

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

На правах рукописи



Дорошенко Иван Алексеевич

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

Специальность 1.4.3 – органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
Кандидат химических наук
Степанова Елена Владимировна

Томск – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. Природные арилгликозиды семейства куркулигозидов, их фармакологические свойства и способы получения (обзор литературы).....	12
1.1. Природные арилгликозиды и их свойства.....	12
1.2. Выделение куркулигозидов из растительного сырья.....	18
1.3. Синтетический подход к получению фенольных гликозидов	20
1.4. Фотокатализ.....	24
1.4.1. Методы создания С-С связей в углеводах при помощи инструментов органической химии	27
1.4.2. Фотокаталитические методы С-алкилирования сахаров.....	29
ГЛАВА 2. Синтез природных фармакологически значимых арилгликозидов семейства куркулигозидов и их неприродных аналогов (результаты и обсуждение)	39
2.1. Ретросинтетический анализ	39
2.2. Использование 1,4-гидрохинона в качестве исходного субстрата	41
2.3. Использование 2,5-дигидроксибензальдегида в качестве исходного субстрата	44
2.4. Гликозилирование и восстановление.....	46
2.5. Реакция ацилирования	49
2.6. Реакция деацетилирования	50
2.7. Синтез куркулигозида А с увеличенной загрузкой	51
2.8. Синтез куркулигозида G.....	53
2.9. Синтез куркулигозида В и структурно аналогичных молекул	55
2.10. Исследование биологической активности куркулигозида А	57
2.11. Фоторедокс С-Н модификация углеводов.....	58
ГЛАВА 3. Экспериментальная часть.....	68
3.1. Основная информация	68
3.2. Оптимизация реакций (к таблицам 1 и 2).....	69
3.2.1. Реакция формилирования (Таблица 1)	69
3.2.2. Ацетилирование гентизинового альдегида (Таблица 2)	70
3.2.3. 4-бензоилоксифенол (2).....	70
3.2.4. 4-ацетоксифенол (1).....	71

3.2.5. 5-(Бензоилокси)-2-гидроксibenзальдегид (4).....	72
3.2.6. 5-(Бензоилокси)-2-[(2,3,4,6-тетра- <i>O</i> -ацетил- β -D-глюкопиранозил)окси]бензальдегид (6).....	72
3.2.7. 5-гидрокси-2-формилфенил- β -D-глюкопиранозид (6a).....	73
3.2.8. 5-(Ацетилокси)-2-[(2,3,4,6-тетра- <i>O</i> -ацетил- β -D-глюкопиранозил)окси]бензальдегид (7) из 6.....	74
3.2.9. 2-[(2,3,4,6-тетра- <i>O</i> -ацетил- β -D-глюкопиранозил)окси]-бензальдегид (15)	75
3.2.10. 2-(гидроксиметил)фенил (2,3,4,6-тетра- <i>O</i> -ацетил)- β -D-глюкопиранозид (3.1).....	76
3.3. Синтез куркулигозида А на малом масштабе (оптимизированные методики)	77
3.3.1. 5-(Ацетилокси)-2-гидроксibenзальдегид (3)	77
3.3.2. 5-(Ацетилокси)-2-[(2,3,4,6-тетра- <i>O</i> -ацетил- β -D-глюкопиранозил)окси]бензальдегид (7).....	78
3.3.3. 5-(Ацетилокси)-2-(гидроксиметил)фенил(2,3,4,6-тетра- <i>O</i> -ацетил)- β -D-глюкопиранозид (8)	78
3.3.4. Куркулигозид А, пентаацетат (12)	79
3.3.5. Куркулигозид А (13)	81
3.4. Синтез с увеличенной загрузкой	82
3.4.1. Ацетилирование 2,5-дигидроксibenзальдегида	82
3.4.2. Гликозилирование.....	82
3.4.3. Восстановление альдегидной группы.....	83
3.4.4. Ацилирование.....	83
3.4.5. Дезацетилирование	84
3.5. Куркулигозид В, пентаацетат (20).....	85
3.6. Куркулигозид В	85
3.7. Структурный аналог куркулигозида В, тетраацетат (21)	86
3.8. Структурный аналог куркулигозида В (23).....	87
3.9. Куркулигозид G, тетраацетат (17).....	88
3.10. Куркулигозид G (18)	89
4. Фоторедокс превращения.....	90
4.1. Синтез хлор(йодометил)диизопропилсилана (24).....	90

4.2. Силиллирование незащищенных углеводов	91
4.2.1. Метил 6- <i>O</i> -(йодометил)диизопропилсилил- α -D-глюкопиранозид (25)	91
4.2.2. Метил 6- <i>O</i> -(йодометил)диизопропилсилил- α -D-галактопиранозид (27)	92
4.2.3. Метил 6- <i>O</i> -(йодометил)диизопропилсилил- β -D-глюкопиранозид (26)	93
4.2.4. Метил 6- <i>O</i> -(йодометил)диизопропилсилил- β -D-галактопиранозид (28)	93
4.2.5. 4-метоксифенил 6- <i>O</i> -(йодометил)диизопропилсилил- β -D-глюкопиранозид (30).....	94
4.2.6. 2,6-диметоксибензоил)окси)метил)фенил 6- <i>O</i> -(йодометил)диизопропилсилил- β -D-глюкопиранозид (32)	95
4.3. Силиллирование частично защищенных углеводов	95
4.3.1. 1,2:3,4-ди- <i>O</i> -изопропилиден-6- <i>O</i> -(йодометил)диизопропил-силил- α -D-галактопираноза (29)	96
4.3.2. 6- <i>O</i> -(6- <i>O</i> -(йодометил)диизопропилсилил- β -D-глюкопиранозил)-1,2:3,4-ди- <i>O</i> -изопропилиден- α -D-галактопираноза (31)	97
4.4. Фоторедокс реакция.....	97
4.4.1. Метил 6- <i>O</i> -метилдиизопропилсилил-4-(3-метокси-3-оксопропил)- α -D-галактопиранозид (39).....	98
4.4.2. Метил 6- <i>O</i> -метилдиизопропилсилил-4-(3-метокси-3-оксопропил)- β -D-галакто/глюкопиранозид (40/41).....	99
4.4.3. 1,2:3,4-ди- <i>O</i> -изопропилиден-6- <i>O</i> -метилдиизопропилсилил-4-(3-метокси-3-оксопропил)- α -D-галактопираноза (42)	100
4.4.4. 4-метоксифенил 6- <i>O</i> -метилдиизопропилсилил-4-(3-метокси-3-оксопропил)- β -D-галакто/глюкопиранозид (43).....	101
4.4.5. 6- <i>O</i> -(6- <i>O</i> -метилдиизопропилсилил-4-(3-метокси-3-оксопропил)- β -D-глюкопиранозил)-1,2:3,4-ди- <i>O</i> -изопропилиден- α -D-галакто/глюкопиранозид (44)	102
4.4.6. (((2,6-диметоксибензоил)окси)метил)фенил 6- <i>O</i> -метилдиизопропилсилил-4-(3-метокси-3-оксопропил)- β -D-галакто/глюкопиранозид (45)	103
ВЫВОДЫ	104
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ	106

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	108
Приложение 1	133
¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) куркулигозида <i>A</i>	133
¹³ C ЯМР (101 МГц, MeOD-d ₄) куркулигозида <i>A</i>	134
COSY куркулигозида <i>A</i>	134
HSQC куркулигозида <i>A</i>	135
HMBC куркулигозида <i>A</i>	135
Приложение 2	136
¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) продукта из куркулигозида <i>G 45</i>	136
¹³ C ЯМР (126 МГц, CDCl ₃) продукта из куркулигозида <i>G 45</i>	137
COSY продукта из куркулигозида <i>G 45</i>	138

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.

Степень разработанности темы

В научной литературе отсутствуют сведения о регламентированных методах синтеза куркулигозидов А, В, С, D, F и G. Выделение данных соединений из природного сырья путем экстракции, с последующей колоночной хроматографией, сопряжено со значительными трудозатратами и высокой энергоёмкостью процесса. Дополнительным важным ограничением является крайне ограниченная доступность главного источника рассматриваемых молекул – *Curculigo orchioides*, так как растение относится к категории исчезающих видов.

Синтетическое производство выбранных куркулигозидов позволит получать их в больших объемах, а также с присущей органическому синтезу химической чистотой, что упростит дальнейшее исследование их биологических свойств.

Цель работы

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 в 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 C4-N 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, но и 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 С-С 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 С-С связями часто являются метаболитами бактерий, и C-4 алкилированные синтетические производные могут быть использованы для создания антибиотиков для борьбы с этими патогенными микроорганизмами.

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 , ^{13}C , COSY, HSQC и

НМВС), а также методов масс-спектрометрии высокого разрешения и поляриметрии.

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 куркулигозида А природного куркулигозида А в 5 стадий с общим выходом 25%.

2. Метод фоторедокс C₄-H 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.

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 конференциях: «Сибирский химический симпозиум» (СХС-2025), Томск, «31st International Carbohydrate Symposium» (ICS2024), Шанхай, Китай, 2024г., «Фундаментальная гликобиология», Мурманск, 2023 г. (получен диплом за лучший стендовый доклад) и Гатчина, 2021 г., «X Молодежная конференция ИОХ РАН», Москва, 2023 г. (получен диплом за лучший доклад), и химическая технология в XXI веке, 2022 г. По теме работы опубликовано 2 статьи в международных рецензируемых изданиях ([Stepanova E. V. et al. Site-Selective C-H Bond Functionalization of Sugars // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2025. – Т. 137. – №. 19. – С. e202424455], [Doroshenko I. et al. Practical and scalable synthesis of curculigoside A and its structural analogues as natural drug candidates // *New Journal of Chemistry*. – 2026.]) и 1 патент РФ (Дорошенко И.А., Степанова Е.В., Плотников Е.В., «СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ГЛИКОЗИДА КУРКУЛИГОЗИДА А», номер патента: RU 2828122 С1, 2024 г.), и 1 заявка на патент (Дорошенко И.А., Раздобурдин С.Д., Пеннер Н.А., Степанова Е.В., «СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ГЛИКОЗИДА КУРКУЛИГОЗИДА В», номер заявки: 2025137191, 2026 г.)

Работа была поддержана грантами: Грант Министерства Науки и Высшего образования Российской Федерации № 075-03-2024-118/1 (создание молодежных лабораторий), «Химическая инженерия и молекулярный дизайн» 2021 – 2026; грант РНФ № 21-73-10211 «Фотохимическая модификация полигидроксилсодержащих соединений путем селективной активации С-Н и С-О связей» 2021 – 2024.

ГЛАВА 1. Природные арилгликозиды семейства куркулигозидов, их фармакологические свойства и способы получения (обзор литературы)

1.1. Природные арилгликозиды и их свойства

До появления синтетического способа получения медицинских препаратов в качестве лекарств использовались настои, мази, экстракты из лекарственных растений, обладающих биологической активностью.

Одними из ярких представителей растений, на протяжении тысячелетий, используемых в фитотерапии, являются растения рода ивовые (*Salix*). В народной медицине многие представители растений этого рода использовались для лечения болей, воспалительных процессов, в качестве жаропонижающего средства, средства от лихорадки и кашля [1]. Конечно, разные виды растений рода ивовых проявляли отличные друг от друга свойства. Например, *Salix egyptiaca* L. (мускусная ива), произрастающая на ближнем востоке, применялась в медицине для лечения анемии, головокружения, и в качестве кардиотонического средства [2]. Экстракты из *Salix tetrasperma* Roxb. (ива четырехсемянная) применялась для лечения таких заболеваний, как диабет, лихорадка, геморрой, отёки, камни в мочевом пузыре, кашель и простуда, а, также, для заживления ран [3]. Одно из наиболее известных растений, *Salix Alba* L. (ива белая) использовалось для лечения лихорадки, хронических и острых воспалений, болей и инфекций [4, 5]. Кора этого дерева настаивалась, и полученные настои помогали при лечении гриппа, ревматизма, жара и головной боли [6].

Исследования фармакологической активности растений семейства ивовые продолжается и в современной науке. Было показано, что многие из них обладают противораковыми, противовоспалительными, противомикробными, противодиабетическими, антиоксидантными, нейропротекторными и гепатопротекторными свойствами [7, 8, 9, 10]. В целом, можно отметить, что экстракты этих растений характеризуются

важным свойством – антиоксидантной и противовоспалительной способностями, характерными для всех растений рода ивовых.

Многочисленные исследования показывают, что в химический состав растений входит большое количество различных фенольных соединений, что и обуславливает их антиоксидантные свойства [8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17]. Эти исследования открывают большой потенциал для лечения заболеваний человека, которые провоцируются активными формами кислорода (АФК), например, сердечно-сосудистые заболевания, воспаления, вирусные инфекции, диабет или рак [7, 8]. Выделение индивидуальных соединений из растений позволяет оценивать их специфическую фармакологическую активность, и на основе исследованных молекул, создавать лекарственные препараты.

Важнейшим компонентом растений рода ивовых является салицин – фенольный глюкозид с D-глюкозой в качестве сахарного остатка, и салициловым спиртом в качестве агликона, связанных β -O-гликозидной связью (рисунок 1). Салицин впервые был выделен и очищен в 1829 году из растения *Salix helix* (ива пурпурная) французским фармацевтом Леру, который так же исследовал его жаропонижающие свойства [18, 19]. Салицин, впоследствии, был определен как основной компонент всех ивовых растений, а также, как родоначальник обширного класса природных веществ, называемых салициноидами.

Именно наличие салицина, по мнению его первооткрывателей, обуславливало противовоспалительные свойства коры ивы [20], и послужило отправной точкой в создании одного из первых синтетических нестероидных противовоспалительных лекарственных препаратов – аспирина. Салициловая кислота также является природным метаболитом и обладает эффектом, схожим с действием салицина: эффективно снимает боль, воспаление и жар [21]. Было установлено, что салициловая кислота представляет собой метаболит салицина в организме человека [22].

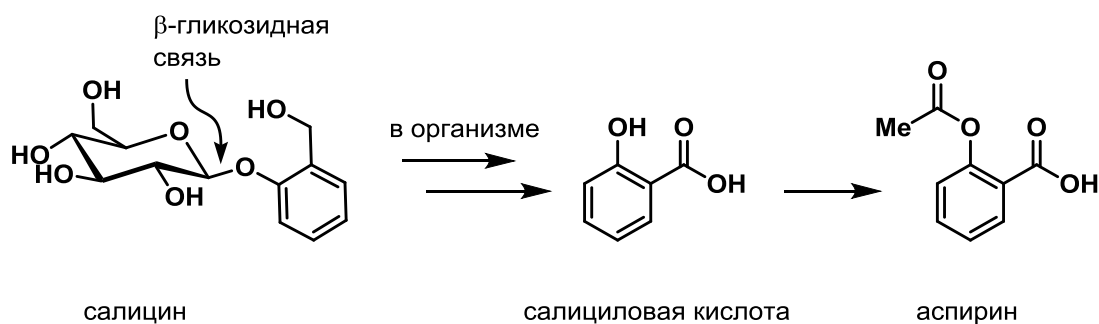


Рисунок 1 – Структура салицина, салициловой кислоты и аспирина

В ходе дальнейшего изучения этих соединений выяснилось, что салициловая кислота получила преимущественное применение по сравнению с салицином - не в последнюю очередь благодаря более простой молекулярной структуре и относительной лёгкости ее химического синтеза [23]. Это в итоге привело к созданию ацетилсалициловой кислоты (аспирина) — противовоспалительного препарата, который успешно применяется в медицинской практике уже более ста лет [24, 25, 26].

Долгое время салицин изучался и использовался в качестве препарата для лечения ревматизма [27], однако недавние исследования показали, что салицин может применяться, также, в качестве нейропротекторного средства, для борьбы с ишемическим инсультом головного мозга, снижая уровень окислительного стресса и активируя путь PI3K/Akt/GSK3 β [28]. Более того, салицин обладает также и другой фармакологической активностью, включая антиоксидантную [29], противораковую [30] и антиангиогенную [31].

Несмотря на всю историю появления и изучения салицина, в литературе до сих пор отсутствуют методы его синтетического получения из простых веществ. Химический синтез позволил бы получать салицин в гораздо больших масштабах, чем традиционными методами, которые заключаются в его добыче из природного сырья. Также, с помощью синтеза увеличится чистота продукта, что исключает использование различных методов очистки

салицина от множества сопутствующих балластных веществ при выделении из растений.

Изобретение аспирина – это лишь один из множества примеров использования природных объектов для получения активных лекарственных субстанций. Таким образом, установление активных компонентов лекарственных растений, используемых в народной медицине, может послужить открытию новых фармацевтических препаратов.

Китайская фармакопея насчитывает более 2000 видов растений, применяемых в клинической практике [11]. *Curculigo orchioides* Gaertn (Куркулиго орхидеевидное) – одно из широко известных в китайской народной медицине растений. В китайской фармакопее экстракт корней *C. orchioides* может встречаться под названием «*Xianmao*» [32] или “*Kali musli*” [33]. Экстракты корней этого растения используются для лечения различных болезней, таких как заболевание мочевыделительной системы [34], желтуха [35], рак, астма, а также он используется, как средство для подавления апоптоза, заживления костной ткани [36, 37, 38, 39, 40, 41, 42], и восстановления нервной системы [43, 44]. Так же, экстракты корней растения обладают антиостеопоротической, антиоксидантной, противовоспалительной [45] и антибактериальной активностью [46].

Исследование молекулярного состава экстрактов выявило различные арилгликозиды [47], наиболее распространенным из которых является куркулигозид А [48, 49], а также его структурные аналоги, объединяемые вместе в гликозиды семейства куркулигозидов (рисунок 2). Биологическая активность этих соединений сейчас активно изучается.

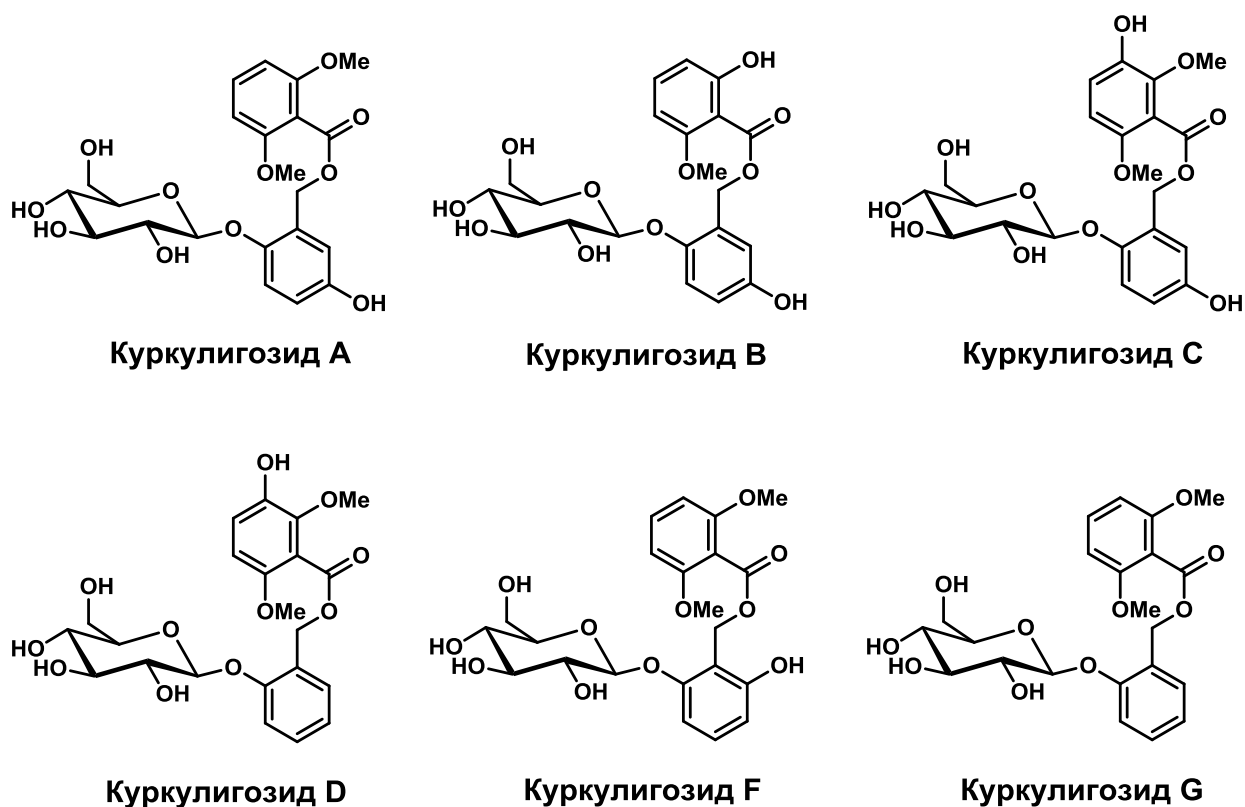


Рисунок 2 – Молекулы семейства куркулигозидов

Куркулигозид А был выделен в чистом виде, и его фармакологические свойства, как индивидуальной молекулы, привлекли большое внимание. Исследования показывают, что куркулигозид А ингибирует активность ферментов цитохрома Р450 печени человека CYP1A2, CYP2C8 и CYP3A4 [50], способствует пролиферации остеобластов [51, 52] и остеогенной дифференцировке стромальных [53] и жировых стволовых клеток, [54] костного мозга, одновременно уменьшая остеокластогенез [55, 56]. Также, Куркулигозид А продемонстрировал нейропротекторный эффект [57], улучшающее воздействие на способность к обучаемости [58] и дефициту памяти, улучшение депрессивного поведения [59] у крыс. Он индуцирует ангиогенез в эндотелиальных клетках головного мозга [59, 60]. Кроме того, куркулигозид А снижал активность ацетилхолинэстеразы (AChE) в головном мозге и снижал экспрессию BACE1 [61]. Поэтому куркулигозид А, способный проникать через гематоэнцефалический барьер [62], может рассматриваться как хороший кандидат на лекарство для профилактики и лечения болезни

Альцгеймера. Кроме того, куркулигозид А снижает ишемически-реперфузионное повреждение различных тканей, включая заживление кожных лоскутов с еще не отмершими клетками кожной ткани [63], уменьшение ишемии эндотелия аорты, гладкомышечных клеток аорты [44], клеток миокарда [64], клеток печени [65] и тканей головного мозга [66]. Он также продемонстрировал значительные противовоспалительные [67, 68, 69, 70], и противоязвенные эффекты при колите [71, 72].

Предположительно, такие фармакологические эффекты могут быть связаны с сильными антиоксидантными свойствами куркулигозида А. Таким образом, нейропротекторные эффекты могут быть связаны с уменьшением воспаления, что значительно уменьшает вторичное повреждение ткани головного мозга. Предположительно, активация Nrf2 и ингибирование путей NF-κB и NLRP3 могут ингибировать окислительный стресс, воспаление и апоптоз клеток в различных тканях [35, 73, 74, 75, 76], что делает куркулигозид А хорошим кандидатом на лекарственное средство для облегчения и предотвращения негативных эффектов при артрите, ишемии различных тканей, и терапию остеопороза.

Семейство куркулигозидов включает в себя несколько молекул схожей структуры, отличительной особенностью которых, является наличие β-D-глюкозы, связанной O-гликозидной связью с ароматическим агликоном, сложным эфиром салициловых спиртов и 2,6-диметоксилированных бензойных кислот. Все эти соединения также вызывают научный интерес и на данный момент изучаются.

Куркулигозид В показал эффективное связывание с такими ферментами, как эластаза, TNF-альфа и тирозиназа, что подчеркивает его потенциальное использование в качестве молекулы, замедляющей старение [77]. Куркулигозид В показал эффективное ингибирование образования амилоидных фибрилл [78], которые играют роль в прогрессирующих нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера [79], показал вазоактивные свойства [80], которые, включая сужение или

расширение кровеносных сосудов, регулируют кровоток и давление в организме для поддержания гомеостаза.

Фармакологические свойства Куркулигозида С, как и его аналогов, также включают антиоксидантный и нейропротекторный эффект. Куркулигозид С при изучении фармакокинетики на крысах после внутрижелудочного введения 15, 30 и 60 мг/кг продемонстрировал быструю абсорбцию ($T_{\max}$ = 0,106 часа, 0,111 часа и 0,111 часа, соответственно), высокую скорость выведения ($t_{1/2}$ = 2,022 часа, 2,061 часа и 2,048 часа, соответственно), но низкую абсолютную биодоступность (2,01, 2,13 и 2,39% соответственно). [81].

Куркулигозид D также проявляет аналогичные свойства по ингибированию образования амилоидных фибрилл, которые играют главную роль в прогрессирующих нейродегенеративных заболеваниях [59].

Изучалась цитотоксичность и антигепатитная активность куркулигозидов F и G к антителам гепатита В. Цитотоксичность оценивали *in vitro* с использованием клеточной линии Hep G2.2.15, стабильно трансфицированной геномом HVB. Куркулигозид F проявлял слабую активность со значением IC_{50} 2,08 мМ ($SI=0,65$) в отношении секреции surface-антигена вируса гепатита В (HBsAg), и значением $IC_{50} > 2,79$ мМ в отношении секреции e-антигена вируса гепатита В (HBeAg) в то время, как куркулигозид G не проявлял никакой активности [82].

1.2. Выделение куркулигозидов из растительного сырья

Лекарственные растения, или их компоненты, активно используются для изготовления лекарственных препаратов, используемых в медицине, что подразумевает их постоянный сбор. В связи с этим, возникает острая потребность в культивации определенных необходимых видов растений, а также восстановление их ареала обитания в окружающей среде [83]. *C.orchioides* пользуется большим спросом благодаря многочисленным применениям, как уже было сказано ранее, однако, этот вид растений в

настоящее время находится под угрозой исчезновения [84, 85, 86]. Это растение также было включено в список растений, находящихся под угрозой исчезновения, Департаментом биотехнологии Министерства науки и технологий, Нью-Дели [87]. Основными факторами исчезновения являются [88]:

- 1) Разведение крупного рогатого скота и накопление опавших листьев привели к массовой денудации лесного покрова;
- 2) Извлечение из леса клубневых корней, которые высоко ценятся на рынке за их лекарственные свойства;
- 3) Отсутствие приживания и прорастания семян;
- 4) Значительная распространенность вирусных и бактериальных инфекций корневищ;
- 5) Многие племенные люди потребляют корневище, как пищевую муку.

Немаловажным фактором является низкое содержание необходимых веществ в растительном сырье, а также то, что процедура их извлечения является ресурсо- и энергозатратной.

В примере выделения куркулигозида А из *C. Orchioides* [89] из 40 кг высушенных корневищ используются значительные объемы растворителей, несколько последовательных приемов разделения при помощи хроматографии на прямой фазе и гель-фильтрационной хроматографии. Объемы неподвижных фаз в статье не приведены, однако на основании количества разделяемого экстракта можно сделать предположение о количествах порядка нескольких килограмм – десятков килограмм.

Высушенное и измельченное в порошок сухое корневище *C. orchioides* (40 кг) трижды экстрагировали с обратным холодильником (каждая экстракция длилась 2 ч) 75%-водным раствором этанола при кипячении. Раствор концентрировали и экстрагировали разными растворителями, а именно: петролейным эфиром, этилацетатом и н-бутанолом. Этилацетатную фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением остатка

(1,274 кг). Эту фракцию разделяли при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (100–200 mesh) при элюировании смесью растворителей петролейный эфир-ацетон (20:1, 15:1, 10:1, 5:1, 2:1, 1:1, 1:5) с получением ряда субфракций А–Г. Далее, фракцию С еще раз очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (200–300 mesh), и затем еще раз при помощи гель-проникающей хроматографии на геле Sephadex LH-20. Таким образом, после многократных хроматографических процедур, из фракции С был выделен куркулигозид А (2,3 г). На данный момент это максимальное полученное количество куркулигозида А, описанное в литературе.

На сегодняшний день, традиционный метод выделения молекул семейства куркулигозидов из растительного сырья, является единственным способом их получения. Однако, низкое содержание куркулигозидов в природе, сравнительно большое количество затрат растворителей и сорбентов при низких выходах финального продукта, делает его крайне неэффективным. В данной работе рассматривается получение молекул семейства куркулигозидов синтетическим путем, что позволит получать химически чистые соединения в граммовом количестве.

1.3. Синтетический подход к получению фенольных гликозидов

На данный момент синтетическое получение куркулигозида А или его структурных аналогов неизвестно. Поэтому, в данной работе исследуются пути химического получения этих природных молекул из простых соединений.

В литературе известны некоторые подходы к получению более простых арилгликозидов. В 1926 году вышли работы Земплена [90] и Кунца [91], в которых впервые рассматривались синтетические модификации молекулы салицина, выделенного из растений. Реакция ацетилирования салицина, с использованием уксусного ангидрида в пиридине с нагревом до 100 °С, давала количественный выход перацетилированного салицина **1.1**. Ацетилокси группа в агликоне замещалась на бром с помощью 40% раствора HBr в

уксусной кислоте, где, в качестве растворителя был использован хлороформ. Полученный бромированный продукт **2.1** можно было восстановить как до гликозида *o*-крезола **4.1**, с помощью цинка и 50%-го раствора уксусной кислоты при температуре 90 °С, так и до тетраацетил салицина **3.1** с помощью 50% водного раствора ацетона и карбоната серебра (III), при температуре 50 °С. Такая молекула позволяет проводить дальнейшие модификации агликона по свободной спиртовой группе.

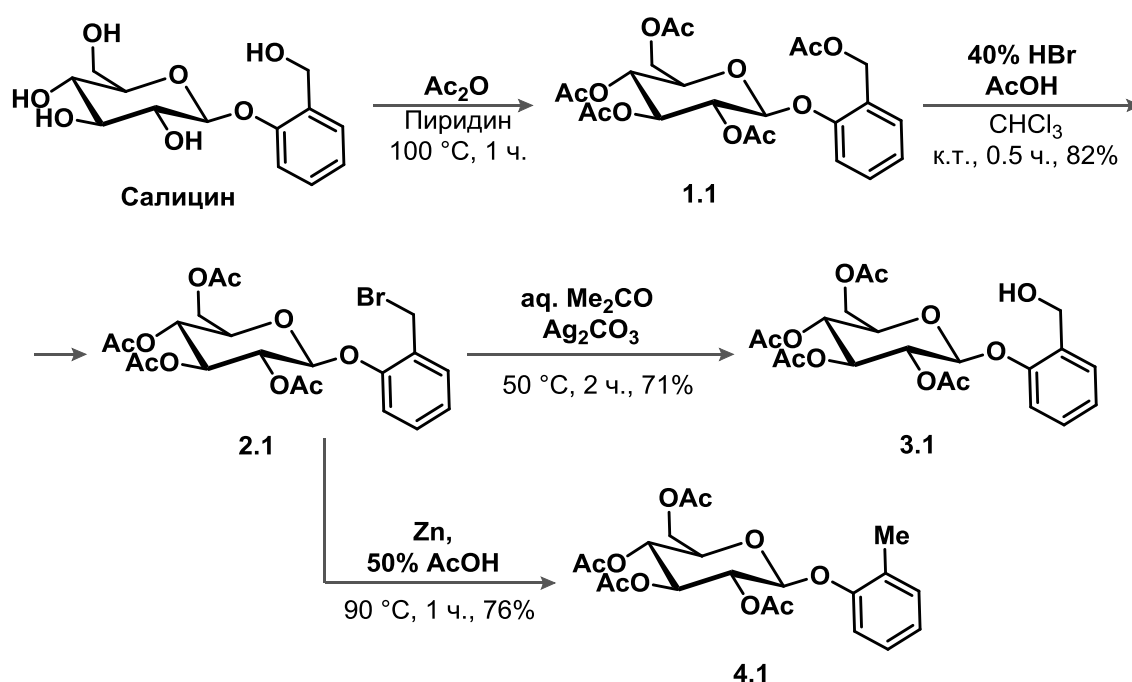


Рисунок 3 – Работы Земплена и Кунца по модификации салицина

Немаловажными исследованиями являются работы Вагнера [92] и Тиме [93]. Вагнер получил из гентизиновой кислоты моноацетилзащищенный продукт **5.1** с помощью уксусного ангидрида и щелочи в диазометане, который предоставил возможность получения перацетил-защищенного гликозида **6.1** с помощью ацетобромглюкозы в хинолине в присутствии оксида серебра (I). Работа Тиме по снятию защитных групп с помощью алюмогидрида лития, привела также к восстановлению кислотного фрагмента до спиртового, в результате чего был получен природный фенольный гликозид салирепин.

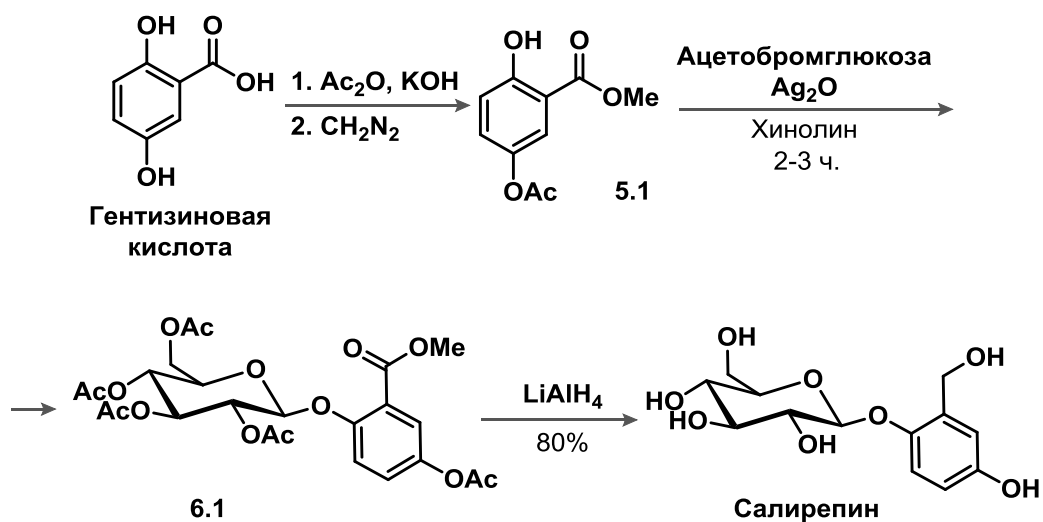


Рисунок 4 – Работа Вагнера и Тиме по синтезу салирепина

Гораздо сложнее оказалось получить гликозиды, содержащие сложноэфирные группы. Так, Земплен [94] предпринял попытку синтеза природного гликозида салицилоил-салицина **8.1** (рисунок 5).

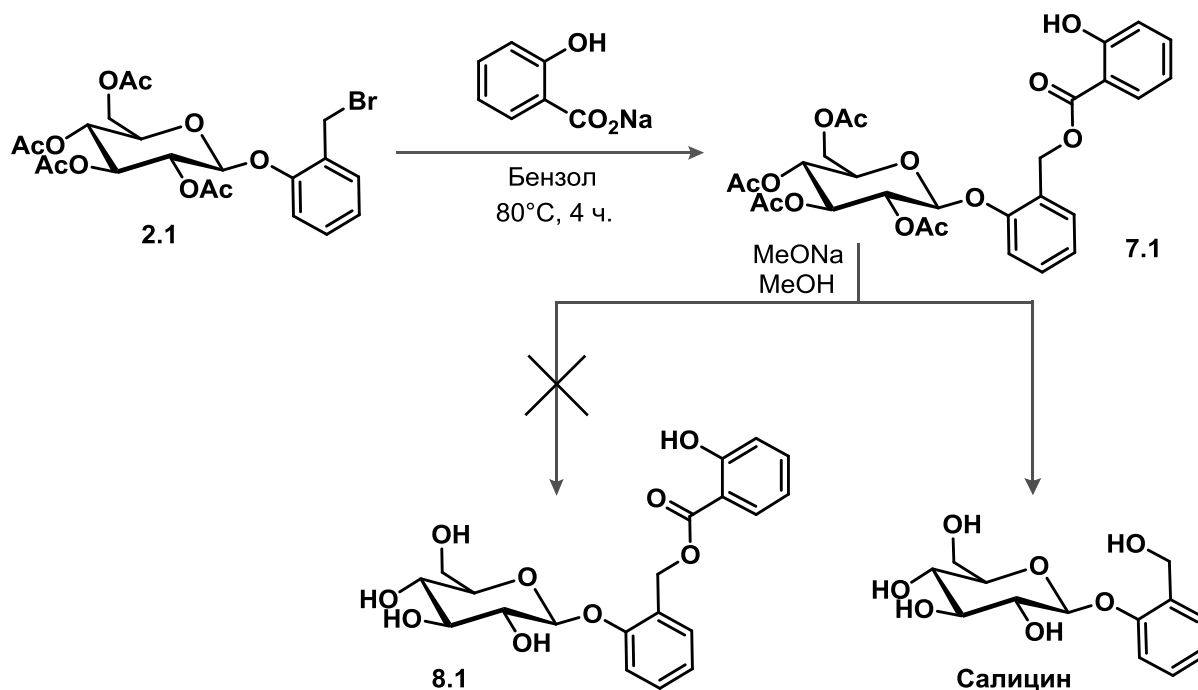


Рисунок 5 – Попытка синтеза сложного эфира салицина

Для этого был получен тетраацетат салицилоил-салицина **7.1** из бромпроизводного **2.1**, который конденсировали с натриевой солью салициловой кислоты. Дальнейшее дезацетилирование по стандартному

методу, используемому в химии углеводов, с использованием щелочи или метилата натрия в метаноле [95], приводило к разрушению всех сложноэфирных связей в молекуле. В результате, желаемый салицилоил-салицин **8.1** не был получен, вместо этого из реакции был выделен только салицин, не содержащий ацильных групп.

Таким образом, обычные (щелочные) методы удаления ацетильных групп в углеводах не подходят для получения производных салицина со сложноэфирными группами, таких как куркулигозиды. Решением для этого, может быть использование кислых условий, которые, как показывает анализ литературы, являются более селективными. Так, для удаления ацетильных групп в присутствии бензоильных, применяется метод, предложенный Байрамовой и коллегами (рисунок 6) [96] с использованием HCl в метаноле. Реагент при этом получали путем прикапывания ацетилхлорида (0,2 мл), к сухому метанолу (5 мл) при охлаждении на ледяной бане (0 °C), затем полученный дымящий реагент, содержащий уже газообразный HCl, приливали к раствору углевода в 2 мл охлажденного (0 °C) хлороформа. Такая хемоселективность реакции, по-видимому, достигается благодаря различию в стерической загруженности вокруг реакционного центра (карбонила ацильных групп). Ацетильная группа имеет меньший объем по сравнению с бензоильной, поэтому, реагирует в кислых условиях быстрее. Реакция изучалась на различных углеводах, но наиболее успешно применялась к рамнозидам, содержащим ацетильную группу в аксиальном положении, что подтверждает предположение о стерической доступности карбонильной группы [97, 98, 99, 100, 101, 102].

Однако, метод Байрамовой имеет некоторые недостатки. Он не всегда хорошо работает с другими углеводами, содержащими ацетильные группы в более стерически загруженной части молекулы, гликозидная связь может разрушаться в кислых условиях. При масштабировании реакции выделяется большое количество газообразного HCl, что создает в закрытой системе повышенное давление, а также создает аппаратные трудности.

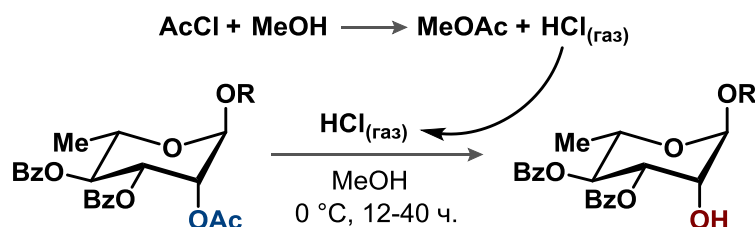


Рисунок 6 – Метод региоселективного дезацетилирования углеводов, предложенный Байрамовой

В нашей научной группе ранее был предложен еще один метод кислотного дезацетилирования углеводов, протекающий в более простых условиях, не требующий создания инертной атмосферы и сухих условий [103]. Метод заключается в использовании водной 36% HCl в смеси растворителей CHCl_3 -EtOH, позволяющей создать гомогенную среду (рисунок 7).

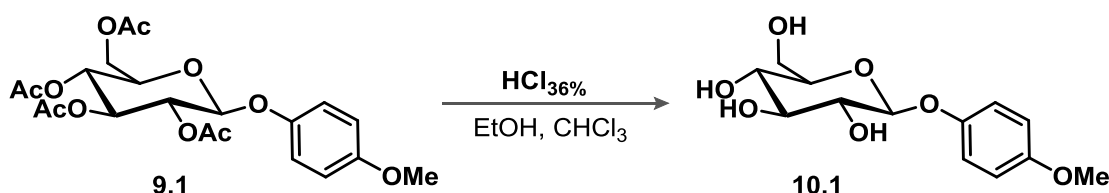


Рисунок 7 – Селективное дезацетилирование перацетилированных гликозидов водной HCl

Такой метод оказался применим к широкому кругу разнообразных углеводов, содержащих ацетильные и бензоильные группы в различных положениях и комбинациях [104]. Реакция оказалась достаточно универсальной для различных углеводов, в том числе, содержащих лабильные агликоны, при этом, гликозидная связь не разрушается [105]. Кроме того, было показано, что метод можно использовать для получения природных гликозидов, содержащих сложноэфирные группы [106].

1.4. Фотокатализ

Для улучшения фармакологических свойств органических молекул прибегают к модификации их структуры путем введения различных функциональных групп. Углеводы, особенно природные растительные

метаболиты, такие как куркулигозиды, как это было показано в главе 1.1, уже обладают рядом полезных свойств. Модификация таких сложных объектов, уже содержащих несколько лабильных связей, может быть весьма затруднена. К счастью, в последние годы, как инструмент, эффективно использующийся для модификации сложных органических молекул на последних стадиях, стал применяться метод фотокатализируемых превращений. Основным преимуществом фоторедокс-подхода является использование мягких условий. В первую очередь, это использование видимого излучения с большими длинами волн (>400 нм), и отсутствие переноса энергии непосредственно к субстрату. Вместо молекулы субстрата, как правило, квант света поглощает специальное вещество-переносчик – фотокатализатор, который может служить окислителем или восстановителем.

Это могут быть органические молекулы или металлоорганические комплексы, которые могут поглощать видимый свет. Разберем на примере $\text{Ru}(\text{bpy})_3$ фотокатализатора (рисунок 8). Молекула представляет собой комплекс рутения с тремя бипиридинами. В основном состоянии d-орбитали рутения содержат два валентных спаренных электрона. Поглощая свет, один электрон переходит на более высокий энергетический уровень, но при этом на π^* - орбиталь лиганда. В результате интеркомбинационной конверсии, электрон меняет спин, в результате чего получается триплетное состояние фотокатализатора, достаточно стабильное, с временем жизни до нескольких микросекунд, что и позволяет происходить дальнейшим превращениям. Возбужденный фотокатализатор может выступать в роли окислителя, если он отнимает электрон (от субстрата), или же восстановителя, если электрон отдает.

Очень важно, чтобы такой цикл окисления и восстановления фотокатализатора замыкался, позволяя молекуле реагировать снова и снова (рисунок 9).

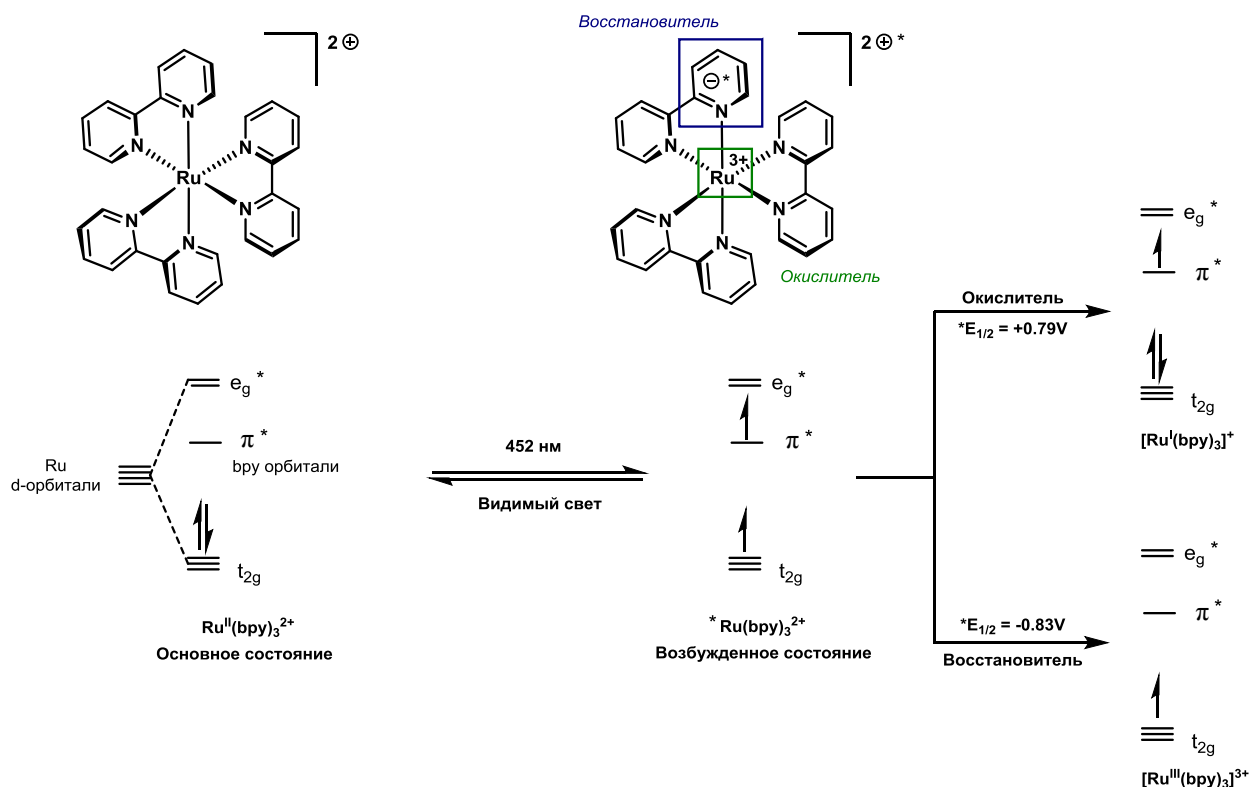


Рисунок 8 – Механизм действия фотокатализатора на примере $\text{Ru}(\text{bpy})_3$

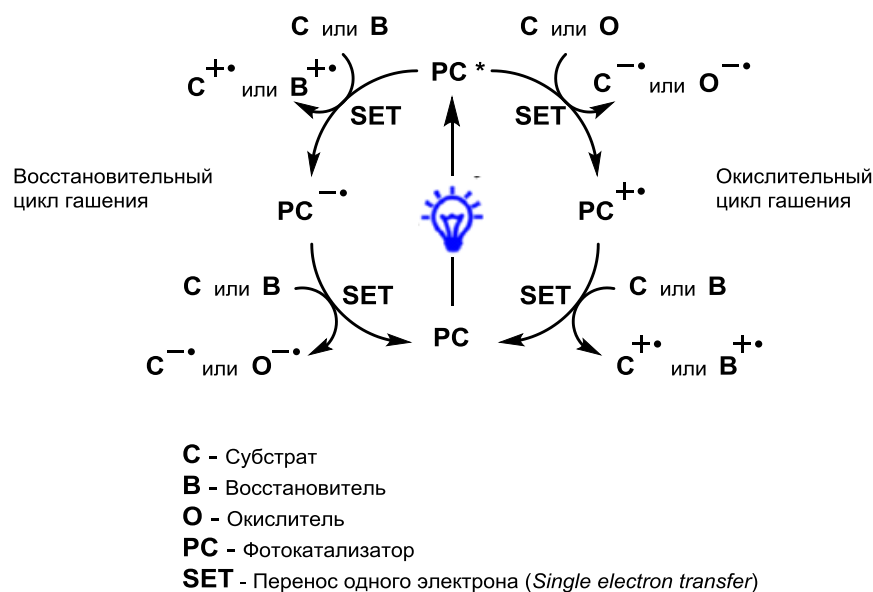


Рисунок 9 – Восстановительный и окислительный циклы гашения

Если возбужденный фотокатализатор принял электрон от органического субстрата, он должен его отдать другой молекуле, чтобы снова вернуться в основное состояние. Такой цикл называют восстановительным циклом гашения. Если же фотокатализатор отдает электрон, то есть окисляется, он

должен его получить обратно. Такой процесс называется окислительным циклом гашения.

Для таких лабильных молекул как фенольные гликозиды, такой мягкий подход с вовлечением радикалов, является весьма предпочтительным для модифицирования скелета молекулы.

1.4.1. Методы создания С-С связей в углеводах при помощи инструментов органической химии

Среди различных биологически активных и фармацевтически значимых соединений можно увидеть углеводы, содержащие в своей структуре нетипичные С-С связи. [107, 108]. В основном, такие углеводные молекулы присутствуют в гликозилированных бактериальных метаболитах [109], что делает их перспективными соединениями для создания на их основе антибиотиков нового поколения, и подчеркивает важность их синтетического получения.

Введение новых С-С связей в структуру сахара – это нетривиальная задача. В обычных (не фоторедокс) условиях такие методы, конечно, разрабатываются довольно давно. Используют катализ Бренстедовскими и Льюисовскими кислотами [110], ферментативный катализ [111, 112], органокатализ [113, 114], катализ переходными металлами [115, 116]. Такие подходы позволяют получать С-С разветвленные углеводы, однако в основном они направлены на манипуляции с аномерным положением углевода либо селективной функционализацией гидроксильных групп. Кроме того, для осуществления подобных реакций требуется селективная защита гидроксильных групп сахара (т.к. они реакционноспособны во многих превращениях), а также предварительной модификации гидроксильных групп [117, 118].

В качестве примера можно привести окисление свободной гидроксильной группы до альдегидной, с получением альдоз, и последующее создание С-С связи с помощью типичной реакции Виттига, которая приводит

к образованию алкилированных сахаров, либо с использованием металлоорганических реагентов, вступающих в реакцию с окисленными гексозами – кетозами [119, 120, 121] (рисунок 10). В обоих этих случаях требуется предварительное окисление одного из гидроксильных, что обычно занимает несколько стадий, включая использование стратегии защитных групп. Кроме того, такие методы обладают низкой стереоселективностью.

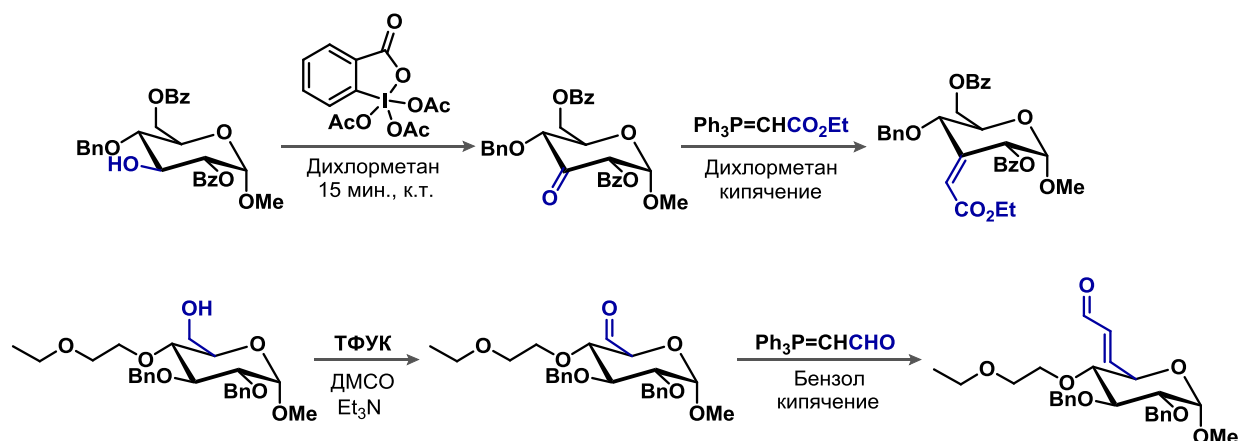


Рисунок 10 – Пример получения С-алкилированных нетипичных сахаров по реакции Виттига [122, 123]

В синтезе таких нетривиальных молекул, как например, антагониста рецептора витамина D [124] или С-аналогов нуклеозидов [125], С-3 алкилированный сахар получали из соответствующего эпоксида по реакции Гриньяра (рисунок 11). Далее полученное алкенильное производное окисляли (при помощи перекиси водорода, озона или тетроксид осмия). Очевидно, что в этих случаях также требуется первоначальная подготовка сахара (в данном случае селективная защита и получение эпоксида), а также использование сложных процедур и токсичных реагентов.

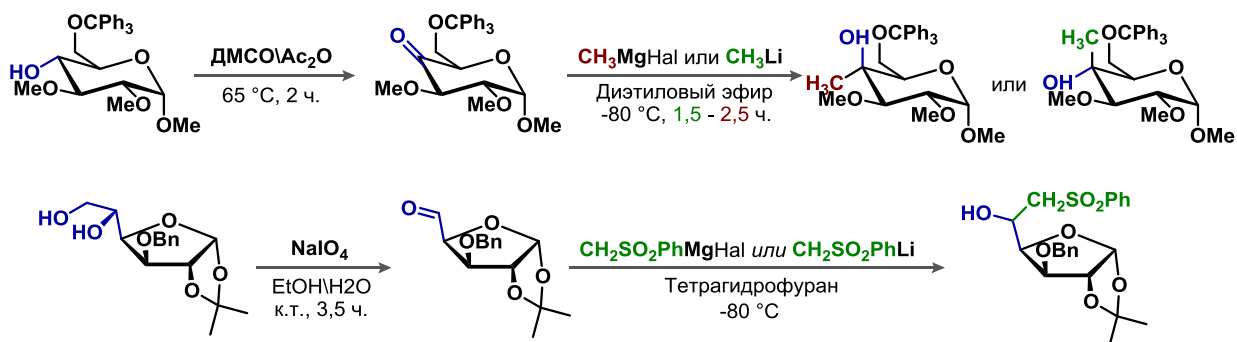


Рисунок 11 – Пример получения нетипичных С-алкилированных сахаров по реакции Гриньяра [126, 127, 128]

1.4.2. Фотокаталитические методы С-алкилирования сахаров

Разработанные методы получения углеводов с разветвленными С-С связями, описанные выше, хоть и приводили к получению желаемых результатов, однако имели недостатки, а именно сложные цепочки превращений в несколько стадий, которые сопровождались большим количеством органических отходов после проведения реакций. Решением проблемы может быть использование фотокаталитических систем, основанных на активации С-Н и С-С связей без видоизменений имеющихся функциональных групп углеводов.

Похожие превращения можно осуществить и с помощью фотокаталитических методов, однако в более мягких условиях, чем реакции Виттига или Гриньяра. Так, в работах Миннарда и Жуо (рисунок 12), для получения С-алкилированных углеводов, были предложены способы, основанные на С-6 декарбоксилировании [129, 130] или дегидроксиметилировании [131, 132] с образованием углеродцентрированных С-5 радикалов. В обоих этих случаях остальные гидроксилы сахаров должны быть защищены. Для реакций декарбоксилирования необходимо получать из простых сахаров карбоновые (уроновые или гликозилкарбоновые) кислоты. Образующийся С-5 - радикал стабилизированный кислородом сахарного кольца, проявляет нуклеофильные свойства, и может присоединяться к электронодефицитным сомофилам - реагентам, которые вступают в реакцию

с молекулами, обладающими однозаполненной молекулярной орбиталью (от англ. SOMO - *Single Occupied Molecular Orbital*), как, например, акцепторы Михаэля, которыми могут выступать α,β -ненасыщенные кетоны, альдегиды, сложные эфиры, нитрилы, нитросоединения, нитродиены и нитроенины [133].

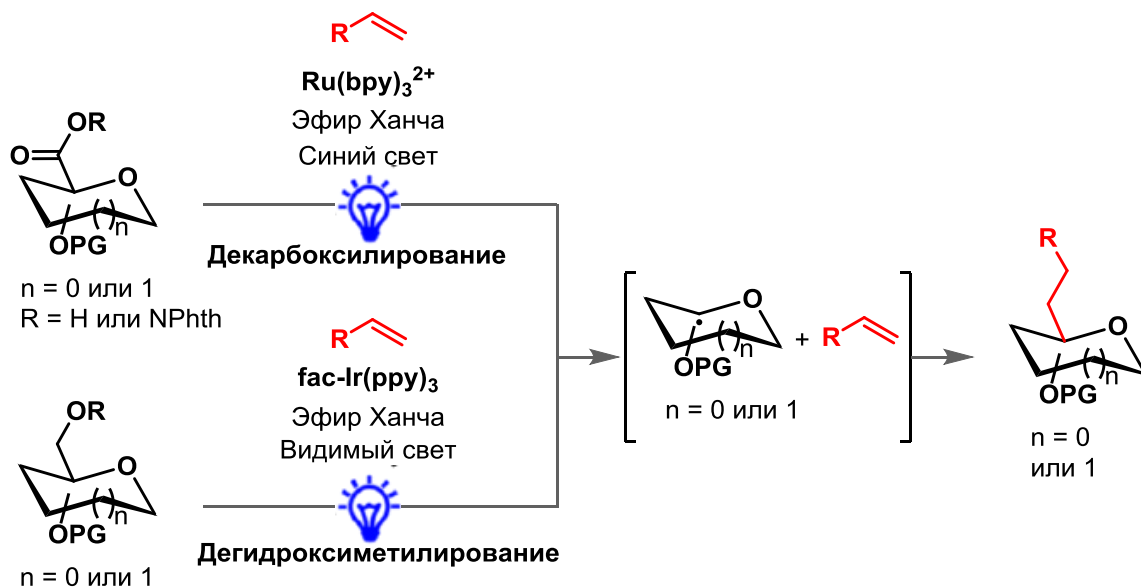


Рисунок 12 – C-5 радикальное алкилирование сахаров

Для понижения потенциала восстановления, а также варьирования условий и фотокатализаторов (с возможностью использования окислительных или восстановительных условий, а не только окислительных, как в случае с карбоксильными группами) используют дополнительные редокс-активные группы. Наиболее часто используемыми уходящими группами, являются производные дигидропиридина (DHP). Производные дигидропиридина являются сильными восстановителями и способны проявлять свойства, похожие на никотинамидадениндинуклеотид, являясь и донором электронов, и донором гидрида. Возможность использования DHP для получения углеводных радикалов в фоторедокс условиях, для образования новых C-C связей, в своих работах продемонстрировал Моландер [134], используя двойную никель/фоторедокс систему (рисунок 13).

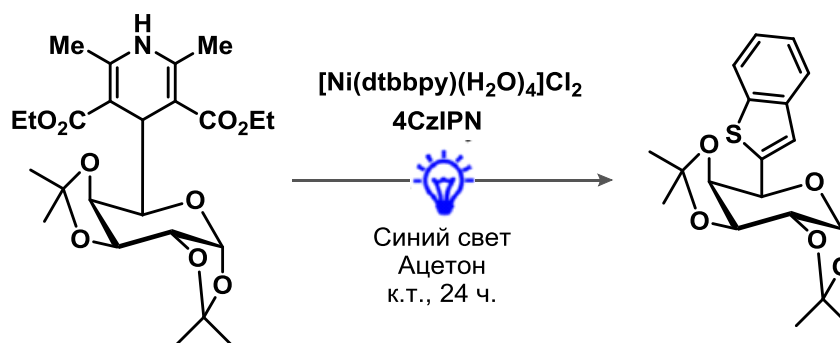


Рисунок 13 – Создание новых углеводных C-C связей с помощью DHP в двойной никель/фоторедокс системе

Уникальными особенностями данного эфира являются способность к самостоятельной активации при взаимодействии с видимым светом без присутствия фотокатализатора [135], а, также, возможность выполнять не только перенос атома водорода (НАТ), но и перенос других функциональных групп [136, 137, 138]. Большим недостатком DHP, как редокс-активной уходящей группы, является то, что она формируется из альдегидов путем конденсации с енаминами и кетонами [139], т.е. для получения исходных субстратов необходимо сначала превратить гидроксиметиленовую группу углевода в альдегидную. Это также ограничивает доступные положения в углеводе.

В 1962 году вышла работа Бартона и Серебрякова, в которой описывался метод радикального декарбоксилирования карбоновых кислот [140]. Для проведения реакции необходимо было превратить карбоновую кислоту в соответствующий тиогидроксамовый эфир. Однако, декарбоксилирование Бартона включает в себя использование высокотоксичных гидридов олова в качестве восстановителей, и протекает под высокими температурами, что ограничивает использование активных форм алифатических карбоновых кислот, таких как алкилдиацилпероксидов, алкилперэфиров и арилийод(III)дикарбоксилатов в виду взрывоопасности [141].

Окада и Ода предложили упрощение реакции декарбоксилирования, путем использования N-(алкокси)фталимидов (NHPI) (рисунок 14), когда с их помощью, путем фотосенсибилизации, были получены алкильные радикалы

[142]. Подвергаясь декарбоксилированию в восстановительных фотолитических условиях, NHPI-эфиры представляют собой хорошую замену эфирам Бартона. Так, анион-радикал формируется на фталимиде, затем происходит разрыв связи β -C-C, путем декарбоксилирования, в результате чего формируется радикал на углероде сахара, фталимид уходит в виде фталимидоил-аниона, а движущей силой процесса является удаление молекулы CO₂. [143, 144, 145, 146, 147, 148].

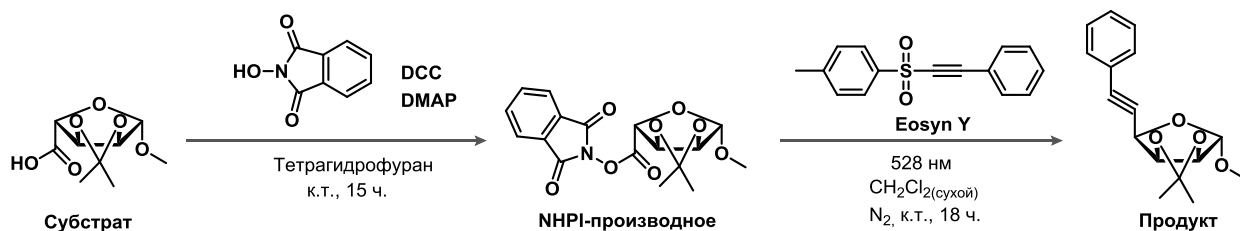


Рисунок 14 – C-C активация углеводов с использованием алкоксифталимидной редокс-активной группы

Необходимо отметить также варианты селективной C-H модификации сахаров, сопровождающихся удлинению (разветвлению) цепочки без удаления атомов углерода для образования радикала и без использования дополнительных редокс-активных групп.

Так, Макмиллан и коллеги осуществили селективную активацию α -C-H связи спиртовой группы (рисунок 15) с использованием синего света, в присутствии каталитического хинуклидина и тетрабутиламмонийфосфата (ТВАР) [149]. Последний использовался, как акцептор водородных связей, образуя комплекс с ослаблением α -C-H связи (рядом со спиртовой группой). Полученный радикал вступает в реакцию с акцепторами радикалов, содержащими активированную двойную связь.

Эта концепция была в дальнейшем исследована научными группами Миннарда [150], Ванга [151] и Тэйлора [152, 153] для сайт-селективного создания C-C связей без использования дополнительных редокс-активных групп. Так, Миннардом было показано, что проводить подобное фоторедокс-алкилирование углеводов можно и с незащищенными сахарами. В данном

случае тетрабутиламмония фосфат также играет роль акцептора водородной связи, который, координируясь к ОЗ-Н, уменьшает энергию связи СЗ-Н, в результате чего становится возможным ее гомолиз.

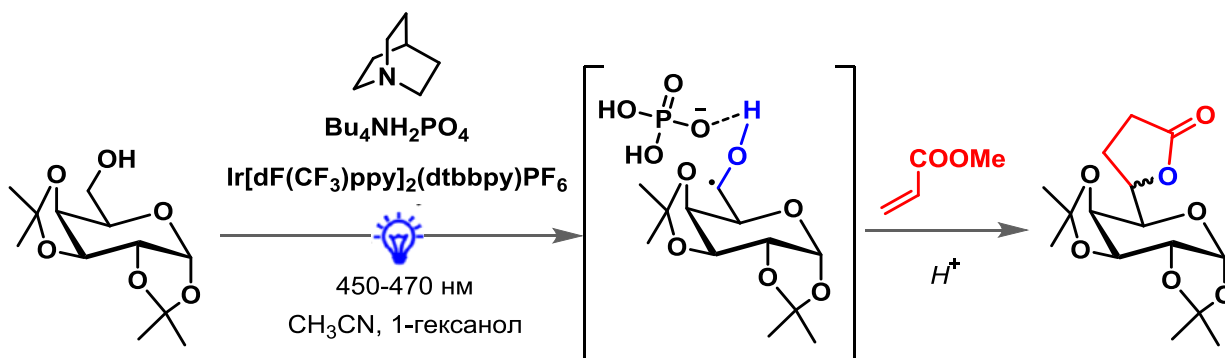


Рисунок 15 – С6-Н активация углевода без введения редокс-активных групп

Специфичная координация фосфата обуславливает не только региоселективность реакции (создание новой С-С связи именно в положении С-3 углеводного кольца), но, также, и субстратную специфичность (рисунок 16), т.е. метод применим только к сахарам с глюко-конфигурацией.

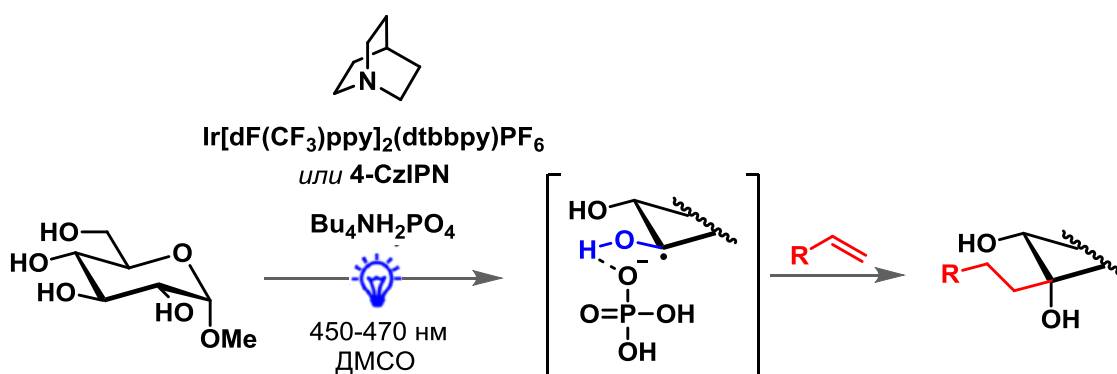


Рисунок 16 – С-Н функционализация незащищенных сахаров (работа Миннарда и Ванга [152])

Группа Тейлора также опиралась на полученные результаты группы Макмиллана, однако, в качестве сокатализатора использовались дифенилборная кислота или алкилоловодигалогениды. Это давно известные направляющие реагенты для диолов, особенно часто использующиеся в сахарах [153]. Такие реагенты формируют с диолами ацетали, образующиеся селективно только в случае *транс*-1,2-диола (обязательное условие, один из

гидроксильных должен быть аксиальным, второй – экваториальным к плоскости углеводного кольца). Это условие позволяет координировать аномерный гидроксил и О-2, понижая энергию С-Н связи, что в результате для α-глюкопиранозидов дает продукты с новой С-С связью. Для углеводов, содержащих две рядом стоящие спиртовые группы, соответственно, новая С-С связь образовывалась в С-4 положении сахарного кольца (рисунок 17). Также стоит отметить, что результаты использования соединений олова в качестве сокатализатора, вместо борорганических соединений, значительно повышает выходы реакций даже в граммовых количествах [153].

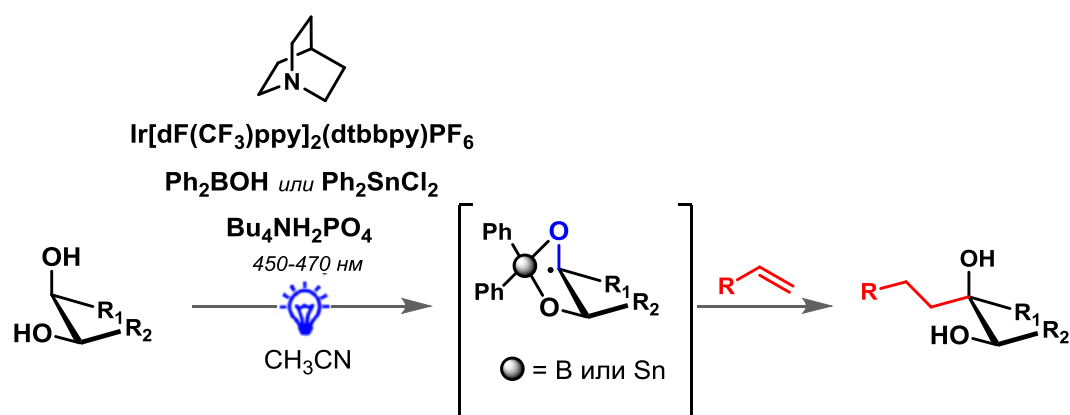


Рисунок 17 – С-Н функционализация сахаров в С-4 положение Работы Тейлора [152]

Группа Кунинобу изучала зависимость создания нетипичных углеводных С-С связей от размера используемого вспомогательного сокатализатора [154]. Благодаря замене ранее используемого фотокатализатора на тетра-*n*-бутиламмоний декавольфрамат (TBADT) или антрахинон, можно влиять на изменение положения возникновения радикала и, соответственно, создания С-С связи в углеводе. Основным реакционным центром антрахинонового алкилирования по связи С(sp³)-Н определяется прочностью связи С-Н. С помощью замены антрахинона на TBADT, меняется и реакционный центр, а региоселективность контролируется за счет стерических препятствий между более объемным фотокатализатором TBADT и заместителями сахаридов [155] (рисунок 18).

Еще одной перспективной стратегией С-Н модификаций углеводов является использование удаленных редокс-активных групп. При этом, происходит разветвление цепи углевода без разрыва С-С-связей. Концепция использования удаленных редокс-активных групп предполагает, что радикал изначально формируется на этой группе, а затем, при помощи внутримолекулярного трансфера атома водорода, водород абстрагируется из какого-либо положения в сахаре, формируя на его месте С-радикал. Теоретически, такой подход можно использовать для создания С-радикалов на сахаре в любом положении без ограничений.

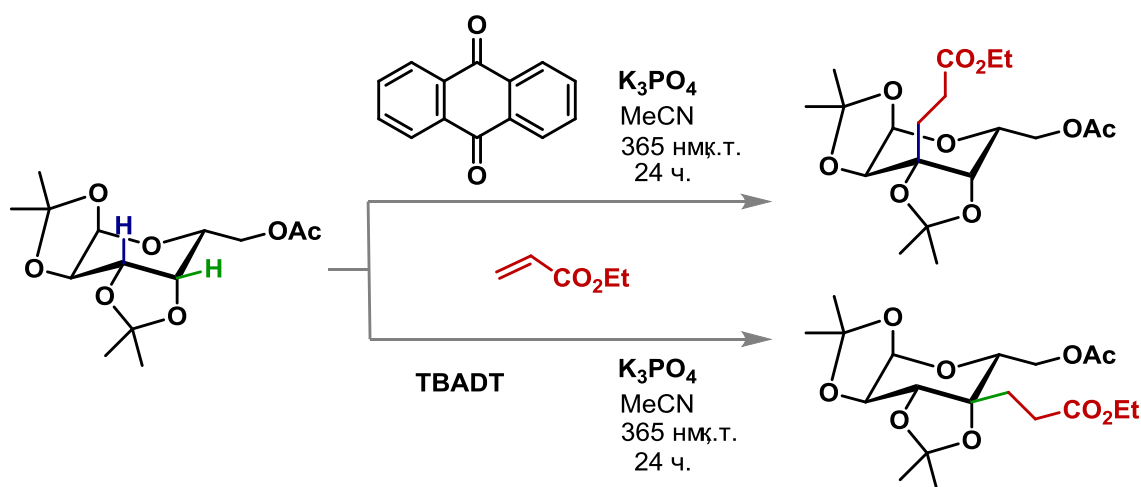


Рисунок 18 – Влияние размеров катализаторов на выбор положения для создания С-С связи

Примером использования удаленных редокс-активных групп являются исследования группы Ровиса [155] по функционализации γ -С-Н связей (рисунок 19). Используя, в качестве направляющей группы, пропиламид, связанный с С-1 углеродом, удалось добиться создания новой С-С связи с помощью 1,5-переноса атома водорода (НАТ) от С-1 углевода на амидную группу, окисленную с помощью фотокатализатора на основе иридия (рисунок 19). Ввиду высокой электрофильности амидильного радикала [156], необходимо было добавить в амидную редокс-активную группу электронодефицитную защитную группу, которая позволила бы не только проводить мягкое депротонирование NH, но и придать необходимый окислительный потенциал амидильному аниону для осуществления

одноэлектронного переноса (SET), а ещё обеспечить высокую энергию диссоциации N-H [157]. Поэтому, в качестве амидной была взята N-бензоиламидная функция. Для углеводов такая C-H функционализация была продемонстрирована лишь на одном субстрате, который, к тому же, является довольно специфичным – C-алкилгликозид, полученный из 2-дезоксиглюкозы. Существенное ограничение такого метода заключается в сложности получения субстратов, неприменимости к незащищенным сахарам, а также невозможности последующего удаления используемой направляющей редокс-активной группы.

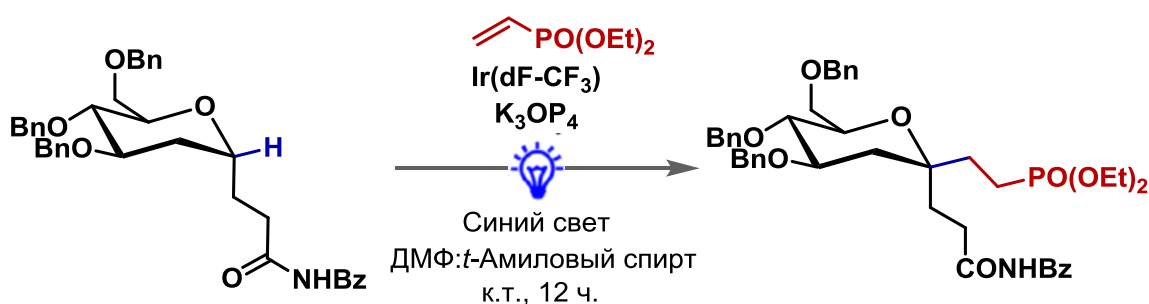


Рисунок 19 – Использование пропиламидной направляющей редокс-активной группы для C-H активации углеводов

Еще одним примером использования редокс-активной направляющей группы является получение алкилированной фруктопиранозы (рисунок 20) [158]. В качестве направляющей группы использовалась метилсульфаматная удаленная группа, способная к одноэлектронному окислению до сульфамильного радикала. Этот радикал абстрагирует атом водорода от C-3 фруктозы посредством 1,6-переноса атома водорода (1,6-НАТ) соответственно, формируя C-3 радикал. Этот C-3 радикал способен присоединяться к сомофилу с образованием новой C-C связи в углеводе. Очевидным недостатком такой направляющей группы, является сложность ее введения и удаления из молекулы после фотореакции. Кроме того, использование было продемонстрировано только на одном субстрате – диацетон-фруктопиранозе.

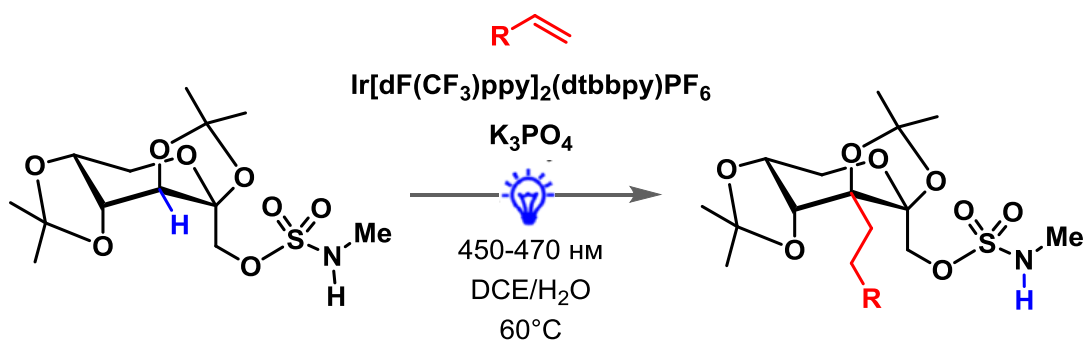


Рисунок 20 – Использование метилсульфаматной направляющей редокс-активной группы для C-H активации углеводов

Более соответствующий концепции направляющих групп и более применимый к различным сахарам метод был предложен группой Ли и заключался в использовании (2-*N*-оксифталимидо)этилена, как редокс-активной направляющей группы (рисунок 21) [159]. Так, восстановленная при помощи фотокатализатора (до анион-радикала) NHPI группа уходит с формированием алкокси-радикала, который с помощью 1,5-НАТ абстрагирует атом водорода сахара из того же положения, в котором прикреплена эта направляющая группа. Таким образом, вводя этиленокси-NHPI группу в гидроксильную группу сахара в определенном положении, можно добиться формирования новой C-C связи именно при этом углероде.

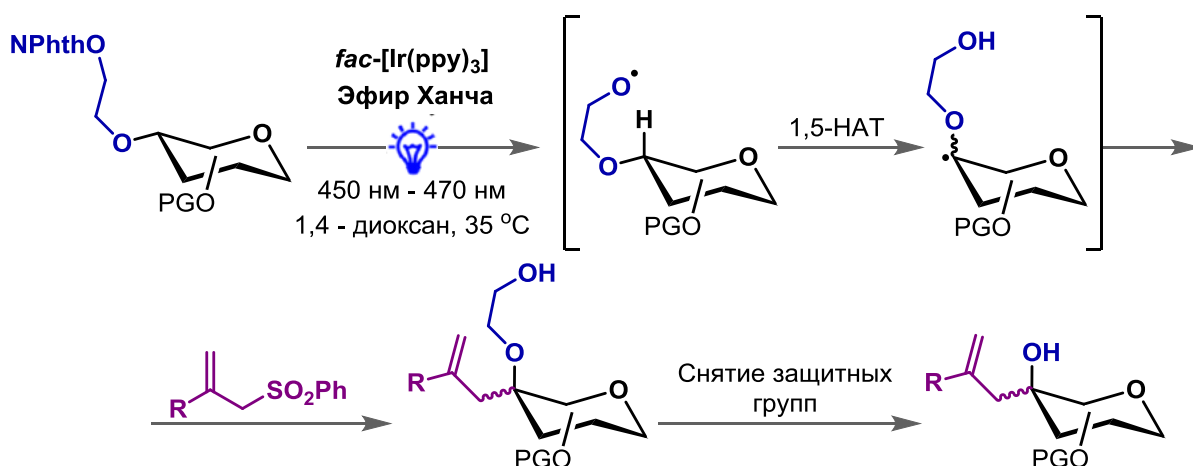


Рисунок 21 – Использование (2-*N*-оксифталимидо)этилена, как направляющей редокс-активной группы для C-H активации углеводов

В целом, можно отметить, что, несмотря на широкое развитие фотокаталитических методов в химии в последнее время, лишь немногие из них были применены для С-С и С-Н модификации сахаров в углеводной части молекулы для создания нетипичных связей и модификации сложных субстратов. В большинстве своем такие методы довольно ограничены в применении, и, чаще всего, пригодны лишь для узкого круга углеводных субстратов. Тем не менее, мягкие условия и разнообразие возможных техник: декарбоксилирование, использование субстрат-специфичных групп, «закрывающих» гидроксилы при помощи водородных связей, а также использование удаленных редокс-активных групп, открывает большие возможности для модификации сложных лабильных углеводов для создания новых активных фармацевтических субстанций.

ГЛАВА 2. Синтез природных фармакологически значимых арилгликозидов семейства куркулигозидов и их неприродных аналогов (результаты и обсуждение)

2.1. Ретросинтетический анализ

Несмотря на многочисленные исследования лекарственной активности куркулигозида А, его использование ограничено его доступностью. *Curculigo orchioides*, растительный источник куркулигозида А, на сегодняшний день находится под угрозой исчезновения [160] 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 [161]. Эти проблемы побудили нас разработать способ получения куркулигозида А с помощью органического синтеза.

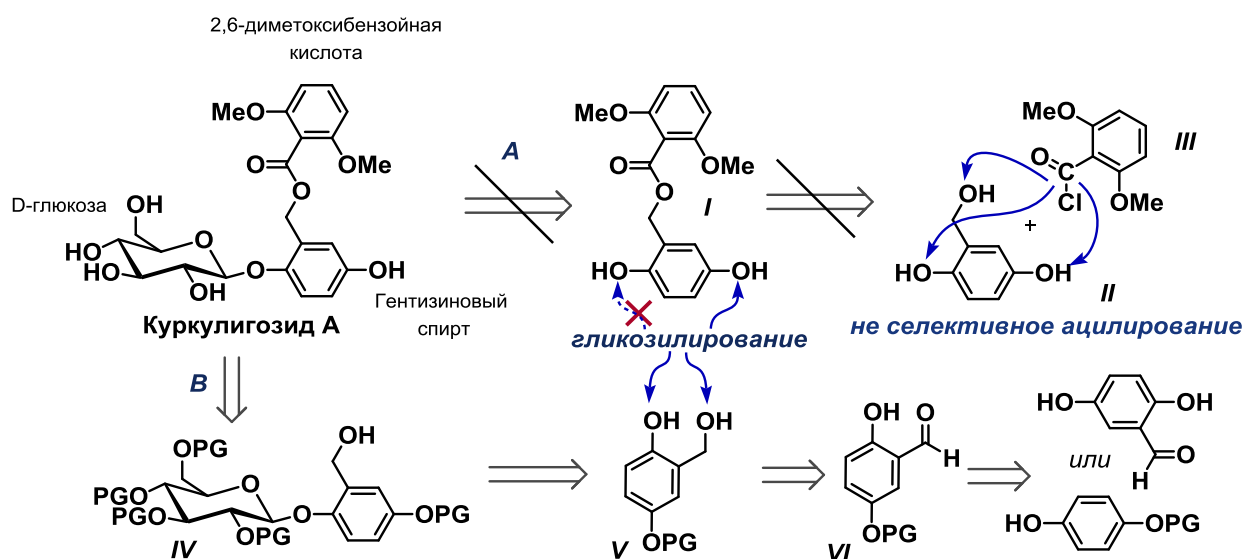


Рисунок 22 – Ретросинтетический анализ куркулигозида А

Куркулигозид А представляет собой низкомолекулярный фенольный гликозид, состоящий из трех частей:

- (1) D-глюкоза, которая посредством β -гликозидной связи присоединена к сложному эфиру;
- (2) гентициновый спирт;

(3) 2,6-диметоксибензойная кислота.

Все эти компоненты по отдельности доступны, однако их сочетание в правильной синтетической последовательности для получения куркулигозида **A** является проблематичным.

Наиболее очевидным способом получения куркулигозида **A** можно предположить гликозилирование агликона **I** (рисунок 22, путь *A*). Однако гликозилирование такого 1,4-дифенола приведет либо к получению изомерного гликозида (по *мета*-ОН группе) [162], либо к быстрому окислению агликона (так, при использовании оксида серебра (I) в реакции гликозилирования, гидрохинон легко окисляется до хинона). Получение куркулигозида **A** возможно только после селективной защиты *мета*-гидроксила в агликоне **I**. При этом, селективный синтез **I** путем этерификации гентизинового спирта **II** активированной 2,6-диметоксибензойной кислотой **III** невозможен из-за сходства всех трех гидроксигрупп в гентизиновом спирте **II**. Для этого оба фенольных гидроксила должны быть защищены, что потребует многих дополнительных шагов с последующим селективным снятием защитных групп.

Путь *B* (рисунок 22) был предложен нашей группой ранее при синтезе эфиров некоторых природных гликозидов [163]. Этот путь подразумевает использование промежуточно защищенного гликозида **IV**, который содержит только одну гидроксильную группу, доступную для этерификации. Гликозид **IV** не может быть получен непосредственно из гентизинового спирта **II** или **V** из-за сходства их фенольных и спиртовых гидроксильных групп в условиях гликозилирования. Однако гликозилирование фенола **VI**, у которого первичная спиртовая группа превращена в альдегидную, будет приводить к образованию только одного гликозида, который затем можно восстановить до спирта **IV** в одну стадию. Таким образом, исходными материалами для синтеза куркулигозида **A** должны быть простые фенольные соединения, которые позволяют легко синтезировать **VI**: 2,5-дигидроксibenзальдегид (гентизиновый 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.

2.2. Использование 1,4-гидрохинона в качестве исходного субстрата

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 [164, 165] (рисунок 23).

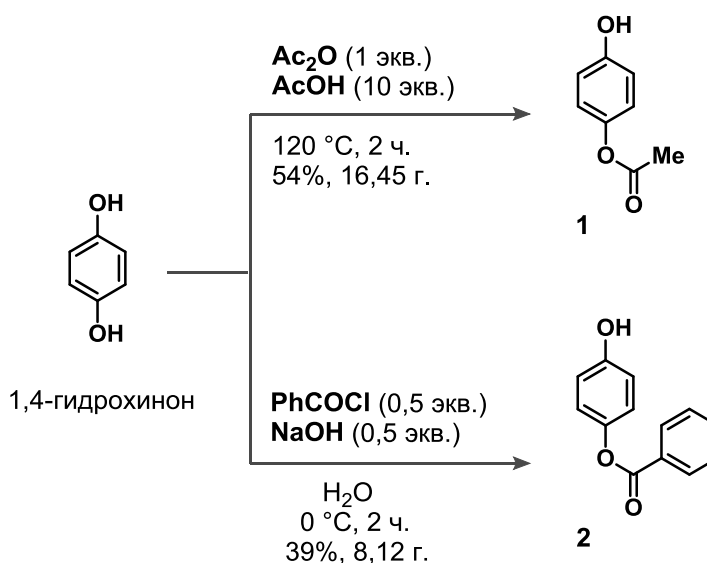
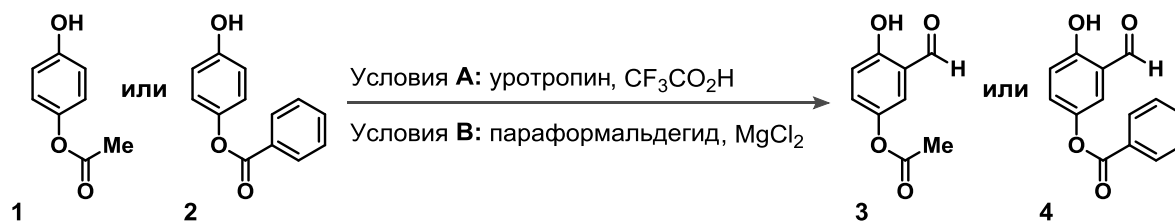


Рисунок 23 – Получение моноацелированных производных 1,4-гидрохинона **1** и **2**

Таблица 1 – Варьирование условий в реакции формилирования моноацилированных производных гидрохинона



	Исходн. фенол	Условия	Эквив. уротропина	T, °C	Растворитель	Время реакции, ч	Продукт (выход, %) ^a
1.	1	A	1	50	$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	5	3 (29%)
2.	1	A	1	50	$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	17	3 (19%) ^b
3.	1	A	1	90	$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	2	3 (24%)
4.	1	A	1	90	$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	2	3 (18%) ^b
5.	1	A	1	90	$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	2	3 (13%)
6.	1	A	1.5	90	$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	2	3 (23%)
7.	1	A	1.5	110	$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	2	3 (21%)
8.	1	A	2	90	$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	1.5	3 (23%)
9.	1	A	3	90	$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	2	3 (24%)
10.	1	A	4	50	$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	5	3 (26%)
11.	1	A	4	70	$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	5	3 (28%)
12.	2	A	8	65	$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	6	4 (42%)
13.	2	A	8	65	$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	10	4 (22%) ^b
14.	2	A	8	75	$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	7	4 (44%)
15.	2	A	8	75	$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	7	4 (28%) ^b
16.	2	A	8	90	$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	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_3CN	12	3 (23%)
22.	1	B	-	80	CH_3CN	12	3 (25%) ^b
23.	1	B	-	90	CH_3CN	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_2Cl_2	7	4 (15%)
27.	2	B	-	80	CH_3CN	7	4 (27%)

^a Препаративный выход, после колоночной хроматографии. Реакция проводилась в масштабе 0,1 г исходного вещества

^b Реакция проводилась на 5 г исходного вещества

^c AlCl_3 использовался вместо MgCl_2

Мы предварительно опробовали различные методы формилирования субстратов **1** и **2** [166, 167, 168, 169, 170, 171] и нашли только два наиболее подходящих: формилирование с использованием уротропина в трифторуксусной кислоте (таблица 1, условия *A*, метод Даффа [172]) и использование параформальдегида и $MgCl_2$ (таблица 1, условия *B* [167]). 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.

В попытках получить лучшие результаты мы варьировали температуру и время реакции, количество эквивалентов формилирующего агента, а также растворители (для варианта *B*). 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 *A* 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 *A* давала 44% альдегида **4** (строка 15), который, однако, уменьшался до 28% в реакции в масштабе 5 г (строка 16). Условия *B* неожиданно дали еще худшие результаты, давая более низкие выходы желаемых альдегидов **3** или **4**, несмотря на любые изменения условий реакции (таблица 1, строки 17-27).

2.3. Использование 2,5-дигидроксibenзальдегида в качестве исходного субстрата

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 (гентизинового) альдегида **5**, который коммерчески доступен, хотя и несколько дороже гидрохинона. Для этого необходимо избирательно защитить одну гидроксильную группу в соединении **5**. Оказалось, что этого можно достичь благодаря различной реакционной способности ОН-групп. Водородная связь между карбонильной группой и соседним гидроксилom 2-ОН может препятствовать ацилированию. Кроме того, гидроксигруппа в *мета*-положении к альдегидной группе более электрофильна 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-*O*-ацетилированного изомера, и основным продуктом являлся целевой моноацетат **3**, а основным побочным продуктом было диацетилированное производное **3a**.

Известные методики с использованием триэтиламина (Et_3N) и ДМАП (таблица 2, строка 1) или чистого Ac_2O [172] (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%). Сакахура и др. [173] 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).

Таблица 2 – Подбор условий реакции ацетилирования альдегида **7**^a



№	Растворитель	Основание (экв.)	Эквив. Ac ₂ O	Время реакции, ч	Выход реакции ^b 3 / 3a , %
1	CH ₂ Cl ₂	Et ₃ N (1.2) ДМАП (0.1)	1.20	2.0	0 / 100
2 ^{g, d}	—	—	19.7	24	0 / 68
3	CH ₂ Cl ₂	Et ₃ N (2)	4.00	24	— / —
4 ^g	CH ₂ Cl ₂ ^e	Et ₃ N (2)	4.00	24	— / —
5	EtOAc	Et ₃ N (2)	4.00	24	— / —
6 ^g	EtOAc ^f	Et ₃ N (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 ₂ Cl ₂	ДМАП (0.005)	1.45	1.0	80 / 20
11	TFE	ДМАП (0.015)	2.90	24.0	— / —
12	PhMe (10.35 mM)	ДМАП (0.005)	1.45	4	99 / 0
13	PhMe (72.4 mM)	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 Ac₂O и добавляли в реакционную массу с веществом **5** (10 мг, 72.4 ммоль, 1 эквив.). Реакция перемешивалась при комнатной температуре (20–25 °С) 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 °С;

^f 70 °С;

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

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

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.

2.4. Гликозилирование и восстановление

Гликозилирование полученных фенолов **3** и **4** приводит к глюкозидам **7** и **6**, соответственно (рисунок 24). Гликозид **7** может быть непосредственно использован на следующих этапах, тогда как соединение **6** 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 [174] с последующим ацетилированием промежуточного соединения **6a** с получением гликозида **7**.

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

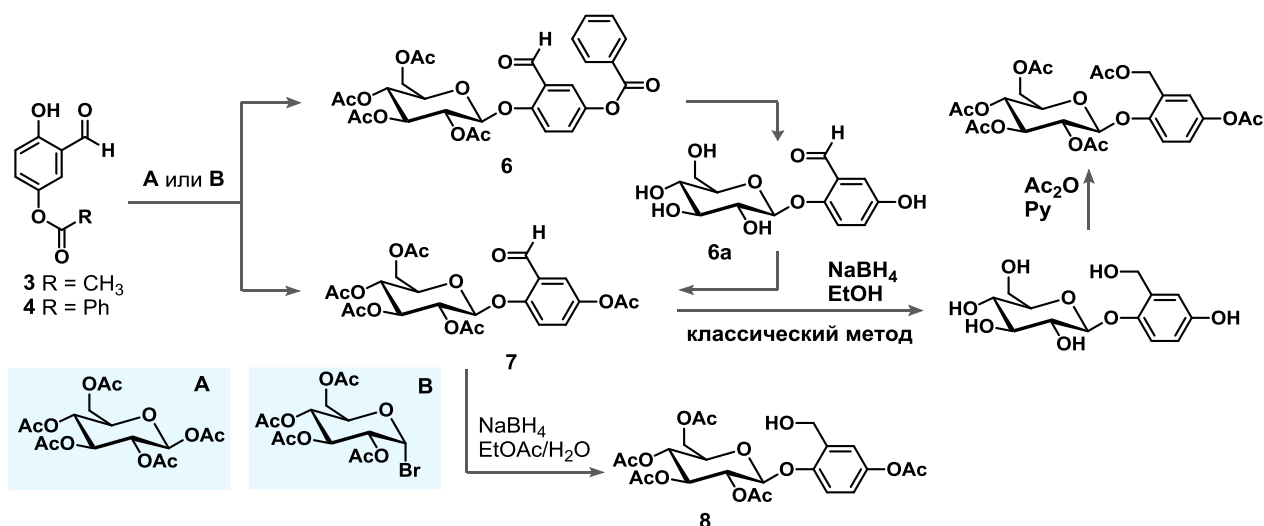


Рисунок 24 – Получение промежуточного соединения

Таблица 3 – Подбор условий для реакции гликозилирования

№	Исходный гликозид	Донор	Растворитель	Промотор	Время реакции, ч	Продукт	Выход, %
1	3	A	CH ₂ Cl ₂	BF ₃ ·Et ₂ O	24	7	0
2	3	B	H ₂ O/CH ₂ Cl ₂	K ₂ CO ₃	4	7	0
3	3	B	H ₂ O/Ацетон	KOH(1.1)	12	7	34
4	3	B	Хинолин	Ag ₂ O	1	7	57
5	3	B	Хинолин	Ag ₂ O	2	7	65
6	3	B	Хинолин	Ag ₂ O	3	7	65
7	4	B	Хинолин	Ag ₂ O	2	6	65

К нашему удивлению, гликозилирование фенола **3** β -пентаацетатом глюкозы **A** с использованием BF₃·Et₂O в качестве промотора [175] не дало даже следов гликозида **7** (таблица 3, строка 1). Другие промоторы, например, TfOH и ее соли [176] 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 Ag₂O [175]. 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 (δ_{H1} 5,14 м.д, $J_{H1-H2} = 7,3$ Гц), в то время как α -гликозид (характерная константа спин-спинового взаимодействия J_{H1-H2} для α -гликозидов находится в диапазоне 3-4 Гц [177]) 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 [178] привело к одновременному дезацетиливанию углеводного фрагмента с образованием полностью незащищенного гликозида. Дальнейшее его ацетилирование привело бы к получению полностью ацетил-защищенного продукта, с которым в дальнейшем не представлялось бы возможным проводить последующие реакции.

Недавно, нашей научной группой было предложено использование борогидрида натрия в двухфазной системе $H_2O/CHCl_3$ для более мягкого восстановления альдегидных групп, с помощью катализатора фазного

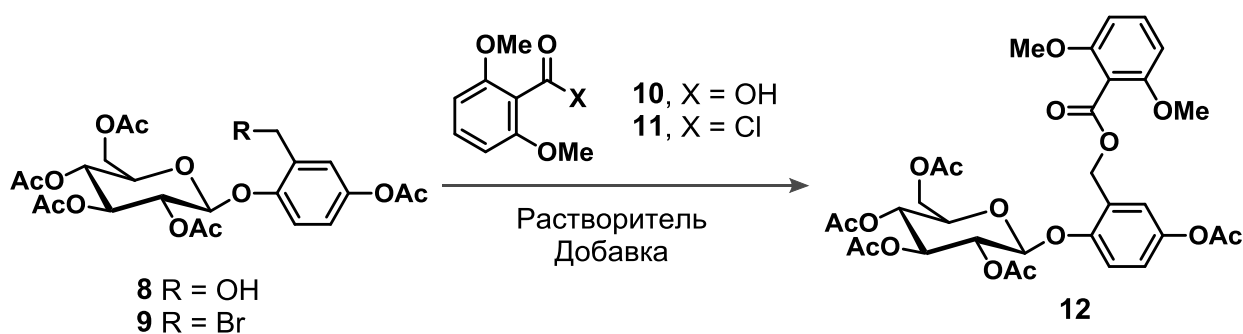
переноса [179]. В двухфазном растворе борогидрид натрия растворяется в водной фазе и воздействует только на альдегидную группу соединения **7**, растворенного в органической фазе, тогда как ацетильные сложноэфирные группы остаются нетронутыми, несмотря на довольно сильноосновную среду. При проведении 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.

2.5. Реакция ацилирования

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 [180, 181]. К сожалению, ацилирование гликозида **8** ацилхлоридом **11** (таблица 4, 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 ДМАП, также оказалась безуспешной (таблица 4, строка 5). По-видимому, две метоксигруппы в *орто*-положении 2,6-диметоксибензойной кислоты препятствуют образованию комплекса ацила с промотором и дальнейшей реакции.

Для решения проблемы доступности реакционноспособной частицы мы заменили ОН-группу в гликозиде **8** на бром по реакции Аппеля [182, 183] с использованием трифенилфосфина и тетрабромметана с получением бромида **9** с количественным выходом. Полученный бромид **9** оказался способен реагировать по Вильямсону [184] 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 последующей конденсации с кислотой без выделения промежуточного бромида **9** не повлияло на выход, что сделало проведение реакции еще более эффективным.

Таблица 4 – Подбор условий получения **12**



	Исходный гликозид	Ацильный донор	Растворитель	Добавка	Время реакции, ч	12 Выход, %
1	8	11	PhMe	Пиридин	5	0
2	8	11	CH ₂ Cl ₂	Пиридин	5	0
3	8	11	Et ₃ N	Пиридин	5	0
4	8	11	ДМФА	Пиридин	5	0
5	8	10	CH ₂ Cl ₂	ДЦК, ДМАП	24	6
6	9	10	ДМФА	K ₂ CO ₃	13	90

2.6. Реакция деацетилирования

Завершающим этапом синтеза является снятие защитных ацетильных групп в соединении **12**. Классическим способом деацетилирования в химии углеводов является использование метилата натрия в метаноле (метод Земплена [185]), 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 деацетилирования было бы использование более мягких кислых условий подобно методу Байрамовой (см. главу 1.3, рисунок 6). Недавно в нашей научной группе был предложен метод, позволяющий проводить реакцию деацетилирования углеводов в еще более мягких условиях [186]. Для этого мы использовали вместо газообразного HCl водный раствор соляной кислоты 36%, что значительно упрощает использование методики и открывает возможности для масштабирования реакции деацетилирования. 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%).

2.7. Синтез куркулигозида А с увеличенной загрузкой

Имея подобранные условия, мы провели синтез куркулигозида А с увеличенными загрузками (рисунок 25). Региоселективное ацетилирование альдегида **5** (10 г, 72 моль) уксусным ангидридом в толуоле и 1% мольн. ДМАП после упаривании 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 Ag₂O 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 **A** в виде белых кристаллов с выходом 87% (2,23 г). Суммарный выход за 6 стадий составил 25% [187].

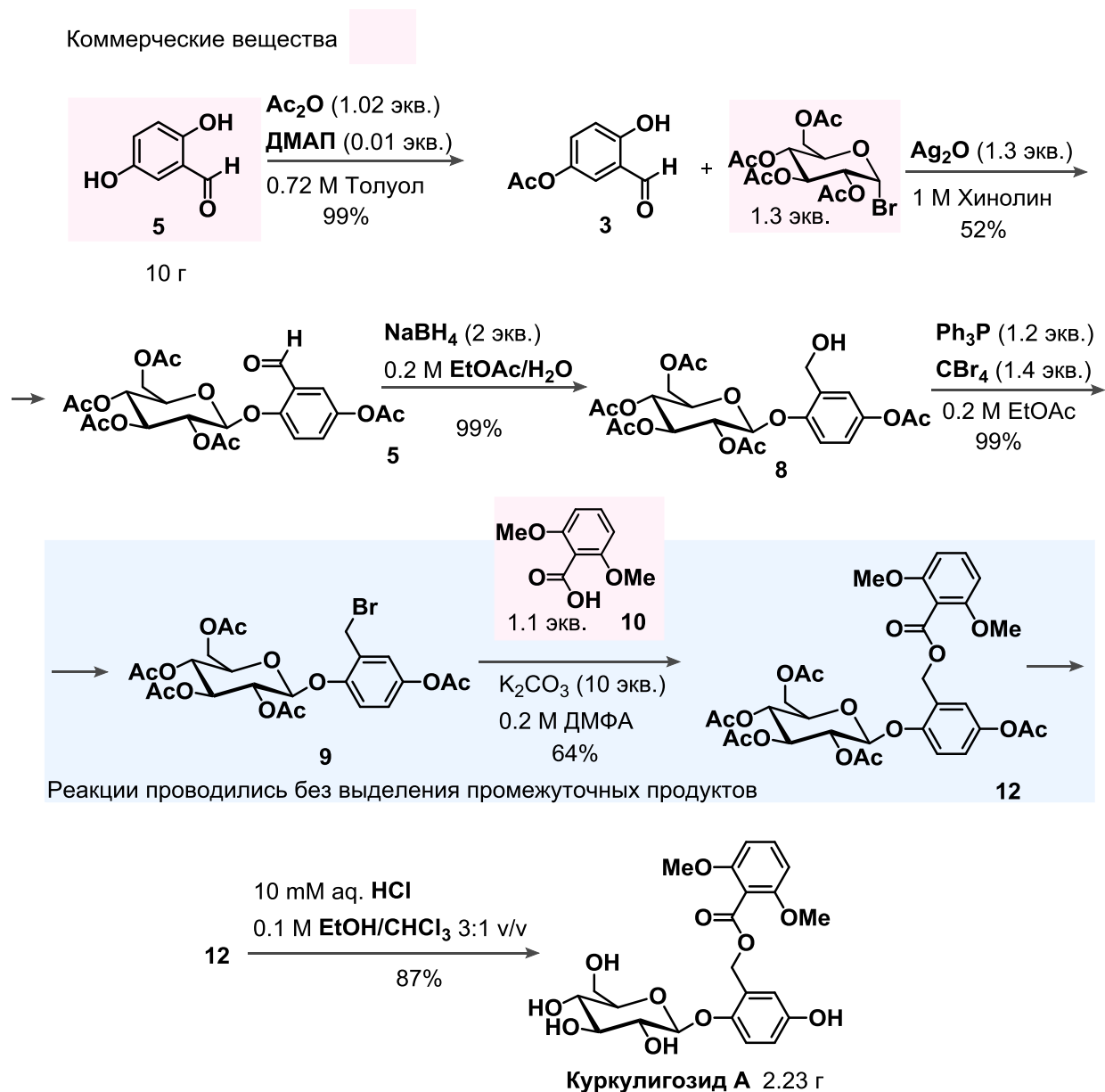


Рисунок 25 – Синтез куркулигозида **A** с увеличенной загрузкой в оптимизированных условиях.

Следует отметить, что в литературе известны методы выделения куркулигозида **A** 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 [188]. Таким образом, в сравнении с выделением куркулигозида А из природного сырья (рисунок 26), разработанный нами синтез имеет преимущества:

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

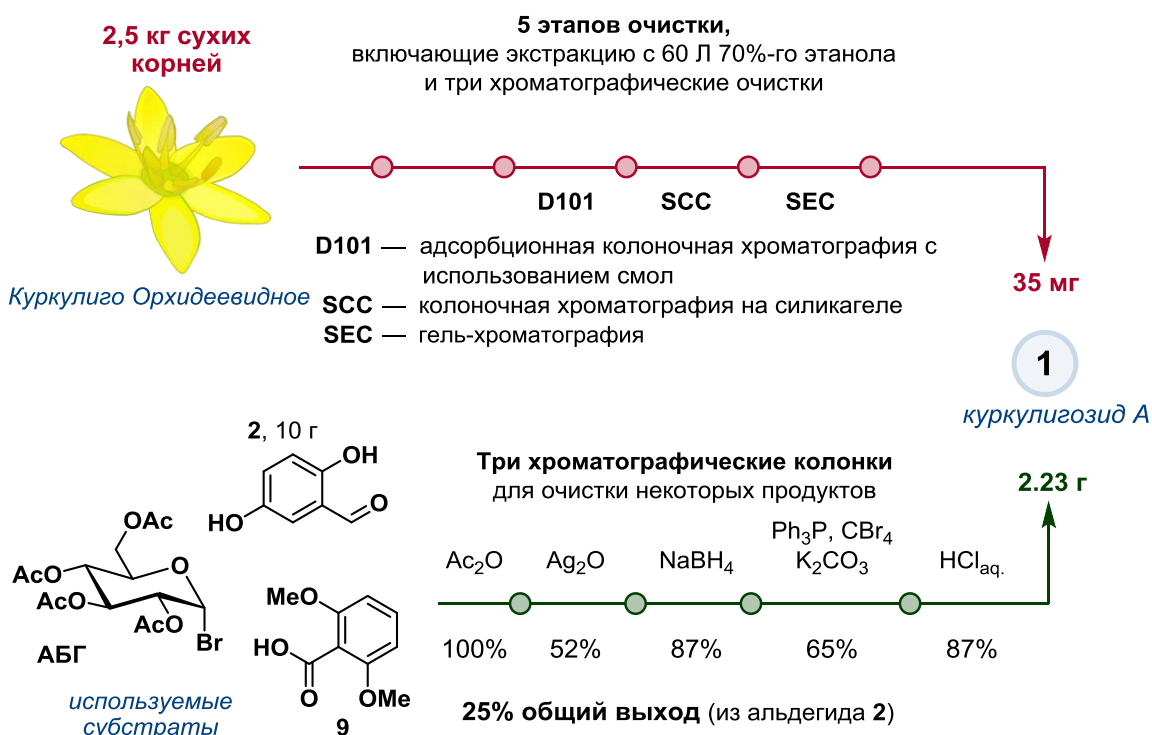


Рисунок 26 – Сравнение с выделением из природного сырья

2.8. Синтез куркулигозида G

На рисунке 27 представлен первый синтез куркулигозида G. Его молекула имеет структурное сходство с куркулигозидом А, однако отличается от него отсутствием гидроксильной группы в *para*-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 95%, 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** деацетилювали в подобранных мягких кислотно-катализируемых условиях с получением куркулигозида G (**18**) с выходом реакции в 75%. Общий выход синтеза на 5 стадий составил 58%.

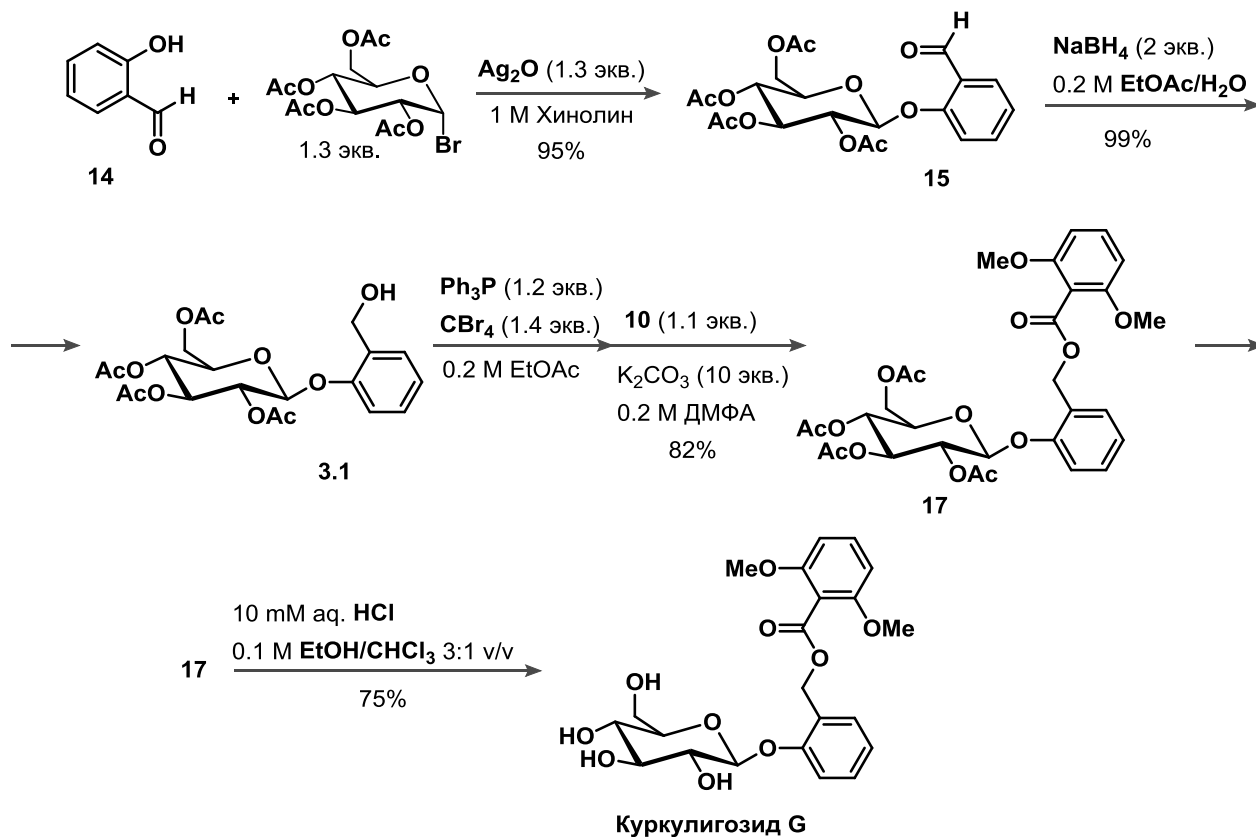


Рисунок 27 – Синтез куркулигозида G

2.9. Синтез куркулигозида В и структурно аналогичных молекул

Предложенная нами схема синтеза может быть применена и для получения других соединений семейства куркулигозидов. Так, отличием куркулигозида В от куркулигозидов А и Г 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 A β 42, способного образовывать амилоидные бляшки по прионному механизму, которые, как считается, напрямую связаны с развитием болезни Альцгеймера [33]. При этом, оказалось, что подавление агрегации бета-амилоидов куркулигозидом В почти на два порядка сильнее, чем куркулигозидом А [34]. 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 28).

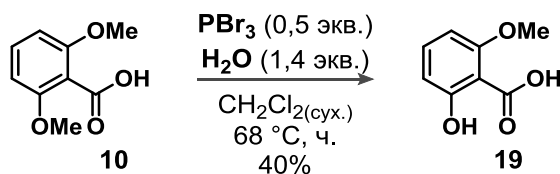


Рисунок 28 – Получение 2-метокси-6-гидроксибензойной кислоты **19**

Полученный продукт **19** использовался для получения куркулигозида В и его структурного аналога **23** (рисунок 29). 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.

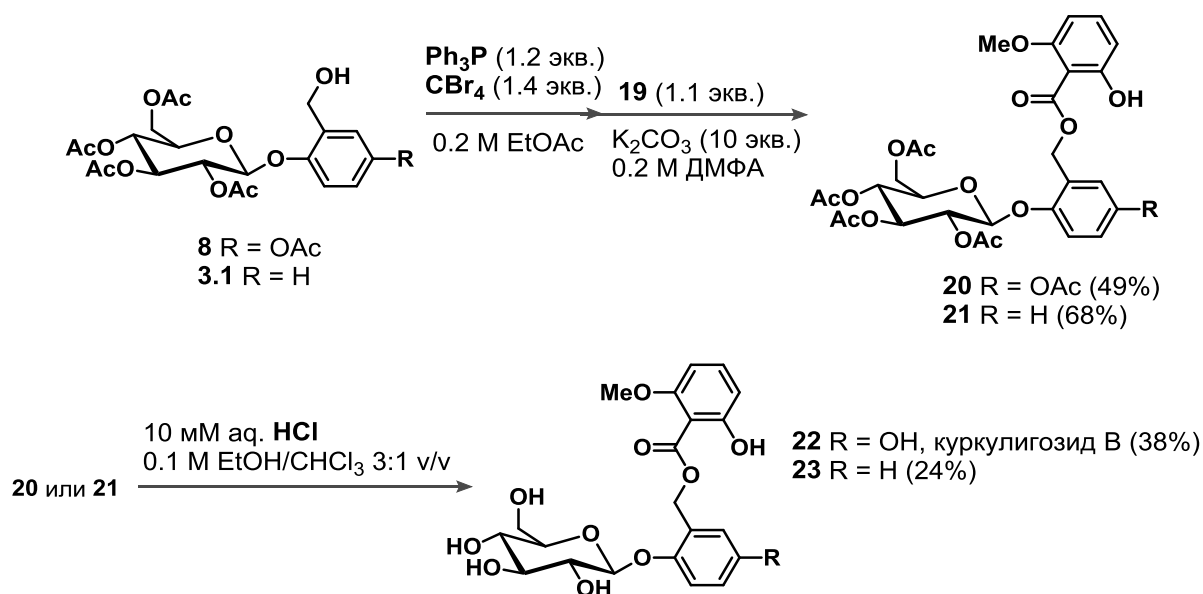


Рисунок 29 – Получение куркулигозида В и его аналога - гликозида **23**

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.

2.10. Исследование биологической активности куркулигозида А

В качестве тестовой клеточной линии для оценки цитотоксичности и биологической активности гликозида куркулигозида А использовали нормальные фибробласты (линия 3T3L1). Клетки предварительно выращивали в среде DMEM/F12 (Gibco, USA) с добавкой GlutaMAX (cell supplement #35050061, Gibco, USA), 10% сыворотки ((FBS), One Shot™ format, Brazil, Thermo Fisher Scientific, Бразилия) и антибиотика (penicillin/streptomycin mixture, Paneco, Russia). Фибробласты выводили в фазу стабильного роста и после 2 пассажей использовали в тестировании. За 24 часа перед тестом гликозида куркулигозида А помещали по 5000 клеток в лунки 96-планшета и инкубировали 24 часа в инкубаторе при 37 °C в среде 5% углекислого газа. Далее гликозид куркулигозид А вносили в лунки с клетками и методом серийных разведений получали диапазон финальных концентраций 1000 ± 4 мкг/мл. Далее клетки инкубировали в течение 24 часов при 37 °C в среде 5% углекислого газа. Для учета результатов проводили определение уровня жизнеспособных клеток по оценке уровня редуктазной активности в МТТ тесте, который заключается в определении митохондриальной активности клеток.

Результаты определения уровня жизнеспособности фибробластов показали, что гликозид куркулигозид А не проявил цитотоксических и цитостатических свойств в изученном диапазоне концентраций (рисунок 30). Статистически значимых отклонений от параметров роста и жизнеспособности клеток после воздействия от показателей контрольной группы не установлено. Гликозид куркулигозид А безопасен для клеток, не вызывает морфологических изменений, при этом не оказывает значимого стимулирующего действия на рост клеток.

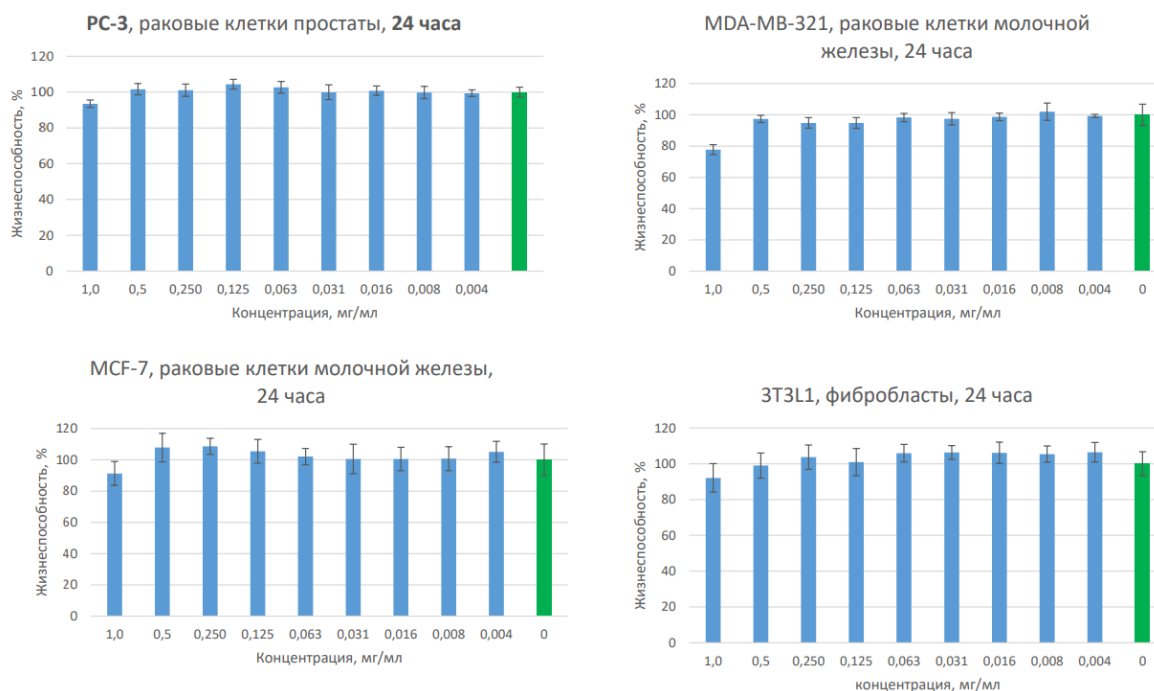


Рисунок 30 – Биологическая активность куркулигозида А.

2.11. Фоторедокс C-H модификация углеводов

Получение углеводов, содержащих в своем скелете нетипичные C-C связи – это нетривиальная задача, решение которой, может предоставить фоторедокс-катализ. В литературном обзоре (1.4.2, рисунки 15-21) были рассмотрены методы C-H 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 [189] (рисунок 31). 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 [190]), 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 (акцептору радикалов), 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) [191].

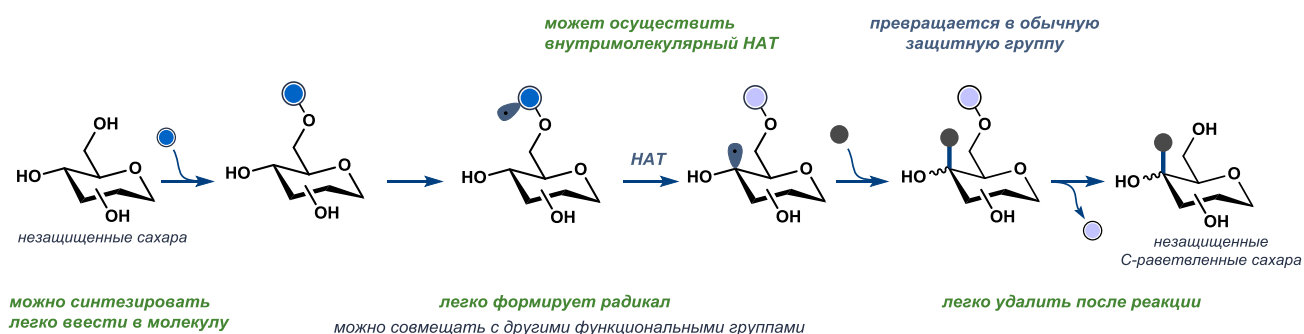


Рисунок 31 – Концепция использования (йодометил)диизопропилсилильной группы в фоторедокс превращениях углеводов

Синтез (йодометил)диизопропилхлорсилильной группы осуществляли, руководствуясь известными методиками [192], однако в нашем случае удалось получить больший выход желаемого хлорпроизводного **24** [193], готового для введения в углевод (95%, в то время как в [197] 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, примесь петролейного эфира в реагенте никак не мешал проведению дальнейших реакций.

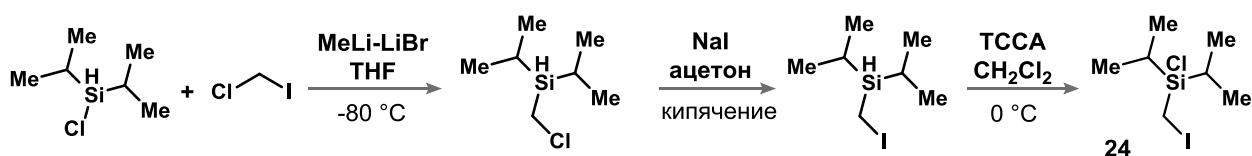


Рисунок 32 – Синтез хлорида диизопропилиодметиленсилана **24**

Действительно оказалось, что введение синтезированного нами силилхлорида **24** в незащищенные углеводы осуществляется так же легко, как и любых других объемных силильных групп [194]. В результате нами было получено несколько производных **25-32**, включая производное куркулигозида **G 32**, с хорошими выходами.

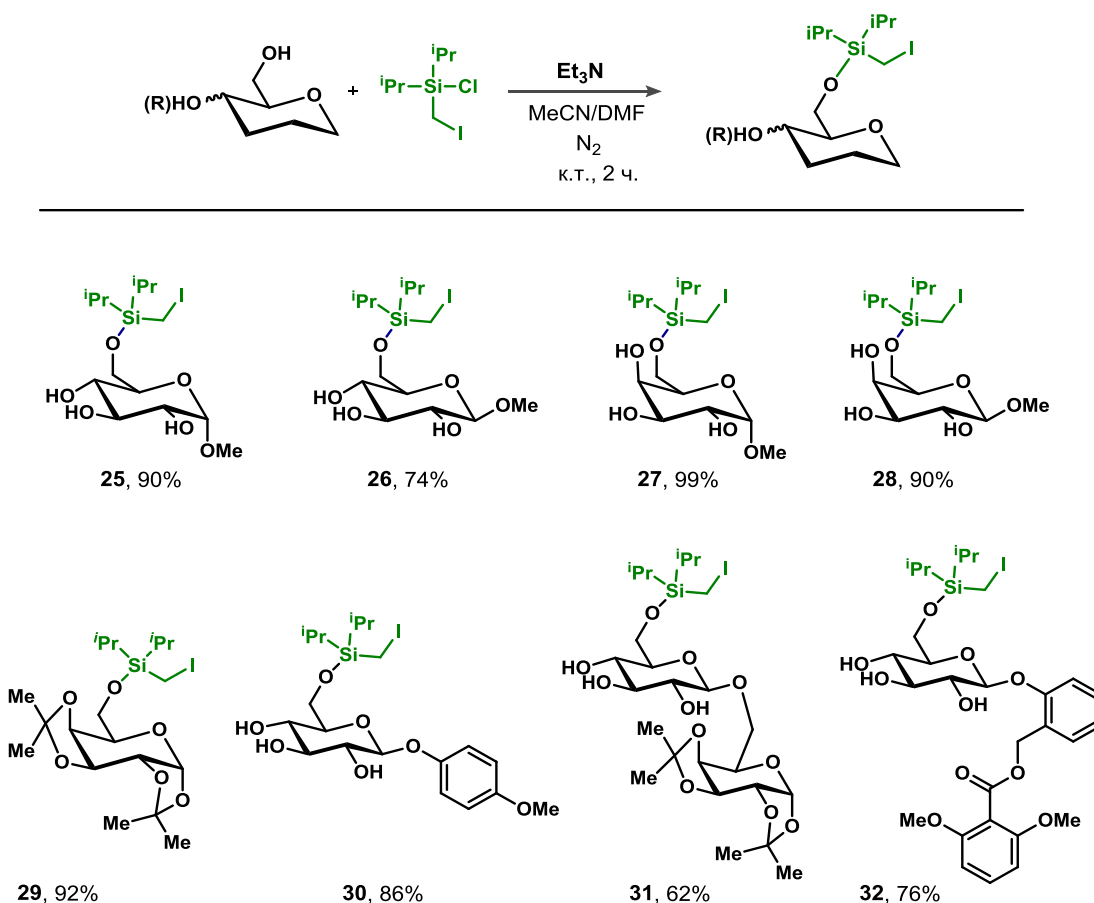
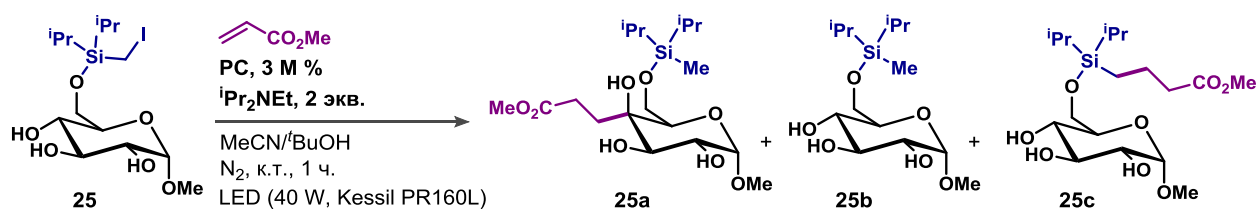


Рисунок 33 – Введение (йодометил)диизопропилсилильной группы в углеводы

Пользуясь разработанной схемой, мы проводили поиск оптимальных условий реакции с использованием метил- α -D-глюкозида **25** (рисунок 33). К счастью, наши ожидания оправдались, и действительно, в реакции с метилакрилатным сомофилом был получен C-4 функционализированный продукт типа Гизе [195] **25a** с высокой региоселективностью. Продуктов C-алкилирования в других положениях сахара не наблюдалось. Конечно, избежать образования побочных продуктов не удалось (рисунок 34). Так, при восстановительном дегалогенировании субстрата получался продукт **25b**, а в результате преждевременного присоединения сомофила к промежуточному α -силильному C-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 [196, 197], бис(катехолато)бората [198], формиата [199, 200], димарганцевого декакарбонила [201, 202], а также карбоксилата [203], фосфора [204] или борсодержащих [205] 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 C4-функционализированный продукт **25a** с достаточно высоким выходом 72% (рисунок 34, 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%

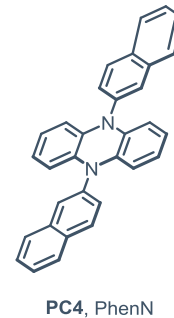
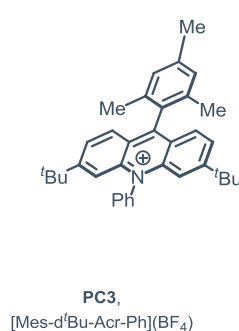
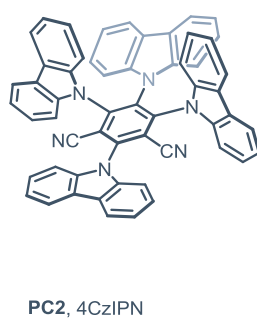
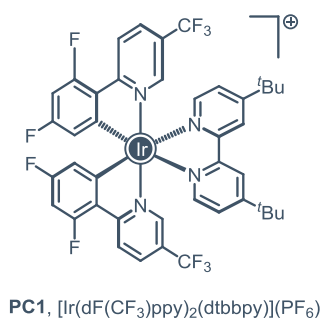


Рисунок 34 – Подбор условий проведения фотохимической C-H активации углеводов

В результате подбора условий для проведения реакции, наилучшим вариантом оказалось использование фотокатализатора на основе иридия $[\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})](\text{PF}_6)$ (**PC1**), при облучении светодиодами 440 нм, N,N -диизопропилэтиламина ($i\text{Pr}_2\text{NEt}$) 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 34, 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 34, 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 34, строки 4 и 5).

Использование ацетонитрила в качестве единственного растворителя, приводило к незначительному ухудшению выхода реакции, как и изменение концентрации субстратов (рисунок 34, строки 2 и 3).

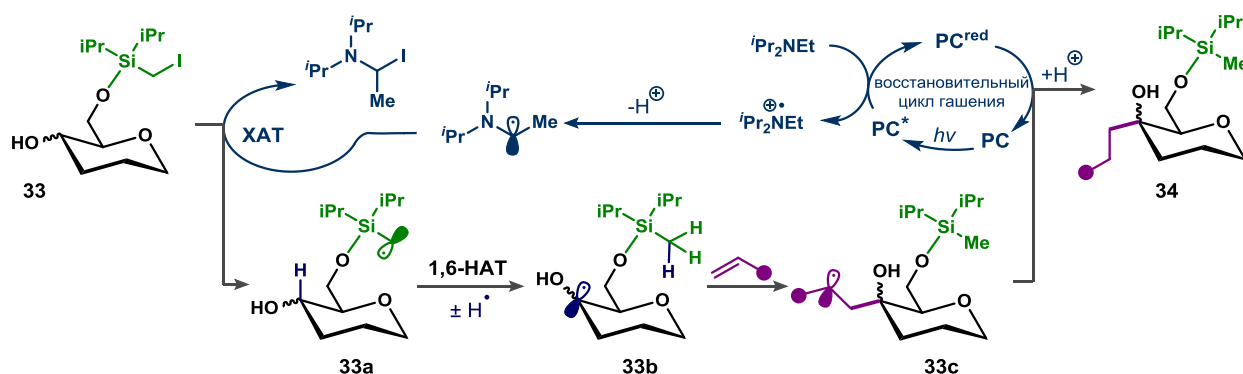


Рисунок 35 – Предполагаемый механизм реакции

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 ($i\text{Pr}_2\text{NEt}$)

посредством одноэлектронного переноса. Далее, ${}^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ депротонируется в CH_2 этильной группе, превращаясь в α -амино-С-центрированный радикал, и далее выступает в качестве активного агента ХАТ (трансфера атома галогена) [206], который отщепляет атом йода от углеводного субстрата **33**, превращая его в α -силильный С-радикал (**33a**). 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 36). Деактивированный субстрат (**35**) не участвовал в реакции, и следов возможного продукта **39**, образующегося из **35** не наблюдалось, что подтверждает внутримолекулярный характер региоопределяющего этапа НАТ.

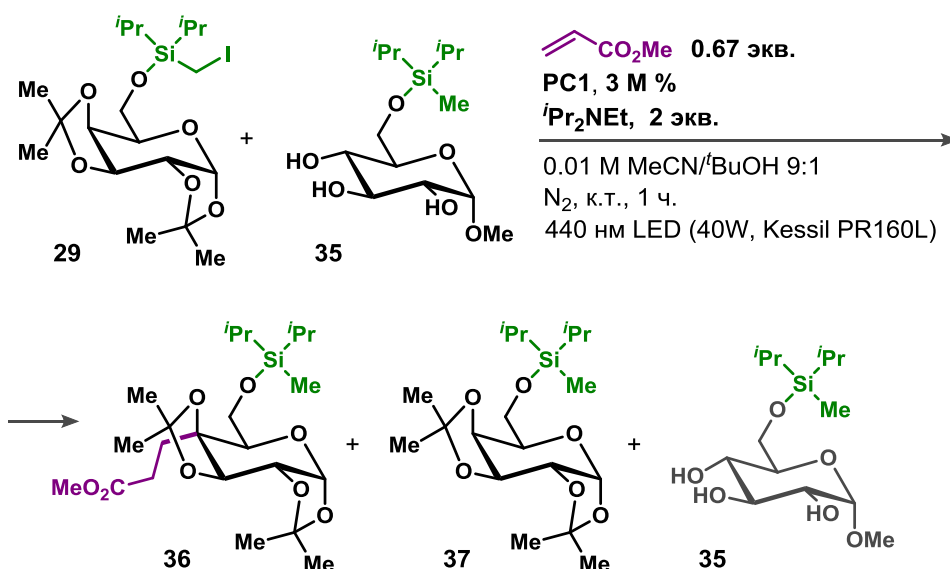


Рисунок 36 – Проверка возможности конкурирующего межмолекулярный пути

Все синтезированные нами субстраты (рисунок 33), содержащие (йодометил)диизопропилсилильную редокс-активную направляющую группу, были введены в фотореакцию в найденных условиях (рисунок 37). При проведении фотокаталитических реакций, с α - и β - конфигурированными метил-D-глюкозидами **25** и **26** (рисунок 37) и метил-D-галактозидами **27** и **28**, ни C1-, ни C4-конфигурация углеводов практически не повлияли на выходы (~70%) продуктов реакций **39-41**. Однако, к нашему удивлению, была обнаружена неожиданная закономерность в C4-стереоселективности. Как глюко- (**25**), так и галакто-конфигурированные (**27**) α -гликозидные субстраты дали единственный продукт, галакто-конфигурированный продукт **39** с полной C4-стереоселективностью (Gal/Glc 1:0), чего нельзя сказать о β -гликозидных аналогах **26** и **28**. В случае β -конфигурированных аналогов, 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.

Следует особо подчеркнуть, что синтезированный нами куркулигозид **G** был использован в этой реакции, что привело к получению аддукта **45**, что подчеркивает применимость предложенного нами фоторедокс метода даже для таких сложных лабильных природных соединений.

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 фоторедокс 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.

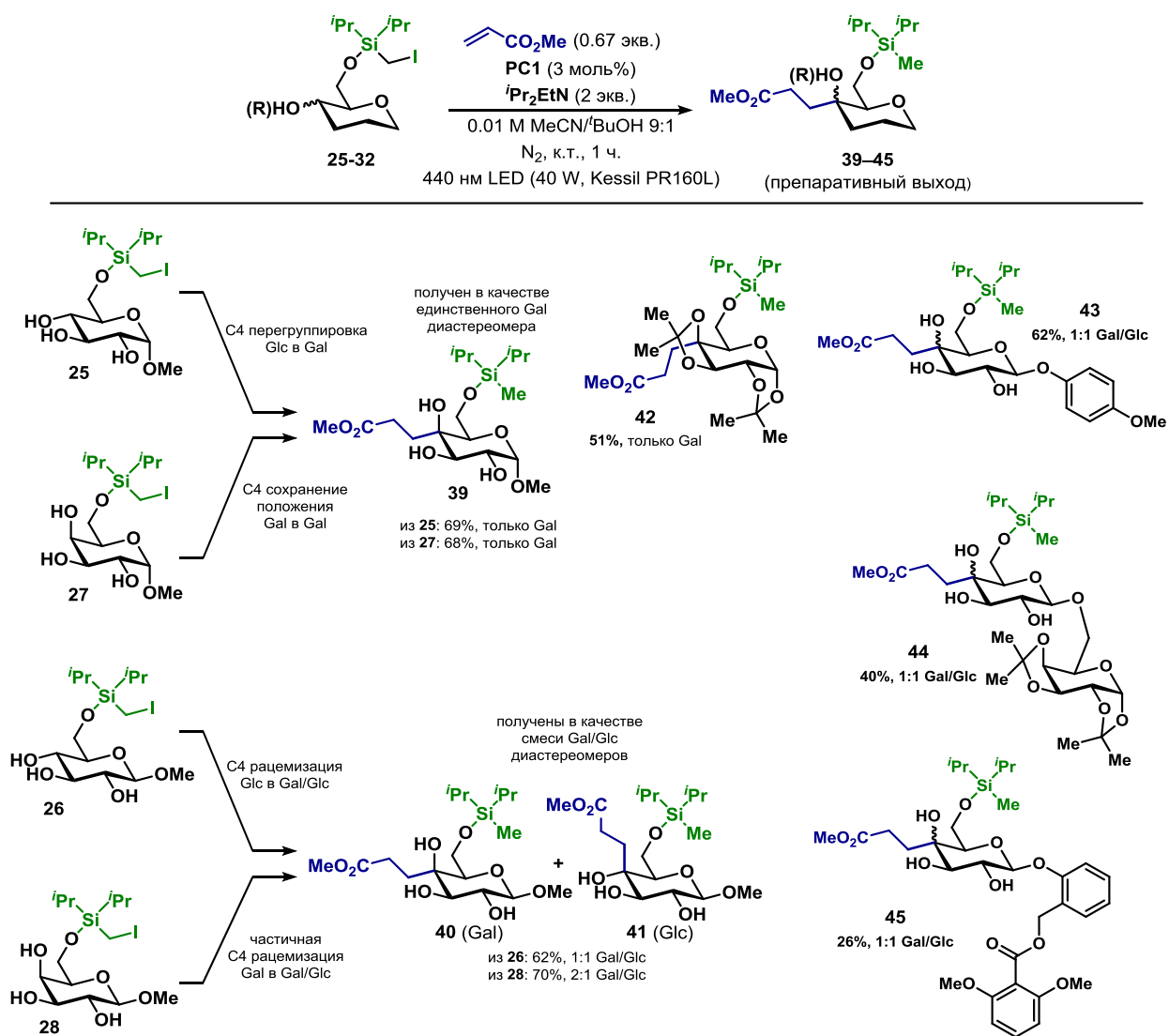


Рисунок 37 – Получение С-4 алкилированных углеводов

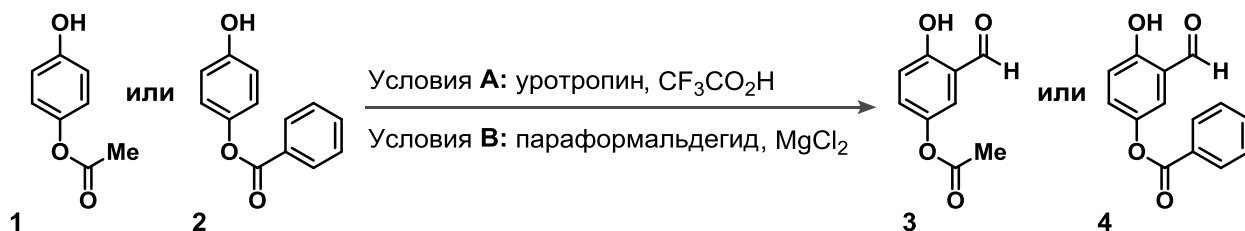
ГЛАВА 3. Экспериментальная часть

3.1. Основная информация

Реакции проводили с использованием коммерческих реагентов (Aldrich, Acros Organics, Fluka). Растворители очищали и сушили (при необходимости) по стандартным методикам. CH_2Cl_2 очищали перегонкой над P_2O_5 с последующей перегонкой над CaH_2 и выдерживали над молекулярными ситами (МС) $4\text{\AA}$ в атмосфере аргона. Метанол очищали перегонкой над $\text{Mg}(\text{OMe})_2$ и выдерживали над МС $3\text{\AA}$ в атмосфере аргона. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле 60 (40–63 мкм и 63–200 мкм, Machery-Nagel). Тонкослойную хроматографию проводили на пластинках с силикагелем 60 с УФ-индикатором (DC-fertigfolien ALUGRAM Xtra SIL G/UV₂₅₄, Machery Nagel). Пятна соединений визуализировались под УФ-светом (254 нм) и при нагревании пластин (около 300 °С) после погружения в 5% раствор ортофосфорной кислоты в метаноле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на приборе Bruker AV-400 (400.13 и 101 МГц для ^1H и ^{13}C , соответственно). Химические сдвиги ЯМР ^1H приведены относительно сигнала остаточного CHCl_3 (7,26 м.д.) и центральной линии CHD_2OD (3,31 м.д.). Химические сдвиги ЯМР ^{13}C измеряли относительно центральной линии CDCl_3 (77,00 м.д.) и CD_3OD (49,00 м.д.). Отнесение сигналов в спектрах ЯМР осуществляли с помощью 2D-спектроскопии (эксперименты COSY, HSQC и HMBC). Масс-спектры высокого разрешения (ионизация электрораспылением (ESI), HRMS) записывали в режиме положительных ионов на масс-спектрометре Bruker micrOTOF II, раствор 2×10^{-5} М в ацетонитриле. Оптическое вращение измеряли с помощью автоматического цифрового поляриметра JASCO P-2000 (Япония) и автоматического цифрового поляриметра Nanon P850 Pro (Китай). ИК-спектры записывали на инфракрасном Фурье-спектрофотометре IRAffinity-1S SHIMADZU (ATR Crystal: Diamond 45°, активная площадь: диаметр 1,8 мм). Данные ВЭЖХ записывали на высокоэффективном жидкостном хроматографе EX1800 серии SkyHan (колонка 15 мм) PDA.

3.2. Оптимизация реакций (к таблицам 1 и 2)

3.2.1. Реакция формилирования (Таблица 1)



Условия **A**:

Моноацилированный гидрохинон **1** или **2** (1 экв.) и уротропин (см. таблицу 1, опыт 1–16) сушили в вакууме (~1–4 мбар, 1,5 ч) и продували аргоном. Добавляли трифторуксусную кислоту (10 экв.) и реакционную смесь нагревали до температуры и времени, указанных в таблице 1. Реакционную массу охлаждали до комнатной температуры, добавляли водный 12%-ный раствор HCl и перемешивали в течение 20 мин. Затем pH доводили до 7 добавлением насыщенного водного раствора NaHCO_3 , экстрагировали EtOAc ($3 \times 1,5$ объема реакционной массы) и органическую фазу промывали насыщенным раствором NaCl ($3 \times$ объем реакционной массы, мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток (содержащий **3** или **4**) очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан/ EtOAc 5:1), выход рассчитывали по массе полученного очищенного альдегида.

Условия **B**:

MgCl_2 сушили в вакууме при высокой температуре (~2–4 мбар, 300 °C, 1,5 ч). Так же, отдельно исходный фенол (**1** или **2**) и параформальдегид сушили под вакуумом (~2–4 мбар, 1,5 ч). Соединения добавляли в основную колбу в инертной атмосфере (аргон). Все соединения растворяли в различных растворителях (таблица 1), а затем к реакционной массе по каплям добавляли триэтиламин. После кипячения с обратным холодильником, когда реакционная масса стала представлять собой прозрачный желтый раствор,

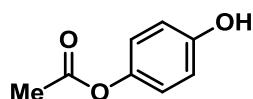
перекристаллизовывали из кипящего толуола и декантировали со слоя воды (осторожно, раствор горячий!) с получением вещества в виде коричневых игловидных кристаллов. Выход 61,2% (13,55 г). Спектроскопические данные хорошо согласуются с литературными [207].

$R_f = 0,30$ (Толуол/MeOH 9:1).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 5.08 (1H, s, OH), 6.84 (2H, d, $J=8.8$ Гц), 7.06 (2H, d, $J=8.8$ Гц), 7.51 (2H, dd~t, $J=7.7$ Гц), 7.64 (1H, t, $J=7.4$ Гц), 8.20 (1H, d, $J=7.5$ Гц).

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 101 МГц) δ 116.1, 122.6, 128.6, 129.5, 130.1, 133.6, 144.4, 153.4, 165.8.

3.2.4. 4-ацетоксифенол (1)



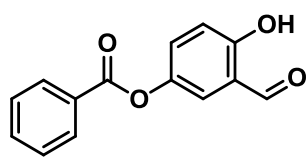
В трехгорлую колбу загружали 1,4-гидрохинон (22 г, 0,2 моль), сушили в вакууме в течение 1 ч и продували аргоном. Добавляли уксусную кислоту (50 мл) и смесь нагревали до 120 °С с обратным холодильником. Уксусный ангидрид (10,2 г, 9,72 мл, 0,1 моль) добавляли по каплям с помощью капельной воронки и дополнительно кипятили с обратным холодильником в течение 20 мин. Растворители соупаривали с толуолом (4 × 70 мл). Образовавшийся осадок перекристаллизовывали двукратно из кипящего толуола (200 мл). Выход 54% (16,418 г). Спектроскопические данные хорошо согласуются с литературными [206].

$R_f = 0,48$ (Гексан/Этилацетат 1:1).

^1H NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 2.30 (s, 3H, COCH_3), 5.30 (s, 1H, OH), 6.80 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.90 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H).

^{13}C NMR (101 МГц, CDCl_3): δ 21.2 (s, CH_3 , COCH_3), 116.2, 122.5, 144.2, 153.6, 170.6 (C, COCH_3).

3.2.5. 5-(Бензоилокси)-2-гидроксибензальдегид (4)



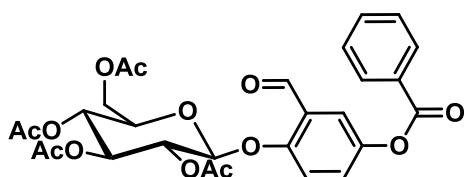
Смесь бензоилированного гидрохинона (2) (500 мг, 2,33 ммоль) и уротропина (2,62 г, 18,67 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте 20 (мл) и кипятили 6 ч при 80 °С, при перемешивании с обратным холодильником. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли водный 12% раствор HCl (0,5 мл) и перемешивали 20 минут. Затем реакцию нейтрализовали насыщенным водным раствором Na₂CO₃ и экстрагировали EtOAc (4 × 70 мл). Органические экстракты объединяли, сушили над MgSO₄ и концентрировали с помощью роторного испарителя. Остаток очищали колоночной хроматографией (Гексан/EtOAc 5:1) с получением продукта 4 в виде белых кристаллов, выход 43,7% (247,1 мг). Спектроскопические данные хорошо согласуются с литературными [206].

R_f = 0,77 (Гексан/EtOAc 2:1), желтый цвет при обработке раствором 2,4-динитрофенилгидразина.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7.06 (1H, d, J =9.0 Гц, H-6), 7.39 (1H, dd, J =9.0, 2.8 Гц, H-5), 7.47 (1H, d, J =2.8 Гц, H-3), 7.53 (2H, dd~t, J =7.7 Гц, H-10, H-12), 7.67 (1H, t, J =7.4 Гц, H-11), 8.20 (2H, d, J =7.5 Гц, H-9, H-13), 9.89 (1H, s, OH), 10.96 (1H, s, OH)

¹³C ЯМР (CDCl₃, 101 МГц): δ 118.8 (C-2), 120.2 (C-6), 125.5 (C-3), 128.7 (2 × CH, C-10, C-12), 129.0 (C-5), 130.2 (2 × CH, C-9, C-13), 130.9 (C-8), 133.9 (C-11), 143.2 (C-4), 159.3 (C-1), 165.3 (C-7), 195.8 (OH).

3.2.6. 5-(Бензоилокси)-2-[(2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил-β-*D*-глюкопиранозил)окси]бензальдегид (6)



Смесь высушенного 5-бензоилокси-2-гидроксибензальдегида (4) (0,800 г, 3,13 ммоль, 1 экв.), Ag₂O (0,995 г, 4,29 ммоль, 1,3 экв.) и ацетобромглюкозы (АБГ) (1,77 г, 4,29 ммоль, 1,3 экв.) растворяли в хинолине (4 мл) и перемешивали механически (с помощью стеклянной палочки).

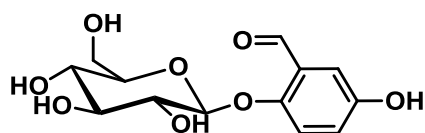
Реакционную смесь, в течение проведения реакции, держали в темноте и при комнатной температуре. После 2 ч, реакционную массу разбавили CH_2Cl_2 (20 мл). Полученную суспензию фильтровали от неорганических компонентов через стеклянный фильтр и промывали CH_2Cl_2 (100 мл). Фильтрат промывали 10% водным раствором NaOH (3×50 мл) и 5% водным раствором H_2SO_4 (3×20 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с помощью роторного испарителя. Осадок очищали колоночной хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/ EtOAc 4:1 $\rightarrow$ 1:2) с получением соединения **6** в виде белого порошка, 1,13 г (60,3%). Спектроскопические данные хорошо согласуются с литературными. [206].

$R_f = 0,39$ (Гексан/ EtOAc 1:1); желтый цвет при обработке раствором 2,4-динитрофенилгидразина; коричневый цвет при обработке раствором фосфорной кислоты.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7.06 (1H, d, $J=9.0$ Гц, H-6), 7.39 (1H, dd, $J=9.0, 2.8$ Гц, H-5), 7.47 (1H, d, $J=2.8$ Гц, H-3), 7.53 (2H, dd~t, $J=7.7$ Гц, H-10, H-12), 7.67 (1H, t, $J=7.4$ Гц, H-11), 8.20 (2H, d, $J=7.5$ Гц, H-9, H-13), 9.89 (1H, s, OH), 10.96 (1H, s, OH)

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 101 МГц): δ 118.8 (C-2), 120.2 (C-6), 125.5 (C-3), 128.7 ($2 \times \text{CH}$, C-10, C-12), 129.0 (C-5), 130.2 ($2 \times \text{CH}$, C-9, C-13), 130.9 (C-8), 133.9 (C-11), 143.2 (C-4), 159.3 (C-1), 165.3 (C-7), 195.8 (OH).

3.2.7. 5-гидрокси-2-формилфенил- β -D-глюкопиранозид (**6a**)



К гликозиду **6** (1,0 г, 1,75 ммоль, 1 экв.) приливали метанол (20 мл), с образованием суспензии. К реакции добавляли метилат натрия (0,28 г, 5,24 ммоль, 3 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. После полного превращения в продукт (контроль ТСХ) добавляли катионит H^+ (КУ-2-8) до pH 7, отфильтровывали катионит, и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением незащитного гликозида в виде белого аморфного

порошка, 519 мг (99%). Спектроскопические данные хорошо согласуются с литературными [206].

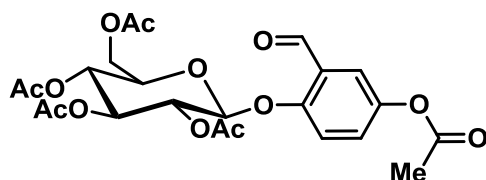
$R_f = 0,00$ (Гексан/EtOAc 1:1);

$R_f = 0,39$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 4:1); желтый цвет при обработке раствором 2,4-динитрофенилгидрозина; коричневый цвет при обработке раствором фосфорной кислоты и нагревании.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 3.20 – 3.54 (m, 4H, H – 2 Glu, H – 3 Glu, H – 4 Glu, H – 5 Glu) 3.7 (d, $J = 11.8$ Гц, 1H, H – 6b Glu), 3.9 (d, $J = 11.7$ Гц, 1H, H – 6a Glu), 4.9 (d, $J = 7.6$ Гц, 1H, H – 1 Glu) 7.0 (dd, $J = 8.9, 2.9$ Гц, 1H, H – 6), 7.1 (d, $J = 2.8$ Гц, 1H, H – 2), 7.2 (d, $J = 8.9$ Гц, 1H, H – 5), 10.4 (s, 1H, H – COH).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 62.4 (C – 6a, 6b Glu), 71.2, 74.9, 77.9, 78.2 (C – 2 Glu, C – 3 Glu, C – 4 Glu, C – 5 Glu), 103.8 (C – 1 Glu), 113.1 (C – 2), 120.4 (C – 5), 124.4 (C – 6), 128.16, 154.15, 154.97, 192.1 (C – COH).

3.2.8. 5-(Ацетилокси)-2-[(2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- β -D-глюкопиранозил)окси]бензальдегид (7) из 6



5-гидрокси-2-формилфенил- β -D-

глюкопиранозид (6a) (0,66 г, 2,2 ммоль, 1 экв.)

растворяли в сухом пиридине (15 мл) в

атмосфере аргона. Добавляли уксусный ангидрид (3,37 г, 32,97 ммоль, 3,11 мл, 15 экв.) и перемешивали при комнатной температуре 18 ч. Пиридин упаривали и соупаривали с толуолом (3×5 мл). Продукт очищали колоночной хроматографией (Толуол/MeOH 15:1 $\rightarrow$ 9:1) с получением полностью ацетилированного глюкозида 7 в виде белого аморфного твердого вещества. Выход 0,87 г (77,7%). Спектроскопические данные хорошо согласуются с литературными [206].

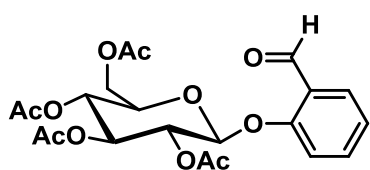
$R_f = 0,39$ (Толуол/MeOH 9:1); желтый цвет при обработке раствором 2,4-динитрофенилгидрозина; коричневый цвет при обработке раствором фосфорной кислоты.

$[\alpha]_D^{24} = -26.1$ ($C = 1.0$, CHCl_3).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 2.04, 2.05, 2.06, 2.07 (all s, 12H, CH₃CO), 2.30 (3H, s, CH₃COPh), 3.88 (1H, ddd, *J*=9.7, 5.2, 1.8 Гц, H-5 Glu), 4.16 (1H, dd, *J*=12.4, 1.8 Гц, H-6a Glu), 4.28 (1H, dd, *J*=12.4, 5.2 Гц, H-6b Glu), 5.14 (1H, d, *J*=7.3 Гц, H-1 Glu), 5.19 (1H, dd~t, *J*=9.6 Гц, H-4 Glu), 5.28 – 5.39 (2H, m, H-2 Glu, H-3 Glu), 7.13 (1H, d, *J*=9.0 Гц, H-6), 7.28 (2H, dd, *J*=9.0, 2.9 Гц, H-5), 7.54 (1H, d, *J*=2.9 Гц, H-3), 10.28 (1H, s, COH).

¹³C ЯМР (CDCl₃, 101 МГц): δ 20.56, 20.64, 20.9 (5 × CH₃CO), 61.6 (C-6 Glu), 68.0 (C-4 Glu), 70.8 (C-2 Glu), 72.2 (C-3 Glu), 72.3 (C-5 Glu), 99.4 (C-1 Glu), 117.4 (C-6), 120.9 (C-3), 127.0 (C-2), 128.9 (C-5), 146.3 (C-4), 156.2 (C-1), 169.2, 169.33, 169.39, 170.2, 170.5 (5 × CH₃CO), 188.1 (CHO).

3.2.9. 2-[(2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил-β-*D*-глюкопиранозил)окси]-бензальдегид (**15**)



Салициловый альдегид **14** (150 мг, 1.23 ммоль, 1 экв.), Ag₂O (1.29 г, 5.55 ммоль, 1 экв.) и ацетобромглюкозу (АБГ) (2.28 г, 5.55 ммоль, 1 экв.) растворяли в хинолине (4 мл) и перемешивали механически (с помощью стеклянной палочки). Реакционную смесь в течение проведения реакции держали в темноте и при комнатной температуре. После 2 ч, реакционную массу разбавили CH₂Cl₂ (20 мл). Полученную суспензию фильтровали от неорганических компонентов через стеклянный фильтр и промывали CH₂Cl₂ (100 мл). Фильтрат промывали 10% водным раствором NaOH (3 × 50 мл) и 5% водным раствором H₂SO₄ (3 × 20 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с помощью роторного испарителя. Осадок очищали колоночной хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc 4:1 → 1:2) с получением соединения **15** в виде белого порошка, (0.511 г, 95 %). Спектроскопические данные хорошо согласуются с литературными [206].

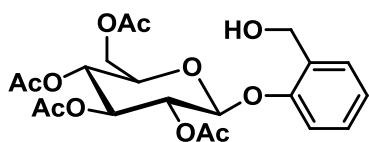
$R_f = 0,54$ (Гексан/EtOAc 1:1); желтый цвет при использовании раствора 2,4-динитрофенилгидразина; окрашивается коричневым цветом при прокаливании с раствором ортофосфорной кислоты 5% в MeOH.

$$[\alpha]_D^{24} = -155.6 \ (C = 5.0, CHCl_3).$$

1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 2.047, 2.055, 2.060, 2.074 (all s, 12H, CH_3CO), 3.90 (ddd, $J = 10.0, 5.3, 2.5$ Гц, 1H, H-5_{Glu}), 4.18 (dd, $J = 12.3, 2.5$ Гц, 1H, H-6a_{Glu}), 4.30 (dd, $J = 12.3, 5.3$ Гц, 1H, H-6b_{Glu}), 5.15 – 5.24 (m, 2H, H-1_{Glu}, H-4_{Glu}), 5.28 – 5.42 (m, 2H, H-2_{Glu}, H-3_{Glu}), 7.11 (dd, $J = 8.4, 0.9$ Гц, 1H), 7.19 (ddd, $J = 7.6, 0.9$ Гц, 1H), 7.56 (ddd, $J = 8.4, 7.4, 1.9$ Гц, 1H), 7.86 (dd, $J = 7.6, 1.8$ Гц, 1H), 10.35 (s, 1H, COH).

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$, 101 МГц) δ 20.57, 20.58, 20.64 ($4 \times CH_3CO$), 61.8 (C-6_{Glu}), 68.2 (C-4_{Glu}), 70.9 (C-2_{Glu}), 72.2 (C-3_{Glu}), 72.4, 99.1 (C-1_{Glu}), 116.0, 123.6, 126.3, 128.3, 135.7, 158.7, 169.16, 169.32, 170.16, 170.47 ($4 \times CH_3CO$), 189.09 (CHO).

3.2.10. 2-(гидроксиметил)фенил (2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил)- β -D-глюкопиранозид (3.1)



Альдегид **15** (813 мг, 1.8 мМоль, 1 экв.) растворяли в этилацетате (15 мл) и дистиллированной воде (10 мл). К реакционной смеси добавляли твердый борогидрид натрия (222 мг, 5,88 мМоль, 3 экв.) и перемешивали в течение 12 ч. После завершения реакции органический слой отделяли, а водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Органические фазы объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Спектроскопические данные хорошо согласуются с литературными [206].

$R_f = 0,34$ (Гексан/EtOAc 1:1); НЕТ цвета при использовании раствора 2,4-динитрофенилгидразина; окрашивается коричневым цветом при прокаливании с раствором ортофосфорной кислоты 5% в MeOH.

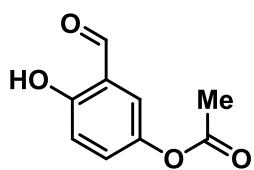
$$[\alpha]_D^{24} = -61.6 \ (C = 6.0, CHCl_3).$$

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2.049, 2.066, 2.100 (all s, 12H, 4 × CH₃CO), 3.85 (ddd, J = 10.1, 5.5, 2.5 Гц, 1H, H-5_{Glu}), 4.17 (dd, J = 12.3, 2.5 Гц, 1H, H-6a_{Glu}), 4.27 (dd, J = 12.3, 5.5 Гц, 1H, H-6b_{Glu}), 4.55 (d, J = 12.7 Гц, 1H, H-7a), 4.67 (d, J = 12.7 Гц, 1H, H-7b), 5.07 – 5.14 (m, 1H, H-1_{Glu}), 5.14 – 5.25 (m, 1H, H-4_{Glu}), 5.28 – 5.37 (m, 2H, H-2_{Glu}, H-3_{Glu}), 7.01 (dd, J = 8.0, 1.1 Гц, 1H, H-6), 7.09 (td, J = 7.5, 1.5 Гц, 1H, H-5), 7.29 (dd, J = 7.8, 1.1 Гц, 1H, H-4), 7.34 (dd, J = 7.8, 1.5 Гц, 1H, H-3).

¹³C ЯМР (CDCl₃, 101 МГц) δ 20.57, 20.60, 20.63, 20.69 (4 × CH₃CO), 61.1 (C-7), 61.8 (C-6_{Glu}), 68.3 (C-4_{Glu}), 71.2 (C-3_{Glu}), 72.1 (C-5_{Glu}), 72.4 (C-2_{Glu}), 99.6 (C-1_{Glu}), 115.6 (C-6), 123.8 (C-5), 129.1 (C-4), 129.7 (C-3), 131.4 (C-2), 154.7 (C-1), 169.4, 169.7, 170.2, 170.5 (4 × CH₃CO).

3.3. Синтез куркулигозида А на малом масштабе (оптимизированные методики)

3.3.1. 5-(Ацетилокси)-2-гидроксibenзальдегид (3)



2,5-дигидроксibenзальдегид (1,02 г, 7,24 ммоль) растворяли в толуоле (10 мл) в атмосфере аргона. К реакции медленно добавляли раствор 4-диметиламинопиридина (8,85 мг, 0,072 ммоль, 0,01 экв.) в Ac₂O (739,12 мг, 7,24 ммоль, 0,684 мл, 1 экв.) и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Растворители удаляли при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан – EtOAc 5:1) с получением моноацетата **3** в виде белых кристаллов 0,833 г (65%). Спектроскопические данные хорошо согласуются с литературными [206].

$R_f = 0,77$ (Толуол/MeOH 9:1);

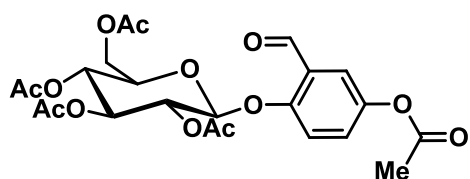
исходный материал $R_f = 0,44$;

Диацетилированный побочный продукт $R_f = 0,66$; желтый цвет при обработке раствором 2,4-динитрофенилгидрозина.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 2.31 (3H, s, CH₃CO), 7.00 (1H, d, *J*=9.0 Гц, H-6), 7.25 (2H, dd, *J*=9.0, 2.7 Гц, H-5), 7.33 (1H, d, *J*=2.7 Гц, H-3), 9.85 (1H, s, COH), 10.91 (1H, s, OH).

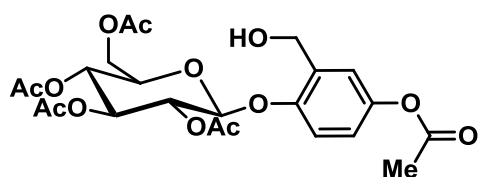
¹³C ЯМР (CDCl₃, 101 МГц): δ 21.0 (CH₃CO), 118.7 (C-6), 120.1 (C-2), 125.3 (C-3), 130.7 (C-5), 142.9 (C-4), 159.2 (C-1), 169.6 (CH₃CO), 195.7 (COH).

3.3.2. 5-(Ацетилокси)-2-[(2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил-β-*D*-глюкопиранозил)окси]бензальдегид (7)



Смесь высушенного 5-ацетилокси-2-гидроксибензойного альдегида **3** (1,00 г, 5,55 ммоль, 1 экв.), Ag₂O (1,29 г, 5,55 ммоль, 1 экв.) и ацетобромглюкозы [175] (АБГ) (2,28 г, 5,55 ммоль, 1 экв.) растворяли в хинолине (4 мл) и перемешивали механически (с помощью стеклянной палочки). Реакционную смесь выдерживали в темноте и при комнатной температуре в течение 2 часов, разбавляя CH₂Cl₂ (20 мл). Полученную суспензию фильтровали от неорганических компонентов через стеклянный фильтр и промывали CH₂Cl₂ (100 мл). Фильтрат промывали 10%-ным водным раствором NaOH (3 × 50 мл) и 5%-ным водным раствором H₂SO₄ (3 × 20 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Осадок очищали хроматографией на колонке с силикагелем (Петролейный эфир – EtOAc 4:1 → 1:2) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, 1,56 г (65,5 %). Спектроскопические данные хорошо согласуются с литературными [206] (см. 3.2.9.).

3.3.3. 5-(Ацетилокси)-2-(гидроксиметил)фенил(2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил)-β-*D*-глюкопиранозид (8)



Альдегид **7** (1,00 г, 1,96 ммоль, 1 экв.) растворяли в EtOAc (15 мл) и добавляли дистиллированную воду (10 мл). К реакции добавляли борогидрид натрия (222 мг, 5,88 ммоль, 3 экв.) и перемешивали 12 часов. После завершения реакции органический слой отделяли, а водную фазу

промывали EtOAc (3 × 15 мл). Органические фазы объединяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением восстановленного продукта в виде белого аморфного твердого вещества. Выход 0,983 г (98%). Спектроскопические данные хорошо согласуются с литературными [206].

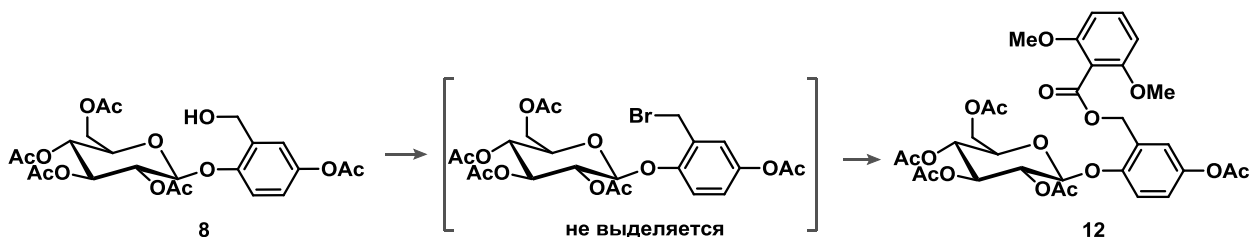
$R_f = 0,39$ (Толуол/MeOH 9:1); Цвета НЕТ при обработке раствором 2,4-динитрофенилгидразина, коричневый цвет при обработке раствором 5% фосфорной кислоты в метаноле.

$$[\alpha]_D^{24} = -86.1 (C = 1.0, CHCl_3).$$

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 2.040, 2.045, 2.06, 2.09 (all s, 12H, 4 × CH₃CO), 2.28 (s, 3H, CH₃COPh), 2.44 (1H, dd, J=7.9, 5.6 Гц, OH), 3.82 (1H, ddd, J=10.2, 5.5, 2.3 Гц, H-5 Glu), 4.15 (1H, dd, J=12.4, 2.3 Гц, H-6a Glu), 4.26 (1H, dd, J=12.4, 5.5 Гц, H-6b Glu), 4.49 (1H, dd, J=13.3, 7.9 Гц, H-7a), 4.66 (1H, dd, J=13.3, 5.6 Гц, H-7b), 5.01 – 5.09 (1H, m, H-1 Glu), 5.10 – 5.19 (1H, m, H-4 Glu), 5.26 – 5.35 (2H, m, H-2 Glu, H-3 Glu), 6.97 (1H, dd, J=8.8, 2.6 Гц, H-5), 7.01 (1H, d, J=8.8 Гц, H-6), 7.09 (1H, d, J=2.6 Гц, H-3).

¹³C ЯМР (CDCl₃, 101 МГц): δ 20.56, 20.59, 20.63, 20.67, 21.0 (5 × CH₃CO), 60.5 (C-7), 61.7 (C-6 Glu), 68.1 (C-4 Glu), 71.0 (C-3 Glu), 72.1 (C-2 Glu), 72.3 (C-5 Glu), 99.8 (C-1 Glu), 116.6 (C-6), 121.6 (C-5), 122.2 (C-3), 132.9 (C-2), 146.3 (C-4), 152.0 (C-1), 169.4, 169.6, 169.7, 170.1, 170.6 (5 × CH₃CO).

3.3.4. Куркулигозид А, пентаацетат (12)



Общая методика ацилирования А

Гликозид **7** (500 мг, 0,975 ммоль, 1 экв.) и тетрабромметан (517,7 мг, 1,56 ммоль, 1,6 экв.) растворяли в EtOAc (6 мл) и охлаждали на ледяной бане. По каплям добавляли раствор трифенилфосфина (435 мг, 1,66 ммоль, 1,7 экв.) в

EtOAc (2 мл). Затем ледяную баню убирали и реакционную смесь перемешивали 1 час при комнатной температуре. После того как ТСХ показала полную конверсию исходного материала ($R_{f(\text{бромид})} = 0,48$ (гексан – EtOAc 1:1), реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, продували аргоном и сразу же использовали на следующей стадии. Добавляли сухой K_2CO_3 (143 мг, 1,04 ммоль, 1,06 экв.) и 2,6-диметоксибензойную кислоту (183,3 мг, 1,01 ммоль, 1,03 экв.), затем ДМФА (8 мл) и полученную суспензию перемешивали 16 ч при комнатной температуре, ДМФА упаривали и соупаривали с толуолом (6×5 мл), остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-EtOAc 3:1→1:2) с получением белого порошка, 478 мг (72,5%).

$R_f = 0,35$ (гексан – EtOAc 1:1); красный цвет при обработке раствором фосфорной кислоты.

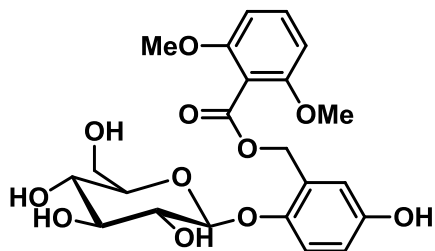
$$[\alpha]_D^{24} = -100.3 (C = 1.0, CHCl_3).$$

1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 2.04, 2.05, 2.09, 2.10 (all, s, 12H, $4 \times CH_3CO$), 2.27 (3H, s, $\underline{CH_3COPh}$), 3.80 (6H, s, $2 \times OCH_3$), 3.84 (2H, ddd, $J=9.59, 5.3, 2.4$ Гц, H-5 Glu), 4.18 (1H, dd, $J=12.3, 2.4$ Гц, H-6a Glu), 4.29 (1H, dd, $J=12.3, 5.3$ Гц, H-6b Glu), 5.02 (1H, d, $J=7.5$ Гц, H-1 Glu), 5.17 (1H, dd $\square$ t, $J=9.5$ Гц, H-4 Glu), 5.25 – 5.36 (3H, m, H-2 Glu, H-3 Glu, H-7a), 5.40 (1H, d, $J=14.1$ Гц, H-7b), 6.56 (2H, d, $J=8.4$ Гц, H-11, H-13), 6.98 (1H, dd, $J=8.9, 3.0$ Гц, H-5), 7.09 (1H, d, $J=8.9$ Гц, H-6), 7.28 (2H, d, $J=3.0$ Гц, H-3), 7.30 (1H, d, $J=8.4$ Гц, H-12).

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$, 101 МГц): δ 20.52, 20.60, 20.62, 20.70, 21.0 ($5 \times CH_3CO$), 55.8 ($2 \times OCH_3$), 60.8 (C-7), 61.9 (C-6 Glu), 68.2 (C-4 Glu), 70.9 (C-2 Glu), 72.0 (C-3 Glu), 72.6 (C-5 Glu), 100.0 (C-1 Glu), 103.8 ($2 \times CH$, C-11, C-13), 112.7 (C-9), 116.9 (C-6), 121.5 (C-3, C-6), 128.4 (C-2), 131.2 (C-12), 146.4 (C-4), 151.5 (C-1), 157.4 (2C, C-10, C-14), 166.0 (C-8), 169.4, 169.52, 169.54, 170.2, 170.6 ($5 \times \underline{CH_3CO}$).

HRMS (ESI): m/z расч. $[C_{32}H_{36}O_{16}+Na]^+$: 699.1896; найдено 699.1961.

3.3.5. Куркулигозид А (13)



Ацетилированный глюкозид **12** (280 мг, 0,414 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (1 мл) и MeOH (3 мл), затем добавляли водный 36%-ный раствор HCl (1 мл) до образования прозрачного раствора и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакцию нейтрализовали анионообменной смолой Amberlyst® A21 (ОН-форма) до достижения pH 7. Затем смолу отфильтровывали и промывали MeOH (3×5 мл). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением куркулигозида А в виде белого порошка, 174 мг (90%).

$R_f = 0,46$ ($\text{CHCl}_3 - \text{MeOH}$ 4:1); красный цвет при обработке раствором фосфорной кислоты.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -132.5 \text{ (} C = 1.0, \text{ MeOH).}$$

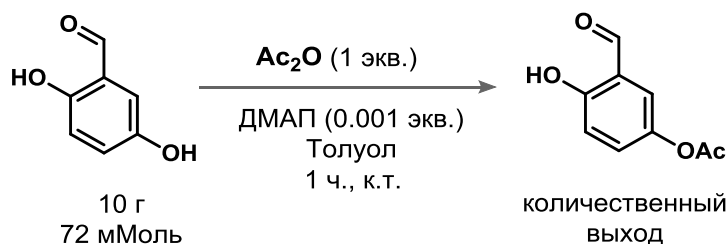
$^1\text{H ЯМР}$ ($\text{MeOD-}d_4$, 400 МГц): δ 3.33 – 3.54 (4H, m, H-2 Glu, H-3 Glu, H-4 Glu, H-5 Glu), 3.70 (1H, dd, $J=12.0$, 4.8 Гц, H-6a Glu), 3.82 (6H, s, $2 \times \text{OCH}_3$), 3.88 (1H, d, $J=12.0$ Гц, H-6b Glu), 4.76 (1H, d, $J=7.2$ Гц, H-1 Glu), 5.43 (2H, ABq, $J=13.4$ Гц H-7), 6.68 (2H, d, $J=8.3$ Гц, H-11, H-13), 6.69 (1H, dd, $J=8.8$, 2.9 Гц, H-5), 6.92 (1H, d, $J=2.9$ Гц, H-3), 7.08 (1H, d, $J=8.8$ Гц, H-6), 7.35 (1H, t, $J=8.4$ Гц, H-12).

$^{13}\text{C ЯМР}$ ($\text{MeOD-}d_4$, 101 МГц): δ 56.5 ($2 \times \text{OCH}_3$), 62.6 (C-6 Glu), 63.2 (C-7), 71.4, 75.0, 78.0, 78.1 (C-2 Glu, C-3 Glu, C-4 Glu and C-5 Glu), 104.3 (C-1 Glu), 105.1 ($2 \times \text{CH}$, C-11, C-13), 114.2 C-9), 116.1 (C-3 or C-5), 116.3 (C-3 or C-5), 118.8 (C-6), 128.8 (C-2), 132.6 (C-12), 149.6 (C-1), 153.9 (C-4), 158.7 ($2 \times \text{C}$, C-10, C-14), 168.6 (C-8).

HRMS (ESI): m/z расч. $[\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_{11} + \text{Na}]^+$: 489.1367; найдено 489.1363.

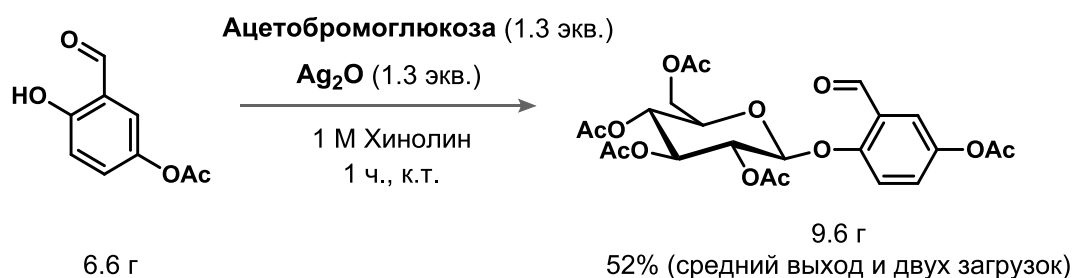
3.4. Синтез с увеличенной загрузкой

3.4.1. Ацетилирование 2,5-дигидроксibenзальдегида



2,5-дигидроксibenзальдегид (10 г, 72 ммоль) растворяли в толуоле (100 мл) в атмосфере аргона. К реакции медленно добавляли раствор 4-*N,N*-диметиламинопиридина (86,68 мг, 0,709 ммоль, 0,01 экв.) в Ac₂O (7,24 г, 71 ммоль, 6,7 мл, 1 экв.) и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Растворители удаляли при пониженном давлении и получали моноацетат **3** в виде белого аморфного порошка 13,0 г (количественный выход).

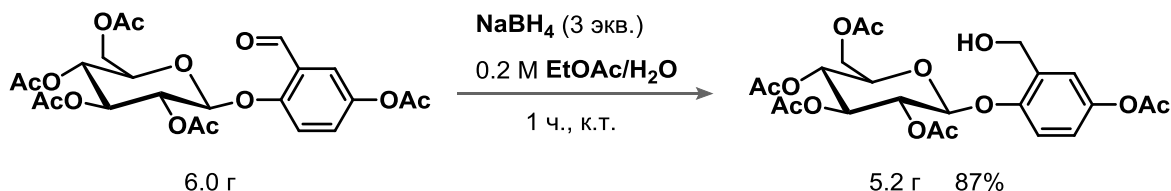
3.4.2. Гликозилирование



Смесь высушенного 5-ацетилокси-2-гидроксibenзойного альдегида **3** (3,3 г, 18,32 ммоль, 1 экв.), Ag₂O (4,24 г, 17,7 ммоль, 1 экв.) и ацетобромглюкозы (АБГ) (7,53 г, 18,32 ммоль, 1 экв.) растворяли в хинолине (25 мл) и перемешивали механически (с помощью стеклянной палочки). Реакционную смесь выдерживали в темноте и при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли CH₂Cl₂ (70 мл), полученную суспензию фильтровали от неорганических компонентов через стеклянный фильтр и промывали CH₂Cl₂ (100 мл). Фильтрат промывали 10%-ным водным раствором NaOH (3 × 120 мл) и 5%-ным водным раствором H₂SO₄ (3 × 100 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Осадок очищали хроматографией

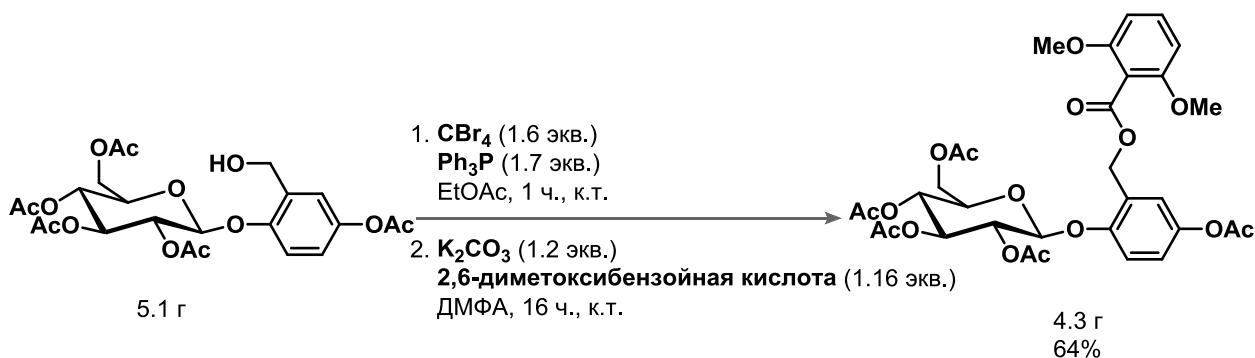
на колонке с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc 4:1 → 1:2) с получением соединения **7** в виде белого твердого вещества. Реакцию повторяли дважды, получая в общей сложности 8,03 г (52%) желаемого гликозида.

3.4.3. Восстановление альдегидной группы



Альдегид **5** (6,0 г, 11,75 ммоль, 1 экв.) растворяли в EtOAc (50 мл) и добавляли дистиллированную воду (60 мл). К реакции добавляли борогидрид натрия (1,33 г, 35,26 ммоль, 3 экв.) и перемешивали 12 ч. После завершения реакции органический слой отделяли, а водную фазу промывали EtOAc (3 × 40 мл). Органические фазы объединяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением восстановленного продукта в виде белого аморфного порошка. Выход 5,23 г (87%).

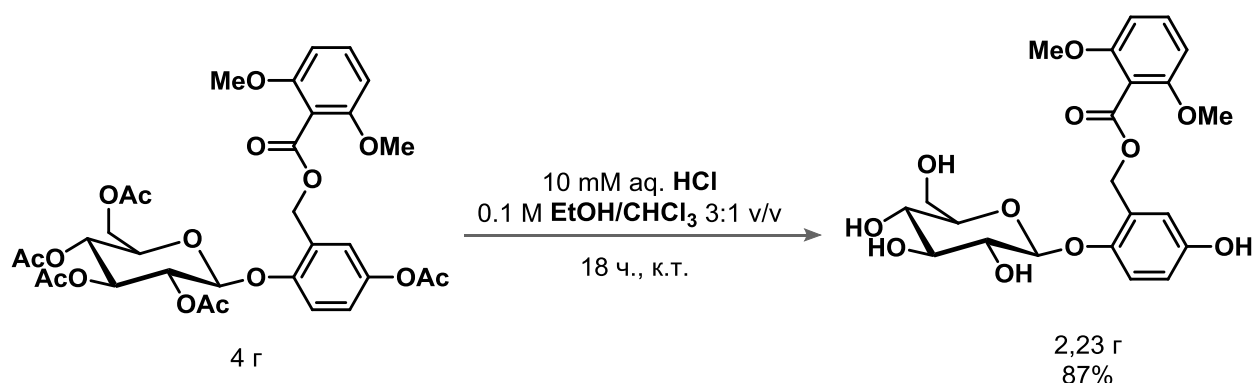
3.4.4. Ацилирование



Гликозид **7** (5,1 г, 9,96 ммоль, 1 экв.) и тетрабромметан (5,28 г, 15,9 ммоль, 1,6 экв.) растворяли в EtOAc (25 мл) и охлаждали на ледяной бане. По каплям добавляли раствор трифенилфосфина (4,44 г, 16,9 ммоль, 1,7 экв.) в EtOAc (10 мл). Затем ледяную баню убрали и реакционную смесь перемешивали 1 час при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, продували аргоном, добавляли K₂CO₃ (1,64 г, 11,85 ммоль, 1,19 экв.) и 2,6-диметоксибензойную кислоту (2,1

г, 11,55 ммоль, 1,16 экв.), а затем ДМФА (24 мл) и полученную суспензию перемешивали 16 ч при комнатной температуре. ДМФА упаривали и соупаривали с толуолом (6×10 мл) и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (Гексан/EtOAc 3:1 $\rightarrow$ 1:2) с получением белого порошка, 4,3 г (64%).

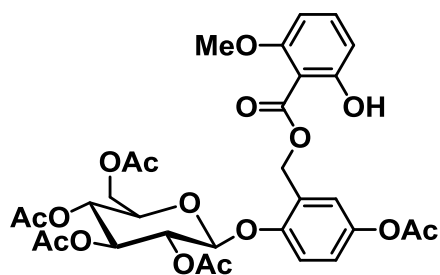
3.4.5. Дезацетилирование



Ацетилированный глюкозид **12** (4,0 г, 5,91 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (5 мл) и MeOH (15 мл), затем добавляли водный 36%-ный раствор HCl (5 мл) с образованием прозрачного раствора и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. После полной конверсии исходного вещества в продукт, реакцию нейтрализовали анионообменной смолой Amberlyst® A21 (ОН-форма) до достижения pH 7. Затем смолу отфильтровывали и промывали MeOH (3×20 мл). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением белого осадка. Перекристаллизация из MeOH (120 мл) дала 1,7 г куркулигозида А. Остальную часть продукта очищали хроматографией на колонке с силикагелем ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 12:1 $\rightarrow$ 5:1) и получили 640 мг куркулигозида А. В целом мы получили 2,23 г (87%) куркулигозида А.

Общий синтетический выход за 6 шагов составляет 25%. Было получено 2,23 г чистого куркулигозида А.

3.5. Куркулигозид В, пентаацетат (20)



Синтезирован по общей методике *A* из спирта **8** (200 мг, 0,39 мМоль) и 2-гидрокси-6-метоксибензойной кислоты **19** (78,6 мг, 0,47 мМоль) и был очищен перекристаллизацией из кипящего MeOH с получением 110 мг (49%)

продукта **20**.

$R_f = 0,57$ (Гексан/EtOAc 1:2); окрашивается красным цветом при прокаливании с раствором ортофосфорной кислоты 5% в MeOH.

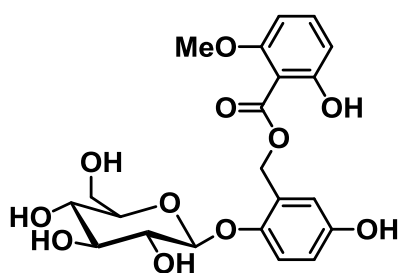
$$[\alpha]_D^{24} = -230.8 \text{ (C = 4.25, CHCl}_3\text{)}.$$

$^1\text{H ЯМР}$ (CDCl_3 , 400 МГц): δ 2.05, 2.08, 2.12, 2.29 (all, s, 15H, $5 \times \text{CH}_3\text{CO}$), 3.84 (ddd, $J = 9.1, 5.2, 1.4$ Гц, 1H, H-5_{Glu}), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 4.19 (dd, $J = 12.3, 1.4$ Гц, 1H, H-6a_{Glu}), 4.28 (dd, $J = 12.3, 5.2$ Гц, 1H, H-6b_{Glu}), 5.03 (d, $J = 7.0$ Гц, 1H, H-1_{Glu}), 5.18 (dd~t, $J = 9.1$ Гц, 1H, H-4_{Glu}), 5.24 – 5.36 (m, 3H, H-2_{Glu}, H-3_{Glu}, H-7a), 5.41 (d, $J = 14.7$ Гц, 1H, H-7b), 6.43 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H, H-13), 6.60 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H, H-11), 7.00 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Гц, 1H, H-5), 7.12 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H, H-6), 7.35 (dd~t, $J = 8.4$ Гц, 1H, H-12), 7.38 (d, $J = 2.1$ Гц, 1H, H-3), 11.39 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C ЯМР}$ (CDCl_3 , 101 МГц) δ 20.57, 20.59, 20.66, 21.0 ($5 \times \text{CH}_3\text{CO}$), 55.9 (OCH₃), 61.5 (C-7), 61.8 (C-6_{Glu}), 68.2 (C-4_{Glu}), 70.9 (C-2_{Glu}), 72.1 (C-5_{Glu}), 72.5 (C-3_{Glu}), 99.9 (C-1_{Glu}), 102.2 (C-13), 110.1 (C-9), 117.1 (C-11), 121.3 (C-6), 121.5 (C-3), 127.9 (C-5), 135.3 (C-12), 146.5 (C-4), 151.2 (C-1), 161.0 (C-14), 163.7 (C-10), 169.3, 169.3, 169.6 (C-8), 170.2, 170.5 ($5 \times \text{CH}_3\text{CO}$).

HRMS (ESI): m/z расч. $[\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{O}_{16} + \text{Na}]^+$: 685.1745; найдено 685.1746

3.6. Куркулигозид В



Общая методика деацетилирования В

Перацетат **20** (94 мг, 0,142 мМоль) растворяли в CH_2Cl_2 (3 мл) и MeOH (9 мл), далее водную 37% HCl (1 мл, 32 мМоль, ~50 экв.) добавили в реакционную массу, с получением прозрачного

раствора, который перемешивался при комнатной температуре в течение 70 часов. Реакционную массу нейтрализовали с помощью анионообменной смолы Amberlyst® A21 free base (OH⁻ form), до получения pH=7. Анионит был отфильтрован и промыт MeOH (3 × 10 мл). Полученные фильтраты объединяли, концентрировали с помощью ротационного испарителя, и очищали с помощью колоночной хроматографии (CH₂Cl₂/MeOH 16:1→6:1) с получением 24 мг (38%) куркулигозида В.

$R_f = 0,41$ (CHCl₃/MeOH 4:1); окрашивается красным цветом при прокаливании с раствором ортофосфорной кислоты 5% в MeOH.

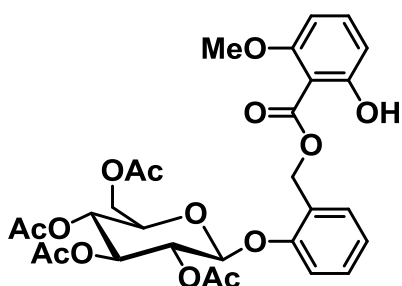
$$[\alpha]_D^{24} = -31.5 \text{ (C = 0.5, MeOH)}.$$

¹H ЯМР (MeOD-d₄, 400 МГц) δ 3.35 – 3.54 (m, 4H, H-2_{Glu}, H-3_{Glu}, H-4_{Glu}, H-5_{Glu}), 3.70 (dd, J = 12.3, 4.4 Гц, 1H, H-6a_{Glu}), 3.79 – 3.93 (m, 1H, H-6b_{Glu}), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 4.77 (d, J = 7.1 Гц, 1H, H-1_{Glu}), 5.47 (s, 2H, H-7), 6.51 (d, J = 8.4 Гц, 1H, H-13), 6.54 (d, J = 9.1 Гц, 1H, H-11), 6.70 (d, J = 8.4 Гц, 1H, H-5), 6.98 (s, 1H, H-3), 7.09 (d, J = 8.7 Гц, 1H, H-6), 7.29 (dd~t, J = 8.4 Гц, 1H, H-12).

¹³C ЯМР (MeOD-d₄, 101 МГц) δ 56.6 (OCH₃), 62.6 (C-6_{Glu}), 63.5 (C-7), 71.4 (C-4_{Glu}), 75.0 (C-2_{Glu}), 78.08 (C-3_{Glu}), 78.15 (C-5_{Glu}), 103.6 (C-13), 104.3 (C-1_{Glu}), 108.1 (C-9), 110.2 (C-11), 116.17, 116.19 (C-3, C-5), 119.0 (C-6), 128.8 (C-2), 134.6 (C-12), 149.6 (C-4), 154.0 (C-1), 161.1 (C-10, C-14), 170.7 (C-8).

HRMS (ESI): m/z расч. [C₂₁H₂₄O₁₁+Na]⁺ : 475.1216; найдено 475.1212.

3.7. Структурный аналог куркулигозида В, тетраацетат (21)



Синтезирован в соответствии с общей методикой А из спирта **16** (150 мг, 0,33 мМоль) и 2-гидрокси-6-метоксибензойной кислоты **19** (66,6 мг, 0,4 мМоль), и был очищен с помощью колоночной хроматографии (Толуол/Ацетон 18:1→6:1) с получением **21** в виде белых кристаллов, 135 мг (68%).

$R_f = 0,65$ (Толуол/Ацетон 4:1); окрашивается красным цветом при прокаливании с раствором ортофосфорной кислоты 5% в MeOH.

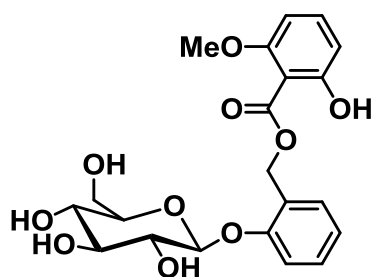
$$[\alpha]_D^{24} = -10.8 \text{ (C = 6.0, CHCl}_3\text{)}.$$

$^1\text{H ЯМР}$ (CDCl_3 , 400 МГц) δ 2.04, 2.05, 2.08, 2.10 (все, s, 12H, $4 \times \text{CH}_3\text{CO}$), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 3.84 – 3.87 (m, 1H, H-5_{Glu}), 4.19 (dd, $J = 12.3, 2.6$ Гц, 1H, H-6a_{Glu}), 4.29 (dd, $J = 12.3, 5.3$ Гц, 1H, H-6b_{Glu}), 5.09 (d, $J = 7.1$ Гц, 1H, H-1_{Glu}), 5.18 (dd~t, $J = 9.2$ Гц, 1H, H-4_{Glu}), 5.26 – 5.39 (m, 3H, H-2_{Glu}, H-3_{Glu}, H-7a), 5.46 (d, $J = 14.1$ Гц, 1H, H-7b), 6.43 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H, H-13), 6.60 (d, $J = 8.3$ Гц, 1H, H-11), 7.09 – 7.15 (m, 2H, H-4, H-6), 7.30 (dd~t, $J = 7.7$ Гц, 1H, H-5), 7.34 (dd~t, $J = 8.3$ Гц, 1H, H-12), 7.58 (d, $J = 7.6$ Гц, 1H, H-3), 11.37 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C ЯМР}$ (CDCl_3 , 101 МГц) δ 20.72, 20.74, 20.76, 20.82 ($4 \times \text{CH}_3\text{CO}$), 56.3 (OCH_3), 61.98 (C-7), 62.00 (C-6_{Glu}), 68.4 (C-4_{Glu}), 71.1 (C-2_{Glu}), 72.2 (C-5_{Glu}), 72.7 (C-3_{Glu}), 99.7 (C-1_{Glu}), 102.4 (C-13), 103.3 (C-9), 110.2 (C-11), 115.9 (C-6), 123.8 (C-4), 126.4 (C-2), 128.4 (C-3), 129.1 (C-5), 135.4 (C-12), 154.0 (C-1), 161.2 (C-14), 163.7 (C-10), 169.49, 169.54, 170.4 (C-8), 170.72, 170.74 ($4 \times \text{CH}_3\text{CO}$).

HRMS (ESI): m/z расч. $[\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_{14} + \text{Na}]^+$: 627.1689; найдено 627.1744.

3.8. Структурный аналог куркулигозида В (23)



Синтезирован в соответствии с общей методикой В из тетраацетата **21** (110 мг, 0,182 мМоль). Перемешивался в течение 67 часов при комнатной температуре и был очищен с помощью колоночной хроматографии ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 16:1 → 6:1) с получением продукта **23** 19,2 мг (24%).

$R_f = 0,52$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 4:1); окрашивается красным цветом при прокаливании с раствором ортофосфорной кислоты 5% в MeOH.

$$[\alpha]_D^{24} = -30.0 \text{ (C = 1.0, MeOH)}.$$

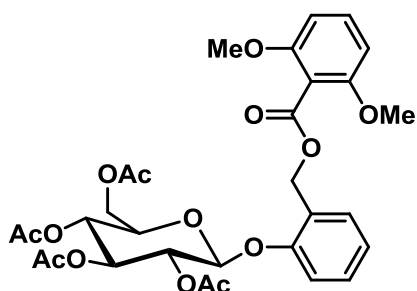
$^1\text{H ЯМР}$ (MeOD-d_4 , 400 МГц) δ 3.39 – 3.51 (m, 3H, H-3_{Glu}, H-4_{Glu}, H-5_{Glu}), 3.54 (dd, $J = 8.1, 7.4$ Гц, 1H, H-2_{Glu}), 3.68 (dd, $J = 12.0, 4.5$ Гц, 1H, H-6a_{Glu}), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.89 (d, $J = 12.0$ Гц, 1H, H-6b_{Glu}), 4.96 (d, $J = 7.4$ Гц, 1H, H-1_{Glu}),

5.51 (s, 2H, H-7), 6.51 (d, $J = 8.6$ Гц, 1H, H-13), 6.53 (d, $J = 8.7$ Гц, 1H, H-10), 7.06 (dd~t, $J = 7.5$ Гц, 1H, H-4), 7.22 (d, $J = 8.2$ Гц, 1H, H-6), 7.24 – 7.38 (m, 2H, H-5, H-12), 7.52 (d, $J = 7.5$ Гц, 1H, H-3).

^{13}C ЯМР (MeOD- d_4 , 101 МГц) δ 56.5 (OCH₃), 62.5 (C-6_{Glu}), 63.4 (C-7), 71.3 (C-4_{Glu}), 74.9 (C-2_{Glu}), 78.0 (C-3_{Glu}), 78.2 (C-5_{Glu}), 102.7 (C-1_{Glu}), 103.5 (C-13), 108.3 (C-9), 110.1 (C-11), 116.4 (C-6), 123.4 (C-4), 126.9 (C-2), 129.7 (C-3), 130.3 (C-5), 134.5 (C-5), 156.4 (C-1), 160.9 (C-10), 161.0 (C-14), 170.6 (C-8).

HRMS (ESI): m/z расч. [C₂₁H₂₄O₁₀+Na]⁺: 459.1267; найдено 459.1263.

3.9. Куркулигозид G, тетраацетат (17)



Синтезирован в соответствии с общей методикой *A* из спирта **16** (569 мг, 1.1 мМоль) и 2,6-диметоксибензойной кислоты **10** (210 мг, 1.16 мМоль). Продукт **17** был очищен с помощью колоночной хроматографии (Гексан/EtOAc

4:1→1:2) и получен в виде белых кристаллов (554 мг, 82%).

$R_f = 0,40$ (Гексан/EtOAc 1:1); дает красный цвет при прокаливании с 5% H₃PO₄ в метаноле.

$[\alpha]_D^{24} = -191.2$ ($C = 1.0$, CHCl₃).

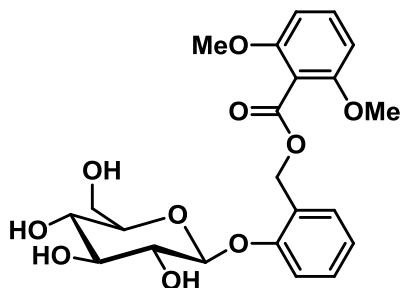
^1H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 2.04, 2.05, 2.07, 2.09 (all, s, 12H, 4 × CH₃CO), 3.80 (s, 6H, OCH₃), 3.86 (ddd, $J = 10.0, 5.4, 2.5$ Гц, 1H, H-5_{Glu}), 4.19 (dd, $J = 12.3, 2.5$ Гц, 1H, H-6a_{Glu}), 4.29 (dd, $J = 12.3, 5.4$ Гц, 1H, H-6b_{Glu}), 5.06 (d, $J = 7.5$ Гц, 1H, H-1_{Glu}), 5.18 (dd~t, $J = 9.4$ Гц, 1H, H-4_{Glu}), 5.28 (dd~t, $J = 9.4$ Гц, 1H, H-3_{Glu}), 5.30 – 5.37 (m, 2H, H-2_{Glu}, H-7a), 5.42 (d, $J = 13.5$ Гц, 1H, H-7b), 6.55 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H, H-11, H-13), 7.05 – 7.15 (m, 2H, H-4, H-6), 7.23 – 7.27 (m, 1H, H-5), 7.28 (t, $J = 8.4$ Гц, 1H, H-12), 7.53 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Гц, 1H, H-3).

^{13}C ЯМР (CDCl₃, 101 МГц) δ 20.45, 20.59, 20.61, 20.67 (4 × CH₃CO), 55.9 (2 × OCH₃), 61.2 (C-7), 61.9 (C-6_{Glu}), 68.4 (C-4_{Glu}), 70.9 (C-2_{Glu}), 72.0 (C-5_{Glu}), 72.7 (C-3_{Glu}), 99.7 (C-1_{Glu}), 103.9 (C-11, C-13), 113.0 (C-9), 115.8 (C-6), 123.5 (C-5),

126.7 (C-2), 128.8 (C-3), 129.0 (C-4), 131.1 (C-12), 154.2 (C-1), 157.4 (C-10, C-14), 166.2 (C-8), 169.4, 169.5, 170.2, 170.6 ($4 \times \text{CH}_3\text{CO}$).

HRMS (ESI): m/z расч. $[\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_{14}+\text{Na}]^+$: 641.1846; найдено 641.1841.

3.10. Куркулигозид **G** (**18**)



Синтезирован в соответствии с общей методикой *B* из тетраацетата **17** (363 мг, 0.587 мМоль) в течение 69 ч., и был очищен с помощью колоночной хроматографии ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1→10:1) с получением продукта **18** в виде белых кристаллов (190 мг, 75%).

$R_f = 0,44$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 8:1); дает красный цвет при прокаливании с 5% H_3PO_4 в метаноле.

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -57.9$ ($C = 0.7$, MeOH).

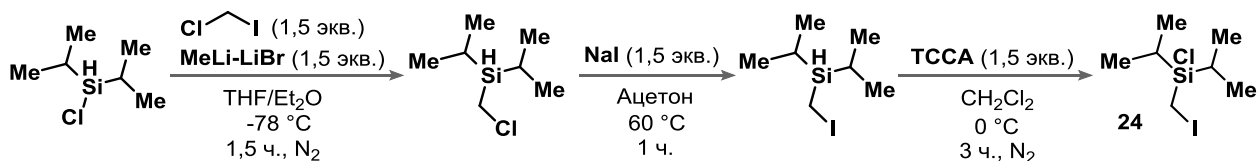
^1H ЯМР ($\text{MeOD}-d_4$, 400 МГц) δ 3.38 – 3.45 (m, 2H, H-4_{Glu}, H-5_{Glu}), 3.48 (dd~t, $J = 8.9$ Гц, 1H, H-3_{Glu}), 3.54 (dd, $J = 8.9$, 7.6 Гц, 1H, H-2_{Glu}), 3.71 (dd, $J = 12.1$, 5.0 Гц, 1H, H-6a_{Glu}), 3.80 (s, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 3.89 (dd, $J = 12.1$, 1.9 Гц, 1H, H-6b_{Glu}), 4.94 (d, $J = 7.6$ Гц, 1H, H-1_{Glu}), 5.43 (d, $J = 13.2$ Гц, 1H, H-7a), 5.51 (d, $J = 13.2$ Гц, 1H, H-7b), 6.68 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H, H-11, H-13), 7.05 (ddd~td, $J = 7.5$, 1.1 Гц, 1H, H-4), 7.22 (dd, $J = 8.3$, 1.1 Гц, 1H, H-6), 7.30 (ddd, $J = 8.9$, 7.5, 1.7 Гц, 1H, H-5), 7.35 (t, $J = 8.4$ Гц, 1H, H-12), 7.45 (dd, $J = 7.5$, 1.6 Гц, 1H, H-3).

^{13}C ЯМР ($\text{MeOD}-d_4$, 101 МГц) δ 56.5 ($2 \times \text{OCH}_3$), 62.5 (C-7), 63.3 (C-6_{Glu}), 71.3 (C-4_{Glu}), 74.9 (C-2_{Glu}), 78.0 (C-3_{Glu}), 78.2 (C-5_{Glu}), 102.8 (C-1_{Glu}), 105.2 (C-11, C-13), 114.2 (C-9), 116.4 (C-6), 123.4 (C-5), 127.0 (C-2), 129.9 (C-3), 130.4 (C-4), 132.6 C-12), 156.6 (C-1), 158.7 (C-10, C-14), 168.6 (C-8).

HRMS (ESI): m/z расч. $[\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_{10}+\text{Na}]^+$: 473.1424; найдено 473.1416.

4. Фоторедокс превращения

4.1. Синтез хлор(йодометил)диизопропилсилана (24)



Диизопропилсилилхлорид (5,12 мл, 30 мМоль, 1 экв.) и хлорйодометан (3,275 мл, 45 мМоль, 1.5 экв.) растворяли в ТГФ (35 мл), охлаждали на бане MeOH-N_2 до $-78\text{ }^\circ\text{C}$, и добавляли по каплям, со скоростью 1 мл/мин, $\text{MeLi}\cdot\text{LiBr}$ раствор 1.5 М в Et_2O (30 мл, 45 мМоль, 1.5 экв.). Далее реакционную массу доводили до комнатной температуры и оставляли при перемешивании на 1,5 часа. В реакционную массу добавляли 100 мл насыщенного раствора NH_4Cl и экстрагировали гексаном (3×100 мл). Экстракт сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали на роторном испарителе (200 мБар, температура бани $40\text{ }^\circ\text{C}$) с получением желтого, маслянистого остатка, который растворяли в ацетоне (35 мл) и добавляли к нему NaI (13,49 г, 90 мМоль, 3 экв.). Реакционная масса перемешивалась при кипячении с обратным холодильником 1 ч ($75\text{ }^\circ\text{C}$, масляная баня), после чего её остужали до комнатной температуры, приливали 100 мл 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и экстрагировали гексаном (3×100 мл). Экстракт промывали дистиллированной водой (2×150 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, упаривали на роторном испарителе (200 мБар, температура бани $40\text{ }^\circ\text{C}$) с получением бесцветного, маслянистого остатка, который растворяли в сухом CH_2Cl_2 (10 мл), охлаждали раствор до $0\text{ }^\circ\text{C}$ и, по каплям, добавляли раствор трихлоризоциануровой кислоты (2,51 г, 10,8 мМоль, 0,36 экв.) в сухом CH_2Cl_2 (15 мл) в течение 40 минут под аргоном. Реакционную массу доводили до комнатной температуры, фильтровали через целит, который промывали CH_2Cl_2 (4×10 мл). Фильтрат концентрировали на роторном испарителе, далее приливали гексан (70 мл), фильтровали через целит, промывали целит гексаном (3×20 мл), и упаривали растворитель на

ротормом испарителе (200 мБар, температура ванны 40 °С) с получением продукта **24** (8,42 г, выход – 97%, включая 2% гексана).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 2.22 (s, 2H), 1.43 (sept, J = 7.4 Гц, 2H), 1.14 (d, J = 7.5 Гц, 6H), 1.12 (d, J = 7.2 Гц, 6H).

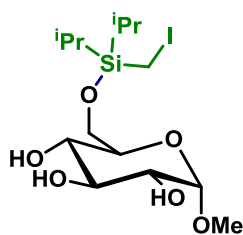
¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 17.42, 17.09, 13.6, –20.7.

4.2. Силилирование незащищенных углеводов

Общая методика С

Незащищенный углеводный субстрат (3 мМоль) растворяли в атмосфере азота N₂, в безводном MeCN (10 мл), добавляли Et₃N (0,72 мл, 5,4 мМоль, 1,8 экв.) и безводный ДМФА (1,5 мл). Свежеприготовленный раствор силилхлорида **24** (960 мг, 3,3 мМоль, 1,1 экв.) в MeCN (5 мл) прикапывали к реакционной массе при перемешивании и комнатной температуре. После полной конверсии исходного субстрата (отслеживалось по ТСХ) реакционная масса концентрировалась с помощью ротормого испарителя. ДМФА удаляли из реакционной массы путем соупаривания с толуолом (5 × 5 мл). Продукт очищался с помощью колоночной хроматографии.

4.2.1. Метил 6-О-(йодометил)диизопропилсилил-α-D-глюкопиранозид (**25**)



Получен в соответствии с *общей методикой С* из метил β-D-глюкопиранозид на 3.0 мМоль. Продукт **25** был очищен с помощью колоночной хроматографии (CH₂Cl₂/MeOH 25:1→10:1) и получен в виде белого аморфного твердого вещества (810 мг, 90%).

R_f = 0,34 (CHCl₂/MeOH 10:1); дает коричневый цвет при прокаливании с 5% H₃PO₄ в метаноле.

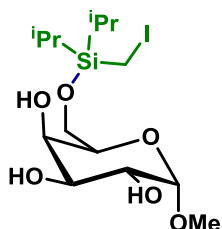
¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 4.75 (d, J = 3.8 Гц, 1H, H-1), 4.02 (dd, J = 10.7, 4.6 Гц, 1H, H-6a), 3.97 (dd, J = 10.7, 4.3 Гц, 1H, H-6b), 3.74 (dd~t, J = 9.1 Гц, 1H, H-3), 3.65 (ddd~dt, J = 9.1, 4.5 Гц, 1H, H-5), 3.59 (dd, J = 9.7, 8.6 Гц, 1H,

H-4), 3.52 (dd, $J = 9.5, 3.8$ Гц, 1H, H-2), 3.43 (s, 3H, OCH₃), 2.12 (s, 2H, CH₂I), 1.35 – 1.19 (m, 2H, (CH(CH₃)₂), 1.08, 1.09, 1.11 (all s, 12H, CH(CH₃)₂).

¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 99.1 (C-1), 74.7 (C-3), 72.2 (C-2), 71.6 (C-4), 70.7 (C-5), 64.4 (C-6), 55.4 (OCH₃), 17.6 (CH(CH₃)₂), 17.4 (CH(CH₃)₂), 12.2 (CH(CH₃)₂).

HRMS (ESI, m/z): рассчитан для [C₁₄H₂₉IO₆SiNa]⁺, 471.0670; найдено, 471.0669.

4.2.2. Метил 6-O-(йодометил)диизопропилсилил- α -D-галактопиранозид (27)



Получен в соответствии с *общей методикой С* из метил α -D-галактопиранозида на 2.0 мМоль. Продукт **27** был очищен с помощью колоночной хроматографии (CH₂Cl₂/MeOH 25:1→10:1) и получен в виде белого аморфного твердого вещества (888 мг, 99%).

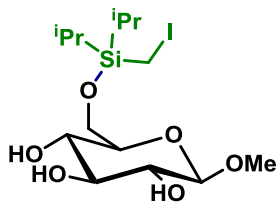
$R_f = 0,48$ (CH₂Cl₂/MeOH 10:1); дает коричневый цвет при прокаливании с 5% H₃PO₄ в метаноле.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 4.80 (d, $J = 3.8$ Гц, 1H, H-1), 4.11 (d, $J = 3.2$ Гц, 1H, H-4), 4.01 (dd, $J = 10.3, 6.1$ Гц, 1H, H-6a), 3.96 (dd, $J = 10.3, 5.3$ Гц, 1H, H-6b), 3.87 – 3.79 (m, 2H, H-2, H-5), 3.76 (dd, $J = 9.7, 3.2$ Гц, 1H, H-3), 3.43 (s, 3H, OCH₃), 2.11 (s, 2H, CH₂I), 1.24 (quint, $J = 7.6$ Гц, 2H, CH(CH₃)₂), 1.10, 1.08, 1.07 (all s, 12H, CH(CH₃)₂).

¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 99.5 (C-1), 71.3 (C-3), 69.9 (C-2 или C-5), 69.8 (C-2 или C-5), 69.2 (C-4), 63.3 (C-6), 55.5 (OCH₃), 17.6, 17.5, 17.4, 17.3 (CH(CH₃)₂), 12.2, 12.1 (CH(CH₃)₂).

HRMS (ESI, m/z): рассчитан для [C₁₄H₂₉IO₆SiNa]⁺, 471.0670; найдено, 471.0669.

4.2.3. Метил 6-О-(йодометил)диизопропилсилил-β-D-глюкопиранозид (26)



Получен в соответствии с *общей методикой С* из метил β-D-глюкопиранозид на 2.0 мМоль. Продукт **26** был очищен с помощью колоночной хроматографии (CH₂Cl₂/MeOH 25:1→10:1) и получен в виде белого аморфного твердого вещества (605 мг, 74%).

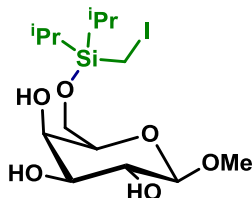
$R_f = 0,38$ (CH₂Cl₂/MeOH 10:1); дает коричневый цвет при прокаливании с 5% H₃PO₄ в метаноле.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 4.22 (d, $J = 7.7$ Гц, 1H, H-1), 4.07 (dd, $J = 10.5, 4.8$ Гц, 1H, H-6a), 4.00 (dd, $J = 10.5, 5.4$ Гц, 1H, H-6b), 3.66 (dd~t, $J = 9.0$ Гц, 1H, H-4), 3.60 (dd~t, $J = 9.0$ Гц, H-3H), 3.54 (s, 3H, OCH₃), 3.43 (ddd~dt, $J = 9.0, 5.1$ Гц, 1H, H-5), 3.38 (dd, $J = 9.0, 7.7$ Гц, 1H, H-2), 2.12 (s, 2H, CH₂I), 1.40 – 1.20 (m, 2H, CH(CH₃)₂), 1.11, 1.09, 1.08 (all s, 12H, CH(CH₃)₂).

¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 103.4 (C-1), 76.3 (C-3), 74.9 (C-5), 73.4 (C-2), 71.6 (C-4), 64.5 (C-6), 57.1 (OCH₃), 17.63, 17.59, 17.40, 17.39 (CH(CH₃)₂), 12.1 (CH(CH₃)₂).

HRMS (ESI, m/z): рассчитан для [C₁₄H₂₉IO₆SiNa]⁺, 471.0670; найдено, 471.0670.

4.2.4. Метил 6-О-(йодометил)диизопропилсилил-β-D-галактопиранозид (28)



Получен в соответствии с *общей методикой С* из метил β-D-галактопиранозид на 3.0 мМоль. Продукт **26** был очищен с помощью колоночной хроматографии (CH₂Cl₂/MeOH 25:1→10:1) и получен в виде белого аморфного твердого вещества (810 мг, 90%).

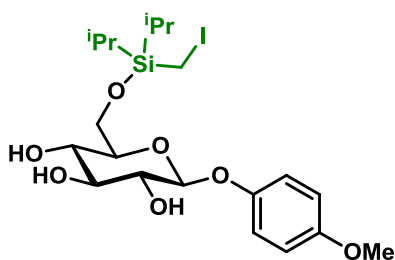
$R_f = 0,56$ (CH₂Cl₂/MeOH 10:1); дает коричневый цвет при прокаливании с 5% H₃PO₄ в метаноле.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 4.16 (d, $J = 7.7$ Гц, 1H, H-1), 4.03 (br.s, 1H, H-4), 4.01 (dd, $J = 10.1, 6.1$ Гц, 1H, H-6a), 3.95 (dd, $J = 10.1, 5.4$ Гц, 1H, H-6b), 3.66 (dd, $J = 9.7, 7.7$ Гц, 1H, H-2), 3.59 (dd, $J = 9.7, 3.0$ Гц, 1H, H-3), 3.56 (d, $J = 6.1, 5.4, 3.6$ Гц, 1H, H-5), 3.54 (s, 3H, OCH_3), 2.11 (s, 2H, CH_2I), 1.24 (quint, $J = 7.3$ Гц, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.10, 1.08, 1.07 (all s, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 104.0 (C-1), 74.6 (C-5), 73.6 (C-3), 71.9 (C-2), 68.5 (C-4), 62.6 (C-6), 57.1 (OCH_3), 17.6, 17.5, 17.4, 17.4 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 12.1 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

HRMS (ESI, m/z): рассчитан для $[\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{IO}_6\text{SiNa}]^+$, 471.0670; найдено, 471.0669.

4.2.5. 4-метоксифенил 6-О-(йодометил)диизопропилсилил- β -D-глюкопиранозид (30)



Получен в соответствии с *общей методикой* С из 4-метоксифенил- β -D-глюкопиранозида на 1.05 ммоль. Продукт **26** был очищен с помощью колоночной хроматографии ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1 $\rightarrow$ 12:1) и получен в виде белого аморфного твердого вещества (488 мг, 86%).

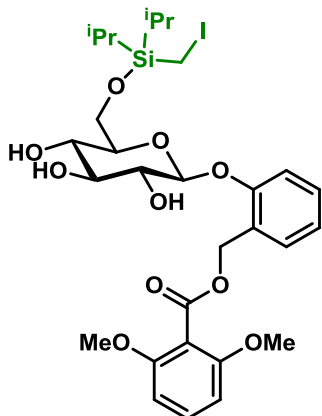
$R_f = 0,50$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 8:1); дает коричневый цвет при прокаливании с 5% H_3PO_4 в метаноле.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7.01 (d, $J = 9.0$ Гц, 1H, C_6H_4), 6.81 (d, $J = 9.0$ Гц, 1H, C_6H_4), 4.79 (d, $J = 6.9$ Гц, 1H, H-1), 4.10 – 3.98 (m, 2H, H-6), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 3.73 – 3.61 (m, 3H, H-2, H-3, H-4), 3.51 (ddd~dt, $J = 9.4, 5.1$ Гц, 1H, H-5), 2.07 (ABq, $J = 15.0$ Гц, 2H, CH_2I), 1.23 (sept, $J = 7.6$ Гц, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.09, 1.072, 1.070, 1.06, 1.05 (all s, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 155.2 (C, C_6H_4), 151.0 (C, C_6H_4), 118.5 ($2 \times \text{CH}$, C_6H_4), 114.4 ($2 \times \text{CH}$, C_6H_4), 101.5 (C-1), 76.4 (C-3), 76.0 (C-5), 73.2 (C-2 или C-4), 70.8 (C-2 или C-4), 63.9 (C-6), 55.5 (OCH_3), 17.6, 17.39, 17.37 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 12.05, 12.03 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

HRMS (ESI, m/z): расч. $[\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{IO}_7\text{SiNa}]^+$, 563.0932; найдено, 563.0935.

4.2.6. 2,6-диметоксибензоил(окси)метил)фенил 6-O-(йодометил)диизопропилсилил- β -D-глюкопиранозид (32)



Получен в соответствии с *общей методикой С* из куркулигозида **G (18)** на 0,206 мМоль. Продукт **32** был очищен с помощью колоночной хроматографии ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1 $\rightarrow$ 10:1) и получен в виде цветного маслянистого осадка (110 мг, 76%).

$R_f = 0,60$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1); дает красный цвет при прокаливании с 5% H_3PO_4 в метаноле.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7.41 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Гц, 1H), 7.35 – 7.22 (m, 1H), 7.22 – 7.12 (m, 2H), 7.04 (t, $J = 7.5$ Гц, 1H), 6.53 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H), 5.50 (d, $J = 11.8$ Гц, 1H), 5.44 (d, $J = 11.8$ Гц, 1H), 4.86 (d, $J = 7.4$ Гц, 1H, H-1), 4.12 (dd, $J = 10.7, 4.1$ Гц, 1H, H-6a), 4.04 (dd, $J = 10.7, 5.6$ Гц, 1H, H-6b), 2.96 (s, 3H, OCH_3), 2.89 (s, 3H, OCH_3), 3.72 – 3.65 (m, 3H), 3.62 (ddd, $J = 9.5, 8.5, 3.9$ Гц, 1H), 1.26 (quint, $J = 7.4$ Гц, 2H), 1.15 – 0.93 (m, 14H).

HRMS (ESI, m/z): расч. $[\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{O}_{10}\text{SiNa}]^+$, 727.1406; найдено, 727.1406

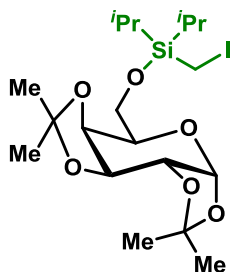
4.3. Силилирование частично защищенных углеводов

Общая методика Д

Защищенный или частично защищенный сахарный субстрат (5,76 ммоль) и имидазол (784 г, 11,52 мМоль, 1,37 экв.) были высушены в вакууме и растворены в безводном ТГФ (15 мл) в атмосфере азота. Раствор силилхлорида **24** (2,3 г, 7,9 мМоль, 1,37 экв.) в безводном ТГФ (6 мл) добавляли по каплям к реакционной смеси при перемешивании. После полного превращения исходного углевода (контроль осуществлялся по ТСХ) к реакционной смеси добавляли воду (20 мл). Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали CH_2Cl_2 (3×20 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали на роторном

испарителе. Полученный неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии.

4.3.1. 1,2:3,4-ди-*O*-изопропилиден-6-*O*-(йодометил)диизопропил-силил- α -D-галактопираноза (29)



Получен в соответствии с *общей методикой Д* из 1,2:3,4-ди-*O*-изопропилиден- α -D-галактопиранозы на 2.0 ммоль. Продукт **29** был очищен с помощью колоночной хроматографии (Гексан/EtOAc 25:1→10:1) и получен в виде бесцветного маслянистого осадка (941 мг, 92%).

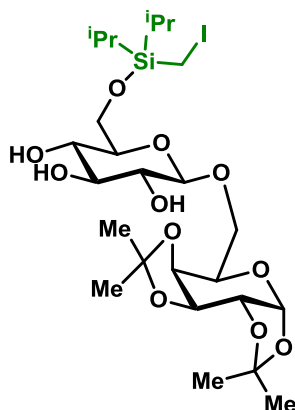
R_f = 0,28 (Гексан/EtOAc 10:1); дает коричневый цвет при прокаливании с 5% H_3PO_4 в метаноле.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 5.51 (d, J = 5.0 Гц, 1H, H-1), 4.59 (dd, J = 8.0, 2.3 Гц, 1H, H-3), 4.31 (dd, J = 8.0, 1.4 Гц, 1H, H-4), 4.29 (dd, J = 5.0, 2.3 Гц, 1H, H-2), 3.95 – 3.80 (m, 3H, H-5, H-6), 2.11 (s, 2H, CH_2I), 1.54 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.33 (s, 6H, $C(CH_3)_2$), 1.30 – 1.19 (m, 2H, $(CH(CH_3)_2)$), 1.10, 1.08, 1.07 (all s, 12H, $CH(CH_3)_2$).

^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 109.0 ($C(CH_3)_2$), 108.5($C(CH_3)_2$), 96.3 (C-1), 70.8 (C-3), 70.6 (C-2, C-4), 68.4 (C-5), 62.6 (C-6), 26.1, 26.0, 25.0, 24.3 ($C(CH_3)_2$), 17.62, 17.60, 17.36, 17.34 ($CH(CH_3)_2$), 12.22, 12.17 ($CH(CH_3)_2$).

HRMS (ESI, m/z): расч. $[C_{19}H_{35}IO_6SiNa]^+$, 537.1140; найдено, 537.1141.

4.3.2. 6-O-(6-O-(йодометил)диизопропилсилил-β-D-глюкопиранозил)-1,2:3,4-ди-O-изопропилиден-α-D-галактопираноза (31)



Получен в соответствии с *общей методикой Д* из 6-O-β-D-глюкопиранозил-1,2:3,4-ди-O-изопропилиден-α-D-галактопиранозы в масштабе на 0,14 ммоль. Продукт **31** был очищен с помощью колоночной хроматографии (Гексан/EtOAc 25:1) в виде бесцветного масла (59 мг, 62%).

$R_f = 0,70$ (CH₂Cl₂/MeOH 10:1); дает коричневый цвет при прокаливании с 5% H₃PO₄ в метаноле.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 5.55 (d, $J = 5.0$ Гц, 1H, H-1_{Gal}), 4.61 (dd, $J = 7.9, 2.4$ Гц, 1H, H-3_{Gal}), 4.41 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H, H-1_{Glu}), 4.33 (dd, $J = 5.0, 2.4$ Гц, 1H, H-2_{Gal}), 4.22 (dd, $J = 7.9, 1.8$ Гц, 1H, H-4_{Gal}), 4.12 – 3.90 (m, 4H, H-5_{Gal}, 2H-6_{Glu}, H-6a_{Gal}), 3.73 (dd, $J = 10.9, 7.6$ Гц, 1H, H-6b_{Gal}), 3.70 – 3.56 (m, 2H, H-3_{Glu}, H-4_{Glu}), 3.49 – 3.36 (m, 2H, H-2_{Glu}, H-5_{Glu}), 2.11 (s, 2H, CH₂I), 1.54 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.45 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.33 (s, 6H, 2 × C(CH₃)₂), 1.30 – 1.20 (m, 2H, CH(CH₃)₂), 1.07, 1.09, 1.10, (all s, 12H, CH(CH₃)₂).

¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 109.6 (C(CH₃)₂), 108.9 (C(CH₃)₂), 103.6 (C-1_{Glu}), 96.3 (C-1_{Gal}), 76.3, 74.6, 73.2, 71.9, 71.1 (C-4_{Gal}), 70.7 (C-3_{Gal}), 70.4 (C-2_{Gal}), 69.0 (C-6_{Gal}), 68.0 (C-5_{Gal}), 64.8 (C-6_{Glu}), 25.99, 25.95, 24.9, 24.4 (C(CH₃)₂), 17.60, 17.57, 17.39, 17.34, 17.31 (CH(CH₃)₂), 12.13, 12.11 (CH(CH₃)₂).

HRMS (ESI, m/z): расч. [C₂₅H₄₅IO₁₁SiNa]⁺, 699.1668; найдено, 699.1664.

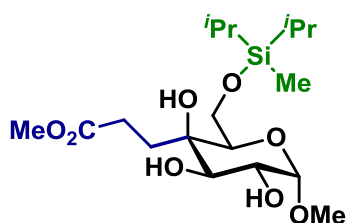
4.4. Фоторедокс реакция

Общая методика E

Углеводный субстрат (0,1 ммоль, если не указано иное), фотокатализатор [Ir(dF(CF₃)ppy)₂(dtbbpy)](PF₆) **PC1** (CAS № 870987-63-6) (3,36 мг, 0,003 ммоль, 3 мол%) помещали в сухой 12-мл флакон с (VWR, арт. № MANA70285), снабженный магнитной мешалкой и септой. Смесь трижды вакуумировали и заполняли азотом, после чего добавляли деаэрированный

MeCN (9 мл) и ^tBuOH (1 мл). Смесь перемешивали или подвергали ультразвуковой обработке до полного растворения всех твердых веществ. Затем к реакционной смеси добавляли ⁱPr₂NEt (35 мкл, 0,2 ммоль, 2 экв.) и метилакрилат (0,667 экв.), реакционный сосуд отсоединяли от линии подачи азота и помещали примерно в 2 см от светодиодного источника света (440 нм, 40 Вт Kessil PR160L). Реакционную смесь перемешивали со скоростью 1200 об/мин при облучении при комнатной температуре с вентиляторным охлаждением. Через 2 ч реакционную смесь концентрировали на роторном испарителе и очищали методом колоночной хроматографии, получая желаемый продукт.

4.4.1. Метил 6-О-метилдизопропилсилил-4-(3-метокси-3-оксопропил)- α -D-галактопиранозид (39)



Синтезирован по общей методике *E* из силилированного α -D-глюкопиранозиды **25** и метилакрилата. Продукт **39** был очищен методом колоночной хроматографии (CH₂Cl₂/MeOH 25:1→15:1), и получен в виде желтого маслянистого осадка (18,5 мг, 69%). Использование силилированного α -D-галактопиранозиды **27** в качестве исходного материала позволило получить желаемый продукт **39** в виде желтого масла (18,2 мг, выход 68%), имеющий идентичные аналитические данные.

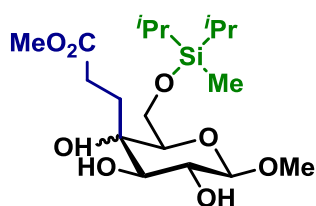
R_f = 0,35 (CH₂Cl₂/MeOH 10:1); дает светло-красный цвет при прокаливании с 5% H₃PO₄ в метаноле.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 4.80 (d, J = 4.0 Гц, 1H, H-1), 4.04 (dd, J = 11.4, 3.3 Гц, 1H, H-6a), 4.05 (s, 1H, OH-4), 3.98 (dd, J = 11.4, 3.0 Гц, 1H, H-6b), 3.84 (ddd, J = 8.8, 8.3, 4.0 Гц, 1H, H-2), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 3.57 – 3.49 (m, 2H, H-3, H-5), 3.41 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.57 – 2.39 (m, 3H, CH₂, OH-3), 2.14 (dq, J = 15.1, 7.7 Гц, 1H, CH₂), 2.09 (d, J = 8.3 Гц, 1H, OH-2), 1.99 (dq, J = 15.1, 7.7 Гц, 1H, CH₂), 1.08 – 0.90 (m, 14H, SiCH(CH₃)₂), 0.07 (s, 3H, SiCH₃).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 174.4 (CO_2CH_3), 99.3 (C-1), 74.8 (C-4), 72.9 (C-5), 70.7 (C-2 или C-3), 70.4 (C-2 или C-3), 63.7 (C-6), 55.4 (CO_2CH_3), 51.8 (OCH_3), 30.2 (CH_2), 29.1 (CH_2), 17.31, 17.26, 17.23 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 12.8, 12.7 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), -8.7 (SiCH_3).

HRMS (ESI, m/z): расч. $[\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_8\text{SiNa}]^+$, 431.2072; найдено, 431.2072.

4.4.2. Метил 6-О-метилдиизопропилсилил-4-(3-метокси-3-оксопропил)- β -D-галакто/глюкопиранозид (40/41)



Синтезирован по общей методике *E* из силилированного β -D-глюкопиранозиды **26** и метилакрилата. Продукт **41** был очищен методом колоночной хроматографии ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 25:1 $\rightarrow$ 15:1), в результате чего был получен желаемый продукт **40/41** (Gal/Glc 1:1) в виде коричневого маслянистого осадка (16,9 мг, 62%). Использование силилированного β -D-галактопиранозиды **28** в качестве исходного материала позволило получить желаемый продукт **40/41** (Gal/Glc 2:1) в виде коричневого маслянистого осадка (18,6 мг, 70%). Приведено описание ЯМР-спектра продукта маслянистого осадка из **26**.

R_f = 0,35 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1); дает светло-красный цвет при прокаливании с 5% H_3PO_4 в метаноле.

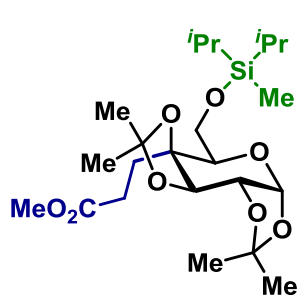
^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 4.38 (d, J = 7.9 Гц, 1H, H-1_{Gal}), 4.16 (d, J = 7.8 Гц, 1H, H-1_{Glu}), 4.04 (dd~t, J = 3.2 Гц, 2H, H-6_{Gal}), 3.76 (d, J = 9.0 Гц, 1H, H-3_{Gal}), 3.75 – 3.70 (m, 2H, H-5_{Glu}, H-6a_{Glu}), 3.69 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.67 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.62 (dd, J = 9.1, 7.8 Гц, 1H, H-2_{Glu}), 3.55 (dd, J = 9.9, 1.2 Гц, 1H, H-6b_{Glu}), 3.54 (s, 3H, OCH_3Glu), 3.50 (s, 3H, OCH_3Gal), 3.37 (dd~t, J = 8.4 Гц, 1H, H-2_{Gal}), 3.32 (dd, J = 9.1, 7.2 Гц, 1H, H-3_{Glu}), 3.25 (dd~t, J = 3.2 Гц, 1H, H-5_{Gal}), 3.08 (s, 1H), 2.87 (d, J = 7.2 Гц, 1H, OH-3_{Glu}), 2.81 (br.s, 1H, OH), 2.79 (br.s, 1H, OH), 2.57 – 2.44 (m, 2H, CH_2 , Gal), 2.37 (dd, J = 9.2, 7.1 Гц, 2H, CH_2 , Gal), 2.32 – 2.21 (m, 1H, CH_2 , Glu), 2.12 (ddd, J = 14.4, 9.1, 6.4 Гц, 1H, CH_2 , Glu), 2.08 – 1.91 (m,

2H, CH₂, Glu), 1.05 – 0.91 (m, 28H, SiCH(CH₃)₂, Glu, Gal), 0.06 (s, 6H, SiCH₃, Glu, Gal).

¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 174.3, 173.6 (CO₂CH₃), 103.5 (C-1_{Glu}), 99.1 (C-1_{Gal}), 76.8 (C-5_{Glu}), 75.9 (C-5_{Gal}), 75.7 (C-4_{Glu} или C-4_{Gal}), 75.6 (C-3_{Glu}), 74.2 (C-4_{Glu} или C-4_{Gal}), 73.9 (C-2_{Gal}), 72.73 (C-2_{Glu} или C-3_{Gal}), 72.71 (C-2_{Glu} или C-3_{Gal}), 68.7 (C-6_{Glu}), 63.3 (C-6_{Gal}), 57.0 (OCH₃), 56.6 (OCH₃), 51.85 (CO₂CH₃), 51.80 (CO₂CH₃), 29.8 (CH₂, Gal), 28.9 (CH₂, Gal), 26.9 (CH₂, Glu), 21.4 (CH₂, Glu), 17.32, 17.28, 17.24, 17.21, 17.18 (CH(CH₃)₂), 12.82, 12.80, 12.7, 12.6 (CH(CH₃)₂), –8.72 (SiCH₃), –8.79 (SiCH₃).

HRMS (ESI, m/z): расч. [C₁₈H₃₆O₈SiNa]⁺, 431.2072; найдено, 431.2071.

4.4.3. 1,2:3,4-ди-*O*-изопропилиден-6-*O*-метилдиизопропилсил-4-(3-метокси-3-оксипропил)-α-D-галактопираноза (42)



Синтезирован по общей процедуре D из силилированной β-D-галактопиранозы 29. Продукт 42 был очищен методом колоночной хроматографии (Гексан/EtOAc 20:1→5:1), в результате чего был получен в виде желтого маслянистого осадка (16,1 мг, 51%).

R_f = 0,32 (Гексан/EtOAc 10:1); дает светло-красный цвет при прокаливании с 5% H₃PO₄ в метаноле.

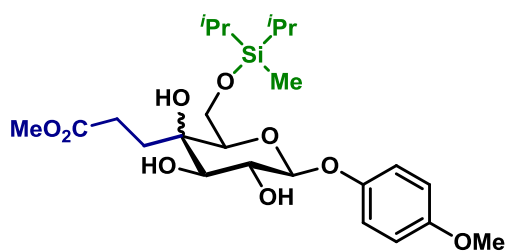
¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 5.55 (d, *J* = 5.2 Гц, 1H, H-1), 4.38 (dd, *J* = 5.2, 3.2 Гц, 1H, H-2), 4.27 (d, *J* = 3.2 Гц, 1H, H-3), 3.97 (dd, *J* = 11.1, 4.2 Гц, 1H, H-6a), 3.72 (dd, *J* = 11.1, 6.4 Гц, 1H, H-6b), 3.67 (s, 3H, OCH₃), 3.66 (dd, *J* = 4.2, 6.4 Гц, 1H, H-5), 2.53 (ddd, *J* = 16.2, 11.0, 5.5 Гц, 1H, CH₂), 2.37 (ddd, *J* = 16.2, 11.0, 5.4 Гц, 1H, CH₂), 2.21 – 2.12 (m, 1H, CH₂), 1.98 (ddd, *J* = 14.4, 11.0, 5.5 Гц, 1H, CH₂), 1.54 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.10 – 0.92 (m, 14H, SiCH(CH₃)₂), 0.04 (s, 3H, SiCH₃).

¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 173.6 (CO₂CH₃), 110.1 (C(CH₃)₂), 109.1 (C(CH₃)₂), 96.4 (C-1), 80.5 (C-4), 74.9 (C-3), 72.6 (C-5), 70.8 (C-2), 62.6 (C-6),

51.6 (OCH₃), 31.1 (CH₂), 28.5 (CH₂), 27.3, 27.1, 25.7, 25.0 (C(CH₃)₂), 17.39, 17.35, 17.33 (CH(CH₃)₂), 13.0, 12.9 (CH(CH₃)₂), -8.6 (SiCH₃).

HRMS (ESI, m/z): расч. [C₂₃H₄₂O₈SiNa]⁺, 497.2541; найдено, 497.2552.

4.4.4. 4-метоксифенил 6-О-метилдиизопропилсилил-4-(3-метокси-3-оксопропил)-β-D-галакто/глюкопиранозид) (43)



Синтезирован по общей методике *E* из силилированного β-D-глюкопиранозида **30** и метилакрилата. Продукт **43** был очищен методом колоночной хроматографии (Гексан/EtOH 10:1), в результате чего был

получен желаемый продукт **43** (Gal/Glc 1:1) в виде маслянистого осадка (20,6 мг, 62%).

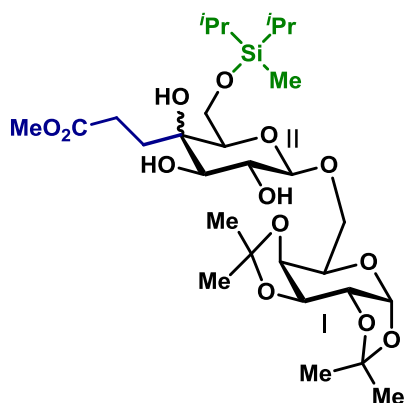
R_f = 0,35 (CH₂Cl₂/MeOH 10:1); дает коричневый цвет при прокаливании с 5% H₃PO₄ в метаноле.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7.06 – 6.98 (m, 4H, C₆H₄OCH₃), 6.85 – 6.76 (m, 4H, C₆H₄OCH₃), 4.95 (d, *J* = 7.8 Гц, 1H, H-1_{Gal}), 4.72 (d, *J* = 7.8 Гц, 1H, H-1_{Glu}), 4.05 – 4.02 (m, 2H, H-6_{Gal}), 3.92 – 3.87 (m, 1H, H-2_{Glu}), 3.85 – 3.80 (m, 2H, H-3_{Gal}, H-5_{Glu}), 3.77 (s, 6H, OCH₃ Gal, Glu), 3.69 (s, 3H, OCH₃ Gal или Glu), 3.67 – 3.63 (m, 2H, H-2_{Gal}, H-6a_{Glu}), 3.62 (s, 3H, OCH₃ Gal или Glu), 3.59 (d, *J* = 9.8 Гц, 1H, H-6b_{Glu}), 3.44 – 3.40 (m, 1H, H-3_{Glu}), 3.34 (t, *J* = 3.2 Гц, 1H, H-5_{Gal}), 2.64 – 2.43 (m, 2H, CH₂), 2.29 – 2.18 (m, 2H, CH₂), 2.19 – 2.08 (m, 2H, CH₂), 2.08 – 1.95 (m, 2H, CH₂), 1.00 – 0.97 (m, 28H, SiCH(CH₃)₂), 0.05, 0.03 (s, 6H, SiCH₃).

¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 174.3, 173.6 (CO₂CH₃), 155.9, 155.4, 151.2, 150.7, 120.0, 118.9, 118.6, 117.8, 114.5, 114.4 (C₆H₄OCH₃), 102.2 (C-1_{Glu}), 98.7 (C-1_{Gal}), 76.5 (C-4_{Gal}), 76.4 (C-5_{Glu}), 76.3 (C-5_{Gal}), 75.6 (C-3_{Glu}), 74.1 (C-4_{Glu}), 73.9 (C-2_{Gal}), 72.7 (C-3_{Gal}), 72.6 (C-2_{Glu}), 68.7 (C-6_{Gal}), 63.2 (C-6_{Glu}), 55.62 (OCH₃), 55.59 (OCH₃), 51.9 (OCH₃), 51.8 (OCH₃), 29.9 (CH₂), 28.9 (CH₂), 26.9 (CH₂), 21.5 (CH₂), 17.42, 17.33, 17.29, 17.26, 17.23, 17.22 (CH(CH₃)₂), 12.80, 12.78, 12.73, 12.59 (CH(CH₃)₂), -8.7, -8.8 (SiCH₃).

HRMS (ESI, m/z): расч. $[\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_9\text{SiNa}]^+$, 523.2334; найдено, 523.2332.

4.4.5. 6-O-(6-O-метилдиизопропилсилил-4-(3-метокси-3-оксопропил)- β -D-глюкопиранозил)-1,2:3,4-ди-O-изопропилиден- α -D-галакто/глюкопиранозид (44)



Синтезирован по общей методике *E* из силилированного дисахарида **31** и метилакрилата в масштабе 0,074 ммоль. Продукт **44** был очищен методом колоночной хроматографии ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 25:1→10:1), в результате чего был получен желаемый продукт (Gal/Glc 1:1) в виде коричневого осадка (12,5 мг, 40%).

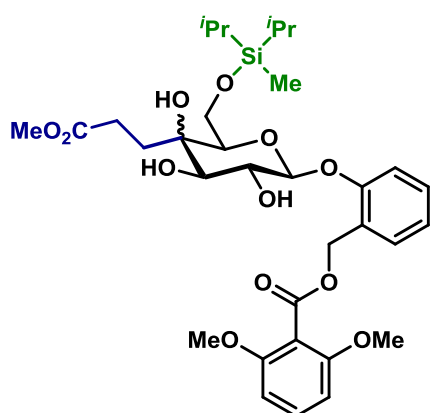
$R_f = 0,31$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1); дает коричневый цвет при прокаливании с 5% H_3PO_4 в метаноле.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 5.54 (2 dd, $J = 5.0$, Гц, 2H, H-1_{Gal} I), 4.64 – 4.57 (m, 3H), 4.35 (d, $J = 8.0$ Гц, 1H, H-1_{Glu} II), 4.32 (dd, $J = 5.0$, 2.5 Гц, 1H, H-2_{Gal} I), 4.24 (dd, $J = 7.9$, 1.8 Гц, 1H), 4.21 (dd, $J = 7.9$, 1.7 Гц, 1H), 4.08 – 3.92 (m, 6H), 3.82 – 3.76 (m, 2H), 3.78 – 3.67 (m, 4H), 3.68 (s, 3H, OCH_3), 3.67 (s, 3H, OCH_3), 3.55 (d, $J = 9.6$ Гц, 1H, H-6), 3.45 – 3.38 (m, 1H), 3.37 (br.s, 1H), 3.26 (dd~t, $J = 3.4$ Гц, 1H), 2.51 (ddd, $J = 15.1$, 9.4, 6.6 Гц, 2H), 2.42 (td, $J = 11.3$, 5.8 Гц, 1H), 2.34 (td, $J = 10.6$, 5.3 Гц, 1H), 2.27 (ddd, $J = 20.7$, 11.1, 5.5 Гц, 1H), 2.14 (ddd, $J = 14.4$, 9.3, 6.5 Гц, 1H), 2.04 (td, $J = 12.2$, 11.5, 6.4 Гц, 1H), 1.98 (ddd, $J = 14.4$, 7.7, 5.3 Гц, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.33 (s, 12H), 1.03 – 0.95 (m, 28H, $\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$), 0.06 (s, 6H, SiCH_3).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 174.2, 173.6 (CO_2CH_3), 109.6, 109.5, 108.9, 108.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 103.5 (C-1_{Glu} II), 99.5 (C-1_{Gal} II), 96.29, 96.27 (C-1_{Gal} I), 76.5, 76.1, 75.8, 75.4, 74.1, 73.7, 72.7, 71.1, 70.74, 70.73, 70.4, 68.80, 68.78, 68.2, 67.8, 63.4, 51.8, 29.9, 29.0, 26.9, 25.99, 25.97, 25.94, 25.88, 24.9, 24.5, 24.4, 21.3, 17.33, 17.31, 17.27, 17.24, 17.23, 12.83, 12.81, 12.7, 12.6, –8.7, –8.8.

HRMS (ESI, m/z): расч. $[\text{C}_{29}\text{H}_{52}\text{O}_{13}\text{SiNa}]^+$, 659.3069; найдено, 659.3071.

4.4.6. (((2,6-диметоксибензоил)окси)метил)фенил 6-О-метилдиизопропилсилил-4-(3-метокси-3-оксопропил)-β-D-галакто/глюкопиранозид) (45)



Синтезирован по общей методике *E* из силилированного субстрата куркулигозида **G 32**. Продукт первоначально очищали методом колоночной хроматографии (CH₂Cl₂/MeOH 50:1→10:1), затем фракции, содержащие желаемый продукт, очищали на другой хроматографической колонке (Гексан/EtOAc 1:1→1:3), в результате чего получали желаемый продукт **45** (Gal/Glc 1:1) в виде желтого маслянистого осадка (11,5 мг, 26%).

$R_f = 0,31$ (CH₂Cl₂/MeOH 10:1); дает коричневый цвет при прокаливании с 5% H₃PO₄ в метаноле.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7.47 – 7.35 (m, 2H), 7.33 – 7.22 (m, 4H), 7.22 – 7.18 (m, 2H), 7.03 (t, *J* = 7.4 Гц, 2H), 6.58 – 6.49 (m, 4H), 5.77 (d, *J* = 11.8 Гц, 1H), 5.57 (d, *J* = 12.0 Гц, 1H), 5.39 (d, *J* = 12.0 Гц, 1H), 5.18 (d, *J* = 11.8 Гц, 1H), 4.83 (d, *J* = 7.7 Гц, 1H), 4.79 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 4.16 – 4.13 (m, 1H), 4.12 (d, *J* = 7.2 Гц, 1H), 4.11 – 4.02 (m, 2H), 4.01 – 3.87 (m, 3H), 3.85 (dd, *J* = 10.9, 5.4 Гц, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.77 (s, 9H), 3.69 (s, 3H), 3.66 – 3.60 (m, 2H), 3.50 – 3.44 (m, 2H), 2.81 (ddd, *J* = 17.3, 11.3, 6.9 Гц, 1H), 2.72 (br.s, 1H), 2.67 (br.s, 1H), 2.59 – 2.52 (m, 2H), 2.51 – 2.44 (m, 1H), 2.34 (td, *J* = 12.5, 11.7, 4.3 Гц, 1H), 2.24 – 2.13 (m, 2H), 2.00 (ddd, *J* = 15.1, 9.1, 6.8 Гц, 1H), 1.10 – 0.86 (m, 28H), 0.07 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).

¹³C NMR (126 МГц, CDCl₃) δ 176.9, 169.6, 167.1, 166.5, 157.42, 157.35, 156.4, 156.0, 131.3, 131.2, 130.9, 130.3, 129.9, 125.5, 125.0, 122.8, 122.5, 115.6, 115.4, 104.2, 104.0, 102.6, 101.9, 82.6, 77.8, 76.5, 71.3, 69.8, 69.3, 62.84, 62.70, 61.8, 56.1, 56.0, 29.7, 28.7, 28.4, 26.3, 25.0, 17.38, 17.35, 17.34, 17.32, 17.27, 17.22, 17.20, 14.19, 14.11, 12.83, 12.81, 12.79, 12.76, -8.6, -8.7.

HRMS (ESI, *m/z*): расч. [C₃₃H₄₈O₁₂Na]⁺, 687.2807; найдено, 687.2820

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-дигидрокисбензальдегид, 2,6-диметоксибензойная 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 иодметиленсиливная фоторедокс-активная направляющая группа для С-Н 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 С-алкилирования углеводов при помощи фоторедокс-подхода, позволяющий в одну стадию получать редкие С-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 СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

Ac	—	Ацетил
AchE	—	Ацетилхолинэстераза
BACE1	—	Бета-секретаза
bpy	—	2,2'-бипиридил
Bu	—	Бутил
Bz	—	Бензоил
COSY	—	Корреляционная спектроскопия
DCC	—	1,3-дициклогексилкарбодиимид
dF	—	Дифтор
DHP	—	Дигидропиридин
DMAP	—	Диметиламинопиридин
DMEM	—	Dulbecco's Modified Eagle Medium
dtb	—	Ди- <i>трет</i> -бутил
Et	—	Этил
FBS	—	Фетальная бычья сыворотка
Gal	—	Галактоза
Glc	—	Глюкоза
HAT	—	Перенос атома водорода
HMBC	—	ЯМР метод определения гетероядерной множественной корреляции связей
HRMS (ESI):		Масс-спектрометрия высокого разрешения
HSQC	—	ЯМР метод определения гетероядерной одиночной квантовой когерентности
LED	—	Светодиод
MC	—	Молекулярные сита
Me	—	Метил
NHPI	—	N-(алкокси)фталимид
PC	—	Фотокатализатор

PG	—	Защитная группа
Ph	—	Фенил
Phth	—	Фталат
ppy	—	2-фенилпиридил
Pr	—	Пропил
quint	—	Квинтет
R_f	—	Коэффициент удерживания
SET	—	Одноэлектронный перенос
Сомофил (SOMO)	—	Однозаселенная (полузаселенная) молекулярная орбиталь
TBADT	—	Тетра-н-бутиламмоний декавольфрамат
TBAP	—	Тетрабутиламмоний фосфат
TCCA	—	Трихлоризоциануровая кислота
Tf	—	Трифторметилсульфонил
THF	—	Тетрагидрофуран
ХАТ	—	Перенос атома галогена
АБГ	—	Ацетобромглюкоза (2,3,4,6-тетра- <i>O</i> -ацетил- α - D-глюкопиранозидбромид)
АФК	—	Активная форма кислорода
ДМАП	—	Диметиламинопиридин
ДЦК	—	1,3-дициклогексилкарбодиимид
МТТ	—	Желтый тетразол
ТГФ	—	Тетрагидрофуран
ТСХ	—	Тонкослойная хроматография
ЯМР	—	Ядерный магнитный резонанс
$[\alpha]_D^{25}$	—	Показатель удельного вращения

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hoang, P. H. Analysis of essential oil of *Salix babylonica* collected in Vietnam: phytochemical components and antibacterial and anticancer activity / P. H. Hoang, T. H. Tran, V. K. Pham // *Processes*. — 2023. — Vol. 12, № 1. — P. 33.
2. Asgarpanah, J. Phytopharmacology and medicinal properties of *Salix aegyptiaca* L. / J. Asgarpanah // *African Journal of Biotechnology*. — 2012. — Vol. 11, № 28. — P. 7145–7150.
3. Prashith Kekuda, T. Ethnobotanical uses, phytochemistry and biological activities of *Salix tetrasperma* Roxb. (Salicaceae): a review / T. Prashith Kekuda, K. Vinayaka, H. Raghavendra // *Journal of Medicinal Plants*. — 2017. — Vol. 5. — P. 201–206.
4. Maistro, E. L. *Salix alba* (white willow) medicinal plant presents genotoxic effects in human cultured leukocytes / E. L. Maistro [et al.] // *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. — 2019. — Vol. 82, № 23–24. — P. 1223–1234.
5. Zengion, A. H. Herbal and nutritional supplements for painful conditions / A. H. Zengion, E. Yarnell // *Pain Procedures in Clinical Practice*. — Philadelphia : Hanley & Belfus, 2011. — P. 187–204.
6. Van Wyk, B. E. *Medicinal plants of the world* / B. E. Van Wyk, M. Wink. — London, 2004. — P. 177.
7. Mu, D. Analysis of volatile compounds of *Salix babylonica* by GC-MS / D. Mu [et al.] // *Zhongyaocai = Journal of Chinese Medicinal Materials*. — 2014. — Vol. 37, № 6. — P. 1001–1005.
8. Ahmed, A. Chemical composition and pharmacological potential of aromatic water from *Salix caprea* inflorescence / A. Ahmed, S. Akbar, W. A. Shah // *Chinese Journal of Integrative Medicine*. — 2017. — P. 1–5.

9. Karimi, I. Chemical composition and effect of an essential oil of *Salix aegyptiaca* L., Salicaceae (musk willow) in hypercholesterolemic rabbit model I. Karimi [et al.] // *Revista Brasileira de Farmacognosia*. — 2011. — Vol. 21. — P. 407–414.

10. Zarger, M. S. S. Phytochemical investigation and growth inhibiting effects of *Salix alba* leaves against some pathogenic fungal isolates / M. S. S. Zarger, F. K. Fehmeeda Khatoon, N. A. Nida Akhtar. — 2014.

11. Han, L. K. Anti-obesity action of *Salix matsudana* leaves (Part 2): isolation of anti-obesity effectors from polyphenol fractions of *Salix matsudana* / L. K. Han [et al.] // *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*. — 2003. — Vol. 17, № 10. — P. 1195–1198.

12. Khatoon, F. Phenolic glycosides from *Salix babylonica* / F. Khatoon, M. Khabiruddin, W. H. Ansari // *Phytochemistry*. — 1988. — Vol. 27, № 9. — P. 3010–3011.

13. Kim, C. S. Phenolic glycosides from the twigs of *Salix glandulosa* / C. S. Kim [et al.] // *Journal of Natural Products*. — 2014. — Vol. 77, № 8. — P. 1955–1961.

14. Kim, C. S. Salicin derivatives from *Salix glandulosa* and their biological activities / C. S. Kim [et al.] // *Fitoterapia*. — 2015. — Vol. 106. — P. 147–152.

15. Kompantsev, V. A. Phenolic compounds of the bark of *Salix alba* × *babylonica* / V. A. Kompantsev, P. M. Gaidash, A. D. Dauksha // *Chemistry of Natural Compounds*. — 1974. — Vol. 10, № 6. — P. 839.

16. Hussain, H. Chemical constituents and antimicrobial activity of *Salix suberrata* / H. Hussain [et al.] // *Records of Natural Products*. — 2011. — Vol. 5, № 2. — P. 133.

17. Sobeh, M. *Salix tetrasperma* Roxb. extract alleviates neuropathic pain in rats via modulation of the NF- κ B/TNF- α /NOX/iNOS pathway / M. Sobeh [et al.] // *Antioxidants*. — 2019. — Vol. 8, № 10. — P. 482.

18. Pearl, I. A. Studies on the barks of the family Salicaceae. I: tremuloidin, a new glucoside from the bark of *Populus tremuloides* / I. A. Pearl, S. F. Darling // *The Journal of Organic Chemistry*. — 1959. — Vol. 24, № 6. — P. 731–735.
19. Rainsford, K. D. History and development of the salicylates / K. D. Rainsford // *Aspirin and Related Drugs*. — 2004. — P. 1–23.
20. 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 RS from the Rev. Mr. Edward Stone, of Chipping-Norton in Oxfordshire / E. Stone // *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*. — 1763. — № 53. — P. 195–200.
21. Fuster, V. Aspirin: a historical and contemporary therapeutic overview / V. Fuster, J. M. Sweeny // *Circulation*. — 2011. — Vol. 123, № 7. — P. 768–778.
22. Schmid, B. Pharmacokinetics of salicin after oral administration of a standardised willow bark extract / B. Schmid, I. Kötter, L. Heide // *European Journal of Clinical Pharmacology*. — 2001. — Vol. 57, № 5. — P. 387–391.
23. Zündorf, U. Aspirin, 100 years: the future has just begun / U. Zündorf. — Bayer AG, Consumer Care Business Group, 1997.
24. Fuster, V. Aspirin: a historical and contemporary therapeutic overview / V. Fuster, J. M. Sweeny // *Circulation*. — 2011. — Vol. 123, № 7. — P. 768–778.
25. Berges-Gimeno, M. P. Long-term treatment with aspirin desensitization in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease / M. P. Berges-Gimeno, R. A. Simon, D. D. Stevenson // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. — 2003. — Vol. 111, № 1. — P. 180–186.
26. Hovens, M. M. C. Aspirin in the prevention and treatment of venous thromboembolism / M. M. C. Hovens [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. — 2006. — Vol. 4, № 7. — P. 1470–1475.
27. Maclagan, T. The treatment of acute rheumatism by salicin / T. Maclagan // *The Lancet*. — 1876. — Vol. 107, № 2741. — P. 383–384.

28. 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 / J. H. Park, [et al.] // *Antioxidants*. — 2021. — Vol. 10, № 4. — P. 629.
29. Zhai, K. et al. Salicin from *Alangium chinense* ameliorates rheumatoid arthritis by modulating the Nrf2-HO-1-ROS pathways / K. Zhai, [et al.] // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. — 2018. — Vol. 66, № 24. — P. 6073–6082.
30. Sabaa, M. et al. Anticancer activity of salicin and fenofibrate / M. Sabaa, [et al.] // *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. — 2017. — Vol. 390, № 10. — P. 1061–1071.
31. Wölflle, U. et al. Salicin from Willow Bark can Modulate Neurite Outgrowth in Human Neuroblastoma SH-SY5Y Cells / U. Wölflle, [et al.] // *Phytotherapy Research*. — 2015. — Vol. 29, № 10. — P. 1494–1500.
32. Wang, C. M. et al. *Curculigo orchioides* (Xian Mao) modifies the activity and protein expression of CYP3A in normal and Kidney-Yang Deficiency model rats / C. M. Wang, [et al.] // *Journal of Ethnopharmacology*. — 2012. — Vol. 144, № 1. — P. 33–38.
33. Pandey, H. C. A Bibliographical Note on “Kali musli” (*Curculigo orchioides* Gaertn.) / H. C. Pandey, R. S. Dixit, H. P. Sharma // *International Journal of Crude Drug Research*. — 1983. — Vol. 21, № 1. — P. 33–42.
34. Chen, L. et al. The effect of *curculigo orchioides* (Xianmao) on kidney energy metabolism and the related mechanism in rats based on metabolomics / L. Chen, [et al.] // *Food Science & Nutrition*. — 2021. — Vol. 9, № 11. — P. 6194–6212.
35. Anandakirouchenane, E. An investigation on preliminary phytochemical and safety profiles of methanolic root extract of *Curculigo orchioides* / E. Anandakirouchenane, I. S. Chandiran, B. Kadalmani // *Journal of Pharmacy Research*. — 2013. — Vol. 7, № 8. — P. 692–696.

36. Nagesh, K. S. Antibacterial activity of *Curculigo orchioides* rhizome extract on pathogenic bacteria / K. S. Nagesh, C. Shanthamma // *African Journal of Microbiology Research*. — 2009. — Vol. 3, № 1. — P. 5–9.

37. Nie, Y. Medicinal plants of genus *Curculigo*: traditional uses and a phytochemical and ethnopharmacological review / Y. Nie, X. Dong, Y. He, T. Yuan, T. Han, K. Rahman, L. Qin, Q. Zhang // *Journal of Ethnopharmacology*. — 2013. — Vol. 147, № 3. — P. 547–563.

38. Cao, C. M. Chemical constituents and bioactivities of plants of Chloranthaceae / C. M. Cao, Y. Peng, Q. W. Shi, P. G. Xiao // *Chemistry & Biodiversity*. — 2008. — Vol. 5, № 2. — P. 219–238.

39. Singhal, R. S. Handbook of indices of food quality and authenticity / R. S. Singhal, P. K. Kulkarni, D. V. Reg. — Elsevier, 1997.

40. Sinha, R. K. Herbal remedies of street vendors for some urino-genital diseases / R. K. Sinha // *Ancient Science of Life*. — 1992. — Vol. 11, № 3–4. — P. 187–192.

41. Kushalan, S. *Curculigo orchioides* Gaertn.: an overview of its effects on human health / S. Kushalan, A. S. Khyahrii, S. Kini, S. Hegde // *Journal of Health and Allied Sciences NU*. — 2023. — Vol. 13, № 02. — P. 153–160.

42. Poonia, A. K. Tissue culture and over exploitation of anti-cancer herb *Curculigo orchioides* Garten / A. K. Poonia, S. Mishra, V. Chaudhary, S. Kashyap, S. Sharma, Y. K. Ahlawat // *Journal of Innovation in Applied Research*. — 2019. — P. 1–12.

43. Gao, X. Y. Effect of kidney-tonifying traditional Chinese medicine on proliferation of osteoblast-like cells UMR106 / X. Y. Gao, X. J. Du, C. Y. Zhao // *J. Chengde Med. College*. — 2001. — Vol. 18. — P. 283–285.

44. Peng, J. Optimization suitable conditions for preparative isolation and separation of curculigoside and curculigoside B from *Curculigo orchioides* by high-speed counter-current chromatography / J. Peng, Y. Jiang, Q. Zhang, Y. Chai, Y. Wu // *Separation and Purification Technology*. — 2006. — Vol. 52, № 1. — P. 22–28.

45. Kushalan, S. Curculigo orchoides Gaertn.: an overview of its effects on human health / S. Kushalan, A. S. Khyahrii, S. Kini, S. Hegde // Journal of Health and Allied Sciences NU. — 2023. — Vol. 13, № 02. — P. 153–160.
46. Hejazi, I. I. Antioxidative and anti-proliferative potential of Curculigo orchoides Gaertn in oxidative stress induced cytotoxicity: In vitro, ex vivo and in silico studies / I. I. Hejazi, [et al.] // Food and Chemical Toxicology. — 2018. — Vol. 115. — P. 244–259.
47. Wu, Q. Antioxidative phenols and phenolic glycosides from Curculigo orchoides / Q. Wu, [et al.] // Chemical and Pharmaceutical Bulletin. — 2005. — Vol. 53, № 8. — P. 1065–1067.
48. Peng, J. Optimization suitable conditions for preparative isolation and separation of curculigoside and curculigoside B from Curculigo orchoides by high-speed counter-current chromatography / J. Peng, [et al.] // Separation and Purification Technology. — 2006. — Vol. 52, № 1. — P. 22–28.
49. Valls, J. Two new benzylbenzoate glucosides from Curculigo orchoides / J. Valls, [et al.] // Fitoterapia. — 2006. — Vol. 77, № 6. — P. 416–419.
50. Lang, J. Inhibitory effects of curculigoside on human liver cytochrome P450 enzymes / J. Lang, [et al.] // Xenobiotica. — 2017. — Vol. 47, № 10. — P. 849–855.
51. Jiao, L. Antiosteoporotic activity of phenolic compounds from Curculigo orchoides / L. Jiao, [et al.] // Phytomedicine. — 2009. — Vol. 16, № 9. — P. 874–881.
52. Wang, M. Curculigoside attenuates osteoporosis through regulating DNMT1 mediated osteoblast activity / M. Wang, [et al.] // In Vitro Cellular & Developmental Biology — Animal. — 2023. — Vol. 59, № 9. — P. 649–657.
53. Shen, Q. Curculigoside promotes osteogenic differentiation of bone marrow stromal cells from ovariectomized rats (Vol. 62, P. 1005, 2013) / Q. Shen, [et al.] // Journal of Pharmacy and Pharmacology. — 2020. — Vol. 72, № 4. — P. 648–648.

54. You, W. L. Curculigoside promotes osteogenic differentiation of ADSCs to prevent ovariectomized-induced osteoporosis / W. L. You, Z. L. Xu // *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. — 2021. — Vol. 16. — P. 1–9.
55. Liu, M. Curculigoside improves osteogenesis of human amniotic fluid-derived stem cells / M. Liu, Y. Li, S. T. Yang // *Stem Cells and Development*. — 2014. — Vol. 23, № 2. — P. 146–154.
56. Liu, M. Curculigoside attenuates oxidative stress and osteoclastogenesis via modulating Nrf2/NF- κ B signaling pathway in RAW264.7 cells / M. Liu, [et al.] // *Journal of Ethnopharmacology*. — 2021. — Vol. 275. — P. 114129.
57. Tian, Z. Neuroprotective effects of curculigoside against NMDA-induced neuronal excitotoxicity in vitro / Z. Tian, [et al.] // *Food and Chemical Toxicology*. — 2012. — Vol. 50, № 11. — P. 4010–4015.
58. Zhao, L. Effects of curculigoside on memory impairment and bone loss via anti-oxidative character in APP/PS1 mutated transgenic mice / L. Zhao, [et al.] // *PLoS ONE*. — 2015. — Vol. 10, № 7. — P. e0133289.
59. Yang, S. Curculigoside facilitates fear extinction and prevents depression-like behaviors in a mouse learned helplessness model through increasing hippocampal BDNF / S. Yang, [et al.] // *Acta Pharmacologica Sinica*. — 2019. — Vol. 40, № 10. — P. 1269–1278.
60. Zhu, H. Mechanisms of angiogenesis in a Curculigoside A-treated rat model of cerebral ischemia and reperfusion injury / H. Zhu, [et al.] // *Toxicology and Applied Pharmacology*. — 2015. — Vol. 288, № 3. — P. 313–321.
61. Wu, X. Y. Ameliorative effects of curculigoside from *Curculigo orchoides* Gaertn on learning and memory in aged rats / X. Y. Wu, [et al.] // *Molecules*. — 2012. — Vol. 17, № 9. — P. 10108–10118.
62. Yuan, T. Pharmacokinetic and tissue distribution profile of curculigoside after oral and intravenous administration in rats by liquid chromatography–mass spectrometry / T. Yuan, [et al.] // *Fitoterapia*. — 2015. — Vol. 101. — P. 64–72.

63. Chen, T. Effects of curculigoside A on random skin flap survival in rats / T. Chen, [et al.] // *European Journal of Pharmacology*. — 2018. — Vol. 834. — P. 281–287.
64. Zhao, Y. Curculigoside attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting the opening of the mitochondrial permeability transition pore / Y. Zhao, [et al.] // *International Journal of Molecular Medicine*. — 2020. — Vol. 45, № 5. — P. 1514–1524.
65. Du, P. Curculigoside mitigates hepatic ischemia/reperfusion-induced oxidative stress, inflammation, and apoptosis via activation of the Nrf-2/HO-1 pathway / P. Du, [et al.] // *Human & Experimental Toxicology*. — 2022. — Vol. 41. — P. 09603271221087146.
66. Xu, Y. Efficacy of curculigoside in protecting against ischemic brain injury through regulation of oxidative stress and NF- κ B and PI3K/Akt expression / Y. Xu, [et al.] // *Journal of Ethnopharmacology*. — 2023. — Vol. 301. — P. 115804.
67. Tan, S. Curculigoside exerts significant anti-arthritic effects in vivo and in vitro via regulation of the JAK/STAT/NF- κ B signaling pathway / S. Tan, [et al.] // *Molecular Medicine Reports*. — 2019. — Vol. 19, № 3. — P. 2057–2064.
68. Ding, H. The protective effects of curculigoside A on adjuvant-induced arthritis by inhibiting NF- κ B/NLRP3 activation in rats / H. Ding, [et al.] // *International Immunopharmacology*. — 2016. — Vol. 30. — P. 43–49.
69. Wang, X. Curculigoside inhibits osteoarthritis via the regulation of NLRP3 pathway / X. Wang, [et al.] // *European Journal of Histochemistry: EJH*. — 2023. — Vol. 67, № 4.
70. Shen, G. Curculigoside inhibits the progression of osteoarthritis via regulating nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor containing pyrin domain 3 / G. Shen, [et al.] // *Journal of Biomedical Nanotechnology*. — 2023. — Vol. 19, № 9. — P. 1594–1602.

71. Wang, S. Curculigoside inhibits ferroptosis in ulcerative colitis through the induction of GPX4 / S. Wang, [et al.] // *Life Sciences*. — 2020. — Vol. 259. — P. 118356.

72. Li, F. Curculigoside mitigates dextran sulfate sodium-induced colitis by activation of KEAP1-NRF2 interaction to inhibit oxidative damage and autophagy of intestinal epithelium barrier / F. Li, [et al.] // *International Journal of Molecular Medicine*. — 2023. — Vol. 52, № 5. — P. 1–14.

73. Ding, H. The protective effects of curculigoside A on adjuvant-induced arthritis by inhibiting NF- κ B/NLRP3 activation in rats / H. Ding, [et al.] // *International Immunopharmacology*. — 2016. — Vol. 30. — P. 43–49.

74. Tan, S. Curculigoside exerts significant anti-arthritic effects in vivo and in vitro via regulation of the JAK/STAT/NF- κ B signaling pathway / S. Tan, [et al.] // *Molecular Medicine Reports*. — 2019. — Vol. 19, № 3. — P. 2057–2064.

75. Du, P. Curculigoside mitigates hepatic ischemia/reperfusion-induced oxidative stress, inflammation, and apoptosis via activation of the Nrf-2/HO-1 pathway / P. Du, [et al.] // *Human & Experimental Toxicology*. — 2022. — Vol. 41. — P. 09603271221087146.

76. Chang, H. T. Protective effects of a phenolic glycoside compound curculigoside on H₂O₂-induced oxidative stress and cytotoxicity in normal human breast epithelial cells / H. T. Chang, C. R. Jan, W. Z. Liang // *Journal of Functional Foods*. — 2018. — Vol. 41. — P. 171–182.

77. Liu, X. Network pharmacology combined with experimental validation reveals the Anti-tumor effect of *Duchesnea indica* against Hepatocellular Carcinoma / X. Liu, [et al.] // *Journal of Cancer*. — 2023. — Vol. 14, № 4. — P. 505.

78. Rivière, C. New polyphenols active on β -amyloid aggregation / C. Rivière, [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. — 2008. — Vol. 18, № 2. — P. 828–831.

79. Lindberg, D. Development of the Amyloid Fibril Characterisation Toolbox — New Use for Old Dyes: дис. / D. Lindberg. — Chalmers Tekniska Högskola (Sweden), 2015.
80. Valls, J. Two new benzylbenzoate glucosides from *Curculigo orchioides* / J. Valls, [et al.] // *Fitoterapia*. — 2006. — Vol. 77, № 6. — P. 416–419.
81. Wu, D. Pharmacokinetic and metabolism studies of curculigoside C by UPLC-MS/MS and UPLC-QTOF-MS / D. Wu, [et al.] // *Molecules*. — 2018. — Vol. 24, № 1. — P. 21.
82. Zuo, A. X. Three new phenolic glycosides from *Curculigo orchioides* G / A. X. Zuo, [et al.] // *Fitoterapia*. — 2010. — Vol. 81, № 7. — P. 910–913.
83. Rout, G. R. In vitro manipulation and propagation of medicinal plants / G. R. Rout, S. Samantaray, P. Das // *Biotechnology Advances*. — 2000. — Vol. 18, № 2. — P. 91–120.
84. Chaturvedi, P. *Curculigo Species: A Wide Spectrum Research Review* / P. Chaturvedi, V. Srivastava // *Journal of Plant Science Research*. — 2023. — Vol. 39, № 1.
85. Van Khiem, N. Bioactive Compounds and Biological Activities of *Curculigo* / N. Van Khiem, N. M. Duc, D. T. Giang // *Recent Advances in Phytochemical Research*. — 2025. — P. 115.
86. Muthiam, B. Medicinal plants of genus *Curculigo*: exploring traditional applications, phytochemistry, ethnopharmacological perspective / B. Muthiam, [et al.] // *Discover Plants*. — 2025. — Vol. 2, № 1. — P. 18.
87. Swarup, R. *Plant Tissue Culture from Research to Commercialization: A Decade of Support* / R. Swarup, J. R. Arora // Department of Biotechnology, Government of India, New Delhi. — 2000. — P. 48–49.
88. Poonia, A. K. Tissue culture and over exploitation of Anti-cancer herb *Curculigo orchioides* Garten / A. K. Poonia, [et al.]. — 2019.

89. Wu, X. Y. Ameliorative effects of curculigoside from *Curculigo orchoides* Gaertn on learning and memory in aged rats / X. Y. Wu, [et al.] // *Molecules*. — 2012. — Vol. 17, № 9. — P. 10108–10118.

90. Zemplén, G. Über die Spaltung einiger Glykoside und über Amygdalin / G. Zemplén // *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft (A and B Series)*. — 1920. — Vol. 53, № 6. — P. 996–1006.

91. Kunz, A. Studies on salicin. I. Exceptional rotations of the halogeno-tetra-acetyl derivatives of salicin. A new synthesis of salicin / A. Kunz // *Journal of the American Chemical Society*. — 1926. — Vol. 48, № 1. — P. 262–268.

92. Wagner, G. Phenolglycosides. XI. 2- and 5-beta-D-glucopyranosides of various gentisic acid esters / G. Wagner // *Archiv der Pharmazie und Berichte der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft*. — 1958. — Vol. 291, № 6. — P. 278–287.

93. Thieme, H. Synthese des Gentisinalkohol-2-glucosids / H. Thieme // *Zeitschrift für Chemie*. — 1962. — Vol. 2, № 12. — P. 372–373.

94. Zemplén, G. Attempts to synthesize salicyloylpopulin and salicyloylsalicin. A new way of formation of levoglucosan triacetate / G. Zemplén, R. Bogner, G. Pongor // *Acta Chimica Academiae Scientiarum Hungaricae*. — 1959. — Vol. 19. — P. 285–293.

95. Ren, B. Zemplén transesterification: A name reaction that has misled us for 90 years / B. Ren, M. Wang, J. Liu, J. Ge, X. Zhang, H. Dong // *Green Chemistry*. — 2015. — Vol. 17. — P. 1390–1394.

96. Byramova, N. É. Selective removal of O-acetyl groups in the presence of O-benzoyl groups by acid-catalysed methanolysis / N. É. Byramova, [et al.] // *Carbohydrate Research*. — 1983. — Vol. 124, № 1. — P. C8–C11.

97. Marino-Albernas, J. R. Convergent synthesis of an elusive hexasaccharide corresponding to the cell-wall polysaccharide of the β -hemolytic

Streptococcus Group A / J. R. Marino-Albernas, [et al.] // Carbohydrate Research. — 1993. — Vol. 245, № 2. — P. 245–257.

98. Chauvin, A. L. Synthesis of a 2,3,4-triglycosylated rhamnoside fragment of rhamnogalacturonan-II side chain A using a late stage oxidation approach / A. L. Chauvin, S. A. Nepogodiev, R. A. Field // The Journal of Organic Chemistry. — 2005. — Vol. 70, № 3. — P. 960–966.

99. Zhang, J. A general method for the synthesis of oligosaccharides consisting of α -(1→2)- and α -(1→3)-linked rhamnan backbones and GlcNAc side chains / J. Zhang, F. Kong // Tetrahedron. — 2003. — Vol. 59, № 9. — P. 1429–1441.

100. Bairamova, N. É. Synthesis of the principal chain of the O-antigenic polysaccharides of *Shigella flexneri*. Communication 4. Synthesis of 1,3-di-O-acetyl-4,6-di-O-benzoyl-2-deoxy-2-phthalimido-D-glucopyranose and 1-O-acetyl-2-O-(3-O-acetyl-4,6-di-O-benzoyl-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranosyl)-3,4-di-O-benzoyl-L-rhamnopyranose / N. É. Bairamova, L. V. Bakinovskii, N. K. Kochetkov // Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of Chemical Science. — 1985. — Vol. 34, № 5. — P. 1041–1046.

101. Kochetkov, N. K. Stereospecific 1,2-cis-glycosylation: a modified thiocyanate method / N. K. Kochetkov, [et al.] // Carbohydrate Research. — 1992. — Vol. 232, № 1. — P. C1–C5.

102. Mariño-Albernas, J. Chemical synthesis of an artificial antigen containing the trisaccharide hapten of *Mycobacterium leprae* / J. Mariño-Albernas, [et al.] // Carbohydrate Research. — 1988. — Vol. 183, № 2. — P. 175–182.

103. Stepanova, E. V. The first example of a one-step synthesis of 2'-O-acetyl aryl-D-glucopyranosides / E. V. Stepanova, [et al.] // Carbohydrate Research. — 2015. — Vol. 409. — P. 36–40.

104. Abramov, A. A. Mild and general protocol for selective deacetylation of acetyl/benzoyl-protected carbohydrates / A. A. Abramov, A. I. Zinin,

N. G. Kolotyrkina, L. O. Kononov, A. Shatskiy, M. D. Karkas, E. V. Stepanova // The Journal of Organic Chemistry. — 2024. — Vol. 89, № 14. — P. 10021–10026.

105. Abramov, A. A. Regioselective deacetylation of peracetylated glycosides with a cleavable aglycone / A. A. Abramov, [et al.] // Carbohydrate Research. — 2025. — P. 109626.

106. Stepanova, E. V. A new look at acid-catalyzed deacetylation of carbohydrates: A regioselective synthesis and reactivity of 2-O-acetyl aryl glycopyranosides / E. V. Stepanova, [et al.] // Carbohydrate Research. — 2018. — Vol. 458. — P. 60–66.

107. Lin, C. I. The biosynthesis of nitrogen-, sulfur-, and high-carbon chain-containing sugars / C. I. Lin, R. M. McCarty, H. Liu // Chemical Society Reviews. — 2013. — Vol. 42, № 10. — P. 4377–4407.

108. Wang, S. Amipurimycin: total synthesis of the proposed structures and diastereoisomers / S. Wang, [et al.] // Angewandte Chemie. — 2018. — Vol. 130, № 11. — P. 2934–2938.

109. Elshahawi, S. I. A comprehensive review of glycosylated bacterial natural products / S. I. Elshahawi, [et al.] // Chemical Society Reviews. — 2015. — Vol. 44, № 21. — P. 7591–7697.

110. Benito-Alifonso, D. Brønsted- and Lewis-acid-catalyzed glycosylation / D. Benito-Alifonso, M. C. Galan // Selective Glycosylations: Synthetic Methods and Catalysts. — 2017. — P. 155–172.

111. Danby, P. M. Advances in enzymatic glycoside synthesis / P. M. Danby, S. G. Withers // ACS Chemical Biology. — 2016. — Vol. 11, № 7. — P. 1784–1794.

112. Schmaltz, R. M. Enzymes in the synthesis of glycoconjugates / R. M. Schmaltz, S. R. Hanson, C. H. Wong // Chemical Reviews. — 2011. — Vol. 111, № 7. — P. 4259–4307.

113. Williams, R. Recent advances in organocatalytic glycosylations / R. Williams, M. C. Galan // *European Journal of Organic Chemistry*. — 2017. — Vol. 2017, № 42. — P. 6247–6264.
114. Blaszczyk, S. A. Recent advances in site-selective functionalization of carbohydrates mediated by organocatalysts / S. A. Blaszczyk, T. C. Homan, W. Tang // *Carbohydrate Research*. — 2019. — Vol. 471. — P. 64–77.
115. Li, X. Glycosylation via transition-metal catalysis: challenges and opportunities / X. Li, J. Zhu // *European Journal of Organic Chemistry*. — 2016. — Vol. 2016, № 28. — P. 4724–4767.
116. Shang, W. Ligand-controlled, transition-metal catalyzed site-selective modification of glycosides / W. Shang, B. He, D. Niu // *Carbohydrate Research*. — 2019. — Vol. 474. — P. 16–33.
117. Dimakos, V. Site-selective functionalization of hydroxyl groups in carbohydrate derivatives / V. Dimakos, M. S. Taylor // *Chemical Reviews*. — 2018. — Vol. 118, № 23. — P. 11457–11517.
118. Yamatsugu, K. Catalytic approaches to chemo- and site-selective transformation of carbohydrates / K. Yamatsugu, M. Kanai // *Chemical Reviews*. — 2023. — Vol. 123, № 10. — P. 6793–6838.
119. Grisebach, H. Chemistry and biochemistry of branched-chain sugars / H. Grisebach, R. Schmid // *Angewandte Chemie International Edition in English*. — 1972. — Vol. 11, № 3. — P. 159–173.
120. Yoshimura, J. Synthesis of branched-chain sugars / J. Yoshimura // *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*. — Academic Press, 1984. — Vol. 42. — P. 69–134.
121. Danishefsky, S. J. Totally synthetic routes to the higher monosaccharides / S. J. Danishefsky, M. P. DeNinno // *Angewandte Chemie International Edition in English*. — 1987. — Vol. 26, № 1. — P. 15–23.

122. Cachatra, V. Wittig reaction: domino olefination and stereoselectivity DFT study. Synthesis of the miharamycins' bicyclic sugar moiety / V. Cachatra, [et al.] // *Organic Letters*. — 2015. — Vol. 17, № 22. — P. 5622–5625.

123. Molino, B. F. Controlled formation of dipyranoside derivatives through C6 and O4. Pyranosidic homologation. VII / B. F. Molino, B. Fraser-Reid // *Canadian Journal of Chemistry*. — 1987. — Vol. 65, № 12. — P. 2834–2842.

124. Otero, I. Nucleoside analogues from branched-chain pyranosides / I. Otero, [et al.] // *Australian Journal of Chemistry*. — 2005. — Vol. 58, № 2. — P. 104–111.

125. Saito, N. 24,24-Dimethylvitamin D₃-26,23-lactones and their 2 α -functionalized analogues as highly potent VDR antagonists / N. Saito, [et al.] // *Tetrahedron*. — 2004. — Vol. 60, № 36. — P. 7951–7961.

126. Miljkovic, M. Synthesis of macrolide antibiotics. I. Stereospecific addition of methyllithium and methylmagnesium iodide to methyl α -D-xylo-hexopyranosid-4-ulose derivatives. Determination of the configuration at the branching carbon atom by carbon-13 nuclear magnetic resonance spectroscopy / M. Miljkovic, [et al.] // *The Journal of Organic Chemistry*. — 1974. — Vol. 39, № 10. — P. 1379–1384.

127. Földesi, A. Studies towards the large scale chemical synthesis of the precursors of ribonucleosides-3',4',5',5''-²H₄ and -2',3',4',5',5''-²H₅ / A. Földesi, J. Chattopadhyaya // *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*. — 2003. — Vol. 22, № 12. — P. 2093–2104.

128. Kim, K. S. Stereoselective addition of phenylsulfonylmethides and methylmagnesium halides to pentodialdo-1,4-furanoses / K. S. Kim, [et al.]. — 1991.

129. Romero, N. A. Organic photoredox catalysis / N. A. Romero, D. A. Nicewicz // *Chemical Reviews*. — 2016. — Vol. 116, № 17. — P. 10075–10166.

130. Twilton, J. The merger of transition metal and photocatalysis / J. Twilton, [et al.] // *Nature Reviews Chemistry*. — 2017. — Vol. 1, № 7. — P. 0052.

131. Zhang, K. Dehydroxymethylation of alcohols enabled by cerium photocatalysis / K. Zhang, [et al.] // *Journal of the American Chemical Society*. — 2019. — Vol. 141, № 26. — P. 10556–10564.

132. Ito, Y. Photoredox-catalyzed deformylative 1,4-addition of 2'-deoxy-5'-O-phthalimidonucleosides for synthesis of 5'-carba analogs of nucleoside 5'-phosphates / Y. Ito, [et al.] // *The Journal of Organic Chemistry*. — 2018. — Vol. 83, № 18. — P. 10701–10708.

133. Wan, I. C. S. From D- to L-monosaccharide derivatives via photodecarboxylation–alkylation / I. C. S. Wan, M. D. Witte, A. J. Minnaard // *Organic Letters*. — 2019. — Vol. 21, № 18. — P. 7669–7673.

134. Gutierrez-Bonet, A. 1,4-Dihydropyridines as alkyl radical precursors: introducing the aldehyde feedstock to nickel/photoredox dual catalysis / A. Gutierrez-Bonet, [et al.] // *ACS Catalysis*. — 2016. — Vol. 6, № 12. — P. 8004–8008.

135. Wang, Q. Visible light activation enables desulfonylative cross-coupling of glycosyl sulfones / Q. Wang, [et al.] // *Nature Synthesis*. — 2022. — Vol. 1, № 12. — P. 967–974.

136. You, S. L. Recent developments in asymmetric transfer hydrogenation with Hantzsch esters: a biomimetic approach / S. L. You // *Chemistry — An Asian Journal*. — 2007. — Vol. 2, № 7. — P. 820–827.

137. Rueping, M. Advances in catalytic metal-free reductions: from bio-inspired concepts to applications in the organocatalytic synthesis of pharmaceuticals and natural products / M. Rueping, J. Dufour, F. R. Schoepke // *Green Chemistry*. — 2011. — Vol. 13, № 5. — P. 1084–1105.

138. Huang, W. Hantzsch esters as multifunctional reagents in visible-light photoredox catalysis / W. Huang, X. Cheng // *Synlett*. — 2017. — Vol. 28, № 2. — P. 148–158.
139. Tewari, N. Tetrabutylammonium hydrogen sulfate catalyzed eco-friendly and efficient synthesis of glycosyl 1,4-dihydropyridines / N. Tewari, N. Dwivedi, R. P. Tripathi // *Tetrahedron Letters*. — 2004. — Vol. 45. — P. 9011–9014.
140. Barton, D. H. R. Proceedings of the Chemical Society / D. H. R. Barton, E. P. Serebryakov // *Proceedings of the Chemical Society*. — 1962. — P. 309.
141. Li, Y. Recent progress on radical decarboxylative alkylation for Csp³–C bond formation / Y. Li, [et al.] // *Synthesis*. — 2017. — Vol. 49, № 24. — P. 5263–5284.
142. Okada, K. Photosensitized decarboxylative Michael addition through N-(acyloxy)phthalimides via an electron-transfer mechanism / K. Okada, [et al.] // *Journal of the American Chemical Society*. — 1991. — Vol. 113, № 24. — P. 9401–9402.
143. Shatskiy, A. Exploiting photoredox catalysis for carbohydrate modification through C–H and C–C bond activation / A. Shatskiy, E. V. Stepanova, M. D. Kärkäs // *Nature Reviews Chemistry*. — 2022. — Vol. 6, № 11. — P. 782–805.
144. Ji, P. Visible-light-mediated, chemo- and stereoselective radical process for the synthesis of C-glycoamino acids / P. Ji, [et al.] // *Organic Letters*. — 2019. — Vol. 21. — P. 3086–3092.
145. Kammer, L. M. Photoactive electron donor–acceptor complex platform for Ni-mediated C(sp³)–C(sp²) bond formation / L. M. Kammer, S. O. Badir, R.-M. Hu, G. A. Molander // *Chemical Science*. — 2021. — Vol. 12. — P. 5450–5457.

146. Wan, I. C. S. From D- to L-monosaccharide derivatives via photodecarboxylation–alkylation / I. C. S. Wan, M. D. Witte, A. J. Minnaard // *Organic Letters*. — 2019. — Vol. 21. — P. 7669–7673.

147. Schwarz, J. Decarboxylative alkynylation of biomass-derived compounds by metal-free visible light photocatalysis / J. Schwarz, B. König // *ChemPhotoChem*. — 2017. — Vol. 1. — P. 237–242.

148. Qin, P. Visible-light-induced C2 alkylation of heterocyclic N-oxides with N-hydroxyphthalimide esters under metal-free conditions / P. Qin, [et al.] // *Advanced Synthesis & Catalysis*. — 2020. — Vol. 362. — P. 4707–4715.

149. Jeffrey, J. L. O–H hydrogen bonding promotes H-atom transfer from α -C–H bonds for C-alkylation of alcohols / J. L. Jeffrey, J. A. Terrett, D. W. C. MacMillan // *Science*. — 2015. — Vol. 349, № 6255. — P. 1532–1536.

150. Mouthaan, M. L. M. C. α -C–H photoalkylation of a glucose derivative in continuous flow / M. L. M. C. Mouthaan, [et al.] // *Synthesis*. — 2022. — Vol. 54, № 21. — P. 4683–4689.

151. Guo, T. Late-stage functionalization of glucosides and aminoglycosides to combat resistant resistance / T. Guo, [et al.] // *ChemBioChem*. — 2025. — Vol. 26, № 23. — P. e202500320.

152. Dimakos, V. Site-selective and stereoselective C–H alkylations of carbohydrates via combined diarylborinic acid and photoredox catalysis / V. Dimakos, [et al.] // *Journal of the American Chemical Society*. — 2019. — Vol. 141, № 13. — P. 5149–5153.

153. Gorelik, D. J. Site- and stereoselective C–H alkylations of carbohydrates enabled by cooperative photoredox, hydrogen atom transfer, and organotin catalysis / D. J. Gorelik, [et al.] // *Organic Letters*. — 2021. — Vol. 23, № 13. — P. 5180–5185.

154. Li, Y. Site-selective direct intermolecular C(sp₃)–H alkylation of saccharides and switching of reaction sites by changing photocatalysts / Y. Li,

Y. Kuninobu // *Advanced Synthesis & Catalysis*. — 2023. — Vol. 365, № 15. — P. 2577–2587.

155. Chen, D. F. Directed γ -C(sp₃)-H alkylation of carboxylic acid derivatives through visible light photoredox catalysis / D. F. Chen, J. C. K. Chu, T. Rovis // *Journal of the American Chemical Society*. — 2017. — Vol. 139, № 42. — P. 14897–14900.

156. Zard, S. Z. Recent progress in the generation and use of nitrogen-centred radicals / S. Z. Zard // *Chemical Society Reviews*. — 2008. — Vol. 37, № 8. — P. 1603–1618.

157. Bausch, M. J. Relative homolytic strengths of N-H bonds in cyclic and acyclic diacylhydrazides, imides and hydrazoic acid / M. J. Bausch, [et al.] // *Journal of Physical Organic Chemistry*. — 1992. — Vol. 5, № 1. — P. 1–6.

158. Li, Y. Regioselective C(sp₃)-H alkylation of a fructopyranose derivative by 1,6-HAT / Y. Li, [et al.] // *Organic & Biomolecular Chemistry*. — 2021. — Vol. 19, № 14. — P. 3124–3127.

159. Li, D. Synthesis of branched-chain sugars and higher-carbon sugars enabled by site-selective C-H alkylation relying on 1,5-hydrogen atom transfer of ethylenoxy radicals / D. Li, [et al.] // *Organic Chemistry Frontiers*. — 2024. — Vol. 11, № 5. — P. 1332–1340.

160. Chaturvedi, P. Curculigo species: a wide spectrum research review / P. Chaturvedi, V. Srivastava // *Journal of Plant Science Research*. — 2023. — Vol. 39, № 1.

161. Jiao, L. Antiosteoporotic activity of phenolic compounds from *Curculigo orchoides* / L. Jiao, [et al.] // *Phytomedicine*. — 2009. — Vol. 16, № 9. — P. 874–881.

162. Fedorova, D. D. Divergent synthesis of natural benzyl salicylate and benzyl gentsiate glucosides / D. D. Fedorova, [et al.] // *Journal of Natural Products*. — 2020. — Vol. 83, № 10. — P. 3173–3180.

163. Belyanin, M. L. First total chemical synthesis of natural acyl derivatives of some phenolglycosides of the family Salicaceae / M. L. Belyanin, E. V. Stepanova, V. D. Ogorodnikov // Carbohydrate Research. — 2012. — Vol. 363. — P. 66–72.
164. Lee, Y. S. U.S. Patent 20040260114A1 / Y. S. Lee, B. T. Kim. — 2001 (KR).
165. Buess, C. M. The synthesis of thyromimetic substances and potential inhibitors of thyroxine / C. M. Buess, [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. — 1965. — Vol. 8, № 4. — P. 469–474.
166. Hofsløkken, N. U. Convenient method for the ortho-formylation / N. U. Hofsløkken, L. Skattebøl // Acta Chemica Scandinavica. — 1999. — Vol. 53. — P. 258–262.
167. Akselsen, Ø. W. ortho-Formylation of oxygenated phenols / Ø. W. Akselsen, L. Skattebøl, T. V. Hansen // Tetrahedron Letters. — 2009. — Vol. 50, № 46. — P. 6339–6341.
168. Wynberg, H. The Reimer-Tiemann reaction / H. Wynberg // Chemical Reviews. — 1960. — Vol. 60, № 2. — P. 169–184.
169. Crounse, N. N. The Gattermann-Koch reaction. The formylation of isopropylbenzene under pressure / N. N. Crounse // Journal of the American Chemical Society. — 1949. — Vol. 71, № 4. — P. 1263–1264.
170. Li, J. J. Vilsmeier-Haack reaction / J. J. Li // Name Reactions: A Collection of Detailed Mechanisms and Synthetic Applications. — 2021. — P. 555–558.
171. Duff, J. C. Reactions between hexamethylenetetramine and phenolic compounds. Part II. Formation of phenolic aldehydes. Distinctive behaviour of p-nitrophenol / J. C. Duff, E. J. Bills // Journal of the Chemical Society (Resumed). — 1934. — P. 1305–1308.

172. Fedorova, D. D. Divergent synthesis of natural benzyl salicylate and benzyl gentisate glucosides / D. D. Fedorova, [et al.] // *Journal of Natural Products*. — 2020. — Vol. 83, № 10. — P. 3173–3180.
173. Sakakura, A. Widely useful DMAP-catalyzed esterification under auxiliary base- and solvent-free conditions / A. Sakakura, [et al.] // *Journal of the American Chemical Society*. — 2007. — Vol. 129, № 47. — P. 14775–14779.
174. Zemplén, G. Über die verseifung acetylierter kohlenhydrate / G. Zemplén, A. Gerecs, I. Hadácsy // *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft (A and B Series)*. — 1936. — Vol. 69, № 8. — P. 1827–1829.
175. Mydock, L. K. Mechanism of chemical O-glycosylation: from early studies to recent discoveries / L. K. Mydock, A. V. Demchenko // *Organic & Biomolecular Chemistry*. — 2010. — Vol. 8, № 3. — P. 497–510.
176. Stepanova, E. V. Janus glycosides of next generation: synthesis of 4-(3-chloropropoxy)phenyl and 4-(3-azidopropoxy)phenyl glycosides / E. V. Stepanova, P. I. Abronina, A. I. Zinin, A. O. Chizhov, L. O. Kononov // *Carbohydrate Research*. — 2019. — Vol. 471. — P. 95–104. — DOI: 10.1016/j.carres.2018.11.013.
177. Roslund, M. U. Complete assignments of the ^1H and ^{13}C chemical shifts and $J_{\text{H,H}}$ coupling constants in NMR spectra of D-glucopyranose and all D-glucopyranosyl-D-glucopyranosides / M. U. Roslund, P. Tähtinen, M. Niemitz, R. Sjöholm // *Carbohydrate Research*. — 2008. — Vol. 343. — P. 101–112.
178. Chaikin, S. W. Reduction of aldehydes, ketones and acid chlorides by sodium borohydride / S. W. Chaikin, W. G. Brown // *Journal of the American Chemical Society*. — 1949. — Vol. 71, № 1. — P. 122–125.
179. Abdek-Akher, M. The reduction of sugars with sodium borohydride / M. Abdek-Akher, J. K. Hamilton, F. Smith // *Journal of the American Chemical Society*. — 1951. — Vol. 73, № 10. — P. 4691–4692.

180. Zheng, F. L. Synthesis and in vitro protein tyrosine kinase inhibitory activity of furan-2-yl(phenyl)methanone derivatives / F. L. Zheng, [et al.] // *Molecules*. — 2011. — Vol. 16, № 6. — P. 4897–4911.

181. Bigi, F. Unusual Friedel-Crafts reactions, IX. One-step ortho-acylation of phenols with α,β -unsaturated acyl chlorides. Synthesis of 2'-hydroxychalcones and sorbicillin analogues / F. Bigi, [et al.] // *Tetrahedron*. — 1984. — Vol. 40, № 20. — P. 4081–4084.

182. Saikia, I. Use of bromine and bromo-organic compounds in organic synthesis / I. Saikia, A. J. Borah, P. Phukan // *Chemical Reviews*. — 2016. — Vol. 116, № 12. — P. 6837–7042.

183. Jordan, A. Development of a more sustainable Appel reaction / A. Jordan, R. M. Denton, H. F. Sneddon // *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*. — 2020. — Vol. 8, № 5. — P. 2300–2309.

184. Barnickel, B. Toward the macrocidins: macrocyclization via Williamson etherification of a phenolate / B. Barnickel, R. Schobert // *The Journal of Organic Chemistry*. — 2010. — Vol. 75, № 19. — P. 6716–6719.

185. Ren, B. Zemplén transesterification: a name reaction that has misled us for 90 years / B. Ren, M. Wang, J. Liu, J. Ge, X. Zhang, H. Dong // *Green Chemistry*. — 2015. — Vol. 17, № 3. — P. 1390–1394. — DOI: 10.1039/C4GC02006E.

186. Abramov, A. A. Regioselective deacetylation of peracetylated glycosides with a cleavable aglycone / A. A. Abramov, [et al.] // *Carbohydrate Research*. — 2025. — P. 109626.

187 . Doroshenko, I. A. et al. Practical and scalable synthesis of curculigoside A and its structural analogues as natural drug candidates / I. A. Doroshenko [и др.] // *New Journal of Chemistry*. — 2026. — T. 50, № 15. — C. 6576–6584.

188. Deng, X.-L. New chlorophenolic glycoside from *Curculigo orchioides* and their activities on 5α -reductase / X.-L. Deng, R.-R. Zheng, Z.-Z. Han, L.-

H. Gu, Z.-T. Wang // *Journal of Asian Natural Products Research*. — 2021. — Vol. 23, № 4. — P. 333–340. — DOI: 10.1080/10286020.2020.1731800.

189. Parasram, M. Silicon-tethered strategies for C–H functionalization reactions / M. Parasram, V. Gevorgyan // *Accounts of Chemical Research*. — 2017. — Vol. 50, № 8. — P. 2038–2053.

190. Juliá, F. Applications of halogen-atom transfer (XAT) for the generation of carbon radicals in synthetic photochemistry and photocatalysis / F. Juliá, T. Constantin, D. Leonori // *Chemical Reviews*. — 2021. — Vol. 122, № 2. — P. 2292–2352.

191. Lalonde, M. Use of organosilicon reagents as protective groups in organic synthesis / M. Lalonde, T. H. Chan // *Synthesis*. — 1985. — Vol. 1985, № 09. — P. 817–845.

192. Wang, H. Y. Ketones from aldehydes via alkyl C(sp₃)–H functionalization under photoredox cooperative NHC/palladium catalysis / H. Y. Wang, [et al.] // *Nature Communications*. — 2023. — Vol. 14, № 1. — P. 4044.

193. Stepanova, E. V. Site-selective C–H bond functionalization of sugars / E. V. Stepanova, [et al.] // *Angewandte Chemie*. — 2025. — Vol. 137, № 19. — P. e202424455.

194. Lv, J. Using DMF as both a catalyst and cosolvent for the regioselective silylation of polyols and diols / J. Lv, [et al.] // *European Journal of Organic Chemistry*. — 2019. — Vol. 2019, № 37. — P. 6383–6395.

195. Constantin, T. Aminoalkyl radicals as halogen-atom transfer agents for activation of alkyl and aryl halides / T. Constantin, [et al.] // *Science*. — 2020. — Vol. 367, № 6481. — P. 1021–1026.

196. Lucarini, M. Homolytic reactivity of group 14 organometallic hydrides toward nitroxides / M. Lucarini, [et al.] // *The Journal of Organic Chemistry*. — 1998. — Vol. 63, № 5. — P. 1687–1693.

197. Le, C. A radical approach to the copper oxidative addition problem: trifluoromethylation of bromoarenes / C. Le, T. Q. Chen, T. Liang, P. Zhang, D. W. C. MacMillan // *Science*. — 2018. — Vol. 360. — P. 1010–1014.
198. Sevrin, M. J. Lithium bis-catechol borate as an effective reductive quencher in photoredox catalysis / M. J. Sevrin, [et al.] // *Tetrahedron*. — 2018. — Vol. 74, № 26. — P. 3246–3252.
199. Hendy, C. M. Radical chain reduction via carbon dioxide radical anion ($\text{CO}_2^{\bullet-}$) / C. M. Hendy, [et al.] // *Journal of the American Chemical Society*. — 2021. — Vol. 143, № 24. — P. 8987–8992.
200. Chmiel, A. F. Non-innocent radical ion intermediates in photoredox catalysis: parallel reduction modes enable coupling of diverse aryl chlorides / A. F. Chmiel, [et al.] // *Journal of the American Chemical Society*. — 2021. — Vol. 143, № 29. — P. 10882–10889.
201. Wang, L. Ketyl radical reactivity via atom transfer catalysis / L. Wang, J. M. Lear, S. M. Rafferty, S. C. Fosu, D. A. Nagib // *Science*. — 2018. — Vol. 362. — P. 225–229.
202. Dong, J. Visible-light-initiated manganese-catalyzed Giese addition of unactivated alkyl iodides to electron-poor olefins / J. Dong, [et al.] // *Chemical Communications*. — 2019. — Vol. 55, № 78. — P. 11707–11710.
203. Wang, Y. Synthesis of rare sugar isomers through site-selective epimerization / Y. Wang, H. M. Carder, A. E. Wendlandt // *Nature*. — 2020. — Vol. 578. — P. 403–408.
204. Wan, I. C. S. Site-selective carbon-carbon bond formation in unprotected monosaccharides using photoredox catalysis / I. C. S. Wan, M. D. Witte, A. J. Minnaard // *Chemical Communications*. — 2017. — Vol. 53, № 36. — P. 4926–4929.
205. Dimakos, V. Site-selective and stereoselective C–H alkylations of carbohydrates via combined diarylborinic acid and photoredox catalysis /

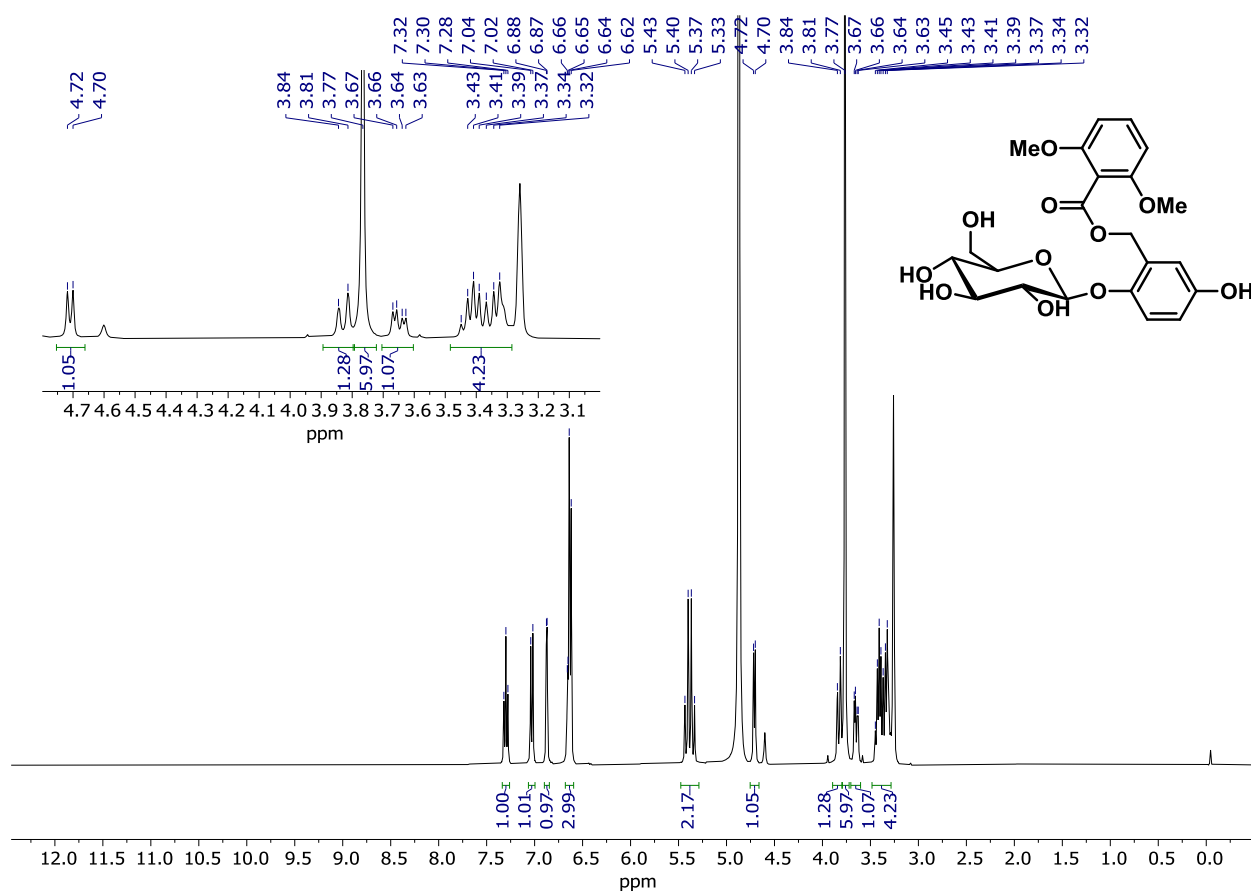
V. Dimakos, [et al.] // Journal of the American Chemical Society. — 2019. — Vol. 141, № 13. — P. 5149–5153.

206. Constantin, T. Aminoalkyl radicals as halogen-atom transfer agents for activation of alkyl and aryl halides / T. Constantin, M. Zanini, A. Regni, N. S. Sheikh, F. Juliá, D. Leonori // Science. — 2020. — Vol. 367. — P. 1021–1026.

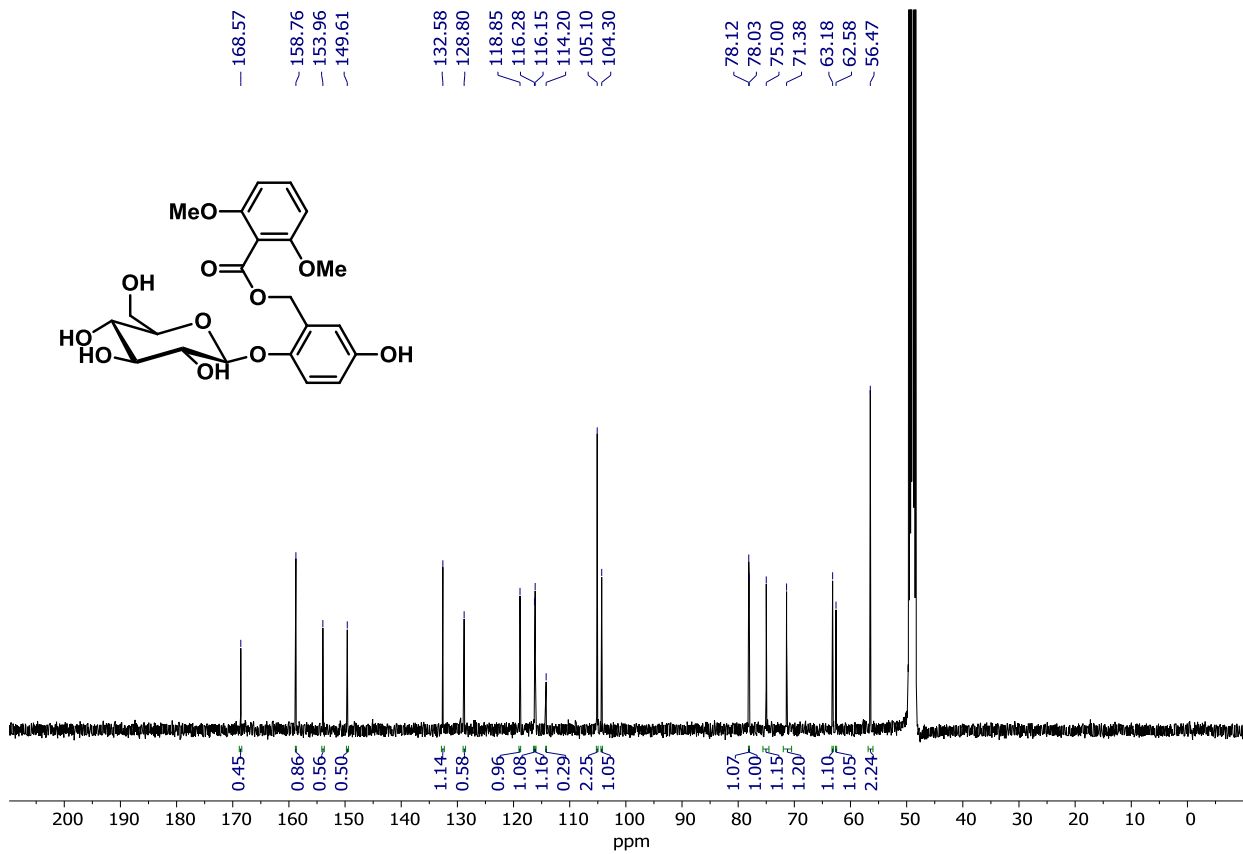
207. Belyanin, M. L. First total chemical synthesis of natural acyl derivatives of some phenolglycosides of the family Salicaceae / M. L. Belyanin, E. V. Stepanova, V. D. Ogorodnikov // Carbohydrate Research. — 2012. — Vol. 363. — P. 66–72.

Приложение 1

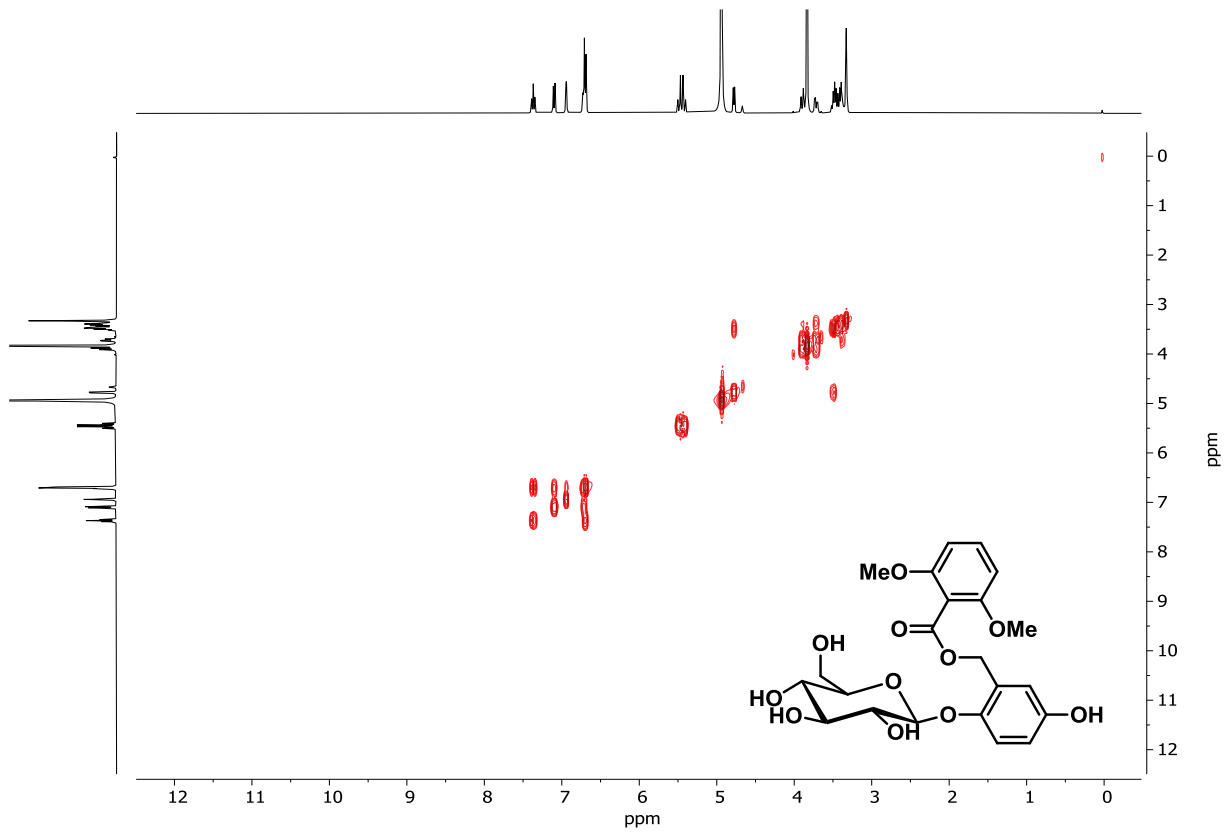
^1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d_4) куркулигозида А



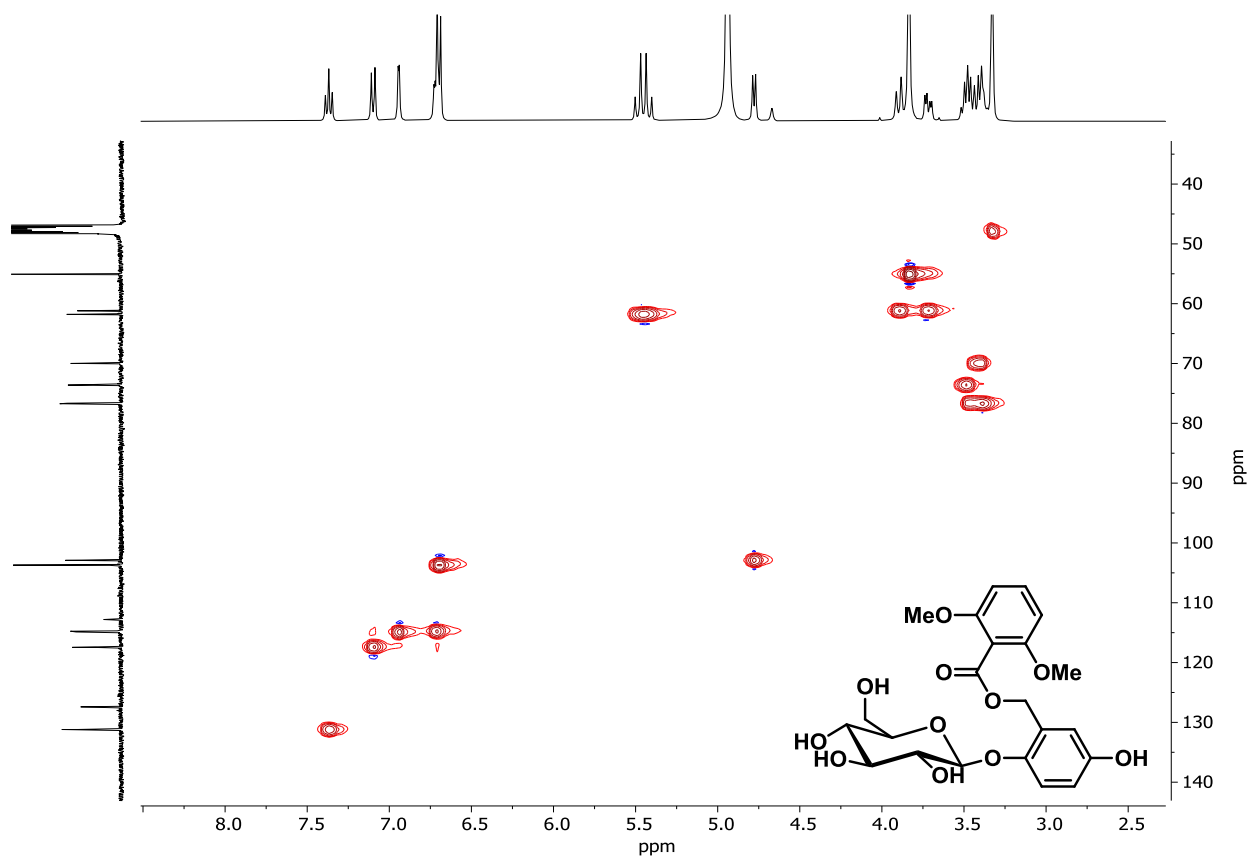
^{13}C ЯМР (101 МГц, MeOD- d_4) куркулигозида А



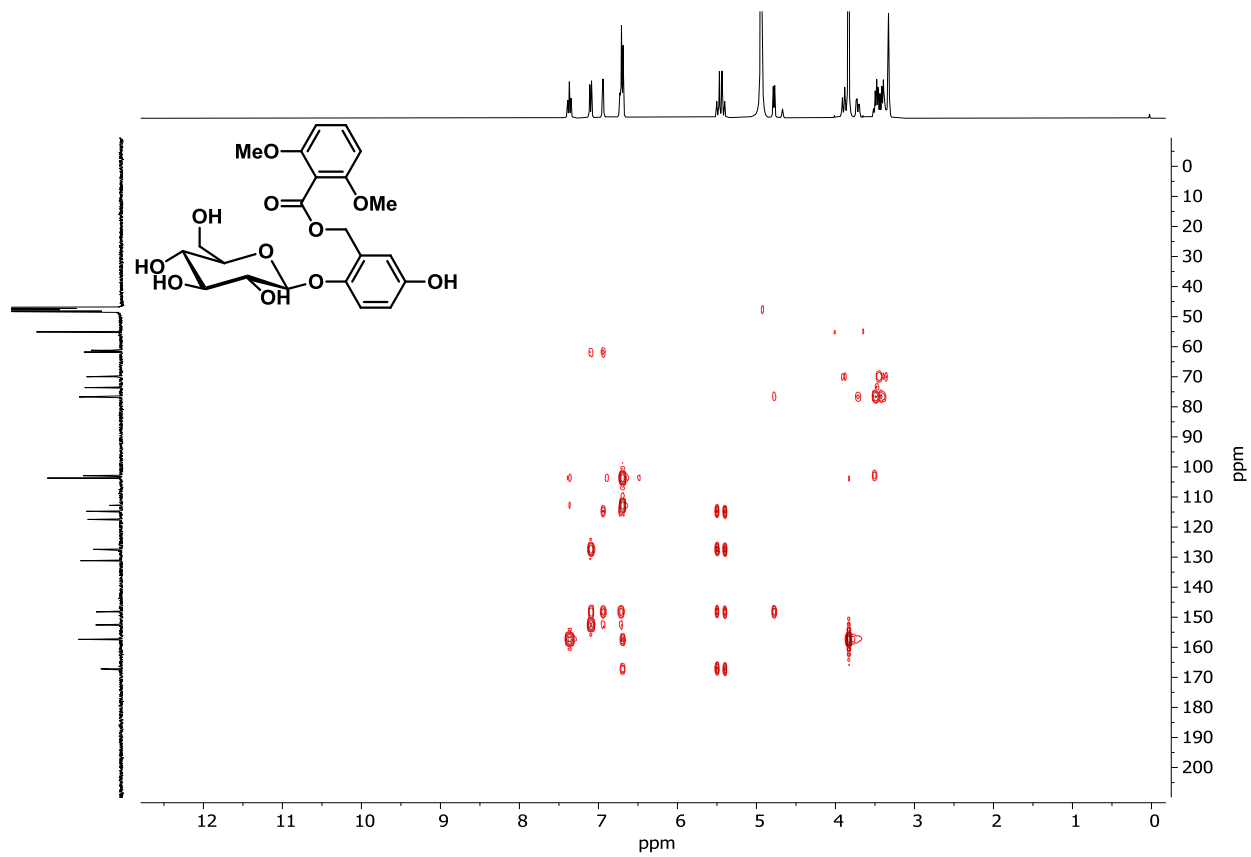
COSY куркулигозида A



HSQC куркулигозида A

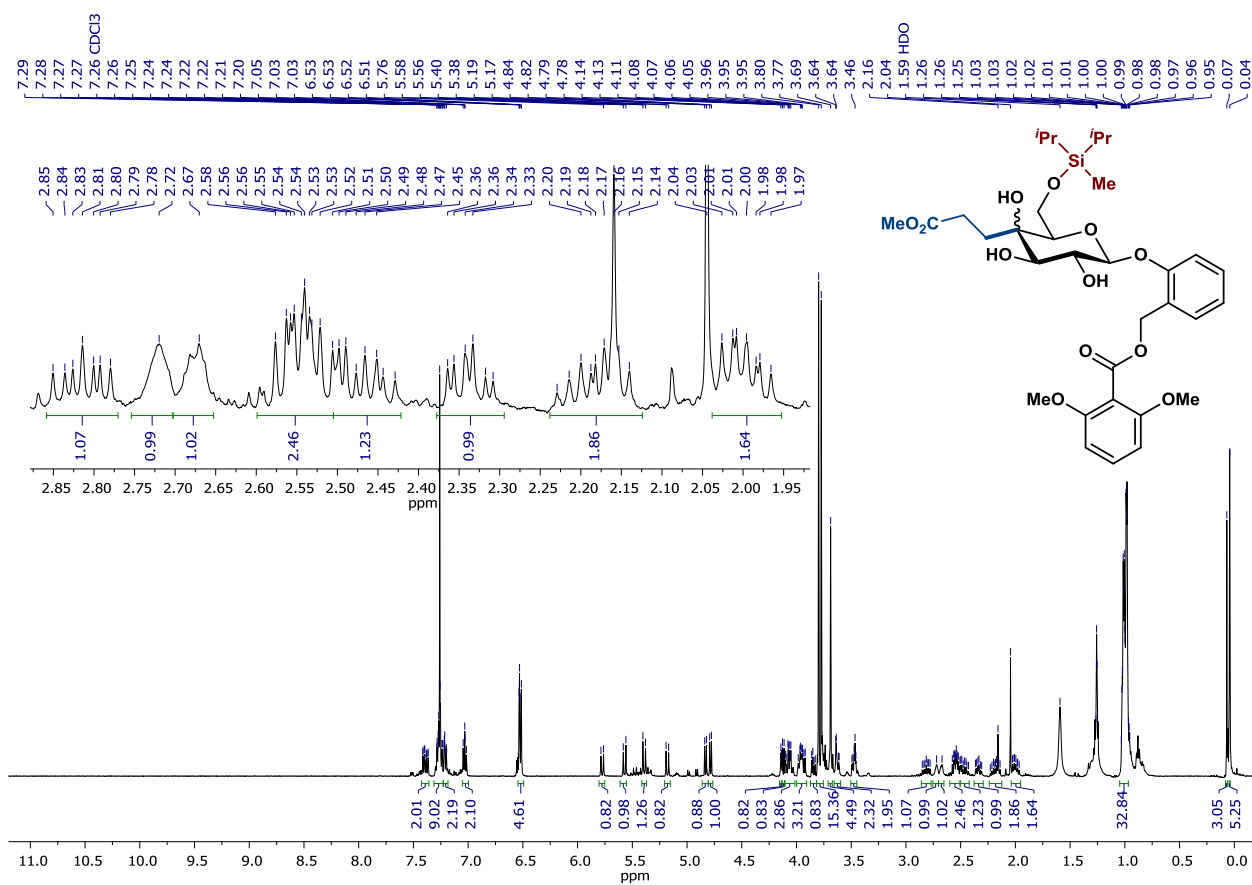


HMBC куркулигозида A

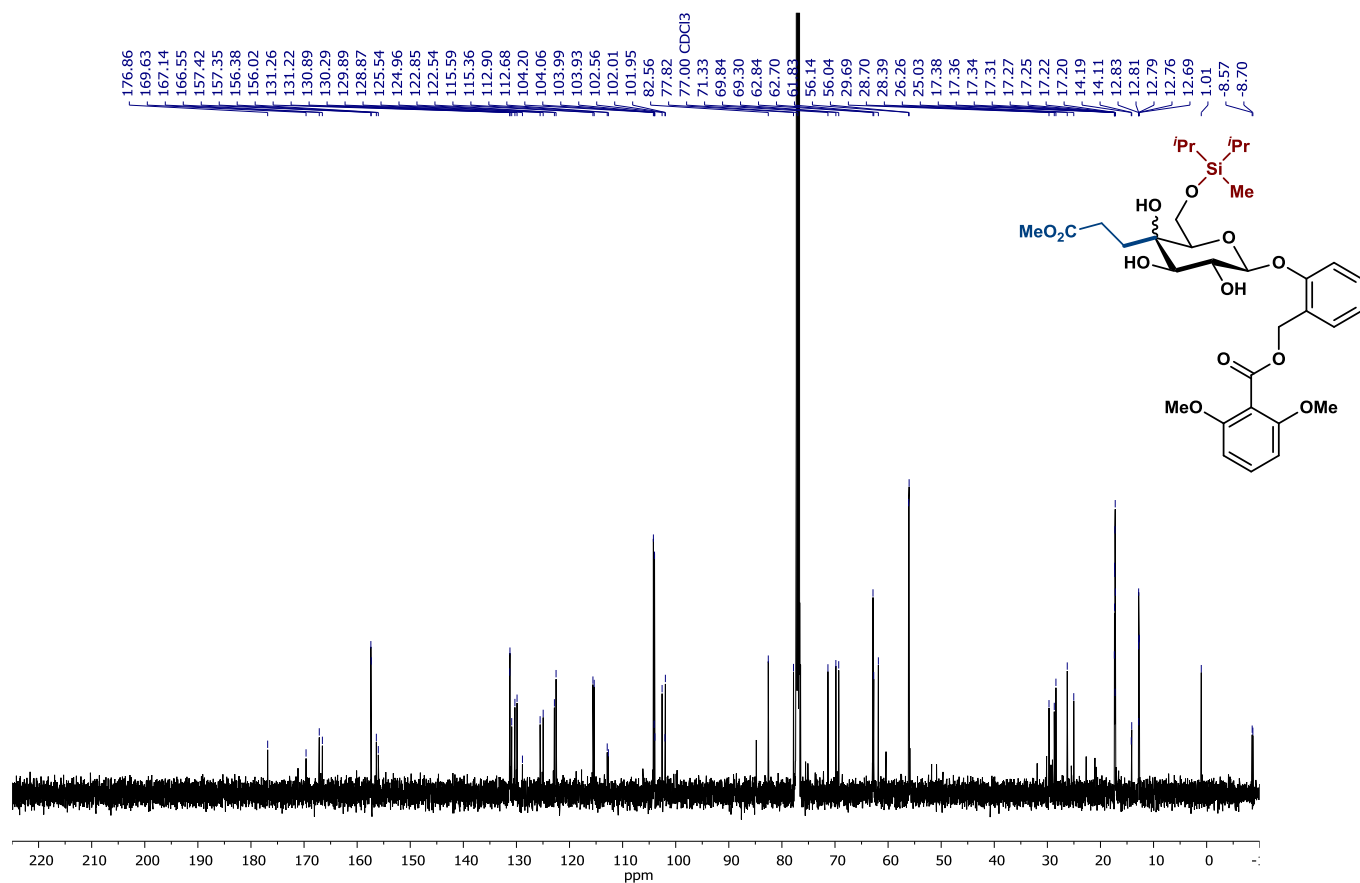


Приложение 2

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) продукта из куркулигозида *G* 45



^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) продукта из куркулигозида *G* 45



COSY продукта из куркулигозида G 45

