

UNIVERZITET U NOVOM SADU

Tehnološki fakultet

Gordana S. Četković

SINTEZA 2',3'-DIDEOKSINUKLEOZIDA

- DOKTORSKA DISERTACIJA -

NOVI SAD, 1998.

Najsrdačnije zahvaljujem mentoru Prof. dr Stevanu Lajšiću, redovnom profesoru Tehnološkog fakulteta u Novom Sadu, koji me je uputio u naučna istraživanja i pomogao mi, korisnim savetima i sugestijama, u izradi disertacije.

Posebnu zahvalnost izražavam Prof. dr Velimiru Popsavinu, vanrednom profesoru Prirodno-matematičkog fakulteta u Novom Sadu na dragocenim savetima kako u toku eksperimentalnog dela, tako i u toku pisanja ovog rada.

Takođe se zahvaljujem Prof. dr Božidaru Lj. Miliću, redovnom profesoru Tehnološkog fakulteta u Novom Sadu i Prof. dr Dušanu Miljkoviću, redovnom profesoru Prirodno-matematičkog fakulteta u Novom Sadu na pokazanom interesovanju za ovaj rad.

Prof. dr Mirjani Popsavin i Prof. dr Janošu Čanadiju, vanrednim profesorima Prirodno-matematičkog fakulteta u Novom Sadu, zahvaljujem na stručnoj pomoći pri snimanju i tumačenju NMR spektara.

Branislavu Bastaji, tehničkom saradniku Odeljenja za organsku hemiju Tehnološkog fakulteta u Novom Sadu zahvaljujem na pruženoj pomoći pri završnoj obradi teksta.

UNIVERZITET U NOVOM SADU
TEHNOLOŠKI FAKULTET

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj:
RBR

Identifikacioni broj:
IBR

Tip dokumentacije: monografska dokumentacija
TD

Tip zapisa: tekstualni štampani materijal
TZ

Vrsta rada: doktorska disertacija
VR

Autor: Gordana S. Četković
AU

Mentor: Dr Stevan Lajšić, redovni profesor Tehnološkog
MN fakulteta u Novom Sadu

Naslov rada: Sinteza 2',3'-dideoksinukleozida
NR

Jezik publikacije: Srpski (latinica)
JP

Jezik izvoda: s/en
JI

Zemlja publikovanja: SR Jugoslavija
ZP

Uže geografsko područje: Vojvodina
UGP

Godina: 1998
GO

Izdavač: Autorski reprint
IZ

Mesto i adresa: Novi Sad, Bulevar Cara Lazara 1
MA

Fizički opis rada: Broj poglavlja 9, str.147, lit. citata 103, šema 54,
FO tabela 3, slika 49

Naučna oblast: Hemija
NO

Naučna disciplina: Organska hemija
ND

Predmetna odrednica/ključne reči: Sintaza, 2',3'-dideoksinukleozidi,
PO D-ksiloza

UDK: 66.091.3:547.853:547.455.5

Čuva se: Biblioteka Tehnološkog fakulteta u Novom Sadu,
ČU 21000 Novi Sad, Bulevar Cara Lazara 1

Važna napomena:
VN

Izvod/abstrakt: U radu je ostvarena višefazna transformacija D-ksi-
loze u pogodno funkcionalizovane derivate koji su
kuplovanjem sa siliranim timinom selektivno dali
nukleozide sa β -konfiguracijom na anomernom cen-
tru. Takođe, u cilju sinteze nukleozida L-serije,
ispitana je mogućnost izomerizacije nekih derivata
D-šećera u odgovarajuće L-stereoizomere.

IZ

Datum prihvatanja teme od strane NN veća: 5.12.1997. godine
DP

Datum odbrane: 18. 12. 1998.
DO

Članovi komisije:
(Naučni stepen/Ime i prezime/Zvanje/Fakultet)
KO

Predsednik: Prof. dr Božidar Lj. Milić, redovni profesor Tehnološkog
fakulteta u Novom Sadu

Član: Prof. dr Stevan Lajšić, redovni profesor Tehnološkog
fakulteta u Novom Sadu

Član: Prof. dr Velimir Popsavin, vanredni profesor Prirodno-
matematičkog fakulteta u Novom Sadu

UNIVERSITY OF NOVI SAD
FACULTY OF TECHNOLOGY

KEY WORD DOCUMENTATION

Accession number:
ANO

Identification number:
INO

Document type: monographic publication
DT

Type of record: textual material, printed
TR

Contents code: Ph.D. thesis
CC

Author: Gordana S. Četković
AU

Menthor: Prof. Stevan Lajšić, Ph.D., Full Professor, Faculty of
MN Technology, Novi Sad

Title: The Synthesis of 2',3'-Dideoxynucleozides
TI

Language of text: Serbian (roman)
LT

Language of abstract: Serbian/English
LA

Country of publication: FR Yugoslavia
CP

Locality of publication: Vojvodina
LP

Publication year: 1998
PY

Publisher: Author's reprint
PU

Publishing place: Novi Sad, Bulevar Cara Lazara 1
PP

Physical description: Chapters 9, pages 147, literature 103, shemes 54,
PD tables 3, pictures 49

Scientific field: Chemistry
SF

Scientific disciplin: Organic Chemistry
SD

Subject/key words: Synthesis, 2',3'-dideoxynucleozides,
SX D-xylose

UDK: 66.091.3:547.853:547.455.5

Holding data: Faculty of Technology (library),
HD 21000 Novi Sad, Bulevar Cara Lazara 1

Note:
N

Abstract: Multistep transformation of D-xylose to suitable
functional derivatives were achieved. Coupling of
these derivatives with silylated thymine gave the
nucleosides with β -configuration on anomeric centre.
In order to synthesis nucleosides of L-series, the
possibility for isomerization of some kinds D-sugar
derivatives in corresponding L-stereisomeric com-
pounds, were investigatet, too.

AB

Accepted by the Scientific Board on: 5.12.1997. godine
ASB

Defended on:
DE

Thesis defend board:
(Degree/Names/Surname/Title/Faculty)
DB

President: Prof. Božidar Lj. Milić, Ph.D., Faculty of Technology, Novi Sad
Member: Prof. Stevan Lajšić, Ph.D., Faculty of Technology, Novi Sad
Member: Prof. Velimir Popsavin, Ph.D., Faculty of Sciences, Novi Sad

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. OPŠTI DEO	3
2.1. Hemijske transformacije prirodnih 2-deoksinukleozida u 2',3'-dideoksinukleozide	3
2.2. Hemijske transformacije prirodnih ribonukleozida u 2',3'-dideoksinukleozide	13
2.3. Totalne sinteze 2',3'-dideoksinukleozida iz nešećernih prekursora	21
2.4. Parcijalne sinteze 2',3'-dideoksinukleozida iz šećernih prekursora	31
3. NAŠI RADOVI	39
4. EKSPERIMENTALNI DEO	65
4. 1. 1,2:3,5-Di- <i>O</i> -cikloheksiliden- α -D-ksilofuranoza (1)	65
4. 2. 1,2- <i>O</i> -Cikloheksiliden- α -D-ksilofuranoza (2)	65
4. 3. 5- <i>O</i> -Benzoil-1,2- <i>O</i> -cikloheksiliden- α - -D-ksilofuranoza (3)	66
4. 4. 5- <i>O</i> -Benzoil-1,2- <i>O</i> -cikloheksiliden-3- <i>O</i> - <i>p</i> -toluen- sulfonil- α -D-ksilofuranoza (4)	66
4. 5. 3-Azido-5- <i>O</i> -benzoil-1,2- <i>O</i> -cikloheksiliden-3-deoksi- - α -D-ribofuranaza (5) i 5- <i>O</i> -benzoil-1,2- <i>O</i> -ciklohek- siliden-3-deoksi- α - <i>eritro</i> -pent-3-enofuranaza (6)	67
4. 6. 1,2-Di- <i>O</i> -acetil-3-azido-5- <i>O</i> -benzoil-3-deoksi- α , β - -D-ribofuranaza (7)	68
4. 7. 1,2-Di- <i>O</i> -acetil-5- <i>O</i> -benzoil-3- <i>O</i> - <i>p</i> -toluensulfonil- - α , β -D-ksilofuranoza (8)	69
4. 8. 2'- <i>O</i> -Acetil-3'-azido-5'- <i>O</i> -benzoil-3'-deoksi- β - -D-timidin (9)	69
4. 9. 3'-Azido-5'- <i>O</i> -benzoil-3'-deoksi- β -D-timidin (10)	70
4.10. 3'-Azido-3'-deoksi- β -D-timidin (11)	71
4.11. 3'-Azido-5'- <i>O</i> -benzoil-3'-deoksi-2'- <i>O</i> -metan- sulfonil- β -D-timidin (12)	71
4.12. 3,5-Di- <i>O</i> -acetil-1,2- <i>O</i> -cikloheksiliden- - α -D-ksilofuranoza (13)	72
4.13. Dietilditioacetal 4,5-di- <i>O</i> -acetil-2,3-dideoksi-2,3- -di- <i>S</i> -etil-2,3-ditio-D-riboze (14)	72
4.14. Dietilditioacetal 2,3-dideoksi-2,3-di- <i>S</i> -etil- -2,3-ditio-D-riboze (15)	73
4.15. Dietilditioacetal 5- <i>O</i> -benzoil-2,3-dideoksi-2,3- -di- <i>S</i> -etil-2,3-ditio-D-riboze (16)	74
4.16. Metil 5- <i>O</i> -benzoil-2,3-dideoksi-2,3-di- <i>S</i> -etil- -2,3-ditio- β -D-ribofuranozid (17)	74

4.17. 1- <i>O</i> -Acetil-5- <i>O</i> -benzoil-2,3-dideoksi-2,3-di- <i>S</i> -etil- -2,3-ditio- β -D-ribofuranaza (18)	75
4.18. 5'- <i>O</i> -Benzoil-2',3'-dideoksi-2',3'-di- <i>S</i> -etil- -2',3'-ditio- β -D-timidin (19)	75
4.19. 5'- <i>O</i> -Benzoil-2',3'-dideoksi- β -D-timidin (20)	76
4.20. 2',3'-Dideoksi- β -D-timidin (21)	77
4.21. Dietilditioacetal 4- <i>O</i> -metansulfonil-3-deoksi- -3- <i>S</i> -etil-3-tio-2,5-tioanhidro-L-liksoze (22)	77
4.22. Dietilditioacetal 4- <i>O</i> -acetil-3-deoksi-3- <i>S</i> -etil- -3-tio-2,5-tioanhidro-L-liksoze (23)	78
4.23. Dimetilacetal 4,5-di- <i>O</i> -acetil-2,3-dideoksi-2,3- -di- <i>S</i> -etil-2,3-ditio-D-riboze (24)	78
4.24. Dimetilacetal 2,3-dideoksi-2,3-di- <i>S</i> -etil- -2,3-ditio-D-riboze (25)	79
4.25. Dimetilacetal 4- <i>O</i> -metansulfonil-3-deoksi- 3- <i>S</i> -etil-3-tio-2,5-tioanhidro-L-liksoze (26)	80
4.26. Dimetilacetal 4- <i>O</i> -acetil-3-deoksi-3- <i>S</i> -etil- -3-tio-2,5-tioanhidro-L-liksoze (27)	80
5. ZAKLJUČAK	83
6. LITERATURA	87
7. SKRAĆENICE	95
8. PRILOG	97
9. BIOGRAFIJA	147

1. UVOD

Sinteza prirodnih fiziološki aktivnih molekula i njihovih analoga, u cilju dobijanja novih hemoterapeutika, je jedan od važnih zadataka savremene organske hemije. S obzirom da se većina bioaktivnih molekula u prirodi nalazi u ograničenim količinama, sinteza ovih molekula kao i njihovih analoga od više-strukog je značaja kako s biohemijskog tako i s medicinskog aspekta.

U poslednje vreme naročito intenzivna istraživanja usmerena su na dobijanje modifikovanih nukleozida¹. Za neka od ovih jedinjenja kao što su 2',3'-dideoksinukleozidi (AZT, d2T)² naglo je poraslo interesovanje kada je utvrđeno da poseduju antivirusnu, a posebno anti-HIV aktivnost. Tokom poslednjih desetak godina sintetizovan je znatan broj 2',3'-dideoksi nukleozida D-³⁻⁶ i L-serije⁷, njihovih 2',3'-nezasićenih analoga^{3,4,8,9}, kao i 2',3'-dideoksi-3'-alkil supstituisanih^{10,11} nukleozida, potencijalnih antivirusnih i/ili antineoplastičnih agenasa. Znatan broj sintetizovanih 2',3'-dideoksi-nukleozidnih analoga poseduje biološku aktivnost, pa se neki primenjuju u kliničkoj praksi, dok se drugi nalaze u završnim fazama predkliničkih ili kliničkih ispitivanja.

Prema literaturnim podacima postupci za sintezu 2',3'-dideoksinukleozida mogu se podeliti u dve grupe. U prvu grupu spadaju postupci koji se zasnivaju na preuređenju "šećernog dela" već postojećeg nukleozida. Drugu grupu čine postupci kuplovanja nukleinske baze sa pogodno funkcionalizovanim šećernim fragmentom, pri čemu se najčešće dobijaju smeše α,β -anomera nukleozida.

Cilj ovog rada bio je da se na osnovu naših prethodnih istraživanja u okviru hemijskih transformacija monosaharida kao i na osnovu literaturnih podataka urade sinteze 3'-azido-2',3'-dideoksimidina (AZT, **I**) i 2',3'-dideoksimidina (d4T, **II**) polazeći iz D-ksiloze. Nov pristup sinteze ovih nukleozida sastojao bi se u višefaznoj transformaciji D-ksiloze u pogodno funkcionalizovane derivate koji bi kuplovanjem po Vorbrüggenu sa nukleinskom bazom selektivno dali nukleozid sa β -konfiguracijom na anomernom centru. Isto tako, u cilju sinteze 2',3'-dideoksinukleozida L-serije (**III**) ispitala bi se mogućnost izomerizacije nekih derivata D-šećera u odgovarajuće L-izomere.



Imajući u vidu gore navedeni cilj istraživanja, u **"Opštem delu"** ovog rada prikazane su najvažnije sintetičke metode koje se koriste za dobijanje 2',3'-dideoksinukleozida. U poglavlju **"Naši radovi"** detaljno su opisane hemijske transformacije D-ksiloze u sintone pogodne za reakciju kuplovanja sa siliranim timinom, pri čemu je diskutovan mehanizam reakcije kuplovanja kao i spektroskopski podaci dobijenih proizvoda. Takođe su detaljno prikazani rezultati dobijeni pri pokušaju izomerizacije pojedinih derivata D-serije u odgovarajuće L-stereoizomere. U **"Eksperimentalnom delu"** su prikazani eksperimentalni detalji značajni za dobijanje svih jedinjenja sintetizovanih u ovom radu.

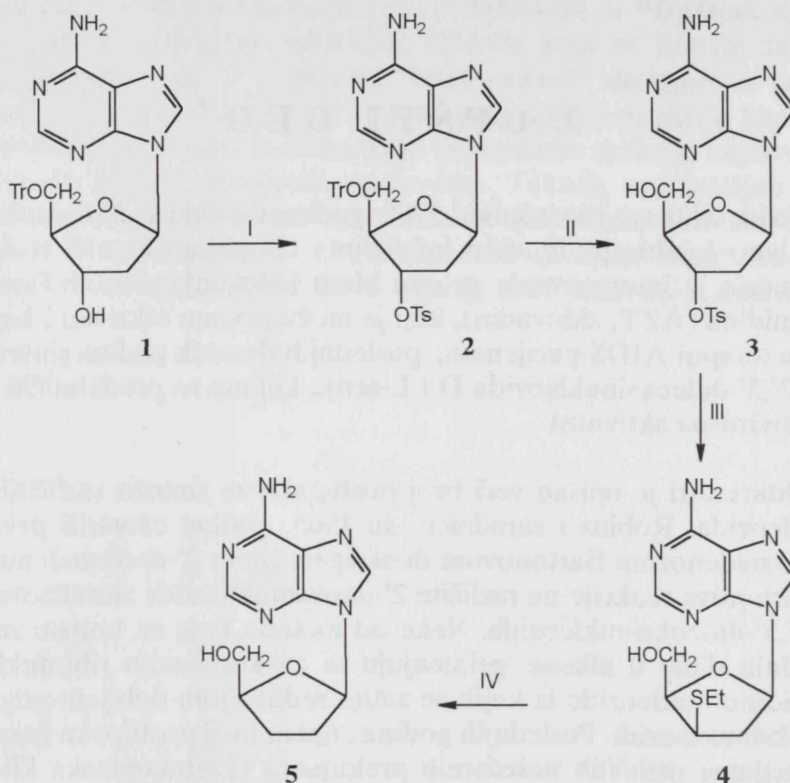
2. OPŠTI DEO

Otkriće Mitsuya i saradnika² 1985. godine da neki 2',3'-dideoksinukleozidi selektivno inhibiraju *in vitro* infekciju i citopatološki efekat HTLV-III virusa povećalo je interesovanje za ovu klasu jedinjenja. Pored 3'-azido-2',3'-dideoksitimidina (AZT, zidovudin), koji je među prvima otkriven i koji se i dalje koristi u terapiji AIDS-pacijenata, poslednjih desetak godina sintetizovan je veći broj 2',3'-dideoksinukleozida D i L-serije kojima se predklinički i klinički ispituje antivirusna aktivnost.

U literaturi je opisan veći broj postupaka za sintezu različitih 2',3'-dideoksinukleozida. Robins i saradnici¹² su 1965. godine ostvarili prvu sintezu 2',3'-dideoksiadenozina Bartonovom deoksigencijom 2'-deoksiadenozina. Primenom Bartonove reakcije na različite 2'-deoksinukleozide sintetizovan je znatan broj 2',3'-dideoksinukleozida. Neke od metoda koje se koriste za konverziju vicinalnih diola u alkene, primenjuju se za konverziju ribonukleozida u 2',3'-nezasićene nukleozide iz kojih se zatim redukcijom dobijaju odgovarajući 2',3'-dideoksinukleozidi. Poslednjih godina znatan broj postupaka zasniva se na transformacijama različitih nešećernih prekursora (L-glutaminska kiselina, šećerni alkoholi, epoksi alkoholi i sl) do derivata 2,3-dideoksi monosaharida koji kuplovanjem sa purinskim i pirimidinskim bazama daju odgovarajuće nukleozide. 2',3'-Dideoksinukleozidi se dobijaju i totalnom sintezom iz komercijalno dostupnih monosaharida kao što su 2-deoksi-D-riboza, D-ksiloza, D-glukoza, a u novije vreme, zbog sve većeg značaja nukleozida L-serije, i iz L-ksiloze i L-arabinoze.

2.1. Hemijske transformacije prirodnih 2'-deoksinukleozida u 2',3'-dideoksinukleozide

Prvu sintezu 2',3'-dideoksinukleozida ostvarili su Robins i saradnici¹² (Šema 2.1.1) koji su polazeći iz 5'-O-tritil-2'-deoksiadenozina (**1**) dobili 2',3'-dideoksiadenozin (**5**), nukleozid za koji je utvrđeno da selektivno inhibira sintezu DNA, prekidajući izgradnju polinukleotidnog lanca. Reakcijom tozilovanja jedinjenja **1** dobijen je 3'-O-tozil-5'-O-tritil-2'-deoksiadenozin (**2**) koji je kiselom hidrolizom daje jedinjenje **3**. Ključni korak u ovoj sintezi je nukleofilna supstitucija tozil grupe merkaptidnim anjonom koja se odvija uz Waldenovu inverziju, pri čemu nastaje 2',3'-dideoksi-3'-S-etil-3'-tioadenozin (**4**). Reduktivnom desulfurizacijom ovog proizvoda sintetizovan je 2',3'-dideoksiadenozin (**5**).

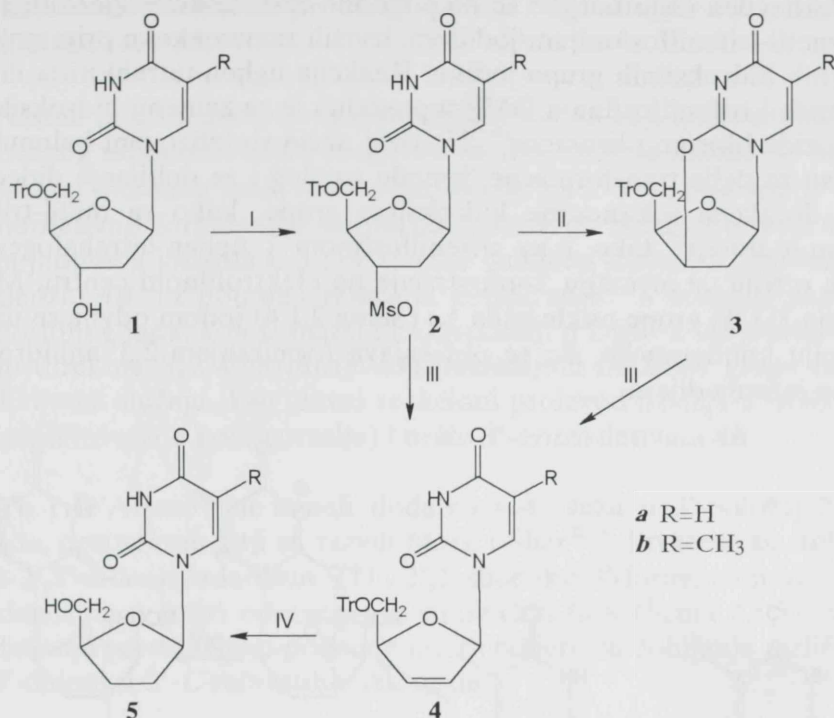


Reagens: I) TsCl, Py; II) AcOH; III) EtSH, NaOEt, EtOH; IV) RaNi, EtOH

Šema 2.1.1

Bazno-katalizovanom reakcijom β -eliminacije iz sulfonatnih estara cikličnih i sekundarnih acikličnih alkohola u visokom prinosu nastaju alkeni¹³. Pri menom ove reakcije na 3'-sulfoniloksi pirimidinske i purinske nukleozide sintetizovani su 2',3'-nezasićeni nukleozidi, čijom hidrogenizacijom nastaju odgovarajući 2',3'-dideoksinukleozidi.

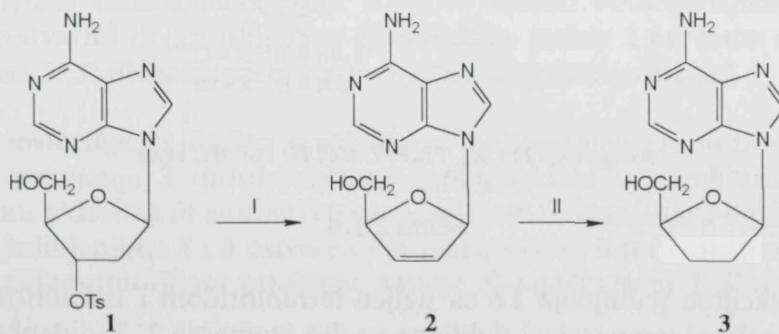
Horwitz i saradnici^{14,15} su dejstvom kalijum-*t*-butoksida u dimetilsulfoksidu (DMSO) na 2'-deoksi-3'-*O*-mezil pirimidinske nukleozide (**2**) izvršili eliminaciju mezil grupe pri čemu nastaje $\Delta^{2',3'}$ -dvostruka veza. Hidrogenizacijom 2',3'-nezasićenih nukleozida (**4**) u prisustvu paladijuma na uglju, nastaju odgovarajući 2',3'-dideoksinukleozidi (2',3'-dideoksitimidin, **5b** i 2',3'-dideoksiuridin, **5a**, Šema 2.1.2).



Reagensi: I) MsCl, Py; II) NaOH, EtOH; III) *t*-BuOK, DMSO; IV) Pd/C, dioksan

Šema 2.1.2.

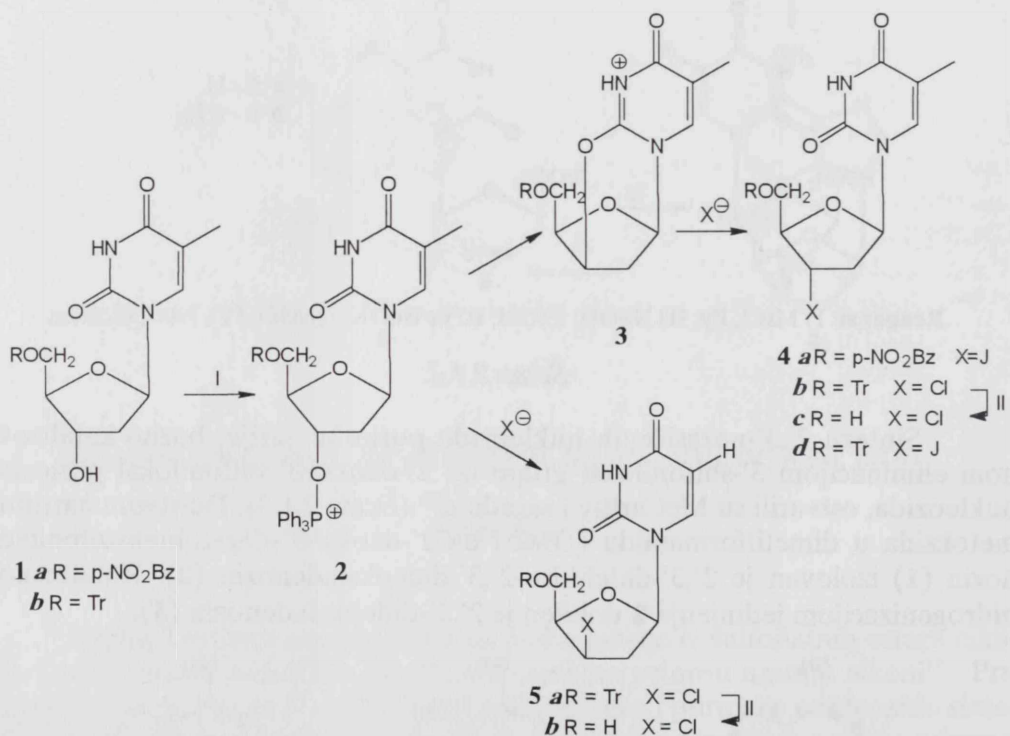
Sintezu 2',3'-nezasićenih nukleozida purinske serije, bazno-katalizovom eliminacijom 3'-sulfoniloksi grupe iz 2'-deoksi-3'-sulfoniloksi purinskog nukleozida, ostvarili su McCarthy i saradnici¹⁶ (Šema 2.1.3). Dejstvom natrijummetoksida u dimetilformamidu (DMF) na 2'-deoksi-3'-*O*-*p*-toluensulfoniladenozin (**1**) izolovan je 2',3'-didehidro-2',3'-dideoksiadenozin (**2**). Katalitičkom hidrogenizacijom jedinjenja **2** dobijen je 2',3'-dideoksiadenozin (**3**).



Reagensi: I) NaOMe, DMF; II) Pd/C, EtOH

Šema 2.1.3.

Verheyden i Moffatt^{17,18} su na pogodno zaštićenim nukleozidima, reakcijom sa metil-trifenilfosfonijum-jodidom, izvršili zamenu kako primarnih tako i sekundarnih hidroksilnih grupa jodom. Reakcija ugljen-tetrahlorida ili ugljen-tetrabromida i trifenilfosfina u DMF-u pogodna je za zamenu hidroksilnih grupa nukleozida hlorom i bromom¹⁹. Na ovaj način sintetizovani halonukleozidi pogodni su za dalje transformacije, između ostalog i za dobijanje dideoksi nukleozida. Reakcija sekundarne hidroksilne grupe, kako sa metil-trifenoksi-fosfonijum-jodidom¹⁸ tako i sa trifenilfosfinom i ugljen-tetrahalogenidom²⁰, obično se odvija uz inverziju konfiguracije na elektrofilnom centru. Međutim, supstitucija 3'-OH grupe nukleozida **1a** (Šema 2.1.4) jodom odvija se uz potpunu retenciju konfiguracije, što se objašnjava formiranjem 2,3'-anhidronukleozida **3** kao intermedijera.



Reagensi: I) CX₄, Ph₃P, DMF; II) AcOH, H₂O

Šema 2.1.4.

Reakcijom jedinjenja **1b** sa ugljen-tetrahloridom i trifenilfosfinom u DMF-u na sobnoj temperaturi dobijena su dva izomerna 2',3'-dideoksi-3'-hloronukleozida. Manje polaran proizvod (izolovan u prinosu od 15%) zadržava *eritro* konfiguraciju (**4b**), dok glavni proizvod reakcije (**5a**, izolovan u prinosu od 35%) ima *treo* konfiguraciju. Detritilovanje jedinjenja **4b** i **5a** ostvareno

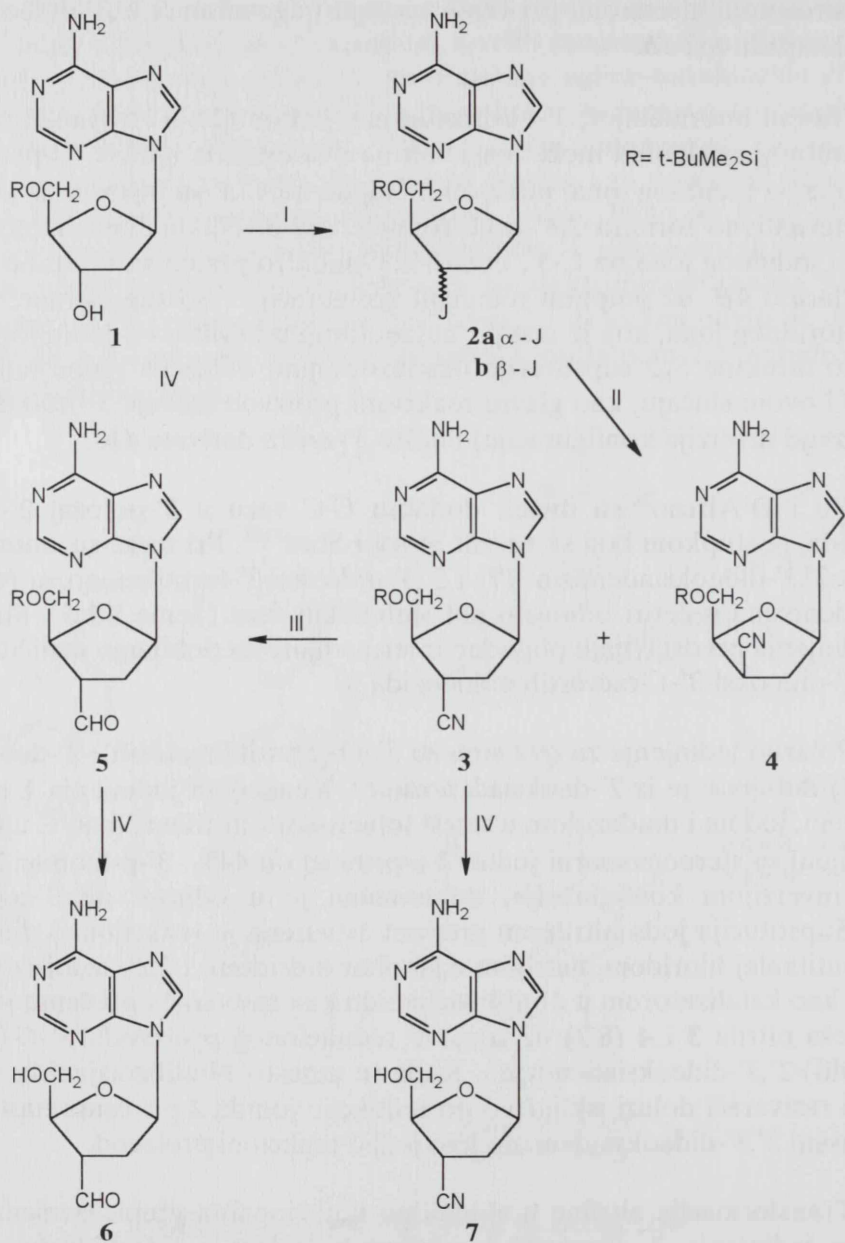
je 80% sirćetnom kiselinom, pri čemu nastaju odgovarajući 2',3'-dideoksi-3'-hloronukleozidi **4c** i **5b**.

Nastali intermedijer, 3'-oksifosfonijum katjon (**2**), u zavisnosti od prirode prisutnog nukleofila može reagovati na dva različita načina. U prisustvu voluminoznog jodidnog jona, nukleofilni napad na C-3' sa β -strane je otežan, pa se alternativno formira 2,3'-anhidronukleozid **3**. Naknadim nukleofilnim napadom jodidnog jona na C-3', otvara 2,3'-anhidro prsten sa α -strane i nastaje nukleozid **4d** uz potpunu retenciju konfiguracije. S druge strane, u prisustvu hloridnog jona, koji je manji i nukleofilniji u DMF-u od jodidnog jona, dolazi do direktne S_N2 supstitucije oksofosfonijum odlazeće grupe halidnim jonom. U ovom slučaju, kao glavni reakcioni proizvod nastaje 3'-*treo* derivat **5a** (proizvod inverzije konfiguracije) i nešto 3'-*eritro* derivata **4b**.

Yu i D'Alrao²¹ su uveli dodatnu C-C vezu u 3'-položaj 2'-deoksinukleozida, postupkom koji su razvili Stork i Sher^{22,23}. Pri tome su sintetizovali 3'-cijano-2',3'-dideoksiadenozin (**7**) i 2',3'-dideoksi-3'-formiladenozin (**6**) iz 2'-deoksiadenozina u četiri odnosno pet sintetičkih faza (Šema 2.1.5). Sintetizovana jedinjenja predstavljaju pogodne intermedijere za dobijanje različitih derivata 2',3'-dideoksi-3'-*C*-račvastih nukleozida.

Polazno jedinjenje za ovu sintezu 5'-*O*-(*t*-butildimetilsilil)-2'-deoksiadenozin (**1**) dobijeno je iz 2'-deoksiadenozina²⁴. Reakcijom jedinjenja **1** sa trifetilfosfinom, jodom i imidazolom u smeši toluen-acetonitril na 55-60°C u toku 12 sati dobijeni su stereoizomerni jodidi **2** u prinosu od 44%. 3'- β -Izomer **2b**, koji nastaje inverzijom konfiguracije, dominantan je u odnosu na 3'- α -izomer (3,1:1). Supstitucija joda nitrilnom grupom ostvarena je reakcijom jedinjenja **2** sa *n*-tributylkalaj-hloridom, natrijum-cijanobor-hidridom i 2,2'-azobisisobutironitrilom kao katalizatorom u *t*-butilizocijanidu kao rastvaraču pri čemu je dobijena smeša nitrila **3** i **4** (8:7) uz tragove redukcionog proizvoda 5'-*O*-(*t*-butildimetilsilil)-2',3'-dideoksiadenozina. Kada se umesto *t*-butilizocijanida upotrebe drugi rastvarači dolazi isključivo do redukcije jodida **2** pri čemu nastaje 5'-supstituisani 2',3'-dideoksiadenozin kao jedini reakcioni proizvod.

Transformacija nitrilne u aldehidnu funkcionalnu grupu izvršena je redukcijom jedinjenja **3** diizobutilaluminijum-hidridom u tetrahidrofuranu, uz istovremenu hidrolizu *in situ* sirćetnom kiselinom. Uklanjanje *t*-butildimetilsilil ostatka u jedinjenjima **5** i **3** ostvareno je reakcijom sa tetrabutylamonijum-fluoridom i kalijum-fluoridom pri čemu nastaje 3'-supstituisani 2',3'-dideoksiadenozin (**6** i **7**).

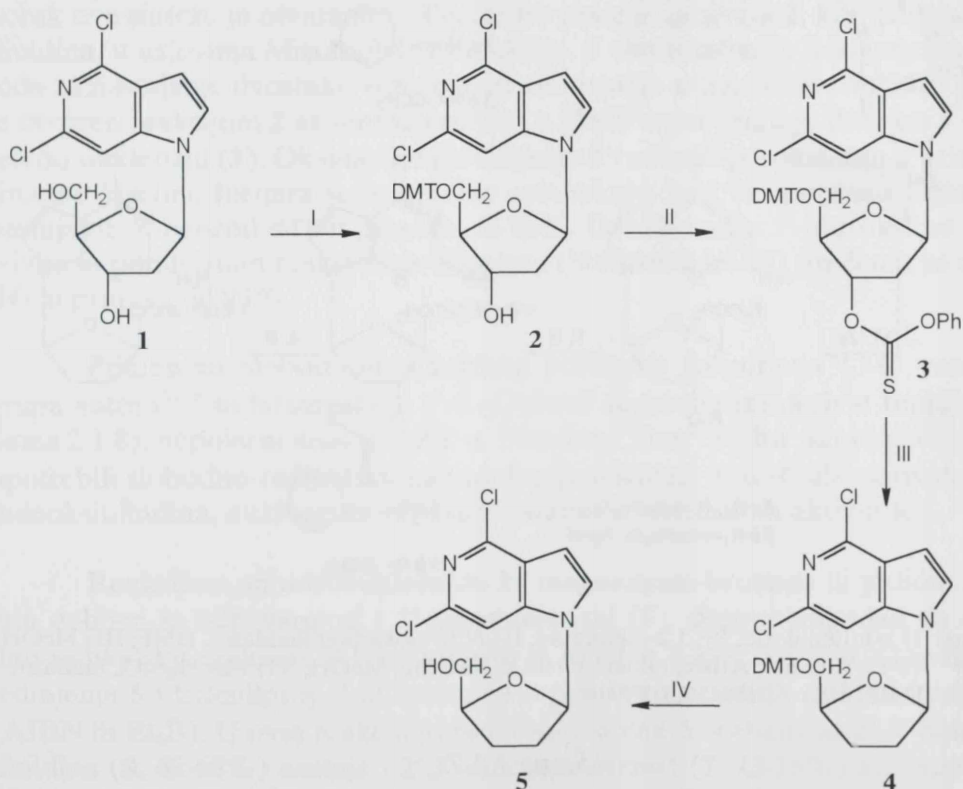


Reagensi: I) J₂, imidazol, toluen-MeCN; II) *t*-Bu₃SnCl, NaCNBH₃, AIBN, *t*-BuCN;
 III) DIBAL, THF; 0.5 M AcOH; IV) Bu₄NF, KF, THF-H₂O-MeOH

Šema 2.1.5.

Primenom Bartonove reakcije²⁵ selektivne deoksigenacije, Seela i saradnici^{26,27} su uklonili 3'-OH grupu 3,7-dideaza- i 7-deazapurinskog sistema 2'-deoksinukleozida (Šema 2.1.6 i 2.1.7) i sintetizovali seriju različitih 2',3'-dideoksinukleozida.

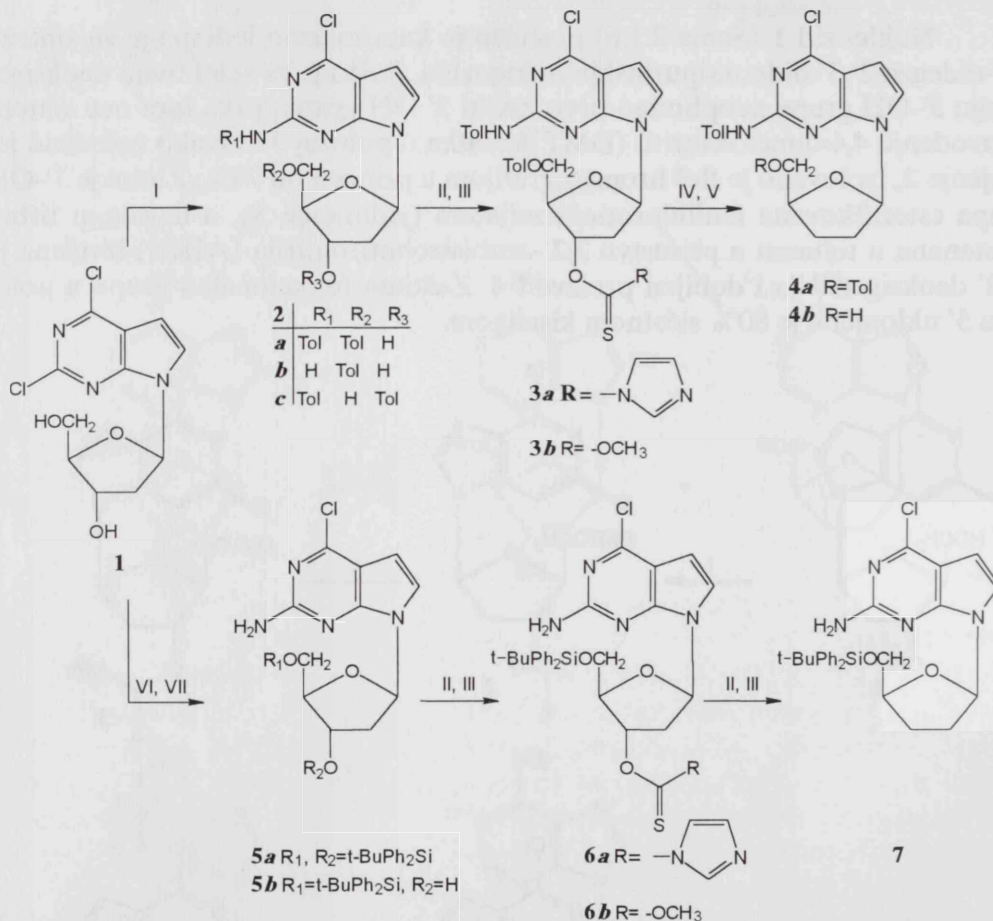
Nukleozid **1** (Šema 2.1.6) poslužio je kao polazno jedinjenje za sintezu 3,7-dideaza-2',3'-dideoksipurinskih nukleozida. Pošto je za selektivnu deoksigenaciju 3'-OH grupe neophodno prvo zaštititi 5'-OH grupu, prva faza ove sinteze je uvođenje 4,4-dimetoksitritil (DMT) ostatka u položaj 5'. Ovako zaštićeno jedinjenje **2**, izolovano je fleš hromatografijom u prinosu od 74%. Zatim je 3'-OH grupa esterifikovana fenilchlorotioformijatom (jedinjenje **3**), a dejstvom tributil-stanana u toluenu u prisustvu 2,2'-azobisizobutironitrila (AIBN) izvršena je C-3' deoksigenacija i dobijen proizvod **4**. Zaštitna funkcionalna grupa u položaju 5' uklonjena je 80% sićetnom kiselinom.



Reagensi: I) DMTCl, Py, EtN(i-Pr)₂; II) PhOCsCl, DMAP, MeCN; III) *n*-Bu₃SnH, AIBN, toluen; IV) AcOH, H₂O

Šema 2.1.6.

Kao polazno jedinjenje za sintezu 7-deaza-2',3'-dideoksipurinskih nukleozida poslužio je 2-amino-4-hlorpirolo[2,3-d]pirimidin 2'-deoksiribonukleozid (**1**, Šema 2.1.7).



Reagensi: I) *p*-toluolhidrid, Py; 1,2-dihloretan; II) *N,N'*-tiokarbonilimidazol, DMF; III) MeOH; IV) *n*-Bu₃SnH, AIBN, toluen; V) 0.1M NaOMe, MeOH; VI) *t*-BuPh₂SiCl, imidazol, DMF; VII) *t*-BuPh₂SiCl, Py.

Šema 2.1.7.

Za selektivno blokiranje 5'-OH grupe jedinjenja **1** izabran je toluoil ostatak, ali se istovremeno pored 5'-*O*-toluoil derivata (**2b**, 21%) dobijaju i ditoluoil (**2a**, 54%) i tritoluoil (**2c**, 12%) derivati. Nastali toluoil derivati **2a-c**, razdvojeni su hromatografijom na stubu silika-gela. Reakcijom jedinjenja **2b** sa *N,N'*-(tiokarbonil)imidazolom nastaje **3a**, koji sa metanolom daje metiltio-

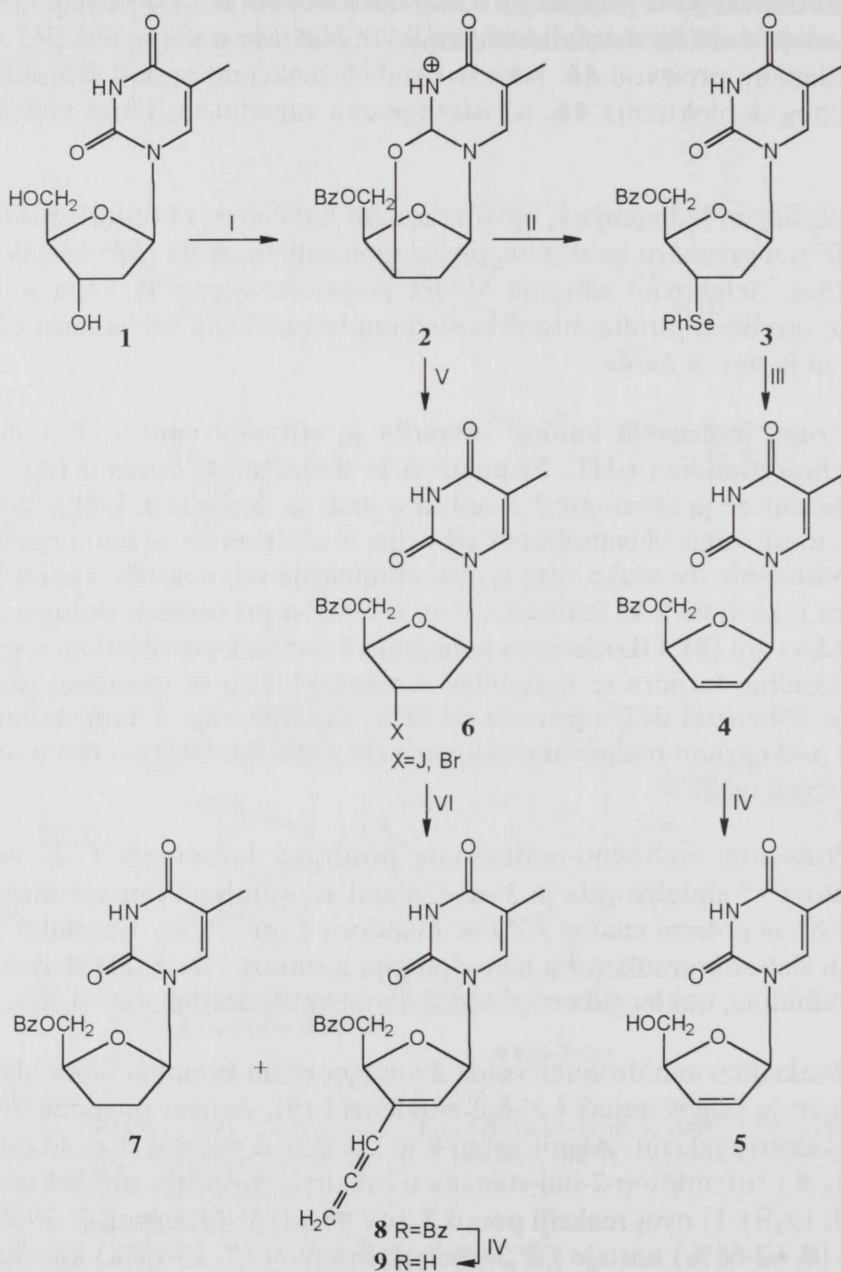
karbonilni derivat **3b** u prinosu od 75%. Bartonovom deoksigenacijom jedinjenja **3b** nastaje **4a**, koji detoluilovanjem 0,1M NaOMe u metanolu (RT, 2 sata) daje toluilamino proizvod **4b**. Ako se produži reakcioni period (16 sati) dolazi do potpunog deblokiranja **4b**, uz istovremenu supstituciju hlora metoksi grupom.

Siliranjem jedinjenja **1**, ekvimolarnom količinom *t*-butildifenilsilil-hlorida u DMF-u u prisustvu imidazola, pored monosilil derivata (**5b**) nastaje i disilil derivat (**5a**). Selektivno siliranje 5'-OH grupe ostvareno je kada je umesto DMF-a upotrebljen piridin, bez prisustva imidazola. Dalji tok sinteze od **5b** do **7** identičan je sintezi **2a/4a**.

Grupa francuskih autora⁹ ostvarila je efikasnu sintezu 2',3'-dideoksi-2',3'-didehidrotimidina (d4T, **5**) polazeći iz timidina (**1**, Šema 2.1.8). Ključni korak ove sinteze je otvaranje 2,3'-anhidro prstena derivata **2**, koji je dobijen iz timidina, u uslovima Mitsunobuove reakcije. S obzirom da se kao pogodna metoda za nastajanje dvostuke veze koristi eliminacija selenoksida, anhidro prsten je otvoren reakcijom **2** sa fenilselenolom u DMF-u pri čemu je dobijen 3'-fenilseleno nukleozid (**3**). Oksidacijom jedinjenja **3** vodonik-peroksidom u prisustvu sirćetne kiseline formira se nestabilan selenoksid, koji se spontano razlaže uz nastajanje 5'-benzoil d4T u prinosu od 88%. Deblokiranje 5'-hidroksilne grupe odvija se pod baznim reakcionim uslovima (NaOMe/MeOH) pri čemu se dobija d4T u prinosu od 93%.

Primenom slobodno-radikalskog postupka formiranja C-C veze ista grupa autora^{28,29} sintetizovala je 3'- α -C-alenil supstituisani derivat timidina (**9**, Šema 2.1.8), nepolarni analog AZT-a. Fiandor i Tam¹⁰ i Chu saradnici¹¹ su prvi upotrebili slobodno-radikalisku metodologiju u sintezi 3'- α -C-alil derivata 2',3'-dideoksitimidina, nukleozida sa potencijalnom antivirusnom aktivnošću.

Reakcijom anhidronukleozida **2** i magnezijum-bromida ili jodida u toluenu dobijen je odgovarajući i 3'-halonukleozid (**5**), derivat pogodan za slobodno-radikalisku reakciju. Alenil ostatak je uveden u položaj 3'- α -C reakcijom jedinjenja **5** i trifenilprop-2-inil-stanana u prisustvu različitih radikal inicijatora (AIBN ili Et₃B). U ovoj reakciji pored 3'- α -C-alenil-5'-*O*-benzoil-2',3'-dideoksitimidina (**8**, 62-68%) nastaje i 2',3'-dideoksi derivat (**7**, 13-16%) kao sporedan proizvod. Uklanjanje 5'-*O*-benzoil zaštitne grupe jedinjenja **8**, takođe se odvija pod blagim reakcionim uslovima (NaOMe/MeOH) pri čemu nastaje 3'- α -C-alenil-2',3'-dideoksitimidin (**9**).



Reagens: I) BzOH, Ph₃P, DEAD, DMF i Ph₃P, DEAD, DMF; II) PhSeH, DMF; III) H₂O₂, AcOH, THF; IV) NaOMe, MeOH; V) MgX₂, toluen; VI) AIBN ili Et₃B, benzen

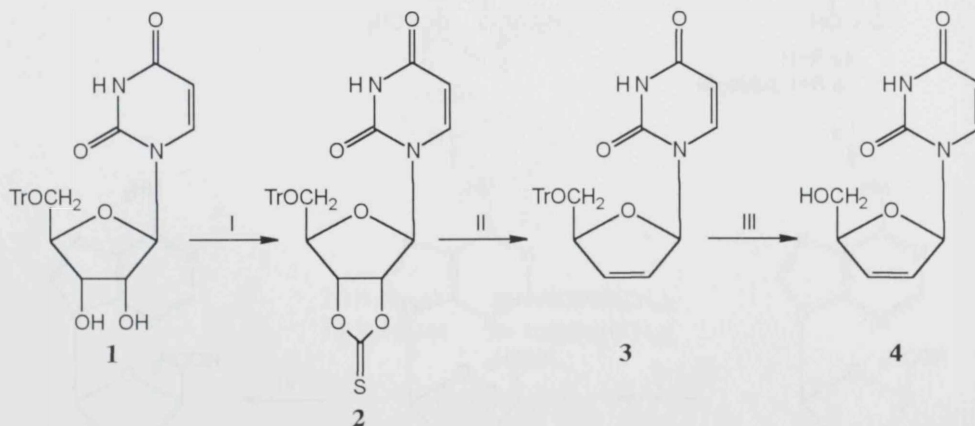
Šema 2.1.8.

2.2. Hemijske transformacije prirodnih ribonukleozida u 2',3'-dideoksinukleozide

Neke od metoda koje se koriste za konverziju vicinalnih diola u alkeni mogu se primeniti i za konverziju ribonukleozida u 2',3'-nezasićene nukleozide iz kojih se zatim redukcijom dobijaju 2',3'-dideoksinukleozidi.

U literaturi su opisani postupci za sintezu 2',3'-nezasićenih i 2',3'-dideoksipurinskih i pirimidinskih nukleozida primenom Corey-Winterove^{30,31} reakcije. Ovom reakcijom se 1,2-dioli transformišu u 1,3-dioksalan-2-tione (ciklični tio-karbonat) iz kojih se pod blagim neutralnim reakcionim uslovima dobijaju odgovarajući alkeni.

Mansuri i saradnici⁴ su koristili uridin kao polazni ribonukleozid za Corey-Winterovu reakciju (Šema 2.2.1). Tritil ostatak je uveden na uobičajen način za zaštitu primarne hidroksilne grupe. Reakcijom 5'-*O*-tritoluridina (**1**) sa 1,1'-tiokarbonildiimidazolom u tetrahidrofuranu u atmosferi argona nastaje ciklični tiokarbonat **2**. Zagrevanjem jedinjenja **2** sa tri-metil-fosfitom na 160°C u toku 1 sata dobija se nezasićeni nukleozid **3**. Deblokiranje 5'-OH grupe **3** ostvareno je dejstvom katalitičke količine *p*-toluensulfonske kiseline u smeši hlороform-metanol (5:1).

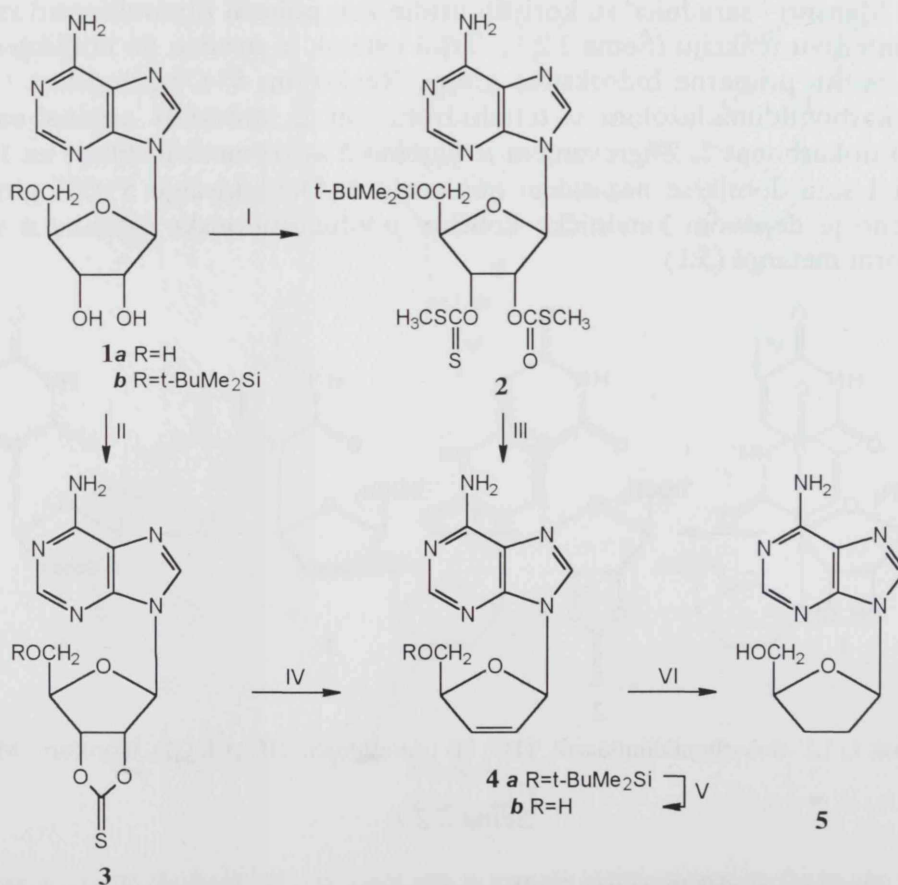


Reagensi: I) 1,1'-tiokarbonildiimidazol, THF; II) trimetilfosfit; III) *p*-TsOH, hlороform-MeOH

Šema 2.2.1.

Grupa američkih autora^{3,32,33} je razvila dve sintetičke metode za dobijanje 2',3'-nezasićenih i 2',3'-dideoksinukleozida iz odgovarajućih ribonukleozida. Jedna metoda je zasnovana na sintezi alkena deoksigenacijom *vic*-diola preko biskantana³⁴⁻³⁶, dok je druga metoda zasnovana na primeni Corey-Winterove³⁷ reakcije za konverziju vicinalnih diola u alkeni.

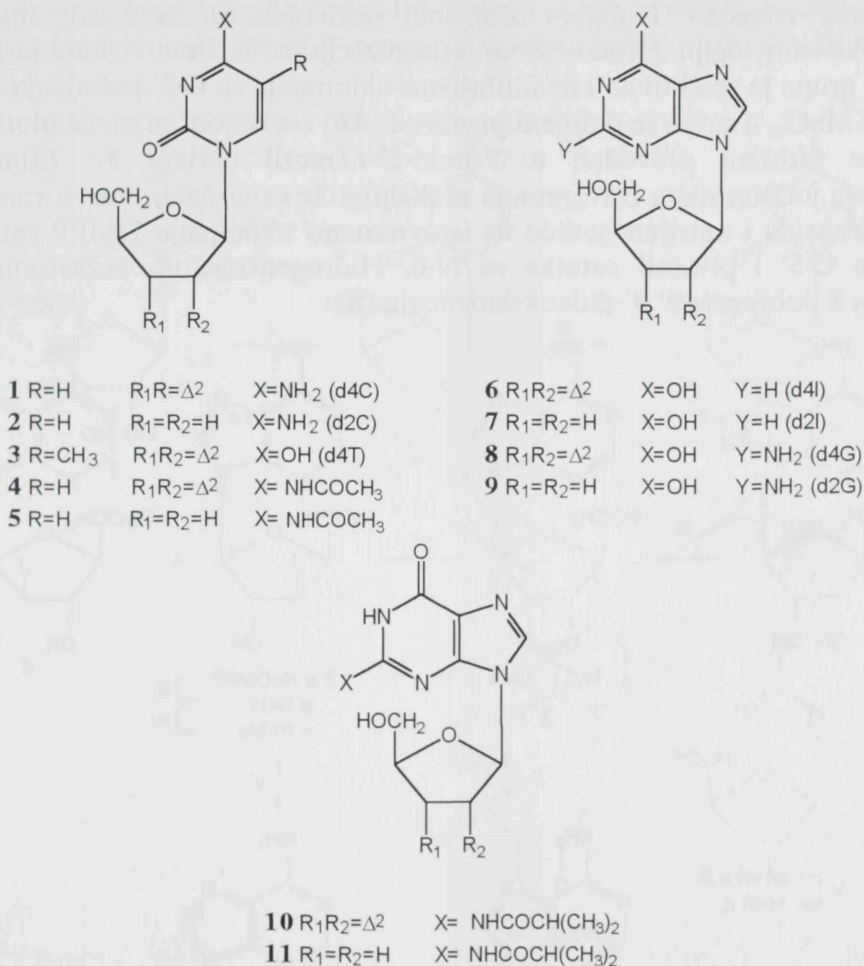
Primarna hidroksilna grupa adenozina **1a** selektivno je zaštićena *t*-butil-dimetilsilil ostatkom. Reakcijom 5'-*O*-silil adenozina **1b** sa ugljen-disulfidom u prisustvu 5M natrijum-hidroksida i alkilovanjem *in situ* metil-jodidom dobijen je biskontan **2** u prinosu od 70% (Šema 2.2.2). Kao sporedan proizvod ove reakcije nastaje 2',3'-*O*-tiokarbonat **3** (11,7%) koji se u znatno boljem prinosu dobija reakcijom sa tiokarbonidilimidazolom u DMF-u. Biskontan **2** je reakcijom sa tributikalaj-hloridom preveden u nezasićen nukleozid **4a**, koji je dobijen i deoksigenacijom **3** upotrebom 1,3-dimetil-2-fenil-1,3,2-diazofosfolidina. Corey-Winterovom deoksigenacijom ostvaren je niži prinos (51%) jedinjenja **4a** u odnosu na biskantansku metodu (93%). S obzirom da je pokušaj redukcije **4** bio neuspešan, najpre je nezasićeni nukleozid **4a** desiliran (**4b**), a zatim redukovano u 2',3'-dideoksiadenozin **5**.



Reagensi: I) CS₂, 5M NaOH, DMF; II) 1,1'-tiokarbonidilimidazol, DMF; III) *n*-Bu₃SnH, AIBN, toluen; IV) 1,3-dimetil-2-fenil-1,3,2-diazofosfolidin, THF; V) Bu₄NF, THF; VI) Pd/C, MeOH

Šema 2.2.2.

Primenom ova dva postupka deoksigenacije ribonukleozida sintetizovano je više različitih 2',3'-nezasićenih i 2',3'-dideoksi purinskih i pirimidinskih nukleozida (Šema 2.2.3).

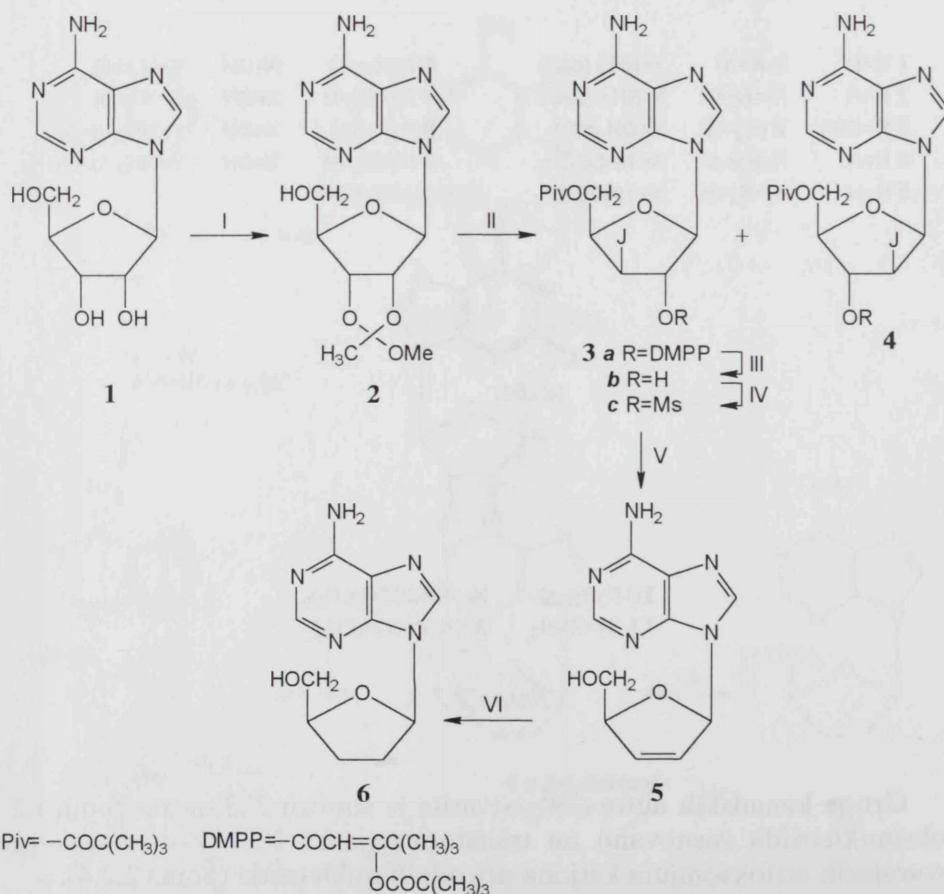


Šema 2.2.3.

Grupa kanadskih autora^{38,39} ostvarila je sintezu 2',3'-nezasićenih i 2',3'-dideoxinukleozida zasnovanu na transformacijama 2',3'-*O*-ortoestara preko odgovarajućih aciloksonijum katjona prirodnih nukleozida (Šema 2.2.4).

2',3'-*O*-Metoksietilidenadenozin (**2**)⁴⁰ dobijen je reakcijom adenzina (**1**) sa trimetil-ortoacetatom i trihlorosirćetnom kiselinom. Reakcijom orto-estara **2** sa viškom natrijum-jodida i hloridom pivalne (trimetilsirćetne) kiseline

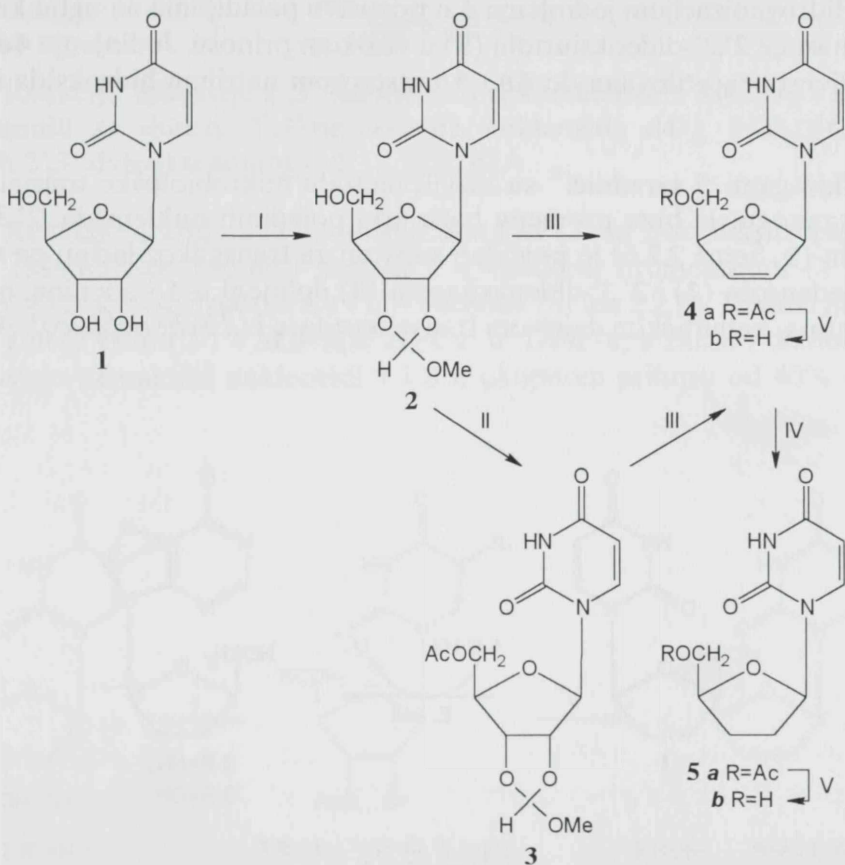
(*in situ* nastaje jodid pivalne kiseline), u piridinu zagrevanjem na temperaturi ključanja (~5min), nastaje smeša 3'-jodo derivata **3a** i 2'-jodo derivata **4** u ukupnom prinosu od ~70%. Kao sporedni proizvodi javljaju se 3',4'-nezasićeni nukleozid i furanski derivat nukleozida u različitom odnosu u zavisnosti od reakcionog vremena. Dobijeni proizvodi razdvojeni su hromatografijom na stubu aktivnog uglja i frakcionom kristalizacijom. Izuzetno stabilna DMPP zaštitna grupa je selektivno i kvantitativno uklonjena sa C-2' jedinjenja **3a** dejstvom KMnO_4 , a zatim je dobijeni proizvod (**3b**) reakcijom sa mezil-hloridom u hladnom piridinu preveden u 3'-jodo-2'-O-mezil derivat **3c**. Eliminacija vicinalnog jodomezilata ostvarena je reakcijom **3c** sa vodenim rastvorom natrijum-hidroksida i natrijum-jodida uz istovremeno uklanjanje DMPP ostatka iz položaja C-5' i pivaloil ostatka sa N-6. Hidrogenizacijom nezasićenog nukleozida **5** dobijen je 2',3'-dideoksiadenozin (**6**).



Šema 2.2.4.

Na opisan način izvršene su i transformacije nukleozidnog antibiotika tubercidina³⁹ (7-deazaadenozin) do odgovarajućih halo, deoksi i nezasićenih šećernih derivata.

Transformacijama 2-alkoksi-1,3-dioksolanskih derivata *vic*-diol nukleozida ostvarena je i sinteza 2',3'-nezasićenih nukleozida pirimidinske serije^{4,41} (Šema 2.2.5).



Reagensi: I) $\text{CH}(\text{OMe})_3$, *p*-TsOH; II) Ac_2O , 100°C; III) Ac_2O , 130°C; IV) Pd/C, MeOH; V) NH_4OH , MeOH

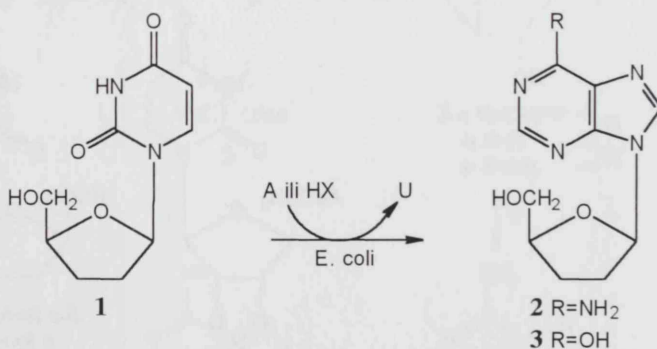
Šema 2.2.5.

Uridin (**1**) je reakcijom sa trimetil-ortoformijatom u prisustvu katalitičkih količina *p*-toluensulfonske kiseline preveden u 2',3'-*O*-metoksimetilenuridin (**2**). Zagrevanjem rastvora **2** u anhidridu sirćetne kiseline na 130°C u toku 3 sata dobijen je 2',3'-nezasićeni nukleozid **4a** u visokom prinosu. Zagrevanjem reakcione smeše na 100°C u toku 1 sata nastaje samo 5'-acetat **3**. Sirćet-

na kiselina, izdvojena u ovoj fazi reakcije, katalizuje transformaciju **3** do **4a** saglasno mehanizmu koji je predložio Eastwood⁴². Na osnovu ovih podataka može se zaključiti da AcOH potpomaže reakciju deoksigenacije ortoestra **2** do **4a**, ali istovremeno je ovaj proizvod nestabilan u kiseloj sredini. Međutim, upotrebom drugih kiselih (npr. PhCOOH) ili baznih (npr. piridin) katalizatora nije ostvaren zadovoljavajući prinos.

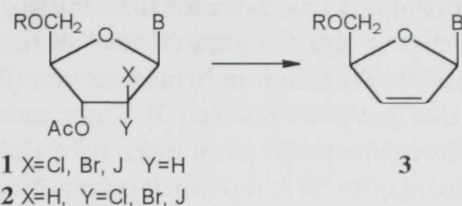
Hidrogenizacijom jedinjenja **4** u prisustvu paladijuma na uglju kao katalizatora nastaje 2',3'-dideoksiuridin (**5**) u visokom prinosu. Jedinjenja **4a** i **5a** su kvantitativno deacetilovana do **4b** i **5b** rastvorom natrijum-hidroksida ili amonijaka.

Shiragami i saradnici⁴¹ su razvili metodu mikrobiološke transglikozilacije koja omogućila brzu promenu baza kod pojedinih nukleozida. 2',3'-Dideoksiuridin (**1**, Šema 2.2.6) je pogodan supstrat za transglikozilaciju; pa su 2',3'-dideoksiadenozin (**2**) i 2',3'-dideoksiinozin (**3**) dobijeni iz **1** i adenina, odnosno hipoksantina, katalitičkim dejstvom transglikozilaze iz *Escherichia coli* AI 2595.



Šema 2.2.6.

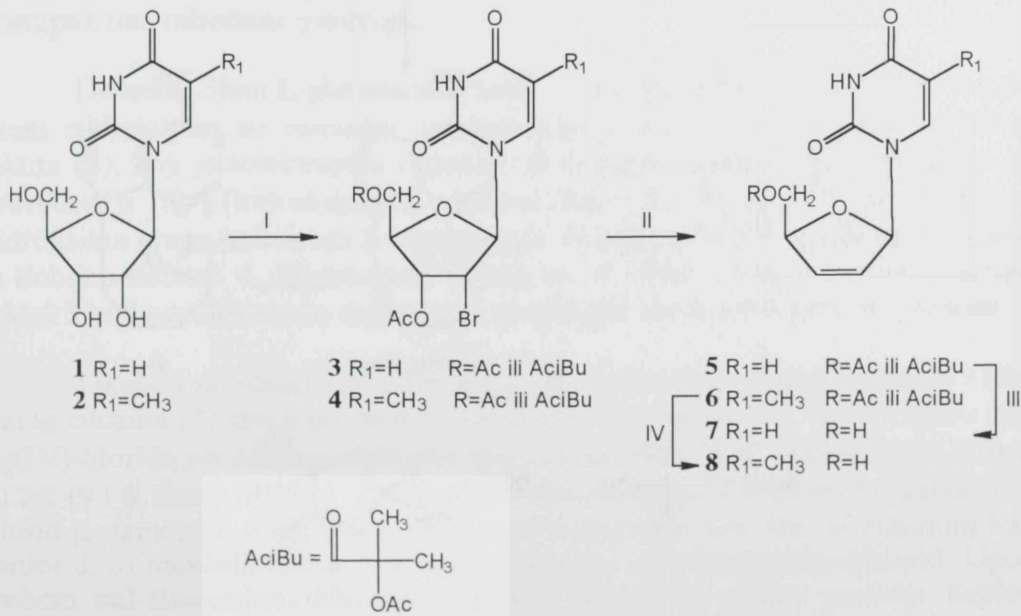
Grupa američkih autora⁴³⁻⁴⁵ ostvarila je konverziju *vic*-diol nukleozida u 2',3'-nezasićene nukleozide pirimidinske i purinske serije reakcijom 2',3'-*trans* (**1**) i/ili 2',3'-*cis* (**2**) haloacetata sa hrom-acetatom (Šema 2.2.7). Transformacija haloacetata u odgovarajuće nezasićene nukleozide ostvarena je i upotrebom Zn/CH₃COOH⁴⁶, Zn/Cu u DMF-u⁴ umesto hrom-acetata, kao i elektrohemij-skom redukcijom sa živinom elektrodom u MeCN⁴⁷.



Šema 2.2.7.

Reakciju redukcije 2',3'-haloacetata ribonukleozida Mansuri i saradnici⁴ su primenili za sintezu 2',3'-nezasićenih nukleozida d4U, d4T, d4A kao i njihovih 2',3'-dideoksi analoga, d2U, d2T, d2A.

Reakcijom uridina (**1**) odnosno timidina (**2**) sa 2-acetoksiizobutiril-bromidom (Mattocksov bromid) nastaju 5'-O-zaštićeni bromoacetati (**3** i **4**) kao smeša 5'-O-2-acetoksiizobutirata i 5'-O-acetata (Šema 2.2.8). Redukcijom heterogene smeše estara **3** i **4** aktivnim Zn/Cu u DMF-u, a zatim i deblokiranjem C-5' nastaju nezasićeni nukleozidi **7** i **8** u ukupnom prinosu od 40% odnosno 27%.

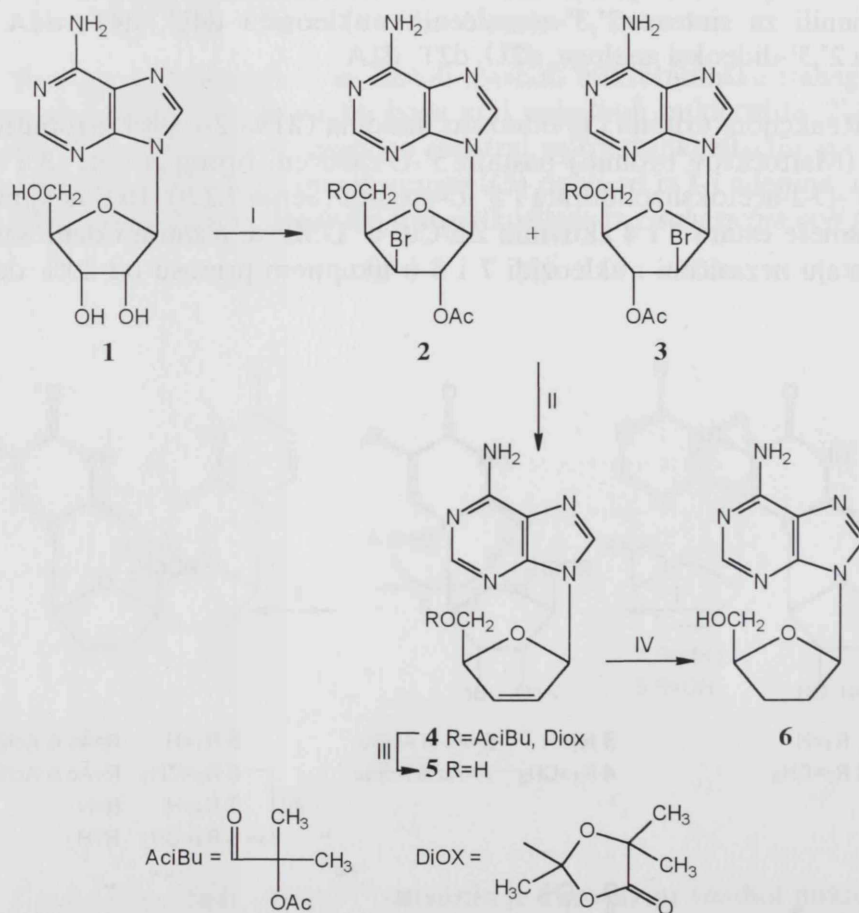


Reagensi: I) 2-AciBuBr, MeCN; II) Zn/Cu, DMF; III) NH₃, MeOH; IV) NaOMe, MeOH

Šema 2.2.8.



Reakcijom adenzina (**1**) sa 2-acetoksiizobutiril-bromidom dobijeni su bromoacetati **2** i **3** koji u položaju 5' imaju i 2-acetoksiizobutiril i dioksolansku zaštitnu grupu (Šema 2.2.9). Tretiranjem bromoacetata (**2** i **3**) Zn/Cu u DMF-u na sobnoj temperaturi dobijen je 5'-zaštićen 2',3'-nezasićeni nukleozid **4**, a dejstvom zasićenog metanalnog rastvora amonijaka na **4** dobijen je d4A (**5**) u prinosu od 55%. Hidrogenizacijom d4A u prisustvu paladijuma na uglju dobijen je d2A (**6**) u prinosu od 70%.



Reagensi: I) 2-AciBuBr, MeCN; II) Zn/Cu, DMF; III) NH₃, MeOH; IV) Pd/C, EtOH

Šema 2.2.9.

Sinteza 2',3'-nezasićenih nukleozida redukcijom eliminacijom bromacetata odvija se u tri sintetička koraka u relativno visokom prinosu. Međutim, relativno skup Mattocksov reagens, kao i nastajanje smeše proizvoda umanjuje preparativnu vrednost ove metode. Mattocksov reagens se uspešno može zameniti acetyl-bromidom, pri čemu reakcijom sa uridinom, odnosno timidinom nastaje isključivo 2'-bromo-3',5'-di-*O*-acetyl-2'-deoksiuridin, odnosno timidin. Upotrebom acetyl-bromida umesto Mattocksovog bromida povećava se ukupni prinos reakcije, a samim tim i ekonomičnost ove sintetičke metode.

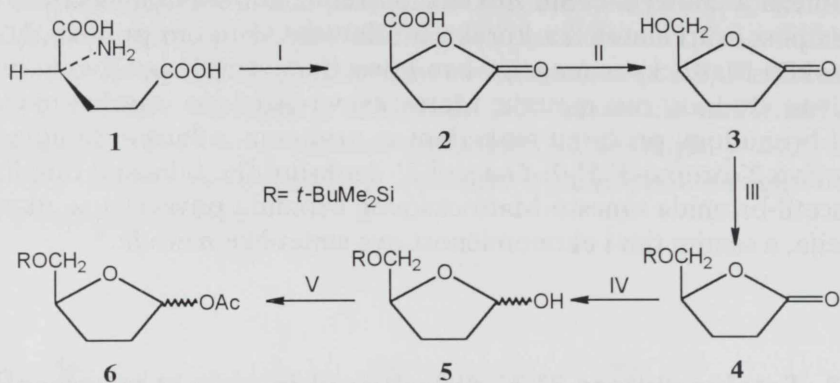
2.3. Totalne sinteze 2',3'-dideoksinukleozida iz nešećernih prekursora

Hemijskim transformacijama pogodnih nešećernih prekursora moguće je dobiti različite derivate 2,3-dideoksi monosaharida koji kuplovanjem sa purinskim i pirimidinskim bazama daju 2',3'-dideoksinukleozide.

(*S*)-(+)- γ -(Hidroksimetil)- γ -butirolakton, prekursor 2,3-dideoksiriboze, prvobitno je dobijen iz L-glutaminske kiseline⁴⁸⁻⁵⁰, D-manitola⁵¹ i D-ribonolaktona⁵². S obzirom na manji broj faza i nižu cenu L-glutaminske kiseline, ovaj postupak ima određene prednosti.

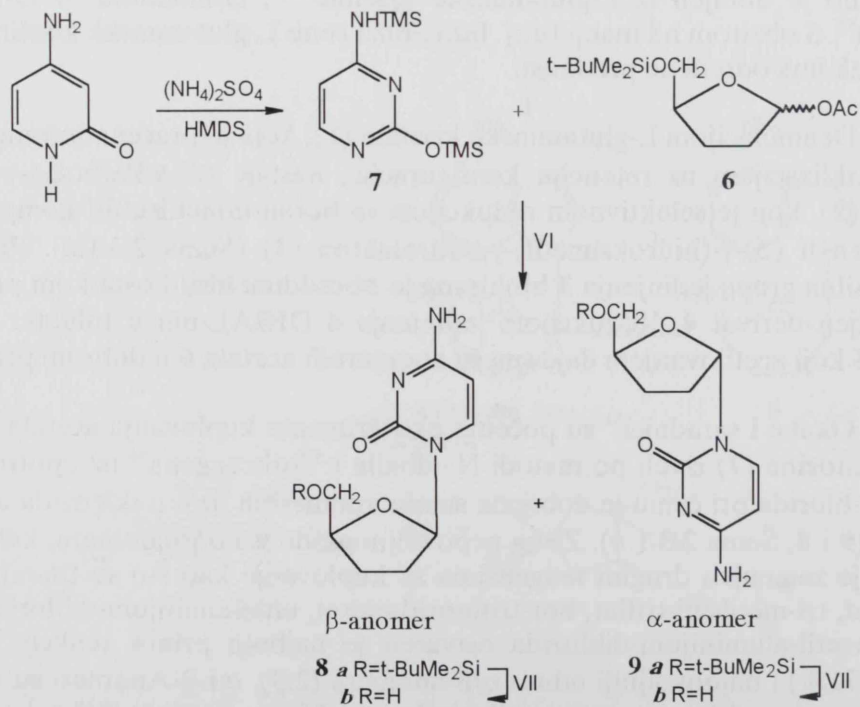
Deaminacijom L-glutaminske kiseline (**1**), koja je praćena intramolekulskom ciklizacijom uz retenciju konfiguracije, nastaje (*S*)- γ -karboksi- γ -butirolakton (**2**), koji je selektivnom redukcijom sa boran-dimetilsulfid kompleksom preveden u (*S*)- γ -(hidroksimetil)- γ -butirolakton (**3**) (Šema 2.3.1.a). Primarna hidroksilna grupa jedinjenja **3** blokirana je *t*-butildimetilsilil ostatkom pri čemu je dobijen derivat **4**. Redukcijom jedinjenja **4** DIBAL-om u toluenu nastaje laktol **5** koji acetylovanjem daje smešu anomernih acetata **6** u dobrom prinosu.

Okabe i saradnici⁵³ su početne eksperimente kuplovanja acetata **6** i sili-ranog citozina (**7**) izveli po metodi Niedballa i Vorbrüggena⁵⁴ uz upotrebu kalaj(IV)-hlorida pri čemu je dobijena smeša anomernih α/β nukleozida u odnosu 2:1 (**9** i **8**, Šema 2.3.1.b). Zbog nepovoljnog odnosa α/β -anomera, kalaj(IV)-hlorid je zamenjen drugim reagensima za kuplovanje kao što su titanijum-tetrahlorid, tri-metilsilil-triflat, bor-trifluorid-eterat, etilaluminijum-dihlorid. Upotrebom etil-aluminijum-dihlorida ostvaren je najbolji prinos reakcije kuplovanja (71%) i najpovoljniji odnos α/β -anomera (2:3). α i β -Anomeri su razdvojeni hromatografijom na stubu silika gela, a deblokiranjem 5'-OH grupe dobijen je d2C (**8b**) i njegov α -anomer (**9b**).



Reagensi: I) NaNO_2 , HCl , H_2O ; II) $\text{BH}_3 \cdot \text{SME}_2$, THF ; III) $t\text{-BuMe}_2\text{SiCl}$, imidazol, CH_2Cl_2 ;
IV) DIBAL, toluen; V) Ac_2O , Et_3N

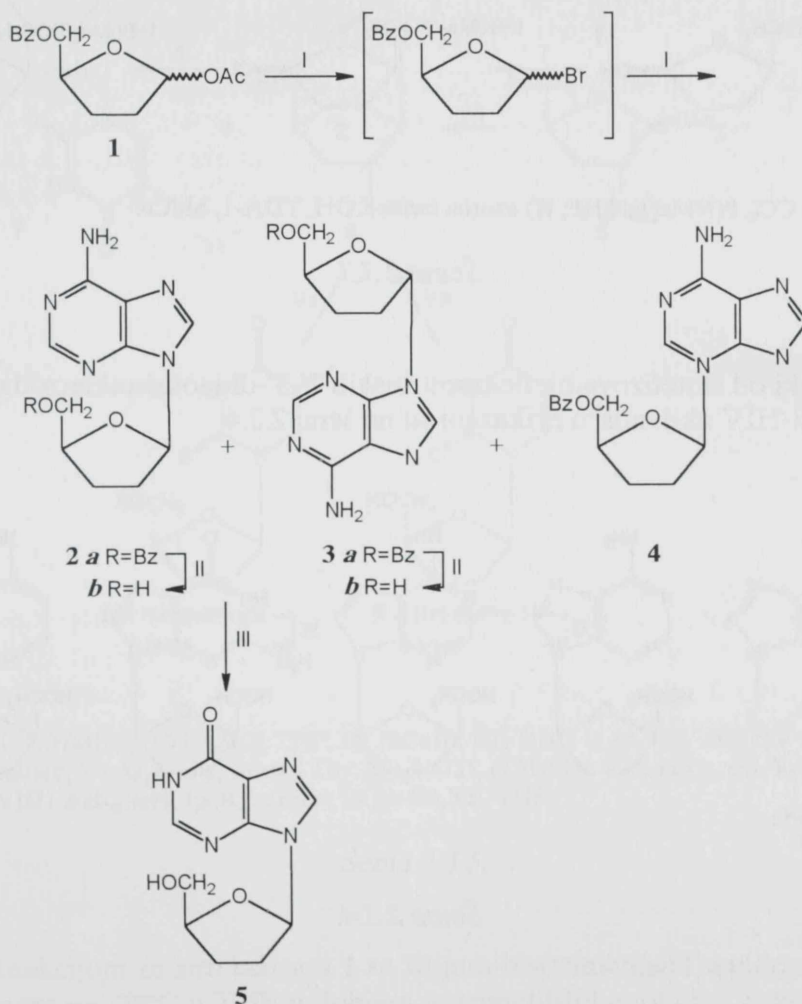
Šema 2.3.1.a.



Reagensi: VI) Lewisova kiselina, CH_2Cl_2 ; VII) $p\text{-TsOH}$, MeOH , H_2O

Šema 2.3.1.b.

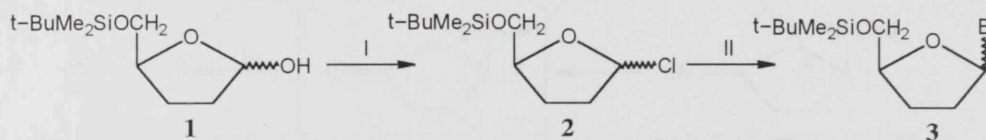
Farina i Benigni⁵⁰ sintetizovali su, pored 2',3'-dideokscitozina, i purinske nukleozide, 2',3'-dideoksiadenozin (**2a**) i 2',3'-dideoksiinozin (**5**), polazeći iz L-glutaminske kiseline (Šema 2.3.2). Reakcijom kuplovanja 5-*O*-benzoil zaštićenog acetata (**1**) i siliranog adenzina, na sobnoj temperaturi u prisustvu trimetilsilil-bromida, dobijen je 5'-*O*-benzoil-2',3'-dideoksiadenozin kao smeša anomera (**2a** i **3a**) zajedno sa minimalnom količinom sporednog proizvoda (**4**). 2',3'-Di-deoksiinozin (**5**) dobijen je delovanjem enzima adenzin deaminaze, koja kvantitativno deaminuje isključivo β-anomer 2',3'-dideoksiadenozina (**2b**).



Reagensi: I) Me₃SiBr, CH₂Cl₂; bis-silirani adenin; II) NH₃, MeOH; III) Adenzin deaminaza, H₂O

Šema 2.3.2.

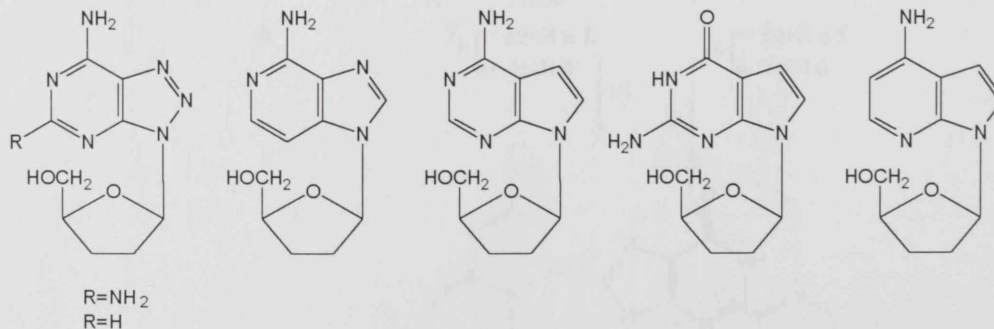
Seela i saradnici⁵⁵⁻⁵⁸ su sintetizovali seriju različitih deazapurinskih 2',3'-dideoksiribonukleozida kondenzacijom 5-*O*-(*t*-butildimetilsilil)-2,3-dideoksi-D-*glicero*-pentafuranozil hlorida (**2**) i odgovarajuće baze u prisustvu KOH i tri[2-(2-metoksietoksi)etil]amina (TDA-1) u acetonitrilu (Šema 2.3.3). Hlorid **2** je dobijen iz anomerne smeše odgovarajućeg laktola⁵³ (**1**) stereoselektivnom reakcijom sa ugljen-tetrahloridom i tri(dimetilamin)fosfinom u THF-u.



Reagensi: I) CCl_4 , $\text{P}(\text{NMe}_2)_3$, THF; II) azotna baza, KOH, TDA-1, MeCN

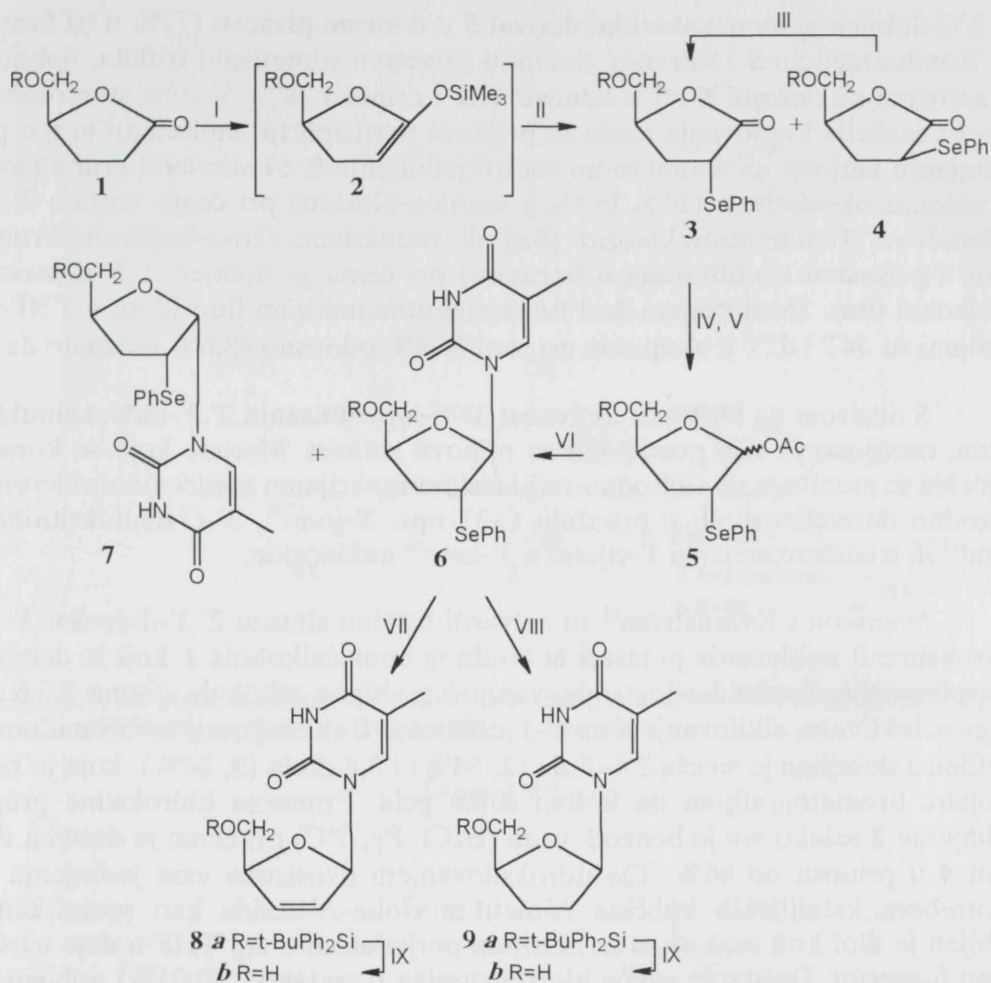
Šema 2.3.3.

Neki od sintetizovanih deazapurinskih 2',3'-dideoksinukleozida sa izraženom anti-HIV aktivnošću prikazani su na šemi 2.3.4.



Šema 2.3.4.

Na šemi 2.3.5. je prikazana sinteza β -anomera 2',3'-dideoksitimidina koju su ostvarili Chu i saradnici⁵⁹ polazeći iz (*S*)- γ -(hidroksimetil)- γ -butirolaktona sa fenilselenil supstentom na C-2 za koji je pretpostavljeno da će usmeravati reakciju kuplovanja u pravcu preferencijalnog formiranja β -anomera.



Reagensi: I) LiHMDS, (CH₃)₃SiCl, THF; II) PhSeBr, III) DBU ili Et₂NH, THF; IV) DIBAL, toluen; V) Ac₂O, Py, silirani Thy, Me₃SiOTf, (CH₂Cl)₂; VII) H₂O₂, cat. Py, CH₂Cl₂; VIII) *n*-Bu₃SnH, Et₃B, benzen; IX) *n*-Bu₄NF, THF.

Šema 2.3.5.

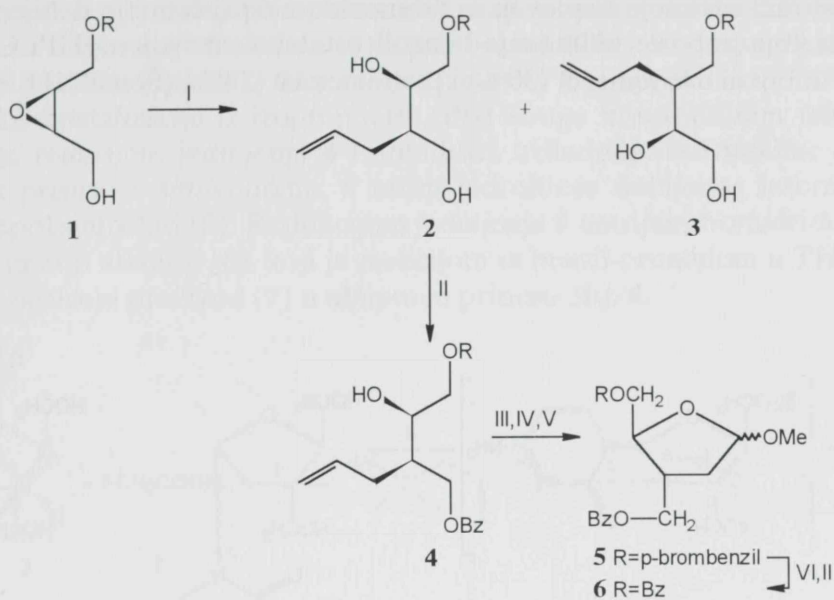
Reakcijom *in situ* laktona **1** sa litijum-bis(trimetilsilil)amidom i hlortrimetilsilanom na -78°C u THF-u dobijen je trimetilsilil enol etar **2**, koji sa fenilselenijum-bromidom daje C2- α -izomer **3** kao glavni proizvod (65%). Pored C2- α -izomera iz ove reakcione smeše izolovan je i C2- β -izomer **4** u prinosu od 30%, koji se u prisustvu baze (npr. 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en, DBU ili dietilamina), izomerizuje u proizvod **3**, te je ukupan prinos C2- α -izomera 83%. Redukcijom laktone **3** DIBAL-om u toluenu na -78°C, a zatim acetilovanjem

na 0°C dobijen je monosaharidni derivat **5** u dobrom prinosu (77% u tri faze iz **1**). Kondenzacijom **5** i siliranog timina u prisustvu trimetilsilil-triflata, dobijeni su zaštićeni nukleozidi **6** i **7** u odnosu 99:1 i prinosu 78%. Visoka stereoselektivnost reakcije kuplovanja može se pripisati participaciji fenilselenil grupe pri nastajanju katjona na anomernom centru jedinjenja **5**. Fenilselenil grupa može se ukloniti oksidativno (10% H₂O₂ u metilen-hloridu) pri čemu nastaje 2',3'-didehidro-2',3'-dideoksinukleozid (**8a**) ili reduktivno (tri-*n*-butilkalaj-bromidom u prisustvu trietilborana u benzenu) pri čemu je dobijen 2',3'-dideoksinukleozid (**9a**). Desiliranjem **8a** i **9a** (tetrabutilamonijum-fluoridom u THF-u) dobijeni su d4T i d2T u ukupnom prinosu 36,4% odnosno 43,6% računato na **3**.

S obzirom na biološku aktivnost 3'-*C*-supstituisanih 2',3'-dideoksinukleozida, razvijeno je više postupaka za njihovu sintezu. Metode koje se koriste najčešće se zasnivaju na slobodno-radikalnim reakcijama zaštićenih nukleozida pogodno derivatizovanih u položaju C-3', npr. 3'-jodo²¹, 3'-*O*-feniloksitiokarbonil¹¹ ili transformacijama 3'-cijano u 3'-keto⁶⁰ nukleozide.

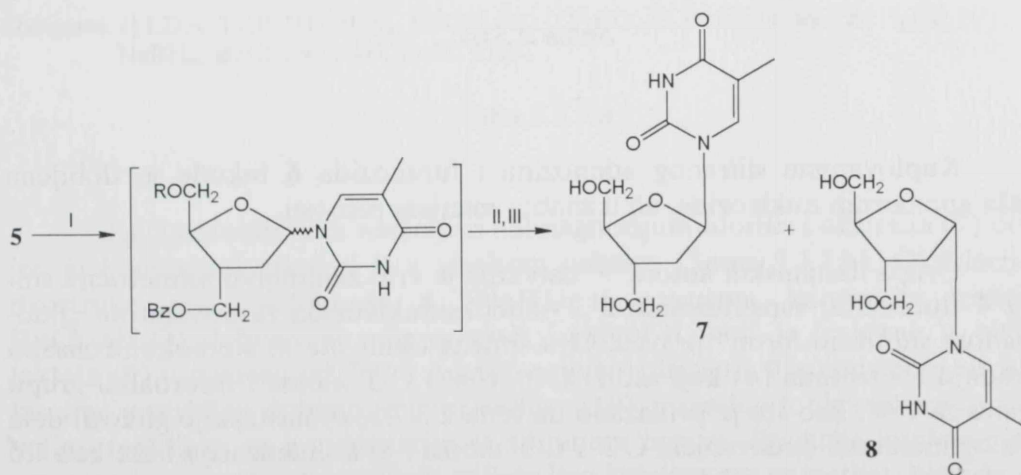
Svansson i Kvarnström⁶¹ su ostvarili totalnu sintezu 2',3'-dideoksi-3'-*C*-hidroksimetil nukleozida polazeći iz hiralnog epoksialkohola **1** koji je dobijen Sharplesovom epoksidacijom odgovarajućeg alilnog alkohola (Šema 2.3.6.a). Regioselektivnim alkilovanjem na C-3 jedinjenja **1** alilmagnezijum-bromidom u dietiletru dobijena je smeša 2,4-diola (**2**, 64%) i 3,4-diola (**3**, 24%), koja je razdvojena hromatografijom na koloni silika gela. Primarna hidroksilna grupa jedinjenja **2** selektivno je benzoilovana (BzCl, Py, 0°C) pri čemu je dobijen derivat **4** u prinosu od 86%. *Cis*-hidroksilovanjem dvostruke veze jedinjenja **4**, upotrebom katalitičkih količina *N*-metil-morfolin-*N*-oksida kao reoksidanta, dobijen je diol koji reakcijom sa natrijum-perjodatom u aq. THF-u daje nestabilnu furanozu. Dejstvom suvog hlorovodonika u metanolu (0,05%) dobijen je metil furanozid **5**, kao smeša anomera (u prinosu od 85% u odnosu na **4**), koji je nakon deblokiranja 5-OH grupe, a zatim benzoilovanjem preveden u di-*O*-benzoil derivat **6**.

Kuplovanjem furanozida **5** i siliranog timina u prisustvu *t*-butildimetilsilil-triflata dobijena je smeša anomernih nukleozida, koja je nakon deblokiranja hidroksilnih grupa, razdvojena na čist β-anomer **7** (33%) i čist α-anomer **8** (33%)(Šema 2.3.6.b).



Reagens: I) alil MgBr, dietetar; II) BzCl, Py; III) OsO₄, *N*-metilmorfolin-*N*-oksid, aq THF;
 IV) NaJO₄, aq THF; V) HCl, MeOH; VI) Na, NH₃

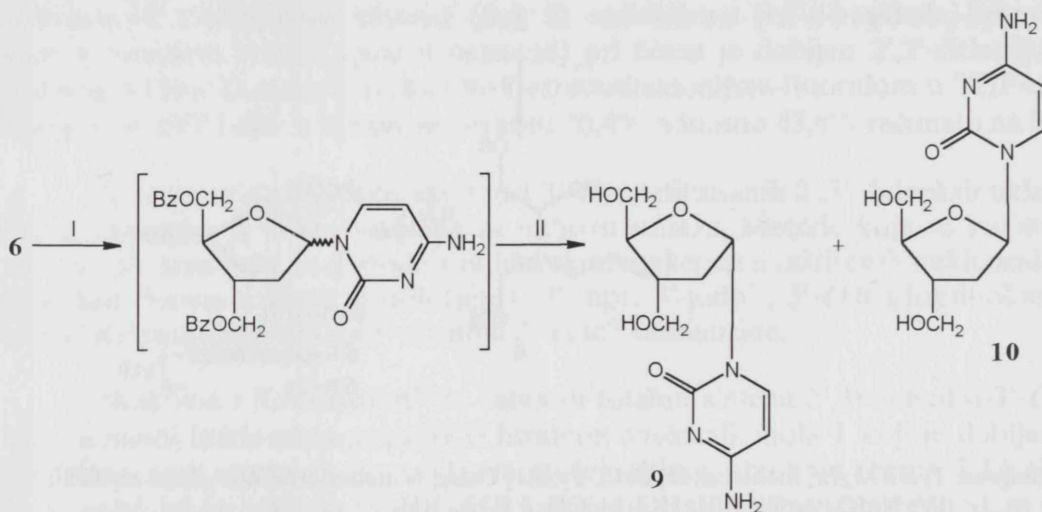
Šema 2.3.6.a.



Reagens: I) Silirani timin, *t*-BuMe₂SiOTf, CH₂Cl₂; II) Pd/H₂; III) NH₃, MeOH.

Šema 2.3.6.b.

Silirani citozin je kuplovan sa furanozidom **6** pri čemu je dobijena smeša anomera, koja je posle uklanjanja benzoil ostataka razdvojena HPLC-om, pri čemu su dobijeni α -anomer **9** (30%) i β -anomer **10** (24%) (Šema 2.3.6.c).



Reagensi: I) silirani citozin, $t\text{-BuMe}_2\text{SiOTf}$, CH_2Cl_2 ; II) NH_3 , MeOH .

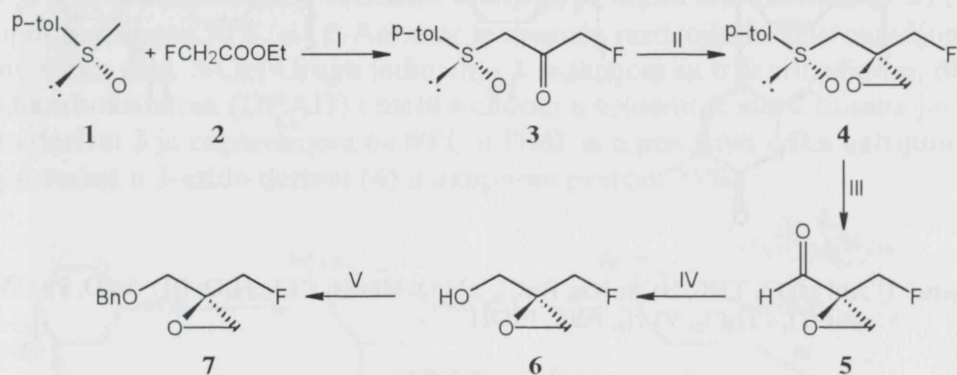
Šema 2.3.6.c.

Kuplovanjem siliranog adenzina i furanozida **6** takode je dobijena smeša anomernih nukleozida, ali u znatno manjem prinosu.

Grupa italijanskih autora^{62,63} ostvarila je vrlo zanimljivu asimetričnu sintezu 4'-fluoroalkil supstutuisanih 2',3'-dideoksinukleozida zasnovanu na „fluorovanom sulfoksid-hiron“ pravcu. Ova sinteza obuhvata a) stereokontrolisanu izgradnju C3 sintona (**4**) koji sadrži C-3', C-4' i C-5' atome i fluoroalkil grupu vezanu za C-4', kao što je prikazano na šemi 2.3.7.a, b) nastajanje glikozil dela zadatog molekula dodavanjem C-2' i C-1' atoma i c) kondenzaciju baze kao što je prikazano na šemi 2.3.7.b.

Ključni intermedijer u ovoj sintezi je (-)-2-benziloksimetil-2-fluorometil-oksiran (**7**) koji je dobijen u optički čistoj formi u pet koraka iz *p*-tolilmetil-sulfoksida (**1**), etilfluoroacetata (**2**) i diazometana. Acilovanjem sulfoksida (**1**) etil-

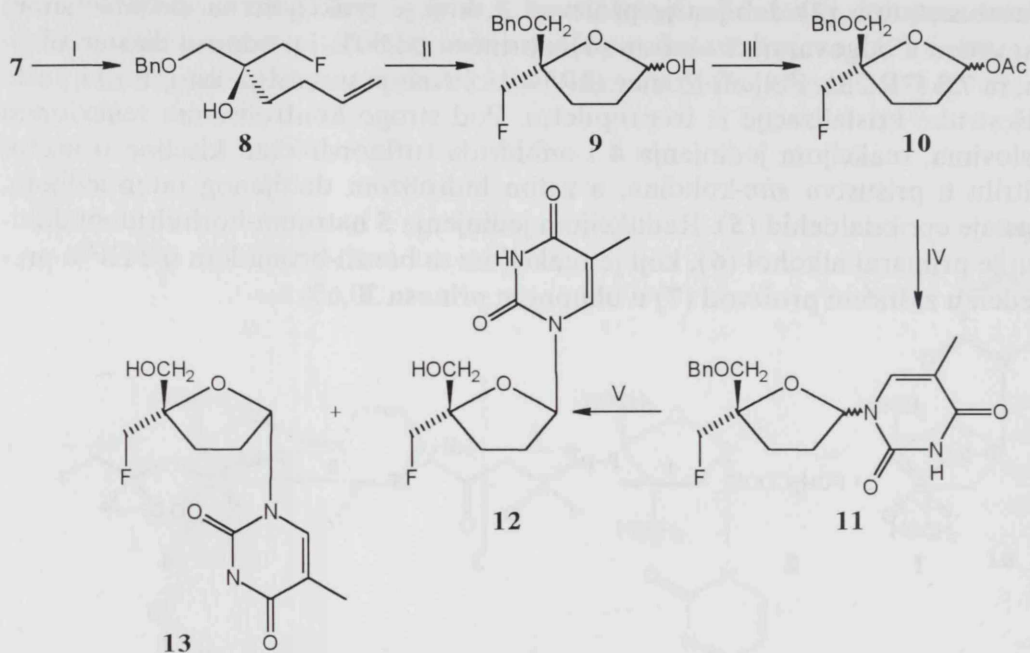
fluoroacetatom (**2**) dobijen je proizvod **3**, koji je reakcijom sa diazometanom preveden u odgovarajući oksiran (**4**) u prinosu od 80% i u odnosu diastereoizomera 7:3 (2R:2S). Željeni izomer (2R) **4** izolovan je u optički čistoj formi posle višestruke kristalizacije iz izopropiletra. Pod strogo kontrolisanim reakcionim uslovima, reakcijom jedinjenja **4** i anhidrida trifluorsirćetne kiseline u acetonitrilu u prisustvu *sim*-kolidina, a zatim hidrolizom dobijenog intermedijera, nastaje epoksialdehid (**5**). Redukcijom jedinjenja **5** natrijum-borhidridom dobijen je primarni alkohol (**6**), koji je reakcijom sa benzil-bromidom u THF-u preveden u zaštićeni proizvod (**7**) u ukupnom prinosu 30,6%.



Reagensi: I) LDA, THF; II) CH_2N_2 , MeOH; III) $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, *s*-kolidin, MeCN; HgCl_2 ; IV) NaBH_4 , MeCN; V) NaH, BnBr, THF.

Šema 2.3.7.a.

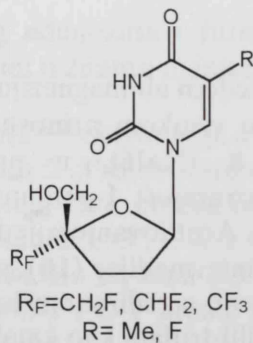
Regioselektivnom reakcijom alilmagnezijum-hlorida i oksirana (**7**) dobijen je homoalilni alkohol **8** u visokom prinosu (Šema 2.3.7.b). Oksidacijom dvostruke veze jedinjenja **8** (NaIO_4 u prisustvu katalitičke količine $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$) dobijen je odgovarajući 1-pentalanal, koji je izolovan u obliku laktola (**9**) u prinosu od 75%. Acetilovanjem jedinjenja **9** anhidridom sirćetne kiseline u piridinu dobijen je intermedijer (**10**), pogodno funkcionalizovan i dovoljno reaktivan za kondenzaciju sa siliranom bazom. Reakcija kuplovanja je ostvarena u prisustvu trimetilsilil-triflata kao katalizatora, u metilen-hloridu, pri čemu je dobijen 5'-*O*-benzil nukleozid **11** u prinosu 95% kao smeša anomera(1:1). Nakon uklanjanja benzil ostatka, fleš hromatografijom razdvojeni su α i β -anomer 4'-fluoro-metil-2',3'-dideoksitimidina (**13**, **12**) u optički čistom obliku.



Reagensi: I) Alil MgCl, THF; II) NaJO₄, RuCl₃ · nH₂O; MeCN, CCl₄, H₂O; III) Ac₂O, Py,; IV) Me₃SiOTf, CH₂Cl₂; V) H₂, Pd/C, EtOH.

Šema 2.3.7.b.

Na ovaj način ostvarena je sinteza i nekih drugih 4'-fluoroalkilnukleozidnih derivata⁶² opšte formule:

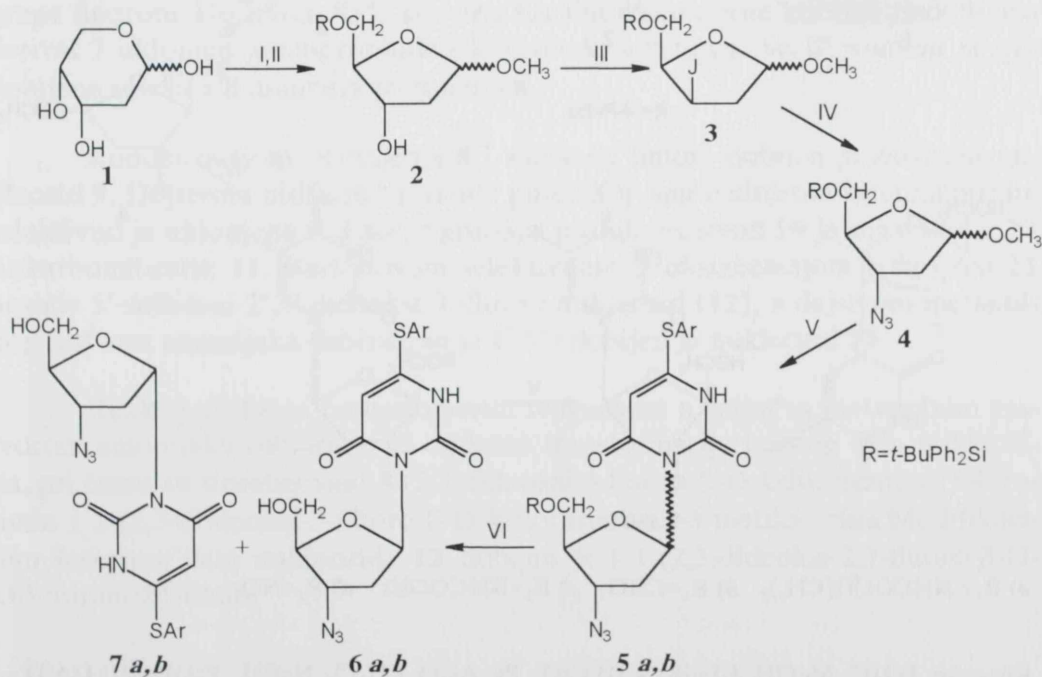


Upotrebom odgovarajućeg alkoksi⁶⁴, hlora ili bromo⁶⁵ derivata umesto fluoroestra u sintezi C3 sintona, moguće je ovu metodologiju primeniti i za sintezu drugih nukleozidnih analoga sa različitim supstituentima na C-4' atomu.

2.4. Parcijalne sinteze 2',3'-dideoksinukleozida iz šećernih prekursora

Hemijskim transformacijama komercijalno dostupnih monosaharida dobijaju se 2,3-dideoksipentofuranozidi ili neki drugi pogodno modifikivani derivati monosaharida koji reakcijom kuplovanja sa purinskim i pirimidinskim bazama daju odgovarajuće nukleozide. Najčešće se koriste 2-deoksi-D-riboza, D-ksiloza, D-glukoza a u novije vreme, s obzirom na povećani interes za L-enantiomere nukleozida, i L-ksiloza i L-arabinoza.

Hansen i Pedersen⁶⁶ su sintetizovali 3'-azido-2',3'-dideoksipentofuranozid (**4**) polazeći iz 2-deoksi-D-riboze (**1**) u četiri faze (Šema 2.4.1). Reakcijom jedinjenja **1** sa metanolnim hlorovodonikom⁶⁷, a zatim selektivnom zaštitom 5-OH grupe *t*-butildifenilsilil ostatkom dobijena je smeša α/β -anomera (2:3) (**2**) u ukupnom prinosu 70%. α i β -Anomer je moguće razdvojiti hromatografijom na stubu silika-gela. 3-OH grupa jedinjenja **2** reakcijom sa trifenilfosfinom, dietilazodikarboksilatom (DEAD) i metil-jodidom u toluenu je supstutuisana jodom. Jodo derivat **3** je zagrevanjem na 80°C u DMF-u u prisustvu viška natrijum-azida preveden u 3-azido derivat (**4**) u ukupnom prinosu 25%.

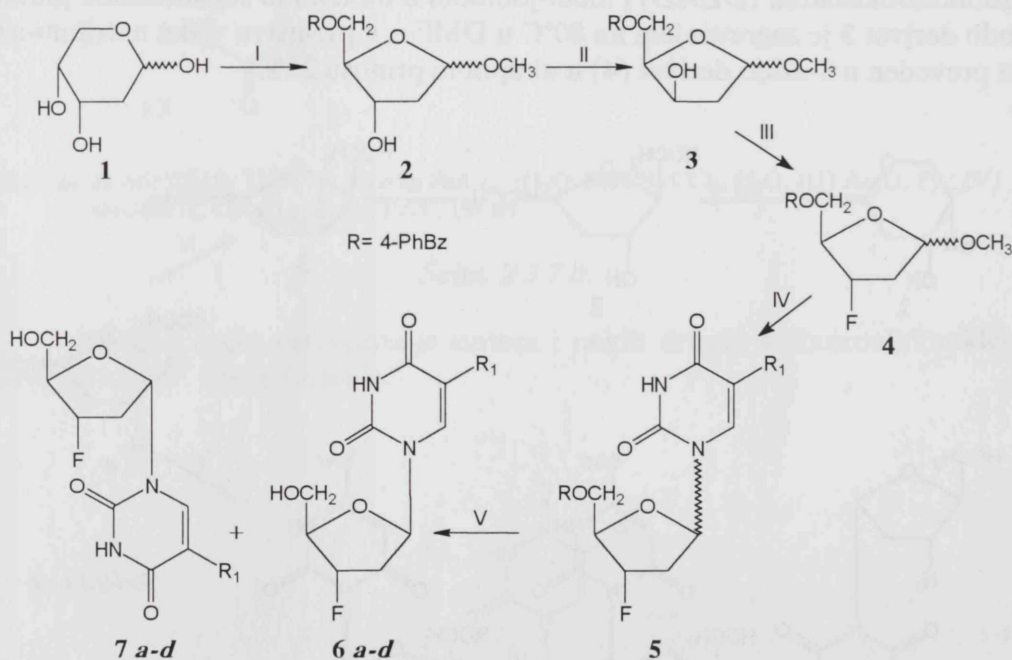


Reagensi: I) HCl, MeOH; II) *t*-BuPh₂SiCl, imidazol, DMF; III) Ph₃P, DEAD, CH₃J, toluen; IV) NaN₃, DMF; V) azotna baza, CF₃SO₂OSiMe₃, MeCN; VI) Bu₄NF, THF.

Šema 2.4.1.

Kondenzacijom 3-azidopentofuranozida **4** i siliranog 6-feniltiouracila ili 6-[(3,5-dimetil)tio]juracila u acetonitrilu u prisustvu trimetilsililtrifluorometan-sulfonata kao katalizatora dobijeni su nukleozi **5a** i **b**⁶⁸. Reakcijom **5** sa tetra-butilamonijum-fluoridom deblokirana je 5'-OH grupa i dobijeni su nukleozi **6** i **7**.

Na šemi 2.4.2. prikazana je sinteza 2,3-dideoksi-3-fluoro-5-*O*-(4-fenilbenzoil)- β -pentofuranozida⁶⁹ (**3**), intermedijera u sintezi 2',3'-dideoksi-3'-fluoronukleozi⁷⁰ (**6** i **7**), polazeći iz 2-deoksi-D-riboze (**1**). Glikozilacijom **1** metanolnim rastvorom hlorovodonika, a zatim i acilovanjem 4-fenilbenzoil-hloridom dobijeno je jedinjenje **2**. Oksidacijom smešom hrom(VI)-oksid/piridin/ anhidrid sirćetne kiseline, a zatim i redukcijom natrijumbor-hidridom, jedinjenje **2** je epimerizovano na C-3. Reakcijom proizvoda **3** i dietilaminosulfo-trifluorida (DAST) dobijen je 3-fluoro derivat **4**.



a) R₁ = NHCOCH(CH₃)₂ b) R₁ = CHO c) R₁ = NHCOOEt d) R₁ = NO₂

Reagensi: I) HCl, MeOH; 4-PhBzCl; II) CrO₃, Py, Ac₂O, CH₂Cl₂; NaBH₄, EtOH; III) DAST, toluen; IV) azotna baza, Me₃SiOTf, MeCN; V) NaOMe, MeOH

Šema 2.4.2.

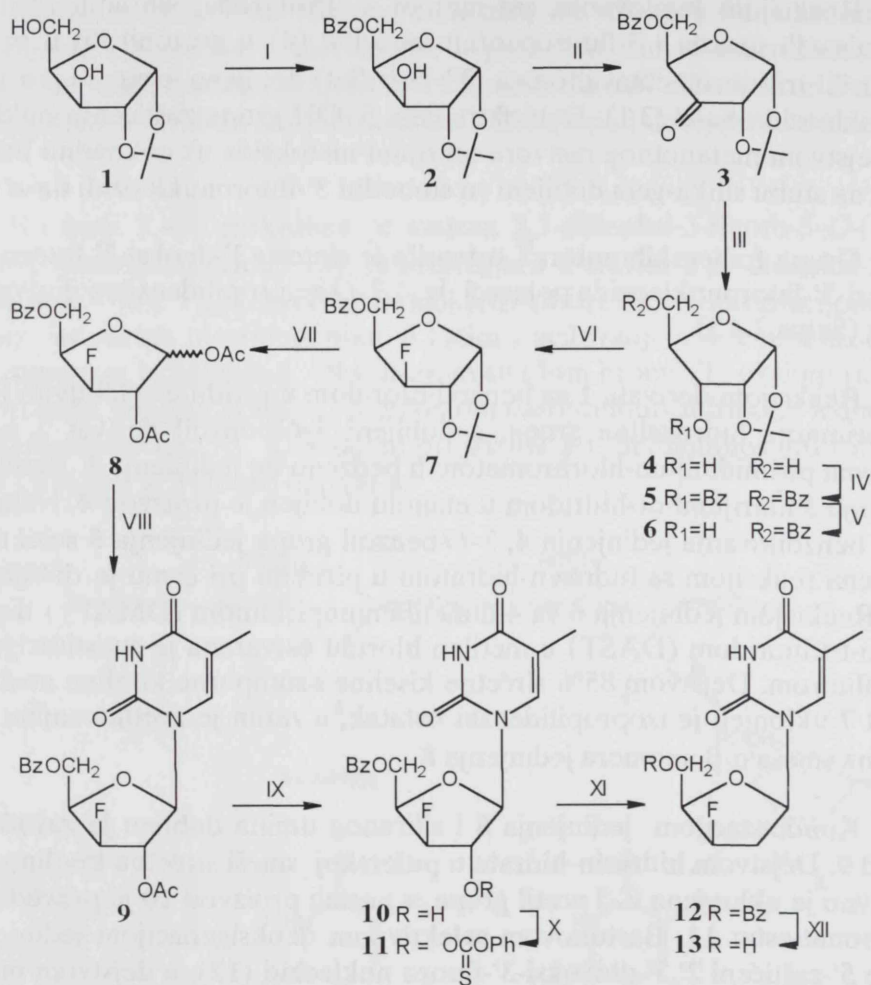
Reakcijom kuplovanja, po metodi Vorbrüggena, siliranih različito 5-supstituisanih uracila i 3-fluoropentafuranozida (**4**) u acetonitrilu u prisustvu trimetilsilil-trifluorometansulfonata (TMS-triflat) dobijena je smeša β/α anome-rnih nukleozida **5a-d** (3:1). Deblokiranjem 5'-OH grupe zaštićenih nukleozida **5a-d** dejstvom metanolnog rastvora natrijum-metoksida uz naknadnu hromato-grafiju na stubu silika-gela, dobijeni su slobodni 3'-fluoronukleozidi **6a-d** i **7a-d**.

Grupa francuskih autora⁷¹ ostvarila je sintezu 3'-deoksi-3'-fluoro i 2',3'-dideoksi-3'-fluoronukleozida polazeći iz 1,2-*O*-izopropilidenskog derivata⁷² D-ksiloze (Šema 2.4.3).

Reakcijom derivata **1** sa benzoil-hloridom u piridinu selektivno je zaštićena primarna hidroksilna grupa, a dobijeni 5-*O*-benzoil derivat **2** zatim je oksidovan pirimidinijum-hlorhromatom u benzenu do jedinjenja **3**. Redukcijom jedinjenja **3** natrijumbor-hidridom u etanolu dobijen je proizvod **4**. Nakon potpunog benzoilovanja jedinjenja **4**, 3-*O*-benzoil grupa jedinjenja **5** selektivno je uklonjena reakcijom sa hidrazin-hidratom u piridinu pri čemu je dobijen derivat **6**. Reakcijom jedinjenja **6** sa 4-dimetilaminopiridinom (DMAP) i dietilaminosulfo-trifluoridom (DAST) u metilen-hloridu ostvarena je supstitucija 3-OH grupe fluorom. Dejstvom 85% sirćetne kiseline i sumporne kiseline na 3-fluoro derivat **7** uklonjen je izopropilidenski ostatak, a zatim je acetilovanjem *in situ* dobijena smeša α/β anomera jedinjenja **8**.

Kondenzacijom jedinjenja **8** i siliranog timina dobijen je zaštićeni nukleozid **9**. Dejstvom hidrazin-hidrata u puferskoj smeši sirćetna kiselina:piridin selektivno je uklonjena C-3 acetil grupa, a nastali proizvod **10** je preveden u 2'-tiokarbonat-estar **11**. Bartonovom selektivnom deoksigenacijom jedinjenja **11** nastaje 5'-zaštićeni 2',3'-dideoksi-3'-fluoro nukleozid (**12**), a dejstvom metanolnog rastvora amonijaka deblokiran je C-5' i dobijen je nukleozid **13**.

Reakcijom **12** sa Lawessonovim reagensom a zatim sa metanolnim rastvorom amonijaka ostvarene su dodatne transformacije baznog dela nukleozida, pri čemu su sintetizovani 1-(2,3-dideoksi-3-fluoro- β -D-ksililofuranozil)-4-tio-timin i 1-(2,3-di-deoksi-3-fluoro- β -D-ksililofuranozil)-5-metilcitozin. Modifikacijom šećernog dela nukleozida **12** dobijen je i 1-(2,3-dideoksi-2,3-fluoro- β -D-ksililofuranozil)timin.

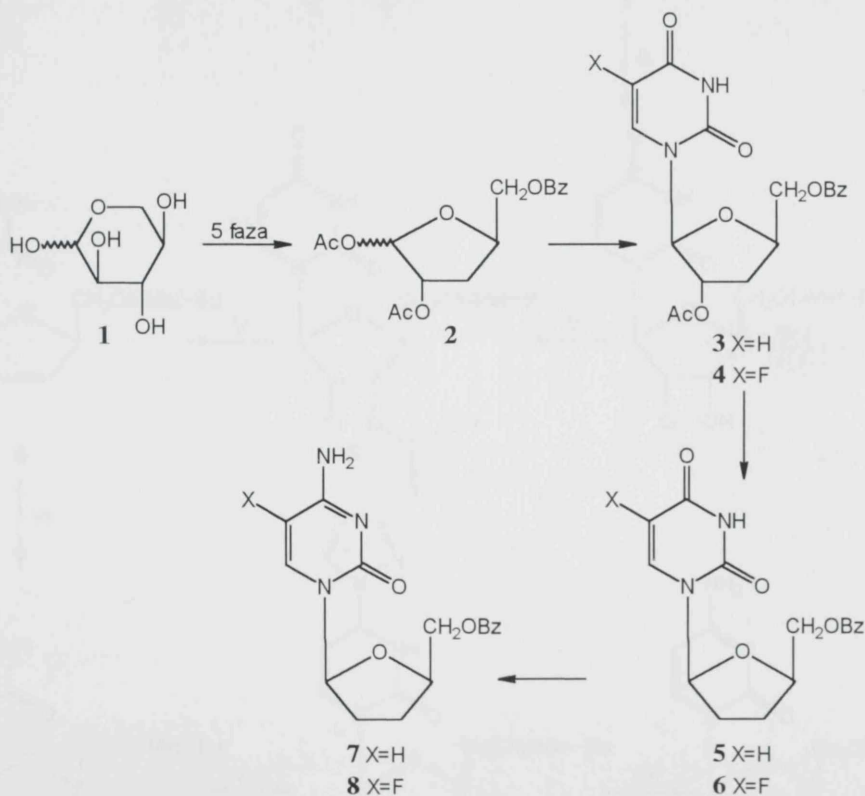


Reagensi: I) BzCl, Py; II) Piridinijum-hlorhromat, benzen; III) NaBH₄, aq EtOH; IV) BzCl, Py; V) NH₂NH₂, Py; VI) DMAP, DAST, CH₂Cl₂; VII) aq AcOH, H₂SO₄, Ac₂O; VIII) silirani timin, Me₃SiOTf, MeCN; IX) NH₂NH₂, AcOH, Py; X) PhOSCl, DMAP, MeCN; XI) *n*-Bu₃SnH, AIBN, toluen; XII) NH₃, MeOH

Šema 2.4.3.

Otkriće Mansuria i saradnika⁷³ da L-enantiomer 2',3'-dideoksicitidina (β-L-d2C) pokazuje antivirusnu aktivnost, navelo je Gosselin i saradnike⁷⁴ da razviju postupak stereospecifične sinteze ovog nukleozida polazeći iz L-ksiloze (1, Šema 2.4.4).

Hemijskim postupcima u pet faza iz L-ksiloze dobijen je 1,2-di-*O*-acetil-5-*O*-benzoil-3-deoksi derivat **2**, koji kuplovanjem sa pirimidinskim bazama (uracil i 5-fluorouracil) daje isključivo β -anomere nukleozida **3** i **4**, što je usvojeno partipacijom 2-*O*-acetil grupe tokom reakcije kondenzacije. Bartonovom deoksigenacijom sekundarne hidroksilne grupe, uz prethodno uklanjanje acil ostataka, dobijeni su 2',3'-dideoksi- β -L-uridin (**5**) i njegov 5-fluoro derivat (**6**). Nukleozidi **5** i **6** su preko tioamid derivata prevedeni u β -L-d2C (**7**) i β -L-5-F-d2C (**8**).

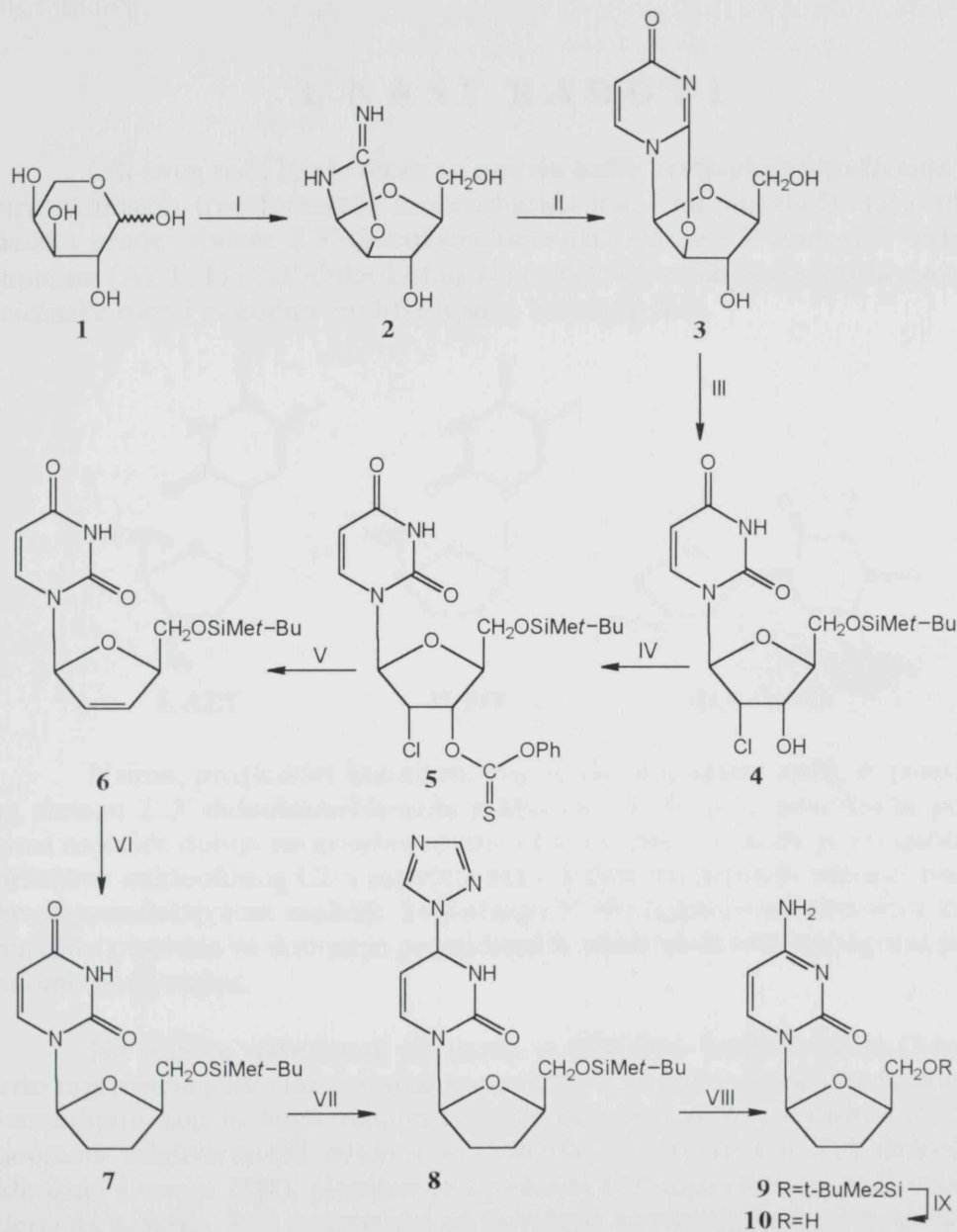


Šema 2.4.4.

Lin i saradnici⁷⁵ su ostvarili stereospecifičnu sintezu 2',3'-dideoksi- β -L-citidina (**10**) polazeći iz L-arabinoze (**1**) u devet sintetičkih faza (Šema 2.4.5). Reakcijom L-arabinoze (**1**) i cijanamida u metanolnom rastvoru amonijaka dobijen je 2'-imino-1,2-oksazolin **2** koji sa metil-propiolatom daje anhidro derivat **3**, prekursor β -L-d2C. Otvaranje 2,2'-anhidro prstena jedinjenja **3**, uz istovremeno uvođenje hlora u C2'- α položaj, ostvareno je reakcijom sa *t*-butildimetilsilil-hloridom u piridinu na temperaturi ključanja u toku 2 sata. Reakcijom 2'-hloro derivata **4** sa fenil-hlortiokarbonatom i 4-dimetilaminopiridinom u aceto-

nitrilu dobijen je 2'-hloro-3'-fenoksitiokarbonil derivat **5**, koji je zatim redukovan do 5'-zaštićenog 2',3'-nezasićenog nukleozida **6**. Katalitičkom hidrogenizacijom jedinjenja **6**, a zatim reakcijom derivata **7** sa 4-hlorofenil-fosfordihloridom i 1,2,4-triazolom u piridinu dobijen je 4-triazopirimidinonski derivat **8**. U završnoj fazi sinteze, dejstvom smeše amonijum-hidroksid:dioksan (2:1, v/v), a zatim i uklanjanjem 5'-zaštitne grupe dejstvom tetrabutilamonijum-fluorida u THF-u, dobijen je 2',3'-dideoksi- β -L-citidin (**10**).



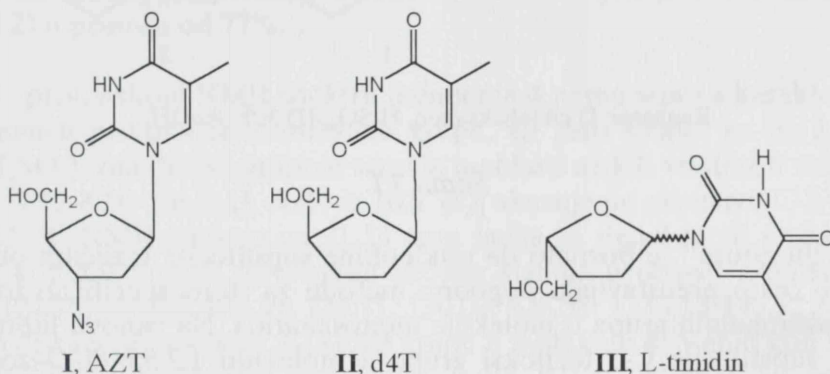


Reagens: I) H_2NCN , MeOH, NH_4OH ; II) $\text{HC}\equiv\text{CCOOCH}_3$; III) *t*-BuMe₂SiCl, Py;
 IV) PhOSCCl, 4-dimetilaminopiridin, MeCN; V) AIBN, *n*-Bu₃SnH, toluen;
 VI) Pd/C, H₂, EtOH; VII) 1,2,4-tiazol, *p*-ClC₆H₄OPOCl₂, Py; VIII) NH₄OH,
 dioksan; IX) *n*-Bu₄NF, THF.

Šema 2.4.5.

3. NAŠI RADOVI

Cilj ovog rada bio je da se na osnovu naših prethodnih istraživanja u okviru hemijskih transformacija monosaharida kao i na osnovu literaturnih podataka urade sinteze 2',3'-dideoksinukleozida odnosno 3'-azido-2',3'-dideoksimidina (AZT, **I**) i 2,3'-dideoksimidina (d4T, **II**) reakcijama kuplovanja pirimidinske baze i pogodno modifikovanog šećernog dela.

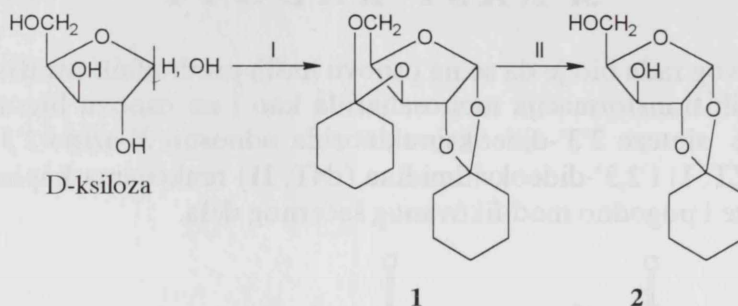


Naime, pregledom literature, koji je dat u **Opštem delu**, o reakcijama za sintezu 2',3'-dideoksinukleozida zaključeno je da se u navedenim postupcima najčešće dobija ravnotežna smeša α i β -anomera. Takođe je zaključeno da prisustvo nukleofilnog C2- α supstituenta u šećernom derivatu omogućava visoku stereoselektivnost reakcije kuplovanja Vorbrüggenovom metodom koja je naročito pogodna za dobijanje pirimidinskih nukleozida sa β -konfiguracijom na anomernom centru.

Na osnovu navedenog planirana je višefazna transformacija D-ksiloze, vrlo rasprostranjene i lako dostupne pentoze, u pogodno funkcionalizovane intermedijere koji bi kuplovanjem sa nukleinskom bazom prevashodno dali β -anomere odgovarajućih nukleozida. Takođe, u cilju sinteze 2',3'-dideoksinukleozida L-serije (**III**), planiran je i pokušaj C-4 epimerizacije radi dobijanja derivata L-serije, koji su pogodni za dobijanje odgovarajućih L-stereoizomernih nukleozida.

U prvom delu, kiselo-katalizovanom reakcijom kondenzacije D-ksiloze i cikloheksanona po poznatom postupku^{76,77}, dobijen je 1,2:3,5-di-*O*-cikloheksilidenski derivat **1** (Šema 3.1) (t.t. 102-104°C, lit⁷⁷ 101-103°C). Selektivno hidrolitičko uklanjanje 3,5-acetalne grupe jedinjenja **1** ostvareno je dejstvom 30% sirćetne kiseline, na 80°C u toku pola sata, pri čemu je dobijen 1,2-*O*-cikloheksilidenski derivat **2** u prinosu od 85% (t.t. 86-87°C, lit⁷⁷ t.t.87-88°C). 1,2-*O*-

Cikloheksiliden- α -D-ksilofuranoza **2** je pogodan intermedijer za dalje transformacije u derivate sa *ribo*-konfiguracijom (**7**, Šema 3.4; **18**, Šema 3.11).

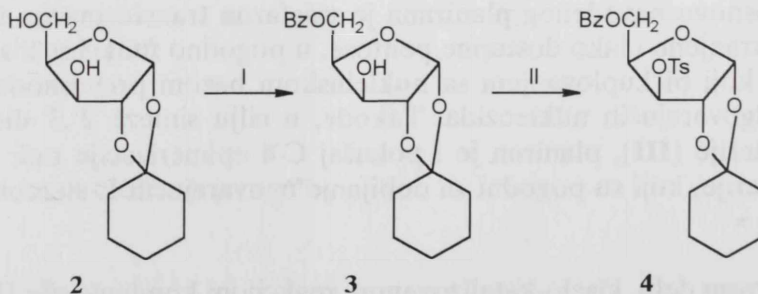


Reagensi: I) cikloheksanon, H₂SO₄; II) 30% AcOH.

Šema 3.1.

Iz literature⁷⁸ je poznato da nukleofilne supstitucije različitih odlazećih grupa vrlo često predstavljaju pogodnu metodu za stereospecifično uvođenje raznih funkcionalnih grupa u molekule monosaharida. Na osnovu literaturnog postupka supstitucije C-3 toziloksi grupe u molekulu 1,2:5,6-di-*O*-izopropiliden-3-*O*-*p*-toluensulfonil- α -D-glukofuranoze azidnim jonom⁷⁹, pretpostavljeno je da se slični reakcioni uslovi mogu primeniti i na ksilofuranoznu seriju, u cilju dobijanja određenih derivata 3-azido-3-deoksi ribofuranoze.

S toga je, prvo selektivnim benzoilovanjem primarne hidroksilne grupe jedinjenja **2** ekvimolarnom količinom benzoil-hlorida u smeši anhidrovanog piridina i metilen-hlorida (-20°C, 48 sati) dobijen 5-*O*-benzoil derivat **3** (Šema 3.2) u prinosu od 89.5%.



Reagensi: I) BzCl, Py, CH₂Cl₂; II) TsCl, Py.

Šema 3.2.

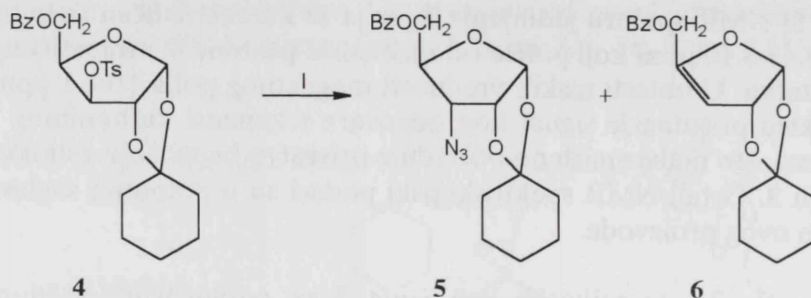
U ^1H NMR spektru jedinjenja **3** javlja se karakterističan signal (5 H) u intervalu 7.45-8.10 ppm koji potiče od rezonance protona iz aromatičnog jezgra benzoil ostatka. U oblasti niskih vrednosti magnetnog polja (164.1 ppm) u ^{13}C NMR spektru prisutan je signal koji odgovara rezonanci karbonilnog ugljenikovog atoma, što nedvosmisleno potvrđuje prisustvo benzoatne estarske grupe u molekulu **3**. Ostali NMR spektroskopski podaci su u potpunoj saglasnosti sa strukturom ovog proizvoda.

U reakciji esterifikacije jedinjenja **3** sa *p*-toluensulfonil-hloridom u piridinu na sobnoj temperaturi u toku 72 sata dobijen je 3-*O*-tozil derivat **4** (Šema 3.2) u prinosu od 77%.

U protonskom NMR spektru jedinjenja **4** nema signala karakterističnih za rezonancu protona iz hidroksilne grupe, ali zato singlet na δ_{H} 2.26 (3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$), zajedno sa grupom signala u oblasti niskih vrednosti magnetnog polja [δ_{H} 7.12-8.16 (m, 9 H, ArH iz Bz i Ts)] ukazuje na prisustvo C-3 toziloksi grupe. U ^{13}C NMR spektru na 21.53 ppm javlja se signal metil grupe iz tozil ostatka, koji zajedno sa povećanim brojem signala u oblasti aromatičnih C-atoma (127.78, 128.30, 129.39, 129.71, 130.02, 132.58, 133.17 i 145.52 ppm) definitivno dokazuju prisustvo 3-*O*-tozil grupe u molekulu **4**. Signal koji se nalazi u oblasti niskih vrednosti magnetnog polja [δ_{C} 163.9], karakterističan za rezonancu karbonilnog ugljenikovog atoma, zajedno sa prethodno navedenim signalima iz ^1H i ^{13}C NMR spektrima, potvrđuje i prisustvo 5-*O*-benzoil grupe u molekulu **4**.

3-Sulfoniloksi derivat **4** dobijen je i "one-pot" postupkom, koji uključuje selektivno benzoilovanje 5-OH grupe (BzCl, Py; -20°C , 48 sati) praćeno tozilovanjem (TsCl; RT, 48 sati) C-3 hidroksilne grupe. Prinos ostvaren na ovaj način nije značajno niži (67%) u odnosu na dvofazni postupak (ukupni prinos 69%), te se može smatrati pogodnijim za sintezu jedinjenja **4**.

U sledećoj fazi sinteze 3-toziloksi grupa jedinjenja **4** supstituisana je azido funkcionalnom grupom. U tom cilju ispitano je hemijsko ponašanje jedinjenja **4** u solvolitičkim uslovima, u prisustvu azidnog jona kao nukleofila, pod različitim reakcionim uslovima. Naime, sinteza 3-azido derivata **5** ostvarena je u različitim rastvaračima (HMPA, DMF, DMSO), pri različitim reakcionim uslovima (temperatura $100-160^\circ\text{C}$; vreme 12-48 sati). Utvrđeno je da reakcija tozil estra **4** sa viškom natrijum-azida u heksametilfosfor-triamidu (120°C , 24 sata) daje najbolji prinos (43%) željenog 3-azido derivata **5** (Šema 3.3).



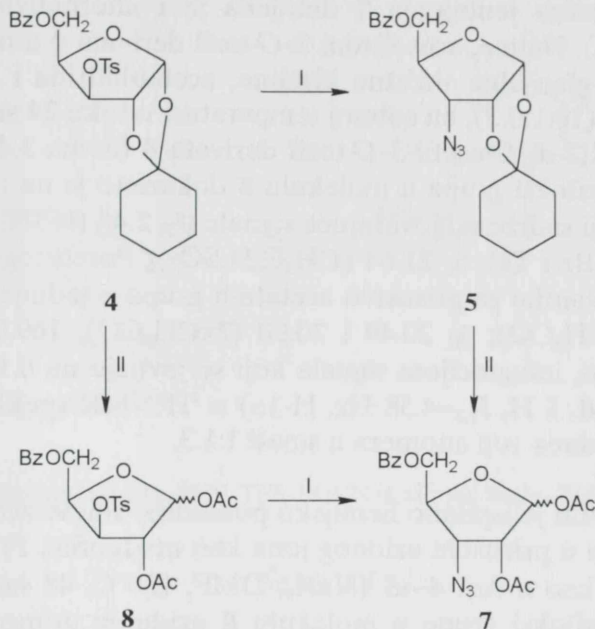
Reagens: I) NaN_3 , HMPA.

Šema 3.3.

Struktura 3-azido derivata **5** potvrđena je ^1H i ^{13}C NMR spektrima. U NMR spektrima nedostaju signali karakteristični za toziloksi grupu, međutim i ^1H i ^{13}C NMR spektar sadrže signale koji nedvosmisleno potvrđuju prisustvo azido grupe u molekulu **5**. Naime, multiplet (dd, 1 H, H-3) u ^1H NMR spektru na 3.37 ppm ukazuje na prisustvo azido grupe na C-3 atomu, dok konstante kuplovanja ($J_{2,3}=4.9$, $J_{3,4}=8.5$ Hz) potvrđuju *ribo* konfiguraciju proizvoda **5**. Pomeranje signala koji potiče od rezonance C-3 atoma u oblast viših vrednosti magnetnog polja (61.09 ppm) u odnosu na isti u molekulu **4** (81.59 ppm) definitivno potvrđuje prisustvo 3-azido grupe u molekulu **5**.

Hromatografijom na stubu silika-gela (petoletar-aceton 6:1) pored polarnijeg azido derivata **5** ($R_f=0.33$) izolovan je i manje polaran proizvod **6** ($R_f=0.52$) u prinosu od 14.3% (Šema 3.3). Očigledno je da je supstitucija sekundarne toziloksi grupe u molekulu **4** praćena konkurentnom reakcijom eliminacije, pri čemu nastaje 3,4-nezasićeni proizvod **6**. U NMR spektrima proizvoda **6** takođe nedostaju signali karakteristični za toziloksi grupu. Međutim, pomeranje C-3 i C-4 signala u oblast niskih vrednosti magnetnog polja [$\delta_{\text{C-3}}$ 106.19 i $\delta_{\text{C-4}}$ 156.07] predstavlja siguran dokaz da sintetizovani proizvod sadrži olefinsku dvostruku vezu između C-3 i C-4.

U narednoj fazi sinteze ispitivana je mogućnost acetolize azido derivata **5** radi dobijanja odgovarajućih 1,2-di-*O*-acetil derivata **7** (Šema 3.4).



Reagensi: I) NaN_3 , HMPA (DMF); II) AcOH , Ac_2O , H_2SO_4

Šema 3.4.

Planirana hemijska transformacija jedinjenja **5** uspešno je ostvarena dejstvom smeše glacijalne sirćetne kiseline, acetanhidrida i koncentrovane sumporne kiseline (10:1:0.5) u suvom metilen-hloridu (RT, 24 sata), pri čemu je dobijena smeša anomera **7** u prinosu od 90%.

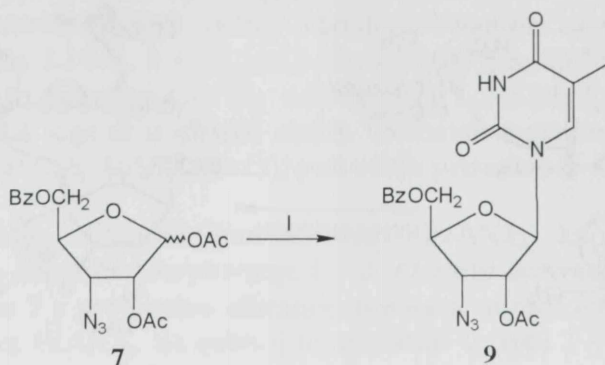
Struktura acetata **7** utvrđena je analizom ^1H i ^{13}C NMR spektara. Naime, integracijom signala u oblasti nižih vrednosti magnetnog polja [δ_{H} 6.48 (d, 1 H, $J_{1,2}=4.58$ Hz, H-1 α) i 6.17 (s, 1 H, H-1 β)] u ^1H NMR spektru jedinjenja **7** utvrđeno je da je odnos α/β anomera u smeši 1:5. U oba NMR spektra nedostaju signali karakteristični za rezonancu atoma cikloheksilidenskog ostatka, ali su zato prisutni signali koji ukazuju da molekul **7** sadrži acetatne estarske grupe. Dva singleta koji su u ^1H NMR spektru na 1.94 i 2.22 ppm (6 H, $2 \times \text{CH}_3\text{CO}$), kao i signali koji se u ^{13}C NMR spektru javljaju na 20.44 i 20.68 ppm ($2 \times \text{CH}_3\text{CO}$); 168.69 i 169.46 ppm ($2 \times \text{CH}_3\text{CO}$) potvrđuju prisustvo dve acetatne grupe na C-1 i C-2 atomima. U ^{13}C NMR spektru karakteristični signali na 60.07 ppm (C-3) i 168.87 ppm (C=O, Bz) dokazuju prisustvo C-3 azido i C-5 benzoil grupe u proizvodu **7**.

Smeša anomera jedinjenja **7** dobijena je i alternativnim sintetičkim pravcem (Šema 3.4). Naime, acetolizom 3-*O*-tozil derivata **4** u metilen-hloridu, u prisustvu smeše glacijalne sirćetne kiseline, acetanhidrida i koncentrovane sumporne kiseline (10:1:0.5), na sobnoj temperaturi u toku 24 sata, dobijena je smeša anomernih 1,2-di-*O*-acetil-3-*O*-tozil derivata **8** (Šema 3.4) u prinosu od 69%. Prisustvo toziloksi grupe u molekulu **8** dokazano je na osnovu ^1H i ^{13}C NMR spektara, koji sadrže odgovarajuće signale [δ_{H} 2.45 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$), 7.27-8.11 (m, 9 H, Bz i Ts); δ_{C} 21.64 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$)]. Pored toga NMR spektri sadrže signale relevantne za prisustvo acetatnih grupa u jedinjenju **8** [δ_{H} 2.02 i 2.09 (2s, 6H, $2\times\text{CH}_3\text{CO}$); δ_{C} 20.49 i 20.90 ($2\times\text{CH}_3\text{CO}$), 169.01 i 169.22 ($2\times\text{CH}_3\text{CO}$)]. Međutim, integracijom signala koji se javljaju na 6.10 ppm (s, 1 H, H-1 β) i 6.42 ppm (d, 1 H, $J_{1,2}=4.58$ Hz, H-1 α) u ^1H NMR spektru jedinjenja **8** utvrđeno je da je odnos α/β anomera u smeši 1:1.3.

U daljem radu je ispitano hemijsko ponašanje smeše acetata **8** pod solvolitičkim uslovima u prisustvu azidnog jona kao nukleofila. Primenom sličnih reakcionih uslova kao u fazi **4**→**5** (NaN_3 , DMF, 120°C , 48 sati) ostvarena je supstitucija C-3 toziloksi grupe u molekulu **8** azidnom grupom. U ovoj fazi sinteze (**4**→**8**→**7**) dobijeni proizvod je razdvojen hromatografijom na stubu silika-gela (petroletar-aceton 6:1) pri čemu je izolovana smeša α/β anomera 1,2-di-*O*-acetil-3-azido derivata **7** (Šema 3.4) u prinosu od 36%. NMR Spektri ovako dobijenog proizvoda **7** u potpunoj su saglasnosti sa spektroskopskim podacima za isti proizvod dobijen iz 3-azido derivata **5** (sintetički pravac **4**→**5**→**7**). Međutim, sintetičkim pravcem **4**→**8**→**7** ostvaren je znatno niži ukupni prinos željenog proizvoda **7** (25% u odnosu na 39% iz sintetičkog pravca **4**→**5**→**7**) pa sintetički pravac **4**→**5**→**7** ostaje najprihvatljiviji postupak za sintezu jedinjenja **7**.

Jedinjenje **7** je dobijeno u pet sintetičkih faza u ukupnom prinosu od 18% računato na ksilozu. Ovako dobijen intermedijer ima uvedenu acetatnu grupu u α -položaju na C-2 atomu za koju se smatra da će usmeravati reakciju kuplovanja sa β -strane.

U sledećoj fazi sinteze, proizvod **7** i timin su kondenzovanim metodom po Vorbrüggenu⁸⁰⁻⁸². Reakcija je izvedena u acetonitrilu u prisustvu heksametildisilazana (HMDS), trihlormetilsilana (TCS) i trifluormetansulfonske kiseline (TFS) na 80°C u toku dva sata, pri čemu je dobijen očekivani β -nukleozid **9** (Šema 3.5) u prinosu od 73%.



Reagensi: I) timin, HMDS, TCS, TFS, MeCN ili silirani timin, EtAlCl_2 , CH_2Cl_2 .

Šema 3.5.

Naime, reakcija persiliranih heterocikličnih baza sa peracilovanim derivatima monosaharida u prisustvu Lewisovih kiselina kao što su SnCl_4 , $(\text{CH}_3)_3\text{SiSO}_3\text{CF}_3$, $(\text{CH}_3)_3\text{SiSO}_3\text{C}_4\text{F}_9$ ili $(\text{CH}_3)_3\text{SiClO}_4$, predstavlja standardnu metodu za dobijanje pirimidinskih, purinskih i drugih nukleozida. Sintezi nukleozida prethodi siliranje baze, a takođe i priprema katalizatora, siliranje persulfonske kiseline. Metoda Vorbrüggena objedinjuje navedene faze sinteze u "one-pot" postupak kojim se dobijaju nukleozidi u dobrom prinosu.

Pretpostavlja se da mehanizam ove reakcije⁸¹ obuhvata inicijalno nastajanje aciloksonijum jona (**7a**, Šema 3.6) kao reaktivnog intermedijera. Naime, u prisustvu Lewisove kiseline [$(\text{CH}_3)_3\text{SiSO}_3\text{CF}_3$] iz 1,2-di-*O*-acetil derivata **7**, s obzirom na prisustvo 2- α -acetiloksi grupe, nastaje prilično stabilan 1,2-aciloksonijum katjon **7a**, uz izdvajanje CF_3SO_3^- . Nukleofilni napad siliranog timina na 1,2-aciloksonijum katjon **7a** odvija se sa β -strane što rezultuje nastajanjem željenog β -anomera **9**, preko intermedijera **7b**, uz regeneraciju katalizatora [$(\text{CH}_3)_3\text{SiSO}_3\text{CF}_3$].

potiču od rezonance protona i ugljenikovih atoma šećernog dela molekula. NMR Spektri nukleozida **9** sadrže signale relevantne za prisustvo acetatne grupe na C-2' [δ_{H} 3.14 (s, 3 H, $J_{1,2}=4.2$ Hz, CH_3CO); δ_{C} 20.38 (CH_3CO), 150.16 (CH_3CO)] i azido grupe na C-3' [δ_{H} 4.50 (d, 1 H, $J_{2,3}=6.21$, $J_{3,4}=5.0$ Hz, H-3'); δ_{C} 60.06 (C-3')], dok signali u oblasti niskih vrednosti magnetnog polja [δ_{H} 7.43-8.08 (m, 5 H, ArH); δ_{C} 165.93 (C=O)] potvrđuju prisustvo 5'-*O*-benzoil grupe.

Upotrebom etilaluminijum-dihlorida (EtAlCl_2) kao Lewisove kiseline^{53,84} takođe je ostvareno kuplovanje 1,2-di-*O*-acetil derivata **7** i timina. Reakcijom jedinjenja **7** i prethodno siliranog timina u anhidrovanom metilen-hloridu, u prisustvu EtAlCl_2 , na sobnoj temperaturi u toku 2 sata, dobijen je isti nukleozid **9** u prinosu od 69%.

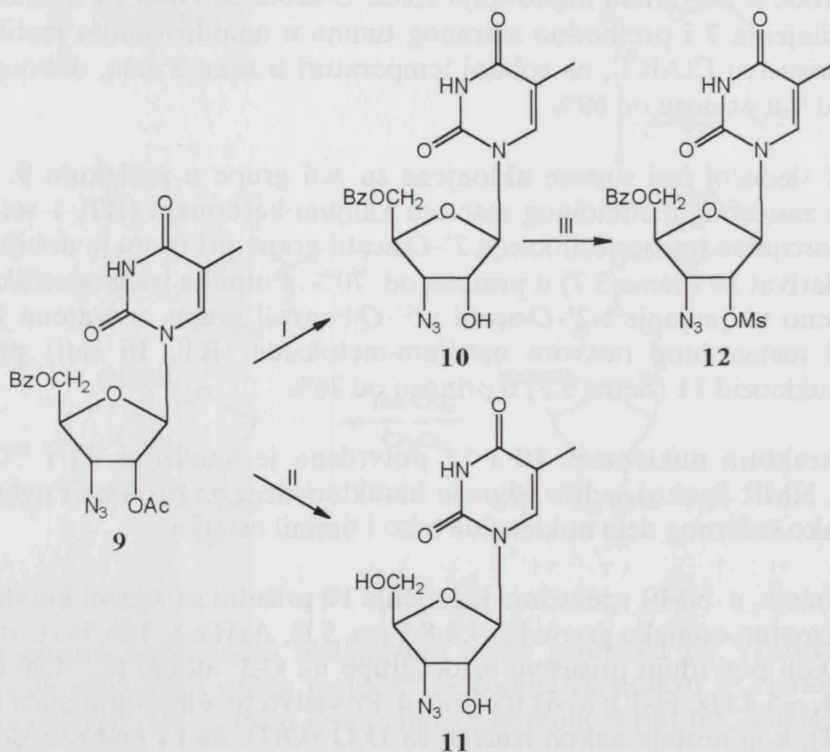
U sledećoj fazi sinteze uklonjene su acil grupe u molekulu **9**. Naime, dejstvom zasićenog metanolnog rastvora kalijum-karbonata (RT, 1 sat) ostvarena je parcijalna transesterifikacija 2'-*O*-acetil grupe pri čemu je dobijen 5'-*O*-benzoil derivat **10** (Šema 3.7) u prinosu od 70%. Potpuna transesterifikacija uz istovremeno ukljanjanje i 2'-*O*-acetil i 5'-*O*-benzoil grupe, ostvarena je dejstvom 1M metanolnog rastvora natrijum-metoksida (RT, 16 sati) pri čemu nastaje nukleozid **11** (Šema 3.7) u prinosu od 76%.

Struktura nukleozida **10** i **11** potvrđena je analizom ^1H i ^{13}C NMR spektara. NMR Spektri sadrže signale karakteristične za protone i ugljenikove atome kako šećernog dela nukleozida tako i timinil ostatka.

Naime, u NMR spektrima jedinjenja **10** prisutni su signali karakteristični za benzoatnu estarsku grupu [δ_{H} 7.4-8.1 (m, 5 H, ArH); δ_{C} 166.54 (C=O)], kao i signali koji potvrđuju prisustvo azido grupe na C-3' atomu [δ_{H} 4.20 (d, 1 H, $J_{2,3}=6.1$, $J_{3,4}=5.4$ Hz, H-3'); δ_{C} 62.05 (C-3')]. Prisustvo proširenog signala na 3.25 ppm (1H), koji nestaje nakon izmene sa D_2O (OH), kao i nedostatak signala relevantnih za prisustvo acetatne grupe nedvosmisleno potvrđuju da je ostvarena parcijalna transesterifikacija 2'-OAc grupe. Protonski NMR spektar sadrži karakterističan proširen signal u oblasti niskih vrednosti magnetnog polja [δ_{H} 9.62 (bs, 1 H, NH)] a koji potvrđuje prisustvo timinil ostatka u nukleozidu **10**. Takođe, karakteristični signali na 150.79 i 164.49 ppm ($\text{C}_4=\text{O}$ i $\text{C}_2=\text{O}$) u ^{13}C NMR spektru su relevantni za prisustvo timinil ostatka u jedinjenju **10**.

Protonski spektar jedinjenja **11** ne sadrži signale karakteristične za acetatnu i benzoatnu estarsku grupu, ali proširen signal na 5.35 ppm (2H), koji nestaje nakon izmene sa D_2O (OH), potvrđuje da je ostvarena potpuna transesterifikacija estarskih grupa u jedinjenju **9**. Ostali spektroskopski podaci su takođe u saglasnosti sa stukturom nukleozida **11**.

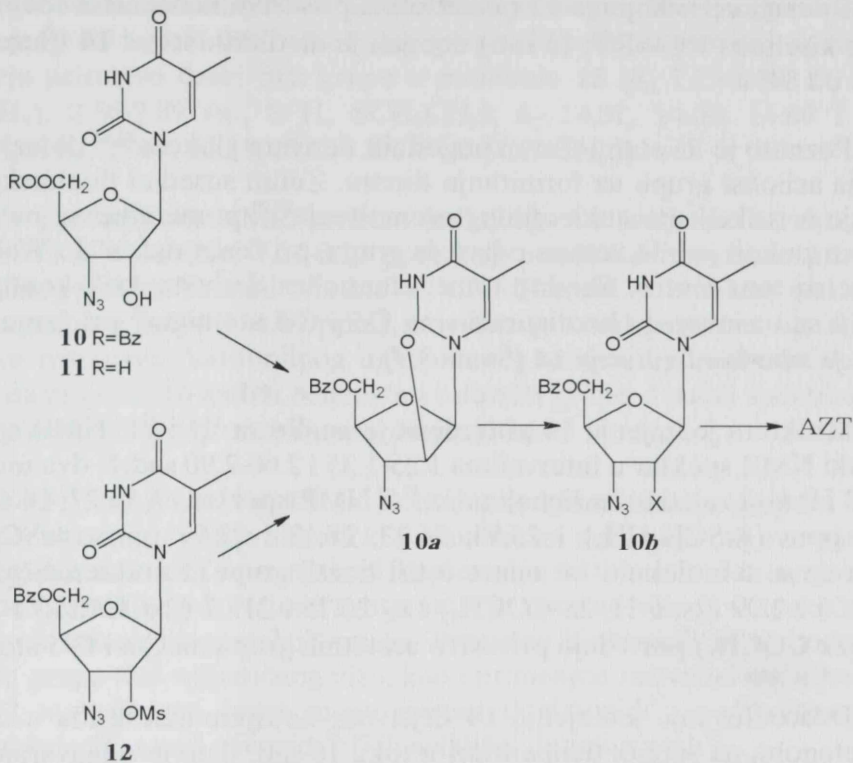
Reakcijom jedinjenja **10** i metansulfonil-hlorida u anhidrovanom piridinu ($0^{\circ}\text{C}\rightarrow\text{RT}$, 16 sati) dobijen je 2'-*O*-mezil derivat **12** u prinosu od 65% (Šema 3.7). Prisustvo meziloksi grupe u molekulu **12** potvrđeno je analizom NMR spektara. Naime, singlet (3H) na 3.26 ppm u ^1H NMR spektru kao i karakterističan signal na 36.89 ppm u ^{13}C NMR spektru potiču od rezonance protona i ugljenikovog atoma meziloksi grupe. Takođe i ostali prisutni signali potvrđuju strukturu jedinjenja **12**.



Reagensi: I) K_2CO_3 , MeOH, THF; II) NaOMe, MeOH; III) MsCl, Py.

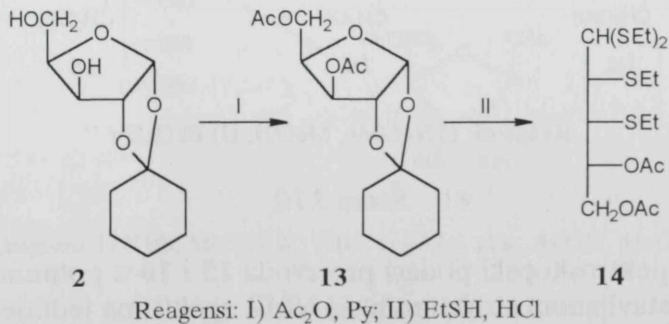
Šema 3.7.

Nukleozidi **10**, **11** i **12** su pogodni intermedijeri za sintezu AZT-a (**I**) preuređenjem "šećernog dela" ovih molekula. Primenom Mitsunobuove reakcije⁸⁵ na nukleozide **10** i **11**, kao i transformacijama^{14,15} nukleozida **12** dobio bi se 2,2'-anhidro-3'-azido-2',3'-dideoksitimidin (**10a**, Šema 3.8). Otvaranjem 2,2'-anhidro prstena u nukleozidu **10a** pomoću različitih halogenida (LiJ^{86} , $\text{MgBr}^{28,29}$, MgJ^{29}) dobili bi se 2'-halosupstituisani derivati 3'-azido-2',3'-dideoksitimidina (**10b**). Dehalogenovanje nukleozida **10b** (npr. dejstvom $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$, AIBN)⁸⁶, predstavlja završnu fazu u sintezi AZT-a.



Šema 3.8.

U drugoj fazi istraživanja, čiji je cilj sinteza 2',3'-didoeksitimidina, kao polazno jedinjenje poslužio je već pomenuti 1,2-*O*-cikloheksilidenski derivat ksiloze **2**. Esterifikacijom jedinjenja **2** anhidridom sirćetne kiseline u piridinu na sobnoj temperaturi u toku 24 sata, dobijen je 3,5-di-*O*-acetil derivat **13** (Šema 3.9) u prinosu 98%. Prisustvo acetatnih estarskih grupa u molekulu **13** dokazano je na osnovu ¹H NMR spektra koji u oblasti visokih vrednosti magnetnog polja sadrži karakteristične signale za ovu funkcionalnu grupu [δ_{H} 2.08 i 2.10 (2s, 6 H, 2xCH₃CO)].



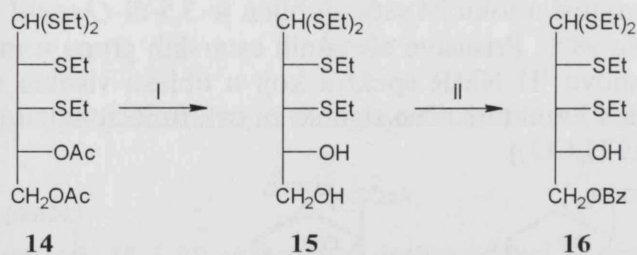
Šema 3.9.

Reakcijom jedinjenja **13** i etantiola u prisustvu koncentrovane hlorovodonične kiseline ($0^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$; 16 sati) dobijen je dietilditioacetal **14** (Šema 3.9) u prinosu od 84%.

Poznato je da etantiolizom pogodnih derivata glukoze^{87,88} dolazi do premeštanja aciloksi grupe uz formiranje tioetra. Zatim susedna tioetarska grupa učestvuje u reakcijama nukleofilnog premeštanja^{89,90} pomerajući se na ugljenikov atom za koji je bila vezana odlazeća grupa, pri čemu dolazi do Waldenove inverzije na tom centru. Shodno tome, etantioliza derivata *ksilo*-konfiguracije **13** odvija se uz inverziju konfiguracije na C-2 i C-3 atomima⁹¹ pri čemu nastaje jedinjenje *ribo*-konfiguracije **14** (Šema 3.9).

Struktura jedinjenja **14** potvrđena je analizom ^1H i ^{13}C NMR spektara. Protonski NMR spektar u intervalima 1.25-1.35 i 2.60-2.90 sadrži dva multipleta (12 H, 8 H) koji zajedno sa signalima iz ^{13}C NMR spektra na 14.27, 14.44, 14.55 i 14.77 ppm ($4 \times \text{SCH}_2\text{CH}_3$) i 25.53, 26.23, 28.18 i 29.99 ppm ($4 \times \text{SCH}_2\text{CH}_3$) ukazuju da se u molekulu **14** nalaze četiri tioetil grupe. Karakteristični signali na δ_{H} 2.06 i 2.09 (2s, 6 H, $2 \times \text{COCH}_3$) i δ_{C} 20.75 i 21.07 ($2 \times \text{COCH}_3$) i 169.55 i 170.54 ($2 \times \text{COCH}_3$) potvrđuju prisustvo acetatnih grupa na C-4 i C-5 atomima.

Deacetilovanje jedinjenja **14** dejstvom natrijum-metoksida u apsolutnom metanolu, na sobnoj temperaturi u toku 16 sati, dalo je odgovarajući diol **15** (90.5%). Selektivnim benzoilovanjem diola **15** ekvimolarnom količinom benzoil-hlorida u anhidrovanom piridinu (-10°C , 48 sati) dobijen je 5-*O*-benzoil derivat **16** u skoro kvantitativnom prinosu (91.9%) (Šema 3.10).



Reagensi: I) NaOMe, MeOH; II) BzCl, Py

Šema 3.10.

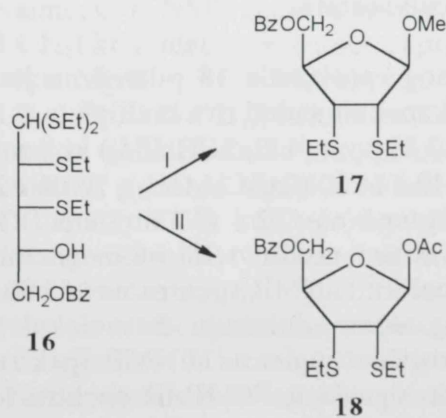
NMR Spektroskopski podaci proizvoda **15** i **16** u potpunoj su saglasnosti sa pretpostavljenom strukturom. U NMR spektrima jedinjenja **15** nema signala karakterističnih za acetatnu funkcionalnu grupu. Međutim, u spektru se javljaju dva proširena signala na 2.03 ppm (bs, 1H, OH) i 3.78 ppm (bs, 1H,

OH). Nakon izmene sa D₂O ovi signalli nestaju što predstavlja siguran dokaz da jedinjenje **15** sadrži dve hidroksilne grupe. Takođe su prisutni signali koji potvrđuju prisustvo četiri SEt grupe u molekulu **15** [δ_{H} 1.19-1.30 (t, 12 H, SCH₂CH₃), 2.56-2.89 (m, 8 H, SCH₂CH₃); δ_{C} 14.31, 14.60, 14.66 i 15.05 (4xSCH₂CH₃), 25.88, 26.31, 28.32 i 30.08 (4xSCH₂CH₃)].

U protonskom NMR spektru jedinjenja **16** javlja se karakterističan multiplet (5 H) u oblasti 7.36-8.10 ppm koji potiče od rezonance protona iz aromatičnog prstena benzoil ostatka. U ¹³CNMR spektru, u oblasti niskih vrednosti magnetnog polja (166.89 ppm), prisutan je karakterističan signal koji je posledica rezonance karbonilnog ugljenikovog atoma, što nedvosmisleno potvrđuje da molekul **16** sadrži benzoatnu estarsku grupu. I ostali spektroskopski podaci takođe potvrđuju strukturu jedinjenja **16**.

5-O-Benzoil derivat **16** sa slobodnom hidroksilnom grupom na C-4 atomu pretstavlja pogodan sintetički prekursor za dobijanje odgovarajućeg furanoznog derivata koji će u reakciji kuplovanja sa timinom dati odgovarajući 2',3'-dideoksinukleozid. Naime, u literaturi je opisano više postupaka za oksidativno uklanjanje tioacetalnih grupa. Prisustvo blokiranih ili slobodnih hidroksilnih grupa duž ugljeničnog niza, kao i primenjen rastvarač utiču na krajnji proizvod reakcije, pri čemu mogu nastati tioglikozidi⁹², α -glikofuranozidi⁹³, slobodni šećeri⁹⁴, metil glikozidi^{95, 96} ili aciklični dimetilacetali⁹⁶.

U cilju sinteze pogodnog furanoznog derivata, prvo je dejstvom N-bromsukcinimida na jedinjenje **16** u apsolutnom metanolu⁹⁵ (0°C, 10 minuta) dobijen metil β -furanozid **17** (Šema 3.11) u prinosu od 90%.



Reagensi: I) NBS, MeOH; II) NBS, NaOAc, glac. AcOH, MeCN.

Šema 3.11.

Struktura jedinjenja **17** potvrđena je analizom ^1H i ^{13}C NMR spektara. Karakterističan singlet u ^1H NMR spektru na 3.31 ppm (3 H) zajedno sa odgovarajućim signalom u ^{13}C NMR spektru (δ_{C} 54.62) ukazuje na prisustvo OCH_3 grupe na C-1 atomu. Signal koji se u protonskom NMR spektru javlja pri niskim vrednostima magnetnog polja [δ_{H} 5.00 ppm (br. s, 1H, H-1)] kao i odgovarajući signal u ^{13}C NMR spektru [δ_{C} 108.72 ppm (d, $^1J=177$ Hz, C-1)] nedvosmisleno potvrđuju β -konfiguraciju na anomernom centru. Vrednosti konstanti kuplovanja skeletnih protona (tabela 3.1) dokazuju *ribo*-konfiguraciju proizvoda **17**. I svi drugi signali prisutni u NMR spektrima potvrđuju strukturu jedinjenja **17**.

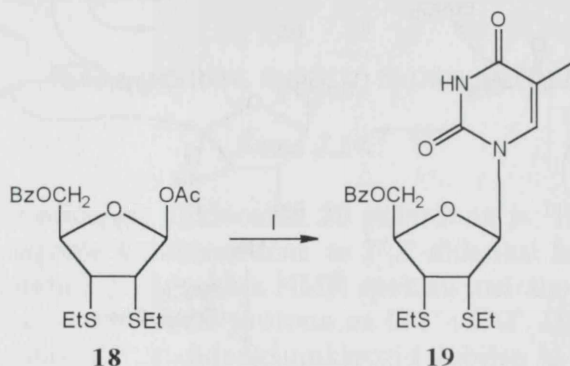
Tabela 3.1. Konstante kuplovanja skeletnih protona jedinjenja **17** i **18**

Jedinjenje	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5a}$	$J_{4,5b}$	$J_{5a,5b}$
17	0	6.5	9.0	3.3	2.6	12.1
18	0	6.3	10.8	4.3	4.5	12.1

Pošto acetolizom jedinjenja **17** nije dobijen željeni proizvod **18**, a imajući u vidu već pomenutu činjenicu da ishod reakcije oksidativnog uklanjanja tioacetalnih grupa zavisi od primenjenog rastvarača, u sledećoj fazi rada proučavana je mogućnost direktne sinteze 1-*O*-acetil derivata **18** iz jedinjenja **16** (Šema 3.10). Naime, reakcijom jedinjenja **16** i N-bromsukcinimida u smeši glacijalne sirćetne kiseline i acetonitrila (0°C, 10 minuta) u prisustvu natrijumacetata dobijen je derivat **18** (Šema 3.10) u prinosu od 86%. Ovo je nova reakcija u hemiji monosaharida i predstavlja dobru osnovu za razvoj nove, opšte metode za dobijanje glikozil-acetata.

Struktura dobijenog proizvoda **18** potvrđena je detaljnom analizom NMR spektara. ^1H NMR spektar sadrži dva multipleta u intervalima 1.24-1.35 (6 H, $2x\text{SCH}_2\text{CH}_3$) i 2.60-2.81 ppm (4 H, SCH_2CH_3) koji zajedno sa signalima iz ^{13}C NMR spektra [δ_{C} 14.40 i 14.60 ($2x\text{SCH}_2\text{CH}_3$), 26.00 i 26.90 ($2x\text{SCH}_2\text{CH}_3$)] potvrđuju prisustvo SEt grupe na C-2 i C-3 atomima. Grupa signala u protonskom NMR spektru u oblasti niskih vrednosti magnetnog polja [δ_{H} 7.39-8.13 (m, 5 H, ArH)] kao i signal u ^{13}C NMR spektru na 165.90 ppm, koji potiče od karbonilnog ugljenikovog atoma, dokazuju da molekul **18** sadrži benzoatnu estarsku grupu. Karakterističan singlet u ^1H NMR spektru na 1.90 ppm (3 H, CH_3CO) uz odgovarajuće signale u ^{13}C NMR spektru [δ_{C} 21.10 (CH_3CO) i 169.70 (CH_3CO)] ukazuju na prisustvo acetatne grupe na C-1 atomu. Singlet u ^1H NMR spektru u oblasti niskih vrednosti magnetnog polja [δ_{H} 6.28 (s, 1 H, $J_{1,2}=0$ Hz, H-1)] uz signal iz ^{13}C NMR spektra [$\delta_{\text{C-1}}$ 101.90] nedvosmisleno potvrđuju β -konfiguraciju na anomernom centru. Dobijene vrednosti konstanti kuplovanja u saglasnosti su sa *ribo*-konfiguracijom jedinjenja **18** (Tabela 3.1).

1-*O*-Acetil derivat **18** je dobijen u sedam sintetičkih faza u ukupnom prinosu od 40% računato na ksilozu. S obzirom da se na C-2 atomu ovog intermedijera nalazi α -orijentisani nukleofilni supstituent (SEt grupa) pretpostavljeno je da će se i u ovom slučaju reakcija kuplovanja preferencijalno odvijati sa β -strane. Shodno tome, u narednoj fazi istraživanja ostvarena je sinteza isključivo β -anomera nukleozida reakcijom kondenzacije jedinjenja **18** i siliranog timina u anhidrovanom metilen-hloridu u prisustvu etil-aluminijum-dihlorida (RT, 2 sata). Dobijen je 5'-*O*-benzoil-2',3'-dideoksi-2',3'-di-*S*-etil-2',3'-ditio- β -timidin (**19**) u prinosu od 72% (Šema 3.12).

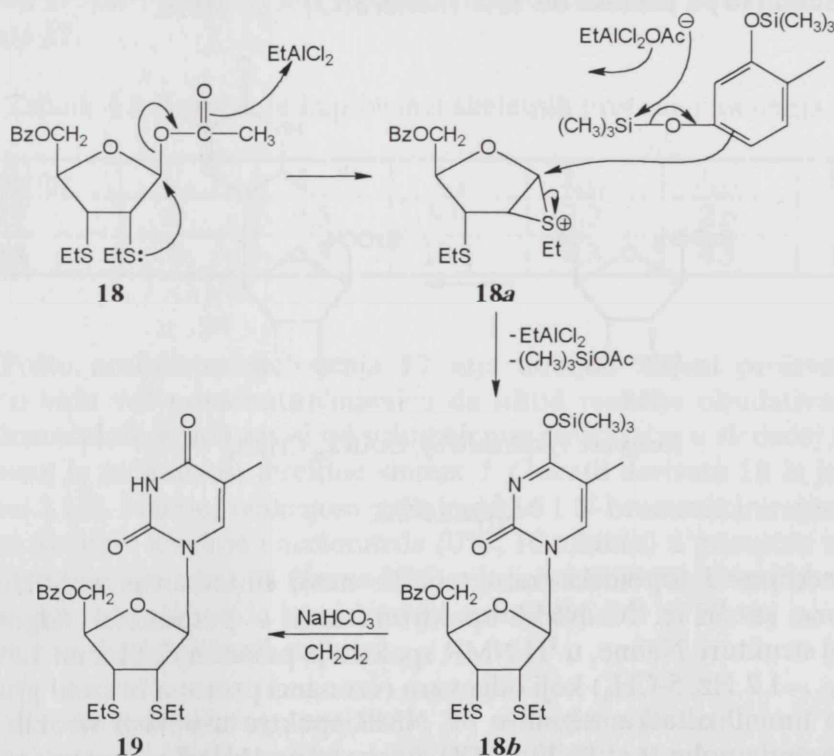


Reagensi: I) silirani Thy, EtAlCl₂, CH₂Cl₂.

Šema 3.12.

Strukturne i topološke karakteristike novo sintetizovanog nukleozida **19** utvrđene su ¹H i ¹³C NMR spektrima koji u potpunosti odgovaraju očekivanoj strukturi. Naime, u ¹H NMR spektru je prisutan dublet na 1.59 ppm (d, 3 H, J_{Me,6}=1.2 Hz, 5-CH₃) koji odgovara rezonanci protona iz metil grupe na C-5 atomu timinil ostatka. Signal u ¹³C NMR spektru u oblasti visokih vrednosti magnetnog polja [δ_{C-1} 12.30 (5-CH₃)] takođe potiče od rezonance ugljenikovih atoma metil grupe iz timinil ostatka u molekulu **19**. Protonski NMR spektar sadrži karakterističan proširen signal u oblasti niskih vrednosti magnetnog polja [δ_H 9.24 (bs, 1H, NH)], koji takođe dokazuje prisustvo timinil ostatka u nukleozidu **19**. Isto tako, ¹³C NMR spektar sadrži signale na 150.15 i 163.78 ppm karakteristične za karbonilne ugljenikove atome (C₄=O i C₂=O) timinil ostatka. Pored toga, u NMR spektrima su prisutni i signali koji potiču od rezonance protona i ugljenikovih atoma šećernog dela nukleozida. NMR Spektri nukleozida **19** sadrže signale relevantne za prisustvo tioetil grupa na C-2' i C-3' [δ_H 1.21 i 1.35 (2t, 6 H, SCH₂CH₃), 2.67 i 2.86 (2q, 4 H, SCH₂CH₃); δ_C 14.46 i 14.57 (2xSCH₂CH₃), 26.09 i 26.87 (2xSCH₂CH₃)], dok signali u oblasti niskih vrednosti magnetnog polja [δ_H 7.43-8.08 (m, 5H, ArH); δ_C 165.93 (C=O)] potvrđuju prisustvo 5'-*O*-benzoil grupe.

Mehanizam transformacije **18**→**19** najverovatnije obuhvata inicijalno nastajanje sulfonijum jona **18a** kao reaktivnog intermedijera (Šema 3.13). U prisustvu EtAlCl_2 iz derivata **18**, kao posledica nukleofilnog karaktera atoma sumpora 2'-*S*-etil grupe, nastaje 1,2-sulfonijum jon **18a**, uz izdvajanje $\text{EtAlCl}_2\text{OAc}^-$. Nukleofilni napad siliranog timina na anomerni centar šećernog jona moguć je samo sa β -strane molekula. Vezivanjem timina za C-1 atom otvara se ciklični sulfonijum jon, pri čemu, preko intermedijera **18b**, nastaje β -nukleozid **19**.

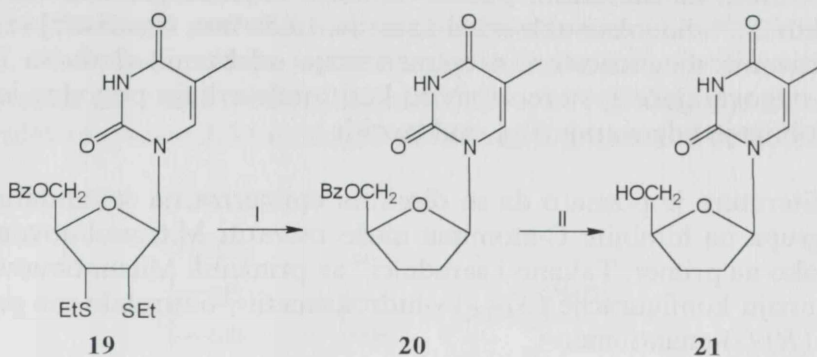


Šema 3.13.

Na osnovu pretpostavljenog mehanizma može se zaključiti da prisustvo 2'-*S*-etil grupe u α -položaju pogoduje nastajanju nukleozida sa β -konfiguracijom na anomernom centru, što je na osnovu NMR spektara i potvrđeno.

U završnoj fazi sinteze ostvarena je katalitička desulfurizacija nukleozida **19** u 5-zaštićeni 2',3'-dideoksinukleozid **20**, koji je zatim je debenzoilovan u slobodni nukleozid **21** (Šema 3.14).

Uklanjanje SEt grupe u molekulu **19** uspešno je ostvareno u prisustvu RaNi u etanolu na temperaturi ključanja reakcione smeše u toku dva sata, pri čemu je dobijen nukleozid **20** (Šema 3.14) u prinosu od 62%.



Reagensi: I) RaNi, EtOH; II) NaOMe, MeOH

Šema 3.14.

Struktura zaštićenog nukleozida **20** potvrđena je ^1H i ^{13}C NMR spektrima koji sadrže signale karakteristične za 2',3'-dideoksi funkcionalnu grupu. Naime, dva multipleta u protonskom NMR spektru locirana u intervalu δ_{H} 2.0-2.4 (m, 4 H) potiču od rezonance protona na C-3' i C-2'. Definitivan dokaz da jedinjenje **20** predstavlja 2',3'-dideoksinukleozid dobijen je analizom njegovog ^{13}C NMR spektra, koji u oblasti visokih vrednosti magnetnog polja (25.08 i 32.12 ppm) sadrži signale karakteristične za C-3' i C-2' atome. U NMR spektrima u oblastima niskih vrednosti magnetnog polja [δ_{H} 7.4-8.1 (m, 5 H, ArH) i δ_{C} 166.10 (C=O)] prisutni su signali karakteristični za benzoatnu estarsku grupu. Takođe, NMR spektri molekula **20** sadrže signale koji odgovaraju rezonanci protona i ugljenikovih atoma iz timinil ostatka [δ_{H} 1.71 (d, 3H, $J_{\text{Me},6}=1.2$ Hz, C₅-CH₃) 7.37 (q, 1 H, H-6); δ_{C} 12.35 (CH₃), 110.55 (C-5), 136.52 (C-6), 145.80 (C₂=O) i 163.40 (C₄=O)].

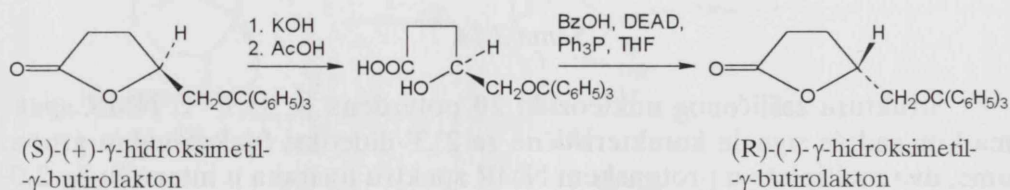
Dejstvom 1M metanolnog rastvora natrijum-metoksida na 5'-O-benzoil derivat **20** (RT, 16 sati) uklonjena je estarska zaštitna grupa sa C-5' pri čemu je dobijen je finalni proizvod sinteze, 2',3'-dideoksitimidin **21**, u prinosu od 82%. Vrednost optičke rotacije [$+26.4^\circ$ (c 0.79, MeOH); lit⁵⁹ $+18.3^\circ$ (0.999, MeOH); lit⁸⁴ $+31.2^\circ$ (c 0.1, MeOH)], tačka topljenja [147°C , lit⁵⁹ $150\text{-}152^\circ\text{C}$; lit⁸⁴ $148\text{-}149^\circ\text{C}$], kao i NMR spektroskopski podaci su u dobroj saglasnosti sa literaturnim podacima⁸⁴, što nepobitno potvrđuje identitet i čistoću sintetizovanog proizvoda.

Tabela 3.2. ^1H NMR spektroskopski podaci za jedinjenje **21**

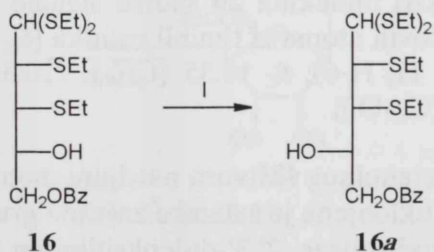
Jedinjenje 21	Hemijsko pomeranje (ppm)						
	H-1'	H-2'	H-3'	H-4'	H-5'	C5-CH ₃	H-6
određeno	6.10	2.13	2.00	4.20	3.74-4.00	1.92	7.54
lit. podaci ⁸⁴	5.94	2.09	1.85	4.00	3.47-3.71	1.75	7.80

S obzirom da literaturni podaci⁷ ukazuju na značajnu antivirusnu aktivnost nekih 2',3'-dideoksinukleozida L-serije, treća faza istraživanja imala je za cilj ispitivanje mogućnosti C-4 epimerizacije odabranih derivata D-aldo-pentoza u odgovarajuće L-stereoizomere koji predstavljaju pogodne intermedijere za dobijanje odgovarajućih L-nukleozida.

Iz literature je poznato da se direktna epimerizacija sekundarnih hidrok-silnih grupa na hiralnim C-atomima može ostvariti Mitsunobuovom reakcijom⁸⁵. Tako na primer, Takano i saradnici⁹⁷ su primenili Mitsunobuovu reakciju za inverziju konfiguracije (*S*)-(+)- γ -hidroksimetil- γ -butirolaktona pri čemu je dobijen (*R*)-(-)-enantiomer:



Na osnovu gore navedenog očekivano je da će *D-ribo* derivat **16** u uslovima Mitsunobuove reakcije (BzOH, DEAD, Ph₃P, THF) dati odgovarajući *L-likso*-izomer **16a** (Šema 3.15).



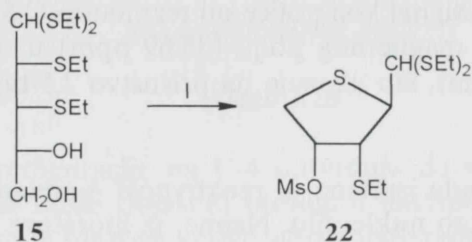
Reagensi: I) BzOH, DEAD, Ph₃P, THF

Šema 3.15.

Međutim, kada je Mitsunobuova reakcija izvedena sa jedinjenjem **16** dobijena je kompleksna smeša različitih proizvoda koje nije bilo moguće razdvojiti ni nakon višestrukog hromatografskog prečišćavanja.

Nepovoljan ishod Mitsunobuove reakcije usmerio je dalja istraživanja u pravcu iznalaženja alternativnih reakcionih uslova za C-4 epimerizaciju *D-ribo*-derivata **16** u odgovarajući *L-likso*-derivat. Naime, pretpostavljeno je da bi

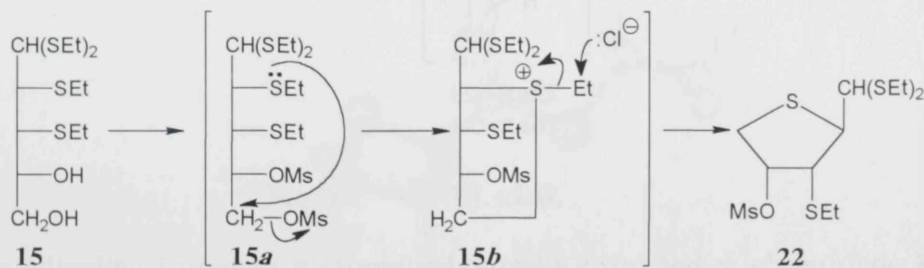
sukcesivna nukleofilna supstitucija primarne i sekundarne meziloksi grupe u molekulu **15a** mogla poslužiti kao pogodna metoda za inverziju konfiguracije na C-4⁹⁸. Međutim, reakcija jedinjenja **15** sa metansulfonil-hloridom u smeši anhidrovanog piridina i metilen-hlorida (0°C → RT, 16 sati) nije dala očekivani dimezilat **15a**, nego 2,5-tioanhidro derivat **22** u prinosu od 66% (Šema 3.16)



Reagensi: I) MsCl, Py, CH₂Cl₂.

Šema 3.16.

Mogući mehanizam nastajanja 2,5-tioanhidro derivata **22** iz jedinjenja **15** najverovatnije se odvija u nekoliko faza. Pri tome je pretpostavljeno da u prvoj fazi reakcije ipak nastaje 4,5-di-*O*-metansulfonil derivat **15a**, koji je vrlo reaktivan, pa brzo prelazi u ciklični sulfonijum jon **15b** (Šema 3.17).

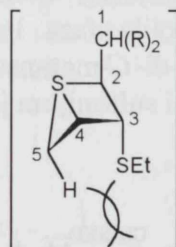


Šema 3.17.

Intramolekulska supstitucija C-5 meziloksi grupe u molekulu **15a** verovatno je posledica izražajnije nukleofilnosti atoma sumpora 2-*S*-etil grupe i/ili visoke reaktivnosti primarne meziloksi grupe. Ciklični katjon **15b** reaguje sa hloridnim jonom dajući pri tome etil-hlorid i krajnji proizvod **22**.

Struktura jedinjenja **22** utvrđena je analizom ^1H i ^{13}C NMR spektara. U protonskom spektru jedinjenja **22** u intervalima 1.22-1.37 i 2.61-2.82 ppm javljaju se grupe signala (9H i 6H) koje zajedno sa signalima iz ^{13}C NMR spektra na 14.41, 14.76 i 15.17 ppm ($3 \times \text{SCH}_2\text{CH}_3$) i 25.75, 26.04 i 29.65 ppm ($3 \times \text{SCH}_2\text{CH}_3$) ukazuju da proizvod sadrži tri tioetil grupe. Na prisustvo jedne meziloksi grupe u molekulu **22** ukazuje singlet (3H) koji se u ^1H NMR spektru javlja na 3.16 ppm (CH_3SO_2), kao i karakterističan signal u ^{13}C NMR spektru na 38.89 ppm (CH_3SO_2). Signal koji potiče od rezonance C-5 atoma pomenen je u oblasti viših vrednosti magnetnog polja (35.69 ppm) u odnosu na isti kod prekursora **15** (64.59 ppm), što ukazuje na prisustvo 2,5-tioanhidro prstena u molekulu **22**.

U sledećoj fazi rada ispitana je reaktivnost 4-metansulfoniloksi grupe prema acetatnom jonu kao nukleofilu. Naime, iz literature je poznato da prisustvo nukleofilnog sumpora u ugljenohidratnom prstenu, odnosno njegoa participacija može promeniti tok reakcije supstitucije određenih odlazećih grupa. Participacija sumpora je naročito značajna kada je taj atom vezan za β -ugljenik u odnosu na odlazeću grupu, zbog mogućnosti nastanka bicikličnog episulfonijum jona⁹⁹ **22a** (Slika 3.1).

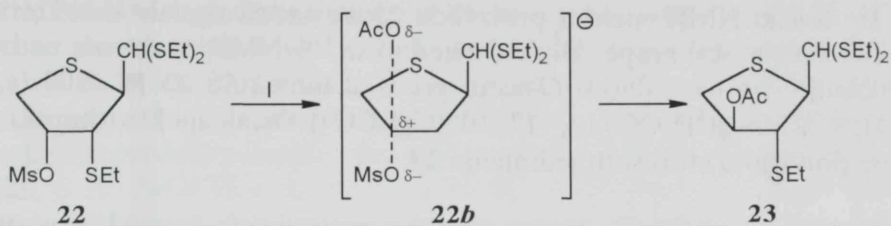


22a R=SEt
26a R=OMe

Slika 3.1.

S obzirom da je baš takav raspored sumpora u prstenu i ugljenika za koji je vezana meziloksi grupa, bilo je značajno da se prouči hemijsko ponašanje jedinjenja **22** u solvolitičkim uslovima. Otvaranje bicikličnog episulfonijum jona moguće je na primarnom položaju pri čemu bi nastao odgovarajući proizvod sa smanjenim prstenom. Međutim, 4-sulfonat **22** reaguje vrlo lako sa kalijum-acetatom u ključalom anhidridu sirćetne kiseline (2 sata)¹⁰⁰, pri čemu nastaje 4-*O*-acetil derivat **23** (Šema 3.18) u prinosu od 60%.

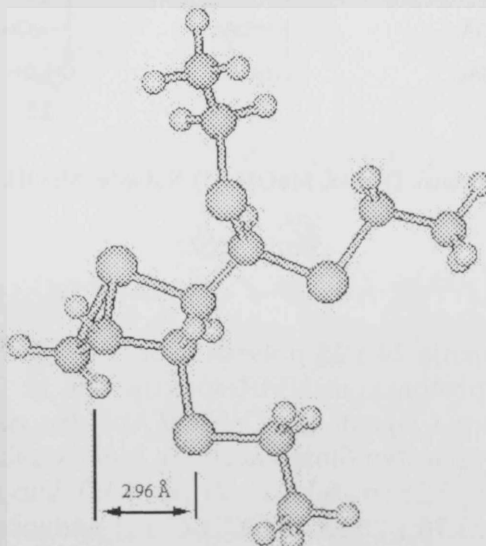
Očigledno je da *L*-likso derivat **23** nastaje iz *D*-ribo derivata **22** $\text{S}_{\text{N}}2$ supstitucijom preko prelaznog stanja **22b** (Šema 3.18).



Reagensi: I) KOAc, Ac₂O

Šema 3.18.

Inverzija konfiguracije na C-4 potvrđuje da sumpor ne participira u ovoj reakciji, što se može objasniti otežanim nastajanjem bicikličnog episulfonijum jona **22a** zbog njegove velike sterne napregnutosti. Ova pretpostavka proverena je molekulskim modelovanjem¹⁰¹ koje je potvrdilo prisustvo značajnog sternog napona u jonu **22a**, usled prostorne blizine H-5_{endo} atoma i voluminozne tioetarske funkcionalne grupe sa C-2 (Slika 3.2). Naime, molekulsko-mehanički “force-field” proračuni su pokazali da je rastojanje između H-5_{endo} i C-2 S-atoma (2.96 Å) znatno manje od zbira njihovih Van der Waalsovih radijusa (3.05 Å) što uzrokuje značajan sterni napon koji destabilizuje intermedijer **22a**.



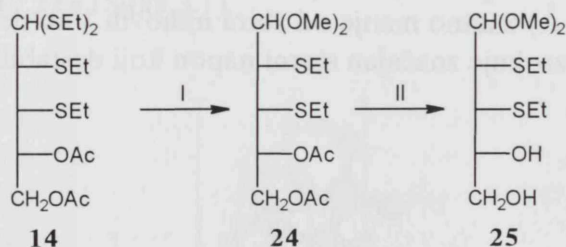
Optimizovana struktura intermedijera **22a**

Slika 3.2.

Protonski NMR spektar proizvoda **23** ne sadrži signale karakteristične za prisustvo meziloksi grupe, ali zato zajedno sa ^{13}C NMR spektrom nedvosmisleno ukazuje na prisustvo 4-*O*-acetil grupe u molekulu **23** [δ_{H} 2.09 (s, 3 H, CH_3CO); δ_{C} 21.06 (CH_3CO) i δ_{C} 170.01 (CH_3CO)]. Ostali spektroskopski podaci takođe potvrđuju strukturu jedinjenja **23**.

Dalji tok istraživanja proširen je i na proučavanje hemijskog ponašanja dimetilacetal diola **25** pod istim reakcionim uslovima. Jedinjenje **25** je dobijeno polazeći iz dietilditioacetala **14** u dve sintetičke faze (Šema 3.19).

Naime, prvo je iz dietilditioacetala **14** sa *N*-bromsukcinimidom u apsolutnom metanolu na temperaturi od 0°C u toku 15 minuta dobijen dimetilacetal **24** (Šema 3.19) u prinosu 75%. Uklanjanje acetil zaštitnih grupa u molekulu **24** ostvareno je dejstvom katalitičkih količina natrijum-metoksida u apsolutnom metanolu na sobnoj temperaturi u toku 16 sati. Pri tome je dobijen odgovarajući diol **25** (Šema 3.19) u prinosu od 89%.



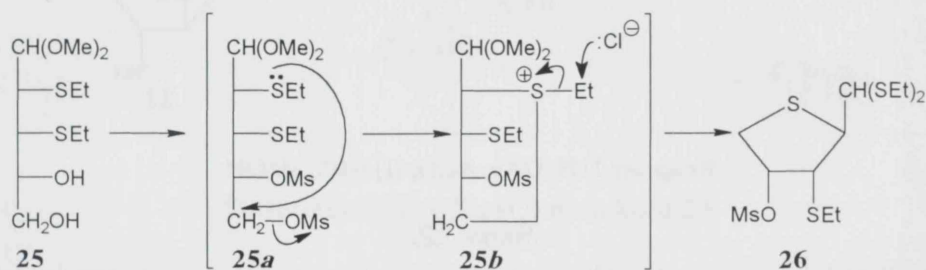
Reagensi: I) NBS, MeOH; II) NaOMe, MeOH.

Šema 3.19.

Strukture jedinjenja **24** i **25** potvrđene su ^1H i ^{13}C NMR spektrima. Karakteristični signali u protonskom NMR spektru koji se javljaju na 3.41 ppm (2s, 6 H, $2x\text{OCH}_3$) kao i signali u ^{13}C NMR spektru na 55.79 i 56.31 ppm ($2x\text{OCH}_3$) ukazuju na prisustvo dimetilacetalne funkcionalne grupe u molekulu **24**. Dva multipleta na δ_{H} 2.25 (m, 6 H) i 2.71 (m, 4 H), kao i signali na δ_{C} 14.62 i 14.72 ($2x\text{SCH}_2\text{CH}_3$) i 27.76 i 28.23 ($2x\text{SCH}_2\text{CH}_3$) nedvosmisleno dokazuju da molekul **24** sadrži dve tioetil grupe. Pored toga u NMR spektrima su prisutni karakteristični signali koji potvrđuju prisustvo dve acetatne estarske grupe [δ_{H} 2.08 (2s, 6 H, $2x\text{CH}_3\text{CO}$); δ_{C} 20.80 i 21.10 ($2x\text{CH}_3\text{CO}$) i δ_{C} 169.52 i 170.56 ($2x\text{CH}_3\text{CO}$)].

U ^1H NMR spektru jedinjenja **25** na 1.22 i u intervalu 2.57-2.73 ppm javljaju se dva multipleta (6 H, 4 H) koji zajedno sa signalima iz ^{13}C NMR spektra na 14.59 i 14.73 ($2\times\text{SCH}_2\text{CH}_3$) i 27.59 i 28.39 ($2\times\text{SCH}_2\text{CH}_3$) potvrđuju da i jedinjenje **25** sadrži dve SEt grupe. Takođe, oba NMR spektra sadrže i signale koji potvrđuju prisustvo dve metilacetalne funkcionalne grupe [δ_{H} 3.45 i 3.48 (2s, 6 H, $2\times\text{OCH}_3$); δ_{C} 56.37 i 56.54 ($2\times\text{OCH}_3$)]. U NMR spektrima proizvoda **25** nema signala karakterističnih za acetatne grupe, ali karakteristični prošireni signali na δ_{H} 2.83 (bs, 1 H, OH) i 3.78 (m, 2 H, OH zajedno sa H-4), koji se gube nakon izmene sa teškom vodom, dokazuju prisustvo hidroksilnih grupa na C-4 i C-5 atomima.

Reakcijom jedinjenja **25** sa metansulfonil-hloridom, u smeši anhidrovanog piridina i metilen-hlorida ($0^\circ\text{C}\rightarrow\text{RT}$; 16 sati), takođe nastaje ciklični 2,5-tioanhidro derivat **26** u prinosu od 72% (Šema 3.20). Mehanizam ove reakcije najverovatnije je analogan mehanizmu transformacije jedinjenja **15** u 2,5-tioanhidro derivat **22** (Šema 3.17) i prikazan je na šemi 3.20.

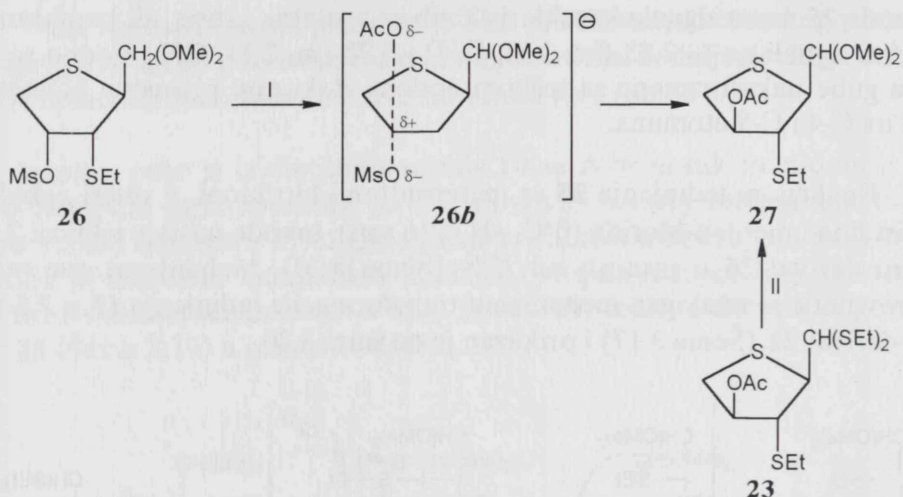


Reagensi: I) MsCl, Py, CH_2Cl_2 .

Šema 3.20.

U protonskom NMR spektru jedinjenja **26** javljaju se dve karakteristične grupe signala (3 H, 2 H) na 1.28 i 3.61 ppm koji odgovaraju rezonanci protona iz $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$ -grupe. U ^{13}C NMR spektru, u oblasti visokih vrednosti magnetnog polja (14.80 i 26.82 ppm), prisutna su dva signala koja potiču od rezonance ugljenikovih atoma iz $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$ -grupe, što potvrđuje da je u molekulu **26** prisutna jedna tioetil grupa. Karakteristični signali koji se javljaju na δ_{H} 3.14 (s, 3 H, CH_3SO_2) i δ_{C} 38.74 (CH_3SO_2) ukazuju da molekul **26** sadrži jednu meziloksi grupu. Takođe je karakterističan i signal u ^{13}C NMR spektru na 34.54 ppm (C-5) koji je značajno pomeren u oblast viših vrednosti magnetnog polja u odnosu na isti kod prekursora **25** ($\delta_{\text{C}5}$ 64.46), što potvrđuje prisustvo 2,5-tioanhidro funkcionalne grupe u proizvodu **26**.

Takođe je ispitano hemijsko ponašanje jedinjenja **26** pod solvolitičkim uslovima odnosno reaktivnost 4-*O*-mezil grupe prema acetatnom jonu kao nukleofilu. Slično 2,5-tioanhidro derivatu **22** i jedinjenje **26** vrlo lako reaguje sa natrijum-acetatom u ključalom anhidridu sirćetne kiseline (2 sata), pri čemu nastaje odgovarajući 4-*O*-acetil derivat **27** (Šema 3.21) u prinosu od 62%.



Reagensi: I) NaOAc, Ac₂O; II) NBS, MeOH.

Šema 3.21.

I ova reakcija supstitucije se odvija uz inverziju konfiguracije na C-4 preko S_N2 prelaznog stanja **26b** (Šema 3.21), pri čemu nastaje *L*-likso derivat **27**. Kao i u prethodnom slučaju (**15**→**22**, Šema 3.17) prisustvo atoma sumpora u prstenu ne utiče na tok reakcije nukleofilne supstitucije zbog nestabilnosti bicikličnog episulfonijum jona **26a** (Slika 3.1).

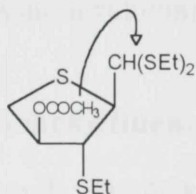
Struktura dobijenog proizvoda **27** potvrđena je ¹H i ¹³C NMR spektrima, koji ne sadrže signale karakteristične za meziloksi grupu ali su prisutni signali koji dokazuju prisustvo jedne acetatne grupe [δ_{H} 1.61 (s, 3 H, CH₃CO); δ_{C} 20.57 (CH₃CO) i 169.44 (CH₃CO)]. U NMR spektrima u oblastima visokih vrednosti magnetnog polja [δ_{H} 1.09 (t, 3 H, SCH₂CH₃) i 2.38-2.49 (m, 2H, SCH₂CH₃); δ_{C} 14.84 (SCH₂CH₃) i 26.21 (SCH₂CH₃)] nalaze se signali koji potvrđuju prisustvo jedne SEt grupe, dok signali na δ_{H} 3.11 i 3.17 (2s, po 3 H svaki, 2xOCH₃) i δ_{C} 51.95 (2xOCH₃) potiču od rezonance protona i ugljenikovih atoma iz dimetilacetalne grupe.

S obzirom da vrednosti konstanti kuplovanja za jedinjenja **23** i **27** (Tabela 3.3) ne predstavljaju pouzdan dokaz za njihovu *L*-likso konfiguraciju,

diferencijalni *NOE* eksperiment izveden na jedinjenju **23** definitivno je potvrdio konfiguraciju na C-4, a samim tim i definitivnu stereochemiju jedinjenja **23** i **27**. Naime, pri ozračivanju signala koji odgovara rezonanci protona iz acetil grupe (2.09 ppm) značajno se povećao intenzitet signala na 4.18 ppm (d, 1 H, H-1), što dokazuje da su protoni acetatne grupe i H-1 prostorno bliski i da su orijentisani sa iste (β -) strane tiofuranoznog prstena (Slika 3.3). To dalje znači da derivat **23** predstavlja *L-likso* izomer.

Tabela 3.3. Konstante kuplovanja skeletnih protona jedinjenja **23** i **27**

Jedinjenje	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5a}$	$J_{4,5b}$	$J_{5a,5b}$
23	6.4	6.3	6.0	5.5	5.7	11.3
27	8.0	2.3	2.4	2.4	4.3	11.9



Stereohemijski odnosi u molekulu **23**

Protoni označeni strelicom pokazuju nuklearni Overhauzerov efekat (NOE)

Slika 3.3.

L-Likso konfiguracija dimetilacetala **27** hemijski je potvrđena i njegovom nezavisnom sintezom iz dietilditiacetala **23**. Naime, reakcijom jedinjenja **23** sa *N*-bromsukcinimidom u apsolutnom metanolu⁹⁶ dobijen je proizvod **27** (Šema 3.21) u prinosu od 69%. NMR podaci ovako dobijenog jedinjenja **27** bili su identični sa odgovarajućim podacima za proizvod dobijen iz 4-*O*-mezil derivata **26**.

S obzirom da neki nukleozidi sa atomom sumpora u šećernom prstenu takođe pokazuju antivirusnu aktivnost^{102,103}, 2,5-tioanhidro derivati tipa **22**, **23**, **26**, i **27** predstavljaju potencijalne intermedijere u sintezi *C*-nukleozida sa atomima sumpora u šećernom segmentu.

4. E K S P E R I M E N T A L N I D E O

Opšte metode - Tačke topljenja su određene na aparatu po Kofleru. NMR Spektri su snimljeni na instrumentu Bruker AC 250 E, a hemijska pomeranja (δ -skala) su izražena u *ppm* vrednostima, u odnosu na tetrametilsilan kao interni standard. Vrednosti optičke rotacije su izmerene na polarimetru Perkin-Elmer 141 i Polamat A (Carl-Zeiss, Jena). Reakcije su praćene tankoslojnom hromatografijom na sloju silika-gela G i na aluminijumskim folijama Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck). Za hromatografiju na koloni korišćen je Kieselgel 60 (0.04-0.063 mm; Merck) i ICN Silica 32-63. Ekstrakti su sušeni anhidrovanim Na₂SO₄ i koncentrovani na rotacionom vakuum uparivaču.

4.1. 1,2:3,5-Di-O-cikloheksiliden- α -D-ksilofuranoza (1)

D-ksiloza (20 g; 133,33 mmol), cikloheksanon (200 ml) i koncentrovana sumporna kiselina (1 ml) mešani su na sobnoj temperaturi 24 sata. Reakciona smeša je neutralisana čvrstim natrijum-karbonatom, talog je odvojen ceđenjem, a filtrat koncentrovan u vakuumu. Sirovi reakcioni proizvod, tamno narandžast sirup, kristališe iz 80% etanola u obliku svetlo žutih kristala (35g, 85%). Re-kristalizacijom iz *n*-heksana dobijeno je 30.7 g (74%) belih kristala.

t.t. 102-104°C lit.⁷⁷101-103°C
[α]_D +8.14° (c=1.11; CHCl₃)

4.2. 1,2-O-Cikloheksiliden- α -D-ksilofuranoza (2)

Jedinjenje **1** (10 g; 32.22 mmol) i sirćetna kiselina (30% (w/w); 150 ml) mešani su na 80°C 30 minuta. Nakon hlađenja reakciona smeša je neutralisana čvrstim natrijum-bikarbonatom, talog je odvojen ceđenjem, a filtrat ekstrahovan etil-acetatom (3x70 ml), osušen i koncentrovan u vakuumu. Dobijen je žuti sirup (7.4 g) koji kristališe iz smeše benzen - *n*-heksan u obliku belih kristala (6.3 g; 85%).

t.t. 86-87°C lit.⁷⁷87-88°C
[α]_D +7.46° (c=0.84; CHCl₃)

4.3. 5-*O*-Benzoil-1,2-*O*-cikloheksiliden- α -*D*-ksilofuranoza (3)

U ohlađen rastvor (-10°C) jedinjenja **2** (1.0 g; 4.35 mmol) u metilen-hloridu (12 ml) dodati su piridin (0.7 ml) i rastvor benzoil-hlorida (0.55 ml; 4.7 mmol) u metilen-hloridu (3 ml). Reakciona smeša je ostavljena na -10°C 48 sati, a zatim je izlivena u smešu leda i 5M HCl (pH 2) i ekstahovana etil-acetatom (3x20 ml). Ekstakt je ispran zasićenim rastvorima natrijum-bikarbonata i natrijum-hlorida, osušen i koncentrovan u vakuumu. Sirov proizvod je prečišćen hromatografijom na stubu silika-gela (cikloheksan-EtOAc 5:1), nakon čega je dobijeno čisto jedinjenje **3** (1.3 g; 89.5 %) u obliku bezbojnog sirupa.

$$[\alpha]_D + 38.52^\circ \quad (c = 1.15, \text{CHCl}_3)$$

¹H NMR spektar (CDCl₃): δ 1.30-1.80 (m, 10 H, cikloheksilidenski prsten); 3.10 (bs, 1 H, OH); 4.30-4.40 (m, 2 H, H-5_{a,b}); 4.65 (dd, 1 H, H-4); 4.85 (d, 1 H, H-2); 5.06 (m, 1 H, H-3); 6.10 (d, 1 H; H-1); 7.40-8.10 (m, 5 H, Bz).

¹³C NMR spektar (CDCl₃): δ 23.32, 23.85, 24.62, 24.80, 35.60 i 36.40 (CH₂ iz cikloheksilidenskog prstena); 63.60, (C-5); 76.44(C-2); 78.80 (C-3); 82.50 (C-4); i 104.5 (C-1); 114.0 (qC iz cikloheksilidenskog prstena); 128.30, 129.60, 133.10 i 153.52 (C-atomi iz Bz); 166.9 (C=O).

4.4. 5-*O*-Benzoil-1,2-*O*-cikloheksiliden-3-*O*-*p*-toluensulfonil- α -*D*-ksilofuranoza (4)

A: U rastvor jedinjenja **3** (1.3 g; 3.4 mmol) u anhidrovanom piridinu (10 ml) dodat je *p*-toluensulfonil-hlorid (0.71 g; 3.74 mmol) i smeša je mešana na sobnoj temperaturi 72 sata. Reakciona smeša je izlivena u led (50 ml), pH je podešen na 2 5M HCl i zatim ekstahovana etil-acetatom (3x20 ml). Organska faza je isprana zasićenim rastvorima natrijum-bikarbonata i natrijum-hlorida, osušena i koncentrovana u vakuumu. Nakon kristalizacije iz etanola dobijeno je jedinjenje **4** (1.27 g; 77%) u obliku belih kristala.

B: U ohlađen rastvor (-10°C) jedinjenja **2** (1.04 g; 4.52 mmol) u anhidrovanom piridinu (10 ml) ukapan je benzoil-hlorid (0.58 ml; 5 mmol). Reakciona smeša je ostavljena na -10°C 48 sati, a potom je dodat *p*-toluensulfonil-hlorid (2.58 g; 13.55 mmol) i smeša je mešana na sobnoj temperaturi 72 sata. Reakciona smeša je izlivena u led (50 ml), pH vrednost podešena na 2.5M HCl i ekstahovana hloroformom (3x20 ml). Spojeni ekstrakt je ispran zasićenim rastvorima natrijum-bikarbonata i natrijum-hlorida, osušen i koncentrovan u vakuumu. Kristalizacijom iz etanola dobijeno je jedinjenje **4** (1.46 g; 67%) u obliku belih kristala.

t.t. 104-106°C

$[\alpha]_D -65.22^\circ$ (c=1.2; CHCl₃)

Anal. za C₂₅H₂₈O₈S: nađeno C 61.89; H 6.34, S 6.79 izračunato C 61.57, H 5.73, S 6.56

¹H NMR spektar (CDCl₃): δ 1.28-1.84 (m, 10 H, cikloheksilidenski prsten); 2.26 (s, 3 H, CH₃C₆H₄SO₂); 4.27 (dd, 1 H, J_{5a,5b}=12.3, J_{4,5a}=6.7 Hz H-5a); 4.41 (dd, 1 H, J_{4,5b}=6 Hz, H-5b); 4.55 (ddd, 1 H, J_{3,4}=2.9 Hz, H-4); 4.82 (d, 1 H, J_{1,2}=3.7, J_{2,3}≈0 Hz, H-2); 4.96 (m, 1 H, H-3); 6.0 (d, 1 H; H-1); 7.12-8.16 (m, 9 H, Bz i Ts).

¹³C NMR spektar (CDCl₃): δ 21.53 (CH₃C₆H₄SO₂); 23.44, 23.78, 24.75, 24.75, 35.63 i 36.22 (CH₂ iz cikloheksilidenskog prstena); 60.95, (C-5); 76.44, 81.59 i 82.83 (C-2, C-3 i C-4); 104.42 (C-1); 113.38 (qC iz cikloheksilidenskog prstena); 127.78, 128.3, 129.39, 129.71, 130.02, 132.58, 133.17 i 145.52 (C-atomi iz Bz i Ts); 163.9 (C=O).

4.5. 3-Azido-5-O-benzoil-1,2-O-cikloheksiliden-3-deoksi-α-D-ribofuranoza (5) i 5-O-benzoil-1,2-O-cikloheksiliden-3-deoksi-α-eritro-pent-3-enofuranoza (6)

Jedinjenja **4** (1.7 g; 3.48 mmol) rastvoreno je u HMPA (15 ml) i rastvor zagrejan na 120°C, a zatim je dodat natrijum-azid (1.8 g; 27.5 mmol) i reakciona smeša je mešana na ovoj temperaturi 24 sata. Reakcioni proizvod je izlivena u led (50 ml) i ekstrahovan smešom benzen-petroleter (1:1, 3x20 ml). Spojeni ekstrakt je ispran zasićenim rastvorom natrijum-hlorida, osušen i koncentrovan u vakuumu. Sirovi reakcioni proizvod je prečišćen hromatografijom na stubu silika-gela (petroleter-aceton 6:1) pri čemu su dobijena dva proizvoda. Manje polaran proizvod, olefin **6** (Rf=0.52) je dobijen u obliku bezbojnog sirupa (0.17 g; 14.3%). Polarniji proizvod, azido derivat **5** (Rf=0.33), je nakon kristalizacije iz etanola, dobijen u obliku svetlo bež kristala (0.54 g; 43%).

Jedinjenje **5**:

t.t. 82-83°C;

$[\alpha]_D +108.6^\circ$ (c=1.24; CHCl₃)

¹H NMR spektar (CDCl₃): δ 1.30-1.90 (m, 10 H, cikloheksilidenski prsten); 3.37 (dd, 1 H, J_{2,3}=4.9, J_{3,4}=8.5 Hz, H-3); 4.41 (ddd, 1 H, J_{3,4}=4,6, J_{4,5b}=

2.4 Hz, H-4); 4.47 (dd, 1 H, $J_{5a,5b}=11.6$ Hz, H-5a); 4.68 (dd, 1 H, H-5b); 4.78 (dd, 1H, $J_{1,2}=3.7$ Hz, H-2); 5.87 (d, 1 H, H-1); 7.4-8.1 (m, 5 H, Bz).

^{13}C NMR spektar (CDCl_3): δ 23.51, 23.78, 24.76, 35.90 i 35.94 (CH_2 iz cikloheksilidenskog prstena); 61.09, (C-3); 62.87 (C-5); 75.44 (C-4); 79.61 (C-2); 103.91 (C-1); 114.05 (qC iz cikloheksilidenskog prstena); 128.36, 129.70, 133.20 i 155.85 (C-atomi iz Bz); 166.05 (C=O).

Jedinjenje **6**:

$[\alpha]_{\text{D}} +9.2^\circ$ ($c=2.34$; CHCl_3)

^1H NMR spektar (CDCl_3): δ 1.30-1.80 (m, 10 H, cikloheksilidenski prsten); 4.85 (m, 2 H, H-5a,b); 5.25-5.35 (m 2 H, H-1, H-2); 6.12 (d, $J_{2,3}=4.9$ Hz, H-3); 7.4-8.2 (m, 5 H, Bz).

^{13}C NMR spektar (CDCl_3): δ 23.95, 23.99, 24.88, 37.12 i 37.64 (CH_2 iz cikloheksilidenskog prstena); 59.06, (C-5); 82.84 (C-2); 101.18 (C-1); 106.16 (C-3); 113.25 (qC iz cikloheksilidenskog prstena); 128.36, 129.50 i 133.20 (C-atomi iz Bz); 156.23 (C-4); 165.70 (C=O).

4.6. 1,2-Di-*O*-acetil-3-azido-5-*O*-benzoil-3-deoksi- α,β -D-ribofuranoza (**7**)

A: U rastvor jedinjenja **5** (0.4 g; 1.1 mmol) u anhidrovanom metilen-hloridu (10 ml) dodata je smeša glacijalne sirćetne kiseline-anhidrida sirćetne kiseline-sumporne kiseline (10:1:0.5; 15 ml). Reakciona smeša je mešana na sobnoj temperaturi 24 sata, zatim izlivena u led (100 ml) i ekstrahovana metilen-hloridom (3x20 ml). Ekstrakt je ispran zasićenim rastvorima natrijum-bikarbonata i natrijum-hlorida, osušen i koncentrovan u vakuumu. Nakon prečišćavanja na stubu silika-gela (petroletar-aceton 6:1) dobijen je proizvod **7** (0.36 g; 90%) u obliku sirupa kao smeša α/β anomera.

B: Jedinjenje **8** (0.15 g; 0.305 mmol) je rastvoreno u DMF (5 ml) i rastvor zagrejan na 120°C , a zatim je dodat natrijum-azid (0.16 g; 2.4 mmol). Reakciona smeša je mešana na ovoj temperaturi 48 sati, a zatim izlivena u led (20 ml) i ekstrahovana smešom EtOAc-*n*-butanol (1.2:0.8; 3 x 10 ml). Organska faza je isprana zasićenim rastvorom natrijum-hlorida, osušena i koncentrovana u vakuumu. Ostatak nakon koncentrovanja je prečišćen hromatografijom na stubu silika-gela (petroletar-aceton, 6:1) pri čemu je dobijen proizvod **7** (0.039 g; 36%).

^1H NMR spektar (CDCl_3): δ 1.94 i 2.22 (2s, 6 H, $2\times\text{CH}_3\text{CO}$); 4.19 (dd, 1H, $J_{2,3}=7.32$, $J_{3,4}=3.66$ Hz, H-3 α), 4.24 (dd, 1 H, $J_{2,3}=4.58$, $J_{3,4}=8.24$ Hz, H-3 β); 4.39 (m, 1 H, H-4 β); 4.45 (dd, 1 H, $J_{5a,5b}=12.2$ Hz, H-5a β); 4.69 (dd, 1H, $J_{4,5b}=3.36$

Hz, H-5 β); 5.31 (dd, 1H, $J_{1,2}$ =4.58 Hz, H-2 α); 5.39 (d, $J_{1,2}$ =0 Hz, H-2 β); 6.17 (s, 1H, H-1 β); 6.48 (d, 1 H, H-1 α); 7.4-8.13 (m, 5 H, Bz).

^{13}C NMR spektar (CDCl_3): δ 20.44 i 20.68 ($2\times\text{CH}_3\text{CO}$); 58.77 (C-3 α) 59.97 (C-3); 63.0 (C-5); 63.71 (C-5 α); 71.92 (C-4 α) 75.66 (C-4); 79.77 (C-2); 81.10 (C-2 α); 93.78 (C-1 α) 98.03 (C-1); 128.4, 129.58, 129.64 i 133.35 (C-atomi iz Bz); 165.87 (C=O); 168.69 i 169.46 ($2\times\text{CH}_3\text{CO}$).

4.7. 1,2-Di-O-acetil-5-O-benzoil-3-O-p-toluensulfonil- α,β - -D-ksilofuranoza (8)

Rastvoru jedinjenja 4 (0.5 g; 1.025 mmol) u anhidrovanom metilen-hloridu (10 ml) dodata je smeša glacijalne sirćetne kiseline-anhidrida sirćetne kiseline-sumporne kiseline (10:1:00.5; 15 ml) i reakciona smeša mešana na sobnoj temperaturi 24 sata. Smeša je izlivena u led (100 ml) i ekstrahovana metilen-hloridom (3x20 ml). Spojeni ekstrakt je ispran zasićenim rastvorima natrijum-bikarbonata i natrijum-hlorida, osušen i koncentrovan u vakuumu. Sirovi reakcioni proizvod je prečišćen hromatografijom na stubu silika-gela (toluen-aceton 8:1) pri čemu je dobijeno jedinjenje 8 (0.35 g; 69.5%) kao smeša α/β anomera.

^1H NMR spektar (CDCl_3): δ 2.02 i 2.09 (2s, 6 H, $2\times\text{CH}_3\text{CO}$); 2.44 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$); 4.47 (m, 2 H, H-5 a,b); 4.71 (dd, 1 H, H-4); 5.10 (dd, 1 H, H-2); 5.36 (m, 1 H, H-3); 6.09 (s, 1 H, H-1 β); 6.41(d, 1 H, H-1 α); 7.25-8.10 (m, 9 H, Bz i Ts).

^{13}C NMR spektar (CDCl_3): δ 20.47 i 20.82 ($2\times\text{CH}_3\text{CO}$); 21.64 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$); 62.14 (C-5); 75.40 (C-2); 79.42 (C-4); 92.69 (C-3); 98.55 (C-1); 127.91, 128.35, 128.40, 129.45, 129.71, 129.77, 129.99, 132.73 i 133.21 (C-atomi iz Bz i Ts); 165.88 (C=O); 169.01 i 169.46 ($2\times\text{CH}_3\text{CO}$).

4.8. 2'-O-Acetil-3'-azido-5'-O-benzoil-3'-deoksi- β -D-timidin (9)

A: U rastvor jedinjenja 7 (0.25 g; 0.69 mmol) i timina (0.11 g; 0.9 mmol) u acetonitilu (5 ml) sukcesivno su dodati rastvori HMDS (0.7 ml; 0.79 mmol), TCS (0.7 ml; 0.86 mmol) i TFS (0.7 ml; 0.86 mmol) u acetonitrilu i smeša je mešana na sobnoj temperaturi 1 sat, a zatim na 80°C 2 sata. U ohlađenu reakcionu smešu dodati su acetonitril (5 ml) i metilen-hlorid (7 ml), pa je reakciona smeša izlivena u zasićen rastvor natrijum-bikarbonata (20 ml), mešana 10 minuta, a zatim je odvojena organska faza (metilen-hloridni rastvor). Vodena faza

je ekstrahovana metilen-hloridom (3x10 ml), metilen-hloridni ekstrakt je ispran zasićenim rastvorom natrijum-hlorida, osušen i koncentrovan u vakuumu. Prečišćavanjem sirovog proizvoda hromatografijom na stubu silika-gela (petroletar-aceton 1.5:1) dobijen je proizvod **9** (0.23 g; 73%) u obliku svetlo žutog sirupa.

B: Smeša timina (0.042 g; 0.33 mmol), HMDS (0.3 ml; 1.42 mmol) i amonijum-sulfata (1.4 mg) zagrevana je na temperaturi kjućanja 2 sata. Nakon hlađenja na sobnu temperaturu smeša je koncentrovana u vakuumu do konzistencije sirupa. Ostatku u balonu dodat je rastvor jedinjenja **7** (0.1 g; 0.275 mmol) u metilen-hloridu (2 ml), a zatim je pažljivo ukapan 1.8M rastvor EtAlCl₂ u toluenu (0.2 ml; 0.36 mmol) i smeša je mešana na sobnoj temperaturi 2 sata. Reakciona smeša je izlivena u zasićen rastvor natrijum-bikarbonata (10 ml) i mešana 10 minuta, a zatim ekstrahovana metilen-hloridom (3x10 ml). Organska faza je isprana zasićenim rastvorom natrijum-hlorida, osušena i koncentrovana u vakuumu. Sirovi proizvod je prečišćen na stubu silika-gela (petroletar-aceton 1.5:1), pri čemu je dobijen nukleozid **9** (0.085 g; 69%) u obliku svetlo žutog sirupa.

$$[\alpha]_D + 47.2^\circ \quad (c = 0.98 \text{ CHCl}_3)$$

¹H NMR spektar (CDCl₃): δ 1.67 (d, 3 H, J_{Me,6}=1.1 Hz, 5-CH₃ iz timina); 2.18 (s, 3 H, CH₃CO); 4.26 (m, 1 H, J_{4',5a'}=3.8, J_{4',5b'}=2.9 Hz, H-4'); 4.50 (t, 1 H, J_{2',3'}=6.21, J_{3',4'}=5 Hz, H-3'); 4.52 (dd, 1 H, J_{5a',5b'}=12.4 Hz, H-5a'); 4.73 (dd, 1H, H-5b'); 5.56 (dd, 1 H, J_{1',2'}=4.2 Hz, H-2'); 5.85 (d, 1 H, H-1'); 7.04 (q, 1H, H-6); 7.44-8.13 (m, 5 H, CH iz Ar); 9.74 (bs, 1 H, NH).

¹³C NMR spektar (CDCl₃): δ 12.10 (CH₃ iz timina); 20.38 (CH₃CO); 60.06 (C-3'); 63.26 (C-5'); 74.89 (C-2'); 79.65 (C-4'); 89.41 (C-1'); 111.72 (Cq-5); 128.64, 129.07, 129.57 i 133.58 (CH iz Ar); 135.91 (C-6); 150.15 (C₂=O); 163.77 (C₄=O); 165.94 (C=O iz Bz); 169.97 (CH₃CO).

4.9. 3'-Azido-5'-O-benzoil-3'-deoksi-β-D-timidin (10)

U rastvor jedinjenja **9** (0.1 g; 0.23 mmol) u tetrahidrofuranu (3 ml) dodat je zasićen rastvor kalijum-karbonata u apsolutnom metanolu (1 ml) i smeša mešana na sobnoj temperaturi 1 sat. Reakciona smeša je neutralisana 0.1M hlorovodoničnom kiselinom i ekstrahovana metilen-hloridom (3x5 ml). Ekstrakt je isprani zasićenim rastvorima natrijum-bikarbonata i natrijum-hlorida, osušen i koncentrovan u vakuumu. Sirovi reakcioni proizvod je prečišćen hromatografijom na stubu silika-gela (petroletar-aceton 1:1) nakon čega je dobijen nukleozid **10** (0.063 g; 70%) u obliku svetlo žutog sirupa.

$$[\alpha]_D + 31.6^\circ \quad (c = 0.91 \text{ CHCl}_3)$$

^1H NMR spektar (CDCl_3): δ 1.51 (d, 3 H, $J_{\text{Me},6}=1.2$ Hz, 5- CH_3 iz timina); 4.17 (d, 1 H, $J_{2',3'}=6.1$, $J_{3',4'}=5.4$ Hz, H-3'); 4.51 (dd, 1H, $J_{4',5a'}=3.66$, $J_{4',5b'}=2.44$ Hz, H-4'); 4.60 (d, 1 H, $J_{5a',5b'}=12.51$ Hz, H-5a'); 4.66 (dd, 1 H, $J_{1',2'}=3.66$ Hz, H-2'); 4.77 (d, 1 H, H-5b'); 5.32 (bs, 1H, OH); 5.89 (d, 1 H, H-1'); 7.27 (q, 1H, H-6); 7.50-8.13 (m, 5 H, CH iz Ar); 10.73 (bs, 1 H, NH).

4.10. 3'-Azido-3'-deoksi- β -D-timidin (11)

Rastvoru jedinjenja **9** (0.1 g; 0.23 mmol) u apsolutnom metanolu (2 ml) dodat je 1M metanolni rastvor natrijum-metoksida (0.05 ml) i smeša mešana na sobnoj temperaturi 16 sati. Zatim je reakciona smeša neutralisana sirćetnom kiselinom i koncentrovana u vakuumu. Ostatak je ekstrahovan metilen-hloridom (3x5 ml), a spojen ekstrakt je ispran zasićenim rastvorom natrijum-hlorida i osušen. Koncentrovanjem u vakuumu dobijen je hromatografski homogen proizvod **11** (0.05 g; 76%) u obliku bezbojnog sirupa.

$$[\alpha]_D + 15.8^\circ \quad (c = 0.83 \text{ CHCl}_3)$$

^1H NMR spektar (CDCl_3): δ 1.51 (d, 3 H, $J_{\text{Me},6}=1.1$ Hz, 5- CH_3 iz timina); 3.25 (bs, 1H, OH); 3.81 (dd, 1H, $J_{4',5a'}=2.7$, $J_{5a',5b'}=12.21$ Hz, H-5a'); 3.90 (dd, 1H, H-5b'); 4.06 (dd, 1H, H-4'); 4.21 (t, 1H, $J_{2',3'}=J_{3',4'}=5.5$ Hz, H-3'); 4.70 (t, 1H, H-2'); 5.35 (bs, 1H, OH); 5.91 (d, 1H, H-1'); 7.86 (q, 1H, H-6); 10.37 (bs, 1H, NH).

^{13}C NMR spektar (CDCl_3): δ 12.53 (CH_3 iz timina); 62.03 (C-3'); 62.10 (C-5'); 75.81 (C-2'); 83.24 (C-4'); 90.09 (C-1'); 110.78 (Cq-5); 137.37 (C-6); 151.79 ($\text{C}_2=\text{O}$); 164.69 ($\text{C}_4=\text{O}$).

4.11. 3'-Azido-5'-*O*-benzoil-3'-deoksi-2'-*O*-metansulfonil- β -D-timidin (12)

Nukleozid **10** (0.05 g; 0.13 mmol) je rastvoren u anhidrovanom piridinu (0.5 ml), rastvor ohlađen na -10°C , a zatim je ukapan rastvor metansulfonil-hlorida (0.03 g; 0.28 mmol) u apsolutnom metilen-hloridu (2ml). Reakciona smeša je mešana na sobnoj temperaturi 16 sati, izlivena u led (10 ml), a zatim je pH podešen na 2 sa 5M HCl. Reakcioni proizvod je ekstrahovan metilen-hloridom (3x5 ml), spojen ekstrakt ispran zasićenim rastvorima natrijum-bikarbonata i natrijum-hlorida, osušen i koncentrovan u vakuumu. Prečišćavanjem

sirovog proizvoda hromatografijom na stubu silika-gela (petroletar - aceton, 1.5:1) dobijen je proizvod **12** (0.08 g; 65%) u obliku svetlo-žutog sirupa.

^1H NMR spektar (CDCl_3): δ 1.67 (d, 3H, 5- CH_3 iz timina); 3.26 (s, 3H, CH_3SO_2); 4.35 (ddd, 1H, $J_{4',5'a}=3.65$, $J_{4',5'b}=2.65$ Hz, H-4'); 4.48 (dd, 1H, $J_{3',4'}=8.13$ Hz, H-3'); 4.57 (d, 1H, $J_{5a',5b'}=12.6$ Hz, H-5a'); 4.80 (dd, 1H, H-5b'); 5.50 (dd, 1H, $J_{1',2'}=2.32$, $J_{2',3'}=5.64$ Hz, H-2'); 5.79 (d, 1H, H-1'); 7.16 (q, 1H, H-6); 7.6-8.1 (m, 5H, Bz); 9.42 (bs, 1H, NH).

^{13}C NMR spektar (CDCl_3): δ 12.15 (CH_3 iz timina); 38.69 (CH_3SO_2); 59.29 (C-3'); 62.46 (C-5'); 76.49 (C-2); 80.07 (C-4'); 90.98 (C-1'); 111.81 (Cq-5); 128.72, 128.76, 129.0, 129.65, 130.85 i 132.41 (CH iz Ar); 135.86 (C-6); 150.22 (C₂=O); 163.54 (C₄=O); 165.92 (C=O, Bz).

4.12. 3,5-Di-*O*-acetyl-1,2-*O*-cyclohexylidene- α -D-xylofuranose (13)

U rastvor 1,2-*O*-cyclohexylidene- α -D-xylofuranose **1** (2.25 g; 9.76 mmol) u piridinu (10 ml) dodat je anhidrid sirćetne kiseline (10 ml) i smeša mešana na sobnoj temperaturi 16 sati. Reakciona smeša je izlivena u smešu leda i vode (100 ml), pa je pH podešen na 2 dodatkom 5M HCl. Nakon 3 sata smeša je ekstrahovana etilacetatom (3x20 ml), organski sloj je ispran zasićenim rastvorima natrijum-bikarbonata i natrijum-hlorida i osušen. Nakon koncentrovanja u vakuumu dobijeno je svetlo žuto ulje (3 g; 97,7%) za koje je hromatografijom na tankom sloju silika-gela u smeši cikloheksan-EtOAc (4:1) utvrđeno da sadrži samo jednu komponentu ($R_f=0,4$).

$[\alpha]_D^{+33.0^\circ}$ (c=1.5; CHCl_3)
(lit.⁸⁷ $[\alpha]_D^{+31.60}$ CH_3OH)

^1H NMR spektar (CDCl_3): δ 1.53(m, 10H, cikloheksilidenski prsten); 2.08 i 2.10 (2s, 6 H, 2 x CH_3CO); 4.18-4.28 (m, 2 H, H-5a,b); 4.52 (m, 2 H, H-2 i H-4); 5.27 (d, 1 H, H-3); 5.95 (d, 1 H, H-1).

4.13. Diethylthioacetal 4,5-di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy-2,3-di-*S*-ethyl-2,3-dithio-D-ribose (14)

U ohlađen rastvor (0°C) jedinjenja **13** (3.0 g; 10.46 mmol) u etantoliu (10 ml) dodata je hladna koncentrovana hlorovodonična kiselina (10 ml). Reakciona smeša je mešana na sobnoj temperaturi 16 sati, a zatim razblažena vodom (10 ml) i etil-acetatom (10 ml) i neutralisana čvrstim olovo-karbonatom.

Nastali talog je odvojen ceđenjem kroz sloj celita i ispran etil-acetatom. Filtrat je ispran zasićenim rastvorom natrijum-hlorida, osušen i koncentrovan u vakuumu. Sirovi reakcioni proizvod (3.7 g) je prečišćen hromatografijom na stubu silika-gela (heksan-etil-acetat 6:1) nakon čega je dobijen hromatografski homogen proizvod **3** (3.4 g, 84,2 %) u obliku svetlo žutog ulja.

$$[\alpha]_D +18.44^\circ \quad (c=1.14; \text{CHCl}_3)$$

^1H NMR spektar (CDCl_3): δ 1.25-1.35 (m, 12 H, 4 x SCH_2CH_3); 2.06 i 2.09 (2s, 6 H, 2 x CH_3CO); 2.60-2.90 (m, 8 H, 4 x SCH_2CH_3); 3.00 (t, 1 H, H-2); 3.55 (t, 1 H, H-3); 4.35-4.45 (dd, 1 H, H-5a); 4.45-4.50 (d, 1 H, H-4); 4.50-4.55 (d, 1 H, H-5b); 5.62 (m, 1 H, H-1).

^{13}C NMR spektar (CDCl_3): δ 14.27, 14.44, 14.55 i 14.77 (4 x SCH_2CH_3); 20.75 i 21.07 (2 x CH_3CO); 25.53, 26..23, 28.18 i 29.99 (4 x SCH_2CH_3); 50.30 (C-3); 56.33 (C-2); 57.30 (C-1); 63.57 (C-5); 73.35 (C-4); 169.55 i 170.54 (2x CH_3CO).

4.14. Dietilditioacetal 2,3-dideoksi-2,3-di-*S*-etil-2,3-ditio-D-riboze (**15**)

Rastvoru jedinjenja **14** (3.2 g, 74.65 mmol) u apsolutnom metanolu (25 ml) dodat je 1M metanolni rastvor natrijum-metoksida (6.5 ml) i reakciona smeša mešana na sobnoj temperaturi 16 sati. Nakon neutralizacije sirčetnom kiselinom, smeša je izlivena u zasićen rastvor natrijum-hlorida (100 ml) i ekstrahovana etil-acetatom (3x30 ml), spojeni ekstrakt je osušen i koncentrovan u vakuumu. Ostatak nakon koncentrovanja (2.6 g) je prečišćen hromatografijom na stubu silika-gela (heksan-etli-acetat 5:1) pri čemu je dobijeno jedinjenje **15** (2.3, 90.5%) u obliku bezbojnog sirupa.

$$[\alpha]_D +30.45^\circ \quad (c=1.02 \text{CHCl}_3)$$

^1H NMR spektar (CDCl_3): δ 1.19-1.30 (m, 12 H, 4 x SCH_2CH_3); 2.03 (bs, 1 H, OH); 2.56-2.89 (m, 8 H, 4 x SCH_2CH_3); 3.10 (dd, 1H, $J_{1,2}=5.3$, $J_{2,3}=7$ Hz, H-2); 3.29 (t, 1 H, $J_{3,4}=7.2$ Hz, H-3); 3.72 (dd, 1 H, $J_{5a5b}=11.4$, $J_{4,5a}=6.8$ Hz, H-5a); 3.78 (bs, 1 H, OH), 3.86 (dd, 1 H, $J_{4,5b}=3.2$ Hz, H -5b); 4.14 (dt,1 H, H-4); 4.58 (d, 1 H, H-1).

^{13}C NMR spektar (CDCl_3): δ 14.31, 14.60, 14.66 i 15.05 (4 x SCH_2CH_3); 25.88, 26..31, 28.32 i 30.08 (4 x SCH_2CH_3); 53.00 (C-3); 56.97 (C-2); 57.39 (C-1); 64.59 (C-5); 73.23 (C-4).

4.15. Dietilditioacetal 5-*O*-benzoil-2,3-dideoksi-2,3-di-*S*-etil-2,3-ditio-*D*-riboze (16)

U ohlađen rastvor (-10°C) jedinjenja **15** (2.5 g, 7.3 mmol) u piridinu (30 ml) dodat je benzoil-hlorid (0.95 ml, 8.8 mmol) i smeša ostavljena na -10°C 48 sati. Reakcioni proizvod je izliven u smešu leda i vode (100 ml), pH je podešen 5M HCl na 2, a zatim je ekstrahovan etil-acetatom (3x30 ml). Spojeni ekstrakt je isprani zasićenim rastvorima natrijum-bikarbonata i natrijum-hlorida, osušen i koncentrovan u vakuumu. Prečišćavanjem reakcione smeše hromatografijom na stubu silika-gela (cikloheksan-etil-acetat 6:1) dobijeno je čisto jedinjenje **16** (3.0 g, 91.9%) u obliku bezbojnog sirupa.

$$[\alpha]_D + 52.67^\circ \quad (c = 0.98 \text{ CHCl}_3)$$

¹H NMR spektar (CDCl₃): δ 1.10-1.33 (m, 12 H, 4 x SCH₂CH₃); 2.47-3.00 (m, 8 H, 4 x SCH₂CH₃); 3.10 (bs, 1 H, OH); 3.15 (t, 1 H, J_{1,2}=J_{2,3}=6.5 Hz, H-2); 3.50 (t, 1 H, J_{3,4}=7.3 Hz, H-3); 4.47 (m, 1 H, J_{4,5a}=5, J_{4,5b}=3 Hz, H-4); 4.53-4.67 (m, 3 H, H-1, H -5a,5b); 7.36-8.10 (m, 5 H, Ar).

¹³C NMR spektar (CDCl₃): δ 14.35, 14.59, 14.63 i 15.12 (4 x SCH₂CH₃); 25.72, 26.291, 28.41 i 30.20 (4 x SCH₂CH₃); 52.78 (C-3); 57.07 (C-2); 57.81 (C-1); 67.46 (C-5); 71.74 (C-4); 128.44, 129.54, 129.78, 129.84 i 133.22 (Ar); 166.89 (C=O).

4.16. Metil 5-*O*-benzoil-2,3-dideoksi-2,3-di-*S*-etil-2,3-ditio-β-*D*-ribofuranozid (17)

U ohlađen rastvor (0°C) jedinjenja **16** (2.5 g; 5.6 mmol) u apsolutnom metanolu (30 ml) dodat je *N*-brosukcinimid (2.5 g; 14 mmol) i reakciona smeša mešana na 0°C 10 minuta. Suspenzija je izlivena u ohlađen vodeni rastvor (100 ml) Na₂S₂O₃·5H₂O (2.5 g) i NaHCO₃ (3 g) i nakon 20 minuta ekstrahovana etil-acetatom (3x25 ml). Spojeni ekstrakt je ispran zasićenim rastvorom natrijum-hlorida, osušen i koncentrovan u vakuumu do konzistencije sirupa. Nakon prečišćavanja hromatografijom na stubu silika-gela (heksan-EtOAc 5:1) dobijeno je čisto jedinjenje **17** (1.8 g, 90%) u obliku bezbojnog sirupa.

¹H NMR spektar (CDCl₃): δ 1.29 (m, 6 H, 2 x SCH₂CH₃); 2.63 (m, 4 H, 2 x SCH₂CH₃); 3.31 (s, 3 H, OCH₃); 3.45 (d, 1 H, H-2); 3.78 (dd, 1 H, H-3); 4.28 (m, 1 H, H-4); 4.41 (dd, 1 H, H -5a); 4.65 (dd, 1 H, H-5b); 5.0 (s, 1 H, H-1); 7.32-8.16 (m, 5 H, Ar).

^{13}C NMR spektar (CDCl_3): δ 14.28 i 14.63 (2 x SCH_2CH_3); 26.20 i 26.77 (2 x SCH_2CH_3); 47.15 i 54.35 (C-2 i C-3); 64.58 (C-5); 82.03 (C-4); 108.72 (C-1); 128.20, 129.52 129.82 i 132.90 (Ar); 166.06 (C=O).

4.17. 1-*O*-Acetil-5-*O*-benzoil-2,3-dideoksi-2,3-di-*S*-etil-2,3-ditio- β -D-ribofuranoza (18)

N-Bromsukcinimid (2 g, 11.16 mmol) je dodat u porcijama u ohlađenu suspenziju (0°C) jedinjenja **16** (2 g, 4.47 mmol) i natrijum-acetata (6.1 g, 73 mmol) u smeši glacijalne sirćetne kiseline i acetonitrila (80 ml, 1:1). Reakciona smeša je mešana na 0°C 10 minuta, a zatim izlivena u ohlađen rastvor $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \times 5\text{H}_2\text{O}$ (10 g u 100 ml vode) i nakon 20 minuta ekstrahovana etil-acetatom (3x 50 ml). Organska faza je isprana zasićenim rastvorima natrijum-bikarbonata i natrijum-hlorida, osušena i koncentrovana u vakuumu do konzistencije sirupa. Nakon prečišćavanja hromatografijom na stubu silika-gela (petroletar-aceton 5:1) dobijeno je čisto jedinjenje **18** (1.5 g, 86%) u obliku bezbojnog sirupa.

$[\alpha]_D -25.2^\circ$ ($c=1.08$ CHCl_3)

^1H NMR spektar (CDCl_3): δ 1.24-1.35 (m, 6 H, 2 x SCH_2CH_3); 1.90 (s, 3H, CH_3CO); 2.60-2.81 (m, 4 H, 2 x SCH_2CH_3); 3.55 (d, 1 H, $J_{2,3}=6.3$ Hz, H-2); 3.74 (dd, 1 H, $J_{3,4}=10.8$ Hz, H-3); 4.34 (m, 1 H, $J_{4,5a}=4.3$, $J_{4,5b}=2.5$ Hz, H-4); 4.41 (dd, 1 H, $J_{5a,5b}=12.1$ Hz, H -5a); 4.74 (dd, 1 H, H-5b); 6.28 (s, 1H, H-1); 7.39-8.13 (m, 5 H, Ar).

^{13}C NMR spektar (CDCl_3): δ 14.40 i 14.60 (2 x SCH_2CH_3); 21.10 (CH_3CO); 26.00 i 26.90 (2 x SCH_2CH_3); 45.90 (C-3); 54.30 (C-2); 63.60 (C-5); 83.30 (C-4); 101.90 (C-1); 128.30, 129.60 i 133.10 (Ar); 129.80 (C_q iz Ar); 165.90 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}$); 169.70 (CH_3CO).

4.18. 5'-*O*-Benzoil-2',3'-dideoksi-2',3'-di-*S*-etil-2',3'-ditio- β -D-timidin (19)

Smeša timina (0.0393g; 0.312 mmol), HMDS (0.3 ml; 1.42 mmol) i amonijum-sulfata (1.3 mg) zagrevana je na temperaturi kjućanja u toku 2 sata, a nakon hlađenja na sobnu temperaturu koncentrovana u vakuumu. U ostatak nakon koncentrovanja dodat je rastvor jedinjenja **18** (0.1 g; 0.26 mmol) u metilen-hloridu (2 ml), a zatim je pažljivo ukapan 1.8M rastvor etilaluminijum-dihlorida (EtAlCl_2) u toluenu (0.2 ml; 0.36 mmol) i smeša mešana na sobnoj temperaturi 2 sata. Reakciona smeša je izlivena u zasićen rastvor natrijum-bikarbonata, mešana 10 minuta, a zatim ekstrahovana metilen-hloridom (3x5 ml).

Organska faza je isprana zasićenim rastvorom natrijum-hlorida, osušena i koncentrovana u vakuumu. Prečišćavanjem na stubu silika-gela (petroletar-aceton 1.5:1) dobijen je hromatografski homogen proizvod **19** (84 mg; 72%) u obliku svetlo žutih kristala.

t.t. 112°C, $[\alpha]_D + 82.33^\circ$ (c= 0.95 CH₃OH)

¹H NMR spektar (CDCl₃): δ 1.21-1.35 (2t, 6 H, 2 x SCH₂CH₃); 1.59 (d, 3H, J_{CH₃,6}=1.2 Hz, 5-CH₃ iz timina); 2.67 i 2.86 (2q, 4 H, 2 x SCH₂CH₃); 3.61 (dd, 1 H, J_{2',3'}=7.0, J_{3',4'}=10.2 Hz, H-3'); 3.80 (dd, 1 H, J_{1',2'}=2.4 Hz, H-2'); 4.42 (m, 1 H, J_{4',5a'}=3.8, J_{4',5b'}=2.1 Hz, H-4'); 4.59 (dd, 1 H, J_{5a',5b'}=12.8 Hz, H -5a'); 4.86 (dd, 1 H, H-5b'); 5.98 (d, 1 H, H-1'); 7.41 (q, 1 H, H-6); 7.43-8.08 (m, 5 H, CH iz Ar); 9.24 (bs, 1 H, NH).

¹³C NMR spektar (CDCl₃): δ 12.30 (CH₃ iz timina); 14.46 i 14.57 (2 x SCH₂CH₃); 26.09 i 26.87 (2 x SCH₂CH₃); 46.05 (C-3'); 54.11 (C-2'); 62.97 (C-5'); 83.29 (C-4'); 91.83 (C-1'); 110.67 (Cq-5); 128.74, 129.47 i 133.66 (CH iz Ar); 135.03 (C-6); 150.15 (C₂=O); 163.78 (C₄=O); 165.93 (C=O iz Bz)

4.19. 5'-O-Benzoil-2',3'-dideoksi-β-D-timidin (20)

U rastvor jedinjenja **19** (75 mg; 0.155 mmol) u etanolu (1 ml) dodata je etanolna suspenzija RaNi. Reakciona smeša je zagrevana uz mešanje na temperaturi ključanja 2 sata. Suspenzija je procedena kroz sloj celita, talog ispran vrelin etanolom (10 ml) i filtrat koncentrovan u vakuumu. Ostatak je ekstrahovan metilen-hloridom (3x10 ml), ispran zasićenim rastvorom natrijum-hlorida, osušen i koncentrovan u vakuumu do konzistencije sirupa. Sirovi proizvod je prečišćen hromatografijom na stubu silika-gela (petroletar-aceton 1.5:1) nakon čega je dobijeno čisto jedinjenje **20** (32 mg; 62%) u obliku bezbojnog sirupa.

$[\alpha]_D + 31.7^\circ$ (c= 0.86 CH₃OH)

¹H NMR spektar (CDCl₃): δ 1.71 (d, 3 H, J_{CH₃,6}=1.2 Hz, 5-CH₃ iz timina); 2.00-2.40 (m, 4 H, CH₂-3' i CH₂-2'); 4.34 (m, 1 H, J_{4',5a'}=4.6, J_{5b',4'}=2.7 Hz, H-4'); 4.53 (dd, 1 H, J_{5a',5b'}=11.9 Hz, H -5a'); 4.66 (dd, 1 H, J_{4',5b'}=2.7 Hz, H -5b'); 6.10 (dd, 1 H, J_{1',2'}=4.3 i 6.4 Hz, H-1'); 7.37 (q, 1 H, H-6); 7.4-8.1 (m, 5 H, Ar); 8.44 (bs, 1 H, NH).

¹³C NMR spektar (CDCl₃): δ 12.35 (CH₃ iz timina); 25.08 i 32.12 (C-3' i C-2'); 63.46 (C-5'); 81.21 (C-4'); 86.28 (C-1'); 110.55 (Cq-5); 128.60, 129.50 i 133.72 (CH iz Ar); 136.52 (C-6); 145.80 (C₂=O); 163.40 (C₄=O); 166.10 (C=O iz Bz).

4.20. 2',3'-dideoksi- β -D-timidin (21)

Rastvoru jedinjenja **20** (25 mg; 0.076 mmol) u apsolutnom metanolu (1 ml) dodat je 1M metanolni rastvor natrijum-metoksida (0.2 ml). Reakciona smeša je mešana na sobnoj temperaturi 16 sati, a zatim neutralisana sirćetnom kiselinom i koncentrovana u vakuumu. Ostatak je ekstrahovan metilen-hloridom (3x5 ml), ispran zasićenim rastvorom natrijum-hlorida, osušen i koncentrovan u vakuumu. Dobijen je hromatografski homogen proizvod **21** (14 mg; 82%) u obliku svetlo žutih kristala.

t.t. 147°C, (lit⁵⁹ 150-152°C, lit⁸⁴ 148-149°C)
[α]_D +26.4° (c=0.79 CH₃OH), lit⁵⁹ +18.3° (c 0.999 CH₃OH),
lit⁸⁴ 31.2° (c 0.1, CH₃OH)

¹H NMR spektar (CDCl₃): δ 1.92 (d, 3 H, C5-CH₃ iz timina, J_{CH₃,H-6}=1.2 Hz); 2.00 (m, 2 H, CH₂-3'); 2.13 (m, 2 H, CH₂-2'); 3.74 (dd, 1 H, J_{5a',5b'}=12.0, J_{4',5a'}=4.0 Hz, H -5a'); 4.00 (dd, 1 H, J_{4',5b'}=2.7 Hz, H -5b'); 4.20 (m, 1 H, H-4'); 6.10 (dd, 1 H, J_{1',2a'}=6.7, J_{1',2b'}=3.5 Hz, H-1'); 7.56 (q, 1 H, H-4); 9.24 (bs, 1 H, NH).

¹³C NMR spektar (CDCl₃): δ 12.51 (CH₃ iz timina); 25.08 i 32.12 (C-3' i C-2'); 63.46 (C-5'); 81.21 (C-4'); 86.28 (C-1'); 110.55 (Cq-5); 136.44 (C-6); 150.53 (C₂=O); 164.29 (C₄=O).

4.21. Dietilditioacetal 4-O-metansulfonil-3-deoksi-3-S-etil-3-tio-2,5-tioanhidro-L-liksoze (22)

U ohlađen rastvor (-10°C) jedinjenja **15** (2g; 5.8 mmol) u anhidrovanom piridinu (7 ml) ukapan je rastvor metansulfonil-hlorida (1.49 g; 13 mmol) u apsolutnom metilen-hloridu (30 ml). Reakciona smeša je mešana na -10°C 2 sata, zatim na sobnoj temperaturi 16 sati i izlivena u smešu leda i vode (200 ml). Dodatkom 5M HCl pH je podešen na 2 i smeša je ekstrahovana metilen-hloridom (3x50 ml). Ekstrakt je ispran zasićenim rastvorima natrijum-bikarbonata i natrijum-hlorida, osušen i koncentrovan u vakuumu. Prečišćavanjem sirovog proizvoda hromatografijom na stubu silika-gela (petroletar-EtOAc 6:1) dobijeno je jedinjenje **22** (1.45g; 66%) u obliku svetlo žutog sirupa.

[α]_D -147.7° (c=1.5 CHCl₃)

¹H NMR spektar (CDCl₃): δ 1.22-1.37 (m, 9 H, J=7.4 Hz, 3 x SCH₂CH₃); 2.61-2.82 (m, 6 H, 3 x SCH₂CH₃); 3.16 (s, 3 H, CH₃SO₂); 3.22 (t, 1 H, J_{4,5a}=2.3,

$J_{5a,5b}=12.6$ $J_{4,5b}=1.6$ Hz, H -5a,5b); 3.56 (dd, 1 H, $J_{2,3}=10.6$, $J_{3,4}=3.4$ Hz, H-3); 3.86 (dd, 1 H, $J_{1,2}=2.7$ Hz, H-2); 4.30 (d, 1 H, H-1); 5.39 (m, 1 H, H-4).

^{13}C NMR spektar (CDCl_3): δ 14.41, 14.76, i 15.17 (3 x SCH_2CH_3); 25.75, 26.04 i 26.95 (3 x SCH_2CH_3); 35.69 (C-5); 38.89 (CH_3SO_2); 53.20 (C-1); 53.82 (C-3); 55.93 (C-2); 84.60 (C-4).

4.22. Dietilditioacetal 4-*O*-acetil-3-deoksi-3-*S*-etil-3-tio-2,5-tioanhidro-*L*-liksoze (23)

Rastvor jedinjenja **22** (1 g; 2.7 mmol) i kalijum-acetata (1 g; 10.2 mmol) u anhidridu sirćetne kiseline (10 ml) zagrevan je na temperaturi ključanja u toku 2 sata. Reakciona smeša je koncentrovana u vakuumu, a ostatak je ekstrahovan metilen-hloridom (3x20 ml). Ekstrakt je ispran zasićenim rastvorima natrijum-bikarbonata i natrijum-hlorida, osušen i koncentrovan do konzistencije sirupa. Sirovi proizvod (0.7 g) je prečišćen hromatografijom na stubu silika-gela (petroletar-EtOAc 10:1) pri čemu je dobijeno čisto jedinjenje **23** (0.55 g; 60%) u obliku žutog sirupa.

$[\alpha]_D -30.7^\circ$ ($c=1.2$ CHCl_3)

^1H NMR spektar (CDCl_3): δ 1.22-1.43 (m, 9 H, 3 x SCH_2CH_3); 2.09 (s, 3H, CH_3CO); 2.56-2.81 (m, 6 H, 3 x SCH_2CH_3); 2.86 (dd, 1 H, $J_{4,5a}=5.5$, $J_{5a,5b}=11.3$ Hz, H-5a); 3.31 (dd, 1 H, $J_{4,5b}=5.7$ Hz, H-5b); 3.59 (dd, 1 H, $J_{1,2}=6.4$, $J_{2,3}=6.3$ Hz, H-2); 3.73 (dd, 1 H, $J_{3,4}=6.0$ Hz, H-3); 4.18 (d, 1 H, H-1); 5.27 (m, 1H, H-4).

^{13}C NMR spektar (CDCl_3): δ 14.43, 14.48, i 15.01 (3 x SCH_2CH_3); 21.06 (CH_3CO); 24.95, 25.32 i 25.68 (3 x SCH_2CH_3); 33.73 (C-5); 52.82 (C-3); 55.66 (C-2); 56.06 (C-1); 79.91 (C-4); 170.01 (CH_3CO).

4.23. Dimetilacetal 4,5-di-*O*-acetil-2,3-dideoksi-2,3-di-*S*-etil-2,3-ditio-*D*-riboze (24)

U ohlađen rastvor jedinjenja **14** (2 g; 4.7 mmol) u metanolu (15 ml) u porcijama dodat je *N*-bromsukcinimid (2.1 g; 11.6 mmol) i dobijena smeša mešana na 0°C 15 minuta. Proizvod reakcije je izliven u hladan vodeni rastvor (200 ml) NaHCO_3 (1 g) i $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (0.84 g) i nakon 20 minuta ekstrahovan etil-acetatom (3x30 ml). Spojeni ekstrakt je ispran zasićenim rastvorom natrijum-hlo-

rida, osušen i koncentrovan u vakuumu. Dobijen je hromatografski homogen proizvod **24** (1.27 g; 74.6%) u obliku bezbojnog sirupa.

$$[\alpha]_D -38.1^\circ \text{ (c=1.2 CHCl}_3\text{)}$$

^1H NMR spektar (CDCl_3): δ 1.25 (t, 6 H, 2 x SCH_2CH_3); 2.08 (2s, 6 H, CH_3CO); 2.71 (m, 4 H, 2 x SCH_2CH_3); 3.18 (m, 1 H, H-2); 3.30 (m, 1 H, H-3); 3.41 (2s, 6 H, 2 x OCH_3); 4.35 (m, 1 H, H-5a); 4.53 (d, 1 H, H-1); 4.63 (m, 1 H, H-5b); 5.20 (m, 1 H, H-4).

^{13}C NMR spektar (CDCl_3): δ 14.62 i 14.72 (2 x SCH_2CH_3); 20.80 i 21.11 (2 x CH_3CO); 27.76 i 28.23 (2 x SCH_2CH_3); 48.54 (C-3); 51.96 (C-2); 55.79 i 56.21 (2 x OCH_3); 63.32 (C-4); 108.12 (C-1); 169.52 i 170.56 (2 x CH_3CO).

4.24. Dimetilacetal 2,3-dideoksi-2,3-di-*S*-etil-2,3-ditio-*D*-riboze (**25**)

U rastvor jedinjenja **24** (1.27 g; 3.8 mmol) u apsolutnom metanolu (20 ml) dodat je 1M rastvor natrijum-metoksida u metanolu (6 ml) i smeša mešana na sobnoj temperaturi 16 sati. Reakcioni proizvod je neutralisan sirćetnom kiselinom i koncentrovan u vakuumu. Ostatak je ekstrahovan etil-acetatom (3x15 ml), a spojeni ekstrakt ispran zasićenim rastvorom natrijum-hlorida i osušen. Koncentrovanjem u vakuumu dobijen je sirovi proizvod (0.85 g; 89%) koji je prečišćen hromatografijom na stubu silika-gela (petroletar-EtOAc 1.5:1). Dobijeno je jedinjenje **25** (0.76 g; 79%) u obliku bezbojnog sirupa.

$$[\alpha]_D + 60.32^\circ \text{ (c= 1.1 CHCl}_3\text{)}$$

^1H NMR spektar (CDCl_3): δ 1.22 (t, 6 H, 2 x SCH_2CH_3); 2.57-2.73 (m, 4 H, 2 x SCH_2CH_3); 2.83 (bs, 1 H, OH); 3.02 (dd, 1 H, $J_{2,3}=2.8$, $J_{3,4}=9.2$ Hz, H-3); 3.24 (dd, 1 H, $J_{1,2}=6.4$ Hz, H-2); 3.45 i 3.48 (2s, 6 H, 2 x OCH_3); 3.67 (dd, 1 H, $J_{4,5a}=5.2$, $J_{5a,5b}=10.9$ Hz, H-5a); 3.78 (m, 2 H, H-4, OH); 3.89 (dd, 1 H, $J_{4,5b}=1.9$ Hz, H-5b); 4.55 (d, 1 H, H-5b); 5.20 (m, 1 H, H-1).

^{13}C NMR spektar (CDCl_3): δ 14.59 i 14.73 (2 x SCH_2CH_3); 27.59 i 28.39 (2 x SCH_2CH_3); 50.48 (C-3); 52.37 (C-2); 56.37 i 56.54 (2 x OCH_3); 64.46 (C-5); 73.53 (C-4); 108.42 (C-1).

4.25. Dimetilacetal 4-*O*-metansulfonil-3-deoksi-3-*S*-etil-3-tio- -2,5-tioanhidro-*L*-liksoza (26)

U ohlađen rastvor (-10°C) jedinjenja **25** (0.2 g; 0.79 mmol) u anhidrovanom piridinu (3 ml) postepeno je dodat rastvor metansulfonil-hlorida (0.2 g; 1.75 mmol) u apsolutnom metilen-hloridu (10 ml). Rastvor je mešan na -10°C 2 sata, a zatim na sobnoj temperaturi 16 sati. Reakcioni proizvod je izliven u smešu leda i vode (100 ml), pH je podešen na 2 dodatkom 5M HCl, a zatim je ekstrahovan metilen-hloridom (3x20 ml). Organska faza je isprana zasićenim rastvorima natrijum-bikarbonata i natrijum-hlorida, osušena i iskoncentrovana u vakuumu. Sirovi proizvod (0.22 g) je prečišćen hromatografijom na stubu silikagela (petroletar-EtOAc 5:1) pri čemu je dobijeno jedinjenje **26** (0.18g; 72%) u obliku svetlo žutog sirupa.

$$[\alpha]_D -144.5^\circ (c=1.6 \text{ CHCl}_3)$$

¹H NMR spektar (CDCl₃): δ 1.28 (t, 3 H, J=7.4 Hz, SCH₂CH₃); 2.61 (q, 2 H, SCH₂CH₃); 3.14 (s, 3 H, CH₃SO₂); 3.19 (d, 2H, J_{4,5}=3.7 Hz, H-5_a,5_b); 3.30 (dd, 1 H, J_{2,3}=8.8, J_{3,4}=3.7 Hz, H-3); 3.45 i 3.50 (2s, 6 H, 2xOCH₃); 3.61 (dd, 1 H, J_{1,2}=4.0 Hz, H-2); 4.52 (d, 1 H, H-1); 5.32 (dd, 1 H, H-4).

¹³C NMR spektar (CDCl₃): δ 14.80 (SCH₂CH₃); 26.82 (SCH₂CH₃); 34.54 (C-5); 38.74 (CH₃SO₂); 51.25 (C-3); 52.23 (C-2); 55.57 i 56.33 (2xOCH₃); 84.19 (C-4); 104.98 (C-1).

4.26. Dimetilacetal 4-*O*-acetil-3-deoksi-3-*S*-etil-3-tio-2,5- -tioanhidro-*L*-liksoze (27)

A: Rastvor jedinjenja **26** (0.18 g; 0.57 mmol) i natrijum-acetata (0.18 g; 2.25 mmol) u anhidridu sirćetne kiseline (5 ml) zagrevan je na temperaturi ključanja 2 sata. Reakciona smeša se izlivena u smešu leda i vode (50 ml), ekstrahovana metilen-hloridom (3x10 ml), a ekstrakt ispran zasićenim rastvorima natrijum-bikarbonata i natrijum-hlorida i osušen. Nakon koncentrovanja u vakuumu dobijen je sirovi proizvod (0.13 g) koji je prečišćen hromatografijom na stubu silika-gela (petroletar-EtOAc 8:1). Dobijeno je jedinjenje **27** (0.55 g; 60%) u obliku bezbojnog sirupa.

B: U ohlađen rastvor jedinjenja **23** (70 mg; 0.21 mmol) u apsolutnom metanolu (1 ml) dodat je *N*-bromsukcinimid (92 mg; 0.51 mmol) i smeša mešana na 0°C 10 minuta. Reakcioni proizvod je izliven u ohlađen vodeni rastvor (10 ml) Na₂S₂O₃·5H₂O (40 mg) i NaHCO₃ (45 mg), a nakon 20 minuta ekstrahovan etilacetatom (3x5 ml). Ekstrakt je isprani zasićenim rastvorom natrijum-hlorida, osušen i koncentrovan u vakuumu do konzistencije sirupa. Prečišćavanjem si-

rovog proizvoda na stubu silika-gela (petroletar-EtOAc 8:1) dobijeno je čisto jedinjenje **27** (42 mg; 72.3%).

$[\alpha]_D -25.9^\circ$ ($c=1.05$ CHCl_3)

^1H NMR spektar (CDCl_3): δ 1.09 (t, 3 H, SCH_2CH_3); 1.61 (s, 3 H, CH_3CO); 2.38-2.49 (m, 2 H, SCH_2CH_3); 2.68 (ddd, 1 H, $J_{3,5a}=1.3$, $J_{4,5a}=2.4$, $J_{5a,5b}=11.9$ Hz, H-5a); 3.11 i 3.17 (2s, 6 H, $2\times\text{OCH}_3$); 3.32 (dd, 1 H, $J_{4,5b}=4.3$ Hz, H-5b); 3.68 (m, 1 H, $J_{2,3}=2.3$, $J_{3,4}=2.4$ Hz, H-3); 3.74 (dd, 1 H, $J_{1,2}=8.0$ Hz, H-2); 4.56 (d, 1 H, H-1); 5.33 (m, 1 H, H-4).

^{13}C NMR spektar (CDCl_3): δ 14.84 (SCH_2CH_3); 20.57 (CH_3CO); 26.21 (SCH_2CH_3); 34.83 (C-5); 51.85 (OCH_3); 51.95 (C-3); 54.59 (OCH_3); 54.83 (C-2); 81.35 (C-4); 106.80 (C-1) 169.44 (CH_3CO).

5. ZAKLJUČAK

U prvom delu ovog rada ostvarena je sinteza 3'-azido-5'-*O*-benzoil-3'-deoksitimidina (**10**), 3'-azido-3'-deoksitimidina (**11**) i 3'-azido-5'-*O*-benzoil-3'-deoksi-2'-*O*-metansulfoniltimidina (**12**) iz kojih se prema literaturnim podacima, preko 2,2'-anhidro-3'-azido-2',3'-dideoksitimidina (**10a**), može dobiti AZT (*I*). U okviru ove sinteze razrađeni su postupci za dobijanje 1,2-di-*O*-acetil-3-azido-3-deoksi-β-D-ribofuranoze (**7**), koja kuplovanjem sa bazom prevashodno daje odgovarajući nukleozid sa β-konfiguracijom na anomernom centru.

U tom cilju prvo je kiselo-katalizovanom kondenzacijom D-ksiloze i cikloheksanona^{76,77} dobijena 1,2:3,5-di-*O*-cikloheksiliden-α-D-ksilofuranoza (**1**, Šema 3.1) u prinosu od 74%. Selektivnom hidrolizom (30% AcOH; 80°C, 30 min) uklonjena je 3,5-acetalna funkcionalna grupa, pri čemu nastaje 1,2-*O*-cikloheksiliden-α-D-ksilofuranoza (**2**, Šema 3.1) u prinosu od 85%. 1,2-*O*-Cikloheksilidenski derivat **2** je pogodan intermedijer za dalje transformacije u derivate sa *ribo*-konfiguracijom (**7**, Šema 3.4; **18**, Šema 3.11).

Esterifikacijom primarne hidroksilne grupe jedinjenja **2** benzoil-hloridom u smeši anhidrovanog metilen-hlorida i piridina (-20°C, 48 sati) dobijen je 5-*O*-benzoil derivat **3** (Šema 3.2) u prinosu od 89.5%. Reakcijom jedinjenja **3** i *p*-toluensulfonil-hlorida u piridinu (RT, 72 sata) dobijen je 5-*O*-benzoil-3-*O*-tozil derivat **4** (Šema 3.2) u prinosu od 77%.

3-*O*-Sulfoniloksi derivat **4** dobijen je i "one-pot" postupkom, koji uključuje najpre selektivno benzoilovanje 5-OH grupe (BzCl, Py; -20°C, 48 sati), a zatim tozilovanje (TsCl; RT, 72 sata) sekundarne hidroksilne grupe jedinjenja **2**. Prinos jedinjenja **4** ostvaren "one-pot" postupkom nije značajno niži (67%) u odnosu na postupak koji obuhvata dva koraka (69%) te se može smatrati pogodnijim za sintezu jedinjenja **4**.

S obzirom da supstitucija C-3 toziloksi grupe predstavlja pogodnu metodu za stereospecifično uvođenje azido funkcionalne grupe u molekul šećera⁷⁹, u sledećoj fazi sinteze, reakcijom jedinjenja **4** i natrijum-azida dobijen je 3-azido derivat **5** (Šema 3.3). Reakcija nukleofilne supstitucije 3-*O*-tozil grupe jedinje-

nja **4** ostvarena je pod različitim reakcionim uslovima, odnosno uz upotrebu različitih rastvarača (HMPA, DMSO, DMF) i različitih temperaturnih (100-160°C) i vremenskih intervala (12-48 sati). Utvrđeno je da je reakcijom tozil-estra **4** sa viškom natrijum-azida u HMPA (120°C, 24 sata) ostvaren najbolji prinos (43%) glavnog reakcionog proizvoda 3-azido derivata **5**.

Supstitucija C-3 toziloksi grupe u molekulu **4** praćena je, bez obzira na reakcione uslove, konkurentnom reakcijom eliminacije. Naime, pored polarnijeg azido derivata **5** ($R_f=0.33$) izolovan je i manje polaran proizvod ($R_f=0.52$), olefin **6** (Šema 3.3) u prinosu od 14.3%.

U sledećoj fazi sinteze ostvareno je hidrolitičko uklanjanje 1,2-*O*-cikloheksilidenske grupe jedinjenja **5** dejstvom smeše AcOH/Ac₂O/H₂SO₄ (10:1:0.5) u anhidrovanom metilen-hloridu (RT, 24 sata). Dobijena je smeša anomera 1,2-*O*-acetil derivata **7** (Šema 3.4) u prinosu od 90%.

Smeša α/β anomera **7** dobijena je i alternativnim sintetičkim pravcem (Šema 3.4). Acetolizom 3-*O*-tozil derivata **4** (AcOH/Ac₂O/H₂SO₄, 10:1: 0.5; RT, 24 sata) dobijena je smeša anomera 1,2-di-*O*-acetil-3-tozil derivata **8** u prinosu od 69%. Zatim je reakcijom jedinjenja **8** i viška natrijum-azida u DMF (120°C, 48 sati) ostvarena supstitucija C-3 toziloksi grupe azidnom grupom, pri čemu je dobijena smeša anomera **7** u prinosu od 36%. Pošto je sintetičkim pravcem **4**→**8**→**7** ostvaren niži prinos proizvoda **7** (25%; 39% iz sintetičkog pravca **4**→**5**→**7**) uz nepovoljniji odnos α/β anomera, smatra se da je sintetički pravac **4**→**5**→**7** prihvatljiviji za sintezu jedinjenja **7**.

Metodom po Vorbrüggenu⁸⁰⁻⁸² ostvarena je kondenzacija jedinjenja **7** i timina. Reakcija je izvedena u acetonitrilu u prisustvu HMDS, TCS i TFS na 80°C u toku dva sata, pri čemu je dobijen očekivani β -nukleozid **9** (Šema 3.5) u prinosu od 73%. Nukleozid **9** je alternativno dobijen, u prinosu od 69%, kuplovanjem jedinjenja **7** i prethodno siliranog timina u anhidrovanom metilen-hloridu (RT, 2 sata) u prisustvu EtAlCl₂ kao agensa za kuplovanje.

U sledećoj fazi sinteze izvršeno je uklanjanje acil grupa u molekulu **9**. Dejstvom zasićenog metanolnog rastvora kalijum-karbonata (RT, 1 sat) na jedinjenje **9** selektivno je uklonjena 2'-*O*-acetil grupa pri čemu je dobijen 5'-*O*-benzoil derivat nukleozida **10** (Šema 3.70 u prinosu od 70%. Totalno uklanjanje estarskih grupa u molekulu **9** ostvareno je dejstvom 1M metanolnog rastvora NaOMe (RT, 16 sati) pri čemu nastaje nukleozid **11** (Šema 3.7) u prinosu od 76%. Reakcijom jedinjenja **10** i metansulfonil-hlorida u anhidrovanom piridinu (0°C→RT, 16 sati) dobijen je 2'-*O*-mezil derivat **12** (Šema 3.7) u prinosu od 65%.

Nukleozidi **10**, **11** i **12** su pogodni intermedijeri za dalje hemijske modifikacije^{11,28,29,86} kako do AZT tako i do različitih 2'-halosupstituisanih derivata AZT.

U drugom delu ovog rada ostvarena je sinteza 2',3'-deoksitimidina. kao polazno jedinjenje za ovu sintezu poslužio je već pomenuti 1,2-*O*-cikloheksilidenski derivat ksiloze **2**. Acetilovanjem (Ac₂O, Py; RT, 16 sati) jedinjenja **2** dobijen je odgovarajući diacetat **13** (Šema 3.9) u prinosu od 98%.

Reakcijom jedinjenja **13** i etantiola u prisustvu koncentrovane hlorovodonične kiseline (0°C→RT, 16 sati) dobijen je dietilditioacetal **14** (Šema 3.9) u prinosu od 84%. Etantioliza *ksilo*-derivata **13** odvija se uz inverziju konfiguracije⁹¹ na C-3 i uz dvostruku inverziju (retenciju)⁹¹ konfiguracije na C-2, pri čemu nastaje jedinjenje **14** *ribo*-konfiguracije.

Deacetilovanjem jedinjenja **14** dejstvom NaOMe u apsolutnom metanolu (RT, 16 sati) dobijen je odgovarajući diol **15** (Šema 3.10) u prinosu od 90.5%. Selektivnim benzoilovanjem diola **15** ekvimolarnom količinom benzoilhlorida u anhidovanom piridinu(-10°C, 48 sati) dobijen je 5-*O*-benzoil derivat **16** (Šema 3.10) u skoro kvantitativnom prinosu (91.9%).

5-*O*-Benzoil derivat **16** sa slobodnom 4-OH predstavlja pogodan sintetički prekursor za dobijanje furanoznog derivata koji će reakcijom sa timinom dati β-anomer 2',3'-dideoksinukleozida. Oksidativnim uklanjanjem tioacetalnih grupa u prisustvu *N*-bromsukcinimida dobijeni su proizvodi **17** i **18** (Šema 3.11).

Reakcijom jedinjenja **16** i *N*-bromsukcinimida u apsolutnom metanolu⁹⁵ (0°C, 10 minuta) dobijen je metil β-furanozid **17** u prinosu od 90%. 1-*O*-Acetil derivat **18** dobijen je u prinosu od 86% reakcijom jedinjenja **16** i *N*-bromsukcinimida u smeši AcOH/MeCN u prisustvu natrijum-acetata (0°C, 10 minuta).

Reakcijom jedinjenja **18** i siliranog timina u prisustvu EtAlCl₂ u anhidovanom metilen-hloridu (RT, 2 sata) dobijen je 5'-*O*-benzoil-2',3'-dideoksi-2',3'-di-*S*-etil-2',3'-ditio-β-D-timidin (**19**, Šema 3.12) kao jedini stereoizomer u prinosu od 72%.

U završnoj fazi ovog dela istraživanja ostvarena je katalitička desulfurizacija jedinjenja **19** do dideoksi nukleozida **20**, koji je debenzoilovan u 2',3'-dideoksitimidin (**21**, Šema 3.14). Dejstvom RaNi na jedinjenje **19** u etanolu na temperaturi ključanja reakcione smeše u toku 2 sata dobijen 5'-zaštićeni nukleozid **20** u prinosu od 62%. 5'-*O*-Benzoil zaštitna grupa u jedinjenju **20** uklonjena je dejstvom 1M metanolnog rastvora NaOMe, pri čemu je dobijen 2',3'-dideoksitimidin u prinosu od 82%.

U cilju dobijanja nukleozida L-serije, u trećem delu ovog rada ispitana je mogućnost konverzije *D-ribo* derivata **15** u odgovarajući L-likso izomer. Naime, smatrano je da će reakcijom mezilovanja jedinjenja **15** nastati dimezilat **15a** (Šema 3.17) i da će se nukleofilna supstitucija primarne i sekundarne meziloksi grupe odvijati uz inverziju konfiguracije⁹⁸. Međutim, reakcijom jedinjenja **15** i metansulfonil-hlorida u smeši anhidrovanog piridina i metilen-hlorida (0°C→RT, 16 sati) neočekivano je dobijen 2,5-tioanhidro derivat **22** (Šema 3.16) u prinosu od 66%.

U sledećoj fazi ispitana je reaktivnost 4-metansulfoniloksi grupe prema acetatnom jonu kao nukleofilu. Reakcijom jedinjenja **22** i kalijum-acetata u ključalom anhidridu sirćetne kiseline (2 sata)¹⁰⁰ dobijen je 4-*O*-acetil derivat **23** (Šema 3.18) u prinosu od 60%.

Dalji tok istraživanja obuvata proučavanje hemijskog ponašanja, pod istim reakcionim uslovima, dimetilacetala **25**, koji je dobijen u dve sintetičke faze polazeći iz dietilditioacetala **14** (Šema 3.19). Oksidativno uklanjanje tio-acetalnih grupa ostvareno je reakcijom jedinjenja **14** i *N*-bromsukcinimida u apsolutnom metanolu⁹⁵ (0°C, 15 minuta). Pri tome je dobijen dimetilacetal **24** (Šema 3.19) u prinosu od 75%. Deacetilovanjem (1M NaOMe, MeOH; RT, 16 sati) jedinjenja **24** dobijen je odgovarajući diol **25** u prinosu od 89%.

Reakcijom dimetilacetal diola **25** i metansulfonil-hlorida u smeši anhidrovanog piridina i metilen-hlorida (0°C→RT, 16 sati) takođe nastaje cikličan proizvod, 2,5-tioanhidro derivat **22** (Šema 3.20) u prinosu od 72%. Slično 2,5-anhidro derivatu **22** i jedinjenje **26** lako reaguje sa natrijum-acetatom u ključalom anhidridu sirćetne kiseline (2 sata), pri čemu nastaje odgovarajući acetat **27** (Šema 3.21) u prinosu od 62%.

6. L I T E R A T U R A

1. M. MacCoss, M. J. Robins, *The Chemistry of Antitumour Agents*, (D. E. V. Wilman, Ed) Blackie, Glasgow and London, 261,1990; R. K. Robins, G. D. Kini, *The Chemistry of Antitumour Agents*, (D. E. V. Wilman, Ed) Blackie, Glasgow and London, 299, 1990.
2. H. Mitsuya, K. J. Weinhold, P. A. Furman, M. H. StClair, S. N. Lehrman, R.C. Gallo, D. Bolognesi, D. W. Barry, S Broder, *proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **82**, 7096, 1985.
3. C. K. Chu, V. S. Bhadti, B. Doboszewski, Z. P. Gu, Y. Kosugi, K. C. Pullaiah, P. Van Roey, *J. Org. Chem.*, **54**, 2217, 1989.
4. M. M. Mansuri, J. E. Starrett Jr., J. A. Wos, D. T. Tortolani, P. R. Brodfehrer, H.G. Howell, J. C. Martin, *J. Org. Chem.*, **54**, 4780, 1989.
5. L. Jie, A. Van Aerschot, J. Balzarini, G. Janssen, R. Busson, J. Hoogmartens, E. DeClercq, P. Hardewijn, *J. Med. Chem.*, **33**, 2481, 1990.
6. K. Murakami, T. Shirasaka, H. Yoshioka, E. Kojima, S. Aoki, H. Ford, J. S. Driscoll, J. A. Kelley, H. Mitsuya, *J. Med. Chem.*, **34**, 1606, 1991.
7. G. Gosselin, R. F.Schinazi, J. P. Sommadossi, C. Mathe, M. C. Bergogne, A. M. Aubertin, A. Kirn, J. L. Imbach, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **38**, 1292, 1994; R. F.Schinazi, G. Gosselin, A. Faray, B.E. Korba, D.C. Liotta, C. K. Chu, C. Mathe, J. L. Imbach, J. P. Sommadossi, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **38**, 2172, 1994; A. Faray, L. A. Agrofoglio, J. K. Wakefield, S. McPherson, C.D. Morrow, G. Gosselin, C. Mathe, J.L. Imbach, R.F. Schinazi, J. P. Sommadossi, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **38**, 2300, 1994.
8. M. J. Perez-Perez, J. Rozenski, P. Herdewijn, *Bioorg. Med. & Chem. Lett.*, **4**, 1199, 1994.
9. S. Becouarn, S.Czernecki, J.M. Valéry, *Nucleosides & Nucleotides*, **14**,1227, 1995.

10. J. Fiandor, S.Y. Tam, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 597, 1990.
11. C. K. Chu, B. Doboszewski, W. Schmidt, G. Ullas, *J. Org. Chem.*, **54**, 2767, 1989.
12. M. J. Robins, R. K. Robins, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 3585, 1964.
13. C. H. Snyder, *Chem. Ind. (London)*, 121, 1963; C. H. Snyder, A. R. Soto, *J. Org. Chem.*, **29**, 742, 1964.
14. J. R. Horwitz, J. Chua, M. A. Da Rooze, M. Noel, I. L. Klundt, *J. Org. Chem.*, **31**, 205, 1966.
15. J. R. Horwitz, J. Chua, I. L. Klundt, M. A. Da Rooze, M. Noel, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 1896, 1964.
16. J. R. McCarthy Jr., M. J. Robins, L. B. Townsend, R. K. Robins, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 1549, 1966.
17. J. P. H. Verheyden, J. G. Moffatt, *J. Org. Chem.*, **35**, 2868, 1970.
18. J. P. H. Verheyden, J. G. Moffatt, *J. Org. Chem.*, **35**, 2319, 1970.
19. J. P. H. Verheyden, J. G. Moffatt, *J. Org. Chem.*, **37**, 2289, 1972.
20. R. G. Weiss, E. I. Snyder, *J. Org. Chem.*, **35**, 1627, 1970.
21. D. Yu, M. d'Alarcao, *J. Org. Chem.*, **54**, 3240, 1989.
22. G. Stork, P. M. Sher, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 6756, 1983.
23. G. Stork, P. M. Sher, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 303, 1986.
24. K. K. Ogilvie, *Can. J. Chem.*, **51**, 3799, 1973.
25. D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1574, 1975.
26. F. Seela, W. Bourgeois, *Synthesis*, 938, 1988.
27. F. Seela, H. P. Muth, *Liebigs Ann. Chem.*, 227, 1990.
28. S. Becouarn, S. Czernecki, J. M. Valéry, *Nucleosides & Nucleotides*, **14**, 307, 1995.

29. S. Becouarn, S. Czernecki, J. M. Valéry, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 873, 1995.
30. E. J. Corey, R. A. E. Winter, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2677, 1963.
31. E. J. Corey, F. Carey, R. A. E. Winter, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 934, 1965.
32. B. Doboszewski, C. K. Chu, H. Van Halbeek, *J. Org. Chem.*, **53**, 2777, 1988.
33. C. K. Chu, G. V. Ullas, L. S. Jeong, S. K. Ahn, B. Doboszewski, Z. X. Lin, J. W. Beachd, R. F. Schinazi, *J. Med. Chem.*, **33**, 1553, 1990.
34. A. G. M. Barrett, D. H. R. Barton, R. Bielski, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 866, 1977.
35. A. G. M. Barrett, D. H. R. Barton, R. Bielski, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 2378, 1979.
36. T. Hayashi, T. Iwaoka, N. Takeda, E. Ohki, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 1786, 1978.
37. E. J. Corey, P. B. Hopkins, *Tetrahedron Lett.*, 1979, 1982.
38. M. J. Robins, R. A. Jones, R. Megel, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 8213, 1976.
39. M. J. Robins, R. A. Jones, R. Megel, *Can. J. Chem.*, **55**, 1251, 1977.
40. M. J. Robins, R. Megel, R. A. Jones, Y. Fouron, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 8204, 1976.
41. H. Shiragami, Y. Irie, H. Shirae, K. Yokozeki, N. Yasuda, *J. Org. Chem.*, **53**, 5170, 1988.
42. G. Crank, F. W. Eastwood, *Aust. J. Chem.*, **17**, 1392, 1964.
43. J. P.H. Verheyden, J. G. Moffatt, *J. Org. Chem.*, **37**, 2289, 1972.
44. A. F. Russell, S. Greenberg, J. G. Moffatt, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 4025, 1973.
45. T. C. Jain, I. D. Jenkins, A. F. Russell, J. P.H. Verheyden, J. G. Moffatt, *J. Org. Chem.*, **39**, 30, 1974.

46. B. Classon, P. J. Garegg, B. Samuelsson, *Acta Chem. Scand.*, B36, 251, 1983.
47. J. Engles, *Tetrahedron Lett.*, 21, 4339, 1980.
48. M. Taniguchi, K. Koga, S. Yamada, *Tetrahedron*, 30, 3547, 1974.
49. U. Ravid, R. M. Silverstein, L. R. Smith, *Tetrahedron*, 34, 1449, 1978.
50. V. Farina, D. A. Benigni, *Tetrahedron Lett.*, 29, 1239, 1988.
51. E. Diekmann, K. Friedrich, J. Lehmann, *Liebigs Ann. Chem.*, 1247, 1988.
52. I. Lundt, C. Pedersen, *Synthesis*, 1052, 1986.
53. M. Okabe, R. C. Sun, S. Y. K. Tam, L. J. Todaro, D. L. Coffen, *J. Org. Chem.*, 53, 4780, 1988.
54. V. Niedballa, H. Vorbrüggen, *J. Org. Chem.*, 39, 25, 1974.
55. F. Seela, H. Rosemeyer, S. Fischer, *Helv. Chim. Acta*, 73, 1602, 1990.
56. F. Seela, H. Rosemeyer, R. Gumbiowski, K. Mersmann, H. P. Muth, A. Röling, *Nucleosides & Nucleotides*, 10, 409, 1991.
57. F. Seela, K. Mersmann, *Helv. Chim. Acta*, 75, 1885, 1992.
58. F. Seela, K. Mersmann, *Helv. Chim. Acta*, 76, 2184, 1993.
59. C. K. Chu, J. Ramesh Babu, J. Warren Beach, S. K. Ahn, H. Huang, L. S. Jeong, S. J. Lee, *J. Org. Chem.*, 55, 1418, 1990.
60. M. J. Camarasa, A. Diaz-Ortiz, A. Calvo-Mateo, F. G. De Las Heras, J. Balzarini, E. De Clercq, *J. Med. Chem.*, 32, 1732, 1989.
61. L. Svansson, I. Kvarnström, *J. Org. Chem.*, 56, 2993, 1991.
62. P. Bravo, A. Mele. G. Salani, F. Viani, *Bioorg. Med. & Chem. Lett.*, 4, 1577, 1994.
63. P. Bravo, A. Mele. G. Salani, F. Viani, P. La Colla, *Gazz. Chim. Ital.*, 125, 295, 1995.
64. A. Arnone, P. Bravo, M. Frigerio, F. Viani, *Tetrahedron*, 50, 13485, 1994.

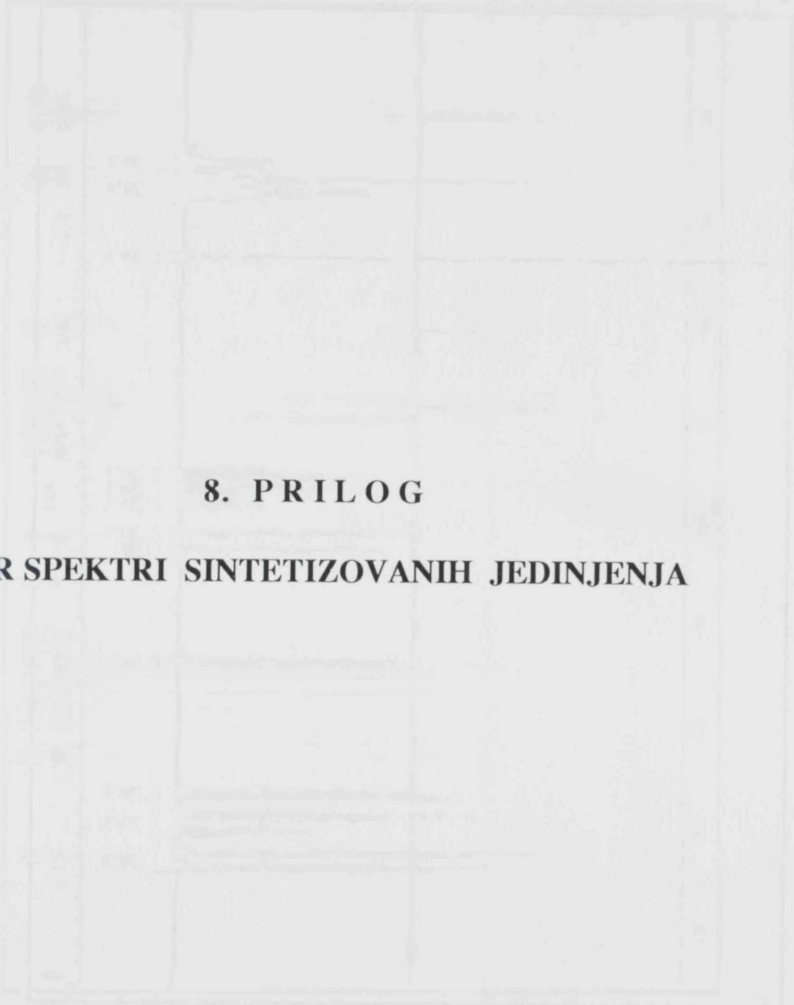
65. P. Bravo, G. Resnati, *Tetrahedron Lett.*, 26, 5601, 1985.
66. P. Hansen, E. B. Pedersen, *Acta Chem. Scand.*, 44, 522, 1990.
67. M. Hoffer, *Chem. Ber.*, 93, 2777, 1960.
68. A. A. El-Emam, E. B. Pedersen, J. P. Jacobsen, C. Nielsen, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 130, 817, 1993.
69. M. S. Motawia, E. B. Pedersen, *Liebigs Ann. Chem.*, 1137, 1990.
70. M. A. Sofan, A. E. S. Abdel-Megied, M. B. Pedersen, E. B. Pedersen, C. Nielsen, *Synthesis*, 516, 1994.
71. G. Gosselin, F. Puech, C. Genu-Delac, J. L. Imbach, *Carbohydr. Res.*, 249, 1, 1993.
72. P. A. Levene, A. L. Raymond, *J. Biol. Chem.*, 102, 312, 1933.
73. M. M. Mansuri, V. Farina, J. E. Starrett Jr., D. A. Benigni, V. Brankovan, J. C. Martin, *Bioorg. Med. & Chem. Lett.*, 1, 65, 1991.
74. G. Gosselin, C. Mathé, M. C. Bergogne, A. M. Aubertin, A. Kirn, R. F. Schinazi, J. P. Sommadossi, J. L. Imbach, *C. R. Acad. Sci. Paris/Life Science*, 317, 87, 1994.
75. T. S. Lin, M. Z. Luo, M. C. Liu, *Tetrahedron Lett.*, 35, 3477, 1994.
76. V. F. Kazimirova, K. V. Levitsaya, *Zh. Obshch. Khim.*, 30, 723, 1960.
77. V. Popsavin, *Sinteza i osobine nekih 2,5-anhidro-D-aldopentoza*, magistrski rad, PMF, Novi Sad, 1981.
78. R. J. Ferrier, P. M. Collins, *Monosaccharide Chemistry*, Penguin Books, Ltd., Harmondsworth, 108, 1972.
79. R. L. Whistler, L. W. Doner, *Methods in Carbohydrate Chemistry*, 6, 215, 1972.
80. H. Vorbrüggen, K. Krolkiewicz, B. Bennua, *Chem. Ber.*, 114, 1234, 1981.
81. H. Vorbrüggen, G. Höfle, *Chem. Ber.*, 114, 1256, 1981.
82. H. Vorbrüggen, B. Bennua, *Chem. Ber.*, 114, 1279, 1981.

83. E. Wittenburg, *Z. Chem.*, **4**, 303, 1964; E. Wittenburg, *Chem. Ber.*, **101**, 1095, 1968.
84. T. S. Lin, M. Z. Luo, M. C. Lin, S. B. Pai, G. E. Dutschman, Y. C. Cheng, *J. Med. Chem.*, **37**, 798, 1994.
85. O. Mitsunobu, *Synthesis*, **1**, 1981.
86. A. Holy, *Tetrahedron Lett.*, 189, 1971.
87. G. S. Bethell, R. J. Ferrier, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, 1033, 1972.
88. S. Lajšić, D. Miljković, G. Četković, *Carbohydr. Res.*, **233**, 261, 1992; V. Divjaković, D. Miljković, S. Lajšić, U. Klement, *Acta Crystallogr.*, **C48**, 1685, 1992.
89. B. Capon, *Quart Rev.*, **18**, 45, 1964.
90. L. Goodman, *Adv. Carbohydr. Chem.*, **22**, 109, 1967.
91. G. Četković, *Sinteza i hemijsko ponašanje 2,3-didezoksi monosaharida*, magistarski rad, Tehnološki fakultet, Novi Sad, 1992.
92. A. L. Raymond, *Adv. Carbohydr. Chem.*, **1**, 136, 1945.
93. E. Pascu, J. W. Green, *J. Am. Chem. Soc.*, **58**, 1205, 1937.
94. B. R. Baker, *Methods in Carbohydrate Chemistry*, **2**, 447, 1966.
95. D. Miljković, M. Popsavin, V. Popsavin, N. Vukojević, J. Harangi, M. Mák, *Carbohydr. Res.*, **194**, 300, 1989.
96. W. A Szarek, A. Zamojski, K. N. Tiwari, E. R. Ison, *Tetrahedron Lett.* **27**, 3827, 1986.
97. S. Takano, M. Yonaga, K. Ogasawara, *Synthesis*, 265, 1981.
98. N. A. Hughes, N. M. Munkombwe, *Carbohydr. Res.*, **101**, 221, 1982.
99. N. A. Hughes, C. J. Wood, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, 695, 1986.
100. S. Takano, K. Seya, E. Goto, M. Hirama, K. Ogasawara, *Synthesis*, 116, 1983.
101. Hyper Chem. Software (release 3, Hypercube, Inc, 1993)

102. D.C. Humber, M.F. Jones, J.J. Payne, M.V.J. Ramsay, B.Zacharie, H. Jin, A. Siddiqui, C.A. Evans, H.L.A. Tse, T.S. Mansour, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 4625, 1992.
103. J.W. Beach, L.S. Jeong, A.J. Alves, D. Pohl, H.O. Kim, C.N. Chang, S.L. Doong, R.F. Schinazi, Y. C. Cheng, C.K. Chu, *J. Org. Chem.*, **57**, 2217, 1992.

7. SKRAĆENICE

Ac	acetil
Bn	benzil
Bu	butil
Bz	benzoil
DAST	dietilaminosulfo-trifluorid
DBU	1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-en
DEAD	dietilazodikarboksilat
DiOx	dioksolanska grupa
DMAP	<i>N,N</i> -dimetilaminopiridin
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamid
DMSO	dimetilsulfoksid
DMT	4,4-dimetoksitritil
Et	etil
HMDS	heksametildisilazan
HMPA	heksametilforsfor-triamid
LDA	litijumizopropil-amid
Me	metil
Ms	mezil (metansulfonil)
NBS	<i>N</i> -bromsukcinimid
Ph	fenil
Piv	pivaloil
Py	piridin
RaNi	Raney nickel
TCS	trihlormetilsilan
TFS	trifluormetansulfonska kiselina
THF	tetrahidrofuran
Tr	tritol (trifenilmetil)
Ts	tozil (<i>p</i> -toluolsulfonil)

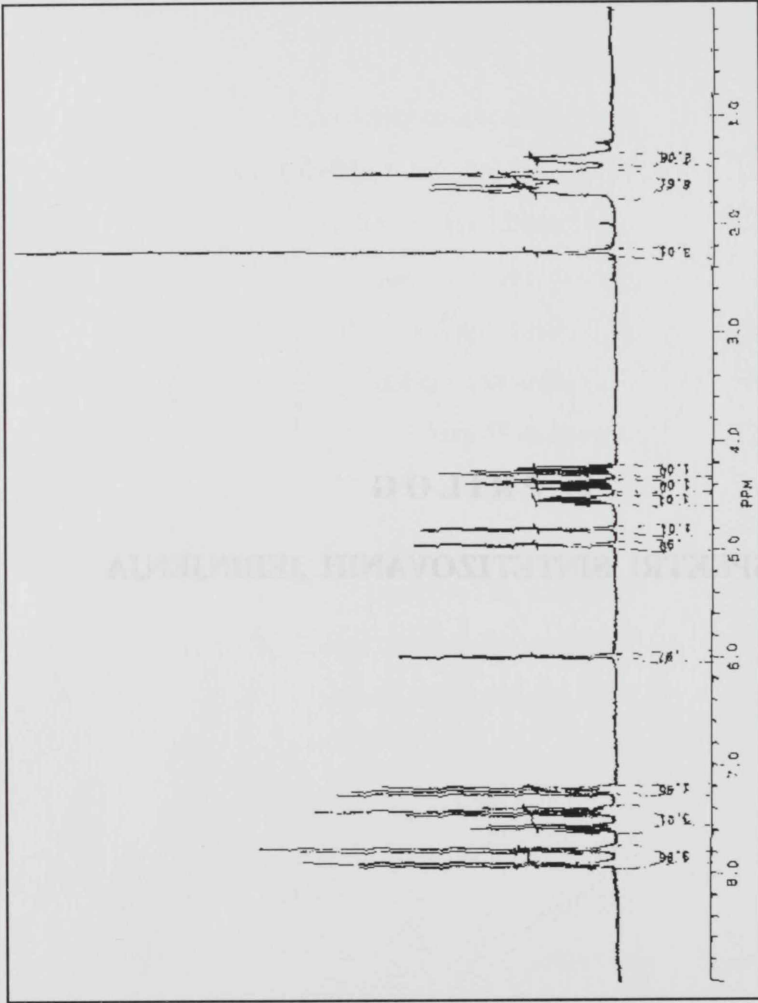
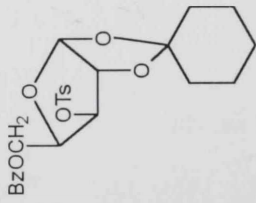


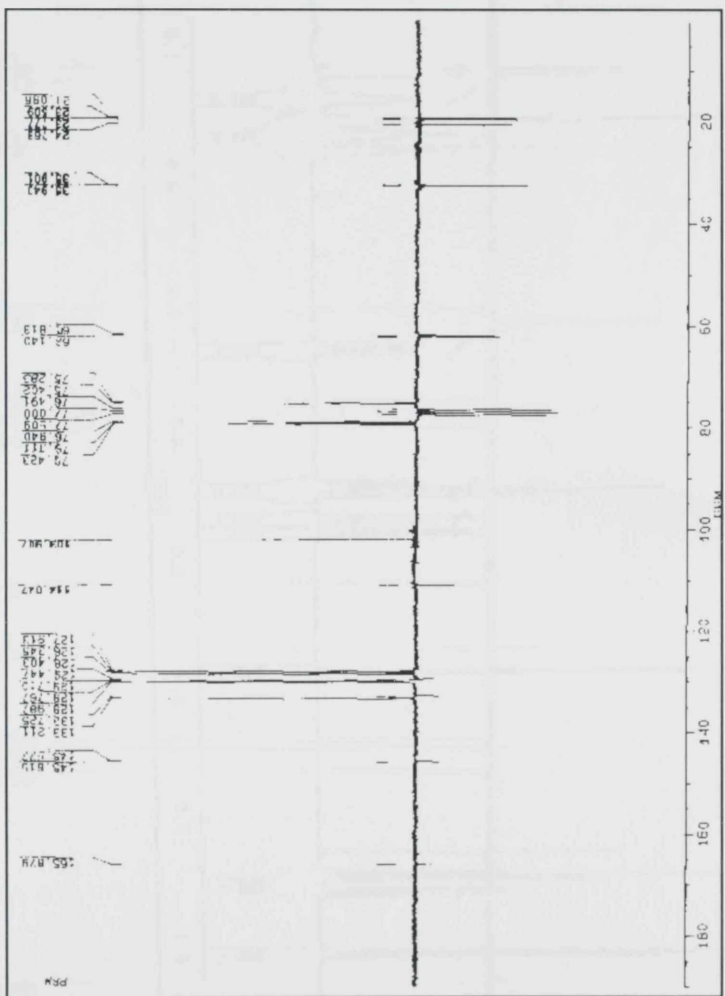
8. PRILOG

NMR SPEKTRI SINTETIZOVANIH JEDINJENJA

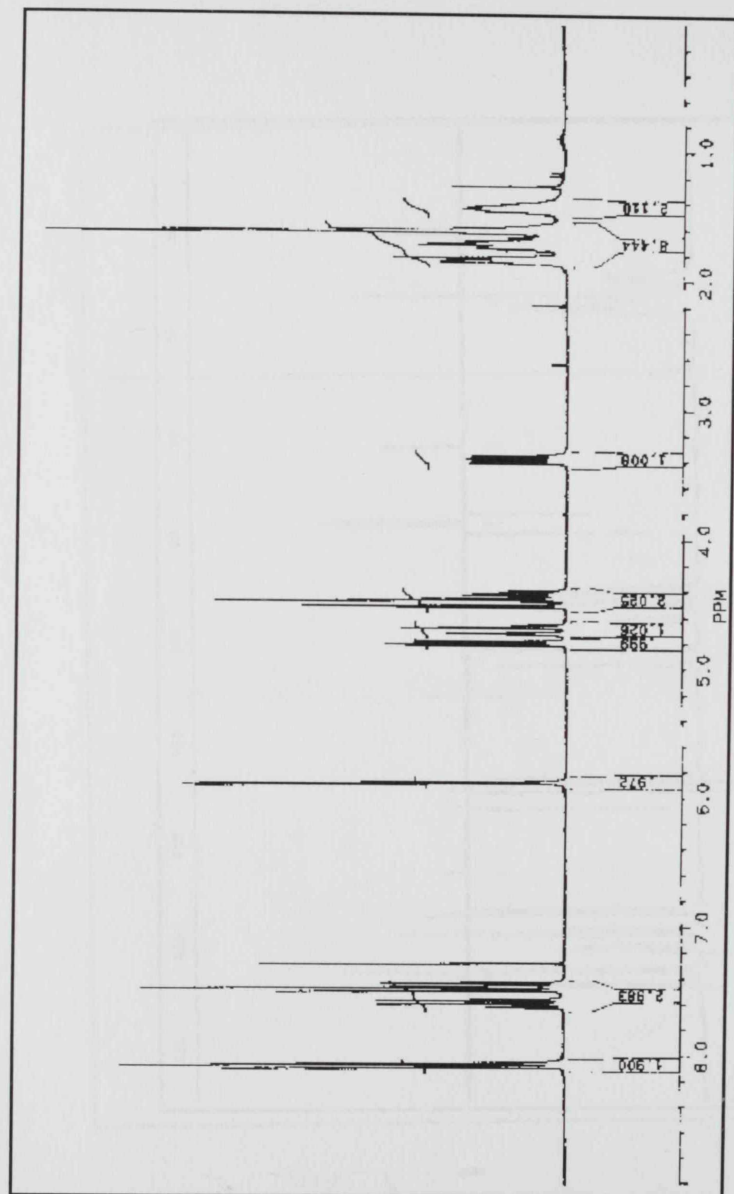
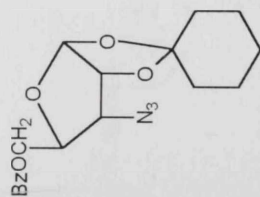


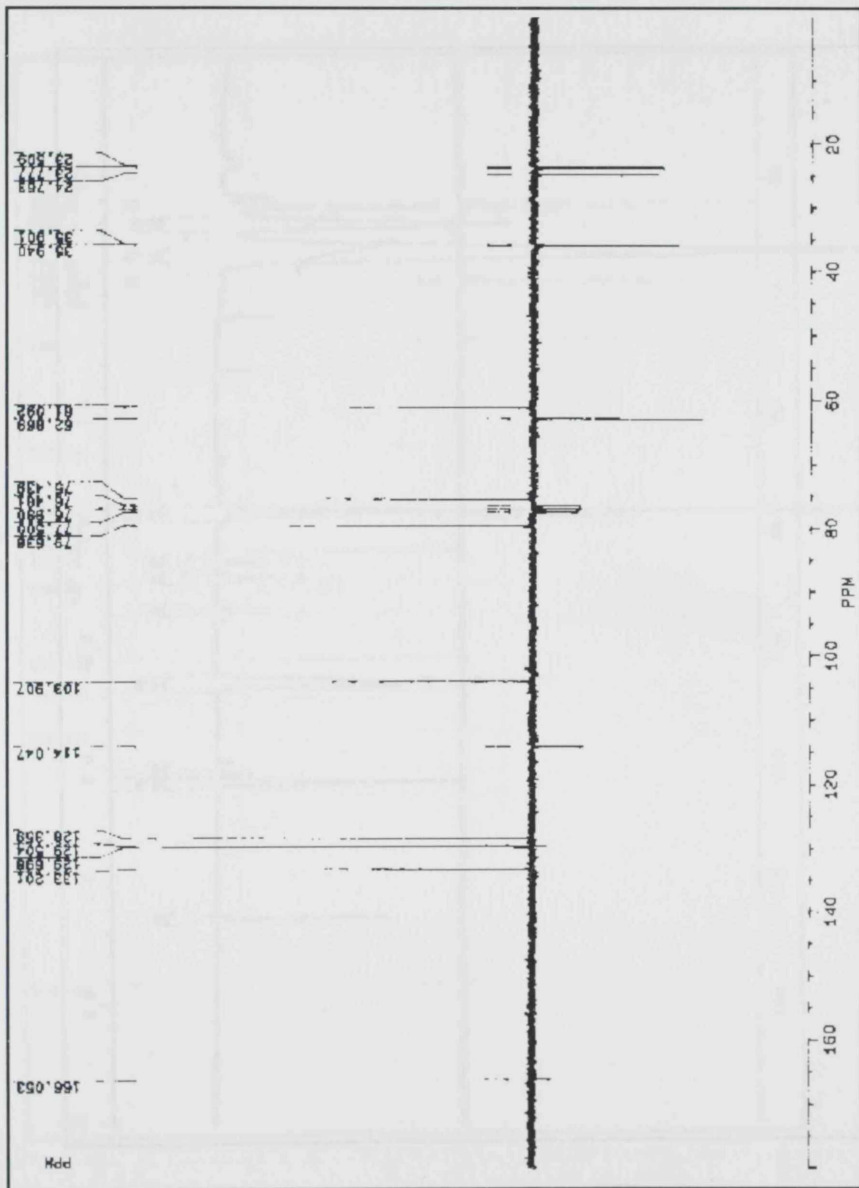
^1H i ^{13}C NMR spektri jedinjenja 4



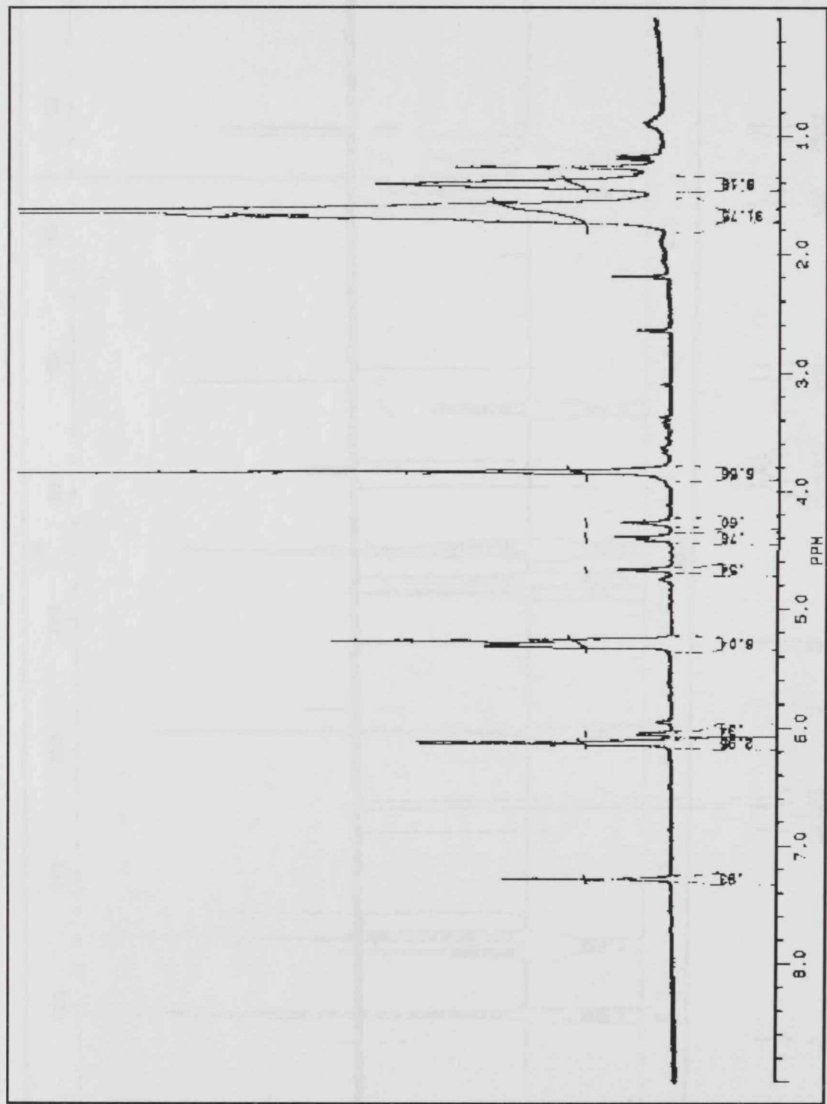
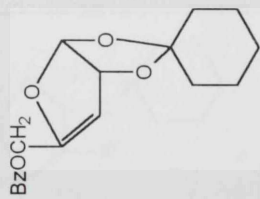


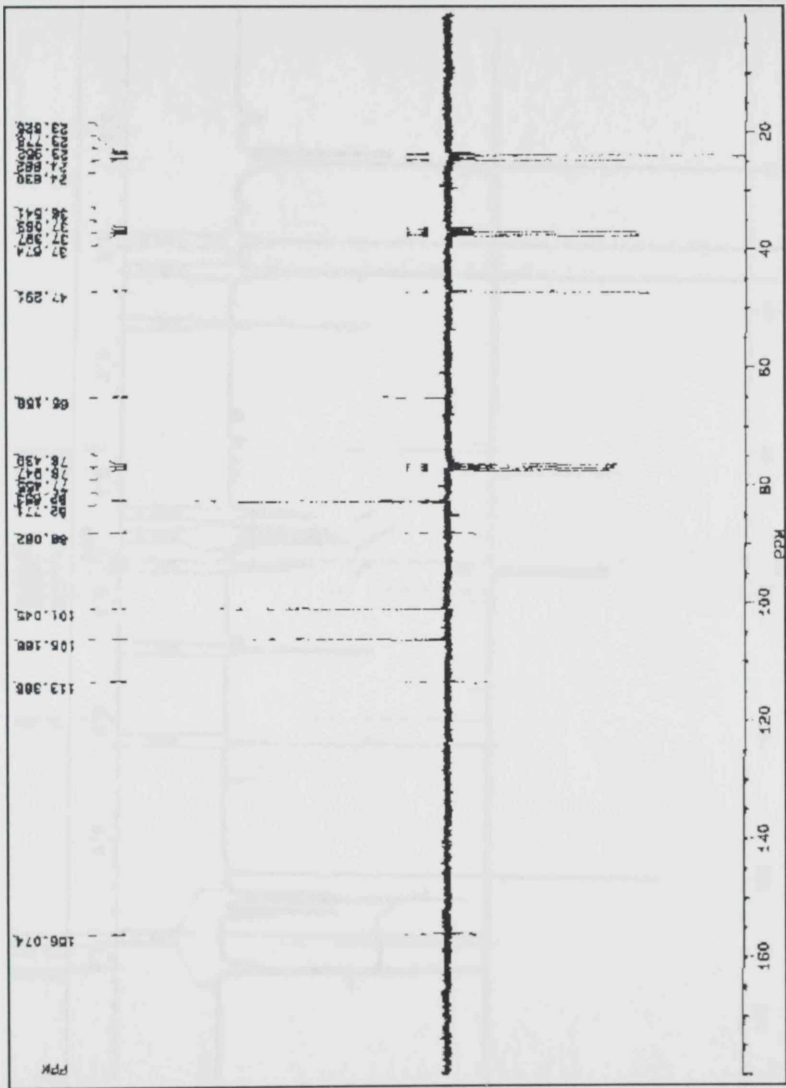
^1H ^{13}C NMR spektri jedinjenja 5



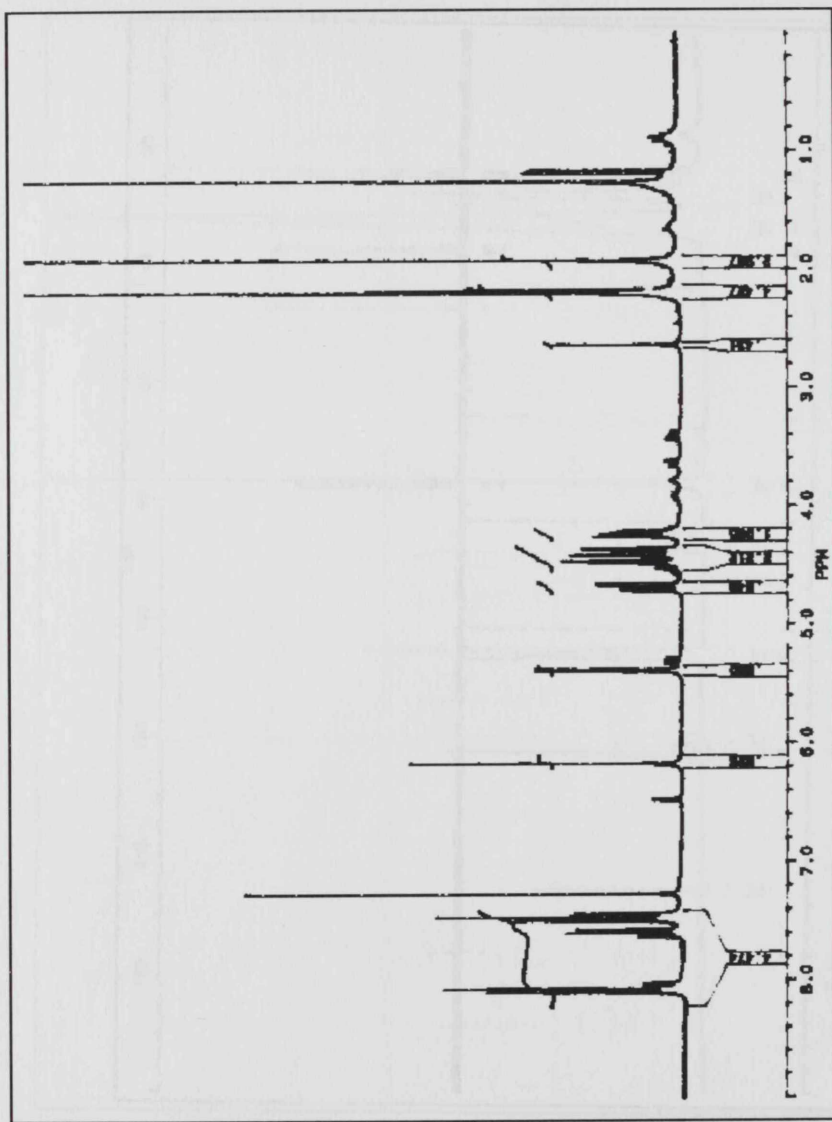
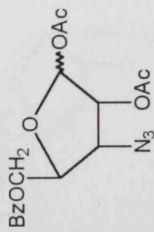


^1H i ^{13}C NMR spektri jedinjenja 6

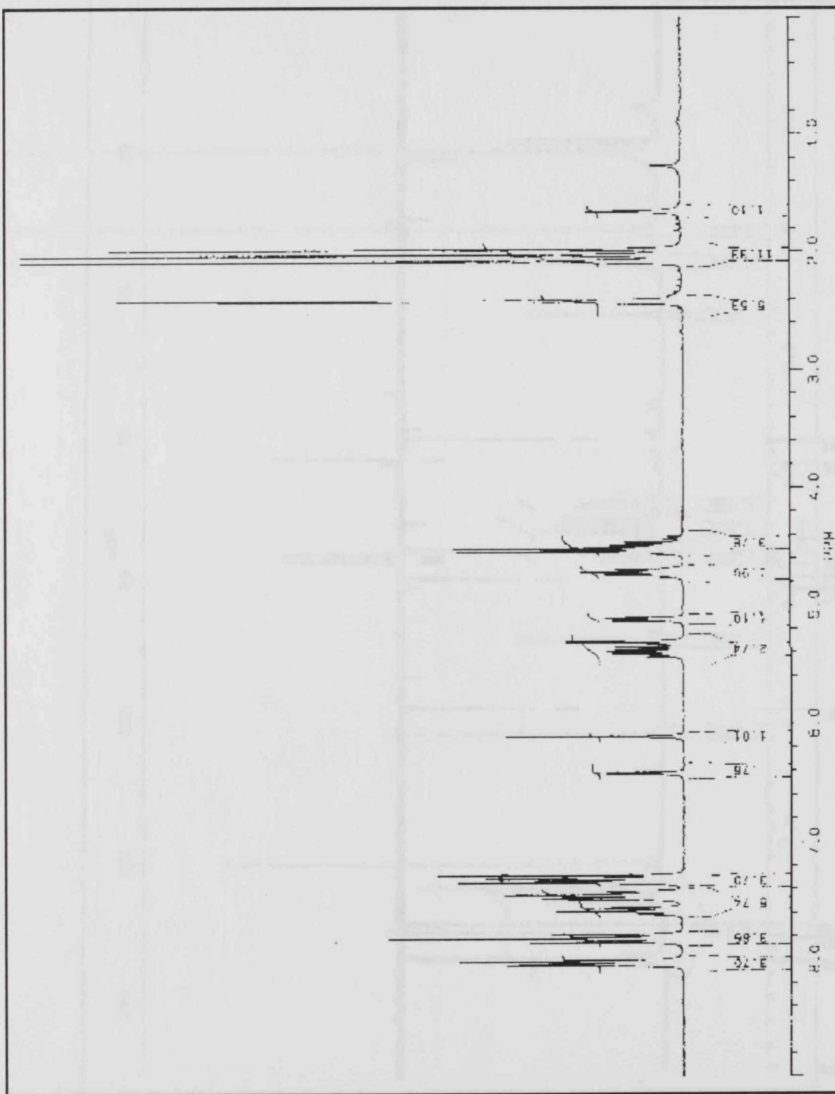
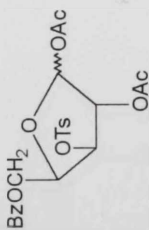


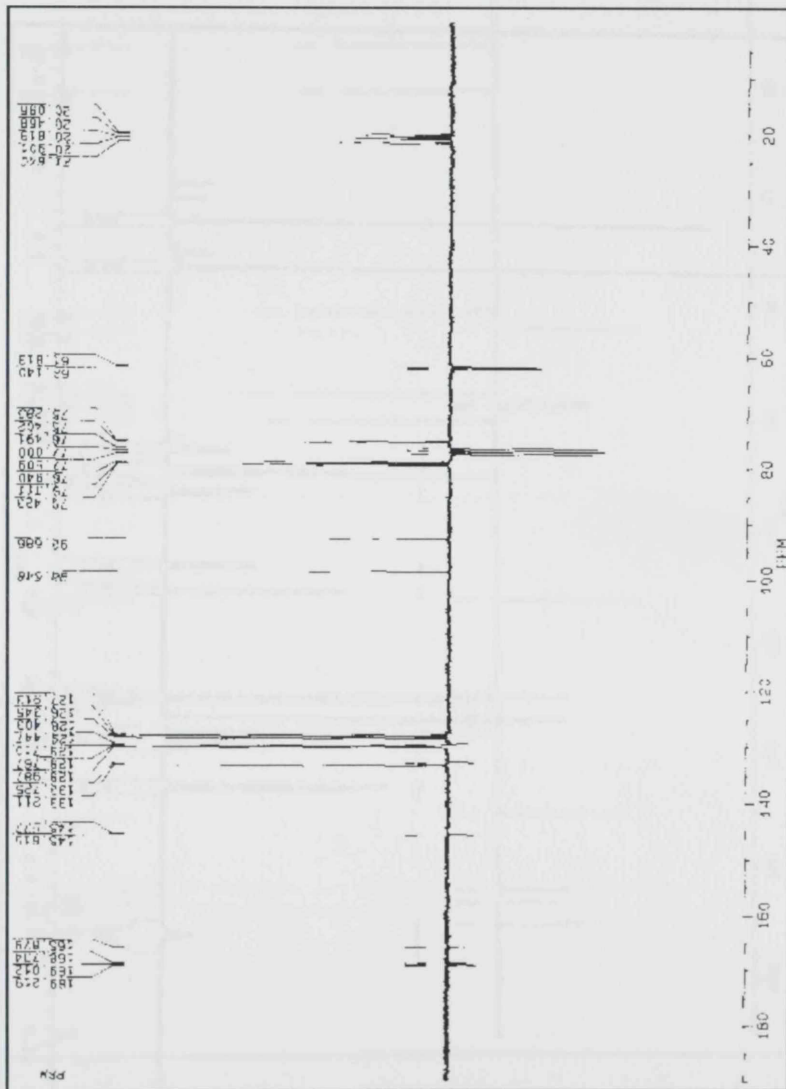


^1H i ^{13}C NMR spektri jedinjenja 7

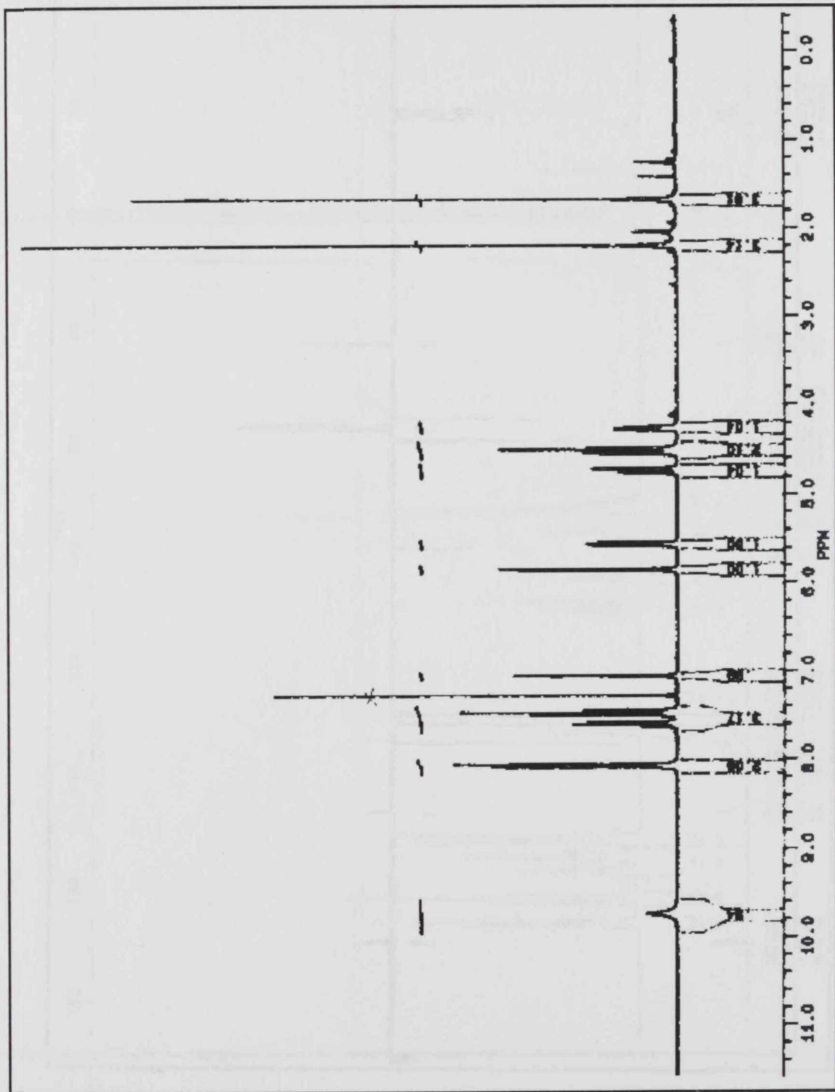
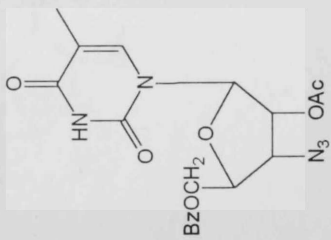


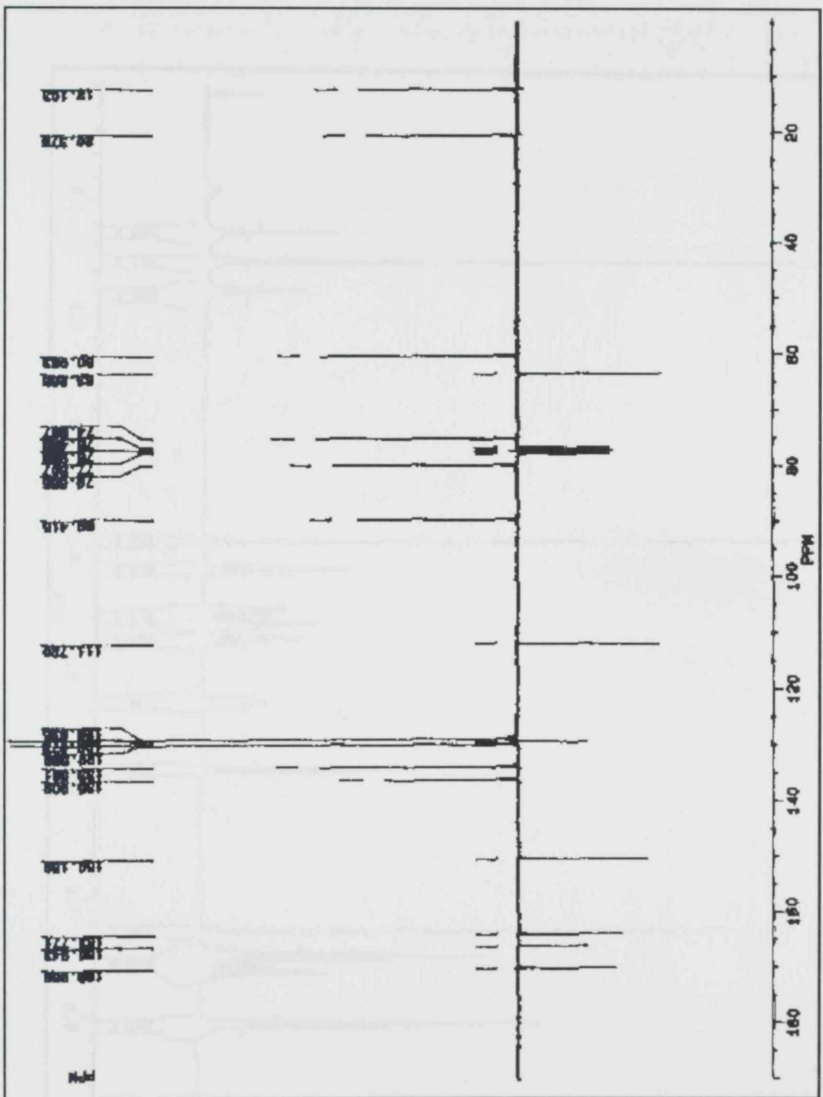
^1H i ^{13}C NMR spektri jedinjenja **8**



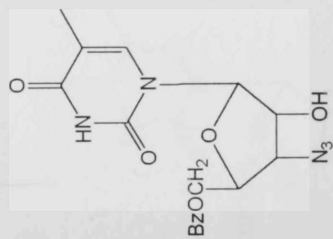
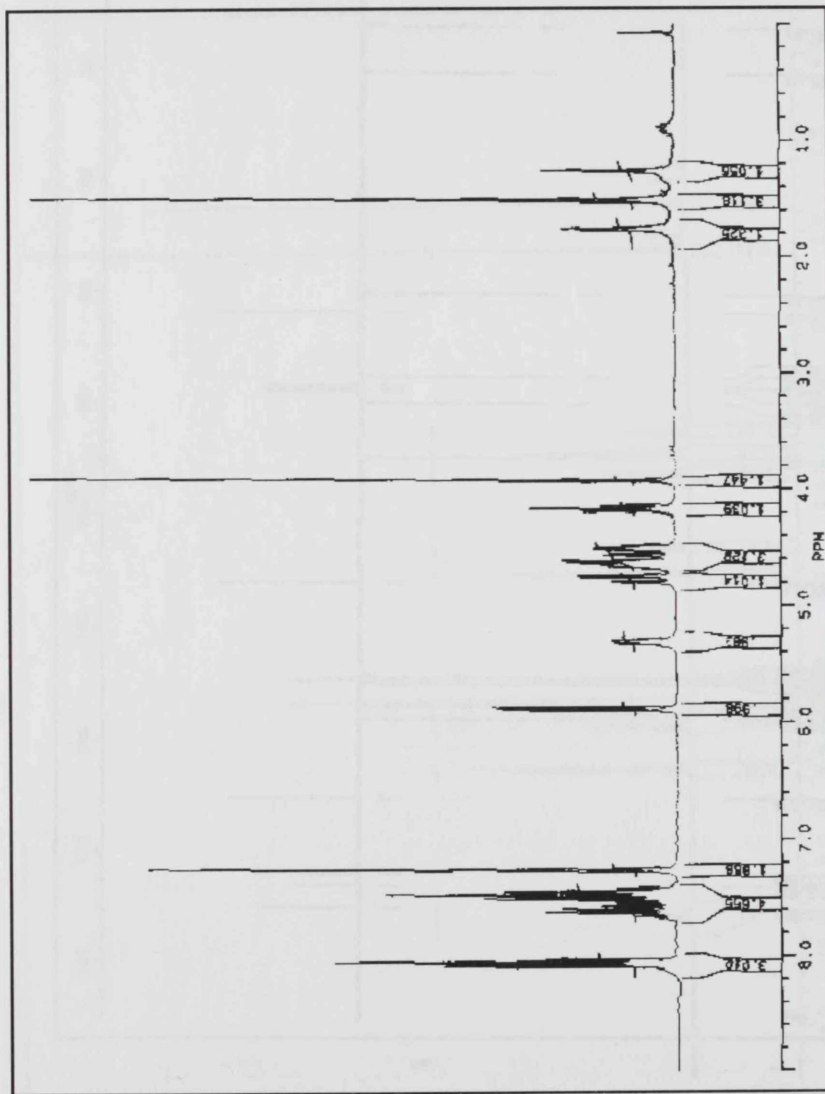


^1H i ^{13}C NMR spektri jedinjenja 9

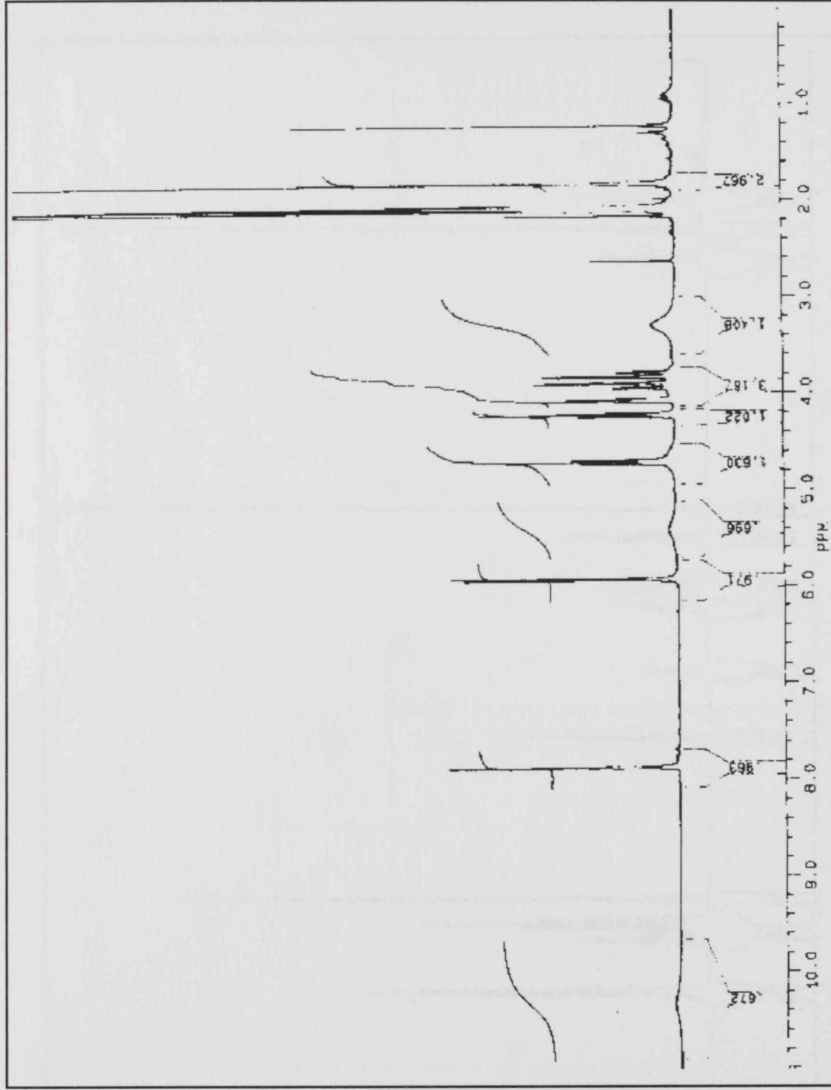
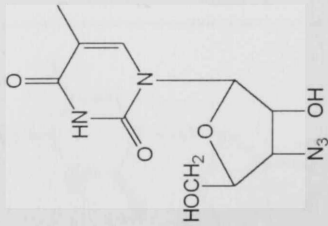


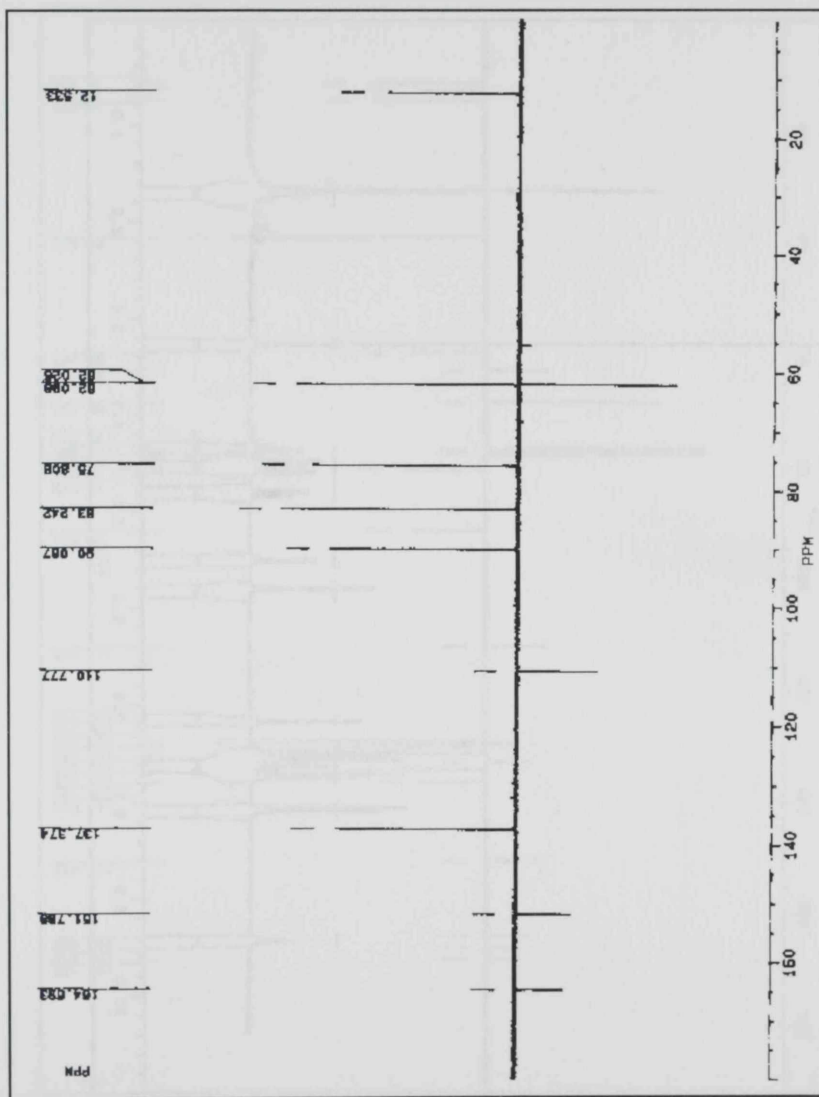


¹H NMR spektar jedinjenja 10



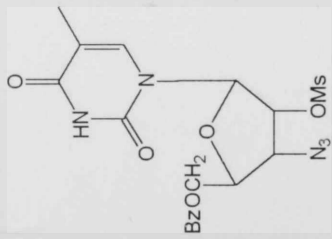
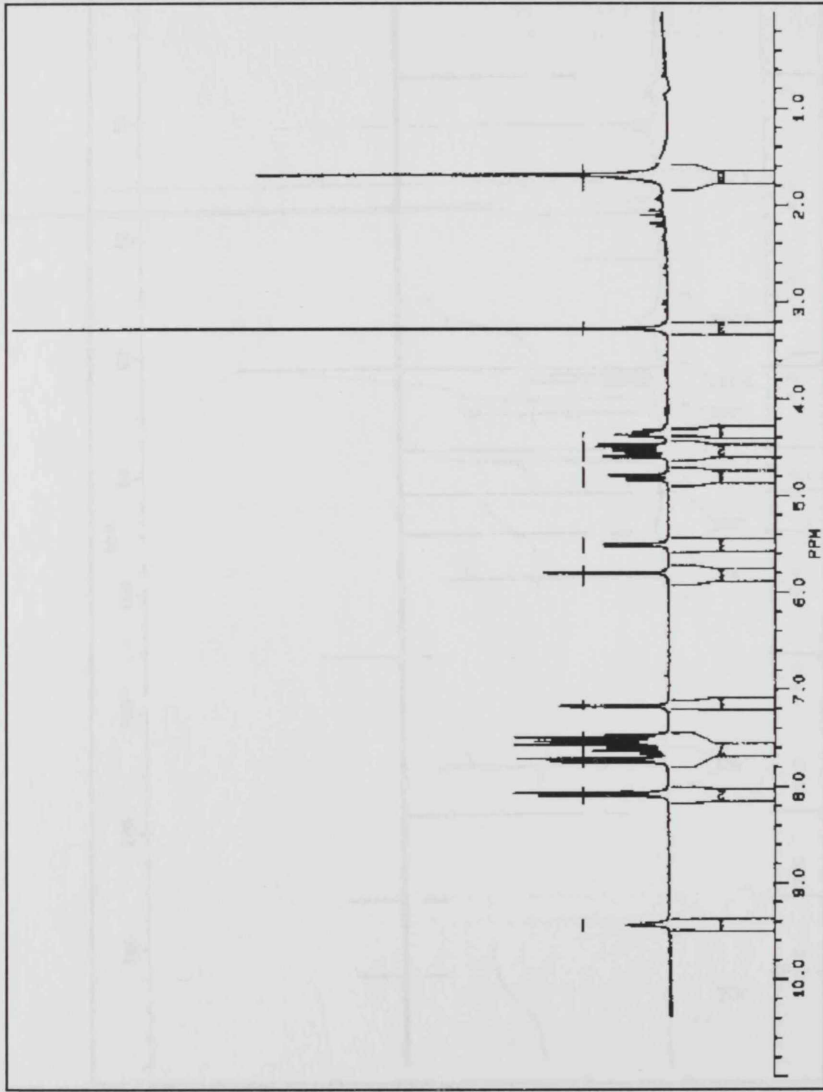
^1H i ^{13}C NMR spektri jedinjenja **II**



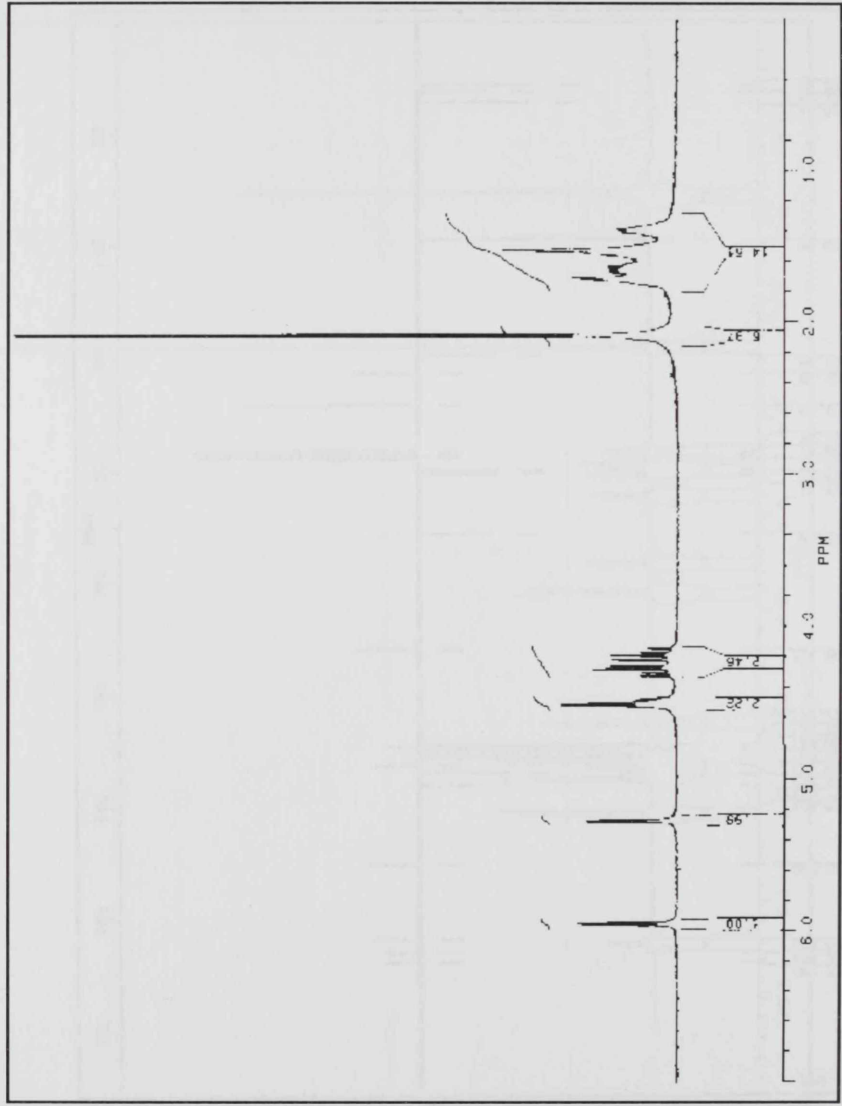
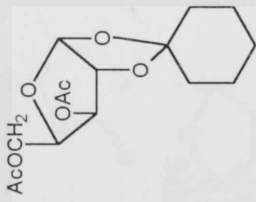


13C NMR Spectrum of Compound 13

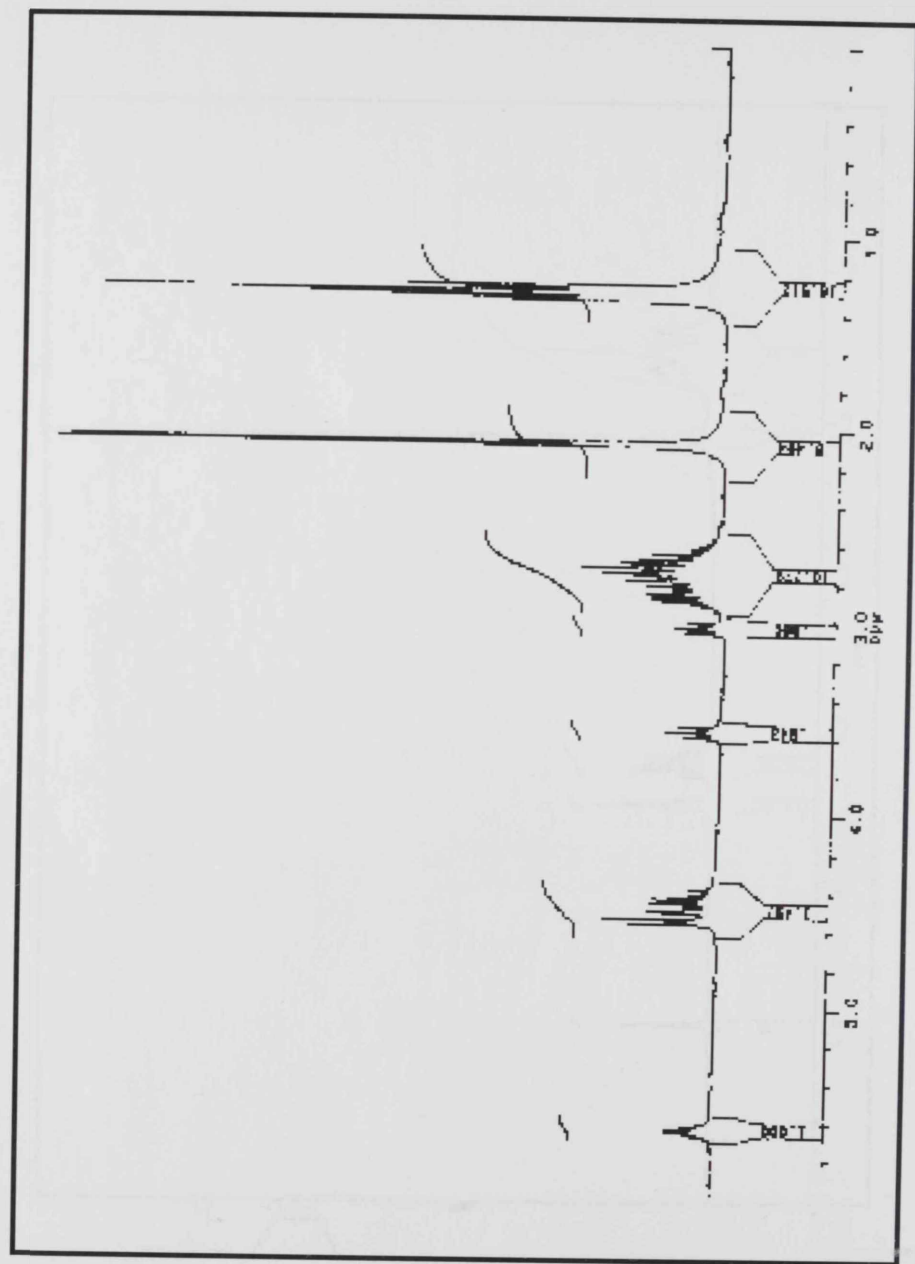
^1H i ^{13}C NMR spektri jedinjenja **12**

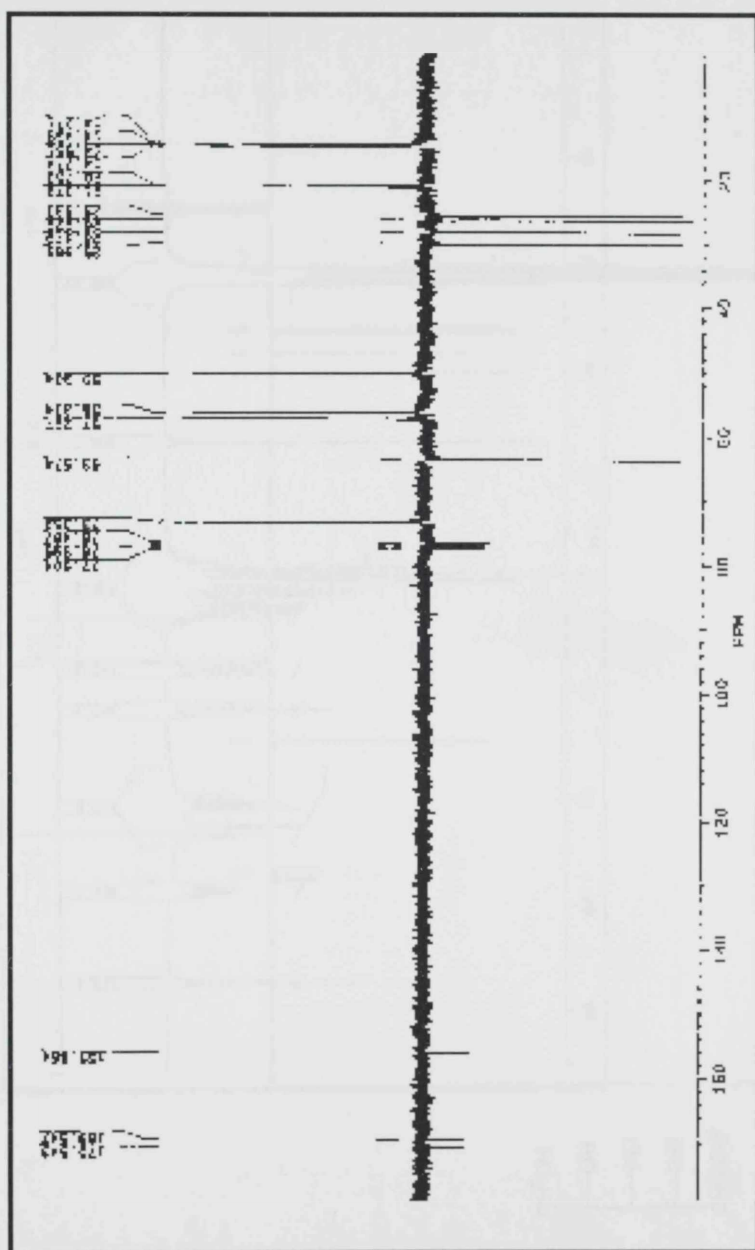


¹H NMR spektar jedinjenja 13



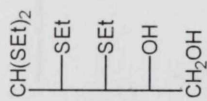
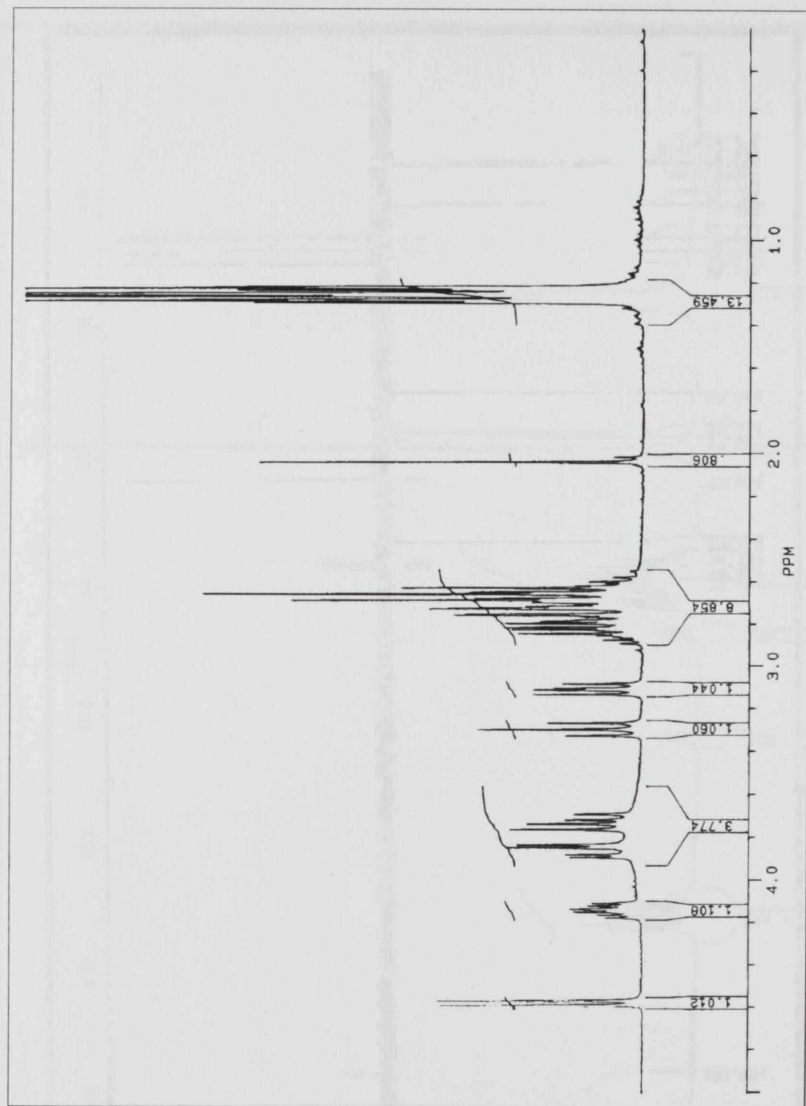
^1H ^{13}C NMR spektri jedinjenja 14

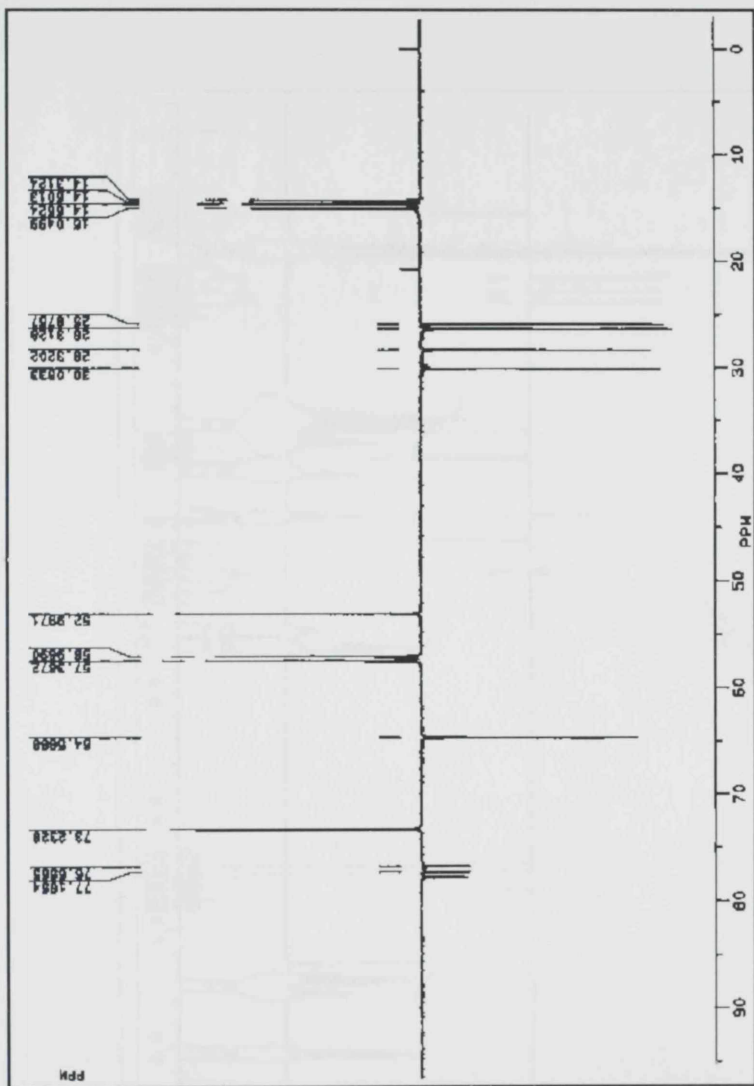




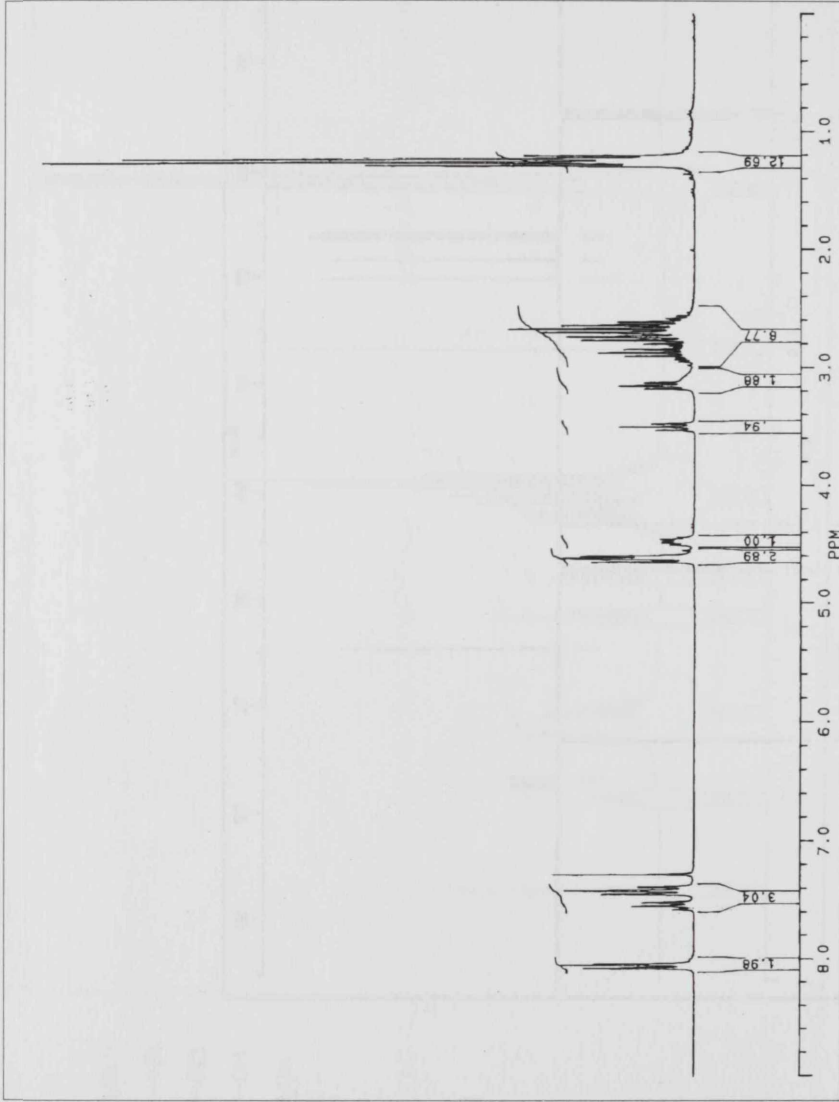
13C NMR spectrum of compound 14

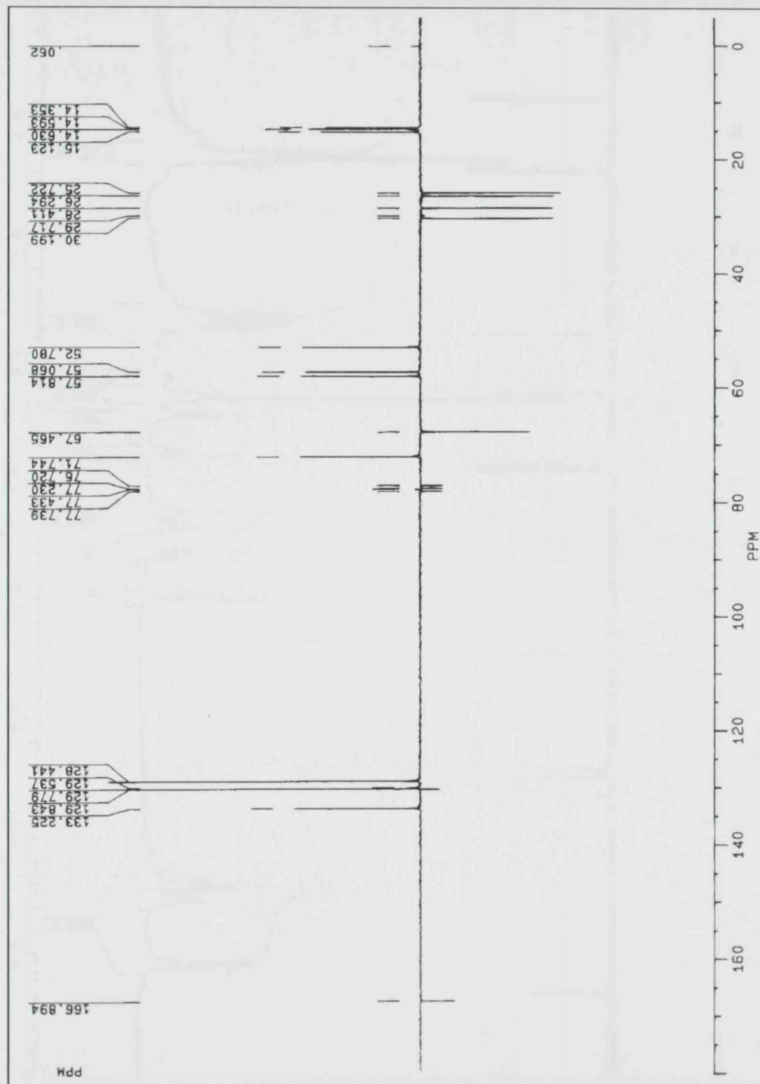
^1H i ^{13}C NMR spektri jedinjenja **15**



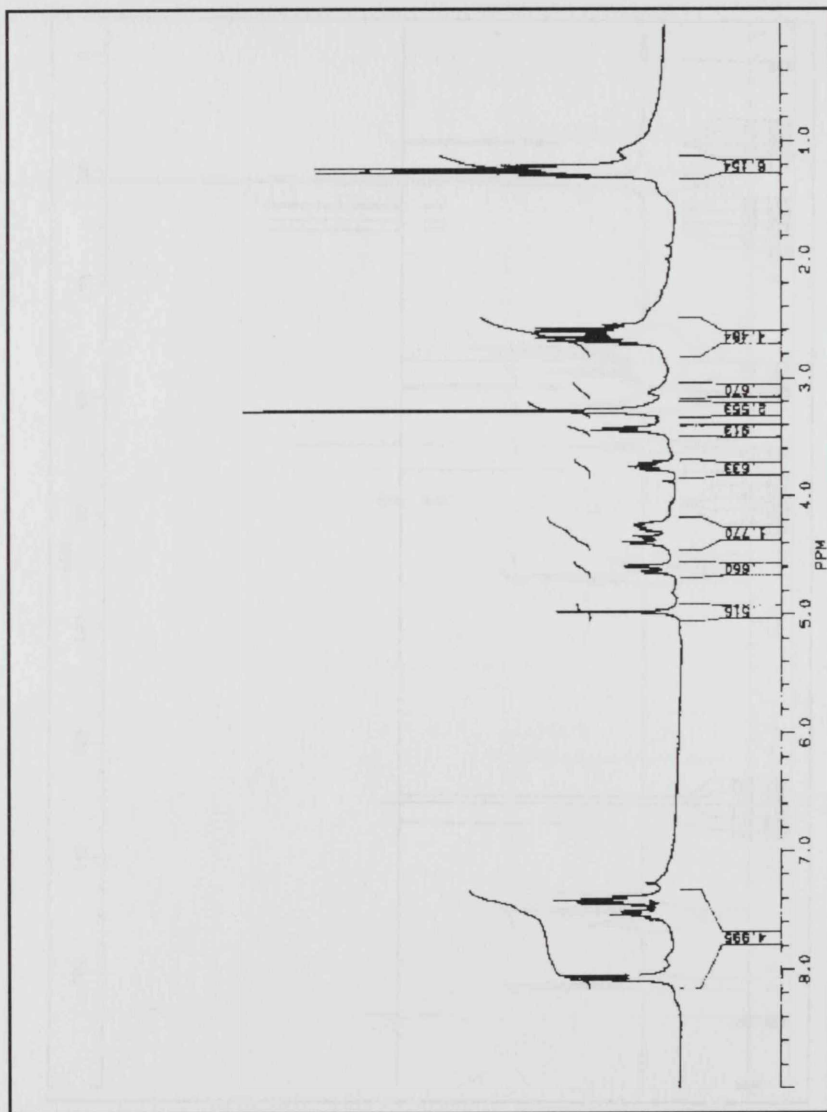
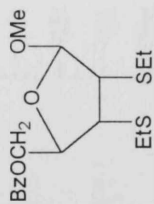


^1H ^{13}C NMR spektri jedinjenja **16**

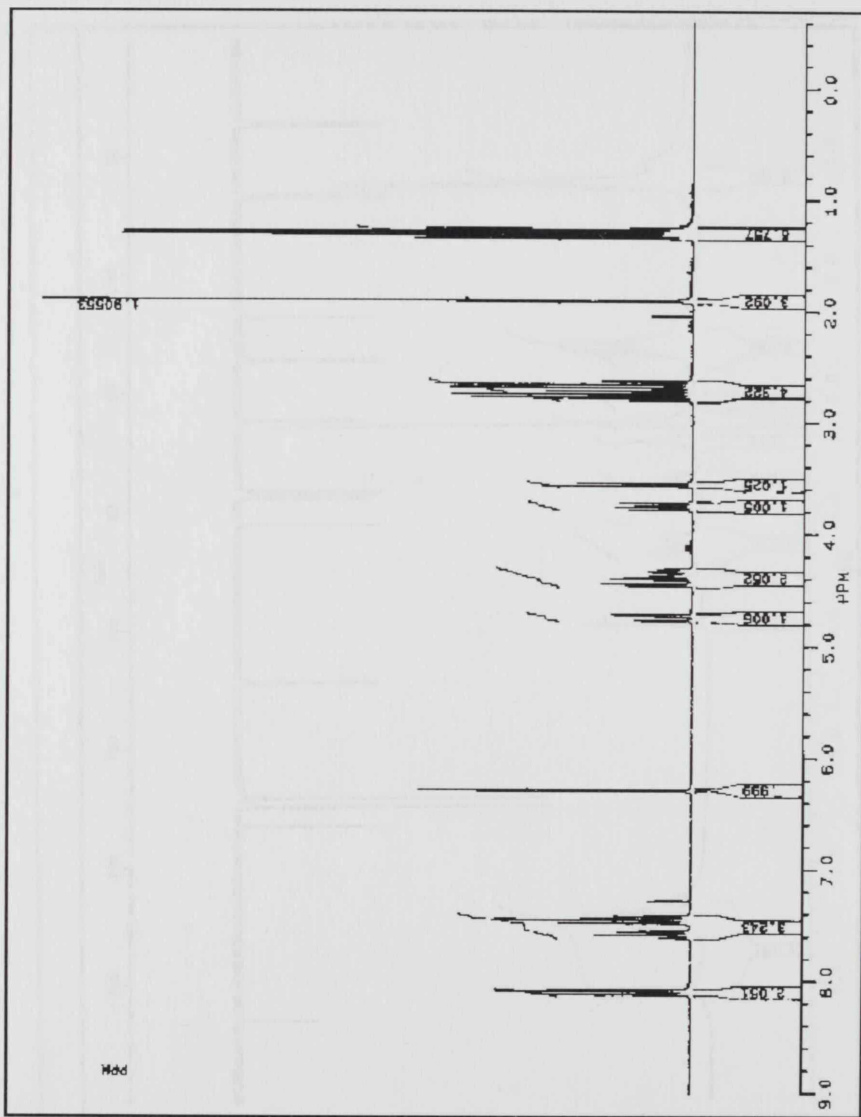
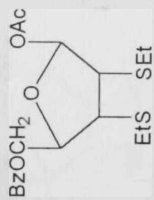


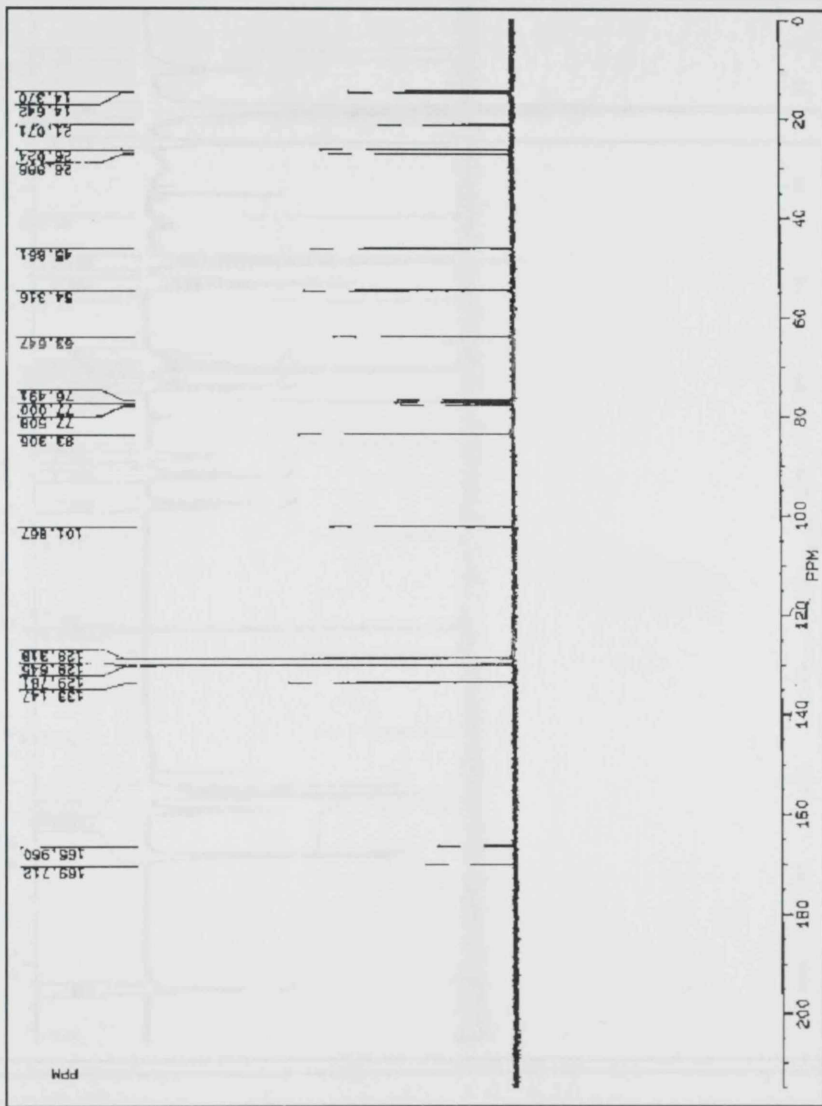


^1H i ^{13}C NMR spektri jedinjenja 17

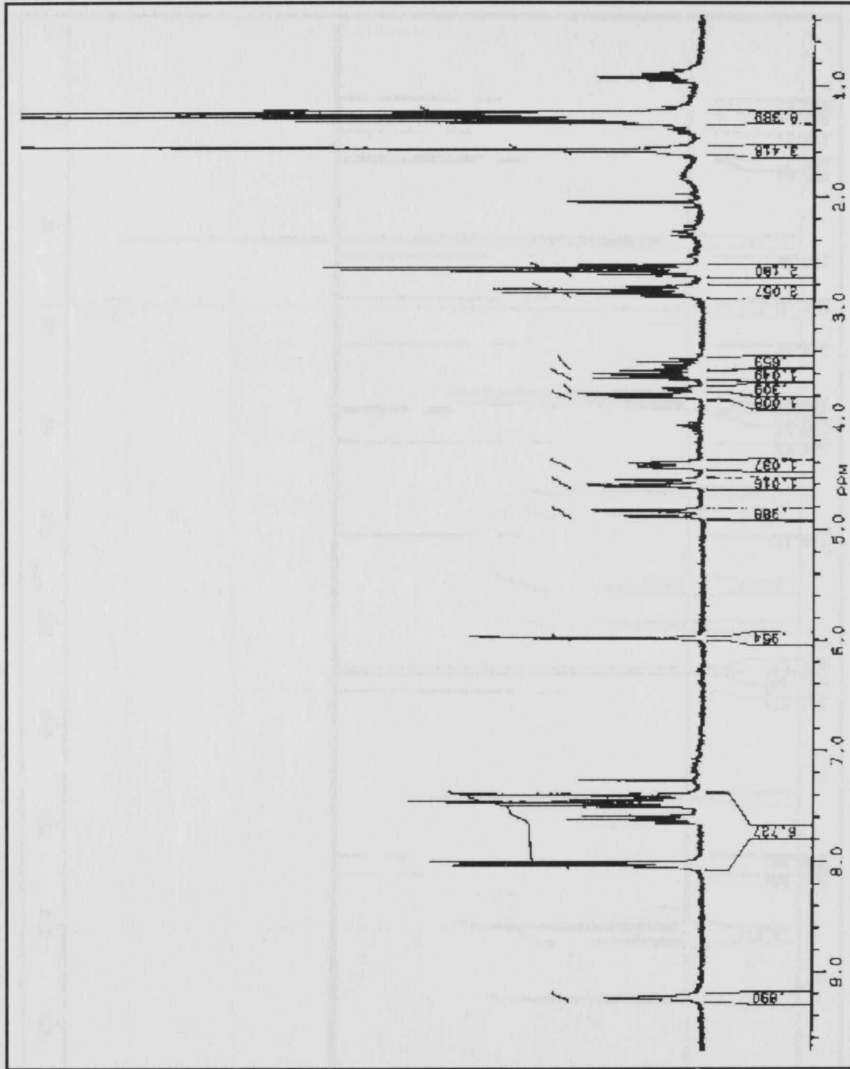
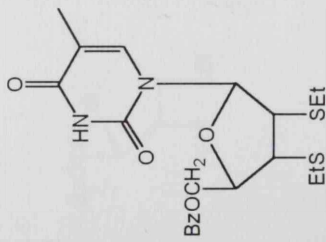


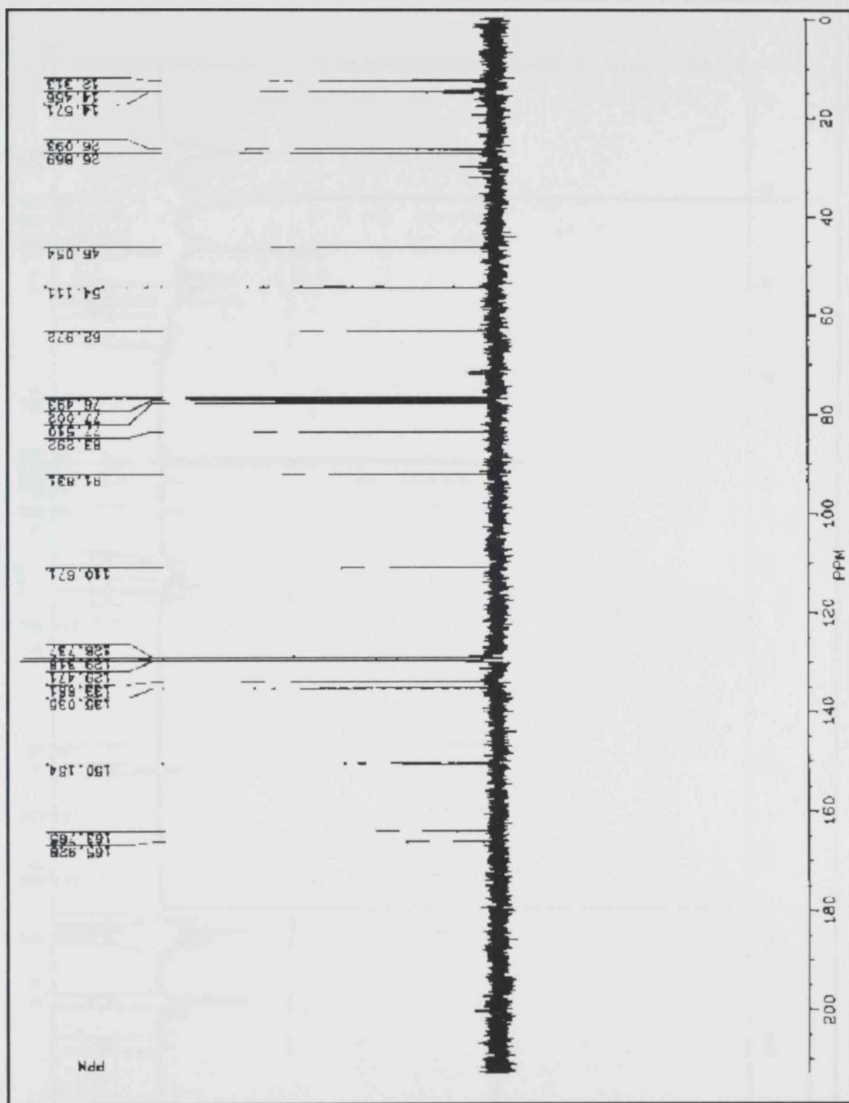
^1H i ^{13}C NMR spektri jedinjenja **18**



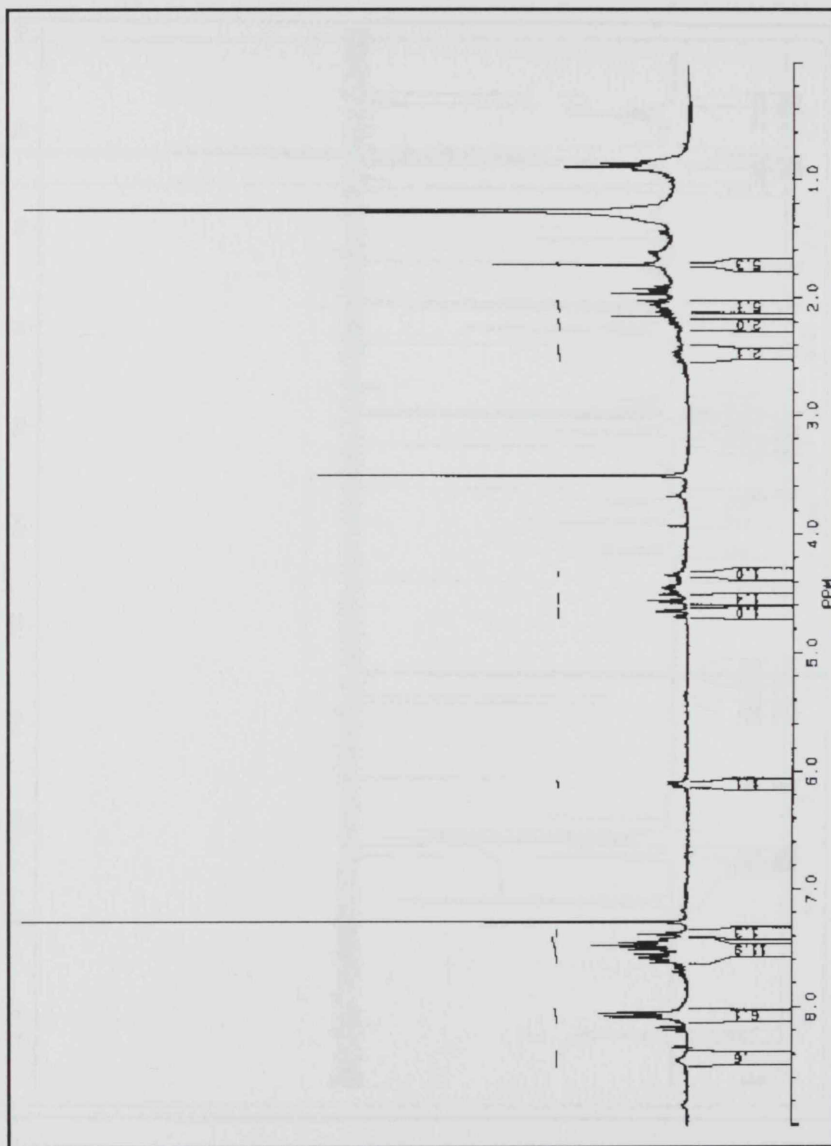
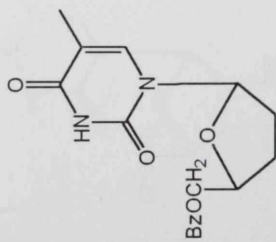


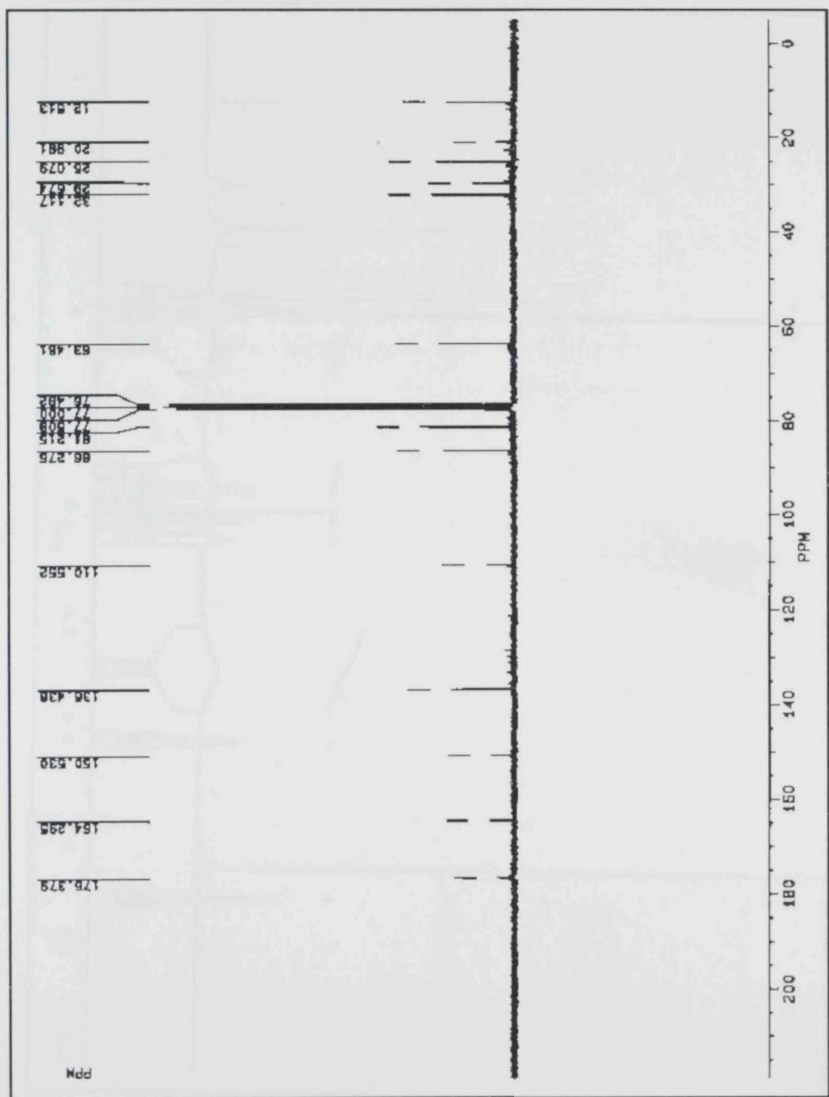
^1H ^{13}C NMR spektri jedinjenja **19**





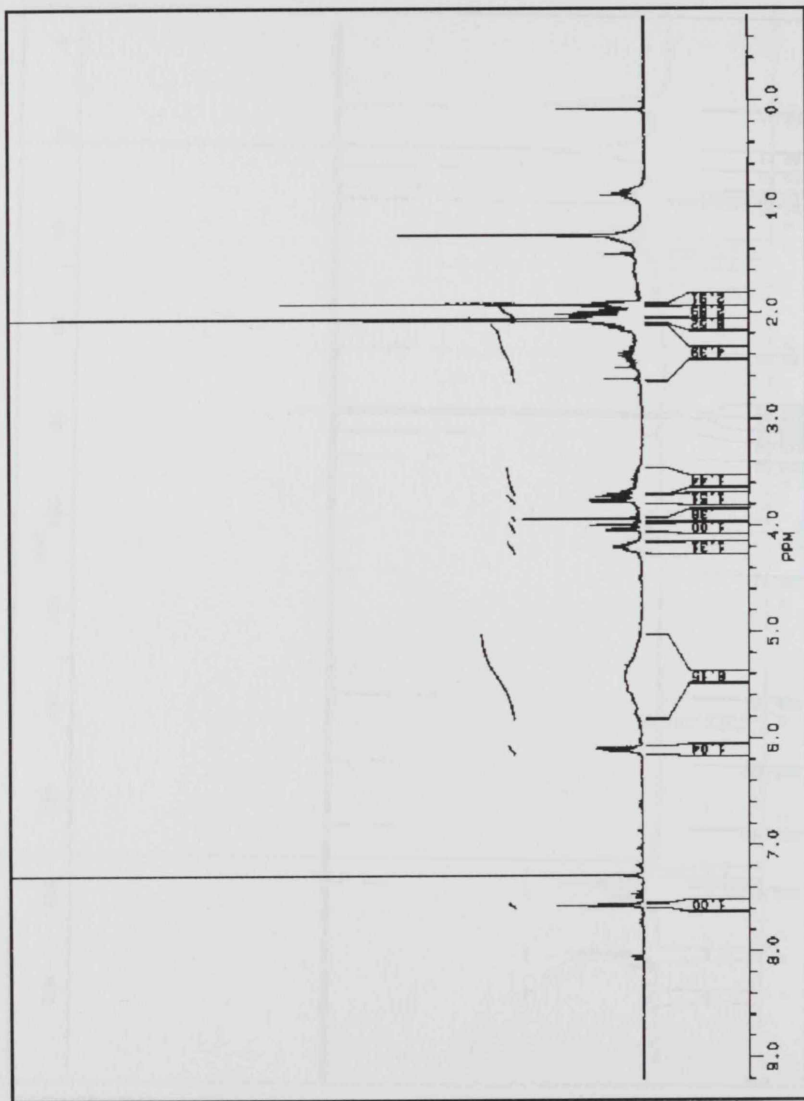
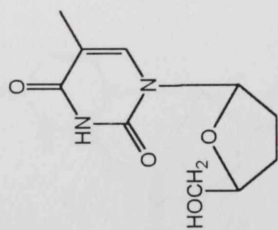
^1H i ^{13}C NMR spektri jedinjenja **20**

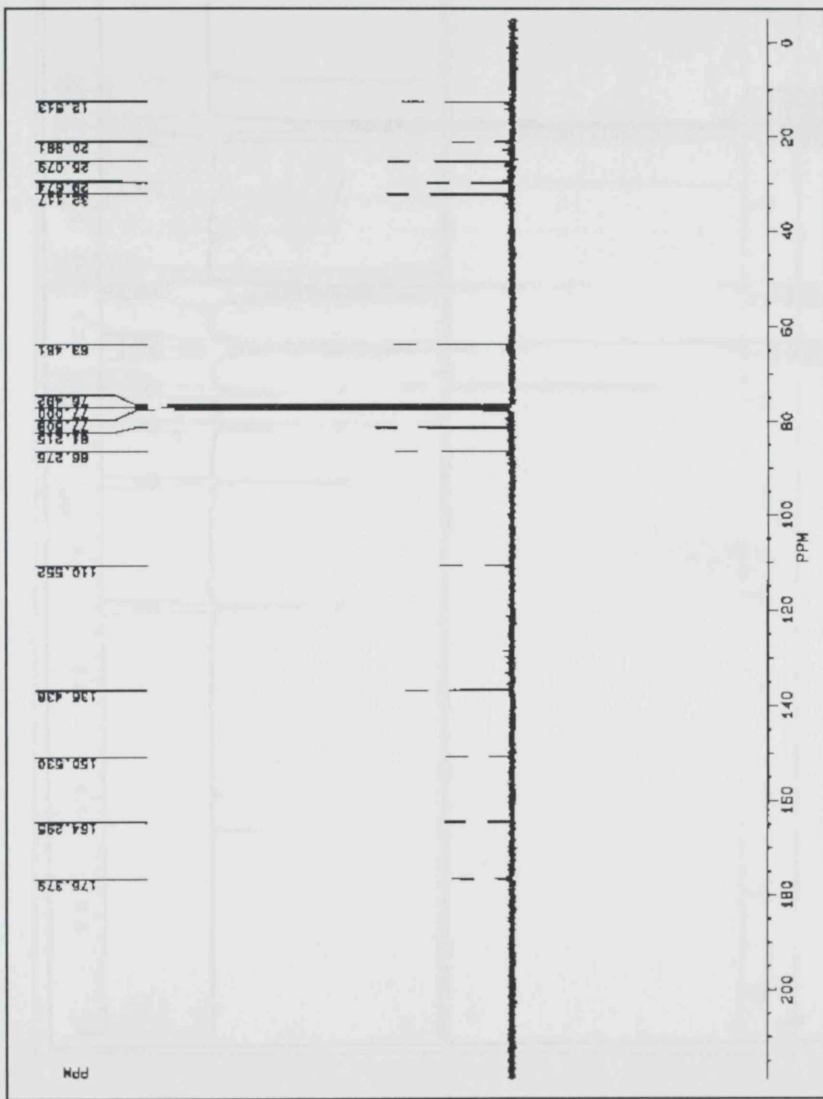




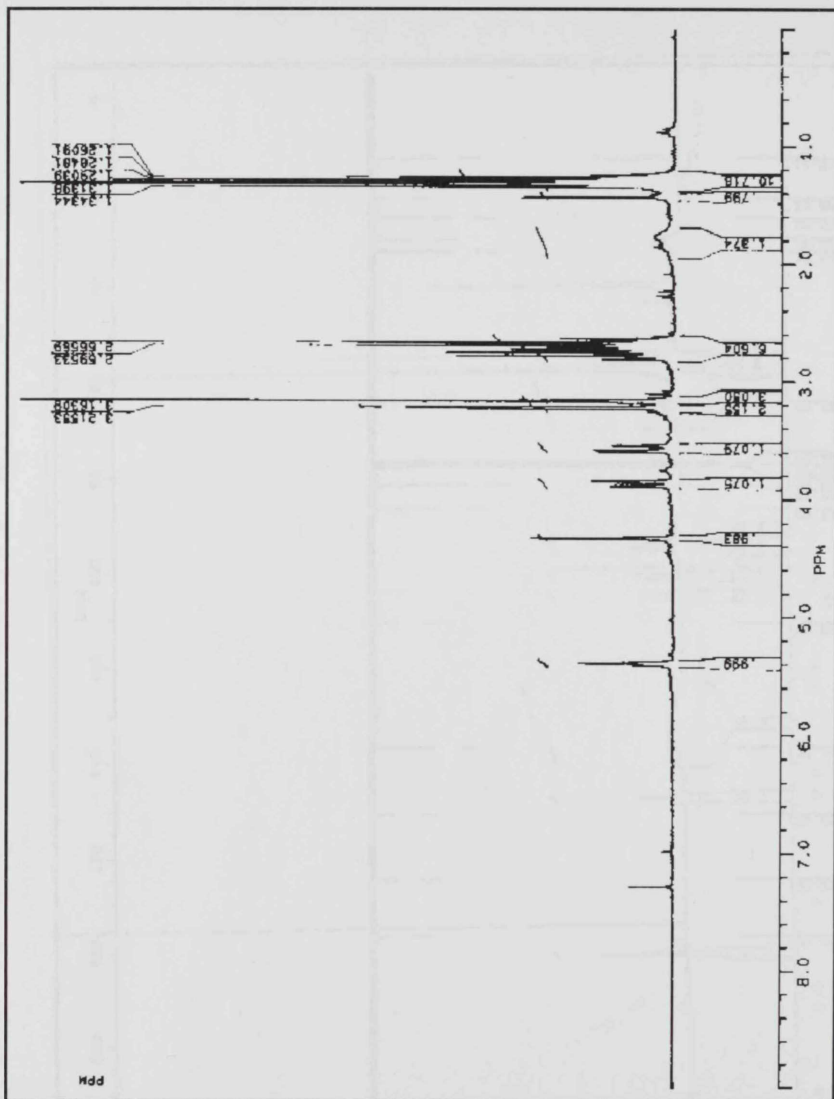
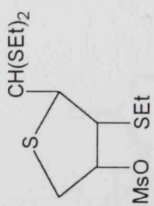
13C NMR spectrum (CDCl₃) of compound 111

^1H i ^{13}C NMR spektri jedinjenja 21

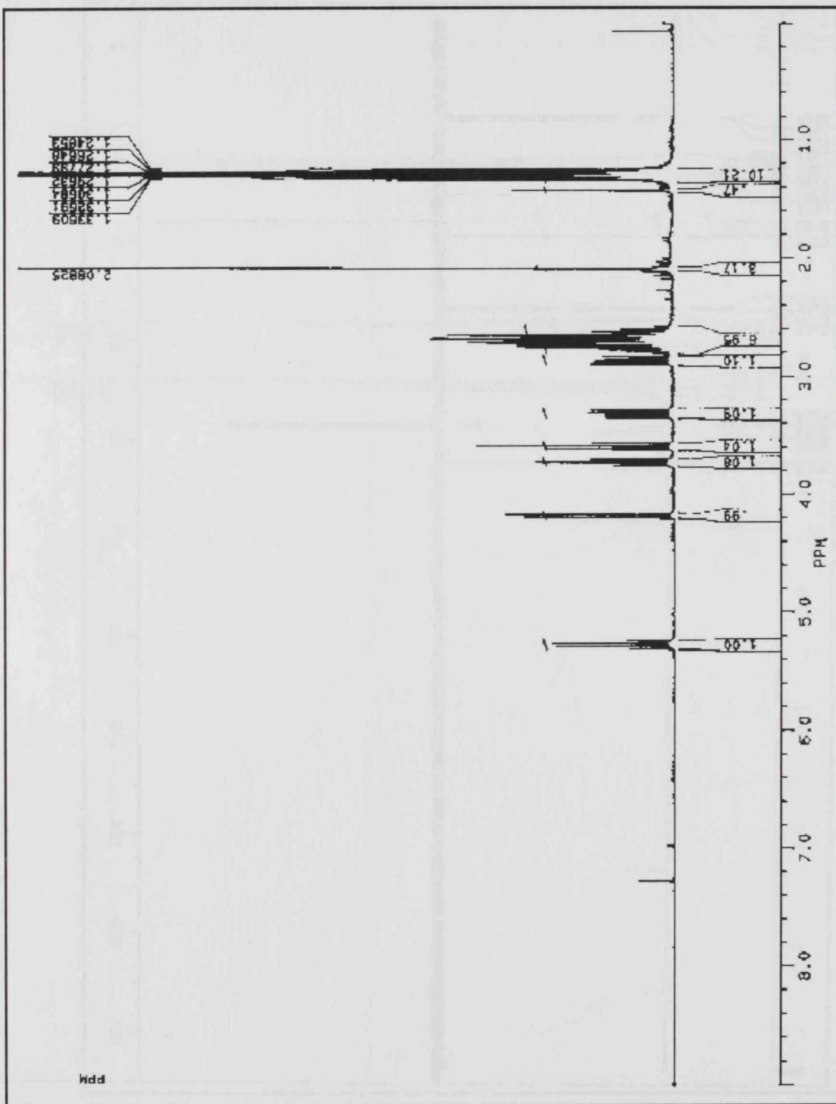
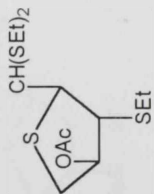


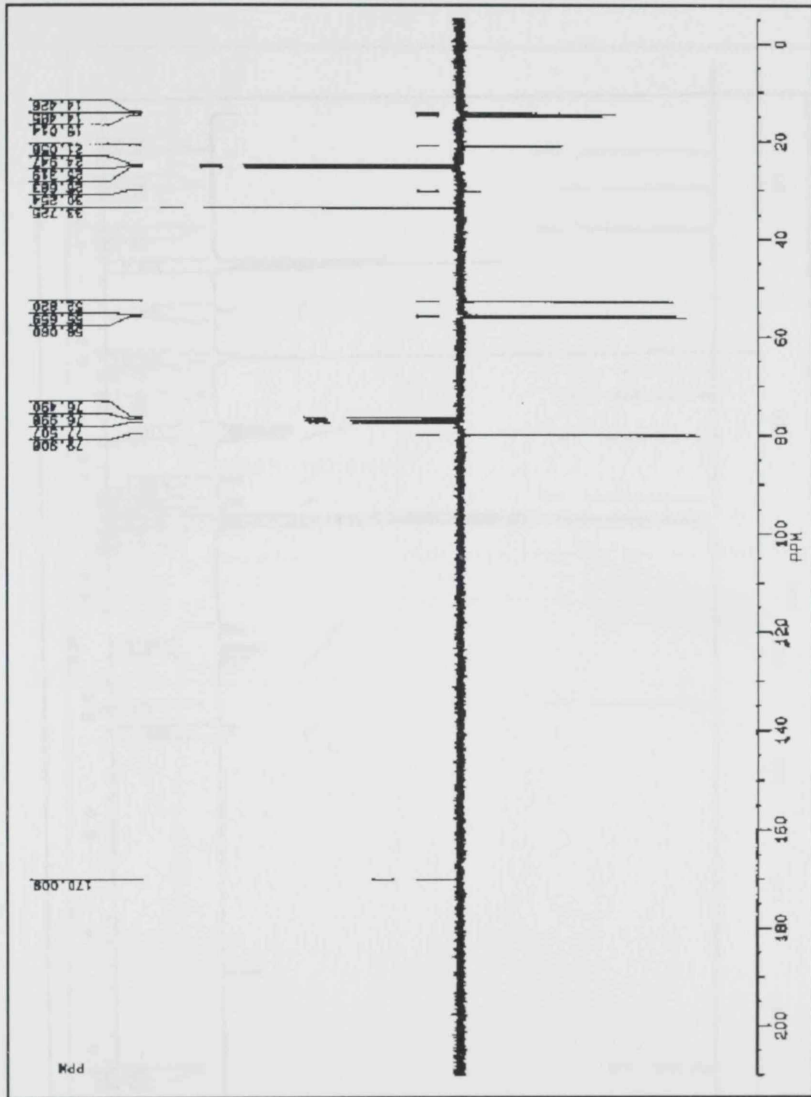


^1H i ^{13}C NMR spektri jedinjenja 22

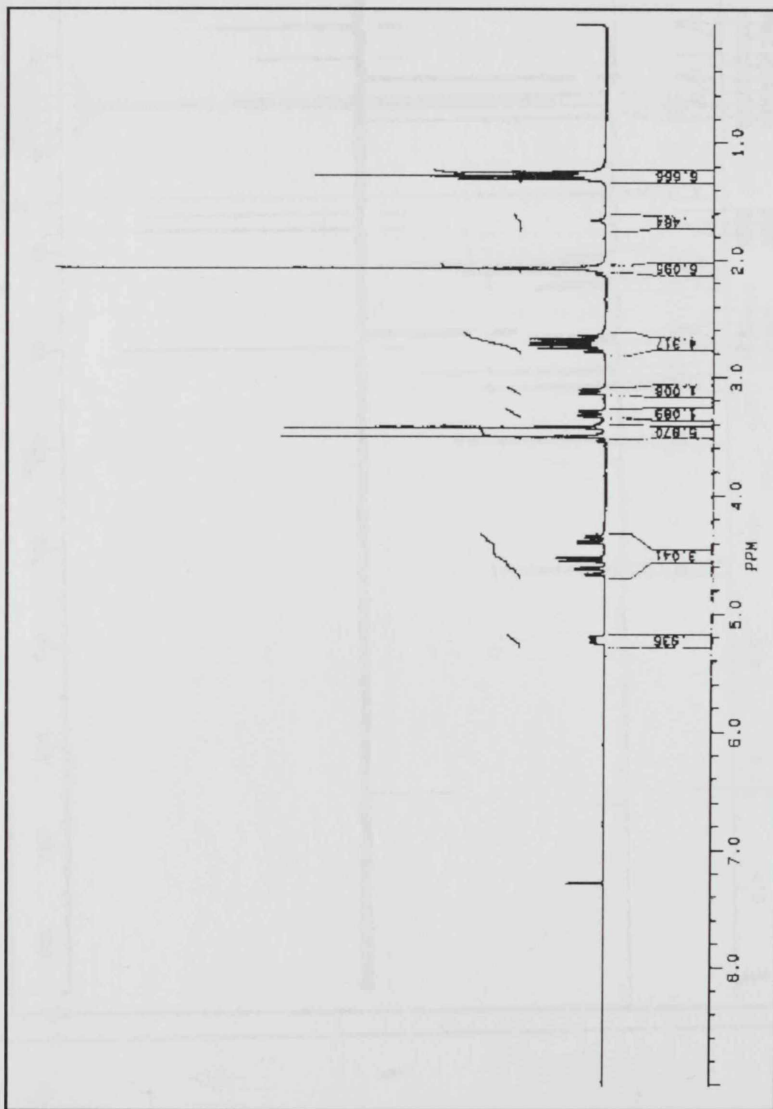
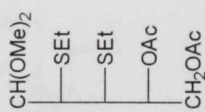


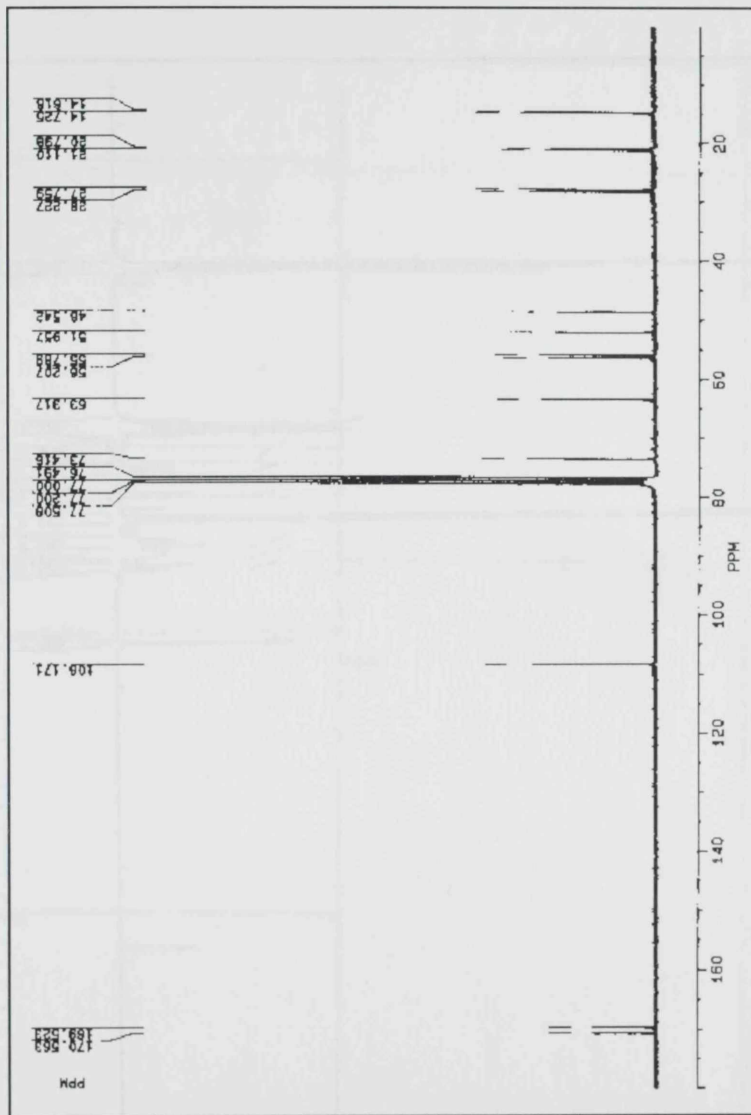
^1H i ^{13}C NMR spektri jedinjenja 23



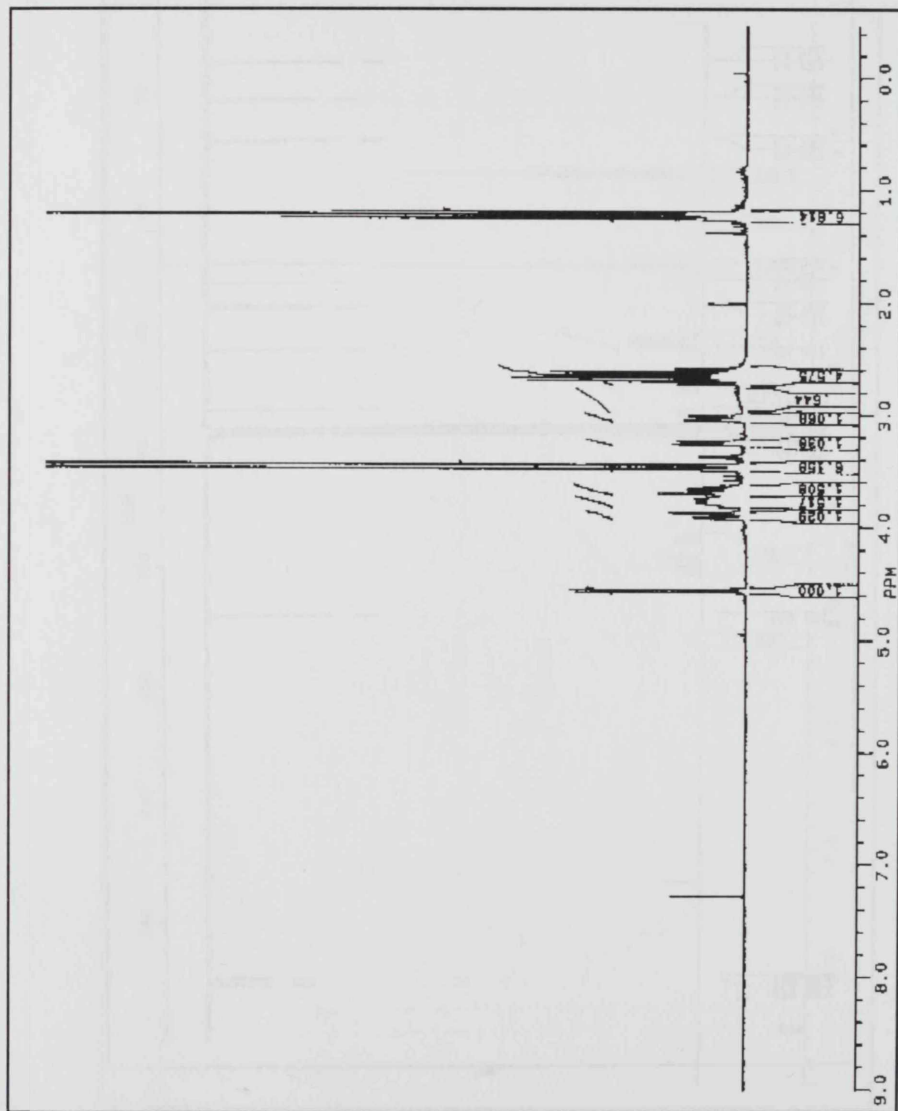
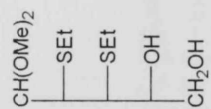


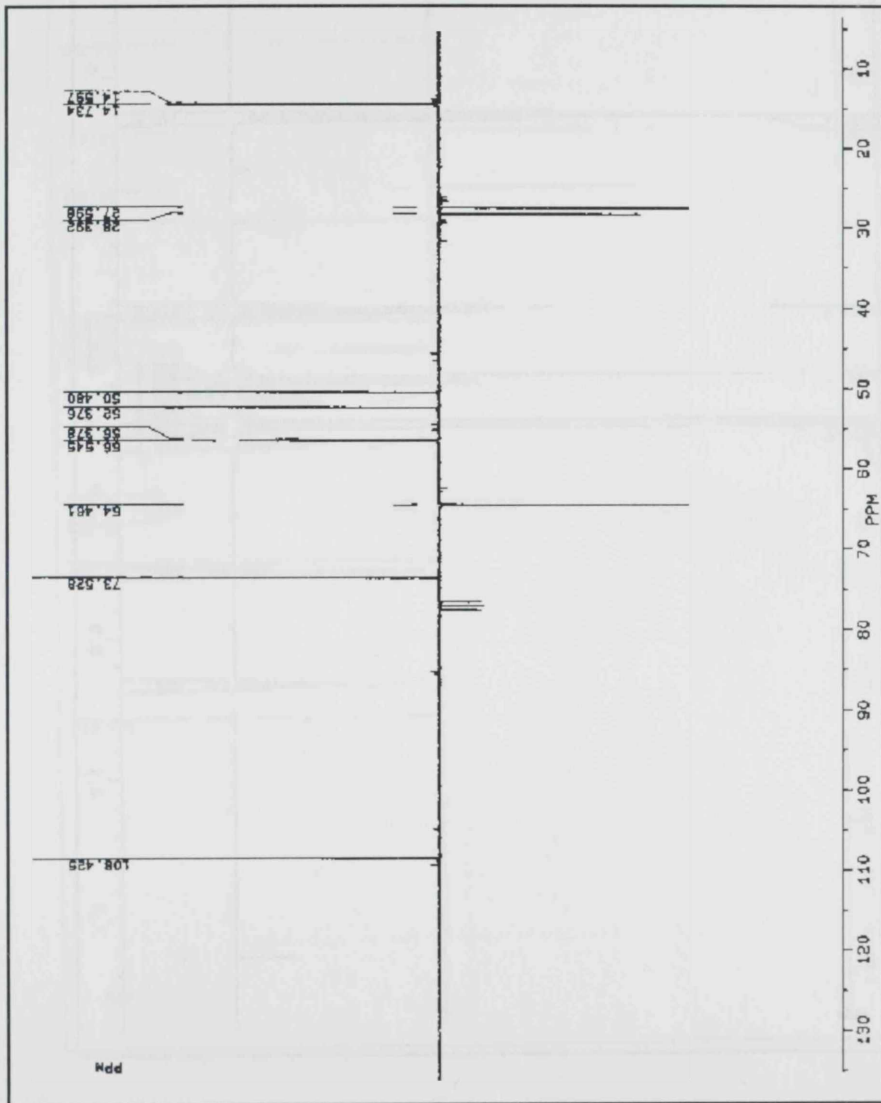
^1H i ^{13}C NMR spektri jedinjenja 24

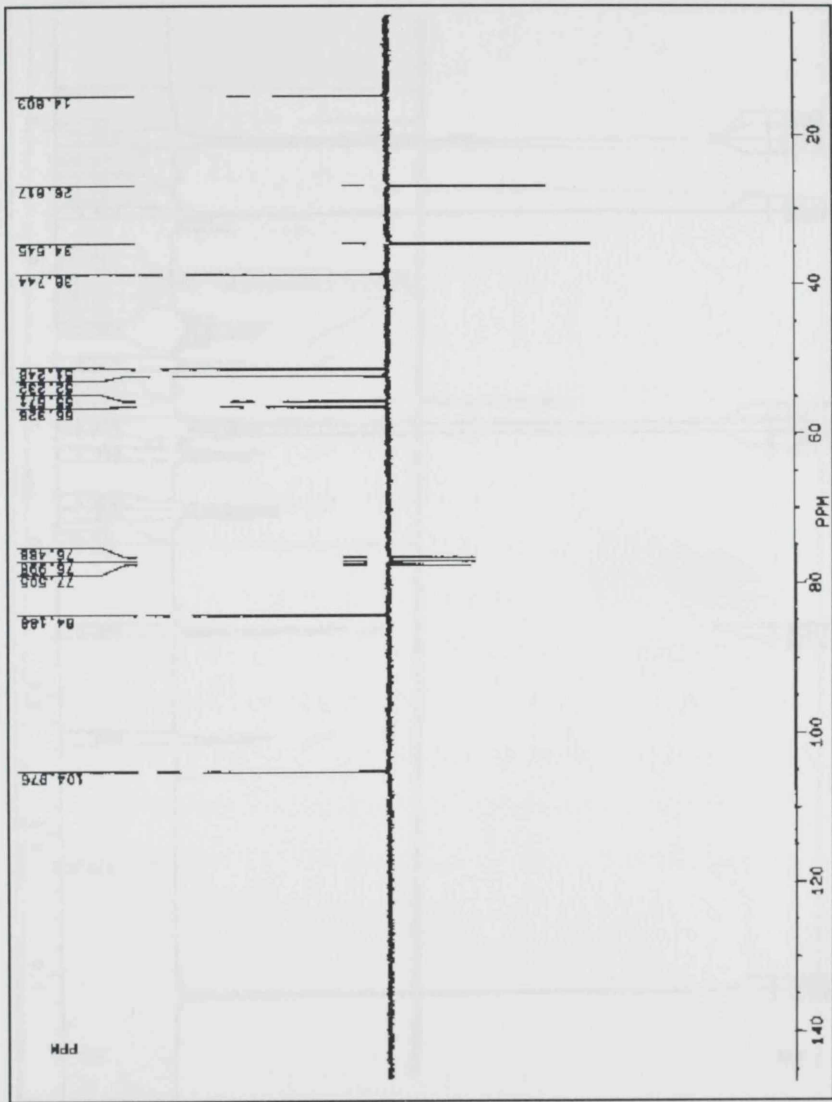




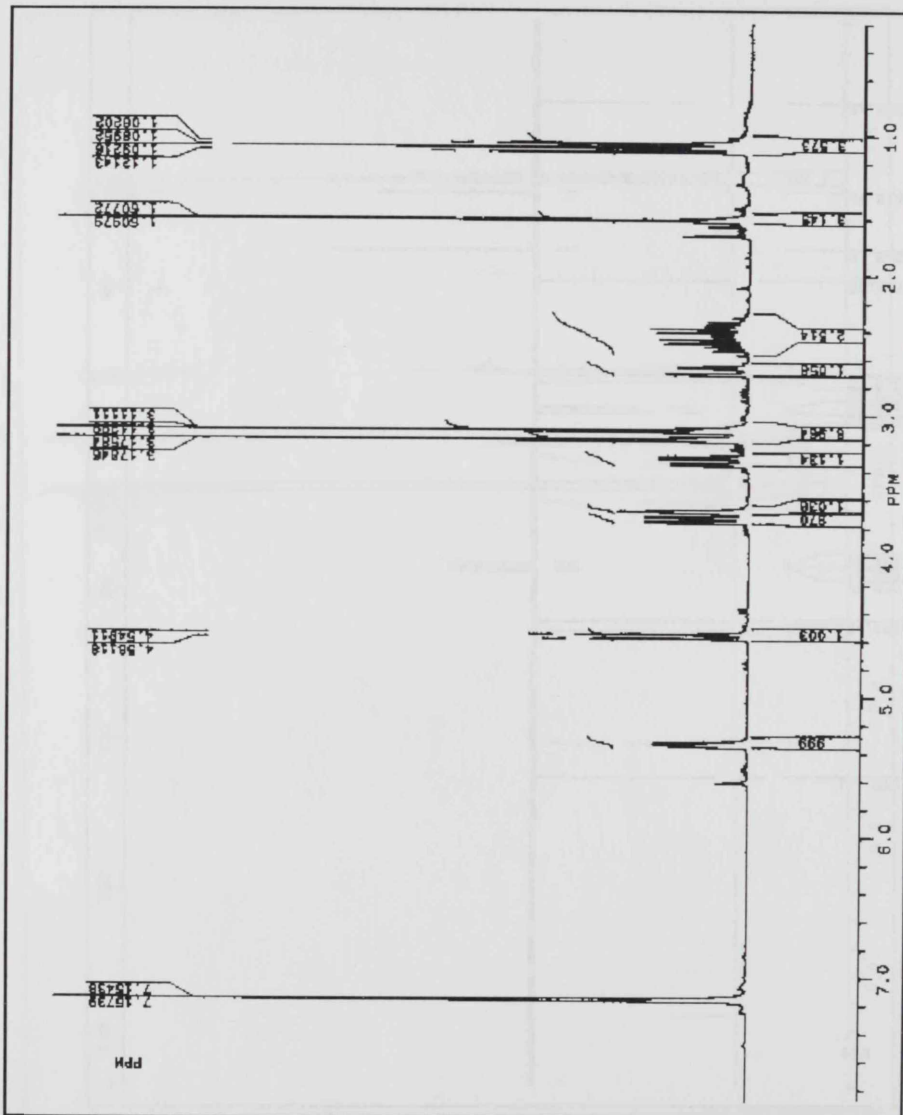
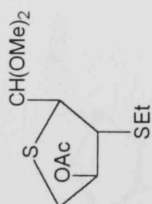
^1H ^{13}C NMR spektri jedinjenja 25

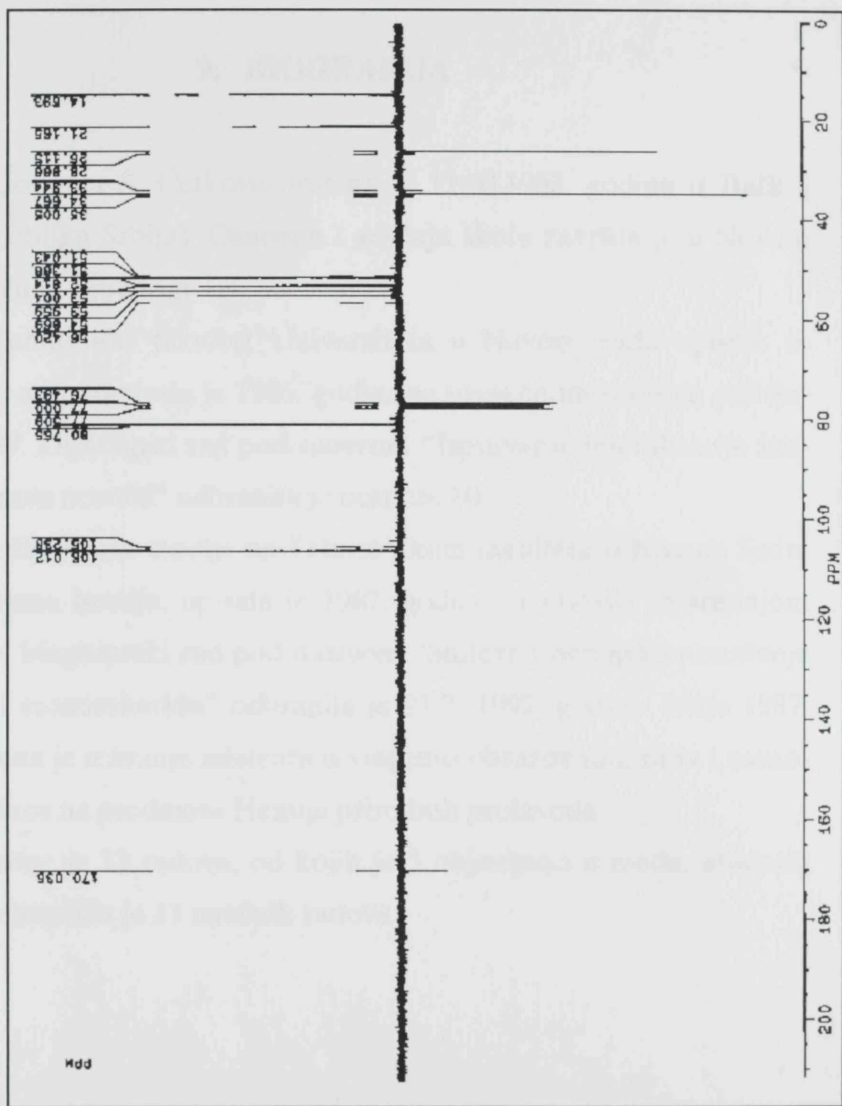






^1H ^{13}C NMR spektri jedinjenja 27





9. BIOGRAFIJA

Mr Gordana S. Četković rođena je 11.03.1963. godine u Bačkoj Palanci (Republika Srbija). Osnovnu i srednju školu završila je u Novom Sadu, sa odličnim uspehom.

Na Tehnološki fakultet Univerziteta u Novom Sadu upisala se 1981. godine, a diplomirala je 1986. godine sa prosečnom ocenom položenih ispita 9,37. Diplomski rad pod nazivom "Ispitivanje imobilizacije inulaze na inertnom nosaču" odbranila je ocenom 10.

Poslediplomske studije na Tehnološkom fakultetu u Novom Sadu, smer primenjena hemija, upisala je 1987. godine, a završila sa srednjom ocenom 9,66. Magistarski rad pod nazivom "Sinteza i hemijsko ponašanje 2,3-didezoksi monosaharida" odbranila je 27.03.1992. godine. Maja 1987. godine izabrana je u zvanje asistenta u vaspitno-obrazovnom radu i zasnovala radni odnos na predmetu Hemija prirodnih proizvoda.

Ko-autor je 12 radova, od kojih je 5 objavljeno u međunarodnim časopisima i saopštila je 11 naučnih radova.

