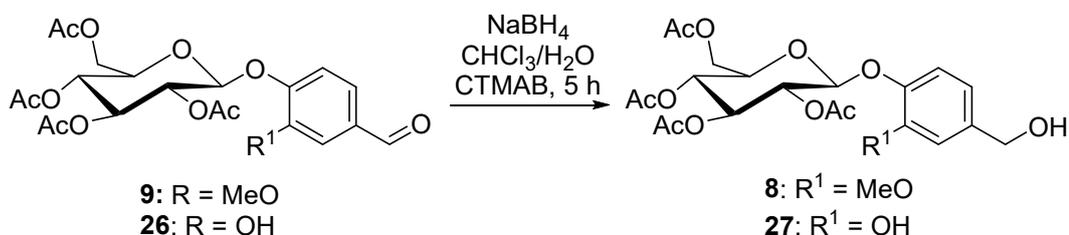


Figure 14. Reduction of aldehydes **9**, **26** to alcohols **8**, **27**.

48.5 Preparation of ω -*O*-acylated aryl glycosides

For the preparation of ω -*O*-acylated derivatives of vanilloloside, intermediate glycoside **8** must be utilized, since it satisfies the necessary conditions discussed in paragraph 2.1.1, namely, it contains no unprotected hydroxyls in the glucose part (*fig. 15*).

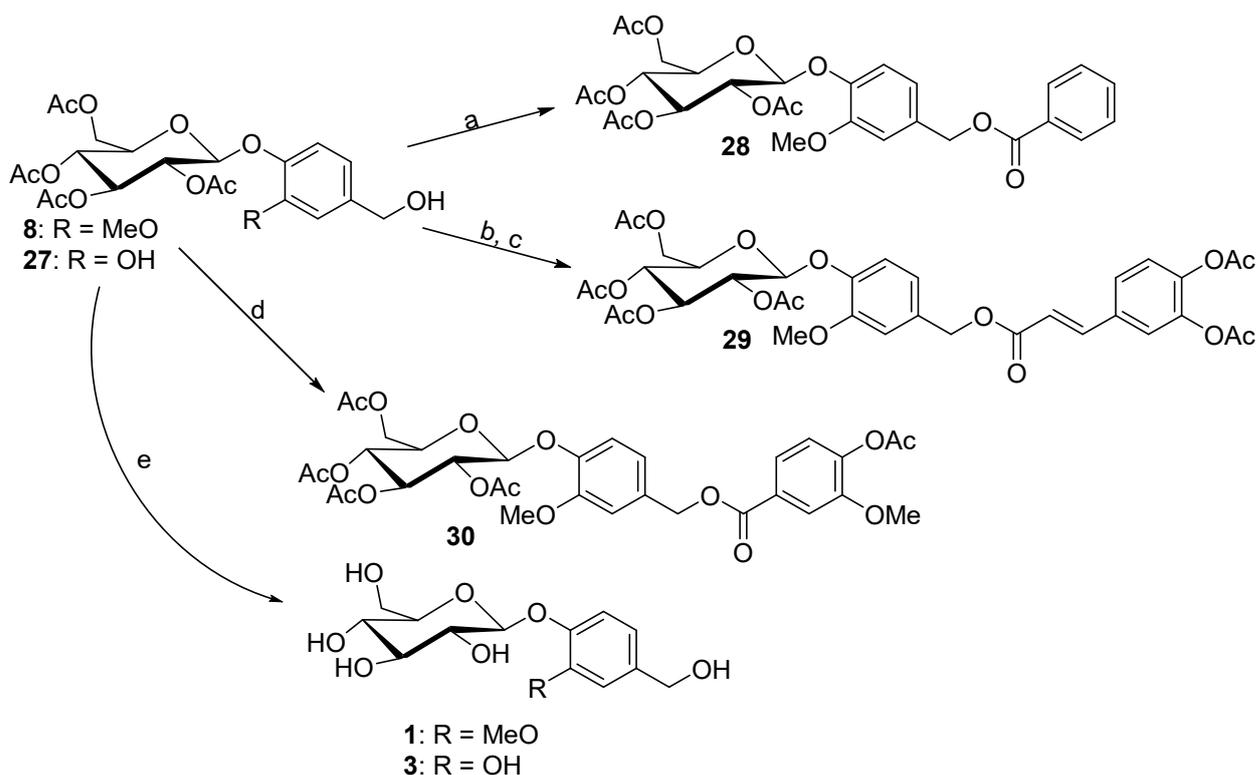


Figure 15. Ω -*O*-acylation of vanilloloside tetraacetate **8**: **a** – **18**, Py, CHCl₃, 24 h (59%); **b** – **24**, Py, CHCl₃, 24 h (29%); **c** – **23**, DCC, DMAP, CHCl₃, 24 h (73%); **d** – **7**, DCC, DMAP, CHCl₃, 24 h (77%); **e** – MeONa/MeOH, 0.5 h (quant.).

Synthesis of glycosides **28** and **29** was carried out under the following conditions: glycoside **8** was dissolved in chloroform, followed by the addition of the corresponding chloride and pyridine. The yields in these reactions were 59% and 29%, respectively. This difference occurs, most likely because it is unmanageable to completely rid of thionyl chloride in the reaction producing the chloride **24**. Thus, in the reaction **b** (*fig. 15*), due to the presence of thionyl chloride in the reaction mixture, the acylation by-products formation of the glucose moiety of the molecule, whose structures were not established, occurs [23]. In this case, the benzoic acid chloride utilized in reaction **a** (*fig. 15*) is a commercial, chemically pure reagent, so there were no such problems with it.

In addition to the use of acid chlorides with pyridine, the utilization of the acid itself with 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) and 4-(dimethylamino)pyridine (DMAP) approach is available for esterification reactions [43]. Using this approach, the ester **29** was prepared, by reaction of **8** with caffeic acid diacetate **23** (73% yield), and glycoside **30**, by reaction of **8** with vanillic acid acetate **20** (77% yield). Thus,

for non-commercial acids it is more convenient to use this method, since it allows one to obtain an acylation product with higher yields and at the same time reduces the number of synthesis steps, eliminating the need to utilize thionyl chloride as well.

It should also be noted that from the glycoside **8** by the treatment with sodium methylate in methanol [45] completely deacetylated natural glycoside vanilloside **1** was obtained [5] (*fig. 16*). Similarly, from glycoside **27**, natural glycoside calleryanin **3** was obtained [9]. The yields in these reactions are quantitative.

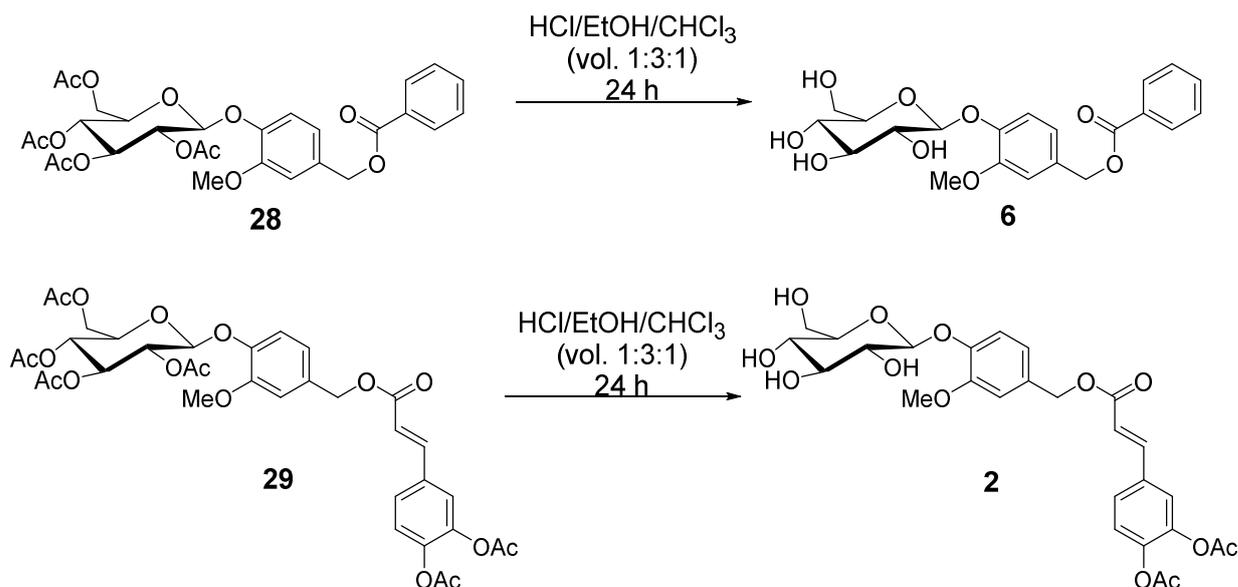


Figure 16. Selective deacetylation of ω -*O*-aryl glycosides

At the same time, for the deacetylation of compounds **28** and **29**, the utilization of sodium methoxide does not make sense in this work, since this will result in the production of the fully deacetylated product **1**, while the desired products are ω -*O*-benzoylvanilloside **6**, and ω -*O*-*trans*-caffeoylvanilloside **2** (*fig 15*). In other words, it is necessary to set conditions under which the ester bond of the acetyl protecting groups will be labile, while the other ester bonds present in the molecule remain intact.

The HCl/EtOH/CHCl₃ (vol. 1:3:1) system, developed in our scientific group [49], satisfies this condition. The yields in these reactions are 70% for glycoside **6**, and 23% for glycoside **2**. Such a difference arises, most likely, due to the susceptibility of the caffeoyl ester bond to hydrolysis: the purification of glycoside **2** by

column chromatography resulted in the appearance of vanilloloside **1** and caffeic acid **22** (TLC, HPLC).

Thus, this work resulted in the first synthesis of the following compounds: calleryanin **3**, ω -*O*-benzoylvanilloloside **6**, and ω -*O*-*trans*-caffeoylvanilloloside **2**. To confirm the structures of the obtained aryl glycosides, the NMR spectroscopy methods were used ^{13}C and ^1H . For natural aryl glycosides, these spectra coincide with the literature data. It should also be noted that for these compounds, as well as their intermediates, on NMR ^{13}C , a signal is observed in the region of 100 ppm, which corresponds to the β -configuration of glycosides, while the anomeric carbon signal C-1 for glycosides with α -configuration is in stronger fields – in the area of 95 ppm. [59].

48.5 Preparation of 6-*O*-derivatives of aryl glycosides

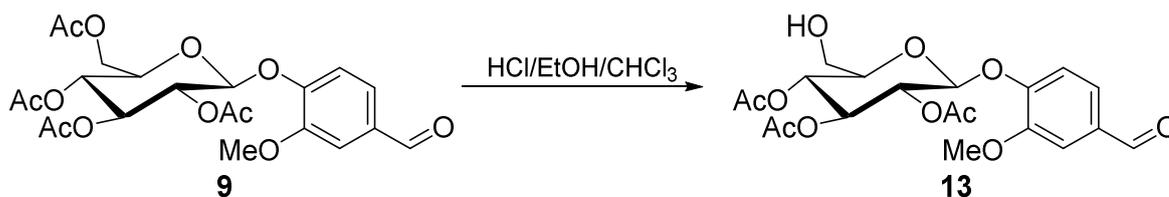


Figure 17. Selective deacetylation of the 6-*O*-position

Based on the retrosynthetic analysis described in paragraph 2.1.2, for the synthesis of 6-*O*-acyl aryl glycosides derivatives the path of 2,3,4-triacetates acylation was chosen as a starting point. One possible way to obtain such glycosides is the selective deacetylation of the 6-*O*-position, for instance, by the HCl/EtOH/CHCl₃ system [49]. The synthesis scheme is shown for vanillin glycoside **9** on figure 17.

The main application of the HCl/EtOH/CHCl₃ system is the complete deacetylation of glycosides containing, in addition to acetyl, other ester bonds. This process usually lasts from several hours to days depending on the temperature, and the volume ratio of the mixture components is 1:3:1. According to the calculations given in the work of Stepanova E.V. et al. [60], the activation energy of phenylglycoside tetraacetate 6-*O*-position deacetylation is much less than for the other three positions. Based on this, it can be assumed that, as the temperature is lowered, the 6-*O*-acetyl group will be removed selectively.

In addition, since HCl is a catalyst in this reaction, a change in its concentration can lead to a change in the reaction rate, namely: the reaction rate will decrease with a decrease in the concentration of hydrochloric acid. At the same time, when the reaction rate decreases, it should be possible to stop the reaction at a moment when the concentration of 2,3,4-triacetate is maximal, and there are no other products in the reaction mixture.

Also, instead of ethanol, alcohol with a more branched structure can be utilized. In this case, the deacetylation reaction of the primary 6-Oac group will be most likely, and will not affect the others, since in this case, the reaction mixture will experience steric hindrances for transesterification upon interaction of alcohol with secondary 2-, 3-, and 4-O-Ac groups.

All three possible options for deacetylation were carried out within this work. As a starting substrate for deacetylation, glycoside **9** was utilized. In a study of the effect of temperature on the reaction mass, an HCl/EtOH/CHCl₃ system (vol. 1:3:1) was utilized. When examining the effect of the concentration of hydrochloric acid in the reaction mass, the volumetric ratios of the same components were chosen to be 0.02:3:1, 0.05:3:1 and 0.1:3:1 (0.058, 0.144 and 0.284 mmol/ml HCl, respectively). For the ratio of 0.02:3:1, the effect of alcohol was also investigated: ethanol was utilized in the first case and isopropanol in the second.

The results obtained were summarized in Table 2, where they are compared with each other and with the reference system HCl/EtOH/CHCl₃ (vol. 1:3:1) (row 1).

Table 2 – Comparison of different conditions and results of selective deacetylation

Row No.	Concentration HCl, mmol/ml	Alcohol	Temperature	Selectivity to 6- <i>O</i> -position	Time to the mark in the previous column, h
1	2,328	Ethanol	21±1°C	Complete deacetylation of the substrate	24
2	2,328	Ethanol	4°C	Complete deacetylation of the substrate + starting glycoside	24
3	2,328	Ethanol	-26°C	Preparation of all possible triacetates	24
4	0.058	Ethanol	21±1°C	Preparation of all possible triacetates	168
5	0.058	Isopropanol	21±1°C	Preparation of all possible triacetates	336
6	0.144	Ethanol	21±1°C	Preparation of all possible triacetates	144
7	0.284	Ethanol	21±1°C	Preparation of equal concentrations of all possible products at the maximum concentration of triacetates	72

Based on these data, it can be concluded that the HCl/alcohol/CHCl₃ system under the studied conditions is not selective for the preparation of 2,3,4-triacetyl-*O*-vanillinoside **13**, since with any change in the reaction parameter from the proposed (columns 2-4), in no case there was an increase in the selectivity of the reaction – only a decrease in the rate of the process.

Another method of selective deacetylation is the use of organotin catalysts [51]. This method makes it possible to obtain 2,3,4-tri-*O*-acetyl-β-*D*-glucopyranosides in good yields and in a short time. In our work, tributyltin chloride was utilized as an organotin catalyst (*fig. 18*).

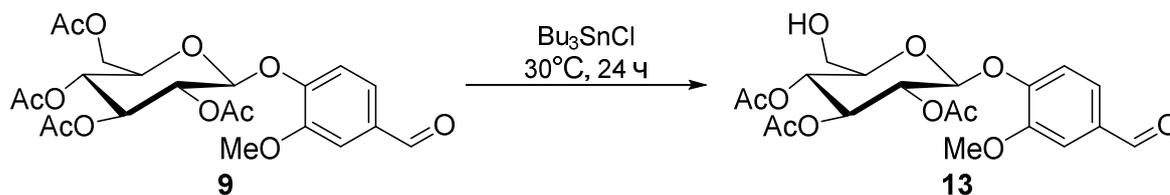


Figure 18. Deacetylation with tributyltin chloride

Based on the observation of the reaction pattern, it was concluded that under the selected conditions the reaction is not selective since two products are formed simultaneously in the reaction mixture (TLC control). In addition, the reaction rate turned out to be quite low, since only a slight conversion of glycoside **9** is observed in 24 hours.

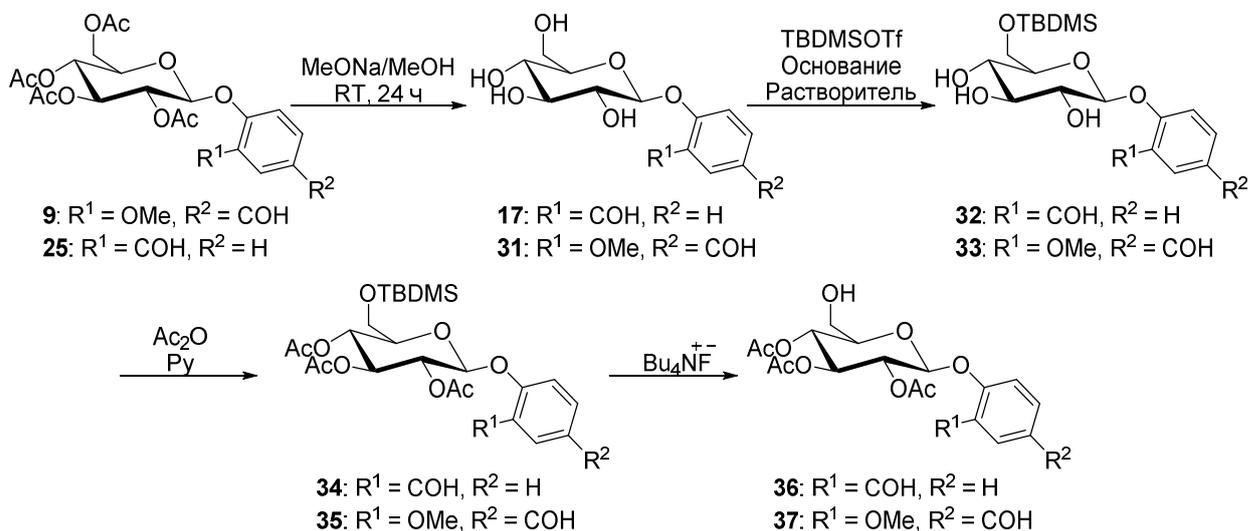


Figure 19. Scheme for the preparation of glycoside triacetates via a silyl shunt

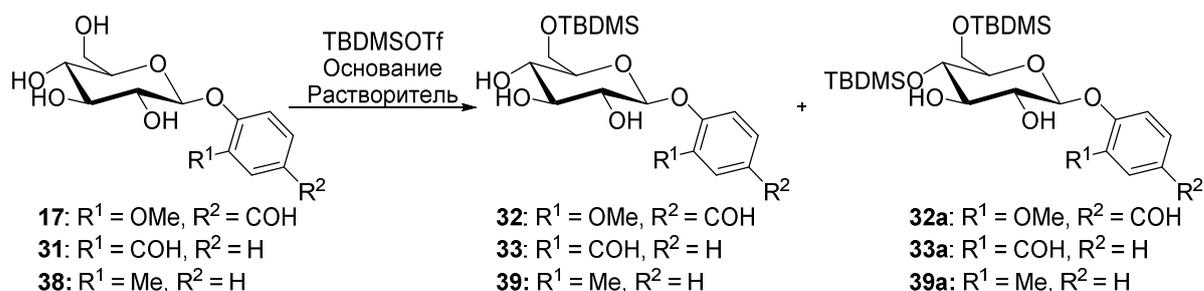
The third possible approach to the preparation of 2,3,4-triacetyl-*O*-vanillinoside **13** and its analogs, a kind of shunt, is the selective silylation of the 6-OH group of glycosides (*fig. 19*). For this, it is first necessary to obtain completely or a partially deacetylated glycoside, which is the most rapid and with quantitative yields when obtained by the Zemplen method, using sodium methylate [45]. Further, selective silylation of the primary hydroxyl 6-OH must be carried out using TBDMSOTf under basic conditions [50]. The resulting glycoside is then again acetylated, and then the TBDMS group is selectively removed, for instance, in the presence of tetrabutylammonium fluoride [61].

The main interest in this synthesis was the reaction of the substitution of substrates **17** and **31** into **32** and **33** since it depends on how the further acetylation will take place (preparation **34** and **35**), also the possibility of obtaining acyl aryl glycosides in other positions of glucose. Therefore, the reaction was carried out under different conditions, which were then compared with each other. The main requirements for the reaction were the following: the reaction mass must be homogeneous,

and the solvent should not contain hydroxyl groups. Thus, in the study freshly distilled THF and DMF were utilized. As bases, 2,5-lutidine, *1H*-imidazole and DMAP have been proposed.

Based on the results of the experiments, was compiled into a table 3.

Table 3 – Comparison of the conditions and results of selective silylation of glycosides **17**, **31**, **38**.



Substrate	Solvent	The solvent volume per 50 mg of substrate, mL	Base	Reaction time, h	Result
17, 31	THF	≥ 6	2,5-lutidine	> 120	Mixture of products
17, 31	DMF	2,5	2,5-lutidine	> 96	Mixture of products
17, 31	DMF	1,5	<i>1H</i> -imidazol	> 120	—
17	DMF	2,5	DMAP>	24 (slow conversion)	2 TBDMS (32a)
31	DMF	2,5	DMAP	24	2 TBDMS (33a)
38	DMF	2,5	DMAP	24	1 TBDMS (39)

Based on the results, it was found preferable to perform the reaction in DMF, since glycosides **17** and **31**, and likely their analogs, dissolve in it better than in THF. In addition, in DMF, the reaction proceeds more rapidly.

When **2,5-lutidine** was utilized, the selectivity of the products was not observed at a significant reaction time, nor was achieved the complete conversion of glycosides **17** and **31**.

When the **imidazole** was utilized [21], no conversion of the starting substrate was observed.

With **DMAP**, for vanillinoside **17** and helicin **31** the reaction lasted 24 hours, there were relatively few by-products, and the main products formed were disilylated aryl glycosides **32a** and **33a**, respectively, as determined by $^1\text{H-NMR}$ (fig. 20) and HMBC (Appendix B). It can be seen from the spectra that the signals of protons at 6th carbon of glucose are shifted to weaker fields (3.85 and 3.95 ppm), with respect to those signals of 6-OH helicin itself (3.75 and 3.94 ppm, respectively). Moreover in $^1\text{H-NMR}$ spectrum in stronger fields (0.06, 0.08, 0.018, 0.019 ppm) there are signals of four methyl groups from both TBDMS groups, as well as two *tert*-butyl groups (0.91, 0.95 ppm, respectively) in compound **32a**. Similar results were observed for glycoside **33a**. It is worth noting that we have not found any mention in the literature of the preparation of 4,6-di-*O*-dimethyl-*tert*-butylsilylated aryl glycosides. Thus, this derivative, 4,6-di-*O*-TBDMS **33a**, was obtained for the first time. Moreover, it can be utilized to prepare 2,3-*O*-diacyl derivatives of helicin.

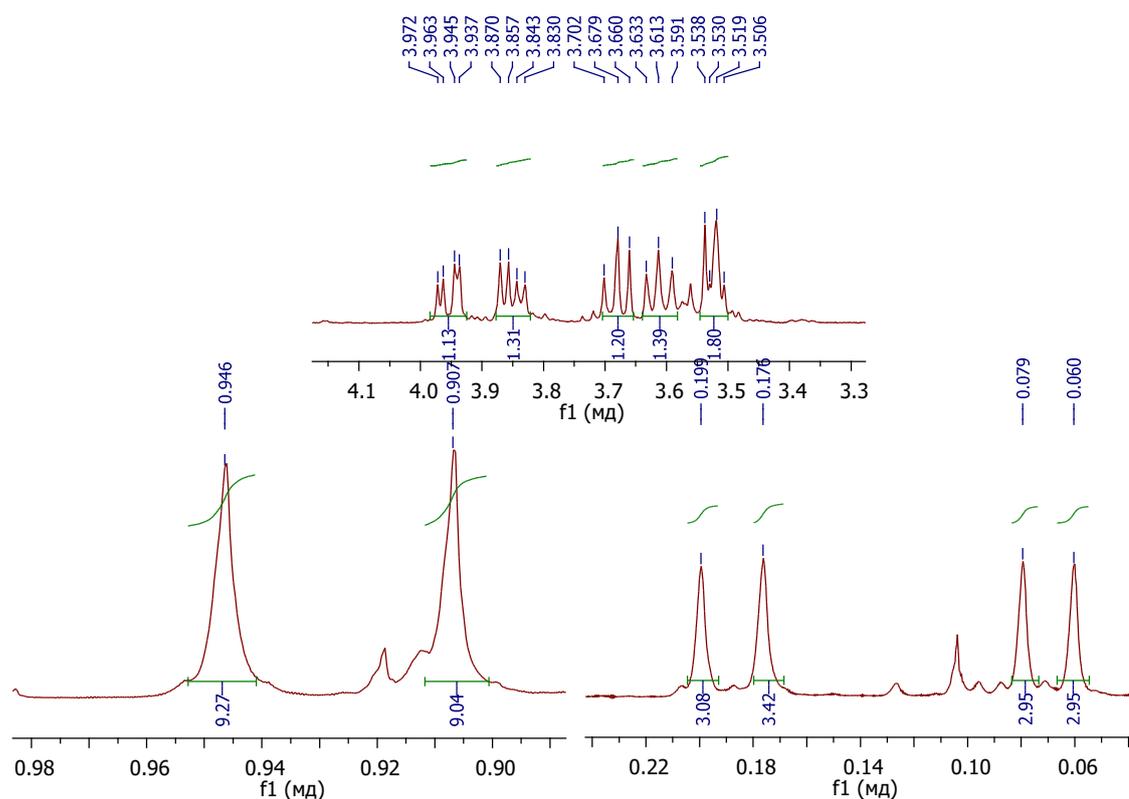


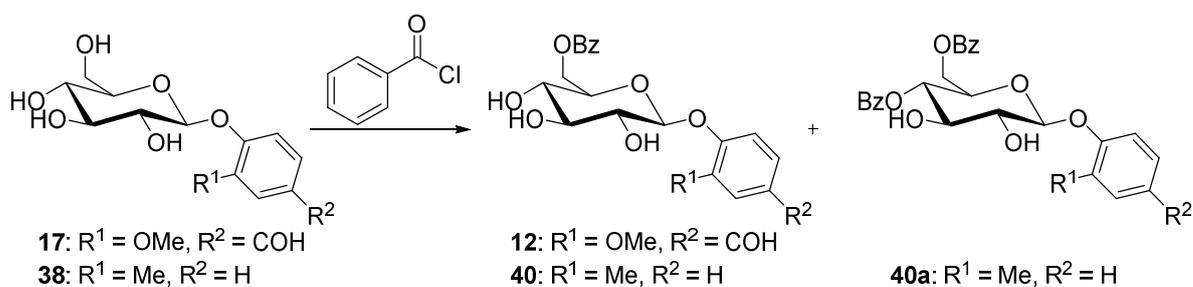
Figure 20. $^1\text{H-NMR}$ spectrum of 4,6-di-*O*-TBDMS helicin **32a**.

We hypothesized that silylation reactions are complicated by the presence of an aldehyde group in the aglycon, as, for instance, in the case of a glycosylation reaction (see Table 1). To test this hypothesis, silylation of 2-methylphenyl- β -D-

glucopyranoside **38** in the DMF, DMAP, TBDMSOTf system was carried out. Chromatographic methods have shown that in the case of glycoside **38**, the reaction produces a single product **39**. In connection with this, as well as the fact that in the literature no mention was made of the silylation of glycosides with formyl groups in the aglycon, it can be concluded that the aldehyde groups in the aglycon of the glycoside significantly influence the course of the reaction.

Another way to acylate glycosides at the 6-*O*-position is direct acylation, which is complicated by the fact that all the hydroxyls of the glycosides can undergo esterification under the same conditions. To increase the selectivity of the reaction, a significant increase in the amount of solvent or the use of organotin compounds [44] (Table 4) is possible.

Table 4 – Comparison of the reactions of selective benzylation of glycosides **17** and **38**



Substrate	Conditions	Reaction Time	Result
17	CH ₂ Cl ₂ , DIPEA, Bu ₃ SnCl	96 h	12 , by-products, incomplete conversion
38	CH ₂ Cl ₂ , DIPEA, Bu ₃ SnCl	72 h	40 , incomplete conversion 38
38	CH ₂ Cl ₂ , Py, RT	48 h	40 , 40a

Since a significant effect of the aglycon aldehyde group on the reaction was established under silylation conditions, direct benzylation with Bu₃SnCl catalyst was also carried out for the glycoside with formyl group **17** and cresylglycoside **38** containing no aldehyde group (table 4). As a result, both reactions proceed with the predominant formation of the desired acylation products. Nevertheless, for the glycoside **17**, a number of by-products of acylation have been formed, in addition to the glycoside **12**, while a single glycoside **40** was formed from the glycoside **38**, as

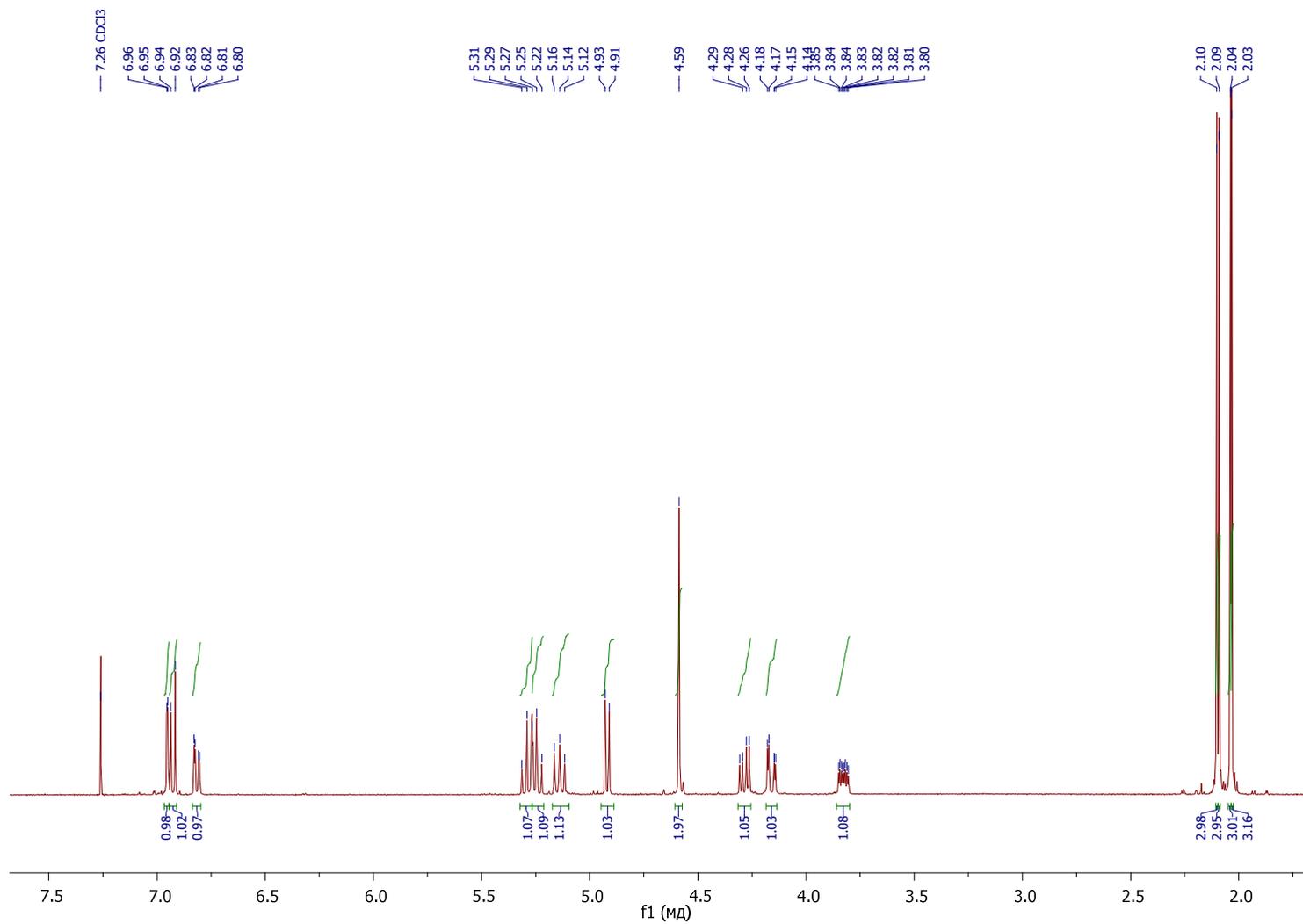
determined by the TLC method. Thus, it has been found that, in the presence of an aldehyde group in an aglycones, the acylation reaction proceeds with a selectivity of less than 100%.

The benzylation reaction without a tin catalyst was performed using glycoside **38**. As a result, two products were obtained: 6-*O*-benzoate **40** and 4,6-di-*O*-benzoate **40a**.

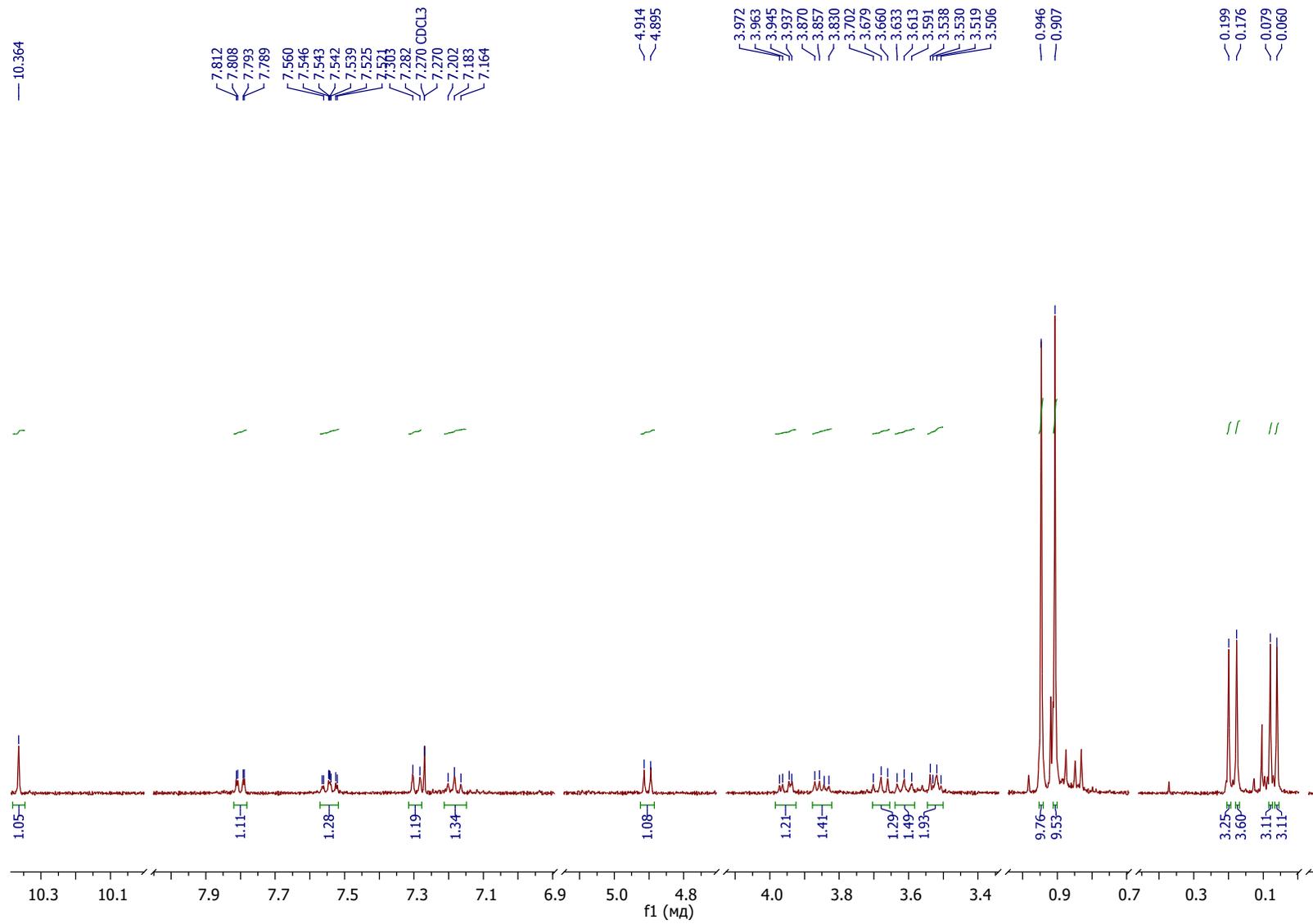
It should be noted that dialkyltin dichlorides are utilized in the literature to catalyze acylation reactions [44], however, trialkyltin chlorides can also be successfully utilized for this purpose, which was established in this work.

Приложение Б. ЯМР-спектры

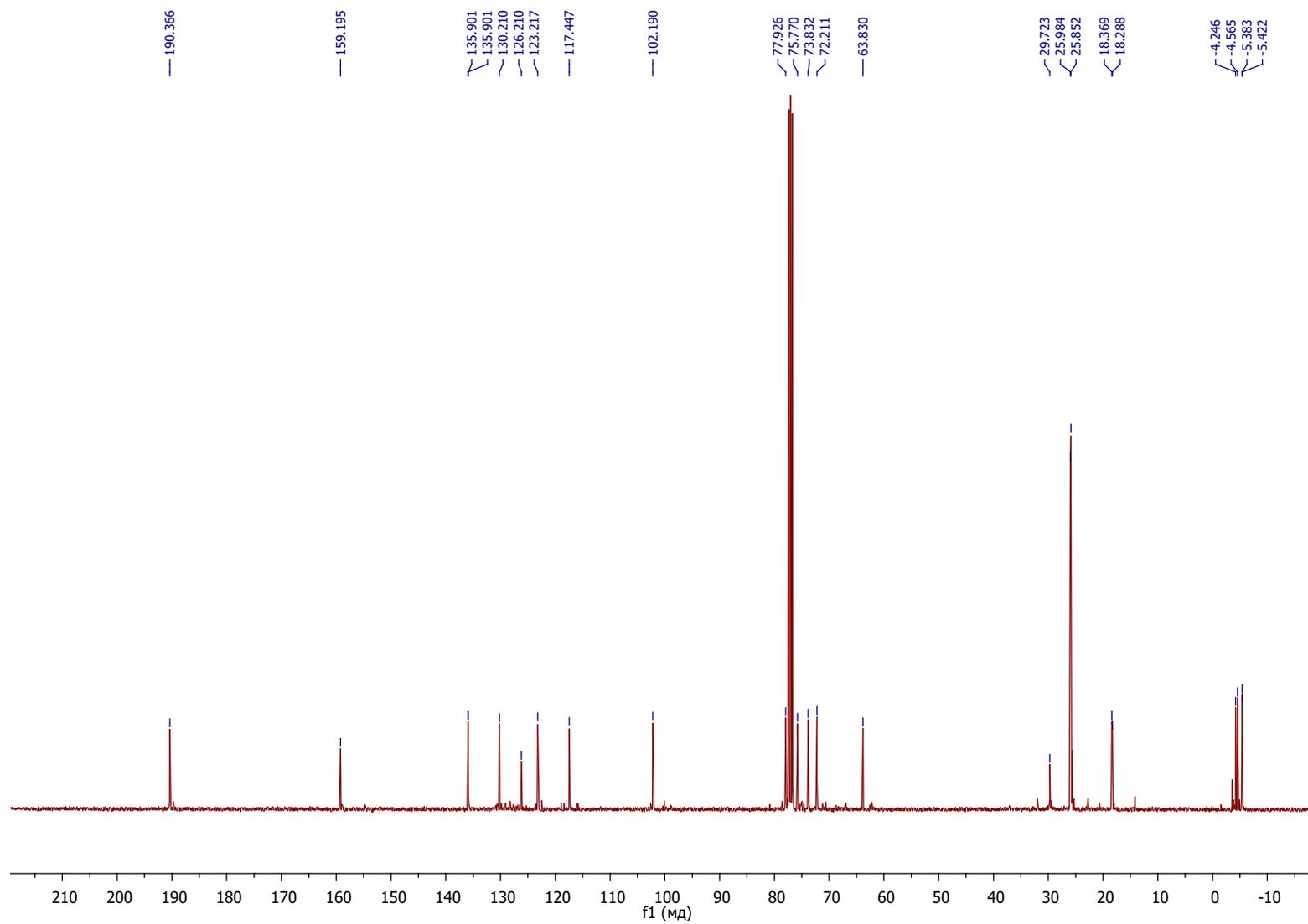
^1H -ЯМР спектр тетраацетата каллерианина 27



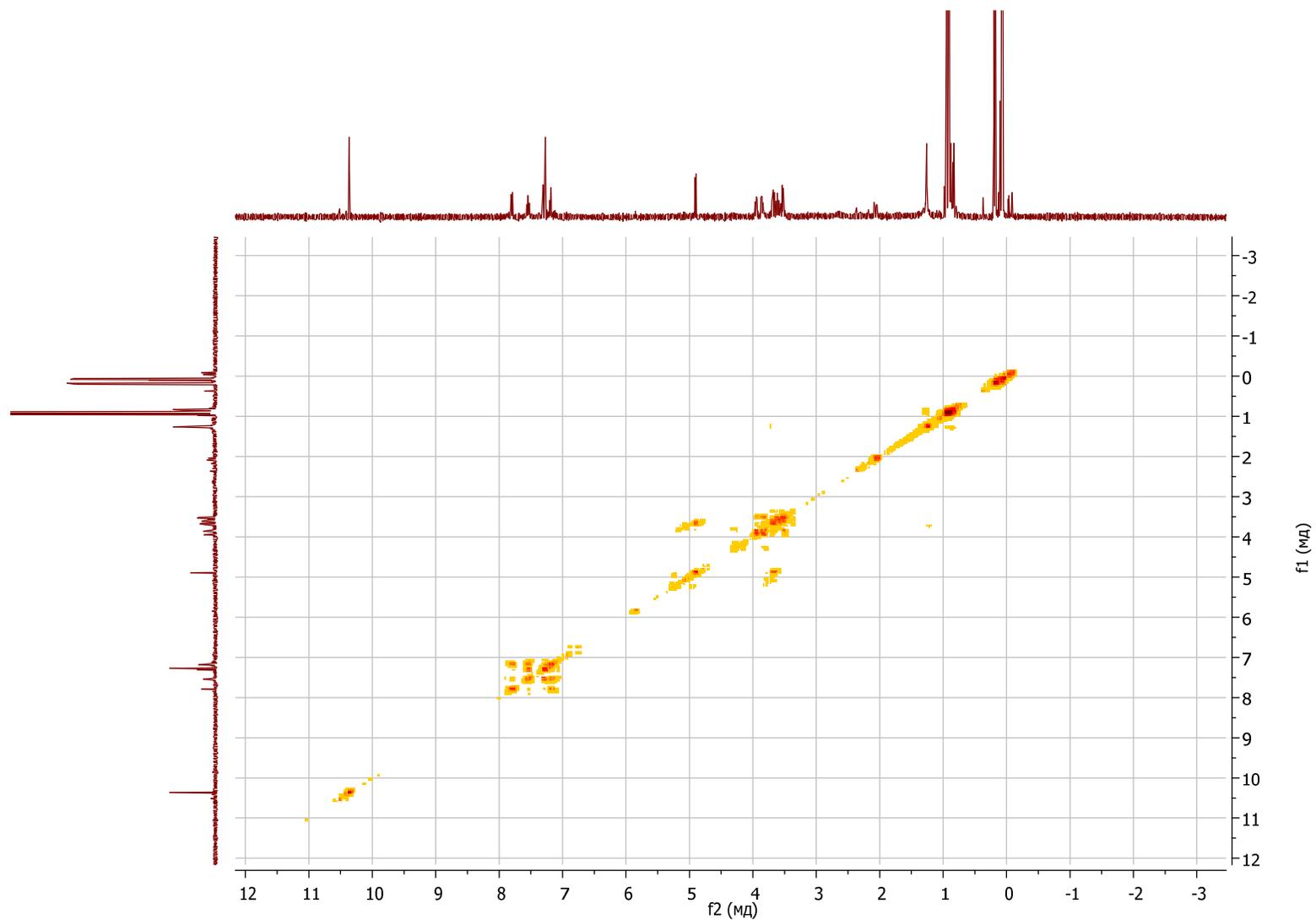
¹H-ЯМР спектр 4,6-ди-*O*-трет-бутилдиметилсилил гелицина **33a**



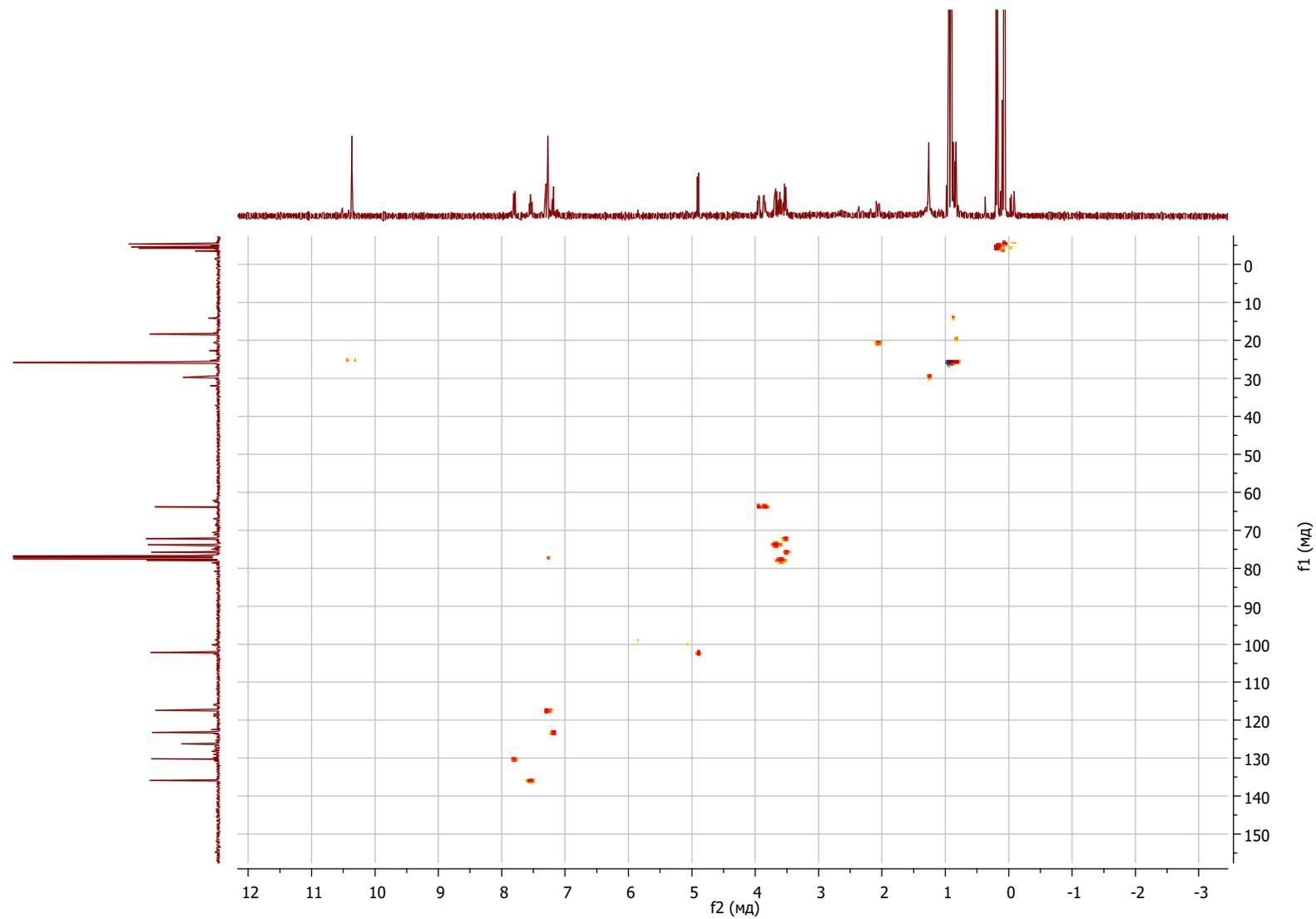
^{13}C -ЯМР спектр 4,6-ди-*O*-трет-бутилдиметилсилил гелицина **33a**



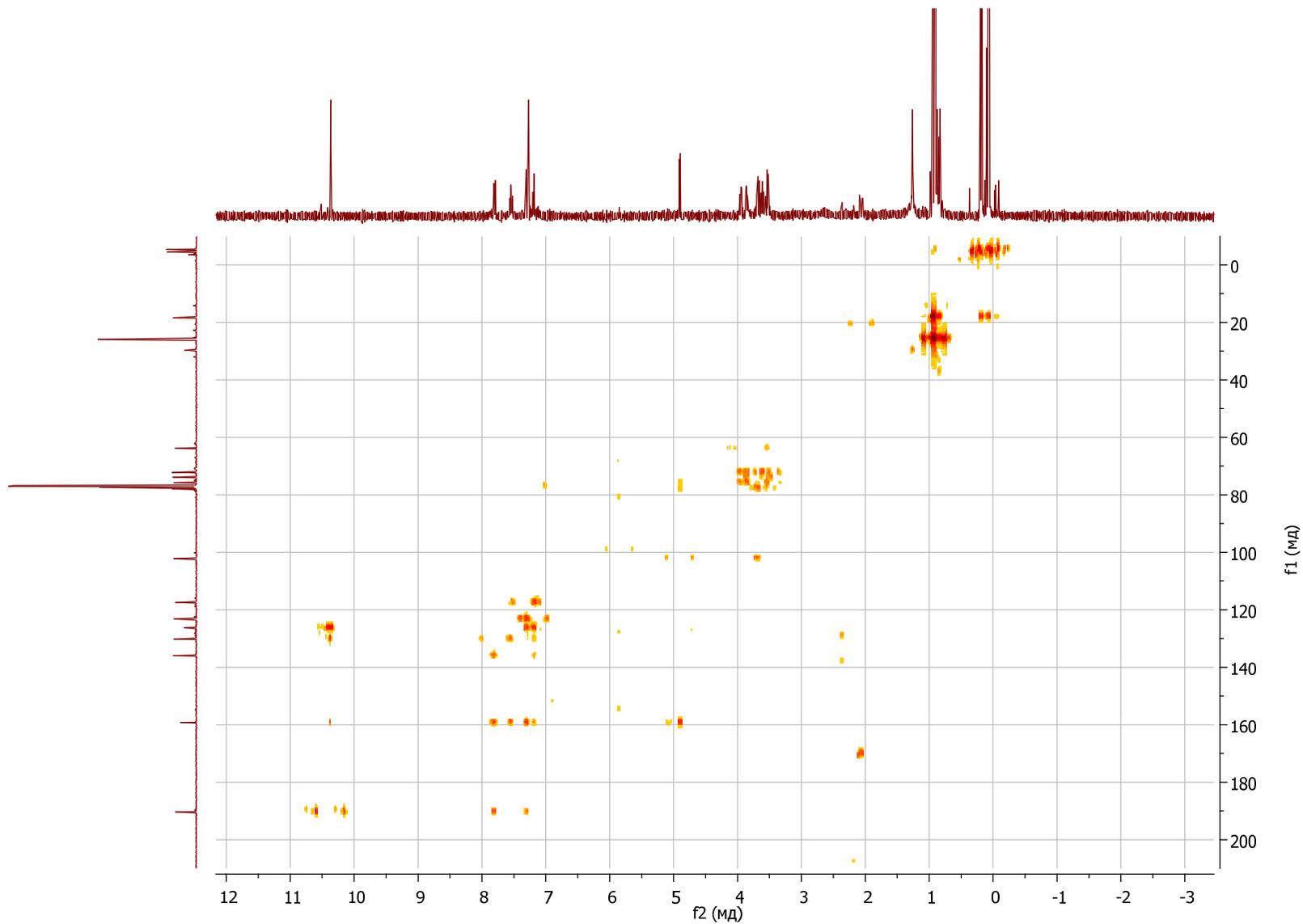
^1H - ^1H -COSY спектр 4,6-ди-*O*-трет-бутилдиметилсилил гелицина 33а



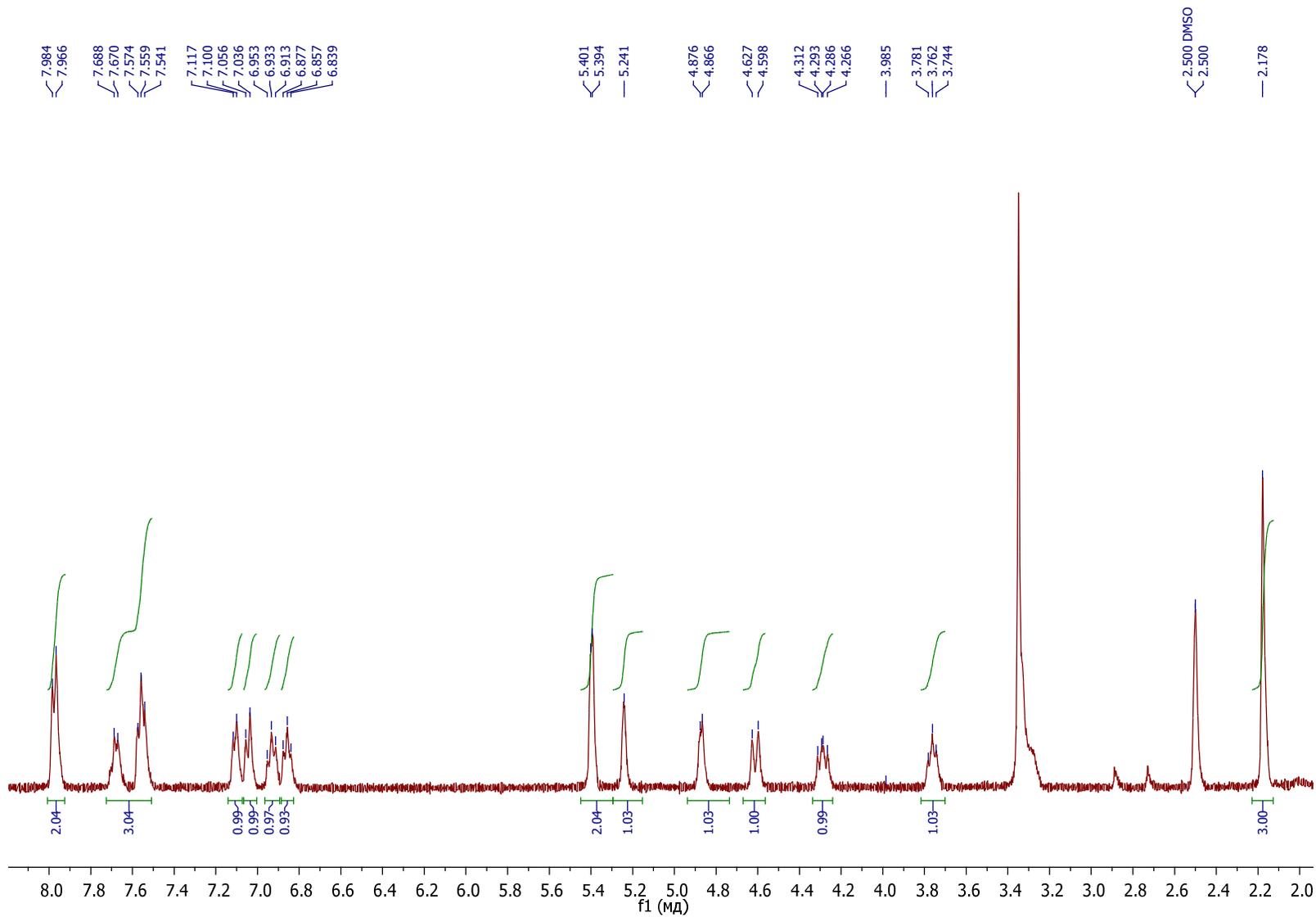
^1H - ^{13}C -HSQC спектр 4,6-ди-*O*-*tert*-бутилдиметилсилил гелицина **33a**



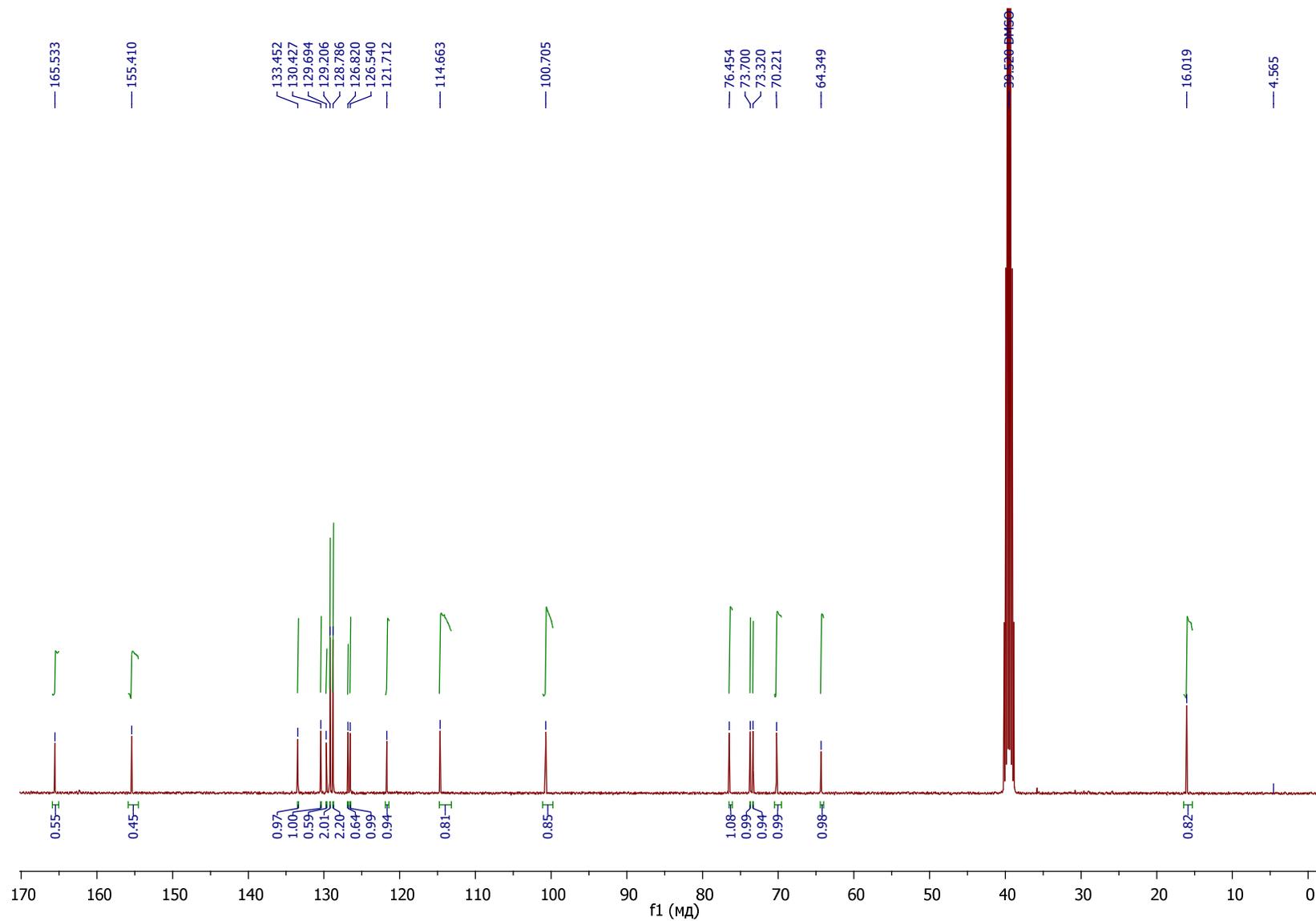
^1H - ^{13}C -HMBC спектр 4,6-ди-*O*-трет-бутилдиметилсилил гелицина **33a**



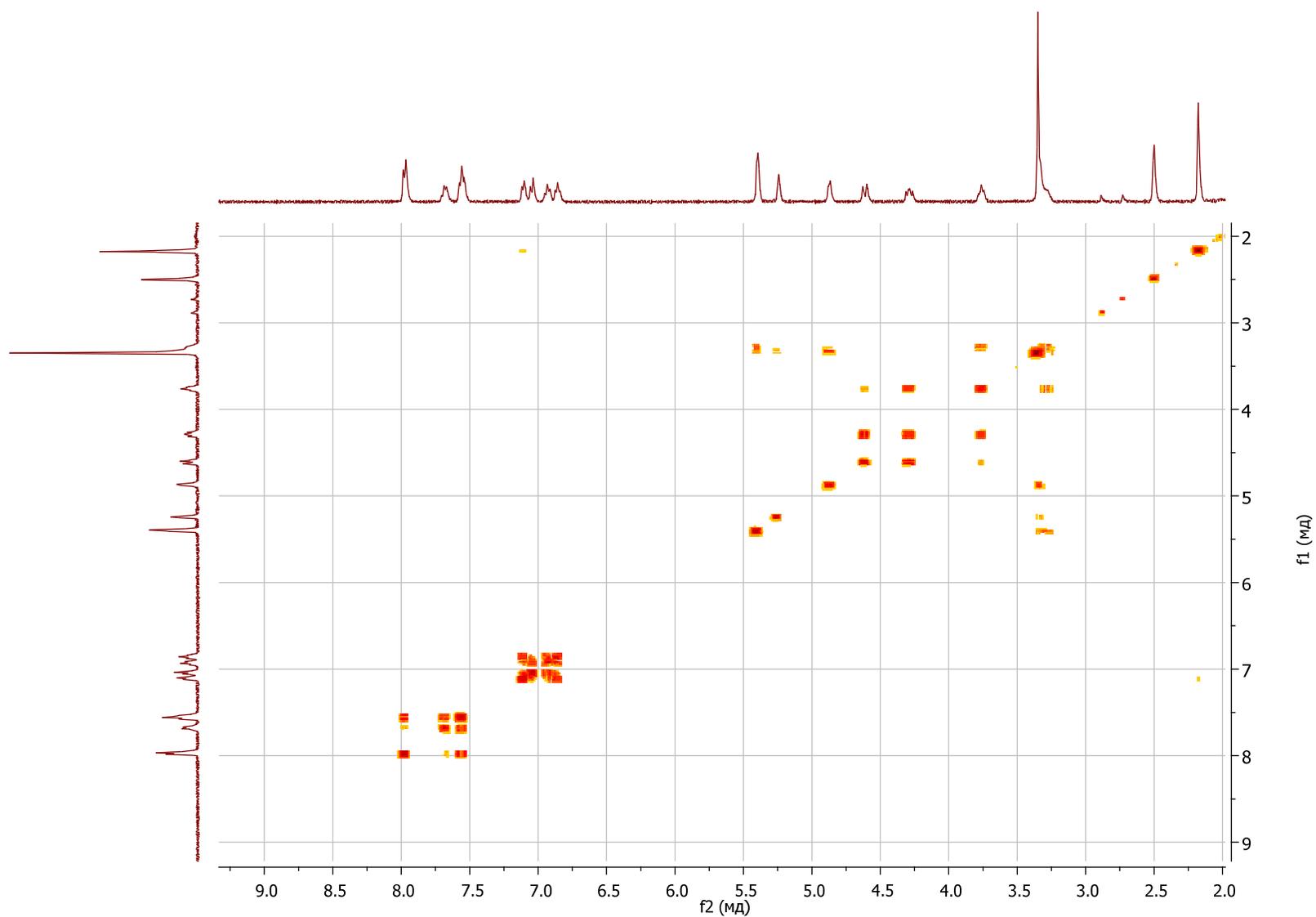
¹H-ЯМР спектр 6-*O*-бензилкрезилгликозида **40**



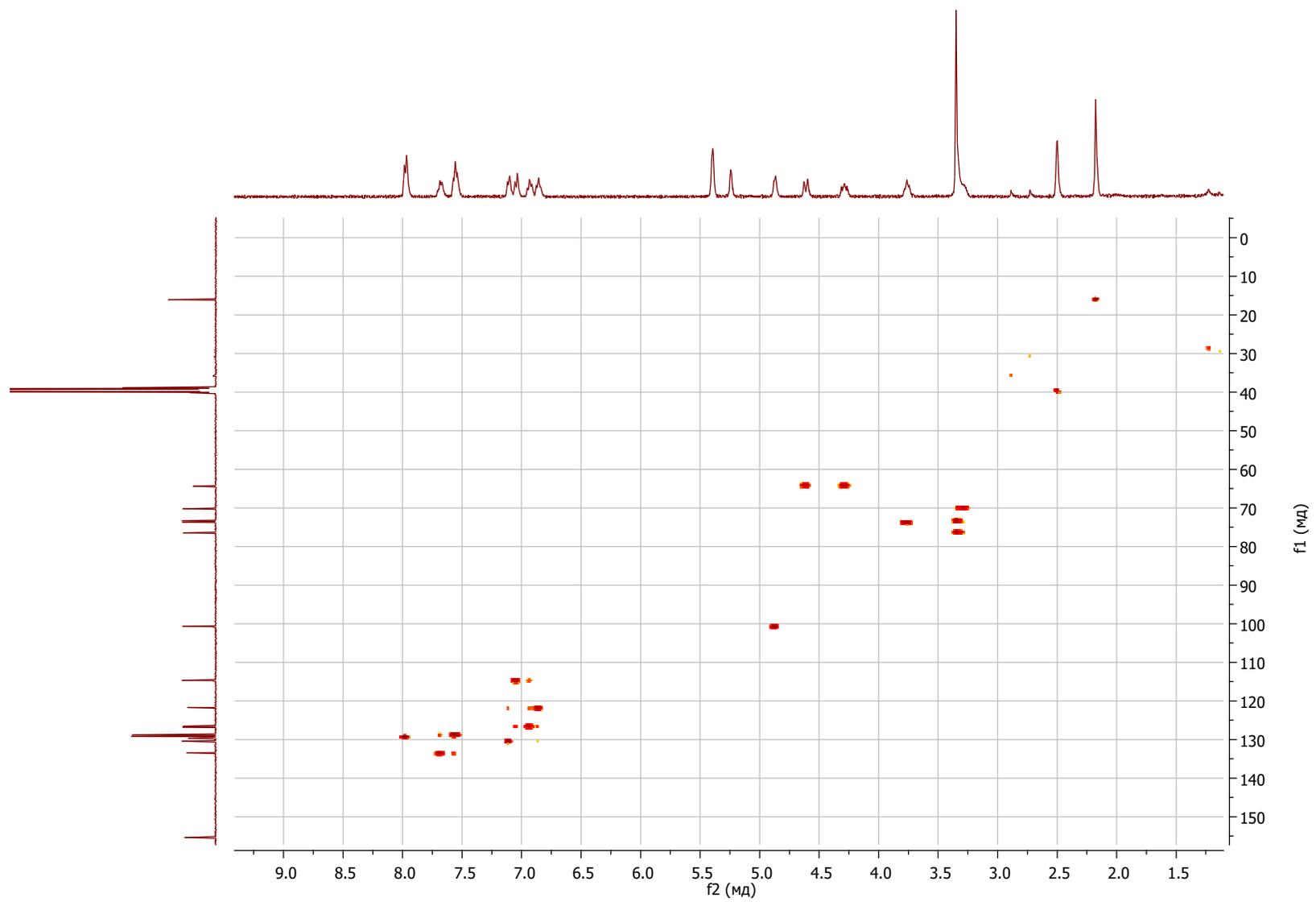
¹³C-ЯМР спектр 6-*O*-бензилкрезилгликозида **40**



^1H - ^1H -COSY спектр 6-*O*-бензилкрезилгликозида **40**



^1H - ^{13}C -HSQC спектр 6-*O*-бензилкрезилгликозида **40**



¹H-ЯМР спектр 4,6-ди-*O*-бензилкрезилгликозида **40a**

