



Univerzitet u Novom Sadu  
**PRIRODNO-MATEMATIČKI FAKULTET**  
Departman za hemiju, biohemiju i zaštitu životne  
sredine



**Mr Goran I. Benedeković**

**ENANTIODIVERGENTNA TOTALNA SINTEZA  
ODABRANIH STIRIL LAKTONA I PRELIMINARNO  
ISPITIVANJE NJIHOVE CITOTOKSIČNOSTI**

*Doktorska disertacija*

Novi Sad, 2012.

## **Predgovor**

*Ova doktorska disertacija je uradjena u laboratoriji za bioorgansku i medicinsku hemiju, Departmana za hemiju, biohemiju i zaštitu životne sredine, Prirodno-matematičkog fakulteta, Univerziteta u Novom Sadu, pod rukovodstvom profesora Dr Velimira Popsavina, kome se iskreno zahvaljujem na pruženoj pomoći tokom izrade i pisanja rada.*

*Posebnu zahvalnost dugujem profesorki Dr Mirjani Popsavin za snimanje i tumačenje NMR spektara.*

*Isto tako, zahvaljujem se Dr Gordani Bogdanović i Mr Vesni Kojić, iz Instituta za onkologiju Vojvodine u Sremskoj Kamenici, na određivanju biološke aktivnosti sintetizovanih jedinjenja.*

*Takodje se zahvaljujem profesoru Dr Vladimiru Divjakoviću na rendgenostrukturnim analizama.*

*Zahvaljujem se dipl. hem. Bojani Srećo, Ms Jovani Francuz i Ms Ivani Kovačević na nezaboravnoj atmosferi u laboratoriji 17/III tokom izrade ekperimentalnog dela disertacije.*

*Mr Milošu Svirčevu se zahvaljujem na opuštajućim partijama stonog tenisa u kojima sam više gubio nego dobijao.*

*Zahvaljujem se i Ružici Marušić na pruženoj tehničkoj pomoći.*

*Najviše sam zahvalan mojim divnim roditeljima i bratu koji su uvek bili uz mene tokom dugog i napornog rada na izradi doktorske disertacije.*

*Doktorsku disertaciju posvećujem ocu koji se uvek radovao svakom mom uspehu u hemiji.*

*Goran Benedeković*

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b>	<b>1</b>
<b>2. OPŠTI DEO</b>	<b>3</b>
2.1 Nalaženje u prirodi, osobine i struktura stiril-laktona tipa goniofufurona i odgovarajućih derivata .....	3
2.2. Sinteze (+)-goniofufurona i 7- <i>epi</i> -(+)-goniofufurona.....	7
2.3. Sinteze (+)-krasalaktona B i C .....	19
2.4. Sinteze (-)-goniofufurona i 7- <i>epi</i> -(-)-goniofufurona.....	21
<b>3. NAŠI RADOVI</b>	<b>25</b>
3.1. Strategija sinteze i izbor polaznog materijala.....	25
3.2. Sinteza početnih intermedijera .....	29
3.3. Sinteze (+)-goniofufurona, 7- <i>epi</i> -(+)-goniofufurona i njihovih derivata .....	33
3.4. Sinteza (+)-krasalaktona C, 7- <i>epi</i> -(+)-krasalaktona C, dicinamatnih estara (+)-goniofufurona, 7- <i>epi</i> -(+)-goniofufurona i njihovih derivata .....	39
3.5. Sinteza (+)-krasalaktona B i 7- <i>epi</i> -(+)-krasalaktona B.....	44
3.6. Sinteza (-)-goniofufurona, 7- <i>epi</i> -(-)-goniofufurona, (-)-krasalaktona C i njihovih derivata .....	50
3.7. Ispitivanje antiproliferativne aktivnosti.....	54
<b>4. EKSPERIMENTALNI DEO</b>	<b>66</b>
4.1. 3- <i>O</i> -Benzil-1,2:5,6-di- <i>O</i> -izopropiliden- $\alpha$ -D-glukofuranoza ( <b>12</b> ) .....	66
4.2. 3- <i>O</i> -Benzil-1,2- <i>O</i> -izopropiliden- $\alpha$ -D-glukofuranoza ( <b>13</b> ).....	67
4.3. 1,2- <i>O</i> -izopropiliden-5- <i>C</i> -fenil- $\beta$ -L- <i>ido</i> - ( <b>16</b> ) i $\alpha$ -D- <i>gluko</i> -pentofuranoza ( <b>17</b> ) .....	67
4.4. 1,2- <i>O</i> -izopropiliden-5- <i>C</i> -fenil- $\alpha$ -D- <i>ksilo</i> -pentofurano-5-uloza ( <b>20</b> ).....	69
4.5. 3- <i>O</i> -Benzil-1,2- <i>O</i> -izopropiliden- $\alpha$ -D- <i>ksilo</i> -pentodialdo-1,4-furanoza ( <b>15</b> ).....	70
4.6. 3- <i>O</i> -Benzil-1,2- <i>O</i> -izopropiliden-5- <i>C</i> -fenil- $\beta$ -L- <i>ido</i> - ( <b>18</b> ) i $\alpha$ -D- <i>gluko</i> -pentofuranoza ( <b>19</b> ) .....	71
4.7. 3- <i>O</i> -Benzil-1,2- <i>O</i> -izopropiliden-5- <i>C</i> -fenil- $\alpha$ -D- <i>ksilo</i> -pentofurano-5-uloza ( <b>21</b> ).....	73
4.8. 3- <i>O</i> -Benzil-D-glukopiranoza ( <b>22</b> ).....	73
4.9. 3,6-Anhidro-5- <i>O</i> -benzil-2-deoksi-D- <i>glicero</i> -D- <i>ido</i> -oktono-1,4-lakton ( <b>23</b> ).....	74
4.10. 2,5-Anhidro-5- <i>O</i> -benzil-6-deoksi-D- <i>ido</i> -heptourono-1,4-lakton ( <b>32</b> ).....	74
4.11. 3,5-di- <i>O</i> -Benzil-1,2- <i>O</i> -izopropiliden-5- <i>C</i> -fenil- $\beta$ -L- <i>ido</i> -pentofuranoza ( <b>24</b> ).....	75
4.12. 3,5-di- <i>O</i> -Benzil-5- <i>C</i> -fenil- $\beta$ -L- <i>ido</i> -pentofuranoza ( <b>25</b> ).....	76
4.13. 3,6-Anhidro-5,7-di- <i>O</i> -benzil-2-deoksi-7- <i>C</i> -fenil-L- <i>glicero</i> -D- <i>ido</i> -heptono-1,4-lakton ( <b>26</b> ) .....	77
4.14. 3,6-Anhidro-5- <i>O</i> -benzil-2-deoksi-7- <i>C</i> -fenil-L- <i>glicero</i> -D- <i>ido</i> - ( <b>30</b> ) i D- <i>glicero</i> -D- <i>ido</i> -heptono-1,4-lakton ( <b>33</b> ).....	77

4.15.	7- <i>epi</i> -(+)-goniofufuron ( <b>2</b> ).....	79
4.16.	3,5-di- <i>O</i> -Benzil-1,2- <i>O</i> -izopropiliden-5- <i>C</i> -fenil- $\alpha$ -D- <i>gluko</i> -pentofuranoza ( <b>27</b> ).....	81
4.17.	3,5-di- <i>O</i> -Benzil-5- <i>C</i> -fenil- $\alpha$ -D- <i>gluko</i> -pentofuranoza ( <b>28</b> ).....	82
4.18.	3,6-Anhidro-5,7-di- <i>O</i> -benzil-2-deoksi-7- <i>C</i> -fenil-D- <i>glicero</i> -D- <i>ido</i> -heptono-1,4-lakton ( <b>29</b> ) .....	82
4.19.	(+)-Goniofufuron ( <b>1</b> ) .....	82
4.20.	3,6-Anhidro-2-deoksi-5,7- <i>O</i> -izopropiliden-7- <i>C</i> -fenil-D- <i>glicero</i> -D- <i>ido</i> -heptono-1,4-lakton ( <b>5</b> ) .....	84
4.21.	3,6:5,7-Dianhidro-2-deoksi-7- <i>C</i> -fenil-L- <i>glicero</i> -D- <i>ido</i> -heptono-1,4-lakton ( <b>35</b> ).....	85
4.22.	3,6-Anhidro-2-deoksi-7- <i>C</i> -fenil-L- <i>ido</i> -hept-7-ulozono-1,4-lakton ( <b>34</b> ).....	85
4.23.	3,6-Anhidro-2-deoksi-5,7- <i>O</i> -izopropiliden-7- <i>C</i> -fenil-D- <i>glicero</i> -D- <i>ido</i> -heptono-1,4-lakton ( <b>10</b> ) .....	86
4.24.	3,6:5,7-Dianhidro-2-deoksi-7- <i>C</i> -fenil-D- <i>glicero</i> -D- <i>ido</i> -heptono-1,4-lakton ( <b>36</b> ).....	87
4.25.	1,2- <i>O</i> -Izopropiliden-5- <i>O</i> -cinamoil-5- <i>C</i> -fenil- $\alpha$ -D- <i>gluko</i> -pentofuranoza ( <b>37</b> ) i 3,5-Anhidro-1,2-izopropiliden-5- <i>C</i> -fenil- $\alpha$ -D- <i>gluko</i> -pentofuranoza ( <b>38</b> ) .....	87
4.26.	5- <i>O</i> -Cinamoil-5- <i>C</i> -fenil- $\alpha$ -D- <i>gluko</i> -pentofuranoza ( <b>39</b> ).....	88
4.27.	1,2- <i>O</i> -Izopropiliden-3- <i>O</i> -benzil-5- <i>O</i> -cinamoil-5- <i>C</i> -fenil- $\alpha$ -D- <i>gluko</i> -pentofuranoza ( <b>40</b> ).....	89
4.28.	3- <i>O</i> -Benzil-5- <i>O</i> -cinamoil-5- <i>C</i> -fenil- $\alpha$ -D- <i>gluko</i> -pentofuranoza ( <b>41</b> ) .....	90
4.29.	3,6-Anhidro-5- <i>O</i> -benzil-7- <i>O</i> -cinamoil-2-deoksi-7- <i>C</i> -fenil-D- <i>glicero</i> -D- <i>ido</i> -heptono-1,4-lakton ( <b>42</b> ) .....	90
4.30.	(+)-Krasalakton C ( <b>4</b> ) .....	91
4.31.	1,2- <i>O</i> -Izopropiliden-3,5-di- <i>O</i> -cinamoil-5- <i>C</i> -fenil- $\alpha$ -D- <i>gluko</i> -pentofuranoza ( <b>43</b> ).....	93
4.32.	3,5-di- <i>O</i> -Cinamoil-5- <i>C</i> -fenil- $\alpha$ -D- <i>gluko</i> -pentofuranoza ( <b>44</b> ) .....	93
4.33.	3,6-Anhidro-5,7-di- <i>O</i> -cinamoil-2-deoksi-7- <i>C</i> -fenil-D- <i>glicero</i> -D- <i>gluko</i> -heptono-1,4-lakton ( <b>8</b> ) .....	94
4.34.	3,6-Anhidro-7- <i>O</i> -cinamoil-2-deoksi-7- <i>C</i> -fenil-L- <i>glicero</i> -D- <i>ido</i> -heptono-1,4-lakton ( <b>7</b> ) .....	95
4.35.	3,6-Anhidro-5,7-di- <i>O</i> -cinamoil-2-deoksi-7- <i>C</i> -fenil-L- <i>glicero</i> -D- <i>ido</i> -heptono-1,4-lakton ( <b>9</b> ) .....	96
4.36.	3- <i>O</i> -Cinamoil-1,2:5,6-di- <i>O</i> -izopropiliden- $\alpha$ -D- <i>gluko</i> furanoza ( <b>45</b> ).....	96
4.37.	3- <i>O</i> -Cinamoil-1,2- <i>O</i> -izopropiliden- $\alpha$ -D- <i>ksilo</i> -pentodialdo-1,4-furanoza ( <b>46</b> ) .....	97
4.38.	3- <i>O</i> -Cinamoil-1,2- <i>O</i> -izopropiliden-5- <i>C</i> -fenil- $\alpha$ -D- <i>ksilo</i> -pentofuran-5-uloza ( <b>49</b> ).....	98
4.39.	3- <i>O</i> -Cinamoil-1,2- <i>O</i> -izopropiliden-5- <i>C</i> -fenil- $\alpha$ -D- <i>gluko</i> - ( <b>48</b> ) i 3- <i>O</i> -cinamoil-1,2- <i>O</i> -izopropiliden-5- <i>C</i> -fenil- $\beta$ -D- <i>ido</i> -pentofuranoza ( <b>47</b> ).....	99
4.40.	5- <i>O</i> -( <i>terc</i> -Butildifenilsilil)-1,2- <i>O</i> -izopropiliden-5- <i>C</i> -fenil- $\alpha$ -D- <i>gluko</i> -pentofuranoza ( <b>51</b> ).....	101
4.41.	5- <i>O</i> -( <i>terc</i> -Butildifenilsilil)-3- <i>O</i> -cinamoil-1,2- <i>O</i> -izopropiliden-5- <i>C</i> -fenil- $\alpha$ -D- <i>gluko</i> -pentofuranoza ( <b>50</b> ).....	102
4.42.	5- <i>O</i> -( <i>terc</i> -Butildifenilsilil)-3- <i>O</i> -cinamoil-5- <i>C</i> -fenil- $\alpha$ -D- <i>gluko</i> -pentofuranoza ( <b>52</b> ) i 3- <i>O</i> -cinamoil-5- <i>C</i> -fenil- $\alpha$ -D- <i>gluko</i> -pentopiranoza ( <b>66</b> ) .....	103
4.43.	3,6-Anhidro-7- <i>O</i> -( <i>terc</i> -butildifenilsilil)-5- <i>O</i> -cinamoil-2-deoksi-7- <i>C</i> -fenil-D- <i>glicero</i> -D- <i>ido</i> -heptono-1,4-lakton ( <b>53</b> ).....	104

4.44.	3,6-Anhydro-5- <i>O</i> -cinnamoyl-2-deoksi-7- <i>C</i> -phenyl- <i>D</i> - <i>ksilo</i> -hept-7-ulosono-1,4-lakton ( <b>58</b> ) .....	104
4.45.	3,6-Anhydro-7- <i>O</i> - <i>terc</i> -butildimetilsilil-2-deoksi-7- <i>C</i> -fenil- <i>D</i> - <i>glicero</i> - <i>D</i> - <i>ido</i> -heptono-1,4-lakton ( <b>56</b> ) .....	105
4.46.	3,6-Anhydro-7- <i>O</i> - <i>terc</i> -butildimetilsilil-5- <i>O</i> -cinamoil-2-deoksi-7- <i>C</i> -fenil- <i>D</i> - <i>glicero</i> - <i>D</i> - <i>ido</i> -heptono-1,4-lakton ( <b>57</b> ).....	106
4.47.	(+)-Krasalakton B ( <b>3</b> ) .....	106
4.48.	3,6-Anhidro-7- <i>O</i> - <i>terc</i> -butildimetilsilil-2-deoksi-7- <i>C</i> -fenil- <i>L</i> - <i>glicero</i> - <i>D</i> - <i>ido</i> -heptono-1,4-lakton ( <b>54</b> ) .....	107
4.49.	3,6-Anhidro-7- <i>O</i> - <i>terc</i> -butildimetilsilil-5- <i>O</i> -cinamoil-2-deoksi-7- <i>C</i> -fenil- <i>L</i> - <i>glicero</i> - <i>D</i> - <i>ido</i> -heptono-1,4-lakton ( <b>55</b> ).....	108
4.50.	7- <i>epi</i> -(+)-Krasalakton B ( <b>6</b> ).....	109
4.51.	3,6-Anhydro-5- <i>O</i> -cinamoil-2,7-di-deoksi-7- <i>C</i> -fenil- <i>D</i> - <i>gluko</i> -heptono-1,4-lakton ( <b>59</b> ) .....	109
4.52.	Metil ( <i>Z</i> )- ( <b>60</b> ) i ( <i>E</i> )-3- <i>O</i> -benzil-5,6-dideoksi-1,2- <i>O</i> -izopropiliden- $\alpha$ - <i>D</i> - <i>ksilo</i> -hept-5-enofuranuronat ( <b>61</b> ) .....	110
4.53.	Dimetilacetal 2,5-anhidro-3- <i>O</i> -benzil-6-deoksi- <i>L</i> - <i>ido</i> -hepturono-4,7-laktona ( <b>63</b> ) i dimetilacetal 3- <i>O</i> -benzil-6-deoksi-6-en- <i>L</i> - <i>ido</i> -hepturono-4,7-laktona ( <b>62</b> ) .....	112
4.54.	2,5-Anhidro-3- <i>O</i> -benzil-6-deoksi- <i>L</i> - <i>ido</i> -hepturono-4,7-lakton ( <i>ent</i> - <b>32</b> ) .....	113
4.55.	3,6-Anhidro-5- <i>O</i> -benzil-2-deoksi-7- <i>C</i> -fenil- <i>D</i> - <i>glicero</i> - <i>L</i> - <i>ido</i> - ( <i>ent</i> - <b>30</b> ) i <i>L</i> - <i>glicero</i> - <i>L</i> - <i>ido</i> -heptono-1,4-lakton ( <i>ent</i> - <b>33</b> ).....	114
4.56.	2,5-Anhidro-3- <i>O</i> -benzil-6-deoksi-1- <i>C</i> -fenil- <i>L</i> - <i>glicero</i> - <i>D</i> - <i>gulo</i> -hepturono-4,7-lakton ( <b>64</b> ) .....	115
4.57.	7- <i>epi</i> -(-)-goniofufuron ( <i>ent</i> - <b>2</b> ) .....	116
4.58.	2,5-Anhidro-1,6-dideoksi-1- <i>C</i> -fenil- <i>L</i> - <i>ksilo</i> -hepturono-4,7-lakton ( <i>ent</i> - <b>31</b> ) .....	116
4.59.	(-)-Goniofufuron ( <i>ent</i> - <b>1</b> ) .....	117
4.60.	2,5-Anhidro-3- <i>O</i> -benzil-1- <i>O</i> -benzoil-6-deoksi-1- <i>C</i> -fenil- <i>L</i> - <i>glicero</i> - <i>D</i> - <i>gulo</i> -hepturono-4,7-lakton ( <b>65</b> ) .....	118
4.61.	3,6:5,7-Dianhidro-2-deoksi-7- <i>C</i> -fenil- <i>D</i> - <i>glicero</i> - <i>D</i> - <i>ido</i> -heptono-1,4-lakton ( <i>ent</i> - <b>36</b> ) .....	118
4.62.	(-)-Krasalakton C ( <i>ent</i> - <b>4</b> ).....	119
<b>5.</b>	<b>ZAKLJUČAK</b> .....	<b>121</b>
<b>6.</b>	<b>SUMMARY</b> .....	<b>125</b>
<b>7.</b>	<b>SKRAĆENICE</b> .....	<b>129</b>
<b>8.</b>	<b>LITERATURA</b> .....	<b>131</b>
<b>9.</b>	<b>BIOGRAFIJA</b> .....	<b>134</b>

## 1. UVOD

Od kada je prvi stiril-lakton goniothalamin izolovan iz biljaka roda *Goniothalamus* 1972,<sup>1</sup> veliki broj sličnih laktona je izolovan i identifikovan u biljkama familije Annonaceae, zahvaljujući biološki-usmerenom proučavanju pomenutih biljaka. U tradicionalnoj medicini na Tajlandu biljke roda *Goniothalamus*<sup>2</sup> se koriste za izazivanje abortusa,<sup>3</sup> lečenje edema i reumatizma,<sup>4</sup> kao analgetici, a takodje i kao sredstva protiv komaraca.<sup>5</sup>

Stiril-laktone koji su do sada izolovani iz biljaka *Goniothalamus* (Annonaceae) mogu se, prema veličini laktonskog prstena, klasifikovati na petočlane (furano-furoni i butenolidi), šestočlane (stiril-pironi, furano-pironi i pirano-pironi) i sedmočlane laktone (heptolidi).<sup>6</sup>

Iz etanolnog ekstrakta kore drveta *Goniothalamus giganteus* (Annonaceae) Hook F. Thomas, McLaughlin i saradnici<sup>2,3</sup> su izolovali nekoliko biološki aktivnih stiril-laktona, sa furanofuranskim skeletom, medju kojima su (+)-goniofufuron, odnosno 7-*epi*-(+)-goniofufuron. Pokazalo se da oba molekula pokazuju značajnu citotoksičnost *in vitro* prema izvesnim humanim tumorima,<sup>7</sup> što je izazvalo intenzivnu aktivnost usmerenu na sintezu i ispitivanje biološke aktivnosti kako pomenutih prirodnih proizvoda, tako i odgovarajućih derivata, odnosno analoga. Osim toga publikovano je i nekoliko sinteza 7-*epi*-(-)-goniofufurona, odnosno (-)-goniofufurona, ali pre naših skorijih radova, u literaturi nije bilo podataka o biološkoj aktivnosti ovih suprotnih enantiomera.

Nedavna otkrića da pojedini sekundarni metaboliti biljaka roda *Polyalthia* (Annonaceae) pokazuju citotoksično,<sup>8</sup> antimikrobno,<sup>9</sup> antimalarično<sup>10</sup> i anti-HIV dejstvo,<sup>11</sup> stimulisala su detaljnija hemijska ispitivanja biljnih vrsta pomenute familije. U okviru ispitivanja tajlandske biljke *Polyalthia crassa*, izolovana su i okarakterisana četiri nova stiril-laktona, krasalaktoni A, B, C i D koji pokazuju umerenu ili jaku citotoksičnost prema izvesnim humanim tumorskim ćelijama.<sup>12</sup>

U topološkom pogledu, (+)-krasalakton B je 5-*O*-cinamoil-derivat, dok je (+)-krasalakton C 7-*O*-cinamoil-derivat citotoksičnog stiril-laktona (+)-goniofufurona. Strukture (+)-krasalaktona B–C su određene spektroskopskim metodama, a njihova apsolutna konfiguracija utvđjena je esterifikacijom prirodnog (+)-goniofufurona sa cinamoil-hloridom.

Istraživanja koja se već duži niz godina sprovode u našoj laboratoriji usmerena su izmedju ostalog i na iznalaženje novih antiproliferativnih agenasa varijacijom strukture<sup>13</sup> prirodnih stiril-laktona (+)-goniofufurona, 7-*epi*-(+)-goniofufurona i (+)-krasalaktona B, odnosno C. Zbog toga je cilj naših istraživanja predvidjenih u okviru ove disertacije, obuhvatao sintezu i biološka ispitivanja (+)-

goniofufurona, 7-*epi*-(+)-goniofufurona, (+)-krasalaktona C, odgovarajućih enantiomernih parova, kao i 5,7-anhidro derivata. Druga etapa naših istraživanja, je usmerena na sintezu (+)-krasalaktona B, 7-*epi*-(+)-krasalaktona B i C, a na kraju i na sintezu dicinamatnih estara (+)-goniofufurona odnosno, 7-*epi*-(+)-goniofufurona.

Pored sinteze, dodatni zadatak ovog rada predstavlja i ispitivanje *in vitro* antitumorske aktivnosti novosintetizovanih jedinjenja i pokušaj uspostavljanja korelacionih odnosa struktura-biološka aktivnost (SAR). Poredjenje biološke aktivnosti prirodnih proizvoda sa odgovarajućim neprirodnim enantiomerima, predstavlja dodatni važan zadatak ovog rada. Razlog za upoređivanje biološke aktivnosti prirodnih osnovnih molekula sa istom od odgovarajućih neprirodnih enantiomera leži u činjenici da enzimi normalnih somatskih ćelija ne prepoznaju suprotne enantiomere prirodnih biomolekula kao svoje supstrate, dok ih enzimi i receptori mikro-organizama i tumorskih ćelija, mogu prepoznati. Prema tome, sintetički analozi prirodnih biološki aktivnih molekula sa promenjenom inherentnom stereohemijom potencijalno predstavljaju selektivne hemoterapeutike koji ponekad pokazuju bolje farmakološke osobine, pa stoga njihova sinteza i biomedicinska ispitivanja imaju potencijalni aplikativni značaj.

Imajući u vidu ovako postavljeni cilj i zadatke, u opštem delu ovog rada je dat sažet prikaz pojedinih do sada ostvarenih sinteza (+)-goniofufurona, 7-*epi*-(+)-goniofufurona, (+)-krasalaktona B i C, odgovarajućih enantiomera i derivata. U odeljku »Naši radovi« detaljno su prezentovani i diskutovani dobijeni rezultati koji se odnose na sintezu i na ispitivanje njihove antiproliferativne aktivnosti prema deset neoplastičnih ćelijskih linija, kao i prema jednoj normalnoj ćelijskoj liniji. U eksperimentalnom delu rada, detaljno su prikazani postupci dobijanja svih sintetičkih intermedijera i finalnih proizvoda.

## 2. OPŠTI DEO

### 2.1 Nalaženje u prirodi, osobine i struktura stiril-laktona tipa goniofufurona i odgovarajućih derivata

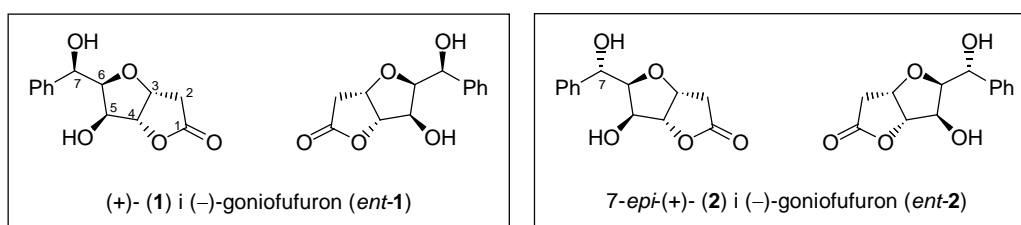
Nova jedinjenja izolovana iz prirodnih izvora često pokazuju korisnu biološku aktivnost, koja se dodatno može poboljšati polu-sintetičkim modifikacijama. Ovakav pristup nije često korišćen za razvoj novih antitumorskih agenasa, pre svega zbog činjenice da je postojala praznina u ovoj oblasti i što su inicijalni terapijski rezultati brzo korišćeni za klinička ispitivanja. Hemoterapija je prilično uspešna u malom broju slučajeva, većina tumora je otporna, pa čak i kod onih tumora koji mogu biti lečeni na taj način, stopa izlečenja je niska. Idealni hemoterapeutik bi trebalo da bude visoko toksičan za maligne ćelije ili da primora takve ćelije da se vrate u normalne tipove ćelija. Takodje bi trebalo da pokazuje slabu ili nikakvu toksičnost i da ima širok spektar dejstva. Sadašnje stanje je takvo da većina citostatika ima prilično visoku toksičnost prema normalnim somatskim ćelijama i uzan spektar dejstva. Do sada poznati antitumorski lekovi su klasifikovani prema poreklu ili mehanizmu delovanja na: alkilacione agense, analoge antraciklina, antitumorske antibiotike, agense koji se vezuju za tubulin, derivate nitrozouree, antimetabolite itd., a u novije vreme velika pažnja se poklanja kliničkom ispitivanju specifičnih interakcija između mitotičnog ciklusa malignih ćelija i terapijskih agenasa.<sup>14</sup>

Biljna familija Annonaceae je upravo iz navedenih razloga postala interesantna za otkrivanje novih potencijalnih citostatika. Naime, suptropske biljke roda *Goniothalamus* (Annonaceae) se izučavaju već više od dvadeset godina, kao izvor brojnih biološki aktivnih jedinjenja koja se koriste u tradicionalnoj medicini za lečenje raznih bolesti.<sup>6</sup> Prah osušenih listova biljke *Goniothalamus seskuipedalis*, koja raste u brdskom regionu Manipura (Indija), koristi se za ublažavanje porodjajnih bolova, takodje se, nakon spaljivanja, koristi za odbijanje komaraca. U ruralnim krajevima severne Malezije ekstrakt biljke *Goniothalamus macrophyllus* se koristi za izazivanje abortusa. Ekstrakti semena *Goniothalamus amuyon* se koriste za lečenje edema i reumatizma. Sve ove biljke predstavljaju prirodni izvor različitih stiril-laktona. Do sada je iz biljaka familije Annonaceae, izolovano i okarakterisano preko sto stiril-laktona, koji u biogenetskom pogledu potiču od šikimi kiseline. Većina njih je detaljno prikazana u revijalnom radu Blásquez-a i saradnika.<sup>6</sup>

Studije usmerene na biološki-dirigovana ispitivanja biljke *Goniothalamus giganteus* prvi su započeli McLaughlin i saradnici, pri čemu su primetili da etanolni ekstrakt kore ovog drveta



pokazuje snažnu citotoksičnost *in vivo* prema leukemiji P388.<sup>16</sup> Kasnije je utvrđeno da je za ovu aktivnost bio odgovoran jedan stiril-lakton. Ovaj jedinstveni biciklični furanopiron, koji je ranije izolovan iz biljne vrste *Polyalthia* (Annonaceae) od strane Loder-a i Nearn-a (1977), nazvan je altolakton.<sup>17</sup> Kao što je u uvodnom delu pomenuto, (+)-goniofufuron (**1**; *Slika 2.1.1.*) i 7-*epi*-(+)-goniofufuron (**2**) predstavljaju sekundarne metabolite tajlandske biljke *Goniothalamus giganteus* (Annonaceae), a izolovali su ih McLaughlin i saradnici početkom devedesetih.<sup>2,3</sup> Struktura i relativna konfiguracija pomenutih prirodnih proizvoda određene su spektroskopskim metodama i rendgeno-strukturnom analizom. Njihove apsolutne konfiguracije [(3*R*, 4*S*, 5*R*, 6*R*, 7*R*) za (+)-**1**, odnosno (3*R*, 4*S*, 5*R*, 6*R*, 7*S*) za (+)-**2**] definitivno su potvrđene sintezom odgovarajućih enantiomera, *ent*-**1** (3*S*, 4*R*, 5*S*, 6*S*, 7*S*) i *ent*-**2** (3*S*, 4*R*, 5*S*, 6*S*, 7*R*), koju su publikovali Shing i saradnici tokom 1992. godine.<sup>18</sup>

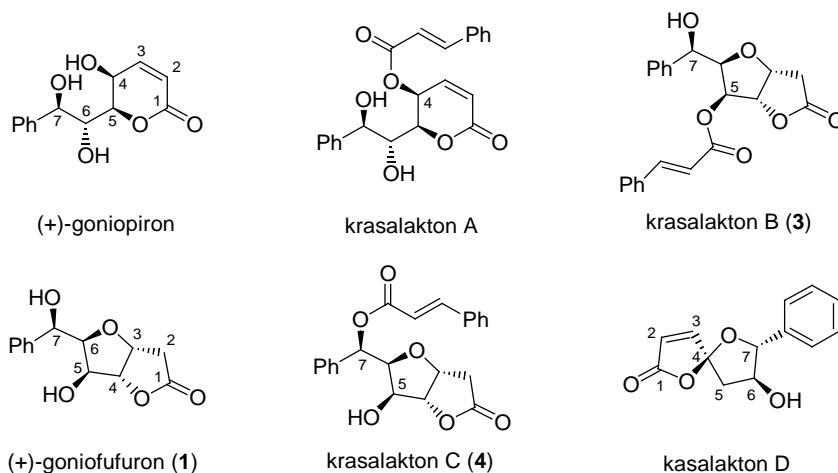


*Slika 2.1.1.* Strukture (+)-goniofufurona, 7-*epi*-(+)-goniofufurona i odgovarajućih enantiomera

Dosadašnja biološka SAR ispitivanja<sup>19,20</sup> ukazala su na značajnu citotoksičnost (+)-goniofufurona (**1**) prema ćelijskim linijama izvesnih humanih tumora, nešto povećanu citotoksičnu aktivnost pojedinih stereoizomera i promenljivu aktivnost odgovarajućih analoga. Ovi rezultati ukazuju na opravdanost sinteze (+)-goniofufurona (**1**), 7-*epi*-(+)-goniofufurona (**2**), kao i odgovarajućih analoga, u cilju njihovih detaljnih biomedicinskih ispitivanja.

Tokom 2005 godine, iz citotoksičnog etil-acetatnog ekstrakta lišća i grančica tropske biljke *Polyalthia crassa* izolovana su četiri nova stiril-laktona, krasalaktone A, B, C i D (*Slika 2.1.2.*), zajedno sa još sedam poznatih jedinjenja. Strukture krasalaktone A, B, C i D su dokazane spektroskopskim metodama, a apsolutne konfiguracije krasalaktone A, B i C su potvrđene i hemijskim metodama. Relativna stereochemija krasalaktone D određena je rendgenostrukturnom analizom, dok je apsolutna konfiguracija prisutnih stereocentara određena <sup>1</sup>H NMR analizom odgovarajućih Mosher-ovih estara.<sup>12</sup>

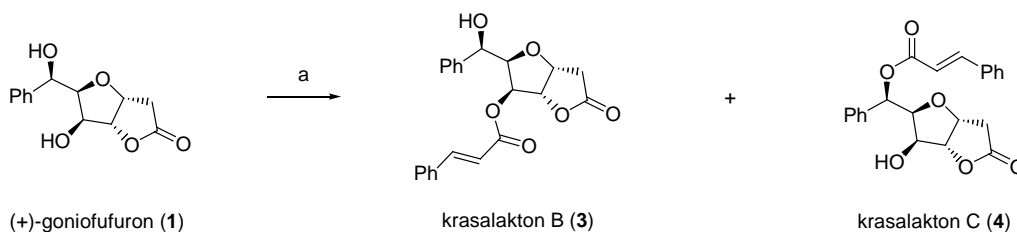
Kao što se na *Slici 2.1.2.* može videti, krasalakton A predstavlja 4-*O*-cinamoil-derivat prirodnog stiril laktona (+)-goniopirona, koji je ranije izolovan iz biljaka familije *Goniothalamus*.<sup>6</sup>



*Slika 2.1.2.* Strukture (+)-goniopirona (+)-goniofufurona i (+)-krasalaktone A–D.

S druge strane, (+)-krasalakton C (4) je 7-*O*-cinamoil- a (+)-krasalakton B (3) je 5-*O*-cinamoil-derivat prirodnog stiril-laktone (+)-goniofufurona (1), koji je 1990. godine izolovan iz tajlandske biljke *Goniothalamus giganteus* (Annonaceae).<sup>21</sup> Struktura (+)-krasalaktone B (3) i C (4), određena je spektroskopskim metodama, a njihova apsolutna konfiguracija utvđjena je acilovanjem prirodnog (+)-goniofufurona (1) sa cinamoil-hloridom. Strukturna sličnost pomenutih laktone ukazuje na moguću biogenetsku vezu između ovih molekula, pri čemu (+)-goniopiron predstavlja potencijalni prekursor u biosintezi krasalaktona A, a (+)-goniofufuron (1) predstavlja potencijalni prekursor u biosintezi (+)-krasalaktone B (3) i C (4). Krasalakton D se odlikuje jedinstvenom spiroketalnom strukturom, a takodje je pokazao jaku antitumorsku aktivnost, pa će zajedno sa ostalim predstavnicima iz ove grupe prirodnih jedinjenja verovatno biti predmet intenzivnog interesovanja medicinskih hemičara.

U cilju određivanja apsolutne konfiguracije (+)-krasalaktone B (3) i C (4), prirodni (+)-goniofufuron (1) je esterifikovan sa cinamoil-hloridom (*Shema 2.1.1.*).



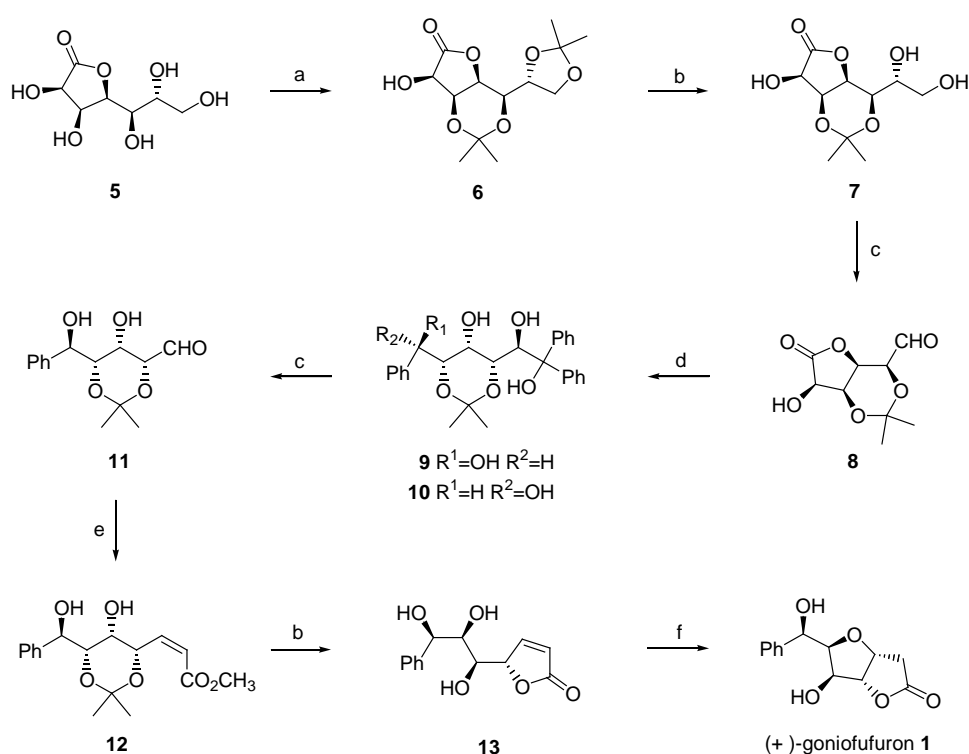
*Shema 2.1.1.* (a) Cinamoil hlorid, Et<sub>3</sub>N, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt 4 h, 13% za 3 i 12% za 4.

(+)-Krasalakton B (**3**) je dobijen u prinosu od 13%, dok je (+)-krasalakton C (**4**) dobijen u prinosu od 12%. Obzirom da su fizičke konstante (tt, optička rotacija), odnosno spektroskopski podaci (IR, UV, MS,  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR) izolovanih prirodnih proizvoda **3** i **4** bili identični sa podacima semisintetičkih laktona **3** i **4**, proizilazi da izolovani (+)-krasalaktoni B i C imaju istu relativnu konfiguraciju kao (+)-goniofufuron (**1**). Obzirom da je apsolutna stereochemija prirodnog (+)-**1** ranije dokazana totalnom sintezom, izolovani krasalaktoni B (**3**) i C (**4**) moraju imati istu apsolutnu konfiguraciju kao (+)-**1** (*3R, 4S, 5R, 6R, 7R*).

## 2.2. Sinteze (+)-goniofufurona i 7-epi-(+)-goniofufurona

Neposredno nakon izolacije (+)-goniofufurona (**1**) i 7-epi-(+)-goniofufurona (**2**) i određivanja njihove apsolutne konfiguracije, izveden je veći broj totalnih sinteza, kako iz ne-ugljenohidratnih, tako i iz ugljenohidratnih prekursora. Kao što je pomenuto u uvodnom delu, a u skladu je sa postavljenim ciljem ove doktorske teze, ovde će biti prikazan hronološki pregled većine do danas ostvarenih sinteza (+)-goniofufurona (**1**) i 7-epi-(+)-goniofufurona (**2**) u kojima su kao polazna jedinjenja korišćeni pristupačni monosaharidi i njihovi derivati.

Prvu totalnu sintezu (+)-goniofufurona (**1**) iz ugljenohidratnih prekursora ostvarili su Shing i saradnici<sup>22</sup> 1992. godine polazeći od komercijalno pristupačnog D-glicero-D-gulo-heptono- $\gamma$ -laktona (**5**, Shema 2.2.1.).

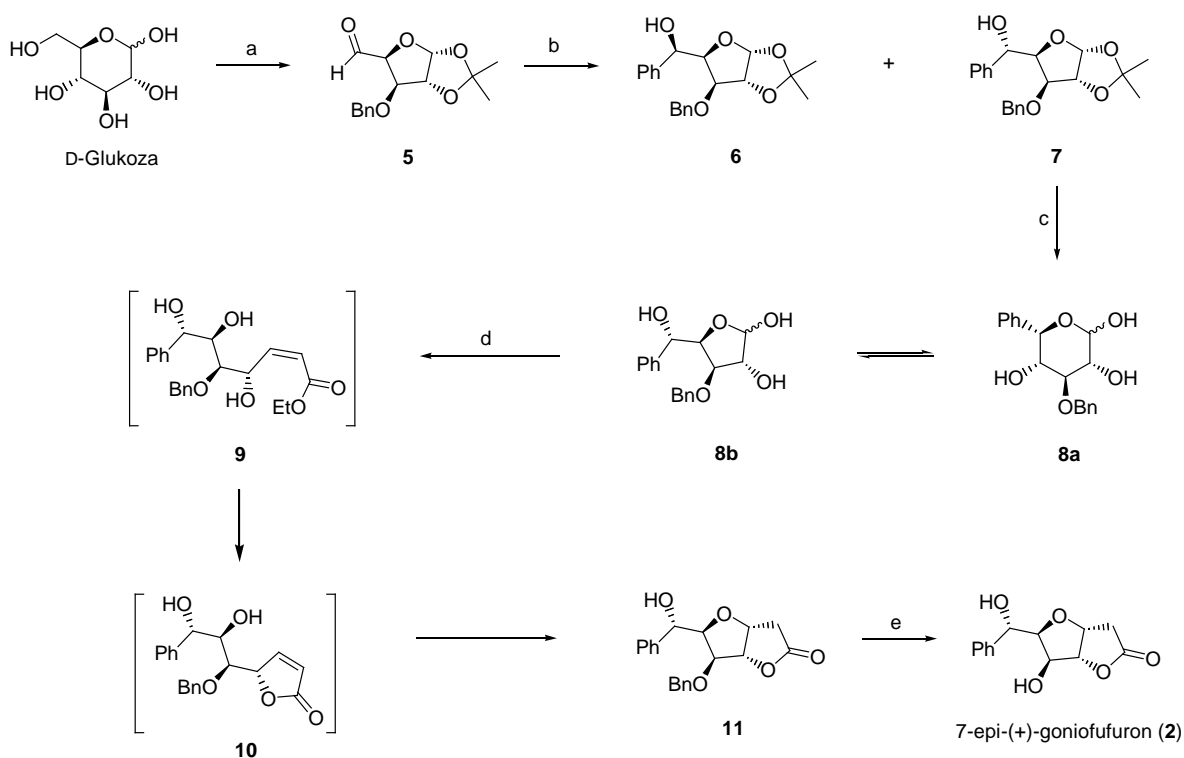


Shema 2.2.1. (a)  $\text{Me}_2\text{CO}$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{ZnCl}_2$ , rt, 66%; (b) 75% aq AcOH, rt, 85% za **9**; (c)  $\text{NaIO}_4$ , aq MeOH, rt, 95% za **8**; (d)  $\text{PhMgBr}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , rt, 40%; (e)  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$ , MeOH, rt, 90%; (f) cat. DBU, THF, rt, 75%.

Reakcijom komercijalno pristupačnog D-glicero-D-gulo-heptono- $\gamma$ -laktona (**5**) sa acetonom, u prisustvu fosforne kiseline i anhidrovanog cink-hlorida, dobijen je 3,5:6,7-di-O-izopropilidenski derivat **6**, kao glavni reakcioni proizvod. Selektivno hidrolitičko uklanjanje egzociklične izopropilidenske zaštite ostvareno je dejstvom razblažene sirćetne kiseline, pri čemu je dobijen odgovarajući vicinalni diol **7**. Oksidativnim raskidanjem diolne funkcije molekula **7**, sa natrijum-perjodatom u smeši metanola i vode, dobijen je odgovarajući aldehid **8**. Nukleofilnom adicijom fenilmagnezijum-

bromida na **8** dobijeni su stereoizomerni alkoholi **9** i **10** u odnosu 3:2. Perjodatnim raskidanjem vicinalne diolne funkcije u molekulu **9**, uz naknadnu *Z*-sektivnu Wittig-ovu olefinaciju intermedijerno nastalog aldehida **11**, sa metoksikarbonilmetiliden-trifenilfosforanom (MCMP) u metanolu, dobijena je smesa *Z*- i *E*-nezasićenih estara u odnosu 6:1, iz koje je željeni *Z*-enoat **12** izolovan u prinosu od 77%. Kiselo-katalizovana deprotekcija izopropilidenske zaštite jedinjenja **12** bila je praćena laktonizacijom, pri čemu je dobijen nezasićeni lakton **13**. Sinteza je finalizovana Michael-ovom ciklizacijom laktone **13**, dejstvom katalitičke količine DBU pri čemu je dobijen finalni proizvod **1** u ukupnom prinosu od 12.7% iz 7 sintetičkih faza.

Prakash i Rao<sup>23</sup> su 1993. godine ostvarili prvu sintezu 7-*epi*-(+)-goniofufurona (**2**), zasnovanu na D-glukozi kao hiralnom prekursoru (Shema 2.2.2.).

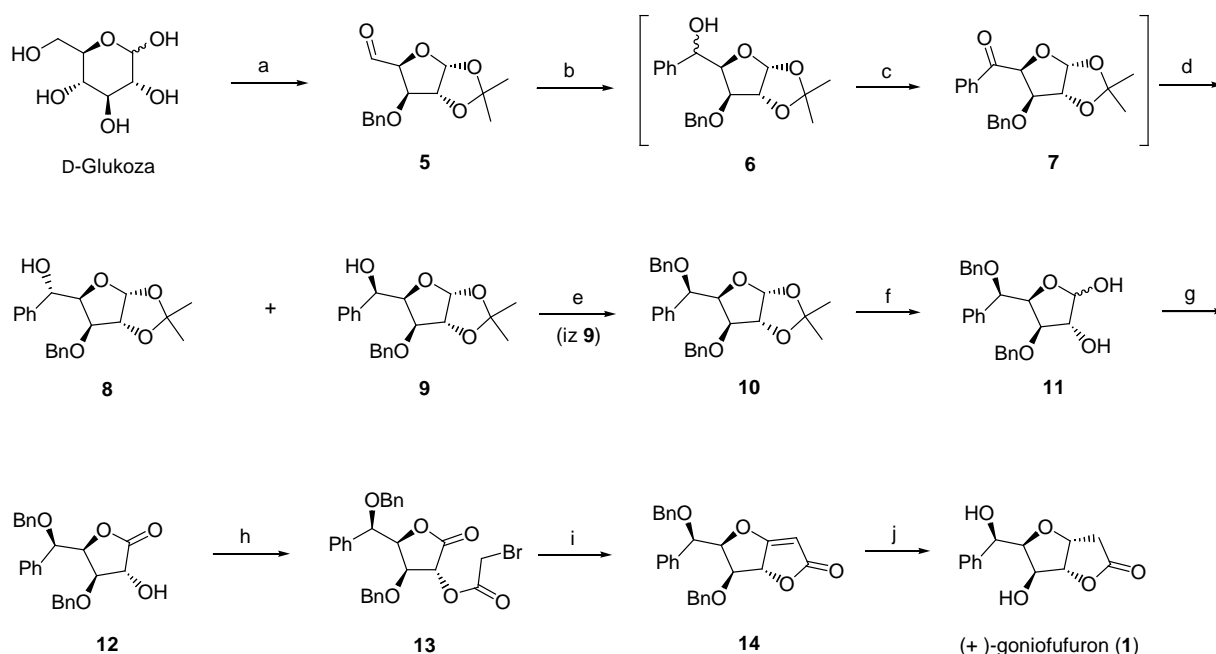


Shema 2.2.2. (a) Ref. 27, 57%; (b) PhMgBr, THF, 6% za **6**, 77% za **7**; (c) 3:2 TFA/H<sub>2</sub>O, 88% za **8a**+**8b**; (d) Ph<sub>3</sub>P=CHCO<sub>2</sub>Et, MeOH, 60%; (e) H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH, 93%.

Sinteza 7-*epi*-(+)-goniofufurona (**2**), počinje reakcijom aldehida **5**<sup>24</sup> sa fenilmagnezijum-bromidom u tetrahidrofuranu, pri čemu se dobijaju epimerni alkoholi **6** i **7** u odnosu 1:12. Hidrolitičko uklanjanje izopropilidenske zaštite je postignuto dejstvom 3:2 TFA/H<sub>2</sub>O na sobnoj temperaturi, pri čemu se dobija smesa anomernih furanoznih i piranoznih laktola, **8b** i **8a**. Wittig-ovom reakcijom sa etoksikarbonilmetilentrifenilfosforanom u metanolu na -20°C (uslovi pogodni za dobijanje *Z*-izomera) tokom 8 h, direktno je dobijen biciklični furanofuranonski derivat **11**, kao proizvod sekvencijalne laktonizacije jedinjenja **9** u nezasićeni derivat **10** i naknadne intramolekulske

Michael-ove adicije. Osim baznih reakcionih uslova koji su potrebni za Michael-ovu reakciju, za tok reakcije najverovatnije je presudan uticaj prethodno nagradjenog  $\gamma$ -laktona **10** koji favorizuje zatvaranje novog, kondenzovanog petočlanog prstena.<sup>25,26</sup> Finalni proizvod je konačno dobijen katalitičkom hidrogenolizom benzil-derivata **11** pri čemu je dobijen 7-*epi*-(+)-goniofufurona (**2**) u ukupnom prinosu od 22% iz 8 sintetičkih faza.

Murphy i Dennison<sup>27,28</sup> su tokom 1992. i 1993. godine ostvarili novu sintezu (+)-goniofufurona (**1**) iz D-glukoze (Shema 2.2.3.).

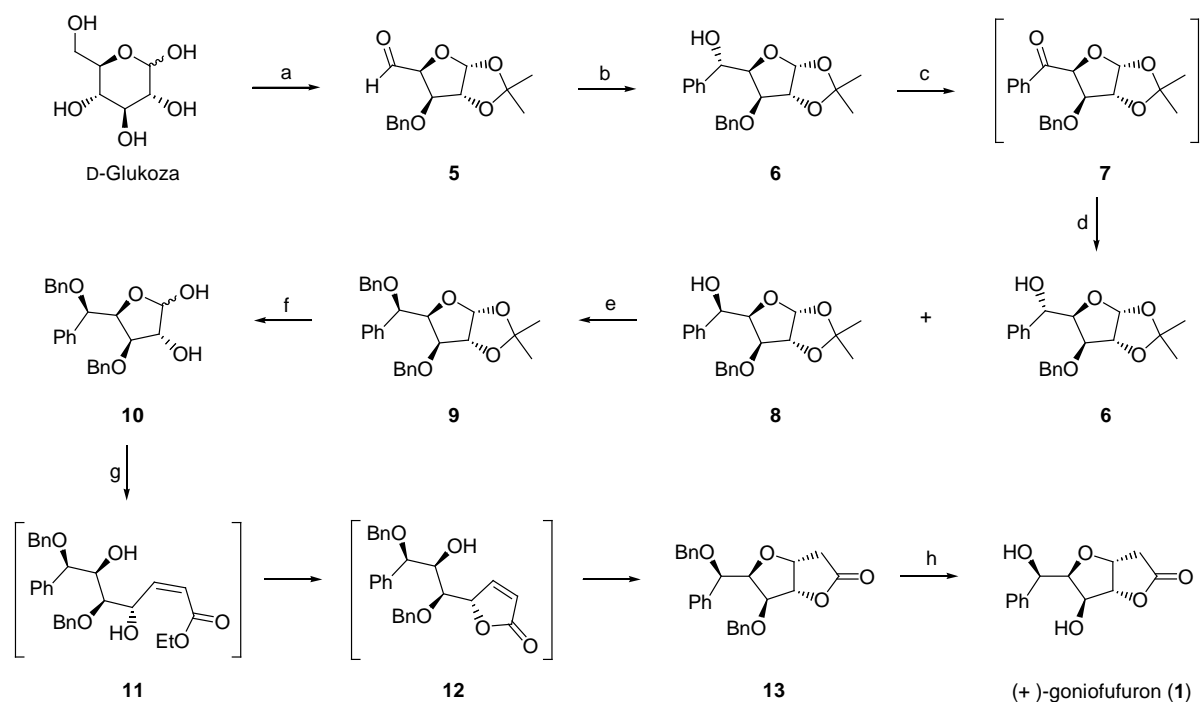


Shema 2.2.3. (a) Ref. 15, 53%; (b) PhMgBr, Et<sub>2</sub>O, refluks, 78%, za **6**; (c) PCC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (d) NaBH<sub>4</sub>, CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O, MeOH, -78°C, 67% za **8** i **9**; (e) BnBr, THF, NaH, 87%; (f) 7:3 TFA-H<sub>2</sub>O, 85%; (g) Br<sub>2</sub>-BaCO<sub>3</sub>, dioksan, H<sub>2</sub>O, 54%; (h) BrCOCH<sub>2</sub>Br, Py, Et<sub>2</sub>O, 87%; (i) PPh<sub>3</sub>, MeCN, zatim DBU, refluks 5 h, 88%; (j) H<sub>2</sub>, Pd/C, 58%.

Adicijom fenilmagnezijum-bromida u etru na aldehyd **5**, dobijena je smesa epimernih alkohola **8** i **9** u odnosu 14:1. Budući da prinos stereoizomera **9**, koji po stereochemiji odgovara prirodnom proizvodu **1**, nije bilo moguće značajnije povećati, smeša **8** i **9** je oksidovana piridinium-hlorohromatom u metilen-hloridu, a rezultujući keton je zatim redukovano sa natrijum-borhidridom u metanolu, u prisustvu cerijum(III)-hlorida. Na ovaj način odnos epimera je povećan na 8:1 u korist željenog stereoizomera **9**, koji je izolovan nakon hromatografskog prečišćavanja na koloni silikagela. Nakon zaštite C-5 hidroksilne grupe **9** u obliku benzil-etra, praćene kiselo-katalizovanim uklanjanjem acetonidne zaštite i oksidacijom dobijenog laktola **11** pomoću broma, dobijen je  $\alpha$ -hidroksi-butiroilakton **12**. Bromoacetilovanjem **12**, praćenim intramolekulskom Wittig-ovom olefinacijom bromoacetata **13** sa *in situ* generisanom fosfonijumovom soli, dobijen je nezasićeni biciklični lakton **14**. Katalitičkim hidrogenovanjem **14**, redukuje se dvostruka veza, uz istovremeno

uklanjanje obe benzil-etarske zaštite, nakon čega je dobijen (+)-goniofufuron (**1**) u ukupnom prinosu od 5% iz 13 sintetičkih faza.

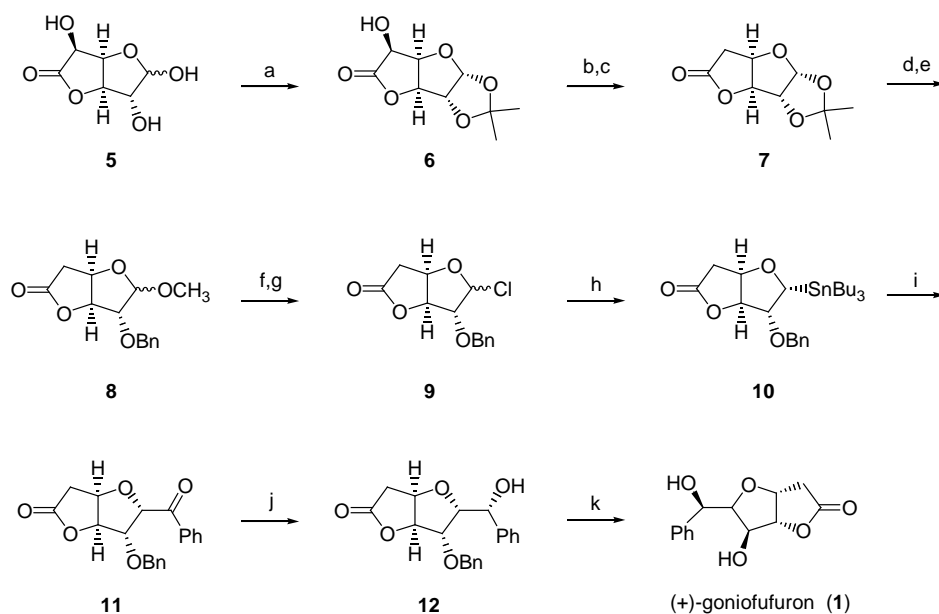
Pomenuti indijski autori<sup>29</sup> su 1993. godine ostvarili i sintezu (+)-goniofufurona (**1**), zasnovanu na D-glukozi kao hiralnom prekursoru (*Shema 2.2.4.*).



*Shema 2.2.4.* (a) *Ref.* 24, 51%; (b) PhMgBr, THF, 83%; (c) Cr<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Py; (d) NaBH<sub>4</sub>, MeOH, 81% sirovog **8** (računato na **5**); (e) BnBr, NaH, THF, 93% sirovog **9**; (f) 3:2 TFA/H<sub>2</sub>O, 63% sirovog **10**; (g) Ph<sub>3</sub>P=CHCO<sub>2</sub>Et, MeOH, 71% za **13**; (h) H<sub>2</sub>, 10% Pd/C, EtOH, 86% za **1**.

Sinteza (+)-goniofufurona (**1**), počinje reakcijom aldehyda **5** sa fenilmagnezijum-bromidom u tetrahidrofuranu pri čemu se dobijaju epimerni alkoholi **6** i **8** u odnosu 12:1. Nakon oksidacije smeše piridinium-hlorohromatom i redukcije dobijenog ketona **7** natrijum-borhidridom u metanolu, enantiomerni odnos je promenjen na 10:1 u korist željenog epimera **8**. Zaštitom slobodne hidroksilne grupe u **8**, dejstvom benzil-bromida u prisustvu natrijum-hidrida, u tetrahidrofuranu, uz naknadno hidrolitičko uklanjanje izopropilidenske zaštite, dobijen je laktol **10**. Wittig-ovom reakcijom **10** sa etoksikarbonilmetilentrifenilfosforanom u metanolu na -20°C je dobijen biciklični furanofuranonski derivat **13**, kao proizvod sekvencijalne laktonezicije jedinjenja **11** u nezasićeni derivat **12** i naknadne intramolekulske Michael-ove adicije. Finalni proizvod je konačno dobijen katalitičkom hidrogenolizom benzil-derivata **13** pri čemu je dobijen (+)-goniofufuron (**1**) u prinosu od 17.3% u 10 sintetičkih faza.

Sledeću sintezu (+)-goniofufurona (**1**) polazeći iz komercijalno pristupačnog D-glukurono-6,3-laktona (**5**), ostvarili su Falck i saradnici<sup>30</sup> 1993. godine (*Shema 2.2.5.*).

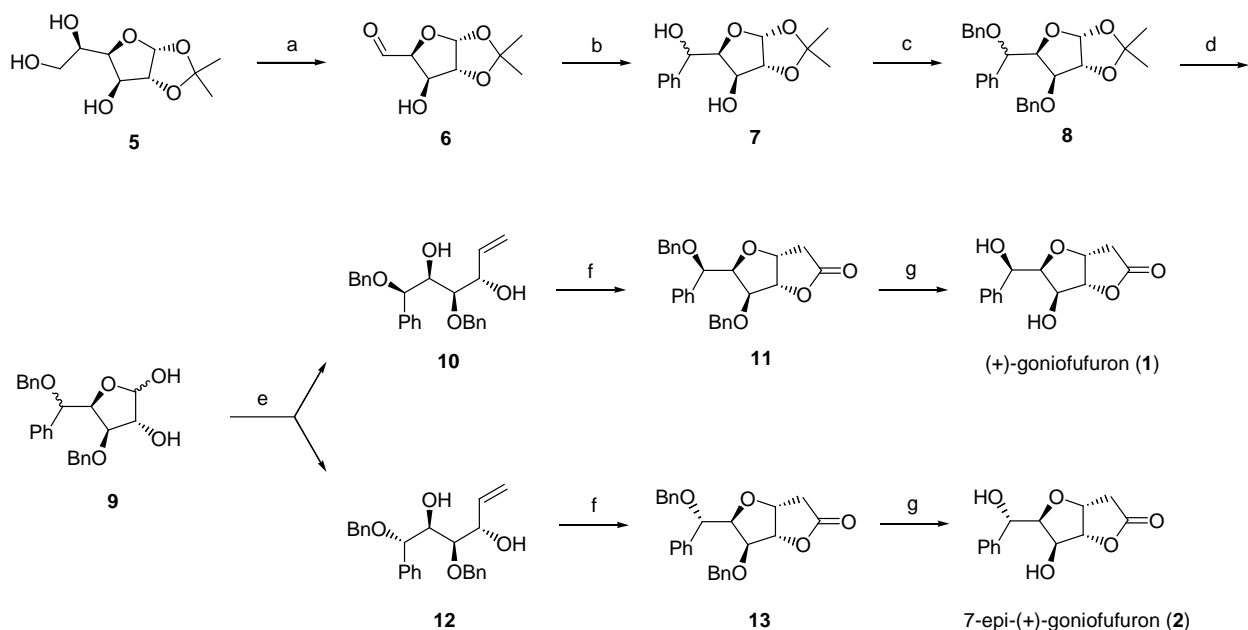


*Shema 2.2.5.* (a) Me<sub>2</sub>CO, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 80%; (b) PhOC(S)Cl, DMAP, MeCN; (c) Bu<sub>3</sub>SnH, AIBN, MePh, 78%; (d) DOWEX 50X400, MeOH; (e) Ag<sub>2</sub>O, BnBr, MePh, 95%; (f) 1:9 HCl-dioksan; (g) Ph<sub>3</sub>P, 3:1 THF-CCl<sub>4</sub>, 91%; (h) Bu<sub>3</sub>SnSiMe<sub>3</sub>, Bu<sub>4</sub>NF, DMF, mol. sita, 50%; (i) PhCOCl, (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>, CuCN, MePh, zatim DCC, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 60–65%; (j) LiAlH(<sup>t</sup>BuO)<sub>3</sub>, THF; (k) H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH, 88%.

Sinteza započinje od acetonida **6** koji je lako pristupačan iz D-glukurono-6,3-laktona (**5**) po literaturnom postupku.<sup>31</sup> Barton-ovom reakcijom jedinjenja **6** dobijen je deoksigenovani lakton **7**. Kiselo-katalizovana metanoliza acetonida **7**, praćena benzilovanjem pomoću benzil-bromida u prisustvu srebrno-oksida u toluenu, dala je smesu anomernih metil-glikozida **8**. Dejstvom 10% hlorovodonične kiseline u dioksanu, uz naknadni tretman dobijenog laktola trifenilfosfinom i ugljentetrahlridom, smesa **8** je prevedena u odgovarajuće anomerne hloride **9**. Supstitucijom hloridne funkcije jedinjenja **9** tributilkalajtrimetil-silanom u prisustvu tetrabutilamonijum-fluorida i aktiviranih molekulskih sita u DMF, dobija se jedinjenje **10** i odgovarajući β-anomer u odnosu 4:1. Derivat **10** je zatim kuplovan sa benzoil-hloridom u prisustvu *bis*-trifenilpaladijum(II)-hlorida i bakar(I)-cijanida kao katalizatora. Nakon obrade sirove smeše 1,3-dicikloheksilkarbodiimidom i dimetilaminopiridinom, dobija se keton **11**. Helataciono kontrolisana redukcija ketona **10**, dejstvom litijum-tri-*terc*-butoksialuminijumhidrida u tetrahidrofuranu, uz naknadnu hidrogenolizu (Pd/C) benziletarske zaštite u metanolu, daje finalni proizvod, (+)-goniofufuron (**1**) u ukupnom prinosu od 15.4% iz 11 sintetičkih faza.

Narednu sintezu (+)-goniofufurona (**1**) i 7-*epi*-(+)-goniofufurona (**2**) ostvarili su Gracza i Jager<sup>32</sup> 1994. godine, polazeći iz komercijalno pristupačnog monoacetonida D-glukoze (**5**, *Shema 2.2.6.*).

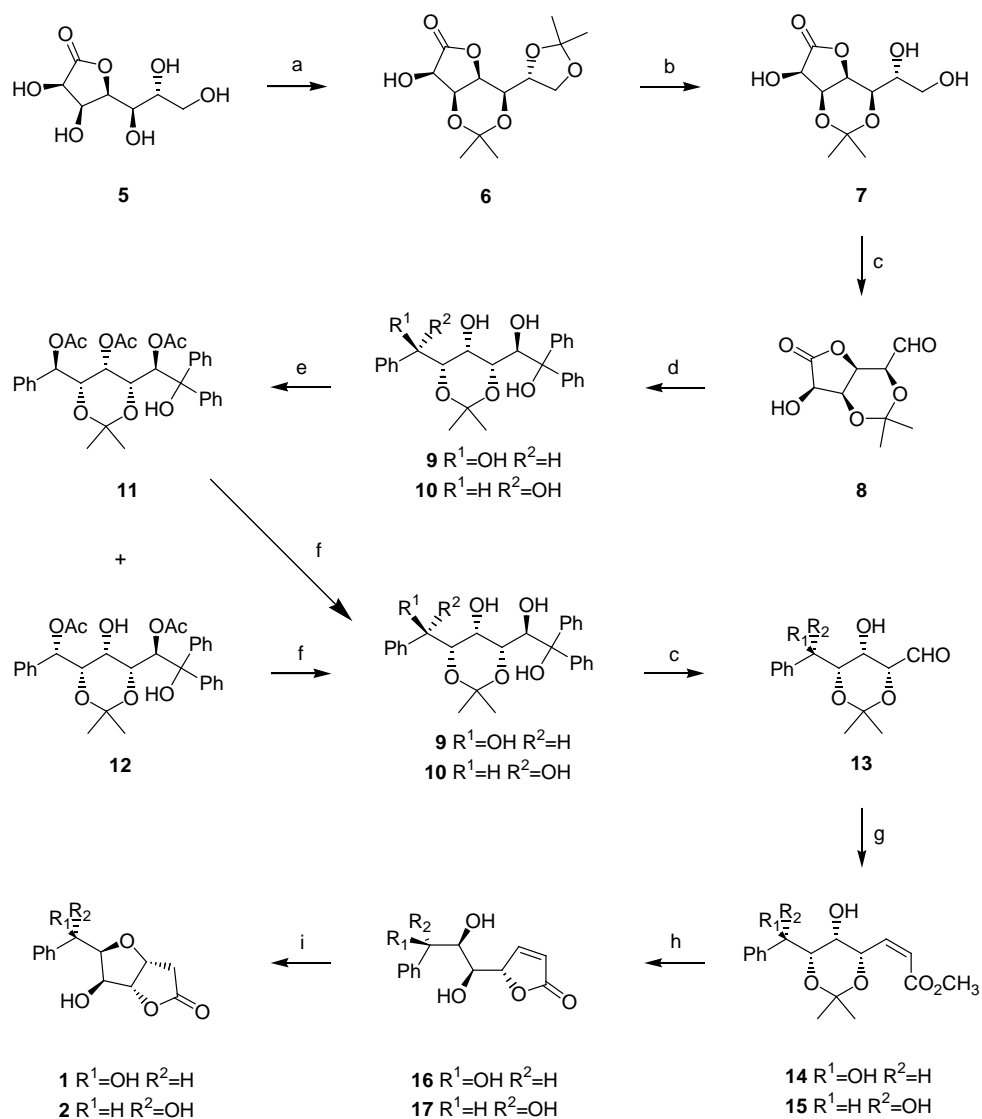




Shema 2.2.6. (a)  $\text{NaIO}_4$ , aq MeOH,  $0^\circ\text{C}$ ; (b)  $\text{PhMgBr}$ , THF,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$ , 69%; (c)  $\text{BnBr}$ , THF,  $\text{NaH}$ ,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$ , 70%; (d) aq  $\text{AcOH}$ ,  $90^\circ\text{C}$ , 97%; (e)  $\text{CH}_3\text{PPh}_3\text{Br}$ ,  $\text{BuLi}$ ,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$ , 55%, za **12**, 17% za **10**; (f)  $\text{CO}$ ,  $\text{PdCl}_2$ ,  $\text{CuCl}_2$ ,  $\text{NaOAc}$ ,  $\text{AcOH}$ , rt, 89% za **11**, 85% za **13**; (g)  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd/C}$ , MeOH, rt, 84% za **1**, 82% za **2**.

Oksidativnim raskidanjem terminalne diolne funkcije monoacetonida glukoze (**5**) sa  $\text{NaIO}_4$  u MeOH dobija se aldehyd **6**, koji Grignard-ovom reakcijom sa  $\text{PhMgBr}$  daje smesu stereoizomernih alkohola **7**, a koji su zatim bez hromatografskog razdvajanja benzilovani sa  $\text{BnBr}$  u prisustvu  $\text{NaH}$ , pri čemu je dobijen dibenzil-etar **8**. Nakon hidrolitičkog uklanjanja izopropilidenske zaštite, jedinjenje **8** je prevedeno u odgovarajući laktol **9** koji je dalje podvrgnut Wittig-ovoj reakciji sa  $\text{CH}_3\text{PPh}_3\text{Br}$  u prisustvu  $\text{BuLi}$ . Dobijena smesa stereoizomernih benzil-alkohola **10** i **12** je hromatografski razdvojena, a zatim oksikarbonilovana dejstvom ugljen-monoksida u prisustvu paladijum(II)-hlorida pri čemu su dobijeni C-7 epimerni benzil-derivati **11** i **13**. Katalitičkim hidrogenovanjem **11** i **13** u prisustvu  $\text{Pd/C}$ , uklanja se benzil-etarska zaštita, pri čemu su dobijeni (+)-goniofufuron (**1**) u ukupnom prinosu od 6.1% iz 7 sintetičkih faza i 7-epi-(+)-goniofufuron (**2**) u prinosu od 18.5% (takodje iz 7 sintetičkih faza).

Totalnu sintezu (+)-goniofufurona (**1**) i 7-epi-(+)-goniofufurona (**2**) ostvarili su Shing i saradnici<sup>33</sup> 1995. godine polazeći od komercijalno pristupačnog D-glicero-D-gulo-heptono- $\gamma$ -laktone (**5**) (Shema 2.2.7.). Reakcijom  $\gamma$ -laktone **5** sa acetonom, u prisustvu fosforne kiseline i anhidrovanog cink-hlorida, dobijen je derivat **7**, kao glavni reakcioni proizvod. Selektivno hidrolitičko uklanjanje egzociklične izopropilidenske zaštite ostvareno je dejstvom razblažene sirćetne kiseline, pri čemu je dobijen odgovarajući vicinalni diol **8**. Oksidativnim raskidanjem diolne funkcije molekula **7**, sa natrijum-perjodatom u vodenom rastvoru metanola, dobijen je odgovarajući aldehyd **9**.



*Shema 2.2.7.* (a) Me<sub>2</sub>CO, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, ZnCl<sub>2</sub>, rt, 66%; (b) 50% aq AcOH, rt, 70%; (c) NaIO<sub>4</sub>, aq MeOH, rt; (d) PhMgBr, THF, 0°C, 56% od **6**, 19% za **9**, 37% za **10**; (e) Ac<sub>2</sub>O, Py, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 36% za **11**, 49% za **12**; (f) aq NaOH, rt, 99% za **9**, 98% za **10**; (g) Ph<sub>3</sub>P=CHCO<sub>2</sub>Me, MeOH, rt, 79% za **14**, 80% za **15**; (h) 75% aq AcOH, rt, 89% za **16**, 74% za **17**; (i) DBU, THF, rt, 74% za **1**, 70% za **2**.

Nukleofilnom adicijom fenilmagnezijum-bromida ili fenil-litijuma na aldehydnu grupu jedinjenja **9**, pri različitim reakcionim uslovima, dobijeni su različiti odnosi stereoisomera **10** i **11**, iako je kao dominantni proizvod uvek nastajao izomer **11**. Najbolja stereoselektivnost (8:1) postignuta je primenom fenilmagnezijum-bromida u tetrahidrofuranu na 0°C, dok se primenom fenil-litijuma pri istim reakcionim uslovima dobijaju **10** i **11** u odnosu 2:1. Zbog otežanog razdvajanja, smesa **10** i **11** je prvo prevedena u smesu odgovarajućih acetata **12** i **13**, iz koje je diacetat **13** lako izolovan nakon hromatografije na koloni silikagela. Čist izomer **10** zatim je regenerisan saponifikacijom acetata **13** vodenim rastvorom natrijum-hidroksida. Perjodatnim raskidanjem vicinalne diolne funkcije u molekulu **11**, uz naknadnu *Z*-sektivnu Wittig-ovu olefinaciju intermedijerno nastalog aldehida **14**,

sa metoksikarbonilmetiliden-trifenilfosforanom (MCMP) u metanolu, dobijena je smesa *Z*- i *E*-nezasićenih estara u odnosu 10:1, iz koje je željeni *Z*-enoat **16** izolovan u prinosu od 80%. Kiselo-katalizovana deprotekcija izopropilidenske zaštite jedinjenja **16** bila je praćena laktonizacijom, pri čemu je dobijen nezasićeni lakton **18**. Sinteza je finalizovana Michael-ovom ciklizacijom laktone **18**, dejstvom katalitičke količine DBU, pri čemu je dobijen 7-*epi*-(+)-goniofufuron (**2**) u ukupnom prinosu od 3.4% iz 10 sintetičkih faza.

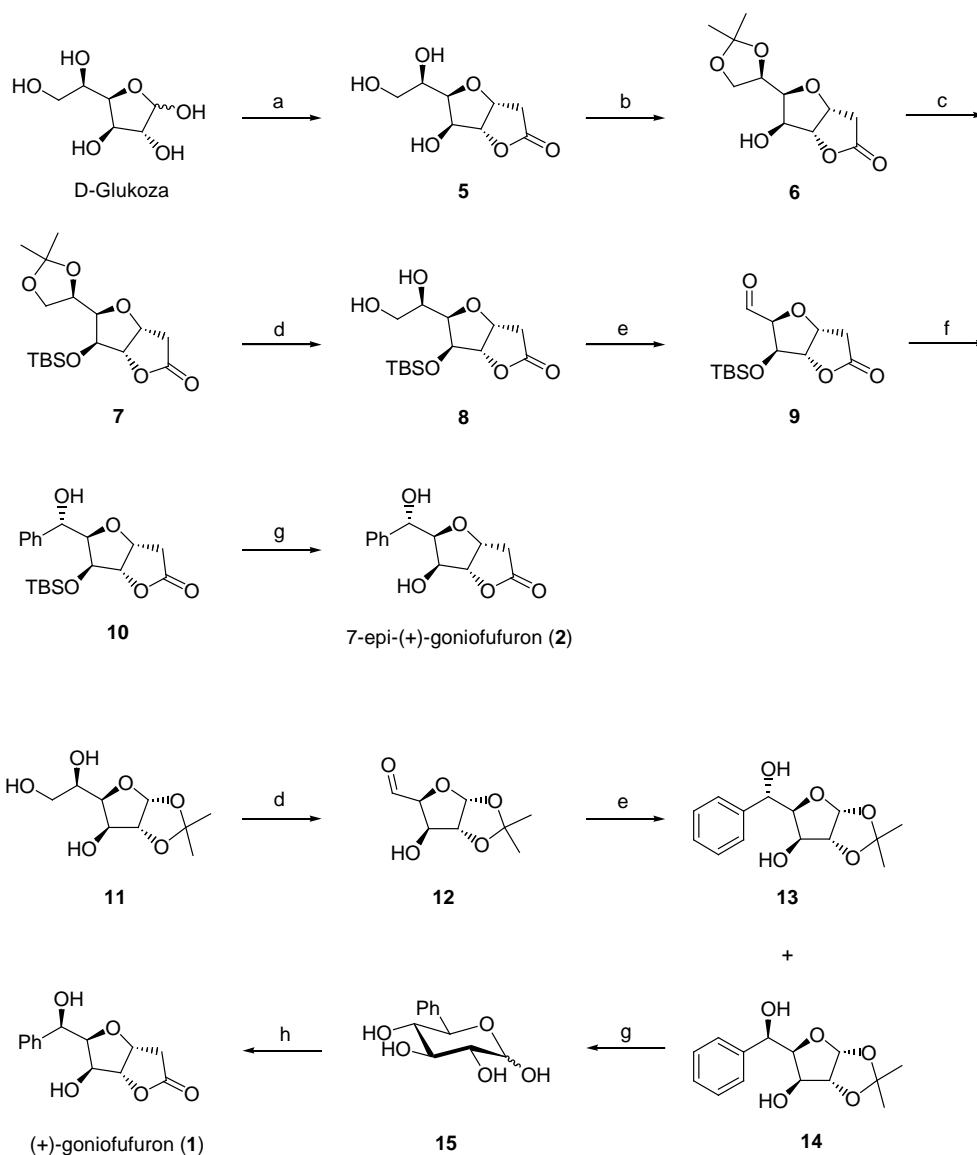
Primenom slične reakcione sekvence, stereoizomer **12** je preveden u (+)-goniofufuron (**1**) u ukupnom prinosu od 4.4% iz 10 sintetičkih faza.

Veoma interesantnu sintezu (+)-goniofufurona (**1**) i 7-*epi*-(+)-goniofufurona (**2**) ostvarili su Köll i saradnici<sup>34</sup> 1999. godine polazeći iz poznatih<sup>35</sup> derivata D-glukoze, 3,6-anhidro-2-deoksi-D-*glicero*-D-*ido*-oktono-1,4-laktone (**5**) kao i komercijalno dostupnog monoacetonida glukoze (**11**) (*Shema* 2.2.8.).

Reakcijom D-glukoze sa Meldrum-ovom kiselinom u suvom DMF, uz prisustvo *tert*-butilamina kao proton akceptora dobija se lakton (**5**), čija je terminalna diolna funkcija zatim prevedena u acetonidnu zaštitnu grupu, dejstvom sumporne kiseline u acetonu. Preostala alkoholna funkcija u dobijenom acetonidu **6**, je potom zaštićena dejstvom TBSCl i imidazola u suvom DMF, pri čemu se dobija sililni derivat **7**. Acetonidna zaštita je uklonjena iz molekula **7** dejstvom kiselog jonoizmenjivača u vodenom MeOH, pri čemu se dobija diol **8** koji je perjodatnom oksidacijom preveden u aldehyd **9**. Grignard-ova reakcija sa fenilmagnezijum-bromidom u tetrahidrofuranu, dala je samo jedan od moguća dva stereoizomerna alkohola, stereoizomer **10**. Ovakav ishod Grignard-ove reakcije se objašnjava preferencijalnim napadom nukleofila na aldehydnu grupu sa stereo pristupačnije *si* strane, usled prisustva voluminozne sililne zaštitne grupe na C-5. Uklanjanje zaštitne grupe (AcCl u MeOH), dalo je 7-*epi*-(+)-goniofufuron (**2**) u ukupnom prinosu od 5% iz 7 sintetičkih faza (8.6% računato na regenerisani intermedijer **8**).

Druga sinteza počinje perjodatnom oksidacijom triola (**11**), koji je lako pristupačan iz D-glukoze, u aldehyd **12**, koji je bez prečišćavanja podvrgnut sledećoj reakciji sa fenilmagnezijum-bromidom u tetrahidrofuranu, u prisustvu cink-hlorida, pri čemu su dobijeni C-7 epimeri **13** i **14** u odnosu 1:1. Hidrolitičko uklanjanje acetonidne zaštite iz molekula **14** daje piranozu **15**, koja je zatim prevedena u (+)-goniofufuron (**1**), reakcijom sa Meldrum-ovom kiselinom u DMF, u prisustvu *tert*-butilamina.

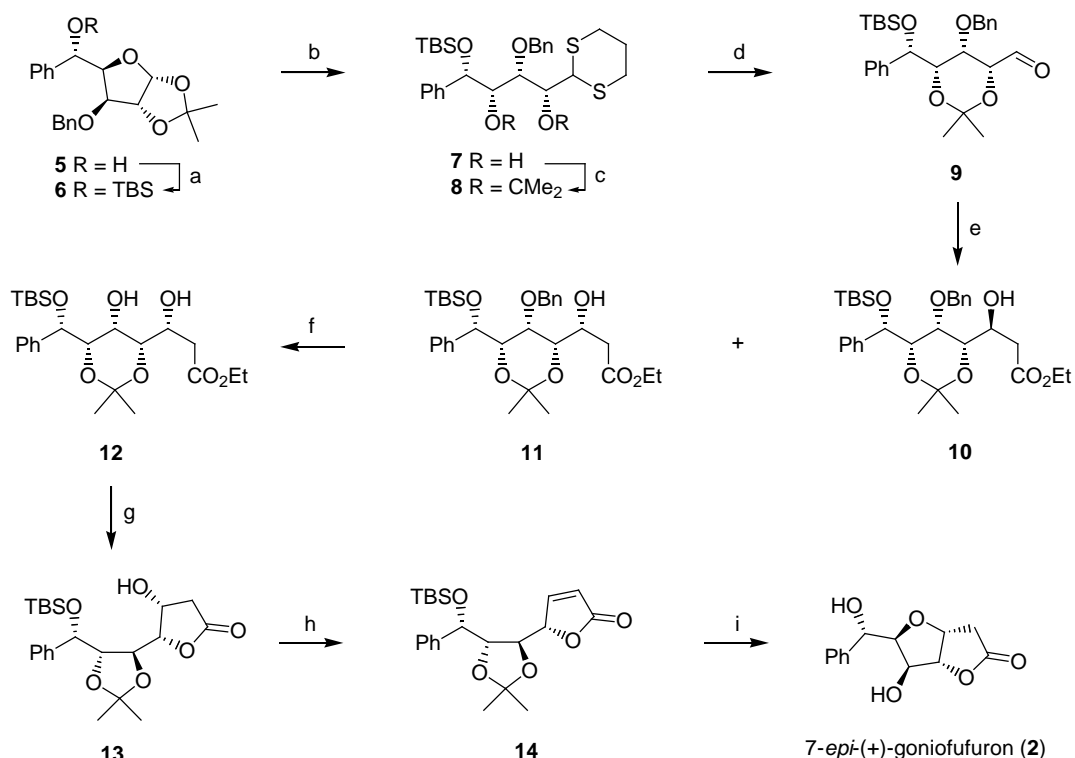
Promenom uslova Grignard-ove reakcije, menja se i odnos stereoizomera **13** i **14**. Naime, kada je reakcija **12** sa fenilmagnezijum-bromidom izvedena bez prisustva cink-hlorida, međusobni odnos *L-ido* i *D-gluko* stereoizomera **13** i **14** promenjen je na 3:1, što je objašnjeno različitim



Shema 2.2.8. (a) Ref. 49, 40%; (a)  $\text{Me}_2\text{CO}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 79%; (b) TBDMSCl, ImH, DMF, 60°C, 16 h, 95%; (c)  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ , Montmorillonite K-10, 60°C, 51%; (d)  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NaIO}_4$ , 0°C, 45 min., za (A) 4°C 2 d, **8** 93%; (e)  $\text{PhMgBr}$ , THF, -20°C, 1.5 h za **8**, za **10**  $\text{ZnCl}_2$ , 0°C 5 h, rt 16 h, **9** 55% i (**11+12**) 62% (f)  $\text{AcCl}/\text{MeOH}/\text{THF}$ , rt, 12 h, 60%; (g)  $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}$  (1:1), 80°C, 25 h, 97%; (h) *tert*-butilamin, DMF, 40°C, 5d, 90%.

kompleksiranjem prisutnih metalnih katjona. Naime izgleda da se joni cinka preferencijalno kompleksiraju sa aldehydним kiseonikom i C-3 hidroksilnom grupom, favorizujući napad nukleofila sa sterno pristupačnije *re*-strane. S druge strane, jon magnezijuma se verovatno preferencijalno kompleksira sa aldehydним O-atomom i etarskim kiseonikom iz furanoznog prstena, što usmerava napad nukleofila ka *si*-strani, koja je u ovom slučaju sterno pristupačnija. Derivat **13** je preveden u 7-epi-(+)-goniofufuron (**2**) istom reakcionom sekvencom kojom je intermedijer **14** transformisan u (+)-goniofufuron (**1**). Ukupni prinos finalnog proizvoda **2** bio je 27% iz 4 sintetičke faze.

Grupa kineskih autora<sup>36</sup> je 2001. godine objavila sintezu 7-*epi*-(+)-goniofufurona (**2**) zasnovanu na konceptu hiralnih templata. Kao hiralni polazni materijal u ovoj sintezi poslužio je izopropilidenski derivat **5**, koji je ranije dobijen stereoselektivnim transformacijama D-glukoze.<sup>27,90</sup> (Shema 2.2.9.).

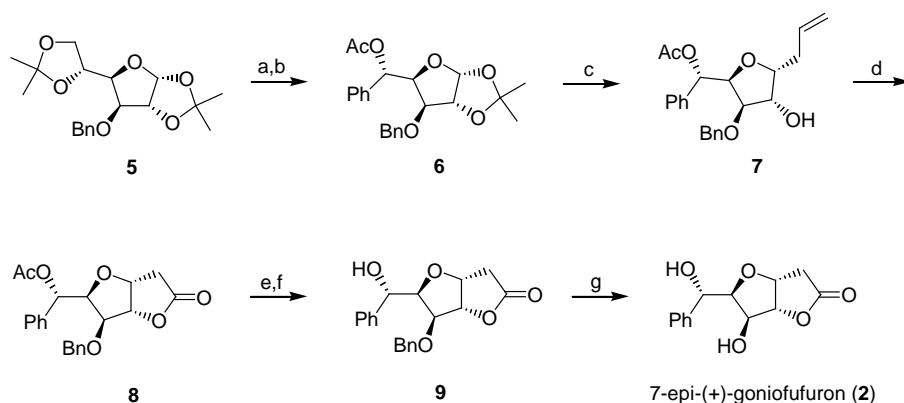


Shema 2.2.9. (a) <sup>t</sup>BuMe<sub>2</sub>SiCl, imidazol, DMF, rt, 84%; (b) CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>SH)<sub>2</sub>, TiCl<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -20°C, 58%; (c) Me<sub>2</sub>C(OMe)<sub>2</sub>, TsOH, rt, 94%; (d) MeI, CaCO<sub>3</sub>, 1:1 MeCN/H<sub>2</sub>O, 50°C; (e) LDA, EtOAc, THF, -78°C, 83%; (f) H<sub>2</sub>, Pd/C, EtOAc, rt, 85%; (g) TsOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 79%; (h) MsCl, Py, rt, 73%; (i) HCl, MeOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 50°C, 79%.

Reakcijom **5** sa TBSCl i imidazolom, u DMF-u na sobnoj temperaturi, prvo je dobijen sililetar **6**, koji je zatim, dejstvom 1,3-propanditiola i TiCl<sub>4</sub>, preveden u ciklični ditioacetal **7**. Reakcijom **7** sa 2,2'-dimetoksipropanom, u prisustvu *p*-toluensulfonske kiseline kao katalizatora, dobijen je odgovarajući izopropilidenski derivat **8**. Ditioacetalna grupa jedinjenja **8** uklonjena je dejstvom metil-jodida i kalcijum-karbonata, u smesi MeCN/H<sub>2</sub>O, pri čemu je dobijen aldehid **9**. Kondenzacija aldehida **9** sa etil-acetatom (LDA, THF, -78°C) tekla je stereoselektivno, a dobijeni C-3 epimerni alkoholi **10** i **11** (1:25) lako su razdvojeni fleš hromatografijom. Iz dominantnog stereoizomera **11** prvo je uklonjena benzilna zaštita katalitičkom hidrogenolizom, a rezultujući dihidroksilni alkohol **12** zatim je tretiran sa TsOH u CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Pri tome je dobijen hidroksilovani lakton **13**, kao posledica izomerizacije 1,3-dioksanskog u termodinamički stabilniji 1,3-dioksolanski acetalni sistem, uz naknadnu laktonizaciju. Dejstvom mezil-hlorida u piridinu na jedinjenje **13** dobijen je α,β-nezasićeni lakton **14**, koji je konačno podvrgnut reakciji sa HCl u metanolu i

metilenhloridu na 50°C, pri čemu se uklanjaju obe zaštitne grupe uz naknadnu Michael-ovu ciklizaciju, dajući 7-*epi*-(+)-goniofufuron (**2**) u ukupnom prinosu od 7.8% iz 12 sintetičkih faza.

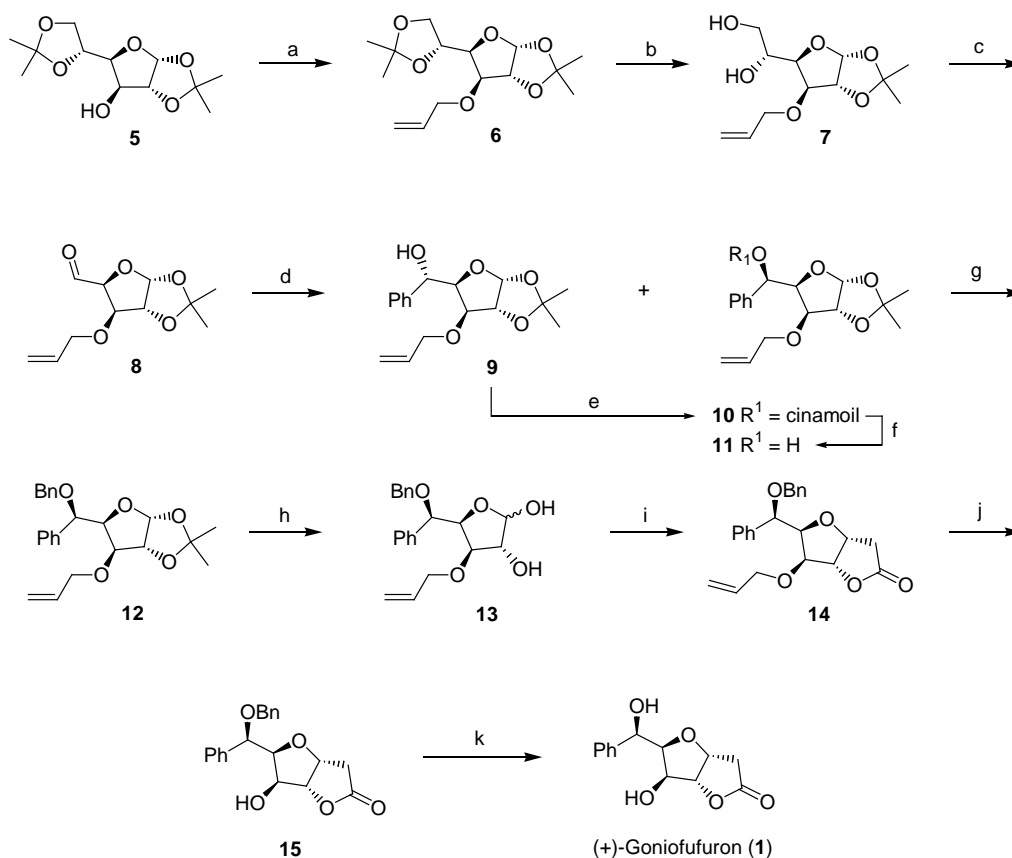
Grupa meksičkih autora<sup>38</sup> je tokom 2008. godine objavila sintezu 7-*epi*-(+)-goniofufurona (**2**) u sedam sintetičkih faza polazeći iz komercijalno pristupačnog derivata D-glukoze **5** (Shema 2.2.10.).



Shema 2.2.10. (a) Ref. 46 i 50; (b) Ac<sub>2</sub>O, Py, 0°C→rt, 72%; (c) alimetilsilan, BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C→rt, 90%; (d) NMO, OsO<sub>4</sub>, 10:1 Me<sub>2</sub>CO/H<sub>2</sub>O, NaIO<sub>4</sub>, PCC, rt, 70%; (e) NaOH, MeOH, 0°C; (f) PCC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 82%; (g) H<sub>2</sub>, Pd(OH)<sub>2</sub>, MeOH, rt, 88%.

Jedinjenje **5** je poznatom sekvencom i acetilovanjem sa Ac<sub>2</sub>O u piridinu prevedeno u 5-*O*-acetil-derivat **6**, koji u reakciji sa alimetilsilanom, u prisustvu BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O daje 1,3-*trans* supstituisani proizvod **7**, kao jedini stereoizomer, u visokom prinosu. Kompletiranje sinteze 7-*epi*-(+)-goniofufurona ostvareno je sekvencom koja počinje dihidroksilacijom sa NMO i OsO<sub>4</sub> a nastavlja se oksidativnim raskidanjem sa NaIO<sub>4</sub> i oksidacijom sa PCC, pri čemu se dobija intermedijer **8**. Neselektivnom baznom hidrolizom **8** sa NaOH u metanolu se uklanja acetatna zaštitna grupa ali dolazi i do otvaranja laktona koji je kasnije uspešno regenerisan dejstvom PCC u metilen-hloridu pri čemu je dobijen proizvod **9**. Konačno, reduktivnim debenzilovanjem **9**, u prisustvu Pd(OH)<sub>2</sub>, dobija se 7-*epi*-(+)-goniofufuron (**2**) u ukupnom prinosu od 33% iz 7 sintetičkih faza.

Indijskih autori G. V. M. Sharma i S. Mallesham<sup>39</sup> su krajem 2010. godine objavili, u istom radu, totalnu sintezu čak pet poznatih prirodnih stiril-laktona: (+)-goniofufurona (**1**), (+)-krasalaktona B (**3**), (+)-krasalaktona C (**4**), (+)-hovijonola A i (+)-dicinamata goniofufurona, zasnovanu na konceptu hiralnih templata i na komercijalno dostupnom diacetonidu D-glukoze (**5**) kao hiralnom prekursoru (Shema 2.2.11.).



Shema 2.2.11. (a)  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$ , NaH, THF,  $0^\circ\text{C}\rightarrow\text{rt}$ , 4 h, 95%; (b) 60% aq AcOH, rt, 12 h, 90%; (c)  $\text{NaIO}_4$ , 5:1 MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$ , rt, 3 h, 90%; (d)  $\text{PhMgBr}$  (1.1 ekv), THF,  $0^\circ\text{C}\rightarrow\text{rt}$ , 2 h, 59% za **8**, 15% za **10**; (e) cimeta kiselina,  $\text{PPh}_3$ , DIAD, anh. THF,  $0^\circ\text{C}\rightarrow\text{rt}$ , 5 h, 72%; (f)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH, rt, 2 h, 81%; (g)  $\text{BnBr}$ , NaH, THF,  $0^\circ\text{C}\rightarrow\text{rt}$ , 6 h, 85%; (h) 30% aq AcOH,  $80^\circ\text{C}$ , 12 h, 74%; (i) Meldrum-ova kiselina,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMF,  $40^\circ\text{C}$ , 16 h, 84%; (j) 10% Pd/C,  $\text{H}_2\text{O}$ , PTSA, MeOH,  $80^\circ\text{C}$ , 12 h, 81% iz **13**; (k)  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}\rightarrow\text{rt}$ , 2 h, 86%.

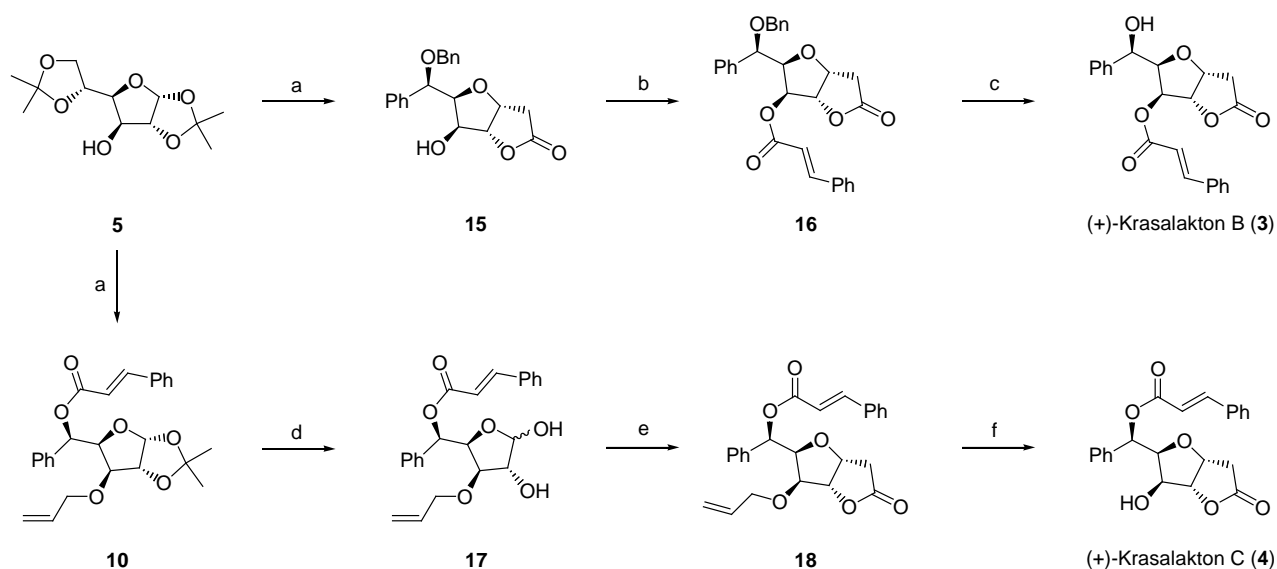
Sinteza (+)-goniofufurona (**1**) počinje reakcijom **5**, sa alil bromidom u prisustvu NaH, pri čemu se dobija alilni derivat **6**. Selektivno uklanjanje terminalne izopropilidenske zaštitne grupe je uradjeno korišćenjem 30% aq AcOH, pri čemu je nastao diol **7**. Oksidativnim raskidanjem diola **7** sa  $\text{NaIO}_4$ , dobijen je aldehyd **8** koji je zatim reakcijom sa fenilmagnezijum-bromidom u tetrahidrofuranu, preveden u C-5 epimerne alkohole sa L-ido (**9**) i D-gluko (**11**) konfiguracijom u odnosu 4:1. Glavni proizvod iz Grignard-ove reakcije (L-ido stereoizomer **8**) je preveden u epimerni alkohol **11** (D-gluko) dvofaznom sekvencom koja obuhvata Mitsunobu-ovu reakciju sa cimetnom kiselinom i naknadnu baznu hidrolizu sa  $\text{K}_2\text{CO}_3$  u metanolu. Slobodna alkoholna funkcija jedinjenja **11** je prvo benzilovana, a iz dobijenog derivata **12** je uklonjena izopropilidenska zaštita dejstvom 30% aq AcOH, pri čemu je dobijen laktol **13**. Laktol **13** u reakciji sa Meldrum-ovom kiselinom u prisustvu katalitičkih količina  $\text{Et}_3\text{N}$  daje laktone **14**, iz kojeg je prvo uklonjena alilna (10% Pd/C u prisustvu PTSA), a zatim i benzilna zaštita ( $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) pri čemu je dobijen (+)-goniofufuron (**1**). Ukupni prinos (+)-goniofufurona (**1**) bio je 15.5% (iz 11 sintetičkih faza), računato na polazno jedinjenje **5**.

### 2.3. Sinteze (+)-krasalaktona B i C

Već pomenuti autori<sup>39</sup> G. V. M. Sharma i S. Mallesham su u istom radu krajem 2010. godine, pored sinteze (+)-goniofufurona (**1**) objavili i sintezu (+)-krasalaktona B (**3**) i C (**4**) iz istog polaznog materijala, komercijalno pristupačnog diacetonida D-glukoze (**5**; *Shema 2.3.1.*).

Sinteza (+)-krasalaktona B (**3**) ostvarena je polazeći iz jedinjenja **15** (*Shema 2.2.11.*), dok je sinteza (+)-krasalaktona C (**4**) ostvarena polazeći od intermedijera **10** iz istog sintetičkog puta, koji je iskorišćen za sintezu (+)-goniofufurona (**1**, *Shema 2.2.11.*). Završne faze sinteze (+)-krasalaktona B (**3**) podrazumevaju esterifikaciju intermedijera **15** sa cimetnom kiselinom u prisustvu 2,4,6-trihlorobenzoil hlorida, pri čemu je dobijeno jedinjenje **16** iz kojeg je potom uklonjena benzilna zaštita dejstvom  $\text{TiCl}_4$  u metilen hloridu, pri čemu je dobijen (+)-krasalakton B (**3**), u ukupnom prinosu od 12.7% iz 12 sintetičkih faza.

Sinteza (+)-krasalaktona C (**4**) počinje hidrolitičkim uklanjanjem izopropilidenske zaštite iz **10** (30% aq AcOH), pri čemu je dobijen laktol **17**. Intermedijer **17** u reakciji sa Meldrum-ovom kiselinom, u prisustvu  $\text{Et}_3\text{N}$  kao katalizatora, daje lakton **18** iz kojeg je zatim uklonjena alilna zaštita sa 10% Pd/C u prisustvu PTSA pri čemu je dobijen (+)-krasalakton C (**4**) u ukupnom prinosu od 15.8% iz 8 sintetičkih faza.

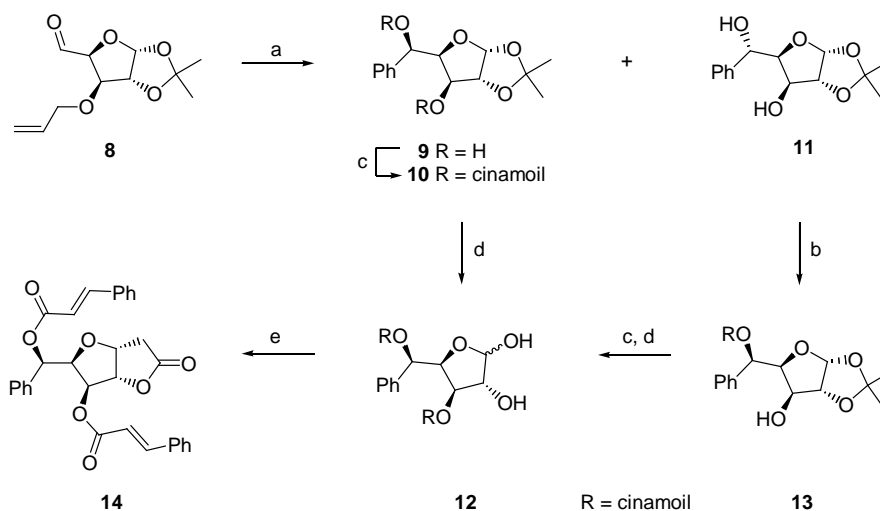


*Shema 2.3.1.* (a) Videti *Shemu 2.2.11.*; (b) 2,4,6-trihlorobenzoil hlorid,  $\text{Et}_3\text{N}$ , THF, cimetna kiselina, DMAP, toluen, rt, 3 h, 78%; (c)  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$ , 2 h, 80%; (d) 30% aq AcOH,  $80^\circ\text{C}$ , 16 h, 70%; (e) Meldrum-ova kiselina,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMF,  $40^\circ\text{C}$ , 16 h, 85%; (f) 10% Pd/C,  $\text{H}_2\text{O}$ , PTSA, MeOH,  $80^\circ\text{C}$ , 12 h, 81%.



Prve sinteze krasalaktona B i C ostvarene su nedavno u našoj laboratoriji polazeći iz derivata D-ksiloze, odnosno D-glukoze.<sup>40,41,42</sup> Obzirom da su ovi radovi najvećim delom realizovani u sklopu ove doktorske disertacije, detaljno ćemo ih diskutovati u narednom odeljku.

Osim sinteza pomenutih prirodnih stiril-laktona, isti autori su ostvarili i prvu sintezu dicinamatnog estera (+)-goniofufurona (**14**) koji je bio predmet i naših istraživanja (*Shema 2.3.2.*).



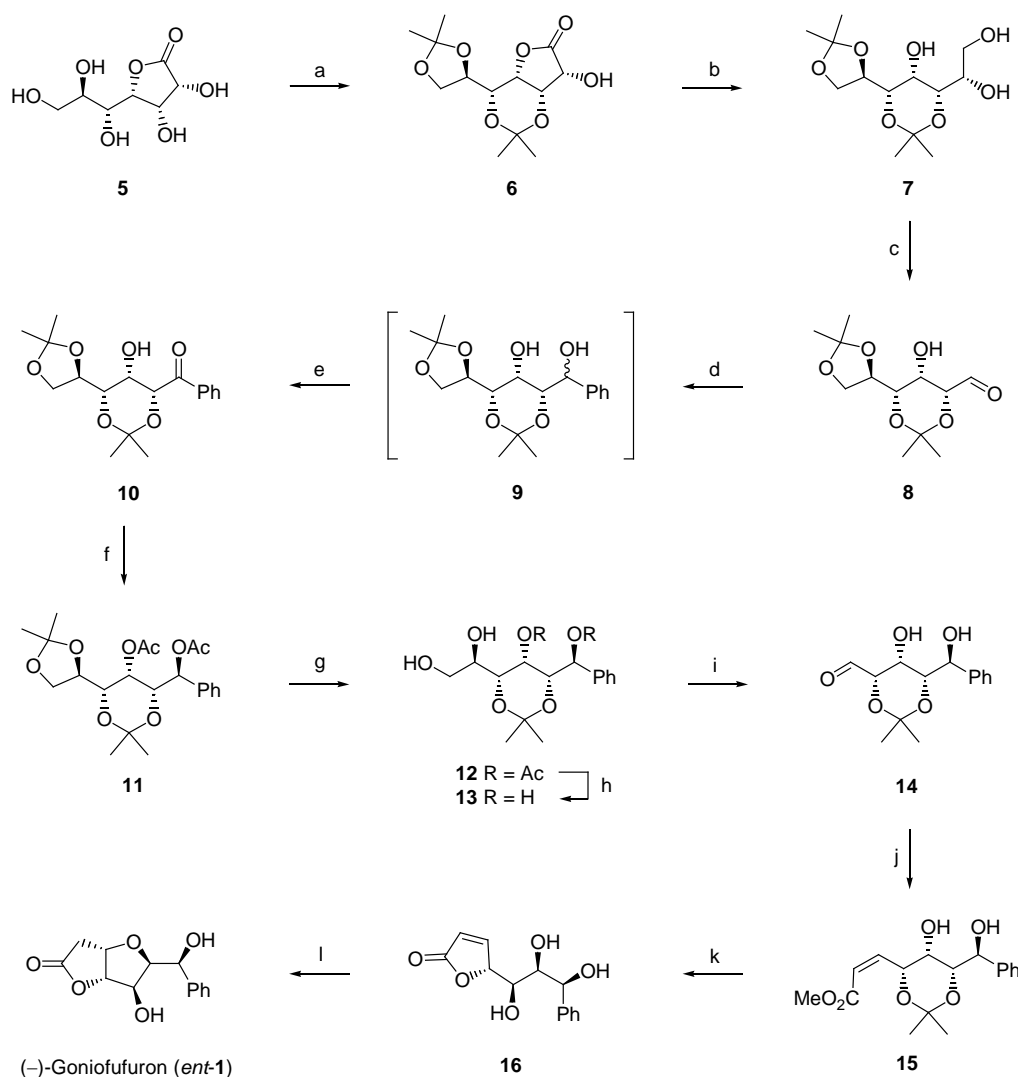
*Shema 2.3.2.* (a) PhMgBr (3 ekv), THF, 0°C–rt, 10 h, 15% za **9**, 59% za **11**; (b) cimetna kiselina, PPh<sub>3</sub>, DIAD, THF, 0°C→rt, 5 h, 62%; (c) cinamoil hlorid, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 12 h, 79% iz **13**, 71% iz **9**; (d) 30% aq AcOH, THF, cat. HCl, refluks, 12 h, 69%; (e) Meldrum-ova kiselina, Et<sub>3</sub>N, DMF, 40°C, 36 h, 83%.

Sinteza dicinamatnog estera (+)-goniofufurona (**14**) počinje sa Grignard-ovom reakcijom aldehida **8**, sa viškom fenilmagnezijum-bromida (3 ekv), pri čemu se, pored očekivane adicije PhMgBr na aldehidnu funkciju, istovremeno uklanja i alilna zaštita sa C-3.

Dobijeni su C-5 epimerni dioli **11** (L-ido) i **9** (D-gluko) u međusobnom odnosu 4:1. Glavni proizvod, **11** (L-ido), je prvo Mitsunobu-ovom reakcijom sa cimetnom kiselinom u prisustvu DIAD preveden u 5-O-cinamoil-derivat **13**, koji je potom do-esterifikovan cinamoil-hloridom u prisustvu Et<sub>3</sub>N pri čemu je dobijen dicinamatni derivat **12**. Kiselom hidrolizom jedinjenja **10** sa 30% aq AcOH u prisustvu katalitičkih količina HCl dobija se laktol **12**, koji se može dobiti i iz diola **9** (D-gluko) potpunom esterifikacijom sa cinamoil-hloridom u prisustvu Et<sub>3</sub>N i naknadnom kiselom hidrolizom. Laktol **12** u reakciji sa Meldrum-ovom kiselinom, u prisustvu katalitičkih količina Et<sub>3</sub>N, daje dicinamatni estar (+)-goniofufurona (**14**) u ukupnom prinosu od 17.4% iz 9 sintetičkih faza.

## 2.4. Sinteze (-)-goniofufurona i 7-epi-(-)-goniofufurona

Prvu totalnu sintezu (-)-goniofufurona (*ent-1*) i 7-epi-(-)-goniofufurona (*ent-2*) ostvarili su Shing i saradnici 1992. godine<sup>43,44</sup> polazeći iz komercijalno pristupačnog D-glicero-D-gulo-heptono- $\gamma$ -laktona (**5**; Shema 2.4.1.).

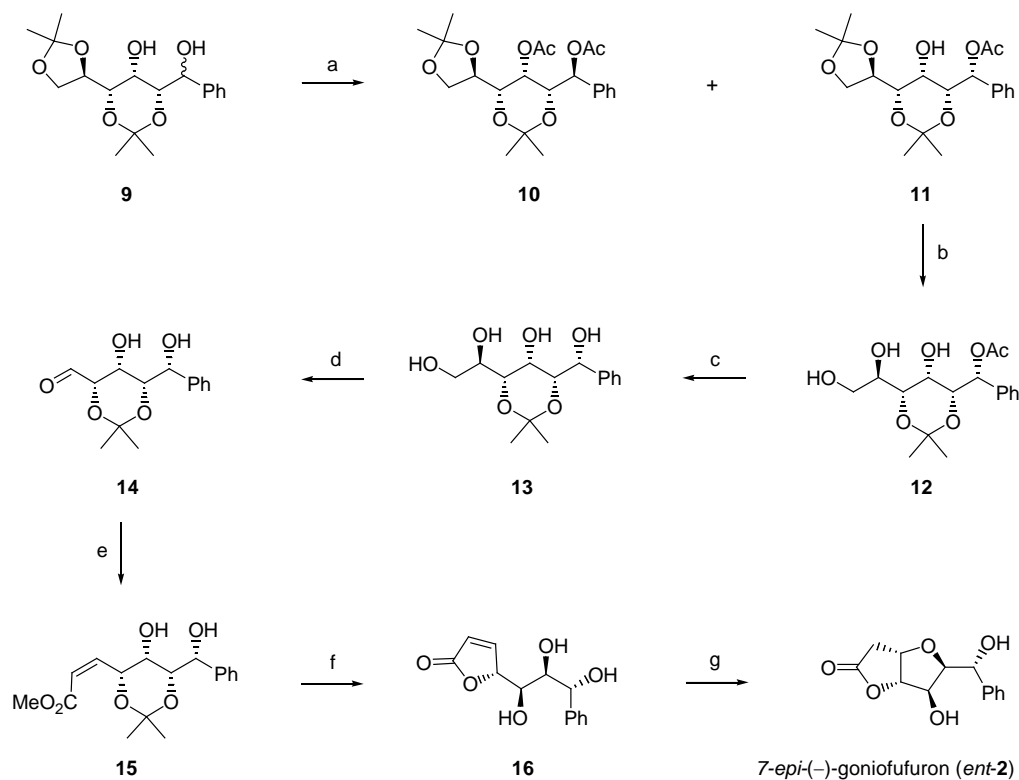


Shema 2.4.1. (a)  $\text{Me}_2\text{CO}$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{ZnCl}_2$ , rt, 66%; (b)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 98%; (c)  $\text{NaIO}_4$ , aq dioksan, rt, 100%; (d)  $\text{PhMgBr}$ ,  $\text{THF}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 74%; (e)  $\text{PCC}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, 61%; (f) (i)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $\text{CeCl}_3$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 70%, (ii)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{DMAP}$ , rt, 80%; (g) 50% aq  $\text{AcOH}$ , rt, 81%; (h)  $\text{NaOMe}$ ,  $\text{MeOH}$ , rt, 93%; (i)  $\text{NaIO}_4$ , aq  $\text{MeOH}$ , rt; (j)  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$ ,  $\text{MeOH}$ , rt, 84%; (k) 80% aq  $\text{AcOH}$ , rt, 83%; (l)  $\text{DBU}$ ,  $\text{THF}$ , rt, 71%.

Reakcijom D-glicero-D-gulo-heptono- $\gamma$ -laktona (**5**) sa acetonom, u prisustvu fosforne kiseline i anhidrovanog cink-hlorida, dobijen je 3,5:6,7-di-O-izopropilidenski derivat **6**, kao glavni reakcioni proizvod. Redukcijom **6** sa natrijum-borhidridom u metanolu, dobijen je triol **7**, koji je nakon

oksidativnog raskidanja diolne funkcije, sa natrijum-perjodatom u vodenom rastvoru dioksana, preveden u aldehid **8**. Nukleofilna adicija fenilmagnezijum-bromida u tetrahidrofuranu na aldehidnu grupu molekula **8**, dala je smesu stereoizomera **9** (u odnosu 8:1) sa (6*R*)-epimerom kao glavnim reakcionim proizvodom. Obzirom da konfiguracija novouvedenog stereocentra na C-7 u dominantnom (6*R*)-epimeru ne odgovara stereochemiji molekula *ent-1*, smesa C-5 epimera **9** je dalje transformisana u odgovarajući keton **10**, selektivnom oksidacijom benzilnih hidroksilnih grupa sa piridinium-hlorohromatom u metilen-hloridu. Pokazalo se da je redukcija keto grupe u molekulu **10** sa natrijum-borhidridom u metanolu, u prisustvu cerijum(III)-hlorida visoko stereoselektivna, jer daje odgovarajuće stereoizomerne alkohole u odnosu 19:1 u korist (6*R*)-epimera sa korektnom apsolutnom konfiguracijom. Zbog oteženog hromatografskog razdvajanja, slobodni alkoholi su prvo prevedeni u odgovarajuće acetate, koji su lako razdvojeni hromatografijom na koloni silikagela. Pri tome je epimer sa korektnom stereochemijom (diacetat **11**) izolovan kao glavni reakcioni proizvod u visokom prinosu. Selektivnom hidrolizom terminalne acetonidne zaštite molekula **11** uz naknadno deacetilovanje rezultujućeg diola **12** (NaOMe, MeOH), dobijen je tetraol **13**. Perjodatno raskidanje diolne funkcije molekula **13**, praćeno naknadnom *Z*-selektivnom Wittig-ovom olefinacijom intermedijerno nagradjenog aldehida **14** (MCMP, MeOH), daje smesu *Z*- i *E*-nezasićenih estara u odnosu 5:1, iz koje je željeni *Z*-enoat **15** izolovan nakon hromatografije na koloni silikagela. Kiselo katalizovana deprotekcija izopropilidenske zaštite jedinjenja **15** bila je praćena laktonizacijom pri čemu je dobijen nezasićeni lakton **16**. Intermedijer **16** je konačno preveden u željeni proizvod *ent-1* nakon Michael-ove ciklizacije (DBU, THF). Ukupni prinos finalnog proizvoda *ent-1* bio je 6.1% iz 12 sintetičkih faza.

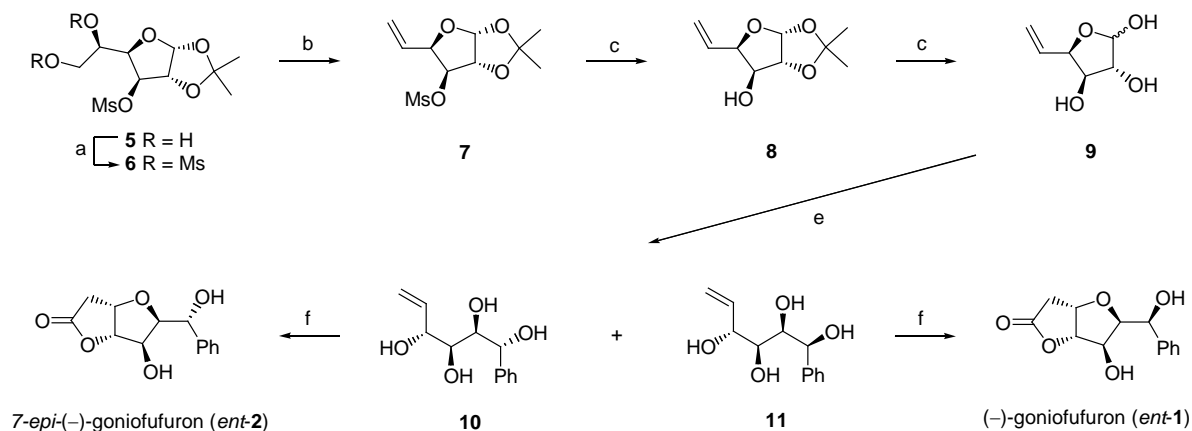
U istom radu, opisana je i prva totalna sinteza 7-*epi*-(-)-goniofufurona (*ent-2*) koja je sumirana na *Shemi* 2.4.2. Smesa stereoizomernih alkohola **9**, dobijena kao proizvod stereoselektivne Grignard-ove reakcije fenilmagnezijum-bromida na aldehid **8** (*Shema* 2.4.1.) poslužila je kao pogodan polazni materijal, obzirom da dominantni (6*R*)-stereoizomer po svojoj apsolutnoj konfiguraciji u potpunosti odgovara apsolutnoj konfiguraciji ciljnog molekula *ent-2*. Pokazalo se da acetilovanje smese epimernih alkohola **9** teče uz visoku hemo-selektivnost,<sup>43</sup> pri čemu dominantni (6*R*)-epimer isključivo daje monoacetat **11**, dok minorni (6*S*)-izomer daje odgovarajući diacetat **10** kao jedini reakcioni proizvod. Obzirom na veliku razliku u polarnosti, molekuli **10** i **11** su lako razdvojeni hromatografijom na koloni, pri čemu je dobijen visok prinos čistog jedinjenja **11**. Intermedijer **11** je zatim preveden u finalni proizvod *ent-2* pomoću iste višefazne sekvence, koja je prethodno primenjena za transformaciju diacetata **10** (*Shema* 2.4.1.) u (-)-goniofufuron (*ent-1*). Ukupni prinos željenog proizvoda *ent-2* iznosio je 11.9% iz 11 sintetičkih faza.



Shema 2.4.2. (a)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , DMAP, rt, 80%; (b) 50% aq  $\text{AcOH}$ , rt, 65%; (c)  $\text{NaOMe}$ ,  $\text{MeOH}$ , rt, 100%; (d)  $\text{NaIO}_4$ , aq  $\text{MeOH}$ , rt; (e)  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$ ,  $\text{MeOH}$ , rt, 85%; (f) 80% aq  $\text{AcOH}$ , rt, 90%; (g)  $\text{DBU}$ ,  $\text{THF}$ , rt, 70%.

Sintetizovani laktoni *ent-1* i *ent-2* su pokazali suprotan znak optičke rotacije u odnosu na prirodne proizvode **1** i **2** (Slika 2.1.1.), čime je definitivno potvrđena njihova apsolutna konfiguracija.

Sintezu (-)-goniofufurona (*ent-1*) i 7-epi(-)-goniofufurona (*ent-2*) ostvarili su Gracza i Jager<sup>45,32</sup> 1992. godine, polazeći iz komercijalno pristupačnog derivata D-glukoze (**5**, Shema 2.4.3.).



Shema 2.4.3. (a)  $\text{MsCl}$ ,  $\text{Py}$ , 83%; (b)  $\text{NaI}$ ,  $\text{Me}_2\text{CO} \uparrow \downarrow$ , 92%; (c)  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \uparrow \downarrow$ , 94%; (d) aq  $\text{AcOH}$ ,  $90^\circ\text{C}$ , 87%; (e)  $\text{PhMgBr}$ ,  $\text{THF}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 54%; (f)  $\text{CO}$ ,  $\text{PdCl}_2$ ,  $\text{CuCl}_2$ ,  $\text{NaOAc}$ ,  $\text{AcOH}$ , 33% za *ent-1* i 49% za *ent-2*.

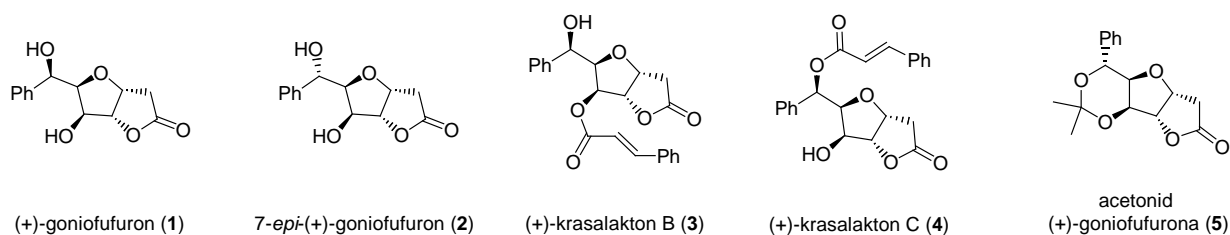
U prvoj fazi sinteze, trimezilat **6** je preveden u nezasićeni derivat **7** dejstvom natrijum-jodida u ključalom acetonu. Redukcijom **7** sa  $\text{LiAlH}_4$  u smesi etra i metilen-hlorida, dobijen je slobodan alkohol **8**, koji je zatim, nakon hidrolitičkog uklanjanja izopropilidenske zaštite, preveden u odgovarajući laktol **9**. Grignard-ova reakcija jedinjenja **9** sa  $\text{PhMgBr}$  u etru dala je smesu stereoizomernih benzil-alkohola **10** i **11** u međusobnom odnosu od 3:2, koji su bez razdvajanja podvrgnuti reakciji oksikarbonilovanja sa ugljen-monoksidom u prisustvu paladijum(II)-hlorida. Nakon hromatografskog razdvajanja na koloni silikagela, molekuli *ent*-**1** izolovan je u ukupnom prinosu od 11%, dok je epimer *ent*-**2** dobijen u prinosu od 16%, oba iz 6 sintetičkih faza.

### 3. NAŠI RADOVI

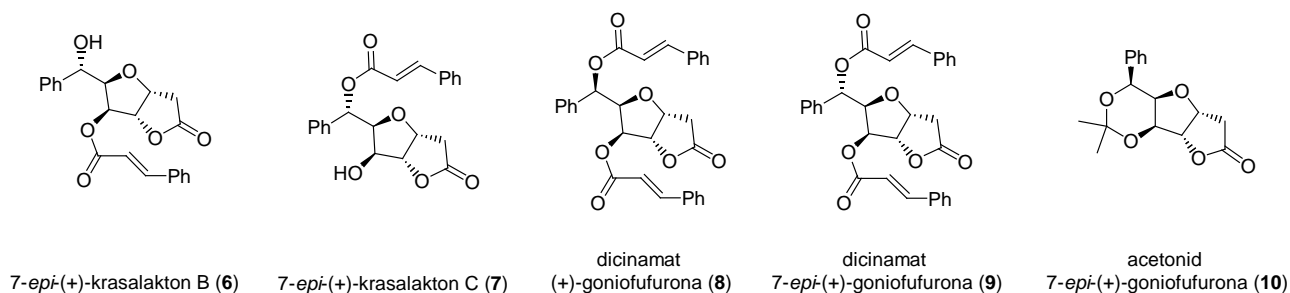
#### 3.1. Strategija sinteze i izbor polaznog materijala

Kao što je u uvodnom delu navedeno, cilj prvog dela naših radova odnosio se na sintezu odabranih prirodnih stiril-laktona: (+)-goniofufurona (**1**), 7-*epi*-(+)-goniofufurona (**2**), (+)-krasalaktona B (**3**), (+)-krasalaktona C (**4**), kao i acetonida (+)-goniofufurona (**5**) koji je nedavno izolovan iz biljke *Goniothalamus cheliensis*. U drugom delu ovog rada planirana je sinteza nekoliko neprirodnih enantiomera, C-7 epimera i derivata pomenutih prirodnih proizvoda. Strukture svih ciljnih molekula čije su sinteze planirane u ovom radu prikazane su na *Shemi 3.1.1*.

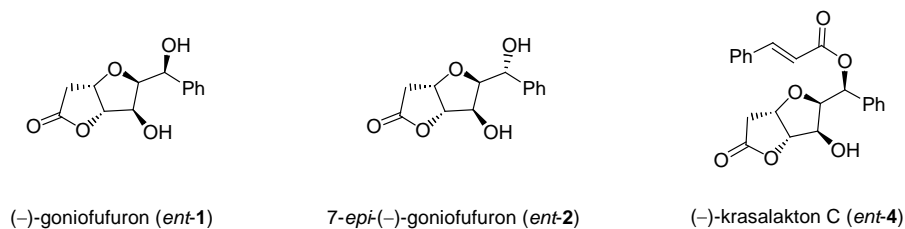
##### Strukture prirodnih stiril laktona



##### Neprirodni C-7 epimeri i derivati

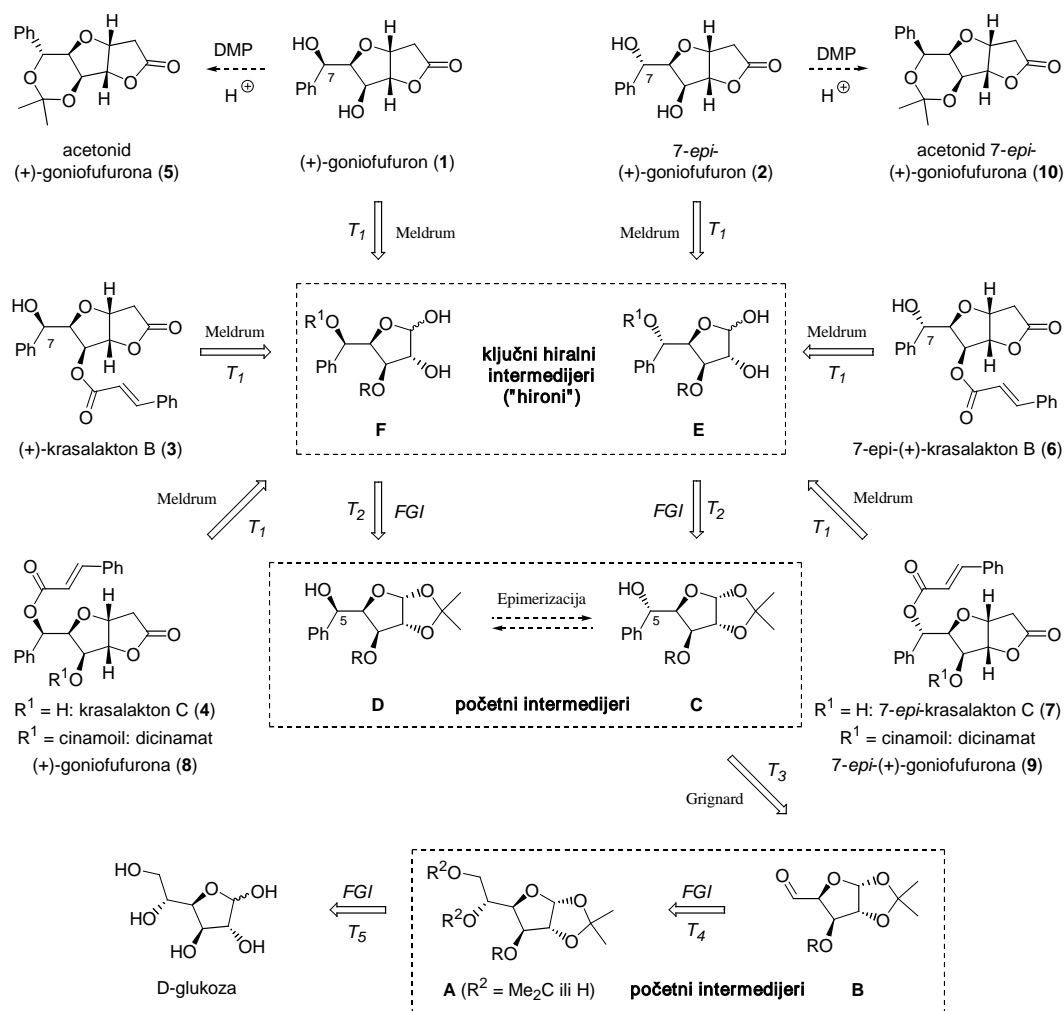


##### Neprirodni enantiomeri odabranih stiril laktona



*Shema 3.1.1.* Strukture ciljnih stiril-laktona.

Strategija sinteze stiril-laktone (**1–10**) zasnovana je na konceptu hiralnih templa<sup>47</sup> (*Shema 3.1.2.*), koji podrazumeva uspostavljanje stereohemijskih korelacija izmedju pomenutih ciljnih molekula i nekog pristupačnog hiralnog polaznog jedinjenja (*hiralni prekursor*). Na taj način se dolazi do niza sintetičkih intermedijera koji se nazivaju „hironi“ (*hiralni sintoni*) i predstavljaju enatiomerno čiste sintone.

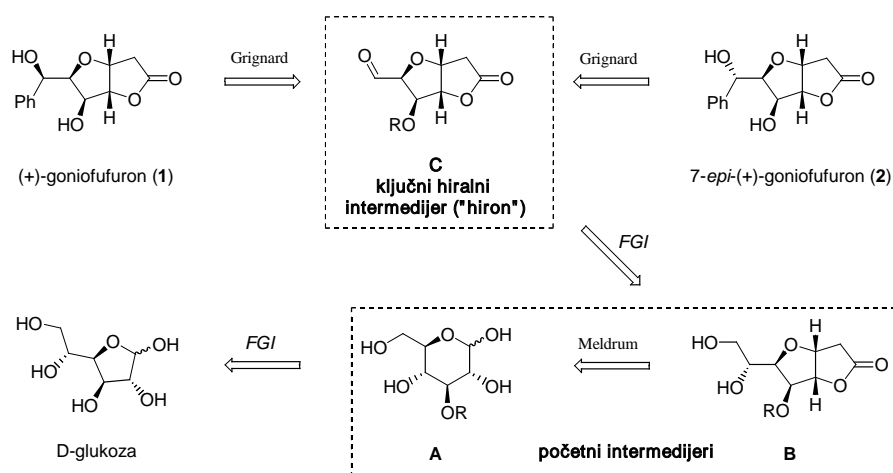


Shema 3.1.2. Retrosintetička analiza ciljnih molekula **1–4** i **6–9**.

Saglasno Corey-ovoj metodologiji retrosinteze,<sup>48</sup> iz strukture stiril-laktone (**1–4**, **6–9**) su postepeno uklanjani pojedini strukturni fragmenti uz minimalne perturbacije prisutnih stereocentara. Retrosintetička analiza započinje sa primenom pojednostavljujućeg transformata (T<sub>1</sub>) kojim se iz ciljnih molekula uklanja laktonski prsten pri čemu se dolazi do zaštićenih laktola tipa **E** ili **F**. Pri tome je pretpostavljeno da se hironi **E** i **F** mogu prevesti u ciljne laktone ciklokondenzacijom sa Meldrum-ovom kiselinom. analogno nekim sličnim primerima koji su ranije opisani u hemijskoj literaturi.<sup>49</sup> Dalja primena transformata za interkonverziju funkcionalnih grupa (T<sub>2</sub>) na **E** i **F** vodi do

intermedijera **C** i **D** čija je struktura zatim korelisana sa dialdozom **B** pomoću transformacija za diskonekciju stereocentara ( $T_3$ ). Ovo je druga ključna etapa sinteze, a u cilju njene praktične realizacije treba naći optimalne reakcione uslove za stereoselektivnu nukleofilnu adiciju PhMgBr na aldehidnu grupu početnog intermedijera **B**. Alternativno, potrebno je razraditi efikasan postupak za međusobnu interkonverziju intermedijera **C** i **D**. Struktura **B** je konačno korelisana sa istom od pogodno zaštićenog derivata D-glukoze (**A**), odnosno sa D-glukozom pomoću složenih transformacija za interkonverziju funkcionalnih grupa ( $T_4$  i  $T_5$ ). Prema tome, na ovaj način se struktura D-glukoze dovodi u međusobnu korelaciju ne samo sa strukturom i stereochemijom ciljnih molekula **1–4** i **6–9**, već i acetonida **5** i **10**, za čije je dobijanje planirana direktna derivatizacija prirodnih proizvoda **1** i **2**. Na osnovu toga proizilazi da D-glukoza predstavlja pogodan polazni materijal za sintezu svih ciljnih molekula **1–10**.

Osnovne karakteristike ovog pristupa su njegova opštost i fleksibilnost, jer omogućava sintezu svih ciljnih molekula primenom jednostavnih interkonverzija funkcionalnih grupa tokom sintetičkih sekvenci. Tako na primer, na osnovu *Sheme 3.1.2.* proizilazi da sintetička sekvenca tipa: **A** → **B** → **C** → **D** → **F** može dati (+)-goniofufuron (**1**, ako je  $R = R^1 = \text{Bn}$ ), (+)-krasalakton **B** (**3**, ako je  $R = \text{cinamoil}$ ,  $R^1 = \text{silil ili H}$ ), (+)-krasalakton **C** (**4**, ako je  $R = \text{Bn ili H}$ ,  $R^1 = \text{cinamoil}$ ), ili dicinamat (+)-goniofufurona (**8**, ako je  $R = R^1 = \text{cinamoil}$ ). Međutim, primenom sličnih sintetičkih sekvenci, preko intermedijera **A**, **B**, **C**, i **E** može se dobiti 7-*epi*-(+)-goniofufuron (ako je  $R = R^1 = \text{Bn}$ ), 7-*epi*-(+)-krasalakton **B** (ako je  $R = \text{cinamoil}$ ,  $R^1 = \text{silil}$ ), 7-*epi*-(+)-krasalakton **C** (ako je  $R = \text{Bn ili H}$ ,  $R^1 = \text{cinamoil}$ ) i dicinamat 7-*epi*-(+)-goniofufurona (ako je  $R = R^1 = \text{cinamoil}$ ). Kako se sa *Sheme 3.1.2.* dalje vidi, praktična realizacija sinteze molekula **1–10** podrazumeva da Grignard-ova reakcija prethodi Meldrum-ovoj ciklokondenzaciji. U cilju razrade potencijalno efikasnijih puteva sinteze ovih molekula planirana je alternativna strategija koja podrazumeva rešavanje pomenutih ključnih



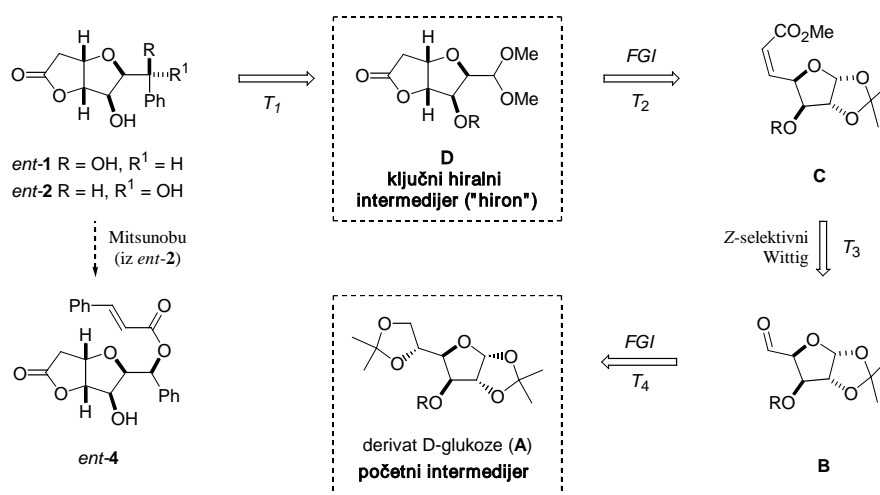
*Shema 3.1.3.* Alternativna retrosintetička analiza (+)-goniofufurona (**1**) i 7-*epi*-(+)-goniofufurona (**2**).



etapa obrnutim redosledom (tj. da Meldrum-ova ciklokondenzacija prethodi Grignard-ovoj adiciji). Retrosintetička analiza (+)-goniofufurona (**1**) i 7-*epi*-(+)-goniofufurona (**2**) koja ilustruje ovu alternativnu strategiju sinteze prikazana je na *Shemi 3.1.3*. Ovako koncipirana sintetička strategija je potencijalno primenljiva za dobijanje ne samo prirodnih proizvoda **1** i **2**, već i za sintezu većine pomenutih ciljnih laktona, odnosno za sintezu niza novih derivata, koji bi mogli biti od koristi za bolje razumevanje njihove biološke aktivnosti.

Retrosintetička analiza prethodno pomenutih neprirodnih enantiomera, pomoću koje je njihova struktura korelisana sa istom od diacetonida D-glukoze (**B**), prikazana je na *Shemi 3.1.4*.

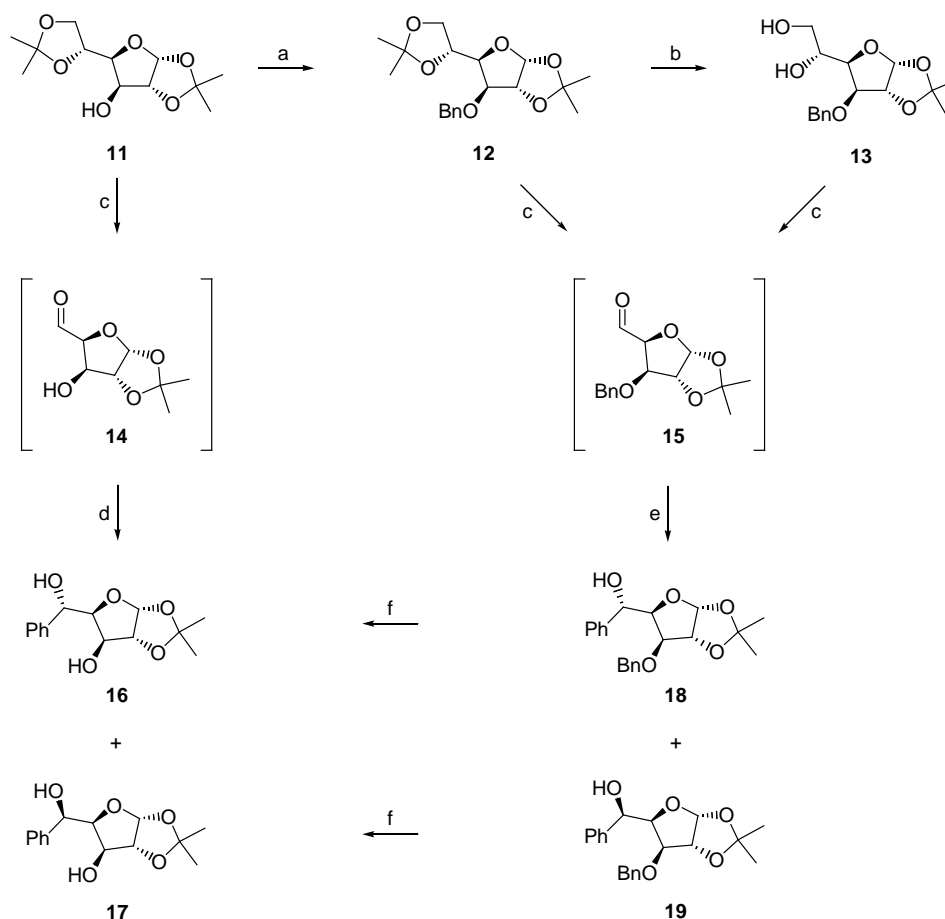
Retrosintetička analiza započinje sa pojednostavljujućim transformom ( $T_1$ ) za diskonekciju stereocentara (ST-D), uz generisanje hirona **D** sa zaštićenom alhidnom grupom i sačuvanom konfiguracijom bicikličnog hiralnog segmenta. Pri tome je pretpostavljeno da se C-7 stereocentar (*ent-1* i *ent-2*) može nagraditi adicijom Grignard-ovog reagensa (PhMgBr) na alhidnu grupu hirona **D**, u uslovima 1,2-helatacione kontrole.<sup>34,50</sup> Dobijanje jedinjenja tipa **D** ranije je opisano u hemijskoj literaturi polazeći iz *Z*-enoata tipa **C**.<sup>51</sup> Saglasno tome primenom odgovarajućeg sekvencijalnog transformata  $T_2$  generiše se intermedijer **C**, koji se zatim dovodi u korelaciju sa derivatom *D*-ksilo-dialdoze **B** pomoću *Z*-selektivnog Wittig-ovog transformata  $T_3$ . Struktura **B** je konačno korelisana sa istom kod derivata D-glukoze tipa **A** pomoću jednostavnog transformata ( $T_4$ ) za interkonverziju funkcionalnih grupa (FGI). Na osnovu toga proizilazi da derivati diacetonida D-glukoze tipa **A**, (*Sheme 3.1.2* i *3.1.4*.) predstavljaju pogodne polazne materijale i za dobijanje (–)-goniofufurona (*ent-1*), 7-*epi*-(–)-goniofufurona (*ent-2*) i (–)-krasalaktona C (*ent-4*). Pored toga, planirani sintetički put je potencijalno primenljiv i za sintezu serije novih 5-*O*-, odnosno 7-*O*-supstituisanih derivata, u cilju ispitivanja biološke aktivnosti.



Shema 3.1.4. Retrosintetička analiza neprirodnih enantiomera *ent-1*, *ent-2* i *ent-4*.

### 3.2. Sinteza početnih intermedijera

Sintezu početnih intermedijera smo započeli sa transformacijama komercijalno pristupačnog diacetonida D-glukoze u molekule **14–19** (*Shema 3.2.1.*), koji u hirlnom i topološkom pogledu odgovaraju intermedijerima **A–D** iz retrosintetičke analize (*Shema 3.1.2.*).



*Shema 3.2.1.* (a) BnBr, NaH, anh. DMF, 0°C 0.5h→rt, 1.5 h, 98%; (b) I<sub>2</sub>, aq CH<sub>3</sub>CN, rt, 4.5 h, 87%; (c) H<sub>5</sub>IO<sub>6</sub>, anh. EtOAc, rt, za **11** 4.5 h, **14** 95%; za **12** 2.5 h, **15** 88%; (d) PhMgBr, anh. THF, 0°C, 4.5 h, **16** 30% i **17** 46%; (e) PhMgBr, 3:1 anh. toluen/THF, 0°C, 4.5 h, **18** 63% i **19** 10%, za **13** PhMgBr-CeCl<sub>3</sub>, 0°C, 4 h, **18** 60% i **19** 12%; (f) 10% Pd/C, aq. MeOH, rt, za **19** 23 h, **17** 83%; za **18** 18 h, **16** 78%.

Skoro sve transformacije navedene na *Shemi 3.2.1.* su ranije opisane u hemijskoj literaturi,<sup>23,27-29,32,34,52</sup> a obzirom da su od izuzetnog značaja za naše radove, pomenute metode smo u manjoj ili većoj meri modifikovali, u smislu racionalizacije eksperimentalnih tehnika i eventualnog povećanja reakcionih prinosa.

Transformacija diacetonida **11** u molekul **12** je uradjena dejstvom BnBr, u suvom DMF, u prisustvu NaH (0°C, 0.5 h→rt, 1.5 h), pri čemu je dobijen poznati 3-O-benzil-derivat **12** u prinosu od 98%.

Transformacija **12**→**13** je izvedena tretiranjem **12** sa jodom u smesi voda-acetonitril<sup>53</sup> (rt, 4.5 h) pri čemu je dobijen diol **13** u prinosu od 87%.

Višefazne hemijske transformacije derivata **11** u intermedijere **16** i **17**, počinju sa selektivnim uklanjanjem 5,6-*O*-izopropilidenske zaštite diacetonida **11**, uz naknadno oksidativno raskidanje oslobodjene 5,6-diolne funkcije. Ovo je postignuto u jednoj fazi, dejstvom perjodne kiseline u EtOAc (rt, 4–4.5 h), pri čemu je prvo dobijen očekivani aldehid **14** u prinosu od 95%, koji se može koristiti za dalji rad bez prečišćavanja. Sirovi **14** je rastvoren u suvom THF i tretiran velikim viškom PhMgBr (7 ekv.) na 0°C u toku 4.5 h, pri čemu su dobijeni stereoizomerni alkoholi **16** (*L*-ido-) i **17** (*D*-gluko-) u ukupnom prinosu od 76% i u međusobnom odnosu 2:3. Primenom viška PhMgBr (5 ekv.), reakcija je završena tek nakon 24 h, što je rezultovalo nešto većim prinosom (80%) i povoljnijim odnosom stereoizomera (**16/17** ~1:2). Ako se umesto THF-a, kao rastvarač primeni toluen, odnos stereoizomera **16/17** menja se na 1:1. Dobijeni stereoizomerni alkoholi su uspešno razdvojeni na koloni fleš silika-gela, a njihov identitet i čistoća su provereni upoređivanjem njihovih fizičkih konstanti (vidi Eksperimentalni deo) i spektroskopskih podataka sa odgovarajućim podacima u literaturi (Tabele 3.1.1 i 3.1.2.). Kao što se iz prikazanih tabela vidi, dobijeni NMR parametri sintetizovanih jedinjenja su bili u dobroj saglasnosti sa literaturnim podacima.

**Tabela 3.1.1.** <sup>1</sup>H NMR podaci za skeletne protone jedinjenja **16** i **17**

Pozicija	δ (J) za jedinjenje 16		δ (J) za jedinjenje 17	
	literaturni <sup>34</sup> podaci	naši podaci	literaturni <sup>34</sup> podaci	naši podaci
H-3	4.05 (0.0, 2.5)	4.09 (2.6)	4.14 (2.5)	
H-4	4.30 (2.5, 5.1)	4.33(2.7, 4.8)	4.15 (2.5)	4.14–4.22
H-2	4.47 (3.8)	4.50 (3.6)	4.44 (3.8)	4.48 (3.6)
H-5	5.11 (5.1)	5.05 (4.9)	5.20 (2.8)	5.25 (3.9)
H-1	5.97 (3.8)	6.01 (3.6)	5.97 (3.8)	6.01 (3.6)

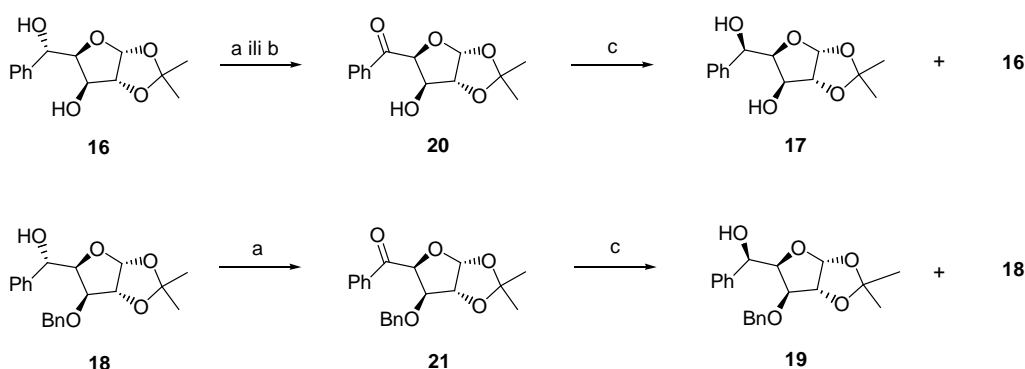
**Tabela 3.1.2.** Hemijska pomeranja (δ<sub>c</sub>) u <sup>13</sup>C NMR spektrima jedinjenja **16** i **17**

Pozicija	δ <sub>c</sub> za jedinjenje 16		δ <sub>c</sub> za jedinjenje 17	
	literaturni <sup>34</sup> podaci	naši podaci	literaturni <sup>34</sup> podaci	naši podaci
C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	26.19 i 26.77	26.19 i 26.77	25.94 i 26.55	26.01 i 26.64
C-5	72.57	72.56	73.07	73.48
C-3	75.96	75.98	75.14	75.28
C-4	82.75	82.65	82.10	82.03
C-2	85.42	85.38	84.92	85.03
C-1	104.97	104.94	104.81	104.91
C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	111.97	111.97	111.56	111.67

Primenom slične metodologije početni intermedijeri **12** i **13** su prevedeni u intermedijere **18** i **19**. Selektivno uklanjanje 5,6-*O*-izopropilidenske zaštite iz **12**, uz naknadno oksidativno raskidanje oslobodjene 5,6-diolne funkcije ostvareno je u jednoj fazi, dejstvom perjodne kiseline u EtOAc (rt, 2.5 h), pri čemu je dobijen aldehid **15** u prinosu od 88%. Sirovi **15** je bez prečišćavanja odmah dalje tretiran sa PhMgBr, u smesi suvog toluena i THF (3:1), na 0°C tokom 4 h, pri čemu su dobijeni stereoizomerni alkoholi **18** i **19** u ukupnom prinosu od 73% i približnom međusobnom odnosu od 6:1. Korišćenjem samo THF kao rastvarača sa ili bez CeCl<sub>3</sub>, kao i smanjenjem odnosa toluena i THF na (1:1), menja se i odnos stereoizomernih alkohola **18/19** na 5:1.

Oksidativno raskidanje 5,6-diolne funkcije jedinjenja **13** postignuto je dejstvom NaIO<sub>4</sub> u smesi 2:1 MeOH/H<sub>2</sub>O, pri čemu je dobijen intermedijerni aldehid **15** koji je bez prečišćavanja dalje tretiran sa PhMgBr u prisustvu CeCl<sub>3</sub> dajući iste stereoizomerne alkohole **18** (60%) i **19** (12%).

Veliku pažnju smo posvetili i kompatibilnosti različitih sintetičkih puteva u smislu jednostavnog prelaska sa jednog na drugi sintetički put u različitim etapama njihove realizacije. Tako na primer, katalitičkom hidrogenolizom (10% Pd/C, u aq. MeOH, rt, 18 h), glavnog proizvoda Grignard-ove reakcije aldehida **15** (alcohol **18**) dobijen je minorni proizvod Grignard-ove reakcije aldehida **14** (alcohol **16**) u prinosu od 78%. Primenom sličnog postupka katalitičke hidrogenolize 3-*O*-benzil-derivat **19** je preveden u diol **17** u prinosu od 83%. Budući da nismo uspjeli da promenimo stereoselektivnost Grignard-ove reakcije u smislu preferencijalnog dobijanja *D*-gluko izomera **17** odnosno **19**, ovaj problem smo morali rešiti na drugačiji način. Naime, pokazalo se da se dodatne količine *D*-gluko-derivata (**17** i **19**) mogu dobiti iz *L*-ido-izomera (**16** i **18**), primenom dvofazne sekvence koja obuhvata oksidaciju benzilne alkoholne grupe u odgovarajući prohiralni keton, uz naknadnu stereoselektivnu redukciju 5-keto-grupe (*Shema 3.2.2.*).

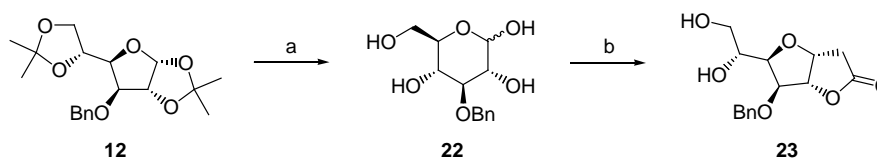


*Shema 3.2.2.* (a) PCC, anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 3 h za **16**, **20** 67%; za **18** refluks, 2 h, **21** 88%; (b) DDQ, 10:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O, rt, 3 d, 79%, (c) NaBH<sub>4</sub>/L-vinska kiselina, anh. THF, za **20** (-7°C, 0.5 h→0°C, 1 h→rt), **17** 78% i **16** 7%; za **21** (-7°C, 3 h→0°C, 3 h→4°C, 12 h→rt, 2 h), **19** 94% i **18** 1%.

Oksidacijom **16** sa PCC u suvom  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (rt, 3 h), ili sa DDQ u smesi 10:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$  (rt, 3 dana), dobija se keton **20** u prinosu od 67%, odnosno 79%. Selektivnom redukcijom prohiralnog ketona **20** sa kompleksom  $\text{NaBH}_4/\text{L}$ -vinska kiselina (anh. THF,  $-7^\circ\text{C}$ , 0.5 h  $\rightarrow$   $0^\circ\text{C}$ , 1 h  $\rightarrow$  rt), dobijeni su stereoizomerni alkoholi **16** i **17** u ukupnom prinosu od 85% i u medjusobnom odnosu 1:11.

Oksidacijom **18** sa PCC (anh.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , refluks, 2 h), dobijen je keton **21** (88%) koji je nakon redukcije sa kompleksom  $\text{NaBH}_4/\text{L}$ -vinska kiselina preveden u željeni stereoizomer **19** u prinosu od 94%, dok je suprotni stereoizomer **18** dobijen u tragovima ( $\sim 1\%$ ).

Poslednji preostali početni intermedijer je lakton **23**, koji je u osnovi hiralni intermedijer **B** sa retrosintetičke *Sheme 3.1.3*. Hemijske transformacije kojim je polazni materijal **12** preveden u intermedijer **23** su prikazane na *Shemi 3.2.3*.



*Shema 3.2.3.* (a) 50% aq. TFA, rt, 18 h, 92%; (b) Meldrum-ova kiselina,  $\text{Et}_3\text{N}$ , anh. DMF, 44–46°C, 96 h, 39%.

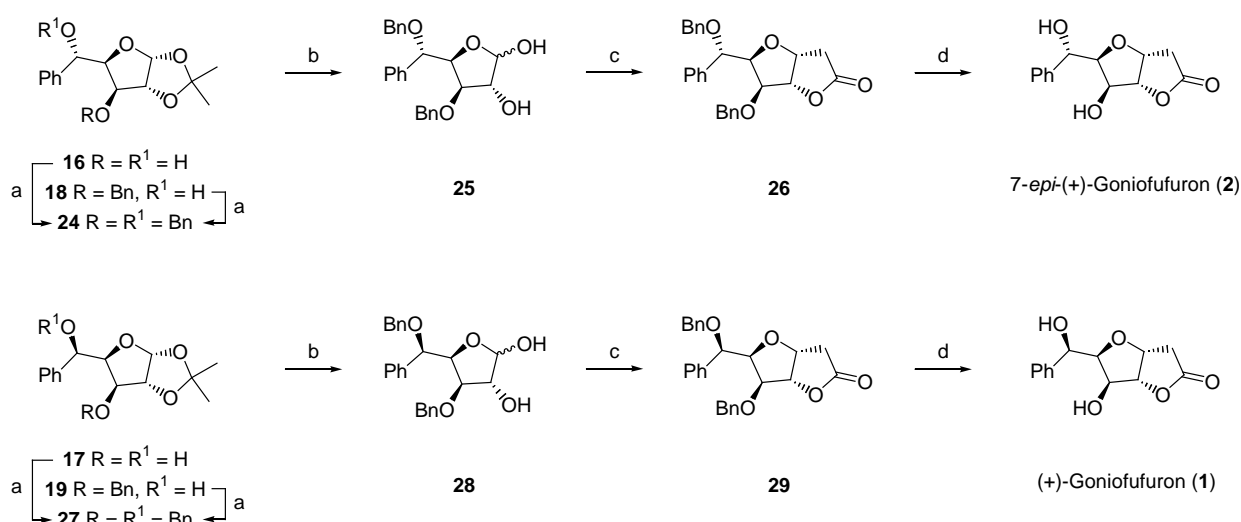
Hidrolitičkim (50% aq. TFA, rt, 18 h) uklanjanjem obe izopropilidenske zaštite iz diacetoneida **12**, dobija se piranozni laktol **22** u prinosu od 92%. Ciklokondenzacijom laktola **22** sa Meldrum-ovom kiselinom, u prisustvu  $\text{Et}_3\text{N}$  kao proton akceptora (anh. DMF, 44–46°C, 96 h), dobijen je lakton **23** u prinosu od 39%.

Prethodno opisanim sintetičkim sekvencama uspešno smo realizovali sinteze početnih intermedijera sa retrosintetičkih shema 3.1.2., 3.1.3. i 3.1.4.

Identitet i čistoća sintetizovanih proizvoda nedvosmisleno su potvrđeni upoređivanjem njihovih fizičkih konstanti i spektroskopskih podataka sa odgovarajućim literaturnim podacima (videti Eksperimentalni deo).

### 3.3. Sinteze (+)-goniofufurona, 7-*epi*-(+)-goniofufurona i njihovih derivata

U prethodnom odeljku su opisani divergentni postupci za dobijanje benzilnih alkohola **16–19**, odnosno laktona **23** koji predstavljaju pogodne intermedijere u sintezi (+)-goniofufurona (**1**), 7-*epi*-(+)-goniofufurona (**2**) i njihovih derivata. Uzimajući u obzir retrosintetičku analizu prikazanu na *Shemi 3.1.2.* benzilni alkoholi **16** odnosno **18** predstavljaju pogodne početne intermedijere za dobijanje 7-*epi*-(+)-goniofufurona (**2**) i njegovih derivata, dok stereoizomerni alkoholi **17** i **19** pogoduju za dobijanje (+)-goniofufurona (**1**) i odgovarajućih derivata. S druge strane, lakton **23** potencijalno predstavlja divergentni intermedijer za oba prirodna proizvoda **1** i **2**. Sinteze 7-*epi*-(+)-goniofufurona (**2**) iz benzilnih alkohola **16** i **18**, odnosno (+)-goniofufurona (**1**) iz intermedijera **17** i **19** prikazane su na *Shemi 3.3.1.*



*Shema 3.3.1.* BnBr, NaH, anh. DMF, 0°C, 0.5h→rt, 1.5 h, **16**→**24** 92%, **18**→**24** 83%, **18**→**24** 87%, **19**→**27** 83%; (b) aq. 50% TFA, rt, za **24** 17 h, **25** 95%; za **27** 16 h, **28** 83%; (c) Meldrum-ova kiselina, anh. Et<sub>3</sub>N, anh. DMF, 46–48°C, za **25** 65 h, **26** 69%; za **28** 70 h, **29** 73%; (d) 10% Pd/C, aq. MeOH, rt, za **26** 20 h, **2** 81%; za **29** 9 d, **1** 73%.

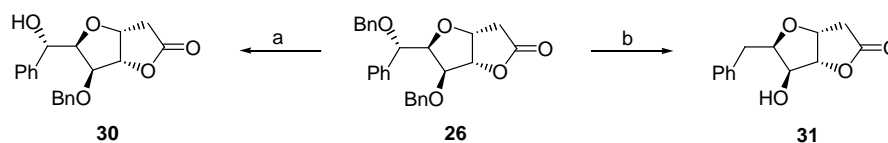
Kako se sa *Scheme 3.3.1.* vidi, intermedijeri **24** i **27** su dobijeni istim sintetičkim postupkom, tj. zaštitom OH grupa u molekulima **16–19**, dejstvom BnBr u suvom DMF, u prisustvu natrijum-hidrida. Pomenute reakcije su dale sledeće prinose: **16**→**24** (92%), **17**→**27** (87%), **18**→**24** (83%) i **19**→**27** (83%). Intermedijeri **24** i **27** su prevedeni u ciljne molekule **1** i **2** primenom iste trofazne sintetičke sekvence, koja podrazumeva hidrolitičko uklanjanje acetonidne zaštite prećeno ciklo-kondenzacijom sa Meldrum-ovom kiselinom i finalnom reduktivnom deprotekcijom hidroksilnih grupa. Zato ćemo detaljnije prokomentarisati samo sintezu 7-*epi*-(+)-goniofufurona (**2**) iz početnog intermedijera **16**.

Višefazne hemijske transformacije derivata **16** u ciljni molekul **2** počinje sa zaštitom slobodnih OH grupa molekula **16** dejstvom BnBr, u suvom DMF, u prisustvu natrijum-hidrida (0°C, 0.5 h → rt, 1.5 h). Pri tome je dobijen 3,5-di-*O*-benzil-derivat **24** u prinosu od 92%. Hidrolitičkim uklanjanjem izopropilidenske zaštitne grupe iz **24**, dejstvom 50% vodene TFA, na sobnoj temperaturi tokom 17 h, dobija se laktol **25** u prinosu od 95%. Po svojim stereohemijskim i topološkim karakteristikama jedinjenje **25** odgovara hironu **E** sa retrosintetičke sheme (*Shema 3.1.1.*), jer sadrži skoro kompletan biciklični hiralni segment ciljnog molekula **2**. Saglasno retrosintetičkom planu, intermedijer **25** se lako može transformisati u 7-*epi*-(+)-goniofufuron (**2**) nakon izgradnje  $\gamma$ -laktonskog prstena praćenog sukcesivnim uklanjanjem benzilnih zaštitnih grupa. Saglasno tome, naredna ključna etapa naših radova odnosila se na hemoselektivnu anelaciju laktola **25** sa Meldrum-ovom kiselinom. Reakcija je izvedena zagrevanjem laktola **25** i Meldrum-ove kiseline u suvom DMF-u na 46–48°C u toku 48 h, u prisustvu Et<sub>3</sub>N. Pri tome je dobijen željeni furanofuranon **26** u prinosu od 69%. Intermedijer **26** je preveden u 7-*epi*-(+)-goniofufuron (**2**) katalitičkom hidrogenolizom u prisustvu 10% Pd/C, u vlažnom metanolu, na sobnoj temperaturi, u toku 20 h. Pri tome je dobijen prirodni proizvod **2** u prinosu od 81%. Spektroskopski podaci (*Tabela 3.3.1.*), temperatura topljenja (tt 197–200°C, lit.<sup>34</sup> tt 195–198°C, lit.<sup>54</sup> tt 203–204°C), kao i vrednost optičke rotacije {[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>=+108.5 (*c* 0.75, EtOH), lit.<sup>34</sup> [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>=+94.5 (*c* 0.7, EtOH), lit.<sup>54</sup> [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>=+111.8 (*c* 0.4, EtOH)} sintetizovanog uzorka **2** bili su u dobroj saglasnosti sa odgovarajućim podacima objavljenim u literaturi.<sup>34,54</sup>

**Tabela 3.3.1.** Odabrani spektroskopski podaci za 7-*epi*-(+)-goniofufuron (**2**)

IR ( $\nu_{\max}$ , cm <sup>-1</sup> )		<sup>1</sup> H NMR vicinalno sprezanje (Hz)						referenca
OH	C=O	$J_{2a,2b}$	$J_{2a,3}$	$J_{2b,3}$	$J_{3,4}$	$J_{5,6}$	$J_{6,7}$	
3368	1755	18.6	0	6.4	4.6	2.8	7.9	naši podaci
3368	1756	18.5	0	6.4	4.5	3.1	7.7	ref. 34 (za NMR) i ref. 54 (za IR)

Važno je pomenuti da tok katalitičke hidrogenolize jako zavisi od karakteristika upotrebljenog katalizatora (10% Pd/C), poput pH vrednosti, odnosno od količine prisutne vode. Tako na primer, kada je reakcija izvedena u prisustvu katalizatora čija vodena suspenzija pokazuje pH ~ 5.5, dobija se 7-deoksi derivat **31**, a ako se reakcija izvodi bez prisustva vode u reakciji zaostaje značajna količina monobenzil-derivata **30** (*Shema 3.3.2.*).

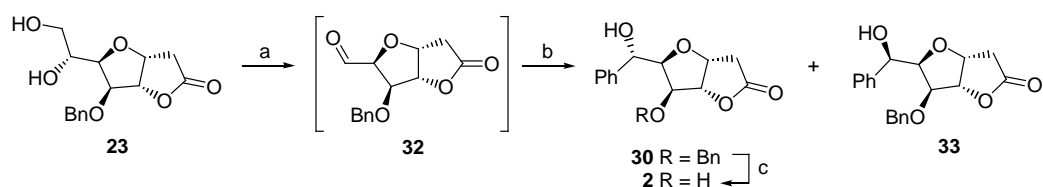


*Shema 3.3.2.* (a) Nedovoljno hidratizirani Pd/C; (b) kiseli Pd/C.

Primenjena sintetička metodologija je pogodna i za spajanje sintetičkih faza. Primera radi, ako se pomenuta sintetička sekvenca izvodi bez hromatografskog prečišćavanja intermedijera **24**, **25** i **26** 7-*epi*-(+)-goniofufuron (**2**) se dobija u ukupnom prinosu od 40% računato na početni intermedijer **16** (48% računato na izreagovali **16**).

Kao što je već ranije pomenuto, ista reakciona sekvenca je primenjena i za dobijanje (+)-goniofufurona (**1**; *Shema 3.3.1.*). Prinosi pojedinačnih faza nakon prečišćavanja svih intermedijera bili su: 87% (**17**→**27**), 83% (**19**→**27**), 83% (**27**→**28**), 73% (**28**→**29**) i 73% (**29**→**1**), što odgovara ukupnom prinosu od 38% računato na početni intermedijer **17**. Međutim kada je sinteza izvedena bez prečišćavanja reakcionih intermedijera, prirodni proizvod **1** je dobijen u ukupnom prinosu od 41% u odnosu na **17**.

Alternativnu sintezu prirodnih proizvoda **1** i **2** ostvarili smo i polazeći iz laktona **23**, preko aldehida **32** kao ključnog intermedijera (*Shema 3.3.3.*). Grignard-ova reakcija aldehida **32** sa PhMgBr je izvedena u suvom THF, na  $-7^{\circ}\text{C}$ , tokom 3 h, pri čemu su dobijeni stereoizomerni alkoholi **30** i **33** u približnom međusobnom odnosu 11:1. Dominantni stereoizomer **30** je izolovan u prinosu od 56%, dok je minorni stereoizomer **33** dobijen u prinosu od 5%. Intermedijer **30** je preveden u 7-*epi*-(+)-goniofufuron (**2**) nakon katalitičke hidrogenolize u prisustvu 10% Pd/C, u metanolu, na sobnoj temperaturi, u toku 72 h. Pri tome je dobijen prirodni proizvod (**2**) u prinosu od 87%.

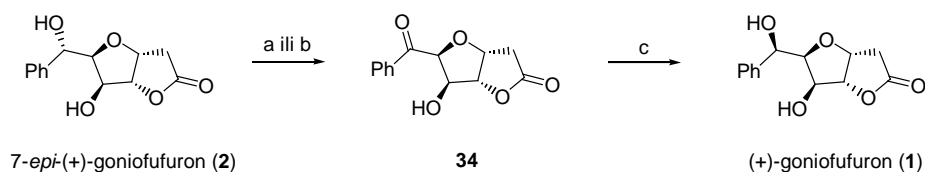


*Shema 3.3.3.* (a) aq. NaIO<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 1.5h, 97%; (b) PhMgBr, anh. THF,  $-7^{\circ}\text{C}$ , 3h, 56% **30** i 5% **33**.

Konačni prinos prirodnog proizvoda **2** iznosio je 16%, računato na polazni materijal **11**, odnosno, 19% ako se sinteza izvodi bez prečišćavanja intermedijera **32** (šest sintetičkih faza). Ova sinteza 7-*epi*-(+)-goniofufurona (**2**) je po svojoj efikasnosti znatno bolja od slične sinteze koju su opisali Köll i saradnici (ukupni prinos 5% iz 7 sintetičkih faza).<sup>34</sup>

Kako bi se olakšao dalji rad čiji je cilj bio dobijanje derivata 7-*epi*-(+)-goniofufurona (**2**) i (+)-goniofufurona (**1**), planirali smo i uradili transformacije prikazane na *Shemi 3.3.4.*

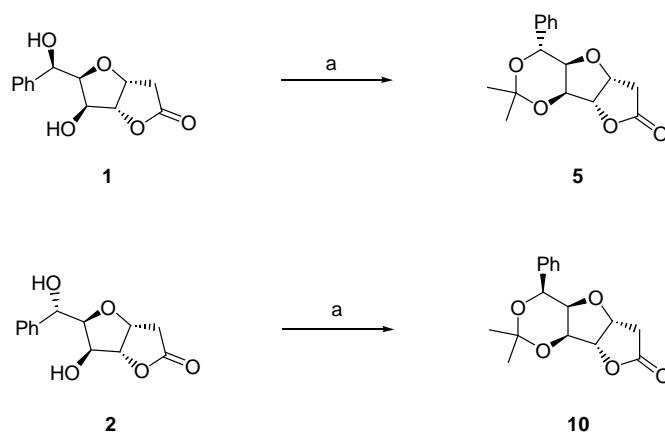




Shema 3.3.4. (a)  $\text{H}_5\text{IO}_6$ , cat. PCC, anh.  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 2h, 96%; (b) DDQ, anh.  $\text{CH}_3\text{CN}$ , refluks, 14h, **34** 58%, (**2**) 35%; (c)  $\text{NaBH}_4/\text{L}$ -vinska kiselina, anh. THF,  $-7^\circ\text{C}$  0.5h  $\rightarrow$   $0^\circ\text{C}$  5h, 77% za (**1**) i 16% za (**2**).

Oksidacijom 7-epi-(+)-goniofufurona (**2**) sa  $\text{H}_5\text{IO}_6$  u suvom  $\text{CH}_3\text{CN}$  na  $0^\circ\text{C}$ , u prisustvu katalitičkih<sup>55</sup> količina PCC u toku 2 h, dobijen je željeni keton **34** u prinosu od 96%. Nešto slabiji prinos ketona **34** (58%) dobija se ako se kao oksidaciono sredstvo koristi DDQ u ključalom  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Pri tome je, pored željenog proizvoda **34**, izolovana i značajna količina polaznog jedinjenja **2** (35%). Redukcijom ketona **34** sa kompleksom<sup>56</sup>  $\text{NaBH}_4/\text{L}$ -vinska kiselina, u anhidrovanom THF ( $-7^\circ\text{C}$ , 0.5 h  $\rightarrow$   $0^\circ\text{C}$ , 5 h), dobija se (+)-goniofufuron (**1**) u prinosu od 77%. Iz reakcije je regenerisana i manja količina polaznog jedinjenja **2** (16%). Na taj način, uspešno je ostvarena nova sinteza (+)-goniofufurona (**1**), polazeći od diacetonida **12** (preko ketona **21**), u osam sintetičkih faza i ukupnom prinosu od 28.8%. Nova sinteza 7-epi-(+)-goniofufurona (**2**) realizovana je iz istog polaznog jedinjenja **12**, u ukupnom prinosu od 29.8% iz šest sintetičkih faza.

Uspešnom realizacijom sinteze prirodnih proizvoda **1** i **2**, omogućen je jednostavan pristup sintezi odabranih derivata, poput poznatog<sup>57</sup> acetonida (+)-goniofufurona (**5**), odnosno acetonida 7-epi-(+)-goniofufurona (**10**), koji do sada nije opisan u hemijskoj literaturi (Shema 3.3.5.).



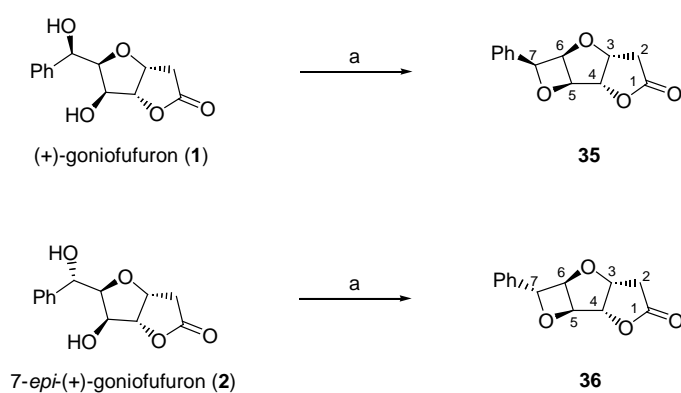
Shema 3.3.5. (a)  $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$ , TsOH,  $\text{Me}_2\text{CO}$ , rt, 3.5 h za **1**, 4.5 h za **2**, 95% za **5** i **10**.

Pomenuti acetonidi **5** i **10** su dobijeni primenom istog sintetičkog postupka [ $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$ , TsOH,  $\text{Me}_2\text{CO}$ , rt], pri čemu su oba proizvoda dobijena u prinosu od 95%. Acetonid (+)-goniofufurona (**5**) sintetizovan je, polazeći iz **12** (preko **1**), u ukupnom prinosu od 27.4%, iz devet sintetičkih faza, dok

je acetonid 7-*epi*-(+)-goniofufurona (**10**) dobijen, u sedam sintetičkih faza i u ukupnom prinosu od 28.3%.

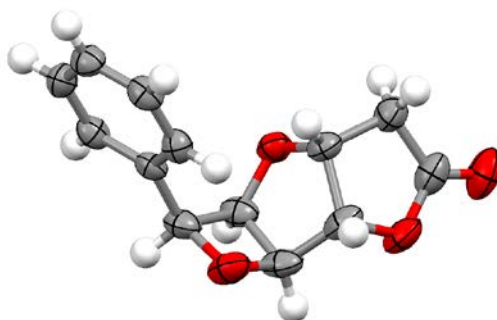
Pored toga, u ovom delu naših radova, planirana je sinteza novih laktona koji sadrže oksetanski prsten, kao što su molekuli **35** i **36** (*Shemi* 3.3.6), koji su dizajnirani kao konformaciono kruti analozi (+)-goniofufurona i 7-*epi*-(+)-goniofufurona.

Mitsunobu-ovom reakcijom prirodnih proizvoda **1** ili **2**, sa Ph<sub>3</sub>P i DEAD, u anhidrovanom toluenu, prvo na 0°C (0.5 h) a zatim na temperaturi ključanja reakcione smeše, u toku 2.5–3 h, dobijen je željeni proizvod **35** u prinosu od 40%, odnosno oksetan **36** u prinosu od 35%.

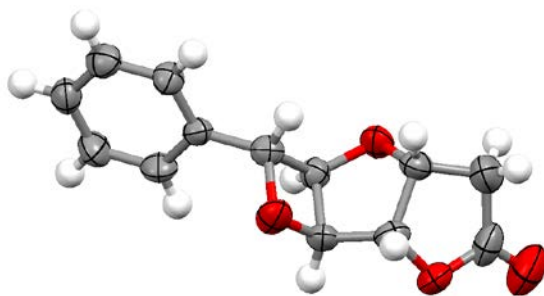


*Shema* 3.3.6. Ph<sub>3</sub>P, DEAD, anh. PhMe, refluks, 2.5 h za **1**, 40%, 3 h za **2**, 35%.

Struktura i stereohemija oksetana **35** i **36** definitivno su potvrđene rendgenskom kristalografskom analizom (*Slike* 3.3.1. i 3.3.2.).



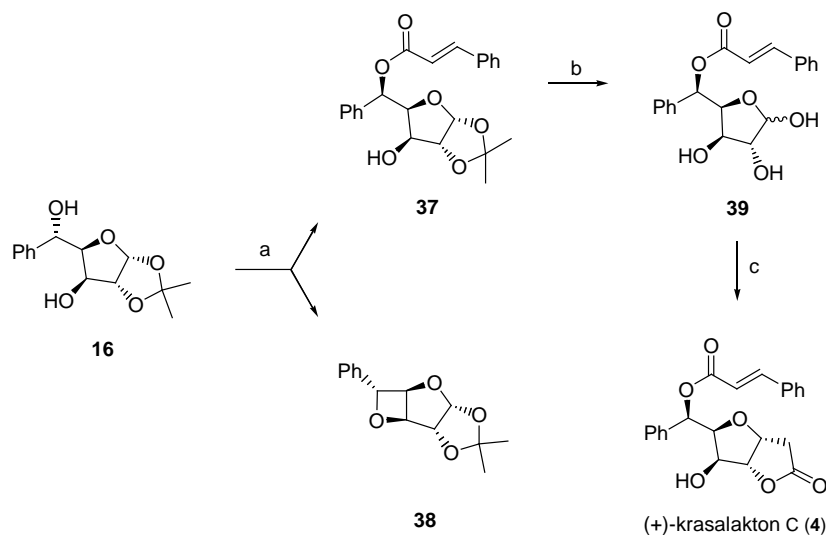
*Slika* 3.3.1. ORTEP prikaz molekulske strukture oksetana **35**.



Slika 3.3.2. ORTEP prikaz molekulske strukture oksetana **36**.

### 3.4. Sinteza (+)-krasalaktona C, 7-*epi*-(+)-krasalaktona C, dicinamatnih estara (+)-goniofufurona, 7-*epi*-(+)-goniofufurona i njihovih derivata

Nakon uspešne finalizacije sinteza (+)-goniofufurona (**1**) i 7-*epi*-(+)-goniofufurona (**2**), istraživanja smo dalje usmerili ka sintezi (+)-krasalaktona C (**4**, *Shema 3.4.1.*) koji je takodje prirodni proizvod, kao i nekih novih derivata ovog molekula, koji do sada nisu nadjeni u prirodi.

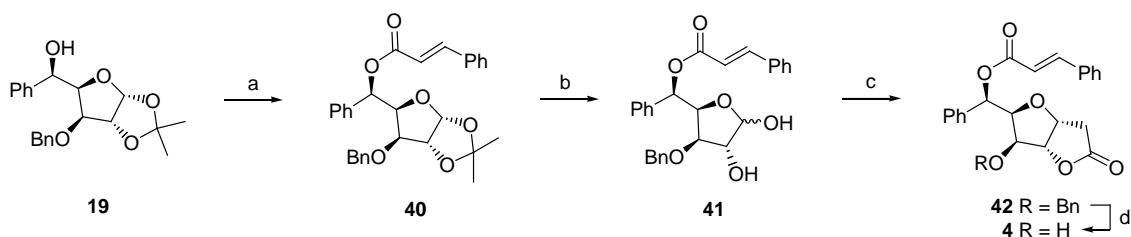


*Shema 3.4.1.* (a) Cimetna kiselina,  $\text{Ph}_3\text{P}$ , DEAD, anh. THF,  $0^\circ\text{C}$  (1 h)  $\rightarrow$  rt (2 h), 61% **37** i 16% **38**; (b) 50% aq. TFA, rt, 18 h, 85%; (c) Meldrum-ova kiselina, anh.  $\text{Et}_3\text{N}$ , anh. DMF,  $44\text{--}46^\circ\text{C}$ , 72 h, 61%.

Prvi sintetički put kreće od već pomenutog diola **16** sa *L-ido* konfiguracijom. Stereochemija postojećeg C-5 stereocentra molekula **16** pogoduje za uvođenje cinamatne funkcije na C-5 primenom Mitsunobu-ove reakcije.<sup>37</sup> Obzirom da ova transformacija teče uz inverziju konfiguracije na elektrofilnom centru, apsolutna konfiguracija svih stereocentara rezultujućeg 5-*O*-cinamoil-derivata u potpunosti će odgovarati  $\text{C}_4\text{--C}_7$  hiralnom segmentu (+)-krasalaktona C (**4**). Mitsunobu-ova reakcija diola **16** izvedena je u prisustvu dietilazodikarboksilata,  $\text{Ph}_3\text{P}$  i cimetne kiseline, u anhidrovanom THF, na  $0^\circ\text{C}$ , u toku 1 h, uz naknadno spontano zagrevanje reakcione smeše do sobne temperature u toku još 3 h. Pri tome je dobijen očekivani 5-*O*-cinamoil-derivat **37** kao glavni reakcioni proizvod (61%), zajedno sa malom količinom oksetana **38** (16%) koji nastaje kao rezultat konkurentnog intramolekulskog dehidratacionog procesa. Hidrolitičko uklanjanje izopropilidenske zaštite iz jedinjenja **37** postignuto je dejstvom 50% aq. TFA na sobnoj temperaturi u toku 18 h, pri čemu je dobijen laktol **39** kao jedini proizvod u prinosu od 85%. U skladu sa prethodno izloženom retrosintetičkom analizom (*Shema 3.1.2.*), laktol **39** u hiralnom i topološkom pogledu odgovara hiralnom intermedijeru **F** koji predstavlja neposredni sintetički prekursor (+)-krasalaktona C (**4**).

Intermedijer **39** reaguje sa Meldrum-ovom kiselinom u anhidrovanom DMF-u na 44–46°C u toku 72 h, u prisustvu Et<sub>3</sub>N kao proton akceptora. Pri tome je dobijen finalni proizvod **4**, u prinosu od 61%.

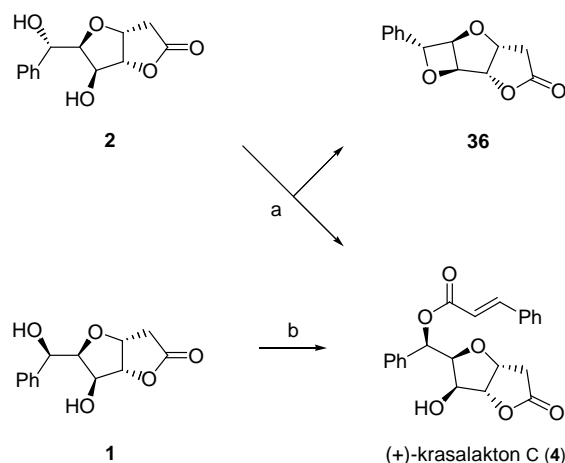
Polazno jedinjenje za drugi sintetički put bio je 3-*O*-benzil-derivat **19**, *D*-gluko konfiguracije (Shema 3.4.2.).



Shema 3.4.2. (a) Cinamoil hlorid, DMAP, anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 22 h, 90%; (b) aq. 50% TFA, rt, 18 h, 89%; (c) Meldrum-ova kiselina, anh. Et<sub>3</sub>N, anh. DMF, 46–48°C, 65 h, 72%; (d) DDQ, 10:1 CHCl<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O, refluks, 34 h, 86%.

Stereohemija postojećeg C-5 stereocentra molekula **19** pogoduje za uvođenje cinamatne funkcije na C-5 esterifikacijom sa aktiviranom cimetnom kiselinom. Saglasno tome, dejstvom cinamoil-hlorida u prisustvu DMAP-a, u anhidrovanom CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, na sobnoj temperaturi u toku 22 h, dobijen je 5-*O*-cinamoil-derivat **40** u prinosu od 90%. Hidrolizom **40** sa 50% aq. TFA, na sobnoj temperaturi, u toku 18 h, dobijen je laktol **41** u prinosu od 89%. Reakcijom **41** sa Meldrum-ovom kiselinom u prisustvu anhidrovanog Et<sub>3</sub>N, u suvom DMF-u, na 46–48°C u toku 65 h, dobijen je lakton **42** u prinosu od 72%. Uklanjanje benzilne zaštitne grupe iz molekula **42** je postignuto tretmanom sa DDQ,<sup>58</sup> u smesi CHCl<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O (10:1), na temperaturi ključanja reakcione smese u toku 34 h. Pri tome je dobijen (+)-krasalakton C (**4**) u prinosu od 86%.

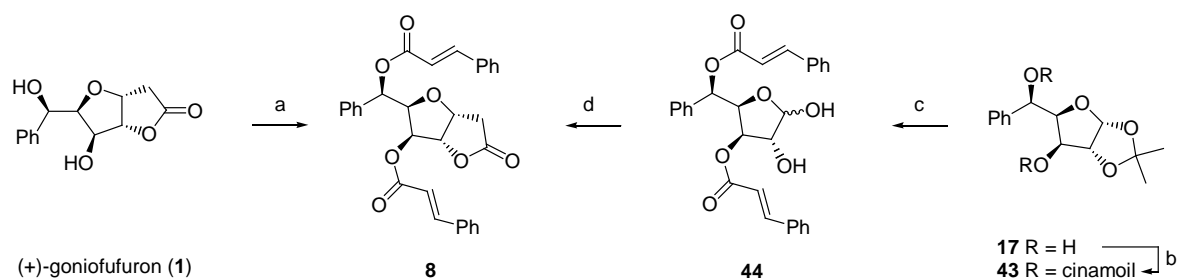
(+)-Krasalakton C (**4**) je dobijen na još dva načina: Prvi od njih je podrazumevao primenu Mitsunobu-ove reakcije na 7-*epi*-(+)-goniofufuronu (**2**, Shema 3.4.3.). Reakcija je izvedena u anhidrovanom THF (cimetna kiselina, DEAD, Ph<sub>3</sub>P, 0°C, 0.5 h, zatim rt, 2 h). Prema očekivanju, dobijen je (+)-krasalakton C (**4**) kao glavni proizvod u prinosu od 76%, zajedno sa manjom količinom oksetana **36** (20%). Ciljni molekul **4** je dobijen i selektivnom esterifikacijom C-7 hidroksilne funkcije (+)-goniofufurona sa cinamoil-hloridom u ključalom acetonitrilu, u toku 2 h, pri čemu je prirodni proizvod **4** izolovan u prinosu od 79%. Na ovaj način je ostvarena prva sinteza (+)-krasalaktone C (**4**), polazeći iz diacetonida **12** (preko ketona **21** i **42**), u ukupnom prinosu od 30.8% iz osam sintetskih faza.



Shema 3.4.3. (a) Cimetna kiselina,  $\text{Ph}_3\text{P}$ , DEAD, anh. THF,  $0^\circ\text{C}$ , 1 h, zatim rt, 2 h, 76% **4**, 20% **36**; (b) cinamoil-hlorid, anh.  $\text{CH}_3\text{CN}$ , refluks, 2 h, 79%.

Naše dalje sintetičke napore smo usmerili ka dobijanju cinamatnih diestara (+)-goniofufurona (**8**) i 7-*epi*-(+)-goniofufurona (**9**), a u cilju proučavanja njihove biološke aktivnosti.

Kada smo mi uradili sintezu dicinamata (+)-goniofufurona (**8**), ovo jedinjenje nije bilo opisano u hemijskoj literaturi. Međutim, pre nego što smo uspeli da publikujemo naše rezultate, grupa indijskih autora je tokom 2010. godine objavila sintezu derivata **8** polazeći iz jednog furanoidnog glikala,<sup>39</sup> ali bez biološke aktivnosti. Naša sinteza dicinamata **8** ostvarena je na dva načina: direktnom esterifikacijom goniofufurona sa cinamoil-hloridom (Shema 3.4.4.) i trofaznom sintetičkom sekvencom koja je takodje prikazana na Shemi 3.4.4.



Shema 3.4.4. (a) Cinamoil-hlorid, DMAP, anh.  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 0.5 h  $\rightarrow$  rt, 3 h, **7** 94%; (b) cinamoil-hlorid, DMAP, anh.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, 22 h, 97%; (c) 50:10:1  $\text{CHCl}_3/\text{TFA}/\text{H}_2\text{O}$ , rt, 24 h, 95%; (d) Meldrum-ova kiselina, anh. DMF, 44–46°C, 48 h, 58%.

Potpuna esterifikacija (+)-goniofufurona (**1**) ostvarena je dejstvom cinamoil-hlorida u anhidrovanom acetonitrilu, na  $0^\circ\text{C}$  u toku 0.5 h, a zatim na sobnoj temperaturi u toku dodatna 3 h. Pri tome je dobijen željeni dicinamat **8** u prinosu od 94%.

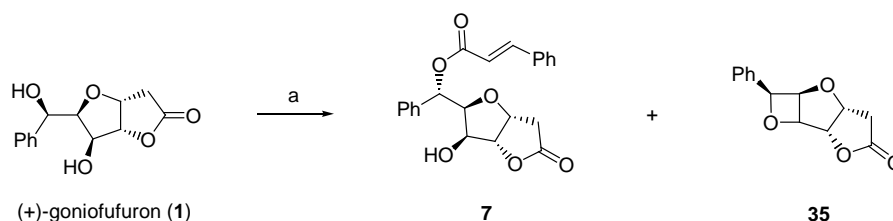
Alternativna sinteza dicinamata **8** polazi iz diola **17**. Potpunom esterifikacijom **17** sa cinamoil-hloridom u anhidrovanom  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , na sobnoj temperaturi, u toku 22 h, u prisustvu DMAP-a kao

proton akceptora, dobijen je 5,7-di-*O*-cinamoil-derivat **43** u prinosu od 97%. Hidrolitičko uklanjanje izopropilidenske zaštitne grupe iz molekula **43** postignuto je dejstvom razblažene trifluorsirćetne kiseline u hloroformu (50:10:1 CHCl<sub>3</sub>/TFA/H<sub>2</sub>O),<sup>59</sup> na sobnoj temperaturi u toku 24 h, pri čemu je dobijen laktol **44** u prinosu od 95%. Reakcijom **44** sa Meldrum-ovom kiselinom (Et<sub>3</sub>N, DMF, 44–46°C, 48 h), dobijen je dicinamat **8** u prinosu od 59%. Na taj način, dicinamat (+)-goniofufurona (**8**) je sintetizovan polazeći iz **11** (preko alkohola **17**) u ukupnom prinosu od 30.3% iz pet sintetičkih faza. Identitet i čistoća sintetizovanog proizvoda potvrđeni su upoređivanjem <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR spektroskopskih podataka sa odgovarajućim podacima u literaturi, pri čemu je dobijena veoma dobra saglasnost (Tabela 3.4.1.).

**Tabela 3.4.1.** Spektroskopski podaci za dicinamat **8**

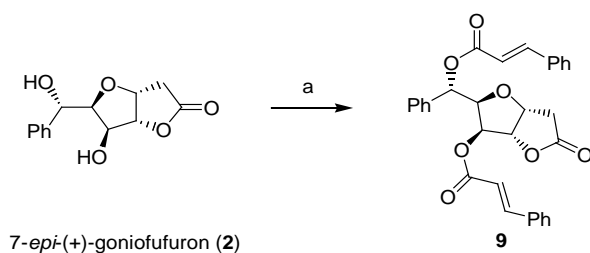
Pozicija	$\delta_H$ (J) literaturni podaci <sup>39</sup>	$\delta_H$ (J) naši podaci	$\delta_C$ literaturni podaci <sup>39</sup>	$\delta_C$ naši podaci
1	–	–	174.6	174.6
2	2.64 d (18.7) 2.71 dd (6.2, 18.7)	2.65 d 2.76 dd (4.9)	35.8	35.8
3	5.00 d (4.1)	4.99–5.09 m	77.5	77.5
4	5.04 dd (4.1, 9.3)		85.3	85.4
5	5.81 d (3.1)	5.84 d (3.4)	74.6	74.7
6	4.63 dd (3.1, 9.3)	4.66 dd (3.4, 9.3)	83.1	81.3
7	6.04 d (9.3)	6.07 d (9.3)	72.0	72.0
1'	–	–	165.4 165.5	165.0 165.3
2'	6.35 d (16.6) 6.46 d (16.6)	6.38 i 6.48 2xd (16.3)	116.1 117.0	116.2 117.1
3'	7.53 d (16.6) 7.71 d (16.6)	7.29–7.63 m 7.72 d	145.8 146.9	145.8 146.9

Sledeća etapa naših istraživanja usmerena je na dobijanje dva nova cinamatna estra 7-*epi*-(+)-goniofufurona (**2**): 7-*epi*-(+)-krasalakton C (**7**), i dicinamata 7-*epi*-(+)-goniofufurona (**9**). Sinteza monocinamata **7** je prikazana na Shemi 3.4.5.



Shema 3.4.5. (a) Cimetna kiselina, Ph<sub>3</sub>P, DEAD, anh. THF, 0°C (0.5 h)→rt (2 h), 60% **7**, 19% **35**.

7-*epi*-(+)-Krasalakton C (**7**) je dobijen primenom Mitsunobu-ove reakcije na (+)-goniofufuron (**1**). Reakcija je izvedena u anhidrovanom THF u prisustvu DEAD, Ph<sub>3</sub>P i cimetne kiseline, na 0°C, u toku 0.5 h, a zatim na sobnoj temperaturi u toku dodatna 2 h. Pri tome je dobijen monocinamat **7** kao glavni reakcioni proizvod u prinosu od 60%, zajedno sa manjom količinom oksetana **35** (19%). Prema tome, 7-*epi*-(+)-krasalakton C (**7**) je sintetizovan polazeći iz **12** (preko **1**) u ukupnom prinosu od 17.3% iz devet sintetičkih faza.



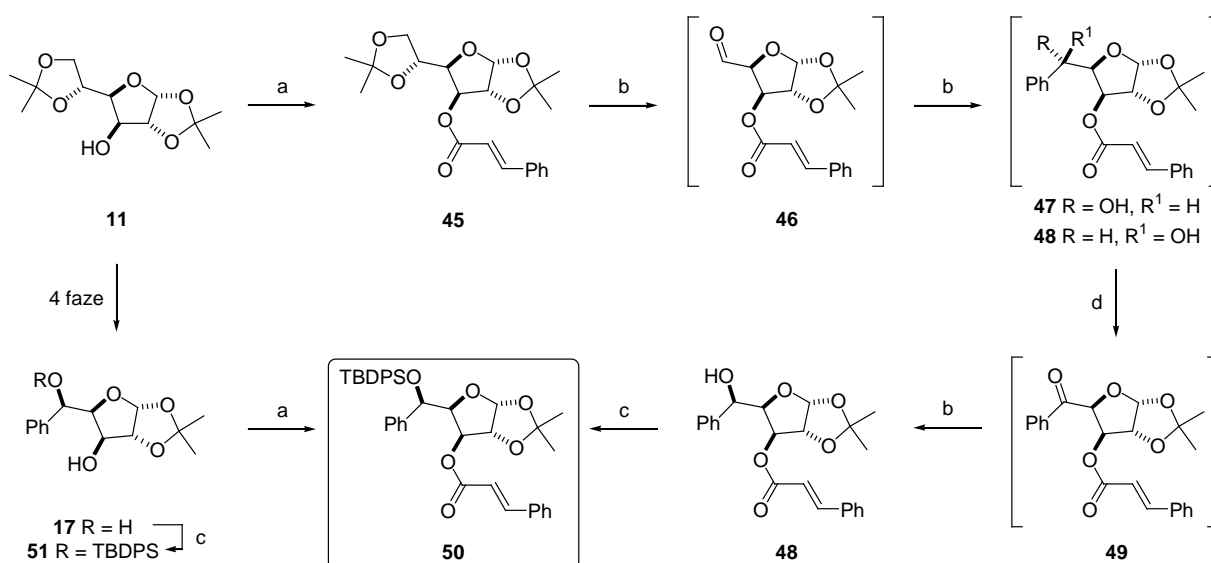
Shema 3.4.6. (a) Cinamoil-hlorid, DMAP, anh. CH<sub>3</sub>CN, 0°C (0.5 h)→rt (3 h), 96%.

Sinteza dicinamata **9** prikazana je na Shemi 3.4.6. Esterifikacijom 7-*epi*-(+)-goniofufurona (**2**) sa cinamoil-hloridom, u prisustvu DMAP-a kao proton akceptora, u anhidrovanom CH<sub>3</sub>CN, na 0°C u toku 0.5 h, a zatim na sobnoj temperaturi u toku dodatnih 3 h, dobijen je diestar **9** u prinosu od 96%. Na taj način, dicinamat 7-*epi*-(+)-goniofufurona (**9**) je sintetizovan u sedam sintetičkih faza, u ukupnom prinosu od 28.9%, računato na polazni diacetonid **12**.



### 3.5. Sinteza (+)-krasalaktona B i 7-*epi*-(+)-krasalaktona B

(+)-Krasalakton B (**3**) je prirodni stiril-lakton koji je zajedno sa krasalaktonom C izolovan iz tajlandske biljke *Polyalthia crassa*, a u topološkom pogledu predstavlja 3-*O*-cinamoil-derivat (+)-goniofufurona. Prva dva sintetička puta za dobijanje hiralnog sintona **50** (hiron **F**, *Shema 3.1.2.*) prikazana su na *Shemi 3.5.1.*



*Shema 3.5.1.* (a) Cimetna kiselina, DCC, DMAP, anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, za **11** 0°C (0.5 h)→rt, **45** 98%; za **51** rt, 50 h, **50** 96%; (b) NaIO<sub>4</sub>/H<sub>5</sub>IO<sub>6</sub>, anh. EtOAc, 3 h; PhMgBr, anh. PhMe, 0°C, 3 h; anh. DMSO, Ac<sub>2</sub>O, 20 h; NaBH<sub>4</sub>/L-vinska kiselina, anh. THF; -7°C (4 h) →0°C (0.5 h)→ rt (18 h), **47** 35%; (c) TBDPSCl, imidazol, anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, za **17** 4 h, **51** 97%; za **48** 72 h, **50** 97%.

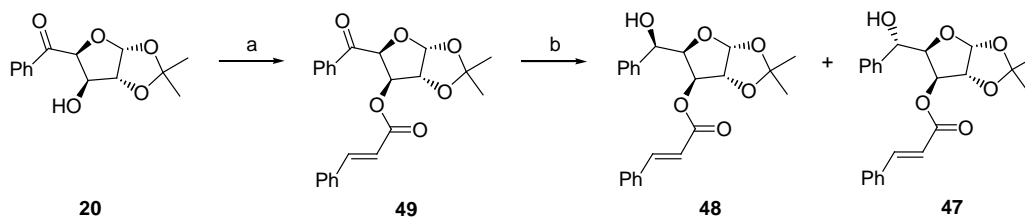
Esterifikacijom diacetonida **11** sa cinamoil-hloridom u anhidrovanom CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, na 0°C u toku 0.5 h, a zatim na sobnoj temperaturi, u toku dodatnih 2.5 h, dobijen je 3-*O*-cinamoil-derivat **45** u prinosu od 98%. Sukcesivno selektivno uklanjanje terminalne izopropilidenske zaštite praćeno oksidativnim raskidanjem vicinalne diolne funkcije postignuto je reakcijom sa H<sub>5</sub>IO<sub>6</sub> u anhidrovanom EtOAc, na sobnoj temperaturi, u toku 1.5 h, pri čemu je dobijen odgovarajući aldehid **46** u prinosu od 93%. Grignard-ovom reakcijom aldehida **46** sa PhMgBr dobijena je smesa benzilnih alkohola **47** i **48**, u kojoj je (5*S*)-stereoizomer **47** dominirao. Međutim, pri pokušaju prečišćavanja reakcionih proizvoda fleš hromatografijom dolazilo je do delimične degradacije, pri čemu eventualno izolovani dominantni alkohol **47** nije bio u potpunosti čist. Kako bi rešili ovaj problem, prvo smo nestabilni izomer **47** oksidovali u nešto stabilniji keton **49**, koji se mogao prečistiti fleš hromatografijom, mada izolovani prinosi nisu bili veći od 40%. Keton **49** je zatim stereoselektivno redukovao

sistemom reagenasa  $\text{NaBH}_4/\text{L}$ -vinska kiselina u stabilniji alkohol **48**, koji je konačno sililovan dejstvom TBDPSCl pri čemu je dobijen silil-etar **50**. Obzirom na pomenute teškoće sa kojima smo se sreli tokom ovog sintetičkog puta odlučili smo da spojimo najkritičnije faze (od molekula **45** do alkohola **48**). Detalji u vezi eksperimentalnih rezultata prethodno pomenutih pojedinačnih faza se mogu videti u »Eksperimentalnom delu«, a u daljem tekstu je detaljno opisan samo postupak zasnovan na spojenim sintetičkim fazama **45** do **48**.

Cinamat **45** je tretiran smesom  $\text{NaIO}_4/\text{H}_5\text{IO}_6$  u suvom EtOAc na sobnoj temperaturi tokom 3 h, a intermedijerni aldehyd **46** je bez prečišćavanja podvrgnut Grignard-ovoj reakcija sa  $\text{PhMgBr}$  u anhidrovanom toluenu na  $0^\circ\text{C}$  u toku 3 h, pri čemu je dobijena smesa stereoizomernih alkohola **47** i **48**. Smesa sirovih benzilnih alkohola je odmah dalje oksidovana smesom anhidrovanog DMSO i  $\text{Ac}_2\text{O}$  (rt, 20 h), pri čemu je dobijen odgovarajući keton **49**. Selektivna redukcija ketona **49** sa sistemom  $\text{NaBH}_4/\text{L}$ -vinska kiselina, u suvom THF, izvedena je dodavanjem redukcionog agensa u porcijama, uz početno hladjenje ( $-7^\circ\text{C}$ , 1 h) i naknadno postepeno zagrevanje do sobne temperature [ $-7^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$  (1 h)  $\rightarrow$  rt], pri čemu je dobijen željeni alkohol **48** u ukupnom prinosu od 35% (u odnosu na **11**). Dejstvom TBDPSCl pod prethodno opisanim uslovima, dobijen je silil-etar **50** (ukupni prinos 31% računato na polazni diacetonid **11**).

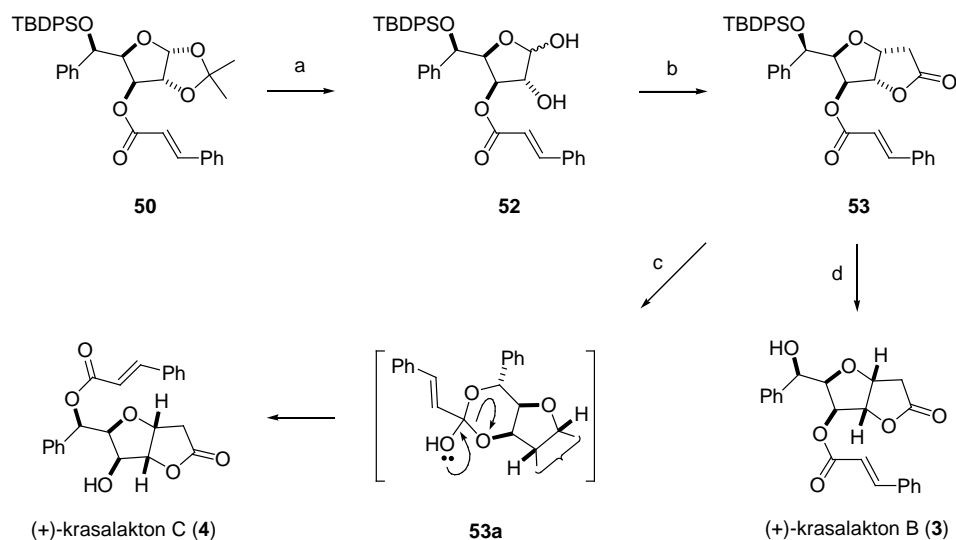
Ključni intermedijer **50** je alternativno dobijen polazeći iz benzilnog alkohola **17** čija je sinteza iz diacetonida D-glukoze opisana u odeljku 3.2. (*Scheme 3.2.1.* i *3.2.2.*). Naime, selektivnom eterifikacijom **17** sa TBDPSCl u anhidrovanom  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , u prisustvu imidazola kao proton akceptora, na sobnoj temperaturi u toku 4 h, dobijen je silil-etar **51** u prinosu od 97%. Esterifikacijom derivata **51** sa cimetnom kiselinom u anhidrovanom  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , u prisustvu DCC i DMAP-a kao baze, na sobnoj temperaturi tokom 50 h, dobija se ključni intermedijer **50** u prinosu od 96%. Ukupni prinos ovako dobijenog intermedijera **50** iznosio je 59% računato na polazni **11** (6 sintetičkih faza).

Treća sinteza intermedijera **50**, ostvarena je polazeći iz ketona **20** (*Shema 3.5.2.*), koji je lako pristupačan iz diacetonida D-glukoze **11** (*Scheme 3.2.1.* i *3.2.2.*).



*Shema 3.5.2.* (a) Cinamoil hlorid, DMAP; anh.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 45 min., 75%; (b)  $\text{NaBH}_4/\text{L}$ -vinska kiselina, anh. THF,  $-7^\circ\text{C}$  (4 h)  $\rightarrow$  rt, **48** 92%, **47** 2%.

Esterifikacijom ketona **20** sa cinamoil-hloridom u anhidrovanom  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  na  $0^\circ\text{C}$  tokom 45 minuta, u prisustvu DMAP-a kao baze, dobija se estar **49** u prinosu od 75%. Selektivnom redukcijom ketona **49** sa sistemom  $\text{NaBH}_4/\text{L}$ -vinska kiselina u anhidrovanom THF ( $-7^\circ\text{C}$ , 4 h $\rightarrow$ rt), dobija se benzilni alkohol **48** u prinosu od 92%, zajedno sa tragovima stereoizomernog alkohola **47** (2%). Preostala alkoholna funkcija molekula **48** je potom zaštićena dejstvom TBDPSCl u anhidrovanom  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , u prisustvu imidazola, na sobnoj temperaturi u toku 72 h, pri čemu je dobijen ključni hiralni intermedijer **50** u prinosu od 97%. Finalne transformacije intermedijera **50** u krasalaktone B (**3**) i C (**4**) prikazane su na *Shemi 3.5.3*.



*Shema 3.5.3.* (a) aq. 90% TFA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 0.5 h, 92%; (b) Meldrum-ova kiselina, anh.  $\text{Et}_3\text{N}$ , anh. DMF,  $46\text{--}48^\circ\text{C}$ , 64 h, 65%; (c) TBAF, anh. THF, AcOH, rt, 216 h; 48% **4**, 24% **3**; (d) 50% aq. TFA,  $60^\circ\text{C}$ , 9 h, 50%; ili  $\text{SOCl}_2$ , anh. MeOH; rt, 6 h, 56%.

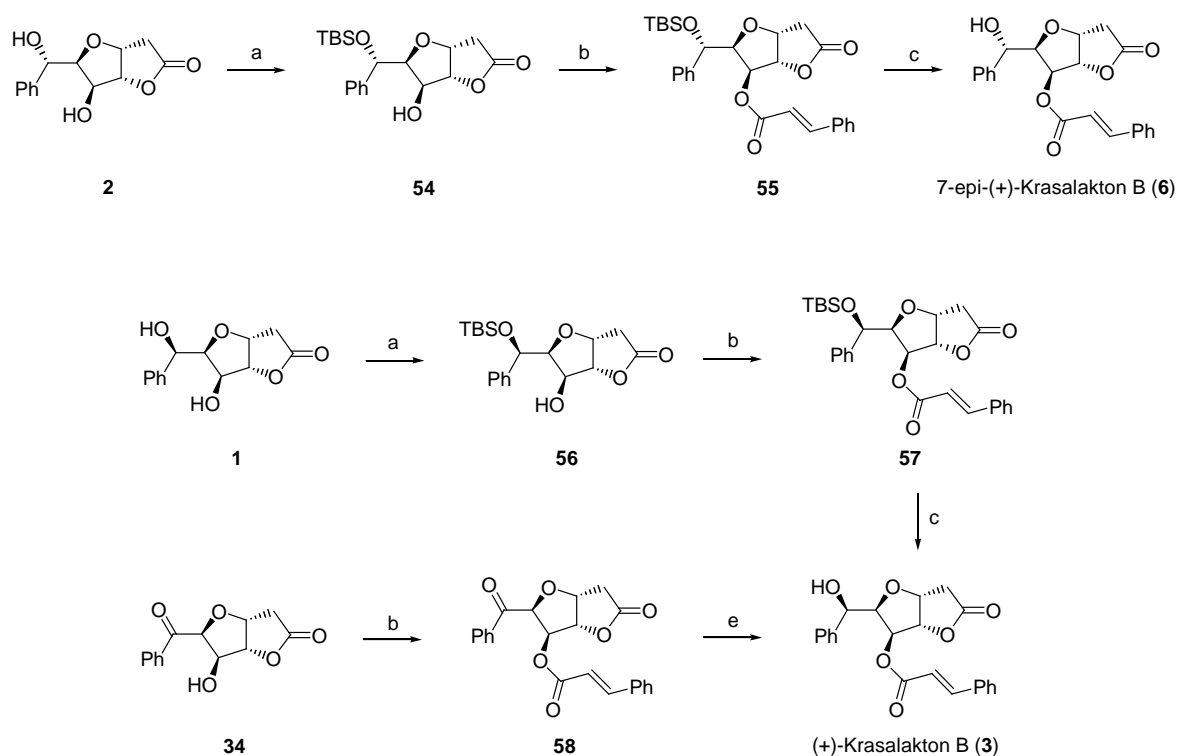
Hidrolitičko uklanjanje izopropilidenske zaštitne grupe postignuto je rastvaranjem **50** u minimalnoj količini  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , i dejstvom 90% TFA na  $0^\circ\text{C}$  u toku 0.5 h, pri čemu je dobijen očekivani laktol **52** u prinosu od 92%. Reakcijom **52** sa Meldrum-ovom kiselinom u anhidrovanom DMF-u na  $46\text{--}48^\circ\text{C}$  u toku 64 h, u prisustvu anhidrovanog  $\text{Et}_3\text{N}$  kao proton akceptora, dobijen je lakton **53** u prinosu od 65%. Prvi pokušaj uklanjanja sililne zaštite iz molekula **53** ostvaren je standardnim postupkom, dejstvom TBAF u anhidrovanom THF koji je pufferisan do pH 5 dodatkom sirćetne kiseline.<sup>60-64</sup> Medjutim umesto očekivanog (+)-krasalaktone B (**3**) pri ovim reakcionim uslovim neočekivano je dobijen (+)-krasalakton C (**4**) kao glavni reakcioni proizvod (48%), dok je (+)-krasalakton B predstavljao minorni proizvod u ovoj reakciji i izolovan je u duplo manjem prinosu (24%). Očigledno je da pri ovim reakcionim uslovima, osim uklanjanja sililne zaštitne grupe, dolazi do

spontane migracije<sup>65</sup> cinamoil-grupe sa C-5 na C-7, najverovatnije preko cikličnog ortoestarskog intermedijera **53a**, pri čemu se dobija (+)-krasalakton C (**4**) kao glavni proizvod.

Željeni (+)-krasalakton B (**3**) konačno je dobijen nakon tretmana finalnog intermedijera **53** sa 50% TFA, na 60°C, u toku 9 h. Pri tome je dobijen (+)-krasalakton B (**3**) u prinosu od 50%. Drugi metod kojim je uklonjena sililna zaštitna grupa iz molekula **53** je obuhvatala primenu SOCl<sub>2</sub> u apsolutnom MeOH<sup>66</sup> (rt, 6 h), pri čemu je prirodni proizvod **3** dobijen kao glavni proizvod u prinosu od 56%.

Na taj način je uspešno realizovana prva divergentna sinteza oba prirodna stiril-laktona, (+)-krasalaktona B (**3**) i C (**4**) polazeći iz istog finalnog prekursora **50** (Shema 3.5.3.).

Budući da smo razradili efikasne sintetičke puteve za dobijanje (+)-goniofufurona (**1**) i 7-*epi*-(+)-goniofufurona (**2**), mogli smo na relativno jednostavan način finalizirati sintezu i 7-*epi*-(+)-krasalaktona B (**6**), koji do sada nije opisan u hemijskoj literaturi. Osim toga, planirali smo da realizujemo i dva dodatna postupka parcijalne sinteze (+)-krasalaktona B (**3**) iz (+)-goniofufurona, odnosno 7-*epi*-(+)-goniofufurona (Shema 3.5.4.).



Shema 3.5.4. (a) TBSCl, imidazol, anh. CH<sub>3</sub>CN, rt, 20 h za **54**, 92%, 48 h za **56**, 76%; (b) cinamoil hlorid, DMAP, anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 0.5 h, zatim rt, 30 h, **55** 97%, **57** 90%, za **34**, anh. CH<sub>3</sub>CN, 0°C, 0.5 h→rt, 1 h, **58** 84%; (c) za **55** CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/TFA/H<sub>2</sub>O 5:0.4:0.1, rt, 22 h, **6** 85%, za **57** CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/TFA/H<sub>2</sub>O 5:0.5:0.1, rt, 50 h, **3** 79%; (e) NaBH<sub>4</sub>/L-vinska kiselina, anh. THF; -7°C, 2 h, zatim 0°C, 1 h→rt, **3** 74%, **58** 23%.

Sinteza do sada nepoznatog 7-*epi*-(+)-krasalaktona B (**6**) polazi od 7-*epi*-(+)-goniofufurona (**2**). Selektivnim sililovanjem **2** sa TBSCl, u prisustvu imidazola, u anhidrovanom CH<sub>3</sub>CN, na sobnoj

temperaturi u toku 20 h, dobijen je 7-*O*-silil-derivat **54** u prinosu od 92%. Esterifikacijom molekula **54** sa cinamoil-hloridom u prisustvu DMAP-a, u anhidrovanom CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0°C, 0.5 h, zatim rt, 30 h), dobijen je odgovarajući cinamat **55** u prinosu od 97%. Hidrolitičko uklanjanje sililne zaštitne grupe iz molekula **55** je postignuto dejstvom smese CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/TFA/H<sub>2</sub>O<sup>67</sup> (50:4:1), na sobnoj temperaturi u toku 22 h, pri čemu je dobijen 7-*epi*-(+)-krasalakton B (**6**) u prinosu od 85%. Ova sinteza 7-*epi*-(+)-krasalaktona B (**6**) je uradjena polazeći iz diacetonida **12** (preko **2** i **55**), u devet sintetičkih faza i u ukupnom prinosu od 22.6%.

Primenom slične sintetičke metodologije (+)-goniofufuron (**1**) je preveden u (+)-krasalakton B (**3**). Selektivnim sililovanjem (+)-goniofufurona (**1**) sa TBSCl u prisustvu imidazola, u anhidrovanom CH<sub>3</sub>CN na sobnoj temperaturi u toku 48 h, dobijen je sililetar **56** u prinosu od 76%. Esterifikacijom molekula **56** sa cinamoil-hloridom u prisustvu DMAP-a, u anhidrovanom CH<sub>3</sub>CN (0°C, 0.5 h, zatim rt, 30 h), dobijen je cinamat **57** u prinosu od 90%. Hidrolitičko uklanjanje sililne zaštitne grupe iz molekula **57** postignuto je dejstvom smese CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/TFA/H<sub>2</sub>O (50:5:1), na sobnoj temperaturi, u toku 50 h, pri čemu je dobijen (+)-krasalakton B (**3**) u prinosu od 79%.

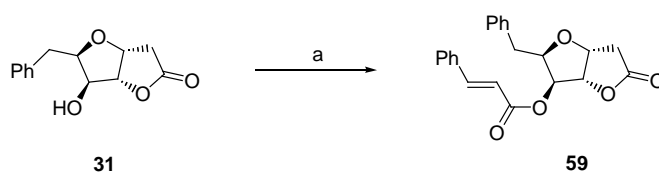
Poslednju sintezu (+)-krasalaktona B (**3**) smo ostvarili polazeći iz ketona **34** koji je ranije dobijen iz 7-*epi*-(+)-goniofufurona (*Shema 3.3.4.*). Esterifikacijom **34** sa cinamoil-hloridom u prisustvu DMAP-a, u anhidrovanom CH<sub>3</sub>CN (0°C, 0.5 h → rt, 1 h), dobijen je 5-*O*-cinamoil-derivat **58** u prinosu od 84%. Redukcijom **58** sa sistemom reagenasa NaBH<sub>4</sub>/L-vinska kiselina u THF (-7°C, 2 h, zatim 0°C, 1 h → rt), dobija se prirodni proizvod **3** u prinosu od 74%. Iako je naš uzorak (+)-krasalaktona B pokazivao znatno veću vrednost optičke rotacije od vrednosti koja je objavljena u literaturi {lit.<sup>12</sup> [α]<sub>D</sub> +8.0 (c 0.5, EtOH), lit.<sup>39</sup> [α]<sub>D</sub> +31.6 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>), naša vrednost: [α]<sub>D</sub> +45.7 (c 0.5, EtOH) ili [α]<sub>D</sub> +35.5 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)}, tačka topljenja i NMR spektri (*Tabela 3.5.1.*) sintetičkog uzorka **3** su bili u potpunoj saglasnosti sa literaturnim podacima.<sup>12,39</sup>

**Tabela 3.5.1.** Spektroskopski podaci za (+)-krasalakton B (**3**)

Pozicija	δ <sub>H</sub> (J) literaturni podaci <sup>12</sup>	δ <sub>H</sub> (J) naši podaci	δ <sub>C</sub> literaturni podaci <sup>12</sup>	δ <sub>C</sub> naši podaci
1	–	–	174.7	174.8
2	2.60 (19.0) 2.72 (19.0, 5.8)	2.59 (18.8) 2.74 (18.9, 5.8)	35.6	35.6
3	5.02–5.05	5.00–5.09	77.1	77.1
4	5.02–5.05	5.00–5.09	85.3	85.3
5	5.75 (2.6)	5.76 (2.5)	75.5	75.4
6	4.27 (8.6, 2.6)	4.27 (8.6, 2.5)	83.1	83.0
7	4.69 (8.6)	4.69 (8.6)	70.9	70.8
1'	–	–	166.4	166.5
2'	6.55 (16.0)	6.55 (15.9)	116.1	116.1
3'	7.84 (16.0)	7.85 (15.9)	147.6	147.6

Na taj način je ostvarena prva sinteza (+)-krasalaktona B (**3**) polazeći iz diacetonida **12** (preko **1** i **58**), u ukupnom prinosu od 17% iz jedanaest sintetičkih faza.

Nakon uspešno uradjenih sinteza (+)-krasalaktona B (**3**) i 7-*epi*-(+)-krasalaktona B (**6**), planirana je i sinteza molekula **59**, koji predstavlja C-7 deoksigenovani derivat (+)-krasalaktona B, u cilju komparativnog ispitivanja biološke aktivnosti i eventualnog uspostavljanja medjusobnih SAR odnosa. Kao polazno jedinjenje za sintezu **59** poslužio je deoksigenovani derivat **31**, čija je sinteza opisana u našem ranijem radu.<sup>42</sup> Pored toga molekul **31** je u ovom radu dobijen kao sporedni proizvod pri hidrogenolizi benzil-etarske zaštite jedinjenja **26** (Shema 3.3.2.).

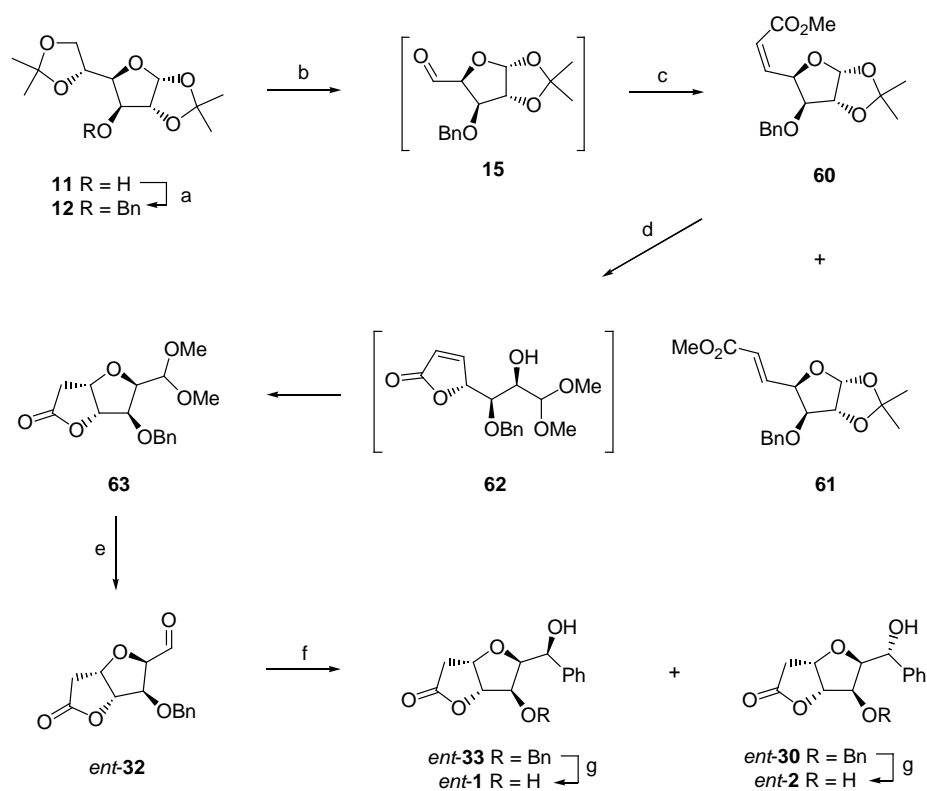


Shema 3.5.5. (a) Cinamoil hlorid, DMAP, anh. CH<sub>3</sub>CN, 0°C, 0.5 h → rt, 2.5 h, 91%.

Esterifikacijom alkohola **31** sa cinamoil-hloridom u prisustvu DMAP-a, u anhidrovanom CH<sub>3</sub>CN (0°C, 0.5 h, zatim rt, 2.5 h), dobijen je odgovarajući 5-*O*-cinamoil-derivat **59** u prinosu od 91%.

### 3.6. Sinteza (-)-goniofufurona, 7-*epi*-(-)-goniofufurona, (-)-krasalaktona C i njihovih derivata

U skladu sa ranije prikazanim retrosintetičkim planom (*Shema 3.1.3.*), planirana je sinteza (-)-goniofufurona (*ent-1*) i 7-*epi*-(-)-goniofufurona (*ent-2*) polazeći iz komercijalno pristupačnog derivata D-glukoze **11** (*Shema 3.6.1.*)

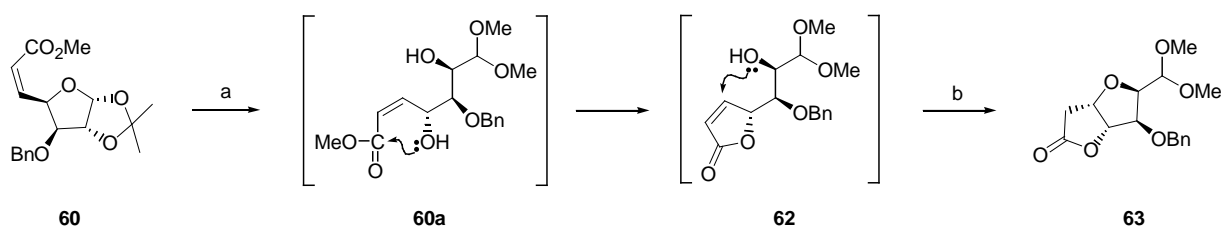


*Shema 3.6.1.* (a) BnBr, NaH, anh. DMF, 0°C, 0.5 h → rt, 1.5 h; (b) NaIO<sub>4</sub>/H<sub>5</sub>IO<sub>6</sub>, anh. EtOAc, rt, 4 h, (c) Ph<sub>3</sub>P=CHCO<sub>2</sub>Me, aps. MeOH, 0°C, 0.5 h → rt, 1.5 h, 60% **60**, 6% **61**; (d) 2.5% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/aps. MeOH, refluks 2 h, potom NaHCO<sub>3</sub>, 35°C, 1 h, 78% za **63** i 5% za **62**; (e) aq. 90% TFA, 0°C, 0.5 h → rt, 0.5 h, 94%; (f) PhMgBr, anh. THF, -7°C, 3 h, *ent-30* 56%, *ent-33* 3%; (g) 10% Pd/C, MeOH, rt, 64 h za *ent-1*, 57%, 72 h za *ent-2*, 64%.

Transformacija derivata **11** u molekul **60** započinje dejstvom BnBr, u suvom DMF, u prisustvu NaH (0.5 h na 0°C, zatim 1.5 h na rt), pri čemu je dobijen poznati 3-*O*-benzil-derivat **12**. Sirovo jedinjenje **12** je potom rastvoreno u anhidrovanom EtOAc i tretirano sa H<sub>5</sub>IO<sub>6</sub> na sobnoj temperaturi tokom 2 h, pri čemu je dobijen sledeći intermedijer, alhid **15**. Naredna faza sinteze bila je stereoselektivna Wittig-ova reakcija jedinjenja **15** sa stabilizovanim ilidom, Ph<sub>3</sub>P=CHCO<sub>2</sub>Me. Reakcija je izvedena u apsolutnom MeOH na 0°C u toku 0.5 h i zatim sobnoj temperaturi 1.5 h, pri čemu je dobijena smesa *Z*- i *E*- enoata **60** i **61** u odnosu 10:1. Nakon razdvajanja na koloni fleš silikagela, *Z*-izomer **60** je dobijen u prinosu od 60%, dok je *E*- izomer **61** izolovan kao sporedni proizvod u prinosu od 6%.

Kiselo katalizovanom metanolizom jedinjenja **60**, u prisustvu 2.5% sumporne kiseline u apsolutnom MeOH, na temperaturi ključanja tokom 2 h, uz naknadno podešavanje pH vrednosti rastvora sa čvrstim NaHCO<sub>3</sub> do pH 9, na temperaturi od 35°C u toku 1 h, dobijen je biciklični lakton **63** kao glavni reakcioni proizvod u prinosu od 78%, zajedno sa manjom količinom nezasićenog laktona **62** (5%), koji očigledno predstavlja jedan od intermedijera u ovoj reakciji.

Mogući mehanizam nastajanja jedinjenja **63** (Shema 3.6.2.) započinje kiselo-katalizovanom transacetalizacijom *Z*-enoata **60**, pri čemu se inicijalno formira aciklični dimetil acetal **60a**. Ovaj intermedijer zatim spontano podleže laktonizaciji, pri čemu se formira nezasićeni lakton **62**, koji se, kao što je već pomenuto, može izolovati iz reakcione smeše. Nastali petočlani prsten favorizuje zatvaranje novog, kondenzovanog prstena, pa dolazi do sukcesivne Michael-ove ciklizacije, pri čemu se formira biciklični furanon **63**.



Shema 3.6.2. (a) 2.5% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/MeOH, refluks, 2 h; (b) NaHCO<sub>3</sub>, 35°C, 1 h.

Osim identifikacije intermedijera **62** u reakcionoj smesi, u prilog pretpostavljenog mehanizma ide činjenica da se molekul **62** može transformisati u finalni proizvod **63** dejstvom natrijum-bikarbonata u metanolu.

Po svojim stereohemijskim i topološkim karakteristikama jedinjenje **63** odgovara hironu **D** iz retrosintetičke analize prikazane na Shemi 3.1.4., a sadrži kompletan biciklični segment oba ciljna molekula *ent*-1 i *ent*-2. Hidrolitičko uklanjanje dimetilacetalne zaštitne funkcije iz molekula **63** postignuto je dejstvom 90% trifluorosirćetne kiseline, prvo na 0°C tokom 0.5 h, a zatim na sobnoj temperaturi u toku dodatnih 0.5 h. Pri tome je dobijen aldehid *ent*-22 u prinosu od 94%.

U sledećoj važnoj etapi naših istraživanja, proučavana je adicija Grignard-ovog reagensa (PhMgBr) na aldehidnu grupu molekula *ent*-32, radi uvođenja fenil-grupe i formiranja novog stereocentra na C-7. Grignard-ova reakcija aldehida *ent*-32, u anhidrovanom THF, na -7°C u toku 3 h, tekla je stereoselektivno, pri čemu su dobijeni stereoizomerni alkoholi *ent*-30 i *ent*-33 u približnom međusobnom odnosu 24:1. Pri tome je dominantni stereoizomer *ent*-30 izolovan u prinosu od 49%, dok je minorni stereoizomer *ent*-33 dobijen u prinosu od 2%. Medjutim, iako se u reakciji primenjuje mali višak Grignard-ovog reagensa (~1.1 mol. ekv), uvek zaostaje izvesna količina

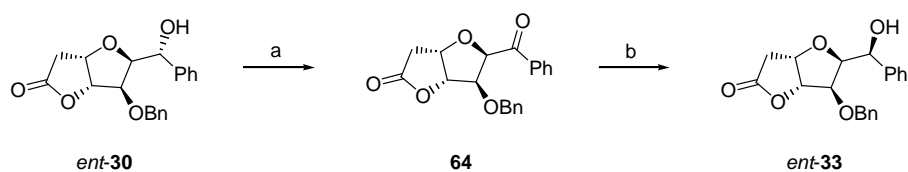


neizreagovanog polaznog aldehida *ent-32*, koji je po polarnosti veoma sličan glavnom proizvodu *ent-30*. Ovo jako otežava njihovo razdvajanje, pa se u cilju dobijanja potpuno čistog *ent-30*, ponekad mora i nekoliko puta ponoviti njegovo hromatografsko prečišćavanje. Na kraju smo utvrdili da je najcelishodnije spojiti faze od dimetil acetala **63** do Grignard-ovih proizvoda *ent-30* i *ent-33*, pri čemu intermedijerni aldehyd *ent-32* nije hromatografski prečišćavan. Na ovaj način je dominantni stereoizomer *ent-30* izolovan u prinosu od 56%, dok je minorni stereoizomer *ent-33* dobijen u prinosu od 3%.

Jedinjenje *ent-30* predstavlja neposredni prekursor 7-*epi*-(-)-goniofufurona (*ent-2*), a istovremeno, ovaj molekul predstavlja i novi, lipofilniji analog 7-*epi*-(-)-goniofufurona, pa je planirano ispitivanje njegove citotoksičnosti, radi upoređivanja sa istom od hidrofilnijeg molekula *ent-2*.

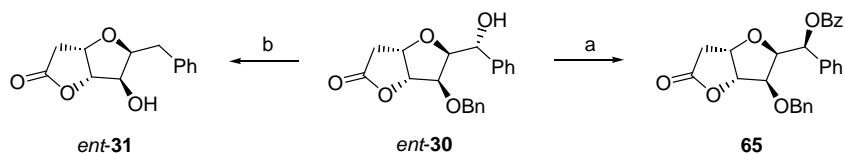
Finalni intermedijer *ent-30* je preveden u 7-*epi*-(-)-goniofufuron (*ent-2*) nakon katalitičke hidrogenolize u prisustvu 10% Pd/C. Reakcija je izvedena u metanolu, na sobnoj temperaturi, u toku 72 h, pri čemu je dobijen finalni proizvod *ent-2* u prinosu od 64%. Prema tome, 7-*epi*-(-)-goniofufuron (*ent-2*) je sintetizovan u pet sintetskih faza, u ukupnom prinosu od 19%, računato na polazni acetonid **12**. Finalni intermedijer *ent-33* je preveden u (-)-goniofufuron (*ent-1*) nakon katalitičke hidrogenolize u prisustvu 10% Pd/C. Reakcija je izvedena u metanolu, na sobnoj temperaturi, u toku 64 h, pri čemu je dobijen finalni proizvod *ent-1* u prinosu od 57%.

Iako je na ovaj način uspešno dobijen *ent-1*, ovaj sintetički put nije dovoljno efikasan obzirom da je benzilni alkohol *ent-33* sporedni proizvod u pomenutoj Grignard-ovoj reakciji aldehida *ent-32*. U cilju efikasnijeg dobijanja stereoizomera *ent-33* razradili smo dvofaznu sintetičku sekvencu koja je prikazana na *Shemi 3.6.3*.



*Shema 3.6.3.* (a) PCC, anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, refluks 2 h, 84%; (b) NaBH<sub>4</sub>, aps. MeOH, -7°C, 3 h, 64%,

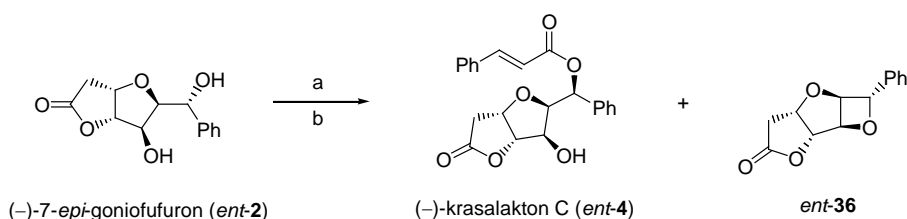
Oksidacijom molekula *ent-30* sa PCC u suvom CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, na temperaturi ključanja reakcione smese u toku 2 h, dobijen je keton **64** u prinosu od 84%. Redukcijom molekula **64** sa NaBH<sub>4</sub> u aps. MeOH na -7°C u toku 3 h, dobijen je željeni *ent-33* u prinosu od 64%, zajedno sa manjom količinom stereoizomernog *ent-30* (26%). Primenom ovog postupka, (-)-goniofufuron (*ent-1*) je sintetizovan polazeći iz **12** (preko **64**), u sedam sintetičkih faza i u ukupnom prinosu od 14.5%.



Shema 3.6.4. (a)  $\text{Ph}_3\text{P}$ ,  $\text{PhCO}_2\text{H}$ , DEAD; anh. THF;  $0^\circ\text{C}$ , 0.5 h  $\rightarrow$  rt, 2 h, 48%; (b) 10% Pd/C (pH~5.5), MeOH, rt, 72 h, *ent-31* 36%.

Molekul *ent-30* smo iskoristili i za dobijanje lipofilnog derivata **65** koji po apsolutnoj konfiguraciji takodje odgovara (-)-goniofufuronu (*ent-1*), kao i 7-deoksigenovanog analoga *ent-31* (Shema 3.6.4.). Mitsunobu-ovom reakcijom molekula *ent-30* sa benzoevom kiselinom ( $\text{Ph}_3\text{P}$ , DEAD, anh. THF,  $0^\circ\text{C}$ , 0.5 h  $\rightarrow$  rt, 2 h) dobija se željeni proizvod **65** u prinosu od 48%. Kao što smo ranije već pomenuli, tok reakcije katalitičke hidrogenolize sa Pd/C u mnogome zavisi od reakcionih uslova, ali i od osobina katalizatora. Tako na primer, ako se katalitička hidrogenoliza *ent-30* izvodi u prisustvu 5% Pd/C (pH~5.5) u metanolu, na sobnoj temperaturi, u toku 72 h, kao glavni reakcioni proizvod se dobija deoksigenovani derivat *ent-31* u prinosu od 36%.

Saglasno našem retrosintetičkom planu (Shema 3.1.3.), 7-*epi*-(-)-goniofufuron (*ent-2*) ujedno predstavlja i finalni prekursor u sintezi (-)-krasalaktona C (*ent-4*). Mitsunobu-ovom reakcijom molekula (*ent-2*) sa cimetnom kiselinom ( $\text{Ph}_3\text{P}$ , DEAD, anh. THF,  $0^\circ\text{C}$ , 1 h  $\rightarrow$  rt, 2.5 h) dobija se željeni proizvod (*ent-4*) u prinosu od 52%, zajedno sa manjom količinom oksetana *ent-36* (16%). (Shema 3.6.5.).



Shema 3.6.5. (a)  $\text{Ph}_3\text{P}$ , cimetna kiselina, DEAD; anh. THF;  $0^\circ\text{C}$  (1 h)  $\rightarrow$  rt (2.5 h), 52% (*ent-4*); 16% *ent-36*.; (b)  $\text{Ph}_3\text{P}$ , DEAD; anh. PhMe;  $0^\circ\text{C}$  (0.5 h)  $\rightarrow$  refluks (2.5 h), 40% *ent-36*.

Saglasno prethodnim iskustvima iz D-serije, pokazalo se da je oksetan *ent-36* moguće dobiti intramolekulskom Mitsunobu-ovom reakcijom *ent-2* ( $\text{Ph}_3\text{P}$ , DEAD, anh. toluen,  $0^\circ\text{C}$ , 0.5 h, zatim refluks, 2.5 h). Pri tome je oksetan *ent-36* dobijen kao glavni proizvod u prinosu od 40%.

Na taj način, polazni diacetonid **12** je transformisan (preko *ent-2*) u (-)-krasalakton C (*ent-4*) u ukupnom prinosu od 9.9% iz šest sintetičkih faza.

### 3.7. Ispitivanje antiproliferativne aktivnosti

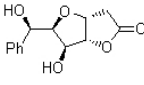
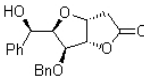
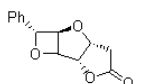
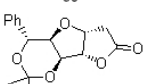
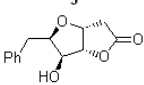
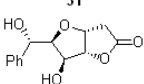
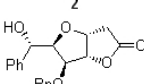
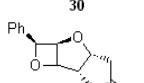
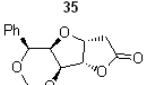
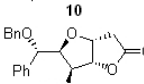
Dizajniranje i dobijanje novih antiproliferativnih agenasa ima za osnovni cilj pronalaženje takvih jedinjenja koja pokazuju što veći stepen inhibicije rasta neoplastičnih ćelija pri što nižim koncentracijama. Sposobnost ispitivane supstance da inhibira rast kulture ćelija kvantitativno se izražava kao  $IC_{50}$  vrednost, a odgovara koncentraciji ispitivane supstance pri kojoj se broj tretiranih ćelija smanjuje za 50% u odnosu na netretiranu kontrolu. Prema opšte prihvaćenim kriterijumima, zadovoljavajuću citotoksičnu aktivnost pokazuju oni molekuli čija je  $IC_{50}$  vrednost niža od 20  $\mu M$ . Ako je  $IC_{50}$  u intervalu 20–100  $\mu M$  supstanca pokazuje umerenu ili slabu citotoksičnost, dok se jedinjenja čija vrednost  $IC_{50}$  prelazi 100  $\mu M$  smatraju neaktivnim.

Saglasno postavljenom cilju ove doktorske disertacije, nakon sinteze stiril-laktona i odgovarajućih analoga, u finalnoj etapi naših radova ispitivan je njihov uticaj na rast sledećih humanih malignih ćelija: hronična mijeloidna leukemija (K562), promijelocitna leukemija (HL-60), leukemija T-limfocita (Jurkat), Burkitt-ov limfom (Raji), karcinom prostate (PC3), karcinom debelog creva (HT-29), adenokarcinom dojke (MCF-7) pozitivan na estrogenske i progesteronske receptore (ER+), adenokarcinom dojke (MDA-MB231) negativan na estrogenske i progesteronske receptore (ER–), karcinom grlića materice (HeLa) i melanom (Hs 249T). Pored toga, ispitana je antiproliferativna aktivnost svih sintetizovanih laktona prema jednoj zdravoj humanoj ćelijskoj liniji (fetalni fibroblasti pluća, MRC-5), da bi se utvrdilo da li sintetizovani analozi pokazuju selektivnu citotoksičnost, kao što je to slučaj sa prirodnim proizvodom (+)-goniofufuronom (**1**), za koji je ranije utvrđeno da ne inhibira rast normalnih ćelijskih linija.

*In vitro* citotoksičnost je određena kolorimetrijskim MTT testom. Princip metode se zasniva na redukciji tetrazolijumove soli [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolijum bromid, (MTT)] u plavo obojeni proizvod (formazan), u prisustvu mitohondrijalnog enzima sukcinat dehidrogenaze. Količina nagradjenog formazana direktno je srazmerna broju živih (vijabilnih) ćelija, a apsorbancija je određena na mikročitaču, na dve talasne dužine: test talasnoj dužini od 540 nm i referentnoj talasnoj dužini od 690 nm. Komercijalni antitumorski agens doksorubicin (DOX) je primenjen kao referentno jedinjenje. Eksperimenti su izvedeni tako što su kulture ćelija izlagane dejstvu rastućih koncentracija (0.01, 0.1, 1, 10 i 100  $\mu M$ ) ispitivanih jedinjenja u toku 72 h. Koncentracija pri kojoj se postiže 50% inhibicije rasta ( $IC_{50}$ ) određena je “Median effect” analizom, primenom *CalcuSyn* programa.

Radi lakšeg upoređivanja antiproliferativne aktivnosti, sva ispitivana jedinjenja su podeljena u tri grupe: (a) Prirodni proizvodi (+)-goniofufuron (**1**), 7-*epi*-(+)-goniofufuron (**2**) i acetonid (+)-goniofufurona (**5**), zajedno sa sintetizovanim analogima (**33**, **36**, **31**, **30**, **35**, **10** i **26**); (b) Prirodni proizvodi (+)-krasalaktone B (**3**) i C (**4**), kao i analogi (**6**, **5**, **40**, **7**, **8** i **57**); (c) neprirodni enantiomeri (–)-goniofufurona (*ent*-**1**), 7-*epi*-(–)-goniofufurona (*ent*-**2**) i (–)-krasalaktone C (*ent*-**4**), zajedno sa grupom sintetičkih analoga (*ent*-**29**, **65**, *ent*-**31**, *ent*-**30** i *ent*-**34**). Rezultati antiproliferativne aktivnosti stiril-laktone iz grupe (a), su sumirani u *Tabeli 3.7.1*.

**Tabela 3.7.1.** *In vitro* citotoksičnost prirodnih stiril-laktone (**1**, **2** i **5**), njihovih, sintetičkih analoga (**33**, **36**, **31**, **30**, **35**, **10** i **26**) i doksorubicina (DOX)

Ispitivano jedinjenje	IC <sub>50</sub> (μM)										
	K562	HL-60	Jurkat	Raji	PC3	HT-29	MCF-7	MDA-MB231	HeLa	Hs 249T	MRC-5
 <b>1</b>	0.41	>100	31.28	18.45	>100	0.11	9.99	50.20	8.32	>100	>100
 <b>33</b>	0.12	20.62	9.45	56.37	>100	12.45	4.21	67.50	0.03	>100	>100
 <b>36</b>	0.39	0.11	0.03	3.65	57.69	11.32	50.89	19.80	3.54	>100	>100
 <b>5</b>	16.59	2.36	34.15	3.25	>100	44.32	87.45	5.27	1.64	>100	>100
 <b>31</b>	0.51	43.81	2.52	1.03	>100	>100	12.25	>100	4.42	>100	>100
 <b>2</b>	0.028	22.02	18.64	1.25	>100	1.34	5.01	40.40	0.89	33.57	>100
 <b>30</b>	0.086	>100	12.79	68.46	>100	56.25	26.58	>100	3.79	>100	>100
 <b>35</b>	11.11	1.01	0.23	10.21	>100	>100	45.65	8.64	1.51	>100	>100
 <b>10</b>	0.17	1.25	22.51	1.01	>100	58.64	1.06	24.89	9.75	>100	>100
 <b>26</b>	3.54	5.54	19.67	15.64	>100	>100	10.09	1.08	8.87	>100	>100
<b>DOX</b>	0.25	0.92	0.03	2.98	84.23	0.15	0.20	0.09	0.07	4.50	0.10

Kao što se iz *Tabele 3.7.1.* može videti (+)-goniofufuron (**1**) je pokazao submikromolarnu aktivnost prema dvema ćelijskim linijama K562 (0.41 μM) i HT-29 (0.11 μM). Pri tome je važno istaći da je

citotoksičnost prema HT-29 ćelijama bila slična aktivnosti komercijalnog citostatika doksorubicina (0.15  $\mu\text{M}$ ).

Naredno ispitivano jedinjenje **33** je lipofilni 5-*O*-benzil-etar (+)-goniofufurona (**1**). Ovaj molekul je pokazao submikromolarne antiproliferativne aktivnosti prema ćelijama K562 (0.12  $\mu\text{M}$ ) i HeLa (0.03  $\mu\text{M}$ ), koje su bile dva puta veće od aktivnosti komercijalnog citostatika doksorubicina (0.25 i 0.07  $\mu\text{M}$ ) prema istim ćelijskim linijama. Proizilazi da prisustvo lipofilne 3-*O*-benzil-grupe u molekulu analoga povećava aktivnost prema pet neoplastičnih ćelijskih linija, dok je prirodni proizvod **1** pokazao veću aktivnost prema tri ćelijske linije (HT-29, Raji i MDA-MB-231). Najveća razlika u aktivnosti u korist analoga **33** registrovana je u kulturi HeLa ćelija (0.03  $\mu\text{M}$ ), koja je bila 277 puta jača od **1**.

Triciklični oksetan **36**, koji predstavlja konformaciono kruti analog (+)-goniofufurona (**1**), je ispoljio submikromolarnu aktivnost prema tri maligne ćelijske linije (K562, HL-60 i Jurkat). Prirodni proizvod **1**, je zadržao veću citotoksičnost samo prema HT-29 neoplastičnoj ćelijskoj liniji (IC<sub>50</sub> 0.11  $\mu\text{M}$ ), dok je analog **36** pokazao veću aktivnost od **1** prema šest tumorskih ćelijskih linija (HL-60, Jurkat, Raji, PC3, MDA-MB-231 i HeLa). Pri tome je najjača antiproliferativna aktivnost analoga **36** registrovana prema Jurkat ćelijama, koja je bila ista kao aktivnost komercijalnog antitumorskog agensa doksorubicina (0.03  $\mu\text{M}$ ).

Triciklični derivat **5**, koji takodje predstavlja konformaciono kruti analog (+)-goniofufurona, pokazuje sličan profil citotoksičnosti kao **36**. Ako se poredi sa prirodnim (+)-goniofufuronom (**1**), analog **5** je 5 puta aktivniji prema Raji i HeLa ćelijama, odnosno oko 9 puta aktivniji prema MDA-MB-231 ćelijskoj liniji. Jedinjenje **5** je pokazalo jaku citotoksičnost i prema ćelijama HL-60 (IC<sub>50</sub> 2.36  $\mu\text{M}$ ), za razliku od prirodnog proizvoda **1** koji je bio neaktivan prema toj ćelijskoj liniji.

7-Deoksigenovani derivat (+)-goniofufurona, odnosno 7-*epi*-(+)-goniofufurona (molekul **31**) takodje je pokazao sličan profil citotoksičnosti kao prirodni proizvod **1**. Analog **31** je pokazao skoro istu submikromolarnu aktivnost (0.51  $\mu\text{M}$ ) prema K562 ćelijama kao kontrola **1** (0.41  $\mu\text{M}$ ). Medjutim, ovo jedinjenje pokazuje jaku citotoksičnost prema Jurkat (2.52  $\mu\text{M}$ ), Raji (1.03  $\mu\text{M}$ ) i HeLa malignim ćelijama (4.42  $\mu\text{M}$ ), koja je bila 12, 18, odnosno 2 puta veća one koju je prema istim ćelijama ispoljio (+)-goniofufuron (**1**). Ako se antiproliferativne aktivnosti upoređuju u odnosu na iste od 7-*epi*-(+)-goniofufurona (**2**), analog **31** je pokazao sedam puta jaču aktivnost prema Jurkat i neznatno jaču citotoksičnost prema Raji malignim ćelijama. Jednostavan zaključak bi bio da je jedna hidroksilna grupa u furanofuranonskoj strukturi molekula dovoljna za ispoljavanje visoke antiproliferativne aktivnosti.

Biološka ispitivanja *7-epi-(+)*-goniofufurona (**2**), dala su prilično neočekivane rezultate. Naime, prethodna ispitivanja biološke aktivnosti su pokazivala da je (+)-goniofufuron (**1**) aktivniji od *7-epi-(+)*-goniofufurona (**2**).<sup>3,21</sup> Naši rezultati su pokazali suprotno. Moguće objašnjenje bi bilo da su za prvobitna biološka ispitivanja slučajno odabrane takve ćelijske linije koje su bile osjetljivije na (+)-goniofufuron (**1**) nego na *7-epi-(+)*-goniofufuron (**2**). Ovi rezultati jasno ukazuju na potrebu ispitivanja potencijalnih citostatika na što većem broju malignih ćelijskih linija, u cilju izbegavanja mogućih grešaka u proceni biološke aktivnosti ispitivanih jedinjenja na manjem broju ćelijskih linija. U našim ispitivanjima, koja su realizovana na deset malignih ćelijskih linija *7-epi-(+)*-goniofufuron (**2**) je pokazao veću aktivnost od goniofufurona čak prema osam ćelijskih linija (K562, HL-60, Jurkat, Raji, MCF-7, MDA-MB-231, HeLa i Hs249T), dok su prema ćelijskoj liniji PC-3 oba jedinjenja bila neaktivna. Najveća razlika u aktivnosti između ova dva prirodna proizvoda registrovana je u kulturama K562 i Raji ćelija, gde je molekul **2** bio oko 15 puta aktivniji od (+)-goniofufurona (**1**), dok je prema HeLa ćelijama molekul **2** pokazao oko 10 puta jaču aktivnost od **1**. Prema HL-60 ćelijskoj liniji, epimer **2** je pokazao umerenu citotoksičnost (IC<sub>50</sub> 22.02 μM), dok je osnovni molekul **1** bio potpuno neaktivan. Jedina ćelijska linija prema kojoj je prirodni proizvod **1** bio aktivniji od **2** je HT-29. Najjaču citotoksičnost prirodni proizvod **2** je pokazao prema K562 ćelijama (0.028 μM), pri čemu je ovaj molekul bio skoro 10 puta aktivniji od doksorubicina (DOX). Snažnu antiproliferativnu aktivnost molekul **2** je pokazao i prema Raji ćelijama gde je bio preko dva puta aktivniji od standardnog antitumorskog agensa, doksorubicina. Znatno lipofilniji *5-O*-benzil-etar *7-epi-(+)*-goniofufurona (jedinjenje **30**), pokazuje slabiju citotoksičnost prema većini ispitivanih malignih ćelija, dok je analog **30** pokazao neznatno jaču citotoksičnost samo prema Jurkat ćelijskoj liniji. Na osnovu toga prizilazi da uvođenje lipofilnije benzil-grupe na O-5 smanjuje antiproliferativnu aktivnost rezultujućeg analoga.

Triciklični oksetan **35**, u biološki testovima je pokazao sličan profil antiproliferativne aktivnosti kao *7-epi-(+)*-goniofufuron (**2**). Naime, analog **35** je ispoljio submikromolarnu aktivnost samo prema Jurkat (0.23 μM), ćelijama, kao i zapaženu citotoksičnost prema HL-60 (1.01 μM) i HeLa malignim ćelijama (1.51 μM). Prirodni proizvod **2**, je zadržao veću antiproliferativnu aktivnost prema šest ispitanih neoplastičnih ćelija (K562, Raji, HT-29, MCF-7, HeLa i Hs249T), ali je zato analog **35** pokazao preko 20 puta jaču citotoksičnost prema ćelijskoj liniji HL-60, odnosno preko 80 puta jaču aktivnost prema Jurkat ćelijama. Važno je pomenuti da je molekul **35**, ispoljio približno istu citotoksičnost prema HL-60 ćelijama kao komercijalni antitumorski agens, doksorubicin.

Triciklični analog **10**, koji predstavlja konformaciono krut analog *7-epi-(+)*-goniofufurona (**2**), pokazao je oko 5, odnosno 18 puta veću antiproliferativnu aktivnost prema MCF7, odnosno HL-60

ćelijskim linijama u odnosu na **2**, dok su oba molekula pokazala istu aktivnost prema Raji ćelijama. Pored toga, analog **10** je pokazao sličan profil citotoksičnosti kao oksetan **35**, jer oba molekula pokazuju jaku aktivnost na po 4 ispitane ćelijske linije. Pri tome je oksetan **35** bio aktivniji od **10** prema HL-60, Jurkat, MDA-MB-231 i HeLa ćelijama, dok je analog **10** pokazao veću aktivnost u odnosu na **35** prema K562, Raji, HT-29 i MCF-7 ćelijskim linijama.

Poslednje ispitivano jedinjenje iz ove serije je lipofilni 5,7-di-*O*-benzil-derivat prirodnog 7-*epi*-(+)-goniofufurona (molekul **26**). Derivat **26** je pokazao znatno slabiju citotoksičnost u odnosu na prirodni lakton **2**, a jaku antiproliferativnu aktivnost ovaj molekul je pokazao samo prema MDA-MB231 ćelijskoj liniji (1.08  $\mu\text{M}$ ). Očigledno je, da uvođenje izrazito lipofilnih 5,7-di-*O*-benzil-grupa u strukturu **1** značajno smanjuje antiproliferativnu aktivnosti rezultujućih derivata.

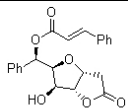
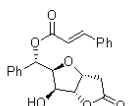
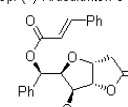
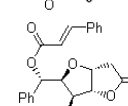
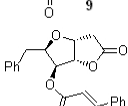
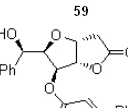
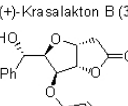
U *Tabeli 3.7.2.* su prikazani rezultati ispitivanja antiproliferativne aktivnosti prirodnih proizvoda (+)-krasalaktona B (**3**) i C (**4**), kao i niza novih analoga, tipa 7-*epi*-(+)-krasalaktona B (**6**) i C (**7**), odnosno cinamata **8**, **9** i **59**.

Prirodni proizvod, (+)-krasalakton C (**4**), je pokazao submikromolarnu aktivnost samo prema K562 ćelijama (0.98  $\mu\text{M}$ ), za razliku od (+)-goniofufurona (**1**) koji je ispoljio submikromolarnu aktivnost prema dvema linijama malignih ćelija K562 (0.41  $\mu\text{M}$ ) i HT-29 (0.11  $\mu\text{M}$ ).

Naredna ispitivana supstanca je 7-*epi*-(+)-krasalakton C (**7**), novi stiril-lakton koji je po strukturi 7-*O*-cinamoil-derivat prirodnog 7-*epi*-(+)-goniofufurona (**2**). Analog **7** je ispoljio submikromolarnu antiproliferativnu aktivnost prema HeLa ćelijama (0.69  $\mu\text{M}$ ), dok je prema pet od deset ispitivanih malignih ćelijskih linija (K562, HL-60, Jurkat, Raji i MDA-MB231) pokazao jaku citotoksičnost (1–5  $\mu\text{M}$ ). Obzirom da molekul **7** predstavlja C-7 epimer prirodnog (+)-krasalaktona C (**4**) uporedili smo njihove aktivnosti u cilju ispitivanja uticaja stereohemije na antiproliferativnu aktivnost. Pri tome je utvrđeno da prirodni proizvod **4** pokazuje veću antiproliferativnu aktivnost prema četiri od deset ispitanih neoplastičnih ćelijskih linija (HT-29, K562, MCF7 i PC3), dok je analog **7** pokazao veću citotoksičnost prema preostalim pet neoplastičnih ćelija. Pri tome treba istaći 16 puta snažniju citotoksičnost prema HeLa ćelijama, 6 puta jaču aktivnost prema Jurkat ćelijama, 8 puta snažniju citotoksičnost prema Raji, odnosno HL-60 ćelijama, kao i 22 puta jaču citotoksičnost prema MDA-MB-231 malignoj ćelijskoj liniji.

IC<sub>50</sub> Vrednosti iz *Tabele 3.7.2.* nedvosmisleno dokazuju da je 7-*epi*-krasalakton C (**7**) jači citostatik od prirodnog (+)-krasalaktona C (**4**). Ovi podaci su u saglasnosti sa našim prethodnim rezultatima (*Tabela 3.7.1.*) koji su ukazivali da je (7*S*)-apsolutna stereohemija ključni strukturni element za jaču antiproliferativnu aktivnost 7-*epi*-(+)-goniofufurona u odnosu na (+)-goniofufuron.

**Tabela 3.7.2.** *In vitro* citotoksičnost prirodnih (+)-krasalaktona B i C (**3** i **4**), sintetičkih analoga i derivata **6**, **7**, **8**, **9**, **59** i doksorubicina (DOX)

Ispitivano jedinjenje	IC <sub>50</sub> (μM)										
	K562	HL-60	Jurkat	Raji	PC3	HT-29	MCF-7	MDA-MB231	HeLa	Hs 249T	MRC-5
 (+)-Krasalakton C ( <b>4</b> )	0.98	10.81	6.21	10.09	31.08	2.48	6.55	75.91	11.25	>100	>100
 7-epi-(+)-Krasalakton C ( <b>7</b> )	2.01	1.34	1.03	1.31	>100	>100	9.47	3.37	0.69	>100	>100
 <b>8</b>	21.36	3.33	2.65	11.01	>100	4.64	>100	>100	12.24	33.54	>100
 <b>9</b>	20.19	0.15	0.31	10.24	>100	>100	1.64	6.69	1.45	>100	>100
 <b>59</b>	4.67	2.21	0.29	0.88	>100	>100	58.64	4.32	1.25	>100	>100
 (+)-Krasalakton B ( <b>3</b> )	0.78	2.54	0.12	14.61	25.11	>100	0.85	5.32	0.98	>100	>100
 7-epi-(+)-Krasalakton B ( <b>6</b> )	3.33	0.02	0.87	14.52	>100	>100	0.22	8.64	2.47	>100	>100
<b>DOX</b>	0.25	0.92	0.03	2.98	84.23	0.15	0.20	0.09	0.07	4.50	0.10

Dicinamat **8** je u isto vreme potpuno esterifikovani derivat prirodnog (+)-goniofufurona (**1**) ili doesterifikovani analog takodje prirodnog proizvoda **4**. Molekul **8** je ispoljio znatno slabiju citotoksičnost kako u odnosu na **4**, tako i na (+)-goniofufuron (**1**). U poredjenju sa prirodnim laktonom **4**, novi analog **8** je pokazao veću citotoksičnost prema dve ispitane neoplastične ćelijske linije (HL-60 i Jurkat), a takodje je ispoljio i umerenu antiproliferativnu aktivnost prema HS 249T ćelijama prema kojim prirodni proizvod **4** nije bio aktivan.

Dicinamat prirodnog 7-epi-(+)-goniofufurona (jedinjenje **9**) je istovremeno i doesterifikovani 7-epi-krasalakton C (**7**). Analog **9** je ispoljio snažnu antiproliferativnu aktivnost prema HL-60 (0.15 μM), Jurkat (0.31 μM), MCF-7 (1.64 μM) i HeLa (1.45 μM) ćelijama. Upoređivanjem citotoksičnosti molekula **7** i **9**, vidi se da je diestar **9** aktivniji od monoestra **7** prema tri maligne ćelijske linije. Pri



tome je ovaj molekul pokazao oko 6 puta veću aktivnost prema MCF-7 ćelijama, 3 puta je bio aktivniji prema Jurkat ćelijama, a oko 9 puta jaču citotoksičnost molekul **9** je ispoljio prema malignoj ćelijskoj liniji HL-60. Analog **7** je zadržao veću biološku aktivnost prema četiri od deset ispitanih neoplastičnih ćelijskih linija (HeLa, MDA-MB-231, Raji i K562). Veoma je važno istaći da je analog **9** bio oko 6 puta aktivniji prema ćelijskoj liniji HL-60 ( $IC_{50}$  0.15  $\mu$ M), u odnosu na komercijalni antitumorski agens doksorubicin ( $IC_{50}$  0.92  $\mu$ M). Nakon upoređivanja citotoksičnosti dicinamata **8** i **9** opet je zapažena veća antiproliferativna aktivnost laktone sa (7*S*)-apsolutnom konfiguracijom (jedinjenje **9**).

Jedinjenje **59** se može definisati kao C-7 deoksigenovani (+)-krasalakton B (**3**). Molekul **59** je ispoljilo jaku antiproliferativnu aktivnost (0.29–5  $\mu$ M) prema Jurkat, Raji, K562, HL-60, MDA-MB231 i HeLa ćelijskim linijama. Ako se uporede citotoksični efekti prirodnog proizvoda **3** i analoga **59**, vidi se da je molekul **59** oko 17 puta aktivniji prema Raji ćelijskoj liniji ( $IC_{50}$  0.88  $\mu$ M). Neznatno jaču citotoksičnost analog **59** je pokazao prema HL-60 ćelijama, dok je prirodni proizvod **3** bio aktivniji prema ostalim malignim ćelijskim linijama.

(+)-Krasalakton B (**3**) je prirodni proizvod koji u topološkom pogledu predstavlja 5-*O*-cinamoil-derivat (+)-goniofufurona (**1**). Ovaj molekul ispoljava jaku citotoksičnost (0.12–5.32  $\mu$ M) prema K562, HL-60, Jurkat, MCF-7, MDA-MB231 i HeLa ćelijskim linijama. Interesantno je pomenuti da je prirodni proizvod **3** pokazao umerenu citotoksičnost prema ćelijama kancera prostate, PC3 (25.11  $\mu$ M), prema kojim je komercijalni citostatik doksorubicin pokazao slabu aktivnost (84.23  $\mu$ M). Upoređivanjem antiproliferativne aktivnosti prirodnih krasalaktona B (**3**) i C (**4**) vidi se da je, molekul **4** zadržao jaču antiproliferativnu aktivnost samo prema dve linije ispitanih neoplastičnih ćelija (HT-29 i Raji), dok je regioizomer **3** pokazao jaču citotoksičnost prema ostalim neoplastičnim ćelijama. Pri tome treba pomenuti 11 puta jaču aktivnost prema HeLa ćelijama, 52 puta jaču citotoksičnost prema Jurkat ćelijama, 8 puta jaču aktivnost prema MCF-7 ćelijama, 4 puta veću aktivnost prema HL-60 ćelijama i 14 puta jaču citotoksičnost prema ćelijskoj liniji MDA-MB-231.

Poslednje jedinjenje u Tabeli 3.7.2. je 7-*epi*-(+)-krasalakton B (**6**). Molekul **6** je po strukturi 5-*O*-cinamoil-derivat prirodnog 7-*epi*-(+)-goniofufurona (**2**). Analog **6** po svojoj biološkoj aktivnosti tek neznatno zaostaje za prirodnim proizvodom **3**. Naime, stereoizomer **6** je ispoljio snažnu antiproliferativnu aktivnost (0.02–8.46  $\mu$ M) prema K562, HL-60, Jurkat, MCF-7 i HeLa ćelijskim linijama. Posebno treba istaći da je, prema promijelocitnoj leukemiji HL-60, analog **6** pokazao oko 46 puta jači antiproliferativni efekat (0.02  $\mu$ M) od komercijalnog citostatika doksorubicina (0.92  $\mu$ M). Poređenjem aktivnosti 7-*epi*-(+)-krasalaktona C (**7**) i 7-*epi*-(+)-krasalaktona B (**6**), vidi se da

je molekul **7** ispoljio jaču citotoksičnost prema K562 Raji, MDA-MB-231 i HeLa ćelijama, dok je izomer **6** pokazao veću citotoksičnost prema tri linije neoplastičnih ćelija (HL-60, Jurkat i MCF-7). Pri tome je registrovana 43 puta jača aktivnost prema MCF-7 ćelijama, kao i 67 puta veća aktivnost prema ćelijama HL-60.

Na osnovu izloženih rezultata se može zaključiti da prisustvo *O*-cinamoil-grupa u osnovnim strukturama (+)-goniofufurona (**1**) i 7-*epi*-(+)-goniofufurona (**2**), po pravilu značajno povećava citotoksičnost rezultujućih analoga prema skoro svim ispitivanim neoplastičnim ćelijama. Najjače aktivnosti su registrovane prema K562, HL-60, Jurkat i HeLa, ćelijama. Najširi spektar delovanja prema ispitivanim neoplastičnim ćelijama pokazali su prirodni proizvodi **3** i **4** sa osnovnom strukturom (+)-goniofufurona (**1**), dok su analozi sa inherentnom (7*S*)-konfiguracijom 7-*epi*-(+)-goniofufurona (**2**) po pravilu ispoljavali jaču citotoksičnost od (7*R*)-izomera.

U Tabeli 3.7.3. su prikazani rezultati ispitivanja antiproliferativne aktivnosti enantiomernih parova prirodnih stiril-laktona tipa goniofufurona, 7-*epi*-goniofufurona i krasalaktona C.

(–)-Goniofufuron (*ent*-**1**) je ispoljio relativno slabu antiproliferativnu aktivnost. Naime, *ent*-**1** nije pokazao značajnije citotoksične efekte prema čak polovini ispitivanih malignih ćelijskih linija (HL-60, PC3, MDA-MB231, HeLa i Hs 249T), a pokazao je jaku citotoksičnost (1–5 μM) samo prema tri maligne ćelijske linije (K562, Jurkat i HT-29).

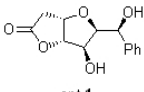
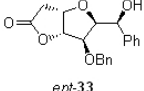
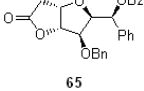
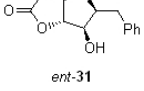
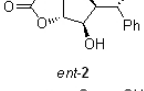
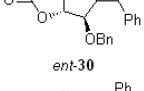
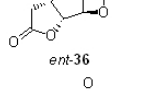
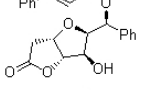
Lipofilniji 5-*O*-benzil-derivat *ent*-**33** je ispoljio jaču antiproliferativnu aktivnost u odnosu na (–)-goniofufuron (*ent*-**1**), pri čemu je najjača aktivnost detektovana prema Jurkat (0.044 μM) K562 (0.25 μM) i HeLa (2.97 μM) ćelijama.

Najlipofilniji derivat **65** je ispoljilo relativno slabu antiproliferativnu aktivnost, pri čemu je ovaj molekul bio potpuno neaktivan čak prema pet od deset ispitivanih tumorskih ćelijskih linija. Dobijeni rezultati za jedinjenje **65** u saglasnosti su sa našim ranijim rezultatima, koji su ukazivali da uvođenje voluminoznih i hidrofobnih funkcionalnih grupa u inherentnu strukturu goniofufurona daje analoge sa umanjenom antitumorskom aktivnosti.

Molekul *ent*-**31** predstavlja 7-deoksigenovani derivat (–)-goniofufurona (*ent*-**1**), odnosno 7-*epi*-(–)-goniofufurona (*ent*-**2**). Pokazalo se da je *ent*-**31** jedan od najaktivnijih molekula sintetizovanih u ovom radu. Submikromolarna aktivnost je registrovana čak prema četiri ćelijske linije: K562 (0.02 μM), HL-60 (0.17 μM), Jurkat (0.12 μM) i Raji (0.03 μM). Osim toga veoma jaka citotoksičnost je detektovana prema HeLa ćelijama (1.21 μM), dok je nešto slabiju aktivnost ovaj analog pokazao prema PC3 (12.78 μM) i MCF-7 (13.54 μM) ćelijama. Važno je istaći da je molekul *ent*-**31** bio oko 12 puta aktivniji prema K562, 5 puta aktivniji prema HL-60 ćelijama od doksorubicina, dok je

prema Raji i PC3 ćelijama ispoljio oko 99 puta, odnosno 7 jaču citotoksičnost od pomenutog komercijalnog antitumorskog agensa (DOX).

**Tabela 3.7.3.** *In vitro* citotoksičnost neprirodnih laktona (–)-goniofufurona (*ent-1*), 7-*epi*-(–)-goniofufurona (*ent-2*) i (–)-krasalaktona C (*ent-4*), analoga *ent-33*, **65**, *ent-31*, *ent-30*, *ent-36* i doksorubicina (DOX)

Ispitivano jedinjenje	IC <sub>50</sub> (μM)										
	K562	HL-60	Jurkat	Raji	PC3	HT-29	MCF-7	MDA-MB231	HeLa	Hs 249T	MRC-5
 <i>ent-1</i>	2.96	>100	2.49	23.42	>100	1.64	51.27	>100	>100	>100	>100
 <i>ent-33</i>	0.25	10.91	0.044	13.81	>100	24.87	22.47	>100	2.97	>100	>100
 <b>65</b>	2.56	12.73	>100	>100	>100	5.61	43.01	>100	2.71	>100	>100
 <i>ent-31</i>	0.02	0.17	0.12	0.03	12.78	45.12	13.54	>100	1.21	>100	>100
 <i>ent-2</i>	3.35	13.93	0.054	>100	>100	9.64	>100	>100	4.38	>100	>100
 <i>ent-30</i>	3.48	9.38	>100	>100	>100	12.87	>100	>100	3.97	>100	>100
 <i>ent-36</i>	2.05	0.03	28.45	0.45	46.99	3.35	>100	>100	0.97	>100	>100
 <i>ent-4</i>	3.67	1.87	15.67	0.57	>100	>100	4.87	>100	1.18	>100	>100
<b>DOX</b>	0.25	0.92	0.03	2.98	84.23	0.15	0.20	0.09	0.07	4.50	0.10

Već sledeći ispitivani molekul, 7-*epi*-(–)-goniofufuron (*ent-2*), uglavnom je ispoljio značajno slabiju antiproliferativnu aktivnost, koja je slična aktivnosti (–)-goniofufurona (*ent-1*). Medjutim treba istaći zapaženu antiproliferativnu aktivnosti *ent-2* prema Jurkat (0.054 μM), K562 (3.35 μM) i HeLa (4.48 μM) ćelijama.

Lipofilniji 5-*O*-benzil-derivat *ent-30* je ispoljio još slabiju antiproliferativnu aktivnost u odnosu na *ent-2*. Sličnu aktivnost kao *ent-2*, analog *ent-30* je pokazao samo prema K562 i HeLa ćelijama, a bio je potpuno neaktivan čak prema šest od deset ispitivanih ćelijskih linija (Jurkat, Raji, PC3, MCF-7, MDA-MB231 i Hs 249T). Slični rezultati su dobijeni i u prirodnoj enantiomernoj seriji

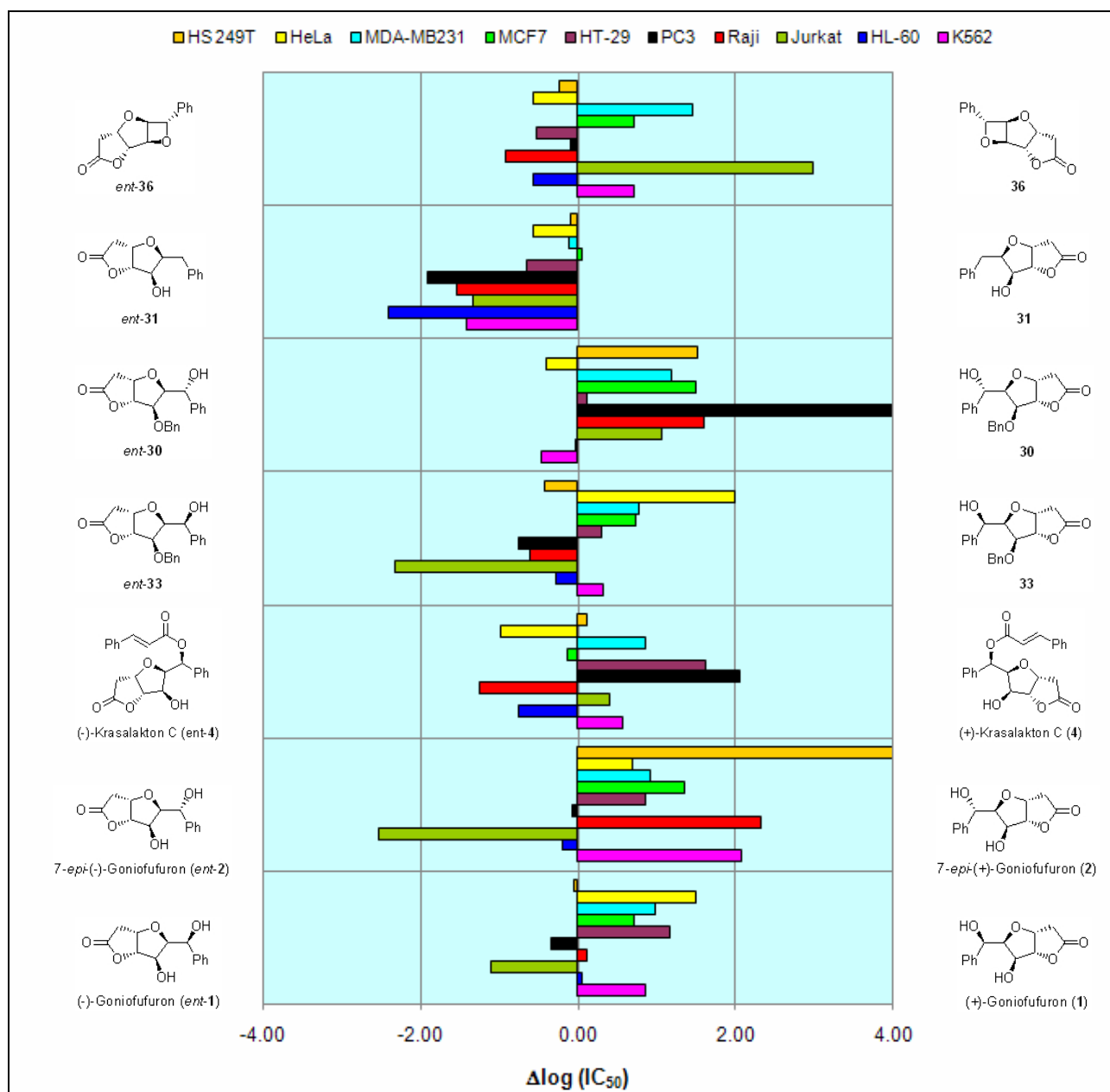
[analog **30** i 7-*epi*-(+)-goniofufuron (**2**)], gde je prisustvo 5-*O*-benziletarske funkcije u strukturi 7-*epi*-(+)-goniofufurona (**2**) takodje smanjivalo antiproliferativnu aktivnost odgovarajućeg analoga.

Triciklični oksetan *ent*-**36** koji predstavlja konformaciono kruti analog (-)-goniofufurona (*ent*-**2**), ispoljio je snažnu aktivnost prema HL-60 (0.03  $\mu$ M), Raji (0.45  $\mu$ M) i HeLa (0.97  $\mu$ M), K562 (2.05  $\mu$ M) i HT-29 (3.35  $\mu$ M), a umerenu prema karcinomu prostate PC3 (46.99  $\mu$ M). Važno je istaći da je analog *ent*-**36** bio oko 30 puta aktivniji prema HL-60 ćelijama od doksorubicina, dok je prema Raji ćelijama ispoljio oko 7 puta jaču citotoksičnost od pomenutog komercijalnog antitumorskog agensa (DOX).

Poslednji ispitivani molekul suprotne enantiomerne serije, (-)-krasalakton C (*ent*-**4**), ispoljio je uglavnom jaku (1–5  $\mu$ M) citotoksičnost prema K562, HL-60, MCF-7 i HeLa ćelijama, uključujući submikromolarnu aktivnost prema Raji ćelijama (0.57  $\mu$ M), koja je bila oko pet puta jača od doksorubicina (2.98  $\mu$ M). Interesantno je istaći, da je neprirodni (-)-krasalakton C (*ent*-**4**) ispoljio sličnu citotoksičnost kao njegov prirodni enantiomer, (+)-krasalakton C (**4**), za razliku od ostalih neprirodnih enantiomera (*ent*-**1** i *ent*-**2**) koji su pokazali znatno slabiju antiproliferativnu aktivnost u odnosu na odgovarajuće prirodne proizvode (**1** i **2**). Obzirom da u literaturi nema podataka o uzajamnoj vezi između apsolutne stereochemije i citotoksične aktivnosti enantiomernih stiril-laktona tipa goniofufurona, u finalnoj etapi naših radova ispitana je mogućnost uspostavljanja pomenutih korelacionih odnosa (SAR) između parova enantiomera sintetizovanih u ovom radu. Uticaj stereochemije na antitumorsku aktivnost određen je upoređivanjem citotoksičnosti enantiomernih parova stiril-laktona. Prilikom uspostavljanja stereochemijskih odnosa laktoni prirodne (+)-serije [(+)-goniofufuron (**1**), 7-*epi*-(+)-goniofufuron (**2**) i njihovi derivati] arbitrarno su posmatrani kao kontrolni molekuli, dok su odgovarajući suprotni enantiomeri predstavljali analoge. Citotoksičnost je kvantitativno izražena kao  $\Delta \log (IC_{50})$ , a predstavlja razliku dekadnih logaritama od  $IC_{50}$  vrednosti analoga i kontrolnog molekula [ $\log (IC_{50})_{an} - \log (IC_{50})_{ko}$ ]. Negativne vrednosti  $\Delta \log (IC_{50})$  pokazuju da analog ima snažniju antiproliferativnu aktivnost od kontrolnog molekula, dok pozitivne vrednosti odgovaraju većoj aktivnosti kontrolnog molekula u odnosu na analog. Rezultati su prikazani na *Slici 3.7.1*.

Kako se sa *Slike 3.7.1* može videti, laktoni prirodne (3*R*,4*S*,5*R*,6*R*,7*R*)-serije generalno su pokazali povoljnije antiproliferativne efekte u odnosu na suprotne neprirodne enantiomere. Naime, skoro svi prirodni proizvodi i njihovi analozi sa inherentnim apsolutnim konfiguracijama (+)-goniofufurona (**1**), odnosno 7-*epi*-(+)-goniofufurona (**2**) bili su su aktivniji od suprotnih „neprirodnih“ enantiomera prema većini ispitivanih tumorskih ćelijskih linija. Jedini izuzeci su analozi *ent*-**31** i *ent*-**36**, pri

čemu je 7-deoksi derivat *ent*-**31** pokazao snažniju antiproliferativnu aktivnost od enantiomera **31** čak prema devet od deset ispitanih malignih ćelijskih linija, dok je oksetan *ent*-**36** ispoljio jaču aktivnost od **36** prema šest od deset tumorskih ćelijskih linija.



Slika 3.7.1. Uticaj apsolutne stereochemije na antiproliferativnu aktivnost enantiomernih stilir-laktona.

Na osnovu prikazanih rezultata *in vitro* antitumorskih testova mogu se izvesti sledeći zaključci:

1. Uvodjenjem voluminoznih hidrofobnih funkcija na C-5 i/ili C-7 (+)-goniofufurona (**1**) i 7-*epi*(+)-goniofufurona (**2**), dobijaju se uglavnom manje aktivni derivati (Tabela 3.7.1. i 3.7.2.).

2. Suprotno podacima iz literature, naši podaci ukazuju da je 7-*epi*-(+)-goniofufuron (**2**) aktivniji od (+)-goniofufurona (**1**, *Tabela 3.7.1.*). Isto tako, većina analoga (7*S*)-konfiguracije bila je aktivnija od odgovarajućih stereoizomera (7*R*)-konfiguracije (*Tabela 3.7.1. i 3.7.2.*).
3. Heteroanelacijom prirodnih proizvoda **1** i **2**, dobijeni su konformaciono kruti analozi sa oksetanskim (**35** i **36**) odnosno 1,3-dioksanskim prstenima (**5** i **10**) koji su pokazali jaču antiproliferativnu aktivnost prema manjem broju ispitivanih neoplastičnih ćelijskih linija (uglavnom na HL-60, Jurkat i Raji). Oksetani **35** i **36** su pokazali slične profile citotoksičnosti kao njihovi sintetički prekursori (**1** i **2**), dok su izopropilidenski derivati **5** i **10** ispoljili slabiju antiproliferativnu aktivnost (*Tabela 3.7.1.*).
4. Neprirodni enantiomeri i njihovi derivati su uglavnom bili manje aktivni u odnosu na prirodne proizvode (**1** i **2**) i njihove derivate. Izuzeci su deoksigenovani derivat *ent*-**31** i oksetan *ent*-**36**, koji su pokazali jaču citotoksičnost od odgovarajućih enantiomera (**31** i **36**) prema većem broju malignih ćelijskih linija (*Slika 3.7.1.*).
5. Derivati prirodnih proizvoda **1** i **2**, koji sadrže cinamatnu funkcionalnu grupu su po pravilu bili aktivniji od odgovarajućih derivata sa benzil-etarskom funkcionalnom grupom. Značajna razlika u antiproliferativnoj aktivnosti između cinamatnih i benzil-etarskih derivata jasno ukazuje na potrebu sinteze i bioloških ispitivanja derivata sa drugim funkcionalnim grupama u strukturama prirodnih proizvoda **1** i **2** (*Tabela 3.7.1. i 3.7.2.*).
6. Ni jedan od sintetizovanih laktona nije pokazao značajniju citotoksičnost prema normalnim ćelijama MRC-5, što ukazuje da oni ispoljavaju selektivnu citotoksičnost prema neoplastičnim ćelijama. Međutim, ovu pretpostavku treba proveriti dodatnim biološkim testovima na većem broju zdravih ćelijskih linija.

## 4. EKSPERIMENTALNI DEO

*Opšte metode* — Tačke topljenja su određene na aparatu Büchi 510 i nisu korigovane. Vrednosti optičke rotacije su izmerene na P 3002 (Krüss) i Rudolph Autopol IV polarimetrima na sobnoj temperaturi. IR Spektri su snimljeni na FT spektrofotometru Nexus 670 (ThermoNicolet, detektor DTGS), a položaj traka je dat u  $\text{cm}^{-1}$ . NMR spektri su snimljeni na instrumentu Bruker AC 250 E, a hemijska pomeranja ( $\delta$ -skala) su izražena u *ppm* vrednostima uz tetrametilsilan kao interni standard. Protonski NMR spektri su asignirani metodom *homo*-dekuplovanja, ili 2D COSY tehnikom.  $^{13}\text{C}$  NMR Spektri su asignirani metodom selektivnog dekuplovanja. Maseni spektri niske rezolucije (LR MS) su snimljeni na instrumentu Agilent Technologies HPLC/MS 3Q system, series 1200/6410 (ESI+), ili na spektrometru Finningan-MAT 8230 (CI, izobutan kao reagens gas). Maseni spektri visoke rezolucije (HRMS) su snimani na instrumentu Agilent Technologies 6210 Time-of-Flight LC/MS sistemom (ESI+). Tok reakcija je praćen tankoslojnom hromatografijom na aluminijumskim folijama Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck). Hromatogrami su izazivani sa 50% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> uz naknadno zagrevanje na 120°C. Fleš hromatografija je uradjena na kolonama Kieselgel 60 (0.040–0.063, E. Merck). Ekstrakti su sušeni anhidrovanim Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Organski rastvarači su uparavani na rotacionom vakuum uparivaču pri temperaturama vodenog kupatila do 40°C.

### 4.1. 3-O-Benzil-1,2:5,6-di-O-izopropiliden- $\alpha$ -D-glukofuranoza (12)

U ohladjeni rastvor (0°C) diacetonida glukoze (**11**; 3.000 g, 11.53 mmol) u anh. DMF (45 mL), sukcesivno se dodaju 80% NaH (0.829 g, 34.54 mmol) i BnBr (1.78 mL, 15.00 mmol). Posle 0.5 h kupatilo za hladjenje se ukloni i mešanje se nastavi na sobnoj temperaturi još 1.5 h, nakon čega se doda MeOH (10 mL) i mešanje nastavi u toku dodatnih 20 min. Reakcioni rastvor se upari, a ostatak rastvori u smesi CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×50 mL) i H<sub>2</sub>O (300 mL). Organske faze se odvoje i spoje, suše i upare do suva. Zaostalo sirovo jedinjenje **12** se prečisti fleš hromatografijom (17:3 PE/Et<sub>2</sub>O) pri čemu se dobija čist proizvod **12** (3.946 g, 98%), u obliku bezbojne staklaste mase,  $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{20}} = -40$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>), lit.<sup>68</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{20}} = -26.4$  (*c* 1.2, CHCl<sub>3</sub>);  $R_{\text{f}} = 0.26$  (9:1 toluen/Et<sub>2</sub>O).

IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  1602 i 1498 (Ph).

$^1\text{H}$  NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.32, 1.39, 1.45 i 1.51 (4×s, 3 H svaki, 2×Me<sub>2</sub>C), 3.98–4.07 (m, 2 H,  $J_{3,4} = 3.0$ ,  $J_{5,6a} = 5.9$ ,  $J_{6a,6b} = 10.5$  Hz, H-3 i H-6a), 4.09–4.20 (m, 2 H,  $J_{4,5} = 7.0$ ,  $J_{5,6b} = 6.1$ ,  $J_{6a,6b} = 10.5$  Hz, H-4 i H-6b), 4.39 (m, 1 H,  $J_{4,5} = 7.0$ ,  $J_{5,6a} = 5.9$ ,  $J_{5,6b} = 6.1$  Hz, H-5), 4.60 (d, 1 H,  $J_{1,2} = 3.7$  Hz, H-2),

4.65 i 4.61 (2×d, 1 H svaki,  $J_{\text{gem}}=11.8$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 5.91 (d, 1 H,  $J_{1,2}=3.7$  Hz, H-1), 7.30–7.40 (m, 5 H, Ph).

<sup>13</sup>C NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>): δ 25.38, 26.18, 26.73 i 26.77 (2×CMe<sub>2</sub>), 67.32 (C-6), 72.29 (PhCH<sub>2</sub>), 72.45 (C-5), 81.24 (C-4), 81.61 (C-3), 82.57 (C-2), 108.22 (C-1), 108.90 i 111.71 (2×Me<sub>2</sub>C), 127.77, 128.33, 129.63, 137.57 (Ph).

#### 4.2. 3-O-Benzil-1,2-O-izopropiliden-α-D-glukofuranoza (13)

Rastvoru jedinjenja **12** (1.346 g, 3.84 mmol) u acetonitrilu (20 mL), koji se meša na sobnoj temperaturi, sukcesivno se dodaju I<sub>2</sub> (0.100 g, 0.39 mmol) i H<sub>2</sub>O (0.4 mL). Posle 4.5 h, reakcioni rastvor se izlije u 10% Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (100 mL), ekstrahuje sa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×40 mL), organske faze se spoje, isperu sa H<sub>2</sub>O (100 mL), suše i upare. Dobijeni ostatak se prečisti fleš hromatografijom (Et<sub>2</sub>O) pri čemu se dobija čist proizvod **13** (1.034 g, 87%) u vidu bezbojne staklaste mase,  $[\alpha]_{\text{D}}=-50$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>), lit.<sup>69</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}=-46.2$  (*c* 1.5, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f=0.42$  (Et<sub>2</sub>O).

IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  3446 (OH), 1498 (Ph).

<sup>1</sup>H NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>): 1.31 i 1.48 (2×s, svaki po 3 H, CMe<sub>2</sub>), 2.98 (br s, 2 H, OH), 3.68 (dd, 1 H,  $J_{5,6a}=5.3$ ,  $J_{6a,6b}=11.5$  Hz, H-6a), 3.80 (dd, 1 H,  $J_{5,6b}=3.2$ ,  $J_{6a,6b}=11.5$  Hz, H-6b), 4.02 (m, 1 H, H-5), 4.10 (m, 2 H, H-3 i H-4), 4.58 i 4.71 (2×d, 2 H,  $J_{\text{gem}}=11.7$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.62 (d, 1 H,  $J_{1,2}=3.8$  Hz, H-2), 5.93 (d, 1 H,  $J_{1,2}=3.7$  Hz, H-1), 7.29–7.45 (m, 5 H, Ph).

<sup>13</sup>C NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>): 26.10 i 26.60 (2×CMe<sub>2</sub>), 64.20 (C-6), 69.04 (C-5), 72.07 (PhCH<sub>2</sub>), 79.81 i 81.80 (C-3 i C-4), 82.02 (C-2), 105.02 (C-1), 127.75, 127.80, 128.59, 128.46, 137.17 (Ph).

#### 4.3. 1,2-O-izopropiliden-5-C-fenil-β-L-ido- (16) i α-D-gluko-pentofuranoza (17)

(A) Rastvoru jedinjenja **11** (0.50 g, 1.92 mmol) u anh. EtOAc (50 mL) doda se H<sub>5</sub>IO<sub>6</sub> (0.394 g, 1.73 mmol) uz intenzivno mešanje na sobnoj temperaturi. Posle 3.5 h reakciona smesa se filtruje i upari, a dobijeni ostatak suši u vakuumu (10 mm Hg) u toku 1 h. Sirovi proizvod **14** se rastvori u anh. THF (10 mL) i rezultujući rastvor se dodaje u toku 2 minuta i uz intenzivno mešanje u atmosferi N<sub>2</sub> u prethodno ohladjeni (0°C) 0.87 M rastvor PhMgBr u THF (11 mL, 9.59 mmol). Posle 4 h hladjenje se ukloni i reakcija nastavi na sobnoj temperaturi u toku 20 h. Reakcioni rastvor se izlije u hladni zasićeni NH<sub>4</sub>Cl (150 mL), ekstrahuje prvo sa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5×30 mL), zatim sa EtOAc (1×30 mL). Organske faze se spoje, suše i upare, a ostatak se dva puta prečisti fleš hromatografijom (2:1→4:1 Et<sub>2</sub>O/PE) pri čemu su dobijeni čisti proizvodi **17** (0.260 g, 51%) i **16** (0.150 g, 29%).



(B) Rastvoru čistog jedinjenja **11** (6.00 g, 23.05 mmol) u anh. EtOAc (600 mL) doda se uz intenzivno mešanje na sobnoj temperaturi  $\text{H}_5\text{IO}_6$  (4.730 g, 20.75 mmol). Posle 4.5 h reakciona smesa se filtruje i upari, a dobijeno sirovo jedinjenje **14** se rastvori uz intenzivno mešanje u anh. toluenu (300 mL) i potom hladi na  $0^\circ\text{C}$  u atmosferi  $\text{N}_2$ . Reakcionom rastvoru se doda prethodno pripremljeni 2.7 M rastvor  $\text{PhMgBr}$  u THF (60 mL, 162 mmol). Posle 5 h reakcioni rastvor se izlije u hladnu 5%  $\text{HCl}$  (300 mL), ekstrahuje sa EtOAc ( $2 \times 100$  mL), neutrališe sa 1%  $\text{NaOH}$  (200 mL), spojene organske faze se isperu sa 10%  $\text{NaCl}$  (200 mL), suše i upare. Ostatak se prečisti fleš hromatografijom (2:1  $\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$ ) pri čemu se sa kolone prvo eluira nečisto **17** a potom i nečisto **16**. Nečiste frakcije su ponovo prečišćene fleš hromatografijom (3:2 Tol:EtOAc), pri čemu su dobijeni čisti **16** (2.374 g, 39%) i **17** (2.021 g, 33%).

(C) Rastvoru jedinjenja **11** (3.00 g, 11.53 mmol) u anh. EtOAc (300 mL) koji je intenzivno mešan na sobnoj temperaturi dodata je  $\text{H}_5\text{IO}_6$  (2.364 g, 10.37 mmol). Posle 4.5 h reakciona smesa se filtruje i upari, a ostatak se suši u vakuumu u toku 1 h. Sirovi aldehid **14** se rastvori u anhidrovanom THF (25 mL), a zatim se tokom 2 sata dodaje uz intenzivno mešanje u prethodno ohladjeni ( $0^\circ\text{C}$ ) 1.62 M rastvor  $\text{PhMgBr}$  u THF (25 mL, 40.36 mmol) i  $\text{LiCl}$  (0.855g, 20.18 mmol) u atmosferi  $\text{N}_2$ . Posle 4 h hladjenje se ukloni i reakcija nastavi na sobnoj temperaturi u toku 20 h. Reakciona smesa se izlije u hladni zasićeni  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (150 mL), ekstrahuje se prvo sa  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $5 \times 30$  mL), zatim sa EtOAc ( $1 \times 30$  mL). Spojene organske faze se suše i upare, a ostatak se prečisti fleš hromatografijom (2:1  $\rightarrow$  4:1  $\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$ ) pri čemu se dobijaju čisti proizvodi **16** (1.01 g, 33%) i **17** (1.01 g, 33%).

(D) Rastvoru jedinjenja **11** (0.50 g, 1.92 mmol) u anh. EtOAc (50 mL) koji se intenzivno meša na sobnoj temperaturi, doda se  $\text{H}_5\text{IO}_6$  (0.394 g, 1.73 mmol). Posle 4 h reakciona smesa se filtruje i upari, a dobijeno sirovo jedinjenje **14** (0.430 g) rastvori u anh. toluenu (6 mL) i uz intenzivno mešanje polako doda u ohladjeni ( $0^\circ\text{C}$ ) 1 M rastvor  $\text{PhMgBr}$  u THF (12 mL, 12.00 mmol). Posle 5 h reakciona smesa se izlije u hladnu ( $5^\circ\text{C}$ ) 2 M  $\text{AcOH}$  (50 mL) i ekstrahuje sa  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 40$  mL). Vodena faza se razblaži sa  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) i ponovo ekstrahuje sa EtOAc (50 mL). Spojene organske faze se isperu sa 10%  $\text{NaHCO}_3$  (60 mL) i upare, a ostatak se prečisti fleš hromatografijom ( $\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$  2:1  $\rightarrow$  4:1). Sa kolone je prvo eluiran čist glavni proizvod **17** (0.232 g, 45%) u vidu bezbojnog ulja koje nakon sušenja spontano prelazi u belu čvrstu masu. Naknadnim eluiranjem kolone izolovan je i minorni **16** (0.151 g, 30%) u vidu bele čvrste mase.

(E) Suspenziji L-vinske kiseline (0.199 g, 1.32 mmol) u anh. THF (3 mL) doda se uz mešanje na sobnoj temperaturi  $\text{NaBH}_4$  (0.05 g, 1.32 mmol) u četiri jednake porcije. Po prestanku intenzivnog izdvajanja vodonika, reakciona smesa se zagreva na temperaturi ključanja u toku 2 h. Reakcioni

rastvor se potom ohladi na  $-7^{\circ}\text{C}$  i uz intenzivno mešanje doda mu se rastvor ketona **20** (0.07 g, 0.26 mmol) u anh. THF (2 mL) u dve porcije. Posle 0.5 h temperatura reakcionog rastvora se povisi na  $0^{\circ}\text{C}$  i mešanje se nastavi u toku još 1 h, pa se ledeno kupatilo ukloni i mešanje se na sobnoj temperaturi nastavi u toku 20 h. Reakciona smesa se upari sa silikagelom i prečisti fleš hromatografijom (7:3 Et<sub>2</sub>O/PE) pri čemu je prvo eluiran čist stereoizomer **17** (0.055 g, 78%) a zatim i sporedni proizvod **16** (0.005 g, 7%).

(F) Rastvoru jedinjenja **19** (0.130 g, 0.36 mmol) u MeOH (3.30 mL) i H<sub>2</sub>O (0.025 mL) koji se meša na sobnoj temperaturi, dodat je 10% Pd/C (0.052 g, 40%). Rezultujuća suspenzija je hidrogenovana tokom 23 h, katalizator je odvojen filtriranjem preko celita, organski rastvor je uparen, a ostatak je prečišćen fleš hromatografijom (1:1 PE/Et<sub>2</sub>O). Sa kolone je prvo eluirano polazno **19** (0.01 g, 11%), a zatim i glavni proizvod **17** (0.081 g, 83%) u vidu bele kristalne mase. Rekristalizacijom **17** iz Me<sub>2</sub>CO/PE dobijaju se bezbojne iglice, *tt* 106–107 $^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}=-28.6$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>), lit.<sup>34</sup> *tt* 104–106 $^{\circ}\text{C}$  (EtOH), lit.<sup>70</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}=-26$  (*c* 0.8, CHCl<sub>3</sub>);  $R_{\text{f}}=0.32$  (1:1 toluen/EtOAc).

IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  3407 (OH), 1496 (Ph).

<sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR spektroskopski podaci jedinjenja **17** su prikazani u tabelama 3.1.1. i 3.1.2. (Str. 30).

Rastvoru jedinjenja **18** (0.155 g, 0.43 mmol) u MeOH (3.90 mL) i H<sub>2</sub>O (0.030 mL) koje se meša na sobnoj temperaturi, dodat je 10% Pd/C (0.0628 g, 40%). Rezultujuća suspenzija je hidrogenovana tokom 18 h pa se katalizator odvoji cedjenjem preko celita, organski rastvor se upari, a dobijeni ostatak prečisti fleš hromatografijom (3:2 Et<sub>2</sub>O/PE). Sa kolone je prvo eluirano polazno **18** (0.023 g, 20%), a zatim i glavni proizvod **16** (0.090 g, 78%) koji je dobijen u vidu bele kristalne mase. Rekristalizacijom **16** iz Me<sub>2</sub>CO/PE dobijaju se kratke bele iglice, *tt* 168–169 $^{\circ}\text{C}$  ili 166–168 $^{\circ}\text{C}$  (EtOH),  $[\alpha]_{\text{D}}=+14.9$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>), lit.<sup>34</sup> *tt* 162–165 $^{\circ}\text{C}$  (EtOH), lit.<sup>70</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}=+25$  (*c* 1.1, CHCl<sub>3</sub>);  $R_{\text{f}}=0.25$  (1:1 toluen/EtOAc).

IR (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  3343 (OH), 1496 (Ph).

<sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR spektroskopski podaci jedinjenja **16** su prikazani u tabelama 3.1.1. i 3.1.2. (Str. 30).

#### 4.4. 1,2-*O*-izopropiliden-5-*C*-fenil- $\alpha$ -*D*-ksilo-pentofurano-5-uloza (**20**)

(A) Rastvoru jedinjenja **16** (0.080 g, 0.30 mmol) u smesi 10:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O (5 mL) koja se meša na sobnoj temperaturi, doda se DDQ (0.136 g, 0.60 mmol) i mešanje se nastavi u toku 3 dana. Reakciona smesa se izlije u 1% NaHCO<sub>3</sub> (100 mL), ekstrahuje prvo sa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 $\times$ 20 mL), zatim sa EtOAc (1 $\times$ 20 mL). Spojene organske faze se suše i upare, a ostatak se prečisti fleš hromatografijom

(2:1 Et<sub>2</sub>O/PE→Et<sub>2</sub>O). Sa kolone je prvo eluiran glavni proizvod **20** (0.063 g, 79%), a naknadnim eluiranjem i neizreagovalo polazno jedinjenje **16** (0.014 g, 18%).

(B) Rastvoru PCC (0.149 g, 0.69 mmol) u anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 mL) koji se intenzivno meša na sobnoj temperaturi, doda se rastvor jedinjenja **16** (0.105 g, 0.39 mmol) u suvom CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 mL). Posle 3 h reakciona smesa se upari sa silikagelom i prečisti fleš hromatografijom (1:3→3:1 EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Sa kolone je prvo eluiran glavni proizvod **20** (0.070 g, 67%), koji kristališe iz hloroforma, tt 97°C, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>=-61.8 (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>), lit.<sup>71</sup> 95–97°C (diizopropiletar), lit.<sup>71</sup> [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>=-70 (c 1.7, CHCl<sub>3</sub>); R<sub>f</sub>=0.27 (2:3 Et<sub>2</sub>O/toluen), a zatim i neizreagovano polazno jedinjenje **16** (0.005 g, 5%).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3445 (OH), 1695 (C=O).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.35 i 1.57 (2×s, svaki po 3 H, Me<sub>2</sub>C), 3.23 (br. s, 1 H, OH), 4.60 (d, 1 H, J<sub>1,2</sub>=3.6 Hz, H-2), 4.63 (d, 1 H, J<sub>3,4</sub>=2.6 Hz, H-3), 5.40 (d, 1 H, J<sub>3,4</sub>=2.6 Hz, H-4), 7.50–8.11 (m, 5H, Ph).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 26.1 i 26.9 (2×Me<sub>2</sub>C), 76.5 (C-3), 82.1 (C-2), 84.4 (C-4), 105.2 (C-1), 112.1 (CMe<sub>2</sub>), 128.7, 129.0, 134.1, 135.2 (Ph), 196.4 (C=O).

HRMS: Izračunato za C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>O<sub>5</sub>: 263.0925. Nadjeno: 263.0923 (M<sup>+</sup>-H).

#### 4.5. 3-O-Benzil-1,2-O-izopropiliden-α-D-ksilo-pentodialdo-1,4-furanoza (15)

Rastvoru jedinjenja **12** (0.351 g, 1 mmol) u anh. EtOAc (37.5 mL) koje se intenzivno meša na sobnoj temperaturi, doda se H<sub>5</sub>IO<sub>6</sub> (0.285 g, 1.25 mmol). Posle 1.5 h reakcioni rastvor se filtruje i upari, a dobijeni ostatak prečisti fleš hromatografijom (1:1 Et<sub>2</sub>O/PE). Dobija se čist aldehid **15** (0.245 g, 88%) kao jedini proizvod u vidu bezbojnog sirupa, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>=-67 (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>), lit.<sup>72</sup> [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>=-52.5 (c 1.6, CHCl<sub>3</sub> ili CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); R<sub>f</sub>=0.35 (3:2 Et<sub>2</sub>O/PE).

IR (film): 1738 (C=O), 1497 (Ph).

<sup>1</sup>H NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.34 i 1.48 (2×s, svaki po 3 H, CMe<sub>2</sub>), 4.35 (d, 1 H, J<sub>3,4</sub>=3.8 Hz, H-3), 4.49 i 4.62 (2×d, 2 H, J<sub>gem</sub>=11.8 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.58 (dd, 1 H, J<sub>4,5</sub>=3.8, J<sub>4,5</sub>=1.6 Hz, H-4), 4.66 (d, 1 H, J<sub>1,2</sub>=3.5 Hz, H-2), 6.13 (d, 1 H, J<sub>1,2</sub>=3.5 Hz, H-1), 7.22–7.40 (m, 5 H, Ph) i 9.7 (d, 1 H, H-5).

<sup>13</sup>C NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>): δ 26.32 i 26.95 (CMe<sub>2</sub>), 67.32 (C-6), 72.34 (PhCH<sub>2</sub>), 82.14 (C-2), 83.66 (C-4), 84.57 (C-3), 106.16 (C-1), 112.54 (CMe<sub>2</sub>), 127.70, 128.15, 128.52, 136.59 (Ph), 199.88 (C=O).

#### 4.6. 3-O-Benzil-1,2-O-izopropiliden-5-C-fenil- $\beta$ -L-ido- (18) i $\alpha$ -D-glukopentofuranoza (19)

(A) Suspenziji L-vinske kiseline (0.398 g, 2.65 mmol) u anh. THF (6 mL) doda se NaBH<sub>4</sub> (0.10 g, 2.64 mmol) u četiri jednake porcije na sobnoj temperaturi. Rastvor se zagreva na temperaturi ključanja u toku 2.5 h, a zatim se ohladi na -7°C. U ovaj rastvor se uz intenzivno mešanje doda u tri jednake porcije rastvor ketona **21** (0.187 g, 0.53 mmol) u anh. THF (5 mL), rezultujuća smesa se meša u toku 3 h na -7°C a zatim na 0°C u toku dodatnih 3 h. Nakon toga, reakcioni rastvor se ostavi preko noći na 4°C i na kraju meša još 2 h na sobnoj temperaturi. Reakciona smesa se upari do suva uz dodatak silikagela i prečisti fleš hromatografijom (3:7→1:1 Et<sub>2</sub>O/PE). Sa kolone je prvo eluiran glavni proizvod **19** (0.176 g, 94%) u vidu bezbojnog ulja, a zatim i minorni proizvod **18** (0.002 g, 1%) kao bezbojno ulje.

(B) Rastvoru jedinjenja **13** (0.398 g, 1.28 mmol) u smesi 2:1 MeOH/H<sub>2</sub>O (7 mL) se uz intenzivno mešanje na 0°C doda NaIO<sub>4</sub> (0.549 g, 2.57 mmol). Posle 5 minuta kupatilo za hladjenje se ukloni i mešanje se na sobnoj temperaturi nastavi u toku dodatna 2 h. Reakciona smesa se potom razblaži sa 2:1 MeOH/H<sub>2</sub>O (3 mL), u suspenziju se doda nova porcija NaIO<sub>4</sub> (0.111 g, 0.52 mmol) i mešanje se nastavi u toku dodatni 1 h. Suspenzija se filtruje i upari do suva i ostatak se suši u vakumu 1 h. Zaostali sirovi **15** (0.336 g) se rastvori u anh. THF (4 mL) i doda u prethodno pripremljenu suspenziju PhCeCl<sub>2</sub>\* koja se intenzivno meša i hladi na 0°C. Posle 4 h reakciona smesa se izlije u hladnu (5°C) 2 M AcOH (50 mL) i ekstrahuje sa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×30 mL). Spojene organske faze se isperu sa 10% NaHCO<sub>3</sub> (2×50 mL), suše i upare, a ostatak se prečisti fleš hromatografijom (1:2→1:1 Et<sub>2</sub>O/PE). Sa kolone je prvo eluiran minorni proizvod **19** (0.056 g, 12%) a zatim i glavni proizvod **18** (0.274 g, 60%).

(C) Rastvoru jedinjenja **12** (1.000 g, 2.85 mmol) u anh. EtOAc (100 mL) koje se intenzivno meša na sobnoj temperaturi, dodaju se sukcesivno NaIO<sub>4</sub> (0.601 g; 2.81 mmol) i H<sub>5</sub>IO<sub>6</sub> (0.576 g, 2.53 mmol). Posle 4 h reakciona smesa se filtruje i upari. Ostatak se rastvori u anh. toluenu (15 mL) i doda se uz intenzivno mešanje u prethodno pripremljeni ohladjeni (-7°C) rastvor PhMgBr\*\* u atmosferi N<sub>2</sub>. Nakon 0.5 h temperatura se povisi na 0°C i mešnje se nastavi u toku dodatnih 3.5 h. Reakciona smesa se izlije u ohladjenu (5°C) 1 M HCl (200 mL) i ekstrahuje se sukcesivno sa

---

\* Pripremanje PhCeCl<sub>2</sub>: U anh. THF (3 mL) se doda anh. CeCl<sub>3</sub> (0.316 g, 1.28 mmol) uz intenzivno mešanje na 40°C u tokh 2 h. Rastvor se zatim ohladi na -7°C u atmosferi N<sub>2</sub> pa se polako doda u 1 M rastvor PhMgBr u THF (6.4 mL, 6.4 mmol). Posle 10 min. reakciona temperatura se povisi na 0°C i mešanje se nastavi u toku dodatnih 1 h.

\*\* Grignard-ov reagens (PhMgBr) je pripremljen *in situ*, dokapavanjem PhBr (0.79 mL, 7.50 mmol) u suspenziju anh. THF (15 mL) i elementarnog Mg (0.175 g, 7.20 mmol). Suspenzija je mešana na sobnoj temperaturi u atmosferi azota do potpunog rastvaranja Mg.

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×50 mL) i sa EtOAc (1×70 mL). Organske faze se spoje, neutrališu sa 2% NaOH (150 mL), isperu se sa 10% NaCl (100 mL), suše i upare. Ostatak se prečisti fleš hromatografijom (7:3 PE/Et<sub>2</sub>O) pri čemu je prvo eluiran sporedni proizvod **19** (0.122 g, 12%) a zatim i glavni proizvod **18** (0.661 g, 65%) u obliku bezbojnih ulja.

(D) Rastvoru jedinjenja **12** (1.910 g, 5.45 mmol) u anh. EtOAc (190 mL), doda se H<sub>5</sub>IO<sub>6</sub> (1.560 g, 6.84 mmol) i rezultujuća smesa intenzivno meša na sobnoj temperaturi u toku 2.5 h. Nakon filtriranja, rastvor se upari, ostatak se tretira anh. EtOAc (50 mL), ponovo filtruje i upari. Zaostalo sirovo jedinjenje **15** se rastvori u anh. toluenu (60 mL) i rastvor se ohladi na ledenom kupatilu do 0°C. U smesu se doda 1 M rastvor PhMgBr u THF-u (19 mL, 19 mmol), u atmosferi azota. Reakciona smesa se meša 4 h pa se izlije u ohladjeni rastvor (5°C) 10% AcOH (150 mL), ekstrahuje sa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×70 mL) i EtOAc (1×70 mL). Nakon neutralizacije sa 10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (80 mL), reakciona smesa se suši i upari. Ostatak se prečisti fleš hromatografijom (7:3 PE/Et<sub>2</sub>O) pri čemu je prvo eluiran sporedni proizvod **19** (0.201 g, 10%) u obliku bezbojnog ulja, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -83.1 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>), lit.<sup>70</sup> [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -76.0 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>); R<sub>f</sub> = 0.5 (3:2 PE/Et<sub>2</sub>O), a zatim i glavni proizvod **18** (1.227 g, 63%) u obliku bezbojnog ulja, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -40.7 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>), lit.<sup>70</sup> [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -33.5 (c 2.0, CHCl<sub>3</sub>); R<sub>f</sub> = 0.24 (3:2 PE/Et<sub>2</sub>O).

Spektroskopski podaci za sporedni proizvod **19**.

IR (CHCl<sub>3</sub>): ν<sub>max</sub> 3481 (OH), 1496 (Ph).

<sup>1</sup>H NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.32 i 1.48 (2×s, 3 H svaki, CMe<sub>2</sub>), 3.14 (br. s, 1 H, OH), 4.04 (d, 1 H, J<sub>3,4</sub> = 3.2 Hz, H-3), 4.35 (dd, 1 H, J<sub>3,4</sub> = 3.2, J<sub>4,5</sub> = 6.5 Hz, H-4), 4.49 i 4.69 (2×d, 1 H svaki, J<sub>gem</sub> = 11.5 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.63 (d, 1 H, J<sub>1,2</sub> = 3.9 Hz, H-2), 5.10 (d, 1 H, J<sub>4,5</sub> = 6.5 Hz, H-5), 6.03 (d, 1 H, J<sub>1,2</sub> = 3.9 Hz, H-1), 7.25–7.43 (m, 10 H, 2×Ph).

<sup>13</sup>C NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>): δ 26.05 i 26.57 (2×CMe<sub>2</sub>), 71.69 (C-5), 72.07 (PhCH<sub>2</sub>), 81.60 (C-2), 82.43 (C-4), 82.53 (C-3), 105.00 (C-1), 111.47 (CMe<sub>2</sub>), 126.03, 127.47, 127.84, 128.17, 128.23, 128.57, 136.66, 141.26 (2×Ph).

Spektroskopski podaci za glavni proizvod **18**.

IR (CHCl<sub>3</sub>): ν<sub>max</sub> 3497 (OH), 1497 (Ph).

<sup>1</sup>H NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.33 i 1.52 (2×s, 3 H svaki, CMe<sub>2</sub>), 3.36 (br. s, 1 H, OH), 3.62 (d, 1 H, J<sub>3,4</sub> = 3.1 Hz, H-3), 4.26 i 4.52 (2×d, 1 H svaki, J<sub>gem</sub> = 11.5 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.39 (dd, 1 H, J<sub>3,4</sub> = 3.1, J<sub>4,5</sub> = 7.8 Hz, H-4), 4.61 (d, 1 H, J<sub>1,2</sub> = 3.8 Hz, H-2), 5.09 (d, 1 H, J<sub>4,5</sub> = 7.8 Hz, H-5), 6.04 (d, 1 H, J<sub>1,2</sub> = 3.8 Hz, H-1), 7.28–7.48 (m, 10 H, 2×Ph).

$^{13}\text{C}$  NMR Spektar ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  25.88 i 26.39 ( $2\times\text{CMe}_2$ ), 71.26 ( $\text{PhCH}_2$ ), 71.89 (C-5), 81.60 (C-2), 81.70 (C-3), 84.29 (C-4), 104.76 (C-1), 111.37 ( $\text{CMe}_2$ ), 126.78, 127.26, 127.56, 127.72, 127.89, 128.10, 136.75, 139.62 ( $2\times\text{Ph}$ ).

#### 4.7. 3-O-Benzil-1,2-O-izopropiliden-5-C-fenil- $\alpha$ -D-ksilopentofurano-5-uloza (21)

Rastvoru jedinjenja **18** (0.216 g, 0.61 mmol) u anh.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) doda se uz mešanje PCC (0.327 g, 1.52 mmol). Reakciona smesa se zagreva na temperaturi ključanja u toku 2 h pa se nakon hladjenja na sobnu temperaturu adsorbuje na silikagelu uz uparavanje. Nakon prečišćavanja fleš hromatografijom (1:2  $\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$ ) dobija se čisto **21** (0.190 g, 88%) u vidu bezbojnog ulja,  $[\alpha]_{\text{D}}=-95.8$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ), lit.<sup>71</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}=-79$  ( $c$  0.9,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f=0.25$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu_{\text{max}}$  1704 (C=O), 1598 i 1497 (Ph).

$^1\text{H}$  NMR Spektar ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.36 i 1.54 ( $2\times\text{s}$ , 3 H svaki,  $\text{CMe}_2$ ), 4.24 i 4.47 ( $2\times\text{d}$ , 1 H svaki,  $J_{\text{gem}}=12.1$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.39 (d, 1 H,  $J_{3,4}=3.7$  Hz, H-3), 4.68 (d, 1 H,  $J_{1,2}=3.6$  Hz, H-2), 5.56 (d, 1 H,  $J_{3,4}=3.7$  Hz, H-4), 6.18 (d, 1 H,  $J_{1,2}=3.6$  Hz, H-1), 6.83–7.93 (m, 10 H,  $2\times\text{Ph}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR Spektar ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  26.18, 26.88 ( $2\times\text{CMe}_2$ ), 71.68 ( $\text{PhCH}_2$ ), 81.86 (C-2), 83.02 (C-3), 83.32 (C-4), 105.28 (C-1), 112.07 ( $\text{CMe}_2$ ), 127.55, 127.65, 127.99, 128.08, 128.44, 133.14, 135.65, 136.13 ( $2\times\text{Ph}$ ), 193.56 (C=O).

HRMS: Izračunato za  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_5$ : 355.1540. Nadjeno: 355.1538 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).

#### 4.8. 3-O-Benzil-D-glukopiranoza (22)

Rastvor jedinjenja **12** (0.826 g, 2.36 mmol) u smesi 1:1 TFA/ $\text{H}_2\text{O}$  (2 mL) meša se na sobnoj temperaturi u toku 18 h. Smesa se azeotropno uparava sa toluenom do potpunog uklanjanja kiseline i vode pri čemu se dobija čvrsta bela masa sirovog **22**. Nakon prečišćavanja fleš hromatografijom (3:97  $^i\text{PrOH}/\text{EtOAc}$ ) dobija se čist proizvod **22** (0.584 g, 92%) u vidu belog praha,  $t_{\text{t}}$  124–125°C ( $\text{Me}_2\text{CO}/\text{PE}$ ), lit.<sup>73</sup>  $t_{\text{t}}$  123–125°C ( $\text{EtOAc}$ ), inicijalna vrednost  $[\alpha]_{\text{D}}=+25.8$  ( $c$  1.0,  $\text{H}_2\text{O}$ ), lit.<sup>73</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}=+16.2\rightarrow+44.1$  ( $c$  0.5,  $\text{H}_2\text{O}$ );  $R_f=0.26$  (97:3  $\text{EtOAc}/^i\text{PrOH}$ ).

IR (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  3500 (OH), 1498 (Ph).

$^1\text{H}$  NMR Spektar (metanol- $d_4$ ):  $\delta$  3.31–4.04 (m, 1 H,  $J_{2a,2b}=18.5$  Hz, H-2, H-3, H-4, H-5,  $2\times\text{H-6}$ ,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.61 (d, 1 H,  $J_{1,2}=7.3$  Hz, H-1,  $\beta$  anomer), 5.21 (d, 1 H,  $J_{1,2}=3.7$  Hz, H-1,  $\alpha$  anomer), 7.26–7.63 (m, Ph).

$^{13}\text{C}$  NMR Spektar (metanol- $d_4$ ): Za  $\beta$  anomer:  $\delta$  62.69 (C-6), 71.41, 75.93 (PhCH<sub>2</sub>), 76.16, 86.21, 98.14 (C-1), 128.44, 129.03, 129.12, 140.26, 140.40 (Ph). Za  $\alpha$  anomer:  $\delta$  62.58 (C-6), 71.51, 73.00, 73.83, 76.16 (PhCH<sub>2</sub>), 83.48, 94.03 (C-1), 128.44, 129.03, 129.12, 140.26, 140.40 (Ph).

ESI LRMS:  $m/e$  293 ( $\text{M}^+\text{Na}$ ).

#### 4.9. 3,6-Anhidro-5-*O*-benzil-2-deoksi-D-glicero-D-ido-oktono-1,4-lakton (23)

U rastvor jedinjenja **22** (0.563 g, 2.08 mmol) u anh. DMF (9 mL), dodaju se anh. Et<sub>3</sub>N (0.87 mL, 6.25 mmol) i Meldrum-ova kiselina (0.900 g, 6.24 mmol). Nakon mešanja na 44–46°C u toku 96 h, reakcioni rastvor se upari, a ostatak se dva puta prečisti fleš hromatografijom (prvo sa sistemom 4:1 EtOAc/PE, a potom sa čistim Et<sub>2</sub>O), pri čemu se dobija čist lakton **23** (0.240 g, 39%) koji kristališe iz smese CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heksan u vidu belog praha,  $t_f$  104–105°C,  $[\alpha]_D^{25} = +32.2$  ( $c$  0.5, EtOH);  $R_f = 0.2$  (Et<sub>2</sub>O).

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  3444 (OH), 1784 (C=O).

$^1\text{H}$  NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.64 (d, 1 H,  $J_{2a,2b} = 18.5$  Hz, H-2a), 2.74 (dd, 1 H,  $J_{2a,2b} = 18.5$ ,  $J_{3,2b} = 4.5$  Hz, H-2b), 3.66 (dd, 1 H,  $J_{7,8a} = 4.7$ ,  $J_{8a,8b} = 12.7$  Hz, H-8a), 3.79 (dd, 1 H,  $J_{8a,8b} = 12.7$ ,  $J_{7,8b} = 2.7$  Hz, H-8b), 3.94–4.04 (m, 2 H, H-5 i H-7), 4.35 (d, 1 H,  $J = 2.5$  Hz, H-6), 4.65 i 4.75 (2 $\times$ d, 2 H,  $J_{\text{gem}} = 11.7$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.91–4.98 (m, 2 H, H-3 i H-4), 7.31–7.43 (m, 5 H, Ph).

$^{13}\text{C}$  NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  35.98 (C-2), 64.15 (C-8), 69.22 (C-7), 72.93 (PhCH<sub>2</sub>), 77.12 (C-3), 80.24 (C-5), 81.38 (C-6), 85.03 (C-4), 127.98, 128.47, 128.81, 136.78 (Ph), 175.35 (C-1).

ESI LRMS:  $m/e$  317 ( $\text{M}^+\text{Na}$ ).

HRMS: Izračunato za C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>NaO<sub>6</sub>: 317.0996. Nadjeno: 317.0999 ( $\text{M}^+\text{Na}$ ).

#### 4.10. 2,5-Anhidro-5-*O*-benzil-6-deoksi-D-ido-heptourono-1,4-lakton (32)

Rastvoru jedinjenja **23** (0.10 g, 0.34 mmol) u smesi 2:1 MeOH/H<sub>2</sub>O (1.5 mL) koji se intenzivno meša na 0°C, doda se NaIO<sub>4</sub> (0.146 g, 0.68 mmol). Posle 5 min. kupatilo za hladjenje se ukloni i mešanje nastavi na sobnoj temperaturi narednih 2 h. Reakciona smesa se procedi uz ispiranje sa MeOH i upari, a dobijeni ostatak rastvori u smesi H<sub>2</sub>O (10 mL) i EtOAc (3 $\times$ 15 mL). Organske faze se odvoje i spoje, suše i upare, a ostatak se prečisti fleš hromatografijom (1:1 PE/EtOAc) pri čemu se dobija čisto **32** (0.081 g, 91%) kao bezbojno ulje koje kristališe iz sistema Et<sub>2</sub>O/heksan u vidu belih kristala,  $t_f$  75–78°C;  $[\alpha]_D^{25} = +13.9$  ( $c$  1.0, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.4$  (2:3 PE/EtOAc).

IR (film):  $\nu_{\max}$  3454 (OH), 1790 (C=O, lakton), 1738 (CHO), 1498 (Ph).

$^1\text{H}$  NMR Spektar ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.75 (d, 2 H,  $J_{5,6}=3.2$  Hz, H-6), 4.52–4.72 (m, 4 H,  $J_{1,2}\approx 1.0$  Hz, H-2, H-3 i  $\text{PhCH}_2$ ), 4.91 (d, 1 H,  $J_{4,5}=4.0$  Hz, H-4), 5.15 (m, 1 H, H-5), 7.23–7.42 (m, 5 H, Ph) i 9.62 (d, 1 H, CHO).

$^{13}\text{C}$  NMR Spektar ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  35.94 (C-6), 73.12 ( $\text{PhCH}_2$ ), 78.80 (C-5), 82.96 (C-3), 84.77 (C-4), 85.00 (C-2), 127.87, 128.69, 128.66, 136.08 (Ph), 174.37 (C=O, lakton), 198.71 (CHO).

CI LRMS:  $m/e$  263  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 4.11. 3,5-di-*O*-Benzil-1,2-*O*-izopropiliden-5-*C*-fenil- $\beta$ -*L*-ido-pentofuranoza (**24**)

Rastvoru jedinjenja **16** (0.260 g, 0.98 mmol) u anh. DMF (10 mL) koji se meša na  $0^\circ\text{C}$ , prvo se doda 80% NaH (0.140 g, 5.83 mmol) i nakon prestanka intenzivnog izdvajanja vodonika, BnBr (0.30 mL, 2.54 mmol). Posle 0.5 h kupatilo za hladjenje se ukloni i mešanje se na sobnoj temperaturi nastavi još 1.5 h. U smesu se konačno doda aps. MeOH (2 mL) i mešanje se nastavi u toku dodatnih 20 min. Reakciona smesa se upari, ostatak se suspenduje u vodi (100 mL) i ekstrahuje sa  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3\times 30$  mL). Spojene organske faze se suše i upare, a ostatak se prečisti fleš hromatografijom (3:1 PE/Et<sub>2</sub>O) pri čemu se dobija čist proizvod **24** (0.40 g, 92%).

Rastvoru jedinjenja **18** (1.204 g, 3.38 mmol) u anh. DMF (25 mL) koji se intenzivno meša na  $0^\circ\text{C}$ , doda se 80% NaH (0.243 g, 10.13 mmol) i nakon prestanka izdvajanja vodonika doda se BnBr (0.52 mL, 4.38 mmol). Posle 0.5 h ledeno kupatilo se ukloni i mešanje se na sobnoj temperaturi nastavi još 1.5 h, nakon čega se doda apsolutni MeOH (8 mL), Rezultujući rastvor se meša u toku dodatnih 20 minuta, zatim se upari do suva, a ostatak se suspenduje u vodi (300 mL) i ekstrahuje prvo sa  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2\times 50$  mL) a zatim sa EtOAc (80 mL). Spojene organske faze se isperu sa 10% NaCl (200 mL), suše i upare, a ostatak se prečisti fleš hromatografijom (17:3 heksan/Et<sub>2</sub>O) pri čemu se dobija čist proizvod **24** (1.255 g, 83%),  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}=+5.85$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f=0.3$  (3:1 PE/Et<sub>2</sub>O).

IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  1604 i 1496 (Ph).

$^1\text{H}$  NMR Spektar ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.33 i 1.56 ( $2\times s$ , 3 H svaki,  $\text{CMe}_2$ ), 3.40 (d, 1 H,  $J_{3,4}=3.2$  Hz, H-3), 4.09 i 4.40 ( $2\times d$ , 1 H svaki,  $J_{\text{gem}}=11.4$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.48 (pd, 2 H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.53 (d, 1 H,  $J_{1,2}=4.0$  Hz, H-2), 4.57 (dd, 1 H,  $J_{3,4}=3.2$ ,  $J_{4,5}=8.5$  Hz, H-4), 4.78 (d, 1 H,  $J_{4,5}=8.5$  Hz, H-5), 6.08 (d, 1 H,  $J_{1,2}=3.8$  Hz, H-1), 7.22–7.46 (m, 15 H,  $3\times\text{Ph}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR Spektar ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  26.26 i 26.80 ( $2\times\text{CMe}_2$ ), 70.46 i 71.65 ( $2\times\text{PhCH}_2$ ), 80.04 (C-5), 81.48 (C-2), 82.48 (C-3), 83.95 (C-4), 105.54 (C-1), 111.64 ( $\text{CMe}_2$ ), 127.20, 127.47, 127.68, 127.74, 128.09, 128.15, 128.22, 128.29, 128.36, 138.40, 139.42 ( $3\times\text{Ph}$ )



HRMS: Izračunato za  $C_{28}H_{30}NaO_5$ : 469.1986. Nadjeno: 429.1986 ( $M^+ + Na$ ).

#### 4.12. 3,5-di-O-Benzil-5-C-fenil- $\beta$ -L-ido-pentofuranoza (25)

(A) Ohladjenom rastvoru (0°C) jedinjenja **18** (1.230 g, 3.45 mmol) u anh. DMF (25 mL) doda se uz intenzivno mešanje 80% NaH (0.25 g, 10.42 mmol) i nakon prestanka intenzivnog izdvajanja vodonika, BnBr (0.54 mL, 4.50 mmol). Posle 0.5 h ledeno kupatilo za hladjenje se ukloni i mešanje se na sobnoj temperaturi nastavi još 1.5 h. U rastvor se doda aps. MeOH (8 mL), mešanje se na sobnoj temperaturi nastavi u toku dodatnih 20 minuta, nakon čega se reakciona smesa upari, a ostatak se suspenduje u  $H_2O$  (300 mL) i ekstrahuje sa  $CH_2Cl_2$  (3×40 mL). Spojene organske faze se isperu sa 10% NaCl (2×200 mL), suše i upare. Ostatak se rastvori u 50% TFA (20 mL) i rastvor se intenzivno meša na sobnoj temperaturi u toku toku 18 h. Kiselina i voda se udalje ko-distilacijom sa toluenom, a ostatak se prečisti fleš hromatografijom (7:3  $Et_2O/PE$ ). Sa kolone je prvo eluirano nečisto polazno **24** (0.213 g) a potom i čist proizvod **25** (1.063 g, 76%). Nečist **24** je ponovo hidrolizovan po prethodno pomenutom postupku [aq. 50% TFA (3 mL)] pri čemu je dobijena dodatna količina čistog proizvoda **25**. Konačni prinos laktola **25** iznosio je 1.134 g (81%).

(B) Rastvor jedinjenja **24** (1.255 g, 2.81 mmol) u 50% TFA (13 mL) intenzivno se meša na sobnoj temperaturi u toku 17 h. Rastvor se azeotropno uparava sa toluenom do potpunog uklanjanja kiseline i vode, a ostatak se prečisti fleš hromatografijom (7:3  $Et_2O/PE$ ). Sa kolone je prvo eluirana smesa polaznog **24** i proizvoda **25** (0.157 g), a zatim i čist proizvod **25** (1.024 g, 90%). Uparena smesa nečistih frakcija **24** i **25** je ponovo tretirana po prethodno opisanoj proceduri [aq. 50% TFA (2 mL)], pri čemu je dobijena dodatna količina **25** (ukupni prinos: 1.088 g, 95%) u vidu bezbojnog sirupa,  $[\alpha]_D^{20} = +41.2$  (c 2.0,  $CHCl_3$ );  $R_f = 0.3$  (7:3  $Et_2O/PE$ ).

IR (film):  $\nu_{max}$  3410 (OH), 1604 i 1496 (Ph).

$^1H$  NMR Spektar ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  3.40 (br. d, 1 H,  $J_{3,4} = 3.6$  Hz, H-3 $\alpha$ ), 3.65 (dd, 0.3 H,  $J_{3,4} = 3.0$ ,  $J_{2,3} = 5.1$  Hz, H-3 $\beta$ ), 4.05 (dd, 1 H,  $J_{2,3} = 0.8$ ,  $J_{1,2} = 3.9$  Hz, H-2 $\alpha$ ), 4.10–4.52 (m, 2×Ph $CH_2$ , H-2 $\beta$  i H-4 $\beta$ ), 4.60 (dd, 1 H,  $J_{3,4} = 3.5$ ,  $J_{4,5} = 8.3$  Hz, H-4 $\alpha$ ), 4.74 (2×d, 1 H,  $J_{4,5} = 8.4$  Hz, H-5 $\alpha$ ), 5.24 (s, 0.3 H, H-1 $\beta$ ), 5.66 (d, 1 H,  $J_{1,2} = 4.0$  Hz, H-1 $\alpha$ ), 7.28–7.48 (m, 15H 3×Ph).

$^{13}C$  NMR Spektar ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  70.47 (Ph $CH_2$ - $\alpha$ ), 71.01 (Ph $CH_2$ - $\beta$ ), 71.63 (Ph $CH_2$ - $\alpha$ ), 72.62 (Ph $CH_2$ - $\beta$ ), 73.95 (C-2 $\alpha$ ), 79.35, 80.16 (C-5 $\beta$ ), 80.41 (C-5 $\alpha$ ), 82.02 (C-4), 83.45 (C-3 $\beta$ ), 83.84 (C-3 $\alpha$ ), 84.35, 96.83 (C-1 $\alpha$ ), 104.07 (C-1 $\beta$ ), 127.52–138.18 (3×Ph).

HRMS: Izračunato za  $C_{25}H_{26}NaO_5$ : 429.1673. Nadjeno: 429.1675 ( $M^+ + Na$ ).

#### 4.13. 3,6-Anhidro-5,7-di-*O*-benzil-2-deoksi-7-*C*-fenil-*L*-glicero-*D*-ido-heptono-1,4-lakton (26)

Rastvoru jedinjenja **25** (0.260 g, 0.64 mmol) u anh. DMF (5 mL), doda se anh. Et<sub>3</sub>N (0.18 mL, 1.28 mmol) i Meldrum-ova kiselina (0.184 g, 1.28 mmol). Reakciona smesa se meša na 46–48°C u toku 48 h, pa se razblaži sa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i upari. Ostatak se rastvori u minimalnoj količini CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i prečisti fleš hromatografijom (1:1 PE/Et<sub>2</sub>O) pri čemu se dobija čist lakton **26** (0.189 g, 69%) u vidu bezbojnog ulja,  $[\alpha]_D^{25} = +74.3$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>), lit.<sup>32</sup>  $[\alpha]_D^{25} = +69$  (*c* 0.4, CHCl<sub>3</sub>); *R<sub>f</sub>* = 0.25 (1:1 PE/Et<sub>2</sub>O).

IR (film):  $\nu_{\max}$  1789 (C=O), 1604 i 1496 (Ph).

<sup>1</sup>H NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.70 (dd, 1 H, *J*<sub>2a,2b</sub> = 19.0, *J*<sub>2a,3</sub> = 5.9 Hz, H-2a), 2.80 (dd, 1 H, *J*<sub>2a,2b</sub> = 19.0 Hz, *J*<sub>2b,3</sub> = 2.0 Hz H-2b), 3.78 (dd, 1 H, *J*<sub>4,5</sub> = 0.9 Hz, *J*<sub>5,6</sub> = 4.1 Hz, H-5), 4.31–4.49 (m, 5 H, 2 PhCH<sub>2</sub>, H-6), 4.75 (d, 1 H, *J*<sub>6,7</sub> = 6.7 Hz, H-7), 4.88 (dd, 1 H, *J*<sub>4,5</sub> = 1.1, *J*<sub>3,4</sub> = 4.9 Hz H-4), 5.14 (ddd, 1 H, *J*<sub>2b,3</sub> = 2.0, *J*<sub>2a,3</sub> = 5.7, *J*<sub>3,4</sub> = 5.1 Hz, H-3) i 7.30–7.51 (m, 15 H, 3×Ph).

<sup>13</sup>C NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  36.04 (C-2), 70.75 (PhCH<sub>2</sub>), 70.62 (PhCH<sub>2</sub>), 77.41 (C-3), 80.35 (C-7), 82.54 (C-5), 84.05 (C-6), 85.10 (C-4), 127.43, 127.66, 127.70, 127.82, 128.02, 128.21, 128.35, 128.43, 128.50, 137.04, 138.10 (3×Ph), 175.45 (C-1).

HRMS: Izračunato za C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>NaO<sub>5</sub>: 453.1672. Nadjeno: 453.1664 (M<sup>+</sup>+Na).

#### 4.14. 3,6-Anhidro-5-*O*-benzil-2-deoksi-7-*C*-fenil-*L*-glicero-*D*-ido- (30) i *D*-glicero-*D*-ido-heptono-1,4-lakton (33)

(A) Rastvor jedinjenja **26** (0.160 g, 0.37 mmol) i DDQ (0.422 g, 1.86 mmol) u smesi 10:1 CHCl<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O (11 mL), meša se na temperaturi ključanja u toku 12 h. Rastvor se upari, a ostatak se prečisti fleš hromatografijom (Et<sub>2</sub>O). Sa kolone je prvo eluirano nečisto polazno **26** a zatim i nečist glavni proizvod **30**. Frakcija sa nečistim **26** je ponovo prečišćena sa (19:1 toluen/EtOAc) dajući čisto polazno **26** (0.006 g, 5%). Nečista frakcija jedinjenja **30** se dva puta prečisti fleš hromatografijom, prvo sa Et<sub>2</sub>O a potom i sa (9:1→4:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc), pri čemu je dobijeno čisto **30** (0.056 g, 44%).

(B) Jedinjenje **23** (0.240 g, 0.82 mmol) se doda u suspenziju silikagela (1.80 g) u CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) i 0.65 M vodenog NaIO<sub>4</sub> (1.64 mL, 1.07 mmol). Rezultujuća suspenzija se energično meša na sobnoj temperaturi u toku 1.5 h, a zatim se filtruje, suši i upari. Dobijeni sirovi aldehid **32** (0.24 g) se koristi za dalji rad bez prečišćavanja. Rastvoru sirovog **32** u anh. THF (8 mL), koji se intenzivno meša i hladi na –7°C u atmosferi N<sub>2</sub>, doda se 3 M rastvor PhMgBr u Et<sub>2</sub>O (0.3 mL, 0.90 mmol). Posle 3 h u reakcionu smesu se doda 0.06% AcOH (1 mL) i 10% NaCl (90 mL). Rezultujuća

emulzija se ekstrahuje sa EtOAc (3×25 mL), organske faze se spoje, isperu sa 10% NaCl (75 mL), suše i upare. Ostatak se prečisti fleš hromatografijom (Et<sub>2</sub>O/PE 3:2→4:1) pri čemu je sa kolone prvo eluiran minorni izomer **33** (0.014 g, 5%) koji kristališe iz sistema Et<sub>2</sub>O/EtOAc/heksan u vidu bezbojnih kristala, *tt* 40–42°C,  $[\alpha]_D = -4.34$  (*c* 1.1, CHCl<sub>3</sub>); *R<sub>f</sub>*=0.30 (Et<sub>2</sub>O/PE 3:2). Naknadnim eluiranjem kolone dobijen je glavni proizvod **30** (0.155 g, 56%) koji kristališe iz smese CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heksan u vidu belih kristala, *tt* 146–147°C,  $[\alpha]_D = +39.96$  (*c* 0.7, CHCl<sub>3</sub>), lit.<sup>29</sup> *tt* 145–146°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/PE), lit.<sup>29</sup>  $[\alpha]_D = +51$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>); *R<sub>f</sub>*=0.26 (toluen/Et<sub>2</sub>O 1:1).

Spektroskopski podaci za **30**:

IR (film):  $\nu_{\max}$  3469 (OH), 1754 (C=O) i 1494 (Ph).

<sup>1</sup>H NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.75 (d, 3 H, *J*<sub>2,3</sub>=3.6 Hz, 2×H-2 i OH), 3.93 (d, 1 H, *J*<sub>5,6</sub>=3.9 Hz, H-5), 4.26 (dd, 1 H, *J*<sub>5,6</sub>=3.9, *J*<sub>6,7</sub>=6.6 Hz, H-6), 4.45 i 4.55 (2×d, 2 H, *J*<sub>gem</sub>=11.5 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.92 (d, 1 H, *J*<sub>3,4</sub>=4.7 Hz, H-4), 5.04 (d, 1 H, *J*<sub>6,7</sub>=6.6 Hz, H-7), 5.51 (m, 1 H, H-3), 7.28–7.45 (m, 10 H, 2×Ph).

<sup>13</sup>C NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  36.0 (C-2), 72.7 (C-7), 72.8 (PhCH<sub>2</sub>), 77.37 (C-3), 81.85 (C-5), 84.64 (C-6), 85.12 (C-4), 126.9, 127.8, 128.3, 128.4, 128.5, 128.7, 136.5, 139.5 (2×Ph), 175.19 (C-1).

CI LRMS: *m/e* 341 (M<sup>+</sup>+H), 324 (MH<sup>+</sup>–OH).

Elementarna mikroanaliza: Izračunato za C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>×1/4H<sub>2</sub>O: C, 69.65; H, 5.99. Nadjeno: C, 69.97; H, 5.92.

Spektroskopski podaci za **33**:

IR (film):  $\nu_{\max}$  3476 (OH), 1785 (C=O) i 1496 (Ph).

<sup>1</sup>H NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.61 (dd, 1 H, *J*<sub>2a,2b</sub>=18.8, *J*<sub>2a,3</sub>=1.5 Hz, H-2a), 2.71 (dd, 1 H, *J*<sub>2b,3</sub>=5.4, H-2b), 2.87 (d, 2 H, *J*<sub>7,OH</sub>=5.7 Hz, OH izmenjiv sa D<sub>2</sub>O), 4.21 (dd, 1 H, *J*<sub>5,6</sub>=3.6, *J*<sub>6,7</sub>=7.2 Hz, H-6), 4.30 (d, 1 H, *J*<sub>5,6</sub>=3.6 Hz, H-5), 4.61 i 4.71 (2×d, 2 H, *J*<sub>gem</sub>=11.6 Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 4.92 (dd, 1 H, *J*<sub>3,4</sub>=4.4 Hz, H-4), 5.01 (m, 2 H, H-7 i H-3), 7.30–7.47 (m, 10 H, 2×Ph).

<sup>13</sup>C NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  35.87 (C-2), 71.71 (C-7), 73.10 (CH<sub>2</sub>Ph), 77.16 (C-3), 81.73 (C-5), 83.19 (C-6), 84.71 (C-4), 126.19, 127.95, 128.09, 128.46, 128.57, 128.82, 136.37, 140.85 (Ph), 175.26 (C-1).

CI LRMS: *m/e* 341 (M<sup>+</sup>+H).

Elementarna mikroanaliza: Izračunato za C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>×1/4H<sub>2</sub>O: C, 69.65; H, 5.99. Nadjeno: C, 69.99; H, 6.38.

#### 4.15. 7-*epi*-(+)-goniofufuron (**2**)

(A) Rastvoru jedinjenja **16** (0.666 g, 2.50 mmol) i BnBr (0.72 mL, 6.00 mmol) u anh. DMF (25 mL) doda se uz intenzivno mešanje na 0°C 80% NaH (0.360 g, 15.00 mmol). Posle 0.5 h kupatilo za hladjenje se ukloni i mešanje se nastavi na sobnoj temperaturi još 1.5 h, pa se u rastvor doda apsolutni MeOH (8 mL) i mešanje se nastavi u toku dodatnih 20 min. Reakciona smesa se u upari, a ostatak suspenduje u H<sub>2</sub>O (250 ml) i ekstrahuje EtOAc (3×50 mL). Spojene organske faze se suše i upare. Zaostali sirovi intermedijer **24** se prelije smesom 40:5:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/TFA/H<sub>2</sub>O (46 mL) i meša na sobnoj temperaturi 20 h. Rezultujući rastvor se izlije u ohladjeni (10–12°C) 1% NaOH (270 mL), ekstrahuje prvo sa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL), a zatim sa EtOAc (2×50 mL). Spojene organske faze se suše i upare, a ostatak se rastvori u suvom DMF (24 mL). U rastvor se sukcesivno dodaju Meldrum-ova kiselina (0.540 g, 3.75 mmol) i Et<sub>3</sub>N (0.56 mL, 4.02 mmol) i rezultujuća smesa se meša na 46–48°C u toku 66 h, nakon čega se razblaži sa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i upari. Rezultujući ostatak se suspenduje u 10% NaCl (200 ml) i ekstrahuje EtOAc (3×50 mL). Organske faze se suše i upare, a ostatak (1.3 g) se uz mešanje rastvori u MeOH (35 mL) i H<sub>2</sub>O (0.98 mL). Rezultujući rastvor se meša u atmosferi vodonika, u prisustvu 10% Pd/C (0.650 g, 50%) na sobnoj temperaturi u toku 20 h. Nakon toga se doda nova porcija 10% Pd/C (0.150 g, 12%) i H<sub>2</sub>O (0.22 mL) i mešanje se nastavi u toku dodatnih 20 h. Katalizator se odvoji filtracijom preko celita, talog se ispere sa metanolom a filtrati se spoje i upare. Ostatak se prečisti fleš hromatografijom (95:4:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/Me<sub>2</sub>CO) pri čemu je sa kolone prvo eluirano nečisto polazno jedinjenje **16** (0.200 g), a zatim i čist proizvod **2** (0.250 g, 40%). Nečiste frakcije **16** (0.200 g) se ponovo prečiste sa (3:2→1:1 PE/EtOAc) pri čemu je regenerisano čisto polazno **16** (0.040 g, 6%).

(B) Suspenzija koja sadrži jedinjenje **26** (0.311 g, 0.72 mmol) i 10% Pd/C (0.2 g, 64%) u MeOH (20 mL) i H<sub>2</sub>O (0.3 mL) meša se na sobnoj temperaturi u toku 20 h. Katalizator se ukloni filtriranjem preko celita, talog se ispere sa MeOH, a spojeni filtrati se upare. Ostatak se prečisti fleš hromatografijom (4:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>CN) pri čemu je sa kolone prvo eluiran intermedijer **30** (0.070 g, 39%) u obliku belih kristala, a potom i glavni proizvod **2** (0.105 g, 58%) kao bela kristalna masa. Izolovani intermedijer **30** je ponovo hidrogenovan po gore opisanom postupku [MeOH (10 mL), 10% Pd/C (0.090 g, 128%) i H<sub>2</sub>O (0.14 mL)], pri čemu je dobijena dodatna količina prirodnog proizvoda **2** (0.042 g, 23%). Konačni prinos 7-*epi*-(+)-goniofufurona (**2**) bio je 0.147 g (81%).

(C) Rastvoru jedinjenja **30** (0.080 g, 0.24 mmol) u MeOH (3.64 mL), dodat je 10% Pd/C (0.0160 g; 20%) i rezultujuća suspenzija je mešana u atmosferi H<sub>2</sub> na sobnoj temperaturi u toku 72 h. Katalizator je odvojen filtriranjem kroz celit, talog je ispran sa MeOH, a spojeni filtrati su upareni.

Ostatak je prečišćen fleš hromatografijom (49:1→24:1→19:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) pri čemu se dobija čist proizvod **2** (0.051 g, 87%).

(D) Rastvoru jedinjenja **26** (0.370 g, 0.86 mmol) u anh. THF (15 mL) i H<sub>2</sub>O (0.2 mL), doda se 10% Pd/C (0.2 g, 60%) i reakciona smesa se meša na sobnoj temperaturi u atmosferi H<sub>2</sub> u toku 24 h. Katalizator se ukloni filtriranjem preko celita, talog se ispere sa MeOH, a spojeni filtrati se upare. Ostatak se dva puta prečisti fleš hromatografijom, prvo sa sistemom 3:2 EtOAc/toluen a zatim sa 2:3 EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>→EtOAc pri čemu je prvo eluiran čist sporedni proizvod **31** (0.075 g, 35%) u obliku belih kristala. Rekristalizacijom **31** iz smese CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heksan, dobijeni su igličasti kristali, *tt* 139°C,  $[\alpha]_D^{25}=+49.5$  (*c* 0.6, CHCl<sub>3</sub>), lit.<sup>28</sup> *tt* 101–103°C, lit.<sup>28</sup>  $[\alpha]_D^{25}=+37.0$  (*c* 0.1, CHCl<sub>3</sub>); *R<sub>f</sub>*=0.24 (4:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc).

IR (film):  $\nu_{\max}$  3438 (OH), 1785 (C=O) i 1497 (Ph).

<sup>1</sup>H NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.62 (d, 1 H, *J*<sub>2a,2b</sub>=18.9 Hz, H-2a), 2.73 (dd, 1 H, *J*<sub>2a,2b</sub>=18.6, *J*<sub>2a,3</sub>=6.1 Hz, H-2b), 2.99 (pseudo d, 2 H, *J*<sub>6,7</sub>=6.9 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.17 (td, 1 H, *J*<sub>6,7</sub>=6.9, *J*<sub>6,5</sub>=2.6 Hz, H-6), 4.20 (br. d, 1 H, H-5), 4.88 (d, 1 H, *J*<sub>3,4</sub>=4.6 Hz, H-4), 4.99 (dd, 1 H, H-3), 7.07–7.48 (m, 5 H, Ph).

<sup>13</sup>C NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  34.19 (C-7), 35.82 (C-2), 73.89 (C-5), 76.04 (C-3), 81.42 (C-6), 87.73 (C-4), 126.62, 128.56, 128.96, 137.31 (Ph), 175.91 (C-1).

HRMS: Izračunato za C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>O<sub>4</sub>: 235.0965. Nadjeno: 235.0954 (M<sup>+</sup>+H).

Naknadnim eluiranjem kolone izolovan je glavni proizvod **2** (0.10 g, 46%) u vidu bele kristalne mase. Rekristalizacijom iz smese aceton-petroletar, dobijeni su beli igličasti kristali 7-*epi*-(+)-goniofufurona (**2**), *tt* 197–200°C (Me<sub>2</sub>CO/PE),  $[\alpha]_D^{25}=+108.5$  (*c* 0.75, EtOH), lit.<sup>33</sup> *tt* 208–209°C (EtOAc/heksan), lit.<sup>34</sup> *tt* 195–198°C (EtOAc/heksan 1:1), lit.<sup>34</sup> *tt* 190–192°C (EtOAc/heksan 1:1), lit.<sup>28</sup>  $[\alpha]_D^{25}=+103$  (*c* 1.0, EtOH), lit.<sup>33</sup>  $[\alpha]_D^{25}=+94.5$  (*c* 0.7, EtOH), lit.<sup>34</sup>  $[\alpha]_D^{25}=+108$  (*c* 0.2, EtOH); *R<sub>f</sub>*=0.26 (4:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>CN).

IR (film):  $\nu_{\max}$  3368 i 3283 (2×OH), 1755 (C=O), 1497 (Ph).

<sup>1</sup>H NMR Spektar (DMSO-*d*<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O):  $\delta$  2.50 (d, 1 H, *J*<sub>2a,2b</sub>=18.6 Hz, H-2a), 2.85 (dd, 1 H, *J*<sub>2a,2b</sub>=18.6, *J*<sub>2b,3</sub>=6.4 Hz, H-2b), 3.59 (d, 1 H, *J*<sub>5,6</sub>=2.8 Hz, H-5), 3.82 (dd, 1 H, *J*<sub>5,6</sub>=2.8, *J*<sub>6,7</sub>=7.9 Hz, H-6), 4.73 (d, 1 H, *J*<sub>6,7</sub>=7.9 Hz, H-7), 4.78 (d, 1 H, *J*<sub>3,4</sub>=4.6 Hz, H-4), 4.93 (dd, 1 H, *J*<sub>3,4</sub>=4.6, *J*<sub>2b,3</sub>=6.4 Hz, H-3), 5.69 i 5.85 (2×br. s, 1 H svaki, izmenljivi sa D<sub>2</sub>O, 2×OH), 7.20–7.38 (m, 5 H, Ph).

<sup>13</sup>C NMR Spektar (DMSO-*d*<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O):  $\delta$  36.71 (C-2), 72.61 (C-7), 73.59 (C-5), 77.76 (C-3), 85.51 (C-6), 88.85 (C-4), 127.90, 128.97, 129.37 i 142.29 (Ph).

CI LRMS:  $m/e$  501 ( $2M^+ + H$ ), 251 ( $M^+ + H$ ), 233 ( $M^+ - OH$ ).

#### 4.16. 3,5-di-*O*-Benzil-1,2-*O*-izopropiliden-5-*C*-fenil- $\alpha$ -D-gluko-pentofuranoza (27)

(A) Rastvoru jedinjenja **17** (0.240 g, 0.90 mmol) u anh. DMF (10 mL) koji se intenzivno meša na 0°C, prvo se doda se 80% NaH (0.130 g, 5.42 mmol) a zatim, nakon prestanka izdvajanja vodonika, se doda BnBr (0.27 mL, 2.25 mmol). Posle 0.5 h kupatilo za hladjenje se ukloni i mešanje se nastavi na sobnoj temperaturi još 1.5 h, nakon čega se doda aps. MeOH (2 mL) i mešanje se nastavi u toku dodatnih 20 min. Reakciona smesa se u upari, a ostatak suspenduje u H<sub>2</sub>O (100 ml) i ekstrahuje sa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×30 mL). Spojene organske faze su osušene i uparene a ostatak je prečišćen fleš hromatografijom (17:3 heksan/Et<sub>2</sub>O), pri čemu je dobijen čist proizvod **27** (0.349 g, 87%) u vidu bezbojnog ulja.

(B) Rastvoru jedinjenja **19** (1.204 g, 3.38 mmol) u anh. DMF (25 mL) koji se intenzivno meša na 0°C, doda se 80% NaH (0.243 g, 10.13 mmol) i nakon prestanka intenzivnog izdvajanja vodonika BnBr (0.52 mL, 4.39 mmol). Posle 0.5 h, hladjenje se prekine i mešanje se na sobnoj temperaturi nastavi još 1.5 h. U smesu se doda aps. MeOH (8 mL) i rastvor se meša u toku dodatnih 20 min. Reakciona smesa se upari, a ostatak se suspenduje u vodi (300 mL), ekstrahuje prvo sa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×50 mL), a zatim sa EtOAc (80 mL). Spojene organske faze se isperu sa 10% NaCl (150 mL), suše i upare, a ostatak se prečisti fleš hromatografijom (3:1 PE/Et<sub>2</sub>O). Dobija se čisto jedinjenje **27** (1.255 g, 83%), u vidu bezbojnog sirupa koji kristališe iz smese CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heksan u vidu belih iglica; *tt* 97–98°C,  $[\alpha]_D = -44.1$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>), lit.<sup>29</sup> 85–86°C (1:20 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heksan), lit.<sup>29</sup>  $[\alpha]_D = -49.2$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.3$  (4:1 heksan/Et<sub>2</sub>O).

IR (film):  $\nu_{max}$  1603 i 1496 (Ph).

<sup>1</sup>H NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.36 i 1.51 (2×s, 3 H svaki, CMe<sub>2</sub>), 4.34 (d, 1 H,  $J_{3,4} = 3.2$  Hz, H-3), 4.36 (d, 1 H,  $J_{gem} = 11.0$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.47 (dd, 1 H,  $J_{4,5} = 9.2$ ,  $J_{3,4} = 3.0$  Hz, H-4), 4.48 (d, 1 H,  $J_{gem} = 11.3$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.69 (dd, 1 H,  $J_{1,2} = 3.8$  Hz, H-2), 4.7 i 4.80 (2d, 2 H,  $J_{gem} = 10.4$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.84 (d, 1 H,  $J_{4,5} = 9.5$  Hz, H-5), 5.97 (d,  $J_{1,2} = 3.7$  Hz, H-1).

<sup>13</sup>C NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  26.22 i 26.71 (2×CMe<sub>2</sub>), 70.24 i 72.34 (2×PhCH<sub>2</sub>), 78.19 (C-5), 81.78 (C-2), 82.07 (C-3), 82.84 (C-4), 104.96 (C-1), 111.43 (CMe<sub>2</sub>), 127.44, 127.53, 127.72, 127.77, 128.02, 128.20, 128.37, 138.00, 138.12, 139.30 (Ph).

#### 4.17. 3,5-di-*O*-Benzil-5-*C*-fenil- $\alpha$ -D-gluko-pentofuranoza (28)

Jedinjenje **27** (0.180 g, 0.34 mmol) se rastvori u 50% aq. TFA (4 mL) uz intenzivno mešanje na sobnoj temperaturi u toku 16 h. Reakciona smesa se azeotropno uparava sa toluenom do potpunog uklanjanja kiseline i vode, a ostatak se prečisti fleš hromatografijom (3:7 heksan/Et<sub>2</sub>O). Pri tome se dobija čist diol **28** (0.136 g; 83%), koji kristališe iz smese CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heksan, u vidu belih kristala, *t*<sub>m</sub> 100–101°C,  $[\alpha]_D^{25} = -6.81$  (*c* 1.4, CHCl<sub>3</sub>), lit.<sup>29</sup> 98–99°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heksan), lit.<sup>29</sup>  $[\alpha]_D^{25} = -8.2$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>); *R*<sub>f</sub> = 0.44 (4:1 Et<sub>2</sub>O/heksan).

IR (film):  $\nu_{\max}$  3380 (OH), 1606 i 1497 (Ph).

Podaci za <sup>1</sup>H NMR spektar (CDCl<sub>3</sub>) i <sup>13</sup>C NMR spektar (CDCl<sub>3</sub>) su bili isti kao u literaturi.<sup>29</sup>

#### 4.18. 3,6-Anhidro-5,7-di-*O*-benzil-2-deoksi-7-*C*-fenil-D-glicero-D-ido-heptono-1,4-lakton (29)

Rastvoru jedinjenja **28** (0.135 g, 0.33 mmol) u anh. DMF (2.5 mL), dodaju se anh. Et<sub>3</sub>N (0.092 mL, 0.66 mmol) i Meldrum-ova kiselina (0.095 g, 0.66 mmol). Rezultujući rastvor se meša na 46–48°C u toku 50 h, zatim se razblaži sa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i upari. Ostatak se prečisti fleš hromatografijom (2:3 PE/Et<sub>2</sub>O) pri čemu se dobija čist lakton **29** (0.105 g, 73%), u vidu bezbojnog sirupa,  $[\alpha]_D^{25} = +0.00$  (*c* 0.9, CHCl<sub>3</sub>), lit.<sup>32</sup>  $[\alpha]_D^{25} = -5.6$  (*c* 0.3, CHCl<sub>3</sub>); *R*<sub>f</sub> = 0.25 (2:3 PE/Et<sub>2</sub>O).

IR (film):  $\nu_{\max}$  1789 (C=O), 1603 i 1496 (Ph).

<sup>1</sup>H NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.49 (d, 1 H, *J*<sub>2a,2b</sub> = 18.9 Hz, H-2a), 2.63 (dd, 1 H, *J*<sub>2a,2b</sub> = 18.9, *J*<sub>3,2b</sub> = 5.4 Hz, H-2b), 4.22 (dd, 1 H, *J*<sub>5,6</sub> = 3.1, *J*<sub>6,7</sub> = 8.8 Hz, H-6), 4.28 i 4.42 (2d, 1 H, *J*<sub>gem</sub> = 11.4 Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 4.47 (d, 1 H, *J*<sub>5,6</sub> = 3.1 Hz, H-5), 4.65–4.77 (m, 3 H, H-7, H-4 i CH<sub>2</sub>Ph), 4.86–4.96 (m, 2 H, H-3 i CH<sub>2</sub>Ph) i 7.21–7.51 (m, 15 H, Ph).

<sup>13</sup>C NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  35.78 (CH<sub>2</sub>-2), 70.07 i 73.16 (2×CH<sub>2</sub>Ph), 76.85 i 78.04 (C-4 i C-7), 80.85 (C-5), 83.29 (C-6), 84.91 (C-3), 127.54, 127.74, 127.79, 128.05, 128.26, 128.47, 128.52, 129.12, 137.24, 137.90, 139.05 (Ph), 175.47 (C-1).

#### 4.19. (+)-Goniofufuron (1)

(A) Rastvoru jedinjenja **29** (0.103 g, 0.24 mmol) u smesi MeOH (5 mL) i H<sub>2</sub>O (0.05 mL) koje se meša u atmosferi H<sub>2</sub> na sobnoj temperaturi, dodaje se u porcijama 10% Pd/C (po 0.02 g, svaka 2 dana). Posle 9 dana, tokom kojih je ukupno dodato 0.1 g Pd/C, katalizator se odvoji filtriranjem preko celita, talog se ispere sa MeOH, a filtrati se spoje i upare. Ostatak (0.064 g) se prečisti fleš

hromatografijom (Et<sub>2</sub>O) pri čemu su sa kolone prvo eluiran čist minorni proizvod **33** (0.008 g, 13%) i na kraju glavni proizvod **1** (0.044 g; 73%), tt 149–151°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heksan); R<sub>f</sub>=0.28 (Et<sub>2</sub>O).

(B) Rastvoru jedinjenja **17** (0.700 g, 2.63 mmol) i BnBr (0.75 mL, 6.31 mmol) u anh. DMF (25 mL) koje se intenzivno meša na 0°C, doda se 80% NaH (0.379 g, 15.79 mmol). Posle 0.5 h kupatilo za hladjenje se ukloni i mešanje se nastavi na sobnoj temperaturi još 1.5 h, nakon čega se u rastvor doda aps. MeOH (8 mL) uz mešanje u toku dodatnih 20 min. Reakciona smesa se u upari, a ostatak se suspenduje u H<sub>2</sub>O (250 ml) i ekstrahuje sa EtOAc (3×50 mL). Spojene organske faze se suše i upare. Dobijeni sirovi intermedijer **28** se rastvori u smesi 40:5:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/TFA/H<sub>2</sub>O (46 mL) i rezultujući rastvor se meša na sobnoj temperaturi 20 h. Reakciona smesa se izlije u ohladjeni (10–12°C) 1% NaOH (270 mL), ekstrahuje prvo sa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) i zatim sa EtOAc (2×50 mL). Spojene organske faze se upare, ostatak se rastvori u anh. DMF (24 mL) i u rastvor se sukcesivno dodaju Meldrum-ova kiselina (0.645 g, 4.47 mmol) i Et<sub>3</sub>N (0.66 mL, 4.73 mmol). Rezultujući rastvor se meša na 46–48°C u toku 66 h, zatim se razblaži sa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i upari do suva. Ostatak se suspenduje u 10% NaCl (200 ml) i ekstrahuje sa EtOAc (3×50 mL). Spojene organske faze se suše i upare a ostatak (1.4 g) se uz mešanje rastvori u MeOH (35 mL). U rastvor se dodaju 10% Pd/C (0.70 g, 50%) i H<sub>2</sub>O (1.05 mL), a rezultujuća suspenzija se hidrogenuje na sobnoj temperaturi. Nakon 20 h se dodaju nove porcije 10% Pd/C (0.154 g, 11%) i H<sub>2</sub>O (0.24 mL) i mešanje na sobnoj temperaturi se nastavi u toku dodatnih 20 h. Katalizator se odvoji filtracijom preko celita, talog se ispere sa MeOH, a filtrati se spoje i upare. Ostatak se prečisti fleš hromatografijom (Et<sub>2</sub>O) pri čemu se sa kolone prvo eluira nečisto polazno **17** (0.20 g), a zatim i čist proizvod **1** (0.270 g, 41%). Nečiste frakcije **17** (0.200 g) se ponovo prečiste fleš hromatografijom (3:2→1:1 PE/EtOAc) pri čemu se regeneriše neizreagovalo polazno jedinjenje **17** (0.080 g, 12%).

(C) Rastvoru jedinjenja **28** (0.500 g, 1.23 mmol) u anh. DMF (10 mL), dodaju se anh. Et<sub>3</sub>N (0.34 mL, 2.46 mmol) i Meldrum-ova kiselina (0.320 g, 2.22 mmol). Rezultujući rastvor se meša na 46–48°C u toku 48 h, zatim se razblaži sa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i upari. Ostatak se suspenduje u 5% NaCl (100 mL) i ekstrahuje prvo sa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×30 mL) a zatim sa EtOAc (30 mL). Spojene organske faze se suše i upare a ostatak se uz mešanje rastvori u MeOH (30 mL). U rastvor se sukcesivno dodaju 10% Pd/C (0.320 g, 64%) i H<sub>2</sub>O (0.48 mL) i rezultujuća suspenzija se meša u atmosferi vodonika na sobnoj temperaturi. Nakon 20 h se dodaju nove porcije 10% Pd/C (0.120 g, 24%) i H<sub>2</sub>O (0.18 mL) i mešanje se nastavi u toku dodatnih 20 h. Katalizator je odvojen filtracijom preko celita a talog je ispran sa MeOH. Spojeni filtrati su upareni a ostatak je prečišćen fleš hromatografijom (Et<sub>2</sub>O) pri čemu je dobijen čist proizvod **1** (0.185 g, 60%).



(D) U suspenziju L-vinske kiseline (0.108 g, 0.72 mmol) u anh. THF (2 mL), uz intenzivno mešanje na sobnoj temperaturi, dodat je NaBH<sub>4</sub> (0.028 g, 0.74 mmol) u dve jednake porcije. Nakon prestanka intenzivnog izdvajanja H<sub>2</sub> rastvor se zagreva na temperaturi ključanja reakcione smese u toku 2 h. Ohladjenoj smesi (−7°C) se zatim doda rastvor ketona **34** (0.036 g, 0.14 mmol) u anh. THF (3.5 mL) u dve porcije. Posle 0.5 h reakciona temperatura se poveća na 0°C i mešanje se nastavi u toku dodatnih 5 h. Reakciona smesa se upari sa silikagelom i prečisti fleš hromatografijom (1:2 EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Sa kolone je prvo eluiran čist prirodni proizvod **1** (0.025 g; 69%), a zatim smesa **1** i 7-*epi*-(+)-goniofufurona (0.010 g) koja je ponovo razdvojena na koloni fleš silikagela primenom istog eluenta. Dobijeno je 0.028 g (77%) jedinjenja **1** i 0.006 g (16%) jedinjenja **2**.

(E) Rastvor jedinjenja **33** (0.082 g, 0.24 mmol) u metanolu (4 mL) je hidrogenovan u prisustvu 10% Pd/C\* (0.02 g) na sobnoj temperaturi u toku 46 h. Katalizator je odvojen filtriranjem preko celita, talog je ispran sa EtOAc, a filtrati su spojeni i upareni. Ostatak je prečišćen fleš hromatografijom (7:3 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc), pri čemu je dobijen čist finalni proizvod **1** (0.058 g, 97%) u obliku belih kristala, koji su nakon rekristalizacije iz sistema CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heksan pokazali *tt* 149–151°C, lit.<sup>40</sup> *tt* 149–150°C. Ponovljenom rekristalizacijom iz smese EtOAc/heksan dobijeni su bezbojni kristali u obliku prizmi, *tt* 154–155°C, [α]<sub>D</sub>=+39.2 (*c* 0.9, CHCl<sub>3</sub>), lit.<sup>74</sup> *tt* 154–156°C, lit.<sup>74</sup> [α]<sub>D</sub>=+39.5 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>); R<sub>f</sub>=0.19 (7:3 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc).

IR (film): ν<sub>max</sub> 3410 (OH), 1755 (C=O).

<sup>1</sup>H NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.61 (d, 1 H, J<sub>2a,2b</sub>=18.7 Hz, H-2a), 2.74 (dd, 1 H, J<sub>2a,2b</sub>=18.7, J<sub>2b,3</sub>=5.6 Hz, H-2b), 4.05 (dd, 1 H, J<sub>5,6</sub>=2.7, J<sub>6,7</sub>=5.3 Hz, H-6), 4.43 (d, 1 H, J<sub>5,6</sub>=2.7 Hz, H-5), 4.87 (d, 1 H, J<sub>3,4</sub>=4.2 Hz, H-4), 5.08 (dd, 1 H, J<sub>2b,3</sub>=5.6, J<sub>3,4</sub>=4.2 Hz, H-3), 5.12 (d, 1 H, J<sub>6,7</sub>=5.3 Hz, H-7), 7.30–7.44 (m, 5 H, Ph).

<sup>13</sup>C NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>): δ 35.96 (C-2), 72.89 (C-7), 74.16 (C-5), 76.98 (C-3), 82.89 (C-6), 87.41 (C-4), 125.99, 128.26, 128.63, 139.26 (Ph), 175.78 (C-1).

CI LRMS: *m/e* 251 (M<sup>+</sup>+H), 501 (2M<sup>+</sup>+H).

#### 4.20. 3,6-Anhidro-2-deoksi-5,7-O-izopropiliden-7-C-fenil-D-glicero-D-ido-heptono-1,4-lakton (**5**)

Rastvoru jedinjenja **1** (0.030 g, 0.12 mmol) u smesi anh. Me<sub>2</sub>CO (5 mL) i 2,2-dimetoksiopropana (0.10 mL, 0.82 mmol) koje se meša na sobnoj temperaturi, doda se TsOH×H<sub>2</sub>O (0.001 g, 3%). Posle 3.5 h rastvor se neutrališe sa 10% NaHCO<sub>3</sub> i upari se sa silikagelom do suva. Ostatak se

\* Korišćen je komercijalni katalizator sa 50% vode (Aldrich)

prečisti fleš hromatografijom (1:1 Et<sub>2</sub>O/heksan) pri čemu se dobija čisto **5** (0.033 g, 95%) u vidu belog praha. Rekristalizacijom iz Et<sub>2</sub>O/heksan dobijaju se beli igličasti kristali, *tt* 165–166°C,  $[\alpha]_D^{25} = +89.6$  (*c* 0.5, MeOH), lit.<sup>57</sup> *tt* 165–166°C; lit.<sup>57</sup>  $[\alpha]_D^{25} = +80.0$  (*c* 0.05, MeOH); *R<sub>f</sub>* = 0.33 (1:1 Et<sub>2</sub>O/heksan).

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  1785 (C=O), 1607 i 1496 (Ph).

<sup>1</sup>H NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.47 i 1.49 (2×s, 3 H svaki, CMe<sub>2</sub>), 2.72 (d, 2 H, *J*<sub>2,3</sub> = 2.8 Hz, H-2), 4.45 (dd, 1 H, *J*<sub>5,6</sub> = 4.6, *J*<sub>6,7</sub> = 8.1 Hz, H-6), 4.57 (d, 1 H, *J*<sub>6,7</sub> = 8.1 Hz, H-7), 4.67 (d, 1 H, *J*<sub>5,6</sub> = 4.6 Hz, H-5), 4.96 (d, 1 H, *J*<sub>3,4</sub> = 3.7 Hz, H-4), 5.07 (m, 1 H, H-3) i 7.30–7.49 (m, 5 H, Ph).

<sup>13</sup>C NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  23.95 i 24.42 (CMe<sub>2</sub>), 36.44 (C-2), 71.95 (C-7), 74.79 (C-5), 78.29 (C-3), 84.85 (C-6), 87.08 (C-4), 101.26 (CMe<sub>2</sub>), 126.26, 128.03, 128.53, 139.24 (Ph), 174.47 (C-1).

#### 4.21. 3,6:5,7-Dianhidro-2-deoksi-7-C-fenil-L-glicero-D-ido-heptono-1,4-lakton (**35**)

Rastvoru jedinjenja **1** (0.049 g, 0.20 mmol) i Ph<sub>3</sub>P (0.128 g, 0.49 mmol) u anh. toluenu (4 mL) koji se meša na 0°C, doda se 40% DEAD u toluenu (0.22 mL, 0.51 mmol) u toku jednog minuta. Posle 0.5 h posuda za hladjenje se ukloni i mešanje nastavi na temperaturi ključanja reakcione smese još 2.5 h. Reakcioni rastvor se upari, a dobijeni ostatak dva puta prečisti fleš hromatografijom, prvo sa sistemom 1:1 PE/Et<sub>2</sub>O, a zatim sa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, pri čemu se dobija čisto **35** (0.018 g, 40%) koje kristališe iz CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heksan u vidu bezbojnih iglica, *tt* 118–119°C,  $[\alpha]_D^{25} = +122.6$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>); *R<sub>f</sub>* = 0.27 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

IR (film):  $\nu_{\max}$  1789 (C=O), 1604 i 1494 (Ph).

<sup>1</sup>H NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>): 2.55 (br. d, 1 H, *J*<sub>2a, 2b</sub> = 18.2 Hz, H-2a), 2.64 (dd, 1 H, *J*<sub>2a, 2b</sub> = 18.3, *J*<sub>2b,3</sub> = 4.0 Hz, H-2b), 4.67 (m, 1 H, H-3), 5.00 (d, 1 H, *J*<sub>3,4</sub> = 3.8 Hz, H-4), 5.31 (t, 1 H, *J*<sub>5,6</sub> = *J*<sub>6,7</sub> = 4.4 Hz, H-6), 5.56 (d, 1 H, *J*<sub>5,6</sub> = 3.9 Hz, H-5), 5.88 (d, 1 H, *J*<sub>6,7</sub> = 4.8 Hz, H-7), 7.24–7.46 (m, 5 H, Ph).

NOE Kontakt: H-3 i Ar-H.

<sup>13</sup>C NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>): 36.27 (C-2), 80.37 (C-3), 81.03 (C-6), 84.75 (C-4), 85.34 (C-5), 86.09 (C-7), 124.41, 127.66, 128.38, 136.69 (Ph), 174.25 (C=O).

HRMS: Izračunato za C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>O<sub>4</sub>: 233.0808. Nadjeno: 233.0810 (M<sup>+</sup>+H).

#### 4.22. 3,6-Anhidro-2-deoksi-7-C-fenil-L-ido-hept-7-ulozono-1,4-lakton (**34**)

(A) Rastvor jedinjenja **2** (0.035 g, 0.14 mmol) i DDQ (0.064 g, 0.28 mmol) u anh. CH<sub>3</sub>CN (5 mL) meša se na temperaturi ključanja 14 h. Reakciona smesa se upari, a ostatak se dva puta prečisti fleš

hromatografijom (47:2:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/Me<sub>2</sub>CO) pri čemu je sa kolone prvo eluiran glavni proizvod **34** (0.020 g, 58%) a zatim i polazno **2** (0.012 g, 35%).

(B) Rastvoru H<sub>5</sub>IO<sub>6</sub> (0.045 g, 0.2 mmol) i jedinjenja **2** (0.040 g, 0.16 mmol) u anh. CH<sub>3</sub>CN (5 mL) koji se intenzivno meša na 0°C, doda se rastvor PCC (0.002 g, 0.009 mmol) u anh. CH<sub>3</sub>CN (1 mL) tokom 1 min. Posle 2 h, reakciona smesa se izlije u 10% NaCl (75 mL) i ekstrahuje sa EtOAc (3×25 mL). Spojene organske faze se, suše i upare, a ostatak prečisti fleš hromatografijom (47:2:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/Me<sub>2</sub>CO) pri čemu se dobija čisto jedinjenje **34** (0.038 g; 96%) u vidu bele kristalne mase. Rekristalizacijom iz smese Me<sub>2</sub>CO/heksan dobija se beo prah, tt 198–201°C, [α]<sub>D</sub>=+31.2 (c 0.5, Me<sub>2</sub>CO); R<sub>f</sub>=0.46 (EtOAc).

IR (film): ν<sub>max</sub> 3411 (OH), 1798 (C=O), 1681 (PhC=O) i 1600 (Ph).

<sup>1</sup>H NMR Spektar (acetonitril-*d*<sub>3</sub>): δ 2.98 (m, 2 H, OH i H-2a), 3.01 (dd, 1 H, J<sub>2a,2b</sub>=18.6 Hz, J<sub>2b,3</sub>=5.6 Hz, H-2b), 4.97 (br d, 2 H, H-4 i H-5), 5.20 (dd, 1 H, J<sub>3,4</sub>=4.4, J<sub>2b,3</sub>=5.1 Hz, H-3), 5.69 (t, 1 H, J<sub>5,6</sub>=J<sub>6,7</sub>=4.4 Hz, H-6), 7.56–7.56 (m, 5 H, Ph).

<sup>13</sup>C NMR Spektar (acetonitril-*d*<sub>3</sub>): 36.78 (C-2), 76.53 (C-5), 78.83 (C-3), 85.21 (C-6), 89.27 (C-4), 128.87, 129.60, 134.29, 136.82 (Ph), 176.70 (C-1), 196.07 (PhC=O).

HRMS: Izračunato za C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>NaO<sub>5</sub>: 271.0577. Nadjeno: 271.0572 (M<sup>+</sup>+Na).

#### 4.23. 3,6-Anhidro-2-deoksi-5,7-*O*-izopropiliden-7-*C*-fenil-*D*-glicero-*D*-idoheptono-1,4-lakton (**10**)

Rastvor jedinjenja **2** (0.030 g, 0.12 mmol), 2,2-dimetoksipropana (0.10 mL, 0.82 mmol) i TsOH (0.001 g, 3%) u anh. Me<sub>2</sub>CO (5 mL) se meša na sobnoj temperaturi u toku 4.5 h, nakon čega se neutrališe sa 10% NaHCO<sub>3</sub> i upari sa silikagelom. Ostatak se prečisti fleš hromatografijom (3:2 Et<sub>2</sub>O/heksan) pri čemu se dobija čisto **10** (0.033 g, 95%) u vidu voskaste mase. Kristalizacijom iz Et<sub>2</sub>O/PE na –10°C dobija se beli zrnasti prah, tt 85°C (65°C prelaz u konzistenciju voska), [α]<sub>D</sub>=+44.6 (c 0.5, MeOH); R<sub>f</sub>=0.33 (3:2 Et<sub>2</sub>O/heksan).

IR (CHCl<sub>3</sub>): ν<sub>max</sub> 1789 (C=O) i 1499 (Ph).

<sup>1</sup>H NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.58 (dd, 1 H, J<sub>2a,3</sub>=1.5, J<sub>2a,2b</sub>=18.8 Hz, H-2a), 2.67 (dd, 1 H, J<sub>2b,3</sub>=5.2, J<sub>2a,2b</sub>=18.8 Hz, H-2b), 4.08 (t, 1 H, J=2.1 Hz, H-6), 4.67 (br. s, 1 H, H-5), 4.69 (d, 1 H, J<sub>3,4</sub>=4.3 Hz, H-4), 5.00 (m, 1 H, J<sub>2b,3</sub>=5.4, J<sub>2a,3</sub>=1.6, J<sub>3,4</sub>=4.1 Hz, H-3), 5.11 (d, 1 H, J<sub>6,7</sub>=1.8 Hz, H-7) i 7.28–7.54 (m, 5 H, Ph). NOE Kontakt: H-3 i H-7.

$^{13}\text{C}$  NMR Spektar ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  19.24 i 29.32 ( $\text{CMe}_2$ ) 35.78 (C-2), 70.15 (C-7), 73.22 (C-5), 74.04 (C-6), 77.1 (C-3), 86.44 (C-4), 98.76 ( $\text{CMe}_2$ ), 126.27, 127.70, 128.18, 137.89 (Ph), 175.34 (C-1).

HRMS: Izračunato za  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_5$ : 291.1227. Nadjeno: 291.1218 ( $\text{M}^+\text{H}$ ).

#### 4.24. 3,6:5,7-Dianhidro-2-deoksi-7-C-fenil-D-glicero-D-ido-heptono-1,4-lakton (36)

Ohladjenom rastvoru ( $0^\circ\text{C}$ ) jedinjenja **2** (0.036 g, 0.14 mmol) i  $\text{Ph}_3\text{P}$  (0.098 g, 0.37 mmol) u anh. toluenu (1 mL) doda se DEAD (0.06 mL, 0.38 mmol) uz intenzivno mešanje u toku nekoliko minuta. Posle 0.5 h hladjenje se prekine i reakcija nastavi na temperaturi ključanja u toku narednih 3 h. Reakciona smesa je zatim uparena i dva puta prečišćena fleš hromatografijom, prvo sa (4:1  $\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$ ), a zatim sa čistim  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , pri čemu je dobijeno jedinjenje **36** (0.012 g, 35%). Rekristalizacijom **36** iz sistema  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /heksan dobijeni su beli igličasti kristali  $t_f$  145–147 $^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{25} = +46.0$  ( $c$  0.5,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f = 0.39$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu_{\text{max}}$  1804 (C=O) i 1493 (Ph).

$^1\text{H}$  NMR Spektar ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.83 (d, 1 H,  $J_{2a,2b} = 18.0$  Hz, H-2a), 2.92 (dd, 1 H,  $J_{2a,2b} = 18.0$ ,  $J_{2b,3} = 4.1$  Hz, H-2b), 4.83 (dd, 1 H,  $J_{5,6} = 4.2$ ,  $J_{6,7} = 2.5$  Hz, H-6), 5.08 (d, 1 H,  $J_{3,4} = 3.6$  Hz, H-4), 5.37 (dd, 1 H,  $J_{2b,3} = 4.1$ ,  $J_{3,4} = 3.6$  Hz, H-3), 5.49 (d, 1 H,  $J_{5,6} = 4.2$  Hz, H-5), 5.52 (d, 1 H,  $J_{6,7} = 2.5$  Hz, H-7), 7.30–7.49 (m, 5 H, Ph). *NOE* Kontakt: H-3 i H-7.

$^{13}\text{C}$  NMR Spektar ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  36.02 (C-2), 79.22 (C-3), 84.90 (C-4), 85.06 (C-6), 85.29 (C-5), 89.10 (C-7), 124.99, 128.49, 128.83, 138.55 (Ph), 174.13 (C-1).

HRMS: Izračunato za  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_4$ : 233.0808. Nadjeno: 233.0813 ( $\text{M}^+\text{H}$ ).

#### 4.25. 1,2-O-Izopropiliden-5-O-cinamoil-5-C-fenil- $\alpha$ -D-gluko-pentofuranoza (37) i 3,5-Anhidro-1,2-izopropiliden-5-C-fenil- $\alpha$ -D-gluko-pentofuranoza (38)

U rastvor jedinjenja **16** (0.250 g, 0.94 mmol) u anh. THF (10 mL), doda se cimetna kiselina (0.181 g, 1.22 mmol) i  $\text{Ph}_3\text{P}$  (0.517 g, 1.97 mmol). U ohladjeni rastvor ( $0^\circ\text{C}$ ) se doda se 40% rastvor DEAD u toluenu (0.80 mL, 1.79 mmol) u toku 1 minut. Posle 1 h kupatilo za hladjenje se ukloni i mešanje nastavi na sobnoj temperaturi još 3 h. Reakcioni rastvor se upari, a dobijeni ostatak se prečisti fleš hromatografijom (5:1  $\rightarrow$  1:1  $\rightarrow$  1:5  $\text{PE}/\text{Et}_2\text{O}$ ). Sa kolone je prvo eluiran nečist sporedni proizvod **38**, zatim glavni proizvod **37** i na kraju neizreagovalo polazno **16**. Nečiste frakcije sa oksetanom **38** ponovo su prečišćene fleš hromatografijom (5:1  $\text{PE}/\text{Et}_2\text{O}$ ), pri čemu je dobijen čist

produkt **38** (0.072 g, 19%) u vidu bezbojnog sirupa, koji kristališe iz CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heksan u vidu bezbojnih iglica, *tt* 100°C,  $[\alpha]_D^{20} = -60.7$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>); *R<sub>f</sub>* = 0.60 (1:1 heksan/Et<sub>2</sub>O).

IR (film):  $\nu_{\max}$  1494 (Ph).

<sup>1</sup>H NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.43 (s, 6 H, 2×CMe<sub>2</sub>), 4.87 (dd, 1 H, *J*<sub>3,4</sub> = 4.2, *J*<sub>4,5</sub> = 2.1 Hz, H-4), 4.89 (d, 1 H, *J*<sub>1,2</sub> = 3.6 Hz, H-2), 5.31 (d, 1 H, *J*<sub>3,4</sub> = 4.2 Hz, H-3), 5.36 (d, 1 H, *J*<sub>4,5</sub> = 2.1 Hz, H-5), 6.04 (d, 1 H, *J*<sub>1,2</sub> = 3.6 Hz, H-1), 7.29–7.50 (m, 5 H, Ph).

<sup>13</sup>C NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  27.15 i 27.83 (CMe<sub>2</sub>), 84.06 (C-4), 84.40 (C-2), 84.82 (C-3), 90.05 (C-5), 108.25 (C-1), 114.012 (CMe<sub>2</sub>), 124.94, 128.15, 128.67, 138.82 (Ph).

HRMS: Izračunato za C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub>: 249.1121. Nadjeno 249.1109 (M<sup>+</sup>+H).

Nečiste frakcije sa cinamatom **37** ponovo su prečišćene fleš hromatografijom (1:1 PE/Et<sub>2</sub>O) pri čemu je izolovan čist glavni proizvod **37** (0.227 g, 61%) u vidu bezbojnog ulja,  $[\alpha]_D^{20} = +43.1$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>); *R<sub>f</sub>* = 0.25 (1:1 heksan/Et<sub>2</sub>O).

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  3453 (OH), 1712 (C=O, estar), 1636 (C=C, vinil) i 1164 (OC=O, estar).

<sup>1</sup>H NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.32 i 1.52 (2×s, svaki po 3 H, CMe<sub>2</sub>), 4.28 (d, 1 H, *J*<sub>3,4</sub> = 2.0 Hz, H-3), 4.48 (dd, 1 H, *J*<sub>3,4</sub> = 2.1, *J*<sub>4,5</sub> = 9.3 Hz, H-4), 4.62 (d, 1 H, *J*<sub>1,2</sub> = 3.6 Hz, H-2), 5.96 (d, 1 H, *J*<sub>1,2</sub> = 3.5 Hz, H-1), 6.12 (d, 1 H, *J*<sub>4,5</sub> = 9.2 Hz, H-5), 6.49 (d, 1 H, *J*<sub>2,3</sub> = 16.0 Hz, H-2'), 7.29–7.61 (m, 10 H, 2×Ph), 7.77 (d, 1 H, *J*<sub>2,3</sub> = 16.0 Hz, H-3').

<sup>13</sup>C NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  26.08 i 26.74 (CMe<sub>2</sub>), 72.82 (C-5), 73.92 (C-3), 81.65 (C-4), 84.46 (C-2), 104.86 (C-1), 111.64 (CMe<sub>2</sub>), 116.83 (C-2'), 126.66, 127.61, 128.21, 128.52, 128.63, 128.86, 128.93, 133.78, 136.94 (2×Ph), 146.76 (C-3') i 167.06 (C=O).

HRMS: Izračunato za C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>NaO<sub>6</sub>: 419.1465. Nadjeno: 419.1450 (M<sup>+</sup>+Na).

Neizreagovalo polazno jedinjenje **16** (0.018 g, 5%) izolovano je primenom eluenta 1:2 PE/Et<sub>2</sub>O.

#### 4.26. 5-O-Cinamoil-5-C-fenil- $\alpha$ -D-gluko-pentofuranoza (**39**)

Rastvor jedinjenja **37** (0.145 g, 0.37 mmol) u 50% TFA (4 mL) meša se na sobnoj temperaturi u toku 18 h. Reakciona smesa se azeotropno uparava sa toluenom do potpunog uklanjanja kiseline i vode, a ostatak se prečisti sa fleš hromatografijom (7:3 EtOAc/heksan). Pri tome se dobija čisto **39** (0.111 g, 85%) koje kristališe iz smese EtOAc/heksan u vidu belih iglica, *tt* 171°C,  $[\alpha]_D^{20} = +68.8$  (*c* 0.5, EtOAc); *R<sub>f</sub>* = 0.26 (7:3 EtOAc/heksan).

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  3404 (OH), 1702 (C=O, estar), 1629 (C=C, vinil), 1493 (Ph) i 1177 (OC=O, estar).

$^1\text{H}$  NMR Spektar (acetone- $d_6$ ):  $\delta$  3.92 (dd, 0.3 H,  $J_{1,2}=3.8$ ,  $J_{2,3}=2.4$  Hz, H-2 $\alpha$ ), 4.10–4.40 (m, 1.7 H, H-2 $\beta$ , H-3 $\alpha$  i 3 $\beta$ ), 4.40–4.56 (2 $\times$ dd, 1 H,  $J_{3,4}=3.7$  Hz, H-4 $\alpha$  i 4 $\beta$ ), 4.99 (s, 0.7 H, H-1 $\beta$ ), 5.35 (d, 0.3 H, H-1 $\alpha$ ), 5.87 (d, 0.3 H,  $J_{4,5}=9$  Hz, H-5 $\alpha$ ), 6.00 (d, 0.7 H,  $J_{4,5}=9.8$  Hz, H-5 $\beta$ ), 7.31–7.59 (m, 10 H, 2 $\times$ Ph), 7.76 (m, 1 H, H-3' $\alpha$  i 3' $\beta$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR Spektar (acetone- $d_6$ ):  $\delta$  73.79 i 74.26 (C-5 $\alpha$  i 5 $\beta$ ), 75.98 i 76.49 (C-2 $\alpha$  i 2 $\beta$ ), 77.12 i 81.10 (C-3 $\alpha$  i 3 $\beta$ ), 81.31 i 84.08 (C-4 $\alpha$  i 4 $\beta$ ), 98.04 (C-1 $\alpha$ ), 104.33 (C-1 $\beta$ ), 119.01 (C-2'), 128.52, 128.75, 128.96, 129.72, 131.16, 135.20, 140.43, 140.51 (2 $\times$ Ph), 145.46 (C-3' $\alpha$  i 3' $\beta$ ), 165.79 i 165.86 (C-1' $\alpha$  i 1' $\beta$ ).

ESI LRMS:  $m/e$  379 ( $\text{M}^+\text{Na}$ ), 339 ( $\text{MH}^+-\text{H}_2\text{O}$ ).

HRMS: Izračunato za  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NaO}_6$ : 379.1152. Nadjeno: 379.1150 ( $\text{M}^+\text{Na}$ ).

#### 4.27. 1,2-*O*-Izopropiliden-3-*O*-benzil-5-*O*-cinamoil-5-*C*-fenil- $\alpha$ -*D*-glukopentofuranoza (**40**)

(A) U rastvor jedinjenja **19** (0.356 g, 1 mmol) u anh.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) koji se intenzivno meša na sobnoj temperaturi, dodata je cimetna kiselina (0.326 g, 2.20 mmol), DCC (0.496 g, 2.40 mmol) i DMAP (0.489 g, 4.00 mmol). Posle 20 h reakciona smesa se izlije u  $\text{H}_2\text{O}$  (150 mL) i ekstrahuje sa  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 $\times$ 40 mL). Spojene organske faze se, isperu sa 10% NaCl (150 mL), suše i upare, a ostatak se digeruje smesom (2:1 PE/ $\text{Et}_2\text{O}$ ) i filtruje. Organska faza se upari i dobijeni ostatak dva puta prečisti fleš hromatografijom sa (2:1 heksan/ $\text{Et}_2\text{O}$ ) pri čemu je dobijen čist proizvod **40** (0.361 g, 74%) konzistencije bezbojnog ulja.

(B) Rastvor jedinjenja **19** (0.21 g, 0.59 mmol), cinamoil-hlorida (0.216 g, 1.30 mmol) i DMAP-a (0.216 g, 1.77 mmol) u anh.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (21 mL) intenzivno se meša na sobnoj temperaturi u toku 22 h. Reakciona smesa se izlije u  $\text{H}_2\text{O}$  (200 mL) i ekstrahuje sa  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 $\times$ 30 mL). Spojene organske faze se isperu sa 10% NaCl (100 mL), suše i upare, a ostatak se prečisti fleš hromatografijom (1:9 $\rightarrow$ 1:4 EtOAc/PE). Sa kolone je prvo eluiran čist proizvod **40** (0.259 g, 90%),  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +38.9$  ( $c$  0.5,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f = 0.23$  (2:1 heksan/ $\text{Et}_2\text{O}$ ), a zatim i neizreagovalo polazno jedinjenje **19** (0.005 g, 2%).

IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  1716 (C=O, estar), 1637 (C=C, vinil), 1497 (Ph) i 1162 (OC=O, estar).

$^1\text{H}$  NMR Spektar ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.38 i 1.56 (2 $\times$ s, svaki po 3 H,  $\text{CMe}_2$ ), 4.21 (d, 1 H,  $J_{3,4}=2.6$  Hz, H-3), 4.55 i 4.72 (2 $\times$ d, 2 H,  $J_{\text{gem}}=11.6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.63 (dd, 1 H,  $J_{3,4}=2.9$ ,  $J_{4,5}=9.7$  Hz, H-4), 4.75 (d, 1 H,  $J_{1,2}=3.6$  Hz, H-2), 5.99 (d, 1 H,  $J_{1,2}=3.6$  Hz, H-1), 6.21 (d, 1 H,  $J_{4,5}=9.7$  Hz, H-5), 6.39 (d, 1 H,  $J_{2,3}=9.7$  Hz, H-2'), 7.20–7.60 (m, 15 H, 3 $\times$ Ph) i 7.69 (d, 1 H,  $J_{2,3}=9.7$  Hz, H-3').

$^{13}\text{C}$  NMR Spektar ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  26.13 i 26.73 ( $\text{CMe}_2$ ), 71.94 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 72.13 (C-5), 80.55 (C-3), 81.35 (C-2), 81.60 (C-4), 105.16 (C-1), 111.60 ( $\text{CMe}_2$ ), 117.73 (C-2'), 127.39, 127.84, 127.96, 128.15, 128.24, 128.29, 128.44, 128.77, 130.28, 134.09, 136.73, 138.21 (Ph), 144.93 (C-3'), 164.85 (C=O).

HRMS: Izračunato za  $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{NaO}_6$ : 509.1935. Nadjeno: 509.1938 ( $\text{M}^+\text{+Na}$ ).

#### 4.28. 3-O-Benzil-5-O-cinamoil-5-C-fenil- $\alpha$ -D-gluko-pentofuranoza (41)

Rastvor jedinjenja **40** (0.220 g, 0.45 mmol) u 50% TFA (2.2 mL) meša se na sobnoj temperaturi u toku 18 h. Smesa se azeotropno uparava sa toluenom do potpunog uklanjanja kiseline i vode, a dobijeni ostatak se prečisti fleš hromatografijom (2:1  $\text{Et}_2\text{O}$ /heksan). Sa kolone je prvo eluirano neizreagovalo polazno jedinjenje **40** (0.015 g, 7%), a zatim čist proizvod **41** (0.180 g, 89%) koji kristališe iz smese  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /heksan u vidu belog praha,  $t_{\text{t}} 100\text{--}101^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +87.5$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ),  $R_f = 0.3$  (1:1  $\text{EtOAc}$ /heksan).

IR (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  3430 (OH), 1709 (C=O, estar), 1636 (C=C, vinil), 1496 (Ph) i 1167 (OC=O, estar).

$^1\text{H}$  NMR Spektar ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.42, 2.97, 3.71 i 3.95 (4 $\times$ br. s, 2 H, izmenljivi sa  $\text{D}_2\text{O}$ , 4 $\times$  $\text{OH}\alpha$  i  $\beta$ ), 4.01–4.23 (m, 2 H, H-2 $\alpha$ , H-2 $\beta$ , H-3 $\alpha$  i 3 $\beta$ ), 4.46–4.77 (m, 3 H,  $\text{PhCH}_2$   $\alpha$  i  $\beta$ , H-4 $\alpha$  i 4 $\beta$ ), 5.04 (s, 0.3 H, H-1 $\beta$ ), 5.37 (d, 0.7 H,  $J_{1,2} = 3.7$  Hz, H-1 $\alpha$ ), 6.07 (d, 0.7 H,  $J_{4,5} = 9.2$  Hz, H-5 $\alpha$ ), 6.15 (d, 0.3 H,  $J_{4,5} = 9.8$  Hz, H-5 $\beta$ ), 6.36 (d, 0.7 H,  $J_{2',3'} = 15.9$  Hz, H-2' $\alpha$ ), 6.37 (d, 0.3 H,  $J_{2',3'} = 15.9$  Hz, H-2' $\beta$ ), 7.22–7.57 (m, 15 H, 3 $\times$ Ph), 7.63 (d, 0.7 H, H-3' $\alpha$ ), 7.64 (d, 0.3 H, H-3' $\beta$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR Spektar ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  72.15 ( $\text{PhCH}_2\alpha$ ), 72.79 (C-5 $\alpha$ ), 72.87 ( $\text{PhCH}_2\beta$ ), 73.18 (C-5 $\beta$ ), 74.42 (C-2 $\alpha$ ), 76.82 (C-2 $\beta$ ), 80.17 (C-4 $\alpha$ ), 81.13 (C-3 $\beta$ ), 82.34 (C-3 $\alpha$ ), 82.69 (C-4 $\beta$ ), 96.36 (C-1 $\alpha$ ), 103.58 (C-1 $\beta$ ), 117.71 (C-2' $\beta$ ), 117.80 (C-2' $\alpha$ ), 127.57, 127.85, 128.09, 128.23, 128.30, 128.37, 128.47, 128.68, 128.86, 130.38, 130.47, 134.14, 134.19, 137.14, 138.15, 138.28 (3 $\times$ Ph), 145.14 (C-3' $\alpha$ ), 145.28 (C-3' $\beta$ ), 165.12 (C-1' $\alpha$ ), 165.25 (C-1' $\beta$ ).

HRMS: Izračunato za  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{NaO}_6$ : 469.1622. Nadjeno: 469.1622 ( $\text{M}^+\text{+Na}$ ).

#### 4.29. 3,6-Anhidro-5-O-benzil-7-O-cinamoil-2-deoksi-7-C-fenil-D-glicero-D-ido-heptono-1,4-lakton (42)

Rastvor koji sadrži jedinjenje **41** (0.093 g, 0.21 mmol), anh.  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.054 mL, 0.39 mmol) i Meldrum-ovu kiselinu (0.057 g, 0.40 mmol) u anh. DMF (2 mL), meša se na  $46\text{--}48^\circ\text{C}$  u toku 65 h. Reakciona smesa se razblaži sa  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i upari. Ostatak se dva puta prečisti fleš hromatografijom (7:3  $\text{Et}_2\text{O}$ /heksan) pri čemu se dobija čist lakton **42** (0.071 g, 72%), koji kristališe iz smese

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heksan u vidu belih vlakana, *t*<sub>m</sub> 176°C, [α]<sub>D</sub>=+86.8 (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>); *R*<sub>f</sub>=0.23 (7:3 Et<sub>2</sub>O/heksan).

IR (KBr): *v*<sub>max</sub> 1788 (C=O, lakton), 1713 (C=O, estar), 1636 (C=C, vinil), 1497 (Ph) i 1164 (OC=O, estar).

<sup>1</sup>H NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.57 (d, 1 H, *J*<sub>2a,2b</sub>=18.9 Hz, H-2a), 2.68 (m, 1 H, H-2b), 4.37 (d, 1 H, *J*<sub>5,6</sub>=3.5 Hz, H-5), 4.46 (dd, 1 H, *J*<sub>6,7</sub>=9.2 Hz, H-6), 4.54 i 4.67 (2×d, 2 H, *J*<sub>gem</sub>=11.6 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.96 (m, 2 H, H-3 i H-4), 6.10 (d, 1 H, *J*<sub>6,7</sub>=9.2 Hz, H-7), 6.35 (d, 1 H, *J*<sub>2',3</sub>=16.1 Hz, H-2'), 7.19–7.57 (m, 15 H, 3×Ph), 7.63 (d, 1 H, H-3').

<sup>13</sup>C NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>): δ 35.90 (C-2), 72.23 (C-7), 73.00 (PhCH<sub>2</sub>), 77.37 (C-3), 80.12 (C-5), 82.05 (C-6), 84.64 (C-4), 117.63 (C-2'), 127.56, 128.16, 128.31, 128.49, 128.72, 128.94, 130.52, 134.15, 136.45, 138.04 (3×Ph), 145.36 (C-3'), 164.94 (C-1'), 175.32 (C-1).

ESI LRMS: *m/e* 509 (M<sup>+</sup>+K), 493 (M<sup>+</sup>+Na), 323 (MH<sup>+</sup>–PhCH:CHCO<sub>2</sub>H).

Elementarna mikroanaliza: Izračunato za C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>: C, 74.03; H, 5.57. Nadjeno: C, 73.84; H, 5.54.

### 4.30. (+)-Krasalakton C (4)

(A) Rastvor jedinjenja **1** (0.025 g, 0.10 mmol) i cinamoil-hlorida (0.083 g, 0.50 mmol) u anh. CH<sub>3</sub>CN (4 mL) se intenzivno meša na temperaturi ključanja u toku 2 h. Reakcioni rastvor se izlije u 1% NaHCO<sub>3</sub> (75 mL) i ekstrahuje sa EtOAc (3×25 mL). Spojene organske faze se isperu sa 10% NaCl (50 mL), suše i upare, a ostatak se prečisti fleš hromatografijom (Et<sub>2</sub>O) pri čemu je dobijen čist proizvod **4** (0.030 g, 79%).

(B) Rastvoru jedinjenja **42** (0.030 g, 0.06 mmol) i DDQ (0.073 g, 0.32 mmol) u smesi 10:1 CHCl<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O (2 mL), meša se na temperaturi ključanja u toku 34 h. Reakcioni rastvor se izlije u 1% NaHCO<sub>3</sub> (80 mL) i ekstrahuje sa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×15 mL). Spojene organske faze se, suše i upare, a ostatak se prečisti fleš hromatografijom (4:1 Et<sub>2</sub>O/PE), pri čemu se dobija čist proizvod **4** (0.021 g, 86%).

(C) U hladan rastvor (0°C) jedinjenja **2** (0.058 g, 0.23 mmol), cimetne kiseline (0.045 g, 0.30 mmol) i Ph<sub>3</sub>P (0.128 g, 0.49 mmol) u anh. THF (4 mL), polako se dodaje 40% DEAD u toluenu (0.165 mL, 0.42 mmol). Posle 0.5 h posuda za hladjenje se ukloni i mešanje na sobnoj temperaturi se nastavi još 2 h. Reakcioni rastvor se upari, a ostatak se prečisti fleš hromatografijom (3:2→1:1 PE/EtOAc ili 1:4 PE/Et<sub>2</sub>O). Sa kolone je prvo eluiran nečist sporedni proizvod **36**, a zatim i čist



glavni proizvod **4** (0.067 g, 76%). Nečist oksetan **36** je dodatno prečišćen fleš hromatografijom ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) pri čemu je dobijen čist **36** (0.018 g, 20%).

(D) Rastvor jedinjenja **50** (0.075 g, 0.12 mmol) u smesi 1M TBAF u THF (1.8 mL) i cc AcOH (0.4 mL) meša se na sobnoj temperaturi. 72 h, nakon čega se doda nova porcija smese 1M TBAF u THF i cc AcOH (9:1, 0.7 mL), a nakon 96 h još jedna porcija 1M TBAF u THF i cc AcOH (9:1; 0.7 mL). Nakon ukupno 216 h mešanja na sobnoj temperaturi, reakciona smesa se izlije u 1%  $\text{NaHCO}_3$  (60 mL) i ekstrahuje sa EtOAc ( $3 \times 25$  mL). Spojene organske faze se isperu sa 5% NaCl (50 mL), suše i upare, a ostatak se prečisti fleš hromatografijom (97:3  $\rightarrow$  19:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Me}_2\text{CO}$ ). Sa kolone se prvo eluira čist sporedni proizvod **3** (0.011 g, 24%), a zatim čist glavni proizvod **4** (0.022 g, 48%).

(E) Rastvor koji sadrži jedinjenje **39** (0.034 g, 0.10 mmol), anh.  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.027 mL, 0.19 mmol) i Meldrum-ovu kiselinu (0.028 g, 0.19 mmol) u anh. DMF (1 mL) mešan je. na 44–46°C u toku 72 h, a zatim je razblažen sa  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) i uparen do suva. Ostatak se prečisti fleš hromatografijom (17:3  $\text{Et}_2\text{O}$ /heksan) pri čemu je dobijen čist proizvod **4** (0.02 g, 55%), kao i nečiste frakcije koje su ponovo prečišćene preparativnom TLC sa istim eluentom. Pri tome se dobija dodatna količina čistog jedinjenja **4** (0.002 g), pa je ukupni prinos jedinjenja **4** iznosio 0.022 g (61%). Kristalizacijom iz smese  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /heksan dobija se beli prah,  $t_f$  147–150°C. Kristalizacijom iz  $\text{Et}_2\text{O}$  dobijen je čist prirodni proizvod **4** u vidu belog praha,  $t_f$  153°C,  $[\alpha]_D^{25} = +111.6$  ( $c$  0.5, EtOH), lit.<sup>12</sup>  $t_f$  147–150°C, lit.<sup>12</sup>  $[\alpha]_D^{25} = +98.4$  ( $c$  0.5, EtOH);  $R_f = 0.46$  (1:1 PE/EtOAc).

IR (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  3459 (OH), 1785 (C=O, lakton), 1695 (C=O, estar), 1635 (C=C, vinil), 1496 (Ph) i 1178 (OC=O, estar).

$^1\text{H}$  NMR Spektar ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.56 (d, 1 H,  $J_{2a,2b} = 18.6$  Hz, H-2a), 2.70 (dd, 1 H,  $J_{2a,2b} = 18.6$ ,  $J_{2b,3} = 5.8$  Hz, H-2b), 4.22 (br. s, izmenljiv sa  $\text{D}_2\text{O}$ , OH-3), 4.26 (dd, 1 H,  $J_{6,7} = 9.2$ ,  $J_{5,6} = 2.4$  Hz, H-6), 4.43 (br. s, 1 H, H-5), 5.00 (m, 2 H, H-3 i H-4), 6.00 (d, 1 H,  $J_{6,7} = 9.2$  Hz, H-7), 6.47 (d, 1 H,  $J_{2',3} = 15.9$  Hz, H-2'), 7.36–7.59 (m, 10 H,  $2 \times \text{Ph}$ ), 7.78 (d, 1 H,  $J_{2',3} = 15.9$  Hz, H-3').

$^{13}\text{C}$  NMR Spektar ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  35.74 (C-2), 72.74 (C-7), 73.01 (C-5), 77.44 (C-3), 82.37 (C-6), 86.91 (C-4), 116.45 (C-2'), 127.63, 128.29, 128.60, 128.92, 130.92, 133.61, 136.57 ( $2 \times \text{Ph}$ ), 147.32 (C-3'), 167.50 (C-1'), 175.34 (C-1).

ESI LRMS:  $m/e$  419 ( $\text{M}^+ + \text{K}$ ), 403 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ), 363 ( $\text{MH}^+ - \text{H}_2\text{O}$ ).

### 4.31. 1,2-*O*-Izopropiliden-3,5-di-*O*-cinamoil-5-*C*-fenil- $\alpha$ -D-gluko-pentofuranoza (43)

Rastvor jedinjenja **17** (0.200 g, 0.75 mmol), cinamoil-hlorida (0.375 g, 2.25 mmol) i DMAP-a (0.367 g, 3.00 mmol) u anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) intenzivno se meša na 0°C u toku 0.5 h, nakon čega se hladjenje prekine i mešanje se na sobnoj temperaturi nastavi u toku dodatnih 22 h. Rastvor se zatim izlije u H<sub>2</sub>O (150 mL) i ekstrahuje sa EtOAc (3×30 mL). Organske faze se spoje, isperu sa 10% NaCl (100 mL), suše i upare, a ostatak se prečisti fleš hromatografijom (1:0→24:1 toluen/EtOAc). Dobija se čisto jedinjenje **43** (0.385 g, 97%) koje kristališe iz smese CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Heksan u vidu belog praha, *t*<sub>m</sub> 137°C, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>=-117.6 (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>), ili [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>=-138.8 (*c* 0.25, CHCl<sub>3</sub>), lit.<sup>39</sup> 125–126°C, lit.<sup>39</sup> [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>=-297.1 (*c* 0.23, CHCl<sub>3</sub>); *R*<sub>f</sub>=0.28 (1:5 Et<sub>2</sub>O/PE).

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  1719 (C=O, estar), 1635 (C=C, vinil), 1497 (Ph) i 1161 (OC=O, estar).

<sup>1</sup>H NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.34 i 1.56 (2×s, svaki po 3 H, CMe<sub>2</sub>), 4.66 (d, 1 H, *J*<sub>1,2</sub>=3.7 Hz, H-2), 4.80 (dd, 1 H, *J*<sub>3,4</sub>=3.0, *J*<sub>4,5</sub>=9.3 Hz, H-4), 5.61 (d, 1 H, *J*<sub>3,4</sub>=3.0 Hz, H-3), 6.02 (d, 1 H, *J*<sub>1,2</sub>=3.7 Hz, H-1), 6.15 (d, 1 H, *J*<sub>4,5</sub>=9.3 Hz, H-5), 6.48 (d, 1 H, *J*<sub>2,3</sub>=16.1 Hz, H-2'), 7.32–7.68 (m, 16 H, 3×Ph i H-3') i 7.71 (d, 1 H, *J*<sub>2,3</sub>=16.0 Hz, H-3').

<sup>13</sup>C NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  26.15 i 26.72 (CMe<sub>2</sub>) 72.07 (C-5), 75.78 (C-3), 80.60 (C-4), 83.25 (C-2), 105.09 (C-1), 112.19 (CMe<sub>2</sub>), 116.70 i 117.27 (2×C-2'), 127.27, 127.40, 128.08, 128.26, 128.45, 128.49, 128.72, 128.81, 130.31, 130.54, 134.00, 134.07, 137.81 (3×Ph), 145.48 i 146.21 (2×C-3'), 165.01 i 167.06 (2×C=O).

HRMS: Izračunato za C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>NaO<sub>7</sub>: 549.1884. Nadjeno 549.1886 (M<sup>+</sup>+Na).

### 4.32. 3,5-di-*O*-Cinamoil-5-*C*-fenil- $\alpha$ -D-gluko-pentofuranoza (44)

(A) Rastvor jedinjenja **17** (0.500 g, 1.88 mmol), cinamoil-hlorida (0.94 g, 5.64 mmol) i DMAP-a (0.92 g, 7.52 mmol) u anhidrovanom CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) intenzivno se meša na 0°C u toku 0.5 h, nakon čega se hladjenje prekine i mešanje se nastavi na sobnoj temperaturi u toku dodatnih 22 h. Reakciona smesa se potom izlije u H<sub>2</sub>O (150 mL) i ekstrahuje prvo sa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×40 mL), a zatim sa EtOAc (40 mL). Spojene organske faze se isperu sa 1% NaHCO<sub>3</sub> (100 mL), suše i upare, a ostatak sirovog **43** (0.54 g, 97%) se koristi za narednu reakciju bez prečišćavanja. Rastvor sirovog intermedijera **43** (0.54 g) u smesi 50:10:1 CHCl<sub>3</sub>/TFA/H<sub>2</sub>O (43 mL) meša se na sobnoj temperaturi u toku 24 h. Nakon završetka reakcije, rastvor se azeotropno uparava sa toluenom do potpunog uklanjanja kiseline i vode. Ostatak se prečisti na koloni fleš silikagela (17:3 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc) pri čemu se dobija čisto **44** (0.803 g, 88%), kao i smesa nečistih jedinjenja **43** i **44** (0.183 g).

Ponovljena hidroliza sa 50:10:1 CHCl<sub>3</sub>/TFA/H<sub>2</sub>O (6.1 mL) dala je dodatnu količinu **44** (0.027 g) pa je ukupan prinos čistog **44** iznosio 0.83 g (91%).

(B) Rastvor jedinjenja **43** (0.160 g, 0.30 mmol) u smesi 50:10:1 CHCl<sub>3</sub>/TFA/H<sub>2</sub>O (6.1 mL) meša se na sobnoj temperaturi u toku 24 h. Rastvor je uparen azeotropnom destilacijom sa toluenom do potpunog uklanjanja kiseline i vode, a ostatak je prečišćen fleš hromatografijom (7:3 Et<sub>2</sub>O/PE). Sa kolone je prvo eluirana smesa nečistih jedinjenja **43** i **44** (0.030 g), a potom i čist glavni proizvod **44** (0.130 g, 88%). Smesa **43** i **44** se ponovo hidrolizuje sa 50:10:1 CHCl<sub>3</sub>/TFA/H<sub>2</sub>O (2 mL) pri čemu je dobijena dodatna količina čistog **44** (0.011 g), pa je ukupni prinos **44** iznosio 0.141 g (95%). Kristalizacijom iz smese CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Heksan dobijeni su beli pahuljičasti kristali, *tt* 137–138°C,  $[\alpha]_D^{25} = -110.8$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>) →  $-95.8$  nakon 72 h ili  $[\alpha]_D^{25} = -118.4$  (*c* 0.25, CHCl<sub>3</sub>), lit.<sup>39</sup> 128–131°C, lit.<sup>39</sup>  $[\alpha]_D^{25} = -235.7$  (*c* 0.3, CHCl<sub>3</sub>); *R<sub>f</sub>* = 0.25 (7:3 Et<sub>2</sub>O/PE).

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  3434 (OH), 1713 (C=O, estar), 1636 (C=C, vinil), 1497 (Ph) i 1170 (OC=O, estar).

<sup>1</sup>H NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  4.20 (dd, 1 H, *J*<sub>1,2</sub> = 4.3, *J*<sub>2,3</sub> = 3.0 Hz, H-2 $\alpha$ ), 4.33 (s, 1 H, 0.3 H, H-2,  $\beta$  anomer), 4.87–4.97 (m, 1.3 H, H-4,  $\alpha$  i  $\beta$  anomer), 5.31 (s, 0.3 H, H-1 $\beta$ ), 5.48 (d, 1 H, H-1 $\alpha$ ), 5.52 (d, 0.3 H, *J*<sub>3,4</sub> = 6.1 Hz, H-3 $\beta$ ), 5.57 (dd, 1 H, *J*<sub>3,4</sub> = 4.9 Hz, H-3 $\alpha$ ), 6.11 (d, 1 H, *J*<sub>4,5</sub> = 9.0 Hz, H-5 $\alpha$ ), 6.29 (d, 1 H, *J*<sub>4,5</sub> = 9.0 Hz, H-5 $\beta$ ), 6.34–6.56 (m, 2.6 H, H-2') i 7.22–7.79 (m, 18.5 H, 3 $\times$ Ph i H-3').

<sup>13</sup>C NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  72.78 (C-5 $\alpha$ ), 73.34 (C-5 $\beta$ ), 75.12 (C-2 $\alpha$ ), 77.45 (C-3 $\beta$ ), 78.09 (C-3 $\alpha$ ), 78.17 (C-4 $\alpha$ ), 79.95 (C-2 $\beta$ ), 80.94 (C-4 $\beta$ ), 96.23 (C-1 $\alpha$ ), 102.95 (C-1 $\beta$ ), 116.49 i 117.16 (2 $\times$ C-2' iz dicinamata), 127.62, 127.76, 128.03, 128.25, 128.39, 128.45, 128.65, 128.70, 128.74, 130.28, 130.57, 133.77, 133.88, 137.60 i 137.92 (3 $\times$ Ph), 145.58 i 146.53 (2 $\times$ C-3' iz dicinamata), 165.32 i 166.54 (2 $\times$ C=O).

HRMS: Izračunato za C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>NaO<sub>7</sub>: 509.1571. Nadjeno: 509.1568 (M<sup>+</sup>+Na).

### 4.33. 3,6-Anhidro-5,7-di-*O*-cinamoil-2-deoksi-7-*C*-fenil-*D*-glicero-*D*-glukoheptono-1,4-lakton (**8**)

(A) Rastvor jedinjenja **44** (0.100 g, 0.21 mmol), anh. Et<sub>3</sub>N (0.034 mL, 0.25 mmol) i Meldrum-ove kiseline (0.039 g, 0.27 mmol) u anh. DMF (5 mL) meša se na 40–42°C u toku 26 h. Reakciona smesa se razblaži sa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i upari. Ostatak se prečisti fleš hromatografijom (3:7 EtOAc/heksan) pri čemu se dobija čisto **8** (0.062 g, 59%).

(B) Rastvor jedinjenja **1** (0.028 g, 0.11 mmol), cinamoil-hlorida (0.040 g, 0.24 mmol) i DMAP-a (0.035 g, 0.29 mmol) u anh. CH<sub>3</sub>CN (5 mL) meša se na 0°C u toku 0.5 h. Nakon toga, hladjenje se prekine i mešanje se na sobnoj temperaturi nastavi još 3 h. Reakciona smesa se izlije u 10% NaCl

(100 mL) i ekstrahuje sa EtOAc (3×25 mL). Spojene organske faze se suše i upare, a ostatak se prečisti fleš hromatografijom (2:1 Et<sub>2</sub>O/heksan). Dobijen je čist dicinamat **8** (0.054 g, 94%), koji kristališe iz smese CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heksan u vidu belog praha, *tt* 200°C,  $[\alpha]_D^{20} = -85$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>), ili  $[\alpha]_D^{20} = -99.6$  (*c* 0.25, CHCl<sub>3</sub>), lit.<sup>39</sup> 195–196°C, lit.<sup>39</sup>  $[\alpha]_D^{20} = -102.7$  (*c* 0.24, CHCl<sub>3</sub>); *R<sub>f</sub>* = 0.36 (2:1 Et<sub>2</sub>O/Heksan).

IR (film):  $\nu_{\max}$  1791 (C=O, lakton), 1716 (C=O, estar), 1634 (C=C, vinil), 1496 (Ph) i 1164 (OC=O, estar).

<sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR spektroskopski podaci jedinjenja **8** su prikazani u *Tabeli 3.4.1.* (Str. 42).

HRMS: Izračunato za C<sub>31</sub>H<sub>26</sub>NaO<sub>7</sub>: 533.1571. Nadjeno: 533.1578 (M<sup>+</sup>+Na).

#### 4.34. 3,6-Anhidro-7-O-cinamoil-2-deoksi-7-C-fenil-L-glicero-D-ido-heptono-1,4-lakton (**7**)

U rastvor jedinjenja **1** (0.070 g, 0.28 mmol) u anh. THF (5 mL), se uz mešanje na sobnoj temperaturi dodaju cimetna kiselina (0.054 g, 0.36 mmol) i Ph<sub>3</sub>P (0.154 g, 0.59 mmol). U ohladjenu smesu (0°C) se zatim doda 40% DEAD u toluenu (0.23 mL, 0.51 mmol). Posle 0.5 h hladjenje se prekine, a mešanje se na sobnoj temperaturi nastavi u toku naredna 2 h, a zatim se dodaju dodatne količine cimetne kiseline (0.027 g, 0.18 mmol), Ph<sub>3</sub>P (0.077 g, 0.29 mmol) i DEAD u toluenu (0.11 mL, 0.25 mmol) i mešanje se na sobnoj temperaturi nastavi u toku dodatnih 5 h. Reakciona smesa se upari, a ostatak prečisti fleš hromatografijom (1:9 PE/Et<sub>2</sub>O) pri čemu se sa kolone redom dobijaju nečiste frakcije **35** i **7**. Nečiste frakcije se ponovo prečiste fleš hromatografijom (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> za **35**, odnosno 19:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Me<sub>2</sub>CO za **7**) pri čemu je prvo eluiran čist **33** (0.020 g, 19%). Naknadnim eluiranjem kolone dobijen je čist proizvod **7** (0.064 g, 60%) koji kristališe iz smese CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heksan u vidu belog praha, *tt* 75 (oštar prelaz u voskastu masu)–120°C (oštro topljenje voskaste mase),  $[\alpha]_D^{20} = -1.2$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>); *R<sub>f</sub>* = 0.18 (1:9 EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

Spektroskopski podaci za **7**:

IR (film):  $\nu_{\max}$  3458 (OH), 1786 (C=O, lakton), 1709 (C=O, estar), 1636 (C=C, vinil), 1496 (Ph) i 1169 (OC=O, estar).

<sup>1</sup>H NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.25 (br. s, 1 H, OH), 2.80 (m, 2 H, H-2), 4.06 (d, 1 H, *J*<sub>5,6</sub> = 2.7 Hz, H-5), 4.46 (dd, 1 H, *J*<sub>5,6</sub> = 2.9, *J*<sub>6,7</sub> = 8.7 Hz, H-6), 4.86 (d, 1 H, *J*<sub>3,4</sub> = 4.4 Hz, H-4), 5.13 (m, 1 H, H-3), 6.20 (d, 1 H, *J*<sub>6,7</sub> = 8.7 Hz, H-7), 6.50 (d, 1 H, *J*<sub>2',3'</sub> = 16.0 Hz, H-2'), 7.32–7.57 (m, 10 H, 2×Ph), 7.70 (d, 1 H, *J*<sub>2',3'</sub> = 16.0 Hz, H-3').

$^{13}\text{C}$  NMR Spektar ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  35.04 (C-2), 74.05 (C-5), 74.78 (C-7), 77.36 (C-3), 83.00 (C-6), 87.41 (C-4), 117.73 (C-2'), 127.57, 128.16, 128.82, 128.87, 129.00, 130.43, 134.22, 136.65 (2 $\times$ Ph), 166.09 (C-1'), 175.35 (C-1).

HRMS: Izračunato za  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{NaO}_6$ : 403.1152. Nadjeno: 403.1140 ( $\text{M}^+$ +Na).

#### 4.35. 3,6-Anhidro-5,7-di-O-cinamoil-2-deoksi-7-C-fenil-L-glicero-D-ido-heptono-1,4-lakton (9)

Rastvor jedinjenja **2** (0.028 g, 0.11 mmol), cinamoil-hlorida (0.040 g, 0.24 mmol) i DMAP-a (0.035 g, 0.29 mmol) u anh.  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5 mL) meša se na  $0^\circ\text{C}$  u toku 0.5 h. Hladjenje se prekine, i mešanje se na sobnoj temperaturi nastavi u toku 3 h. Reakciona smesa se izlije u 10% NaCl (100 mL) i ekstrahuje sa EtOAc (3 $\times$ 25 mL). Spojene organske faze se suše i upare, a ostatak se prečisti fleš hromatografijom (99:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ ). Pri tome je dobijen čist dicinamat **9** (0.055 g, 96%) koji kristališe iz smese  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{heksan}$  u vidu belog praha,  $t_{\text{m}}$  208–209 $^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_{\text{D}} = -67.6$  ( $c$  0.5,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f = 0.35$  (1:99 EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  1792 (C=O, lakton), 1716 (C=O, estar), 1635 (C=C, vinil), 1496 (Ph) i 1156 (OC=O, estar).

$^1\text{H}$  NMR Spektar ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.83 (m, 2 H, H-2), 4.74 (dd, 1 H,  $J_{5,6} = 4.0$ ,  $J_{6,7} = 8.2$  Hz, H-6), 4.94 (d, 1 H,  $J_{3,4} = 4.4$  Hz, H-4), 5.11–5.20 (m, 2 H, H-3 i H-5), 6.22 (d, 1 H,  $J_{6,7} = 8.2$  Hz, H-7), 6.52 i 6.54 (2 $\times$ d, 2 H,  $J_{2',3'} = 16.0$  Hz, H-2'), 7.29–7.65 (m, 15 H, 3 $\times$ Ph), 7.73 i 7.79 (2 $\times$ d, 2 H,  $J_{2',3'} = 16.0$  Hz, H-3').

$^{13}\text{C}$  NMR Spektar ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  35.94 (C-2), 74.55 (C-7), 75.26 (C-5), 77.65 (C-3), 81.67 (C-6), 85.16 (C-4), 116.00 i 117.63 (C-2'), 127.29, 128.13, 128.39, 128.60, 129.03, 129.16, 129.90, 130.44, 130.99, 133.74, 134.15, 135.91 (3 $\times$ Ph), 147.10 (C-3'), 164.98 i 165.78 (2 $\times$ C-1'), 174.67 (C-1).

HRMS: Izračunato za  $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{NaO}_7$ : 533.1571. Nadjeno: 533.1573 ( $\text{M}^+$ +Na).

#### 4.36. 3-O-Cinamoil-1,2:5,6-di-O-izopropiliden- $\alpha$ -D-glukofuranoza (45)

(A) Rastvor jedinjenja **11** (1.000 g, 3.84 mmol), cimetine kiseline (1.253 g, 8.46 mmol), DCC (1.903 g, 9.22 mmol) i DMAP-a (1.878 g, 15.37 mmol) u anh.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL) intenzivno se meša na sobnoj temperaturi u toku 20 h. Reakciona smesa se izlije u  $\text{H}_2\text{O}$  (300 mL) i ekstrahuje sa  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 $\times$ 50 mL). Spojene organske faze se, isperu sa 10% NaCl (250 mL), suše i upare, a ostatak se prečisti fleš hromatografijom (1:3 Et<sub>2</sub>O/PE). Pri tome je dobijeno čisto jedinjenje **45** (1.476 g, 98%).

(B) Rastvor jedinjenja **11** (1.000 g, 3.84 mmol), cinamoil-hlorida (0.801 g, 4.81 mmol) i DMAP-a (0.704 g, 5.76 mmol) u anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) meša se na 0°C u toku 0.5 h. Ledeno kupatilo se ukloni i mešanje se na sobnoj temperaturi nastavi u toku dodatnih 2.5 h. Reakciona smesa se izlije u H<sub>2</sub>O (300 mL) i ekstrahuje sa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×40 mL). Spojene organske faze se isperu sa 10% NaCl (250 mL), suše i upare, a ostatak se prečisti fleš hromatografijom (3:1 PE/Et<sub>2</sub>O). pri čemu se dobija čisto **45** (1.475 g, 98%) u vidu bezbojnog ulja, [α]<sub>D</sub>=−48.7 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>), lit.<sup>75</sup> [α]<sub>D</sub>=−39.7 (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); R<sub>f</sub>=0.32 (3:1 PE/Et<sub>2</sub>O).

IR (film): ν<sub>max</sub> 1720 (C=O, estar), 1637 (C=C, vinil), 1578, 1498 (Ph) i 1162 (OC=O, estar).

<sup>1</sup>H NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.31, 1.32, 1.42 i 1.54 (4×s, svaki po 3 H, 2×CMe<sub>2</sub>), 4.03–4.05 (m, 2 H, H-6), 4.26–4.37 (m, 2 H, H-4 i H-5), 4.58 (d, 1 H, J<sub>1,2</sub>=3.7 Hz, H-2), 5.39 (d, 1 H, J<sub>3,4</sub>=2.2 Hz, H-3), 5.93 (d, 1 H, J<sub>1,2</sub>=3.7 Hz, H-1), 6.44 (d, 1 H, J<sub>2,3</sub>=16.0 Hz, H-2), 7.35–7.59 (m, 5 H, Ph) i 7.72 (d, 1 H, J<sub>2,3</sub>=16.0 Hz, H-3').

<sup>13</sup>C NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>): δ 25.2, 26.1, 26.6 i 26.8 (CMe<sub>2</sub>), 67.0 (CH<sub>2</sub> od C-6), 72.4 (C-5), 76.1 (C-3), 79.7 (C-4), 83.3 (C-2), 105.0 (C-1), 109.2 i 112.2 (C<sub>q</sub> CMe<sub>2</sub>), 117.0 (C-2'), 128.1, 128.9, 130.6, 133.9 (Ph), 146.0 (C-3') i 165.4 (C=O iz estra).

HRMS: Izračunato za C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>NaO<sub>7</sub>: 413.1571. Nadjeno: 413.1577 (M<sup>+</sup>+Na).

#### 4.37. 3-O-Cinamoil-1,2-O-izopropiliden-α-D-ksilo-pentodialdo-1,4-furanoza (**46**)

Rastvor jedinjenja **45** (0.446 g, 1.14 mmol) i H<sub>5</sub>IO<sub>6</sub> (0.338 g, 1.48 mmol) u anh. EtOAc (45 mL) intenzivno se meša na sobnoj temperaturi u toku 1.5 h. Reakciona smesa se filtruje i upari, a ostatak se prečisti fleš hromatografijom (3:2 Et<sub>2</sub>O/PE). Dobijeno je čisto jedinjenje **46** (0.337 g, 93%), u vidu bezbojnog sirupa, [α]<sub>D</sub>=−11.2 (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>); R<sub>f</sub>=0.26 (3:2 Et<sub>2</sub>O/PE).

IR (film): ν<sub>max</sub> 1720 (C=O, estar), 1636 (C=C, vinil), 1578, 1497 (Ph) i 1161 (OC=O, estar).

<sup>1</sup>H NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.34 i 1.53 (2×s, svaki po 3 H, CMe<sub>2</sub>), 4.67 (d, 1 H, J<sub>1,2</sub>=3.6 Hz, H-2), 4.81 (d, 1 H, J<sub>3,4</sub>=3.4 Hz, H-3), 5.64 (d, 1 H, J<sub>3,4</sub>=3.4 Hz, H-4), 6.13 (d, 1 H, J<sub>1,2</sub>=3.6 Hz, H-1), 6.34 (d, 1 H, J<sub>2,3</sub>=16.0 Hz, H-2'), 7.33–7.56 (m, 5 H, Ph), 7.67 (d, 1 H, J<sub>2,3</sub>=16.0 Hz, H-3') i 9.70 (s, 1 H, H-5).

<sup>13</sup>C NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>): δ 26.2 i 26.8 (CMe<sub>2</sub>), 77.1 (C-4), 83.0 (C-2), 83.4 (C-3), 105.6 (C-1), 112.9 (CMe<sub>2</sub>), 116.0 (C-2'), 128.2, 128.9, 130.8, 133.7 (Ph), 146.8 (C-3'), 165.3 (C=O iz estra) i 196.8 (C=O iz aldehida).

HRMS: Izračunato za C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>O<sub>6</sub>: 319.1176. Nadjeno: 319.1161 (M<sup>+</sup>+H).

#### 4.38. 3-*O*-Cinamoil-1,2-*O*-izopropiliden-5-*C*-fenil- $\alpha$ -*D*-ksilo-pentofuran-5-uloza (**49**)

(A) Rastvor jedinjenja **47** (0.182 g, 0.46 mmol) i Ac<sub>2</sub>O (0.87 mL, 9.2 mmol) u anh. DMSO (5 mL) meša se na sobnoj temperaturi 22 h. Reakciona smesa se izlije u 10% NaCl (200 mL) i ekstrahuje sa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×50 mL). Spojene organske faze se isperu sa H<sub>2</sub>O (200 mL), suše i upare, a ostatak (0.210 g) se prečisti fleš hromatografijom (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Pri tome je dobijeno čisto jedinjenje **49** (0.074 g, 41%) u vidu bezbojnog ulja.

(B) Rastvor jedinjenja **20** (0.225 g, 0.85 mmol), cinamoil-hlorida (0.181 g, 1.09 mmol) i DMAP-a (0.160 g, 1.31 mmol) u anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) intenzivno se meša na 0°C u toku 45 min. Reakciona smesa se rasporedi između H<sub>2</sub>O (150 mL) i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×30 mL), organske faze se odvoje i spoje, a vodena faza se dodatno ekstrahuje sa EtOAc (40 mL). Spojene organske faze se isperu sa 10% NaCl (100 mL), suše i upare, a ostatak se prečisti fleš hromatografijom (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) pri čemu je dobijen čist proizvod **49** (0.253 g, 75%).

(C) U rastvor aldehida **46** (0.125 g, 0.39 mmol) u anh. toluenu (12 mL), koji se hladi (0°C) i intenzivno meša u atmosferi N<sub>2</sub>, doda se 1 M rastvor PhMgBr u THF (1.2 mL, 1.2 mmol). Posle mešanja u toku 3 h, reakciona smesa se izlije u hladan (0°C) 15% NH<sub>4</sub>Cl (100 mL) u koji je dodata cc HCl (0.5 mL). Rezultujuća emulzija se ekstrahuje sa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×40 mL), spojene organske faze se suše i upare. Ostatak se rastvori u anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL), doda se PCC (0.203 g, 0.94 mmol) i rezultujuća smesa se zagreva na temperaturi ključanja u toku 2 h. Reakcioni rastvor se ohladi do sobne temperature, suspenduje se sa silikagelom i upari. Ostatak se dva puta prečisti fleš hromatografijom (prvo sa 1:1 Et<sub>2</sub>O/PE, a zatim sa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) pri čemu se dobija čist keton **49** (0.053 g, 34%) u vidu bezbojnog ulja.

(D) U rastvor jedinjenja **45** (1.440 g, 3.69 mmol) u anh. EtOAc (140 mL), koji se intenzivno meša na sobnoj temperaturi, sukcesivno se dodaju NaIO<sub>4</sub> (0.790 g, 3.69 mmol) i H<sub>5</sub>IO<sub>6</sub> (0.378 g; 1.66 mmol). Posle 3 h rastvor se izlije u 5% NaCl (250 mL) i ekstrahuje sa EtOAc (2×70 mL). Spojene organske faze se isperu sa 5% NaCl (2×150 mL), suše i upare. Ostatak sirovog **46** (1.350 g) se rastvori u anh. toluenu (100 mL) koji se prvo ohladi (0°C) u atmosferi N<sub>2</sub>, a zatim se u rastvor doda 1 M rastvor PhMgBr u THF (10 mL, 10 mmol) uz intenzivno mešanje. Posle 3 h polako se doda glacijalna AcOH do zamućenja pa se reakcioni rastvor izlije u 15% NH<sub>4</sub>Cl (300 mL) i ekstrahuje sa Et<sub>2</sub>O (2×70 mL). Spojene organske faze se isperu sa 5% NaCl (2×200 mL), suše i upare. Ostatak se rastvori u anhidrovanom CH<sub>3</sub>CN (10 mL) i doda se u prethodno pripremljeni rastvor H<sub>5</sub>IO<sub>6</sub> (2.094 g, 9.17 mmol) u anhidrovanom CH<sub>3</sub>CN (20 mL) uz intenzivno mešanje na 0°C. Rastvor PCC (0.021

g, 0.097 mmol) u anhidrovanom CH<sub>3</sub>CN (10 mL) doda se u dve porcije i meša 0.5 h pa se posuda za hladjenje ukloni i mešanje na sobnoj temperaturi se nastavi u toku dodatan 1 h. Reakcioni rastvor se izlije u 5% NaCl (250 mL) i ekstrahuje sa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×70 mL). Spojene organske faze se isperu sa 5% NaCl (3×200 mL), suše i upare, a ostatak se dva puta prečisti fleš hromatografijom (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Dobijen je čist proizvod **49** (0.505 g, 35%) u vidu bezbojnog sirupa,  $[\alpha]_D^{25} = -108.1$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.25$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

IR (film):  $\nu_{\max}$  1718 (C=O, keton), 1635 (C=C, vinil), 1597, 1497 (Ph) i 1156 (OC=O, estar).

<sup>1</sup>H NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.39 i 1.63 (2×s, svaki po 3 H, CMe<sub>2</sub>), 4.70 (d, 1 H,  $J_{1,2} = 3.6$  Hz, H-2), 5.71–5.80 (m, 2 H, H-3 i H-4), 6.22 (d, 1 H  $J_{1,2} = 3.6$  Hz, H-1), 6.23 (d, 1 H,  $J_{2,3} = 16.0$  Hz, H-2'), 7.33–8.01 (m, 11 H, Ph i H-3').

<sup>13</sup>C NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  26.2 i 26.9 (CMe<sub>2</sub>), 77.6 (C-3), 81.7 (C-4), 83.2 (C-2), 105.1 (C-1), 112.7 (CMe<sub>2</sub>), 116.2 (C-2'), 128.1, 128.2, 128.7, 128.9, 130.7, 133.7, 135.3 (Ph), 146.4 (C-3'), 165.1 (C=O iz estra) i 192.8 (C=O iz ketona).

HRMS: Izračunato za C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>NaO<sub>6</sub>: 417.1309. Nadjeno: 417.1310 (M<sup>+</sup>+Na).

#### 4.39. 3-O-Cinamoil-1,2-O-izopropiliden-5-C-fenil- $\alpha$ -D-gluko- (48) i 3-O-cinamoil-1,2-O-izopropiliden-5-C-fenil- $\beta$ -D-ido-pentofuranoza (47)

(A) Rastvoru jedinjenja **45** (0.720 g, 1.84 mmol) u anh. EtOAc (70 mL), koji se intenzivno meša na sobnoj temperaturi, sukcesivno se dodaju NaIO<sub>4</sub> (0.395 g, 1.85 mmol) i H<sub>5</sub>IO<sub>6</sub> (0.378 g, 1.66 mmol). Posle 3 h talog se odvoji filtracijom a tečna faza se upari. Dobijeni sirovi intermedijer **46** (0.630 g) se rastvori u anh. toluenu (60 mL), rastvor se prvo ohladi na 0°C u atmosferi N<sub>2</sub>, a zatim se doda u 1 M rastvor PhMgBr u THF (5 mL, 5 mmol) uz intenzivno mešanje. Nakon 3 h u rastvor se doda glacijalna AcOH do zamućenja, a zatim se reakciona smesa izlije u 15% NH<sub>4</sub>Cl (250 mL). Rezultujuća emulzija se ekstrahuje sa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×80 mL), organske faze se spoje, suše i upare. Ostatak (0.85 g) se rastvori u anh. DMSO (10 mL), u rastvor se doda Ac<sub>2</sub>O (3.50 mL, 37.03 mmol) i rezultujuća smesa se meša na sobnoj temperaturi 20 h. Reakcioni rastvor se izlije u 10% NaCl (200 mL) i ekstrahuje sa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×70 mL). Organske faze se spoje, isperu sa H<sub>2</sub>O (200 mL), suše i upare. Dobijeni ostatak (0.950 g) se rastvori u anh. THF (6 mL) i u tri približno jednake porcije doda u prethodno pripremljenu suspenziju L-vinske kiseline i NaBH<sub>4</sub>\* uz intenzivno mešanje na –7°C. Posle 1 h, temperatura se poveća na 0°C i mešanje se nastavi u toku još 1 h, nakon čega se

\* U suspenziju L-vinske kiseline (1.661 g, 11.07 mmol) u anh. THF (16 mL) koja se intenzivno meša na sobnoj temperaturi, doda se NaBH<sub>4</sub> (0.418 g, 11.05 mmol) u tri približno jednake porcije. Posle prestanka intenzivnog izdvajanja vodonika, reakcioni rastvor se zagreva na temperaturi blagog refluksa u toku 2 h.



kupatilo za hladjenje ukloni i mešanje se na sobnoj temperaturi nastavi još 18 h. Dve nove porcije rastvora L-vinske kiseline (0.554 g, 3.69 mmol) i  $\text{NaBH}_4$  (0.14 g, 3.69 mmol) se dodaju po prethodno opisanoj proceduri na sobnoj temperaturi, u intervalu od 1 h, nakon čega se reakciona smesa upari sa silikagelom. Ostatak se dva puta prečisti fleš hromatografijom (prvo sa sistemom 19:1 toluen/ $\text{Et}_2\text{O}$ , a zatim sa 3:7  $\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$ ) pri čemu se dobija čist alkohol **48** (0.255 g, 35%) kao jedini stereoizomer.

(B) U rastvor jedinjenja **49** (0.250 g, 0.63 mmol) u aps. MeOH (15 mL), koji se meša na  $-7^\circ\text{C}$ , doda se  $\text{NaBH}_4$  (0.018 g, 0.48 mmol) u tri jednake porcije svakih 20 min. Posle 1 h reakciona smesa se neutrališe sa glacijalnom AcOH i upari, ostatak se suspenduje u 5% HCl (200 mL) i ekstrahuje sa EtOAc (3×50 mL). Spojene organske faze se isperu sa 1%  $\text{NaHCO}_3$  (100 mL), suše i upare, a ostatak se prečisti fleš hromatografijom (2:3→1:1  $\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$ ). Sa kolone je prvo eluiran glavni proizvod **48** (0.166 g, 66%), a zatim i minorni epimer **47** (0.083 g, 33%), oba u vidu bezbojnih ulja.

(C) Suspenziji L-vinske kiseline (0.190 g, 1.26 mmol) u anh. THF (3 mL) doda se  $\text{NaBH}_4$  (0.048 g, 1.26 mmol) u četiri jednake porcije, na sobnoj temperaturi. Smesa se zatim zagreva na temperaturi ključanja u toku 2 h a zatim se ohladi na  $-7^\circ\text{C}$ . U smesu se uz intenzivno mešanje doda rastvor **49** (0.120 g, 0.30 mmol) u anh. THF (3 mL), u tri jednake porcije. Posle 4 h kupatilo za hladjenje se ukloni, reakciona smesa se spontano zagreje do sobne temperature. Reakciona smesa se adsorbuje na silikagelu i prečisti fleš hromatografijom (1:2→2:1  $\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$ ). Sa kolone je prvo eluiran čist stereoizomer **48** (0.111 g, 92%),  $[\alpha]_D^{25}=+18$  (*c* 0.5,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f=0.6$  (1:1  $\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$ ), a zatim i minorni stereoizomer **47** (0.002 g, 2%),  $[\alpha]_D^{25}=-87.4$  (*c* 0.5,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f=0.25$  (1:1  $\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$ ), oba u vidu bezbojnih ulja.

Spektroskopski podaci za glavni proizvod **48**:

IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  3483 (OH), 1716 (C=O, estar), 1636 (C=C, vinil), 1578, 1496 (Ph) i 1162 (OC=O, estar).

$^1\text{H}$  NMR Spektar ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.32 i 1.52 (2×s, svaki po 3 H,  $\text{CMe}_2$ ), 4.46 (dd, 1 H,  $J_{3,4}=2.5$ ,  $J_{4,5}=8.6$  Hz, H-4), 4.67 (d, 1 H,  $J_{1,2}=3.7$  Hz, H-2), 4.74 (d, 1 H,  $J_{4,5}=8.7$  Hz, H-5), 5.51 (d, 1 H,  $J_{3,4}=2.5$  Hz, H-3), 5.97 (d, 1 H,  $J_{1,2}=3.6$  Hz, H-1), 6.53 (d, 1 H,  $J_{2,3'}=15.9$  Hz, H-2'), 7.29–7.64 (m, 10 H, Ph) i 7.82 (d, 1 H,  $J_{2,3'}=16.0$  Hz, H-3').

$^{13}\text{C}$  NMR Spektar ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  26.2 i 26.6 ( $\text{CMe}_2$ ), 70.6 (C-5), 76.7 (C-3), 82.3 (C-4), 83.2 7 (C-2), 104.9 (C-1), 112.2 ( $\text{CMe}_2$ ), 116.4 (C-2'), 126.8, 128.1, 128.3, 128.5, 129.0, 130.9, 133.8, 140.3 (Ph), 147.1 (C-3') i 166.8 (C=O).

HRMS: Izračunato za  $C_{23}H_{24}NaO_6$ : 419.1465. Nadjeno: 419.1460 ( $M^+ + Na$ ).

Spektroskopski podaci za minorni proizvod **47**:

IR (film):  $\nu_{max}$  3474 (OH), 1716 (C=O, estar), 1636 (C=C, vinil), 1578, 1496 (Ph) i 1161 (OC=O, estar).

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.32 i 1.56 (2 $\times$ s, svaki po 3 H,  $CMe_2$ ), 4.48 (dd, 1 H,  $J_{3,4}=2.9$ ,  $J_{4,3}=8.5$  Hz, H-4), 4.56 (d, 1 H,  $J_{1,2}=3.6$  Hz, H-2), 4.87 (d, 1 H,  $J_{3,4}=2.9$  Hz, H-3), 5.07 (d, 1 H,  $J_{4,5}=8.5$  Hz, H-5), 6.04 (d, 1 H,  $J_{1,2}=3.6$  Hz, H-1), 6.51 (d, 1 H,  $J_{2,3}=16.0$  Hz, H-2'), 7.29–7.65 (m, 10 H, Ph), 7.76 (d, 1 H,  $J_{2,3}=16.0$  Hz, H-3').

$^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  26.2 i 26.7 ( $CMe_2$ ), 72.6 (C-5), 75.9 (C-3), 83.6 (C-4), 83.7 (C-2), 104.9 (C-1), 112.4 ( $CMe_2$ ), 116.6 (C-2'), 126.7, 128.3, 128.7, 128.8, 129.0, 130.9, 133.9, 138.7(Ph), 146.6 (C-3'), 165.29 (C=O).

HRMS: Izračunato za  $C_{23}H_{24}NaO_6$ : 419.1465. Nadjeno: 419.1444 ( $M^+ + Na$ ).

#### 4.40. 5-O-(*terc*-Butildifenilsilil)-1,2-O-izopropiliden-5-C-fenil- $\alpha$ -D-glukopentofuranoza (**51**)

U rastvor jedinjenja **17** (0.500 g, 1.88 mmol) i imidazola (0.320 g, 4.70 mmol) u anh.  $CH_2Cl_2$  (30 mL) dodaje se, uz intenzivno mešanje na sobnoj temperaturi u toku 2 minuta  $tBuPh_2SiCl$  (0.98 mL, 3.76 mmol). Posle 4 h mešanja, reakcioni rastvor se izlije u hladnu (12–15°C)  $H_2O$  (300 mL), a dobijena emulzija se ekstrahuje sa  $CH_2Cl_2$  (3 $\times$ 50 mL). Spojene organske faze se isperu sa 10% NaCl (200 mL), suše i upare, a ostatak se prečisti fleš hromatografijom (1:5  $Et_2O/PE$ ). Pri čemu je dobijen čist proizvod **51** (0.920 g, 97%) u vidu mutnog ulja,  $[\alpha]_D^{20} = -43$  ( $c$  2.0,  $CHCl_3$ );  $R_f = 0.38$  ( $CH_2Cl_2$ ).

IR (film): 3448 (OH), 1590 i 1489 (Ph).

$^1H$  NMR Spektar ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.09 (s, 9 H,  $CMe_3$ ), 1.31 i 1.41 (2 $\times$ s, svaki po 3 H,  $CMe_2$ ), 4.00 (t, 1 H,  $J_{3,4}=2.5$ ,  $J_{4,5}=2.5$  Hz, H-4), 4.29 (br d, 1 H,  $J_{3,4}=1.8$  Hz, H-3), 4.57 (d, 1 H,  $J_{1,2}=3.6$  Hz, H-2), 5.26 (d, 1 H,  $J_{4,5}=2.7$  Hz, H-5), 5.36 (br. s, 1 H, OH), 6.07 (d, 1 H,  $J_{1,2}=3.6$  Hz, H-1), 7.15–8.75 (m, 15 H, 3 $\times$  Ph).

$^{13}C$  NMR Spektar ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  19.2 ( $CMe_3$ ), 26.0 i 26.6 ( $CMe_2$ ), 26.8 ( $CMe_3$ ), 75.2 (C-3), 77.2 (C-5), 81.7 (C-4), 85.1 (C-2), 104.7 (C-1), 111.3 ( $C_q$   $CMe_2$ ), 126.8, 127.3, 127.5, 127.9, 128.3, 129.7, 130.0, 131.8, 132.0, 135.9, 136.2, 139.4 (Ph).

HRMS: Izračunato za  $C_{30}H_{36}NaO_5Si$ : 527.2224. Nadjeno: 527.2222 ( $M^+ + Na$ ).

#### 4.41. 5-O-(*terc*-Butildifenilsilil)-3-O-cinamoil-1,2-O-izopropiliden-5-C-fenil- $\alpha$ -D-gluko-pentofuranoza (50)

(A) Rastvor jedinjenja **51** (0.280 g, 0.55 mmol), cimetine kiseline (0.182 g; 1.23 mmol), DCC (0.275 g; 1.33 mmol) i DMAP-a (0.272 g, 2.22 mmol) u anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) intenzivno se meša na sobnoj temperaturi u toku 50 h. Reakcioni rastvor se izlije u H<sub>2</sub>O (150 mL) i ekstrahuje sa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×30 mL). Spojene organske faze se isperu sa 10% NaCl (100 mL), suše i upare. Ostatak je prečišćen fleš hromatografijom (1:5 Et<sub>2</sub>O/PE) pri čemu je dobijen čist proizvod **50** (0.337 g, 96%).

(B) Rastvor jedinjenja **51** (0.180 g, 0.36 mmol), cinamoil-hlorida (0.149 g, 0.89 mmol) i DMAP-a (0.131 g, 1.07 mmol) u anh. CH<sub>3</sub>CN (18 mL) energično se meša na 0°C, u toku 0.5 h. Kupatilo za hladjenje se ukloni i mešanje na sobnoj temperaturi se nastavi u toku 26 h. Reakciona smesa se izlije u H<sub>2</sub>O (200 mL) i ekstrahuje sa EtOAc (3×50 mL). Spojene organske faze se isperu sa 10% NaCl (100 mL), suše i upare, a ostatak je prečišćen fleš hromatografijom (9:1 PE/Et<sub>2</sub>O), pri čemu je dobijen čist proizvod **50** (0.205 g, 90%).

(C) U rastvor jedinjenja **48** (0.36 g, 0.91 mmol) u anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) koji se intenzivno meša na sobnoj temperaturi, dodate su dve identične porcije imidazola (0.090 g, 1.32 mmol) i TBDPSCI (0.24 mL, 0.96 mmol) u intervalima od 24 h. Posle 48 h dodata je još jedna porcija imidazola (0.090 g, 1.32 mmol) i TBDPSCI (0.12 mL, 0.46 mmol) i mešanje je nastavljeno u toku dodatnih 24 h. Reakciona smesa se izlije u ledenu H<sub>2</sub>O (300 mL) i ekstrahuje prvo sa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×50 mL), a zatim sa Et<sub>2</sub>O (70 mL). Spojene organske faze se isperu sa 10% NaCl (200 mL), suše i upare. Ostatak se prečisti fleš hromatografijom (9:1→2:1 PE/Et<sub>2</sub>O) pri čemu se dobija čist proizvod **50** (0.560 g, 97%) u vidu mutnog ulja, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>=+18.6 (*c* 2.0, CHCl<sub>3</sub>); R<sub>f</sub>=0.23 (9:1 PE/Et<sub>2</sub>O).

IR (film):  $\nu_{\max}$  1718 (C=O, estar), 1637 (C=C, vinil), 1496 (Ph) i 1160 (OC=O, estar).

<sup>1</sup>H NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.93 (s, 9 H, CMe<sub>3</sub>), 1.30 i 1.58 (2×s, svaki po 3 H, CMe<sub>2</sub>), 4.57 (d, 1 H, *J*<sub>1,2</sub>=3.7 Hz, H-2), 4.70 (dd, 1 H, *J*<sub>3,4</sub>=2.6, *J*<sub>4,5</sub>=8.6 Hz, H-4), 4.95 (d, 1 H, *J*<sub>4,5</sub>=8.7 Hz, H-5), 5.47 (d, 1 H, *J*<sub>3,4</sub>=2.6 Hz, H-3), 5.77 (d, 1 H, *J*<sub>1,2</sub>=3.7 Hz, H-1), 6.15 (d, 1 H, *J*<sub>2,3</sub>=16.0 Hz, H-2') i 7.08–8.65 (m, 21 H, Ph i H-3').

<sup>13</sup>C NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  19.2 (CMe<sub>3</sub>), 26.2 i 26.7 (CMe<sub>2</sub>), 26.74 (CMe<sub>3</sub>), 72.6 (C-5), 76.4 (C-3), 82.1 i 82.9, 104.4 (C-1), 112.0 (CMe<sub>2</sub>), 117.3 (C-2'), 127.0, 127.8, 128.0, 128.1, 128.13, 128.9, 129.2, 129.4, 130.5, 132.9, 133.1, 134.0, 135.8, 136.0, 140.6 (Ph), 145.2 (C-3'), 165.7 (C-1').

HRMS: Izračunato za C<sub>39</sub>H<sub>42</sub>NaO<sub>6</sub>Si: 657.2643. Nadjeno: 657.2651 (M<sup>+</sup>+Na).

#### 4.42. 5-*O*-(*tert*-Butildifenilsilil)-3-*O*-cinamoil-5-*C*-fenil- $\alpha$ -D-gluko-pentofuranoza (**52**) i 3-*O*-cinamoil-5-*C*-fenil- $\alpha$ -D-gluko-pentopiranoza (**66**)

U ohladjeni rastvor (0°C) jedinjenja **50** (0.530 g, 0.83 mmol) u CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.3 mL), doda se hladna (10–12°C) 90% TFA (14 mL). Nakon mešanja u toku 0.5 h, kiselina i voda se uklone azeotropnom destilacijom sa toluenom (<27°C). Ostatak se prečisti fleš hromatografijom (49:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) pri čemu je sa kolone prvo eluirana smesa neizreagovalog polaznog jedinjenja **50** i furanoze **52**, zatim je eluiran čist proizvod **52** (0.435 g, 88%) i na kraju smesa **52** i **66** (0.13 g). Frakcije koje sadrže polazno **50** su ponovo hidrolizovane sa 90% TFA (3 mL) u CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 mL), pri čemu je nakon prečišćavanja fleš hromatografijom dobijena dodatna količina proizvoda **52**, pa je ukupni prinos jedinjenja **52** iznosio 0.459 g (92%). Proizvod **52** je izolovan u obliku bezbojnog ulja,  $[\alpha]_D^{+69}$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f=0.30$  (49:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH). Sporedni proizvod **66** (0.010 g, 2%) je takodje izolovan u vidu bezbojnih ulja koje kristališe iz smese Me<sub>2</sub>CO/heksan u vidu belih kristala, *tt* 167°C,  $[\alpha]_D^{+27.9}$  (*c* 0.5, Me<sub>2</sub>CO);  $R_f=0.25$  (19:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH).

Spektroskopski podaci za **52**:

IR (film):  $\nu_{\max}$  3438 (OH), 1713 (C=O, estar), 1638 (C=C, vinil), 1496 (Ph) i 1169 (OC=O, estar).

<sup>1</sup>H NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>),  $\alpha$ -anomer:  $\delta$  0.95 (s, 9 H, CMe<sub>3</sub>), 3.89 (br s, 2 H, 2×OH), 4.03 (dd, 1 H,  $J_{1,2}=4.2$ ,  $J_{2,3}=1.6$  Hz, H-2), 4.77 (dd, 1 H  $J_{3,4}=3.4$ ,  $J_{4,5}=8.1$  Hz, H-4), 4.91 (d, 1 H,  $J_{4,5}=8.2$  Hz, H-5), 5.28 (d, 1 H,  $J_{1,2}=4.4$  Hz, H-1), 5.37 (dd, 1 H,  $J_{2,3}=1.5$ ,  $J_{3,4}=3.2$  Hz, H-3), 6.15 (d, 1 H,  $J_{2',3'}=16.0$  Hz, H-2'), 7.12–7.70 (m, 21 H, Ph i H-3').

<sup>13</sup>C NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>),  $\alpha$ -anomer:  $\delta$  19.2 (CMe<sub>3</sub>), 26.7 (CMe<sub>3</sub>), 73.0 (C-5), 75.0 (C-2), 79.0 (C-3), 80.9 (C-4), 95.9 (C-1), 117.1 (C-2'), 127.1, 128.0, 128.1, 128.2, 128.9, 129.3, 129.4, 129.6, 130.6, 132.8, 133.3, 134.0, 135.7, 140.8 (Ph), 145.5 (C-3'), 166.5 (C-1').  $\beta$ -anomer:  $\delta$  73.3, 77.9, 80.2, 83.2, 103.0 (C-1).

HRMS: Izračunato za C<sub>36</sub>H<sub>38</sub>NaO<sub>6</sub>Si: 617.2330. Nadjeno: 617.2332 (M<sup>+</sup>+Na).

Spektroskopski podaci za sporedni proizvod **66**:

IR (film):  $\nu_{\max}$  (OH) 3403, 1698 (C=O, estar), 1634 (C=C, vinil), 1496 (Ph) i 1185(OC=O, estar).

<sup>1</sup>H NMR Spektar (aceton-*d*<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O):  $\delta$  3.49–3.67 (m, 2.4 H, H-4 $\beta$ , H-2 $\beta$ , H-4 $\alpha$ ), 3.78 (dd, 1 H,  $J_{1,2}=3.7$ ,  $J_{2,3}=10.0$  Hz, H-2 $\alpha$ ), 4.35 (d, 0.7 H,  $J_{4,5}=9.6$  Hz, H-5 $\beta$ ), 4.80 (d, 0.7 H,  $J_{1,2}=8.4$  Hz, H-1 $\beta$ ), 4.80 (d, 1 H,  $J_{4,5}=9.4$  Hz, H-5 $\alpha$ ), 5.18 (t, 1 H,  $J_{3,4}=J_{2,3}=9.4$ , Hz, H-3 $\beta$ ), 5.27 (d, 1 H,  $J_{1,2}=3.7$  Hz, H-1 $\alpha$ ), 5.42 (dd, 1 H,  $J_{3,4}=9.6$ ,  $J_{2,3}=10.0$  Hz, H-3 $\alpha$ ), 6.54 (d, 1.7 H,  $J_{2',3'}=16.0$  Hz, H-2'), 7.21–7.69 (m, 11 H, Ph i H-3').

$^{13}\text{C}$  NMR Spektar (acetone- $d_6$  +  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  71.40 (C-2 $\alpha$ ), 73.75, 73.85 i 73.93 (C-4 $\alpha$ , C-2 $\beta$  i C-4 $\beta$ ), 74.03 (C-5 $\alpha$ ), 76.53 (C-3 $\alpha$ ), 78.43 (C-3 $\beta$ ), 78.52 (C-5 $\beta$ ), 93.22 (C-1 $\alpha$ ), 97.44 (C-1 $\beta$ ), 118.68 i 118.77 (C-2'), 128.31, 128.44, 128.48, 128.56, 128.70, 129.55, 131.02, 134.83, 139.37, 140.8 (Ph). 145.42 i 145.51 (C-3'), 167.55 i 167.86 (C=O).

HRMS: Izračunato za  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NaO}_6$ : 379.1152. Nadjeno: 379.1150 ( $\text{M}^+$ +Na).

Elementarna mikroanaliza: Izračunato za  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_6 \times 1/3\text{H}_2\text{O}$ : C. 66.29; H. 5.75. Nadjeno: C. 66.51; H. 5.73.

#### 4.43. 3,6-Anhidro-7-*O*-(*tert*-butildifenilsilil)-5-*O*-cinamoil-2-deoksi-7-*C*-fenil-*D*-glicero-*D*-ido-heptono-1,4-lakton (53)

Rastvor jedinjenja **52** (0.375 g, 0.63 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.10 mL, 0.72 mmol) i Meldrum-ove kiseline (0.091 g, 0.63 mmol) u anh. DMF (8 mL) meša se na 46–48°C u toku 64 h, zatim se razblaži sa  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i upari. Ostatak se dva puta prečisti fleš hromatografijom sa (1:1  $\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$ ) pri čemu je dobijen čist lakton **53** (0.254 g, 65%) u vidu bezbojnog ulja,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +41$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f = 0.27$  (1:1  $\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$ ).

IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  1794 (C=O, lakton), 1717 (C=O, estar), 1637 (C=C, vinil), 1498 (Ph) i 1153 (OC=O, estar).

$^1\text{H}$  NMR Spektar ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.91 (s, 9 H,  $\text{CMe}_3$ ), 2.52 (br d, 1 H,  $J_{2a,2b} = 18.9$  Hz, H-2a), 2.65 (dd, 1 H,  $J_{2a,2b} = 18.9$ ,  $J_{2b,3} = 6.1$  Hz, H-2b), 4.51 (dd, 1 H,  $J_{5,6} = 2.6$ ,  $J_{6,7} = 8.6$  Hz, H-6), 4.80 (br t, 1 H,  $J_{3,4} = J_{2b,3} = 4.9$  Hz, H-3), 4.89 (d, 1 H,  $J_{6,7} = 8.6$  Hz, H-7), 4.97 (d, 1 H,  $J_{3,4} = 4.6$  Hz, H-4), 5.66 (d, 1 H,  $J_{5,6} = 2.3$  Hz, H-5), 6.13 (d, 1 H,  $J_{2',3'} = 16.1$  Hz), 7.08–8.62 (m, 21 H, Ph i H-3').

$^{13}\text{C}$  NMR Spektar ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  19.2 ( $\text{CMe}_3$ ), 26.8 ( $\text{CMe}_3$ ), 35.7 (C-2), 72.6 (C-7), 75.2 (C-5), 76.5 (C-3), 82.7 (C-6), 84.9 (C-4), 116.8 (C-2'), 127.1, 127.8, 128.2, 128.23, 128.3, 129.0, 129.4, 129.5, 130.8, 132.8, 133.1, 134.0, 135.8, 136.0, 140.6 (Ph), 145.8 (C-3'), 165.4 (C-1'), 175.1 (C-1).

HRMS: Izračunato za  $\text{C}_{38}\text{H}_{38}\text{NaO}_6\text{Si}$ : 641.2330. Nadjeno: 641.2338 ( $\text{M}^+$ +Na).

#### 4.44. 3,6-Anhidro-5-*O*-cinnamoyl-2-deoksi-7-*C*-phenyl-*D*-ksilo-hept-7-ulosono-1,4-lakton (58)

Rastvor jedinjenja **34** (0.040 g, 0.16 mmol), cinamoil-hlorida (0.035 g, 0.21 mmol) i DMAP-a (0.030 g, 0.24 mmol) u anh.  $\text{CH}_3\text{CN}$  (10 mL) intenzivno se meša na 0°C u toku 0.5 h. Hladjenje se prekine i mešanje se na sobnoj temperaturi nastavi još 1 h. Reakciona smesa se izlije u  $\text{H}_2\text{O}$  (150 mL) i ekstrahuje sa  $\text{EtOAc}$  (3 $\times$ 30 mL). Spojene organske faze se isperu sa 10%  $\text{NaCl}$  (100 mL),

suše i upare, a ostatak se prečisti fleš hromatografijom (2:1 Et<sub>2</sub>O/PE). Pri tome se dobija čist proizvod **58** (0.051 g, 84%) koji kristališe iz etra u vidu kratkih iglica, *mp* 108°C,  $[\alpha]_D^{25} = -92.2$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>); *R<sub>f</sub>* = 0.30 (2:1 Et<sub>2</sub>O/PE). *NOE* kontakt: H-4 i H-3.

IR (film):  $\nu_{\max}$  1791 (C=O, lakton), 1716 (C=O, estar), 1635 (C=C, vinil), 1497 (Ph) i 1147 (OC=O, estar).

<sup>1</sup>H NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>): 2.83 (d, 1 H, *J*<sub>2a, 2b</sub> = 18.9 Hz, H-2a), 2.92 (dd, 1 H, *J*<sub>2a, 2b</sub> = 18.6, *J*<sub>2b, 3</sub> = 2.1 Hz, H-2b), 5.04 (d, 1 H, *J*<sub>5, 6</sub> = 4.0 Hz, H-4), 5.31 (m, 1 H, H-3), 5.78 (d, 1 H, *J*<sub>5, 6</sub> = 4.9 Hz, H-6), 6.04 (d, 1 H, *J*<sub>5, 6</sub> = 4.9 Hz, H-5), 6.13 (d, 1 H, *J*<sub>2', 3</sub> = 4.9 Hz, H-2'), 7.32–7.95 (m, 6 H, Ph i H-3').

<sup>13</sup>C NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>): 35.89 (C-2), 76.49 (C-5), 78.29 (C-3), 81.80 (C-6), 85.72 (C-4), 115.52 (C-2'), 127.86, 128.18, 128.85, 130.83, 133.56, 133.91, 134.98 (2×Ph), 146.79 (C-3'), 164.62 (C-1'), 174.24 (C-1), 193.43 (C-7).

HRMS: Izračunato za C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>O<sub>6</sub>: 379.1176. Nadjeno: 379.1193 (M<sup>+</sup>+H).

#### 4.45. 3,6-Anhydro-7-O-*terc*-butildimetilsilil-2-deoksi-7-C-fenil-D-glicero-D-idoheptono-1,4-lakton (**56**)

Rastvor jedinjenja **1** (0.088 g, 0.35 mmol), <sup>t</sup>BuMe<sub>2</sub>SiCl (0.238 g, 1.58 mmol) i imidazola (0.108 g, 1.58 mmol) u anh. CH<sub>3</sub>CN (10 mL) intenzivno se meša na sobnoj temperaturi u toku 48 h. Reakcioni rastvor se izlije u 10% NH<sub>4</sub>Cl (100 mL) i ekstrahuje sa EtOAc (3×25 mL). Spojene organske faze se suše i upare, a ostatak se prečisti fleš hromatografijom (2:3 PE/Et<sub>2</sub>O). Sa kolone je prvo eluiran nepolarniji disililetar (+)-goniofufurona, kao sporedni proizvod (0.030 g, 23%), a zatim i čist glavni proizvod **56** (0.098 g, 76%), u obliku bezbojnog ulja,  $[\alpha]_D^{25} = +103.0$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>); *R<sub>f</sub>* = 0.27 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

IR (film):  $\nu_{\max}$  3426 (OH), 1789 (C=O, lakton), 1717 (C=O, estar) i 1471 (Ph).

<sup>1</sup>H NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -0.02 i 0.13 (2×s, po 3 H svaki, SiMe<sub>2</sub>), 0.91 (s, 9 H, CMe<sub>3</sub>), 1.27 (br. s, 1 H, OH), 2.67 (dd, 1 H, *J*<sub>2a, 3</sub> = 1.9, *J*<sub>2a, 2b</sub> = 18.9 Hz, H-2a), 2.75 (dd, 1 H, *J*<sub>2a, 2b</sub> = 18.7, *J*<sub>2b, 3</sub> = 4.9 Hz, H-2b), 3.91 (t, 1 H, *J*<sub>5, 6</sub> = *J*<sub>6, 7</sub> = 2.8 Hz, H-6), 4.29 (br. d, 1 H, *J*<sub>5, 6</sub> = 2.0 Hz, H-5), 4.81 (d, 1 H, *J*<sub>3, 4</sub> = 4.0 Hz, H-4), 5.07 (m, 1 H, H-3), 5.24 (d, 1 H, *J*<sub>6, 7</sub> = 3.0 Hz, H-7), 7.30–7.43 (m, 5 H, Ph).

<sup>13</sup>C NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -5.39 i -5.09 (SiMe<sub>2</sub>), 18.03 (CMe<sub>3</sub>), 25.52 (CMe<sub>3</sub>), 36.19 (C-2), 74.18 (C-5), 76.83 (C-7), 76.99 (C-3), 82.49 (C-6), 87.52 (C-4), 125.91, 128.16, 128.60, 139.41 (Ph), 175.45 (C-1).

HRMS: Izračunato za C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>KO<sub>5</sub>Si: 403.1338. Nadjeno: 403.1343 (M<sup>+</sup>+K).

U rastvor disiletra (+)-goniofufurona (0.030 g, 23%) u smesi 50:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O (5.1 mL) koji se meša na sobnoj temperaturi, doda se TFA (0.3 mL). Posle 24 h doda se nova porcija TFA (0.2 mL) i meša dodatnih 24 h na sobnoj temperaturi pa se reakcioni rastvor azeotropno uparava sa toluenom do potpunog uklanjanja vode i kiseline. Ostatak se prečisti fleš hromatografijom (Et<sub>2</sub>O) pri čemu je regenerisan polazni (+)-goniofufuron **1** (0.019 g, 15%).

#### 4.46. 3,6-Anhydro-7-O-terc-butildimetilsilil-5-O-cinamoil-2-deoksi-7-C-fenil-D-glicero-D-ido-heptono-1,4-lakton (**57**)

Rastvor jedinjenja **56** (0.088 g, 0.24 mmol), cinamoil-hlorida (0.092 g, 0.56 mmol) i DMAP-a (0.08 g, 0.65 mmol) u anh. CH<sub>3</sub>CN (5 mL) se meša na 0°C u toku 0.5 h. Hladjenje se prekine i mešanje se na sobnoj temperaturi nastavi u toku 30 h. Reakciona smesa se izlije u 10% NaCl (100 mL) i ekstrahuje sa EtOAc (3×30 mL). Spojene organske faze se suše i upare, a ostatak se prečisti fleš hromatografijom (2:1 Et<sub>2</sub>O/PE). Dobija se čist proizvod **57** (0.108 g, 90%) u obliku bezbojnog ulja, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>+9.6 (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>); R<sub>f</sub>=0.27 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

IR (film):  $\nu_{\max}$  1793 (C=O, lakton), 1717 (C=O, estar), 1637 (C=C, vinil), 1496 (Ph) i 1156 (OC=O, estar).

<sup>1</sup>H NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -0.37 i -0.05 (2×s, po 3 H svaki, SiMe<sub>2</sub>), 0.79 (s, 9 H, CMe<sub>3</sub>), 2.52 (br. d, 1 H, J<sub>2a,2b</sub>=19.0 Hz, H-2a), 2.66 (dd, 1 H, J<sub>2a,2b</sub>=19.0, J<sub>2b,3</sub>=6.1 Hz, H-2b), 4.29 (dd, 1 H, J<sub>5,6</sub>=2.8, J<sub>6,7</sub>=8.8 Hz, H-6), 4.87 (d, 1 H, J<sub>6,7</sub>=8.8 Hz, H-7), 4.94 (m, 1 H, H-3), 4.99 (d, 1 H, J<sub>3,4</sub>=4.7 Hz, H-4), 5.65 (d, 1 H, J<sub>5,6</sub>=2.7, H-5), 6.59 (d, 1 H, J<sub>2',3'</sub>=16.0 Hz, H-2'), 7.28–7.68 (m, 10 H, 2×Ph), 7.82 (d, 1 H, J<sub>2',3'</sub>=16.0 Hz, H-3').

<sup>13</sup>C NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -5.29 i -4.50 (SiMe<sub>2</sub>), 17.71 (CMe<sub>3</sub>), 25.47 (CMe<sub>3</sub>), 35.59 (C-2), 71.90 (C-7), 75.18 (C-5), 76.91 (C-3), 83.34 (C-6), 84.84 (C-4), 116.41 (C-2'), 127.21, 128.16, 128.22, 128.24, 128.99, 130.80, 133.89, 141.67 (2×Ph), 146.53 (C-3'), 165.52 (C-1'), 174.95 (C-1).

HRMS: Izračunato za C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>O<sub>6</sub>Si: 495.2197. Nadjeno: 495.2204 (M<sup>+</sup>+H).

#### 4.47. (+)-Krasalakton B (**3**)

(A) U suspenziju L-vinske kiseline (0.065 g, 0.43 mmol) u anh. THF (2.5 mL), koja se intenzivno meša na sobnoj temperaturi, doda se NaBH<sub>4</sub> (0.017 g, 0.45 mmol) u dve jednake porcije. Nakon prestanka intenzivnog izdvajanja H<sub>2</sub>, reakcioni rastvor se zagreva na temperaturi ključanja u toku 2 h. Smesa se potom ohladi na -7°C, podeli u dve jednake porcije i uz intenzivno mešanje doda u rastvor ketona **58** (0.035 g, 0.09 mmol) u anh. THF (1.5 mL). Posle 2 h mešanja, temperatura se povisi na 0°C, mešanje se nastavi još 1 h, nakon čega se temperatura spontano podigne do sobne

temperature. Reakciona smesa se upari sa silikagelom i prečisti fleš hromatografijom (49:1→97:3 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Me<sub>2</sub>CO). Sa kolone je prvo izeluirano neizreagovalo polazno jedinjenje **58** (0.008 g, 23%) a zatim i prirodni proizvod **3** (0.026 g, 74%) u vidu blago mutnog ulja.

(B) Rastvor jedinjenja **57** (0.033 g, 0.07 mmol) u smesi 50:1:3 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O/TFA (5.4 mL) meša se na sobnoj temperaturi u toku 20 h, nakon čega se doda nova porcija TFA (0.2 mL) i meša dodatnih 30 h na sobnoj temperaturi. Reakciona smesa se azeotropno uparava sa toluenom do potpunog uklanjanja vode i kiseline. Ostatak se prečisti fleš hromatografijom (49:1→24:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Me<sub>2</sub>CO) pri čemu se sa kolone prvo eluira polazno **57** (0.005 g, 20%) a zatim i čist prirodni proizvod **3** (0.020 g, 79%).

(C) Rastvor jedinjenja **53** (0.090 g, 0.14 mmol) i SOCl<sub>2</sub> (0.10 mL, 1.38 mmol) u aps. MeOH (5 mL) meša se na sobnoj temperaturi u toku 6 h. Reakcioni rastvor se neutrališe sa 10% NaHCO<sub>3</sub> (2.5 mL), zatim se izlije u H<sub>2</sub>O (50 mL) i ekstrahuje sa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×30 mL). Organske faze se suše i upare, a ostatak se dva puta prečisti fleš hromatografijom (prvo sa sistemom 97:3 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Me<sub>2</sub>CO, a zatim sa 49:1→24:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Me<sub>2</sub>CO), pri čemu je dobijen čist **3** (0.031 g, 56%).

(D) Rastvor jedinjenja **53** (0.052 g, 0.08 mmol) u 50% TFA (2.5 mL) meša se na 60°C u toku 9 h. Reakciona smesa se azeotropno uparava sa toluenom do potpunog uklanjanja tragova kiseline i ostatak prečisti fleš hromatografijom (97:3 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Me<sub>2</sub>CO). Sa kolone je prvo eluirano neizreagovalo polazno jedinjenje **53** (0.007 g, 22%), a zatim i čisto jedinjenje **3** (0.016 g, 50%). Kristalizacijom iz Et<sub>2</sub>O dobijen je čist **3** u vidu belog praha, *mp* 173–174°C, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>=+45.7 (*c* 0.5, EtOH) ili [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>=+35.5 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>), lit.<sup>12</sup> 171–173°C (EtOH) beo prah, lit.<sup>12</sup> [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>=+8 (*c* 0.5, EtOH), lit.<sup>39</sup> 168–171°C (EtOH), lit.<sup>39</sup> [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>=+31.6 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>); *R*<sub>f</sub>=0.38 (97:3 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Me<sub>2</sub>CO).

IR (KBr): *v*<sub>max</sub> 3444 (OH), 1789 (C=O, lakton), 1717 (C=O, estar), 1636 (C=C, vinil), 1496 (Ph) i 1163 (OC=O, estar).

<sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR spektroskopski podaci prirodnog proizvoda **3** dati su u *Tabeli 3.5.1.* (Str. 48).

HRMS: Izračunato za C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>NaO<sub>6</sub>: 403.1152. Nadjeno: 403.1143 (M<sup>+</sup>+Na).

#### **4.48. 3,6-Anhidro-7-*O*-*terc*-butildimetilsilil-2-deoksi-7-*C*-fenil-*L*-glicero-*D*-ido-heptono-1,4-lakton (**54**)**

Rastvor jedinjenja **2** (0.066 g, 0.26 mmol), TBSCl (0.176 g, 1.17 mmol) i imidazola (0.080 g, 1.18 mmol) u anh. CH<sub>3</sub>CN (6.5 mL) intenzivno se meša na sobnoj temperaturi u toku 20 h. Nakon toga se u rastvor doda 10% NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) i mešanje se nastavi u toku dodatnih 5 min. Reakciona smesa se izlije u 10% NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) i ekstrahuje sa EtOAc (3×25 mL), spojene organske faze se isperu



sa 10% NaCl (50 mL), suše i upare. Ostatak se dva puta prečisti fleš hromatografijom (13:7 Et<sub>2</sub>O/PE) pri čemu se sa kolone prvo eluiraju nečisti nepolarniji sporedni proizvodi (0.045 g) a potom i čisto **54** (0.088 g, 92%) koje kristališe iz sistema Et<sub>2</sub>O/vlažni PE u vidu belog praha tt 137–138°C,  $[\alpha]_D^{25} = +113.4$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.26$  (3:2 Et<sub>2</sub>O/PE).

IR (film):  $\nu_{\max}$  3439 (OH), 1785 (C=O, lakton) i 1472 (Ph).

<sup>1</sup>H NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -0.17 i 0.05 (2×s, po 3 H svaki, SiMe<sub>2</sub>), 0.87 (s, 9 H, CMe<sub>3</sub>), 1.27 (br. s, 1 H, OH), 2.63 (br. d, 1 H,  $J_{2a,2b} = 18.8$  Hz, H-2a), 2.75 (dd, 1 H,  $J_{2a,2b} = 18.9$ ,  $J_{2b,3} = 5.9$  Hz, H-2b), 4.02 (dd, 1 H,  $J_{5,6} = 3.2$ ,  $J_{6,7} = 5.1$  Hz, H-6), 4.17 (d, 1 H,  $J_{5,6} = 2.9$  Hz, H-5), 4.83 (d, 1 H,  $J_{3,4} = 4.6$  Hz, H-4), 4.99 (d, 1 H,  $J_{6,7} = 5.1$  Hz, H-7), 5.06 (m, 1 H, H-3), 7.28–7.46 (m, 5 H, Ph).

<sup>13</sup>C NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -4.99 i -4.54 (SiMe<sub>2</sub>), 18.09 (CMe<sub>3</sub>), 25.70 (CMe<sub>3</sub>), 36.03 (C-2), 74.71 (C-7), 76.06 (C-5), 76.52 (C-3), 83.9 (C-6), 87.86 (C-4), 127.11, 128.13, 128.28, 140.85 (Ph), 175.72 (C-1).

HRMS: Izračunato za C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>KO<sub>5</sub>Si: 403.1338. Nadjeno: 403.1347 (M<sup>+</sup>+K).

Rastvor nepolarnijih sporednih proizvoda (0.045 g) u smesi 50:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O (5.1 mL) i hladne (4°C) TFA (0.4 mL) meša se na sobnoj temperaturi 24 h. Reakciona smesa se azeotropno uparava sa toluenom do potpunog uklanjanja tragova vode i kiseline, a dobijeni ostatak se prečisti fleš hromatografijom (95:4:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/Me<sub>2</sub>CO) pri čemu je izolovan neizreagovali polazni materijal **2** (0.007 g, 7%).

#### **4.49. 3,6-Anhidro-7-O-terc-butildimetilsilil-5-O-cinamoil-2-deoksi-7-C-fenil-L-glicero-D-ido-heptono-1,4-lakton (55)**

Rastvor jedinjenja **54** (0.061 g, 0.17 mmol), cinamoil-hlorida (0.067 g, 0.40 mmol) i DMAP-a (0.057 g, 0.47 mmol) u anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6.2 mL) intenzivno se meša na 0°C u toku 0.5 h. a zatim se hladjenje prekine i mešanje se na sobnoj temperaturi nastavi u toku 30 h. Reakcioni rastvor se izlije u H<sub>2</sub>O (80 mL), ekstrahuje prvo sa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×25 mL), a zatim sa EtOAc (30 mL). Spojene organske faze se isperu sa 10% NaCl (50 mL), suše i upare, a ostatak se prečisti na koloni fleš silikagela (3:7 Et<sub>2</sub>O/PE) pri čemu se dobija čist proizvod **55** (0.080 g, 97%),  $[\alpha]_D^{25} = +4.8$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.26$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

IR (film):  $\nu_{\max}$  1793 (C=O, lakton), 1720 (C=O, estar), 1636 (C=C, vinil), 1496 (Ph) i 1155 (OC=O, estar).

<sup>1</sup>H NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -0.10 i 0.09 (2×s, po 3 H svaki, SiMe<sub>2</sub>), 0.87 (s, 9 H, CMe<sub>3</sub>), 2.76 (dd, 1 H,  $J_{2a,2b} = 19.0$ ,  $J_{2b,3} = 2.5$  Hz, H-2a), 2.83 (dd, 1 H,  $J_{2a,2b} = 19.0$ ,  $J_{2b,3} = 5.5$  Hz, H-2b), 4.32 (dd, 1 H,

$J_{5,6}=3.8$ ,  $J_{6,7}=6.8$  Hz, H-6), 4.86 (d, 1 H,  $J_{6,7}=6.6$  Hz, H-7), 4.99–5.13 (m, 2 H, H-4 i H-5), 5.13 (td, 1 H,  $J=5.3$  Hz,  $J_{2a,3}=2.5$  Hz, H-3), 6.51 (d, 1 H,  $J_{2',3'}=16.0$  Hz, H-2'), 7.20–7.64 (m, 10 H, 2×Ph), 7.77 (d, 1 H,  $J_{2',3'}=16.0$  Hz, H-3').

$^{13}\text{C}$  NMR Spektar ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -4.73 i -4.67 ( $\text{SiMe}_2$ ), 18.20 ( $\text{CMe}_3$ ), 25.75 ( $\text{CMe}_3$ ), 36.04 (C-2), 74.29 (C-7), 76.15 (C-5), 76.68 (C-3), 84.1 (C-6), 85.58 (C-4), 116.41 (C-2'), 126.76, 128.23, 128.32, 128.34, 129.06, 130.93, 133.89, 140.35 (2×Ph), 146.78 (C-3'), 165.28 (C-1'), 175.08 (C-1).

HRMS: Izračunato za  $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{KO}_6\text{Si}$ : 533.1756. Nadjeno: 533.1762 ( $\text{M}^++\text{K}$ ).

#### 4.50. 7-*epi*-(+)-Krasalakton B (6)

Rastvoru jedinjenja **55** (0.058 g, 0.12 mmol) u smesi 50:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$  (5.1 mL) koja se meša na sobnoj temperaturi, doda se hladna (4°C) TFA (0.4 mL) i mešanje se na sobnoj temperaturi nastavi u toku 22 h. Reakcioni rastvor se azeotropno uparava sa toluenom do potpunog uklanjanja tragova vode i kiseline, a ostatak se prečisti fleš hromatografijom (17:3  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ ) pri čemu se dobija čist proizvod **6** (0.038 g, 85%) koji kristališe iz EtOAc/heksan u vidu belog praha,  $t_{\text{t}} 128\text{--}129^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}=-47.6$  ( $c$  0.5,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_{\text{f}}=0.26$  (1:9 EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

IR (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  3424 (OH), 1791 (C=O, lakton), 1716 (C=O, estar), 1636 (C=C, vinil), 1497 (Ph) i 1158 (OC=O, estar).

$^1\text{H}$  NMR Spektar ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.58 (br. s, 1 H, OH), 2.80 (m, 2 H, H-2), 4.39 (dd, 1 H,  $J_{5,6}=3.3$ ,  $J_{6,7}=7.8$  Hz, H-6), 4.94 (d, 1 H,  $J_{3,4}=4.6$  Hz, H-4), 5.01 (d, 1 H,  $J_{6,7}=7.8$  Hz, H-7), 5.07–5.15 (m, 2 H, H-3 i H-5), 6.22 (d, 1 H,  $J_{6,7}=8.2$  Hz, H-7), 6.52 (d, 1 H,  $J_{2',3'}=16.0$  Hz, H-2'), 7.29–7.67 (m, 10 H, 2×Ph), 7.79 (d, 1 H,  $J_{2',3'}=16.0$  Hz, H-3').

$^{13}\text{C}$  NMR Spektar ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  35.81 (C-2), 72.86 (C-7), 75.09 (C-5), 77.30 (C-3), 83.81 (C-6), 85.46 (C-4), 116.11 (C-2'), 126.56, 128.31, 128.74, 128.79, 129.03, 130.99, 133.72, 138.75 (2×Ph), 146.96 (C-3'), 165.00 (C-1'), 174.60 (C-1).

HRMS: Izračunato za  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{NaO}_6$ : 403.1152. Nadjeno: 403.1148 ( $\text{M}^++\text{Na}$ ).

#### 4.51. 3,6-Anhydro-5-*O*-cinamoil-2,7-di-deoksi-7-*C*-fenil-*D*-gluko-heptono-1,4-lakton (59)

Rastvor jedinjenja **31** (0.050 g, 0.21 mmol), cinamoil-hlorida (0.046 g, 0.28 mmol) i DMAP-a (0.039 g, 0.32 mmol) u anh.  $\text{CH}_3\text{CN}$  (10 mL) intenzivno se meša na 0°C u toku 0.5 h, nakon čega se kupatilo za hladjenje ukloni i mešanje se na sobnoj temperaturi nastavi u toku dodatnih 2.5 h. Reakcioni rastvor se izlije u  $\text{H}_2\text{O}$  (200 mL) i ekstrahuje sa EtOAc (3×35 mL), organske faze se

spoje, isperu sa 10% NaCl (150 mL), suše i upare. Ostatak se prečisti fleš hromatografijom (1:1 Et<sub>2</sub>O/PE) pri čemu se dobija čisto **59** (0.071 g, 91%), koje kristališe iz smese CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heksan u vidu bezbojnih iglica, *t*<sub>m</sub> 134°C, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -19.1 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>); *R*<sub>f</sub> = 29 (1:1 Et<sub>2</sub>O/PE).

IR (film): *v*<sub>max</sub> 1791 (C=O, lakton), 1716 (C=O, estar), 1636 (C=C, vinil), 1497 (Ph) i 1152 (OC=O, estar).

<sup>1</sup>H NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>): 2.67 (dd, 1 H, *J*<sub>2a,2b</sub> = 19.0, *J*<sub>2a,3</sub> = 1.2 Hz, H-2a), 2.79 (dd, 1 H, *J*<sub>2a,2b</sub> = 18.9, *J*<sub>2b,3</sub> = 5.8 Hz, H-2b), 2.97 (dd, 1 H, *J*<sub>7a,7b</sub> = 14.0, *J*<sub>6,7a</sub> = 7.7 Hz, H-7a), 3.04 (dd, 1 H, *J*<sub>7a,7b</sub> = 14.1, *J*<sub>6,7b</sub> = 7.2 Hz, H-7b), 4.42 (td, 1 H, *J*<sub>6,7</sub> = 7.0, *J*<sub>5,6</sub> = 3.0 Hz, H-6), 5.00 (d, 1 H, *J*<sub>3,4</sub> = 5.8 Hz, H-4), 5.05 (td, 1 H, *J*<sub>3,4</sub> = 5.8, *J*<sub>2a,3</sub> = 1.4, *J*<sub>2b,3</sub> = 5.8 Hz, H-3), 5.46 (d, 1 H, *J*<sub>5,6</sub> = 2.9 Hz, H-5), 6.57 (d, 1 H, *J*<sub>2',3'</sub> = 16.0 Hz, H-2'), 7.15–7.66 (m, 10 H, 2Ph), 7.84 (d, 1 H, *J*<sub>2',3'</sub> = 16.0 Hz, H-3').

<sup>13</sup>C NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>): 34.61 (C-7), 35.63 (C-2), 75.47 (C-5), 76.43 (C-3), 80.37 (C-6), 85.48 (C-4), 116.37 (C-2'), 126.66, 128.24, 128.53, 128.81, 128.94, 130.83, 133.78, 136.98 (2×Ph), 146.70 (C-3'), 165.38 (C-1'), 174.93 (C-1).

HRMS: Izračunato za C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>NaO<sub>5</sub>: 387.1203. Nadjeno: 387.1220 (M<sup>+</sup>+Na).

#### 4.52. Metil (*Z*)- (**60**) i (*E*)-3-*O*-benzil-5,6-dideoksi-1,2-*O*-izopropiliden-*α*-D-ksilohept-5-enofuranuronat (**61**)

(A) Rastvoru jedinjenja **12** (1.470 g, 4.20 mmol) u anh. EtOAc (90 mL) koji se intenzivno meša na sobnoj temperaturi, sukcesivno se dodaju NaIO<sub>4</sub> (0.900 g, 4.21 mmol) i H<sub>5</sub>IO<sub>6</sub> (0.765 g, 3.36 mmol). Posle 4 h reakciona smesa se filtruje i upari, a sirovi ostatak (1.290 g) se rastvori uz mešanje u apsolutnom MeOH (25 mL), ohladi na 0 °C i tretira sa Ph<sub>3</sub>P=CHCO<sub>2</sub>Me (1.700 g, 5.03 mmol) u toku 0.5 h. Posuda za hladjenje se zatim ukloni i mešanje se na sobnoj temperaturi nastavi u toku dodatnih 1.5 h. Reakciona smesa se upari, dobijeni ostatak se prečisti fleš hromatografijom (1:5 Et<sub>2</sub>O/PE), pri čemu je sa kolone prvo eluran glavni proizvod **60** (0.959 g, 68%), a potom i minorni proizvod **61** (0.115 g, 8%).

(B) Rastvor jedinjenja **13** (0.750 g, 2.42 mmol) u CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) doda se u suspenziju koja sadrži silikagel (5 g), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) i vodeni 0.65 M NaIO<sub>4</sub> (5 mL). Reakciona smesa se intenzivno meša na sobnoj temperaturi u toku 1.5 h, zatim se filtruje, suši i upari. Dobijeni sirovi proizvod **15** (0.63 g) se rastvori uz mešanje u apsolutnom MeOH (20 mL), zatim se ohladi na 0°C i tretira sa Ph<sub>3</sub>P=CHCO<sub>2</sub>Me (0.920 g, 2.75 mmol) u toku 0.5 h. Nakon toga, posuda za hladjenje se ukloni i mešanje se na sobnoj temperaturi nastavi još 1.5 h. Reakciona smesa se upari, a ostatak se prečisti

na koloni fleš silikagela (3:1 cikloheksan/diizopropil etar). Sa kolone je prvo eluran glavni proizvod **60** (0.593 g, 73%), a zatim i minorni *trans*-olefin **61** (0.079 g, 10%), u vidu bezbojnog sirupa.

(C) U rastvor alkohola **11** (2.000 g, 7.68 mmol) u anh. DMF (40 mL) koji se intenzivno meša na 0°C, doda se 80% NaH (0.500 g, 20.83 mmol) a zatim, nakon prestanka intenzivnog izdvajanja vodonika, doda se BnBr (1.17 mL, 9.84 mmol). Rezultujuća suspenzija se meša na 0°C u toku 0.5 h, a zatim se kupatilo za hladjenje ukloni i mešanje se na sobnoj temperaturi nastavi još 1.5 h. U smesu je zatim dodat apsolutni MeOH (8 mL) i mešanje je nastavljeno u toku dodatnih 0.5 h. Reakciona smesa se upari, ostatak se suspenduje u H<sub>2</sub>O (200 mL) i ekstrahuje sa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×50 mL). Spojene organske faze se odvoje, isperu vodom (200 mL), suše i upare. Sirovi intermedijer **12** (2.725 g) se rastvori u anh. EtOAc (275 mL), u rastvor se doda H<sub>5</sub>IO<sub>6</sub> (2.164 g; 9.50 mmol), a rezultujuća suspenzija se intenzivno meša na sobnoj temperaturi u toku 2 h. Reakcioni rastvor se filtruje i upari, ostatak se digeruje anh. EtOAc (4×25 mL), ponovo filtruje i upari. Zaostali sirovi **15** (2.270 g) se rastvori u aps. MeOH (75 mL), rastvor se ohladi na 0°C i uz mešanje tretira sa Ph<sub>3</sub>P=CHCO<sub>2</sub>Me (3.126 g, 9.35 mmol). Posle 0.5 h hladjenje se ukloni i mešanje se na sobnoj temperaturi nastavi u toku dodatnih 1.5 h. Reakciona smesa se upari a ostatak se prečisti fleš hromatografijom (3:7 DIPE/cikloheksan). Prvo je eluiran čist *Z*-izomer **60** (1.531 g, 60%), u obliku bezbojnog sirupa,  $[\alpha]_D^{25} = -221.1$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.26$  (3:7 DIPE/cikloheksan).

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  1721 (C=O, estar), 1662 (C=C, vinil), 1497 (Ph) i 1164 (OC=O, estar).

<sup>1</sup>H NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.33 i 1.51 (2×s, svaki po 3 H, CMe<sub>2</sub>), 3.64 (s, 3 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.29 (d, 1 H,  $J_{3,4} = 3.2$  Hz, H-3), 4.42 i 4.60 (2×d, 2 H,  $J_{\text{gem}} = 12.1$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.63 (d, 1 H,  $J_{1,2} = 3.9$  Hz, H-2), 5.65 (ddd, 1 H,  $J_{4,6} = 1.5$ ,  $J_{3,4} = 3.1$ ,  $J_{4,5} = 6.4$  Hz, H-4), 5.91 (dd, 1 H,  $J_{4,6} = 1.6$ ,  $J_{5,6} = 12.0$  Hz, H-6), 6.00 (d, 1 H,  $J_{1,2} = 3.8$  Hz, H-1), 6.40 (dd, 1 H,  $J_{4,5} = 6.7$ ,  $J_{5,6} = 12.0$  Hz, H-5), 7.19–7.36 (m, 5 H, Ph).

<sup>13</sup>C NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  26.17 i 26.67 (2×CMe<sub>2</sub>), 51.11 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 71.82 (PhCH<sub>2</sub>), 77.84 (C-4), 82.79 (C-2), 83.44 (C-3), 104.88 (C-1), 111.48 (CMe<sub>2</sub>), 120.29 (C-6), 127.47, 127.55, 128.07 i 137.19 (Ph), 145.75 (C-5), 165.58 (C=O).

Naknadnim eluiranjem kolone izolovan je minorni *E*-izomer **61** (0.162 g, 6%), u vidu bezbojnog sirupa,  $[\alpha]_D^{25} = -35$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.21$  (3:7 DIPE/cikloheksan).

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  1724 (C=O, estar), 1665 (C=C, vinil), 1497 (Ph) i 1165 (OC=O, estar).

<sup>1</sup>H NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>): 1.32 i 1.42 (2×s, svaki po 3 H, CMe<sub>2</sub>), 3.76 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.98 (d, 1 H,  $J_{3,4} = 3.2$  Hz, H-3), 4.49 i 4.62 (2d, 2 H,  $J_{\text{gem}} = 12.2$  Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 4.64 (d, 1 H,  $J_{1,2} = 3.6$  Hz, H-2),

4.80 (ddd, 1 H,  $J_{4,5}=4.9$ ,  $J_{3,4}=3.1$ ,  $J_{4,6}=1.8$  Hz, H-4), 6.00 (d, 1 H,  $J_{1,2}=3.6$  Hz, H-1), 6.19 (dd, 1 H,  $J_{4,6}=1.8$ ,  $J_{5,6}=15.5$  Hz, H-6), 6.98 (dd, 1 H,  $J_{4,5}=4.9$ ,  $J_{5,6}=15.8$  Hz, H-5), 7.23–7.40 (m, 5 H, Ph).

$^{13}\text{C}$  NMR Spektar ( $\text{CDCl}_3$ ): 26.08 i 26.69 ( $2\times\text{CMe}_2$ ), 51.55 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 72.07 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 79.31 (C-4), 82.63 (C-2), 82.71 (C-3), 104.88 (C-1), 111.79 ( $\text{CMe}_2$ ), 122.65 (C-6), 127.68, 127.95, 128.40 i 136.96 (Ph), 141.65 (C-5), 166.34 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ).

#### 4.53. Dimetilacetal 2,5-anhidro-3-*O*-benzil-6-deoksi-L-ido-hepturono-4,7-laktona (**63**) i dimetilacetal 3-*O*-benzil-6-deoksi-6-en-L-ido-hepturono-4,7-laktona (**62**)

Rastvor jedinjenja **60** (0.675 g, 2.02 mmol) u aps. MeOH (20 mL), koji sadrži 2.5%  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , meša se na temperaturi ključanja u toku 2 h. Reakcioni rastvor je prvo ohladjen na  $35^\circ\text{C}$ , a zatim zaalkalisan do  $\text{pH}=9$  dodavanjem čvrstog  $\text{NaHCO}_3$  (2 g, 23.81 mmol) u porcijama (po 0.4 g, svakih 5 minuta). Nakon dodatka celokupne količine baze, suspenzija je mešana na  $35^\circ\text{C}$  u toku 1 h, a zatim je filtrirana i uparena. Ostatak je dva puta prečišćen fleš hromatografijom (3:7 EtOAc/cikloheksan) pri čemu je dobijen čist proizvod **63** (0.489 g, 78%), koji kristališe iz smese EtOAc/PE u vidu belih kristala,  $t_{\text{t}} 90^\circ\text{C}$   $[\alpha]_{\text{D}}=-20.7$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f=0.44$  (PE/Et<sub>2</sub>O 7:3)

IR (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  1790 (C=O) i 1500 (Ph).

$^1\text{H}$  NMR Spektar ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.50 (d, 1 H,  $J_{6a,6b}=18.8$  Hz, H-6a), 2.87 (dd, 1 H,  $J_{6a,6b}=18.8$ ,  $J_{5,6b}=6.5$  Hz, H-6b), 3.35 i 3.36 ( $2\times s$ , po 3 H svaki,  $2\times\text{OCH}_3$ ), 4.01 (dd, 1 H,  $J_{1,2}=7.4$ ,  $J_{2,3}=3.5$  Hz, H-2), 4.19 (d, 1 H,  $J_{2,3}=3.5$  Hz, H-3), 4.59 (d, 1 H,  $J_{1,2}=7.5$  Hz, H-1), 4.63 i 4.76 ( $2\times d$ , 2 H,  $J_{\text{gem}}=11.6$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.97 (dd, 1 H,  $J_{4,5}=4.4$ ,  $J_{5,6b}=6.5$  Hz, H-5), 5.09 (d, 1 H,  $J_{4,5}=4.4$  Hz, H-4), 7.26–7.45 (m, 5 H, Ph).

$^{13}\text{C}$  NMR Spektar ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  36.35 (C-6), 53.08 i 55.08 ( $2\times\text{OCH}_3$ ), 73.04 ( $\text{PhCH}_2$ ), 78.36 (C-5), 80.42 (C-2), 82.35 (C-3), 85.41 (C-4), 102.88 (C-1), 128.56, 128.68, 129.13 i 138.78 (Ph), 175.96 (C-7).

CI LRMS:  $m/e$  309 ( $\text{M}^+\text{+H}$ ).

HRMS: Izračunato za  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{KO}_6$ : 347.0892. Nadjeno: 347.0876 ( $\text{M}^+\text{+K}$ ).

Elementarna mikroanaliza: Izračunato za  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_6\times 1/2\text{H}_2\text{O}$ : C. 60.56; H. 6.67. Nadjeno: C. 60.97; H. 6.54.

Naknadnim eluiranjem kolone dobije je nezasićeni lakton **62** (0.003 g, 5%) u vidu bezbojnog sirupa,  $[\alpha]_{\text{D}}=+63.0$  ( $c$  1.8,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f=0.25$  (3:2 toluen/EtOAc).

IR (film):  $\nu_{\max}$  3465 (OH), 1786 ( $\alpha,\beta$ -nezasićeni-1,4-lakton), 1755 (C=O, estar), 1600 i 1497 (C=C, Ph).

$^1\text{H}$  NMR Spektar ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.64 (d, 1 H, izmenljiv sa  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $J_{2,\text{OH}}=5.1$  Hz, OH), 3.30 i 3.43 ( $2\times\text{s}$ , po 3 H svaki,  $2\times\text{OCH}_3$ ), 3.56 (br. s, nakon izmene sa  $\text{D}_2\text{O}$ , dd, 1 H,  $J_{1,2}=6.4$ ,  $J_{2,3}=2.2$  Hz, H-2), 3.75 (dd, 1 H,  $J_{2,3}=2.2$ ,  $J_{3,4}=6.2$  Hz, H-3), 4.40 (d, 1 H,  $J_{1,2}=6.4$  Hz, H-1), 4.63 i 4.86 ( $2\times\text{d}$ , 2 H,  $J_{\text{gem}}=11.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.29 (dd, 1 H,  $J_{3,4}=6.2$ ,  $J_{4,5}=1.6$ ,  $J_{4,6}=2.1$  Hz, H-4), 6.16 (dd, 1 H,  $J_{5,6}=5.8$ ,  $J_{4,6}=2.1$ , Hz, H-6), 7.31–7.37 (m, 5 H, Ph), 7.57 (dd, 1 H,  $J_{4,5}=1.6$ ,  $J_{5,6}=5.8$  Hz, H-5).

$^{13}\text{C}$  NMR Spektar ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  54.54 i 55.42 ( $2\times\text{OCH}_3$ ), 70.35 (C-2), 74.17 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 78.27 (C-3), 84.64 (C-4), 103.78 (C-1), 122.02 (C-6), 128.08, 128.34, 128.45, 137.29 (Ph), 153.91 (C-5), 172.80 (C=O).

CI LRMS:  $m/e$  584 ( $2\text{M}^+-\text{MeOH}$ ), 553 ( $2\text{M}^+-\text{MeOH}-\text{OMe}$ ), 309 ( $\text{M}^++\text{H}$ ), 277 ( $\text{MH}^+-\text{MeOH}$ ).

#### 4.54. 2,5-Anhidro-3-O-benzil-6-deoksi-L-ido-hepturono-4,7-lakton (*ent*-32)

Rastvor dimetilacetala **63** (0.665 g, 2.16 mmol) u smesi 9:1 TFA/ $\text{H}_2\text{O}$  (4.2 mL) meša se prvo na  $0^\circ\text{C}$  u toku 0.5 h, a zatim na sobnoj temperaturi još 0.5 h. Reakciona smesa se upari višestrukom ko-distilacijom sa toluenom, a ostatak se prečisti fleš hromatografijom (1:1 PE/EtOAc). Pri tome je izolovan čist aldehyd *ent*-**32** (0.508 g, 90%) u vidu bezbojnog sirupa, kao i smesa **63** i *ent*-**32** (0.07 g, 12%), koja se ponovo hidrolizuje i hromatografski prečisti primenom istog postupka. Pri tome je dobijena dodatna količina čistog aldehyda *ent*-**32** (0.025 g), pa je konačni prinos proizvoda *ent*-**32** iznosio 0.533 g (94%),  $[\alpha]_{\text{D}}=-21.3$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); (+)-enantiomer (**32**):  $t_{\text{R}} 75-78^\circ\text{C}$  ( $\text{Et}_2\text{O}/\text{heksan}$ ),  $[\alpha]_{\text{D}}=+13.9$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ) ili  $[\alpha]_{\text{D}}=+18.9$  ( $c$  0.5,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_{\text{f}}=0.20$  (1:1 PE/EtOAc).

IR (film):  $\nu_{\max}$  1788 (C=O, lakton) i 1497 (Ph).

$^1\text{H}$  NMR Spektar ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.77 (d, 2 H,  $J_{5,6}=3.1$  Hz,  $2\times\text{H-6}$ ), 4.49–4.69 (m, 4 H, H-2, H-3 i  $\text{PhCH}_2$ ), 4.91 (d, 1 H,  $J_{4,5}=4.1$  Hz, H-4), 5.16 (m, 1 H, H-5), 7.23–7.40 (m, 5 H, Ph), 9.61 (d, 1 H,  $J_{1,2}=1.2$  Hz, CHO).

$^{13}\text{C}$  NMR Spektar ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  35.87 (C-6), 73.22 ( $\text{PhCH}_2$ ), 78.72 (C-5), 82.94 (C-3), 84.71 (C-4), 84.91 (C-2), 127.80, 128.55, 128.59 i 136.09 (Ph), 174.19 (C=O), 198.62 (C-1).

CI LRMS:  $m/e$  263 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).

HRMS: Izračunato za  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_5$ : 263.0914. Nadjeno: 263.0917 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).

Elementarna mikroanaliza: Izračunato za  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_5\times 1/2\text{H}_2\text{O}$ : C. 61.99; H. 5.57. Nadjeno: C. 61.70; H. 5.84.

#### 4.55. 3,6-Anhidro-5-*O*-benzil-2-deoksi-7-*C*-fenil-*D*-glicero-*L*-ido- (*ent*-**30**) i *L*-glicero-*L*-ido-heptono-1,4-lakton (*ent*-**33**)

(A) Rastvoru jedinjenja **64** (0.050 g, 0.15 mmol) u aps. MeOH (10 mL) koji se meša i hladi na  $-7^{\circ}\text{C}$ , doda se  $\text{NaBH}_4$  (0.006 g, 0.16 mmol) u porcijama od po 1 mg svakih 0.5 h. Reakciona smesa se neutrališe sa glacijalnom AcOH i upari, a ostatak se prečisti fleš hromatografijom (2:3 EtOAc/cikloheksan). Sa kolone je prvo eluiran čist *ent*-**33** (0.032 g, 64%), a potom i minorni *ent*-**30** (0.013 g, 26%), oba u vidu bezbojnih ulja.

(B) Rastvor dimetilacetala **63** (0.220 g, 0.71 mmol) u smesi 9:1 TFA/ $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL) meša se na  $0^{\circ}\text{C}$ , u toku 0.5 h a zatim na sobnoj temperaturi još 0.5 h. Reakciona smesa se upari višestrukom koodestilacijom sa anhidrovanim toluenom pri čemu zaostaje sirovi intermedijer *ent*-**32** (0.190 g) koji se osuši u vakuumu (0.5 h) i rastvori u anh. THF (10 mL). Ohladjenom rastvoru ( $-7^{\circ}\text{C}$ ) sirovog aldehida *ent*-**32** (0.190 g, 0.72 mmol) dodat je 3 M rastvor PhMgBr u  $\text{Et}_2\text{O}$  (0.26 mL, 0.78 mmol). Nakon 3 h reakciona smesa je prvo neutralisana (do  $\text{pH}=7$ ) sa 5% AcOH u anh. THF i izlivena u 10% NaCl (100 mL). Rezultujuća emulzija je ekstrahovana sa  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2×40 mL), spojene organske faze su isprane sa 10% NaCl (100 mL), osušene i uparene, a ostatak je prečišćen fleš hromatografijom (5:1  $\text{Et}_2\text{O}$ /PE). Sa kolone prvo izeluiran čist minorni stereoisomer *ent*-**33** (0.008 g; 3%), a zatim delimično nečist glavni proizvod *ent*-**30** (0.149 g; 61%). Nečiste frakcije su ponovo prečišćene fleš hromatografijom, primenom istog eluenta, pri čemu je dobijen čist proizvod *ent*-**30** (0.135 g, 56%).

(C) Ohladjenom rastvoru ( $-7^{\circ}\text{C}$ ) jedinjenja *ent*-**32** (0.38 g, 1.45 mmol) u anh. THF (20 mL) dodat je 3 M rastvor PhMgBr u  $\text{Et}_2\text{O}$  (0.51 mL, 1.53 mmol) uz intenzivno mešanje. Posle 3 h reakciona smesa se izlije u 10%  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 mL) i ekstrahuje sa  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2×40 mL). Spojene organske faze se, isperu sa 10% NaCl (100 mL), suše i upare, a ostatak se prečisti fleš hromatografijom (4:6→9:11 EtOAc/PE). Sa kolone prvo izeluiran sporedni proizvod *ent*-**33** (0.01 g, 2%), koji kristališe iz smese  $\text{Me}_2\text{CO}$ /heksan u vidu belog praha,  $t_{\text{t}} 43\text{--}44^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +6.1$  ( $c$  0.5,  $\text{CHCl}_3$ ); (+)-enantiomer (**33**):  $t_{\text{t}} 40\text{--}42^{\circ}\text{C}$  ( $\text{Et}_2\text{O}$ /EtOAc/heksan),  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -4.34$  ( $c$  1.1,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_{\text{f}} = 0.63$  (1:1 EtOAc/PE).

IR (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  3485 (OH), 1786 (C=O) i 1496 (Ph).

$^1\text{H}$  NMR Spektar ( $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  2.59 (dd, 1 H,  $J_{2\text{a},2\text{b}} = 18.8$ ,  $J_{2\text{a},3} = 1.4$  Hz, H-2a), 2.70 (dd, 1 H,  $J_{2\text{a},2\text{b}} = 18.8$ ,  $J_{2\text{b},3} = 5.4$  Hz, H-2b), 4.21 (dd, 1 H,  $J_{5,6} = 3.6$ ,  $J_{6,7} = 7.2$  Hz, H-6), 4.30 (d, 1 H,  $J_{5,6} = 3.6$  Hz, H-5), 4.61 i 4.71 (2×d, 2 H,  $J_{\text{gem}} = 11.6$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.92 (d, 1 H,  $J_{3,4} = 4.5$  Hz, H-4), 4.96–5.05 (m, 2 H, H-3 i H-7), 7.29–7.50 (m, 10 H, 2×Ph).

$^{13}\text{C}$  NMR Spektar ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  35.86 (C-2), 71.79 (C-7), 73.12 ( $\text{PhCH}_2$ ), 77.17 (C-3), 81.76 (C-5), 83.27 (C-6), 84.77 (C-4), 126.26, 127.94, 128.06, 128.44, 128.52, 128.80, 136.51 i 141.04 ( $2\times\text{Ph}$ ), 175.20 (C-1).

ESI LRMS:  $m/e$  379 ( $\text{M}^+\text{+K}$ ), 363 ( $\text{M}^+\text{+Na}$ ), 323 ( $\text{M}^+\text{-OH}$ ).

HRMS: Izračunato za  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NaO}_5$ : 363.1203. Nadjeno: 363.1191 ( $\text{M}^+\text{+Na}$ ).

Zatim je izolovana smesa *ent-30* i *ent-33* (0.108 g, 22%), a na kraju je eluiran čist *ent-30* (0.208 g, 42%) koji kristališe iz sistema  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /heksan u vidu belih iglica,  $t_{\text{t}}$  145–147°C,  $[\alpha]_{\text{D}}=-34.0$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); (+)-enantiomer (**30**):  $t_{\text{t}}$  146–147°C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /heksan),  $[\alpha]_{\text{D}}=+39.96$  ( $c$  0.7,  $\text{CHCl}_3$ ) lit.<sup>29</sup>  $t_{\text{t}}$  145–146°C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /PE), lit.<sup>29</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}=+51$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_{\text{f}}=0.25$  (9:11 EtOAc/PE).

IR (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  3469 (OH), 1772 (C=O) i 1494 (Ph).

$^1\text{H}$  NMR Spektar ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.74 (d, 3 H,  $J_{2,3}=3.6$  Hz,  $2\times\text{H-2}$  i OH), 3.92 (d, 1 H,  $J_{5,6}=3.9$  Hz, H-5), 4.26 (dd, 1 H,  $J_{5,6}=3.9$ ,  $J_{6,7}=6.6$  Hz, H-6), 4.45 i 4.56 ( $2\times\text{d}$ , 2 H,  $J_{\text{gem}}=11.5$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.91 (d, 1 H,  $J_{3,4}=4.6$  Hz, H-4), 5.04 (d, 1 H,  $J_{6,7}=6.6$  Hz, H-7), 5.12 (m, 1 H, H-3), 7.29–7.45 (m, 10 H,  $2\times\text{Ph}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR Spektar ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  36.01 (C-2), 72.81 (C-7), 72.82 ( $\text{PhCH}_2$ ), 77.35 (C-3), 81.85 (C-5), 84.65 (C-6), 85.10 (C-4), 126.87, 127.80, 128.26, 128.33, 128.46, 128.68, 136.55, 139.56 ( $2\times\text{Ph}$ ), 175.20 (C-1).

ESI LRMS:  $m/e$  379 ( $\text{M}^+\text{+K}$ ), 363 ( $\text{M}^+\text{+Na}$ ), 323 ( $\text{M}^+\text{-OH}$ ).

HRMS: Izračunato za  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NaO}_5$ : 363.1203. Nadjeno: 363.1193 ( $\text{M}^+\text{+Na}$ ).

Smesa *ent-30* i *ent-33* (0.108 g) je ponovo prečišćena fleš hromatografijom, primenom istog eluenta, pri čemu je dobijena dodatna količina čistog *ent-30* (0.035 g, 7%). Konačni prinos *ent-30* je iznosio 0.243 g (49%).

#### 4.56. 2,5-Anhidro-3-O-benzil-6-deoksi-1-C-fenil-L-glicero-D-gulo-hepturono-4,7-lakton (**64**)

Suspencija *ent-30* (0.060 g, 0.18 mmol) i PCC (0.095 g, 0.44 mmol) u anh.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) zagreva se na temperaturi ključanja reakcione smese u toku 2 h. Reakciona smesa se ohladi na sobnu temperaturu, adsorbuje na silikagelu i prečisti na koloni fleš silikagela (2:3 EtOAc/cikloheksan). Pri tome se dobija čist keton **64** (0.050 g, 84%) u vidu bezbojnog ulja koje kristališe iz  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /heksan u vidu belih iglica,  $t_{\text{t}}$  119–121°C,  $[\alpha]_{\text{D}}=-3.8$  ( $c$  0.5,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_{\text{f}}=0.33$  (2:3 EtOAc/cikloheksan).



IR (KBr):  $\nu_{\max}$  1788 (C=O, lakton), 1701 (C=O, aril keton), 1597 i 1497 (Ph).

$^1\text{H}$  NMR Spektar ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.79 (d, 2 H,  $J_{2,3}=3.2$  Hz,  $2\times\text{H-2}$ ), 4.27 i 4.45 (dd, 2 H,  $J_{\text{gem}}=12.0$ ,  $J_{2,3}=3.2$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.66 (d, 1 H,  $J_{5,6}=5.1$  Hz, H-5), 4.95 (d, 1 H,  $J_{3,4}=4.1$  Hz, H-4), 5.26 (m, 1 H, H-3), 5.61 (d, 1 H,  $J_{5,6}=5.1$  Hz, H-6), 6.80–7.93 (m, 10 H,  $2\times\text{Ph}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR Spektar ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  35.88 (C-2), 72.42 (PhCH<sub>2</sub>), 78.30 (C-3), 82.38 (C-5), 83.20 (C-6), 84.94 (C-4), 127.76, 127.82, 128.01, 128.35, 128.64, 133.35 i 135.60 ( $2\times\text{Ph}$ ), 174.77 (C-1) i 194.14 (C-7).

HRMS: Izračunato za  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NaO}_5$ : 361.1046. Nadjeno: 361.1040 ( $\text{M}^++\text{Na}$ ).

#### 4.57. 7-epi(-)-goniofufuron (*ent-2*)

U rastvoru jedinjenja *ent-30* (0.034 g, 0.10 mmol) u MeOH (2 mL), dodat je 10% Pd/C (0.007 g) i rezultujuća suspenzija je mešana u atmosferi H<sub>2</sub> na sobnoj temperaturi u toku 72 h. Katalizator je odvojen filtriranjem kroz celit, talog je ispran sa MeOH, a spojeni filtrati su upareni. Ostatak je rastvoren u minimalnoj količini CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i prečišćen fleš hromatografijom (4:1 EtOAc/heksan) pri čemu se dobija čist proizvod *ent-2* (0.016 g, 64%) koji kristališe iz smese EtOAc/heksan u vidu bezbojnih pločica, *tt* 205–206°C,  $[\alpha]_{\text{D}}=-98.3$  (*c* 0.5, Me<sub>2</sub>CO); lit.<sup>44</sup> *tt* 208–209°C, lit.<sup>44</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}=-92.5$  (*c* 1.1, Me<sub>2</sub>CO); (+)-enantiomer (**2**): *tt* 197–200°C (Me<sub>2</sub>CO/PE);  $[\alpha]_{\text{D}}=+108.5$  (*c* 0.75, EtOH);  $R_f=0.26$  (4:1 EtOAc/heksan).

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  3372 i 3287 (OH), 1756 (C=O, lakton), 1631 i 1496 (Ph).

$^1\text{H}$  NMR Spektar (DMSO-*d*<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O):  $\delta$  2.53 (d, 1 H,  $J_{2a,2b}=18.7$  Hz, H-2a), 2.85 (dd, 1 H,  $J_{2a,2b}=18.7$ ,  $J_{2b,3}=6.5$  Hz, H-2b), 3.60 (d, 1 H,  $J_{5,6}=2.8$  Hz, H-5), 3.84 (dd, 1 H,  $J_{5,6}=2.8$ ,  $J_{6,7}=8.3$  Hz, H-6), 4.73 (d, 1 H,  $J_{6,7}=8.3$  Hz, H-7), 4.78 (d, 1 H,  $J_{3,4}=4.7$  Hz, H-4), 4.94 (dd, 1 H,  $J_{3,4}=4.7$ ,  $J_{2b,3}=6.5$  Hz, H-3), 7.21–7.37 (m, 5 H, Ph).

$^{13}\text{C}$  NMR Spektar (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  36.42 (C-2), 72.16 (C-7), 73.48 (C-5), 77.35 (C-3), 85.35 (C-6), 88.47 (C-4), 127.54, 128.35, 128.84 i 142.40 (Ph), 177.44 (C-1).

ESI LRMS: *m/e* 289 ( $\text{M}^++\text{K}$ ), 273 ( $\text{M}^++\text{Na}$ ).

#### 4.58. 2,5-Anhidro-1,6-dideoksi-1-C-fenil-L-ksilo-hepturono-4,7-lakton (*ent-31*)

U rastvor jedinjenja *ent-30* (0.160 g, 0.47 mmol) u MeOH (6 mL), dodat je 5% Pd/C (0.07 g, ~40%, pH=5.5) i suspenzija je mešana na sobnoj temperaturi u atmosferi H<sub>2</sub> u toku 72 h. Reakcioni rastvor se filtruje kroz sloj celita, talog se ispere sa MeOH i spojene organske faze se upare. Ostatak se

rastvori u minimalnoj količini  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i prečisti fleš hromatografijom (4:1 EtOAc/cikloheksanon) pri čemu se dobija čist proizvod *ent*-**31** (0.040 g, 36%), tt 139°C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Heksan.),  $[\alpha]_{\text{D}}=-65$  (*c* 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ); (+)-enantiomer (**31**): tt 139°C,  $[\alpha]_{\text{D}}=+49.5$  (*c* 0.6,  $\text{CHCl}_3$ ), lit.<sup>28</sup> tt 101–103°C, lit.<sup>28</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}=+37.0$  (*c* 0.1,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f=0.35$  ( $\text{Et}_2\text{O}$ ).

IR (KBr):  $\nu_{\text{max}}$ . 3423 (OH), 1785 (C=O, lakton) i 1497 (Ph).

<sup>1</sup>H NMR Spektar ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.61 (br. d, 1 H,  $J_{2a,2b}=18.9$ ,  $J_{2a,3}\approx 1$  Hz, H-2a), 2.75 (dd, 1 H,  $J_{2a,2b}=18.9$ ,  $J_{2b,3}=6.1$  Hz, H-2b), 2.99 (d, 2 H,  $J_{5,6}=2.7$ ,  $J_{6,7}=6.8$  Hz, H-7), 4.13 i 4.24 (m, 2 H,  $J_{5,6}=2.7$  Hz, H-5 i H-6), 4.88 (d, 1 H,  $J_{3,4}=4.7$  Hz, H-4), 4.99 (dt, 1 H,  $J_{2a,2b}=18.9$ ,  $J_{2a,3}\approx 1$ ,  $J_{3,4}=4.7$  Hz, H-3), 7.19–7.36 (m, 5 H, Ph).

<sup>13</sup>C NMR Spektar ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  34.18 (C-7), 35.82 (C-2), 73.82 (C-5), 76.03 (C-3), 81.43 (C-6), 87.77 (C-4), 126.60, 128.54, 128.96, 137.33 (Ph), 175.99 (C=O).

HRMS: Izračunato za  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NaO}_4$ : 257.0784. Nadjeno: 257.0780 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ).

Elementarna mikroanaliza: Izračunato za  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_4 \times 1/4 \text{H}_2\text{O}$ : C, 65.40; H, 6.12. Nadjeno: C, 65.30; H, 6.02.

#### 4.59. (–)-Goniofufuron (*ent*-1)

U rastvor jedinjenja *ent*-**33** (0.043 g, 0.13 mmol) u MeOH (3 mL) dodat je 10 % Pd/C (0.017 g, ~40%) i suspenzija je mešana u atmosferi  $\text{H}_2$ , na sobnoj temperaturi, u toku 64 h. Reakciona smesa je filtrirana kroz sloj celita, talog je ispiran sa MeOH i spojene organske faze su uparene. Ostatak se rastvori u minimalnoj količini  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i prečisti fleš hromatografijom ( $\text{Et}_2\text{O}$ ). Sa kolone je prvo eluirano nečisto polazno *ent*-**33** (0.013 g, 41%), a zatim i čist proizvod *ent*-**1** (0.018 g, 57%), koji kristališe iz  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  u vidu belih paperjastih kristala, tt 155°C,  $[\alpha]_{\text{D}}=-27.3$  (*c* 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ) ili  $[\alpha]_{\text{D}}=-10.2$  (*c* 0.4, EtOH), lit.<sup>22</sup> tt 152–154°C, lit.<sup>22</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}=-8.5$  (*c* 0.8, EtOH);  $R_f=0.23$  ( $\text{Et}_2\text{O}$ ). Nečisto *ent*-**33** je ponovo prečišćeno na koloni fleš silikagela (7:3  $\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$ ) pri čemu je regenerisano polazno jedinjenje *ent*-**33** (0.010 g, 32%).

IR (KBr):  $\nu_{\text{max}}$ . 3414 (OH), 1754 (C=O) i 1631 (Ph).

<sup>1</sup>H NMR Spektar ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.65 (dd, 1 H,  $J_{2a,2b}=18.8$ ,  $J_{2a,3}=1.1$  Hz, H-2a), 2.75 (dd, 1 H,  $J_{2a,2b}=18.8$ ,  $J_{2b,3}=5.3$  Hz, H-2b), 3.09 (br. s, 1 H, OH), 4.08 (dd, 1 H,  $J_{5,6}=2.9$ ,  $J_{6,7}=4.8$  Hz, H-6), 4.29 (br. s, 1 H, OH), 4.43 (d, 1 H,  $J_{5,6}=2.7$  Hz, H-5), 4.86 (d, 1 H,  $J_{3,4}=4.2$  Hz, H-4), 5.09 (td, 1 H,  $J_{2a,3}=1.1$ ,  $J_{2b,3}=5.5$ ,  $J_{3,4}=4.3$  Hz, H-3), 5.18 (d, 1 H,  $J_{6,7}=4.8$  Hz, H-7), 7.30–7.48 (m, 5 H, Ph).

$^{13}\text{C}$  NMR Spektar ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  36.08 (C-2), 73.53 (C-7), 74.50 (C-5), 77.54 (C-3), 82.96 (C-6), 87.46 (C-4), 125.91, 128.51, 128.62, 138.94 (Ph), 175.39 (C-1).

ESI LRMS: 273 ( $\text{M}^+\text{Na}$ ).

#### 4.60. 2,5-Anhidro-3-O-benzil-1-O-benzoil-6-deoksi-1-C-fenil-L-glicero-D-gulo-hepturono-4,7-lakton (65)

U prethodno ohladjeni ( $0^\circ\text{C}$ ) rastvor jedinjenja *ent*-30 (0.081 g, 0.24 mmol), benzojeve kiseline (0.038 g, 0.31 mmol) i  $\text{Ph}_3\text{P}$  (0.187 g, 0.71 mmol) u anh. THF (5 mL) doda se DEAD (0.095 mL, 0.6 mmol) u toku 2 minuta i rekciona smesa se meša na  $0^\circ\text{C}$  u toku 0.5 h. Ledeno kupatilo se zatim ukloni i mešanje se na sobnoj temperaturi nastavi u toku još 2 h. Rekciona smesa se upari, ostatak se dva puta prečisti fleš hromatografijom (prvo sa 2:3 PE/ $\text{Et}_2\text{O}$ , zatim sa  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) pri čemu se dobija čisto 65 (0.051 g, 48%) koje kristališe iz smese  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /heksan u vidu belih paperjastih kristala, *tt*  $179^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}=-60$  (*c* 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ); lit.<sup>76</sup> (+)-enantiomer (65): *tt*  $163\text{--}165^\circ\text{C}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /heksan);  $[\alpha]_{\text{D}}=+62.7$  (*c* 0.5,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f=0.25$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

IR (KBr):  $\nu_{\text{max}}$ . 1791 (C=O, lakton), 1707 (PhC=O), 1603 i 1495 (Ph).

$^1\text{H}$  NMR Spektar ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.58 (d, 1 H,  $J_{2a,2b}=18.3$  Hz, H-2a), 2.70 (dd, 1 H,  $J_{2a,2b}=18.3$ ,  $J_{2b,3}=4.6$  Hz, H-2b), 4.34 (d, 1 H,  $J_{5,6}=3.4$  Hz, H-5), 4.49 i 4.61 (2 $\times$ d, 2 H,  $J_{\text{gem}}=11.6$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.54 (dd, 1 H,  $J_{5,6}=3.4$  Hz,  $J_{6,7}=9.2$  Hz, H-6), 4.93-5.01 (m, 2 H, H-3 i H-4), 6.21 (d, 1 H, H-7), 7.12–8.02 (m, 15 H, 3 $\times$ Ph).

$^{13}\text{C}$  NMR Spektar ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  35.86 (C-2), 72.61 (C-7), 72.96 (PhCH<sub>2</sub>), 77.37 (C-3), 80.19 (C-5), 82.10 (C-6), 84.54 (C-4), 127.46, 128.20, 128.28, 128.42, 128.48, 128.52, 129.60, 129.86, 133.13, 136.24 i 137.90 (3 $\times$ Ph), 164.51 (PhC=O), 175.22 (C-1).

ESI LRMS: *m/e* 483.1 ( $\text{M}^+\text{K}$ ), 467.2 ( $\text{M}^+\text{Na}$ ).

HRMS: Izračunato za  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{NaO}_6$ : 467.1465. Nadjeno: 467.1460 ( $\text{M}^+\text{Na}$ ).

#### 4.61. 3,6:5,7-Dianhidro-2-deoksi-7-C-fenil-D-glicero-D-ido-heptono-1,4-lakton (*ent*-36)

Ohladjenom rastvoru ( $0^\circ\text{C}$ ) jedinjenja *ent*-2 (0.049 g, 0.2 mmol) i  $\text{Ph}_3\text{P}$  (0.128 g, 0.49 mmol) u anh. toluenu (3 mL), doda se DEAD (0.09 mL, 0.51 mmol) u toku jednog minuta. Posle 0.5 h kupatilo za hladjenje se ukloni i mešanje nastavi na temperaturi ključanja u toku narednih 2.5 h. Rekciona smesa se izlije u 1%  $\text{NaHCO}_3$  (50 mL) i ekstrahuje sa EtOAc (2 $\times$ 20 mL). Spojene organske faze su isprane s vodom (80 mL), osušene i uparene. Ostatak je dva puta prečišćen fleš hromatografijom

(prvo sa sistemom 4:1 Et<sub>2</sub>O/PE, zatim sa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) pri čemu je dobijen čist oksetan *ent*-**36** (0.018 g, 40%) u vidu belog praha. Rekrystalizacijom *ent*-**36** iz smese CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heksan, dobijaju se beli kristali, *tt* 146°C,  $[\alpha]_D = -48.1$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>); (+)-enantiomer **36**: *tt* 145–147°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heksan),  $[\alpha]_D = +46.0$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>); *R<sub>f</sub>*=0.17 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

IR (KBr):  $\nu_{\max}$ .1793 (C=O, lakton), 1771 (C=O, estar), 1633 i 1496 (Ph).

<sup>1</sup>H NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.83 (d, 1 H, *J*<sub>2a,2b</sub>=18.0 Hz, H-2a), 2.93 (dd, 1 H, *J*<sub>2a,2b</sub>=18.0, *J*<sub>2b,3</sub>=4.1 Hz, H-2b), 2.84 (dd, 1 H, *J*<sub>5,6</sub>=4.2, *J*<sub>6,7</sub>=2.6 Hz, H-6), 5.09 (d, 1 H, *J*<sub>3,4</sub>=3.5 Hz, H-4), 5.37 (dd, *J*<sub>2b,3</sub>=4.1, *J*<sub>3,4</sub>=3.5 Hz, H-3), 5.50 (d, 1 H, *J*<sub>5,6</sub>=4.2 Hz, H-5), 5.52 (d, 1 H, *J*<sub>6,7</sub>=2.6 Hz, H-7), 7.50–7.32 (m, 5 H, Ph); NOE kontakt: H-3 i H-7.

<sup>13</sup>C NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  36.04 (C-2), 79.24 (C-3), 84.92 (C-4), 85.08 (C-6), 85.31 (C-5), 89.11 (C-7), 125.0, 128.51, 128.85 i 138.56 (Ph), 174.16 (C-1).

ESI LRMS: *m/e* 255 (M<sup>+</sup>+Na), 233 (M<sup>+</sup>+H).

HRMS: Izračunato za C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>O<sub>4</sub>: 233.0808. Nadjeno: 233.0805 (M<sup>+</sup>+H).

#### 4.62. (–)-Krasalakton C (*ent*-**4**)

U rastvor jedinjenja *ent*-**2** (0.049 g, 0.20 mmol), cimetine kiseline (0.040 g, 0.27 mmol) i Ph<sub>3</sub>P (0.11 g, 0.42 mmol) u anh. THF (5 mL) uz intenzivno mešanje na 0°C doda se DEAD (0.07 mL, 0.38 mmol) u porcijama u toku jednog minuta. Posle 1 h posuda za hladjenje se ukloni i mešanje nastavi na sobnoj temperaturi u toku 2.5 h. Reakciona smesa se izlije u 1% rastvor NaHCO<sub>3</sub> (50 mL), a rezultujuća suspenzija se ekstrahuje sa EtOAc (2×20 mL). Spojene organske faze su isprane sa H<sub>2</sub>O (80 mL), osušene i uparene, a ostatak je prečišćen fleš hromatografijom (4:1 Et<sub>2</sub>O/PE). Sa kolone je prvo eluiran delimično čist oksetan *ent*-**36**, a zatim čist proizvod *ent*-**4** (0.039 g, 52%), koji kristališe iz Et<sub>2</sub>O u vidu belih iglica, *tt* 147–150°C,  $[\alpha]_D = -110.1$  (*c* 0.5, EtOH); (+)-enantiomer (**4**): 147–150°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heksan) ili *tt* 153°C (Et<sub>2</sub>O),  $[\alpha]_D = +111.6$  (*c* 0.5, EtOH), lit.<sup>12</sup> *tt* 147–150°C, lit.<sup>12</sup>  $[\alpha]_D = +98.4$  (*c* 0.5, EtOH); lit.<sup>39</sup> *tt* 145–148°C, lit.<sup>39</sup>  $[\alpha]_D = +108$  (*c* 0.4, CHCl<sub>3</sub>); *R<sub>f</sub>*=0.5 (Et<sub>2</sub>O).

IR (KBr):  $\nu_{\max}$ .3466 (OH), 1758 (C=O, lakton), 1709 (C=O, estar), 1635 (C=C, vinil) i 1171 (OC=O, estar).

<sup>1</sup>H NMR Spektar (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.54 (d, 1 H, *J*<sub>2a,2b</sub>=18.6 Hz, H-2a), 2.69 (dd, 1 H, *J*<sub>2a,2b</sub>=18.6, *J*<sub>2b,3</sub>=5.9 Hz, H-2b), 4.25 (br. s, 1 H, izmenljiv sa D<sub>2</sub>O, OH), 4.27 (dd, 1 H, *J*<sub>6,7</sub>=9.3, *J*<sub>5,6</sub>=2.4 Hz, H-6), 4.43 (br. s, 1 H, H-5), 5.01 (m, 2 H, H-3 i H-4), 6.00 (d, 1 H, *J*<sub>6,7</sub>=9.3 Hz, H-7), 6.46 (d, 1 H, *J*<sub>2',3</sub>=15.8 Hz, H-2'), 7.35–7.60 (m, 10 H, 2×Ph), 7.78 (d, 1 H, *J*<sub>2',3</sub>=15.8 Hz, H-3').

$^{13}\text{C}$  NMR Spektar ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  35.79 (C-2), 72.80 (C-7), 73.10 (C-5), 77.09 (C-3), 82.43 (C-6), 87.01 (C-4), 116.59 (C-2'), 127.70, 128.35, 128.65, 128.95, 128.98, 130.95, 133.71 i 136.71 (2 $\times$ Ph), 147.29 (C-3'), 167.46 (C-1'), 175.40 (C-1).

ESI LRMS:  $m/e$  419 ( $\text{M}^+\text{K}$ ), 403 ( $\text{M}^+\text{Na}$ ).

HRMS: Izračunato za  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{NaO}_6$ : 403.1152. Nadjeno: 403.1133 ( $\text{M}^+\text{Na}$ ).

Ponovljeno prečišćavanje na koloni fleš silikagela ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) dalo je čist oksetan *ent*-**36** (0.012 g, 16%) u vidu belog praha.

## 5. ZAKLJUČAK

U radu je ostvarena enantiodivergentna totalna sinteza (+)- i (-)-enantiomera goniofufurona, 7-*epi*-goniofufurona i krasalaktone C polazeći iz D-glukoze. Ključne faze u sintezi (+)-goniofufurona (**1**) i 7-*epi*-(+)-goniofufurona (**2**) bile su adicija fenilmagnezijum bromida na aldehidnu grupu pogodno zaštićene dialdoze, i stereospecifično formiranje furano-laktonskog prstena kondenzacijom odabranog hemiacetalnog derivata sa Meldrum-ovom kiselinom. Stereoselektivnost Grignard-ove reakcije je bila zadovoljavajuća u slučaju dobijanja hiralnog 3-*O*-benzilovanog intermedijera **18** (**18/19** 6:1) koji je iskorišćen za direktno dobijanje 7-*epi*-(+)-goniofufurona. Međutim, dobijena stereoselektivnost Grignard-ove reakcije za hiralni intermedijer **17** koji je neophodan za direktnu sintezu (+)-goniofufurona bila je niska (**17/16** ~2:1), pa su intermedijeri **17** i **19**, efikasnije dobijeni sekvencijalnom oksidacijom benzilne hidroksilne grupe molekula **16** i **18** u prohiralne ketone **20** i **21**, uz naknadnu stereoselektivnu redukciju sa borhidridom. Sintaza (+)-krasalaktone C (**3**) je ostvarena na dva načina: direktnom esterifikacijom 3-*O*-benzilovanog hiralnog derivata **19** ili inverzijom konfiguracije na C-5 intermedijera **16** koja je efikasno ostvarena u uslovima Mitsunobu-ove reakcije. Pored toga, intramolekulska Mitsunobu-ova reakcija je upotrebljena za dobijanje dva nova konformaciono ograničena analoga 7-*epi*-(+)-goniofufurona i (+)-goniofufurona (molekuli **35** i **36**). Treća sintaza (+)-krasalaktone C ostvarena je direktnom esterifikacijom (+)-goniofufurona u ključalom acetonitrilu sa cinamoil-hloridom. Promenom reakcionih uslova katalitičke hidrogenolize u prisustvu Pd/C, dobijeni su 5-*O*-benzilovani derivati **30** i **33**, kao i C-7 deoksigenovani derivat **31**. Sličan pristup je zatim primenjen za sintezu neprirodnih (-)-enantiomera goniofufurona, 7-*epi*-goniofufurona i krasalaktone C, konformaciono ograničenog analoga (-)-goniofufurona (oksetan *ent*-**36**), kao i odgovarajućeg 7-deoksigenovanog derivata *ent*-**31**.

U radu je takodje razvijena i prva totalna sinteza prirodnog (+)-krasalaktone B (**3**) i još jedna alternativna sintaza (+)-krasalaktone C (**4**) polazeći iz D-glukoze, pri čemu su C-2, C-3 i C-4 stereocentri D-glukoze postali C-4, C-5 i C-6 atomi ciljnog molekula. Selektivni pristup molekulima **3** ili **4** omogućen je jednostavnom promenom uslova za uklanjanje TBDPS zaštite u finalnom intermedijeru **53**. Naime, kada je sililna zaštita uklonjena dejstvom TBAF, (+)-krasalakton C (**3**) je izolovan kao glavni reakcioni proizvod, koji je očigledno posledica konkurentne intramolekulske migracije cinamata sa O-5 na O-7, preko cikličnog ortoestarskog intermedijera. Međutim, kada je

za uklanjanje sililne zaštite primenjen  $\text{SOCl}_2$  u MeOH, (+)-krasalakton B (**3**) je dobijen kao glavni reakcioni proizvod, u prinosu od 56%. Druga sinteza (+)-krasalaktona B (**3**) ostvarena je polazeći iz (+)-goniofufurona (**1**). Selektivnim sililovanjem benzilalkoholne funkcije (TBSCl), uz naknadnu esterifikaciju C-5 hidroksilne grupe ( $\text{PhCH}=\text{CHCOCl}$ ), a nakon finalnog uklanjanja sililne zaštite, dobijen je prirodni proizvod **3**.

Zajedničke karakteristike pomenutih sintetičkih pristupa su njihova opštost i fleksibilnost, što je omogućilo sintezu serije analoga i derivata (+)-goniofufurona, ili 7-*epi*-goniofufurona, uključujući i do sada nepoznate 7-*epi*-(+)-krasalaktone B (**6**) i C (**7**), odgovarajuće 5,7-di-*O*-cinamoil-derivate **8** i **9**, 5,7-di-*O*-izopropilidenske derivate **5** i **10**, kao i nekoliko lipofilnih derivata (jedinjenja **26**, **30**, **33**, **65**, *ent*-**30** i *ent*-**33**).

U drugom delu rada, ispitan je uticaj sintetizovanih jedinjenja, kako poznatih prirodnih laktona [(+)-goniofufurona (**1**), 7-*epi*-(+)-goniofufurona (**2**), (+)-krasalaktona B (**3**), (+)-krasalaktona C (**4**) i acetonida (+)-goniofufurona (**5**)], tako i njihovih analoga [7-*epi*-(+)-krasalaktona B (**6**) i C (**7**), dicinamata **8** i **9**, acetonida 7-*epi*-(+)-goniofufurona (**10**), oksetana **35** i **36**, itd.], na proliferaciju deset malignih (K562, HL-60, Jurkat, Raji, HT-29, PC3, MDA-MB231, Hs 249T, MCF-7 i HeLa) i jedne normalne ćelijske linije (MRC-5).

Od prirodnih stiril-laktona, (+)-krasalakton B (**3**) je ispoljio najjaču antiproliferativnu aktivnost, a od sintetizovanih derivata najaktivniji su oksetan **36**, 7-*epi*-(+)-krasalakton C (**7**) i 7-deoksi derivat **59**. Prirodni (+)-krasalakton B (**3**) efikasno inhibira rast četiri linije neoplastičnih ćelija (K562, Jurkat, MCF-7 i HeLa) sa submikromolarnim  $\text{IC}_{50}$  vrednostima, dok je jaka citotoksičnost (1–5  $\mu\text{M}$ ) ispoljio prema HL-60 i MDA-MB231 ćelijama. Oksetan **36** je ispoljio submikromolarnu aktivnost prema tri maligne ćelijske linije (K562, Jurkat i HL-60), od kojih je aktivnost prema HL-60 ćelijama bila šest puta jača od doksorubicina. Jaku citotoksičnost (1–5  $\mu\text{M}$ ) molekul **36** je ispoljio prema Raji i HeLa ćelijama, dok je prema HT-29 i MDA-MB231 ćelijskim linijama ovaj molekul pokazao umerenu citotoksičnost (10–20  $\mu\text{M}$ ). 7-*epi*-(+)-krasalakton C (**7**) je pokazao submikromolarnu antiproliferativnu aktivnost prema HeLa ćelijama, ali je pokazao jaku (1–5  $\mu\text{M}$ ) citotoksičnost čak prema pet (K562, Jurkat, HL-60, MDA-MB231 i Raji) od 10 ispitanih tumorskih ćelijskih linija. Analog **59** je ispoljio submikromolarnu aktivnost prema Jurkat i Raji ćelijama, dok je jaka citotoksičnost (1–5  $\mu\text{M}$ ) registrovana prema K562, HL-60, MDA-MB231 i HeLa ćelijskim linijama.

Od suprotnih enantiomera, najjaču antiproliferativnu aktivnost su pokazali (–)-krasalakton C (*ent-4*), oksetan *ent-36* i 7-deoksi derivat *ent-31*, koji je ujedno i najaktivniji molekul od svih ispitivanih stiril-laktona. Neprirodni (–)-krasalakton C (*ent-4*) je ispoljio submikromolarnu antiproliferativnu aktivnost prema Raji ćelijama, koja je bila pet puta jača od aktivnosti komercijalnog antitumorskog agensa doksorubicina, dok je jaka citotoksičnost (1–5  $\mu\text{M}$ ) ovog jedinjenja registrovana prema K562, HL-60, MCF-7 i HeLa tumorskim ćelijama. Oksetan *ent-36* je ispoljio submikromolarne aktivnosti prema HL-60, Raji i HeLa ćelijskim linijama, pri čemu je prema HL-60 i Raji ćelijama ovaj molekul bio trideset, odnosno šest puta aktivniji od komercijalnog citostatika doksorubicina. Analog *ent-31* je pokazao značajno veću antiproliferativnu aktivnost od komercijalnog antitumorskog agensa DOX čak prema četiri maligne ćelijske linije. Naime, analog *ent-31* je ispoljio submikromolarnu aktivnost prema ćelijskim linijama K562, HL-60, Jurkat i Raji, pri čemu je prema K562, HL-60 i Raji ćelijama registrovana 12, 5 i 100 puta jača aktivnost od doksorubicina. Pored toga, *ent-31* je ispoljio jaku citotoksičnu aktivnost ( $\text{IC}_{50}$  1.21  $\mu\text{M}$ ) prema HeLa ćelijama.

Biološka ispitivanja su potvrdila da je 7-*epi*-(+)-goniofufuron (**2**) uglavnom aktivniji od (+)-goniofufurona (**1**). Daljim razmatranjem bioloških rezultata, utvrđeno je da uvođenje hidrofobnih funkcija (cinamat, ili benzil-etar) u položaj C-5 (+)-goniofufurona (**1**) uglavnom pojačava *in vitro* antitumorsku aktivnost, dok ista promena u strukturi 7-*epi*-(+)-goniofufurona (**2**) može povećati (cinamatni estri), ali i smanjiti (benzil-etri) biološku aktivnost analoga.

Triciklični laktoni **10** i **35**, koji predstavljaju konformaciono krute analoge 7-*epi*-(+)-goniofufurona (**2**) pokazali su slabiju antiproliferativnu aktivnost u odnosu na **2**. Odgovarajući konformaciono kruti analozi (+)-goniofufurona (acetamid **5** i oksetan **36**) su pokazali sličnu (**5**), ili značajno jaču (**36**) antiproliferativnu aktivnost u odnosu na **1**. Oksetan **36** je pokazao povećanu citotoksičnost u odnosu na prirodni proizvod **1** prema sedam, dok je acetamid bio aktivniji od goniofufurona prema četiri ćelijske linije. Na osnovu ovih rezultata proizilazi da se uvođenjem konformacionih restrikcija mogu dobiti analozi stiril-laktona sa povećanom antiproliferativnom aktivnosti.

$\text{IC}_{50}$  Vrednosti cinamoil-derivata, ukazuju da su 5-*O*- (**3**, **6** i **59**), odnosno 7-*O*-cinamoil-derivati (**4** i **7**) znatno aktivniji od 5,7-di-*O*-cinamoil-derivata **8** i **9**. Upoređivanjem antiproliferativne aktivnosti derivata (7*S*)-apsolutne konfiguracije (**7** i **9**) sa odgovarajućim (7*R*)-izomerima (**4** i **8**), ponovo je potvrđena povećana aktivnost (7*S*)-stereoizomera. 5,7-Di-*O*-cinamoil-derivati **8** i **9** su pokazali slabiju antiproliferativnu aktivnost od odgovarajućih monocinamoil-derivata **3** i **4**.



Konačno, važno je istaći da su svi sintetizovani molekuli bili potpuno neaktivni prema normalnim ćelijama humanih fibroblasta pluća (MRC-5), što ukazuje da su oni selektivni antitumorski agensi. Međutim, ova pretpostavka se mora proveriti na većem broju normalnih ćelijskih linija.

## 6. SUMMARY

Enantiodivergent total syntheses of (+)- and (–)-enantiomers of goniofufurone, 7-*epi*-goniofufurone and crassalactone C have been accomplished starting from D-glucose. The key steps of the synthesis of (+)-goniofufurone and 7-*epi*-(+)-goniofufurone were a stereo-selective addition of phenyl magnesium bromide to a protected dialdose, and a stereospecific furano-lactone ring formation by reaction of a related hemiacetal derivative with Meldrum's acid.

Stereoselectivity of the Grignard reaction has been satisfactory for the preparation of 3-*O*-benzyl derivative **18** (**18/19** 6:1) which is a key intermediate in the synthesis of 7-*epi*-(+)-goniofufurone. However, the stereoselectivity of the Grignard reaction for preparation of intermediate **17**, required for the synthesis of (+)-goniofufurone was low (**17/16**~2:1). Hence the required intermediates (**17** and **19**) are more efficiently obtained by oxidation benzylic hydroxyl group in molecules **16** and **18** to prochiral ketones **20** and **21**, followed by stereoselective reduction with borohydride. Synthesis of (+)-crassalactone C (**3**) was first achieved by direct esterification of 3-*O*-benzyl derivative **19** or by configurational inversion at C-5 in the intermediate **16** under the standard Mitsunobu conditions. In addition, intramolecular Mitsunobu reaction was used to obtain two new conformationally restricted analogues of 7-*epi*-(+)-goniofufurone and (+)-goniofufurone (molecules **35** and **36**). The third synthesis of (+)-crassalactone C was accomplished by esterification of (+)-goniofufurone with cinnamoyl chloride. Changing the reaction conditions for catalytic hydrogenolysis enabled the preparation of 5-*O*-benzylated derivatives **30** and **33**, as well as the deoxygenated analogue **31**. Synthesis of both (+)-goniofufurone and (+)-crassalactone C required a configurational inversion at C-5 in the common intermediate that was efficiently achieved under the standard Mitsunobu conditions, or alternatively through a sequential oxidation of the benzylic hydroxyl group followed by a stereo-selective reduction with borohydride.

A similar approach was then applied to the synthesis of the unnatural (–)-enantiomers of goniofufurone, 7-*epi*-goniofufurone and crassalactone C, two novel, conformationally constrained analogues of both (+)- and (–)-goniofufurone (oxetanes **34** and *ent*-**34**), as well as the corresponding 7-deoxygenated derivatives (**31** and *ent*-**31**).

We have also developed the first total synthesis of (+)-crassalactone B (**2**) and an alternative synthesis of (+)-crassalactone C (**3**) by chirality transfer from D-glucose, whereby the C-2, C-3 and C-4 stereocenters of D-glucose have been translated into the C-4, C-5 and C-6 positions of the

targets. Selective access to either **2** or **3** was accomplished by simply changing the conditions for TBDPS cleavage in the final intermediate **16**. Namely when the silyl deprotection was carried out using TBAF (+)-crassalactone **C** (**3**) was isolated as the main reaction product, which was presumably formed by a competitive intramolecular cinnamate migration process in **2**, via a cyclic orthoester intermediate. However when the silyl deprotection was carried out with  $\text{SOCl}_2$  in MeOH (+)-crassalactone **B** (**2**) was obtained as a major reaction product in 56% yield.

An alternative synthesis of (+)-crassalactone **B** (**3**) was developed starting from (+)-goniofufurone (**1**). Selective silylation of benzyl alcohol function with TBSCl, followed by a subsequent esterification of C-5 hydroxyl group with cinnamic acid, followed by final removal silyl protective group furnished the natural product **3**.

The main characteristic of both approaches is their generality and flexibility. It enables the preparation of a variety of (+)-goniofufurone, or 7-*epi*-goniofufurone mimics and derivatives, including hitherto unknown 7-*epi*-(+)-crassalactones **B** (**5**) and **C** (**6**), the corresponding 5,7-di-*O*-cinnamoyl derivatives (**7** and **8**), 5,7-di-*O*-isopropylidene derivatives (**9** and **10**), and several lipophilic derivatives (compounds **25**, **29**, **30**, *ent*-**29** and *ent*-**30**).

In the second part of the work, the synthesized natural lactones [(+)-goniofufurone (**1**), 7-*epi*-(+)-goniofufurone (**2**), (+)-crassalactone **B** (**3**), (+)-crassalactone **C** (**4**) and acetonide (+)-goniofufurone (**5**)], and their analogues [7-*epi*-(+)-crassalactone **B** (**6**) and **C** (**7**), dicinnamate esters **8** and **9**, acetonide 7-*epi*-(+)-goniofufurone (**10**), oxetanes **35** and **36**, etc.], were evaluated for their antiproliferative activity against ten malignant cell lines (K562, HL-60, Jurkat, Raji, HT-29, PC3, MDA-MB231, Hs 249T, MCF-7 and HeLa), as well as against a single normal cell line (MRC-5).

Of natural styryl-lactones, (+)-crassalactone **B** (**3**) showed the strongest antiproliferative activity. Among the synthesized derivatives, the most active were oxetane **36**, 7-*epi*-(+)-crassalactone **C** (**7**) and 7-deoxy derivate **59**. Natural (+)-crassalactone **B** (**3**) effectively inhibits the growth of four neoplastic cell lines (K562, Jurkat, MCF-7 and HeLa) with sub-micromolar  $\text{IC}_{50}$  values, while the strong cytotoxicity (1-5  $\mu\text{M}$ ) was observed against HL-60 and MDA-MB231 cells.

Oxetane **36** showed sub-micromolar antiproliferative activities toward three malignant cell lines (K562, Jurkat, and HL-60), whereupon against HL-60 cells this analogue exhibited six-fold stronger activity than doxorubicin. Strong cytotoxicity (1-5  $\mu\text{M}$ ) compound **36** demonstrated in Raji and HeLa cells, while against HT-29 and MDA-MB231 cell lines, this molecule showed a moderate cytotoxicity (10-20  $\mu\text{M}$ ).

7-*epi*-(+)-crassalactone **7** showed sub-micromolar antiproliferative activity only against HeLa cells, but also showed a strong (1–5  $\mu\text{M}$ ) cytotoxicity even toward five of 10 tumour cell lines tested (K562, Jurkat, HL-60, MDA-MB231 and Raji). Molecule **59** expressed a sub-micromolar activity against Jurkat and Raji cells, while the strong cytotoxicity (1–5  $\mu\text{M}$ ) was recorded against K562, HL-60, MDA-MB231 and HeLa cell lines.

Among the unnatural enantiomers, the strongest antiproliferative activity showed (–)-crassalactone **C** (*ent*-**4**), oxetane *ent*-**36** and 7-deoxy derivative *ent*-**31**, which is one of most potent molecules synthesized in this work. (–)-Crassalactone **C** (*ent*-**4**) demonstrated a sub-micromolar activity against the Raji cells, being 5-fold more potent than the commercial anticancer agent doxorubicin. The remarkable activity (1–5  $\mu\text{M}$ ) of this compound was also observed against the K562, HL-60, MCF-7 and HeLa tumour cells.

Oxetane *ent*-**36** exhibited sub-micromolar activities toward HL-60, Raji, and HeLa cell lines. This molecule was thirty- and six-fold more active than the commercial ant tumour agent doxorubicin against the HL-60 and Raji cells, respectively. Analogue *ent*-**31** showed significantly greater antiproliferative activity than DOX even toward the four malignant cell lines. This molecule showed sub-micromolar activity against K562, HL-60, Jurkat and Raji cell lines. Against K562, HL-60 and Raji cells registered 12-, 5- and 100-fold greater activity than doxorubicin was recorded. Finally, *ent*-**31** showed a strong cytotoxic activity ( $\text{IC}_{50}$  1.21  $\mu\text{M}$ ) against HeLa cells.

Biological results confirmed that 7-*epi*-(+)-goniofufurone (**2**) is generally more active than (+)-goniofufurone (**1**). The biological results further revealed that introduction of hydrophobic functions (cinnamate, or benzyl ether) in position C-5 of (+)-goniofufurone (**1**) generally increases in vitro antitumour activity of the analogues, while the same changes in the structure of 7-*epi*-(+)-goniofufurone (**2**) may increase (in the case cinnamate esters) or reduce (in the case benzyl ether) biological activity of the analogues.

Tricyclic lactones **10** and **35**, which represent conformationally constrained analogues of 7-*epi*-(+)-goniofufurone (**2**) showed lower antiproliferative activity than lead **2**. The corresponding conformationally constrained analogues of (+)-goniofufurone (**5** and **36**) showed similar (**5**), or significantly stronger (**36**) antiproliferative activity with respect to **1**. Oxetane **36**, showed increased cytotoxicity compared to natural product **1** in seven, while the acetonide **5** was more active than goniofufurone in the culture of four cell lines. Based on these results, it appears that the introduction of conformational restrictions may afford analogues of increased antiproliferative activity.

Considering the  $IC_{50}$  values of cinnamoyl derivatives, one can conclude that the 5-*O*- (**3**, **6** and **59**) or 7-*O*-cinnamoyl derivatives (**4** and **7**), are significantly more active than 5,7-di-*O*-cinnamoyl derivatives **8** and **9**. A comparison of antiproliferative activities of (*7S*)-stereoisomers (**7** and **9**) with those recorded for the corresponding (*7R*)-isomers (**4** and **8**), again confirmed the increased activity of analogues with (*7S*)-absolute configuration. 5,7-Di-*O*-cinnamoyl derivatives **8** and **9** showed weaker antiproliferative activity than the corresponding monocinnamoyl derivatives **3** and **4**.

Remarkably, all synthesized compounds were found to be completely inactive against the normal MRC-5 cells. These results do suggest that these molecules represent selective antitumour agents, but this should be verified by additional *in vitro* experiments with different normal cell lines.

## 7. SKRAĆENICE

4-NBA	4-nitrobenzoeva kiselina
Ac	acetil
AIBN	azobisisobutironitril
anh.	anhidrovani
aps.	apsolutni
aq	vodeni rastvor
Bn	benzil
br. s	široki signal
Bu	butil
Bz	benzoil
cc	koncentrovani
d	dublet
DBU	1,8-diazabiciklo[5.4.0.]undec-7-en
DCC	1,3-dicikloheksilkarbodiimid
dd	dvostruki dublet
ddd	trostruki dublet
DDQ	2,3-dihloro-5,6-dicijano-1,4-benzohinon
DEAD	dietilazodikarboksilat
DIAD	diizopropilazodikarboksilat
DMAP	<i>N,N'</i> -dimetilaminopiridin
DMF	dimetilformamid
DMSO	dimetilsulfoksid
ECMP	etoksikarbonilmetiliden-trifenilfosforan
Et	etil
HRMS	maseni spektar visoke rezolucije
LRMS	maseni spektar niske rezolucije
LDA	litijum-diizopropilamid
m	multiplet
Me	metil
MOMCl	metoksimetil-hlorid

Ms	mezil
NMO	<i>N</i> -metilmorfolin- <i>N</i> -oksid
PCC	piridinijum-hlorohromat
PE	petroletar
PE	petroletar (frakcija 40–65°C)
Ph	fenil
Pr <sub>2</sub> NH	diizopropilamin
Py	piridin
qC	kvaternerni C-atom
rt	sobna temperatura
SAR	odnos izmedju strukture i biološke aktivnosti ( <i>engl.</i> <b>Structure Activity Relationships</b> )
TBDPS	<i>tert</i> -butildifenilsilil
TBS	<i>tert</i> -butildimetilsilil
t-Bu	<i>tert</i> -butil
TFA	trifluorsirćetna kiselina
THF	tetrahidrofuran
tk	temperatura ključanja
TLC	tankoslojna hromatografija
TsOH	<i>p</i> -toluensulfonska kiselina
tt	temperatura topljenja

## 8. LITERATURA

1. Jewers, K.; Davis, J. B.; Dougan, J.; Manchanda, A. H.; Blunden, G.; Kyi, A.; Wetechapinan, S. *Phytochemistry* **1972**, *11*, 2025.
2. Fang, X. P.; Anderson, J. E.; Chang, C. J.; Mclaughlin, J. L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 1655.
3. Fang, X. P.; Anderson, J. E.; Chang, C. J.; Mclaughlin, J. L. *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 1034.
4. Bermejo, A.; Blazquez, M. A.; Rao, K. S.; Cores, D. *Phytochemistry* **1998**, *47*, 1375.
5. Cao, S. G.; Wu, X. H.; Sim, K. Y.; Tan, B. K. H.; Pereira, J. T.; Goh, S. H. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2143.
6. Blazquez, M. A.; Bermejo, A.; Zafra-Polo, M. C.; Cortes, D. *Phytochem. Anal.* **1999**, *10*, 161.
7. Mareyala, H. B.; Joe, M. *Curr. Med. Chem. Anti-Cancer Agents* **2001**, *1*, 293.
8. Chen, C. Y.; Chang, F. R.; Shih, Y. C.; Hsieh, T. J.; Chia, Y.-C.; Tseng, H. Y.; Chen, H. C.; Chen, S. J.; Hsu, M. C.; Wu, Y. C. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1475.
9. Murthy, M. M.; Subramanyam, M.; Bindu, M. H.; Annapurna, J. *Fitoterapia* **2005**, *76*, 336.
10. Kanokmedhakul, S.; Kanokmedhakul, K.; Yodbuddee, D.; Phonkerd, N. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 616.
11. Tuchinda, P.; Pohmakotr, M.; Reutrakul, V.; Thanyachareon, W.; Sophasan, S.; Yoosook, C.; Santisuk, T.; Pezzuto, J. M. *Planta. Med.* **2001**, *67*, 572.
12. Tuchinda, P.; Munyoo, B.; Pohmakotr, M.; Thinapong, P.; Sophasan, S.; Santisuk, T.; Reutrakul, V. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1728.
13. Patrick, G. L. *An Introduction to Medicinal Chemistry*; Oxford University Press: Oxford, 2001.
14. Meyer, L.; Jezequel, A.; Ducommun, B. *In Progress in Cell Cycle Research*; Vol. 4, Plenum Press: New York, 1999.
15. G. W. J. Fleet, D. R. Witty, *Tetrahedron Asymm.* **1990**, *1*, 119.
16. Ebrahim El Zayat, A. A.; Ferrigni, N. R.; McCloud, T. G.; McKenzie, A. T.; Byrn, S. R.; Cassidy, J. M.; Chang, C. J.; McLaughlin, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 955.
17. Loder, J. W.; Nearn, R. H. *Heterocycles* **1977**, *7*, 113.
18. Shing, T. K. M.; Tsui, H.-C.; Zhou, Z.-H. *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 8659.
19. Tsubuhi, M.; Kanai, K.; Nagase, H.; Honda, T. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 2493.
20. Mereyala, H. B.; Gadikota, R. R.; Joe, M.; Arora, S. K.; Dastidar, S. G.; Agarwal, S. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 2095.
21. Fang, X. P.; Anderson, J. E.; Chang, C. J.; Fanwick, P. E.; McLaughlin, J. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 1655.
22. Shing, T. K. M.; Tsui, H.C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 432.
23. Prakash, K. R. C.; Rao, S. P. *Synlett.* **1993**, *2*, 123.



24. Lemieux, R. U.; Howard, J. *Can. J. Chem.* **1963**, *41*, 308.
25. Nicotra, F.; Ronchetti, F.; Russo, G. J. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5381.
26. Ohrui, H.; Jones, G. H.; Moffatt, J. G.; Maddox, M. L.; Christensen, A. T.; Byram, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4602.
27. Murphy, P. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1096.
28. Murphy, P. J.; Dennison, S. T. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6695.
29. Prakash, K. R. C.; Rao, S. P. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1505.
30. Ye, J.; Bhatt, R. K.; Falck, J. K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8007.
31. Bashyal, B. P.; Chow, H.-F.; Fellows, L. E.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 415.
32. Gracza, T.; Jager, V. *Synthesis* **1994**, 1359.
33. Shing, T. K. M.; Tsui, H. C.; Zhou, Z. H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3121.
34. Bruns, R.; Wernicke, A.; Köll, P. *Tetrahedron* **1999**, *48*, 8659.
35. Richtmayer, N. K. *Methods Carbohydr. Chem.* **1993**, *2*, 320.
36. Su, Y.-L.; Yang, C.-S.; Teng, S.-J.; Zhao, G.; Ding, Y. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2147.
37. Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1.
38. Hernandez-Garcia, L.; Quintero, L.; Hopfl, H.; Sosa, M.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron* **2008**, *65*, 139.
39. Sharma, G. V. M.; Mallesham, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2646.
40. Popsavin, V.; Benedeković, G.; Srećo, B.; Popsavin, M.; Francuz, J.; Kojić, V.; Bogdanović, G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4235.
41. Popsavin, V.; Benedeković, G.; Srećo, B.; Francuz, J.; Popsavin, M.; Kojić, V.; Bogdanović, G.; Divjaković, V. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10596.
42. Popsavin, V.; Benedeković, G.; Popsavin, M.; Kojić, V.; Bogdanović, G. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3426.
43. Shing, T. K. M.; Tsui, H.-C.; Zhou, Z.-H.; Mak, T. C. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1992**, 887.
44. Shing, T. K. M.; Tsui, H.-C.; Zhou, Z.-H. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8659.
45. Gracza, T.; Jager, V. *Synlett.* **1992**, *3*, 191.
46. Sartillo-Piscil, F.; Cruz-Gregorio, S.; Sánchez, M.; Höpfl, H.; Anaya de Parrodi, C.; Quintero, L. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 4077.
47. Hanessian, S. *Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach*; Pergamon Press: Oxford, **1983**.
48. Corey, E. J.; Cheng, X.-M. *The Logic of Chemical Synthesis*; Wiley: New York, **1989**.
49. Zamora-Mata, F.; Martinez, M. B.; Perez, J. A. G. *Carbohydr. Res.* **1990**, *210*, 223.
50. Gracza, T.; Szolcsányi, P. *Molecules* **2000**, *5*, 1386.
51. Prakash, K. R. C.; Rao, S. P. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7473.
52. Sartillo-Meléndez, C.; Cruz-Gregorio, S.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 504.

53. Yadav, J. S.; Satyanarayana, M.; Raghavendra, S.; Balanarsaiah, E. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8745.
54. Yang, M.; Li, H. M.; Zhao, G.; Yu, Q.-S.; Ding, Y. *Chinese J. Chem.* **2000**, *18*, 225.
55. Hunsen, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1651.
56. Johnson, D. V.; Fischer, R.; Griengl, H. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9289.
57. Wang, S.; Zhang, P. C.; Chen, R. Y.; Yu, D. Q. *Chinese Chem. Lett.* **2001**, *12*, 787.
58. Ikemototo, N.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2524.
59. Lichtenthaler, F. W.; Nakamura, K.; Klotz, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5838.
60. Snider, B. B.; Zhou, J. *Org. Lett.* **2006**; *8*, 1283.
61. Compostella, F.; Ronchi, S.; Panza, L.; Mariotti, S.; Mori, L.; Libero, G. D.; Ronchetti, F. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5587.
62. Zheng, B.-Z.; Maeda, H.; Mori, M.; Kusaka, S.; Yonemitsu, O.; Matsushima, T.; Nakajima, N.; Uenishi, J. *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 1288.
63. Li, W.; Gan, J.; Dawei, M. *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9053.
64. Mori, M.; Somada, A.; Oida, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 716.
65. Nishiyama, T.; Kusumoto, Y.; Okumura, K.; Hara, K.; Kusaba, S.; Hirata, K.; Kamiya, Y.; Isobe, M.; Nakano, K.; Kotsuki, H.; Ichikawa, Y. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 600.
66. Yeom, C.-E.; Kim, Y. J.; Lee, S. Y.; Shin, Y. J.; Kim, B. M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 12227.
67. Li, Y.; Feng, J.-P.; Wang, W.-H.; Chen, J.; Cao, X.-P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2344.
68. Lichtenthaler, F. W.; Kläres, U.; Szurmai, Z.; Werner, B. *Carbohydr. Res.*, **1998**, *305*, 293.
69. Sabitha, G.; Reddy, G. S. K. K.; Reddy, B.; Reddy, N. M.; Yadav, J. S. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *238*, 229.
70. Inch, T. D. *Carbohydr. Res.* **1967**, *5*, 45.
71. Inch, T. D.; Ley, R. V.; Rich, P. *J. Chem. Soc. C*, **1968**, 1683.
72. Daumas, M.; Vo-Quang, Y.; Vo-Quang, L.; Le Goffic, F. *Synthesis*, **1989**, 64.
73. Karakawa, M.; Nakatsubo, F. *Carbohydr. Res.* **2002**, *337*, 951.
74. Ruiz, P.; Murga, J.; Carda, M.; Marco, J. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 713.
75. Karlsson, S.; Han, F.; Högberg, H. E.; Caldirola, P. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10*, 2605.
76. Popsavin, V.; Srećo, B.; Benedeković, G.; Francuz, J.; Popsavin, M.; Kojić, V.; Bogdanović, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 2876.

## 9. BIOGRAFIJA



Goran Benedeković je rođen 23. 10. 1967. godine u Pančevu. Osnovnu i srednju školu je završio u Novom Sadu sa odličnim uspehom. U toku 1983. godine osvojio je prva mesta na gradskom i pokrajinskom takmičenju pokreta "Nauka mladima". Iste godine je učestvovao na Saveznom susretu pokreta "Nauka mladima" Jugoslavije. Tokom 1986/87. godine odslužio je vojni rok u školi za rezervne oficire ABHO u Kruševcu. Na Prirodno-matematički fakultet u Novom Sadu (grupa Hemija, obrazovni profil: Diplomirani inženjer bioorganskog smera) upisao se 1986. godine, a diplomirao je 1994. godine sa prosečnom ocenom 7.81. Diplomski rad pod naslovom "Sinteza henodezoksiholne kiseline" odbranio je sa ocenom 10.

Magistarske studije na Prirodno-matematičkom fakultetu u Novom Sadu (oblast Hemija) upisao je 1994. godine kada se privremeno i zaposlio kao inženjer-pripravnik, u fabrici deterdženata "DD Albus" Novi Sad, gde je položio pripravnčki ispit. Magistarske studije nastavio je 1999. godine, a sve planom i programom predviđene ispite položio je sa prosečnom ocenom 8.50. Magistarsku tezu "Novi pristup totalnoj sintezi (+)-oksibiotina iz D-arabinoze" odbranio je 02. 06. 2003. godine.

Koautor je trinaest naučnih radova (9×M21 i 4×M22), dvadeset i tri naučna saopštenja na domaćim i međunarodnim naučnim skupovima (17×M64 i 6×M34). Od septembra 2005. godine bio je angažovan u Departmanu za hemiju PMF-a kao saradnik na projektu "Kompleksi prelaznih metala sa nekim Šifovim bazama i derivatima pirazola" koji je finansirao Pokrajinski sekretarijat za nauku i tehnološki razvoj AP Vojvodine, a od 01. februara 2006. zaposlen je na Prirodno-matematičkom fakultetu u Novom Sadu kao istraživač-saradnik na projektima Ministarstva nauke Republike Srbije

Mr Goran Benedeković

Novi Sad,  
23. Maj, 2012. godine.

**UNIVERZITET U NOVOM SADU  
PRIRODNO-MATEMATIČKI FAKULTET  
KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA**

<b>Redni broj:</b> RBR	
<b>Identifikacioni broj:</b> IBR	
<b>Tip dokumentacije:</b> TD	Monografska dokumentacija
<b>Tip zapisa:</b> TZ	Tekstualni štampani materijal
<b>Vrsta rada:</b> VR	Doktorska disertacija
<b>Autor:</b> AU	Mr Goran I. Benedeković
<b>Mentor:</b> MN	Dr Velimir Popsavin, red. prof. PMF-a u Novom Sadu
<b>Naslov rada:</b> NR	Enantiodivergentna totalna sinteza odabranih stiril laktona i preliminarno ispitivanje njihove citotoksičnosti
<b>Jezik publikacije:</b> JP	Srpski (latinica)
<b>Jezik izvoda:</b> JI	Srpski
<b>Zemlja publikovanja:</b> ZP	Srbija
<b>Uže geog. područje:</b> UGP	Vojvodina
<b>Godina:</b> GO	2012.
<b>Izdavač:</b> IZ	Autorski reprint
<b>Mesto i adresa:</b> MA	Novi Sad, Trg Dositeja Obradovića 3
<b>Fizički opis rada:</b> FO	Broj poglavlja: 10 (uključujući poglavlje Prilog). Strana: 205 (71 strana poglavlja Prilog). Lit. citata: 76. Tabela: 10. Shema: 46. Slika: 147 (142 slike NMR spektara u prilogu)
<b>Naučna oblast:</b> NO	Hemija
<b>Naučna disciplina:</b> ND	Medicinska hemija
<b>Predmetna odrednica/ Ključne reči:</b> PO	Citotoksični stiril-laktone, goniofufuron i 7- <i>epi</i> -goniofufuron, krasalaktone B i C, D-glukoza, sinteza analoga, Grignard-ova reakcija, Mitsunobu-ova reakcija, Meldrum-ova reakcija, stereoselektivna redukcija, antiproliferativna aktivnost.
<b>UDK Čuva se:</b> ČU	Biblioteka Departmana za hemiju, PMF, Trg D. Obradovića 3, Novi Sad
<b>Važna napomena:</b> VN	—
<b>Izvod:</b> IZ	U radu je ostvarena enantiodivergentna totalna sinteza oba enantiomera goniofufurona, 7- <i>epi</i> -goniofufurona i krasalaktone C polazeći iz D-glukoze. Ključne faze u sintezi 7- <i>epi</i> (+)-goniofufurona bile su stereoselektivna adicija fenilmagnezijum bromida na aldehidnu grupu pogodno zaštićene dialdoze, i stereospecifično formiranje furano-laktonskog prstena ciklokondenzacijom odabranog hemiacetalnog derivata sa Meldrum-ovom kiselinom. Sintaza (+)-goniofufurona i (+)-krasalaktone C zahtevala je inverziju konfiguracije na C-5

	<p>u zajedničkom intermedijeru, koja je efikasno ostvarena u uslovima Mitsunobu-ove reakcije, ili alternativno oksidacijom benzilne hidroksilne grupe u prohiralni keton, uz naknadnu stereoselektivnu redukcijom sa borohidridom. Sličan pristup je zatim primenjen za sintezu neprirodnih (-)-enantiomera goniofufurona, 7-<i>epi</i>-goniofufurona i krasalaktone C, dva nova konformaciono ograničena analoga (+)- i (-)-goniofufurona (oksetani <b>36</b> i <i>ent</i>-<b>36</b>), kao i odgovarajućih 7-deoksigenovanih derivata (<b>31</b> i <i>ent</i>-<b>31</b>). Takođe je razvijena i prva totalna sinteza prirodnog (+)-krasalaktone B (<b>3</b>) i alternativna sinteza (+)-krasalaktone C (<b>4</b>) polazeći iz D-glukoze. Selektivni pristup molekulima <b>3</b>, odnosno <b>4</b> omogućen je promenom uslova za TBDPS deprotekciju u finalnom intermedijeru <b>53</b>. Osnovna karakteristika pomenutih pristupa je njihova generalnost i fleksibilnost. Na taj način je omogućena sinteza serije analoga i derivata (+)-goniofufurona, ili 7-<i>epi</i>-goniofufurona, uključujući i do sada nepoznate 7-<i>epi</i>-(+)-krasalaktone B (<b>6</b>) i C (<b>7</b>), 5,7-di-O-cinamoil derivate <b>8</b> i <b>9</b>, 5,7-di-O-izopropilidenske derivate <b>5</b> i <b>10</b>, kao i više lipofilnih derivata (jedinjenja <b>26</b>, <b>30</b>, <b>33</b>, <b>65</b>, <i>ent</i>-<b>30</b> i <i>ent</i>-<b>33</b>). Konačno, u drugom delu rada, ispitan je uticaj sintetizovanih stiril-laktone na rast odabranih tumorskih ćelijskih linija <i>in vitro</i>.</p>
<b>Datum prihvatanja teme od strane NN veća:</b> DP	15. 04. 2010.
<b>Datum odbrane:</b> DO	
<b>Članovi komisije:</b> <b>(Naučni stepen/ime i prezime/zvanje/fakultet)</b> KO  Predsednik: Član: Član: Član	Dr Vera Ćirin-Novta, red. prof. PMF-a u Novom Sadu Dr Velimir Popsavin, red. prof. PMF-a u Novom Sadu Dr Marija Sakač, red. prof. PMF-a u Novom Sadu Dr Bogdan Šolaja, red. prof. Hemijskog fakulteta u Beogradu, dopisni član Srpske akademije nauka i umetnosti.

**UNIVERSITY OF NOVI SAD  
FACULTY OF SCIENCES  
KEY WORDS DOCUMENTATION**

<b>Accession number:</b> ANO	
<b>Identification number:</b> INO	
<b>Document type:</b> DT	Monography document
<b>Type of record:</b> TR	Printed text
<b>Contents code:</b> CC	PhD Thesis
<b>Author:</b> AU	Goran I. Benedeković, MSc
<b>Mentor:</b> MN	Professor Velimir Popsavin, PhD, Faculty of Sciences, Novi Sad
<b>Title:</b> TI	Enantiodivergent total synthesis of selected styryl lactones and preliminary evaluation of their cytotoxicity
<b>Language of text:</b> LT	Serbian (Latin)
<b>Language of abstract:</b> LA	Serbian/English
<b>Country of publication:</b> CP	Serbia
<b>Locality of publication:</b> LP	Vojvodina
<b>Publication year:</b> PY	2012.
<b>Publisher:</b> PU	Author's reprint
<b>Publishing place:</b> PP	Novi Sad, Trg Dositeja Obradovića 3
<b>Physical description:</b> PD	Chapters: 10 (including the chapter Appendix). Pages: 205 (71 page in the chapter Appendix). References: 76. Schemes: 46. Tables: 10. Figures: 147 (142 figures of NMR spectra in the chapter Appendix).
<b>Scientific field:</b> SF	Chemistry
<b>Scientific discipline:</b> SD	Medicinal Chemistry
<b>Subject/key words:</b> SKW	Cytotoxic styryl lactones, goniofufurone, 7- <i>epi</i> -goniofufurone, crassalactones B and C, D-glucose, synthesis of analogues, Grignard reaction, Mitsunobu reaction, Meldrum reaction, stereoselective reduction, antiproliferative activity
<b>Holding data:</b> HD	Department of Chemistry (Library), Trg D. Obradovića 3, 21000 Novi Sad
<b>Note:</b> NO	—
<b>Abstract:</b> AB	Enantiodivergent total syntheses of both (+)- and (-)-enantiomers of goniofufurone, 7- <i>epi</i> -goniofufurone and crassalactone C have been accomplished starting from D-glucose. The key steps of the synthesis of 7- <i>epi</i> (+)-goniofufurone were a stereo-selective addition of

	<p>phenyl magnesium bromide to a protected dialdose, followed by a stereospecific furano-lactone ring formation by condensation of a partially protected lactole with Meldrum's acid. The synthesis of (+)-goniofufurone and (+)-crassalactone C required a configurational inversion at C-5 in the common intermediate that was efficiently achieved under the standard Mitsunobu conditions, or alternatively through a sequential oxidation of the benzylic hydroxyl group followed by a stereo-selective reduction with borohydride. A similar approach was applied to the synthesis of the unnatural enantiomers of goniofufurone, 7-<i>epi</i>-goniofufurone and crassalactone C, two novel, conformationally constrained analogues of both (+)- and (-)-goniofufurone (oxetanes <b>34</b> and <i>ent</i>-<b>34</b>), as well as the corresponding 7-deoxygenated derivatives (<b>31</b> and <i>ent</i>-<b>31</b>). We have also developed the first total synthesis of (+)-crassalactone B (<b>2</b>) and an alternative synthesis of (+)-crassalactone C (<b>3</b>) starting from D-glucose. Finally, the synthesized styryl-lactones were evaluated for their antiproliferative activity against a panel of human tumor cell lines.</p>
<b>Accepted by the Scientific Board on:</b> DP	15 April 2010
<b>Defended:</b> DE	
<b>Thesis defend board:</b> <b>(Degree/name/surname/title/faculty)</b> DB  President: Member: Member: Member:	Professor Vera Ćirin-Novta, PhD, Faculty of Sciences, Novi Sad Professor Velimir Popsavin, PhD, Faculty of Sciences, Novi Sad Professor Marija Sakač, PhD, Faculty of Sciences, Novi Sad Professor Bogdan Šolaja, PhD, Faculty of Chemistry, Belgrade, a corresponding member of Serbian Academy of Sciences and Arts.