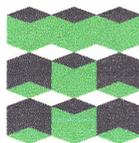


**ТОМСКИЙ  
ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ**



*На правах рукописи*

Аветян Давид Людвигович

**РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ СИНТЕЗА  
АЦИЛПРОИЗВОДНЫХ АРИЛГЛИКОЗИДОВ**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени  
кандидата химических наук

1.4.3 Органическая химия

Томск — 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет».

Научный руководитель: **Степанова Елена Владимировна**  
кандидат химических наук, ИШХБМТ ФГАОУ  
ВО Научный исследовательский Томский  
политехнический университет, доцент,  
заведующая лабораторией «Химической  
инженерии и молекулярного дизайна»

Официальные оппоненты: **Иванов Андрей Викторович**  
доктор химических наук, ФГБУН Иркутский  
институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН,  
директор

**Волчо Константин Петрович**  
доктор химических наук, ФГБУН  
Новосибирский институт органической химии  
им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, лаборатория  
физиологически активных веществ, главный  
научный сотрудник

Защита состоится «06» февраля 2023 г. в 14.00 часов на заседании диссертационного совета ДС.ТПУ.09 в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» по адресу: 634050, г. Томск, пр. Ленина, 43а, ауд. 225.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» по адресу: г. Томск, у. Белинского, 55, и на сайте: <http://dis.tpu.ru>

Автореферат разослан

«  » декабря 2022 г.

Учёный секретарь  
диссертационного совета  
ДС.ТПУ.09



Кандидат химических наук,  
Белянин Максим Львович

## Общая характеристика работы

### Актуальность работы

Современная медицинская химия сталкивается с вызовами, обусловленными природой возникновения патологических процессов. Для одних заболеваний требуется разработка лекарственных средств с нуля, для других — поиск новых лекарственных форм для преодоления возникающей резистентности. Растения, применяющиеся в народной медицине, служат источником полезных соединений, или веществ, на основе которых такие соединения возможно создавать. К таким соединениям относятся арилгликозиды — углеводы, связанные в аномерном положении с фенолами, называемыми также агликонами. Благодаря наличию углеводного остатка они обладают большой биодоступностью, в то время как агликон можно модифицировать множеством способов, придавая различные биологические свойства. Как вторичные метаболиты растений арилгликозиды могут использоваться также для хемотаксономического анализа, исследования метаболических путей растений и их взаимодействия с другими живыми организмами. Их также возможно применять и для стандартизации фармацевтических экстрактов.

Выделение арилгликозидов из растительного сырья затруднено их зачастую низким содержанием, наличием множества схожих по структуре компонентов: дубильных веществ, белков, жирных кислот, что ведёт к довольно низким выходам желаемых продуктов. Химический синтез позволяет получать требуемые соединения селективно, с высокой чистотой, и в любых желаемых количествах, при относительно низких затратах исходных субстратов. Растительное сырьё не всегда легкодоступно, в том числе из-за ареала растений, в то время как химический путь позволяет использовать гораздо более легкодоступные субстраты. Также, химический подход проще масштабировать и адаптировать для получения новых соединений в соответствии с целями и задачами исследователя.

### Степень разработанности темы

В литературе известно множество методов получения сложных эфиров арилгликозидов, однако селективному ацилированию агликонов арилгликозидов посвящено только незначительное число работ. В частности, известны методы модификации салицина, однако нет упоминаний синтеза сложных эфиров ваниллозида, других *para*-замещённых арилгликозидов и бензиловых эфиров глюкозидов салициловой и гентизиновой кислот. Аналогично, в литературе нет упоминаний об исследованиях возможного препаративно применения миграции ацетильных групп для синтеза арилгликозидов, однако есть работы, отсылающие к возможности разработки таких способов.

### Цель работы

Разработка полного синтеза и получение природных арилгликозидов, сложных эфиров с карбоновыми кислотами, исходя из глюкозы и простых фенолов.

### Задачи

1. Провести ретросинтетический анализ природных сложных эфиров арилгликозидов.
2. Разработать схемы синтеза природных  $\omega$ -эфиров арилгликозидов и произвести их синтез, согласно этим схемам для сравнения и определения наиболее эффективной.

3. Масштабировать синтез природных арилгликозидов до сотен миллиграмм конечных продуктов

4. Разработать схемы синтеза природных бензиловых эфиров глюкозидов салициловых кислот и произвести их синтез согласно этим схемам.

5. Определить и применить условия осуществления 2-*O*→6-*O* миграции ацетильных групп в синтезе арилгликозидов для получения 6-*O*-ацетилированных природных арилглюкозидов.

### **Научная новизна**

1. Впервые разработана схема полного химического синтеза ценных природных арилгликозидов, ацилированных различными бензойными и коричными кислотами.

2. Впервые в химическом синтезе ацетилированных арилгликозидов подобраны условия реакции Аппеля, позволяющие недеструктивно получать реакционноспособные ω-бромоарилгликозиды.

3. Впервые подобраны условия селективной 2-*O*→6-*O* миграции ацетильной группы в арилгликозидах в слабощелочной среде и ингибирования этого процесса в слабокислой среде, подходящие для синтеза ценных 2-*O*-ацетилированных и 6-*O*-ацетилированных арилгликозидов.

4. Впервые полностью химическим путём исходя из простых фенолов и глюкозы получено 33 ценных арилглюкозида и их сложных эфира.

### **Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы**

1. Впервые проведён полный синтез ряда природных арилгликозидов: каллерина, ваниллолозида и их ω-*O*-сложных эфиров с бензойной, кофейной, диметилкофейной, ванилиновой, феруловой и вератровой кислотами; метаболитов растений семейства *Salicaceae*, а именно бензиловых эфиров салициловой, гентизиновой и метилгентизиновой кислот, этилсалицина, вместе с их 2-*O*-ацетилпроизводными, а также хлоросалицина, 6-*O*-ацетатов хлоросалицина, этилсалицина и салицина. В дальнейшем все полученные соединения могут быть использованы для исследования биологической активности, для фитохимического анализа растений и определения закономерностей их метаболизма.

2. Впервые предложена четырёхстадийная схема полного синтеза природного арилгликозида литсеафолозида В, пригодная для его получения в мультиграммовом масштабе, исходя из глюкозы и ванилина, без использования хлорированных растворителей и с единственной стадией очистки продукта методом колоночной хроматографии. Разработанный метод мультиграммового получения сложных эфиров арилгликозидов может послужить основой создания технологических схем для производства фармацевтических препаратов на их основе.

3. Предложенные условия ингибирования миграции ацетильных групп могут быть применены для улучшения качества экстрактов, получаемых из растительного сырья, то есть способствовать выделению содержащихся в растениях метаболитов, а не изомеров и/или гидролизатов, а также в целом в химии углеводов.

### **Методология и методы диссертационного исследования**

Работа выполнена с применением классических, современных и оптимизированных методов органического синтеза. Продукты реакции выделяли и очищали методами

экстракции, осаждения, перекристаллизации, тонкослойной, колоночной и *флэш*-хроматографии. Структуру и чистоту химически синтезированных соединений подтверждали спектроскопией ядерного магнитного резонанса на ядрах  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY корреляционными экспериментами, температурой плавления, ИК, УФ-спектроскопией, масс-спектрометрией высокого разрешения (ESI-MS), элементным анализом, поляриметрией, которые для природных веществ сравнивали с опубликованными в литературе описаниями соответствующих физико-химических характеристик этих соединений, показывая их полную идентичность.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Первый полный синтез природных сложных эфиров арилгликозидов, производных ваниллолозида и каллерианина, начиная из ванилина;
2. Практически значимая четырёхстадийная схема полного химического синтеза природных арилгликозидов, пригодная для их мультиграммового синтеза исходя из ванилина;
3. Первый полный синтез и дивергентный подход к полному синтезу природных арилглюкозидов, производных салициловой, гентизиновой и метлигентизиновой кислот, а также их 2-*O*-ацетатов;
4. Новые методы селективной 2-*O*→6-*O* миграции ацетильных групп в арилгликозидах и её ингибирования, и их применение в синтезе 2-*O*- и 6-*O*-ацетилпроизводных арилгликозидов.

#### **Достоверность результатов исследования**

Экспериментальные химические исследования проведены исходя из сертифицированных веществ с подтверждённой структурой. Для ранее известных продуктов синтеза физико-химические характеристики совпадают с литературными данными. Структуры новых химических соединений и физико-химические характеристики, полученные на современном сертифицированном оборудовании, не противоречат друг другу и отличаются от исходных веществ. При повторных проведениях химических реакций по стандартным или оригинальным методикам получались одинаковые продукты и результаты.

#### **Апробация работы**

Работа выполнялась при финансовой поддержке РФФИ («Аспиранты» № 20–33–90041, «мол\_а» №18–33–00365), РФФИ (№ 21–73–10211), ФГАОУ ВО НИ ТПУ (ВИУ-ИШХБТ-203–2020), в рамках гос. задания «Молодёжные лаборатории» (№ 075–03–2021–287/6).

Отдельные части работы докладывались и обсуждались на Всероссийских и Международных конференциях, по результатам которых опубликовано 8 докладов в сборниках конференций и 13 тезисов в сборниках материалов конференций. По теме работы опубликовано 2 статьи в *Journal of Natural Products* (Scopus, WOS — Q1), 1 статья в *Carbohydrate Research* (Scopus, WOS — Q2).

#### **Личный вклад**

Представленные в работе результаты получены при непосредственном участии автора. Автор произвёл литературный анализ в области выполняемой работы, внёс вклад в определение направления работы, постановку исследовательских задач и подготовку

научных публикаций по теме исследования. Автор самостоятельно осуществил более 90% химических экспериментов, включая выделение и очистку продуктов, произвёл структурную идентификацию соединений путём анализа полученных спектральных данных, и делегировал остальные студентам-участникам научного коллектива лаборатории «Химической инженерии и молекулярного дизайна» Исследовательской школы химических и биомедицинских технологий ФГАОУ ВО НИ ТПУ, над которыми осуществлял научное руководство.

### **Основное содержание работы**

Работа поделена на несколько разделов. Во введении описывается актуальность темы диссертации, её цели, задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость. Литературный обзор посвящён распространённости объектов исследования в природе, известных биологических исследованиях и подходах к химическому синтезу таких соединений или аналогов. Основной раздел состоит из 7 частей, которые последовательно описывают шаги, предпринятые для достижения поставленной перед автором цели в соответствии с определёнными задачами. В последнем разделе описаны проделанные эксперименты и физико-химические характеристики синтезированных веществ, после чего делаются выводы о результатах работы, приводятся списки сокращений и цитируемых источников.

## **1 Ретросинтетический анализ природных ацилированных по агликону арилгликозидов**

При разработке химического синтеза арилгликозидов в первую очередь необходимо выбрать наиболее рациональный путь получения целевых продуктов. Критериями выбора могут служить селективность, масштабируемость, доступность и цена субстратов, их химическая стабильность, количество стадий синтеза, предполагаемый выход. Для этого мы рассмотрели ретросинтетический анализ **сложных эфиров ваниллолозида** (Рисунок 1).

Сложноэфирную связь в агликоне можно сформировать двумя альтернативными путями: *путь a*, через углеводный синтон **I**, в котором присутствует кислород сложноэфирной связи и *путь b*, через синтон **II**, в котором нет кислорода сложноэфирной связи. Синтетический эквивалент синтона **I** — соединение **III** — природный арилгликозид ваниллолозид. В его структуре присутствует пять свободных гидроксилы, по которым возможно ацилирование. Поэтому, чтобы избежать получения смеси продуктов в результате ацилирования, вместо самого ваниллолозида необходимо использовать его защищённый аналог **IV**: в этой молекуле для ацилирования доступен единственный реакционный центр — бензиловый гидроксил в агликоне.

Синтон **V** в *пути a* — остаток карбоновой кислоты. Синтетическими эквивалентами **VI** такой частицы можно считать, сами кислоты или их галогениды. Так, ацилхлориды или бромиды, легко взаимодействуют со спиртами в мягких условиях с образованием сложноэфирной связи. Неактивированные же кислоты реагируют со спиртами хуже и требуют наличия специальных катализаторов (активаторов).

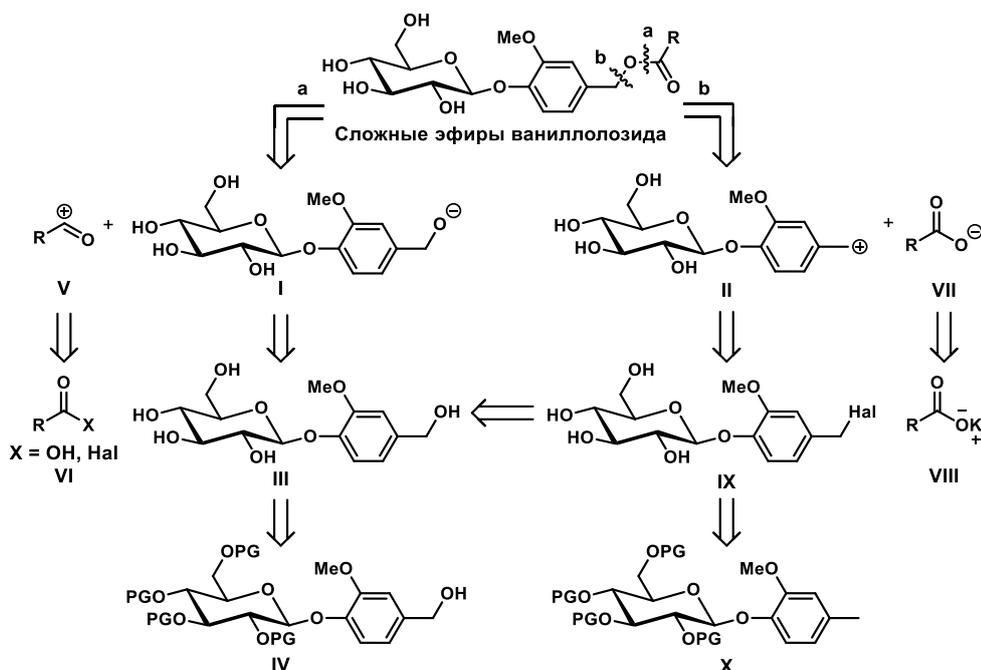


Рисунок 1

Согласно *пути b*, ацилирующий агент — синтон **VII**, синтетический эквивалент которого — соль карбоновой кислоты **VIII**. Синтону **II** можно поставить в соответствие синтетический эквивалент **IX**. Он может быть получен галогенированием метильной группы углевода **X**, либо путём нуклеофильного замещения бензильного гидроксила в соединении **III** на галоген. В любом случае, так же, как и в *пути a*, для селективного ацилирования остальные ОН группы гликозида **X** должны быть защищены.

Таким образом, при разработке методов ацилирования арилгликозидов мы рассматриваем два метода создания сложноэфирной связи в мягких условиях на основе синтонов **IV** или **X**. Для этого может подойти ацилирование спиртов карбоновыми кислотами или ацилхлоридами (Рисунок 1, *путь a*), либо получение галогенида с последующим его взаимодействием с солями карбоновых кислот (Рисунок 1, *путь b*). Обе молекулы, **IV** и **X**, при этом, — арилгликозиды, поэтому далее необходимо рассмотреть способы получения *O*-гликозидной связи (Рисунок 2).

Гликозидная связь может существовать в двух конфигурациях:  $\alpha$ - (аксиальная) и  $\beta$ - (экваториальная). В этой работе рассматриваются природные глюкозиды в  $\beta$ -конфигурации, поэтому необходимо выбрать метод гликозилирования и гликозильный донор, приводящий к стереоспецифичному получению именно  $\beta$ -аномера. Наиболее простой способ обеспечения  $\beta$ -селективности при гликозилировании — использование гликозильного донора с C-2 соучаствующей ацильной защитной группой. Это значит, что для молекул **III** и **X** можно предложить один синтон **XI** — гликозильный донор, у которого все защитные группы — ацильные остатки. Выбор ацильных защитных групп должен быть обоснован не только простотой использования и лёгкостью введения в молекулу, но и простотой удаления. Так, бензоильные защитные группы невозможно будет удалить без разрушения сложноэфирной связи в агликоне из-за их химической схожести.

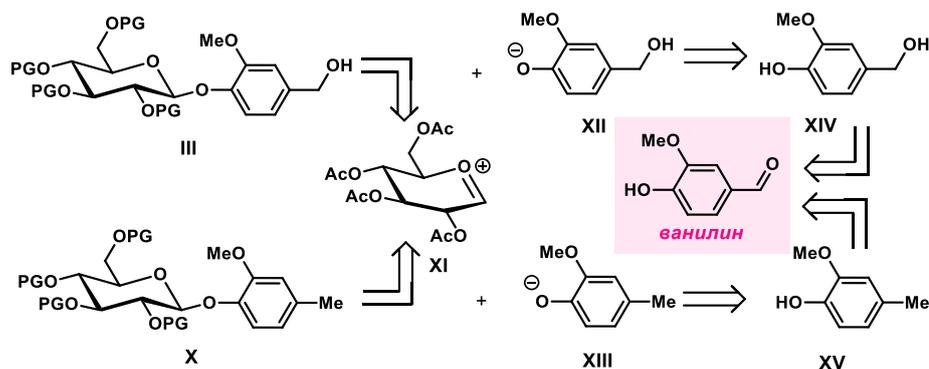


Рисунок 2

Трифторацетильные и хлороацетильные защитные группы же наоборот, слишком неустойчивы и могут удаляться во многих условиях многостадийного синтеза. Ацетильная группа (Ac-) — наиболее подходящий вариант ацильной за-

щиты: она достаточно стабильна в большинстве химических превращений, при этом, может селективно удаляться в присутствии других сложноэфирных групп.

Синтонам гликозильных акцепторов **XII** и **XIII** соответствуют синтетические эквиваленты **XIV** (ванилиновый спирт) и **XV** (креозол), соответственно. В соединении **XIV** присутствует два свободных гидроксильных: фенольный и спиртовой. При гликозилировании они будут иметь схожую реакционную способность и давать смесь продуктов. Спиртовую группу можно селективно защитить, либо получить уже после гликозилирования восстановлением соответствующего альдегида. Селективная защита спиртового гидроксильного в присутствии фенольного — нетривиальная задача, требующая отдельного исследования, поэтому, для получения **III** наиболее рационально использовать ванилин **XV**, с последующим восстановлением альдегидной группы после гликозилирования, а не ванилиновый спирт. В соединении **XV** присутствует только один гидроксил, проблем при гликозилировании быть не должно, и он также может быть получен из ванилина **XVI**. Важно отметить, что и карбоновые кислоты, содержащиеся в природных молекулах, рассматриваемых в этой работе, могут быть также получены из ванилина **XVI**.

Независимо от выбора синтетического пути, последней стадией получения целевых соединений будет дезацетилирование: во всех рассмотренных случаях используются защитные ацетильные группы, а целевые природные молекулы их не содержат. При этом важно использовать такие условия, в которых в реакцию вступают только ацетильные сложноэфирные группы, а другие сложноэфирные связи и гликозидная не затрагиваются. Для этого подходит переэтерификация в кислой среде при использовании мягкого реагента, разработанного в нашей научной группе: 37%  $\text{HCl}_{\text{aq.}}$ /EtOH/ $\text{CHCl}_3$  (об. 1:3:1).

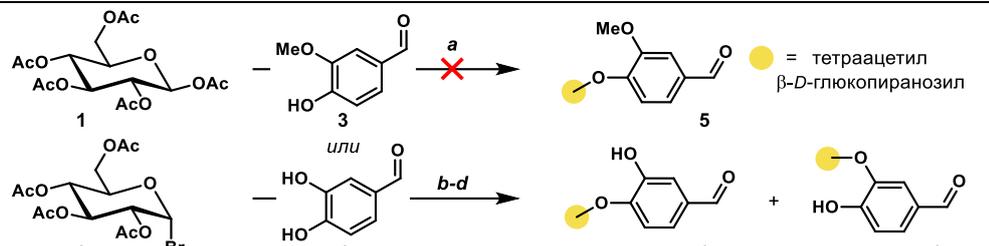
Таким образом, основные стадии в рассмотренных синтезах — это гликозилирование ароматических альдегидов (ванилина), этерификация (ацилирование) глюкозидов и удаление ацетильных защитных групп.

## 2 Гликозилирование фенолов, восстановление ароматических альдегидов

Гликозилирование фенолов проводили при помощи нескольких методов, используя гликозильные доноры **1** (пентаацетат  $\beta$ -D-глюкозы) или **2** ( $\alpha$ -ацетобромглюкозу, АБГ) (Таблица 1). Мы установили, что гликозилирование формилфенолов **3** и **4** гликозильным донором **1** с использованием кислоты Льюиса  $\text{VF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (метод *a*) не привело к желаемому

результату. Мы не наблюдали ни конверсии исходных соединений, ни образования целевых гликозидов. Для гликозильного донора **2** мы протестировали несколько различных условий гликозилирования.

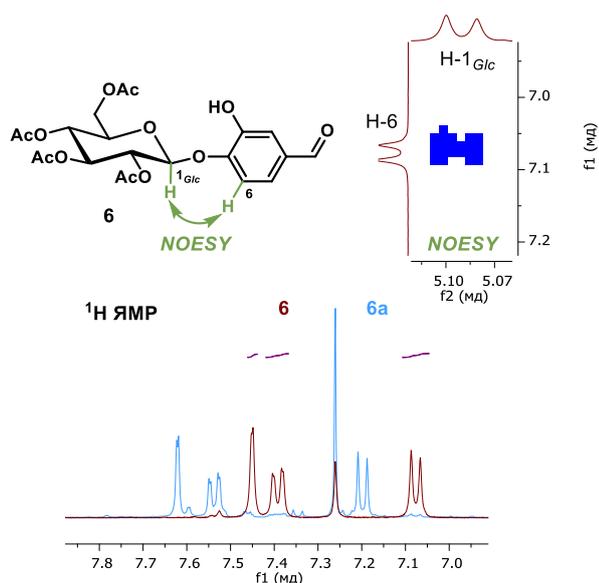
**Таблица 1** — результаты гликозилирования фенолов **3** и **4**



Гликозильный донор	Условия реакции	Фенол	Продукт, выход
<b>1</b>	<b>a</b> — $\text{VF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , $\text{Et}_3\text{N}$ , $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (абс.), > 72 ч	<b>3</b>	<b>5</b> , 0%
		<b>4</b>	<b>6</b> , 0%
<b>2</b>	<b>b</b> — $\text{Ag}_2\text{O}$ , хинолин, 2 ч	<b>3</b>	<b>5</b> , 77%
		<b>4</b>	<b>6</b> , 0%
	<b>c</b> — $\text{KOH}$ , ацетон, r.t. (~20–25 °C), 5–6 ч	<b>3</b>	<b>5</b> , 68%
		<b>4</b>	<b>6</b> , 44%
	<b>d</b> — $\text{K}_2\text{CO}_3$ , $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , $\text{H}_2\text{O}$ , ТВАС, $\Delta$ , 24 ч	<b>3</b>	<b>5</b> , 60%
		<b>4</b>	<b>6</b> , 10% + <b>6a</b> , 15%

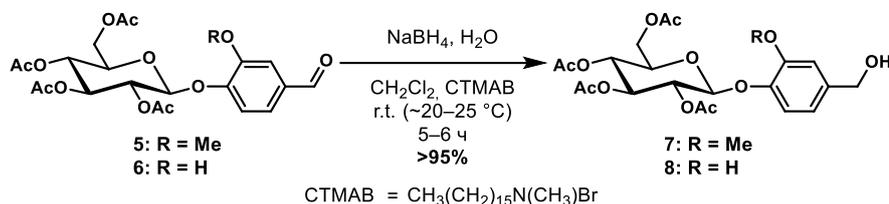
Реакция с ванилином **3** по методу Кёнигса-Кнорра с промотированием оксидом серебра(I) (метод **b**) привела к получению  $\beta$ -гликопиранозида **5** с высоким выходом (77%). Гликозилирование же фенола **4** в таких условиях не привело к образованию продукта. По-видимому, оксид серебра(I) легко окисляет протокатеховый альдегид **4** с образованием 1,2-хинона, который не вступает в реакцию гликозилирования. Реакция с гликозильным донором **2** по методу Михаэля в гомогенной среде со щёлочью (метод **c**) дала хороший результат для обоих альдегидов **3** и **4**, 68% и 44%, соответственно, однако гликозид **5** был получен с меньшим выходом, чем в реакции с оксидом серебра. Модификация этой реакции в двухфазной системе с применением катализатора фазового переноса тетрабутиламмония хлорида (ТВАС) и карбоната калия, вместо щёлочи (метод **d**), привела к ещё меньшим выходам гликозидов, при этом, для протокатехового альдегида **4** образовывалась смесь продуктов гликозилирования по обеим гидроксильным группам **6** и **6a** в примерено равном количестве (выходы 10% и 15%, соответственно). Для доказательства структуры **6** мы воспользовались методом корреляционной ЯМР спектроскопии NOESY, на котором видна корреляция между H-1 протоном углевода и H-6 протоном агликона, а также сравнили  $^1\text{H}$  ЯМР спектры продуктов **6** и **6a**, между которыми обнаруживается существенное различие в области сигналов ароматических колец (Рисунок 3).

Таким образом, мы установили, что наиболее рациональный выбор для гликозилирования ароматических альдегидов, — реакция по методу Михаэля со щёлочью (метод **c**), поскольку она подходит для субстратов различного строения, а используемый бромид **2** оказывается одновременно достаточно устойчив и реакционноспособен в этих условиях.



**Рисунок 3.** Доказательство структуры продукта гликозилирования протокатехового альдегида **6** с помощью NOESY и сравнение  $^1\text{H}$  ЯМР спектров **6** (бордовый цвет) и его изомера **6a** (синий цвет)

лей также упрощает выделение и контроль за ходом реакции: исходный гликозид и восстановленный продукт плохо растворяются в воде, а побочные неорганические продукты — в органических растворителях, поэтому обработка реакционной массы заключается в основном в отделении органической фазы и упаривании растворителя. Это позволяет получать спирты **7** и **8** с количественными выходами.



**Рисунок 4**

### 3 Получение природных $\omega$ -O-ациларилгликозидов производных ванилина

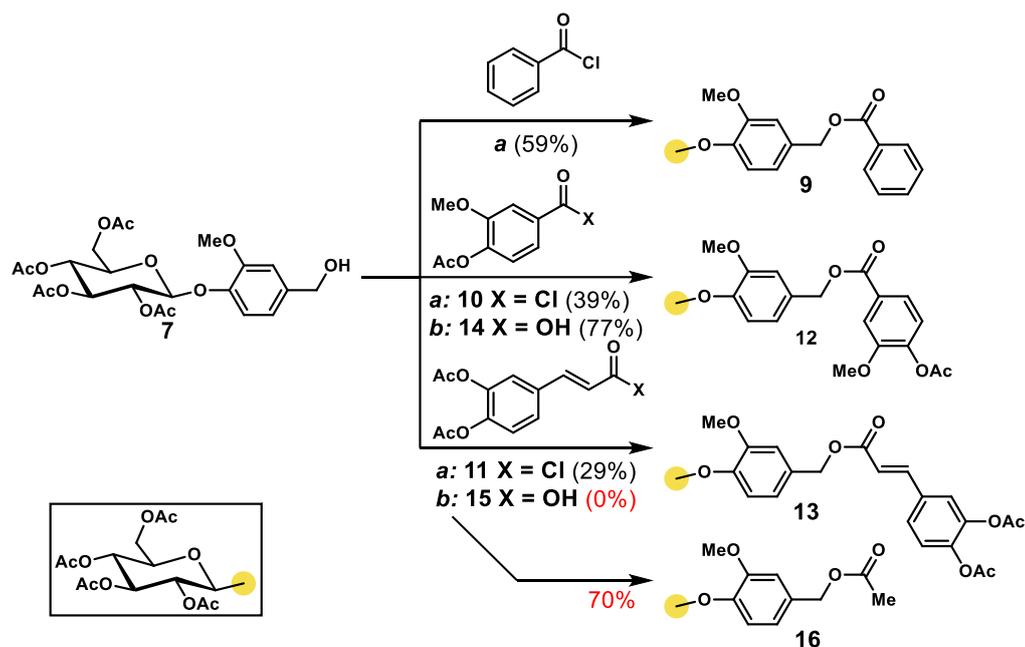
Для получения сложных эфиров природных гликозидов мы получали ацилирующие агенты и промежуточные кислоты из ванилина, не используя колоночную хроматографию: они были выделены и очищены только при помощи методов экстракции, осаждения, фильтрования и упаривания растворителей. Тетраацетат ваниллолозида **7** был ацилирован полученными ацилирующими агентами (Рисунок 5).

Ацилирование гликозида **7** коммерческим бензоилхлоридом (**BzCl**) с использованием пиридина (метод *a*) привело к образованию сложного эфира **9** со средним выходом (59%). Однако с синтезированными ацилхлоридами **10** и **11** выходы сложных эфиров **12** и **13** оказались вдвое меньше: 31% и 29%, соответственно. Мы наблюдали образование большого количества побочных продуктов, точное строение которых не устанавливалось. Тогда мы решили воспользоваться более мягкими реакционными условиями и провести

Для синтеза  $\omega$ -O-ацилированных (сложных эфиров по агликону) природных арилгликозидов, необходимо получить подходящие для ацилирования субстраты с доступной OH группой в агликоне. Для этого необходимо восстановить альдегидную группу в полученных гликозидах **5** и **6** (Рисунок 4).

Для восстановления альдегидной группы мы использовали борогидрид натрия в присутствии воды и катализатора фазового переноса. Такие условия реакции можно считать мягкими, поскольку при их использовании исключён гидролиз сложноэфирных защитных групп. Применение несмешивающихся растворите-

синтез по методу Стеглиха (метод *b*) — ацилирование спиртов кислотами, активированными DCC в присутствии DMAP. С использованием кислоты **14** мы получили желаемый продукт **12** с выходом 77% при отсутствии побочных продуктов. Однако с использованием кислоты **15** в этих же условиях вместо ожидаемого со-



**Рисунок 5.** Ацилирование тетраацетата ваниллозида **7**:  
*a* — пиридин,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (абс.), r.t. (~20–23 °C), 24 ч;  
*b* — DCC, DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (абс.), r.t. (~20–23 °C), 24 ч

единения **13**, образовался пентаацетат ваниллозида **16**, с высоким выходом (70%). Мы полагаем, что в таких условиях диацетат **15** неустойчив: от него отщепляется остаток уксусной кислоты, который оказывается более реакционноспособен и активируется DCC в первую очередь, ацилируя свободный гидроксил **7**.

Поскольку применение ацилхлоридов привело к довольно низким выходам, а метод Стеглиха не применим для некоторых субстратов, мы опробовали ацилирование бромидов, согласно *пути b* ретросинтетического анализа (Рисунок 6). Для этого спирт **7** бромировали  $\text{CBr}_4$  в присутствии  $\text{PPh}_3$  (реакция Аппеля) с получением бромпроизводного **17**. Такой метод для арилгликозидов применяется впервые, и это также первое получение бромида **17**. Соединение **17** оказалось довольно стабильным, и мы выделяли его *флэш*-хроматографией на силикагеле с количественным выходом, устанавливали его структуру и чистоту при помощи набора физико-химических методов. Ещё один продукт реакции бромирования соединения **7** — трифенилфосфоксид. Оказалось, что он не препятствует проведению следующей стадии превращений, поэтому бромид **17** в последующем мы использовали без выделения (*one pot*) для получения сложных эфиров **9**, **12–13** и **18–20**. Соли карбоновых кислот **VzOH**, **14–15**, **21–26** были получены *in situ* в растворе *N,N*-диметилформамида (DMФА) с помощью карбоната калия.

Ацилирование гликозида **17** бензойной кислотой **VzOH** привело к большему выходу гликозида **9** (86%), чем в ранее протестированных методах. Ацетилированные кислоты **14**, **15**, **21** также были введены в эту реакцию и дали сложные эфиры **12–13** и **18**, соответственно, с высокими выходами (74–95%) как при использовании чистого бромида **17**, так и *one pot* методом без выделения бромида **17**. Кроме того, незащищённые кислоты **22** и **24**, также успешно были использованы в этой реакции в качестве ацилирующих аген-

тов, что позволяет исключить дополнительные стадии защиты гидроксиллов кислот: соответствующие сложные эфиры **12a**, **13a**, **18a** образуются с количественными или близкими к ним выходами (91–95%). С таким же успехом по этому методу ацилировали бромид **17** метилированными кислотами **25–26** с получением соответствующих эфиров **19–20**. Все описанные  $\omega$ -*O*-сложные эфиры ваниллолозида **9**, **12**, **12a**, **13**, **13a**, **18**, **18a**, **19–20** получены нами впервые.

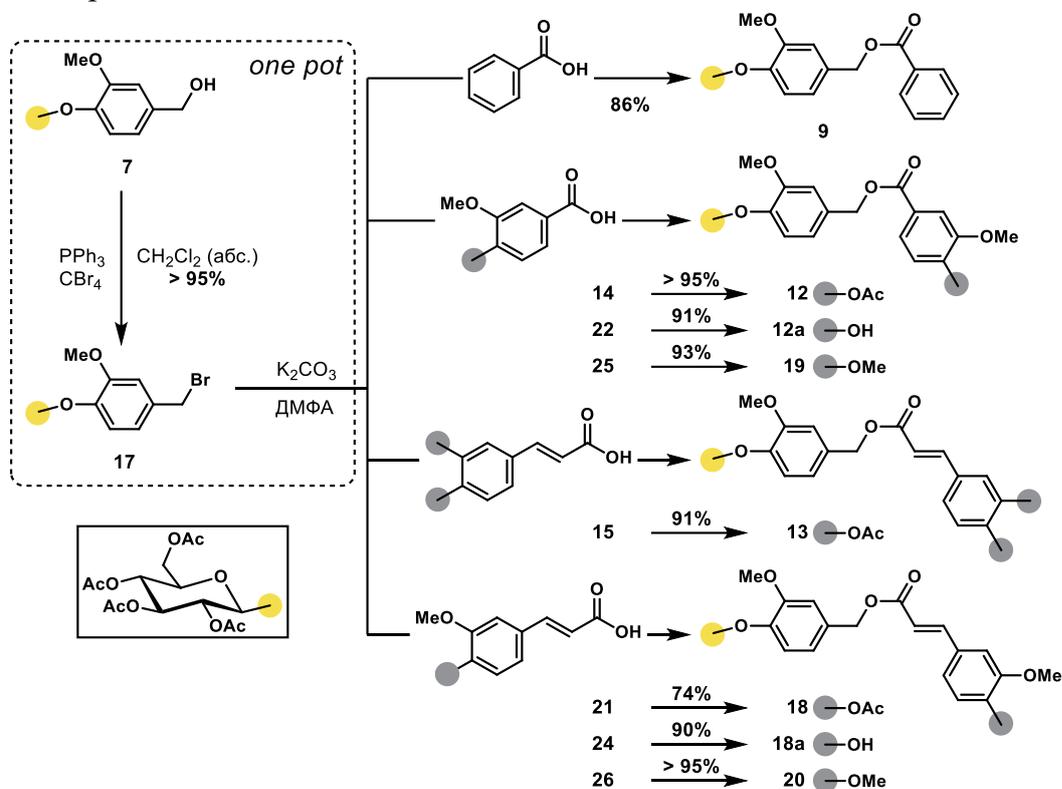


Рисунок 6

Таким образом, предложенный метод синтеза сложных эфиров подходит для получения широкого ряда защищённых природных гликозидов, позволяет отказаться от защиты фенольных гидроксиллов в ацилирующих агентах и сократить количество стадий синтеза, в которых требуется выделение, а значит и увеличить выходы целевых продуктов при снижении трудоёмкости их получения.

Для завершения синтеза природных  $\omega$ -*O*-ацилированных арилгликозидов полученные сложные эфиры **9**, **12–13**, **18–20** дезацетилировали (Рисунок 7). В процессе реакции гидроксильные группы дезацетируются последовательно, и для некоторых молекул удаётся выделить не только полностью незащищённые соединения **27–32**, но и 2-*O*-ацетилированные соединения **27a–32a** с небольшими выходами. Выходы гликозидов **27** и **30–32**, на стадии дезацетилирования составили 40–58%. Выходы соединений **28** и **29** оказались ниже, 26% и 22%, соответственно, что можно объяснить нестабильностью их сложноэфирных связей в условиях выделения. Так, было замечено, что реакция дезацетилирования гликозида **13** в описанных условиях протекает также, как и в случае других сложных эфиров (ВЭЖХ, ТСХ контроль), однако при последующем выделении нам не удалось получить высокие выходы гликозида **29**. Оказалось, что как при использовании

прямой, в том числе модифицированной уксусной кислотой или триэтиламино, или обращённо-фазовой колоночной, так и препаративной тонкослойной хроматографией соединение **29** разлагалось, то есть было нестабильным.

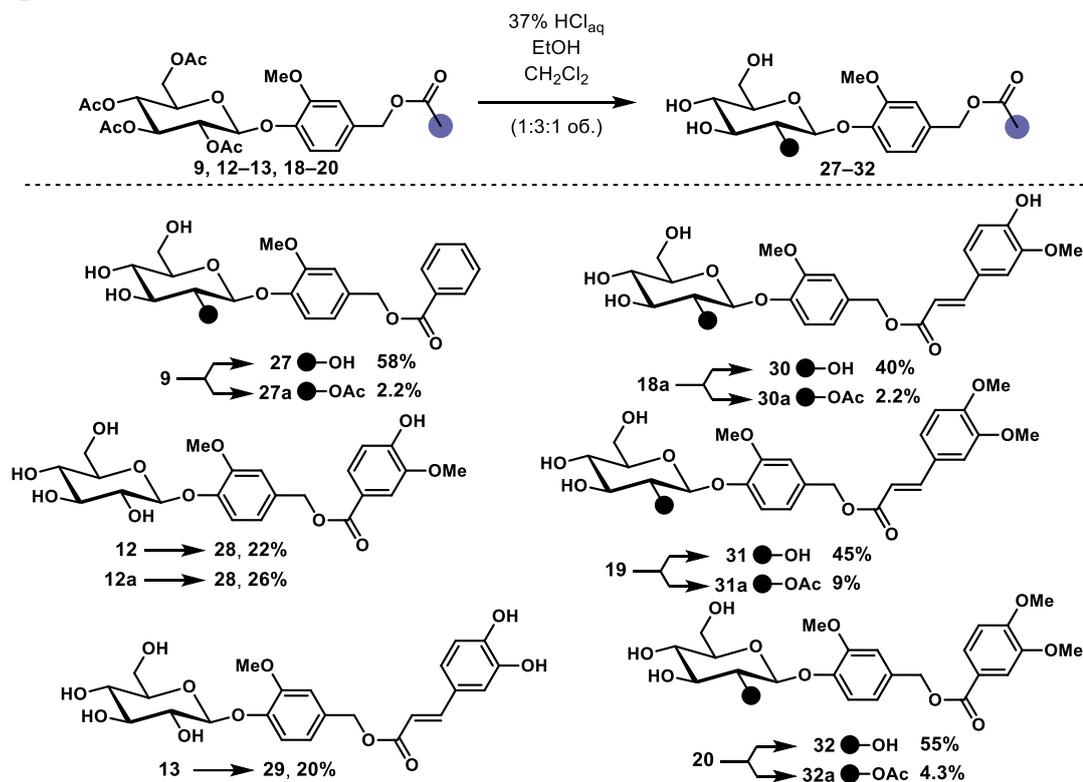


Рисунок 7

Все описанные соединения получены химическим путём впервые.

Кроме получения сложных эфиров, соединения **7** и **8** можно превратить в природные соединения **33** и **34** (Рисунок 8). Ваниллолозид **33** и каллерианин **34** не содержат в своём составе сложноэфирных групп, кроме ацетильных, поэтому депротекцию **7** и **8** можно проводить в основной среде, для чего подходит метод Земплена. Обычно такие реакции протекают с количественными выходами, что верно и для соединения **33**, однако глюкозид **34**, вероятно, образует стабильные сольваты с растворителями, и адсорбируется на катионообменных смолах, применяемых для нейтрализации реакционной массы, из-за чего возникают потери при выделении продукта.

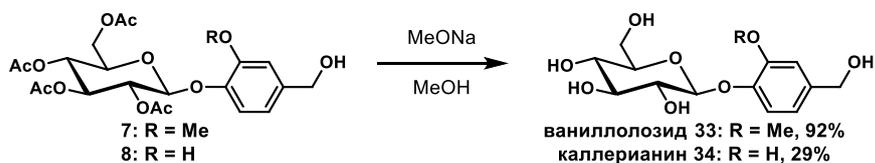


Рисунок 8

#### 4 Масштабирование полного синтеза сложных эфиров арилгликозидов, ацилированных по агликону

Одна из гипотез, заявленных в актуальности этой работы, — удобство масштабирования химического синтеза природных соединений, по сравнению с получением этих веществ из растительного сырья. Возможность масштабирования синтеза была показана на примере ω-О-ваниллоилваниллолозида **28**, по ранее разработанному методу, исходя из

АБГ **2** и ванилина **3**, с восстановлением альдегидной группы до спиртовой, её последующим бромированием и ацилированием солью ванилиновой кислоты **22** (Рисунок 9). Одновременно с этим мы предположили, что в большинстве применяемых реакций возможно заменить галогенсодержащий растворитель хлористый метилен на менее токсичный и более экологичный этилацетат, что и реализовали на этом этапе работы.

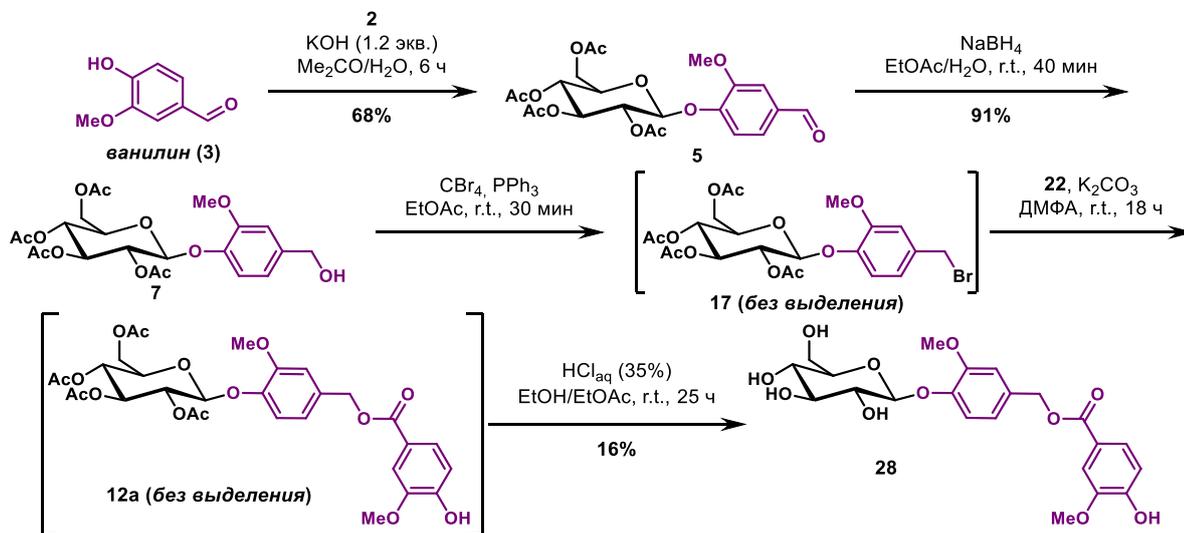


Рисунок 9

Так, при увеличении загрузки реакции гликозилирования до 1,59 г ванилина **3**, нам удалось получить чистый продукт **5** простым осаждением с даже большим, чем ранее выходом в 68%. При восстановлении альдегидов NaBH<sub>4</sub>, ранее мы применяли хлористый метилен и катализатор фазового переноса. Поскольку мы решили заменить растворитель на этилацетат, одновременно мы проверили и возможность отказаться от катализатора: растворимость воды, а значит и образующихся неорганических солей, как и водорода, в этилацетате должна быть выше, чем в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Реакция действительно протекала с образованием спирта **7** в отсутствие катализатора фазового переноса, причём с сокращением времени синтеза с 5 часов до 40 минут. Кроме того, при отсутствии катализатора исчезает необходимость промывать органический слой раствором соляной кислоты, что упрощает выделение конечного продукта, при сохранении высокого выхода 91%. Тетраацетат ваниллолозида **7** далее использовали для *one pot* синтеза в 3 стадии с образованием целевого дезацетилизованного эфира **28**. Замена CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> на этилацетат на стадии бромирования потребовала незначительного увеличения загрузки CBr<sub>4</sub> и PPh<sub>3</sub>. На стадии дезацетилирования же значительных изменений в ходе реакции нами предпринято или замечено не было. В результате такого синтеза нами было получено 405 мг целевого продукта **28** (16% в этой реакции и 11% в пересчёте на **3**).

Таким образом, предлагаемый метод синтеза действительно поддаётся масштабированию, а значит в перспективе может быть применён в производственных целях. Отказ от катализатора фазового переноса и хлористого метилена позволили сократить время получения целевых продуктов, уменьшить затраты на выделение промежуточных соединений и сделать процесс более экологичным (Рисунок 10).

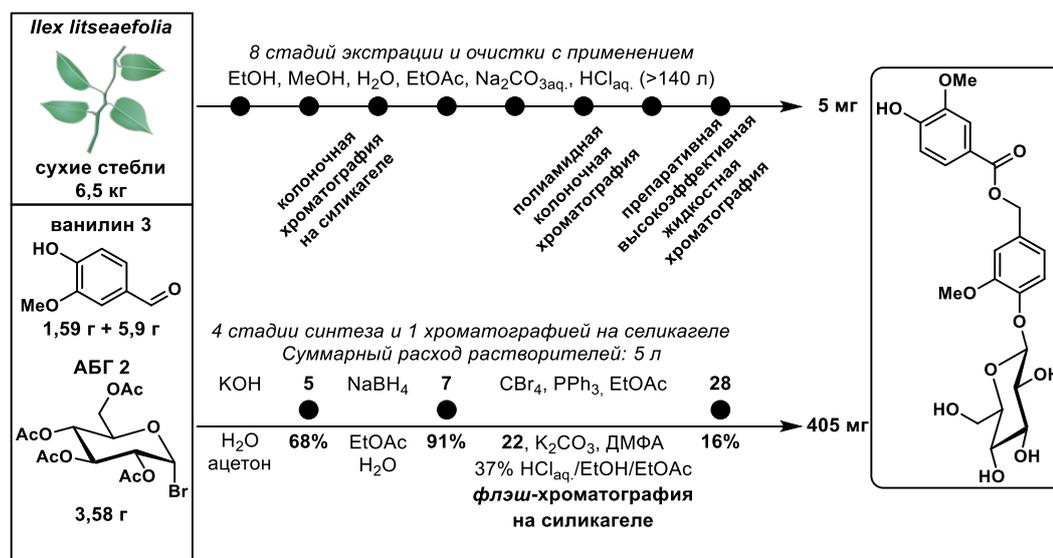


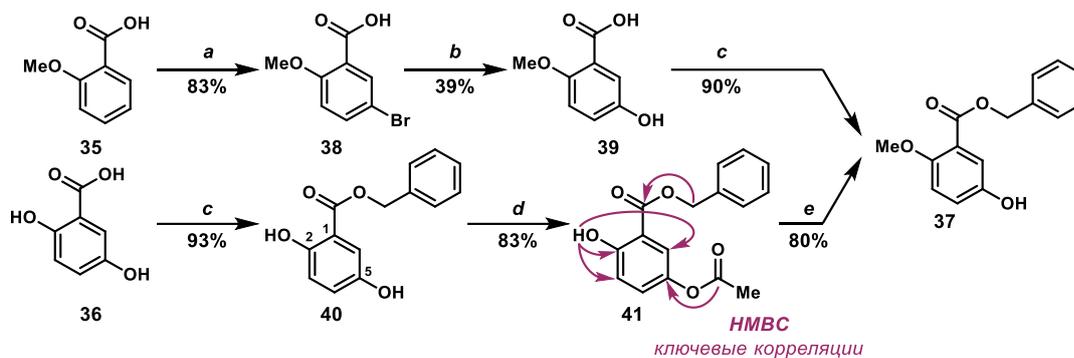
Рисунок 10

Разработанный нами синтетический метод получения гликозида **28** мы сравнили с известным методом выделения из стеблей растения *Ilex litseaefolia* (Zhang A.-L. и др. // *J. Nat. Prod.* 2005. Т. 68. № 10. С. 1531–1535.). При выделении использовалось 6,5 кг сухих побегов *I. litseaefolia*, сотни литров растворителей для экстракции и несколько видов колоночной хроматографии, в результате было получено 5 мг соединения **28**. В то же время, при реализации синтетического подхода мы применяли простые коммерчески доступные соединения, небольшое количество растворителей и только одну стадию колоночной хроматографии для выделения конечного продукта.

## 5 Синтез гликозидов бензиловых эфиров салициловых кислот

В синтезе производных ванилина мы сначала гликозилировали фенол и потом надстраивали сложный агликон. Возможна и обратная последовательность сборки гликозидов: для производных салициловой кислоты гликозилированию подвергали уже синтезированный сложноэфирный агликон. Для реализации такого подхода в качестве исходных соединений мы использовали метилсалициловую кислоту **35** или гентизиновую кислоту **36** (Рисунок 11).

Агликон природного гликозида трихозида **37** получали исходя из простого и легкодоступного соединения — 2-метоксибензойной кислоты **35**. Для этого в первую очередь кислоту **35** бромировали, с высокой селективностью (метод *a*, выход 83%) получая бромид **38**, в котором затем замещали бром на гидроксильную группу в присутствии катализатора [Cu(OH)<sub>2</sub>eda<sub>2</sub>] с образованием желаемой метилгентизиновой кислоты **39** со средними выходами (метод *b*, выход 39%). Важно отметить, что такой двухстадийный подход позволяет получать природную кислоту **39** в кратчайшие сроки и более эффективно, чем при использовании методов, описанных ранее. Бензиловые эфиры **37** и **40** получали из кислот **39** и **36**, соответственно, путём генерирования их солей *in situ* и алкилирования бензилбромидом (BnBr). Выходы в этих реакциях оказались высокими и составили около 90% (метод *c*).



**Рисунок 11.** Синтез бензиловых эфиров салициловых кислот: **a** —  $\text{Br}_2$ ,  $\text{AcOH}$ , r.t. ( $\sim 20\text{--}23\text{ }^\circ\text{C}$ ), 1 ч; **b** —  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $[\text{Cu}(\text{OH})_2\text{eda}_2]$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\Delta$ , 6 ч; **c** —  $\text{BnBr}$ ,  $\text{NaHCO}_3$ , ДМФА, r.t. ( $\sim 20\text{--}23\text{ }^\circ\text{C}$ ), 18 ч; **d** —  $\text{Ac}_2\text{O}$ , r.t. ( $\sim 20\text{--}23\text{ }^\circ\text{C}$ ), 24 ч; **e** — 1.  $\text{MeI}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , ацетон,  $\Delta$ , 4 ч, 2.  $\text{HCl}$ ,  $\text{EtOH}/\text{CHCl}_3$ , r.t. ( $\sim 20\text{--}23\text{ }^\circ\text{C}$ ), 7 ч

Мы реализовали и другой путь для синтеза агликона природного арилгликозида трихокарпина **37**. Для этого мы ацетилировали 5-ОН группу синтезированной бензилгентиизиновой кислоты **40** в уксусном ангидриде при комнатной температуре с образованием продукта **41** с высокой региоселективностью (метод **d**, выход 83%). Положение ацетильной группы мы подтверждали методами корреляционной 2D ЯМР спектроскопии, в том числе НМВС. Несмотря на то, что в соединении **40** одновременно содержится две фенольные группы, которые должны обладать схожей реакционной способностью, ацетилирование происходит селективно только по одному гидроксилу. По-видимому, бензильная сложноэфирная группа затрудняет реакцию по *орто*-гидроксилу и такой продукт не был обнаружен в реакционной массе. Метилирование соединения **41** и последующее селективное деацетилирование с использованием разработанной нами системы  $\text{HCl}/\text{EtOH}/\text{CHCl}_3$  позволило получить агликон **37** с хорошим выходом (метод **e**, выход 80%).

При сравнении двух путей синтеза **37**, получается, что общий выход в пересчёте на исходный субстрат лучше в случае синтеза из гентиизиновой кислоты **36** (62%), чем из метилсалициловой кислоты **35** (29%). Однако кислота **35** более доступна, и в синтезе из неё удаётся всего в 2 стадии получить кислоту **39**, для получения которой из **37** требуется ещё одна стадия гидролиза бензилового эфира.

Полученные бензиловые эфиры **37**, **40–41** и бензилсалицилат **42** далее гликозилировали (Рисунок 12). Эфир **40** по аналогии с альдегидом **4** подвержен окислению до неакционного 1,4-хинона в присутствии оксида серебра(I), поэтому метод Кёнигса-Кнорра не дал необходимый продукт. В то же время хороший результат гликозилирования **40** удалось получить, применяя  $\text{VF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  и  $\beta$ -пентаацетат глюкозы в качестве гликозильного донора с высоким выходом гликозида **43** (70%).

Остальные эфиры **37**, **41** и **42** гликозилировали при промотировании реакции оксидом серебра(I), с хорошими выходами гликозидов **44–46** (70–80%). С учётом того, что скорость этой реакции выше, чем при использовании трифторида бора, а щелочные условия реакции Михаэля могут способствовать гидролизу сложноэфирных связей, то именно модифицированный метод Кёнигса-Кнорра мы считаем предпочтительным для подобных соединений.

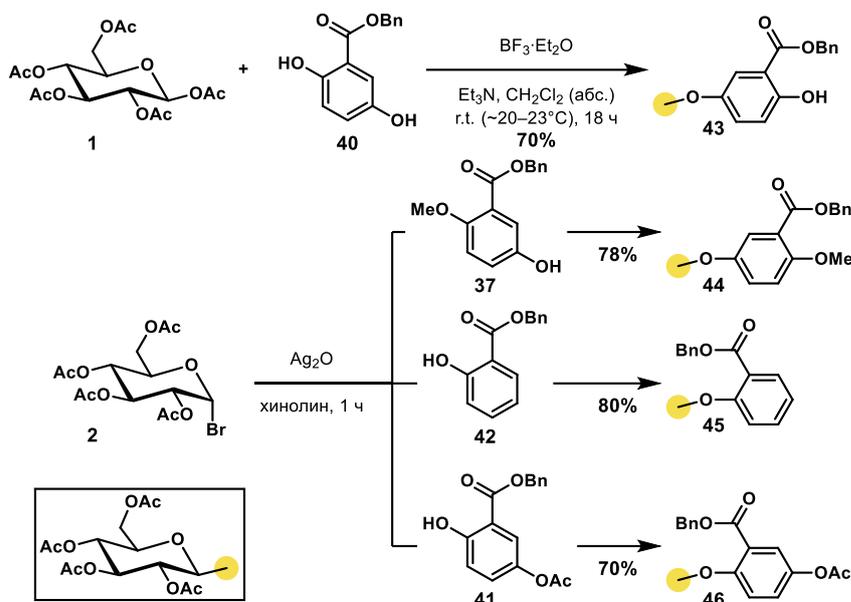


Рисунок 12

Как и производные ванилина, гликозиды бензиловых эфиров салициловой и гентизиновой кислот **43–46** в природе встречаются в неацетилированном виде. Для получения таких незащищённых продуктов мы применяли систему  $\text{HCl}/\text{EtOH}/\text{CHCl}_3$  (1:3:1 об.) с получением соответствующих соединений **47–50** с хорошими выходами (53–78%). При этом, нам удалось также останавливать реакцию на таком моменте, когда было возможно выделение 2-ОАс производных **47а–50а** этих гликозидов, благодаря чему мы получали их с выходами 9–30% (Рисунок 13).

Таким образом, мы разработали дивергентный метод препаративного синтеза природных арилгликозидов, бензиловых эфиров салициловой и гентизиновой кислот вместе с их 2-О-ацетилпроизводными. Структуры всех соединений

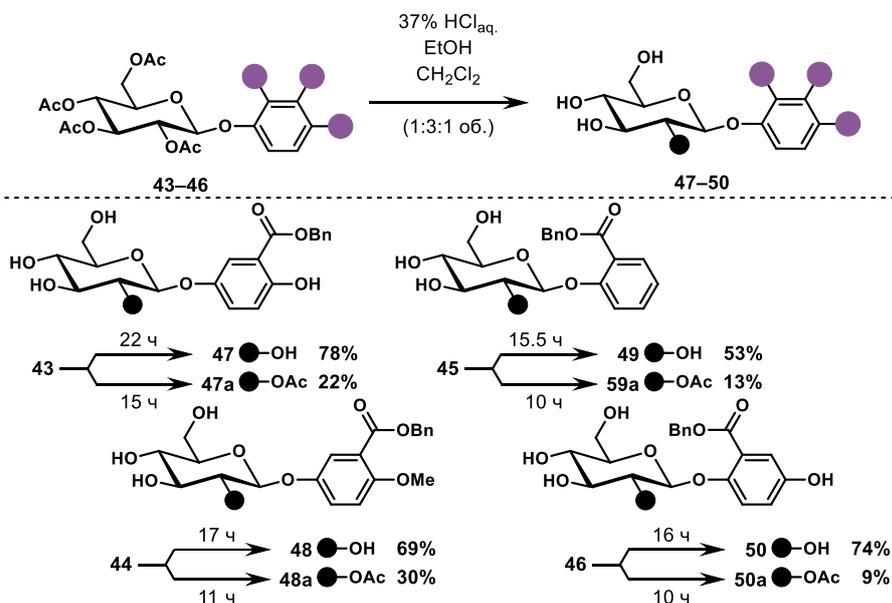


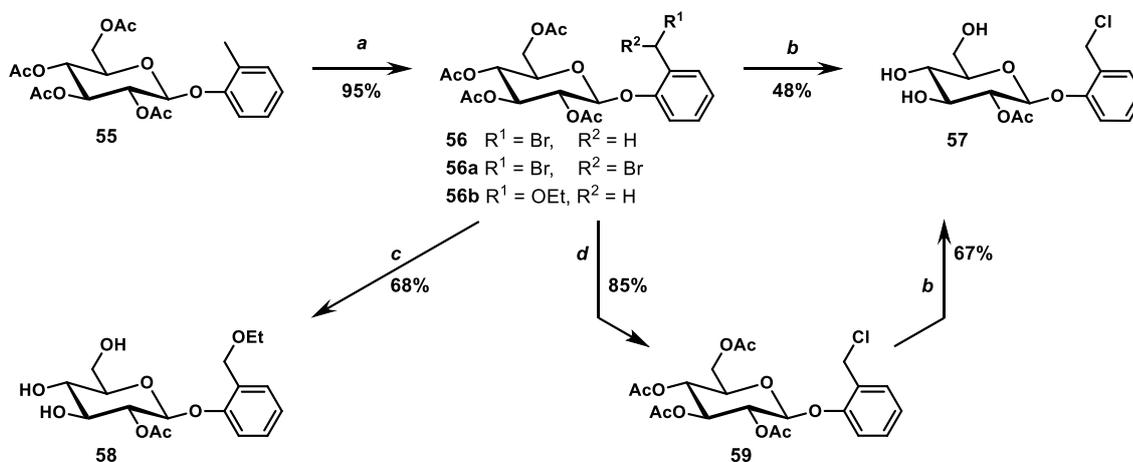
Рисунок 13

подтверждаются физико-химическими методами анализа и совпадают с литературными для ранее выделенных из растений веществ.

## 6 Синтез 2-О-ацетилсалицина. Миграция ацетильных групп по углеводной части арилгликозидов

Обнаружив возможность селективного получения 2-О-ацетиларилгликозидов с применением  $\text{HCl}/\text{EtOH}/\text{CHCl}_3$ , мы предположили, что её также можно использовать для получения природного гликозида 2-О-ацетилсалицина **51**. Однако дезацетилирование

тетраацетата салицина не привело к желаемому результату, селективность отсутствовала, и удалось выделить только сам салицин **52**. Поэтому мы рассмотрели другие пути синтеза. Так, известно, что помимо селективного дезацетилирования для получения 2-*O*-ацетилпроизводных арилглюкозидов существуют стратегии защитных групп с применением оловоорганических катализаторов. Основные минусы такого подхода — большое число стадий (защиты и депротекции) и использование производных олова, считающихся опасными даже в следовых количествах, из-за чего их стоит избегать при разработке лекарственных препаратов. Поскольку 2-*O*Ac и 6-*O*Ac производные арилглюкозидов могут оказать полезны для медицинского применения, мы решили разработать метод их синтеза, основываясь на применении реакции селективного дезацетилирования, а не оловоорганических соединений, используя в качестве исходного соединения *o*-крезилглюкозид **53** (Рисунок 14).

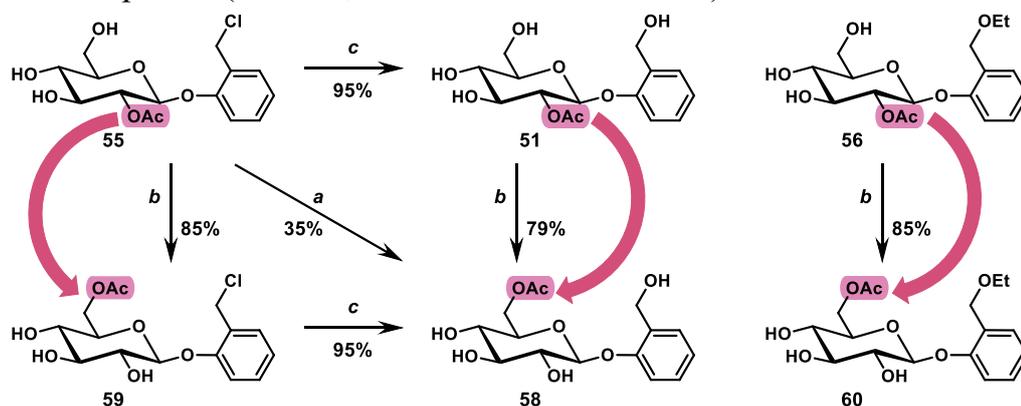


**Рисунок 14.** Синтез 2-*O*-ацетилглюкозидов: *a* —  $\text{Br}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $h\nu$ , 2 ч; *b* — 37%  $\text{HCl}_{\text{aq}}/\text{EtOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:3:1 об.), 30 °C, 8 ч; *c* — 47%  $\text{HBr}_{\text{aq}}/\text{EtOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:3:1 об.), 30 °C, 8 ч; *d* —  $\text{Me}_4\text{NCl}$ ,  $\text{MeCN}$ ,  $\Delta$ , 4 ч

Выбор этого исходного субстрата обосновывается ранее описанным ретросинтетическим анализом (*путь b*, **IX**  $\Rightarrow$  **III**, Рисунок 1). Поэтому в первую очередь полностью ацетилированный гликозид **53** мы бромировали радикально на свету с получением бромида **54**. Одновременно с основным бромопроизводным **54** образовывался дибромид **54a** (5%), от которого изначально мы пробовали избавляться перекристаллизацией из кипящего этанола. Однако мы установили, что таким образом теряется значительная часть бромида **54**: из-за высокой реакционной способности C–Br связи соединение реагирует с растворителем, в результате чего после кристаллизации образуется смесь целевого бромида **54** и тетраацетата этилсалицина **54b** — продукта реакции с этиловым спиртом. При очистке бромида **54** при помощи колоночной хроматографии на силикагеле было получено значительное количество тетраацетилсалицина. Поэтому, единственным способом эффективной очистки бромида **54** оказалась обращённо-фазовая хроматография на силикагеле- $\text{C}_{18}$ , что позволило выделить его практически количественно (метод *a*, 95%).

При попытке селективного удаления ацетильных групп из соединения **54** с использованием нашей системы  $\text{HCl}/\text{EtOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , неожиданно был получен продукт **55**, в котором бром заместился на хлор, со средним выходом (метод *b*, 48%). При замене кислоты в реакции дезацетилирования с  $\text{HCl}$  на  $\text{HBr}$ , основным продуктом в этой реакции оказался

2-*O*-ацетил этилсалицин **56**, в котором Br заместился на OEt группу, с довольно хорошим выходом (метод *c*, 68%). Для снижения реакционной способности брома в соединении **54** мы заменяли его на Cl с помощью тетраметиламмония хлорида (Me<sub>4</sub>NCl), что позволило получить хлорид **57** с высоким выходом (метод *d*, 85%). Из соединения **57** мы далее получали по разработанному нами методу селективного дезацетилирования 2-*O*-ацетат **55**, но уже с большими выходами, чем из бромида **54** (метод *b*, 67%). Стоит отметить, что это первое получение 2-*O*-ацетилированных арилгликозидов **54** и **56**. Далее, для получения природного 2-*O*-ацетил салицина **51** (Рисунок 15) необходимо было заменить хлор в соединении **55** на OH. Для этого часто используется реагент Ag<sub>2</sub>O–H<sub>2</sub>O (метод *a*). При применении этого реагента, мы наблюдали замещение Cl на OH-группу, но неожиданно одновременно с этим произошла миграция ацетильной группы 2-*O*→6-*O* с образованием фрагилина (6-*O*-ацетилсалицина) **58**. Выделение фрагилина **58** при этом было затруднено значительным количеством примесей других моноацетатов, а выход **58** составил лишь 35%. Мы предположили, что даже незначительные количества основания, которое может присутствовать в качестве примеси в Ag<sub>2</sub>O, который получали осаждением из AgNO<sub>3</sub> по реакции с KOH, может способствовать миграции. И действительно, при растворении 2-*O*-ацетилгликозидов **55** и **58** в смеси ацетонитрил-вода и добавлении небольшого количества насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub> (pH 7,5–8,0, метод *b*) миграция 2-*O*→6-*O* проходила достаточно быстро при комнатной температуре, и мы выделяли соединения **59** и **60** с хорошими выходами (около 85%, оба). Из соединения **59** с помощью оксида серебра(I) также можно синтезировать 6-*O*-ацетилсалицин **58**. Однако, помимо миграции, щелочная среда может способствовать полному отщеплению ацетильных групп: предотвратить этот процесс нам удалось добавлением уксусной кислоты к реакционной массе с получением из хлорида **59** спирта **58** (метод *c*, количественный выход).



**Рисунок 15.** Миграция ацетильных групп: *a* — Ag<sub>2</sub>O, ацетон, H<sub>2</sub>O, r.t. (~20–23 °C), 24 ч; *b* — NaHCO<sub>3</sub>, MeCN, H<sub>2</sub>O, r.t. (~20–23 °C), 3–3,5 ч; *c* — Ag<sub>2</sub>O, ацетон, H<sub>2</sub>O, AcOH, r.t. (~20–23 °C), 48 ч

Следуя той же логике, мы предположили, что добавлением уксусной кислоты можно ингибировать и миграцию ацетильных групп. И действительно, применив метод *c* (Рисунок 15) к хлориду **55**, мы получили 2-*O*-ацетилсалицин **51** с количественным выходом. На синтезированный таким образом гликозид **51** мы также воздействовали слабощелочной средой, с образованием его 6-ОАс изомера **58** с хорошим выходом (метод *b*, 79%).

Стоит отметить, что выходы по путям превращений хлорид **55** → спирт **51** → изомеризация (миграция ацетильной группы) **58** и хлорид **55** → изомеризация **59** → спирт **58** в пересчёте на две стадии синтеза из соединения **55** отличаются незначительно (75% и 80%, соответственно).

В сильнощелочной среде, в условиях метода Земплена, все этерифицированные полностью или частично глюкозиды **51**, **55–60** полностью дезацетируются до соответствующих салицина **52**, и впервые полученных этилсалицина **61** и хлорсалицина **63** (Рисунок 16).

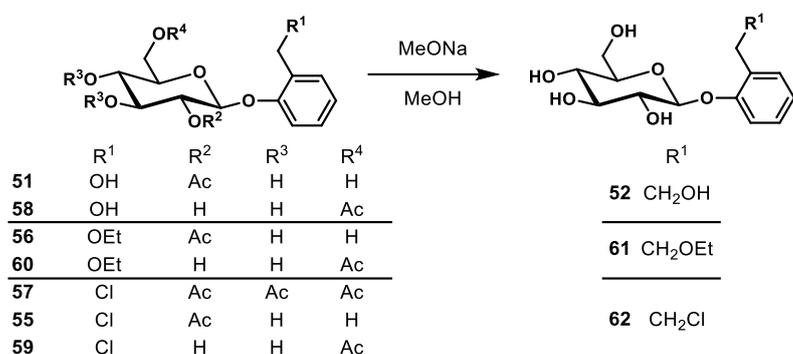


Рисунок 16

Таким образом, поведением ацильных групп в реакциях возможно управлять, изменяя pH реакционной среды. Так, кислотный катализ приводит к селективному удалению только ацетильных групп из арилглюкозидов, при этом в зависимости от времени воздействия эту реакцию возможно останавливать для выделения довольно устойчивых 2-*O*-ацетилпроизводных. Слабощелочная среда при этом позволяет осуществлять 2-*O*→6-*O* миграцию ацетильной группы, в то время как сильнощелочная среда приводит к образованию полностью дезацетилированных углеводов.

Также важно упомянуть, что по разработанному нами методу удалось впервые синтезировать глюкозиды **58–60**, и этилсалицин **61**. Соединение **56** и **60** встречается лекарственном растении *Alangium chinense*, а значит изомеры **56** и **60** также могут быть метаболитами этого растения и проявлять биологическую активность.

### Выводы

1. Предложен метод полного синтеза сложных эфиров арилгликозидов производных ванилина ацилированных по агликону из простых и легкодоступных субстратов и впервые получен ряд природных соединений.

2. Показана возможность масштабирования химического синтеза сложных эфиров арилгликозидов на примере ω-*O*-ваниллоилваниллолозида (литсеафолозида В), без применения хлорированных растворителей и только одной колоночной хроматографией, с общим выходом 11% на 4 стадии, что намного эффективнее выделения из *Plex litseaeifolia*.

3. Впервые предложен дивергентный метод полного синтеза природных арилглюкозидов, бензиловых эфиров салициловой и гентизиновой кислот вместе с их 2-*O*-ацетилпроизводными.

4. Предложен способ ингибирования миграции ацетильных групп в синтезе углеводов в присутствии уксусной кислоты. Это позволило осуществить первый полный синтез природного гликозида 2-*O*-ацетилсалицина без применения оловоорганических соединений.

5. Определено, что слабощелочная среда (pH 7,5–8,0) способствует 2-*O*→6-*O* миграции ацетильных групп в синтезе гликозидов. При этом не происходит иных изменений химической структуры веществ и целевые продукты образуются селективно с высокими выходами.

**Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:**

1. **Avetyan, D. L.**, Shatskiy, A., Kärkäs, M. D. and Stepanova, E.V. Scalable Total Synthesis of Natural Vanillin-Derived Glucoside  $\omega$ -Esters. // *Carbohydrate Research*. — 2022. — Vol. 522. — P. 108683. doi: 10.1016/j.carres.2022.108683
2. Fedorova D. D., Nazarova D. S., **Avetyan D. L.**, Shatskiy A., Belyanin M. L., Karkas M. D., Stepanova E. V. Divergent Synthesis of Natural Benzyl Salicylate and Benzyl Gentsiate Glucosides // *Journal of Natural Products*. — 2020 — Vol. 83 — № 10. — P. 3173–3180. doi: 10.1021/acs.jnatprod.0c00838
3. Romanova D. A., **Avetyan D. L.**, Belyanin M. L., Stepanova E. V. Synthesis of *Salicaceae* Acetyl Salicins Using Selective Deacetylation and Acetyl Group Migration // *Journal of Natural Products*. — 2020 — Vol. 83 — № 4. — P. 888–893. doi: 10.1021/acs.jnatprod.9b00570
4. Аверкович Я.А., Аветян Д.Л. Синтез сложных эфиров каллерианина // Материалы XXIII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых имени выдающихся химиков Л.П. Кулёва и Н.М. Кижнера. В 2 томах. Том 2 (г. Томск, 16–19 мая 2022 г.) / Томский политехнический университет. — Томск : Изд-во Томского политехнического университета, 2022 — с. 309
5. Avetyan D. L. Synthetic approaches to the preparation of natural acyl aryl glycosides // Химия и химическая технология в XXI веке: материалы XXII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых имени выдающихся химиков Л.П. Кулёва и Н.М. Кижнера, посвященной 125-летию со дня основания Томского политехнического университета. В 2 томах, Томск, 17–20 Мая 2021. — Томск: ТПУ, 2021 — Т. 2 — С. 180–181
6. Avetyan D. L., Stepanova E. V. Natural aryl glycosides synthesis: vanilloloside, its analogues and esters // EUROCARB XX: poster abstracts, Лейден, 30 June–4 July 2019. — Leiden: Leiden University, 2019 — p. 13
7. Аветян Д. Л., Степанова Е. В. Разработка методов синтеза ацилпроизводных гликозида ванилинового спирта и его аналогов // Фундаментальная гликобиология: сборник материалов IV Всероссийской конференции, Киров, 23–28 Сентября 2018. — Киров: Издательство ВятГГУ, 2018 — С. 23–28
8. 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.
9. Avetyan D. L., Stepanova E. V. Synthesis of calleryanin and its vanilloyl ester // 19th European Carbohydrate Symposium: Scientific Program and Abstract Book, Barcelona, July 2–6, 2017.— p. 643
10. Avetyan D. L. Synthesis of Natural Aryl Glycosides, Vanillyl and 3,4-Dihydroxybenzoyl Alcohols Derivatives// 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
11. 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

12. 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
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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
17. 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
18. 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
19. 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
20. 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
21. 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
22. Avetyan D. L., Stepanova E. V. Synthesis of Natural Phenolglycosides, Vanilloloside Derivatives // Current topics in Organic Chemistry: Book of Abstracts of Siberian Winter Conference, Sheregesh, March 20–26, 2015. — Novosibirsk: NSU, 2015 — p. 102
23. Avetyan D. L., Stepanova E. V. Synthesis of Natural Phenolic Glycosides Derivatives of Vanilloloside // Органическая химия сегодня: материалы IV Международной конференции молодых учёных, Санкт-Петербург, 23–25 Сентября 2014. — Санкт-Петербург: ЛЕМА, 2014 — С. 31
24. 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