

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Национальный исследовательский Томский
политехнический университет»



На правах рукописи

Аветян Давид Людвигович

**РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ СИНТЕЗА АЦИЛПРОИЗВОДНЫХ
АРИЛГЛИКОЗИДОВ**

1.4.3. Органическая химия

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
кандидат химических наук
Степанова Елена Владимировна

Томск 2022

Оглавление

Введение.....	3
1 Литературный обзор: ацилированные арилгликозиды в природе, их биологическая активность и химический синтез	9
1.1 Арилгликозиды, их сложные эфиры и агликоны в природных источниках	9
1.2 Биологическая активность природных арилгликозидов, их агликонов и ацилирующих кислот	14
1.3 Синтез природных арилгликозидов и их производных.....	18
1.3.1 Гликозилирование фенолов.....	19
1.3.2 Восстановление альдегидной группы	21
1.3.3 Ацильные группы в синтезе арилгликозидов.....	23
2 Разработка методов синтеза ацилпроизводных арилгликозидов	28
2.1 Ретросинтетический анализ природных ацилированных по агликону арилгликозидов.....	28
2.2 Гликозилирование фенолов, восстановление ароматических альдегидов	31
2.3 Синтез ацилирующих агентов.....	34
2.4 Получение природных ω -O-ациларилгликозидов производных ванилина	36
2.5 Масштабирование полного синтеза сложных эфиров арилгликозидов на примере природного гликозида Литсеафолозида В.....	41
2.6 Синтез природных гликозидов бензиловых эфиров салициловых кислот.....	44
2.7 Синтез 2-O-ацетилсалицина. Миграция ацетильных групп по углеводной части арилглюкозидов.....	48
3 Экспериментальная часть	53
3.1 Синтез гликозилацепторов и ацилирующих агентов.....	54
3.1.1 Конденсация Кнёвенагеля-Дёбнера (малоновый синтез)	55
3.1.2 Синтез метилгентизиновой кислоты	57
3.1.3 Получение бензиловых эфиров салициловых кислот	58
3.1.4 Ацетилирование фенолокислот и бензиловых эфиров	59
3.1.5 Метилирование фенолокислот и бензиловых эфиров.....	61
3.1.6 Получение хлорангидридов карбоновых кислот	63
3.2 Синтез арилглюкозидов	64
3.2.1 Гликозилирование фенолов.....	64
3.2.2 Восстановление бензальдегидов до бензиловых спиртов.....	70
3.2.3 Ацилирование гликозидов, получение ω -сложных эфиров.....	71
3.2.4 Модификация тетраацетата o-крезилглюкозида	81
3.2.5 Селективное кислотнo-катализируемое дезацетилирование	83
3.2.6 Замещение Cl на OH	96
3.2.7 2-O $\rightarrow$ 6-O Миграция ацетильной группы в гликозидах.....	97
3.2.8 Основно-катализируемое дезацетилирование.....	99
3.3 Масштабирование синтеза ω -O-ваниллоилваниллозида.....	102
Заключение	105
Список сокращений и условных обозначений	106
Список литературы	108

Введение

Актуальность работы

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

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

Степень разработанности темы

В литературе известно множество методов получения сложных эфиров арилгликозидов, однако селективному ацилированию агликонов арилгликозидов

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

Цель работы

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

Задачи

1. Провести ретросинтетический анализ природных сложных эфиров арилгликозидов.
2. Разработать схемы синтеза природных ω -эфиров арилгликозидов и произвести их синтез, согласно этим схемам для сравнения и определения наиболее эффективной.
3. Масштабировать синтез природных арилгликозидов до сотен миллиграмм конечных продуктов.
4. Разработать схемы синтеза природных бензиловых эфиров глюкозидов салициловых кислот и произвести их синтез, согласно этим схемам.
5. Определить и применить условия осуществления 2-О $\rightarrow$ 6-О миграции ацетильных групп в синтезе арилгликозидов для получения 6-О-ацетилированных природных арилглюкозидов.

Научная новизна

1. Впервые разработана схема полного химического синтеза ценных природных арилгликозидов, ацилированных различными бензойными и коричными кислотами.
2. Впервые в химическом синтезе ацетилированных арилгликозидов подобраны условия реакции Аппеля, позволяющие недеструктивно получать реакционноспособные ω -бромонарилгликозиды.

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

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

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы

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

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

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

Методология и методы диссертационного исследования

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

методами экстракции, осаждения, перекристаллизации, тонкослойной, колоночной и *флэш*-хроматографии. Структуру и чистоту химически синтезированных соединений подтверждали спектроскопией ядерного магнитного резонанса на ядрах ^1H , ^{13}C , ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^1H NOESY корреляционными экспериментами, температурой плавления, ИК, УФ-спектроскопией, масс-спектрометрией высокого разрешения (ESI-HRMS), поляризацией. Для природных веществ сравнивали описания полученных и опубликованных в литературе соответствующих физико-химических характеристик этих соединений, показывая их полную идентичность.

Положения, выносимые на защиту

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

Достоверность результатов исследования

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

Апробация работы

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

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

Личный вклад

Представленные в работе результаты получены при непосредственном участии автора. Автор произвёл литературный анализ в области выполняемой работы, внёс вклад в определение направления работы, постановку исследовательских задач и подготовку научных публикаций по теме исследования. Автор самостоятельно осуществил более 90% химических экспериментов, включая выделение и очистку продуктов, произвёл структурную идентификацию соединений путём анализа полученных спектральных данных, и делегировал остальные студентам-участникам научного коллектива лаборатории «Химической инженерии и молекулярного дизайна» Исследовательской школы химических и биомедицинских технологий ФГАОУ ВО НИ ТПУ, над которыми осуществлял научное руководство.

Реферат

Работа изложена на 129 страницах, содержит 24 рисунка, 9 схем и 1 таблицу. Состоит из введения, 3 разделов, выводов, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы из 209 наименований. Во введении описывается актуальность темы диссертации, её цели, задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость. Литературный обзор посвящён распространённости объектов исследования в природе, известных биологических исследованиях объектов и известных подходах к химическому синтезу таких соединений или аналогов. Основной раздел состоит из 7 частей, которые последовательно описывают шаги,

предпринятые для достижения поставленной перед автором цели в соответствии с определёнными задачами. В последнем разделе описаны проделанные эксперименты и физико-химические характеристики синтезированных веществ, после чего делаются выводы о результатах работы, приводятся списки сокращений и цитируемых источников.

1 Литературный обзор: ацилированные арилгликозиды в природе, их биологическая активность и химический синтез

1.1 Арилгликозиды, их сложные эфиры и агликоны в природных источниках

Арилгликозиды — производные углеводов и фенолов, распространённые в лекарственных растениях соединения. Благодаря своим свойствам они представляют особый интерес для изучения современной медицинской химией. Как вторичные метаболиты растений, эти соединения также возможно применять и в биологических исследованиях. Например, для хемотаксономического анализа, исследования метаболических путей растений и их взаимодействия с другими живыми организмами.

Один из самых известных и хорошо изученных арилгликозидов — салицин, конъюгат глюкозы и салицилового спирта.¹ Эта молекула — предшественник лекарственного препарата «Аспирина»² — ацетилсалициловой кислоты (Рисунок 1). Оба этих вещества в организме человека метаболизируются с образованием салициловой кислоты, обладающей противовоспалительными и анальгезирующими свойствами.^{2–4} Первыми источниками салицина были деревья семейства ивовые (*Salicaceae*), в частности, кора ивы белой, экстракты которой использовали для уменьшения боли и жара при воспалительных заболеваниях.⁵

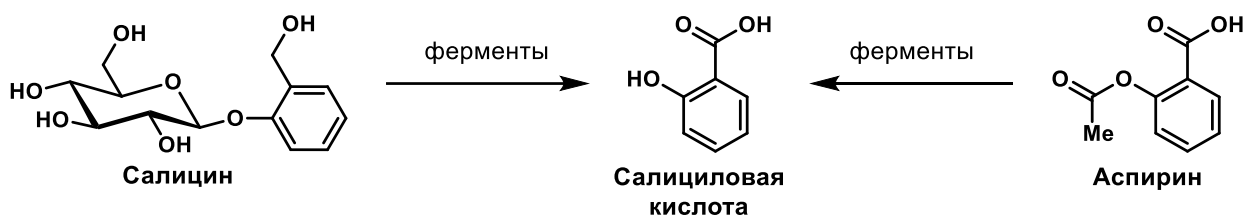


Рисунок 1

Кроме самого салицина в растениях обнаруживаются и его аналоги, сложные эфиры как в фенольном остатке (агликоне), так и углеводной части молекулы. В качестве ацильных заместителей часто выступают остатки уксусной, бензойной, коричной и других кислот, распространённых в растениях^{6–10} Например, фрагилин (6-О-ацетилсалицин) был выделен из *Salix × fragilis*, гибридного дерева семейства

Ивовые (*Salicaceae*), произрастающего в Европе и Западной Азии.¹¹ Впервые فراгилин выделили в 1960-х годах, однако однозначно определить положение ацетильной группы удалось значительно позднее. В дальнейшем, из растений того же семейства выделяли 2-О и 3-О-ацетилированные производные салицина, и другие частично ацетилированные гликозиды.^{12, 13}

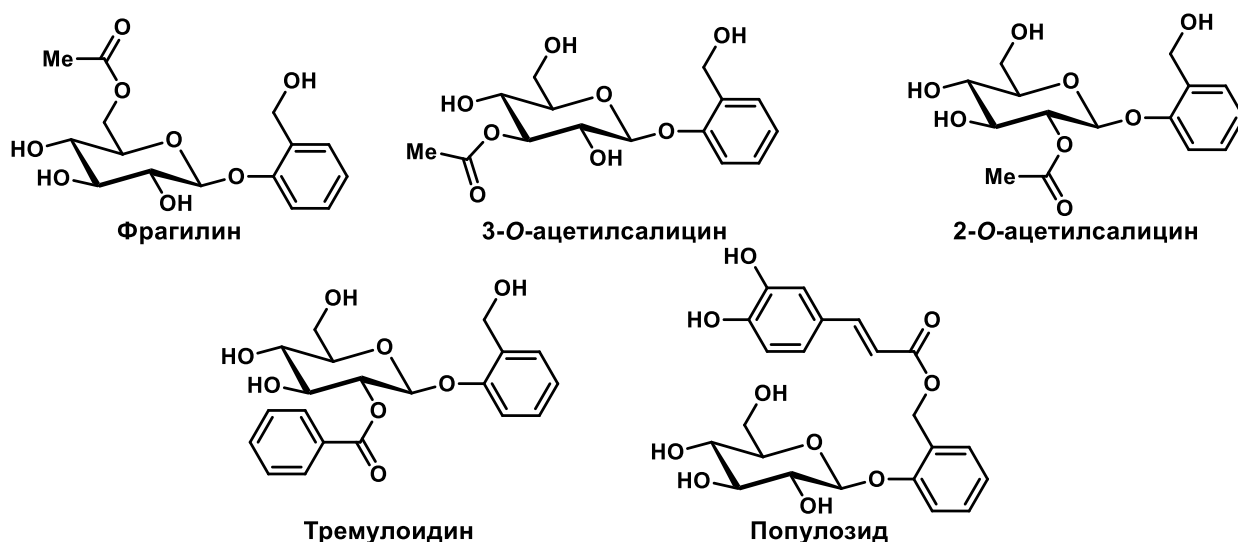


Рисунок 2. Природные производные салицина

Ацильные группы в углеводной части молекулы способны мигрировать между свободными гидроксильными группами, в зависимости от условий среды. Особенно легко подвержены миграции такие лабильные группы как ацетильные.¹⁴⁻¹⁶ Это может мешать правильной идентификации растительных метаболитов, а значит должно учитываться при экстракции и очистке таких веществ. Таким образом, в первых исследованиях выделение фрагилина могло быть обусловлено миграцией ацетильной группы 2-О→6-О или 3-О→6-О в процессе выделения, что затрудняет фитохимический анализ растений. В то же время, такая особенность сложных эфиров гликозидов может быть адаптирована для химического получения ценных продуктов.¹⁶

Из других растений семейства Ивовые, например, *Populus × canadensis* (тополь канадский),¹⁷ *P. davidiana* (тополь Давида),¹⁸ *P. tremuloides* (тополь осинообразный)¹⁹ выделяли тремулоидин и популозид.²⁰ Экстракты различных частей этих деревьев применяются в народной медицине для борьбы с воспалениями, кашлем,

бактериальными и паразитическими инфекциями.^{17–20} Бензоильную группу обнаруживают в растениях не только в 2-О положении глюкозы, как в тремулоидине, что свидетельствует о её способности мигрировать по углеводной части молекулы и подтверждается экспериментами.¹⁵

Помимо салицилового спирта — агликона салицина — в растениях часто оказываются гликозилированными многие другие природные фенолы: например, салициловая, гентизиновая и метилгентизиновая кислоты, ванилиновый и протокатеховый спирты (Рисунок 3), и т.д.^{8–10, 21, 22} Их гликозиды, в свою очередь, также выделяют из природных источников как сами по себе, так и в виде сложных эфиров по агликону и/или углеводной части.^{8–10, 21, 22} При этом иногда удаётся выделять агликоны индивидуально.^{22–24} В некоторых случаях это может быть связано с неустойчивостью гликозидной связи при экстракции, поскольку повторно выделять такие соединения не всегда удаётся.^{25–28}



Рисунок 3. Распространённые в природе агликоны гликозидов

Один из таких индивидуальных фенолов — бензилсалицилат (Рисунок 4). В природе он распространён довольно широко: его обнаруживают в растениях семейств *Orchidaceae* (Орхидные),²⁹ *Cornaceae* (Кизиловые),³⁰ *Apiaceae* (Зонтичные),³¹ *Lauraceae* (Лавровые)³² и *Annonaceae* (Аноновые).³³ Некоторые из таких растений обладают ароматизирующими свойствами, и применяются в кулинарии,²⁹ а другие — в народной медицине при лечении дерматитов, диареи, воспалений и инфекций.^{30, 31} Именно этот агликон выделяют чаще индивидуально, чем в гликозилированном виде: его гликозид, дезокситрихокарпин, был обнаружен лишь в составе *Sarcandra glabra*, семейство *Chloranthaceae* (Хлорантовые), применяемого в

Китайской народной медицине как противоопухолевое, противовирусное и антибактериальное средство,²² и в следовых количествах в *Populus trichocarpa* (тополь волосистоплодный, Ивовые).³⁴

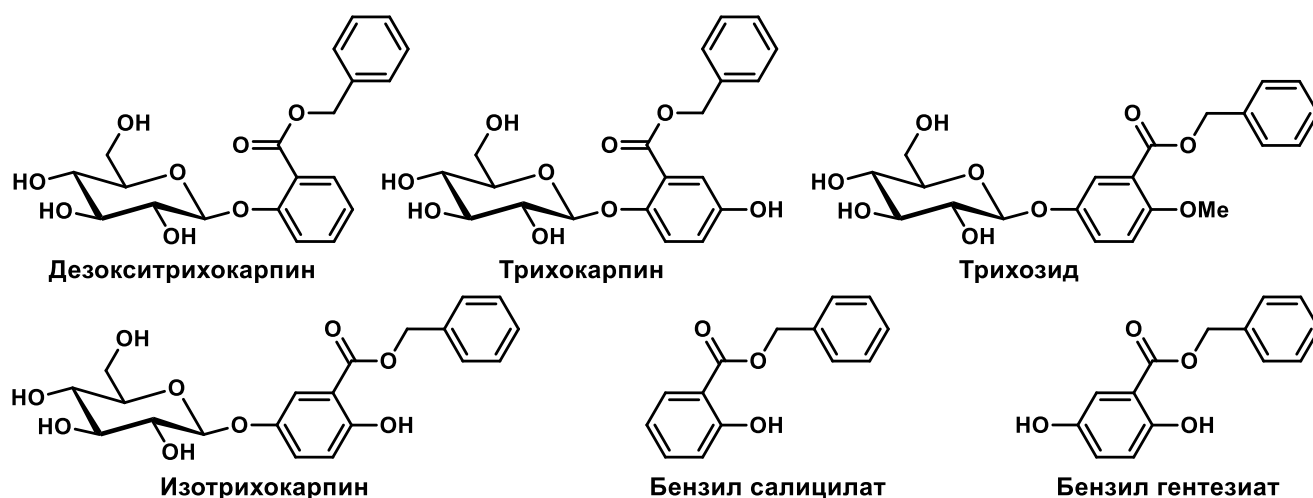


Рисунок 4. Природные производные салициловой и гентизиновой кислот и их агликоны

Аналоги дезокситрихокарпина, глюкозиды бензиловых производных гентизиновой кислоты, как и многие другие салициноподобные гликозиды, распространены в растениях рода *Populus*, семейства Ивовые.^{17–20, 23, 35–41} Схожесть метаболитов позволяет на молекулярном уровне подтверждать родство растений, определять морфологически схожие виды и гибриды, а также устанавливать взаимодействие с насекомыми и другими животными.^{42, 43}

Гликозиды ванилинового спирта распространены в растениях разных семейств. Так, один из описанных источников ваниллолозида (Рисунок 5) — повсеместно используемое в кулинарии растение, сельдерей, семейство Зонтичные (*Apium graveolens* L., *Apiaceae*).⁴⁴ В народной медицине в разной форме это растение используют как диуретическое, антигипертензивное и противоастматическое средство или при болях в печени и селезёнке. Первое же описанное выделение ваниллолозида было произведено из дендробиума чётковидного (*Dendrobium moniliforme*, Орхидные), которому в народе приписывают жаропонижающий, противовоспалительный, слюноотделительный и другие эффекты.⁴⁵

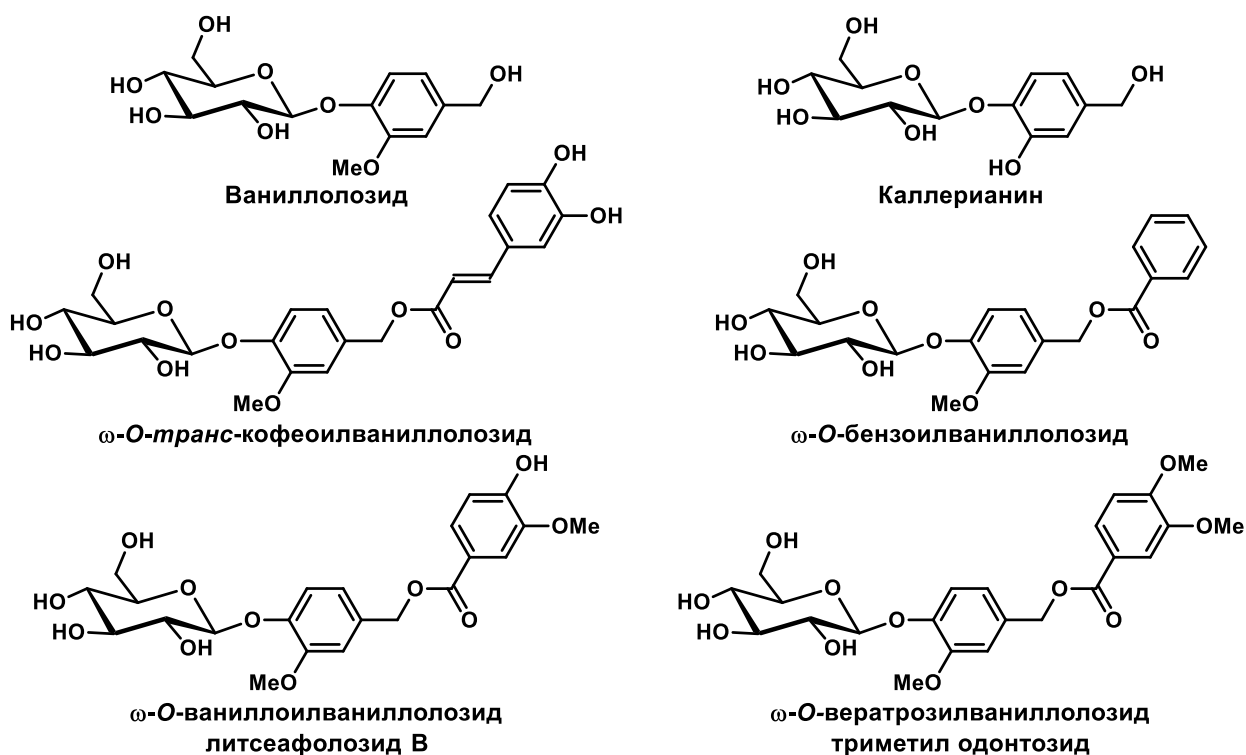


Рисунок 5. Природные арилгликозиды, производные ванилинового и протокатехового спиртов и их ω -сложные эфиры

Ещё один источник этого глюкозида — тычинки лотоса орехоносного (*Nelumbo nucifera*, семейство Лotosовые).⁴⁶ Это растение распространено в Азии, где его применяют для лечения различных заболеваний желудочно-кишечного тракта, бессонницы, нервной протрации и как кровоостанавливающее средство. Среди других растений азиатского происхождения отмечается содержание ваниллозида также в *Alangium chinense*, *Cornaceae* (алагниум китайский, семейство Кизиловые). Его корни традиционно применялись при артрите и для восстановления сердечной деятельности.⁴⁷ Встречается ваниллозид также в тифониуме гигантском семейства Ароидные (*Typhonium giganteum*, *Araceae*), корневища которого применяются в Китайской народной медицине при лечении столбняка, инсультов и эпилепсии.⁴⁸ Ещё один источник ваниллозида — лён обыкновенный, Льновые (*Linum usitatissimum*, *Linaceae*), популярное в текстильной промышленности и кулинарии растение, обладающее множеством полезных свойств.⁴⁹ Кроме того, ваниллозид содержится в корнях колокольчика (*Adenophora*, семейство Колокольчиковые), применяемого в японской народной медицине в качестве противокашлевого и отхаркивающего средства.⁵⁰ Из менее распространённых растений

этот арилгликозида встречается в шандре, семейство Яснотковые (*Marrubium thes-salum* Boiss. & Heldr., *Lamiaceae*), цветки которой используются в традиционной медицине как антипаразитическое, противогрибковое и противовоспалительное средство.⁵¹

Вместе со своим аналогом каллерианином ваниллолозид встречается в растениях семейства Розовые (*Rosaceae*), например, в груше Каллери (*Pyrus Calleryana*). Отдельные части растений этого рода применяются в народной медицине как противоопухолевые, противовирусные, противовоспалительные, жаропонижающие, противомикробные и антиоксидантные средства.^{8, 52} Ещё один источник каллерианина в природе — астрагал перепончатый (*Astragalus membranaceus*, семейство Бобовые), который применяется в Китайской медицине как тонизирующее средство, способствующее также росту новых тканей и уменьшению гнойных выделений.⁵³

Сложные эфиры ваниллолозида и каллерианина, аналогично салицину и его производным, и различных кислот часто встречаются в тех же растениях, что и сами гликозиды: в *P. Calleryana*,⁸ *Strychnos axillaris* (*Loganiaceae*, Логаниевые),¹⁰ *Ilex litseaefolia* (*Aquifoliaceae*, Падубовые),⁹ *Acer saccharum* (клён сахарный, *Sapindaceae*, Сапиндовые),⁶ *Tabebuia impetiginosa* (муравьиное дерево, *Bignoniaceae*, Бигнониевые)⁷ и других. Ареал этих растений, при этом, достаточно ограничен: многие из них обнаруживаются исключительно на территории Азии и Океании,^{9, 10} хотя встречаются и повсеместно распространённые растения или представители распространённых семейств,⁶ и из других частей света.⁷

1.2 Биологическая активность природных арилгликозидов, их агликонов и ацилирующих кислот

Одна из важных проблем, решаемых современной медицинской химией — поиск новых лекарственных средств как против возбудителей болезней, развивших резистентность к существующим препаратам, так и против новых или ранее неизлечимых заболеваний. Именно эту цель чаще всего преследуют научные группы, изучающие состав лекарственных растений: многие природные молекулы обладают полезной биологической активностью, либо могут служить прототипом для

создания более эффективной фармацевтической субстанции.⁶ Индивидуальные простые арилгликозиды, их сложные эфиры, а также агликоны без углеводной части — это распространённые метаболиты растений и, как правило, по отдельности они обладают различной биологической активностью. При этом, при комбинировании этих отдельных частей в более сложную молекулу арилгликозида, они часто взаимно модифицируют активность друг друга, образуя соединения с новыми свойствами.^{6, 16, 51, 54, 55}

Салицин (Рисунок 1), помимо хорошо задокументированных противовоспалительной, жаропонижающей и обезболивающей активностей² обладает жиросжигательными свойствами, способствует контролю веса в целом и положительно влияет на спортивные результаты.⁵⁶ Наиболее вероятно, что именно повышение резистентности к боли позволяет выполнять более тяжёлые спортивные упражнения, повышает мобильность и усиливает потребление энергии, а ожирение само включает воспалительные процессы.^{57, 58} У салицина имеется и высокий потенциал для лечения ишемической болезни за счёт его антиоксидантного эффекта и снижения окислительного стресса, возникающего в пирамидальных клетках головного мозга.⁵⁹ Метилированное производное салицина (ω-О-метиловый эфир) проявляет противодиабетическую активность.⁶⁰

Один из агликонов арилгликозидов, встречающихся в растениях, и продукт метаболизма салицина, салициловая кислота (Рисунок 3), ответственная за противовоспалительные свойства,² также обладает кератолитическим, бактериостатическим, противогрибковым и фотопротекторным свойствами, за счёт чего ей нашлось применение в косметологии для лечения акне⁶¹ и улучшения внешнего вида кожи.^{62, 63} Производное этой кислоты, бензилсалицилат, обладает нефропротекторными свойствами,²⁴ ароматизирующим⁶⁴ и фотопротекторным⁶⁵ эффектами, однако также оно способно вызывать аллергический контактный дерматит.⁶⁴ Существует возможность его инсектицидного применения против личинок южного домашнего комара (*Culex quinquefasciatus*) и имаго домашней мухи (*Musca domestica*).⁶⁶

Гентизиновая кислота (5-гидроксисалициловая кислота, Рисунок 3), один из предполагаемых метаболитов ацетилсалициловой кислоты,⁶⁷ как и прочие салицилаты, обладает противовоспалительными свойствами,⁶⁸ а также противоопухолевыми,⁶⁹ гепатопротекторными⁷⁰ и кардиопротекторными⁷¹ эффектами, способностью ингибировать синтез меланина, осветляя кожу,⁷² ослаблять негативную симптоматику при болезни Паркинсона.⁷³ Ещё эта кислота может оказывать миорелаксирующее действие,⁷⁴ нейропротекторное воздействие, будучи также способной преодолевать гематоэнцефалический барьер;⁶⁷ усиливает пролиферацию кератоцитов, что может быть полезно при заживлении ран;⁷⁵ ингибирует действие молекул, ответственных за диабетическую нефропатию.⁷⁶

Для другого природного арилгликозида — ваниллолозида (Рисунок 5) — установлено, что он может оказывать воздействие на иммунитет млекопитающих, стимулируя пролиферацию В-лимфоцитов одновременно ингибируя пролиферацию Т-лимфоцитов.⁴⁵ Существуют исследования, показывающие способность этого углевода также ингибировать фермент ацетилхолинэстеразу, что можно применять при профилактике и лечении нейродегенеративных заболеваний.⁴⁶ Обладает ваниллолозид и противомикробной активностью в отношении отдельных штаммов *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*, *Bacillus cereus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*.⁷⁷ Известна противоопухолевая, цитотоксическая и цитостатическая активности этого арилгликозида в отношении клеточных линий раковых клеток MCF-7 (молочной железы) и HeLa (шейки матки).⁵¹ Стоит отметить, что схожую активность проявляет и сложный эфир ваниллолозида с ванилиновой кислотой (Рисунок 5).⁶

Агликон ваниллолозида — ванилиновый спирт (Рисунок 3) — и ванилиновая кислота, — метаболиты ванилина,⁷⁸ распространённой в природе молекулы, самое популярное применение которой, в том числе в виде этилванилина, из-за яркого и приятного запаха, — кулинария.⁷⁹ В то же время, ванилин и его производные связываются, иногда опосредованно, с некоторыми рецепторами раковых клеток, спо-

собствуя апоптозу последних.⁷⁹ Возможно его применение и при лечении инфекций, ассоциированных с синегнойной палочкой (*Pseudomonas aeruginosa*).⁸⁰ Ванилиновая кислота проявляет свойства, позволяющие использовать её при разработке противоастматических препаратов,⁸¹ противоопухолевых средств по отношению к раку печени,⁸² и других заболеваний этого органа,⁸³ противоядий при укусах Американских копьеголовых змей (род *Bothrops*) и гремучника Каскавеля (*Crotalus durissus terrificus*).⁸⁴ Также ванилиновая кислота способна облегчать симптомы сахарного диабета;⁸⁵ в комплексах с цинком(II) помогать при гипергликемии;⁸⁶ проявлять антибактериальную активность, разрушая клеточные стенки бактерий *Vibrio alginolyticus* одних из возбудителей отита, поражающих и открытые раны;⁸⁷ уменьшать дегенерацию хрящевой ткани, что полезно при лечениях остеоартрита;⁸⁸ ингибировать апоптоз кардиомиоцитов, то есть служить кардиопротектором.⁸⁹

Деметилированный ванилин — протокатеховый альдегид — и его метаболиты, протокатеховый спирт (Рисунок 3) и кислота,⁹⁰ также встречаются в составе арилгликозидов. Например, каллерианин, содержащий остаток протокатехового спирта, способен оказывать ингибирующее воздействие на свободный радикал дифенилпикрилгидразил,⁵² проявлять значительную противовоспалительную активность, превышающую таковую у диклофенака.⁵³ Аналогично ванилину и ванилиновой кислоте, их деметилированные аналоги проявляют схожую активность.^{90–95} Антиоксидантные, противовоспалительные и противоопухолевые свойства этих соединений также способствуют потенциальному применению их для облегчения симптомов, вызванных повреждениями спинного мозга,⁹⁶ диабетической нефропатии,⁹⁷ и при лечении рака кожи⁹⁸ и молочной железы,⁹⁹ а также для фотопротекции в косметологии¹⁰⁰ и при лечении некоторых заболеваний печени.¹⁰¹

Все упомянутые глюкозиды в разных растениях могут образовывать сложные эфиры с кофейной кислотой (например, Рисунок 3, Рисунок 5). Сама кофейная кислота также проявляет биологическую активность, например, нейропротекторную при лечении болезней Альцгеймера и Паркинсона,^{102, 103} и противоопухолевую

в отношении клеток фибросаркомы HT-1080.¹⁰⁴ Ещё кофейная кислота и её производные оказываются эффективны против некоторых штаммов бактерий и вирусов,¹⁰⁵ способны облегчать воспалительные симптомы, в том числе ассоциированные с ожирением, диабетом, гипотензией и гиполипидемией.^{106, 107} Также этому соединению может быть найдено применение при восстановлении костной ткани и предотвращении её потери.¹⁰⁸ Не менее обширный спектр активности и потенциального использования у метилированного аналога кофейной кислоты — феруловой кислоты.¹⁰⁹

Таким образом, рассматриваемые арилгликозиды, их ацилированные производные и составные части, все могут оказаться важными субстанциями для медицинского применения. Из-за разнообразия структур при их низком содержании, и одновременно их схожести, а иногда и неустойчивости, выделять из растений такие соединения не всегда возможно. Так, арилгликозиды часто выделяются из редких растений, для чего используются килограммы сырья, а массы индивидуальных веществ на выходе составляют лишь несколько миллиграммов.¹¹⁰

В химическом же синтезе возможно использовать распространённые и более дешёвые вещества, получая при этом выходы гликозидов на несколько порядков большие. Кроме того, синтетическим путём можно модифицировать полученные гликозиды, изменяя или придавая им новые свойства, или получая новые, неизвестные ранее продукты, например, ω -O-бензоилваниллолозид (Рисунок 5).

1.3 Синтез природных арилгликозидов и их производных

Именно поэтому сейчас достаточно активно природные соединения синтезируют для биологических исследований химическим путём. При этом, несмотря на значительный спектр биологической активности, синтез именно ацилированных арилгликозидов в литературе упоминается нечасто. Так, известны методы синтеза сложных эфиров салицина, разработанных в нашей научной группе,^{20, 111} некоторых 6-O-ацилированных⁶ и полностью неацилированных арилгликозидов,^{54, 111} но нет упоминаний о синтезе сложных эфиров по *пара*-положению агликона, при наличии в последнем *орто*-заместителя.

Синтезы сложных эфиров арилгликозидов из углеводов и фенолов многостадийные,^{6, 20} в том числе из-за использования защитных групп.¹¹² В природе гликозиды существуют исключительно в виде β -аномеров (в случае глюкозидов), поэтому важно разрабатывать стереоселективные методы их получения. Одновременно с этим, остатки карбоновых кислот в сложных эфирах арилгликозидов, обычно, замещают только одну гидроксильную группу (см. раздел 1.1), для чего также требуется разрабатывать многостадийные или селективные методы синтеза. Также затруднения могут возникать при очистке и выделении конечных продуктов из-за их высокой полярности и лабильности.^{6, 20, 113–115}

Мы предположили, сложные эфиры арилгликозидов возможно получать синтетически, а не выделять из природных источников, разработав соответствующие синтетические процедуры. На данный момент известно несколько подходов к синтезу ваниллозида,^{6, 116} однако не его сложных эфиров по агликону; известен синтез глюкозида протокатехового альдегида, но не каллерианина.¹¹⁷ В литературе известен полусинтетический способ получения 2-О-ацетилсалицина¹¹⁸ и его галогенпроизводных.¹¹¹ Упоминаний же о синтезе сложных эфиров глюкозидов салициловых кислот в литературе не найдено. Поэтому необходимо рассмотреть все возможные варианты синтеза и модификации ацилированных арилгликозидов и выбрать наиболее простые и универсальные.

1.3.1 Гликозилирование фенолов

Любой синтез арилгликозидов включает неотъемлемую стадию гликозилирования, то есть конденсацию гликозильного, — углеводного, — донора и акцептора, — фенола.¹¹² Сейчас это довольно обширный спектр реакций и доноров, со своими преимуществами и недостатками.¹¹⁹ Стоит отметить, что все эти реакции протекают в присутствии специфичных активаторов, называемых промоторами, которые по сути катализируют процесс, однако расходуются в процессе реакции.¹²⁰

Известно, что с наибольшей стереоселективностью протекают реакции с углеводными донорами, защищёнными ацильными группами, что связывают с участием карбонильного кислорода при замещении уходящих групп при аномерном

реакционном центре (Рисунок 6).¹¹² К таким реакциям относятся реакции Михаэля^{121, 122} и её модификации при промотировании в основной среде, и реакции с промотированием кислотами Льюиса, вроде $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$,¹²³ солей олова и других металлов,¹²⁴ различными триметилсилиловыми эфирами,¹²⁵ и другими соединениями.¹²⁰ Гликозильными донорами в этих реакциях служат полностью ацилированные углеводы, ацилгалогенозы,^{121, 122, 126–128} тиогликозиды,¹²⁹ галогенацетимидаты,¹³⁰ и другие.¹¹⁹ Тем не менее, в этих реакциях не всегда удаётся избежать образования побочных продуктов из-за нескольких возможных направлений реакции: гидролиза защитных групп, образования примесей нежелательных аномеров (Рисунок 6, синий цвет) и/или ортоэфиров (Рисунок 6, пунктирные стрелки).¹¹²

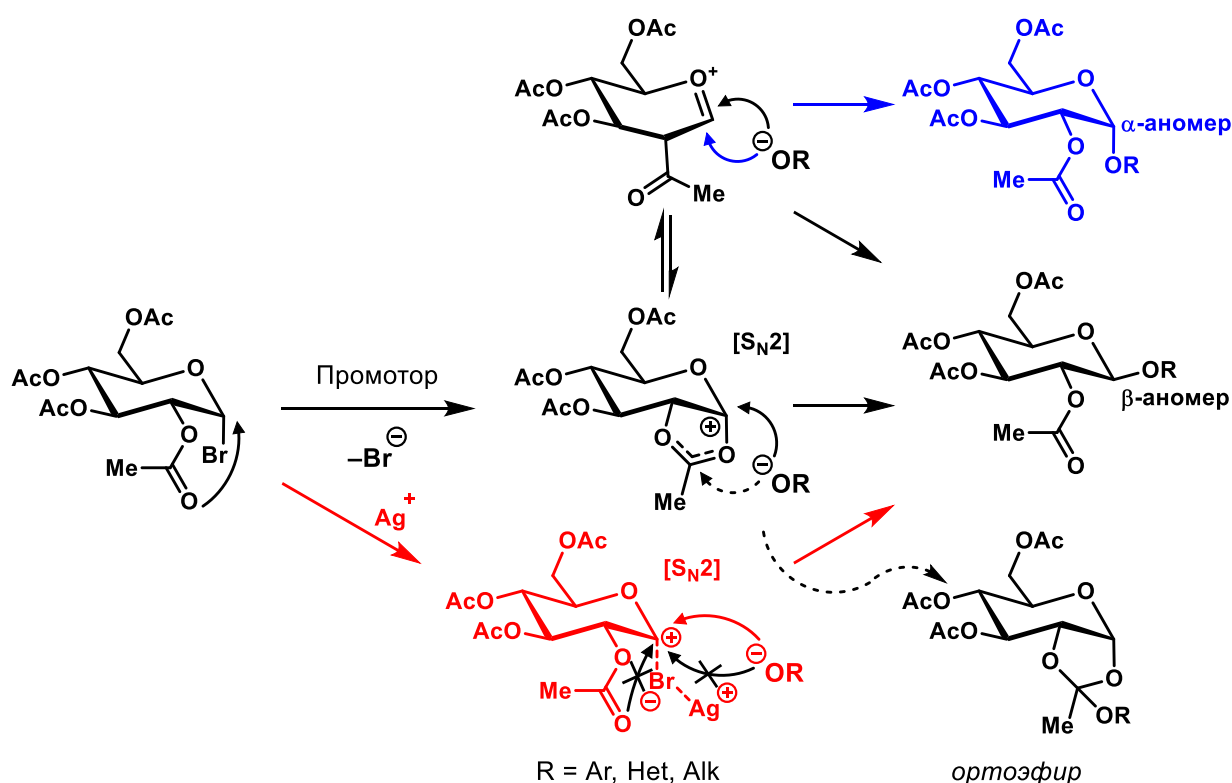


Рисунок 6. Механизмы гликозилирования ацилгалогенозными гликозильными донорами на примере 1-бromo-1-дезоксид-2,3,4,6-тетра-О-ацетил- α -D-глюкопиранозы (АБГ)

Похожим образом протекает реакция Кёнигса-Кнорра, оригинальная методика которой предполагала использование опасных соединений ртути,¹³¹ заменяемых сейчас на более безопасные, но довольно дорогие соединения серебра(I).¹²⁸ При этом особенности координации таких промоторов с галогенами гликозильных

доноров в 1,2-*цис* конфигурации способствуют высокой стереоселективности с образованием 1,2-*транс* гликозидов (Рисунок 6, красный цвет).¹¹² В то же время производные серебра(I) и ртути(II) окисляют 1,2- и 1,4-дигидроксibenзолы, что ограничивает возможности для применения подхода Кёнигса-Кнорра при работе с многими фенолами.^{132, 133}

Стоит отметить, что указанный на Рисунок 6 механизм S_N2 — скорее, предпочтительный, нежели единственно верный способ интерпретации механизма реакций гликозилирования. Правильнее будет сказать, что реакция протекает в четыре этапа. На первом формируется комплекс донора и промотора. На втором донор ионизируется, что требует больших затрат энергии и времени, из-за чего эта стадия считается лимитирующей. Один из образовавшихся катионов, оксакарбениевый или гликозильный, затем атакует нуклеофил, после чего происходит заключительный трансфер протона.¹¹² Именно на этапе нуклеофильной атаки, как и во всех аналогичных процессах определяется стереоселективность таких реакций. Так, при наличии карбоксильных групп, способных соучаствовать в этом процессе, реакция протекает очень похожим на S_N2 механизм образом. В то же время в этом случае появляется возможность образования ортоэфиров, поскольку положительный заряд может перераспределяться между аномерным реакционным центром углевода и углеродом карбоксильной группы, активируя оба для нуклеофильной атаки. Несложноэфирные защитные группы не соучаствуют в процессе нуклеофильной атаки, поэтому механизм реакции больше похож на S_N1 , и в результате таких реакций образуются смеси стереоизомеров — α - и β -аномеров.

1.3.2 Восстановление альдегидной группы

При наличии в агликоне каких-либо функциональных групп их необходимо защитить перед гликозилированием, поскольку часто они также способны вступать в реакцию наравне с фенольным гидроксильным и образовывать гликозиды.¹³⁴ Так, карбоксильную группу в агликоне можно легко перевести в сложный эфир, который может быть в дальнейшем гидролизован в основных условиях (Схема 1):

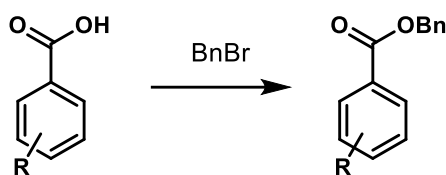


Схема 1

Защита же спиртовых групп в агликоне при наличии одновременно фенольных гидроксидов затруднена, поскольку их свойства достаточно похожи по отношению ко многим защитным группам. Использовать при этом несколько разных защитных групп может быть оправдано, когда нет других подходов к синтезу, однако спиртовые группы можно вводить в молекулу уже после реакции гликозилирования, например, используя метильную группу в качестве прекурсора через стадию радикального галогенирования, с последующим гидролизом (Схема 2):

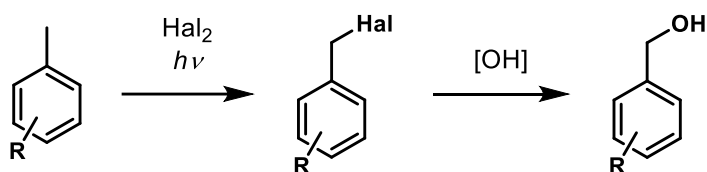


Схема 2

Для фенолов, имеющих электронодонорные заместители, это невозможно из-за галогенирования бензольного кольца. В этом случае можно применить другой подход с использованием альдегида в качестве прекурсора с последующим восстановлением альдегидной группы до спиртовой, например с помощью NaBH_4 ,¹³⁵ LiAlH_4 ,¹³⁶ различных органометаллических комплексов^{137, 138} или LiBr .¹³⁹

При наличии множества подходящих методов, наиболее рациональный стоит выбирать исходя из его селективности, скорости и экономичности, или сравнивая их результативность по отношению к конкретным субстратам. Так LiAlH_4 помимо карбонильной группы способен восстанавливать и карбоксильные защитные группы, способствуя ещё и их гидролизу, образуя щелочную среду в реакционной массе.^{136, 140, 141} Реакция Меервейна-Понндорфа-Верлея с производными алюминия и других металлов либо требует наличия специфичных катализаторов,¹³⁸ либо протекает с образованием двух продуктов: целевого спирта и нового побочного альде-

гида,¹³⁷ чего стоит максимально избегать, руководствуясь принципом «зелёной химии» об атомарной эффективности.¹⁴² Для это подходит модификация этой именной реакции для мягкого восстановления с применением бромида лития, которая, однако, оказывается очень медленной в оригинальной методике.¹³⁹ Также мягким восстановителем считается NaBH_4 , который по принципу действия похож на алюмогидрид лития, но оказывается более селективным по отношению к кислороду $\text{C}=\text{O}$ группы именно в альдегидах, но не в производных карбоновых кислот. Традиционно борогидрид натрия применяется в полярных растворителях, что подходит для быстрого восстановления альдегидов незащищённых арилгликозидов.^{6, 143} При этом известны методики его использования в двухфазовых системах с катализаторами фазового переноса.¹⁴⁴ Это позволяет восстанавливать альдегидные группы липофильных субстратов, нерастворимых в воде, в том числе, не опасаясь гидролиза сложноэфирных групп, возможного в создаваемых реагентом щелочных условиях.

1.3.3 Ацильные группы в синтезе арилгликозидов

Ацилирование гидроксильных групп. Поскольку моносахариды — многоатомные спирты, для обеспечения селективности в реакциях с ними, гидроксильные группы необходимо защищать. Для этого возможно применение множества стратегий. Так, использование алкильных и силиловых защитных групп гликозильных донорах в реакциях гликозилирования часто приводит к образованию смесей аномеров гликозидов в разных соотношениях.^{112, 119, 120, 145} В то же время, различные ацильные группы, которые легко вводятся при помощи любых известных методов этерификации первичных и вторичных спиртов, наоборот, способствуют высокой стереоселективности. Защиту OH -групп незащищенной глюкозы, например, часто производят с помощью уксусного ангидрида в присутствии минеральной кислоты в качестве катализатора (Схема 3) с получением самого простого гликозильного донора:¹⁴⁶

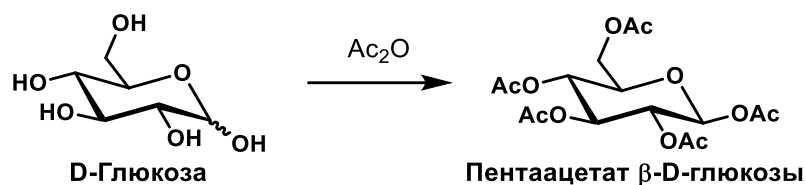


Схема 3

Большинство ацильных групп, применяемых в качестве защиты спиртов в органической химии (бензоильная, трифторацетильная, *p*-нитробензоильная и т.п.), используются также в качестве защитных групп и в химии углеводов.^{112, 119, 120, 145} Ацетильная защитная группа, при этом оказывается более стабильной, чем её галогенированные аналоги, и одновременно менее устойчивой к депротекции в некоторых условиях, чем её ароматические аналоги, что делает её приоритетной для выбора в синтезах, где другие сложноэфирные группы должны быть сохранены в конечном соединении.

Поскольку фенольные гидроксилы фенолокарбоновых кислот могут участвовать в тех же реакциях ацилирования, что и спиртовые гидроксилы, из-за схожести химических свойств, то для предотвращения образования побочных продуктов самоацилирования фенолокислот, фенольные гидроксилы также требуется защищать.¹⁴⁷ Для того, чтобы избежать также применения различных условий депротекции, при получении конечных соединений, что увеличивает число стадий, и может негативно сказываться на выходах, важно использовать для фенолов и углеводов одинаковые защитные группы. Стоит отметить, что за счёт схожести химических свойств OH-групп фенолов и спиртов, для введения ацетильной защитной группы, можно использовать уксусный ангидрид (Схема 4):¹⁴⁸

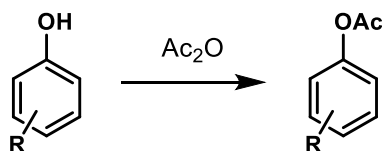


Схема 4

Другие остатки карбоновых кислот в арилгликозиды, помимо метода с ангидридами, можно вводить, например, с помощью галогенангидридов этих карбоно-

вых кислот,¹⁴⁹ которые могут быть как коммерчески доступны, так и синтезированы хлорированием с помощью SOCl_2 ,¹⁴⁹ PCl_3 ,¹⁵⁰ и других хлорирующих агентов (Схема 5).¹⁵³

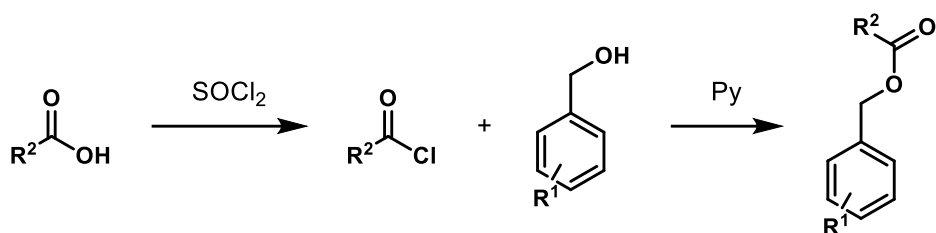


Схема 5

Другой, менее классический подход, — этерификация Стеглиха:^{147, 151} в которой как спирт, так и карбоксильная группа не требуют дополнительной активации (Схема 6, А). Также существуют способы синтеза сложных эфиров напрямую из спиртов и кислот, которые при этом требуют наличия довольно жёстких катализаторов, например, минеральных кислот, что может способствовать множеству побочных процессов в реакционной массе, вплоть до гидролиза лабильной в кислой среде гликозидной связи.^{113, 152, 153} Возможно и применение реакции Мицунобу (Схема 6, В), в которой классически применяются спирт, кислота, трифенилфосфин (PPh_3) и диэтиловый эфир азодикарбоновой кислоты (DEAD).¹⁵⁴ Однако её условия не специфичны по отношению к карбоновым кислотам, и эфирные связи могут образовываться между фенолами и спиртами.¹⁵⁵

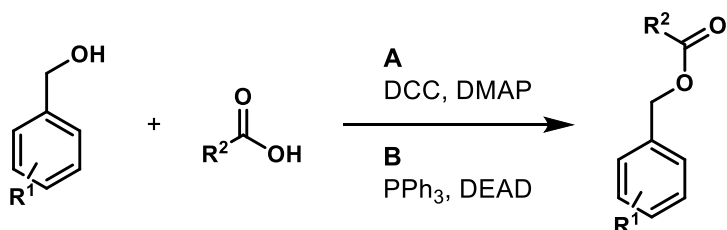


Схема 6

Также в присутствии PPh_3 можно нуклеофильно заместить спиртовую OH -группу на галоген, например при реакции с CBr_4 по методу Аппеля (Схема 7).^{156, 157} Активированный таким образом спирт способен алкилировать соли карбоновых кислот,²⁰ которые в свою очередь можно синтезировать как отдельно, так и *in situ*.¹⁵⁸ Также спиртовые группы на галогены можно замещать в тех же условиях, что

и OH-группы карбоновых кислот: с помощью тионилгалогенидов, или галогенидов фосфора.¹⁴⁹ Побочные продукты этих реакций, однако, могут катализировать разрушение гликозидной связи,^{113, 152} что невозможно в условиях синтеза Аппеля.

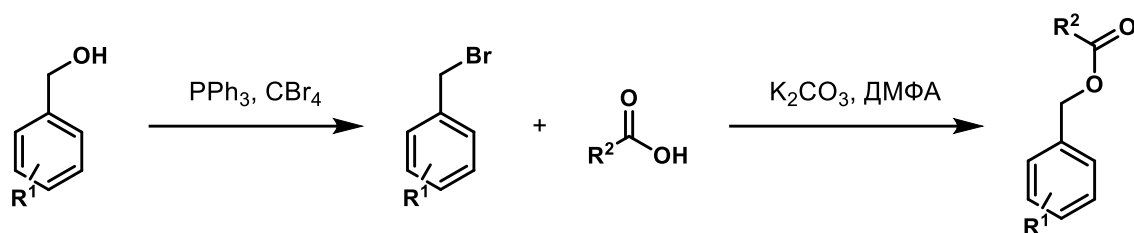


Схема 7

При этом, в отличие от реакции Мицунобу, по методике Аппеля отсутствует необходимость в защите фенольных групп как самих арилгликозидов (поскольку это реакция нуклеофильного замещения),¹⁵⁷ так и вводимых карбоновых кислот, ведь их соли можно формировать без образования реакционно-способных фенолятов.¹⁵⁸ Стоит также отметить, что от оксида трифенилфосфина (ТРПО) образующегося в этих именных реакциях возможно избавиться хроматографическими методами и/или осаждением,¹⁵⁹ от бромформа CHBr_3 — упариванием,¹⁶⁰ а от производных азота — нейтрализацией, экстракцией и/или хроматографией.¹⁵⁵

Удаление ацильных защитных групп. В углеводном синтезе для удаления ацетильных защитных групп популярен метод Земплена (Схема 8),¹⁶¹ 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.

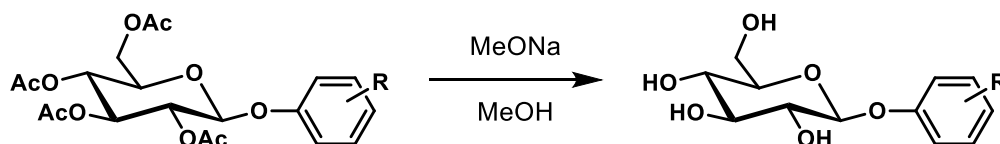


Схема 8

Более селективным способом деацетилирования в присутствии бензоильных ацилосигрупп считается применение системы H_2SO_4 /ацетон.¹⁶² Довольно удачным вместо неё оказалось применение систем HBF_4 /MeOH,¹⁶³ и HCl /MeOH,¹⁶⁴

которые не всегда подходят для гликозидов, содержащих ацилоксигруппы, в большей степени подверженные кислотному гидролизу, чем сама бензоильная группа. В нашей научной группе для селективного удаления ацетильных защитных в присутствии других ацильных групп была разработана система, состоящая из водного раствора HCl, смешанного с этанолом (EtOH) и хлороформом (CHCl₃), в объёмном соотношении 3:1. HCl в этом случае берётся со значительным избытком относительно гликозида, но с низкой концентрацией в растворе.¹¹¹ Контроль реакции и своевременная её нейтрализация позволяет также получать 2-О-ацетильные производные арилгликозидов, за счёт наибольшей устойчивости к гидролизу группы именно в этом положении углеводов (Схема 9):¹⁶⁵

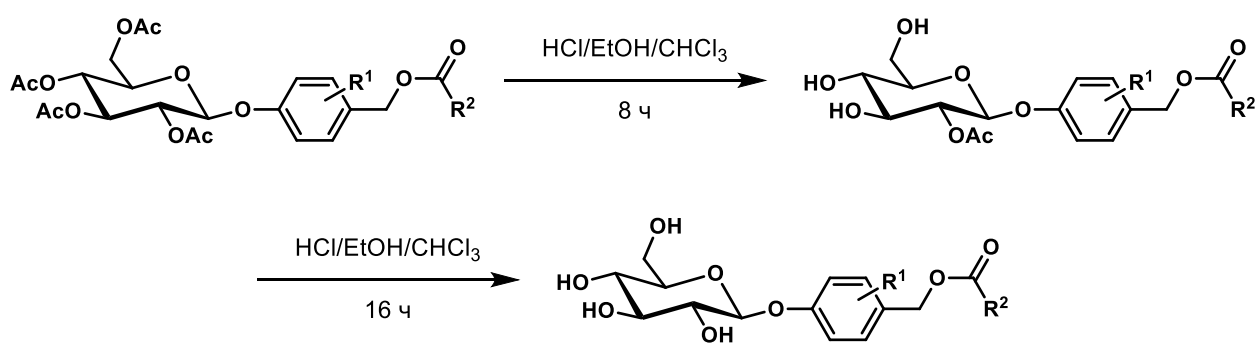


Схема 9

Полностью дезацетилированные арилгликозиды, при этом, выделяются из природного сырья чаще, чем их моно-ацетил производные, что, однако, не исключает возможность участия последних в метаболических процессах растений (см. 1.1),¹² а также наличия у них полезных свойств.⁵⁴ В то же время, известны случаи выделения изомеров ацетилированных не только по 2-О, но и по 3-, и 6-О положениям^{11–13} Известно также, что в некоторых условиях возможна изомеризация 2-О-ацилгликопиранозидов, когда остатки карбоновых кислот, находившихся в положении 2-О углеводной части молекулы мигрируют (переносятся) в положение 6-О.^{15, 166} Аналогичный процесс возможен для ацетильных групп, однако он мало изучен,^{16, 166} хотя может быть полезен для разработки новых фармацевтических субстанций и стандартов для хемотаксономического анализа.^{16, 167}

2 Разработка методов синтеза ацилпроизводных арилгликозидов

2.1 Ретросинтетический анализ природных ацилированных по агликону арилгликозидов

При разработке химического синтеза арилгликозидов в первую очередь необходимо выбрать наиболее рациональный путь получения целевых продуктов. Критериями выбора могут служить селективность, масштабируемость, доступность и цена субстратов, их химическая стабильность, количество стадий синтеза, предполагаемый выход. Для этого мы рассмотрели ретросинтетический анализ **сложных эфиров ваниллолозида** (Рисунок 7).

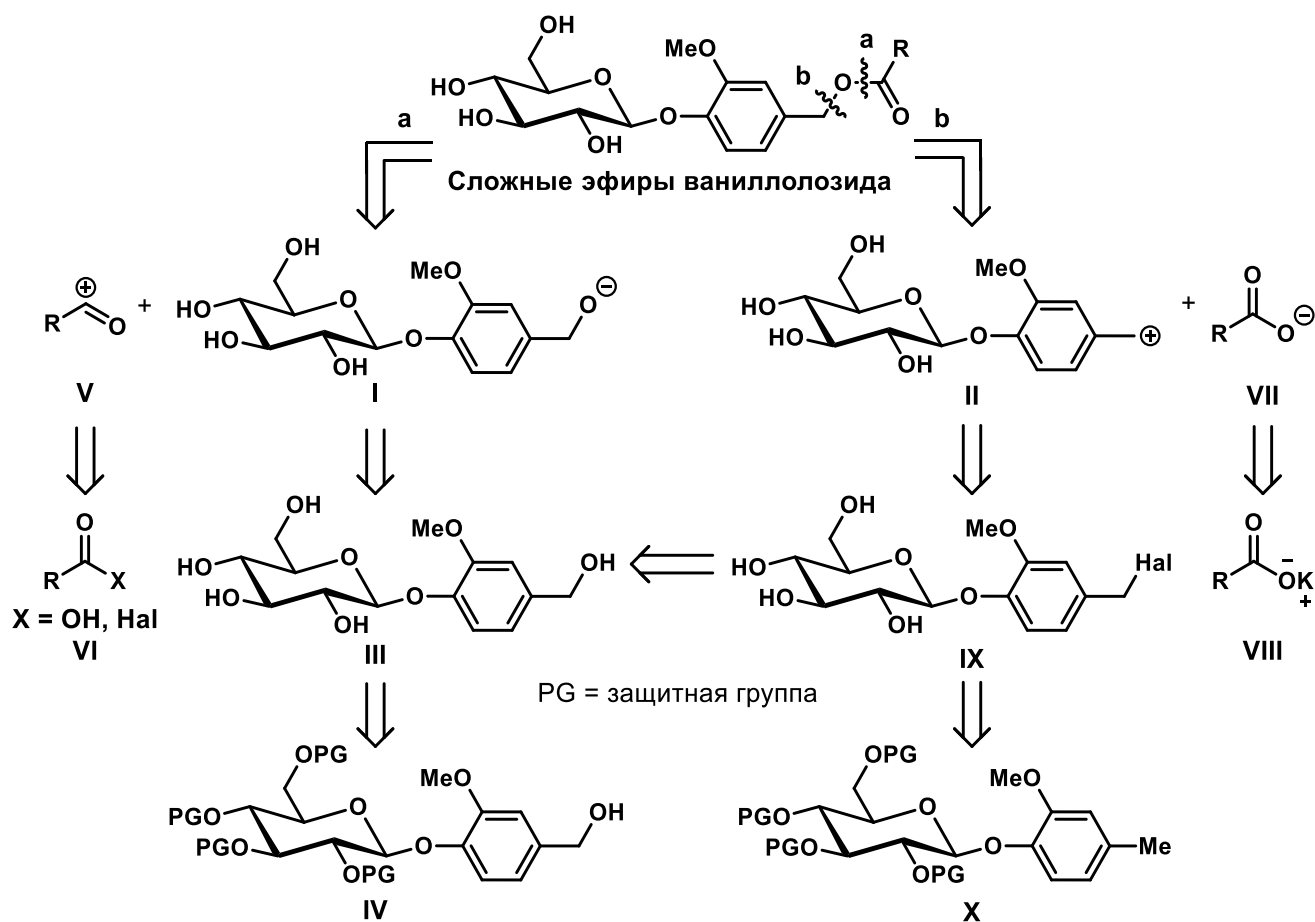


Рисунок 7

Сложноэфирную связь в агликоне можно сформировать двумя альтернативными путями: *путь a*, через углеводный синтон **I**, в котором присутствует кислород сложноэфирной связи и *путь b*, через синтон **II**, в котором нет кислорода сложно-

эфирной связи. Синтетический эквивалент синтона **I** — соединение **III** — природный арилгликозид ваниллолозид. В его структуре присутствует пять свободных гидроксильных групп, по которым возможно ацилирование. Поэтому, чтобы избежать получения смеси продуктов в результате ацилирования, вместо самого ваниллолозида необходимо использовать его защищённый аналог **IV**: в этой молекуле для ацилирования доступен единственный реакционный центр — бензиловый гидроксил в агликоне.

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

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

Таким образом, при разработке методов ацилирования арилгликозидов мы рассматриваем два метода создания сложноэфирной связи в мягких условиях на основе синтонов **IV** или **X**. Для этого может подойти ацилирование спиртов карбоновыми кислотами или ацилхлоридами (Рисунок 7, *путь а*), либо получение галогенида с последующим его взаимодействием с солями карбоновых кислот (Рисунок 7, *путь б*). Обе молекулы, **IV** и **X**, при этом, — арилгликозиды, поэтому далее необходимо рассмотреть способы получения О-гликозидной связи (Рисунок 8).

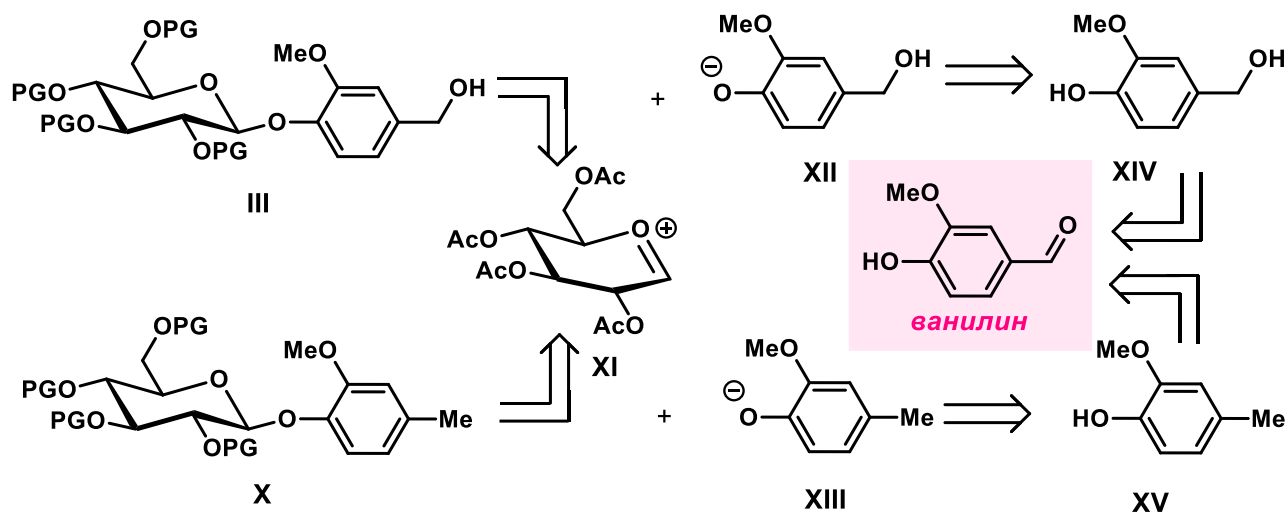


Рисунок 8

Гликозидная связь может существовать в двух конфигурациях: α - (аксиальная) и β - (экваториальная). В этой работе рассматриваются природные глюкозиды в β -конфигурации, поэтому необходимо выбрать метод гликозилирования и гликозильный донор, приводящий к стереоспецифичному получению именно β -аномера. Наиболее простой способ обеспечения β -селективности при гликозилировании — использование гликозильного донора с С-2 соучаствующей ацильной защитной группой.¹¹² Это значит, что для молекул **III** и **X** можно предложить один синтон **XI** — гликозильный донор, у которого все защитные группы — ацильные остатки. Выбор ацильных защитных групп должен быть обоснован не только простотой использования и лёгкостью введения в молекулу, но и простотой удаления. Так, бензоильные защитные группы невозможно будет удалить без разрушения сложноэфирной связи в агликоне из-за их химической схожести. Трифторацетильные и хлороацетильные защитные группы же наоборот, слишком неустойчивы и могут удаляться во многих условиях многостадийного синтеза. Ацетильная группа (**Ac**–) — наиболее подходящий вариант ацильной защиты: она достаточно стабильна в большинстве химических превращений, при этом, может селективно удаляться в присутствии других сложноэфирных групп.

Синтонам гликозильных акцепторов **XII** и **XIII** соответствуют синтетические эквиваленты **XIV** (ванилиновый спирт) и **XV** (креозол), соответственно. В соединении **XIV** присутствует два свободных гидроксила: фенольный и спиртовой. При

гликозилировании они будут иметь схожую реакционную способность и давать смесь продуктов. Спиртовую группу можно селективно защитить, либо получить уже после гликозилирования восстановлением соответствующего альдегида. Селективная защита спиртового гидроксила в присутствии фенольного — нетривиальная задача, требующая отдельного исследования, поэтому, для получения **III** наиболее рационально использовать ванилин **XV**, с последующим восстановлением альдегидной группы после гликозилирования, а не ванилиновый спирт. В соединении **XV** присутствует только один гидроксил, проблем при гликозилировании быть не должно, и он также может быть получен из ванилина **XVI**.

Важно отметить, что карбоновые кислоты, содержащиеся в природных молекулах, рассматриваемых в этой работе, могут быть также получены из ванилина **XVI**.

Независимо от выбора синтетического пути, последней стадией получения целевых соединений будет дезацетилирование: во всех рассмотренных случаях используются защитные ацетильные группы, а целевые природные молекулы их не содержат. При этом важно использовать такие условия, в которых в реакцию вступают только ацетильные сложноэфирные группы, а другие сложноэфирные связи и гликозидная не затрагиваются. Для этого подходит переэтерификация в кислой среде при использовании мягкого реагента, разработанного в нашей научной группе: 37% $\text{HCl}_{\text{aq.}}/\text{EtOH}/\text{CHCl}_3$ (об. 1:3:1).¹¹¹

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

2.2 Гликозилирование фенолов, восстановление ароматических альдегидов

Гликозилирование фенолов проводили при помощи нескольких методов, используя гликозильные доноры **1** (пентаацетат β -D-глюкозы) или **2** (α -ацетобромглюкозу, АБГ) (Таблица 1). Мы установили, что гликозилирование формилфенолов **3** и **4** гликозильным донором **1** с использованием кислоты Льюиса $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (метод **a**)¹¹⁵ не привело к желаемому результату. Мы не наблюдали ни конверсии

исходных соединений, ни образования целевых глюкозидов. Мы предполагаем, что такое влияние на ход реакции может оказывать альдегидная группа, например, координируясь с кислотой Льюиса (трифторидом бора), деактивируя этот промотор, который должен способствовать отщеплению группы 1-OAc из гликозильного донора, или же блокировать фенольный гидроксил. Однако исследования закономерностей этой реакции не были основной задачей работы, поэтому могут стать предметом будущего изучения.

Таблица 1 — результаты гликозилирования фенолов 3 и 4

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

Для гликозильного донора 2 мы протестировали несколько различных условий гликозилирования. Реакция с ванилином 3 по методу Кёнигса-Кнорра¹²⁸ с промотированием оксидом серебра(I) (метод *b*) привела к получению β-глюкопиранозида 5 с высоким выходом (77%). Гликозилирование же фенола 4 в таких условиях не привело к образованию продукта. По-видимому, оксид серебра(I) легко окисляет¹³² протокатеховый альдегид 4 с образованием 1,2-хинона, который не вступает в реакцию гликозилирования. Реакция с гликозильным донором 2 по методу Михаэля¹²² в гомогенной среде со щёлочью (метод *c*) дала хороший

результат для обоих альдегидов **3** и **4**, 68% и 44%, соответственно, однако гликозид **5** был получен с меньшим выходом, чем в реакции с оксидом серебра. Модификация этой реакции в двухфазной системе с применением катализатора фазового переноса тетрабутиламмония хлорида (ТВАС) и карбоната калия¹¹⁵ вместо щёлочи (метод *d*) привела к ещё меньшим выходам гликозидов, при этом, для протокатехового альдегида **4** образовывалась смесь продуктов гликозилирования по обеим гидроксильным группам **6** и **6a** в примерено равном количестве (выходы 10% и 15%, соответственно). Для доказательства структуры **6** мы воспользовались методом корреляционной ЯМР спектроскопии NOESY, на котором видна корреляция между H-1 протоном углевода и H-6 протоном агликаона, а также сравнили ¹H ЯМР спектры продуктов **6** и **6a**, между которыми обнаруживается существенное различие в области сигналов ароматических колец (Рисунок 9):

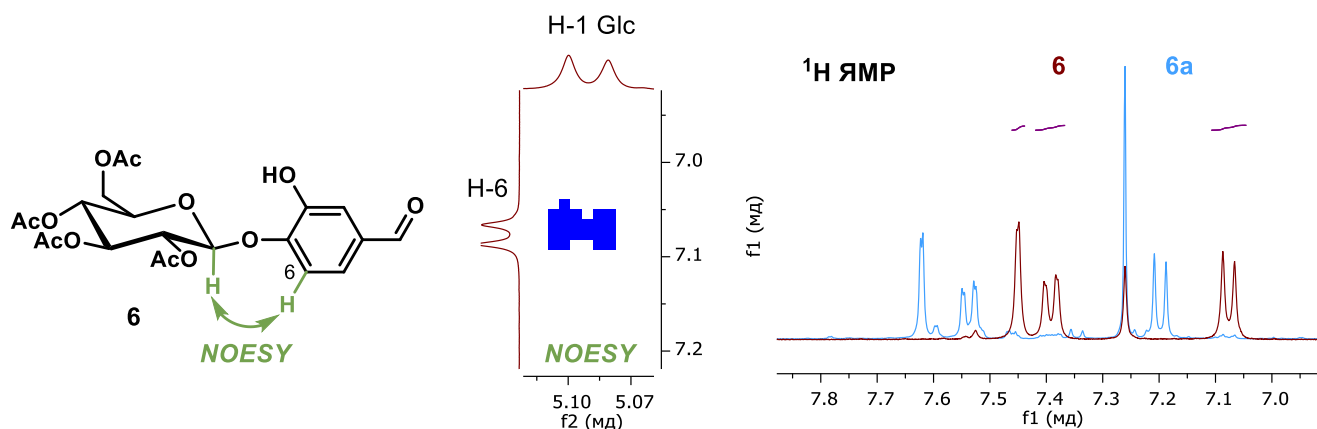


Рисунок 9. Доказательство структуры продукта гликозилирования протокатехового альдегида **6** с помощью NOESY и сравнение ¹H ЯМР спектров **6** (бардовый цвет) и его изомера **6a** (синий цвет)

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

Для синтеза ω-О-ацилированных (сложных эфиров по агликону) природных арилгликозидов, необходимо получить подходящие для ацилирования субстраты с

доступной OH группой в агликоне. Для этого необходимо восстановить альдегидную группу в полученных гликозидах **5** и **6** (Рисунок 10).

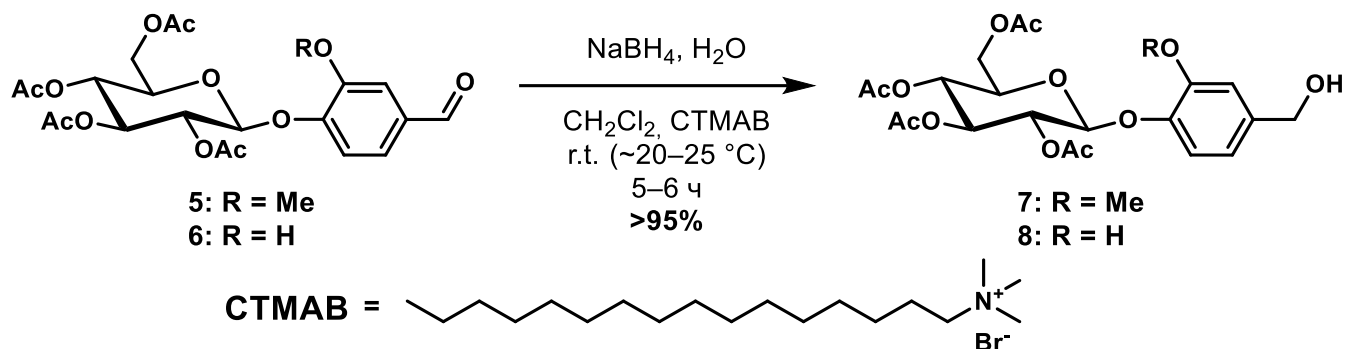


Рисунок 10

Для восстановления альдегидной группы мы использовали борогидрид натрия в присутствии воды и катализатора фазового переноса.¹⁴⁴ Такие условия реакции можно считать мягкими, поскольку при их использовании исключён гидролиз сложноэфирных защитных групп. Применение несмешивающихся растворителей также упрощает выделение и контроль за ходом реакции: исходный гликозид и восстановленный продукт плохо растворяются в воде, а побочные неорганические продукты — в органических растворителях, поэтому обработка реакционной массы заключается в основном в отделении органической фазы и упаривании растворителя. Это позволяет получать спирты **7** и **8** с количественными выходами.

2.3 Синтез ацилирующих агентов

Для дальнейшего синтеза сложных эфиров гликозидов необходимо получить соответствующие карбоновые кислоты и их производные в качестве ацилирующих агентов в соответствии с ретросинтетическим анализом (Рисунок 11).

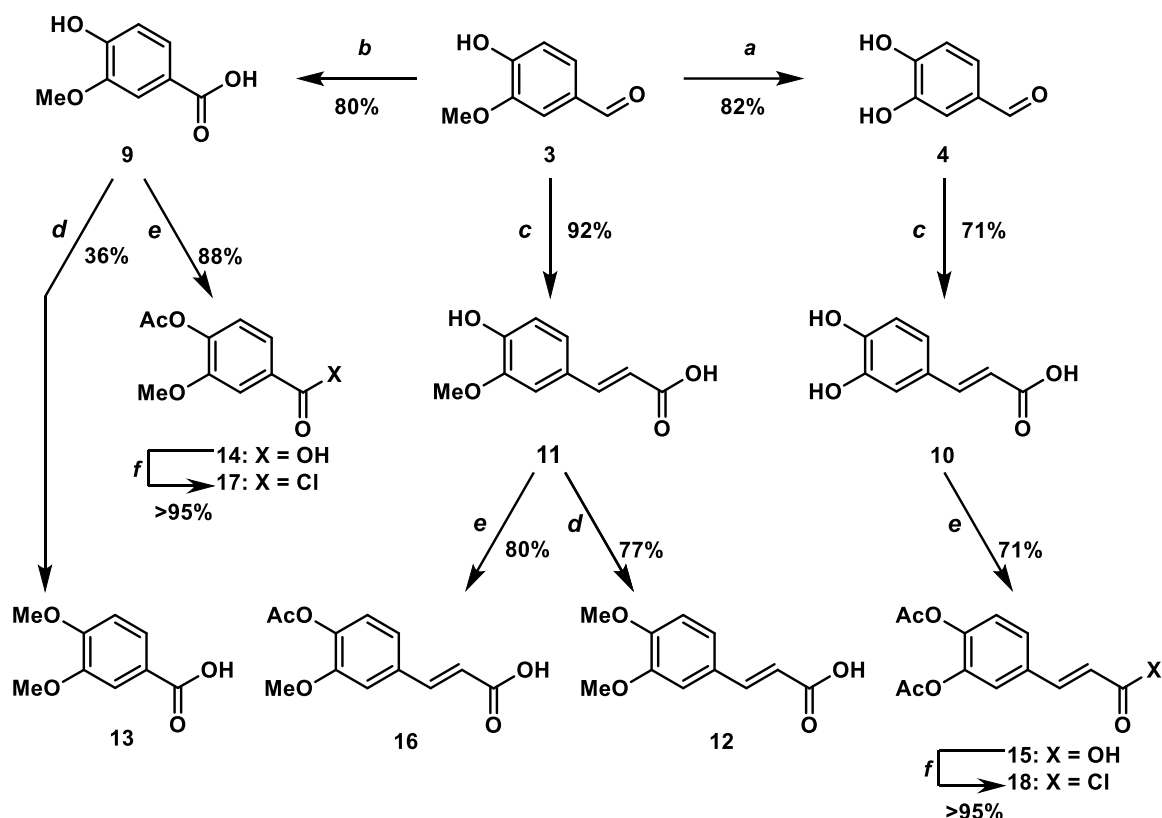


Рисунок 11. Синтез ацилирующих агентов исходя из ванилина **3**: *a* — AlCl_3 , пиридин, CH_2Cl_2 , 4, 24 ч; *b* — KOH , H_2O , 160 °C, 3 ч; *c* — малоновая кислота, пиридин, пиперидин, 80 °C, 4 ч; *d* — 1. MeI , K_2CO_3 , ацетон, r.t. (~20–25 °C), 18 ч, 2. KOH , H_2O , 60 °C, 0.75 ч; *e* — Ac_2O , пиридин, r.t. (~20–25 °C), 24 ч; *f* — SOCl_2 , 24 ч

В представляемой работе мы использовали только легкодоступные субстраты. Поэтому, из ванилина **3** был получен ряд карбоновых кислот, входящих в состав природных арилгликозидов.^{9, 10, 168} Из ванилина **3** деметилированием (метод *a*, выход 80%)¹⁶⁹ был получен протокатеховый альдегид **4**, агликон каллерианина (раздел 2.1). Ванилиновую кислоту **9**, входящую в состав многих природных гликозидов, получали окислением ванилина (метод *b*)¹⁴⁷ с высоким выходом (80%). Довольно часто в природе встречаются и арилгликозиды ацилированные остатками производных кофейной кислоты **10**.^{10, 168} Кофейную кислоту **10** и её метилированное производное — феруловую кислоту **11** — получали по реакции Дёбнера-Кнёвенагеля¹⁷⁰ из протокатехового альдегида **4** (71%) и ванилина **3** (92%), соответственно (метод *c*). 3,4-Диметоксикоричную кислоту **12** синтезировали метилированием феруловой кислоты **11** с выходом 77% (метод *d*).¹⁷¹ Аналогично, метилированием ванилиновой кислоты **9** получали вератровую кислоту **13** (выход 36%).

Один из способов получения сложных эфиров гликозидов, предложенный по результатам ретросинтетического анализа (раздел 2.1), — ацилирование хлорангидридами кислот.¹⁴⁹ Кислоты **9**, **10** и **11** ацетилювали в присутствии пиридина¹⁷² с получением ацетатов **14** (88%), **15** (71%) и **16** (80%), соответственно. Хлорангидриды **17** и **18** получали действием на соответствующие кислоты **14** и **15** тионилхлоридом (метод **f**, количественные выходы).¹⁴⁹

При этом все ацилирующие агенты и промежуточные кислоты мы получали, не используя колоночную хроматографию: они были выделены и очищены только при помощи методов экстракции, осаждения, фильтрования и упаривания растворителей.

2.4 Получение природных ω-O-ациларилгликозидов производных ванилина

Для получения сложных эфиров природных гликозидов необходимо ацилировать тетраацетат ваниллолозида **7** полученными ацилирующими агентами (Рисунок 12).

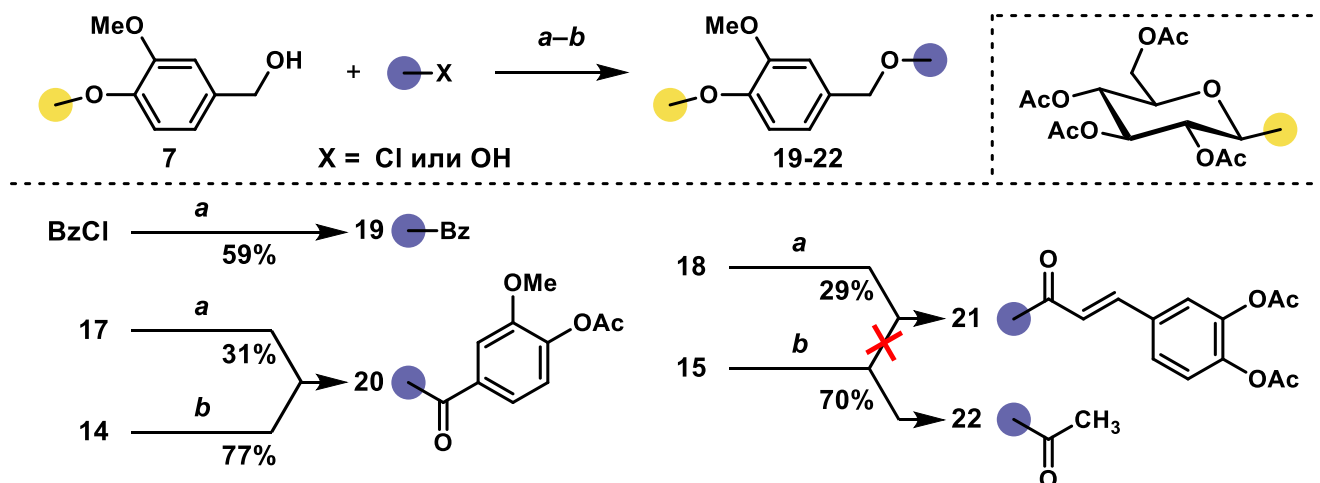


Рисунок 12. Ацилирование тетраацетата ваниллолозида **7**: **a** — пиридин, CH_2Cl_2 (абс.), r.t. (~20–25 °C), 24 ч; **b** — DCC, DMAP, CH_2Cl_2 (абс.), r.t. (~20–25 °C), 24 ч

Ацилирование гликозида **7** коммерческим бензоилхлоридом (**BzCl**) с использованием пиридина (метод **a**)¹⁴⁹ привело к образованию сложного эфира **19** со средним выходом (59%). Однако с синтезированными ацилхлоридами **17** и **18** выходы сложных эфиров **20** и **21** оказались вдвое меньше: 31% и 29%, соответственно. Мы

наблюдали образование большого количества побочных продуктов, точное строение которых не устанавливалось. Тогда мы решили воспользоваться более мягкими реакционными условиями и провести синтез по методу Стеглиха (метод **b**)¹⁵¹ — ацилирование спиртов кислотами, активированными DCC в присутствии DMAP. С использованием кислоты **14** мы получили желаемый продукт **20** с выходом 77% при отсутствии побочных продуктов. Однако с использованием кислоты **15** в этих же условиях вместо ожидаемого соединения **21**, образовался пентаацетат ваниллолозида **22**, с высоким выходом (70%). Мы полагаем, что в таких условиях диацетат **15** неустойчив: от него отщепляется остаток уксусной кислоты, который оказывается более реакционноспособен и активируется DCC в первую очередь, ацилируя свободный гидроксил **7**.

Поскольку применение ацилхлоридов привело к довольно низким выходам, а метод Стеглиха не применим для некоторых субстратов, мы опробовали ацилирование бромидов, согласно *пути b* ретросинтетического анализа (Рисунок 13).

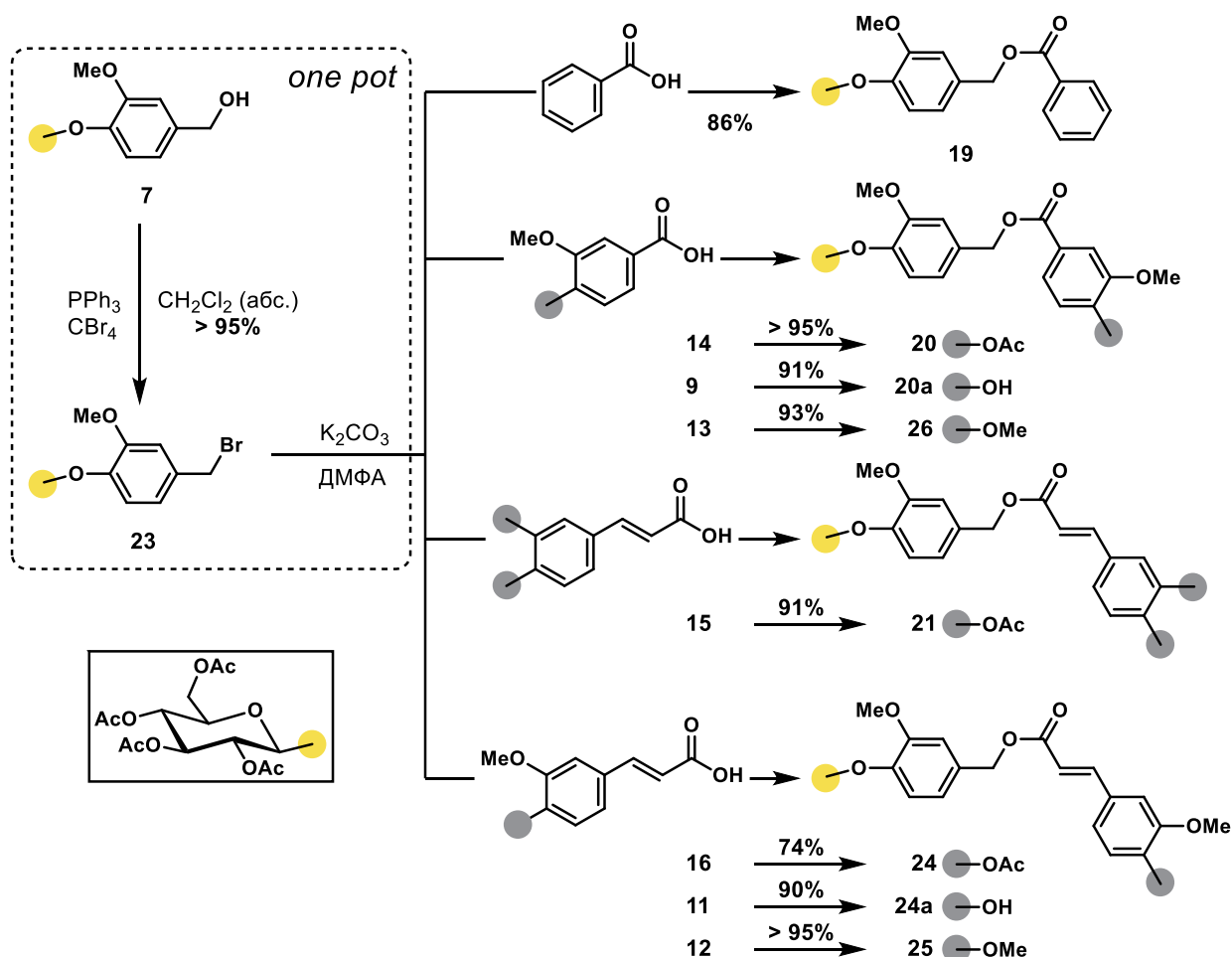


Рисунок 13

Для этого спирт **7** бромировали CBr_4 в присутствии PPh_3 (реакция Аппеля)¹⁵⁶ с получением бромопроизводного **23**. Такой метод для арилгликозидов применяется впервые, и это также первое получение бромида **23**. Соединение **23** оказалось довольно стабильным, и мы выделяли его *flash*-хроматографией на силикагеле с количественным выходом, устанавливали его структуру и чистоту при помощи набора физико-химических методов. Ещё один продукт реакции бромирования соединения **7** — трифенилфосфоксид. Оказалось, что он не препятствует проведению следующей стадии превращений, поэтому бромид **23** в последующем мы использовали без выделения (*one pot*) для получения сложных эфиров **19–21** и **24–26**. Соли карбоновых кислот **9–16** были получены *in situ* в растворе *N,N*-диметилформамида (ДМФА) с помощью карбоната калия.²⁰

Ацилирование гликозида **23** бензойной кислотой **BzOH** привело к большему выходу гликозида **19** (86%), чем в ранее протестированных методах. Ацетилированные кислоты **14–16** также были введены в эту реакцию и дали сложные эфиры **20–21** и **24**, соответственно, с высокими выходами (74–95%) как при использовании чистого бромида **23**, так и *one pot* методом без выделения бромида **23**. Кроме того, незащищённые кислоты **9** и **11**, также успешно были использованы в этой реакции в качестве ацилирующих агентов, что позволяет исключить дополнительные стадии защиты гидроксильных кислот: соответствующие сложные эфиры **20a** и **24a** образуются с количественными или близкими к ним выходами (91–95%). С таким же успехом по этому методу ацилировали бромид **23** метилированными кислотами **12–13** с получением соответствующих эфиров **25–26**. Все описанные ω -*O*-сложные эфиры ваниллолозида **19–21** и **24–26** получены нами впервые.

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

Для завершения синтеза природных ω -O-ацилированных арилгликозидов полученные сложные эфиры **19–21** и **24–26** необходимо деацетилировать по методу предложенному в разделе 2.1 (Рисунок 14):¹¹¹

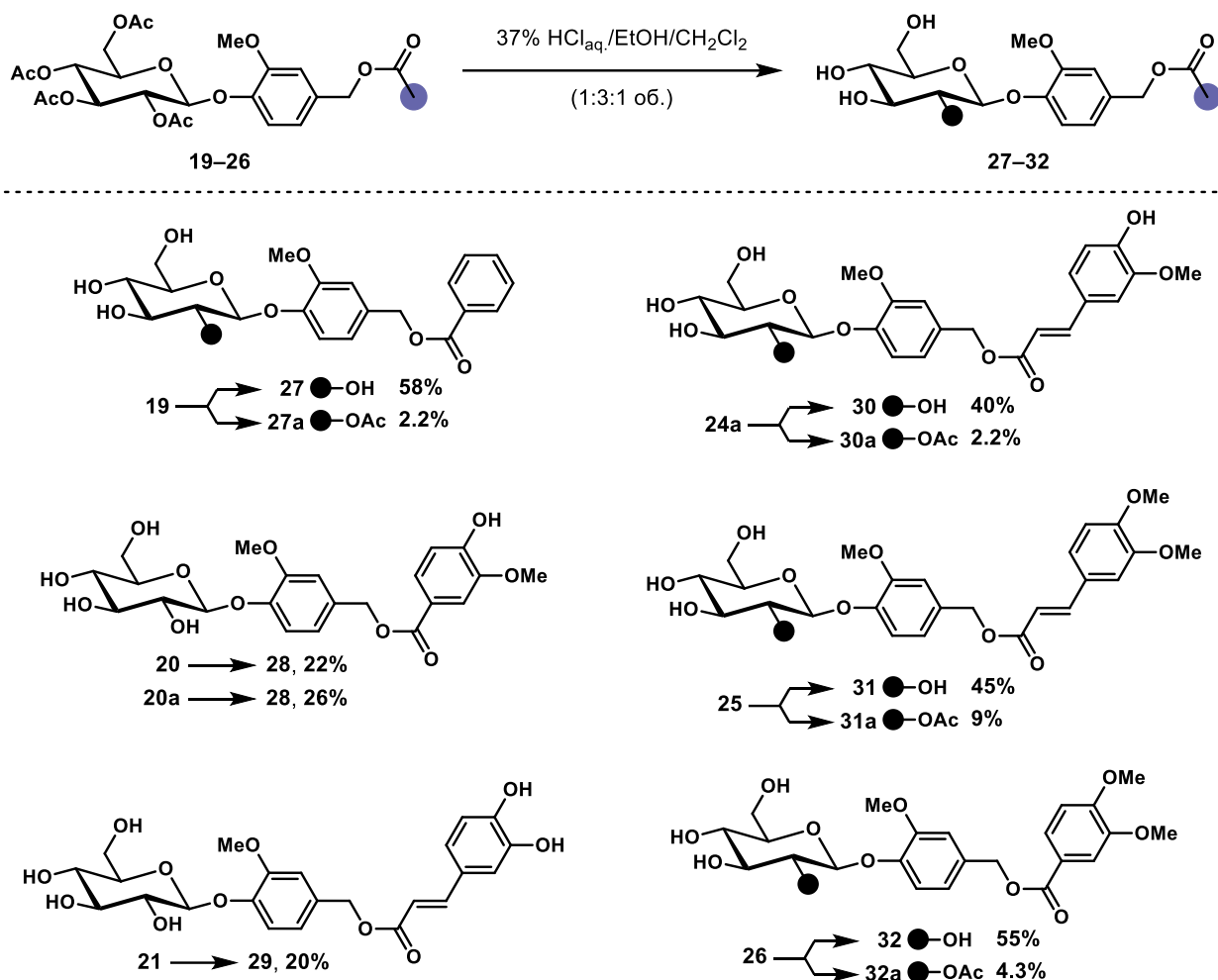


Рисунок 14

Смесь 37% водной соляной кислоты и этанола в объёмном соотношении 1:3 необходима для реакции переэтерификации: ацетильные защитные группы отщепляются, с образованием этилацетата. Однако исходные защищённые соединения нерастворимы ни в спирте, ни в воде, поэтому, для растворения и исходных соединений и продуктов и для создания гомогенной среды мы использовали хлористый метилен в качестве со-растворителя. Другие сложноэфирные группы в агликонах гликозидов **19–21** и **24–26** оказались устойчивы в такой системе, как и гликозидная связь, что делает эту реакцию достаточно селективной.

В процессе реакции гидроксильные группы дезацетируются последовательно,¹⁷³ и для некоторых молекул удаётся выделить не только полностью незащищённые соединения **27–32**, но и 2-О-ацетилированные соединения **27a–32a** с небольшими выходами. Выходы гликозидов **27** и **30–32**, на стадии дезацетилирования составили 40–58%. Выходы соединений **28** и **29** оказались ниже, 26% и 22%, соответственно, что можно объяснить нестабильностью их сложноэфирных связей в условиях выделения. Так, было замечено, что реакция дезацетилирования гликозида **21** в описанных условиях протекает также, как и в случае других сложных эфиров (ВЭЖХ, ТСХ контроль), однако при последующем выделении нам не удалось получить высокие выходы гликозида **29**. Оказалось, что как при использовании прямофазной, в том числе модифицированной уксусной кислотой или триэтиламином, или обращённо-фазовой колоночных, так и препаративной тонкослойной хроматографий соединение **29** разлагалось, то есть было нестабильным.

Все описанные соединения получены химическим путём впервые.

Успешность подобранных условий синтеза для получения производных ваниллолозида **7** позволяет предположить возможность проведения таких синтезов и для тетраацетата каллерианина **8** (Рисунок 15).

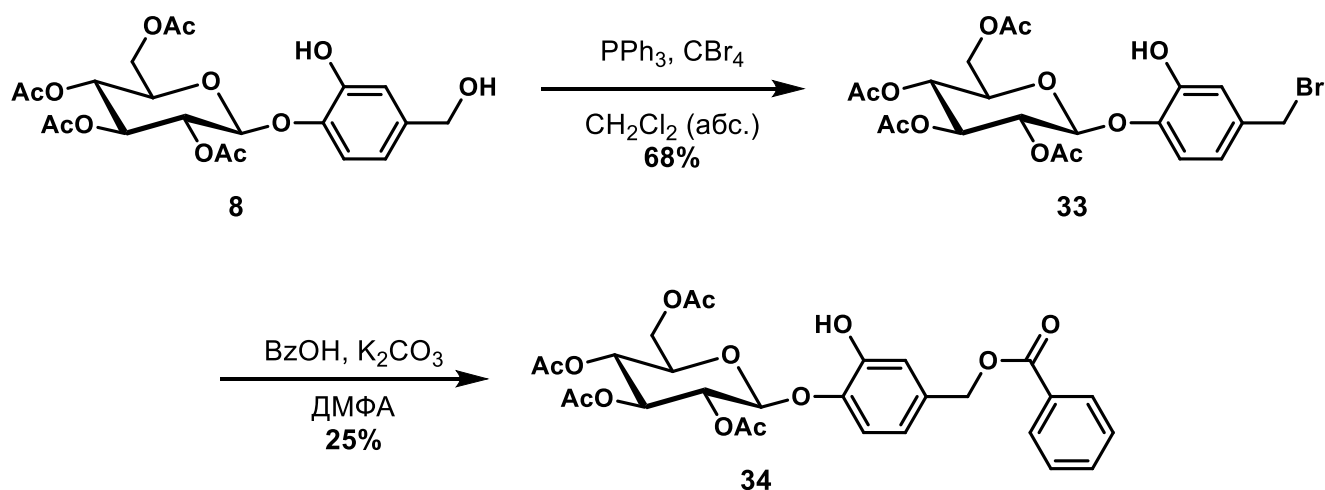


Рисунок 15

В этом случае мы также получали из углевода **8** в условиях реакции Аппеля бромид **33** (выход после хроматографии 59%), который затем конденсировали с солью бензойной кислоты с получением эфира **34** (выход после хроматографии 25%). Низкие выходы в реакциях, которые для производных соединения **7** оказывались

количественными, мы связываем с наличием свободного гидроксила агликона соединений **33–34**, из-за которого возникает возможность образования сольватов и потери продуктов при экстракции и хроматографировании. Бромид **33** и эфир **34** получены впервые.

Кроме получения сложных эфиров, соединения **7** и **8** можно превратить в природные соединения **35** и **36** (Рисунок 16).

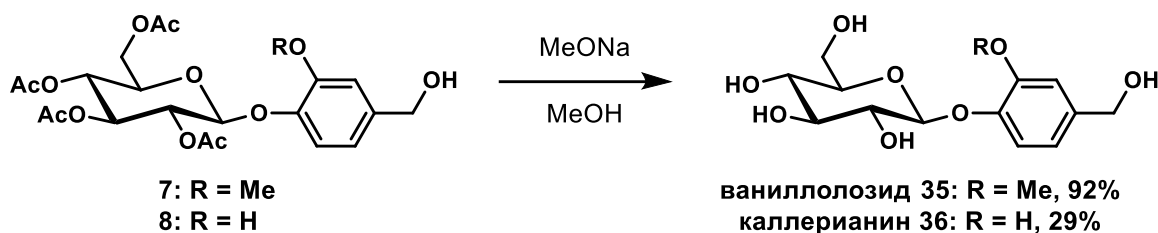


Рисунок 16

Ваниллолозид **35** и каллерианин **36** не содержат в своём составе сложноэфирных групп, поэтому депротекцию **7** и **8** можно проводить в основной среде, для чего подходит метод Земплена.¹⁶¹ Обычно такие реакции протекают с количественными выходами, что верно и для соединения **35**, однако глюкозид **36**, по аналогии с **33** и **34** образует стабильные сольваты с растворителями, и, вероятно, адсорбируется на катионообменных смолах, применяемых для нейтрализации реакционной массы, из-за чего возникают потери при выделении продукта.

2.5 Масштабирование полного синтеза сложных эфиров арилгликозидов на примере природного гликозида Литсеафолозида В

Одна из гипотез, заявленных в актуальности этой работы, — удобство масштабирования химического синтеза природных соединений, по сравнению с получением тех же веществ из растительного сырья. Возможность масштабирования синтеза была показана на примере ω-О-ваниллоилваниллолозида **28**, по ранее разработанному методу, исходя из АБГ **2** и ванилина **3**, с восстановлением альдегидной группы до спиртовой, её последующим бромированием и ацилированием солью ванилиновой кислоты **9** (Рисунок 17). Одновременно с этим мы предположили, что в большинстве применяемых реакций возможно заменить галогенсодержащий

растворитель хлористый метилен на менее токсичный и более экологичный этилацетат, что и реализовали на этом этапе работы.

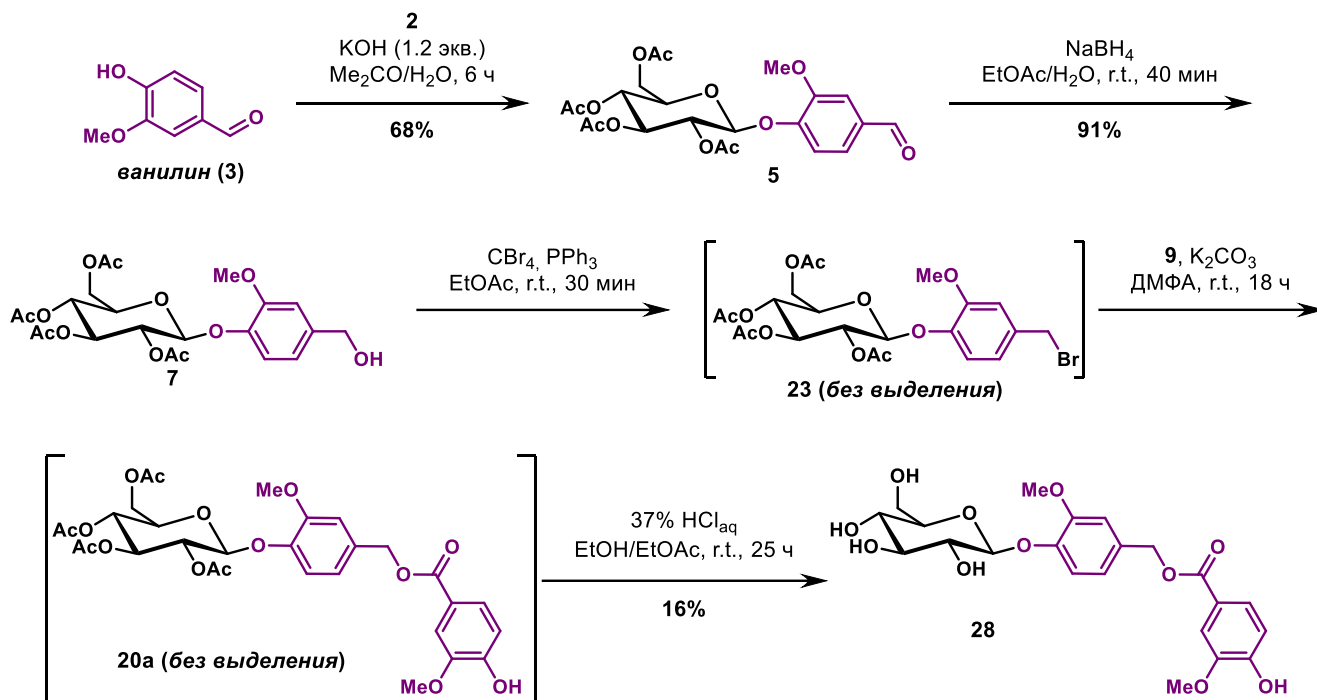


Рисунок 17

Так, при увеличении загрузки в реакции гликозилирования до 1,59 г ванилина 3, нам удалось получить чистый продукт 5 простым осаждением с выходом в 68%. При восстановлении альдегидов NaBH_4 , обычно применяется хлористый метилен и катализатор фазового переноса. Поскольку мы решили заменить растворитель на этилацетат, одновременно мы проверили и возможность отказаться от катализатора: растворимость воды, а значит и образующихся неорганических солей, как и водорода, в этилацетате должна быть выше, чем в CH_2Cl_2 . Реакция действительно протекала с образованием спирта 7 в отсутствии катализатора фазового переноса, причём с сокращением времени синтеза с 5 часов до 40 минут. Кроме того, при отсутствии катализатора исчезает необходимость промывать органический слой раствором соляной кислоты, что упрощает выделение конечного продукта, при сохранении высокого выхода 91%. Тетраацетат ваниллолозида 7 далее использовали для *one pot* синтеза в 3 стадии с образованием целевого дезацетилированного эфира 28. Замена CH_2Cl_2 на этилацетат на стадии бромирования потребовала незначительного увеличения загрузки CBr_4 и PPh_3 . На стадии дезацетилирования

же значительных изменений в ходе реакции нами предпринято или замечено не было. В результате такого синтеза нами было получено 405 мг целевого продукта **28** (16% в этой реакции и 11% в пересчёте на **3**).

Таким образом, предлагаемый метод синтеза действительно поддаётся масштабированию, а значит в перспективе может быть применён в производственных целях. Отказ от катализатора фазового переноса и хлористого метилена позволили сократить время получения целевых продуктов, уменьшить затраты на выделение промежуточных соединений и сделать процесс более экологичным (Рисунок 18).

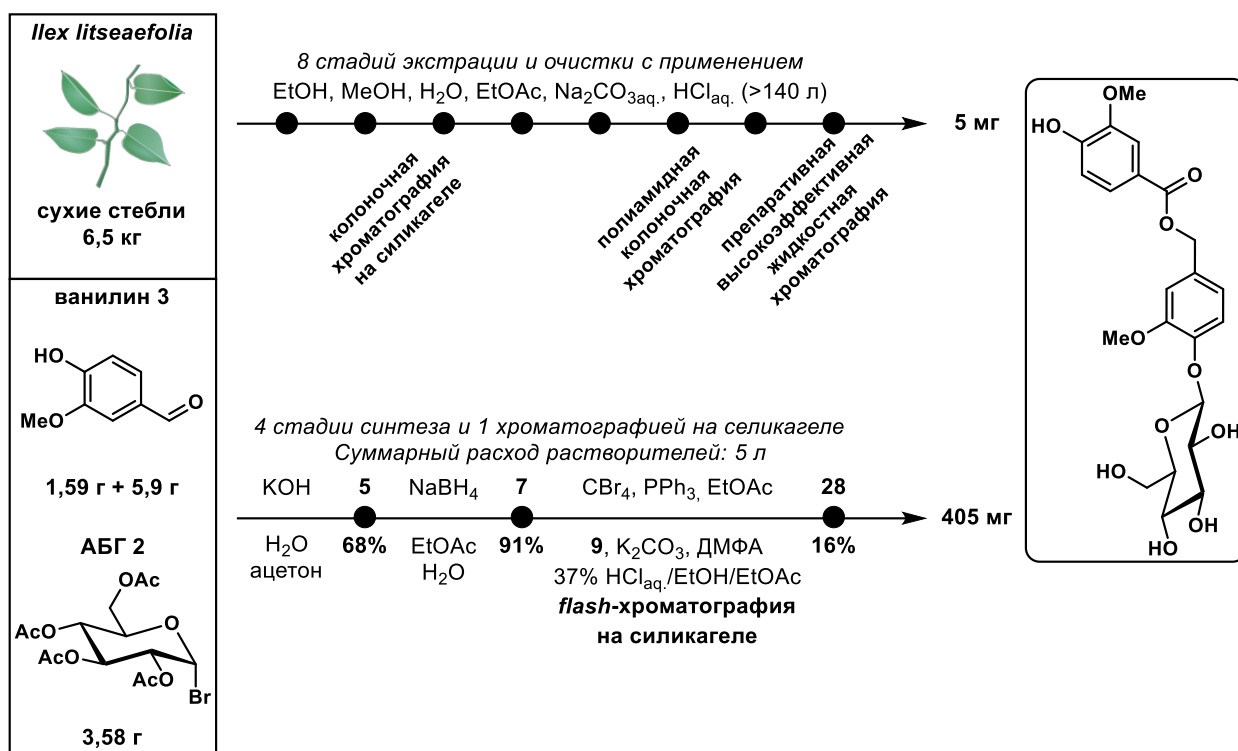


Рисунок 18

Разработанный нами синтетический метод получения гликозида **28** мы сравнили с известным методом выделения из стеблей растения *Ilex litseaefolia*.⁹ При выделении использовалось 6,5 кг сухих побегов *I. litseaefolia*, и при использовании сотен литров растворителей для экстракции и нескольких видов колоночной хроматографии получали 405 мг соединения **28**. В то же время, при реализации синтетического подхода мы применяли простые коммерчески доступные соединения, небольшое количество растворителей и только одну стадию колоночной хроматографии для выделения конечного продукта.

2.6 Синтез природных гликозидов бензиловых эфиров салициловых кислот

В синтезе производных ванилина мы сначала гликозилировали фенол и потом надстраивали сложный агликон. Возможна и обратная последовательность сборки гликозидов: для производных салициловой кислоты гликозилированию подвергали уже синтезированный сложноэфирный агликон. Для реализации такого подхода в качестве исходных соединений мы использовали метилсалициловую кислоту **37** или гентизиновую кислоту **38** (Рисунок 6).

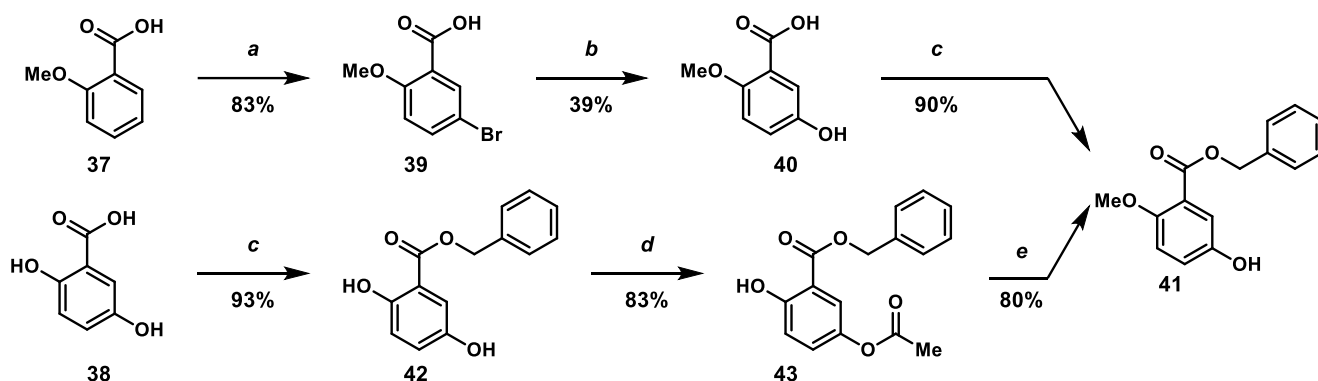


Рисунок 19. Синтез бензиловых эфиров салициловых кислот: **a** — Br₂, AcOH, r.t. (~20–23 °C), 1 ч; **b** — Na₂CO₃, [Cu(OH)₂eda₂], H₂O, Δ, 6 ч; **c** — BnBr, NaHCO₃, ДМФА, r.t. (~20–23 °C), 18 ч; **d** — Ac₂O, r.t. (~20–23 °C), 24 ч; **e** — 1. MeI, K₂CO₃, ацетон, Δ, 4 ч, 2. HCl, EtOH/CHCl₃, r.t. (~20–23 °C), 7 ч.

Агликон природного гликозида трихозида **41** получали исходя из простого и легкодоступного соединения — 2-метоксибензойной кислоты **37**. Для этого в первую очередь кислоту **37** бромировали, с высокой селективностью (метод **a**, выход 83%) получая бромид **39**, в котором бром затем замещали на гидроксильную группу в присутствии катализатора [Cu(OH)₂eda₂] с образованием желаемой метил-гентизиновой кислоты **40** со средними выходами (метод **b**, выход 39%). Важно отметить, что такой двухстадийный подход позволяет получать природный агликон **40** в кратчайшие сроки и более эффективно, чем при использовании методов, описанных ранее.^{174–176} Бензиловые эфиры **41** и **42** получали из кислот **40** и **38**, соответственно, путём генерирования их солей *in situ* и алкилирования бензилбромидом (BnBr).^{20, 158} Выходы в этих реакциях оказались высокими и составили около 90% (метод **c**).

Мы реализовали и другой путь для синтеза агликона природного арилгликозида трихокарпина. Для этого мы ацетилировали 5-ОН группу синтезированной бензилгентизиновой кислоты **42** в уксусном ангидриде при комнатной температуре с образованием продукта **43** с высокой региоселективностью (метод **d**, выход 83%). Положение ацетильной группы мы подтверждали методами корреляционной 2D ЯМР спектроскопии, в том числе НМВС. Несмотря на то, что в соединении **42** одновременно содержится две фенольные группы, которые должны обладать схожей реакционной способностью, ацетилирование происходит селективно только по одному гидроксилу. По-видимому, бензильная сложноэфирная группа затрудняет реакцию по *орто*-гидроксилу и такой продукт не был обнаружен в реакционной массе. Метилирование соединения **43** и последующее селективное дезацетилирование с использованием разработанной нами системы HCl/EtOH/CHCl₃ позволило синтезировать агликон **41** с хорошим выходом (метод **e**, выход 80%).

При сравнении двух путей синтеза **41**, получается, что его общий выход в пересчёте на исходный субстрат лучше в случае синтеза из гентизиновой кислоты **38** (62%), чем из метилсалициловой кислоты **37** (29%). Однако, временные и материальные затраты на синтез из метилсалициловой кислоты **37** оказываются меньше: 25 ч суммарного времени реакций за три стадии синтеза и одна колоночная хроматография из **37**, против 53 ч суммарного времени реакций за четыре стадии синтеза с тремя колоночными хроматографиями из **38**.

Полученные бензиловые эфиры **41–43** и бензилсалицилат **44** далее гликозилировали (Рисунок 20):

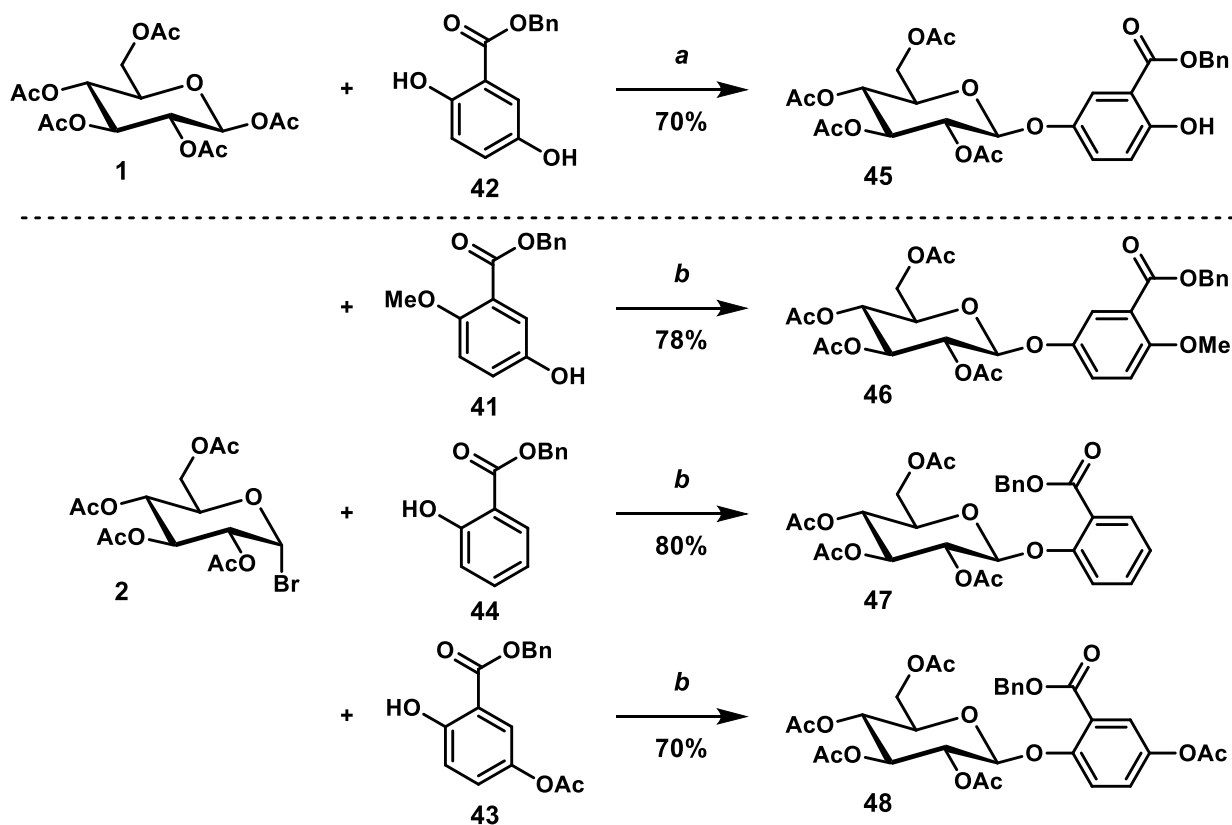


Рисунок 20. Гликозилирование бензиловых эфиров салициловых кислот: **a** — $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, Et_3N , CH_2Cl_2 (абс.), 18 ч; **b** — Ag_2O , хинолин, 1 ч.

Эфир **42** по аналогии с альдегидом **4** подвержен окислению до нереакционного 1,4-хинона в присутствии оксида серебра(I),¹³² поэтому метод Кёнигса-Кнорра не дал необходимый продукт. В то же время хороший результат гликозилирования **42** удалось получить, применяя реакцию с $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ и β -пентаацетат глюкозы в качестве гликозильного донора (метод **a**), которая неожиданно оказалась неэффективна при применении с альдегидами (см. Раздел 2.1, Таблица 1). Выход глюкозида **45** в этой реакции составил 70% (препаративный выход, после однократной перекристаллизации), в то время как в случае ванилина **3** и протокатехового альдегида **4** конверсия полностью отсутствовала. Для остальных эфиров **41**, **43** и **44**, оказались хорошими выходы глюкозидов **46–48** при промотрировании реакции оксидом серебра(I) (70–80%). С учётом того, что скорость этой реакции выше, чем при использовании трифторида бора, а щелочные условия реакции Михаэля могут способствовать гидролизу сложноэфирных связей, то именно модифицированный метод Кёнигса-Кнорра мы считаем предпочтительным для подобных соединений.

Как и производные ванилина, гликозиды бензиловых эфиров салициловой и гентизиновой кислот **44–48** в природе встречаются в неацетилированном виде. Для получения таких незащищённых продуктов мы применяли систему $\text{HCl}/\text{EtOH}/\text{CHCl}_3$ (1:3:1 об.) с получением соответствующих соединений **49–52** с хорошими выходами (53–78%). При этом, нам удалось также останавливать реакцию на таком моменте, когда было возможно выделение 2-ОАс производных **49a–52a** этих гликозидов, благодаря чему мы получали их с выходами 9–30% (Рисунок 21).

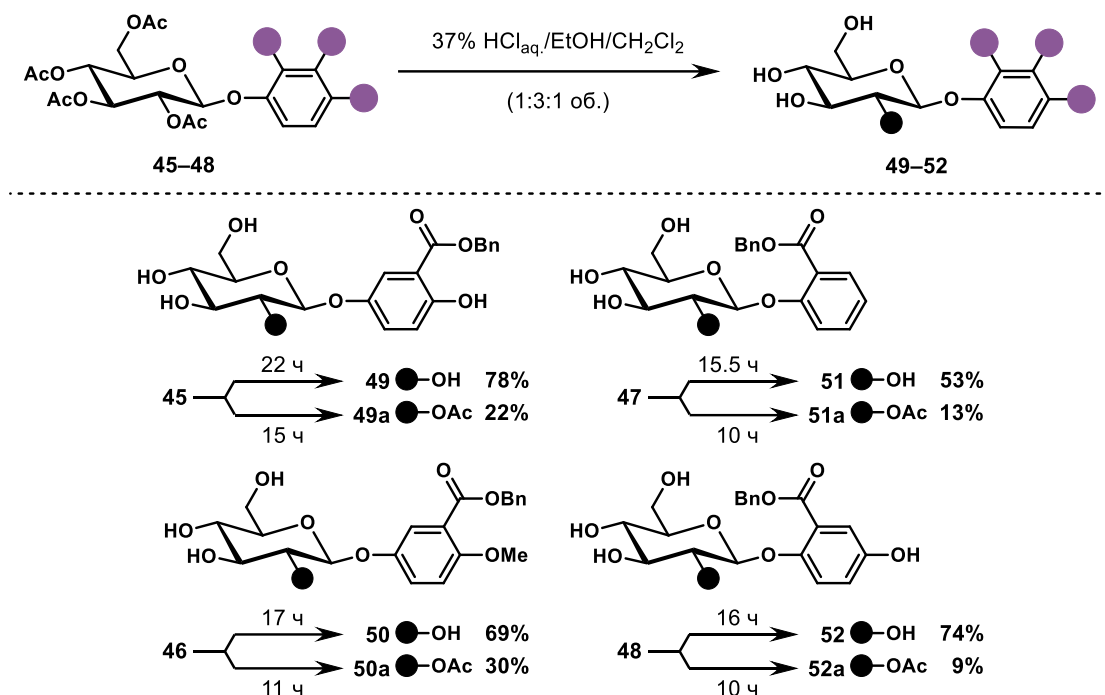


Рисунок 21. Селективное дезацетилирование гликозидов салициловой и гентизиновой кислот **45–48** до природных гликозидов изотрихокарпина **49**, трихозида **50**, дезокситрихокарпина **51** и трихокарпина **52**, а также их 2-О-ацетилпроизводных **49a–52a**, соответственно

Таким образом, нами был разработан дивергентный метод препаративного синтеза природных арилгликозидов, бензиловых эфиров салициловой и гентизиновой кислот вместе с их 2-О-ацетилпроизводными. Структуры всех соединений подтверждаются физико-химическими методами анализа и совпадают с литературными для ранее выделенных из растений веществ.

2.7 Синтез 2-О-ацетилсалицина. Миграция ацетильных групп по углеводной части арилглюкозидов

Обнаружив возможность селективного получения 2-О-ацетиларилглюкозидов с применением $\text{HCl}/\text{EtOH}/\text{CHCl}_3$, мы предположили, что её также можно использовать для получения природного гликозида 2-О-ацетилсалицина **53**. Однако дезацетилирование тетраацетата салицина не привело к желаемому результату, селективность отсутствовала, и удалось выделить только сам салицин **52**. Поэтому мы рассмотрели другие пути синтеза. Так, известно, что помимо селективного дезацетилирования для получения 2-О-ацетилпроизводных арилглюкозидов существуют стратегии защитных групп с применением оловоорганических катализаторов.¹¹⁸ Основные минусы такого подхода — большое число стадий (защиты и депротекции) и использование производных олова, считающихся опасными даже в следовых количествах, из-за чего их стоит избегать при разработке синтеза лекарственных препаратов. Поскольку 2-ОАс и 6-ОАс производные арилглюкозидов могут оказать полезны для медицинского применения, мы решили разработать метод их синтеза, основываясь на применении реакции селективного дезацетилирования, а не оловоорганических соединений, использовав в качестве исходного соединения *о*-крезилглюкозид **55** (Рисунок 22):

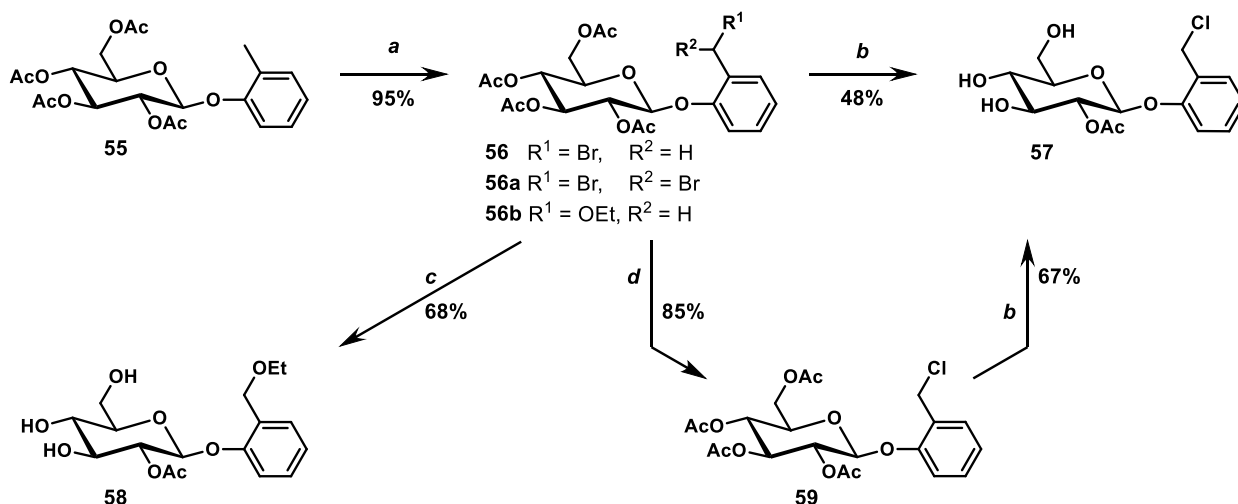


Рисунок 22. Миграция ацетильных групп: **a** — Br_2 , CH_2Cl_2 , $h\nu$, 2 ч; **b** — 37% $\text{HCl}_{\text{aq}}/\text{EtOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:3:1 об.), 30 °C, 8 ч; **c** — 47% $\text{HBr}_{\text{aq}}/\text{EtOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:3:1 об.), 30 °C, 8 ч; **d** — Me_4NCl , MeCN , Δ , 4 ч

Выбор этого исходного субстрата обосновывается ранее описанным ретросинтетическим анализом (*путь b*, **IX** $\Rightarrow$ **III**, Рисунок 7). Поэтому в первую очередь полностью ацетилированный гликозид **55** мы бромировали радикально на свету с получением бромида **56**. Одновременно с основным бромопроизводным **56** образовывался дибромид **56a** (5%), от которого изначально мы пробовали избавляться перекристаллизацией из кипящего этанола. Однако, мы установили, что таким образом теряется значительная часть бромида **56**: из-за высокой реакционной способности C–Br связи^{177, 178} соединение реагирует с растворителем, в результате чего после кристаллизации образуется смесь целевого бромида **56** и тетраацетата этилсалицина **56b** — продукта реакции с этиловым спиртом. При очистке бромида **56** при помощи колоночной хроматографии на силикагеле было получено значительное количество тетраацетилсалицина. Поэтому единственным способом эффективной очистки бромида **56** оказалась обращённо-фазовая хроматографии на силикагеле- C_{18} , что позволило выделить его практически количественно (метод *a*, 95%).

При попытке селективного удаления ацетильных групп из соединения **56** с использованием нашей системы HCl/EtOH/CH₂Cl₂, неожиданно был получен продукт **57**, в котором бром заместился на хлор, со средним выходом (метод *b*, 48%). При замене кислоты в реакции деацетилирования с HCl на HBr, основным продуктом в этой реакции оказался 2-О-ацетил этилсалицин **58**, в котором Br заместился на OEt группу, с довольно хорошим выходом (метод *c*, 68%). Для снижения реакционной способности Br в соединении **56** мы заменяли его на Cl с помощью тетраметиламмония хлорида (Me₄NCl),¹⁷⁹ что позволило получить хлорид **59** с высоким выходом (метод *d*, 85%). Из соединения **59** мы далее получали по разработанному нами методу селективного деацетилирования 2-О-ацетат **57**, но уже с большими выходами, чем из бромида **56** (метод *b*, 67%). Стоит отметить, что это первое получение 2-О-ацетилированных арилглюкозидов **57** и **58**.

Далее, для получения природного 2-О-ацетил салицина **53** (Рисунок 23) необходимо было заменить хлор в соединении **57** на OH. Для этого часто используется реагент Ag₂O–H₂O, применяемой для гидролиза C–Cl связей (метод *a*, Рисунок 23).¹⁶⁶ При применении этого реагента, мы наблюдали замещение Cl на OH-группу,

но неожиданно одновременно с этим произошла миграция ацетильной группы 2- $O \rightarrow 6-O$ с образованием фрагилина (6- O -ацетилсалицина) **60**. Выделение фрагилина **60** при этом было затруднено значительным количеством примесей других моноацетатов, а выход **60** составил лишь 35%. Мы предположили, что даже незначительные количества основания,¹⁸⁰ которое может присутствовать в качестве примеси в Ag_2O , который получали осаждением из $AgNO_3$ по реакции с KOH , может способствовать миграции. И действительно, при растворении 2- O -ацетилгликозидов **57** и **58** в смеси ацетонитрил-вода и добавлении небольшого количества насыщенного раствора $NaHCO_3$ (pH 7,5–8,0, метод **b**) миграция 2- $O \rightarrow 6-O$ проходила достаточно быстро при комнатной температуре, и мы выделяли соединения **61** и **62** с хорошими выходами (около 85% оба). Из соединения **61** с помощью оксида серебра(I) также можно синтезировать 6- O -ацетилсалицин **60**. Однако, помимо миграции, щелочная среда может способствовать полному отщеплению ацетильных групп.¹⁶¹ предотвратить этот процесс нам удалось добавлением уксусной кислоты к реакционной массе с получением из хлорида **61** спирта **60** (метод **c**, количественный выход).

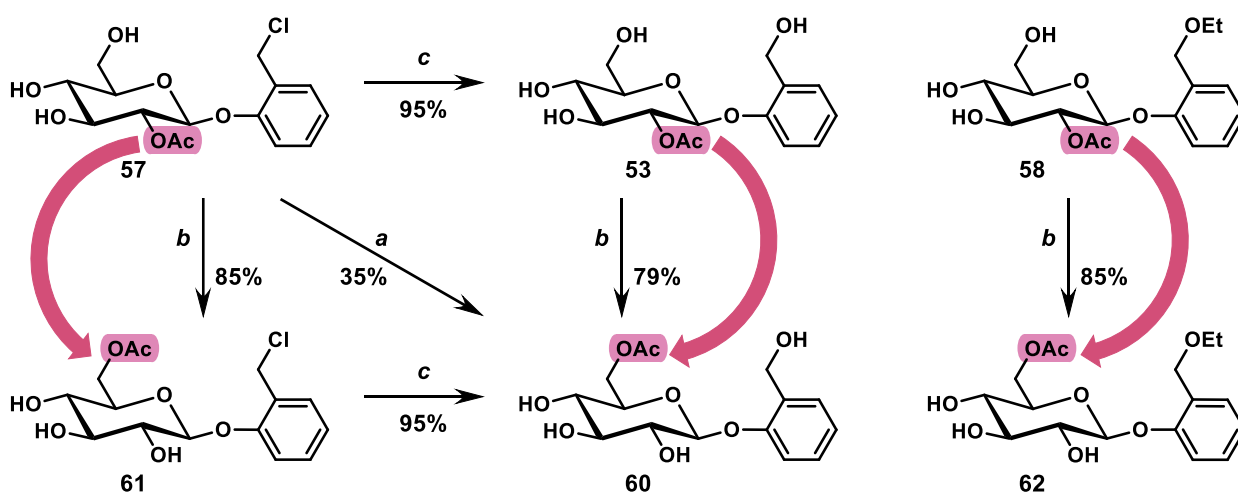


Рисунок 23. Миграция ацетильных групп: **a** — Ag_2O , ацетон, H_2O , r.t. ($\sim 20\text{--}23^\circ C$), 24 ч; **b** — $NaHCO_3$, MeCN, H_2O , r.t. ($\sim 20\text{--}23^\circ C$), 3–3,5 ч; **c** — Ag_2O , ацетон, H_2O , AcOH, r.t. ($\sim 20\text{--}23^\circ C$), 48 ч

Следуя той же логике, мы предположили, что добавлением уксусной кислоты можно ингибировать и миграцию ацетильных групп: и действительно, применив

метод *c* (Рисунок 23) к хлориду **57**, мы получили 2-*O*-ацетилсалицин **53** с количественным выходом. На синтезированный таким образом глюкозид **53** мы также воздействовали слабощелочной средой, с образованием его 6-ОАс изомера **60** с хорошим выходом (метод *b*, 79%). Стоит отметить, что выходы по путям превращений хлорид **57** → спирт **53** → изомеризация (миграция ацетильной группы) **60** и хлорид **57** → изомеризация **61** → спирт **60** в пересчёте на две стадии синтеза из соединения **57** отличаются незначительно (75% и 80%, соответственно).

Также важно упомянуть, что по разработанному нами методу удалось впервые синтезировать глюкозиды **60–62**, и этилсалицин **63**, 2-*O*- **58** и 6-*O*-ацетилпроизводные **62** которые мы синтезировали, встречается¹⁸¹ в ранее описанном лекарственном растении *Alangium chinense* (см. раздел 1.1), а значит изомеры **58** и **62** также могут быть метаболитами этого растения и проявлять биологическую активность.

В сильнощелочной среде, в условиях метода Земплена,¹⁶¹ все этерифицированные полностью или частично глюкозиды **53**, **57–62** полностью деацетилируются до соответствующих салицина **54**, и впервые полученных этилсалицина **63** и хлоросалицина **64**, (Рисунок 24).

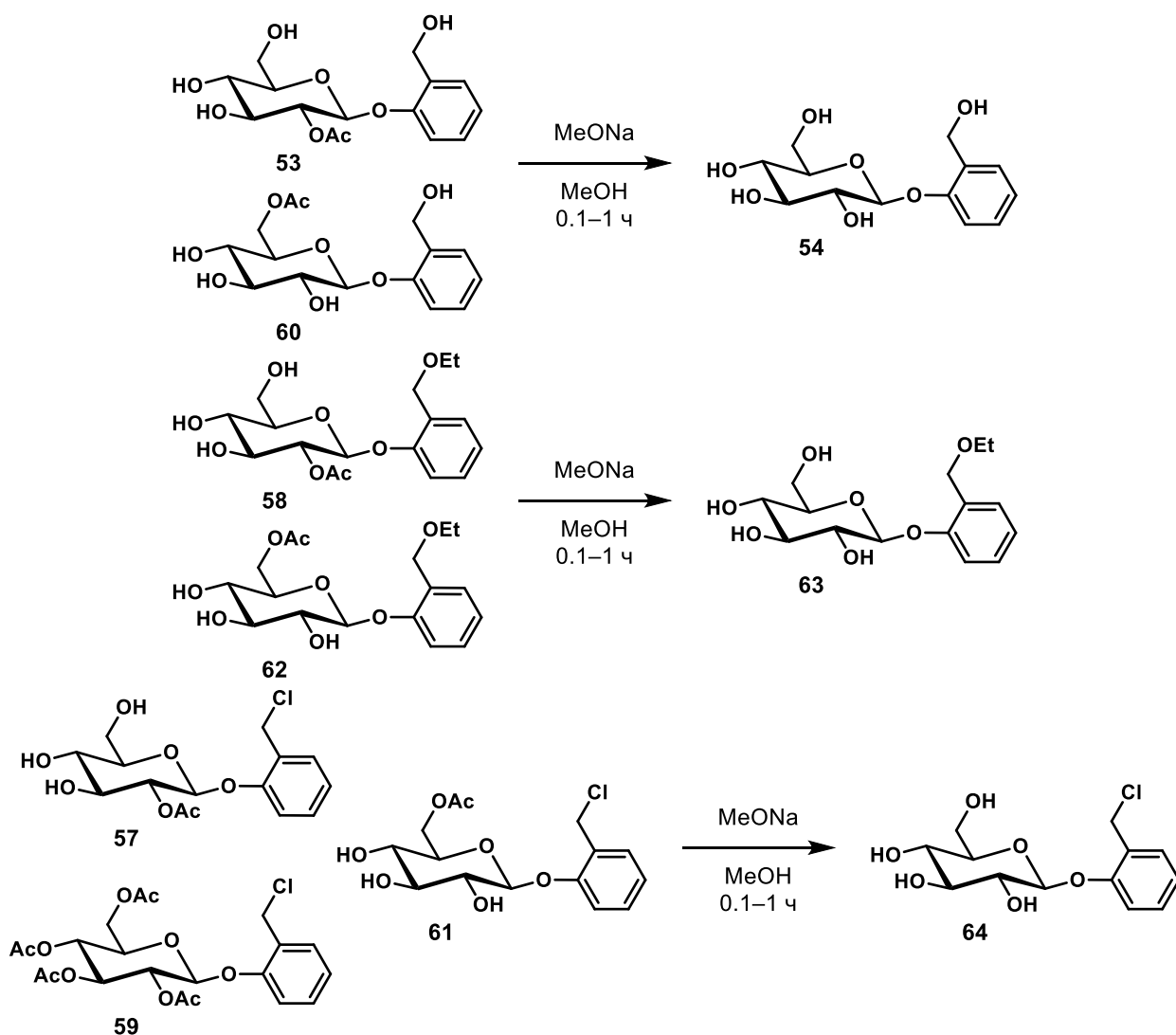


Рисунок 24

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

3 Экспериментальная часть

Все реакции проводили при комнатной температуре (18–25 °C), если не указано иное. Реакции контролировали с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинах Merck Kieselgel 60 F₂₅₄ для ТСХ, которые визуализировали в УФ-свете (254 или 365 нм). При необходимости анализ результатов ТСХ проводился путём нагревания пластин после погружения в следующие проявители: 5% раствор ортофосфорной кислоты в метаноле (для гликозидов); 2% водный раствор FeCl₃·6H₂O (для производных, содержащих бром или свободные фенольные гидроксилы); без нагревания пластины ТСХ помещали в камеру с NH₃ с последующей визуализацией в УФ-свете с длиной волны 365 нм (для производных коричной кислоты); 2% раствор 2,4-динитрофенилгидразина в 10% водной HCl (для альдегидов). Колоночную хроматографию проводили с использованием силикагеля (100–200 меш), *флэш*-хроматографию выполняли на хроматографе BÜCHI Reveleris X2 с использованием силикагеля FlashPure Select Silica (15 мкм), RediSep Rf Silica (15 мкм) или силикагеля FlashPure Select C18 (30 мкм). Реагенты были приобретены у Merck, Alfa Aesar и других коммерческих поставщиков и использовались без дополнительной очистки, если не указано иное. 1,2,3,4,6-Пента-О-ацетил-β-D-глюкопиранозу **1** и 1-бromo-1-дезокси-2,3,4,5-тетра-О-ацетил-α-D-глюкопиранозу (АБГ) **2** приобретали у Merck или синтезировали согласно лит.¹⁸² Растворители или реагенты очищали следующим образом: CH₂Cl₂ сушили над P₂O₅ и перегоняли над гидридом кальция; толуол перегоняли над натрием; пиридин сушили над гидроксидом калия и перегоняли; DCC соупаривали с толуолом (2 × 1 мл на 100 мг DCC); EtOAc сушили над P₂O₅ и перегоняли над свежeproкаленным K₂CO₃. Очищенные растворители хранили над молекулярными ситами 4 Å в атмосфере сухого Ar. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C регистрировали на приборе Bruker-300 MMX с частотой 300 и 75,5 МГц, соответственно, на приборе Bruker AV-400 с частотой 400 и 101 МГц, соответственно, или на Bruker Avance DMX 500 и 126 МГц, соответственно. Спектры ЯМР ¹H были откалиброваны по пикам остаточных недеитерированных растворителей: CHCl₃ (7.26 м.д.), DMSO-*d*₅, (2.50 м.д.), ацетон-*d*₅ (2.05 м.д.), CHD₂OD (3.31 м.д.). Спектры ЯМР ¹³C калибровали по сигналам растворителей: CDCl₃ (77.0

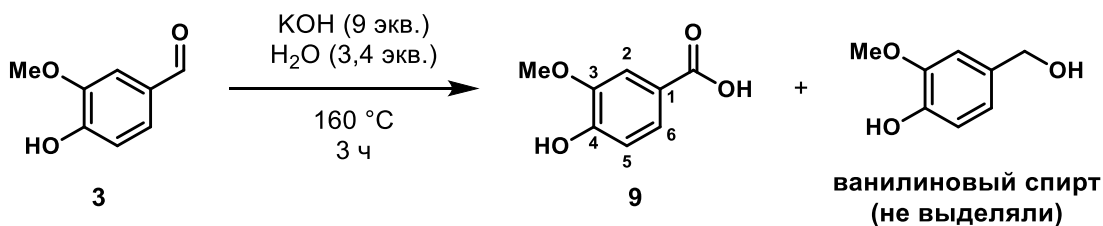
м.д.), DMSO- d_6 (39.52 м.д.), CD₃OD (49.00 м.д.). Температуры плавления измеряли на приборе BÜCHI Melting Point M-560. Удельное оптическое вращение измеряли на автоматическом компактном поляриметре ATAGO POL-1/2. УФ-спектры поглощения регистрировали на Analytic Jena SPECORD 250 plus. ИК-спектры записывали на твёрдых образцах с помощью Agilent Technologies Cary 630 FTIR, оснащённого модулем НПВО. Анализ HR-ESI-MS выполняли на спектрометре Agilent 1260/6550 iFunnel Q-TOF LC/MS.

3.1 Синтез гликозилакцепторов и ацилирующих агентов



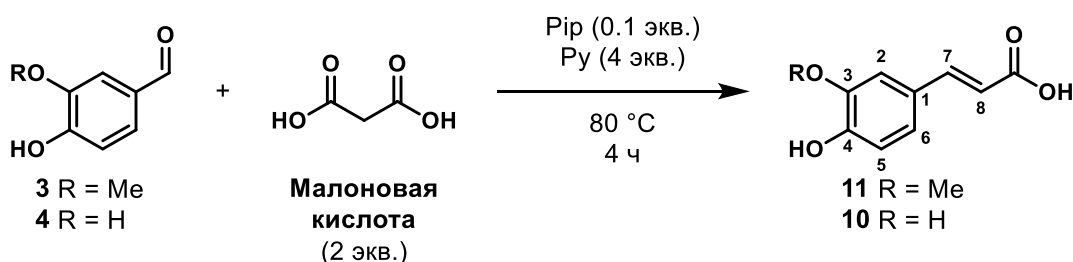
3,4-Дигидроксibenзальдгид (4, протокатеховый альдегид). К раствору ванилина **3** (5,0 г, 32 ммоль) в сухом CH₂Cl₂ при перемешивании добавляли хлорид алюминия (5,0 г, 38 ммоль) с образованием суспензии, которую затем охлаждали до 0 °С, после чего добавляли сухой пиридин (11,7 мл, 145 ммоль). Реакционную массу кипятили (45 °С) 24 ч с обратным холодильником и хлоркальциевой трубкой с сухим CaCl₂. После полной конверсии исходного вещества (контроль ТСХ, PhMe – EtOH 9:1, R_f **3** 0,33; R_f **4** 0,23, ярко-оранжевое пятно **3** и жёлто-оранжевое пятно **4** при проявлении 2,4-ДНФГ) реакционную массу охлаждали до комнатной температуры (~20–23 °С) и подкисляли водной 38% HCl до pH 2. Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Органические вытяжки объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с образованием 3,72 г (82%) жёлтого порошка протокатехового альдегида **4**, т. пл. 152–154 °С (лит.¹⁸³ 153 °С); R_f 0.23 (PhMe – EtOH 9:1, зелёное пятно при проявлении FeCl₃, жёлто-оранжевое пятно **4** при проявлении 2,4-ДНФГ). ¹H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 3.31 (br.s, 1H, OH), 7.00 (d, 1H, J 7.9, H-5), 7.35 (dd, 1H, J 1.9, J 7.9, H-6), 7.37 (d, 1H, J 1.9, H-2), 8.80 (br.s, 1H, OH), 9.78 (s, 1H, COH). ¹³C ЯМР (101 МГц, ацетон- d_6 , δ , м.д.): 115.1 (C-2), 116.1 (C-6), 125.5 (C-5), 130.9 (C-1), 146.5 (C-4),

152.4 (C-3), 191.2 (COH). Спектроскопические характеристики совпадают с литературными.^{184, 185}

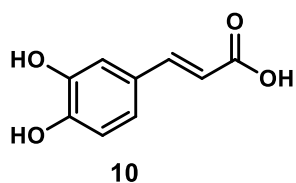


4-Гидрокси-3-метоксибензойная (ванилиновая) кислота (9). В фарфоровом стакане КОН (2,77 г, 49 ммоль) смешивали с водой (0,4 мл), разогревали до 160 °С до гелеобразного состояния, после чего добавляли ванилин **3** (1,0 г, 6,57 ммоль). Смесь окрашивалась в жёлтый цвет, и при перемешивании в течение 3 ч постепенно обесцвечивалась. После прекращения изменения цвета, реакционную массу охлаждали до комнатной температуры (~20–23 °С), разбавляли водой (2 мл) до полного растворения, подкисляли 6 н водной НСl до pH 2 и охлаждали до 0 °С на ледяной бане. Образующийся бледно-коричневый осадок отфильтровывали, промывали ледяной водой (1 л) до нейтральной среды промывной жидкости (pH 7), и высушивали при комнатной температуре (~20–23 °С) с получением 0,442 г (80%) ванилиновой кислоты **9**, т. пл. 210–213 °С (лит.¹⁸⁵ 210–213 °С); R_f 0,62 (гексан – EtOAc 1:2 с добавлением AcOH 0,05 об%, зелёный цвет при проявлении раствором FeCl₃). ¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-*d*₆, δ , м.д., *J*, Гц): 3.90 (s, 3H, OMe), 6.91 (d, 1H, *J* 8.2, H-5), 7.56 (d, 1H, *J* 1.8, H-2), 7.59 (dd, 1H, *J* 1.8, *J* 8.2, H-6), 8.44 (s, 1H, OH). ¹³C ЯМР (101 МГц, ацетон-*d*₆, δ , м.д.): 56.2 (OMe), 113.4 (C-2), 115.5 (C-6), 122.8 (C-1), 124.8 (C-5), 148.0 (C-4), 152.0 (C-3), 167.6 (CO₂H). Спектроскопические характеристики совпадают с литературными.^{183, 186}

3.1.1 Конденсация Кнёвенагеля-Дёбнера (малоновый синтез)

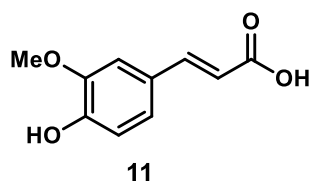


Общая методика. К раствору альдегида **3** или **4** (18 ммоль) в пиридине (5,8 мл, 72 ммоль) добавляли малоновую кислоту (3,75 г, 36 ммоль) и пиперидин (0,178 мл, 1,8 ммоль). Реакционную массу выдерживали 4 ч при 80 °С (контроль ТСХ), затем остужали до to r.t. (~20–23 °С) и выливали в 0,1 М водную HCl (12 мл). Образующийся осадок отфильтровывали, промывали 0,1 М водной HCl (200 мл), ледяной водой (750 мл) до pH 7 и высушивали при комнатной температуре (~20–23 °С).



(E)-3-(3,4-Дигидроксифенил)пропеновую (кофейную) кислоту **10** получали по общей методике из протокатехового альдегида **4** (2,5 г, 13,8 ммоль) в виде жёлтого порошка (2,2 г, 67%), т. пл. 214–217 °С (лит.¹⁸⁷ 208–209 °С); R_f 0.10 (гексан –

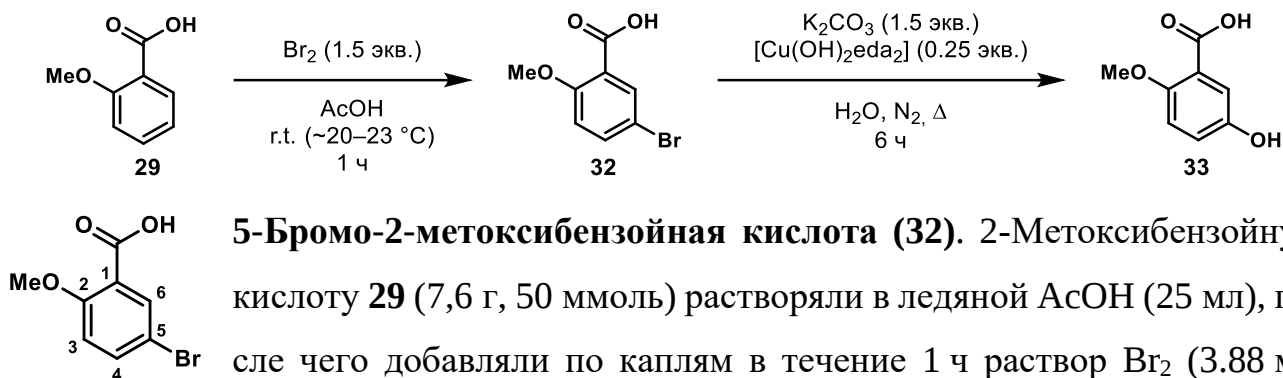
EtOAc 1:1 с добавлением AcOH 0,05 об%, жёлтая флюоресценция на 365 нм при проявлении парами NH₃, фиолетовый цвет при проявлении FeCl₃). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., *J*, Гц): 6.17 (d, 1H, *J* 15.8, H-8), 6.75 (d, 1H, *J* 7.7, H-5), 6.96 (d, 1H, *J* 7.3, H-6), 7.02 (s, 1H, H-2), 7.41 (d, 1H, *J* 15.8, H-7), 9.16 (br.s, 1H, OH), 9.55 (br.s, 1H, OH), 12.14 (br. s, 1H, CO₂H). ¹³C ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д.): 114.7 (CH, C-5), 115.2 (CH, C-2), 115.8 (CH, C-8), 121.3 (CH, C-6), 125.8 (CH, C-1), 144.7 (CH, C-7), 145.6 (C, C-3), 148.2 (C, C-4), 168.0 (C, CO₂H). Спектроскопические характеристики совпадают с литературными.^{187, 188}



(E)-3-(4-Гидрокси-3-метоксифенил)пропеновую (феруловую) кислоту (11**)** получали по общей методике из ванилина **3** (2,75 г, 18 ммоль) в виде белого порошка (3.23 г, 92%), т. пл.

160–161 °С (лит.¹⁸⁹ 168–172 °С); R_f 0.40 (гексан – EtOAc 2:3 с добавлением AcOH 0,05 об%, синяя флюоресценция на 365 нм при проявлении парами NH₃, фиолетовый цвет при проявлении FeCl₃). ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-*d*₆, δ , м.д., *J*, Гц): 3.92 (s, 3H, OMe), 6.38 (d, 1H, *J* 15.9, H-8), 6.87 (d, 1H, *J* 8.1, H-5), 7.14 (dd, 1H, *J* 1.8, *J* 8.1, H-6), 7.34 (d, 1H, *J* 1.8, H-2), 7.60 (d, 1H, *J* 15.9, H-7), 8.14 (s, 1H, OH). ¹³C ЯМР (126 МГц, ацетон-*d*₆, δ , м.д.): 56.3 (OMe), 111.3 (C-2), 116.0 (C-5), 116.1 (C-8), 123.9 (C-6), 127.5 (C-1), 145.9 (C-7), 148.8 (C-3), 150.0 (C-4), 168.2 (C-9). Спектроскопические характеристики совпадают с литературными.¹⁹⁰

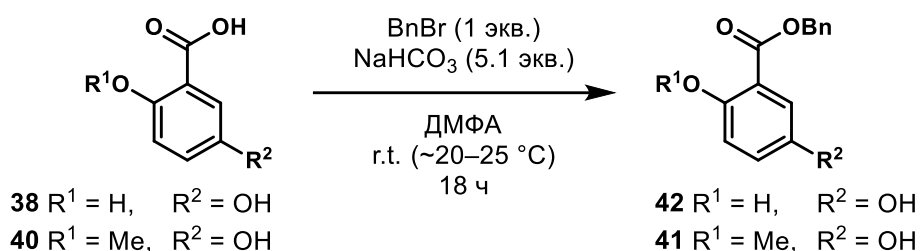
3.1.2 Синтез метилгентизиновой кислоты



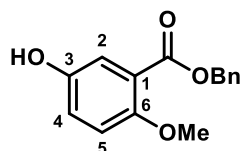
5-Гидрокси-2-метоксибензойная кислота (33). Бромид **32** (0,3 г, 1,3 ммоль) и K₂CO₃ (0,27 г, 1,9 ммоль) растворяли в воде (12 мл) под воздействием ультразвука, после чего добавляли 1 М водный раствор [Cu(OH)₂eda₂] (0,32 мл, 0,32 ммоль) и в течение 10 мин продували реакционную смесь N₂. Спустя 6 ч перемешивания и кипячения (100 °С) в инертной атмосфере раствор охлаждали и подкисляли 0.1 М водной HCl до pH 4. Реакционную смесь экстрагировали EtОАс (4 × 20 мл), органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с образованием жёлтого кристаллического осадка. После очистки на хроматографической колонке с силикагелем (PhMe – ацетон 6:1 → 1:1, с добавлением АсОН 0,05 об%) получали продукт **33** в виде беловатого порошка: 86 мг (39%), чистота > 95%; *R_f* 0,30 (гексан – EtОАс 7:2 с добавлением

AcOH 0,05 об%); т. пл. 155–156 °С (лит.¹⁷⁶ 171–173 °С из EtOAc); УФ (EtOH, λ_{max} , нм): 232, 320; ИК (ν_{max} , см⁻¹): 3426 (br), 2920, 2851, 1667, 1584, 1490, 1261, 1206, 1180, 890, 814, 749, 676; ¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-*d*₆, δ , м.д., *J*, Гц): 3.99 (s, 3H, OMe), 7.06 (dd, 1H, *J* 3.0, *J* 8.9, H-4), 7.11 (d, 1H, *J* 8.9, H-3), 7.43 (d, 1H, *J* 3.0, H-6), 8.35 (s, 1H, OH), 10.98 (s, 1H, OH); ¹³C ЯМР (101 МГц, ацетон-*d*₆, δ , м.д.): 57.5, 115.0, 118.8, 120.4, 121.9, 152.3, 152.9, 165.9. Спектроскопические характеристики совпадают с литературными.¹⁷⁶

3.1.3 Получение бензиловых эфиров салициловых кислот



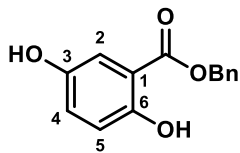
Общая методика. Фенолокислоту **38** или **40** (51 ммоль) и NaHCO₃ (22 г, 260 ммоль) растворяли в ДМФА (50 мл) и перемешивали 5 мин, после чего добавляли BnBr (6 мл, 51 ммоль). Реакционную массу перемешивали 18 ч при комнатной температуре (~20–23 °С), выливали в ледяную воду (200 мл) и перемешивали ещё 30 мин до образования осадка, который отфильтровывали и промывали ледяной водой (1 л) до нейтральной среды промывных вод (рН 7). Влажный остаток переносили в стакан, полностью растворяли в кипящем толуоле (100 мл). Образующийся верхний органический слой, тщательно отделяя от нижнего водного слоя, переливали в сухую ёмкость, в которой медленно охлаждали раствор до –20 °С. Перекристаллизованный осадок отфильтровывали, промывали охлаждённым толуолом (2 × 30 мл, –20 °С) и высушивали.



Бензил 2-метокси-5-гидроксibenзоат (41) получали из метилгентиизиновой кислоты **42** (100 мг, 0,6 ммоль) в виде белого порошка (145 мг, 94%): *R*_f 0,28 (PhMe – EtOAc 45:1, с добавлением

AcOH 0,05 об%); т. пл. 60–62 °С; УФ (EtOH, λ_{max} , нм): 238, 325; ИК (ν_{max} , см⁻¹): 3372, 2843, 1735, 1575, 1487, 1200, 1027, 784; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., *J*, Гц): 3.81 (s, 3H, OMe), 5.31 (s, 2H, CH₂), 6.84 (d, 1H, *J* 8.9, H-5), 6.98 (dd, 1H, *J* 3.0, *J* 8.9,

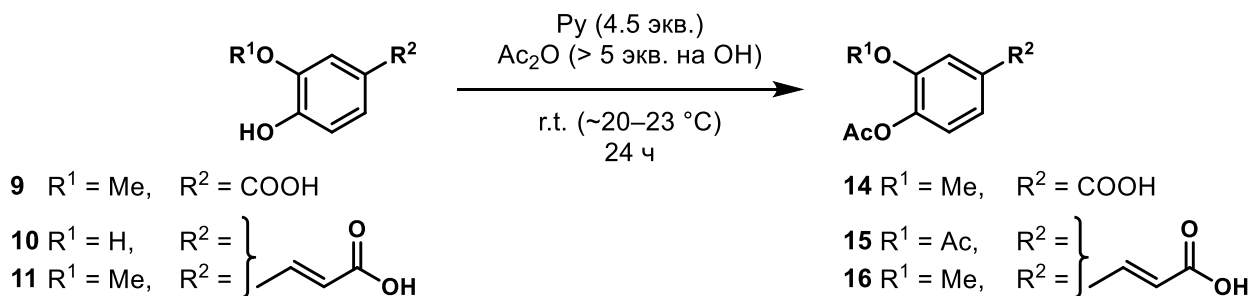
H-4), 7.26–7.42 (m, 6H, H-2); ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 56.6 (OMe), 66.7 (CH_2), 113.8 (C-5), 118.1 (C-2), 119.9 (C-1), 120.8 (C-4), 128.1 (CH, Арил), 128.1 ($2 \times \text{CH}$, Арил), 128.5 ($2 \times \text{CH}$, Арил), 135.9 (C, Арил), 149.1 (C-3), 153.6 (C-6), 165.9 (CO_2); HR-ESI-MS m/z 281.0785 (расчёт. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{Na}$, 281.0784).



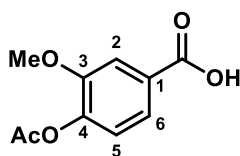
Бензил 2,5-дигидроксибензоат (42) получали из гентизиновой кислоты **38** (7,86 г, 51 ммоль) в виде белых игольчатых кристаллов (11,57 г, 93%, чистота > 95%): R_f 0,48 (PhMe – EtOH, 9:1); т. пл.

102–103 °С (лит. 104.5 °С,²³ 102–103 °С)¹⁹²; УФ (EtOH, λ_{max} , нм): 230, 290; ИК (ν_{max} , cm^{-1}): 3227 (br), 2940, 2873, 1654, 1616, 1483, 1194, 1071, 779, 695; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 5.35 (s, 2H, CH_2), 6.88 (d, 1H, J 8.9, H-5), 7.00 (dd, 1H, J 3.0, J 8.9, H-4), 7.32 (d, 1H, J 3.0, H-2), 7.36–7.41 (m, 5H, Арил), 10.39 (s, 1H, OH); ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 67.1 (CH_2), 112.1, 114.8, 118.5, 124.2, 128.2 ($2 \times \text{CH}$), 128.6, 128.7 ($2 \times \text{CH}$), 135.1, 147.7, 155.7, 169.5. Спектроскопические характеристики совпадают с литературными.^{23, 193}

3.1.4 Ацелирование фенолокислот и бензиловых эфиров

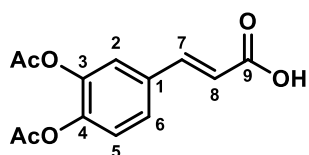


Общая методика. Пиридин (1 мл, 12 моль) при перемешивании добавляли к суспензии кислоты **9–11** (2,78 ммоль) в уксусном ангидриде (5 мл, 53 ммоль). По окончании реакции через 24 ч смесь при интенсивном перемешивании выливали в 10% водную H_2SO_4 (20 мл) и охлаждали до 0 °С на ледяной бане до образования белого осадка, который затем отфильтровывали и промывали ледяной водой (500 мл) до нейтральной реакции промывных вод (pH 7).



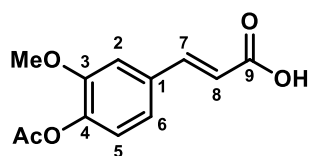
4-Ацетокси-3-метоксибензойную кислоту (14) синтезировали из ванилиновой кислоты **4** (0,467 г, 2,2 ммоль), в виде белого порошка, 0,550 г (88%), т. пл. 134–137 °С (лит. ¹⁹⁴ 140–142 °С); R_f 0,55

(гексан – EtOAc 1:1, с добавлением AcOH 0,05 об%, коричневый цвет при проявлении FeCl_3 после нагревания). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 2.35 (s, 3H, CH_3 , Ac), 3.91 (s, 3H, OMe), 7.14 (d, 1H, J 8.2, H-5), 7.71 (d, 1H, J 1.7, H-2), 7.76 (dd, 1H, J 1.7, J 8.2, H-6). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 20.7 (CH_3 , Ac), 56.1 (OMe), 113.8 (C-2), 122.9 (C-5), 123.4 (C-6), 127.8 (C-1), 144.3 (C-4), 151.1 (C-3), 168.5 (CO_2H), 171.1 (CO_2 , Ac). Спектроскопические характеристики совпадают с литературными.¹⁹⁴



(E)-3-(3,4-Диацетоксифенил)пропеновую кислоту (15) синтезировали из кофейной кислоты **10** (400 мг, 2,22 ммоль) в виде желтоватого порошка, с выходом 71% (0,410 г), т. пл.

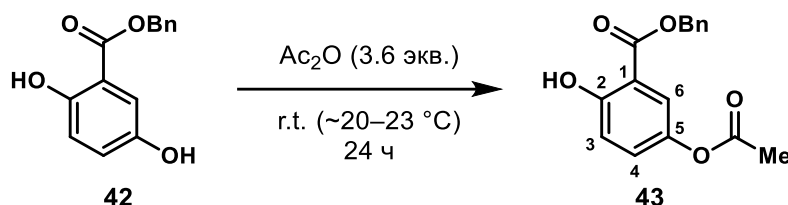
196–197 °C (лит.¹⁹⁵ 198–200 °C); R_f 0,30 (гексан – EtOAc 1:1, с добавлением AcOH 0,05 об%, синяя флуоресценция при 365 после проявления NH_3 , фиолетовый цвет при проявлении FeCl_3 и нагревании). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 2.28 (s, 3H, CH_3 , Ac), 2.29 (s, 3H, CH_3 , Ac), 6.53 (d, 1H, J 16.0, H-8), 7.31 (d, 1H, J 8.2, H-5), 7.60 (s, 1H, H-2), 7.61 (d, 1H, J 8.2, 2.0, H-6, перекрывается с пиком H-2), 7.66 (d, 1H, J 16.0, H-7). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 20.46 (CH_3 , Ac), 20.51 (CH_3 , Ac), 120.3 (C-2), 123.8 (C-5), 125.0 (C-6), 127.3 (C-8), 134.1 (C-1), 143.7 (C-7), 143.8 (C-3), 144.9 (C-4), 167.5 (C-9), 168.6 (CO_2 , Ac), 168.7 (CO_2 , Ac). Спектроскопические характеристики совпадают с литературными.¹⁹⁶



(E)-3-(4-Ацетокси-3-метоксифенил)пропеновую кислоту (16) синтезировали из феруловой кислоты **11** (0,293 г, 1,51 ммоль) в виде белого порошка с выходом 80% (0,285 г),

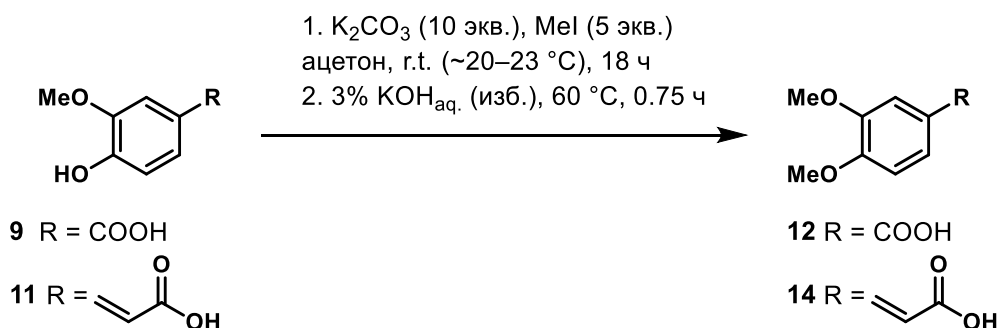
т. пл. 193–196 °C (лит.¹⁹⁷ 197–201 °C); R_f 0,40 (гексан – EtOAc 2:3 с добавлением AcOH 0,05 об%, синяя флуоресценция при 365 после обработки парами NH_3 , фиолетовый цвет при проявлении FeCl_3 и нагревании). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д., J , Гц): 2.26 (s, 3H, CH_3 , Ac), 3.82 (s, 3H, OMe), 6.59 (d, 1H, J 16.0, H-8), 7.12 (d, 1H, J 8.0, H-5), 7.26 (d, 1H, J 8.0, H-6), 7.48 (s, 1H, H-2), 7.57 (d, 1H, J 16.0, H-7), 12.42 (s, 1H, OH). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 20.4 (CH_3 , Ac), 56.0 (OMe), 111.8 (C-2), 119.6 (C-8), 121.4 (C-6), 123.2 (C-5), 133.3 (C-1), 140.8 (C-4), 143.4 (C-7),

151.2 (C-3), 167.7 (C-9), 168.5 (CO₂, Ac). Спектроскопические характеристики совпадают с литературными.^{197, 198}



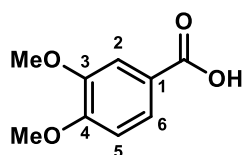
Бензил 5-ацетокси-2-гидроксibenзоат (43). Бензил гентизиат **42** (4.88 г, 20 ммоль) растворяли в Ac₂O (6.8 мл, 72 ммоль), реакционную массу перемешивали 24 ч при комнатной температуре (~20–23 °C), растворитель удаляли *in vacuo*, остаток очищали на хроматографической колонке с силикагелем (PhMe – EtOAc 1:0→7:1, с добавлением AcOH 0,05 об%) с образованием после упаривания элюента белого порошка продукта **37** (4,75 г, 83%, чистота > 95%): *R_f* 0,88 (PhMe – EtOAc 20:1, с добавлением AcOH 0,05 об%); т. пл. 55–56 °C; УФ (EtOH, λ_{max} , нм): 237, 314; ИК (ν_{max} , см⁻¹): 3201 (br), 3073, 1758, 1671, 1485, 1204, 743, 681; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., *J*, Гц): 2.27 (s, 3H, CH₃, Ac), 5.37 (s, 2H, CH₂), 6.99 (d, 1H, *J* 9.0, H-6), 7.19 (dd, 1H, *J* 2.9, *J* 9.0, H-5), 7.37–7.45 (m, 5H, Арил), 7.57 (d, 1H, *J* 2.9, H-3), 10.68 (s, 1H, OH); ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 20.9 (CH₃, Ac), 67.3 (CH₂), 112.3 (C-2), 118.4 (C-6), 122.1 (C-3), 128.4 (2 × CH, Арил), 128.6 (2 × CH, Арил), 128.7 (CH, Арил), 129.5 (C-5), 134.9 (C, Арил), 142.3 (C-4), 159.4 (C-1), 169.2 (CO₂), 169.7 (CO₂, Ac).

3.1.5 Метилирование фенолокислот и бензиловых эфиров



Общая методика. Кислоту **9** или **11** (3,2 ммоль) сушили *in vacuo* 1 ч, помещали под N₂, растворяли в сухом ацетоне (30 мл), добавляли последовательно свежепрокаленный K₂CO₃ (4,42 г, 32 ммоль, 10 экв.) и MeI (1 мл, 16 ммоль, 5 экв.). В

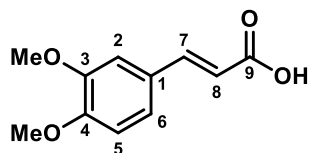
инертной атмосфере реакцию перемешивали 18 ч, после чего добавляли к смеси MeOH (6 мл) и перемешивали ещё 30 мин. Растворители упаривали *in vacuo*, остаток суспендировали в воде (50 мл), экстрагировали CH₂Cl₂ (3 × 30 мл), который затем осушали над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Остаток растворяли в 3% водном KOH (50 мл) при перемешивании и нагревании до 60 °C в течение 40 мин, подкисляли 5% водной HCl (50 мл) до pH 3 до образования осадка, который отфильтровывали и промывали водой до нейтральной реакции промывных вод (pH 7).



3,4-Диметоксибензойная кислота (14) синтезировали из ванилиновой кислоты **4** (0,54 г, 3,2 ммоль) в виде белого порошка 0,215 г, 36%. R_f 0,10 (гексан – EtOAc 2:1, с добавлением AcOH 0,05 об%).

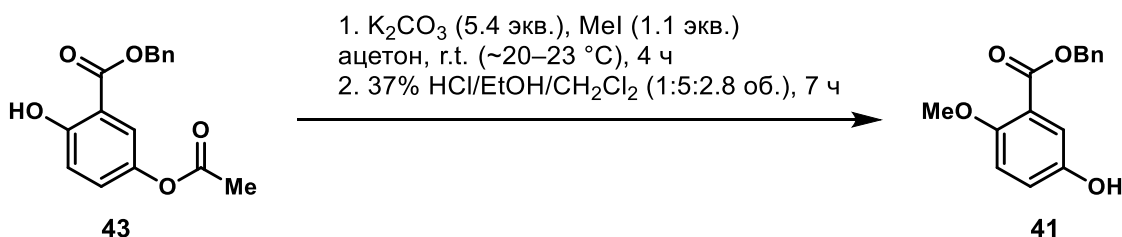
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., J , Гц): 3.79 (s, 3H, OMe), 3.82 (s, 3H, OMe), 7.04 (d, 1H, J 8.4, H-5), 7.43 (d, 1H, J 1.7, H-2), 7.56 (dd, 1H, J 1.7, J 8.4, H-6), 12.67 (br.s, 1H, OH). ¹³C ЯМР (126 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д.): 55.4 (OMe), 55.7 (OMe), 111.0 (C-5), 111.9 (C-2), 123.0 (C-1), 123.2 (C-6), 148.3 (C-3), 152.6 (C-4), 167.1 (CO₂).

Спектроскопические характеристики совпадают с литературными.^{199, 200}



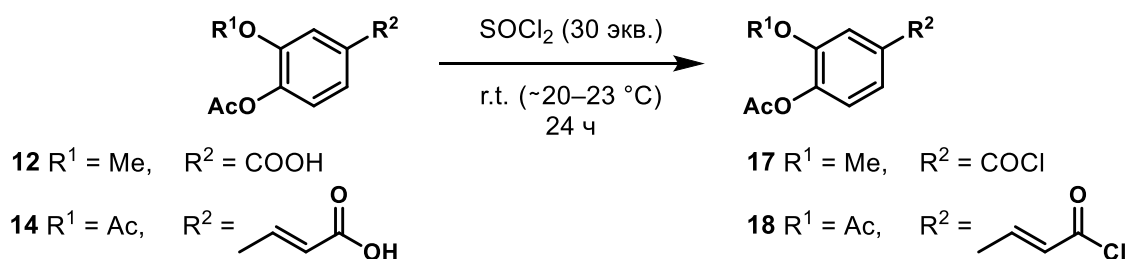
(E)-3-(3,4-Диметоксифенил)пропеновую кислоту (15) синтезировали из феруловой кислоты **11** в виде белого порошка, 0,511 г, 77%. R_f 0,29 (гексан – EtOAc 2:1, синяя флуоресценция

при облучении 365 после обработки парами NH₃). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., J , Гц): 3.80 (s, 3H, OMe), 3.81 (s, 3H, OMe), 6.45 (d, 1H, J 15.9, H-8), 6.98 (d, 1H, J 8.3, H-5), 7.21 (dd, 1H, J 1.8, J 8.3, H-6), 7.32 (d, 1H, J 1.8, H-2), 7.53 (d, 1H, J 15.9, H-7), 12.21 (br.s, 1H, OH). ¹³C ЯМР (126 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д.): 55.5 (OMe), 55.6 (OMe), 110.3 (C-5), 111.5 (C-2), 116.7 (C-8), 122.6 (C-6), 127.0 (C-1), 144.1 (C-7), 149.0 (C-3), 150.8 (C-4), 167.9 (CO₂H). Спектроскопические характеристики совпадают с литературными.¹⁹⁹



Бензил 5-гидрокси-2-метоксибензоат (34). Моноацетат **37** (5.7 г, 20 ммоль), продували N_2 , растворяли в сухом ацетоне (100 мл), добавляли последовательно свежепрокаленный K_2CO_3 (15 г, 108 ммоль) и MeI (1,37 мл, 22 ммоль). Смесь кипятили при перемешивании 4 ч до полной конверсии субстрата. Ацетон упаривали *in vacuo*, остаток растворяли в CH_2Cl_2 (50 мл) и промывали водным 1 М NaOH (2×50 мл) и водой (2×50 мл), водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (2×30 мл). Объединённые органические вытяжки высушивали над Na_2SO_4 и фильтровали. Твёрдый остаток промывали CH_2Cl_2 (4×10 мл), объединяли фильтраты, концентрировали их и высушивали досуха *in vacuo*. Остаток очищали на хроматографической колонке с силикагелем (PhMe – EtOAc 1:0→9:1, с добавлением AcOH 0,05 об%). Образовавшуюся после упаривания элюента бесцветную маслянистую жидкость метилированного промежуточного продукта (R_f 0,49 PhMe – EtOAc 45:1, с добавлением AcOH 0,05 об%); HR-ESI-MS m/z 323.0891 (расчёт. $C_{17}H_{16}O_5Na$, 323.0890)) растворяли в смеси EtOH и $CHCl_3$ (35 мл, 9:5 об.) с добавлением 37% водной HCl (4.5 мл). Реакционную смесь перемешивали 7 ч при комнатной температуре (~ 20 – 23 °C), смесь растворителей концентрировали *in vacuo*, остаток растворяли в толуоле (50 мл) и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (2×50 мл), водный слой экстрагировали толуолом (2×30 мл). Органические вытяжки объединяли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали *in vacuo*. Остаток очищали на хроматографической колонке с силикагелем (PhMe – EtOAc 1:0→75:25, с добавлением AcOH 0,05 об%) с образованием после удаления элюента белого порошка продукта **34** (4,12 г, 80%, чистота 94%).

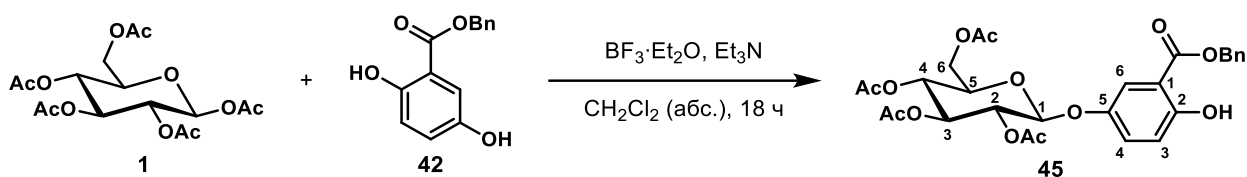
3.1.6 Получение хлорангидридов карбоновых кислот



Общая методика. Кислоту **12** или **14** (0,4 ммоль) растворяли в SOCl_2 (0,6 мл, 12 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре ($\sim 20\text{--}23\text{ }^\circ\text{C}$) 24 ч. Тионилхлорид соупаривали с сухим толуолом (5×2 мл) *in vacuo* до образования 4-ацетокси-3-метоксибензоилхлорида **17** или (*E*)-3-(3,4-диацетоксифенил)пропеноилхлорида **18**, соответственно с количественными выходами в виде бесцветных кристаллов, которые использовались в последующем без дополнительной очистки.

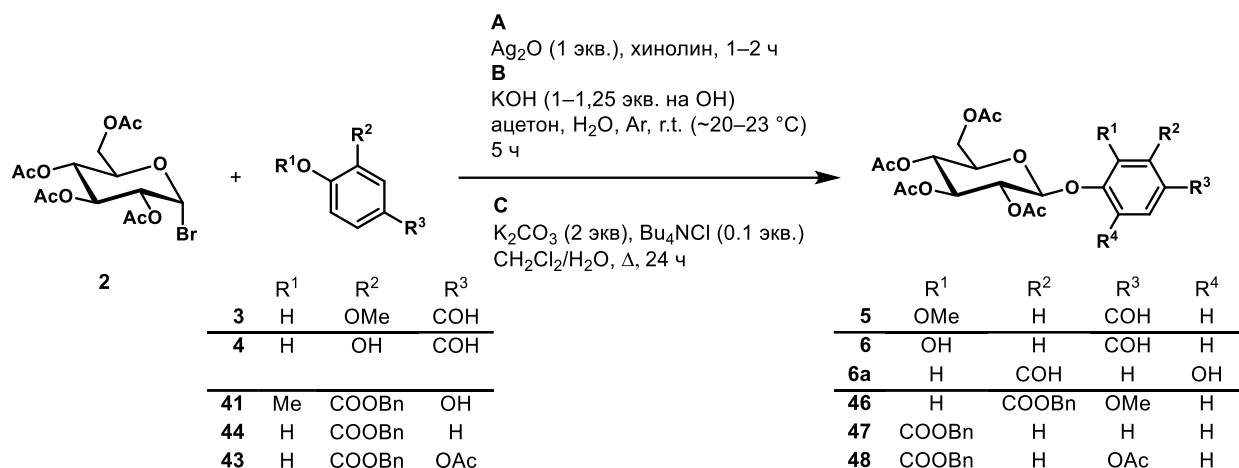
3.2 Синтез арилглюкозидов

3.2.1 Гликозилирование фенолов



Бензил 2-гидрокси-5-(2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- β -*D*-глюкопиранозилокси)бензоат (45). Бензил гентизиат **42** (1,013 г, 4,15 ммоль) и пентаацетат β -*D*-глюкозы **1** (2,56 г, 6,57 ммоль) растворяли в сухом CH_2Cl_2 (30 мл) в атмосфере N_2 , после чего последовательно добавляли Et_3N (0,460 мл, 3,3 ммоль) и $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1,96 мл, 16,4 ммоль). Реакционную массу перемешивали 18 ч при комнатной температуре ($\sim 20\text{--}23\text{ }^\circ\text{C}$), после чего взбалтывали с насыщенным водным раствором NaHCO_3 (50 мл) отделяли органический слой, а водный экстрагировали CH_2Cl_2 (3×50 мл). Объединённые органические вытяжки высушивали над Na_2SO_4 , упаривали *in vacuo*. Остаток перекристаллизовывали из кипящего EtOH с образованием белого кристаллического продукта **38** (1,66 г, 70%, чистота $> 95\%$): R_f 0,44 (PhMe – EtOH 18:1); т. пл. $105\text{--}106\text{ }^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{26} -5.9$ (с 0,49, CHCl_3); УФ (EtOH, λ_{max} , нм): 238, 324; ИК (ν_{max} , cm^{-1}): 3142, 2972, 1750, 1677, 1485, 1202, 1038, 836, 788, 701. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 2.02, 2.03, 2.03, 2.03 (s, $4 \times 3\text{H}$, Ac), 3.76 (ddd, 1H, J 2.0, J 4.6, J 9.8, H-5_{Glc}), 4.06 (dd, 1H, J 2.0, J 12.3, H-6a_{Glc}), 4.27 (dd, 1H, J 4.6, J 12.3, H-6b_{Glc}), 4.94 (d, 1H, J 7.4, H-1_{Glc}), 5.16 (dd~t, 1H, J 9.5, H-4_{Glc}), 5.19–5.29 (m, 2H, H-2_{Glc}, H-3_{Glc}), 5.37 (s, 2H, CH_2), 6.91 (d, 1H, J 9.0, H-3), 7.16 (dd, 1H, J 2.9, J 9.0, H-4), 4.37–7.44 (m, 5H, Арил), 7.47 (d, 1H, J 2.9, H-6), 10.48 (s, 1H, OH). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 20.56, 20.59, 20.61 ($4 \times \text{CH}_3$, Ac), 61.6 (C-4), 67.2 (CH_2), 68.0

(C-4_{Glc}), 71.1 (C-2_{Glc} или C-3_{Glc}), 72.0 (C-5_{Glc}), 72.6 (C-2_{Glc} или C-3_{Glc}), 100.3 (C-1_{Glc}), 112.2 (C-1), 118.2 (C-6), 118.5 (C-3), 126.5 (C-4), 128.3 (2 × CH, Арил), 128.7 (CH, Арил), 128.7 (2 × CH, Арил), 135.0 (C, Арил), 148.9 (C-2), 158.0 (C-5), 169.2, 169.3, 169.3, 170.2, 170.5 (5 × CO₂, Ac). HR-ESI-MS *m/z* 597.1577 (расчёт. C₂₈H₃₀O₁₃Na, 597.1579).

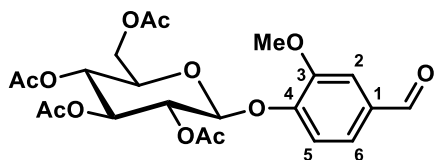


Метод А. Гликозилирование по Кёнигсу-Кнорру. Общая методика. Измельчённый Ag₂O (1,409 г, 6,08 ммоль) суспендировали в хинолине (1,75 мл, 14,81 ммоль), добавляли фенол (**3**, **41**, **43** или **44**) (6,08 ммоль), АБГ **2** (2,5 г, 6,08 ммоль) и перемешивали. Реакционная масса саморазогревалась, после чего остывала до комнатной температуры (~20–23 °C). По истечении 1–2 ч смесь разбавляли CH₂Cl₂ (10 мл) и пропускали через короткую колонку с силикагелем (10 г), промывая CH₂Cl₂ (750 мл) до окончания экстракции глюкозилированного фенола (контроль на пластинах ТСХ без элюирования: проявление на 254 нм, 5% спиртовой H₃PO₄ при нагревании). Растворитель упаривали *in vacuo*, остаточную маслянистую жидкость выливали в 10% водную H₂SO₄ (300 мл), перемешивали 15 мин на ледяной бане (0 °C). Образующийся осадок отфильтровывали, промывали 10% водной H₂SO₄ (250 мл), водой (700 мл) до нейтрализации промывных вод (pH 7), и высушивали *in vacuo*.

Метод В. Гликозилирование по Михаэлю. Общая методика. К раствору АБГ **2** (3,0 г, 7,0 ммоль) и альдегида **3** (8,4 ммоль) или **4** (7,0 ммоль) в ацетоне (15 мл) под инертной атмосферой Ar и перемешивании добавляли водный 2,05 М раствор КОН (1–1,25 экв. на OH-группу фенола). После перемешивания в течение

5 ч при комнатной температуре ($\sim 20\text{--}23\text{ }^{\circ}\text{C}$) ацетон упаривали *in vacuo*, остаток растворяли в воде (20 мл) и подкисляли 1 М водной HCl до pH 2 и выпадения осадка, который отфильтровывали, промывали водой (200 мл) до нейтральной реакции среды промывных вод (pH 7).

Метод С. Двухфазное гликозилирование. Общая методика. К раствору АБГ **2** (1 г, 2,4 ммоль) и альдегида **3** или **4** (2,4 ммоль) в CH_2Cl_2 (8 мл) в инертной атмосфере Ag при перемешивании добавляли водный раствор K_2CO_3 (0,672 г, 2,4 ммоль, 6 мл). После перемешивания в течение 30 ч при $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ реакционную массу остужали до комнатной температуры ($\sim 20\text{--}23\text{ }^{\circ}\text{C}$), разбавляли CH_2Cl_2 (10 мл), отделяли органическим слой, промывали водой (3×30 мл) до нейтральной реакции промывных вод (pH 7) и насыщенным водным раствором NaCl (30 мл).

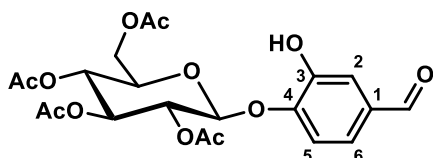


4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-Д-глюкопиранозилокси)-3-метоксибензальдегид (5**)** получали из ванилина **3** (*метод А* 0,925 г, 6,08 ммоль, 1,0 экв.; *метод В* 1,59 г, 10,45 ммоль, 1,2 экв.;* *метод С* 0,374 г, 2,43 ммоль, 1 экв.) в виде белого порошка. По *методу А* получали 2,39 г, (82%). По *методу В* после дополнительного промывания твёрдого остатка водным раствором 1 М NaOH (500 мл) до обесцвечивания промывных вод от остатков ванилина **3**, водой до нейтральной реакции среды промывных вод (pH 7) получали 2,85 г (68%). По *методу С* после дополнительной перекристаллизации из EtOH (1 мл) получали 0,708 г (60%). Т. пл.

$134\text{--}137\text{ }^{\circ}\text{C}$ (лит.²⁰¹ $136,1\text{--}137,3\text{ }^{\circ}\text{C}$); R_f 0,40 (гексан – EtOAc 1:2, светло-оранжевый цвет при проявлении 2,4-ДНФГ, тёмно-фиолетовый цвет при прокаливании с 5% спиртовой H_3PO_4); $[\alpha]_D^{20} -45.7$ (с 2,5 CHCl_3); ИК ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3009, 2946, 1752, 1737, 1694, 1590, 1509, 1376, 1208, 1027; УФ (MeOH, $\lambda_{\max}$, нм): 307, 267, 225. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 2.03 (s, 3H, CH_3 , Ac), 2.04 (s, 3H, CH_3 , Ac), 2.06 (s, 3H, CH_3 , Ac), 2.07 (s, 3H, CH_3 , Ac), 3.84 (ddd, 1H, J 2.3, J 5.1, J 9.8, H-5_{Glc}), 3.88 (s, 3H, OMe), 4.18 (dd, 1H, J 2.3, J 12.3, H-6a_{Glc}), 4.27 (dd, 1H, J 5.1, J 12.3, H-6b_{Glc}), 5.04–5.12 (m, 1H, H-1_{Glc}), 5.12–5.21 (m, 1H, H-4_{Glc}), 5.25–5.35 (m, 2H, H-2, H-3_{Glc}), 7.20 (d,

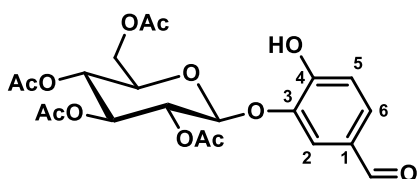
* Подробнее *метод В* см. ниже Шаг 1 в разделе 3.3.

^1H , J 7.9, H-5), 7.41 (d, 2H, J 7.9, H-6), 7.42 (s, 1H, H-2), 9.88 (s, 1H, COH). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 20.56, 20.57, 20.59, 20.66 ($4 \times \text{CH}_3$, Ac), 56.0 (OMe), 61.8 (C-6_{Glc}), 68.1 (C-4_{Glc}), 70.9 (H-2_{Glc}), 72.2 (H-5_{Glc}), 72.3 (H-3_{Glc}), 99.7 (C-1_{Glc}), 110.6 (H-2), 118.1 (H-5), 125.3 (H-6), 132.7 (C-1), 150.9 (C-4), 151.0 (C-3), 169.2, 169.4, 170.2, 170.5 ($4 \times \text{CO}_2$, Ac), 190.9 (COH). Спектроскопические характеристики совпадают с литературными.^{115, 201}



3-гидрокси-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозилокси)бензальдегид (6) получали из протокатехового альдегида **4** в виде белого порошка (по

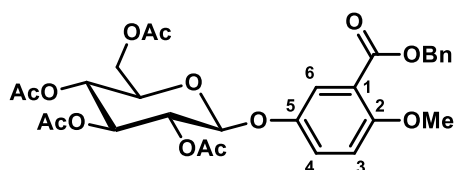
методу А — 0.595 г (44%); по методу С после дополнительной *флэш*-хроматографии на силикагеле (гексан—этилацетат 1:0→3:1→0:1) — 0.118 г (10%); т. пл. 180–182 °С (лит.²⁰² 179–183,5 °С); R_f 0,40 (PhMe – EtOH 9:1 жёлто-оранжевое окрашивание при проявлении 2,4-ДНФГ, тёмно-зелёный цвет при проявлении FeCl_3 без нагрева и чёрно-коричневый при нагревании, тёмно-фиолетовый цвет при прокаливании с 5% спиртовой H_3PO_4); $[\alpha]_D^{20}$ –31.8 (с 1,0 CHCl_3); ИК (ν_{max} , cm^{-1}): 3366 br, 2946, 1737, 1692, 1688, 1598, 1363, 1222, 1035; УФ (MeOH, λ_{max} , нм): 313, 268, 227. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 2.05 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$, Ac), 2.09 (s, 3H, CH_3 , Ac), 2.10 (s, 3H, CH_3 , Ac), 3.92 (ddd, 1H, J 2.0, J 5.3, J 9.6, H-5_{Glc}), 4.19 (dd, 1H, J 2.0, J 12.4, H-6a_{Glc}), 4.31 (dd, 1H, J 5.3, J 12.4, H-6b_{Glc}), 5.09 (d, 1H, J 7.5, H-1_{Glc}), 5.16 (dd~t, 1H, J 9.6, H-4_{Glc}), 5.28 (dd, 1H, J 7.5, 9.6, H-2_{Glc}), 5.35 (dd~t, 1H, J 9.6, H-3_{Glc}), 7.08 (d, 1H, J 8.2, H-5), 7.39 (d, 1H, J 8.2, H-6), 7.45 (s, 1H, H-2), 9.86 (s, 1H, COH). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 20.5, 20.6, 20.6, 20.8 ($4 \times \text{CH}_3$, Ac), 61.6 (C-6_{Glc}), 68.0 (C-4_{Glc}), 71.3 (C-2_{Glc}), 71.8 (C-3_{Glc}), 72.4 (C-5_{Glc}), 100.1 (C-1_{Glc}), 115.7 (C-5), 116.5 (C-2), 123.0 (C-6), 133.1 (C-1), 147.2 (C-3), 148.6 (C-4), 169.4, 170.0, 170.3, 170.5 ($4 \times \text{CO}_2$, Ac), 190.9 (COH). Спектроскопические характеристики совпадают с литературными.²⁰²



4-гидрокси-3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозилокси)бензальдегид (6a) получали из протокатехового альдегида **4** по методу С при очистке **6** путём

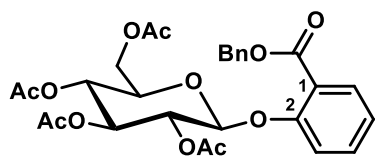
флэш-хроматографии в следующей фракции в виде белого порошка (0,233 г; 15%):

R_f 0.17 (гексан – EtOAc 1:1, жёлтое окрашивание при проявлении 2,4-ДНФГ, слабо-зелёный цвет при проявлении FeCl_3 без нагрева и бледно-серый при нагревании, тёмно-серый цвет при прокаливании с 5% спиртовой H_3PO_4). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 3.94 (ddd, 1H, J 9.7, J 5.6, J 2.0, H-5 $_{\text{Glc}}$), 4.16 (dd, 1H, J 12.2, J 2.0, H-6a $_{\text{Glc}}$), 4.29 (dd, 1H, J 12.2 Гц, J 5.6, H-6b $_{\text{Glc}}$), 5.19 (d, 1H, J 7.6, H-1 $_{\text{Glc}}$), 5.21–5.33 (m, 3H, H-2, H-3, H-4 $_{\text{Glc}}$), 7.20 (d, 1H, J 8.3, H-5), 7.54 (dd, 1H, J 8.3, J 1.6, H-6), 7.62 (d, 1H, J 1.6, H-2), 9.88 (s, 1H, COH).



Бензил 5-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозилокси)-2-метоксибензоат (46) получали методом А из фенола **41** (1,0 г, 3,9 ммоль) и выделяли в

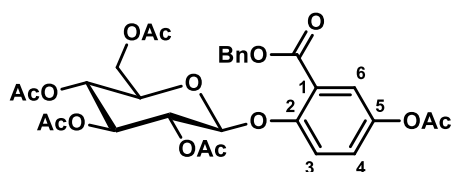
виде белых кристаллов (1,69 г, 78%, чистота >95%): R_f 0,52 (PhMe – EtOH, 9:1); т. пл. 103–105 °С (лит.²⁸ 116–118 °С); $[\alpha]_D^{26}$ –10.3 (c 0,60, CHCl_3); УФ (EtOH, λ_{max} , нм): 209, 237, 308; ИК (ν_{max} , cm^{-1}): 2968, 1751, 1733, 1498, 1375, 1206, 1069, 1039, 825, 746, 699; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 2.02, 2.03, 2.04, 2.04 (s, 4 × CH_3 , Ac), 3.78 (ddd, 1H, J 2.3, J 5.0, J 9.9, H-5 $_{\text{Glc}}$), 3.86 (s, 3H, OMe), 4.08 (dd, 1H, J 2.3, J 12.3, H-6a $_{\text{Glc}}$), 4.26 (dd, 1H, J 5.0, J 12.3, H-6b $_{\text{Glc}}$), 4.97 (d, 1H, J 7.5, H-1 $_{\text{Glc}}$), 5.15 (dd~t, 1H, J 9.5, H-4 $_{\text{Glc}}$), 5.24 (m, 2H, H-2 $_{\text{Glc}}$, H-3 $_{\text{Glc}}$), 5.33 (s, 2H, CH_2), 6.90 (d, 1H, J 9.0, H-3), 7.13 (dd, 1H, J 3.1, J 9.0, H-4), 7.32–7.45 (m, 5H, Арил), 7.47 (d, 1H, J 3.0, H-6); ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 20.55, 20.57, 20.59, 20.61 (4 × CH_3 , Ac), 56.5 (OMe), 61.7 (C-6 $_{\text{Glc}}$), 66.7 (CH_2), 68.0 (C-4 $_{\text{Glc}}$), 71.1 (C-2 $_{\text{Glc}}$ или C-3 $_{\text{Glc}}$), 72.0 (C-5 $_{\text{Glc}}$), 72.6 (C-2 $_{\text{Glc}}$ или C-3 $_{\text{Glc}}$), 100.0 (C-1 $_{\text{Glc}}$), 113.3 (C-3), 120.4 (C-1), 120.5 (C-4), 123.2 (C-6), 128.0 (2 × CH, Арил), 128.2 (CH, Арил), 128.5 (2 × CH, Арил), 135.9 (C, Арил), 149.9 (C-2), 155.6 (C-5), 165.2 (CO_2), 169.3, 169.3, 170.2, 170.6 (4 × CO_2 , Ac); HR-ESI-MS m/z 611.1737 (расчёт. $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_{13}\text{Na}$, 611.1735).



Бензил 2-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозилокси)бензоат (47) получали методом А из фенола **44** (1,0 г, 4,4 ммоль) в виде белых кристаллов (1,87 г, 80%,

чистота > 95%): R_f 0,54 (гексан – EtOAc, 1:1); т. пл. 107–108 °С; $[\alpha]_D^{26}$ –74.2 (c 0,59, CHCl_3); УФ (EtOH, λ_{max} , нм): 227, 284. ИК (ν_{max} , cm^{-1}): 2967, 1753, 1730, 1374, 1223, 1038, 761; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 2.04, 2.05 (s, 4 × CH_3 , Ac), 3.85

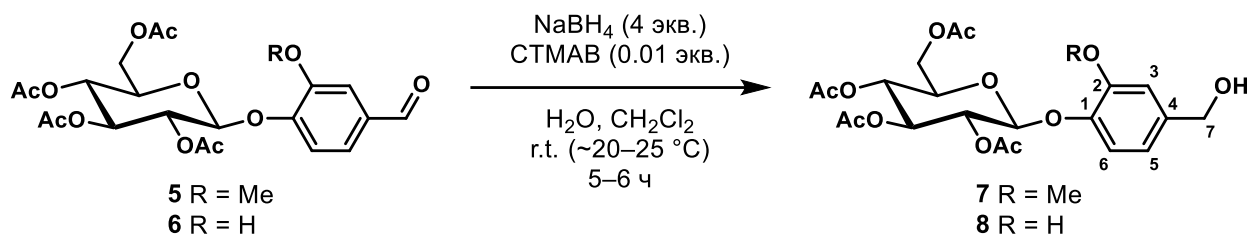
(ddd, 1H, J 2.2, J 4.8, J 7.0, H-5_{Glc}), 4.17 (d, 1H, J 12.2, H-6a_{Glc}), 4.27 (d, 1H, J 12.2, H-6b_{Glc}), 5.10 (d, 1H, J 6.8, H-1_{Glc}), 5.16 (dd~t, 1H, J 9.2, H-4_{Glc}), 5.26–5.35 (m, 4H, H-2_{Glc}, H-3_{Glc}, CH₂), 7.11–7.17 (m, 2H, CH, Арил), 7.26–7.44 (m, 6H, Ar, CH, Арил), 7.75 (d, 1H, J 7.5, CH, Арил); ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 20.6, 20.6, 20.6 (4 $\times$ CH₃, Ac), 61.9 (C-6_{Glc}), 66.6 (CH₂), 68.2 (C-4_{Glc}), 70.7 (C-2_{Glc} или C-3_{Glc}), 72.0 (C-5_{Glc}), 72.6 (C-2_{Glc} или C-3_{Glc}), 99.7 (C-1_{Glc}), 117.5 (CH, Арил), 122.6 (C-2), 123.2 (CH, Арил), 128.1 (CH, Арил), 128.2 (2 $\times$ CH, Арил), 128.5 (2 $\times$ CH, Арил), 131.1 (CH, Арил), 133.0 (CH, Арил), 136.0 (C, Арил), 155.7 (C-1), 165.3 (CO₂), 169.4, 169.4, 170.2, 170.5 (4 $\times$ CO₂, Ac); HR-ESI-MS m/z 581.1624 (расчёт. C₂₈H₃₀O₁₂Na, 581.1629).



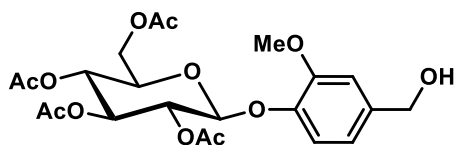
Бензил 5-ацетокси-2-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-Д-глюкопиранозилокси)бензоат (48) получали по методу А из фенола **43** (0,45 г, 1,6 ммоль) и выделяли в

виде белых кристаллов (0,69 мг, 70%, чистота >95%): R_f 0,83 (PhMe – EtOH, 9:1); т. пл. 113–114 °С (лит.¹⁹³ 117–118 °С); $[\alpha]_D^{26}$ –17.9 (с 0,39, CHCl₃); УФ (EtOH, λ_{max} , нм): 230, 290; ИК (ν_{max} , см^{–1}): 2943, 1731, 1493, 1207, 1032, 751, 696; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J , Гц): 2.03, 2.04, 2.04, 2.06, 2.28 (s, 5 $\times$ CH₃, Ac), 3.81 (ddd, 1H, J 2.0, J 5.2, J 9.2, H-5_{Glc}), 4.15 (dd, 1H, J 2.0, J 12.2, H-6a_{Glc}), 4.26 (dd, 1H, J 5.2, J 12.2, H-6b_{Glc}), 5.06 (d, 1H, J 7.2, H-1_{Glc}), 5.15 (dd~t, 1H, J 9.2, H-4_{Glc}), 5.24–5.33 (m, 4H, CH₂, H-2_{Glc}, H-3_{Glc}), 7.15–7.20 (m, 2H, H-3, H-4), 7.31–7.42 (m, 5H, Арил), 7.48–7.49 (m, 1H, H-6); ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 20.57, 20.58, 20.7, 20.9 (5 $\times$ CH₃, Ac), 61.8 (C-6_{Glc}), 66.8 (CH₂), 68.2 (C-4_{Glc}), 70.7 (C-2_{Glc}), 72.0 (C-5_{Glc}), 72.6 (C-3_{Glc}), 100.0 (C-1_{Glc}), 119.2 (C-3), 123.4 (C-1), 124.1 (C-6), 126.3 (C-4), 128.2 (CH, Арил), 128.3 (2 $\times$ CH, Арил), 128.5 (2 $\times$ CH, Арил), 135.8 (C, Арил), 145.7 (C-5), 153.4 (C-2), 164.0 (CO₂), 169.3, 169.4, 169.4, 170.2, 170.5 (5 $\times$ CO₂, Ac); HR-ESI-MS m/z 639.1680 (расчёт. C₃₀H₃₂O₁₄Na, 639.1684).

3.2.2 Восстановление бензальдегидов до бензиловых спиртов



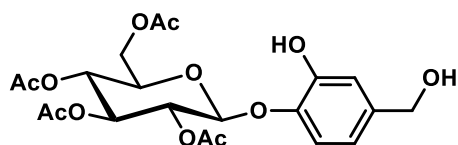
Общая методика. Глюкозид **5** или **6** (1 ммоль) и катализатор фазового переноса цетилтриметиламмония бромид (4 мг, 0,01 ммоль, 0,1 экв.) растворяли в смеси CH_2Cl_2 (15 мл) и воды (7,5 мл) в круглодонной колбе. К полученной эмульсии при активном перемешивании добавляли NaBH_4 (79 мг, 2 ммоль), плотно закупоривали колбу и оставляли при перемешивании при комнатной температуре ($\sim 20\text{--}23^\circ\text{C}$) на 3–5 ч. После полной конверсии исходного альдегида (контроль ТСХ, гексан – EtOAc 1:1, исходные альдегиды окрашиваются в жёлто-оранжевые цвета при проявлении 2,4-ДНФГ, а продукты-спирты — бесцветные) органический слой отделяли, промывали 10% водной HCl (3×25 мл), водой (1×25 мл), насыщенным водным раствором NaCl (3×25 мл), высушивали над Na_2SO_4 , упаривали *in vacuo* с получением белых кристаллических продуктов, которые не требовали дальнейшей очистки.



4-(Гидроксиметил)-2-метоксифенил-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозид (7) синтезировали из альдегида **5** (2,0 г, 4,15 ммоль) в виде белого порошка, 2,0 г (>95%), R_f 0,16 (гексан – EtOAc 1:2), т. пл. $145\text{--}148^\circ\text{C}$.

$[\alpha]_D^{26} -29,2$ (с 1,0, CHCl_3); ИК ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3552, 2970, 2881, 1753, 1514, 1366, 1230, 1035; УФ (MeOH, $\lambda_{\max}$, нм): 275, 225. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 2.03 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$, Ac), 2.08 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$, Ac), 3.75 (ddd, 1H, J 2.3, J 5.0, J 9.9, H-5_{Glc}), 3.83 (s, 3H, OMe), 4.16 (dd, 1H, J 2.3, J 12.2, H-6a_{Glc}), 4.27 (dd, 1H, J 5.0, J 12.2, H-6b_{Glc}), 4.64 (d, 2H, J 2.5, H-7), 4.89–4.97 (m, 1H, H-1_{Glc}), 5.11–5.21 (m, 1H, H-4_{Glc}), 5.24–5.32 (m, 2H, H-2, H-3_{Glc}), 6.84 (dd, 1H, J 1.6, J 8.1, H-5), 6.95 (d, 1H, J 1.6, H-3), 7.09 (d, 1H, J 8.1, H-6). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 20.58, 20.62, 20.63, 20.7 (CH₃, Ac), 55.9 (OMe), 61.9 (C-6_{Glc}), 64.9 (C-7), 68.3 (C-4_{Glc}), 71.1 (C-2_{Glc}), 71.9 (C-5_{Glc}), 72.5 (C-3_{Glc}), 100.9 (C-1_{Glc}), 111.3 (C-3), 119.0 (C-5), 120.2 (C-6), 137.6 (C-4),

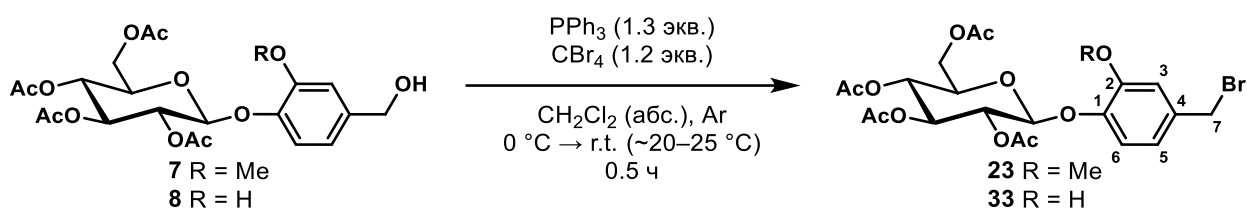
145.4 (C-1), 150.7 (C-2), 169.4, 169.4, 170.3, 170.6 (CO₂, Ac). HR-ESI-MS *m/z* 507.14694 (расчёт. C₂₂H₂₈NaO₁₂, 507.14730).



2-Гидрокси-4-(гидроксиметил)-фенил-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозид (8) синтезировали из альдегида **6** (0,20 г, 0,426 ммоль) в виде

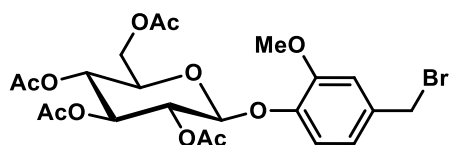
белого порошка, 0,191 г (>95%), *R_f* 0,38 (гексан – EtOAc 1:2), т. пл. 141–143 °C (лит.²⁰² 142–144 °C); $[\alpha]_D^{26}$ –7,0 (*c* 2,0, CHCl₃); ИК (ν_{max} , см^{–1}): 3506 br, 2940, 2875, 1745, 1731, 1505, 1380, 1213, 1031; УФ (MeOH, λ_{max} , нм): 278, 220. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., *J*, Гц): 2.03 (s, 3H, CH₃, Ac), 2.04 (s, 3H, CH₃, Ac), 2.09 (s, 3H, CH₃, Ac), 2.10 (s, 3H, CH₃, Ac), 3.83 (ddd, 1H, *J* 2.3, *J* 5.4, *J* 9.5, H-5_{Glc}), 4.16 (dd, 1H, *J* 2.3, *J* 12.4, H-6a_{Glc}), 4.28 (dd, 1H, *J* 5.4, *J* 12.4, H-6b_{Glc}), 4.59 (s, 1H, H-7), 4.92 (d, 1H, *J* 7.5, H-1_{Glc}), 5.14 (dd~t, 1H, *J* 9.5, H-4), 5.24 (dd, 1H, *J* 7.5, *J* 9.5, H-2), 5.29 (dd~t, 1H, *J* 9.5, H-3), 6.82 (dd, 1H, *J* 1.8, *J* 8.2, H-5), 6.93 (d, 1H, *J* 8.2, H-6), 6.95 (d, 1H, *J* 1.8, H-3). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 20.5, 20.55, 20.63, 20.7 (CH₃, Ac), 61.6 (C-6_{Glc}), 64.7 (C-7), 68.0 (C-4_{Glc}), 71.2 (C-2_{Glc}), 72.1 (C-3 или C-5_{Glc}), 72.2 (C-3 или C-5_{Glc}), 101.6 (C-1_{Glc}), 115.0 (C-3), 117.8 (C-6), 118.7 (C-5), 138.4 (C-4), 143.5 (C-1), 147.4 (C-2), 169.4, 170.0, 170.1, 170.6 (CO₂, Ac). Спектроскопические характеристики совпадают с литературными.²⁰²

3.2.3 Ацилирование гликозидов, получение ω-сложных эфиров



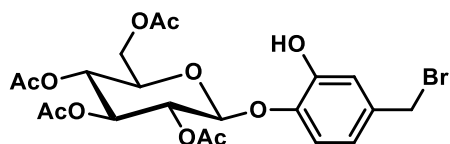
Общая методика. Глюкозид **7** или **8** (0,6 г, 1,24 ммоль) и CBr₄ (0,493 г, 1,49 ммоль) сушили *in vacuo* 15 мин (1 мбар), продували Ar и растворяли в сухом CH₂Cl₂ (4 мл). К приготовленному раствору на ледяной бане при перемешивании прибавляли раствор PPh₃ (0,422 г, 1,61 ммоль) в сухом CH₂Cl₂ (6 мл) по каплям в течение 1 мин. Реакционную массу перемешивали 30 мин (контроль ТСХ гексан – EtOAc 1:2) при комнатной температуре (~20–23 °C), затем концентрировали *in*

vacuo, и получаемый белый порошкообразный остаток использовали в дальнейшем без дополнительной очистки.



4-бромометил-2-метоксифенил-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозид (23) получали из тетраацетата ваниллолозида **7**, и для подтверждения

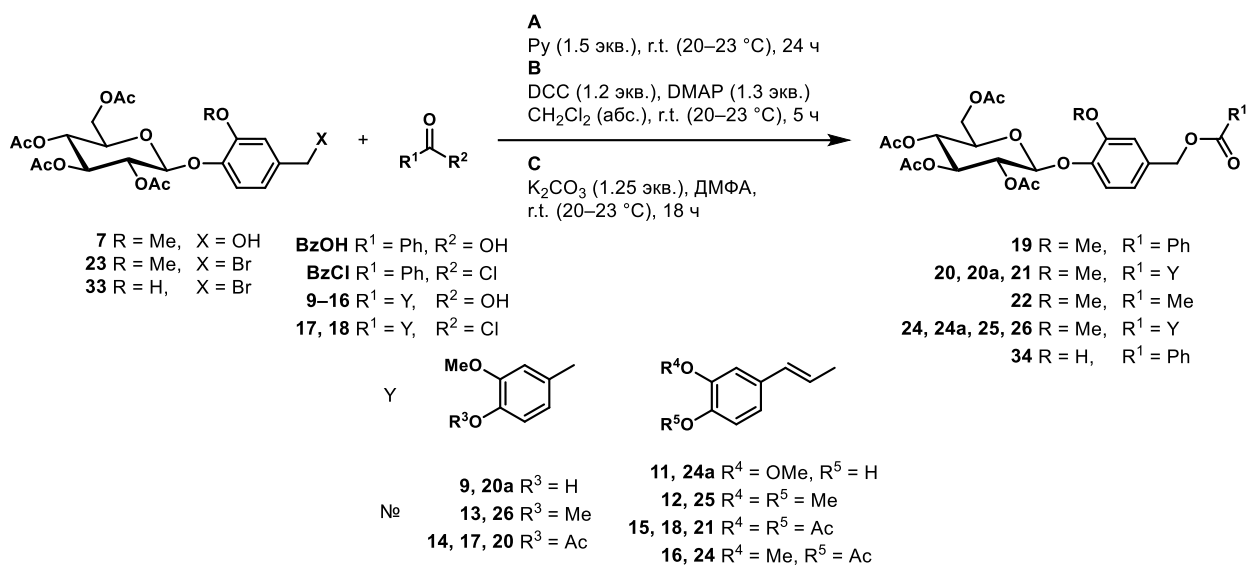
структуры очищали при помощи *флэш*-хроматографии (гексан – EtOAc 0:1→1:1→1:0) с получением после упаривания элюента белого кристаллического порошка бромида **23** (0,664 г, >95%), R_f 0,5 (гексан – EtOAc 1:2, черный цвет при прокаливании с FeCl_3 , чёрный цвет при прокаливании с 5% спиртовой H_3PO_4), т. пл. 168–172 °C; $[\alpha]_D^{20}$ –16,8 (с 1,5, CHCl_3); ИК (ν_{max} , cm^{-1}): 2965, 2920, 1738, 1511, 1369, 1207, 1033; УФ (MeOH, λ_{max} , нм): 283, 239. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 2.03 (s, 3H, CH_3 , Ac), 2.03 (s, 3H, CH_3 , Ac), 2.07 (s, 3H, CH_3 , Ac), 2.07 (s, 3H, CH_3 , Ac), 3.76 (ddd, 1H, J 2.4, J 5.0, J 9.9, H-5 $_{\text{Glc}}$), 3.82 (s, 3H, OMe), 4.15 (dd, 1H, J 2.4, J 12.3, H-6a $_{\text{Glc}}$), 4.27 (dd, 1H, J 5.0, J 12.3, H-6b $_{\text{Glc}}$), 4.46 (s, 2H, H-7), 4.92–4.98 (m, 1H, H-1 $_{\text{Glc}}$), 5.10–5.20 (m, 1H, H-4 $_{\text{Glc}}$), 5.22–5.31 (m, 2H, H-2, H-3 $_{\text{Glc}}$), 6.89 (dd, 1H, J 2.0, J 8.1, H-5), 6.92 (d, 1H, J 2.0, H-3), 7.05 (d, 1H, J 8.1, H-6). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 20.57 (CH_3 , Ac), 20.62 ($2 \times \text{CH}_3$, Ac), 20.7 (CH_3 , Ac), 33.5 (C-7), 56.0 (OMe), 61.8 (C-6 $_{\text{Glc}}$), 68.3 (C-4 $_{\text{Glc}}$), 71.1 (C-2 $_{\text{Glc}}$), 71.9 (C-5 $_{\text{Glc}}$), 72.5 (C-3 $_{\text{Glc}}$), 100.5 (C-1 $_{\text{Glc}}$), 113.3 (C-3), 119.9 (C-6), 121.4 (C-5), 134.2 (C-4), 146.0 (C-1), 150.6 (C-2), 169.3, 169.4, 170.3, 170.6 (CO_2 , Ac). HR-ESI-MS m/z 569.06292 (расчёт. $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NaBrO}_{11}$, 569.06290)



4-бромометил-2-гидроксифенил-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозид (33) получали из тетраацетата каллерианина **8** (0,100 г, 0,213 ммоль), и

для подтверждения структуры очищали при помощи *флэш*-хроматографии (гексан – EtOAc 0:1→1:1→1:0) с получением после упаривания элюента белого кристаллического порошка бромида **33** (0,077 г, 68%), R_f 0,5 (гексан–EtOAc 1:2, черный цвет при прокаливании с FeCl_3 , чёрный цвет при прокаливании с 5% спиртовой H_3PO_4). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 2.05, 2.05, 2.10, 2.11 (s, $4 \times 3\text{H}$, $4 \times \text{CH}_3$, Ac), 3.85 (ddd, 1H, J 10.0, J 5.4, J 2.4, H-5 $_{\text{Glc}}$), 4.18 (dd, 1H, J 12.4, J 2.4, H-6a $_{\text{Glc}}$),

4.30 (dd, 1H, J 12.4, J 5.4, H-6b_{Glc}), 4.94 (d, 1H, J 7.5, H-1_{Glc}), 5.15 (dd~t, 1H, J 9.4, H-4_{Glc}), 5.21–5.36 (m, 2H, H-2, H-3_{Glc}), 6.86 (dd, 1H, J 8.2, J 2.0, H-5), 6.91 (d, 1H, J 8.2, H-6), 7.00 (d, 1H, J 2.0, H-3). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 20.72, 20.75, 20.82, 20.91 (4 $\times$ CH₃, Ac), 33.20 (C-7), 61.75 (C-6_{Glc}), 68.18 (C-4_{Glc}), 71.44 (C-2_{Glc}), 72.25 (C-3_{Glc}), 72.44 (C-5_{Glc}), 101.51 (C-1_{Glc}), 117.18 (C-3), 117.65 (C-6), 121.14 (C-5), 135.11 (C, Арил), 144.25 (C, Арил), 147.47 (C, Арил), 169.52, 170.17, 170.25, 170.72 (4 $\times$ CO₂, Ac).



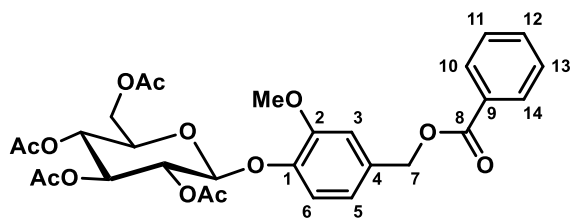
Метод А. Ацилирование хлорангидами. Общая методика. К раствору тетраацетата **7** (0,235 г, 0,485 ммоль) в сухом CH₂Cl₂ (2 мл) и ацил хлорида (**17, 18** или бензоил хлорида **BzCl**) (0,582 ммоль) добавляли пиридин (0,059 мл, 0,728 ммоль) и перемешивали 24 ч при комнатной температуре (~20–23 °C). По окончании реакции (контроль ТСХ), смесь разбавляли CH₂Cl₂ (20 мл), промывали 0.1 М водной H₂SO₄ (3 $\times$ 20 мл), насыщенным раствором Na₂CO₃ (3 $\times$ 20 мл), водой (3 $\times$ 20 мл) до нейтральной реакции промывных вод (pH 7), высушивали над Na₂SO₄ и упаривали *in vacuo*. Образующийся остаток перекристаллизовывали из кипящего этанола.

Метод В. Этерификация по Стеглиху. Общая методика. Тетраацетат **7** (0,2 г, 0,413 ммоль), кислоту **5** или **13** (0,454 ммоль) и DMAP (55 мг, 0,454 ммоль) соупаривали с толуолом (2 $\times$ 2 мл) и сушили *in vacuo* 2 ч (1 мбар), продували Ar и приливали раствор сухого DCC (94 мг, 0,454 ммоль) в сухом CH₂Cl₂ (10 мл). После перемешивания в течение 24 ч при комнатной температуре реакционную массу

охлаждали ниже $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 24 ч, после чего фильтровали, промывали охлаждённым ниже $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ CH_2Cl_2 (10 мл), фильтрат промывали насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (3×10 мл), водой (3×15 мл до pH 7), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали *in vacuo*.

Метод С. Алкилирование солями карбоновых кислот. Общая методика.

Бромид **23** (0,328 г, 0,6 ммоль), одну из фенолокислот **9–16** или бензойную кислоту (0,9 ммоль, 1,5 экв.) и свежепрокаленный K_2CO_3 (0,140 г, 1 ммоль, 1,66 экв.) сушили *in vacuo* (1 ч, 1 мбар), продували Ar, суспендировали в ДМФА (3 мл) и оставляли при перемешивании на ночь (18 ч). По окончании реакции (контроль ТСХ) растворитель концентрировали, а затем удаляли полностью соупариванием с толуолом (5×5 мл). Остаток растворяли в CH_2Cl_2 (50 мл), промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (2×50 мл), водой (2×50 мл до pH 7), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очищали на хроматографической колонке с силикагелем или с помощью *флэш*-хроматографии.



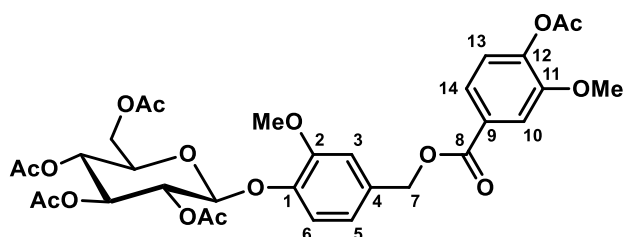
4-(бензоилоксиметил)-2-метоксифенил-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозид (19) синте-

зировали *методом А* из гликозида **7** (0,3 г, 0,619 ммоль) и бензоилхлорида (79 мкл, 0,681 ммоль) с

выходом 168 мг (59%), или *методом С* из бромида **23** (0,328 г, 0,6 ммоль) и бензойной кислоты (110 мг, 0,9 ммоль) с выходом 301,4 мг (86%) в виде белого порошка.

Очистку проводили методом колоночной хроматографии (гексан – EtOAc 1:2 → 1:1). R_f 0,66 (гексан – EtOAc 1:1); т. пл. 100–102 $^{\circ}\text{C}$. $[\alpha]_D^{27} -20,4$ (с 1,0, CHCl_3); ИК ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 2997, 2971, 2956, 1750, 1737, 1711, 1518, 1366, 1226, 1034; УФ (MeOH, $\lambda_{\max}$, нм): 274, 228. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 2.03 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$, Ac), 2.07 (s, 3H, CH_3 , Ac), 2.08 (s, 3H, CH_3 , Ac), 3.76 (ddd, 1H, J 2.4, J 5.1, J 10.0, H-5_{Glc}), 3.83 (s, 3H, OMe), 4.16 (dd, 1H, J 2.4, J 12.3, H-6a_{Glc}), 4.28 (dd, 1H, J 5.1, J 12.3, H-6b_{Glc}), 4.91–4.99 (m, 1H, H-1), 5.11–5.22 (m, 1H, H-4), 5.22–5.34 (m, 2H, H-2, H-3), 5.30 (s, 2H, H-7), 6.97 (dd, 1H, J 1.8, J 8.0, H-5), 6.99 (d, 1H, J 1.8, H-3), 7.12 (d, 1H, J 8.0, H-6), 7.44 (t, 2H, J 7.7, H-11, 13), 7.57 (t, 1H, J 7.4, H-12), 8.06 (dd, 1H, J

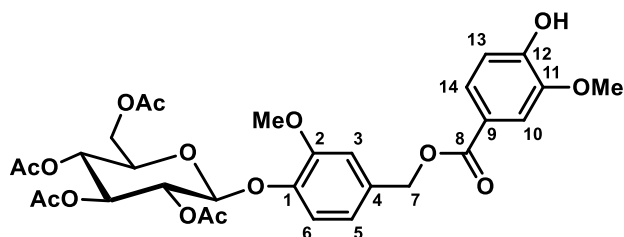
1.2, J 8.4, H-10, 14). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 20.62 (CH_3 , Ac), 20.67 ($2 \times \text{CH}_3$, Ac), 20.73 (CH_3 , Ac), 56.1 (OMe), 61.9 (C-6 $_{\text{Glc}}$), 66.5 (C-7), 68.4 (C-4 $_{\text{Glc}}$), 71.2 (C-2 $_{\text{Glc}}$), 72.0 (C-5 $_{\text{Glc}}$), 72.6 (C-3 $_{\text{Glc}}$), 100.8 (C-1 $_{\text{Glc}}$), 112.9 (C-3), 120.1 (C-6), 120.9 (C-5), 128.4 (C-11, 13), 129.7 (C-10, 14), 130.1 (C-9), 132.7 (C-4), 133.1 (C-12), 146.0 (C-1), 150.7 (C-2), 166.4 (C-8), 169.4, 169.4, 170.3, 170.6 (CO_2 , Ac). HR-ESI-MS m/z 611.17383 (расчёт. $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{NaO}_{13}$, 611.17351).



4-(4-Ацетокси-3-метоксибензоилоксиметил)-2-метоксифенил-2,3,4,6-тетра-О-ацетил- β -D-глюкопиранозид (20) синтезировали по методу *A* из ацилхлорида **17** (132 мг, 0,629 ммоль) и гликозида **7** (300 мг, 0,169 ммоль) с

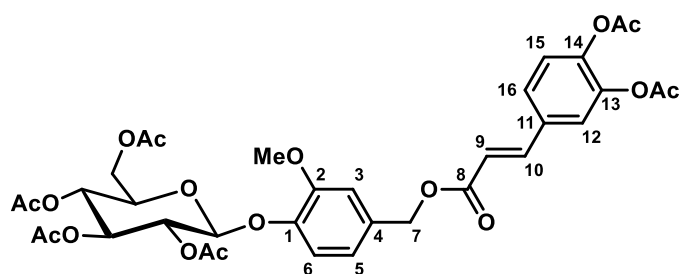
получением 0,131 г (31%); по методу *B* из ацетата ванилиновой кислоты **13** (72 мг, 0,341 ммоль) и гликозида **7** (150 мг, 0,310 ммоль) с получением 162 мг (77%); или по методу *C* из ацетата ванилиновой кислоты **13** (132 мг, 0,63 ммоль) и бромида **23** (328 мг, 0,6 ммоль) с получением 0,366 г (>95%) гликозида **20**. Во всех случаях соединение **20** очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием градиентного элюирования (гексан – EtOAc 1:0 $\rightarrow$ 1:1) в виде белого порошка, R_f 0,35 (гексан – EtOAc 1:1), т. пл. 147–149 °C. $[\alpha]_D^{20}$ –11,6 (с 1,0 CHCl_3); ИК (ν_{max} , cm^{-1}): 2953, 2901, 1747, 1735, 1716, 1512, 1367, 1219, 1031; УФ (MeOH, λ_{max} , нм): 301, 285, 243. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 2.03 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$, Ac), 2.07 (s, 3H, CH_3 , Ac), 2.08 (s, 3H, CH_3 , Ac), 2.33 (s, 3H, CH_3 , Ac), 3.76 (ddd, 1H, J 2.4, J 5.0, J 9.9, H-5 $_{\text{Glc}}$), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.88 (s, 3H, OMe), 4.16 (dd, 1H, J 2.4, J 12.3, H-6a $_{\text{Glc}}$), 4.28 (dd, 1H, J 5.0, J 12.3, H-6b $_{\text{Glc}}$), 4.90–5.00 (m, 1H, H-1 $_{\text{Glc}}$), 5.10–5.21 (m, 1H, H-4 $_{\text{Glc}}$), 5.23–5.35 (m, 2H, H-2, H-3 $_{\text{Glc}}$), 5.29 (s, 2H, H-7), 6.93–6.98 (m, 2H, H-3, H-5), 7.09 (d, 1H, J 8.2, H-13), 7.11 (d, 1H, J 8.1, H-6), 7.66 (d, 1H, J 1.7, H-10), 7.68 (dd, 1H, J 1.9, J 8.1, H-14). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 20.6 (CH_3 , Ac), 20.65 ($3 \times \text{CH}_3$, Ac), 20.72 (CH_3 , Ac), 56.0 (OMe), 56.1 (OMe), 61.9 (C-6 $_{\text{Glc}}$), 66.6 (C-7), 68.3 (C-4 $_{\text{Glc}}$), 71.1 (C-2 $_{\text{Glc}}$), 71.9 (C-5 $_{\text{Glc}}$), 72.5 (C-3 $_{\text{Glc}}$), 100.7 (C-1 $_{\text{Glc}}$), 112.7 (C-3), 113.4 (C-10), 120.0 (C-6), 120.8 (C-5), 122.6 (C-14), 122.8 (C-13), 128.7 (C-9), 132.5 (C-4),

143.7 (C-12), 146.0 (C-1), 150.6 (C-2), 151.1 (C-11), 165.7 (C-8), 168.5, 169.4, 169.4, 170.3, 170.6 (CO₂, Ac). HR-ESI-MS m/z 699.18959 (расчёт. C₃₂H₃₆NaO₁₆, 699.18956).



4-(4-Гидрокси-3-метоксибензоилоксиметил)-2-метоксифенил-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозид (20a) синтезировали по *методу С* из бромида **23** (0,328 мг, 0,6 ммоль) и ванилиновой кислоты **9** (237,8 мг, 0,63 ммоль, 1,05 экв.) в виде

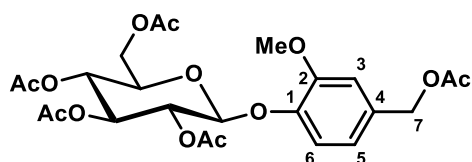
белого порошка, с выходом 396 мг, 91%. Очистку производили колоночной хроматографией (гексан – EtOAc 1:1 → 1:2). R_f 0,65 (гексан – EtOAc 1:2). Т. пл. 139–143 °С. $[\alpha]_D^{20}$ –16,7 (с 1,1, CHCl₃); ИК (ν_{max} , см^{–1}): 3351 br, 2945, 1740, 1710, 1598, 1512, 1366, 1221, 1030; УФ (MeOH, λ_{max} , нм): 298, 267, 224. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J , Гц): 2.04 (s, 6H, 2 × CH₃, Ac), 2.07 (s, 3H, CH₃, Ac), 2.08 (s, 3H, CH₃, Ac), 3.76 (ddd, 1H, J 2.4, J 5.0, J 9.9, H-5_{Glc}), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.94 (s, 3H, OMe), 4.16 (dd, 1H, J 2.4, J 12.2, H-6a_{Glc}), 4.27 (dd, 1H, J 5.0, J 12.2, H-6b_{Glc}), 4.88–5.00 (m, 1H, H-1_{Glc}), 5.11–5.21 (m, 1H, H-4_{Glc}), 5.22–5.33 (m, 4H, H-2, H-3_{Glc}, H-7), 6.93 (d, 1H, J 8.3, H-13), 6.94–6.99 (m, 2H, H-3, H-5), 7.11 (d, 1H, J 8.0, H-6), 7.56 (d, 1H, J 1.8, H-10), 7.66 (dd, 1H, J 1.8, J 8.3, H-14). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 20.6 (CH₃, Ac), 20.7 (2 × CH₃, Ac), 20.7 (CH₃, Ac), 56.1 (OMe), 56.1 (OMe), 61.9 (C-6_{Glc}), 66.3 (C-7), 68.4 (C-4_{Glc}), 71.2 (C-2_{Glc}), 72.0 (C-5_{Glc}), 72.6 (C-3_{Glc}), 100.7 111.8 (C-10), 112.8 (C-3), 114.1 (C-13), 120.1 (C-6), 120.8 (C-5), 122.1 (C-9), 124.3 (C-14), 132.9 (C-4), 146.0 (C-12), 146.2 (C-1), 150.2 (C-11), 150.7 (C-2), 166.2 (C-8), 169.40, 169.44, 170.3, 170.6 (CO₂, Ac). HR-ESI-MS m/z 657.17902 (расчёт. C₃₀H₃₄NaO₁₅, 657.17899).



4-(((E)-3-(3,4-Диацетоксифенил)пропеноил)окси)метил-2-метоксифенил-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозид (21) синтезировали по *методу А* из гликозида **7** (0,3 г, 0,619 ммоль) ацилхлорида **18**

(0,193 г, 0,681 ммоль, 1,1 экв.), с получением 132 мг (29%) или по *методу С* из бромида **23** (0,328 мг, 0,6 ммоль) и диацетилкофейной кислоты **15** (237,8 мг, 0,9 ммоль, 1,5 экв.), с получением 396 мг (91%). Во всех случаях вещество **21** получали

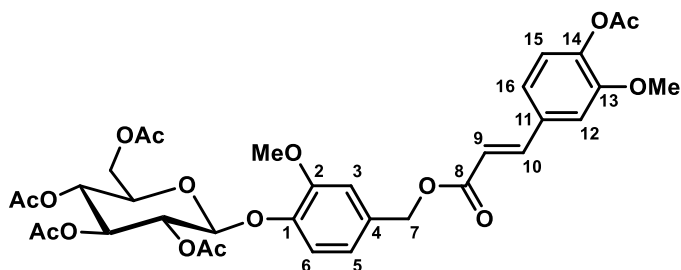
в виде белого порошка после очистки с помощью колоночной хроматографии (гексан – EtOAc 1:1 → 1:2). R_f 0,65 (гексан – EtOAc 1:2, синяя флуоресценция при 365 нм после обработки парами NH_3). $[\alpha]_D^{27} -18,4$ (c 1,0, CHCl_3); ИК ($\nu_{\max}$, см^{-1}): 2941, 1751, 1507, 1368, 1204, 1033; УФ (MeOH, $\lambda_{\max}$, нм): 280, 223. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 2.03 (s, 3H, CH_3 , Ac), 2.04 (s, 3H, CH_3 , Ac), 2.08 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$, Ac), 2.30 (s, 3H, CH_3 , Ac), 2.30 (s, 3H, CH_3 , Ac), 3.76 (ddd, 1H, J 2.4, J 5.1, J 9.9, H-5_{Glc}), 3.84 (s, 3H, OMe), 4.16 (dd, 1H, J 2.4, J 12.3, H-6a_{Glc}), 4.28 (dd, 1H, J 5.1, J 12.3, H-6b_{Glc}), 4.91–4.99 (m, 1H, H-1_{Glc}), 5.12–5.21 (m, 1H, H-4_{Glc}), 5.18 (s, 2H, H-7), 5.24–5.31 (m, 2H, H-2, H-3_{Glc}), 6.41 (d, 1H, J 16.0, H-9), 6.92 (dd, 1H, J 1.8, J 8.1, H-5), 6.94 (d, 1H, J 1.8, H-3), 7.11 (d, 1H, J 8.1, H-6), 7.22 (d, 1H, J 8.4, H-15), 7.35 (d, 1H, J 1.9, H-12), 7.39 (dd, 1H, J 1.9, J 8.4, H-16), 7.65 (d, 1H, J 16.0, H-10). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 20.6 (CH_3 , Ac), 20.6 (CH_3 , Ac), 20.6 ($3 \times \text{CH}_3$, Ac), 20.7 (CH_3 , Ac), 56.1 (OMe), 61.9 (C-6_{Glc}), 66.2 (H-7), 68.4 (H-4), 71.2 (H-2 или H-3), 72.0 (H-5), 72.6 (H-2 или H-3), 100.8 (C-1_{Glc}), 112.9 (C-3), 118.9 (C-9), 120.0 (C-6), 120.9 (C-5), 122.8 (C-12), 124.0 (C-15), 126.4 (C-16), 132.5 (C-4), 133.1 (C-12), 142.4 (C-13 или C-14), 143.3 (C-10), 143.6 (C-13 или C-14), 146.1 (C-1), 150.7 (C-2), 166.3 (C-8), 167.95, 168.04, 169.36, 169.41, 170.3, 170.6 (CO_2 , Ac). HR-ESI-MS m/z 753.19995 (расчёт. $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{NaO}_{17}$, 753.20012).



4-(Ацетоксиметил)-2-метоксифенил-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозид (22) был синтезирован в качестве основного продукта по ме-

тоду В из (Е)-3,4-диацетоксикоричной кислоты **15**, очищен с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан – EtOAc 1:2→2:1) с получением 0,140 г (70%) белого порошка: R_f 0,40 (PhMe – EtOH 9:1), т. пл. 111–115 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 2.03 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$, Ac), 2.07 (s, 3H, CH_3 , Ac), 2.07 (s, 3H, CH_3 , Ac), 2.09 (s, 3H, CH_3 , Ac), 3.75 (ddd, 1H, J 2.4, J 5.0, J 9.9, H-5_{Glc}), 3.82 (s, 3H, OMe), 4.15 (dd, 1H, J 2.4, J 12.3, H-6a_{Glc}), 4.27 (dd, 1H, J 5.0, J 12.3, H-6b_{Glc}), 4.86–4.98 (m, 1H, H-1_{Glc}), 5.03 (s, 2H, H-7), 5.10–5.21 (m, 1H, H-4_{Glc}), 5.23–5.32 (m, 2H, H-2, H-3_{Glc}), 6.87 (dd, 1H, J 1.7, J 8.2, H-5), 6.90 (d, 1H, J 1.7, H-3), 7.09 (d, 1H, J 8.2, H-6). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 20.57 (CH_3 , Ac), 20.62 ($2 \times \text{CH}_3$, Ac), 20.69 (CH_3 , Ac),

21.0 (CH₃, Ac), 56.0 (OMe), 61.9 (C-6_{Glc}), 66.0 (C-7), 68.3 (C-4_{Glc}), 71.1 (C-2_{Glc}), 71.9 (C-5_{Glc}), 72.5 (C-3_{Glc}), 100.7 (C-1_{Glc}), 112.8 (C-3), 120.0 (C-6), 120.9 (C-5), 132.5 (C-4), 146.0 (C-1), 150.6 (C-2), 169.3, 169.4, 170.3, 170.6, 170.8 (CO₂, Ac).

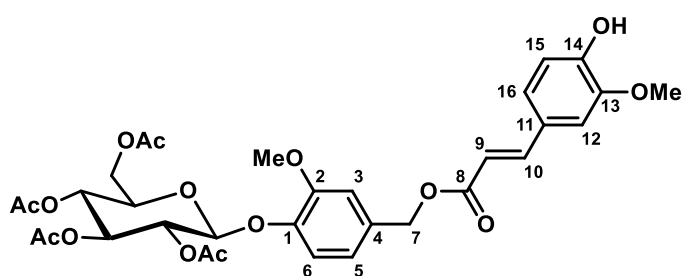


4-(((E)-3-(4-Ацетокси-3-метоксифенил)пропеноил)окси)метил-2-метоксифенил-

2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозид (24) синтезировали по *методу С* из бро-

мида **23** (0,328 г, 0,6 ммоль) и ацетата феруло-

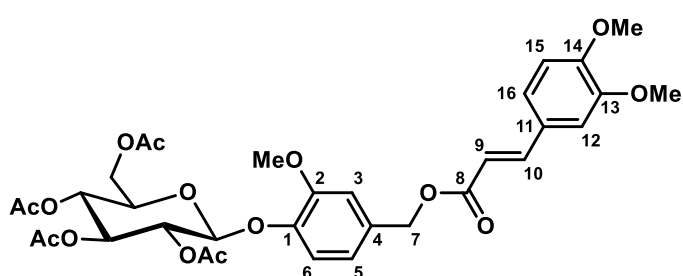
вой кислоты **16** (149 мг, 0,629 ммоль) с выходом 380 мг (90%). Очистку колоночной хроматографией проводили на силикагеле (гексан – EtOAc 1:1 → 1:2). R_f 0,33 (гексан – EtOAc 1:1). $[\alpha]_D^{20}$ –8,0 (с 2,4, CHCl₃); ИК (ν_{max} , см^{–1}): 2943, 1742, 1709, 1510, 1367, 1212, 1030; УФ (MeOH, λ_{max} , нм): 314, 282, 229. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J , Гц): 2.03 (s, 6H, 2 × CH₃, Ac), 2.07 (s, 6H, 2 × CH₃, Ac), 2.32 (s, 3H, CH₃, Ac), 3.76 (ddd, 1H, J 2.0, J 4.9, J 9.6, H-5_{Glc}), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.85 (s, 3H, OMe), 4.16 (dd, 1H, J 2.0, J 12.2, H-6a_{Glc}), 4.27 (dd, 1H, J 4.9, J 12.2, H-6b_{Glc}), 4.91–4.99 (m, 1H, H-1_{Glc}), 5.13–5.21 (m, 1H, H-4_{Glc}), 5.18 (s, 2H, H-7), 5.24–5.33 (m, 2H, H-2, H-4_{Glc}), 6.41 (d, 1H, J 15.9, H-10), 6.88–6.97 (m, 2H, H-3, H-5), 7.04 (d, 1H, J 8.0, H-15), 7.07–7.16 (m, 3H, H-6, H-12, H-16), 7.67 (d, 1H, J 15.9, H-9). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 20.6 (CH₃, Ac), 20.7 (2 × CH₃, Ac), 20.8 (CH₃, Ac), 55.9 (OMe), 56.1 (OMe), 61.9 (C-6_{Glc}), 66.2 (C-7), 68.4 (C-4_{Glc}), 71.2 (C-2_{Glc}), 72.0 (C-5_{Glc}), 72.6 (C-3_{Glc}), 100.8 (C-1_{Glc}), 111.2 (C-12), 112.9 (C-3), 117.9 (C-10), 120.1 (C-6), 121.0 (C-5), 121.3 (C-16), 123.3 (C-15), 132.5 (C-4), 133.2 (C-11), 141.5 (C-14), 144.6 (C-9), 146.1 (C-1), 150.7 (C-2), 151.4 (C-13), 166.6 (C-8), 168.8, 169.4, 169.5, 170.3, 170.7 (CO₂, Ac). HR-ESI-MS m/z 725.20517 (расчёт. C₃₄H₃₈NaO₁₆, 725.20521).



4-(((E)-3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)пропеноил)окси)метил-2-метоксифенил-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозид (24a) синтезировали из бромида **23** (0,328 г, 0,6 ммоль) и феруловой кислоты

11 (175 мг, 0,9 ммоль) по *методу С* с выходом 74 % (291 мг). Очистку проводили

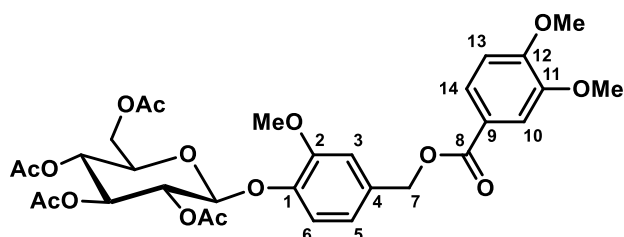
колоночной хроматографией на силикагеле (гексан – EtOAc 1:1 → 1:2). R_f 0,31 (гексан – EtOAc 1:1). $[\alpha]_D^{26} -16,8$ (с 1,0, CHCl₃); ИК (ν_{max} , см⁻¹): 3674 (br), 2942, 1743, 1705, 1513, 1367, 1212, 1030; УФ (MeOH, λ_{max} , нм): 327, 285, 229. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J , Гц): 2.04 (s, 6H, 2 × CH₃, Ac), 2.08 (s, 6H, 2 × CH₃, Ac), 3.76 (ddd, 1H, J 2.4, J 5.0, J 9.9, H-5_{Glc}), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.92 (s, 3H, OMe), 4.16 (dd, 1H, J 2.4, J 12.2, H-6a_{Glc}), 4.27 (dd, 1H, J 5.0, J 12.2, H-6b_{Glc}), 4.91–4.98 (m, 1H, H-1_{Glc}), 5.12–5.19 (m, 1H, H-4_{Glc}), 5.17 (s, 2H, H-7), 5.24–5.31 (m, 2H, H-2, H-3_{Glc}), 5.86 (s, 1H, OH), 6.32 (d, 1H, J 15.9, C-9), 6.91 (d, 1H, J 8.2, H-15), 6.92–6.94 (m, 1H, H-5), 6.95 (d, 1H, J 1.8, H-3), 7.02 (d, 1H, J 1.7, H-12), 7.07 (dd, 1H, J 1.7, J 8.2, H-16), 7.11 (d, 1H, J 8.1, H-6), 7.65 (d, 1H, J 15.9, H-10). ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 20.6 (CH₃, Ac), 20.7 (2 × CH₃, Ac), 20.7 (CH₃, Ac), 55.9 (OMe), 56.1 (OMe), 61.9 (C-6_{Glc}), 66.0 (C-7), 68.4 (C-4_{Glc}), 71.2 (C-2_{Glc}), 72.0 (C-5_{Glc}), 72.6 (C-3_{Glc}), 100.8 (C-1_{Glc}), 109.3 (C-12), 112.9 (C-3), 114.7 (C-15), 115.1 (C-9), 120.1 (C-6), 121.0 (C-5), 123.2 (C-16), 126.9 (C-11), 132.8 (C-4), 145.4 (C-10), 146.0 (C-1), 146.8 (C-13), 148.1 (C-14), 150.7 (C-2), 167.0 (C-8), 169.38, 169.43, 170.3, 170.6 (CO₂, Ac). HR-ESI-MS m/z 683.19464 (расчёт. C₃₂H₃₆NaO₁₅, 683.19464).



4-(((E)-3-(3,4-Диметоксифенил)пропеноил)окси)метил-2-метоксифенил-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозид (25)
синтезировали из бромиды **23** (0,328 г, 0,6 ммоль) и 3,4-диметоксибензойной кислоты

12 (188 мг, 0,9 ммоль) по методу C с выходом 95% (385 мг). Очистку проводили колоночной хроматографией на силикагеле (гексан – EtOAc 1:1 → 1:2). R_f 0,50 (гексан – EtOAc 1:2). $[\alpha]_D^{26} -12,8$ (с 1,0, CHCl₃); ИК (ν_{max} , см⁻¹): 2941, 1744, 1702, 1512, 1367, 1215, 1031; УФ (MeOH, λ_{max} , нм): 323, 286, 232. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J , Гц): 2.04 (s, 6H, 2 × CH₃, Ac), 2.08 (s, 6H, 2 × CH₃, Ac), 3.76 (ddd, 1H, J 2.4, J 5.0, J 10.0, H-5_{Glc}), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.90 (s, 3H, OMe), 3.91 (s, 3H, OMe), 4.16 (dd, 1H, J 2.4, J 12.2, H-6a_{Glc}), 4.27 (dd, 1H, J 5.0, J 12.3, H-6b_{Glc}), 4.90–4.99 (m, 1H, H-1_{Glc}), 5.12–5.20 (m, 1H, H-4_{Glc}), 5.18 (s, 2H, H-7), 5.24–5.32 (m, 2H, H-2, H-4_{Glc}), 6.34 (d, 1H, J 15.9, H-9), 6.86 (d, 1H, J 8.3, H-15), 6.93 (dd, 1H, J 1.8, J 8.1, H-5), 6.96 (d, 1H, J 1.8,

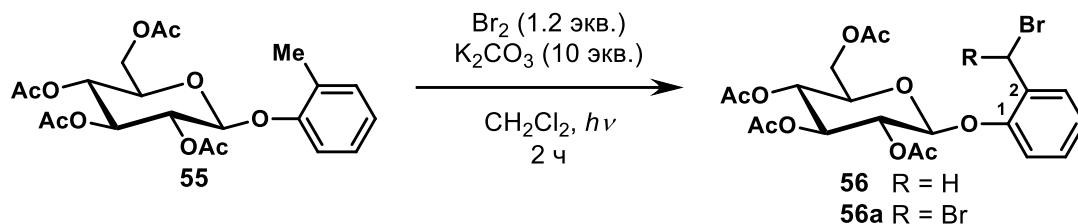
H-3), 7.04 (d, 1H, J 1.9, H-12), 7.10 (dd, 2H, J 1.9, J 8.3, H-16), 7.11 (d, 1H, J 8.1, H-6), 7.66 (d, 1H, J 15.9, H-10). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 20.6 (CH_3 , Ac), 20.6 ($2 \times \text{CH}_3$, Ac), 20.7 (CH_3 , Ac), 55.9 (OMe), 56.0 (OMe), 56.1 (OMe), 61.9 (C-6_{Glc}), 66.0 (C-7), 68.4 (C-4_{Glc}), 71.2 (C-2_{Glc}), 72.0 (C-5_{Glc}), 72.6 (C-3_{Glc}), 100.8 (C-1_{Glc}), 109.6 (C-12), 111.0 (C-15), 112.9 (C-3), 115.4 (C-9), 120.1 (C-6), 121.0 (C-5), 122.7 (C-16), 127.2 (C-11), 132.8 (C-4), 145.2 (C-10), 146.0 (C-1), 149.2 (C-13), 150.7 (C-2), 151.3 (C-14), 167.0 (C-8), 169.3, 169.4, 170.3, 170.6 (CO_2 , Ac). HR-ESI-MS m/z 697.20972 (расчёт. $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{NaO}_{15}$, 697.21029).



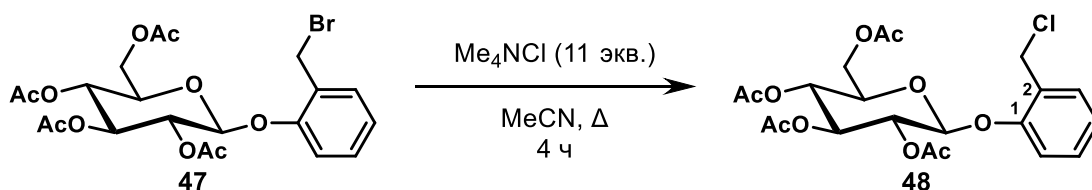
4-(3,4-Диметоксибензоилокси)метил-2-метоксифенил-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозид (26) синтезировали из бромида **23** (0,328 г, 0,6 ммоль) и вера-

тровой кислоты **9** (164 мг, 0,9 ммоль) по методу *C* с выходом 93% (362 мг). Очистку проводили колоночной хроматографией на силикагеле (гексан – EtOAc 1:1 → 1:2). R_f 0,20 (гексан – EtOAc 1:1). $[\alpha]_D^{27}$ –16,4 (c 1,0, CHCl_3); ИК ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 2941, 1747, 1708, 1598, 1512, 1367, 1212, 1031; УФ (MeOH, $\lambda_{\max}$, нм): 294, 263, 222. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 2.03 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$, Ac), 2.07 (s, 3H, CH_3 , Ac), 2.07 (s, 3H, CH_3 , Ac), 3.76 (ddd, 1H, J 2.4, J 5.0, J 9.9, H-5_{Glc}), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.92 (s, 3H, OMe), 3.93 (s, 3H, OMe), 4.16 (dd, 1H, J 2.4, J 12.3, H-6a_{Glc}), 4.27 (dd, 1H, J 5.0, J 12.3, H-6b_{Glc}), 4.91–4.99 (m, 1H, H-1_{Glc}), 5.12–5.21 (m, 1H, H-4_{Glc}), 5.23–5.32 (m, 2H, H-2, H-3_{Glc}), 5.28 (s, 2H, H-7, перекрывается с пиками *Glc*), 6.88 (d, 1H, J 8.5, H-13), 6.96 (dd, 1H, J 1.7, J 8.1, H-5), 6.98 (d, 1H, J 1.7, H-3), 7.11 (d, 1H, J 8.1, H-6), 7.56 (d, 1H, J 1.9, H-10), 7.70 (dd, 1H, J 1.9, J 8.5, H-14). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 20.59 (CH_3 , Ac), 20.64 ($2 \times \text{CH}_3$, Ac), 20.70 (CH_3 , Ac), 56.0 ($2 \times \text{OMe}$), 56.1 (OMe), 61.9 (C-6_{Glc}), 66.3 (C-7), 68.4 (C-4_{Glc}), 71.2 (C-2_{Glc}), 72.0 (C-5_{Glc}), 72.6 (C-3_{Glc}), 100.7 (C-1_{Glc}), 110.2 (C-13), 112.0 (C-10), 112.8 (C-3), 120.0 (C-6), 120.8 (C-5), 122.5 (C-9), 123.7 (C-14), 132.9 (C-4), 145.9 (C-1), 148.7 (C-11), 150.7 (C-2), 153.1 (C-12), 166.2 (C-8), 169.3, 169.4, 170.3, 170.6 (CO_2 , Ac). HR-ESI-MS m/z 671.19470 (расчёт. $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{NaO}_{15}$, 671.19464).

3.2.4 Модификация тетраацетата *o*-крезилглюкозида

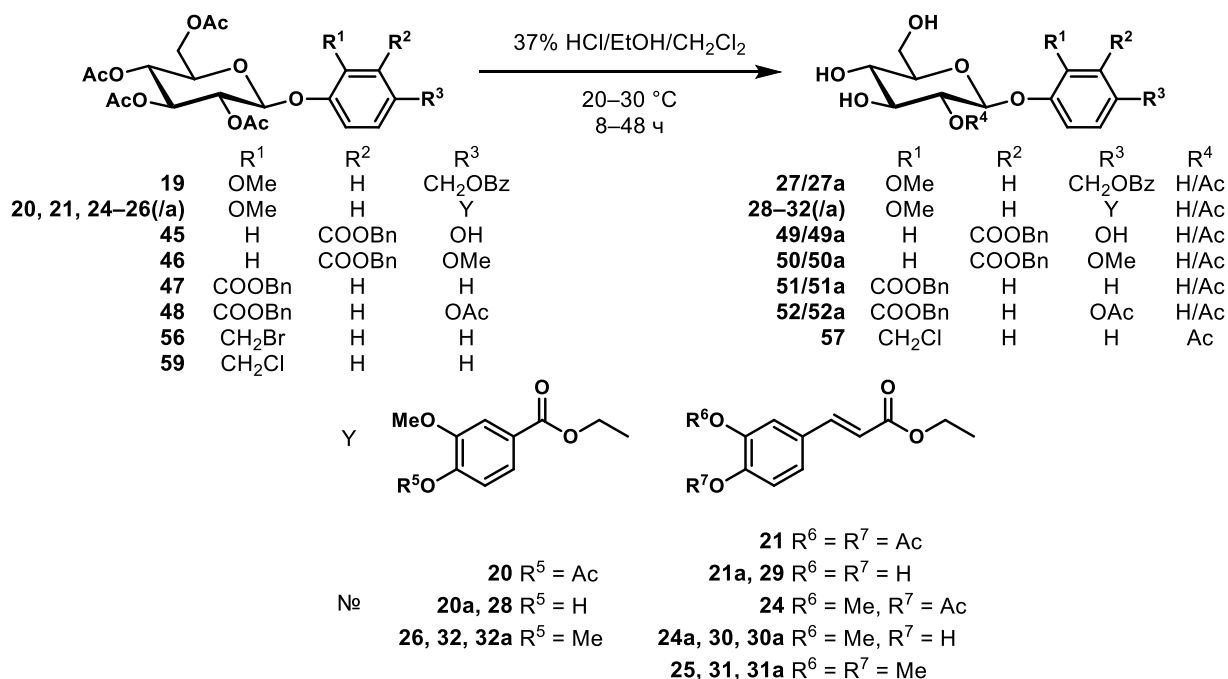


2-Бромометил-2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил-β-*D*-глюкопиранозид (47). К суспензии NaHCO_3 (3,0 г, 35,70 ммоль) и тетраацетата *o*-крезилглюкозида **46** (1,0 г, 2,28 ммоль) в CHCl_3 (120 мл), приливали через шприц по каплям (6 мин) раствор Br_2 (118 μL , 2,28 ммоль) в CHCl_3 (5,8 мл) при перемешивании, с получением раствора красного цвета. Реакционную массу облучали 2 ч лампой накаливания (200 Вт) до полного поглощения брома (обесцвечивание исходного раствора). Твёрдый остаток фильтровали, промывали CHCl_3 (100 мл). Объединённые органические фильтраты упаривали, а остаток очищали с помощью *флэш*-хроматографии на силикагеле- C_{18} , с образованием 1,12 г (95%) белых кристаллов, R_f 0,33 (PhMe – ацетон 10:1). Т. пл.: 150–151 °С, $[\alpha]_D^{20} +7,0$ (c 1,0, CH_2Cl_2). УФ (EtOH, λ_{max} , нм): 277. ИК (ν_{max} , cm^{-1}): 2960, 1749, 1602, 1488, 1368, 1225, 1038, 908, 731. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 2.05, 2.06, 2.08, 2.12 (s, $4 \times 3\text{H}$, Ac), 3.91 (ddd, 1H, J 2.4, J 5.4, J 9.8, H-5_{Glc}), 4.19 (dd, 1H, J 2.4, J 12.3, H-6a_{Glc}), 4.30 (dd, 1H, J 5.4, J 12.3, H-6b_{Glc}), 4.35 (d, 1H, J 9.8, CH_2Br), 4.64 (d, 1H, J 9.8, CH_2Br), 5.16 (d, 1H, J 7.6, H-1_{Glc}), 5.19 (dd, 1H, J 9.2, J 9.8, H-4_{Glc}), 5.33 (dd~t, 1H, J 9.2, H-3_{Glc}), 5.39 (dd, 1H, J 7.6, J 9.2, H-2), 7.01 (d, 1H, J 8.3, Арил), 7.06 (t, 1H, J 7.5, Арил), 7.24–7.30 (m, 1H, Арил), 7.37 (dd, 1H, J 1.3, J 7.5, Арил). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 20.6, 20.6, 20.7, 21.0 ($4 \times \text{CH}_3$, Ac), 27.9 (CH_2Br), 61.9 (C-6), 68.3 (C-4), 70.7 (C-2), 72.0 (C-5), 72.6 (C-3), 98.5 (C-1), 115.0, 123.5, 127.5, 130.1, 131.3, 154.2 ($6 \times$ Арил), 169.4 (CO_2 , Ac), 169.5 (CO_2 , Ac), 170.2 (CO_2 , Ac), 170.6 (CO_2 , Ac). HR-ESI-MS m/z 539.0531 (расчёт. $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{BrO}_{10}\text{Na}$, 539.0529).

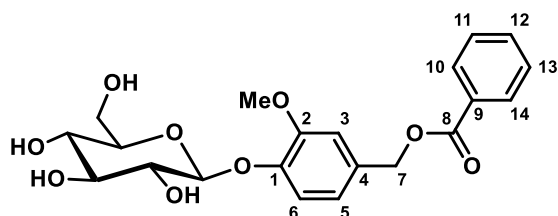


2-Хлорометил-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозид (48). Бромид **47** (200 мг, 0,35 ммоль) и Me₄NCl (423 мг, 3,86 ммоль) растворяли в сухом MeCN (20 мл) и кипятили 4 ч. MeCN упаривали *in vacuo*, а остаток растворяли в CHCl₃ (30 мл), промывали 5% водной HCl (3 × 30 мл), водой (2 × 30 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Твёрдый остаток высушивали и перекристаллизовывали из кипящего EtOH (4 мл) с образованием 185 мг (85%) продукта **47** в виде белых кристаллов, *R_f* 0,33 (PhMe – ацетон 10:1). Т. пл.: 148–149 °C, [α]_D²⁰ +7,0 (с 1,0, CH₂Cl₂). УФ (EtOH, λ_{max}, нм): 219, 275. ИК (ν_{max}, см⁻¹): 2958, 2877, 1742, 1605, 1494, 1366, 1227, 1209, 1035, 908, 752. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., *J*, Гц): 2.05, 2.05, 2.08, 2.09 (s, 4 × 3H, Ac), 3.90 (ddd, 1H, *J* 2.0, *J* 5.3, *J* 9.3, H-5_{Glc}), 4.19 (dd, 1H, *J* 2.0, *J* 12.3, H-6a_{Glc}), 4.30 (dd, 1H, *J* 5.3, *J* 12.3, H-6b_{Glc}), 4.43 (d, 1H, *J* 11.2, CH₂Cl), 4.73 (d, 1H, *J* 11.2, CH₂Cl), 5.12 (d, 1H, *J* 7.9, H-1_{Glc}), 5.19 (dd~t, 1H, *J* 9.3, H-4_{Glc}), 5.32 (dd~t, 1H, *J* 9.3, H-3_{Glc}), 5.37 (dd, 1H, *J* 7.8, *J* 9.3, H-2_{Glc}), 7.03 (d, 1H, *J* 8.3, Арил), 7.08 (t, 1H, *J* 7.5, Арил), 7.29 (t, 1H, *J* 7.9, Арил), 7.38 (d, 1H, *J* 7.5, Арил). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 20.6, 20.6, 20.7, 20.8 (4 × CH₃), 40.8 (CH₂Cl), 61.9 (C-6), 68.3 (C-4), 70.7 (C-2), 72.0 (C-5), 72.6 (C-3), 98.9 (C-1), 115.1, 123.5, 127.2, 130.0, 131.0, 154.4 (6 × Арил), 169.4, 169.4, 170.2, 170.6 (4 × CO₂, Ac). HR-ESI-MS *m/z* 495.1041 (расчёт. C₂₁H₂₅ClO₁₀Na, 495.1034).

3.2.5 Селективное кислотно-катализируемое дезацетилирование



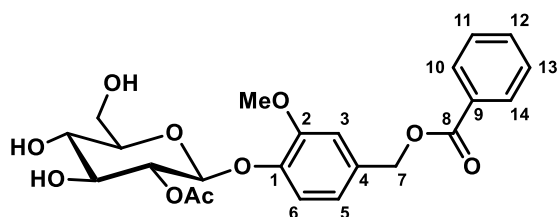
Общая методика. Ацетилированный углевод (**19–21, 24–26, 45–48, 56, или 59**) (3.80 ммоль) растворяли в смеси CHCl₃ (или CH₂Cl₂) (4 мл) и EtOH (6 мл) с добавлением 37% водной HCl (1,5 мл). Реакционную смесь оставляли при перемешивании при температуре 20–30 °C на 8–48 ч (контроль ТСХ CH₂Cl₂ – MeOH 5:1), после чего добавляли анионообменную смолу Amberlyst A21 (свободное основание) при слабом перемешивании до нейтрализации смеси (pH 7). Смолу отфильтровывали и тщательно промывали EtOH (130 мл). Растворы объединяли и упаривали *in vacuo*, с получением остатка, который очищали путём колоночной или *флэш*-хроматографии (CHCl₃ – EtOH 20:1 → 4:1).



4-(бензоилоксиметил)-2-метоксифенил-β-D-глюкопиранозид (27) синтезировали из перацетилированного гликозида **23** (235 мг, 0,4 моль) в течение 25 ч и очищали колоночной

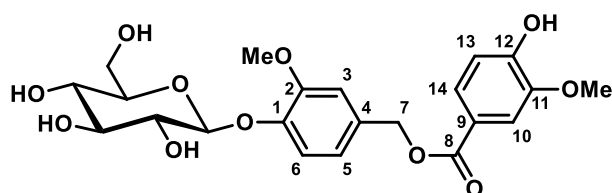
хроматографией на силикагеле (CH₂Cl₂ – MeOH 20:1 → 9:1) с получением 97 мг (58%) белого порошка **27** с чистотой >95%. *R_f* 0,38 (CH₂Cl₂ – MeOH 10:1). $[\alpha]_D^{26}$ –42,0 (*c* 1,0, MeOH); ИК (ν_{max} , см^{–1}): 3455 br, 2917, 1698, 1596, 1513, 1267, 1157, 1029; УФ (MeOH, λ_{max} , нм): 275, 229. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD, δ , м.д., *J*, Гц): 3.38–3.43 (m, 2H, H-5, H-4_{Glc}), 3.46 (dd~t, 1H, *J* 8.7, H-3_{Glc}), 3.50 (dd, 1H, *J* 7.4, *J* 9.1, H-2_{Glc}),

3.68 (dd, 1H, J 5.1, J 12.0, H-6a_{Glc}), 3.87 (dd, 2H, J 1.9, J 12.0, H-6b_{Glc}), 3.88 (s, 3H, OMe), 4.92 (d, 1H, J 7.4, H-1_{Glc}), 5.30 (s, 2H, H-7), 7.03 (dd, 1H, J 1.8, J 8.3, H-5), 7.13 (d, 1H, J 1.8, H-3), 7.18 (d, 1H, J 8.3, H-6), 7.47 (t, 2H, J 7.8, H-11, H-13), 7.60 (t, 1H, J 7.4, H-12), 8.03 (dd, 2H, J 1.1, J 8.3, H-10, H-14). ¹³C ЯМР (126 МГц, CD₃OD, δ , м.д.): 56.7 (OMe), 62.5 (C-6_{Glc}), 67.7 (C-7), 71.3 (C-4_{Glc}), 74.9 (C-2_{Glc}), 77.9 (C-3_{Glc}), 78.2 (C-5_{Glc}), 102.7 (C-1_{Glc}), 114.0 (C-3), 117.9 (C-6), 122.5 (C-5), 129.6 (2 $\times$ CH, C-11, C-13), 130.5 (2 $\times$ CH, C-10, C-14), 131.5 (C-9), 132.3 (C-4), 134.3 (C-12), 148.1 (C-1), 150.9 (C-2), 167.9 (C-8). HR-ESI-MS m/z 443.13132 (расчёт. C₂₁H₂₄NaO₉, 443.13125).



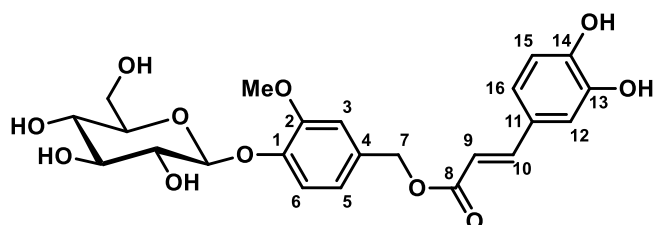
4-(бензоилоксиметил)-2-метоксифенил-2-О-ацетил- β -D-глюкопиранозид (27a) был получен после очистки с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при получении

27 в предшествующей ему фракции: белый порошок, 4 мг (2,2%), R_f 0,48 (CH₂Cl₂ – MeOH 10:1). $[\alpha]_D^{27}$ –44,0 (с 0,4, MeOH); ИК (ν_{max} , см^{–1}): 3478 br, 2934, 2884, 1716, 1599, 1514, 1251, 1082; УФ (MeOH, λ_{max} , нм): 274, 229. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD, δ , м.д., J , Гц): 2.10 (s, 3H, CH₃, Ac), 3.42 (ddd, 1H, J 1.8, J 5.4, J 9.0, H-5_{Glc}), 3.47 (t~dd, 1H, J 9.0, H-4_{Glc}), 3.60 (dd~t, 1H, J 9.0, H-3_{Glc}), 3.72 (dd, 1H, J 5.4, J 12.1, H-6a_{Glc}), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.90 (dd, 1H, J 1.8, J 12.1, H-6b_{Glc}), 4.93 (d, 1H, J 8.0, H-1_{Glc}), 4.98 (dd, 1H, J 8.0, J 9.0, H-2_{Glc}), 5.30 (s, 2H, H-7), 7.00 (dd, 1H, J 1.6, J 8.2, H-5), 7.09 (d, 1H, J 1.6, H-3), 7.22 (d, 1H, J 8.2, H-6), 7.47 (t, 2H, J 7.7, H-11, 13), 7.60 (t, 1H, J 7.4, H-12), 8.03 (d, 2H, J 7.3, H-10, 14). ¹³C ЯМР (126 МГц, CD₃OD, δ , м.д.): 21.1 (CH₃, Ac), 56.8 (OMe), 62.4 (C-6_{Glc}), 67.6 (C-7), 71.4 (C-4_{Glc}), 75.2 (C-2_{Glc}), 75.9 (C-3_{Glc}), 78.4 (C-5_{Glc}), 102.1 (C-1_{Glc}), 114.3 (C-3), 119.8 (C-6), 122.2 (C-5), 129.6 (2 $\times$ C-11, C-13), 130.5 (2 $\times$ C-10, C-14), 131.4 (C-9), 133.3 (C-4), 134.3 (C-12), 148.3 (C-1), 151.6 (C-2), 167.8 (C-8), 172.0 (CO₂, Ac). HR-ESI-MS m/z 485.14178 (расчёт. C₂₃H₂₆NaO₁₀, 485.14182).



4-(4-гидрокси-3-метоксибензоилоксиметил)-2-метоксифенил- β -D-глюкопиранозид (28, литсефолиозид В) синтезировали из ацетата **20** (0,1 г, 0,147 ммоль) или **20a**

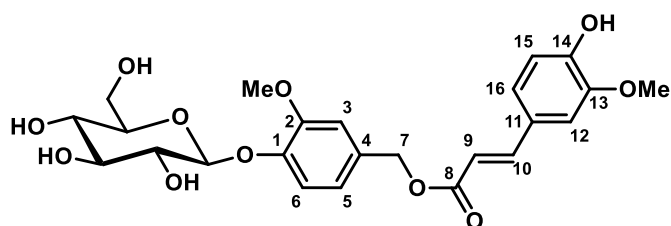
(0,278 г, 0,439 ммоль) и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CHCl_3 – EtOH 16:1 $\rightarrow$ 2:1) с получением из **20** 15,2 мг (22%) и из **20a** 0,054 г (26%), в виде бесцветного порошка, R_f 0,35 (CHCl_3 – EtOH 4:1), т. пл. 112–115 °С. $[\alpha]_D^{20}$ –31,6 (с 1,0, EtOH); ИК ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3424 br, 2923, 1710, 1595, 1512, 1269, 1213, 102; УФ (MeOH, $\lambda_{\max}$, нм): 297, 268, 224. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , δ , м.д., J , Гц): 3.38–3.45 (m, 2H, H-4, H-5_{Glc}), 3.46–3.54 (m, 2H, H-2, H-3_{Glc}), 3.68 (dd, 1H, J 3.0, J 11.2, H-6a_{Glc}), 3.88 (s, 1H, H-6b_{Glc} перекрывается с пиком OMe), 3.88 (s, 3H, OMe), 3.88 (s, 3H, OMe), 4.91 (d, H-1_{Glc}, перекрывается с пиком воды), 5.26 (s, 2H, H-7), 6.84 (d, 1H, J 8.1, H-13), 7.01 (d, 1H, J 8.2, H-5), 7.11 (s, 1H, H-2), 7.18 (d, 1H, J 8.3, H-6), 7.55 (s, 1H, H-10), 7.56 (d, 2H, J 8.1, H-14). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 56.4 (OMe), 56.7 (OMe), 62.5 (C-6_{Glc}), 67.4 (C-7), 71.3 (C-4_{Glc}), 74.9 (C-2_{Glc}), 77.8 (C-3_{Glc}), 78.2 (C-5_{Glc}), 102.6 (C-1_{Glc}), 113.5 (C-10), 113.9 (C-3), 116.0 (C-13), 117.8 (C-6), 122.4 (C-5), 122.5 (C-11), 125.1 (C-14), 132.6 (C-4), 147.9 (C-1), 148.8 (C-11), 150.8 (C-2), 152.9 (C-12), 167.9 (C-8). HR-ESI-MS m/z 489.13667 (расчёт. $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NaO}_{11}$, 489.13673). Спектроскопические характеристики согласуются с данными, полученными для образца, выделенного из *Ilex litseaefolia*.⁹



4-(((E)-3-(3,4-Дигидроксифенил)пропеноил)окси)метил-2-метоксифенил-β-D-глюкопиранозид (29) синтезировали из перацетилированного гликозида

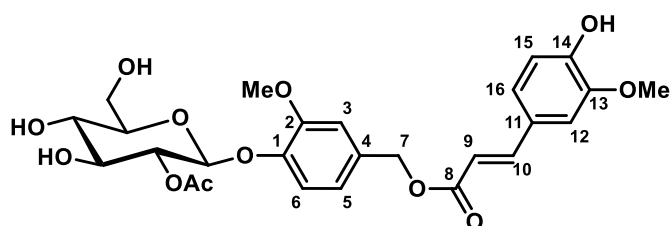
21 (218 мг, 0,3 ммоль) в течение 25 ч и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CH_2Cl_2 – MeOH 20:1 $\rightarrow$ 3:1) 30 мг (20 %) белых кристаллов с 80% чистотой. R_f 0,39 (CH_2Cl_2 – MeOH 5:1, синяя флуоресценция при 354 нм после обработки парами NH_3). $[\alpha]_D^{26}$ –52,0 (с 0,1, MeOH); ИК ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3392 br, 2924, 1686, 1598, 1514, 1263, 1016; УФ (MeOH, $\lambda_{\max}$, нм): 329, 284, 233. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD , δ , м.д., J , Гц): 3.39–3.42 (m, 2H, H-4, H-5_{Glc}), 3.45–3.49 (dd~br.t., 1H, J 9.0, H-3_{Glc}), 3.51 (dd~t, 1H, J 8.3, H-2_{Glc}), 3.69 (dd, 2H, J 5.0, J 12.1, H-6a_{Glc}), 3.87 (s, 3H, OMe), 3.88 (d, 4H, J 12.1, H-6b_{Glc}, частично перекрывается с пиком OMe), 4.91 (d, 1H, J 7.3, H-1_{Glc}), 5.15 (s, 2H, H-7), 6.29 (d, 1H, J 15.9, H-9), 6.77 (d, 1H, J 8.2, H-15), 6.94 (dd, 1H, J 1.9, J 8.2, H-16), 6.96 (dd, 1H, J 1.8, J 8.3, H-5), 7.03 (d, 1H, J 1.9, H-12), 7.06 (d, 1H, J 1.8,

H-3), 7.16 (d, 1H, J 8.3, H-6), 7.56 (d, 1H, J 15.9, H-10). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 56.7 (OMe), 62.5 (C-6_{Glc}), 67.0 (C-7), 71.3 (C-4_{Glc}), 74.9 (C-2_{Glc}), 77.8 (C-3_{Glc}), 78.2 (C-5_{Glc}), 102.7 (C-1_{Glc}), 114.0 (C-3), 115.0 (C-9), 115.2 (C-12), 116.5 (C-15), 117.9 (C-6), 122.4 (C-5), 123.0 (C-16), 127.7 (C-11), 132.6 (C-4), 146.8 (C-13), 147.2 (C-10), 147.9 (C-1), 149.6 (C-14), 150.8 (C-2), 169.0 (C-8). HR-ESI-MS m/z 501.13657 (расчёт. $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{NaO}_{11}$, 501.13673). Спектроскопические характеристики согласуются с данными, полученными для образца, выделенного из *Strychnos axillaris*.¹⁰



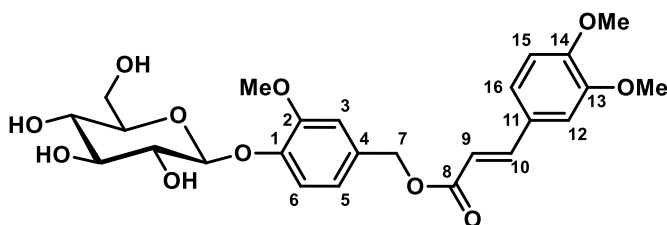
4-(((E)-3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)пропеноил)окси)метил-2-метоксифенил- β -D-глюкопиранозид (30)
синтезировали из гликозида **24** или **24a**

(264 мг, 0,4 моль) в течение 25 ч и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CH_2Cl_2 – MeOH 20:1 $\rightarrow$ 4:1) с получением 77 мг (40%) соединения **30** с чистотой >95%. R_f 0.52 (CH_2Cl_2 – MeOH 10:1). $[\alpha]_D^{26}$ $-35,6$ (с 1,0, MeOH); ИК (ν_{max} , cm^{-1}): 3456 br, 2917, 1698, 1596, 1513, 1267, 1157, 1029; УФ (MeOH, λ_{max} , нм): 275, 229. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD , δ , м.д., J , Гц): 3.36–3.45 (m, 2H, H-4, H-5_{Glc}), 3.45–3.55 (m, 2H, H-2, H-3_{Glc}), 3.69 (dd, 1H, J 4.6, J 12.1, H-6a_{Glc}), 3.85 (s, 3H, OMe), 3.86 (s, 3H, OMe), 3.87 (d, 1H, J 12.1, H-6b_{Glc}), 4.91 (d, 1H, J 7.2, H-1_{Glc}), 5.14 (s, 2H, H-7), 6.38 (d, 1H, J 15.9, H-9), 6.79 (d, 1H, J 8.2, H-15), 6.96 (dd, 1H, J 1.7, J 8.3, H-5), 7.04 (dd, 2H, J 2.0, J 8.2, H-16), 7.05 (d, 1H, J 1.7, H-3), 7.15 (d, 2H, J 8.3, H-6), 7.16 (d, 1H, J 2.0, H-12), 7.61 (d, 1H, J 15.9, H-10). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 56.4 (OMe), 56.7 (OMe), 62.5 (C-6_{Glc}), 67.1 (C-7), 71.3 (C-4_{Glc}), 74.9 (C-2_{Glc}), 77.8 (C-3_{Glc}), 78.1 (C-5_{Glc}), 102.6 (C-1_{Glc}), 111.7 (C-12), 113.9 (C-3), 115.3 (C-9), 116.4 (C-15), 117.8 (C-6), 122.4 (H-5), 124.1 (H-16), 127.6 (C-11), 132.5 (C-4), 147.0 (C-10), 147.9 (C-1), 149.3 (C-13), 150.6 (C-12), 150.8 (C-2), 169.0 (C-8). HR-ESI-MS m/z 515.15214 (расчёт. $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{NaO}_{11}$ 515.15238).



4-(((E)-3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)пропеноил)окси)метил-2-метоксифенил-2-O-ацетил- β -D-глюкопи-

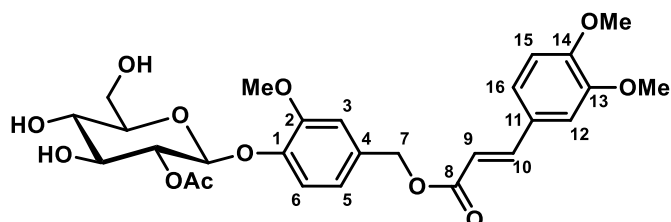
ранозид (30a) получен после колоночной хроматографии при очистке **30** в предшествующей ему фракции, 4 мг (2,2%), R_f 0,83 (CH_2Cl_2 – MeOH 10:1). $[\alpha]_D^{28} -26,0$ (с 0,4, MeOH); ИК ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3488 br, 2922, 2849, 1739, 1690, 1591, 1511, 1245, 1157, 1030; УФ (MeOH, $\lambda_{\max}$, нм): 327, 285, 232. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD , δ , м.д., J , Гц): 2.11 (s, 3H, CH_3 , Ac), 3.42 (ddd, 1H, J 2.2, J 5.4, J 9.6, H-5_{Glc}), 3.47 (dd, 1H, J 8.8, J 9.6, H-4_{Glc}), 3.60 (dd, 1H, J 8.8, J 9.3, H-3_{Glc}), 3.73 (dd, 1H, J 5.4, J 12.2, H-6a_{Glc}), 3.82 (s, 1H, OMe), 3.88 (s, 3H, OMe), 3.90 (dd, 1H, J 2.2, J 12.2, H-6b_{Glc}), 4.92 (d, 1H, J 8.1, H-1_{Glc}), 4.98 (dd, 1H, J 8.1, J 9.3, H-2_{Glc}), 5.16 (s, 2H, H-7), 6.40 (d, 1H, J 15.9, H-9), 6.80 (d, 1H, J 8.2, H-15), 6.95 (dd, 1H, J 1.9, J 8.2, H-5), 7.04 (d, 1H, J 1.9, H-3), 7.07 (dd, 1H, J 1.8, J 8.2, H-16), 7.19 (d, 1H, J 1.8, H-12), 7.21 (d, 1H, J 8.2, H-6), 7.63 (d, 1H, J 15.9, H-10). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 21.1 (CH_3 , Ac), 56.4 (OMe), 56.7 (OMe), 62.5 (C-6_{Glc}), 67.1 (C-7), 71.3 (C-4_{Glc}), 74.9 (C-2_{Glc}), 77.8 (C-3_{Glc}), 78.1 (C-5_{Glc}), 102.6 (C-1_{Glc}), 111.7 (C-12), 113.9 (C-3), 115.3 (C-9), 116.4 (C-15), 117.8 (C-6), 122.4 (C-5), 124.1 (C-16), 127.6 (C-11), 132.5 (C-4), 147.0 (C-10), 147.9 (C-1), 149.3 (C-13), 150.6 (C-14), 150.8 (C-2), 169.0 (C-8), 172.0 (CO_2 , Ac). HR-ESI-MS m/z 557.16278 (расчёт. $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{NaO}_{12}$, 557.16295).



4-(((E)-3-(3,4-Диметоксифенил)пропеноил)окси)метил-2-метоксифенил- β -D-глюкопиранозид (31) синтезировали из перацетилированного гли-

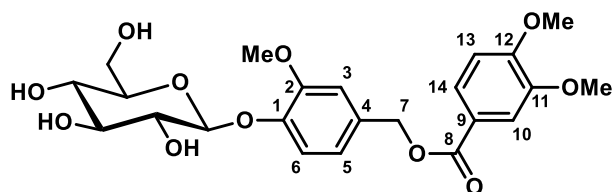
козида **25** (270 мг, 0,4 моль) в течение 25 ч и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CH_2Cl_2 – MeOH 25:1 $\rightarrow$ 7:1) с получением 84 мг (44%) с чистотой $> 95\%$. R_f 0,38 (CH_2Cl_2 – MeOH 10:1). $[\alpha]_D^{27} -30,0$ (с 1,0, MeOH); ИК ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3378, 3356 br, 2934, 1707, 1599, 1514, 1265, 1026, 809; УФ (MeOH, $\lambda_{\max}$, нм): 324, 295, 233. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD , δ , м.д., J , Гц): 3.36–3.43 (m, 2H, H-4, H-5_{Glc}), 3.46 (dd~t, 1H, J 8.9, H-3_{Glc}), 3.50 (dd, 1H, J 7.3, J 8.9, H-2_{Glc}), 3.69 (dd, 1H, J 4.9, J 12.0, H-6a_{Glc}), 3.86 (s, 7H, $2 \times$ OMe, H-6b_{Glc}), 3.88 (s, 3H, OMe), 4.91 (d, 1H, J 7.3, H-1_{Glc}), 5.17 (s, 2H, H-7), 6.45 (d, 1H, J 15.9, H-9), 6.97 (d, 1H, J 8.3, H-15), 6.98 (dd, 1H, J 1.9, J 8.2, H-5), 7.08 (d, 1H, J 1.8, H-3), 7.17 (d, 1H, J 8.3, H-6), 7.17 (dd, 1H, J 2.7, J 8.3, H-16), 7.22 (d, 1H, J 1.8, H-12), 7.66 (d, 1H, J 15.9, H-10). ^{13}C ЯМР (126

МГц, CD₃OD, δ , м.д.): 56.4 (OMe), 56.5 (OMe), 56.7 (OMe), 62.5 (C-6_{Glc}), 67.1 (C-7), 71.3 (C-4_{Glc}), 74.9 (C-2_{Glc}), 77.9 (C-3_{Glc}), 78.2 (C-5_{Glc}), 102.7 (C-1_{Glc}), 111.5 (C-12), 112.6 (C-15), 114.0 (C-3), 116.4 (C-9), 117.9 (C-6), 122.4 (C-5), 124.1 (C-16), 128.8 (C-11), 132.6 (C-4), 146.6 (C-10), 148.0 (C-1), 150.8 (C-13), 150.9 (C-2), 152.9 (C-14), 168.8 (C-8). HR-ESI-MS m/z 529.16803 (расчёт. C₂₅H₃₀NaO₁₁, 529.16803).



4-(((E)-3-(3,4-Диметоксифенил)пропеноил)окси)метил-2-метоксифенил-2-О-ацетил- β -D-глюкопиранозид (31a) был получен после колоноч-

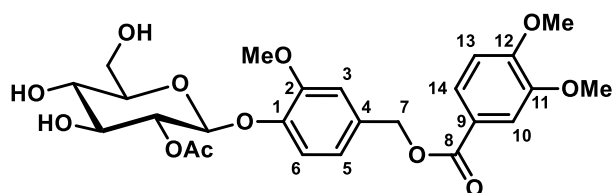
ной хроматографии при очистке **31** в предшествующей ему фракции, 20 мг (9%), R_f 0,50 (CH₂Cl₂ – MeOH 10:1). $[\alpha]_D^{28}$ –26,0 (с 0,4, MeOH); ИК (ν_{max} , см^{–1}): 3481 br, 2936, 1703, 1512, 1240, 1020, 806; УФ (MeOH, λ_{max} , нм): 323, 295, 232. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD, δ , м.д., J , Гц): 2.11 (s, 3H, CH₃, Ac) 3.42 (ddd, 1H, J 2.1, J 5.4, J 9.5, Г), 3.47 (dd, 1H, J 8.9, J 9.5, J), 3.60 (dd, 1H, J 8.9, J 9.3, H-3_{Glc}), 3.73 (dd, 1H, J 5.4, J 12.1, H-6a_{Glc}), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.86 (s, 3H, OMe), 3.86 (s, 3H, OMe), 3.90 (dd, 1H, J 2.1, J 12.1, H-6b_{Glc}), 4.93 (d, 1H, J 8.0, H-1_{Glc}), 4.98 (dd, 1H, J 8.0, J 9.3, H-2_{Glc}), 5.17 (s, 2H, H-7), 6.45 (d, 1H, J 15.9, H-10), 6.95 (dd, 1H, J 1.8, J 8.2, H-5), 6.97 (d, 1H, J 8.3, H-15), 7.05 (d, 1H, J 1.8, H-3), 7.17 (dd, 1H, J 1.8, J 8.3, H-16), 7.21 (d, 2H, J 8.2, H-6), 7.22 (d, 1H, J 1.8, H-12), 7.65 (d, 1H, J 15.9, H-9). ¹³C ЯМР (126 МГц, CD₃OD, δ , м.д.): 21.1 (CH₃, Ac), 56.4 (OMe), 56.5 (OMe), 56.8 (OMe), 62.4 (C-6_{Glc}), 67.1 (C-7), 71.4 (C-4_{Glc}), 75.2 (C-2_{Glc}), 75.9 (C-3_{Glc}), 78.4 (C-5_{Glc}), 102.2 (C-1_{Glc}), 111.5 (C-12), 112.6 (C-15), 114.3 (C-3), 116.3 (C-10), 119.7 (C-6), 122.2 (C-5), 124.1 (C-16), 128.8 (C-11), 133.5 (C-4), 146.7 (C-9), 148.2 (C-1), 150.8 (C-13), 151.6 (C-2), 152.9 (C-14), 168.8 (C-8), 172.0 (CO₂, Ac). HR-ESI-MS m/z 571.17859 (расчёт. C₂₇H₃₂NaO₁₂, 571.17860).



4-(3,4-диметоксибензоилоксиметил)-2-метоксифенил- β -D-глюкопиранозид (32) синтезировали из перацетилированного гликозида **26** (259 мг, 0,4 моль) в течение

25 ч и очищали колоночной хроматографией с использованием градиентного элю-

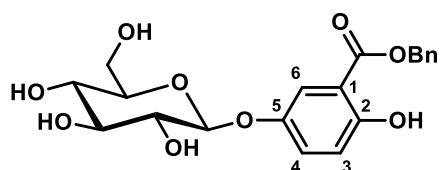
ирования ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH } 20:1 \rightarrow 9:1$) с получением 105,3 мг (55 %) с чистотой $> 95\%$. R_f 0,27 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH } 10:1$); $[\alpha]_D^{28} -41,2$ (с 1,0, MeOH); ИК ($\nu_{\max}$, см^{-1}): 3576, 3475, 3384 br, 2934, 1694, 1600, 1516, 1276, 1022, 760; УФ (MeOH, $\lambda_{\max}$, нм): 292, 262, 220. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD , δ , м.д., J , Гц): 3.38–3.43 (m, 2H, H-4, H-5_{Glc}), 3.46 (dd, 1H, J 8.2, J 9.1, H-3_{Glc}), 3.50 (dd, 1H, J 7.4, J 9.1, H-2_{Glc}), 3.68 (dd, 1H, J 5.1, J 12.0, H-6a_{Glc}), 3.86 (s, 3H, OMe), 3.88 (s, 3H, OMe), 3.87–3.90 (m, 6H, H-6b_{Glc}, перекрывается с пиком OMe), 3.89 (s, 3H, OMe), 4.92 (d, 1H, J 7.4, H-1), 5.28 (s, 2H, H-7), 7.02 (dd, 1H, J 1.8, J 8.3, H-5), 7.03 (d, 2H, J 8.5, H-13), 7.12 (d, 1H, J 1.8, H-3), 7.18 (d, 1H, J 8.3, H-6), 7.56 (d, 1H, J 2.0, H-10), 7.68 (dd, 1H, J 2.0, J 8.5, H-14). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 56.5 ($2 \times \text{OMe}$), 56.7 (OMe), 62.5 (C-6_{Glc}), 67.5 (C-7), 71.3 (C-4_{Glc}), 74.9 (C-2_{Glc}), 77.9 (C-3_{Glc}), 78.2 (C-5_{Glc}), 102.7 (C-1_{Glc}), 112.0 (C-13), 113.4 (C-10), 114.0 (C-3), 118.0 (C-6), 122.4 (C-5), 123.8 (C-9), 124.9 (C-14), 132.6 (C-4), 148.0 (C-1), 150.2 (C-11), 150.9 (C-2), 155.0 (C-12), 167.8 (C-8). HR-ESI-MS m/z 503.15244 (расчёт. $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{NaO}_{11}$, 503.15238). Спектроскопические характеристики совпадают с литературными.²⁰³



4-(3,4-Диметоксибензоилоксиметил)-2-метоксифенил-2-О-ацетил-β-D-глюкопиранозид (32a) получали после колоночной хроматографии при очистке **32** в пред-

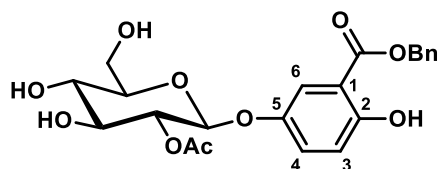
шествующей ему фракции, 9 мг (4,3%), R_f 0,41 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH } 10:1$). $[\alpha]_D^{28} -50,2$ (с 0,1, MeOH); ИК ($\nu_{\max}$, см^{-1}): 3509, 3477 br, 2938, 1710, 1598, 1513, 1268, 1219, 1022, 761; УФ (MeOH, $\lambda_{\max}$, нм): 294, 263, 220. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD , δ , м.д., J , Гц): 2.10 (s, 3H, CH_3 , Ac), 3.41 (ddd, 1H, J 2.1, J 5.4, J 9.7, H-5_{Glc}), 3.47 (dd, 1H, J 8.8, J 9.7, H-4_{Glc}), 3.60 (dd, 1H, J 8.8, J 9.3, H-3_{Glc}), 3.72 (dd, 1H, J 5.4, J 12.1, H-6a_{Glc}), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.85 (s, 3H, OMe), 3.88 (s, 3H, OMe), 3.90 (dd, 1H, J 2.1, J 12.1, H-6b_{Glc}), 4.93 (d, 1H, J 8.0, H-1_{Glc}), 4.98 (dd, 1H, J 8.0, J 9.3, H-2_{Glc}), 5.26 (s, 2H, H-7), 6.99 (d, 1H, J 1.8, H-5), 7.01 (d, 1H, J 8.5, H-13), 7.08 (d, 1H, J 1.8, H-3), 7.22 (d, 1H, J 8.2, H-6), 7.55 (d, 1H, J 1.9, H-10), 7.67 (dd, 1H, J 1.9, J 8.5, H-14). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 21.1 (CH_3 , Ac), 56.4 (OMe), 56.5 (OMe), 56.7 (OMe), 62.4 (C-6_{Glc}), 67.5 (C-7), 71.4 (C-4_{Glc}), 75.2 (C-2_{Glc}), 75.9 (C-3_{Glc}), 78.4 (C-5_{Glc}), 102.1 (C-1_{Glc}), 111.9

(C-13), 113.3 (C-10), 114.3 (C-3), 119.8 (C-6), 122.2 (C-5), 123.7 (C-9), 124.9 (C-14), 133.5 (C-4), 148.3 (C-1), 150.2 (C-11), 151.6 (C-2), 154.9 (C-12), 167.7 (C-8), 172.0 (CO₂, Ac). HR-ESI-MS m/z 545.16296 (расчёт. C₂₅H₃₀NaO₁₂, 545.16295).



Бензил 2-гидрокси-5-(β-D-глюкопиранозилокси)бензоат (49, изотрихокарпин) синтезировали из тетраацетата **15** (246 мг, 0,43 ммоль) за 22 ч и до-

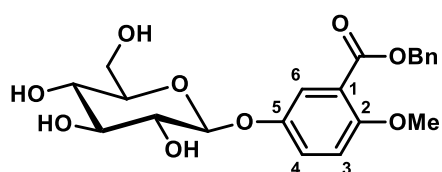
полнительно перекристаллизовывали из EtOH с получением 136 мг (78%, чистота > 95%) в виде бесцветных кристаллов: R_f 0,21 (CHCl₃ – EtOH, 10:1); т. пл. 124–125 °C; $[\alpha]_D^{28}$ –36,8 (с 0,50, EtOH); УФ (EtOH, λ_{max} , нм): 240, 331; ИК (ν_{max} , см^{–1}): 3514 (br), 3379 (br), 3045, 2927, 2868, 1686, 1616, 1488, 1201, 1072, 1015, 730, 691; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., J , Гц): 3.13–3.26 (m, 4H, H-2_{Glc}, H-3_{Glc}, H-4_{Glc}, H-5_{Glc}), 3.47 (ddd~dt, 1H, J 5.7, J 11.6, H-6a_{Glc}), 3.63 (dd, 1H, J 4.8, J 10.8, H-6b_{Glc}), 4.58 (dd~t, 1H, J 5.7, OH-6_{Glc}), 4.69 (d, 1H, J 7.4, H-1_{Glc}), 5.03 (d, 1H, J 5.0, OH_{Glc}), 5.10 (d, 1H, J 4.4, OH_{Glc}), 5.33 (d, 1H, J 4.7, OH_{Glc}), 5.36, 5.40 (ABq, 2H, J 12.6, CH₂), 6.94 (d, 1H, J 9.0, H-3), 7.28 (dd, 1H, J 3.0, J 9.0, H-4), 7.35–7.50 (m, 6H, H-6, Арил), 10.15 (s, 1H, OH); ¹³C ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д.): 60.5 (C-6_{Glc}), 66.6 (CH₂), 69.5 (C-4_{Glc}), 73.2 (C-2_{Glc}), 76.5 (C-3_{Glc}), 77.1 (C-5_{Glc}), 101.9 (C-1_{Glc}), 113.0 (C-1), 117.0 (C-6), 118.3 (C-3), 125.2 (C-4), 128.1 (2 × CH, Арил), 128.3 (CH, Арил), 128.6 (2 × CH, Арил), 135.7 (C, Арил), 149.9 (C-2), 155.3 (C-5), 168.1 (CO₂); HR-ESI-MS m/z 429.1145 (расчёт. C₂₀H₂₂O₉Na, 429.1156). Спектроскопические характеристики совпадают с литературными.²⁷



Бензил 2-гидрокси-5-(2-О-ацетил-β-D-глюкопиранозилокси)бензоат (49a) синтезировали из тетраацетата **45** (269 мг, 0,47 ммоль) за 15 ч и дополни-

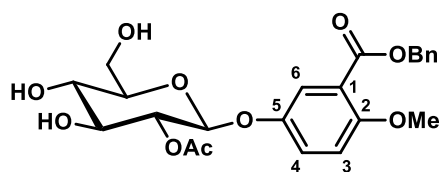
тельно перекристаллизовывали из EtOH с получением 46 мг (22%, чистота >95%) бесцветных кристаллов: R_f 0,40 (CHCl₃ – EtOH, 10:1); т. пл. 178–180 °C; $[\alpha]_D^{29}$ –19,0 (с 0,17, EtOH); УФ (EtOH, λ_{max} , нм): 240, 331; ИК (ν_{max} , см^{–1}): 3503 (br), 3255 (br), 2970, 2895, 1725, 1682, 1489, 1213, 1088, 1033, 787, 730; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., J , Гц): 2.01 (s, 3H, CH₃, Ac), 3.27 (ddd, 1H, J 3.4, J 5.3, J 8.9, H-4_{Glc}), 3.35 (m, 1H, H-5_{Glc}, перекрывается с пиком H₂O), 3.44–3.51 (m, 2H, H-3_{Glc}, H-6a_{Glc}), 3.64

(dd, 1H, J 5.3, J 11.2, H-6_{Glc}), 4.66 (dd~t, 1H, J 5.8, OH-6_{Glc}), 4.72 (dd, 1H, J 8.1, J 9.3, H-2_{Glc}), 5.00 (d, 1H, J 8.1, H-1_{Glc}), 5.26 (d, 1H, J 5.3, OH-4_{Glc}), 5.34–5.40 (m, 2H, CH₂, OH-3_{Glc}), 6.94 (d, 1H, J 9.0, H-3), 7.21 (dd, 1H, J 3.0, J 9.0, H-2), 7.36 (d, 1H, J 3.0, H-6), 7.36–7.49 (m, 5H, Арил), 10.17 (s, 1H, OH); ¹³C ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д.): 20.8 (CH₃, Ac), 60.3 (C-6_{Glc}), 66.6 (CH₂), 69.6 (C-4_{Glc}), 73.6 (C-2_{Glc}), 73.8 (C-3_{Glc}), 77.1 (C-5_{Glc}), 99.4 (C-1_{Glc}), 113.2 (C-1), 117.3 (C-6), 118.4 (C-3), 125.4 (C-4), 128.0 (2 $\times$ CH, Арил), 128.3 (CH, Арил), 128.6 (2 $\times$ CH, Арил), 135.6 (C, Арил), 149.3 (C-2), 155.6 (C-5), 167.9 (CO₂), 169.3 (CO₂, Ac); HR-ESI-MS m/z 471.1251 (расчёт. C₂₂H₂₄O₁₀Na, 471.1262).



Бензил 5-(β -D-глюкопиранозилокси)-2-метоксибензоат (50, трихозид) синтезировали из тетраацетата **17** (251 мг, 0,43 ммоль) за 17 ч и дополнительно

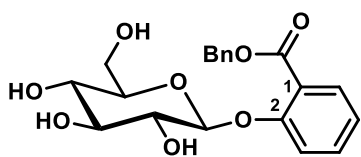
перекристаллизировали из EtOH с получением 123 мг (69%, чистота 95%) бесцветных кристаллов: R_f 0,24 (CHCl₃ – EtOH, 10:1); т. пл. 159–160 °C (лит.²⁸ 163–165 °C); $[\alpha]_D^{28}$ –25,0 (*c* 0,18, EtOH); УФ (EtOH, λ_{max} , нм): 233, 326; ИК (ν_{max} , см^{–1}): 3536, 3309 (br), 2938, 2875, 1725, 1500, 1206, 1070, 1020, 819, 692. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, δ , м.д., J , Гц): 3.38–3.41 (m, 2H, H-4_{Glc}, H-5_{Glc}), 3.42–3.44 (m, 2H, H-2_{Glc}, H-3_{Glc}), 3.69 (dd, 1H, J 4.6, J 12.1, H-6a_{Glc}), 3.83 (dd, 4H, J 1.8, J 12.1, H-6b_{Glc}), 3.83 (s, 3H, OMe), 4.78–4.80 (m, 1H, H-1_{Glc}), 5.31 (s, 2H, CH₂), 7.05 (d, 1H, J 9.1, H-3), 7.32 (dd, 2H, J 3.0, J 9.1, H-4), 7.34–7.46 (m, 5H, Арил), 7.54 (d, 1H, J 3.0, H-6); ¹³C ЯМР (101 МГц, CD₃OD, δ , м.д.): 54.9 (OMe), 60.3 (C-6_{Glc}), 65.7 (CH₂), 69.2 (C-4_{Glc}), 72.9 (C-2_{Glc}), 75.9 (C-3_{Glc}), 76.1 (C-5_{Glc}), 101.4 (C-1_{Glc}), 112.7 (C-3), 119.0 (C-6), 119.3 (C-1), 121.7 (C-4), 127.1 (2 $\times$ CH, Арил), 127.2 (CH, Арил), 127.6 (2 $\times$ CH, Арил), 135.6 (C, Арил), 150.4 (C-2), 154.2 (C-5), 165.3 (CO₂); HR-ESI-MS m/z 443.1302 (расчёт. C₂₁H₂₄O₉Na, 443.1313). Спектроскопические характеристики совпадают с литературными.²⁸



Бензил 5-(2-О-ацетил- β -D-глюкопиранозилокси)-2-метоксибензоат (50a) синтезировали из тетраацетата **17** (251 мг, 0,43 ммоль) за 11 ч и дополнительно

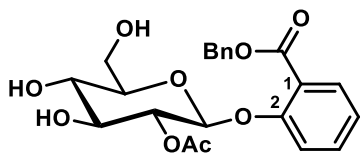
перекристаллизировали из EtOH с получением 60 мг (30%, чистота 94%) бесцветных кристаллов: R_f 0,47 (CHCl₃ – EtOH, 10:1); т. пл. 178–179 °C; $[\alpha]_D^{26}$ –6,9 (*c* 0,49,

EtOH); УФ (EtOH, λ_{max} , нм): 232, 313; ИК (ν_{max} , cm^{-1}): 3494 (br), 3262 (br), 2900, 1719, 1501, 1272, 1210, 1083, 811, 725; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д., J , Гц): 2.02 (s, 3H, CH_3 , Ac), 3.26 (ddd~td, 1H, J 5.5, J 9.4, H-4_{Glc}), 3.38 (ddd, 1H, J 1.6, J 5.4, J 9.5, H-5_{Glc}), 3.44–3.52 (m, 2H, H-3_{Glc}, H-6a_{Glc}), 3.66 (ddd, 1H, J 1.6, J 5.5, J 11.6, H-6_{Glc}), 3.78 (s, 3H, OMe), 4.67 (dd~t, 1H, J 5.5, OH-6_{Glc}), 4.73 (dd, 1H, J 8.1, J 9.5, H-2_{Glc}), 5.04 (d, 1H, J 8.1, H-1_{Glc}), 5.27 (d, 3H, J 5.3, OH-4_{Glc}), 5.28 (s, 2H, CH_2), 5.37 (d, 1H, J 5.5, OH-3_{Glc}), 7.09 (d, 1H, J 9.1, H-3), 7.21 (dd, 1H, J 3.1, J 9.1, H-4), 7.26 (d, 1H, J 3.1, H-6), 7.39 (m, 5H, Арил); ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 20.9 (CH_3 , Ac), 56.4 (OMe), 60.4 (C-6_{Glc}), 66.1 (CH_2), 69.6 (C-4_{Glc}), 73.6 (C-2_{Glc}), 73.8 (C-3_{Glc}), 77.1 (C-5_{Glc}), 99.1 (C-1_{Glc}), 114.0 (C-3), 118.9 (C-6), 120.4 (C-1), 122.0 (C-4), 127.8 ($2 \times \text{CH}$, Арил), 128.0 (CH , Арил), 128.5 ($2 \times \text{CH}$, Арил), 136.2 (C, Арил), 150.1 (C-2), 153.8 (C-5), 164.9 (CO_2), 169.4 (CO_2 , Ac); HR-ESI-MS m/z 485.1410 (расчёт. $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_{10}\text{Na}$, 485.1418).



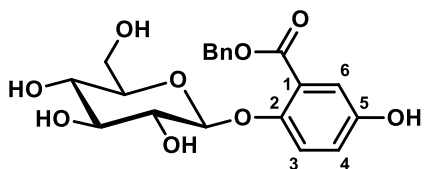
Бензил 2-(β-D-глюкопиранозилокси)бензоат (51, дезокситрихокарпин) синтезировали из тетраацетата **18** (254 мг, 0,45 ммоль) за 15,5 ч и дополнительно перекристалли-

зировали из смеси EtOAc – гексан с получением 92 мг (53%, чистота 95%) бесцветных кристаллов: R_f 0,53 (CHCl_3 – EtOH, 10:1); т. пл. 93–94 °C; $[\alpha]_D^{27}$ –12,5 (с 0,21, EtOH); УФ (EtOH, λ_{max} , нм): 233, 289; ИК (ν_{max} , cm^{-1}): 3376 (br), 2871, 1718, 1695, 1241, 1063, 1041, 763, 697; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , δ , м.д., J , Гц): 3.40 (dd, 1H, J 8.6, J 9.3, H-4_{Glc}), 3.46 (ddd, 1H, J 2.1, J 5.5, J 9.7, H-5_{Glc}), 3.46–3.55 (m, 2H, H-2_{Glc}, H-3_{Glc}), 3.71 (dd, 1H, J 5.5, J 12.1, H-6a), 3.91 (dd, 1H, J 2.1, J 12.1, H-6b_{Glc}), 4.92 (d, 1H, J 7.3, H-1_{Glc}), 5.33, 5.37 (ABq, 2H, J 12.4, CH_2), 7.11 (dd~t, 1H, J 7.5, Арил), 7.31–7.47 (m, 6H, Арил), 7.53 (ddd, 1H, J 1.7, J 7.3, J 8.8, Арил), 7.77 (dd, 1H, J 1.7, J 7.8, Арил); ^{13}C ЯМР (101 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 62.5 (C-6_{Glc}), 68.0 (CH_2), 71.2 (C-4_{Glc}), 74.9 (C-2_{Glc}), 77.5 (C-3_{Glc}), 78.4 (C-5_{Glc}), 103.9 (C-1_{Glc}), 118.8 (C-1), 122.3 (CH), 123.7 (CH), 129.3 ($2 \times \text{CH}$, Арил), 129.3 (CH , Арил), 129.6 ($2 \times \text{CH}$, Арил), 132.1 (CH), 135.2 (CH), 137.4 (C, Арил), 158.8 (C-2), 167.9 (CO_2); HR-ESI-MS m/z 413.1227 (расчёт. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_8\text{Na}$, 413.1207). Спектроскопические характеристики совпадают с литературными.²²



Бензил 2-(2-О-ацетил-β-D-глюкопиранозилокси)-бензоат (51a) получали из тетраацетата **18** (254 мг, 0,45 ммоль) за 10 ч в виде бесцветного аморфного порошка: 24

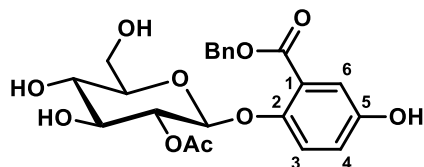
мг (12,5%, чистота >95%); R_f 0,66 (CHCl_3 – EtOH, 10:1); т. пл. 125–126 °C; $[\alpha]_D^{27}$ –30,4 (c 0,23, EtOH); УФ (EtOH, $\lambda_{\max}$, нм): 229, 285; ИК ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3483 (br), 3234 (br), 2919, 1719, 1492, 1237, 1074, 1042, 749, 693; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д., J , Гц): 1.95 (s, 3H, CH_3 , Ac), 3.28 (ddd~td, 1H, J 5.6, J 9.0, H-4), 3.45–3.54 (m, 3H, H-3_{Glc}, H-5_{Glc}, H-6a_{Glc}), 3.74 (dd, 1H, J 5.3, J 10.3, H-6b_{Glc}), 4.69 (dd~t, 1H, J 5.6, OH-6_{Glc}), 4.82 (dd, 1H, J 8.3, J 9.4, H-2_{Glc}), 5.17 (d, 1H, J 8.3, H-1_{Glc}), 5.17 (d, 1H, J 12.1, CH_2), 5.26 (d, 1H, J 12.1, CH_2), 5.30 (d, 1H, J 5.4, OH_{Glc}), 5.38 (d, 1H, J 5.5, OH_{Glc}), 7.07 (dd~t, 1H, J 7.2, CH, Арил), 7.21 (d, 1H, J 8.1, CH, Арил), 7.32–7.36 (m, 1H, CH, Арил), 7.41 (d, 1H, J 7.5, CH, Арил), 7.53 (dd~t, 2H, J 7.7, Арил), 7.67 (dd~t, 1H, J 7.4, CH, Арил), 7.99 (d, 2H, J 8.4, Арил); ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 21.2 (CH_3 , Ac), 61.0 (C-6_{Glc}), 61.7 (CH_2), 70.3 (C-4_{Glc}), 73.9 (C-2_{Glc}), 74.2 (C-3_{Glc}), 77.7 (C-5_{Glc}), 98.7 (C-1_{Glc}), 115.6 (C-1), 122.8 (CH), 125.2 (CH), 129.3 (2 × CH, Арил), 129.4 (CH), 129.7 (2 × CH, Арил), 130.0 (CH, Арил), 130.1 (CH), 133.9 (C, Арил), 155.1 (C-2), 166.0 (CO_2), 169.8 (CO_2 , Ac); HR-ESI-MS m/z 455.1311 (расчёт. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_9\text{Na}$, 455.1313).



Бензил 5-гидрокси-2-(β-D-глюкопиранозилокси)бензоат (52, трихокарпин) получали из пентаацетата **16** (207 мг, 0,34 ммоль) за 16 ч и дополни-

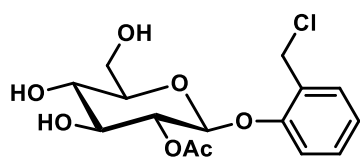
тельно перекристаллизовывали из EtOH с получением 100 мг (74%, чистота >95%) бесцветных кристаллов: R_f 0,45 (CHCl_3 – EtOH, 5:1); т. пл. 134–136 °C (лит.²⁶ 134–136 °C); $[\alpha]_D^{26}$ –19,8 (c 0,50, EtOH); УФ (EtOH, $\lambda_{\max}$, нм): 238, 312; ИК ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3408 (br), 2921, 2851, 1701, 1496, 1201, 1065, 695; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , δ , м.д., J , Гц): 3.35–3.41 (m, 2H, H-4_{Glc}, H-5_{Glc}), 3.42–3.49 (m, 2H, H-2_{Glc}, H-3_{Glc}), 3.69 (dd, 1H, J 5.4, J 12.1, H-6a_{Glc}), 3.90 (dd, 1H, J 1.8, J 12.1, H-6b_{Glc}), 4.72 (m, 1H, H-1_{Glc}), 5.33 (ABq~q, 2H, J 12.4, CH_2), 6.96 (dd, 1H, J 3.1, J 8.9, H-4), 7.19 (d, 1H, J 3.1, H-6), 7.28 (d, 1H, J 8.9, H-3), 7.39 (m, 5H, Арил); ^{13}C ЯМР (101 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 62.6 (C-6_{Glc}), 68.1 (CH_2), 71.3 (C-4_{Glc}), 75.0 (C-2_{Glc} или C-3_{Glc}), 77.5 (C-2_{Glc} или C-3_{Glc}), 78.4

(C-5_{Glc}), 105.3 (C-1_{Glc}), 117.6 (C-6), 121.5 (C-3), 121.9 (C-4), 123.2 (C-1), 129.3 (2 × CH, Арил), 129.4 (CH, Арил), 129.6 (2 × CH, Арил), 137.4 (C, Арил), 151.9 (C-3), 154.1 (C-2), 167.8 (CO₂); HR-ESI-MS *m/z* 429.1145 (расчёт. C₂₀H₂₂O₉Na, 429.1156). Спектроскопические характеристики совпадают с литературными.^{26, 204}



Бензил 5-гидрокси-2-(2-О-ацетил-β-D-глюкопиранозилокси)бензоат получали из пентаацетата **16** (207 мг, 0,34 ммоль) за 10 ч с получением 14 мг (9%,

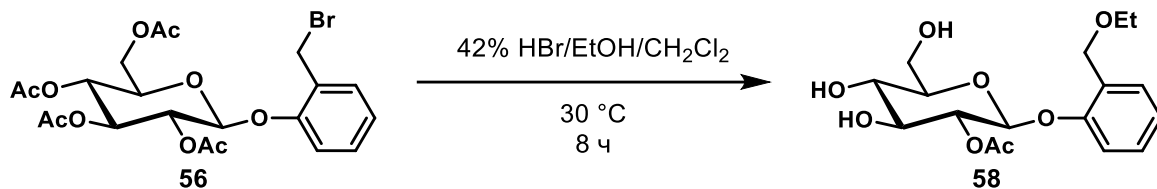
чистота 90%) белого аморфного порошка: *R_f* 0,50 (CHCl₃ – EtOH, 5:1); $[\alpha]_D^{26}$ –17,6 (с 0,50, EtOH); УФ (EtOH, λ_{max} , нм): 232, 308; ИК (ν_{max} , см^{–1}): 3442 (br), 2924, 2863, 1720, 1496, 1200, 1066, 1027, 697; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, δ , м.д., *J*, Гц): 2.08 (s, 3H, CH₃, Ac), 3.43–3.47 (m, 2H, H-3_{Glc}, H-5_{Glc}), 3.58 (dd~t, 1H, *J* 9.1, H-4_{Glc}), 3.70 (dd, 1H, *J* 5.1, *J* 12.1, H-6a_{Glc}), 3.90 (d, 1H, *J* 12.1, H-6b_{Glc}), 4.93 (d, 1H, *J* 8.1, H-1_{Glc}), 5.00 (dd, 1H, *J* 8.1, *J* 9.2, H-2_{Glc}), 5.25, 5.32 (ABq, 2H, *J* 12.4, CH₂), 6.90 (dd, 1H, *J* 3.1, *J* 9.0, H-4), 7.04 (d, 1H, *J* 3.1, H-6), 7.18 (d, 1H, *J* 9.0, H-3), 7.36 (m, 5H, Арил); ¹³C ЯМР (101 МГц, CD₃OD, δ , м.д.): 19.8 (CH₃, Ac), 61.1 (C-6_{Glc}), 66.4 (CH₂), 69.9 (C-4_{Glc}), 73.4 (C-2_{Glc}), 74.7 (C-3_{Glc}), 76.9 (C-5_{Glc}), 100.5 (C-1_{Glc}), 115.7 (C-3), 118.8 (C-1), 119.4 (C-6), 123.0 (C-4), 127.8 (CH, Арил), 127.9 (2 × CH, Арил), 128.2 (2 × CH, Арил), 136.3 (C, Арил), 149.0 (C-5), 152.4 (C-2), 166.1 (CO₂), 170.6 (CO₂, Ac). Спектроскопические характеристики совпадают с литературными.²⁶



2-(Хлорометил)фенил-2-О-ацетил-β-D-глюкопиранозид (57) получали за 8 ч, и дополнительно перекристаллизовывали после колоночной хроматографии из EtOH (7 мл) для

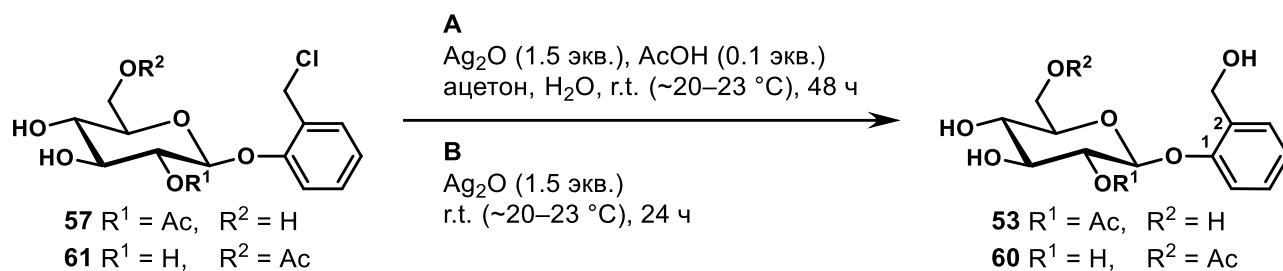
получения **55** в виде белого порошка. Выход составил 0,64 г (48%) из **54** и 0,898 г (67%) из **57**, *R_f* 0,67 (CHCl₃ – EtOH 4:1). Т. пл.: 187–188 °С. $[\alpha]_D^{20}$ –12,0 (с 0,6, Me₂CO). УФ (EtOH, λ_{max} , нм): 212, 275. ИК (ν_{max} , см^{–1}): 3515, 3240 (br), 2972, 2902, 1726, 1605, 1497, 1259, 1236, 1077, 1035, 748. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., *J*, Гц): 2.05 (s, 3H, CH₃, Ac), 3.29 (dd~t, 1H, *J* 8.7, H-4_{Glc}), 3.46–3.56 (m, 3H, H-3_{Glc}, H-5_{Glc}, H-6a_{Glc}), 3.74 (d, 1H, *J* 10.3, H-6b_{Glc}), 4.57 (d, 1H, *J* 10.7, CH₂Cl), 4.64 (d, 1H, *J* 10.7, CH₂Cl), 4.86 (dd, 1H, *J* 8.1, *J* 9.5, H-2_{Glc}), 5.17 (d, 1H, *J* 8.1, H-1_{Glc}), 7.03 (dd~t, 1H, *J* 7.4, Арил), 7.15 (d, 1H, *J* 8.3, Арил), 7.33 (dd~t, 1H, *J* 7.7, Арил), 7.40 (d, 1H,

Арил). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 21.1 (CH_3 , Ac), 41.0 (CH_2), 60.5 ($\text{C}-6_{\text{Glc}}$), 69.7 ($\text{C}-4_{\text{Glc}}$), 73.4 ($\text{C}-2_{\text{Glc}}$), 73.7 ($\text{C}-3_{\text{Glc}}$), 77.2 ($\text{C}-5_{\text{Glc}}$), 97.9 ($\text{C}-1_{\text{Glc}}$), 114.9 (Арил), 122.3 (Арил), 126.0 (Арил), 130.3 (Арил), 130.9 (Арил), 154.7 (Арил), 169.5 (CO_2 , Ac). HR-ESI-MS m/z 369.0726 (расчёт. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClO}_7\text{Na}$, 369.0712).

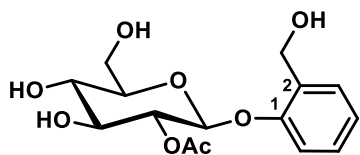


2-(Этоксиметил)фенил-2-О-ацетил- β -D-глюкопиранозид (58). Перацетлированный бромид **56** (330 мг, 0.64 ммоль) растворяли в смеси CHCl_3 (1.5 мл) и EtOH (3 мл) с добавлением 48% водной HBr (1 мл). Реакционную смесь перемешивали 8 ч при 30 °C (контроль ТСХ), после чего добавляли анионообменную смолу Amberlyst A21 (свободное основание) при перемешивании до нейтрализации среды (pH 7). Смолу отфильтровывали и тщательно промывали EtOH (80 мл). Растворы объединяли и упаривали *in vacuo*, с получением остатка, который очищали путём колоночной хроматографии (CHCl_3 – EtOH 13%) и перекристаллизовывали из кипящего EtOH (4 мл) с образованием 0,155 г (68%) в виде белых кристаллов, R_f 0,66 (CHCl_3 – EtOH 8:1). Т. пл.: 141–143 °C; $[\alpha]_D^{28}$ –40,0 (c 2,0, MeOH). УФ (EtOH, λ_{max} , нм): 218, 269. ИК (ν_{max} , cm^{-1}): 3405 (br), 2970, 2923, 2875, 1743, 1492, 1228, 1075, 1031, 756. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д., J , Гц): 1.15 (t, 3H, J 7.0, CH_3 , Et), 2.05 (s, 3H, CH_3 , Ac), 3.28 (dd, 1H, J 5.7, J 9.1, H-4_{Glc}), 3.46 (q, 2H, J 7.0, CH_2 , Et), 3.48–3.54 (m, 3H, H-3_{Glc}, H-5_{Glc}, H-6a_{Glc}), 3.73 (dd, 1H, J 5.5, J 11.0 H-6b_{Glc}), 4.32 (s, 2H, CH_2), 4.81 (dd, 1H, J 8.0, J 9.3, H-2_{Glc}), 5.09 (d, 1H, J 8.0, H-1_{Glc}), 7.02 (dd~t, 1H, J 7.3, Арил), 7.11 (d, 1H, J 8.3), 7.24 (dd~t, 1H, J 7.9, Арил), 7.31 (d, 1H, J 7.7, Арил). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 15.1 (CH_3 , Et), 20.9 (CH_3 , Ac), 60.6 ($\text{C}-6_{\text{Glc}}$), 65.2 (CH_2 , Et) 66.0 (CH_2), 69.8 ($\text{C}-4_{\text{Glc}}$), 73.5 ($\text{C}-2_{\text{Glc}}$), 73.8 ($\text{C}-3_{\text{Glc}}$), 77.2 ($\text{C}-5_{\text{Glc}}$), 98.2 ($\text{C}-1_{\text{Glc}}$), 114.5 (Арил), 122.0 (Арил), 127.3 (Арил), 128.3 (Арил), 128.5 (Арил), 154.2 (Арил), 169.4 (CO_2 , Ac). HR-ESI-MS m/z 379.1361 (расчёт. $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_8\text{Na}$, 379.1369).

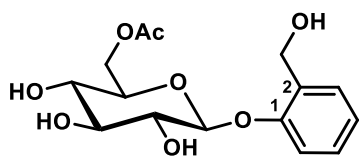
3.2.6 Замещение Cl на OH



Общая методика. Хлорид **57** или **61** (20 мг, 0,058 ммоль) растворяли в смеси ацетона (2 мл) и воды (2 мл) с добавлением измельчённого Ag_2O (20 мг, 86,60 μmol) и AcOH (0,5 мл, 8,7 ммоль) (*вариант А*) и при отсутствии AcOH (*вариант В*). Реакционную массу перемешивали 24–48 ч при комнатной температуре ($\sim 20\text{--}23^\circ\text{C}$), при этом наблюдалось изменение цвета суспензии с чёрного на серый. После этого растворители упаривали *in vacuo*, а остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле ($\text{CHCl}_3 - \text{EtOH}$ 14%).

2-Гидроксиметилфенил-2-О-ацетил- β -D-глюкопиранозид (**53**)

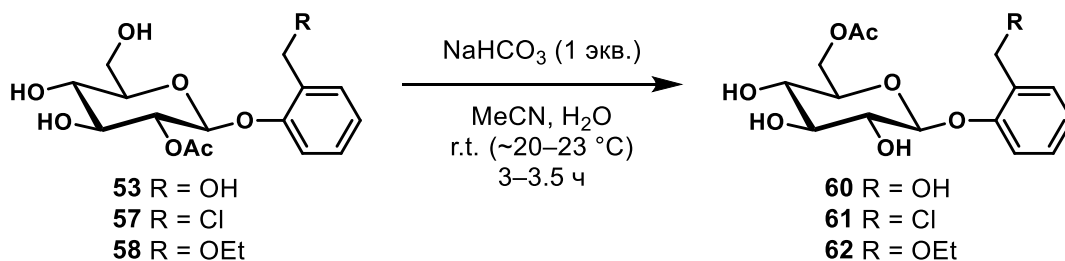
получали в виде белого порошка из хлорида **57** (20 мг, 0,058 ммоль), за 48 ч по *варианту А*. Выход **53** составил (18 мг, 95%), R_f 0,45 ($\text{CHCl}_3 - \text{EtOH}$ 3:1). Т. пл. $191\text{--}193^\circ\text{C}$ (лит.³⁵ $189\text{--}191^\circ\text{C}$). $[\alpha]_D^{20} -34,0$ (с 1,0 MeOH). УФ (EtOH , λ_{max} , нм): 215, 267. ИК (ν_{max} , cm^{-1}): 3307 (br), 2919, 1735, 1637, 1491, 1374, 1230, 1072, 1022, 991, 759. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д., J , Гц): 2.04 (s, 3H, CH_3 , Ac), 3.26 (dd~t, 1H, J 9.4, H-4 $_{\text{Glc}}$), 3.38–3.56 (m, 3H, H-3 $_{\text{Glc}}$, H-5 $_{\text{Glc}}$, H-6a $_{\text{Glc}}$), 3.72 (dd, 1H, J 5.0, J 11.6, H-6b $_{\text{Glc}}$), 4.34 (dd, 1H, J 5.0, J 14.9, CH_2), 4.40 (dd, 1H, J 5.0, J 14.9, CH_2), 4.72 (dd, 1H, J 8.1, J 9.1, H-2 $_{\text{Glc}}$), 4.89 (d, 1H, J 7.5, H-1 $_{\text{Glc}}$), 7.02 (dd~t, 1H, J 7.4, Арил), 7.05 (d, 1H, J 8.3, Арил), 7.18 (dd~t, J 7.6, 1H, Арил), 7.39 (d, J 7.5, 1H, Арил). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 20.9 (CH_3 , Ac), 57.4 (CH_2), 60.5 (C-6 $_{\text{Glc}}$), 69.8 (C-4 $_{\text{Glc}}$), 73.5 (C-2 $_{\text{Glc}}$), 73.8 (C-3 $_{\text{Glc}}$), 77.2 (C-5 $_{\text{Glc}}$), 98.3 (C-1 $_{\text{Glc}}$), 114.2 (Арил), 122.0 (Арил), 126.7 (Арил), 127.5 (Арил), 131.2 (Арил), 153.6 (Арил), 169.5 (CO_2 , Ac). HR-ESI-MS m/z 369.0726 (расчёт. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClO}_7\text{Na}$, 369.0712). HR-ESI-MS m/z 369.0720 (расчёт. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClO}_7\text{Na}$, 369.0712). HR-ESI-MS m/z 351.1038 (расчёт. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_8\text{Na}$, 351.1050). Спектроскопические характеристики совпадают с литературными.³⁵



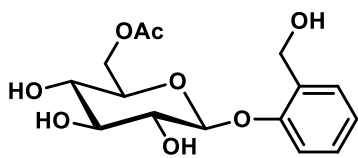
2-Гидроксиметилфенил-6-О-ацетил-β-D-глюкопиранозид (60) получали в виде белых кристаллов. Выход за 24 ч реакции по *варианту В* из **57** составил 6,6 мг (35%), за 48

ч реакции по *варианту А* из **61** — 17,9 мг (95%). R_f 0,47 (CHCl_3 – EtOH 4:1); Т. пл.: 179–180 °С (лит. 177–179 °С,¹¹ 178–180 °С). $[\alpha]_D^{20}$ –57,0 (c 0,6, MeOH). УФ (EtOH, λ_{max} , нм): 212, 268. ИК (ν_{max} , cm^{-1}): 3429 (br), 3099, 3074, 2970, 1701, 1654, 1161, 1358, 1182, 1000, 763. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д., J , Гц): 2.02 (s, 3H, CH_3 , Ac), 3.14–3.22 (m, 1H, H-4_{Glc}), 3.25–3.32 (m, 2H, H-2_{Glc}, H-3_{Glc}), 3.59 (ddd~br t, 1H, J 8.1, H-5_{Glc}), 4.10 (dd, 1H, J 6.8, J 11.7 H-6a_{Glc}), 4.28 (d, 1H, J 11.7 H-6b_{Glc}), 4.46 (d, 1H, J 14.4, CH_2), 4.28 (d, 1H, J 14.4, CH_2), 4.81 (d, 1H, J 7.0, H-1_{Glc}), 7.94–7.08 (m, 2H, Арил), 7.20 (dd~t, J 7.1, 1H, Арил), 7.38 (d, J 7.4, 1H, Арил). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 20.7 (CH_3 , Ac), 58.1 (CH_2), 63.4 (C-6_{Glc}), 69.9 (C-4_{Glc}), 73.3 (C-2_{Glc}), 73.6 (C-5_{Glc}), 76.2 (C-3_{Glc}), 101.1 (C-1_{Glc}), 114.7 (Арил), 121.9 (Арил), 127.2 (Арил), 127.6 (Арил), 131.6 (Арил), 154.4 (Арил), 170.3 (CO_2 , Ac). HR-ESI-MS m/z 351.1044 (расчёт. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_8\text{Na}$, 351.1050). Спектроскопические характеристики совпадают с литературными.²⁰⁵

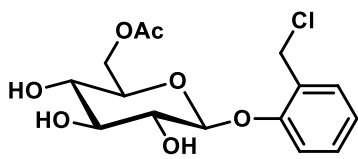
3.2.7 2-О→6-О Миграция ацетильной группы в гликозидах



Общая методика. 2-О-Ацетилглюкозид (**55**, **56**, или **58**) (0,06 ммоль) растворяли в смеси MeCN (1,5 мл) и H_2O (1,0 мл) с добавлением насыщенного водного раствора NaHCO_3 (100 мкл). Реакционную смесь перемешивали 3–3,5 ч (контроль ТСХ) при комнатной температуре (~20–23 °С), добавляли AcOH (100 мкл), после чего смесь растворителей упаривали. К остатку приливали воду (3 мл), и экстрагировали EtOAc (3 × 3 мл), объединяли органические вытяжки сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CHCl_3 – EtOH 20:1 → 10:1).

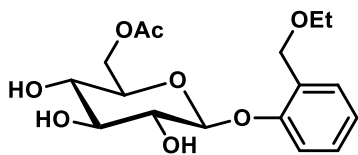


2-(Гидроксиметил)фенил-6-О-ацетил-β-D-глюкопиранозид (60) получали из глюкозида **53** (19,7 мг) в виде бесцветных кристаллов (14,9 мг, 79%).



2-(Хлорометил)фенил-6-О-ацетил-β-D-глюкопиранозид (61) получали из глюкозида **57** (20,8 мг) в виде аморфного порошка (17,7 мг, 85%). R_f 0,70 (CHCl_3 – EtOH 4:1).

$[\alpha]_D^{20}$ –52,0 (c 0,2, MeOH). УФ (EtOH, λ_{max} , нм): 220, 275. ИК (ν_{max} , cm^{-1}): 3367 (br), 2917, 1718, 1603, 1492, 1368, 1235, 1068, 1035, 749. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , δ , м.д., J , Гц): 2.04 (s, 3H, CH_3 , Ac), 3.39 (dd, 1H, J 8.9, J 9.3 H-4_{Glc}), 3.47 (dd~t, 1H, J 8.9, H-3_{Glc}), 3.53 (dd, 1H, J 7.5, J 8.9, H-2_{Glc}), 3.63 (ddd, 1H, J 2.2, J 6.4, J 9.3, H-5_{Glc}), 4.25 (dd, 1H, J 6.4, J 11.9 H-6a_{Glc}), 4.40 (dd, 1H, J 2.2, J 11.9 H-6b_{Glc}), 4.74 (d, 1H, J 11.4, CH_2Cl), 4.81 (d, 1H, J 11.4, CH_2Cl), 4.89 (d, 1H, J 7.5, H-1_{Glc}), 7.06 (dd~t, 1H, J 7.5, Арил), 7.16 (d, 1H, J 8.0, Арил), 7.24–7.34 (m, 1H, Арил), 7.40 (dd, J 1.5, J 7.6, 1H, Арил). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 20.7 (CH_3 , Ac), 41.9 (CH_2), 64.7 (C-6_{Glc}), 71.5 (C-4_{Glc}), 74.9 (C-2_{Glc}), 75.4 (C-5_{Glc}), 77.9 (C-3_{Glc}), 103.1 (C-1_{Glc}), 117.3 (Арил), 123.9 (Арил), 129.1 (Арил), 130.9 (Арил), 131.5 (Арил), 156.7 (Арил), 172.7 (CO_2 , Ac). HR-ESI-MS m/z 369.0726 (расчёт. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClO}_7\text{Na}$, 369.0712). HR-ESI-MS m/z 369.0720 (расчёт. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClO}_7\text{Na}$, 369.0712).

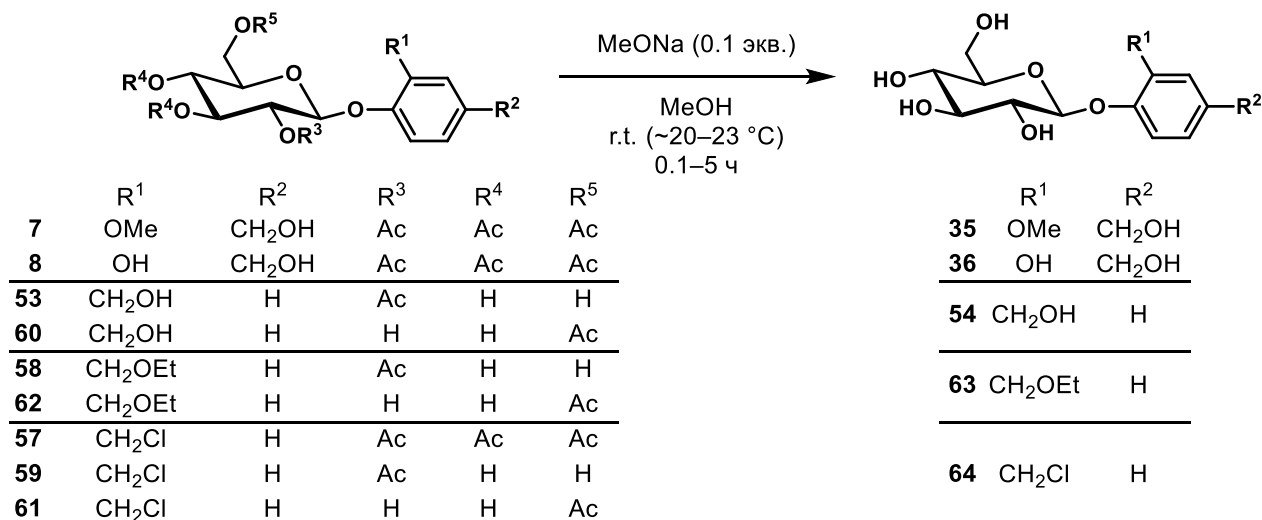


2-(Этоксиметил)фенил-6-О-ацетил-β-D-глюкопиранозид (62) получали из глюкозида **58** (21,3 мг) в виде аморфного порошка (18,8 мг, 88%). R_f 0,69 (CHCl_3 – EtOH 8:1).

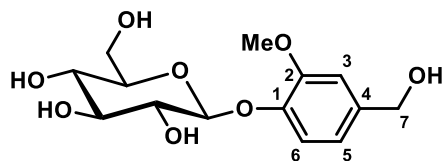
$[\alpha]_D^{20}$ –94,0 (c 0,4, MeOH). УФ (EtOH, λ_{max} , нм): 215, 269. ИК (ν_{max} , cm^{-1}): 3428 (br), 3092, 1735, 1654, 1624, 1458 1235, 1000, 821, 759. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д., J , Гц): 1.16 (t, 3H, J 7.0, CH_3 , Et), 2.00 (s, 3H, CH_3 , Ac), 3.18 (ddd, 1H, J 5.3, J 8.9, J 9.1, H-5_{Glc}), 3.23–3.30 (m, 2H, H-2_{Glc}, H-3_{Glc}), 3.50 (q, 2H, J 7.0, CH_2 , Et), 3.58 (dd, 1H, J 6.8, J 8.9, H-4_{Glc}), 4.09 (dd, 1H, J 6.8, J 11.8 H-6a_{Glc}), 4.27 (d, 1H, J 11.8 H-6b_{Glc}), 4.49 (d, 1H, J 13.1, CH_2), 4.54 (d, 1H, J 13.1, CH_2), 4.82 (d, 1H, J 6.8, H-1_{Glc}), 7.01 (dd~t, 1H, J 7.4, Арил), 7.05 (d, 1H, J 8.3), 7.23 (dd~t, 1H, J 7.6, Арил), 7.32 (d, 1H, J 7.4, Арил). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 15.2 (CH_3 , Et), 20.7 (CH_3 , Ac), 63.5 (C-6_{Glc}), 65.2 (CH_2 , Et), 66.3 (CH_2), 69.9 (C-4_{Glc}), 73.3 (C-2_{Glc}), 73.6 (C-5_{Glc}),

76.2 (C-3_{Glc}), 101.1 (C-1_{Glc}), 115.0 (Арил), 122.0 (Арил), 127.9 (Арил), 128.0 (Арил), 128.2 (Арил), 154.3 (Арил), 170.3 (CO₂, Ас). HR-ESI-MS *m/z* 379.1359 (расчёт. C₁₇H₂₄O₈Na, 379.1369).

3.2.8 Основно-катализируемое дезацетилирование



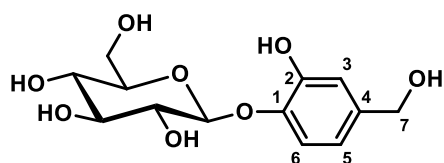
Общая методика. Метилат натрия (5 мг, 0,09 ммоль) добавляли к перемешивающейся суспензии глюкозида **7**, **8** или **55–61** (0,4 ммоль) в метаноле (6 мл). После окончания реакции через 0,1–5 ч (контроль ТСХ CH₂Cl₂–MeOH 5:1) раствор становился полностью гомогенным. Для некоторых субстратов наблюдался переход от взвеси к раствору с последующим выпадением осадка, который в таком случае растворяли, добавляя MeOH. Итоговый раствор нейтрализовали (pH 7) Amberlyst 15(H⁺) (2 г), который затем отфильтровывали и промывали MeOH (50 мл) до окончания экстракции углевода (контроль на пластинках ТСХ без элюирования: проявление пробы при облучении 254 нм; при обработке 5% спиртовым H₃PO₄ при нагревании проба не изменяет цвет). Спиртовые вытяжки объединяли и упаривали *in vacuo* с получением дезацетилированного глюкозида, не требующего дальнейшей очистки.



4-Гидроксиметил-2-метоксифенил-β-D-глюкопиранозид (35, ваниллолозид) синтезировали по общей методике из тетраацетата **7** (0,2 г, 0,41 ммоль) в

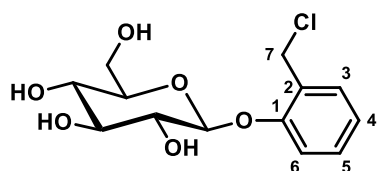
виде бесцветной твёрдой пленки 0,119 г (92%). *R_f* 0.25 (CH₂Cl₂ – MeOH 4:1), т. пл. 115–118 °С (лит.⁵⁴ 118.1–119.1 °С); [α]_D²⁰ –36,3 (с 1,0, EtOH); ИК (*ν*_{max}, см^{–1}): 3425

br, 2919, 2853, 1511, 1460, 1420, 1263, 1073, 1028, 1006; УФ (MeOH, λ_{max} , нм): 276, 228. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , δ , м.д., J , Гц): 3.36–3.55 (m, 4H, H-2, H-3, H-4, H-5_{Glc}), 3.69 (dd, 1H, J 4.7, J 12.0, H-6a_{Glc}), 3.87 (s, 3H, OMe), 3.87 (d, 1H, J 12.0, H-6b_{Glc}), 4.54 (s, 2H, H-7), 4.88 (d, 1H, J 8.2, H-1_{Glc}, перекрывается с пиком H_2O), 6.88 (dd, 1H, J 1.7, J 8.2, H-5), 7.02 (d, 1H, J 1.7, H-3), 7.13 (d, 1H, J 8.2, H-6). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 56.6 (OMe), 62.5 (C-6_{Glc}), 64.9 (C-7), 71.3 (C-4_{Glc}), 74.9 (C-2_{Glc}), 77.8 (C-3_{Glc}), 78.1 (C-5_{Glc}), 102.9 (C-1_{Glc}), 112.5 (C-3), 117.8 (C-6), 120.7 (C-5), 137.7 (C-4), 147.2 (C-1), 150.7 (C-2). Спектроскопические характеристики совпадают с литературными.²⁰⁶



4-Гидроксиметил-2-гидроксифенил- β -D-глюкопиранозид (36, каллерианин) синтезировали по общей методике из тетраацетата **8** (191 мг, 0,394 ммоль) в

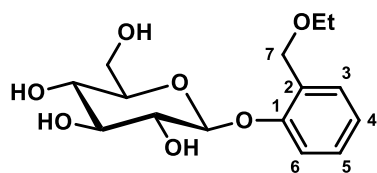
виде коричневатого аморфного вещества, 36,3 мг (29%). Т. пл. 139–142 °С (разложение), R_f 0,27 (CH_2Cl_2 – MeOH 5:1), $[\alpha]_D^{20}$ –38,9 (с 1,2, EtOH); ИК (ν_{max} , cm^{-1}): 3420 br, 2924, 2869, 1560, 1404, 1070, 1041, 1012; УФ (MeOH, λ_{max} , нм): 277, 221. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д., J , Гц): 3.09–3.32 (m, 4H, H-2, H-3, H-4, H-5_{Glc}), 3.46 (d, 1H, J 12.0, H-6a_{Glc}), 3.70 (d, 1H, J 12.0, H-6b_{Glc}), 4.35 (s, 2H, H-7), 4.61 (m, 2H, H-1_{Glc}, OH), 5.07 (s, 3H, OH), 6.65 (d, 1H, J 8.0, H-5), 6.77 (s, 1H, H-3), 7.04 (d, 1H, J 8.0, H-6). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 60.8 (C-6_{Glc}), 62.6 (C-7), 69.8 (C-4_{Glc}), 73.4 (C-2_{Glc}), 75.9 (C-3_{Glc}), 77.2 (C-5_{Glc}), 102.7 (C-1_{Glc}), 114.4 (C-3), 116.8 (C-6), 117.3 (C-5), 137.5 (C-4), 144.2 (C-1), 146.7 (C-2). Спектроскопические данные согласуются с образцом, выделенными из *Prunus lusitanica* и *Pyrus calleryana*⁸ и полученным ферментативно.²⁰⁶



2-Хлорметилфенил- β -D-глюкопиранозид (62) был получен из соединений **55**, **57** или **60** в виде бесцветных кристаллов. Количественные выходы во всех случаях. R_f 0.34

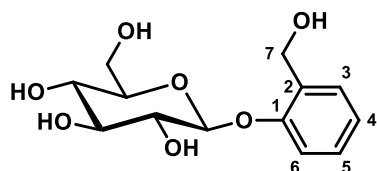
(CHCl_3 – EtOH 4:1). Т. пл.: 120 °С (разложение); $[\alpha]_D^{20}$ –82,0 (с 0,3, MeOH); УФ (EtOH, λ_{max} , нм): 221, 275; ИК (ν_{max} , cm^{-1}): 3380 (br), 2921, 2877, 1604, 1492, 1241, 1072, 1043, 751. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , δ , м.д., J , Гц): 3.39–3.50 (m, 3H, H-3_{Glc}, H-4_{Glc}, H-5_{Glc}), 3.53 (dd, 1H, J 7.8, J 8.5 H-2_{Glc}), 3.71 (dd, 1H, J 5.1, J 12.1 H-6a_{Glc}), 3.90

(dd, 1H, J 1.6, J 12.1 H-6b_{Glc}), 4.72 (d, 1H, J 11.4, CH₂Cl), 4.85 (d, 1H, J 11.4, CH₂Cl), 4.91 (d, 1H, J 7.8, H-1_{Glc}), 7.03 (ddd~td, 1H, J 1.0, J 7.5, Арил), 7.21 (d, 1H, J 7.6, Арил), 7.26–7.34 (m, 1H, Арил), 7.39 (dd, J 1.4, J 7.6, 1H, Арил). ¹³C ЯМР (101 МГц, CD₃OD, δ , м.д.): 41.9 (CH₂), 62.5 (C-6_{Glc}), 71.3 (C-4_{Glc}), 75.0 (C-2_{Glc}), 78.1 (C-3_{Glc} или C-5_{Glc}), 78.2 (C-3_{Glc} или C-5_{Glc}), 102.9 (C-1_{Glc}), 116.9 (Арил), 123.6 (Арил), 128.7 (Арил), 131.0 (Арил), 131.5 (Арил), 156.9 (Арил). HR-ESI-MS m/z 327.0609 (расчёт. C₁₃H₁₇ClO₆Na, 327.0611).



2-Этоксиметилфенил- β -D-глюкопиранозид (63) был получен из соединений **56** или **61** в виде аморфного порошка. Количественные выходы во всех случаях. R_f 0,70

(CHCl₃ – EtOH 4:1). $[\alpha]_D^{20}$ –35 (с 0,8, MeOH). УФ (EtOH, λ_{max} , нм): 211, 269. ИК (ν_{max} , см⁻¹): 3449 (br), 2974, 2872, 1603, 1491, 1389, 1232, 1020, 751. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, δ , м.д., J , Гц): 1.22 (t, 3H, J 7.0, CH₃, Et), 3.35–3.53 (m, 4H, H-2_{Glc}, H-3_{Glc}, H-4_{Glc}, H-5_{Glc}), 3.57 (q, 2H, J 7.0, CH₂, Et), 3.70 (dd, 1H, J 5.0, J 12.0 H-6a_{Glc}), 3.89 (d, 1H, J 12.0 H-6b_{Glc}), 4.53 (d, 1H, J 12.3, CH₂), 4.73 (d, 1H, J 12.3, CH₂), 4.88 (d, 1H, J 7.4, H-1_{Glc}), 7.03 (dd~t, 1H, J 7.4, Арил), 7.21 (d, 1H, J 8.2), 7.27 (dd~t, 1H, J 7.7, Арил), 7.34 (d, 1H, J 7.5, Арил). ¹³C ЯМР (101 МГц, CD₃OD, δ , м.д.): 15.4 (CH₃, Et), 62.5 (C-6_{Glc}), 66.8 (CH₂, Et), 68.7 (CH₂), 71.3 (C-4_{Glc}), 75.1 (C-2_{Glc}), 78.0 (C-3_{Glc} или C-5_{Glc}), 78.2 (C-3_{Glc} или C-5_{Glc}), 103.2 (C-1_{Glc}), 116.8 (Арил), 123.4 (Арил), 129.0 (Арил), 130.2 (Арил), 130.4 (Арил), 157.2 (Арил). HR-ESI-MS: m/z 337.1255 (расчёт. C₁₅H₂₂O₇Na, 337.1263). Спектроскопические характеристики совпадают с литературными.¹⁸¹

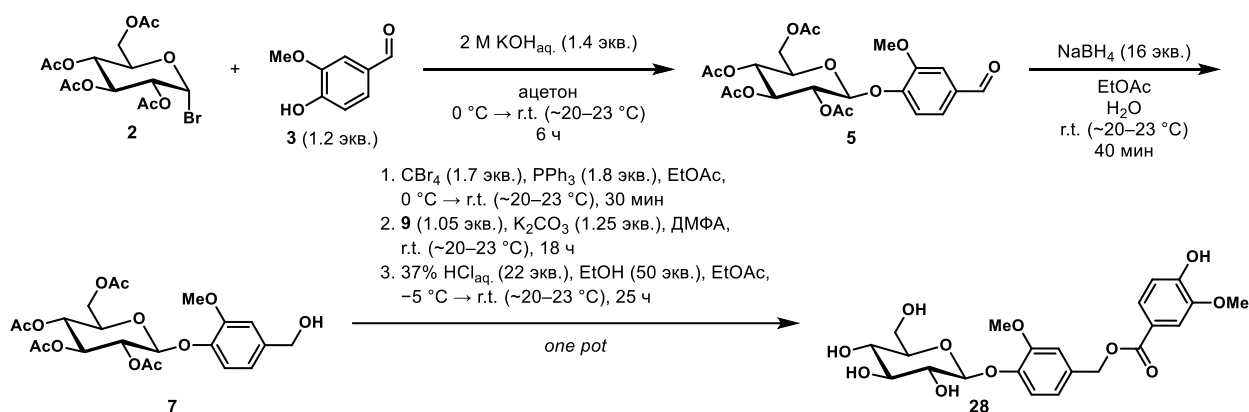


2-Гидроксиметилфенил- β -D-глюкопиранозид (64, салицин) был получен из соединений **58** или **59** в виде бесцветных кристаллов. Количественные выходы во всех

случаях. R_f 0,25 (CHCl₃ – EtOH 4:1). Т. пл.: 201–202 °С (лит.^{207, 208} 198–200 °С). $[\alpha]_D^{20}$ –58,0 (с 1,0, MeOH). УФ (EtOH, λ_{max} , нм): 213, 268. ИК (ν_{max} , см⁻¹): 3345 (br), 3077, 2972, 2932, 1603, 1494, 1238, 1079, 1038, 1012, 755. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O, δ , м.д., J , Гц): 3.44–3.52 (m, 1H, H-4_{Glc}), 3.55–3.64 (m, 3H, H-2_{Glc}, H-3_{Glc}, H-5_{Glc}), 3.73 (dd, 1H, J 5.6, J 12.4, H-6a_{Glc}), 3.90 (d, 1H, J 2.2, J 12.4, H-6b_{Glc}), 4.66 (d, 1H, J 12.6, CH₂), 4.71

(d, 1H, J 12.6, CH₂), 5.04–5.15 (m, 1H, H-1_{Glc}), 7.13 (ddd~td, J 1.1, J 7.5, 1H, Арил), 7.19 (dd, J 0.8, J 8.3, 1H, Арил), 7.32–7.42 (m, 2H, Арил). ¹³C ЯМР (101 МГц, D₂O, δ , м.д.): 59.2 (CH₂), 60.4 (C-6_{Glc}), 69.3 (C-4_{Glc}), 72.9 (C-2_{Glc}), 75.5 (C-3_{Glc} или C-5_{Glc}), 76.0 (C-3_{Glc} или C-5_{Glc}), 100.4 (C-1_{Glc}), 115.2 (Арил), 123.3 (Арил), 129.3 (Арил), 129.61 (Арил), 129.64 (Арил), 154.5 (Арил). Спектроскопические характеристики согласуются с литературными.^{207, 209}

3.3 Масштабирование синтеза ω -О-ваниллоилваниллозида



Шаг 1. АБГ **2** (3,58 г, 8,69 ммоль), свежеперекристаллизованную из кипящего гексана, и ванилин **3** (1,59 г, 10,45 ммоль, 1,2 экв.), растворяли в ацетоне (10 мл) в атмосфере Ar, добавляли при охлаждении на ледяной бане (0 °C) 2 М водный КОН (6 мл, 12 ммоль, 1,38 экв.). Реакционная масса при этом приобретала желтый цвет и образовывался белый осадок, который быстро растворялся после полного добавления раствора КОН. После перемешивания в течение 6 ч при комнатной температуре (~20 °C) наблюдалась полная конверсия гликозильного донора **2** (R_f **2** 0,56 PhMe – EtOH 9:1, жёлтый цвет при проявлении FeCl₃ при нагревании). Ацетон упаривали *in vacuo* до образования белого осадка, который отфильтровывали, промывали 1 М водным NaOH (300 мл) для полного удаления остаточного ванилина **3** (R_f **3** 0,33 PhMe – EtOH 9:1, тёмно-зелёный цвет при проявлении FeCl₃ и коричневый цвет при нагревании, оранжевый цвет при проявлении 2,4-ДНФГ), водой до pH 7 (800 мл), и сушили *in vacuo* с получением 2,85 г тетраацетата глюкозида ванилина **5** (68%): R_f **5** 0,48 (PhMe – EtOH 9:1, коричневый цвет при проявлении 5% спиртовой H₃PO₄ с нагреванием, оранжевый цвет при проявлении 2,4-ДНФГ).

Шаг 2. Альдегид **5** (2,85 г, 5,91 ммоль) растворяли в EtOAc (30 мл), добавляли последовательно воду (5 мл) и NaBH₄ (0,894 г, 23,6 ммоль, 16 экв.) и энергично перемешивали в течение 40 мин в герметичной колбе при комнатной температуре (~20–23 °C) до полной конверсии (контроль ТСХ, R_f **5** 0,48 → R_f **7** 0,20 PhMe – EtOH 9:1). Слой EtOAc отделяли, водный слой разбавляли (до 25 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Органические экстракты объединяли, промывали водой (3 × 50 мл), насыщенным водным раствором NaCl (100 мл), сушили над MgSO₄ и концентрировали *in vacuo* с получением 2,60 г тетраацетата ваниллолозида **7** (91%) в виде белого порошка: R_f **7** 0,20 (PhMe – EtOH 9:1, коричневый цвет при проявлении H₃PO₄ с нагреванием, бесцветный при проявлении 2,4-ДНФГ).

Шаг 3. Спирт **7** (2,60 г, 5,36 ммоль) смешивали с CBr₄ (3,02 г, 9,11 ммоль, 1,7 экв.) и сушили *in vacuo* (1 мбар, 15 мин), продували Ar. PPh₃ (2,53 г, 9,65 ммоль, 1,8 экв.), растворенный в сухом EtOAc (30 мл), добавляли по каплям при охлаждении на ледяной бане (0 °C). Полученный бесцветный раствор перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре (~20–23 °C) до полной конверсии спирта **7** (R_f **7** 0,25 → R_f **23** 0,50, гексан – EtOAc 1:1, коричневый цвет при проявлении H₃PO₄ с нагреванием, оранжевый цвет при проявлении FeCl₃ с нагреванием). EtOAc упаривали *in vacuo*, а полученный остаток смешивали с ванилиновой кислотой **9** (0,945 г, 5,62 ммоль, 1,05 экв.), свежeproкаленным K₂CO₃ (0,925 г, 6,69 ммоль, 1,25 экв.) и сушили *in vacuo* (1 мбар, 1 ч). Смесь продували Ar, растворяли в сухом ДМФА (15 мл) и перемешивали 18 ч в темноте при комнатной температуре (~20–23 °C) до полной конверсии бромида **23** (R_f **23** 0,50 → R_f **20a** 0,30, гексан – EtOAc 1:1, коричневый цвет при проявлении H₃PO₄ с нагреванием, зелёно-чёрный цвет при проявлении FeCl₃ с нагреванием). ДМФА концентрировали *in vacuo* и соупаривали досуха с толуолом (5 × 20 мл). Полученный бурый остаток растворяли в EtOAc (30 мл), промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (3 × 30 мл), водой (3 × 30 мл) до pH 7 и насыщенным водным раствором NaCl (100 мл), сушили над MgSO₄ и упаривали *in vacuo* с получением **20a** в смеси с Ph₃PO.

Шаг 4. Полученный коричневый остаток растворяли в смеси EtOH (16 мл, 268 ммоль, 50 экв.) и EtOAc (12 мл) с 37% водной HCl (10 мл, 118 ммоль, 22 экв.)

на ледяной бане с солью ($-5\text{ }^{\circ}\text{C}$). Раствор перемешивали при комнатной температуре ($\sim 20\text{--}23\text{ }^{\circ}\text{C}$) в течение 25 ч (R_f (**20a**, PPh_3O) $1,0 \rightarrow R_f$ **28** $0,35$, $\text{CHCl}_3 - \text{EtOH}$ $20:3$, коричневый цвет при проявлении H_3PO_4 с нагреванием), нейтрализовали анионообменной смолой Amberlyst A21 (25 г, промывали водой, EtOH). Затем анионит отфильтровывали и промывали EtOH (0,5 л), оставляли для экстракции при перемешивании в EtOH (0,5 л) на 18 ч и снова промывали EtOH (0,5 л). Объединённые вытяжки EtOH упаривали *в вакууме* до образования вязкой коричневой жидкости, которую очищали методом *флэш*-хроматографии с градиентным элюированием (последовательно гексан – EtOAc $0:1 \rightarrow 1:1$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$ $1:0 \rightarrow 4:1$) с получением бесцветного порошка ω -O-ваниллолиллоозида **28** (405 мг, 16%).

Заключение

По итогам диссертационного исследования получены следующие результаты:

1. Предложен метод полного синтеза сложных эфиров арилгликозидов производных ванилина ацилированных по агликону из простых и легкодоступных субстратов и впервые получен ряд природных соединений.
2. Показана возможность масштабирования химического синтеза сложных эфиров арилгликозидов на примере ω -*O*-ваниллоилваниллолозида (литсеафолозида В), без применения хлорированных растворителей и только одной колоночной хроматографией, с общим выходом 11% на 4 стадии, что намного эффективнее выделения из *Plex litseaefolia*.
3. Впервые предложен дивергентный метод полного синтеза природных арилглюкозидов, бензиловых эфиров салициловой и гентизиновой кислот вместе с их 2-*O*-ацетилпроизводными.
4. Предложен способ ингибирования миграции ацетильных групп в синтезе углеводов в присутствии уксусной кислоты. Это позволило осуществить первый полный синтез природного гликозида 2-*O*-ацетилсалицина без применения оловоорганических соединений.
5. Определено, что слабощелочная среда (pH 7,5–8,0) способствует 2-*O*→6-*O* миграции ацетильных групп в синтезе гликозидов. При этом не происходит иных изменений химической структуры веществ и целевые продукты образуются селективно с высокими выходами.

Список сокращений и условных обозначений

АБГ	— 1-бromo-1-дезокси-2,3,4,6-тетра-О-ацетил- α -D-глюкопиранозид
Арил	— ароматический остаток глюкозида (в спектрах ЯМР)
ВЭЖХ	— высокоэффективная жидкостная хроматография
ДМФА	— <i>N,N</i> -диметилформамид
ИК	— инфракрасный
НПВО	— нарушенное полное внутреннее отражение
м.д.	— миллионные доли
T. пл.	— температура (температурный интервал) плавления
ТСХ	— тонкослойная хроматография
УФ	— ультрафиолетовый
ЯМР	— ядерный магнитный резонанс
Ас	— ацетил
Bn	— бензил
Bz	— бензоил
COSY	— корреляционная спектроскопия
CTMAB	— цетилтриметиламмоний бромистый
DCC	— <i>N,N'</i> -дициклогексилкарбодиимид
DCU	— <i>N,N'</i> -дициклогексилмочевина
DMAP	— 4-(<i>N,N</i> -диметиламино)пиридин
DMSO	— диметилсульфоксид
eda	— этилендиамин
HR-ESI-MS	— масс-спектрометрия высокого разрешения с ионизацией электроспреем
Et	— этил
FTIR	— ИК-спектроскопия с преобразованием Фурье
Glc	— глюкозный (протон или углерод в спектрах ЯМР)
HMBC	— гетероядерная многосвязная корреляционная спектроскопия
HSQC	— гетероядерная одноквантовая корреляционная спектроскопия
<i>J</i>	— константа спин-спинового взаимодействия (Гц)
Me	— метил
NOESY	— ядерная спектроскопия с эффектом Оверхаузера
PG	— защитная группа
Ph	— фенил

pH	— показатель кислотности среды
Py	— пиридин
Q-TOF LC-MS	— жидкостная хроматография–квадрупольная времяпролётная масс-спектрометрия
R_f	— показатель удерживания в ТСХ
r.t.	— комнатная температура (~20–23 °C)
ТВАС	— тетрабутиламмоний хлористый
δ	— химический сдвиг (м.д.)
λ_{max}	— длины волн (нм) локальных максимумов поглощения УФ/видимого излучения в УФ-спектре исследуемого вещества
ν_{max}	— волновые числа (см ⁻¹) максимальных колебаний в ИК-спектре исследуемого вещества
ω	— положение кислотного остатка при оксиметильных группах агликонов в названиях сложных эфиров арилгликозидов

Список литературы

- ¹ Piria R. Ueber einige neue Producte aus dem Salicin // *Journal für Praktische Chemie*. **1838**. Vol. 14, № 1.
- ² Hedner T., Everts B. The early clinical history of salicylates in rheumatology and pain // *Clin Rheumatol*. Springer, **1998**. Vol. 17, № 1. P. 17–25.
- ³ Brennan C.A. et al. Aspirin Modulation of the Colorectal Cancer-Associated Microbe *Fusobacterium nucleatum* // *mBio* / ed. Blaser M.J. American Society for Microbiology, **2021**. Vol. 12, № 2.
- ⁴ Schmid B., Kötter I., Heide L. Pharmacokinetics of salicin after oral administration of a standardised willow bark extract // *Eur J Clin Pharmacol*. Springer, **2001**. Vol. 57, № 5. P. 387–391.
- ⁵ Stone E. XXXII. An account of the success of the bark of the willow in the cure of agues. In a letter to the Right Honourable George Earl of Macclesfield, President of R. S. from the Rev. Mr. Edward Stone, of Chipping-Norton in Oxfordshire // *Philos Trans R Soc Lond*. The Royal Society London, **1763**. Vol. 53. P. 195–200.
- ⁶ Rayavarapu S. et al. Synthesis of Saccharumoside-B analogue with potential of antiproliferative and pro-apoptotic activities // *Sci Rep*. Nature Publishing Group, **2017**. Vol. 7, № 1. P. 8309.
- ⁷ Warashina T., Nagatani Y., Noro T. Constituents from the Bark of *Tabebuia impetiginosa* // *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. The Pharmaceutical Society of Japan, **2006**. Vol. 54, № 1. P. 14–20.
- ⁸ Challice J.S., Loeffler R.S.T., Williams A.H. Structure of calleryanin and its benzylic esters from *Pyrus* and *Prunus* // *Phytochemistry*. **1980**. Vol. 19, № 11. P. 2435–2437.
- ⁹ Zhang A.-L. et al. Phenolic and Triterpene Glycosides from the Stems of *Ilex litseaefolia* // *J Nat Prod*. American Chemical Society, **2005**. Vol. 68, № 10. P. 1531–1535.
- ¹⁰ Itoh A. et al. Phenolic and iridoid glycosides from *Strychnos axillaris* // *Phytochemistry*. Pergamon, **2008**. Vol. 69, № 5. P. 1208–1214.

- ¹¹ Thieme H. Isolierung eines neuen Phenolglykosids aus *Salix fragilis* L. // *Naturwissenschaften*. Springer, **1963**. Vol. 50, № 13. P. 477–477.
- ¹² Yang H. et al. Neuroprotective Compounds from *Salix pseudo-lasiogyne* Twigs and Their Anti-Amnesic Effects on Scopolamine-Induced Memory Deficit in Mice // *Planta Med*. Georg Thieme Verlag KG, **2012**. Vol. 79, № 01. P. 78–82.
- ¹³ Shao Y. Phytochemischer Atlas der Schweizer Weiden: Doctoral Thesis. Zürich: ETH, **1991**. 198 p.
- ¹⁴ Terreni M. et al. Regioselective enzymatic hydrolysis of acetylated pyranoses and pyranosides using immobilised lipases. An easy chemoenzymatic synthesis of α - and β -D-glucopyranose acetates bearing a free secondary C-4 hydroxyl group // *Carbohydr Res*. Elsevier, **2002**. Vol. 337, № 18. P. 1615–1621.
- ¹⁵ Pearl I.A., Darling S.F. Studies on the leaves of the family *Salicaceae*. III. Migration of acyl groups during isolation of glycosides from *Populus grandidentata* leaves // *Arch Biochem Biophys*. Academic Press, **1963**. Vol. 102, № 1. P. 33–38.
- ¹⁶ Li Z. et al. Synthetic O-acetylated sialosides facilitate functional receptor identification for human respiratory viruses // *Nat Chem*. Nature Publishing Group, **2021**. Vol. 13, № 5. P. 496–503.
- ¹⁷ Hou Y. et al. Antioxidant and anti-inflammatory constituents from *Flos populi* // *Nat Prod Res*. Taylor and Francis Ltd., **2021**. Vol. 35, № 4. P. 570–578.
- ¹⁸ Zhang X. et al. Phenolic Glycosides with Antioxidant Activity from the Stem Bark of *Populus davidiana* // *J Nat Prod*. **2006**. Vol. 69, № 9. P. 1370–1373.
- ¹⁹ Pichette A. et al. Cytotoxic phenolic compounds in leaf buds of *Populus tremuloides* // *Can J Chem*. **2010**. Vol. 88, № 2. P. 104–110.
- ²⁰ Степанова Е.В. Сложные эфиры фенолокислот фенолгликозидов: общие методы синтеза и нахождение в коре *Populus Tremula* (осины обыкновенной): дис. ... к. х. н.: 02.00.03. Томск: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», **2014**. 144 с.

- 21 Loeschcke V., Francksen H. Trichocarpin, ein neues als Resistenzfaktor bedeutungsvolles Phenolglykosid aus Pappelrinde // *Naturwissenschaften*. Springer, **1964**. Vol. 51, № 6. P. 140–140.
- 22 Wu H. et al. Benzyl 2- β -Glucopyranosyloxybenzoate, a New Phenolic Acid Glycoside from *Sarcandra glabra* // *Molecules*. **2012**. Vol. 17, № 5. P. 5212–5218.
- 23 Mattes B.R., Clausen T.P., Reichardt P.B. Volatile constituents of balsam poplar: The phenol glycoside connection // *Phytochemistry*. Pergamon, **1987**. Vol. 26, № 5. P. 1361–1366.
- 24 Lee D. et al. Benzyl salicylate from the stems and stem barks of *Cornus walteri* as a nephroprotective agent against cisplatin-induced apoptotic cell death in LLC-PK1 cells // *RSC Adv. Royal Society of Chemistry*, **2020**. Vol. 10, № 10. P. 5777–5784.
- 25 Liu H.-X., Tan H.-B., Qiu S.-X. Antimicrobial acylphloroglucinols from the leaves of *Rhodomyrtus tomentosa* // *J Asian Nat Prod Res*. Taylor & Francis, **2016**. Vol. 18, № 6. P. 535–541.
- 26 Khatoon F., Khabiruddin M., Ansari W.H. Phenolic glycosides from *Salix babylonica* // *Phytochemistry*. Pergamon, **1988**. Vol. 27, № 9. P. 3010–3011.
- 27 Gou P. et al. Hydroquinone and terpene glucosides from *Leontopodium leontopodioides* and their lipase inhibitory activity // *Fitoterapia*. Elsevier, **2018**. Vol. 130. P. 89–93.
- 28 Pearl I.A., Darling S.F. Studies on the barks of the family *Salicaceae*-XVII.: Trichoside, a new glucoside from the bark of *Populus trichocarpa* // *Phytochemistry*. Pergamon, **1968**. Vol. 7, № 5. P. 825–829.
- 29 Adlakha K., Koul B., Kumar A. Value-added products of Aloe species: Panacea to several maladies // *South African Journal of Botany*. Elsevier, **2022**. Vol. 147. P. 1124–1135.
- 30 Lee D. et al. Identification of Bioactive Natural Product from the Stems and Stem Barks of *Cornus walteri*: Benzyl Salicylate Shows Potential Anti-Inflammatory Activity in Lipopolysaccharide-Stimulated RAW 264.7 Macrophages // *Pharmaceutics*. **2021**. Vol. 13, № 4. P. 443.

- 31 Wu X.-W. et al. Anti-Inflammatory Phenolic Acid Esters from the Roots and Rhizomes of *Notopterygium incisum* and Their Permeability in the Human Caco-2 Monolayer Cell Model // *Molecules*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, **2017**. Vol. 22, № 6. P. 935.
- 32 Candido L.P. et al. Evaluation of the Allelopathic Potential of Leaf, Stem, and Root Extracts of *Ocotea pulchella* NEES ET MART // *Chem Biodivers*. John Wiley & Sons, Ltd, **2016**. Vol. 13, № 8. P. 1058–1067.
- 33 Fleischer T.C., Waigh R.D., Waterman P.G. Bisabolene sesquiterpenes and flavonoids from *Friesodielsia enghiana* // *Phytochemistry*. Pergamon, **1997**. Vol. 44, № 2. P. 315–318.
- 34 Kulasekaran S. et al. A willow UDP-glycosyltransferase involved in salicinoid biosynthesis // *J Exp Bot* / ed. Rohwer J. Oxford Academic, **2021**. Vol. 72, № 5. P. 1634–1648.
- 35 Reichardt P.B. et al. Phenolic Glycosides from *Salix lasiandra* // *J Nat Prod*. **1992**. Vol. 55, № 7. P. 970–973.
- 36 Ruuhola T., Tikkanen O.P., Tahvanainen J. Differences in Host Use Efficiency of Larvae of a Generalist Moth, *Operophtera brumata* on Three Chemically Divergent *Salix* Species // *J Chem Ecol*. Springer, **2001**. Vol. 27, № 8. P. 1595–1615.
- 37 Ruuhola T., Julkunen-Tiitto R. Trade-Off Between Synthesis of Salicylates and Growth of Micropropagated *Salix pentandra* // *J Chem Ecol*. Springer, **2003**. Vol. 29, № 7. P. 1565–1588.
- 38 Ruuhola T., Julkunen-Tiitto R., Vainiotalo P. In Vitro Degradation of Willow Salicylates // *Journal of Chemical Ecology* 2003 29:5. Springer, **2003**. Vol. 29, № 5. P. 1083–1097.
- 39 Förster N. et al. Salicylatreiche Weiden für die Arzneimittelherstellung // *Gesunde Pflanzen*. **2009**. Vol. 61, № 3–4. P. 129–134.
- 40 Dagvadorj E. et al. Phenolic glucosides from *Hasseltia floribunda* // *Phytochemistry*. Pergamon, **2010**. Vol. 71, № 16. P. 1900–1907.

- 41 Abreu I.N. et al. UHPLC-ESI/TOFMS Determination of Salicylate-like Phenolic Glycosides in *Populus tremula* Leaves // *J Chem Ecol.* Springer, **2011**. Vol. 37, № 8. P. 857–870.
- 42 Volf M. et al. To each its own: differential response of specialist and generalist herbivores to plant defence in willows // *Journal of Animal Ecology* / ed. Hambäck P. John Wiley & Sons, Ltd, **2015**. Vol. 84, № 4. P. 1123–1132.
- 43 Torp M. et al. Performance of an Herbivorous Leaf Beetle (*Phratora vulgatissima*) on Salix F2 Hybrids: the Importance of Phenolics // *J Chem Ecol.* Springer Science and Business Media, LLC, **2013**. Vol. 39, № 4. P. 516–524.
- 44 Emad A.M. et al. Antioxidant, Antimicrobial Activities and Characterization of Polyphenol-Enriched Extract of Egyptian Celery (*Apium graveolens* L., *Apiaceae*) Aerial Parts via UPLC/ESI/TOF-MS // *Molecules*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, **2022**. Vol. 27, № 3. P. 698.
- 45 Zhao C. et al. Copacamphane, Picrotoxane, and Alloaromadendrane Sesquiterpene Glycosides and Phenolic Glycosides from *Dendrobium moniliforme* // *J Nat Prod.* American Chemical Society, **2003**. Vol. 66, № 8. P. 1140–1143.
- 46 Jung H.A. et al. Selective Cholinesterase Inhibitory Activities of a New Monoterpene Diglycoside and Other Constituents from *Nelumbo nucifera* Stamens // *Biol Pharm Bull.* **2010**. Vol. 33, № 2. P. 267–272.
- 47 Yue Y.-D., Xiang Z.-N., Chen J.-C. Two new compounds with anti-inflammatory activity from *Alangium chinense* // *Nat Prod Res.* Taylor & Francis, **2022**. Vol. 36, № 4. P. 891–895.
- 48 Shu P. et al. Isolation and Characterization of Glycosidic Tyrosinase Inhibitors from *Typhonium giganteum* Rhizomes // *Nat. Prod.* **2021**. Vol. 15. P. 380–387.
- 49 Akter Y. et al. A Comprehensive Review on *Linum usitatissimum* Medicinal Plant: Its Phytochemistry, Pharmacology, and Ethnomedicinal Uses // *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. Bentham Science Publishers Ltd., **2021**. Vol. 21, № 18. P. 2801–2834.
- 50 Koike Y. et al. Novel phenolic glycosides, adenophorasides A–E, from *Adenophora* roots // *J Nat Med.* **2010**. Vol. 64, № 3. P. 245–251.

- 51 Argyropoulou A. et al. Polar constituents of *Marrubium thessalum* Boiss. & Heldr. (*Lamiaceae*) and their cytotoxic/cytostatic activity // *Phytotherapy Research*. John Wiley & Sons, Ltd, **2012**. Vol. 26, № 12. P. 1800–1806.
- 52 Nassar M.I. et al. Phenolic metabolites from *Pyrus calleryana* and evaluation of its free radical scavenging activity // *Carbohydr Res*. Elsevier, **2011**. Vol. 346, № 1. P. 64–67.
- 53 Wang Q.-H. et al. Anti-inflammatory effects and structure elucidation of two new compounds from *Astragalus membranaceus* (Fisch) Bge. var. *mongholicus* (Bge) Hsiao // *J Mol Struct*. Elsevier, **2014**. Vol. 1074. P. 284–288.
- 54 Alvarenga D.J. et al. Synthesis of eugenol-derived glucosides and evaluation of their ability in inhibiting the angiotensin converting enzyme // *Nat Prod Res*. Taylor & Francis, **2022**. Vol. 36, № 9. P. 2246–2253.
- 55 März R.W., Kemper F. Weidenrindenextrakt — Wirkungen und wirksamkeit. Erkenntnisstand zu pharmakologie, toxikologie und klinik // *Wiener Medizinische Wochenschrift*. **2002**. Vol. 152, № 15–16. P. 354–359.
- 56 Haller C.A. et al. Human pharmacology of a performance-enhancing dietary supplement under resting and exercise conditions // *Br J Clin Pharmacol*. John Wiley & Sons, Ltd, **2008**. Vol. 65, № 6. P. 833–840.
- 57 Shara M., Stohs S.J. Efficacy and Safety of White Willow Bark (*Salix alba*) Extracts // *Phytotherapy Research*. John Wiley and Sons Ltd, **2015**. Vol. 29, № 8. P. 1112–1116.
- 58 Buford T.W. et al. Effects of eccentric treadmill exercise on inflammatory gene expression in human skeletal muscle // *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. **2009**. Vol. 34, № 4. P. 745–753.
- 59 Park J.-H. et al. Neuroprotective Effects of Salicin in a Gerbil Model of Transient Forebrain Ischemia by Attenuating Oxidative Stress and Activating PI3K/Akt/GSK3 β Pathway // *Antioxidants*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, **2021**. Vol. 10, № 4. P. 629.
- 60 Zhu G. et al. Preventive effect of salicin ether against type-2 diabetes mellitus through targeting PPAR γ -regulated gene expression // *Acta Biochim Pol*. **2020**.

- 61 Zhang L. et al. 30% supramolecular salicylic acid peels effectively treats acne vulgaris and reduces facial sebum // *J Cosmet Dermatol*. John Wiley & Sons, Ltd, **2022**. Vol. 21, № 8. P. 3398–3405.
- 62 Zhang Y. jie et al. Combination treatment with 30% salicylic acid and fractional CO₂ laser for acne scars: A 20-week prospective, randomized, split-face study // *Dermatol Ther*. John Wiley & Sons, Ltd, **2022**. Vol. 35, № 9. P. e15693.
- 63 Madan R.K., Levitt J. A review of toxicity from topical salicylic acid preparations // *J Am Acad Dermatol*. Mosby Inc., **2014**. Vol. 70, № 4. P. 788–792.
- 64 Schutte R.J. et al. Molecular docking predictions of fragrance binding to human leukocyte antigen molecules // *Contact Dermatitis*. John Wiley & Sons, Ltd, **2019**. Vol. 81, № 3. P. 174–183.
- 65 Nunes A.R. et al. Use of Flavonoids and Cinnamates, the Main Photoprotectors with Natural Origin // *Adv Pharmacol Sci*. Hindawi Limited, **2018**. Vol. 2018. P. 1–9.
- 66 Pavela R. et al. Insecticidal activity of two essential oils used in perfumery (ylang ylang and frankincense) // *Nat Prod Res*. Taylor & Francis, **2021**. Vol. 35, № 22. P. 4746–4752.
- 67 Altinoz M.A., Ozpinar A. Acetylsalicylic acid and its metabolite gentisic acid may act as adjunctive agents in the treatment of psychiatric disorders // *Behavioural Pharmacology*. Lippincott Williams and Wilkins, **2019**. Vol. 30, № 8. P. 626–640.
- 68 Abedi F., Razavi B.M., Hosseinzadeh H. A review on gentisic acid as a plant derived phenolic acid and metabolite of aspirin: Comprehensive pharmacology, toxicology, and some pharmaceutical aspects // *Phytotherapy Research*. John Wiley & Sons, Ltd, **2020**. Vol. 34, № 4. P. 729–741.
- 69 Altinoz M.A. et al. From epidemiology to treatment: Aspirin's prevention of brain and breast-cancer and cardioprotection may associate with its metabolite gentisic acid // *Chem Biol Interact*. Elsevier, **2018**. Vol. 291. P. 29–39.
- 70 Nafees S. et al. Modulatory effects of gentisic acid against genotoxicity and hepatotoxicity induced by cyclophosphamide in Swiss albino mice // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. Oxford Academic, **2012**. Vol. 64, № 2. P. 259–267.

- ⁷¹ Sun S. et al. Gentisic acid prevents the transition from pressure overload-induced cardiac hypertrophy to heart failure // *Sci Rep*. Nature Publishing Group, **2019**. Vol. 9, № 1. P. 3018.
- ⁷² Curto E. v et al. Inhibitors of mammalian melanocyte tyrosinase: in vitro comparisons of alkyl esters of gentisic acid with other putative inhibitors // *Biochem Pharmacol*. Elsevier, **1999**. Vol. 57, № 6. P. 663–672.
- ⁷³ Kabra M. et al. Evaluation of anti-parkinson's activity of gentisic acid in different animal models // *Journal of Acute Disease*. No longer published by Elsevier, **2014**. Vol. 3, № 2. P. 141–144.
- ⁷⁴ Cunha J.F. et al. The mechanism of gentisic acid-induced relaxation of the guinea pig isolated trachea: the role of potassium channels and vasoactive intestinal peptide receptors // *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. Associação Brasileira de Divulgação Científica, **2001**. Vol. 34, № 3. P. 381–388.
- ⁷⁵ Kim M. et al. Gentisic Acid Stimulates Keratinocyte Proliferation through ERK1/2 Phosphorylation // *Int J Med Sci*. Ivyspring International Publisher, **2020**. Vol. 17, № 5. P. 626–631.
- ⁷⁶ Kausar M.A. et al. MD Simulation Studies for Selective Phytochemicals as Potential Inhibitors against Major Biological Targets of Diabetic Nephropathy // *Molecules*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, **2022**. Vol. 27, № 15. P. 4980.
- ⁷⁷ Sarikahya N.B. et al. Isolation and characterization of biologically active glycosides from endemic *Cephalaria* species in Anatolia // *Phytochem Lett*. Elsevier, **2011**. Vol. 4, № 4. P. 415–420.
- ⁷⁸ Bezerra-Filho C.S.M. et al. Therapeutic Potential of Vanillin and its Main Metabolites to Regulate the Inflammatory Response and Oxidative Stress // *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. Bentham Science Publishers Ltd., **2019**. Vol. 19, № 20. P. 1681–1693.
- ⁷⁹ Rakoczy K. et al. Therapeutic role of vanillin receptors in cancer // *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. Wroclaw Medical University, **2021**. Vol. 30, № 12. P. 1293–1301.

- 80 Mok N. et al. Vanillin inhibits PqsR-mediated virulence in *Pseudomonas aeruginosa* // *Food Funct.* The Royal Society of Chemistry, **2020**. Vol. 11, № 7. P. 6496–6508.
- 81 Bai F. et al. Vanillic acid mitigates the ovalbumin (OVA)-induced asthma in rat model through prevention of airway inflammation // *Biosci Biotechnol Biochem.* Oxford Academic, **2019**. Vol. 83, № 3. P. 531–537.
- 82 Punvittayagul C. et al. Protective Role of Vanillic Acid against Diethylnitrosamine- and 1,2-Dimethylhydrazine-Induced Hepatocarcinogenesis in Rats // *Molecules.* Multidisciplinary Digital Publishing Institute, **2021**. Vol. 26, № 9. P. 2718.
- 83 Shekari S. et al. Vanillic Acid and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Focus on AMPK in Adipose and Liver Tissues // *Curr Pharm Des.* Bentham Science Publishers Ltd., **2021**. Vol. 27, № 46. P. 4686–4692.
- 84 S. Cesar P.H. et al. Vanillic acid as phospholipase A₂ and proteases inhibitor: *In vitro* and computational analyses // *Biotechnol Appl Biochem.* John Wiley & Sons, Ltd, **2021**. Vol. 68, № 3. P. 486–496.
- 85 Sreelekshmi M., Raghu K.G. Vanillic acid mitigates the impairments in glucose metabolism in HepG2 cells through BAD–GK interaction during hyperinsulinemia // *J Biochem Mol Toxicol.* John Wiley & Sons, Ltd, **2021**. Vol. 35, № 6. P. 1–8.
- 86 Oke I.M. et al. Vanillic acid–Zn(II) complex: a novel complex with antihyperglycaemic and anti-oxidative activity // *Journal of Pharmacy and Pharmacology.* Oxford Academic, **2021**. Vol. 73, № 12. P. 1703–1714.
- 87 Liu H. et al. Vanillic acid combats *Vibrio alginolyticus* by cell membrane damage and biofilm reduction // *J Fish Dis.* John Wiley & Sons, Ltd, **2021**. Vol. 44, № 11. P. 1799–1809.
- 88 Huang X. et al. Vanillic acid attenuates cartilage degeneration by regulating the MAPK and PI3K/AKT/NF-κB pathways // *Eur J Pharmacol.* Elsevier, **2019**. Vol. 859. P. 172481.
- 89 Yao X. et al. Vanillic Acid Alleviates Acute Myocardial Hypoxia/Reoxygenation Injury by Inhibiting Oxidative Stress // *Oxid Med Cell Longev.* Hindawi Limited, **2020**. Vol. 2020. P. 1–12.

- 90 Zhang S. et al. Antioxidant Effects of Protocatechuic Acid and Protocatechuic Aldehyde: Old Wine in a New Bottle // *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* / ed. Youssef F.S. Hindawi Limited, **2021**. Vol. 2021. P. 1–19.
- 91 Wu X. et al. Protocatechuic aldehyde protects cardiomyocytes against ischemic injury via regulation of nuclear pyruvate kinase M2 // *Acta Pharm Sin B*. Elsevier, **2021**. Vol. 11, № 11. P. 3553–3566.
- 92 Zhang L. et al. Ginsenoside Rg1-Notoginsenoside R1-Protocatechuic Aldehyde Reduces Atherosclerosis and Attenuates Low-Shear Stress-Induced Vascular Endothelial Cell Dysfunction // *Front Pharmacol*. Frontiers Media S.A., **2021**. Vol. 11. P. 2356.
- 93 Krzysztoforska K., Mirowska-Guzel D., Widy-Tyszkiewicz E. Pharmacological effects of protocatechuic acid and its therapeutic potential in neurodegenerative diseases: Review on the basis of *in vitro* and *in vivo* studies in rodents and humans // *Nutr Neurosci*. Taylor & Francis, **2019**. Vol. 22, № 2. P. 72–82.
- 94 Song J. et al. New progress in the pharmacology of protocatechuic acid: A compound ingested in daily foods and herbs frequently and heavily // *Pharmacol Res*. Academic Press, **2020**. Vol. 161. P. 105109.
- 95 Bai L. et al. Protocatechuic acid attenuates isoproterenol-induced cardiac hypertrophy via downregulation of ROCK1–Sp1–PKC γ axis // *Sci Rep*. Nature Publishing Group, **2021**. Vol. 11, № 1. P. 17343.
- 96 Zhong Z. et al. Protocatechuic aldehyde mitigates hydrogen peroxide-triggered PC12 cell damage by down-regulating MEG3 // *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. Taylor and Francis Ltd., **2020**. Vol. 48, № 1. P. 602–609.
- 97 Chang Y.-T. et al. Evaluation of the Therapeutic Effects of Protocatechuic Aldehyde in Diabetic Nephropathy // *Toxins (Basel)*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, **2021**. Vol. 13, № 8. P. 560.
- 98 Ko S.-C., Lee S.-H. Protocatechuic Aldehyde Inhibits α -MSH-Induced Melanogenesis in B16F10 Melanoma Cells via PKA/CREB-Associated MITF Downregulation // *Int J Mol Sci*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, **2021**. Vol. 22, № 8. P. 3861.

- 99 Deng Y. et al. Protocatechuic Aldehyde Represses Proliferation and Migration of Breast Cancer Cells through Targeting C-terminal Binding Protein 1 // *J Breast Cancer*. Korean Breast Cancer Society, **2020**. Vol. 23, № 1. P. 20.
- 100 Ding Y., Jiratchayamaethasakul C., Lee S.-H. Protocatechuic Aldehyde Attenuates UVA-induced Photoaging in Human Dermal Fibroblast Cells by Suppressing MAPKs/AP-1 and NF- κ B Signaling Pathways // *Int J Mol Sci*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, **2020**. Vol. 21, № 13. P. 4619.
- 101 Ibitoye O.B., Ajiboye T.O. Protocatechuic acid protects against menadione-induced liver damage by up-regulating nuclear erythroid-related factor 2 // *Drug Chem Toxicol*. Taylor & Francis, **2020**. Vol. 43, № 6. P. 567–573.
- 102 Habtemariam S. Protective Effects of Caffeic Acid and the Alzheimer's Brain: An Update // *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. Bentham Science Publishers Ltd., **2017**. Vol. 17, № 8. P. 667–674.
- 103 Zhang Y. et al. Caffeic acid reduces A53T α -synuclein by activating JNK/Bcl-2-mediated autophagy in vitro and improves behaviour and protects dopaminergic neurons in a mouse model of Parkinson's disease // *Pharmacol Res*. Academic Press, **2019**. Vol. 150. P. 104538.
- 104 Rajendra Prasad N. et al. Inhibitory effect of caffeic acid on cancer cell proliferation by oxidative mechanism in human HT-1080 fibrosarcoma cell line // *Mol Cell Biochem*. Springer, **2011**. Vol. 349, № 1–2. P. 11–19.
- 105 Khan F. et al. Caffeic Acid and Its Derivatives: Antimicrobial Drugs toward Microbial Pathogens // *J Agric Food Chem*. American Chemical Society, **2021**. Vol. 69, № 10. P. 2979–3004.
- 106 Zielińska D. et al. Caffeic Acid Modulates Processes Associated with Intestinal Inflammation // *Nutrients*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, **2021**. Vol. 13, № 2. P. 554.
- 107 Muhammad Abdul Kadar N.N. et al. Caffeic Acid on Metabolic Syndrome: A Review // *Molecules*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, **2021**. Vol. 26, № 18. P. 5490.

- 108 Ekeuku S.O., Pang K.-L., Chin K.-Y. Effects of Caffeic Acid and Its Derivatives on Bone: A Systematic Review // *Drug Des Devel Ther.* Dove Press, **2021**. Vol. 15. P. 259–275.
- 109 Li D. et al. Ferulic acid: A review of its pharmacology, pharmacokinetics and derivatives // *Life Sci.* Pergamon, **2021**. Vol. 284. P. 119921.
- 110 Zuo A.X. et al. Three new phenolic glycosides from *Curculigo orchoides* G. // *Fitoterapia.* Elsevier, **2010**. Vol. 81, № 7. P. 910–913.
- 111 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.* Elsevier, **2012**. Vol. 363. P. 66–72.
- 112 Mydock L.K., Demchenko A.V. Mechanism of chemical O-glycosylation: From early studies to recent discoveries // *Org Biomol Chem.* The Royal Society of Chemistry, **2010**. Vol. 8, № 3. P. 497–510.
- 113 Julkunen-Tiitto R., Meier B. The Enzymatic Decomposition of Salicin and Its Derivatives Obtained from *Salicaceae* Species // *J Nat Prod.* **2004**. Vol. 55, № 9. P. 1204–1212.
- 114 Julkunen-Tiitto R., Gebhardt K. Further Studies on Drying Willow (*Salix*) Twigs: The Effect of Low Drying Temperature on Labile Phenolics // *Planta Med.* © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York, **1992**. Vol. 58, № 04. P. 385–386.
- 115 Yan S. et al. Concise total synthesis of acylated phenolic glycosides vitexnegheteroin A and ovatoside D // *Carbohydr Res.* **2018**. Vol. 460. P. 41–46.
- 116 Kurosawa W. et al. Glycoside compound: pat. US 2013288992 A1. USA, **2013**. P. 69.
- 117 Arezzini B. et al. Synthesis, chemical and biological studies on new Fe³⁺-glycosylated β -diketo complexes for the treatment of iron deficiency // *Eur J Med Chem.* Elsevier Masson, **2008**. Vol. 43, № 11. P. 2549–2556.
- 118 Shao C. et al. Regioselective acylation of 2'- or 3'-hydroxyl group in salicin: Hemisynthesis of acylated salicins // *Chem Res Chin Univ.* Springer, **2014**. Vol. 30, № 5. P. 774–777.

- ¹¹⁹ Singh Y., Geringer S.A., Demchenko A. V. Synthesis and Glycosidation of Anomeric Halides: Evolution from Early Studies to Modern Methods of the 21st Century // *Chem Rev.* American Chemical Society (ACS), **2022**. Vol. 122, № 13. P. 11701–11758.
- ¹²⁰ Ranade S.C., Demchenko A. V. Mechanism of Chemical Glycosylation: Focus on the Mode of Activation and Departure of Anomeric Leaving Groups // *J Carbohydr Chem.* Taylor & Francis Group, **2013**. Vol. 32, № 1. P. 1–43.
- ¹²¹ Michael A. On the synthesis of helicin and phenolglucoside // *Am. Chem. J.* **1879**. Vol. 1. P. 305–312.
- ¹²² Fischer E., Armstrong E.F. Über die isomeren Acetohalogen-Derivate der Zucker und die Synthese der Glucoside III // *Untersuchungen Über Kohlenhydrate und Fermente (1884--1908)*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, **1909**. P. 826–828.
- ¹²³ Bordes A. et al. Synthesis, Conformational Analysis, and Complexation Study of an Iminosugar-Aza-Crown, a Sweet Chiral Cyclam Analog // *Org Lett.* American Chemical Society, **2020**. Vol. 22, № 6. P. 2344–2349.
- ¹²⁴ Mukaiyama T., Matsubara K., Hora M. An Efficient Glycosylation Reaction of 1-Hydroxy Sugars with Various Nucleophiles Using A Catalytic Amount of Activator and Hexamethyldisiloxane // *Synthesis (Stuttg)*. Georg Thieme Verlag, **1994**. Vol. 1994, № 12. P. 1368–1373.
- ¹²⁵ Schabert G. et al. New Crystalline Salts of Nicotinamide Riboside as Food Additives // *Molecules*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, **2021**. Vol. 26, № 9. P. 2729.
- ¹²⁶ Gervay J., Hadd M.J. Anionic Additions to Glycosyl Iodides: Highly Stereoselective Syntheses of β C-, N-, and O-Glycosides¹ // *J Org Chem.* American Chemical Society, **1997**. Vol. 62, № 20. P. 6961–6967.
- ¹²⁷ Mukaiyama T., Murai Y., Shoda S. An Efficient Method for Glucosylation of Hydroxy Compounds Using Glucopyranosyl Fluoride // *Chem Lett.* The Chemical Society of Japan 公益社団法人 日本化学会, **1981**. Vol. 10, № 3. P. 431–432.

- 128 Igarashi K. The Koenigs-Knorr Reaction // *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry* / ed. Tipson R.S., Horton D. Academic Press, **1977**. Vol. 34, № C. P. 243–283.
- 129 Trinderup H.H. et al. Anomeric Thioglycosides Give Different Anomeric Product Distributions under NIS/TfOH Activation // *J Org Chem*. American Chemical Society, **2022**. Vol. 87, № 6. P. 4154–4167.
- 130 Bachmann T., Rychlik M. Chemical glucosylation of pyridoxine // *Carbohydr Res*. Elsevier, **2020**. Vol. 489. P. 107929.
- 131 Koenigs W., Knorr E. Ueber einige Derivate des Traubenzuckers und der Galactose // *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. John Wiley & Sons, Ltd, **1901**. Vol. 34, № 1. P. 957–981.
- 132 Aebischer D. et al. Regioselective (Biomimetic) Synthesis of a Pentasulfane from *ortho*-Benzoquinone // *J Org Chem*. American Chemical Society, **2007**. Vol. 72, № 8. P. 2951–2955.
- 133 Deacon G.B. et al. Facile Oxidations of 1,4-Hydroquinones to 1,4-Benzoquinones with Bromomercury(II) Derivatives // *Synth Commun*. Taylor & Francis Group, **1980**. Vol. 10, № 8. P. 615–621.
- 134 Wadouachi A., Kovensky J. Synthesis of Glycosides of Glucuronic, Galacturonic and Mannuronic Acids: An Overview // *Molecules*. Molecular Diversity Preservation International, **2011**. Vol. 16, № 5. P. 3933–3968.
- 135 Park S.J. et al. Discovery of Novel Sphingosine-1-Phosphate-1 Receptor Agonists for the Treatment of Multiple Sclerosis // *J Med Chem*. American Chemical Society, **2022**. Vol. 65, № 4. P. 3539–3562.
- 136 Venkatesan A.M., Santos O. dos, Gu Y. Piperidinyl indole and tetrahydropyridinyl indole derivatives and method of their use: pat. US 2005/004162 A1. CIIIA, **2005**. P. 27.
- 137 Ripa L. et al. Discovery of a Novel Oral Glucocorticoid Receptor Modulator (AZD9567) with Improved Side Effect Profile // *J Med Chem*. American Chemical Society, **2018**. Vol. 61, № 5. P. 1785–1799.

- 138 Bruneau-Voisine A. et al. Transfer Hydrogenation of Carbonyl Derivatives Catalyzed by an Inexpensive Phosphine-Free Manganese Precatalyst // *Org Lett.* American Chemical Society, **2017**. Vol. 19, № 13. P. 3656–3659.
- 139 Mojtahedi M.M. et al. Lithium Bromide as a Flexible, Mild, and Recyclable Reagent for Solvent-Free Cannizzaro, Tishchenko, and Meerwein–Ponndorf–Verley Reactions // *Org Lett.* **2007**. Vol. 9, № 15. P. 2791–2793.
- 140 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**. Vol. 69, № 5. P. 1197–1199.
- 141 Nystrom R.F., Brown W.G. Reduction of Organic Compounds by Lithium Aluminum Hydride. II. Carboxylic Acids // *J Am Chem Soc.* **1947**. Vol. 69, № 10. P. 2548–2549.
- 142 Anastas P., Eghbali N. Green Chemistry: Principles and Practice // *Chem Soc Rev.* The Royal Society of Chemistry, **2009**. Vol. 39, № 1. P. 301–312.
- 143 Kitschke P. et al. Porous Ge@C materials via twin polymerization of germanium(II) salicyl alcoholates for Li-ion batteries // *J Mater Chem A Mater.* The Royal Society of Chemistry, **2016**. Vol. 4, № 7. P. 2705–2719.
- 144 Yadav G.D., Lande S. V. Novelities of kinetics of chemoselective reduction of citronellal to citronellol by sodium borohydride under liquid–liquid phase transfer catalysis // *J Mol Catal A Chem.* Elsevier, **2006**. Vol. 247, № 1–2. P. 253–259.
- 145 Guo J., Ye X.-S. Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry: Influence on Stereoselectivity of Glycosylations // *Molecules.* Molecular Diversity Preservation International, **2010**. Vol. 15, № 10. P. 7235–7265.
- 146 Маслов М.А., Морозова Н.Г. Основы химии углеводов. Методы создания О-гликозидной связи. Учебное пособие. Москва: МИТХТим. М.В. Ломоносова, **2005**. Т. 2. 30 с.
- 147 Longe L., Garnier G., Saito K. Synthesis of Lignin-based Phenol Terminated Hyperbranched Polymer // *Molecules.* MDPI AG, **2019**. Vol. 24, № 20. P. 3717.

- 148 Donohoe T.J. et al. Synthesis of (–)-Hygromycin A: Application of Mitsunobu Glycosylation and Tethered Aminohydroxylation // *Angewandte Chemie International Edition*. John Wiley & Sons, Ltd, **2009**. Vol. 48, № 35. P. 6507–6510.
- 149 Kellogg B.A., Brown R.S., McDonald R.S. The Hydrolysis of Phthalide, Thiophthalide, and Methyl o-Methoxybenzoate in Highly Alkaline Media. Curvature in the khyd vs [OH[–]] Profile // *J Org Chem*. **1994**. Vol. 59, № 16. P. 4652–4658.
- 150 Li F. et al. One-step Conversion of Amides and Esters to Acid Chlorides with PCl₃ // *European J Org Chem*. John Wiley & Sons, Ltd, **2021**. Vol. 2021, № 30. P. 4314–4317.
- 151 Neises B., Steglich W. Simple Method for the Esterification of Carboxylic Acids // *Angewandte Chemie International Edition in English*. **1978**. Vol. 17, № 7. P. 522–524.
- 152 Bochkov A.F., Zaikov G.E. 6.2 Acid-catalysed hydrolysis // *Chemistry of the O-glycosidic bond: formation and cleavage*. Elsevier, **2016**. P. 177–202.
- 153 Chakraborti A.K. et al. Protic Acid Immobilized on Solid Support as an Extremely Efficient Recyclable Catalyst System for a Direct and Atom Economical Esterification of Carboxylic Acids with Alcohols // *J Org Chem*. American Chemical Society, **2009**. Vol. 74, № 16. P. 5967–5974.
- 154 Mitsunobu O., Yamada M. Preparation of Esters of Carboxylic and Phosphoric Acid via Quaternary Phosphonium Salts // *Bull Chem Soc Jpn*. The Chemical Society of Japan 公益社団法人 日本化学会, **1967**. Vol. 40, № 10. P. 2380–2382.
- 155 Fletcher S. The Mitsunobu reaction in the 21 st century // *Organic Chemistry Frontiers*. Royal Society of Chemistry, **2015**. Vol. 2, № 6. P. 739–752.
- 156 Jordan A., M. Denton R., F. Sneddon H. Development of a More Sustainable Appel Reaction // *ACS Sustain Chem Eng*. **2020**. Vol. 8, № 5. P. 2300–2309.
- 157 Appel R. Tertiary Phosphane/Tetrachloromethane, a Versatile Reagent for Chlorination, Dehydration, and P—N Linkage // *Angewandte Chemie International Edition in English*. John Wiley & Sons, Ltd, **1975**. Vol. 14, № 12. P. 801–811.

- 158 Ma T. et al. Design, synthesis and biological evaluation of benzimidazole derivatives as novel human Pin1 inhibitors // *Bioorg Med Chem Lett*. Pergamon, **2019**. Vol. 29, № 14. P. 1859–1863.
- 159 C. Batesky D., J. Goldfogel M., J. Weix D. Removal of Triphenylphosphine Oxide by Precipitation with Zinc Chloride in Polar Solvents // *J Org Chem*. American Chemical Society, **2017**. Vol. 82, № 19. P. 9931–9936.
- 160 Lapkin A.A. et al. Screening of new solvents for artemisinin extraction process using ab initio methodology // *Green Chem*. The Royal Society of Chemistry, **2010**. Vol. 12, № 2. P. 241–251.
- 161 Zemplén G., Kunz A. Über die Natriumverbindungen der Glucose und die Verseifung der acylierten Zucker // *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)*. **1923**. Vol. 56, № 7. P. 1705–1710.
- 162 Josephson K. Neue Acylderivate der Glucose und des β -Methyl-glucosids aus Laevoglucosan // *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)*. John Wiley & Sons, Ltd, **1929**. Vol. 62, № 2. P. 317–321.
- 163 Yamamoto N., Nishikawa T., Isobe M. Synthesis of Bicyclic Hydroxy Lactone Intermediates toward (–)-Tetrodotoxin // *Synlett*. **1995**. Vol. 1995, № SI. P. 505–506.
- 164 Corey E.J. et al. Stereospecific total synthesis of a “slow reacting substance” of anaphylaxis, leukotriene C-1 // *J Am Chem Soc*. **1980**. Vol. 102, № 4. P. 1436–1439.
- 165 Stepanova E. V. et al. A new look at acid catalyzed deacetylation of carbohydrates: A regioselective synthesis and reactivity of 2-O-acetyl aryl glycopyranosides // *Carbohydr Res*. Elsevier, **2018**. Vol. 458–459. P. 60–66.
- 166 Ekholm F.S., Leino R. Acyl Migrations in Carbohydrate Chemistry // *Protecting Groups* / ed. Vidal S. Wiley Online Books, **2019**. P. 227–241.
- 167 Lindroth R.L., Pajutee M.S. Chemical analysis of phenolic glycosides: art, facts, and artifacts // *Oecologia*. **1987**. Vol. 74, № 1. P. 144–148.
- 168 Gong X. et al. Phenylethanoid glycosides from *Paraboea martinii* protect rat pheochromocytoma (PC12) cells from hydrogen peroxide-induced cell injury // *Biosci Biotechnol Biochem*. Oxford Academic, **2019**. Vol. 83, № 12. P. 2202–2212.

- 169 Lange R.G. Cleavage of Alkyl o-Hydroxyphenyl Ethers // *J Org Chem*. **1962**. Vol. 27, № 6. P. 2037–2039.
- 170 Doebner O. Ueber die der Sorbinsäure homologen, ungesättigten Säuren mit zwei Doppelbindungen // *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. John Wiley & Sons, Ltd, **1902**. Vol. 35, № 1. P. 1136–1147.
- 171 Tandel R.C., Patel N.K. Synthesis and Mesomorphic Behavior of Calamitic Liquid Crystals with a Biphenyl Moiety // *Molecular Crystals and Liquid Crystals*. Taylor & Francis, **2014**. Vol. 593, № 1. P. 114–125.
- 172 Sakakura A. et al. Widely Useful DMAP-Catalyzed Esterification under Auxiliary Base- and Solvent-Free Conditions // *J Am Chem Soc*. **2007**. Vol. 129, № 47. P. 14775–14779.
- 173 Nasibullin R.T. et al. Deacetylation of per-acetylated glycopyranosides: An overall pattern for acidic catalysis // *Chem Phys Lett*. **2019**. Vol. 723. P. 123–127.
- 174 Posner G.H., Canella K.A. Phenoxide-directed ortho lithiation // *J Am Chem Soc*. American Chemical Society, **1985**. Vol. 107, № 8. P. 2571–2573.
- 175 Gaisberger B., Solar S. Demethoxylation and hydroxylation of methoxy- and hydroxybenzoic acids by OH-radicals. Processes of potential importance for food irradiation // *Can J Chem*. National Research Council of Canada, **2001**. Vol. 79, № 4. P. 394–404.
- 176 Hattori T. et al. Synthesis, Resolution, and Absolute Stereochemistry of (–)-Blestriarene C // *J Org Chem*. American Chemical Society, **2003**. Vol. 68, № 6. P. 2099–2108.
- 177 Stepanova E. V., Belyanin M.L., Filimonov V.D. Synthesis of acyl derivatives of salicin, salirepin, and arbutin // *Carbohydr Res*. Elsevier, **2014**. Vol. 388, № 1. P. 105–111.
- 178 Briggs J.C., Haines A.H., Taylor R.J.K. 2-Chloromethyl-4-nitrophenyl- α -D-glucopyranoside: an enzyme-activated irreversible inhibitor of yeast α -glucosidase // *J. Chem. Soc., Chem. Commun*. The Royal Society of Chemistry, **1992**. Vol. 0, № 15. P. 1039–1041.

- 179 Briggs J.C., Haines A.H., Taylor R.J.K. (Halogenomethyl)phenyl α -D-glucopyranosides as enzyme-activated irreversible inhibitors of yeast α -glucosidase and potential anti-HIV agents // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. The Royal Society of Chemistry, **1995**. № 1. P. 27–32.
- 180 Roslund M.U. et al. Acyl Group Migration and Cleavage in Selectively Protected β -D-Galactopyranosides as Studied by NMR Spectroscopy and Kinetic Calculations // *J Am Chem Soc*. American Chemical Society, **2008**. Vol. 130, № 27. P. 8769–8772.
- 181 Zhang Y. et al. Phenolic constituents from the roots of *Alangium chinense* // *Chinese Chemical Letters*. Elsevier, **2017**. Vol. 28, № 1. P. 32–36.
- 182 Li Y. et al. Simultaneous Intracellular β -D-Glucosidase and Phosphodiesterase I Activities Measurements Based on A Triple-Signaling Fluorescent Probe // *Anal Chem*. **2011**. Vol. 83, № 4. P. 1268–1274.
- 183 Pouységu L. et al. Hypervalent iodine-mediated oxygenative phenol dearomatization reactions // *Tetrahedron*. Pergamon, **2010**. Vol. 66, № 31. P. 5908–5917.
- 184 Kolehmainen E.T. et al. ^1H , ^{13}C and ^{17}O NMR spectral study of chlorinated 3,4-dihydroxybenzaldehydes (protocatechualdehydes) // *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*. Elsevier, **1995**. Vol. 51, № 3. P. 419–427.
- 185 Nishanbaev S.Z. et al. Phenolcarboxylic Acids from *Quercus robur* Growing in Uzbekistan // *Chem Nat Compd*. Springer, **2015**. Vol. 51, № 3. P. 537–539.
- 186 González-Baró A.C. et al. Theoretical and spectroscopic study of vanillic acid // *J Mol Struct*. Elsevier, **2008**. Vol. 889, № 1–3. P. 204–210.
- 187 Sun J. et al. Antioxidant and Nitrite-Scavenging Capacities of Phenolic Compounds from Sugarcane (*Saccharum officinarum* L.) Tops // *Molecules*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, **2014**. Vol. 19, № 9. P. 13147–13160.
- 188 Hubert J. et al. Exploiting the Complementarity between Dereplication and Computer-Assisted Structure Elucidation for the Chemical Profiling of Natural Cosmetic Ingredients: *Tephrosia purpurea* as a Case Study // *J Nat Prod*. American Chemical Society, **2015**. Vol. 78, № 7. P. 1609–1617.

- 189 Salum M.L., Robles C.J., Erra-Balsells R. Photoisomerization of Ionic Liquid Ammonium Cinnamates: One-Pot Synthesis–Isolation of Z-Cinnamic Acids // *Org Lett*. American Chemical Society, **2010**. Vol. 12, № 21. P. 4808–4811.
- 190 Masuda T. et al. Chemical Studies on Antioxidant Mechanism of Curcuminoid: Analysis of Radical Reaction Products from Curcumin // *J Agric Food Chem*. American Chemical Society, **1999**. Vol. 47, № 1. P. 71–77.
- 191 Péron F. et al. Room-Temperature *ortho*-Alkoxylation and -Halogenation of *N* - Tosylbenzamides by Using Palladium(II)-Catalyzed C—H Activation // *Chemistry - A European Journal*. John Wiley & Sons, Ltd, **2014**. Vol. 20, № 24. P. 7507–7513.
- 192 Ambika, Singh P.P., Chauhan S.M.S. Chemoselective Esterification of Phenolic Acids in the Presence of Sodium Bicarbonate in Ionic Liquids // *Synth Commun*. Taylor & Francis Group, **2008**. Vol. 38, № 6. P. 928–936.
- 193 Pearl I.A., Darling S.F. Mass spectrometry as an aid for determining structures of natural glucosides // *Phytochemistry*. Pergamon, **1968**. Vol. 7, № 5. P. 831–837.
- 194 Espinoza-Hicks J. et al. A Convergent Total Synthesis of the Biologically Active Benzofurans Ailanthoidol, Egonol and Homoegonol from Biomass-Derived-Eugenol // *Synthesis (Stuttg)*. © Georg Thieme Verlag, **2018**. Vol. 50, № 17. P. 3493–3498.
- 195 Kavtaradze N.S. Phenolic Compounds from *Urtica urens* Growing in Georgia // *Chem Nat Compd*. Springer Science and Business Media, LLC, **2003**. Vol. 3, № 39. P. 314–314.
- 196 Liu Y.G. et al. Synthetic phenylethanoid glycoside derivatives as potent neuroprotective agents // *Eur J Med Chem*. Elsevier Masson, **2015**. Vol. 95. P. 313–323.
- 197 Jörg M. et al. Novel adenosine A2A receptor ligands: A synthetic, functional and computational investigation of selected literature adenosine A2A receptor antagonists for extending into extracellular space // *Bioorg Med Chem Lett*. Pergamon, **2013**. Vol. 23, № 11. P. 3427–3433.

- 198 Taj R., Sorensen J.L. Synthesis of Actinomycetes natural products JBIR-94, JBIR-125, and related analogues // *Tetrahedron Lett.* Pergamon, **2015**. Vol. 56, № 51. P. 7108–7111.
- 199 Alagiri K., Prabhu K.R. Efficient synthesis of carbonyl compounds: oxidation of azides and alcohols catalyzed by vanadium pentoxide in water using tert-butylhydroperoxide // *Tetrahedron*. Pergamon, **2011**. Vol. 67, № 44. P. 8544–8551.
- 200 Degotte G. et al. Polyhydroxybenzoic acid derivatives as potential new antimalarial agents // *Arch Pharm (Weinheim)*. John Wiley & Sons, Ltd, **2021**. Vol. 354, № 11. P. 2100190.
- 201 Fonseca N.C. et al. Synthesis of a Sugar-Based Thiosemicarbazone Series and Structure-Activity Relationship versus the Parasite Cysteine Proteases Rhodesain, Cruzain, and *Schistosoma mansoni* Cathepsin B1 // *Antimicrob Agents Chemother.* American Society for Microbiology, **2015**. Vol. 59, № 5. P. 2666–2677.
- 202 Krohn K., Thiem J. Three syntheses of lacticolorin // *J Chem Soc Perkin 1*. The Royal Society of Chemistry, **1977**. № 10. P. 1186–1190.
- 203 Hori K. et al. Chemical and Chemotaxonomical Studies of Filices. LXXII. Chemical Studies on the Constituents of *Odontosoria gymnogrammoides* CHRIST // *Yakugaku Zasshi*. 公益社団法人 日本薬学会, **1987**. Vol. 107, № 10. P. 774–779.
- 204 Dommissie R.A., van Hoof L., Vlietinck A.J. Structural analysis of phenolic glucosides from salicaceae by NMR spectroscopy // *Phytochemistry*. Pergamon, **1986**. Vol. 25, № 5. P. 1201–1204.
- 205 Kim C.S. et al. Salicin derivatives from *Salix glandulosa* and their biological activities // *Fitoterapia*. Elsevier, **2015**. Vol. 106. P. 147–152.
- 206 Kanho H. et al. Biotransformation of Benzaldehyde-Type and Acetophenone-Type Derivatives by *Pharbitis nil* Hairy Roots // *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. The Pharmaceutical Society of Japan, **2005**. Vol. 53, № 4. P. 361–365.
- 207 Zapesochneya G.G. et al. Phenolic Compounds of *Salix acutifolia* Bark // *Chem Nat Compd*. Springer, **2002**. Vol. 38, № 4. P. 314–318.
- 208 Diogo H.P., Pinto S.S., Moura Ramos J.J. Relaxation behaviour of D(–)-salicin as studied by Thermally Stimulated Depolarisation Currents (TSDC) and Differential

Scanning Calorimetry (DSC) // *Int J Pharm.* Elsevier, **2008**. Vol. 358, № 1–2. P. 192–197.

- ²⁰⁹ Itoh A. et al. Five Phenolic Glycosides from *Alangium Chinense* // *J Nat Prod.* American Chemical Society, **1999**. Vol. 63, № 1. P. 95–98.