

На правах рукописи

Дорошенко Иван Алексеевич

**СИНТЕЗ ПРИРОДНЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ
АРИЛГЛИКОЗИДОВ СЕМЕЙСТВА КУРКУЛИГОЗИДОВ И ИХ
НЕПРИРОДНЫХ АНАЛОГОВ**

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

1.4.3. – Органическая химия

Томск – 2026

Работа выполнена на базе Исследовательской школы химических и биомедицинских технологий (ИШХБМТ) федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (ФГАОУ ВО НИ ТПУ).

Научный руководитель:	Степанова Елена Владимировна кандидат химических наук, заведующая лабораторией «Химическая инженерия и молекулярный дизайн» ИШХБМТ ФГАОУ ВО НИ ТПУ, г. Томск
Официальные оппоненты:	Газизов Альмир Сабирович доктор химических наук, профессор РАН, профессор АН РТ, ведущий научный сотрудник лаборатории элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика, «Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук», г. Казань
	Ли-Жуланов Николай Сергеевич кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории физиологически активных веществ, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН), г. Новосибирск
Ведущая организация:	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук», г. Иркутск

Защита состоится «18» декабря 2026 г. в 09:30 на заседании диссертационного совета 24.1.192.02, созданного на базе НИОХ СО РАН по адресу: Российская Федерация, 630090, г. Новосибирск, проспект акад. Лаврентьева, д. 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НИОХ СО РАН и на сайте по адресу: <http://web.nioch.nsc.ru/>. Текст автореферата размещен на сайте Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации по адресу: [https:// vak.gisnauka.ru/](https://vak.gisnauka.ru/).

Отзывы на автореферат в 2-х экземплярах, заверенные печатью, просим отправлять по адресу: Российская Федерация, 630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 9, Новосибирский институт органической химии, ученому секретарю диссертационного совета 24.1.192.02; e-mail: dissovet@nioch.nsc.ru.

Автореферат разослан «5» ноября 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат химических наук



Патрушев С.С.

Введение

Актуальность исследования

Низкое содержание биологически активных компонентов в природных источниках требует переработки значительных объёмов сырья: для получения нескольких миллиграмм целевого вещества зачастую необходимо использовать от нескольких до десятков килограммов исходного материала. В этом контексте химический синтез представляет собой хорошую альтернативу, поскольку позволяет получать заданные количества продукта из доступных субстратов, затрачивая существенно меньшие их количества. Ключевым преимуществом синтетического подхода является также возможность масштабирования процесса для промышленного производства.

Так, несмотря на многочисленные исследования лекарственной активности природного фенольного гликозида куркулигозида А, его использование ограничено его доступностью. *Curculigo orchioides*, растительный источник куркулигозида А, на сегодняшний день находится под угрозой исчезновения и не может широко использоваться для производства этого вещества. Экстракция из корней *C. orchioides* для выделения куркулигозида обычно приводит к небольшому выходу чистого продукта по сравнению с количеством используемого растительного сырья. Эти проблемы побудили нас разработать способ получения куркулигозида А с помощью органического синтеза. Существенным ограничением методов экстракции куркулигозида А выступает необходимость трудоёмкой очистки целевого соединения от балластных веществ. В отличие от этого, органический синтез обеспечивает получение продукта строго заданной структуры и чистоты без сопутствующих примесей. Дополнительным значимым преимуществом синтеза является возможность направленной модификации молекулярной структуры, что открывает путь к созданию новых соединений с ценными фармакологическими свойствами.

Кроме того, важным преимуществом синтеза является возможность для модификации на последних стадиях. Модификация углеводных молекул с уже известной активностью, путем введения новых С-С-связей, может привести к получению соединений с улучшенными или новыми фармакологическими свойствами. Разветвлённые сахара представляют особый интерес, т.к. в основном представлены метаболитами бактерий, биомиметики которых могут послужить основой для создания антимикробных препаратов. Однако создание новых С-С-связей в углеводах представляет собой нетривиальную синтетическую задачу. Существующие методы преимущественно ориентированы на функционализацию гидроксильных групп или синтез О- или С-гликозидов и не позволяют эффективно и селективно модифицировать углеродное скелетное строение молекулы.

Целью работы является разработка стратегии синтеза природных фармакологически значимых арилгликозидов семейства куркулигозидов и их неприродных аналогов.

Задачи

1. Разработать стратегию полного синтеза природных арилгликозидов куркулигозидов, пригодную для получения граммовых количеств конечных соединений.
2. Разработать метод модификации углеводной части гликозидов с использованием фоторедокс-подхода и удаленной направляющей редокс-активной группы для расширения ряда производных куркулигозидов и других природных и неприродных гликозидов рамках постсинтетической трансформации на поздних стадиях синтетических последовательностей.

Научная новизна

1. Впервые разработана синтетическая схема и предложен метод синтеза природных фармакологически значимых арилгликозидов куркулигозидов А, В, G, ранее выделяемых только из растительных источников.
2. Впервые разработан метод С₄-Н модификации углеводов в одну стадию с применением фоторедокс-подхода. Впервые была использована иодметилсилильная

редокс-активная удаленная направляющая группа, вводимая в *O*-6 положение пиранозидов, активирующаяся в фоторедокс условиях и способная к 1,6-трансферу атома водорода от C-4 положения углеводного кольца.

3. Впервые показано, что конфигурация аномерного центра углеводов влияет на стереоселективность присоединения C4-радикала в пиранозидах к акцептору радикалов. В случае субстратов с α -конфигурацией получаются исключительно галактопиранозиды, а в случае β -конфигурированных субстратов продуктом является смесь глюко- и галактопиранозидов.

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы

Разработанная синтетическая стратегия позволила впервые осуществить полный химический синтез куркулигозида А в граммовых количествах, что демонстрирует принципиальное преимущество по сравнению с традиционными методами выделения этого соединения из растительного материала. Реализованный подход не только обеспечивает надёжный доступ к любым количествам природного гликозида куркулигозида А, создаёт предпосылки для углублённого медико-биологического исследования куркулигозида А и его структурных аналогов, а также служит перспективной платформой для конструирования новых фармакологически активных производных.

Предложенный метод C4-Н модификации углеводов позволяет создавать новые C-C связи в углеводном кольце в одну стадию в мягких условиях, что показано на примере лабильных молекул, в том числе куркулигозидов. Такой подход открывает путь к постсинтетической модификации сложных природных углеводных соединений и синтетических молекул на последних стадиях синтеза с созданием нетипичных C-4 алкилированных сахаров. Подобные редкие углеводы с нетипичными C-C связями часто являются метаболитами бактерий, и C-4 алкилированные синтетические производные могут быть использованы для создания антибиотиков для борьбы с этими патогенными микроорганизмами.

Положения, выносимые на защиту

1. Первый синтетический метод получения природных гликозидов куркулигозида А, В, G и структурных аналогов из простых и легкодоступных субстратов, масштабируемый до граммовых количеств, что показано на примере получения 2.23 г природного куркулигозида А в 5 стадий с общим выходом 25%.

2. Метод фоторедокс C₄-Н модификации незащищенных углеводов и сложных гликозидов с помощью иодметиленилильной редокс-активной удаленной направляющей группы, селективно вводимой в гидроксиметиленовую группу сахаров, осуществляющей 1,6-трансфер атома водорода, обеспечивая тем самым региоселективность реакции.

3. Метод химической модификации природных гликозидов, в том числе со сложным агликоном и гликозидов с лабильными агликонами при помощи фоторедокс подхода с получением C-4 алкилированных сахаров для расширения ряда новых фармакологически-активных производных.

Методология и методы исследования

Практическая часть исследования проводилась с соблюдением стандартных подходов органического синтеза. Выделение целевых продуктов из реакционных смесей осуществляли с помощью экстрагирования и кристаллизации, а при необходимости очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле. Подтверждение строения всех синтезированных соединений и оценку их чистоты выполняли с применением спектроскопии ЯМР (включая анализ спектров ¹H, ¹³C, COSY, HSQC и HMBC), а также методов масс-спектрометрии высокого разрешения и поляриметрии.

Степень достоверности

В работе применялись исключительно сертифицированные и стандартизированные реагенты подтвержденной структурой. Конфигурация ранее не описанных соединений, впервые выделенных в процессе синтеза, подтверждалась комплексом физико-химических методов, преимущественно с использованием спектроскопии ядерного магнитного

резонанса (ЯМР), включая двумерную спектроскопию. Для известных соединений физико-химические характеристики совпадают с литературными данными. Физико-химические свойства синтезированных природных куркулигозидов идентичны характеристикам их натуральных аналогов, приведённым в литературе.

Апробация работы

Результаты данной работы освещались на нескольких конференциях, по теме работы опубликовано 2 статьи в международных рецензируемых изданиях и патент РФ.

Личный вклад

Представленные в работе результаты получены при непосредственном участии автора. Автор осуществил литературный анализ в соответствующей области исследования, внес вклад в определение направления работы, постановку исследовательских задач и подготовку научных публикаций по теме исследования. Химические эксперименты были проведены автором или под его непосредственным руководством, включая планирование и выполнение реакций, выделение и очистку продуктов. Автор провел идентификацию структур и чистоты продуктов при помощи анализа спектральных данных.

Объем и структура работы

Работа изложена на 138 страницах, содержит 37 рисунков и 4 таблицы. Диссертация состоит из введения, трех глав, выводов, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы из 207 наименований.

Благодарности

К сожалению, у меня не хватит места в автореферате, чтобы поимённо перечислить всех, кому я благодарен. Как мне кажется, я обращался за той или иной помощью к каждому кого я знаю, и мне никто, никогда не отказал. Потому, я хочу сказать вам спасибо, спасибо за вашу отзывчивость, помощь и поддержку. Обнял.

Основное содержание работы

В первой главе диссертации (литературный обзор) рассматриваются фармакологические свойства природных арилгликозидов и метолы их получения, методы органического синтеза арилгликозидов и фотокаталитические методы создания нетипичных углеводных С-С связей. Вторая глава последовательно описывает результаты собственных исследований автора в области разработки первого органического синтеза для получения природных арилгликозидов семейства куркулигозидов и их аналогов, а, также, в области синтеза новой фоторедокс-активной группы, для создания нетипичных углеводных С-С связей и последующей С-4 модификации скелета углеводов. Третья глава описывает экспериментальные методы, которые были использованы для реализации исследования. Завершается рукопись выводами, списком сокращений и условных обозначений и списком литературных источников.

2 Синтез природных фармакологически значимых арилгликозидов семейства куркулигозидов и их аналогов

В ходе ретросинтетического анализа куркулигозида А нами было предложено два возможных исходных простых соединения: 2,5-дигидроксibenзальдегид (гентизиноый альдегид), который должен быть избирательно защищен по одной гидроксигруппе; или монозащищенный 1,4-гидрохинон, который следует формилировать. Чтобы найти наиболее эффективный путь синтеза, мы исследовали оба этих варианта.

Чтобы исследовать применимость 1,4-гидрохинона в качестве исходного соединения в синтезе куркулигозида А, мы протестировали два селективно защищенных его производных: ацетилгидрохинон **1** и бензоилгидрохинон **2**. Этот синтетический путь кажется весьма привлекательным, т.к. 1,4-гидрохинон является очень простым и дешевым соединением, что особенно важно для многостадийного синтеза. Также, его моноэфиры **1** и **2** можно легко получить в больших количествах (десятки и даже сотни грамм) с использованием известных методов (рисунок 2).

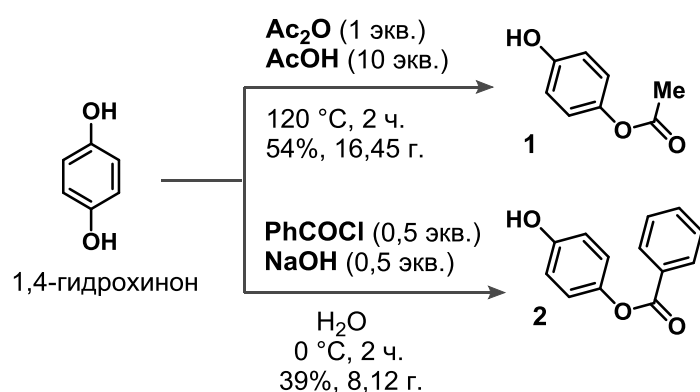


Рисунок 2 – Получение моноацилированных производных 1,4-гидрохинона **1** и **2**

Мы опробовали различные методы формилирования субстратов **1** и **2** и нашли только два наиболее подходящих метода: формилирование с использованием уротропина в трифторуксусной кислоте (таблица 1, условия А, метод Даффа,) и использование параформальдегида и $MgCl_2$ (таблица 1, условия Б). Другие способы формилирования либо давали лишь следы желаемых альдегидов **3** или **4**, либо приводили к отщеплению ацильной группы, образованию

смеси формилированных продуктов и сильному осмолению реакционной массы.

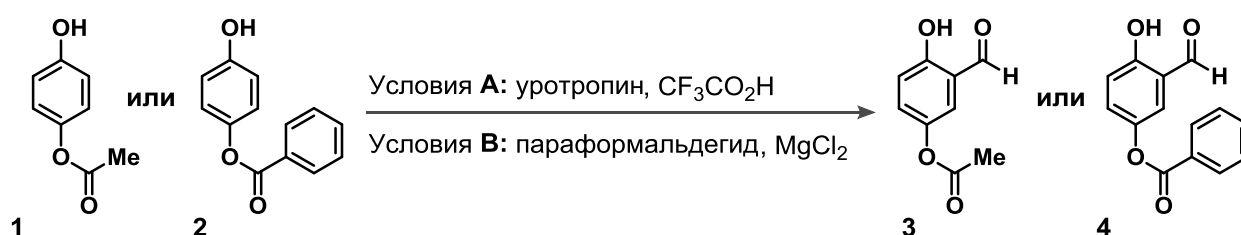


Рисунок 3 – Формилирование моноацилированных производных гидрохинона

В попытках получить лучшие результаты мы варьировали температуру и время реакции, количество эквивалентов формилирующего агента, а также растворители (для варианта В). К сожалению, в различных рассматриваемых условиях наблюдались лишь низкие выходы альдегида **3** или **4**. Ни увеличение температуры реакции, ни варьирование количества уротропина в условиях реакции А для ацетилированного гидрохинона **1** (таблица 1, строки 1-11) и бензоилированного гидрохинона **2** (таблица 1, строки 12-16) не приводило к увеличению выхода альдегида **3** (из **1**) или **4** (из **2**). Также было замечено, что увеличение загрузки исходного фенола с 0,1 г до 5 г приводит к сильному снижению выхода альдегида. Сравнение строк 1, 2 и 3, 4 для ацетилированного субстрата **1**, и 12, 13, и 14, 15 для бензоилированного субстрата **2**, ясно показывает плохую масштабируемость реакции. Так, для субстрата **1** (строка 1) был достигнут выход 29%, который снизился до 19% при масштабировании до 5 г (строка 2). Реакция с 4-бензоилоксифенолом **2**, в качестве исходного вещества в условиях А, давала 44% альдегида **4** (строка 15), который, однако, уменьшался до 28% в реакции в масштабе 5 г (строка 16). Условия В неожиданно дали еще худшие результаты, давая более низкие выходы желаемых альдегидов **3** или **4**, несмотря на изменение условий реакции (таблица 1, строки 17-27).

Таблица 1 - Варьирование условий в реакции формилирования моноацилированных производных гидрохинона

	Исходн. фенол	Условия	Эквив. уротропина	Т, °С	Растворитель	Время реакции, ч	Продукт (выход, %) ^а
1.	1	A	1	50	CF_3CO_2H	5	3 (29%)
2.	1	A	1	50	CF_3CO_2H	17	3 (19%) ^б
3.	1	A	1	90	CF_3CO_2H	2	3 (24%)

4.	1	A	1	90	CF ₃ CO ₂ H	2	3 (18%) ^b
5.	1	A	1	90	CF ₃ CO ₂ H	2	3 (13%)
6.	1	A	1.5	90	CF ₃ CO ₂ H	2	3 (23%)
7.	1	A	1.5	110	CF ₃ CO ₂ H	2	3 (21%)
8.	1	A	2	90	CF ₃ CO ₂ H	1.5	3 (23%)
9.	1	A	3	90	CF ₃ CO ₂ H	2	3 (24%)
10.	1	A	4	50	CF ₃ CO ₂ H	5	3 (26%)
11.	1	A	4	70	CF ₃ CO ₂ H	5	3 (28%)
12.	2	A	8	65	CF ₃ CO ₂ H	6	4 (42%)
13.	2	A	8	65	CF ₃ CO ₂ H	10	4 (22%) ^b
14.	2	A	8	75	CF ₃ CO ₂ H	7	4 (44%)
15.	2	A	8	75	CF ₃ CO ₂ H	7	4 (28%) ^b
16.	2	A	8	90	CF ₃ CO ₂ H	7	4 (34%)
17.	1	B	-	60	ТГФ	7	3 (1%)
18.	1	B	-	70	ТГФ	3.5	3 (21%)
19.	1	B	-	80	ТГФ	4	3 (18%)
20.	1	B	-	80	EtOAc	4	3 (1%)
21.	1	B	-	80	CH ₃ CN	12	3 (23%)
22.	1	B	-	80	CH ₃ CN	12	3 (25%) ^b
23.	1	B	-	90	CH ₃ CN	4	3 (20%)
24.	1	B ^c	-	60	ТГФ	6	3 (0%)
25.	2	B	-	80	EtOAc	7	4 (15%)
26.	2	B	-	50	CH ₂ Cl ₂	7	4 (15%)
27.	2	B	-	80	CH ₃ CN	7	4 (27%)

Несмотря на то, что гидрохинон является весьма привлекательным исходным соединением для синтеза куркулигозида А, неудовлетворительный результат реакции формилирования резко снижает эффективность его применения.

Альтернативно, альдегид **3** можно получить из 2,5-дигидроксисалицилового (гентиизинового) альдегида **7**, который коммерчески доступен, хотя и несколько дороже гидрохинона. Для этого необходимо избирательно защитить одну гидроксильную группу в соединении **7**. Оказалось, что этого можно достичь благодаря различной реакционной способности ОН-групп.

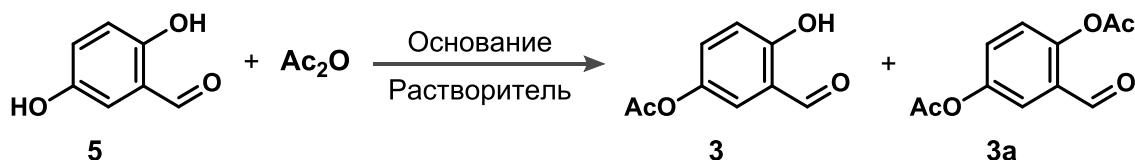


Рисунок 4 – Ацетилирование альдегида **7**

Водородная связь между карбонильной группой и соседним гидроксильной группой 2-ОН может препятствовать ацилированию. Кроме того, гидроксильная группа в мета-положении к альдегидной группе более нуклеофильна за счет эффекта резонанса, что должно способствовать реакции ацилирования. Чтобы доказать это предположение, мы протестировали различные условия ацетилирования (таблица 2). Действительно, во всех случаях были обнаружены только следы 2-О-ацетилированного изомера, и основным

продуктом являлся целевой моноацетат **3**, а основным побочным продуктом было диацетилованное производное **3a**.

Известные методики с использованием триэтиламина (Et_3N) и ДМАП (таблица 2, строка 1) или чистого Ac_2O (таблица 2, строка 2) для ацетилирования фенолов приводили к образованию исключительно диацетата **3a**. Использование Et_3N в качестве основания (строки 3–6) не приводило к существенной конверсии вещества **5**, за исключением кипячения с обратным холодильником в EtOAc (стр. 6), в результате чего в основном получался диацетат **3a** (80%). Сакакура и др. предложили использование каталитических количеств ДМАП (0,01 экв.) для мягкой этерификации ангидридом в условиях, не содержащих растворителей.

Применение этой процедуры к веществу **5** привело к получению желаемого моноацетата **3** в качестве преобладающего продукта с выходом в 70% (строка 7). Замена ДМАП на пиридин в качестве более мягкого катализатора не привела к какой-либо конверсии **5** (строка 8). Поэтому мы выбрали ДМАП в качестве эффективного катализатора и протестировали различные растворители. Проведение реакции в этилацетате (строка 9) привело к полной конверсии **5**, но при этом получались эквивалентные выходы **3** и **3a**, в то время как использование дихлорметана (строка 10) дало гораздо меньший выход **3a**. Реакция в трифторэтаноле (строка 11) значительно затруднялась и не приводила к получению ни **3**, ни **3a** за 24 часа. Наконец, мы нашли, что в толуоле (10 мМ) диацетат **3a** практически не обнаруживается через 2 ч (строка 12) при полной конверсии **5** с высоким выходом вещества **3**. Далее мы увеличивали концентрацию реагентов в толуоле (строки 15–16) и обнаружили, что 70-кратное увеличение концентрации не увеличивает количество побочного продукта **3a**. Таким образом, даже при концентрации 720 мМ (строка 15) были обнаружены только следы **3a** с полной и быстрой конверсией **5** в **3**. Наконец, уменьшение эквивалентов уксусного ангидрида привело к почти таким же результатам (строка 16) с сохранением высокой конверсии **5**. Таким образом, эти условия были выбраны для последующих синтезов.

Таблица 2 - Подбор условий реакции ацетилирования альдегида **5**^a

№	Растворитель	Основание (экв.)	Эквив. Ac_2O	Время реакции, ч	Выход реакции ^b 3 / 3a , %
1	CH_2Cl_2	Et_3N (1.2) ДМАП (0.1)	1.20	2.0	0 / 100
2 ^{g, d}	—	—	19.7	24	0 / 68
3	CH_2Cl_2	Et_3N (2)	4.00	24	— / —
4 ^g	CH_2Cl_2 ^e	Et_3N (2)	4.00	24	— / —
5	EtOAc	Et_3N (2)	4.00	24	— / —
6 ^g	EtOAc ^f	Et_3N (2)	4.00	24	14 / 80
7 ^d	—	ДМАП (0.005)	1.45	2.0	70 / 0 ^c
8 ^d	—	Пиридин (0.01)	1.45	24	— / —
9	EtOAc	ДМАП (0.005)	1.45	2.0	50 / 50
10	CH_2Cl_2	ДМАП (0.005)	1.45	1.0	80 / 20
11	TFE	ДМАП (0.015)	2.90	24.0	— / —
12	PhMe (10.35 мМ)	ДМАП (0.005)	1.45	4	99 / 0
13	PhMe (72.4 мМ)	ДМАП (0.005)	1.45	0.5	82 / 2

14	PhMe (72.4 mM)	ДМАП (0.005)	1.45	1.0	98 / 2
15 ^g	PhMe (723 mM)	ДМАП (0.005)	1.45	1.0	93 / 5
16 ^g	PhMe (723 mM)	ДМАП (0.005)	1.00	1.0	93 ^h / 1

^a Условия реакции: Основание растворяли в As_2O и добавляли в реакционную массу с веществом **5** (10 мг, 72.4 ммоль, 1 экв.). Реакция перемешивалась при комнатной температуре (20–25 °C) до полной конверсии исходного вещества или в течение 24 ч.

^b Выход реакции был посчитан с помощью ВЭЖХ;

^c Выход реакции после выделения при помощи колоночной хроматографии;

^d Без растворителя;

^e 40 °C;

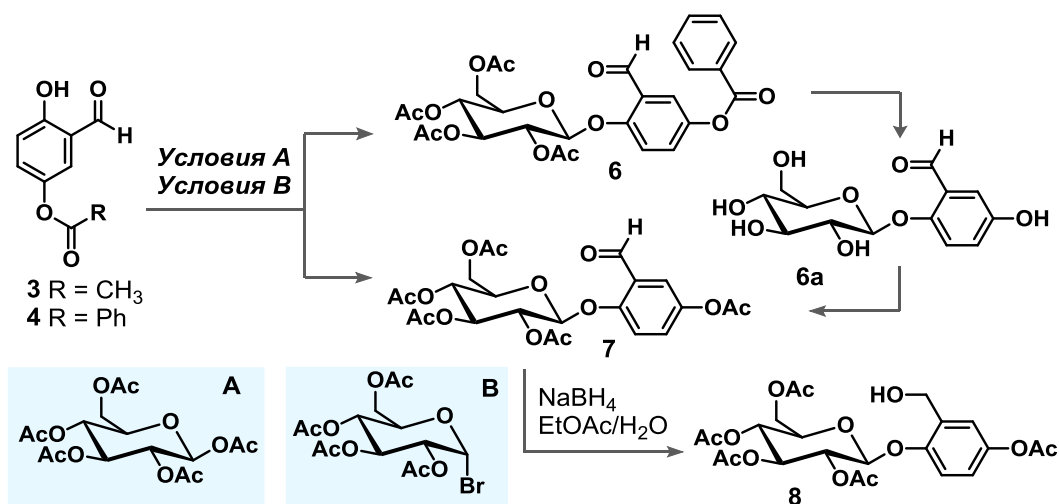
^f 70 °C;

^g было использовано 200 мг (100.4 ммоль) вещества **5**;

^h Выход реакции вещества **3** по ЯМР анализу > 90%.

Гликозилирование полученных фенолов **3** и **4** приводит к гликозидам **6** и **7**, соответственно (рисунок 5). Гликозид **7** может быть непосредственно использован на следующих этапах, тогда как соединение **7** нуждается в дополнительной трансформации: бензоильная группа в агликоне должна быть заменена на ацетильную. Для этого все сложноэфирные группы соединения **6** были удалены с помощью дезацетилирования по методу Земплена в метанольном растворе MeONa с последующим ацетилированием промежуточного соединения **6a** с получением гликозида **7**.

Реакцию гликозилирования оптимизировали с использованием фенола **3**. Было протестировано несколько различных методов гликозилирования.



Подбор условий для реакции гликозилирования

№	Фенол	Донор	Промотор	Растворитель	Время, ч	Продукт	Выход, %
1	3	А	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	CH_2Cl_2	24	7	0
2	3	В	K_2CO_3	$\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$	4	7	0
3	3	В	KOH (1.1)	$\text{H}_2\text{O}/\text{Ацетон}$	12	7	34
4	3	В	Ag_2O	Хинолин	1	7	57
5	3	В	Ag_2O	Хинолин	2	7	65
6	4	В	Ag_2O	Хинолин	2	6	65

Рисунок 5 – Получение промежуточного соединения

К нашему удивлению, гликозилирование фенола **3** β -пентаацетатом глюкозы **A** с использованием $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ в качестве промотора не дало даже следов гликозида **7** (рисунок 5, строка 1). Другие промоторы, например, TfOH и ее соли привели к аналогичным результатам. Поэтому, мы перешли на другой известный гликозильный донор, α -ацетобромглюкозу **B** и основные условия (строки 2 и 3), которые позволили получить гликозид **7**, хотя и с низким выходом. К счастью, использование оксида серебра в качестве промотора (строки 4 и 5) дало гликозид **7** с хорошим выходом 65%. Несмотря на относительную дороговизну серебросодержащего промотора, отработанные соли серебра можно собирать и регенерировать для получения свежей порции Ag_2O . Дальнейшая оптимизация реакции путем варьирования промоторов, соотношения гликозильных доноров и акцепторов, а также растворителей не привела к улучшению выхода.

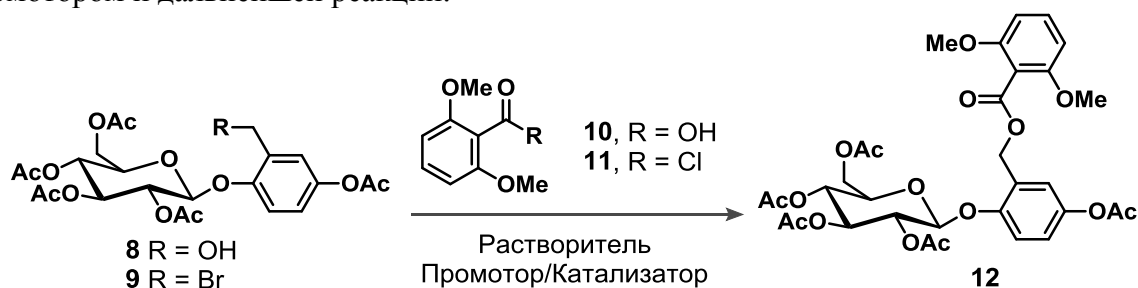
Необходимо отметить, что во всех описанных успешных попытках гликозилирования, гликозид **7** образовывался исключительно в β -конфигурации ($\delta\text{H1-H2} = 7,3$ Гц), в то время как α -гликозид (характерная константа спин-спинового взаимодействия H1-H2 для α -гликозидов находится в диапазоне 3–4 Гц) обнаружен не был.

Дальнейшее проведение экспериментов выявило недостаток гетерогенной реакции, промотированной Ag_2O . При увеличении загрузки до 10 г наблюдалось значительное снижение выхода реакции до 12%, при этом, мы регенерировали 80% непрореагировавшего фенола **3**. Предположительно, такое снижение реакционной способности происходит из-за плохого массо- и теплопереноса. В дальнейшем мы решили эту проблему, разделив реакцию на две порции, что позволило существенно увеличить суммарный выход гликозида **7**. Так, выход соединения **7** из двух реакций увеличился до 52%, что значительно выше, чем выход при использовании одной реакции в больших загрузках.

Следующим шагом является восстановление альдегидной группы в промежуточном гликозиде **7** и образование гликозида **8**, который содержит только одну гидроксильную группу, доступную для дальнейшего ацилирования. Восстановление альдегидной группы в веществе **6** в обычных условиях с помощью борогидрида натрия в метаноле привело к одновременному дезацетилированию углеводного фрагмента с образованием полностью незащищенного гликозида. Недавно нашей научной группой было предложено использование борогидрида натрия в двухфазной системе $\text{H}_2\text{O}/\text{CHCl}_3$ для более мягкого восстановления альдегидных групп, с помощью катализатора фазного переноса. В двухфазном растворе борогидрид натрия растворяется в водной фазе и воздействует только на альдегидную группу соединения **7**, растворенного в органической фазе, тогда как ацетильные сложноэфирные группы остаются нетронутыми, несмотря на довольно сильноосновную среду. При проведении синтеза в больших масштабах хлорированные растворители нежелательны, поэтому мы заменили CHCl_3 на EtOAc . Оказалось, что в этом случае отпадает необходимость использования катализатора фазового переноса. Таким образом, в данной работе условия реакции восстановления альдегидной группы упростились максимально: потребовалось **3** эквивалента борогидрида натрия и два растворителя – EtOAc и вода. При этом, после прохождения реакции выделение продукта заключалось лишь в отделении и упаривании органической фазы. Такое изменение условий не повлияло на результат реакции, и спирт **8** был получен с высоким выходом без дополнительной очистки.

Следующим этапом получения куркулигозида **A** является получение из гликозида **8** сложного эфира с 2,6-диметоксибензойной кислотой. Наиболее распространенным и простым методом ацилирования спиртов является использование ацилхлоридов. Для этого мы приготовили хлорид **11** путем обработки исходной кислоты **10** избытком SOCl_2 с последующим упариванием. К сожалению, ацилирование гликозида **8** ацилхлоридом **11** (Рисунок 6, строка 1) не привело к образованию даже следовых количеств целевого эфира **12**. Варьирование растворителей (таблица 4, строки 2–4) не улучшило результат. К нашему удивлению, этерификация по методу Штеглиха с использованием 1,3-дициклогексилкарбодиимида (ДЦК) и 4-диметиламинопиридина (ДМАП), также оказалась

безуспешной (Рисунок 6, строка 5). По-видимому, две метоксигруппы в орто-положении 2,6-диметоксибензойной кислоты препятствуют образованию комплекса ацила с промотором и дальнейшей реакции.



Подбор условий для реакции ацилирования

№	Глзд.	Ацильный донор	Промотор/ Катализатор	Растворитель	Время, ч	Продукт	Выход, %
1	8	11	Пиридин	PhMe	5	12	0
2	8	11	Пиридин	CH ₂ Cl ₂	5	12	0
3	8	11	Пиридин	Et ₃ N	5	12	0
4	8	11	Пиридин	ДМФА	5	12	0
5	8	10	ДЦК, ДМАП	CH ₂ Cl ₂	24	12	6
6	9	10	K ₂ CO ₃	ДМФА	16	12	90

Рисунок 6 – Подбор условий реакции ацилирования и получение 12

Для решения проблемы доступности реакционноспособной частицы мы заменили ОН-группу в гликозиде 8 на бром по реакции Аппеля с использованием трифенилфосфина и тетрабромметана с получением бромида 9 с количественным выходом. Полученный бромид 9 оказался способен реагировать по Вильямсону с калиевой солью 2,6-диметоксибензойной кислоты, образующейся *in situ* из 10 и K₂CO₃. К счастью, эти условия позволили получить высокий выход эфира 12 (90%). Кроме того, *one-pot* проведение дегидроксилирования-бромирования и последующего ацилирования без выделения промежуточного бромида 9 не повлияло на выход, что сделало проведение реакции еще более эффективным.

Завершающим этапом синтеза является снятие защитных ацетильных групп в соединении 12. Классическим способом дезацетилирования в химии углеводов является использование метилата натрия в метаноле (метод Земплена), так как ацильные группы достаточно лабильны в щелочной среде. Однако в нашем случае в полученной молекуле 12 присутствует сложноэфирная связь в агликоне, которая также может подвергнуться метанолизу в использовании условий реакции Земплена. Замена метоксида натрия на другие щелочные соединения приведет к таким же результатам.

В нашем случае, более селективным способом дезацетилирования было бы использование более мягких кислых условий подобно методу Байрамовой (см. главу диссертации 1.3, рисунок 6). Недавно в нашей научной группе был предложен метод, позволяющий проводить реакцию дезацетилирования углеводов в еще более мягких условиях. Для этого мы использовали вместо газообразного HCl водный раствор соляной кислоты 36%, что значительно упрощает использование методики и открывает возможности для масштабирования реакции дезацетилирования. Так, для получения куркулигозида А из его перацетата 12 мы растворяли последний в смеси растворителей CHCl₃ и EtOH, в объемных долях 1:3, после чего добавляли 36% водную HCl. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов с получением куркулигозида А с высокими выходами (87%).

Синтез куркулигозида А с увеличенной загрузкой

Имея подобранные условия, мы провели синтез куркулигозида А с увеличенными нагрузками (рисунок 7). Региоселективное ацетилирование альдегида **5** (10 г, 72 моль) уксусным ангидридом в толуоле и 1% мольн. ДМАП после упаривания растворителей дало соединение **3** с количественным выходом, которое без дополнительной очистки использовалось далее. Из полученной порции отобрали 6,6 г ацилированного альдегида **3**, распределили его на две порции и гликозилировали с помощью Ag_2O и хинолина. После колоночной хроматографии, гликозид **7** получали в виде белых кристаллов с выходом 52% (9,6 г). Далее, отбирали 6,0 г гликозида **7** и восстанавливали альдегидную группу до спиртовой с получением соединения **8** с выходом 87% (5,23 г, очистка не требовалась). Последующее бромирование соединения **8** (5,1 г) и ацилирование *in situ* 2,6-диметоксибензойной кислотой **10** привело к получению полностью защищенного гликозида **12** с выходом 64% (4,3 г). Наконец, удаление ацетильных защитных групп с использованием мягких кислых условий привело к получению желаемого продукта куркулигозида А в виде белых кристаллов с выходом 87% (2,23 г). Суммарный выход за 6 стадий составил 25%.

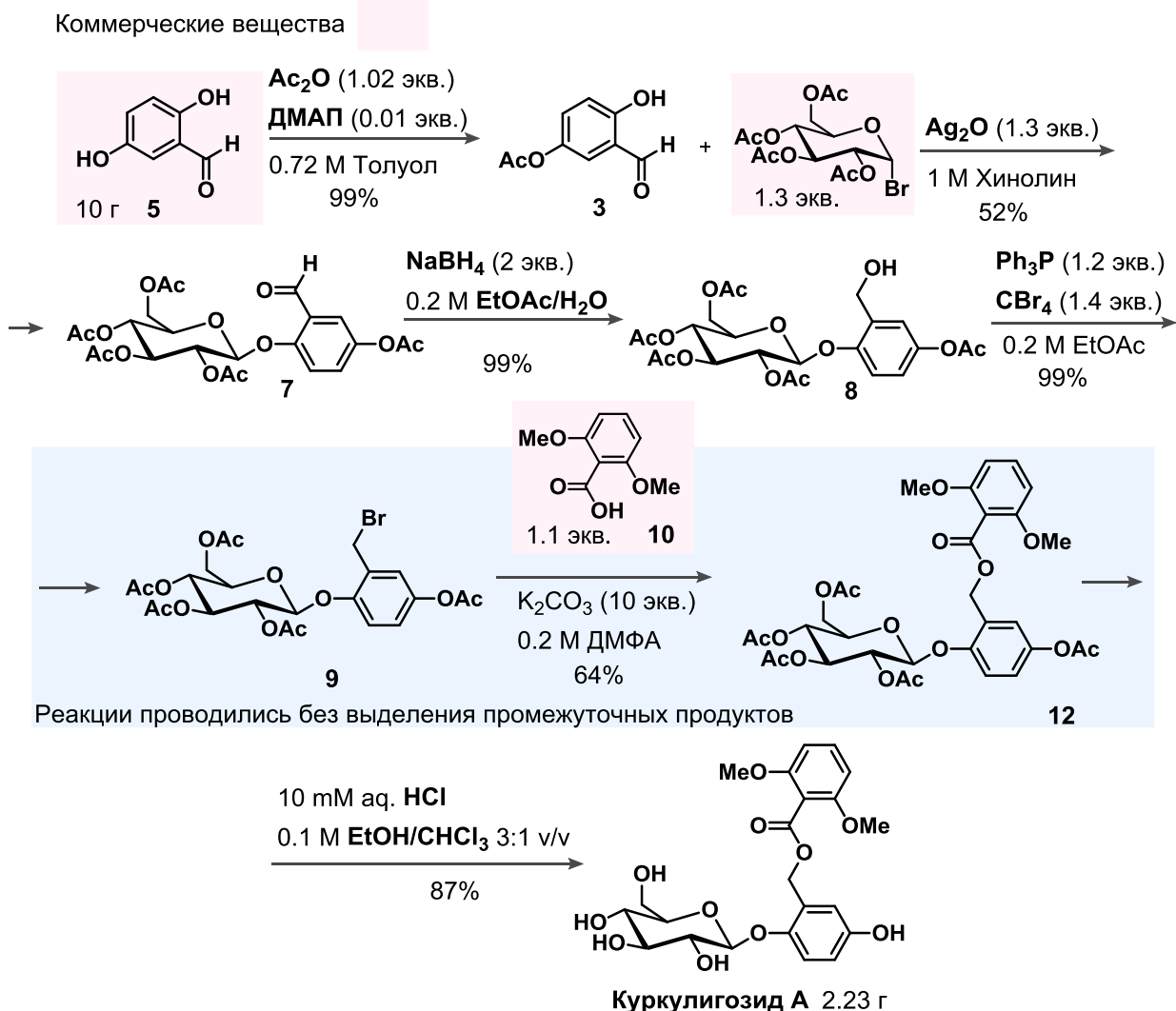


Рисунок 7 – Синтез куркулигозида А с увеличенной нагрузкой в оптимизированных условиях.

Следует отметить, что в литературе известны методы выделения куркулигозида А из природных источников. Так, из 2,5 кг высушенных корневищ *C. orchoides* при

использовании большого количества растворителей и трех видов хроматографии было выделено 35 мг куркулигозида А. Таким образом, в сравнении с выделением куркулигозида А из природного сырья (рисунок 8), разработанный нами синтез имеет преимущества:

- 1) Возможность масштабирования синтеза;
- 2) Получение химически чистого продукта;
- 3) Возможность получения других видов куркулигозидов и структурно аналогичных молекул;

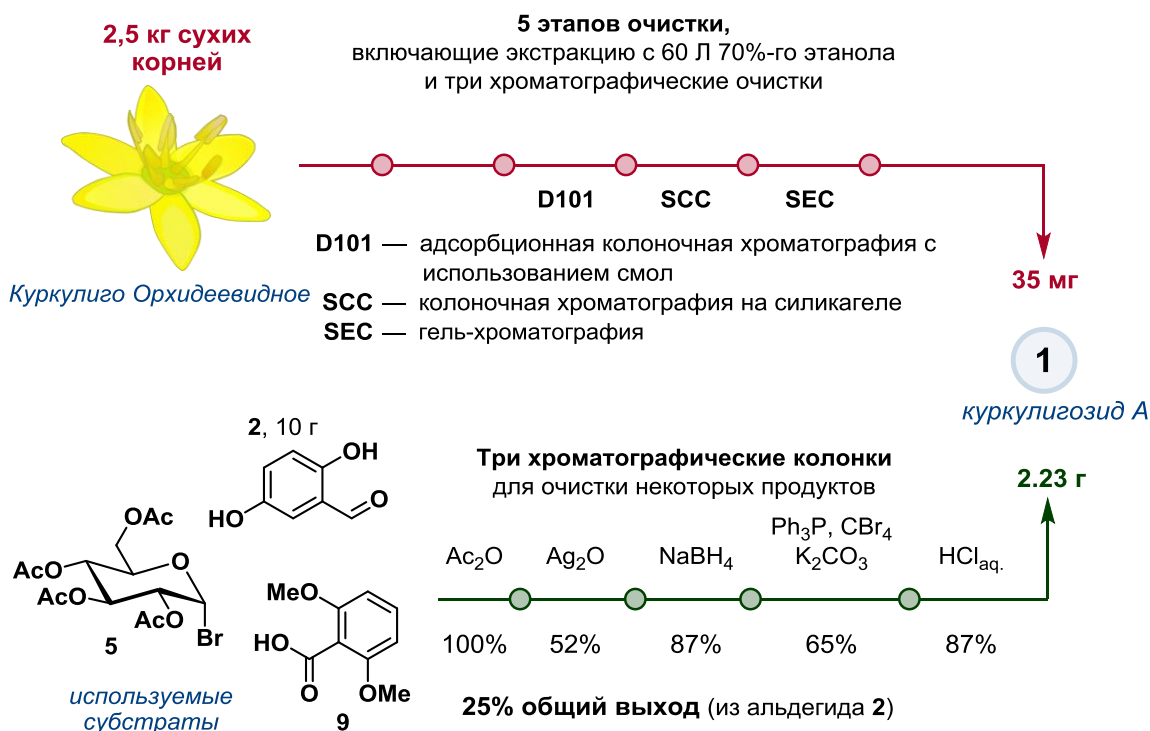


Рисунок 8 – Сравнение с выделением из природного сырья

Синтез куркулигозида G, B и структурно аналогичных молекул

На рисунке 9 представлен первый синтез куркулигозида G. Его молекула имеет структурное сходство с куркулигозидом А, однако отличается от него отсутствием гидроксильной группы в пара-положении бензольного кольца салицилового фрагмента. Поскольку структура этого соединения несколько проще, это приводит к сокращению стадий синтеза. Так, для гликозилирования был использован коммерчески доступный салициловый альдегид **14**. Далее синтез был осуществлен аналогично куркулигозиду А.

Синтез начинается с реакции гликозилирования салицилового альдегида, аналогично ацетилгентициновому альдегиду в синтезе куркулигозида А. В результате был получен гликозид **15** с выходом 59%, в котором далее была восстановлена альдегидная группа с получением гликозида **3.1**, с количественным выходом.

Последующее бромирование проводилось по уже отработанной методике по реакции Аппеля, а затем без выделения промежуточного бром-производного осуществлялась его конденсация с 2,6-диметоксибензойной кислотой по реакции Вильямсона, с высоким выходом реакции в 82%. Полученное вещество **17** дезацетилировали в подобранных мягких кислотно-катализируемых условиях с получением куркулигозида G с выходом реакции в 54%. Общий выход синтеза на 5 стадий составил 26%.

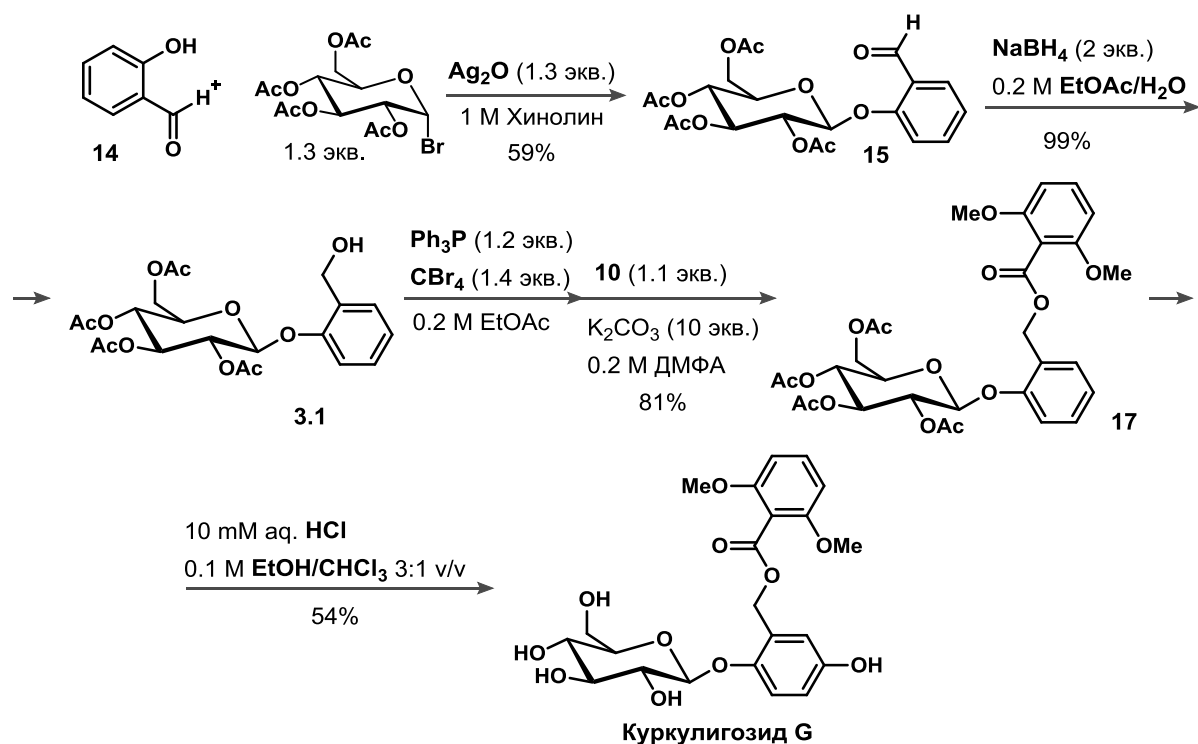


Рисунок 9 – Синтез куркулигозида G

Предложенная нами схема синтеза может быть применена и для получения других соединений семейства куркулигозидов. Так, отличием куркулигозида В от куркулигозидов А и G является отсутствие одной метильной группы в ацильном остатке, т.е. вместо 2,6-диметоксибензойной кислоты **10** в нем присутствует 2-гидрокси-6-метоксибензойная кислота **19**. Ввиду схожей структуры изучаемых соединений, они проявляют и схожие фармакологические свойства, однако отличие может быть существенным. Так, установлено, что куркулигозид А, снижает выработку бета-секретазы (BACE1), которая участвует в образовании бета-амилоида Aβ42, способного образовывать амилоидные бляшки по прионному механизму, которые, как считается, напрямую связаны с развитием болезни Альцгеймера. При этом, оказалось, что подавление агрегации бета-амилоидов куркулигозидом В почти на два порядка сильнее, чем куркулигозидом А. Такое различие в биологической активности, по-видимому, объясняется именно наличием в структуре куркулигозида В свободной гидроксильной группы, в то время, как в куркулигозиде А эта же группа находится в виде метилового эфира.

Реакция деметилирования 2,6-диметоксибензойной кислоты проводилась с использованием HBr, полученного при взаимодействии трибромида фосфора с водой. Бромоводород протонировал кислород метоксильной группы, поляризуя и ослабляя связь O-CH₃, тем самым предоставляя возможность бромид-иону атаковать метильный остаток разрывая метоксильную связь, с получением при этом необходимой нам 2-метокси-6-гидроксибензойной кислоты **19** (рисунок 10).

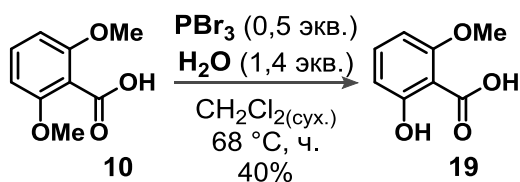


Рисунок 10 – Получение 2-метокси-6-гидроксибензойной кислоты **19**

Полученный продукт **19** использовался для получения куркулигозида В и его структурного аналога **23** (рисунок 11). Промежуточные соединения **8** или **3.1**, с единственным реакционным центром, конденсировали с кислотой **19** по уже описанной выше методике, через дегидроксилирование – бромирование с последующей заменой брома на ацилокси остаток.

Следует отметить, что наличие гидроксигруппы в кислоте **19**, которая теоретически также

может вступать в реакции конденсации, никак не повлияло на результат реакции, и ожидаемые соединения **20** и **21** были получены с хорошими выходами.

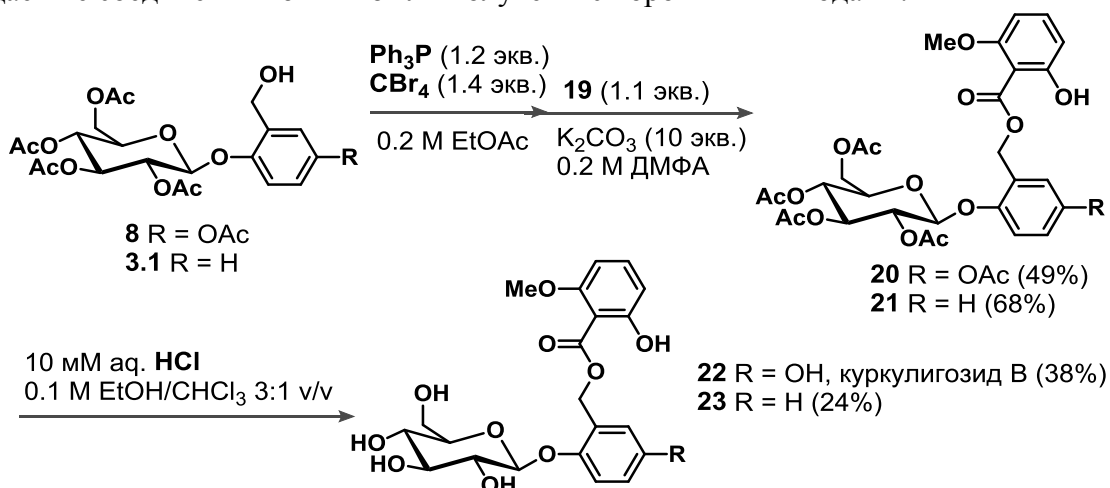


Рисунок 11 – Получение куркулигозида В и его аналога - гликозида **23**

Последней стадией синтеза, как и в предыдущих случаях, являлось селективное удаление ацетильных групп из углеводной части с сохранением сложноэфирной группы в агликоне. Это, также, удалось осуществить с помощью мягких кислых условий, однако в отличие от гликозидов с 2,6-диметоксибензойной кислотой **10**, соединения **22** (куркулигозид В) и **23** были получены с более низкими выходами, 38% и 24%, соответственно.

Таким образом, нами был предложен метод синтеза природных арилгликозидов семейства куркулигозидов, который, как было показано, может быть экстраполирован и для синтеза других соединений аналогичной структуры.

С-Н модификация углеводов в фоторедокс условиях

Получение углеводов, содержащих в своем скелете нетипичные С-С связи – это нетривиальная задача, решение которой, может предоставить фоторедокс-катализ. В литературном обзоре (см. главу диссертации 1.4.2, рисунки 15-21) были рассмотрены методы С-Н активации углеводов посредством удаленной направляющей редокс-активной группы и рассмотрены их недостатки. В нашем исследовании мы разрабатываем новую редокс-активную направляющую группу, которая лишена большинства таких недостатков. Такая направляющая группа должна:

- легко вводится в углевод, причем, желательно, незащищенный;
- быть способной формировать радикал в фоторедокс-условиях;
- быть способной абстрагировать атом водорода от углеводного кольца (внутримолекулярный НАТ);
- превращаться, в результате фоторедокс реакции, в защитную группу, которую можно легко удалить из полученного модифицированного углевода;
- быть доступной коммерчески, или путем небольшого числа синтетических стадий.

Нами было рассмотрено несколько вариантов подобных групп, в итоге мы остановились на (йодометил)диизопропилсилильной группе, представленной ранее в работах Геворгяна для палладий-катализируемого алкилирования спиртов (рисунок 13). Так, известно, что стерически затрудненные силаны могут региоселективно встраиваться по первичному гидроксилу в незащищенные углеводы. Йодметиленовая группа при этом выполняет функцию прекурсора радикала. При определенных условиях атом йода может отщепляться (например, с использованием ХАТ-агентов), а формирующийся С-радикал будет находиться в альфа-положении к атому кремния, что должно его стабилизировать.

Далее, предполагаемый С-радикал должен быть способен к внутримолекулярному переносу атома водорода (НАТ) с одной из эндоциклических С–Н связей в сахаре, находящейся в альфа-положении к кислороду и получением С-радикала на углеводе. Этот С-радикал далее может присоединяться к соответствующему сомофилу, образуя желаемый С-функционализируемый продукт. В то же время, исходная силильная группа должна превращаться в диизопропилметилсилильную защитную группу, которая должна вести себя как типичная силильная защитная группа углеводов и легко сниматься в мягких условиях (в присутствии фторид-анионов).

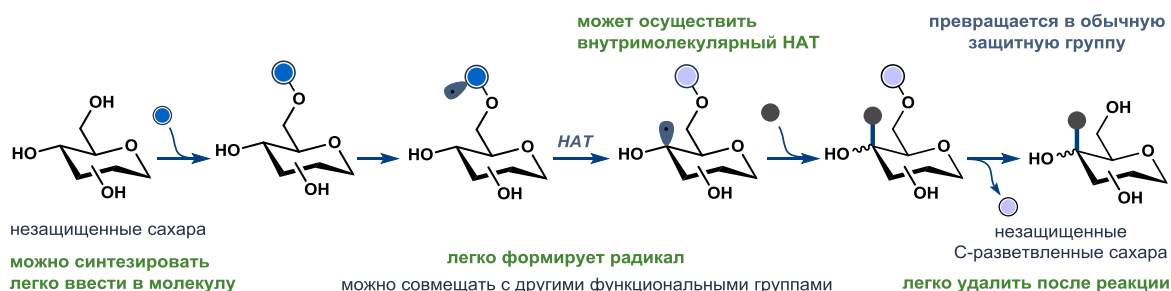


Рисунок 13 – Концепция использования (йодометил)диизопропилсилильной группы в фоторедокс превращениях углеводов

Синтез (йодометил)диизопропилхлорсилильной группы осуществляли, руководствуясь известными методиками, однако в нашем случае удалось получить больший выход желаемого хлорпроизводного **24**, готового для введения в углевод (95%, в то время как в выход на 3 стадии составляет 65%). Исходный диизопропилхлорсилан является коммерчески доступным реагентом, а все стадии синтеза оказались довольно легко осуществимы, очистка продукта и полупродуктов осуществлялась экстракцией, и ни на одной из стадий не требовалась колоночная хроматография. Единственной сложностью оказалось то, что, как исходный диизопропилхлорсилан, так и продукт (йодометил)диизопропилхлорсилан, а также все промежуточные продукты, являются летучими соединениями, и могут упариваться вместе с используемыми для экстракции растворителями. Поэтому, в финальном продукте содержалось 8-9% петролейного эфира. Дальнейшее упаривание приводило к существенному снижению выхода продукта **24**, и нами было решено не удалять петролейный эфир полностью, и использовать такой продукт в последующих синтезах. К счастью, остаток петролейного эфира в реагенте никак не помешал проведению дальнейших реакций.

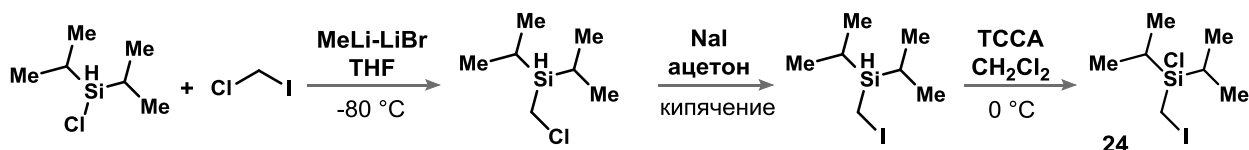


Рисунок 14 – Синтез хлорида диизопропилиодметиленсилана

Действительно оказалось, что введение синтезированного нами силилхлорида **24** в незащищенные углеводы осуществляется так же легко, как и любых других объемных силильных групп. В результате нами было получено несколько производных **25-32**, включая куркулигозид **G**, с хорошими выходами.

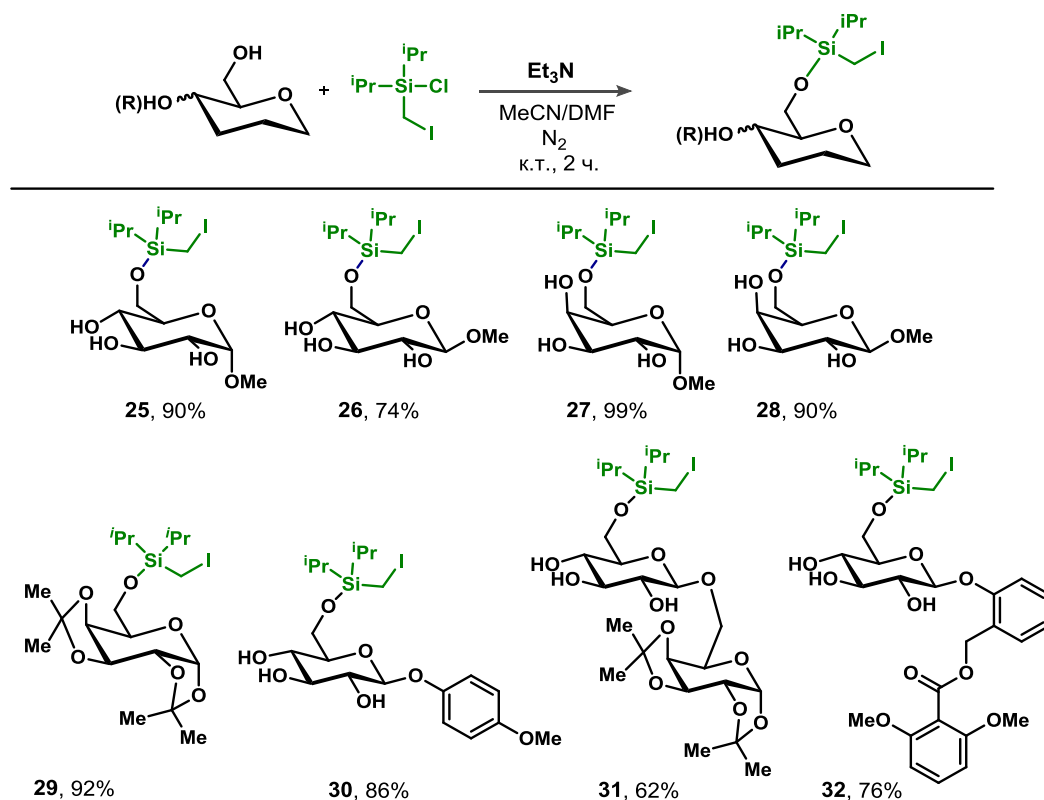
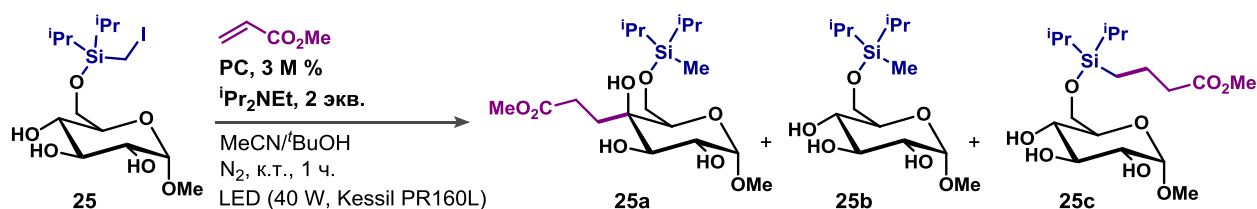
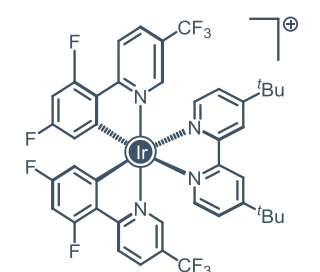


Рисунок 15 – Введение (йодометил)диизопропилсилильной группы в углеводы

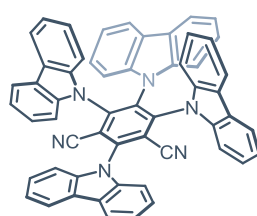
Пользуясь разработанной схемой, мы проводили поиск оптимальных условий реакции с использованием метил- α -D-глюкозида **25** (рисунок 15). К счастью, наши ожидания оправдались, и действительно, в реакции с метилакрилатным сомофилом был получен С-4 функционализированный продукт типа Гизе **25a** с высокой региоселективностью. Продуктов С-алкилирования в других положениях сахара не наблюдалось. Конечно, избежать образования побочных продуктов не удалось (рисунок 16). Так, при восстановительном дегалогенировании субстрата получался продукт **25b**, а в результате преждевременного присоединения сомофила к промежуточному α -силильному С-радикалу образовывалось значительное количество продукта **25c**. При уменьшении концентрации реакционной массы, количество побочного продукта преждевременного присоединения **25c** снижалось, чего нельзя сказать о побочной реакции восстановительного дегалогенирования, предотвращение которой оказалось более сложной задачей. Использование суперсиланола, бис(катехолато)бората, формиата, димарганцевого декакарбонила, а также карбоксилата, фосфора или борсодержащих сокатализаторов не давало желаемых результатов, как и использование других редокс-активных силильных связующих групп, включая (йодометил)дифенилсилильные и (2-йодофенил)диметилсилильные группы. Решением проблемы оказалась корректировка соотношений, загружаемых реагентов и дальнейший скрининг фотокатализаторов, восстановителя/НАТ-агента и растворителя, что привело к превращению метил- α -D-глюкозида **25** в желаемый С4-функционализированный продукт **25a** с достаточно высоким выходом 72% (рисунок 16, строка 1).



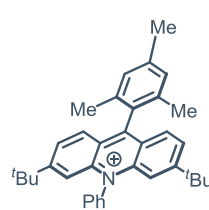
№	Фотокатализатор	LED	[35]	MeCN/tBuOH	Конверсия 35 по результатам ЯМР	Выход по результатам ЯМР		
						25a	25b	25c
1	PC1	440 нм	0,02 М	9:1	100%	72%	53%	7%
2	PC1	440 нм	0,01 М	9:1	83%	50%	59%	13%
3	PC1	440 нм	0,01 М	1:0	100%	67%	58%	7%
4	PC1	-	0,01 М	9:1	0%	0%	0%	0%
5	-	440 нм	0,01 М	9:1	0%	0%	0%	0%
6	PC2	390 нм	0,01 М	1:0	100%	60%	57%	5%
7	PC3	440 нм	0,01 М	1:0	0%	0%	0%	0%
8	PC4	390 нм	0,01 М	1:0	100%	17%	51%	0%



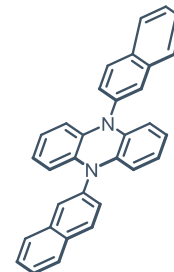
PC1, [Ir(dF(CF₃)ppy)₂(dtbbpy)](PF₆)



PC2, 4CzIPN



PC3,
[Mes-dtBu-Acr-Ph](BF₄)



PC4, PhenN

Рисунок 16 – Подбор условий проведения фотохимической C-H активации углеводов

В результате подбора условий для проведения реакции, наилучшим вариантом оказалось использование фотокатализатора на основе иридия [Ir(dF(CF₃)ppy)₂(dtbbpy)](PF₆) (**PC1**), при облучении светодиодом 440 нм, N,N-диизопропилэтиламина (iPr₂NEt) в качестве агента для трансфера атома водорода (НАТ-агента) и смеси растворителей MeCN/tBuOH 9:1. Использование органического катализатора 4CzIPN (**PC2**) позволило получить продукт **25a** с выходом в 60% (рисунок 16, строка 6), что является крайне положительным результатом проведения реакции без использования металлосодержащих компонентов. Фотокатализаторы с сопоставимыми окислительно-восстановительными свойствами с **PC1** оказались менее эффективными (рисунок 16, строки 6 и 7, 8). Стоит отметить, что попытки провести реакцию в темноте, или при отсутствии фотокатализаторов, не приводили к получению каких-либо продуктов (рисунок 16, строки 4 и 5).

Использование ацетонитрила в качестве единственного растворителя, приводило к незначительному ухудшению выхода реакции, как и изменение концентрации субстратов (рисунок 16, строки 2 и 3).

Основываясь на литературных данных и проведении экспериментов по гашению люминесценции, было выдвинуто предположение о механизме фотокаталитической реакции (рисунок 35). Как показано на рисунке, под действием видимого света происходит возбуждение фотокатализатора, который восстанавливается, окисляя диизопропилэтиламин (iPr₂NEt) посредством одноэлектронного переноса. Далее, iPr₂NEt депротонируется в CH₂ этильной группе, превращаясь в α-амино-С-центрированный радикал, и далее выступает в качестве активного агента ХАТ (трансфера атома галогена),

который отщепляет атом йода от углеводного субстрата **33**, превращая его в α -силильный С-радикал (**33a**).

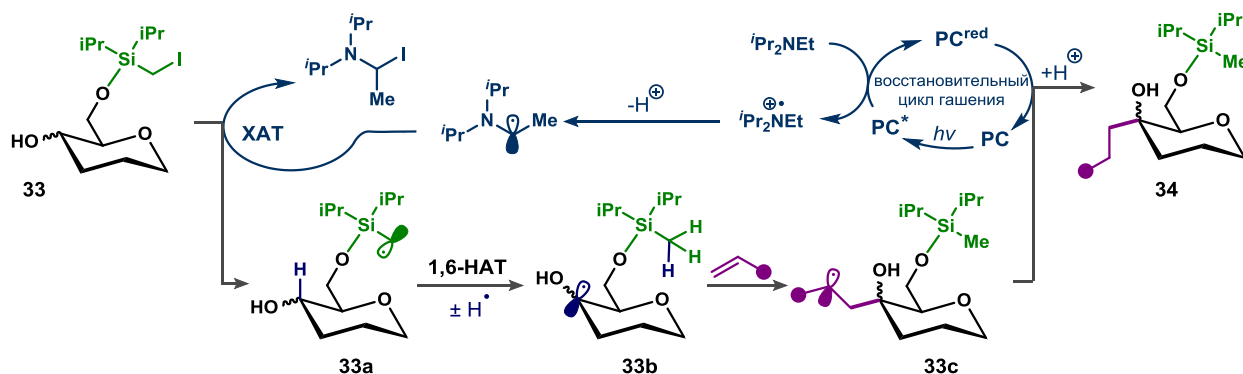


Рисунок 17 – Предполагаемый механизм реакции

Этот С-радикал **33a** далее участвует в реакции 1,6-НАТ, отнимая атом водорода от С-4 положения сахара, формируя С4-радикал, находящийся в α -положении к гидроксигруппе **33b**. Этот радикал присоединяется к сомофилу на стереоопределяющей стадии с образованием С–С связи, за которой следует одноэлектронное восстановление образовавшегося С-радикала (**33c**) восстановленным фотокатализатором и последующее протонирование с получением С-4-функционализированного углеводного продукта **34**.

Для исключения вклада, в механизм реакции протекания конкурирующего межмолекулярного пути переноса атома водорода (НАТ) в образование **33b**, в подобранных условиях проводили реакцию фотокатализа со смесью активированного (**29**) и деактивированного (**35**) углеводных субстратов. Продуктами реакции оказались ожидаемый С4-функционализированный продукт **36**, а также дегалогенированный побочный продукт **37** (рисунок 18). Деактивированный субстрат (**35**) не участвовал в реакции, и следов возможного продукта **38**, образующегося из **35** не наблюдалось, что подтверждает внутримолекулярный характер региоопределяющего этапа НАТ.

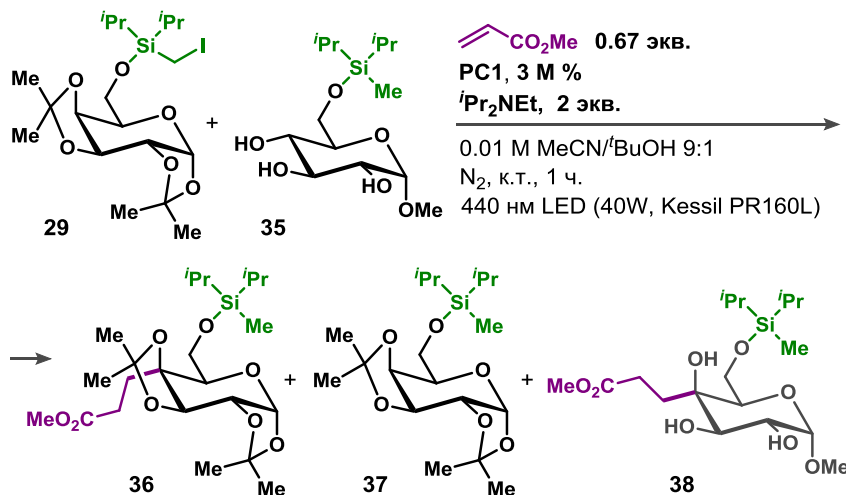


Рисунок 18 – Конкурирующий межмолекулярный путь

С1-, ни С4-конфигурация углеводов практически не повлияли на выходы (~70%) продуктов реакций **39-41**. Однако, к нашему удивлению, была обнаружена неожиданная закономерность в С4-стереоселективности. Как глюко- (**25**), так и галакто-конфигурированные (**27**) α -гликозидные субстраты дали единственный продукт, галакто-конфигурированный продукт **39** с полной С4-стереоселективностью (Gal/Glc 1:0), чего нельзя сказать о β -гликозидных аналогах **26** и **28**. В случае β -конфигурированных аналогах,

Все синтезированные нами субстраты (рисунок 16), содержащие (йодометил)-диизопропилсилильную редокс-активную направляющую группу, были введены в фотореакцию в найденных условиях (рисунок 19). При проведении фотокатали- тических реакций, с α - и β -конфигурированными метил-D-глюкозидами **25** и **26** (рисунок 19) и метил-D-галактозидами **27** и **28**, ни

были получены C4-функционализированные продукты **40** и **41** в виде смесей C4-стереоизомеров (Gal/Glc 1:1 и 2:1 для продуктов из **26** и **28**, соответственно).

Используя в качестве субстрата полностью защищенный α -конфигурированный галактозид **29**, был получен продукт **42** с выходом 51%, который сохранил тенденцию полной C4-стереоселективности.

Продукты **43**, **44**, **45**, субстраты которых имели в своей структуре чувствительные агликоны, связанные с углеводным остатком β -гликозидной связью, так же были получены в виде рацематных смесей Gal/Glc 1:1 с выходами 62%, 40%, 26%, соответственно.

Таким образом, нами были отработаны условия методик для получения иодосилильного агента с высокими выходами (> 90%), и для проведения реакции присоединения полученного агента в различные углеводные субстраты, так же с высокими выходами, были подобраны условия для проведения фотоиницируемых реакций, включающие выбор фотокатализатора, выбор соотношения растворителей, выбор длины волны, что позволило получить C-C разветвленные углеводные продукты, из защищенных, частично защищенных и незащищенных углеводных субстратов, с высокими выходами.

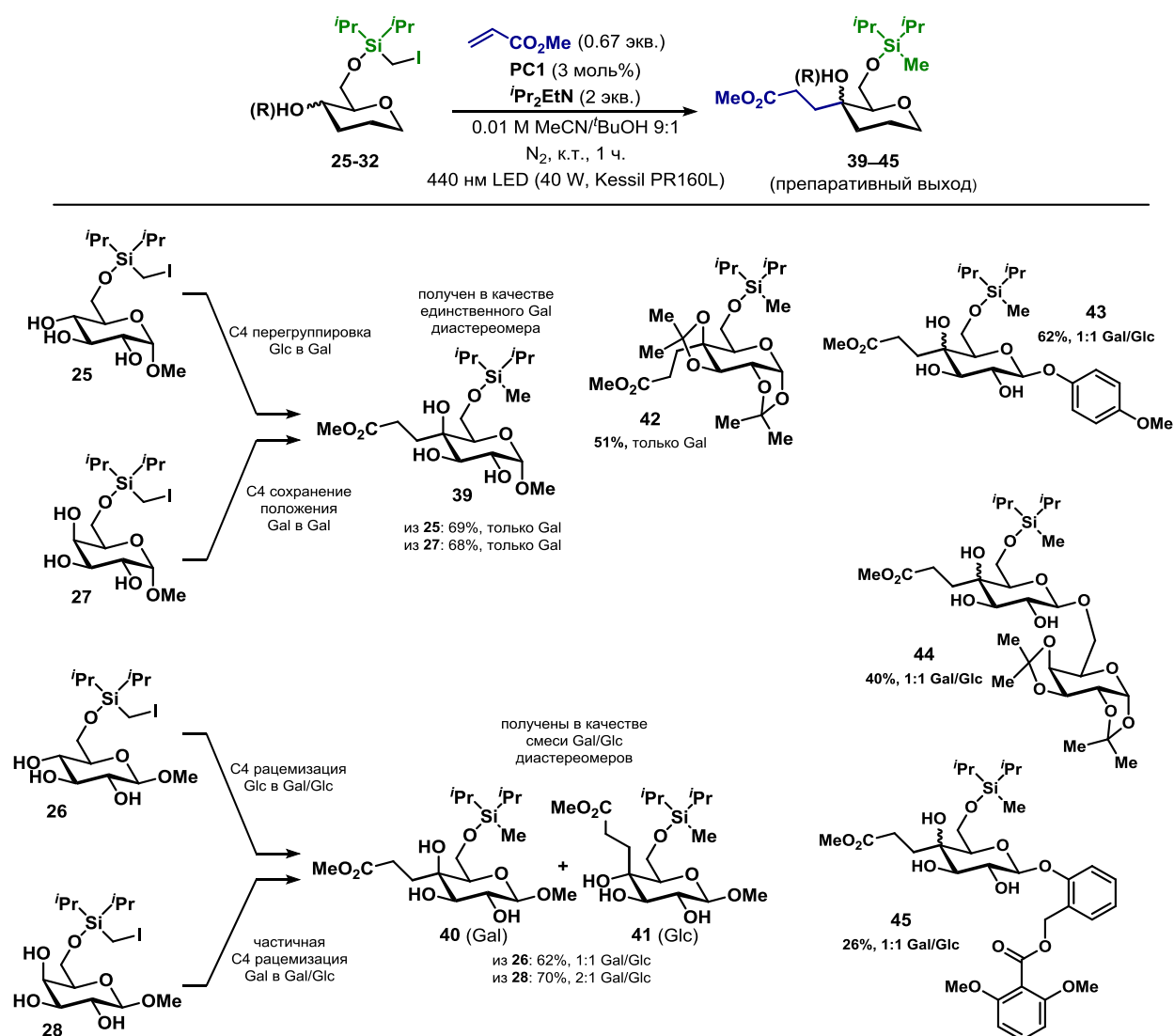


Рисунок 19 – Получение C-4 алкилированных углеводов

Выводы

1. Разработана новая методология создания природных и аналогичных природным гликозидов с применением как принципов многостадийного полного синтеза, так и с использованием селективной функционализации готовых углеводных остовов. Общность подхода продемонстрирована на примере синтеза ряда природных арилгликозидов куркулигозидов и их аналогов. Изучены закономерности протекания реакций, влияние различных факторов на направление, выходы и селективность, возможности масштабирования процесса. Подробно изучены механизмы и особенности некоторых ключевых стадий. Для случаев, когда протекание процесса невозможно, предложены альтернативные подходы дизайна целевых сахаров.

2. Предложен метод синтеза природных арилгликозидов куркулигозидов А, В, G и их аналогов, заключающийся в 4-6 стадийном синтезе из простых и доступных исходных соединений: глюкоза, салициловый альдегид, 2,5-дигидроокисбензальдегид, 2,6-диметоксibenзойная кислота и показана масштабируемость синтетического подхода получения природных куркулигозидов на примере получения 2,23 г конечного продукта куркулигозида А, идентичного выделяемым из природных источников образцам.

3. Предложена иодметиленилильная фоторедокс-активная направляющая группа для C-H модификации лабильных незащищённых гликозидов, активируемая в фоторедокс-условиях, и через 1,6-трансфер атома водорода образующая радикал на углеводе, который затем присоединяется к акцептору радикалов.

4. Предложен метод региоселективного C-алкилирования углеводов при помощи фоторедокс-подхода, позволяющий в одну стадию получать редкие C-4 модифицированные сахара, в том числе со сложными и лабильными агликонами, и модифицировать природные арилгликозиды, в том числе, куркулигозиды.

5. Обнаружено влияние конфигурации аномерного центра пиранозидов на стереоселективность присоединения C4-радикала в углеводном цикле к акцептору радикалов. При α -конфигурации исходного субстрата достигается стереоселективность в сторону образования галакто-конфигурированных продуктов, в то время как β -субстраты приводят к образованию смеси глюко- и галакто-конфигурированных продуктов.

Список трудов

1. Stepanova, E.V., Shatskiy, A.I., **Doroshenko, I.A.**, Dinér, P., Kärkäs, M.D. Site-Selective C—H Bond Functionalization of Sugars // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2025. - Vol. 137 - № 19. - С. e202424455.
2. **Doroshenko, I. A.**, Penner, N. A., Razdoburdin, S. D., Avetyan, D. L., Shatskiy, A., Kärkäs, M. D., Stepanova, E. V. Practical and scalable synthesis of curculigoside A and its structural analogues as natural drug candidates. // *New J. Chem.* – 2026. – Vol. 50. – №. 15. – p. 6576-6584.
3. **Дорошенко И.А.**, Степанова Е.В., Плотников Е.В., «СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ГЛИКОЗИДА КУРКУЛИГОЗИДА А», номер патента: RU 2828122 С1, 2024 г.
4. **Дорошенко И.А.**, Раздобурдин С.Д., Пеннер Н.А., Степанова Е.В., «СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ГЛИКОЗИДА КУРКУЛИГОЗИДА В», номер заявки: 2025137191, 2026 г.
5. **Дорошенко И.А.**, Степанова Е.В. Полный синтез биологически значимых гликозидов Куркулиго орхидеевидного // *Фундаментальная гликобиология-2023: Материалы VI Всероссийской конференции*, Мурманск, 11–15 сентября 2023 года. – Мурманск: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Мурманский арктический университет", 2023. – С. 61.
6. **Дорошенко И.А.**, Степанова Е.В. ОРГАНИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ ПРИРОДНОГО СОЕДИНЕНИЯ КУРКУЛИГОЗИДА // X Молодежная конференция ИОХ РАН, Москва, 29–31 мая 2023 г.: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН). 2023. – С. 71.
7. **Дорошенко И.А.**, Степанова Е.В. Первый метод синтеза природного гликозида Куркулигозида А // *Химия и химическая технология в XXI веке*: , Томск, 16-19 мая 2022 г.: в 2 т. — Томск: Изд-во ТПУ, 2022. — Т. 1. — С. 219-220.
8. **Дорошенко И.А.**, Степанова Е.В. Разработка синтеза Куркулигозида // *Фундаментальная гликобиология: Сборник тезисов V Всероссийской конференции*, Гатчина, 21–24 сентября 2021 года. Том 1. – Гатчина: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», 2021. – С. 35-36. – EDN KKANAP.
9. **Дорошенко И.А.**, Пеннер Н.А., Раздобурдин С.Д., Степанова Е.В. II Сибирский химический симпозиум (СХС-2025), Томск, 20-24 октября 2025 г.: — Томск: Изд-во ТПУ, 2025. — С. 207.
10. **Doroshenko I.A.**, Elena Stepanova. TOTAL SYNTHESIS OF CURCLUIGOSIDE A – ARYLGLUCOSIDE FROM MEDICINAL PLANT CURCULIGO ORCHIOIDES // «31st International Carbohydrate Symposium» (ICS2024), Shanghai, China, Jul. 14 - 19, 2024. Book of abstract. - Shanghai, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, 2024. – p. 270.