



«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Институт физики высоких технологий
Направление подготовки 19.03.01 Биотехнология
Кафедра биотехнологии и органической химии

БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА

Тема работы
Синтез природных арилгликозидов, производных ванилинового и 3,4-дигидроксibenзилового спиртов

УДК 661.12:547.918:661.725.8

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д21	Аветян Давид Людвигович		04.06.2016

Руководитель

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ст. преп. каф. БИОХ	Степанова Е. В.	к.х.н.		04.06.2016

КОНСУЛЬТАНТЫ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент каф. менеджмента	Верховская М. В.	к.э.н., доцент		04.06.2016

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ассистент каф. ЭБЖ	Немцова О. А.			04.06.16

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Зав. кафедрой	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Зав. каф. БИОХ	Краснокутская Е.А.	д.х.н., профессор		

*Планируемые результаты обучения
по ООП 19.03.01 «Биотехнология» (бакалавр)
профиль «Биотехнология»*

Код ре- зуль- тата	Результат обучения (выпускник должен быть готов)
<i>Общекультурные компетенции</i>	
P1	Способность самостоятельно совершенствовать и развивать свой интеллектуальный, общекультурный и профессиональный уровень, добиваться нравственного и физического совершенствования своей личности
P2	Готовность к кооперации с коллегами для выполнения научно-исследовательских и научно-производственных работ, в том числе интернациональных; способность проявлять инициативу, личную ответственность; быть коммуникабельным.
P3	Демонстрировать понимание вопросов устойчивого развития современной цивилизации, безопасности и здравоохранения, юридических аспектов, ответственности за инженерную деятельность, влияние инженерных решений на социальный контекст и социальную среду
<i>Профессиональные компетенции</i>	
P4	Способность к овладению базовыми знаниями в области базовых естественных и технических наук, применение их в различных видах профессиональной деятельности
P5	Понимать сущность и значение информации в развитии современного информационного общества, быть готовым к использованию в профессиональной деятельности информационных и коммуникативных технологий
P6	Быть способным к планированию, проведению теоретических и экспериментальных исследований, обработке полученных результатов и представлению их в форме, адекватной задаче
P7	Быть способным к организационно-управленческой и инновационной деятельности в биофармацевтической области, демонстрировать знания для решения проблем устойчивого развития

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



Институт физики высоких технологий
Направление подготовки 19.03.01 Биотехнология
Кафедра биотехнологии и органической химии

УТВЕРЖДАЮ:

Зав. кафедрой БИОХ

Е.А. Краснокутская 08.02.2016 Краснокутская Е.А.
(Подпись) (Дата) (Ф.И.О.)

ЗАДАНИЕ

на выполнение выпускной квалификационной работы

В форме:

бакалаврской работы

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

Студенту:

Группа	ФИО
4Д21	Аветян Давид Людвигович

Тема работы:

Синтез природных арилгликозидов, производных ванилинового и 3,4-дигидроксибензилового спиртов	
Утверждена приказом директора (дата, номер)	3084/с от 21.04.2016

Срок сдачи студентом выполненной работы:	07.06.2016
--	------------

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

Исходные данные к работе <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>	Получение природных арилгликозидов и их сложных эфиров; вид сырья – химические реактивы; требования к продукту – чистота и соответствие структуре; при работе с токсичными веществами необходимо использовать перчатки, очки, спецодежду; при выполнении работ требуется соблюдение правил пожарной безопасности и техники безопасности
---	--

Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов <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>	1. Литературный обзор 2. Исследовательская часть 3. Экспериментальная часть 4. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение 5. Социальная ответственность 6. Заключение
--	---

Перечень графического материала <i>(с точным указанием обязательных чертежей)</i>	Приложение А. Спектры ЯМР ¹³C Приложение В. Спектры ЯМР ¹H
--	--

Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы <i>(с указанием разделов)</i>

Раздел	Консультант
Финансовый менеджмент	Верховская Марина Витальевна, доцент каф. менеджмента
Социальная ответственность	Немцова Ольга Александровна, ассистент кафедры ЭБЖ

Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику	08.02.2016
--	------------

Задание выдал руководитель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Старший преподаватель каф. БИОХ	Степанова Елена Владимировна	к.х.н.		08.02.2016

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д21	Аветян Давид Людвигович		08.02.2016

Реферат

Выпускная квалификационная работа: 97 с., 15 рис., 17 табл., 69 источников, 2 прил.

Ключевые слова: арилгликозиды, гликозиды, производные ванилинового спирта, производные 3,4-дигидроксibenзилового спирта, гликозилирование, деацилирование.

Объект исследования: арилгликозиды.

Цель работы: Разработка методов синтеза природных арилгликозидов, производных ванилинового и 3,4-дигидроксibenзилового спиртов.

В результате исследования разработаны методы синтеза и на их основе получены арилгликозиды, производных ванилинового и 3,4-дигидроксibenзилового спиртов.

Область применения: Фармакология, медицина, химия углеводных соединений.

Значимость работы: Впервые были синтезированы арилгликозиды, производные ванилинового и 3,4-дигидроксibenзилового спиртов. Имеется возможность наработки необходимого количества для фармакологического изучения арилгликозидов с потенциальной фармакологической активностью по разработанному методу синтеза. В будущем планируется на основе разработанной схемы синтеза получить новые арилгликозиды с потенциальной фармакологической активностью и провести исследования на биологическую активность ранее полученных и новых соединений.

Список сокращений

АБГ – ацетобромоглюкоза, 2,3,4,6-тетра-О-ацетилглюкопиранозилбромид

ВКР – выпускная квалификационная работа

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

ДФПГ – дифенилпикрилгидразил

НТИ – научно-техническое исследование

ПДК – предельно допустимая концентрация

ТСХ – тонкослойная хроматография

ЯМР – ядерный магнитный резонанс

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

СТМАВ – цетилтриметиламмоний бромистый

DCC – 1,3-Дициклогексилкарбодиимид

DIAD – диизопропил азодикарбоксилат

DMAP – диметиламинопиридин

DMTSTFB – диметил(метилтио)сульфоний тетрафтороборат

Et – этил (CH_3CH_2-)

Me – метил (CH_3-)

NBS – *N*-бромсукцинимид

Ph – фенил (C_6H_5-)

Pip – пиперидин

Pu – пиридин

TMSOTf – триметилсилил трифлат

Оглавление

Введение.....	13
1. Природные арилгликозиды, сложные эфиры ванилинового и 3,4-дигидроксibenзилового спиртов, их свойства, нахождение в природе и способы синтеза. Литературный обзор.....	15
1.1 Арилгликозиды в природе	15
1.2 Синтез природных арилгликозидов	19
1.2.1 Методы гликозирования	19
1.3 Восстановление альдегидной группы.....	22
1.4 Ацетилирование в синтезе арилгликозидов	23
1.5 Удаление ацетильных защитных групп.....	23
2. Синтез природных арилгликозидов, производных ванилинового и 3,4-дигидроксibenзилового спиртов. Разработка общих схем синтеза	25
2.1 Ретросинтетический анализ природных арилгликозидов.....	25
2.2 Синтез агликонов и ацилирующих агентов	28
2.3 Получение природного гликозида ваниллолозида	29
2.4 Получение пер-ацетата каллерианина	30
2.5 Синтез сложных эфиров ваниллолозида	32
3. Экспериментальная часть	35
3.1 Синтез агликонов	35
3.2 Синтез гликозидов	38
3.3 Модификация полученных гликозидов	40
3.4 Дезацетилирование полученных арилгликозидов.....	43
4. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение.....	46
4.1 Потенциальные потребители результатов исследования	46
4.1.1 Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения.....	47
4.1.2 SWOT-анализ	48
4.2 Планирование научно-исследовательских работ	49
4.2.1 Структура работ в рамках научного исследования.....	49
4.2.2 Определение трудоемкости выполнения работ.....	51
4.3 Бюджет научно-технического исследования (НТИ)	53
4.3.1 Расчет материальных затрат НТИ.....	53
4.3.2 Расчет затрат на оборудование для научно-экспериментальных работ.....	55
4.3.3 Основная заработная плата исполнителей темы	56
4.3.4 Дополнительная заработная плата исполнителей темы	58

4.3.5	Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления).....	58
4.3.6	Накладные расходы.....	59
4.3.7	Формирование бюджета затрат научно-исследовательского проекта	59
4.4	Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования.....	60
5.	Социальная ответственность	62
5.1	Производственная безопасность	62
5.1.1	Анализ вредных производственных факторов	62
5.1.2	Воздействие вредных веществ	63
5.1.3	Недостаточная освещенность.....	68
5.1.4	Шум.....	68
5.1.5	Неблагоприятные условия микроклимата	69
5.2	Анализ опасных производственных факторов.....	70
5.2.1	Пожарная безопасность	70
5.2.2	Электробезопасность	70
5.3	Экологическая безопасность	71
5.4	Организационные мероприятия обеспечения безопасности	72
5.5	Безопасность в чрезвычайных ситуациях	74
5.6	Особенности законодательного регулирования проектных решений.....	75
	Заключение.....	77
	Список литературы.....	78
	Список публикаций.....	84
	Приложение А. Спектры ЯМР ^{13}C	86
	Приложение В. Спектры ЯМР ^1H	91

Введение

Актуальность работы. В последнее время большое внимание уделяется лекарственным препаратам, изготовленным на основе растительного сырья. Малая токсичность и высокая эффективность делают такие препараты 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 арилгликозидов, производных ванилинового и 3,4-дигидроксibenзилового спиртов.

Объектом исследования являются арилгликозиды.

Предметами исследования являются арилгликозиды с ванилиновым и 3,4-дигидроксibenзиловыми спиртами в качестве агликонов и их сложные эфиры.

Научная новизна. Впервые разработана схема синтеза природных арилгликозидов, производных ванилинового и 3,4-дигидроксibenзилового спиртов. Впервые осуществлен их синтез, а также синтез их сложных эфиров. Кроме того, впервые получены не упоминавшиеся ранее в литературе аналоги природных арилгликозидов.

Практическая значимость. Разработаны синтетические методы получения арилгликозидов, которые в дальнейшем могут быть использованы для изучения на наличие биологической активности. Исследование этих соединений открывает новые перспективы для создания на их основе высокоэффективных лекарственных препаратов.

Апробация работы. Отдельные части работы докладывались и обсуждались на XVII Международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных «Химия и химическая технология в XXI веке», посвящённой 120-летию Томского политехнического университета (Томск, 2016 г.); Восьмой национальной конференции студентов «Инновации и предпринимательство» (The 8th National Conference of Undergraduates on Innovation and Entrepreneurship) (Харбин, Китай, 2015 г.); XVI Международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных «Химия и химическая технология в XXI веке», доклад «Синтез арилгликозидов, сложных эфиров ванилинового спирта», (Томск, 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 школо-конференции с международным участием «Достижения и проблемы современной химии» (Санкт-Петербург, 2014 г.).

1. Природные арилгликозиды, сложные эфиры ванилинового и 3,4-дигидроксibenзильового спиртов, их свойства, нахождение в природе и способы синтеза. Литературный обзор

1.1 Арилгликозиды в природе

Народная медицина является одним из самых древних, распространённых и известных способов лечения болезней с помощью растений, их экстрактов и других природных материалов. Она до сих пор применяется для лечения болезней и во многих современных странах. Путём исследования лекарственного растения можно выяснить, какое содержащееся в нём вещество вносит основной вклад в оказываемый растением лечебный эффект. К таким веществам зачастую относятся арилгликозиды.

Так, например, самым известным гликозидом, на основе которого был изобретён аспирин (ацетилсалициловая кислота), является салицин (рис. 1) [1, 2], изначально выделенный из растений семейства ивовых (*Salicaceae*), которые издавна известны своими противовоспалительными и анальгизирующими свойствами [3].

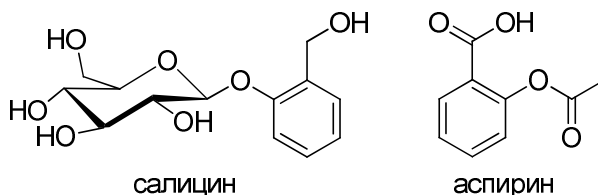


Рисунок 1. Химические структуры салицина и аспирина

Кроме этого семейства, гликозиды были обнаружены в растениях семейств *Orchidaceae*, *Lamiaceae*, *Nelumbo* и других. Так, из стеблей дендробиума чётковидного (*Dendrobium moniliforme*, семейство орхидные), применяемого в китайской народной медицине в качестве жаропонижающего и слюноотделительного средства, был впервые выделен ваниллолозид **1** (рис. 2), наряду с дендрозидами А, С и F, и дендромонолизидом Е [4]. По результатам биологических тестов было выявлено, что ваниллолозид стимулирует пролиферацию В-лимфоцитов, и ингибирует пролиферацию Т-лимфоцитов, что имеет своё отражение на иммунитете организма млекопитающих.

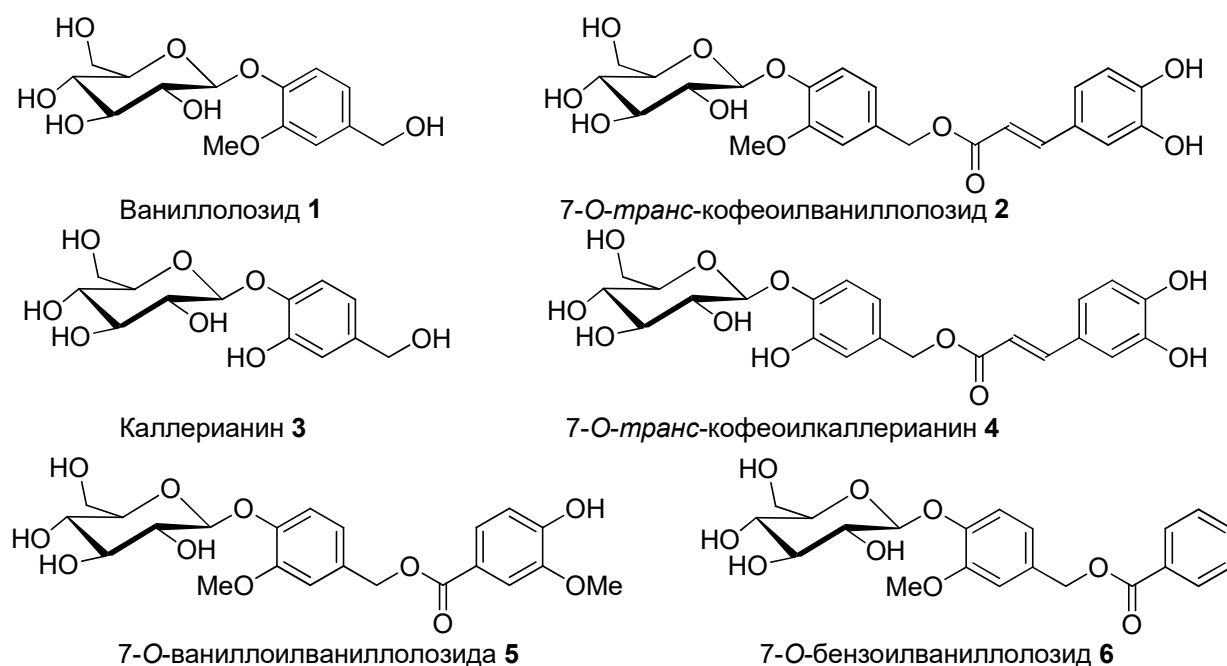


Рисунок 2. Целевые арилгликозиды

Ещё одним не менее интересным растением является лотос орехоносный (*Nelumbo nucifera*, семейство лotosовые), из тычинок которого в работе [5] авторы также выделили ваниллолозид **1**. Это растение распространено и используется в Азии при лечении различных заболеваний желудочно-кишечного тракта, бессонницы, нервной протрации и как кровоостанавливающее средство. По результатам биологических тестов [5] было установлено, что ваниллолозид **1**, способен ингибировать фермент ацетилхолинэстеразу и проявляет при этом очень высокую активность в низких концентрациях, что позволяет рассматривать его в качестве перспективного препарата для лечения болезни Альцгеймера.

Другим природным источником ваниллолозида **1** является шандра (*Marrubium thessalum* Boiss. & Heldr, семейство яснотковые), цветущие надземные части 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, гликозид **1** входит в состав колокольчика (*Adenophora*, семейство колокольчиковые), корни которого используются в японской народной медицине (медицине Кампо) в качестве противокашлевого и отхаркивающего средства [7]. Встречается ваниллолозид **1** и в растениях рода *Cephalaria* (головчатка) [8]. Помимо этого, в указанной работе было установлено, что он обладает противомикробной активностью относительно *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. typhimurium*, *E. coli*, *B. cereus*, *K. pneumoniae*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa*.

Вместе со своим производным 7-*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, содержатся соединения, которые могут оказывать лечебное воздействие. Предполагается также, что гликозид **2** обладает схожей биологической активностью, как и ваниллолозид **1**, а также проявляет специфические фармакологические свойства благодаря наличию остатка кофейной кислоты.

Более того, из экстракта, полученного в работе [9] были выделены также каллерианин **3** и 7-*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 [11].

В работе [11] соединения, полученные из спиртового экстракта из листьев *P. Calleryana* были исследованы на способность ингибировать действие свободного радикала ДФПГ. По полученным результатам можно сделать вывод, что каллерианин **3** может применяться в качестве антиоксиданта и для выведения токсинов и свободных радикалов из организма. Также, выделяемый из этих листьев 7-*O*-транс-кофеоилкаллерианин **4**, по аналогии с соединением

2, предположительно, обладает схожей с каллерианином лекарственной активностью, и, вероятно, проявляет специфичную активность за счёт наличия остатка коричной кислоты.

Также, каллерианин **3** был выделен из корней астрагала перепончатого (*Astragalus membranaceus*, семейство бобовые), используемого в Китайской народной медицине в качестве тонизирующего средства, которое также способствует уменьшению гнойных выделений и стимулирует рост новой ткани [12]. Биологические тесты выделенных веществ свидетельствуют о том, что гликозид **3** проявляет значительную противовоспалительную активность.

Помимо этого, известно выделение 7-О-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].

Пречисленные арилгликозиды были выделены из этих растений известными и широко применяемыми способами, например, 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.

Однако в химическом синтезе есть возможность использовать достаточно распространённые и более дешёвые, нежели растительное сырьё, вещества, получая при этом, относительно исходных субстратов, выходы на несколько порядков большие, чем в случае экстракции и разделения тех же продуктов из природных источников. Кроме того, синтетическим путём можно модифицировать полученные гликозиды, улучшая их свойства, или получая новые, неизвестные ранее продукты, например, 7-О-бензоилваниллолозид **6** (рис. 2).

1.2 Синтез природных арилгликозидов

К настоящему времени, не смотря на относительно несложные химические структуры *орто*-замещённых арилгликозидов, в литературе редко встречаются упоминания об их синтезе. Так, например, нет упоминаний о синтезе ваниллолозида **1**, который, как и салицин, синтез которого давно известен [14], содержит в своём составе довольно простой агликон. В литературе существует упоминание о синтезе альдегидного аналога каллерианина **3**, 4-формил-2-гидроксифенил- β -D-глюкопиранозида [15], однако синтез самого каллерианина описан не был.

Синтез сложных эфиров этих гликозидов в литературе не описан. Не смотря 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 [16].

На основе этих подходов нами впервые были разработаны схемы синтетического получения природных арилгликозидов, производных ванилинового и 3,4-дигидроксibenзилового спиртов.

1.2.1 Методы гликозилирования

Одной из главных реакций в синтезе арилгликозидов, представляющую основную сложность в получении ключевых интермедиатов, является реакция создания гликозидной связи – гликозилирование. В химии углеводов известно множество методов гликозилирования, отличающихся используемыми углеводными донорами и специфическими промоторами. Тем не менее, лишь немногие методы пригодны для получения *орто*-замещённых арилгликозидов. К тому же, природные арилгликозиды имеют исключительно β -конфигурацию аномерного центра, и стереоселективность в реакциях гликозилирования является главным фактором при выборе метода.

Метод Михаэля. В оригинальной методике Михаэля гликозид фенола был получен из α -тетраацетил-глюкопиранозилхлорида и фенолята натрия в

абсолютном спирте с получением дезацетилированного продукта β -конфигурации [17]. Этот способ был предложен ещё в конце XIX века, но в виде различных модификаций применяется до сих пор.

Реакции по типу Михаэля протекают по S_N2 механизму с обращением конфигурации гликозидного центра [18]. При участии в реакции ацилгалогеноз (рис. 3), значительный вклад вносит участие 2-ацилоксигруппы [19] (на примере АБГ):

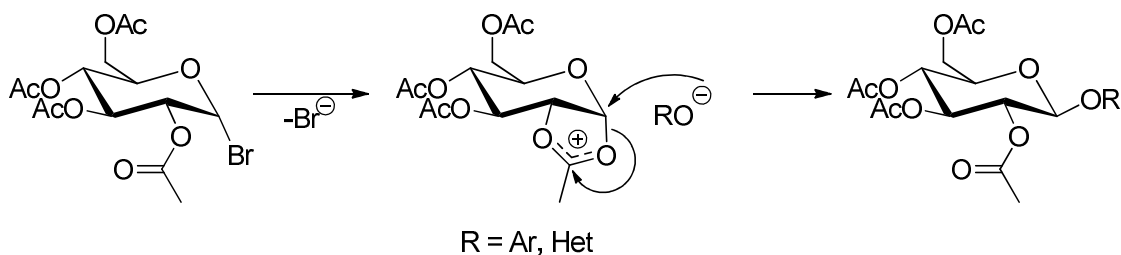


Рисунок 3. Механизм реакции гликозилирования по Михаэлю.

Фенолят в таких случаях удобно получать *in situ*, как например это сделано в работе [15]. В результате такой реакции образуются соли брома, которые обычно нерастворимы в органических растворителях, в которых проводится реакция.

Однако, в этой реакции возможно образование побочных продуктов – ортоэфиров, которые образуются при участии фенола в условия отличных от условий получения гликозида.

Метод Кёнингса-Кнорра. Этот метод основан на способности оксидов серебра и ртути (II) координироваться с легко уходящей группой гликозилирующего агента [20] (рис. 4), тем самым уменьшая электронную плотность на аномерном центре и обуславливая стереоспецифичность реакции за счёт обращения конфигурации аномерного центра:

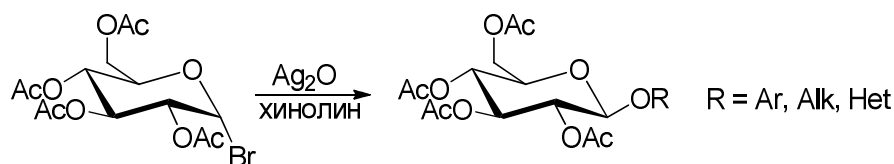


Рисунок 4. Схема реакции гликозилирования по Кёнингсу-Кнорру. Вместо брома может быть любой другой галоген

Стереоспецифичность и отсутствие побочных продуктов, ортоэфиров, объясняется протеканием реакции по механизму S_N2 [21].

Современные методы гликозилирования и их ограничения. Следует упомянуть также трихлорацетимидаты, получающиеся при взаимодействии 1-гидроксидов сахаров с трихлорацетонитрилом [22], которые показали себя эффективными гликозидными донорами.

Трихлорацетимидатный метод нашел широкое применение для гликозилирования фенолов [23], однако с использованием данного подхода не удается с высокими выходами гликозировать *орто*-замещенные фенолы [24]. При катализе $BF_3 \cdot OEt_2$ или TMSOTf образуется смесь α - и β -аномеров [25]. В качестве промоторов в реакции используют и другие реагенты, однако, 100 % стереоселективности достигнуть удается не всегда. Так, в работе [26] для промотирования использовался диизопропил азодикарбоксилат (DIAD) и трифенилфосфин. Гликозиды образовывались с высокими выходами, но помимо β -было получено от 10 до 40 % α -аномеров.

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 $BF_3 \cdot Et_2O$ [27]. В качестве промоторов могут использоваться соли меди (II) и NBS [27], диметил(метилтио)сульфоний тетрафтороборат (DMTSTFB) [28] и другие. Тем не менее, стереоселективность в таких реакциях в значительной мере определяется используемым растворителем, но никогда не достигает 100%, как и в работе [29] 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 [30].

1.3 Восстановление альдегидной группы

При восстановлении альдегидной группы до спиртовой возможно применение большого числа различных методик. Например, в присутствии других легко восстанавливающихся групп эффективна реакция селективного восстановления альдегидов с использованием изопропилата алюминия (реакция Мервейна-Понндорфа-Верлея) [31].

Кроме того, для восстановления карбонильной группы могут использоваться алюмогидриды и боргидриды щелочных металлов. Их существенными недостатками являются высокая подверженность гидролизу, хорошая реакционная способность по отношению к спиртам (восстановления до алканов), нестабильность и быстрое разложение в протонных растворителях. Кроме того, при использовании, например, алюмогидрида (LiAlH_4) существует вероятность гидролиза сложноэфирных связей [32] и восстановление карбоксильных групп [33], присутствующих в молекуле. В этом отношении более выгодно использовать боргидрид 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 использовать межфазный катализ (рис. 5), когда альдегид растворён в органическом слое, а NaBH_4 – в воде:

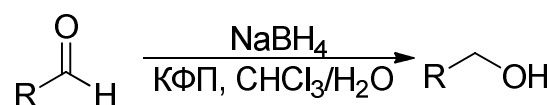


Рисунок 5. Восстановление альдегидов до спиртов в условия межфазного катализа

Для осуществления такой реакции необходимо использовать катализатор фазового переноса (КФП), к которым относятся в том числе различные четвертичные аммонийные соли. Причём использование таких солей, содержащих высшие алкильные заместители, позволяет увеличить скорость протекания реакции [34].

1.4 Ацетилирование в синтезе арилгликозидов

Для защиты гидроксильных групп глюкозы, учитывая их спиртовые свойства, достаточно использовать стандартную процедуру этерификации спирта и уксусного ангидрида в присутствии каталитических количеств минеральной кислоты [35]. У полученных «защищённых» гликозидов при этом отсутствует муторотация, а ацильные группы являются «соучастными» в реакциях *O*-гликозилирования, что позволяет стереоспецифично получать β-аномеры. Использование других, не ацильных, защитных групп может приводить к получению смеси аномеров в различных соотношениях [26].

Кроме глюкозной части защищать гидроксильные группы необходимо и в агликоне, и в этерифицирующих агентах, поскольку они также могут вступать в реакции этерификации, тем самым загрязняя целевые гликозиды и значительно уменьшая их выходы. Так, ацетилирование гидроксильных групп спиртов и фенолов может быть проведено в присутствии уксусного ангидрида и пиридина [36].

1.5 Удаление ацетильных защитных групп

В синтезе гликозидов популярным для снятия ацетильной защиты является метод Земплена [37], 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.

Одним из способов селективного снятия ацетильных защитных групп в присутствии бензоильных ацилоксигрупп – применение системы H_2SO_4 -ацетон. Всё же, в этом случае наблюдается частичное снятие бензоильных групп [38]. Наиболее удачным оказалось применение систем HBF_4 -MeOH [39] и HCl -MeOH [40]. Однако применение этих систем ограничено для гликозидов, содержащих более кислотолabile ацилоксигруппы, отличные от бензоильной.

На кафедре БИОХ ТПУ для селективного удаления ацетильных защитных в присутствии других ацильных групп была разработана система, состоящая из водного раствора HCl, смешанного с этанолом (EtOH) и хлороформом (CHCl₃), соотношение которых 3:1. HCl в этом случае берётся со значительным избытком относительно гликозида, но с низкой концентрацией в растворе [41].

2. Синтез природных арилгликозидов, производных ванилинового и 3,4-дигидроксibenзильного спиртов. Разработка общих схем синтеза

2.1 Ретросинтетический анализ природных арилгликозидов

Рассмотрим ретросинтетический анализ на примере природного арилгликозида 7-*O*-транс-кофеоилваниллолозида **2**. Он может быть получен путём этерификации ваниллолозида **1** кофейной кислотой любым известным способом (рис. 6, путь **a**). Поскольку другие гидроксильные группы ваниллолозида также подвержены этерификации и даже весьма вероятно, что кофейная кислота присоединится к 6'-гидроксилу глюкозы [42], необходима их защита, например, ацетильными группами. Кроме того, в такой реакционной смеси незащищёнными остаются фенольные гидроксилы кофейной кислоты, которые также необходимо ацетилировать, поскольку они в значительной степени подвержены этерификации.

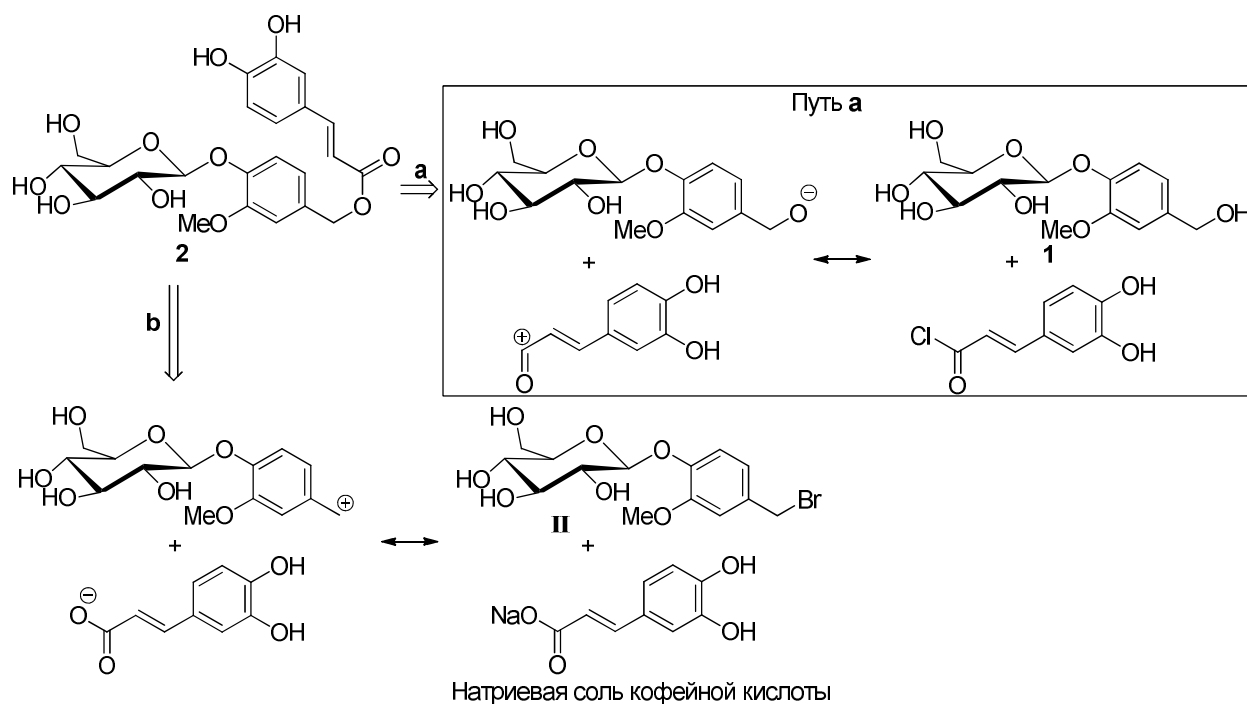


Рисунок 6. Ретросинтетический анализ 7-*O*-транс-кофеоилваниллолозида

Таким образом, для получения 7-*O*-транс-кофеоилваниллолозида **2** необходимо использовать тетраацетат ваниллолозида **I**, который в свою очередь может быть получен путём гликозилирования гликозидным донором,

например, ацетобромоглюкозой (АБГ) соответствующего фенола – ванилинового спирта (рис. 7, путь **a**). При этом, ванилиновый спирт содержит две гидроксильные группы, – фенольную и спиртовую, – и будет вступать в реакцию гликозилирования по обеим, причём спиртовая группа является в этом случае более реакционно способной [43], а значит, реакция не будет селективной и в качестве основного продукта будет образовываться не тетраацетат ваниллолозида, а его соответствующий изомер.

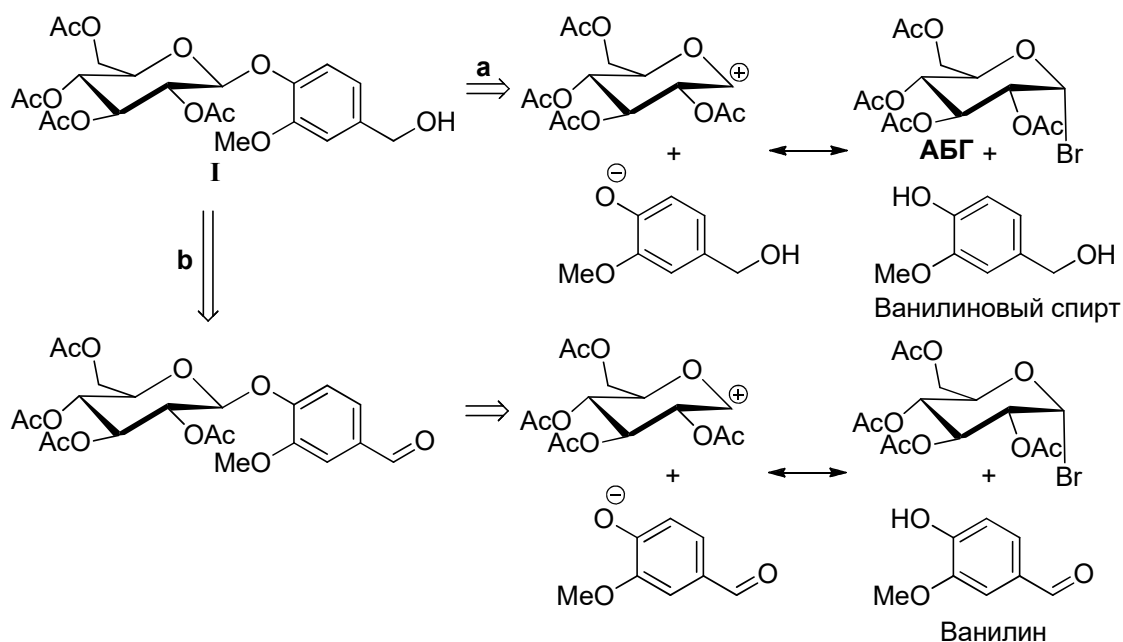


Рисунок 7. Ретросинтетический анализ тетраацетата ваниллолозида

Однако, в качестве фенольного агликона в этой реакции можно использовать ванилин (рис. 7, путь **b**) – альдегид, который после гликозилирования можно восстановить до ванилинового спирта. В этом случае гликозилирование ванилина даёт единственный продукт реакции – глюкоза связывается с фенольным гидроксилом.

Кроме того, 7-*O*-транс-кофеилваниллолозид можно получить из натриевой или другой соли кофейной кислоты и соответствующего галогенпроизводного (рис. 6, путь **b**), например, 4-(β-D-глюкопиранозилокси)-3-метоксибензилбромид (II) (рис. 8). В данном случае не требуется защита гидроксильных групп глюкозы, однако возникает необходимость в получении 4-(β-D-глюкопиранозилокси)-3-метокситолуол (III) (рис. 8) либо из 4-метил-2-ме-

токсифенола, либо восстановлением из 4-(β-D-глюкопиранозилокси)-ванилина (IV) (рис. 8), что увеличивает число промежуточных стадий синтеза. При этом, селективно bromировать III по внешней цепи является затруднительным, поскольку в бензольном кольце присутствует сразу три донора электронов из-за чего бром наиболее вероятно будет вступать в реакцию S_EAr, давая продукты замещения по бензольному кольцу

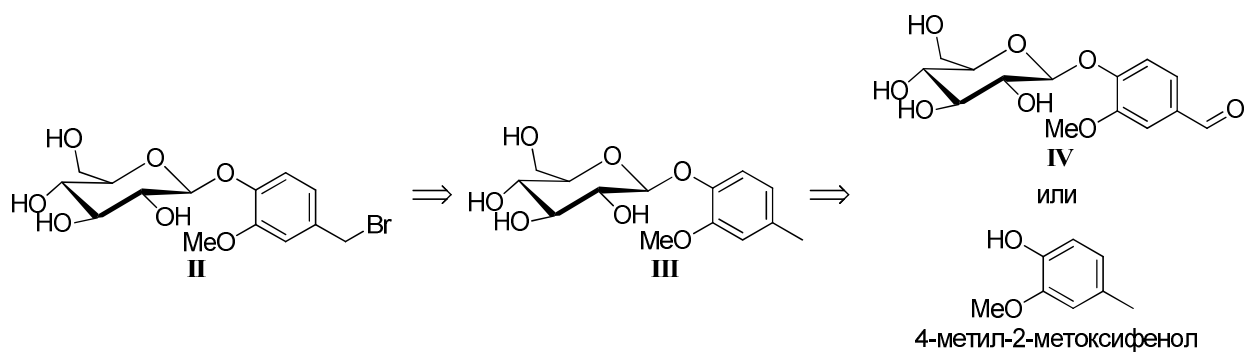


Рисунок 8. Ретросинтез 1-(β-D-глюкопиранозилокси)-4-(бромометил)-2-метоксифенила I

Таким образом, для получения природных арилгликозидов, производных ванилинового и 3,4-дигидроксibenзилового спиртов, наиболее рациональной является схема **a** (рис. 6), **b** (рис. 7), согласно которой исходными субстратами являются глюкоза, соответствующие альдегиды и соответствующие фенольные кислоты.

Все описанные выше рассуждения можно аналогично провести и для других арилгликозидов, получаемых в данной работе. Следовательно, для получения природных арилгликозидов необходимо использовать полностью или частично ацетилированные гликозиды и фенольные кислоты. Поэтому, последней стадией в любом синтезе должно быть селективное снятие ацетильных групп с сохранением других сложноэфирных связей, а также гликозидной связи (рис. 9).

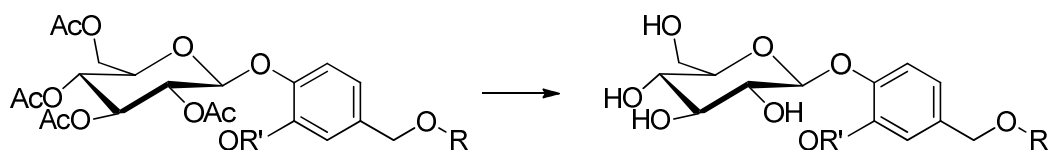


Рисунок 9. Селективное снятие ацетильных защитных групп

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

2.2 Синтез агликонов и ацилирующих агентов

Основной задачей в представленной работе является поиск и разработка методов синтеза природных арилгликозидов, производных ванилинового и 3,4-дигидроксibenзильного спиртов из легкодоступных субстратов. Поэтому, многие используемые в этой работе фенольные кислоты и агликоны были получены синтетическим путём исходя из ванилина **7**, как наиболее дешевого и доступного фенола. Агликоны целевых гликозидов, – ванилиновый и 3,4-дигидроксibenзильный спирты, – являются производными ванилина **7** и протокатехового альдегида (3,4-дигидроксibenзальдегида) **8**, который был получен нами деметилированием ванилина **7** под действием хлорида алюминия в присутствии пиридина [44] с выходом 82% (рис. 10, а).

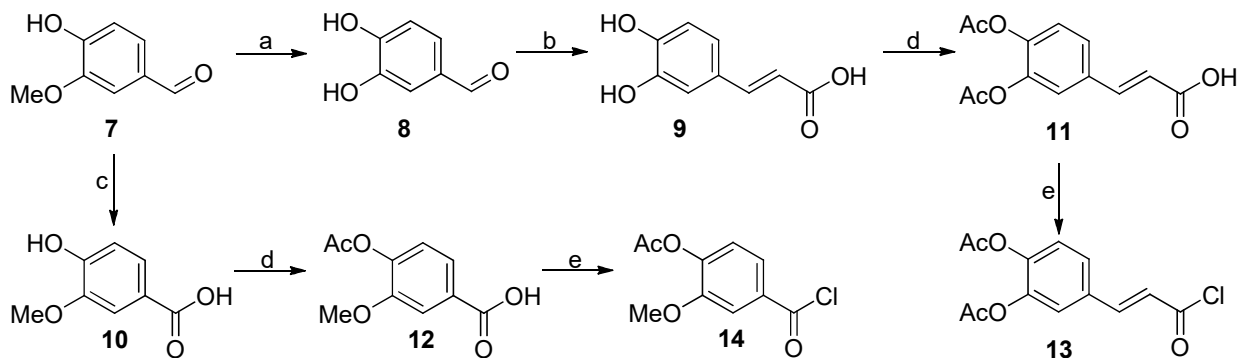


Рисунок 10. Схема получения агликонов и ацилирующих агентов: **a** – AlCl_3 , Py, CH_2Cl_2 , 40–50°C, 24 ч (82%); **b** – малоновая кислота, Py/Pip, 80°C, 4 ч (67%); **c** – KOH, NaOH, H_2O , 160°C (57%); **d** – Ac_2O , Py, 24 ч (11 – 41%, 12 – 88%); **e** – SOCl_2 , 48 ч.

В дальнейшем полученный альдегид **8** был использован для синтеза кофейной кислоты **9** (рис. 10, б), путём конденсации с малоновой кислотой в присутствии пиридина и пиперидина [45] (выход 67%, что сопоставимо с литературными данными [46]).

Ванилиновую кислоту **10** (рис. 10, с) получали при сплавлении ванилина **7** со щёлочью (выход 57%). При этом, предложенная в [47] методика была адаптирована, и в нашем синтезе использовалось большее количество воды, а сернистый ангидрид получали *in situ* путём добавления к реакционной смеси тиосульфата натрия до разбавления её соляной кислотой (см. экспериментальную часть).

С целью защиты фенольных гидроксильных групп, которые могут участвовать в реакциях этерификации и значительно уменьшать выход целевых гликозидов, производилось ацетилирование соединений **9** и **10** уксусным ангидридом в пиридине [36] с образованием 3,4-диацетоксикоричной **10** (выход 41%) и 4-ацетокси-3-метоксибензойной **11** (выход 88%) кислот соответственно (рис. 10, d). Из ацетилированных кислот в дальнейшем по реакции с тионилхлоридом были получены непосредственно ацилирующие агенты: хлорангидриды **13** и **14** (рис. 10, e).

2.3 Получение природного гликозида ваниллолозида

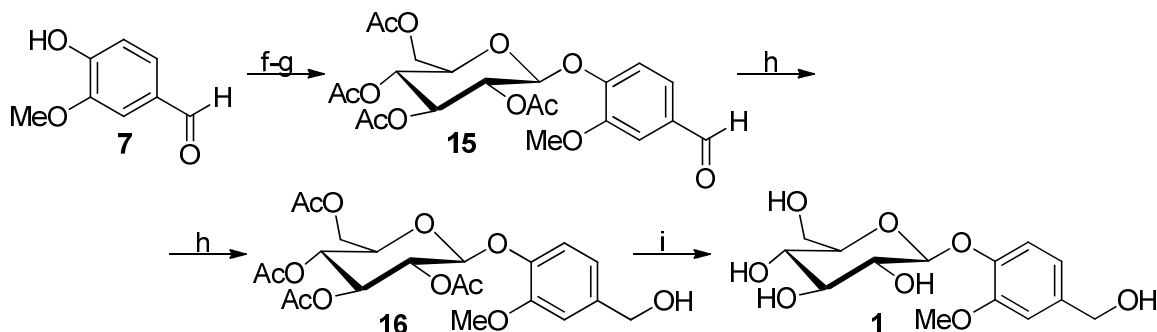


Рисунок 11. Схема синтеза ваниллолозида: **f** – Ag_2O , **АБГ**, хинолин, 1 ч (60%); **g** – NaOH , **АБГ**, абс. ацетон, RT, 24ч (7%); **h** – NaBH_4 , СТМАВ, CHCl_3 , H_2O , RT, 4 ч (68%); **i** – MeOH , MeONa , 10 мин.

Для получения 4-(2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- β -D-глюкопиранозилокси)-3-метоксибензальдегида **15** (рис. 11) осуществляли гликозилирование ванилина **7** полученным гликозидным донором **АБГ** по методу Кёнингса-Кнорра [20], в котором промотором реакции выступает оксид серебра (I). Выход при этом составил 60%. Такой метод исключает присутствие в реакционной смеси воды, из-за которой происходит дезацетилирование **АБГ**, элиминирование брома из

аномерного центра, и, следовательно, возможно образование побочных продуктов. Кроме того, был проведён синтез с использованием более дешёвого гидроксида натрия в ацетоне (*рис. 11, g*), в результате чего выход реакции составил 7%. Таким образом, использование дорогого оксида серебра вполне оправдано, учитывая, что после реакции его легко регенерировать для повторного использования.

На стадии восстановления гликозида **15** до гликозида **16** (*рис 11, h*) был использован борогидрид натрия (NaBH_4), в межфазовых условиях, который обладает хорошей селективностью при восстановлении альдегидных групп до спиртовых [48]. Учитывая разную растворимость гликозида **15** и NaBH_4 в воде и органических растворителях, для проведения этой реакции был использован катализатор фазового переноса СТМАВ (цетилтриметиламмоний бромистый). Выход в этой реакции составил 68%.

Реакция снятия защитных ацетильных групп была проведена в присутствии метилата натрия (*рис. 11, i*) [37] (Метод Земплена). Ацетильные группы в щелочной среде легко подвергаются омылению, а гликозидная связь при этом устойчива. В результате образуется целевое вещество – ваниллолозид **1**.

2.4 Получение пер-ацетата каллерианина

Несмотря на то, что в синтезе ваниллолозида **1** более высокие выходы получались при использовании метода Кёнингса-Кнорра, для синтеза каллерианина **3** и его производных было предложено использовать метод Михаэля. Во-первых, такой подход снижает финансовые затраты на работу (оксид серебра, или нитрат, из которого он получается по реакции со щёлочью, являются дорогими веществами). Во-вторых, реакционная смесь в данном случае получается гетерогенной, из-за чего протекание реакции затруднено. В-третьих, комплекс **АБГ**, хинолина и оксида серебра (I) являются очень прочными, что не позволяет добиться в реакции выходов больших, чем указанные.

В то же время, в методе Михаэля (*рис. 12, k*) реакционная смесь является гомогенной, а выход продукта гликозилирования **17**, составляющий 46%

является достаточным, для проведения дальнейших реакций. Кроме того, щёлочь, используемая в качестве промотора в данном методе гораздо дешевле оксида серебра (I).

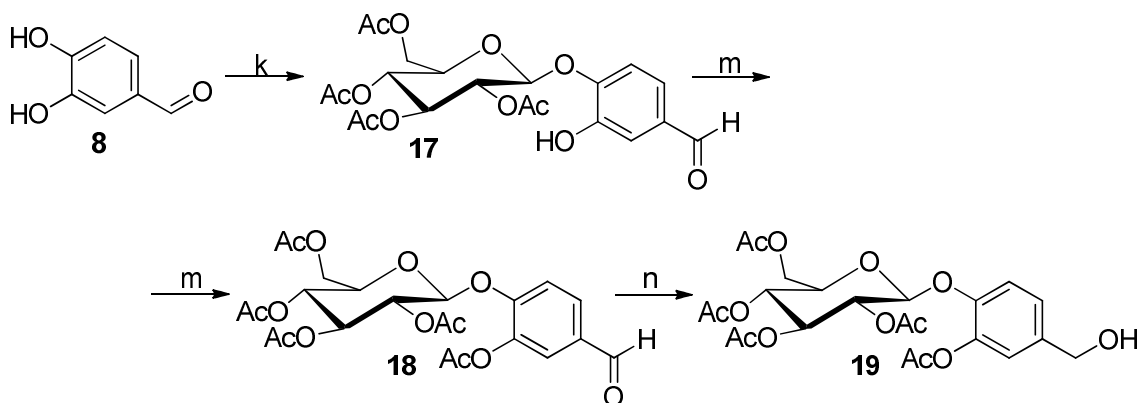


Рисунок 12. Схема синтеза пер-ацетата каллерианина: **k** – АБГ, KOH, абс. MeOH, абс. CHCl₃, 58-65°C (46%); **m** – Ac₂O, Py, 24 ч (42%); **n** – NaBH₄, СТМАВ, CHCl₃, H₂O, RT, 4 ч (35%).

Основным преимуществом при выборе этого метода гликозилирования было то, что данный метод является селективным, в случае реакции с протокатеховым альдегидом **8**. В структуре этого соединения присутствуют два свободных фенольных гидроксила, которые могут вступать в реакцию гликозилирования. При этом, реакционным центром в гликозидном доноре является гидроксил, находящийся в 4 положении, поскольку, по-видимому, соответствующий ему фенолят-анион стабилизируется карбонильной группой за счёт её электроноакцепторного эффекта, что и позволяет получать единственный продукт. Селективность этого процесса подтверждает также хроматография, поскольку в реакционной смеси были детектированы только исходный субстрат, АБГ и продукт реакции – гликозид **17**.

Полученный 4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозилокси)-3-оксибензальдегид **18** является промежуточным соединением в синтезе каллерианина **3** и его производных с кофейной, бензойной и другими кислотами. В синтезе ацилированных гликозидов свободный гидроксил в агликоне гликозида **17** может привести к образованию нежелательных побочных продуктов.

Для исключения такого течения реакции соединение **17** было обработано уксусным ангидридом в пиридине [36] с целью защитить свободную OH-группу. В результате этой реакции (рис. 12, m) образуется 4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозилокси)-3-ацетоксибензальдегид **18** с выходом 42%.

При восстановлении этого гликозида **18** NaBH₄ в условиях межфазного катализа (рис. 12, n), аналогичных реакции получения гликозида **16** (рис. 11), с выходом 35% был получен пентаацетат каллерианина **19**.

2.5 Синтез сложных эфиров ваниллолозида

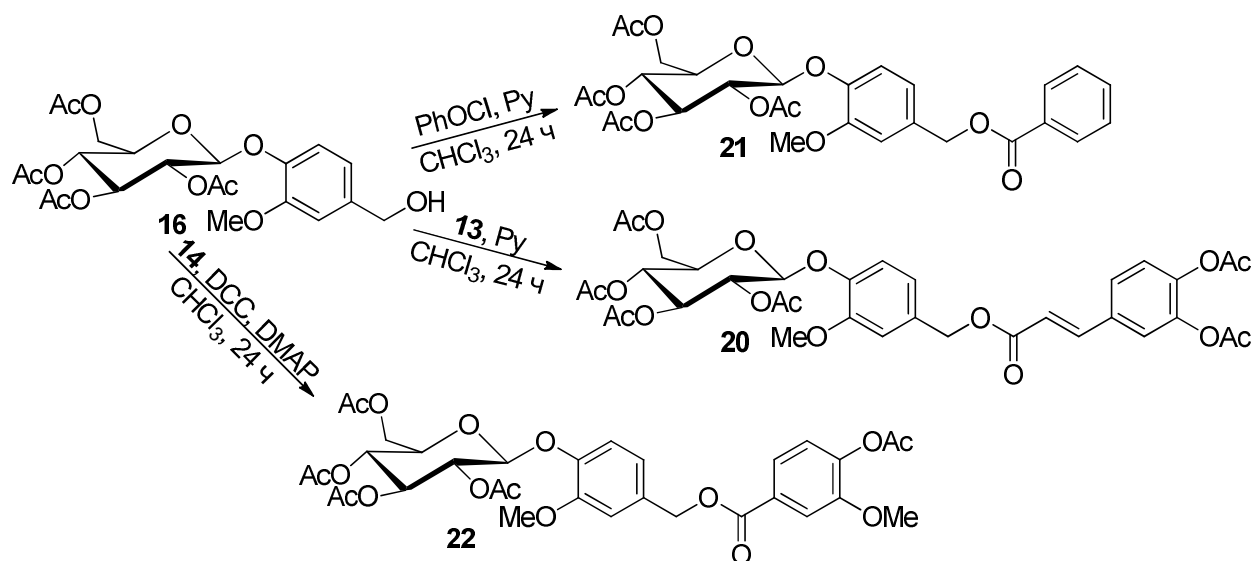


Рисунок 13. Схема синтеза пер-ацетатов сложных эфиров ваниллолозида

Для получения ацилированных производных ваниллолозида, необходимо использовать промежуточный гликозид **16**, поскольку он удовлетворяет необходимым условиям, рассмотренным в пункте 2.1, а именно, не содержит незащищённых гидроксильных групп в глюкозной части.

Для получения пер-ацетата 7-*O*-транс-кофеилваниллолозида **20** из соединения **16** был использован предварительно синтезированный хлорангидрид кофейной кислоты **13** (рис. 10). Реакция проводится в хлороформе, в присутствии пиридина (рис. 13). Выход при этом составил 29%. Аналогичная реакция с хлорангидридом бензойной кислоты (PhCOCl) была проведена для получения пер-ацетата 7-*O*-бензоилваниллолозида **21** (выход 59%).

Разница в выходах обусловлена, вероятнее всего, тем, что при очистке хлорангидридов не удаётся полностью избавиться от тионилхлорида, в результате чего в реакционной смеси происходит деацетилирование гликозида, и, как следствие, появление побочных продуктов, структура которых неизвестна [16]. При этом, хлорангидрид бензойной кислоты в рамках данной ВКР получен не был, вместо этого использовался коммерческий, химически чистый реагент.

Также из тетраацетата ваниллолозида **16** получали пентаацетат 7-О-ванилоилваниллолозида **22** (рис. 13) в присутствии диметиламинопиридина (DMAP) и 1,3-дициклогексилкарбодиимида (DCC) [49] (77%). Планируется использовать 4-ацетокси-3-метоксибензоилхлорид **14** в аналогичной реакции этерификации, с целью сравнить результаты двух методов ацилирования арилгликозидов: с использованием хлорангидридов или с катализатором DMAP.

На последней стадии – стадии получения целевых гликозидов **2** и **5** (рис. 14) – производилось селективное снятие ацетильных групп в системе HCl/EtOH/CHCl₃ (1:3:1) [41]. Эта система позволяет селективно гидролизовать ацетильные защитные группы, сохраняя при этом другие сложноэфирные связи, присутствующие в гликозидах **20** и **21**.

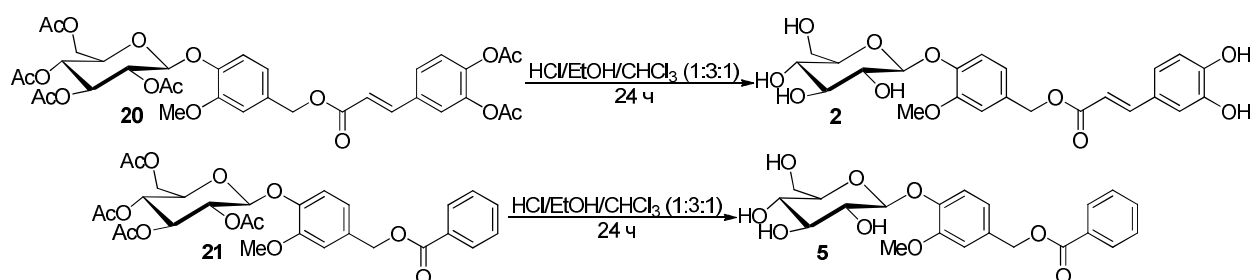


Рисунок 14. Схема получения 7-О-бензоилваниллолозида и 7-О-транс-кофеоилваниллолозида

Обе реакции проводились при комнатной температуре в течение 24 часов. При этом велся мониторинг реакционной смеси методом ВЭЖХ. Реакция считалась завершённой, когда в течение 2 или более часов по ВЭЖХ не наблюдалось значительных изменений в составе смеси, то есть преимущественно

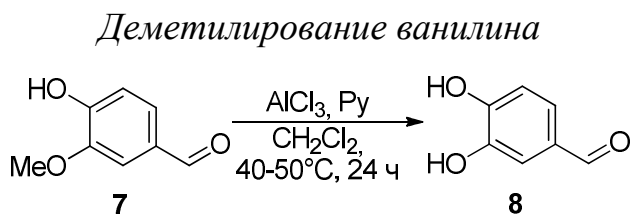
оставался единственный пик продукта без ацетильных групп. Затем реакционная смесь нейтрализовалась и делилась на хроматографической колонке. Выход гликозида **21** составил 70%. При этом, выход гликозида **20** составил 23%, что, вероятнее всего, связано с подверженностью сложноэфирной кофеоильной группы гидролизу. Так, при использовании для очистки колоночной хроматографии на силикагеле, мы наблюдали появление ваниллолозида **1** и кофейной кислоты (ТСХ, ВЭЖХ).

В качестве анализа структур полученных арилгликозидов для большинства из них были получены спектры ЯМР ^{13}C и ^1H . Для природных арилгликозидов эти спектры совпадают с литературными данными. Стоит также отметить, что для этих соединений, а также промежуточных соединений, для которых были получены спектры по ЯМР ^{13}C наблюдается сигнал в области 100 м.д., что соответствует β -конфигурации гликозидов, в то время как аналогичный сигнал аномерного углерода C-1' для гликозидов с α -конфигурацией по литературным данным находится в более сильных полях [50].

3. Экспериментальная часть

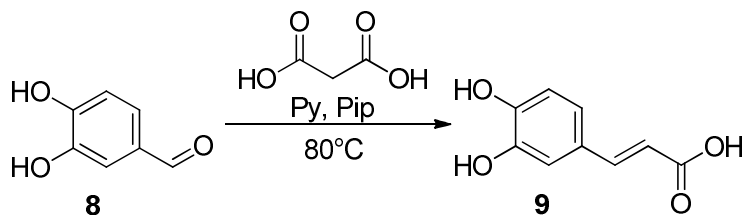
Контроль за ходом реакции и чистотой полученных продуктов вели методом ТСХ на пластинках Silufol-UV 254 и Kieselgel 60 F254, в качестве элюентов использовали смеси растворителей PhH-EtOH 9:1 (система I); CHCl_3 -EtOH 4:1 (система II). Детектирование пятен проводили в фильтрованном УФ-свете при 254 и 365 нм. Дополнительную идентификацию пятен на ТСХ пластинках проводили при нагревании; при обработке раствором 5 % серной кислоты при нагревании; раствором 2 % 2,4-динитрофенилгидразина в соляной кислоте; 2 % раствором FeCl_3 при нагревании; аммиаком. ВЭЖХ-анализ проводился на жидкостном хроматографе Agilent Compact LC с колонкой 150*4.6 с неподвижной фазой Exlips Plus C-18 (5 мкм). Общий метод: градиентное элюирование смесью $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ с добавлением 0.1 % трифторуксусной кислоты как модификатора подвижной фазы. Условия градиента: 0 % ацетонитрила при 0 мин, 20 мин. – до 100 %.

3.1 Синтез агликонов



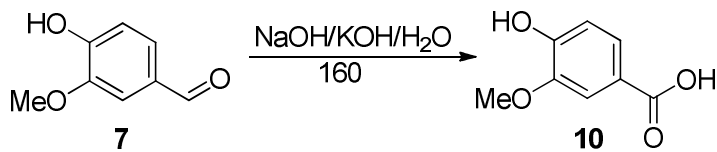
К раствору 5 г ванилина **7** (0.032 моль) в 50 мл сухого дихлорметана добавляли 5 г хлорида алюминия (0.038 моль). Затем, при перемешивании и охлаждении на холодной водяной бане добавляли 11.7 мл пиридина (0.145 моль), убирали водяную баню и кипятили реакционную смесь в течении 24 ч, с обратным холодильником, закрытым хлоркальциевой трубкой для исключения попадания влаги в смесь. Полученный раствор после охлаждения до комнатной температуры при перемешивании гидролизовали 25% соляной кислотой до $\text{pH} = 2$, отделяли водную фазу, которую затем экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Этилацетат сушили над сульфатом натрия и отгоняли. Выход протокатехового альдегида (**8**) 3.72 г (82%), т. пл. 152-154°C [51].

Получение кофейной кислоты



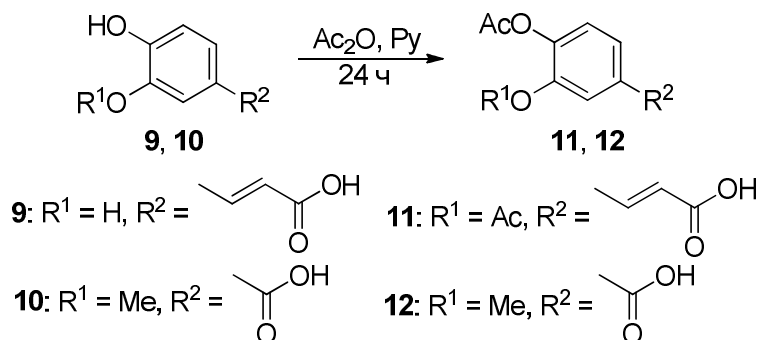
К 2.5 г протокатехового альдегида **8** (0.018 моль) добавляли 3.77 г малоновой кислоты (0.036 моль), растворяли смесь в 5.4 мл пиридина (0.068 моль) и прибавляли 0.181 мл пиперидина. Полученную смесь кипятили при 80°C в течение 4 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры и выливали в 12 мл 9% раствора соляной кислоты. Выпадающий жёлтый осадок фильтровали и промывали водой. Выход кофейной кислоты (**9**) 2.2 г (67%), т. пл. 214-217°C [52].

Сплавление ванилина со щёлочью



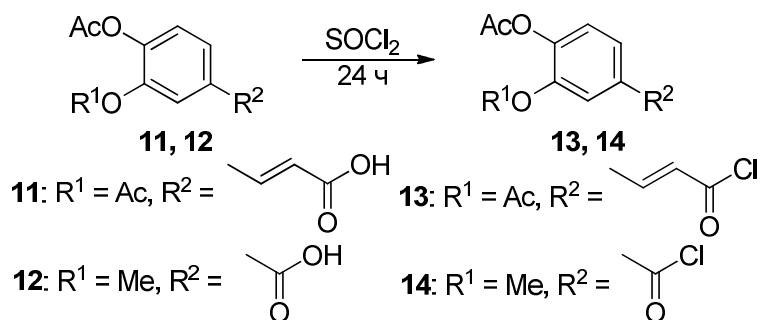
В фарфоровый тигель помещали 5.658 г NaOH (0.141 моль), 5.658 г KOH (0.101 моль) и 1.6 мл воды. Смесь перемешивали при нагревании до 160°C, после чего убрали нагревание и добавляли 0.822 г ванилина **7**. При этом, температура повышается до 180-190°C. Остальные 4.177 г ванилина (всего 0.033 моль) прибавляли порциями вместе с 1 мл воды в течение 10 мин, поддерживая температуру смеси 180-190°C. После добавления последней порции ванилина смесь перемешивали 5 мин до получения однородной массы. Затем смесь охлаждали до 160°C и добавляли 32 мл воды до полного растворения. Через раствор пропускали сернистый ангидрид, получаемый *in situ* по реакции тиосульфата натрия с соляной кислотой, и охлаждали смесь до комнатной температуры, после чего дополнительно подкисляли её 6 н. соляной кислотой до pH = 2 на ледяной бане. Полученный светло-бурый осадок фильтровали ледяной водой. Выход ванилиновой кислоты (**10**) 4.42 г (80%), т. пл. 205-207°C [47].

Ацелирование фенольных кислот



Общая методика. К 2.78 ммоль фенола **9, 10** приливали 5 мл (53 ммоль) уксусного ангидрида и добавляли 1 мл (0.012 ммоль) пиридина до полного растворения фенола. Выдерживали реакционную массу в течение 24 ч, выливали в 10% раствор серной кислоты (20 мл). Экстрагировали хлористым метиленом (3×25 мл), который затем промывали водой до нейтральной среды, сушили над Na_2SO_4 и упаривали в вакууме, а остаток перекристаллизовывали из этилацетата с добавлением небольших количеств гексана. Выход 3,4-диацетоксикоричной кислоты (**11**) 302 мг (41%), т. пл. 196-197°C [53]. Выход 4-ацетокси-3-метокси-бензойной кислоты (**12**) 0.55 г (88%), т. пл. 134-137°C [54].

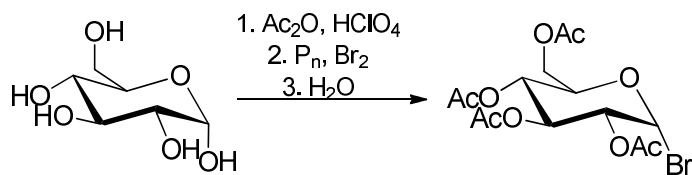
Получение хлорангидридов фенольных кислот



Общая методика. К 0.4 ммоль кислоты **11, 12** приливали 0.6 мл (12 ммоль) тионилхлорида и перемешивали до полного растворения. Раствор оставляли в закрытой колбе на 24 ч после чего отгоняли тионилхлорид и трижды соупаривали с абсолютным бензолом в вакууме. Получающийся продукт использовали в дальнейших реакциях без дополнительной очистки. Выходы хлорангидридов количественные.

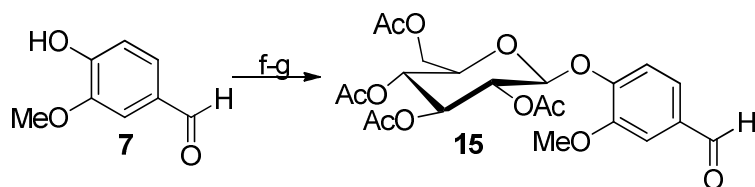
3.2 Синтез гликозидов

Получение тетраацетобромглюкозы (АБГ).



К 32 мл уксусного ангидрида и 0.40 мл хлорной кислоты прибавляли порциями при перемешивании 8 г α -D-глюкозы (0.022 моль) так, чтобы температура реакционной смеси находилась в интервале 30-40°C. Затем охлаждали раствор до 20°C, добавляли 2.8 г (0.005 моль) красного фосфора, и 4.8 мл (0.094 моль) брома с такой скоростью, чтобы температура не превышала 20°C, затем при таких же условиях добавляли 2.8 мл (0.156 моль) воды. Реакционную массу выдерживали 2 часа при комнатной температуре, выливали в 300 мл воды со льдом и интенсивно перемешивали до выпадения твердого осадка. Осадок отфильтровывали и промывали водой до исчезновения запаха уксусной кислоты. Отфильтрованный осадок растворяли в 50 мл хлороформа, промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (3×50 мл), насыщенным раствором гидросульфита натрия (50 мл), и водой до нейтральной среды. Раствор сушили над сульфатом натрия, затем упаривали под вакуумом, сиропообразный остаток выливали в 500 мл гексана. При охлаждении выпадал белый кристаллический осадок, который отфильтровывали. Выход **АБГ** 10.5 г (58 %), т. пл. 88°C [55].

Гликозилирование ванилина

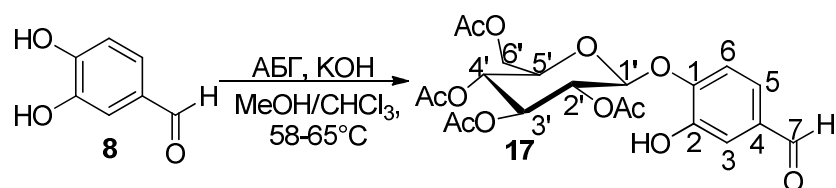


По методу Кёнингса-Кнорра (метод f). К суспензии 2.47 г. (0.006 моль) АБГ и 0.004 моль ванилина **7** в 2.7 мл хинолина добавляли 1.39 г. (0.006 моль) оксида серебра, перемешивали до загустения, выдерживали 1 час при комнатной температуре. Затем добавляли в реакционную массу 20 мл CHCl_3 ,

фильтровали от оксида серебра, затем пропускали хлороформный раствор через короткую колонку с силикагелем для удаления остатков оксида серебра, промывая силикагель дополнительно 60 мл CHCl_3 . Фильтрат промывали 1 н. NaOH (3×10 мл), 0.1 М H_2SO_4 (3×10 мл), водой, сушили над сульфатом натрия, после чего CHCl_3 отгоняли и перекристаллизовывали сиропообразный остаток из этилового спирта. Выход (**15**) 1.73 г (60%), т. пл. 134-137°C [15].

По методу Михаэля (метод g). К 4.11 г. (0.01 моль) АБГ в 20 мл ацетона, добавили 0.01 моль ванилина **7**, и раствор 0.400 г. (0.01 моль) в 10 мл воды NaOH . Выдерживали реакционную массу в течение 24 ч. при комнатной температуре (контроль ТСХ, система I, $R_f = 0.42$). Затем отгоняли ацетон под вакуумом, добавляли 20 мл воды, экстрагировали CHCl_3 (3×20 мл), объединенные вытяжки промывали 1 н. NaOH (3×15 мл), водой, сушили над сульфатом натрия, отгоняли CHCl_3 и кристаллизовали полученный сиропообразный остаток из этилового спирта. Выход (**15**) 1.73 г (7%).

Гликозилирование протокатехового альдегида по Михаэлю

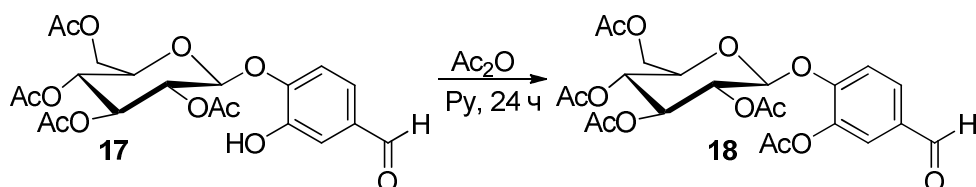


Раствор протокатехового альдегида **8** (0.5 г, 3.623 ммоль) в сухом метаноле (10 мл) смешивали с раствором АБГ (1.353 г, 3.294 ммоль) в сухом хлороформе (10 мл) и KOH (0.225 г, 4.018 ммоль) и кипятили при перемешивании в течение 5 ч (контроль ТСХ, система I, $R_f = 0.48$). Затем реакционную массу выливали в ледяную воду (20 мл) и экстрагировали хлороформом (3×25 мл). После разделения хлороформ высушивали над сульфатом натрия, и затем отгоняли под вакуумом. Остаток перекристаллизовывали из спирта при добавлении небольшого количества воды для получения серых игольчатых кристаллов **17**. Выход 0.71 г (46%) т. пл. 180-182°C [15]. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м. д.: 2.06, 2.10, 2.11 (12H, с, Ac); 3.93 (1H, м, H-5'); 4.20 (1H, дд, $J = 3.0$ Гц, $J = 12.3$ Гц, H-6'a); 4.32 (1H, дд, $J = 5.1$ Гц, $J = 12.3$ Гц, H-6'b); 5.09 (1H, д, $J = 7.5$ Гц, H-4'); 5.17 (1H, т, $J = 9.3$ Гц, H-3') 5.26-5.40 (2H, м, H-2', H-1');

7.08 (1H, д, $J = 7.8$ Гц, H-6); 7.40 (1H, дд, $J = 1.8$ Гц, $J = 8.4$ Гц, H-5); 7.46 (1H, д, $J = 1.8$ Гц, H-3); 9.88 (1H, с, H-7) [15].

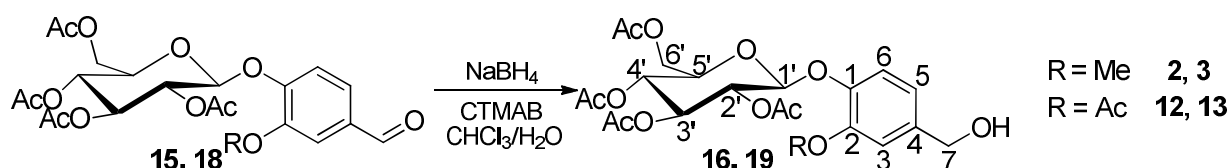
3.3 Модификация полученных гликозидов

Защитное ацетилирование



К гликозиду **17** (80 мг, 0.171 ммоль) приливали уксусный ангидрид (2мл) и добавляли пиридин (0.1 мл). Выдерживали реакционную массу при с.у. в течение 24 ч, выливали в раствор 10% серной кислоты (15 мл). Экстрагировали хлористым метиленом (3×15 мл), промывали водой до нейтральной среды, сушили над Na_2SO_4 , упаривали растворитель в вакууме, остаток перекристаллизовывали из этанола. Выход (**12**) 37 мг (42%).

Восстановление альдегидной группы



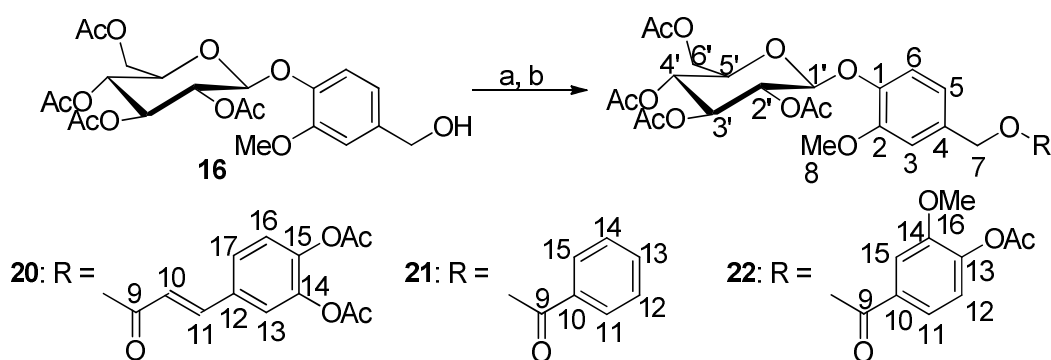
Общая методика. К раствору альдегида (0.001 моль) в CHCl_3 (15 мл) добавляли NaBH_4 (79 мг, 0.002 моль), растворенного в воде (7 мл) и катализатор фазового переноса цетилтриметиламмоний бромистый $\text{C}_{19}\text{H}_{42}\text{NBr}$ (СТМАВ) в количестве 1 мг (0.4% мольн.), перемешивали реакционную массу при комнатной температуре в течение 4 ч (контроль ТСХ, система I). Затем отделяли хлороформный слой, промывали 0.1 н. HCl (3×25 мл), водой до нейтральной среды, сушили над Na_2SO_4 , отгоняли CHCl_3 , остаток кристаллизовали из этилового спирта.

Тетраацетат ваниллолозида (16) был получен из 1-(2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- β -D-глюкопиранозилокси)-ванилина **15**. Выход 0.343 г (68%), $R_f = 0.18$, т. пл. 145-148°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м. д.: 2.00, 2.04, 2.05 (12H, с. Ac); 3.72-3.76 (1H, м, H-5'); 3.79 (3H, с, H-Me); 4.12 (1H, дд, $J = 2.1$ Гц,

$J = 12.3$ Гц, H-6'a); 4.24 (1H, дд, $J = 4.8$ Гц, $J = 12.3$ Гц, H-6'b); 4.59 (2H, с, H-7); 4.90-4.92 (1H, м, H-4'); 5.09-5.15 (1H, м, H-3'); 5.23-5.25 (2H, м, H-2', H-1'); 6.81 (1H, дд, $J = 1.5$ Гц, $J = 8.1$ Гц, H-5); 6.92 (1H, д, $J = 1.8$ Гц, H-3); 7.05 (1H, д, $J = 8.1$ Гц, H-6). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м. д.: 20.6 (4 x CH_3 , Ac); 56.0 (CH_3 , C-8); 61.9 (CH_2 , C-7); 64.9 (CH_2 , C-6'); 68.3 (CH , C-4'); 71.1 (CH , C-2'); 71.9 (CH , C-3'); 72.5 (CH , C-5'); 100.8 (CH , C-1'); 111.5 (CH , C-6); 119.0 (CH , C-3); 120.1 (CH , C-5); 137.8 (C, C-4); 145.2 (C, C-1); 150.6 (C, C-2); 169.4, 170.2, 170.6 (4 x $\text{C}=\text{O}$, Ac).

Пентаацетат каллерианина (19) был получен из 4-(2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- β -D-глюкопиранозилокси)-3-бензальдегида **12**. Выход 35%, $R_f = 0.33$. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м. д.: 2.03, 2.05, 2.08 (15H, с, Ac); 3.83-3.93 (1H, м, H-5'); 4.17 (1H, дд, $J = 2.4$ Гц, $J = 12.6$ Гц, H-6'a); 4.29 (1H, дд, $J = 5.1$ Гц, $J = 12.6$ Гц, H-6'b); 4.63 (2H, с, H-7); 5.02-5.19 (1H, м, H-4', 3'); 5.25-5.39 (2H, м, H-2', 1'); 7.08 (1H, с, H-3); 7.18 (1H, д, $J = 7.8$ Гц, H-6); 7.38-7.45 (1H, м, H-5).

Введение ацильного остатка в гликозид



Метод а. Общая методика. К раствору гликозида **16** (0.5 ммоль) в сухом хлороформе (2 мл), добавляли ацилхлорид ($\text{RC}=\text{OCl}$) (0.6 ммоль) и пиридин (0.76 ммоль). Реакционную массу выдерживали при с.у. в течение 24 ч (контроль ТСХ, система I), после чего добавляли CHCl_3 (20 мл), промывали 0.1 М H_2SO_4 (3×20 мл), насыщенным раствором Na_2CO_3 (3×20 мл), водой до нейтральной реакции среды, сушили над Na_2SO_4 и отгоняли растворитель под вакуумом. Остаток кристаллизовали из этилового спирта.

Тетраацетат 7-О-бензоилваниллолозида (21) был получен из хлорангидрида бензойной кислоты (PhCOCl). Выход 59%, $R_f = 0.40$, т. пл. 100-102°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м. д.: 2.03, 2.06, 2.07 (12H, с, Ac); 3.73-3.79 (1H, м, H-5'); 3.83 (1H, с, Me); 4.15 (1H, дд, $J = 2.4$ Гц, $J = 12.3$ Гц, H-6'a); 4.27 (1H, дд, $J = 4.8$ Гц, $J = 12.3$ Гц, H-6'b); 4.96 (1H, м, H-4'); 5.13-5.19 (1H, м, H-3'); 5.24-5.30 (4H, м, H-1', H-2', H-7); 6.96 (1H, д, $J = 8.7$, Гц, H-5); 6.98 (1H, с, H-3); 7.11 (1H, д, $J = 7.8$ Гц, H-6); 7.43 (2H, м, H-12, 14); 7.56 (1H, м, H-13); 8.06 (2H, дд, $J = 1.2$ Гц, $J = 7.2$ Гц, H-11, 15). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м. д.: 20.1 (4xCH₃, Ac); 56.1 (CH₃, Me); 61.9 (CH₂, C-7); 66.5 (CH₂, C-6'); 68.3 (CH, C-4'); 71.1 (CH, C-2'); 71.9 (CH, C-3'); 72.5 (CH, C-5'); 100.8 (CH, C-1'); 112.8 (CH, C-6); 120.0 (CH, C-3); 121.0 (CH, C-5); 128.5 (2 x CH, C-12, 14); 129.7 (2 x CH, C-11, 15); 130.1 (C, C-4); 132.6 (C, C-10); 133.1 (C, C-13); 146.0 (C, C-1); 150.8 (C, C-2); 166.3 (C=O, C-9); 169.0-171.1 (4xC=O, Ac).

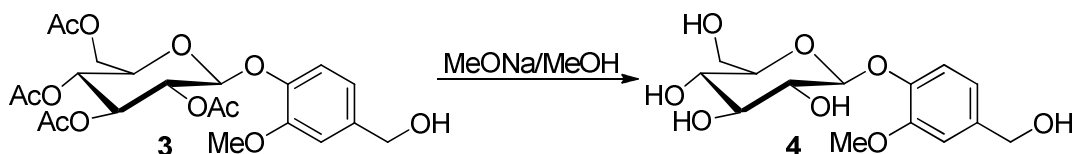
Гексаацетат 7-О-транс-кофеоилваниллолозида (20) был получен из хлорангидрида 3,4-диацетоксикоричной кислоты **13**. Выход 29%, $R_f = 0.45$. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м. д.: 2.02, 2.03, 2.05, 2.06, 2.08, 2.17 (18H, с, Ac); 3.76 (1H, м, H-5'); 3.79 (3H, с, H-8), 4.14 (1H, дд, $J = 2.1$ Гц, $J = 12.6$ Гц, H-6'a); 4.26 (1H, дд, $J = 5.1$ Гц, $J = 12.6$ Гц, H-6'b); 4.93 (1H, м, H-4'); 5.16 (1H, м, H-3'), 5.25-5.28 (3H, м, H-2', H-1', H-7); 6.22 (1H, д, $J = 15.6$ Гц, H-10); 6.82 (1H, д, $J = 8.4$ Гц, H-5), 6.88-6.92 (3H, м, H-16, H-17, H-13); 7.03-7.09 (2H, м, H-3, H-6); 7.55 (1H, д, $J = 15.6$ Гц, H-11). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м. д.: 20.6 (6xCH₃, Ac); 56.0 (CH₃, C-8); 61.9 (CH₂, C-7); 66.5 (CH₂, C-6'); 68.3 (CH, C-4'); 71.2 (CH, C-2'); 71.9 (CH, C-3'); 72.5 (CH, C-5'); 100.6 (CH, C-1'); 112.8 (CH, C-6); 114.9 (CH, C-10); 116.0 (CH, C-13); 116.9 (CH, C-16); 119.8 (CH, C-3); 120.9 (CH, C-5); 122.4 (CH, C-17); 127.1 (CH, C-12), 133.8 (C, C-4); 137.8 (CH, C-11); 145.5 (C, C-14); 145.9 (C, C-1); 147.1 (C, C-15); 150.5 (C, C-2); 167.4 (C=O, C-9); 169.6, 170.4, 170.9 (6xC=O, Ac).

Метод b. К раствору гликозида **16** 0.1 г (0.262 ммоль) в безводном хлористом метиле (1 мл) добавляли ацетат ванилиновой кислоты **18** (0.289

ммоль), диметиламинопиридин (DMAP) (0.289 ммоль) и раствор 1,3-дициклогексилкарбодиимид (DCC) (0.289 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (2 мл). Реакционную массу выдерживали при с.у. в течение 24, после чего охлаждали до выпадения белого осадка, который отфильтровывали. Фильтрат разбавляли CH_2Cl_2 до 20 мл, затем промывали Na_2CO_3 (3×30 мл), водой до нейтральной среды и высушивали над сульфатом натрия. Растворитель отгоняли, остаток перекристаллизовывали из спирта. Выход пентаацетата 7-О-ванилоилваниллолозида (**22**) 77%. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м. д.: 2.03, 2.07, 2.09, 2.17, 2.20, 2.25 (15H, с, Ac); 3.71-3.78 (1H, м, H-5'); 3.82 (6H, с, H-8, 16); 4.13 (1H, дд, $J = 7.2$ Гц, $J = 15.8$ Гц, H-6'a); 4.27 (1H, дд, $J = 5.1$ Гц, $J = 12.6$ Гц, H-6'b); 4.82-4.95 (1H, м, H-4'); 5.11-5.19 (1H, м, H-3'); 5.24-5.31 (4H, м, H-1', H-2', H-7); 6.89-6.94 (2H, м, H-12, 5); 6.97 (1H, с, H-3); 7.10 (1H, д, $J = 8.1$ Гц, H-6); 7.55 (1H, с, H-15); 7.65 (1H, м, H-11).

3.4 Дезацетилирование полученных арилгликозидов

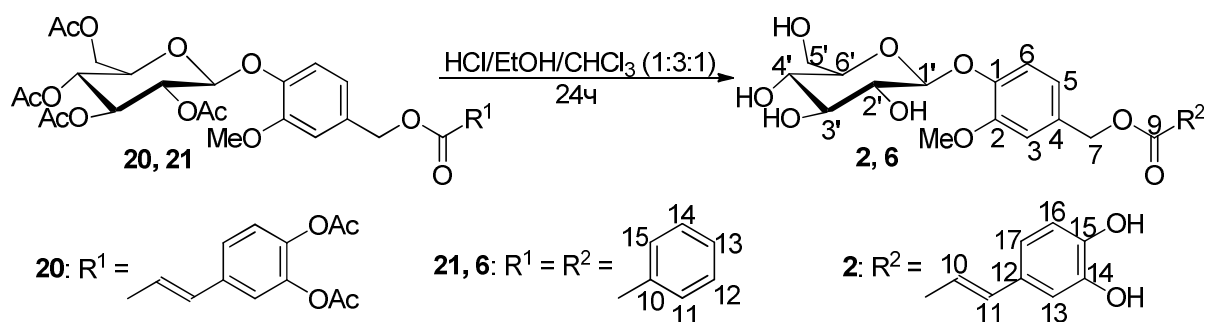
Удаление ацетильных защитных групп по методу Земплена



Гликозид **3** 0.2 г (0.4 ммоль) выдерживали в абсолютном метиловом спирте (0.6 мл) с добавлением метилата натрия (0.1 мл, 0.05 ммоль) при с.у. в течение 10 минут (контроль по ТСХ, система II, $R_f = 0.09$). Затем добавляли в реакционную массу небольшое количество этилового спирта и катионообменную смолу КУ-2-8, до нейтральной реакции, после чего отфильтровывали смолу, промывая дополнительно этанолом (10 мл), и упаривали смесь растворителей. Полученный ваниллолозид **4** кристаллизовали из смеси $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (3:1). Выход 0.09 г (70%) т. пл. 95°C [56]. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 300 МГц), δ , м. д.: 3.30-3.50 (5H, перекрывается с пиком растворителя, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'a); 3.65 (1H, дд, $J = 3.9$ Гц, $J = 7.9$ Гц, H-6'b); 3.75 (3H, с, H-8); 4.41 (2H, д, $J = 4.8$ Гц, H-7); 4.52 (1H, с, OH); 4.86 (1H, д, $J = 6.6$ Гц, H-1'); 5.00 (1H, д, $J = 4.5$ Гц, OH); 5.07-5.13 (2H, м, 2xOH); 5.21 (1H, д, $J = 2.7$ Гц, OH); 6.79 (1H, д,

$J = 8.4$ Гц, H-5); 6.93 (1H, с, H-3), 7.01 (1H, д, $J = 8.1$ Гц, H-6). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, 300 МГц), δ , м.д.: 55.6 (CH_3 , C-8); 60.7 (CH_2 , C-7); 62.8 (CH_2 , C-6'); 69.7 (CH, C-4'); 73.3 (CH, C-2'); 76.9 (CH, C-3'); 77.0 (CH, C-5'); 100.2 (CH, C-1'); 111.1 (CH, C-6); 115.2 (CH, C-3); 118.6 (CH, C-5); 136.4 (C, C-4); 145.3 (C, C-1); 148.8 (C, C-2) [7].

Селективное снятие ацетильных защитных групп



Общая методика. К арилгликозиду (0.15 ммоль), растворенному в смеси этанол-хлороформ в пропорции 1.5 мл-0.5 мл было добавлено 0.5 мл 36% HCl. Реакционная масса выдерживалась при с.у. в течение 24 ч (контроль ВЭЖХ), затем нейтрализовалась анионитом «АВ16-ГС» и промывалась достаточным количеством этилового спирта. Смесь растворителей упаривалась под вакуумом (температура бани не более 50°C). Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии при градиентном элюировании CHCl_3 -EtOH (от 15:1 до 2:1) и кристаллизовали из спирта с добавлением небольших количеств воды.

7-О-бензоилваниллолозид (6) был получен из арилгликозида **21**. Выход 70%, $R_T = 11$ мин. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 300 МГц), δ , м.д.: 3.17-3.67 (6H, перекрывается с пиком растворителя, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'); 3.77 (3H, с, H-8); 4.91 (1H, с, H-1'); 4.52 (1H, с, OH); 5.03 (3H, м, 3xOH); 5.27 (2H, с, H-7); 6.99 (1H, д, $J = 8.7$ Гц, H-5); 7.10 (2H, м, H-3, 6); 7.53 (2H, м, H-12, 14); 7.66 (1H, м, H-13), 7.97 (2H, д, $J = 6.9$ Гц, H-11, 15). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, 300 МГц), δ , м.д.: 55.8 (CH_3 , C-8); 60.7 (CH_2 , C-7); 66.2 (CH_2 , C-6'); 69.8 (CH, C-4'); 73.2 (CH, C-2'); 76.8 (CH, C-3'); 77.0 (CH, C-5'); 100.1 (CH, C-1'); 112.9 (CH, C-6); 115.2 (CH, C-3); 120.9 (CH, C-5); 128.9 (2xCH, C-12, 14); 129.2

(2xCH, C-11. 15); 129.6 (C, C-4); 129.7 (C, C-10); 133.4 (CH, C-13); 146.6 (C, C-1); 148.9 (C, C-2); 165.7 (C=O, C-9).

7-*O*-транс-кофеилваниллолозид (2) был получен из арилгликозида **20**. Выход 23%, $R_T = 9.6$ мин.

4. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение

4.1 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 и 3,4-дигидроксibenзилового спиртов, которые в дальнейшем можно будет применять для внедрения в фармацевтическую промышленность.

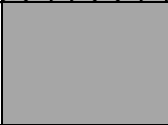
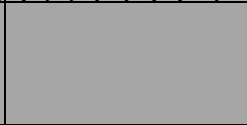
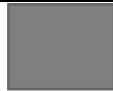
		Биологически-активные соединения			
		Способ получения	Изучение биологической активности	Чистота полученного продукта	Многостадийность
арилгликозиды	Природные				
	Синтетические				
		Выделение из природных источников		Синтетические методы получения	

Рисунок 15. Карта сегментирования арилгликозидов

По данным, приведенным на *рис. 9* 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.

4.1.1 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 1, 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 - бал i -го показателя, V_i - вес показателя (в долях единицы).

Таблица 1 – 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
3. Чистота полученного ариликозида	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	4	5	0.60	0.75
Итого	1			4.80	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 $K = 4.8$. Это обусловлено высоким выходом продукта, чистотой полученного соединения, а также доступностью необходимых реактивов для осуществления синтеза.

4.1.2 SWOT-анализ

Комплексный анализ для исследования внешней и внутренней среды научно-исследовательского проекта мы провели на основе SWOT-анализа. При этом были выявлены сильные и слабые стороны проекта, а также его угрозы и возможности, которые приведены в таблице 2.

Таблица 2 – Матрица SWOT-анализа

	Сильные стороны научно-исследовательского проекта: С1. Поэтапная разработка синтеза. С2. Получение продукта из простых и доступных субстратов С3. Собственная уникальная технология С4. Высокий выход продукта	Слабые стороны научно-исследовательского проекта: Сл1. Отсутствие прототипа научной разработки Сл2. Отсутствие анализа потребителей Сл3. Возможность нехватки полупродукта для конечного синтеза
Возможности: В1. Возможность фармацевтического изучения полученного арилгликозида. В2. Появление дополнительного спроса на новый продукт В3. Расширение диапазона товаров В4. Использование инновационной инфраструктуры ТПУ	Разработка схемы получения производных арилгликозидов и использование полученного продукта при изготовлении лекарственных препаратов	Из-за отсутствия прототипа и анализа потребителей могут возникнуть сложности в спросе на продукцию

Продолжение таблицы 2

Угрозы: У1. Отсутствие спроса на новые технологии производства У2. Развитая конкуренция технологий производства У3. Несвоевременное финансовое обеспечение научного исследования	За счет уникальности и получения продукта из легкодоступных субстратов продукт сможет конкурировать на рынке и способен ослабить влияние перечисленных угроз.	При развитии конкуренции есть риски потери занятой ниши рынка. При добавлении к этому несвоевременного финансового обеспечения угроза потери рынка значительно возрастает
--	---	---

Из приведенной таблицы 2 можно сделать следующий вывод, что новому продукту достаточно тяжело входить на рынок, но после проведения дополнительных исследований и разрешения на использовании его в фармацевтической промышленности, возможно расширение лекарственных препаратов, которые будут активно использоваться потребителями.

4.2 Планирование научно-исследовательских работ

4.2.1 Структура работ в рамках научного исследования

Для выполнения научных исследований формируется рабочая группа, в чей состав входят: бакалавр, научный руководитель, консультант по части социальной ответственности (СО) и консультант по экономической части (ЭЧ) выпускной квалификационной работы. Составим перечень этапов и работ в рамках проведения научного исследования и проведем распределение исполнителей по видам работ в таблице 3.

Таблица 3 – Перечень этапов, работ и распределение исполнителей

Основные этапы	№ раб	Содержание работ	Должность исполнителя
1	2	3	4
Разработка технического задания	1	Составление и утверждение технического задания	Научный руководитель, консультант ЭЧ, СО, бакалавр

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4
Выбор направления исследований	2	Выбор направления исследований	Руководитель, бакалавр
	3	Подбор и изучение материалов по теме	Руководитель, бакалавр,
	4	Патентный обзор литературы	Бакалавр
	5	Календарное планирование работ по теме	Руководитель, бакалавр
Теоретические и экспериментальные исследования	6	Проведение теоретических расчетов и обоснований	Бакалавр
	7	Проведение экспериментов	Бакалавр
	8	Сопоставление результатов экспериментов с теоретическими исследованиями	Руководитель, бакалавр
Обобщение и оценка результатов	9	Оценка эффективности полученных результатов	Руководитель, бакалавр
	10	Определение целесообразности проведения ВКР	Руководитель, бакалавр
Проведение ВКР			
Разработка технической документации и проектирование	11	Разработка технологии обогащения минерального сырья	Бакалавр
	13	Оценка эффективности производства и применения разработки	Бакалавр, консультант по ЭЧ
	14	Разработка социальной ответственности по теме	Бакалавр, консультант СО
Изготовление и испытание опытного образца	15	Получение опытного образца	Бакалавр, руководитель
	16	Лабораторные испытания опытного образца	Бакалавр, руководитель
Оформление комплекта документации по ВКР	15	Составление пояснительной записки	Бакалавр

4.2.2 Определение трудоемкости выполнения работ

Трудоемкость выполнения научного исследования оценивается экспертным путем в человеко-днях и носит вероятностный характер, т.к. зависит от множества трудно учитываемых факторов. Для определения ожидаемого (среднего) значения трудоемкости $t_{ож\ i}$ используется формула:

$$t_{ож\ i} = \frac{3t_{\min\ i} + 2t_{\max\ i}}{5},$$

где $t_{ож\ i}$ – ожидаемая трудоемкость выполнения i – ой работы, чел.–дн.; $t_{\min\ i}$ – минимально возможная трудоемкость выполнения заданной i –ой работы, чел.–дн.; $t_{\max\ i}$ – максимально возможная трудоемкость выполнения заданной i –ой работы (пессимистическая оценка: в предположении наиболее неблагоприятного стечения обстоятельств), чел.–дн.

Исходя из ожидаемой трудоемкости работ, определяется продолжительность каждой работы в рабочих днях T_p , учитывающая параллельность выполнения работ несколькими исполнителями:

$$T_{pi} = \frac{t_{ож\ i}}{Ч_i},$$

где T_{pi} – продолжительность одной работы, раб. дн.; $t_{ож\ i}$ – ожидаемая трудоемкость выполнения одной работы, чел.–дн; $Ч_i$ – численность исполнителей, выполняющих одновременно одну и ту же работу на данном этапе, чел.

Результаты расчетов занесены в таблице 4.

Таблица 4 – Временные показатели проведения научного исследования

№	Название работ	Трудоемкость работ			Исполнители	T_p , раб. дн.	T_p , кал. дн.
		$t_{\min}$, чел-дн.	$t_{\max}$, чел-дн.	$t_{ож}$, чел-дн.			
№	1	2	3	4	5	6	7
1	Составление технического задания	0,2	1	0,5	Р	0,1	0,1
		0,2	1	0,5	Б	0,1	0,1
		0,2	1	0,5	К ¹	0,1	0,1
		0,2	1	0,5	К ²	0,1	0,1

Продолжение таблицы 4

№	1	2	3	4	5	6	7
2	Выбор направления исследований	0,5	2	1	Р	0,5	0,6
		0,5	2	1	Б	0,5	0,6
3	Подбор и изучение материалов	5	10	7	Р	3,5	4,2
		5	10	7	Б	3,5	4,2
4	Патентный обзор литературы	7	10	8,2	Б	8,2	9,8
5	Календарное планирование работ по теме	1	2	1,4	Р	0,7	0,8
		1	2	1,4	Б	0,7	0,8
6	Проведение теоретических расчетов и обоснований	3	5	3,8	Б	1,9	2,3
7	Проведение экспериментов	5	8	6,2	Б	3,1	3,7
8	Сопоставление результатов с теоретическими исследованиями	2	3	2,4	Р	1,2	1,4
		3	5	3,8	Б	1,9	2,3
9	Оценка эффективности результатов	3	4	3,4	Р	1,7	2
		5	6	5,4	Б	2,7	3,2
10	Определение целесообразности проведения ВКР	5	7	5,8	Р	2,9	3,5
		5	7	5,8	Б	2,9	3,5
12	Оценка эффективности производства	5	10	7	Б	3,5	4,2
		5	10	7	К ¹	3,5	4,2
13	Разработка СО	7	10	8,2	Б	4,1	4,9
		7	10	8,2	К ²	4,1	4,9
14	Приготовление опытного образца	3	4	3,4	Р	1,7	2
		14	28	19,	Б	9,8	12
15	Анализ опытного образца	3	4	3,4	Р	1,7	2
		5	7	5,8	Б	2,9	3,5
16	Составление пояснительной записки	13	16	14,	Б	14	17

Р – руководитель;

Б – бакалавр;

К¹ – консультант по экономической части;К² – консультант по социальной ответственности.

4.3 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.

4.3.1 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 5.

Таблица 5 – Материальные затраты

Наименование	Единица измерения	Количество		Цена за ед., руб	Затраты на материалы, (З _м), руб.	
		Исп. 1	Исп.2		Исп. 1	Исп.2
1	2	3	4	5	6	7
Ацетон	л	2	2	130.84	261.68	261.68
Бром	кг	0.0144	0.0072	1894.43	27.28	13.64
Глюкоза	кг	0.008	0.004	284.84	2.28	1.14
Гидроксид натрия	кг	1.206138	0.6	203.07	244.93	121.84
Гидроксид калия	кг	0.005838	0.003	257.59	1.50	0.77
Гидрокарбонат натрия	кг	0.02877	0.014	54.00	1.55	0.76
Гидросульфит натрия	кг	0.019885	0.01	23.2	843.58	424.23
Ванилин	кг	0.005608	0.0028	10490	58.83	29.37
Хинолин	кг	0.00295	0.00164	11102.61	32.76	18.20
Серная кислота	кг	0.00123	0.00061	57.25	0.07	0.03
Уксусный ангидрид	л	0.039	0.016	60.00	2.34	0.96
Фосфор красный	кг	0.0028	0.0014	11900	33.32	16.66
Соляная кислота	кг	0.00412	0.00238	102.22	0.42	0.24
Хлороформ	л	1.078	0.1	9954.06	10730.48	995.41
Этиловый спирт	л	0.5	0.5	12777.57	6388.79	6388.79
Нитрат серебра (I)	кг	0.00204	0.00204	5574.00	11.37	11.37
Хлорная кислота	кг	0.0007	0.00035	1223.88	0.86	0.43
Метанол	л	0.0106	0.0106	436.13	4.62	4.62
Сульфат натрия	кг	0.1	0.1	11006.89	1100.69	1100.69
Гидроборат натрия	кг	0.000016	0.000008	23800	0.38	0.19
Хлористый метилен	л	0.3	0.3	156.73 (kg)	62.38	62.38
Этилацетат	л	0.1	0.1	183.99	18.40	18.40
Гексан	л	0.5	0.5	421.13	210.57	210.57
ЦТМАБ	кг	0.00002	0.00001	95130.42	1.90	0.95
Пиридин	л	0.076231	0.038	1061.70	80.93	40.34
Тионил хлорид	л	0.003	0.0015	16175.34	48.53	24.26

Продолжение таблицы 5

1	2	3	4	5	6	7
ДМАП	кг	0.03528	0.017	111791.74	3944.01	1900.46
ДЦК	кг	0.078874	0.039	16653.91	1313.56	649.50
Малоновая кислота	кг	0.003768	0.019	1632.75	6.15	31.02
Бензол	л	1	1	312.10	312.10	312.10
Пиперидин	л	0.000181	0.00009	12825.42	2.32	1.15
Итого					25748.59	12642.16

4.3.2 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, руб.; $T_{\text{пи}}$ – время полезного использования, год.

Результаты расчетов приведены в таблице 6.

Таблица 6 – Затраты на оборудование

№ п/п	Наименование оборудования	Кол-во единиц оборудования	Цена ед. оборудования, руб.	Сумма амортизационных отчислений
1	Электрическая плита	1	26000.00	2600.00
2	Сушильный шкаф	1	34000.00	1700.00
3	Роторный испаритель	1	214320.00	21432.00
4	ВЭЖХ	1	711000.00	35550.00
5	ГХ/МС	1	2500000.00	96154.00
Итого				157436.00

4.3.3 Основная заработная плата исполнителей темы

Статья включает основную заработную плату работников, непосредственно занятых выполнением НТИ, (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:

$$З_{зп} = З_{осн} + З_{доп} ,$$

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

Основная заработная плата ($З_{осн}$) руководителя от предприятия рассчитывается по следующей формуле:

$$З_{осн} = З_{дн} \cdot T_p ,$$

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

Среднедневная заработная плата рассчитывается по формуле:

$$З_{дн} = \frac{З_m \cdot M}{F_d} ,$$

где $З_m$ – месячный должностной оклад работника, руб.; M – количество месяцев работы без отпуска в течение года; F_d – действительный годовой фонд рабочего времени научно – технического персонала, раб. дн.

В таблице 7 приведен баланс рабочего времени каждого работника НТИ.

Месячный должностной оклад работника:

$$З_m = З_{тс} (1 + k_{пр} + k_d) \cdot k_p ,$$

где $З_{тс}$ – заработная плата по тарифной ставке, руб.; $k_{пр}$ – премиальный коэффициент, равный 0,3 (т.е. 30% от $З_{тс}$); k_d – коэффициент доплат и надбавок составляет примерно 0,35; k_p – районный коэффициент, для Томска равный 1,3.

Расчет основной заработной платы приведена в таблице 8. Общая заработная исполнителей работы представлена в таблице 9.

Таблица 7 – Баланс рабочего времени

Показатели рабочего времени	Руководитель	Бакалавр	Консультант ЭЧ	Консультант СО
Календарное число дней	140	140	140	140
Количество нерабочих дней				
• выходные дни:	16	16	16	16
• праздничные дни:	6	6	6	6
Потери рабочего времени				
• отпуск:	0	0	0	0
• невыходы по болезни:	0	0	0	0
Действительный годовой фонд рабочего времени	118	118	118	118

Таблица 8 – Расчет основной заработной платы

Исполнители	$Z_{мс}$, руб.	k_{np}	k_d	k_p	Z_m , руб.	$Z_{дн}$, руб.	T_p , раб. дн.	$Z_{осн}$, руб.
Руководитель	23264.90	0.3	0.35	1.3	49903.20	1933.88	16.6	32102.40
Бакалавр	14874.50	0.3	0.35	1.3	31905.80	1229.02	70	86031.40
Консультант ЭЧ	20080.90	0.3	0.35	1.3	43073.50	1659.20	4.3	7134.52
Консультант СО	20080.90	0.3	0.35	1.3	43073.50	1659.20	4.3	7134.52
Итого								132408.84

Таблица 9 – Общая заработная плата исполнителей

Исполнитель	$Z_{осн}$, руб.	$Z_{доп}$, руб.	$Z_{зн}$, руб.
Руководитель	32102.40	3852.30	35954.70
Бакалавр	86031.40	10323.80	96355.20
Консультант ЭЧ	7134.52	856.10	7990.66
Консультант СО	7134.52	856.10	7990.66

4.3.4Дополнительная 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:

$$З_{\text{доп}} = k_{\text{доп}} З_{\text{осн}}$$

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

4.3.5Отчисления 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:

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

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 10.

Таблица 10 – Отчисления во внебюджетные фонды

Исполнитель	Основная заработная плата, руб	Дополнительная заработная плата, руб
Руководитель проекта	32102.40	3852.30
Бакалавр	86031.40	10323.80
Консультант ЭЧ	7134.52	856.14
Консультант СО	7134.52	856.14
Коэффициент отчислений во внебюджетные фонды	0.271	
Итого:	40186.9	

4.3.6 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:

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

где $k_{\text{нр}}$ – коэффициент, учитывающий накладные расходы (допустимо 16%).

4.3.7 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 11.

Таблица 11 – Расчет бюджета затрат НТИ

Наименование статьи	Сумма, руб.				Примечание
	Бакалавр	Руководитель	Консультант ЭЧ	Консультант СО	
1. Материальные затраты НТИ	25748.59	12642.16	0.00	0.00	Табл. 5
2. Затраты на специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ	157436.00	157436.00	0.00	0.00	Табл. 6
3. Затраты по основной заработной плате исполнителей темы	86031.40	32102.40	7134.52	7134.52	Табл. 9
4. Затраты по дополнительной заработной плате исполнителей темы	10323.80	3852.30	856.14	856.14	Табл. 9
5. Отчисления во внебюджетные фонды	23314.51	8699.75	1933.45	1933.45	Табл. 10
6. Накладные расходы	48456.69	34357.22	1587.86	1587.86	16% от суммы ст. 1-5
7. Бюджет затрат НТИ	351310.99	249089.83	11511.97	11511.97	Сумма ст. 1-6

Как видно из таблицы 11 основные затраты НТИ приходятся на специальное оборудование для научных работ.

4.4 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:

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

где $I_{\text{финр}}^{\text{исп.}i}$ – интегральный финансовый показатель разработки; Φ_{pi} – 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).

Таблица 12 – Сравнительная оценка характеристик вариантов исполнения проекта

Объект исследования Критерии	Весовой коэффициент параметра	Исп.1	Исп.2
1. Способствует росту производительности труда	0.25	5	4
2. Удобство в эксплуатации	0.15	4	5
3. Надежность	0.20	5	5
4. Воспроизводимость	0.25	4	4
5. Материалоемкость	0.15	5	4
Итого	1		

Таблица 13 – Сравнительная эффективность разработки

№п/п	Показатели	Исп.1	Исп.2
1	Интегральный финансовый показатель разработки	1	0.999
2	Интегральный показатель ресурсоэффективности разработки	4.6	4.35
3	Интегральный показатель эффективности	4.6	4.35
4	Сравнительная эффективность вариантов исполнения	1	0.946

Заключение

1. Впервые разработан метод полного синтеза природных арилгликозидов, производных ванилинового и 3,4-дигидроксibenзилового спиртов: ваниллозида, каллерианина, и их сложных эфиров.

2. Впервые синтетическим путём получены ваниллозид, *7-O-транс-кофеилваниллолозид*, а также их предшественники. Кроме того, получены важные интермедиаты полного синтеза арилгликозидов: пер-ацетаты *7-O-транс-ванилоилваниллолозида* и каллерианина, на основе которых в дальнейшем будут получены природные арилгликозиды.

3. Впервые получен сложный эфир ваниллолозида, *7-O-бензоилваниллолозид*, не упомянутый ранее в литературе, являющийся аналогом природным гликозидам.

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., Kirmizigul, 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. Kunz, A., Studies on Salicin. I. Exceptional Rotations of the Halogeno-tetra-acetyl Derivatives of Salicin. A new Synthesis of Salicin. *J. Am. Chem. Soc.*, **1926**, 48 (1), 262–268

15. Krohn, K., Thiem, J. Three Syntheses of Lacticolorin. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1977**, 1186–1190
16. 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.
17. 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
18. Jensen, K.J. O-Glycosylation under neutral and basic conditions. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **2002**, 2219–2233
19. Paulsen, H. Advances in Selective Chemical Syntheses of Complex Oligosaccharides. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1982**, 21, 155–173
20. Igarashi, K. The Koenigs-Knorr Reaction. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **1977**, 34, 243–283
21. Mydock, L., Demchenko, A.V. Mechanism of chemical O-glycosylation: from early studies to recent Discoveries. *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, 8, 497–510
22. 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
23. Jacobsson, M., Malmberg, J., Ellervik, U. Aromatic O-glycosylation *Carbohydr. Res.*, **2006**, 341, 1266–1281
24. Li, Y., Mo, H., Lian, G., Yu, B. Revisit of the phenol O-glycosylation with glycosyl imidates, BF₃·OEt₂ is a better catalyst than TMSOTf *Carbohydr. Res.*, **2012**, 363, 14–22
25. Douglas, S.P., Whitfield, D.M., Krepinsky, J.J. Silver Trifluoromethanesulfonate (Triflate) Activation of Trichloroacetimidates in Glycosylation Reactions *J. Carb. Chem.*, **1993**, 12 (1), 131–136
26. Donohoe, T.J., A.Flores, Bataille, C.J.R., Churrua, F. Synthesis of (-)-Hygromycin A: Application of Mitsunobu Glycosylation and Tethered Aminohydroxylation *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48, 6507–6510
27. 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.
28. Fügedi, P., Garegg, P. J., Lönn, H., Norberg, T. Thioglycosides as Glycosylating Agents in Oligosaccharide Synthesis *Glycoconjugate J.*, **1987**, 4, 97–108

29. 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
30. 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
31. 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
32. 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
33. 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
34. Yadav, G.D., Lande, Sh.V. Novelties 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
35. Маслов М.А., Морозова Н.Г. Основы химии углеводов. Часть 1. Строение, стереохимия, защитные группы. Учебное пособие. М.: МИТХТ им. М.В. Ломоносова – 2005. – 29 с.
36. 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
37. Zemplen, G., Kunz, A. Über die Natriumverbindungen der Glucose und die Verseifung der acylierten Zucker. *Ber.*, **1923**, 56 (7), 1705–1710
38. Josephson, K. Neue Acylderivate der Glucose und des β -Methyl-glucosides aus Laevoglucosan *Ber.* **1929**, 62 (2), 317–321
39. Yamamoto N., Nishikawa T., Isobe M. Synthesis of Bicyclic Hydroxy Lactone Intermediates toward (-)-Tetrodotoxin *Synlett*, **1995**, 505–506
40. 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
41. 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

42. Liang, P.H., Lu, Y.J., Tang, T.H. A green and regioselective acetylation of thioglycoside with ethyl acetate *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51, 6928-6931
43. Wadouachi, A., Kovensky, J. Synthesis of Glycosides of Glucuronic, Galacturonic and Mannuronic Acids: An Overview *Molecules* **2011**, 16, 3933-3968
44. Lange, G. L. Cleavage of Alkyl *o*-Hydroxyphenyl Ethers *J. Org. Chem. Chem.*, **1962**, 27 (6), 2037–2039
45. 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
46. Kumar, H. M. S., Reddy, B.V. S, Rddy, P. T., Srinivas, D., Yadav, J. S. Silica Gel Catalyzed Preparation of Cinnamic Acids Under Microwave Irradiation. *Org. Prep. Proced. Int.*, **2000**, 32 (1), 81–102
47. 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
48. Stepanova, E.V., Belyanin, M.L., Filimonov, V.D. Synthesis of acyl derivatives of salicin, salirepin, and arbutin. *Carbohydr. Res.*, **2014**, 388, 105–111
49. Kurahashi, T., Mizutani, T., Yoshida, J.-i. Functionalized DMAP catalysts for regioselective acetylation of carbohydrates. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 8669–8677
50. 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
51. 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
52. 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
53. 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
54. Mentlein, R., Vowinkel, E. Die roten Wandfarbstoffe des Torfmooses *Sphagnum rubellum*. *Liebigs Ann. Chem.*, **1984**, 1024–1035

55. 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
56. Ida, Y., Satoh, Y., Ohtsuka, M., Nagasao, M., Shoji, J. Phenolic Constituents Of *Phellodendron Amurense* Bark. *Phytochem.*, **1994**, 35 (1), 209–215
57. Генеральное соглашение между общероссийскими объединениями профсоюзов, общероссийскими объединениями работодателей и Правительством Российской Федерации на 2014 – 2016 годы [Электронный ресурс]. – 2014. – Режим доступа: <http://government.ru/media/files/ZbvFeG7PbH8.pdf>, свободный. Загл. с экрана
58. ГОСТ 12.0.003-74. Опасные и вредные производственные факторы. – М.: ИПК Изд-во стандартов, 1974. – 4 с.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. ГОСТ 12.1.003–83. Шум. Общие требования безопасности. Введ. 01.07.1984 г. – Министерство здравоохранения РФ, 1984. – 10 с.
63. ГОСТ 12.1.005-88. Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны. – М.: Стандартинформ, 2006. – 50 с.
64. 123-ФЗ. Технический регламент о требованиях пожарной безопасности, 2013. – 16 с.
65. ГОСТ 12.1.038-82. Электробезопасность. Предельно допустимые уровни напряжений прикосновения и токов. Введ. 01.07.1983 г. – Министерство здравоохранения РФ, 1983– 5 с.
66. 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.
67. Захаров Л.Н. Техника безопасности в химической лабораториях. – Л.: Химия, 1991. – 336 с.

68. 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.

69. Технический регламент о безопасности средств индивидуальной защиты [Электронный ресурс]. – 2009. – Режим доступа: http://www.gost.ru/wps/wcm/connect/6792db0046779a94aa07be8104aeacf2/Post_Prav_24.12.2009_1213.pdf?MOD=AJPERES, свободный. Загл. с экрана

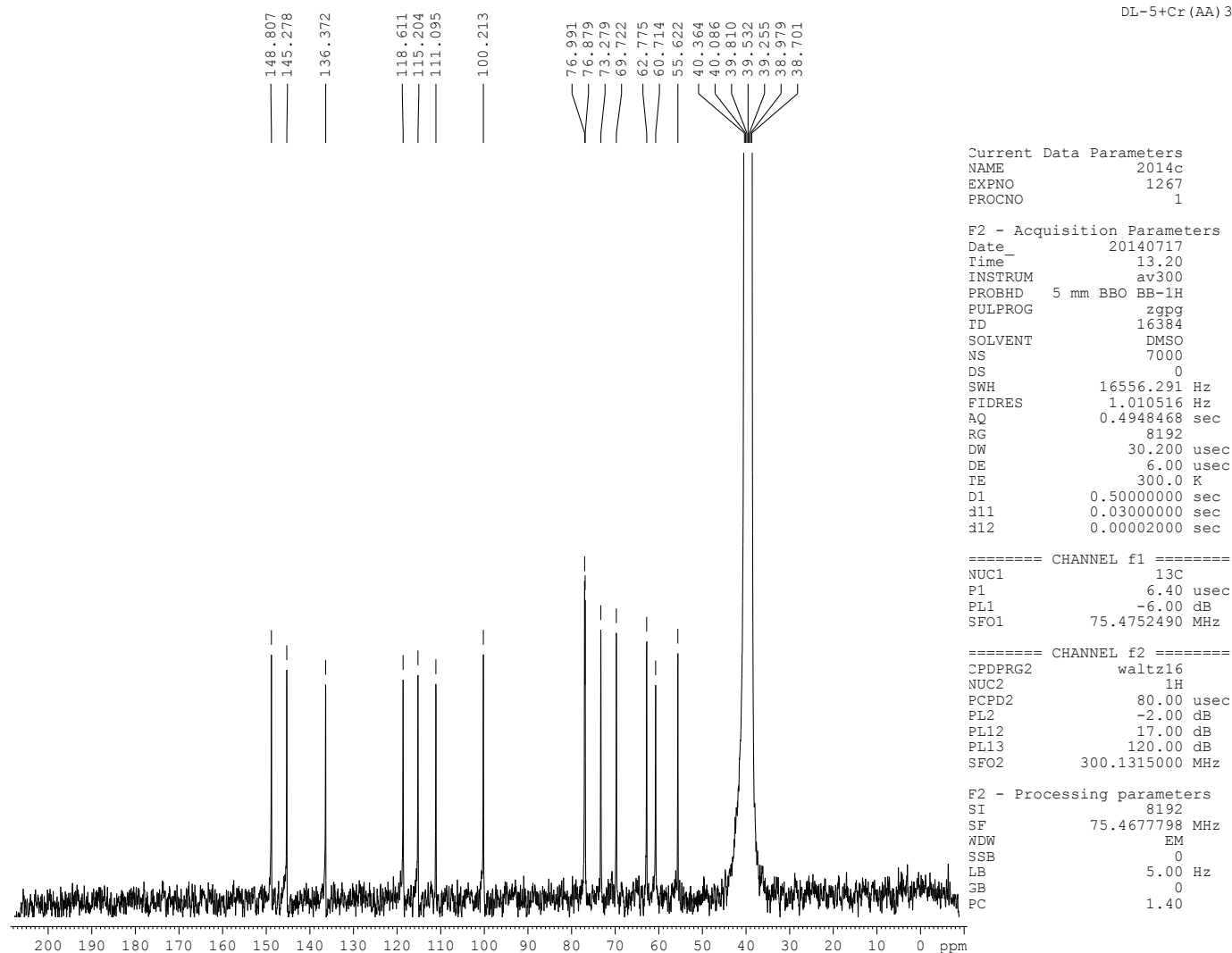
Список публикаций

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. Аветян Д. Л., Степанова Е. В. Синтез природного гликозида ваниллолозида (vanillololside) // 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
6. 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
7. 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
8. 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

9. 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
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
11. 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
12. 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
13. Avetyan D. L., Stepanova E. V. Synthesis of Natural Phenolglycosides, Vanillolol-side Derivatives // Current topics in Organic Chemistry: Book of Abstracts of Siberian Winter Conference, Sheregesh, March 20-26, 2015. - Novosibirsk: NSU, 2015 - p. 102
14. 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
15. 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

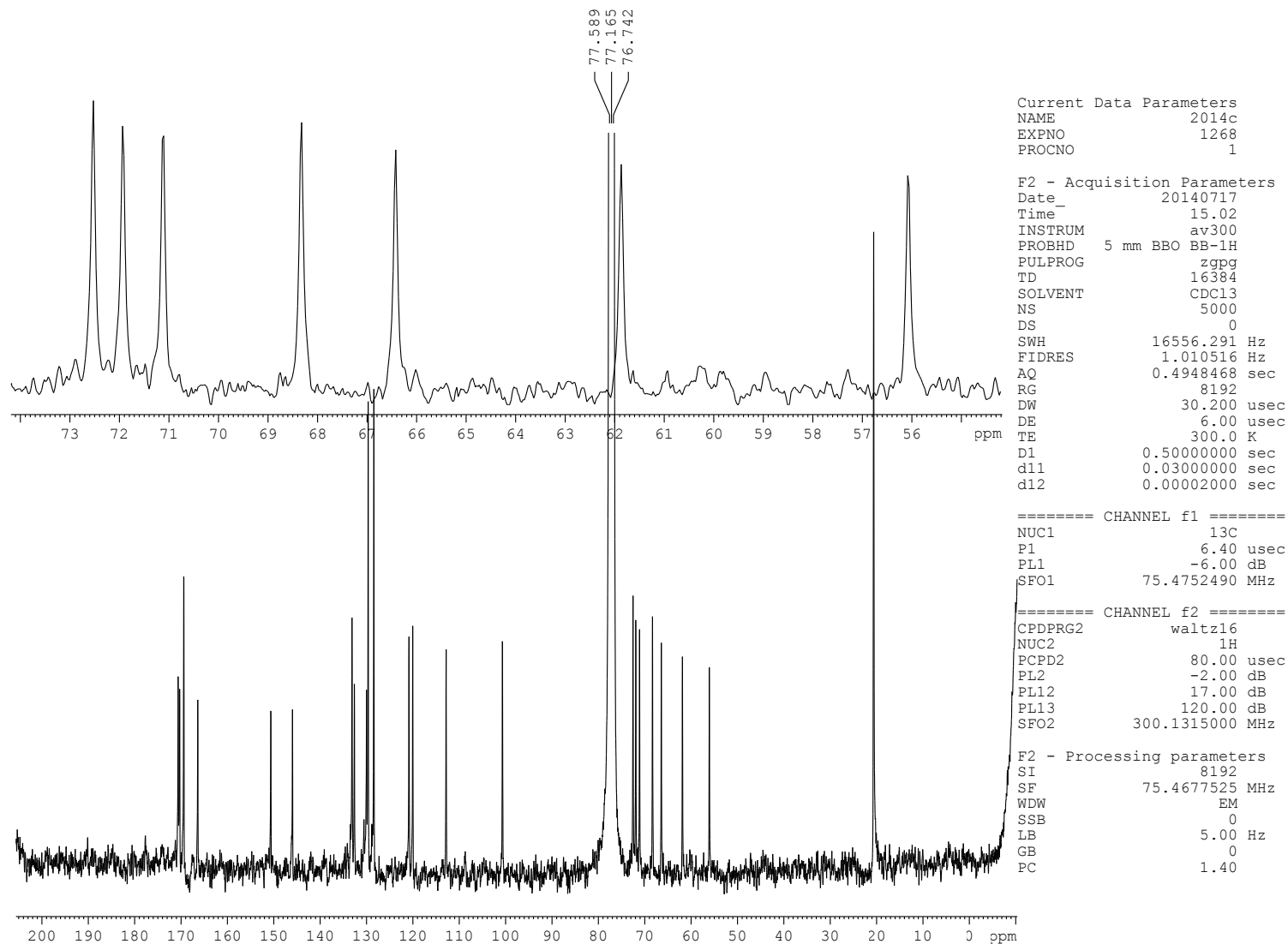
Приложение А. Спектры ЯМР ^{13}C

ЯМР-спектр ^{13}C тетраацетата ваниллолозида (16), CDCl_3 , 300 МГц



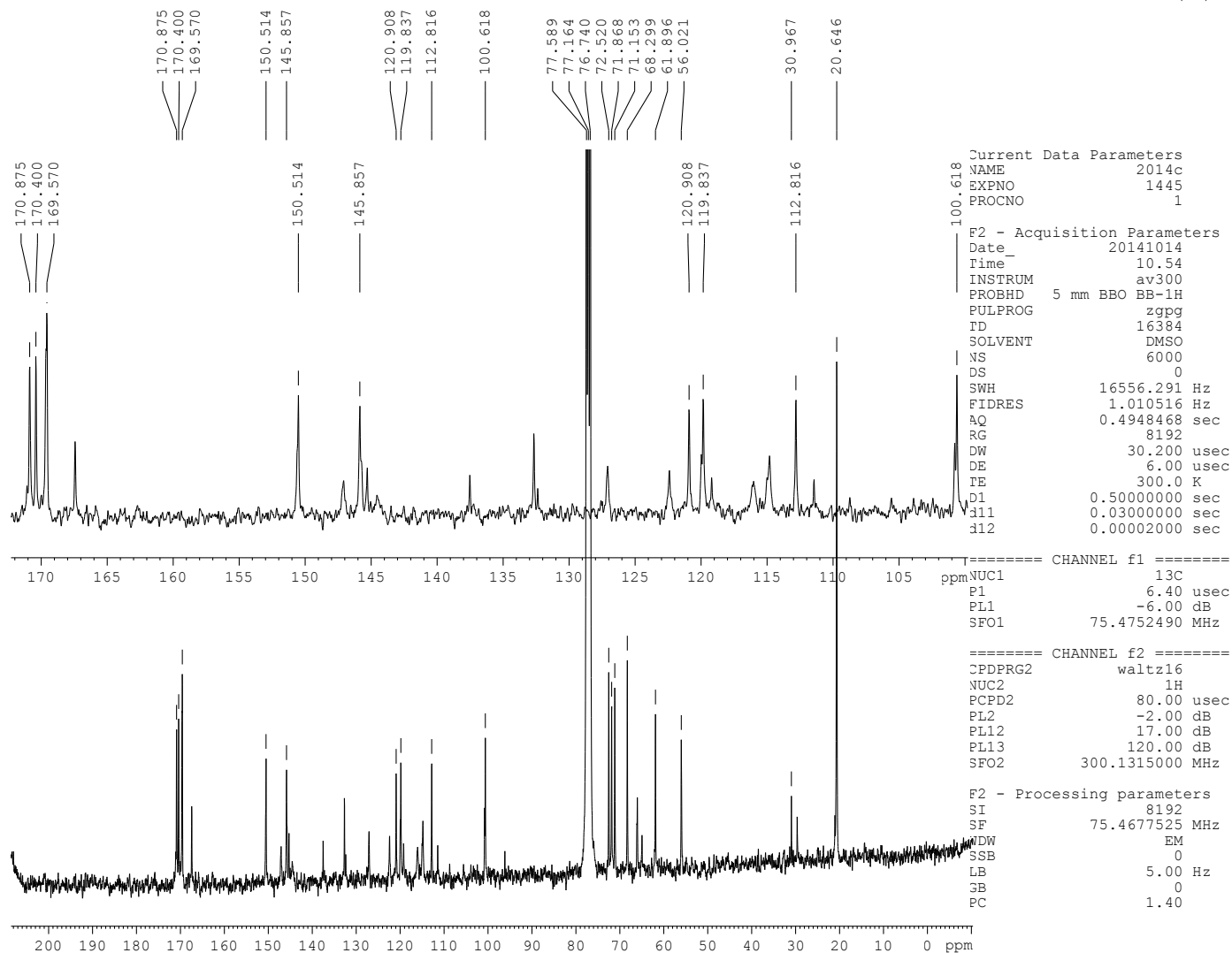
ЯМР-спектр ^{13}C тетраацетата 7-О-бензоилваниллозида (21), CDCl_3 , 300 МГц

DL-7+Cr (AA) 3



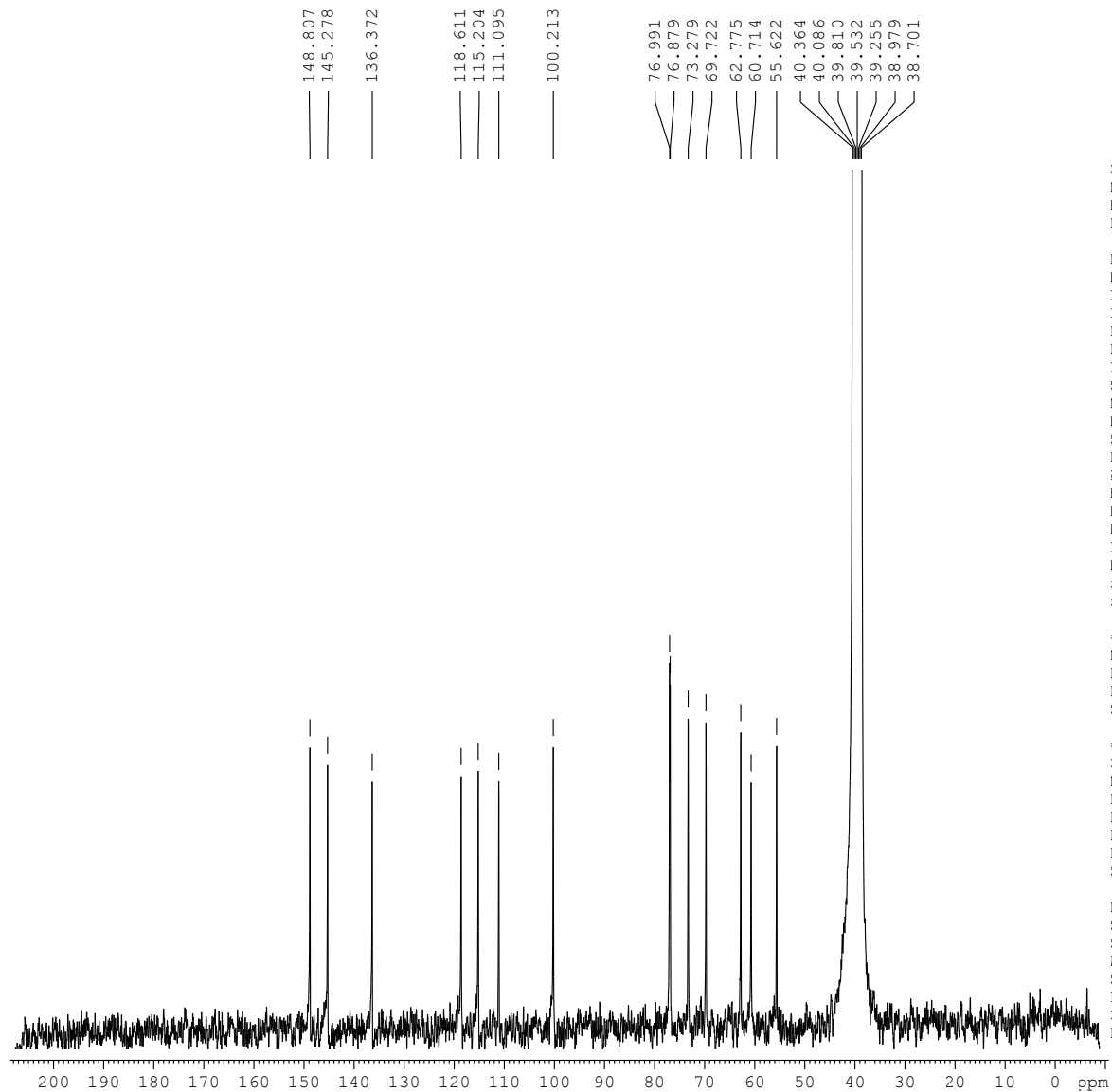
ЯМР-спектр ^{13}C гексаацетата 7-*O*-транс-кофеилваниллозида (20), CDCl_3 , 300 МГц

DL-96+Cr (AA) 3



ЯМР-спектр ^{13}C ваниллолозида 1, DMSO- d_6 , 300 МГц

DL-5+Cr (AA) 3



Current Data Parameters
 NAME 2014c
 EXPNO 1267
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20140717
 Time 13.20
 INSTRUM av300
 PROBHD 5 mm BBO BB-1H
 PULPROG zgpg
 TD 16384
 SOLVENT DMSO
 NS 7000
 DS 0
 SWH 16556.291 Hz
 FIDRES 1.010516 Hz
 AQ 0.4948468 sec
 RG 8192
 DW 30.200 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 0.50000000 sec
 d11 0.03000000 sec
 d12 0.00002000 sec

===== CHANNEL f1 =====

NUC1 13C
 P1 6.40 usec
 PL1 -6.00 dB
 SFO1 75.4752490 MHz

===== CHANNEL f2 =====

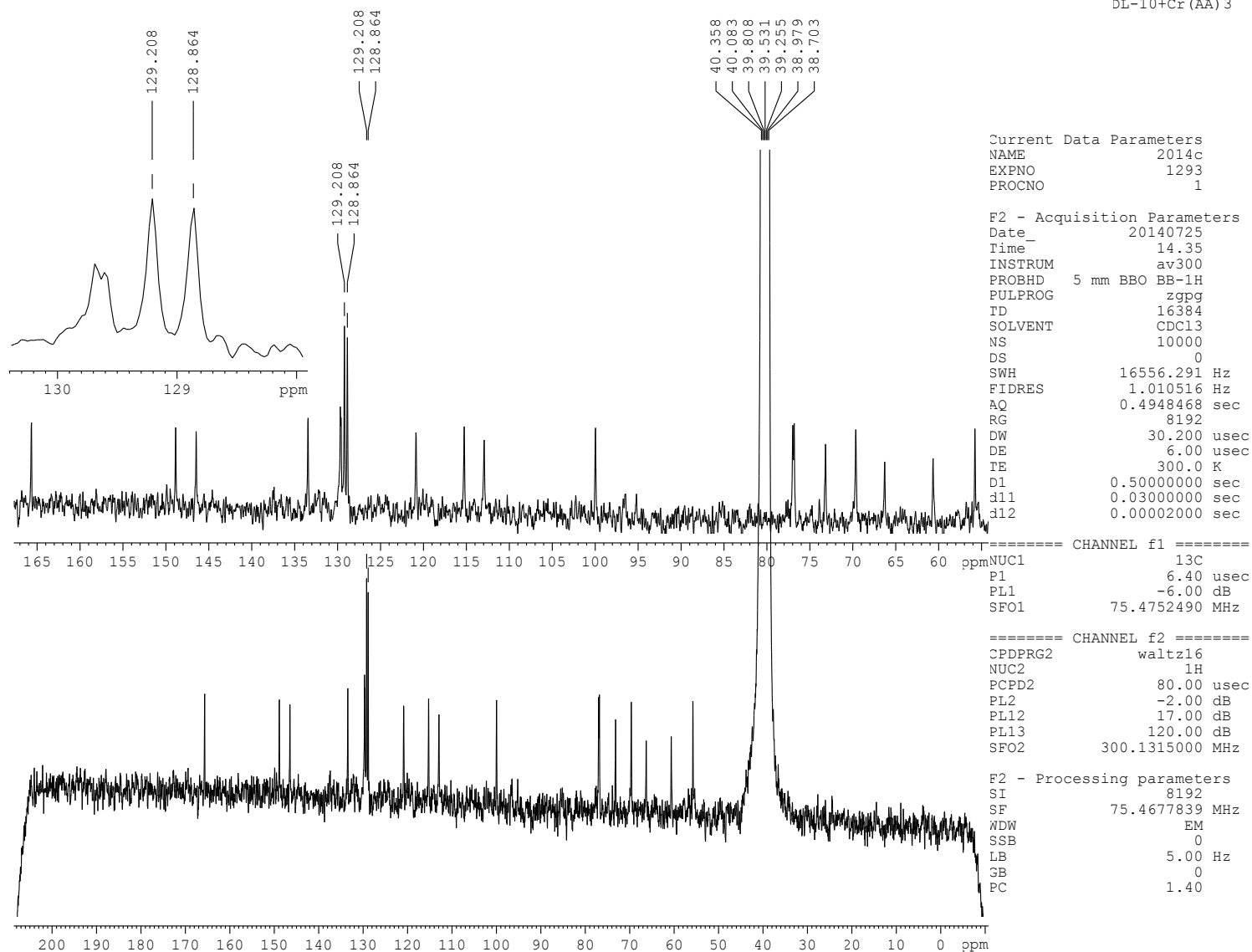
CPDPRG2 waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 80.00 usec
 PL2 -2.00 dB
 PL12 17.00 dB
 PL13 120.00 dB
 SFO2 300.1315000 MHz

F2 - Processing parameters

SI 8192
 SF 75.4677798 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 5.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

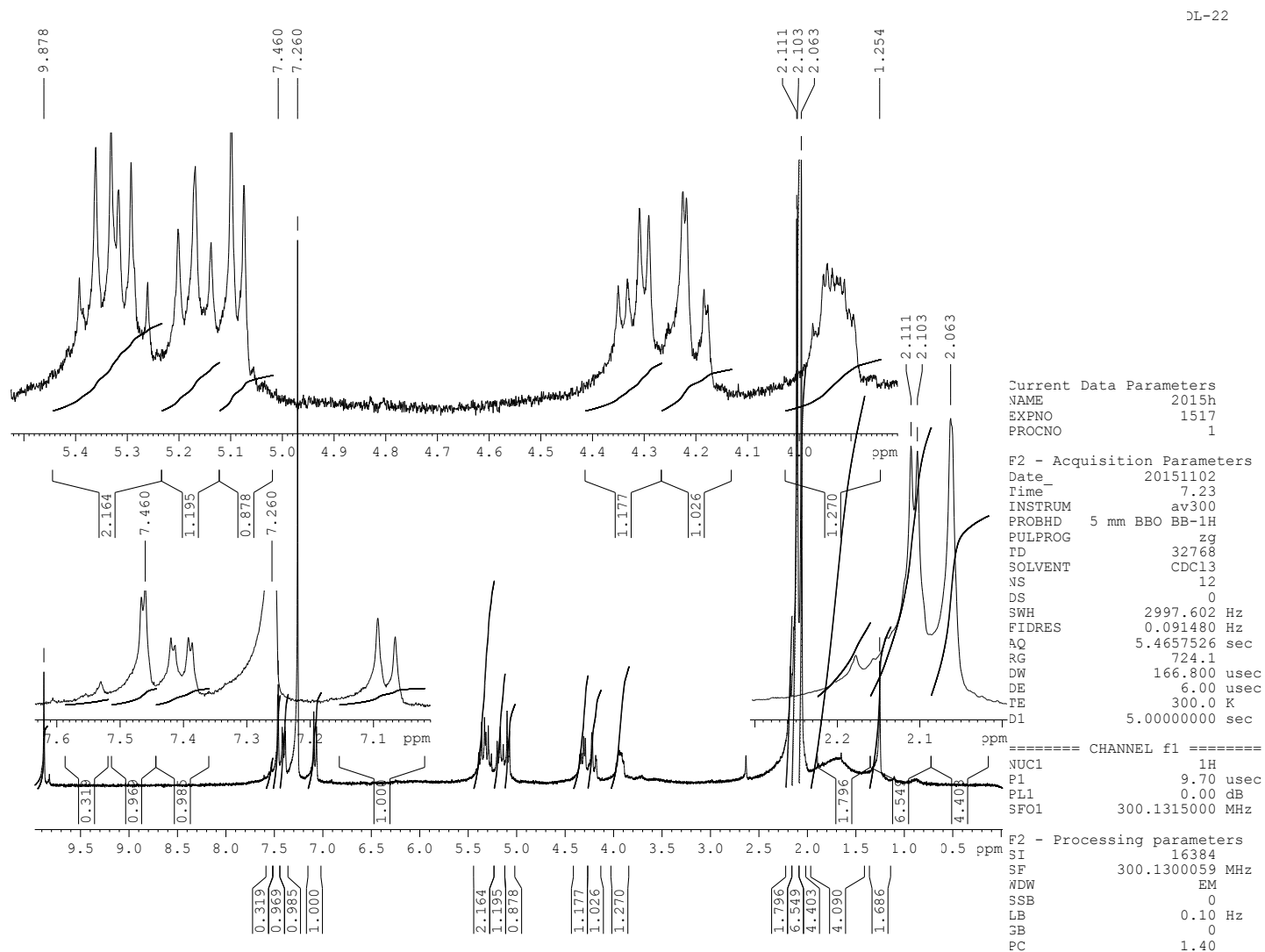
ЯМР-спектр ^{13}C 7-*O*-бензоилваниллозида (5), DMSO- d_6 , 300 МГц

DL-10+Cr (AA) 3



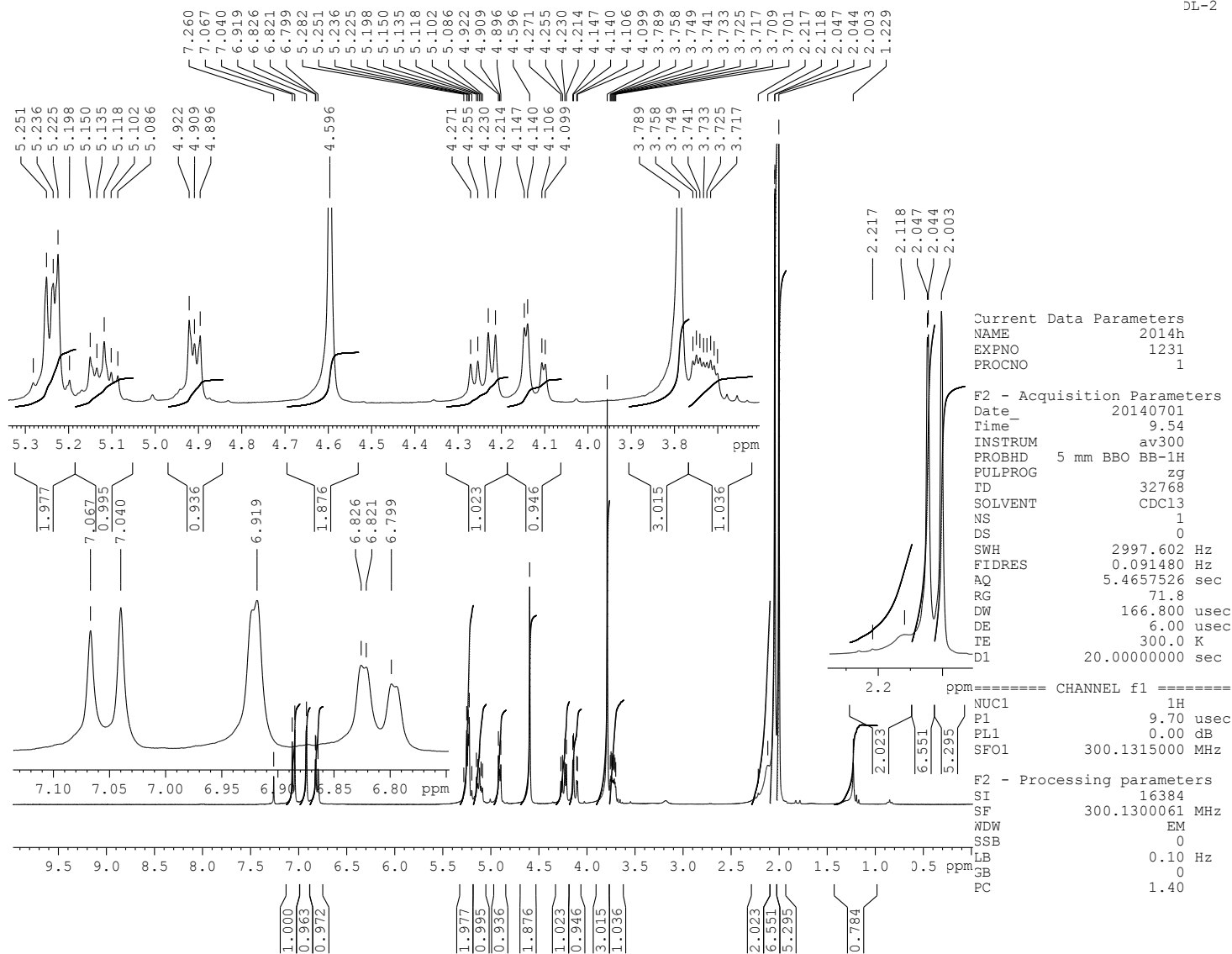
Приложение В. Спектры ЯМР ^1H

ЯМР-спектр ^1H 1-(2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- β -D-глюкопиранозилокси)-2-окси-4-формилфенила (17), CDCl_3 , 300 МГц



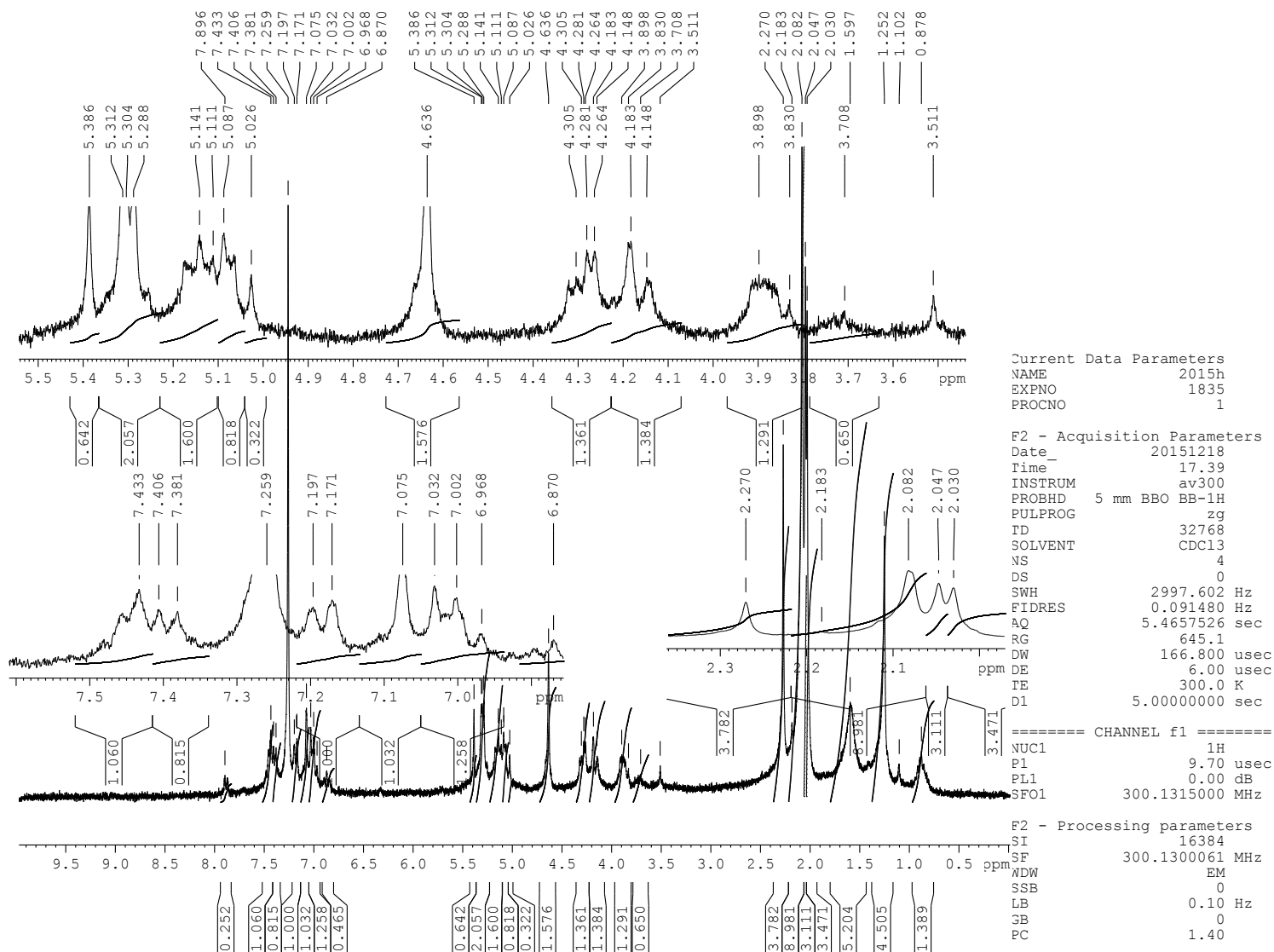
ЯМР-спектр ^1H тетраацетата ваниллолозида (**16**), CDCl_3 , 300 МГц

DL-2



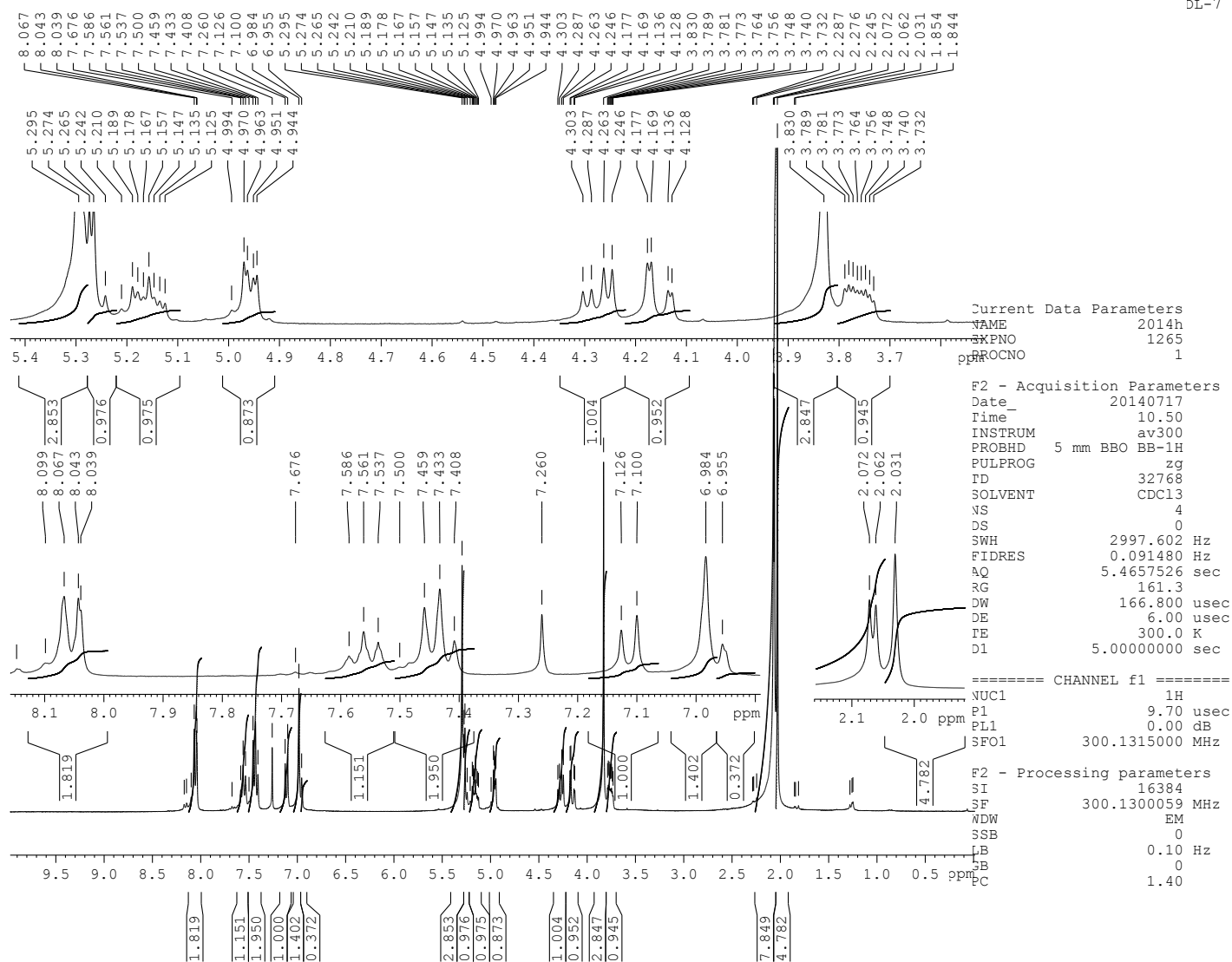
ЯМР-спектр ^1H пентаацетата каллерианина (19), CDCl_3 , 300 МГц

DL-26



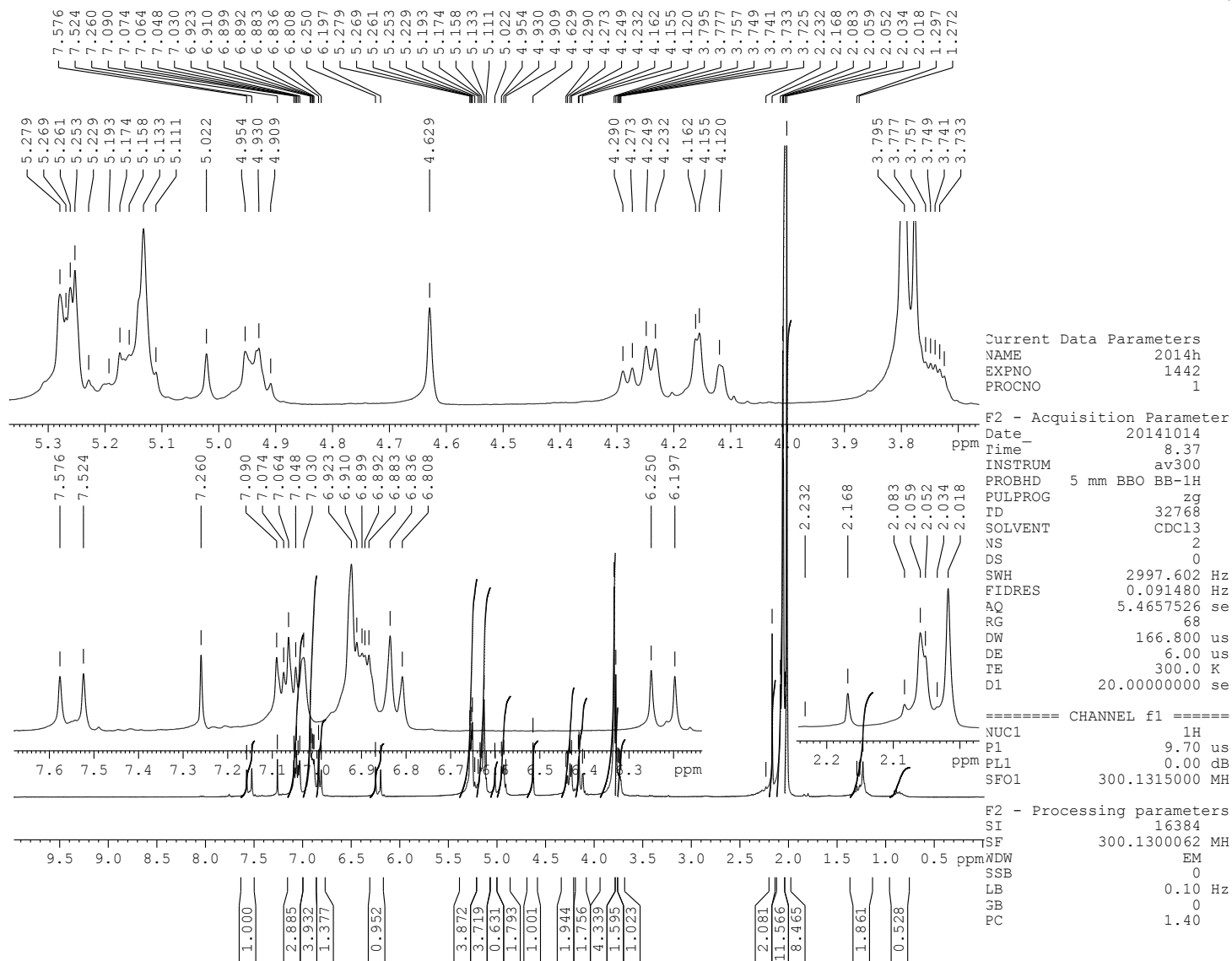
ЯМР-спектр ^1H тетраацетата 7-О-бензоилваниллозида (21), CDCl_3 , 300 МГц

DL-7



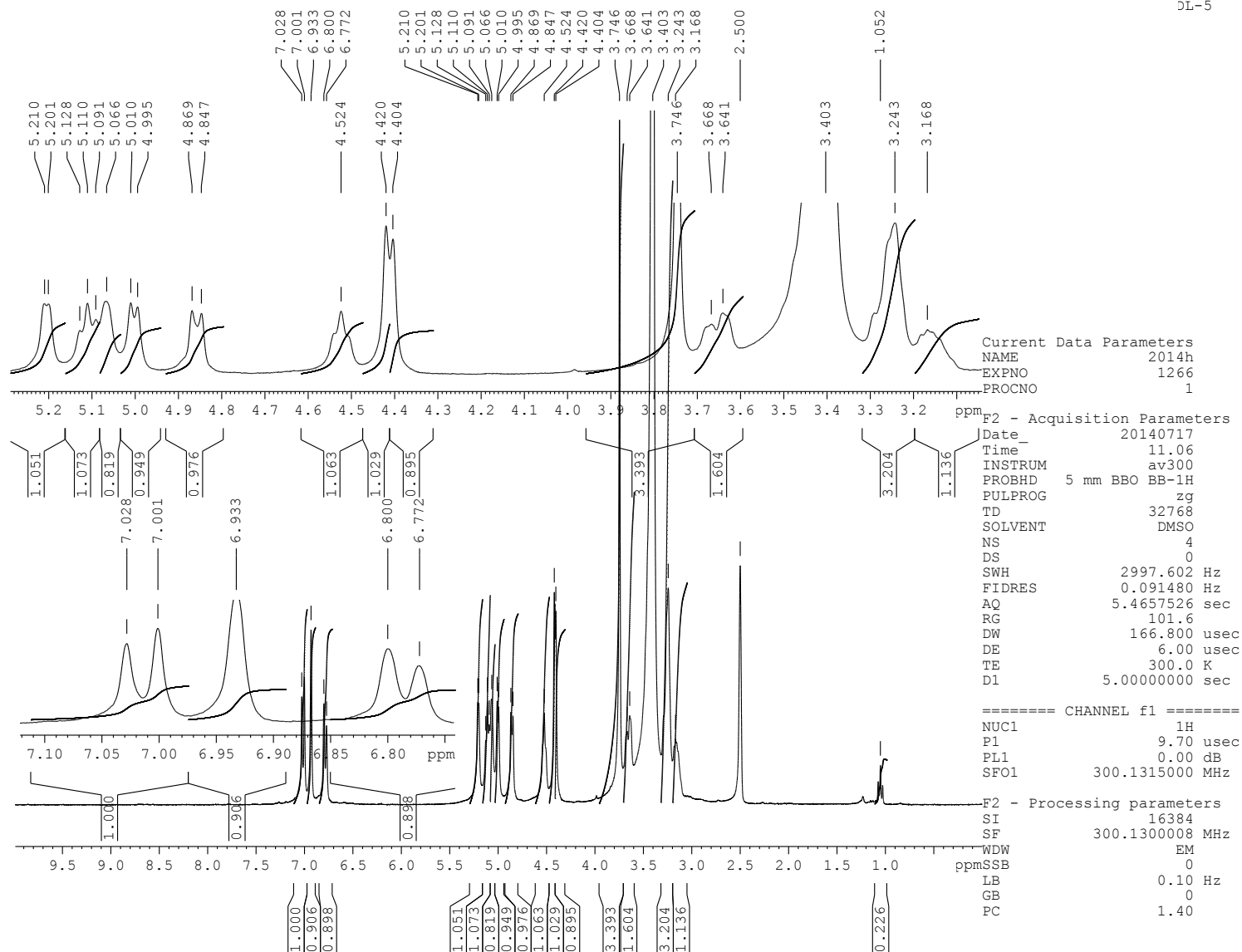
ЯМР-спектр ^1H гексаацетата 7-*O*-транс-кофеоилваниллозида (**20**), CDCl_3 , 300 МГц

DL-96



ЯМР-спектр ^1H ваниллолозида (1), $\text{DMSO}-d_6$, 300 МГц

DL-5



ЯМР-спектр ^1H 7-О-бензоилваниллозида (5), DMSO- d_6 , 300 МГц

DL-10

