



UNIVERZITET U NOVOM SADU  
PRIRODNO-MATEMATIČKI FAKULTET  
DEPARTMAN ZA HEMIJU, BIOHEMIJU I  
ZAŠTITU ŽIVOTNE SREDINE



**DISUPSTITUISANI BUTANOLIDI KAO  
POTENCIJALNI ANTITUMORSKI AGENSI:  
DIZAJN, SINTEZA I SAR ISPITIVANJA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentor:  
Vanr. prof. dr Ivana Kovačević

Kandidat:  
Jelena Kesic

Novi Sad, 2023. godine

## PRIRODNO-MATEMATIČKI FAKULTET

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA<sup>1</sup>

Vrsta rada:	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora:	Jelena Kesić
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje, institucija)	Dr Ivana Kovačević, vanredni profesor, Prirodno-matematički fakultet, Univerzitet u Novom Sadu
Naslov rada:	Disupstituisani butanolidi kao potencijalni antitumorski agensi: Dizajn, sinteza i SAR ispitivanja
Jezik publikacije (pismo):	Srpski (latinica)
Fizički opis rada:	Uneti broj: Stranica 207 Poglavlja 8 Referenci 131 Tabela 19 Slika 38, 124 u Prilogu 1 Shema 46 Grafikona / Priloga 1
Naučna oblast:	Hemijske nauke
Uža naučna oblast (naučna disciplina):	Hemija prirodnih proizvoda i medicinska hemija

<sup>1</sup> Autor doktorske disertacije potpisao je i priložio sledeće Obrasce:

5b – Izjava o autorstvu;

5v – Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije i o ličnim podacima;

5g – Izjava o korišćenju.

Ove Izjave se čuvaju na fakultetu u štampanom i elektronskom obliku i ne koriče se sa tezom.

Ključne reči / predmeta odrednica:	Totalna sinteza, prirodni proizvodi, (-)-kleistanolat, $\gamma$ -laktoni, antitumorska aktivnost, SAR analiza
Rezime na jeziku rada:	U okviru ove doktorske disertacije ostvarena je prva totalna sinteza prirodnog $\gamma$ -laktona, (-)-kleistanolata. Korigovana je predložena struktura prirodnog molekula primenom NMR spektroskopije, rendgeno-stukturne analize i merenjem ugla optičke rotacije. Sintetizovane su četiri serije analoga kleistanolata, uključujući i seriju enantiomernih analoga. Ispitana je antitumorska aktivnost sintetizovanih jedinjenja korišćenjem MTT testa. Primenom SAR analize, uspostavljene su korelacije između strukturnih fragmenata i antitumorske aktivnosti ka sintezi novog potentnijog osnovnog molekula.
Datum prihvatanja teme od strane nadležnog veća:	25.09.2018
Datum odbrane: (Popunjava odgovarajuća služba)	
Članovi komisije: (titula, ime, prezime, zvanje, institucija)	<p>Predsednik: dr Marija Sakač, redovni profesor, Prirodno-matematički fakultet, Univerzitet u Novom Sadu</p> <p>Član, mentor: dr Ivana Kovačević, vanredni profesor, Prirodno-matematički fakultet, Univerzitet u Novom Sadu</p> <p>Član: dr Velimir Popsavin, redovni član Srpske akademije nauka i umetnosti, redovni profesor u penziji, Prirodno-matematički fakultet, Univerzitet u Novom Sadu</p> <p>Član: dr Jovana Francuz, vanredni profesor, Prirodno-matematički fakultet, Univerzitet u Novom Sadu</p> <p>Član: dr Bojana Srećo Zelenović, vanredni profesor, Prirodno-matematički fakultet, Univerzitet u Novom Sadu</p> <p>Član: dr Igor Opsenica, redovni profesor, Hemijski fakultet, Univerzitet u Beogradu</p>
Napomena:	

**UNIVERSITY OF NOVI SAD**

**FACULTY OF SCIENCES**

**KEY WORD DOCUMENTATION<sup>2</sup>**

Document type:	Doctoral dissertation
Author:	Jelena Kesic
Supervisor (title, first name, last name, position, institution)	Dr. Ivana Kovačević, associate professor, Faculty of Sciences, University of Novi Sad
Thesis title:	Disubstituted butanolides as potential antitumour agents: Design, synthesis and SAR investigation
Language of text (script):	Serbian language (latin script)
Physical description:	Number of: Pages 207 Chapters 8 References 131 Tables 19 Illustrations 38, 124 in Appendix 1 Schemes 46 Graphs / Appendices 1
Scientific field:	Chemistry
Scientific subfield (scientific discipline):	Chemistry of natural products and medicinal chemistry

---

<sup>2</sup> The author of doctoral dissertation has signed the following Statements:

5b – Statement on the authority,

5v – Statement that the printed and e-version of doctoral dissertation are identical and about personal data,

5g – Statement on copyright licenses.

The paper and e-versions of Statements are held at the faculty and are not included into the printed thesis.

Subject, Key words:	total synthesis, natural products, (-)-cleistanolate, $\gamma$ -lactones, antitumor activity, SAR analysis
Abstract in English language:	<p>Within this doctoral dissertation, the first total synthesis of natural (-)-cleistanolate was done. Revision of the proposed structure of the natural molecule was done by NMR spectroscopy, X-ray analysis and optical rotation.</p> <p>Four series of cleistanolate analogues were synthesized. The antitumor activity of the synthesized compounds was investigated using MTT assay. In an attempt to identify structural features useful for cytotoxicity, the change of stereochemistry as well as the introduction of functional groups were studied for the possible structure-activity relationship.</p>
Accepted on Scientific Board on:	25.09.2018
Defended: (Filled by the faculty service)	
Thesis Defend Board: (title, first name, last name, position, institution)	<p>President: dr. Marija Sakač, full professor, Faculty of Sciences, University of Novi Sad</p> <p>Member, Mentor: dr. Ivana Kovačević, associate professor, Faculty of Sciences, University of Novi Sad</p> <p>Member: dr. Velimir Popsavin, full member of Serbian Academy of Sciences and Arts, full professor in retirement, Faculty of Sciences, University of Novi Sad</p> <p>Member: dr. Jovana Francuz, associate professor, Faculty of Sciences, University of Novi Sad</p> <p>Member: dr. Bojana Srećo Zelenović, associate professor, Faculty of Sciences, University of Novi Sad</p> <p>Member: dr. Igor Opsenica, full professor, Faculty of Chemistry, University of Belgrade</p>
Note:	

## PREDGOVOR

*Ova doktorska disertacija je urađena pod rukovodstvom vanredne profesorke dr Ivane Kovačević u laboratoriji za hemiju prirodnih proizvoda i medicinsku hemiju na Departmanu za hemiju, biohemiju i zaštitu životne sredine, Prirodno-matematičkog fakulteta, Univerziteta u Novom Sadu. Istraživanja u okviru ove doktorske disertacije su finansirana sredstvima Ministarstva nauke, tehnološkog razvoja i inovacija Republike Srbije (Ev. br. 451-03-47/2023-01/200125), i delom projektima Srpske akademije nauka i umetnosti (br. ugovora F-130) i strateškog projekta Srpske akademije nauka i umetnosti (br. ugovora 01-2019-F65).*

*Mojoj mentorki, dr Ivani Kovačević, se neizmerno zahvaljujem na ukazanoj podršci, poverenju i svim korisnim savetima počevši od postavke prvog ogleada do finalne verzije ove disertacije. Neizmernu zahvalnost dugujem dr Ivani Kovačević tokom izvođenja eksperimentalnog dela, pri čemu smo zajedničkim radom uspele da prve sintetizujemo prirodni kleistanolat i objavimo u visoko rangiranom naučnom časopisu.*

*Akademiku dr Velimiru Popsavinu se iskreno zahvaljujem na pruženim savetima i podršci tokom izrade ove doktorske disertacije. Veliko hvala na razumevanju i ukazanom poverenju tokom svih ovih godina.*

*Profesorki dr Mirjani Popsavin sam neizmerno zahvalna za snimanje i tumačenje NMR spektara, kao i za sve korisne savete tokom rada ove doktorske disertacije. Takođe, veoma hvala profesorki na ukazanom poverenju i prijateljstvu.*

*Veliku zahvalnost dugujem dr Jovani Francuz na podršci, savetima i korisnim sugestijama tokom izrade ove doktorske disertacije. Veoma mi je drago što je član komisije za ocenu i odbranu moje doktorske disertacije.*

*Zahvaljujem se i dr Bojani Srećo Zelenović na ukazanom poverenju, korisnim savetima i interesovanju, kao i za članstvo u komisiji za ocenu i odbranu ove doktorske disertacije.*

*Profesorki dr Mariji Sakač se zahvaljujem na ukazanom interesovanju za ovu doktorsku disertaciju. Takođe, veliko hvala na svim pozajmljenim hemikalijama za izvođenje eksperimentalnog dela rada.*

*Zahvaljujem se dr Igoru Opsenici na interesovanju za doktorsku disertaciju, kao i na korisnim savetima i sugestijama koje su doprinele da ova disertacija bude kvalitetnija.*

*Akademiku dr Bogdanu Šolaji se zahvaljem što je prihvatio poziv za članstvo u komisiji za ocenu podobnosti kandidata, mentora i teme ove doktorske disertacije.*

*Iskreno se zahvaljujem dr Vesni Kojić iz Instituta za onkologiju Vojvodine za ispitivanje antitumorske aktivnosti sintetizovanih molekula.*

*Zahvaljujem se dr Marku Rodiću na urađenim rendgeno-strukturnim analizama. Veoma hvala na efikasnim i brzo urađenim analizama, koje su bile neophodne za tumačenje rezultata ove doktorske disertacije.*

*Zahvaljujem se dr Branislavu Joviću, dr Branku Kordiću, dr Srđanu Bjedovu i msc Dušanu Škoriću na snimanju IR spektara.*

*Profesorki dr Ljiljani Vojinović Ješić i njenim saradnicima se zahvaljujem na korišćenju aparata za određivanje tačke topljenja.*

*Zahvaljujem se dr Milki Jadranin i dr Miroslavu Novakoviću (IHTM-Centar za hemiju, Beograd) za pomoć pri određivanju ugla optičke rotacije.*

*Tamari Vasović (Hemijski fakultet, Beograd) se zahvaljujem na snimanju masenih spektara visoke rezolucije. Takođe, zahvaljujem se profesoru dr Oliver-u Reiser-u što je omogućio snimanje masenih spektara visoke rezolucije na Fakultetu za hemiju i farmaciju, Univerziteta u Regensburgu, Nemačka.*

*Zahvaljum se i dr Snežani Trifunović (IHTM-Centar za hemiju, Beograd) na snimanju elementarnih mikroanaliza. Takođe, zahvaljujem se dr Urošu Gašiću (Institut za biološka ispitivanja „Siniša Stanković“) za snimanje masenih spektara niske rezolucije.*

*Posebnu zahvalnost dugujem dr Goranu Benedekoviću na nesebičnoj pomoći tokom izvođenja ekperimentalnog dela rada, kao i na svim savetima i literaturi za izvođenje uspešnijih eksperimenata.*

*Veoma hvala dr Milošu Svirčevu za sve korisne savete, kako u laboratoriji, tako i pri upotrebi kompjuterskih programa što mi je veoma olakšalo pisanje ove doktorske disertacije.*

*Msc Sanji Đokić i msc Slađani Stanisavljević se zahvaljujem na razmeni naučnih saznanja i druženju tokom ekperimentalnog izvođenja ove doktorske disertacije. Veoma hvala za svu neizmernu podršku i prijateljstvo.*

*Msc Šandoru Farkašu i msc Bojanu Levovniku, mladim kolegama, se zahvaljujem na društvu tokom ekperimentalnog rada ove doktorske disertacije.*

*Ružici Marušić, msc Ivani Krstić, Roberti Sabo, msc Nini Kuprešanin i msc Sanji Žjak se zahvaljujem na pruženoj tehničkoj podršci, pripremi apsolutnih rastvarača, preparativnih ploča, destilaciji smeša rastvarača, kao i pomoći pri organizaciji i izvođenju eksperimenatnih vežbi. Takođe, zahvalnost tokom organizacije i izvođenja ekperimentalnih vežbi dugujem i Jasmini Erdei Popović i Vasiljki Keravici. Otu Arčon se zahvaljujem na pruženim savetima i tehničkoj pomoći.*

*Članovima Katedre za biohemiju i hemiju prirodnih proizvoda i Katedre za organsku hemiju se iskreno zahvaljujem na prijateljstvu i kolegijalnosti.*

*Neizmerno se zahvaljujem mojim roditeljima i sestrama na pruženoj podršci i razumevanju tokom izrade ove doktorske disertacije.*

*I na kraju, zahvaljujem se Nikoli na pruženoj podršci, poverenju i razmevanju tokom svih ovih godina.*

*Jelena Kesić*

## SKRAĆENICE

2,2-DMP	2,2'-dimetoksiopropan
A549	adenokarcinom pluća
Ac	acetil
AD	asimetrična dihidroksilacija
anh.	anhidrovani
aps.	apsolutni
atm.	atmosfera
bd	široki dublet
Bn	benzil
bs	široki singlet
Bz	benzoil
d	dan (kod reakcionih uslova)
d	dublet (kod tumačenja $^1\text{H}$ NMR spektra)
dd	dublet dubleta
ddd	dublet dubleta dubleta
dest.	destilovana
DMAP	4-dimetilaminopiridin
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamid
dr	diastereomerni odnos (eng. <i>diastereomeric ratio</i> )
dt	dublet tripleta
ee	enantiomerni višak (eng. <i>enantiomeric excess</i> )
ekv.	ekvivalent
Et	etil
gem	geminalno sprezanje
h	čas
HL60	promijelocitna leukemija



HRMS	masena spektrometrija visoke rezolucije
Im	imidazol
<sup>i</sup> Pr	izopropil
Jurkat	leukemija T-limfocita
K562	hronična mijeloidna leukemija
lit.	literatura
m	multiplet
MCF-7	adenokarcinom dojke pozitivan na estrogenske i progesteronske receptore
<sup>m</sup> CPBA	<i>meta</i> -hlorperbenzoeva kiselina
Me	metil
MH60	IL-6 zavisna ćelijska linija mišjeg hibridoma
NMO	<i>N</i> -metilmorfolin- <i>N</i> -oksid
PE	petroletar
Ph	fenil
pt	pseudotriplet
Py	piridin
q	kvartet
s	singlet
st	sobna temperatura
t	triplet
<sup>t</sup> Bu	<i>terc</i> -butil
td	triplet dubleta
tdd	triplet dubleta dubleta
Tf	trifluorometansulfonat
THF	tetrahidrofuran
tk	tačka ključanja

TsOH	<i>para</i> -toluensulfonska kiselina monohidrat
tt	tačka topljenja
tt	triplet tripleta
wt%	maseni udeo (eng. <i>weight percentage</i> )

## REZIME

Prirodni proizvod, (–)-kleistanolat (**1**) je izolovan iz metanolnog ekstrakta listova *Cleistochlamys kirkii*, 2017. godine.<sup>1</sup> Struktura i stereochemija jedinjenja **1** je predložena na osnovu NMR analize i masene spektrometrije visoke rezolucije.

Cilj ove doktorske disertacije se odnosio na sintezu prirodnog laktona **1**, potvrdi strukture i ispitivanju citotoksičnosti. Na osnovu retrosintetičke analize kao polazni materijal za sintezu molekula **1** je izabrana D-riboza. Sintetske faze za dobijanje ciljnog molekula **1** obuhvataju ciklokondenzaciju sa Meldrum-ovom kiselinom za dobijanje furanolaktona **3.4** i **3.5**, supstituciju primarne hidroksilne grupe **3.4** jodom, uvođenje benzil-etarske zaštite na C<sub>5</sub>-OH i reduktivno otvaranje tetrahidrofuranskog prstena pri čemu je dobijen olefin **3.15**. Uvođenjem metil grupe na C<sub>3</sub>-OH, uklanjanjem benzil-etarske grupe, dihidroksilacijom dvostruke veze, selektivnim benzoilovanjem C<sub>7</sub>-OH i acilovanjem dve hidroksilne grupe na C-5 i C-6 dobijen je molekul **1** i njegov C-6 epimer **3.24**. Upoređivanjem NMR podataka i ugla optičke rotacije sintetizovanih molekula **1** i **3.24** sa literaturnim podacima uočeno je neslaganje i shodno zaključeno da stereochemija prirodnog kleistanolata ne odgovara predloženoj. Zatim su sintetisani C-3, C-4 izomeri **3.35** i **3.36** jedinjenja **1** polazeći iz furanolaktona **3.5**. Dobijeni NMR podaci jedinjenja **3.35** su u potpunoj saglasnosti sa podacima objavljenim u literaturi, međutim ugao optičke rotacije je bio suprotnog znaka što ukazuje da je sintetisani molekul **3.35** enantiomer kleistanolata. Primenom slične sintetske sekvence, polazeći iz D-ksiloze dobijen je *ent*-**3.35** čiji su svi fizičko-hemijski parametri saglasni sa publikovanim. Stereochemija kleistanolata (*ent*-**3.35**) je potvrđena rendgeno-strukturnom analizom monokristala prekursora kleistanolata, 7-*O*-benzoil-2-deoksi-5,6-*O*-karbonil-3-*O*-metil-L-*gluko*-heptono-1,4-laktona **3.46**, i glasi 3*R*, 4*S*, 5*S*, 6*S*. Osim prirodnog proizvoda, ostvarena je sinteza 40 novih analoga kleistanolata i ispitana je njihova antiproliferativna aktivnost prema osam humanih tumorskih ćelijskih linija i jednoj normalnoj ćelijskoj liniji (MRC-5). Prirodni (–)-kleistanolat (*ent*-**3.35**) i njegovi analozi su pokazali dobru citotoksičnost i selektivnost prema tumorskim ćelijama. Kleistanolat (*ent*-**3.35**) je najpotentniju aktivnost ispoljio prema HeLa ćelijama (IC<sub>50</sub> 2.45 μM). Dalje, posebno se izdvaja 7-*O*-benzoil analog **3.22** koji je pokazao najbolju aktivnost od svih sintetisanih molekula i to prema K562 ćelijama (IC<sub>50</sub> 0.61 μM). Takođe, uspostavljena je

korelacija između strukture i aktivnosti pri čemu je utvrđeno da su neke od strukturnih karakteristika važne za aktivnost ovog tipa jedinjenja.

Rezultati ove doktorske disertacije ukazuju da prirodni (-)-kleistanolat (*ent*-**3.35**) predstavlja dobar osnov za sintezu novih biološki aktivnih antitumorskih agenasa.

## ABSTRACT

Natural (–)-cleistanolate (**1**) was isolated from the methanol extract of leaves of *Cleistochlamys kirkii*, in 2017. The structure and stereochemistry of compound **1** were elucidated by NMR and HRMS data.

The aim of this PhD thesis was a synthesis of natural lactone **1**, verification of its stereochemistry, and investigation of its cytotoxic properties. Based on the retrosynthetic analysis, D-ribose was chosen as a starting material for the synthesis of the target compound. The synthetic sequence for obtaining molecule **1** included cyclocondensation of D-ribose with Meldrum's acid where two furanofuranones **3.4** and **3.5** were obtained, displacement of the primary hydroxyl group in **3.4** by iodine, the introduction of a benzyl group at C-5 and reductive opening of tetrahydrofuran ring which afforded olefin **3.15**. Introduction of a methyl group at C<sub>3</sub>-OH, removal of a benzyl group, dihydroxylation of double bond, selective benzylation of the primary hydroxyl group at C-7, and acetylation of two hydroxyl groups at C-5 and C-6 afforded the final product **1** and its C-6 epimer **3.24**. NMR data and optical rotation of both synthesized compounds **1** and **3.24** were not in agreement with previously published data. Based on these results, it was concluded that the suggested stereochemistry for natural **1** is wrong. Hence, the following step was the synthesis of C-3, C-4 isomers **3.35** and **3.36** of compound **1** starting from lactone **3.5**. NMR data for isomer **3.35** and the isolated natural product were in full agreement. However, the values of optical rotations have opposite signs, which indicates that **3.35** is the enantiomer of the isolated natural product. Natural lactone *ent*-**3.35** is obtained by applying a similar synthetic route on D-xylose. Stereochemistry of cleistanolate (*ent*-**3.35**) is confirmed by X-Ray analysis of cleistanolate analog, 7-*O*-benzoyl-2-deoxy-5,6-*O*-carbonyl-3-*O*-methyl-L-*gluco*-heptono-1,4-lactone **3.46**, and determined as 3*R*, 4*S*, 5*S*, 6*S*.

Besides natural product, 40 novel cleistanolate analogs were synthesized and their antiproliferative activity was investigated by MTT assay against eight human tumor cell lines and one normal cell line (MRC-5). Additionally, the influence of functional groups as well as stereochemistry on antitumor activity was investigated. It is concluded that some of the structure features are important for the activity of this type of compounds.

Results of this PhD thesis confirmed that natural (–)-cleistanolate (*ent*-**3.35**) represents a promising lead compound for the synthesis of novel chemotherapeutic agents.

# SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. OPŠTI DEO .....	3
2.1 Prirodni proizvodi – značaj, biološka ispitivanja i strategija sinteze.....	3
2.2 Strategija formiranja $\gamma$ -laktona .....	10
2.2.1 Ciklokondenzacija sa Meldrum-ovom kiselinom .....	10
2.2.2 Sharpless-ova asimetrična dihidroksilacija i laktonizacija.....	11
2.2.3 Au-katalizovana stereoselektivna cikloizomerizacija.....	12
2.2.4 Reakcija aldolne kondenzacije.....	13
2.3 Primena reakcija dihidroksilacije u sintezi prirodnih proizvoda .....	14
2.3.1 Primena Sharpless-ove asimetrične dihidroksilacije u sintezi prirodnih proizvoda.....	15
2.4 Izolacija kleistanolata.....	19
3. NAŠI RADOVI.....	25
3.1 Strategija sinteze i izbor polaznog jedinjenja .....	25
3.2 Sinteza predložene strukture (-)-kleistanolata i njegovog C-6 epimera .....	27
3.3 Sinteza C-3, C-4 analoga predložene strukture kleistanolata ( <b>1</b> ) i njegovog C-6 epimera ( <b>3.24</b> ).....	49
3.4 Sinteza prirodnog kleistanolata.....	56
3.5 Sinteza drugih analoga kleistanolata .....	62
3.5.1 Tri- <i>O</i> -benzoil analozi kleistanolata.....	62
3.5.2 3- <i>O</i> -Acetil-5- <i>O</i> -metil analozi kleistanolata .....	64
3.5.3 Analozi kleistanolata sa slobodnim hidroksilnim grupama.....	66
3.6 Antiproliferativna aktivnost sintetizovanih molekula .....	68

3.7	Uspostavljanje korelacije između strukture i antiproliferativne aktivnosti sintetizovanih jedinjenja (SAR) .....	77
4.	EKSPERIMENTALNI DEO .....	84
4.1	3,6-Anhidro-2-deoksi-D- <i>altro</i> -heptono-1,4-lakton ( <b>3.4</b> ), 3,6-anhidro-2-deoksi-D- <i>gluko</i> -heptono-1,4-lakton ( <b>3.5</b> ) i 2,3-dideoksi-D- <i>arabino</i> -hept-2-eno-1,4-lakton ( <b>3.6</b> )	85
4.2	3,6-Anhidro-2,7-dideoksi-7-jodo-D- <i>altro</i> -heptono-1,4-lakton ( <b>3.3</b> ).....	87
4.3	5- <i>O</i> -Acetil-3,6-anhidro-2,7-dideoksi-7-jodo-D- <i>altro</i> -heptono-1,4-lakton ( <b>3.7</b> ).	88
4.4	5- <i>O</i> -Acetil-2,6,7-trideoksi-D- <i>arabino</i> -hept-6-eno-1,4-lakton ( <b>3.8</b> ) i 3- <i>O</i> -acetil-2,6,7-trideoksi-D- <i>arabino</i> -hept-6-eno-1,4-lakton ( <b>3.9</b> ) .....	88
4.5	3- <i>O</i> -Acetil-2,6,7-trideoksi-5- <i>O</i> -metil-D- <i>arabino</i> -hept-6-eno-1,4-lakton ( <b>3.10</b> ).	90
4.6	2,6,7-Trideoksi-D- <i>arabino</i> -hept-6-eno-1,4-lakton ( <b>3.11</b> ).....	91
4.7	2,6,7-Trideoksi-3- <i>O</i> -metil-D- <i>arabino</i> -hept-6-eno-1,4-lakton ( <b>3.12</b> ) i 2,6,7-trideoksi-5- <i>O</i> -metil-D- <i>arabino</i> -hept-6-eno-1,4-lakton ( <b>3.13</b> ).....	92
4.8	3- <i>O</i> -Benzil-2,6,7-trideoksi-D- <i>arabino</i> -hept-6-eno-1,4-lakton ( <b>3.14</b> ) i 5- <i>O</i> -benzil-2,6,7-trideoksi-D- <i>arabino</i> -hept-6-eno-1,4-lakton ( <b>3.15</b> ) .....	93
4.9	3,6-Anhidro-5- <i>O</i> -benzil-2,7-dideoksi-7-jodo-D- <i>altro</i> -heptono-1,4-lakton ( <b>3.16</b> )	94
4.10	5- <i>O</i> -Benzil-2,6,7-trideoksi-3- <i>O</i> -metil-D- <i>arabino</i> -hept-6-eno-1,4-lakton ( <b>3.17</b> ) i metil 5- <i>O</i> -benzil-2,6,7-trideoksi-3,4-di- <i>O</i> -metil-D- <i>arabino</i> -hept-6-enoat ( <b>3.18</b> ) .....	95
4.11	2-Deoksi-3- <i>O</i> -metil-D- <i>altro</i> -heptono-1,4-lakton ( <b>3.19</b> ) i 2-deoksi-3- <i>O</i> -metil-L- <i>galakto</i> -heptono-1,4-lakton ( <b>3.1</b> ) .....	97
4.12	7- <i>O</i> -Benzoil-2-deoksi-3- <i>O</i> -metil-D- <i>altro</i> -heptono-1,4-lakton ( <b>3.20</b> ), 6,7-di- <i>O</i> -benzoil-2-deoksi-3- <i>O</i> -metil-D- <i>altro</i> -heptono-1,4-lakton ( <b>3.21</b> ), 7- <i>O</i> -benzoil-2-deoksi-3- <i>O</i> -metil-L- <i>galakto</i> -heptono-1,4-lakton ( <b>3.22</b> ).....	97
4.13	7- <i>O</i> -Benzoil-2-deoksi-5,6- <i>O</i> -izopropiliden-3- <i>O</i> -metil-D- <i>altro</i> -heptono-1,4-lakton ( <b>3.23</b> ).....	99
4.14	5,6-Di- <i>O</i> -acetil-7- <i>O</i> -benzoil-2-deoksi-3- <i>O</i> -metil-L- <i>galakto</i> -heptono-1,4-lakton ( <b>1</b> ).....	100

4.15	5,6-Di- <i>O</i> -acetil-7- <i>O</i> -benzoil-2-deoksi-3- <i>O</i> -metil-D- <i>altro</i> -heptono-1,4-lakton (3.24)	101
4.16	3,6-Anhidro-2,7-dideoksi-7-jodo-D- <i>gluko</i> -heptono-1,4-lakton (3.25)	102
4.17	3,6-Anhidro-5- <i>O</i> -benzil-2,7-dideoksi-7-jodo-D- <i>gluko</i> -heptono-1,4-lakton (3.26)	102
4.18	5- <i>O</i> -Benzil-2,6,7-trideoksi-D- <i>ksilo</i> -hept-6-eno-1,4-lakton (3.27)	103
4.19	5- <i>O</i> -Benzil-2,6,7-trideoksi-3- <i>O</i> -metil-D- <i>ksilo</i> -hept-6-eno-1,4-lakton (3.28) i metil 5- <i>O</i> -benzil-2,6,7-trideoksi-3,4-di- <i>O</i> -metil-D- <i>ksilo</i> -hept-6-enoat (3.29)	104
4.20	2,6,7-Trideoksi-3- <i>O</i> -metil-D- <i>ksilo</i> -hept-6-eno-1,4-lakton (3.30)	106
4.21	2-Deoksi-3- <i>O</i> -metil-D- <i>gluko</i> -heptono-1,4-lakton (3.31) i 2-deoksi-3- <i>O</i> -metil- <i>L-ido</i> -heptono-1,4-lakton (3.32)	106
4.22	7- <i>O</i> -Benzoil-2-deoksi-3- <i>O</i> -metil-D- <i>gluko</i> -heptono-1,4-lakton (3.33) i 7- <i>O</i> - benzoil-2-deoksi-3- <i>O</i> -metil- <i>L-ido</i> -heptono-1,4-lakton (3.34)	107
4.23	5,6-Di- <i>O</i> -acetil-7- <i>O</i> -benzoil-2-deoksi-3- <i>O</i> -metil-D- <i>gluko</i> -heptono-1,4-lakton (3.35)	109
4.24	5,6-Di- <i>O</i> -acetil-7- <i>O</i> -benzoil-2-deoksi- <i>L-ido</i> -heptono-1,4-lakton (3.36)	110
4.25	5- <i>O</i> -Benzil-2-deoksi-3- <i>O</i> -metil-D- <i>gluko</i> -heptono-1,4-lakton (3.37) i 5- <i>O</i> - benzil-2-deoksi-3- <i>O</i> -metil- <i>L-ido</i> -heptono-1,4-lakton (3.38)	111
4.26	6- <i>O</i> -Acetil-5- <i>O</i> -benzil-7- <i>O</i> -benzoil-2-deoksi-3- <i>O</i> -metil-D- <i>gluko</i> -heptono-1,4- lakton (3.40)	112
4.27	2,6,7-Trideoksi-3- <i>O</i> -metil- <i>L-ksilo</i> -hept-6-eno-1,4-lakton ( <i>ent</i> -3.30) i 2,6,7- trideoksi-5- <i>O</i> -metil- <i>L-ksilo</i> -hept-6-eno-1,4-lakton (3.43)	113
4.28	3,6-Anhidro-5- <i>O</i> -benzil-2,7-dideoksi-7-jodo-D- <i>ido</i> -heptono-1,4-lakton (3.44) i 3,6:5,7-dianhidro-2,7-dideoksi-D- <i>ido</i> -heptono-1,4-lakton (3.45)	115
4.29	5- <i>O</i> -Benzil-2,6,7-trideoksi- <i>L-ksilo</i> -hept-6-eno-1,4-lakton ( <i>ent</i> -3.27)	116
4.30	5- <i>O</i> -Benzil-2,6,7-trideoksi-3- <i>O</i> -metil- <i>L-ksilo</i> -hept-6-eno-1,4-lakton ( <i>ent</i> -3.28) i metil 5- <i>O</i> -benzil-2,6,7-trideoksi-3,4-di- <i>O</i> -metil- <i>L-ksilo</i> -hept-6-enoat ( <i>ent</i> -3.29)	117



4.31	2-Deoksi-3- <i>O</i> -metil- <i>L</i> -gluko-heptono-1,4-lakton ( <i>ent</i> - <b>3.31</b> ) i 2-deoksi-3- <i>O</i> -metil- <i>D</i> -ido-heptono-1,4-lakton ( <i>ent</i> - <b>3.32</b> ) .....	119
4.32	7- <i>O</i> -Benzoil-2-deoksi-3- <i>O</i> -metil- <i>L</i> -gluko-heptono-1,4-lakton ( <i>ent</i> - <b>3.33</b> ) i 7- <i>O</i> -benzoil-2-deoksi-3- <i>O</i> -metil- <i>D</i> -ido-heptono-1,4-lakton ( <i>ent</i> - <b>3.34</b> ) .....	120
4.33	7- <i>O</i> -Benzoil-2-deoksi-5,6- <i>O</i> -karbonil-3- <i>O</i> -metil- <i>L</i> -gluko-heptono-1,4-lakton ( <b>3.46</b> )	121
4.34	5,6-Di- <i>O</i> -acetil-7- <i>O</i> -benzoil-2-deoksi-3- <i>O</i> -metil- <i>L</i> -gluko-heptono-1,4-lakton ( <i>ent</i> - <b>3.35</b> ).....	122
4.35	5,6-Di- <i>O</i> -acetil-7- <i>O</i> -benzoil-2-deoksi-3- <i>O</i> -metil- <i>D</i> -ido-heptono-1,4-lakton ( <i>ent</i> - <b>3.36</b> ).....	123
4.36	5,6,7-Tri- <i>O</i> -benzoil-2-deoksi-3- <i>O</i> -metil- <i>D</i> -altro-heptono-1,4-lakton ( <b>3.47</b> )	124
4.37	5,6,7-Tri- <i>O</i> -benzoil-2-deoksi-3- <i>O</i> -metil- <i>D</i> -gluko-heptono-1,4-lakton ( <b>3.48</b> )	125
4.38	5,6,7-Tri- <i>O</i> -benzoil-2-deoksi-3- <i>O</i> -metil- <i>L</i> -gluko-heptono-1,4-lakton ( <i>ent</i> - <b>3.48</b> )	126
4.39	3- <i>O</i> -Acetil-2-deoksi-5- <i>O</i> -metil- <i>L</i> -galakto-heptono-1,4-lakton ( <b>3.49</b> ).....	127
4.40	3- <i>O</i> -Acetil-7- <i>O</i> -benzoil-2-deoksi-5- <i>O</i> -metil- <i>L</i> -galakto-heptono-1,4-lakton ( <b>3.50</b> ) i 3- <i>O</i> -acetil-6,7-di- <i>O</i> -benzoil-2-deoksi-5- <i>O</i> -metil- <i>L</i> -galakto-heptono-1,4-lakton ( <b>3.51</b> )	127
4.41	3,6-Di- <i>O</i> -acetil-7- <i>O</i> -benzoil-2-deoksi-5- <i>O</i> -metil- <i>L</i> -galakto-heptono-1,4-lakton ( <b>3.52</b> ).....	129
4.42	6,7-Anhidro-2-deoksi-3,5- <i>O</i> -izopropiliden- <i>L</i> -gluko-heptono-1,4-lakton ( <b>3.55</b> ) i 6,7-anhidro-2-deoksi-3,5- <i>O</i> -izopropiliden- <i>D</i> -ido-heptono-1,4-lakton ( <b>3.56</b> ).....	130
4.43	2-Deoksi- <i>D</i> -ido-heptono-1,4-lakton ( <b>3.57</b> ) .....	131
5.	ZAKLJUČAK .....	132
6.	LITERATURA.....	135
7.	BIOGRAFIJA.....	143

8.	PRILOG .....	145
8.1	3,6-Anhidro-2-deoksi-D- <i>altro</i> -heptono-1,4-lakton ( <b>3.4</b> , D <sub>2</sub> O) .....	146
8.2	3,6-Anhidro-2-deoksi-D- <i>gluko</i> -heptono-1,4-lakton ( <b>3.5</b> , D <sub>2</sub> O) .....	147
8.3	2,3-Dideoksi-D- <i>arabino</i> -hept-2-eno-1,4-lakton ( <b>3.6</b> , D <sub>2</sub> O).....	148
8.4	2,3-Dideoksi-D- <i>arabino</i> -hept-2-eno-1,4-lakton ( <b>3.6</b> , DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ).....	149
8.5	3,6-Anhidro-2,7-dideoksi-7-jodo-D- <i>altro</i> -heptono-1,4-lakton ( <b>3.3</b> , aceton- <i>d</i> <sub>6</sub> )	150
8.6	5- <i>O</i> -Acetil-3,6-anhidro-2,7-dideoksi-7-jodo-D- <i>altro</i> -heptono-1,4-lakton ( <b>3.7</b> , CDCl <sub>3</sub> ) .....	151
8.7	5- <i>O</i> -Acetil-2,6,7-trideoksi-D- <i>arabino</i> -hept-6-eno-1,4-lakton ( <b>3.8</b> , CDCl <sub>3</sub> ).....	152
8.8	3- <i>O</i> -Acetil-2,6,7-trideoksi-D- <i>arabino</i> -hept-6-eno-1,4-lakton ( <b>3.9</b> , CDCl <sub>3</sub> ).....	153
8.9	3- <i>O</i> -Acetil-2,6,7-trideoksi-5- <i>O</i> -metil-D- <i>arabino</i> -hept-6-eno-1,4-lakton ( <b>3.10</b> , CDCl <sub>3</sub> ) .....	154
8.10	2,6,7-Trideoksi-D- <i>arabino</i> -hept-6-eno-1,4-lakton ( <b>3.11</b> , aceton- <i>d</i> <sub>6</sub> ).....	155
8.11	2,6,7-Trideoksi-3- <i>O</i> -metil-D- <i>arabino</i> -hept-6-eno-1,4-lakton ( <b>3.12</b> , CDCl <sub>3</sub> )	156
8.12	2,6,7-Trideoksi-5- <i>O</i> -metil-D- <i>arabino</i> -hept-6-eno-1,4-lakton ( <b>3.13</b> , CDCl <sub>3</sub> )	157
8.13	3- <i>O</i> -Benzil-2,6,7-trideoksi-D- <i>arabino</i> -hept-6-eno-1,4-lakton ( <b>3.14</b> , CDCl <sub>3</sub> )	158
8.14	5- <i>O</i> -Benzil-2,6,7-trideoksi-D- <i>arabino</i> -hept-6-eno-1,4-lakton ( <b>3.15</b> , CDCl <sub>3</sub> )	159
8.15	3,6-Anhidro-5- <i>O</i> -benzil-2,7-dideoksi-7-jodo-D- <i>altro</i> -heptono-1,4-lakton ( <b>3.16</b> , CDCl <sub>3</sub> ) .....	160
8.16	5- <i>O</i> -Benzil-2,6,7-trideoksi-3- <i>O</i> -metil-D- <i>arabino</i> -hept-6-eno-1,4-lakton ( <b>3.17</b> , CDCl <sub>3</sub> )	161
8.17	Metil 5- <i>O</i> -benzil-2,6,7-trideoksi-3,4-di- <i>O</i> -metil-D- <i>arabino</i> -hept-6-enoat ( <b>3.18</b> , CDCl <sub>3</sub> )	162
8.18	7- <i>O</i> -Benzoil-2-deoksi-3- <i>O</i> -metil-D- <i>altro</i> -heptono-1,4-lakton ( <b>3.20</b> , CDCl <sub>3</sub> )	163

8.19	6,7-Di- <i>O</i> -benzoil-2-deoksi-3- <i>O</i> -metil-D- <i>altro</i> -heptono-1,4-lakton (3.21, CDCl <sub>3</sub> +D <sub>2</sub> O) .....	164
8.20	7- <i>O</i> -Benzoil-2-deoksi-3- <i>O</i> -metil-L- <i>galakto</i> -heptono-1,4-lakton (3.22, CDCl <sub>3</sub> ) 165	
8.21	7- <i>O</i> -Benzoil-2-deoksi-5,6- <i>O</i> -izopropiliden-3- <i>O</i> -metil-D- <i>altro</i> -heptono-1,4-lakton (3.23, CDCl <sub>3</sub> ).....	166
8.22	5,6-Di- <i>O</i> -acetil-7- <i>O</i> -benzoil-2-deoksi-3- <i>O</i> -metil-L- <i>galakto</i> -heptono-1,4-lakton (1, CDCl <sub>3</sub> ).....	167
8.23	5,6-Di- <i>O</i> -acetil-7- <i>O</i> -benzoil-2-deoksi-3- <i>O</i> -metil-D- <i>altro</i> -heptono-1,4-lakton (3.24, CDCl <sub>3</sub> ) .....	168
8.24	3,6-Anhidro-2,7-dideoksi-7-jodo-D- <i>gluko</i> -heptono-1,4-lakton (3.25, CDCl <sub>3</sub> ) 169	
8.25	3,6-Anhidro-5- <i>O</i> -benzil-2,7-dideoksi-7-jodo-D- <i>gluko</i> -heptono-1,4-lakton (3.26, CDCl <sub>3</sub> ) .....	170
8.26	5- <i>O</i> -Benzil-2,6,7-trideoksi-D- <i>ksilo</i> -hept-6-eno-1,4-lakton (3.27, CDCl <sub>3</sub> )....	171
8.27	5- <i>O</i> -Benzil-2,6,7-trideoksi-3- <i>O</i> -metil-D- <i>ksilo</i> -hept-6-eno-1,4-lakton (3.28, CDCl <sub>3</sub> )	172
8.28	Metil 5- <i>O</i> -benzil-2,6,7-trideoksi-3,4-di- <i>O</i> -metil-D- <i>ksilo</i> -hept-6-enoat (3.29, CDCl <sub>3</sub> )	173
8.29	2,6,7-Trideoksi-3- <i>O</i> -metil-D- <i>ksilo</i> -hept-6-eno-1,4-lakton (3.30, CDCl <sub>3</sub> ).....	174
8.30	2-Deoksi-3- <i>O</i> -metil-D- <i>gluko</i> -heptono-1,4-lakton (3.31, D <sub>2</sub> O).....	175
8.31	2-Deoksi-3- <i>O</i> -metil-L- <i>ido</i> -heptono-1,4-lakton (3.32, D <sub>2</sub> O).....	176
8.32	7- <i>O</i> -Benzoil-2-deoksi-3- <i>O</i> -metil-D- <i>gluko</i> -heptono-1,4-lakton (3.33, CDCl <sub>3</sub> ) 177	
8.33	7- <i>O</i> -Benzoil-2-deoksi-3- <i>O</i> -metil-L- <i>ido</i> -heptono-1,4-lakton (3.34, metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) 178	
8.34	5,6-Di- <i>O</i> -acetil-7- <i>O</i> -benzoil-2-deoksi-3- <i>O</i> -metil-D- <i>gluko</i> -heptono-1,4-lakton (3.35, CDCl <sub>3</sub> ) .....	179

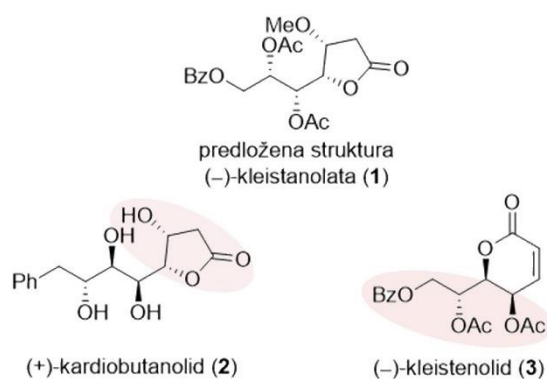
8.35	5,6-Di- <i>O</i> -acetil-7- <i>O</i> -benzoil-2-deoksi-L- <i>ido</i> -heptono-1,4-lakton ( <b>3.36</b> , CDCl <sub>3</sub> )	180
8.36	5- <i>O</i> -Benzil-2-deoksi-3- <i>O</i> -metil-D- <i>gluko</i> -heptono-1,4-lakton ( <b>3.37</b> , CDCl <sub>3</sub> )	181
8.37	5- <i>O</i> -Benzil-2-deoksi-3- <i>O</i> -metil-L- <i>ido</i> -heptono-1,4-lakton ( <b>3.38</b> , CDCl <sub>3</sub> ) ...	182
8.38	6- <i>O</i> -Acetil-5- <i>O</i> -benzil-7- <i>O</i> -benzoil-2-deoksi-3- <i>O</i> -metil-D- <i>gluko</i> -heptono-1,4-lakton ( <b>3.40</b> , CDCl <sub>3</sub> ).....	183
8.39	2,6,7-Trideoksi-3- <i>O</i> -metil-L- <i>ksilo</i> -hept-6-eno-1,4-lakton ( <i>ent</i> - <b>3.30</b> , CDCl <sub>3</sub> )	184
8.40	2,6,7-Trideoksi-5- <i>O</i> -metil-L- <i>ksilo</i> -hept-6-eno-1,4-lakton ( <b>3.43</b> , CDCl <sub>3</sub> ).....	185
8.41	3,6-Anhidro-5- <i>O</i> -benzil-2,7-dideoksi-7-jodo-D- <i>ido</i> -heptono-1,4-lakton ( <b>3.44</b> , CDCl <sub>3</sub> )	186
8.42	3,6:5,7-Dianhidro-2,7-dideoksi-D- <i>ido</i> -heptono-1,4-lakton ( <b>3.45</b> , CDCl <sub>3</sub> ) ...	187
8.43	5- <i>O</i> -Benzil-2,6,7-trideoksi-L- <i>ksilo</i> -hept-6-eno-1,4-lakton ( <i>ent</i> - <b>3.27</b> , CDCl <sub>3</sub> )	188
8.44	5- <i>O</i> -Benzil-2,6,7-trideoksi-3- <i>O</i> -metil-L- <i>ksilo</i> -hept-6-eno-1,4-lakton ( <i>ent</i> - <b>3.28</b> , CDCl <sub>3</sub> )	189
8.45	Metil 5- <i>O</i> -benzil-2,6,7-trideoksi-3,4-di- <i>O</i> -metil-L- <i>ksilo</i> -hept-6-enoat ( <i>ent</i> - <b>3.29</b> , CDCl <sub>3</sub> ).....	190
8.46	2-Deoksi-3- <i>O</i> -metil-L- <i>gluko</i> -heptono-1,4-lakton ( <i>ent</i> - <b>3.31</b> , D <sub>2</sub> O).....	191
8.47	2-Deoksi-3- <i>O</i> -metil-D- <i>ido</i> -heptono-1,4-lakton ( <i>ent</i> - <b>3.32</b> , D <sub>2</sub> O) .....	192
8.48	7- <i>O</i> -Benzoil-2-deoksi-3- <i>O</i> -metil-L- <i>gluko</i> -heptono-1,4-lakton ( <i>ent</i> - <b>3.33</b> , CDCl <sub>3</sub> )	193
8.49	7- <i>O</i> -Benzoil-2-deoksi-3- <i>O</i> -metil-D- <i>ido</i> -heptono-1,4-lakton ( <i>ent</i> - <b>3.34</b> , metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> )	194
8.50	7- <i>O</i> -Benzoil-2-deoksi-5,6- <i>O</i> -karbonil-3- <i>O</i> -metil-L- <i>gluko</i> -heptono-1,4-lakton ( <b>3.46</b> , CDCl <sub>3</sub> ) .....	195

8.51	5,6-Di- <i>O</i> -acetil-7- <i>O</i> -benzoil-2-deoksi-3- <i>O</i> -metil-L- <i>gluko</i> -heptono-1,4-lakton ( <i>ent</i> - <b>3.35</b> , CDCl <sub>3</sub> ) .....	196
8.52	5,6-Di- <i>O</i> -acetil-7- <i>O</i> -benzoil-2-deoksi-3- <i>O</i> -metil-D- <i>ido</i> -heptono-1,4-lakton ( <i>ent</i> - <b>3.36</b> , CDCl <sub>3</sub> ) .....	197
8.53	5,6,7-Tri- <i>O</i> -benzoil-2-deoksi-3- <i>O</i> -metil-D- <i>altro</i> -heptono-1,4-lakton (3.47, CDCl <sub>3</sub> )	198
8.54	5,6,7-Tri- <i>O</i> -benzoil-2-deoksi-3- <i>O</i> -metil-D- <i>gluko</i> -heptono-1,4-lakton (3.48, CDCl <sub>3</sub> )	199
8.55	5,6,7-Tri- <i>O</i> -benzoil-2-deoksi-3- <i>O</i> -metil-L- <i>gluko</i> -heptono-1,4-lakton ( <i>ent</i> - <b>3.48</b> , CDCl <sub>3</sub> )	200
8.56	3- <i>O</i> -Acetil-2-deoksi-5- <i>O</i> -metil-L- <i>galakto</i> -heptono-1,4-lakton (3.49, aceton- <i>d</i> <sub>6</sub> )	201
8.57	3- <i>O</i> -Acetil-7- <i>O</i> -benzoil-2-deoksi-5- <i>O</i> -metil-L- <i>galakto</i> -heptono-1,4-lakton (3.50, CDCl <sub>3</sub> ) .....	202
8.58	3- <i>O</i> -Acetil-6,7-di- <i>O</i> -benzoil-2-deoksi-5- <i>O</i> -metil-L- <i>galakto</i> -heptono-1,4- lakton (3.51, CDCl <sub>3</sub> ).....	203
8.59	3,6-Di- <i>O</i> -acetil-7- <i>O</i> -benzoil-2-deoksi-5- <i>O</i> -metil-L- <i>galakto</i> -heptono-1,4- lakton (3.52, CDCl <sub>3</sub> ).....	204
8.60	6,7-Anhidro-2-deoksi-3,5- <i>O</i> -izopropiliden-L- <i>gluko</i> -heptono-1,4-lakton (3.55, CDCl <sub>3</sub> )	205
8.61	6,7-Anhidro-2-deoksi-3,5- <i>O</i> -izopropiliden-D- <i>ido</i> -heptono-1,4-lakton (3.56, CDCl <sub>3</sub> )	206
8.62	2-Deoksi-D- <i>ido</i> -heptono-1,4-lakton (3.57, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ).....	207

## 1. UVOD

Nyandoro i saradnici<sup>1</sup> su 2017. godine objavili rezultate istraživanja izolacije prirodnih proizvoda iz metanolnog ekstrakta listova *Cleistochlamys kirkii* (Benth.) Oliv., *Annonaceae*, strukturnu karakterizaciju izolovanih molekula i rezultate ispitivanja antitumorske aktivnosti ekstrakta i nekih od izolovanih prirodnih jedinjenja. Ova biljka je rasprostranjena na južnom delu afričkog kontinenta, na prostoru sledećih država: Malavi, Mozambik, Zambia, Zimbabve i Tanzanija.<sup>2</sup> U narodnoj medicini, korišćena je za lečenje rana, reumatizma i tuberkuloze.<sup>3</sup>

Prvobitno, Samwel i saradnici<sup>4</sup> su izolovali iz metanolnog ekstrakta osušenih plodova, listova, korena i stabljike *Cleistochlamys kirkii* derivate butenolida i polioksigenovanih cikloheksena. Izolovana prirodna jedinjenja su pokazala citotoksičnu i antimikrobnu aktivnost.<sup>4,5</sup> S obzirom na to da su prirodni proizvodi izolovani iz *Cleistochlamys kirkii* pokazali dobru biološku aktivnost, privukli su pažnju drugih naučnika, pa su Nyandoro i saradnici<sup>1</sup> izolovali trinaest novih molekula, kao i osam već okarakterisanih prirodnih jedinjenja. Jedan od novoizolovanih prirodnih proizvoda je (–)-kleistanolat (**1**, *Slika 1.1.*), prirodni butanolid čija je struktura i stereochemija predložena na osnovu NMR i HRMS analize.



*Slika 1.1.* Šematski prikaz prirodnih proizvoda.

Strukturne karakteristike prirodnog kleistanolata (**1**) su zaintrigirale našu hemijsku maštu, najviše zbog činjenice da sadrži laktonski prsten, kao i prirodni kardiobutanolid (**2**, *Slika 1.1.*) i estarske funkcionalne grupe, kao i prirodni kleistenolid (**3**, *Slika 1.1.*). Ova dva prirodna jedinjenja i njihovi derivati su sintetizovani u našoj laboratoriji, ispitana je njihova antiproliferativna aktivnost,<sup>6-8</sup> kao i antimikrobna aktivnost kleistenolida (**3**).<sup>9</sup> Značajna citotoksičnost kardiobutanolida (**2**) i kleistenolida (**3**) ohrabrila nas je da istraživanja usmerimo na sintezu kleistanolata (**1**), njegovih analoga, kao i da potvrdimo strukturu i stereochemiju prirodnog proizvoda. Takođe, želeli smo da ispitamo antiproliferativnu aktivnost sintetizovanih jedinjenja i uticaj strukturnih karakteristika važnih za ovaj tip jedinjenja.

## 2. OPŠTI DEO

### 2.1 Prirodni proizvodi – značaj, biološka ispitivanja i strategija sinteze

U revijalnom radu Newman-a i Gragg-a<sup>10</sup> prikazan je pregled odobrenih terapeutika (prirodnih proizvoda, njihovih derivata i drugih biološki aktivnih jedinjenja) u periodu od 1981. do 2019. godine. Detaljnim pregledom odobrenih antitumorskih lekova u periodu 1981. – 2019. godine navedeno je da od 185 odobrenih malih molekula za tretman kancera, ukupno 65% predstavljaju prirodni proizvodi i sintetički derivati koji imaju farmakoforu prirodnog proizvoda. Mikrobi, biljke i morski organizmi predstavljaju izvor velikog broja prirodnih molekula, potencijalnih antiproliferativnih agenasa.<sup>10</sup>

$\gamma$ -Laktioni predstavljaju strukturni motiv jedne grupe prirodnih molekula. Prirodni butirolaktioni se dele na mono-, di- i trisupstituisane monociklične laktone i policiklične laktone, od kojih su najzastupljeniji bi- i triciklični laktioni. Ustanovljeno je da prirodni  $\gamma$ -butirolaktioni predstavljaju veoma značajnu grupu biološki aktivnih molekula.<sup>11,12</sup>

Na *Slici 2.1.* prikazani su mono-, di-, trisupstituisani i biciklični  $\gamma$ -laktioni. Kao predstavnici monosupstituisanih butirolaktiona prikazani su (+)-murikatacin (**2.1**) i sapinofuranon A (**2.2**). (+)-Murikatacin (**2.1**) je izolovan iz metanolnog ekstrakta semena *Annona muricata* L. (*Annonaceae*) 1991. godine.<sup>13</sup> Sapinofuranon A (**2.2**) je izolovan 1999. godine iz fitotoksične gljive *Sphaeropsis sapinea*.<sup>14</sup> Ispitivanjem antiproliferativne aktivnosti (+)-murikatacina (**2.1**) ustanovljeno je da pokazuje submikromolarnu aktivnost prema K562 (IC<sub>50</sub> 0.03  $\mu$ M), HL60 (IC<sub>50</sub> 0.06  $\mu$ M) i Jurkat (IC<sub>50</sub> 0.14  $\mu$ M) humanim tumorskim ćelijskim linijama.<sup>15</sup> Bioaktivni potencijal sapinofuranona A (**2.2**) se zasniva na fitotoksičnoj aktivnosti prema biljkama koji su domaćini patogena *S. sapinea* (bor, čempres) i biljaka koji nisu domaćini patogena *S. sapinea* (paradajz),<sup>16</sup> kao i citotoksičnost prema A549 (IC<sub>50</sub> 24.4  $\mu$ M) humanoju tumorskoj ćelijskoj liniji.<sup>17</sup>

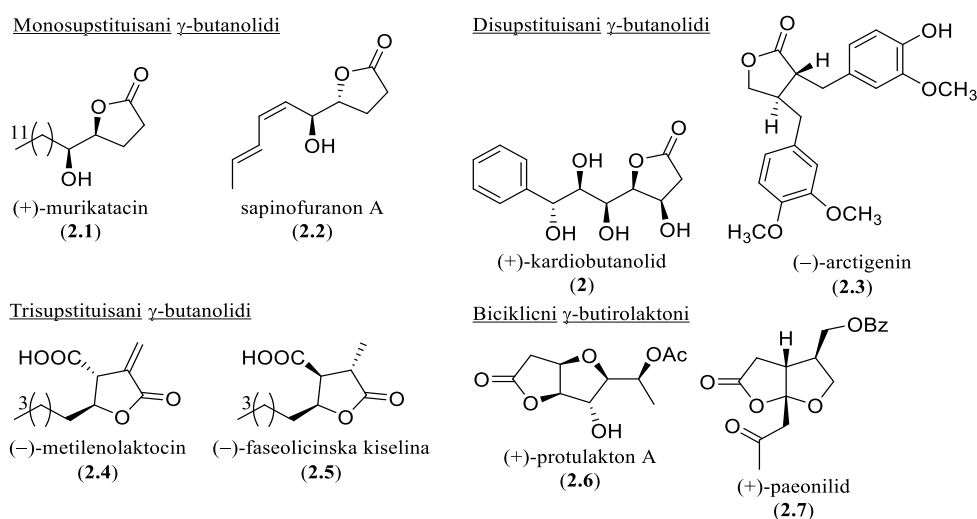
(+)-Kardiobutanolid (**2**) i (–)-arctigenin (**2.3**) su citotoksični disupstituisani butirolaktioni (*Slika 2.1.*). (+)-Kardiobutanolid (**2**) je 2003. godine izolovan iz korena biljke *Goniothalamus cardiopetalus* (*Annonaceae*).<sup>18</sup> Prirodni kardiobutanolid (**2**) predstavlja potentni antiproliferativni agens (K562, IC<sub>50</sub> 0.05  $\mu$ M).<sup>6</sup> (–)-Arctigenin (**2.3**), dibenzilbutirolakton, je izolovan iz semena *Arctium lappa* L. (*Compositae*).<sup>19</sup>



Najpotentniju antiproliferativnu aktivnost je pokazao prema MH60 ćelijskoj liniji ( $IC_{50}$  1.0  $\mu$ M).<sup>20</sup>

Parakonske kiseline,  $\alpha$ -metilen- ili  $\alpha$ -metil- $\beta$ -karboksi butirolaktoni, predstavljaju značajnu grupu biološki aktivnih trisupstituisanih laktona, potentnih antiproliferativnih i antimikrobnih agenasa.<sup>21</sup> Na *Slici 2.1.* prikazani su (–)-metilenolaktocin (**2.4**), izolovan iz *Penicillium sp.*,<sup>22</sup> i (–)-faseolicinska kiselina (**2.5**), izolovana iz gljive *Macrophomina phaseolina*.<sup>23</sup>

(+)-Protulakton A (**2.6**) i (+)-paeonilid (**2.7**) su prirodni biciklični butirolaktoni (*Slika 2.1.*). (+)-Protulakton A (**2.6**) je izolovan iz morske gljivice *Aspergillus sp.* SF-5044,<sup>24</sup> dok je (+)-paeonilid (**2.7**) izolovan iz korena biljke *Paeonia delavayi*.<sup>25</sup> Na osnovu istraživanja, (+)-protulakton A (**2.6**) je pokazao dobru antiproliferativnu aktivnost (MCF-7,  $IC_{50}$  2.2  $\mu$ M),<sup>26</sup> dok je umerenu antimikrobnu aktivnost ispoljio jedino prema biljnom patogenu, gljivi *Phytophthora infestans*.<sup>27</sup> (+)-Paeonilid (**2.7**) selektivno inhibira agregaciju trombocita izazvanu PAF<sup>c</sup> ( $IC_{50}$  8.0  $\mu$ M) i ne utiče na ADP- i AA<sup>d</sup>-indukovanu agregaciju trombocita.<sup>25</sup>

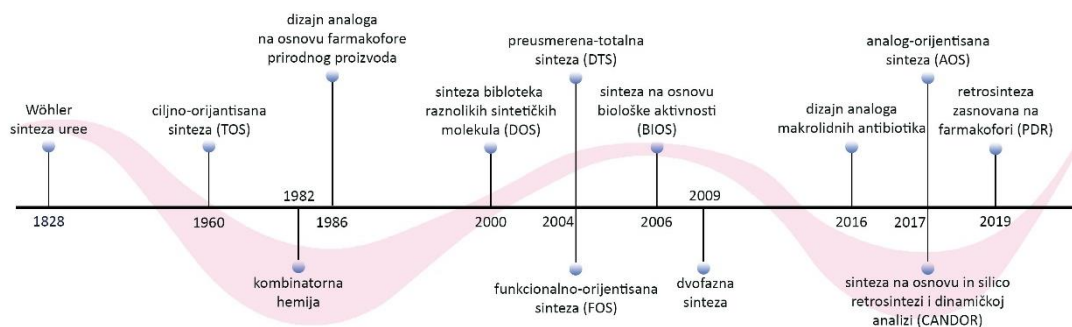


*Slika 2.1.* Prikaz struktura prirodnih  $\gamma$ -butirolaktona.

<sup>c</sup> Trombocit-aktivirajući faktor

<sup>d</sup> Arahidonska kiselina

Na osnovu navedenih istraživanja možemo zaključiti da sinteza i biološka ispitivanja prirodnih proizvoda, uključujući i prirodne proizvode koji sadrže  $\gamma$ -laktonski prsten, predstavlja aktuelnu oblast istraživanja medicinske hemije, ali i drugih srodnih hemijskih i bioloških nauka. Do danas, ostvarene su mnogobrojne sinteze kompleksnih prirodnih proizvoda, kao i njihovih analoga, derivata i hibrida, zajedno sa razvojem strategija sinteza. Truax i Romo su u revijalnom radu predstavili hronološki razvoj strategije sinteze biološki aktivnih molekula i prirodnih proizvoda (Slika 2.2.).<sup>28</sup>



Slika 2.2. Prikaz hronološkog razvoja strategije sinteze biološki aktivnih jedinjenja.

Prva totalna sinteza prirodnog proizvoda, uree, je objavljena 1828. godine.<sup>29,30</sup> Razvoj i napredak u oblasti totalne sinteze prirodnih molekula je opisan u Corey-jevoj i Cheng-ojoj knjizi *The logic of chemical synthesis*.<sup>31</sup> Opisane sinteze prirodnih proizvoda se zasnivaju na konceptu retrosinteze, odnosno pojednostavljuvanjem strukture kompleksnog ciljnog molekula na osnovu ključnih strukturnih fragmenata primenom hemijskih transformacija (npr. reakcije kuplovanja, Diels-Alder-ova reakcija, oksio-Cope-ovo premeštanje).<sup>31</sup> Ciljno-orijentisana sinteza (eng. *Target-oriented synthesis*, TOS) se primenjuje za sintezu bioaktivnih molekula kada je cilj, najčešće protein, unapred poznat i definisan. Sintetišu se mali molekuli, pojedinačno ili kao grupa sličnih jedinjenja (eng. *focused library*). Ovakva sinteza može biti efikasno planirana retrosintetičkom analizom.<sup>32</sup>

Iako mnogi naučnici imaju svoju viziju idealne sinteze, jedan od prvih koji je pomenuo ovaj pojam, Hendrickson, smatra da sinteza ciljnog kompleksnog molekula uključuje reakcione faze koje su neophodne za formiranje osnovnog skeleta finalnog jedinjenja, kao i za selektivno uvođenje funkcionalnih grupa.<sup>33</sup>

Razvoj kombinatorne hemije počinje 1982. godine na Univerzitetu u Budimpešti. Kombinatorna hemija se zasniva na formiranju biblioteka velikog broja molekula u jednom procesu. Árpád Furka<sup>34</sup> je usmerio istraživanja ka formiranju biblioteke peptidnih molekula. Do danas, formirane su raznovrsne hemijske biblioteke koje sadrže peptidna jedinjenja, ne-peptidne oligomere, mRNK-peptide, DNK-kodirana jedinjenja i biblioteke malih molekula. Ove hemijske biblioteke se primenjuju za brži i efikasniji pronalazak osnovnih jedinjenja za razvoj lekova, odnosno potencijalno biološki aktivnih molekula.<sup>35</sup>

Wender i saradnici<sup>36</sup> su 1986. godine na osnovu poznate farmakofore dizajnirali jedinjenja – potencijalne antitumorske agense koji bi inhibirali ciljni enzim – protein kinazu C (dizajn analoga zasnovan na farmakoforama prirodnih molekula). Dalje, ispitivali su biološku aktivnost sintetizovanih jedinjenja koja su pokazala najbolje rezultate vezivanja za ciljni receptor. Na osnovu SAR analize izveli su zaključke o antitumorskoj aktivnosti sintetizovanih jedinjenja i uticaju prisustva funkcionalnih grupa na biološku aktivnost.

Schreiber<sup>32</sup> je 2000. godine objavio pristup sintezi biološki aktivnih molekula koji se zasniva na dobijanju širokog spektra strukturno raznolikih jedinjenja (eng. *Diversity-oriented synthesis*, DOS). Za razliku od ciljno-orijentisane sinteze, plan ove strategije sinteze predstavlja odabir jednostavnih i sličnih polaznih molekula koji vodi ka dobijanju strukturno i skeletno različitih jedinjenja. Postoje različiti tipovi DOS biblioteka koji se zasnivaju na identifikaciji molekula za ciljno orijentisan enzim, kao i bibliotekama molekula koji su zasnovani na prirodnim proizvodima i lekovima, odnosno biološki aktivnim jedinjenjima. Ključni faktori ove strategije sinteze predstavljaju strukturnu, stereohemijsku i skeletnu raznolikost, kao i uvođenje različitih funkcionalnih grupa. Postoje dva pristupa sintezi – uvođenje različitih funkcionalnih grupa na jednom polaznom molekulu i primena istih reakcionih uslova na strukturno različitim supstratima.<sup>37,38</sup>

Danishefsky i saradnici su 2004. godine objavili totalnu sintezu (+)-migrastatina,<sup>39</sup> kao i sintezu njegovih analoga, biološka ispitivanja i detaljnu SAR analizu. Na primeru sinteze prirodnog proizvoda, Danishefsky i saradnici su predstavili pojam preusmerene totalne sinteze (eng. *Diverted total synthesis*, DTS), odnosno sinteze prirodnih proizvoda i analoga, koji mogu biti strukturno kompleksniji i jednostavniji od prirodnog proizvoda, planiranih iz zajedničkog intermedijera. DTS strategija može biti zasnovana

na retrosintetičkoj analizi. Na osnovu detaljne SAR analize osnovnog molekula i njegovih analoga definiše se potencijalni vodeći molekul za razvoj biološki aktivnog jedinjenja, potencijalnog leka.<sup>39,40</sup>

Funkcionalno-orijentisanu sintezu (eng. *Function-oriented synthesis*, FOS) su 2004. godine opisali Wender i saradnici<sup>41</sup> na primeru sinteze biološki aktivnih jedinjenja – analoga prirodnog citotoksičnog briostatina. Pristup ove strategije sinteze je da se funkcija biološki aktivne osnovne strukture podesi ili poboljša dizajniranjem jednostavnijeg skeleta. Ovakav pristup omogućava ekonomičniju i jednostavniju sintezu novih bioaktivnih molekula sa poboljšanim i/ili novim aktivnostima, dok u isto vreme omogućava sintetske inovacije kroz ciljni dizajn.<sup>42</sup>

Fokus strategije sinteze zasnovane na biološkoj aktivnosti (eng. *Biology-oriented synthesis*, BIOS) se bazira na činjenici da su proteini i njihovi ligandi (prirodni proizvodi) zajedno evoluirali. Prema tome, ovi prirodni ligandi mogu da posluže kao polazna tačka u dizajnu strukture molekula i istraživanju biološki relevantnog hemijskog prostora. Da bi se ovo postiglo, prirodni proizvodi se strukturno klasifikuju i hijerarhijski raspoređuju na tzv. stablu prirodnih molekula (eng. *Natural product tree*) gde je naznačena i njihova bioaktivnost. Biološki relevantne strukture inspirišu sintezu biblioteke jedinjenja sa obogaćenom biološkom aktivnošću.<sup>43</sup>

Baran i Chen<sup>44</sup> su 2009. godine predstavili dvofazni pristup planiranja sinteze kompleksnih prirodnih terpena inspirisanih biosintezom ovih molekula. Ovaj dvofazni sistem sinteze obuhvata fazu ciklizacije, odnosno formiranje ugljeničnog skeleta, i fazu oksidacije, koja uključuje oksidaciju alkena i C–H veza. Ovom strategijom sinteze omogućena je sinteza kompleksnih prirodnih molekula i njihovih analoga.<sup>44,45</sup>

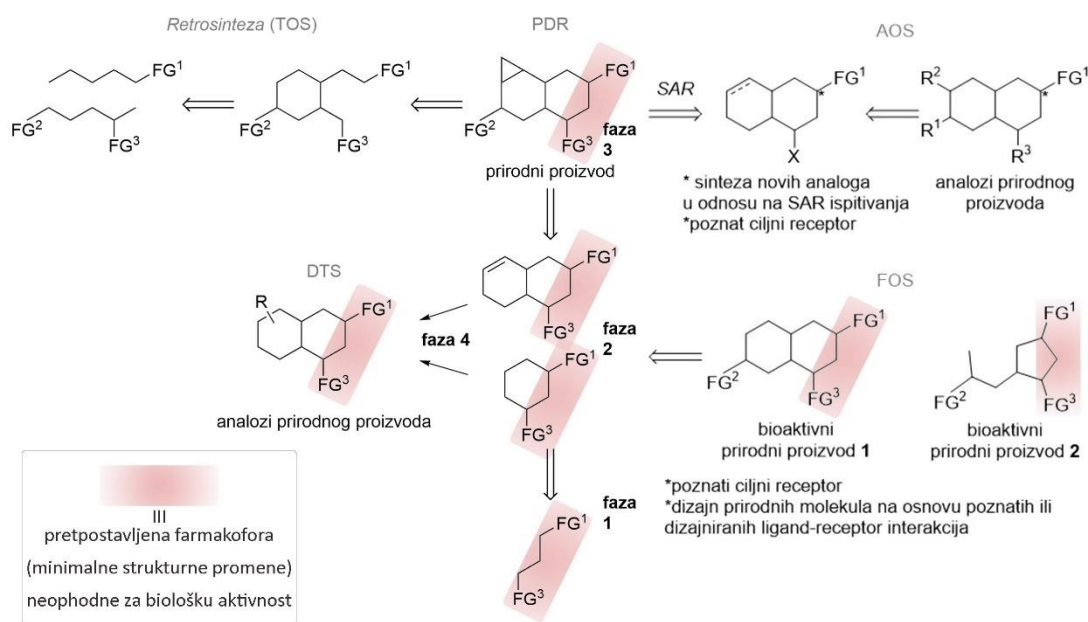
Pored antitumorskih agenasa, pronalazak novih antimikrobnih jedinjenja je od velikog značaja zbog rezistencije bakterija na antibiotike. Stoga su Myers i saradnici<sup>46</sup> 2016. godine objavili biblioteku biološki aktivnih analoga makrolidnih antibiotika. Na primeru analoga eritromicina, prikazali su tri grupe makrolidnih antibiotika koje obuhvataju derivate 14-očlanih azaketolida, derivate 15-očlanih azaketolida, hibrida azitromicina i solitromicina, i 14-očlanih ketolida, strukturno različitih analoga solitromicina i telitromicina. Dizajn i strategija sinteze novih bioaktivnih molekula se zasniva na pojednostavljivanju strukture makrolida do jednostavnih gradivnih blokova, kao i zadržavanju farmakofore odgovorne za biološku aktivnost.

Sintezu zasnovanu na analogima ciljnog molekula (eng. *Analogue-oriented synthesis*, AOS) je 2017. godine objasnio Vanderwall na osnovu naučnih rezultata njegovog tima. Bavili su se istraživanjem lisohlimidina, neuobičajenih terpena, koji su bili potentni citotoksini i želeli su da sintetišu širok opseg analoga sa strukturnim promenama. Razvili su strategiju sinteze koja će biti relativno efikasna i divergentna – sintezu orijentisanu ka analogima. Ovo im je omogućilo detaljnu i sistematičnu SAR analizu koja je predstavila osnov za dizajn novih molekula zasnovanim na strukturi.<sup>47</sup>

Druga metoda za sintezu analoga prirodnih proizvoda, koja je predstavljena 2017. godine, zasnovana je na *in silico* retrosintezi i dinamičkim ispitivanjima (eng. *Computed affinity/dynamically ordered retrosynthesis*, CANDOR). Shenvi i saradnici<sup>48</sup> su predstavili CANDOR strategiju na osnovu primera dobijanja bioaktivnog analoga prirodnog opoida salvinorina A. Princip ove metode se zasniva na malim promenama u kompleksnom molekulu koje mogu skratiti sintezu u odnosu na ciljni molekul. Ovu strukturnu promenu sa retrosintetskom analizom definisali su kao "dinamička retrosintetska analiza". Strukturne promene u ciljnom molekulu mogu da se povećaju, zadrže ili smanje, tako da strukturna kompleksnost utiče na ostale transforme do polaznog materijala. Samim tim omogućeno je da prirodni proizvod zadrži strukturnu, a redukuje sintetsku kompleksnost, jer prema CANDOR strategiji struktura i sintetska kompleksnost nisu linearno korelisane, nego su zasebne. Takođe, ova strategija se uspešno primenjuje na njihovoj stranici ([www.shenvilab.org](http://www.shenvilab.org)).

Romo i saradnici su 2019. godine prezentovali strategiju sinteze na osnovu pretpostavljene farmakofore (eng. *Pharmacophore-directed retrosynthesis*, PDR) na primeru prirodnog diterpenoida, gracilina A.<sup>49</sup> Prema potencijalnoj farmakofori planira se retrosinteza ciljnog molekula, pri čemu se potencijalna farmakofora proteže od početnog molekula do finalnog proizvoda sinteze. PDR takođe podrazumeva ispitivanje biološke aktivnosti svih molekula koji sadrže potencijalnu farmakoforu, jer se smatra da se sa povećavanjem kompleksnosti intermedijera povećava biološka aktivnost. Ukoliko je poznato ciljno mesto delovanja prirodnog molekula, primenom FOS, AOS ili CANDOR strategije i upotrebom kompjuterskog modelovanja omogućena je identifikacija pojednostavljenih intermedijera sinteze koji sadrže farmakoforu.<sup>28,49</sup>

Na *Shemi 2.1.* prikazan je PDR koncept strategije sinteze, kao i povezanost sa drugim pristupima sinteze. PDR se zasniva na četiri faze planiranja sinteze prirodnog proizvoda. Faza I se odnosi na sintezu početnog intermedijera koji sadrži pretpostavljenu farmakoforu. Pod pojmom farmakofora se smatra minimalni strukturni motiv ciljnog prirodnog proizvoda ili grupe prirodnih proizvoda koji je neophodan za biološki potencijal.



Shema 2.1. Povezanost PDR sa drugim strategijama sinteze.<sup>28</sup>

Fokus druge faze sinteze je planiranje strukturno kompleksnijih intermedijera koji sadrže potencijalnu farmakoforu i predstavljaju ključne intermedijere za sintezu prirodnog proizvoda i njegovih derivata. Zatim sledi treća faza koja se odnosi na formiranje prirodnog proizvoda i njegovih strukturno sličnih derivata i analoga iz ključnih intermedijera dobijenih u drugoj fazi. Ukoliko je poznato ciljno mesto delovanja, primenom FOS strategije je omogućena identifikacija farmakofore prirodnog molekula, dok je pomoću AOS strategije moguće na osnovu kompjuterskih simulacija predvideti koji analozi će imati najpotentniju biološku aktivnost. Takođe, treća faza, odnosno sinteza prirodnog proizvoda je povezana sa retrosintezom, odnosno pojednostavljuvanjem strukturnih elemenata ciljnog molekula.

Četvrta faza se zasniva na konceptu DTS strategije, pri čemu uključuje sintezu bioaktivnih analoga prirodnih proizvoda na osnovu biološkog potencijala molekula dobijenih u prvoj, drugoj i trećoj PDR fazi.

## 2.2 Strategija formiranja $\gamma$ -laktona

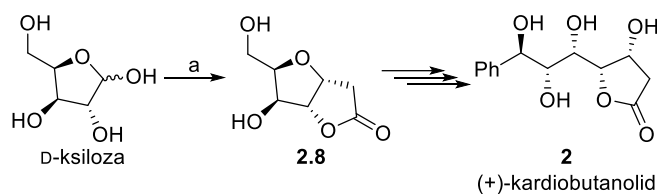
Kao što je već navedeno u poglavlju 2.1,  $\gamma$ -butirolaktoni su sastavni deo mnogih biološki aktivnih prirodnih molekula. Do danas je razvijeno nekoliko strateških pristupa u sintezi  $\gamma$ -laktona. U revijalnom radu Mao i saradnika,<sup>50</sup> akcenat dobijanja derivata  $\gamma$ -laktona je usmeren ka aldolnoj, Michael-ovoj i Mannich-ovoj reakciji pri različitim reakcionim uslovima kao i u prisustvu asimetričnih katalizatora. Dalje, u revijalnom radu Peng i saradnika<sup>51</sup> su opisane metode za formiranje furanofuranonskog skeleta i njihova primena u sintezi prirodnih proizvoda. Opisane metode za dobijanje  $\gamma$ -laktonskog prstena uključuju Diekmann-ovu kondenzaciju, Wittig-ovu reakciju kao i zatvaranje laktonskog prstena u kiselim reakcionim uslovima i primenom oksidacionih agenasa. Metode koje uključuju zelenu hemiju sa osvrtom na sintezu  $\gamma$ -butirolaktonskog segmenta prirodnih molekula sažeto je opisao Yanai.<sup>52</sup>

U ovom poglavlju su predstavljene odabrane strategije dobijanja  $\gamma$ -butirolaktona koje su sastavni deo sinteze prirodnih proizvoda.

### 2.2.1 Ciklokondenzacija sa Meldrum-ovom kiselinom

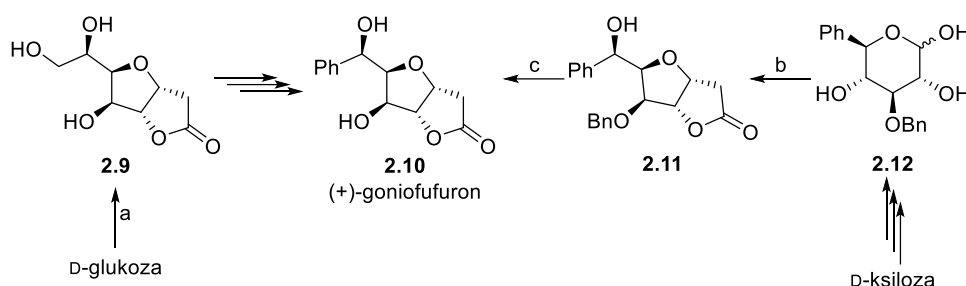
Jedna od metoda za dobijanje furanofuranonskog sistema prstena polazeći od komercijalno dostupnih monosaharida je ciklokondenzacija sa Meldrum-ovom kiselinom u prisustvu baze ( $\text{Et}_3\text{N}$  ili  $t\text{BuNH}_2$ ).<sup>53</sup> Reakcija ciklokondenzacije monosaharida sa Meldrum-ovom kiselinom predstavlja višefaznu reakciju koja uključuje formiranje C-glikozida, nukleofilnu supstituciju i intramolekularnu Michael-ovu reakciju.

Na *Shemi 2.2.* prikazana je početna faza sinteze prirodnog (+)-kardiobutanolida (**2**)<sup>6</sup> polazeći iz D-ksiloze. Daljim transformacijama furanofuranona **2.8**, uključujući zadržavanje stereohemije od početka sinteze, dobijen je prirodni lakton **2**.



*Shema 2.2.* (a) Meldrum-ova kiselina,  $\text{Et}_3\text{N}$ , anh. DMF, 46 °C.

Primena reakcije ciklokondenzacije sa Meldrum-ovom kiselinom tokom sinteze prirodnog (+)-goniofufurona (**2.10**) prikazana je na *Shemi 2.3*. Bruns i saradnici<sup>54</sup> su objavili sintezu prirodnog molekula **2.10** polazeći od D-glukoze, dok je naša istraživačka grupa<sup>55</sup> publikovala divergentnu sintezu (+)-goniofufurona (**2.10**), (+)-7-*epi*-goniofufurona i (+)-krasalaktona C iz D-ksiloze.

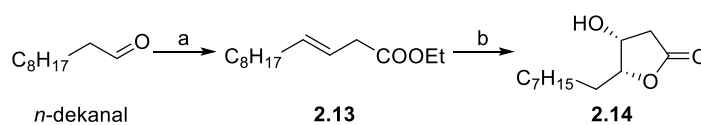


*Shema 2.3.* (a) Meldrum-ova kiselina, <sup>t</sup>BuNH<sub>2</sub>, anh. DMF, 40 °C; (b) Meldrum-ova kiselina, Et<sub>3</sub>N, anh. DMF, 46 °C; (c) H<sub>2</sub>-Pd/C, MeOH, st.

## 2.2.2 Sharpless-ova asimetrična dihidroksilacija i laktonizacija

Tokom sinteze prirodnih molekula veoma je rasprostranjena primena Sharpless-ove asimetrične dihidroksilacije (AD). Do danas, poznate su metode za formiranje  $\gamma$ -laktonskog prstena primenom reakcije oksidacije i zatvaranja laktonskog prstena u jednom ili dva koraka. Derivati  $\beta$ -hidroksi- $\gamma$ -laktona se mogu dobiti iz  $\beta$ -alkenil- $\beta$ -hidroksi-*N*-aciloksazolidina,<sup>56</sup>  $\alpha,\beta$ -nezasićenih diazoketona<sup>57</sup> i  $\beta,\gamma$ -nezasićenih estara karboksilnih kiselina.<sup>58</sup>

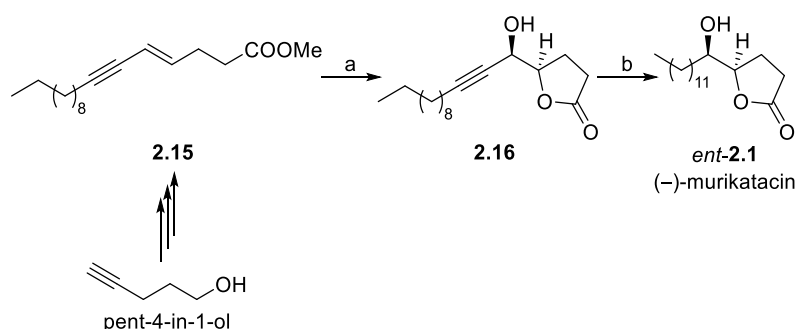
Jedan od izolovanih i sintetizovanih  $\beta$ -hidroksi- $\gamma$ -laktona je (4*R*,5*R*)-4-hidroksi- $\gamma$ -dekalakton **2.14**, prirodni lakton koji je proizvod izlučivanja japanskih narandžastih muva. Ključni korak sinteze se zasniva na Sharpless-ovoj dihidroksilaciji  $\beta,\gamma$ -nezasićenog estara **2.13** i spontanjoj ciklizaciji uz nastajanje laktonskog prstena, primenom AD-mix- $\beta$  (*Shema 2.4*).<sup>59,60</sup>



*Shema 2.4.* (a) monoetil malonat, Et<sub>3</sub>N, 90–100 °C; (b) AD-mix- $\beta$ , <sup>t</sup>BuOH/H<sub>2</sub>O 1:1, MeSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, st.



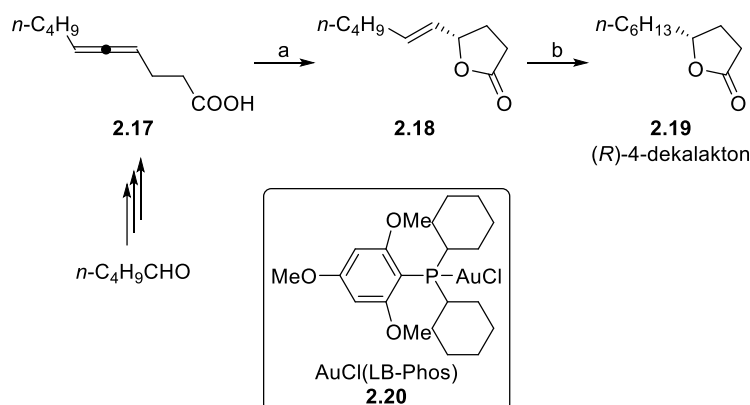
Reddy i saradnici su predstavili sintezu (–)-murikatacina (*ent*-**2.1**)<sup>61</sup> koja obuhvata tri ključne faze – Sonogashira-*ev*o kuplovanje sa alkinima, jednopoteznu reakciju koja uključuje asimetričnu Sharpless-ovu dihidroksilaciju i formiranje  $\gamma$ -butirolaktona, i hidrogenizaciju kao krajnju fazu (*Shema* 2.5.).



*Shema* 2.5. (a) AD-mix- $\beta$ , MeSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, <sup>t</sup>BuOH/H<sub>2</sub>O 1:1, st; (b) H<sub>2</sub>, 10% Pd/C, EtOAc, st.

### 2.2.3 Au-katalizovana stereoselektivna cikloizomerizacija

Jedna od metoda za formiranje  $\gamma$ -(*E*)-vinilnih i alkil derivata  $\gamma$ -butirolaktona se zasniva na cikloizomerizaciji 6-monosupstituisanih-4,5-alkadienskih kiselina u prisustvu Au-katalizatora (*Shema* 2.6.).<sup>62</sup>



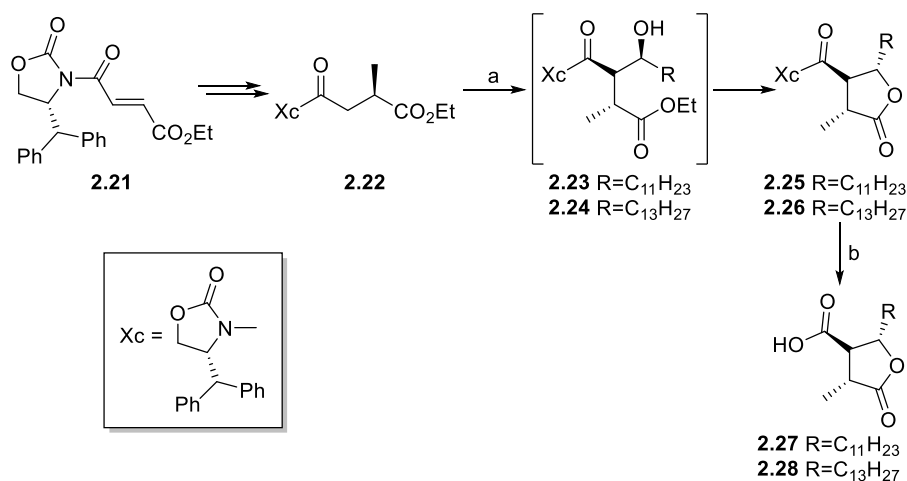
*Shema* 2.6. (a) **2.20**, AgOTf, CHCl<sub>3</sub>, –20 °C; (b) Pd/C, H<sub>2</sub>, EtOAc, st.

Zhou i saradnici su u radu predstavili optimizovane reakcione uslove za dobijanje  $\gamma$ -laktona pomoću AuCl(LB-Phos) (**2.20**) u prisustvu AgOTf. Na *Shemi* 2.6. prikazana je ključna faza sinteze (*R*)-4-dekalaktona (**2.19**) koja se odnosi na Au-katalizovanu cikloizomerizaciju dienske kiseline **2.17** pri čemu se formira  $\gamma$ -butirolakton koji sadrži *trans* orijentisanu dvostruku vezu. Lakton **2.18** je dobijen u visokom prinosu (99%) i

visokoj *E/Z* selektivnosti (98:2). Finalna faza za dobijanje prirodnog molekula **2.19** je hidrogenizacija C=C veze u prisustvu Pd/C.<sup>62</sup>

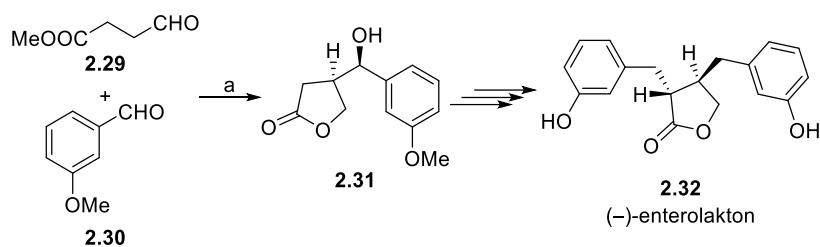
## 2.2.4 Reakcija aldolne kondenzacije

Na *Shemi* 2.7. prikazan je jedan od ključnih koraka sinteze parakonskih kiselina, nefrosteranske (**2.27**) i rocelaranske (**2.28**) kiseline, koji uključuje aldolnu kondenzaciju.<sup>63</sup> Etil ester **2.22**, dobijen u dve sintetske faze iz jedinjenja **2.21**, podvrgnut je reakciji sa dibutilboron-triflatom i trietilaminom tako da je nastao enolat koji je u prisustvu aldehida<sup>64,65</sup> učestvovao u formiranju laktona **2.25** i **2.26**. Obe reakcije aldolne kondenzacije su *syn*-selektivne. Butirolaktoni **2.25** i **2.26** su prekursori prirodnih trisupstituisanih molekula **2.27** i **2.28**.<sup>63</sup>



*Shema* 2.7. (a) (i)  $\text{Bu}_2\text{BOTf}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , (ii)  $\text{RCHO}$ ,  $-78^\circ\text{C} \rightarrow -10^\circ\text{C}$ ; (b)  $\text{LiOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C}$ .

Na *Shemi* 2.8. prikazana je sinteza (–)-enterolaktona, **2.32**.<sup>66</sup> Jednopotezna reakcija aldolne kondenzacije uključuje sukcesivno dodavanje 4-oksobutirata (**2.29**) rastvoru 3-metoksibenzaldehida (**2.30**) i L-prolina u anh. DMF u atmosferi Ar, zatim razblaživanje reakcionog rastvora metanolom i dodavanje  $\text{NaBH}_4$  u porcijama pri čemu se dobija lakton **2.31**. Na ovaj način je primenom ukrštene aldolne reakcije formiran  $\beta$ -supstituisani  $\gamma$ -butirolakton **2.31** (dr >24:1, ee 97%), ključni intermedijer u sintezi prirodnog molekula **2.32**, koji je podvrgnut daljim hemijskim transformacijama za dobijanje finalnog proizvoda, (–)-enterolaktona.<sup>66</sup>



Shema 2.8. (a) (i) L-prolin, anh. DMF, atm. Ar, 4 °C; (ii) NaBH<sub>4</sub>, MeOH, 40 °C.

### 2.3 Primena reakcija dihidroksilacije u sintezi prirodnih proizvoda

Mnogi prirodni proizvodi, biološki aktivni molekuli, kao i ključni sintetski intermedijeri sadrže 1,2-diolne fragmente.<sup>67,68</sup> Dihidroksilacija alkena predstavlja jednu od metoda za formiranje vicinalnih diola.

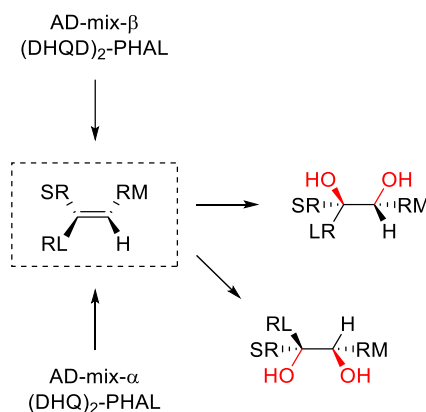
Neke od najčešće primenjivanih metoda za dihidroksilaciju olefina (Upjohn procedura,<sup>69</sup> Sharpless-ova asimetrična dihidroksilacija<sup>70,71</sup>) uključuje prisustvo osmijuma kao oksidacionog agensa. Jedna od metoda za *cis*-dihidroksilaciju se zasniva na primeni katalitičkih količina OsO<sub>4</sub> u prisustvu *N*-metilmorfolin-*N*-oksida (NMO).<sup>69</sup> Kako ova metoda nije dovoljno selektivna, Sharpless i saradnici su razvili asimetričnu dihidroksilaciju (AD) olefina visoke selektivnosti u prisustvu hiranih liganada zasnovanih na cinhona alkaloidima.<sup>70,71</sup> Sharpless-ova asimetrična dihidroksilacija predstavlja jednu od metoda za oksidaciju dvostruke veze kod sinteze prirodnih proizvoda<sup>67</sup> i biološki aktivnih molekula.<sup>68</sup> Visoka cena i toksičnost osmijuma, kao i prisustvo neorganskih soli tokom obrade reakcije predstavljaju osnovne nedostatke Sharpless-ove AD alkena. U revijalnom radu Ottenbacher-a<sup>72</sup> prikazane su modifikovane metode za asimetričnu dihidroksilaciju olefina koje se zasnivaju na promeni reakcionog medijuma, razvoju polimernih katalizatora, primeni nanočestica koje sadrže osmijum, kao i formiranju metaloenzima. Iako se u većini slučajeva najviši prinosi i enantioselektivnost postižu Sharpless-ovom AD olefina, reakcioni uslovi novih modifikovanih metoda za dihidroksilaciju alkena su manje toksični i moguća je regeneracija liganada čak i do pet puta.

Uzimajući u obzir nedostatke asimetrične dihidroksilacije alkena primenom osmijuma, naučnici razvijaju metode za dobijanje 1,2-diola u prisustvu kompleksa prelaznih metala (Ru, Mn, Fe), bimetalnih nanoklastera Pd/Au i biokatalizatora.<sup>72-74</sup> Rutenijum-trihlorid katalizovana *syn*-dihidroksilacija (RuCl<sub>3</sub>, NaIO<sub>4</sub>)<sup>74</sup> predstavlja jednu od metoda za formiranje *syn*-diola, a primenjena je u sintezi prirodnih makromolekula<sup>75</sup> i

steroidnih jedinjenja.<sup>76</sup> Dalje, primena  $\text{KMnO}_4$  umesto  $\text{OsO}_4$  predstavlja jednu od najjeftinijih i ekoloških metoda za dihidroksilaciju olefina. Do danas su razvijene strategije za formiranje *syn*-diola zasnovanih na  $\text{KMnO}_4$ -homogenim uslovima,<sup>77</sup> heterogenim uslovima u prisustvu Mn-katalizatora za fazni transfer, tj. transfer između faza,<sup>78,79</sup> i hiranih Mn-kompleksa.<sup>73,74</sup> Na osnovu aktivnosti biokatalizatora Rieske dioksigenaze dizajnirani su tetradentalni  $\text{N}_4\text{-Fe}$  kompleksi za efikasnu i enantioselektivnu dihidroksilaciju.<sup>73,80–83</sup> Hao i saradnici su 2016. godine predstavili metodu za formiranje diola primenom Pd/Au bimetalnih nanoklastera.<sup>84</sup>

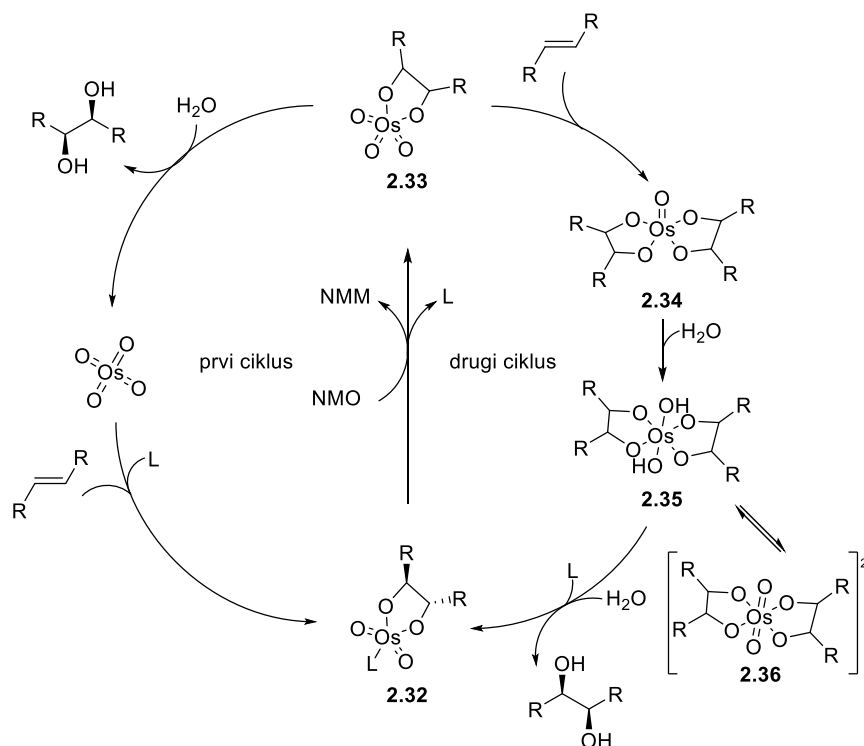
### 2.3.1 Primena Sharpless-ove asimetrične dihidroksilacije u sintezi prirodnih proizvoda

Sharpless-ova asimetrična dihidroksilacija predstavlja jednu od najaktuelnijih i enantioselektivnijih metoda za formiranje vicinalnih diola, iako su trenutno u procesu razvoja metode za dobijanje vicinalnih diola u prisustvu drugih oksidacionih agenasa. U revijalnim radovima opisane su totalne sinteze prirodnih proizvoda kod kojih asimetrična dihidroksilacija predstavlja jedan od ključnih koraka sinteze.<sup>67,85,86</sup> Komercijalni reagensi za Sharpless-ovu asimetričnu dihidroksilaciju, AD-mix- $\alpha$  i AD-mix- $\beta$ , sadrže  $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ ,  $(\text{DHQD})_2\text{-PHAL}$  ili  $(\text{DHQ})_2\text{-PHAL}$ . Modifikovani cinhona alkalodi  $(\text{DHQD})_2\text{-PHAL}$  i  $(\text{DHQ})_2\text{-PHAL}$  predstavljaju hirane ligande odgovorne za asimetrično okruženje oko osmijuma i razlog su uspešnog formiranja vicinalnog diola visoke enantioselektivnosti (*Shema 2.9.*).<sup>70,71</sup>



*Shema 2.9.* Prikaz Sharpless-ove asimetrične dihidroksilacije olefina.

U zavisnosti od primene sekundarnog oksidativnog agensa, smeše rastvarača i drugih reakcionih uslova pretpostavljena su dva mehanizma AD olefina. Na *Shemi 2.10.* prikazan je mehanizam AD olefina kada se NMO koristi kao kooksidant (Upjohn procedura)<sup>69</sup> koji obuhvata dva kompetitivna katalitička ciklusa.<sup>87,88</sup>

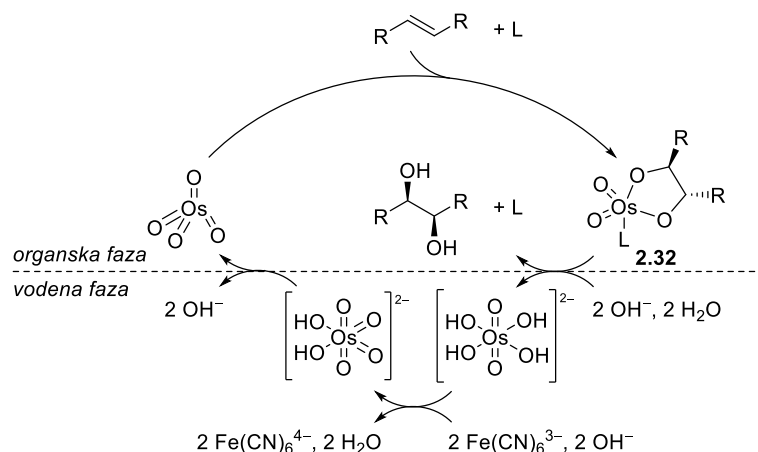


*Shema 2.10.* Mehanizam asimetrične dihidroksilacije alkena u prisustvu NMO.

U prvom ciklusu, olefin reaguje sa ligand-osmijum kompleksom, pri čemu se formira osmijum-glikolat **2.32**. Os(VI)-Kompleks **2.32** se u prisustvu kooksidanta, NMO, oksiduje do Os(VIII)-glikolata **2.33**, nakon čega sledi hidroliza do formiranja vicinalnog diola visoke enantioselektivnosti i regeneriše se OsO<sub>4</sub>. Kako je hidroliza spor proces, Os(VIII)-kompleks **2.33** interreaguje sa drugim molekulom olefina i formira se osmijum bisglikolat (**2.34**). U drugom ciklusu kompleks (**2.33**) koji reaguje sa olefinom ne sadrži hiralni ligand, pri čemu je ova reakcija niže enantioselektivnosti. Do ove reakcije dolazi ukoliko je velika koncentracija supstrata, pri čemu dodavanje polaznog jedinjenja u porcijama dovodi do povećanja enantioselektivnosti i samim tim se izbegava drugi katalitički ciklus. Inicijalni korak u ovom ciklusu je reakcija bisglikolatnog kompleksa **2.34** sa molekulom vode pri čemu se formira kompleks **2.35**. Kompleks **2.35** je pri baznim reakcionim uslovima u ravnoteži sa katalitički inertnim

kompleksom **2.36**. Prisustvo vode je veoma značajno za oba ciklusa, jer koordinacija molekula vode sa mono-glikolatom (**2.33**) i bis-glikolatom (**2.34**) utiče na ukupnu brzinu procesa. Katalitički inertan kompleks (**2.36**) se formira tokom ove reakcije ukoliko supstrat sadrži elektron-deficitarne funkcionalne grupe. Dodatkom kiseline (pH 4–6)<sup>88</sup> smanjeno je formiranje anjona **2.36**.<sup>85,87</sup>

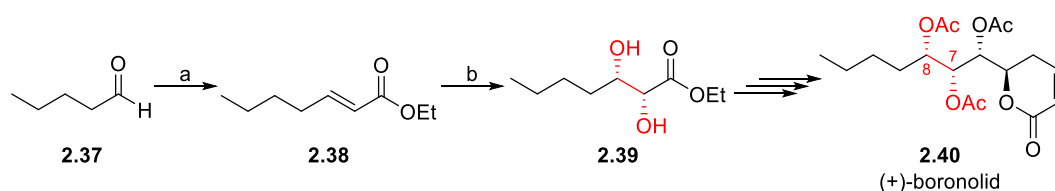
Drugi pristup dihidroksilaciji se odnosi na primenu  $K_3[Fe(CN)_6]$  kao ko-oksidenta u heterogenoj smeši rastvarača ( $tBuOH/H_2O$ , Shema 2.11.). Za razliku od primene NMO kao terminalnog oksidacionog agensa, drugi katalitički ciklus je onemogućen<sup>89</sup> i razdvojene su faze formiranja osmijum-olefin-ligand kompleksa **2.32** (organska faza) i reoksidacije osmijuma pomoću ko-oksidenta  $K_3[Fe(CN)_6]$  (vodena faza).<sup>90</sup> Prva faza reakcije se odnosi na formiranje osmijum glikolata **2.32** u organskoj fazi, tako da kod ovog tipa reakcija ne dolazi do oksidacije mono-glikolata **2.32** jer je  $K_3[Fe(CN)_6]$  nerastvoran u organskom sloju. Zatim sledi hidroliza molekula **2.32** tako da se formira diol visoke enantioselektivnosti i vodorastvorni Os(VI)-kompleks. Dalje, u vodenom baznom sloju Os(VI) se reoksiduje do Os(VIII)-molekula pri čemu se regenerisani  $OsO_4$  rastvara u organskoj fazi. Enantioselektivnost formiranih diola je identična kao i pri primeni stehiometrijskih uslova, jer je izbegnut drugi katalitički ciklus koji je prisutan ukoliko se NMO koristi kao terminalni oksidant.<sup>85</sup>



Shema 2.11. Mehanizam Sharpless-ove dihidroksilacije u prisustvu  $K_3[Fe(CN)_6]$ .

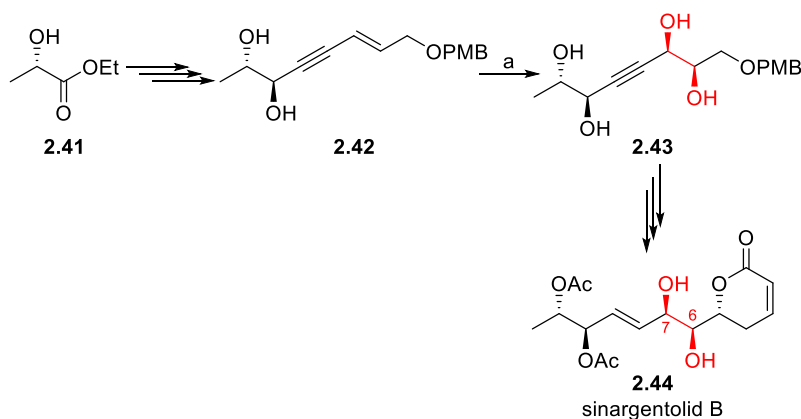
U revijalnom radu Heravi-a i saradnika,<sup>67</sup> prikazan je značaj i primena Sharpless-ove asimetrične dihidroksilacije. Ovde su prikazane sinteze prirodnih laktona kod kojih reakcije dihidroksilacije predstavljaju jednu od ključnih faza u sintezama.

(+)-Boronolid (**2.40**, *Shema 2.12.*) je prirodni  $\alpha,\beta$ -nezasićeni lakton izolovan iz listova i grana *Tetradenia fruticosa* i listova *Tetradenia barberae*.<sup>91</sup> Biološka ispitivanja (+)-boronolida (**2.40**) su usmerena na inhibiciju rasta korena i izdanka dve podvrste ljujla, *Lolium multiflorum* Lam. i *Lactica sativa* L. Na osnovu preliminarnih rezultata značajnih za hemijsku ekologiju dokazano je da (+)-boronolid (**2.40**) jedino inhibira rast korena *Lolium multiflorum* Lam.<sup>92</sup> Naidu i saradnici su 2005. godine objavili stereoselektivnu sintezu (+)-boronolida (**2.40**) gde je asimetričnom Sharpless-ovom dihidroksilacijom (*Shema 2.12.*) uveden novi stereocentar *syn*-diola **2.39** koji odgovara konfiguraciji finalnog molekula (+)-boronolida (**2.40**, 96% prinos reakcije, ee 97%).<sup>91</sup>



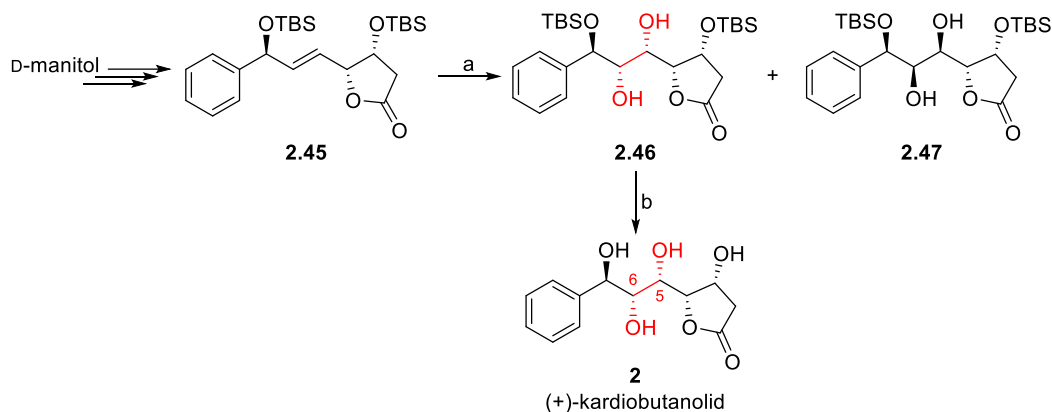
*Shema 2.12.* (a)  $\text{Et}_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ , LiBr,  $\text{Et}_3\text{N}$ , THF, st; (b)  $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ ,  $\text{MeSO}_2\text{NH}_2$ , tBuOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:1), 0.1 M  $\text{OsO}_4$ , 0 °C.

Sinargentolid B (**2.44**, *Shema 2.13.*) je prirodni  $\delta$ -lakton izolovan iz *Syncolostemon argemteus*.<sup>93</sup> Biološka aktivnost sinargentolida B (**2.44**) nije ispitana do danas. Na *Shemi 2.13.* prikazana je sinteza prirodnog molekula **2.44** polazeći iz alkoholnog estra **2.41** sa osvrtom na reakciju dihidroksilacije dvostruke veze **2.42**. Jedna od ključnih faza sinteze je formiranje *syn*-diola (**2.43**) Sharpless-ovom asimetričnom dihidroksilacijom (90% prinos reakcije, dr 97.5:2.5).<sup>94</sup>



*Shema 2.13.* (a) AD-mix- $\beta$ ,  $\text{MeSO}_2\text{NH}_2$ , tBuOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:1), 0 °C.

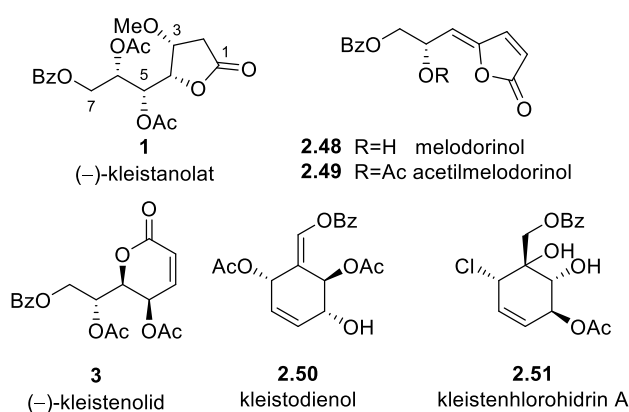
Radha Krishna i Kumar su 2009. godine publikovali sintezu prirodnog  $\gamma$ -laktona, (+)-kardiobutanolida, polazeći iz D-manitola. Jedan od ključnih koraka sinteze je Sharpless-ova asimetrična dihidrosilacija. Stereohemija 5,6-diola **2.46** je u saglasnosti sa stereohemijom prirodnog kardiobutanolida **2** (Shema 2.14.).<sup>95</sup>



Shema 2.14. (a) AD-mix- $\beta$ , OsO<sub>4</sub>, *t*BuOH/H<sub>2</sub>O (1:1); (b) Amberlist 15, MeCN.

## 2.4 Izolacija kleistanolata

Prirodni kleistanolat (**1**, Slika 2.3.) je izolovan 2017. godine iz metanolnog ekstrakta listova biljke *Cleistochlamys kirkii* (Benth.) Oliv. (*Annonaceae*).



Slika 2.3. Prikaz prirodnih proizvoda izolovanih iz *Cleistochlamys kirkii*.

Naučnike su od 2007. godine zaintrigirali prirodni molekuli prisutni u biljci *Cleistochlamys kirkii* zbog široke primene u tradicionalnoj medicini za lečenje rana, tuberkuloze i reumatizma.<sup>4</sup>

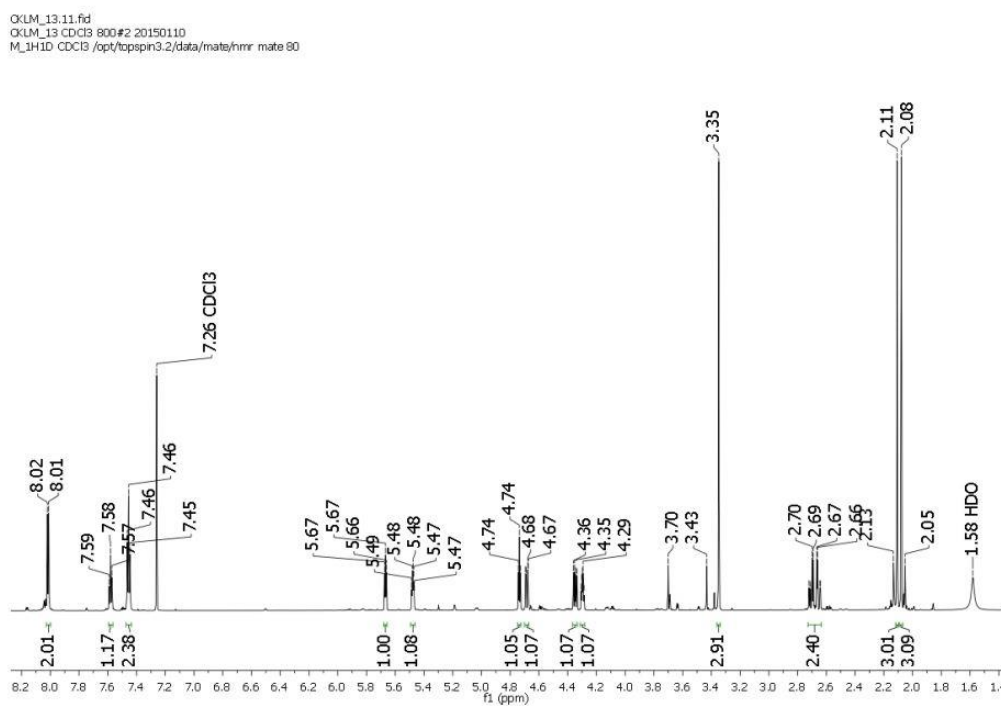


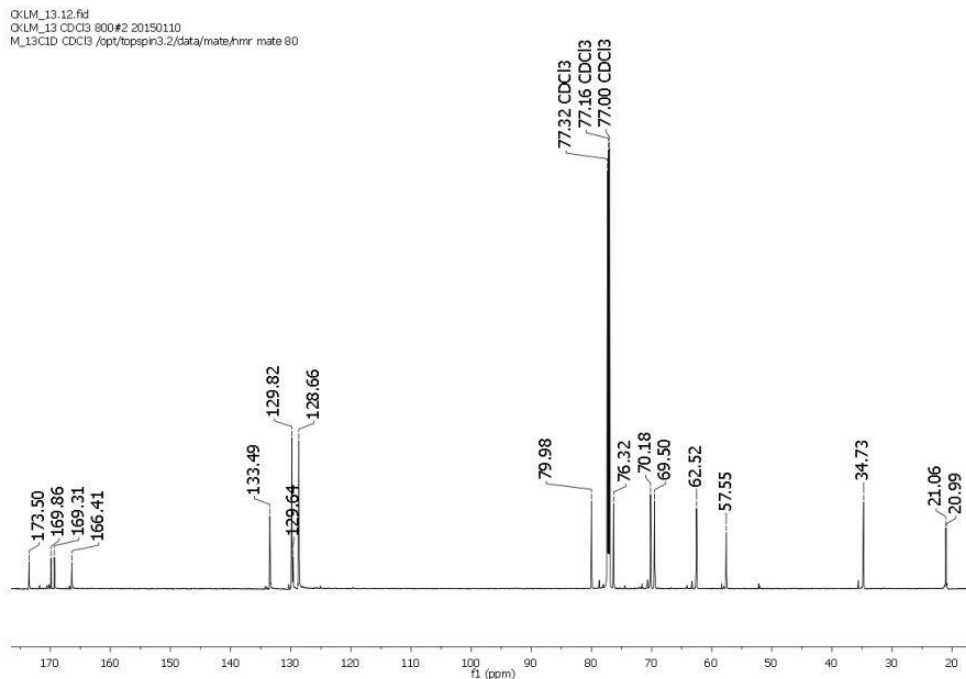
Prirodni molekuli izolovani iz ove biljke su butenolidni i cikloheksenski derivati (*Slika 2.3.*). Do danas je ispitana biološka aktivnost metanolnih ekstrakata plodova, listova, stabiljke i korena, etanolnog ekstrakta korena i nekih od izolovanih prirodnih molekula.<sup>1,4,96-99</sup> Polioksigenovani cikloheksenski derivati (**2.50**, **2.51**; *Slika 2.3.*) predstavljaju jednu od najrasprostranjenijih metabolita biljaka familije *Annonaceae*.<sup>1,100,101</sup> Ustanovljeno je da prirodni  $\alpha,\beta$ -nezasićeni  $\delta$ -laktoni poseduju antiproliferativnu,<sup>1,5,98</sup> antimikrobnu,<sup>4,96</sup> antiplasmoidnu aktivnost<sup>1,98</sup> i inhibiraju rast korena i pupoljaka biljke *Lactuca sativa L.*<sup>101</sup> Druga značajna grupa prirodnih jedinjenja su derivati butenolida – heptenolidi (**2.48**, **2.49**; *Slika 2.3.*). Po hemijskoj strukturi pripadaju nezasićenim  $\gamma$ -laktonima koji u acikličnom nizu sadrže tri ugljenikova atoma. Kao i cikloheksenski molekuli, heptenolidi su sastavni deo biljaka *Annonaceae*<sup>1,100,102,103</sup> i predstavljaju potencijalne antiproliferativne,<sup>1,5,98,102</sup> antimikrobne,<sup>4</sup> antiinflamatorne<sup>103</sup> i antiplasmoidne agense.<sup>1,98</sup> Pored nezasićenih butenolida, Nyandoro i saradnici su 2017. godine izolovali jedan heptanolidni prirodni molekul, butanolid kleistanolat (**1**, *Slika 2.3.*). Strukturu i stereochemiju kleistanolata (**1**) su predložili nakon detaljne NMR analize i masene spektrometrije.<sup>1</sup>

Butanolid kleistanolat (**1**) je izolovan iz sirovog metanolnog ekstrakta listova *C. kirkii* u prinosu od 12% kao bezbojno uljasto jedinjenje  $\{[\alpha]_D -9.7 (c 0.35, \text{MeOH})\}$ . Molekulska formula kleistanolata,  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_9$ , dokazana je HRMS ( $m/e$  ( $\text{M}^+\text{H}$ )) izračunato za  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_9$ : 395.1342; nađeno, 395.1327) i NMR analizom (*Tabela 2.1.*, *Slika 2.4.*, *Slika 2.5.*, *Slika 2.6.*, *Slika 2.7.*, *Slika 2.8.*, *Slika 2.9.*). Na osnovu NMR ispitivanja, ustanovljeno je prisustvo jedne benzoiloksi-, dve acetoksi- i jedne metoksi-grupe i njihova povezanost sa osnovnim heptanolidnim skeletom molekula. Prisustvo butanolidnog jezgra je potvrđeno COSY korelacijama (*Slika 2.6.*) diastereotopnih metilenskih protona H-2a ( $\delta_{\text{H}}$  2.63) i H-2b ( $\delta_{\text{H}}$  2.71) sa H-3 ( $\delta_{\text{H}}$  4.30), kao i korelacijom H-3 sa H-4 ( $\delta_{\text{H}}$  4.73). Analizom HMBC spektra (*Slika 2.8.*), određena je pozicija metoksi-grupe ( $\delta_{\text{H}}$  3.35) na osnovu korelacije sa C-3 ( $\delta_{\text{C}}$  76.3). Aciklični linearni niz heptanolida je predložen na osnovu COSY korelacija. Dalje, HMBC korelacionim odnosom H-7a i H-7b sa karbonilnim C-atomom benzoiloksi-grupe ( $\delta_{\text{C}}$  166.4) je dokazana pozicija ove funkcije (*Slika 2.8.*). Relativna konfiguracija C-3, C-4, C-5 i C-6, kao i *cis*-orijentacija H-3, H-4, H-5 i H-6 predložena je na osnovu vrednosti vicinalnih konstanti kuplovanja ( $J_{3,4} = 5.6$ ,  $J_{4,5} = 5.6$ ,  $J_{5,6} = 5.6$  Hz) i NOE korelacije (*Slika 2.9.*) H-3 ( $\delta_{\text{H}}$  4.30) sa H-4 ( $\delta_{\text{H}}$  4.73).<sup>1</sup>

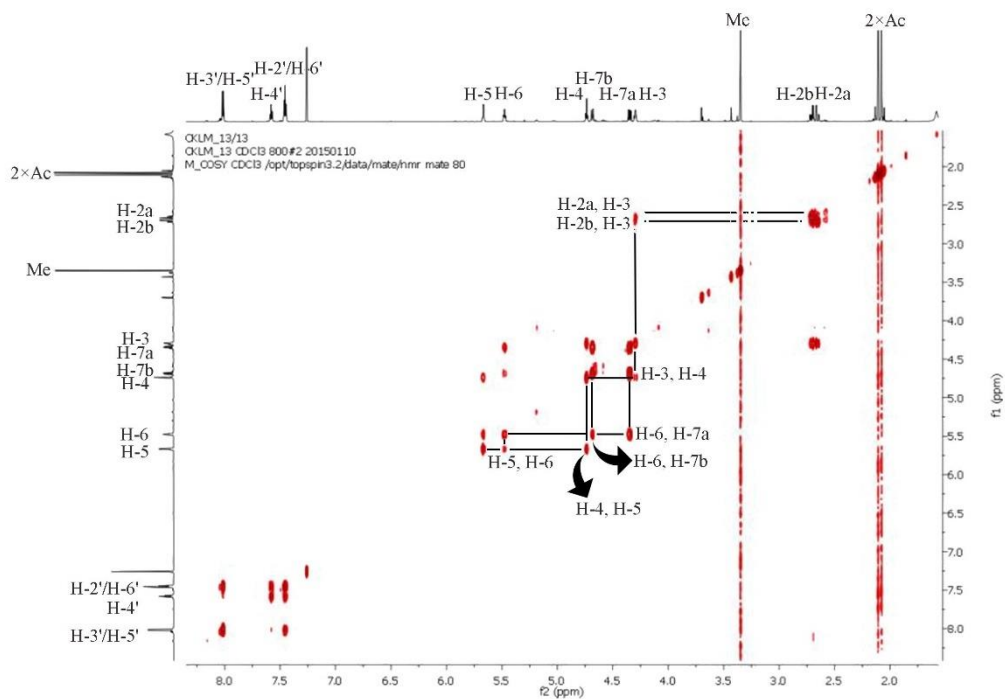
Tabela 2.1.  $^1\text{H}$  (800 MHz) i  $^{13}\text{C}$  (200 MHz) NMR spektroskopski podaci (–)-kleistanolata **1**.<sup>1</sup>

C/H	$\delta_{\text{H}}$ (J, Hz), $\text{CDCl}_3$	$\delta_{\text{C}}$ , $\text{CDCl}_3$
1		
2a	2.63 dd (17.6, 4.0)	
2b	2.71 dd (17.6, 6.4)	34.7
3	4.30 ddd (6.4, 5.6, 4.0)	76.3
3-Me	3.35 s	57.5
4	4.73 dd ( <b>5.6</b> , <b>5.6</b> )	79.9
5	5.67 dd ( <b>5.6</b> , <b>5.6</b> )	69.5
5-Ac		169.3 (C=O)
	2.11 s	21.1 (Me)
6	5.48 ddd (7.2, <b>5.6</b> , 3.4)	70.1
6-Ac		169.9 (C=O)
	2.07 s	20.9 (Me)
7a	4.35 dd (12.2, 7.2)	
7b	4.68 dd (12.2, 3.4)	62.5
7-Bz		166.4 (C=O)
1'		129.6
2'/6'	8.02 dd (8.0, 1.6)	129.8
4'	7.46 dd (8.0, 8.0)	128.7
3'/5'	7.58 tt (8.0, 1.6)	133.5

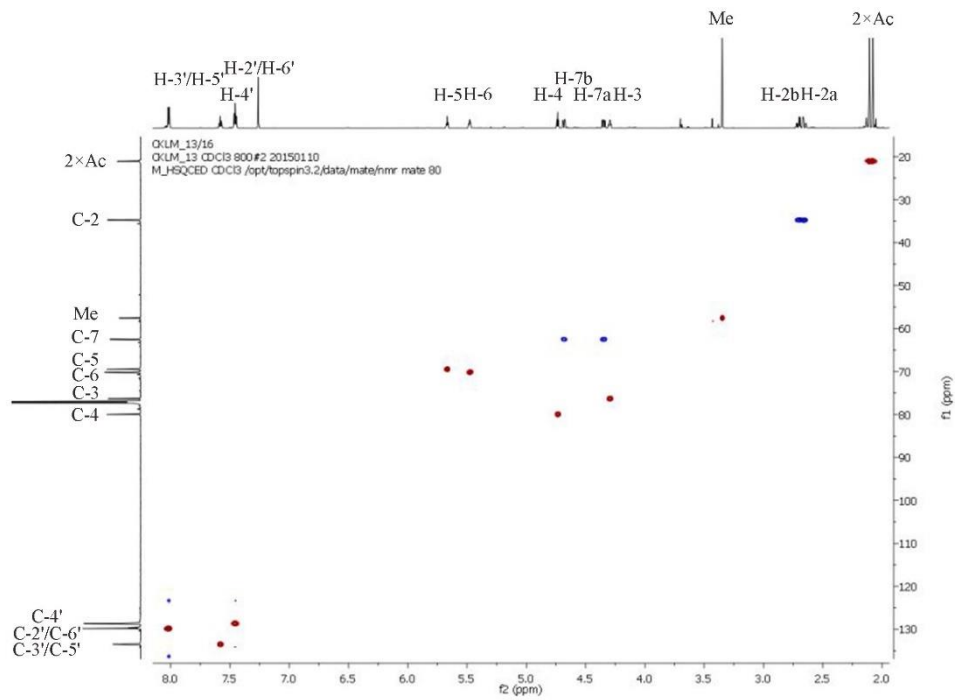
Slika 2.4.  $^1\text{H}$  NMR spektar,  $\text{CDCl}_3$ .<sup>1</sup>



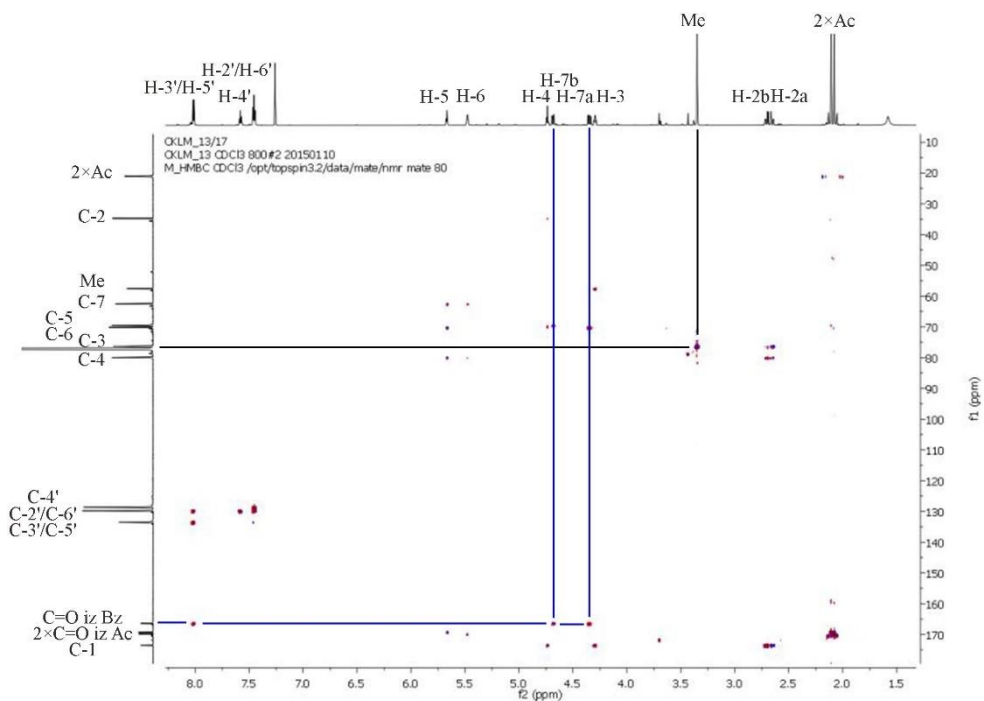
Slika 2.5.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar,  $\text{CDCl}_3$ .<sup>1</sup>



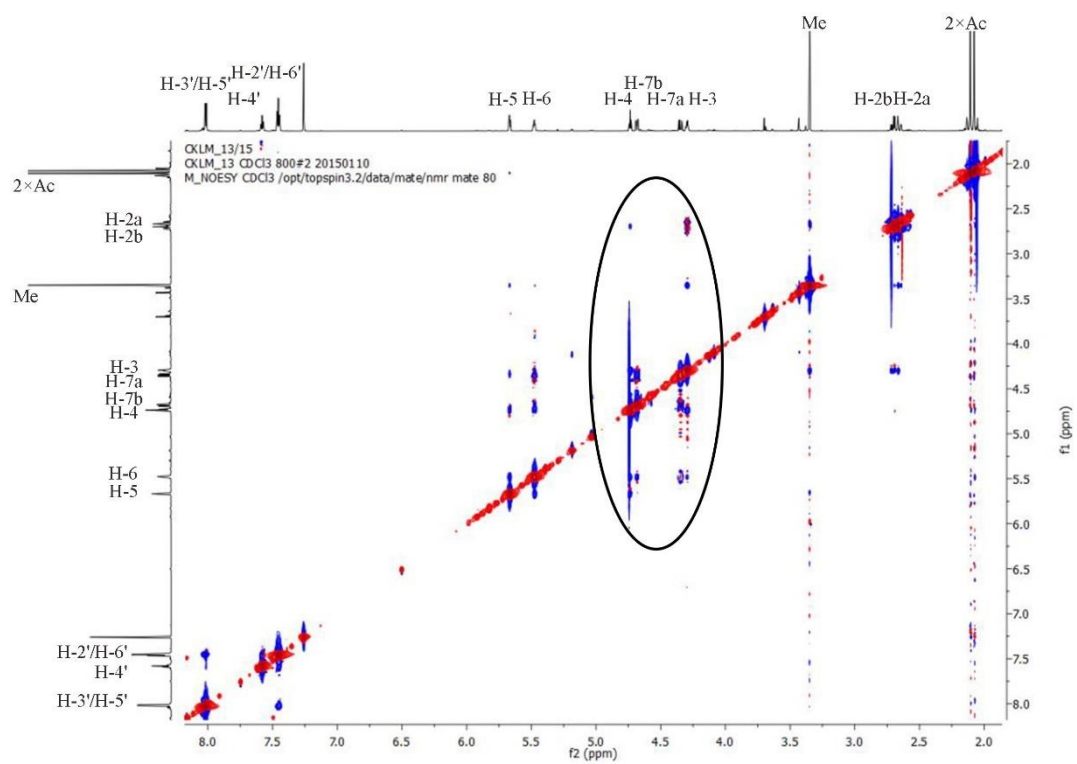
Slika 2.6.  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$  COSY spektar,  $\text{CDCl}_3$ .<sup>1</sup>



Slika 2.7. <sup>1</sup>H <sup>13</sup>C HSQC spektar, CDCl<sub>3</sub>.<sup>1</sup>



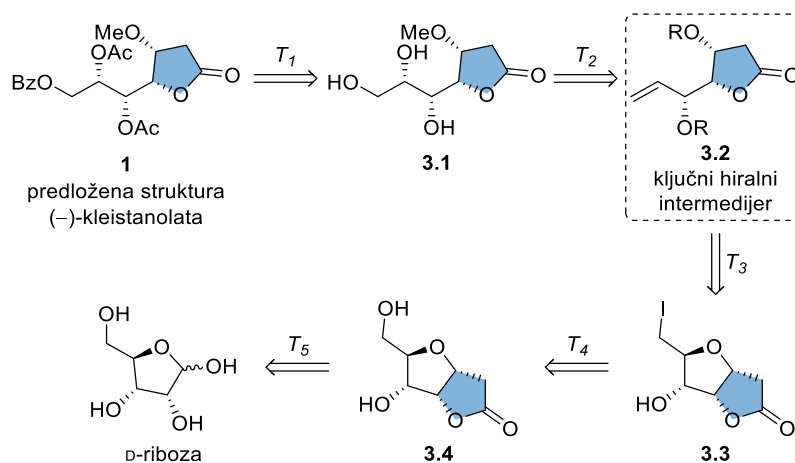
Slika 2.8. <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C HMBC spektar, CDCl<sub>3</sub>.<sup>1</sup>

Slika 2.9.  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$  NOESY spektar,  $\text{CDCl}_3$ .

### 3. NAŠI RADOVI

#### 3.1 Strategija sinteze i izbor polaznog jedinjenja

Cilj ove doktorske disertacije je bio sinteza prirodnog butanolida, (-)-kleistanolata, potvrda strukture i stereochemije prirodnog molekula i ispitivanje biološke aktivnosti. Kao što je u uvodnom delu navedeno, u našoj istraživačkoj grupi sintetizovani su prirodni kardiobutanolid (**2**) i kleistenolid (**3**), kao i njihovi analozi i derivati, i ispitana je citotoksičnost prema humanim tumorskim ćelijskim linijama.<sup>6,7,9</sup> Na osnovu strukturnih sličnosti ova dva prirodna molekula sa prirodnim kleistanolatom (**1**), s velikim entuzijazmom smo se upustili u planiranje strategije sinteze predložene strukture prirodnog molekula **1**<sup>1</sup> i njegovih analoga.



Shema 3.1. Retrosinteza predložene strukture (-)-kleistanolata.

Plan sinteze prirodnog laktona **1** je zasnovan na modelu ciljno-orijentisane sinteze i primeni retrosintetičke analize (Shema 3.1.). Transformom za selektivno benzoilovanje primarne hidroksilne grupe i sukcesivno acetilovanje dve sekundarne hidroksilne grupe ( $T_1$ ),<sup>8</sup> predložena struktura kleistanolata je dovedena u vezu sa triolom **3.1**. Struktura **3.2** je korelisana sa molekulom **3.1** primenom transformata za asimetričnu dihidroksilaciju terminalne dvostruke veze.<sup>67,70-72</sup> Ključni hiralni intermedijer **3.2** se može dobiti reduktivnim otvaranjem tetrahidrofuranskog prstena **3.3** pomoću aktiviranog Zn praha ( $T_3$ ).<sup>104</sup> Jedinjenje **3.3** se može dobiti iz D-riboze u dva sintetska koraka: ciklokondenzacijom D-riboze sa Meldrum-ovom kiselinom ( $T_5$ )<sup>53</sup> i regioselektivnom zamenom primarne hidroksilne grupe sa jodom ( $T_4$ ).<sup>105</sup>

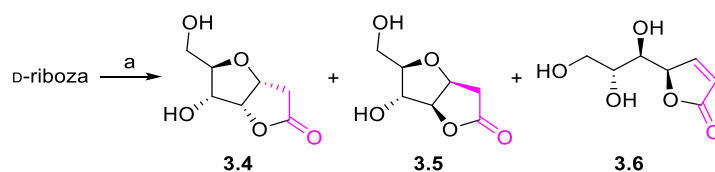
U ovom planu isprepletene su preusmerena-totalna sinteza, sinteza zasnovana na dobiljanju strukturno različitih jedinjenja i retrosinteza zasnovana na farmakofori ciljnog molekula.

Na osnovu priložene retrosinteze može se uočiti da je u prvoj fazi sinteze planirano formiranje potencijalne farmakofore,  $\gamma$ -laktorskog prstena. Ispitivanjem biološke aktivnosti intermedijera sinteze može se predvideti uticaj povećanja kompleksnosti molekula na biološku aktivnost, kao i prisustvo/odsustvo funkcionalnih grupa, bicikličnog sistema i uticaja stereochemije.

Ključni hiralni intermedijer **3.2** predstavlja pogodan molekul za preusmerenu-totalnu sintezu i analog-orijentisanu sintezu. Primenom ovih sintetskih strategija omogućena je sinteza C-6 analoga **1**, kao i sinteza novih derivata i analoga primenom reakcija za uvođenje etarskih i estarskih funkcionalnih grupa,<sup>106,107</sup> epoksida,<sup>108</sup> formiranje konformaciono krutih derivata<sup>109,110</sup> i drugih.<sup>6,7,111,112</sup> Takođe, ova retrosinteza se može primeniti i na druge aldopentoze, pri čemu je moguće dobiti spektar stereochemijskih analoga.

### 3.2 Sinteza predložene strukture (-)-kleistanolata i njegovog C-6 epimera

Prva faza sinteze predložene strukture kleistanolata (**1**) je ciklokondenzacija D-riboze sa Meldrum-ovom kiselinom u prisustvu baze u anhidrovanom *N,N*-dimetilformamidu (Shema 3.2). U radu Köll-a i saradnika su navedene dve procedure za ciklokondenzaciju aldoza sa Meldrum-ovom kiselinom, tako da se u jednoj kao baza primenjuje <sup>t</sup>BuNH<sub>2</sub> dok u drugoj Et<sub>3</sub>N (Tabela 3.1., redni brojevi 1 i 8).<sup>53</sup>



Shema 3.2. (a) Meldrum-ova kiselina, <sup>t</sup>BuNH<sub>2</sub>/anh. Et<sub>3</sub>N, anh. DMF.

Tabela 3.1. Optimizacija reakcionih uslova ciklokondenzacije D-riboze sa Meldrum-ovom kiselinom.

Redni broj	Meldrumova kiselina (ekv.)	Baza (ekv.)	anh. DMF (M)	T (°C)	vreme	Proizvodi reakcije		
						<b>3.4</b> (%)	<b>3.5</b> (%)	<b>3.6</b> (%)
<b>1</b> <sup>53</sup>	2	<sup>t</sup> BuNH <sub>2</sub> (1)	0.73	40–42	5 d	23	4	u tragovima
<b>2</b>	2	<sup>t</sup> BuNH <sub>2</sub> (1)	0.73	42	5d 17h	28	–	2
<b>3</b>	1	<sup>t</sup> BuNH <sub>2</sub> (5)	0.76	43	48h	6	17	–
<b>4</b>	2	<sup>t</sup> BuNH <sub>2</sub> (1)	0.73	44	5d 19h	31	–	0.4
<b>5</b>	2	<sup>t</sup> BuNH <sub>2</sub> (1)	0.73	45	4d 20h	19	–	–
<b>6</b>	1.66	<sup>t</sup> BuNH <sub>2</sub> (0.58)	0.86	45	5 d	30	3	8
<b>7</b>	2	anh. Et <sub>3</sub> N (5)	0.73	40	4d 18h	13	8	–
<b>8</b> <sup>53</sup>	1	anh. Et <sub>3</sub> N (1)	1.46	45–48	7 d	12	18	–
<b>9</b>	0.83	anh. Et <sub>3</sub> N (0.83)	1.75	48–50	10 d	8	22	1

Reakcioni uslovi ciklokondenzacije D-riboze sa Meldrum-ovom kiselinom su optimizovani, jer najbolji prinosi reakcija nisu dostizali literaturno navedene prinose. Primenom literaturne procedure u kojoj se kao baza koristi <sup>t</sup>BuNH<sub>2</sub>, prinos željenog laktona **3.4** je bio 23%, a autori<sup>53</sup> su prijavili prinos 41%.



Produžavanjem reakcionog vremena (*Tabela 3.1.*, redni br. 2) dobijen je viši prinos laktona **3.4** (28%). Zatim, smanjenjem broja ekvivalenata Meldrum-ove kiseline (2→1) i povećanjem količine  $t\text{BuNH}_2$  (1→5 ekv.), reakcija je bila gotova nakon 2 dana pri čemu je kao glavni proizvod izolovan furanofuranon **3.5** (17%), dok je jedinjenje **3.4** dobijeno kao sporedni proizvod (6%, *Tabela 3.1.*, redni br. 3). Sledeća optimizacija se odnosila na povećavanje temperature reakcije sa 42 na 44 °C (*Tabela 3.1.*, redni br. 4) i produženim trajanjem reakcije pri čemu je dobijen viši prinos laktona **3.4** od 31% i izolovan je nezasićeni lakton **3.6** kao sporedni proizvod (0.4%). Dalje, povećavanjem temperature (45 °C) i skraćenim reakcionim vremenom (4 dana 20 sati; *Tabela 3.1.*, redni br. 5) dobijen je lakton **3.4** u nižem prinosu (19%) u odnosu na prinose pod rednim brojevima 4, 2 i 1 (*Tabela 3.1.*). Reakcioni uslovi pod rednim brojem 6 (*Tabela 3.1.*) se odnose na smanjenu količinu Meldrum-ove kiseline (2→1.66 ekv.) i  $t\text{BuNH}_2$  (1→0.83) pri temperaturi od 45 °C pri čemu je reakcija bila završena nakon 5 dana, a željeni lakton **3.4** je dobijen u prinosu od 30% i izolovani su sporedni proizvodi – **3.5** (3%) i **3.6** (8%).

U *Tabeli 3.1.* pod rednim brojevima 7, 8 i 9 su prikazani reakcioni uslovi ciklokondenzacije D-riboze sa Meldrum-ovom kiselinom u prisustvu  $\text{Et}_3\text{N}$ . Primenom literaturne procedure<sup>53</sup> (*Tabela 3.1.*, redni broj 8) formirani su laktoni **3.5** (18%) i **3.4** (12%) u niskim prinosima. Povećavanjem broja ekvivalenata Meldrum-ove kiseline (1→2) i  $\text{Et}_3\text{N}$  (1→5), kao i pri nižoj temperaturi (40 °C) formiran je furanofuranon **3.4** kao glavni proizvod reakcije (13%), dok je u nižem prinosu dobijen lakton **3.5** (8%). Na osnovu reakcionih uslova pod rednim brojem 9, smanjenjem broja ekvivalenata Meldrum-ove kiseline i  $\text{Et}_3\text{N}$ , i produžavanjem vremena trajanja reakcije formiran je furanofuranon **3.5** (22%) kao glavni proizvod reakcije, dok su jedinjenja **3.4** (8%) i **3.6** (1%) sporedni proizvodi reakcije.

Sumiranjem rezultata optimizacije reakcionih uslova, optimalna metoda za formiranje furanofuranona **3.4** ciklokondenzacijom D-riboze sa Meldrum-ovom kiselinom u prisustvu  $t\text{BuNH}_2$  je prikazana u *Tabeli 3.1.* pod rednim brojem 4. Furanofuranon **3.5** je dobijen u najvišem prinosu od 22% primenom reakcionih uslova prikazanih u *Tabeli 3.1.* pod rednim brojem 9. NMR Spektri molekula **3.4**, **3.5** i **3.6** (*Tabela 3.2.*, *Tabela 3.3.*, *Tabela 3.4.*), kao i vrednosti optičke rotacije su u saglasnosti sa literaturom.<sup>53</sup> Međutim, Köll i saradnici<sup>53</sup> nisu izolovali apsolutno čist lakton **3.6** i pogrešno su predložili stereohemiju molekula kao D-ribo.

Nakon prečišćavanja i detaljne karakterizacije (uključujući rendgeno-strukturnu analizu, *Slika 3.1.*), potvrđena je stereochemija jedinjenja **3.6** kao *D-arabino* (4*R*, 5*R*, 6*R*). Casiraghi i saradnici su 1990. godine sintetizovali molekul **3.6**, ali su pogrešno odredili stereochemiju molekula (4*R*, 5*S*, 6*R*).<sup>113</sup>

Tabela 3.2. Poređenje <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR spektara (D<sub>2</sub>O) **3.4** sa literaturnim podacima.

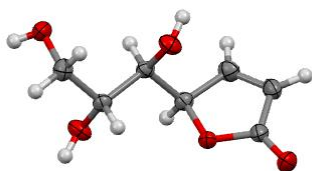
C/H	Naši podaci $\delta_H$ (J, Hz)	Lit. <sup>53</sup> $\delta_H$ (J, Hz)	$\Delta \delta_H$	Naši podaci $\delta_C$	Lit. <sup>53</sup> $\delta_C$	$\Delta \delta_C$
1				182.4	179.7	2.7
2a	2.76 dd (19.2, 0.5)	2.62 d	0.14	39.6	37.0	2.6
2b	3.08 dd (19.2, 6.5)	2.95 dd (19.2)	0.13			
3	4.98 ddd (6.5, 4.4, 0.8)	4.85 dd (6.6, 0.0)	0.13	79.3	76.7	2.6
4	5.18 dd (4.6, 4.5)	5.04 dd (5.0, 4.4)	0.14	87.3	84.7	2.6
5	4.30 dd (8.7, 4.9)	4.16 dd (8.8)	0.14	73.6	71.1	2.5
6	3.88–3.92 m	3.80 ddd (5.0, 2.8)	0.10	83.2	80.6	2.6
7a		3.72 dd (13.1)	0.18	63.0	60.5	2.5
7b	3.70 dd (13.3, 5.3)	3.56 dd	0.14			

Tabela 3.3. Poređenje <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR spektara (D<sub>2</sub>O) **3.5** sa literaturnim podacima.

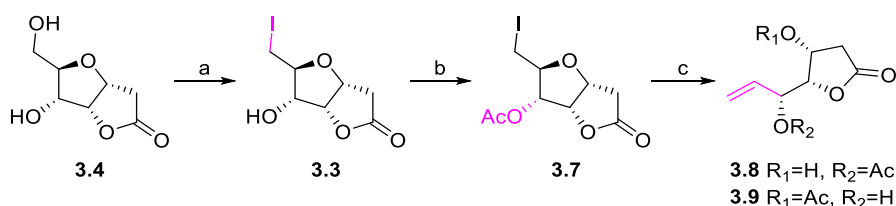
C/H	Naši podaci $\delta_H$ (J, Hz)	Lit. <sup>53</sup> $\delta_H$ (J, Hz)	$\Delta \delta_H$	Naši podaci $\delta_C$	Lit. <sup>53</sup> $\delta_C$	$\Delta \delta_C$
1				181.9	179.2	2.7
2a	2.77 d (18.9)	2.63 d	0.14	38.8	36.2	2.6
2b	3.03 dd (18.9, 5.8)	2.89 dd (19.3)	0.14			
3	5.00 dd (5.5, 4.7)	4.86 dd (5.5, 0)	0.14	80.7	78.1	2.6
4	5.06 dd (4.5, 1.2)	4.92 d (4.4)	0.14	93.6	91.0	2.6
5	4.35 dd (5.4, 1.5)	4.21 d (5.5)	0.14	78.1	75.5	2.6
6	3.99 ddd (8.9, 5.6, 3.4)	3.85 ddd (5.5, 3.3)	0.14	89.1	86.5	2.6
7a	3.68 dd (12.5, 5.7)	3.54 dd	0.14	63.8	61.2	2.6
7b	3.82 dd (12.5, 3.4)	3.69 dd (12.1)	0.13			

Tabela 3.4. Poređenje <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) i <sup>13</sup>C (D<sub>2</sub>O) NMR spektara **3.6** sa literaturom.

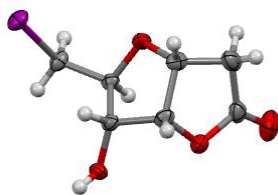
C/H	Naši podaci $\delta_H$ (J, Hz) (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	Lit. <sup>113</sup> $\delta_H$ (J, Hz) (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	$\Delta \delta_H$	Naši podaci $\delta_C$ (D <sub>2</sub> O)	Lit. <sup>53</sup> $\delta_C$ (D <sub>2</sub> O)	$\Delta \delta_C$
1				179.7	177.0	2.7
2	6.18 dd (5.7, 2.0)	6.19 dd (2.0)	0.01	124.4	121.7	2.7
3	7.70 dd (5.7, 1.5)	7.71 dd (5.7, 1.5)	0.01	160.3	157.8	2.5
4	5.36 m (2.0, 1.7)	5.36 m	0.00	87.2	84.7	2.5
5	3.53–3.65 m (5.3, 2.3)	3.45 m	0.14	72.0	69.4	2.6
6	3.37–3.50 m (5.5)	3.45 m	0.01	74.2	71.6	2.6
7a	3.37–3.50 m	3.60 m	0.16	65.5	63.0	2.5
7b	3.53–3.65 m		0.01			
OH	4.45 t (5.7, 5.3)	4.46 t (5.56)	0.01			
OH	4.92 d (7.1)	4.93 d (6.1)	0.01			
OH	4.94 d (5.7)	4.96 d (4.4)	0.02			

Slika 3.1. ORTEP prikaz trodimenzionalne strukture jedinjenja **3.6**.

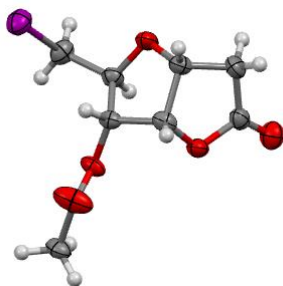
Druga faza sinteze predstavlja regioselektivnu supstituciju primarne hidroksilne grupe jodom ( $\text{Ph}_3\text{P}$ ,  $\text{I}_2$ , imidazol, anh. THF)<sup>105</sup> u molekulu **3.4**, pri čemu je formiran 2,7-dideoksi-7-jodo derivat **3.3** (Shema 3.3.) u obliku finih bezbojnih monokristala. Prisustvo metilenske-grupe u položaju C-7 potvrđeno je NMR spektroskopijom.  $^1\text{H}$  NMR i  $^{13}\text{C}$  NMR analizom dokazano je prisustvo protona metilenske-grupe koji su pomereni ka nižim vrednostima ppm-a,  $\delta_{\text{H}}$  3.35 i 3.53–3.60, kao i C-atoma date funkcije,  $\delta_{\text{C}}$  9.6. Struktura i stereochemija jedinjenja **3.3** potvrđena je rendgeno-strukturnom analizom (Slika 3.2.).



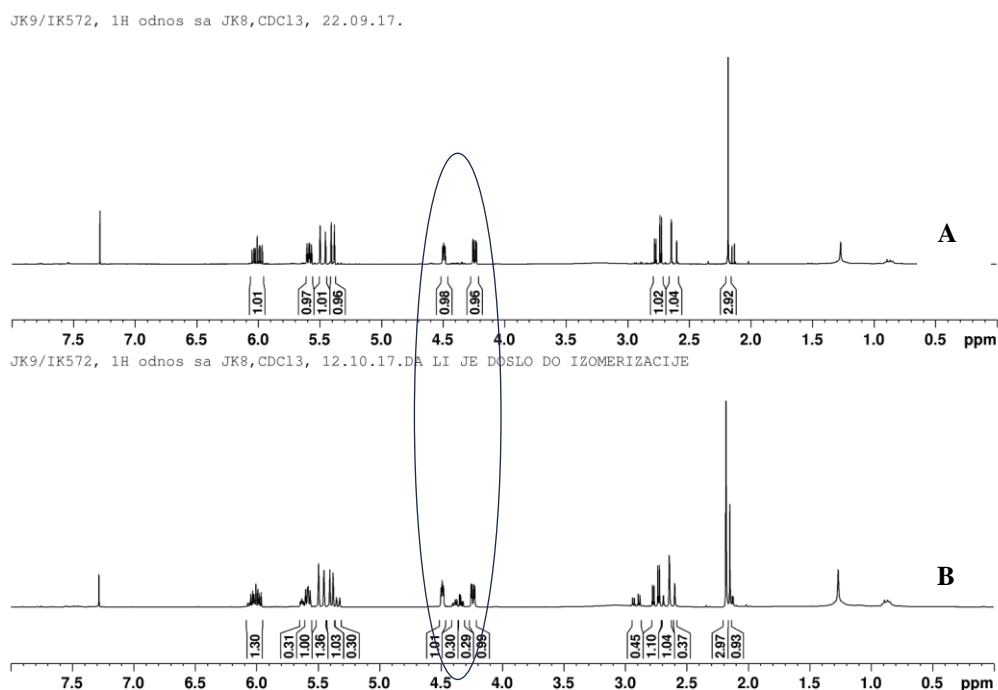
Shema 3.3. (a)  $\text{Ph}_3\text{P}$ ,  $\text{I}_2$ , Im, anh. THF, tk, 1.5 h, 86%; (b)  $\text{AcCl}$ , DMAP, anh. MeCN, 0 °C, 1 h 15 min., 94%; (c) Zn prah, 4:1 THF/dest.  $\text{H}_2\text{O}$ , 73 °C, 0.5 h, **3.8** 56%, **3.9** 23%.

Slika 3.2. ORTEP prikaz trodimenzionalne strukture **3.3**.

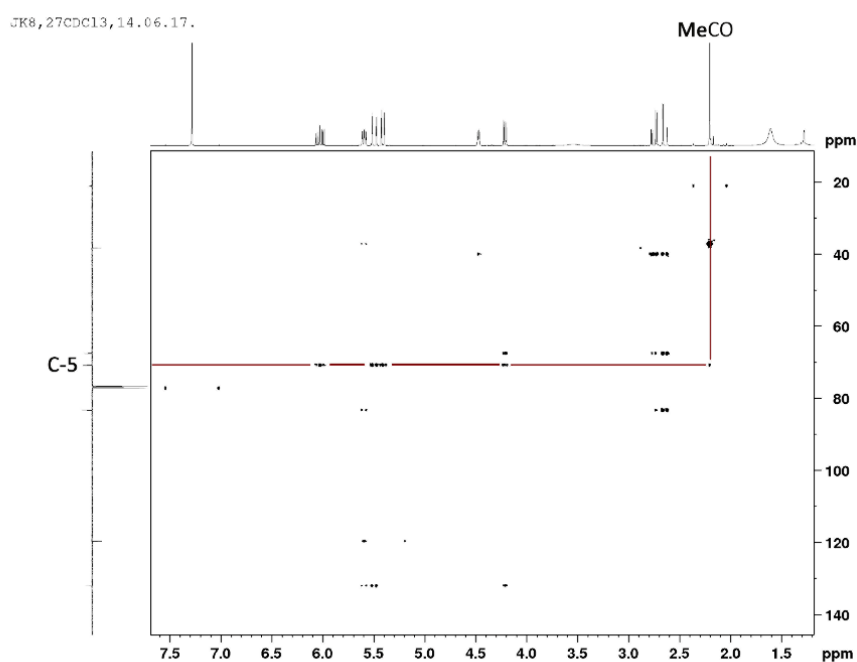
Zatim je uvedena acetil-grupa pomoću  $\text{AcCl}$  u prisustvu 4-(dimetilamino)piridina (Shema 3.3.) pri čemu je dobijen 5-O-acetil derivat **3.7**. U  $^1\text{H}$  NMR spektru potvrđeno je prisustvu protona acetil-funkcije,  $\delta_{\text{H}}$  2.15, dok su u  $^{13}\text{C}$  NMR spektru uočeni C-atomi date funkcije,  $\delta_{\text{C}}$  20.9 (Me) i 170.4 (CO). Struktura i stereochemija jedinjenja **3.7** potvrđena je rendgeno-strukturnom analizom (Slika 3.3.).

Slika 3.3. ORTEP prikaz trodimenzionalne strukture **3.7**.

Reduktivnim otvaranjem tetrahidrofuranskog prstena **3.7** u prisustvu sveže aktiviranog Zn praha<sup>104</sup> dobijena je smeša dva proizvoda **3.8** i **3.9**. NMR Analizom je dokazana migracija acetil-grupe sa pozicije C-3 na C-5 (Slika 3.4.). Prvobitno je snimljen NMR spektar čistog jedinjenja **3.9**. Rastvor jedinjenja **3.9** je ostavljen u NMR kiveti u toku 20 dana, nakon čega je ponovljeno snimanje <sup>1</sup>H NMR spektra i uočena je transformacija molekula **3.9** u **3.8** u odnosu 1:0.3 (Slika 3.4.).

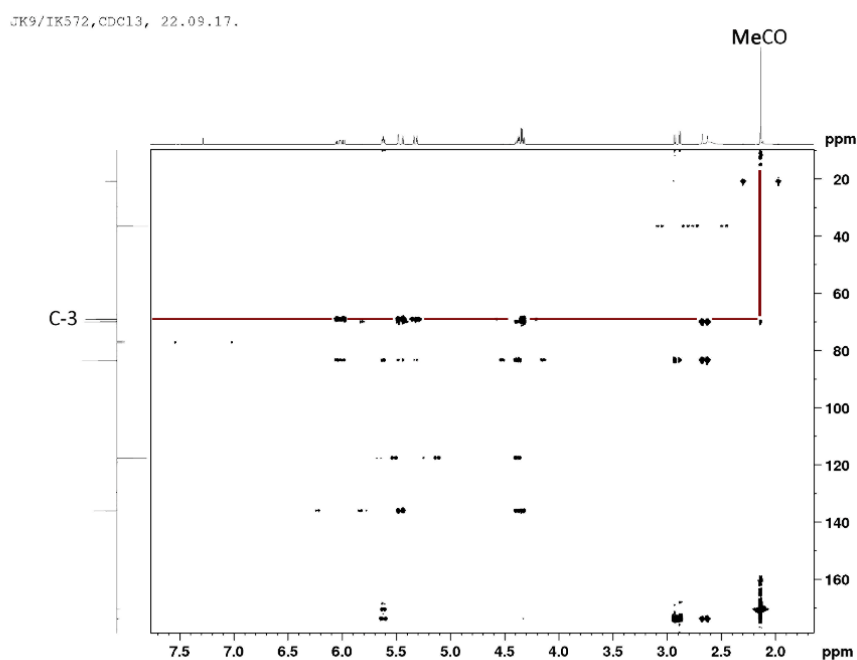
Slika 3.4. Poređenje <sup>1</sup>H NMR spektara **3.9** snimljenih nakon rastvaranja u CDCl<sub>3</sub> (A) i nakon stajanja uzorka u kiveti 20 dana (B).

Jedinjenja **3.8** i **3.9** do sad nisu opisana u literaturi. Potvrda strukture ova dva molekula je ostvarena spektroskopskim metodama. U  $^1\text{H}$  NMR spektru molekula **3.8** potvrđeno je prisustvo terminalne dvostruke veze, 5.41 (dt, 1 H,  $J_{5,7a} = 1.1$ ,  $J_{7a,7b} = 1.1$ ,  $J_{6,7a} = 10.6$  Hz, H-7a), 5.49 (dt, 1 H,  $J_{5,7b} = 1.2$ ,  $J_{7a,7b} = 1.2$ ,  $J_{6,7b} = 17.3$  Hz, H-7b), 6.03 (ddd, 1 H,  $J_{5,6} = 6.1$ ,  $J_{6,7a} = 10.6$ ,  $J_{6,7b} = 17.3$  Hz, H-6), dok je HMBC odnosom (Slika 3.5.) dokazana pozicija protona iz acetil-grupe ( $\delta_{\text{H}} 2.20$ ) na osnovu korelacije sa C-5 ( $\delta_{\text{C}} 70.8$ ).



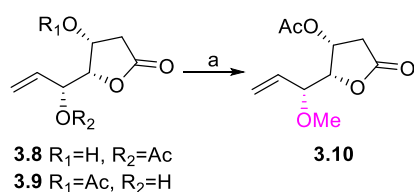
Slika 3.5. 2D korelacioni HMBC spektar jedinjenja **3.8** ( $\text{CDCl}_3$ ).

U  $^1\text{H}$  NMR spektru molekula **3.9** potvrđeno je prisustvo terminalne dvostruke veze, 5.41 (dt, 1 H,  $J_{5,7a} = 1.1$ ,  $J_{7a,7b} = 1.2$ ,  $J_{6,7a} = 10.6$  Hz, H-7a), 5.50 (dt, 1 H,  $J_{5,7b} = 1.2$ ,  $J_{7a,7b} = 1.3$ ,  $J_{6,7b} = 17.2$  Hz, H-7b), 6.03 (ddd, 1 H,  $J_{5,6} = 5.2$ ,  $J_{6,7a} = 10.6$ ,  $J_{6,7b} = 17.2$  Hz, H-6), dok je HMBC odnosom (Slika 3.6.) dokazana pozicija protona acetil-grupe ( $\delta_{\text{H}} 2.14$ ) na osnovu korelacije sa C-3 ( $\delta_{\text{C}} 69.0$ ).



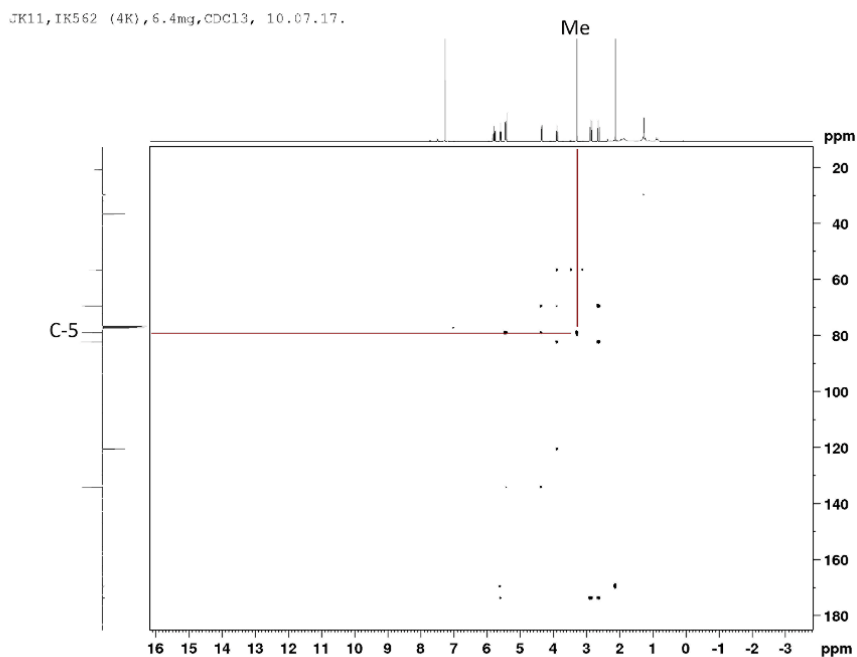
Slika 3.6. 2D korelacioni HMBC spektar jedinjenja **3.9** (CDCl<sub>3</sub>).

Naredna faza sinteze predstavlja uvođenje metil-grupe (*Shema 3.4.*) na slobodnu hidroksilnu grupu molekula **3.8**. Nažalost, tokom reakcije eterifikacije ustanovljena je migracija acetil-grupe sa C-5 na C-3 pri čemu je kao jedini proizvod reakcije izolovan 3-*O*-acetil-5-*O*-metil derivat **3.10**. Uvođenje metil-funkcije je pokušano i u dva dodatna slučaja, kad je kao polazno jedinjenje korišćen 3-*O*-acetil derivat **3.9**, kao i smeša **3.8** i **3.9**. Jedini izolovani proizvod u oba slučaja je jedinjenje **3.10**.



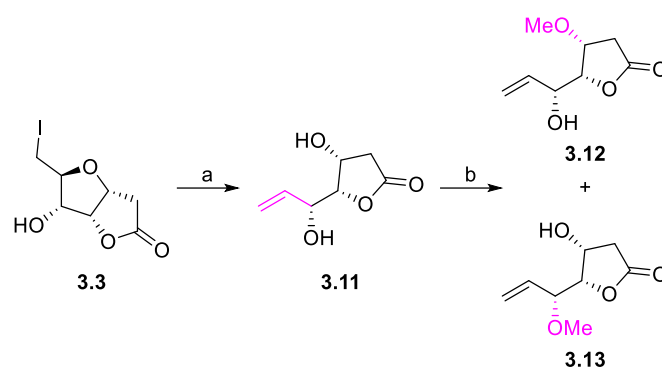
*Shema 3.4.* (a) MeI, Ag<sub>2</sub>O, anh. Et<sub>2</sub>O, tk, 19 h, 13% iz **3.8**; 19 h 40 min., 21% iz **3.9**; 9.5 h, 25% iz **3.8** i **3.9**.

Prisustvo metil-grupe kod jedinjenja **3.10** je potvrđeno NMR analizom. U  $^1\text{H}$  NMR spektru dokazano je prisustvo metil-grupe,  $\delta_{\text{H}}$  3.29, kao i u  $^{13}\text{C}$  NMR spektru prisustvo C-atoma sa hemijskim pomeranjem na 56.5 ppm-a. HMBC odnosom (Slika 3.7.) je dokazana korelacija protona metil-grupe,  $\delta_{\text{H}}$  3.29, sa C-5 atomom,  $\delta_{\text{C}}$  78.9.



Slika 3.7. 2D korelacioni HMBC spektar jedinjenja **3.10** ( $\text{CDCl}_3$ ).

S obzirom na to da primenom date strategije sinteze nije dobijen ključni hiralni intermedijer (5-O-acetil-2,6,7-trideoksi-3-O-metil-D-arabino-hept-6-eno-1,4-lakton), sledeći korak bio je pokušaj selektivnog metilovanja hidroksilne grupe na C-3 jedinjenja **3.11** (Shema 3.5.). Metode za selektivnu eterifikaciju kod molekula koji sadrže dve ili više hidroksilnih grupa se zasnivaju na prisustvu Sn(IV) kompleksa,<sup>114,115</sup> derivata fenilboronske kiseline,<sup>116</sup>  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$ ,<sup>117</sup> kao i u prisustvu Fe(III) kompleksa zajedno sa  $\text{Ag}_2\text{O}$ .<sup>118</sup>



Shema 3.5. (a) Zn prah, 4:1 THF/dest. H<sub>2</sub>O, 74 °C, 1 h, 95%; (b) PhB(OH)<sub>2</sub>, MeI, Ag<sub>2</sub>O, AgOTf, anh. MeCN, 77 °C, 3 h 40 min, **3.12** 8%, **3.13** 44%, **3.11** 38%.

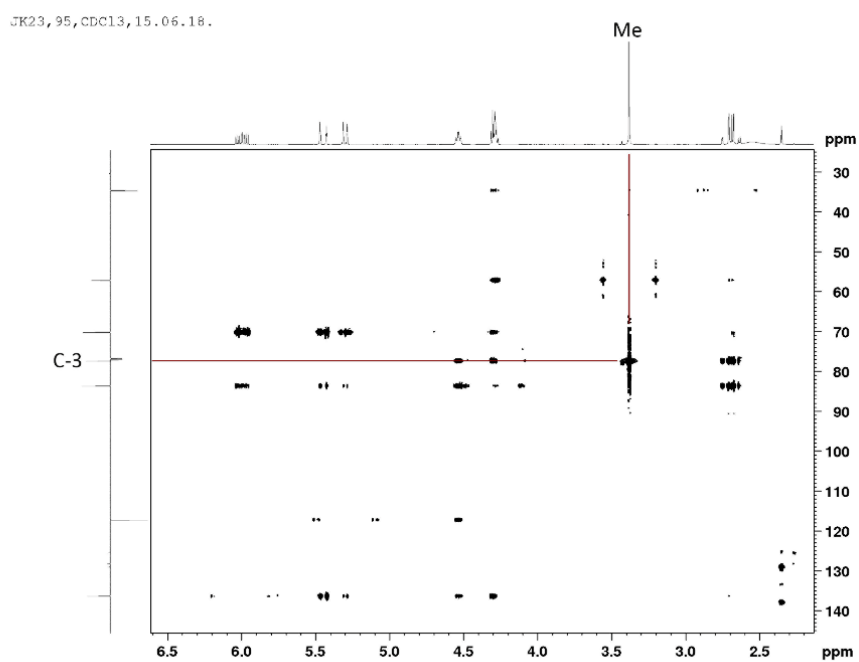
Jedinjenje **3.11** se može formirati reduktivnim otvaranjem tetrahidrofuranskog prstena **3.3** pomoću sveže aktiviranog Zn praha (Shema 3.5.).<sup>104</sup> Pomoću NMR spektroskopije potvrđena je struktura **3.11**. U <sup>1</sup>H NMR spektra potvrđeno je prisustvo vinilnih protona, δ<sub>H</sub> 5.16 (dt, 1 H, *J*<sub>7a,7b</sub> = 1.4, *J*<sub>6,7a</sub> = 10.5 Hz, H-7a), 5.37 (dt, 1 H, *J*<sub>6,7b</sub> = 17.3, *J*<sub>7a,7b</sub> = 1.4 Hz, H-7b) i 6.00 (ddd, 1 H, *J*<sub>5,6</sub> = 5.5, *J*<sub>6,7a</sub> = 10.6, *J*<sub>6,7b</sub> = 17.2 Hz, H-6).

Selektivno metilovanje hidroksilne grupe na C-3 u prisustvu hidroksilne grupe na C-5 je izvedeno u prisustvu fenilboronske kiseline. Iako se fenilboronska kiselina primenjuje za reakcije ukrštenog kuplovanja,<sup>119</sup> na osnovu strukturnih karakteristika<sup>116</sup> najviše je odgovarala zahtevima ciljane reakcije. Selektivnim metilovanjem C-3 hidroksilne grupe jedinjenja **3.11** dobijena su dva proizvoda reakcije, ključni hiralni intermedijer **3.12** i 5-*O*-metilni derivat **3.13** (Shema 3.5.) u odnosu 6.25:1 za **3.13**.

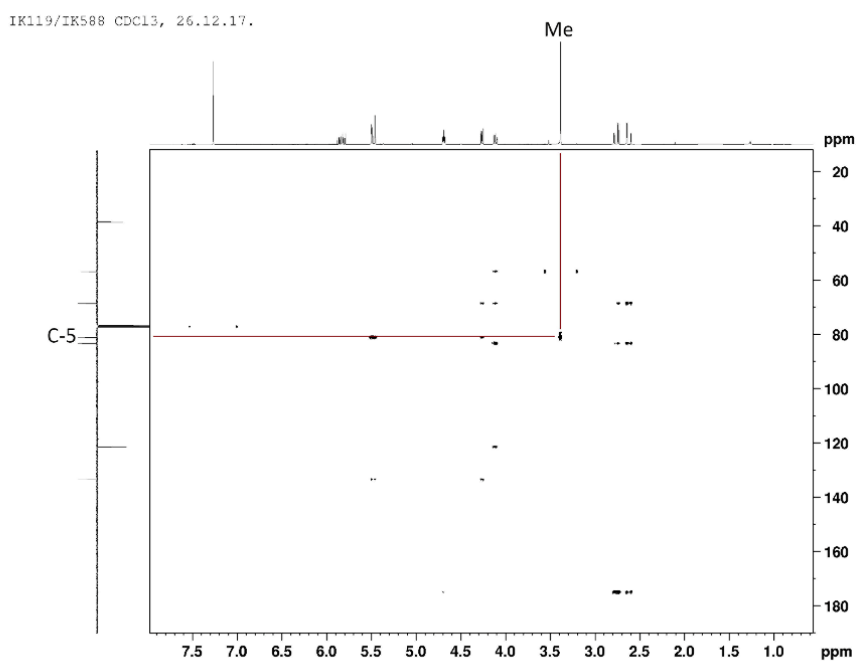
Dokaz strukture 3-*O*-metilnog derivata **3.12** potvrđen je NMR analizom. U <sup>1</sup>H NMR spektru dokazano je prisustvo metil-grupe, δ<sub>H</sub> 3.40, kao i u <sup>13</sup>C NMR spektru, δ<sub>C</sub> 57.1. Korelacionim HMBC spektrom (Slika 3.8.) potvrđena je korelacija između protona metil-funkcije, δ<sub>H</sub> 3.40, sa C-3 atomom, δ<sub>C</sub> 77.4.

Prisustvo metil-grupe 5-*O*-metilnog derivata **3.13** potvrđeno je <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR analizom, δ<sub>H</sub> 3.38 i δ<sub>C</sub> 56.8. Pozicija metil-funkcije je dokazana HMBC korelacionim odnosom (Slika 3.9.) protona metil-grupe, δ<sub>H</sub> 3.38, sa C-5 atomom, δ<sub>C</sub> 81.1. Masenom spektrometrijom visoke rezolucije (HRMS) potvrđena je molarna masa jedinjenja **3.13** na osnovu pseudomolskog jona, *m/e* 195.0633 (M<sup>+</sup>+Na), izračunatog za C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>Na: 195.0633.



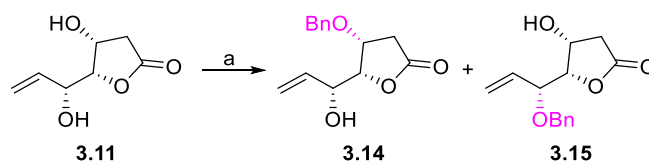


Slika 3.8. 2D korelacioni HMBC spektar jedinjenja **3.12** (CDCl<sub>3</sub>).



Slika 3.9. 2D korelacioni HMBC spektar jedinjenja **3.13** (CDCl<sub>3</sub>).

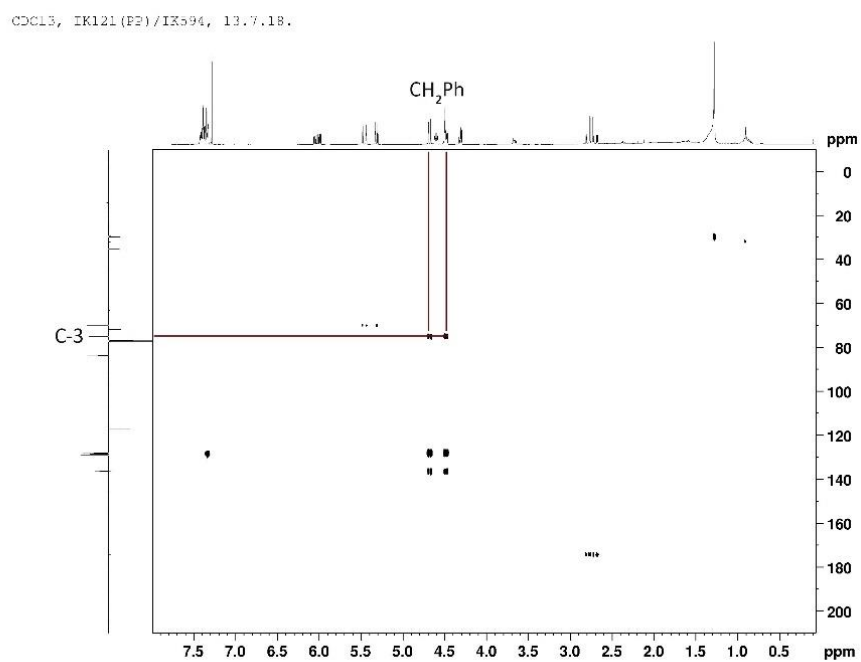
Pošto je metil-grupa uspešno selektivno uvedena, ali ne na željenu poziciju, naredna strategija sinteze se odnosila na primenu zaštitne funkcionalne grupe. Odabrana je benzilna zaštita jer procedure za uvođenje i uklanjanje ove grupe mogu biti izvedene pri blagim reakcionim uslovima,<sup>120–122</sup> koje neće interferirati sa drugim prisutnim grupama u molekulu. Takođe, očekivano je da će ova zaštitna grupa biti stabilna pri planiranim hemijskim transformacijama. Na osnovu reakcije selektivnog uvođenja metil-funkcije (MeI, PhB(OH)<sub>2</sub>, Ag<sub>2</sub>O i AgOTf, *Shema 3.5.*) pretpostavljeno je da će se 5-*O*-benzilni derivat **3.15** dobiti kao glavni proizvod reakcije. Reakcijom selektivnog benzilovanja (*Shema 3.6.*) primenom BnBr u prisustvu PhB(OH)<sub>2</sub>, Ag<sub>2</sub>O i AgOTf dobijena je smeša dva benzilna derivata, 3-*O*-benzil **3.14** i 5-*O*-benzil molekula **3.15** u odnosu 2:1 za **3.15**.



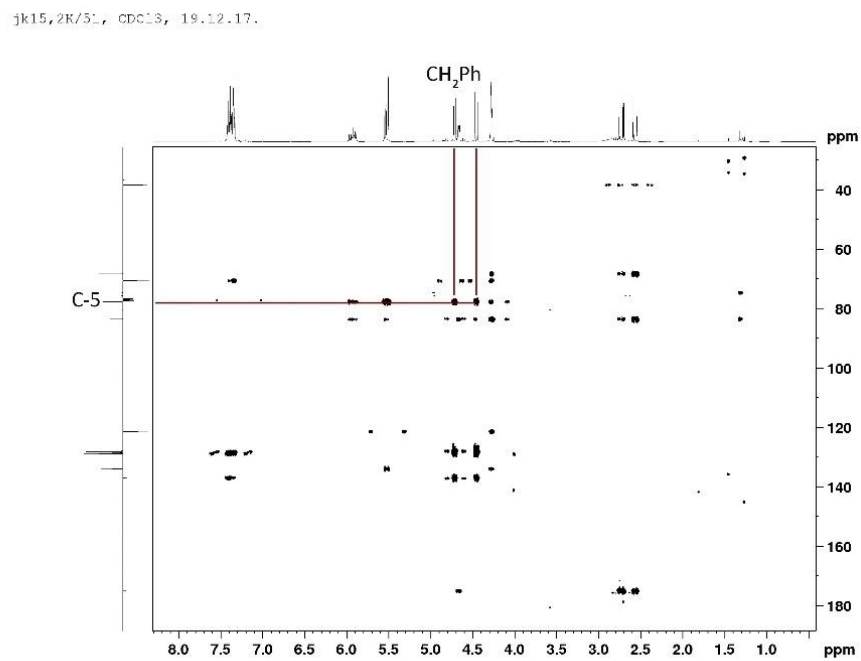
*Shema 3.6.* (a) PhB(OH)<sub>2</sub>, BnBr, Ag<sub>2</sub>O, AgOTf, anh. MeCN, 75–82 °C, 1 h, **3.14** 13%, **3.15** 24%.

Potvrda strukture 3-*O*-benzilnog derivata **3.14** je dokazana na osnovu NMR analize. U <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR spektrima uočeni su multipleti koji potiču od protona benzil-grupe, δ<sub>H</sub> 4.47–4.51 (m, 2 H, H-3, CH<sub>2</sub>Ph), 4.68 (d, 1 H, J<sub>gem</sub> = 11.6 Hz, CH<sub>2</sub>Ph) i 7.32–7.43 (m, 5 H, CH<sub>2</sub>Ph), kao i hemijska pomeranja njihovih C-atoma, δ<sub>C</sub> 71.9 (CH<sub>2</sub>Ph), 117.2 (C-7), 128.0, 128.6, 128.9, 136.4 (CH<sub>2</sub>Ph). HMBC korelacionim odnosom (*Slika 3.10.*) protona CH<sub>2</sub>Ph grupe, δ<sub>H</sub> 4.47–4.51 i 4.68, sa C-3 atomom, δ<sub>C</sub> 74.9, potvrđena je pozicija benzil-grupe.

Pomoću NMR analize je ustanovljeno prisustvo benzil-grupe na C-5 atomu jedinjenja **3.15**. U <sup>1</sup>H NMR spektru dokazano je prisustvo protona benzilne-funkcije, δ<sub>H</sub> 4.46 (d, 1 H, J<sub>gem</sub> = 11.7 Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 4.71 (d, 1 H, J<sub>gem</sub> = 11.7 Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 7.32–7.45 (m, 5 H, CH<sub>2</sub>Ph), dok su u <sup>13</sup>C NMR spektru uočena hemijska pomeranja ove grupe, δ<sub>C</sub> 70.6 (CH<sub>2</sub>Ph), 128.2, 128.4, 128.9, 137.0 (CH<sub>2</sub>Ph). HMBC eksperimentom (*Slika 3.11.*) je dokazana korelacija protona benzilne-grupe, δ<sub>H</sub> 4.46 i 4.71, sa C-5 atomom, δ<sub>C</sub> 77.7.

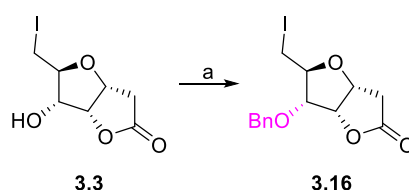


Slika 3.10. 2D korelacioni HMBC spektar jedinjenja **3.14** (CDCl<sub>3</sub>).



Slika 3.11. 2D korelacioni HMBC spektar jedinjenja **3.15** (CDCl<sub>3</sub>).

Iako je reakcijom benzilovanja u prisustvu fenilboronske kiseline (*Shema 3.6.*) formiran 5-*O*-benzilni derivat neophodan za dalji nastavak sinteze predložene strukture prirodnog kleistanolata **1**, prinos reakcije uvođenja benzil-grupe nije bio zadovoljavajući. Shodno tome, sledeći pristup se odnosio na uvođenje benzilne funkcije na slobodnu hidroksilnu grupu jedinjenja **3.3** (*Shema 3.7.*).



*Shema 3.7.* (a) BnBr, Ag<sub>2</sub>O, AgOTf, anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, tk, 4 h, 68% (*Tabela 3.5.*, redni broj 13).

*Tabela 3.5.* Optimizacija reakcionih uslova uvođenja benzil grupe.<sup>a,b</sup>

Redni broj	Rastvarač (M)	Ag <sub>2</sub> O (ekv.)	AgOTf (ekv.)	BnBr (ekv.)	T (°C)	vreme	<b>3.16</b> (%)	<b>3.3</b> (%)
<b>1</b>	THF (0.44)	1.5+1.5	0.15+ 0.15	1.2+1.2	54→64	5.25 h	–	–
<b>2</b>	MeCN (0.13)	1.1×3	1.7×3	1.1+0.55	tk	7 h	–	u trago- vima
<b>3</b>	MeCN (0.13)	1.5+1.5	0.15+0.15	1.2+1.2	tk	4.5 h	11	–
<b>4</b>	Et <sub>2</sub> O (0.44)	2	–	2	tk	1 h	23	56
<b>5</b>	Et <sub>2</sub> O (0.44)	1.5+1	–	1.2+1	tk	6 h	28	60
<b>6</b>	Et <sub>2</sub> O (0.44)	1.5+0.7 5	0.1+0.02	1.2+0.6	tk	2 h	7	51
<b>7</b>	Et <sub>2</sub> O (0.44)	1.5	0.15	1.2	tk	3 h	10	60
<b>8</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.44)	1.5+1.5	0.15+0.15	1.2+1.2	tk	2 h	32	–
<b>9</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.44)	1.5+1.5	0.15+0.15	1.2+1.2	tk	2.5 h	36	–
<b>10</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.44)	1.5+1	0.15+0.15	1.2+1.2	tk	3 h	37	–
<b>11</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.20)	1.5+1	0.15+0.1	1.2+1.2	tk	3 h	42	–
<b>12</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.20)	1.2+1	0.15+0.1	1.2+1	tk	3.5 h	55	–
<b>13</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.20)	1.2+1	0.15+0.1	1.2+1	tk	4 h	68	–

<sup>a</sup> Simbol + označava dodavanje reagensa u porcijama.

<sup>b</sup> Simbol × označava dodavanje iste količine reagensa u više porcija.

Prvo je pokušana metoda za uvođenje benzil-grupe sa BnBr u prisustvu NaH. Nažalost, nije formiran željeni proizvod, niti je izolovano polazno jedinjenje. Potom je pokušana reakcija jedinjenja **3.3** sa BnBr u prisustvu Ag<sub>2</sub>O i AgOTf, pri blagim reakcionim uslovima kao i za selektivnu eterifikaciju, ali bez upotrebe fenilborne kiseline.

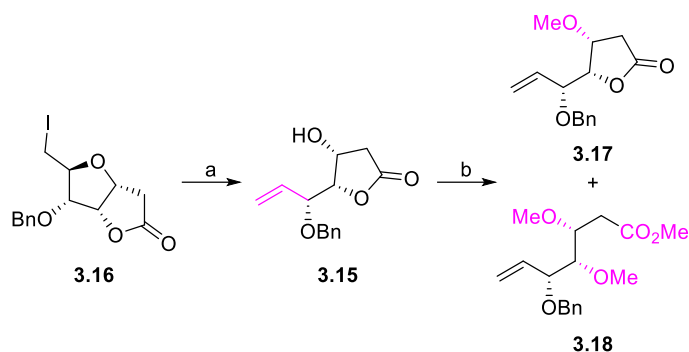
U *Tabeli 3.5.* prikazani su sumirani rezultati optimizacije reakcionih uslova za dobijanja 5-*O*-benzilnog derivata **3.16**. Tokom optimizacije (*Tabela 3.5.*), primenjeni su anhidrovani aprotični rastvarači (THF, MeCN, Et<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) različite molarnosti.

Primenom anh. tetrahidrofurana tokom reakcije benzilovanja jedinjenja **3.3** je dobijena kompleksna smeša neželjenih proizvoda reakcije (*Tabela 3.5.*, redni br. 1). Zatim je kao rastvarač primenjen anh. MeCN, nakon optimizacije broja porcija i ekvivalenata reagenasa formiran je očekivani proizvod reakcije **3.16** u prinosu od 11%. Dalje, pokušana je reakcija u anh. Et<sub>2</sub>O uz zagrevanje na temperaturi ključanja, dodavanjem reagenasa odjednom i u porcijama, kao i u prisustvu i odsustvu katalizatora (AgOTf). Najbolji prinos jedinjenja **3.16** (28%) je ostvaren u reakciji pod rednim brojem 5 (*Tabela 3.5.*) kada su reagensi dodavani u porcijama i u odsustvu katalizatora. Kako i dalje nije dobijen zadovoljavajući prinos jedinjenja **3.16**, sledeći korak se odnosio na primenu anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, različite molarnosti rastvarača i produžavanjem reakcionog vremena. Najbolji prinos reakcije benzilovanja (**3.16**, 68%) je ostvaren kada su reagensi (Ag<sub>2</sub>O, AgOTf, BnBr) dodavani u porcijama, primenom anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.20 M) i produženim vremenom trajanja reakcije (*Tabela 3.5.*, redni br. 13).

U <sup>1</sup>H NMR spektru jedinjenja **3.16** uočeni su multipleti ( $\delta_{\text{H}}$  4.62 dd, 4.80 dd, 7.30–7.50 m) koji potiču od benzilne funkcije sa karakterističnom konstantom sprezanja za geminalne protone,  $J_{\text{gem}} = 11.6$  Hz. U <sup>13</sup>C NMR spektru dokazano je prisustvu C-atoma ove grupe,  $\delta_{\text{C}}$  72.6 (CH<sub>2</sub>Ph), 128.1, 128.3, 128.5, 128.6, 136.8 (CH<sub>2</sub>Ph).

Nakon optimizacije reakcionih uslova za dobijanje 5-*O*-benzilnog derivata **3.16**, sledeći korak predstavlja reduktivno otvaranje tetrahidrofuranskog prstena pomoću sveže aktiviranog Zn praha (*Shema 3.8.*), pri čemu je formiran olefin **3.15**. NMR spektri sintetizovanog **3.15** su u saglasnosti sa NMR spektrima **3.15** dobijenog u reakciji selektivnog benzilovanja.

Ključni hiralni intermedijer **3.17** je dobijen reakcijom uvođenja metilne funkcije na slobodnu hidroksilnu-grupu jedinjenja **3.15** (*Shema 3.8.*), sa MeI, u prisustvu Ag<sub>2</sub>O i AgOTf. Pored očekivanog proizvoda reakcije **3.17** izolovan je i sporedni aciklični proizvod **3.18**, formiran otvaranjem laktonskog prstena. U *Tabeli 3.6.* su prikazani rezultati optimizacije reakcionih uslova za dobijanje 5-*O*-benzil-3-*O*-metil derivata **3.17**.



Shema 3.8. (a) Zn prah, 4:1 THF/dest. H<sub>2</sub>O, tk, 1 h, 95%; (b) MeI, Ag<sub>2</sub>O, AgOTf, anh. Et<sub>2</sub>O, tk, 22.5 h, **3.17** 79%, **3.18** 5%, **3.15** 16%.

Tabela 3.6. Optimizacija reakcionih uslova uvođenja metil funkcije.<sup>a,b,c</sup>

Redni broj	anh. Et <sub>2</sub> O (M)	Ag <sub>2</sub> O (ekv.)	AgOTf (ekv.)	MeI (ekv.)	vreme	<b>3.17</b> (%)	<b>3.18</b> (%)	<b>3.15</b> (%)
1	0.2	2.5+2.5	0.25	2.5+2.5	25 h	11	–	20
2	0.08	6.96+2.99 ×3	0.4+0.4	7.32+3.14 ×3	8.5 h	5	32	5
3	0.08	6.96+2.99	0.15+0.15	7.32+3.14	10 h	26	44	9
4	0.06	6.96+2.99	0.15+0.15	7.32+3.14	10 h	20	42	39
5	0.042	6.96+2.99	0.15+0.15	7.32+3.14	7.5 h	5	74	12
6	0.042	6.96+2.99 ×2	0.15×3	7.32+3.14 ×2	3 d	6	32	40
7	0.042	6.96+2.99 ×3	0.4+0.4	7.32+3.14 ×3	3 d 10.5 h	8	–	21
8	0.042	4.98+2.49	0.15+0.02 ×2	5.23+2.61	32 h	15	54	–
9	0.042	8.7+8.7	–	9.1+9.1	15 h	17	28	–
10	0.042	6.96	0.15	7.32	7 h	21	17	8
11	0.042	9.95	0.15	10.46	13 h	23	26	
12	0.042	3.5+3.5	0.15+0.15	3.7+3.7	22 h	26	77	
13	0.042	6.96+2.99	0.15+0.15	7.32+3.14	12 h	28	39	11
14	0.042	6.96+2.99	0.4	7.32+3.14	11.5 h	29	39	16
15	0.042	6.96	0.15	7.32	20.5 h	31	7	19
16	0.03	6.96	0.1	7.32	47.5 h	48	–	–
17 <sup>d</sup>	0.03	6.96+2.99	0.1×2	7.32+3.14	17 h	58	20	11
18 <sup>e</sup>	0.03	6.96+2.99	0.1×2	7.32+3.14	21 h	63	65	14
19	0.03	9.95	0.1	10.46	17.5 h	67	15	15
20 <sup>f</sup>	0.03	9.69+2.99	0.1×2	7.32+3.14	18h	69	13	8
21	0.03	6.96+2.99 ×2	0.1×3	7.32+3.14 ×2	36.5 h	71	9	16
22	0.03	6.96+2.99	0.1+0.1	7.32+3.14	22.5 h	79	5	16

<sup>a</sup> Reakcione smeše su mešane na temperaturi ključanja u mraku.

<sup>b</sup> Simbol + označava dodavanje reagenasa u porcijama. Simbol × označava dodavanje reagenasa više puta u jednakim porcijama.

<sup>c</sup> U većini slučajeva, dodavanje druge porcije je nakon 3 h.

<sup>d</sup> Dodavanje druge porcije reagenasa nakon 29 h.

<sup>e</sup> Dodavanje druge porcije reagenasa nakon 5 h.

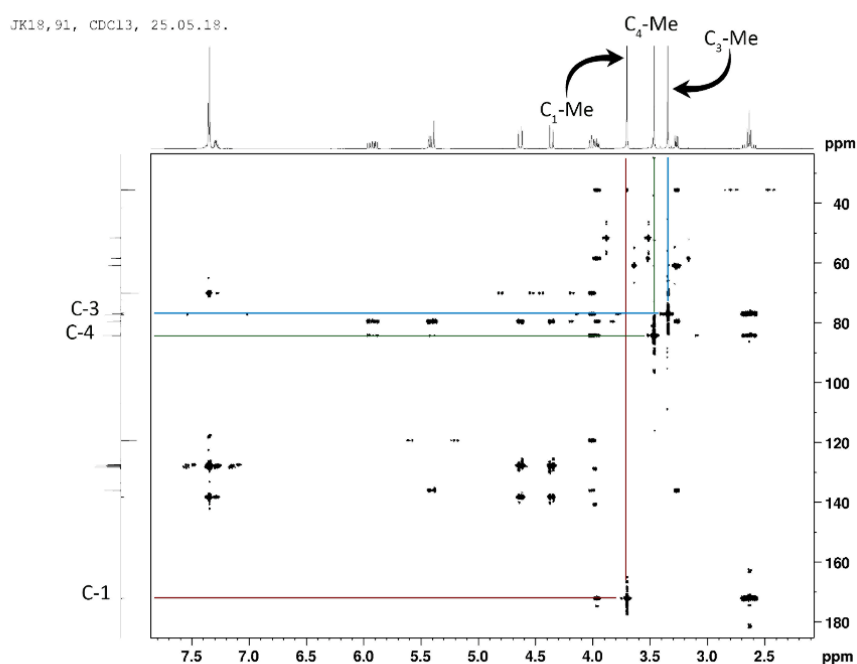
<sup>f</sup> Dodavanje druge porcije reagenasa nakon 4 h.

Reakcija uvođenja metil-grupe (*Tabela 3.6.*) je optimizovana u smislu podešavanja koncentracije rastvora, dodavanja reagenasa odjednom ili u porcijama, prisustvu/odsustvu katalizatora (AgOTf) i vremena trajanja reakcije.

U koncentrovan rastvor **3.15** (0.2 M, anh. Et<sub>2</sub>O) dodavani su Ag<sub>2</sub>O i MeI u porcijama, dok je AgOTf dodat na početku reakcije (*Tabela 3.6.*, redni broj 1), pri čemu je formiran molekul **3.17** u prinosu od 11% i regenerisano je polazno jedinjenje **3.15** (20%). Dalje, promenom koncentracije reakcione smese (0.2 M → 0.08 M), dodavanjem reagenasa u porcijama i skraćanjem reakcionog vremena dobijen je 3-*O*-metil derivat **3.17** u prinosu od 26%, sporedni proizvod reakcije **3.18** (44%) i izolovan je polazni molekul **3.15** (9%) (*Tabela 3.6.*, redni br. 3). Slični prinosi proizvoda reakcije su dobijeni primenom 0.06 M rastvora anh. Et<sub>2</sub>O (*Tabela 3.6.*, redni br. 4), međutim više polaznog jedinjenja je regenerisano u odnosu na prethodne reakcione uslove. Naredni korak se odnosio na dodatno razblaživanje rastvora reakcije (0.06 M → 0.042 M), dodavanje reagenasa odjednom ili u porcijama, kao i u prisustvu i odsustvu AgOTf, i produžavanjem vremena reakcije zagrevane na temperaturi ključanja (*Tabela 3.6.*, redni br. 5–15). Najbolji reakcioni uslovi primenom 0.042 M rastvora Et<sub>2</sub>O uključuju dodavanje MeI, Ag<sub>2</sub>O i AgOTf na početku reakcije koja je zagrevana na temperaturi ključanja u toku 20.5 h (*Tabela 3.6.*, redni br. 15), pri čemu je dobijen glavni proizvod reakcije **3.17** (31%), sporedni proizvod **3.18** (7%) i regenerisano je polazno jedinjenje **3.15** (19%). Kako i dalje nije dobijen zadovoljavajući prinos ključnog hiralnog intermedijera **3.17**, sledeći korak je obuhvatio dodatno razblaživanje rastvora anh. Et<sub>2</sub>O (0.042 M → 0.03 M), dodavanje reagenasa na početku reakcije i u porcijama, i optimizaciji vremena trajanja reakcije (*Tabela 3.6.*, redni br. 16–22). Najbolji prinos reakcije uvođenja metil-grupe ostvaren je primenom 0.03 M rastvora anh. Et<sub>2</sub>O, dodavanjem MeI, Ag<sub>2</sub>O i AgOTf u dve porcije, zagrevanjem reakcione smese na temperaturi ključanja u toku 22.5 h (*Tabela 3.6.*, redni br. 22). Željeni proizvod reakcije **3.17** je dobijen u prinosu od 79%, a takođe je izolovan sporedni proizvod reakcije **3.18** (5%) i regenerisano je polazno jedinjenje **3.15** (16%).

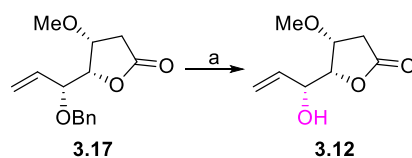
Struktura i čistoća 3-*O*-metilnog derivata **3.17** je potvrđena NMR, IR i HRMS analizama. U <sup>1</sup>H NMR spektru uočeno je prisustvo singleta metil-grupe sa hemijskim pomeranjem δ<sub>H</sub> 3.33 ppm, kao i δ<sub>C</sub> 57.1 ppm u <sup>13</sup>C NMR spektru.

U  $^1\text{H}$  NMR spektru jedinjenja **3.18** dokazano je prisustvo protona dveju metil-grupa iz metil-etarskih funkcija,  $\delta_{\text{H}}$  3.34 i 3.37, kao i protona na metil-grupi koja je deo estarske funkcionalne grupe,  $\delta_{\text{H}}$  3.70. Takođe, u  $^{13}\text{C}$  NMR spektru molekula **3.18** uočena su hemijska pomeranja datih C-atoma,  $\delta_{\text{C}}$  51.6, 58.4, 60.8. HMBC eksperimentom (Slika 3.12.) je dokazana korelacija protona metil-funkcija,  $\delta_{\text{H}}$  3.34 i 3.47, sa C-3,  $\delta_{\text{C}}$  77.0, i C-4 atomima,  $\delta_{\text{C}}$  84.2, kao i korelacija protona metil-estra,  $\delta_{\text{H}}$  3.70, sa C-1,  $\delta_{\text{C}}$  172.1.



Slika 3.12. 2D korelacioni HMBC spektar jedinjenja **3.18** ( $\text{CDCl}_3$ ).

Ključni hiralni intermedijer **3.12** (Shema 3.9.) je dobijen uklanjanjem benzil-etarske zaštitne grupe sa  $\text{TiCl}_4$  u anh.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .<sup>121</sup>



Shema 3.9. (a)  $\text{TiCl}_4$ , anh.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ , 2.5 h, 77%.



U Tabeli 3.7. prikazana je optimizacija reakcionih uslova uklanjanja benzilne-grupe.

Tabela 3.7. Optimizacija reakcionih uslova za uklanjanje benzilne-funkcije.

Redni broj	TiCl <sub>4</sub> (ekv) <sup>a,b</sup>	T (°C)	vreme	<b>3.12</b> (%)
<b>1</b>	2	23	3 h	62
<b>2</b>	2	0	1.5 h	70
<b>3</b>	1+1 <sup>c</sup>	0→st→0	4 h	73
<b>4</b>	1+1 <sup>d</sup>	-10	2.5 h	77

<sup>a</sup> Za reakciju je pripremljen 0.66% rastvor TiCl<sub>4</sub> u anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

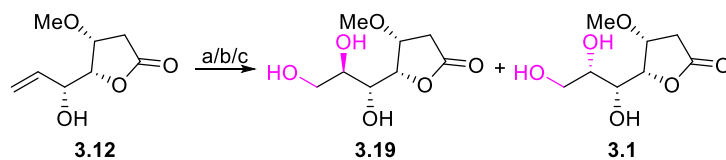
<sup>b</sup> Simbol + označava dodavanje reagensa u porcijama.

<sup>c</sup> Druga porcija reagensa je dodata nakon 2.5 h dok je reakciona smeša mešana na 0 °C.

<sup>d</sup> Druga porcija je dodata nakon 1 h.

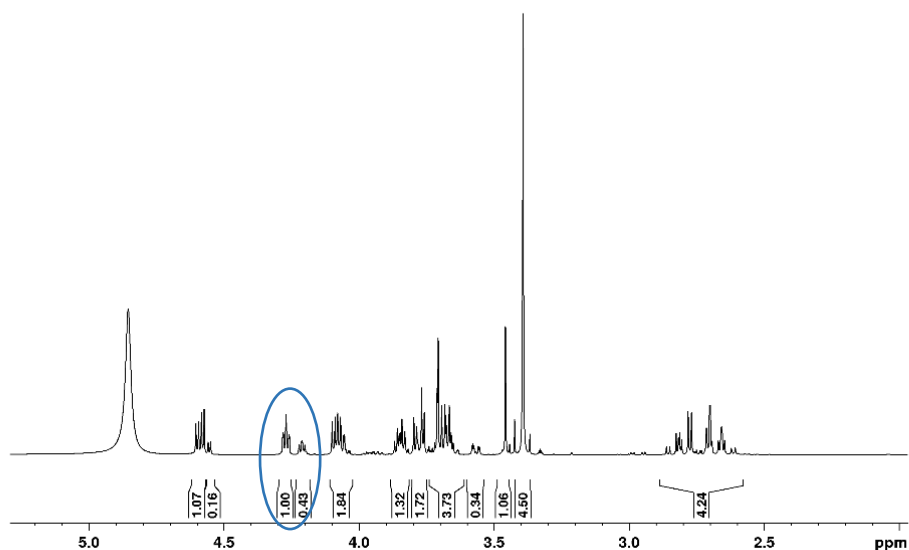
Optimizacija reakcionih uslova za uklanjanje benzil-grupe jedinjenja **3.17** (Tabela 3.7.) se zasnivala na dodavanju reagensa odjednom i u porcijama, kao i izvođenju reakcije na različitim temperaturama. Snižavanjem temperature reakcije (23 °C → 0 °C) dobijen je viši prinos **3.12** (Tabela 3.7., redni br. 1 i 2). Dalje, dodavanjem rastvora TiCl<sub>4</sub> u anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> u porcijama na 0 °C, uz izvođenje reakcije na -10 °C, poboljšana je prinos reakcije (Tabela 3.7., redni br. 4). NMR Spektri jedinjenja **3.12** su u saglasnosti sa NMR spektrima dobijenih kod reakcije selektivnog uvođenja metil-funkcije.

Naredna faza predstavljala je dihidroksilaciju dvostruke veze jedinjenja **3.12**. Primenom Sharpless-ove asimetrične dihidroksilacije<sup>71</sup> (Shema 3.10.) nije izolovan ni jedan proizvod reakcije, dok je primenom Upjohn metode<sup>69</sup> (2.5 wt% OsO<sub>4</sub> u <sup>t</sup>BuOH, NMO) formirana smeša C-6 epimera **3.19** i **3.1** u odnosu 3:1. Odnos C-6 epimera je dokazan <sup>1</sup>H NMR analizom (Slika 3.13.).

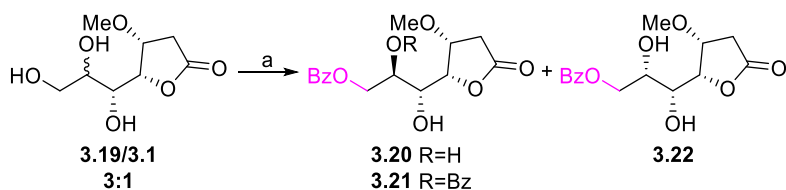


Shema 3.10. (a) AD-mix- $\alpha$ , MeSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, 1:1 <sup>t</sup>BuOH/ dest. H<sub>2</sub>O, st, 14 d 9 h, 0%; (b) AD-mix- $\beta$ , MeSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, 1:1 <sup>t</sup>BuOH/ dest. H<sub>2</sub>O, st, 6 d 17 h, 0%; (c) 2.5 wt% OsO<sub>4</sub> u <sup>t</sup>BuOH, NMO, 10:1 Me<sub>2</sub>CO/dest. H<sub>2</sub>O, st, 24 h, 86% (**3.19/3.1** 3:1).

TK122-TK131, 5.2.19, CD3OD

Slika 3.13.  $^1\text{H}$  NMR spektar ( $\text{D}_2\text{O}$ ) **3.19** i **3.1**.

Smeša C-6 epimera je podvrgnuta reakciji selektivnog uvođenja benzoil-grupe na primarnu hidroksilnu-grupu sa BzCl u prisustvu piridina i anh.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (Shema 3.11.) pri čemu su formirani 7-O-benzoati **3.20** i **3.22**, kao i 6,7-di-O-benzoat **3.21**.

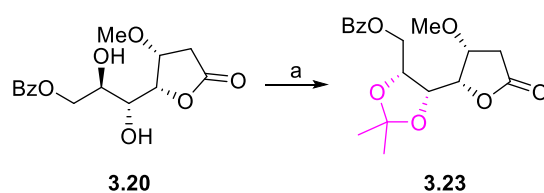


Shema 3.11. (a) BzCl, anh. Py, anh.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-15^\circ\text{C}$ , 66 h, **3.21** 42%, **3.22** 8%, **3.23** 14%.

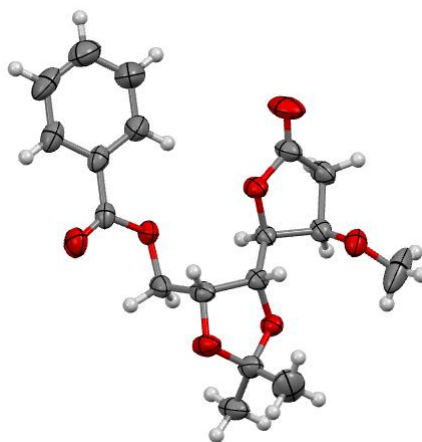
Prisustvo benzoil-funkcija u jedinjenjima **3.20**, **3.21** i **3.22** je dokazano NMR analizom. U  $^1\text{H}$  NMR spektru jedinjenja **3.20** uočeni su protoni benzoil-grupe,  $\delta_{\text{H}}$  7.45 (t, 2 H,  $J_{3',4'} = 7.4$  Hz, H-3', H-5'), 7.58 (t, 1 H,  $J_{3',4'} = 7.4$  Hz, H-4'), 8.05 (d, 2 H,  $J_{2',3'} = 7.6$  Hz, H-2', H-6'). Takođe, u  $^{13}\text{C}$  NMR spektru dokazano je prisustvo C-atoma ove grupe,  $\delta_{\text{C}}$  128.5, 129.6, 129.8, 133.4 (Ar-C iz  $\text{C}_7\text{-Bz}$ ) i 167.3 (CO iz  $\text{C}_7\text{-Bz}$ ). U  $^1\text{H}$  NMR spektru **3.21** dokazano je prisustvo protona iz dve benzoil-funkcije,  $\delta_{\text{H}}$  7.40–7.51 (m, 4 H, H-3', H-5', H-3'', H-5''), 7.53–7.63 (m, 2 H, H-4', H-4''), 7.99–8.09 (m, 4 H, H-2', H-6', H-2'',

H-6"), kao i hemijska pomeranja datih grupa u  $^{13}\text{C}$  NMR spektru,  $\delta_{\text{C}}$  128.4, 128.6, 129.3, 129.6, 129.7, 129.9, 133.2, 133.6 (Ar-C iz C<sub>6</sub>-Bz i C<sub>7</sub>-Bz) i karbonilnih C-atoma,  $\delta_{\text{C}}$  166.1 (CO iz C<sub>6</sub>-Bz) i 166.3 (CO iz C<sub>7</sub>-Bz). Prisustvo benzoil-grupe jedinjenja **3.22** je potvrđeno analizom  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spektara. U  $^1\text{H}$  NMR spektru su uočeni multipleti benzoil-funkcije,  $\delta_{\text{H}}$  7.46 (t, 2 H,  $J_{2',3'} = 7.9$  Hz, H-3', H-5'), 7.59 (tt, 1 H,  $J_{2',4'} = 1.1$ ,  $J_{3',4'} = 6.9$  Hz, H-4'), 8.07 (d, 2 H,  $J_{2',4'} = 1.1$ ,  $J_{2',3'} = 8.2$  Hz, H-2', H-6'), dok je  $^{13}\text{C}$  NMR spektrom potvrđeno prisustvo signalnih linija koje potiču iz ove grupe,  $\delta_{\text{C}}$  128.5 (C-3', C-5'), 129.6 (C-1'), 129.8 (C-2', C-6'), 133.3 (C-4'), 167.0 (CO iz C<sub>7</sub>-Bz).

Sintetizovani benzoati **3.20** i **3.22** su čvrsta jedinjenja, ali ne kristališu u obliku monokristala za rendgeno-strukturnu analizu koja je neophodna za potvrdu stereochemije na C-6. U cilju dobijanja kristala pogodnih za rendgeno-strukturnu analizu, jedinjenje **3.20** je tretirano sa 2,2'-dimetoksipropanom u prisustvu TsOH (*Shema 3.12.*) pri čemu je formiran 5,6-acetonidni derivat **3.23** u vidu finih monokristala. Struktura i stereochemija jedinjenja **3.23** je potvrđena rendgeno-strukturnom analizom (*Slika 3.14.*). Konfiguracija na stereocentru C-6 je *R*.

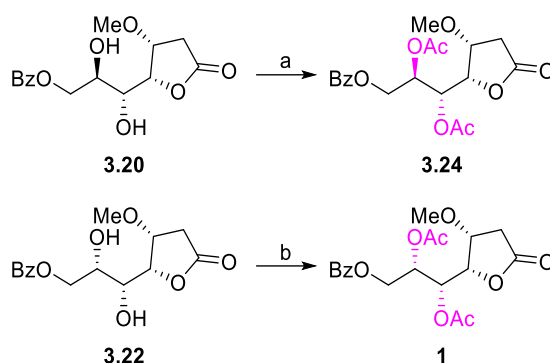


*Shema 3.12.* (a) 2,2'-DMP, TsOH, anh. Me<sub>2</sub>CO, st, 1.5 h, 71%.



*Slika 3.14.* ORTEP prikaz trodimenzionalne strukture **3.23**.

Acetilovanjem dve sekundarne hidroksilne-grupe jedinjenja **3.20** i **3.22** sa  $\text{Ac}_2\text{O}$  u prisustvu  $\text{TsOH}$  (Shema 3.13.) formirani su finalni proizvodi **3.24** i **1**. Pretpostavljena struktura (-)-kleistanolata **1**, je dobijena acetilovanjem 7-O-benzoil derivata **3.22**. U Tabeli 3.8. prikazano je poređenje  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spektara sintetizovanih molekula **1** i **3.24** sa izolovanim prirodnim kleistanolatom.



Shema 3.13. (a)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{TsOH}$ , st, 7.5 h, 71%; (b)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{TsOH}$ , st, 2 h, 63%.

Analizom i poređenjem  $^{13}\text{C}$  NMR spektara jedinjenja **1** sa  $^{13}\text{C}$  NMR spektrom kleistanolata izolovanog od strane Nyandoro-a i saradnika,<sup>1</sup> ustanovljeno je da su oni u relativno dobroj saglasnosti (Tabela 3.8.). Međutim, tumačenjem i poređenjem  $^1\text{H}$  NMR spektara ustanovljene su razlike između hemijskih pomeranja i konstanti sprezanja **1** sa literarnim podacima<sup>1</sup> (Tabela 3.8.). Naime, konstante sprezanja vicinalnih protona H-2a i H-3 ( $J_{2a,3} = 5.1$  Hz), kao i H-2b i H-3 ( $J_{2b,3} = 1.2$  Hz) nisu u saglasnosti sa literaturom ( $J_{2a,3} = 4.0$ ,  $J_{2b,3} = 6.4$  Hz). Hemijsko pomeranje H-3 se razlikuje za 0.20 ppm od hemijskog pomeranja H-3 prirodnog kleistanolata. Takođe razlikuje se i multipletnost, kao i konstante sprezanja. Konstante sprezanja susednih protona H-3 i H-4 ( $J_{3,4} = 4.3$  Hz), H-4 i H-5 ( $J_{4,5} = 8.6$  Hz), kao i H-5 i H-6 ( $J_{5,6} = 2.5$  Hz) nisu u saglasnosti sa literaturom ( $J_{3,4} = J_{4,5} = J_{5,6} = 5.6$  Hz). Geminalno sprezanje protona metilenske-funkcije na C-7 ( $J_{7a,7b} = 11.7$  Hz) se neznatno razlikuje od literarnih podataka ( $J_{7a,7b} = 12.2$  Hz). Hemijsko pomeranje protona H-7b se razlikuje za 0.18 ppm od H-7b prirodnog kleistanolata, kao i konstanta sprezanja između H-6 i H-7b ( $J_{6,7b} = 5.0$  Hz) u odnosu na literaturu ( $J_{6,7b} = 3.4$  Hz). Takođe, vrednost optičke rotacije jedinjenja **1**,  $[\alpha]_{\text{D}} = -21.1$  ( $c$  0.35, MeOH), nije u saglasnosti sa literarnim podacima prirodnog kleistanolata **1**, lit.<sup>1</sup>  $[\alpha]_{\text{D}} = -9.7$  ( $c$  0.35, MeOH).

Na osnovu navedenog zaključili smo da stereochemija prirodnog kleistanolata (**1**) nije u saglasnosti sa stereochemijom koju su predložili Nyandoro i saradnici.<sup>1</sup>

Tabela 3.8. Poređenje <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR spektara (CDCl<sub>3</sub>) jedinjenja **1** i **3.24** sa literaturnim podacima.

C/H	<b>1</b> δ <sub>H</sub> (J, Hz)	<b>3.24</b> δ <sub>H</sub> (J, Hz)	lit. <sup>1</sup> δ <sub>H</sub> (J, Hz)	<b>1</b> δ <sub>C</sub>	<b>3.24</b> δ <sub>C</sub>	lit. <sup>1</sup> δ <sub>C</sub>
1				173.5	173.6	173.5
2a	2.65 dd (17.8, 5.1)	2.60 dd (17.8, 5.0)	2.63 dd (17.6, 4.0)	34.5	34.3	34.7
2b	2.75 dd (17.7, 1.2)	2.71 dd (17.7, 0.7)	2.71 dd (17.6, 6.4)			
3	4.10 ddd (5.1, 4.2, 1.2)	4.07 ddd (4.6, 4.4, 0.7)	4.30 ddd (6.4, 5.6, 4.0)	76.1	76.3	76.3
3-Me	3.30 s	3.28 s	3.35 s	56.9	57.0	57.5
4	4.61 dd (8.6, 4.3)	4.65 dd (9.1, 4.1)	4.73 dd (5.6, 5.6)	79.5	79.4	79.9
5	5.62 dd (8.6, 2.5)	5.57 dd (9.1, 2.8)	5.67 dd (5.6, 5.6)	67.9	68.4	69.5
5-Ac	2.10 s	2.09 s	2.11 s	169.0 (CO) 20.8 (Me)	169.9 (CO) 20.9 (Me)	169.3 (CO) 21.1 (Me)
6	5.66 ddd (7.3, 5.1, 2.5)	5.67 ddd (7.3, 4.0, 2.9)	5.48 ddd (7.2, 5.6, 3.4)	69.7	70.9	70.1
6-Ac	2.10 s	2.07 s	2.07 s	169.6 (CO) 20.6 (Me)	168.8 (CO) 20.6 (Me)	169.9 (CO) 20.9 (Me)
7a	4.39 dd (11.7, 7.0)	4.54 dd (12.1, 4.1)	4.35 dd (12.2, 7.2)	62.9	62.6	62.5
7b	4.50 dd (11.7, 5.0)	4.60 dd (12.2, 7.5)	4.68 dd (12.2, 3.4)			
7-Bz				166.0 (CO)	166.0 (CO)	166.4 (CO)
1'				129.6	129.7	129.6
2'/6'	8.01–8.07 m	8.01 dd (8.0, 1.4)	8.02 dd (8.0, 1.6)	129.7	129.8	129.8
4'	7.59 tt (6.8, 1.3)	7.56 tt (7.3, 1.3)	7.46 dd (8.0, 8.0)	128.4	128.5	128.7
3'/5'	7.43–7.51 m (0.9)	7.44 t (7.9)	7.58 tt (8.0, 1.6)	133.2	133.2	133.5

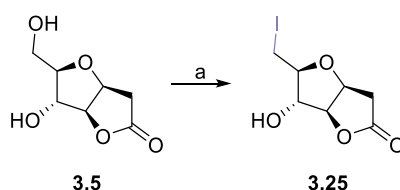
U Tabeli 3.8. je prikazana asignacija <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR spektara C-6 epimera molekula **1**. Hemijska pomeranja i konstante sprežanja jedinjenja **3.24** se značajno razlikuju od literaturnih podataka<sup>1</sup> prirodnog kleistanolata. Takođe se razlikuje i ugao optičke rotacije **3.24**, [α]<sub>D</sub> = +8.8 (c 0.35, MeOH).

Sledeći korak naših istraživanja je bio usmeren ka sintezi analoga **1** i **3.24**.

### 3.3 Sinteza C-3, C-4 analoga predložene strukture kleistanolata (1) i njegovog C-6 epimera (3.24)

Kao što je već navedeno, ciklokondenzacijom D-riboze sa Meldrum-ovom kiselinom formirana su dva furanofuranona **3.4** i **3.5** (*Shema 3.2.*), pri čemu jedinjenje **3.5** predstavlja polazni materijal za sintezu novih stereoizomera predložene strukture kleistanolata **1**.

Supstitucijom primarne hidroksilne-grupe **3.5** jodom<sup>105</sup> formiran je 2,7-dideoksi-7-jodo derivat **3.25** (*Shema 3.14.*). Optimizacija reakcionih uslova je prikazana u *Tabeli 3.9.* Snižavanjem temperature reakcije, kao i optimizacijom vremena trajanja reakcije dobijen je molekul **3.25** u prinosu od 79% (*Tabela 3.9.*, redni br. 2). Struktura jedinjenja **3.25** je dokazana NMR spektroskopijom. U <sup>13</sup>C NMR spektru uočeno je karakteristično hemijsko pomeranje za C-atom u susedstvu joda,  $\delta_C$  5.5 (C-7).

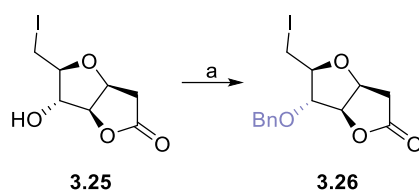


*Shema 3.14.* (a) Ph<sub>3</sub>P, I<sub>2</sub>, Im, anh. THF, 50 °C, 2 h, 79%.

*Tabela 3.9.* Optimizacija reakcionih uslova za formiranje **3.25**.

Redni broj	T (°C)	vreme	<b>3.25</b> (%)
<b>1</b>	tk	2.5 h	27
<b>2</b>	50	2 h	79
<b>3</b>	50	3 h	71

Benzil-etarska grupa je uvedena na slobodnu hidroksilnu grupu jedinjenja **3.25** sa BnBr u prisustvu Ag<sub>2</sub>O i AgOTf (*Shema 3.15.*). Optimizacijom vremena reakcije (*Tabela 3.10.*) formiran je 5-O-benzilni derivat **3.26** u prinosu od 76%. U <sup>1</sup>H NMR spektru jedinjenja **3.26** dokazano je prisustvo protona benzil-funkcije,  $\delta_H$  4.62 (d, 1 H,  $J_{gem} = 11.6$  Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 4.69 (d, 1 H,  $J_{gem} = 11.6$  Hz, CH<sub>2</sub>Ph) i 7.31–7.41 (m, 5 H, CH<sub>2</sub>Ph), kao i ugljenikovih atoma date grupe u <sup>13</sup>C NMR spektru,  $\delta_C$  72.7 (CH<sub>2</sub>Ph) i 128.1, 128.4, 128.7, 136.6 (CH<sub>2</sub>Ph).



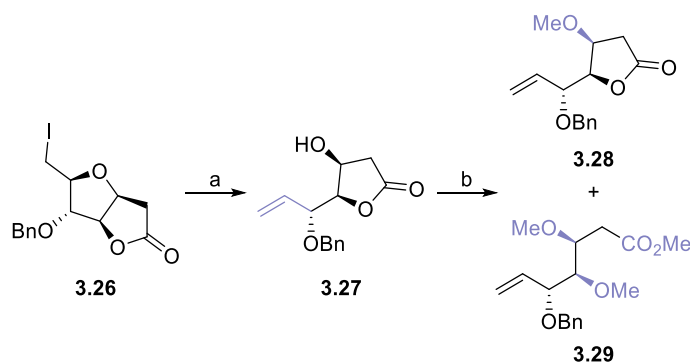
Shema 3.15. (a) BnBr, Ag<sub>2</sub>O, AgOTf, anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, st, 7.5 h, 76%.

Tabela 3.10. Optimizacija reakcionih uslova uvođenja benzil-grupe.<sup>a</sup>

Redni broj	vreme	<b>3.26</b> (%)
<b>1</b>	4 h	42
<b>2</b>	5.5 h	51
<b>3</b>	7.5 h	76
<b>4</b>	20 h	55

<sup>a</sup> Reakcioni uslovi: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> je korišćen kao rastvarač. Ag<sub>2</sub>O, AgOTf i BnBr su dodavani u porcijama. Druga porcija reagenasa je dodata nakon 2 h.

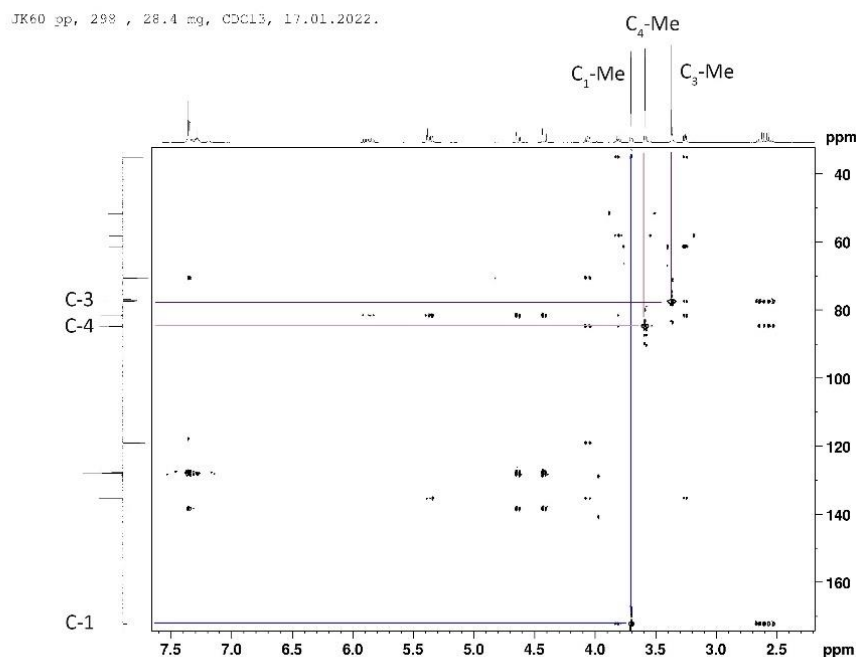
Reduktivnim otvaranjem tetrahidrofuranskog prstena **3.26** (Shema 3.16.) sa sveže aktiviranim Zn prahom dobijen je olefin **3.27** u kvantitativnom prinosu. Struktura jedinjenja **3.27** je potvrđena NMR i IR spektroskopijom. U <sup>1</sup>H NMR spektru uočeni su protoni vinilne-funkcije,  $\delta_{\text{H}}$  5.44–5.59 (m, 2 H, H-7a, H-7b), 5.98 (ddd, 1 H,  $J_{5,6} = 8.0$ ,  $J_{6,7a} = 10.3$ ,  $J_{6,7b} = 18.3$  Hz, H-6). Kod IR spektra dokazano je prisustvo vibracione trake za hidroksilnu-grupu, 3359 cm<sup>-1</sup>.



Shema 3.16. (a) Zn prah, 4:1 THF/ dest. H<sub>2</sub>O, tk, 3.5 h, 100%; (b) MeI, Ag<sub>2</sub>O, AgOTf, anh. Et<sub>2</sub>O, tk, 17.5 h, **3.28** 82%; ili 20 h, **3.28** 62%, **3.29** 0.17%.

Naredna faza je predstavljala metilovanje hidroksilne grupe na C-3 jedinjenja **3.27** sa MeI u prisustvu Ag<sub>2</sub>O i AgOTf (*Shema 3.16.*) pri čemu je dobijen 3-*O*-metil derivat **3.28** i sporedni proizvod reakcije **3.29**.

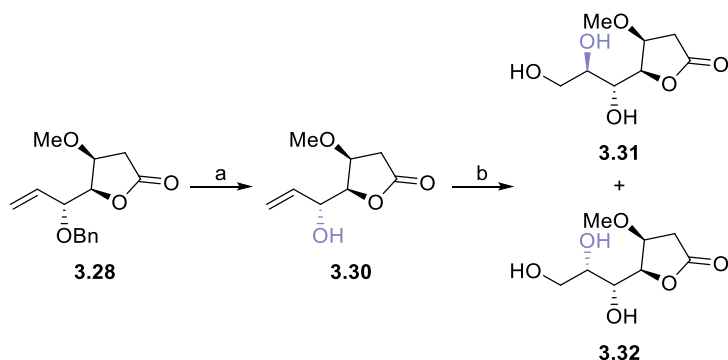
Prisustvo metil-funkcije u strukturi **3.28** dokazano je NMR spektroskopijom. U <sup>1</sup>H NMR spektru uočen je singlet od protona metil-grupe, δ<sub>H</sub> 3.30 (s, 3 H, Me), kao i u <sup>13</sup>C NMR spektru dokazano je prisustvo C-atoma ove funkcije, δ<sub>C</sub> 56.8. Struktura jedinjenja **3.29** je potvrđena NMR spektroskopijom i HRMS analizom. Kod <sup>1</sup>H NMR spektra uočena su hemijska pomeranja dveju grupa metil-etarskih funkcije, δ<sub>H</sub> 3.37 i 3.59, i protona metil-estarske funkcije, δ<sub>H</sub> 3.70. U <sup>13</sup>C NMR spektru potvrđeno je prisustvo C-atoma datih grupa, δ<sub>C</sub> 51.7, 58.1 i 61.4. HMBC korelacionim odnosom (*Slika 3.15.*) dokazana je korelacija protona metil-grupa, δ<sub>H</sub> 3.37 i 3.59, sa C-3, δ<sub>C</sub> 77.5, i C-4 atomom, δ<sub>C</sub> 84.8, kao i protona metil-estra, δ<sub>H</sub> 3.70, sa C-1 atomom, δ<sub>C</sub> 172.2. HRMS Analizom potvrđena je molarna masa jedinjenja **3.29**, *m/e* 331.1503 (M<sup>+</sup>+Na), izračunato za C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>Na: 331.1522.



Slika 3.15. 2D korelacioni HMBC spektar jedinjenja **3.29** (CDCl<sub>3</sub>).



Ključni hiralni intermedijer **3.30** (*Shema 3.17.*) je dobijen iz 5-*O*-benzil derivata **3.28**, analogno kao i **3.12**, uklanjanjem benzilne-funkcije sa  $\text{TiCl}_4$  u anhidrovanom dihlormetanu.<sup>121</sup> Struktura jedinjenja **3.30** je potvrđena NMR i IR spektroskopijom. U  $^1\text{H}$  NMR spektru uočen je signal protona iz hidroksilne-funkcije,  $\delta_{\text{H}}$  2.86 (bs, 1 H, C5-OH), dok je u IR spektru uočena vibraciona traka karakteristična za hidroksilnu grupu,  $\nu_{\text{max}}$  3474  $\text{cm}^{-1}$ .



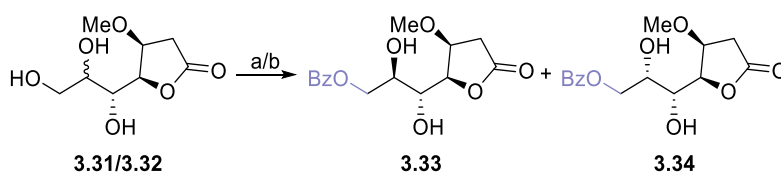
*Shema 3.17.* (a)  $\text{TiCl}_4$ , anh.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ , 2.5 h, 87%; (b) 2.5 wt%  $\text{OsO}_4$  u  $^t\text{BuOH}$ , NMO, 10:1  $\text{Me}_2\text{CO}/\text{dest. H}_2\text{O}$ , st, 20 h, 96% (**3.31/3.32** 2:1).

Primenom Upjohn procedure za dihidroksilaciju<sup>69</sup> na dvostruku vezu jedinjenja **3.30** (*Shema 3.17.*) formirana je smeša dva hromatografski nerazdvojiva C-6 epimera **3.31** i **3.32** u odnosu 2:1. Višestrukim prečišćavanjem jedinjenja **3.31** i **3.32**, omogućena je NMR analiza jedinjenja **3.31**, koji u primesama sadrži **3.32** (5.4%), i molekula **3.32**, koji sadrži 9% **3.31**. Na osnovu detaljne NMR analize, ustanovljeno je da su hemijska pomeranja jedinjenja **3.31** u saglasnosti sa literturnim podacima (*Tabela 3.11*).<sup>123</sup> U  $^1\text{H}$  NMR spektru molekula **3.32** nisu uočena hemijska pomeranja protona vinil-grupe.

*Tabela 3.11.* Poređenje  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spektara ( $\text{D}_2\text{O}$ ) **3.31** sa literturnim podacima.

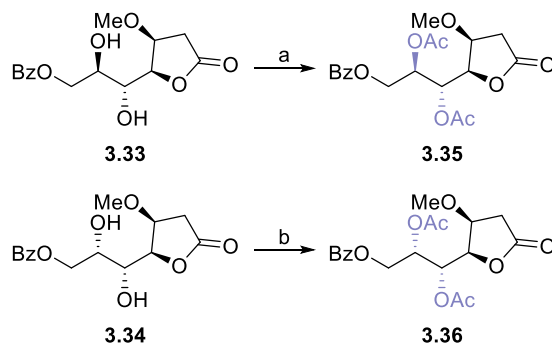
C/H	Naši podaci $\delta_{\text{H}}$ (J, Hz) ( $\text{D}_2\text{O}$ )	Lit. <sup>123</sup> $\delta_{\text{H}}$ (J, Hz) ( $\text{D}_2\text{O}+\text{TFA}$ )	$\Delta\delta$	Naši podaci $\delta_{\text{C}}$ ( $\text{D}_2\text{O}$ )	Lit. <sup>123</sup> $\delta_{\text{C}}$ ( $\text{D}_2\text{O}+\text{TFA}$ )
1				181.7	–
2a	2.82 dd (18.1, 4.5)	2.67 dd (18.0, 4.0)	0.15	37.8	–
2b	2.96 dd (18.1, 7.0)	2.83 dd (18.0, 7.0)	0.13		
3	4.49 ddd (6.9, 5.9, 4.5)	4.50 ddd (7.6, 4.0)	0.01	79.9	–
3-Me	3.41 s			60.0	–
4	4.96 dd (5.9, 3.5)	4.82 dd (6.0, 4.0)	0.14	84.8	–
5	4.04 dd (7.6, 3.5)	3.92 dd (7.0, 4.0)	0.12	71.9	–
6	3.76 ddd (7.6, 6.3, 3.1)	3.50–3.75 m	0.13	73.7	–
7a	3.68 dd (11.6, 6.3)		0.05	65.2	–
7b	3.84 dd (11.6, 3.1)		0.21		

Selektivnim uvođenjem benzoil-grupe na smešu C-6 epimera **3.31** i **3.32** formirani su monobenzoati **3.33** i **3.34** (Shema 3.18.). 7-O-Benzoilni derivati su uspešno razdvojeni na koloni fleš silikagela. U  $^1\text{H}$  NMR spektru jedinjenja **3.33** ustanovljeno je prisustvo protona benzoil-grupe,  $\delta_{\text{H}}$  7.46–8.07 (m, 5 H), kao i u  $^{13}\text{C}$  NMR spektru hemijska pomeranja C-atoma ove grupe,  $\delta_{\text{C}}$  128.5, 129.7, 129.8, 133.3, 167.4. Takođe, u  $^1\text{H}$  NMR spektru **3.34** dokazano je prisustvo fenilnih protona,  $\delta_{\text{H}}$  7.51–8.07, a u  $^{13}\text{C}$  NMR spektru uočeni su fenilni C-atomi,  $\delta_{\text{C}}$  128.2, 129.2, 130.0, 132.9, kao i karbonilni C-atom benzoil-grupe,  $\delta_{\text{C}}$  166.5.



Shema 3.18. (a) **3.31/3.32** (1:0.06), BzCl, anh. Py, anh.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , st, 3 h, **3.33** 60%; (b) **3.31/3.32** (10:1), BzCl, anh. Py, anh.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C 0.5 h  $\rightarrow$  st 20 h, **3.33** 71%, **3.34** 14%.

Zatim su slobodne hidroksi-grupe jedinjenja **3.33** i **3.34** (Shema 3.19.) acetilovane pri čemu su dobijena dva finalna proizvoda **3.35** i **3.36**.



Shema 3.19. (a)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , TsOH, st, 2 h, 76%; (b)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , TsOH, st, 3.5 h, 83%.

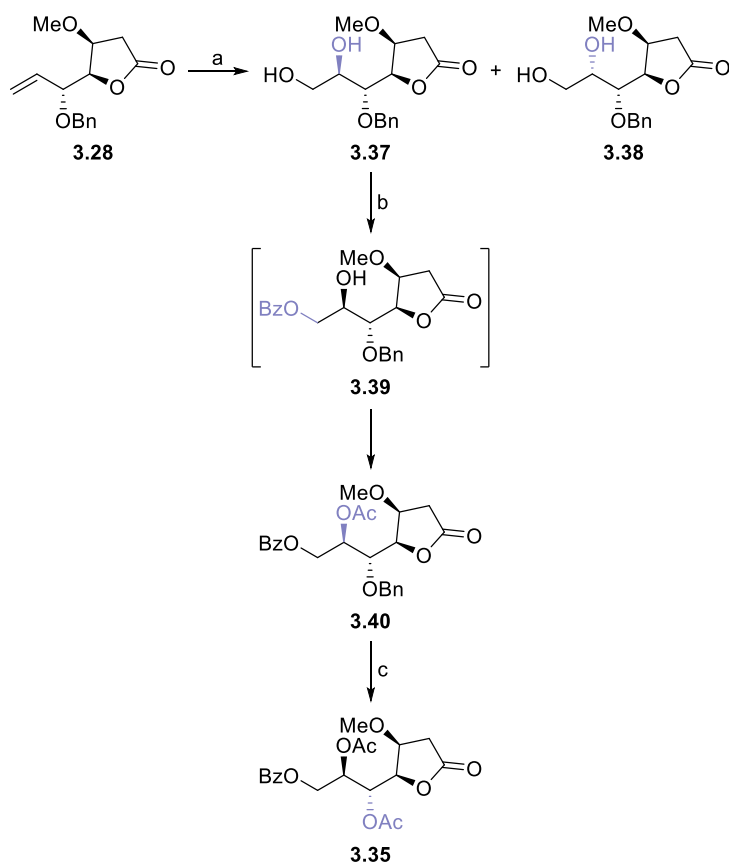
NMR Spektri 5,6-di-O-acetilnih proizvoda **3.35** i **3.36** su upoređeni sa literaturnim podacima prirodnog kleistanolata (Tabela 3.12.).

Tabela 3.12. Poređenje  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spektara ( $\text{CDCl}_3$ ) **3.35** i **3.36** sa literaturnim podacima.<sup>1</sup>

C/H	<b>3.35</b> $\delta_{\text{H}}$ (J, Hz)	<b>3.36</b> $\delta_{\text{H}}$ (J, Hz)	lit. <sup>1</sup> $\delta_{\text{H}}$ (J, Hz)	<b>3.35</b> $\delta_{\text{C}}$	<b>3.36</b> $\delta_{\text{C}}$	lit. <sup>1</sup> $\delta_{\text{C}}$
1				173.4	173.7	173.5
2a	2.66 dd (17.7, 4.0)	2.65 dd (17.8, 5.4)	2.63 dd (17.6, 4.0)			
2b	2.73 dd (17.7, 6.2)	2.74 dd (17.8, 2.1)	2.71 dd (17.6, 6.4)	34.6	34.6	34.7
3	4.31 ddd (6.2, 5.9, 4.2)	4.22 td (5.4, 4.8, 2.1)	4.30 ddd (6.4, 5.6, 4.0)	76.2	75.9	76.3
3-Me	3.36 s	3.36 s	3.35 s	57.4	56.9	57.5
4	4.75 t (5.6, 5.6)	4.57 dd (8.1, 4.7)	4.73 dd (5.6, 5.6)	79.8	80.9	79.9
5	5.68 dd (5.5, 4.5)	5.74 dd (8.2, 2.2)	5.67 dd (5.6, 5.6)	69.4	69.0	69.5
5-Ac	2.12 s	2.16 s	2.11 s	169.2 (CO) 20.9 (Me)	169.6 (CO) 20.9 (Me)	169.3 (CO) 21.1 (Me)
6	5.49 ddd (7.5, 4.2, 3.4)	5.62 td (6.3, 2.2)	5.48 ddd (7.2, 5.6, 3.4)	70.0	68.9	70.1
6-Ac	2.09 s	2.18 s	2.07 s	169.7 (CO) 20.8 (Me)	170.5 (CO) 20.8 (Me)	169.9 (CO) 20.9 (Me)
7a	4.36 dd (12.2, 7.2)		4.35 dd (12.2, 7.2)			
7b	4.70 dd (12.2, 3.3)	4.42 d (6.3)	4.68 dd (12.2, 3.4)	62.4	62.8	62.5
7-Bz				166.3 (CO)	165.9 (CO)	166.4 (CO)
1'				129.5	129.5	129.6
2'/6'	8.00–8.06 m	8.03 dd (8.0, 1.2)	8.02 dd (8.0, 1.6)	129.7	129.7	129.8
4'	7.59 tt (7.0, 1.2)	7.60 tt (7.4, 1.3)	7.46 dd (8.0, 8.0)	128.5	128.5	128.7
3'/5'	7.47 m	7.47 t (7.9, 7.4)	7.58 tt (8.0, 1.6)	133.3	133.3	133.5

Na osnovu detaljne NMR analize dokazano je da su hemijska pomeranja i konstante sprezanja jedinjenja **3.35** u saglasnosti sa literaturnim podacima.<sup>1</sup> Poređenjem fizičko-hemijskih karakteristika jedinjenja **3.35**, ustanovljeno je da ugao optičke rotacije **3.35**,  $[\alpha]_{\text{D}} = +8.9$  ( $c$  0.35, MeOH), ima sličnu vrednost ali suprotan znak u odnosu na literaturne podatke,  $[\alpha]_{\text{D}} = -9.7$  ( $c$  0.35, MeOH).<sup>1</sup> Na osnovu navedenog je zaključeno da je molekul **3.35** enantiomer prirodnog kleistanolata.

U cilju poboljšanja prinosa za dobijanje enantiomera prirodnog proizvoda **3.35**, 5-*O*-benzil-3-*O*-metilni derivat **3.28** je podvrgnut dihidroksilaciji pri čemu su formirani C-6 epimeri **3.37** i **3.38** (Shema 3.20.) koji su uspešno razdvojeni pomoću preparativne hromatografije. NMR i IR spektroskopijom potvrđene su strukture C-6 epimera **3.37** i **3.38**.



*Shema 3.20.* (a) 2.5 wt% OsO<sub>4</sub> u t-BuOH, NMO, 10:1 Me<sub>2</sub>CO/ dest. H<sub>2</sub>O, st, 24 h, **3.37** 74%, **3.38** 12%; (b) (i) BzCl, 1:1 anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ anh. Py, 0 °C 0.5 h → st 1.5 h, (ii) AcBr, FeCl<sub>3</sub>, anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, st, 17 h, 58%; (c) AcBr, FeCl<sub>3</sub>, anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, st, 4 h, 100%.

U <sup>1</sup>H NMR spektru **3.37** nisu uočeni multipleti od vinilnih protona, dok je u IR spektru dokazano prisustvo karakteristične vibracione trake za hidroksilnu grupu na 3419 cm<sup>-1</sup>. Prisustvo dve hidroksilne funkcije jedinjenja **3.38** je dokazano <sup>1</sup>H NMR analizom, δ<sub>H</sub> 2.20 (bs, 1 H, OH), 2.58 (bs, 1 H, OH), kao i prisustvom vibracione trake karakteristične za hidroksi-funkciju u IR spektru, ν<sub>max</sub> 3436 cm<sup>-1</sup>.

Selektivnim uvođenjem benzoil-grupe (*Shema 3.20.*) i sukcesivnim acetilovanjem slobodne hidroksi-grupe jedinjenja **3.37** formiran je 6-*O*-acetil-7-*O*-benzoil derivat **3.40**. Prisustvo estarskih funkcionalnih grupa jedinjenja **3.40** potvrđeno je NMR analizom. U <sup>1</sup>H NMR spektru uočeni su signali koji potiču od protona acetil-grupe, δ<sub>H</sub> 2.08 (s, 3 H, C<sub>6</sub>-MeCO), kao i protona benzoil-funkcije, δ<sub>H</sub> 7.47 (t, 2 H, J<sub>3',4'</sub> = 7.5, J<sub>2',3'</sub> = 7.9 Hz, H-3', H-5' iz C<sub>7</sub>-Bz), 7.60 (tt, 1 H, J<sub>2',4'</sub> = 1.3, J<sub>3',4'</sub> = 7.6 Hz, H-4' iz C<sub>7</sub>-Bz), 8.02 (dd, 2 H, J<sub>2',4'</sub> = 1.2, J<sub>2',3'</sub> = 8.2 Hz, H-2', H-6' iz C<sub>7</sub>-Bz).

Takođe, u  $^{13}\text{C}$  NMR spektru uočena su hemijska pomeranja acetil-,  $\delta_{\text{C}}$  21.0 ( $\text{C}_6\text{-MeCO}$ ) i 169.8 ( $\text{C}_6\text{-MeCO}$ ), i benzoil-grupe,  $\delta_{\text{C}}$  128.5, 129.6, 129.7, 133.3 (Ar-C iz  $\text{C}_7\text{-Bz}$ ) i 166.4 (CO iz  $\text{C}_7\text{-Bz}$ ).

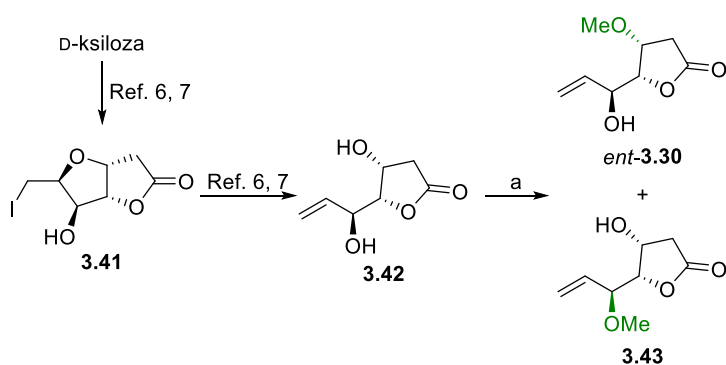
Supstitucijom benzil-grupe sa acetoksi-funkcijom u prisustvu  $\text{FeCl}_3^{124,125}$  formiran je enantiomer kleistanolata **3.35** u kvantitativnom prinosu (*Shema 3.20.*). NMR Spektri jedinjenja **3.35** su bili u saglasnosti sa NMR spektrima ovog jedinjenja kada je ono dobijeno na prethodno opisan način.

Na ovaj način smanjen je broj sintetskih faza sa devet (4.88%) na osam (4.64%) za dobijanje enantiomera kleistanolata **3.35**, međutim ukupni prinos sinteze je sličan.

### 3.4 Sinteza prirodnog kleistanolata

Nakon uspešne sinteze enantiomera prirodnog kleistanolata **3.35**, sledeći korak naših istraživanja je bio usmeren ka sintezi i reviziji stereochemije prirodnog proizvoda. Polazni materijal za sintezu prirodnog kleistanolata bio je molekul **3.41**, dobijen iz D-ksiloze u dva koraka tokom sinteze prirodnog kardiobutanolida (**2**).<sup>6,7</sup>

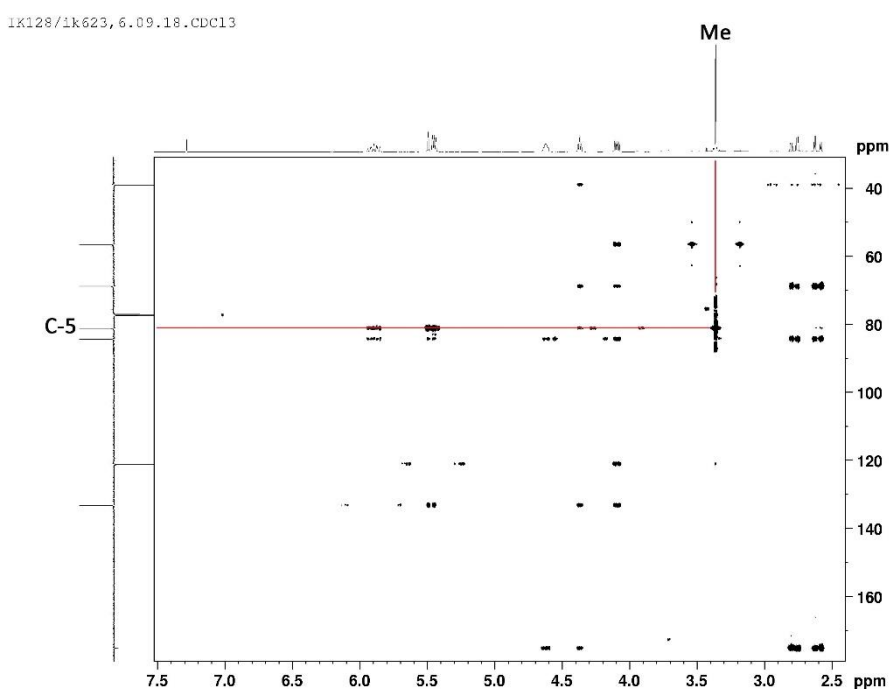
Prva strategija sinteze prirodnog kleistanolata se zasnivala na sintezi bez zaštitnih grupa. Metil-etarska grupa je uvedena na poznato jedinjenje **3.42**<sup>6,7</sup> u prisustvu MeI,  $\text{Ag}_2\text{O}$ , AgOTf i  $\text{PhB}(\text{OH})_2$  (*Shema 3.21.*), pri čemu je dobijena smeša dva proizvoda reakcije, 3-O-metil derivat *ent*-**3.30** i 5-O-metil derivat **3.43**, u odnosu 4.6:1 za jedinjenje **3.43**.



*Shema 3.21.* (a) MeI,  $\text{Ag}_2\text{O}$ , AgOTf,  $\text{PhB}(\text{OH})_2$ , anh. MeCN, tk, 86–98 °C 40 min → 98 °C 40 min, **3.43** 37%, *ent*-**3.30** 8%.

Jedinjenja *ent*-**3.30** i **3.43** do sad nisu opisana u literaturi. Fizičko-hemijske karakteristike jedinjenja *ent*-**3.30** su u saglasnosti sa njegovim enantiomerom **3.30**, osim vrednosti ugla optičke rotacije koji je obrnutog znaka.

Struktura jedinjenja **3.43** je potvrđena NMR spektroskopijom. U  $^1\text{H}$  NMR spektru je uočen singlet protona metil-funkcije,  $\delta_{\text{H}}$  3.34, kao i signal C-atoma u  $^{13}\text{C}$  NMR spektru na 56.4 ppm. Primenom HMBC korelacionog spektra (Slika 3.16.) potvrđena je pozicija metil-grupe, odnosno korelacija protona metil-grupe,  $\delta_{\text{H}}$  3.34, sa C-5 atomom,  $\delta_{\text{C}}$  81.1.

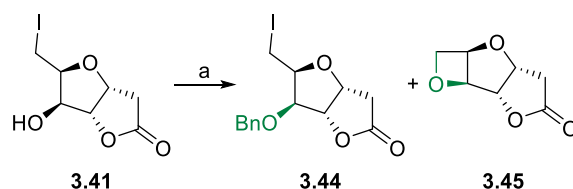


Slika 3.16. 2D korelacioni HMBC spektar jedinjenja **3.43** ( $\text{CDCl}_3$ ).

Iako je reakcija metilovanja bila selektivna, u prisustvu  $\text{PhB}(\text{OH})_2$  sa  $\text{MeI}$ ,  $\text{Ag}_2\text{O}$  i  $\text{AgOTf}$ , kao glavni proizvod reakcije formiran je 5-*O*-metilni derivat **3.43** umesto željenog metil-derivata *ent*-**3.30** koji je neophodan za nastavak sinteze.

Sledeći pristup sinteze se odnosio na uvođenje benzil-etarske zaštitne grupe, primenom istih reakcionih uslova kao za sintezu C-5 epimera i enantiomera prirodnog molekula. Zaštitna benzil-grupa je uvedena sa  $\text{BnBr}$  u prisustvu  $\text{Ag}_2\text{O}$  i  $\text{AgOTf}$  na slobodnu hidroksilnu grupu jedinjenja **3.41** (Shema 3.22.) pri čemu je formiran 5-*O*-benzil derivat **3.44** i 3,6:5,7-dianhidro derivat **3.45**.

U *Tabeli 3.13.* je prikazana optimizacija reakcionih uslova za selektivno dobijanje molekula **3.44**. Smanjenjem temperature (tk → st) i produžavanjem reakcionog vremena preferencijalno se dobija jedinjenje **3.44**.



*Shema 3.22.* (a) BnBr, Ag<sub>2</sub>O, AgOTf, anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

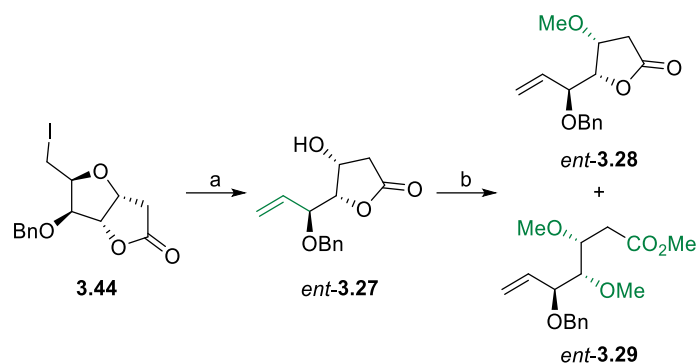
*Tabela 3.13.* Optimizacija reakcionih uslova za uvođenje benzil-funkcije.

Redni broj	T (°C)	vreme	<b>3.44</b> (%)	<b>3.45</b> (%)
1	tk	2.5 h	16	60
2	st	7 dana	69	0

Struktura jedinjenja **3.44** je potvrđena NMR analizom. U <sup>1</sup>H NMR spektru uočeni su multipleti koji potiču od protona benzil-etarske grupe, δ<sub>H</sub> 4.67 (d, 1 H, *J*<sub>gem</sub> = 11.5 Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 4.71 (d, 1 H, *J*<sub>gem</sub> = 11.4 Hz, CH<sub>2</sub>Ph) i 7.33–7.40 (m, 5 H, CH<sub>2</sub>Ph), kao i u <sup>13</sup>C NMR spektru prisustvo odgovarajućih C-atoma, δ<sub>C</sub> 73.5 (CH<sub>2</sub>Ph) i 128.1, 128.4, 128.6, 136.8 (CH<sub>2</sub>Ph).

Struktura oksetana **3.45** je potvrđena NMR i HRMS analizom. Primenom NMR spektroskopije je dokazano prisustvo metilenske funkcije u oksetanskom prstenu, δ<sub>H</sub> 4.45 (dd, 1 H, *J*<sub>7a,7b</sub> = 8.2, *J*<sub>6,7a</sub> = 3.0 Hz, H-7a) i 4.79 (dd, 1 H, *J*<sub>7a,7b</sub> = 8.2, *J*<sub>6,7b</sub> = 5.0 Hz, H-7b). HRMS Analizom je potvrđen identitet jedinjenja **3.45**, *m/e* 157.0499 (M<sup>+</sup>+Na), izračunato za C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>NaO<sub>4</sub>: 157.0501.

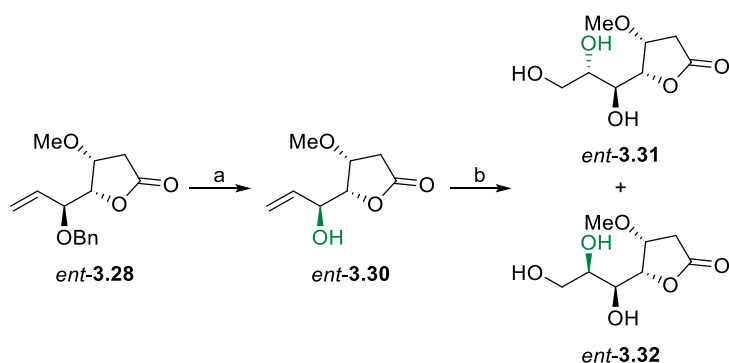
Dejstvom sveže aktiviranog Zn praha u smeši THF i dest. H<sub>2</sub>O<sup>104</sup> formiran je terminalni olefin *ent*-**3.27** koji je podvrgnut reakciji uvođenja metil-funkcije na hidroksilnu grupu na položaju C-3 (*Shema 3.23.*). Pored 5-*O*-benzil-3-*O*-metilnog derivata *ent*-**3.28** formiran je i sporedni proizvod reakcije *ent*-**3.29**, kao rezultat otvaranja laktonskog prstena.



Shema 3.23. (a) Zn prah, 4:1 THF/ dest. H<sub>2</sub>O, 55–60 °C, 2 h, 100%; (b) MeI, Ag<sub>2</sub>O, AgOTf, anh. Et<sub>2</sub>O, tk, 21.5 h, *ent*-3.28 63%, *ent*-3.29 4%; ili 19.5 h, *ent*-3.28 67%.

Fizičko-hemijski podaci jedinjenja *ent*-3.27, *ent*-3.28 i *ent*-3.29 su u saglasnosti sa fizičko-hemijskim karakteristikama njihovih enantiomera.

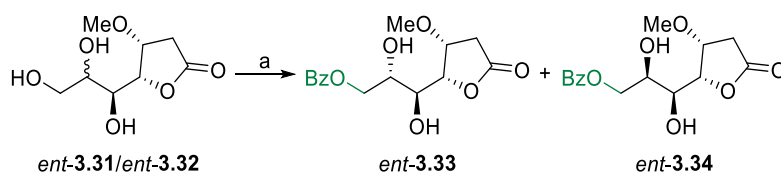
Uklanjanjem benzil-eterske grupe jedinjenja *ent*-3.28 u prisustvu TiCl<sub>4</sub> u anhidrovanom CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub><sup>121</sup> formiran je ključni intermedijer *ent*-3.30 u visokom prinosu (Shema 3.24.). NMR spektri jedinjenja *ent*-3.30 su u saglasnosti sa NMR spektrima jedinjenja dobijenih reakcijom uvođenja metil-grupe sa MeI u prisustvu Ag<sub>2</sub>O, AgOTf i PhB(OH)<sub>2</sub>. Olefin *ent*-3.30 je podvrgnut dihidroksilaciji po Upjohn proceduri<sup>69</sup> pri čemu je dobijena smeša dva hromatografski nerazdvojiva C-6 epimera *ent*-3.31 i *ent*-3.32 u odnosu 2:1 (Shema 3.24.). NMR Spektri C-6 epimera *ent*-3.31 i *ent*-3.32 su snimljeni nakon višestrukih prečišćavanja fleš hromatografijom. NMR Spektri oba jedinjenja sadrže 5.4% drugog izomera i u saglasnosti su sa NMR spektrima enantiomera 3.31 i 3.32.



Shema 3.24. (a) TiCl<sub>4</sub>, anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -10 °C, 2.5 h, 87%; (b) 2.5 wt% OsO<sub>4</sub> u tBuOH, NMO, 10:1 Me<sub>2</sub>CO/ dest. H<sub>2</sub>O, st, 24 h, 85% (*ent*-3.31 i *ent*-3.32 2:1).

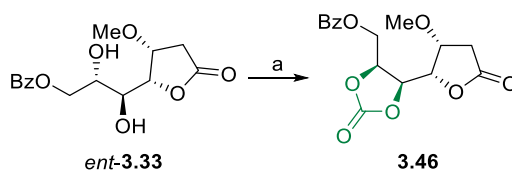


Selektivnim benzoilovanjem primarne hidroksilne grupe C-6 epimera *ent*-**3.31** i *ent*-**3.32** (Shema 3.25.) formirani su 7-*O*-benzoil derivati *ent*-**3.33** i *ent*-**3.34**. Tretmanom smeše C-6 epimera *ent*-**3.31** i *ent*-**3.32** u odnosu 10:1 za *ent*-**3.31**, sa BzCl, selektivno je dobijen molekul *ent*-**3.33** u prinosu od 55%, a kada je odnos C-6 epimera bio 2:1 za *ent*-**3.31** formirana su oba proizvoda reakcije *ent*-**3.33** (24%) i *ent*-**3.34** (31%). Fizičko-hemijske karakteristike jedinjenja *ent*-**3.33** i *ent*-**3.34** su u saglasnosti sa podacima njihovih enantiomera **3.33** i **3.34**.

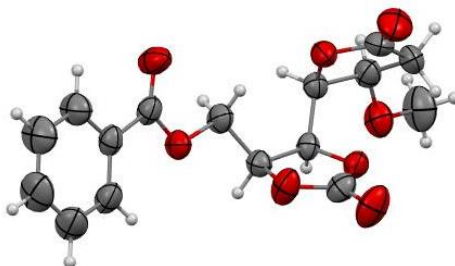


Shema 3.25. (a) BzCl, 1:1 anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ anh. Py, st, 48 h, *ent*-**3.34** 55% iz *ent*-**3.32**/*ent*-**3.33** (10:1); 0 °C 0.5 h → st 20 h, *ent*-**3.34** 24%, *ent*-**3.35** 31% iz *ent*-**3.32**/*ent*-**3.33** (2:1).

Kako od *ent*-**3.33** i *ent*-**3.34** nisu dobijeni monokristali pogodni za rendgeno-strukturnu analizu, koja je neophodna za dokaz stereochemije molekula, odlučeno je da se u jedinjenje *ent*-**3.33** uvede karbonilna-funkcija sa Im<sub>2</sub>CO u anh. MeCN (Shema 3.26.).<sup>126</sup> 5,6-*O*-Karbonilni derivat **3.46** je dobijen u kvantitativnom prinosu u obliku finih monokristala. X-Ray analizom je potvrđena struktura i stereochemija molekula **3.46** (Slika 3.17.), a time posredno i *ent*-**3.33**.

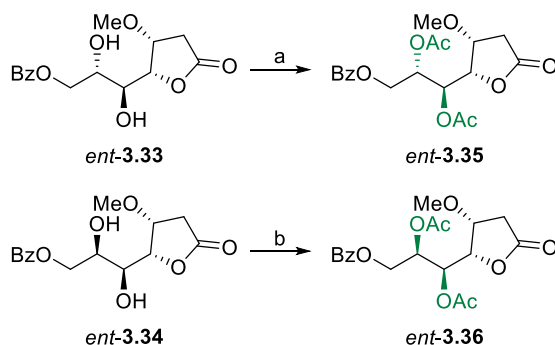


Shema 3.26. (a) Im<sub>2</sub>CO, anh. MeCN, 45 °C, 7 h, 100%.



Slika 3.17. ORTEP prikaz trodimenzionalne strukture **3.46**.

Acetilovanje slobodne hidroksilne grupe 7-*O*-benzoiil derivata *ent*-**3.33**, tj. *ent*-**3.34** sa Ac<sub>2</sub>O u prisustvu TsOH dobijeni su finalni proizvodi reakcije *ent*-**3.35**, odnosno *ent*-**3.36** u visokim prinosima (Shema 3.27.). NMR i IR spektri i ugao optičke rotacije jedinjenja *ent*-**3.36** je u potpunoj saglasnosti sa podacima dobijenim za **3.36**.



Shema 3.27. (a) Ac<sub>2</sub>O, TsOH, st, 2 h, 91% iz *ent*-**3.33**; st, 3.5 h, 87% iz *ent*-**3.34**.

Tabela 3.14. Poređenje <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR spektara (CDCl<sub>3</sub>) *ent*-**3.35** i *ent*-**3.36** sa literaturom.<sup>1</sup>

C/H	<i>ent</i> - <b>3.35</b> δ <sub>H</sub> (J, Hz)	<i>ent</i> - <b>3.36</b> δ <sub>H</sub> (J, Hz)	lit. <sup>1</sup> δ <sub>H</sub> (J, Hz)	<i>ent</i> - <b>3.35</b> δ <sub>C</sub>	<i>ent</i> - <b>3.36</b> δ <sub>C</sub>	lit. <sup>1</sup> δ <sub>C</sub>
1				173.4	173.7	173.5
2a	2.66 dd (17.7, 4.1)	2.65 dd (17.8, 5.4)	2.63 dd (17.6, 4.0)			
2b	2.73 dd (17.7, 6.2)	2.73 dd (17.9, 2.1)	2.71 dd (17.6, 6.4)	34.6	34.6	34.7
3	4.31 td (6.0, 5.9, 4.2)	4.22 td (5.3, 5.1, 2.1)	4.30 ddd (6.4, 5.6, 4.0)	76.2	75.9	76.3
3-Me	3.36 s		3.35 s	57.4	56.9	57.5
4	4.75 t (5.6, 5.6)	4.57 dd (8.1, 4.7)	4.73 dd (5.6, 5.6)	79.8	80.9	79.9
5	5.68 dd (5.5, 4.4)	5.74 dd (8.1, 2.2)	5.67 dd (5.6, 5.6)	69.4	69.1	69.5
5-Ac	2.12 s	2.17 s	2.11 s	169.2 (CO) 20.9 (Me)	169.6 (CO) 20.9 (Me)	169.3 (CO) 21.1 (Me)
6	5.49 ddd (7.4, 4.2, 3.4)	5.62 td (6.3, 2.2)	5.48 ddd (7.2, 5.6, 3.4)	70.0	68.9	70.1
6-Ac	2.09 s	2.16 s	2.07 s	169.7 (CO) 20.8 (Me)	170.5 (CO) 20.8 (Me)	169.9 (CO) 20.9 (Me)
7a	4.36 dd (12.2, 3.3)		4.35 dd (12.2, 7.2)			
7b	4.70 dd (12.2, 3.3)	4.42 d (6.3)	4.68 dd (12.2, 3.4)	62.4	62.8	62.5
7-Bz				166.3 (CO)	165.9 (CO)	166.4 (CO)
1'				129.5	129.5	129.6
2'/6'	8.03 dd (8.2, 1.3)	8.02 dd (7.9, 1.4)	8.02 dd (8.0, 1.6)	129.7	129.7	129.8
4'	7.59 tt (7.4, 1.3)	7.59 tt (7.4, 1.2)	7.46 dd (8.0, 8.0)	128.5	128.5	128.7
3'/5'	7.47 t (7.9, 7.4)	7.47 t (7.9, 7.4)	7.58 tt (8.0, 1.6)	133.4	133.3	133.5

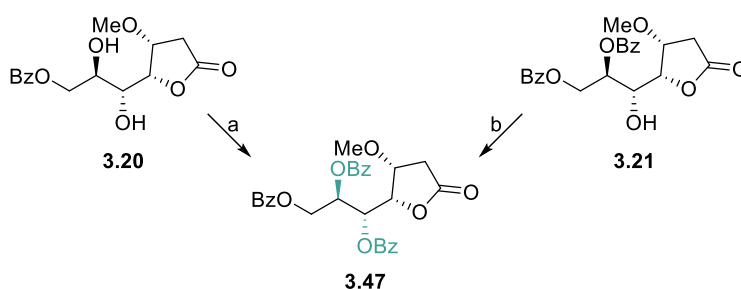
U *Tabeli 3.14.* je prikazano poređenje NMR podataka jedinjenja *ent-3.35* i *ent-3.36* sa literaturnim podacima za kleistanolat. Na osnovu detaljne NMR analize ustanovljeno je da su NMR spektri *ent-3.35* u saglasnosti sa NMR spektrima prirodnog kleistanolata<sup>1</sup> i enantiomera **3.35**. Ugao optičke rotacije *ent-3.35*,  $[\alpha]_D = -10.3$  (*c* 0.35, MeOH), je u dobroj saglasnosti sa literaturnim podatkom,  $[\alpha]_D = -9.7$  (*c* 0.35, MeOH).<sup>1</sup> Dodatno, rendgeno-strukturnom analizom **3.46** potvrđena je stereochemija i prirodnog kleistanolata (*3R, 4S, 5S, 6S*). Uspešno je, po prvi put, sintetizovan (–)-kleistanolat (*ent-3.35*) i potvrđena je apsolutna konfiguracija prirodnog proizvoda pri čemu je korigovana konfiguracija na C-5 stereocentru (*R* → *S*)<sup>127</sup> u odnosu na predloženu strukturu **1**.<sup>1</sup>

### 3.5 Sinteza drugih analoga kleistanolata

Naredni korak istraživanja je usmeren ka sintezi analoga prirodnog kleistanolata *ent-3.35*, njegovih izomera i enantiomera uključujući analoge sa tri-*O*-benzoil funkcije, 3-*O*-acetil-5-*O*-metil analoge C-5 epimera kleistenolata **1**, analoge prirodnog kleistanolata *ent-3.35* i njegovog C-6 epimera *ent-3.36* sa slobodnim hidroksilnim grupama.

#### 3.5.1 Tri-*O*-benzoil analozi kleistanolata

Uvođenjem benzoil-grupe na pozicije slobodnih hidroksilnih-grupa jedinjenja **3.20** i **3.21** dobijen je tri-*O*-benzoil derivat **3.47** (*Shema 3.28.*).

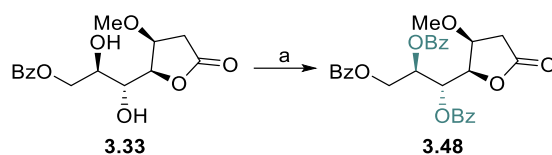


*Shema 3.28.* (a) BzCl (5 ekv.), anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, anh. Py, 0 °C, 3.5 h, 61%; (b) BzCl (1.5 ekv.), 1:1 anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Py, st, 24 h, 78%.

Struktura jedinjenja **3.47** je potvrđena detaljnom NMR i HRMS analizom. U <sup>1</sup>H NMR spektru uočeni su multipleti koji potiču od protona tri benzoil-grupe,  $\delta_H$  7.32–7.46 (m,

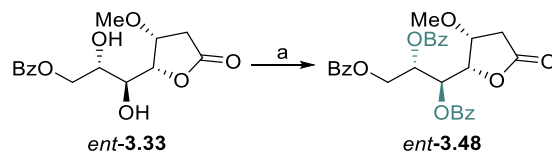
6 H, H-3', H-5' iz C<sub>5</sub>-Bz, C<sub>6</sub>-Bz, C<sub>7</sub>-Bz), 7.47–7.63 (m, 3 H, H-4' iz C<sub>5</sub>-Bz, C<sub>6</sub>-Bz, C<sub>7</sub>-Bz) i 7.90–8.05 (m, 6 H, H-2', H-6' iz C<sub>5</sub>-Bz, C<sub>6</sub>-Bz, C<sub>7</sub>-Bz), kao i u <sup>13</sup>C NMR spektru karakteristična hemijska pomeranja ove grupe, δ<sub>C</sub> 128.4, 128.6, 128.6, 129.2, 129.5, 129.6, 129.7, 129.8, 129.9, 133.1, 133.3, 133.5 (Ar-C iz C<sub>5</sub>-Bz, C<sub>6</sub>-Bz, C<sub>7</sub>-Bz) i 164.6, 165.4, 166.1 (CO iz C<sub>5</sub>-Bz, C<sub>6</sub>-Bz, C<sub>7</sub>-Bz). HRMS Analizom potvrđena je molarna masa jedinjenja **3.47**, *m/e* 557.1203 (M<sup>+</sup>+K), izračunato za C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>O<sub>9</sub>K: 557.1214.

Tri-*O*-benzoil analog **3.48** je dobijen iz mono-*O*-benzoil derivata **3.33** sa BzCl u anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i anh. piridinu (Shema 3.29.). Prisustvo protona tri benzoil-funkcije jedinjenja **3.48** je potvrđeno <sup>1</sup>H NMR spektrom, δ<sub>H</sub> 7.38–7.51 (m, 6 H, H-3', H-5' iz C<sub>5</sub>-Bz, C<sub>6</sub>-Bz, C<sub>7</sub>-Bz), 7.53–7.65 (m, 3 H, H-4' iz C<sub>5</sub>-Bz, C<sub>6</sub>-Bz, C<sub>7</sub>-Bz), 7.97–8.09 (m, 6 H, H-2', H-6' iz C<sub>5</sub>-Bz, C<sub>6</sub>-Bz, C<sub>7</sub>-Bz). Kod <sup>13</sup>C NMR spektra potvrđeno je prisustvo ugljenikovih atoma ove grupe, δ<sub>C</sub> 128.4, 128.5, 128.7 (C-3', C-5' iz C<sub>5</sub>-Bz, C<sub>6</sub>-Bz, C<sub>7</sub>-Bz), 129.3, 129.4, 129.5 (C-1' iz C<sub>5</sub>-Bz, C<sub>6</sub>-Bz, C<sub>7</sub>-Bz), 129.7, 129.9, 129.9 (C-2', C-6' iz C<sub>5</sub>-Bz, C<sub>6</sub>-Bz, C<sub>7</sub>-Bz), 133.2, 133.4, 133.5 (C-4' iz C<sub>5</sub>-Bz, C<sub>6</sub>-Bz, C<sub>7</sub>-Bz), 164.5 (CO iz C<sub>5</sub>-Bz), 165.4 (CO iz C<sub>6</sub>-Bz), 166.2 (CO iz C<sub>7</sub>-Bz).



Shema 3.29. (a) BzCl (5 ekv.), 1:1 anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/anh. Py, st, 5 h, 75%.

Pri istim reakcionim uslovima dobijen je *ent*-**3.48** (Shema 3.30.) iz 7-*O*-benzoil derivata *ent*-**3.33** u prinosu od 75%. Fizičko-hemijske karakteristike jedinjenja *ent*-**3.48** su u potpunoj saglasnosti sa podacima za jedinjenje **3.48**.

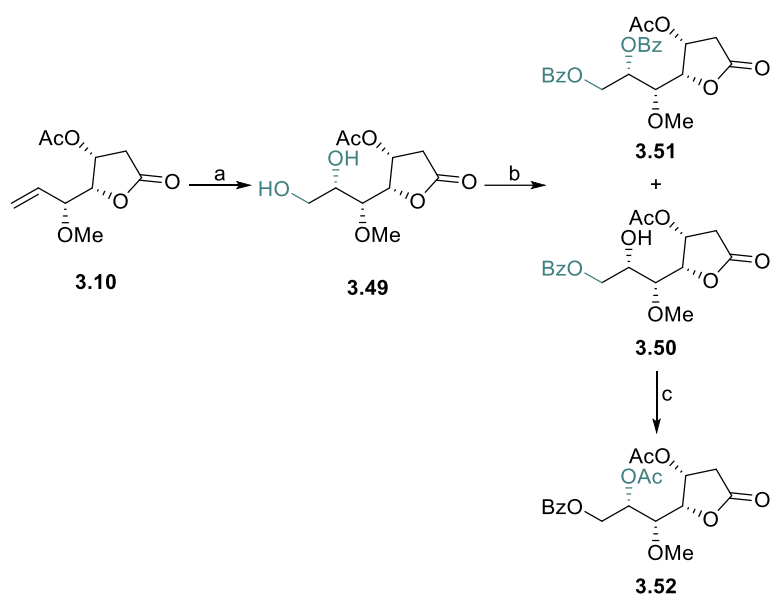


Shema 3.30. (a) BzCl (5 ekv.), 1:1 anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/anh. Py, st, 5 h, 75%.

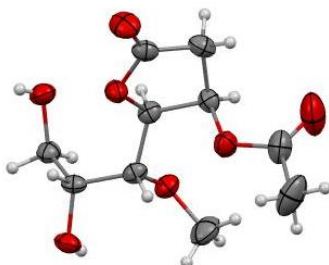
### 3.5.2 3-*O*-Acetil-5-*O*-metil analozi kleistanolata

Konačno, sintetisani su i analozi koji imaju zamenjene funkcionalne grupe na C-3 i C-5 u odnosu na molekul **1**. Molekul **3.10** predstavlja proizvod reakcije eterifikacije (Shema 3.4.) tokom sinteze C-5 epimera kleistanolata **1**.

Dihidroksilacijom terminalne dvostruke veze **3.10** sa OsO<sub>4</sub> u prisustvu *N*-metilmorfolin-*N*-oksida<sup>69</sup> (Shema 3.31.) dobijeno je jedinjenje **3.49** u vidu finih monokristala. Struktura i stereochemija jedinjenja **3.49** je potvrđena X-ray analizom (Slika 3.18.).



Shema 3.31. (a) 2.5 wt% OsO<sub>4</sub> u *t*BuOH, NMO, 10:1 Me<sub>2</sub>CO/ dest. H<sub>2</sub>O, st, 25.5 h, 34%; (b) BzCl (1.05 ekv.), 1:1 anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ anh. Py, 0 °C 0.5 h → st 2.5 h, **3.50** 40%, **3.51** 10%; (c) AcCl, DMAP, anh. MeCN, 0 °C 0.5 h → st 3.5 h, 84%.



Slika 3.18. ORTEP prikaz trodimenzionalne strukture jedinjenja **3.49**.

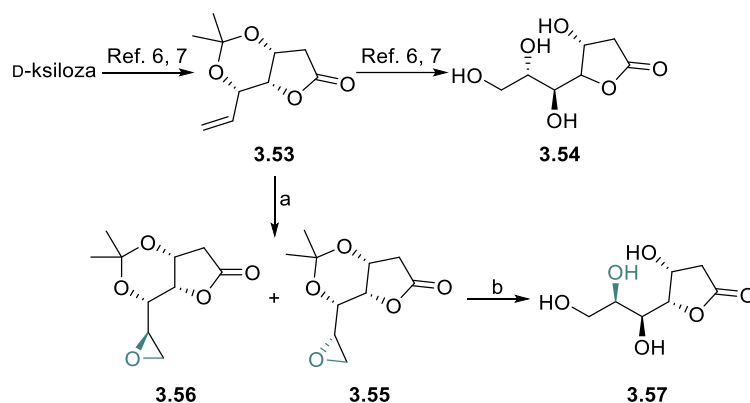
Selektivnom esterifikacijom primarne hidroksilne grupe **3.49** (*Shema 3.31.*) sa BzCl (1.05 ekv.) u anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i anh. piridinu dobijen je 7-*O*-benzoil analog **3.50** i 6,7-di-*O*-benzoil derivat **3.51**. Strukture jedinjenja **3.50** i **3.51** su potvrđene detaljnom NMR i HRMS analizom. U <sup>1</sup>H NMR spektru jedinjenja **3.50** dokazano je prisustvo protona benzoil-grupe, δ<sub>H</sub> 7.48 (t, 2 H, *J*<sub>3',4'</sub> = 7.6 Hz, H-3', H-5'), 7.60 (t, 1 H, *J*<sub>3',4'</sub> = 7.5 Hz, H-4') i 8.08 (m, 2 H, *J*<sub>2',4'</sub> = 1.2, *J*<sub>2',3'</sub> = 7.2 Hz, H-2', H-6'), kao i u <sup>13</sup>C NMR spektru prisustvo ugljenikovih atoma ove grupe, δ<sub>C</sub> 128.5, 129.7, 129.8, 133.3 (Ar-C iz C<sub>7</sub>-Bz) i 170.0 (CO iz C<sub>7</sub>-Bz). HRMS Analizom potvrđena je molarna masa jedinjenja **3.50**, *m/e* 375.1041 (M<sup>+</sup>+Na), izračunata za C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>8</sub>Na: 375.1050.

NMR Spektroskopijom jedinjenja **3.51** ustanovljeno je prisustvo dve benzoil-grupe u <sup>1</sup>H NMR spektru, δ<sub>H</sub> 7.41–7.50 (m, 4 H, H-3', H-5' iz C<sub>6</sub>-Bz, C<sub>7</sub>-Bz), 7.53–7.63 (m, 2 H, H-4' iz C<sub>6</sub>-Bz, C<sub>7</sub>-Bz), 8.00–8.10 (m, 4 H, H-2', H-6' iz C<sub>6</sub>-Bz, C<sub>7</sub>-Bz), kao i u <sup>13</sup>C NMR spektru prisustvo aromatičnih C-atoma, δ<sub>C</sub> 128.4, 129.6, 129.6, 129.7, 129.8, 133.2, 133.4, i karbonilnih ugljenika benzoil-grupe, δ<sub>C</sub> 165.4 i 166.2. HRMS Analizom potvrđeno je prisustvo fragmenta lociranog na *m/e* 479.1304 (M<sup>+</sup>+Na), izračunatog za C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>O<sub>9</sub>Na: 479.1312.

Acetilovanjem C<sub>6</sub>-OH jedinjenja **3.50** (*Shema 3.31.*) sa AcCl u prisustvu 4-dimetilaminopiridina formiran je molekul **3.52** u prinosu od 84%. Struktura jedinjenja **3.52** je potvrđena NMR, IR i HRMS analizama. U IR spektru ustanovljeno je prisustvo vibracionih traka koje potiču od karbonilne funkcije laktonskog prstena, ν<sub>max</sub> 1798 cm<sup>-1</sup>, kao i karbonilnih grupa estarskih funkcija, ν<sub>max</sub> 1723 i 1747 cm<sup>-1</sup>. HRMS Analizom je potvrđena molarna masa molekula **3.52**, *m/e* 417.1146 (M<sup>+</sup>+Na), izračunatog za C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>9</sub>Na: 417.1156. NMR Spektri sintetizovanog proizvoda u skladu su sa strukturom **3.52**.

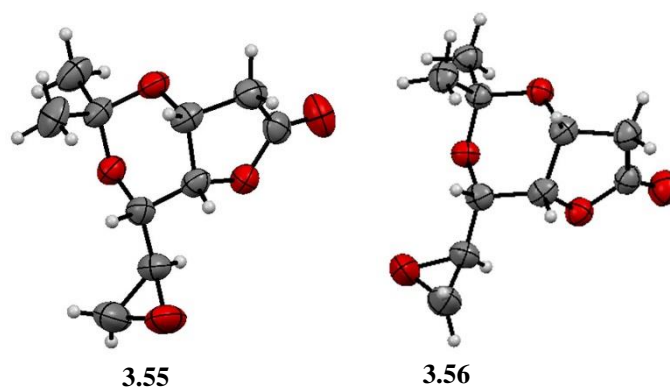
### 3.5.3 Analizi kleistanolata sa slobodnim hidroksilnim grupama

Sinteza analoga kleistanolata *ent*-**3.35** i njegovog C-6 epimera *ent*-**3.36** sa slobodnim hidroksilnim grupama prikazana je na *Shemi* 3.32. Molekul **3.54** predstavlja defenilovani analog prirodnog kardiobutanolida **2**. Naša grupa je već objavila radove koji opisuju sintezu jedinjenja **3.53** i **3.54**, kao i antiproliferativnu aktivnost jedinjenja **3.54**.<sup>6,7</sup>



*Shema* 3.32. (a) 77% *m*CPBA, anh. EtOAc, st, 12 dana, **3.55** 66%, **3.56** 19%; (b) 0.05 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, EtOAc, 45 °C, 19.5 h, st, 7 dana, 45%.

Epoksidacijom terminalne dvostruke veze jedinjenja **3.53** sa 77% *m*-hlorperbenzoevom kiselinom<sup>108</sup> formirana je smeša dva hromatografski razdvojiva epoksida **3.55** i **3.56**. Strukture i stereochemije jedinjenja **3.55** i **3.56** su potvrđene rendgeno-strukturnom analizom (*Slika* 3.19.).



*Slika* 3.19. ORTEP prikaz trodimenzionalne strukture **3.55** i **3.56**.

Uklanjanje izopropilidenske grupe i otvaranje epoksida jedinjenja **3.55** (Shema 3.32.) izvršeno je jednopoteznom reakcijom sa 0.05 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> u etil-acetatu<sup>128</sup> pri čemu je dobijen molekul **3.57** u prinosu od 45%. Struktura jedinjenja **3.57** je potvrđena NMR, IR i HRMS analizom. Kod IR spektra ustanovljeno je prisustvo vibracione trake karakteristične za hidroksilnu grupu,  $\nu_{\max}$  3392 cm<sup>-1</sup>, kao i vibracione trake za karbonilnu-funkciju laktonskog prstena,  $\nu_{\max}$  1778 cm<sup>-1</sup>. HRMS analizom dokazano je prisustvo fragmenta lociranog na  $m/e$  215.0531 (M<sup>+</sup>H), izračunato za C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>O<sub>6</sub>: 215.0532.



### 3.6 Antiproliferativna aktivnost sintetizovanih molekula

Prvi korak ka ispitivanju biološke aktivnosti supstanci zasniva se na *in vitro* testovima. Primenom ovih testova može se pratiti proliferacija ćelija, vijabilnost, integritet ćelijske membrane, kao i metabolička aktivnost ćelija. Jedan od najčešće primenjivanih testova za ispitivanje antiproliferativne aktivnosti je kolorimetrijski MTT test.<sup>129,130</sup>

Princip kolorimetrijskog MTT testa odnosi se na redukciju tetrazolijumove soli, 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolijum-bromida (MTT), u plavo obojeni formazan. Količina dobijenog formazana je proporcijalna broju vijabilnih ćelija, odnosno aktivnosti mitohondrijalnog enzima sukcinat dehidrogenaze u prisustvu nikotinamid dinukleotida neophodnih za metaboličku aktivnost ćelija.<sup>129,130</sup>

U ovom radu ispitana je antiproliferativna aktivnost sintetizovanih jedinjenja prema osam humanih tumorskih ćelijskih linija, uključujući hroničnu mijeloidnu leukemiju (K562), promijelocitnu leukemiju (HL60), leukemiju T-limfocita (Jurkat), Burkitt-ov limfom (Raji), adenokarcinom dojke pozitivan na estrogenske i progesteronske receptore (MCF-7), adenokarcinom dojke negativan na estrogenske i progesteronske receptore (MDA-MB-231), karcinom grlića materice (HeLa) i adenokarcinom pluća (A549), kao i jednoj normalnoj ćelijskoj liniji fetalnih fibroblasta pluća (MRC-5). Citotoksičnost je ispitana pomoću kolorimetrijskog MTT testa, pri čemu su ćelijske kulture izlagane rastućim koncentracijama ispitivanih supstanci u toku 72 sata, i zatim su apsorbance očitane na mikročitaču na dve talasne dužine, test talasnoj dužini (540 nm) i referentnoj talasnoj dužinu (690 nm). Rezultati ispitivanja su predstavljeni u obliku IC<sub>50</sub> vrednosti, odnosno koncentraciji pri kojoj ispitivana supstanca ispoljava polovinu maksimalne inhibitorne aktivnosti. Komercijalni antitumorski lek, doksorubicin (DOX), je korišćen kao referentni molekul.

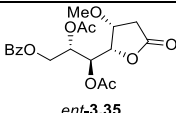
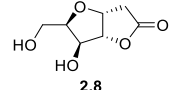
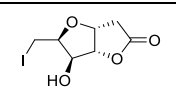
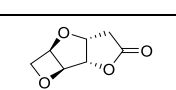
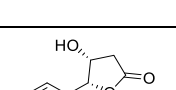
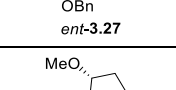
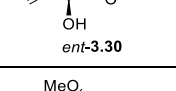
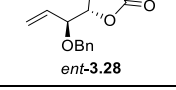
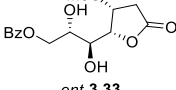
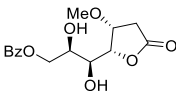
Radi jednostavnijeg tumačenja rezultata antiproliferativne aktivnosti, rezultati ispitivanja sintetizovanih jedinjenja su podeljeni u četiri celine, uključujući rezultate *in vitro* ispitivanja serije jedinjenja prirodnog kleistanolata (*ent*-**3.35**), njegovog C-6 epimera (*ent*-**3.36**) i analoga (Tabela 3.15.), serije jedinjenja enantiomera kleistanolata (**3.35**) i njegovih analoga (Tabela 3.16.), serije jedinjenja C-5 epimera kleistanolata (**1**) i njihovih analoga (Tabela 3.17.), kao i serije jedinjenja 3-*O*-acetil-5-*O*-metil izomera kleistanolata (Tabela 3.18.).

U *Tabeli 3.15.* prikazani su rezultati ispitivanja antiproliferativne aktivnosti prirodnog kleistanolata (*ent-3.35*), njegovog C-6 epimera (*ent-3.36*) i njihovih analoga. Antiproliferativna aktivnost analoga kleistanolata **2.8**, **3.41** i **3.54** je objavljena u okviru istraživačkog rada naše grupe.<sup>6,7,131</sup> Poređenjem citotoksičnosti kleistanolata (*ent-3.35*) sa prirodnim kardiobutanolidom (**2**) i kleistenolidom (**3**), ustanovljeno je da je kleistanolat (*ent-3.35*) ispoljio jaču aktivnost prema adenokarcinomu dojke pozitivnom na estrogenske i progesteronske receptore (MCF-7) u odnosu na kardiobutanolid (**2**, 7.8 puta) i kleistenolid (**3**, 4.8 puta), dok je komercijalni doksorubicin aktivniji od *ent-3.35* (27 puta). Kleistanolat (*ent-3.35*) je najbolju aktivnost pokazao prema ćelijama karcinoma grlića materice (HeLa) gde je bio 3.6 tj. 3 puta potentniji od kardiobutanolida (**2**) i kleistenolida (**3**), ali je pokazao slabiju aktivnost od doksorubicina.

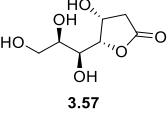
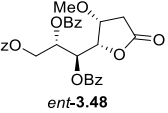
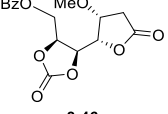
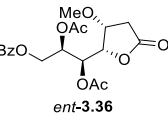
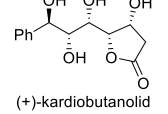
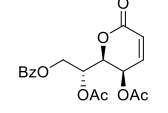
Prema ćelijama hronične mijeloidne leukemije (K562), najpotentniju aktivnost su ispoljili oksetan **3.45** (IC<sub>50</sub> 2.03 μM), analog sa slobodnim hidroksilnim grupama **3.54** (IC<sub>50</sub> 2.36 μM) i tri-*O*-benzoil-analog kleistanolata *ent-3.48* (IC<sub>50</sub> 3.36 μM). Jedinjenje **3.54** je pokazalo nisku submikromolarnu aktivnost u kulturi ćelija promijelocitne leukemije (HL60) gde je aktivniji od prirodnog proizvoda (*ent-3.35*) skoro 15 puta i od doksorubicina 1.2 puta. Poređenjem rezultata antiproliferativne aktivnosti sintetizovanih jedinjenja prema ćelijama leukemije T-limfocita (Jurkat) i Burkitt-ovog limfoma (Raji), najpotentniju aktivnost je pokazao molekul **3.54** koji je oko 8 puta aktivniji od prirodnog *ent-3.35* prema obe tumorske ćelijske linije. Četiri analoga ove serije (**3.41**, **3.45**, *ent-3.30*, **3.46**) su bolji inhibitori proliferacije MCF-7 ćelija od kleistanolata (*ent-3.35*), dok je najjaču aktivnost i to submikromolarnog ranga (IC<sub>50</sub> 0.63 μM) pokazao **3.54**. Mada je osam jedinjenja pokazalo jaču aktivnost od prirodnog *ent-3.35* prema ćelijama adenokarcinoma dojke negativnom na estrogenske i progesteronske receptore (MDA-MB-231), većina ispitivanih jedinjenja ove serije je umereno aktivna prema ovoj ćelijskoj liniji, osim **3.45** (IC<sub>50</sub> 5.36 μM) i **3.54** (IC<sub>50</sub> 5.32 μM) koji su pokazali mikromolarnu aktivnost. Jedinjenje **3.54** i oksetan **3.45** su pokazali veoma značajnu aktivnost prema ćelijama karcinoma grlića materice (HeLa) gde su bili 2 odnosno 2.5 puta aktivniji od kleistanolata (*ent-3.35*), respektivno. Deset od trinaest analoga ove serije je aktivnije od kleistanolata (*ent-3.35*) prema adenokarcinomu pluća (A549), pri čemu ispoljavaju umerenu aktivnost (IC<sub>50</sub> 8.64–23.58 μM).

Iako jedinjenja ove serije, uključujući prirodni proizvod (*ent*-**3.35**) uglavnom nisu pokazala bolju aktivnost od komercijalnog doksorubicina, ni jedno nije aktivno prema normalnim fetalnim fibroblastima pluća (MRC-5), za razliku od doksorubicina koji pokazuje submikromolarnu aktivnost (IC<sub>50</sub> 0.10 μM).

Tabela 3.15. Rezultati ispitivanja *in vitro* citotoksičnosti prirodnog (–)-kleistanolata (*ent*-**3.35**) i analoga.

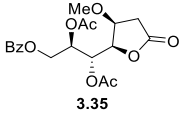
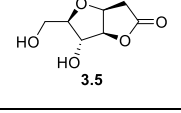
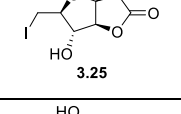
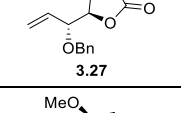
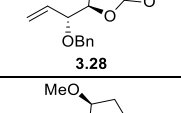
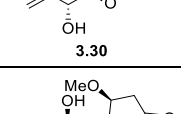
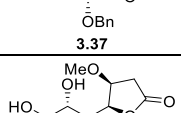
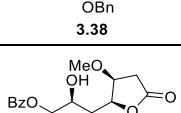
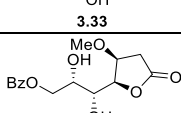
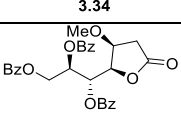
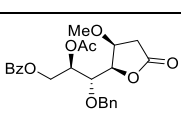
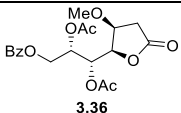
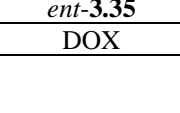
Jedinjenje	IC <sub>50</sub> (μM)								
	K562	HL60	Jurkat	Raji	MCF-7	MDA-MB-231	HeLa	A549	MRC-5
 <i>ent</i> - <b>3.35</b>	12.02	11.02	26.34	22.34	5.40	21.65	2.45	25.44	94.75
 2.8	8.45	15.96	11.05	13.31	24.45	18.89	10.05	16.23	>100
 3.41	18.64	11.32	16.01	4.97	2.64	45.21	44.25	16.55	>100
 3.45	2.03	15.63	10.38	15.66	1.05	5.36	1.20	18.63	>100
 <i>ent</i> - <b>3.27</b>	25.11	23.36	29.10	34.80	19.19	12.94	16.96	17.25	>100
 <i>ent</i> - <b>3.30</b>	8.05	11.67	12.85	32.88	4.23	11.84	10.92	28.27	>100
 <i>ent</i> - <b>3.28</b>	7.59	12.68	11.61	34.36	5.67	12.59	11.52	27.88	>100
 <i>ent</i> - <b>3.33</b>	11.36	12.07	20.20	15.41	14.41	27.73	7.65	11.41	>100
 <i>ent</i> - <b>3.34</b>	10.55	18.89	15.62	19.41	15.61	31.25	8.61	25.61	>100
 3.54	2.36	0.74	3.25	2.64	0.63	5.32	0.89	8.64	>100

Nastavak Tabele 3.15. Rezultati ispitivanja *in vitro* citotoksičnosti prirodnog (–)-kleistanolata (*ent*-**3.35**) i analoga.

Jedinjenje	IC <sub>50</sub> (μM)								
	K562	HL60	Jurkat	Raji	MCF-7	MDA-MB-231	HeLa	A549	MRC-5
 <b>3.57</b>	16.46	19.27	20.33	24.35	19.51	19.63	12.92	23.58	>100
 <i>ent</i> - <b>3.48</b>	3.36	8.58	15.93	14.11	13.17	13.54	15.26	14.12	>100
 <b>3.46</b>	10.02	10.56	16.02	21.32	4.31	25.84	7.03	13.39	>100
 <i>ent</i> - <b>3.36</b>	7.23	16.54	22.11	31.45	13.45	28.44	6.31	9.78	>100
 (+)-kardiobutanolid ( <b>2</b> )	0.05	0.24	0.98	1.21	42.13	4.25	8.79	8.52	>100
 (–)-kleistenolid ( <b>3</b> )	7.65	1.21	14.22	36.94	26.07	2.25	7.32	16.34	>100
DOX	0.25	0.92	0.03	2.98	0.20	0.09	0.07	4.91	0.10

U Tabeli 3.16. prikazani su rezultati *in vitro* ispitivanja antiproliferativne aktivnosti enantiomera kleistanolata (**3.35**), njegovog C-6 epimera (**3.36**) i njihovih analoga. Prema K562 ćelijskoj liniji, olefini **3.30** (IC<sub>50</sub> 2.74 μM), **3.27** (IC<sub>50</sub> 3.95 μM) i **3.28** (IC<sub>50</sub> 4.42 μM), kao i benzoatni analog **3.33** (IC<sub>50</sub> 3.97 μM) su pokazali jaku antiproliferativnu aktivnost, pri čemu su svi pomenuti derivati aktivniji od kleistanolata (*ent*-**3.35**) i njegovog enantiomera (**3.35**). Samo četiri jedinjenja (**3.30**, **3.33**, **3.34**, **3.48**) su aktivnija od kleistanolata (*ent*-**3.35**) prema ćelijama promijelocitne leukemije (HL60) prema kojima pokazuju umerenu citotoksičnost.

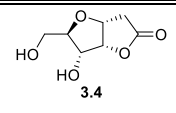
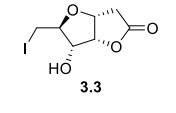
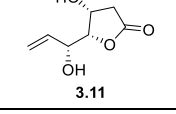
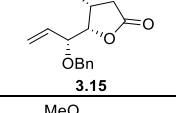
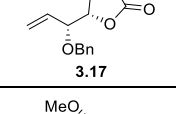
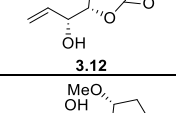
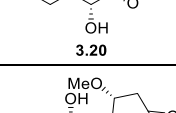
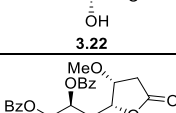
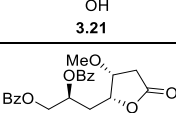
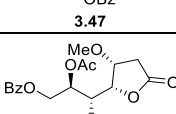
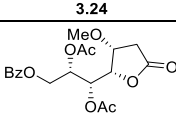
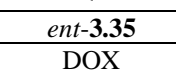
Tabela 3.16. Rezultati ispitivanje *in vitro* citotoksičnosti (+)-kleistanolata **3.35** i analoga.

Jedinjenje	IC <sub>50</sub> (μM)								
	K562	HL60	Jurkat	Raji	MCF-7	MDA-MB-231	HeLa	A549	MRC-5
 <b>3.35</b>	16.17	19.36	24.21	27.73	29.44	13.20	23.78	21.37	87.87
 <b>3.5</b>	5.56	11.22	7.38	10.15	4.02	30.04	7.26	15.89	>100
 <b>3.25</b>	15.08	16.73	22.84	26.19	19.42	17.72	20.07	24.63	>100
 <b>3.27</b>	3.95	11.23	11.29	22.24	9.44	21.26	54.13	22.64	>100
 <b>3.28</b>	4.42	12.05	9.85	12.94	16.91	42.33	26.42	18.66	>100
 <b>3.30</b>	2.74	7.17	5.36	18.55	9.20	11.87	4.52	19.59	>100
 <b>3.37</b>	6.27	18.92	23.58	25.27	21.47	18.68	18.49	24.10	>100
 <b>3.38</b>	8.37	16.64	21.96	34.81	18.49	19.15	23.20	26.84	>100
 <b>3.33</b>	3.97	9.45	16.49	19.67	14.14	45.20	16.00	18.66	>100
 <b>3.34</b>	9.89	10.26	32.05	21.03	12.85	19.95	10.64	29.61	>100
 <b>3.48</b>	17.87	6.38	23.41	17.04	1.31	23.69	5.58	24.14	>100
 <b>3.40</b>	12.64	16.45	10.32	18.84	5.62	29.21	7.12	11.01	>100
 <b>3.36</b>	8.23	21.02	14.02	11.24	5.21	16.11	7.02	8.32	>100
<b>ent-3.35</b>	12.02	11.02	26.34	22.34	5.40	21.65	2.45	25.44	94.75
<b>DOX</b>	0.25	0.92	0.03	2.98	0.20	0.09	0.07	4.91	0.10

Iako su svi molekuli, osim jednog (**3.34**), bolji inhibitori proliferacije Jurkat ćelija od kleistanolata (*ent*-**3.35**), najpotentniji ali sa umerenom aktivnošću je olefin **3.30** ( $IC_{50}$  5.36  $\mu$ M,  $\approx$  5 puta aktivniji). Analizom citotoksičnosti ispitivanih jedinjenja prema Raji ćelijama ustanovljeno je da pokazuju umerenu do slabu aktivnost ( $IC_{50}$  10.15 – 34.81  $\mu$ M). Prema MCF-7 ćelijskoj liniji, najpotentniju aktivnost ima molekul **3.48** ( $IC_{50}$  1.31  $\mu$ M), dok su se dobro pokazali i furanofuranon **3.5** ( $IC_{50}$  4.02  $\mu$ M), C-6 epimer enantiomera kleistanolata **3.36** ( $IC_{50}$  5.21  $\mu$ M) i 5-*O*-benzil analog kleistanolata **3.40** ( $IC_{50}$  5.62  $\mu$ M). Sva ispitivana jedinjenja ove grupe su pokazala umerenu aktivnost prema ćelijama adenokarcinoma dojke negativnom na estrogenske i progesteronske receptore (MDA-MB-231), ali je osam od trinaest jedinjenja pokazalo bolju aktivnost od prirodnog proizvoda (*ent*-**3.35**), od kojih su najaktivniji enantiomer kleistanolata (**3.35**) i olefin **3.30** (oko 2 puta aktivniji od *ent*-**3.35**). Olefin **3.30** je najpotentniji iz ove serije prema HeLa ćelijama ( $IC_{50}$  4.52  $\mu$ M,  $\approx$  2 puta manje aktivan od *ent*-**3.35**). Jedinjenje **3.36** je ispoljilo zadovoljavajuću aktivnost prema ćelijama adenokarcinoma pluća (A549), gde je aktivniji od prirodnog kleistanolata (*ent*-**3.35**) i njegovog enantiomera (**3.35**), ali je 2 puta manje aktivan od doksorubicina. Jedinjenja ove serije takođe nisu pokazala toksičnost prema normalnim MRC-5 ćelijama.

Rezultati antitumorske aktivnosti C-5 epimera kleistanolata (**1**) i njegovih analoga su prikazani u *Tabeli 3.17*. U kulturi ćelija hronične mijeloidne leukemije (K562), tri jedinjenja su pokazala jaku mikromolarnu aktivnost, olefin **3.11** ( $IC_{50}$  2.09  $\mu$ M), dibenzoat **3.21** ( $IC_{50}$  2.57  $\mu$ M) i tribenzoat **3.47** ( $IC_{50}$  1.59  $\mu$ M), a dva jedinjenja su ispoljila submikromolarnu aktivnost, i to monobenzoat sa slobodnim hidroksilnim grupama na C-5 i C-6 (**3.22**) sa  $IC_{50}$  od 0.61  $\mu$ M i sa acetatima na C-5 i C-6 (**3.24**) sa  $IC_{50}$  od 0.67  $\mu$ M, koji su oko 20 puta aktivniji od prirodnog kleistanolata (*ent*-**3.35**). Najpotentniju aktivnost prema HL60 ćelijskoj liniji ima tri-*O*-benzoil analog **3.47** ( $IC_{50}$  3.24  $\mu$ M), dok su zadovoljavajuću citotoksičnost pokazali C-5 epimer kleistanolata **1** ( $IC_{50}$  5.08  $\mu$ M) i benzoatni analozi **3.22** ( $IC_{50}$  5.19  $\mu$ M) i **3.21** ( $IC_{50}$  5.30  $\mu$ M). Sva jedinjenja ove grupe su aktivnija od prirodnog proizvoda (*ent*-**3.35**) prema Raji ćelijskoj liniji, ali su ispoljila umerenu aktivnost ( $IC_{50}$  5.68–22.24  $\mu$ M). Prema ćelijama adenokarcinoma dojke (MCF-7 i MDA-MB-231), C-5 epimer kleistanolata **1** je pokazao najznačajniju antiproliferativnu aktivnost, pri čemu je aktivniji od prirodnog proizvoda (*ent*-**3.35**), i to 1.7 puta prema MCF-7 ćelijama i 8.9 puta prema MDA-MB-231 ćelijama.

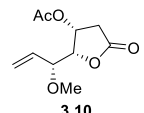
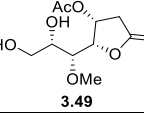
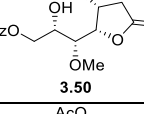
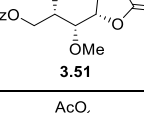
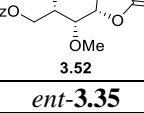
Tabela 3.17. Rezultati ispitivanja *in vitro* citotoksičnosti C-5 epimera kleistanolata (**1**) i analoga.

Jedinjenje	IC <sub>50</sub> (μM)								
	K562	HL60	Jurkat	Raji	MCF-7	MDA-MB-231	HeLa	A549	MRC-5
	13.02	10.40	10.18	20.84	42.49	19.11	9.55	10.08	>100
	5.98	20.09	23.46	21.65	18.40	37.24	21.36	18.89	>100
	2.09	17.03	10.93	19.45	29.54	36.97	4.97	12.31	>100
	7.49	8.42	18.73	21.54	13.97	10.19	51.84	15.33	>100
	4.58	10.32	17.06	22.24	15.10	56.87	12.75	25.20	>100
	7.75	11.84	17.65	19.68	13.47	17.38	5.95	7.19	>100
	6.63	15.13	13.41	8.25	7.31	23.97	7.81	30.12	>100
	0.61	5.19	12.05	6.54	21.52	20.30	20.70	29.55	>100
	2.57	5.30	13.32	9.11	29.96	22.95	16.47	26.15	>100
	1.59	3.24	12.68	8.82	25.74	16.62	13.59	28.35	>100
	0.67	10.02	12.14	5.68	8.87	20.19	12.04	26.31	>100
	7.65	5.08	20.78	7.97	3.09	2.55	9.93	28.31	>100
<b>ent-3.35</b>	12.02	11.02	26.34	22.34	5.40	21.65	2.45	25.44	94.75
<b>DOX</b>	0.25	0.92	0.03	2.98	0.20	0.09	0.07	4.91	0.10

Sva jedinjenja iz *Tabele 3.17.* su pokazala umerenu aktivnost prema humanim tumorskim ćelijskim linijama Jurkat, HeLa i A549, sa izuzetkom jedinjenja **3.11** koje je prema HeLa ćelijama pokazalo slabu aktivnost. Važno je napomenuti da ni jedan analog ove serije nije aktivan prema normalnoj MRC-5 ćelijskoj liniji.

Antiproliferativna aktivnost 3-*O*-aceti-5-*O*-metil analoga kleistanolata je prikazana u *Tabeli 3.18.* Prema K562 ćelijskoj liniji, benzoatni analog **3.50** (IC<sub>50</sub> 1.25 μM) je pokazao najpotentniju aktivnost, tako da je 1.9 puta aktivniji od hiralnog intermedijera **3.10** i 9.6 puta potentniji od prirodnog laktona *ent*-**3.35**. Molekul **3.10** je ispoljio značajnu citotoksičnost prema ćelijama promijelocitne leukemije (HL60), pri čemu je 2 puta aktivniji od kleistanolata (*ent*-**3.35**). Iako je većina analoga aktivnija od prirodnog proizvoda (*ent*-**3.35**) prema ćelijskim linijama Jurkat, Raji, MDA-MB-231 i A549, pokazali su umerenu aktivnost u opsegu IC<sub>50</sub> vrednosti od 9.32–32.02 μM. Ova jedinjenja su pokazala niže IC<sub>50</sub> vrednosti (7.05–10.21 μM) prema MCF-7 ćelijama, ali nisu aktivnija od kleistanolata (*ent*-**3.35**). Prema HeLa ćelijama najaktivniji je analog sa zamenjenim funkcionalnim grupama na C-3 i C-5 (**3.52**).

*Tabela 3.18.* Rezultati ispitivanja *in vitro* citotoksičnosti 3-*O*-acetil-5-*O*-metil analoga kleistanolata.

Jedinjenje	IC <sub>50</sub> (μM)								
	K562	HL60	Jurkat	Raji	MCF-7	MDA-MB-231	HeLa	A549	MRC-5
 <b>3.10</b>	2.35	5.21	15.23	16.54	9.21	15.64	8.02	19.44	>100
 <b>3.49</b>	11.64	18.23	19.69	15.21	8.23	12.24	9.24	12.45	>100
 <b>3.50</b>	1.25	10.08	18.45	20.05	10.21	18.15	14.95	13.21	75.46
 <b>3.51</b>	5.46	19.36	24.96	9.32	8.63	21.54	7.06	18.45	>100
 <b>3.52</b>	8.11	15.23	32.02	12.45	7.05	14.36	3.21	11.21	>100
<i>ent</i> - <b>3.35</b>	12.02	11.02	26.34	22.34	5.40	21.65	2.45	25.44	94.75
DOX	0.25	0.92	0.03	2.98	0.20	0.09	0.07	4.91	0.10



Takođe, ni jedno jedinjenje ove serije nije pokazalo citotoksičnost prema normalnim fibroblastima pluća (MRC-5) za razliku od komercijalnog doksorubicina.

Dobijeni rezultati ukazuju na potencijalnu selektivnost ovih jedinjenja prema humanim tumorskim ćelijskim linijama i da prirodni kleistanolat (*ent-3.35*) predstavlja dobro osnovno jedinjenje (eng. *lead compound*) za razvoj novih selektivnijih hemioterapeutika.

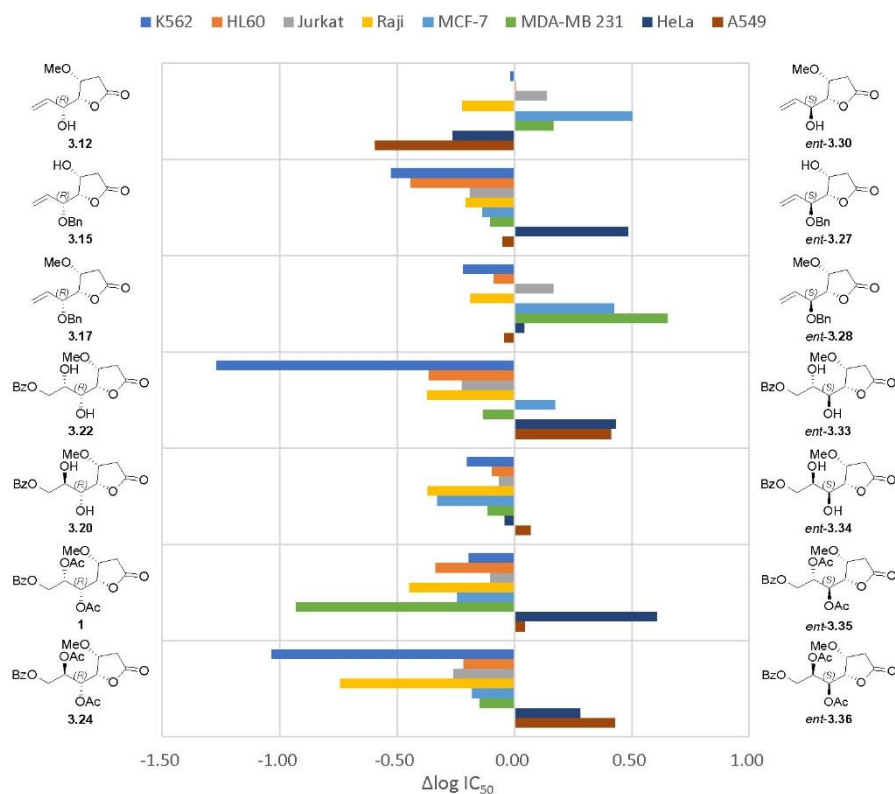
### 3.7 Uspostavljanje korelacije između strukture i antiproliferativne aktivnosti sintetizovanih jedinjenja (SAR)

Nakon ispitivanja antiproliferativne aktivnosti prirodnog kleistanolata (*ent*-**3.35**) i njegovih analoga, sledeća etapa istraživanja je usmerena ka uspostavljanju korelacija između strukture i aktivnosti sintetizovanih jedinjenja (SAR, eng. *Structure-activity relationship*). Ispitan je uticaj stereohemije, strukturne kompleksnosti i odabranih funkcionalnih grupa.

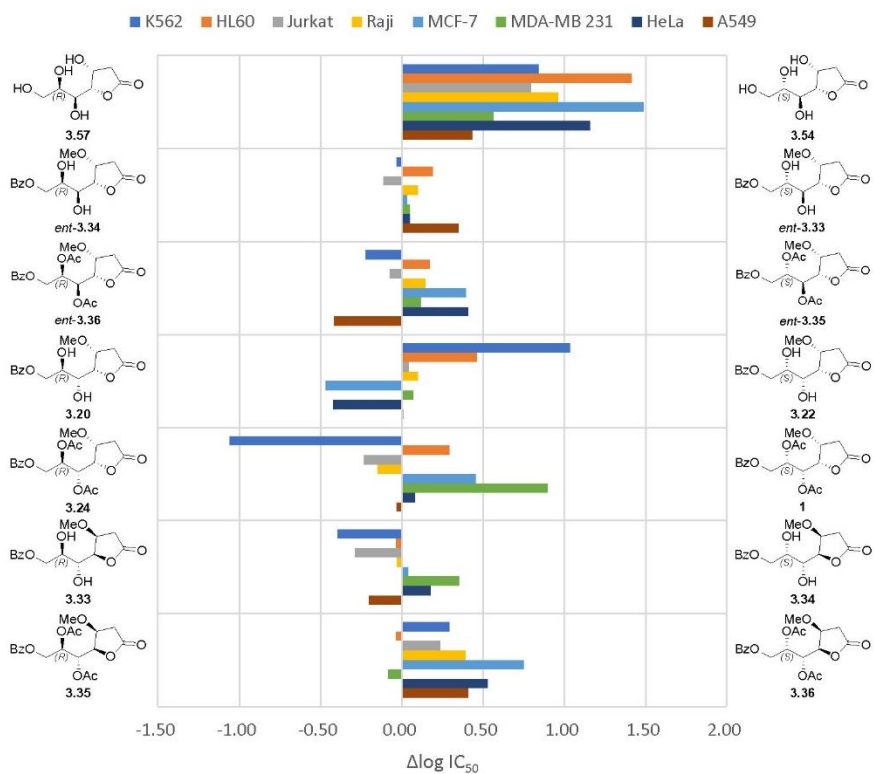
Rezultati SAR analize su prikazani na histogramima pri čemu su kvantitativno izraženi kao razlika dekadnih logaritama  $IC_{50}$  vrednosti ispitivanih analoga i kontrolnog molekula. Ukoliko  $\Delta \log IC_{50}$  ima negativnu vrednost, ispitivani analog poseduje jaču citotoksičnost u odnosu na kontrolni molekul. Dok, u slučaju pozitivne vrednosti  $\Delta \log IC_{50}$ , kontrolni molekul ima snažniju antiproliferativnu aktivnost.

Ispitivanjem uticaja konfiguracije na C-5 atomu sintetizovanih jedinjenja može se zaključiti da u većini slučajeva promena konfiguracije sa *5S* na *5R* ima pozitivan efekat na antitumorsku aktivnost (*Slika 3.20.*).

Sa histograma (*Slika 3.21.*) se vidi da *6S* konfiguracija ispitivanih molekula u većini slučajeva dovodi do povećanja antiproliferativne aktivnosti.

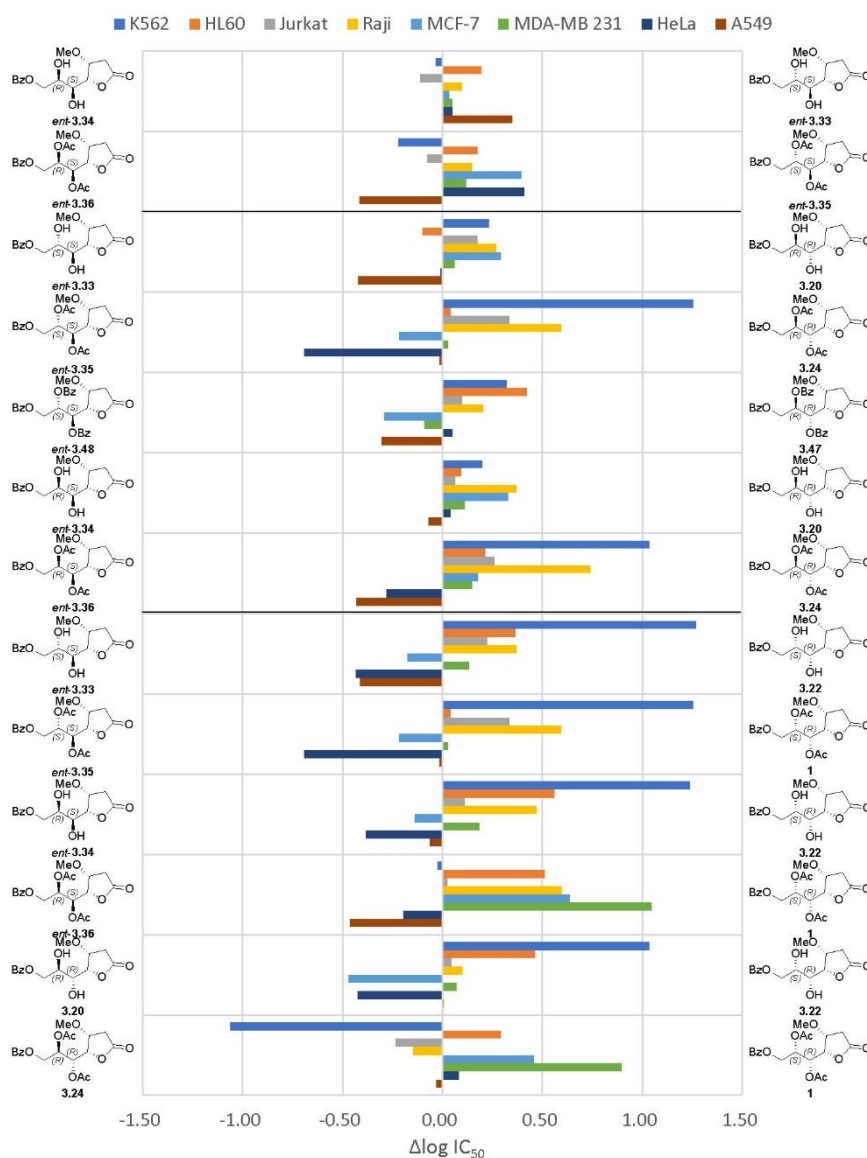


Slika 3.20. Uticaj konfiguracije na C-5 na antiproliferativnu aktivnost.



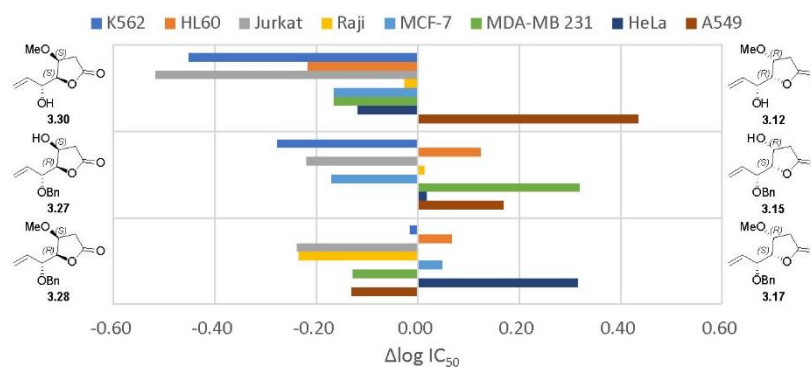
Slika 3.21. Uticaj konfiguracije na C-6 na antiproliferativnu aktivnost.

Na *Slici 3.22.* prikazan je uticaj konfiguracija na C-5 i C-6 na antitumorsku aktivnost. Sa histograma se vidi da su jedinjenja sa *5S*, *6S* konfiguracijama aktivnija od *5S*, *6R* analoga. Međutim jedinjenja sa *5R*, *6R* konfiguracijama su aktivnija i od analoga sa *5S*, *6S* i sa *5S*, *6R* konfiguracijama. Daljom analizom je uočeno da su jedinjenja sa *5R*, *6S* konfiguracijama aktivnija od sve tri prethodno pomenute serije analoga (sa *5S*, *6S*; *5S*, *6R*; *5R*, *6R* konfiguracijama). Rezultati dobijeni analizom ovog histograma su u saglasnosti sa prethodna dva (*Slika 3.20.*, *Slika 3.21.*) i definitivno je dokazano da su optimalne konfiguracije na C-5 i C-6: *5R*, *6S*.

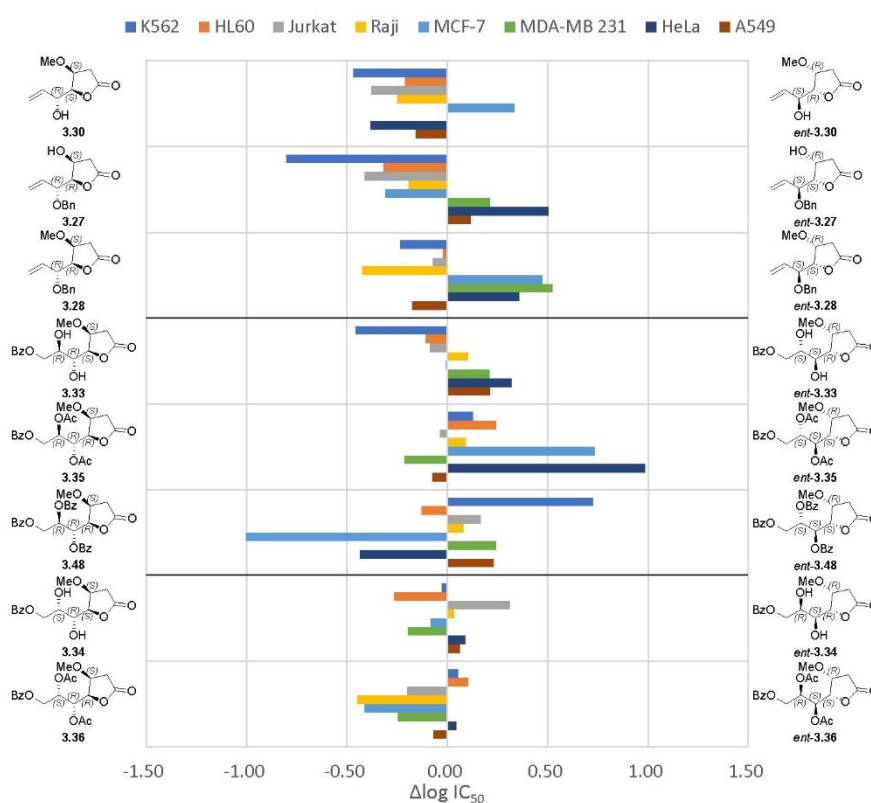


*Slika 3.22.* Uticaj konfiguracija na C-5 i C-6 na antiproliferativnu aktivnost.

U cilju ispitivanja uticaja konfiguracija na C-3 i C-4 na antitumorsku aktivnost poređene su aktivnosti odgovarajućih diastereoizomera. Sa histograma (Slika 3.23.) se vidi da je za aktivnost ovog tipa jedinjenja najpovoljnije kada su supstituenti na C-3 i kiseonik iz laktonskog prstena na C-4 orijentisani iznad ravni laktonskog prstena.



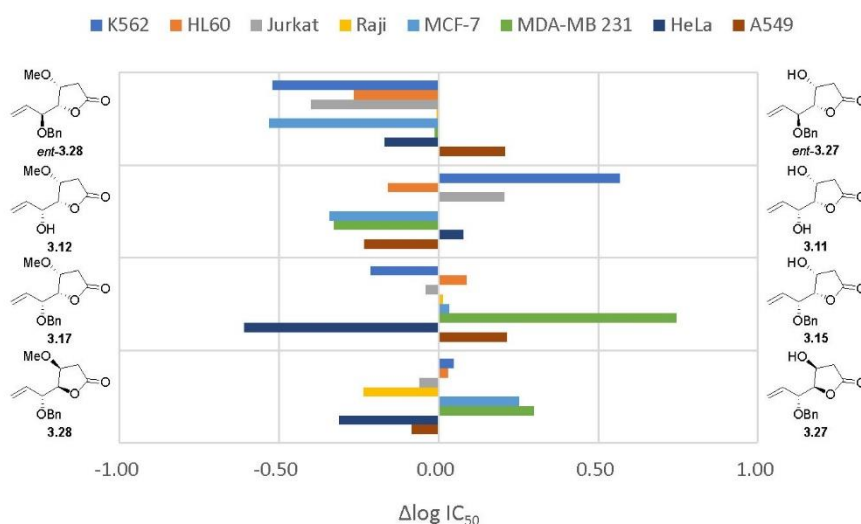
Slika 3.23. Uticaj stereochemije C-3 i C-4 na antiproliferativnu aktivnost.



Slika 3.24. Uticaj konfiguracije na višestrukim stereocentrima na antiproliferativnu aktivnost.

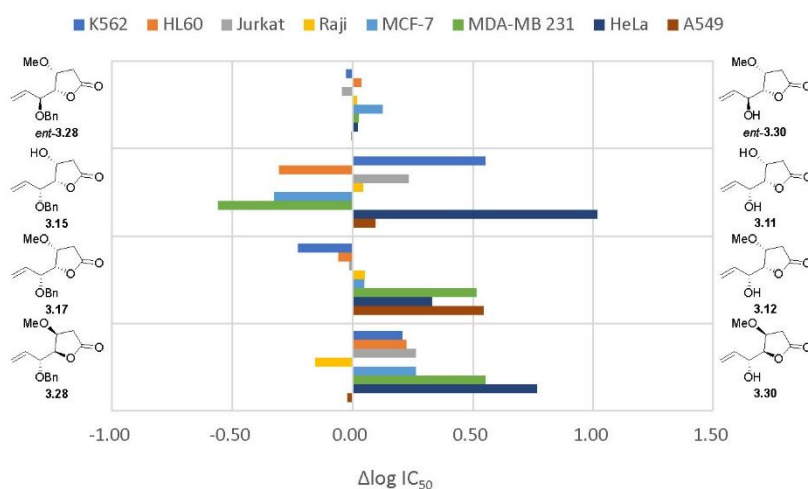
Ispitivanje uticaja konfiguracije na višestrukim stereocentrima (tj. enantiomera) na antitumorsku aktivnost prikazano je na *Slici 3.24*. Upoređivanjem parova enantiomernih olefina jasno se vidi da su aktivniji analozi kod kojih su supstituent na C-3 i kiseonik iz laktonskog prstena koji je vezan za C-4, orijentisani iznad ravni laktonskog prstena. Upoređivanjem serije jedinjenja prirodnog proizvoda (*ent-3.35*) koji imaju konfiguraciju 3*R*, 4*S*, 5*S*, 6*S* sa njihovim enantiomernim parovima ustanovljeno je da konfiguracija prirodnog proizvoda (*ent-3.35*) ima pozitivan efekat na antitumorsku aktivnost.

Na *Slici 3.25*, prikazan je uticaj prisustva metil-grupe kod olefina na antitumorsku aktivnost. Uočljivo je da prisustvo metil-grupe uglavnom ima pozitivan efekat na antiproliferativnu aktivnost, ali je očigledno da su značajni i drugi faktori.



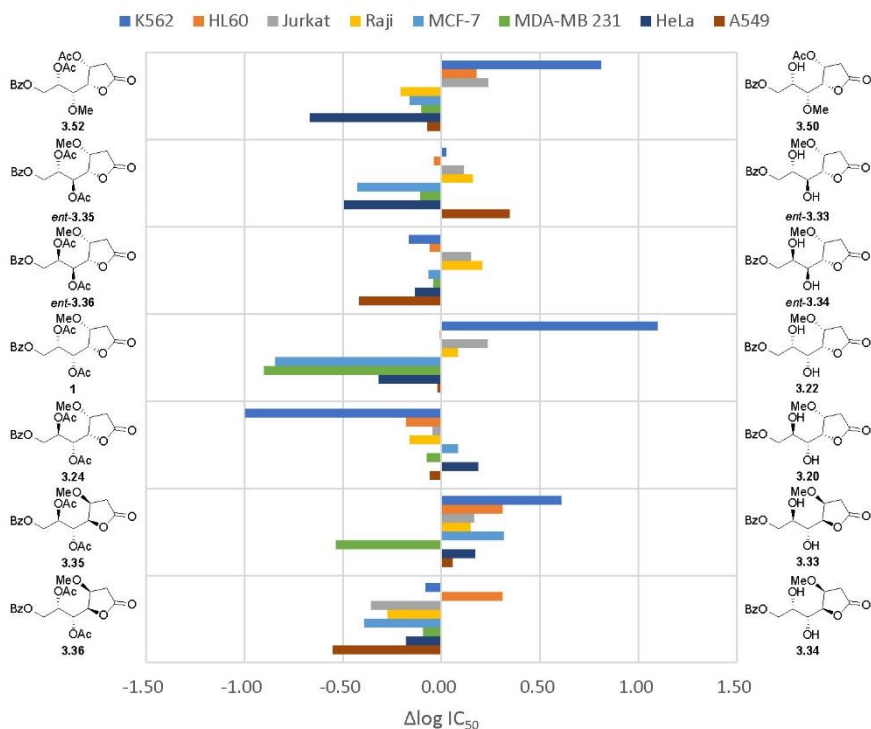
*Slika 3.25.* Uticaj prisustva metil-grupe kod olefina na antiproliferativnu aktivnost.

Uticaj prisustva benzil-grupe kod olefina na antiproliferativnu aktivnost je prikazan na *Slici 3.26*. Sa histograma se može videti da u većini slučajeva odsustvo benzil-grupe ima pozitivan efekat na citotoksičnost.



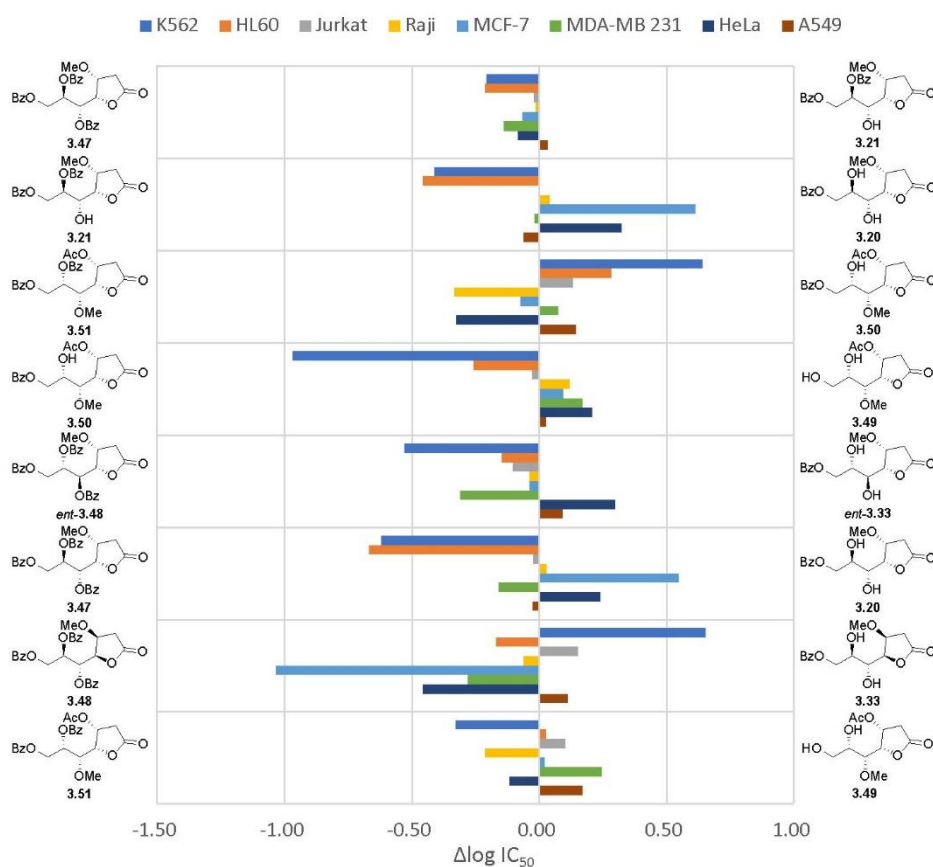
Slika 3.26. Uticaj prisustva benzil-grupe kod olefina na antiproliferativnu aktivnost.

Ispitivanje uticaja prisustva acetil-grupe na suzbijanje proliferacije tumorskih ćelijskih linija prikazano je na *Slici 3.27*. Sa histograma se vidi da prisustvo acetil-grupe na C-5 i C-6 u većini slučajeva pozitivno utiče na antitumorsku aktivnost.



Slika 3.27. Uticaj prisustva acetil-grupe na antiproliferativnu aktivnost.

Uspostavljanjem SAR odnosa između analoga koji imaju dve ili tri benzoil-grupe na C-5, C-6 i/ili C-7 na antitumorsku aktivnost sa njihovim kontrolnim molekulima (Slika 3.28.) može se zaključiti da prisustvo benzoil-grupe na C-5 ima pozitivan uticaj na citotoksičnost, dok prisustvo benzoil-grupe na C-6 ne utiče značajno na antitumorsku aktivnost. Poređenjem aktivnosti jedinjenja koja na poziciji C-7 imaju benzoil-funkciju i njihovih kontrolnih molekula na antitumorsku aktivnost, uočeno je da prisustvo benzoil-grupe na C-7 ima negativan efekat na citotoksičnost.



Slika 3.28. Uticaj prisustva benzoil-grupe na antiproliferativnu aktivnost.

Na osnovu preliminarnih rezultata SAR analize možemo da zaključimo da 5*R*- i 6*S*-konfiguracija, orijentacija supstituenta na C-3 i kiseonika (C-4) iz laktonskog prstena iznad ravni prstena kod olefina, prisustvo metil-grupe na C-3, acetil-grupe na C-5 i/ili C-6 i odsustvo benzoil-grupe na C-7 pozitivno utiču na antiproliferativnu aktivnost ovog tipa molekula.



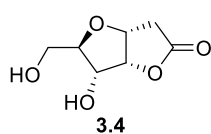
## 4. EKSPERIMENTALNI DEO

Tačke topljenja su određene na aparatu *Hot Stage Microscope Nagema PHMK 05* i nisu korigovane. Vrednosti optičke rotacije su izmerene na *Autopol IV (Rudolph Research)* polarimetru na sobnoj temperaturi. NMR spektri su snimljeni na *Bruker Avance III 400 MHz* aparatu i hemijska pomeranja ( $\delta$ -skala) su navedena u ppm vrednostima, u odnosu tetrametilsilan (TMS) koji predstavlja referentno jedinjenje. IR spektri su snimljeni na *FTIR Nexus 670 spektrofotometru (Thermo-Nicolet)* i na *PerkinElmer Spectrum Two*. Maseni spektri visoke rezolucije (HRMS) sintetizovanih jedinjenja su snimljeni na *Thermo LTQ Orbitrap XL* (Hemijski fakultet u Beogradu) ili na *Agilent Q-TOF 6540 UHD* aparatu (Fakultet za hemiju i farmaciju, Univerzitet u Regensburgu, Nemačka) (jedinjenja **3.4**, **3.5**, **3.12**, **3.15**). Maseni spektri niske rezolucije (LRMS) su snimljeni na aparatu *Agilent Technologies HPLC/MS 3Q system, series 1200/6410 (ESI)*. Silika-gela *Kieselgel 60* (0.040–0.063, E. Merck) je korišćen za fleš hromatografiju. Za preparativnu TLC hromatografiju su ručno pravljene hromatogrami, dimenzije 20×20 cm (~1 mm debljina). Suspenzija silikagela *Kieselgel 60 G* (E. Merck) sa fluorescentnim indikatorom F<sub>254</sub> je korišćena za stacionarnu fazu preparativne TLC. Tetrahidrofur je sveže pripreman kuvanjem sa natrijumom na tački ključanja i destilacijom. Svi organski ekstrakti su sušeni sa anhidrovanim Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Organski rastvarači su koncentrovani na rotacionom-vakuuum uparivaču, na temperaturi vodenog kupatila do 40 °C.

#### 4.1 3,6-Anhidro-2-deoksi-D-*altro*-heptono-1,4-lakton (3.4), 3,6-anhidro-2-deoksi-D-*gluko*-heptono-1,4-lakton (3.5) i 2,3-dideoksi-D-*arabino*-hept-2-eno-1,4-lakton (3.6)

*Procedura A* (Tabela 3.1., redni br. 4): Rastvoru D-riboze (4.184 g, 27.87 mmol) u anh. DMF (38.0 mL) dodata je Meldrum-ova kiselina (8.034 g, 55.74 mmol) i *t*BuNH<sub>2</sub> (2.92 mL, 27.87 mmol). Reakciona smesa je mešana na 44 °C u toku 5 dana i 19 h, zatim je uparena u struji hladnog vazduha i prečišćavana sedam puta na kolonama fleš silikagela (5 × 7:1, predestilisana smeša (~7:1) CHCl<sub>3</sub>/EtOH, 2 × 7:1, predestilisana smeša (~24:1) CHCl<sub>3</sub>/MeOH, suvo nanošenje uzoraka) i preparativnom TLC. Hromatogrami su razvijani dva puta (7:1 CHCl<sub>3</sub>/MeOH) nakon čega su dobijena čista jedinjenja **3.4** (1.504 g, 31%) i **3.6** (0.020 g, 0.4%).

*Procedura B* (Tabela 3.1., redni br. 9): Rastvoru D-riboze (5.100 g, 33.97 mmol) u anh. DMF (19.40 mL) dodata je Meldrum-ova kiselina (4.080 g, 28.31 mmol) i Et<sub>3</sub>N (3.94 mL, 28.27 mmol). Reakciona smeša je mešana 10 dana na 48–50 °C, zatim je uparena u struji hladnog vazduha i prečišćena na kolonama fleš silikagela (3 × 93:7, 9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH; 9:1, predestilisana smeša (~7:1) CHCl<sub>3</sub>/EtOH, suvo nanošenje uzoraka) pri čemu su dobijeni čisti furanofuranoni **3.5** (1.291 g, 22%) i **3.4** (0.476 g, 8%). Nečista frakcija **3.6** je dodatno prečišćena na koloni fleš silikagela (6:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH, suvo nanošenje uzoraka) pri čemu su dobijeni fini monokristali **3.6** (0.072 g, 1%).



Fizičke konstante i spektroskopski podaci za jedinjenje **3.4**:

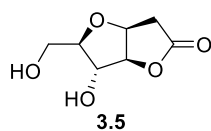
Žuto ulje;  $[\alpha]_D = +118.0$  ( $c$  1.3, H<sub>2</sub>O), lit.<sup>53</sup>  $[\alpha]_D = +117.0$  ( $c$  1.3, H<sub>2</sub>O);  $R_f = 0.51$  (4:1 EtOAc/EtOH).

IR (film):  $\nu_{\max}$  3343 (OH), 1774 (CO).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  2.76 (dd, 1 H,  $J_{2a,3} = 0.5$ ,  $J_{2a,2b} = 19.2$  Hz, H-2a), 3.08 (dd, 1 H,  $J_{2b,3} = 6.5$ ,  $J_{2a,2b} = 19.2$  Hz, H-2b), 3.70 (dt, 1 H,  $J_{7a,6} = 5.3$ ,  $J_{7a,7b} = 13.3$  Hz, H-7a), 3.88–3.92 (m, 2 H, H-6, H-7b), 4.30 (dd, 1 H,  $J_{4,5} = 8.7$ ,  $J_{5,6} = 7.9$  Hz, H-5), 4.98 (ddd, 1 H,  $J_{2a,3} = 0.8$ ,  $J_{3,4} = 4.4$ ,  $J_{2b,3} = 6.5$  Hz, H-3), 5.18 (dd, 1 H,  $J_{3,4} = 4.5$ ,  $J_{4,5} = 4.6$  Hz, H-4).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  39.6 (C-2), 63.0 (C-7), 73.6 (C-5), 79.3 (C-3), 83.2 (C-6), 87.3 (C-4), 182.4 (C-1).

HRMS (ESI):  $m/e$  175.0600 ( $M^+ + H$ ), izračunato za  $C_7H_{11}O_5$ : 175.0601;  $m/e$  192.0865 ( $M^+ + NH_4$ ), izračunato za  $C_7H_{14}O_5N$ : 192.0866;  $m/e$  197.0416 ( $M^+ + Na$ ), izračunato za  $C_7H_{10}O_5Na$ : 197.0420.



Fizičke konstante i spektroskopski podaci za jedinjenje **3.5**:

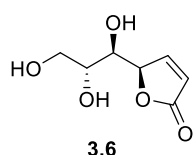
Beli prah (ostatak nakon uparavanja),  $t_t$  57–60 °C;  $[\alpha]_D = -28.8$  ( $c$  1.6,  $H_2O$ ), lit.<sup>53</sup>  $[\alpha]_D = -27.5$  ( $c$  1.6,  $H_2O$ );  $R_f = 0.68$  (4:1 EtOAc/EtOH).

IR (film):  $\nu_{max}$  3385 (OH), 1779 (CO).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $D_2O$ ):  $\delta$  2.77 (d, 1 H,  $J_{2a,2b} = 18.9$  Hz, H-2a), 3.03 (dd, 1 H,  $J_{2b,3} = 5.8$ ,  $J_{2a,2b} = 18.9$  Hz, H-2b), 3.68 (dd, 1 H,  $J_{6,7a} = 5.7$ ,  $J_{7a,7b} = 12.5$  Hz, H-7a), 3.82 (dd, 1 H,  $J_{6,7b} = 3.4$ ,  $J_{7a,7b} = 12.5$  Hz, H-7b), 3.99 (td, 1 H,  $J_{6,7b} = 3.4$ ,  $J_{5,6} = J_{6,7a} = 5.6$  Hz, H-6), 4.35 (dd, 1 H,  $J_{4,5} = 1.5$ ,  $J_{5,6} = 5.4$  Hz, H-5), 5.00 (dd, 1 H,  $J_{3,4} = 4.7$ ,  $J_{2b,3} = 5.5$  Hz, H-3), 5.06 (dd, 1 H,  $J_{4,5} = 1.2$ ,  $J_{3,4} = 4.5$  Hz, H-4).

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $D_2O$ ):  $\delta$  38.8 (C-2), 63.8 (C-7), 78.1 (C-5), 80.7 (C-3), 89.1 (C-6), 93.6 (C-4), 181.9 (C-1).

HRMS (ESI):  $m/e$  219.0514 ( $M^- + COO$ ), izračunato za  $C_8H_{11}O_7$ : 219.0510;  $m/e$  209.0223 ( $M^- + Cl$ ), izračunato za  $C_7H_{10}O_5Cl$ : 209.0222.



Fizičke konstante i spektroskopski podaci za jedinjenje **3.6**:

Bele iglice,  $t_t$  112–117 °C ( $CH_2Cl_2$ ), lit.<sup>113</sup> 106–108 °C ( $CH_2Cl_2$ );  $[\alpha]_D = +93.3$  ( $c$  1.0, EtOH), lit.<sup>113</sup>  $[\alpha]_D = +124.0$  ( $c$  1.0, EtOH);  $R_f = 0.57$  (4:1 EtOAc/EtOH).

IR (film):  $\nu_{max}$  3396 (OH), 1743 (CO).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $D_2O$ ):  $\delta$  3.71 (dd, 1 H,  $J_{7a,7b} = 11.8$ ,  $J_{6,7a} = 5.7$  Hz, H-7a), 3.81 (ddd, 1 H,  $J_{6,7a} = 5.7$ ,  $J_{6,7b} = 2.7$ ,  $J_{5,6} = 8.9$  Hz, H-6), 3.88 (dd, 1 H,  $J_{6,7b} = 2.7$ ,  $J_{7a,7b} = 11.8$  Hz, H-7b), 4.03 (dd, 1 H,  $J_{4,5} = 1.9$ ,  $J_{5,6} = 9.1$  Hz, H-5), 5.36 (m, 1 H,  $J_{4,5} = 1.7$ ,  $J_{3,4} = 2.0$  Hz, H-4), 6.18 (dd, 1 H,  $J_{2,3} = 5.7$ ,  $J_{2,4} = 2.0$  Hz, H-2), 7.70 (dd, 1 H,  $J_{2,3} = 5.7$ ,  $J_{3,4} = 1.5$  Hz, H-3).

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $D_2O$ ):  $\delta$  65.5 (C-7), 72.0 (C-5), 74.2 (C-6), 87.2 (C-4), 124.4 (C-2), 160.3 (C-3), 179.7 (C-1).

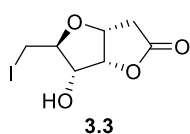
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.37–3.50 (m, 2 H,  $J_{5,6} = 5.5$  Hz, H-6, H-7a), 3.53–3.65 (m, 2 H,  $J_{5,6} = 5.2$ ,  $J_{4,5} = 2.3$  Hz, H-5, H-7b), 4.45 (t, 1 H,  $J = 5.7$ ,  $J = 5.3$  Hz, C7-OH), 4.92 (d, 1 H,  $J = 7.1$  Hz, OH), 4.94 (d, 1 H,  $J = 5.7$  Hz, OH), 5.36 (m, 1 H,  $J_{3,4} = 1.7$ ,  $J_{2,4} = 2.0$  Hz, H-4), 6.18 (dd, 1 H,  $J_{2,3} = 5.7$ ,  $J_{2,4} = 2.0$  Hz, H-2), 7.70 (dd, 1 H,  $J_{2,3} = 5.7$ ,  $J_{3,4} = 1.5$  Hz, H-3).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  63.6 (C-7), 70.3 (C-5), 72.0 (C-6), 84.0 (C-4), 121.4 (C-2), 157.8 (C-3), 174.0 (C-1).

HRMS (ESI):  $m/e$  197.0429 ( $\text{M}^+\text{Na}$ ), izračunato za  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_5\text{Na}$ : 197.0420.

## 4.2 3,6-Anhidro-2,7-dideoksi-7-jodo-D-*altro*-heptono-1,4-lakton (3.3)

Rastvoru jedinjenja **3.4** (1.268 g, 7.28 mmol) u anh. THF (11.30 mL) dodati su  $\text{Ph}_3\text{P}$  (3.819 g, 14.56 mmol) i imidazol (0.991 g, 14.56 mmol). Kad je reakciona smesa dostigla temperaturu ključanja, dokapavan je rastvor  $\text{I}_2$  (2.218 g, 8.74 mmol) u anh. THF (6.35 mL) u toku 15 minuta. Reakciona smesa je mešana na tk u toku 1.5 h, uparena je do suva i prečišćena na koloni fleš silikagela (predestilisana smesa (~13:7), 13:7 PE/EtOAc, suvo nanošenje) pri čemu je dobijeno čisto jedinjenje **3.3** (1.787 g, 86%).



Fizičke konstante i spektroskopski podaci za proizvod **3.3**:

Bele pločice,  $t_f$  152–154 °C ( $\text{Me}_2\text{CO}$ /heksan);  $[\alpha]_D = +84.5$  ( $c$  0.2,  $\text{Me}_2\text{CO}$ );  $R_f = 0.38$  (7:3 PE/ $\text{Me}_2\text{CO}$ ).

IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  3373 (OH), 1776 (CO).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, acetone- $d_6$ ):  $\delta$  2.52 (d, 1 H,  $J_{2a,2b} = 18.6$  Hz, H-2a), 2.94 (dd, 1 H,  $J_{2b,3} = 6.3$ ,  $J_{2a,2b} = 18.6$  Hz, H-2b), 3.35 (dd, 1 H,  $J_{6,7a} = 6.4$ ,  $J_{7a,7b} = 11.8$  Hz, H-7a), 3.53–3.60 (m, 2 H, H-6, H-7b), 4.03 (dd, 1 H,  $J_{4,5} = 4.6$ ,  $J_{5,6} = 8.1$  Hz, H-5), 4.88 (ddd, 1 H,  $J_{2a,3} = 0.8$ ,  $J_{3,4} = 4.3$ ,  $J_{2b,3} = 6.2$  Hz, H-3), 5.08 (t, 1 H,  $J = 4.4$  Hz, H-4).

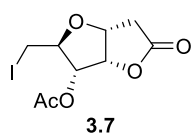
$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, acetone- $d_6$ ):  $\delta$  9.6 (C-7), 38.5 (C-2), 78.3 (C-3), 78.4 (C-5), 81.2 (C-6), 85.4 (C-4), 177.2 (C-1).

LRMS (ESI):  $m/e$  307 ( $\text{M}^+\text{Na}$ ), 285 ( $\text{M}^+\text{H}$ ).

Mikroanaliza: Nađeno: C, 29.45; H, 3.07. Izračunato za  $\text{C}_7\text{H}_9\text{IO}_4$ : C, 29.60; H, 3.19.

### 4.3 5-*O*-Acetil-3,6-anhidro-2,7-dideoksi-7-jodo-*D*-altro-heptono-1,4-lakton (3.7)

Rastvoru **3.3** (0.202 g, 0.71 mmol) u anh. MeCN (7.10 mL) ohlađenom na 0 °C dodati su AcCl (0.13 mL, 1.78 mmol) i DMAP (0.2602 g, 2.13 mmol). Reakciona smesa je mešana na 0 °C u toku 1 h i 15 minuta, nakon čega su dodati 10% NaCl (16 mL) i malo CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> pa se ekstrahuje sa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 10 mL) i sa EtOAc (3 × 10 mL). Organske faze su osušene i uparene, a ostatak prečišćen na koloni fleš silikagela (99:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc) pri čemu je dobijeno čisto jedinjenje **3.7** (0.220 g, 94%).



Fizičke konstante i spektroskopski podaci za jedinjenje **3.7**:

Bele iglice, *tt* 118–119 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heksan); [α]<sub>D</sub> = +160.0 (*c* 0.1, CHCl<sub>3</sub>); *R<sub>f</sub>* = 0.36 (44:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc).

IR (film): *v*<sub>max</sub> 1785 (CO, lakton), 1743 (CO, estar).

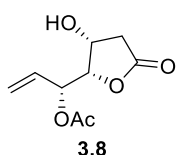
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.15 (s, 3 H, COMe), 2.74 (dd, 1 H, *J*<sub>2a,3</sub> = 1.3, *J*<sub>2a,2b</sub> = 18.8 Hz, H-2a), 2.83 (dd, 1 H, *J*<sub>2b,3</sub> = 6.0, *J*<sub>2a,2b</sub> = 18.8 Hz, H-2b), 3.29 (dd, 1 H, *J*<sub>6,7a</sub> = 4.5, *J*<sub>7a,7b</sub> = 11.2 Hz, H-7a), 3.47 (dd, 1 H, *J*<sub>6,7b</sub> = 4.2, *J*<sub>7a,7b</sub> = 11.2 Hz, H-7b), 3.88 (dt, 1 H, *J*<sub>6,7</sub> = 4.4, *J*<sub>5,6</sub> = 8.5 Hz, H-6), 4.86 (dd, 1 H, *J*<sub>4,5</sub> = 4.8, *J*<sub>5,6</sub> = 8.3 Hz, H-5), 4.97 (ddd, 1 H, *J*<sub>2a,3</sub> = 1.3, *J*<sub>3,4</sub> = 4.5, *J*<sub>2b,3</sub> = 6.0 Hz, H-3), 5.23 (t, 1 H, *J* = 4.6 Hz, H-4).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.2 (C-7), 20.9 (COMe), 36.9 (C-2), 77.2 (C-3, C-5), 80.9 (C-4), 170.4 (COMe), 174.9 (C-1).

HRMS (ESI): *m/e* 326.9730 (M<sup>+</sup>+H), izračunato za C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>IO<sub>5</sub>: 326.9724; *m/e* 348.9552 (M<sup>+</sup>+Na), izračunato za C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>IO<sub>5</sub>Na: 348.9543.

### 4.4 5-*O*-Acetil-2,6,7-trideoksi-*D*-arabino-hept-6-eno-1,4-lakton (3.8) i 3-*O*-acetil-2,6,7-trideoksi-*D*-arabino-hept-6-eno-1,4-lakton (3.9)

Rastvoru jedinjenja **3.7** (0.297 g, 0.91 mmol) u smeši THF i dest. H<sub>2</sub>O (4:1, 9.50 mL) doda se sveže aktivirani Zn prah (1.190 g, 18.20 mmol). Reakciona smesa je mešana na 73 °C 0.5 h, zatim je ohlađena smešom leda i vode, i procedena preko filter hartije uz ispiranje sa EtOAc. Filtrat je uparen do suva i prečišćen na šest kolona fleš silikagela (4:1 Et<sub>2</sub>O/PE) pri čemu su dobijena čista jedinjenja **3.8** (0.103 g, 56%) i **3.9** (0.042 g, 23%) u odnosu 2.3:1.



Fizičke konstante i spektroskopski podaci za proizvod **3.8**:

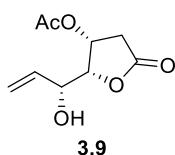
Bele iglice,  $t_t$  103–106 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heksan);  $[\alpha]_D = +25.0$  ( $c$  0.1, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.37$  (9:1 EtOAc/PE).

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  3461 (OH), 1792 (CO, lakton), 1722 (CO, estar).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.20 (s, 3 H, COMe), 2.64 (dd, 1 H,  $J_{2a,2b} = 17.5$ ,  $J_{2a,3} = 1.0$  Hz, H-2a), 2.75 (dd, 1 H,  $J_{2a,2b} = 17.5$ ,  $J_{2b,3} = 5.0$  Hz, H-2b), 4.21 (dd, 1H,  $J_{3,4} = 3.0$ ,  $J_{4,5} = 8.8$  Hz, H-4), 4.47 (ddd, 1 H,  $J_{2a,3} = 1.0$ ,  $J_{2b,3} = 4.9$ ,  $J_{3,4} = 3.0$  Hz, H-3), 5.41 (dt, 1 H,  $J_{5,7a} = 1.1$ ,  $J_{7a,7b} = 1.1$ ,  $J_{6,7a} = 10.6$  Hz, H-7a), 5.49 (dt, 1 H,  $J_{5,7b} = 1.2$ ,  $J_{7a,7b} = 1.2$ ,  $J_{6,7b} = 17.3$  Hz, H-7b), 5.60 (m, 1 H,  $J_{5,7a} = 1.1$ ,  $J_{5,7b} = 1.3$ ,  $J_{5,6} = 6.1$  Hz, H-5), 6.03 (ddd, 1 H,  $J_{5,6} = 6.1$ ,  $J_{6,7a} = 10.6$ ,  $J_{6,7b} = 17.3$  Hz, H-6).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  21.0 (COMe), 38.2 (C-2), 67.5 (C-3), 70.8 (C-5), 83.2 (C-4), 119.6 (C-7), 132.0 (C-6), 171.5 (COMe), 174.3 (C-1).

HRMS (ESI):  $m/e$  223.0576 (M<sup>+</sup>+Na), izračunato za C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub>Na: 223.0577.



Fizičke konstante i spektroskopski podaci za proizvod **3.9**:

Bezbojno ulje;  $[\alpha]_D = +57.0$  ( $c$  0.2, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.56$  (9:1 EtOAc/PE).

IR (film):  $\nu_{\max}$  3484 (OH), 1790 (CO, lakton), 1746 (CO, estar).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.14 (s, 3 H, COMe), 2.60 (bs, 1 H, OH), 2.65 (dd, 1 H,  $J_{2a,2b} = 18.1$ ,  $J_{2a,3} = 1.3$  Hz, H-2a), 2.90 (dd, 1 H,  $J_{2a,2b} = 18.1$ ,  $J_{2b,3} = 5.9$  Hz, H-2b), 4.33 (dd, 1 H,  $J_{3,4} = 3.8$ ,  $J_{4,5} = 8.2$  Hz, H-4), 4.38 (m, 1 H,  $J_{5,7a} = 1.1$ ,  $J_{5,7b} = 1.3$ ,  $J_{4,5} = 8.2$ ,  $J_{5,6} = 5.2$  Hz, H-5), 5.41 (dt, 1 H,  $J_{5,7a} = 1.1$  Hz,  $J_{7a,7b} = 1.2$ ,  $J_{6,7a} = 10.6$  Hz, H-7a), 5.50 (dt, 1 H,  $J_{5,7b} = 1.2$ ,  $J_{7a,7b} = 1.3$ ,  $J_{6,7b} = 17.2$  Hz, H-7b), 5.59 (ddd, 1 H,  $J_{2a,3} = 1.0$ ,  $J_{3,4} = 3.8$ ,  $J_{2b,3} = 5.9$  Hz, H-3), 6.03 (ddd, 1 H,  $J_{5,6} = 5.2$ ,  $J_{6,7b} = 17.2$ ,  $J_{6,7a} = 10.6$  Hz, H-6).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  20.8 (COMe), 36.5 (C-2), 69.0 (C-3), 69.9 (C-5), 83.3 (C-4), 117.5 (C-7), 136.0 (C-6), 170.5 (COMe), 173.8 (C-1).

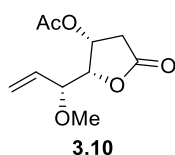
HRMS (ESI):  $m/e$  223.0574 (M<sup>+</sup>+Na), izračunato za C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub>Na: 223.0577.

#### 4.5 3-O-Acetil-2,6,7-trideoksi-5-O-metil-D-arabino-hept-6-eno-1,4-lakton (3.10)

*Procedura A:* Rastvoru jedinjenja **3.8** (0.036 g, 0.18 mmol) u anh. Et<sub>2</sub>O (4.50 mL) doda se MeI (0.11 mL, 1.89 mmol) i Ag<sub>2</sub>O (0.417 g, 1.80 mmol). Reakciona smesa je mešana na tk u toku 7 h i 15 minuta, zatim je dodata druga porcija MeI (0.06 mL, 0.95 mmol) i nastavljeno je zagrevanje na tk narednih 5 h i 45 minuta. Nakon toga, dodata je treća porcija Ag<sub>2</sub>O (0.209 g, 0.90 mmol) i MeI (0.11 mL, 1.89 mmol). Reakciona smesa je mešana narednih 6 h na tk, zatim je procedena preko celita i uparena do suva. Suvi ostatak je prečišćen na tri kolone fleš silikagela (11:9 PE/Et<sub>2</sub>O; 2 × 9:1 PE/Me<sub>2</sub>CO) pri čemu je dobijeno čisto jedinjenje **3.10** (0.005 g, 13%).

*Procedura B:* Rastvoru jedinjenja **3.9** (0.030 g, 0.15 mmol) u anh. Et<sub>2</sub>O (3.60 mL) doda se MeI (0.09 mL, 1.58 mmol) i Ag<sub>2</sub>O (0.348 g, 1.50 mmol). Reakciona smesa je mešana na tk 6 h i 15 minuta, zatim je dodata druga porcija MeI (0.09 mL, 1.58 mmol) i nastavljeno je mešanje na tk narednih 5.5 h. Na kraju, dodata je treća porcija Ag<sub>2</sub>O (0.174 g, 0.75 mmol) i MeI (0.09 mL, 1.58 mmol), reakciona smesa je mešana na tk narednih 7 h i 55 minuta, nakon čega je procedena preko celita i uparena do suva. Suvi ostatak je prečišćen na dve kolone fleš silikagela (9:1 PE/Me<sub>2</sub>CO). Dobijeno je čisto jedinjenje **3.10** (0.007 g, 21%).

*Procedura C:* Rastvoru jedinjenja **3.8** i **3.9** (0.136 g, 0.68 mmol) u anh. Et<sub>2</sub>O (16.20 mL) doda se MeI (0.44 ml, 7.12 mmol) i Ag<sub>2</sub>O (1.569 g, 6.77 mmol). Reakciona smesa je mešana na tk 9.5 h, zatim je procedena preko celita i uparena do suva. Suvi ostatak je prečišćavan na četiri kolone fleš silikagela (2 × 3:1 PE/Et<sub>2</sub>O, 7:1 cikloheksan/Me<sub>2</sub>CO, 9:1 PE/Me<sub>2</sub>CO) pri čemu je dobijeno čisto jedinjenje **3.10** (0.036 g, 25%).



Fizičke konstante i spektroskopski podaci za jedinjenje **3.10**:

Bele tanke iglice, tt 69–70 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heksan); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +13.0 (*c* 0.1, CHCl<sub>3</sub>); R<sub>f</sub> = 0.39 (4:1 PE/Me<sub>2</sub>CO).

IR (film):  $\nu_{\max}$  1783 (CO, lakton), 1740 (CO, estar).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.13 (s, 3 H, COMe), 2.63 (dd, 1 H,  $J_{2a,2b}$  = 18.2,  $J_{2a,3}$  = 1.5 Hz, H-2a), 2.87 (dd, 1 H,  $J_{2a,2b}$  = 18.2,  $J_{2b,3}$  = 6.0 Hz, H-2b), 3.29 (s, 3 H, Me), 3.89 (dd, 1 H,  $J_{4,5}$  = 8.3,  $J_{5,6}$  = 7.4 Hz, H-5), 4.35 (dd, 1H,  $J_{3,4}$  = 4.3,  $J_{4,5}$  = 8.4 Hz, H-4),

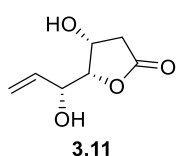
4.98–5.46 (m, 2 H, H-7a, H-7b), 5.59 (ddd, 1 H,  $J_{2a,3} = 1.5$ ,  $J_{2b,3} = 5.8$ ,  $J_{3,4} = 4.3$  Hz, H-3), 5.79 (ddd, 1 H,  $J_{5,6} = 7.3$ ,  $J_{6,7b} = 17.4$ ,  $J_{6,7a} = 10.0$  Hz, H-6).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.8 (COMe), 36.6 (C-2), 56.5 (Me), 69.4 (C-3), 78.9 (C-5), 82.3 (C-4), 120.5 (C-7), 134.1 (C-6), 169.5 (COMe), 173.7 (C-1).

HRMS (ESI):  $m/e$  237.0744 ( $\text{M}^+\text{+Na}$ ), izračunato za  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{Na}$ : 237.0733.

#### 4.6 2,6,7-Trideoksi-D-arabino-hept-6-eno-1,4-lakton (3.11)

Rastvoru jedinjenja **3.3** (0.235 g, 0.83 mmol) u smeši THF i dest.  $\text{H}_2\text{O}$  (4:1, 8.30 ml) doda se sveže aktivirani Zn prah (1.084 g, 16.57 mmol). Reakciona smesa je mešana na  $74\text{ }^\circ\text{C}$  1 h, nakon čega je procedena preko celita i uparena do suva. Suvi ostatak je prečišćen na koloni fleš silikagela (3:2 PE/ $\text{Me}_2\text{CO}$ ) pri čemu je dobijeno čisto jedinjenje **3.11** (0.124 g, 95%).



Fizičke konstante i spektroskopski podaci za jedinjenje **3.11**:

Bezbojno ulje;  $[\alpha]_D = +42.5$  ( $c$  0.4,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f = 0.38$  (7:3 PE/ $\text{Me}_2\text{CO}$ ).

IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  3383 (OH), 1770 (CO).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, acetone- $d_6$ + $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  2.40 (d, 1 H,  $J_{2a,2b} = 17.5$  Hz, H-2a), 2.89 (dd, 1 H,  $J_{2b,3} = 5.3$ ,  $J_{2a,2b} = 17.5$  Hz, H-2b), 4.18 (dd, 1 H,  $J_{3,4} = 3.4$ ,  $J_{4,5} = 8.4$  Hz, H-4), 4.37–4.42 (m, 1 H,  $J_{5,7a} = J_{5,7b} = 1.4$ ,  $J_{5,6} = 5.5$ ,  $J_{4,5} = 8.4$  Hz, H-5), 4.65 (dd, 1 H,  $J_{3,4} = 3.6$ ,  $J_{2b,3} = 5.0$  Hz, H-3), 5.16 (dt, 1 H,  $J_{5,7a} = 1.4$ ,  $J_{7a,7b} = 1.6$ ,  $J_{6,7a} = 10.6$  Hz, H-7a), 5.37 (dt, 1 H,  $J_{5,7b} = 1.4$ ,  $J_{7a,7b} = 1.6$ ,  $J_{6,7b} = 17.3$  Hz, H-7b), 6.00 (ddd, 1 H,  $J_{5,6} = 5.5$ ,  $J_{6,7a} = 10.6$ ,  $J_{6,7b} = 17.2$  Hz, H-6).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, acetone- $d_6$ ):  $\delta$  39.6 (C-2), 68.7 (C-3), 69.9 (C-5), 85.7 (C-4), 116.0 (C-7), 139.1 (C-6), 176.1 (C-1).

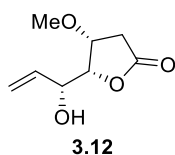
HRMS (ESI):  $m/e$  181.0481 ( $\text{M}^+\text{+Na}$ ), izračunato za  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_4\text{Na}$ : 181.0400.



#### 4.7 2,6,7-Trideoksi-3-*O*-metil-D-arabino-hept-6-eno-1,4-lakton (3.12) i 2,6,7-trideoksi-5-*O*-metil-D-arabino-hept-6-eno-1,4-lakton (3.13)

*Procedura A:* Rastvoru jedinjenja **3.11** (0.053 g, 0.33 mmol) u anh. MeCN (3.30 mL) doda se PhB(OH)<sub>2</sub> (0.008 g, 0.07 mmol), Ag<sub>2</sub>O (0.084 g, 0.36 mmol), AgOTf (0.092 g, 0.36 mmol) i MeI (0.04 mL, 0.56 mmol). Reakciona smesa je mešana na 77 °C u toku 3 h i 40 minuta, zatim je proceđena preko celita i uparena do suva. Suvi ostatak je prečišćen na tri kolone fleš silikagela (3:1 PE/Me<sub>2</sub>CO) nakon čega su dobijena čista jedinjenja **3.12** (0.004 g, 8%), **3.13** (0.025 g, 44%), i regenerisano je polazno jedinjenje **3.11** (0.020 g, 38%).

*Procedura B:* Ohlađenom (−10 °C) rastvoru jedinjenja **3.17** (0.161 g, 0.61 mmol) u anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12.30 mL) doda se 0.66% rastvor TiCl<sub>4</sub> (0.07 mL, 0.61 mmol) u anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL). Reakciona smesa je mešana na −10 °C. Nakon 1 h, dodata je druga porcija 0.66% rastvora TiCl<sub>4</sub> (0.07 mL, 0.61 mmol) u anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL). Nastavljeno je mešanje na −10 °C narednih 1.5 h, zatim reakciona smesa je izlivena u 10% NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) i ekstrahovana sa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 × 20 mL). Organske faze su isprane za 10% NaCl (20 mL), osušene, uparene do suva. Suvi ostatak je prečišćen na koloni fleš silikagela (3:1 Et<sub>2</sub>O/PE) pri čemu je dobijeno čisto jedinjenje **3.12** (0.081 g, 77%).



Fizičke konstante i spektroskopski podaci za jedinjenje **3.12**:

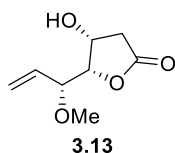
Bezbojno ulje;  $[\alpha]_D^{20} = +46.0$  (*c* 0.2, MeOH);  $R_f = 0.41$  (7:3 PE/Me<sub>2</sub>CO).

IR (film):  $\nu_{\max}$  3510 (OH), 1786 (CO).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.54 (bs, 1 H, OH), 2.67 (dd, 1 H,  $J_{2a,3} = 5.1$ ,  $J_{2a,2b} = 17.8$  Hz, H-2a), 2.74 (dd, 1 H,  $J_{2b,3} = 2.1$ ,  $J_{2a,2b} = 17.9$  Hz, H-2b), 3.40 (s, 3 H, Me), 4.28–4.34 (m, 2 H, H-3, H-4), 4.55 (td, 1 H,  $J = 1.4$ ,  $J = 6.1$  Hz, H-5), 5.31 (dt, 1 H,  $J_{7a,7b} = 1.5$ ,  $J_{6,7a} = 10.4$  Hz, H-7a), 5.46 (dt, 1 H,  $J_{7a,7b} = 1.4$ ,  $J_{6,7b} = 17.3$  Hz, H-7b), 6.01 (ddd, 1 H,  $J_{5,6} = 5.5$ ,  $J_{6,7a} = 10.6$ ,  $J_{6,7b} = 17.2$  Hz, H-6).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  34.7 (C-2), 57.1 (Me), 70.1 (C-5), 77.4 (C-3), 83.7 (C-4), 117.1 (C-7), 136.4 (C-6), 174.6 (C-1).

HRMS (ESI): *m/e* 190.1072 (M<sup>+</sup>+NH<sub>4</sub>), izračunato za C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>N: 190.1074; *m/e* 173.0807 (M<sup>+</sup>+H), izračunato za C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>O<sub>4</sub>: 173.0808; *m/e* 195.0625 (M<sup>+</sup>+Na), izračunato za C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>Na: 195.0628.



Fizičke konstante i spektroskopski podaci za jedinjenje **3.13**:

Bezbojne pahulje,  $t_t$  95–97 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heksan);  $[\alpha]_D = +49.5$  ( $c$  0.2, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.33$  (7:3 PE/Me<sub>2</sub>CO).

IR (film):  $\nu_{\max}$  3436 (OH), 1784 (CO).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.62 (dd, 1 H,  $J_{2a,2b} = 17.8$ ,  $J_{2a,3} = 1.7$  Hz, H-2a), 2.76 (dd, 1 H,  $J_{2a,2b} = 17.8$ ,  $J_{2b,3} = 6.0$  Hz, H-2b), 3.38 (s, 3 H, Me), 4.11 (m, 1 H,  $J_{5,7a} = 0.8$ ,  $J_{5,7b} = 0.8$ ,  $J_{4,5} = 6.6$ ,  $J_{5,6} = 7.6$  Hz, H-5), 4.26 (dd, 1 H,  $J_{4,5} = 6.4$ ,  $J_{3,4} = 4.2$  Hz, H-4), 4.69 (ddd, 1 H,  $J_{2b,3} = 5.9$ ,  $J_{3,4} = 4.2$ ,  $J_{2a,3} = 1.7$  Hz, H-3), 5.47 (dt, 1 H,  $J_{5,7a} = 1.1$ ,  $J_{7a,7b} = 1.2$ ,  $J_{6,7a} = 10.2$  Hz, H-7a), 5.49 (dt, 1 H,  $J_{5,7b} = 1.1$ ,  $J_{7a,7b} = 1.2$ ,  $J_{6,7b} = 17.4$  Hz, H-7b), 5.83 (ddd, 1 H,  $J_{5,6} = 7.8$ ,  $J_{6,7a} = 10.1$ ,  $J_{6,7b} = 17.6$  Hz, H-6).

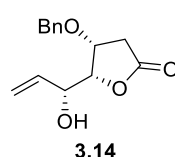
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  38.6 (C-2), 56.8 (Me), 68.6 (C-3), 81.1 (C-5), 83.3 (C-4), 121.5 (C-7), 133.5 (C-6), 175.0 (C-1).

HRMS (ESI):  $m/e$  195.0633 (M<sup>+</sup>+Na), izračunato za C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>Na: 195.0633.

#### 4.8 3-O-Benzil-2,6,7-trideoksi-D-arabino-hept-6-eno-1,4-lakton (3.14) i 5-O-benzil-2,6,7-trideoksi-D-arabino-hept-6-eno-1,4-lakton (3.15)

*Procedura A*: Rastvoru jedinjenja **3.11** (0.062 g, 0.39 mmol) u anh. MeCN (3.91 mL) doda se PhB(OH)<sub>2</sub> (0.010 g, 0.08 mmol), Ag<sub>2</sub>O (0.111 g, 0.43 mmol), AgOTf (0.111 g, 0.43 mmol) i BnBr (0.08 ml, 0.66 mmol). Reakciona smesa je mešana na 75–82 °C u toku 1 h, nakon čega je procedena preko celita i uparena do suva. Suvi ostatak je prečišćen na koloni fleš silikagela (13:7 Et<sub>2</sub>O/PE) i dva puta na preparativnoj TLC pri čemu su hromatogrami razvijani po jedan put (13:7 Et<sub>2</sub>O/PE). Dobijena su čista jedinjenja **3.15** (0.023 g, 24%) i **3.14** (0.013 g, 13%), u odnosu 2:1 za **3.15**.

*Procedura B*: Rastvoru jedinjenja **3.16** (1.112 g, 2.97 mmol) u smeši THF i dest. H<sub>2</sub>O (4:1, 30 mL) doda se sveže aktivirani Zn prah (3.886 g, 59.44 mmol). Reakciona smesa je mešana na tk u toku 1 h, zatim je procedena preko celita, uparena do suva i prečišćena na koloni fleš silika gela (predestilisana smeša (~7:3) PE/EtOAc). Dobijen je 5-O-benzil olefin **3.15** (0.699 g, 95%).



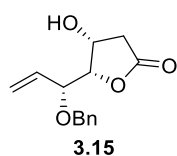
Fizičke konstante i spektroskopski podaci za jedinjenje **3.14**:

Bezbojno ulje;  $[\alpha]_D = +6.5$  ( $c$  0.2, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.44$  (7:3 Et<sub>2</sub>O/pentan).

IR (film):  $\nu_{\max}$  3469 (OH), 2925 (Ph), 1782 (CO).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.70 (dd, 1 H,  $J_{2a,3} = 5.6$ ,  $J_{2a,2b} = 17.8$  Hz, H-2a), 2.78 (dd, 1 H,  $J_{2b,3} = 2.2$ ,  $J_{2a,2b} = 17.8$  Hz, H-2b), 4.31 (dd, 1 H,  $J_{3,4} = 4.8$ ,  $J_{4,5} = 7.5$  Hz, H-4), 4.47–4.51 (m, 2 H,  $J_{2a,3} = 5.5$ ,  $J_{2b,3} = 1.9$  Hz, H-3,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.58–4.62 (m, 1 H,  $J_{5,7a} = 1.5$ ,  $J_{5,7b} = 1.5$ ,  $J_{5,6} = 5.3$ ,  $J_{4,5} = 7.4$  Hz, H-5), 4.68 (d, 1 H,  $J_{\text{gem}} = 11.6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.31 (dt, 1 H,  $J_{7a,7b} = 1.5$ ,  $J_{5,7a} = 1.5$ ,  $J_{6,7a} = 10.6$  Hz, H-7a), 5.46 (dt, 1 H,  $J_{7a,7b} = 1.5$ ,  $J_{5,7b} = 1.5$ ,  $J_{6,7b} = 17.3$  Hz, H-7b), 6.02 (ddd, 1 H,  $J_{5,6} = 5.3$ ,  $J_{6,7a} = 10.6$ ,  $J_{6,7b} = 17.3$  Hz, H-6), 7.32–7.43 (m, 5 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  35.3 (C-2), 70.0 (C-5), 71.9 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 74.9 (C-3), 83.8 (C-4), 117.2 (C-7), 128.0, 128.6, 128.9, 136.4 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 136.3 (C-6), 174.3 (C-1).



Fizičke konstante i spektroskopski podaci za jedinjenje **3.15**:

Bezbojno ulje;  $[\alpha]_D = -25.7$  ( $c$  0.3,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f = 0.37$  (3:2 PE/EtOAc).

IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  3553 (OH), 3020 (Ph), 1787 (CO).

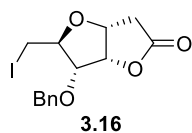
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.56 (dd, 1 H,  $J_{2a,3} = 1.4$ ,  $J_{2a,2b} = 17.8$  Hz, H-2a), 2.73 (ddd, 1 H,  $J_{2b,4} = 0.9$ ,  $J_{2b,3} = 5.8$ ,  $J_{2a,2b} = 17.8$  Hz, H-2b), 2.90 (bs, 1 H, OH), 4.25–4.31 (m, 2 H, H-4, H-5), 4.46 (d, 1 H,  $J_{\text{gem}} = 11.7$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.67 (ddd, 1 H,  $J_{2b,3} = 5.8$ ,  $J_{3,4} = 3.6$ ,  $J_{2a,3} = 1.3$  Hz, H-3), 4.71 (d, 1 H,  $J_{\text{gem}} = 11.7$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.51 (bd, 1 H,  $J_{6,7a} = 10.8$  Hz, H-7a), 5.54 (dd,  $J_{7a,7b} = 1.2$ ,  $J_{6,7b} = 17.1$  Hz, H-7b), 5.87–5.98 (m, 1 H, H-6), 7.32–7.43 (m, 5 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  38.4 (C-2), 68.4 (C-3), 70.6 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 77.7 (C-5), 83.6 (C-4), 121.4 (C-7), 128.2, 128.4, 128.9, 137.0 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 133.9 (C-6), 175.0 (C-1).

HRMS (ESI):  $m/e$  266.1386 ( $\text{M}^+ + \text{NH}_4$ ), izračunato za  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}$ : 266.1387.

#### 4.9 3,6-Anhidro-5-*O*-benzil-2,7-dideoksi-7-jodo-*D*-altro-heptono-1,4-lakton (3.16)

Rastvoru jedinjenja **3.3** (0.428 g, 1.51 mmol) u anh.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7.55 mL) doda se  $\text{Ag}_2\text{O}$  (0.419 g, 1.81 mmol),  $\text{AgOTf}$  (0.058 g, 0.23 mmol) i  $\text{BnBr}$  (0.21 mL, 1.81 mmol). Reakciona smesa je mešana na tk. Nakon 1 h, dodata je druga porcija  $\text{Ag}_2\text{O}$  (0.349 g, 1.51 mmol),  $\text{AgOTf}$  (0.039 g, 0.15 mmol) i  $\text{BnBr}$  (0.18 mL, 1.51 mmol) i nastavljeno je mešanje narednih 3 h, zatim je procedena preko celita, uparena do suva i prečišćena na koloni fleš silikagela (1:1  $\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$ ). Dobijeno je čisto jedinjenje **3.16** (0.386 g, 68%).



Fizičke konstante i spektroskopski podaci za proizvod **3.16**:

Bele pahulje,  $t_t$  77–79 °C (Et<sub>2</sub>O/heksan);  $[\alpha]_D = +149.0$  ( $c$  0.1, CHCl<sub>3</sub>);  
 $R_f = 0.50$  (7:3 Et<sub>2</sub>O/pentan).

IR (film):  $\nu_{\max}$  1782 (CO).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.74 (dd, 1 H,  $J_{2a,3} = 1.6$ ,  $J_{2a,2b} = 18.8$  Hz, H-2a), 2.81 (dd, 1 H,  $J_{2b,3} = 5.8$ ,  $J_{2a,2b} = 18.8$  Hz, H-2b), 3.33 (dd, 1 H,  $J_{6,7a} = 4.2$ ,  $J_{7a,7b} = 11.2$  Hz, H-7a), 3.52 (dd, 1 H,  $J_{6,7b} = 3.5$ ,  $J_{7a,7b} = 11.2$  Hz, H-7b), 3.70 (m, 1 H,  $J_{6,7} = 3.8$ ,  $J_{5,6} = 8.2$  Hz, H-6), 3.88 (dd, 1 H,  $J_{4,5} = 4.4$ ,  $J_{5,6} = 8.2$  Hz, H-5), 4.62 (d, 1 H,  $J_{\text{gem}} = 11.6$  Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 4.80 (d, 1 H,  $J_{\text{gem}} = 11.6$  Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 4.90 (m, 1 H,  $J_{2a,3} = 1.6$ ,  $J_{2b,3} = 5.6$ ,  $J_{3,4} = 4.5$  Hz, H-3), 4.93 (t, 1 H,  $J_{4,5} = 4.4$  Hz, H-4), 7.30–7.50 (m, 5 H, CH<sub>2</sub>Ph).

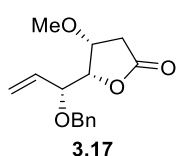
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.6 (C-7), 36.7 (C-2), 72.6 (CH<sub>2</sub>Ph), 76.7 (C-3), 77.5 (C-6), 80.4 (C-4), 82.3 (C-5), 128.1, 128.3, 128.5, 128.6, 136.8 (CH<sub>2</sub>Ph), 175.0 (C-1).

LRMS (ESI): 397 (M<sup>+</sup>+Na), 413 (M<sup>+</sup>+K).

Mikroanaliza: Nađeno: C, 44.95; H, 4.04. Izračunato za C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>IO<sub>4</sub>: C, 44.94; H, 4.04.

#### 4.10 5-*O*-Benzil-2,6,7-trideoksi-3-*O*-metil-*D*-arabino-hept-6-eno-1,4-lakton (3.17) i metil 5-*O*-benzil-2,6,7-trideoksi-3,4-di-*O*-metil-*D*-arabino-hept-6-enoat (3.18)

Rastvoru jedinjenja **3.15** (0.272 g, 1.10 mmol) u anh. Et<sub>2</sub>O (36.70 mL) doda se Ag<sub>2</sub>O (1.770 g, 7.64 mmol), AgOTf (0.028 g, 0.11 mmol) i MeI (0.50 mL, 8.03 mmol). Reakciona smesa je mešana na temperaturi ključanja. Nakon 3 h, dodata je druga porcija Ag<sub>2</sub>O (0.761 g, 3.28 mmol), AgOTf (0.028 g, 0.11 mmol) i MeI (0.21 mL, 3.45 mmol) i nastavljeno je mešanje na temperaturi ključanja narednih 19.5 h, nakon čega je reakciona smesa proceđena preko celita i uparena do suva. Suvi ostatak je prečišćen na koloni fleš silikagela (4:1 → 7:3 PE/EtOAc) pri čemu je dobijeno čisto jedinjenje **3.17** (0.228 g, 79%) i regenerisano polazno jedinjenje **3.15** (0.044 g). Nečista frakcija **3.18** je prečišćena na preparativnom TLC (3:2 PE/EtOAc), pri čemu je dobijeno čisto jedinjenje **3.18** (0.018 g, 5%).



Fizičke konstante i spektroskopski podaci za jedinjenje **3.17**:

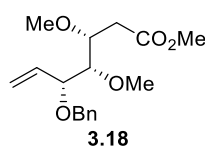
Bele iglice,  $t_f$  60–62 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heksan);  $[\alpha]_D = -21.0$  ( $c$  0.1, CHCl<sub>3</sub>);  
 $R_f = 0.29$  (1:1 cikloheksan/Et<sub>2</sub>O).

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  1778 (CO).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.60 (dd, 1 H,  $J_{2a,3} = 5.1$ ,  $J_{2a,2b} = 17.5$  Hz, H-2a), 2.70 (dd, 1 H,  $J_{2b,3} = 1.2$ ,  $J_{2a,2b} = 17.5$  Hz, H-2b), 3.33 (s, 3 H, Me), 4.18 (t, 1 H,  $J_{3,4} = 3.8$  Hz, H-3), 4.24–4.32 (m, 2 H, H-4, H-5), 4.42 (d, 1 H,  $J_{\text{gem}} = 11.3$  Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 4.66 (d, 1 H,  $J_{\text{gem}} = 11.3$  Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 5.42 (bd,  $J_{6,7a} = 10.3$ , H-7a), 5.47 (bd,  $J_{6,7b} = 17.2$ , H-7b), 5.91 (ddd, 1 H,  $J_{5,6} = 6.9$ ,  $J_{6,7a} = 10.3$ ,  $J_{6,7b} = 17.2$  Hz, H-6), 7.30–7.41 (m, 5 H, CH<sub>2</sub>Ph).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  35.2 (C-2), 57.1 (Me), 70.8 (CH<sub>2</sub>Ph), 76.4 (C-5), 76.4 (C-3), 83.9 (C-4), 120.1 (C-7), 127.8, 128.0, 128.4, 138.0 (CH<sub>2</sub>Ph), 135.0 (C-6), 174.7 (C-1).

HRMS (ESI):  $m/e$  285.1102 (M<sup>+</sup>+Na), izračunato za C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>Na: 285.1103.



Fizičke konstante i spektroskopski podaci za jedinjenje **3.18**:

Bezbojno ulje;  $[\alpha]_D = +62.0$  ( $c$  0.2, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.63$  (1:1 cikloheksan/Et<sub>2</sub>O).

IR (film):  $\nu_{\max}$  1735 (CO).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.60 (dd, 1 H,  $J_{2a,3} = 6.2$ ,  $J_{2a,2b} = 15.5$  Hz, H-2a), 2.66 (dd, 1 H,  $J_{2b,3} = 7.0$ ,  $J_{2a,2b} = 15.5$  Hz, H-2b), 3.27 (dd, 1 H,  $J_{4,5} = 6.9$ ,  $J_{3,4} = 3.1$  Hz, H-4), 3.34 (s, 3 H, C<sub>3</sub>-Me), 3.47 (s, 3 H, C<sub>4</sub>-Me), 3.70 (s, 3 H, COOMe), 3.97 (td, 1 H,  $J = 6.5$ ,  $J_{3,4} = 3.1$  Hz, H-3), 4.01 (dd, 1 H,  $J_{5,6} = 7.7$ ,  $J_{4,5} = 7.0$  Hz, H-5), 4.36 (d, 1 H,  $J_{\text{gem}} = 11.7$  Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 4.63 (d, 1 H,  $J_{\text{gem}} = 11.7$  Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 5.37–5.44 (m, 2 H, H-7a, H-7b), 5.92 (ddd, 1 H,  $J_{6,7b} = 18.4$ ,  $J_{6,7a} = 10.6$ ,  $J_{5,6} = 7.8$  Hz, H-6), 7.25–7.40 (m, 5 H, CH<sub>2</sub>Ph).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  35.5 (C-2), 51.6 (COOMe), 58.4 (C<sub>3</sub>-Me), 60.8 (C<sub>4</sub>-Me), 70.0 (CH<sub>2</sub>Ph), 77.0 (C-3), 79.5 (C-5), 84.2 (C-4), 119.3 (C-7), 136.0 (C-6), 127.4, 127.7, 128.2, 138.2 (CH<sub>2</sub>Ph), 172.1 (C-1).

HRMS (ESI):  $m/e$  331.1520 (M<sup>+</sup>+Na), izračunato za C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>Na: 331.1521;  $m/e$  347.1249 (M<sup>+</sup>+K), izračunato za C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>K: 347.1261.

#### 4.11 2-Deoksi-3-*O*-metil-D-*altro*-heptono-1,4-lakton (3.19) i 2-deoksi-3-*O*-metil-L-*galakto*-heptono-1,4-lakton (3.1)

*Procedura A:* Rastvoru jedinjenja **3.12** (0.034 g, 0.20 mmol) u smeši *t*BuOH i dest. H<sub>2</sub>O (1:1, 1.98 mL) doda se AD-mix- $\alpha$  (0.163 g) i MeSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (0.022 g, 0.24 mmol). Reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi 14 dana i 9 h. Zatim je dodat Na-sulfit (0.170 g) i mešanje je nastavljeno narednih 1 h, zatim reakciona smesa je uparena do suva, ekstrahovana sa EtOAc (4 × 15 mL), osušena i uparena do suva. U ostatku nije detektovan proizvod reakcije.

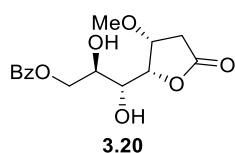
*Procedura B:* Rastvoru jedinjenja **3.12** (0.048 g, 0.28 mmol) u smeši *t*BuOH i dest. H<sub>2</sub>O (1:1, 2.76 mL) doda se AD-mix- $\beta$  (0.332 g) i MeSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (0.032 g, 0.33 mmol). Reakciona smesa je mešana na st u toku 6 dana i 17 h. Zatim, dodat je Na-sulfit (0.238 g) i nastavljeno je mešanje narednih 1 h, nakon čega je reakciona smesa uparena do suva, ekstrahovana sa EtOAc (4 × 15 mL), osušena i uparena do suva. U ostatku nije detektovan proizvod reakcije.

*Procedura C:* Rastvoru jedinjenja **3.12** (0.053 g, 0.31 mmol) u smeši Me<sub>2</sub>CO i dest. H<sub>2</sub>O (10:1, 3.06 mL) doda se NMO (0.108 g, 0.92 mmol) i 2.5wt% OsO<sub>4</sub> u *t*BuOH (0.30 mL, 0.03 mmol). Reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi u toku 24 h, zatim je uparena do suva i prečišćena na koloni fleš silikagela (97:3 EtOAc/MeOH). Dobija se smeša dva hromatografski nerazdvojiva C-6 epimera **3.19** i **3.1** (0.054 g, 86%) u odnosu 3:1.

#### 4.12 7-*O*-Benzoil-2-deoksi-3-*O*-metil-D-*altro*-heptono-1,4-lakton (3.20), 6,7-di-*O*-benzoil-2-deoksi-3-*O*-metil-D-*altro*-heptono-1,4-lakton (3.21), 7-*O*-benzoil-2-deoksi-3-*O*-metil-L-*galakto*-heptono-1,4-lakton (3.22)

Ohlađenom (−15 °C) rastvoru **3.19** i **3.1** (3:1, 0.142 g, 0.69 mmol) u anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.10 mL) i anh. Py (0.17 mL) doda se ohlađeni (−15 °C) rastvor BzCl (0.08 mL, 0.72 mmol) u anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.33 mL). Reakciona smesa je ostavljena u zamrzivaču 66 h, zatim je kodestilovana sa anh. toluenom i prečišćena na koloni fleš silikagela (3:2 → 1:0 EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Srednja zona je prečišćena na preparativnoj TLC (4:1 EtOAc/PE). Hromatogrami su razvijani tri puta pri čemu je dobijeno čisto jedinjenje **3.20** (0.090 g, 42%). Gornja zona je prečišćena na preparativnoj TLC (1:1 PE/EtOAc). Hromatogrami su dva puta razvijeni pri čemu je dobijeno čisto jedinjenje **3.21** (0.022 g, 8%). Donja

zona je dva puta prečišćavana na preparativnoj TLC (4:1 EtOAc/PE). Hromatogrami su razvijani tri puta pri čemu je dobijeno čisto jedinjenje **3.22** (0.024 g, 14%).



Fizičke konstante i spektroskopski podaci za jedinjenje **3.20**:

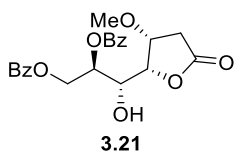
Beli prah,  $t_t$  72–75 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heksan);  $[\alpha]_D = +12.0$  ( $c$  0.2, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.51$  (EtOAc).

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  3465 (OH), 1782 (CO, lakton), 1716 (CO, estar).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O):  $\delta$  2.66 (dd, 1 H,  $J_{2a,3} = 5.1$ ,  $J_{2a,2b} = 17.8$  Hz, H-2a), 2.73 (d, 1 H,  $J_{2a,2b} = 17.8$  Hz, H-2b), 3.38 (s, 3 H, Me), 4.15–4.21 (m, 2 H,  $J_{4,5} = 6.0$  Hz, H-5, H-6), 4.35 (t, 1 H,  $J_{2a,3} = 4.6$  Hz, H-3), 4.57 (dd, 1 H,  $J_{6,7a} = 5.6$ ,  $J_{7a,7b} = 12.1$  Hz, H-7a), 4.61 (dd, 1 H,  $J_{6,7b} = 3.0$ ,  $J_{7a,7b} = 12.1$  Hz, H-7b), 4.67 (t, 1 H,  $J = 5.2$  Hz, H-4), 7.45 (t, 2 H,  $J_{3',4'} = 7.4$  Hz, H-3', H-5'), 7.58 (t, 1 H,  $J_{3',4'} = 7.4$  Hz, H-4'), 8.05 (d, 2 H,  $J_{2',3'} = 7.6$  Hz, H-2', H-6').

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  34.5 (C-2), 57.0 (Me), 66.1 (C-7), 69.9 (C-6), 71.8 (C-5), 77.9 (C-3), 80.9 (C-4), 128.5, 129.6, 129.8, 133.4 (Ar-C iz C<sub>7</sub>-Bz), 167.3 (CO iz C<sub>7</sub>-Bz), 174.5 (C-1).

HRMS (ESI):  $m/e$  333.0942 (M<sup>+</sup>+Na), izračunato za C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>7</sub>Na: 333.0950;  $m/e$  349.0672 (M<sup>+</sup>+K), izračunato za C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>7</sub>K: 349.0690.



Fizičke konstante i spektroskopski podaci za jedinjenje **3.21**:

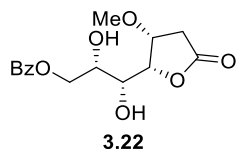
Bezbojno ulje;  $[\alpha]_D = -11.3$  ( $c$  0.6, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.78$  (EtOAc).

IR (film):  $\nu_{\max}$  3482 (OH), 1787 (CO, lakton), 1720 (CO, estar).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O):  $\delta$  2.65 (dd, 1 H,  $J_{2a,3} = 5.5$ ,  $J_{2a,2b} = 17.9$  Hz, H-2a), 2.76 (dd, 1 H,  $J_{2b,3} = 1.4$ ,  $J_{2a,2b} = 17.9$  Hz, H-2b), 3.44 (s, 3 H, Me), 4.40 (ddd, 1 H,  $J_{2b,3} = 1.5$ ,  $J_{3,4} = 4.6$ ,  $J_{2a,3} = 5.5$  Hz, H-3), 4.49 (t, 1 H,  $J_{4,5} = 6.6$ ,  $J_{5,6} = 6.6$  Hz, H-5), 4.57 (dd, 1 H,  $J_{3,4} = 4.5$ ,  $J_{4,5} = 6.5$  Hz, H-4), 4.75 (dd, 1 H,  $J_{6,7a} = 6.5$ ,  $J_{7a,7b} = 12.2$  Hz, H-7a), 4.86 (dd, 1 H,  $J_{6,7b} = 3.2$ ,  $J_{7a,7b} = 12.2$  Hz, H-7b), 5.73 (td, 1 H,  $J_{6,7b} = 3.2$ ,  $J_{5,6} = 6.5$ ,  $J_{6,7a} = 6.5$  Hz, H-6), 7.40–7.51 (m, 4 H, H-3', H-5', H-3'', H-5''), 7.53–7.63 (m, 2 H, H-4', H-4''), 7.99–8.09 (m, 4 H, H-2', H-6', H-2'', H-6'').

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O):  $\delta$  34.4 (C-2), 57.1 (Me), 63.2 (C-7), 68.9 (C-5), 73.0 (C-6), 78.1 (C-3), 80.4 (C-4), 128.4, 128.6, 129.3, 129.6, 129.7, 129.9, 133.2, 133.6 (Ar-C iz C<sub>6</sub>-Bz i C<sub>7</sub>-Bz), 166.1 (CO iz C<sub>6</sub>-Bz), 166.3 (CO iz C<sub>7</sub>-Bz), 174.1 (C-1).

HRMS (ESI):  $m/e$  415.1393 ( $M^+ + H$ ), izračunato za  $C_{22}H_{23}O_8$ : 415.1393;  $m/e$  437.1216 ( $M^+ + Na$ ), izračunato za  $C_{22}H_{22}O_8Na$ : 437.1212;  $m/e$  453.0942 ( $M^+ + K$ ), izračunato za  $C_{22}H_{22}O_8K$ : 453.0952.



Fizičke konstante i spektroskopski podaci za jedinjenje **3.22**:

Bele pločice,  $tt$  128–132 °C ( $CH_2Cl_2$ /heksan);  $[\alpha]_D = -5.0$  ( $c$  0.2,  $CHCl_3$ );  $R_f = 0.46$  (EtOAc).

IR (KBr):  $\nu_{max}$  3422 (OH), 1770 (CO, lakton), 1711 (CO, estar).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  2.68 (dd, 1 H,  $J_{2a,3} = 5.0$ ,  $J_{2a,2b} = 17.8$  Hz, H-2a), 2.75 (dd, 1 H,  $J_{2b,3} = 1.5$ ,  $J_{2a,2b} = 17.7$  Hz, H-2b), 2.95 (d, 1 H,  $J_{6,OH} = 6.1$  Hz, OH), 2.99 (d, 1 H,  $J_{5,OH} = 6.6$  Hz, OH), 3.40 (s, 3 H, Me), 4.13 (m, 1 H,  $J_{5,OH} = 6.9$  Hz, H-5), 4.24 (m, 1 H,  $J_{6,7a} = 5.3$  Hz, H-6), 4.28 (pt, 1 H,  $J_{2b,3} = 1.5$ ,  $J_{3,4} = 4.8$ ,  $J_{2a,3} = 4.9$  Hz, H-3), 4.49 (dd, 1 H,  $J_{6,7a} = 5.3$ ,  $J_{7a,7b} = 11.4$  Hz, H-7a), 4.56 (dd, 1 H,  $J_{6,7b} = 7.1$ ,  $J_{7a,7b} = 11.4$  Hz, H-7b), 4.63 (dd, 1 H,  $J_{3,4} = 4.4$ ,  $J_{4,5} = 9.0$  Hz, H-4), 7.46 (t, 2 H,  $J_{2',3'} = 7.9$  Hz, H-3', H-5'), 7.59 (tt, 1 H,  $J_{2',4'} = 1.1$ ,  $J_{3',4'} = 6.9$  Hz, H-4'), 8.07 (d, 2 H,  $J_{2',4'} = 1.1$ ,  $J_{2',3'} = 8.2$  Hz, H-2', H-6').

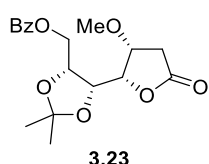
$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  34.8 (C-2), 57.0 (Me), 66.1 (C-7), 68.0 (C-5), 69.0 (C-6), 76.8 (C-3), 80.6 (C-4), 128.5 (C-3', C-5'), 129.6 (C-1'), 129.8 (C-2', C-6'), 133.3 (C-4'), 167.0 (CO iz C-7-Bz), 174.5 (C-1).

HRMS (ESI):  $m/e$  333.0956 ( $M^+ + Na$ ), izračunato za  $C_{15}H_{18}O_7Na$ : 333.0951.

#### 4.13 7-O-Benzoil-2-deoksi-5,6-O-izopropiliden-3-O-metil-D-altrioheptono-1,4-lakton (3.23)

Rastvoru jedinjenja **3.20** (0.032 g, 0.10 mmol) u anh.  $Me_2CO$  (0.20 mL) doda se 2,2'-DMP (0.05 mL, 0.45 mmol) i TsOH (0.001 g, 0.006 mmol). Reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi 1.5 h, zatim su dodate dve kapi 10%  $NaHCO_3$  i uparena je do suva. Suvi ostatak je prečišćen na koloni fleš silikagela (3:2  $Et_2O/PE$ ) i dva puta na preparativnoj TLC (23:2  $CH_2Cl_2/EtOAc$ ). Hromatogrami su razvijani po dva puta, nakon čega je dobijeno čisto jedinjenje **3.23** (0.025 g, 71%) u vidu finih monokristala.





Fizičke konstante i spektroskopski podaci za jedinjenje **3.23**:

Bele igle, *tt* 132–135 °C (Et<sub>2</sub>O/heksan); [α]<sub>D</sub> = +35.0 (*c* 0.24, CHCl<sub>3</sub>);  
R<sub>f</sub> = 0.76 (9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc).

IR (film): ν<sub>max</sub> 1793 (CO, lakton), 1721 (CO, estar).

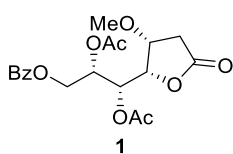
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.44 (s, 3 H, CMe<sub>2</sub>), 1.50 (s, 3 H, CMe<sub>2</sub>), 2.61 (dd, 1 H, *J*<sub>2a,3</sub> = 4.6, *J*<sub>2a,2b</sub> = 17.6 Hz, H-2a), 2.70 (d, 1 H, *J*<sub>2a,2b</sub> = 17.5 Hz, H-2b), 3.44 (s, 3 H, Me), 4.15 (pt, 1 H, *J*<sub>3,4</sub> = 3.6, *J*<sub>2a,3</sub> = 4.4 Hz, H-3), 4.42–4.52 (m, 2 H, H-4, H-7a), 4.59–4.70 (m, 3 H, H-5, H-6, H-7b), 7.46–8.14 (m, 5 H, Ar-C iz C<sub>7</sub>-Bz).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 25.5 (CMe<sub>2</sub>), 27.9 (CMe<sub>2</sub>), 35.3 (C-2), 57.7 (Me), 63.1 (C-7), 72.5 i 75.4 (C-5, C-6), 77.0 (C-3), 79.9 (C-4), 109.6 (CMe<sub>2</sub>), 128.4, 129.8, 129.9, 133.1 (Ar-C iz C<sub>7</sub>-Bz), 166.3 (CO iz C<sub>7</sub>-Bz), 174.4 (C-1).

HRMS (ESI): *m/e* 373.1256 (M<sup>+</sup>+Na), izračunato za C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub>Na: 373.1263.

#### 4.14 5,6-Di-*O*-acetil-7-*O*-benzoil-2-deoksi-3-*O*-metil-L-galakto-heptono-1,4-lakton (**1**)

Rastvoru jedinjenja **3.22** (0.029 g, 0.09 mmol) u Ac<sub>2</sub>O (0.84 mL) doda se TsOH (0.002 g, 0.009 mmol). Reakciona smesa je mešana na st 2 h, zatim je kodestilovana sa aps. toluenom do potpunog uklanjanja Ac<sub>2</sub>O i prečišćena na koloni fleš silikagela (9:1 Et<sub>2</sub>O/PE). Dobijeno je čisto jedinjenje **1** (0.023 g, 63%).



Fizičke konstante i spektroskopski podaci za jedinjenje **1**:

Bezbojno ulje; [α]<sub>D</sub> = −21.1 (*c* 0.35, MeOH); R<sub>f</sub> = 0.70 (EtOAc).

IR (film): ν<sub>max</sub> 1794 (CO, lakton), 1751, 1724, (CO, estar).

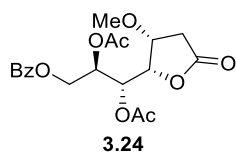
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.10, 2.10 (2× s, 6 H, 2× COMe), 2.65 (dd, 1 H, *J*<sub>2a,3</sub> = 5.1, *J*<sub>2a,2b</sub> = 17.8 Hz, H-2a), 2.75 (dd, 1 H, *J*<sub>2b,3</sub> = 1.2, *J*<sub>2a,2b</sub> = 17.7 Hz, H-2b), 3.30 (s, 3 H, Me), 4.10 (ddd, 1 H, *J*<sub>2b,3</sub> = 1.2, *J*<sub>3,4</sub> = 4.2, *J*<sub>2a,3</sub> = 5.1 Hz, H-3), 4.39 (dd, 1 H, *J*<sub>6,7a</sub> = 7.0, *J*<sub>7a,7b</sub> = 11.7 Hz, H-7a), 4.50 (dd, 1 H, *J*<sub>6,7b</sub> = 5.0, *J*<sub>7a,7b</sub> = 11.7 Hz, H-7b), 4.61 (dd, 1 H, *J*<sub>3,4</sub> = 4.3, *J*<sub>4,5</sub> = 8.6 Hz, H-4), 5.62 (dd, 1 H, *J*<sub>5,6</sub> = 2.5, *J*<sub>4,5</sub> = 8.6 Hz, H-5), 5.66 (ddd, 1 H, *J*<sub>5,6</sub> = 2.5, *J*<sub>6,7b</sub> = 5.1, *J*<sub>6,7a</sub> = 7.3 Hz, H-6), 7.43–7.51 (m, 2 H, *J* = 0.9 Hz, H-3', H-5'), 7.59 (tt, 1 H, *J* = 1.3, *J* = 6.8 Hz, H-4'), 8.01–8.07 (m, 2 H, H-2', H-6').

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.6 ( $\text{C}_6\text{-COMe}$ ), 20.8 ( $\text{C}_5\text{-COMe}$ ), 34.5 (C-2), 56.9 (Me), 62.9 (C-7), 67.9 (C-5), 69.7 (C-6), 76.1 (C-3), 79.5 (C-4), 128.4, 129.6, 129.7, 133.2 (Ar-C iz C<sub>7</sub>-Bz), 166.0 (CO iz C<sub>7</sub>-Bz), 169.0 ( $\text{C}_5\text{-COMe}$ ), 169.6 ( $\text{C}_6\text{-COMe}$ ), 173.5 (C-1).

HRMS (ESI):  $m/e$  395.1340 ( $\text{M}^- + \text{H}$ ), izračunato za  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_9$ : 395.1342.

#### 4.15 5,6-Di-*O*-acetil-7-*O*-benzoil-2-deoksi-3-*O*-metil-D-*altro*-heptono-1,4-lakton (3.24)

Rastvoru jedinjenja **3.20** (0.035 g, 0.11 mmol) u  $\text{Ac}_2\text{O}$  (1.0 mL) doda se TsOH (0.002 g, 0.01 mmol). Reakciona smesa je mešana na st 7.5 h, zatim je kodestilovana sa aps. toluenom do potpunog uklanjanja  $\text{Ac}_2\text{O}$  i prečišćena dva puta na koloni fleš silikagela (9:1  $\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$ ). Dobijeno je čisto jedinjenje **3.24** (0.032 g, 71%).



Fizičke konstante i spektroskopski podaci za jedinjenje **3.24**:

Bezbojno ulje;  $[\alpha]_D^{20} = +8.8$  ( $c$  0.35, MeOH);  $R_f = 0.77$  (EtOAc).

IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  1794 (CO, lakton), 1749, 1724 (CO, estar).

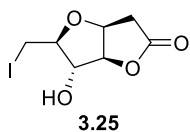
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.07 (s, 3 H,  $\text{C}_5\text{-COMe}$ ), 2.09 (s, 3 H,  $\text{C}_6\text{-COMe}$ ), 2.60 (dd, 1 H,  $J_{2a,3} = 5.0$ ,  $J_{2a,2b} = 17.8$  Hz, H-2a), 2.71 (dd, 1 H,  $J_{2a,2b} = 17.7$  Hz,  $J_{2b,3} = 0.7$  Hz, H-2b), 3.28 (s, 3 H, Me), 4.07 (ddd, 1 H,  $J_{3,4} = 4.4$  Hz,  $J_{2a,3} = 4.6$  Hz,  $J_{2b,3} = 0.7$  Hz, H-3), 4.54 (dd, 1 H,  $J_{6,7a} = 4.1$ ,  $J_{7a,7b} = 12.1$  Hz, H-7a), 4.60 (dd, 1 H,  $J_{6,7b} = 7.5$ ,  $J_{7a,7b} = 12.1$  Hz, H-7b), 4.65 (dd, 1 H,  $J_{3,4} = 4.1$ ,  $J_{4,5} = 9.1$  Hz, H-4), 5.57 (dd, 1 H,  $J_{5,6} = 2.8$ ,  $J_{4,5} = 9.1$  Hz, H-5), 5.67 (ddd, 1 H,  $J_{5,6} = 2.9$ ,  $J_{6,7a} = 4.0$ ,  $J_{6,7b} = 7.3$  Hz, H-6), 7.44 (t, 2 H,  $J = 7.9$  Hz, H-3', H-5'), 7.56 (tt, 1 H,  $J_{2',4'} = 1.3$ ,  $J = 7.3$  Hz, H-4'), 8.01 (dd, 2 H,  $J_{2',4'} = 1.4$  Hz,  $J_{2',3'} = 8.0$  Hz, H-2', H-6').

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.6 ( $\text{C}_5\text{-COMe}$ ), 20.9 ( $\text{C}_6\text{-COMe}$ ), 34.3 (C-2), 57.0 (Me), 62.6 (C-7), 68.4 (C-5), 70.9 (C-6), 76.3 (C-3), 79.4 (C-4), 128.5, 129.7, 129.8, 133.2 (Ar-C iz Bz), 166.0 (CO iz Bz), 168.8 ( $\text{C}_5\text{-COMe}$ ), 169.9 ( $\text{C}_6\text{-COMe}$ ), 173.6 (C-1).

HRMS (ESI):  $m/e$  417.1158 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ), izračunato za  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_9\text{Na}$ : 417.1162;  $m/e$  433.0890 ( $\text{M}^+ + \text{K}$ ), izračunato za  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_9\text{K}$ : 433.0901.

#### 4.16 3,6-Anhidro-2,7-dideoksi-7-jodo-D-gluko-heptono-1,4-lakton (3.25)

Rastvoru jedinjenja **3.5** (0.851 g, 4.88 mmol) u anh. THF (7.60 mL) doda se Ph<sub>3</sub>P (2.550 g, 9.76 mmol) i imidazol (0.664 g, 9.76 mmol). Reakciona smesa je mešana na 50 °C. Zatim se dokapava rastvor I<sub>2</sub> (1.490 g, 5.86 mmol) u anh. THF (4.25 mL) u toku 7 minuta. Reakciona smesa je mešana na 50 °C u toku 2 h, nakon čega je uparena do suva i prečišćena na dve kolone fleš silikagela (9:1 → 4:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc). Dobijeno je čisto jedinjenje **3.25** (1.102 g, 79%).



Fizičke konstante i spektroskopski podaci za jedinjenje **3.25**:

Bezbojno ulje;  $[\alpha]_D = -53.0$  ( $c$  0.47, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.37$  (4:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc).

IR (film):  $\nu_{\max}$  3436 (OH), 1780 (CO).

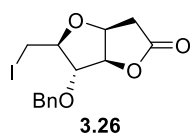
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.75 (dd, 1 H,  $J_{2a,3} = 2.6$ ,  $J_{2a,2b} = 18.7$  Hz, H-2a), 2.81 (dd, 1 H,  $J_{2b,3} = 3.8$ ,  $J_{2a,2b} = 18.7$  Hz, H-2b), 3.30 (dd, 1 H,  $J_{6,7a} = 5.5$ ,  $J_{7a,7b} = 10.6$  Hz, H-7a), 3.36 (dd, 1 H,  $J_{6,7b} = 5.9$ ,  $J_{7a,7b} = 10.6$  Hz, H-7b), 3.64 (d, 1 H,  $J_{5,OH} = 3.5$  Hz, C<sub>5</sub>-OH), 3.85 (q, 1 H,  $J_{6,7a} = 5.6$  Hz, H-6), 4.29 (bt, 1 H,  $J_{5,OH} = 3.6$ ,  $J_{4,5} = 3.6$  Hz, H-5), 4.87 (m, 1 H,  $J_{2a,3} = 2.6$ ,  $J_{2b,3} = 3.7$ ,  $J_{3,4} = 4.2$  Hz, H-3), 4.90 (dd, 1 H,  $J_{4,5} = 1.1$ ,  $J_{3,4} = 4.4$  Hz, H-4).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5.5 (C-7), 36.2 (C-2), 77.6 (C-3), 79.7 (C-5), 85.1 (C-6), 90.6 (C-4), 175.8 (C-1).

HRMS (ESI):  $m/e$  284.9613 (M<sup>+</sup>+H), izračunato za C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>IO<sub>4</sub>: 284.9624.

#### 4.17 3,6-Anhidro-5-O-benzil-2,7-dideoksi-7-jodo-D-gluko-heptono-1,4-lakton (3.26)

Rastvoru jedinjenja **3.25** (0.752 g, 2.65 mmol) u anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (14 mL) doda se Ag<sub>2</sub>O (0.736 g, 3.17 mmol), AgOTf (0.102 g, 0.39 mmol) i BnBr (0.38 mL, 3.17 mmol). Reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi. Nakon 2 h, dodata je druga porcija Ag<sub>2</sub>O (0.368 g, 1.59 mmol), AgOTf (0.068 g, 0.26 mmol) i BnBr (0.38 mL, 3.17 mmol) i mešanje je nastavljeno još 5.5 h. Reakciona smesa je procedena preko celita, uparena do suva i prečišćena dva puta na koloni fleš silikagela (24:1 PhMe/EtOAc). Dobijeno je čisto jedinjenje **3.26** (0.728 g, 76%).



Fizičke konstante i spektroskopski podaci za proizvod **3.26**:

Bezbojno ulje;  $[\alpha]_D = -22.9$  ( $c$  0.28,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f = 0.40$  (7:3 PE/EtOAc).

IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  1786 (CO).

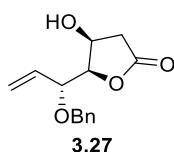
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.73 (dd, 1 H,  $J_{2a,3} = 4.4$ ,  $J_{2a,2b} = 18.5$  Hz, H-2a), 2.78 (dd, 1 H,  $J_{2b,3} = 1.8$ ,  $J_{2a,2b} = 18.5$  Hz, H-2b), 3.22 (dd, 1 H,  $J_{6,7a} = 5.6$ ,  $J_{7a,7b} = 10.7$  Hz, H-7a), 3.28 (dd, 1 H,  $J_{6,7b} = 5.8$ ,  $J_{7a,7b} = 10.7$  Hz, H-7b), 3.98 (q, 1 H,  $J_{5,6} = 5.5$  Hz, H-6), 4.02 (dd, 1 H,  $J_{4,5} = 0.8$ ,  $J_{5,6} = 5.2$  Hz, H-5), 4.62 (d, 1 H,  $J_{\text{gem}} = 11.6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.69 (d, 1 H,  $J_{\text{gem}} = 11.6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.85 (td, 1 H,  $J_{2b,3} = 1.9$ ,  $J_{2a,3} = 4.4$ ,  $J_{3,4} = 4.4$  Hz, H-3), 4.91 (dd, 1 H,  $J_{4,5} = 1.0$ ,  $J_{3,4} = 4.5$  Hz, H-4), 7.31–7.41 (m, 5 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.8 (C-7), 36.0 (C-2), 72.7 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 78.0 (C-3), 83.9 (C-6), 86.3 (C-5), 87.5 (C-4), 128.1, 128.4, 128.7, 136.6 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 174.6 (C-1).

HRMS (ESI):  $m/e$  396.9900 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ), izračunato za  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{IO}_4\text{Na}$ : 396.9913.

#### 4.18 5-*O*-Benzil-2,6,7-trideoksi-D-ksilo-hept-6-eno-1,4-lakton (3.27)

Rastvoru jedinjenja **3.26** (0.311 g, 0.83 mmol) u smeši THF i dest.  $\text{H}_2\text{O}$  (4:1, 8.30 mL) doda se sveže aktivirani Zn prah (1.632 g, 24.97 mmol). Reakciona smesa je mešana na temperaturi ključanja 3.5 h, zatim je procedena preko celita i uparena do suva. Suvi ostatak je prečišćen na koloni fleš silikagela (24:1 PhMe/EtOAc) pri čemu je dobijeno čisto jedinjenje **3.27** (0.207 g, 100%).



Fizičke konstante i spektroskopski podaci za jedinjenje **3.27**:

Bele igle,  $t_f$  93–95°C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /heksan);  $[\alpha]_D = -86.0$  ( $c$  0.2,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f = 0.35$  (1:1 PE/EtOAc).

IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  3359 (OH), 1766 (CO).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.57 (dd, 1 H,  $J_{2a,3} = 3.5$ ,  $J_{2a,2b} = 17.7$  Hz, H-2a), 2.73 (dd, 1 H,  $J_{2b,3} = 6.6$ ,  $J_{2a,2b} = 17.8$  Hz, H-2b), 3.00 (d, 1 H,  $J_{\text{OH},3} = 6.2$  Hz, C<sub>3</sub>-OH), 4.30 (dd, 1 H,  $J_{4,5} = 5.0$ ,  $J_{5,6} = 8.0$  Hz, H-5), 4.40 (t, 1 H,  $J_{4,5} = 5.0$  Hz, H-4), 4.44 (d, 1 H,  $J_{\text{gem}} = 11.6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.58 (tdd, 1 H,  $J_{2a,3} = 3.7$ ,  $J_{2b,3} = 6.4$ ,  $J_{3,4} = 8.7$  Hz, H-3), 4.66 (d, 1 H,  $J_{\text{gem}} = 11.6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.44–5.59 (m, 2 H, H-7a, H-7b), 5.98 (ddd, 1 H,  $J_{5,6} = 8.0$ ,  $J_{6,7a} = 10.3$ ,  $J_{6,7b} = 18.3$  Hz, H-6), 7.34 (m, 5 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ).

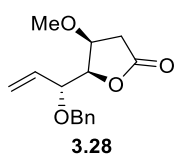
$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  38.8 (C-2), 68.8 (C-3), 70.6 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 78.9 (C-5), 84.2 (C-4), 121.2 (C-7), 128.0, 128.1, 128.6, 137.2 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 133.5 (C-6), 175.0 (C-1).

HRMS (ESI):  $m/e$  271.0939 ( $\text{M}^+\text{+Na}$ ), izračunato za  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Na}$ : 271.0946.

#### 4.19 5-*O*-Benzil-2,6,7-trideoksi-3-*O*-metil-D-ksilo-hept-6-eno-1,4-lakton (3.28) i metil 5-*O*-benzil-2,6,7-trideoksi-3,4-di-*O*-metil-D-ksilo-hept-6-enoat (3.29)

*Procedura A*: Rastvoru jedinjenja **3.27** (0.045 g, 0.18 mmol) u anh.  $\text{Et}_2\text{O}$  (6.10 mL) doda se  $\text{Ag}_2\text{O}$  (0.295 g, 1.27 mmol),  $\text{AgOTf}$  (0.005 g, 0.02 mmol) i MeI (0.08 mL, 1.34 mmol). Reakciona smesa je mešana na temperaturi ključanja. Nakon 2 h, dodata je druga porcija  $\text{Ag}_2\text{O}$  (0.127 g, 0.55 mmol),  $\text{AgOTf}$  (0.005 g, 0.02 mmol) i MeI (0.04 mL, 0.57 mmol). Nakon 6 h mešanja na tk, dodata je treća porcija  $\text{Ag}_2\text{O}$  (0.127 g, 0.55 mmol),  $\text{AgOTf}$  (0.005 g, 0.02 mmol) i MeI (0.04 mL, 0.57 mmol) i mešanje je nastavljeno još 9.5 h. Reakciona smesa je procedena preko celita i uparena do suva. Suvi ostatak je prečišćen na koloni fleš silikagela (9:1 diizopropiletar/ $\text{EtOAc}$ ) pri čemu je dobijeno čisto jedinjenje **3.28** (0.040 g, 82%).

*Procedura B*: Rastvoru jedinjenja **3.27** (0.233 g, 0.94 mmol) u anh.  $\text{Et}_2\text{O}$  (32 mL) doda se  $\text{Ag}_2\text{O}$  (1.520 g, 6.54 mmol),  $\text{AgOTf}$  (0.024 g, 0.09 mmol) i MeI (0.43 mL, 6.88 mmol). Reakciona smesa je mešana na temperaturi ključanja. Nakon 2 h dodata je druga porcija  $\text{Ag}_2\text{O}$  (0.651 g, 2.81 mmol),  $\text{AgOTf}$  (0.024 g, 0.094 mmol) i MeI (0.18 mL, 2.95 mmol). Nakon 7 h dodata je treća porcija  $\text{Ag}_2\text{O}$  (0.651 g, 2.81 mmol),  $\text{AgOTf}$  (0.024 g, 0.094 mmol) i MeI (0.18 mL, 2.95 mmol) i mešanje je nastavljeno narednih 11 h. Reakciona smesa je procedena preko celita, uparena do suva i prečišćena na koloni fleš silikagela (predestilisana smeša (~7:3) PE/ $\text{EtOAc}$ ) pri čemu je dobijeno čisto jedinjenje **3.28** (0.154 g, 62%). Nečista frakcija sporednog proizvoda **3.29** je prečišćena na koloni fleš silikagela (7:3 PE/ $\text{Et}_2\text{O}$ ) i na preparativnim TLC (7:3 PE/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 1× razvijanje) pri čemu je dobijeno čisto jedinjenje **3.29** (0.0005 g, 0.17%).



Fizičke konstante i spektroskopski podaci za proizvod **3.28**:

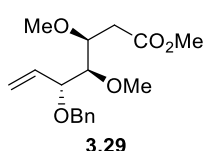
Bezbojno ulje;  $[\alpha]_D = -11.5$  ( $c$  0.2,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f = 0.30$  (9:1 diizopropiletar/ $\text{EtOAc}$ ).

IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  1785 (CO).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.60 (dd, 1 H,  $J_{2a,3} = 5.7$ ,  $J_{2a,2b} = 17.3$  Hz, H-2a), 2.75 (dd, 1 H,  $J_{2b,3} = 2.9$ ,  $J_{2a,2b} = 17.3$  Hz, H-2b), 3.30 (s, 3 H, Me), 4.03 (ddd, 1 H,  $J_{2b,3} = 2.9$ ,  $J_{3,4} = 4.8$ ,  $J_{2a,3} = 5.6$  Hz, H-3), 4.30 (tt, 1 H,  $J_{5,7a} = 0.9$ ,  $J_{5,7b} = 1.0$ ,  $J_{4,5} = 6.8$ ,  $J_{5,6} = 6.7$  Hz, H-5), 4.40 (dd, 1 H,  $J_{3,4} = 4.7$ ,  $J_{4,5} = 6.8$  Hz, H-4), 4.54 (d, 1 H,  $J_{\text{gem}} = 11.7$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.65 (d, 1 H,  $J_{\text{gem}} = 11.6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.42 (dt, 1 H,  $J_{5,7a} = 0.9$ ,  $J_{7a,7b} = 1.7$ ,  $J_{6,7a} = 10.4$  Hz, H-7a), 5.51 (dt, 1 H,  $J_{5,7b} = 1.1$ ,  $J_{7a,7b} = 1.7$ ,  $J_{6,7b} = 17.3$  Hz, H-7b), 5.86 (ddd, 1 H,  $J_{5,6} = 6.7$ ,  $J_{6,7a} = 10.4$ ,  $J_{6,7b} = 17.3$  Hz, H-6), 7.27–7.40 (m, 5 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  34.8 (C-2), 56.8 (Me), 71.0 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 76.6 (C-3), 78.0 (C-5), 85.0 (C-4), 119.8 (C-7), 127.5, 127.7, 128.3, 138.1 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 133.3 (C-6), 174.8 (C-1).

HRMS (ESI):  $m/e$  285.1098 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ), izračunato za  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}$ : 285.1103.



Fizičke konstante i spektroskopski podaci za proizvod **3.29**:

Bezbojno ulje;  $[\alpha]_D = -10.0$  ( $c$  0.1,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f = 0.60$  (7:3 PE/EtOAc).

IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  1737 (CO).

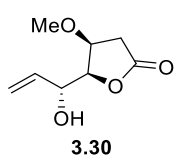
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.56 (dd, 1 H,  $J_{2a,3} = 6.6$ ,  $J_{2a,2b} = 15.6$  Hz, H-2a), 2.64 (dd, 1 H,  $J_{2b,3} = 6.2$ ,  $J_{2a,2b} = 15.6$  Hz, H-2b), 3.26 (dd, 1 H,  $J_{3,4} = 4.0$ ,  $J_{4,5} = 6.1$  Hz, H-4), 3.37 (s, 3 H, C<sub>3</sub>-Me), 3.59 (s, 3 H, C<sub>4</sub>-Me), 3.70 (s, 3 H, COOMe), 3.81 (td, 1 H,  $J_{3,4} = 4.0$ ,  $J_{2a,3} = 6.4$ ,  $J_{2b,3} = 6.4$  Hz, H-3), 4.03–4.10 (m, 1 H,  $J_{4,5} = 6.2$ ,  $J_{5,6} = 7.7$  Hz, H-5), 4.42 (d, 1 H,  $J_{\text{gem}} = 11.8$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.64 (d, 1 H,  $J_{\text{gem}} = 11.8$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.33–5.40 (m, 2 H, H-7a, H-7b), 5.87 (ddd, 1 H,  $J_{5,6} = 7.9$ ,  $J_{6,7a} = 10.9$ ,  $J_{6,7b} = 18.8$  Hz, H-6), 7.26–7.38 (m, 5 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  35.1 (C-2), 51.7 (COOMe), 58.1 (C<sub>3</sub>-Me), 61.4 (C<sub>4</sub>-Me), 70.6 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 77.5 (C-3), 81.6 (C-5), 84.8 (C-4), 119.1 (C-7), 127.5, 127.9, 128.3, 138.4 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 135.4 (C-6), 172.2 (C-1).

HRMS (ESI):  $m/e$  331.1503 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ), izračunato za  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{Na}$ : 331.1522.

#### 4.20 2,6,7-Trideoksi-3-O-metil-D-ksilo-hept-6-eno-1,4-lakton (3.30)

Ohlađenom ( $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) rastvoru **3.28** (0.186 g, 0.71 mmol) u anh.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (16.50 mL) doda se 0.66% rastvor  $\text{TiCl}_4$  (0.08 mL, 0.71 mmol) u anh.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Nakon 1 h, dodata je druga porcija 0.66% rastvora  $\text{TiCl}_4$  (0.08 mL, 0.71 mmol) u anh.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Reakciona smesa je mešana na  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  još 1.5 h, zatim je izlivena u 10%  $\text{NaHCO}_3$  (25 mL) i ekstrahovana sa  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $5 \times 20\text{ mL}$ ). Organske faze su isperane sa 10%  $\text{NaCl}$  (25 mL), osušene i uparene do suva. Suvi ostatak je prečišćen na koloni fleš silikagela (4:1  $\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$ ) pri čemu je dobijeno čisto jedinjenje **3.30** (0.106 g, 87%).



Fizičke konstante i spektroskopski podaci za proizvod **3.30**:

Bele iglice,  $t_f$  59–63  $^{\circ}\text{C}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{heksan}$ );  $[\alpha]_D = +12.0$  ( $c$  0.1,  $\text{CHCl}_3$ );

$R_f = 0.36$  (23:2 diizopropiletar/MeOH).

IR (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  3474 (OH), 1746 (CO).

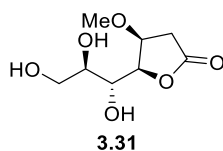
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.67 (dd, 1 H,  $J_{2a,3} = 5.5$ ,  $J_{2a,2b} = 17.7$  Hz, H-2a), 2.73 (dd, 1 H,  $J_{2b,3} = 2.9$ ,  $J_{2a,2b} = 17.7$  Hz, H-2b), 2.86 (bs, 1 H, C-5-OH), 3.34 (s, 3 H, Me), 4.13 (td, 1 H,  $J_{2b,3} = 2.9$ ,  $J_{2a,3} = 5.2$  Hz,  $J_{3,4} = 5.2$  Hz, H-3), 4.34 (dd, 1 H,  $J_{3,4} = 5.2$ ,  $J_{4,5} = 5.8$  Hz, H-4), 4.59 (tt, 1 H,  $J_{5,7a} = 1.5$ ,  $J_{5,7b} = 1.5$ ,  $J_{5,6} = 5.8$  Hz,  $J_{4,5} = 5.8$  Hz, H-5), 5.29 (dt, 1 H,  $J_{5,7a} = 1.5$ ,  $J_{7a,7b} = 1.5$ ,  $J_{6,7a} = 10.6$  Hz, H-7a), 5.47 (dt, 1 H,  $J_{5,7b} = 1.5$ ,  $J_{7a,7b} = 1.5$ ,  $J_{6,7b} = 17.3$  Hz, H-7b), 5.90 (ddd, 1 H,  $J_{5,6} = 5.8$ ,  $J_{6,7a} = 10.6$ ,  $J_{6,7b} = 17.1$  Hz, H-6).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  35.1 (C-2), 57.1 (Me), 70.7 (C-5), 77.1 (C-3), 85.2 (C-4), 118.0 (C-7), 134.8 (C-6), 174.6 (C-1).

HRMS (ESI):  $m/e$  195.0636 ( $\text{M}^+\text{Na}$ ), izračunato za  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_4\text{Na}$ : 195.0633;  $m/e$  211.0376 ( $\text{M}^+\text{K}$ ), izračunato za  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_4\text{K}$ : 211.0373.

#### 4.21 2-Deoksi-3-O-metil-D-gluko-heptono-1,4-lakton (3.31) i 2-deoksi-3-O-metil-L-ido-heptono-1,4-lakton (3.32)

Rastvoru jedinjenja **3.30** (0.106 g, 0.62 mmol) u smeši  $\text{Me}_2\text{CO}$  i dest.  $\text{H}_2\text{O}$  (10:1, 6.20 mL) doda se NMO (0.217 g, 1.85 mmol) i 2.5 wt%  $\text{OsO}_4$  u  $t\text{-BuOH}$  (0.61 mL, 0.06 mmol). Reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi u toku 20 h, uparena je do suva i prečišćena na dve kolone fleš silikagela (10:1  $\text{EtOAc}/\text{EtOH}$ ) pri čemu je dobijena smeša dva C-6 epimera **3.31** i **3.32** (0.122 g, 96%), u odnosu 2:1.

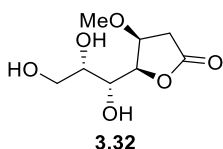


Fizičke konstante i spektroskopski podaci za jedinjenje **3.31**:

$R_f = 0.42$  (3:1 EtOAc/EtOH), lit.<sup>123</sup>  $R_f = 0.67$  (3:1 EtOAc/EtOH).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  2.82 (dd, 1 H,  $J_{2a,3} = 4.5$ ,  $J_{2a,2b} = 18.1$  Hz, H-2a), 2.96 (dd, 1 H,  $J_{2b,3} = 7.0$ ,  $J_{2a,2b} = 18.1$  Hz, H-2b), 3.41 (s, 3 H, Me), 3.68 (dd, 1 H,  $J_{6,7a} = 6.3$ ,  $J_{7a,7b} = 11.6$  Hz, H-7a), 3.76 (ddd, 1 H,  $J_{6,7b} = 3.1$ ,  $J_{6,7a} = 6.3$ ,  $J_{5,6} = 7.6$  Hz, H-6), 3.84 (dd, 1 H,  $J_{6,7b} = 3.1$ ,  $J_{7a,7b} = 11.6$  Hz, H-7b), 4.04 (dd, 1 H,  $J_{4,5} = 3.5$ ,  $J_{5,6} = 7.6$  Hz, H-5), 4.49 (ddd, 1 H,  $J_{2a,3} = 4.5$ ,  $J_{3,4} = 5.9$ ,  $J_{2b,3} = 6.9$  Hz, H-3), 4.96 (dd, 1 H,  $J_{4,5} = 3.5$ ,  $J_{3,4} = 5.9$  Hz, H-4).

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  37.8 (C-2), 60.0 (Me), 65.2 (C-7), 71.9 (C-5), 73.7 (C-6), 79.9 (C-3), 84.8 (C-4), 181.7 (C-1).



Fizičke konstante i spektroskopski podaci za jedinjenje **3.32**:

$R_f = 0.33$  (3:1 EtOAc/EtOH).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  2.86 (dd, 1 H,  $J_{2a,3} = 1.4$ ,  $J_{2a,2b} = 18.2$  Hz, H-2a), 2.98 (dd, 1 H,  $J_{2b,3} = 5.3$ ,  $J_{2a,2b} = 18.2$  Hz, H-2b), 3.37 (s, 3 H, Me), 3.68 (dd, 1 H,  $J_{6,7a} = 7.0$ ,  $J_{7a,7b} = 11.3$  Hz, H-7a), 3.72 (dd, 1 H,  $J_{6,7b} = 5.3$ ,  $J_{7a,7b} = 11.5$  Hz, H-7b), 3.83 (ddd, 1 H,  $J_{5,6} = 2.1$ ,  $J_{6,7b} = 5.3$ ,  $J_{6,7a} = 7.3$  Hz, H-6), 4.07 (dd, 1 H,  $J_{5,6} = 2.2$ ,  $J_{4,5} = 7.7$  Hz, H-5), 4.38 (ddd, 1 H,  $J_{2a,3} = 1.5$ ,  $J_{3,4} = 4.4$ ,  $J_{2b,3} = 5.6$  Hz, H-3), 4.78 (H-4 je prekriven sa signalom od DHO).

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  38.2 (C-2), 59.4 (Me), 65.33 (C-7), 71.6 (C-5), 73.4 (C-6), 79.7 (C-3), 87.8 (C-4), 181.8 (C-1).

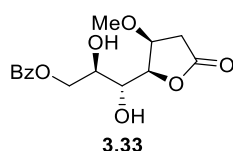
#### 4.22 7-O-Benzoil-2-deoksi-3-O-metil-D-gluko-heptono-1,4-lakton (**3.33**) i 7-O-benzoil-2-deoksi-3-O-metil-L-ido-heptono-1,4-lakton (**3.34**)

*Procedura A*: Rastvoru jedinjenja smeše **3.31** i **3.32** (1:0.06, 0.017 g, 0.08 mmol) u anh.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / anh. Py (1:1, 2 mL) dodat je rastvor BzCl (0.86 M, 0.01 mL, 0.10 mmol) u anh.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Reakciona smesa je mešana na st 3 h, zatim je kodestilisana sa anh. toluenom do potpunog uklanjanja Py i prečišćena na koloni fleš silikagela (4:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Me}_2\text{CO}$ ) pri čemu je dobijeno čisto jedinjenje **3.33** (0.016 g, 60%).

*Procedura B*: Ohlađenom (0 °C) rastvoru jedinjenja smeše **3.31** i **3.32** (10:1, 0.040 g, 0.20 mmol) u anh.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / anh. Py (1:1, 0.44 mL) doda se 10% rastvor BzCl (0.02 mL, 0.21 mmol) u anh.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Nakon 0.5 h, reakciona smesa je temperirana na st,



nastavljeno je mešanje narednih 20 h i zatim je kodestilovana sa anh. toluenom do potpunog uklanjanja Py. Suvi ostatak je tri puta prečišćen na kolonama fleš silikagela (predestilisani (~3:2) EtOAc/cikloheksan → predestilisani (~10:1) EtOAc/EtOH, 2 × 24:1 Et<sub>2</sub>O/Me<sub>2</sub>CO,) i primenom preparativne hromatografije (9:1 Et<sub>2</sub>O/Me<sub>2</sub>CO, dva puta razvijanje), pri čemu su izolovana čista jedinjenja **3.33** (0.041 g, 71%) i **3.34** (0.008 g, 14%).



Fizičke konstante i spektroskopski podaci za jedinjenje **3.33**:

Bezbojno ulje;  $[\alpha]_D = +9.0$  ( $c$  0.2, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.41$  (4:1 EtOAc/PE).

IR (film):  $\nu_{\max}$  3466 (OH), 1779 (CO, lakton), 1716 (CO, estar).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.74 (d, 2 H,  $J_{2a,3} = 5.1$  Hz, H-2a, H-2b), 3.19 (s, 1 H, OH), 3.29 (d, 1 H,  $J = 2.5$  Hz, OH), 3.40 (s, 3 H, Me), 4.08 (dt, 1 H,  $J_{4,5} = 1.9$ ,  $J_{5,6} = 8.8$  Hz, H-5), 4.14 (m, 1 H, H-6), 4.37 (q, 1 H,  $J_{2a,3} = 5.5$  Hz, H-3), 4.54 (dd, 1 H,  $J_{6,7a} = 5.6$ ,  $J_{7a,7b} = 11.8$  Hz, H-7a), 4.70 (dd, 1 H,  $J_{6,7b} = 2.5$ ,  $J_{7a,7b} = 11.8$  Hz, H-7b), 4.94 (dd, 1 H,  $J_{4,5} = 1.8$ ,  $J_{3,4} = 5.8$  Hz, H-4), 7.46–8.07 (m, 5 H, Ph).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  34.9 (C-2), 57.5 (Me), 66.8 (C-7), 69.8 (C-6), 70.0 (C-5), 78.6 (C-3), 80.2 (C-4), 128.5, 129.7, 129.8, 133.3 (Ar-C iz C<sub>7</sub>-Bz), 167.4 (CO iz C<sub>7</sub>-Bz), 174.6 (C-1).

HRMS (ESI):  $m/e$  333.0943 (M<sup>+</sup>+Na), izračunato za C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>7</sub>Na: 333.0950;  $m/e$  349.0675 (M<sup>+</sup>+K), izračunato za C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>7</sub>K: 349.0690.



Fizičke konstante i spektroskopski podaci za jedinjenje **3.34**:

Bele ljušpice,  $t_t$  144–148 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heksan);  $[\alpha]_D = +2.5$  ( $c$  0.2, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.25$  (4:1 EtOAc/PE).

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  3322 (OH), 1786 (CO, lakton), 1723 (CO, estar).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, metanol-*d*<sub>4</sub>):  $\delta$  2.74 (dd, 1 H,  $J_{2a,2b} = 17.7$ ,  $J_{2a,3} = 1.3$  Hz, H-2a), 2.83 (dd, 1 H,  $J_{2a,2b} = 17.7$ ,  $J_{2b,3} = 5.1$  Hz, H-2b), 3.28 (s, 3 H, Me), 4.08 (td, 1 H,  $J_{6,7b} = 6.7$ ,  $J_{5,6} = 1.7$  Hz, H-6), 4.12 (dd, 1 H,  $J_{4,5} = 8.0$ ,  $J_{5,6} = 1.8$  Hz, H-5), 4.23 (ddd, 1 H,  $J_{2b,3} = 5.3$ ,  $J_{3,4} = 4.3$ ,  $J_{2a,3} = 1.4$  Hz, H-3), 4.39 (dd, 1 H,  $J_{7a,7b} = 11.1$ ,  $J_{6,7a} = 6.1$  Hz, H-7a), 4.48 (dd, 1 H,  $J_{7a,7b} = 11.0$ ,  $J_{6,7b} = 6.9$  Hz, H-7b), 4.72 (dd, 1 H,  $J_{4,5} = 7.9$ ,  $J_{3,4} = 4.2$  Hz, H-4), 7.51–8.07 (m, 5 H, Ar-C iz Bz).

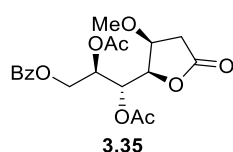
$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, metanol- $d_4$ ):  $\delta$  34.7 (C-2), 55.5 (Me), 65.3 (C-7), 67.9 (C-6), 68.9 (C-5), 76.7 (C-3), 84.7 (C-4), 128.2, 129.2, 130.0, 132.9 (Ar-C iz C<sub>7</sub>-Bz), 166.5 (CO iz C<sub>7</sub>-Bz), 176.4 (C-1).

HRMS (ESI):  $m/e$  333.0961 ( $\text{M}^+\text{Na}$ ), izračunato za C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>7</sub>Na: 333.0951;  $m/e$  349.0687 ( $\text{M}^+\text{K}$ ), izračunato za C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>7</sub>K: 349.0690.

#### 4.23 5,6-Di-O-acetil-7-O-benzoil-2-deoksi-3-O-metil-D-gluko-heptono-1,4-lakton (3.35)

*Procedura A:* Rastvoru jedinjenja **3.33** (0.021 g, 0.08 mmol) u Ac<sub>2</sub>O (0.62 mL) doda se TsOH (0.001 g, 0.008 mmol). Reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi u toku 2 h, zatim je kodestilovana sa anh. toluenom do potpunog uklanjanja Ac<sub>2</sub>O i prečišćena na koloni fleš silikagela (3:2 heksan/EtOAc). Dobijeno je čisto jedinjenje **3.35** (0.020 g, 76%).

*Procedura B:* Rastvoru **3.40** (0.022 g, 0.05 mmol) u anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) doda se 10% rastvor AcBr (0.02 mL, 0.25 mmol) i FeCl<sub>3</sub> (0.001 g, 0.005 mmol). Reakciona smesa je mešana na st 4 h, zatim je izlivena u 1% NaHCO<sub>3</sub> (20 mL), ekstrahovana sa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 × 15 mL). Organske faze su spojene, isprane sa 10% NaCl (20 mL), osušene i uparene do suva. Suvi ostatak je prečišćen na koloni fleš silikagela (49:1 → 19:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Me<sub>2</sub>CO) pri čemu je dobijeno čisto jedinjenje **3.35** (0.020 g, 100%).



Fizičke konstante i spektroskopski podaci za jedinjenje **3.35**:

Bezbojno ulje;  $[\alpha]_D = +8.9$  ( $c$  0.35, MeOH);  $R_f = 0.44$  (24:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Me<sub>2</sub>CO).

IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  1792 (CO, lakton), 1750, 1724 (CO, estar).

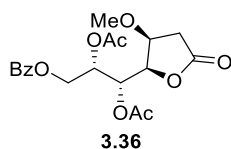
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.09 (s, 3 H, C<sub>6</sub>-COMe), 2.12 (s, 3 H, C<sub>5</sub>-COMe), 2.66 (dd, 1 H,  $J_{2a,3} = 4.0$ ,  $J_{2a,2b} = 17.7$  Hz, H-2a), 2.73 (dd, 1 H,  $J_{2b,3} = 6.2$ ,  $J_{2a,2b} = 17.7$  Hz, H-2b), 3.36 (s, 3 H, Me), 4.31 (ddd, 1 H,  $J_{2a,3} = 4.2$ ,  $J_{3,4} = 5.9$ ,  $J_{2b,3} = 6.2$  Hz, H-3), 4.36 (dd, 1 H,  $J_{6,7a} = 7.2$ ,  $J_{7a,7b} = 12.2$  Hz, H-7a), 4.70 (dd, 1 H,  $J_{6,7b} = 3.3$ ,  $J_{7a,7b} = 12.2$  Hz, H-7b), 4.75 (t, 1 H,  $J_{3,4} = 5.6$ ,  $J_{4,5} = 5.6$  Hz, H-4), 5.49 (ddd, 1 H,  $J_{6,7b} = 3.4$ ,  $J_{5,6} = 4.2$ ,  $J_{6,7a} = 7.5$  Hz, H-6), 5.68 (dd, 1 H,  $J_{5,6} = 4.5$ ,  $J_{4,5} = 5.5$  Hz, H-5), 7.47 (m, 2 H, H-2', H-6'), 7.59 (tt, 1 H,  $J_{2',4'} = 1.2$ ,  $J_{3',4'} = 7.0$  Hz, H-4'), 8.00–8.06 (m, 2 H, H-3', H-5').

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.8 ( $\text{C}_6\text{-COMe}$ ), 20.9 ( $\text{C}_5\text{-COMe}$ ), 34.6 (C-2), 57.4 (3-Me), 62.4 (C-7), 69.4 (C-5), 70.0 (C-6), 76.2 (C-3), 79.8 (C-4), 128.5, 129.5, 129.7, 133.4 (Ar-C iz  $\text{C}_7\text{-Bz}$ ), 166.3 (CO iz  $\text{C}_7\text{-Bz}$ ), 169.2 (CO iz  $\text{C}_5\text{-Ac}$ ), 169.7 (CO iz  $\text{C}_6\text{-Ac}$ ), 173.4 (C-1).

HRMS (ESI):  $m/e$  417.1154 ( $\text{M}^+\text{+Na}$ ), izračunato za  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_9\text{Na}$ : 417.1162.

#### 4.24 5,6-Di-*O*-acetil-7-*O*-benzoil-2-deoksi-L-ido-heptono-1,4-lakton (3.36)

Rastvoru jedinjenja **3.34** (0.004 g, 0.01 mmol) u  $\text{Ac}_2\text{O}$  (0.11 mL) doda se TsOH (0.0002 g, 0.001 mmol). Reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi 3.5 h, zatim je kodestilovana sa anh. toluenom do potpunog uklanjanja acetanhidrida i prečišćena na koloni fleš silikagela (3:2 heksan/EtOAc). Dobijeno je čisto jedinjenje **3.36** (0.004 g, 83%).



Fizičke konstante i spektroskopski podaci za jedinjenje **3.36**:

Bezbojno ulje;  $[\alpha]_D = -10.0$  ( $c$  0.1,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f = 0.52$  (24:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Me}_2\text{CO}$ ).

IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  1791 (CO, lakton), 1750, 1726 (CO, estar).

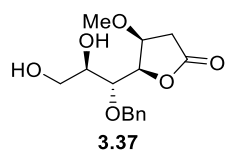
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.16 (s, 3 H,  $\text{C}_6\text{-MeCO}$ ), 2.18 (s, 3 H,  $\text{C}_5\text{-MeCO}$ ), 2.65 (dd, 1 H,  $J_{2a,2b} = 17.8$ ,  $J_{2a,3} = 5.4$  Hz, H-2a), 2.74 (dd, 1 H,  $J_{2a,2b} = 17.8$ ,  $J_{2b,3} = 2.1$  Hz, H-2b), 3.36 (s, 3 H, Me), 4.22 (td, 1 H,  $J_{2a,3} = 5.4$ ,  $J_{3,4} = 4.8$ ,  $J_{2b,3} = 2.1$  Hz, H-3), 4.42 (d, 2 H,  $J_{6,7} = 6.3$ ,  $2 \times$  H-7), 4.57 (dd, 1 H,  $J_{4,5} = 8.1$ ,  $J_{3,4} = 4.7$  Hz, H-4), 5.62 (td, 1 H,  $J_{6,7} = 6.3$ ,  $J_{5,6} = 2.2$  Hz, H-6), 5.74 (dd, 1 H,  $J_{4,5} = 8.2$ ,  $J_{5,6} = 2.2$  Hz, H-5), 7.47 (t, 2 H,  $J_{2',3'} = 7.9$ ,  $J_{3',4'} = 7.4$  Hz, H-3', H-5'), 7.60 (tt, 1 H,  $J_{3',4'} = 7.4$ ,  $J_{2',4'} = 1.3$  Hz, H-4'), 8.03 (dd, 2 H,  $J_{2',3'} = 8.0$ ,  $J_{2',4'} = 1.2$  Hz, H-2', H-6').

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.8 ( $\text{MeCO}$ ), 20.9 ( $\text{MeCO}$ ), 34.6 (C-2), 56.9 (Me), 62.8 (C-7), 68.9 (C-6), 69.0 (C-5), 75.9 (C-3), 80.9 (C-4), 128.5, 129.5, 129.7, 133.3 (Ar-C iz  $\text{C}_7\text{-Bz}$ ), 165.9 (CO iz  $\text{C}_7\text{-Bz}$ ), 169.6 (CO iz  $\text{C}_5\text{-MeCO}$ ), 170.5 (CO iz  $\text{C}_6\text{-MeCO}$ ), 173.7 (C-1).

HRMS (ESI):  $m/e$  417.1173 ( $\text{M}^+\text{+Na}$ ), izračunato za  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_9\text{Na}$ : 417.1162.

#### 4.25 5-*O*-Benzil-2-deoksi-3-*O*-metil-D-gluko-heptono-1,4-lakton (3.37) i 5-*O*-benzil-2-deoksi-3-*O*-metil-L-ido-heptono-1,4-lakton (3.38)

Rastvoru jedinjenja **3.28** (0.035 g, 0.13 mmol) u smeši Me<sub>2</sub>CO i dest. H<sub>2</sub>O (10:1, 1.30 mL) doda se 2.5 wt% OsO<sub>4</sub> u 'BuOH (0.13 mL, 0.01 mmol) i NMO (0.046 g, 0.40 mmol). Reakciona smesa je mešana na st 24 h, zatim je uparena do suva i prečišćena na koloni fleš silikagela (9:1 diizopropiletar/MeOH) i primenom preparativne TLC (9:1 diizopropiletar/MeOH, 3 × razvijanje hromatograma). Dobijena su čista jedinjenja **3.37** (0.028 g, 74%) i **3.38** (0.004 g, 12%).



Fizičke konstante i spektroskopski podaci za jedinjenja **3.37**:

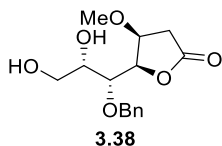
Bezbojno ulje;  $[\alpha]_D = +15.0$  (*c* 0.2, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.34$  (19:1 EtOAc/PE).

IR (film):  $\nu_{\max}$  3419 (OH), 1778 (CO, lakton).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.62 (dd, 1 H,  $J_{2a,3} = 6.4$ ,  $J_{2a,2b} = 17.6$  Hz, H-2a), 2.67 (dd, 1 H,  $J_{2b,3} = 6.4$ ,  $J_{2a,2b} = 17.6$  Hz, H-2b), 3.02–3.37 (bs, 2 H, 2×OH), 3.37 (s, 3 H, Me), 3.70 (dd, 1 H,  $J_{6,7a} = 5.0$ ,  $J_{7a,7b} = 11.4$  Hz, H-7a), 3.78 (dd, 1 H,  $J_{6,7b} = 3.5$ ,  $J_{7a,7b} = 11.4$  Hz, H-7b), 3.82–3.87 (bs, 1 H,  $J_{5,6} = 6.7$  Hz, H-6), 3.95 (dd, 1 H,  $J_{5,6} = 4.4$ ,  $J_{4,5} = 6.8$  Hz, H-5), 4.26 (q, 1 H,  $J_{2a,3} = J_{2b,3} = 6.3$ ,  $J_{3,4} = 6.3$  Hz, H-3), 4.65 (d, 1 H,  $J_{\text{gem}} = 11.3$  Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 4.84 (dd, 1 H,  $J_{4,5} = 4.4$ ,  $J_{3,4} = 6.0$  Hz, H-4), 4.86 (d, 1 H,  $J_{\text{gem}} = 11.6$  Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 7.28–7.37 (m, 5 H, Ph).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  34.4 (C-2), 57.4 (Me), 63.2 (C-7), 71.0 (C-6), 74.0 (CH<sub>2</sub>Ph), 76.6 (C-3), 77.4 (C-5), 82.1 (C-4), 127.6, 127.8, 128.5, 138.0 (CH<sub>2</sub>Ph), 174.8 (C-1).

HRMS (ESI): *m/e* 319.1151 (M<sup>+</sup>+Na), izračunato za C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>Na: 319.1158; *m/e* 335.0881 (M<sup>+</sup>+K), izračunato za C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>K: 335.0897.



Fizičke konstante i spektroskopski podaci za jedinjenje **3.38**:

Bezbojno ulje;  $[\alpha]_D = +23.0$  (*c* 0.2, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.24$  (19:1 EtOAc/PE).

IR (film):  $\nu_{\max}$  3436 (OH), 1781 (CO, lakton).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.20 i 2.58 (2 × bs, 2 × 1 H, 2 × OH), 2.64 (dd, 1 H,  $J_{2a,3} = 5.1$ ,  $J_{2a,2b} = 17.6$  Hz, H-2a), 2.76 (dd, 1 H,  $J_{2b,3} = 1.5$ ,  $J_{2a,2b} = 17.6$  Hz, H-2b), 3.33

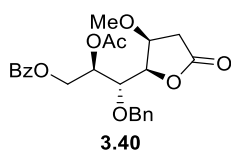
(s, 3 H, Me), 3.63 (dd, 1 H,  $J_{6,7a} = 4.6$ ,  $J_{7a,7b} = 11.3$  Hz, H-7a), 3.71 (dd, 1 H,  $J_{6,7b} = 5.3$ ,  $J_{7a,7b} = 11.3$  Hz, H-7b), 3.81 (bs, 1 H, H-6), 3.98 (dd, 1 H,  $J_{5,6} = 2.3$ ,  $J_{4,5} = 7.8$  Hz, H-5), 4.23 (ddd, 1 H,  $J_{2b,3} = 1.5$ ,  $J_{3,4} = 4.2$ ,  $J_{2a,3} = 5.2$  Hz, H-3), 4.62 (d, 1 H,  $J_{gem} = 11.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.80 (dd, 1 H,  $J_{3,4} = 4.2$ ,  $J_{4,5} = 7.8$  Hz, H-4), 4.97 (d, 1 H,  $J_{gem} = 11.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.31–7.42 (m, 5 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  34.4 (C-2), 56.6 (Me), 64.3 (C-7), 70.4 (C-6), 74.6 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 76.9 (C-3), 78.2 (C-5), 85.0 (C-4), 128.2, 128.5, 128.6, 137.5 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 174.7 (C-1).

HRMS (ESI):  $m/e$  319.1152 ( $\text{M}^+\text{+Na}$ ), izračunato za  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{Na}$ : 319.1158;  $m/e$  335.0890 ( $\text{M}^+\text{+K}$ ), izračunato za  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{K}$ : 335.0897.

#### 4.26 6-*O*-Acetil-5-*O*-benzil-7-*O*-benzoil-2-deoksi-3-*O*-metil-D-glukoheptono-1,4-lakton (3.40)

Ohlađenom (0 °C) rastvoru **3.37** (0.035 g, 0.12 mmol) u anh.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / anh. Py (1:1, 2.96 mL) doda se 10% rastvor BzCl (0.01 mL, 0.12 mmol). Reakciona smesa je mešana na 0 °C 0.5 h, zatim na st narednih 1.5 h. Nakon toga, reakciona smesa je kodestilovana sa anh. toluenom do potpunog uklanjanja Py i BzCl. Suvi ostatak je rastvoren u anh.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4.0 mL) i doda se 10% rastvor AcBr (0.04 mL, 0.60 mmol) i  $\text{FeCl}_3$  (0.002 g, 0.01 mmol). Reakciona smesa je mešana na st 17 h, zatim je izlivena u 10%  $\text{NaHCO}_3$  (50 mL) i ekstrahovana sa  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 × 20 mL). Organske faze su spojene, isprane sa 10% NaCl (50 mL), osušene i uparene do suva. Suvi ostatak je prečišćen dva puta na koloni fleš silikagela (49:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Me}_2\text{CO}$ ; 99:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Me}_2\text{CO}$ ) pri čemu je dobijeno čisto jedinjenje **3.40** (0.022 g, 58%).



Fizičke konstante i spektroskopski podaci za **3.40**:

Bezbojno ulje;  $[\alpha]_D = +37.0$  ( $c$  0.2,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f = 0.56$  (24:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Me}_2\text{CO}$ ).

IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  1788 (CO, lakton), 1746, 1723 (CO, estar).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.08 (s, 3 H,  $\text{C}_6\text{-MeCO}$ ), 2.65 (dd, 1 H,  $J_{2a,3} = 6.1$ ,  $J_{2a,2b} = 17.4$  Hz, H-2a), 2.70 (dd, 1 H,  $J_{2b,3} = 4.5$ ,  $J_{2a,2b} = 17.4$  Hz, H-2b), 3.39 (s, 3 H, Me), 4.17 (dd, 1 H,  $J_{5,6} = 4.0$ ,  $J_{4,5} = 5.8$  Hz, H-5), 4.31 (td, 1 H,  $J_{2b,3} = 4.7$ ,  $J_{3,4} = 5.6$ ,  $J_{2a,3} = 5.8$  Hz, H-3), 4.46 (dd, 1 H,  $J_{6,7a} = 7.2$ ,  $J_{7a,7b} = 12.3$  Hz, H-7a), 4.70 (t, 1 H,  $J_{3,4} = 5.6$ ,

$J_{4,5} = 5.6$  Hz, H-4), 4.78 (d, 1 H,  $J_{\text{gem}} = 11.3$  Hz, C<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>Ph), 4.80 (dd, 1 H,  $J_{6,7b} = 3.0$ ,  $J_{7a,7b} = 12.3$  Hz, H-7b), 4.87 (d, 1 H,  $J_{\text{gem}} = 11.3$  Hz, C<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>Ph), 5.47 (ddd, 1 H,  $J_{6,7b} = 3.1$ ,  $J_{5,6} = 3.8$ ,  $J_{6,7a} = 7.1$  Hz, H-6), 7.30–7.41 (m, 5 H, C<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>Ph), 7.47 (t, 2 H,  $J_{3',4'} = 7.5$ ,  $J_{2',3'} = 7.9$  Hz, H-3', H-5' iz C<sub>7</sub>-Bz), 7.60 (tt, 1 H,  $J_{2',4'} = 1.3$ ,  $J_{3',4'} = 7.6$  Hz, H-4' iz C<sub>7</sub>-Bz), 8.02 (dd, 2 H,  $J_{2',4'} = 1.2$ ,  $J_{2',3'} = 8.2$  Hz, H-2', H-6' iz C<sub>7</sub>-Bz).

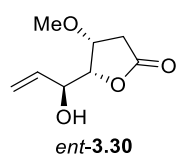
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  21.0 (C<sub>6</sub>-MeCO), 34.5 (C-2), 57.3 (C<sub>3</sub>-Me), 63.1 (C-7), 71.2 (C-6), 74.5 (CH<sub>2</sub>Ph), 76.5 (C-3), 77.2 (C-5), 82.4 (C-4), 127.8, 128.4, 128.5, 137.8 (CH<sub>2</sub>Ph), 128.5, 129.6, 129.7, 133.3 (Ar-C iz C<sub>7</sub>-Bz), 166.4 (CO iz C<sub>7</sub>-Bz), 169.8 (C<sub>6</sub>-MeCO), 174.1 (C-1).

HRMS (ESI):  $m/e$  465.1511 (M<sup>+</sup>+Na), izračunato za C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>O<sub>8</sub>Na: 465.1520.

#### 4.27 2,6,7-Trideoksi-3-O-metil-L-ksilo-hept-6-eno-1,4-lakton (*ent*-3.30) i 2,6,7-trideoksi-5-O-metil-L-ksilo-hept-6-eno-1,4-lakton (3.43)

*Procedura A*: Jedinjenju **3.42** (0.063 g, 0.40 mmol) u anh. MeCN (4 mL) doda se Ag<sub>2</sub>O (0.102 g, 0.44 mmol), AgOTf (0.108 g, 0.42 mmol), PhB(OH)<sub>2</sub> (0.010 g, 0.08 mmol) i MeI (0.04 mL, 0.68 mmol). Reakciona smesa je mešana na 86–98 °C 40 minuta i još 40 minuta na 98 °C, zatim je procedena preko celita i uparena do suva. Suvi ostatak je prečišćen pet puta na kolonama fleš silikagela (3:1 PE/Me<sub>2</sub>CO, 4 × 97:3 diizopropiletar/MeOH) pri čemu su dobijena čista jedinjenja **3.43** (0.025 g, 37%) i *ent*-**3.30** (0.006 g, 8%).

*Procedura B*: Ohlađenom (–10 °C) rastvoru *ent*-**3.28** (0.238 g, 0.91 mmol) u anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (22 mL) doda se 0.66% rastvor TiCl<sub>4</sub> (0.10 mL, 0.91 mmol) u anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Nakon 1 h, dodata je druga porcija 0.66% rastvora TiCl<sub>4</sub> (0.10 mL, 0.91 mmol) u anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Reakciona smesa je mešana na –10 °C narednih 1.5 h, zatim je izlivena u 10% NaHCO<sub>3</sub> (30 mL) i ekstrahovana sa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 × 25 mL). Organske faze su isprane sa 10% NaCl (30 mL), osušene i uparene do suva. Suvi ostatak je prečišćen na koloni fleš silikagela (4:1 → 1:0 Et<sub>2</sub>O/PE) nakon čega je dobijeno čisto jedinjenje *ent*-**3.30** (0.136 g, 87%).



Fizičke konstante i spektroskopski podaci za *ent*-3.30:

Bele igle, *tt* 61–63 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heksan); [α]<sub>D</sub> = –16.0 (*c* 0.1, CHCl<sub>3</sub>);

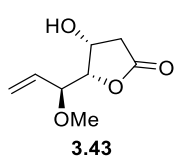
R<sub>f</sub> = 0.35 (23:2 diizopropiletar/MeOH).

IR (KBr): ν<sub>max</sub> 3474 (OH), 1746 (CO, lakton).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.60 (bs, 1 H, C<sub>5</sub>-OH), 2.68 (dd, 1 H, *J*<sub>2a,3</sub> = 5.7, *J*<sub>2a,2b</sub> = 17.7 Hz, H-2a), 2.75 (dd, 1 H, *J*<sub>2b,3</sub> = 2.8, *J*<sub>2a,2b</sub> = 17.7 Hz, H-2b), 3.35 (s, 3 H, Me), 4.15 (td, 1 H, *J*<sub>2b,3</sub> = 2.9, *J*<sub>3,4</sub> = 5.4, *J*<sub>2a,3</sub> = 5.4 Hz, H-3), 4.35 (pt, 1 H, *J*<sub>3,4</sub> = 5.2, *J*<sub>4,5</sub> = 5.6 Hz, H-4), 4.61 (tt, 1 H, *J*<sub>5,7a</sub> = 1.2, *J*<sub>5,7b</sub> = 1.2, *J*<sub>5,6</sub> = 5.8, *J*<sub>4,5</sub> = 5.8 Hz, H-5), 5.31 (dt, 1 H, *J*<sub>5,7a</sub> = 1.4, *J*<sub>7a,7b</sub> = 1.4, *J*<sub>6,7a</sub> = 10.6 Hz, H-7a), 5.49 (dt, 1 H, *J*<sub>5,7b</sub> = 1.4, *J*<sub>7a,7b</sub> = 1.4, *J*<sub>6,7b</sub> = 17.3 Hz, H-7b), 5.92 (ddd, 1 H, *J*<sub>5,6</sub> = 5.8, *J*<sub>6,7a</sub> = 10.6, *J*<sub>6,7b</sub> = 17.1 Hz, H-6).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 35.1 (C-2), 57.2 (Me), 70.8 (C-5), 77.1 (C-3), 85.2 (C-4), 118.0 (C-7), 134.8 (C-6), 174.5 (C-1).

HRMS (ESI): *m/z* 195.0627 (M<sup>+</sup>+Na), izračunato za C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>NaO<sub>4</sub>: 195.0633; *m/z* 211.0366 (M<sup>+</sup>+K), izračunato za C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>KO<sub>4</sub>: 211.0373.



Fizičke konstante i spektroskopski podaci za 3.43:

Iglice, *tt* 90–92 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heksan); [α]<sub>D</sub> = +119.0 (*c* 0.2, CHCl<sub>3</sub>); R<sub>f</sub> = 0.48 (23:2 diizopropiletar/MeOH).

IR (film): ν<sub>max</sub> 3390 (OH), 1767 (CO, lakton).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.58 (dd, 1 H, *J*<sub>2a,3</sub> = 3.0, *J*<sub>2a,2b</sub> = 17.7 Hz, H-2a), 2.76 (dd, 1 H, *J*<sub>2b,3</sub> = 6.4, *J*<sub>2a,2b</sub> = 17.7 Hz, H-2b), 3.23 (bs, 1 H, OH), 3.34 (s, 3 H, Me), 4.07 (dd, 1 H, *J*<sub>4,5</sub> = 5.1, *J*<sub>5,6</sub> = 8.0 Hz, H-5), 4.35 (t, 1 H, *J*<sub>3,4</sub> = 5.2, *J*<sub>4,5</sub> = 5.0 Hz, H-4), 4.60 (ddd, 1H, *J*<sub>2a,3</sub> = 3.3, *J*<sub>3,4</sub> = 5.1, *J*<sub>2b,3</sub> = 6.2 Hz, H-3), 5.45 (bd, 1 H, *J*<sub>6,7a</sub> = 10.4 Hz, H-7a), 5.47 (bd, 1 H, *J*<sub>6,7b</sub> = 17.4 Hz, H-7b), 5.87 (m, *J*<sub>6,7a</sub> = 10.2, *J*<sub>5,6</sub> = 8.0, *J*<sub>6,7b</sub> = 17.6 Hz, H-6).

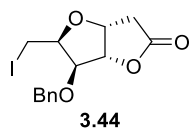
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 38.9 (C-2), 56.4 (Me), 68.7 (C-3), 81.1 (C-5), 84.2 (C-4), 121.0 (C-7), 133.1 (C-6), 175.1 (C-1).

HRMS (ESI): *m/e* 195.0630 (M<sup>+</sup>+Na), izračunato za C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>NaO<sub>4</sub>: 195.0633.

#### 4.28 3,6-Anhidro-5-*O*-benzil-2,7-dideoksi-7-jodo-*D*-ido-heptono-1,4-lakton (3.44) i 3,6:5,7-dianhidro-2,7-dideoksi-*D*-ido-heptono-1,4-lakton (3.45)

*Procedura A:* Jedinjenju **3.41** (0.153 g, 0.54 mmol) u anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.7 mL) doda se Ag<sub>2</sub>O (0.150 g, 0.65 mmol), BnBr (0.08 mL, 0.65 mmol) i AgOTf (0.005 g, 0.02 mmol). Reakciona smesa je mešana na tk 2.5 h, zatim je proceđena preko celita i uparena do suva. Suvi ostatak je prečišćen na koloni fleš silikagela (9:1 PE/Me<sub>2</sub>CO) i preparativnom TLC (1:1 Et<sub>2</sub>O/PE) pri čemu su dobijena čista jedinjenja **3.44** (0.032 g, 16%) i **3.45** (0.051 g, 60%).

*Procedura B:* Jedinjenju **3.41** (0.886 g, 3.12 mmol) u anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (31 mL) doda se Ag<sub>2</sub>O (0.866 g, 3.74 mmol), BnBr (1.13 mL, 9.36 mmol) i AgOTf (0.080 g, 0.31 mmol). Reakciona smesa je mešana na st. Nakon 24 h dodata je druga porcija Ag<sub>2</sub>O (0.433 g, 1.87 mmol), BnBr (1.13 mL, 9.36 mmol) i AgOTf (0.080 g, 0.31 mmol). Nakon 72 h je dodata treća porcija Ag<sub>2</sub>O (0.216 g, 0.935 mmol), BnBr (0.56 mL, 4.68 mmol) i AgOTf (0.040 g, 0.15 mmol) i mešanje je nastavljeno na st. Nakon ukupno 7 dana, reakciona smesa je proceđena preko celita, uparena do suva i prečišćena na koloni fleš silikagela (7:3 → 1:0 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/cikloheksan) nakon čega je dobijeno čisto jedinjenje **3.44** (0.808 g, 69%).



Fizičke konstante i spektroskopski podaci za jedinjenje **3.44**:

Duge tanke iglice, *tt* 122–124 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heksan); [α]<sub>D</sub> = -14.5 (*c* 0.2, CHCl<sub>3</sub>), *R<sub>f</sub>* = 0.28 (1:1 Et<sub>2</sub>O/PE).

IR (film): *v*<sub>max</sub> 1790 (CO, lakton).

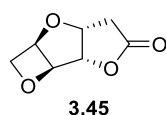
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.65 (dd, 1 H, *J*<sub>2a,3</sub> = 1.4, *J*<sub>2a,2b</sub> = 18.7 Hz, H-2a), 2.71 (dd, 1 H, *J*<sub>2b,3</sub> = 5.3, *J*<sub>2a,2b</sub> = 18.8 Hz, H-2b), 3.25 (dd, 1 H, *J*<sub>6,7a</sub> = 5.8, *J*<sub>7a,7b</sub> = 9.4 Hz, H-7a), 3.32 (pt, 1 H, *J*<sub>6,7b</sub> = 8.8, *J*<sub>7a,7b</sub> = 9.3 Hz, H-7b), 4.32 (d, 1 H, *J*<sub>5,6</sub> = 3.5 Hz, H-5), 4.37 (ddd, 1 H, *J*<sub>5,6</sub> = 3.5, *J*<sub>6,7a</sub> = 5.8, *J*<sub>6,7b</sub> = 8.8 Hz, H-6), 4.67 (d, 1 H, *J*<sub>gem</sub> = 11.5 Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 4.71 (d, 1 H, *J*<sub>gem</sub> = 11.4 Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 4.91 (d, 1 H, *J*<sub>3,4</sub> = 4.4 Hz, H-4), 4.99 (td, *J*<sub>2a,3</sub> = 1.4, *J*<sub>2b,3</sub> = 5.7, *J*<sub>3,4</sub> = 4.2 Hz, H-3), 7.33–7.40 (m, 5 H, CH<sub>2</sub>Ph).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -1.0 (C-7), 36.2 (C-2), 73.5 (CH<sub>2</sub>Ph), 77.8 (C-3), 81.0 (C-6), 81.6 (C-5), 84.8 (C-4), 128.1, 128.4, 128.6, 136.8 (CH<sub>2</sub>Ph), 174.9 (C-1).

HRMS (ESI): *m/e* 396.9914 (M<sup>+</sup>+Na), izračunato za C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NaIO<sub>4</sub>: 396.9913.

Mikroanaliza: Nađeno: C, 44.50; H, 3.90. Izračunato za C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>IO<sub>4</sub>: C, 44.94; H, 4.04.





3.45

Fizičke konstante i spektroskopski podaci za jedinjenje **3.45**:

Duge tanke iglice,  $t_t$  133–135 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heksan);  $[\alpha]_D = +110.3$  ( $c$  0.3, CHCl<sub>3</sub>),  $R_f = 0.12$  (1:1 Et<sub>2</sub>O/PE).

IR (film):  $\nu_{\max}$  1793 (CO, lakton).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.76 (d, 1 H,  $J_{2a,2b} = 18.1$  Hz, H-2a), 2.85 (dd, 1 H,  $J_{2a,2b} = 18.1$ ,  $J_{2b,3} = 4.6$  Hz, H-2b), 4.45 (dd, 1 H,  $J_{7a,7b} = 8.2$ ,  $J_{6,7a} = 3.0$  Hz, H-7a), 4.79 (dd, 1 H,  $J_{7a,7b} = 8.2$ ,  $J_{6,7b} = 5.0$  Hz, H-7b), 4.91 (d, 1 H,  $J_{3,4} = 3.6$  Hz, H-4), 5.12 (m, 1 H, H-6), 5.23 (t, 1 H,  $J = 4.1$  Hz, H-3), 5.40 (d, 1 H,  $J_{5,6} = 4.1$  Hz, H-5).

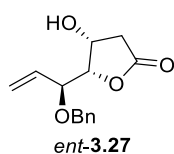
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  35.9 (C-2), 77.8 (C-7), 78.6 (C-6), 78.6 (C-3), 84.9 (C-4), 88.0 (C-5), 174.2 (C-1).

HRMS (ESI):  $m/e$  157.0499 (M<sup>+</sup>+Na), izračunato za C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>NaO<sub>4</sub>: 157.0501.

Mikroanaliza: Nađeno: C, 53.38; H, 4.92. Izračunato za C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>NaO<sub>4</sub>: C, 53.85; H, 5.16.

#### 4.29 5-*O*-Benzil-2,6,7-trideoksi-*L*-ksilo-hept-6-eno-1,4-lakton (*ent*-3.27)

Rastvoru jedinjenja **3.44** (0.527 g, 1.41 mmol) u smeši THF i dest. H<sub>2</sub>O (4:1, 14 mL) doda se sveže aktivirani Zn prah (1.842 g, 28.18 mmol). Reakciona smesa je mešana na 55–60 °C u toku 2 h, zatim je procedena preko celita i uparena do suva. Suvi ostatak je prečišćen na dve kolone fleš silikagela (predestilisana smeša (~4:1) cikloheksan/Et<sub>2</sub>O) nakon čega je dobijeno čisto jedinjenje *ent*-**3.27** (0.349 g, 100%).

*ent*-3.27

Fizičke konstante i spektroskopski podaci za jedinjenje *ent*-**3.27**:

Sitne iglice,  $t_t$  79–82 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heksan);  $[\alpha]_D = +85.0$  ( $c$  0.2, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.56$  (9:1 Et<sub>2</sub>O/PE).

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  3367 (OH), 1768 (CO, lakton).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.58 (dd, 1 H,  $J_{2a,3} = 3.6$ ,  $J_{2a,2b} = 17.7$  Hz, H-2a), 2.75 (dd, 1 H,  $J_{2b,3} = 6.7$ ,  $J_{2a,2b} = 17.7$  Hz, H-2b), 2.98 (d, 1 H,  $J_{5,OH} = 6.3$  Hz, C<sub>5</sub>-OH), 4.30 (dd,  $J_{4,5} = 4.9$ ,  $J_{5,6} = 8.1$  Hz, H-5), 4.44 (t, 1 H,  $J_{3,4} = 5.0$  Hz, H-4), 4.44 (d, 1 H,  $J_{\text{gem}} = 11.7$  Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 4.61 (bs, 1 H,  $J_{3,4} = 5.0$ , H-3), 4.67 (d, 1 H,  $J_{\text{gem}} = 11.6$  Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 5.46–5.59 (m, 2 H, H-7a, H-7b), 5.99 (ddd, 1 H,  $J_{5,6} = 8.1$ ,  $J_{6,7a} = 10.5$ ,  $J_{6,7b} = 17.1$  Hz, H-6), 7.26–7.38 (m, 5 H, CH<sub>2</sub>Ph).

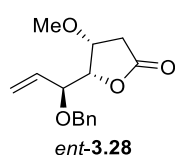
$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  38.8 (C-2), 68.8 (C-3), 70.6 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 78.9 (C-5), 84.2 (C-4), 121.2 (C-7), 128.0, 128.1, 128.6, 137.2 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 133.5 (C-6), 175.1 (C-1).

HRMS (ESI):  $m/e$  249.1127 ( $\text{M}^+\text{+H}$ ), izračunato za  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_4$ : 249.1127;  $m/e$  271.0946 ( $\text{M}^+\text{+Na}$ ), izračunato za  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NaO}_4$ : 271.0946;  $m/e$  287.0683 ( $\text{M}^+\text{+K}$ ), izračunato za  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{KO}_4$ : 287.0686.

#### **4.30 5-O-Benzil-2,6,7-trideoksi-3-O-metil-L-ksilo-hept-6-eno-1,4-lakton (ent-3.28) i metil 5-O-benzil-2,6,7-trideoksi-3,4-di-O-metil-L-ksilo-hept-6-enoat (ent-3.29)**

*Procedura A:* Rastvoru jedinjenja *ent-3.27* (0.829 g, 3.34 mmol) u anh.  $\text{Et}_2\text{O}$  (112 mL) doda se  $\text{Ag}_2\text{O}$  (5.390 g, 23.25 mmol),  $\text{AgOTf}$  (0.086 g, 0.33 mmol) i MeI (0.65 mL, 10.49 mmol). Nakon 2 h mešanja na temperaturi ključanja dodata je druga porcija  $\text{Ag}_2\text{O}$  (2.310 g, 9.99 mmol),  $\text{AgOTf}$  (0.086 g, 0.33 mmol) i MeI (0.65 mL, 10.49 mmol). Reakciona smesa je mešana na tk 7.5 h, zatim je dodata treća porcija  $\text{Ag}_2\text{O}$  (1.150 g, 4.99 mmol),  $\text{AgOTf}$  (0.086 g, 0.33 mmol) i MeI (0.65 mL, 10.49 mmol) i mešanje na temperaturi ključanja je nastavljeno narednih 12 h. Reakciona smesa je procedena preko celita i uparena do suva. Suvi ostatak je prečišćen na koloni fleš silikagela (predestilisana smeša (~3:1) PE/EtOAc) nakon čega je dobijeno čisto jedinjenje *ent-3.28* (0.551 g, 63%). Nečista frakcija *ent-29* je prečišćena na preparativnoj TLC (7:3 PE/ $\text{Et}_2\text{O}$ ) pri čemu je dobijeno čisto jedinjenje *ent-3.29* (0.040 g, 4%).

*Procedura B:* Rastvoru jedinjenja *ent-3.27* (0.345 g, 1.39 mmol) u anh.  $\text{Et}_2\text{O}$  (47 mL) doda se  $\text{Ag}_2\text{O}$  (2.240 g, 9.66 mmol),  $\text{AgOTf}$  (0.036 g, 0.14 mmol) i MeI (0.63 mL, 10.1 mmol). Nakon 2 h mešanja na temperaturi ključanja dodata je druga porcija  $\text{Ag}_2\text{O}$  (0.962 g, 4.15 mmol),  $\text{AgOTf}$  (0.036 g, 0.14 mmol) i MeI (0.27 mL, 4.36 mmol). Treća porcija  $\text{Ag}_2\text{O}$  (0.962 g, 4.15 mmol),  $\text{AgOTf}$  (0.036 g, 0.14 mmol) i MeI (0.27 mL, 4.36 mmol) je dodata nakon 7 h. Reakciona smesa je mešana ukupno 19.5 h na temperaturi ključanja, zatim je procedena preko celita i uparena do suva. Suvi ostatak je prečišćen na koloni fleš silikagela (9:1 diizopropiletar/EtOAc) nakon čega je dobijeno čisto jedinjenje *ent-3.28* (0.243 g, 67%).



Fizičke konstante i spektroskopski podaci za jedinjenje *ent*-3.28:

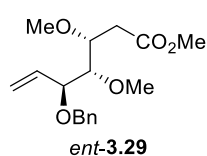
Bezbojno ulje;  $[\alpha]_D = +12.0$  ( $c$  0.2,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f = 0.34$  (7:3 PE/EtOAc).

IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  1785 (CO, lakton).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.60 (dd, 1 H,  $J_{2a,3} = 5.7$ ,  $J_{2a,2b} = 17.3$  Hz, H-2a), 2.75 (dd, 1 H,  $J_{2b,3} = 2.9$ ,  $J_{2a,2b} = 17.3$  Hz, H-2b), 3.30 (s, 3 H, Me), 4.02 (ddd, 1 H,  $J_{2b,3} = 2.9$ ,  $J_{3,4} = 4.7$ ,  $J_{2a,3} = 5.6$  Hz, H-3), 4.31 (tt, 1 H,  $J_{5,7a} = 0.9$ ,  $J_{5,7b} = 0.9$ ,  $J_{4,5} = 6.8$ ,  $J_{5,6} = 6.8$  Hz, H-5), 4.40 (dd, 1 H,  $J_{3,4} = 4.7$ ,  $J_{4,5} = 6.8$  Hz, H-4), 4.54 (d, 1 H,  $J_{\text{gem}} = 11.7$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.66 (d, 1 H,  $J_{\text{gem}} = 11.7$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.42 (ddd, 1 H,  $J_{5,7a} = 0.9$ ,  $J_{7a,7b} = 1.7$ ,  $J_{6,7a} = 10.4$  Hz, H-7a), 5.51 (ddd, 1 H,  $J_{5,7b} = 1.2$ ,  $J_{7a,7b} = 1.7$ ,  $J_{6,7b} = 17.3$  Hz, H-7b), 5.86 (ddd, 1 H,  $J_{5,6} = 6.7$ ,  $J_{6,7a} = 10.4$ ,  $J_{6,7b} = 17.3$  Hz, H-6), 7.29–7.40 (m, 5 H, Ph).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  34.9 (C-2), 56.9 (Me), 71.1 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 76.7 (C-3), 78.1 (C-5), 85.0 (C-4), 119.9 (C-7), 133.4 (C-6), 127.5, 127.7, 128.3, 138.2 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 174.9 (C-1).

HRMS (ESI):  $m/z$  285.1111 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ); izračunato za  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NaO}_4$ : 285.1103;  $m/z$  301.0852 ( $\text{M}^+ + \text{K}$ ); izračunato za  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{KO}_4$ : 301.0842.



Fizičke konstante i spektroskopski podaci za jedinjenje *ent*-3.29:

Bezbojno ulje;  $[\alpha]_D = +10.0$  ( $c$  0.1,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f = 0.64$  (7:3 PE/EtOAc).

IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  1737 (CO, lakton).

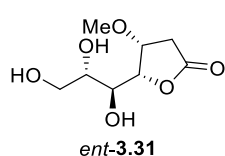
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.56 (dd, 1 H,  $J_{2a,3} = 6.6$ ,  $J_{2a,2b} = 15.6$  Hz, H-2a), 2.64 (dd, 1 H,  $J_{2b,3} = 6.2$ ,  $J_{2a,2b} = 15.6$  Hz, H-2b), 3.26 (dd, 1 H,  $J_{3,4} = 4.0$ ,  $J_{4,5} = 6.1$  Hz, H-4), 3.37 (s, 3 H, C<sub>3</sub>-Me), 3.58 (s, 3 H, C<sub>4</sub>-Me), 3.70 (s, 3 H, C<sub>1</sub>-Me), 3.81 (td, 1 H,  $J_{3,4} = 4.0$ ,  $J_{2b,3} = 6.4$ ,  $J_{2a,3} = 6.4$  Hz, H-3), 4.06 (m, 1 H,  $J_{5,7a} = J_{5,7b} = 0.8$ ,  $J_{4,5} = 6.2$ ,  $J_{5,6} = 7.7$  Hz, H-5), 4.42 (d, 1 H,  $J_{\text{gem}} = 11.8$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.64 (d, 1 H,  $J_{\text{gem}} = 11.8$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.33–5.40 (m, 2 H, H-7a, H-7b), 5.87 (ddd, 1 H,  $J_{5,6} = 7.9$ ,  $J_{6,7a} = 10.9$ ,  $J_{6,7b} = 16.7$  Hz, H-6), 7.26–7.38 (m, 5 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  35.0 (C-2), 51.6 (C<sub>1</sub>-Me), 58.0 (C<sub>3</sub>-Me), 61.3 (C<sub>4</sub>-Me), 70.5 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 77.5 (C-3), 81.5 (C-5), 84.7 (C-4), 119.0 (C-7), 127.4, 127.8, 128.2, 138.3 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 135.3 (C-6), 172.1 (C-1).

HRMS (ESI):  $m/z$  331.1513 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ), izračunato za  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NaO}_5$ : 331.1521.

### 4.31 2-Deoksi-3-*O*-metil-L-gluko-heptono-1,4-lakton (*ent*-3.31) i 2-deoksi-3-*O*-metil-D-ido-heptono-1,4-lakton (*ent*-3.32)

Rastvoru jedinjenja *ent*-3.30 (0.136 g, 0.80 mmol) u smeši Me<sub>2</sub>CO i dest. H<sub>2</sub>O (10:1, 7.90 mL) doda se NMO (0.277 g, 2.37 mmol) i 2.5 wt% OsO<sub>4</sub> u <sup>t</sup>BuOH (0.78 mL, 0.08 mmol). Reakciona smesa je mešana na st 24 h, uparena je do suva i prečišćena na dve kolone fleš silikagela (10:1 EtOAc/EtOH) pri čemu je dobijena smesa dva hromatografski nerazdvojiva C-6 epimera *ent*-3.31 i *ent*-3.32 (0.138 g, 85%), u odnosu 2:1 za *ent*-3.31.

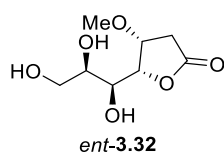


Fizičke konstante i spektroskopski podaci za jedinjenje *ent*-3.31:

$R_f = 0.33$  (9:1 EtOAc/MeOH).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 2.81 (dd, 1 H,  $J_{2a,3} = 4.5$ ,  $J_{2a,2b} = 18.1$  Hz, H-2a), 2.96 (dd, 1 H,  $J_{2b,3} = 7.0$ ,  $J_{2a,2b} = 18.1$  Hz, H-2b), 3.41 (s, 3 H, Me), 3.67 (dd, 1 H,  $J_{6,7a} = 6.3$ ,  $J_{7a,7b} = 11.6$  Hz, H-7a), 3.75 (ddd, 1 H,  $J_{6,7b} = 3.1$ ,  $J_{6,7a} = 6.3$ ,  $J_{5,6} = 7.5$  Hz, H-6), 3.83 (dd, 1 H,  $J_{6,7b} = 3.1$ ,  $J_{7a,7b} = 11.6$  Hz, H-7b), 4.04 (dd, 1 H,  $J_{4,5} = 3.5$ ,  $J_{5,6} = 7.5$  Hz, H-5), 4.48 (ddd, 1 H,  $J_{2a,3} = 4.5$ ,  $J_{3,4} = 5.8$ ,  $J_{2b,3} = 6.8$  Hz, H-3), 4.96 (dd, 1 H,  $J_{4,5} = 3.5$ ,  $J_{3,4} = 5.8$  Hz, H-4).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 37.8 (C-2), 60.0 (Me), 65.2 (C-7), 71.9 (C-5), 73.7 (C-6), 79.9 (C-3), 84.8 (C-4), 181.7 (C-1).



Fizičke konstante i spektroskopski podaci za jedinjenje *ent*-3.32:

$R_f = 0.25$  (9:1 EtOAc/MeOH).

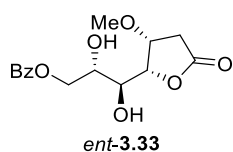
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 2.87 (dd, 1 H,  $J_{2a,3} = 1.5$ ,  $J_{2a,2b} = 18.2$  Hz, H-2a), 2.98 (dd, 1 H,  $J_{2b,3} = 5.3$ ,  $J_{2a,2b} = 18.2$  Hz, H-2b), 3.37 (s, 3 H, Me), 3.67 (dd, 1 H,  $J_{6,7a} = 7.2$ ,  $J_{7a,7b} = 11.5$  Hz, H-7a), 3.72 (dd, 1 H,  $J_{6,7b} = 5.3$ ,  $J_{7a,7b} = 11.5$  Hz, H-7b), 3.83 (ddd, 1 H,  $J_{5,6} = 2.2$ ,  $J_{6,7b} = 5.3$ ,  $J_{6,7a} = 7.3$  Hz, H-6), 4.08 (dd, 1 H,  $J_{5,6} = 2.2$ ,  $J_{4,5} = 7.7$  Hz, H-5), 4.38 (ddd, 1 H,  $J_{2a,3} = 1.5$ ,  $J_{3,4} = 4.3$ ,  $J_{2b,3} = 5.6$  Hz, H-3), 4.78 (H-4 je prekriven sa signalom od DHO).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 38.2 (C-2), 59.4 (Me), 65.3 (C-7), 71.6 (C-5), 73.4 (C-6), 79.7 (C-3), 87.8 (C-4), 181.8 (C-1).

### 4.32 7-*O*-Benzoil-2-deoksi-3-*O*-metil-L-gluko-heptono-1,4-lakton (*ent*-3.33) i 7-*O*-benzoil-2-deoksi-3-*O*-metil-D-ido-heptono-1,4-lakton (*ent*-3.34)

*Procedura A:* Rastvoru smeše *ent*-3.31 i *ent*-3.32 (10:1, 0.051 g, 0.24 mmol) u anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ anh. Py (1:1, 0.54 mL) doda se 0.25% rastvor BzCl (0.03 mL, 0.24 mmol) u anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi 48 h, zatim je kodestilovana sa anh. toluenom do potpunog uklanjanja Py i prečišćena na koloni fleš silikagela (Et<sub>2</sub>O → 9:1 Et<sub>2</sub>O/Me<sub>2</sub>CO) pri čemu je dobijeno čisto jedinjenje *ent*-3.33 (0.042 g, 55%).

*Procedura B:* Ohlađenom (0 °C) rastvoru smeše *ent*-3.31 i *ent*-3.32 (2:1, 0.049 g, 0.24 mmol) u anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ anh. Py (1:1, 0.54 mL) doda se 10% rastvor BzCl (0.03 mL, 0.25 mmol) u anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Reakciona smesa je nakon 0.5 h temperirana na st, nastavljeno je mešanje na st narednih 20 h nakon čega je kodestilovana sa anh. toluenom do potpunog uklanjanja Py. Suvi ostatak je prečišćen na pet kolona fleš silikagela (predestilovani (~7:3) EtOAc/cikloheksan → EtOAc/EtOH, 2 × 7:3 EtOAc/cikloheksan, 3:2 EtOAc/pentan, 1:0 → 97:3 Et<sub>2</sub>O/Me<sub>2</sub>CO) i pomoću preparativne hromatografije. Hromatogrami su razvijani dva puta (7:3 EtOAc/cikloheksan) pri čemu su dobijena čista jedinjenja *ent*-3.33 (0.015 g, 24%) i *ent*-3.34 (0.019 g, 31%). Nečista smesa polaznih C-6 epimera je prečišćena na koloni fleš silikagela (10:1 EtOAc/EtOH) nakon čega je regenerisana smesa *ent*-3.31 i *ent*-3.32 (0.008 g).



Fizičke konstante i spektroskopski podaci za jedinjenje *ent*-3.33:

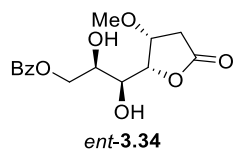
Bezbojno ulje;  $[\alpha]_D = -9.5$  ( $c$  0.2, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.41$  (4:1 EtOAc/PE).

IR (film):  $\nu_{\max}$  3475 (OH), 1778 (CO, lakton), 1716 (CO, estar).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.69 (dd, 1 H,  $J_{2a,3} = 4.8$ ,  $J_{2a,2b} = 17.9$  Hz, H-2a), 2.75 (dd, 1 H,  $J_{2b,3} = 5.7$ ,  $J_{2a,2b} = 17.9$  Hz, H-2b), 3.27 (bs, 2 H, C<sub>5</sub>-OH, C<sub>6</sub>-OH), 3.36 (s, 3 H, Me), 4.05 (dd, 1 H,  $J_{4,5} = 1.8$ ,  $J_{5,6} = 8.8$  Hz, H-5), 4.11 (ddd, 1 H,  $J_{6,7b} = 2.4$ ,  $J_{6,7a} = 5.5$ ,  $J_{5,6} = 8.6$  Hz, H-6), 4.33 (m, 1 H,  $J_{2a,3} = 4.6$ ,  $J_{2b,3} = 5.6$ ,  $J_{3,4} = 5.6$  Hz, H-3), 4.49 (dd, 1 H,  $J_{6,7a} = 5.6$ ,  $J_{7a,7b} = 11.7$  Hz, H-7a), 4.66 (dd, 1 H,  $J_{6,7b} = 2.4$ ,  $J_{7a,7b} = 11.7$  Hz, H-7b), 4.91 (dd, 1 H,  $J_{4,5} = 1.7$ ,  $J_{3,4} = 5.7$ , Hz, H-4), 7.42–8.04 (m, 5 H, Ar-C iz C<sub>7</sub>-Bz).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  34.9 (C-2), 57.5 (Me), 66.8 (C-7), 69.8 (C-5), 70.0 (C-6), 78.6 (C-3), 80.2 (C-4), 128.5, 129.7, 129.8, 133.3 (Ar-C iz C<sub>7</sub>-Bz), 167.4 (CO iz C<sub>7</sub>-Bz), 174.6 (C-1).

HRMS (ESI):  $m/e$  333.0958 ( $\text{M}^+$ +Na), izračunato za  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_7\text{Na}$ : 333.0945.



Fizičke konstante i spektroskopski podaci za jedinjenje **ent-3.34**:

Beli prah,  $t_t$  148–150 °C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /heksan);  $[\alpha]_D = -2.0$  ( $c$  0.2, MeOH);  $R_f = 0.23$  (4:1 EtOAc/PE).

IR (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  3394 (OH), 1781 (CO, lakton), 1721 (CO, estar).

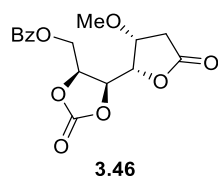
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, metanol- $d_4$ ):  $\delta$  2.74 (dd, 1 H,  $J_{2a,2b} = 17.7$ ,  $J_{2a,3} = 1.5$  Hz, H-2a), 2.83 (dd, 1 H,  $J_{2a,2b} = 17.7$ ,  $J_{2b,3} = 5.1$  Hz H-2b), 3.28 (s, 3 H, Me), 4.06–4.15 (m, 2 H, H-5, H-6), 4.23 (td, 1 H,  $J_{2b,3} = 5.2$ ,  $J_{3,4} = 4.2$ ,  $J_{2a,3} = 1.5$  Hz, H-3), 4.39 (dd, 1 H,  $J_{7a,7b} = 11.0$ ,  $J_{6,7a} = 6.0$  Hz, H-7a), 4.48 (dd, 1 H,  $J_{7a,7b} = 11.0$ ,  $J_{6,7b} = 6.9$  Hz, H-7b), 4.72 (dd, 1 H,  $J_{4,5} = 7.9$ ,  $J_{3,4} = 4.2$  Hz, H-4), 7.51–8.08 (m, 5 H, Ar-C iz C<sub>7</sub>-Bz).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, metanol- $d_4$ ):  $\delta$  34.6 (C-2), 55.5 (Me), 65.3 (C-7), 67.9 (C-6), 68.9 (C-5), 76.7 (C-3), 84.7 (C-4), 128.2, 129.2, 130.0, 132.9 (Ar-C iz C<sub>7</sub>-Bz), 166.5 (CO iz C<sub>7</sub>-Bz), 176.4 (C-1).

HRMS (ESI):  $m/e$  333.0960 ( $\text{M}^+$ +Na), izračunato za  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_7\text{Na}$ : 333.0945.

#### 4.33 7-O-Benzoil-2-deoksi-5,6-O-karbonil-3-O-metil-L-gluko-heptono-1,4-lakton (3.46)

Rastvoru jedinjenja **ent-3.33** (0.029 g, 0.09 mmol) u anh. MeCN (3.07 mL) doda se  $\text{Im}_2\text{CO}$  (0.037 g, 0.23 mmol). Reakciona smesa je mešana na 45 °C, nakon 6 h dodata je druga porcija  $\text{Im}_2\text{CO}$  (0.037 g, 0.23 mmol) i nastavljeno je mešanje na 45 °C narednih 1 h. Reakciona smesa je uparena do suva i prečišćena na koloni fleš silikagela (3:2 EtOAc/heksan) pri čemu je dobijeno čisto jedinjenje **3.46** (0.031 g, 100%).



Fizičke konstante i spektroskopski podaci za jedinjenje **3.46**:

Dugačke bele iglice,  $t_t$  160–162 °C (EtOAc/heksan);  $[\alpha]_D = -15.0$  ( $c$  0.2,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f = 0.44$  (4:1 EtOAc/heksan).

IR (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  1808 (CO, lakton), 1725 (CO, estar).

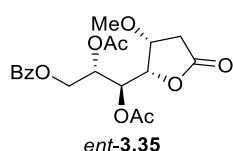
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.74 (d, 2 H,  $J_{2,3} = 5.6$  Hz, H-2), 3.37 (s, 3 H, Me), 4.35 (m, 1 H,  $J_{2,3} = 5.7$ ,  $J_{3,4} = 6.1$  Hz, H-3), 4.48 (dd, 1 H,  $J_{7a,7b} = 12.9$ ,  $J_{6,7a} = 3.9$  Hz, H-7a), 4.71 (dd, 1 H,  $J_{7a,7b} = 12.9$ ,  $J_{6,7b} = 3.2$  Hz, H-7b), 4.94 (t, 1 H,  $J_{4,5} = 6.3$ ,  $J_{3,4} = 6.3$  Hz, H-4), 5.08 (dt, 1 H,  $J_{5,6} = 8.1$ ,  $J_{6,7a} = 3.6$ ,  $J_{6,7b} = 3.4$  Hz, H-6), 5.14 (dd, 1 H,  $J_{5,6} = 8.0$ ,  $J_{4,5} = 6.2$  Hz, H-5), 7.47–8.00 (m, 5 H, Ar-C iz C<sub>7</sub>-Bz).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  33.3 (C-2), 57.4 (Me), 62.5 (C-7), 75.4 (C-6), 75.8 (C-3), 76.9 (C-5), 79.0 (C-4), 128.5, 128.8, 129.8, 134.0 (Ar-C iz C<sub>7</sub>-Bz), 153.1 (CO iz karbonil grupe), 165.8 (CO iz C<sub>7</sub>-Bz), 172.5 (C-1).

HRMS (ESI):  $m/e$  359.0751 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ), izračunato za  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_8\text{Na}$ : 359.0737.

#### 4.34 5,6-Di-O-acetil-7-O-benzoil-2-deoksi-3-O-metil-L-gluko-heptono-1,4-lakton (*ent*-3.35)

Rastvoru jedinjenja *ent*-3.33 (0.022 g, 0.07 mmol) u  $\text{Ac}_2\text{O}$  (0.64 mL) doda se TsOH (0.002 g, 0.01 mmol). Reakciona smesa je mešana na st 2 h, zatim je kodestilovana sa anh. toluenom do potpunog uklanjanja acetanhidrida i dva puta prečišćena na koloni fleš silikagela (4:1  $\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$ , 3:2  $\text{EtOAc}/\text{PE}$ ) nakon čega je dobijeno čisto jedinjenje *ent*-3.35 (0.025 g, 91%).



Fizičke konstante i spektroskopski podaci za jedinjenje *ent*-3.35:

Bezbojno ulje;  $[\alpha]_D = -10.3$  ( $c$  0.35, MeOH); lit.<sup>1</sup>  $[\alpha]_D = -9.7$  ( $c$  0.35, MeOH);  $R_f = 0.44$  (24:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Me}_2\text{CO}$ ).

IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  1792 (CO, lakton), 1751, 1724 (CO, estar).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.09 (s, 3 H, MeCO), 2.12 (s, 3 H, MeCO), 2.66 (dd, 1 H,  $J_{2a,2b} = 17.7$ ,  $J_{2a,3} = 4.1$  Hz, H-2a), 2.73 (dd, 1 H,  $J_{2a,2b} = 17.7$ ,  $J_{2b,3} = 6.2$  Hz, H-2b), 3.36 (s, 3 H, Me), 4.31 (td, 1 H,  $J_{2b,3} = 6.0$ ,  $J_{3,4} = 5.9$ ,  $J_{2a,3} = 4.2$  Hz, H-3), 4.36 (dd, 1 H,  $J_{7a,7b} = 12.2$ ,  $J_{6,7a} = 7.2$  Hz, H-7a), 4.70 (dd, 1 H,  $J_{7a,7b} = 12.2$ ,  $J_{6,7b} = 3.3$  Hz, H-7b), 4.75 (t, 1 H,  $J_{3,4} = 5.6$ ,  $J_{4,5} = 5.6$  Hz, H-4), 5.49 (ddd, 1 H,  $J_{6,7a} = 7.4$ ,  $J_{5,6} = 4.2$ ,  $J_{6,7b} = 3.4$  Hz, H-6), 5.68 (dd, 1 H,  $J_{4,5} = 5.5$ ,  $J_{5,6} = 4.4$  Hz, H-5), 7.47 (t, 2 H,  $J_{2',3'} = 7.9$ ,  $J_{3',4'} = 7.4$  Hz, H-3', H-5'), 7.59 (tt, 1 H,  $J_{3',4'} = 7.4$ ,  $J_{2',4'} = 1.3$  Hz, H-4'), 8.03 (dd, 2 H,  $J_{2',3'} = 8.2$ ,  $J_{2',4'} = 1.3$  Hz, H-2', H-6').

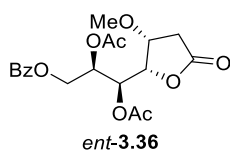
$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.8 (MeCO), 20.9 (MeCO), 34.6 (C-2), 57.4 (Me), 62.4 (C-7), 69.4 (C-5), 70.0 (C-6), 76.2 (C-3), 79.8 (C-4), 128.5, 129.5, 129.7, 133.4

(Ar-C iz C<sub>7</sub>-Bz), 166.3 (CO iz C<sub>7</sub>-Bz), 169.2 (CO iz C<sub>5</sub>-Ac), 169.7 (CO iz C<sub>6</sub>-Ac), 173.4 (C-1).

HRMS (ESI):  $m/e$  417.1176 (M<sup>+</sup>+Na), izračunato za C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>9</sub>Na: 417.1156.

#### 4.35 5,6-Di-O-acetil-7-O-benzoil-2-deoksi-3-O-metil-D-ido-heptono-1,4-lakton (*ent*-3.36)

Rastvoru jedinjenja *ent*-3.34 (0.019 g, 0.06 mmol) u Ac<sub>2</sub>O (0.55 mL) doda se TsOH (0.001 g, 0.006 mmol). Reakciona smesa je mešana na st 3.5 h, zatim je kodestilovana sa anh. toluenom do potpunog uklanjanja Ac<sub>2</sub>O i prečišćena na koloni fleš silikagela (3:2 heksan/EtOAc, suvo nanošenje). Nečista frakcija je prečišćena preparativnom TLC (49:1 Et<sub>2</sub>O/PE, 2 × razvijanje) nakon čega je dobijeno čisto jedinjenje *ent*-3.36 (0.021 g, 87%).



Fizičke konstante i spektroskopski podaci za jedinjenje *ent*-3.36:

Bezbojno ulje;  $[\alpha]_D = +12.0$  ( $c$  0.1, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.52$  (24:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Me<sub>2</sub>CO).

IR (film):  $\nu_{\max}$  1790 (CO, lakton), 1746, 1725 (CO, estar).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.16 (s, 3 H, MeCO), 2.17 (s, 3 H, MeCO), 2.65 (dd, 1 H,  $J_{2a,2b} = 17.8$ ,  $J_{2a,3} = 5.4$  Hz, H-2a), 2.73 (dd, 1 H,  $J_{2a,2b} = 17.9$ ,  $J_{2b,3} = 2.1$  Hz, H-2b), 3.36 (s, 3 H, Me), 4.22 (td, 1 H,  $J_{2a,3} = 5.3$ ,  $J_{3,4} = 5.1$ ,  $J_{2b,3} = 2.1$  Hz, H-3), 4.42 (d, 2 H,  $J_{6,7} = 6.3$  Hz, 2 × H-7), 4.57 (dd, 1 H,  $J_{4,5} = 8.1$ ,  $J_{3,4} = 4.7$  Hz, H-4), 5.62 (td, 1 H,  $J_{6,7} = 6.3$ ,  $J_{5,6} = 2.2$  Hz, H-6), 5.74 (dd, 1 H,  $J_{4,5} = 8.1$ ,  $J_{5,6} = 2.2$  Hz, H-5), 7.47 (t, 2 H,  $J_{2',3'} = 7.9$ ,  $J_{3',4'} = 7.4$  Hz, H-3', H-5'), 7.59 (tt, 1 H,  $J_{3',4'} = 7.4$ ,  $J_{2',4'} = 1.2$  Hz, H-4'), 8.02 (dd, 2 H,  $J_{2',3'} = 7.9$ ,  $J_{2',4'} = 1.4$  Hz, H-2', H-6').

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  20.8 (MeCO), 20.9 (MeCO), 34.6 (C-2), 56.9 (Me), 62.8 (C-7), 68.9 (C-6), 69.1 (C-5), 75.9 (C-3), 80.9 (C-4), 128.5, 129.5, 129.7, 133.3 (Ar-C iz C<sub>7</sub>-Bz), 165.9 (CO iz C<sub>7</sub>-Bz), 169.6 (C<sub>5</sub>-MeCO), 170.5 (C<sub>6</sub>-MeCO), 173.7 (C-1).

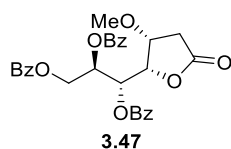
HRMS (ESI):  $m/e$  417.1173 (M<sup>+</sup>+Na), izračunato za C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>9</sub>Na: 417.1162.



### 4.36 5,6,7-Tri-*O*-benzoil-2-deoksi-3-*O*-metil-*D*-altro-heptono-1,4-lakton (3.47)

*Procedura A:* Ohlađenom (0 °C) rastvoru **3.20** (0.046 g, 0.15 mmol) u anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.30 mL) i anh. Py (0.04 mL) doda se BzCl (0.10 mL, 0.74 mmol). Reakciona smesa je mešana na 0 °C u toku 3.5 h, zatim je kodestilovana sa anh. toluenom do potpunog uklanjanja Py i prečišćena na koloni fleš silikagela (99:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc). Dobijeno je čisto jedinjenje **3.47** (0.049 g, 61%).

*Procedura B:* Rastvoru jedinjenja **3.21** (0.026 g, 0.06 mmol) u anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ anh. Py (1:1, 0.14 mL) doda se 0.25% rastvor BzCl (0.01 mL, 0.09 mmol) u anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi u toku 24 h, zatim je kodestilovana sa anh. toluenom do potpunog uklanjanja Py i prečišćena na koloni fleš silikagela (99:1 → 49:1 → 9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc). Dobijeno je čisto jedinjenje **3.47** (0.026 g, 78%).



Fizičke konstante i spektroskopski podaci za jedinjenje **3.47**:

Bezbojno ulje;  $[\alpha]_D = +8.6$  ( $c$  0.6, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.87$  (EtOAc).

IR (film):  $\nu_{\max}$  1797 (CO, lakton), 1728 (CO, estar).

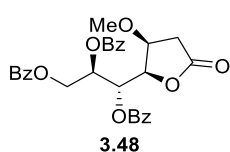
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.60 (dd, 1 H,  $J_{2a,3} = 4.9$ ,  $J_{2a,2b} = 17.8$  Hz, H-2a), 2.76 (dd, 1 H,  $J_{2b,3} = 0.7$ ,  $J_{2a,2b} = 17.8$  Hz, H-2b), 3.20 (s, 3 H, Me), 4.13 (td, 1 H,  $J_{2b,3} = 0.8$ ,  $J_{2a,3} = 4.9$ ,  $J_{3,4} = 4.1$  Hz, H-3), 4.81 (dd, 1 H,  $J_{6,7a} = 5.2$ ,  $J_{7a,7b} = 12.2$  Hz, H-7a), 4.85 (dd, 1 H,  $J_{6,7b} = 6.4$ ,  $J_{7a,7b} = 12.2$  Hz, H-7b), 4.92 (dd, 1 H,  $J_{3,4} = 4.1$ ,  $J_{4,5} = 8.8$  Hz, H-4), 6.02 (dd, 1 H,  $J_{5,6} = 2.8$ ,  $J_{4,5} = 8.8$  Hz, H-5), 6.09 (ddd, 1 H,  $J_{5,6} = 2.8$ ,  $J_{6,7a} = 5.2$ ,  $J_{6,7b} = 6.2$  Hz, H-6), 7.32–7.46 (m, 6 H, H-3', H-5' iz C<sub>5</sub>-Bz, C<sub>6</sub>-Bz, C<sub>7</sub>-Bz), 7.47–7.63 (m, 3 H, H-4' iz C<sub>5</sub>-Bz, C<sub>6</sub>-Bz, C<sub>7</sub>-Bz), 7.90–8.05 (m, 6 H, H-2', H-6' iz C<sub>5</sub>-Bz, C<sub>6</sub>-Bz, C<sub>7</sub>-Bz).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  34.4 (C-2), 57.1 (Me), 62.8 (C-7), 69.3 (C-5), 71.6 (C-6), 76.4 (C-3), 79.8 (C-4), 128.4, 128.5, 128.6, 129.2, 129.6, 129.6, 129.7, 129.8, 129.9, 133.1, 133.3, 133.5 (Ar-C iz C<sub>5</sub>-Bz, C<sub>6</sub>-Bz, C<sub>7</sub>-Bz), 164.6, 165.4, 166.1 (CO iz C<sub>5</sub>-Bz, C<sub>6</sub>-Bz, C<sub>7</sub>-Bz), 173.7 (C-1).

HRMS (ESI):  $m/e$  519.1657 (M<sup>+</sup>+H), izračunato za C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>O<sub>9</sub>: 519.1650;  $m/e$  541.1479 (M<sup>+</sup>+Na), izračunato za C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>O<sub>9</sub>Na: 541.1474;  $m/e$  557.1203 (M<sup>+</sup>+K), izračunato za C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>O<sub>9</sub>K: 557.1214.

### 4.37 5,6,7-Tri-*O*-benzoil-2-deoksi-3-*O*-metil-D-gluko-heptono-1,4-lakton (3.48)

Rastvoru jedinjenja **3.33** (0.015 g, 0.05 mmol) u anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ anh. Py (1:1, 0.11 mL) doda se BzCl (0.03 mL, 0.24 mmol). Reakciona smesa je mešana na st 5 h,<sup>e</sup> zatim je izlivena u 10% NaHCO<sub>3</sub>, ekstrahovana sa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 × 10 mL) i EtOAc (3 × 10 mL). Organske faze su spojene, osušene i uparene do suva. Suvi ostatak je prečišćen preparativnom TLC (1:1 PE/EtOAc) i na koloni fleš silikagela (7:3 pentan/EtOAc) nakon čega je dobijeno čisto jedinjenje **3.48** (0.018 g, 75%).



Fizičke konstante i spektroskopski podaci za jedinjenje **3.48**:

Sitne bele iglice, *tt* 143–145 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heksan); [α]<sub>D</sub> = +31.0 (*c* 0.2, CHCl<sub>3</sub>); *R*<sub>f</sub> = 0.58 (1:1 PE/EtOAc).

IR (film): *v*<sub>max</sub> 1791 (CO, lakton), 1726 (CO, estar).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.62 (dd, 1 H, *J*<sub>2a,3</sub> = 5.0, *J*<sub>2a,2b</sub> = 17.8 Hz, H-2a), 2.74 (dd, 1 H, *J*<sub>2b,3</sub> = 7.0, *J*<sub>2a,2b</sub> = 17.8 Hz, H-2b), 3.34 (s, 3 H, Me), 4.41 (ddd, 1 H, *J*<sub>2a,3</sub> = 5.1, *J*<sub>3,4</sub> = 6.4, *J*<sub>2b,3</sub> = 6.8 Hz, H-3), 4.59 (dd, 1 H, *J*<sub>6,7a</sub> = 6.9, *J*<sub>7a,7b</sub> = 12.2 Hz, H-7a), 4.91 (dd, 1 H, *J*<sub>6,7b</sub> = 3.5, *J*<sub>7a,7b</sub> = 12.2 Hz, H-7b), 5.02 (dd, 1 H, *J*<sub>4,5</sub> = 4.3, *J*<sub>3,4</sub> = 6.1 Hz, H-4), 5.90 (ddd, 1 H, *J*<sub>6,7b</sub> = 3.5, *J*<sub>5,6</sub> = 5.1, *J*<sub>6,7a</sub> = 6.9 Hz, H-6), 6.10 (dd, 1 H, *J*<sub>4,5</sub> = 4.5, *J*<sub>5,6</sub> = 5.0, H-5), 7.38–7.51 (m, 6 H, H-3', H-5' iz C<sub>5</sub>-Bz, C<sub>6</sub>-Bz, C<sub>7</sub>-Bz), 7.53–7.65 (m, 3 H, H-4' iz C<sub>5</sub>-Bz, C<sub>6</sub>-Bz, C<sub>7</sub>-Bz), 7.97–8.09 (m, 6 H, H-2', H-6' iz C<sub>5</sub>-Bz, C<sub>6</sub>-Bz, C<sub>7</sub>-Bz).

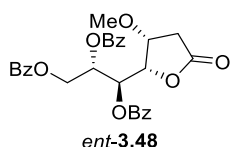
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 34.5 (C-2), 57.6 (Me), 62.6 (C-7), 69.7 (C-5), 70.7 (C-6), 76.1 (C-3), 79.7 (C-4), 128.4, 128.5, 128.7 (C-3', C-5' iz C<sub>5</sub>-Bz, C<sub>6</sub>-Bz, C<sub>7</sub>-Bz), 129.3, 129.4, 129.5 (C-1' iz C<sub>5</sub>-Bz, C<sub>6</sub>-Bz, C<sub>7</sub>-Bz), 129.7, 129.9, 129.9 (C-2', C-6' iz C<sub>5</sub>-Bz, C<sub>6</sub>-Bz, C<sub>7</sub>-Bz), 133.2, 133.4, 133.5 (C-4' iz C<sub>5</sub>-Bz, C<sub>6</sub>-Bz, C<sub>7</sub>-Bz), 164.5 (CO iz C<sub>5</sub>-Bz), 165.4 (CO iz C<sub>6</sub>-Bz), 166.2 (CO iz C<sub>7</sub>-Bz), 173.5 (C-1).

HRMS (ESI): *m/e* 541.1494 (M<sup>+</sup>+Na), izračunato za C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>O<sub>9</sub>Na: 541.1475.

<sup>e</sup> Uočena je promena boje rastvora iz bezbojne u žutu.

### 4.38 5,6,7-Tri-*O*-benzoil-2-deoksi-3-*O*-metil-L-gluko-heptono-1,4-lakton (*ent*-3.48)

Rastvoru jedinjenja *ent*-3.33 (0.034 g, 0.11 mmol) u anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ anh. Py (1:1, 0.26 mL) doda se BzCl (0.06 mL, 0.54 mmol). Reakciona smesa je mešana na st 5 h, zatim je izlivena u 10% NaHCO<sub>3</sub>, ekstrahovana sa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 × 10 mL) i EtOAc (3 × 10 mL). Organske faze su spojene, osušene i uparene do suva. Suvi ostatak je prečišćen dva puta na koloni fleš silikagela (7:3 PE/EtOAc) nakon čega je dobijeno čisto jedinjenje *ent*-3.48 (0.042 g, 75%).



Fizičke konstante i spektroskopski podaci za jedinjenje *ent*-3.48:

Sitne bele iglice, tt 140 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heksan); [α]<sub>D</sub> = -32.0 (*c* 0.2, CHCl<sub>3</sub>); R<sub>f</sub> = 0.57 (1:1 PE/EtOAc).

IR (film): ν<sub>max</sub> 1791 (CO, lakton), 1726 (CO, estar).

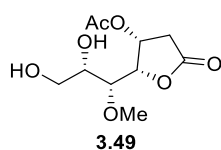
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.60 (dd, 1 H, *J*<sub>2a,3</sub> = 5.1, *J*<sub>2a,2b</sub> = 17.8 Hz, H-2a), 2.72 (dd, 1 H, *J*<sub>2b,3</sub> = 7.0, *J*<sub>2a,2b</sub> = 17.8 Hz, H-2b), 3.35 (s, 3 H, Me), 4.38 (ddd, 1 H, *J*<sub>2a,3</sub> = 5.1, *J*<sub>3,4</sub> = 6.2, *J*<sub>2b,3</sub> = 6.9 Hz, H-3), 4.56 (dd, 1 H, *J*<sub>6,7a</sub> = 6.9, *J*<sub>7a,7b</sub> = 12.2 Hz, H-7a), 4.89 (dd, 1 H, *J*<sub>6,7b</sub> = 3.5, *J*<sub>7a,7b</sub> = 12.2 Hz, H-7b), 4.99 (dd, 1 H, *J*<sub>4,5</sub> = 4.3, *J*<sub>3,4</sub> = 6.2 Hz, H-4), 5.87 (ddd, 1 H, *J*<sub>6,7b</sub> = 3.5, *J*<sub>5,6</sub> = 5.2, *J* = 8.5 Hz, H-6), 6.07 (dd, 1 H, *J*<sub>4,5</sub> = 4.4, *J*<sub>5,6</sub> = 5.1 Hz, H-5), 7.36–7.49 (m, 6 H, H-3', H-5' iz C<sub>5</sub>-Bz, C<sub>6</sub>-Bz, C<sub>7</sub>-Bz), 7.50–7.63 (m, 3 H, H-4' iz C<sub>5</sub>-Bz, C<sub>6</sub>-Bz, C<sub>7</sub>-Bz), 7.94–8.08 (m, 6 H, H-2', H-6' iz C<sub>5</sub>-Bz, C<sub>6</sub>-Bz, C<sub>7</sub>-Bz).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 34.5 (C-2), 57.6 (Me), 62.6 (C-7), 69.7 (C-5), 70.7 (C-6), 76.1 (C-3), 79.7 (C-4), 128.4, 128.5, 128.7, 129.3, 129.4, 129.5, 129.7, 129.9, 129.9, 133.2, 133.4, 133.5 (Ar-C iz C<sub>5</sub>-Bz, C<sub>6</sub>-Bz, C<sub>7</sub>-Bz), 164.5, 165.4, 166.2 (CO iz C<sub>5</sub>-Bz, C<sub>6</sub>-Bz, C<sub>7</sub>-Bz), 173.5 (C-1).

HRMS (ESI): *m/e* 541.1500 (M<sup>+</sup>+Na), izračunato za C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>O<sub>9</sub>Na: 541.1475; *m/e* 557.1227 (M<sup>+</sup>+K), izračunato za C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>O<sub>9</sub>K: 557.1214.

**4.39 3-O-Acetil-2-deoksi-5-O-metil-L-galakto-heptono-1,4-lakton (3.49)**

Rastvoru jedinjenja **3.10** (0.034 g, 0.16 mmol) u Me<sub>2</sub>CO/ dest. H<sub>2</sub>O (10:1, 1.60 mL) doda se 2.5wt% OsO<sub>4</sub> u <sup>t</sup>BuOH (0.16 ml, 0.02 mmol) i NMO (0.056 g, 0.48 mmol). Reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi u toku 25.5 h, zatim je uparena do suva i prečišćena četiri puta na koloni fleš silikagela (9:1 EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 24:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH, 24:1 EtOAc/PE, 24:1 EtOAc/<sup>i</sup>PrOH). Dobijeno je čisto jedinjenje **3.49** (0.014 g, 34%) u vidu finih monokristala.



Fizičke konstante i spektroskopski podaci za jedinjenje **3.49**:

Sitne duge iglice, *tt* 125–128 °C (EtOAc/heksan);  $[\alpha]_D = +5.0$  (*c* 0.14, Me<sub>2</sub>CO);  $R_f = 0.56$  (2 × 99:1 EtOAc/PE).

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  3382 (OH), 1777 (CO, lakton), 1735 (CO, estar).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, aceton-*d*<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O):  $\delta$  2.08 (s, 3 H, COMe), 2.48 (dd, 1 H,  $J_{2a,3} = 0.7$ ,  $J_{2a,2b} = 18.1$  Hz, H-2a), 3.06 (dd, 1 H,  $J_{2b,3} = 5.6$ ,  $J_{2a,2b} = 18.1$  Hz, H-2b), 3.36 (s, 3 H, Me), 3.59 (dd, 1 H,  $J_{6,7a} = 7.1$ ,  $J_{7a,7b} = 11.4$  Hz, H-7a), 3.64 (dd, 1 H,  $J_{6,7b} = 5.3$ ,  $J_{7a,7b} = 11.4$  Hz, H-7b), 3.65 (dd, 1 H,  $J_{5,6} = 2.6$ ,  $J_{4,5} = 8.9$  Hz, H-5), 3.99 (m, 1 H, H-6, prekriven sa signalom od DHO), 4.72 (dd, 1 H,  $J_{3,4} = 3.9$ ,  $J_{4,5} = 8.9$  Hz, H-4), 5.52 (ddd, 1 H,  $J_{2a,3} = 0.7$ ,  $J_{3,4} = 3.9$ ,  $J_{2b,3} = 5.5$  Hz, H-3).

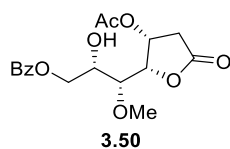
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, aceton-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  20.9 (COMe), 36.9 (C-2), 59.5 (Me), 63.2 (C-7), 71.2 (C-3), 72.7 (C-6), 79.7 (C-5), 80.0 (C-4), 170.0 (COMe), 174.7 (C-1).

HRMS (ESI): *m/e* 271.0784 (M<sup>+</sup>+Na), izračunato za C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>7</sub>Na: 271.0788.

**4.40 3-O-Acetil-7-O-benzoil-2-deoksi-5-O-metil-L-galakto-heptono-1,4-lakton (3.50) i 3-O-acetil-6,7-di-O-benzoil-2-deoksi-5-O-metil-L-galakto-heptono-1,4-lakton (3.51)**

Ohlađenom (0 °C) rastvoru **3.49** (0.053 g, 0.21 mmol) u anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ anh. Py (1:1, 0.50 mL) doda se 10% rastvor BzCl (0.03 mL, 0.22 mmol) u anh. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Reakciona smesa je mešana na 0 °C u toku 0.5 h, zatim je nastavljeno mešanje na st narednih 2.5 h nakon čega je reakciona smesa kodestilovana sa anh. toluenom do potpunog uklanjanja Py. Suvi ostatak je prečišćen na koloni fleš silikagela (24:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Me<sub>2</sub>CO). Najpolarnija zona je prečišćena na koloni fleš silikagela (1:1 → 1:0 EtOAc/Et<sub>2</sub>O) nakon čega je izolovano polazno jedinjenje **3.49** (0.006 g). Srednja zona je prečišćena na koloni fleš

silikagela (4:1 Et<sub>2</sub>O/PE) pri čemu je dobijeno čisto jedinjenje **3.50** (0.030 g, 40%). Gornja zona je prečišćena na koloni fleš silikagela (3:2 Et<sub>2</sub>O/PE) nakon čega je dobijeno čisto jedinjenje **3.51** (0.010 g, 10%).



Fizičke konstante i spektroskopski podaci za jedinjenje **3.50**:

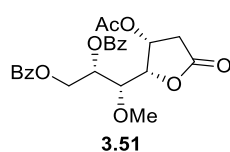
Bele pahulje, *tt* 105-107 °C (Et<sub>2</sub>O/diizopropiletar);  $[\alpha]_D = -9.0$  (*c* 0.2, CHCl<sub>3</sub>); *R<sub>f</sub>* = 0.32 (4:1 Et<sub>2</sub>O/PE).

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  3501 (OH), 1756 (CO, lakton), 1740, 1720 (CO, estar).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.15 (s, 3 H, C<sub>3</sub>-MeCO), 2.63 (d, 1 H, *J*<sub>2a,2b</sub> = 18.2 Hz, H-2a), 2.87 (d, 1 H, *J*<sub>6,OH</sub> = 3.7 Hz, C<sub>6</sub>-OH), 2.88 (dd, 1 H, *J*<sub>2b,3</sub> = 5.3, *J*<sub>2a,2b</sub> = 18.2 Hz, H-2b), 3.49 (s, 3 H, Me), 3.80 (dd, 1 H, *J*<sub>5,6</sub> = 3.1, *J*<sub>4,5</sub> = 8.6 Hz, H-5), 4.39 (m, 1 H, *J*<sub>5,6</sub> = 3.4, *J*<sub>6,7b</sub> = 3.6, *J*<sub>6,OH</sub> = 3.6, *J*<sub>6,7a</sub> = 7.0 Hz, H-6), 4.53 (dd, 1 H *J*<sub>6,7a</sub> = 7.0, *J*<sub>7a,7b</sub> = 12.0 Hz, H-7a), 4.58 (dd, 1 H, *J*<sub>6,7b</sub> = 3.6, *J*<sub>7a,7b</sub> = 12.0 Hz, H-7b), 4.67 (dd, 1 H, *J*<sub>3,4</sub> = 3.9, *J*<sub>4,5</sub> = 8.6 Hz, H-4), 5.59 (t, 1 H, *J* = 4.5 Hz, H-3), 7.48 (t, 2 H, *J*<sub>3',4'</sub> = 7.6 Hz, H-3', H-5'), 7.60 (t, 1 H, *J*<sub>3',4'</sub> = 7.4 Hz, H-4'), 8.08 (m, 2 H, *J*<sub>2',4'</sub> = 1.2, *J*<sub>2',3'</sub> = 7.2 Hz, H-2', H-6').

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  20.9 (C<sub>3</sub>-MeCO), 36.6 (C-2), 59.6 (Me), 66.0 (C-7), 70.2 (C-3), 70.3 (C-6), 78.6 (C-5), 78.9 (C-4), 128.5, 129.7, 129.8, 133.3 (Ar-C iz C<sub>7</sub>-Bz), 170.0 (CO iz C<sub>7</sub>-Bz), 169.5 (C<sub>3</sub>-MeCO), 173.4. (C-1).

HRMS (ESI): *m/e* 375.1041 (M<sup>+</sup>+Na), izračunato za C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>8</sub>Na: 375.1050.



Fizičke konstante i spektroskopski podaci za **3.51**:

Bezbojno ulje;  $[\alpha]_D = +2.3$  (*c* 0.3, CHCl<sub>3</sub>); *R<sub>f</sub>* = 0.52 (4:1 Et<sub>2</sub>O/PE).

IR (film):  $\nu_{\max}$  1798 (CO, lakton), 1723 (CO, estar).

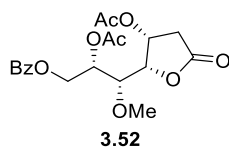
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.16 (s, 3 H, C<sub>3</sub>-MeCO), 2.66 (dd, 1 H, *J*<sub>2a,3</sub> = 0.7, *J*<sub>2a,2b</sub> = 18.3 Hz, H-2a), 2.92 (dd, 1 H, *J*<sub>2b,3</sub> = 5.7, *J*<sub>2a,2b</sub> = 18.3 Hz, H-2b), 3.54 (s, 3 H, Me), 4.01 (dd, 1 H, *J*<sub>5,6</sub> = 2.4, *J*<sub>4,5</sub> = 9.0 Hz, H-5), 4.66 (dd, 1 H, *J*<sub>3,4</sub> = 4.0, *J*<sub>4,5</sub> = 9.0 Hz, H-4), 4.72 (dd, 1 H, *J*<sub>6,7a</sub> = 7.0, *J*<sub>7a,7b</sub> = 12.0 Hz, H-7a), 4.76 (dd, 1 H, *J*<sub>6,7b</sub> = 4.1, *J*<sub>7a,7b</sub> = 12.2 Hz, H-7b), 5.59 (ddd, 1 H, *J*<sub>2a,3</sub> = 0.8, *J*<sub>3,4</sub> = 4.3, *J*<sub>2b,3</sub> = 5.3 Hz, H-3), 6.01 (ddd, 1 H, *J*<sub>5,6</sub> = 2.4, *J*<sub>6,7b</sub> = 4.1, *J*<sub>6,7a</sub> = 7.0 Hz, H-6), 7.41–7.50 (m, 4 H, H-3', H-5' iz C<sub>6</sub>-Bz, C<sub>7</sub>-Bz), 7.53–7.63 (m, 2 H, H-4' iz C<sub>6</sub>-Bz, C<sub>7</sub>-Bz), 8.00–8.10 (m, 4 H, H-2', H-6' iz C<sub>6</sub>-Bz, C<sub>7</sub>-Bz).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.9 ( $\text{C}_3\text{-MeCO}$ ), 36.5 (C-2), 59.5 (Me), 62.9 (C-7), 69.9 (C-3), 71.3 (C-6), 77.5 (C-5), 78.9 (C-4), 128.4, 129.6, 129.6, 129.7, 129.8, 133.2, 133.4 (Ar-C iz  $\text{C}_6\text{-Bz}$  i  $\text{C}_7\text{-Bz}$ ), 165.4 (CO iz  $\text{C}_6\text{-Bz}$ ), 166.2 (CO iz  $\text{C}_7\text{-Bz}$ ), 169.4 ( $\text{C}_3\text{-MeCO}$ ), 173.1 (C-1).

HRMS (ESI):  $m/e$  479.1304 ( $\text{M}^+\text{+Na}$ ), izračunato za  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_9\text{Na}$ : 479.1312.

#### 4.41 3,6-Di-*O*-acetil-7-*O*-benzoil-2-deoksi-5-*O*-metil-L-galakto-heptono-1,4-lakton (3.52)

Ohlađenom (0 °C) rastvoru **3.50** (0.0214 g, 0.06 mmol) u anh. MeCN (1.0 mL) doda se DMAP (0.044 g, 0.36 mmol) i AcCl (0.02 mL, 0.30 mmol). Reakciona smesa je mešana na 0 °C 0.5 h i narednih 3.5 h na sobnoj temperaturi, nakon čega je izlivena u 10% NaCl (20 mL) i ekstrahovana sa  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $5 \times 15$  mL). Organske faze su spojene, osušene i uparene do suva. Suvi ostatak je prečišćen na koloni fleš silikagela (49:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Me}_2\text{CO}$ ) nakon čega je dobijeno čisto jedinjenje **3.52** (0.020 g, 84%).



Fizičke konstante i spektroskopski podaci za jedinjenje **3.52**:

Bezbojno ulje;  $[\alpha]_D = +6.5$  ( $c$  0.2,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f = 0.51$  (95:5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Me}_2\text{CO}$ ).

IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  1798 (CO, lakton), 1747, 1723 (CO, estar).

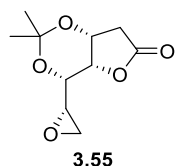
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.15 (s, 3 H, MeCO), 2.16 (s, 3 H, MeCO), 2.64 (dd, 1 H,  $J_{2a,3} = 0.9$ ,  $J_{2a,2b} = 18.3$  Hz, H-2a), 2.88 (dd, 1 H,  $J_{2b,3} = 5.6$ ,  $J_{2a,2b} = 18.3$  Hz, H-2b), 3.47 (s, 3 H, Me), 3.85 (dd, 1 H,  $J_{5,6} = 2.7$ ,  $J_{4,5} = 9.0$  Hz, H-5), 4.55 (dd, 1 H,  $J_{6,7a} = 7.6$ ,  $J_{7a,7b} = 12.2$  Hz, H-7a), 4.59 (dd, 1 H,  $J_{3,4} = 4.0$ ,  $J_{4,5} = 9.0$  Hz, H-4), 4.63 (dd, 1 H,  $J_{6,7b} = 3.5$ ,  $J_{7a,7b} = 12.2$  Hz, H-7b), 5.58 (ddd, 1 H,  $J_{2a,3} = 0.9$ ,  $J_{3,4} = 4.0$ ,  $J_{2b,3} = 5.3$  Hz, H-3), 5.74 (dt, 1 H,  $J_{5,6} = 2.9$ ,  $J_{6,7b} = 3.4$ ,  $J_{6,7a} = 7.6$  Hz, H-6), 7.43–7.49 (m, 2 H,  $J_{3',4'} = 7.5$ ,  $J_{2',3'} = 7.9$  Hz, H-3', H-5'), 7.59 (tt, 1 H,  $J_{2',4'} = 1.3$ ,  $J_{3',4'} = 7.4$  Hz, H-4'), 8.02–8.04 (m, 2 H,  $J_{2',4'} = 1.4$ ,  $J_{2',3'} = 8.1$  Hz, H-2', H-6').

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.9 (MeCO), 21.0 (MeCO), 36.4 (C-2), 59.2 (Me), 63.0 (C-7), 70.0 (C-3), 70.5 (C-6), 77.1 (C-5), 78.8 (C-4), 128.5, 129.7, 133.2 (Ar-C iz  $\text{C}_7\text{-Bz}$ ), 166.2 (CO iz  $\text{C}_7\text{-Bz}$ ), 169.4 ( $\text{C}_3\text{-MeCO}$ ), 169.9 ( $\text{C}_6\text{-MeCO}$ ), 173.1 (C-1).

HRMS (ESI):  $m/e$  417.1146 ( $\text{M}^+\text{+Na}$ ), izračunato za  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_9\text{Na}$ : 417.1156.

#### 4.42 6,7-Anhidro-2-deoksi-3,5-*O*-izopropiliden-L-gluko-heptono-1,4-lakton (3.55) i 6,7-anhidro-2-deoksi-3,5-*O*-izopropiliden-D-ido-heptono-1,4-lakton (3.56)

Rastvoru jedinjenja **3.53** (0.105 g, 0.53 mmol) u anh. EtOAc (11.80 mL) doda se 77% <sup>m</sup>CPBA (0.091 g, 0.53 mmol). Reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi. Nakon 3 h dodata je druga porcija 77% <sup>m</sup>CPBA (0.182 g, 1.05 mmol), zatim posle 24 h dodata je treća porcija 77% <sup>m</sup>CPBA (0.2734 g, 1.58 mmol). Četvrtog dana, dodata je četvrta porcija 77% <sup>m</sup>CPBA (0.2734 g, 1.58 mmol) i peta porcija 77% <sup>m</sup>CPBA (0.2734 g, 1.58 mmol) je dodata sledećeg, petog dana. Reakciona smesa je mešana 12 dana na st, nakon čega je uparena do suva i prečišćena na pet kolona fleš silikagela (3:1 PE/Me<sub>2</sub>CO, 4 × 1:1 PE/EtOAc). Dobijena su čista jedinjenja **3.55** (0.074 g, 66%) i **3.56** (0.022 g, 19%).



Fizičke konstante i spektroskopski podaci za jedinjenje **3.55**:

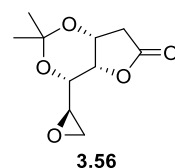
Bele iglice, tt 132–135 °C (Me<sub>2</sub>CO/heksan); [α]<sub>D</sub> = +85.2 (*c* 0.4, CHCl<sub>3</sub>); R<sub>f</sub> = 0.50 (2:1 PE/Me<sub>2</sub>CO).

IR (film): ν<sub>max</sub> 1781 (CO, lakton).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.38 (s, 3 H, Me<sub>2</sub>C), 1.45 (s, 3 H, Me<sub>2</sub>C), 2.52 (d, 1 H, J<sub>2a,2b</sub> = 17.3 Hz, H-2a), 2.70 (dd, 1 H, J<sub>2b,3</sub> = 4.3 Hz, J<sub>2a,2b</sub> = 17.3 Hz, H-2b), 2.77 (dd, 1 H, J<sub>6,7a</sub> = 2.5, J<sub>7a,7b</sub> = 5.1 Hz, H-7a), 2.86 (dd, 1 H, J<sub>6,7b</sub> = 3.9, J<sub>7a,7b</sub> = 5.1 Hz, H-7b), 3.26 (ddd, 1 H, J<sub>6,7a</sub> = 2.5, J<sub>6,7b</sub> = 3.9, J<sub>5,6</sub> = 5.8 Hz, H-6), 3.74 (dd, 1 H, J<sub>4,5</sub> = 2.3, J<sub>5,6</sub> = 5.8 Hz, H-5), 4.27 (t, 1 H, J<sub>4,5</sub> = 2.5, J<sub>3,4</sub> = 2.5 Hz, H-4), 4.61 (dd, 1 H, J<sub>3,4</sub> = 2.6, J<sub>2b,3</sub> = 4.1 Hz, H-3).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 19.1 (Me<sub>2</sub>C), 29.0 (Me<sub>2</sub>C), 37.9 (C-2), 46.4 (C-7), 50.4 (C-6), 67.1 (C-3), 69.1 (C-5), 73.5 (C-4), 98.2 (Me<sub>2</sub>C), 175.1 (C-1).

HRMS (ESI): *m/e* 237.0733 (M<sup>+</sup>+Na), izračunato za C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>Na: 237.0739; *m/e* 253.0474 (M<sup>+</sup>+K), izračunato za C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>K: 253.0478.



Fizičke konstante i spektroskopski podaci za jedinjenje **3.56**:

Bele iglice, tt 164–167 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heksan); [α]<sub>D</sub> = +132.5 (*c* 0.2, CHCl<sub>3</sub>); R<sub>f</sub> = 0.45 (2:1 PE/Me<sub>2</sub>CO).

IR (film): ν<sub>max</sub> 1783 (CO, lakton).

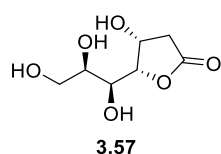
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.47 (s, 3 H,  $\text{Me}_2\text{C}$ ), 1.49 (s, 3 H,  $\text{Me}_2\text{C}$ ), 2.56 (d, 1 H,  $J_{2a,2b} = 17.3$  Hz, H-2a), 2.64–2.73 (m, 2 H,  $J_{2b,3} = 4.3$ ,  $J_{2a,2b} = 17.3$  Hz, H-2b, H-7a), 2.89 (dd, 1 H,  $J_{6,7b} = 4.2$  Hz,  $J_{7a,7b} = 4.6$  Hz, H-7b), 3.34 (ddd, 1 H,  $J_{6,7a} = 2.7$ ,  $J_{6,7b} = 4.2$ ,  $J_{5,6} = 6.7$  Hz, H-6), 3.61 (dd, 1 H,  $J_{4,5} = 2.3$ ,  $J_{5,6} = 6.6$  Hz, H-5), 4.12 (pt, 1 H,  $J_{3,4} = 2.7$ ,  $J_{4,5} = 2.4$  Hz, H-4), 4.62 (dd, 1 H,  $J_{3,4} = 2.6$ ,  $J_{2b,3} = 4.3$  Hz, H-3).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  19.2 ( $\text{Me}_2\text{C}$ ), 29.1 ( $\text{Me}_2\text{C}$ ), 37.6 (C-2), 43.5 (C-7), 51.7 (C-6), 67.1 (C-3), 71.5 (C-5), 73.6 (C-4), 98.4 ( $\text{Me}_2\text{C}$ ), 174.9 (C-1).

HRMS (ESI):  $m/e$  237.0733 ( $\text{M}^+\text{+Na}$ ), izračunato za  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NaO}_5$ : 237.0739;  $m/e$  253.0472 ( $\text{M}^+\text{+K}$ ), izračunato za  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{KO}_5$ : 253.0478.

#### 4.43 2-Deoksi-D-ido-heptono-1,4-lakton (3.57)

Rastvoru jedinjenja **3.55** (0.053 g, 0.25 mmol) u anh. EtOAc (12.30 mL) doda se  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (0.05 M, 12.30 mL). Reakciona smesa je mešana na  $45^\circ\text{C}$  19.5 h i na sobnoj temperaturi tokom 7 dana, nakon čega se doda  $\text{BaCO}_3$  (0.388 g, 19.68 mmol) do pH 4 i upari do suva uz kodestilaciju sa aps. toluenom. Suvi ostatak je prečišćen na dve kolone fleš silikagela (3:2 diizopropiletar/ $\text{Me}_2\text{CO}$ , 1:1 PE/ $\text{Me}_2\text{CO}$ ) pri čemu je dobijeno čisto jedinjenje **3.57** (0.026 g, 45%).



Fizičke konstante i spektroskopski podaci za jedinjenje **3.57**:

Bezbojno ulje;  $[\alpha]_D = +29.7$  ( $c$  0.3, MeOH);  $R_f = 0.56$  (9:1 EtOAc/MeOH).

IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  3392 (OH), 1778 (CO, lakton).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6+\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  2.42 (d, 1 H,  $J_{2a,2b} = 18.4$  Hz, H-2a), 2.85 (m, 1 H,  $J = 2.6$ ,  $J = 5.5$ ,  $J_{2a,2b} = 18.6$  Hz, H-2b), 3.47 (dd, 1 H,  $J_{6,7a} = 6.4$ ,  $J_{7a,7b} = 11.3$  Hz, H-7a), 3.59 (dd, 1 H,  $J_{6,7b} = 5.3$ ,  $J_{7a,7b} = 11.3$  Hz, H-7b), 3.82 (td, 1 H,  $J_{5,6} = 3.3$ ,  $J_{6,7a} = 6.4$  Hz,  $J_{6,7b} = 5.3$ , H-6), 4.18 (d, 1 H,  $J_{5,6} = 3.2$  Hz, H-5), 4.80 (m, 2 H,  $J_{4,5} = 4.7$  Hz, H-3, H-4).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  36.3 (C-2), 59.5 (C-7), 73.1 (C-5), 76.6 (C-3), 82.2 (C-6), 88.4 (C-4), 176.6 (C-1).

HRMS (ESI):  $m/e$  215.0531 ( $\text{M}^-+\text{H}$ ), izračunato za  $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_6$ : 215.0532.



## 5. ZAKLJUČAK

Prirodni kleistanolat (**1**) je izolovan iz biljke *Cleistochlamys kirkii*, 2017. godine. Struktura i stereochemija ovog molekula je predložena na osnovu NMR i HRMS analize.<sup>1</sup> Sličnost strukturnih karakteristika prirodnog butanolida (**1**) sa biološki aktivnim prirodnim kardiobutanolidom (**2**)<sup>6,7</sup> i kleistenolidom (**3**),<sup>8,9</sup> navele su nas da sintetizujemo ovaj prirodni proizvod, da potvrdimo stereochemiju i da ispitamo njegovu antitumorsku aktivnost.

Retrosintetičkom analizom je ustanovljeno da je za sintezu predložene strukture **1** odgovarajući polazni materijal D-riboza. Ciklokondenzacijom D-riboze sa Meldrum-ovom kiselinom dobijena su dva furanofuranona: D-*altro* (**3.4**) i D-*gluko* (**3.5**) konfiguracije. Primarna hidroksi-grupa jedinjenja **3.4** je supstituisana jodom, a slobodna hidroksilna grupa je zaštićena u obliku benzil-etra (**3.16**). Nakon otvaranja tetrahidrofuranskog prstena sa sveže aktiviranim Zn prahom, uvedena je metil-grupa na C<sub>3</sub>-OH i formiran je molekul **3.17**. Nakon uklanjanja benzil-etarske zaštitne grupe, dihidroksilacije dvostruke veze, selektivnog benzoilovanja primarne hidroksi-grupe na poziciji C-7 i uvođenja acetata na C<sub>5</sub>-OH i C<sub>6</sub>-OH dobijena je predložena struktura **1** i odgovarajući C-6 epimer **3.24**. Upoređivanjem NMR podataka i vrednosti ugla optičke rotacije, uočeno je neslaganje i zaključeno je da stereochemija molekula **1** ne odgovara predloženoj. Takođe, nije odgovarala ni struktura sintetizovanog C-6 epimera (**3.24**).

Primenom slične reakcione sekvence na furanolakton **3.5** dobijeni su C-3, C-4 stereoizomeri predložene strukture **1**: molekuli **3.35** i **3.36**. NMR Podaci jedinjenja **3.35** su se odlično slagali sa publikovanim, kao i vrednost ugla optičke rotacije, ali je znak bio suprotan pa je zaključeno da je molekul **3.35** enantiomer prirodnog kleistanolata. Polazeći iz D-ksiloze i prateći sličan sintetski put dobijeno je jedinjenje *ent*-**3.35** čiji su se fizičko-hemijski parametri slagali sa publikovanim. Na ovaj način je potvrđena apsolutna konfiguracija kleistanolata (*ent*-**3.35**) koja je 3*R*, 4*S*, 5*S*, 6*S*. Osim prirodnog proizvoda, u ovom radu je ostvarena i sinteza 40 novih analoga kleistanolata.

Ispitana je *in vitro* antiproliferativna aktivnost sintetizovanih jedinjenja prema osam humanih tumorskih ćelijskih linija i jednoj normalnoj ćelijskoj liniji (MRC-5). Prirodni kleistanolat (*ent*-**3.35**) je ispoljio mikromolarnu aktivnost prema HeLa (IC<sub>50</sub> 2.45 μM) i MCF-7 (IC<sub>50</sub> 5.40 μM) ćelijskim linijama.

Prema K562 ćelijskoj liniji, submikromolarnu citotoksičnost su pokazali 7-*O*-benzoil-analog **3.22** (IC<sub>50</sub> 0.61 μM) i C-5, C-6 diastereoizomer kleistanolata **3.24** (IC<sub>50</sub> 0.67 μM), dok su zadovoljavajuću antitumorsku aktivnost ispoljili 3-*O*-acetil-7-*O*-benzoil-5-*O*-metil-analog **3.50** (IC<sub>50</sub> 1.25 μM), tri-*O*-benzoilni analog *ent*-**3.48** (IC<sub>50</sub>, 3.36 μM), olefini **3.10** (IC<sub>50</sub> 2.35 μM), **3.30** (IC<sub>50</sub> 2.74 μM), **3.27** (IC<sub>50</sub>, 3.95 μM), **3.28** (IC<sub>50</sub> 4.42 μM) i 7-*O*-benzoil analog **3.33** (IC<sub>50</sub> 3.97 μM). Tri-*O*-benzoil analog **3.47** (IC<sub>50</sub> 3.24 μM) i olefin **3.10** (IC<sub>50</sub> 5.21 μM) su pokazali mikromolarnu aktivnost prema HL60 ćelijama. Prema Jurkat ćelijama, analozi **3.30** (IC<sub>50</sub> 5.36 μM), **3.5** (IC<sub>50</sub> 7.38 μM) i **3.28** (IC<sub>50</sub> 9.85 μM) su pokazali mikromolarnu aktivnost. Jodid **3.41** (IC<sub>50</sub> 4.97 μM) i C-6 epimer kleistanolata **3.24** (IC<sub>50</sub> 5.68 μM) su ispoljili dobru citotoksičnost prema Raji ćelijama. Oksetan **3.45** (IC<sub>50</sub> 1.05 μM), tri-*O*-benzoil analog **3.48** (IC<sub>50</sub> 1.31 μM), jodidni derivat **3.41** (IC<sub>50</sub> 2.64 μM), C-5 epimer kleistanolata **1** (IC<sub>50</sub> 3.09 μM), olefin *ent*-**3.30** (IC<sub>50</sub> 4.23 μM), karbonatni analog **3.46** (IC<sub>50</sub> 4.31 μM) i C-6 epimer enantiomera kleistanolata **3.36** (IC<sub>50</sub> 5.21 μM) su ispoljili potentnu antitumorsku aktivnost prema MCF-7 ćelijama. Prema MDA-MB-231 ćelijama, najbolju citotoksičnost je pokazao C-5 epimer kleistanolata **1** (IC<sub>50</sub> 2.55 μM). Dobru citotoksičnost prema HeLa ćelijama su ispoljili oksetan **3.45** (IC<sub>50</sub> 1.20 μM), 3,6-di-*O*-acetil-7-*O*-benzoil-5-*O*-metilni analog **3.52** (IC<sub>50</sub> 3.21 μM), olefini **3.11** (IC<sub>50</sub> 4.97 μM) i **3.30** (IC<sub>50</sub> 4.52 μM). Olefini **3.12** (IC<sub>50</sub> 7.19 μM) i diastereoizomer kleistanolata **3.36** (IC<sub>50</sub> 8.32 μM) su pokazali zadovoljavajuću citotoksičnost prema A549 ćelijama. Ustanovljeno je da iako ni jedno od novosintetizovanih jedinjenja nije pokazalo potentniju aktivnost prema humanim tumorskim ćelijskim linijama u odnosu na pozitivnu kontrolu (doksorubicin), ovi molekuli nisu inhibirali proliferaciju normalne ćelijske linije (MRC-5), za razliku od doksorubicina koji je aktivan u nanomolarnom rangu.

Preliminarnom analizom odnosa između strukture i aktivnosti (SAR) utvrđeno je da sledeće karakteristike pozitivno utiču na aktivnost:

- i. konfiguracija na C-5 treba da bude *R*
- ii. konfiguracija na C-6 treba da bude *S*
- iii. supstituenti na C-3 i kiseonik (C-4) laktonskog prstena treba da budu orijentisani iznad ravni prstena
- iv. prisustvo metil-grupe na C-3
- v. prisustvo acetil-grupe na C-5
- vi. prisustvo acetil-grupe na C-6
- vii. odsustvo benzoil-grupe na C-7.

Rezultati prikazani u ovoj doktorskoj disertaciji jasno ukazuju da prirodni proizvod kleistanolat (*ent*-**3.35**) može biti osnovni molekul za razvoj nove klase selektivnih hemioterapeutika. Takođe, razvijeni su sintetski putevi koji omogućavaju divergentnu sintezu brojnih strukturno različitih analoga. Rezultati SAR analize ukazuju na strukturne karakteristike koje treba implementirati pri dizajniranju novih analoga da bi se dobila poboljšana aktivnost.

## 6. LITERATURA

1. Nyandoro, S. S.; Munissi, J. J. E.; Gruhonjic, A.; Duffy, S.; Pan, F.; Puttreddy, R.; Holleran, J. P.; Fitzpatrick, P. A.; Pelletier, J.; Avery, V. M.; Rissanen, K.; Erdélyi, M. *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 114–125.
2. van Wyk, B.; van Wyk, P. *Field guide to trees of Southern Africa*; **1997**.
3. Verzár, R.; Petri, G. *J. Ethnopharmacol.* **1987**, *19*, 67–80.
4. Samwel, S.; Mdachi, S. J. M.; Nkunya, M. H. H.; Irungu, B. N.; Moshi, M. J.; Moulton, B.; Luisi, B. S. *Nat. Prod. Commun.* **2007**, *2*, 737–741.
5. Murphy, B. T.; Cao, S.; Brodie, P. J.; Miller, J. S.; Ratovoson, F.; Birkinshaw, C.; Rakotobe, E.; Rasamison, V. E.; Tendyke, K.; Suh, E. M.; Kingston, D. G. I. *Nat. Prod. Res.* **2008**, *22*, 1169–1175.
6. Kovačević, I.; Popsavin, M.; Rodić, M. V.; Kojić, V.; Popsavin, V. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 684–687.
7. Kovačević, I.; Kesić, J.; Popsavin, M.; Francuz, J.; Kojić, V.; Jakimov, D.; Rodić, M. V.; Srećo Zelenović, B.; Benedeković, G.; Popsavin, V. *Tetrahedron* **2021**, *97*, 132408.
8. Benedeković, G.; Kovačević, I.; Popsavin, M.; Francuz, J.; Kojić, V.; Bogdanović, G.; Popsavin, V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 3318–3321.
9. Benedeković, G.; Popsavin, M.; Radulović, N. S.; Stojanović-Radić, Z.; Farkas, S.; Francuz, J.; Popsavin, V. *Bioorg. Chem.* **2021**, *106*, 104491.
10. Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2020**, *83*, 770–803.
11. Hoffmann, H. M. R.; Rabe, J. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1985**, *24*, 94–110.
12. Hur, J.; Jang, J.; Sim, J. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 2769.
13. Rieser, M. J.; Kozlowski, J. F.; Wood, K. V.; McLaughlin, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1137–1140.
14. Cimmino, A.; Scafato, P.; Mathieu, V.; Ingels, A.; D'Amico, W.; Pisani, L.; Maddau, L.; Superchi, S.; Kiss, R.; Evidente, A. *Nat. Prod. Commun.* **2016**, *11*, 1471–1474.
15. Srećo, B.; Benedeković, G.; Popsavin, M.; Hadžić, P.; Kojić, V.; Bogdanović, G.; Divjaković, V.; Popsavin, V. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9358–9367.

16. Evidente, A.; Sparapano, L.; Fierro, O.; Bruno, G.; Motta, A. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 253–256.
17. Nagi Reddy, K. S.; Sabitha, G.; Poornachandra, Y.; Kumar, C. G. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 101501–101512.
18. Hisham, A.; Toubi, M.; Shuaily, W.; Bai, M. D. A.; Fujimoto, Y. *Phytochemistry* **2003**, *62*, 597–600.
19. Haworth, R. D.; Kelly, W. *J. Chem. Soc.* **1936**, 998.
20. Matsumoto, T.; Hosono-Nishiyama, K.; Yamada, H. *Planta Med.* **2006**, *72*, 276–278.
21. Fernandes, R. A.; Chaudhari, D. A.; Jha, A. K. *Asian J. Org. Chem.* **2020**, *9*, 1478–1501.
22. Park, B. K.; Nakagawa, M.; Hirota, A.; Nakayama, M. *J. Antibiot. (Tokyo)*. **1988**, *41*, 751–758.
23. Mahato, S. B.; Siddiqui, K. A. I.; Bhattacharya, G.; Ghosal, T.; Miyahara, K.; Sholichin, M.; Kawasaki, T. *J. Nat. Prod.* **1987**, *50*, 245–247.
24. Sohn, J.-H.; Oh, H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, *31*, 1695–1698.
25. Ji-Kai, L.; Yun-Bao, M.; Da-Gang, W.; Yang, L.; Zhi-Qiang, S.; Qi-Tai, Z.; Zhi-He, C. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2000**, *64*, 1511–1514.
26. Djokić, S.; Francuz, J.; Popsavin, M.; Rodić, M. V.; Kojić, V.; Stevanović, M.; Popsavin, V. *Bioorg. Chem.* **2022**, *127*, 8–15.
27. Ngo, M. T.; Van Nguyen, M.; Han, J. W.; Kim, B.; Kim, Y. K.; Park, M. S.; Kim, H.; Choi, G. J. *Front. Microbiol.* **2021**, *12*, 1–12.
28. Truax, N. J.; Romo, D. *Nat. Prod. Rep.* **2020**, *37*, 1436–1453.
29. Wöhler, F. *Ann. Phys. Chem.* **1828**, *12*, 253–256.
30. Kinne-Saffran, E.; Kinne, R. K. H. *Am. J. Nephrol.* **1999**, *19*, 290–294.
31. Corey, E. J.; Cheng, X.-M. *The Logic of Chemical Synthesis*; Wiley, **1989**.
32. Schreiber, S. L. *Science* **2000**, *287*, 1964–1969.
33. Hendrickson, J. B. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 274–281.
34. Furka, Á. *Drug Discov. Today* **2002**, *7*, 1–4.
35. Liu, R.; Li, X.; Lam, K. S. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2017**, *38*, 117–126.
36. Wender, P. A.; Koehler, K. F.; Sharkey, N. A.; Dell’Aquila, M. L.; Blumberg,

- P. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1986**, *83*, 4214–4218.
37. Spandl, R. J.; Díaz-Gavilán, M.; O’Connell, K. M. G.; Thomas, G. L.; Spring, D. R. *Chem. Rec.* **2008**, *8*, 129–142.
38. Kim, J.; Kim, H.; Park, S. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14629–14638.
39. Njardarson, J. T.; Gaul, C.; Shan, D.; Huang, X.-Y.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1038–1040.
40. Danishefsky, S. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1114–1116.
41. Wender, P.; Baryza, J.; Brenner, S.; Clarke, M.; Craske, M.; Horan, J.; Meyer, T. *Curr. Drug Discov. Technol.* **2004**, *1*, 1–11.
42. Wender, P. A.; Verma, V. A.; Paxton, T. J.; Pillow, T. H. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 40–49.
43. van Hattum, H.; Waldmann, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11853–11859.
44. Chen, K.; Baran, P. S. *Nature* **2009**, *459*, 824–828.
45. Kanda, Y.; Ishihara, Y.; Wilde, N. C.; Baran, P. S. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 10293–10320.
46. Seiple, I. B.; Zhang, Z.; Jakubec, P.; Langlois-Mercier, A.; Wright, P. M.; Hog, D. T.; Yabu, K.; Allu, S. R.; Fukuzaki, T.; Carlsen, P. N.; Kitamura, Y.; Zhou, X.; Condakes, M. L.; Szczypiński, F. T.; Green, W. D.; Myers, A. G. *Nature* **2016**, *533*, 338–345.
47. Könst, Z. A.; Szklarski, A. R.; Pellegrino, S.; Michalak, S. E.; Meyer, M.; Zanette, C.; Cencic, R.; Nam, S.; Voora, V. K.; Horne, D. A.; Pelletier, J.; Mobley, D. L.; Yusupova, G.; Yusupov, M.; Vanderwal, C. D. *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 1140–1149.
48. Roach, J. J.; Sasano, Y.; Schmid, C. L.; Zaidi, S.; Katritch, V.; Stevens, R. C.; Bohn, L. M.; Shenvi, R. A. *ACS Cent. Sci.* **2017**, *3*, 1329–1336.
49. Abbasov, M. E.; Alvariño, R.; Chaheine, C. M.; Alonso, E.; Sánchez, J. A.; Conner, M. L.; Alfonso, A.; Jaspars, M.; Botana, L. M.; Romo, D. *Nat. Chem.* **2019**, *11*, 342–350.
50. Mao, B.; Fañanás-Mastral, M.; Feringa, B. L. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 10502–10566.
51. Peng, X. S.; Ylagan, R. M. P.; Siu, Y. M.; Wong, H. N. C. *Chem. - An Asian J.*

- 2015**, *10*, 2070–2083.
52. Yanai, H. In *Green Synthetic Approaches for Biologically Relevant Heterocycles*; Elsevier, **2015**; 257–289.
53. Köll, P.; Wernicke, A.; Kovács, J.; Lützen, A. *J. Carbohydr. Chem.* **2000**, *19*, 1019–1047.
54. Bruns, R.; Wernicke, A.; Köll, P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9793–9800.
55. Popsavin, V.; Benedeković, G.; Srećo, B.; Francuz, J.; Popsavin, M.; Kojić, V.; Bogdanović, G.; Divjaković, V. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10596–10607.
56. Peed, J.; Davies, I. R.; Peacock, L. R.; Taylor, J. E.; Kociok-Köhn, G.; Bull, S. D. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 543–555.
57. Talero, A. G.; Burtoloso, A. C. B. *Synlett* **2017**, *28*, 1748–1752.
58. Neumeyer, M.; Brückner, R. *European J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 5060–5087.
59. Raspotnig, G.; Anderl, F.; Kunert, O.; Schaidler, M.; Brückner, A.; Schubert, M.; Dötterl, S.; Fuchs, R.; Leis, H. J. *J. Nat. Prod.* **2020**, *83*, 3278–3286.
60. Ono, H.; Nakahira, M.; Ohno, S.; Otake, J.; Kanno, T.; Tokushima, I.; Higashiura, Y.; Nishi, I.; Nishida, R. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2020**, *84*, 25–30.
61. Raji Reddy, C.; Suman, D.; Narsimha Rao, N. *Helv. Chim. Acta* **2015**, *98*, 967–972.
62. Zhou, J.; Fu, C.; Ma, S. *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 1–10.
63. Sibi, M. P.; Liu, P.; Ji, J.; Hajra, S.; Chen, J. X. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1738–1745.
64. Giampietro, N. C.; Kampf, J. W.; Wolfe, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12556–12557.
65. Watanabe, Y.; Yamazaki, T.; Kubota, T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 268–271.
66. Hajra, S.; Giri, A. K.; Hazra, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7978–7981.
67. Heravi, M. M.; Zadsirjan, V.; Esfandyari, M.; Lashaki, T. B. *Tetrahedron Asymmetry* **2017**, *28*, 987–1043.
68. Bebbington, M. W. P. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 5059–5109.
69. Van Rheenen, V.; Kelly, R. C.; Cha, D. Y. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1973–1976.

70. Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K. S.; Kwong, H. L.; Morikawa, K.; Wang, Z. M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768–2771.
71. Ogino, Y.; Chen, H.; Kwong, H.-L.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3965–3968.
72. Ottenbacher, R. V; Talsi, E. P.; Bryliakov, K. P. *Russ. Chem. Rev.* **2019**, *88*, 1094–1103.
73. Su, S.; Wang, C. *Synthesis (Stuttg.)*. **2021**, *53*, 1229–1236.
74. Achard, T.; Bellemin-Laponnaz, S. *European J. Org. Chem.* **2021**, *2021*, 877–896.
75. Takamura, H.; Tsuda, K.; Kawakubo, Y.; Kadota, I.; Uemura, D. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4317–4319.
76. Kawamoto, H.; Ohmori, Y.; Maekawa, M.; Shimada, M.; Mano, N.; Iida, T. *Chem. Phys. Lipids* **2013**, *175–176*, 73–78.
77. Dalmizrak, D.; Göksu, H.; Gültekin, M. S. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 20751–20755.
78. Luo, Z. Bin; Zhao, C.; Xie, J.; Lu, H. F. *Synth.* **2016**, *48*, 3696–3700.
79. Khan, I.; Luo, Z. Bin; Valeru, A.; Xu, Y.; Liu, B.; Sangepu, B.; Xie, J. M. *Synth.* **2018**, *50*, 1815–1819.
80. Costas, M.; Tipton, A. K.; Chen, K.; Jo, D.-H.; Que, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6722–6723.
81. Suzuki, K.; Oldenburg, P. D.; Que, L. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2008**, *47*, 1887–1889.
82. Zang, C.; Liu, Y.; Xu, Z.-J.; Tse, C.-W.; Guan, X.; Wei, J.; Huang, J.-S.; Che, C.-M. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2016**, *55*, 10253–10257.
83. Wei, J.; Wu, L.; Wang, H.; Zhang, X.; Tse, C.; Zhou, C.; Huang, J.; Che, C. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2020**, *59*, 16561–16571.
84. Hao, B.; Gunaratna, M. J.; Zhang, M.; Weerasekara, S.; Seiwald, S. N.; Nguyen, V. T.; Meier, A.; Hua, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 16839–16848.
85. Zaitsev, A.; Adolfsson, H. *Synthesis (Stuttg.)*. **2006**, *2006*, 1725–1756.
86. Mushtaq, A.; Zahoor, A. F.; Bilal, M.; Hussain, S. M.; Irfan, M.; Akhtar, R.; Irfan, A.; Kotwica-Mojzych, K.; Mojzych, M. *Molecules* **2023**, *28*, 2722.



87. Wai, J. S. M.; Marko, I.; Svendsen, J. S.; Finn, M. G.; Jacobsen, E. N.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1123–1125.
88. Dupau, P.; Epple, R.; Thomas, A. A.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Adv. Synth. Catalysis* **2002**, *344*, 421–433.
89. Minato, M.; Yamamoto, K.; Tsuji, J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 766–768.
90. Hoi-Lun, K.; Sorato, C.; Ogino, Y.; Hou, C.; Barry Sharpless, K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2999–3002.
91. Naidu, S. V.; Gupta, P.; Kumar, P. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2129–2131.
92. Yamauchi, S.; Isozaki, Y.; Nishimura, H.; Tsuda, T.; Nishiwaki, H.; Shuto, Y. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2012**, *76*, 1708–1714.
93. Collett, L. A.; Davies-Coleman, M. T.; Rivett, D. E. A. *Phytochemistry* **1998**, *48*, 651.
94. Ramulu, U.; Rajaram, S.; Ramesh, D.; Suresh Babu, K. *Tetrahedron Asymmetry* **2015**, *26*, 928–934.
95. Radha Krishna, P.; Shiva Kumar, E. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6676–6679.
96. Pereira, F.; Madureira, A. M.; Sancha, S.; Mulhovo, S.; Luo, X.; Duarte, A.; Ferreira, M. U. *J. Ethnopharmacol.* **2016**, *178*, 180–187.
97. Kincses, A.; Varga, B.; Csonka, Á.; Sancha, S.; Mulhovo, S.; Madureira, A. M.; Ferreira, M.-J. U.; Spengler, G. *Phyther. Res.* **2018**, *32*, 1039–1046.
98. Nyandoro, S. S.; Maeda, G.; Munissi, J. J. E.; Gruhonjic, A.; Fitzpatrick, P. A.; Lindblad, S.; Duffy, S.; Pelletier, J.; Pan, F.; Puttreddy, R.; Avery, V. M.; Erdélyi, M. *Molecules* **2019**, *24*, 2746.
99. Maroyi, A. *Int. J. Res. Pharm. Sci.* **2020**, *11*, 5596–5602.
100. Kihampa, C.; Joseph, C. C.; Nkunya, M. H. H.; Magesa, S. M.; Hassanali, A.; Heydenreich, M.; Kleinpeter, E. *J. Vector Borne Dis.* **2009**, *46*, 145–152.
101. Takeuchi, Y.; Shi, Q. W.; Sugiyama, T.; Oritani, T. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2002**, *66*, 537–542.
102. Tuchinda, P.; Udchachon, J.; Reutrakul, V.; Santisuk, T.; Taylor, W. C.; Farnsworth, N. R.; Pezzuto, J. M.; Kinghorn, A. D. *Phytochemistry* **1991**, *30*, 2685–2689.
103. Saadawi, S.; Jalil, J.; Jasamai, M.; Jantan, I. *Molecules* **2012**, *17*, 4824–4835.

104. Poulsen, C. S.; Madsen, R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4441–4449.
105. Garegg, P. J.; Samuelsson, B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1980**, 2866–2869.
106. Lawandi, J.; Rocheleau, S.; Moitessier, N. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 6283–6319.
107. Beddoe, R. H.; Andrews, K. G.; Magné, V.; Cuthbertson, J. D.; Saska, J.; Shannon-Little, A. L.; Shanahan, S. E.; Sneddon, H. F.; Denton, R. M. *Science* **2019**, *365*, 910–914.
108. Kitayama, T.; Furuya, A.; Moriyama, C.; Masuda, T.; Fushimi, S.; Yonekura, Y.; Kubo, H.; Kawai, Y.; Sawada, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2311–2316.
109. Benites, J.; Armstrong, V.; Cortés, M. *J. Chem. Res.* **2006**, *2006*, 649–650.
110. Benedeković, G.; Francuz, J.; Kovačević, I.; Popsavin, M.; Zelenović, B. S.; Kojić, V.; Bogdanović, G.; Divjaković, V.; Popsavin, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *82*, 449–458.
111. Chatterjee, A. K.; Choi, T.-L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360–11370.
112. Herbert, M. B.; Grubbs, R. H. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2015**, *54*, 5018–5024.
113. Casiraghi, G.; Colombo, L.; Rasso, G.; Spanu, P.; Gasparri Fava, G.; Ferrari Belicchi, M. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5807–5824.
114. Zhou, Y.; Li, J.; Zhan, Y.; Pei, Z.; Dong, H. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2693–2700.
115. Xu, H.; Lu, Y.; Zhou, Y.; Ren, B.; Pei, Y.; Dong, H.; Pei, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1735–1740.
116. Chan, L.; Taylor, M. S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3090–3093.
117. Malik, S.; Dixit, V. A.; Bharatam, P. V.; Kartha, K. P. R. *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 559–564.
118. Ren, B.; Lv, J.; Zhang, Y.; Tian, J.; Dong, H. *Chem. Cat. Chem.* **2017**, *9*, 950–953.
119. Farhang, M.; Akbarzadeh, A. R.; Rabbani, M.; Ghadiri, A. M. *Polyhedron* **2022**, *227*, 116124.
120. Wuts, P. G. M. *Greene's protective groups in organic synthesis*; Fifth Edit.; Wiley: Kalamazoo, Michigan, USA, **2014**.
121. Hori, H.; Nishida, Y.; Ohru, H.; Meguro, H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1346–

- 1353.
122. Tietze, L. F.; Singidi, R. R.; Gericke, K. M. *Chem. - A Eur. J.* **2007**, *13*, 9939–9947.
123. Lopez Herrera, F. J.; Pino Gonzalez, M. S. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 6033–6038.
124. Ganem, B.; Small, V. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3728–3730.
125. Kartha, K. P. R.; Dasgupta, F.; Singh, P. P.; Srivastava, H. C. *J. Carbohydr. Chem.* **1986**, *5*, 437–444.
126. Kutney, J. P.; Ratcliffe, A. H. *Synth. Commun.* **1975**, *5*, 47–52.
127. Kesić, J.; Kovačević, I.; Popsavin, M.; Benedeković, G.; Rodić, M. V.; Kojić, V.; Popsavin, V. *Bioorg. Chem.* **2022**, *128*, 106073.
128. Macías, F. A.; Santana, A.; Yamahata, A.; Varela, R. M.; Fronczek, F. R.; Molinillo, J. M. G. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 1967–1973.
129. Scudiere, D. A.; Shoemaker, R. H.; Paul, K. D.; Monks, A.; Tierney, S.; Nofziger, T. H.; Currens, M. J.; Seniff, D.; Boyd, M. R. *Cancer Res.* **1988**, *48*, 4827–4833.
130. Tolosa, L.; Donato, M. T.; Gómez-Lechón, M. J. In *Measuring Immunity*; Elsevier, **2015**; *1250*, 333–348.
131. Francuz, J.; Kovačević, I.; Popsavin, M.; Benedeković, G.; Zelenović, B. S.; Kojić, V.; Jakimov, D.; Aleksić, L.; Bogdanović, G.; Srdić-Rajić, T.; Lončar, E.; Rodić, M. V.; Divjaković, V.; Popsavin, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *128*, 13–24.

## 7. BIOGRAFIJA



Jelena Kesić je rođena 19.7.1991. godine u Vrbasu. Završila je osnovnu školu „Petefi Brigade“ u Kuli, a srednju školu, gimnaziju „Žarko Zrenjanin“, u Vrbasu. Osnovne akademske studije Biohemije i master akademske studije Biohemije završila je na Prirodno-matematičkom fakultetu u Novom Sadu. Doktorske akademske studije Hemije je upisala 2015. godine.

Na Prirodno-matematičkom fakultetu, Univerziteta u Novom Sadu, zaposlena je od 2017. godine kao istraživač-pripravnik, zatim kao istraživač-saradnik (2019. – 2022. godine), i trenutno kao asistent za užu naučnu oblast Biohemija (2022. godina – danas). U toku doktorskih studija (2018. godine), bila je na istraživačkom boravku na Hemijsko-farmaceutskom fakultetu Univerziteta u Regenzburgu, Nemačka (rukovodilac prof. Oliver Reiser).

Koautor je šest radova objavljenih u naučnim časopisima (M21a, 3×M21, 2×M22; h-indeks 2) i osamnaest saopštenja na domaćim i međunarodnim konferencijama, uključujući šest konferencija na kojima je usmeno izlagala rezultate svog rada. Nagradu za najbolju usmenu prezentaciju je osvojila 2021. godine na 57. savetovanju Srpskog hemijskog društva i izabrana je za predstavnika Srpskog hemijskog društva na 8. simpozijumu mladih medicinskih hemičara EFMC, online događaju, u septembru 2021. godine.

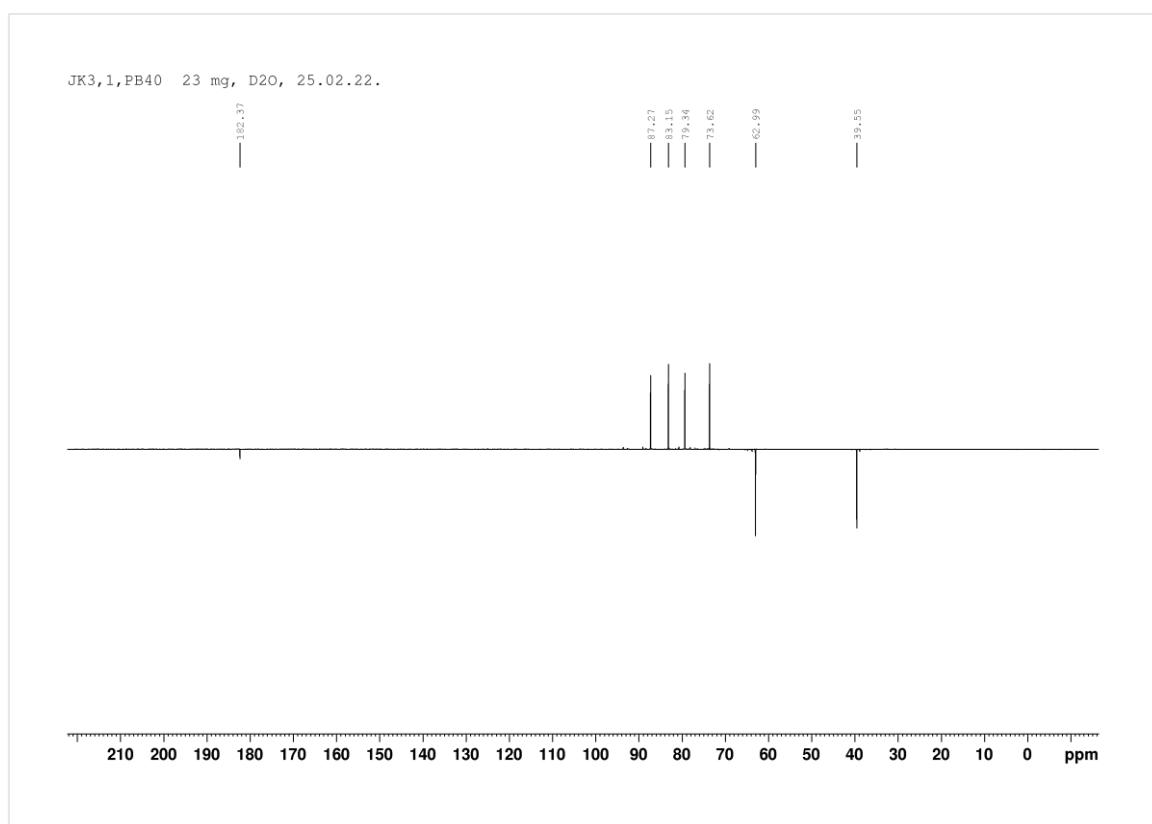
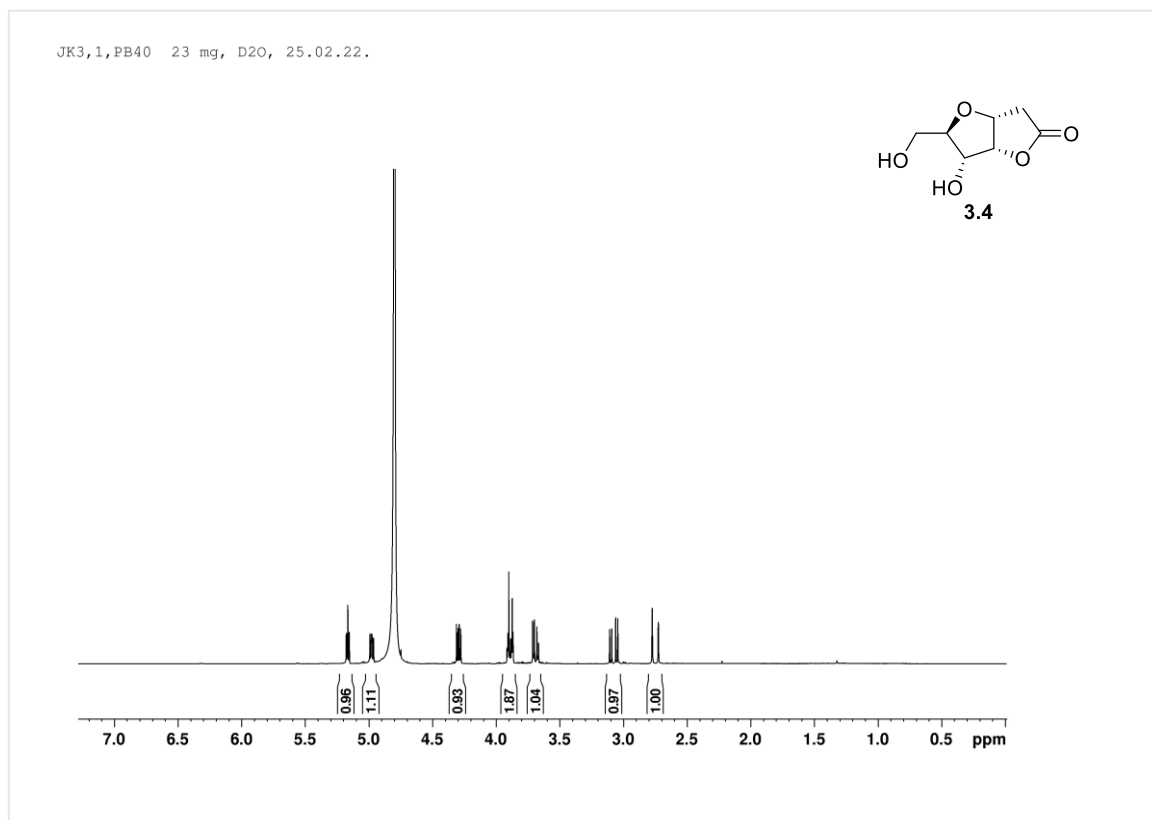
Od 2015. godine angažovana je u izvođenju vežbi iz više predmeta na osnovnim akademskim studijama (Hemija prirodnih proizvoda, Medicinska hemija, Bioorganska hemija, Monosaharidi i bioaktivni derivati, Hemija farmaceutskih proizvoda, Biohemija) i učestvovala je u eksperimentalnom delu izrade diplomskih i master radova. Nagradu za najboljeg mladog saradnika Univerziteta u Novom Sadu, PMF, Departmana za hemiju, biohemiju i zaštitu životne sredine za dvogodišnji period (2021-2022) je dobila 2023. godine.

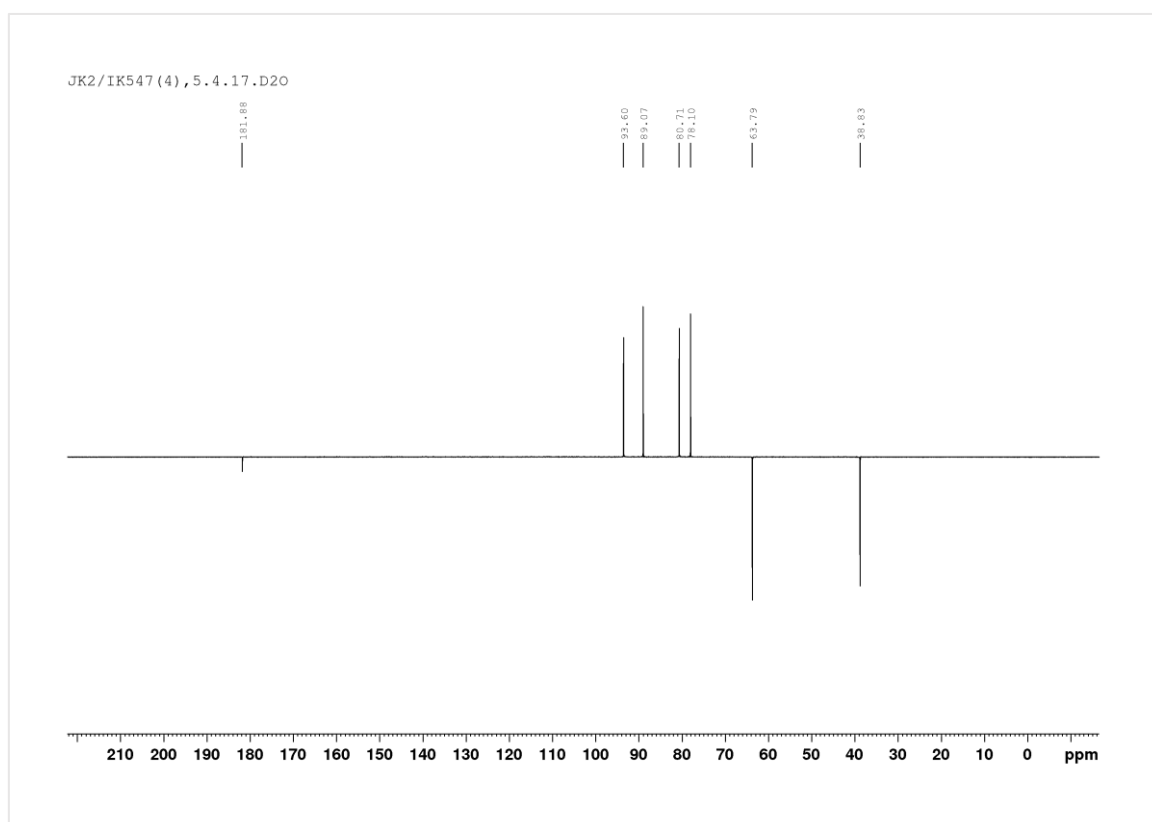
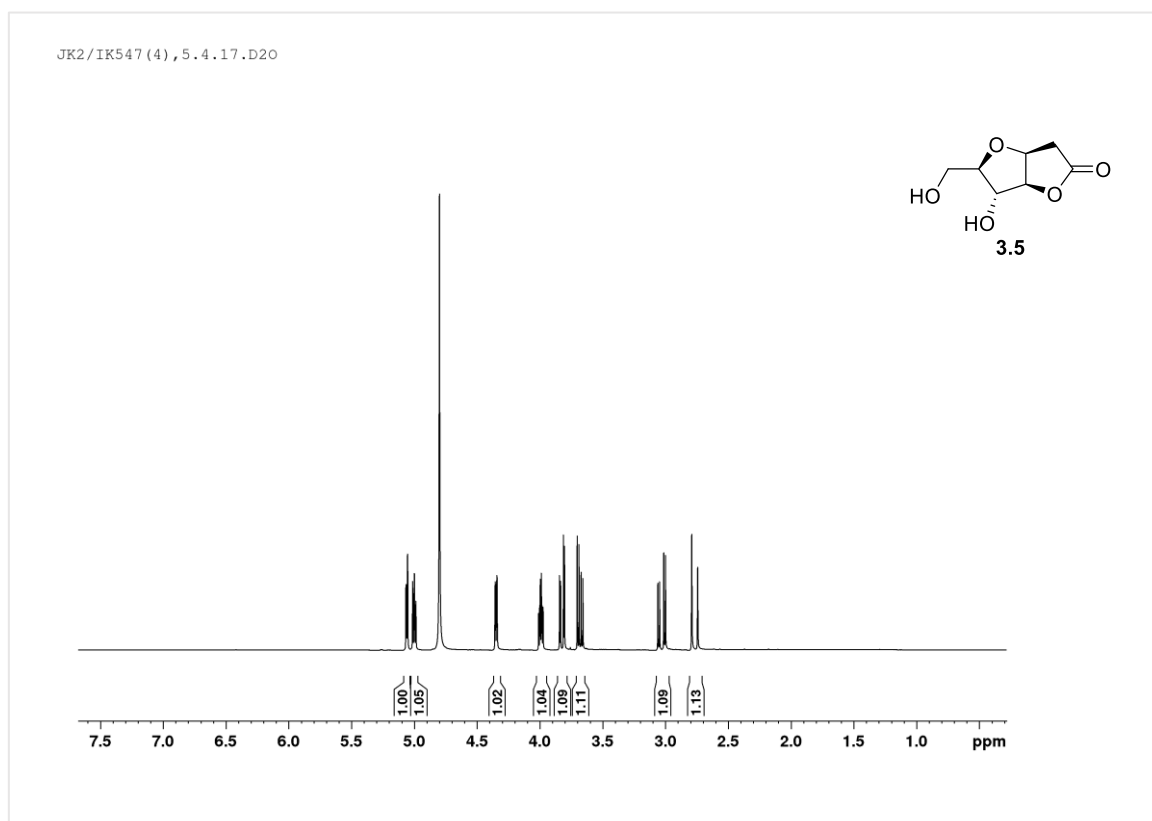
Predstavnik je Srpskog hemijskog društva i Kluba mladih hemičara Srbije u evropskoj (EYCN, 2020. – danas) i međunarodnoj mreži mladih hemičara (IYCN, 2021. – danas). Član je Upravnog odbora Kluba mladih hemičara Srbije od juna 2022. godine.

Pored toga, aktivno se bavi promocijom hemijskih nauka i učestvovala je u izradi jednog međunarodnog maturskog rada iz hemije. Učestvovala je na Evropskoj noći istraživanja 2022. i 2023. godine u Beogradu.

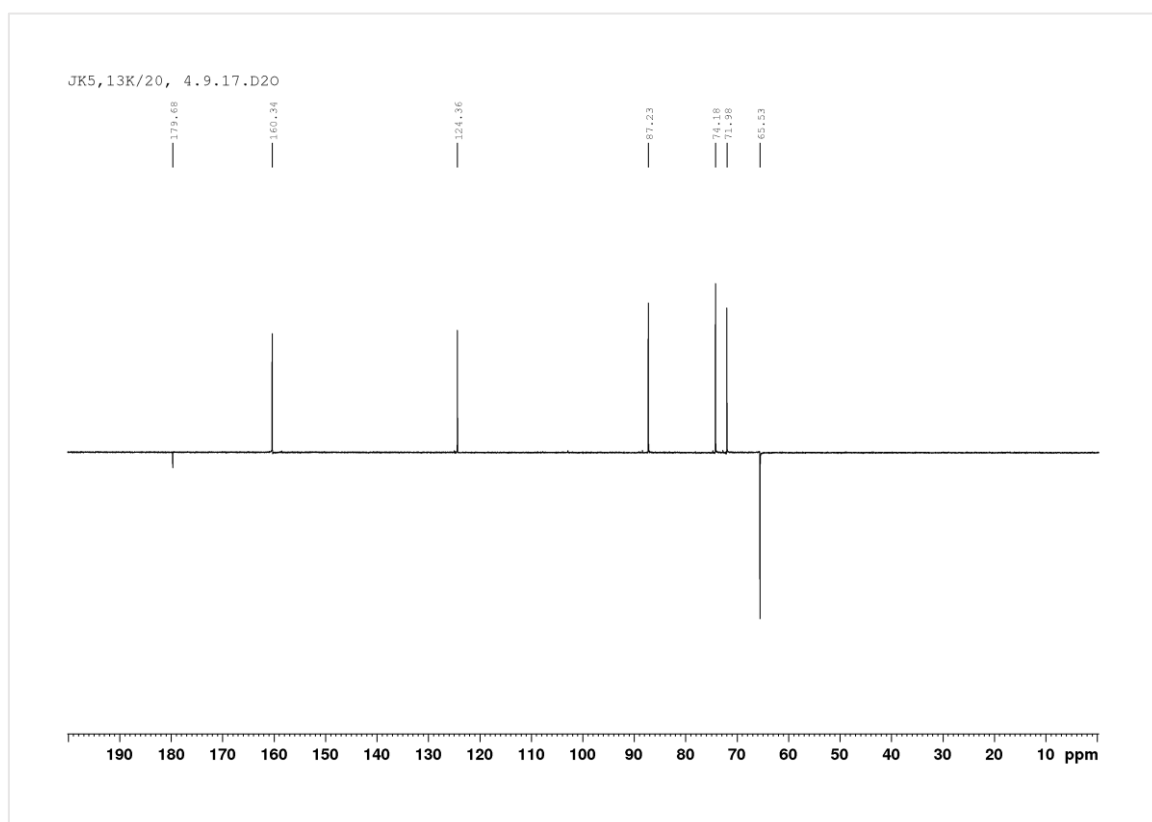
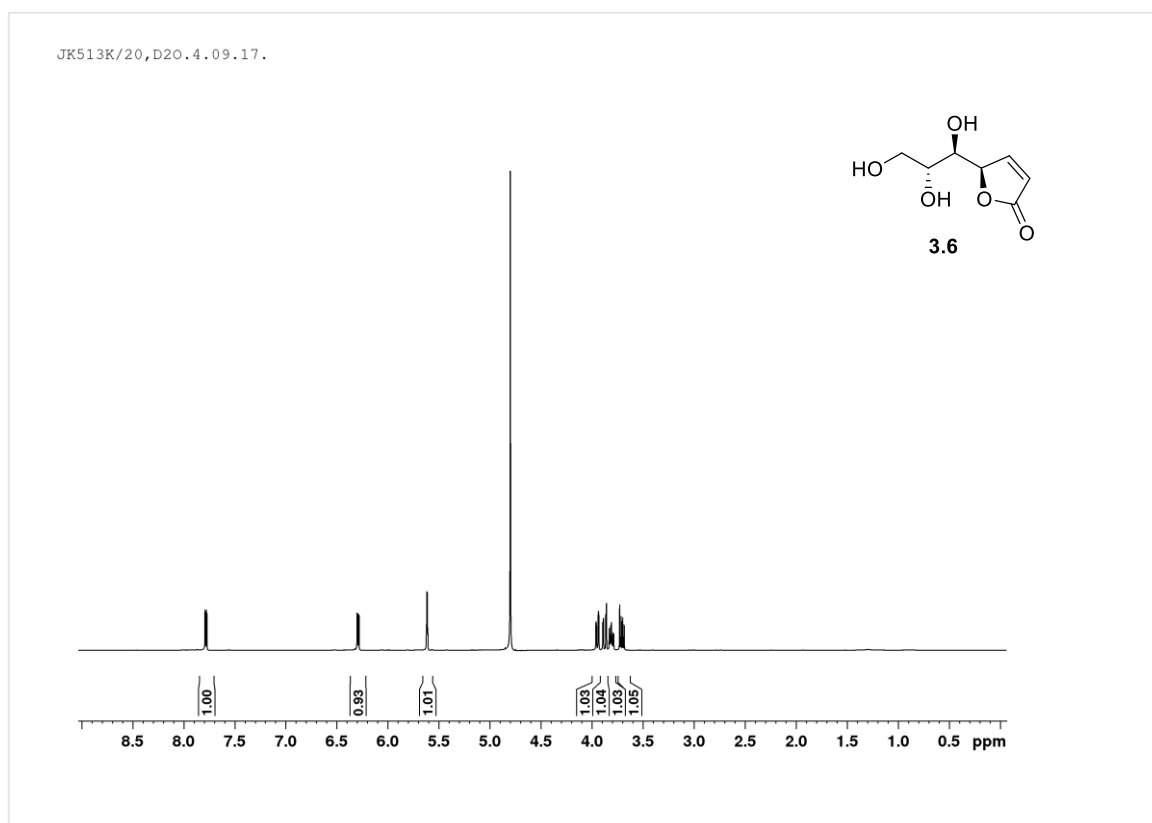
Član je Srpskog hemijskog društva, Kluba mladih hemičara Srbije, Srpskog biohemijskog društva i Američkog hemijskog društva.

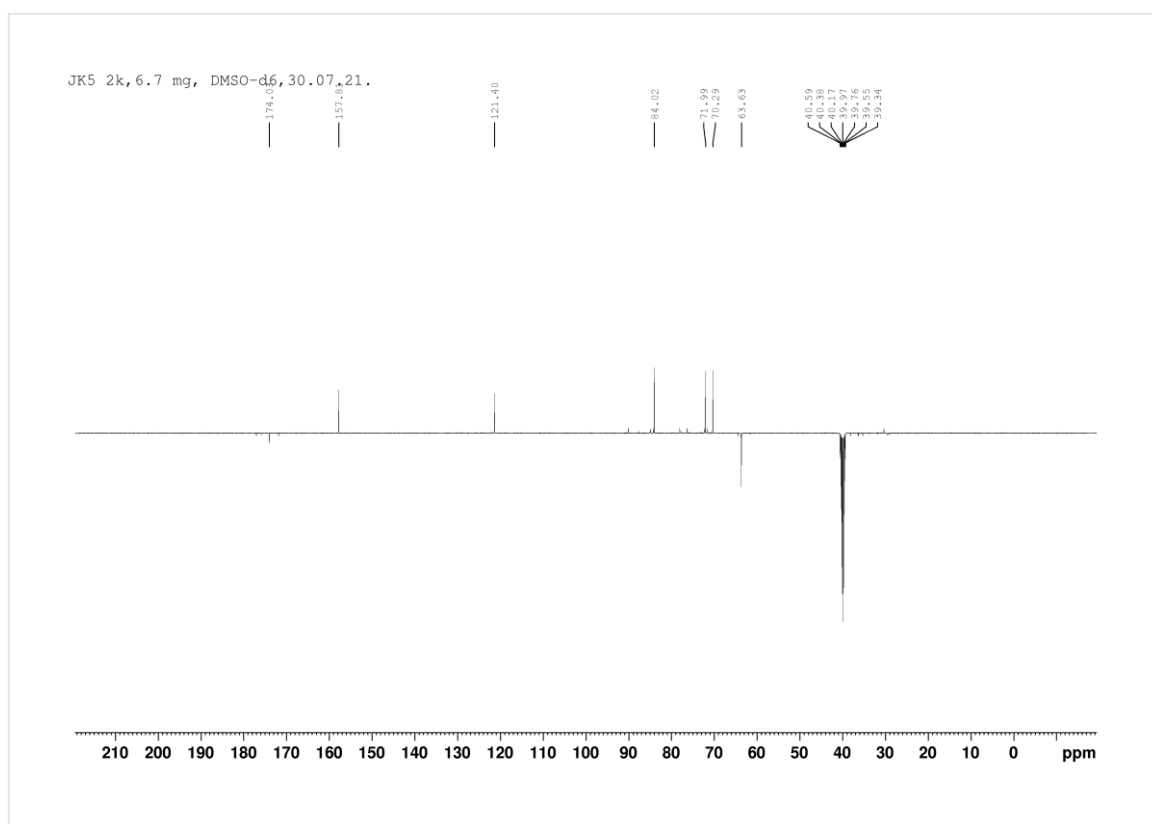
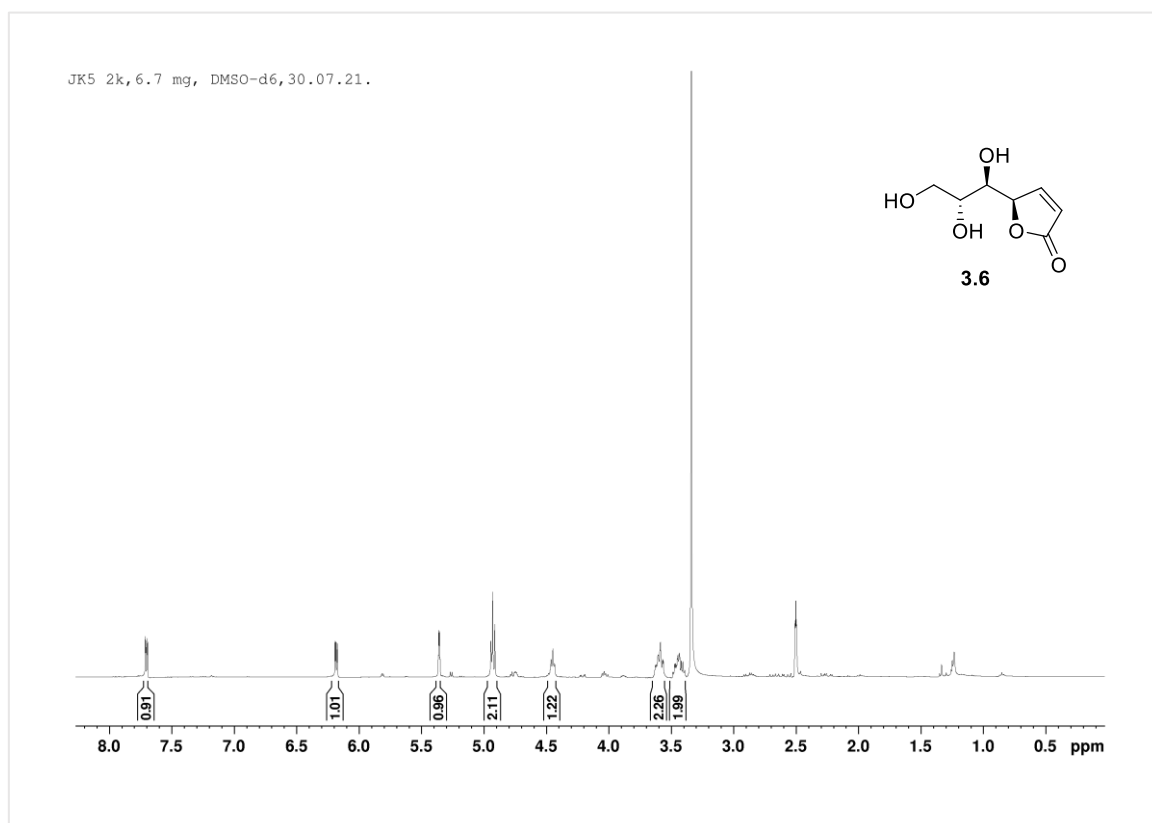
## **8. PRILOG**

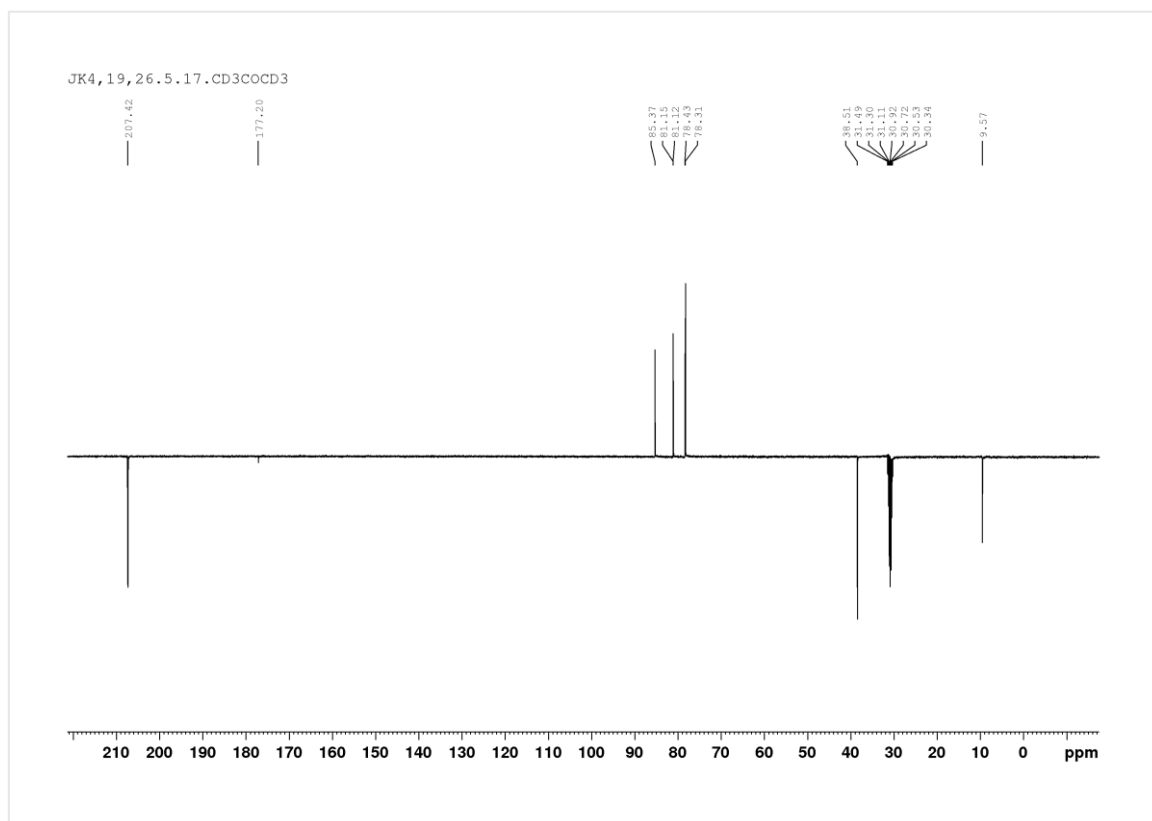
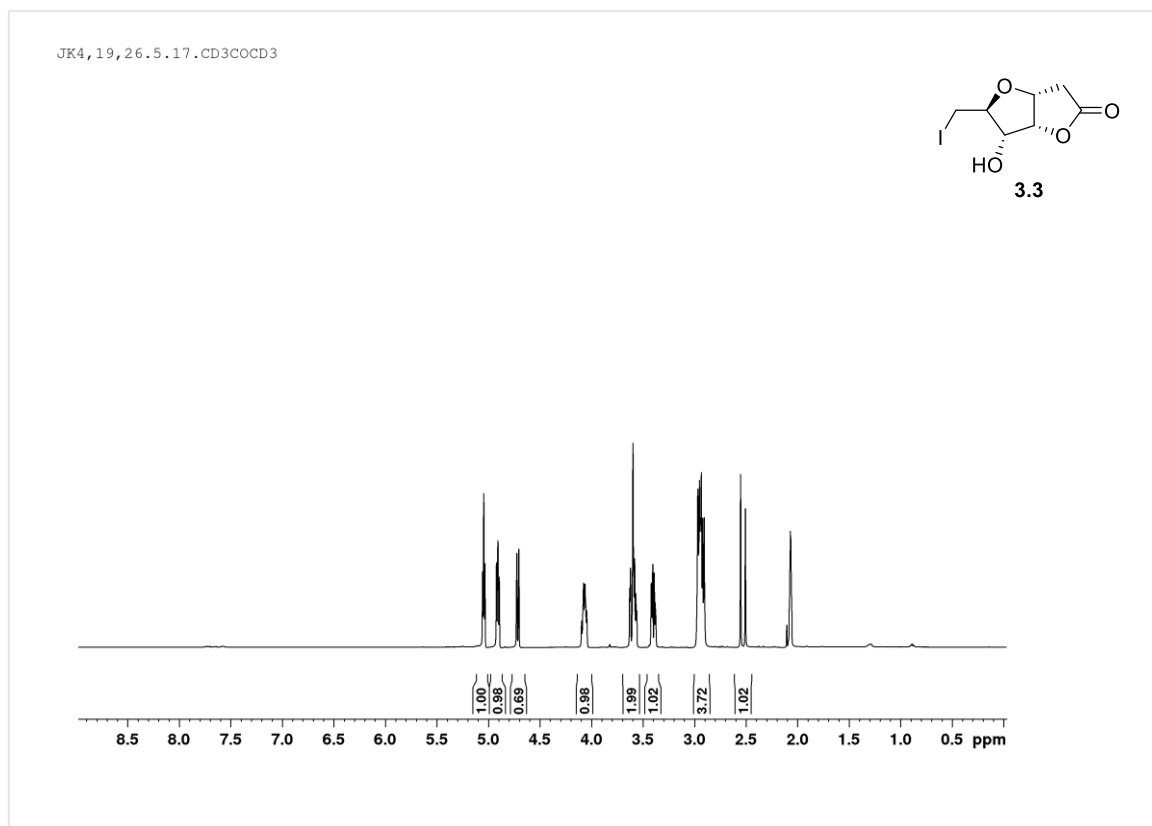
**8.1 3,6-Anhidro-2-deoksi-D-*altro*-heptono-1,4-lakton (3.4, D<sub>2</sub>O)**

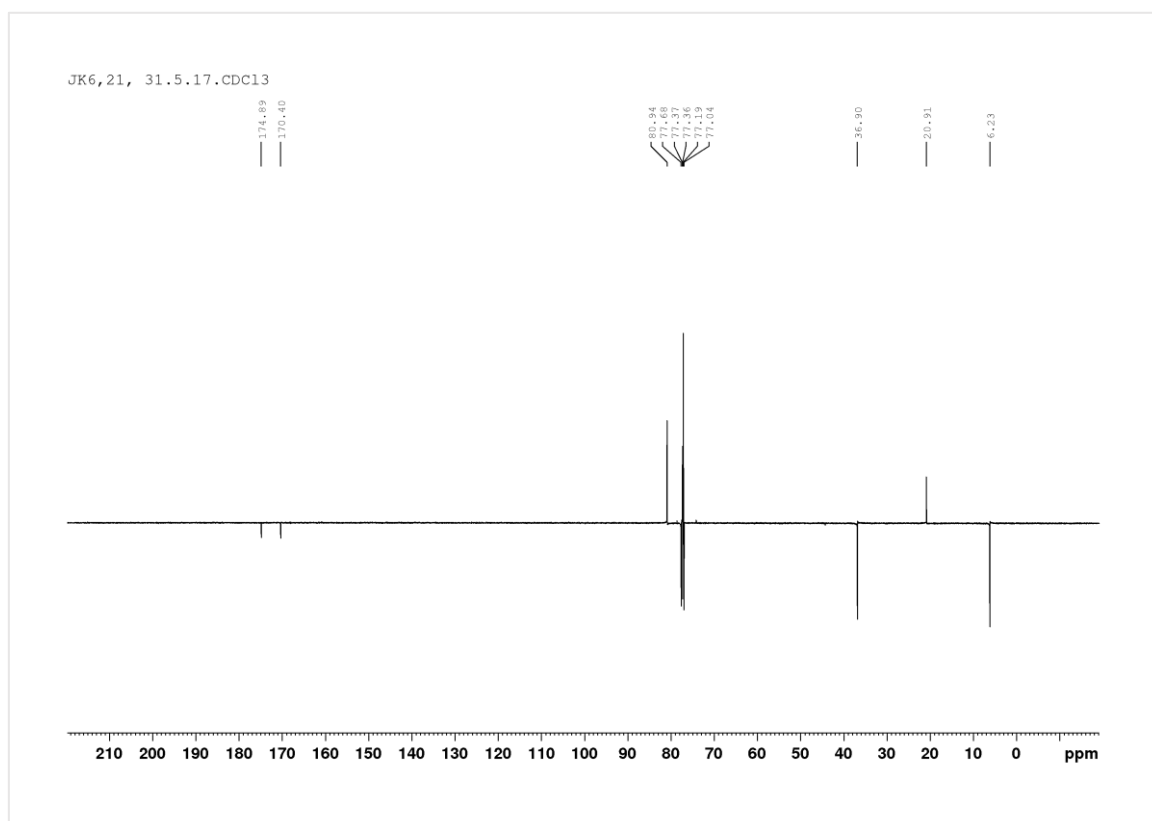
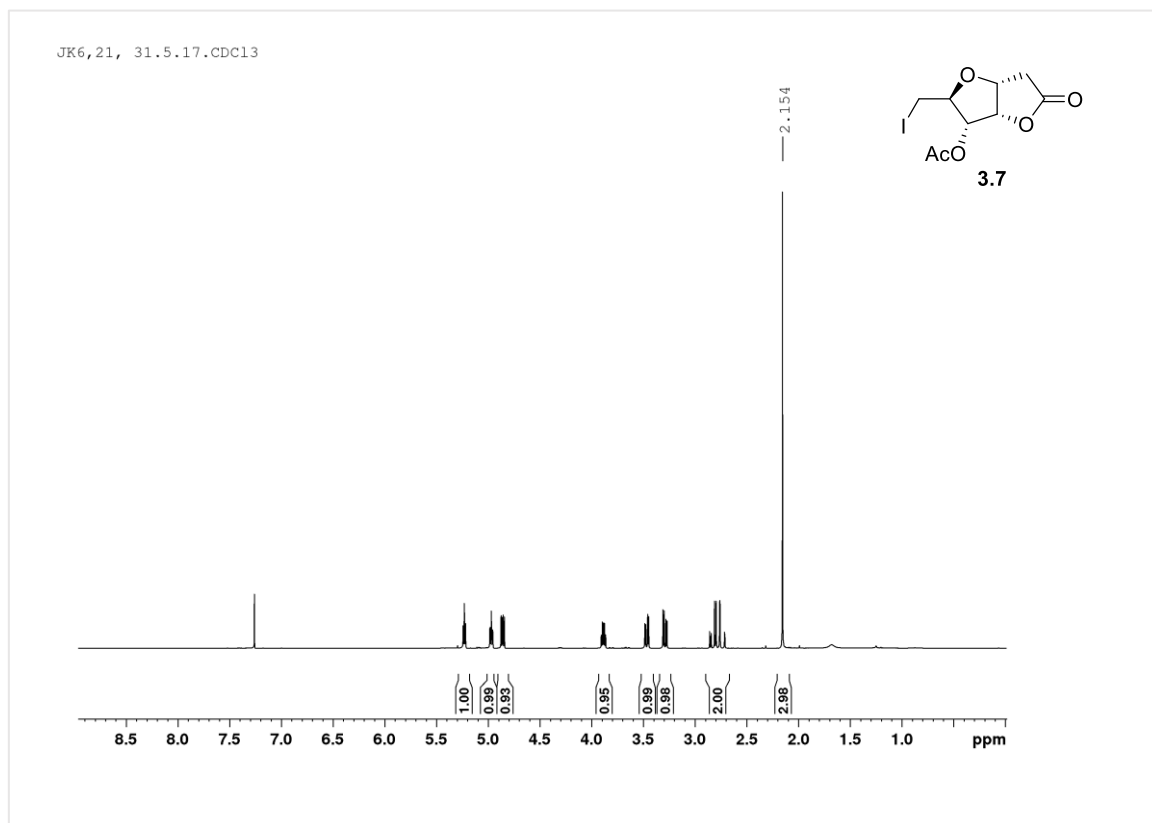
**8.2 3,6-Anhidro-2-deoksi-D-gluko-heptono-1,4-lakton (3.5, D<sub>2</sub>O)**

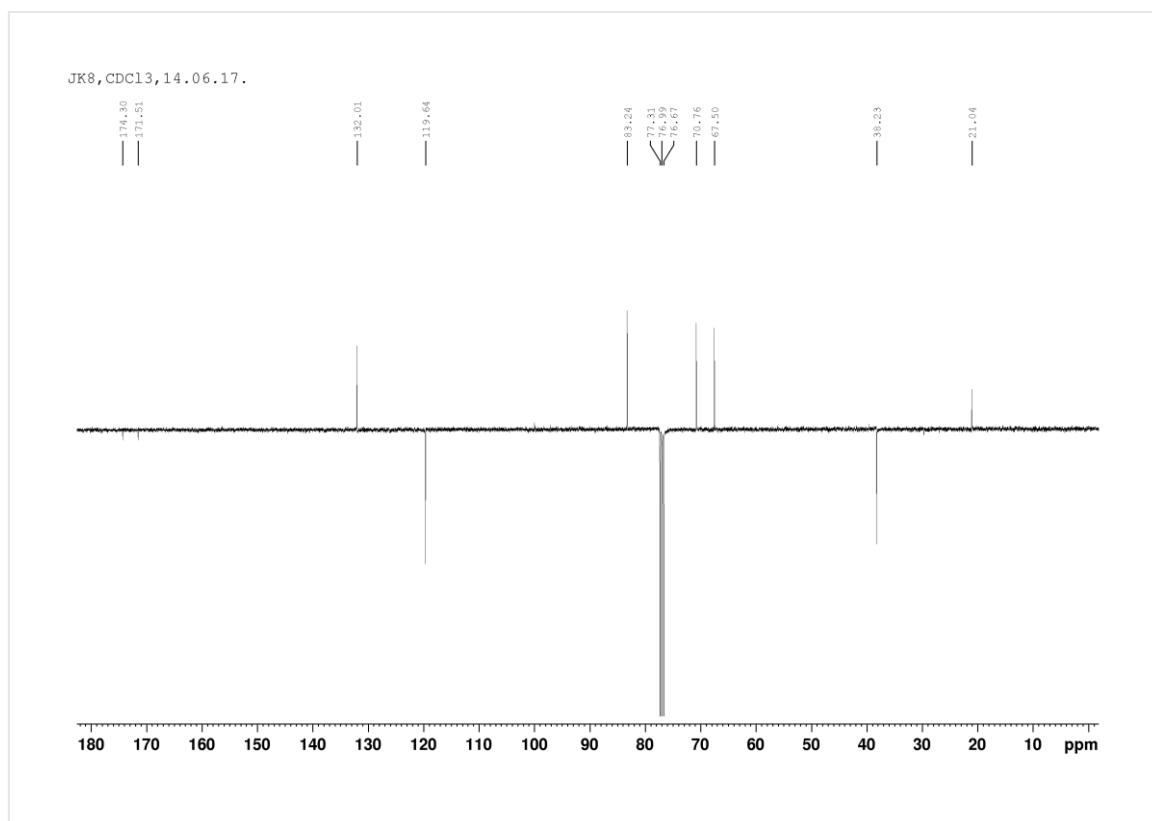
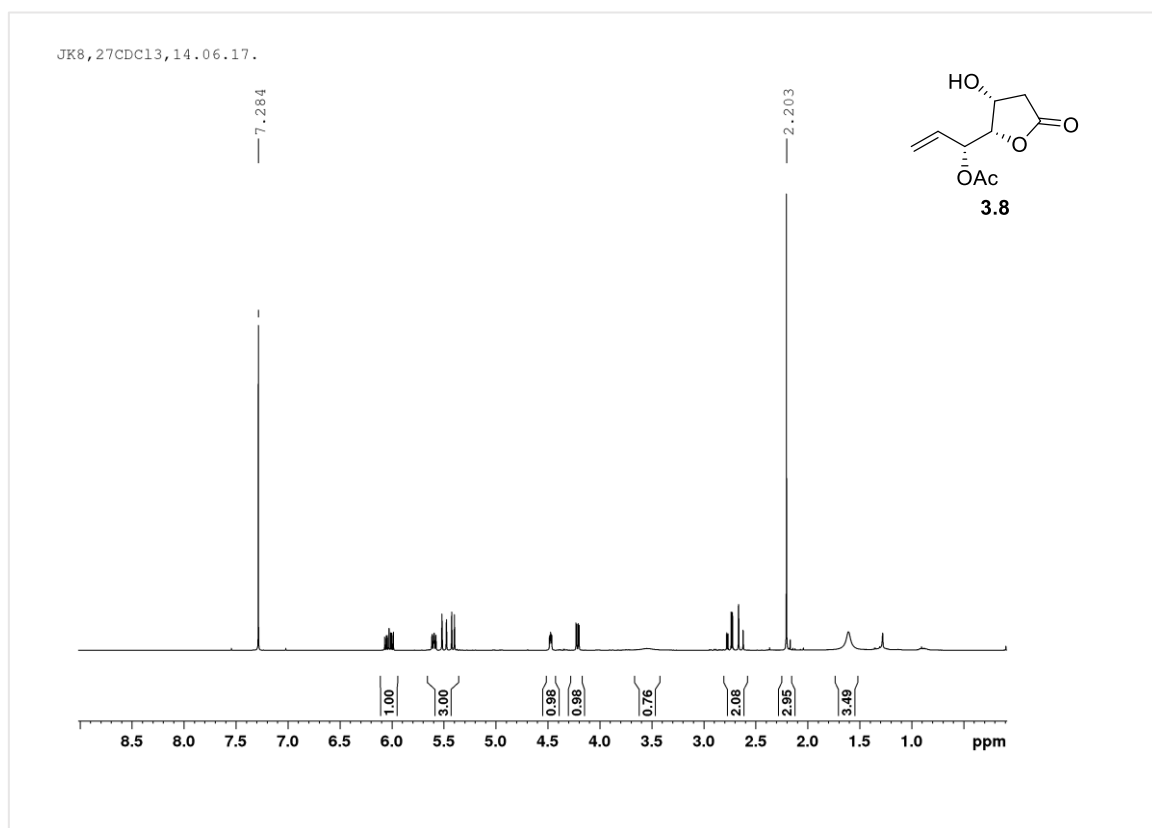


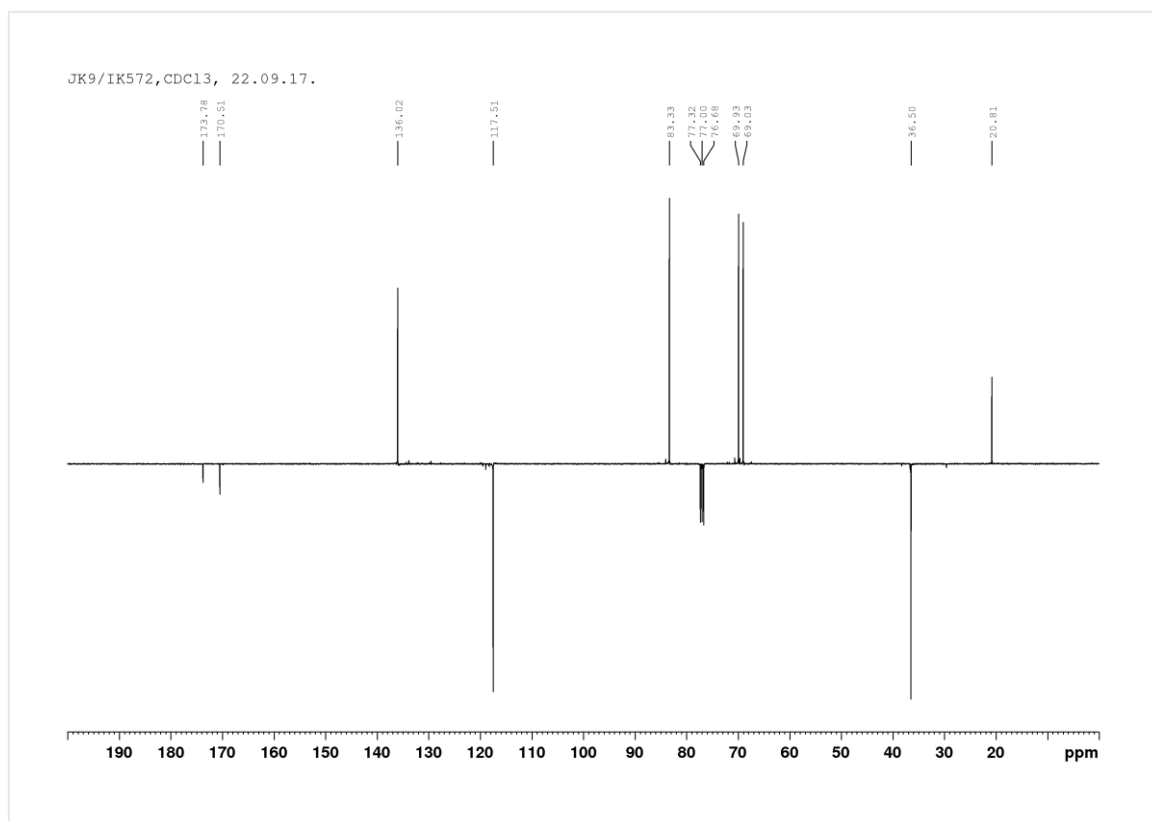
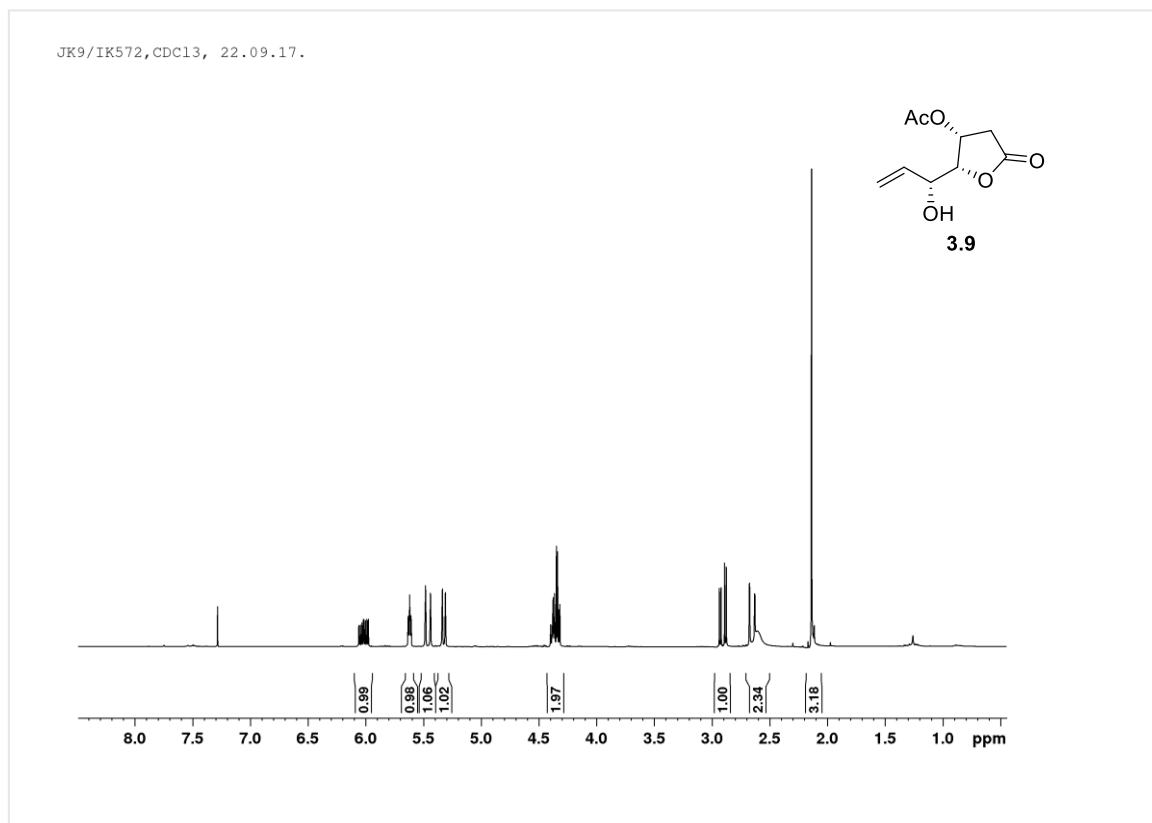
**8.3 2,3-Dideoksi-D-arabino-hept-2-eno-1,4-lakton (3.6, D<sub>2</sub>O)**

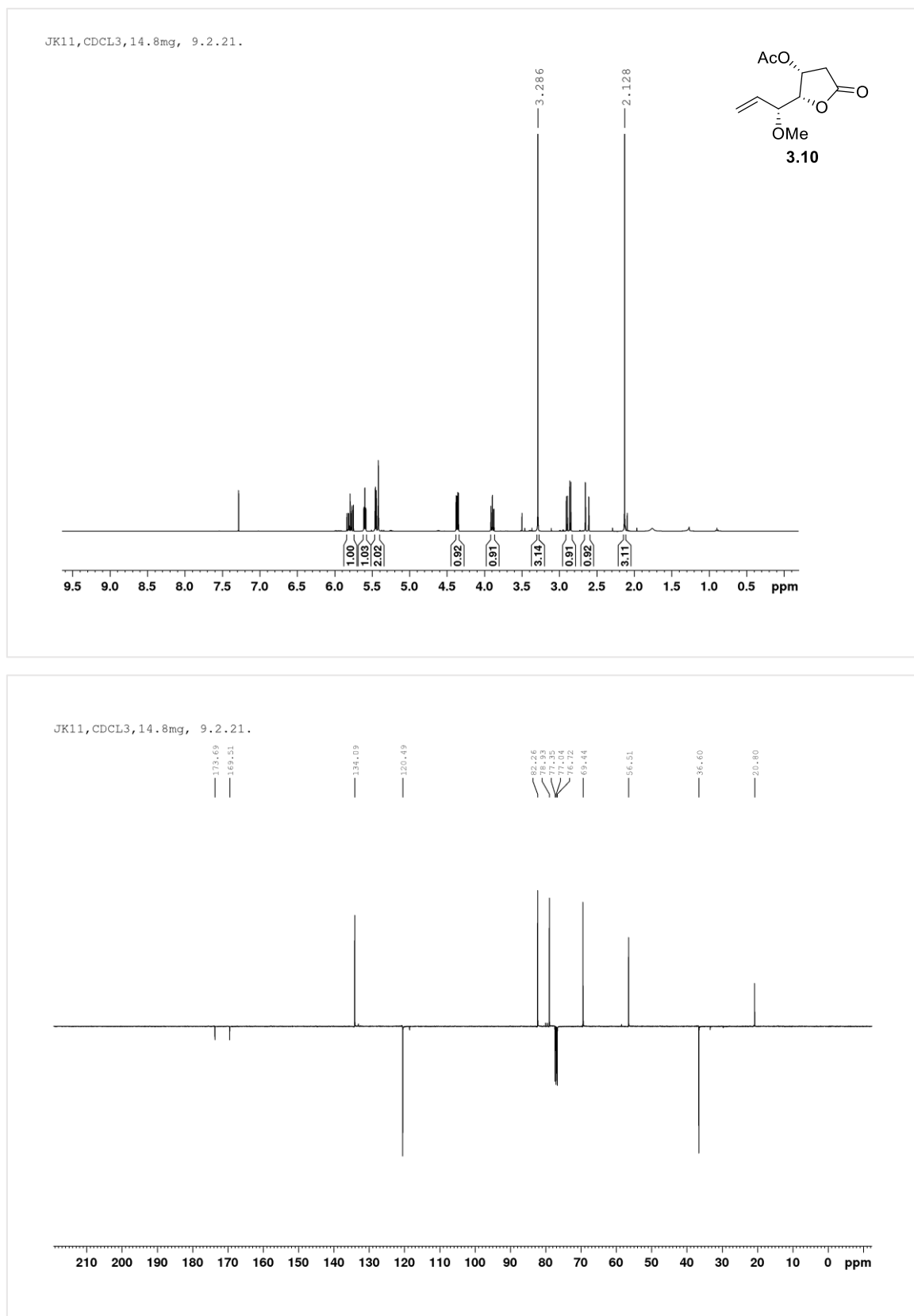
**8.4 2,3-Dideoksi-D-arabino-hept-2-eno-1,4-lakton (3.6, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**

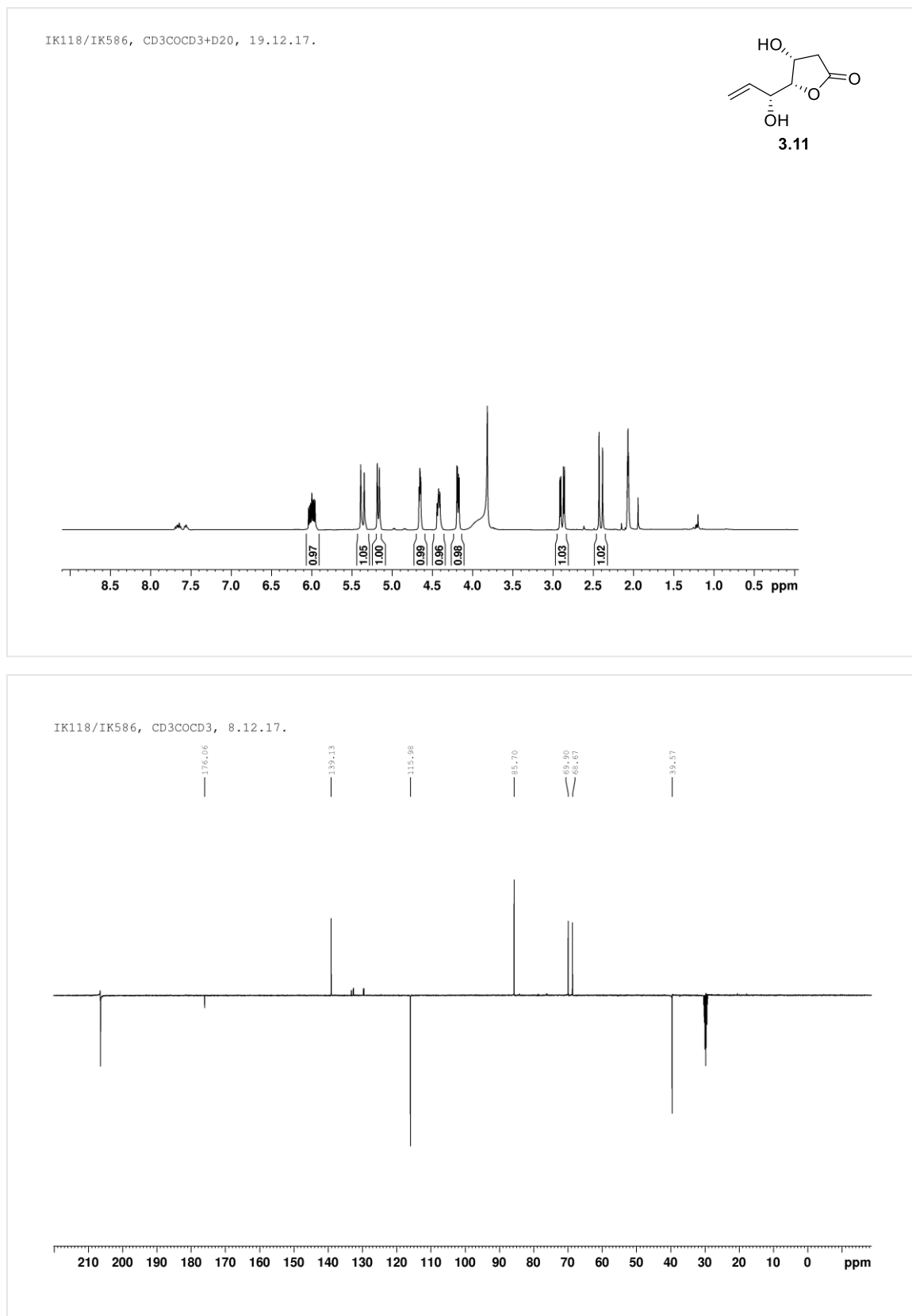
**8.5 3,6-Anhidro-2,7-dideoksi-7-jodo-D-*altro*-heptono-1,4-lakton (3.3, acetone-*d*<sub>6</sub>)**

**8.6 5-O-Acetil-3,6-anhidro-2,7-dideoksi-7-jodo-D-*altro*-heptono-1,4-lakton (3.7, CDCl<sub>3</sub>)**

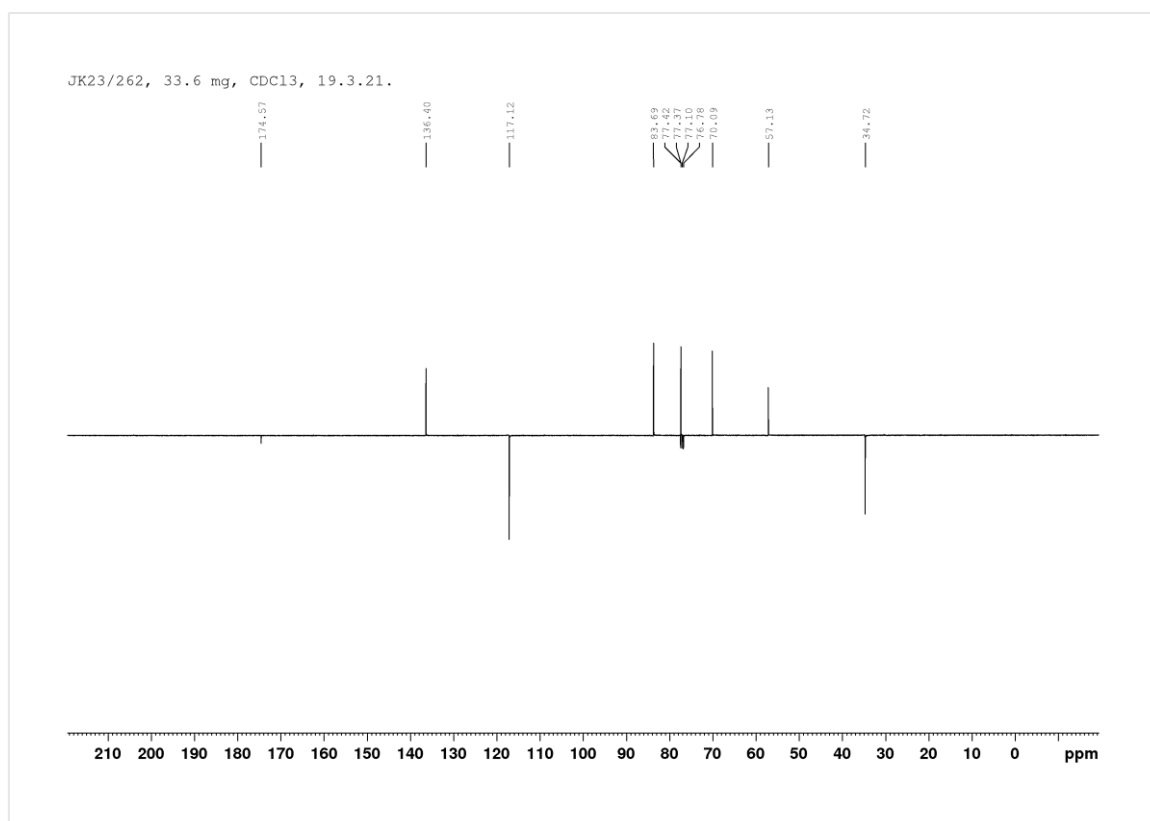
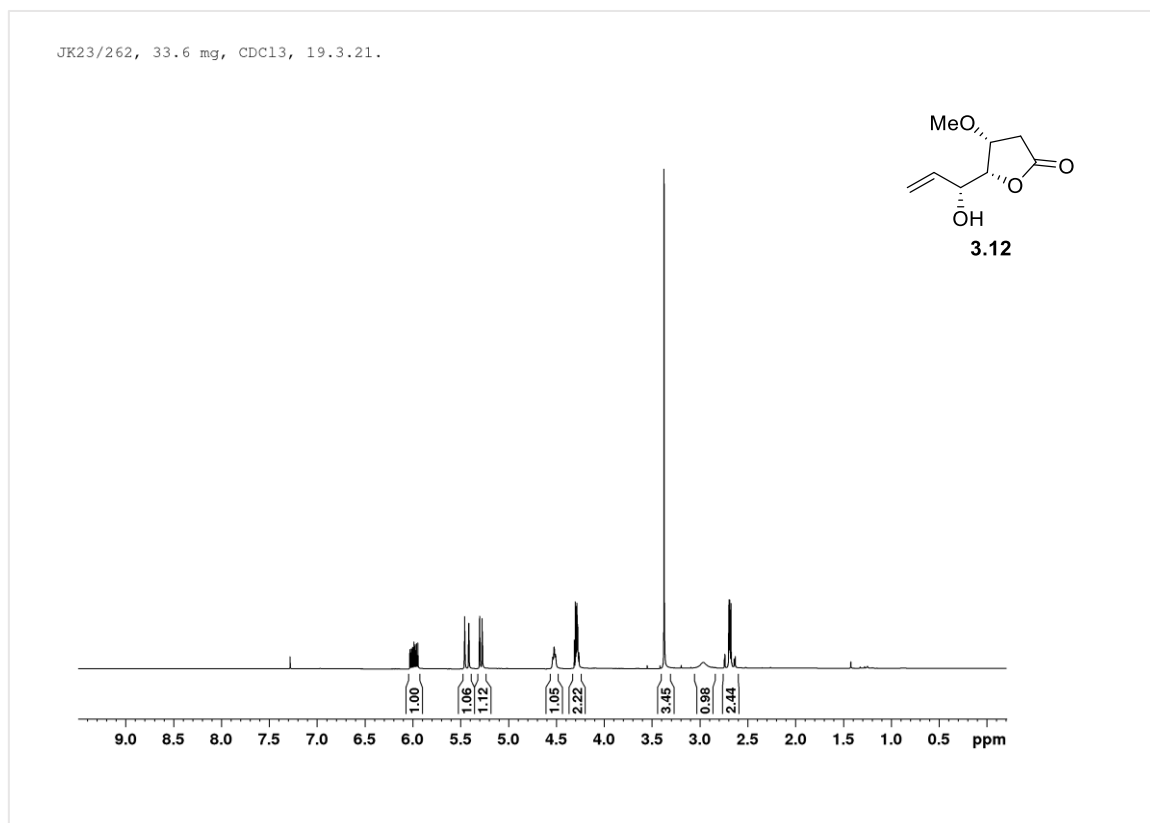
**8.7 5-O-Acetil-2,6,7-trideoksi-D-arabino-hept-6-eno-1,4-lakton (3.8, CDCl<sub>3</sub>)**

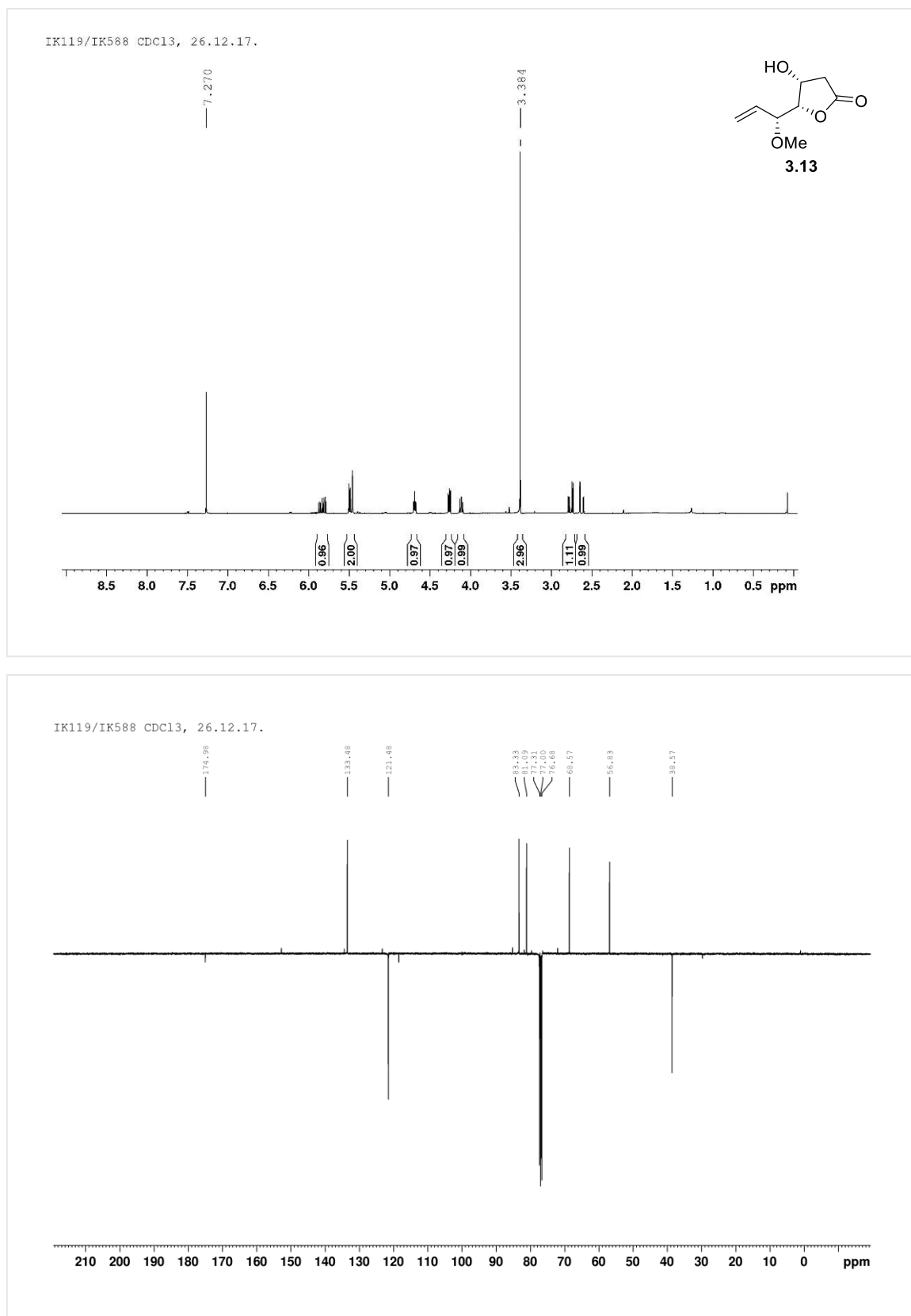
**8.8 3-O-Acetil-2,6,7-trideoksi-D-arabino-hept-6-eno-1,4-lakton (3.9, CDCl<sub>3</sub>)**

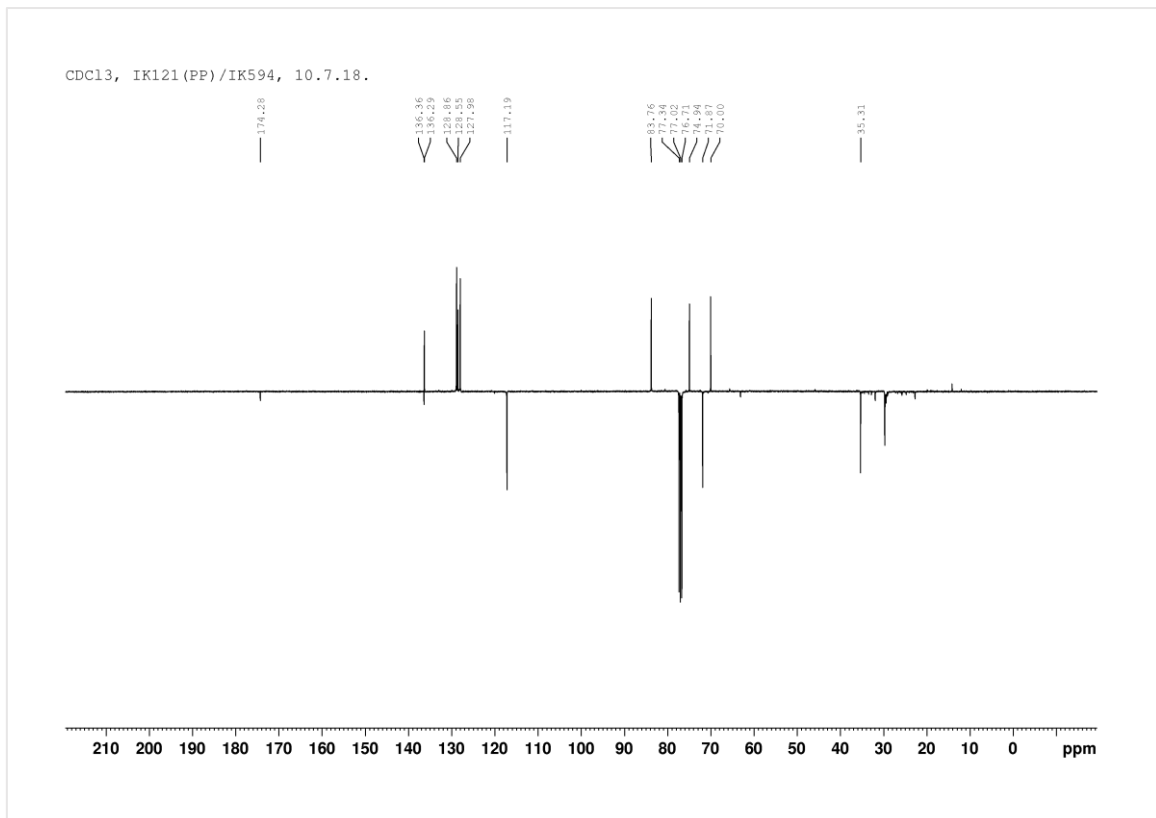
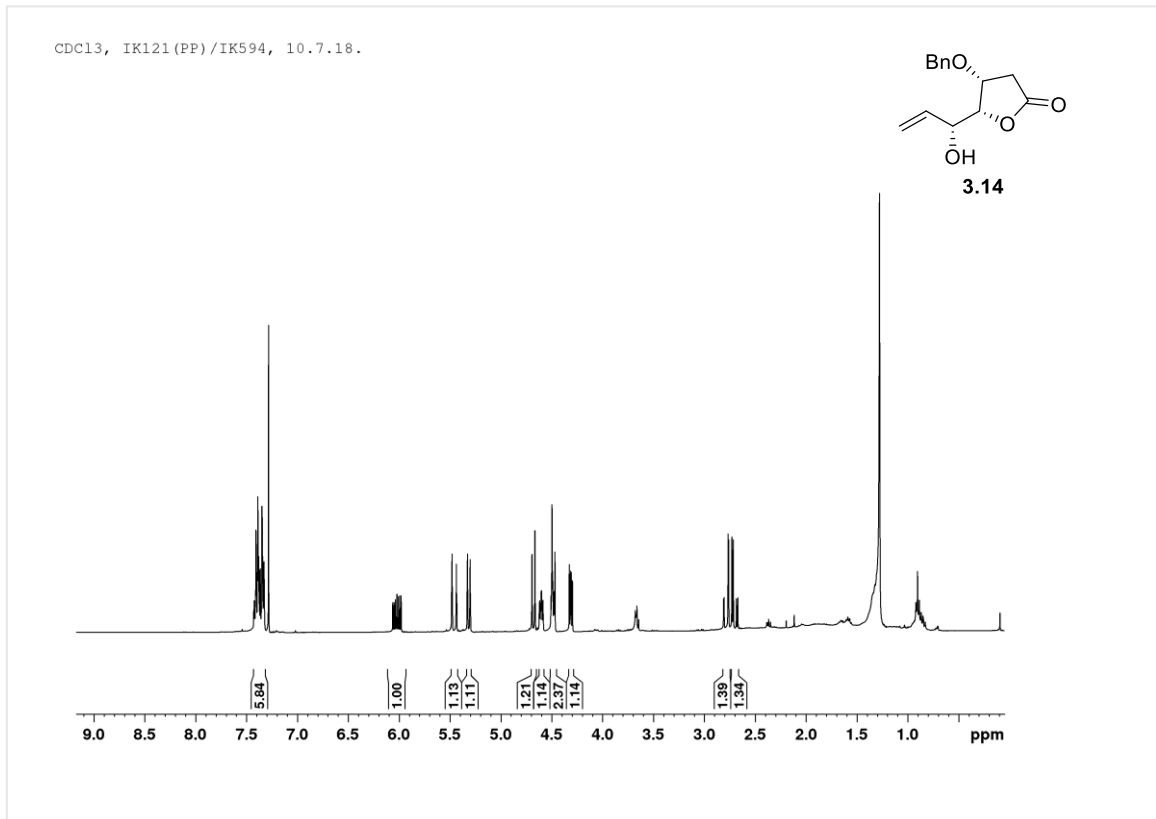
**8.9 3-O-Acetil-2,6,7-trideoksi-5-O-metil-D-arabino-hept-6-eno-1,4-lakton (3.10, CDCl<sub>3</sub>)**

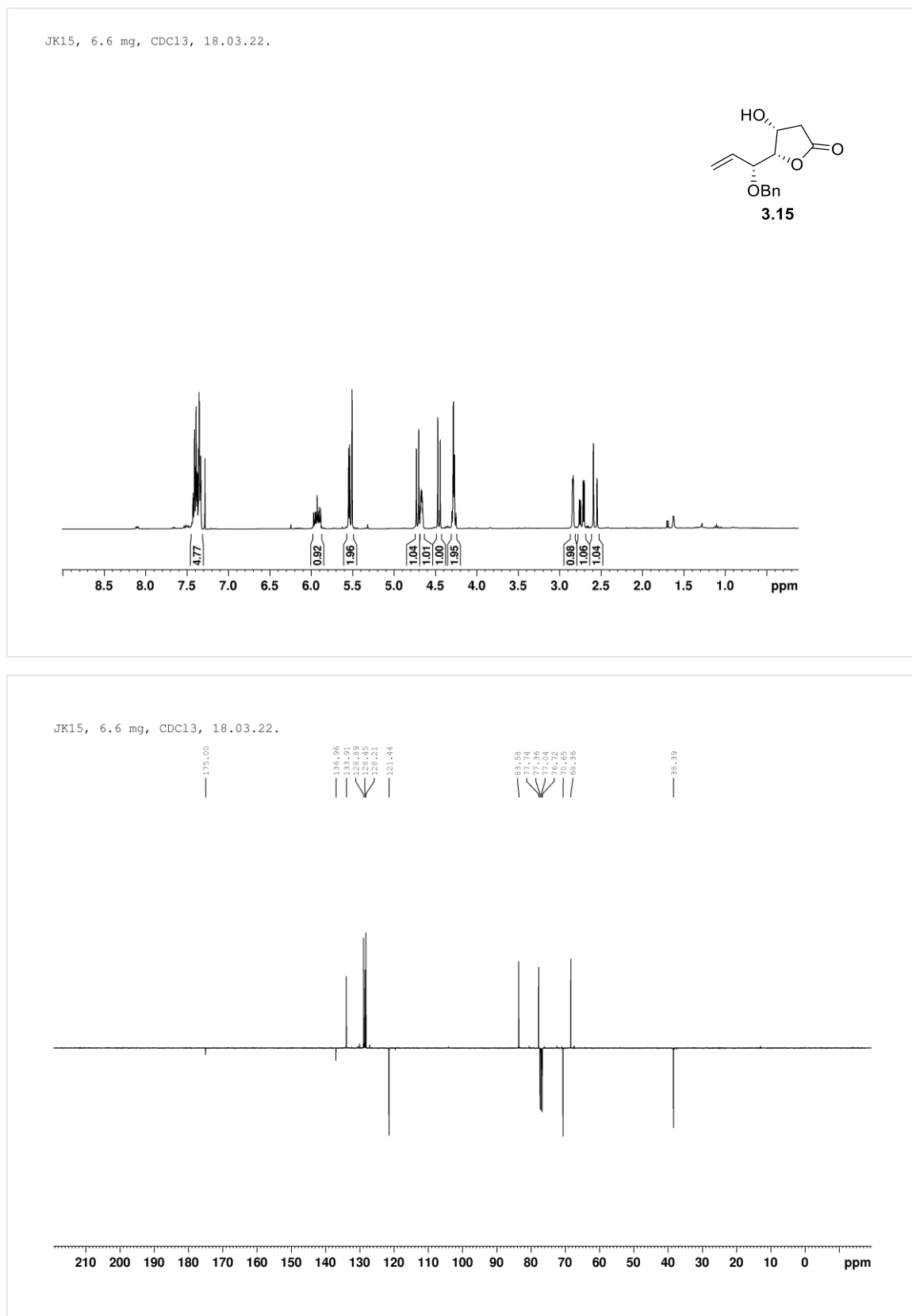
8.10 2,6,7-Trideoksi-D-arabino-hept-6-eno-1,4-lakton (3.11, aceton-*d*<sub>6</sub>)

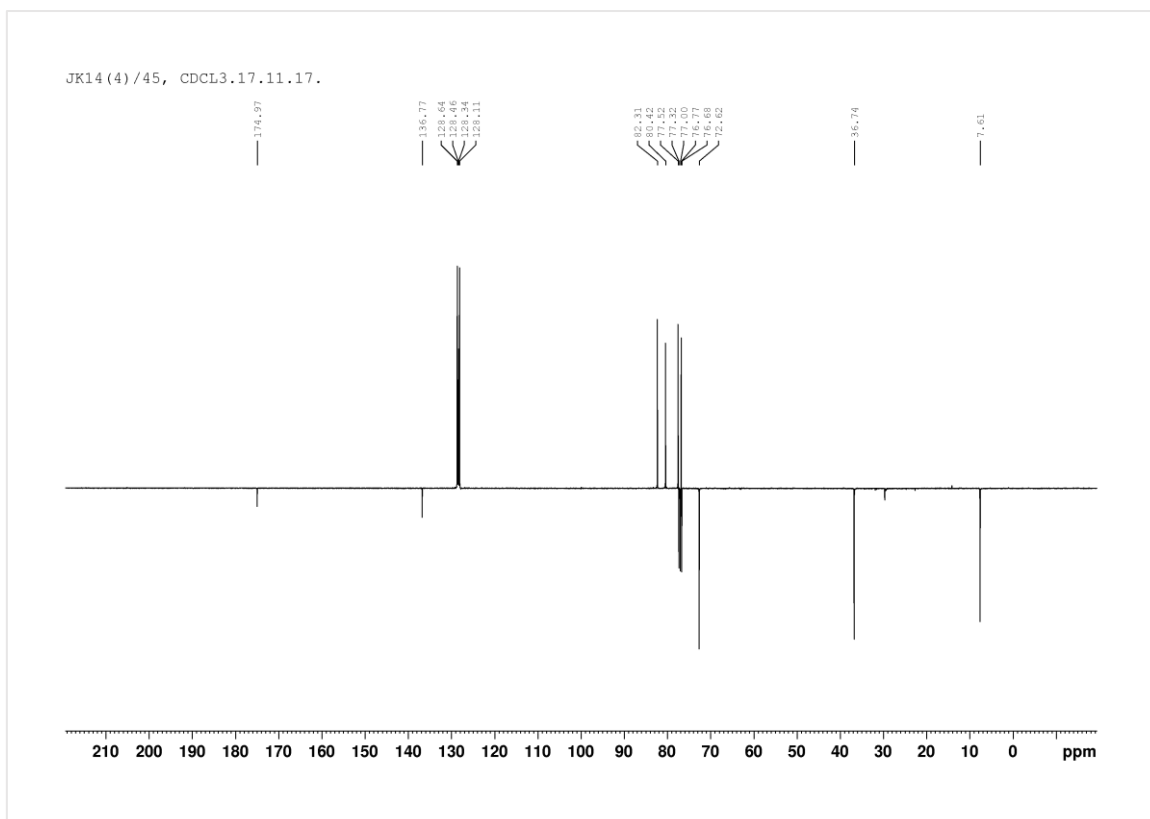
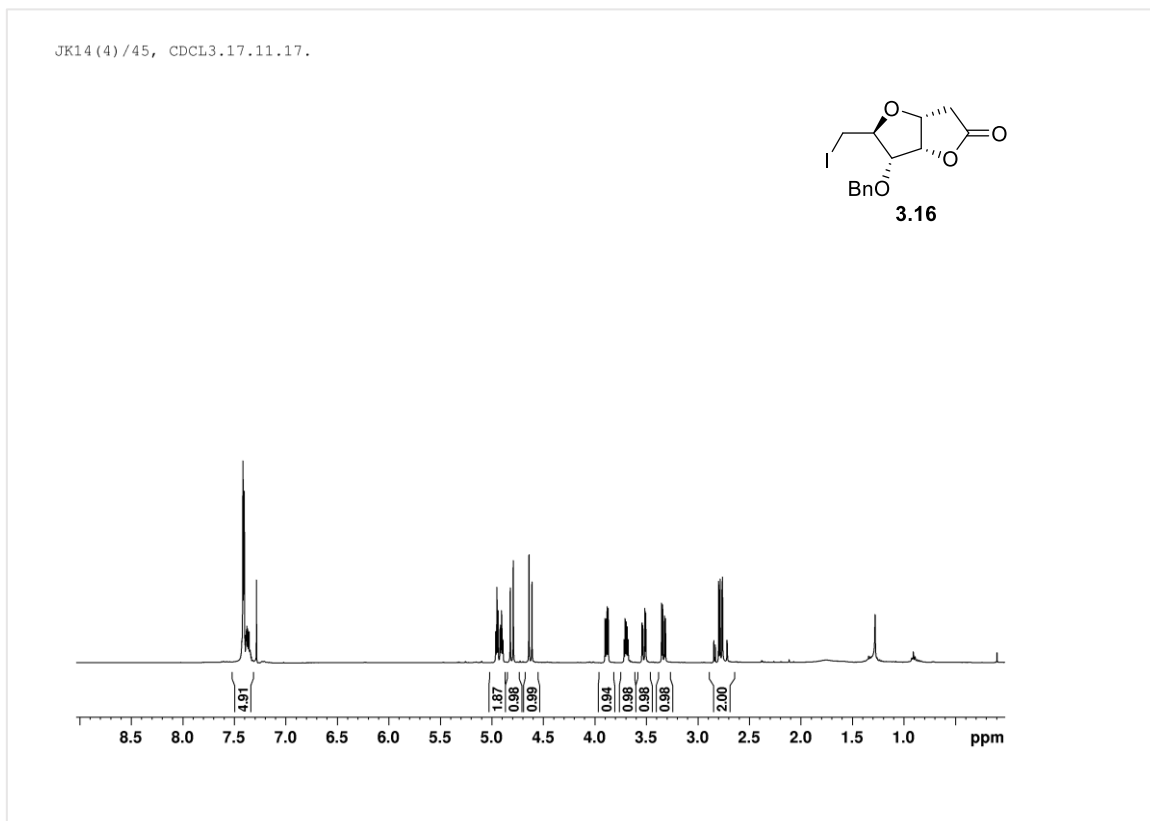


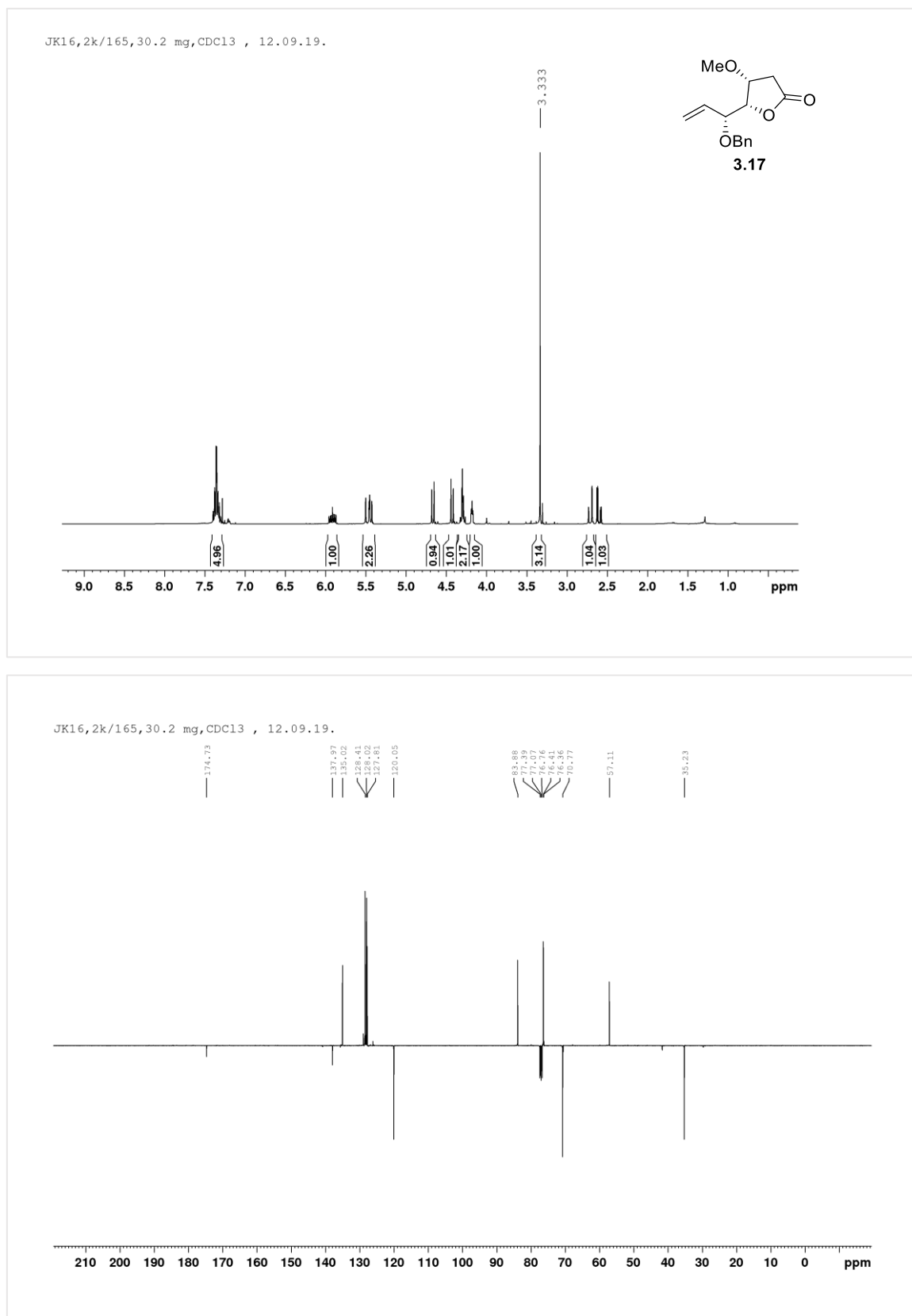
**8.11 2,6,7-Trideoksi-3-O-metil-D-arabino-hept-6-eno-1,4-lakton (3.12, CDCl<sub>3</sub>)**

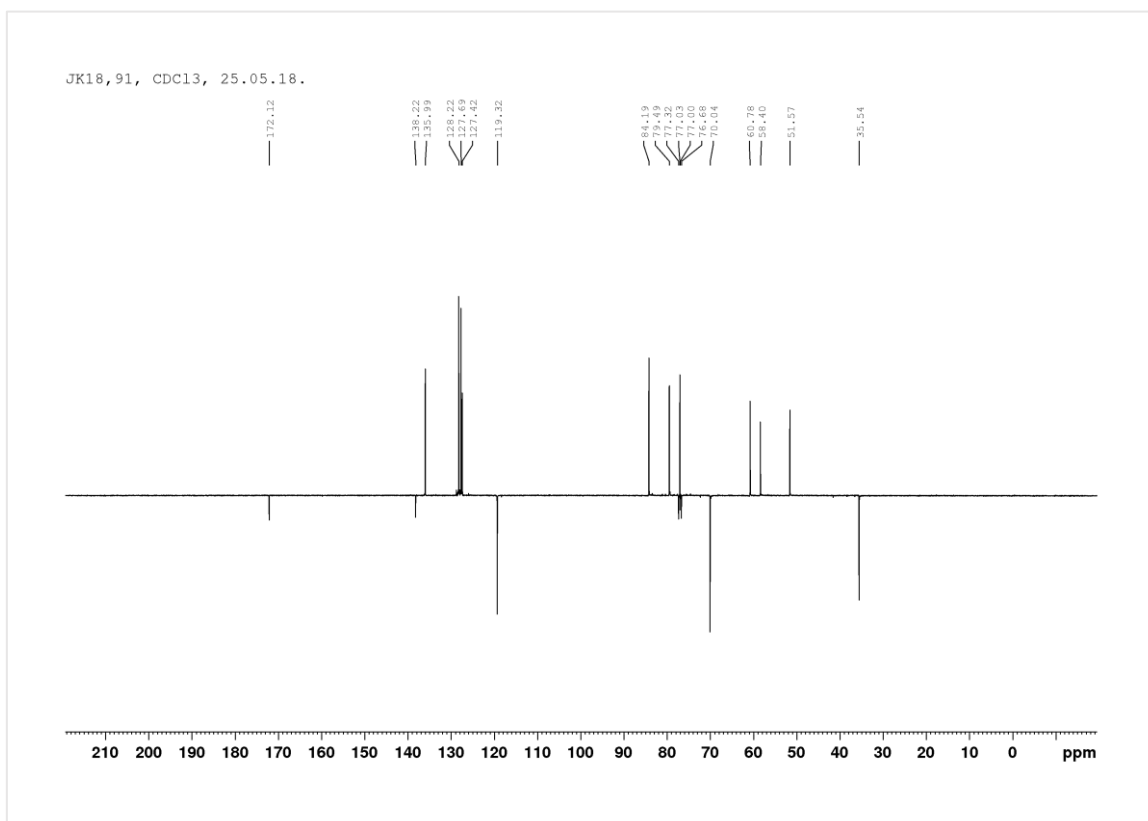
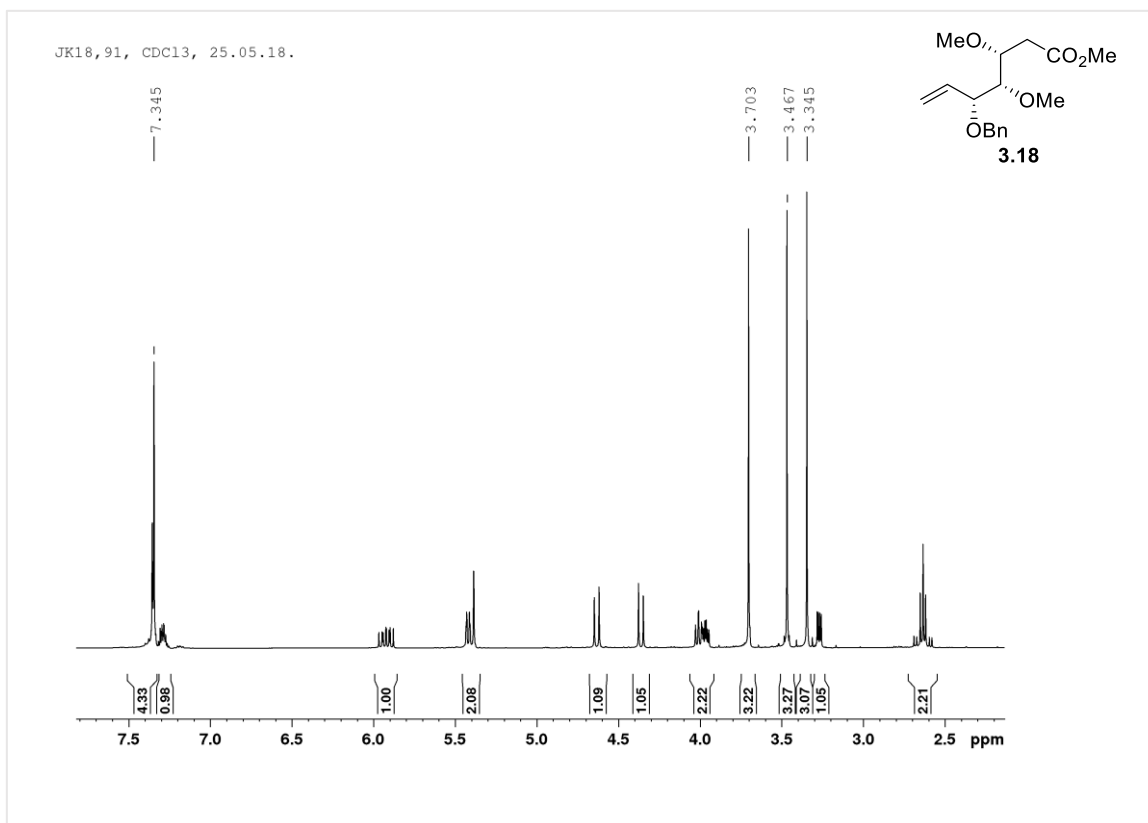
**8.12 2,6,7-Trideoksi-5-O-metil-D-arabino-hept-6-eno-1,4-lakton (3.13, CDCl<sub>3</sub>)**

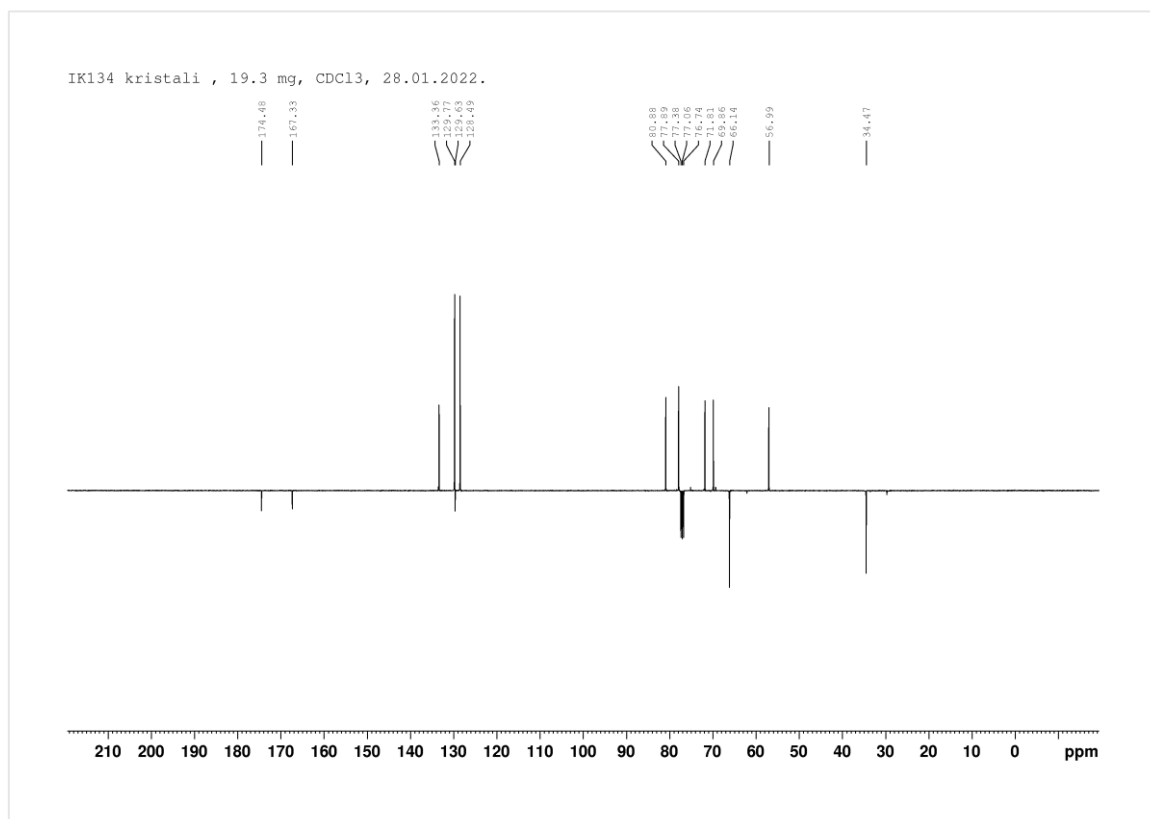
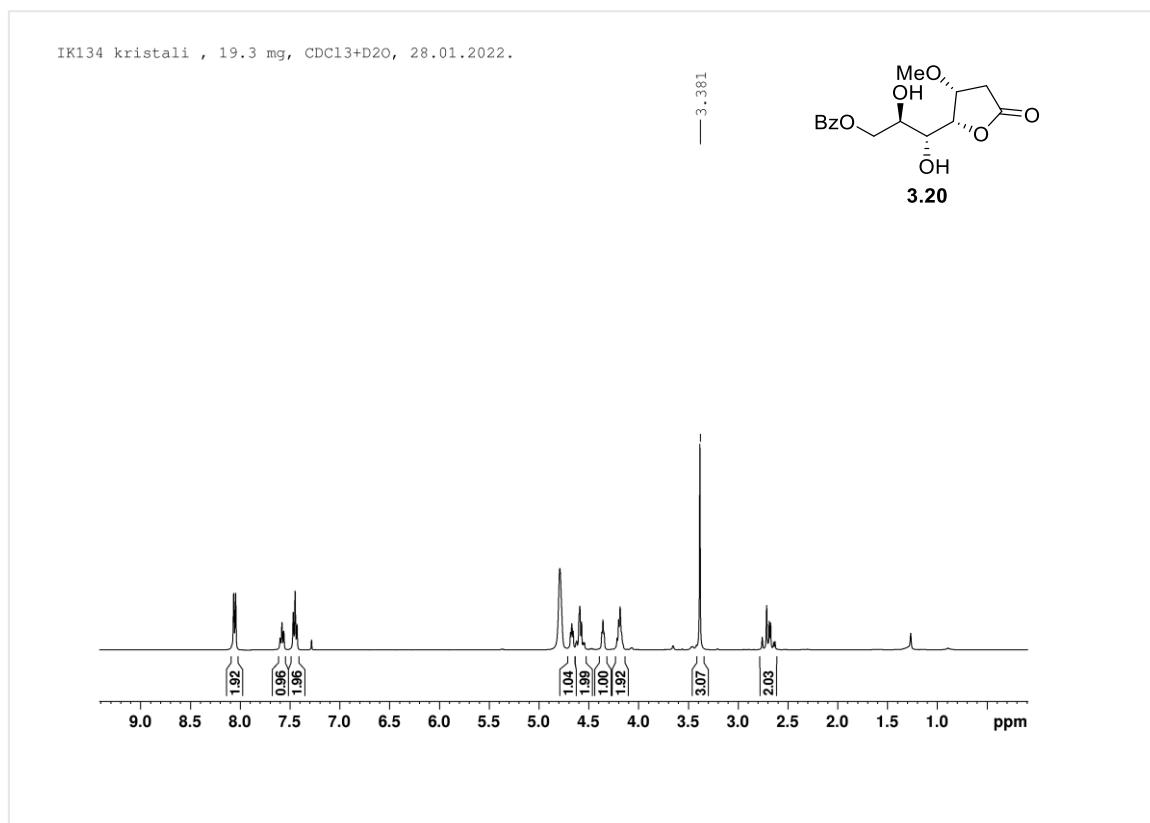
**8.13 3-O-Benzil-2,6,7-trideoksi-D-arabino-hept-6-eno-1,4-lakton (3.14, CDCl<sub>3</sub>)**

**8.14 5-O-Benzil-2,6,7-trideoksi-D-arabino-hept-6-eno-1,4-lakton (3.15, CDCl<sub>3</sub>)**

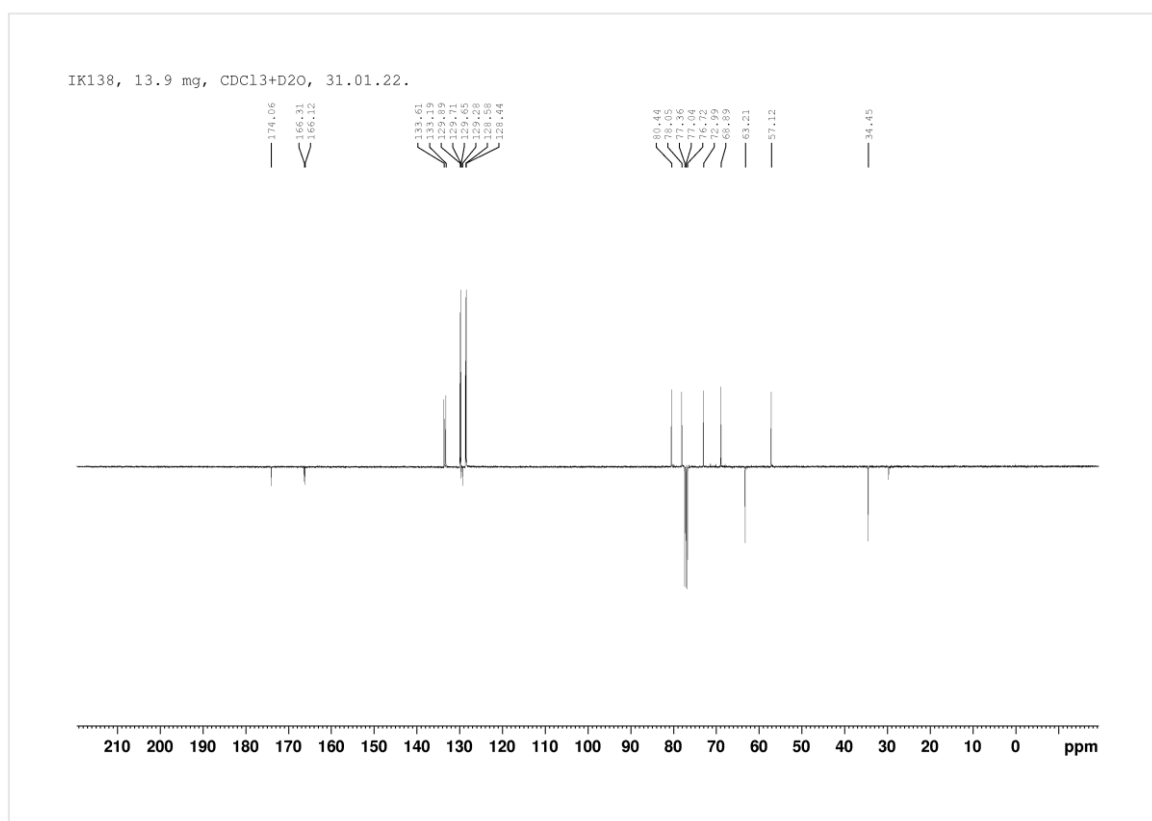
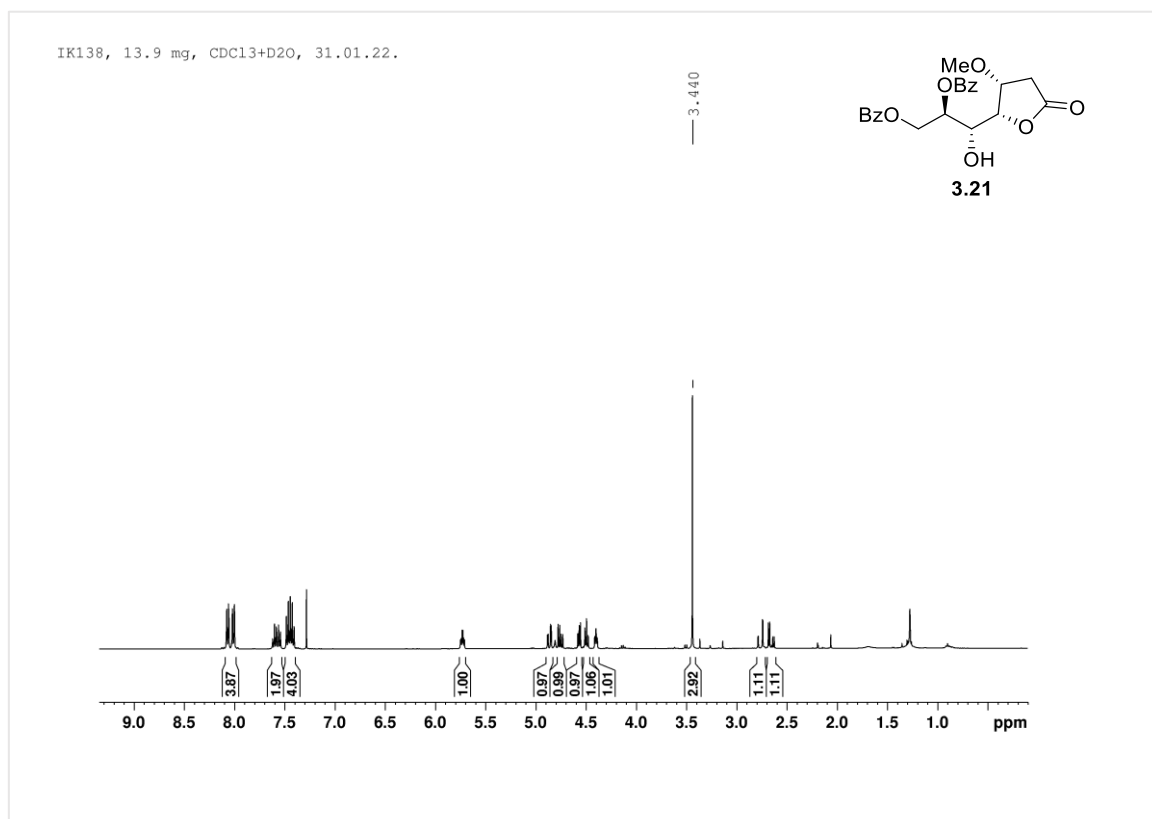
**8.15 3,6-Anhidro-5-O-benzil-2,7-dideoksi-7-jodo-D-*altro*-heptono-1,4-lakton (3.16, CDCl<sub>3</sub>)**

**8.16 5-O-Benzil-2,6,7-trideoksi-3-O-metil-D-arabino-hept-6-eno-1,4-lakton (3.17, CDCl<sub>3</sub>)**

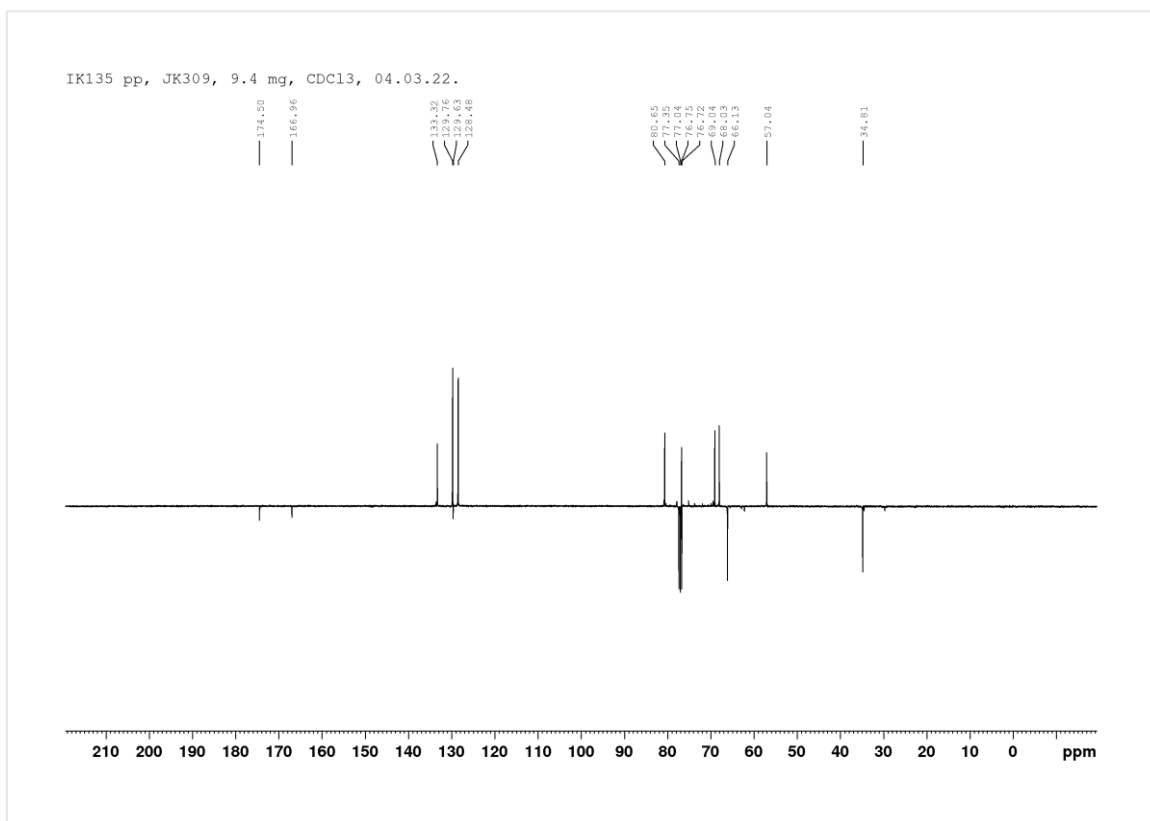
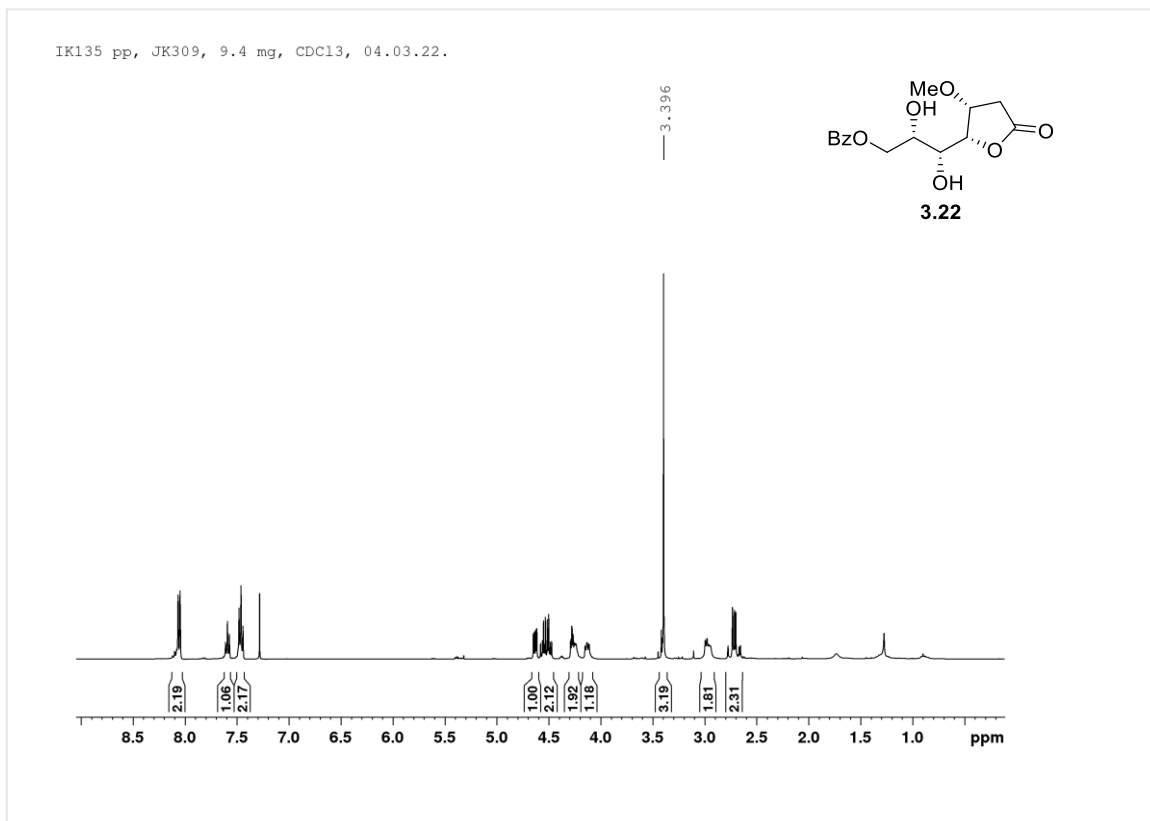
**8.17 Metil 5-O-benzil-2,6,7-trideoksi-3,4-di-O-metil-D-arabino-hept-6-enoat (3.18, CDCl<sub>3</sub>)**

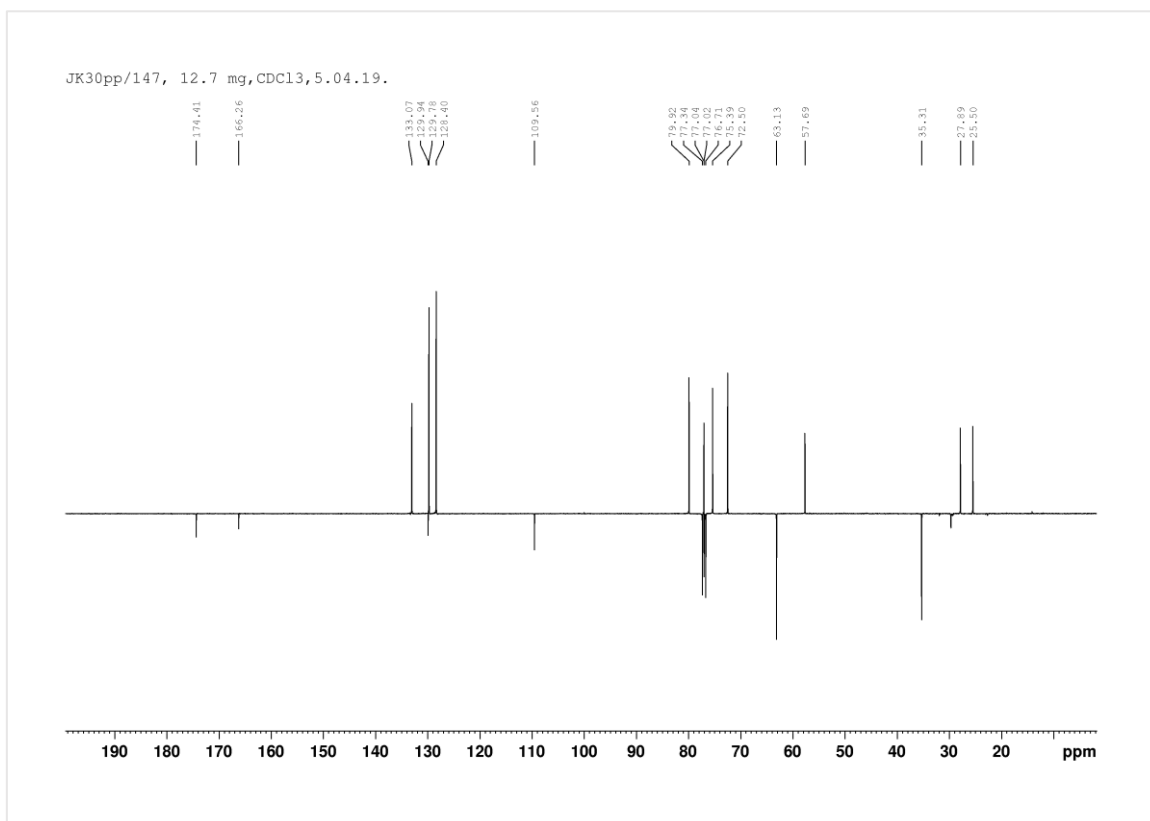
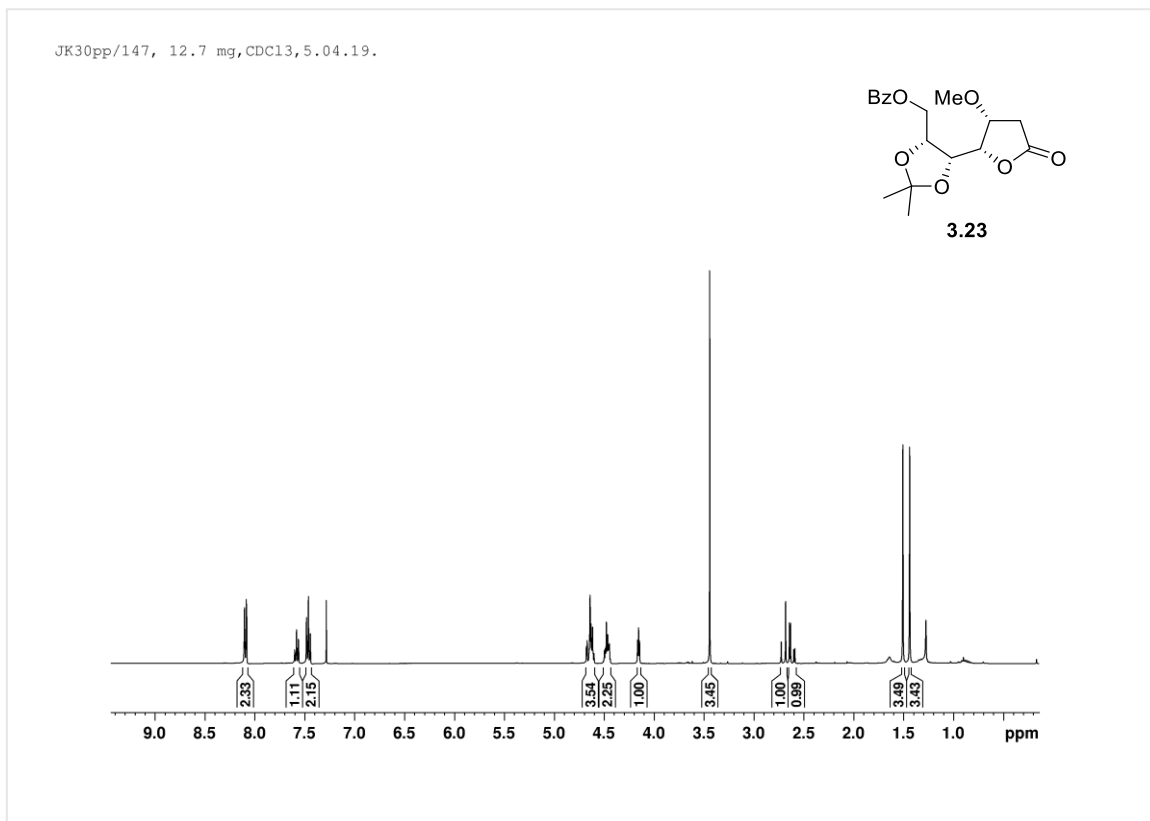
**8.18 7-O-Benzoil-2-deoksi-3-O-metil-D-*altro*-heptono-1,4-lakton (3.20, CDCl<sub>3</sub>)**

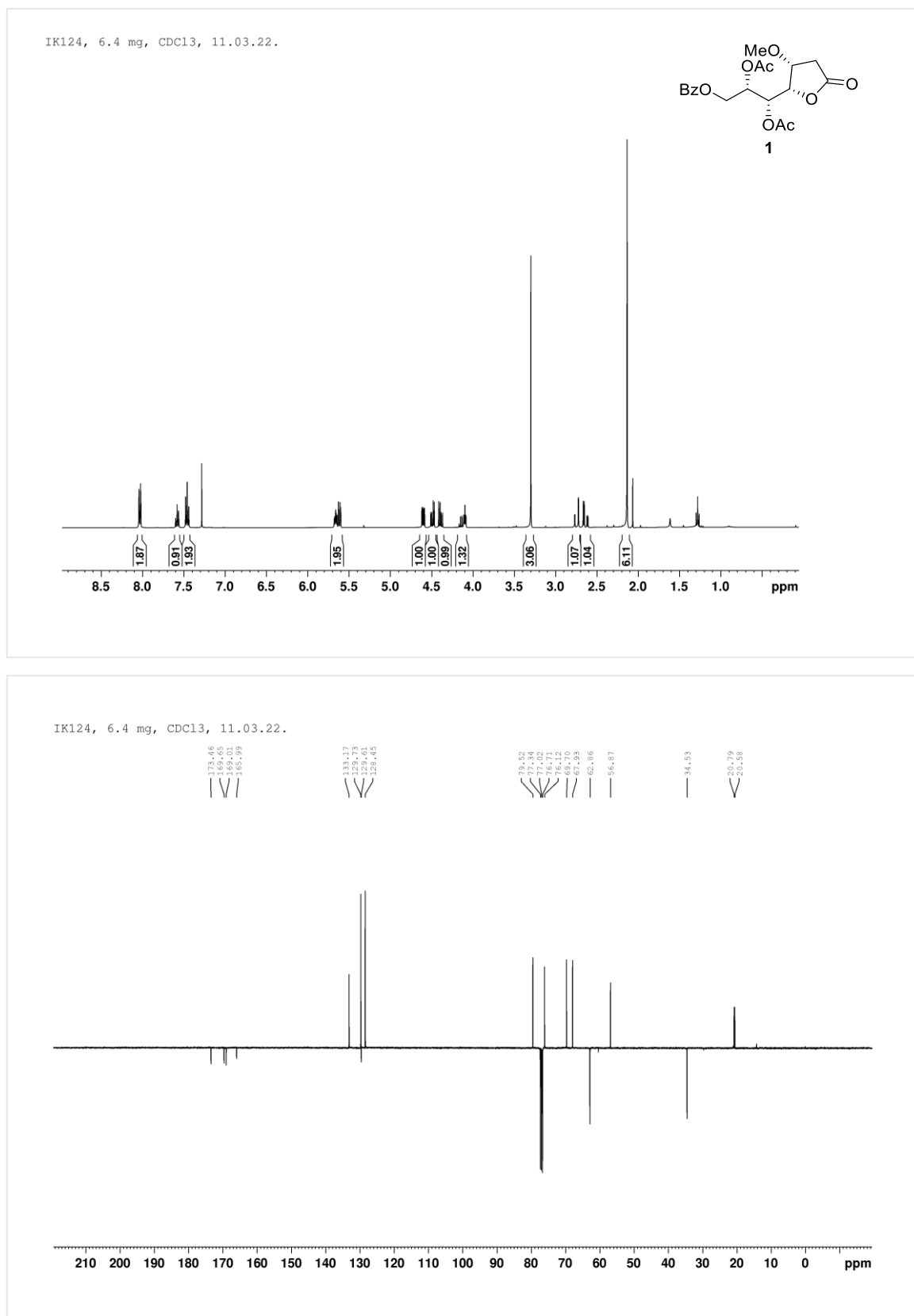


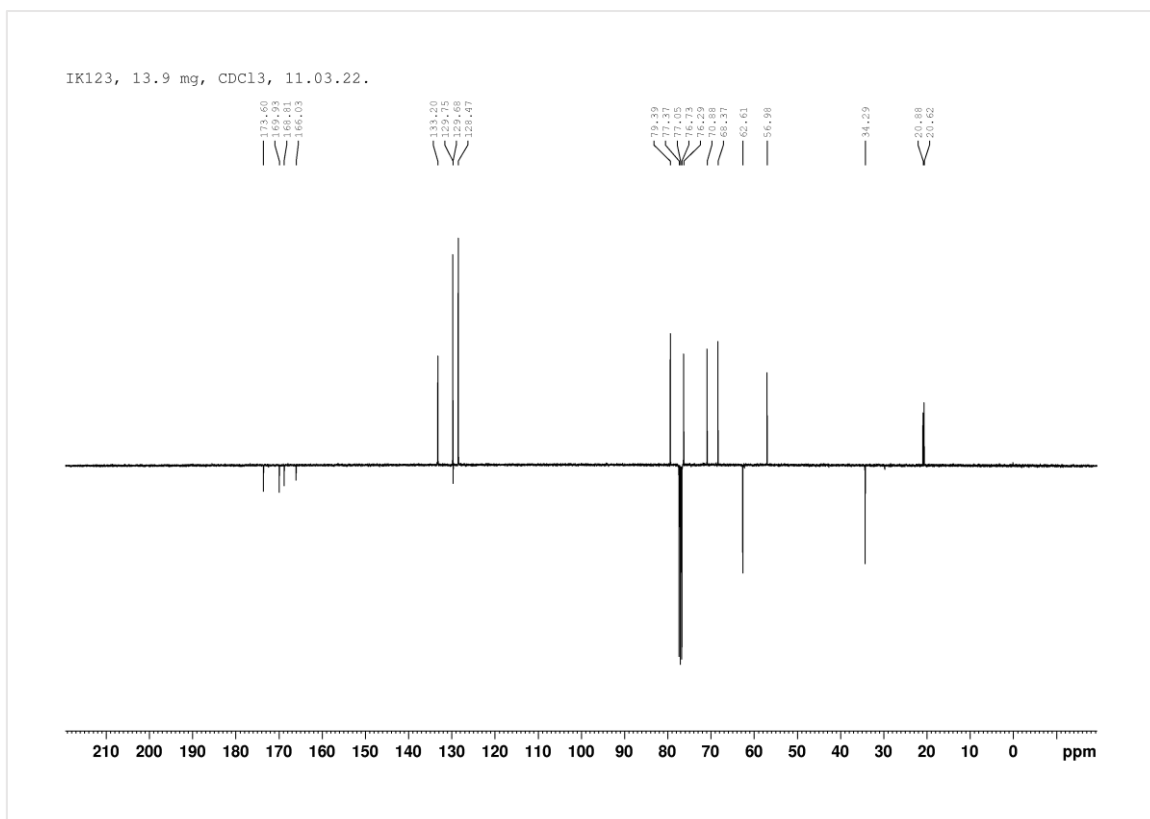
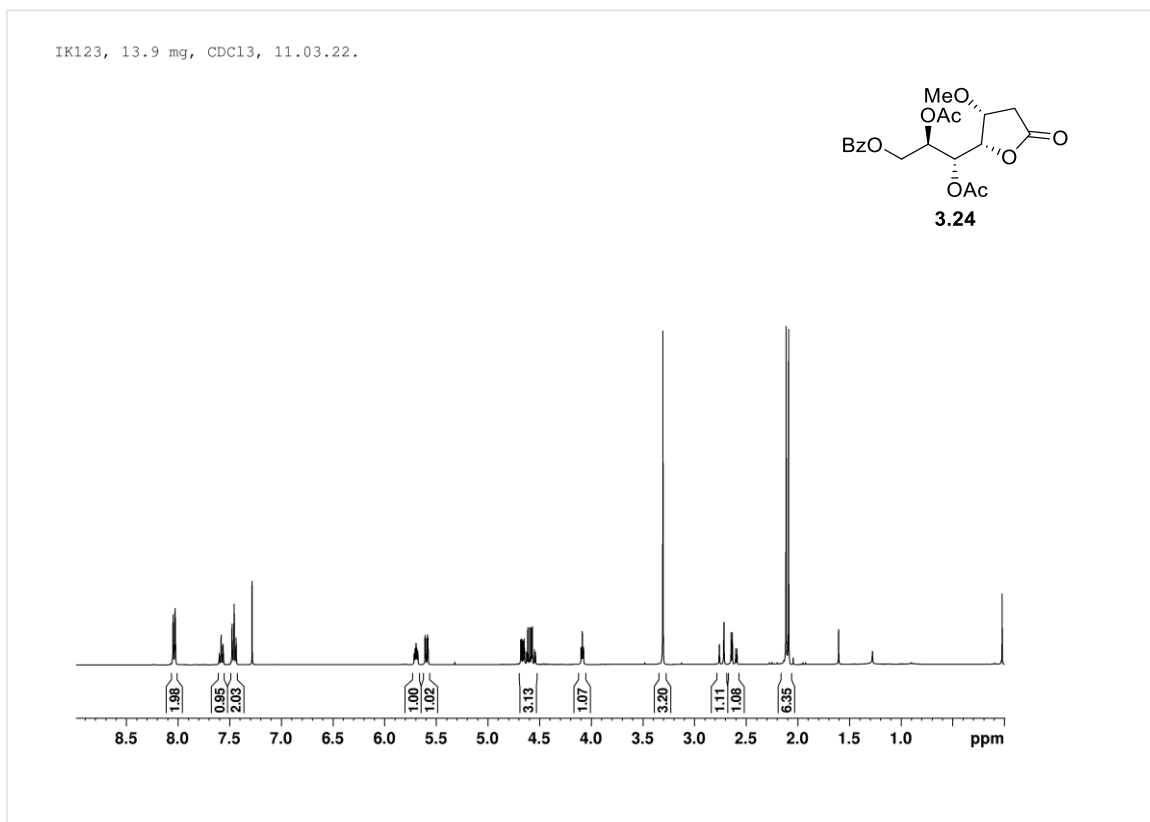
**8.19 6,7-Di-O-benzoil-2-deoksi-3-O-metil-D-*altro*-heptono-1,4-lakton (3.21, CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O)**

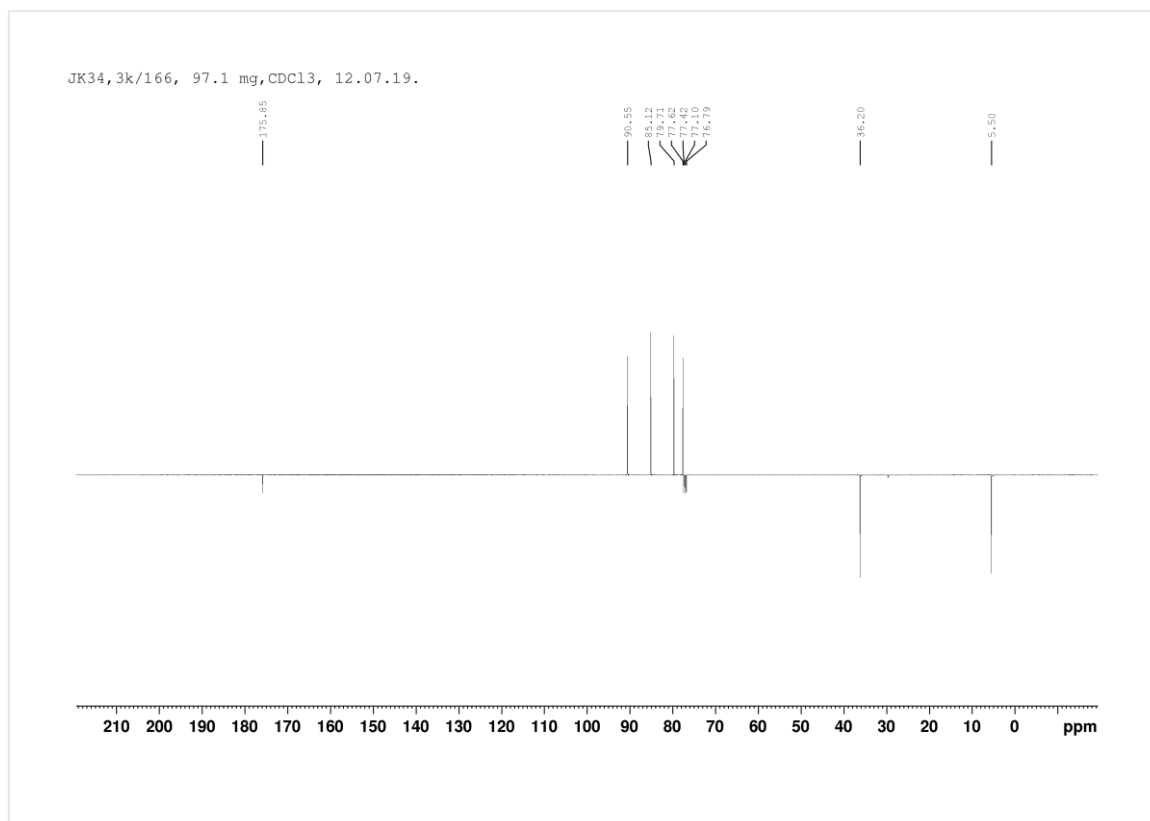
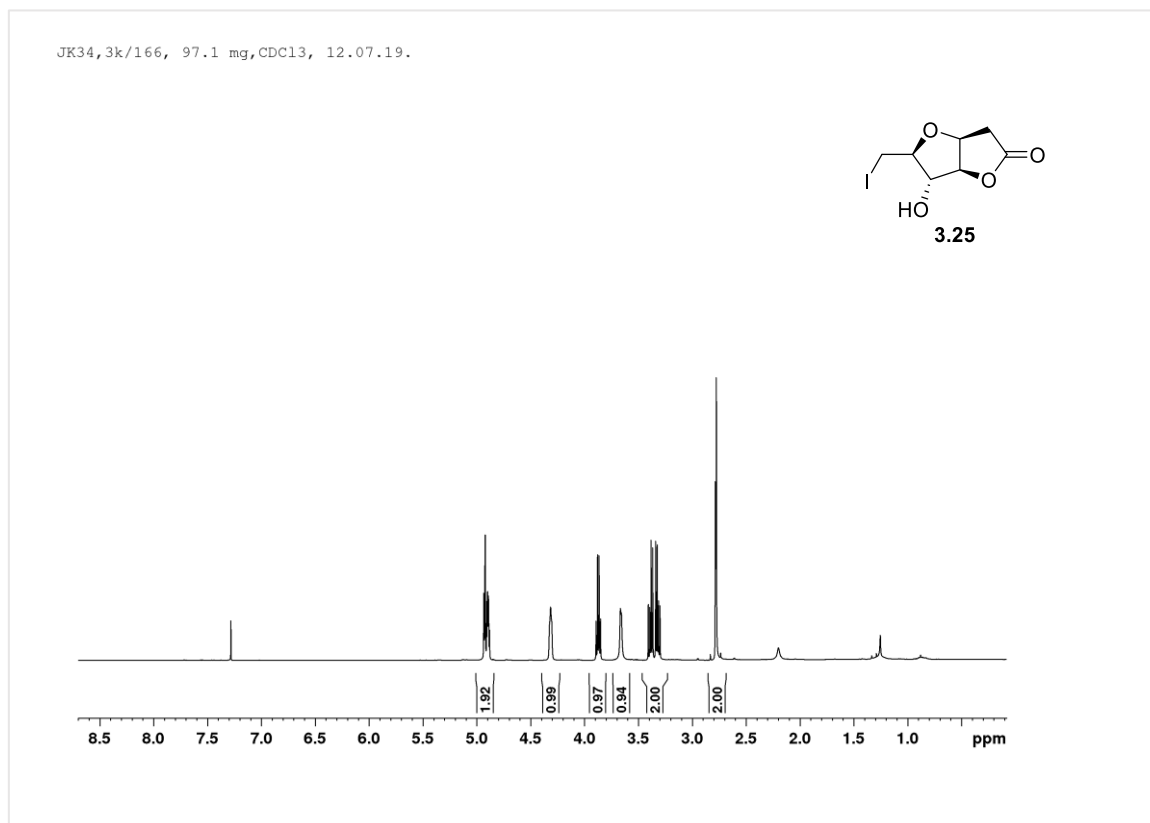
**8.20 7-O-Benzoil-2-deoksi-3-O-metil-L-galacto-heptono-1,4-lakton (3.22, CDCl<sub>3</sub>)**

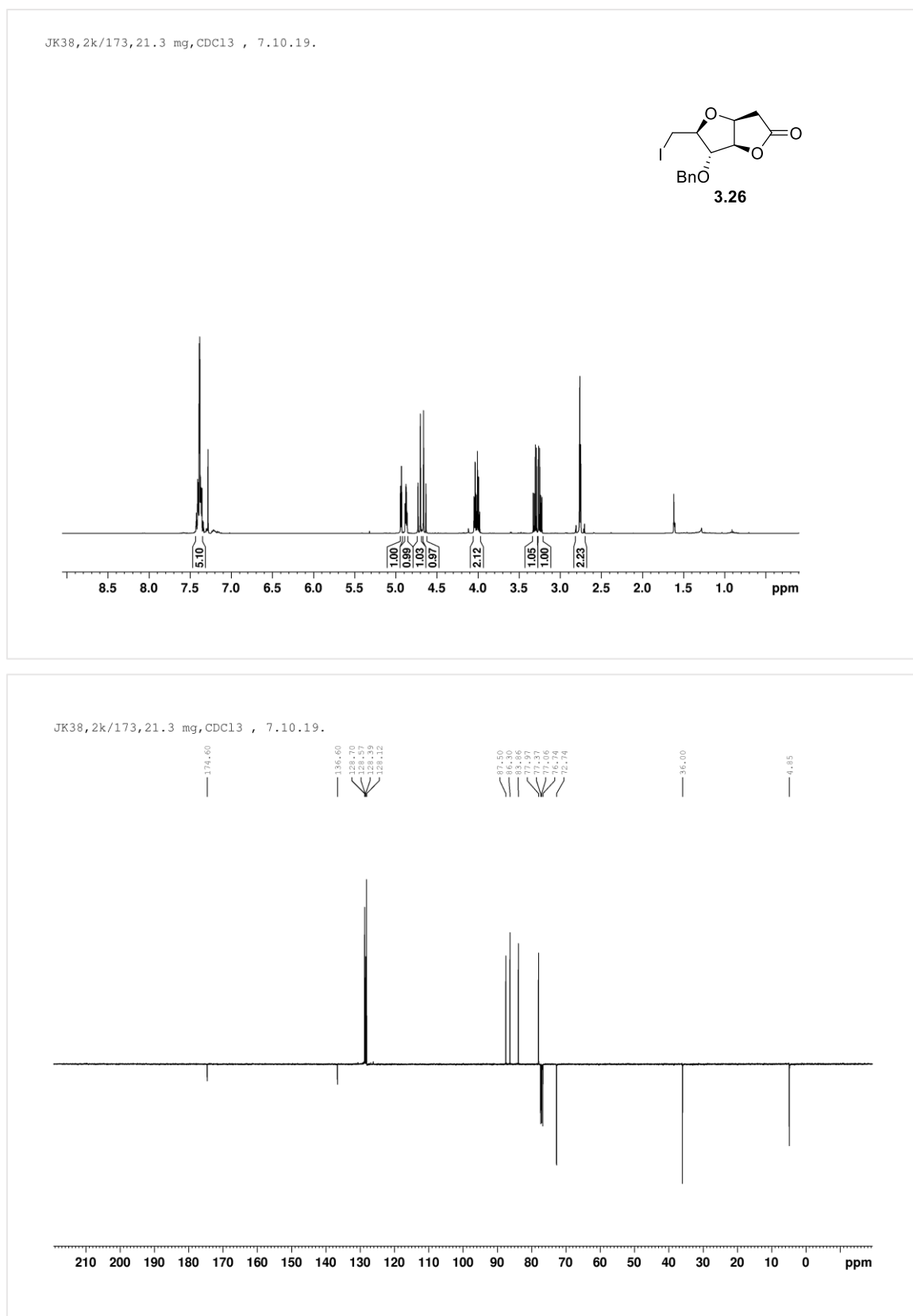


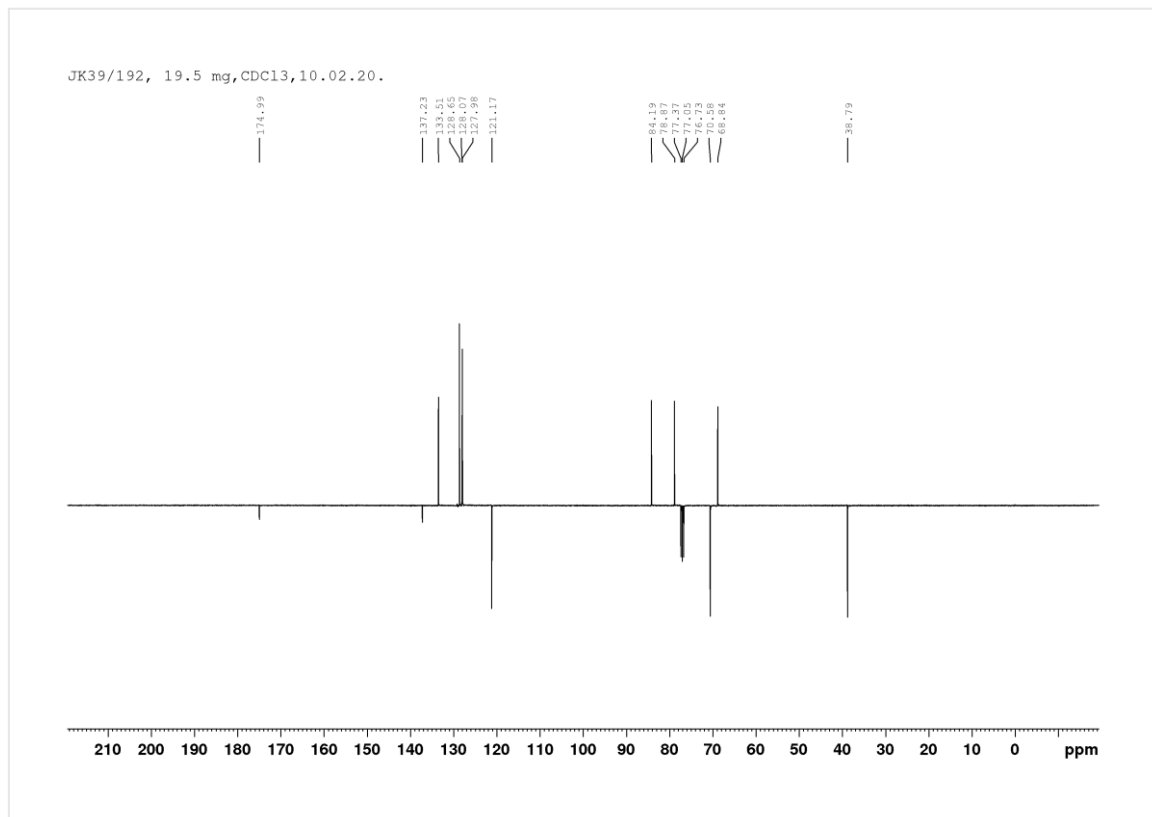
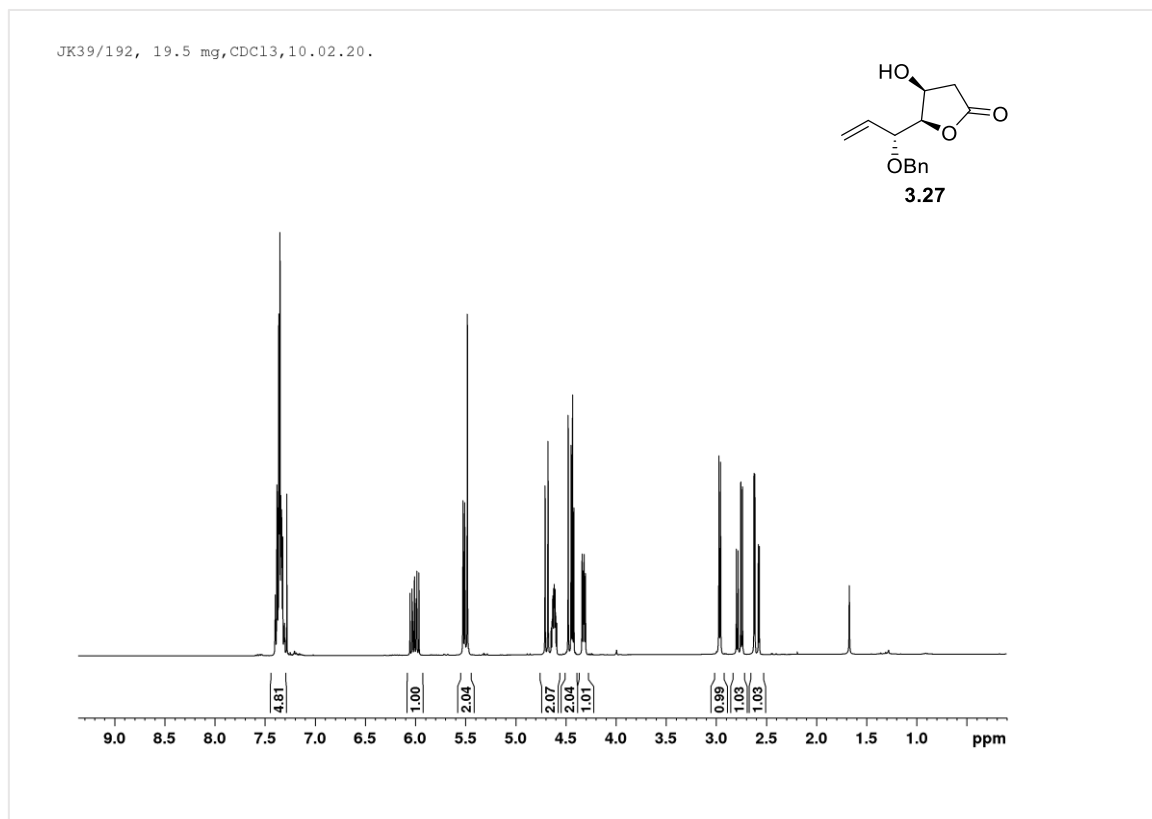
**8.21 7-O-Benzoil-2-deoksi-5,6-O-izopropiliden-3-O-metil-D-*altro*-heptono-1,4-lakton (3.23, CDCl<sub>3</sub>)**

**8.22 5,6-Di-O-acetil-7-O-benzoil-2-deoksi-3-O-metil-L-galakto-heptono-1,4-lakton (1, CDCl<sub>3</sub>)**

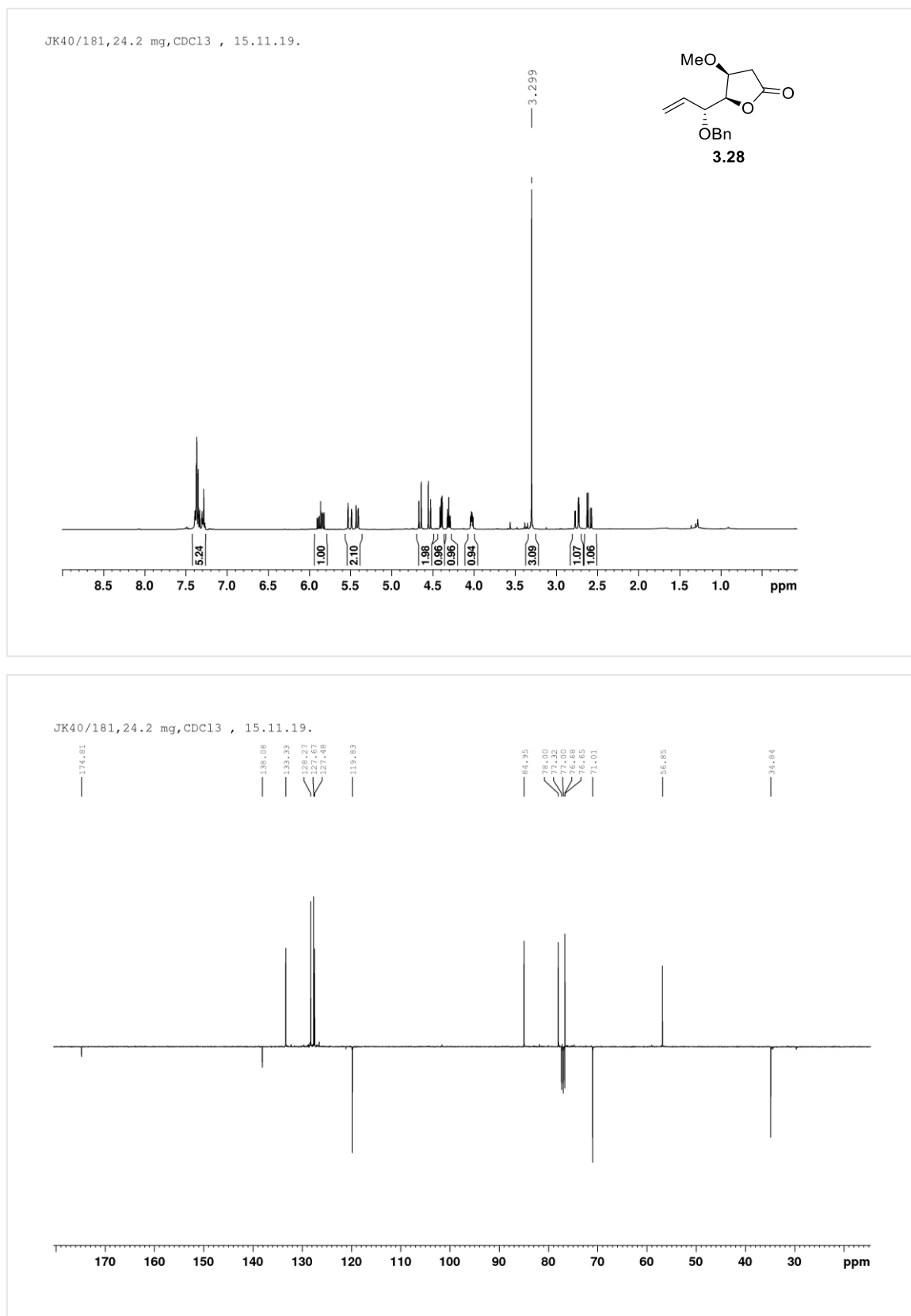
**8.23 5,6-Di-O-acetil-7-O-benzoil-2-deoksi-3-O-metil-D-alstro-heptono-1,4-lakton (3.24, CDCl<sub>3</sub>)**

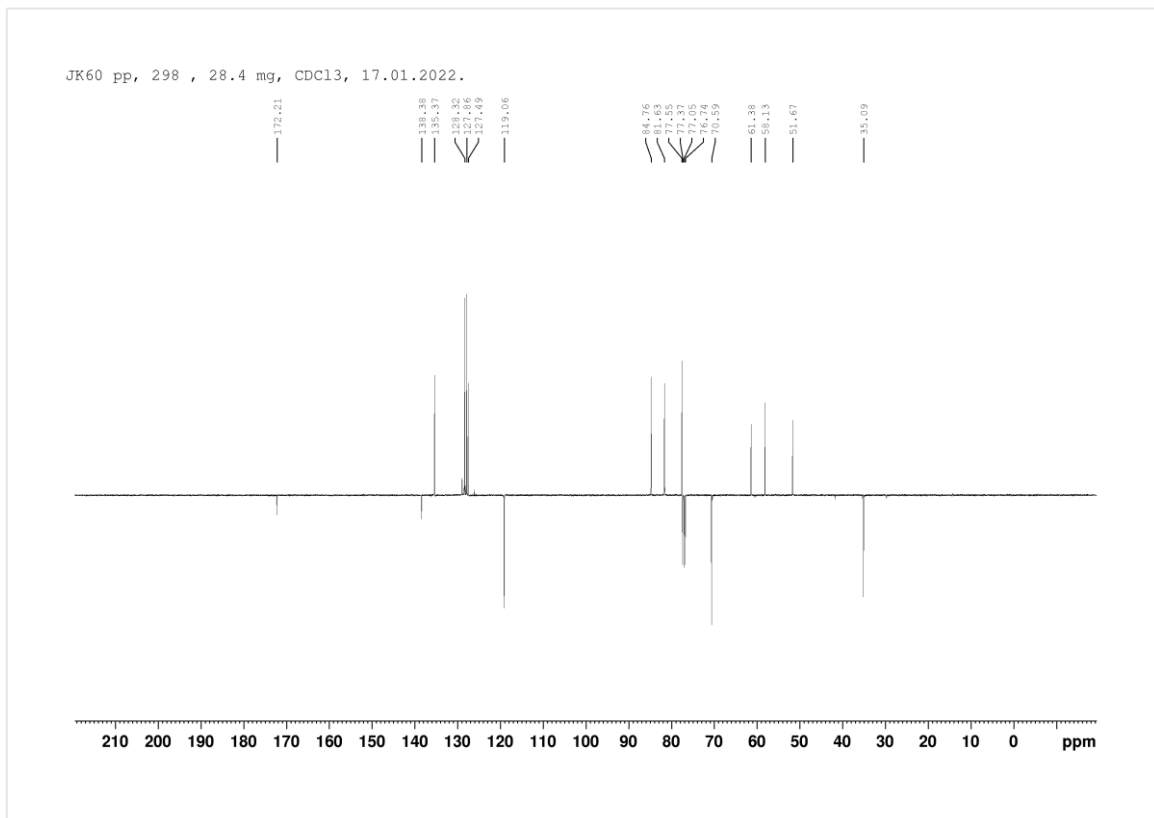
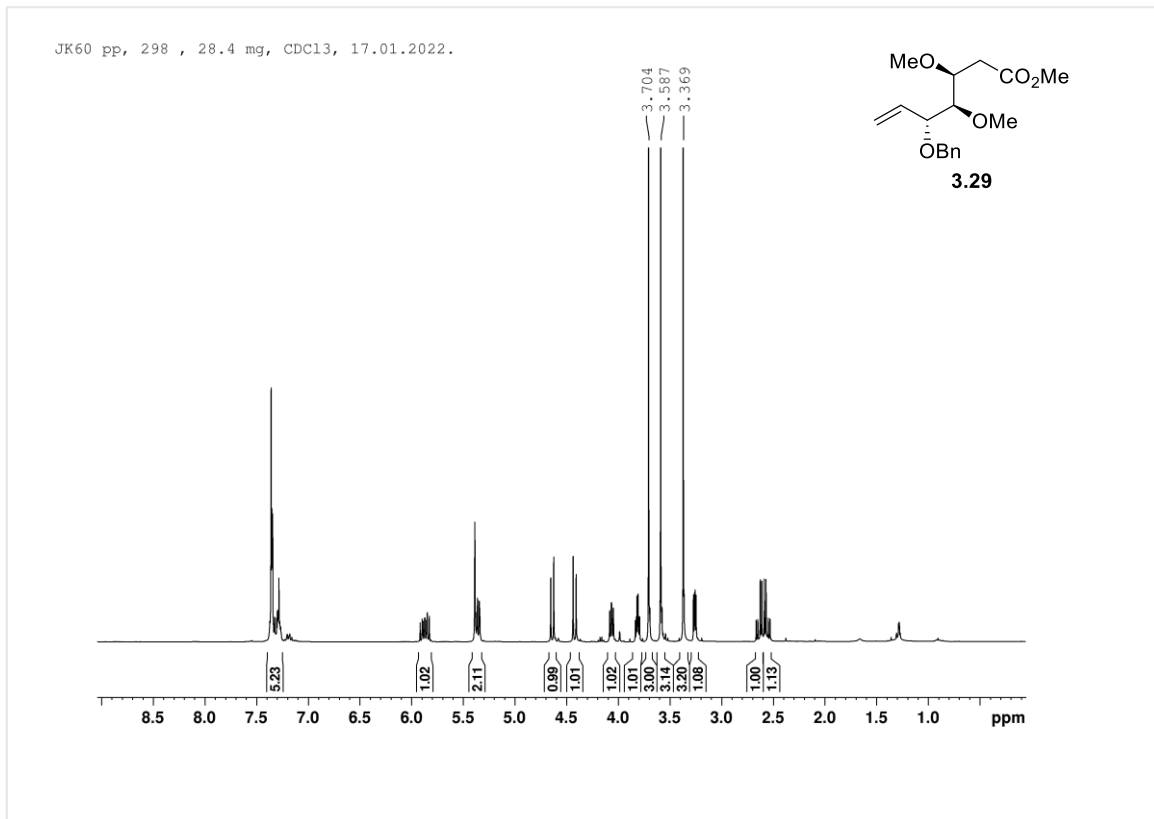
**8.24 3,6-Anhidro-2,7-dideoksi-7-jodo-D-gluko-heptono-1,4-lakton (3.25, CDCl<sub>3</sub>)**

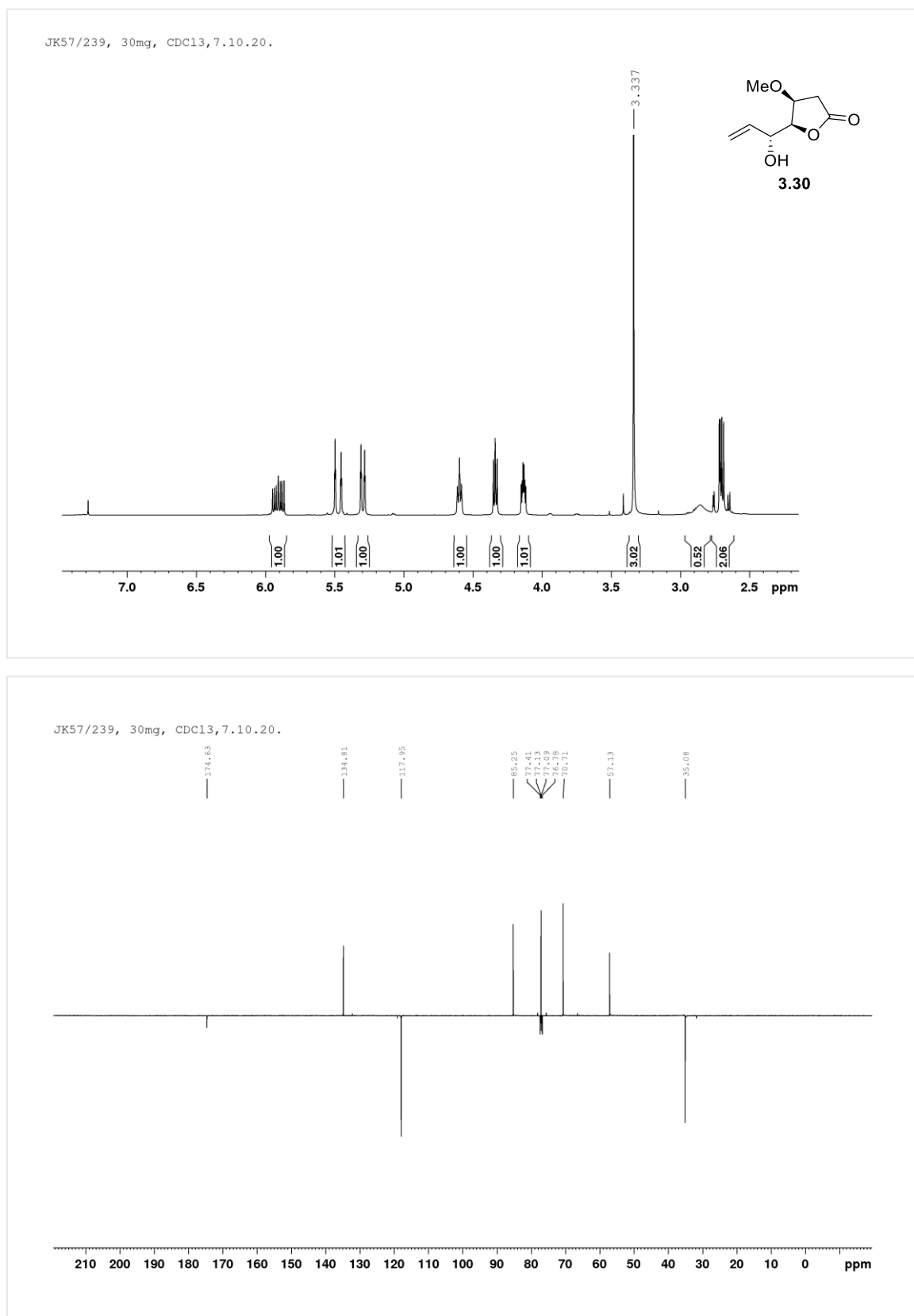
**8.25 3,6-Anhidro-5-O-benzil-2,7-dideoksi-7-jodo-D-gluko-heptono-1,4-lakton (3.26, CDCl<sub>3</sub>)**

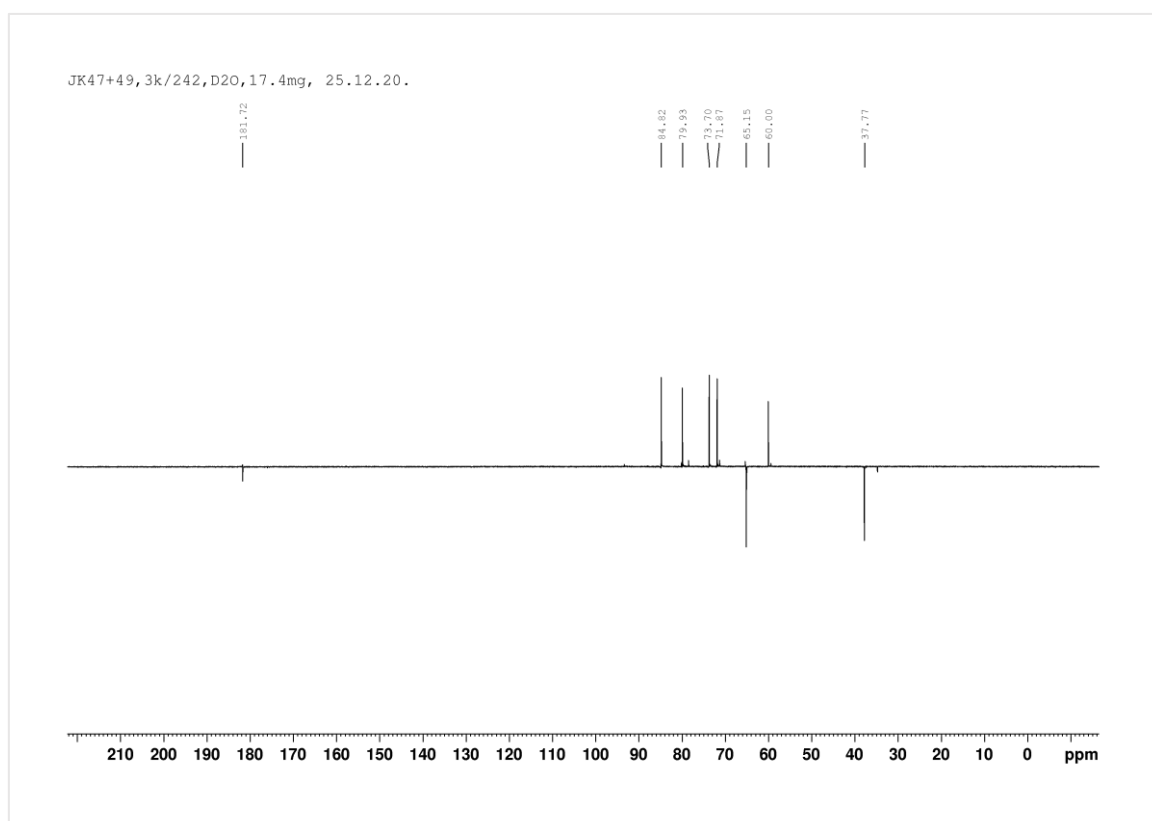
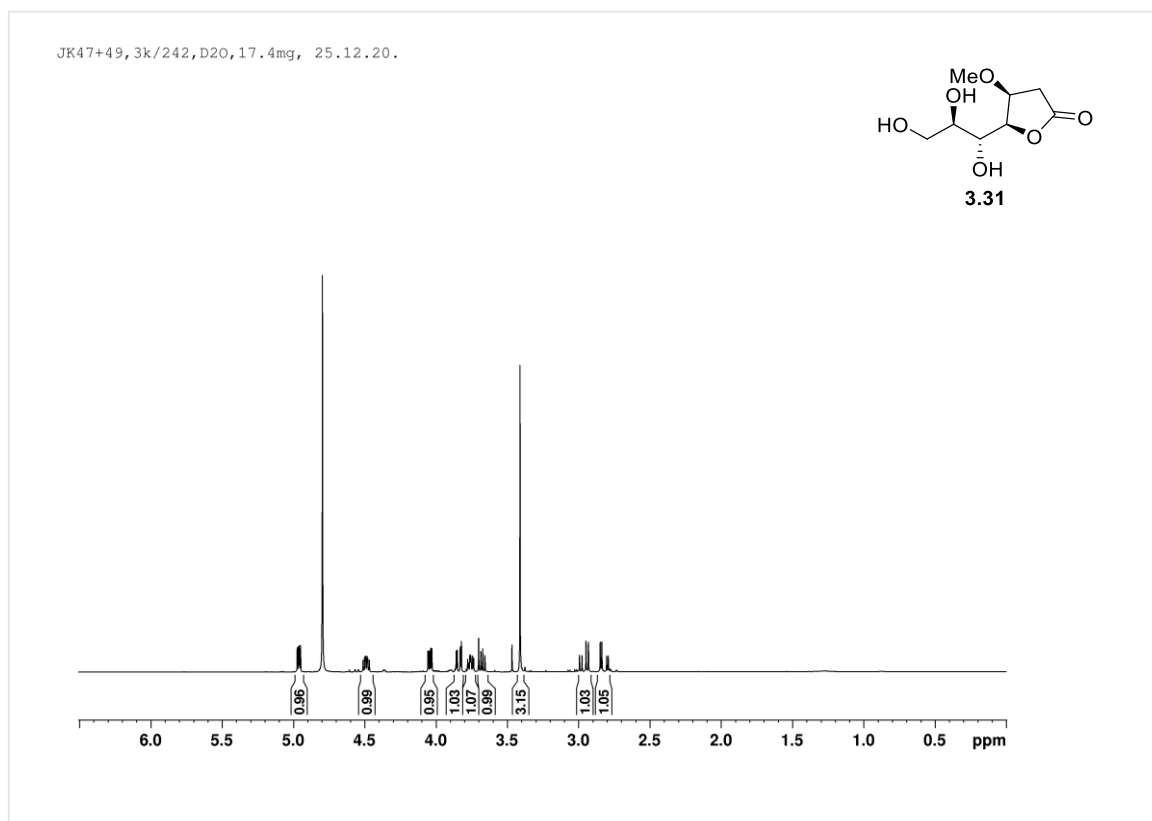
8.26 5-O-Benzil-2,6,7-trideoksi-D-ksilo-hept-6-eno-1,4-lakton (3.27, CDCl<sub>3</sub>)

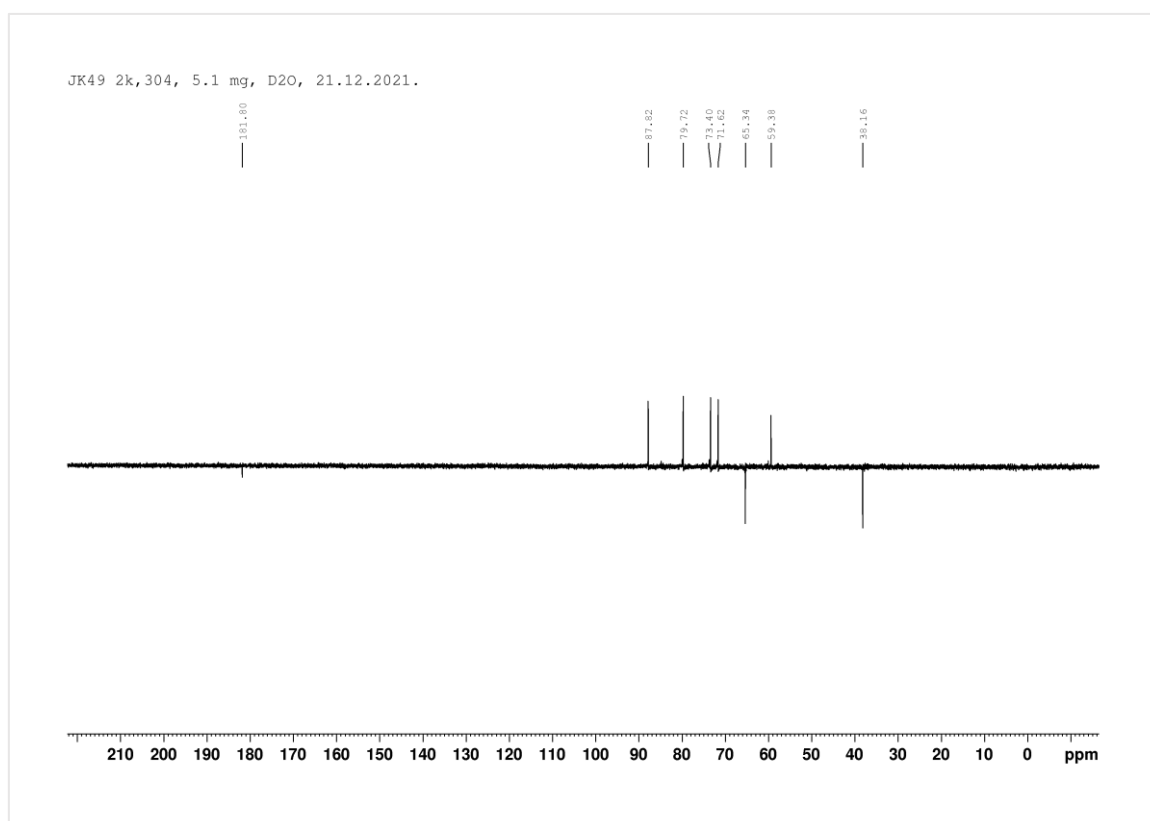
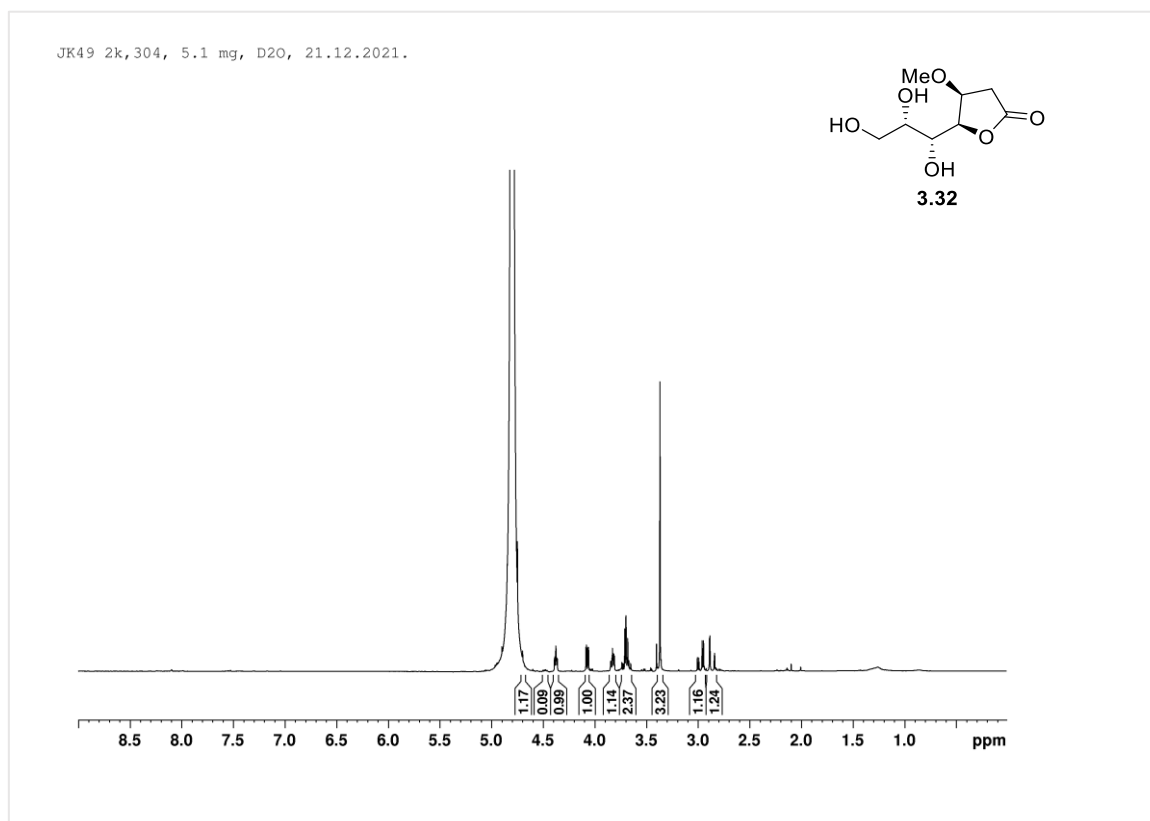


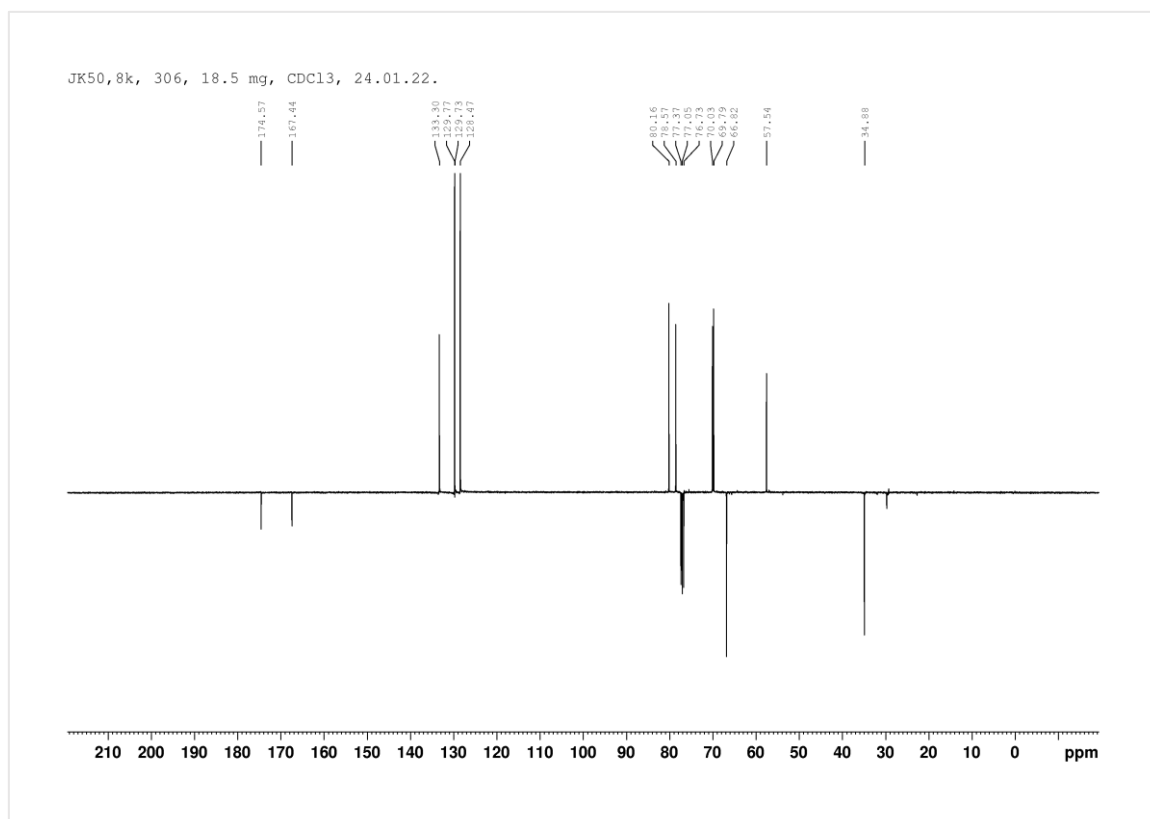
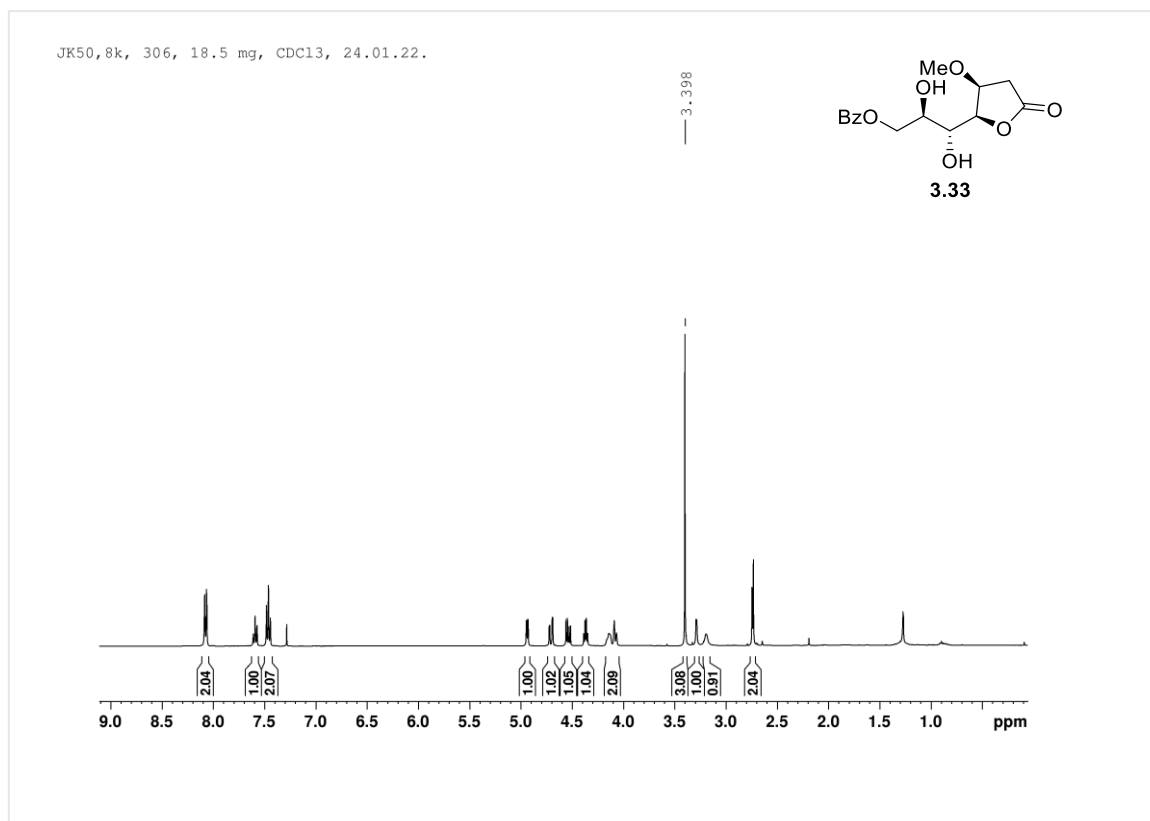
**8.27 5-O-Benzil-2,6,7-trideoksi-3-O-metil-D-ksilo-hept-6-eno-1,4-lakton (3.28, CDCl<sub>3</sub>)**

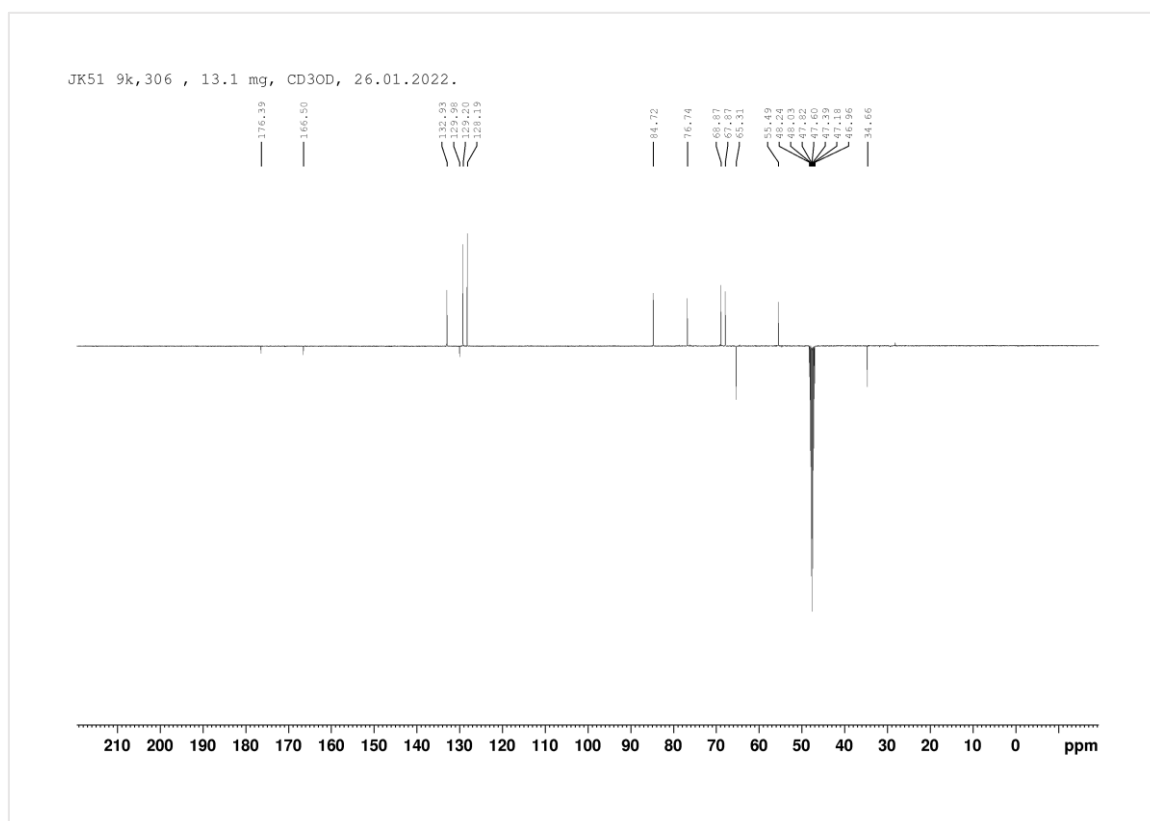
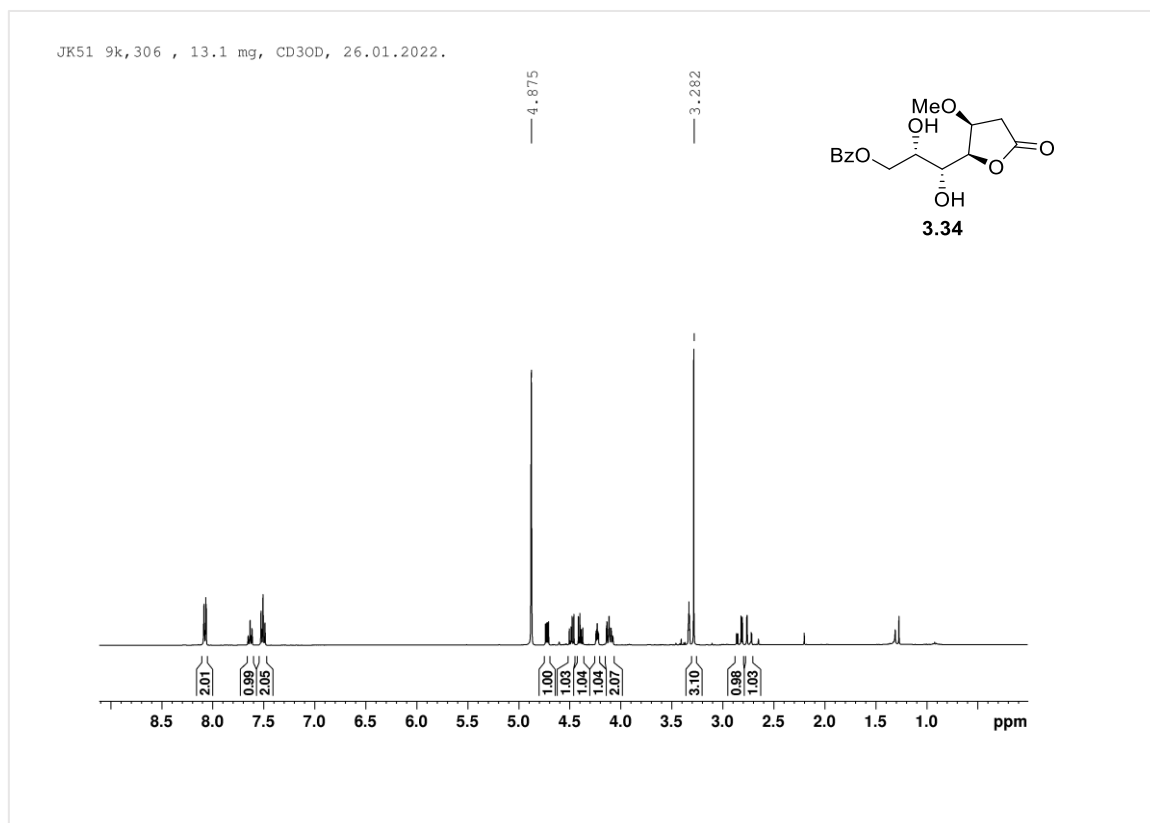
**8.28 Metil 5-O-benzil-2,6,7-trideoksi-3,4-di-O-metil-D-ksilo-hept-6-enoat (3.29, CDCl<sub>3</sub>)**

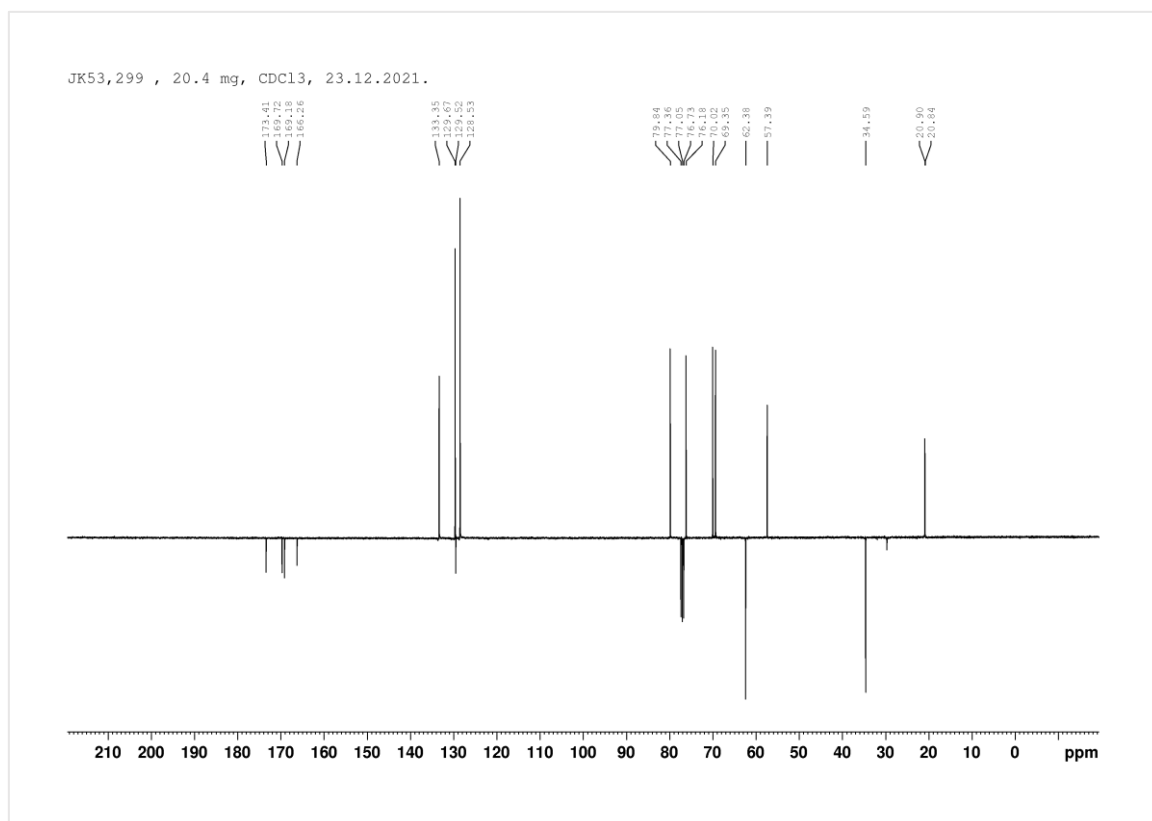
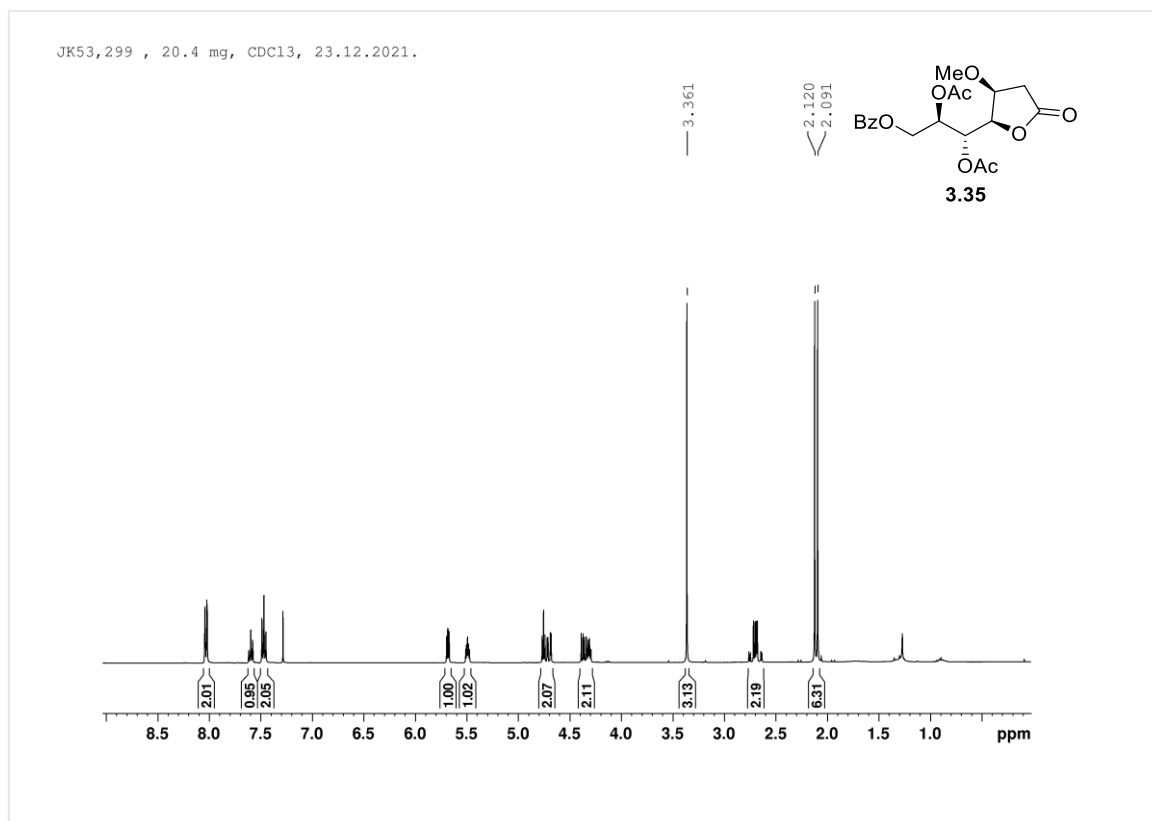
8.29 2,6,7-Trideoksi-3-O-metil-D-ksilo-hept-6-eno-1,4-lakton (3.30, CDCl<sub>3</sub>)

8.30 2-Deoksi-3-O-metil-D-gluko-heptono-1,4-lakton (3.31, D<sub>2</sub>O)

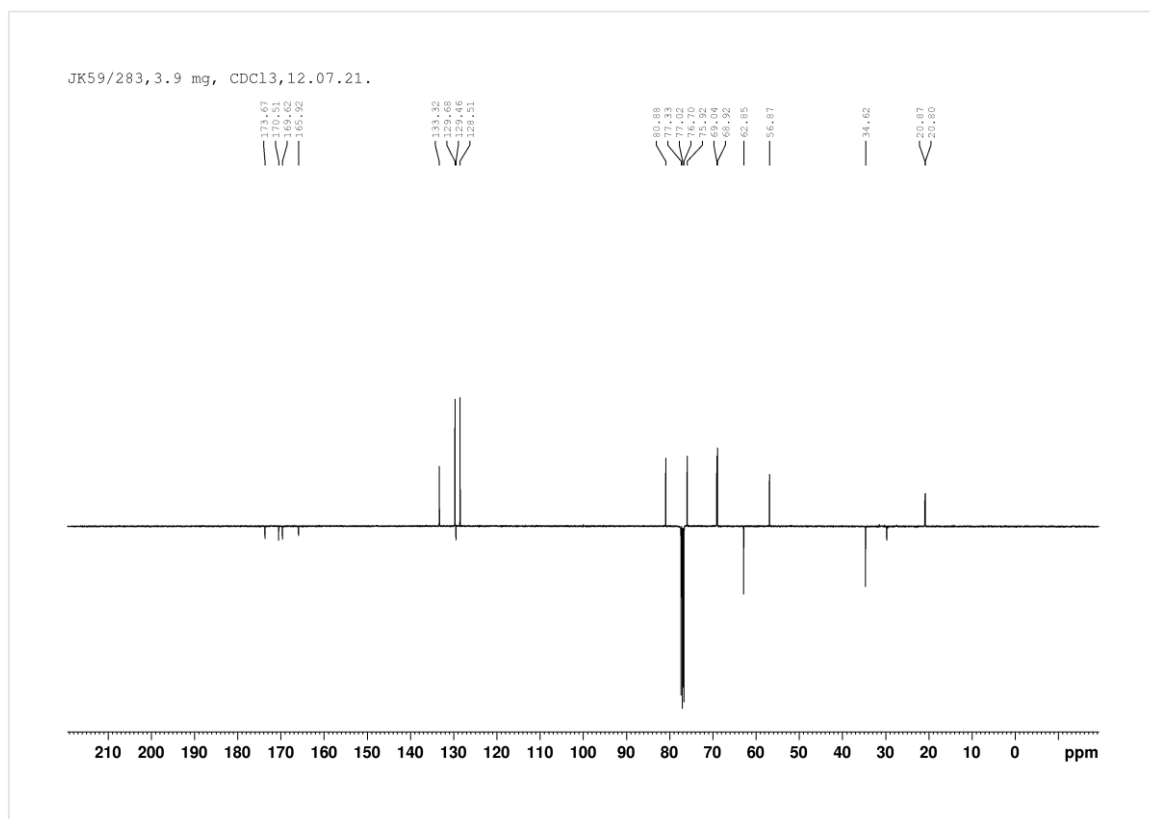
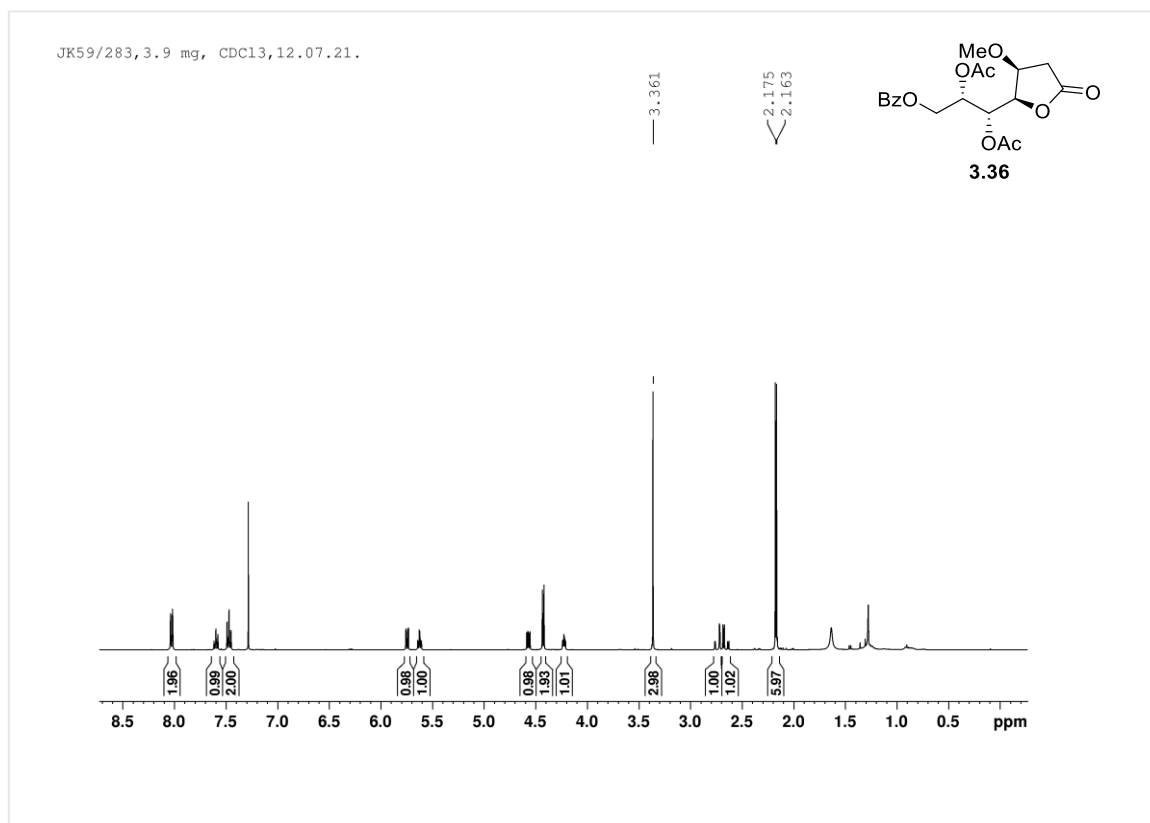
8.31 2-Deoksi-3-O-metil-L-ido-heptono-1,4-lakton (3.32, D<sub>2</sub>O)

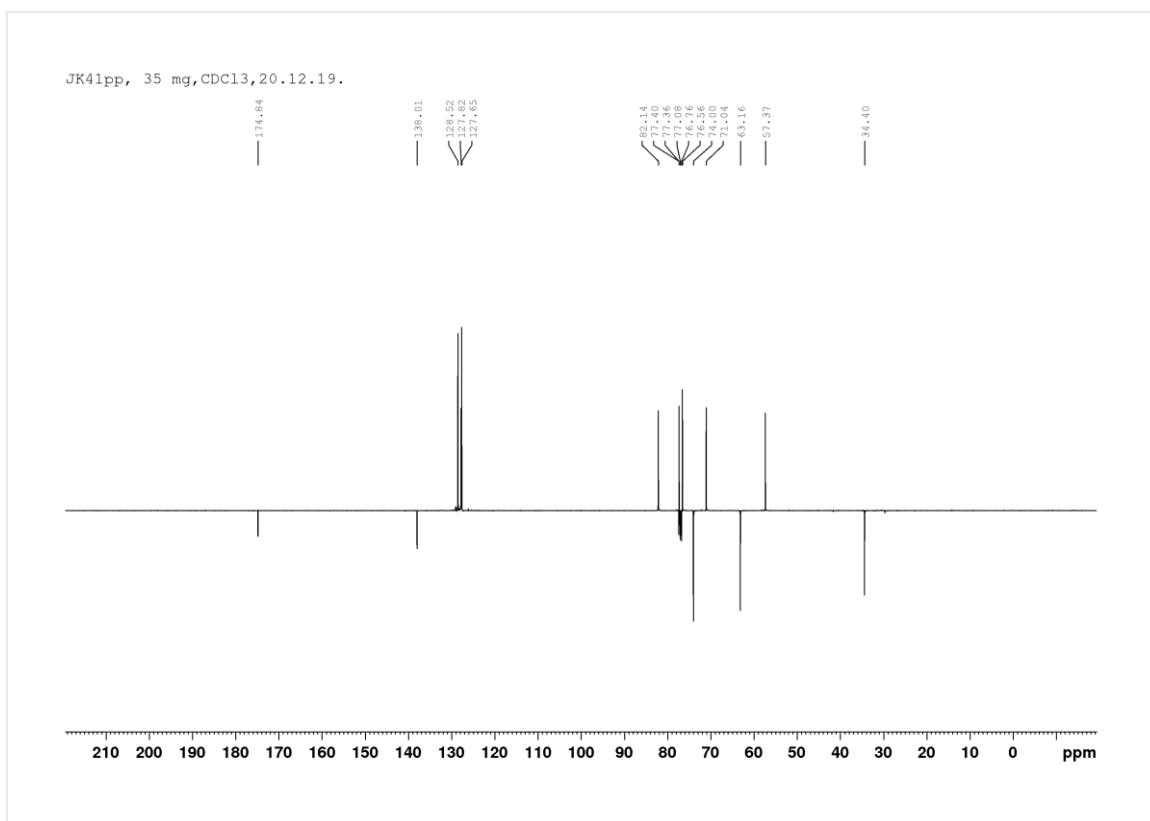
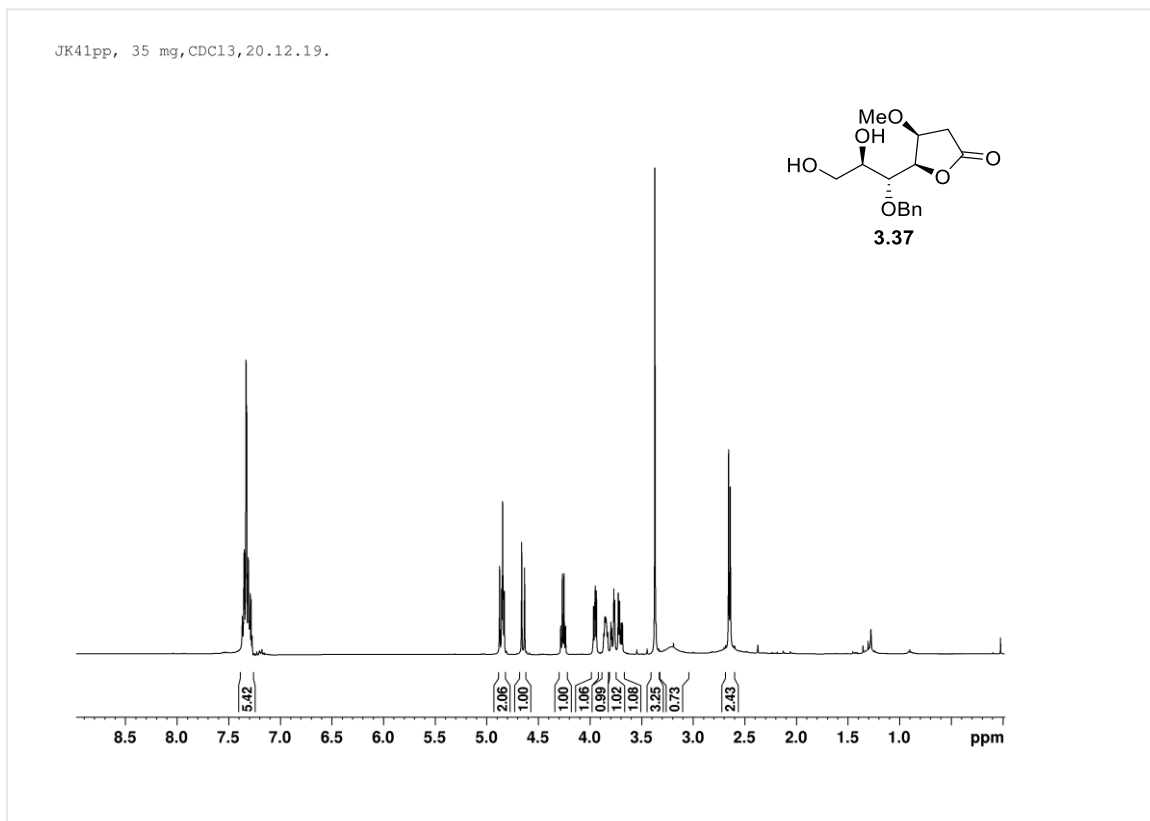
**8.32 7-O-Benzoil-2-deoksi-3-O-metil-D-gluko-heptono-1,4-lakton (3.33, CDCl<sub>3</sub>)**

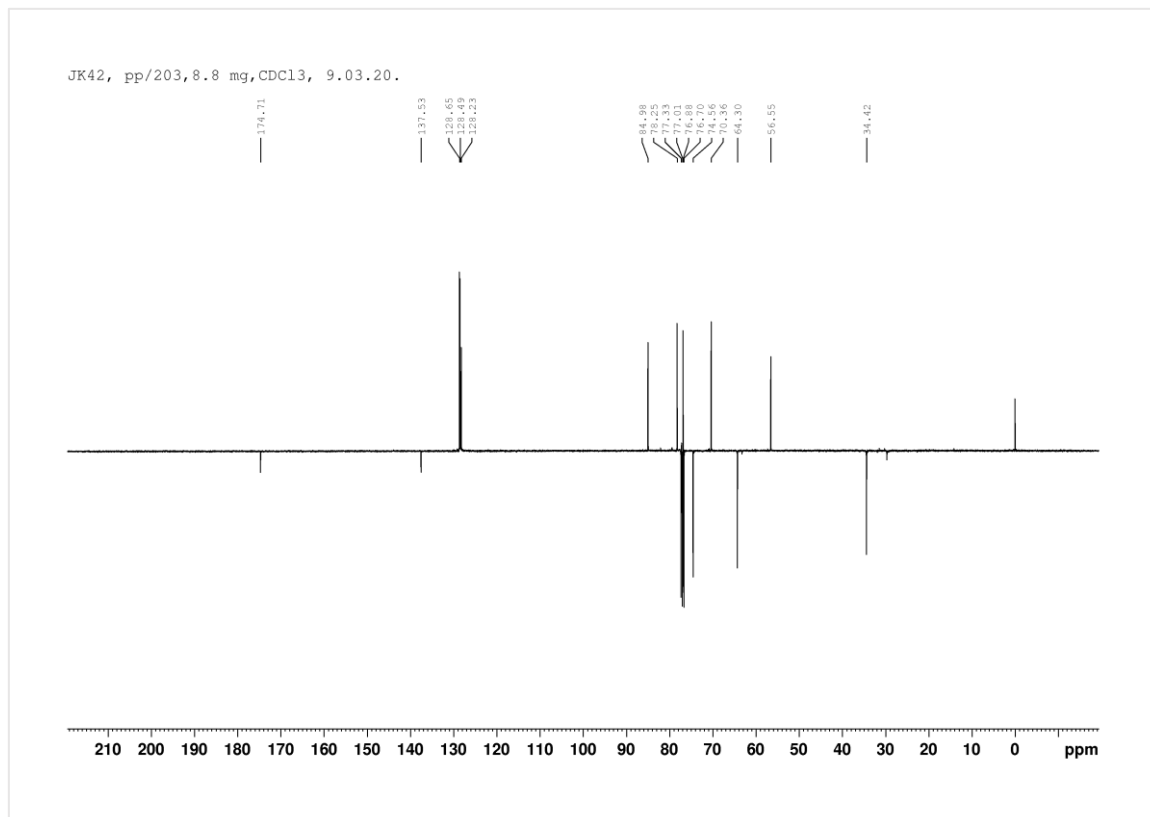
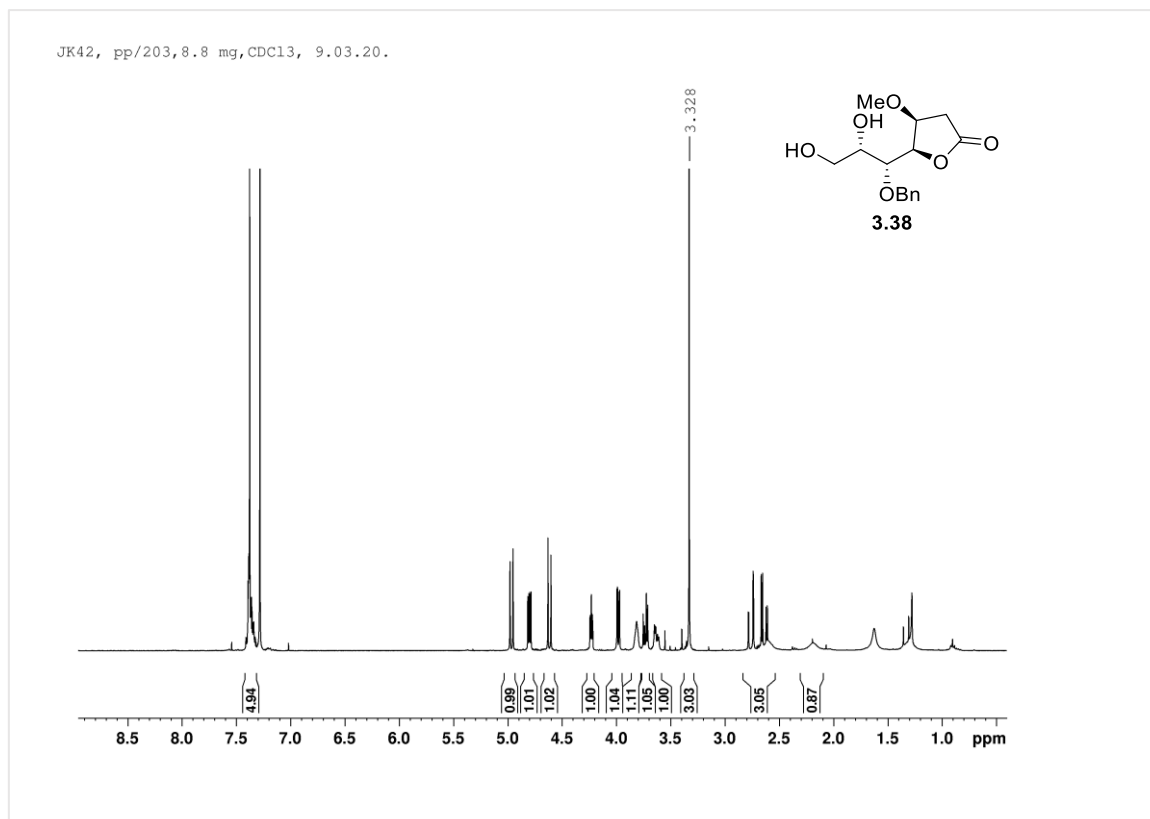
**8.33 7-O-Benzoil-2-deoksi-3-O-metil-L-ido-heptono-1,4-lakton (3.34, metanol-*d*<sub>4</sub>)**

**8.34 5,6-Di-O-acetil-7-O-benzoil-2-deoksi-3-O-metil-D-gluko-heptono-1,4-lakton (3.35, CDCl<sub>3</sub>)**

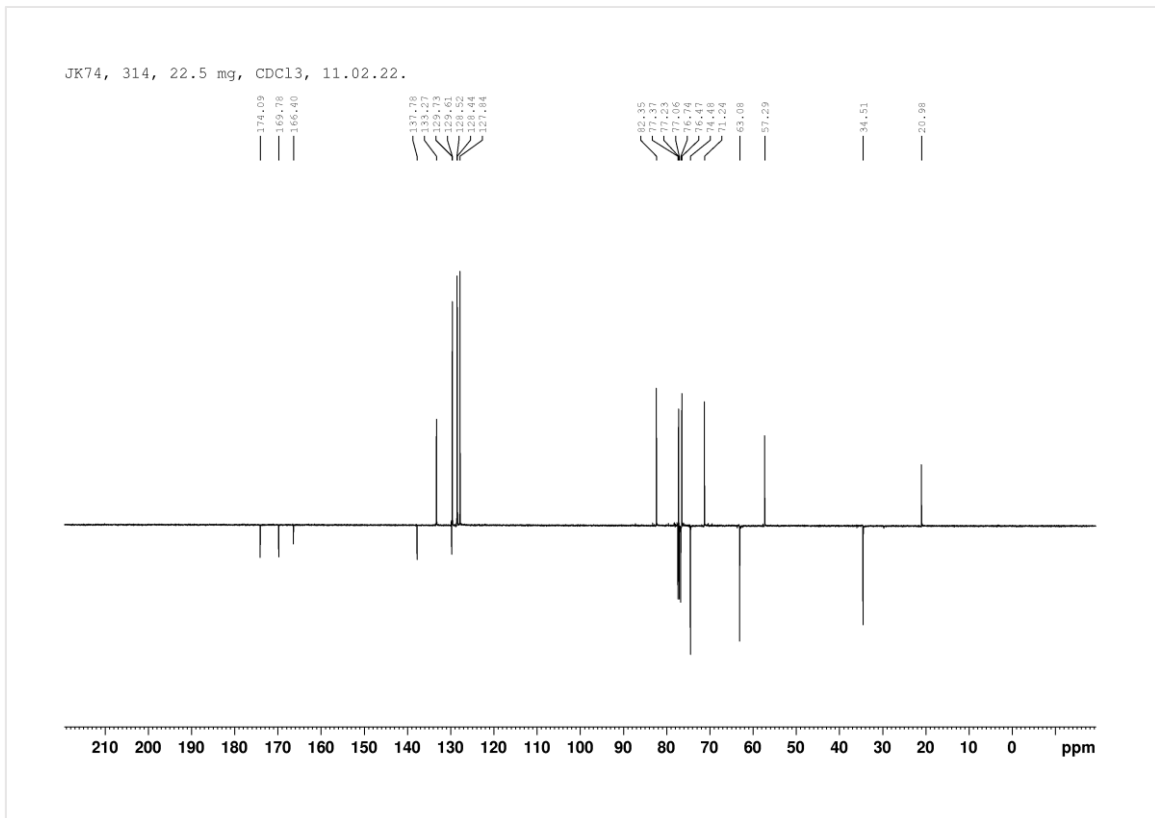
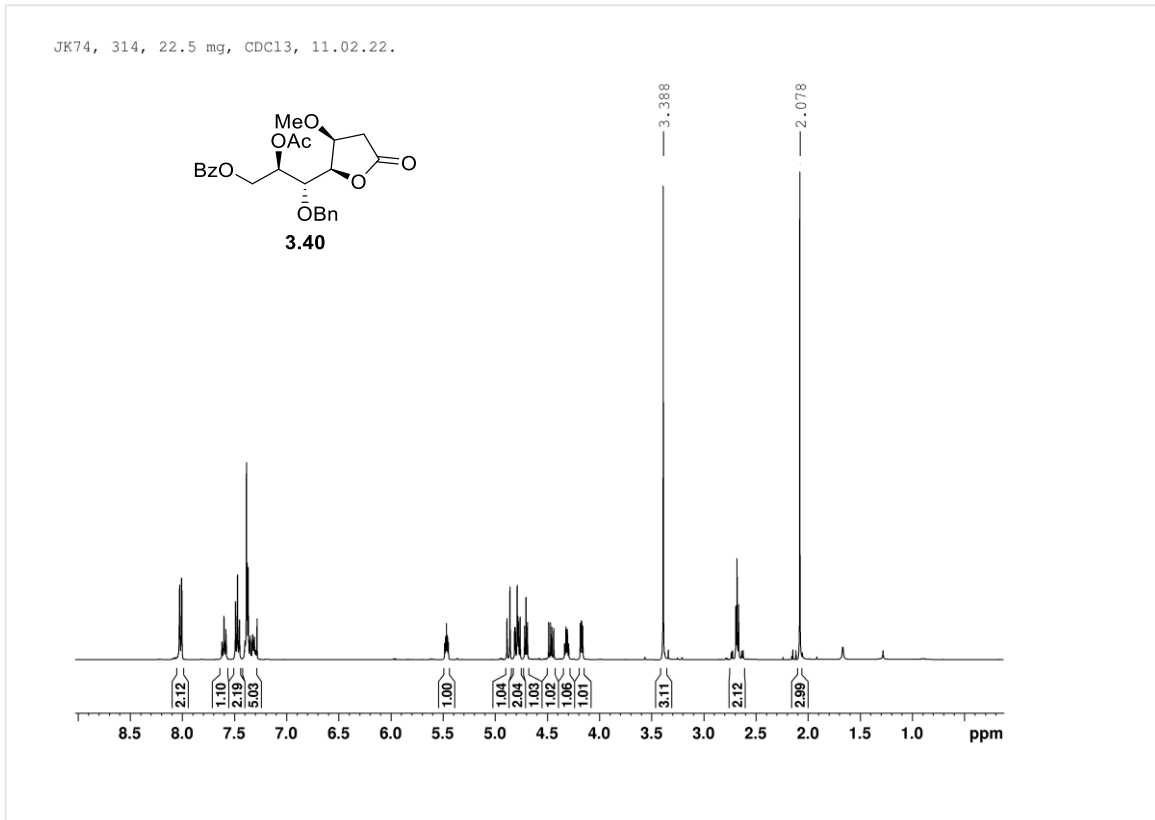


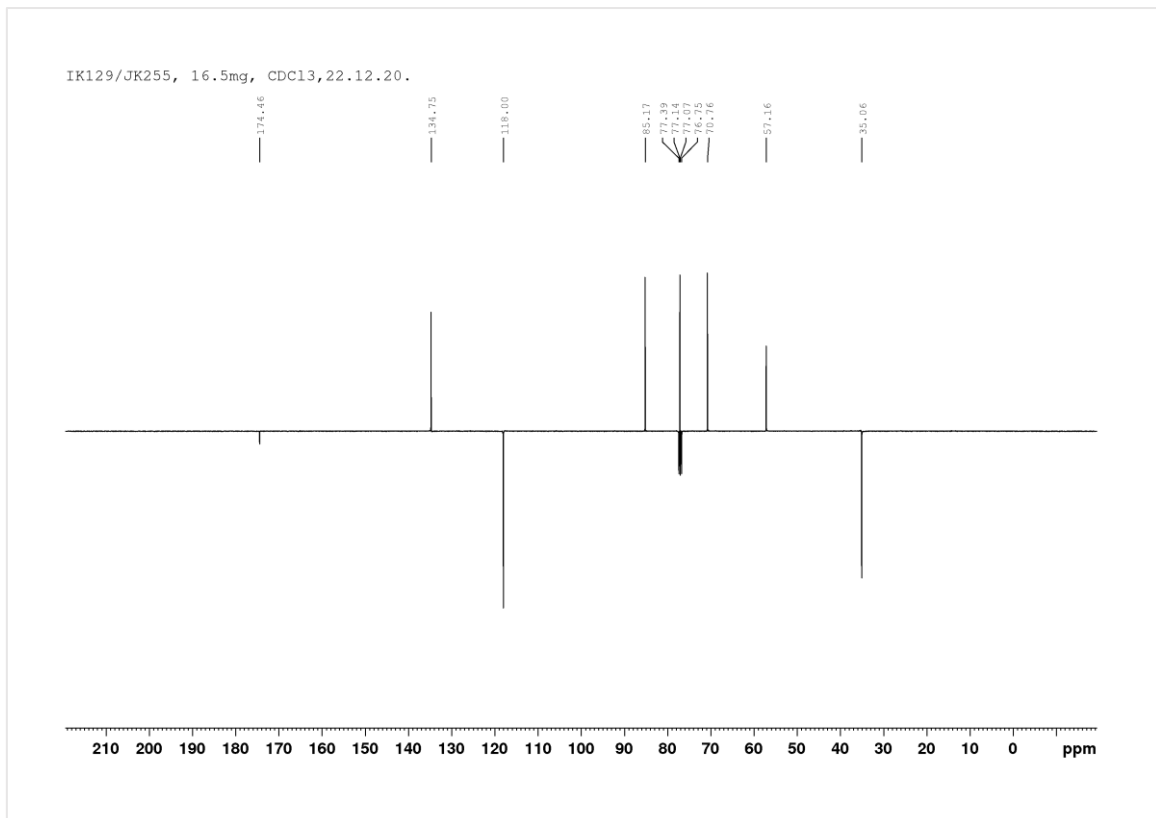
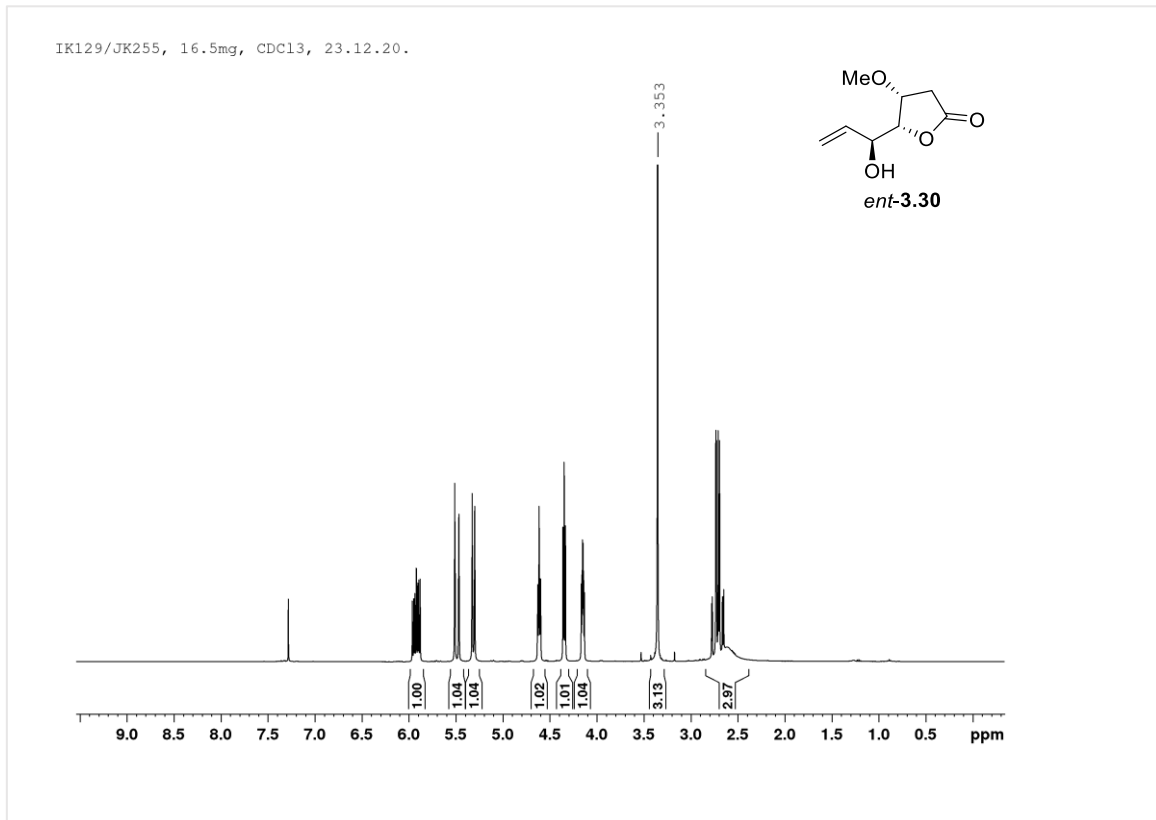
**8.35 5,6-Di-O-acetil-7-O-benzoil-2-deoksi-L-ido-heptono-1,4-lakton (3.36, CDCl<sub>3</sub>)**

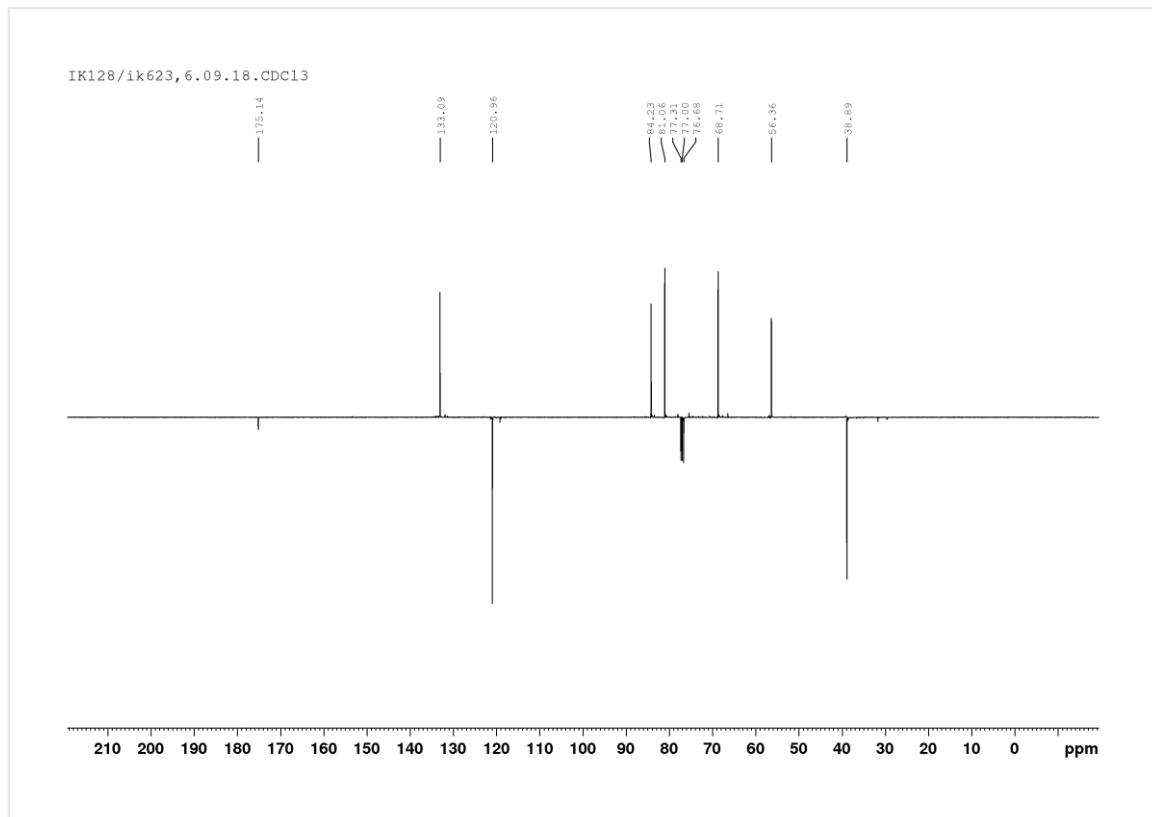
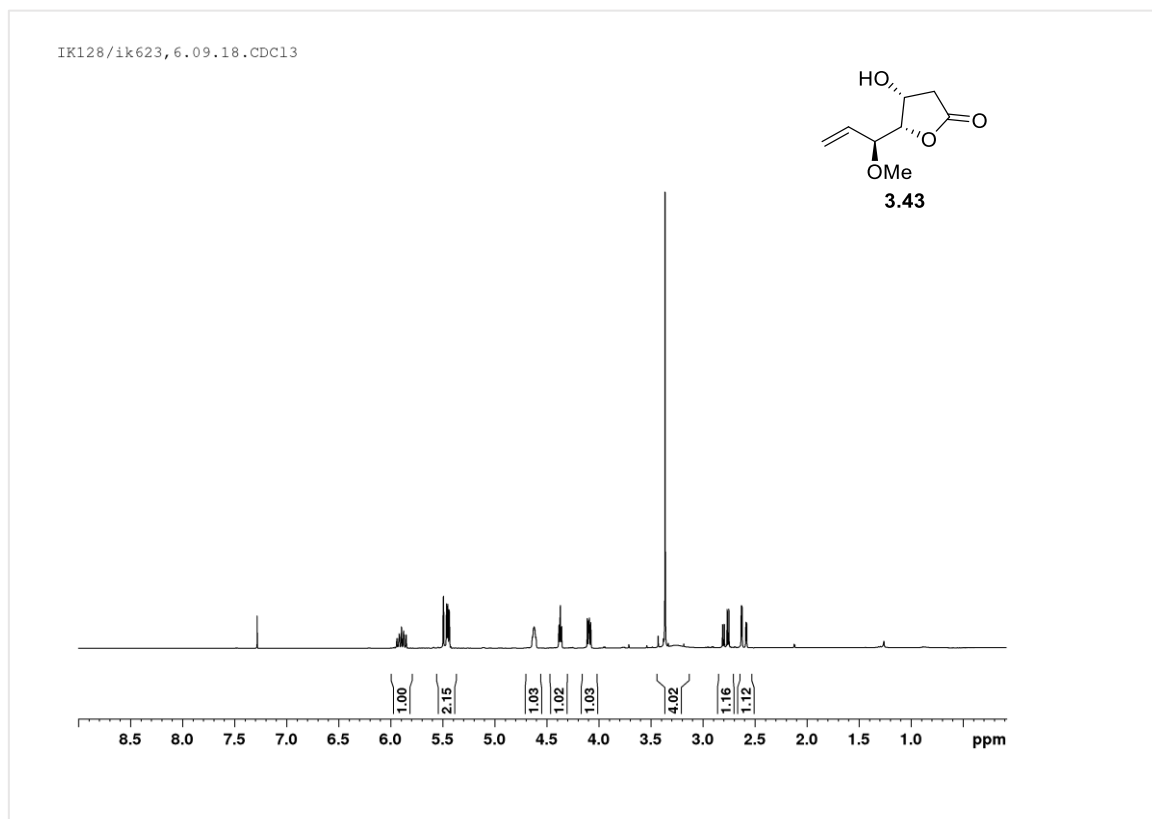
**8.36 5-O-Benzil-2-deoksi-3-O-metil-D-gluko-heptono-1,4-lakton (3.37, CDCl<sub>3</sub>)**

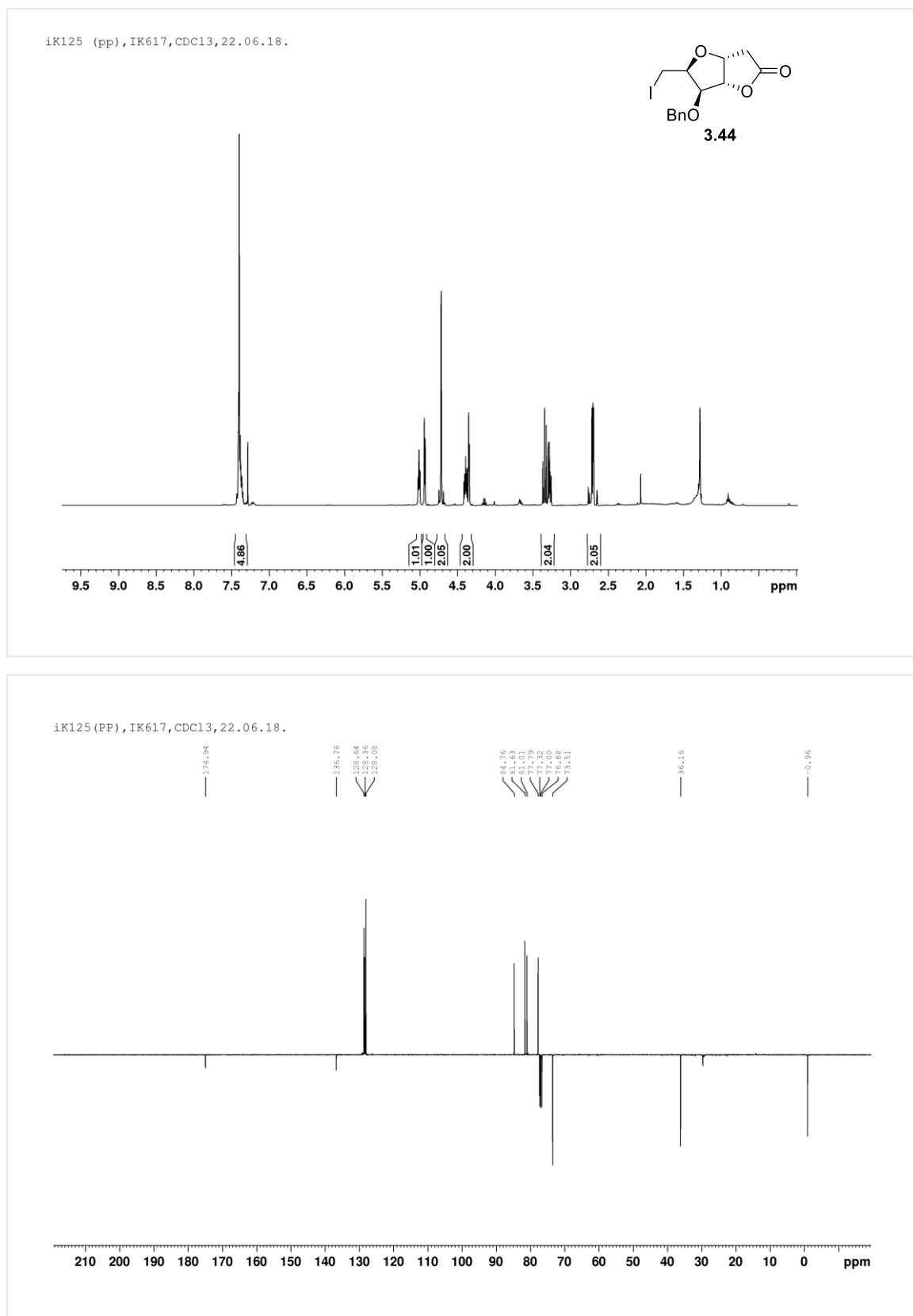
8.37 5-O-Benzil-2-deoksi-3-O-metil-L-ido-heptono-1,4-lakton (3.38, CDCl<sub>3</sub>)

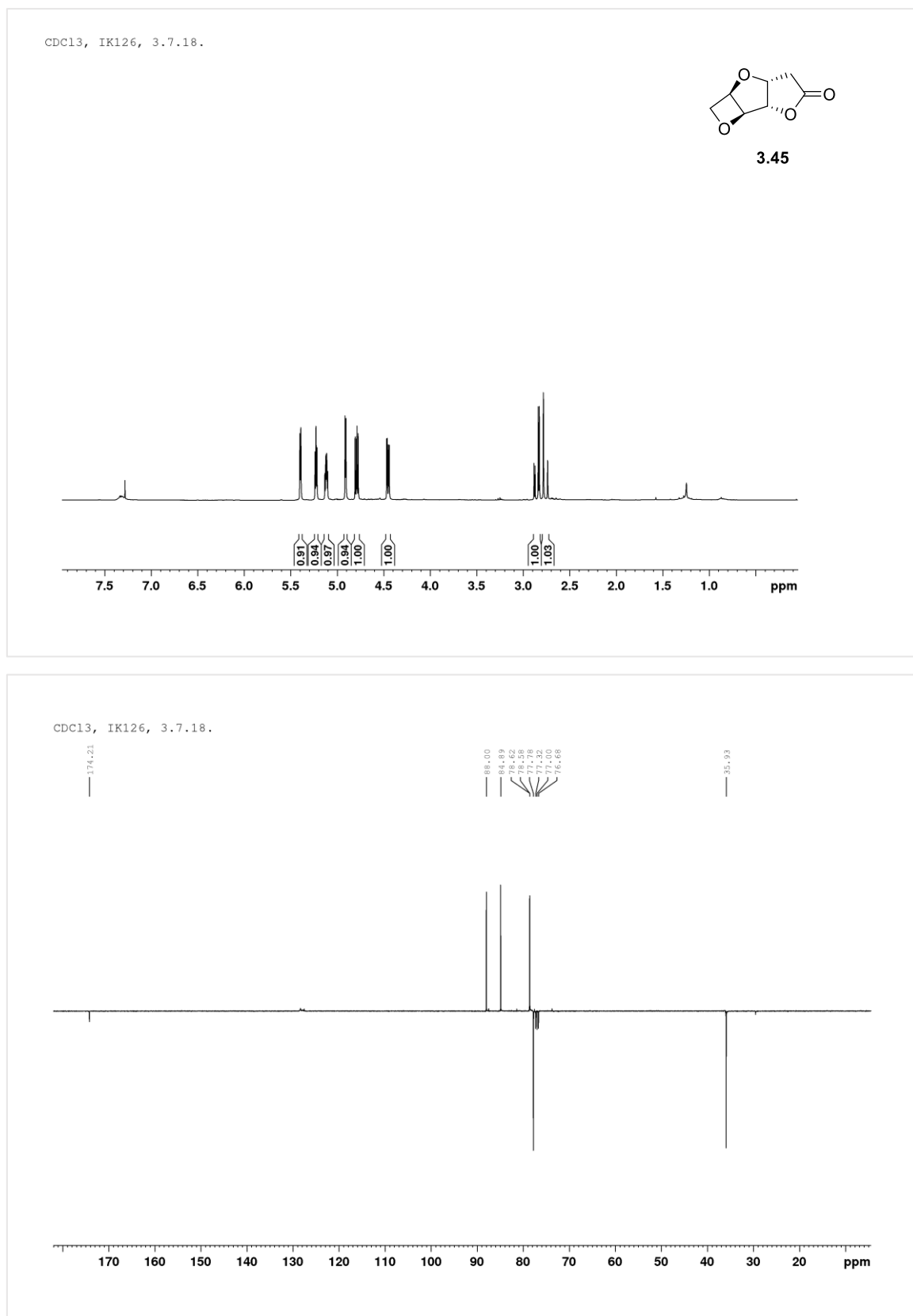
**8.38 6-O-Acetil-5-O-benzil-7-O-benzoil-2-deoksi-3-O-metil-D-gluko-heptono-1,4-lakton (3.40, CDCl<sub>3</sub>)**



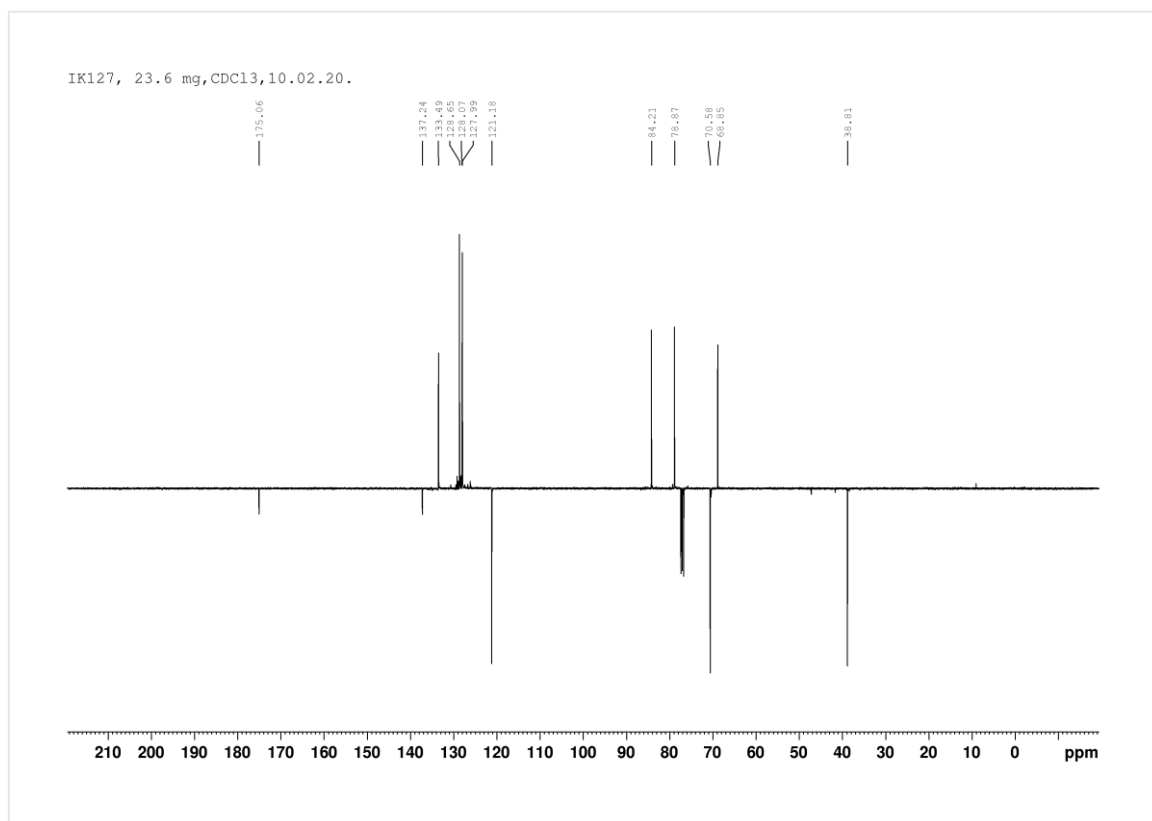
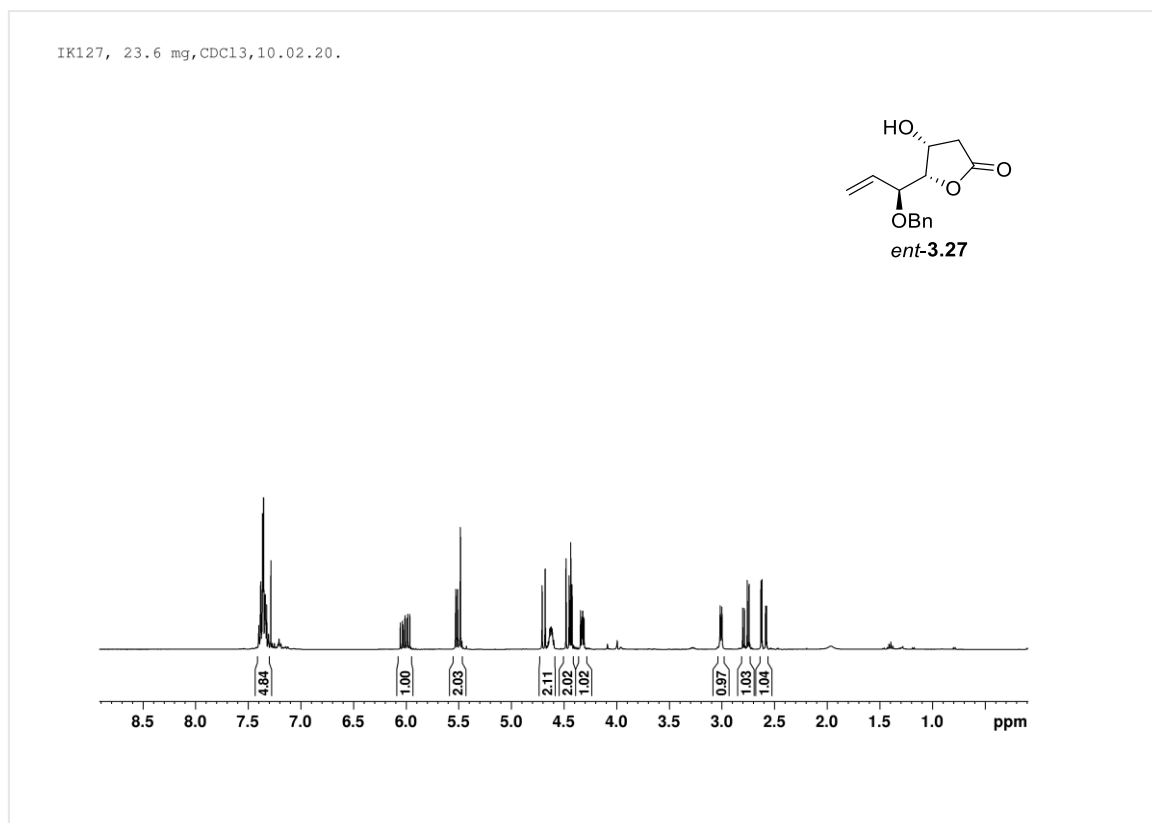
**8.39 2,6,7-Trideoksi-3-O-metil-L-ksilo-hept-6-eno-1,4-lakton (ent-3.30, CDCl<sub>3</sub>)**

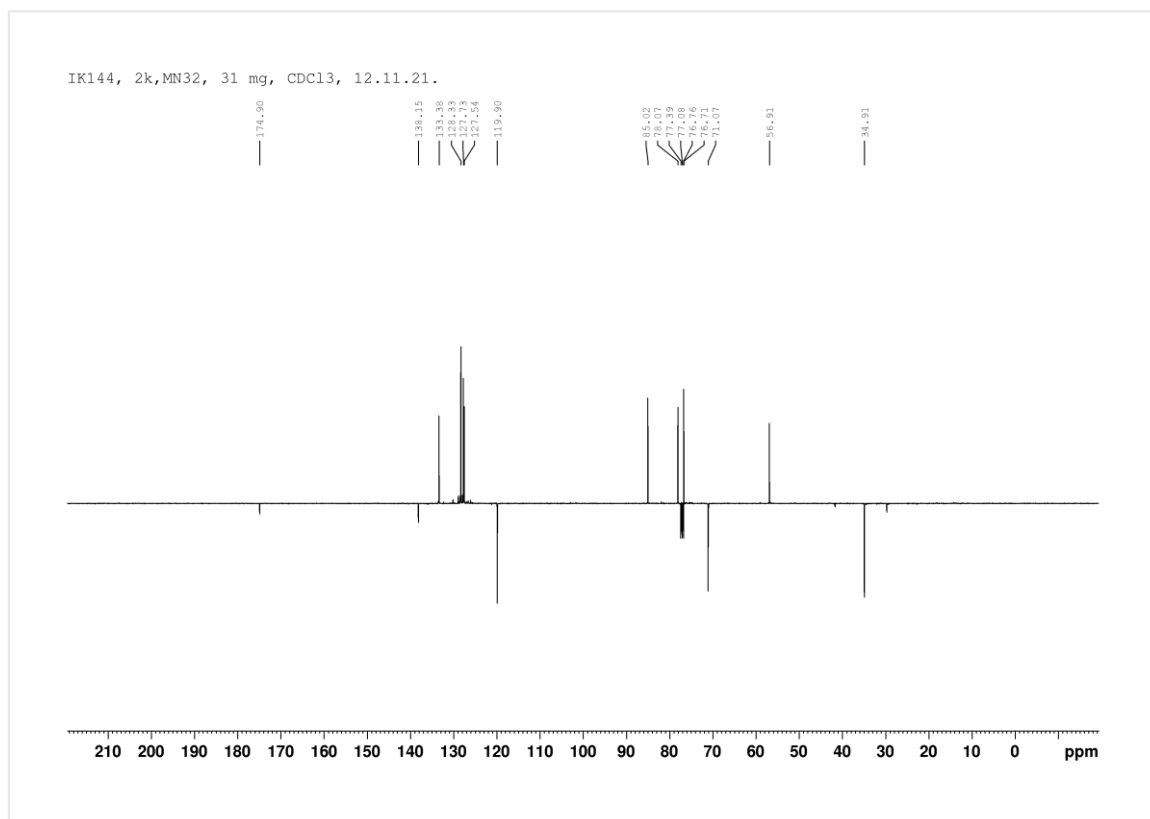
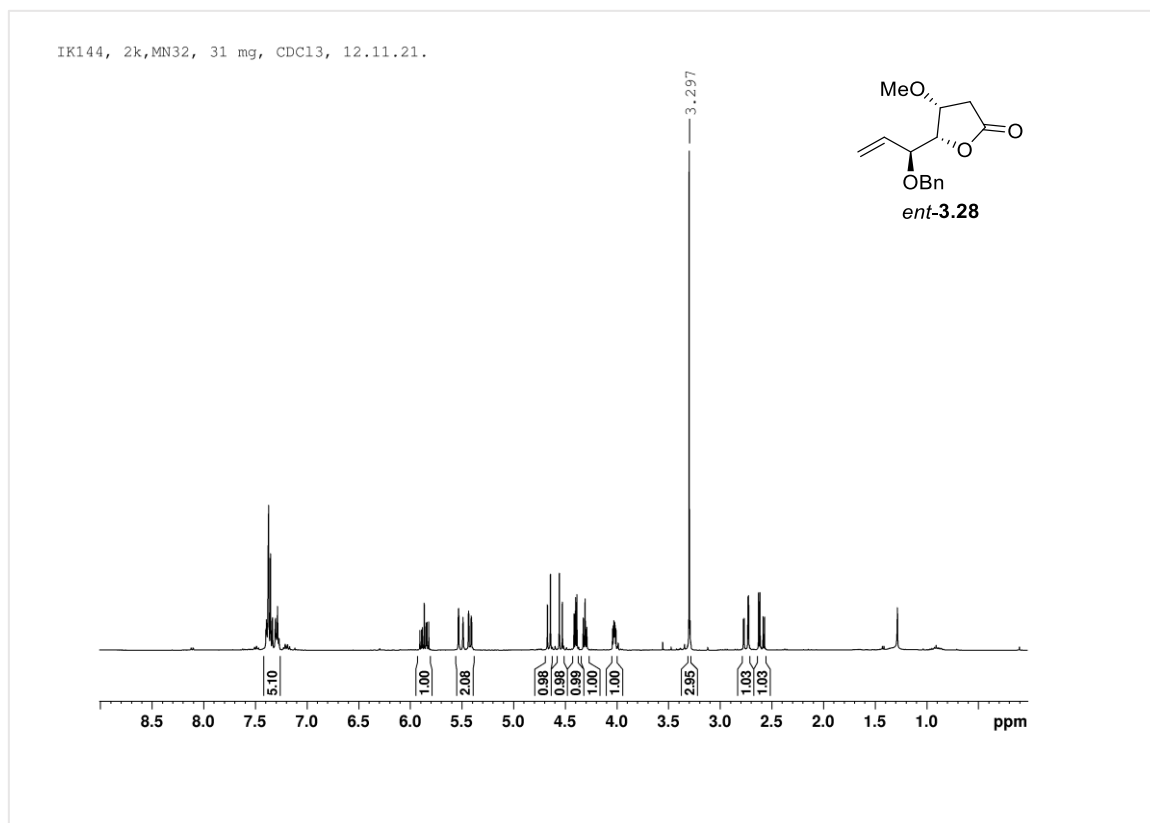
8.40 2,6,7-Trideoksi-5-O-metil-L-ksilo-hept-6-eno-1,4-lakton (3.43, CDCl<sub>3</sub>)

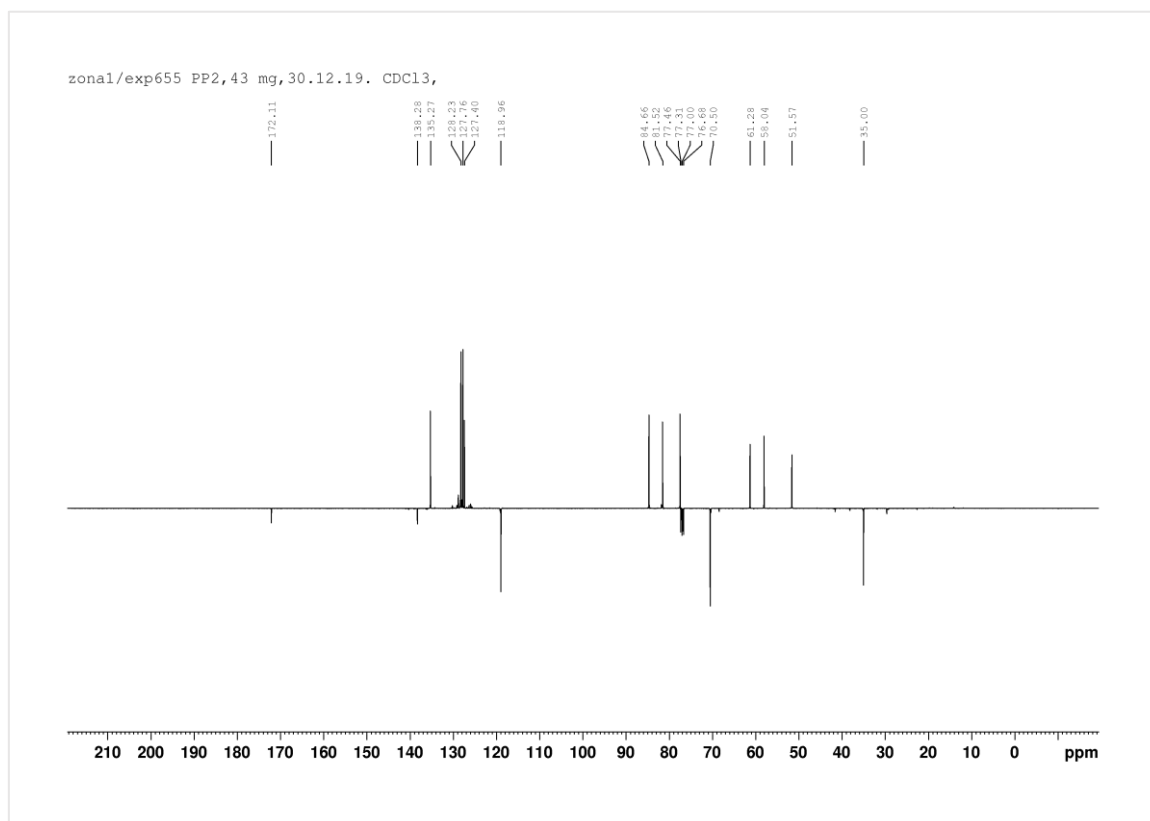
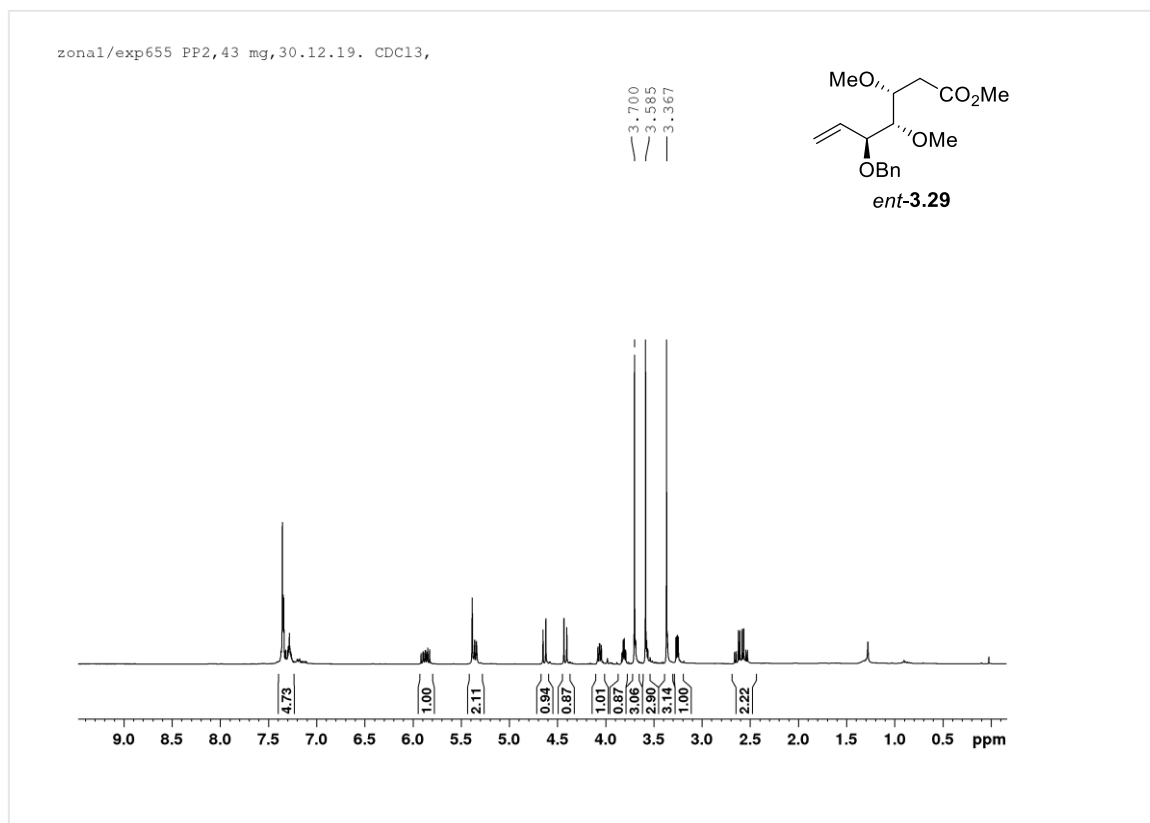
**8.41 3,6-Anhidro-5-*O*-benzil-2,7-dideoksi-7-jodo-D-ido-heptono-1,4-lakton (3.44, CDCl<sub>3</sub>)**

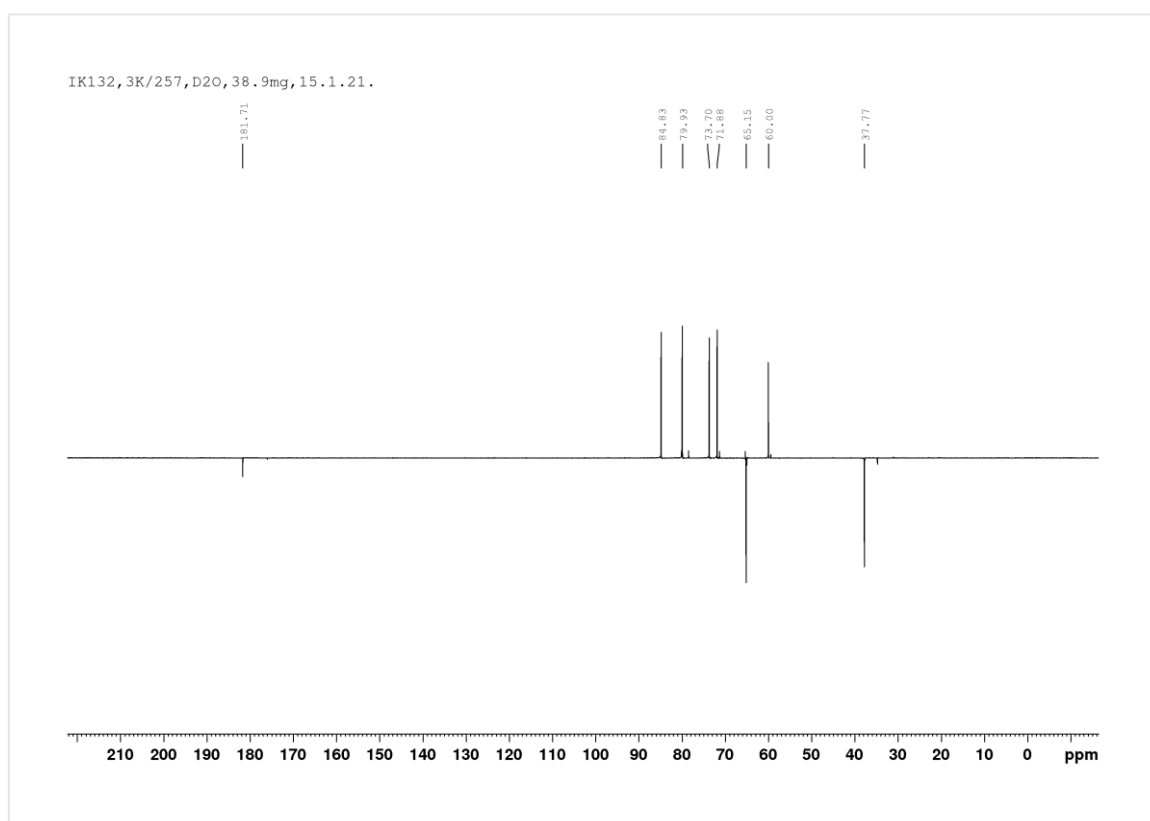
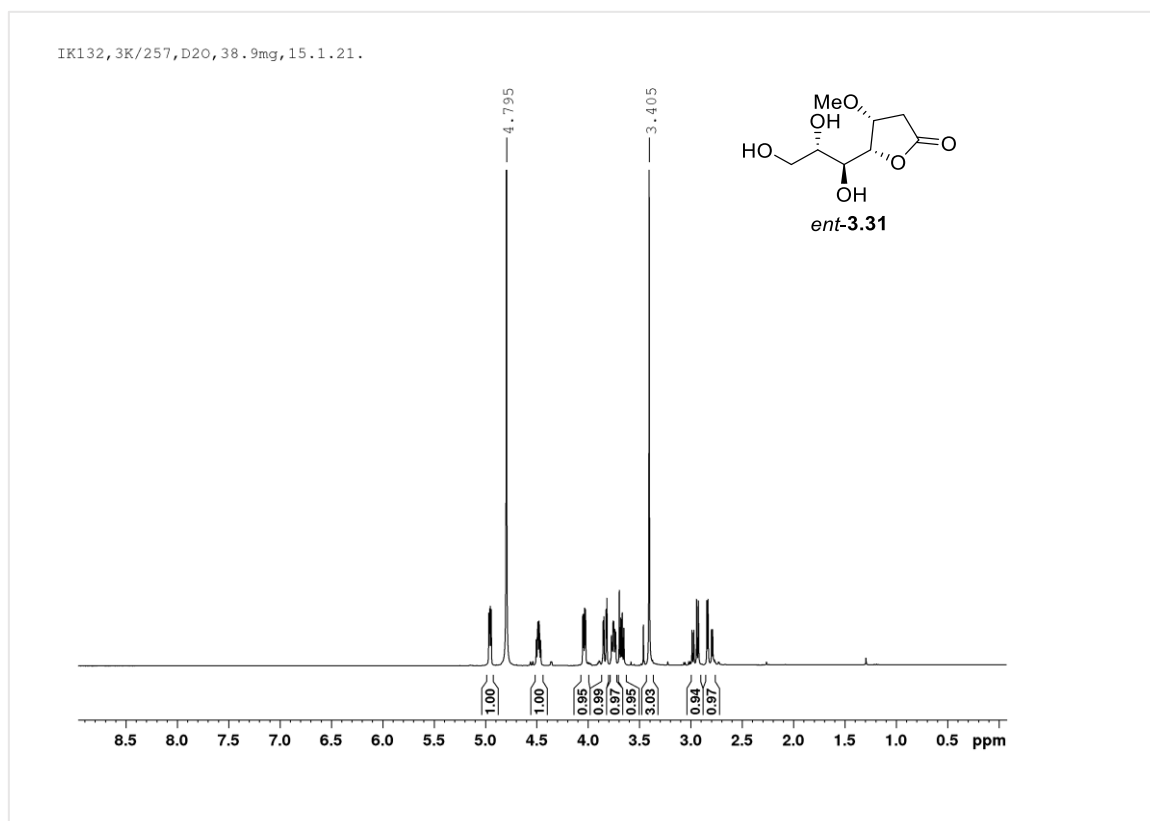
**8.42 3,6:5,7-Dianhidro-2,7-dideoksi-D-ido-heptono-1,4-lakton (3.45, CDCl<sub>3</sub>)**

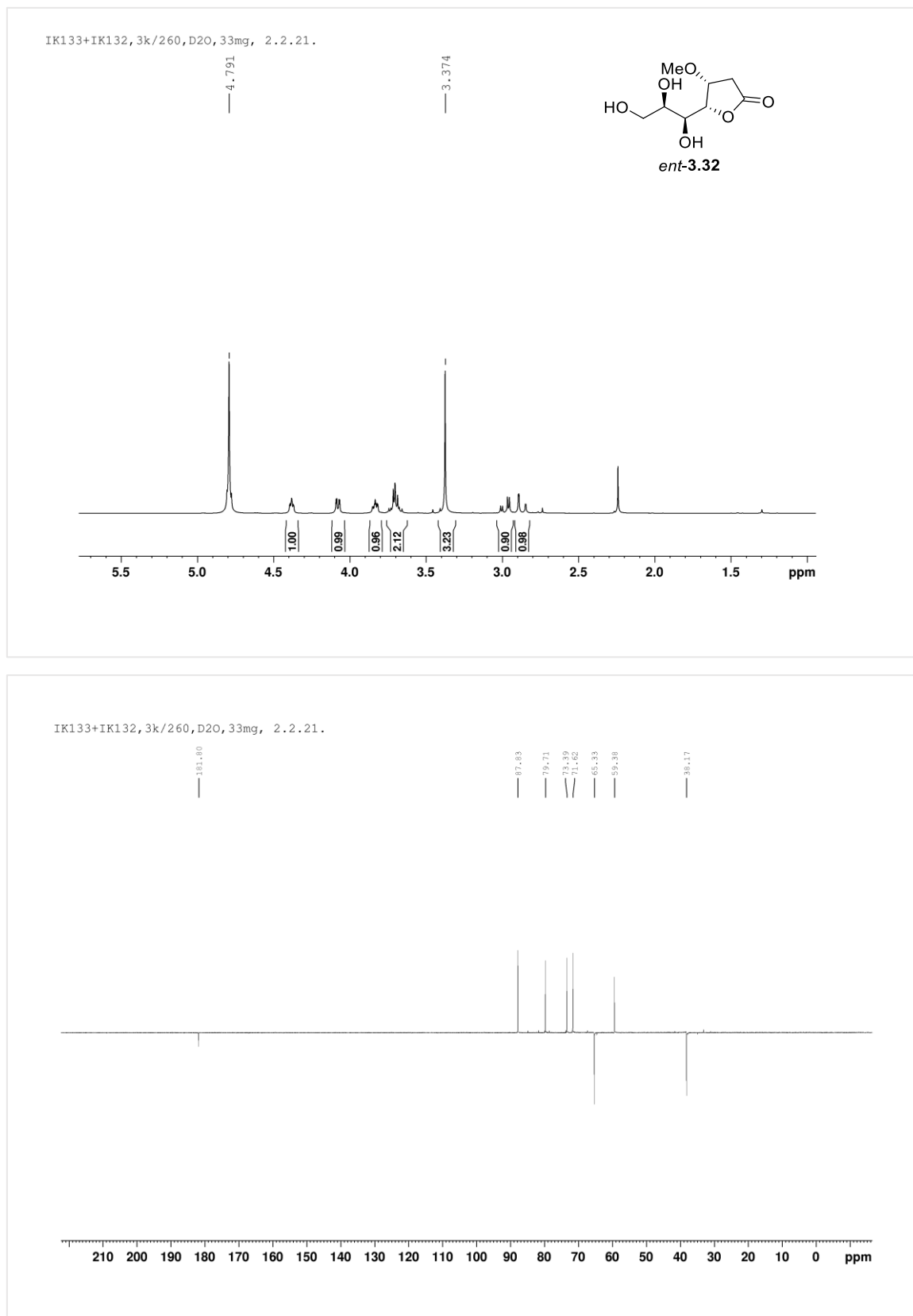


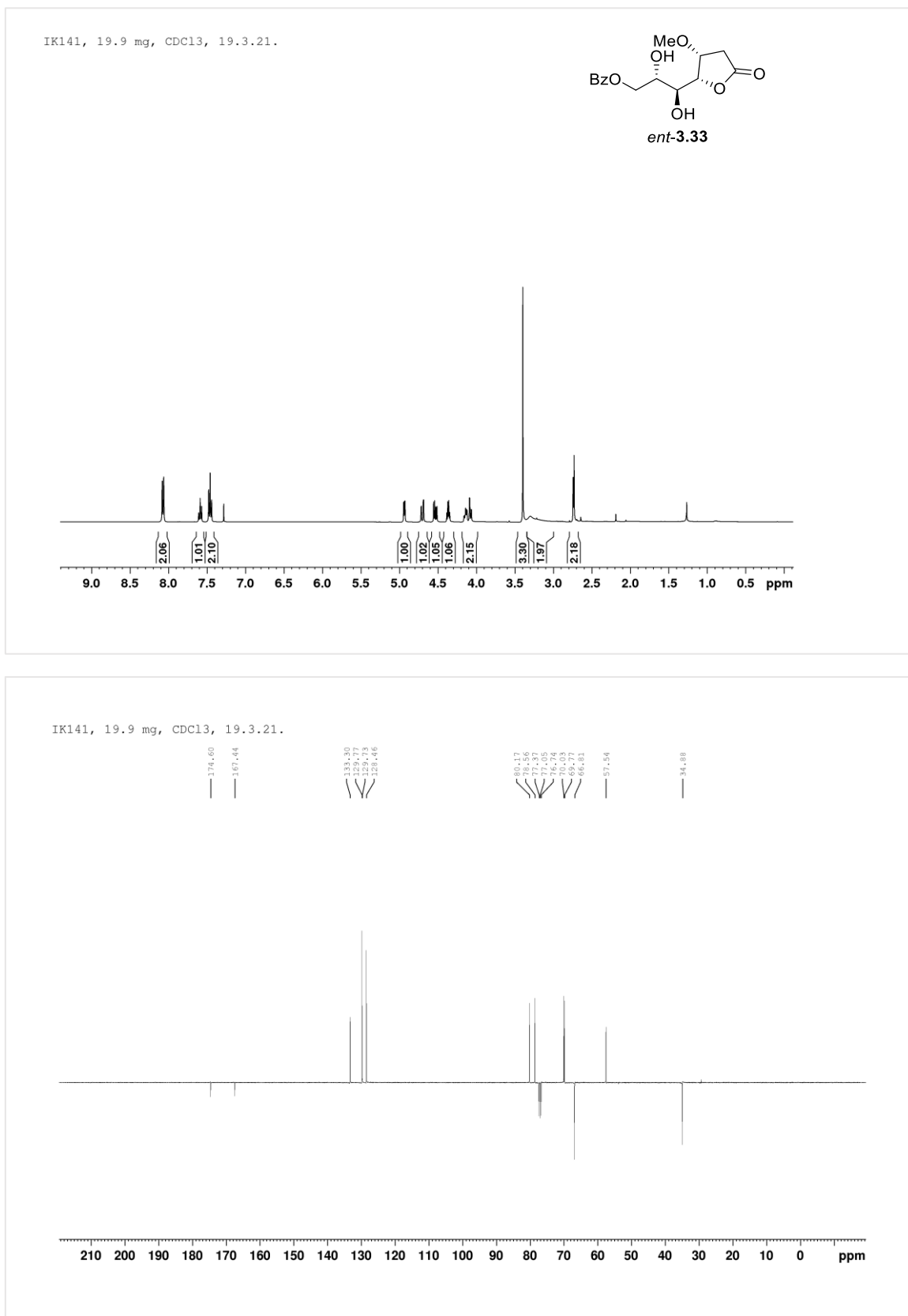
**8.43 5-O-Benzil-2,6,7-trideoksi-L-ksilo-hept-6-eno-1,4-lakton (ent-3.27, CDCl<sub>3</sub>)**

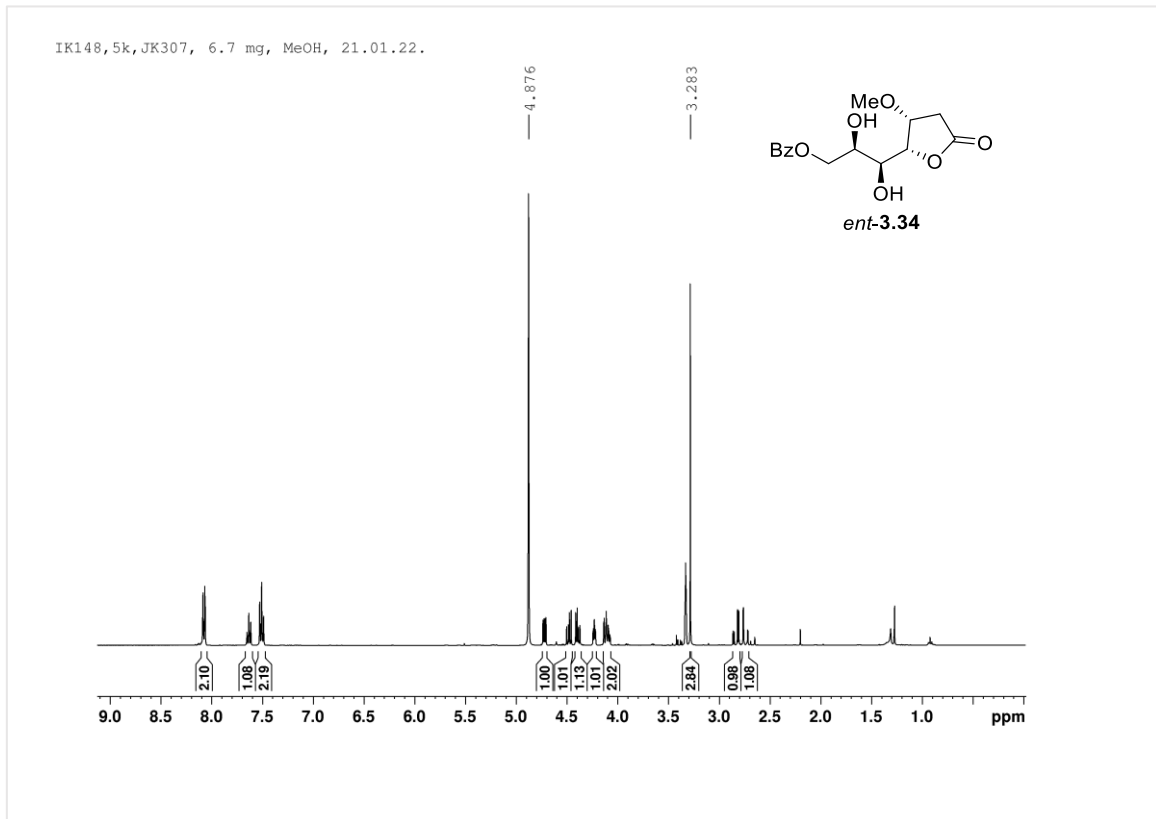
**8.44 5-O-Benzil-2,6,7-trideoksi-3-O-metil-L-ksilo-hept-6-eno-1,4-lakton  
(*ent*-3.28, CDCl<sub>3</sub>)**

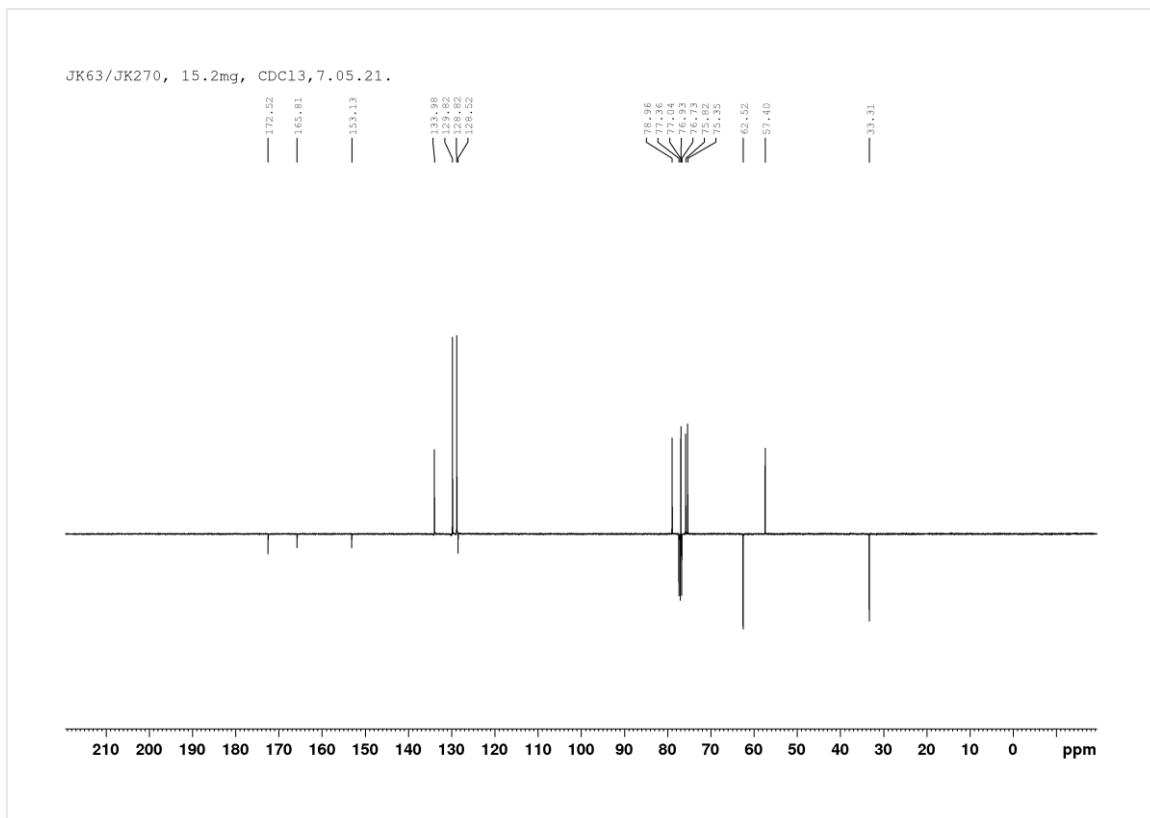
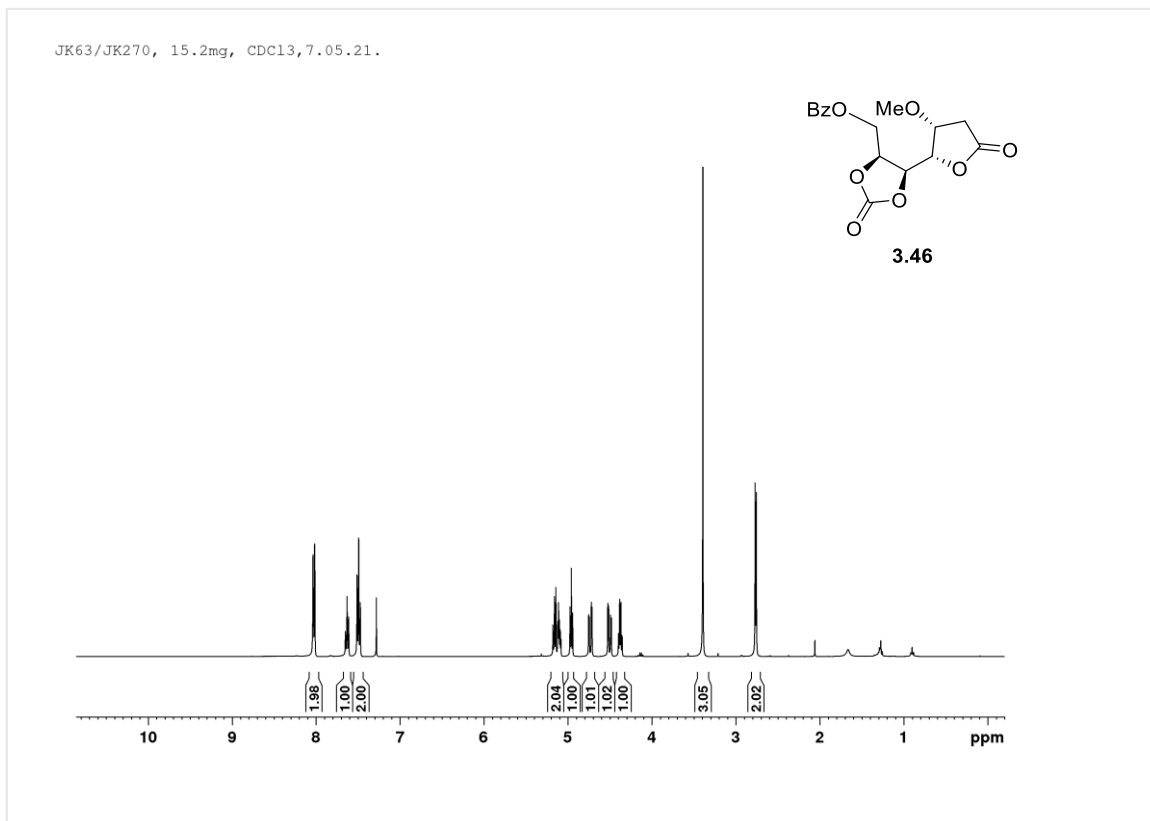
**8.45 Metil 5-*O*-benzil-2,6,7-trideoksi-3,4-di-*O*-metil-L-ksilo-hept-6-enoat (*ent*-3.29, CDCl<sub>3</sub>)**

8.46 2-Deoksi-3-O-metil-L-gluko-heptono-1,4-lakton (*ent*-3.31, D<sub>2</sub>O)

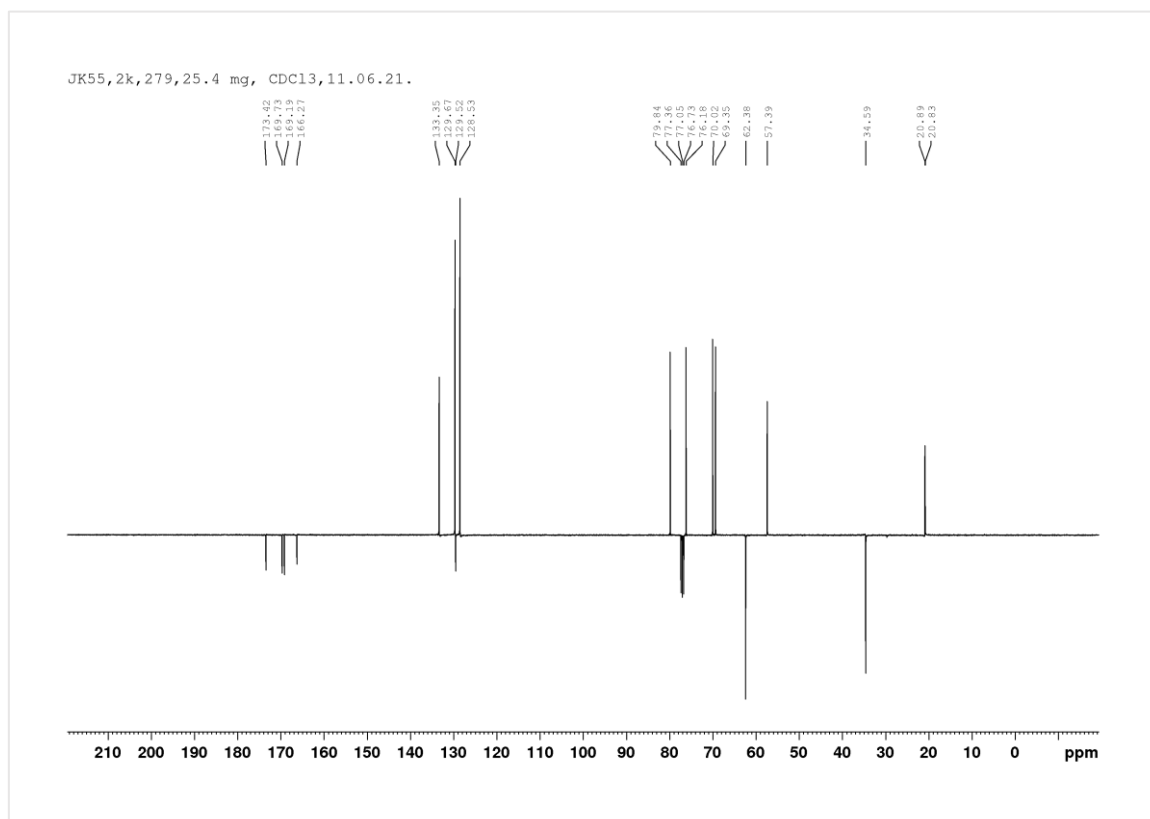
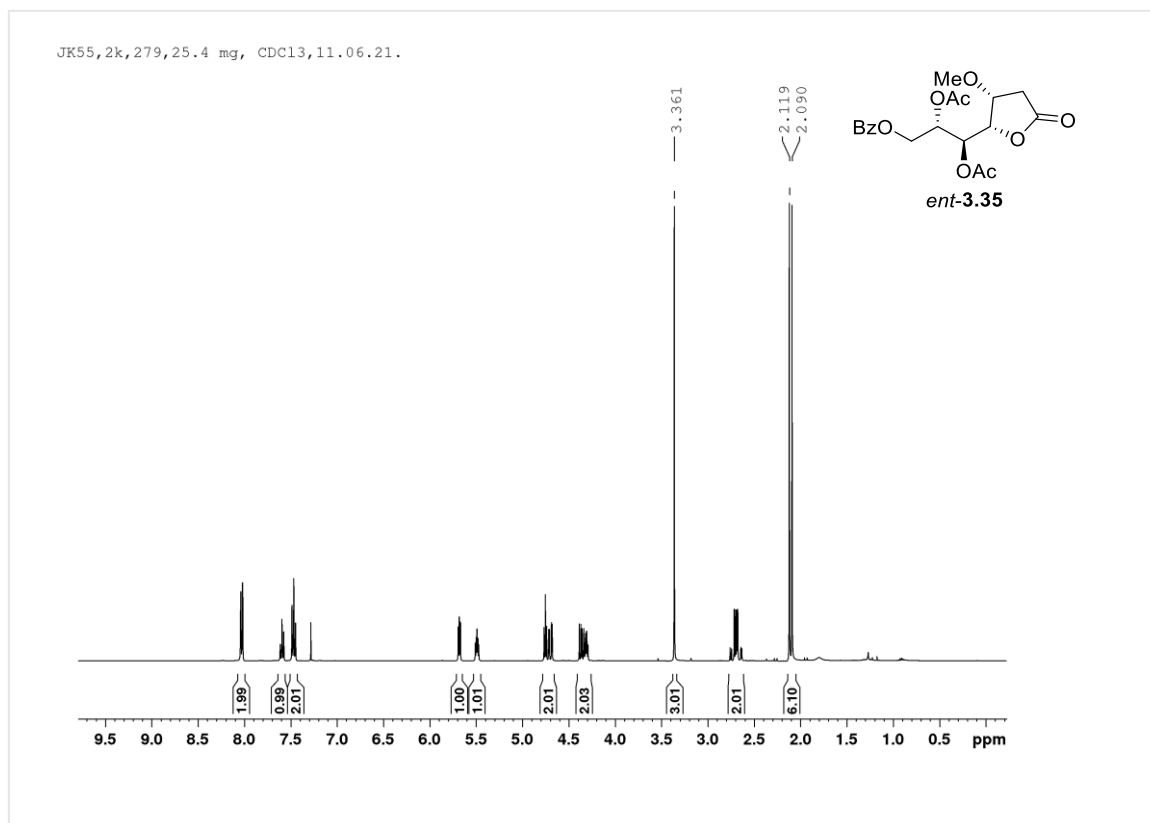
8.47 2-Deoksi-3-O-metil-D-ido-heptono-1,4-lakton (*ent*-3.32, D<sub>2</sub>O)

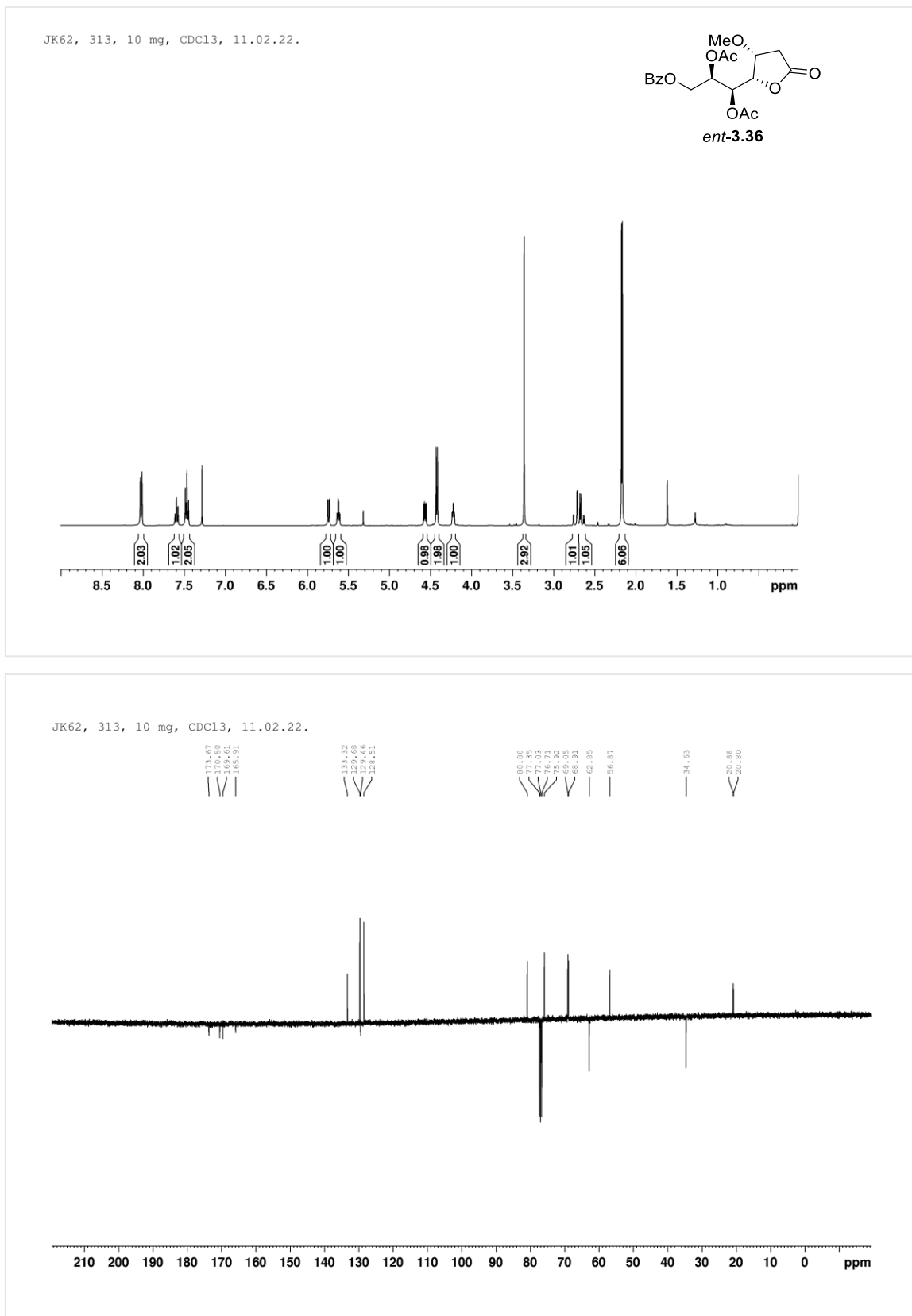
**8.48 7-O-Benzoil-2-deoksi-3-O-metil-L-gluko-heptono-1,4-lakton (*ent*-3.33, CDCl<sub>3</sub>)**

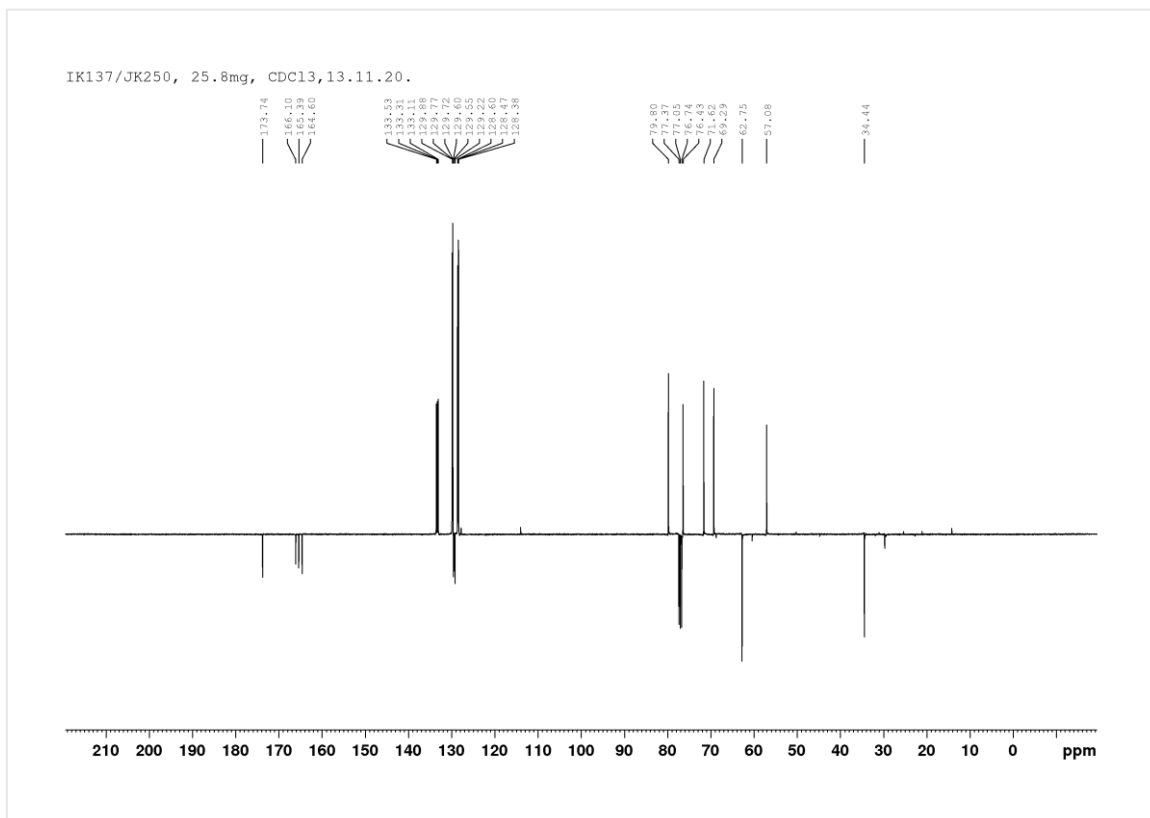
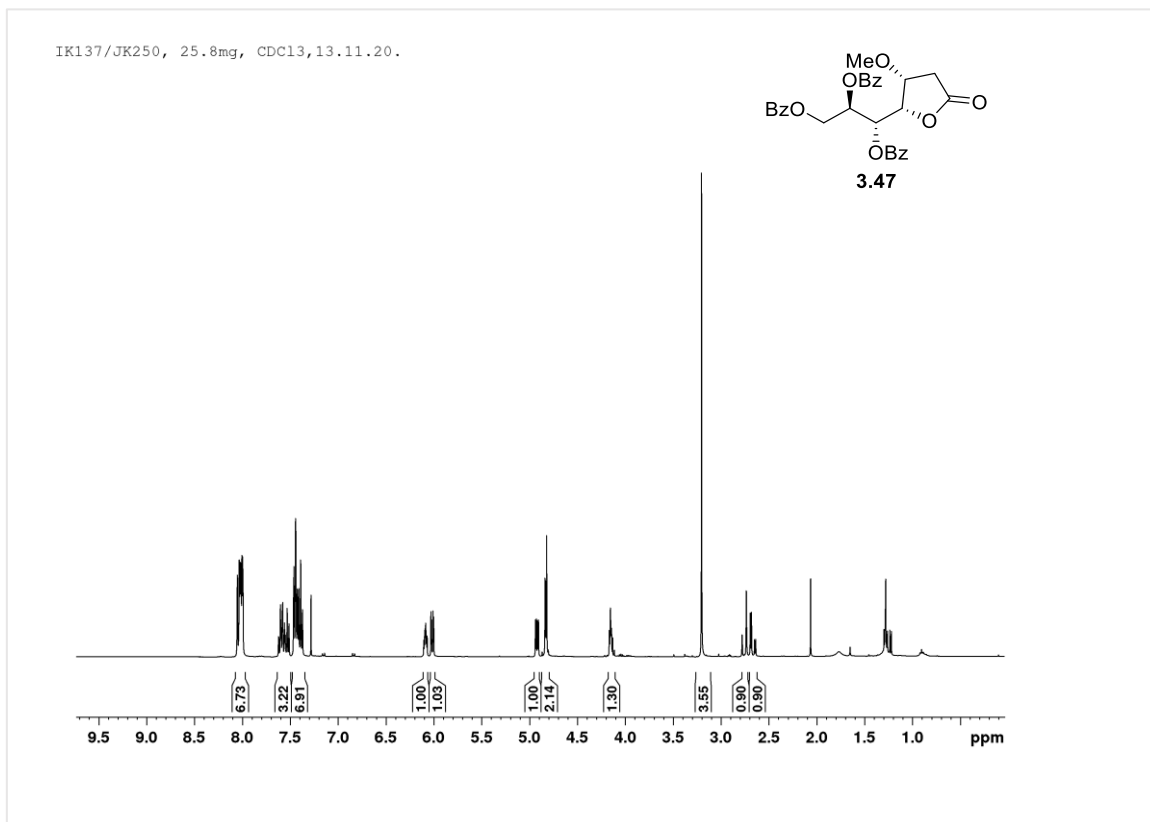
**8.49 7-O-Benzoil-2-deoksi-3-O-metil-D-ido-heptono-1,4-lakton (ent-3.34, metanol-d<sub>4</sub>)**

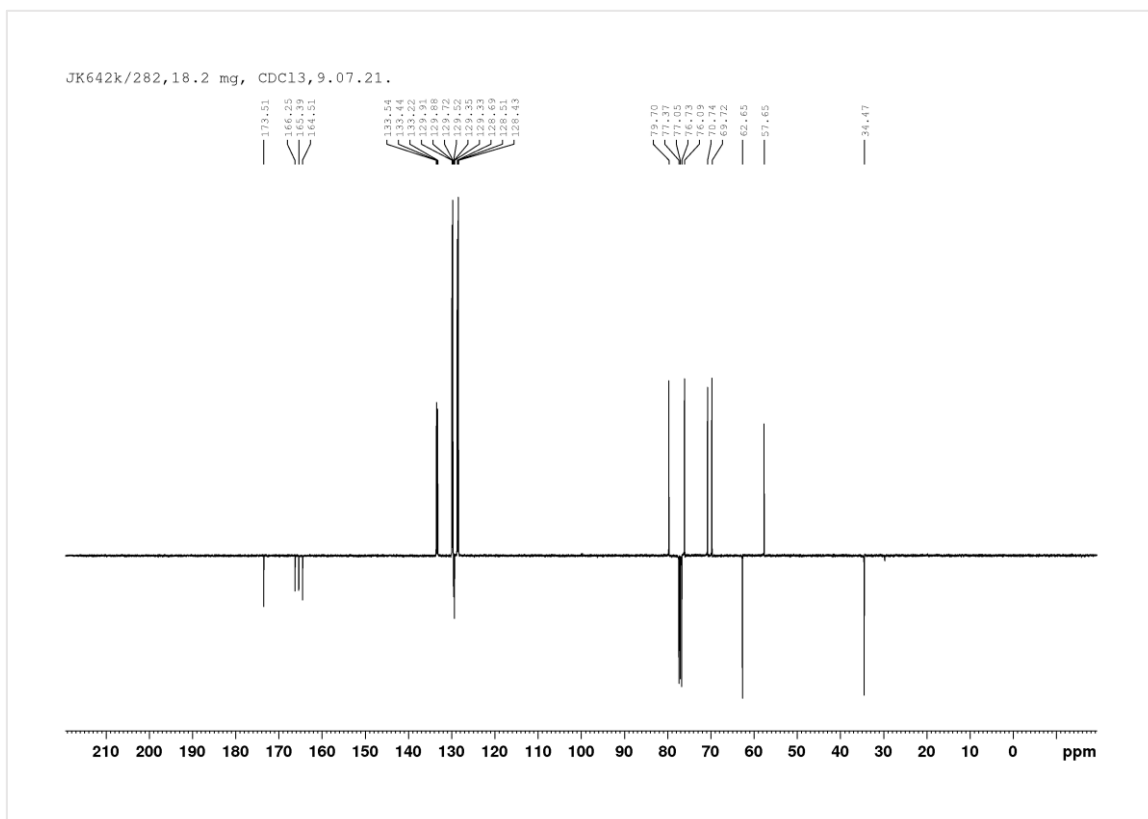
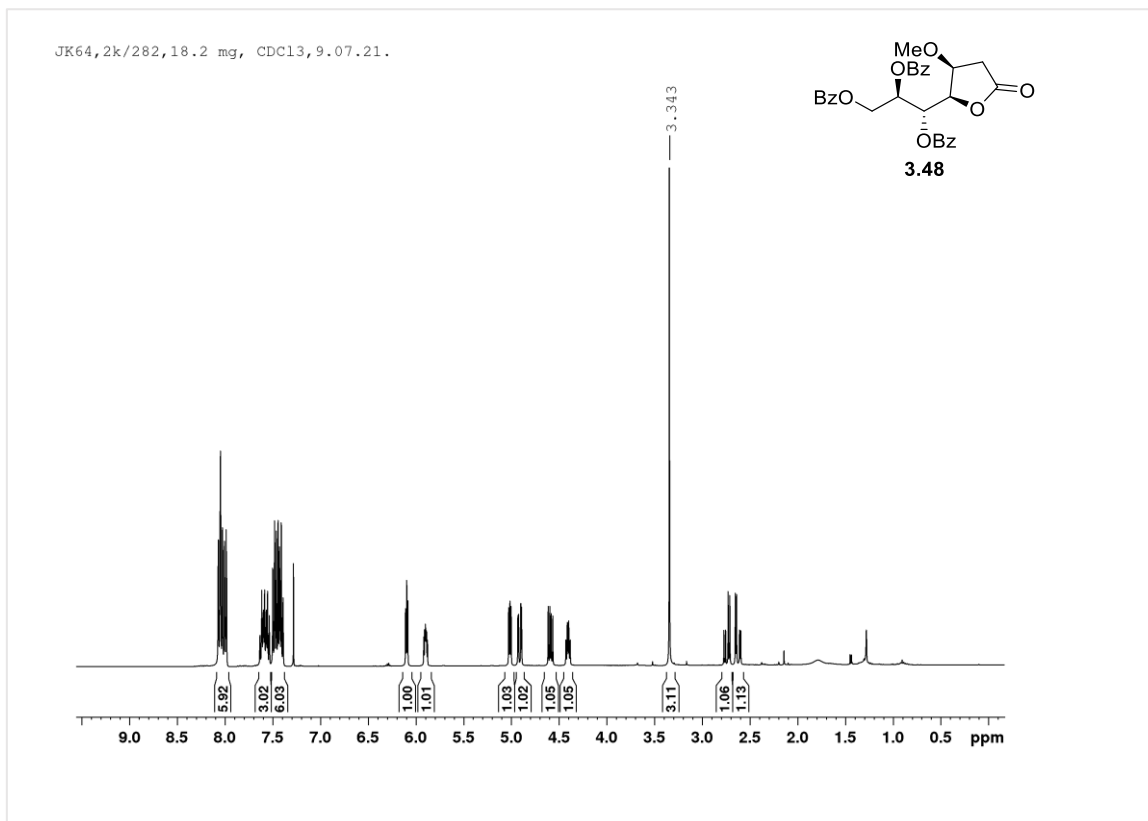
**8.50 7-O-Benzoil-2-deoksi-5,6-O-karbonil-3-O-metil-L-gluko-heptono-1,4-lakton (3.46, CDCl<sub>3</sub>)**

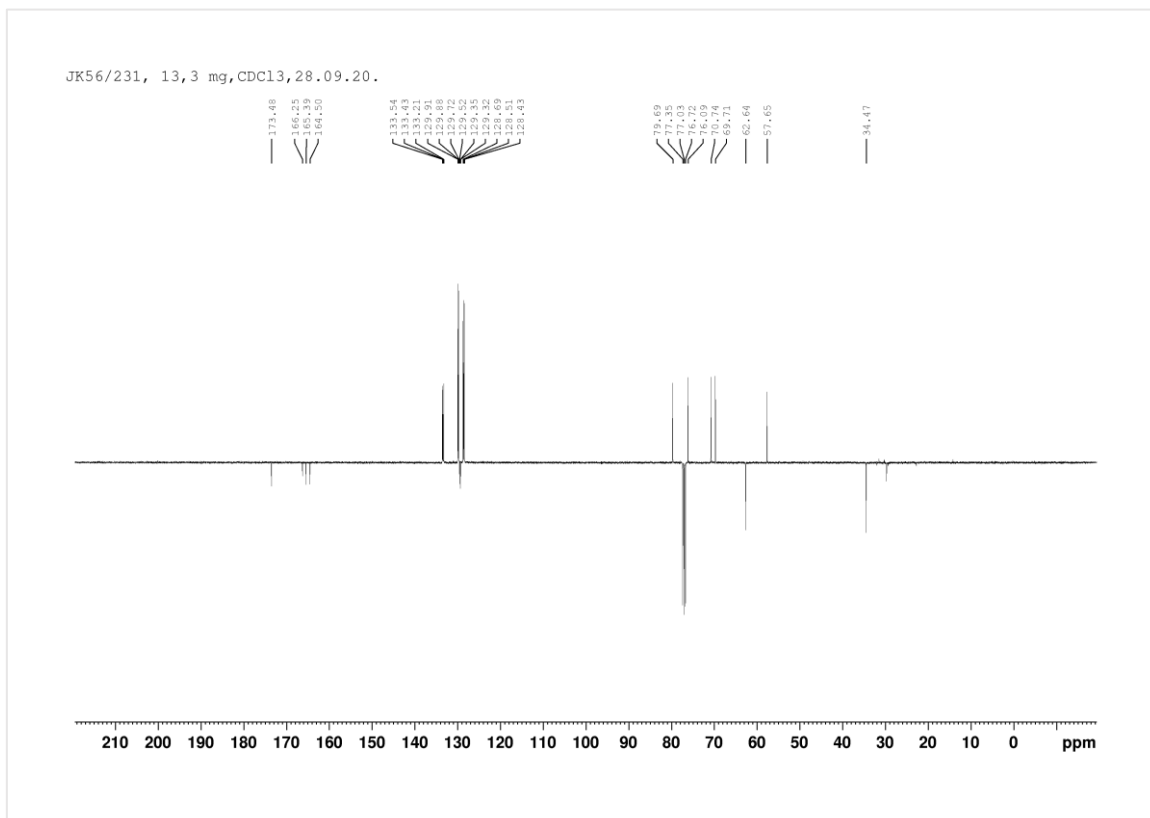
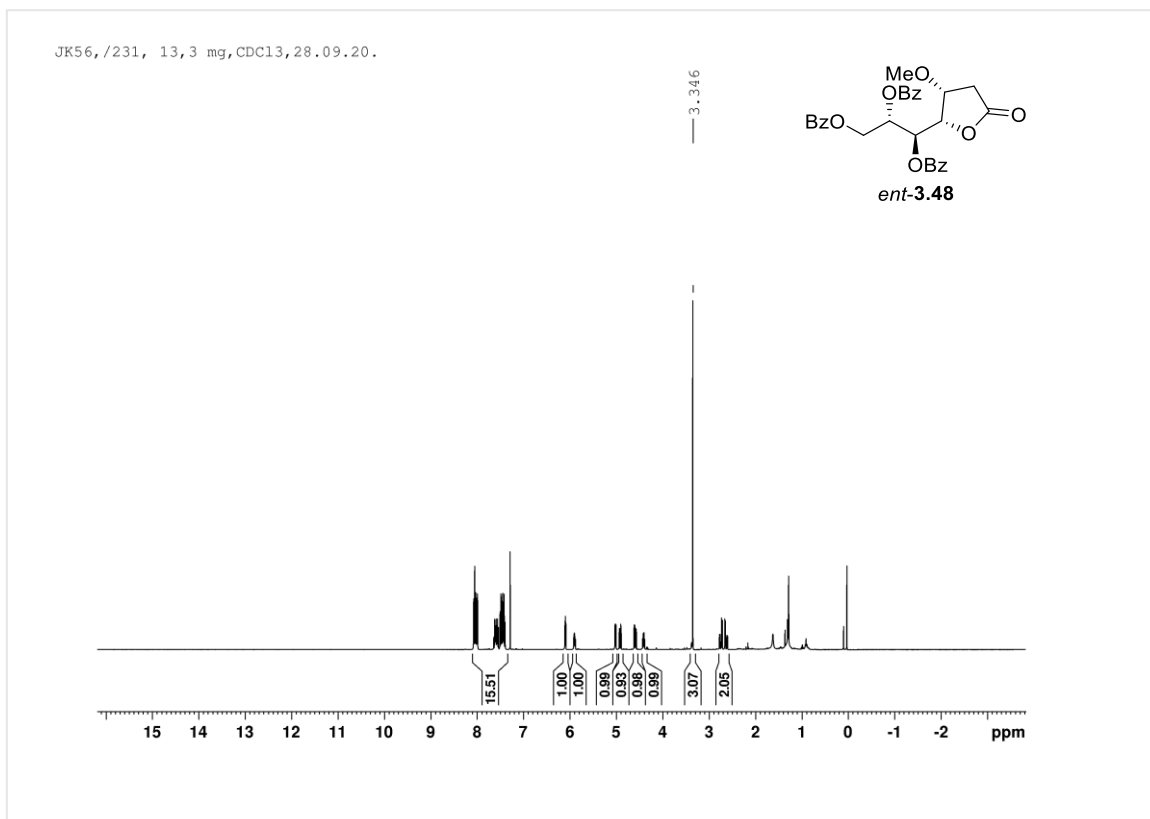


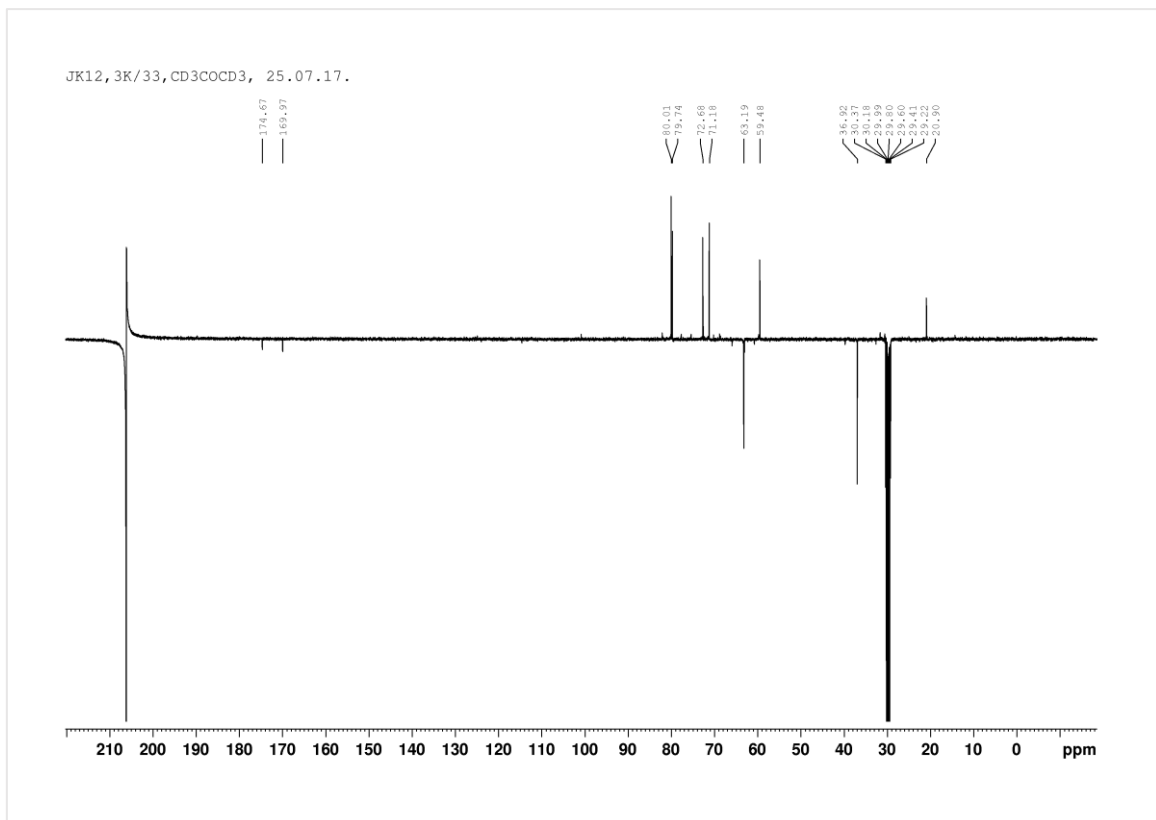
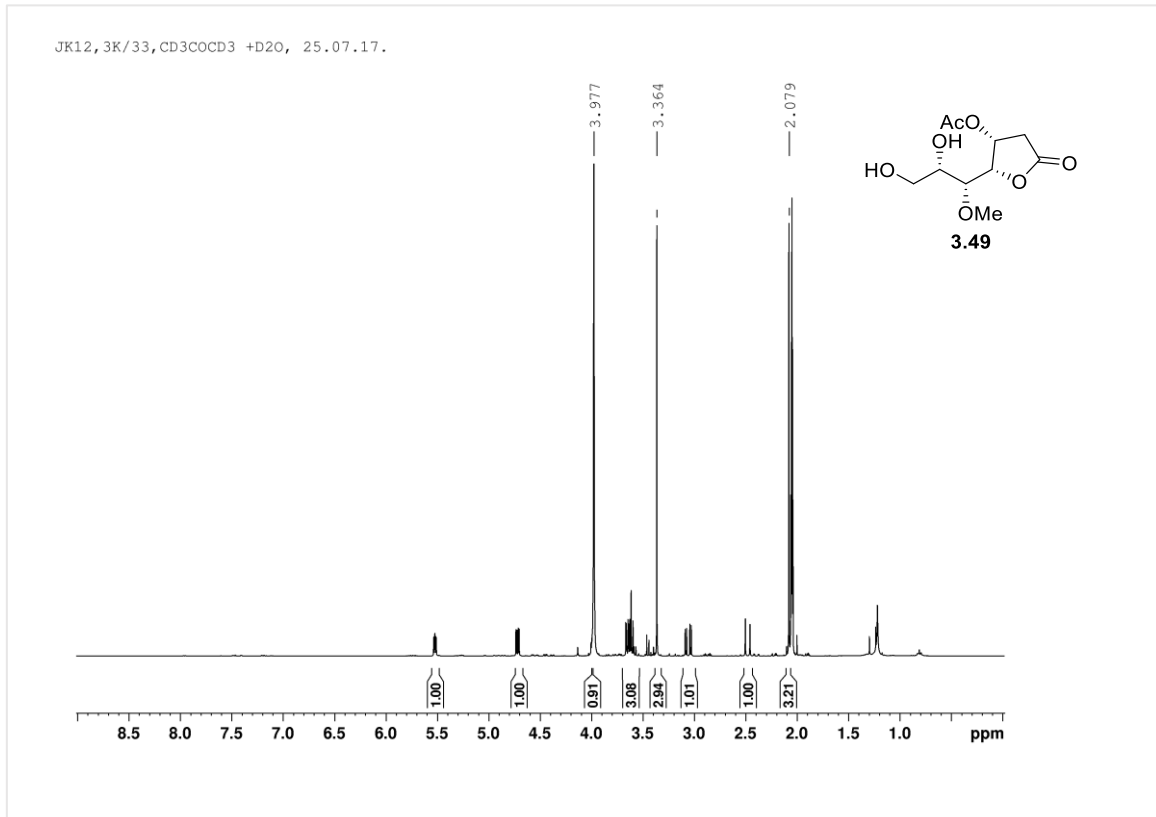
**8.51 5,6-Di-O-acetil-7-O-benzoil-2-deoksi-3-O-metil-L-gluko-heptono-1,4-lakton (*ent*-3.35, CDCl<sub>3</sub>)**

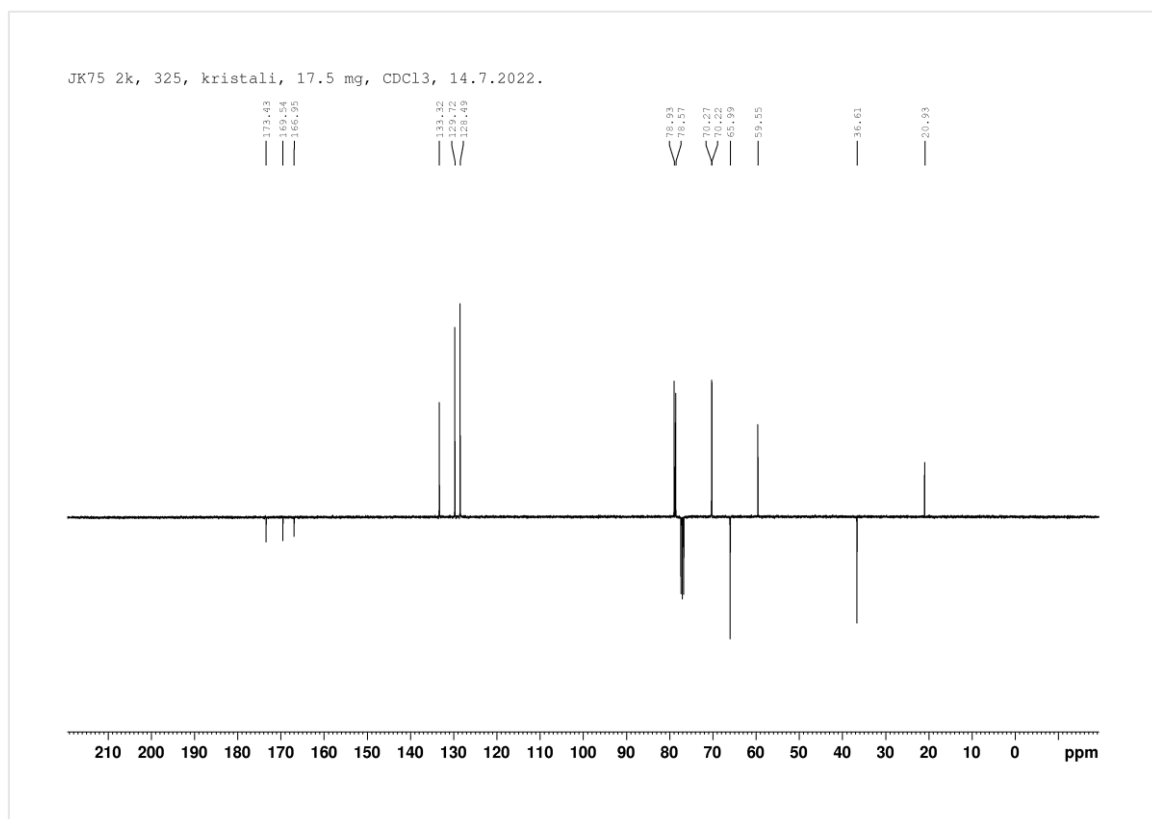
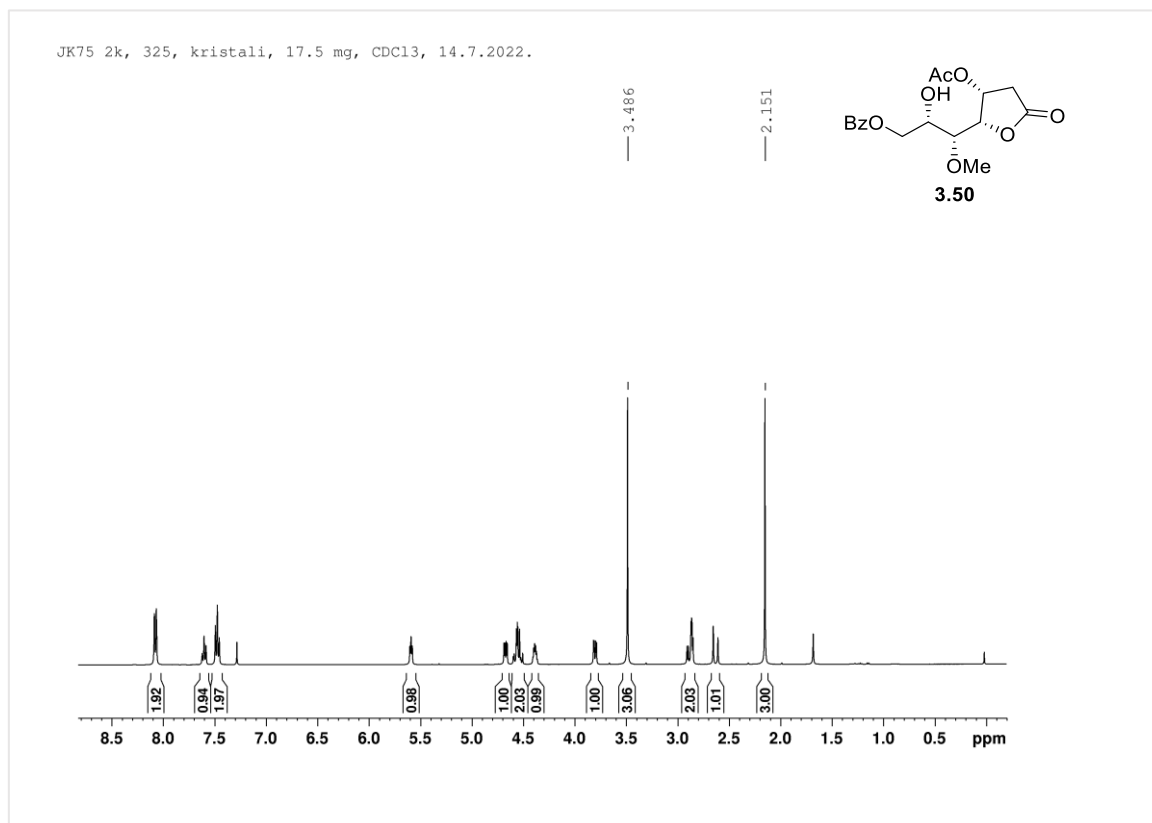
**8.52 5,6-Di-O-acetil-7-O-benzoil-2-deoksi-3-O-metil-D-ido-heptono-1,4-lakton (ent-3.36, CDCl<sub>3</sub>)**

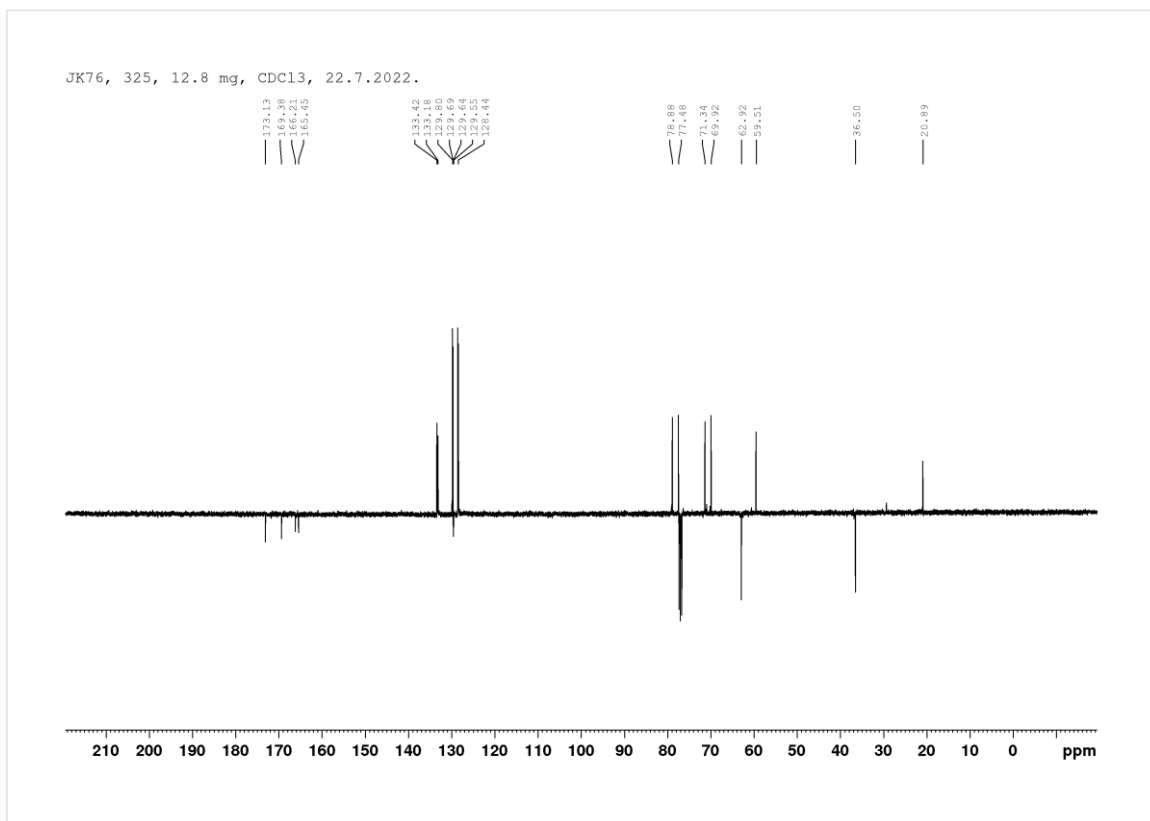
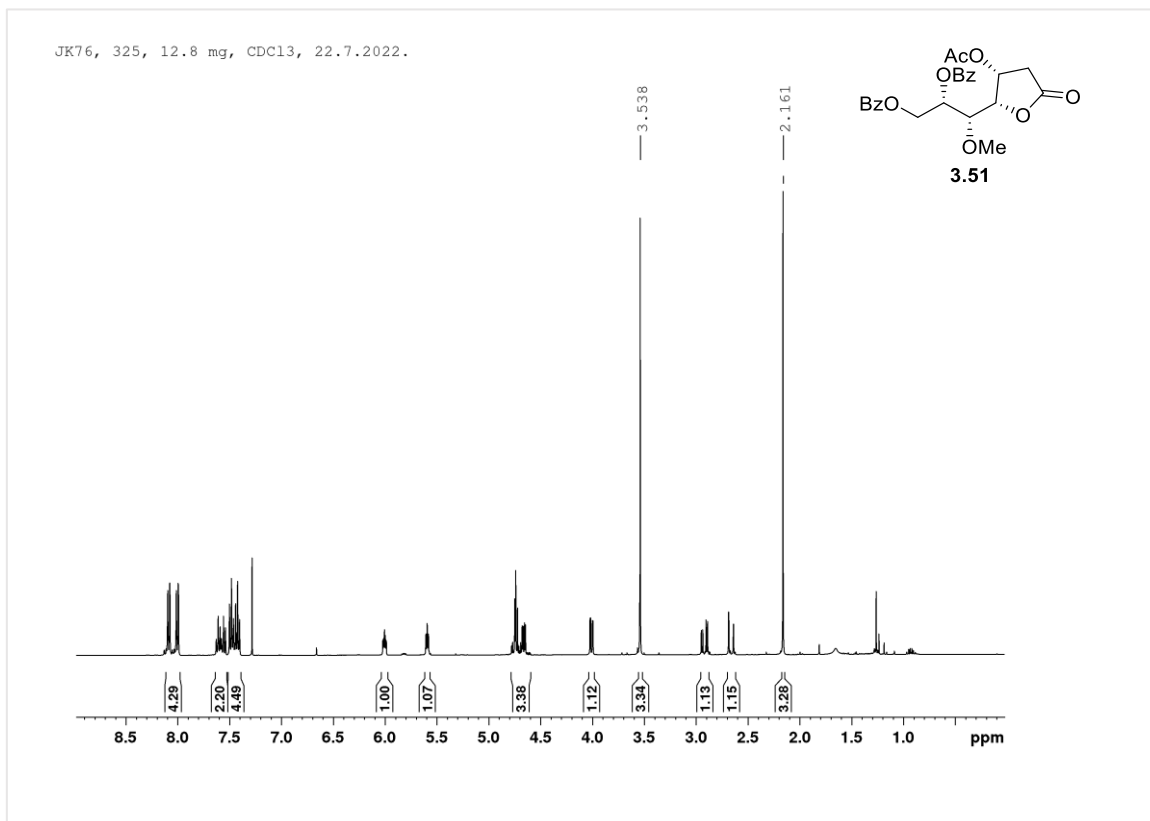
**8.53 5,6,7-Tri-*O*-benzoil-2-deoksi-3-*O*-metil-D-*altro*-heptono-1,4-lakton (3.47, CDCl<sub>3</sub>)**

**8.54 5,6,7-Tri-*O*-benzoil-2-deoksi-3-*O*-metil-D-gluko-heptono-1,4-lakton (3.48, CDCl<sub>3</sub>)**

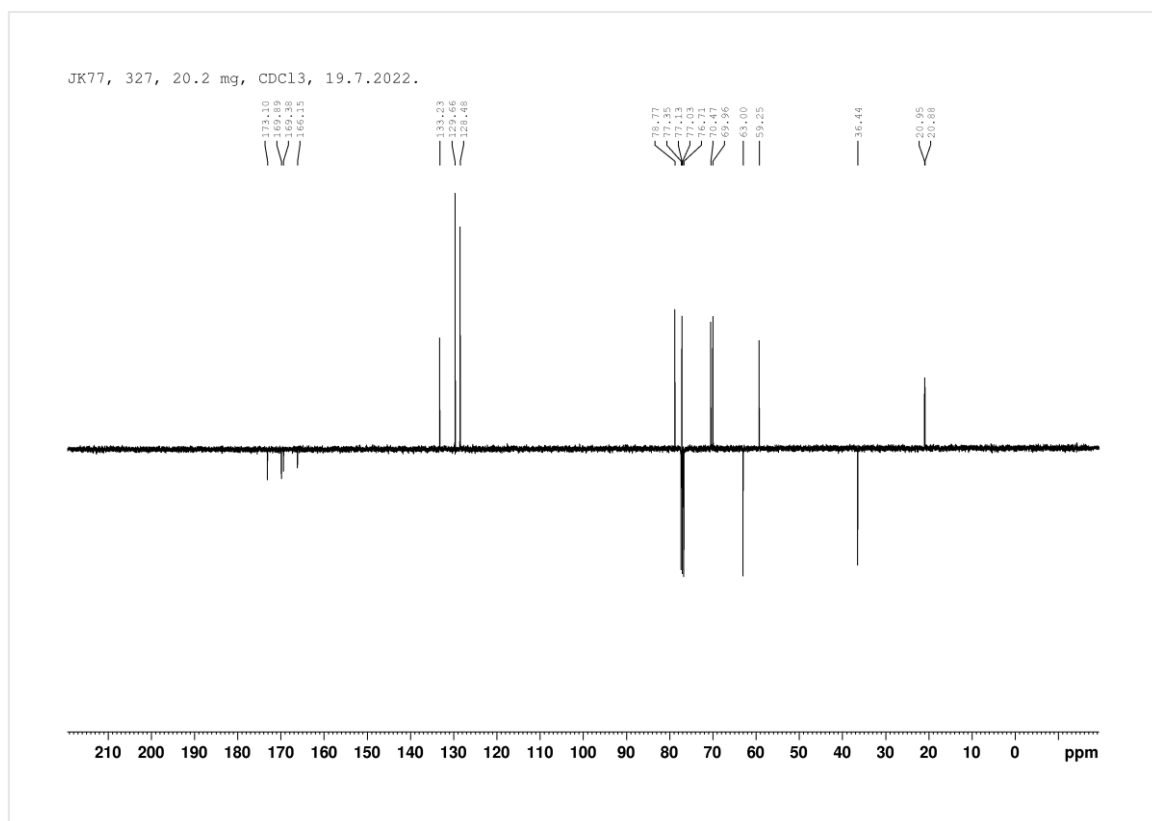
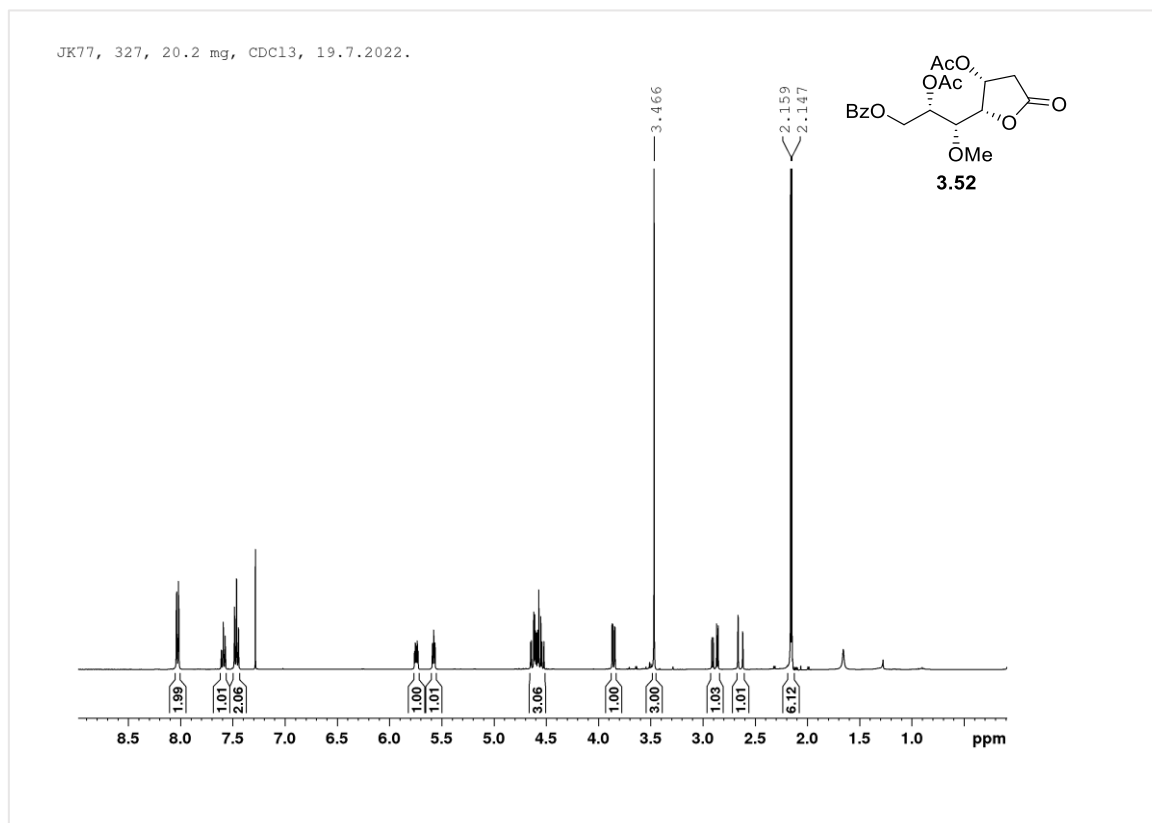
**8.55 5,6,7-Tri-*O*-benzoil-2-deoksi-3-*O*-metil-L-gluko-heptono-1,4-lakton  
(*ent*-3.48, CDCl<sub>3</sub>)**

**8.56 3-O-Acetil-2-deoksi-5-O-metil-L-galakto-heptono-1,4-lakton (3.49, acetone-*d*<sub>6</sub>)**

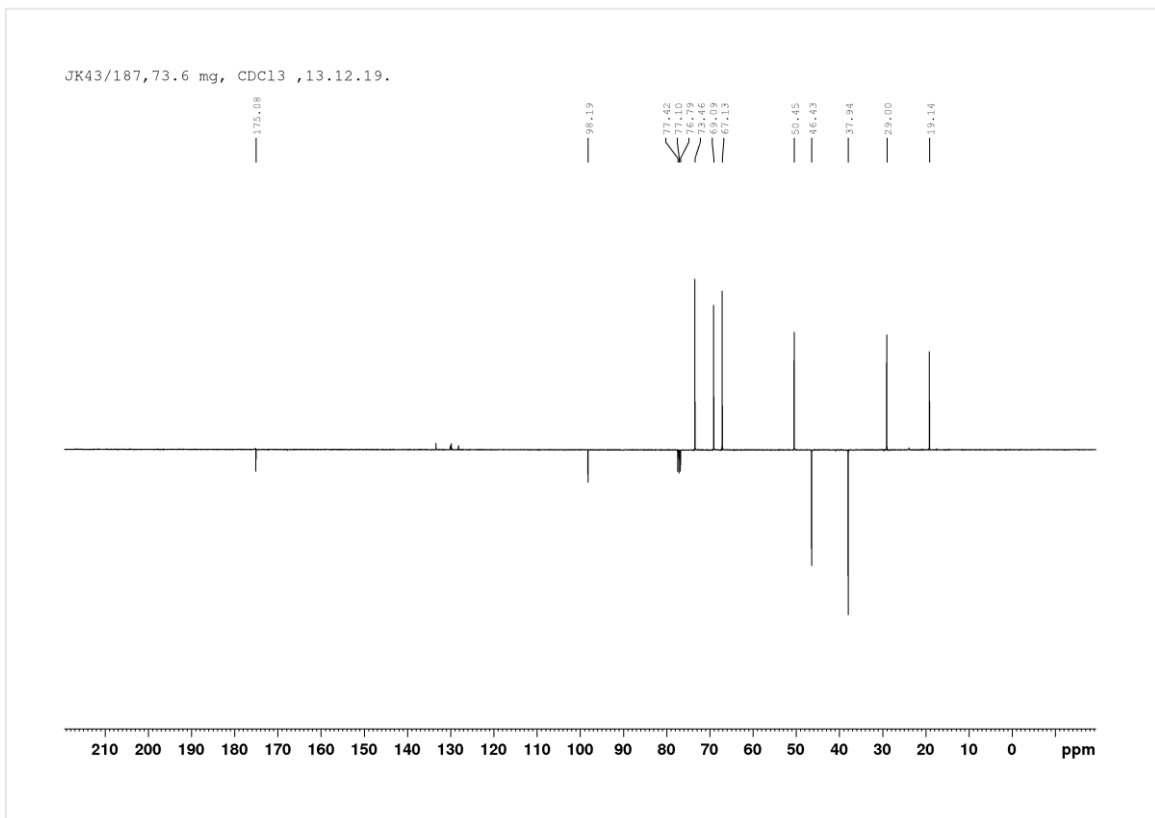
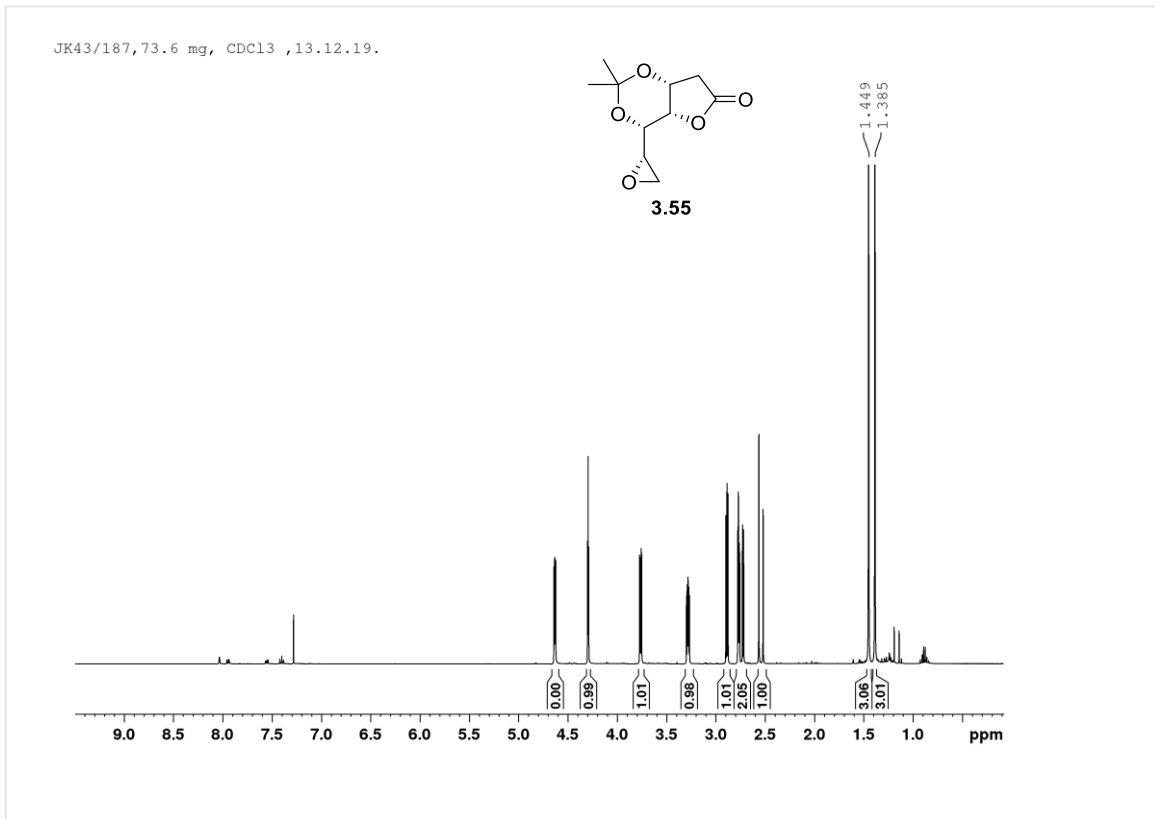
**8.57 3-O-Acetil-7-O-benzoil-2-deoksi-5-O-metil-L-galakto-heptono-1,4-lakton (3.50, CDCl<sub>3</sub>)**

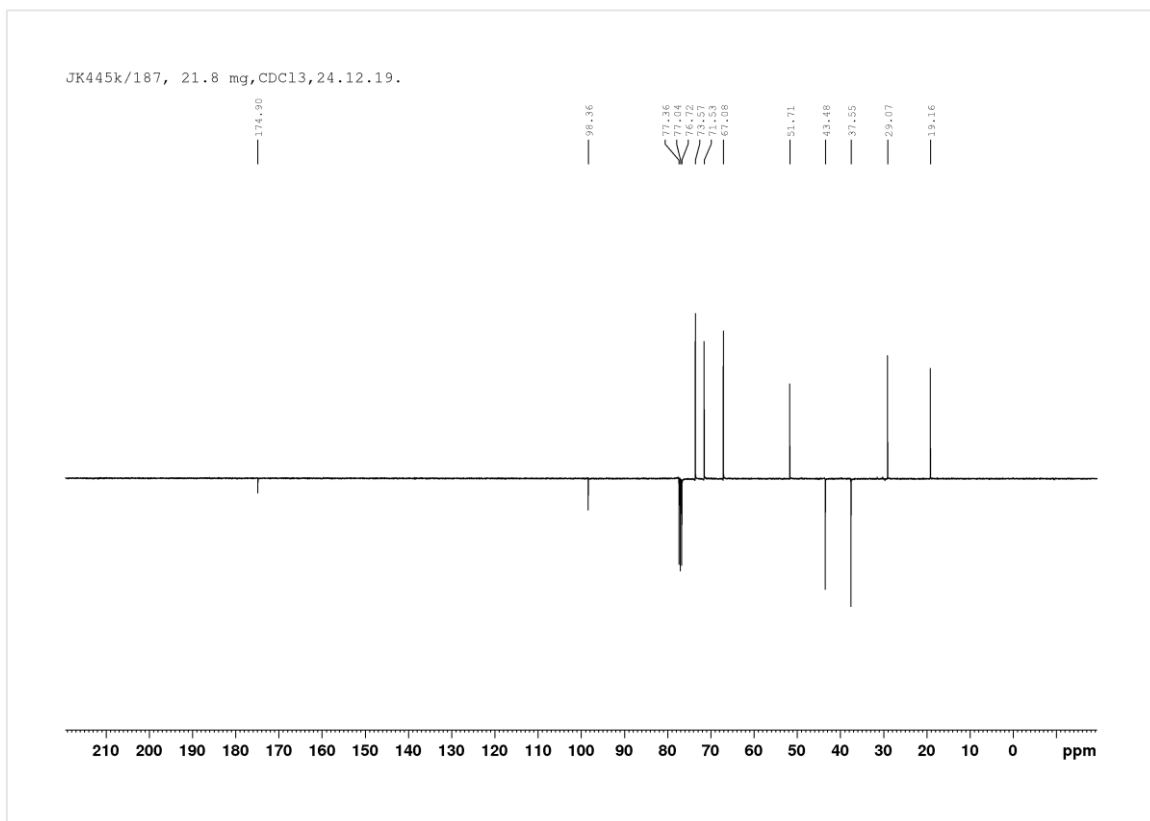
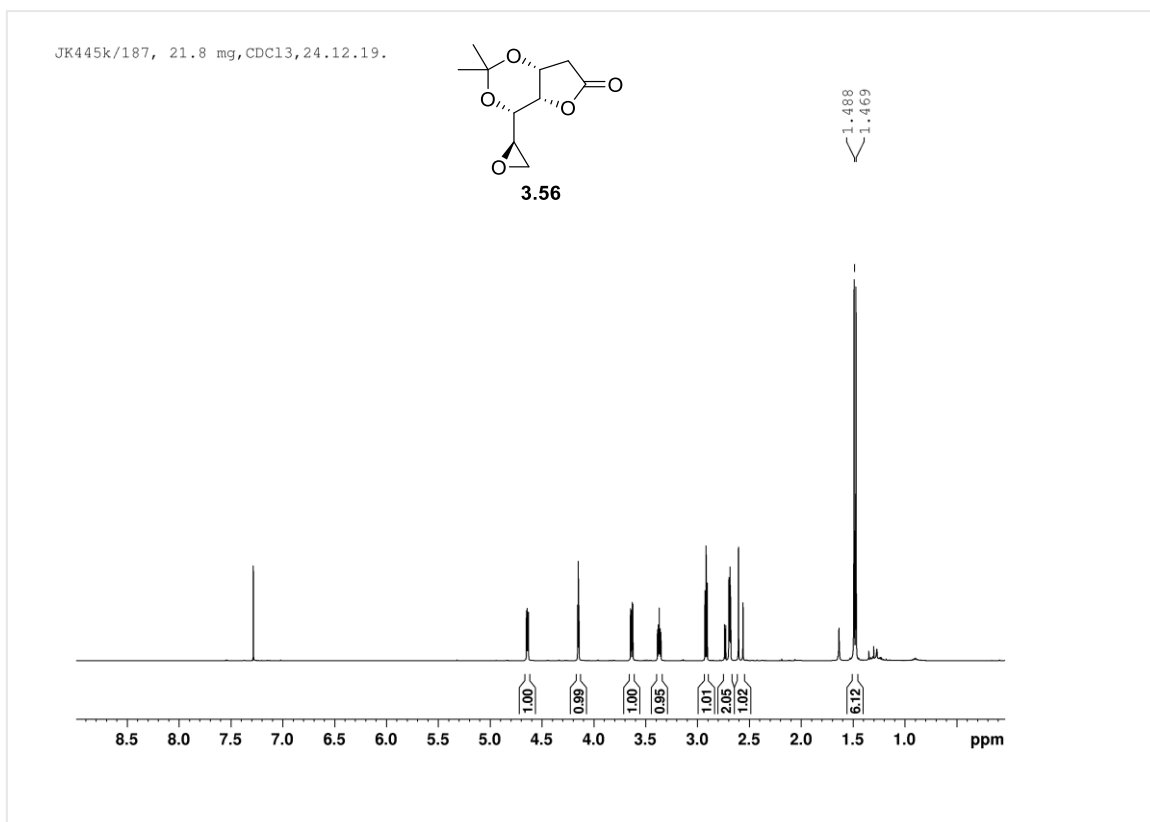
**8.58 3-O-Acetil-6,7-di-O-benzoil-2-deoksi-5-O-metil-L-galakto-heptono-1,4-lakton (3.51, CDCl<sub>3</sub>)**

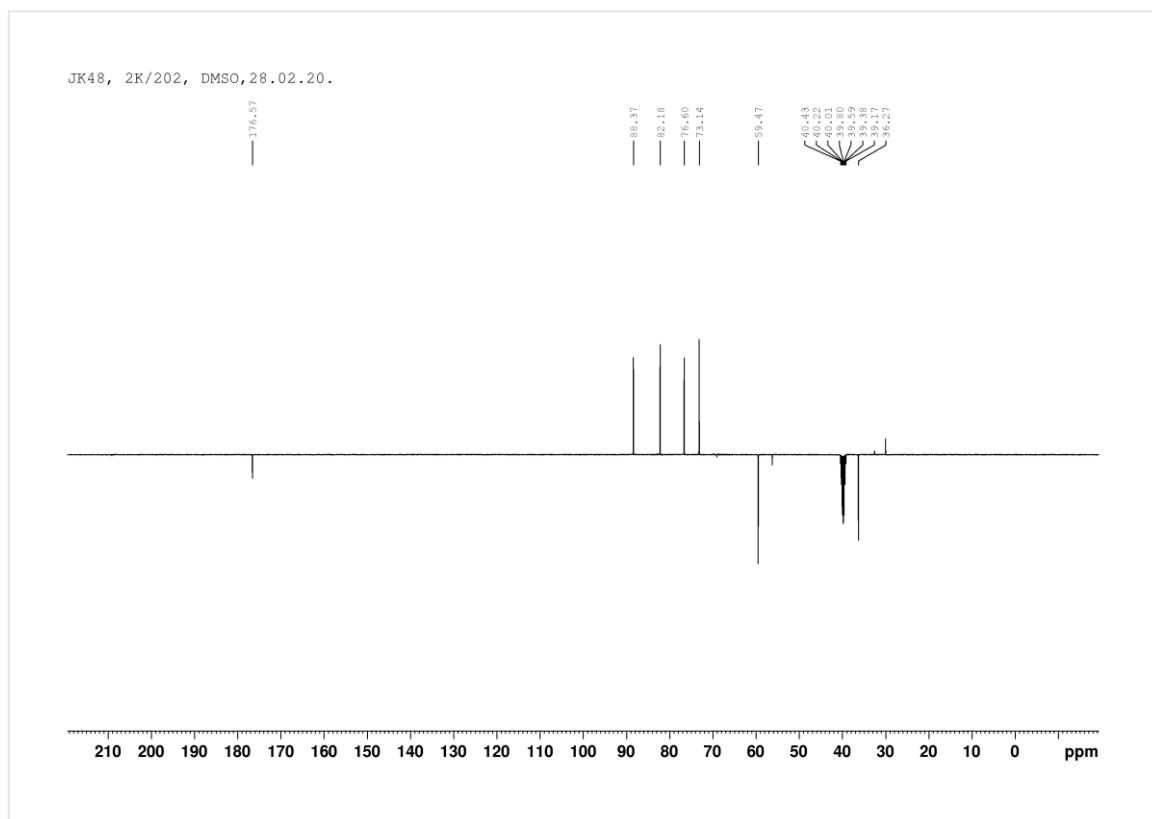
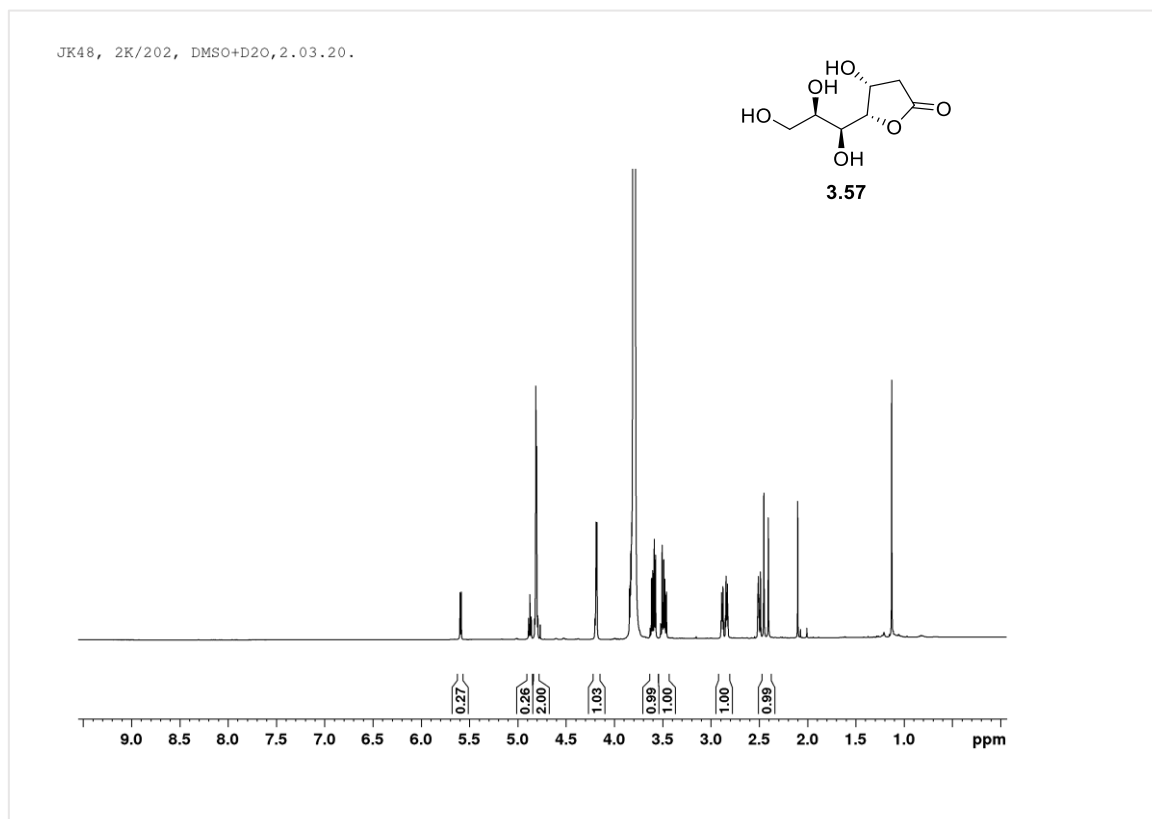


**8.59 3,6-Di-O-acetil-7-O-benzoil-2-deoksi-5-O-metil-L-galakto-heptono-1,4-lakton (3.52, CDCl<sub>3</sub>)**

**8.60 6,7-Anhidro-2-deoksi-3,5-O-izopropiliden-L-gluko-heptono-1,4-lakton (3.55, CDCl<sub>3</sub>)**



**8.61 6,7-Anhidro-2-deoksi-3,5-O-izopropiliden-D-ido-heptono-1,4-lakton (3.56, CDCl<sub>3</sub>)**

8.62 2-Deoksi-D-ido-heptono-1,4-lakton (3.57, DMSO-*d*<sub>6</sub>)

## План третмана података

<b>Назив пројекта/истраживања</b>
Дисупституисани бутанолиди као потенцијални антитуморски агенси: Дизајн, синтеза и SAR испитивања
<b>Назив институције/институција у оквиру којих се спроводи истраживање</b>
а) Природно-математички факултет, Универзитет у Новом Саду
<b>Назив програма у оквиру ког се реализује истраживање</b>
Докторске академске студије хемије
<b>1. Опис података</b>
<p>1.1 Врста студије</p> <p><i>Укратко описати тип студије у оквиру које се подаци прикупљају</i> <u>Докторска дисертација (експериментална студија)</u></p> <p>1.2 Врсте података <b>а) квантитативни</b> <b>б) квалитативни</b></p> <p>1.3. Начин прикупљања података а) анкете, упитници, тестови б) клиничке процене, медицински записи, електронски здравствени записи в) генотипови: навести врсту _____ г) административни подаци: навести врсту _____ д) узорци ткива: навести врсту _____ ђ) снимци, фотографије: навести врсту _____ е) <b>текст</b>, навести врсту <u>преглед литературе из области истраживања</u> ж) мапа, навести врсту _____ з) <b>остало</b>: описати <u>инструменталне анализе (НМР, инфрацрвена спектроскопија, масена спектроскопија, полариметрија, тачка топљења), <math>R_f</math> вредност, експериментални протоколи за хемијске трансформације изведене током синтезе природног производа и аналога (реакциони услови, приноси), испитивање биолошке активности (<math>IC_{50}</math> вредност).</u></p> <p>1.3 Формат података, употребљене скале, количина података</p> <p>1.3.1 Употребљени софтвер и формат датотеке: а) Excel фајл, датотека <u>.xlsx</u> б) SPSS фајл, датотека _____ в) PDF фајл, датотека <u>.pdf</u> г) Текст фајл, датотека <u>.docx</u> д) JPG фајл, датотека <u>.tiff</u> е) Остало, датотека <u>.mnova, .cdxml</u></p> <p>1.3.2. Број записа (код квантитативних података)</p> <p>а) број варијабли <u>велики број варијабли</u></p>

б) број мерења (испитаника, процена, снимака и сл.) варира у односу на примењену екперименталну методу.

### 1.3.3. Поновљена мерења

- а) да  
б) не

Уколико је одговор да, одговорити на следећа питања:

а) временски размак између поновљених мера је зависи од примењене експерименталне методе.

б) варијабле које се више пута мере односе се на екперименталне протоколе за хемијске трансформације изведене током синтезе природног производа и аналога (реакциони услови, приноси), инструменталне анализе и испитивања биолошке активности (МТТ тест).

в) нове верзије фајлова који садрже поновљена мерења су именоване као – сачуване су у истој датотеци.

Напомене: \_\_\_\_\_

*Да ли формати и софтвер омогућавају дељење и дугорочну валидност података?*

- а) Да  
б) Не

*Ако је одговор не, образложити* \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

## 2. Прикупљање података

### 2.1 Методологија за прикупљање/генерисање података

2.1.1. У оквиру ког истраживачког нацрта су подаци прикупљени?

а) **експеримент**, навести тип хемијска синтеза, анализа и испитивања биолошке активности.

б) корелационо истраживање, навести тип \_\_\_\_\_

ц) анализа текста, навести тип \_\_\_\_\_

д) остало, навести шта \_\_\_\_\_

*2.1.2 Навести врсте мерних инструмената или стандарде података специфичних за одређену научну дисциплину (ако постоје).*

Мерни инструменти који су коришћени за израду ове докторске дисертације су: Bruker Avance III 400 MHz NMR спектрометар, Kofler-ов блок Voetius (VEB Kombinat Nagema) за одређивање тачке топљења, аутоматски полариметар Rudolph research analytical AUTOPOL IV, инфрацрвени FT Nexus 670 (ThermoNicolet, детектор DTGS) и PerkinElmer Spectrum Two спектрофотометар, 6210 Time-of-Flight LC/MS Agilent Technologies (ESI) и LTQ Orbitrap XL за одређивање масених спектра високе резолуције, Agilent Technologies HPLC/MS 3Q system, series 1200/6410 (ESI) за одређивање масених спектра ниске резолуције.

### 2.2 Квалитет података и стандарди

2.2.1. Третман недостајућих података

а) Да ли матрица садржи недостајуће податке? Да **Не**

Ако је одговор да, одговорити на следећа питања:

- а) Колики је број недостајућих података? \_\_\_\_\_
- б) Да ли се кориснику матрице препоручује замена недостајућих података? Да **Не**
- в) Ако је одговор да, навести сугестије за третман замене недостајућих података

2.2.2. На који начин је контролисан квалитет података? Описати

Квалитет података је контролисан са понављањем експеримената и упоређивањем са доступним подацима.

2.2.3. На који начин је извршена контрола уноса података у матрицу?

Контрола података је вршена провером експерименталних података и упоређивањем са литературним подацима уколико су експериментални подаци од раније познати у научној литератури.

### 3. Третман података и пратећа документација

3.1. Третман и чување података

3.1.1. Подаци ће бити депоновани у репозиторијуму Информационог система научне делатности Универзитета у Новом Саду (CRIS UNS).

3.1.2. URL адреса

<https://www.cris.uns.ac.rs/searchDissertations.jsf>

3.1.3. DOI

3.1.4. Да ли ће подаци бити у отвореном приступу?

- а) **Да**
- б) Да, али после ембарга који ће трајати до \_\_\_\_\_
- в) **Не**

Ако је одговор не, навести разлог \_\_\_\_\_

3.1.5. Подаци неће бити депоновани у репозиторијум, али ће бити чувани.  
Образложење

3.2. Метаподаци и документација података

3.2.1. Који стандард за метаподатке ће бити примењен? N/A.

3.2.1. Навести метаподатке на основу којих су подаци депоновани у репозиторијум.  
N/A

*Ако је потребно, навести методе које се користе за преузимање података, аналитичке и процедуралне информације, њихово кодирање, детаљне описе варијабли, записа итд.*

3.3. Стратегија и стандарди за чување података

3.3.1. До ког периода ће подаци бити чувани у репозиторијуму? Временски неограничено

3.3.2. Да ли ће подаци бити депоновани под шифром? Да **Не**

3.3.3. Да ли ће шифра бити доступна одређеном кругу истраживача? Да **Не**  
3.3.4. Да ли се подаци морају уклонити из отвореног приступа после извесног времена?  
Да **Не**  
Образложити

---

#### 4. Безбедност података и заштита поверљивих информација

Овај одељак МОРА бити попуњен ако ваши подаци укључују личне податке који се односе на учеснике у истраживању. За друга истраживања треба такође размотрити заштиту и сигурност података.

##### 4.1 Формални стандарди за сигурност информација/података

Истраживачи који спроводе испитивања с људима морају да се придржавају Закона о заштити података о личности

([https://www.paragraf.rs/propisi/zakon\\_o\\_zastiti\\_podataka\\_o\\_licnosti.html](https://www.paragraf.rs/propisi/zakon_o_zastiti_podataka_o_licnosti.html)) и одговарајућег институционалног кодекса о академском интегритету.

##### 4.1.2. Да ли је истраживање одобрено од стране етичке комисије? Да **Не**

Ако је одговор Да, навести датум и назив етичке комисије која је одобрила истраживање

---

##### 4.1.2. Да ли подаци укључују личне податке учесника у истраживању? Да **Не**

Ако је одговор да, наведите на који начин сте осигурали поверљивост и сигурност информација везаних за испитанике:

- а) Подаци нису у отвореном приступу
  - б) Подаци су анонимизирани
  - ц) Остало, навести шта
- 
- 

#### 5. Доступност података

##### 5.1. Подаци ће бити

**а) јавно доступни**

б) доступни само уском кругу истраживача у одређеној научној области

ц) затворени

*Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести под којим условима могу да их користе:*

---

*Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести на који начин могу приступити подацима:*

---

##### 5.4. Навести лиценцу под којом ће прикупљени подаци бити архивирани.

Ауторство – некомерцијално – без прераде



## 6. Улоге и одговорност

*6.1. Навести име и презиме и мејл адресу власника (аутора) података*

Јелена Кесић, jelenak@dh.uns.ac.rs

*6.2. Навести име и презиме и мејл адресу особе која одржава матрицу с подацима*

Јелена Кесић, jelenak@dh.uns.ac.rs

*6.3. Навести име и презиме и мејл адресу особе која омогућује приступ подацима другим истраживачима*

Јелена Кесић, jelenak@dh.uns.ac.rs