



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



**SINTEZA I ANTIPROLIFERATIVNA AKTIVNOST  
TIAZOLNIH C-NUKLEOZIDA I NJIHOVIH MIMETIKA**

*Doktorska disertacija*

*Mentor:*

**Dr Mirjana Popsavin**

*Kandidat:*

**Mr Saša B. Spaić**

**Novi Sad, 2011.**

*Ovaj rad posvećujem mojoj porodici: Dimitriju, Tanji, Vidosavi, Ani, Tatjani, Radmili, Mladenu, Dejanu, Svili i Vladimiru.*

## Predgovor

*Ova doktorska disertacija urađena je na Departmanu za hemiju, biohemiju i zaštitu životne sredine Prirodno-matematičkog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu, u okviru projekta "Sinteza i biološka ispitivanja novih mimetika ili derivata odabranih citotoksičnih laktona, antitumorskog agensa tiazofurina i prirodnih naftnih kiselina" (finansiranog od strane Ministarstva za nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije), a pod mentorstvom prof. dr Mirjane Popsavin.*

*Profesorka Mirjana Popsavin je predložila temu, rukovodila radom, snimala i tumačila NMR-spektre, a pored toga često i bukvalno pomagala pri doziranju reagenasa, obeležavanju hromatografskih zona, mereći po neku tačku topljenja, optičku rotaciju ili izvodeći kristalizaciju. U fazi pisanja rada uvek je bila dostupna i raspoložena da pomogne i savetuje, ukazujući na prioritete i vodeći računa o proceduralnim pitanjima. Za svu ovu konkretnu pomoć kao i za veru koju je imala u mene još od studentskih dana od srca joj zahvaljujem, bez takve podrške verovatno ne bih izdržao na ovom dugom i neizvesnom putu.*

*Veliku zahvalnost za ukazanu podršku, razumevanje i materijalnu pomoć osećam prema mom kolektivu – Visokoj tehničkoj školi strukovnih studija u Novom Sadu – na čelu sa direktorom prof. dr Božidarom Nikolićem, pomoćnikom direktora za nastavu prof. mr Ljiljanom Ružić-Dimitrijević i pomoćnikom direktora za ekonomske odnose prof. mr Sonjom Grigorjev-Munitlak.*

*Prof. dr Velimir Popsavin je rukovodilac projekta u okviru koga je urađena ova disertacija tako da je imao jasan uvid u sve faze rada. Najtoplije mu se zahvaljujem za svaku vrstu pomoći koju mi je pružio kao i za domaćinsko ponašanje, što je omogućilo da se osećam kao na domaćem terenu.*

*Ovom prilikom se zahvaljujem: mr Milki Jadranin za snimanje masenih spektara visoke rezolucije (IHTM-Centar za Hemiju, Beograd), dr Dejanu Orčiću za snimanje masenog spektra niske rezolucije (Departman za hemiju, biohemiju i zaštitu životne sredine, PMF, Novi Sad), dr Snežani Trifunović za urađene elementarne mikroanalize (Laboratorija za mikroanalizu, IHTM-Centar za Hemiju, Beograd, pod rukovodstvom prof. dr Vlatke Vajs), dr Branislavu Joviću za snimanje IR-spektara (Departman za hemiju, biohemiju i zaštitu životne sredine, PMF, Novi Sad), dr Biljani Božin za ustupanje polarimetra i predusretljivost (Medicinski fakultet-Farmacija, Novi Sad), dr*

*Gordani Bogdanović i mr Vesni Kojić (Institut za onkologiju Vojvodine, Sremska Kamenica) čijom predusretljivošću i trudom su urađeni testovi biološke aktivnosti novosintetizovanih jedinjenja.*

*Gospođi Ružici Marušić zahvaljujem se na strpljivosti i istrajnosti u regeneraciji rastvarača i pripremi bezbrojnih preparativnih ploča, kao i na prijatnoj i ljudskoj atmosferi tokom dugogodišnje saradnje.*

*Sa radošću se sećam trenutaka provedenih u laboratoriji 11/III u društvu mr Miloša Svirčeva kao i diplomaca: Aleksandre Milovanović, Marka Dedića, Slavice Mesaroš, Kabai Teodore, Gorana Miljuša, Rekecki Melinde i Sabolčik Edine.*

*Veseloj ekipi iz laboratorije 17/III: dipl. hem. Bojani Srećo, ms Jovani Francuz, ms Ivani Kovačević i mr Goranu Benedekoviću zahvaljujem se na pomoći i prijatnoj saradnji.*

*Za ukazanu pomoć zahvaljujem se gospođi Zdenku Ostojiću i Arcson Ottó-u.*

*Zahvaljujem se prof. dr Veri Ćirin-Novta, prof. dr Mariji Sakač i prof. dr Gordani Ćetković za interesovanje i korisne sugestije.*

*Još jednom se zahvaljujem mojoj porodici, kao i prijateljima za svaku vrstu pomoći i razumevanja.*

*Novi Sad, 12. 02. 2011. godine*

*mr Saša Spaić*

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b>	<b>1</b>
<b>2. OPŠTI DEO</b>	<b>3</b>
2.1. Medicinska hemija C-nukleozida.....	3
2.1.1. Prirodni C-nukleozidi	3
2.1.2. Mehanizmi delovanja biološki aktivnih C-nukleozida	3
2.2. Sinteze C-nukleozida .....	5
2.2.1. Izgradnja aglikona na ugljenohidratnoj podjedinici	5
2.2.2. Izgradnja ugljenohidratne podjedinice na aglikonu	18
2.2.3. Direktno kuplovanje ugljenohidratne podjedinice sa prethodno formiranom aglikonskom podjedinicom	23
2.2.4. Modifikacije postojećih C-nukleozida	36
2.3. Zaključak.....	41
<b>3. NAŠI RADOVI</b>	<b>43</b>
3.1. Sinteze iz D-glukoze.....	45
3.1.1. Sinteza 2-(2,3-anhidro-β-D-ribofuranozil)thiazol-4-karboksamida (17)	45
3.1.2. Sinteza 2-(2-azido-2-deoksi-β-D-arabinofuranozil)thiazol-4-karboksamida (27) i sinteza 2-(2-amino-2-deoksi-β-D-arabinofuranozil)thiazol-4-karboksamida (28)	50
3.1.3. Sinteza 2-(β-D-ksilofuranozil)thiazol-4-karboksamida (37)	56
3.2. Sinteze kod kojih je polazna supstanca bila D-ksiloza.....	61
3.2.1. Sinteza 2-(β-D-ksilofuranozil)thiazol-4-karboksamida (37), 2-([(S)-1,2-O-(etiliden-egzo-1-C-il)]-α-D-ksilofuranoza)thiazol-4-karboksamida (50) i 2-([(R)-1,2-O-(etiliden-endo-1-C-il)]-α-D-ksilofuranoza)thiazol-4-karboksamida (53)	62
3.2.2. Sinteza 3-O-benzil-5-deoksi-1,2-O-izopropiliden-5-tioamido-α-D-ksilofuranoze (60), mogućeg intermedijera u planiranoj sintezi 3-O-benzil-5-deoksi-1,2-O-izopropiliden-5-(thiazol-2-C-il-4-karboksamid)-α-D-ksilofuranoze (VII)	74
3.3. Ispitivanje antiproliferativne aktivnosti sintetizovanih nukleozida i mimetika.....	79
<b>4. EKSPERIMENTALNI DEO</b>	<b>86</b>
4.1. 2,5-Anhidro-4,6-di-O-benzoil-3-O-metansulfonil-D-glukononitril (13) .....	86
4.2. Etil-2-(3,5-di-O-benzoil-2-O-metansulfonil-β-D-arabinofuranozil)thiazolin-4-karboksilat (14) .....	88
4.3. Etil-2-(3,5-di-O-benzoil-2-O-metansulfonil-β-D-arabinofuranozil)thiazol-4-karboksilat (16) .....	88
4.4. 2-(2,3-Anhidro-β-D-ribofuranozil)thiazol-4-karboksamid (17).....	89
4.5. 2,5-Anhidro-3-azido-4,6-di-O-benzoil-3-deoksi-D-glukononitril (24).....	89

4.6. Etil-2-(2-azido-3,5-di- <i>O</i> -benzoil-2-deoksi- $\beta$ -D-arabinofuranozil)tiiazolin-4-karboksilat (25) .....	90
4.7. Etil-2-(2-azido-3,5-di- <i>O</i> -benzoil-2-deoksi- $\beta$ -D-arabinofuranozil)tiiazol-4-karboksilat (26) .....	91
4.8. 2-(2-Azido-2-deoksi- $\beta$ -D-arabinofuranozil)tiiazol-4-karboksamid (27) .....	91
4.9. 2-(2-Amino-2-deoksi- $\beta$ -D-arabinofuranozil)tiiazol-4-karboksamid (28) .....	91
4.10. Etilenacetal 2,5-anhidro-3,4,6-tri- <i>O</i> -benzoil-D-guloze (31) .....	92
4.11. 2,5-Anhidro-3,4,6-tri- <i>O</i> -benzoil-D-gulononitril (34) .....	93
4.12. Etil-2-(2,3,5-tri- <i>O</i> -benzoil- $\beta$ -D-ksilofuranozil)tiiazolin-4-karboksilat (35) .....	94
4.13. Etil-2-(2,3,5-tri- <i>O</i> -benzoil- $\beta$ -D-ksilofuranozil)tiiazol-4-karboksilat (36) .....	94
4.14. 2-( $\beta$ -D-Ksilofuranozil)tiiazol-4-karboksamid (37) .....	94
4.15. 1,2- <i>O</i> -Izopropiliden- $\alpha$ -D-ksilofuranoza (40) .....	95
4.16. 3,5-Di- <i>O</i> -benzoil-1,2- <i>O</i> -izopropiliden- $\alpha$ -D-ksilofuranoza (41) .....	95
4.17. 1,2-Di- <i>O</i> -acetil-3,5-di- <i>O</i> -benzoil-D-ksilofuranoza (42) .....	95
4.18. 3- <i>O</i> -Acetil-2,5-anhidro-4,6-di- <i>O</i> -benzoil-D-gulononitril (43) .....	96
4.19. 3,5-Di- <i>O</i> -benzoil-[( <i>S</i> )-1,2- <i>O</i> -(1-( <i>egzo</i> -cijano)etiliden)]- $\alpha$ -D-ksilofuranoza (44) i 3,5-di- <i>O</i> -benzoil-[( <i>R</i> )-1,2- <i>O</i> -(1-( <i>endo</i> -cijano)etiliden)]- $\alpha$ -D-ksilofuranoza (45) .....	97
4.20. Etil-2-(2- <i>O</i> -acetil-3,5-di- <i>O</i> -benzoil- $\beta$ -D-ksilofuranozil)tiiazolin-4-karboksilat (46) .....	98
4.21. Etil-2-(2- <i>O</i> -acetil-3,5-di- <i>O</i> -benzoil- $\beta$ -D-ksilofuranozil)tiiazol-4-karboksilat (47) .....	98
4.22. 2-( $\beta$ -D-Ksilofuranozil)tiiazol-4-karboksamid (37) .....	98
4.23. Etil-2-(3,5-di- <i>O</i> -benzoil-[( <i>S</i> )-1,2- <i>O</i> -(etiliden- <i>egzo</i> -1- <i>C</i> -il)]- $\alpha$ -D- ksilofuranoza)tiiazolin-4-karboksilat (48) .....	99
4.24. Etil-2-(3,5-di- <i>O</i> -benzoil-[( <i>S</i> )-1,2- <i>O</i> -(etiliden- <i>egzo</i> -1- <i>C</i> -il)]- $\alpha$ -D- ksilofuranoza)tiiazol-4-karboksilat (49) .....	99
4.25. 2-([( <i>S</i> )-1,2- <i>O</i> -(Etiliden- <i>egzo</i> -1- <i>C</i> -il)]- $\alpha$ -D-ksilofuranoza)tiiazol-4-karboksamid (50) .....	99
4.26. Etil-2-(3,5-di- <i>O</i> -benzoil-[( <i>R</i> )-1,2- <i>O</i> -(etiliden- <i>endo</i> -1- <i>C</i> -il)]- $\alpha$ -D- ksilofuranoza)tiiazolin-4-karboksilat (51) .....	100
4.27. Etil-2-(3,5-di- <i>O</i> -benzoil-[( <i>R</i> )-1,2- <i>O</i> -(etiliden- <i>endo</i> -1- <i>C</i> -il)]- $\alpha$ -D- ksilofuranoza)tiiazol-4-karboksilat (52) .....	100
4.28. 2-([( <i>R</i> )-1,2- <i>O</i> -(Etiliden- <i>endo</i> -1- <i>C</i> -il)]- $\alpha$ -D-ksilofuranoza)tiiazol-4-karboksamid (53) .....	101
4.29. 5- <i>O</i> -Benzoil-1,2- <i>O</i> -izopropiliden- $\alpha$ -D-ksilofuranoza (54) .....	101
4.30. 3- <i>O</i> -Benzil-5- <i>O</i> -benzoil-1,2- <i>O</i> -izopropiliden- $\alpha$ -D-ksilofuranoza (56) .....	101
4.31. 3- <i>O</i> -Benzil-1,2- <i>O</i> -izopropiliden- $\alpha$ -D-ksilofuranoza (57) .....	102

4.32. 3- <i>O</i> -Benzil-1,2- <i>O</i> -izopropiliden-5- <i>O</i> -trifluorometansulfonil- $\alpha$ -D-ksilofuranoza (58).....	102
4.33. 3- <i>O</i> -Benzil-5-cijano-5-deoksi-1,2- <i>O</i> -izopropiliden- $\alpha$ -D-ksilofuranoza (59).....	103
4.34. 3- <i>O</i> -Benzil-5-deoksi-1,2- <i>O</i> -izopropiliden-5-tioamido- $\alpha$ -D-ksilofuranoza (60).....	103
<b>5. PRILOG</b>	<b>104</b>
5.1. NMR spektri sintetizovanih jedinjenja .....	104
<b>6. ZAKLJUČAK</b>	<b>189</b>
<b>7. LITERATURA</b>	<b>193</b>
<b>8. BIOGRAFIJA</b>	<b>205</b>

## 1. UVOD

Primarni cilj medicinske hemije je dizajn, dobijanje i ispitivanje biološke aktivnosti novih lekova. Lekovi se definišu kao farmakološki aktivni molekuli koji se koriste za prevenciju ili lečenje obolenja ljudi, životinja i biljaka. Aktivnost leka se definiše kao njegov farmakološki efekat na određenom biološkom subjektu (npr. analgetičko, antimikrobno, antitumorsko dejstvo itd.).

Lekovi deluju interferirajući sa fiziološkim procesima, pa nijedan lek nije sasvim bezbedan. Ako se uzmu u višku mogu delovati kao toksini. Osim željenog, lekovi često pokazuju i neželjena dejstva koja se nazivaju sporedni efekti. S druge strane, dugotrajna upotreba istog leka, npr. antibiotika, može izazvati otpornost na dejstvo leka kako kod pacijenata, tako i kod mikroorganizama ili tumora koje taj lek treba da kontroliše.

Razvoj novih lekova je stalno potrebna aktivnost da bi se borili protiv fenomena otpornosti na dejstvo leka, premda ovaj problem može biti minimalizovan korektnom upotrebom lekova. Razvoj novih lekova je takođe potreban za poboljšanje tretmana postojećih obolenja, za tretman novootkrivenih bolesti, kao i za proizvodnju bezbednijih lekova putem smanjenja ili uklanjanja štetnih sporednih efekata.

Počeci racionalnog dizajna lekova su bili vezani za prirodne proizvode izolovane iz biljnih i životinjskih materijala, ali je vremenom sve više sintetičkih farmakološki aktivnih supstanci koji se koriste kao polazna osnova za razvoj novih lekova. Jedinjenja na kojima se bazira razvoj novih lekova zovu se osnovna jedinjenja (engl. lead compounds), dok su sintetička jedinjenja koja su razvijena iz njih poznata kao odgovarajući analozi.

Rad medicinskih hemičara se bazira na otkriću novih osnovnih jedinjenja sa specifičnim biološkim osobinama. Ovaj rad uključuje razvoj efikasnijih i bezbednijih analoga, kako iz poznatih tako i iz novih osnovnih molekula. Pod ovim se danas podrazumeva sinteza i testiranje na stotine jedinjenja pre otkrića odgovarajućeg novog leka. Procenjuje se da na svakih 10000 ciljano sintetizovanih jedinjenja jedno postaje prikladno za kliničku upotrebu.<sup>1</sup>

C-Nukleozidi su važni ciljni molekuli u sintetičkoj medicinskoj hemiji usled njihove visoke potencijalne vrednosti kao bioaktivnih molekula i biohemijskih „senzora“.<sup>2</sup>

Mnoga jedinjenja iz ove klase nukleozidnih analoga su pokazala moćnu antivirusnu ili antitumorsku aktivnost. Jedan od najznačajnijih predstavnika je tiazofurin, sintetički C-nukleozid koji pokazuje



antitumorsku aktivnost prema brojnim tumorskim sistemima.<sup>3</sup> U drugoj fazi kliničkih ispitivanja, on je indukovao hematološki odgovor kod pacijenata sa akutnom mijelogenom leukemijom, ili hroničnom mijeloidnom leukemijom u blastnoj krizi.<sup>4</sup> Tiazofurin je, stoga, nedavno odobren kao "orfan" preparat za tretman ovih malignih jedinjenja.

Biološka aktivnost tiazofurina je posledica kombinacije citotoksičnosti i „zrelost-indukujućih“ aktivnosti.<sup>5</sup> Oba efekta se pripisuju inhibiciji enzima inozin-5'-monofosfat-dehidrogenaze (IMPDH) dejstvom tiazofurin-adenin-dinukleotida, koji zaustavlja sintezu guanilata.<sup>6</sup>

Uprkos značajnoj efikasnosti tiazofurina, nedostatak specifičnosti kao i povremena neuro-, odnosno kardio-toksičnost značajno ograničavaju njegovu širu kliničku upotrebu.<sup>3</sup> Iz tog razloga postoji veliki interes za sintezu tiazofurinskih analoga, koji bi pokazali veću selektivnost i umanjenju toksičnost prema zdravom tkivu, što je rezultovalo dobijanjem brojnih tiazofurinskih analoga i ispitivanjem njihove antitumorske aktivnosti.<sup>7</sup>

Imajući u vidu napred navedeno, cilj ove doktorske disertacije su tri totalne i jedna parcijalna sinteza novih tiazofurinskih analoga zasnovane na D-glukozi kao hiralnom prekursoru, kao i tri totalne sinteze, jednog analoga i dva mimetika tiazofurina, polazeći od D-ksiloze. Svi pomenuti analozi i mimetici sadrže tiazol-4-karboksamidni aglikon i modifikovane šećerne komponente.

Finalna etapa ovog rada obuhvatiće ispitivanje antiproliferativne aktivnosti novosintetizovanih analoga i mimetika na nekoliko malignih i jednoj zdravoj ćelijskoj liniji.

Planirana je i višefazna sinteza 3-O-benzil-5-deoksi-1,2-O-izopropiliden-5-tioamido- $\alpha$ -D-ksilofuranoze iz D-ksiloze kao hiralnog prekursora.

## 2. OPŠTI DEO

### 2.1. Medicinska hemija C-nukleozida

#### 2.1.1. Prirodni C-nukleozidi

Pseudouridin ( $\Psi$ ; *Shema 2.1.*) je najzastupljeniji prirodni C-nukleozid prisutan u većini tRNA i rRNA struktura,<sup>8</sup> gde stabilizuje RNA dupleks.<sup>9</sup> On nastaje na jedinstven način posttranslacionom izomerizacijom unutar RNA, koja je katalizovana pseudouridinsintazom.<sup>10</sup> Nije publikovano da bilo koji od derivata ili analoga  $\Psi$  ima značajnu biološku aktivnost na terapijski korisnom nivou. Međutim, prirodni antibiotik šoudomicin<sup>11</sup> je strukturno donekle sličan pseudouridinu. Antibiotičko i citotoksično dejstvo šoudomicina bilo je poznato decenijama, ali je tek 1979. godine dokazano da mehanizam njegovog dejstva uključuje inhibiciju transporta nukleozida u ćeliji.<sup>12</sup>



*Shema 2.1.*

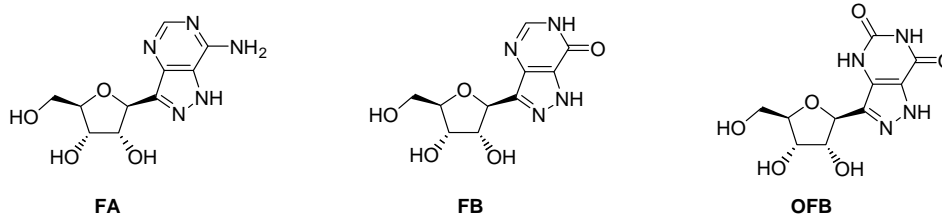
#### 2.1.2. Mehanizmi delovanja biološki aktivnih C-nukleozida

C-Nukleozidi (kao i standardni N-nukleozidi) mogu, u principu, ciljati na bilo koji enzim metabolizma nukleinskih kiselina. Analizi purinskih nukleozida mogu dodatno inhibirati širok dijapazon enzima koji koriste na purinima bazirane kofaktore (npr., kinaze, oksidoreduktaze) i delovati kao agonisti ili antagonisti purinskih receptora. Glavna prednost C-nukleozida je stabilnost nukleozidne veze ka cepanju, usled zamene nukleozidne C–N veze nehidrolizabilnom C–C vezom. Zamena N-atoma sa C-atomom na poziciji nukleozidne veze često značajno menja osobine heterociklične komponente. Tako npr., zamena pirimidina sa piridinom ili zamena purina sa

pirolopirimidinom dramatično menja zastupljenost tautomera i kiselobazne osobine heterocikla i funkcionalnih grupa (OH, NH<sub>2</sub>).

### 2.1.2.1 Inhibitori nukleolitičkih enzima

Prirodni antibiotici formicini (naročito **FA**, **FB**, i oksoformicin B **OFB**; *Shema 2.2.*) su poznati po svojim antibiotskim i citotoksičnim osobinama od ranih šezdesitih godina prošloga veka, a njihova antimalarična svojstva su rasvetljena naknadno. Budući da su analozi purinskih nukleozida, mehanizam njihovog delovanja je prilično kompleksan i može se ostvarivati na nekoliko nivoa paralelno. Međutim, za ova jedinjenja je dokazano<sup>13</sup> da su jaki inhibitori purin-nukleozid-fosforilaze (PNP) i nukleozidaza, što verovatno predstavlja glavni deo njihove aktivnosti.

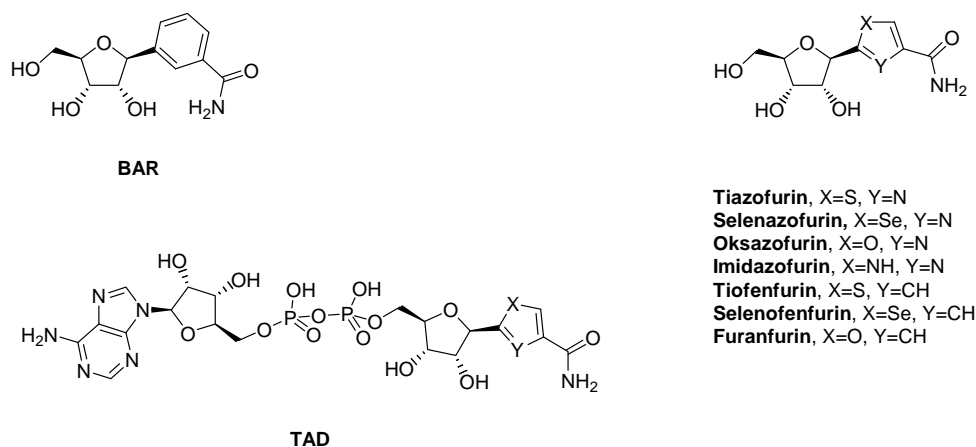


*Shema 2.2.*

### 2.1.2.2. Inhibitori oksidoreduktaza

Nikotinamid-adenin dinukleotid (NAD) je glavni kofaktor enzima oksidoreduktaza. Mnogi arilkarboksamidni C-nukleozidi mogu se ponašati kao analozi nikotinamidnog ribonukleozida i inhibirati neke oksidoreduktaze. Tako npr., inozin-5'-monofosfat-dehidrogenaza (IMPDH) katalizuje konverziju inozin-5'-monofosfata (IMP) u ksantozin-5'-monofosfat (XMP) i predstavlja ključni enzim koji određuje brzinu *de novo* biosinteze guanilata. Inhibicija IMPDH i posledično smanjenje koncentracije guaninskih nukleotida što prekida DNA i RNA sinteze u tumorskim ćelijama. Tiazofurin (*Shema 2.3.*) je moćan citostatik,<sup>14</sup> koji je podvrgnut kliničkim ispitivanjima,<sup>15</sup> i za koga je pronađeno da se biotransformiše u tiazofurin-adenin-dinukleotid (TAD), koji predstavlja analog od NAD i kao takav inhibira IMPDH.<sup>16,17</sup> Isti mehanizam delovanja zastupljen je i kod benzamidnog ribonukleozida (BAR).<sup>18</sup> Dalja istraživanja su pokazala da selenazofurin<sup>19</sup> pokazuje čak i jaču aktivnost, dok neki drugi heteroanalozi (npr., oksazofurin, imidazofurin,<sup>20</sup>

selenofenfurin,<sup>21</sup> tiofenfurin i furanfurin<sup>22</sup>) koji pokazuju sličan nivo citotoksičnosti deluju istim mehanizmom.



Shema 2.3.

## 2.2. Sinteze C-nukleozida

Od otkrića prvog C-nukleozida pseudouridina ( $\Psi$ ; Shema 2.1.), ovi prirodni proizvodi i njihovi sintetički analozi postali su važan predmet istraživanja. Niska prirodna zastupljenost, zajedno sa izrazitom željom za dobijanjem analoga, stimulisala je intenzivan interes za ovu klasu jedinjenja. Iz tog razloga razvijene su i publikovane mnoge sintetičke strategije.<sup>23-28</sup> Klasifikacija sintetičkih strategija može se izvršiti po brojnim kriterijumima, ali je možda najlogičnija ona na osnovu strukturnih karakteristika C-nukleozida: 1. vezivanje prikladne funkcionalne grupe na anomernu poziciju prethodno formirane ugljenohidratne podjedinice, na kojoj se zatim konstruiše aglikonska podjedinica; 2. formiranje prikladne funkcionalne grupe na prethodno formirani aglikon, kojoj sledi izgradnja šećerne podjedinice; 3. direktno kuplovanje prethodno formiranih ugljenohidratnih i aglikonskih fragmenata; i 4. modifikacija postojećih C-nukleozida.

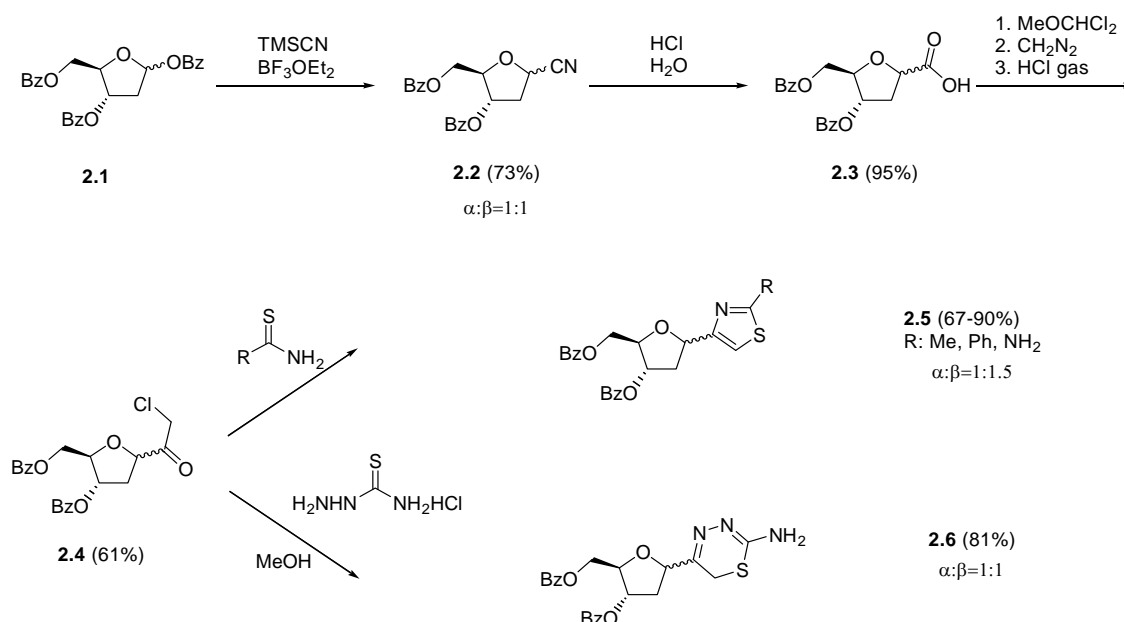
### 2.2.1. Izgradnja aglikona na ugljenohidratnoj podjedinici

#### 2.2.1.1. Uvođenje nitrilne grupe i njena heterociklizacija

Prva sintetička strategija koja podrazumeva uvođenje prikladne funkcionalne grupe na već formiranu šećernu komponentu je često korišćena za sintezu heterocikla.<sup>29</sup> Klasičan primer je uvođenje nitrilne grupe (Shema 2.4.). Npr., Adamo *et al.* uveli su nitrilnu (CN) grupu u potpuno benzoilovani šećer **2.1** sa trimetilsililcijanidom,<sup>30</sup> a dobijena smesa nitrilnih anomera **2.2** je

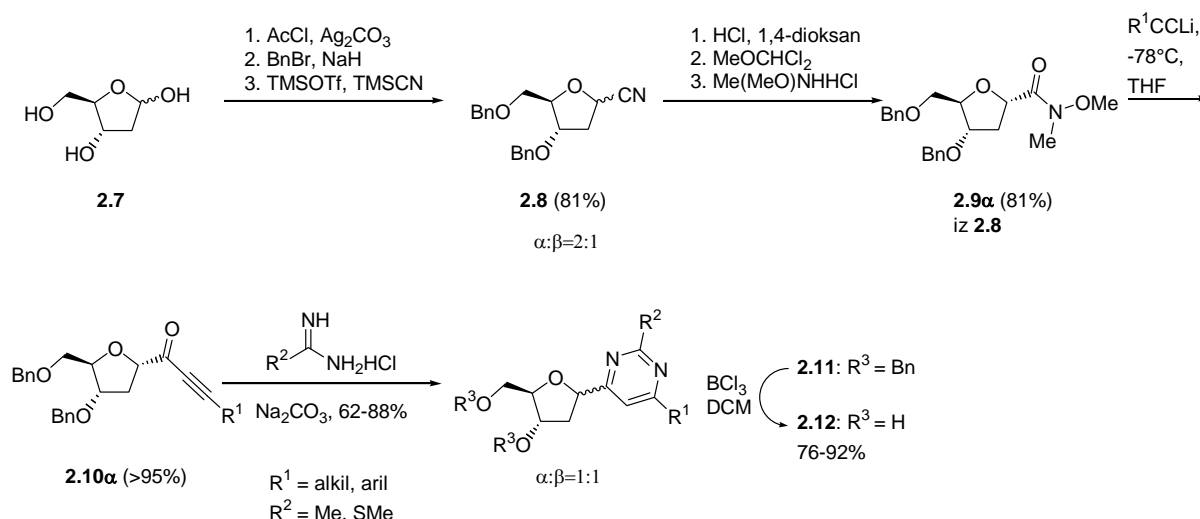
hidrolizovana do karboksilne kiseline **2.3**. Ovaj prekursor je preveden u hloroacetyl derivat **2.4** nizom reakcija sa dihaloro-metoksi-metanom, diazometanom i HCl. Ciklizacija dobijenog derivata sa tioamidnim nukleofilima daje supstituisane tiazole **2.5** u umerenim do dobrim prinosima. Dok ciklizacija sa tiosemikarbazidom daje aminotiadiazol **2.6** kao smesu anomera dobrog prinosa.

Opisano uvođenje nitrilne grupe nije stereoselektivno jer daje ekvimolarnu smesu anomera. Međutim, karboksilna kiselina **2.3** je prikladna za hromatografsko razdvajanje anomera, nudeći mogućnost za izvođenje sledećih reakcija sa čistim diastereoizomerima.



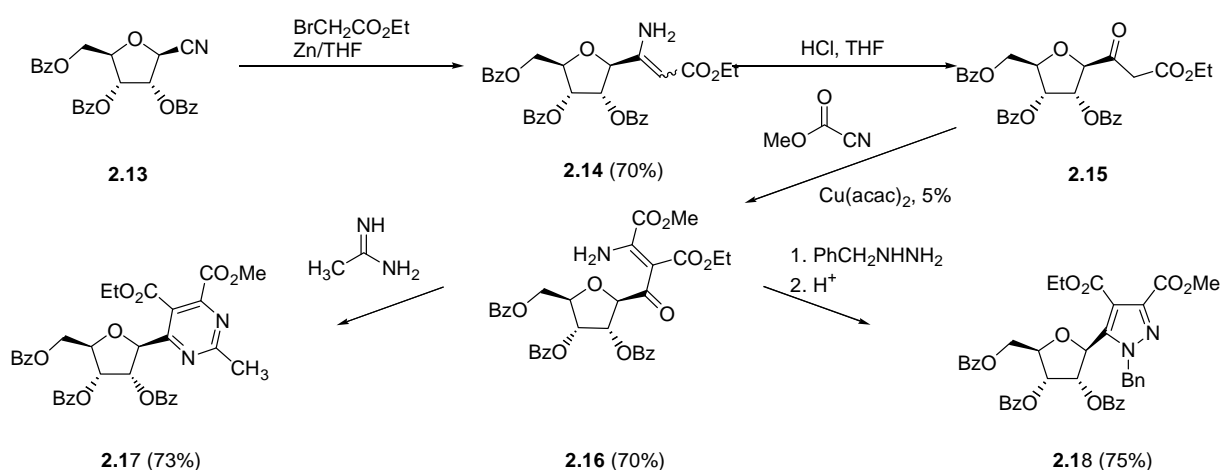
Shema 2.4.

Viši prinos i delimično stereoselektivno uvođenje nitrilne funkcije u sledećem primeru (*Shema 2.5.*), započinje benzilovanjem deoksiriboze **2.7**, kome sledi transformacija u odgovarajuće nitrilne anomere **2.8**, koji su uspešno razdvojeni. Nitril **2.8a** je hidrolizovan i rezultujuća kiselina je prevedena u Weinreb-ov amid **2.9a**, koji u reakciji sa litijum-acetilidom daje propargil keton **2.10a**. Tretman dobijenog jedinjenja sa amidoimidatima daje pirimidine **2.11** kao 1:1 smesu anomera u dobrom prinosu. Izomerizacija u poslednjem koraku pokazuje da je pokušaj stereokontrole u prvim koracima bio uzaludan.<sup>31</sup>



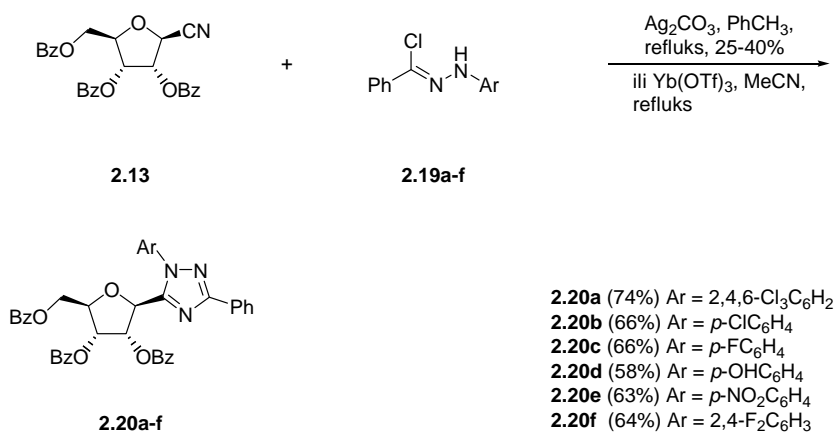
Shema 2.5.

Veronse *et al.*<sup>32</sup> su iskoristili zaštićenu 1-cijano-β-D-ribofuranozu **2.13** kod sinteze pirimidina (Shema 2.6.). Reakcijom Reformatskog dobijen je β-iminoestar **2.14**,<sup>33</sup> čija hidroliza daje nestabilni β-ketoestar **2.15**, koji je odmah tretiran sa metil cijanoformijatom, u prisustvu bakar(II) katalizatora, dajući diestar **2.16** u dobrom ukupnom prinosu. Naknadna ciklizacija **2.16** sa amidoimidatima ili benzilhidrazinom daje zaštićene pirimidinske- ili pirazolske-C-nukleozide **2.17** i **2.18**, respektivno.



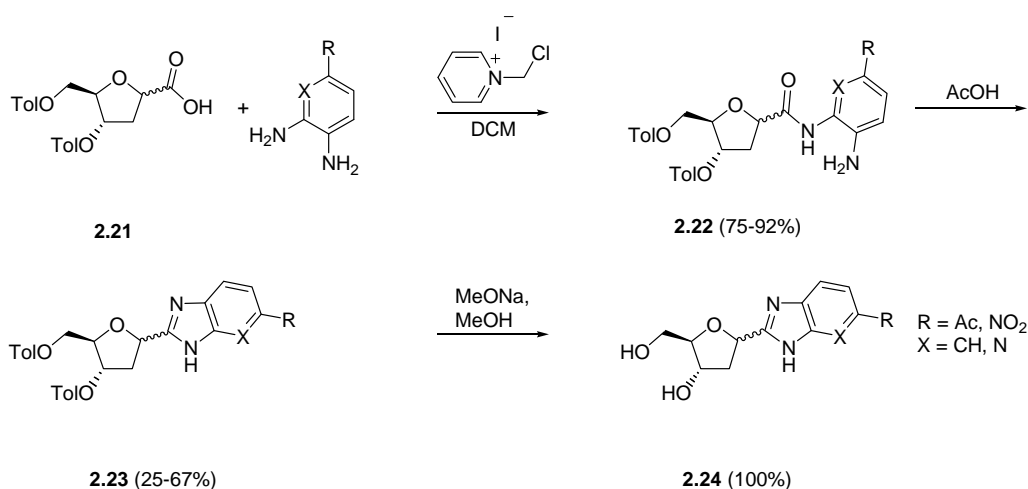
Shema 2.6.

Al-Masoudi je iskoristio  $\beta$ -cijano funkciju u cikloadicionoj reakciji.<sup>34</sup> Ovde je zaštićena 1-cijano- $\beta$ -D-ribofuranosa **2.13** (dobijena stereoselektivno participacijom susjedne grupe u ribo seriji) tretirana različitim hidrazonil hloridima **2.19** u prisustvu Luisovih kiselina dajući 1,2,4-triazole **2.20** (Shema 2.7.). Prinosi su bili veoma dobri kada ja korišćen iterbijum-triflat.



Shema 2.7.

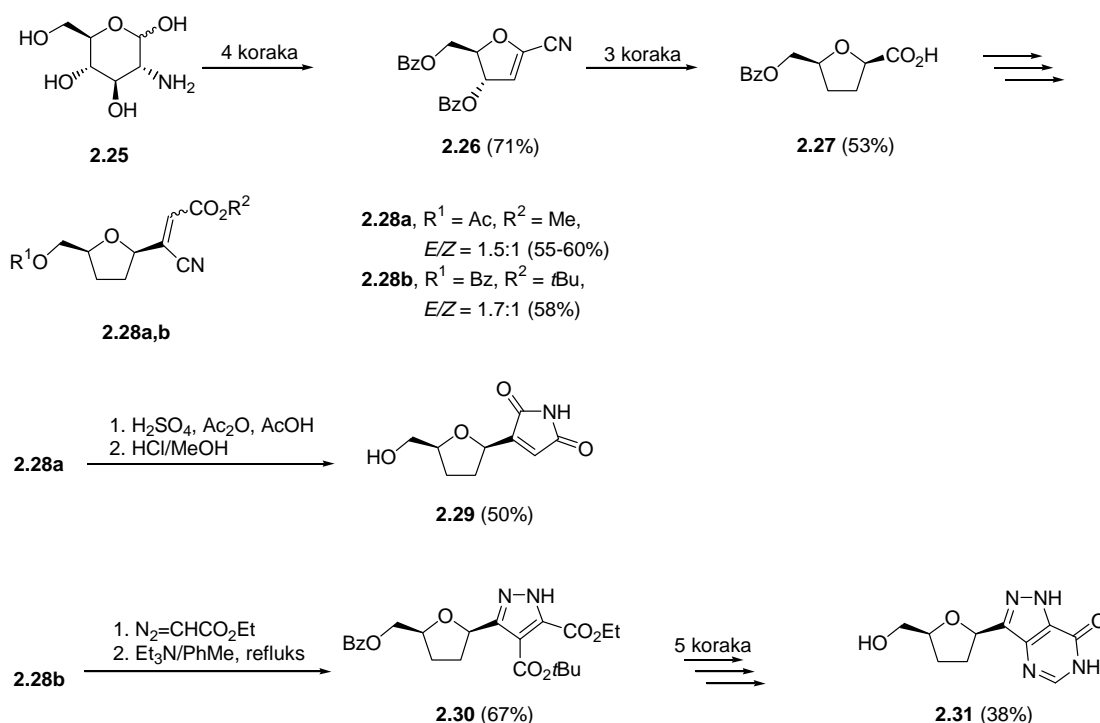
Benhida je razvio sličan pristup koristeći toliovanu kiselinu **2.21**<sup>35</sup> (Shema 2.8.) u reakciji sa aromatičnim *orto* diaminima posredstvom Mukaiyama reagensa (hlorometilpiridinium-jodid).<sup>36</sup> Rezultujući amidi **2.22** ciklizovani su pod kiselim uslovima do odgovarajućih benzo- i piridoimidazola **2.23**. Bazna deprotekcija sa natrijum-metoksidom dala je C-nukleozide **2.24** u umerenom ukupnom prinosu. Diastereoselektivnost reakcija je potpuno zavisna od inicijalnog uvođenja nitrilne



Shema 2.8.

grupe.

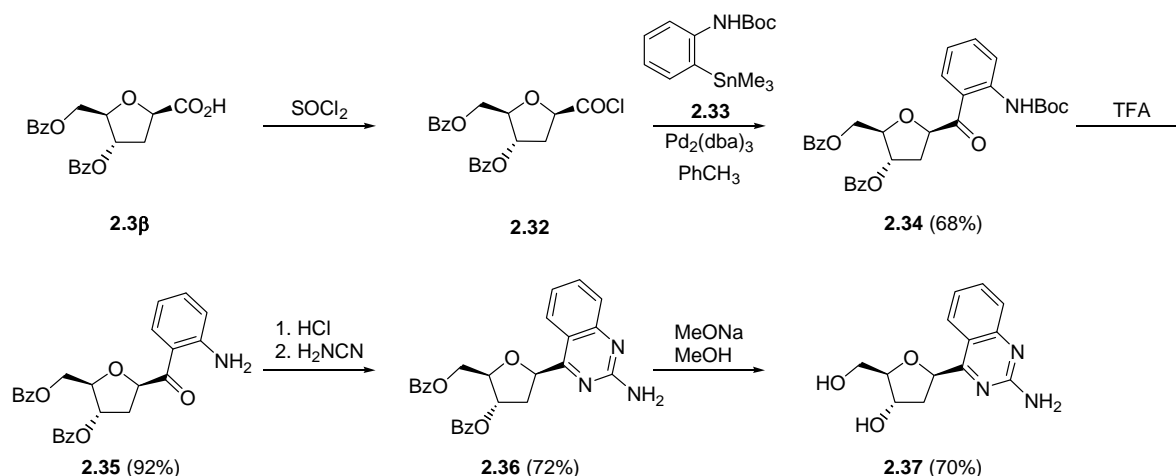
Strategija postepene izgradnje aglikona korišćena je i kod sinteze dideoksinukleozida. Jung saopštava o jednoj ovakvoj sintezi koristeći prečišćeni  $\beta$ -anomer zaštićene kiseline **2.27**, lako dostupan iz glukozamina **2.25** u sedam koraka i ukupnom prinosu od 37% (*Shema 2.9*).<sup>37</sup> Kiseline **2.27** je prevedena u uobičajeni intermedijer, cijanoestar **2.28**, reakcijom cijanacije, koju prati Vitigov tip reakcije sa prikladnim trifenilfosforanom. Različite estarske funkcije su korišćene u cijanoestru **2.28**, koji je ciklizovan i deblokiran dajući dideoksišoudomicin **2.29** na način Ohno-ove sinteze šoudomicina<sup>38</sup> ili pak podvrgnut ciklizaciji sa etil-diazoacetatom dajući pirazolski diestar **2.30**. Do ciljnog molekula dideoksisiformicina B (**2.31**) sledi još pet sintetskih faza.



*Shema 2.9.*

Pre par godina, Li objavljuje rad u kome koristi prečišćeni  $\beta$ -anomer zaštićene kiseline **2.3** (*Shema 2.10*).<sup>39</sup> Kiseline **2.3b** je prevedena u odgovarajući hlorid kiseline **2.32** i podvrgnuta paladijumom katalizovanom Stille-ovom kuplovanju sa zaštićenim 2-trimetilstanil-anilinom **2.33**. Uklanjanje zaštitne grupe dalo je anilinski derivat **2.35** u visokom prinosu. Ciklizacija sa cijanamidom, koju sledi deprotekcija, dala je benzopirimidin 2'-deoksiribozid **2.37**.

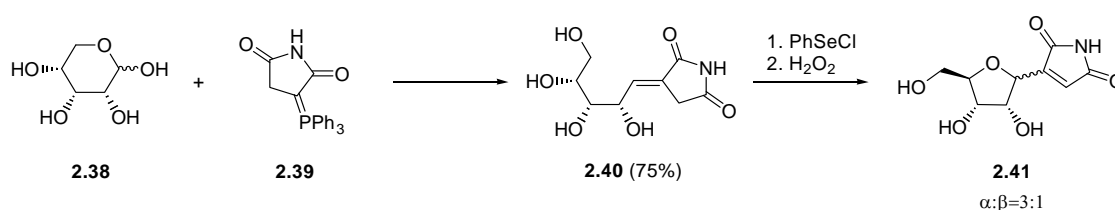




Shema 2.10.

### 2.2.1.2. Reakcije Vitigovog tipa

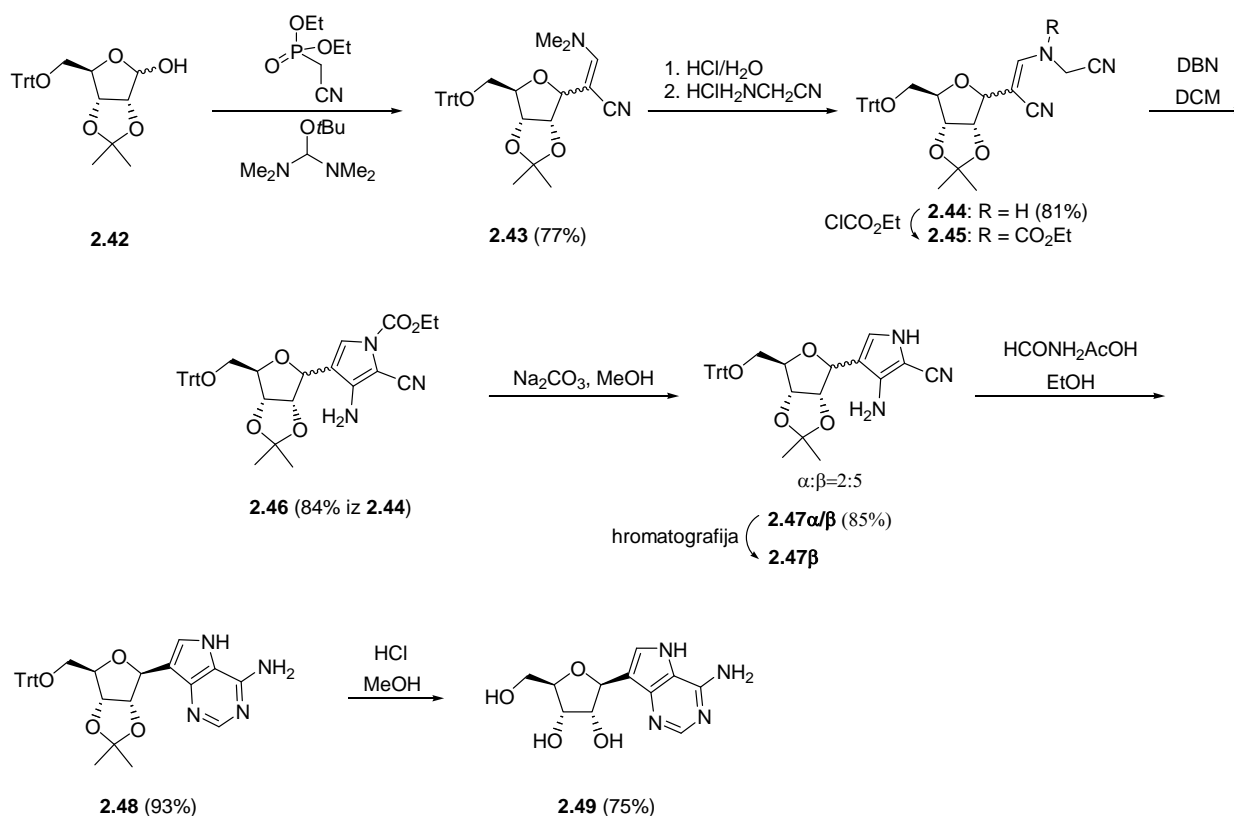
Drugi važan pristup kod strategije postepene izgradnje aglikona zasniva se na hemiji Vitigovog tipa.<sup>40,41</sup> Ovaj pristup se zasniva na reakciji fosforog ilida sa aldehidnom funkcijom na šećernoj komponenti. Tako reakcija ilida **2.39** sa D-ribozom (**2.38**) u ključalom tetrahidrofuranu daje jedinjenje **2.40** u prinosu od 75% (Shema 2.11.). Selenoeterifikacija, praćena oksidativnom eliminacijom, dala je šoudomicin **2.41β** i epi-šoudomicin **2.41α** kao smesu 1:3.<sup>42</sup>



Shema 2.11.

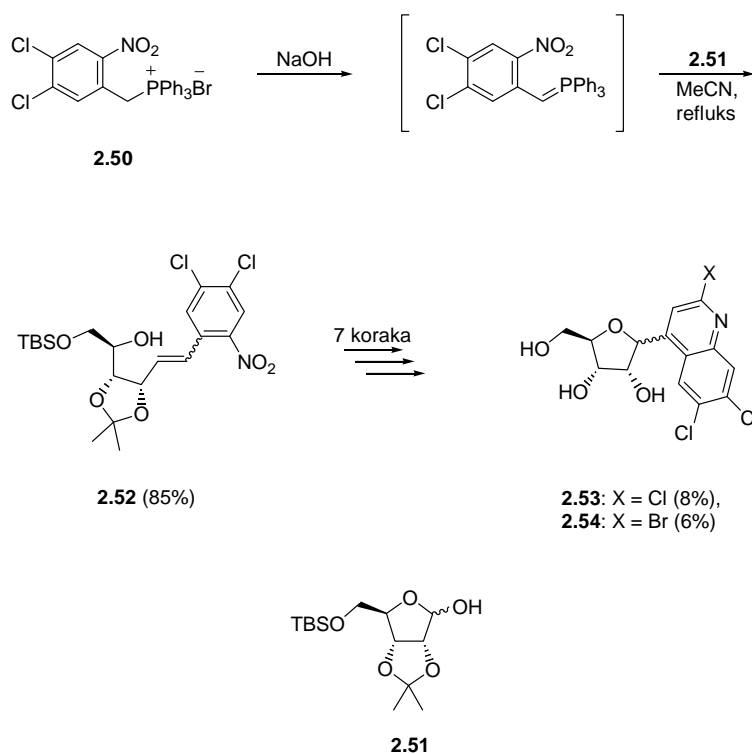
Klasična sinteza 9-dezaadenozina **2.49** počinje uvođenjem funkcionalne grupe putem Horner-Wadsworth-Emmons-ove reakcije (Shema 2.12.).<sup>43</sup> Zaštićena riboza **2.42** daje odgovarajući ribozilacetonitrilni intermedijer reakcijom sa dietil-metilencijanofosfonatom, čiji tretman sa *tert*-butoksi-bis(dimetilamino)metanom u dimetilformamidu (DMF) daje enamin **2.43**. Kisela hidroliza i reakcija rezultujućeg enola sa hidrohloridom aminoacetonitrila u acetatnom puferu dala je bisnitril

**2.44** u dobrom prinosu, iz dve sintetičke faze. Zaštita sekundarne amino-funkcije sa etil-hloroformijatom dala je intermedijer **2.45**, koji ciklizacijom sa viškom DBN (1,5-diazabiciklo[4.3.0]non-5-en) kao bazom daje funkcionalizovani pirol **2.46** u dobrom prinosu. Nakon deprotekcije, pirolni anomeri **2.47** su razdvojeni kolonskom hromatografijom. Čist  $\beta$ -D-anomer **2.47 $\beta$**  je ciklizovan sa formamid acetatom u ključalom etanolu dajući zaštićeni deazaadenozin **2.48**. Skidanje zaštita dalo je C-analog adenoзина **2.49** u ukupnom prinosu od 22% računajući na deset faza polazeći od zaštićene riboze **2.42**.



Shema 2.12.

Wittig-ovu reakciju je koristio i Townsend za konstrukciju polihalogenovanih hinolina kao potencijalnih antiviralnih agenasa (*Shema 2.13.*).<sup>44</sup> Fosfonijum bromid **2.50** je tretiran natrijum-hidroksidom, a potom direktno kuplovan sa zaštićenom ribozom **2.51** dajući izomerne alkene **2.52** u dobrom ukupnom prinosu (85%, *Z/E* = 12:1). Ova smesa je zatim u sedam koraka prevedena u željene C-nukleozide **2.53** i **2.54**, koji nose trihlorohinolinski i bromodihlorohinolinski aglikon, respektivno. Međutim, ukupan prinos bio je nizak.

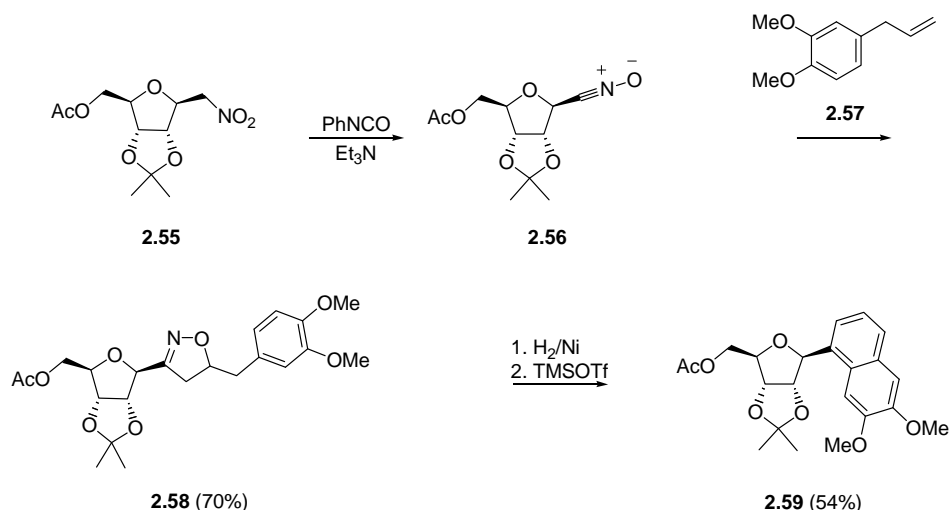


Shema 2.13.

### 2.2.1.3. Cikloadicije

Cikloadicione reakcije predstavljaju važnu strategiju kod konstrukcije aglikona. Prvi pokušaji bili su povezani sa totalnom sintezom šoudomicina, gde je iskorišćena Dils-Alder-ova cikloadiciona reakcija za konstrukciju šećerne podjedinice sa prikladnom funkcionalnom grupom na anomernom centru.<sup>38</sup> Iste te godine, 1984., Kozikowski je iskoristio 1,3-dipolarnu cikloadicionu reakciju za sintezu sintetičkih nukleozidnih analoga koji imaju izoksazolinski prsten umesto riboze, kao i pri totalnoj sintezi ( $\pm$ )-blastomicinona.<sup>45</sup>

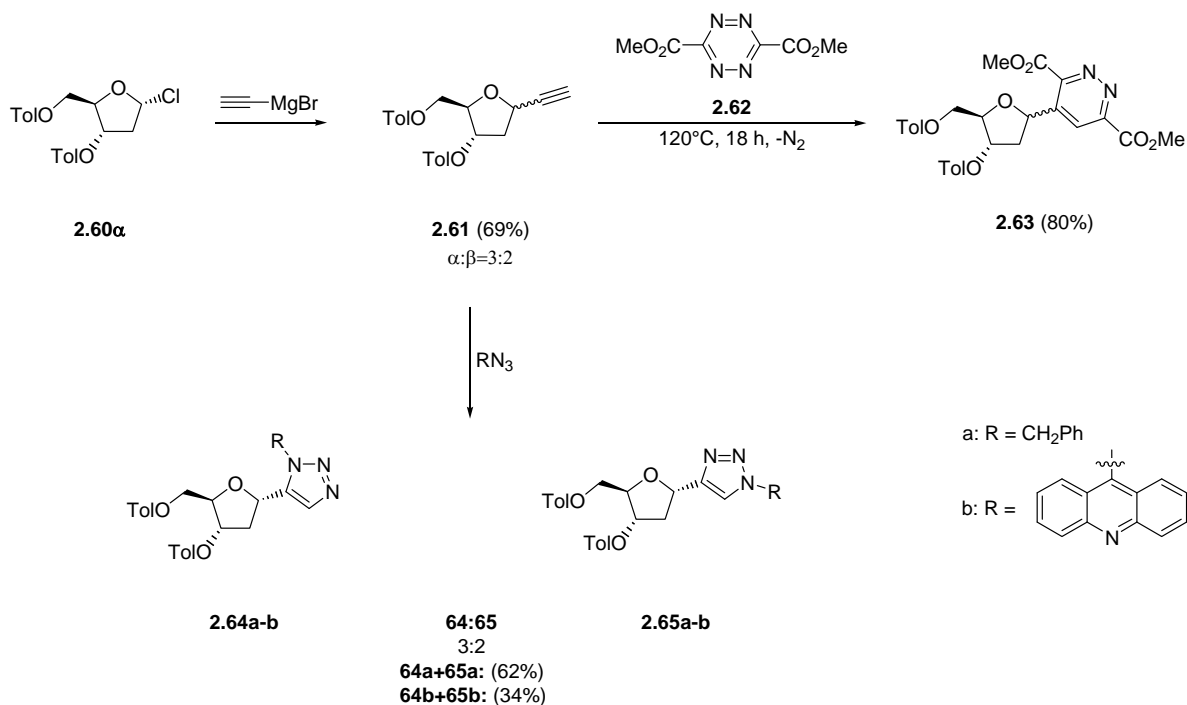
Sa ovim iskustvom u rukama Kozikowski je, kratko posle toga, publikovao prvi primer 1,3-dipolarne cikloadicije u sintezi dimetoksinaftil C-nukleozida **2.59**.<sup>46</sup> Reakciona sekvenca započinje od nitrometilenskog derivata **2.55**, koji je prvo preveden u nitriloksid **2.56**., nad kojim je izvedena cikloadicija supstituisanog alilbenzena **2.57** dajući izoksazolin **2.58**, čijom redukcijom sa Raney niklom nastaje odgovarajući hidroksiketon, koji je potom ciklizovan u aril-C-nukleozid **2.59** tretmanom sa trimetilsililtriflatom (*Shema 2.14.*).



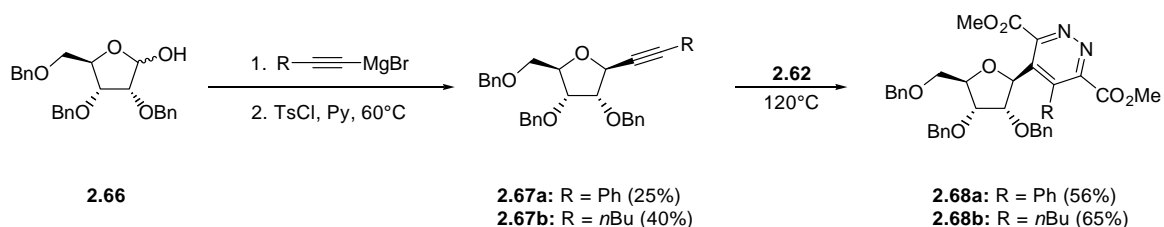
Shema 2.14.

Neke druge procedure su koristile etinil-grupu vezanu za anomerni centar. Ključni intermedijer, ribofuranoziletin **2.61**, može se dobiti sa različitim stepenom stereoselektivnosti, ali je  $\alpha$ -anomer dominantan proizvod u svim ovim slučajevima. Wamhoff je izveo sinteze piridazinskog i triazolnih *C*-nukleozida (Shema 2.15).<sup>47</sup>  $\alpha$ -Anomer zaštićene hlororiboze **2.60a** podvrgnut je reakciji sa etinilmagnezijumbromidom dajući toliilovani ribofuranoziletin **2.61** u vidu smese anomera.<sup>48</sup> Primećen je uticaj prisutnih zaštitnih grupa na zastupljenost anomera, naime, estarske zaštitne grupe (Ac, Bz, Tol = 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO) daju smese u kojima je nešto više zastupljen željeni  $\beta$ -anomer, premda, neželjeni  $\alpha$ -anomer i dalje ostaje glavni proizvod. Anomerna smesa **2.61** je potom podvrgnuta Dils-Alderovoj cikloadiciji sa dimetil-[1,2,4,5]-tetrazin-3,6-dikarboksilatom **2.62**; dobijeni cikloadukt podleže spontanom razlaganju pod Dils-Alderovim reakcionim uslovima dajući piridazin **2.63**. Anomerna smesa **2.61** je, takođe, podvrgnuta [3+2]-cikloadicijonj reakciji sa azidima dajući praktično ekvimolarnu (na osnovu <sup>1</sup>H NMR) smesu dva moguća regioizomera **2.64a-b** i **2.65a-b** u umerenom prinosu.

Joshi je sintetizovao supstituisane piridazinske *C*-ribonukleozide **2.68** (Shema 2.16.)<sup>49</sup> iz benzilovane ribofuranoze **2.66**, koja je prvo tretirana sa alkinilmagnezijumbromidima; dobijeni  $\beta$ -anomeri **2.67** su izolovani i podvrgnuti Dils-Alderovoj cikloadiciji sa dikarboksilatim **2.62**. Željeni piridazinski *C*-ribonukleozidi **2.68** su dobijeni kao čisti  $\beta$ -anomeri u umerenom do dobrom prinosu.

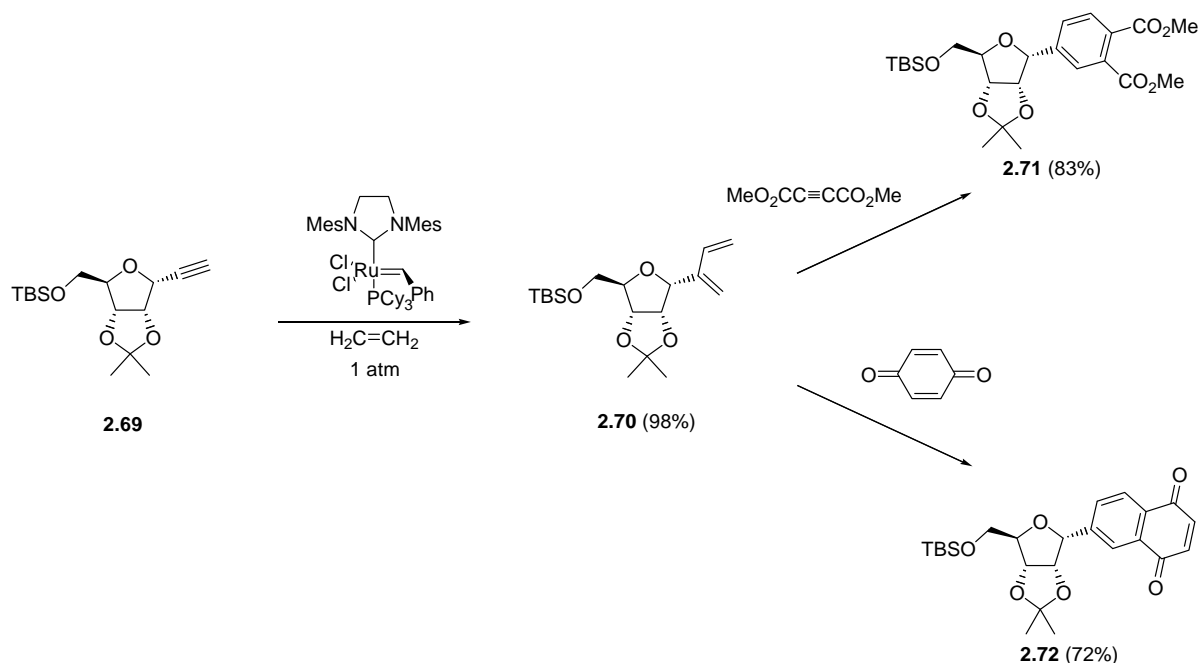


Shema 2.15.



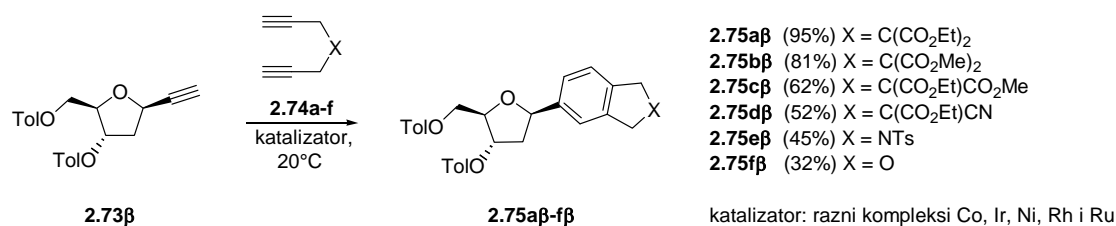
Shema 2.16.

Kaliappan je razvio veoma efikasnu proceduru za sintezu C-aril glikozida (Shema 2.17).<sup>50</sup> Sintetička strategija bazirana je na unakrsnoj enin-metatezi, kojoj sledi Dils-Alderova cikloadicija. Tako je zaštićeni ribofuranoziletin **2.69** podvrgnut reakciji sa etenom, u prisustvu Grubbs-ovog katalizatora druge generacije, dajući dien **2.70** u visokom prinosu. Dobijeni dien je u reakciji sa dimetil-etinildikarboksilatom ili benzohinonom dao  $\alpha$ -C-nukleozide **2.71** i **2.72**, respektivno. Budući da se obe reakcije, unakrsna metateza i cikloadicija, izvode u toluenu na  $80^\circ\text{C}$ , isprobana je i dvoreakciona one-pot procedura, ali nije nađena neka značajna razlika u dobijenim prinosima.



Shema 2.17.

Novák *et al.*<sup>51</sup> su iskoristili reakciju ciklotrimerizacije za sintezu *C*-nukleozida (Shema 2.18.). Anomerna smesa tolilovanih ribofuranoziletina **2.73** podvrgnuta je reakciji sa određenim brojem diina **2.74a-f** dajući očekivane proizvode ciklotrimerizacije **2.75a-f**. Različiti kompleksi prelaznih metala ispitivani su kao katalizatori ove reakcije. Čist  $\beta$ -anomer **2.73 $\beta$**  dao je cikloadukte **2.75a $\beta$ -f $\beta$**  u dobrim prinosima. Analogan pristup za sintezu različitih *C*-glikozida publikovao je Yamamoto.<sup>52</sup>



Shema 2.18.

#### 2.2.1.4. Ostale metode za konstrukciju aglikona

Postoji još nekoliko postupaka koji vode ka strukturama koje odgovaraju definiciji C-nukleozida. Međutim, korist od ovih procedura je mala, jer su i one a i jedinjenja koja se dobijaju po njima od male upotrebne vrednosti.

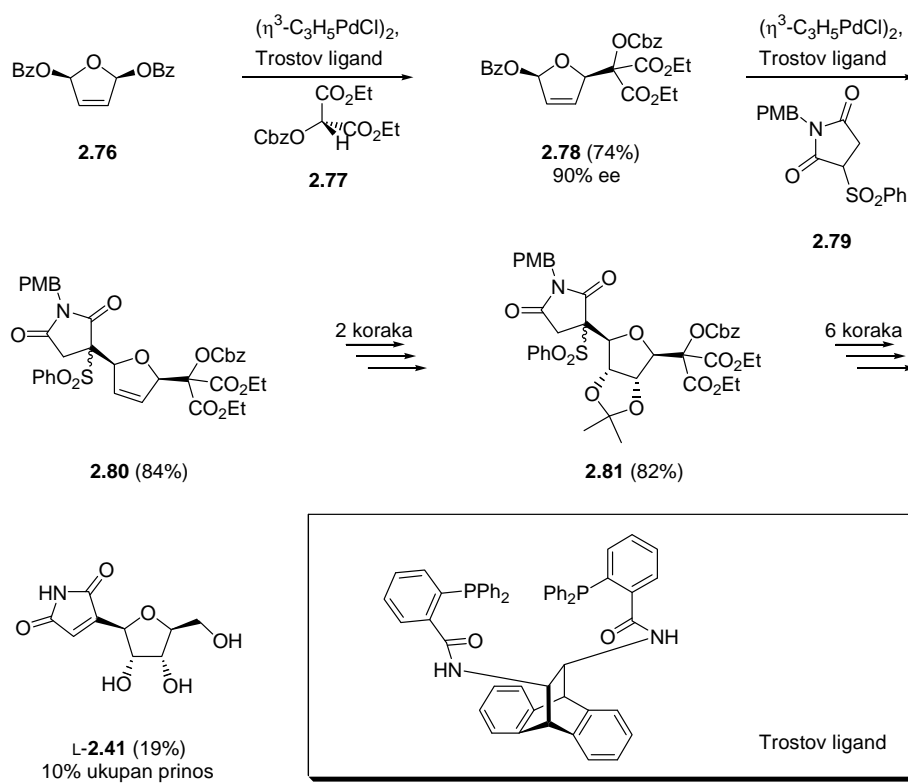
Trost je razvio sintezu L-šoudomicina (L-**2.41**) zasnovanu na paladijumom katalizovanoj asimetričnoj alilnoj supstituciji (*Shema 2.19.*).<sup>53</sup> Ovaj pristup se zasniva na desimetrizaciji *mezo*-dibenzoata **2.76**, nad kojim su konstruisane hidroksimetilna i maleinimidna podjedinica. Hidroksimetilna komponenta je uvedena u formi aktiviranog diestra malonske kiseline **2.77**, dok je maleinimidna komponenta uvedena u formi sulfonilsukcinimidnog derivata **2.79**. Teoretski govoreći redosled uvođenja fragmenata nije bitan (**2.77** ili **2.79**), međutim, Trost je otkrio da hidroksimetilni prekursor **2.77** treba uvesti prvo, a onda imid **2.79**, budući da obrnut redosled vodi nastanku značajnih količina sporednih proizvoda i lošoj stereokontroli. Neprirodna L-konfiguracija finalnog proizvoda rezultat je enantioselektivne reakcije *mezo*-derivata **2.76**, katalizovane paladijumovim kompleksom sa Trostovim ligandom ( $\leq 90\%$  ee [engl. enantiomeric excess, enantiomerni višak]). Sa drugačijim, difosfinskim ligandom, dobijen je intermedijer D-**2.78** ( $\leq 76\%$  ee)<sup>54</sup> kojem odgovara prirodna D-konfiguracija. Nakon što su ključne gradivne jedinice povezane za dihidrofuranski prsten, sledi nastavak sinteze L-šoudomicina (L-**2.41**), sa ukupnim prinosom od 10% na deset faza. Premda je stereokontrola ovog postupka dobra, glavni nedostatak je dugačak put od prikladnih prekursora do željenih struktura.

Tionukleozid **2.82** poslužio je kao polazni materijal u sintezi D-šoudomicina **2.41** (*Shema 2.20.*): on je u reakciji sa rodijum karbenom, izvedenim iz malonata, preveden u intermedijer **2.83**, koji je zatim podlegao premeštanju dajući **2.84**; finalizacija sinteze u nekoliko koraka dala je šoudomicin **2.41**.<sup>55</sup>

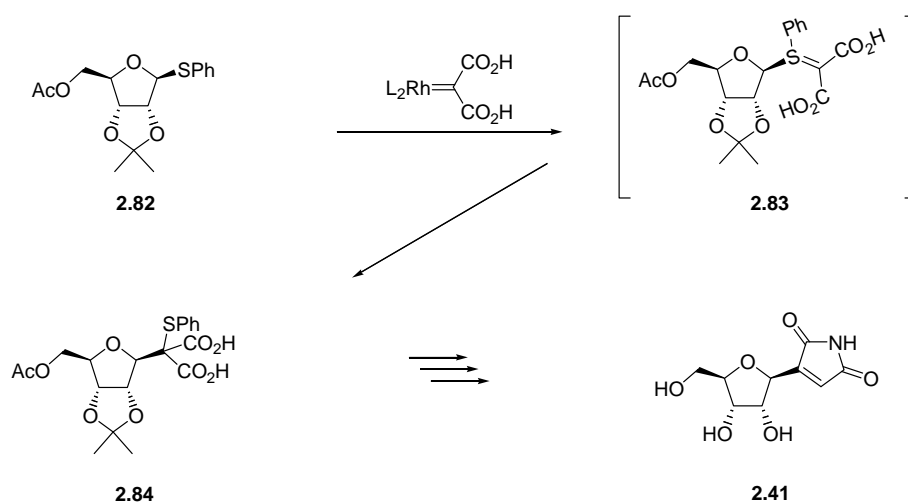
Sledeća sekvenca se može potencijalno smatrati pristupom C-nukleozidnim derivatima korišćenjem nezaštićene 2'-deoksiriboze **2.85**, čija reakcija sa fosfonatom **2.86** daje ekvimolarnu smesu anomera C-nukleozida **2.87** u dvostepenom one-pot postupku. Reakcija se sastoji od četiri uzastopna koraka: Horner-Wadsworth-Emmons-ova olefinacija, ciklizacija, bromovanje i na kraju Ramberg-Bäcklund-ova reakcija (*Shema 2.21.*).<sup>56</sup>

Stork je koristio svoj metod intramolekulske radikalske ciklizacije alkina vezanih za silicijum da bi stereoselektivno sintetisao C-ribofuranozide. Saglasno mehanizmu ove reakcije,

diastereoselektivnost striktno zavisi od pozicije alkina: sa riboznim supstratom **2.88**,  $\alpha$ -anomer **2.89** postaje jedini proizvod reakcije (Shema 2.22.).<sup>57</sup>

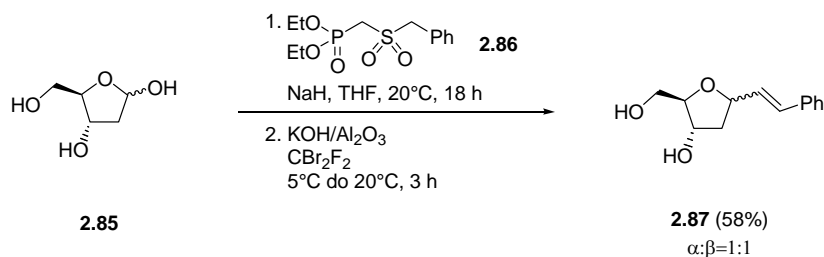


Shema 2.19.

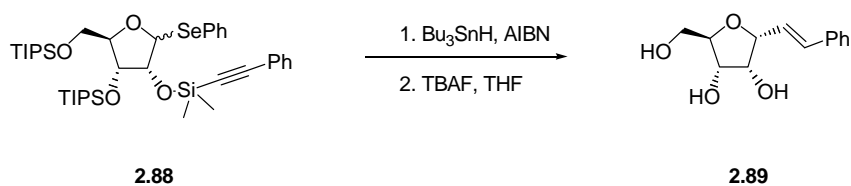


Shema 2.20.





Shema 2.21.



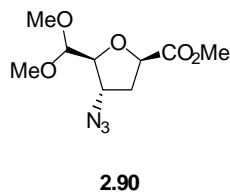
Shema 2.22.

### 2.2.2. Izgradnja ugljenohidratne podjedinice na aglikonu

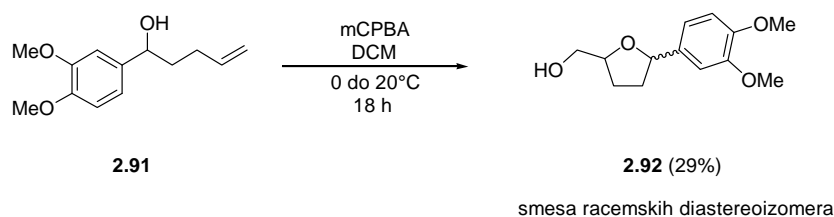
Logičan komplement sintetičkoj strategiji izgradnje aglikona na ugljenohidratnoj podjedinici je sinteza ugljenohidratne frakcije na aglikonu, ili pak, sinteza ugljenog hidrata koju prati sinteza aglikona. Zadnje dve strategije nisu uobičajene pošto zahtevaju konstrukciju do četiri stereocentra.

Strategija izgradnje aglikona, obrađivana kroz prethodna poglavlja, koristi ugljenohidratnu podjedinicu koja sadrži sve stereocentre i bila je primenjena za nekoliko totalnih sinteza *C*-nukleozida.<sup>38</sup> Jeanneret je sintetisao intermedijer **2.90** (Shema 2.23.), koji sadrži sve stereoemijske karakteristike potrebne za biološki atraktivne 3'-azido-2',3'-dideoksi-*C*-nukleozide.<sup>58</sup> Estarska funkcija ovog uobičajenog intermedijera je prevedena u veći broj *C*-nukleozida.

2',3'-Dideoksi-*C*-nukleozidi naročito su interesantni među *C*-nukleozidnim analogima. Oni poseduju karakterističan 2,5-disupstituisani tetrahidrofuranski sistem, te stoga dele sintetičku metodologiju sa velikim brojem prirodnih proizvoda.<sup>27</sup> Jedna nestereoselektivna sinteza racemskih diastereoizomera (Shema 2.24.),<sup>59</sup> polazi od nezasićenog alkohola **2.91**, koji je podvrgnut epoksidovanju, koga prati *in situ* otvaranje oksiranskog prstena i ciklizacija do 2,5-disupstituisanog tetrahidrofurana **2.92**.

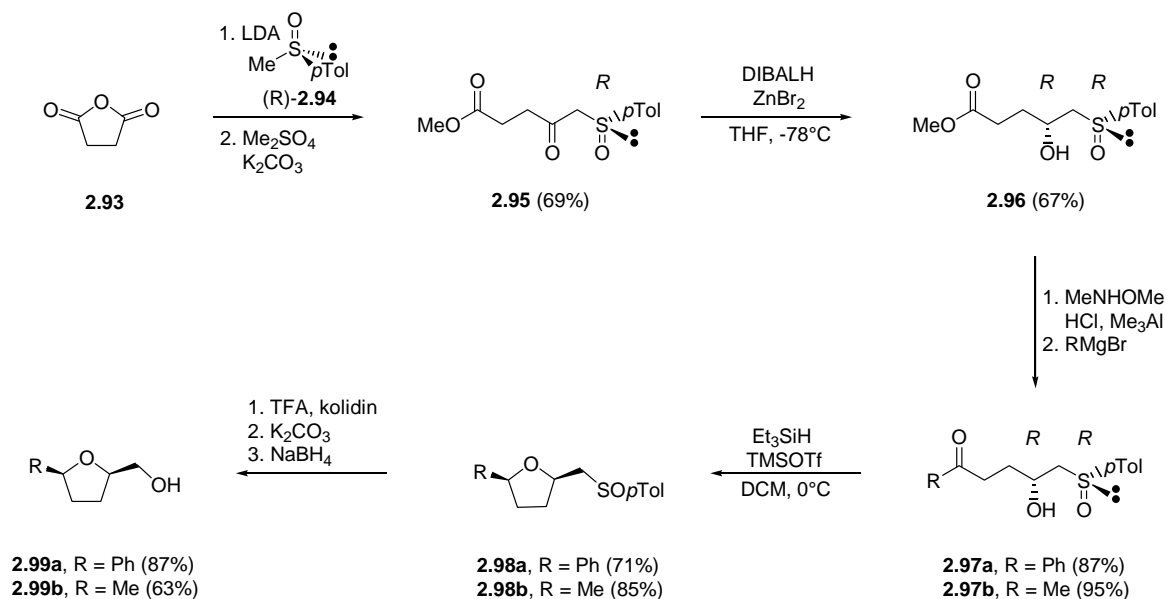


Shema 2.23.



Shema 2.24.

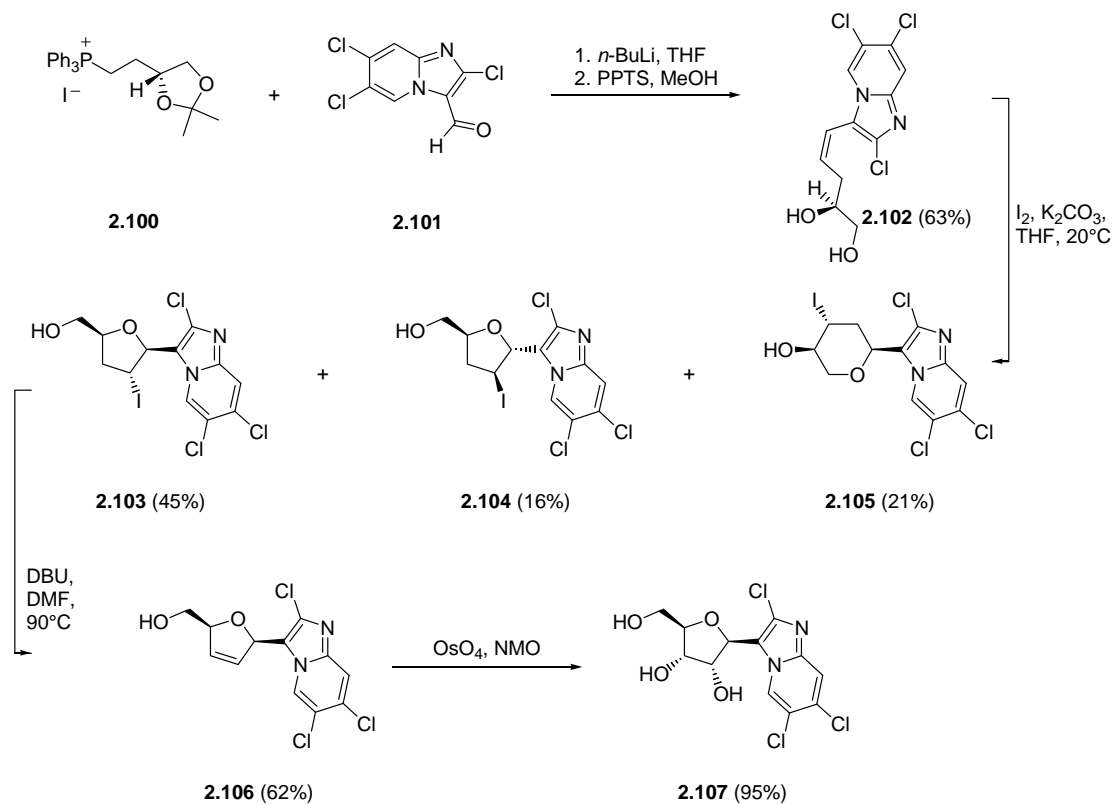
Stereoselektivnu sintezu tetrahidrofurana (i tetrahidropirana), koja se može smatrati obrascem za sintezu dideoksi *C*-nukleozida, razvio je Carreño (Shema 2.25).<sup>60</sup> U ovom pristupu, suksinanhidrid **2.93** prvo reaguje sa litijumovom soli enantiočistog (*R*)-metil-*p*-tolilsulfoksida **2.94**, a dobijena kiselina je metilovana sa dimetilsulfatom dajući  $\beta$ -ketosulfoksid **2.95**. Visoko diastereoselektivna redukcija dobijenog **2.95** izvedena je upotrebom diizobutilaluminijumhidrida (DIBAL-H) u prisustvu (ili odsustvu)  $ZnBr_2$ ; saopštena diastereoselektivnost prelazi 98% diastereomernog viška (de [engl. diastereomeric excess]). Rezultujući hidroksisulfinil estar **2.96** je naknadno preveden u odgovarajući Weinreb-ov amid kao prikladan intermedijer, koji može da reaguje sa velikim brojem arilmagnezijumbromida dajući odgovarajuće hidroksisulfinil ketone, npr., **2.97**. Reduktivnom ciklizacijom, koja sledi, dobijaju se tetrahidrofurani **2.98a,b**. Diastereoselektivnost ove ciklizacije određena je u sirovoj reakcionoj smesi, i to samo za slučaj fenilnog supstituenta (72% de); inače su samo dominirajući diastereoizomeri **2.98a,b** izolovani. I konačno, Pummerer-ova reakcija **2.98a,b**, praćena redukcijom, daje željene 2',3'-dideoksi-*C*-nukleozide **2.99a,b**. Enantiomerne serije, čija sinteza počinje sa (*S*)-metil-*p*-tolilsulfoksidom, takođe su dobijene.



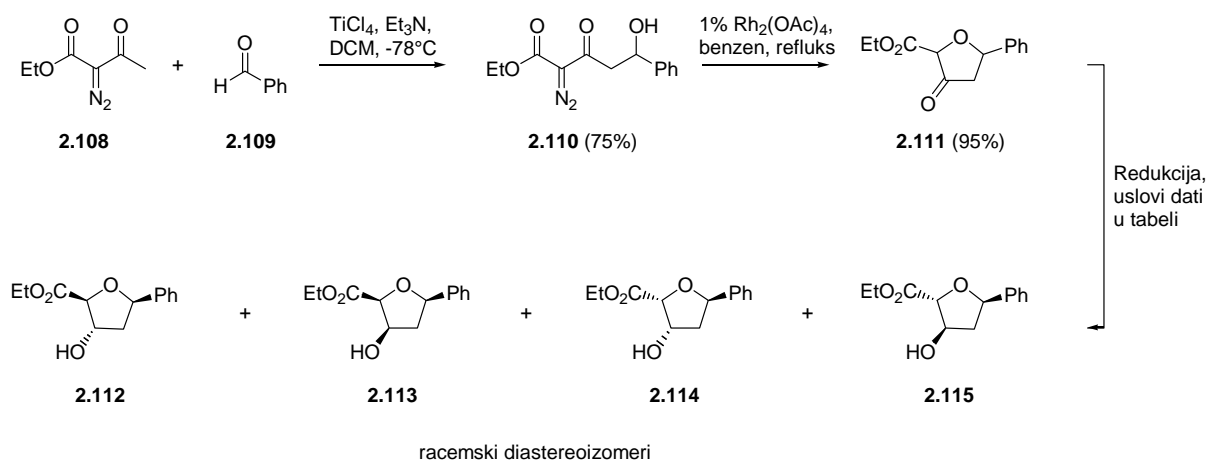
Shema 2.25.

Klasičan postupak za konstrukciju šećernog segmenta na aglikonu publikovao je Gudmundsson (Shema 2.26).<sup>61</sup> Postupak je započet Wittig-ovom olefinacijom heterocikličnog aldehida **2.101** sa fosfonijum-jodidom **2.100**, koju sledi deprotekcija, dajući diol **2.102**. Naredna faza, jodociklizacija alkenola **2.102**, je intenzivno optimizovana da se maksimalizuje prinos željenog jodotetrahidrofurana **2.103**. Eliminacija joda, praćena standardnom stereoselektivnom dihidroksilacijom dobijenog dihidrofurana **2.106**, dala je ribofuranozu **2.107** u ukupnom prinosu od 17%, računato na četiri reakcione faze.

Sledeći primer u okviru strategije izgradnje šećerne podjedinice koristi hemiju karbena, a prvi pokušaji publikovani su od strane Calter-a.<sup>62</sup> Ovde je aldolna kondenzacija **2.108** sa arilaldehidom **2.109** iskorišćena kao ključni korak, nju sledi Rh-katalizovana ciklizacija rezultujućeg **2.110** preko odgovarajućeg metalokarbena (Shema 2.27.) do ketoestra **2.111**, čijom redukcijom se teoretski mogu očekivati racemski diastereoizomeri **2.112-2.115**. Međutim, željeni prirodno konfigurisani 2'-deoksi- $\beta$ -D-ribofuranozid **2.112** nije detektovan u sirovom proizvodu. *cis*-Ketoestar **2.111** je izolovan kao jedan diastereoizomer pre redukcije, ali se pokazao kao konfiguraciono nestabilan.



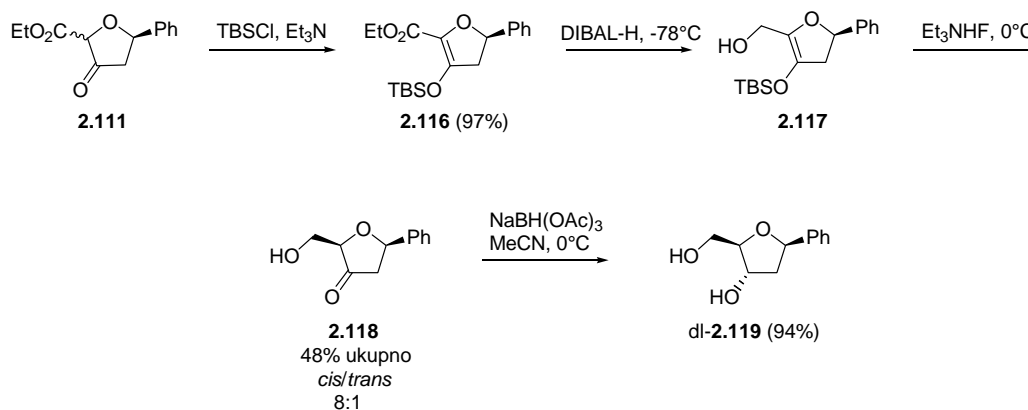
Shema 2.26.



Redukcioni uslovi:	<b>2.112</b>	<b>2.113</b>	<b>2.114</b>	<b>2.115</b>
NaBH <sub>4</sub> , MeOH, 0°C:	0	1	0.1	1
L-Selektid, -78°C:	0	2	1.0	0
L-Selektid, Et <sub>3</sub> N, -78°C:	0	1	1.7	0

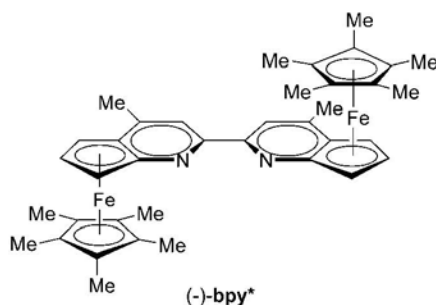
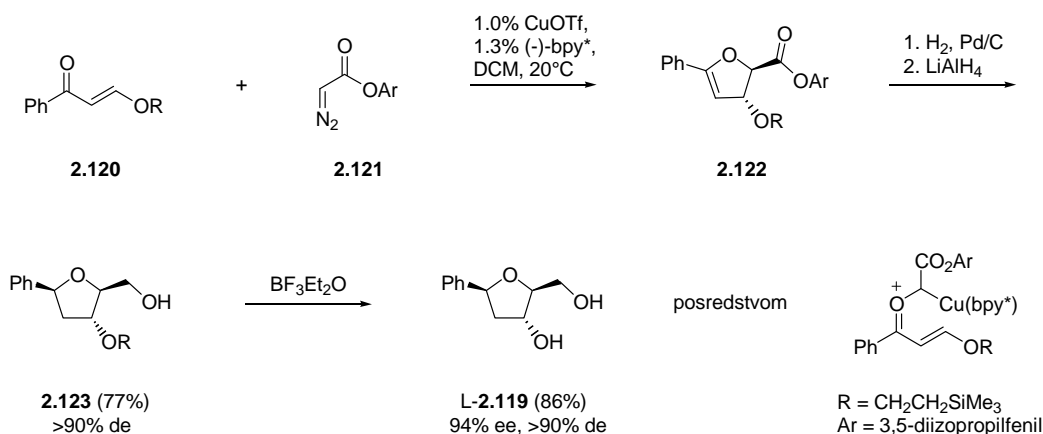
Shema 2.27.

Sekvencijalna redukcija ketoestra **2.111** takođe je istraživana (*Shema 2.28.*).<sup>62b</sup> Jedinjenje **2.111** prvo je transformisano u odgovarajući sililenoletar **2.116**, pa je onda estarska funkcija redukovana sa DIBAL-H dajući primarni alkohol **2.117**. Diastereoselektivno cepanje sililenoletarske grupe je zatim izvedeno tretmanom sa trietilamonijum-fluoridom, pri čemu nastaje keton **2.118** u umerenom prinosu ali sa dobrom diastereoselektivnošću (77% de). Završna redukcija **2.118** sa natrijum-triacetoksiborhidridom dala je racemski diol **2.119** u visokom prinosu.



*Shema 2.28.*

Son je nedavno razvio novi karbensi cikloadicioni pristup (*Shema 2.29.*).<sup>63</sup> Ovde je asimetrična bakrom katalizovana cikloadicija diazoestra **2.121** na enon **2.120** iskorišćena kao ključna reakcija, dajući dihidrofuran **2.122** sa  $\leq 85\%$  ee. Stereoselektivna hidrogenizacija derivata **2.122**, koju sledi redukcija estarske funkcije, dala je tetrahidrofuran **2.123** ( $>90\%$  de), čija deprotekcija daje željeni 2'-deoksi-C-nukleozid L-**2.119** u dobrom ukupnom prinosu (66%, 4 koraka) i sa dobrom stereoselektivnošću. Ukupna enantio- i diastereoselektivnost (94% ee i 20:1 odnos diastereoizomera) je rezultat prečišćavanja nakon prvog enantioselektivnog koraka. Međutim, praktična upotreba ove efikasne procedure je ograničena dostupnošću hiralnog liganda (-)-bpy\* koji se koristi u bakrom katalizovanoj cikloadiciji.



Shema 2.29.

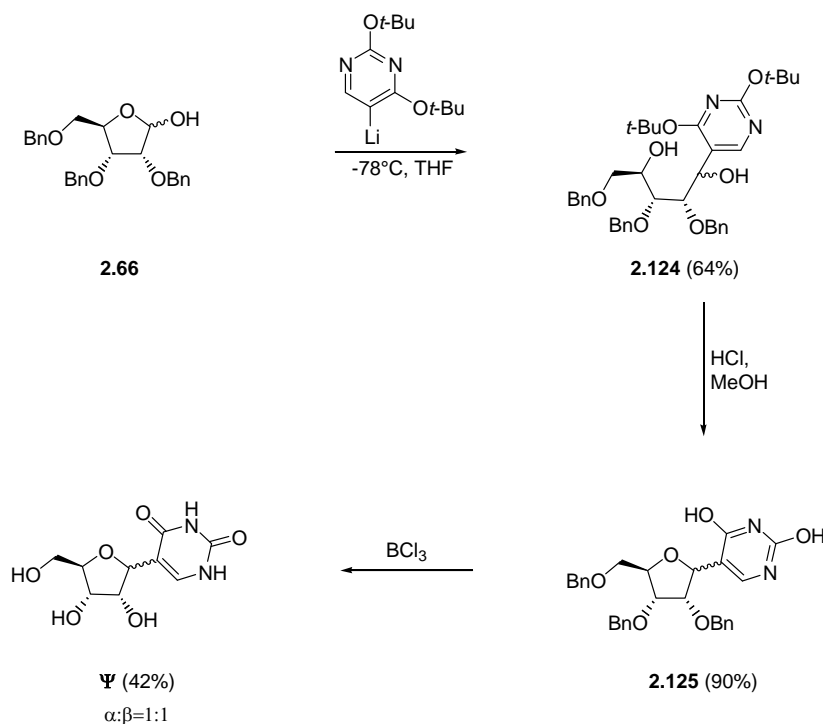
### 2.2.3. Direktno kuplovanje ugljenohidratne podjedinice sa prethodno formiranom aglikonskom podjedinicom

Sintetička strategija direktnog kuplovanja zaštićene ugljenohidratne podjedinice sa prethodno formiranim aglikonskim nukleofilom predstavlja najuobičajeniji pristup za konstrukciju C-nukleozidnog skeleta.<sup>23d</sup> Postoji šest različitih reakcionih taktika u okviru ove strategije: 1. nukleofilna adicija na aldehidnu funkciju ugljenog hidrata; 2. nukleofilna adicija na 1,2-anhidrofuranoze; 3. kuplovanje nukleofila sa halogenozama; 4. nukleofilna adicija na furanolaktone; 5. Heck-ovo kuplovanje i 6. elektrofilna supstitucija posredstvom Luisovih kiselina.

#### 2.2.3.1. Nukleofilna adicija na aldehidnu funkciju ugljenog hidrata

Adicija organometalnih reagenasa na aldehidnu funkciju šećerne podjedinice vodi ka smesi diastereoizomernih diola **2.124** u dobrim prinosima. Ciklizacija koja potom sledi dajući **2.125**

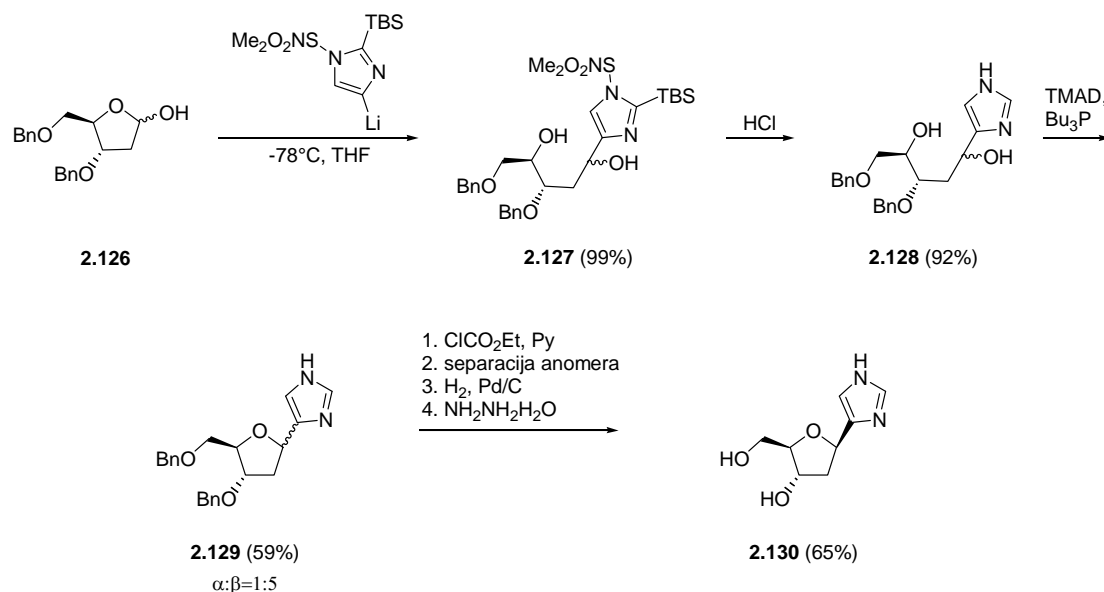
odigrava se pod kiselim uslovima na nedistereoselektivnan način (*Shema 2.30.*),<sup>18a,64</sup> tako da je rezultujući pseudouridin ( $\Psi$ ) dobijen kao 1:1 smesa anomera.



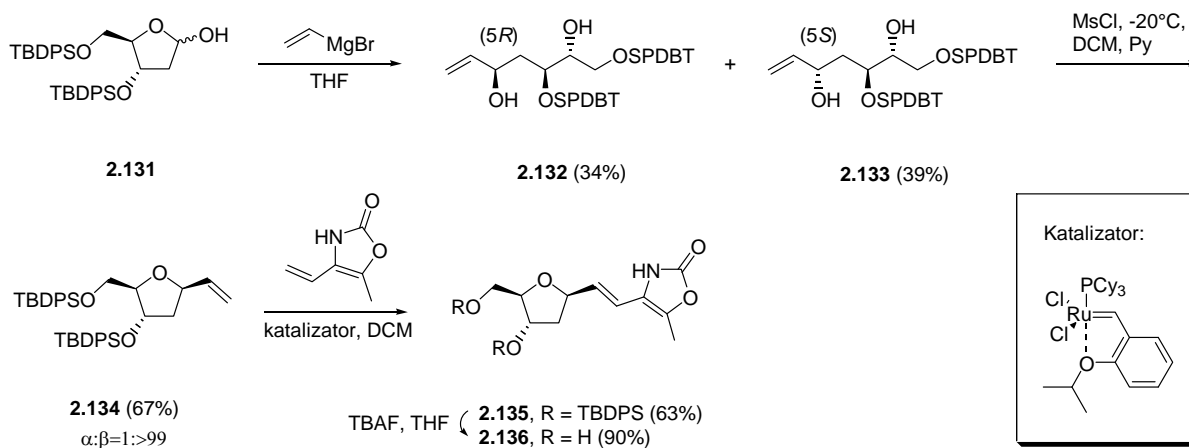
*Shema 2.30.*

Intermedijerni diol **2.128**, dobijen u dva koraka iz zaštićene deoksiriboze **2.126**, ciklizovan je diastereoselektivno pod Mitsunobu-ovim uslovima dajući anomernu smesu **2.129**. Naknadna N-protekcija, separacija anomera i deprotekcija, dale su 2'-deoksiribofuranozid **2.130** u ukupnom prinosu od 34% (*Shema 2.31.*).<sup>65</sup> Jedna nedavno saopštena ciklizacija Mitsunobu-ovog tipa dala je analogne pirazolne derivate sa  $\leq 92\%$  de.<sup>66</sup>

Novi pristup u okviru ove strategije skoro je demonstrirao Rothman sintezom oksazolonskih etenil C-nukleozida (*Shema 2.32.*).<sup>67</sup> Zaštićena deoksiribofuranoza **2.131** prevedena je u smesu hromatografski razdvojivih diola **2.132** i **2.133** reakcijom sa vinilmagnezijumbromidom. Mezilovanje (5*S*)-diastereoizomera **2.133** praćeno je spontanom, visoko diastereoselektivnom ciklizacijom na 5(O)<sup>n</sup>-egzo-tet način,<sup>68</sup> dajući tetrahidrofuranski derivat **2.134** kao jedini diastereoizomer. Egzociklična dvostruka veza je iskorišćena u reakciji unakrsne metateze, upotrebom Hoveyda-Grubbs-ove prve generacije katalizatora. Deprotekcija dobijenog proizvoda **2.135** dala je željeni oksazolonski C-nukleozid **2.136 $\beta$**  u ukupnom prinosu od 15%, u odnosu na **2.131**; odgovarajući  $\alpha$ -anomer dobijen je iz **2.132** na sličan način sa ukupnim prinosom od 11%.



Shema 2.31.



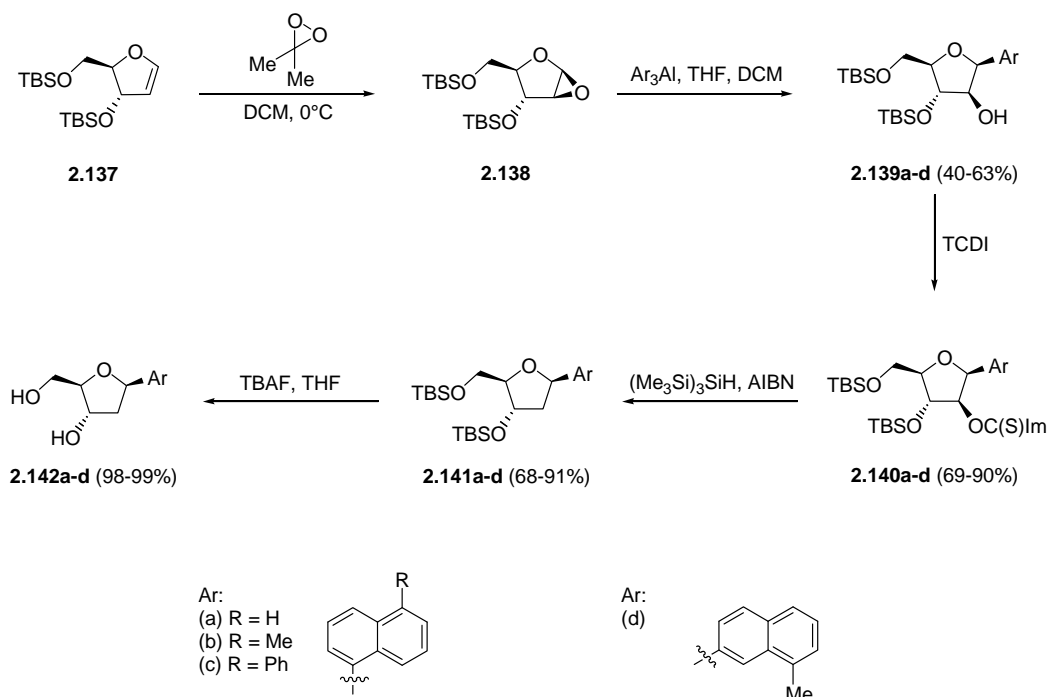
Shema 2.32.

### 2.2.3.2. Nukleofilna adicija na 1,2-anhidrofuranoze

Konceptualno različit pristup razvio je, u novije vreme, Singh (*Shema 2.33.*),<sup>69</sup> startujući sa epoksidacijom furanoznog glikala **2.137** sa dimetildioksiranom, što je dalo anhidrofuranozu **2.138**, čiji oksiranski prsten je stereoselektivno otvaran sa različitim triarilalanima dajući arabinofuranoze



**2.139**; nađeno je da su triarilalani bolji od arildimetilalana, budući da daju znatno veće izolovane prinose. Ovako dobijene arabinofuranoze **2.139** su zatim deoksigenovane u 2'-poziciji u dva koraka Barton-ovim postupkom. Finalno uklanjanje zaštita sa **2.141** dalo je 2'-deoksiribofuranozne-C-nukleozide **2.142** u umerenim prinosisima i sa odličnom diastereoselektivnošću. Potreba za tri ekvivalenta arilne gradivne jedinice ( $\text{Ar}_3\text{Al}$ ) može biti ograničavajuća u slučaju kompleksnih aril-vrsta.



Shema 2.33.

### 2.2.3.3. Kuplovanje nukleofila sa halogenozama

Reakcija kuplovanja zaštićenih ugljenohidrata sa blagim organometalnim reagensima je najstariji metod za izgradnju C-glikozidne veze,<sup>70</sup> a postala je, takođe, važan metod za sintezu C-nukleozida. Zaštićeni ribozil i 2-deoksiribozil bromidi i hloridi mogu se iskoristiti kao polazni materijali. Među njima, Hoffer-ov hlorošćer (2-deoksi-3,5-di-O-*p*-tolil- $\alpha$ -D-ribofuranosil-hlorid, **2.60**)<sup>71</sup> postao je jedan od najšire korišćenih gradivnih blokova. Tipičan reakcioni postupak sastoji se u kuplovanju halogenoze i organometalnog reagensa na bazi kadmijuma,<sup>72,73</sup> cinka, žive, magnezijuma,<sup>74,75</sup> pa čak i litijuma.<sup>76</sup> Prinosi su generalno niski i određeni prirodom organometalnog reagensa (Shema 2.34).<sup>77,78</sup>  $\alpha$ -Anomer je glavni proizvod u svim slučajevima, bez obzira na primenjeni metal,

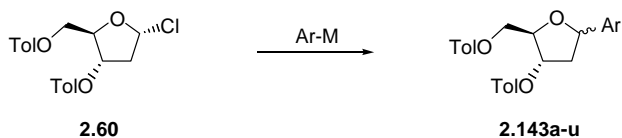
rastvarač, temperaturu ili reakcione uslove. Da se dobije poželjniji, prirodno konfigurisani  $\beta$ -anomer, standardno je potreban dodatni korak u vidu kiselo katalizovane epimerizacije. Uprkos nepovoljnom stereochemijskom ishodu, sintetički pristup koji koristi halogenoza-kuplujuće reakcije se i dalje optimizuje. Seitz koristi ekološki bezbedan organometalni reagens koji se zasniva na mešanom magnezijum-kupratu (Normant-ov kuprat). Upotreba ovog organometalnog reagensa značajno je povećala izolovani prinos anomernih smesa, što u kombinaciji sa naknadnom izomerizacijom, čini ovaj metod konkurentnijim zahvaljujući njegovoj jednostavnosti (*Shema 2.34.*).<sup>79b,80</sup>

1-Halogeno-ribofuranoze su, takođe, prikladne gradivne jedinice u ovoj strategiji, što je ilustrovano reakcijom furanilživahlorida sa bromoribozom **2.144** pri čemu nastaje razdvojiva anomerna smesa sa dominirajućim  $\alpha$ -anomerom **2.145 $\alpha$** , koji je izolovan i podvrgnut kiselo katalizovanoj epimerizaciji (preko otvorenolančanog katjona benzilnog tipa) dajući  $\beta$ -anomer sa 80% de čistoćom (*Shema 2.35.*).<sup>83</sup>

#### 2.2.3.4. Nukleofilna adicija na furanolaktone

Adicija organometalnih nukleofilnih reagenasa na laktonsku funkcionalnu grupu je najviše korišćena sintetička taktika za izgradnju nove C–C anomerne veze u slučaju C-ribonukleozida i jedna od najčešće korišćenih za sintezu 2'-deoksi-C-ribonukleozida (zajedno sa Heck-ovim kuplovanjem).

Tako je poznato da reakcija zaštićenog laktona **2.146** sa aril- ili (heteroaril)litijumovim reagensom na niskoj temperaturi daje očekivani hemiketal **2.147** (koji obično egzistira kao ravnotežna smesa jedne otvorene forme i dva hemiketalna anomera). Dve metode su razvijene za prateću redukciju hemiketalne funkcije da bi se dobio željeni C-nukleozid **2.149** (*Shema 2.36.*). Stariji metod karakteriše deoksigenacija hemiketala **2.147** Luisovom kiselinom (obično bortrifluorideterat), koju prati redukcija oksonijumskog intermedijera **2.148**, uobičajeno sa trietilsilanom. Po pravilu, ova redukcija ide sa dobrom do odličnom stereoselektivnošću, dajući željene  $\beta$ -anomere kao glavne ili jedine proizvode.<sup>84,85,86-94</sup> Stereoselektivnost zavisi od prirode aglikonske jedinice i još više od prisutnih zaštitnih grupa na ugljenohidratnoj podjedinici (*Shema 2.36.*). Samo u slučaju nekih piridinskih organometalnih jedinjenja nastaju značajne količine  $\alpha$ -anomera.<sup>86d</sup> Najčešća sporedna reakcija kod adicija na 2'-deoksiribonolaktonima **B** je dupla eliminacija, koja vodi do odgovarajućih furanskih derivata.

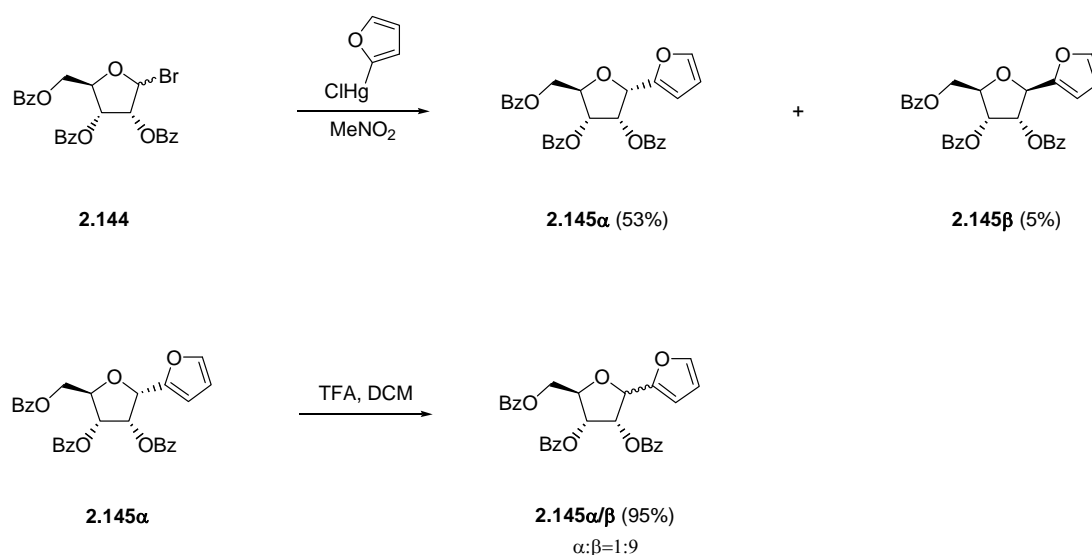


prinosi su dati u zagradama, sledi ih referenca i  $\alpha$ : $\beta$  odnos anomera

Ar:								
<b>2.143aa/β</b>	<b>2.143ba/β</b>	<b>2.143ca/β</b>	<b>2.143da/β</b>	<b>2.143ea/β</b>	<b>2.143fa/β</b>	<b>2.143ga/β</b>	<b>2.143g'a/β</b>	
Ar <sub>2</sub> Cd (69%) <sup>77a</sup> 1 : 4	Ar <sub>2</sub> Cd (78%) <sup>77a</sup> 1 : 3	Ar <sub>2</sub> Cd (83%) <sup>77a</sup> 1 : 5	Ar <sub>2</sub> Cd (61%) <sup>77a</sup> 1 : 4	Ar <sub>2</sub> Cd (80%) <sup>77a</sup> 1 : 4	Ar <sub>2</sub> Cd (13%) <sup>81</sup> 1 : 0	Ar <sub>2</sub> Cd (16%) <sup>81</sup> 1 : 0	ArZnX (41%) <sup>82</sup> 1 : 0	
	Ar <sub>2</sub> Cd (48%) <sup>81</sup> 1 : 0	Ar <sub>2</sub> Cd (41%) <sup>79b</sup> 4 : 1	Ar <sub>2</sub> CuMgX (74%) <sup>79b</sup> 3 : 1	Ar <sub>2</sub> CuMgBr (93%) <sup>80</sup> 3 : 1	Ar <sub>2</sub> CuLi (69%) <sup>80</sup> >20 : 1	Ar <sub>2</sub> Cu(CN)Li <sub>2</sub> (63%) <sup>80</sup> >20 : 1	Ar <sub>2</sub> Cu(CN)ZnI (39%) <sup>80</sup> >20 : 1	
<b>2.143ha/β</b>								
<b>2.143ia/β</b>	<b>2.143ja/β</b>	<b>2.143ka/β</b>	<b>2.143la/β</b>	<b>2.143ma/β</b>	<b>2.143na/β</b>	<b>2.143oa/β</b>		
Ar <sub>2</sub> Cd (52%) <sup>81</sup> 1 : 0	Ar <sub>2</sub> Cd (31%) <sup>81</sup> 1 : 0	Ar <sub>2</sub> Cd (47%) <sup>79b</sup> 2 : 1	R = Ph Ar <sub>2</sub> Cd (47%) <sup>79b</sup> 2 : 1	R = 4-PhPh Ar <sub>2</sub> Cd (23%) <sup>82</sup> 1 : 0	Ar <sub>2</sub> CuLi (63%) <sup>80</sup> 4 : 1	ArMgBr (51%) <sup>78</sup> 3 : 1	ArMgBr (43%) <sup>78</sup> 3 : 1	
Ar <sub>2</sub> Cd (67%) <sup>79b</sup> 4 : 1	Ar <sub>2</sub> Cd (72%) <sup>77a</sup> 1 : 3	Ar <sub>2</sub> CuMgX (74%) <sup>79b</sup> 3 : 1	Ar <sub>2</sub> CuMgX (75%) <sup>79b</sup> 2 : 1	Ar <sub>2</sub> CuMgBr (87%) <sup>80</sup> 2 : 1	ArZnBr (17%) <sup>78</sup> 8 : 1	ArZnBr (17%) <sup>78</sup> 5 : 1		
Ar <sub>2</sub> CuMgX (81%) <sup>79b</sup> 4 : 1	<b>X = Br, I</b>							
<b>2.143pa/β</b>	<b>2.143qa/β</b>	<b>2.143ra/β</b>	<b>2.143sa/β</b>	<b>2.143ta/β</b>	<b>2.143ua/β</b>			
Ar <sub>2</sub> CuMgBr (83%) <sup>80</sup> 1 : 1.3	Ar <sub>2</sub> CuMgBr (73%) <sup>80</sup> 1.6 : 3	Ar <sub>2</sub> Cd (77%) <sup>82</sup> 1 : 0	ArMgBr (60%) <sup>74</sup> 4 : 1	Ar <sub>2</sub> Cd (47%) <sup>79b</sup> 2 : 1	Ar <sub>2</sub> Cd (43%) <sup>81</sup> 1 : 0			

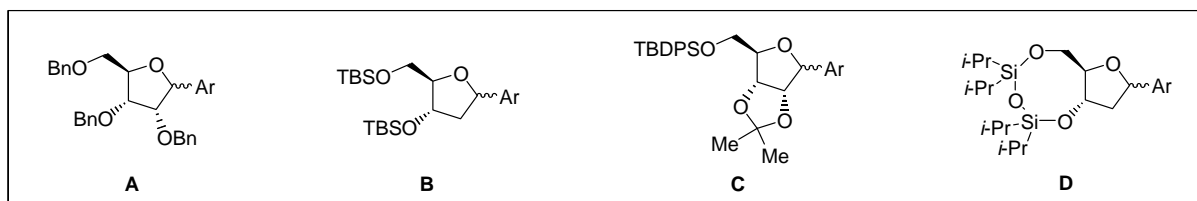
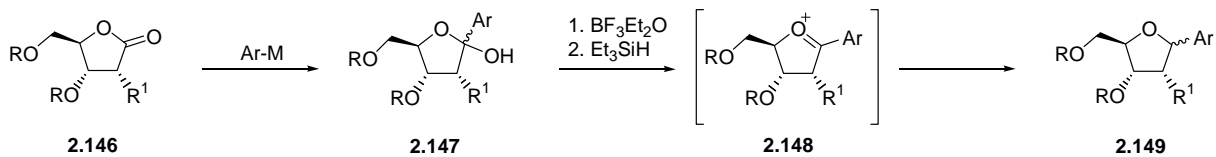
Shema 2.34.

Alternativno, hemiketali dobijeni adicijom organometalnih reagenasa mogu biti redukovani do odgovarajućih diola, a potom ciklizovani u etre. Tako je hemiketal **2.147** redukovano kompleksnim hidridom do diola **2.150** koji je ciklizovan pod Mitsunobu-ovim uslovima do željenog nukleozidnog analoga **2.149** (*Shema 2.37.*).<sup>95-99</sup> Stereoselektivnost ove reakcione sekvence može biti kontrolisana na različite načine. Tako Benhida saopštava stereoselektivnu sekvencu redukcije hemiketala **2.147** sa natrijum-borhidridom, koju prati Mitsunobu-ova ciklizacija intermedijernih diola **2.150** koji nose indolni, imidazolni i benzimidazolni aglikon.<sup>98</sup> Nađeno je da stereoselektivnost kontroliše prisustvo i priroda *N*-zaštitnih grupa na heterociklu, koja može dostići do 80% de. Tako, npr., hemiketal **2.147** sa benzimidazolnim ili indolnim aglikonom, zaštićen sa dimetilaminosulfonil-grupom, redukovano je sa NaBH<sub>4</sub>, a kvantitativno dobijeni diol **2.150** ciklizovan je po Mitsunobu-u dajući  $\alpha$ -anomer **2.149**. Sa druge strane, uklanjanje zaštitnih grupa dalo je  $\beta$ -anomer **2.149** kao jedini proizvod.

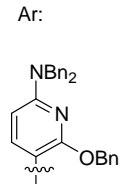


Shema 2.35.

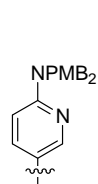
Uopšteniju stereokontrolu postigao je Hanessian (*Shema 2.37.*).<sup>99</sup> Stereoselektivna redukcija hemiketala **2.147** izvedena je upotrebom samog L-selektrida (vodeći ka  $\alpha$ -anomeru posle Mitsunobu-ove ciklizacije) ili sa dodatkom cink-hlorida (dajući  $\beta$ -anomer). Koristeći ovaj postupak Hanessian je bio u mogućnosti da sintetiše oba anomera pseudouridina  $\Psi$  u pet koraka iz nezaštićenog ribonolaktana; sekvencu uključuje stereokontrolisanu redukciju praćenu Mitsunobu-ovom ciklizacijom, kao ključnim fazama, i predstavlja efikasan sintetski put ka  $\Psi\alpha$  (65%) i  $\Psi\beta$  (46%), koji su dobijeni kao čisti anomeri.



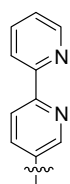
Ar:



(A) (Br)Li  
(34%)<sup>87</sup>



(A) (Br)Li  
(64%)<sup>87</sup>  
1 : >99



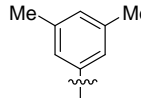
(A) (I)Li  
(32%)<sup>85b</sup>  
1 : >99



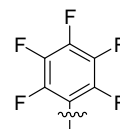
(C) (H)Li  
(85%)<sup>86d</sup>  
10 : 1



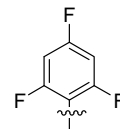
(D) (I)Li  
(32%)<sup>84</sup>  
1 : 5.6



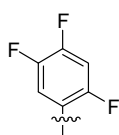
(D) (Br)Li  
(34%)<sup>93</sup>  
1 : 11



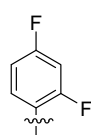
(A) (H)Li  
(47%)<sup>89c</sup>  
1 : >99



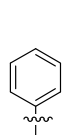
(A) (H)Li  
(52%)<sup>89c</sup>  
1 : >99



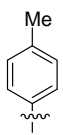
(A) (Br)Li  
(65%)<sup>89b</sup>  
1 : >99



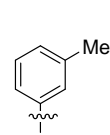
(A) (Br)Li  
(84%)<sup>89b</sup>  
1 : >99



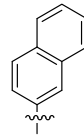
(C) Li  
(45%)<sup>86b</sup>  
1 : 4



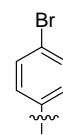
(B) (Br)Li  
(10%)<sup>93</sup>



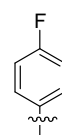
(B) (Br)Li  
(8%)<sup>93</sup>



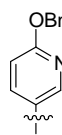
(B) (Br)Li  
(16%)<sup>93</sup>



(C) (I)Li  
(34%)<sup>86a</sup>  
1 : >99



(A) (Br)Li  
(75%)<sup>89a</sup>  
1 : >99



(A) (Br)Li  
(61%)<sup>86c</sup>  
1 : >99

(A) (Br)Li  
(65%)<sup>89c</sup>  
1 : >99

(A) (Br)Li  
(85%)<sup>89c</sup>  
1 : >99

(D) (Br)Li  
(56%)<sup>93</sup>  
1 : 11

(D) (Br)Li  
(24%)<sup>93</sup>  
1 : 28

(D) (Br)Li  
(35%)<sup>93</sup>  
1 : 15

(D) (Br)Li  
(38%)<sup>93</sup>  
1 : 10

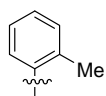
(B) (Br)Li  
(19%)<sup>90b</sup>  
1 : >99

(A) (Br)Li  
(76%)<sup>89c</sup>  
1 : >99

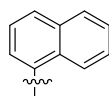
(C) (Br)Li  
(21%)<sup>86c</sup>  
1 : 1

(E) (Br)Mg  
(17%)<sup>84</sup>  
1 : 7.2

(D) (Br)Mg  
(25%)<sup>84</sup>  
1 : 6.7



(D) (Br)Li  
(17%)<sup>93</sup>  
1 : 6.5



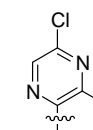
(D) (Br)Li  
(34%)<sup>93</sup>  
1 : 11



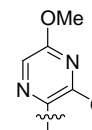
(B) (Br)Li  
(32%)<sup>94</sup>  
1 : >99



(A) (Br)Li  
(80%)<sup>89a</sup>  
1 : >99

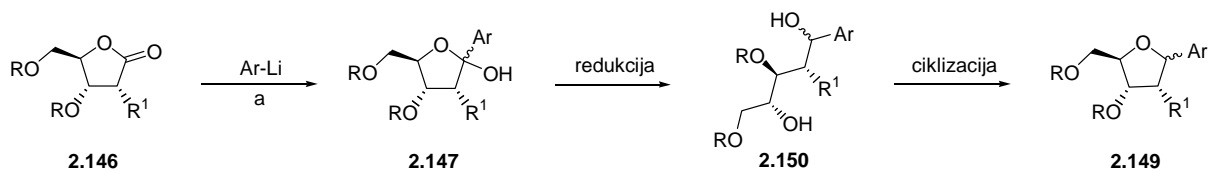


(A) (H)Li  
(72%)<sup>92a</sup>  
1 : >99

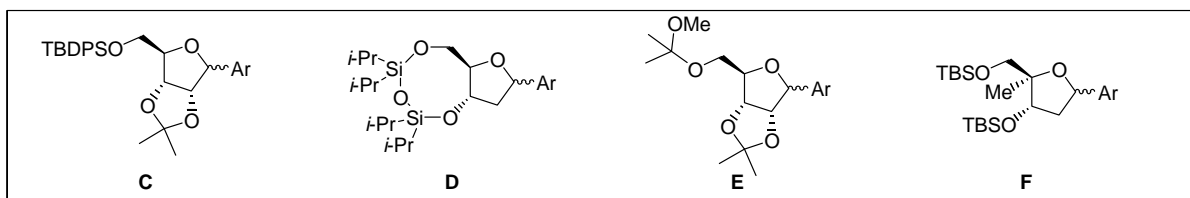


(A) (H)Li  
(44%)<sup>92a</sup>  
1 : >99

Shema 2.36.



R = zaštitna grupa, R<sup>1</sup> = H, OR. Prinosi su dati u zagradama, sledi ih referenca, redukcionni uslovi, prinos,  $\alpha$ : $\beta$  odnos anomera, uslovi ciklizacionog procesa, prinos i  $\alpha$ : $\beta$  odnos anomera.



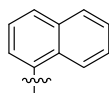
Ar:

(F) (57%)<sup>95</sup>a: CeCl<sub>3</sub>Me<sub>4</sub>NBH(OAc)<sub>3</sub> (70%)

1 : &gt;99

spontana ciklizacija

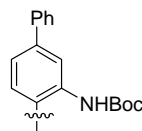
1 : &gt;99

(F) (91%)<sup>95</sup>a: CeCl<sub>3</sub>Me<sub>4</sub>NBH(OAc)<sub>3</sub> (92%)

1 : &gt;99

spontana ciklizacija

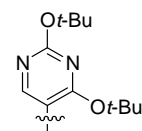
1 : &gt;99

(D) (17%)<sup>96</sup>

L-selektid (76%)

DIAD, Ph<sub>3</sub>P (67%)

1 : 5

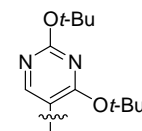
(E) (70%)<sup>99</sup>

L-selektid (88%)

&gt;20 : 1

DIAD, Ph<sub>3</sub>P (90%)

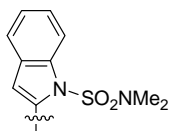
&gt;99 : 1

(E) (53%)<sup>99</sup>L-selektid, ZnCl<sub>2</sub>

(85%) 1 : &gt;20

DIAD, Ph<sub>3</sub>P (70%)

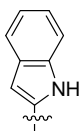
1 : &gt;99

(C) (75%)<sup>98b</sup>NaBH<sub>4</sub> (97%)

3 : 1

DEAD, Ph<sub>3</sub>P (85%)

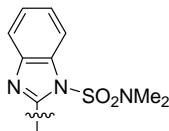
&gt;99 : 1

(C) (63%)<sup>98b</sup>NaBH<sub>4</sub> (96%)

1 : 1

DEAD, Ph<sub>3</sub>P (92%)

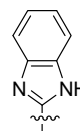
1 : &gt;99

(C) (66%)<sup>98b</sup>NaBH<sub>4</sub> (98%)

9 : 1

DEAD, Ph<sub>3</sub>P (75%)

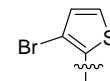
&gt;99 : 1

(C) (64%)<sup>98b</sup>NaBH<sub>4</sub> (95%)

1 : 1

DEAD, Ph<sub>3</sub>P (90%)

1 : &gt;99

(C) (55%)<sup>97</sup>NaBH<sub>4</sub> (85%)

1 : 1

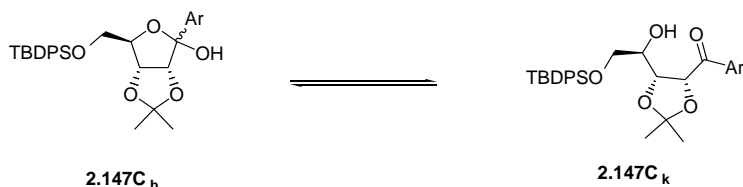
DEAD, Ph<sub>3</sub>P (65%)

1 : &gt;99

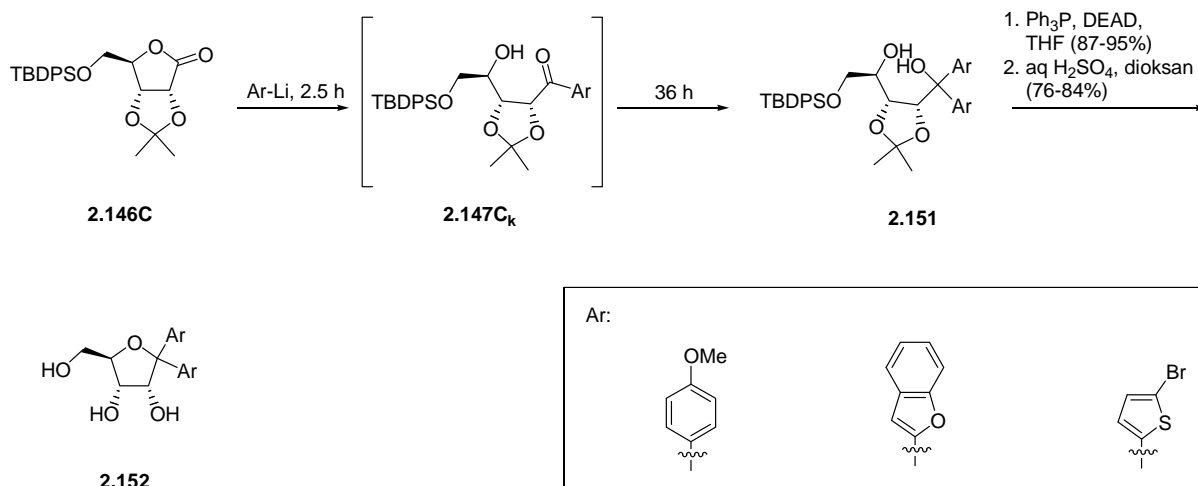
Shema 2.37.

Adukt nastao reakcijom arilitijuma sa zaštićenim ribonolaktonom može, uopšteno govoreći, biti izolovan ili kao hemiketal **2.147<sub>C<sub>h</sub></sub>** ili kao hidroksiketon **2.147<sub>C<sub>k</sub></sub>** (Shema 2.38.). Benhida je utvrdio da je hidroksiketon stabilan i dominantan proizvod u slučaju elektronima bogatih aril-aglikona.

Dostupna keto-funkcija hidroksiketona stupila je u sledeću adiciju sa viškom arilitijuma dajući C1'-disupstituisani C-nukleozidni analog **2.152** (Shema 2.39).<sup>100</sup> Mitsunobu-ova ciklizacija diola **2.151** protiče glatko, zahvaljujući prisustvu dve aril-grupe, što je izazvalo selektivnu aktivaciju benzilne hidroksilne grupe i dalo proizvode **2.152** u visokim prinosima.



Shema 2.38.



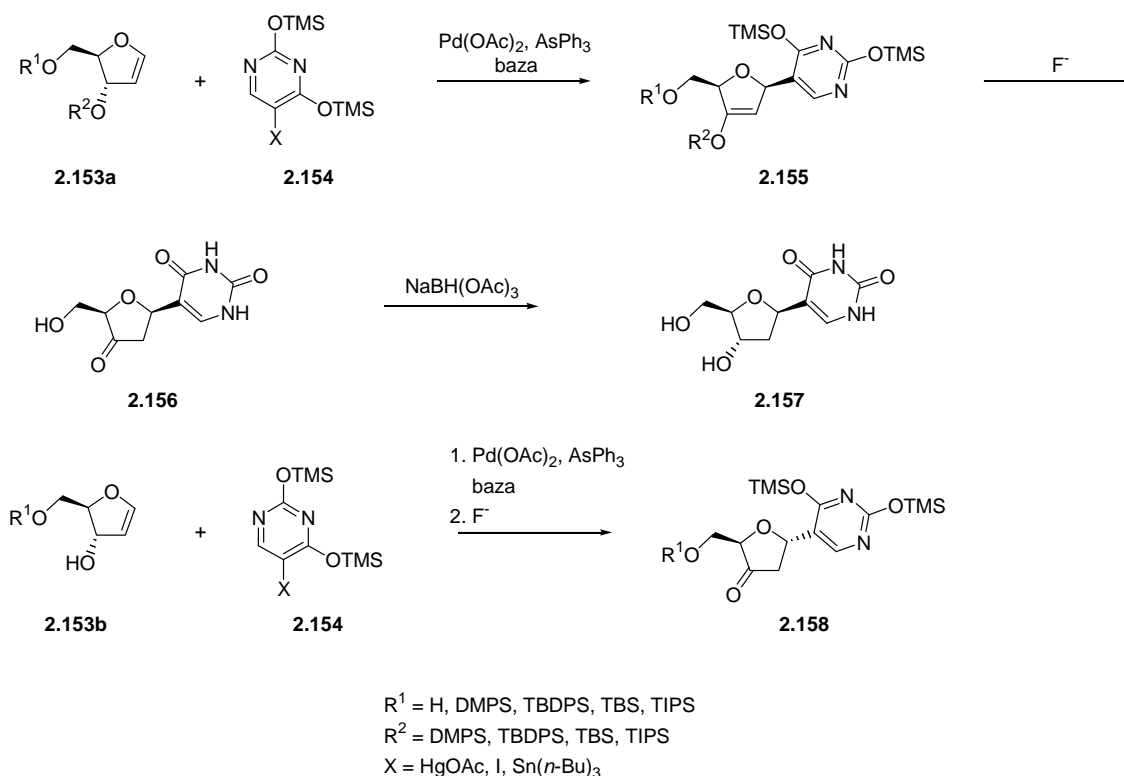
Shema 2.39.

### 2.2.3.5. Heck-ovo kuplovanje

Heck-ov tip kuplovanja između anomernog ugljenika ugljenohidratnih derivata **2.153** i (hetero)aromata **2.154** evoluirao je u najvažniji metod sinteze 2'-deoksi-C-nukleozida u poslednjih 30 godina,<sup>23f</sup> a prvi put ga je publikovao Arai.<sup>101a</sup> Uopšteno govoreći Heck-ova reakcija je visoko regio- i stereoselektivna. Kada se primeni na glikale, čija dvostruka veza je bogata elektronima, nova C-glikozidna veza se formira selektivno na ugljeniku koji je susedan kiseoniku (anomerni

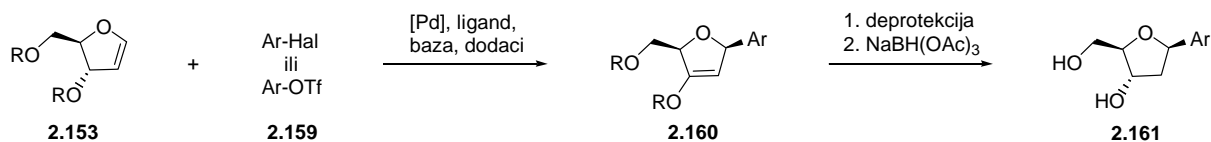
ugljenik), i inicijalni napad dešava se sa sterno manje zaštićene strane glikalnog prstena, dajući **2.155**. Stereokontrola može biti dodatno pojačana voluminoznom zaštitnom grupom u poziciji 3, naročito u kombinaciji sa glomaznim  $\text{Ph}_3\text{As}$  ligandom, tako da se  $\beta$ -anomer **2.155** formira isključivo. Sa druge strane, nezaštićena 3-hidroksilna grupa usmerava napad organopaladijumovih vrsta sa suprotne strane dajući isključivo  $\alpha$ -anomer **2.158**, verovatno koordinirajući metal i tako upravljajući njegovim prilazom (*Shema 2.40.*).<sup>102</sup> U većini slučajeva, 5'-nezaštićeni-3'-zaštićeni glikali **A** ili **B** (*Shema 2.41.*) su najbolji supstrati, dajući najbolje prinose i  $\beta$ -selektivnost. Karbonilna funkcija je regenerisana (**2.155**  $\rightarrow$  **2.156**) desililacijom pomoću fluorida, a zatim redukovana natrijum-triacetoksiborhidridom, sa visokom stereoselektivnošću, do željenog 2'-deoksi-C-nukleozida **2.157**, kao rezultat kompleksiranja hidrida sa slobodnom 5'-OH, što vodi redukciju karbonila sa sterno zaštićenije strane.<sup>103b,104</sup>

Svežiji primeri upotrebe Heck-ove reakcije u sintezi C-nukleozida su sumirani na *Shemi 2.41.*<sup>105a,106-114</sup> Raboisson je koristio potpuno nezaštićeni glikal **2.153D** i dobio isključivo željeni  $\beta$ -anomer.<sup>115</sup>

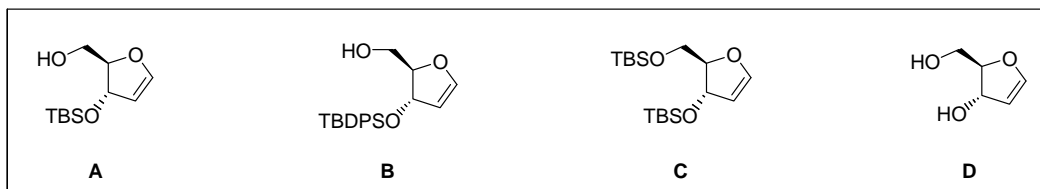


*Shema 2.40.*

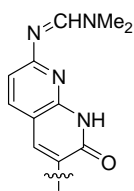




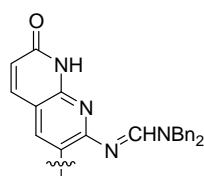
R = H, zaštitna grupa, uslovi Heck-ove reakcije, Heck-ov prinos, ukupan prinos prikazan u zagradama, sledi ih referenca.



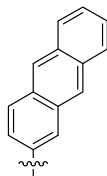
2.159a-e, Ar:



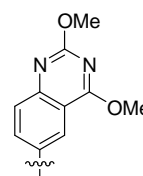
(A) (I)  
Pd(OAc)<sub>2</sub>  
AsPh<sub>3</sub>, Bu<sub>3</sub>N  
(78%)<sup>106</sup>



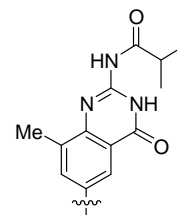
(A) (I)  
Pd(OAc)<sub>2</sub>  
AsPh<sub>3</sub>, Bu<sub>3</sub>N  
(76%)<sup>106</sup>



(A) (OTf)  
Pd(OAc)<sub>2</sub>  
Ph<sub>3</sub>P, NaHCO<sub>3</sub>  
(58%)<sup>107</sup>

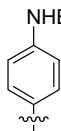


(B) (I)  
Pd(OAc)<sub>2</sub>  
Ph<sub>3</sub>P, Bu<sub>3</sub>N  
50% (42%)<sup>110</sup>

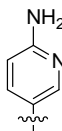


(B) (I)  
(dba)<sub>3</sub>Pd<sub>2</sub>  
AsPh<sub>3</sub>, Bu<sub>3</sub>N  
59% (50%)<sup>110</sup>

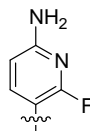
2.159f-g, Ar:



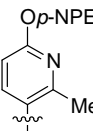
(B) (I)  
(dba)<sub>3</sub>Pd<sub>2</sub>  
(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub>P, Bu<sub>3</sub>N  
36% (14%)<sup>111</sup>



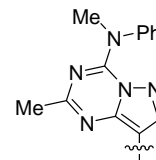
(B) (I)  
(dba)<sub>3</sub>Pd<sub>2</sub>  
Ph<sub>3</sub>P, *i*-Pr<sub>2</sub>EtN  
92% (86%)<sup>108</sup>



(B) (I)  
(dba)<sub>3</sub>Pd<sub>2</sub>  
(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub>P, *i*-Pr<sub>2</sub>EtN  
(61%)<sup>109</sup>

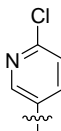


(B) (I)  
(dba)<sub>3</sub>Pd<sub>2</sub>  
(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub>P, *i*-Pr<sub>2</sub>EtN  
(50%)<sup>109</sup>

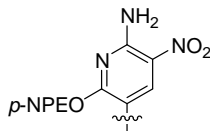


(D) (I)  
(dba)<sub>3</sub>Pd<sub>2</sub>  
AsPh<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N  
75% (69%)<sup>115</sup>

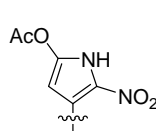
2.159k-n, Ar:



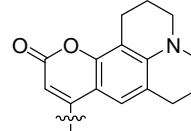
(A) (I)  
Pd(OAc)<sub>2</sub>  
AsPh<sub>3</sub>,  
Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>  
65% (46%)<sup>114</sup>



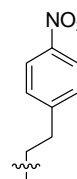
(B) (I)  
Pd(OAc)<sub>2</sub>  
AsPh<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N  
70% (62%)<sup>105a</sup>



(C) (I)  
PdCl<sub>2</sub>  
P(*o*-Tol)<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N  
LiCl  
48% (33%)<sup>112</sup>



(A) (OTf)  
Pd(OAc)<sub>2</sub>  
dppp, NaHCO<sub>3</sub>  
79% (46%)<sup>113</sup>

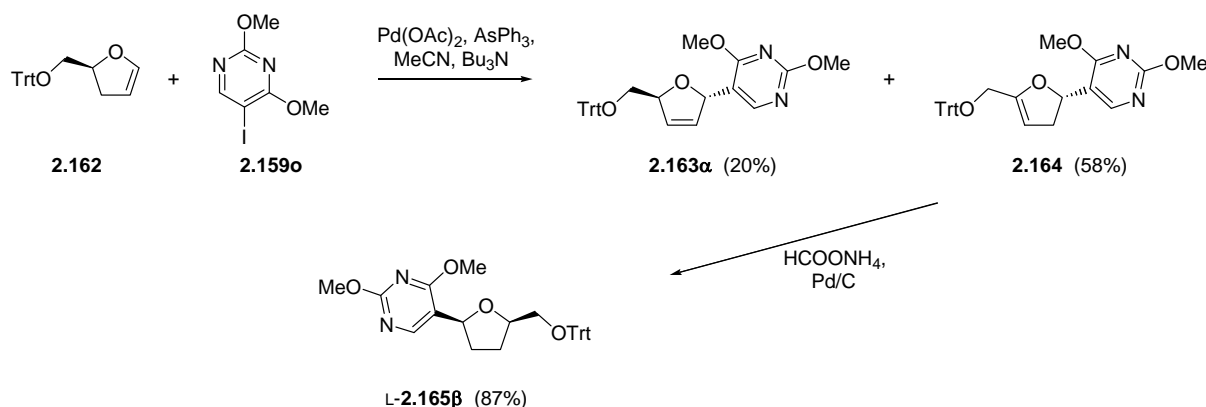


*p*-NPE

Shema 2.41.

Heck-ova reakcija je, takođe, korišćena u stereoselektivnoj sintezi 2',3'-dideoksi-C-nukleozida (Shema 2.42.),<sup>116</sup> polazeći od enantiočistog 2,3-dihidrofurana **2.162**, koji je preveden u smesu 2,3- i 2,5-dihidrofurana **2.163α** i **2.164** paladijumom katalizovanom reakcijom sa jodpirimidinom **2.159o**. Premda glavni proizvod **2.164** gubi svoj originalni hiralni centar, ovaj se ponovo regeneriše stereoselektivnom hidrogenizacijom koja se dešava sa manje zaštićene strane dihidrofuranskog prstena, dajući L-**2.165β** neprirodne konfiguracije.

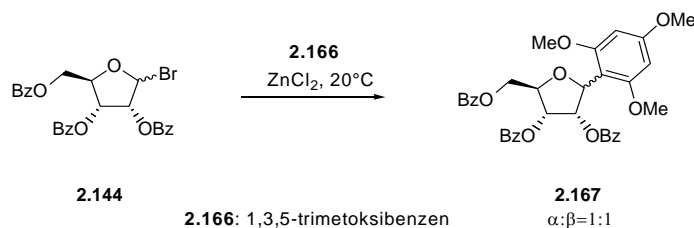
Nekoliko opštih zapažanja se može navesti za reakciju Heck-ovog kuplovanja glikala sa aglikonom.<sup>117</sup> Paladijum-acetat i (dba)<sub>3</sub>Pd<sub>2</sub> [tris(dibenzilidenacetone)dipaladijum(0)] su se pokazali kao najuspešniji izvori paladijuma, a AsPh<sub>3</sub> kao optimalan ligand. Najčešće korišćeni rastvarači su oni koji se standardno koriste za ovu reakciju (DMF, MeCN, THF). Od baza su najviše korišćeni Bu<sub>3</sub>N, Et<sub>3</sub>N i *i*-Pr<sub>2</sub>NEt. Neorganske baze, poput NaHCO<sub>3</sub>, korišćene su samo u par slučajeva.



Shema 2.42.

### 2.2.3.6. Elektrofилne supstitucije posredstvom Luisovih kiselina

Reakcije kuplovanja prethodno formiranog ugljenohidrata sa (hetero)arilom, katalizovane Luisovim kiselinama (npr., Fridl-Kraftsov tip elektrofилne supstitucije aromatičnih prstenova sa glikonom), predstavljaju jednostavan put ka C-nukleozidima. Ovaj metod je razvijen za sinteze C-glikozida heksopiranoza.<sup>118,119</sup> Kondenzacija benzoilovanog glikozilbromida **2.144** sa simetrično supstituisanim trimetoksibenzenom **2.166**, u prisustvu cink-hlorida, dala je C-nukleozid **2.167** (Shema 2.43.).<sup>120</sup> Ovaj postupak je zatim bio primenjen na širok spektar elektonima bogatih benzena dajući proizvode u vidu ekvimolarne smese anomera.<sup>121</sup>



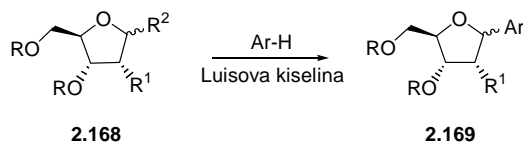
Shema 2.43.

Jednostavnost opisanog postupka je "uravnotežena" sa lošom regioselektivnošću napada aglikona i sa generalno umerenom stereoselektivnošću formiranja anomerne C–C veze. Primeri, praćeni odgovarajućim referencama, prikazuju reakciju zaštićenih ugljenohidrata **2.168** (ribofuranoze **2.168A-C** i 2'-deoksiribofuranoze **2.168D-E**) sa dijapazonom aglikonskih jedinica (Shema 2.44.),<sup>97,122-126</sup> Regioselektivnost je potpuno kontrolisana prirodom aglikonske jedinice, dok diastereoselektivnost i prinos određuju sve tri komponente (zaštićeni šećer, aglikon i Luisova kiselina).<sup>22,127</sup>

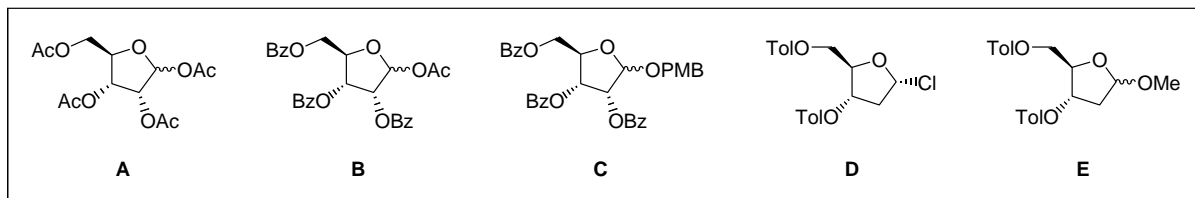
Teluridi su poznati kao korisne gradivne jedinice reaktivne prema elektrofilima, nukleofilima i radikalima.<sup>128</sup> He *et al.*<sup>129</sup> razvili su proceduru zasnovanu na reakciji kuplovanja ugljenohidratnog anomernog radikala, anjona i katjona sa aglikonom (Shema 2.45.). Ribofuranozni- **2.66** i 2'-deoksiribofuranozni derivati **2.170** su prevedeni u odgovarajuće anisilteluride i direktno tretirani sa trietilboranom, butilitijumom ili bortrifluoridom, a zatim podvrgnuti reakciji sa prikladnim aril- ili heteroarilaglikonom. Nijedna od ovih reakcija nije stereoselektivna. Reakcije u kojima se koristi smesa anomera (niz **A**) dale su suštinski iste rezultate kao i slučajevi gde su čisti α- i β-anomer telurida **2.171** i **2.172** korišćeni za reakciju. Reakcije katjona (niz **C**) pokazale su izvestan stepen stereoselektivnosti. Međutim, ovo su bile iste vrednosti kao što je termodinamički ravnotežni odnos dobijen epimerizacijom posredstvom bortrifluorida.

#### 2.2.4. Modifikacije postojećih C-nukleozida

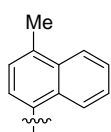
Ova sintetička strategija zasniva se na modifikaciji funkcionalnih grupa prirodnih ili sintetičkih C-nukleozida. Ove modifikacije se mogu odnositi na aromatičnu, ugljenohidratnu ili obe podjedinice. C–C Veza između aglikona i šećerne komponente se tokom ovih transformacija drži netaknutom.<sup>130</sup>



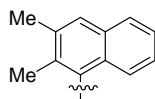
R = zaštitna grupa, R<sup>1</sup> = H, OR, R<sup>2</sup> = OAc, OPMB, OMe, Cl. Luisova kiselina, prinosi dati u zagradama, sledi ih referenca i  $\alpha$ : $\beta$  odnos anomera.



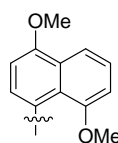
Ar:



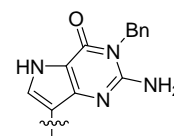
(B)  
SnCl<sub>4</sub>  
(87%)<sup>126</sup>  
1 : 10



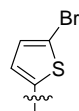
(B)  
SnCl<sub>4</sub>  
(75%)<sup>126</sup>  
1 : 4



(B)  
SnCl<sub>4</sub>  
(60%)<sup>126</sup>  
1 : 5



(B)                      (E)  
SnCl<sub>4</sub>                      SnCl<sub>4</sub>  
(73%)<sup>124</sup>                      (33%)<sup>124</sup>  
1 : >99                      1 : 3

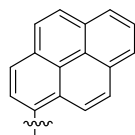


(A)  
SnCl<sub>4</sub>  
(70%)<sup>97</sup>  
1 : >99

(D)  
BF<sub>3</sub>Et<sub>2</sub>O  
(44%)<sup>122</sup>  
1 : 1

(D)  
AgBF<sub>4</sub>  
(68%)<sup>122</sup>  
1 : 4

(E)  
SnCl<sub>4</sub>, AgOTfa  
(85%)<sup>122</sup>  
1 : 2.4

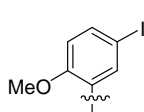


(A)  
SnCl<sub>4</sub>  
(65%)<sup>97</sup>  
1 : >99

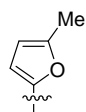
(D)  
BF<sub>3</sub>Et<sub>2</sub>O  
(54%)<sup>125</sup>  
1 : 2

(D)  
AgBF<sub>4</sub>  
(57%)<sup>125</sup>  
1 : 3

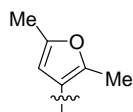
(E)  
SnCl<sub>4</sub>  
(61%)<sup>125</sup>  
1 : 3



(A)  
SnCl<sub>4</sub>  
(72%)<sup>97</sup>  
1 : >99



(C)  
SnCl<sub>4</sub>  
(35%)<sup>123a</sup>  
1 : 2



(A)  
SnCl<sub>4</sub>  
(55%)<sup>123a</sup>  
1 : 8



(A)  
SnCl<sub>4</sub>  
(64%)<sup>97</sup>  
1 : >99



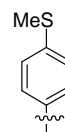
(A)  
iz  
Ar-TMS  
SnCl<sub>4</sub>  
(75%)<sup>97</sup>  
1 : >99



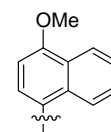
(A)  
SnCl<sub>4</sub>  
(55%)<sup>97</sup>  
1 : >99



(C)  
SnCl<sub>4</sub>  
(42%)<sup>123a</sup>  
1 : 3

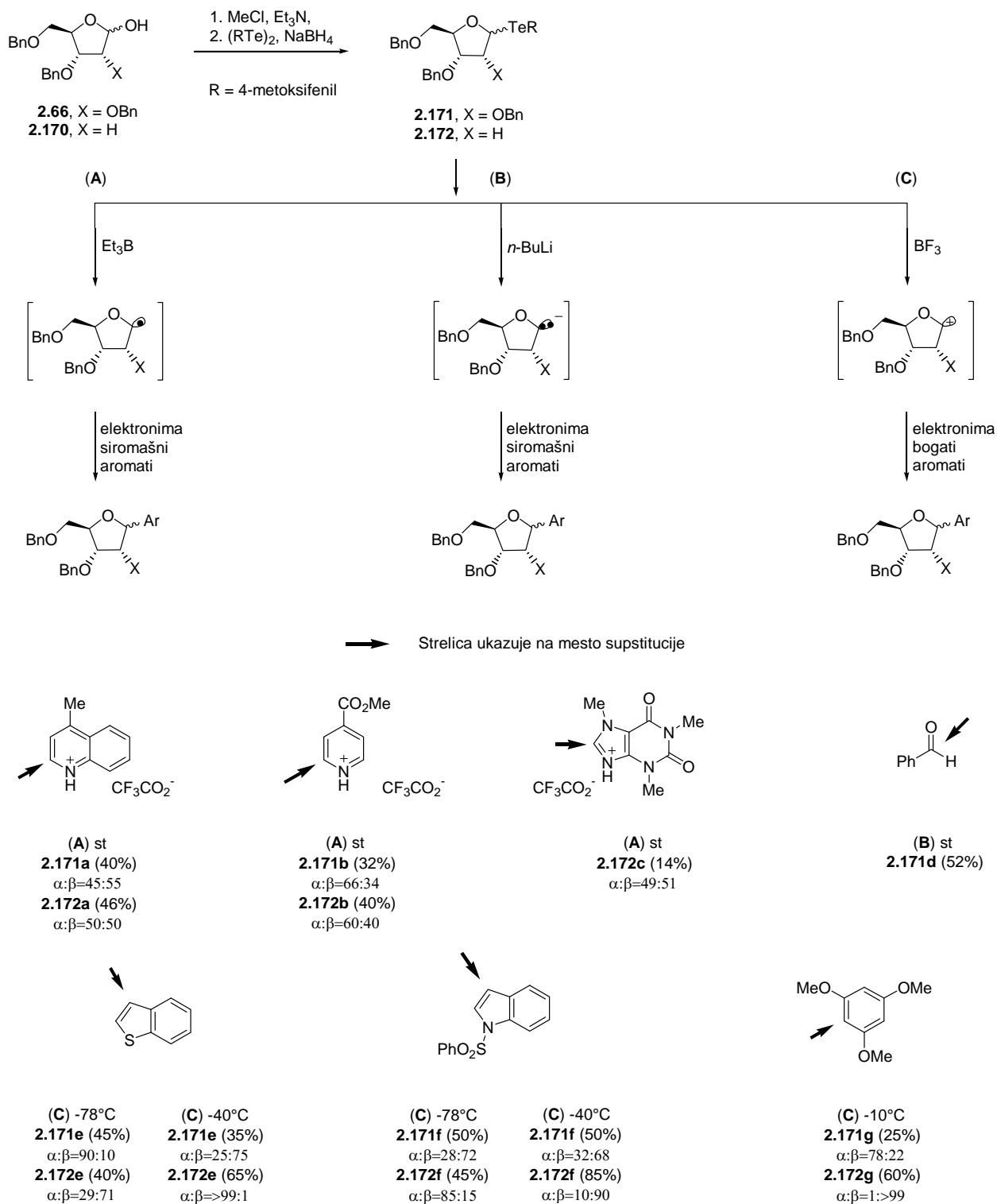


(E)  
SnCl<sub>4</sub>, AgOTfa  
(33%)<sup>125</sup>  
1 : 2



(A)  
SnCl<sub>4</sub>  
(45%)<sup>97</sup>  
1 : >99  
*orto/para*  
2:3

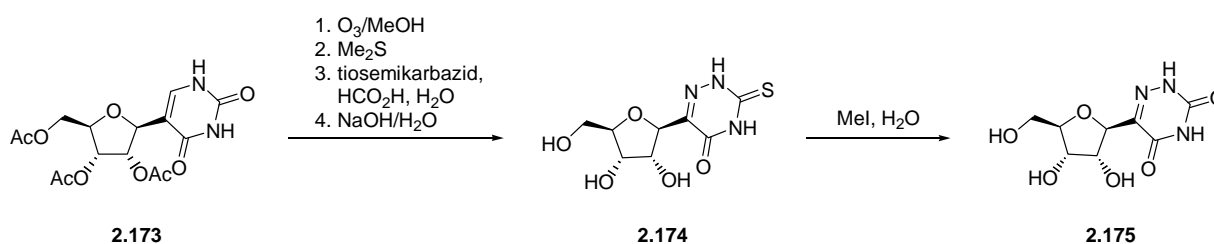
Shema 2.44.



Shema 2.45.

Ova strategija je iskorišćena u sintezama analoga pseudouridina (*Shema 2.46.*)<sup>131</sup>

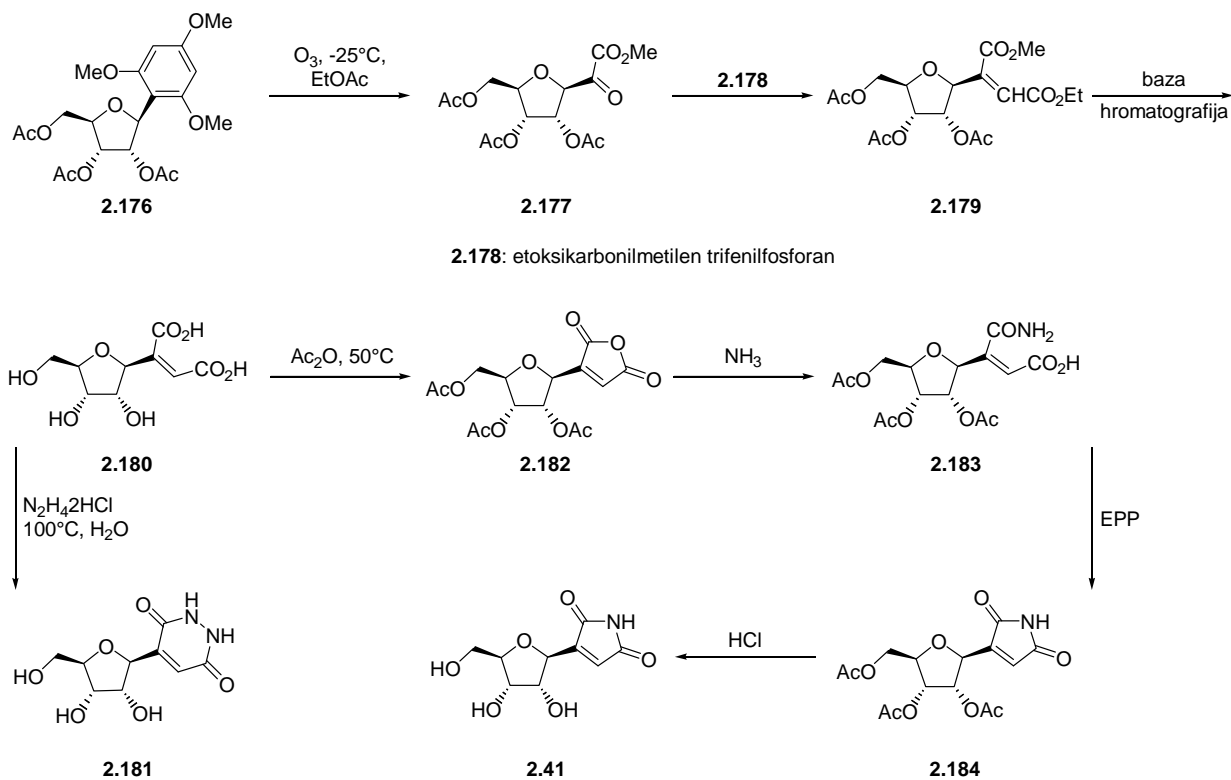
Zaštićeni pseudouridin **2.173** transformisan je u tiatriazonon **2.174**, koji je hidrolizovan do 6-aza analoga pseudouridina **2.175**. Međutim, ovaj pristup iako prilično obećavajući, nije privukao preteranu pažnju jer su prirodni izvori veoma ograničeni kako po količini tako i po strukturnoj raznovrsnosti.



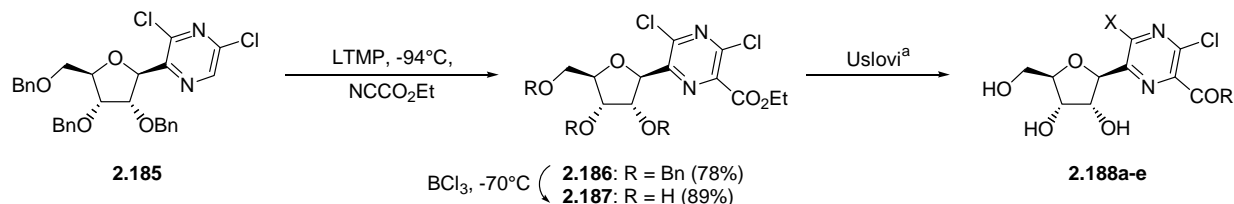
*Shema 2.46.*

Kalvoda je publikovao prvu sintezu šoudomicina (*Shema 2.47.*)<sup>120</sup> Osnovna (roditeljska) C-nukleozidna struktura **2.176** dobijena je Luisovom kiselinom katalizovanom kondenzacijom (videti iznad, *Shema 2.43.*), koju prati izdvajanje i prečišćavanje β-anomera kristalizacijom. Zaštićeni C-nukleozid **2.176** je podvrgnut ozonolizi uz reduktivnu obradu, a rezultujući ketoestar **2.177** je direktno tretiran sa fosforanom **2.178** u refluktujućem benzenu, pri čemu se dobija nezasićeni ester **2.179** kao smesa *Z/E* izomera u odnosu 10:1. Nakon alkalne hidrolize, željena (*Z*)-dikiselina **2.180** je razdvojena putem jonoizmenjivačke hromatografije, a potom tretirana sa hidrazin-dihloridom dajući piridazin **2.181**. Konverzija dikiseline **2.180** u šoudomicin **2.41** je uspešno kompletirana u četiri koraka i sa prinosom od 14%: dehidratacija **2.180** dala je anhidrid **2.182**, čija reakcija sa amonijakom daje **2.183**, koji nakon dehidratacije sa etilpolifosfatom u dimetilformamidu daje maleinimid **2.184**. Uklanjanje zaštitnih grupa sa 2% HCl u metanolu dalo je šoudomicin **2.41**.

Walker *et al.*<sup>132</sup> publikovali su sintezu i naknadnu derivatizaciju pirazinskog derivata **2.186**. Zaštićeni pirazinski C-nukleozid **2.185** selektivno je litijumiran sa litijum-2,2,6,6-tetrametilpiperidom na niskoj temperaturi i karboksilovan upotrebom etilcijanoformijata; ovo je bila jedna optimizovana procedura, budući da standardni postupci karboksilacije nisu dali rezultate. Ester **2.186** dobijen na ovaj način je debenzilovan, a rezultujući ribozni derivat **2.187** je podvrgnut velikom broju funkcionalizacionih reakcija. Dijapazon potencijalnih hemoterapeutika **2.188a-2.188e** je tako sintetizovan u tri koraka (*Shema 2.48.*).



Shema 2.47.

<sup>a</sup>Uslovi:

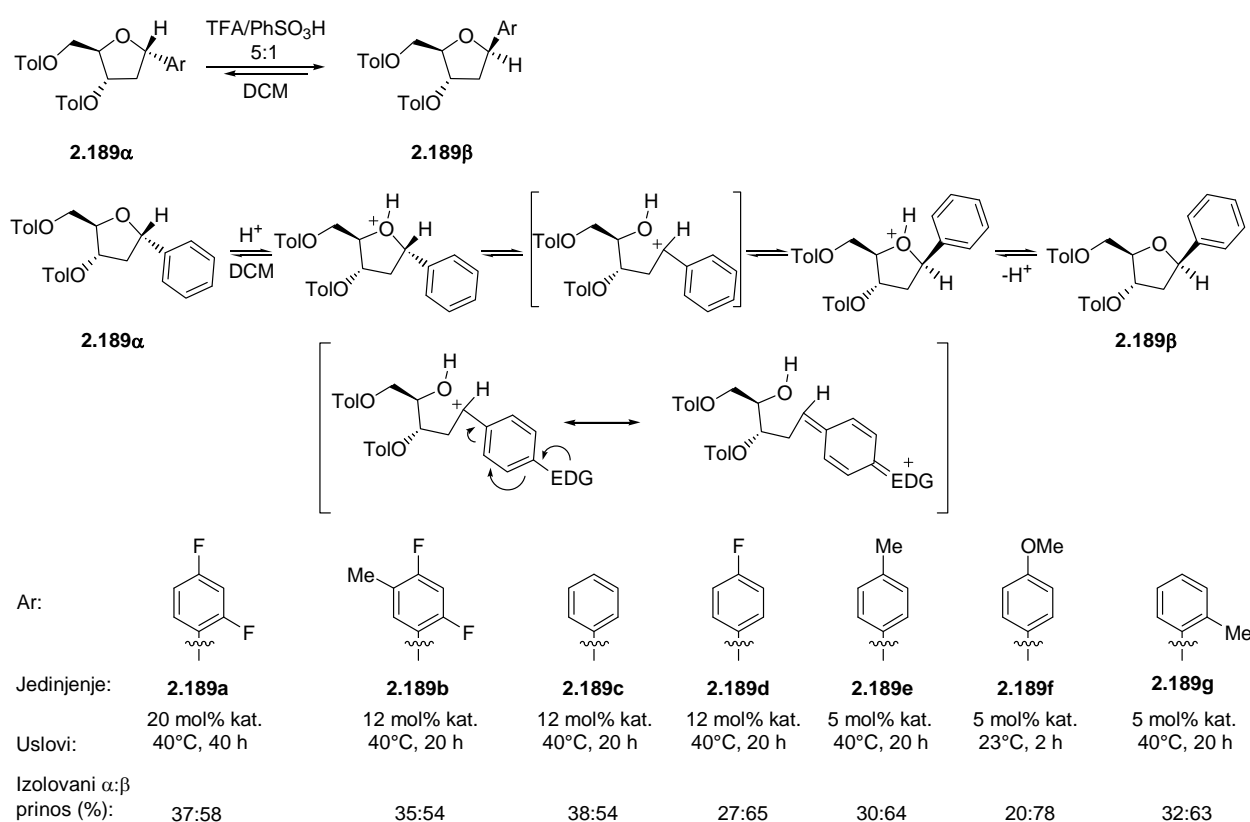
- (A) 2 ekvivalenta NH<sub>3</sub> / 1,4-dioksan, 40°C, 42 h;  
 (B) 2 ekvivalenta MeNH<sub>2</sub> / THF, 20°C, 30 h;  
 (C) zas. NH<sub>3</sub> / EtOH, 4°C, 48 h;  
 (D) zas. NH<sub>3</sub> / MeOH, 20°C, 48 h;  
 (E) zas. NH<sub>3</sub> / EtOH, 20°C, 70 h.

Uslovi <sup>a</sup>	R	X	prinos
2.188a: (A)	OEt	NH <sub>2</sub>	59%
2.188b: (B)	OEt	NHMe	57%
2.188c: (C)	NH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	35%
2.188d: (D)	NH <sub>2</sub>	OMe	30%
2.188e: (E)	NH <sub>2</sub>	OEt	12%

Shema 2.48.

Budući da brojne od postojećih procedura za konstrukciju anomerne C–C veze pokazuju samo umerenu stereoselektivnost, postojanje postupka kontrolisane epimerizacije bilo bi veoma poželjno. Optimizovani postupci su publikovani za C-nukleozide kako sa elektrondonatorskim tako i sa elektronakceptorskim grupama.<sup>133,134</sup>

Jiang je razvio dve procedure. Tako izomerizacija glikozida sa elektrondonatorskim grupama može biti katalizovana sa trifluorosirćetnom kiselinom (5%), dok su jače kiseli uslovi potrebni za elektronakceptorskim grupama supstituisane aglikone. Katalitička količina smese trifluorosirćetne i benzensulfonske kiseline se pokazala kao optimalna. Mehanizam ove epimerizacije prikazan je zajedno sa sastavima nastalih ravnotežnih smesa i potrebnim reakcionim uslovima (*Shema 2.49.*).



*Shema 2.49.*

### 2.3. Zaključak

Uprkos velikom broju sintetičkih pristupa dostupnih za konstrukciju C-glikozidnih veza, nema generalno primenjive, efikasne i potpuno stereoselektivne metode. Pristupi koji koriste postepenu izgradnju su obično veoma zahtevni u pogledu vremena i napora, multifazne sekvence obično imaju



male ukupne prinose, a njihova primenljivost u sintezi serija supstanci je ograničena. Postupci zasnovani na kuplovanju aglikona sa šećernom komponentom su, generalno govoreći, kraći ali stalno imaju problem stereoselektivnosti, a ponovo se javlja taj problem da ni jedan od njih nije primenljiv na širi opseg arenskih i heteroarenskih podjedinica. Kuplovanje (hetero)arilorganometala sa glikozil-halidima obično daje neželjene  $\alpha$ -anomere kao glavne proizvode (tako da je dodatna izomerizacija potrebna), a reakcija je često praćena eliminacijom pri čemu nastaju (hetero)arilfurani. Štaviše, najefikasniji organometali u ovim kuplovanjima su visokotoksični diarilkadmijumovi reagensi. Adicije organometala (obično arillitijumovi reagensi) na laktone ili laktole su generalnije ali zahtevaju drugi težak korak, naime, redukciju rezultujućeg hemiacetala u prvom slučaju ili Mitsunobu ciklizaciju diola u drugom. Friedel-Crafts-ov pristup je efikasan za elektronima bogate arene, ali je često spojen sa problemima vezanim za regioselektivnost i sporedne reakcije. Heck-ovo kuplovanje (hetero)arilhalida sa glikalima predstavlja najblažu i najuopšteniju metodologiju, ali često zahteva vremenski obilnu optimizaciju katalitičkog sistema i reakcionih uslova.

Za svaku ciljnu C-nukleozidnu klasu trebalo bi isprobati nekoliko alternativnih metoda da bi se pronašla ona koja najviše zadovoljava.

### 3. NAŠI RADOVI

U uvodnom delu je već navedeno da je cilj ovog rada sinteza novih analoga i mimetika tiazofurina, kao i razvoj novih postupaka sinteze već postojećih analoga, polazeći od D-glukoze i/ili D-ksiloze kao hiralnih prekursora

Reakcije koje se koriste pri dizajnu novih lekova često zahtevaju skupe reagense za proizvodnju jedva dovoljnih količina lekova za veoma ograničeno biološko testiranje. Naučna istraživanja, takođe, uglavnom uključuju tehnike poput hromatografije koje se teško mogu koristiti na velikoj skali. Razume se da je nakon pronalaska potencijalnog leka sledeći korak razvoj procedure dobijanja leka primenom bezbednih i jeftinijih sintetičkih postupaka. Ove alternativne sinteze bi trebalo da polaze od jeftinijih, lako dostupnih polaznih supstanci, da koriste jednostavnije reakcije koje imaju visoke prinose i koje je moguće bezbedno izvesti na velikoj laboratorijskoj ili pogonskoj skali.<sup>1</sup>

Dobro je kada i originalna sinteza polazi od jeftinijih polaznih materijala jer je to čini konkurentnijom među alternativnim postupcima sinteze određenog leka.

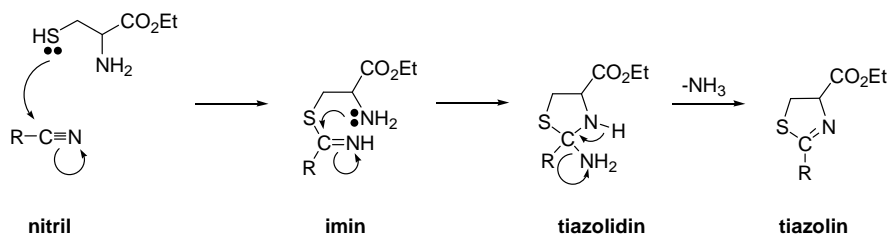
Polazni materijali za sve sinteze u ovom radu su aldoheksosa D-glukoza (0.03 €/g) i/ili aldopentoza D-ksiloza (0.10 €/g). Poređenja radi date su cene za još neke D-aldoheksoze i D-aldopentoze svedene na cenu jednog grama, koristeći cene pakovanja najveće mase, a prema katalogu TCI (Tokyo Chemical Industry) Europe, "Fine Chemicals 2010-2011":<sup>135</sup> D-galaktoza (0.20 €/g); D-manoza (0.61 €/g); D-riboza (0.96 €/g); D-arabinoza (1.23 €/g); D-liksoza (9.86 €/g); D-aloza (293.60 €/g); D-taloza (700.00 €/g).

Strategija sinteze svih pomenutih analoga i mimetika tiazofurina podrazumeva višefazne hemijske transformacije hiralnog prekursora u pogodno funkcionalizovane glikozil-cijanide sa pogodno orijentisanom nitrilnom grupom iz koje će se naknadno izgraditi tiazolni aglikon.

Izgradnja tiazolnog aglikona podrazumeva ciklokondenzaciju nitrilne funkcije sa hidrohloridom etilestra L-cisteina, u prisustvu trietilamina, pri čemu nastaje smesa C-4 epimernih tiazolina.<sup>136</sup> U narednoj sintetskoj fazi smesa tiazolina se oksiduje sa bromtrihlormetanom (BrCCl<sub>3</sub>), u prisustvu 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-en (DBU),<sup>137</sup> dajući željeni tiazolni heterocikl.<sup>138,7g</sup>

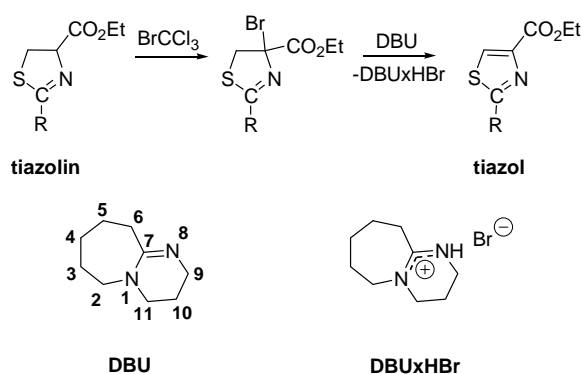
Mogući mehanizam izgradnje tiazolinskog prstena prikazan ja na *Shemi 3.1*. Prva faza ove ciklokondenzacije verovatno uključuje nukleofilnu adiciju tiolne grupe L-cisteinskog estra na

nitrilnu funkciju supstrata. Nastali imino-intermedijer podleže sukcesivnoj nukleofilnoj adiciji amino-grupe na imino-funkciju uz nastajanje tiazolidina, koji lako gubi amonijak dajući očekivane tiazoline.



Shema 3.1. Mogući mehanizam ciklokondenzacije nitrila sa etilestrom L-cisteina

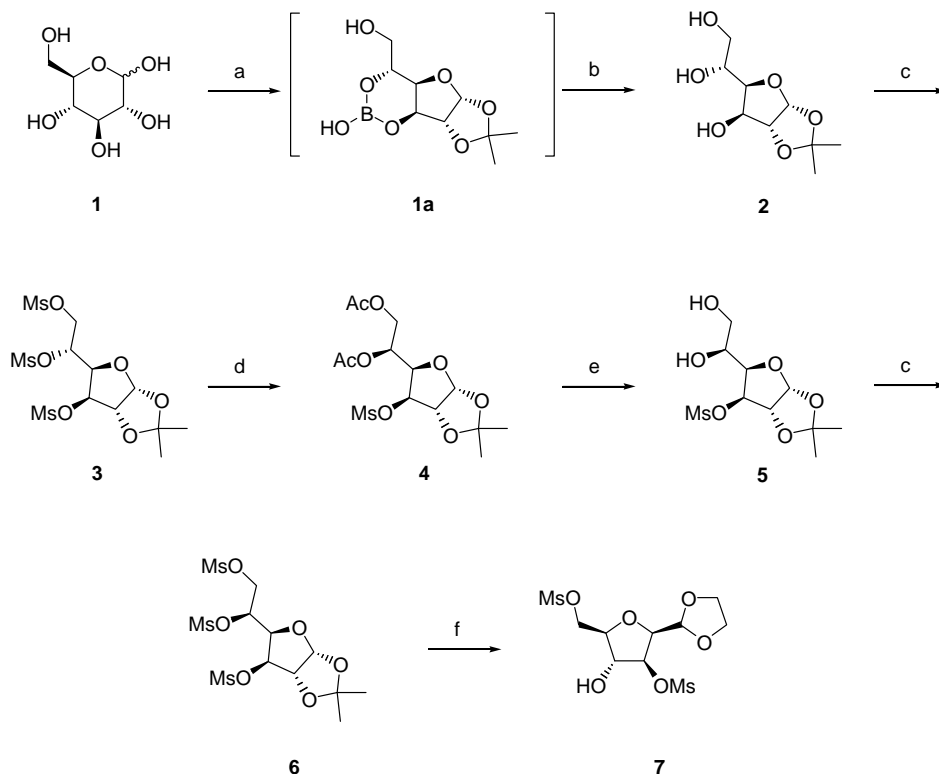
Na Shemi 3.2. prikazan je mogući mehanizam prevođenja tiazolina u tiazol. U prvoj fazi ove oksidacije uvodi se brom u položaj C-4 pomoću bromtrihlormetana, a zatim sledi eliminacija bromovodonika dejstvom DBU, koji vezuje proton prelazeći u hidrobromidnu so stabilizovanu rezonancom.



Shema 3.2. Mogući mehanizam oksidacije tiazolina u tiazol

### 3.1. Sinteze iz D-glukoze

Početak istraživanja obuhvata višefaznu sintezu jedinjenja 7 (etilenacetal 2,5-anhidro-3,6-di-*O*-metansulfonil-D-glukoze) polazeći iz D-glukoze, po postupku koji je ranije razrađen u našoj laboratoriji (*Shema 3.3.*).<sup>139-143</sup>



*Shema 3.3.* Reagensi i uslovi: (a)  $\text{Me}_2\text{CO}$ ,  $\text{H}_3\text{BO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , st, 5 h; (b)  $\text{MeOH}$ , 50.00%; (c)  $\text{MsCl}$ ,  $\text{Py}$ ,  $4^\circ\text{C}$ , 48 h, 96.80% za 3, 90.76% za 6; (d)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{NaOAc}$ ,  $\uparrow$ , 20 h, 71.11%; (e)  $\text{NaOMe}$ ,  $\text{MeOH}$ , st, 5 h, 82.85%; (f)  $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{TsOH}$ ,  $100^\circ\text{C}$ , 10 h, 54.60%.

Dalja strategija obuhvata sinteze ključnih intermedijera sa etilenacetalnom grupom na C-1 atomu, polazeći od jedinjenja 7, koji će potom biti prevedeni u odgovarajuće analoge tiazofurina, što je detaljno prikazano u naredna tri podpoglavlja.

#### 3.1.1. Sinteza 2-(2,3-anhidro- $\beta$ -D-ribofuranozil)tiazol-4-karboksamida (17)

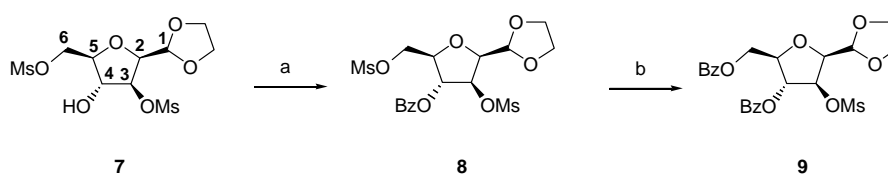
Poznate su sinteze i rezultati biološke aktivnosti izvesnog broja nukleozidnih analoga sa 2',3'-anhidrofuranozil-šećernom podjedinicom.<sup>144</sup> Neki od ovih rezultata ukazuju da 2',3'-

anhidronukleozidi služe kao inhibitori DNA (ili RNA) polimeraze, što može biti korisno za razvoj novih antitumorskih agenasa.

Imajući ovo u vidu mi smo ranije već sintetizovali 2-(2,3-anhidro- $\beta$ -D-ribofuranozil)thiazol-4-karboksamid (**17**).<sup>145-147</sup> Pri tome je za izgradnju thiazolnog prstena primenjena Hančova (Hantzsch) ciklokondenzacija<sup>148</sup> etilbromopiruvata sa C<sub>1</sub>-tioamidnom funkcijom odgovarajućeg glikozil derivata.

S obzirom na činjenicu da se epoksidni analog tiazofurina **17** pokazao, pri ispitivanju *in vitro* citotoksičnosti na izvesnom broju humanih tumorskih ćelijskih linija, potentniji ili bar bliske aktivnosti kao tiazofurin,<sup>147</sup> odlučili smo da sprovedemo njegovo obimnije biološko testiranje. Sa tim ciljem smo dizajnirali alternativni sintetski put ka nukleozidu **17** (2',3'-anhidrotiazofurin) koristeći metodologiju ciklokondenzacije sa hidrohloridom etilestra L-cisteina.<sup>7g,138,147</sup>

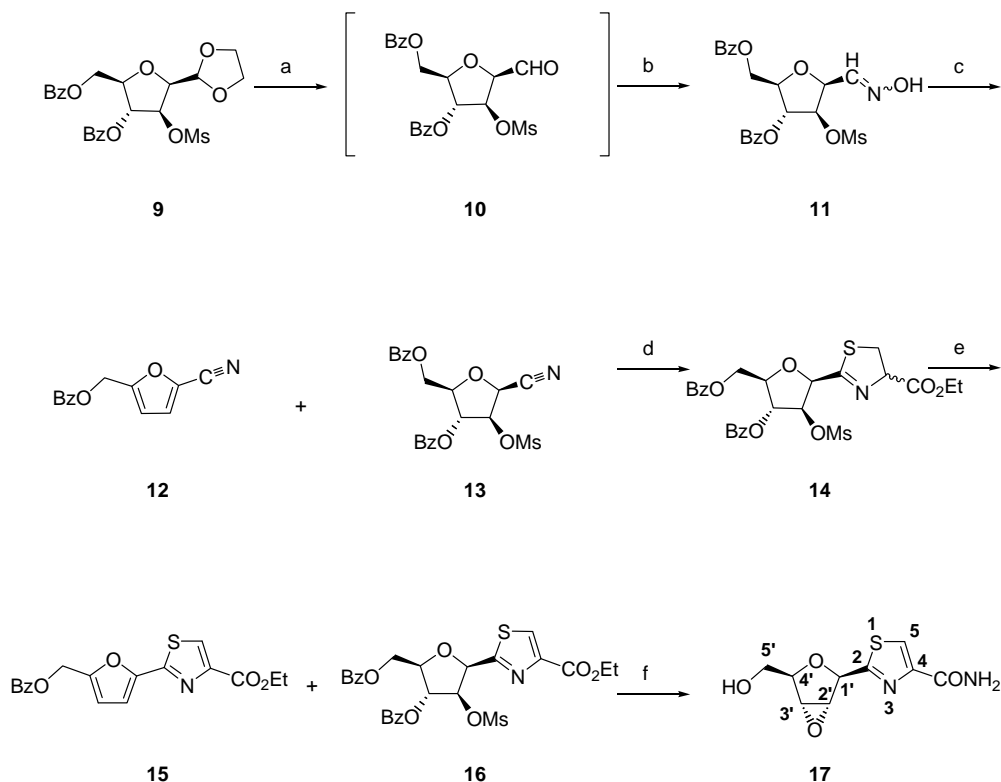
Prva faza ovog sintetskog niza obuhvata zaštitu C-4 hidroksilne grupe jedinjenja **7** u obliku benzoatnog estra. Reakcijom jedinjenja **7** sa benzoil-hloridom u apsolutnom piridinu i metilenhloridu, na sobnoj temperaturi u toku 48 časova, dobijen je etilenacetal 2,5-anhidro-4-*O*-benzoil-3,6-di-*O*-metansulfonil-D-glukoze (**8**) u prinosu od 95.44% (*Shema 3.4.*).<sup>142</sup>



*Shema 3.4.* Reagensi i uslovi: (a) BzCl, Py, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, st, 48 h, 95.44%; (b) KOBz, DMF, 100°C, 12 h, 85.02%.

Supstitucija primarnog mezilata jedinjenja **8** sa kalijum-benzoatom, u *N,N*-dimetilformamidu (DMF) na 100°C, tokom 12 časova, dala je ključni intermedijer etilenacetal 2,5-anhidro-4,6-di-*O*-benzoil-3-*O*-metansulfonil-D-glukoze (**9**) u prinosu od 85.02% (*Shema 3.4.*).<sup>142,145</sup>

Hidrolitičko uklanjanje dioksolanske zaštite jedinjenja **9** ostvareno je dejstvom smese trifluorosirćetne kiseline (TFA) i 6M hlorovodonične kiseline (4:1), na 4°C u toku 120 časova. Nakon obrade reakcione smese, nastali nestabilni aldehid **10** odmah je podvrgnut daljoj C-1 funkcionalizaciji (*Shema 3.5.*).



Shema 3.5. Reagensi i uslovi: (a) 4:1 TFA-6M HCl, 4°C, 120 h; (b) NH<sub>2</sub>OH×HCl, NaOAc, EtOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, st, 24 h; (c) MsCl, Py, -15°C, 15 min., zatim st, 2 h, 66.07% **13** iz **9**; (d) C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>S×HCl, Et<sub>3</sub>N, MeOH, st, 2 h; (e) BrCCl<sub>3</sub>, DBU, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 5 h, zatim 4°C, 3 dana, 23.13% **16** iz **13**; (f) NH<sub>3</sub>, MeOH, st, 7 dana, 71.27%.

Reakcija nestabilnog aldehida **10** sa hidroksilamin-hidrohloridom u prisustvu natrijum-acetata, izvedena je u apsolutnom etanolu i apsolutnom metilenhloridu, na sobnoj temperaturi tokom 24 časa. Dobijena je smesa izomernih *E*- i *Z*-oksima **11**, koji su bez dodatnog prečišćavanja i razdvajanja podvrgnuti dehidraciji oksimino grupe (Shema 3.5.).

Reakcijom oksima **11** sa metansulfonil-hloridom u apsolutnom piridinu na -15°C u toku 15 minuta, a zatim na sobnoj temperaturi tokom narednih 2 časa, dobijen je 2,5-anhidro-4,6-di-*O*-benzoil-3-*O*-metansulfonil-D-glukononitril (**13**), u ukupnom prinosu 66.07% (u odnosu na izreagovali **9**), kao i mala količina eliminacionog proizvoda **12** (4.53% u odnosu na izreagovali **9**). Iz reakcione smese je regenerisano i 17.48% polaznog jedinjenja **9** (u odnosu na polaznu masu **9**) (Shema 3.5.).

U protonskom NMR-spektreu jedinjenja **13** uočljiv je oštar singlet na 3.21 ppm (3H) koji potvrđuje prisustvo metil grupe iz jedne metansulfonatne funkcije. U intervalu 7.42-8.20 ppm javlja se grupa signala (10H) koji potiču od protona iz aromatičnih prstenova, što zajedno sa signalima karbonilnih C-atoma prisutnih u <sup>13</sup>C NMR-spektreu na 165.07 i 166.04 ppm (2C=O iz 2Bz) definitivno dokazuje

prisustvo dve benzoatne estarske funkcije. I konačno, potvrda prisustva nitrilne funkcije dolazi iz  $^{13}\text{C}$  NMR-spektra koji pokazuje karakterističan signal na 113.57 ppm.

U IR-spektru jedinjenja **13** na  $1724.36\text{ cm}^{-1}$  nalazi se traka estarskog karbonila, a na  $1372.61\text{ cm}^{-1}$  i  $1180.68\text{ cm}^{-1}$  asimetrična i simetrična (respektivno) valenciona vibracija  $\text{SO}_2$ -grupe sulfonata.<sup>149</sup> Na korektnu molekulsku formulu ukazuje pik  $m/e$  446 ( $\text{M}^+\text{H}$ ) u CI M-spektru.

Izostanak signala za mezil-protone u protonskom NMR-spektru jedinjenja **12**, kao i smanjenje broja aromatičnih protona na sedam, u odnosu na deset koliko ih je bilo u nitrilu **13**, uz prisustvo signala samo dva skeletna vodonika ( $\delta_{\text{H}}$  6.62 i 7.10 ppm), koji se međusobno sprežu sa konstantom sprežanja čija vrednost odgovara teoretskoj ( $J_{3,4} = 3.4\text{ Hz}$ ), nedvosmisleno ukazuje na transformaciju tetrahidrofuranskog prstena monosaharidnog derivata **13** u furanski prsten aromatizovanog proizvoda **12**. Na očuvanost benzoiloksimetilenskog fragmenta i nitrilne funkcije ukazuju sledeći signali u  $^{13}\text{C}$  NMR-spektru posmatranog derivata **12**:  $\delta_{\text{C}}$  57.61 ppm (C-6), 111.14 ppm ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ) i 165.78 ppm ( $\text{C}=\text{O}$  iz Bz).

Na korektnost strukture eliminacionog proizvoda **12** ukazuje i IR-spektar koji pokazuje karakteristične trake na  $2233.28\text{ (v CN)}^{149,150}$  i  $1724.61\text{ (v C=O)}\text{ cm}^{-1}$ , kao i izostanak traka karakterističnih za valenciona istežanja sulfonatne grupe.

Ciklokondenzacijom nitrila **13** sa hidrohloridom etilestra L-cisteina u prisustvu trietilamina,<sup>136</sup> u apsolutnom metanolu, na sobnoj temperaturi tokom 2 časa, nastaje etil-2-(3,5-di-O-benzoil-2-O-metansulfonil- $\beta$ -D-arabinofuranozil)thiazolin-4-karboksilat (**14**; Shema 3.5.), u vidu smese stereoizomernih thiazolina (zbog novouvedenog C-4 hiralnog centra u aglikonu).

Sirovi thiazolini **14** su zatim oksidovani sa bromtrihlormetanom, u prisustvu DBU,<sup>137</sup> do etil-2-(3,5-di-O-benzoil-2-O-metansulfonil- $\beta$ -D-arabinofuranozil)thiazol-4-karboksilata (**16**; Shema 3.5.), u apsolutnom metilenhloridu, tokom 5 časova na  $0^\circ\text{C}$ , a zatim još 3 dana na  $4^\circ\text{C}$ , sa prinosom od 23.13% (u odnosu na **13**). Oksidacija nije samo prevela thiazoline **14** do thiazola **16**, već je u izvesnoj meri istovremeno dovela i do eliminacije 2',3'-estarskih grupa dajući aromatizovani sporedni proizvod **15** (16.01% u odnosu na **13**), (Shema 3.5.).

NMR-Spektri jedinjenja **16** ukazuju na strukturne karakteristike thiazolnog aglikona [protonski NMR-spektar: 1.37 ppm (t, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.39 ppm (q, 2H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 8.23 ppm (s, 1H, H-5);  $^{13}\text{C}$  NMR-spektar: 128.63 ppm, 146.76 ppm i 160.87 ppm (C-5, C-4 i C-2, respektivno), 171.09 ppm ( $\text{C}\text{O}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )].

U IR-spektru jedinjenja **16** karbonili benzoatnog i etil estra javljaju se na  $1723.46\text{ cm}^{-1}$ , a valencione vibracije sulfonata na  $1368.52\text{ cm}^{-1}$  (asimetrična) i  $1178.75\text{ cm}^{-1}$  (simetrična). Na čistoću

i identitet blokiranog nukleozida **16** ukazuje njegov TOF M-spektar [ $m/e$  576.09868 ( $M^+H$ ). Izračunato za  $C_{26}H_{26}NO_{10}S_2$ : 576.09926.].

U NMR-spektrima jedinjenja **15** vidljiv je izostanak karakterističnog singleta metansulfonatnih protona, kao i visoke vrednosti za hemijsko pomeranje skeletnih protona [ $\delta_H$  6.64 i 7.16 ppm (H-2' i H-3')] i ugljenika [ $\delta_C$  111.05, 113.31, 148.37 i 151.27 ppm (C-2', C-3', C-1' i C-4', respektivno)], takođe i prisustvo samo jednog benzoatnog karbonila [ $\delta_C$  165.95 ppm]. Sve ovo ukazuje na postojanje furanskog prstena u sporednom proizvodu **15**. NMR-Spektri, takođe, dokazuju očuvanost aglikonske podjedinice u molekulu **15**.

Tretman jedinjenja **16** sa zasićenim rastvorom amonijaka u metanolu, na sobnoj temperaturi u toku 7 dana, dao je slobodni C-nukleozid 2-(2,3-anhidro- $\beta$ -D-ribofuranozil)tiazol-4-karboksamid (**17**) u prinosu od 71.27% (*Shema 3.5.*).

Dejstvom reagensa uklanjaju se benzoil-estarske zaštite sa C-3' i C-5' hidroksilnih grupa, a etilestarska funkcija na tiazolnom prstenu prelazi u karboksamidnu. Alkoksidni jon na C-3'  $S_N2$  procesom (bimolekulska nukleofilna supstitucija) supstituiše C-2' metansulfonat dajući 2',3'-epoksid (*Shema 3.5.*).

Uporednom analizom spektara jedinjenja **16** i **17** jasno se uočava nepostojanje signala karakterističnih za benzoatne funkcije i mezilatnu grupu u protonskim i  $^{13}C$  NMR-spektrima molekula **17**. Na prisustvo amidne karbonilne grupe u molekulu **17** ukazuje signal na 172.08 ppm ( $\underline{C}ONH_2$ ) u  $^{13}C$  NMR-spektru, dok male vrednosti hemijskih pomeranja za C-3' i C-2' ( $\delta_C$  59.89 i 61.02 ppm, respektivno) nepobitno potvrđuju prisustvo 2',3'-oksiranskog prstena. Anomerna konfiguracija i asignacija H-2' i H-3' vodonika (koji se samo međusobno kupluju) jedinjenja **17** potvrđena je NOE diferencijalnim  $^1H$  NMR-spektrinom koji je snimljen uz ozračivanje H-1'. Pozitivan NOE pokazuju H-4' i H-2' što potvrđuje njihovu prostornu blizinu ozračenom anomernom vodoniku, odnosno  $\beta$ -konfiguraciju sintetizovanog nukleozida **17**.

Prisustvo amidne funkcije potvrđuje IR-spektar jedinjenja **17** u kome se nalaze amidna traka I, na  $1682.88\text{ cm}^{-1}$  (potiče najvećim delom od valencione C=O vibracije<sup>149</sup>), i amidna traka II, na  $1596.25\text{ cm}^{-1}$  (potiče najvećim delom od N-H deformacionih vibracija u ravni koje se kupluju sa valencionim C-N vibracijama<sup>149</sup>). Na korektnu molekulsku formulu ukazuje pik  $m/e$  243 ( $M^+H$ ) u CI M-spektru, kao i odgovarajući podaci elementarne mikroanalize [Nađeno: C, 43.00; H, 4.34; N, 11.42; S, 12,81. Izračunato za  $C_9H_{10}N_2O_4S \times 1/2H_2O$ : C, 43.02; H, 4.41; N, 11.15; S, 12,76.].

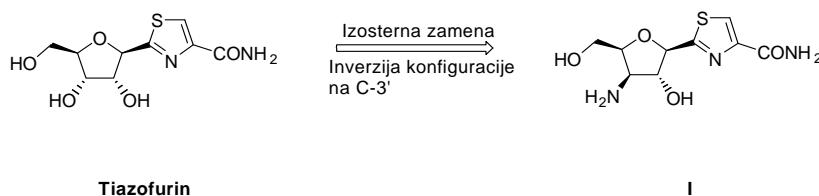
C-Nukleozid **17** je tako dobijen u ukupnom prinosu 10.89% polazeći od etilenacetalnog derivata **9** (6 sintetičkih faza; ili prosečno 69.11% po fazi; *Shema 3.5.*). Ranije smo isti C-nukleozid **17**<sup>145,146</sup> dobili u ukupnom prinosu 13.59%, takođe polazeći od jedinjenja **9** (6 sintetičkih faza; ili prosečno



71.71% po fazi). Pokazalo se da je kritična faza u kojoj dolazi do pada prinosa dvostepena sintetička sekvenca prevođenja nitrila **13**, u blokirani nukleozid **16**. Ukoliko se tiazolni prsten gradi adicijom vodoniksulfida na nitril **13**, i pratećom ciklizacijom dobijenog tioamida sa etilbromopiruvatom (Hančova reakcija),<sup>148</sup> blokirani nukleozid **16** se dobija u prinosu 38.24% (dve sintetičke faze). Kada se, pak, radi ciklokondenzacija nitrila **13** sa hidrohloridom etilestra L-cisteina, uz naknadnu oksidaciju tiazolinskih derivata **14**, blokirani nukleozid **16** nastaje u prinosu od 23.13% (2 sintetske faze).

### 3.1.2. Sinteza 2-(2-azido-2-deoksi-β-D-arabinofuranozil)tiazol-4-karboksamida (**27**) i sinteza 2-(2-amino-2-deoksi-β-D-arabinofuranozil)tiazol-4-karboksamida (**28**)

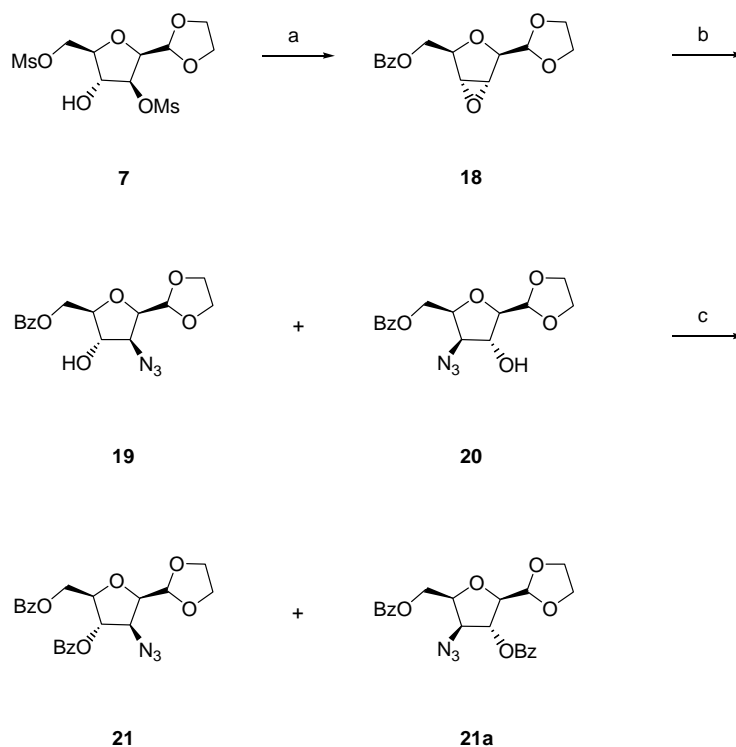
Naša ranija istraživanja su pokazala da, u poređenju sa tiazofurinom, analog 2-(3-amino-3-deoksi-β-D-ksilofuranozil)tiazol-4-karboksamid (**I**) predstavlja oko 100 puta jači inhibitor rasta ćelija humane mijelogene leukemije (K562), a takođe pokazuje i značajnu antiproliferativnu aktivnost prema drugim humanim tumorskim ćelijskim linijama, dok je prema zdravim ćelijama fetalnih fibroblasta pluća (MRC-5) bio potpuno netoksičan<sup>145,151</sup> (Shema 3.6.).



Shema 3.6.

Kao nastavak ovih istraživanja, a imajući u vidu da izvesni nukleozidi sa amino- i azido-grupom u šećernoj podjedinici pokazuju antivirusnu i antitumorsku aktivnost,<sup>152-154</sup> planirali smo sinteze dva nova analoga tiazofurina sa azidnom, odnosno amino grupom u šećernom segmentu: 2-(2-azido-2-deoksi-β-D-arabinofuranozil)tiazol-4-karboksamida (**27**; Shema 3.8.) i 2-(2-amino-2-deoksi-β-D-arabinofuranozil)tiazol-4-karboksamida (**28**; Shema 3.8.). Upoređivanje njihove antiproliferativne aktivnosti sa onom koja je primećena kod oba osnovna jedinjenja, tiazofurina i aminonukleozida **I** (Shema 3.6.), planirano je u cilju eventualnog uspostavljanja korelacije između strukture i biološke aktivnosti (SAR).

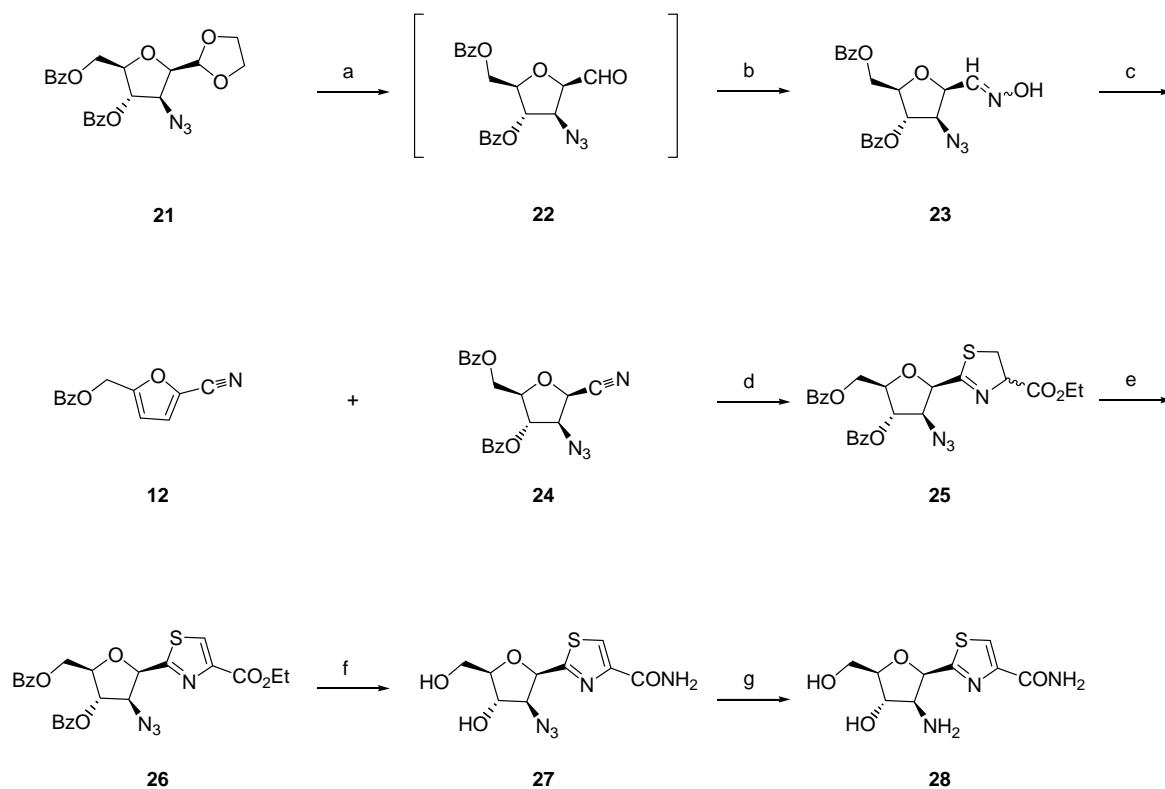
Reakcija jedinjenja **7** sa kalijum-benzoatom u DMF na 100°C u toku 10 časova, dala je etilenacetal 2,5:3,4-dianhidro-6-*O*-benzoil-D-aloze (**18**) u prinosu od 69.48% (*Shema 3.7.*). U ovoj transformaciji primarni mezilat je supstituisan benzoatom, a baznost nukleofila je prouzrokovala deprotonovanje C<sub>4</sub>-OH grupe i intramolekulski nukleofilni napad nastalog alkoksidnog jona na C-3 atom. Posledica opisanih dešavanja je odlazak sekundarne meziloksi-grupe i nastajanje oksiranskog prstena uz inverziju konfiguracije na C-3 atomu (*Shema 3.7.*).<sup>145,151,155</sup>



*Shema 3.7.* Reagensi i uslovi: (a) KOBz, DMF, 100°C, 10 h, 69.48%; (b) NaN<sub>3</sub>, DMSO, 108-112°C, 26 h; (c) BzCl, Py, st, 24 h, 44.53% **21a** i 35.83% **21**.

Nukleofilno otvaranje epoksidnog prstena jedinjenja **18** sa azidnim jonom iz natrijum-azida, u dimetilsulfoksidu (DMSO) na 108-112°C tokom 26 časova, dalo je smesu regioizomernih azidohidrina **19** i **20** (*Shema 3.7.*). Esterifikacija sirove smese jedinjenja **19** i **20** sa benzoil-hloridom u piridinu, na sobnoj temperaturi u toku 24 časa, dala je smesu etilenacetala 2,5-anhidro-3-azido-4,6-di-*O*-benzoil-3-deoksi-D-glukoze (**21**; *Shema 3.7.*) i etilenacetala 2,5-anhidro-4-azido-3,6-di-*O*-benzoil-4-deoksi-D-guloze (**21a**; *Shema 3.7.*).<sup>156,157</sup> Nakon hromatografskog razdvajanja i prečišćavanja prinosi jedinjenja **21a** i **21**, su iznosili 44.53% i 35.83% (oba u odnosu na oksiranski derivat **18**), respektivno.<sup>145</sup>

Etilenacetalna zaštitna funkcija jedinjenja **21** uklanja se hidrolitički, dejstvom smese trifluorosirćetne i 6M hlorovodonične kiseline (4:1), na 4°C tokom 161 časa. Dobijeni sirovi, nestabilni aldehid **22** je odmah podvrgnut reakcionim uslovima naredne sintetičke faze (*Shema 3.8.*).



*Shema 3.8.* Reagensi i uslovi: (a) 4:1 TFA-6M HCl, 4°C, 161 h; (b) NH<sub>2</sub>OH×HCl, NaOAc, EtOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, st, 6 h; (c) MsCl, Py, -15°C, 15 min., zatim st, 2 h, 40.86% **24** iz **21**; (d) C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>S×HCl, Et<sub>3</sub>N, MeOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, st, 4 h; (e) BrCCl<sub>3</sub>, DBU, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 5 h, zatim 4°C, 43 h, 55.92% iz **24**; (f) NH<sub>3</sub>, MeOH, st, 4 dana, 85.25%; (g) H<sub>2</sub>, 10% Pd/C, EtOH, st, 2 dana, 81.62%.

Aldehid **22** je podvrgnut reakciji sa hidroksilamin-hidrohloridom u prisustvu natrijum-acetata, u smesi apsolutnog etanola i metilenhlorida, na sobnoj temperaturi u toku 6 časova. Nastaje smesa izomernih (*E,Z*)-2,5-anhidro-3-azido-4,6-di-*O*-benzoil-3-deoksi-D-glukozaoksima (**23**; *Shema 3.8.*), koji su bez prečišćavanja podvrgnuti narednoj reakciji dehidratacije.

Dehidratacija smese oksima **23** izvedena je dejstvom mezil-hlorida u apsolutnom piridinu, na -15°C u toku 15 minuta, a zatim na sobnoj temperaturi u toku dodatna 2 časa. Dobijen je 2,5-anhidro-3-azido-4,6-di-*O*-benzoil-3-deoksi-D-glukononitril (**24**; *Shema 3.8.*) u prinosu od 40.86% (u odnosu na izreagovani etilenacetal **21**). Pored toga, dobija se i minorna količina aromatizovanog proizvoda

**12** (5.67% u odnosu na izreagovali **21**). Polazno jedinjenje **21** je regenerisano iz reakcione smese u količini od 6.51%, računato na njegovu polaznu masu.

Na prisustvo dve benzoatne zaštite u molekulu azidnog nitrila **24** ukazuje grupa signala u protonskom NMR-spektru koji potiču od deset aromatičnih protona ( $\delta_{\text{H}}$  7.38-8.16 ppm) kao i prisustvo dva signala u  $^{13}\text{C}$  NMR-spektru ( $\delta_{\text{C}}$  165.14 i 165.87 ppm) koji potiču od rezonance dva karbonilna C-atoma. U  $^{13}\text{C}$  NMR-spektru istog jedinjenja prisutan je i signal nitrilne funkcije ( $\delta_{\text{C}}$  114.21 ppm), kao i signal ugljenika za koji je vezana azidna grupa na karakteristično niskoj vrednosti hemijskog pomeranja ( $\delta_{\text{C}}$  66.07 ppm).

IR-Spektar jedinjenja **24** sniman je na dva načina (tableta KBr i film), pri čemu je traka karakteristična za nitrilnu grupu bila vidljiva samo pri snimanju tehnikom KBr-tablete i nalazila se na  $2262\text{ cm}^{-1}$ . Traka koja potiče od asimetričnih valencionih vibracija azidane grupe<sup>150</sup> javlja se na  $2148\text{ cm}^{-1}$  (KBr) i  $2115.12\text{ cm}^{-1}$  (film). Karbonili benzoatnih estarskih funkcija javljaju se na  $1721\text{ cm}^{-1}$  (KBr) i  $1722.20\text{ cm}^{-1}$  (film). Identitet i čistoća nitrila **24** dodatno su potvrđeni TOF M-spektrom [ $m/e$  393.12119 ( $\text{M}^+\text{+H}$ ). Izračunato za  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_5$ : 393.11935.].

Prisustvo signala samo dva skeletna vodonika ( $\delta_{\text{H}}$  6.62 i 7.10 ppm) u protonskom NMR-spektru jedinjenja **12** nedvosmisleno ukazuje na prisustvo furanskog prstena u aromatizovanom proizvodu **12**. Na očuvanost benzoiloksimetilenskog fragmenta i nitrilne funkcije ukazuju sledeći signali u  $^{13}\text{C}$  NMR-spektru derivata **12**:  $\delta_{\text{C}}$  57.61 ppm (C-6), 111.14 ppm ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ) i 165.78 ppm ( $\text{C}=\text{O}$  iz Bz).

U IR-spektru aromatizovanog proizvoda **12** prisutne su trake karakteristične za valencione vibracije nitrilne ( $2233.28\text{ cm}^{-1}$ ), odnosno karbonilne grupe benzoatnog estra ( $1724.61\text{ cm}^{-1}$ ).

Izgradnja tiazolinskog prstena C-4 epimernih etil-2-(2-azido-3,5-di-*O*-benzoil-2-deoksi- $\beta$ -D-arabinofuranozil)tiazolin-4-karboksilata (**25**; *Shema* 3.8.), ostvarena je reakcijom sa hidrohloridom etilestra L-cisteina u prisustvu trietilamina,<sup>136</sup> u smesi apsolutnog metanola i metilenhlorida, na sobnoj temperaturi tokom 4 časa.

Sirova smesa izomernih tiazolina **25** je zatim pri uslovima blage oksidacije sa bromtrihlormetanom, u prisustvu DBU,<sup>137</sup> u apsolutnom metilenhloridu, tokom 5 časova na  $0^\circ\text{C}$ , i dodatnih 43 h na  $4^\circ\text{C}$ , dala etil-2-(2-azido-3,5-di-*O*-benzoil-2-deoksi- $\beta$ -D-arabinofuranozil)tiazol-4-karboksilat (**26**; *Shema* 3.8.), u prinosu od 55.92%, računato u odnosu na nitril **24**.

Iz  $^{13}\text{C}$  NMR-spektra zaštićenog nukleozida **26** jasno je uočljiv izostanak signala nitrilnog ugljenika, uz pojavu signala tiazolnog aglikona sa etilkarboksilatnom funkcijom u položaju C-4:  $\delta_{\text{H}}$  1.35 ppm (t, 3H,  $J_{\text{CH}_2, \text{CH}_3} = 7.1\text{ Hz}$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.38 ppm (q, 2H,  $J_{\text{CH}_2, \text{CH}_3} = 7.1\text{ Hz}$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 8.21 ppm (s, 1H, H-5);  $\delta_{\text{C}}$  128.19 ppm (C-5), 146.83 ppm (C-4), 160.91 ppm (C-2), 166.60 ppm ( $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

U IR-spektru jedinjenja **26** prisutne su trake karakteristične za valencione vibracije azidne grupe ( $\nu_{\text{as}}$  2111.96  $\text{cm}^{-1}$ ) i estarske karbonilne grupe (1724.06  $\text{cm}^{-1}$ ). Čistoća i identitet proizvoda **26** dodatno su potvrđeni TOF M-spektrom [ $m/e$  523.12766 ( $M^+ + H$ ). Izračunato za  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$ : 523.12820.].

Dejstvom zasićenog rastvora amonijaka u metanolu na jedinjenje **26**, na sobnoj temperaturi u toku 4 dana, dolazi do amonolize estarskih funkcija, pri čemu se oslobađaju hidroksilne grupe šećernog segmenta, uz istovremenu konverziju etil-estarske funkcije u karboksamidnu. Dobijeni proizvod je 2-(2-azido-2-deoksi- $\beta$ -D-arabinofuranozil)tiazol-4-karboksamid (**27**; *Shema 3.8.*), koji nastaje u prinosu od 85.25%.

U protonskom NMR-spektru jedinjenja **27** odsutni su signali aromatičnih protona i etil-grupe iz etilkarboksilata. Isto tako  $^{13}\text{C}$  NMR-spektar ne sadrži signale fenilnih ugljenika, benzoatnih karbonila, odnosno C-atoma estarske etil-grupe. Uporednom analizom protonskih spektra jedinjenja **26** i **27** uočava se izrazito dijamagnetno pomeranje signala H-3' (5.51 ppm  $\rightarrow$  4.21 ppm) i H-5' (4.67 i 4.74 ppm  $\rightarrow$  3.74 ppm) uzrokovano uklanjanjem elektronegativnih benzoil-grupa iz molekula. Amidni karbonil u  $^{13}\text{C}$  NMR-spektru jedinjenja **27** javlja se na 170.10 ppm.

IR-Spektar pokazuje da je u molekulu jedinjenja **27** i dalje prisutna azidna funkcija (2109.63  $\text{cm}^{-1}$ ), dok se umesto estarskih karbonila jedinjenja **26** (1724.06  $\text{cm}^{-1}$ ) javlja amidna traka I jedinjenja **27** (1664.13  $\text{cm}^{-1}$ ). Na 1588.17  $\text{cm}^{-1}$  nalazi se amidna traka II. Čistoću i korektnu strukturu azidonukleozida **27** potvrđuje i TOF M-spektar [ $m/e$  286.05989 ( $M^+ + H$ ). Izračunato za  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ : 286.06045.].

Katalitičkim hidrogenovanjem azidnog nukleozida **27** na 10% Pd/C, pri normalnom pritisku vodonika u apsolutnom etanolu, na sobnoj temperaturi tokom 2 dana, dobija se 2-(2-amino-2-deoksi- $\beta$ -D-arabinofuranozil)tiazol-4-karboksamid (**28**; *Shema 3.8.*) u prinosu od 81.62%.

Protonski i  $^{13}\text{C}$  NMR-spektari azida **27** i amina **28** su veoma slični, a razlikuju se samo po položaju H-2' i C-2' signala, koji su u slučaju amina izrazito dijamagnetno pomereni ( $\delta_{\text{H}}$  4.34 ppm  $\rightarrow$  3.59 ppm;  $\delta_{\text{C}}$  71.88 ppm  $\rightarrow$  62.92 ppm). Ova činjenica se kod signala H-2' može protumačiti anizotropnim efektom azidne grupe koji smanjuje ekraniranje posmatranog protona.

U IR-spektru aminonukleozida **28** uočljiv je izostanak azidne trake (2109.63  $\text{cm}^{-1}$  kod azidnog nukleozida **27**). Na 1665.68  $\text{cm}^{-1}$  javlja se amidna traka I. Identitet i čistoću jedinjenja **28** dodatno potvrđuju podaci TOF M-spektra [ $m/e$  260.06956 ( $M^+ + H$ ). Izračunato za  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ : 260.06995.].

Azidni nukleozid **27** dobijen je u ukupnom prinosu 19.48% polazeći od dioksolanskog derivata **21** (6 sintetičkih faza; ili prosečno 76.14% po fazi).

Aminonukleozid **28** se tako, saglasno podacima iz prethodnog pasusa i prinosu katalitičke redukcije, dobija u ukupnom prinosu 15.90% (7 sintetičkih faza; ili prosečno 76.90% po fazi).

Od svih šest blokiranih tiazolskih derivata koji su sintetizovani u okviru ovog rada (**16**, **26**, **36**, **47**, **49** i **52**), tiazol **26** je dobijen u najvišem ukupnom prinosu (23.13%, 55.92%, 30.74%, 36.48%, 53.93% i 49.90%, respektivno), računajući u odnosu na odgovarajuće nitrile (2 sintetičke faze).

Što se tiče nukleozida **16** i **26**, a s obzirom na činjenicu da oba nukleozida imaju  $\beta$ -D-arabinofuranozil konfiguraciju šećernog segmenta (odnosno D-glukononitrilno poreklo), manji prinos nukleozida **16** može se objasniti prisustvom dobre odlazeće meziloksi-grupe u položaju C-2', što favorizuje aromatizaciju šećernog segmenta pomenutog nukleozida tokom oksidacije tiazolina do tiazola.

Ako posmatramo nukleozide **36**, **47** i **26** i njihove ukupne prinose iz odgovarajućih nitrila (30.74%, 36.48% i 55.92%, respektivno) stiče se utisak da je  $\beta$ -D-ksilofuranozil konfiguracija šećernog segmenta (odnosno D-gulononitrilno poreklo) manje pogodna za izgradnju tiazolnog prstena od  $\beta$ -D-arabinofuranozil konfiguracije (D-glukononitrilno poreklo). Takođe se može konstatovati posmatrajući odgovarajuće gulononitrile (**34** i **43**) da je veći prinos nukleozida u slučaju 3-O-acetil nego u slučaju 3-O-benzoil derivata.

Poređenjem prinosa blokiranih mimetika **49** i **52** (53.93% i 49.90%, respektivno) sa blokiranim azido-nukleozidom **26** (55.92%), jasno je da u ovom slučaju sterno dostupnija nitrilna grupa lakše stupa u ciklokondenzaciju, pa se prinosi ova dva mimetika veoma približavaju prinosu azidnog nukleozida **26**. Prinos *egzo*-mimetika **49** je nešto veći od prinosa *endo*-mimetika **52**, takođe iz razloga veće sterne dostupnosti.

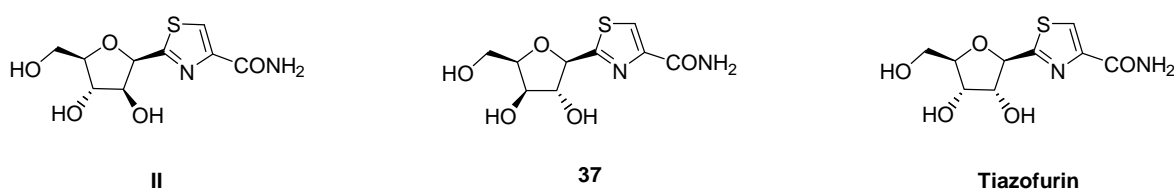
Izuzev u slučaju nukleozida **16** nije primećeno nastajanje eliminacionih tiazola, što ukazuje da je za prinos kritična faza posmatrane dvofazne sintetičke sekvence, zapravo, izgradnja tiazolina iz nitrila. Pošto je u većini slučajeva efektivno vreme reakcije nitril  $\rightarrow$  tiazolin praktično isto (2 h),\* kao i broj ekvivalenata reagenasa (po 1.5 molarni ekvivalent hidrohlorida etilestra L-cisteina i trietilamina) prema supstratu, izuzev slučaja azidnog nitrila **24** (1.88 molarnih ekvivalenata reagenasa prema supstratu), možda, u izvesnoj meri i ova činjenica objašnjava visoki prinos nukleozida **26**.

---

\* U slučaju azidnog nitrila **24** i *endo*-nitrila **45** reakcija je nakon 2 časa snimljena i ostavljena još izvesno vreme, u cilju eventualnog povećanja prinosa (što se nije dogodilo).

### 3.1.3. Sinteza 2-(β-D-ksilofuranozil)tiazol-4-karboksamida (**37**)

Mao i Marquez su sintetizovali 2-(β-D-arabinofuranozil)tiazol-4-karboksamid (*ara* analog tiazofurina; *ara*-T; **II**; *Shema 3.9.*) i 2-(β-D-ksilofuranozil)tiazol-4-karboksamid (*ksilo* analog tiazofurina; *ksilo*-T; **37**; *Shema 3.9.*), polazeći od tiazofurina.<sup>158</sup> Kod obe sinteze je primenjena strategija stereospecifične Walden-ove inverzije na 2'- odnosno 3'-hiralnom centru, respektivno, kod pogodno zaštićenih tiazofurinskih derivata.



*Shema 3.9.*

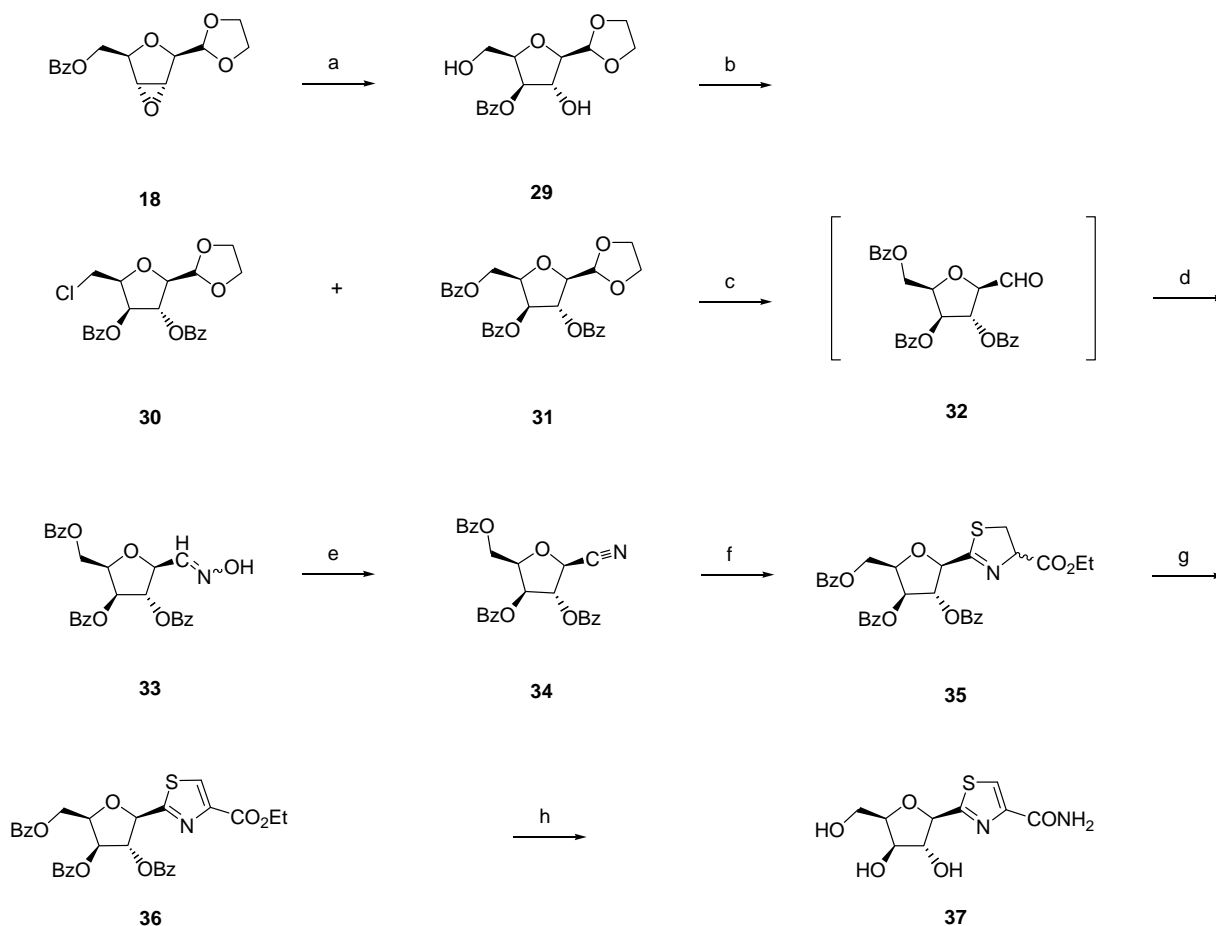
Pomenuti autori su zatim ispitali *in vitro* citotoksičnost *ara*-T (**II**) i *ksilo*-T (**37**) analoga prema ćelijskoj liniji mišje leukemije P388. Pokazalo se da je citotoksičnost oba analoga prema ispitivanoj ćelijskoj liniji zanemarljiva u odnosu na tiazofurin.

Opisano istraživanje<sup>158</sup> dalo nam je povod da dizajniramo novi sintetski put ka *ksilo*-T (**37**; *Shema 3.10.*), polazeći od D-glukoze, i da zatim jedinjenje **37** testiramo na većem broju humanih tumorskih ćelijskih kultura, jer izostanak biološke aktivnosti pomenutog C-nukleozida na jednoj ćelijskoj liniji ne mora značiti da je ono generalno biološki neaktivno.

Jedinjenje **18**<sup>145,151,155</sup> je podvrgnuto nukleofilnom otvaranju oksiranskog prstena u prisustvu bortrifluorideterata (BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub>), u apsolutnom metilenhloridu, na sobnoj temperaturi tokom 46 časova, pri čemu je dobijen etilenacetal 2,5-anhidro-4-*O*-benzoil-D-guloze (**29**; *Shema 3.10.*). Sirovi diol **29** je benzoilovan dejstvom benzoil-hlorida u apsolutnom piridinu, na sobnoj temperaturi tokom 4 dana. Pri ovom je dobijen očekivani etilenacetal 2,5-anhidro-3,4,6-tri-*O*-benzoil-D-guloze (**31**; *Shema 3.10.*), u prinosu od 36.41% (u odnosu na epoksid **18**) kao i sasvim neočekivani etilenacetal 2,5-anhidro-3,4-di-*O*-benzoil-6-deoksi-6-hloro-D-guloze (**30**; *Shema 3.10.*) sa prinosom od 28.62% (prema **18**).

U molekulu jedinjenja **31** prisutne su tri benzoatne zaštite, na šta ukazuju grupa signala od petnaest aromatičnih protona (δ<sub>H</sub> 7.32-8.13 ppm) u protonskom i tri karbonilna signala (δ<sub>C</sub> 164.87, 164.92 i 166.14 ppm) u <sup>13</sup>C NMR-spektru. U istim spektrima uočljivo je i prisustvo dioksolanske zaštite u

molekulu na osnovu njenih karakterističnih signala:  $\delta_{\text{H}}$  3.84-4.12 ppm (m, 4H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 5.30 ppm (d, 1H,  $J_{1,2} = 4.3$  Hz, H-1);  $\delta_{\text{C}}$  65.45 i 65.71 ppm (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 102.46 ppm (C-1). Mala vrednost konstante kuplovanja između H-3 i H-4 ( $J_{3,4} = 1.6$  Hz) ukazuje na *gulo*-konfiguraciju šećernog segmenta.



Shema 3.10. Reagensi i uslovi: (a)  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , st, 46 h; (b)  $\text{BzCl}$ , Py, st, 4 dana, 36.41% **31** iz **18**; (c) 4:1 TFA-6M HCl, 4°C, 7 dana; (d)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ , NaOAc, EtOH,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , st, 2 h; (e) MsCl, Py, -15°C, 0.5 h, zatim st, 2 h, 64.62% iz **31**; (f)  $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}\cdot\text{HCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , MeOH,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , st, 2 h; (g)  $\text{BrCCl}_3$ , DBU,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0°C, 5 h, zatim 4°C, 66 h, 30.74% iz **34**; (h)  $\text{NH}_3$ , MeOH, st, 7 dana, 69.06%.

IR-Spektar jedinjenja **31** ukazuje na prisustvo benzoatnih estarskih funkcija preko karbonilne trake na  $1724.17\text{ cm}^{-1}$ . Identitet i čistoću ovog jedinjenja dodatno potvrđuje TOF M-spektar [ $m/e$  519.16409 ( $\text{M}^+\text{H}$ ). Izračunato za  $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{O}_9$ : 519.16496.].

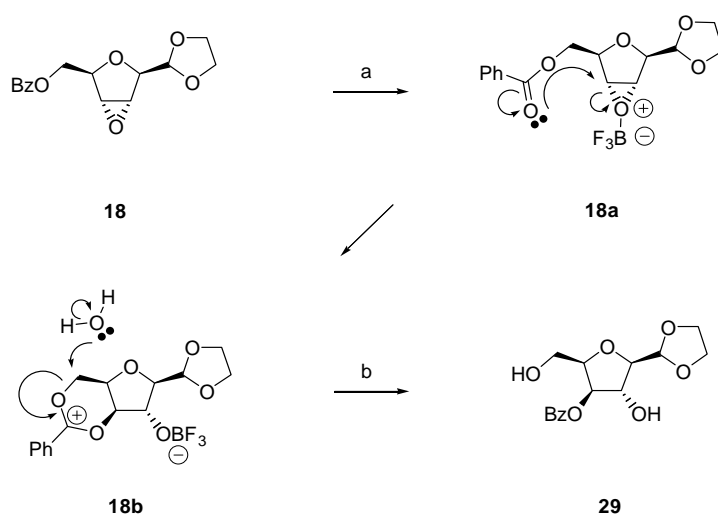
NMR-Spektri etilenacetalnih derivata **30** i **31** su veoma slični, osim signala H-6 i C-6 koji su u slučaju hlornog derivata izrazito dijamagnetno pomereni ( $\delta_{\text{H}}$  4.65 ppm  $\rightarrow$  3.78 ppm;  $\delta_{\text{C}}$  62.25 ppm



→ 40.11 ppm), kao što se i očekuje na osnovu literature.<sup>150</sup> *gulo*-Konfiguracija šećernog segmenta dokazana je na osnovu male vrednosti konstante sprezanja između H-3 i H-4 ( $J_{3,4} = 1.2$  Hz).

Estarski karbonil hlornog derivata **30**, u IR-spektru, javlja se na  $1724.76\text{ cm}^{-1}$ . Na korektnu molekulsku formulu ukazuje pik  $m/e$  433 ( $M^+ + H$ ) u ESI M-spektru.

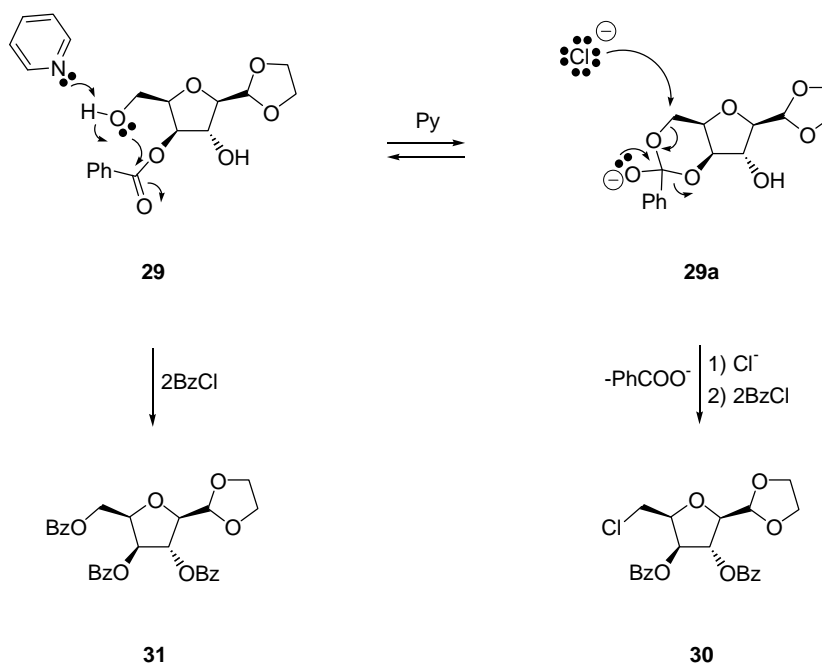
Visoka regioselektivnost otvaranja oksiranskog prstena jedinjenja **18** najverovatnije je posledica intermedijernog formiranja benzoksonijum jona (**18b**) koji prilikom obrade reakcione smese (trietilamin i voda) prelazi u diol **29** (Shema 3.11.).



Shema 3.11. Reagensi i uslovi: (a)  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , st, 46 h; (b) obrada reakcione smese sa  $\text{Et}_3\text{N}$  i  $\text{H}_2\text{O}$ .

Nastajanje hlornog derivata **30** se najverovatnije može objasniti na sledeći način: rastvaranjem supstrata **29** u piridinu dolazi do deprotonovanja primarne hidroksilne grupe na C-6-atomu, a nastali alkoksidni jon onda izvodi intramolekulski nukleofilni napad na karbonilnu grupu C-4-benzoatnog estera pri čemu se formira šestočlani ortoestar **29a**, koji je u ravnoteži sa polaznim jedinjenjem **29**. Iz ove ravnotežne smese, polazno **29** reaguje sa benzoil-hloridom, dok intermedijer **29a** reaguje sa hloridnim anjonom. Obe reakcije verovatno teku sličnim brzinama, o čemu govori skoro ravnomerna zastupljenost proizvoda **31** i **30** (Shema 3.12.).

Prema tome tri-*O*-benzoil derivat **31** nastaje kao posledica očekivanog benzoilovanja C-3 i C-6 hidroksilnih funkcija jedinjenja **29**, dok se pri nastajanju hlornog derivata **30**, verovatno, prvo otvara šestočlani prsten intermedijera **29a** napadom hloridnog nukleofila na sterno pristupačniji C-6 položaj, koji je praćen eliminacijom benzoatnog anjona i naknadnim benzoilovanjem C-3 i C-4 hidroksilnih grupa (Shema 3.12.).



Shema 3.12.

U cilju dobijanja 2,5-anhidro-3,4,6-tri-*O*-benzoil-D-gulononitrila (**34**), planirano je hidrolitičko uklanjanje etilenacetalne funkcije ključnog intermedijera **31**, praćeno sukcesivnim transformacijama intermedijernog aldehida 2,5-anhidro-3,4,6-tri-*O*-benzoil-D-guloze (**32**), preko (*E,Z*)-2,5-anhidro-3,4,6-tri-*O*-benzoil-D-gulozaoksima (**33**), u željeni nitril **34** (Shema 3.10.).

Hidroliza etilenacetalne grupe jedinjenja **31** ostvarena je dejstvom smese trifluorosirćetne i 6M hlorovodonične kiseline (4:1), tokom sedam dana na 4°C. Dobijeni sirovi aldehyd **32** je zatim podvrgnut reakciji sa hidroksilamin-hidrohloridom u prisustvu natrijum-acetata, u smesi apsolutnih etanola i metilenhlorida, na sobnoj temperaturi u toku 2 časa, dajući izomerne oksime **33**. Dehidratacija oksimino funkcija smese oksima ostvarena je dejstvom mezil-hlorida u apsolutnom piridinu, na -15°C tokom 0.5 časova, a potom dodatnih 2 časa na sobnoj temperaturi, pri čemu se nitril **34** dobija u prinosu od 64.62% (u odnosu na izreagovali **31**). Iz reakcione smese je regenerisano i 11.17% neizreagovalog polaznog jedinjenja **31** (prema polaznoj masi **31**) (Shema 3.10.).

I u protonskom i u <sup>13</sup>C NMR-spektru nitrila **34** izostaju signali etilenacetalne grupe, dok se pik nitrilne grupe u <sup>13</sup>C NMR-spektru javlja na 115.82 ppm. Signal H-2 u nitrilu **34** (4.97 ppm) je paramagnetno pomeren u odnosu na etilenacetal **31** (4.22 ppm) što se može protumačiti magnetnom anizotropijom nitrilne grupe. Istovremeno je signal C-2 nitrila **34** (70.69 ppm) dijamagnetno

pomeren u poređenju sa jedinjenjem **31** (84.19 ppm), i rezonira na vrednosti bliskoj odgovarajućem ugljeniku nesupstituisanog tetrahidrofurana (68.4 ppm).<sup>150</sup>

Na prisustvo benzoatnih funkcija u molekulu jedinjenja **34** ukazuje valenciona vibracija karbonila, locirana na 1725.11 cm<sup>-1</sup> u IR-spektru ovog jedinjenja. TOF M-Spektar jedinjenja **34** potvrđuje njegov identitet i čistoću [*m/e* 472.13803 (M<sup>+</sup>+H). Izračunato za C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>7</sub>: 472.13908.].

Naredna etapa istraživanja bila je usmerena na uvođenje heterocikličnog aglikona u molekul **34** koji poseduje odgovarajuću *gulo*-konfiguraciju.

Nitril **34** je preveden u etil-2-(2,3,5-tri-*O*-benzoil-β-D-ksilofuranozil)tiazolin-4-karboksilat (**35**; *Shema 3.10.*), dejstvom hidrohlorida etilestra L-cisteina u prisustvu trietilamina,<sup>136</sup> u smesi apsolutnih metanola i metilenhlorida, na sobnoj temperaturi tokom 2 časa.

Sirovi C-4 izomerni tiazolini **35** su okarakterisani protonskim i <sup>13</sup>C NMR-spektrima.

U <sup>13</sup>C NMR-spektru tiazolinskog derivata **35** izostaje signal nitrilne funkcije, a javljaju se karakteristični signali tiazolinskih ugljenika: 33.96 i 35.08 ppm (C-5), 78.44 i 78.53 ppm (C-4). Odgovarajući signali pripadajućih vodonika javljaju se u protonskom NMR-spektru: 3.42-3.70 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub>-5) i 5.21 ppm (H-4). Signali etilkarboksilatne funkcije iz položaja 4 tiazolinskog prstena javljaju se na sledećim vrednostima hemijskog pomeranja: δ<sub>H</sub> 1.27 ppm (t, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.21 ppm (q, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); δ<sub>C</sub> 13.73 i 13.91 ppm (CH<sub>3</sub>), 61.28 i 61.48 ppm (CH<sub>2</sub>), 169.75 i 170.03 ppm (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

Smesa tiazolina je zatim oksidovana dejstvom bromtrihlormetana u prisustvu DBU,<sup>137</sup> u apsolutnom metilenhloridu, na 0°C tokom 5 časova, a zatim dodatnih 66 h na 4°C, dajući etil-2-(2,3,5-tri-*O*-benzoil-β-D-ksilofuranozil)tiazol-4-karboksilat (**36**; *Shema 3.10.*), u prinosu od 30.74% (u odnosu na nitril **34**).

Transformacija tiazolinskog prstena derivata **35** u tiazolni prsten derivata **36** praćena je izostankom signala za proton H-4, kao i paramagnetnim pomeranjem karakterističnih signala: H-5 (3.42-3.70 ppm → 8.21 ppm), C-5 (33.96 i 35.08 ppm → 127.71 ppm) i C-4 (78.44 i 78.53 ppm → 147.68 ppm). NOE Eksperimentima dokazana je β-konfiguracija na anomernom centru blokiranog nukleozida **36**, na koju ukazuje uzajamni *cis*-položaj atoma H-1' i H-4'. Naime, ozračivanjem H-1' atoma, povećavaju se intenziteti signala H-2' i H-4', dok ozračivanjem H-4' atoma, raste intenzitet signala H-3' i H-1'.

Na prisustvo benzoatnih estarskih funkcija u molekulu **36** ukazuje traka karbonila na 1724.50 cm<sup>-1</sup> u IR-spektru. Čistoću i identitet dobijenog jedinjenja potvrđuje TOF M-spektar [*m/e* 602.14708 (M<sup>+</sup>+H). Izračunato za C<sub>32</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>9</sub>S: 602.14793.].

Deprotekcija jedinjenja **36** uklanjanjem estarskih zaštitnih funkcija, ostvarena je dejstvom zasićenog rastvora amonijaka u metanolu, na sobnoj temperaturi tokom 7 dana, dajući željeni *ksilo*-T (**37**; *Shema 3.10.*) u prinosu 69.06%.

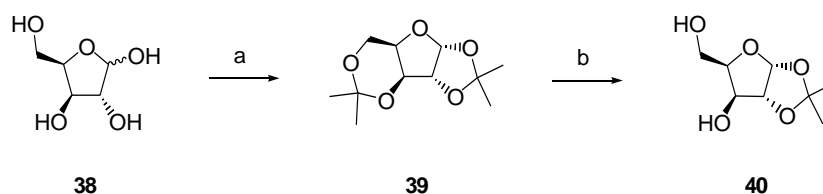
Na odsustvo zaštitnih grupa u finalnom proizvodu **37** ukazuje izostanak signala vodonika i ugljenika benzenovog prstena kao i benzoatnih karbonila u protonskom i  $^{13}\text{C}$  NMR-spektrima ovog jedinjenja, kao i dijamagnetni pomak signala svih skeletnih protona u odnosu na blokirani nukleozid **36**: H-1' (5.69 ppm  $\rightarrow$  5.04 ppm), H-2' (5.98 ppm  $\rightarrow$  4.37 ppm), H-3' (5.90 ppm  $\rightarrow$  4.15 ppm), H-4' (4.93 ppm  $\rightarrow$  4.30 ppm) i H-5' (4.69 i 4.78 ppm  $\rightarrow$  3.90 i 3.95 ppm). Amidni karbonil javlja se na  $\delta_{\text{C}}$  174.89 ppm. Multipletnost H-3' signala (dd) i mala konstanta kuplovanja  $J_{2',3'} = 1.7$  Hz dokazuju *ksilo*-konfiguraciju šećernog segmenta.

IR-Spektar *ksilo*-T, dokazuje prisustvo amidne funkcije u molekulu, putem amidnih traka I i II (1666.63 i 1591.69  $\text{cm}^{-1}$ , respektivno). Identitet i čistoću dobijenog jedinjenja potvrđuje i TOF M-spektar [ $m/e$  261.05357 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ). Izračunato za  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ : 261.05397.].

*Ksilo*-T (**37**) je u ovom sintetskom putu dobijen u ukupnom prinosu 4.99% polazeći od epoksida **18** (8 sintetskih faza; ili prosečno 68.76% po fazi), a ako se prinos računa od ključnog intermedijera **31** on iznosi 13.72% (6 sintetskih faza; ili prosečno 71.82% po fazi).

### 3.2. Sinteze kod kojih je polazna supstanca bila D-ksiloza

U sintezama koje se prikazuju u ovom poglavlju polazna jedinjenja su ili 1,2:3,5-di-*O*-izopropiliden- $\alpha$ -D-ksilofuranoza (**39**; *Shema 3.13.*) ili 1,2-*O*-izopropiliden- $\alpha$ -D-ksilofuranoza (**40**; *Shema 3.13.*) koja se dobijaju iz D-ksiloze (**38**; *Shema 3.13.*) kako je to poznato iz literature<sup>159</sup> i/ili iz naše ranije laboratorijske prakse,<sup>160</sup> a kako je to prikazano na *Shemi 3.13.*



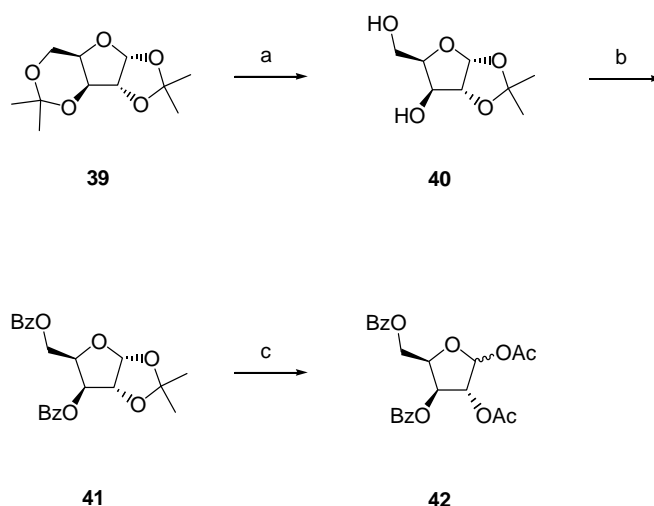
*Shema 3.13.* Reagensi i uslovi: (a) Aceton, *cc*  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{CuSO}_4$ , st, 24 h, kvantitativno; (b) 30% AcOH, st, 24 h, 68.43%.

### 3.2.1. Sinteza 2-( $\beta$ -D-ksilofuranozil)thiazol-4-karboksamida (**37**), 2-([(S)-1,2-O-(etiliden-egzo-1-C-il)]- $\alpha$ -D-ksilofuranoza)thiazol-4-karboksamida (**50**) i 2-([(R)-1,2-O-(etiliden-endo-1-C-il)]- $\alpha$ -D-ksilofuranoza)thiazol-4-karboksamida (**53**)

#### 3.2.1.1. Sinteza 1,2-di-O-acetil-3,5-di-O-benzoil-D-ksilofuranoze (**42**)

Kondenzacija D-ksiloze (**38**) sa acetonom uz katalitičko dejstvo koncentrovane sumporne kiseline, u prisustvu anhidrovanog bakar(II)-sulfata,<sup>159</sup> na sobnoj temperaturi u toku 24 časa, dala je u kvantitativnom prinosu diizopropilidenski derivat **39** (Shema 3.13.).<sup>160</sup>

Jedinjenje **39** je zatim prevedeno u ključni intermedijer 1,2-di-O-acetil-3,5-di-O-benzoil-D-ksilofuranozu (**42**) trofaznom sintetičkom sekvencom (Shema 3.14.).



Shema 3.14. Reagensi i uslovi: (a) 30% AcOH, st, 24 h, 68.43%; (b) BzCl, Py, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, st, 44 h, 99.39%; (c) cc AcOH, Ac<sub>2</sub>O, cc H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, st, 40 h, kvantitativno.

Reakcijom diizopropilidenskog derivata **39** sa 30% sirćetnom kiselinom, na sobnoj temperaturi tokom 24 časa, dolazi do selektivnog uklanjanja izopropilidenske zaštite sa C-3 i C-5 hidroksilnih grupa ksilofuranoznog prstena, pri čemu nastaje monoizopropilidenski derivat **40** u prinosu od 68.43% (Shema 3.14.).

Sirovo jedinjenje **40** je okarakterisano protonskim i <sup>13</sup>C NMR-spektrima.

U protonskom NMR-spektru jedinjenja **40** u intervalu 4.60-5.21 ppm javljaju se dva proširena singleta koji potiču od rezonance hidroksilnih protona. Na prisustvo 1,2-O-izopropilidenske

funkcije u posmatranom molekulu ukazuju sledeći karakteristični NMR signali:  $\delta_{\text{H}}$  1.24 i 1.39 ppm (2s, 2×3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.82 ppm (H-1);  $\delta_{\text{C}}$  26.14 i 26.69 ppm (2× $\text{CH}_3$ ), 104.33 ppm (C-1) i 110.37 ppm ( $\text{CMe}_2$ ).

Benzoilovanje diola **40** sa benzoil-hloridom u smesi apsolutnih piridina i metilenhlorida, na sobnoj temperaturi tokom 44 časa, rezultovalo je nastajanjem 3,5-di-*O*-benzoil-1,2-*O*-izopropiliden- $\alpha$ -D-ksilofuranoze (**41**; *Shema 3.14.*), u prinosu od 99.39%.

Na postojanje benzoatnih zaštita u molekulu jedinjenja **41** ukazuju sledeći signali u NMR-spektrima:  $\delta_{\text{H}}$  7.34-8.15 ppm (m, 10H, Ar-H);  $\delta_{\text{C}}$  128.24, 128.49, 129.58, 129.67, 133.05, 133.56 ppm (Ar-C), 165.12 i 166.01 ppm (2 $\text{C}=\text{O}$  iz 2Bz). U prilog gornjoj tvrdnji ide i izrazito paramagnetno pomeranje odgovarajućih signala skeletnih vodonika i ugljenika u poređenju sa diolom **40**: H-3 (3.95-4.04 ppm → 5.60 ppm), C-3 (73.51 ppm → 76.64 ppm), H-5 (3.52 i 3.63 ppm → 4.59 i 4.66 ppm) i C-5 (58.93 ppm → 61.82 ppm).

U IR-spektru jedinjenja **41** benzoatni karbonil se javlja na  $1724.74\text{ cm}^{-1}$ , dok traka u obliku dubleta na  $1375.58\text{ cm}^{-1}$  potiče od simetrične deformacione vibracije metil-grupe ( $\delta_s$ ), a poznato je da se multipletnost ovih traka javlja kada su za isti ugljenik vezane dve ili tri metil-grupe (*izo*-propil- ili *terc*-butil-grupa),<sup>149</sup> što dokazuje prisustvo izopropilidenske zaštite u molekulu.

Tretman jedinjenja **41** sa acetanhidridom u glacijalnoj sirćetnoj kiselini, u prisustvu koncentrovane sumporne kiseline, na sobnoj temperaturi tokom 40 časova, dao je jedinjenje **42** u kvantitativnom prinosu, u obliku smeše anomera približnog odnosa  $\beta:\alpha=2:1$ , što je određeno iz NMR-spektara (*Shema 3.14.*).

Anomerna smeša jedinjenja **42** je okarakterisana protonskim i  $^{13}\text{C}$  NMR-spektrima i uglavnom je korišćena za dalje reakcije bez razdvajanja. Međutim, kako je u jednoj od narednih reakcija dobijen čist  $\alpha$ -anomer **42** (kao neizregovalo polazno jedinjenje), on je posebno okarakterisan protonskim i  $^{13}\text{C}$  NMR-spektrima, IR-spektrom i TOF M-spektrom.

U NMR-spektrima smese diacetata **42** nema signala kvaternernog ugljenika iz ketalne funkcije, ali se zato na karakterističnim vrednostima javljaju signali dve acetatne funkcije:  $\delta_{\text{H}}$  2.07, 2.11 i 2.12 ppm (3s,  $\text{CH}_3$ );  $\delta_{\text{C}}$  20.17, 20.25, 20.70 i 20.78 ppm ( $\text{CH}_3$ ), 168.94, 169.13 i 169.44 ppm ( $\text{C}=\text{O}$  iz Ac); što zajedno sa izrazitim paramagnetnim pomeranjem signala za H-1 [6.07 ppm → 6.54 ( $\alpha$ ) i 6.24 ( $\beta$ ) ppm] i H-2 [4.70 ppm → 5.58 ( $\alpha$ ) i 5.41 ( $\beta$ ) ppm] atome, u odnosu na polazno jedinjenje **41**, nedvosmisleno dokazuje pretpostavljenu strukturu.

U IR-spektru jedinjenja **42** ( $\alpha$ -anomer) prisutne su dve estarske karbonilne trake; traka locirana na  $1758.78\text{ cm}^{-1}$  pripada acetatu (alifatični estar), dok ona na  $1726.84\text{ cm}^{-1}$  potiče od benzoata

(aromatični estar). Metil-grupa iz acetata javlja se na  $1373.23\text{ cm}^{-1}$  ( $\delta_s$ ). Identitet i čistoću proizvoda potvrđuje i TOF M-spektar [ $m/e$  465.11531 ( $M^+ + Na$ ). Izračunato za  $C_{23}H_{22}O_9Na$ : 465.11560.].

### 3.2.1.2. Sinteza 3-*O*-acetil-2,5-anhidro-4,6-di-*O*-benzoil-D-gulononitrila (43)

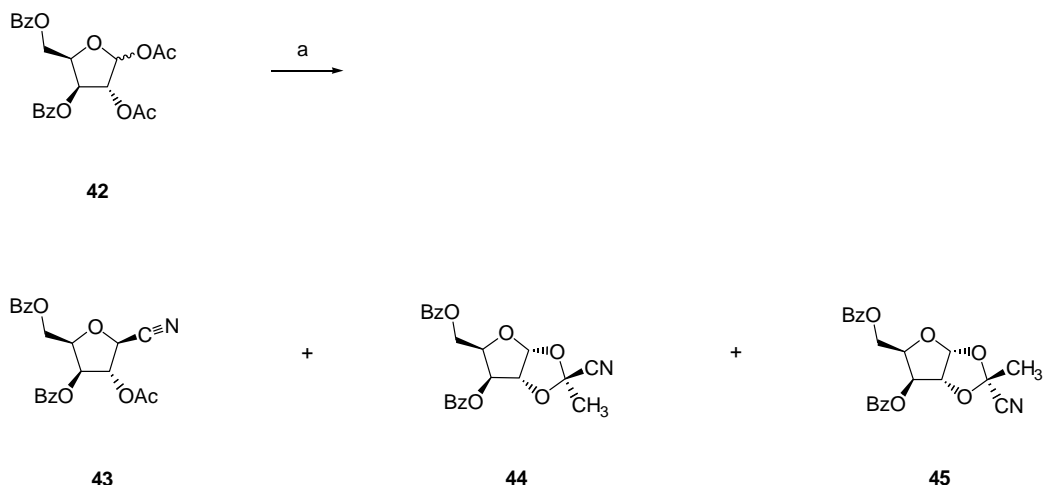
Ključni intermedijer **42** je podvrgnut reakciji sa cijanotrimetilsilanom (trimetilsililcijanidom) u prisustvu bortrifluorideterata (Luisova kiselina) kao katalizatora,<sup>161-166</sup> u apsolutnom metilenhloridu, u atmosferi azota, na sobnoj temperaturi tokom 6 časova. Dobijen je 3-*O*-acetil-2,5-anhidro-4,6-di-*O*-benzoil-D-gulononitril (**43**; *Shema 3.15.*) kao glavni proizvod, u prinosu 20.56%. U ovoj reakciji su nastala i dva sporedna proizvoda, 3,5-di-*O*-benzoil-[(*S*)-1,2-*O*-(1-(*egzo*-cijano)etiliden)]- $\alpha$ -D-ksilofuranoza (**44**; *Shema 3.15.*) i 3,5-di-*O*-benzoil-[(*R*)-1,2-*O*-(1-(*endo*-cijano)etiliden)]- $\alpha$ -D-ksilofuranoza (**45**; *Shema 3.15.*), sa prinosima 3.78% i 1.43%, respektivno.

Karakterističan signal za rezonancu C-atoma iz nitrilne funkcije (115.75 ppm) u  $^{13}C$  NMR-spektru, kao i signali jedne acetatne grupe,  $\delta_H$  2.15 ppm (s, 3H iz Ac);  $\delta_C$  20.40 ppm ( $\underline{C}H_3$ ) i 168.94 ppm ( $\underline{C}=\underline{O}$  iz Ac), ukazuju na funkcionalne grupe prisutne u molekulu **43**. Zamena acetata u položaju C-1 polaznog jedinjenja **42** sa nitrilom ima za posledicu izrazito dijamagnetno pomeranje ovog signala u  $^{13}C$  NMR-spektru jedinjenja **43** (92.62 i 98.60 ppm  $\rightarrow$  70.84 ppm). NOE Eksperimentom je dokazana  $\beta$ -orijentacija nitrilne funkcije, naime, ozračivanjem H-4 protona rastu intenziteti signala H-3, H-5 i H-2 protona, što ukazuje na *cis* uzajamni položaj protona H-4 i H-2.

U IR-spektru jedinjenja **43** estarski karbonili sa javljaju na  $1725.57\text{ cm}^{-1}$ , a metil-grupa acetatnog estra na  $1365.14\text{ cm}^{-1}$  ( $\delta_s$ ). Čistoću i identitet proizvoda potvrđuju i podaci TOF M-spektra [ $m/e$  410.12236 ( $M^+ + H$ ). Izračunato za  $C_{22}H_{20}NO_7$ : 410.12343.].

NMR-Spektri *egzo*-nitrila **44** pokazuju karakteristične signale prisustva 1,2-*O*-(1-cijanoetilidenske) funkcije:  $\delta_H$  6.24 ppm (H-1), 4.91 ppm (H-2), 1.85 ppm (s, 3H,  $\underline{C}H_3$ );  $\delta_C$  105.47 ppm (C-1), 84.16 ppm (C-2), 24.20 ppm ( $\underline{C}H_3$ ), 99.87 ppm (Cq), 116.41 ppm ( $\underline{C}\equiv N$ ). Vidljivo je značajno paramagnetno pomeranje signala C-1 u odnosu na polazni diacetat **42** (92.62 i 98.60 ppm  $\rightarrow$  105.47 ppm). *egzo*-Orijentacija nitrilne funkcije dokazana je NOE eksperimentom; naime, nakon ozračivanja protona  $\underline{C}H_3$ -grupe povećava se intenzitet signala H-4, što ukazuje na *endo*-orijentaciju metil-grupe.

IR-Spektar jedinjenja **44** sadrži trake karakteristične za: nitrilnu funkciju ( $2232.69\text{ cm}^{-1}$ ), estarski karbonil ( $1726.10\text{ cm}^{-1}$ ) i metil-grupu acetatnog estra ( $1383.59\text{ cm}^{-1}$ ,  $\delta_s$ ). TOF M-Spektar dokazuje čistoću i identitet jedinjenja **44** [ $m/e$  432.10409 ( $M^+ + Na$ ). Izračunato za  $C_{22}H_{19}NO_7Na$ : 432.10537.].



Shema 3.15. Reagensi i uslovi: (a)  $\text{Me}_3\text{SiCN}$ ,  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , st, 6 h, 20.56% **43**, 3.78% **44** i 1.43% **45**.

I kod *endo*-nitrila **45** se NMR-signalni 1,2-*O*-(1-cijanoetilidenske) funkcije javljaju na sličnim vrednostima hemijskog pomeranja kao kod *egzo*-nitrila **44**:  $\delta_{\text{H}}$  6.20 ppm (H-1), 4.86 ppm (H-2), 1.82 ppm (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $\delta_{\text{C}}$  106.06 ppm (C-1), 86.11 ppm (C-2), 26.88 ppm ( $\text{CH}_3$ ), 101.56 ppm (Cq), 117.71 ppm ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ). Kada su u NOE eksperimentu ozračeni metil-protoni, povećava se intenzitet H-2 signala, što dokazuje da je metil-grupa *egzo*-orijentisana, što dalje znači da je geminalna nitrilna grupa u *endo*-položaju.

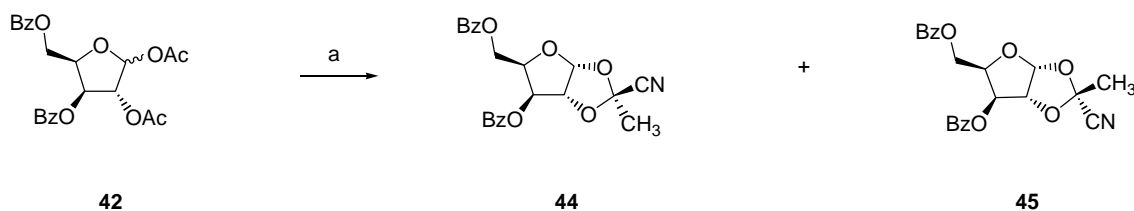
Karakteristične trake u IR-spektru jedinjenja **45** su: nitrilna ( $2234.73\text{ cm}^{-1}$ ), estarska karbonilna ( $1725.31\text{ cm}^{-1}$ ) i acetatna metil-grupa ( $1381.86\text{ cm}^{-1}$ ,  $\delta_{\text{s}}$ ). Čistoću i korektnu bruto formulu jedinjenja **45** potvrđuju podaci TOF M-spektra [ $m/e$  432.10491 ( $\text{M}^+\text{+Na}$ ). Izračunato za  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_7\text{Na}$ : 432.10537.].

### 3.2.1.3. Sintaza 3,5-di-*O*-benzoi-[(*S*)-1,2-*O*-(1-*egzo*-cijano)etiliden]- $\alpha$ -D-ksilofuranoze (**44**) i 3,5-di-*O*-benzoi-[(*R*)-1,2-*O*-(1-*endo*-cijano)etiliden]- $\alpha$ -D-ksilofuranoze (**45**)

Kada se reakcija između cijanotrimetilsilana i jedinjenja **42** izvede pri nešto izmenjenim uslovima u odnosu na one koji su primenjeni za dobijanje nitrila **43** (4.5 umesto 10.85 ekvivalenata  $\text{Me}_3\text{SiCN}$ , 0.1 umesto 0.2 ekvivalenta  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ , i uz skraćeno reakciono vreme, 2 časa umesto 6 časova), u reakcionoj smesi nije detektovano jedinjenje **43**, već smesa *egzo*-nitrila (**44**; Shema 3.16.) i *endo*-nitrila (**45**), sa prinosima 55.71% i 8.13%, respektivno, kao i  $\alpha$ -anomer neizreagovalog polaznog jedinjenja **42**, koji je izolovan u prinosu od 25.90% (računato na polaznu masu **42**).



Spektroskopski dokazi strukture jedinjenja **42**, **44** i **45**, ovde neće biti komentarisani jer je to već urađeno u poglavljima 3.2.1.1. i 3.2.1.2.



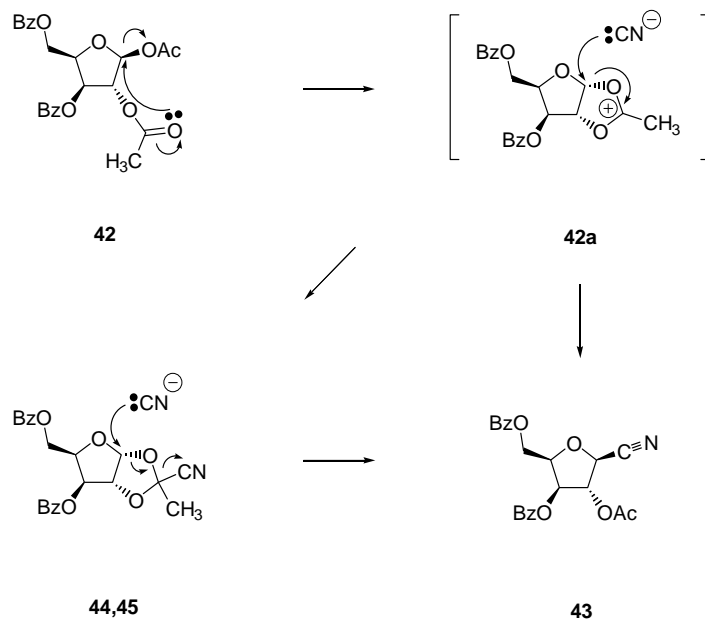
Shema 3.16. Reagensi i uslovi: (a)  $\text{Me}_3\text{SiCN}$ ,  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , st, 2 h, 55.71% **44** i 8.13% **45**.

Očigledno je da su jedinjenja **44** i **45** intermedijeri pri dobijanju jedinjenja **43**, isto je tako očigledno da povećana količina reagensa i katalizatora, kao i produženje reakcionog vremena, koji su potrebni da bi se izvela transformacija sa *Sheme* 3.15., predstavljaju "drastičnije" uslove, što se vidi po relativno malom ukupnom prinosu ove reakcije (25.77%) u odnosu na onu sa *Sheme* 3.16. (63.84%).

Pretpostavljeni mehanizam prethodno opisanih transformacija prikazan je na *Shemi* 3.17.

Participacijom  $\text{C}_2$ -acetatne grupe jedinjenja **42** sa  $\alpha$ -strane dolazi do supstitucije  $\text{C}_1$ -acetatne grupe uz nastajanje cikličnog acetoksonijum jona **42a**. Iz ovog intermedijera jedinjenje **43** može se formirati na dva načina. Direktno formiranje **43** ide nakon napada cijanidnog nukleofila na  $\text{C}_1$ -položaj furanoznog prstena acetoksonijum jona sa sterno pristupačnije  $\beta$ -strane. Ukoliko se cijanidni jon veže za centralni C-atom karbokatjona, nastaje smesa *egzo*-nitrila (**44**) i *endo*-nitrila (**45**), iz kojih se indirektno, nukleofilnim napadom drugog cijanidnog jona na C-1 atom, sa  $\beta$ -strane, eliminiše cijanoetilidenski cijanid uz regeneraciju  $\text{C}_2$ -acetata, dajući **43**. U oba slučaja stereochemija proizvoda **43** je posledica duple Walden-ove inverzije na  $\text{C}_1$ -atomu  $\beta$ -anomera **42** (*Shema* 3.17.).

Ukupan prinos cijanoetilidenskih derivata **44** i **45** iznosi 63.84%, iz reakcione smese je regenerisano 25.90%  $\alpha$ -anomera polaznog jedinjenja **42**. Znajući da je polazno jedinjenje bilo smesa približnog odnosa  $\beta:\alpha=2:1$  (po NMR-u), moglo bi se zaključiti da  $\alpha$ -anomer **42** uopšte ne reaguje pri navedenim reakcionim uslovima.



Shema 3.17.

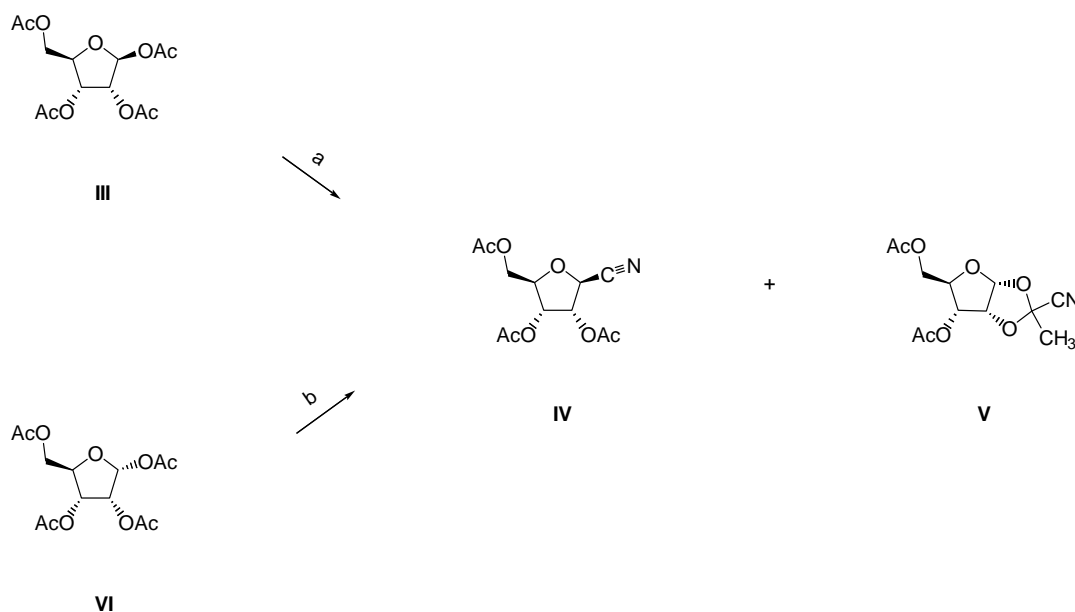
Međutim, Utimoto *et al.*<sup>161</sup> su publikovali da 1,2,3,5-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-ribofuranosa (**III**; Shema 3.18.) sa cijanotrimetilsilanom (4.5 ekvivalenata) u prisustvu bortrifluorideterata (0.1 ekvivalent), na sobnoj temperaturi tokom 2 časa, daje smesu (2,3,5-tri-*O*-acetil- $\beta$ -D-ribofuranozil)cijanida (**IV**; Shema 3.18.) i 3,5-di-*O*-acetil-1,2-*O*-(1-cijanoetiliden)- $\beta$ -D-ribofuranoze (**V**; Shema 3.18.), sa prinosima 64% i 29%, respektivno. Kada je pod istovetnim reakcionim uslovima reakcija izvedena sa 1,2,3,5-tetra-*O*-acetil- $\alpha$ -D-ribofuranozom (**VI**; Shema 3.18.), koja je  $\alpha$ -anomer od **III**, dobijena je ponovo smesa jedinjenja **IV** i **V**, sa prinosima 74% i 18%, respektivno.

Tokom naših istraživanja, mi smo reakciju cijanacije jedinjenja **42** ponavljali više puta, menjajući reakcione uslove. Jednom prilikom smo koristili 5.5 ekvivalenata trimetilsililcijanida, 0.1 ekvivalent bortrifluorideterata i reakciono vreme od 3 časa, na sobnoj temperaturi, pri čemu smo dobili smesu proizvoda **44** (38.95%), **45** (15.23%), **43 $\beta$**  (1.92%) i **43 $\alpha$**  (0.82%), ukupnog prinosa 56.92%.

Iz literature je poznato<sup>167</sup> da su glikozil-estri, naročito pod kiselim uslovima, podložni cepanju C(iz šećera)—O(iz kiseline) glikozil-veze, pri čemu daju stabilizovane karbokatione, pa su stoga više reaktivni od estara vezanih za druge pozicije u monosaharidnoj jedinici.

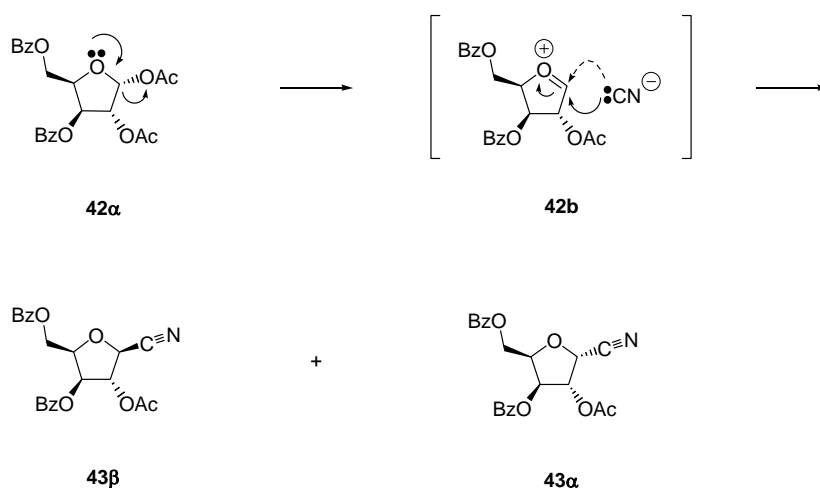
Uzimajući u obzir rezultate Utimota *et al.*<sup>161</sup> kao i činjenicu da smo od naše tri pomenute reakcije cijanacije (Shema 3.15., ukupan prinos 25.77%; Shema 3.16., ukupan prinos 63.84%; i ona poslednja sa ukupnim prinosom 56.92%) samo u jednom slučaju izolovali neizreagovali polazni

**42 $\alpha$**  (25.90%; *Shema 3.16.*), može se zaključiti da  $\alpha$ -anomer **42** ipak podleže cijanaciji ali znatno sporije od  $\beta$ -anomera **42**.



*Shema 3.18.* Reagensi i uslovi: (a)  $\text{Me}_3\text{SiCN}$ ,  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , st, 2 h, 64% **IV** i 29% **V**; (b)  $\text{Me}_3\text{SiCN}$ ,  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , st, 2 h, 74% **IV** i 18% **V**.

Mehanizam alternativan onom prikazanom na *Shemi 3.17.* objašnjava kako transformaciju jedinjenja **42 $\alpha$**  tako i nastajanje proizvoda **43 $\alpha$**  (*Shema 3.19.*).



*Shema 3.19.*

Pomeranjem slobodnog elektronskog para sa kiseonika iz furanoznog prstena prema C-1 atomu, raskida se C<sub>1</sub>—O veza glikozil-acetata (acetat postaje dobra odlazeća grupa usled aktiviranja bortrifluorideteratom), uz nastajanje rezonancom stabilizovanog karbokacija **42b**. Napad cijanidnog nukleofila na trenutno planarni C<sub>1</sub>-atom može da se odigra i sa β i sa α strane, dajući proizvode **43β** i **43α**, pri čemu je β-položaj zbog α-orijentisanog acetata na C<sub>2</sub>-atomu sterno pristupačniji, što rezultuje duplo većom količinom **43β** u odnosu na **43α** (*Shema 3.19.*).

#### 3.2.1.4. Sinteza 2-(β-D-ksilofuranozil)tiazol-4-karboksamida (**37**)

Gulononitril **43** u reakciji sa hidrohloridom etilestra L-cisteina, u prisustvu trietilamina, u apsolutnom metanolu, na sobnoj temperaturi tokom 2 časa daje smesu stereoizomernih etil-2-(2-O-acetil-3,5-di-O-benzoil-β-D-ksilofuranozil)tiazolin-4-karboksilata (**46**; *Shema 3.20.*).

Sirovi tiazolini **46** su zatim oksidovani sa bromtrihlormetanom, u prisustvu DBU, u apsolutnom metilenhloridu, na 0°C tokom 5 časova, a potom na 4°C u toku narednih 68 h, dajući etil-2-(2-O-acetil-3,5-di-O-benzoil-β-D-ksilofuranozil)tiazol-4-karboksilat (**47**; *Shema 3.20.*), u prinosu od 36.48%.

Iz NMR-spektara jedinjenja **47**, pored permanentno prisutnih benzoatnih zaštita, evidentno je prisustvo sledećih funkcionalnih grupa: 1) acetatna zaštita u položaju C-2': δ<sub>H</sub> 2.18 ppm (s, 3H, CH<sub>3</sub>) i δ<sub>C</sub> 20.75 ppm (CH<sub>3</sub>), 168.93 ppm (C=O iz Ac); 2) tiazolski aglikon: δ<sub>H</sub> 8.18 ppm (s, 1H, H-5) i δ<sub>C</sub> 127.71 ppm (C-5), 147.66 ppm (C-4), 161.10 ppm (C-2); 3) etilkarboksilat u položaju C-4 tiazolskog prstena: δ<sub>H</sub> 1.37 ppm (t, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.38 ppm (q, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) i δ<sub>C</sub> 14.25 ppm (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 61.46 ppm (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 170.91 ppm (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

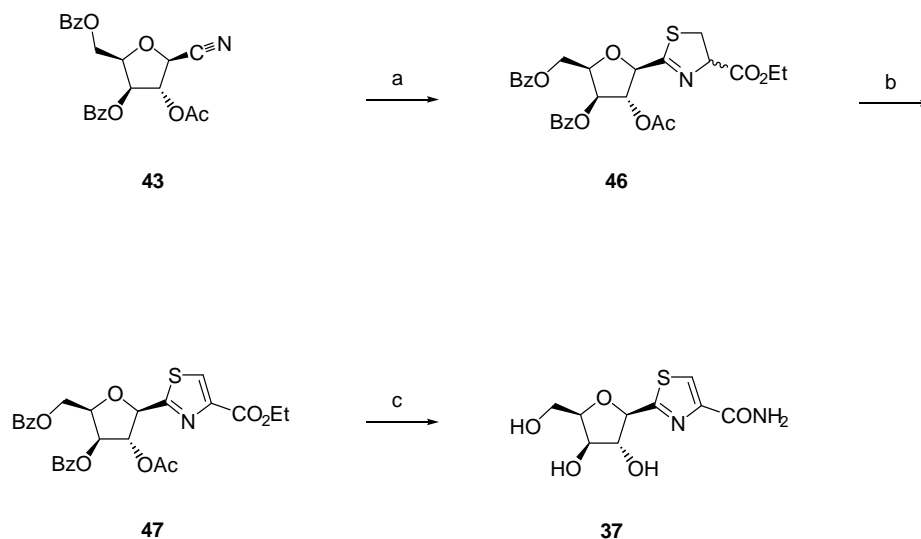
U IR-spektru jedinjenja **47** uočljive su estarska karbonilna traka na 1726.36 cm<sup>-1</sup>, kao i metil-grupa na 1367.19 cm<sup>-1</sup> (δ<sub>s</sub>). TOF M-Spektar [*m/e* 540.13167 (M<sup>+</sup>+H). Izračunato za C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>9</sub>S: 540.13228.] potvrđuje identitet i čistoću proizvoda **47**.

Amonoliza jedinjenja **47** sa zasićenim rastvorom amonijaka u metanolu, na sobnoj temperaturi tokom 6 dana, dala je 2-(β-D-ksilofuranozil)tiazol-4-karboksamid (**37**; *Shema 3.20.*), u prinosu od 89.30%.

Spektroskopski dokazi strukture jedinjenja **37** su navedeni u poglavlju 3.1.3., pa ovde neće biti ponovo komentarisani.

ksilo-Nukleozid **37** (*ksilo-T*) smo već dobijali polazeći od D-glukoze u 16 sintetičkih faza sa ukupnim prinosom 0.49% (ili prosečno 71.72% po fazi; *Shema 3.3.*, *Shema 3.7.*, *Shema 3.10.*). Isti

nukleozid je sada dobijen iz D-ksiloze u 8 sintetičkih faza sa ukupnim prinosom 4.56% (ili prosečno 67.97% po fazi; *Shema 3.13.*, *Shema 3.14.*, *Shema 3.15.*, *Shema 3.20.*). Očigledno je da se upotrebom D-ksiloze kao polaznog materijala broj sintetskih faza smanjuje na polovinu, pa su uštede vremena i reagenasa značajne. Treba napomenuti da je D-ksiloza oko 3 puta skuplja od D-glukoze, ali i dalje su ovo dva najjeftinija monosaharida, pa cena polaznog materijala ne igra u ovom slučaju veliku ulogu.

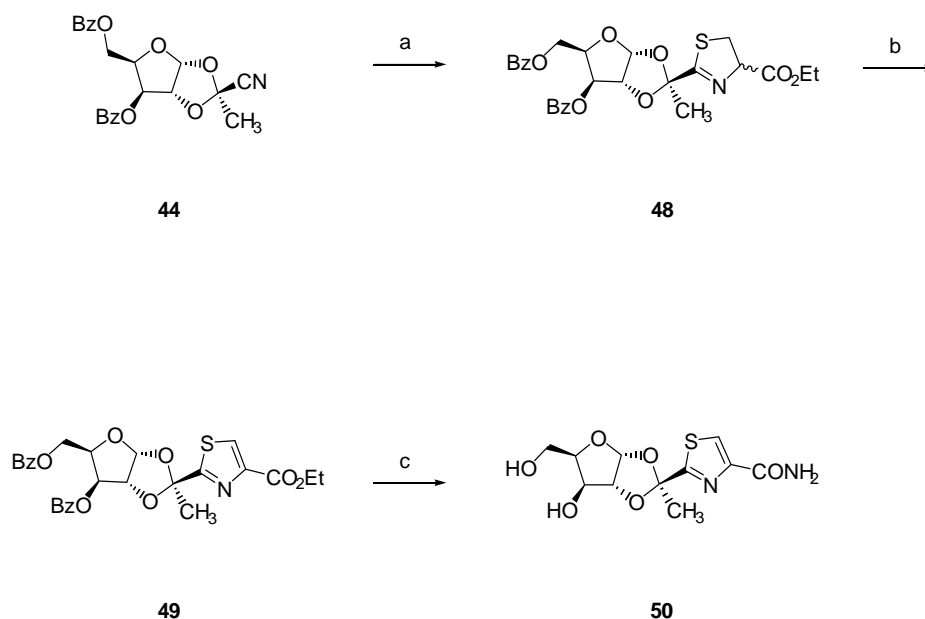


*Shema 3.20.* Reagensi i uslovi: (a)  $C_5H_{11}NO_2S \times HCl$ ,  $Et_3N$ , MeOH, st, 2 h; (b)  $BrCCl_3$ , DBU,  $CH_2Cl_2$ ,  $0^\circ C$ , 5 h, zatim  $4^\circ C$ , 68 h, 36.48% iz **43**; (c)  $NH_3$ , MeOH, st, 6 dana, 89.30%.

### 3.2.1.5. Sinteza 2-([(S)-1,2-O-(etiliden-egzo-1-C-il)]- $\alpha$ -D-ksilofuranoza)tiazol-4-karboksamida (**50**)

Ciklokondenzacija *egzo*-nitrila **44** sa hidrohloridom etilestra L-cisteina, u prisustvu trietilamina, u smesi apsolutnih metanola i metilenhlorida, na sobnoj temperaturi tokom 2 časa, dala je etil-2-(3,5-di-*O*-benzoil-[(*S*)-1,2-*O*-(etiliden-*egzo*-1-*C*-il)]- $\alpha$ -D-ksilofuranoza)tiazolin-4-karboksilat (**48**; *Shema 3.21.*) u obliku smese  $C_4$ -epimera.

Oksidacija epimernih tiazolina **48** izvedena je bromtrihlormetanom, u prisustvu DBU, u apsolutnom metilenhloridu, tokom 5 časova na  $0^\circ C$ , a zatim tokom 4 dana na  $4^\circ C$ , dajući etil-2-(3,5-di-*O*-benzoil-[(*S*)-1,2-*O*-(etiliden-*egzo*-1-*C*-il)]- $\alpha$ -D-ksilofuranoza)tiazol-4-karboksilat (**49**; *Shema 3.21.*), u prinosu od 53.93% (u odnosu na izreagovali **44**). Nakon ove reakcije regenerisano je i 13.54% neizreagovalog *egzo*-nitrila **44** (računato na polaznu masu **44**).



Shema 3.21. Reagensi i uslovi: (a)  $C_5H_{11}NO_2S \cdot HCl$ ,  $Et_3N$ , MeOH,  $CH_2Cl_2$ , st, 2 h; (b)  $BrCCl_3$ , DBU,  $CH_2Cl_2$ ,  $0^\circ C$ , 5 h, zatim  $4^\circ C$ , 4 dana, 53.93% iz **44**; (c)  $NH_3$ , MeOH, st, 7 dana, 88.91%.

U NMR-spektrima jedinjenja **49** uočava se: 1) izostanak signala nitrilne funkcije, 2) izrazito paramagnetno pomeranje  $C_q$  iz ketalne funkcije u odnosu na polazni nitril **44** (99.87 ppm  $\rightarrow$  109.16 ppm), kao i 3) set signala tiazolnog aglikona:  $\delta_H$  1.33 ppm ( $CO_2CH_2CH_3$ ), 4.35 ppm ( $CO_2CH_2CH_3$ ), 8.10 ppm (H-5);  $\delta_C$  14.08 ppm ( $CO_2CH_2CH_3$ ), 61.25 ppm ( $CO_2CH_2CH_3$ ), 127.81 ppm (C-5), 147.87 ppm (C-4), 160.78 ppm (C-2) i 171.44 ppm ( $CO_2CH_2CH_3$ ). Ozračivanje metil-protona tokom NOE eksperimenta intenzivira signale skeletnog H-4' protona što dokazuje *endo*-položaj  $CH_3$ -grupe, odnosno *egzo*-orijentaciju tiazolnog aglikona.

Traka estarskog karbonila u IR-spektru jedinjenja **49** je locirana na  $1725.41\text{ cm}^{-1}$ , a metil-grupa se javlja na  $1372.75\text{ cm}^{-1}$  ( $\delta_s$ ). Čistoća i identitet proizvoda se vide iz TOF M-spektra [ $m/e$  540.13191 ( $M^+ + H$ ). Izračunato za  $C_{27}H_{26}NO_9S$ : 540.13228.].

Finalni proizvod ovog reakcionog puta je 2-([(S)-1,2-*O*-(etiliden-*egzo*-1-*C*-il)]- $\alpha$ -D-ksilofuranoza)tiazol-4-karboksamid (**50**; Shema 3.21.). Jedinjenje **50** predstavlja mimetik tiazofurina, a dobijen je dejstvom zasićenog rastvora amonijaka u metanolu na blokirani *egzo*-tiazol **49**, na sobnoj temperaturi tokom 7 dana, u prinosu od 88.91%.

Na odsustvo benzoatnih zaštita u molekulu **50**, osim izostanka karakterističnih signala u NMR-spektrima, ukazuje i značajno dijamagnetno pomeranje skeletnih vodonika H-3' i H-5' (H-3', 5.69 ppm  $\rightarrow$  4.23 ppm; H-5', 4.61 ppm  $\rightarrow$  3.78 i 3.86 ppm), u odnosu na finalni intermedijer **49**. Izostaju

signali etil-grupe etilkarboksilata, a amidni karbonil rezonira na 173.86 ppm. Prostorna blizina metil-grupe (ozračena tokom NOE eksperimenta) sa H-4' atomom (raste intenzitet signala tokom NOE eksperimenta) dokazuje *egzo*-orijentaciju tiazolnog aglikona.

Karakteristične trake mimetika **50** u IR-spektru su amidne trake I i II (1672.01 i 1589.70  $\text{cm}^{-1}$ , respektivno), kao i traka metil-grupe na 1383.94  $\text{cm}^{-1}$  ( $\delta_s$ ). Čistoću i identitet proizvoda potvrđuje TOF M-spektar [ $m/e$  303.06365 ( $M^+H$ ). Izračunato za  $C_{11}H_{15}N_2O_6S$ : 303.06453.].

Na osnovu prethodnih rezultata može se zaključiti da je mimetik **50** veoma uspešno dobijen iz D-ksiloze u 8 sintetskih faza (*Sheme 3.13.*, *3.14.*, *3.16.* i *3.21.*) sa ukupnim prinosom 18.17% (prosečan prinos po fazi 80.80%).

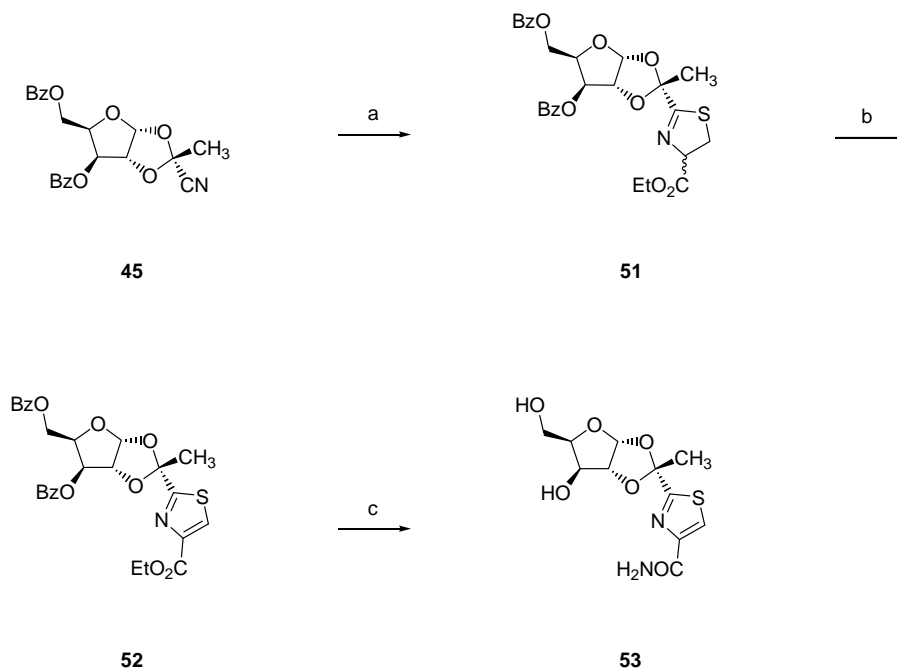
### 3.2.1.6. Sinteza 2-([(R)-1,2-O-(etiliden-endo-1-C-il)]- $\alpha$ -D-ksilofuranoza)tiazol-4-karboksamida (**53**)

*endo*-Nitril **45** je podvrgnut reakciji sa hidrohloridom etilestra L-cisteina, u prisustvu trietilamina, u smesi apsolutnih metanola i metilenhlorida, na sobnoj temperaturi tokom 3.5 časova, dajući stereoizomerne etil-2-(3,5-di-*O*-benzoil-[(R)-1,2-O-(etiliden-endo-1-C-il)]- $\alpha$ -D-ksilofuranoza)tiazolin-4-karboksilate (**51**; *Shema 3.22.*).

Sirova smesa tiazolina **51** je zatim oksidovana sa bromtrihlormetanom, u prisustvu DBU, u apsolutnom metilenhloridu, na 0°C tokom 5 časova, a zatim na 4°C tokom 18.5 časova, dajući etil-2-(3,5-di-*O*-benzoil-[(R)-1,2-O-(etiliden-endo-1-C-il)]- $\alpha$ -D-ksilofuranoza)tiazol-4-karboksilat (**52**; *Shema 3.22.*), u prinosu od 49.90% (u odnosu na izreagovali **45**). Iz reakcione smese je regenerisano i 16.81% neizreagovalog *endo*-nitrila **45** (računato na polaznu masu **45**).

Kao i u slučaju *egzo*-nitrila **44** i blokiranog *egzo*-mimetika **49**, transformacija *endo*-nitrila **45** u blokirani *endo*-mimetik **52** praćena je u NMR-spektrima znatnim paramagnetnim pomeranjem kvaternernog ketalnog ugljenika (101.56 ppm  $\rightarrow$  110.17 ppm) i pojavom signala tiazolnog aglikona:  $\delta_H$  1.37 ppm ( $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.37 ppm ( $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 8.15 ppm (H-5);  $\delta_C$  14.17 ppm ( $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 61.31 ppm ( $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 128.21 ppm (C-5), 147.70 ppm (C-4), 160.95 ppm (C-2) i 170.53 ppm ( $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

U IR-spektru *endo*-tiazola **52** estarski karbonil se javlja na 1725.44  $\text{cm}^{-1}$ , a traka metil-grupe na 1370.06  $\text{cm}^{-1}$  ( $\delta_s$ ). Čistoću i identitet jedinjenja **52** potvrđuju i podaci TOF M-spektra [ $m/e$  540.13178 ( $M^+H$ ). Izračunato za  $C_{27}H_{26}NO_9S$ : 540.13228.].



Shema 3.22. Reagensi i uslovi: (a) C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>S×HCl, Et<sub>3</sub>N, MeOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, st, 3.5 h; (b) BrCCl<sub>3</sub>, DBU, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 5 h, zatim 4°C, 18.5 h, 49.90% iz **45**; (c) NH<sub>3</sub>, MeOH, st, 6 dana, 89.84%.

Amonolizom *endo*-tiazola **52** sa zasićenim rastvorom amonijaka u metanolu, na sobnoj temperaturi tokom 6 dana, dobija se tiazofurinski mimetik 2-([(R)-1,2-*O*-(etiliden-*endo*-1-*C*-il)]- $\alpha$ -D-ksilofuranoza)tiazol-4-karboksamid (**53**; Shema 3.22.), u prinosu od 89.84%.

Dijamagnetno pomeranje signala skeletnih protona H-3' (5.70 ppm  $\rightarrow$  4.23 ppm) i H-5' (4.54 i 4.63 ppm  $\rightarrow$  3.70 i 3.78 ppm) u odnosu na polazno jedinjenje **52** može se objasniti odsustvom deekranirajućih benzoata u proizvodu **53**. Karbonil amidne grupe javlja se na 172.87 ppm.

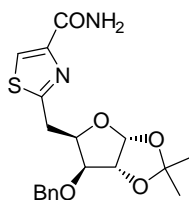
U IR-spektru *endo*-mimetika **53** prisutne su amidna traka I (1669.36 cm<sup>-1</sup>), amidna traka II (1589.52 cm<sup>-1</sup>), kao i traka simetrične kuplovane deformacione vibracije ( $\delta_s$ ) metil-grupe (1376.01 cm<sup>-1</sup>). TOF M-Spektar potvrđuje identitet i čistoću *endo*-mimetika **53** [ $m/e$  303.06484 (M<sup>+</sup>+H)]. Izračunato za C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S: 303.06453.]

Tiazofurinski *endo*-mimetik **53** je tako dobijen u 8 sintetskih faza polazeći od D-ksiloze kao hiralnog prekursora (Sheme 3.13., 3.14., 3.16. i 3.22.), u ukupnom prinosu od 2.48% (prosečan prinos po fazi 62.99%).



### 3.2.2. Sinteza 3-*O*-benzil-5-deoksi-1,2-*O*-izopropiliden-5-tioamido- $\alpha$ -D-ksilofuranoze (**60**), mogućeg intermedijera u planiranoj sintezi 3-*O*-benzil-5-deoksi-1,2-*O*-izopropiliden-5-(tiazol-2-*C*-il-4-karboksamid)- $\alpha$ -D-ksilofuranoze (**VII**)

Poslednji sintetski put u ovom radu predstavlja višefaznu sintezu 3-*O*-benzil-5-deoksi-1,2-*O*-izopropiliden-5-tioamido- $\alpha$ -D-ksilofuranoze (**60**; *Shema 3.24.*), mogućeg intermedijera u planiranoj sintezi 3-*O*-benzil-5-deoksi-1,2-*O*-izopropiliden-5-(tiazol-2-*C*-il-4-karboksamid)- $\alpha$ -D-ksilofuranoze (**VII**; *Shema 3.23.*), polazeći od D-ksiloze.



VII

*Shema 3.23.*

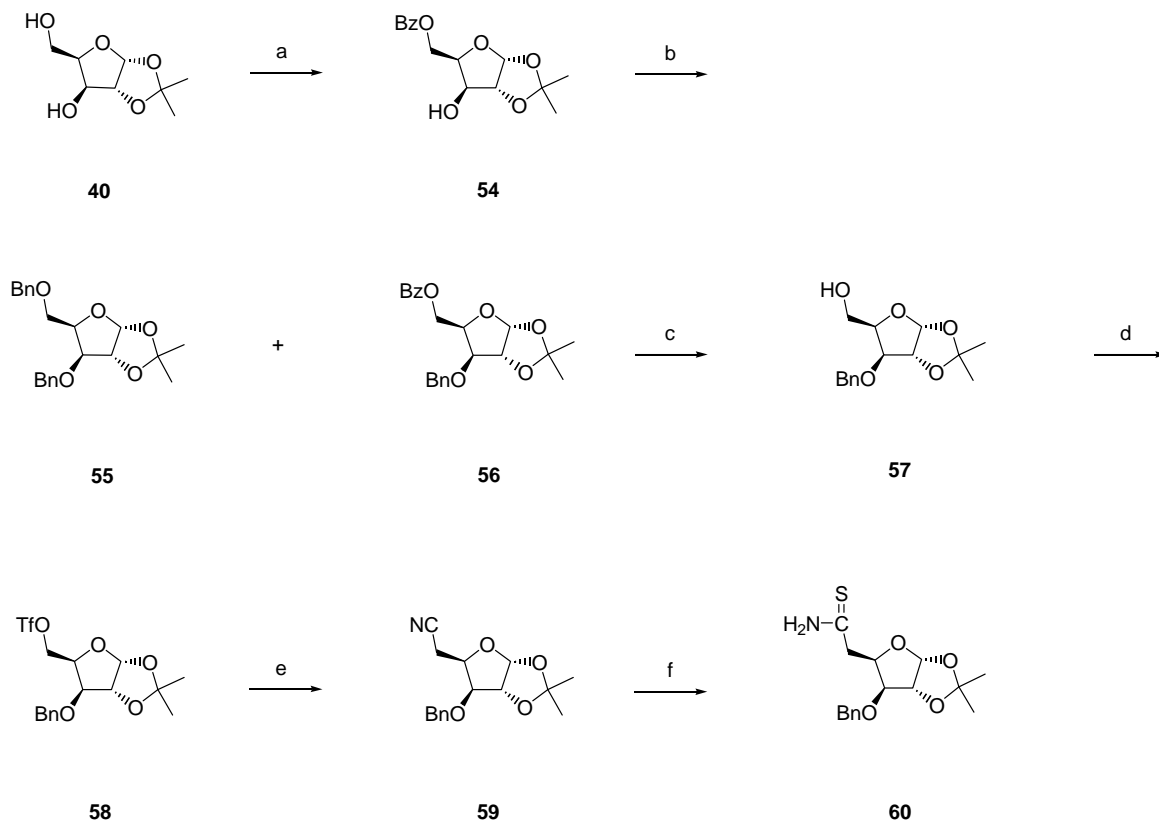
Treba reći da je ovaj reakcioni niz bio jako "težak", uzimajući najviše truda i vremena tokom izrade eksperimentalnog dela rada, a na kraj rada je stavljen ne po važnosti već zbog logike izlaganja.

Polazno jedinjenje **40** je dobijeno iz D-ksiloze, primenom poznate dvofazne sintetičke sekvence (*Shema 3.13.*).

Selektivno benzoilovanje primarne C<sub>5</sub>-OH grupe monoizopropilidenskog derivata **40** sa benzoil-hloridom, u smesi apsolutnih piridina i metilenhlorida, na -26°C tokom 64 časa, a zatim na sobnoj temperaturi tokom 1 časa, dalo je 5-*O*-benzoil-1,2-*O*-izopropiliden- $\alpha$ -D-ksilofuranozu (**54**; *Shema 3.24.*), u prinosu od 72.46%.

Da je u jedinjenju **54** primarna alkoholna grupa zaštićena benzoatnom funkcijom ukazuju njeni karakteristični signali prisutni u NMR-spektrima:  $\delta_{\text{H}}$  7.31-8.03 ppm (m, 5H, Ar-H);  $\delta_{\text{C}}$  128.19, 129.15, 129.58 i 133.17 ppm (Ar-C), 166.87 ppm (C=O iz Bz); kao i paramagnetno pomeranje signala za H-5 (3.52 i 3.63 ppm  $\rightarrow$  4.36-4.48 i 4.65 ppm) i C-5 (58.93 ppm  $\rightarrow$  62.05 ppm) atoma, u odnosu na polazno jedinjenje **40**. Signal na 3.70 ppm ukazuje na prisustvo slobodne C<sub>3</sub>-OH grupe (br s, 1H, OH).

IR-Spektar jedinjenja **54** sadrži traku valencione vibracije alkoholne hidroksilne grupe<sup>149</sup> na  $3469.21\text{ cm}^{-1}$ , estarski karbonil na  $1720.97\text{ cm}^{-1}$ , kao i dublet karakterističan za izopropilidenske metil-grupe na  $1375.26\text{ cm}^{-1}$  ( $\delta_s$ ).



*Shema 3.24.* Reagensi i uslovi: (a) BzCl, Py,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-26^\circ\text{C}$ , 64 h, zatim st, 1 h, 72.46%; (b) BnBr, NaH, DMF,  $0^\circ\text{C}$ , 0.5 h, zatim st, 1 h, 72.77% **56**; (c) NaOMe, MeOH, st, 3 h, 91.09%; (d)  $\text{Ti}_2\text{O}$ , Py,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-15^\circ\text{C}$ , 0.5 h, zatim st, 0.5 h; (e) KCN, MeCN, benzo 15-kruna-5 etar,  $0^\circ\text{C}$ , 1 h, 47.49% iz **57**; (f)  $\text{H}_2\text{S}$ , Py, st, 6 dana, 30.58%.

Benzilovanje sekundarne  $\text{C}_3\text{-OH}$  grupe jedinjenja **54** sa benzil-bromidom, u prisustvu natrijum-hidrida, u apsolutnom DMF, na  $0^\circ\text{C}$  tokom 0.5 h, a zatim na sobnoj temperaturi još 1 čas, dalo je hromatografski nerazdvojivu smesu proizvoda 3-O-benzil-5-O-benzoyl-1,2-O-izopropiliden- $\alpha$ -D-ksilofuranoze (**56**; *Shema 3.24.*) i 3,5-di-O-benzil-1,2-O-izopropiliden- $\alpha$ -D-ksilofuranoze (**55**; *Shema 3.24.*), čiji je odnos (23:2) određen NMR spektroskopijom, a na osnovu toga izračunati su prinosi u reakciji (72.77% za **56** i 6.56% za **55**).

Jedinjenje **56** je kao dominantna komponenta u smesi okarakterisano NMR-spektrima. Prisustvo benziletarske zaštite u molekulu **56** dokazuju signali benzilnih protona (4.49-4.67 i 4.74 ppm, 2H), kao i povećanje broja signala aromatičnih protona (7.22-8.08 ppm, m, 10H, Ar-H) u  $^1\text{H}$  NMR-spektru. Istovremeno se u  $^{13}\text{C}$  NMR-spektru javlja signal benzilnog ugljenika (71.80 ppm),

povećava se broj signala aromatičnih ugljenika na osam, uz prisustvo signala samo jedne karbonilne grupe na 166.18 ppm ( $\underline{C}=\text{O}$  iz Bz).

Jedinjenje **55** smo u toku istraživanja na marginama ovog sintetičkog puta, koja nisu opisana u ovom radu, dobili u čistom stanju i okarakterisali, pa su ovde dati ti podaci radi kompletiranja slike o proizvodima posmatrane reakcije.

U NMR-spektrima dibenzila **55** prisutni su signali četiri benzilna (4.49-4.75 ppm) i deset aromatičnih (7.28-7.47 ppm) protona, kao i signali dva benzilna ugljenika (71.80 i 73.34 ppm), što uz odsustvo signala karbonilnih ugljenika svedoči o prisustvu dve benziletarske funkcije u molekulu.

U IR-spektru jedinjenja **55** na  $3030.72\text{ cm}^{-1}$  javlja se valenciona vibracija  $\text{C}_{\text{arom.}}-\text{H}$ , što zajedno sa izostankom signala benzoatnog karbonila ukazuje na benziletarsku zaštitu. Izopropilidenska metil-grupa se javlja na  $1373.94\text{ cm}^{-1}$  ( $\delta_s$ , dublet). TOF M-Spektar dodatno potvrđuje korektnu bruto formulu jedinjenja **55** [ $m/e$  393.16645 ( $\text{M}^++\text{Na}$ ). Izračunato za  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{Na}$ : 393.16725.].

Smeša jedinjenja **56** i **55** je upotrebljena za narednu sintetičku fazu, s obzirom na činjenicu da se jedinjenje **55** pri tom ne menja, pa se eliminiše potreba hromatografskog prečišćavanja nakon završene hemijske reakcije. Naime, reakcijom jedinjenja **56** sa natrijum-metoksidom u metanolu (Zemplanova procedura), tokom 3 časa na sobnoj temperaturi, uklanja se  $\text{C}_5$ -benzoat i nastaje 3-*O*-benzil-1,2-*O*-izopropiliden- $\alpha$ -D-ksilofuranoze (**57**; *Shema 3.24.*), u prinosu od 91.09%.

Odsustvo primarne benzoatne zaštite u molekulu jedinjenja **57** se najlakše uočava poređenjem njegovih NMR-spektara sa spektrima odgovarajućeg sintetičkog prekursora **56**. Naime, osim odgovarajućeg smanjenja broja signala aromatičnih vodonika, odnosno ugljenika i izostanka signala benzoatnog karbonila, javlja se i dijamagnetno pomeranje signala H-5 (4.49-4.67 ppm  $\rightarrow$  3.82 i 3.91 ppm) i C-5 (62.38 ppm  $\rightarrow$  60.46 ppm) atoma, u odnosu na **56**.

U IR-spektru jedinjenja **57** je uočljiva traka koja potiče od valencionih vibracija hidroksilne grupe na  $3480.38\text{ cm}^{-1}$ , kao i dublet izopropilidenskih metil-grupa na  $1374.50\text{ cm}^{-1}$  ( $\delta_s$ ).

Sledeća faza bila je prevođenje  $\text{C}_5\text{-OH}$  grupe jedinjenja **57** u trifluorometansulfonatni (triflatni) estar, a izvedena je dejstvom anhidrida trifluorometansulfonske kiseline, u smesi apsolutnih piridina i metilenhlorida, na  $-15^\circ\text{C}$  tokom 0.5 časova, a zatim na sobnoj temperaturi dodatnih 0.5 časova, dajući 3-*O*-benzil-1,2-*O*-izopropiliden-5-*O*-trifluorometansulfonil- $\alpha$ -D-ksilofuranozu (**58**; *Shema 3.24.*).

Triflat **58** je zbog svoje nestabilnosti okarakterisan u sirovom stanju pomoću NMR-spektara. Povećano hemijsko pomeranje C-5 signala u  $^{13}\text{C}$  NMR-spektru jedinjenja **58** (73.80 ppm), u odnosu na C-5 polaznog alkohola **57** (60.46 ppm), ukazuje na paramagnetni efekat uvedene

triflatne grupe. Osim toga, multipletnost signala (q) lociranog na 118.48 ppm govori o prisustvu tri fluorova atoma na ugljeniku triflatne grupe, dok velika vrednost konstante kuplovanja ( $^1J_{C,F} = 319.8$  Hz) definitivno potvrđuje prisustvo triflatne estarske funkcije na C-5.

Triflatna grupa jedinjenja **58** je zatim supstituisana cijanidnim nukleofilom, što je ostvareno dejstvom kalijum-cijanida u apsolutnom acetonitrilu, u prisustvu benzo 15-kruna-5 etra, na 0°C tokom 1 časa. Pri tome nastaje 3-*O*-benzil-5-cijano-5-deoksi-1,2-*O*-izopropiliden- $\alpha$ -D-ksilofuranoza (**59**; *Shema 3.24.*), u prinosu od 47.49% (računato na alkohol **57**).

Interesantno je napomenuti da smo tokom istraživanja na ovom sintetičkom putu dobili i okarakterisali i C<sub>5</sub>-OMs analog jedinjenja **58**, koji nije bilo moguće supstituisati sa cijanidnim anjonom (KCN, DMSO, 110°C, 43 h), što je u saglasnosti sa literaturnom činjenicom<sup>168,169</sup> da je triflat preko 50 000 puta reaktivnija odlazeća grupa u odnosu na druge sulfonate (npr., mezilat i tozilat).

Takođe, treba reći da pokušaj supstitucije triflata u jedinjenju **58** sa tetrabutilamonijum-cijanidom (apsolutni MeCN, -15°C, 1 h) nije dao rezultat jer je dobijen neidentifikovani nešećerni proizvod.

Dijamagnetno pomeranje signala za C-5 atom (17.34 ppm) u <sup>13</sup>C NMR-spektru jedinjenja **59** u poređenju sa analognim signalom kod jedinjenja **58** (73.80 ppm) ukazuje na odsustvo elektronegativne triflatne grupe sa C-5 atoma. Prisustvo karakterističnog signala na  $\delta_C$  116.95 ppm dokazuje prisustvo nitrilne funkcije u molekulu **59**.

U IR-spektru jedinjenja **59** prisutna je nitrilna traka na 2252.54 cm<sup>-1</sup>, kao i dublet izopropilidenskih metil-grupa na 1375.39 cm<sup>-1</sup> ( $\delta_s$ ). TOF M-Spektar dokazuje čistoću i identitet jedinjenja **59** [*m/e* 290.13895 (M<sup>+</sup>+H). Izračunato za C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>4</sub>: 290.13868.].

Pokušaji ciklokondenzacije nitrilne funkcije jedinjenja **59** sa hidrohloridom etilestra L-cisteina, u cilju izgradnje tiazolinskog prstena, nisu uspeli niti na sobnoj niti na povišenim temperaturama (65°C; 80°C).

Bezuspešan je bio i pokušaj cikloadicije azidnog anjona (NaN<sub>3</sub>, NH<sub>4</sub>Cl, DMF, 105-110°C, 2.5 h; 155°C, 20.5 h) na nitril **59**, a koji je bio izveden radi eventualne izgradnje tetrazolskog aglikona.

Međutim, uspešna adicija gasovitog vodoniksulfida na nitril **59**, izvedena je u apsolutnom piridinu, na sobnoj temperaturi tokom 6 dana, dajući željeni 3-*O*-benzil-5-deoksi-1,2-*O*-izopropiliden-5-tioamido- $\alpha$ -D-ksilofuranozu (**60**; *Shema 3.24.*), u prinosu od 30.58% u odnosu na izreagovali **59**. Neizreagovalo polazno jedinjenje **59** regenerisano je iz reakcione smese u količini od 58.65% (računato u odnosu na polaznu masu **59**).

Signal na 207.01 ppm ( $\underline{\text{C}}\text{SNH}_2$ ) u  $^{13}\text{C}$  NMR-spektru, kao i signali na 7.45 i 7.71 ppm (2br s, 2H,  $\text{CSN}\underline{\text{H}}_2$ ) u protonskom NMR-spektru, nedvosmisleno potvrđuju prisustvo tiokarboksamidne funkcije u proizvodu **60**.

Tioamid **60** je tako dobijen u 8 sintetičkih faza polazeći od D-ksiloze (*Scheme 3.13.* i *3.24.*) u ukupnom prinosu od 4.77% (ili prosečno 68.36% po fazi).

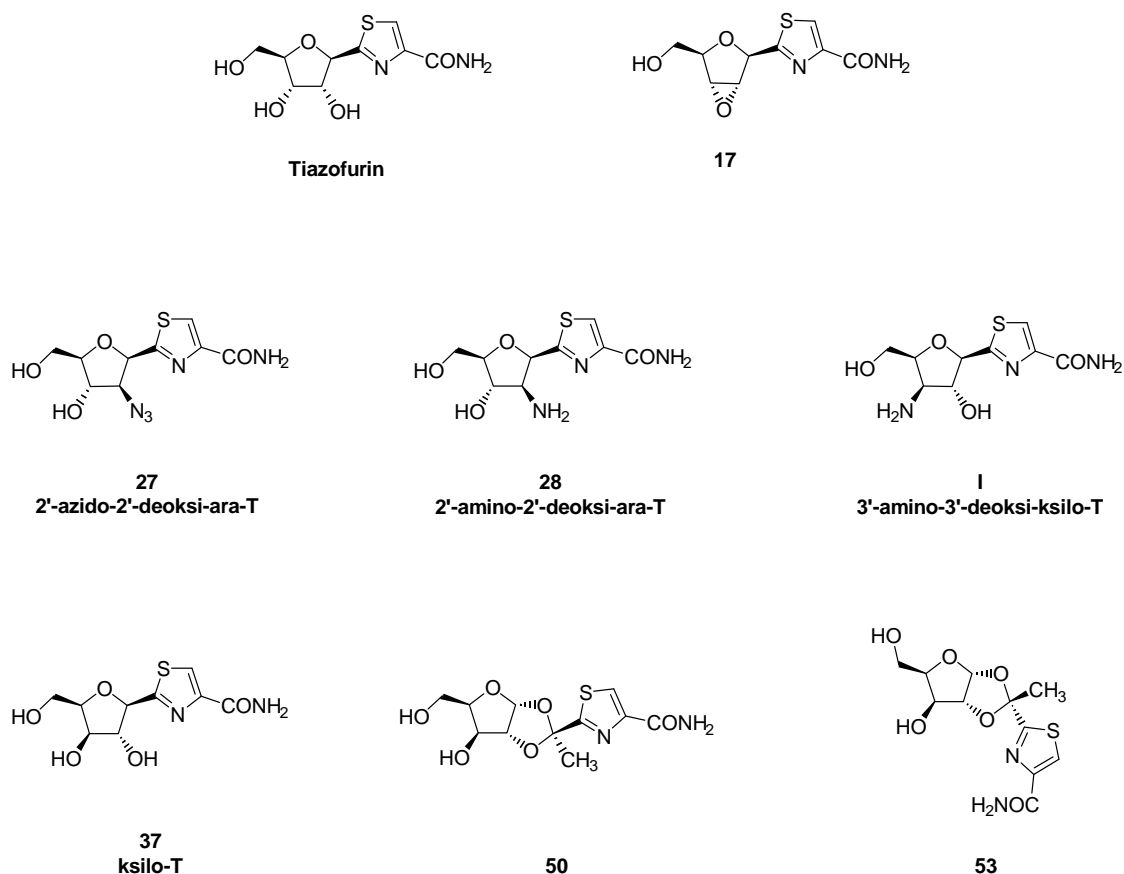
### 3.3. Ispitivanje antiproliferativne aktivnosti sintetizovanih nukleozida i mimetika

Dizajniranje i dobijanje novih antitumorskih agenasa ima za cilj pronalaženje takvih molekula koji u niskim koncentracijama snažno inhibiraju rast tumorskih ćelija. Efikasnost inhibicije proliferacije neoplastičnih ćelija kvantitativno se izražava kao  $IC_{50}$  vrednost, a odgovara koncentraciji ispitivane supstance pri kojoj se broj tretiranih ćelija smanjuje za 50% u odnosu na netretiranu kontrolu. Prema opšte prihvaćenim kriterijumima, zadovoljavajuću antiproliferativnu aktivnost pokazuju oni molekuli čija je  $IC_{50}$  vrednost niža od 20  $\mu$ M. Ako je  $IC_{50}$  u intervalu 20–100  $\mu$ M supstanca pokazuje umerenu ili slabu citotoksičnost, dok se jedinjenja čija vrednost  $IC_{50}$  prelazi 100  $\mu$ M smatraju neaktivnim.

Imajući u vidu postavljeni cilj ove doktorske disertacije, a to su sinteze i ispitivanje antiproliferativne aktivnosti odabranih analoga i mimetika tiazofurina (**17**, **27**, **28**, **37**, **50** i **53**; *Shema 3.25.*), u finalnoj etapi naših radova ispitivana je antiproliferativna aktivnost ovih jedinjenja prema deset ćelijskih linija određenih humanih leukemija i čvrstih tumora, kao i prema jednoj zdravoj ćelijskoj liniji (*Tabela 3.1.*), primenom MTT testa.<sup>170</sup>

*Tabela 3.1.* Ćelijske linije korišćene za ispitivanje antiproliferativne aktivnosti sintetizovanih analoga i mimetika tiazofurina

Oznaka ćelijske linije	Naziv ćelijske linije
<b>K562</b>	hronična mijeloidna leukemija
<b>HL 60</b>	promijelocitna leukemija
<b>Jurkat</b>	leukemija T-limfocita
<b>Raji</b>	Burkitt-ov limfom
<b>PC 3</b>	adenokarcinom prostate
<b>HT-29</b>	adenokarcinom debelog creva
<b>MCF-7</b>	adenokarcinom dojke estrogen receptor pozitivan
<b>MDA-MB-231</b>	adenokarcinom dojke estrogen receptor negativan
<b>HeLa</b>	karcinom cerviksa (grlića materice)
<b>Hs 294T</b>	melanom (karcinom kože)
<b>MRC-5</b>	normalni fetalni fibroblasti pluća

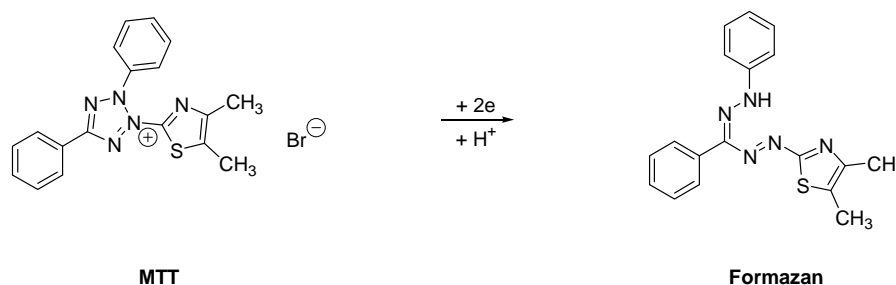


Shema 3.25.

Princip određivanja *in vitro* citotoksičnosti kolorimetrijskim MTT testom zasniva se na redukciji tetrazolijumove soli [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolijum bromid, (MTT; Shema 3.26.)] u plavo obojeni proizvod formazan (Shema 3.26.), u prisustvu mitohondrijalnog enzima sukcinat dehidrogenaze. Količina nagrađenog formazana direktno je proporcionalna broju vijabilnih (živih, metabolički aktivnih) ćelija, a apsorbancija je određena na spektrofotometru (mikročitaču), na dve talasne dužine: test talasnoj dužini od 540 nm i referentnoj talasnoj dužini od 690 nm. Tiazofurin (Shema 3.25.) je primenjen kao referentno jedinjenje. Eksperimenti su izvedeni tako što su kulture ćelija izlagane dejstvu rastućih koncentracija (0.01, 0.1, 1, 10 i 100  $\mu\text{M}$ ) ispitivanih jedinjenja tokom 24, 48 i 72 h.

Dobijeni rezultati su statistički obrađeni pomoću programa *Statistica for Windows, Release 5.0*. Srednja vrednost, standardna devijacija i koeficijent varijacije izračunati su za replikate (najmanje triplikate) uzoraka u svakom eksperimentu. Svaki eksperiment je urađen tri puta. Koeficijent varijacije (CV) u eksperimentalnim i kontrolnim kulturama bio je manji od 10%.

Koncentracija pri kojoj se postiže 50% inhibicije rasta, odnosno citotoksičnosti ( $IC_{50}$ ), određena je “Median effect” analizom pomoću programa *CalcuSyn*.<sup>171</sup>



Shema 3.26.

$IC_{50}$  Vrednosti tiazofurina, analoga (**17**, **27**, **28** i **37**) i mimetika (**50** i **53**) za svih jedanaest ispitivanih ćelijskih linija nakon inkubacije u toku 24, 48 i 72 h prikazani su u *Tabeli 3.2*.

U *Tabeli 3.3*. upoređena je antiproliferativna aktivnost sintetisanih jedinjenja sa tiazofurinom, korišćenjem njihovih  $IC_{50}$  vrednosti. Naime,  $IC_{50}$  vrednost za tiazofurin (za odgovarajuću ćelijsku kulturu i vreme inkubacije) podeljena je odgovarajućom vrednošću za  $IC_{50}$  posmatranog jedinjenja. Dobijeni broj pokazuje odnos citotoksičnosti posmatranog jedinjenja i tiazofurina i ako je veći od jedan pokazuje koliko je puta posmatrano jedinjenje citotoksičnije od tiazofurina, a ako je manji od jedan pokazuje udeo (što pomnoženo sa 100 daje procenat) citotoksičnosti tog jedinjenja prema tiazofurinu kao jedinici. Obrnuta proporcionalnost se javlja zbog činjenice da je neko jedinjenje citotoksičnije ako mu je  $IC_{50}$  vrednost manja.

Epoksidniribo-nukleozid **17** pokazao je citotoksičnost prema sledećim ćelijskim linijama: K562 [ $< 5\%$  (24 h),  $\approx 16\times$  veća (48 h) i  $\approx 3\times$  veća (72 h), prema tiazofurinu]; HL 60 [ $\approx 12\times$  veća (24 h), 88% (48 h) i 90% (72 h), prema tiazofurinu]; Raji [ $< 89\%$  (24 h),  $\approx 30\times$  veća (48 h) i  $\approx 29\times$  veća (72 h), prema tiazofurinu] i MCF-7 [ $\approx 8\times$  veća (24 h),  $\approx 7\times$  veća (48 h) i 93% (72 h), prema tiazofurinu]. Prema ostalim ćelijskim linijama nukleozid **17** je veoma slabo aktivan (Jurkat) ili neaktivan. Povećanje broja testiranih ćelijskih linija kao i inkubacija u trajanju od 48 i 72 h, proširila je dijapazon aktivnosti jedinjenja **17** na linije K562 i Raji, pored ranije otkrivene<sup>145-147</sup> prema linijama HL 60 i MCF-7.



Tabela 3.2. IC<sub>50</sub> Vrednosti tiazofurina, analoga i mimetika

ĀELIJSKA LINIJA	Inkubaciono vreme/h	IC <sub>50</sub> /μM						
		Tiazofurin	17	27	28	37	50	53
K562	24	5.29	>100	17.44	4.42	3.65	6.58	9.96
	48	2.98	0.19	7.44	2.67	1.98	2.12	1.45
	72	1.89	0.64	6.28	1.97	0.12	0.11	0.02
HL 60	24	9.32	0.81	>100	9.11	10.56	16.24	19.31
	48	1.84	2.08	>100	1.34	6.29	2.03	3.67
	72	0.19	0.21	7.55	1.02	0.13	0.05	0.34
Jurkat	24	0.14	55.06	>100	5.97	5.64	4.67	2.34
	48	0.51	4.84	>100	2.66	1.11	1.01	0.97
	72	0.04	1.64	>100	0.04	0.53	0.59	0.64
Raji	24	89.32	>100	71.32	20.20	46.58	36.45	24.12
	48	16.06	0.54	71.32	10.34	20.09	21.22	15.94
	72	5.28	0.18	40.52	1.03	3.11	2.64	5.61
PC 3	24	>100	>100	>100	47.61	>100	35.64	56.41
	48	>100	>100	>100	23.64	>100	29.97	33.64
	72	>100	>100	>100	12.64	>100	15.67	17.61
HT-29	24	1.01	>100	8.44	>100	>100	>100	>100
	48	0.89	>100	6.79	>100	>100	>100	>100
	72	0.26	>100	2.48	23.45	>100	15.78	34.12
MCF-7	24	7.98	1.00	89.43	>100	>100	>100	>100
	48	6.39	0.96	81.09	>100	>100	50.21	>100
	72	1.78	1.91	78.05	21.34	>100	9.21	11.67
MDA-MB-231	24	1.12	>100	>100	14.49	>100	15.32	21.31
	48	0.98	>100	>100	2.06	>100	5.64	13.64
	72	0.79	>100	>100	1.02	>100	3.33	2.94
HeLa	24	4.76	>100	89.55	5.65	1.25	3.64	3.99
	48	4.52	>100	59.17	2.12	0.96	2.01	3.87
	72	3.82	>100	29.87	1.03	0.08	0.06	0.64
Hs 294T	24	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	48	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	72	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
MRC-5	24	0.85	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	48	0.49	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	72	0.36	>100	>100	>100	>100	>100	>100

Antiproliferativna aktivnost azidnog nukleozida **27** je generalno govoreći slaba u odnosu na tiazofurin. Samo u slučaju Raji linije i to pri jednom vremenu inkubacije citotoksičnost je blago veća [ $\approx 1.25\times$  veća (24 h), 23% (48 h) i 13% (72 h), prema tiazofurinu]. Od svih preostalih linija najveću aktivnost je pokazao prema liniji K562 [30% (24 h), 40% (48 h) i 30% (72 h), prema tiazofurinu].

Tabela 3.3. Poređenje citotoksičnosti tiazofurina sa analogima i mimeticima na osnovu IC<sub>50</sub>

ĆELIJSKA LINIJA	Inkubaciono vreme/h	IC <sub>50</sub> (tiazofurina) / IC <sub>50</sub> (analogi ili mimetika)						
		I	17	27	28	37	50	53
K562	24	101.73	<0.05	0.30	1.20	1.45	0.80	0.53
	48	74.50	15.68	0.40	1.17	1.51	1.41	2.06
	72	47.25	2.95	0.30	0.96	15.75	17.18	94.50
HL 60	24	<0.09	11.51	<0.09	1.02	0.88	0.57	0.48
	48	0.03	0.88	<0.02	1.37	0.29	0.91	0.50
	72	0.02	0.90	<0.03	0.19	1.46	3.80	0.56
Jurkat	24	2.33	0.002	<0.001	0.02	0.02	0.03	0.06
	48	25.50	0.11	<0.005	0.19	0.46	0.50	0.53
	72	11.11	0.02	<0.0004	1.00	0.07	0.07	0.06
Raji	24	<0.89	<0.89	1.25	4.42	1.92	2.45	3.70
	48	3.51	29.74	0.23	1.55	0.80	0.76	1.01
	72	1.37	29.33	0.13	5.13	1.70	2.00	0.94
PC 3	24	-	-	-	>2.10	-	>2.81	>1.77
	48	-	-	-	>4.23	-	>3.34	>2.97
	72	-	-	-	>7.91	-	>6.38	>5.68
HT-29	24	25.25	<0.01	0.12	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	48	44.50	<0.009	0.13	<0.009	<0.009	<0.009	<0.009
	72	52.00	<0.003	0.10	0.011	<0.003	0.016	<0.008
MCF-7	24	<0.08	7.98	0.09	<0.08	<0.08	<0.08	<0.08
	48	<0.06	6.66	0.08	<0.06	<0.06	0.13	<0.06
	72	<0.02	0.93	0.02	<0.08	<0.02	0.20	0.15
MDA-MB-231	24	<0.01	<0.01	<0.01	0.08	<0.01	0.07	0.05
	48	<0.01	<0.01	<0.01	0.48	<0.01	0.17	0.07
	72	<0.008	<0.008	<0.008	0.77	<0.008	0.24	0.27
HeLa	24	17.00	<0.05	0.05	0.84	3.81	1.31	1.19
	48	3.10	<0.04	0.08	2.13	4.71	2.25	1.17
	72	382.00	<0.04	0.13	3.71	47.75	63.67	5.97
Hs 294T	24	-	-	-	-	-	-	-
	48	-	-	-	-	-	-	-
	72	-	-	-	-	-	-	-
MRC-5	24	0.003	<0.008	<0.008	<0.008	<0.008	<0.008	<0.008
	48	0.004	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	72	0.003	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004

Kada se uporede citotoksičnosti za aminonukleozid **28** i azidonukleozid **27** vidi se da je aminonukleozid **28** generalno govoreći aktivniji (vredi za ćelijske linije: K562, HL 60, Jurkat, Raji, PC 3, MDA-MB-231, HeLa) izuzimajući linije HT-29 i MCF-7 gde je situacija obrnuta. Uticaj promene 2'-supstituenta je očigledan, međutim, treba naglasiti da dobijena citotoksičnost ostaje uglavnom istog reda veličine kao kod tiazofurina.

Nukleozid **28** je najaktivniji prema sledećim ćelijskim linijama: Raji [ $\approx 4\times$  veća (24 h),  $\approx 2\times$  veća (48 h) i  $\approx 5\times$  veća (72 h), prema tiazofurinu]; PC 3 [ $\approx 2\times$  veća (24 h),  $\approx 4\times$  veća (48 h) i  $\approx 8\times$  veća (72 h), prema tiazofurinu] i HeLa [84% (24 h),  $\approx 2\times$  veća (48 h) i  $\approx 4\times$  veća (72 h), prema tiazofurinu].

Ako se uporede antiproliferativne aktivnosti nukleozida **27**, **28**, **37** i **I** (*Shema 3.25.*)<sup>145,151</sup> postaje jasno da kombinacija *ksilo*-konfiguracije šećernog skeleta i 3'-amino grupe, prisutna u nukleozidu **I**, prouzrokuje značajnu aktivnost na većem broju ispitivanih ćelijskih linija (K562, Jurkat, Raji, HT-29, HeLa).

Mimetik **50** pokazuje citotoksičnost prema većem broju ispitivanih ćelijskih linija: K562 [80% (24 h),  $\approx 1.5\times$  veća (48 h) i  $\approx 17\times$  veća (72 h), prema tiazofurinu]; HL 60 [57% (24 h), 91% (48 h) i  $\approx 4\times$  veća (72 h), prema tiazofurinu]; Raji [ $\approx 2\times$  veća (24 h), 76% (48 h) i  $\approx 2\times$  veća (72 h), prema tiazofurinu]; PC 3 [ $\approx 3\times$  veća (24 h),  $\approx 3\times$  veća (48 h) i  $\approx 6\times$  veća (72 h), prema tiazofurinu] i HeLa [ $\approx 1.5\times$  veća (24 h),  $\approx 2\times$  veća (48 h) i  $\approx 64\times$  veća (72 h), prema tiazofurinu].

U pogledu antiproliferativne aktivnosti mimetik **53** deluje na iste ćelijske linije kao i mimetik **50**, pri čemu je relativna citotoksičnost u odnosu na tiazofurin uglavnom istog reda veličine. Značajnija citotoksičnost javlja se na sledećim ćelijskim linijama: K562 [53% (24 h),  $\approx 2\times$  veća (48 h) i  $\approx 94\times$  veća (72 h), prema tiazofurinu]; Raji [ $\approx 4\times$  veća (24 h) prema tiazofurinu, jednaka tiazofurinu za 48 i 72 h]; PC 3 [ $\approx 2\times$  veća (24 h),  $\approx 3\times$  veća (48 h) i  $\approx 6\times$  veća (72 h), prema tiazofurinu] i HeLa [jednaka tiazofurinu za 24 i 48 h,  $\approx 6\times$  veća (72 h), prema tiazofurinu].

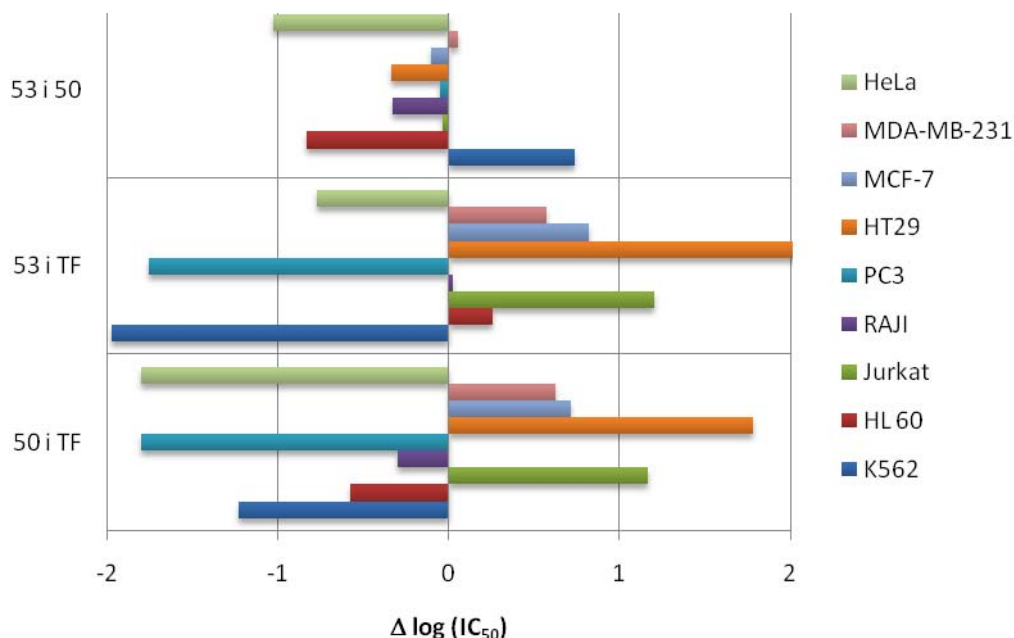
Na *Slici 3.1.* grafički je korelisana citotoksičnost parova jedinjenja: **50** i **53**; **53** i tiazofurina; **50** i tiazofurina; prema devet ćelijskih linija, korišćenjem veličine  $\Delta\log(\text{IC}_{50})$ . Veličina  $\Delta\log(\text{IC}_{50})$  predstavlja razliku dekadnih logaritama od  $\text{IC}_{50}$  vrednosti analoga i kontrolnog molekula [ $\log(\text{IC}_{50})_{\text{an}} - \log(\text{IC}_{50})_{\text{ko}}$ ]. Negativne vrednosti  $\Delta\log(\text{IC}_{50})$  pokazuju da analog ima snažniju antiproliferativnu aktivnost od kontrolnog molekula, dok pozitivne vrednosti odgovaraju većoj aktivnosti kontrolnog molekula u odnosu na analog.

$\text{IC}_{50}$  Vrednosti upotrebljene za izračunavanje  $\Delta\log(\text{IC}_{50})$  odnose se na vreme inkubacije od 72h.

U slučaju para **50** (analog) i **53** (kontrola), *egzo*-mimetik **50** je aktivniji od *endo*-mimetika **53** kod sedam od devet ispitivanih ćelijskih linija (HL 60, Jurkat, Raji, PC 3, HT-29, MCF-7 i HeLa).

Korelacija analoga **50** sa tiazofurinom kao kontrolom, pokazuje da je mimetik **50** aktivniji prema pet ćelijskih linija (K562, HL 60, Raji, PC 3 i HeLa), a tiazofurin prema preostale četiri (Jurkat, HT-29, MCF-7, MDA-MB-231).

Poređenjem mimetika **53** sa tiazofurinom kao kontrolom vidi se da je tiazofurin aktivniji prema šest (HL 60, Jurkat, Raji, HT-29, MCF-7, MDA-MB-231), a jedinjenje **53** prema preostale tri ćelijske linije (K562, PC 3 i HeLa).



Slika 3.1.

Nijedan od ispitivanih analoga, odnosno mimetika, kao ni sam tiazofurin, ne pokazuje antiproliferativnu aktivnost prema ćelijskoj liniji melanoma (rak kože) Hs 294T.

Sintetizovani tiazofurinski analozi (**17**, **27**, **28** i **37**) i mimetici (**50** i **53**) su potpuno neaktivni prema normalnoj (zdravoj) ćelijskoj liniji MRC-5. Ovi rezultati sugerišu da su jedinjenja **17**, **27**, **28**, **37**, **50** i **53** selektivnija od tiazofurina, mada bi ovakvo rezonovanje trebalo potkrepiti dodatnim *in vitro* eksperimentima na većem broju normalnih (zdravih) ćelijskih linija.

## 4. EKSPERIMENTALNI DEO

*Opšte metode* — Tačke topljenja su određene na aparatu Büchi 510 i Electrothermal 9100, i nisu korigovane. Vrednosti optičke rotacije su izmerene na polarimetrima P 3002 (Krüss) i Polamat A (Carl-Zeiss), na sobnoj temperaturi. IR-Spektri su snimljeni na spektrofotometru Specord 75 IR (Carl-Zeiss), na sobnoj temperaturi. IR-Spektri su snimljeni na spektrofotometru Specord 75 IR (Carl-Zeiss) i FT spektrofotometru Nexus 670 (Thermo Nicolet, detektor DTGS), a položaj traka je dat u  $\text{cm}^{-1}$ . NMR-Spektri su snimljeni na instrumentu Bruker AC 250 E, a hemijska pomeranja ( $\delta$ -skala) su izražena u *ppm* vrednostima u odnosu na tetrametilsilan kao interni standard. Protonski NMR-spektri su asignirani metodom *homo*-dekuplovanja ili 2D COSY tehnikom.  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektri su asignirani metodom selektivnog dekuplovanja vodonika kao i metodom dvodimenzionalne heteronuklearne korelacione spektroskopije (2D HETCOR). Maseni spektri niske rezolucije su snimljeni na Finningan-MAT 8230 spektrometru (CI, izobutan kao reagens gas), ili na instrumentu Agilent Technologies HPLC/MS 3Q system, series 1200/6410 (ESI+). Maseni spektri visoke rezolucije (TOF) su snimljeni na aparatu 6210 Time-of-Flight LC/MS Agilent Technologies (ESI+). Tok reakcija je praćen tankoslojnom hromatografijom na aluminijumskim folijama Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (E. Merck). Hromatogrami su izazivani sa 50% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> uz naknadno zagrevanje na 120°C. Fleš hromatografija je rađena na kolonama korišćenjem Kieselgel 60 (0.040–0.063 mm, E. Merck). Preparativna TLC je rađena na pločama sopstvene izrade dimenzija 20×20 cm i debljine sloja 1 mm. Kao stacionarna faza korišćen je silikagel Kieselgel 60 G (E. Merck) koji sadrži fluorescentni indikator F<sub>254</sub> kao dodatak. Razdvojene zone su zgrebane i eluirane odgovarajućim rastvaračima upotrebom hromatografskih kolona. Ekstrakti su sušeni anhidrovanim Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (ukoliko nije drugačije naglašeno). Organski rastvarači su uparavani na rotacionom vakuum uparivaču pri temperaturama vodenog kupatila do 35°C.

### 4.1. 2,5-Anhidro-4,6-di-O-benzoil-3-O-metansulfonil-D-glukononitril (13)

Jedinjenje **9** (1.2304 g; 2.50 mmol) se rastvori u TFA (6.00 mL) i ovom rastvoru se uz mešanje na 0°C doda 6M HCl (1.50 mL), a zatim ostavi da stoji na 4°C u toku 5 dana. Reakcionoj smesi na 0°C se doda par komadića leda i zasićeni rastvor NaHCO<sub>3</sub> (5 mL), a zatim se u dobijenu suspenziju, uz mešanje, postepeno dodaje čvrst NaHCO<sub>3</sub> do prestanka izdvajanja mehurića CO<sub>2</sub>. pH Vrednost rastvora na kraju dodavanja treba da bude oko 8. Dobijena suspenzija se zatim ekstrahuje sa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

(4×20 mL), a organski ekstrakt ispere zasićenim rastvorom NaHCO<sub>3</sub> (1×15 mL) i vodom (1×15 mL), suši, procedi i upari. Zaostaje sirovi proizvod **10** (1.2867 g) u obliku žutog ulja.

Nestabilni sirovi aldehid **10** suspenduje se u apsolutnom EtOH (13.50 mL) i apsolutnom CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.20 mL) uz dodatak anhidrovanog NaOAc (0.4734 g; 5.77 mmol) i NH<sub>2</sub>OH×HCl (0.6312 g; 9.08 mmol). Suspenzija se energično meša na sobnoj temperaturi u toku 24 h. Reakciona smesa se upari u vakuumu, a ostatak se suspenduje u vodi (15 mL) i ekstrahuje sa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4×20 mL). Ekstrakt se ispere vodom (1×20 mL), suši (smesa Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), procedi i upari. Nakon sušenja u visokom vakuumu zaostaje sirova smesa oksima **11** (1.0693 g) u obliku pene.

Smesa sirovih oksima **11** se rastvori u apsolutnom Py (7.40 mL) i u tako dobijeni ohlađeni rastvor (−15°C) postepeno se dokapava, u toku 30 minuta, prethodno ohlađeni rastvor MsCl (1.61 mL; 20.77 mmol) u apsolutnom Py (4.40 mL). Rastvor se meša na −15°C u toku 15 minuta i na sobnoj temperaturi još 2 h. Reakcija se prekida dodatkom leda i 6M HCl (pH≈2), a dobijena suspenzija se ekstrahuje sa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4×20 mL). Ekstrakt se ispere vodom (1×20 mL), zasićenim rastvorom NaHCO<sub>3</sub> (1×20 mL) i ponovo vodom (1×20 mL), a zatim suši (smesa Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>). Nakon udaljavanja sušila, filtrat se upari, pri čemu zaostaje smeđe ulje (0.9840 g), koje se prečisti na koloni fleš silikagela (toluen/EtOAc 85:15).

Dobija se čist proizvod **13** (0.5270 g). Nečiste frakcije se dodatno prečiste preparativnom TLC (4 preparativne ploče; toluen/EtOAc 85:15; eluiranje sa EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1), dajući dodatnu količinu čistog jedinjenja **13** (0.0797 g; ukupan prinos u odnosu na izreagovali **9** iznosi 66.07%), u vidu bezbojnog ulja, koje jako peni prilikom uparavanja,  $[\alpha]_D^{25} = -13.64$  (*c* 1.13; CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.45$  (toluen/EtOAc 85:15).

IR (film):  $\nu_{\max}$  1724.36 (C=O, estar), 1372.61 (O=S=O, as., sulfonat), 1271.03 (C–O, as., etar), 1180.68 (O=S=O, sim., sulfonat).

CI M-Spektar: *m/e* 446 (M<sup>+</sup>+H).

Sa kolone se dobija i eliminacioni proizvod **12** (0.0212 g; 4.53% u odnosu na izreagovali **9**),  $R_f = 0.76$  (toluen/EtOAc 85:15).

IR (film):  $\nu_{\max}$  2233.28 (C≡N), 1724.61 (C=O, estar), 1269.03 (C–O, as., etar).

Neizreagovalo polazno jedinjenje **9** je, takođe, dobijeno sa kolone (0.2151 g; 17.48% u odnosu na polaznu masu **9**),  $R_f = 0.22$  (toluen/EtOAc 85:15).

#### 4.2. Etil-2-(3,5-di-*O*-benzoil-2-*O*-metansulfonil- $\beta$ -D-arabinofuranozil)tiiazolin-4-karboksilat (**14**)

Rastvoru jedinjenja **13** (0.5915 g; 1.33 mmol) u apsolutnom MeOH (20 mL) doda se uz mešanje hidrohlorid etilestra L-cisteina (0.3714 g; 2.00 mmol) i apsolutni Et<sub>3</sub>N (0.28 mL; 2.00 mmol). Reakciona smesa se meša na sobnoj temperaturi tokom 2 h, a zatim upari. Ostatak se rastvori u CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (75 mL) i ovako dobijena organska faza ispere vodom (1×30 mL), zasićenim rastvorom NaHCO<sub>3</sub> (1×30 mL) i zasićenim rastvorom NaCl (1×30 mL), osuši, procedi i upari. Dobija se sirova smesa tiiazolinskih derivata **14** (0.8054 g) u vidu pene.

#### 4.3. Etil-2-(3,5-di-*O*-benzoil-2-*O*-metansulfonil- $\beta$ -D-arabinofuranozil)tiazol-4-karboksilat (**16**)

U rastvor jedinjenja **14** (0.8054 g; 1.39 mmol) u apsolutnom CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 mL) doda se DBU (0.415 mL; 2.78 mmol). Dobijeni rastvor se ohladi na 0°C pa mu se doda BrCCl<sub>3</sub> (0.165 mL; 1.67 mmol). Reakciona smesa se meša na 0°C tokom 5 h, a zatim se ostavi na 4°C još 3 dana. Suvi ostatak nakon uparavanja reakcione smese se prečisti preparativnom TLC (23 preparativne ploče; toluen/EtOAc 8:2; 2× razvijeno; eluiranje sa EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1).

Dobija se čist eliminacioni proizvod **15** (0.0760 g; 16.01% u odnosu na **13**), R<sub>f</sub>=0.81 (toluen/EtOAc 8:2; 2× razvijeno).

Sa prvog seta preparativnih ploča dobijena je nečista polarna frakcija koja je dodatnim prečišćavanjem preparativnom TLC (10 preparativnih ploča; cikloheksan/Me<sub>2</sub>CO 7:3; 3× razvijeno; eluiranje sa EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1) dala čisto jedinjenje **16** (0.1768 g; 23.13% u odnosu na **13**) u obliku svetlo-žutog ulja, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>+</sup>=+3.35 (*c* 1.37; MeOH); R<sub>f</sub>=0.47 (toluen/EtOAc 8:2; 2× razvijeno); R<sub>f</sub>=0.51 (cikloheksan/Me<sub>2</sub>CO 7:3; 3× razvijeno).

IR (film):  $\nu_{\max}$  1723.46 (C=O, estar), 1368.52 (O=S=O, as., sulfonat), 1269.89 (C–O, as., etar), 1178.75 (O=S=O, sim., sulfonat).

TOF M-Spektar: *m/e* 576.09868 (M<sup>+</sup>+H). Izračunato za C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>10</sub>S<sub>2</sub>: 576.09926.

#### 4.4. 2-(2,3-Anhidro- $\beta$ -D-ribofuranozil)thiazol-4-karboksamid (17)

Rastvor jedinjenja **16** (0.1530 g; 0.27 mmol) u zasićenom metanolnom amonijaku (8 mL) ostavi se na sobnoj temperaturi tokom 7 dana, a zatim upari. Suvi ostatak se prečisti preparativnom TLC (5 preparativnih ploča; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1; eluiranje sa EtOAc/*i*-PrOH 1:1).

Dobijen je čist proizvod **17** (0.0459 g; 71.27%) u vidu belih kristala, *tt* 120–121°C (MeOH);  $[\alpha]_D^{25} = +32.79$  (*c* 1.18; MeOH);  $R_f = 0.35$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1).

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  1682.88 (C=O, amidna traka I), 1596.25 (N–H  $\delta$  kuplovana sa C–N, amidna traka II).

CI M-Spektar: *m/e* 243 (M<sup>+</sup>+H).

Elementarna mikroanaliza: Nađeno: C, 43.00; H, 4.34; N, 11.42; S, 12.81. Izračunato za C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S×1/2H<sub>2</sub>O: C, 43.02; H, 4.41; N, 11.15; S, 12.76.

#### 4.5. 2,5-Anhidro-3-azido-4,6-di-*O*-benzoil-3-deoksi-D-glukononitril (24)

Etilenacetalni derivat **21** (1.3616 g; 3.10 mmol) se rastvori u TFA (7.50 mL) i ovom rastvoru se uz mešanje na 0°C doda 6M HCl (1.90 mL), a zatim ostavi da stoji na 4°C 161 čas. Reakcionoj smesi na 0°C se doda nekoliko parčića leda i zasićeni rastvor NaHCO<sub>3</sub> (10 mL), a zatim se u dobijenu suspenziju, uz stalno mešanje, postepeno dodaje čvrst NaHCO<sub>3</sub> do prestanka izdvajanja mehurića CO<sub>2</sub>. pH Vrednost rastvora na kraju dodavanja treba da bude oko 8. Dobijena suspenzija se zatim ekstrahuje sa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4×30 mL), a organski ekstrakt ispere zasićenim rastvorom NaHCO<sub>3</sub> (1×30 mL) i vodom (1×30 mL), suši (smesa Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), procedi i upari. Dobija se sirovi proizvod **22** (1.2100 g) uljaste konzistencije, koji jako peni prilikom uparavanja.

Nestabilni sirovi aldehid **22** suspenduje se u apsolutnom EtOH (10.50 mL) i apsolutnom CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.00 mL) uz dodatak anhidrovanog NaOAc (1.1082 g; 13.51 mmol) i NH<sub>2</sub>OH×HCl (0.4797 g; 6.90 mmol). Suspenzija se energično meša na sobnoj temperaturi tokom 6 h. Reakciona smesa se upari u vakuumu, a ostatak se suspenduje u vodi (15 mL) i ekstrahuje sa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4×20 mL). Ekstrakt se ispere vodom (1×20 mL), suši (smesa Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), procedi i upari. Nakon sušenja u visokom vakuumu zaostaje sirova smesa oksima **23** (1.0317 g) u obliku pene.

Smesa sirovih oksima **23** se rastvori u apsolutnom Py (8.00 mL) i u tako dobijeni ohlađeni rastvor (–15°C) postepeno se dokapava, u toku 30 minuta, prethodno ohlađeni rastvor MsCl (1.75 mL; 22.59 mmol) u apsolutnom Py (4.80 mL). Rastvor se meša na –15°C u toku 15 minuta i na sobnoj temperaturi još 2 h. Reakcija se prekida dodatkom leda i 6M HCl (pH≈2), a dobijena suspenzija se



ekstrahuje sa  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $4 \times 20$  mL). Ekstrakt se ispere vodom ( $1 \times 20$  mL), zasićenim rastvorom  $\text{NaHCO}_3$  ( $1 \times 20$  mL) i ponovo vodom ( $1 \times 20$  mL), a zatim suši (smesa  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  i  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ). Nakon udaljavanja sušila, filtrat se upari, pri čemu zaostaje sirova reakciona smesa (1.1003 g), koja se prečisti preparativnom TLC (20 preparativnih ploča; toluen/EtOAc 98:2;  $2 \times$  razvijeno; eluiranje sa EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1:1).

Dobija se čist proizvod **24** (0.4644 g; 40.86% u odnosu na izreagovali **21**) u vidu belih kristala,  $t_f$   $110^\circ\text{C}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ -heksan);  $[\alpha]_D^{20} = -20.67$  ( $c$  0.48;  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f = 0.42$  (toluen/EtOAc 98:2;  $2 \times$  razvijeno).

IR (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  2262 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 2148 ( $-\text{N}=\text{N}^+=\text{N}^-$ , as., azid), 1721 ( $\text{C}=\text{O}$ , estar).

IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  2115.12 ( $-\text{N}=\text{N}^+=\text{N}^-$ , as., azid), 1722.20 ( $\text{C}=\text{O}$ , estar), 1266.93 ( $\text{C}-\text{O}$ , as., etar).

TOF M-Spektar:  $m/e$  393.12119 ( $\text{M}^++\text{H}$ ). Izračunato za  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_5$ : 393.11935.

Elementarna mikroanaliza: Nađeno: C, 60.64; H, 4.14; N, 14.13. Izračunato za  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_5$ : C, 61.22; H, 4.11; N, 14.28.

Sa preparativnih ploča se dobija i čist eliminacioni proizvod **12** (0.0373 g; 5.67% u odnosu na izreagovali **21**),  $R_f = 0.57$  (toluen/EtOAc 98:2;  $2 \times$  razvijeno).

IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  2233.28 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1724.61 ( $\text{C}=\text{O}$ , estar), 1269.03 ( $\text{C}-\text{O}$ , as., etar).

Neizreagovalo polazno jedinjenje **21** je, takođe, dobijeno sa preparativnih ploča (0.0887 g; 6.51% u odnosu na polaznu masu **21**),  $R_f = 0.18$  (toluen/EtOAc 98:2;  $2 \times$  razvijeno).

#### 4.6. Etil-2-(2-azido-3,5-di-*O*-benzoil-2-deoksi- $\beta$ -D-arabinofuranozil)thiazolin-4-karboksilat (**25**)

Rastvoru jedinjenja **24** (0.3835 g; 0.98 mmol) u apsolutnom MeOH (15 mL), apsolutnom  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.25 mL; 1.79 mmol) i apsolutnom  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL), doda se uz mešanje hidrohlorid etilestra L-cisteina (0.3411 g; 1.84 mmol). Reakciona smesa se meša na sobnoj temperaturi tokom 4 h, a zatim upari. Ostatak se rastvori u  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) i ovako dobijena organska faza ispere vodom ( $1 \times 20$  mL), zasićenim rastvorom  $\text{NaHCO}_3$  ( $1 \times 20$  mL) i zasićenim rastvorom  $\text{NaCl}$  ( $1 \times 20$  mL), osuši, procedi i upari. Dobija se sirova smesa tiazolinskih derivata **25** (0.5971 g).

#### 4.7. Etil-2-(2-azido-3,5-di-*O*-benzoil-2-deoksi- $\beta$ -D-arabinofuranozil)tiazol-4-karboksilat (26)

U rastvor jedinjenja **25** (0.5971 g; 1.14 mmol) u apsolutnom CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9 mL) doda se DBU (0.340 mL; 2.28 mmol). Dobijeni rastvor se ohladi na 0°C pa mu se doda BrCCl<sub>3</sub> (0.135 mL; 1.37 mmol). Reakciona smesa se meša na 0°C tokom 5 h, a zatim se ostavi na 4°C još 43 h. Suvi ostatak nakon uparavanja reakcione smese se prečisti preparativnom TLC (20 preparativnih ploča; toluen/EtOAc 85:15; eluiranje sa EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1).

Dobija se čisto jedinjenje **26** (0.2856 g; 55.92% u odnosu na **24**), [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>=-6.72 (*c* 2.86; CHCl<sub>3</sub>); R<sub>f</sub>=0.43 (toluen/EtOAc 85:15).

IR (film):  $\nu_{\max}$  2111.96 (-N=N<sup>+</sup>=N<sup>-</sup>, as., azid), 1724.06 (C=O, estar), 1269.50 (C-O, as., etar).

TOF M-Spektar: *m/e* 523.12766 (M<sup>+</sup>+H). Izračunato za C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S: 523.12820.

#### 4.8. 2-(2-Azido-2-deoksi- $\beta$ -D-arabinofuranozil)tiazol-4-karboksamid (27)

Rastvor jedinjenja **26** (0.2856 g; 0.55 mmol) u zasićenom metanolnom amonijaku (20 mL) ostavi se na sobnoj temperaturi tokom 4 dana, a zatim upari. Suvi ostatak se prečisti preparativnom TLC (10 preparativnih ploča; CHCl<sub>3</sub>/MeOH 5:1; eluiranje sa EtOAc/*i*-PrOH 1:1).

Dobija se čisto jedinjenje **27** (0.1329 g; 85.25%), [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>=+84.65 (*c* 0.58; MeOH); R<sub>f</sub>=0.42 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 5:1).

IR (film):  $\nu_{\max}$  2109.63 (-N=N<sup>+</sup>=N<sup>-</sup>, as., azid), 1664.13 (C=O, amidna traka I), 1588.17 (N-H  $\delta$  kuplovana sa C-N, amidna traka II).

TOF M-Spektar: *m/e* 286.05989 (M<sup>+</sup>+H). Izračunato za C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S: 286.06045.

Elementarna mikroanaliza: Nađeno: C, 38.10; H, 3.94; N, 24.68; S, 11.17. Izračunato za C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S: C, 37.89; H, 3.89; N, 24.55; S, 11.24.

#### 4.9. 2-(2-Amino-2-deoksi- $\beta$ -D-arabinofuranozil)tiazol-4-karboksamid (28)

Rastvor jedinjenja **27** (0.1329 g; 0.47 mmol) u apsolutnom EtOH (14 mL) hidrogenuje se u prisustvu 10% Pd/C (0.0429 g) pri normalnom pritisku vodonika, na sobnoj temperaturi, u toku 2 dana. Reakciona smesa se filtruje preko celita i kvarcnog peska, a zatim se talog ispere sa EtOH.

Nakon otparavanja rastvarača suvi ostatak se prečisti preparativnom TLC (5 preparativnih ploča; CHCl<sub>3</sub>/MeOH 1:2; eluiranje sa *i*-PrOH).

Dobija se čisto jedinjenje **28** (0.0986 g; 81.62%),  $[\alpha]_D^{20} = +61.15$  (*c* 0.26; MeOH);  $R_f = 0.30$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 1:1).

IR (film):  $\nu_{\max}$  1665.68 (C=O, amidna traka I).

TOF M-Spektar:  $m/e$  260.06956 (M<sup>+</sup>+H). Izračunato za C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: 260.06995.

#### 4.10. Etilenacetal 2,5-anhidro-3,4,6-tri-*O*-benzoil-D-guloze (**31**)

Rastvoru jedinjenja **18** (0.6547 g; 2.24 mmol) u apsolutnom CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (27 mL) dodaje se uz mešanje BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub> (0.27 mL; 2.15 mmol) i dobijeni rastvor se meša na sobnoj temperaturi u toku 46 h. Ovom rastvoru se zatim dodaje Et<sub>3</sub>N (0.30 mL; 2.15 mmol) i voda (27 mL). Dobijena emulzija se zatim ekstrahuje metilenhloridom, a spojeni ekstrakti se osuše i upare. Posle sušenja u visokom vakuumu zaostaje sirovi proizvod **29** (0.7732 g) u obliku žutog ulja. Ovako dobijena sirova reakciona smesa se rastvori u apsolutnom Py (20 mL) i tretira benzoil-hloridom (1.45 mL; 12.50 mmol) na 0°C, a zatim se ostavi da stoji na sobnoj temperaturi u toku 4 dana. Reakciona smesa se zatim zakiseli 6M HCl (do pH≈1-2) i ekstrahuje metilenhloridom (4×30 mL). Ekstrakt se ispere vodom (2×30 mL), zasićenim rastvorom NaHCO<sub>3</sub> (30 mL) i ponovo vodom (30 mL), suši, filtruje i upari, pri čemu zaostaje žuto-smeđe ulje (1.3394 g) koje se prečisti fleš hromatografijom (toluen/EtOAc 95:5).

Dobija se čist proizvod **31** (0.4009 g; 36.41% u odnosu na **18**) u vidu bezbojnog sirupa,  $[\alpha]_D^{20} = +37.04$  (*c* 1.43; CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.17$  (toluen/EtOAc 95:5).

IR (film):  $\nu_{\max}$  1724.17 (C=O, estar), 1266.00 (C–O, as., etar).

TOF M-Spektar:  $m/e$  519.16409 (M<sup>+</sup>+H). Izračunato za C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>O<sub>9</sub>: 519.16496.

Sa kolone se, takođe, dobija čist proizvod **30** (0.2631 g; 28.62% u odnosu na **18**) u vidu bezbojnog ulja,  $[\alpha]_D^{20} = +52.38$  (*c* 2.92; CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.28$  (toluen/EtOAc 95:5).

IR (film):  $\nu_{\max}$  1724.76 (C=O, estar), 1262.04 (C–O, as., etar).

ESI M-Spektar:  $m/e$  433 (M<sup>+</sup>+H).

#### 4.11. 2,5-Anhidro-3,4,6-tri-*O*-benzoil-D-gulononitril (**34**)

Rastvor jedinjenja **31** (0.4252 g; 0.82 mmol) u smesi trifluorosirćetne kiseline (2.10 mL) i 6M HCl (0.47 mL) ostavi se da stoji na +4°C u toku 7 dana. Reakciona smesa se izlije u zasićeni rastvor NaHCO<sub>3</sub> (10 mL), a zatim se u dobijenu suspenziju, uz mešanje, postepeno dodaje čvrst NaHCO<sub>3</sub> do prestanka izdvajanja mehurića CO<sub>2</sub>. pH Vrednost rastvora na kraju dodavanja treba da bude 8. Dobijena suspenzija se zatim ekstrahuje metilenhloridom (4×10 mL), a spojeni ekstrakti se suše (smesa Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), filtruju i upare. Zaostaje sirovi proizvod **32** (0.3562 g) u obliku žutog ulja.

Nestabilni sirovi aldehid **32** suspenduje se u apsolutnom etanolu (5 mL) i apsolutnom metilenhloridu (2 mL) uz dodatak anhidrovanog natrijum-acetata (0.2461 g; 3.00 mmol) i hidroksilamin-hidrohlorida (0.1563 g; 2.25 mmol). Suspenzija se energično meša na sobnoj temperaturi u toku 2 h. Reakciona smesa se upari u vakuumu, a suvi ostatak se nakon dodatka vode (15 mL) ekstrahuje metilenhloridom (4×15 mL). Spojeni ekstrakt se ispere vodom (15 mL), suši, filtruje i upari. Nakon sušenja u visokom vakuumu zaostaje sirova smesa oksima **33** (0.3217 g) u obliku žutog sirupa.

Smesa sirovih oksima **33** se rastvori u apsolutnom piridinu (3 mL) i u tako dobijeni ohlađeni rastvor (-15°C) postepeno se dokapava, u toku 30 minuta, prethodno ohlađeni rastvor (-15°C) metansulfonil-hlorida (0.31 mL; 3.95 mmol) u apsolutnom piridinu (2 mL). Rastvor se meša na -15°C u toku 0.5 h i na sobnoj temperaturi još 2 h. Reakcija se prekida dodatkom leda i 6M HCl (pH≈2), a dobijena suspenzija se ekstrahuje metilenhloridom (4×15 mL). Ekstrakt se ispere vodom (2×15 mL), a zatim se suši (smesa Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>). Nakon udaljavanja sušila, filtrat se upari, pri čemu zaostaje smeđe ulje (0.3490 g) koje se prečisti fleš hromatografijom (toluen/EtOAc 9:1).

Ostatak nakon uparavanja manje čistih frakcija (0.2169 g) prečisti se dodatno preparativnom TLC (10 preparativnih ploča; toluen/EtOAc 9:1; eluiranje sa EtOAc) dajući čist proizvod **34** (0.2219 g; 64.62% u odnosu na izreagovali **31**), u vidu bezbojnog ulja,  $[\alpha]_D^{20} = +34.58$  (*c* 0.24; CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.55$  (toluen/EtOAc 9:1).

IR (film):  $\nu_{\max}$  1725.11 (C=O, estar), 1263.38 (C–O, as., etar).

TOF M-Spektar: *m/e* 472.13803 (M<sup>+</sup>+H). Izračunato za C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>7</sub>: 472.13908.

Sa preparativnih ploča se izoluje i neizreagovalo polazno jedinjenje **31** (0.0475; 11.17%),  $R_f = 0.36$  (toluen/EtOAc 9:1).

#### 4.12. Etil-2-(2,3,5-tri-*O*-benzoil- $\beta$ -D-ksilofuranozil)thiazolin-4-karboksilat (35)

Rastvoru jedinjenja **34** (0.2850 g; 0.60 mmol) u apsolutnom metanolu (14 mL) i apsolutnom metilenhloridu (1 mL) doda se, uz mešanje, hidrohlorid etilestra L-cisteina (0.1684 g; 0.91 mmol) i apsolutni trietilamin (0.13 mL; 0.91 mmol). Reakciona smesa se meša na sobnoj temperaturi u toku 2 h i nakon toga upari. Ostatak se rastvori u metilenhloridu (35 mL), ispere vodom (1×15 mL), zasićenim rastvorom NaHCO<sub>3</sub> (1×15 mL) i zatim zasićenim rastvorom NaCl (1×15 mL), osuši i upari. Dobija se sirova reakciona smesa thiazolinskih derivata **35** (0.3532 g).

#### 4.13. Etil-2-(2,3,5-tri-*O*-benzoil- $\beta$ -D-ksilofuranozil)thiazol-4-karboksilat (36)

U rastvor jedinjenja **35** (0.3532 g; 0.59 mmol) u apsolutnom metilenhloridu (5 mL) doda se DBU (0.175 mL; 1.17 mmol), uz mešanje. U ovako dobijeni, ohlađeni rastvor (0°C), doda se BrCCl<sub>3</sub> (0.07 mL; 0.70 mmol), reakciona smesa se meša na 0°C tokom 5 h, a zatim se ostavi na +4°C još 66 h. Reakciona smesa se upari u vakuumu, a suvi ostatak se prečisti preparativnom TLC (10 preparativnih ploča; toluen/EtOAc 92:8; 2× razvijeno; eluiranje sa EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1).

Dobija se čisto jedinjenje **36** (0.1118 g; 30.74% u odnosu na **34**) u vidu svetlo-žutog sirupa,  $[\alpha]_D^{20} = +19.20$  (*c* 1.03; CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.25$  (toluen/EtOAc 92:8).

IR (film):  $\nu_{\max}$  1724.50 (C=O, estar), 1262.03 (C–O, as., etar).

TOF M-Spektar: *m/e* 602.14708 (M<sup>+</sup>+H). Izračunato za C<sub>32</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>9</sub>S: 602.14793.

#### 4.14. 2-( $\beta$ -D-Ksilofuranozil)thiazol-4-karboksamid (37)

Rastvor jedinjenja **36** (0.1031 g; 0.17 mmol) u zasićenom metanolnom amonijaku (6 mL) ostavi se na sobnoj temperaturi u toku 7 dana, a zatim upari. Nakon uparavanja rastvarača zaostaje žuto ulje koje se prečisti preparativnom TLC (5 preparativnih ploča; CHCl<sub>3</sub>/MeOH 5:2; eluiranje sa EtOAc/*i*-PrOH 1:1).

Dobija se čist proizvod **37** (0.0308 g; 69.06%) u vidu bezbojnog ulja,  $[\alpha]_D^{20} = -5.26$  (*c* 0.51; MeOH);  $R_f = 0.18$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 5:1).

IR (Nudžol):  $\nu_{\max}$  1666.63 (C=O, amidna traka I), 1591.69 (N–H  $\delta$  kuplovana sa C–N, amidna traka II).

TOF M-Spektar: *m/e* 261.05357 (M<sup>+</sup>+H). Izračunato za C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S: 261.05397.

#### 4.15. 1,2-*O*-Izopropiliden- $\alpha$ -D-ksilofuranoza (40)

Jedinjenje **39** (3.75 g; 16.29 mmol) se prelije sa 30% AcOH (30 mL) i meša na sobnoj temperaturi tokom 24 h. Reakciona smesa se zatim neutrališe sa čvrstim NaHCO<sub>3</sub> (pH $\approx$ 6-7), a dobijena suspenzija ekstrahuje sa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 $\times$ 30 mL). Ekstrakt se osuši (smesa Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), procedi i upari.

Nakon sušenja u visokom vakuumu, dobija se sirovi proizvod **40**, visoke čistoće (2.1195 g; 68.43%), R<sub>f</sub>=0.11 (toluen/EtOAc 6:4).

#### 4.16. 3,5-Di-*O*-benzoil-1,2-*O*-izopropiliden- $\alpha$ -D-ksilofuranoza (41)

Rastvor jedinjenja **40** (1.5732 g; 8.27 mmol) u apsolutnom Py (6 mL) i apsolutnom CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (17 mL) tretira se benzoil-hloridom (3.84 mL; 33.08 mmol) na 0°C, a zatim se ostavi na sobnoj temperaturi tokom 44 h. Reakciona smesa se potom zakiseli 6M HCl (pH $\approx$ 1-2) i ekstrahuje metilenhloridom (4 $\times$ 20 mL). Ekstrakt se ispere vodom (1 $\times$ 25 mL), zasićenim rastvorom NaHCO<sub>3</sub> (1 $\times$ 25 mL) i ponovo vodom (1 $\times$ 25 mL), suši, procedi i upari, nakon čega sledi prečišćavanje sirovog proizvoda (5.3118 g) fleš hromatografijom (toluen/EtOAc 95:5).

Dobija se čist proizvod **41** (3.28 g; 99.39%), [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>=-54.69 (*c* 0.38; CHCl<sub>3</sub>); R<sub>f</sub>=0.34 (toluen/EtOAc 95:5).

IR (film):  $\nu_{\max}$  1724.74 (C=O, estar), 1375.58 (CH<sub>3</sub>,  $\delta_s$ , dublet), 1265.50 (C-O, as., etar).

#### 4.17. 1,2-Di-*O*-acetil-3,5-di-*O*-benzoil-D-ksilofuranoza (42)

Rastvoru jedinjenja **41** (0.8664 g; 2.17 mmol) u *cc* AcOH (8.40 mL) dodaje se, uz mešanje, Ac<sub>2</sub>O (2.10 mL) i *cc* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0.59 mL). Reakciona smesa se meša na sobnoj temperaturi tokom 40 h. Reakcija se prekida tako što se reakcionoj smesi, na 0°C, doda par komadića leda i zasićeni rastvor NaHCO<sub>3</sub> (100 mL, iz više porcija), a zatim se u dobijenu suspenziju, uz mešanje, postepeno dodaje čvrst NaHCO<sub>3</sub> do prestanka izdvajanja mehurića CO<sub>2</sub>. pH Vrednost rastvora na kraju dodavanja treba da bude oko 7. Nastala suspenzija se ekstrahuje metilenhloridom (4 $\times$ 30 mL), ekstrakt ispere zasićenim rastvorom NaCl (1 $\times$ 50 mL), osuši, procedi i upari.

Nakon sušenja u visokom vakuumu, dobija se sirovi proizvod **42**, visoke čistoće, u kvantitativnom prinosu, u obliku smeše anomera približnog odnosa:  $\beta:\alpha=2:1$ ;  $[\alpha]_D(\alpha\text{-anomer})=+90.56$  ( $c$  2.33;  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f=0.15$  (toluen/EtOAc 95:5).

IR (film) ( $\alpha$ -anomer):  $\nu_{\max}$  1758.78 (C=O, alifatični estar), 1726.84 (C=O, aromatični estar), 1373.23 ( $\text{CH}_3$ ,  $\delta_s$ ), 1266.65 (C–O, as., etar).

TOF M-Spektar ( $\alpha$ -anomer):  $m/e$  465.11531 ( $\text{M}^+\text{Na}$ ). Izračunato za  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_9\text{Na}$ : 465.11560.

#### 4.18. 3-O-Acetil-2,5-anhidro-4,6-di-O-benzoil-D-gulononitril (43)

Rastvoru jedinjenja **42** (0.5456 g; 1.23 mmol) u apsolutnom metilenhloridu (10 mL) dodaje se, uz mešanje, u atmosferi azota,  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  (0.03 mL; 0.246 mmol) i  $\text{Me}_3\text{SiCN}$  (1.70 mL; 13.34 mmol). Dobijeni rastvor se meša na sobnoj temperaturi tokom 6 h. Reakcija se prekida dodatkom zasićenog rastvora  $\text{NaHCO}_3$  (20 mL),  $\text{pH}\approx 9$ . Dobijena emulzija se ekstrahuje etrom ( $4\times 20$  mL), ekstrakt ispere zasićenim rastvorom  $\text{NaCl}$  ( $1\times 20$  mL), a zatim osuši, procedi i upari. Sirova reakciona smesa se prečisti preparativnom TLC (20 preparativnih ploča; toluen/EtOAc 95:5; eluiranje sa EtOAc).

Dobija se čist proizvod **44** (0.0191 g; 3.78%) u vidu belih kristala,  $t_f$  127°C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ -heksan);  $[\alpha]_D=-46.23$  ( $c$  0.21;  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f=0.66$  (toluen/EtOAc 95:5;  $3\times$  razvijeno).

IR (film):  $\nu_{\max}$  2232.69 (C $\equiv$ N), 1726.10 (C=O, estar), 1383.59 ( $\text{CH}_3$ ,  $\delta_s$ ), 1267.34 (C–O, as., etar).

TOF M-Spektar:  $m/e$  432.10409 ( $\text{M}^+\text{Na}$ ). Izračunato za  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_7\text{Na}$ : 432.10537.

Dobija se i proizvod **45** (0.0072 g; 1.43%) uljaste konzistencije,  $[\alpha]_D=-9.09$  ( $c$  0.44;  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f=0.58$  (toluen/EtOAc 95:5;  $3\times$  razvijeno).

IR (film):  $\nu_{\max}$  2234.73 (C $\equiv$ N), 1725.31 (C=O, estar), 1381.86 ( $\text{CH}_3$ ,  $\delta_s$ ), 1265.05 (C–O, as., etar).

TOF M-Spektar:  $m/e$  432.10491 ( $\text{M}^+\text{Na}$ ). Izračunato za  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_7\text{Na}$ : 432.10537.

Dominantna zona skinuta sa prvog seta preparativnih ploča (0.2261 g) dodatnim prečišćavanjem preparativnom TLC (10 preparativnih ploča; cikloheksan/ $\text{Me}_2\text{CO}$  7:3;  $4\times$  razvijeno; eluiranje sa EtOAc) dala je čisto jedinjenje **43** (0.1038 g; 20.56%) u obliku ulja,  $[\alpha]_D=+8.78$  ( $c$  1.15;  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f=0.51$  (cikloheksan/ $\text{Me}_2\text{CO}$  7:3;  $4\times$  razvijeno);  $R_f=0.30$  (toluen/EtOAc 95:5;  $3\times$  razvijeno).

IR (film):  $\nu_{\max}$  1725.57 (C=O, estar), 1365.14 ( $\text{CH}_3$ ,  $\delta_s$ ), 1264.43 (C–O, as., etar).

TOF M-Spektar:  $m/e$  410.12236 ( $\text{M}^+\text{H}$ ). Izračunato za  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{NO}_7$ : 410.12343.

**4.19. 3,5-Di-*O*-benzoil-[(*S*)-1,2-*O*-(1-(*egzo*-cijano)etiliden)]- $\alpha$ -D-ksilofuranoza (44) i 3,5-di-*O*-benzoil-[(*R*)-1,2-*O*-(1-(*endo*-cijano)etiliden)]- $\alpha$ -D-ksilofuranoza (45)**

Rastvoru jedinjenja **42** (0.8113 g; 1.83 mmol) u apsolutnom metilenhloridu (15 mL) dodaje se, uz mešanje, u atmosferi azota, BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub> (0.02 mL; 0.183 mmol) i Me<sub>3</sub>SiCN (1.03 mL; 8.23 mmol). Dobijeni rastvor se meša na sobnoj temperaturi tokom 2 h. Reakcija se prekida dodatkom zasićenog rastvora NaHCO<sub>3</sub> (30 mL), pH $\approx$ 9. Dobijena emulzija se ekstrahuje etrom (4 $\times$ 30 mL), ekstrakt ispere zasićenim rastvorom NaCl (1 $\times$ 30 mL), a zatim osuši, procedi i upari. Sirova reakciona smesa se prečisti preparativnom TLC (38 preparativnih ploča; toluen/EtOAc 95:5; 3 $\times$  razvijeno; eluiranje sa EtOAc).

Dobija se čisto jedinjenje **44** (0.3099 g; 55.71% u odnosu na izreagovali **42**) u vidu belih kristala, *tt* 127°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/*n*-heksan); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>=-46.23 (*c* 0.21; CHCl<sub>3</sub>); R<sub>f</sub>=0.66 (toluen/EtOAc 95:5; 3 $\times$  razvijeno).

IR (film):  $\nu_{\max}$  2232.69 (C $\equiv$ N), 1726.10 (C=O, estar), 1383.59 (CH<sub>3</sub>,  $\delta_s$ ), 1267.34 (C-O, as., etar).

TOF M-Spektar: *m/e* 432.10409 (M<sup>+</sup>+Na). Izračunato za C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>7</sub>Na: 432.10537.

Elementarna mikroanaliza: Nađeno: C, 64.65; H, 4.67; N, 3.43. Izračunato za C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>7</sub>: C, 64.54; H, 4.68; N, 3.42.

Sa ploča se takođe dobija i čist proizvod **45** (0.0452 g; 8.13% u odnosu na izreagovali **42**) uljaste konzistencije, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>=-9.09 (*c* 0.44; CHCl<sub>3</sub>); R<sub>f</sub>=0.58 (toluen/EtOAc 95:5; 3 $\times$  razvijeno).

IR (film):  $\nu_{\max}$  2234.73 (C $\equiv$ N), 1725.31 (C=O, estar), 1381.86 (CH<sub>3</sub>,  $\delta_s$ ), 1265.05 (C-O, as., etar).

TOF M-Spektar: *m/e* 432.10491 (M<sup>+</sup>+Na). Izračunato za C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>7</sub>Na: 432.10537.

Neizreagovalo polazno jedinjenje **42** je, takođe, dobijeno sa preparativnih ploča, i to u vidu čistog  $\alpha$ -anomera (0.2101 g; 25.90% u odnosu na polaznu masu **42**), [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>( $\alpha$ -anomer)=+90.56 (*c* 2.33; CHCl<sub>3</sub>); R<sub>f</sub>=0.27 (toluen/EtOAc 95:5; 3 $\times$  razvijeno).

IR (film) ( $\alpha$ -anomer):  $\nu_{\max}$  1758.78 (C=O, alifatični estar), 1726.84 (C=O, aromatični estar), 1373.23 (CH<sub>3</sub>,  $\delta_s$ ), 1266.65 (C-O, as., etar).

TOF M-Spektar ( $\alpha$ -anomer): *m/e* 465.11531 (M<sup>+</sup>+Na). Izračunato za C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>O<sub>9</sub>Na: 465.11560.



#### 4.20. Etil-2-(2-*O*-acetil-3,5-di-*O*-benzoil- $\beta$ -D-ksilofuranozil)thiazolin-4-karboksilat (46)

Rastvoru jedinjenja **43** (0.0926 g; 0.226 mmol) u apsolutnom MeOH (5.5 mL) doda se uz mešanje hidrohlorid etilestra L-cisteina (0.0629 g; 0.339 mmol) i apsolutni Et<sub>3</sub>N (0.047 mL; 0.339 mmol). Reakciona smesa se meša na sobnoj temperaturi tokom 2 h, a zatim upari. Ostatak se rastvori u CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) i ovako dobijena organska faza ispere vodom (1×10 mL), zasićenim rastvorom NaHCO<sub>3</sub> (1×10 mL) i zasićenim rastvorom NaCl (1×10 mL), osuši, procedi i upari. Dobija se sirova smesa thiazolinskih derivata **46** (0.1236 g).

#### 4.21. Etil-2-(2-*O*-acetil-3,5-di-*O*-benzoil- $\beta$ -D-ksilofuranozil)thiazol-4-karboksilat (47)

U rastvor jedinjenja **46** (0.1236 g; 0.228 mmol) u apsolutnom CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) doda se DBU (0.067 mL; 0.452 mmol). Dobijeni rastvor se ohladi na 0°C pa mu se doda BrCCl<sub>3</sub> (0.027 mL; 0.270 mmol). Reakciona smesa se meša na 0°C tokom 5 h, a zatim se ostavi na 4°C još 68 h. Suvi ostatak nakon uparavanja reakcione smese se prečisti preparativnom TLC (5 preparativnih ploča; cikloheksan/Me<sub>2</sub>CO 7:3; 4× razvijeno; eluiranje sa EtOAc).

Dobija se čist proizvod **47** (0.0445 g; 36.48% u odnosu na **43**),  $[\alpha]_D^{25} = +15.92$  (*c* 0.49; CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.49$  (cikloheksan/Me<sub>2</sub>CO 7:3; 4× razvijeno).

IR (film):  $\nu_{\max}$  1726.36 (C=O, estar), 1367.19 (CH<sub>3</sub>,  $\delta_s$ ), 1263.76 (C–O, as., etar).

TOF M-Spektar: *m/e* 540.13167 (M<sup>+</sup>+H). Izračunato za C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>9</sub>S: 540.13228.

#### 4.22. 2-( $\beta$ -D-Ksilofuranozil)thiazol-4-karboksamid (37)

Rastvor jedinjenja **47** (0.0445 g; 0.082 mmol) u zasićenom metanolnom amonijaku (3 mL) ostavi se na sobnoj temperaturi tokom 6 dana, a zatim upari. Suvi ostatak se prečisti preparativnom TLC (2 preparativne ploče; CHCl<sub>3</sub>/MeOH 5:2; eluiranje sa EtOAc/*i*-PrOH 1:1).

Dobija se čist proizvod **37** (0.0192 g; 89.30%) u vidu bezbojnog ulja,  $[\alpha]_D^{25} = -5.26$  (*c* 0.51; MeOH);  $[\alpha]_D^{25} = -5.26$  (*c* 0.51; MeOH);  $R_f = 0.18$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 5:1).

IR (Nudžol):  $\nu_{\max}$  1666.63 (C=O, amidna traka I), 1591.69 (N–H  $\delta$  kuplovana sa C–N, amidna traka II).

TOF M-Spektar: *m/e* 261.05357 (M<sup>+</sup>+H). Izračunato za C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S: 261.05397.

#### 4.23. Etil-2-(3,5-di-*O*-benzoil-[(*S*)-1,2-*O*-(etiliden-egzo-1-*C*-il)]- $\alpha$ -D-ksilofuranoza)tiazolin-4-karboksilat (**48**)

Rastvoru jedinjenja **44** (0.2667 g; 0.65 mmol) u apsolutnom MeOH (16 mL), apsolutnom CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) i apsolutnom Et<sub>3</sub>N (0.14 mL; 0.975 mmol), doda se uz mešanje hidrohlorid etilestra L-cisteina (0.1810 g; 0.975 mmol). Reakciona smesa se meša na sobnoj temperaturi tokom 2 h, a zatim upari. Ostatak se rastvori u CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) i ovako dobijena organska faza ispere vodom (1×20 mL), zasićenim rastvorom NaHCO<sub>3</sub> (1×20 mL) i zasićenim rastvorom NaCl (1×20 mL), osuši, procedi i upari. Dobija se sirova smesa tiazolinskih derivata **48** (0.3853 g).

#### 4.24. Etil-2-(3,5-di-*O*-benzoil-[(*S*)-1,2-*O*-(etiliden-egzo-1-*C*-il)]- $\alpha$ -D-ksilofuranoza)tiazol-4-karboksilat (**49**)

U rastvor jedinjenja **48** (0.3853 g; 0.71 mmol) u apsolutnom CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 mL) doda se DBU (0.21 mL; 1.42 mmol). Dobijeni rastvor se ohladi na 0°C, pa mu se doda BrCCl<sub>3</sub> (0.084 mL; 0.85 mmol). Reakciona smesa se meša na 0°C tokom 5 h, a zatim se ostavi na 4°C još 4 dana. Suvi ostatak nakon uparavanja reakcione smese se prečisti preparativnom TLC (15 preparativnih ploča; toluen/EtOAc 8:2; eluiranje sa EtOAc).

Dobija se čist proizvod **49** (0.1639 g; 53.93% u odnosu na izreagovali **44**) uljaste konzistencije,  $[\alpha]_D = -16.79$  (*c* 1.34; CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.22$  (toluen/EtOAc 95:5; 3× razvijeno).

IR (film):  $\nu_{\max}$  1725.41 (C=O, estar), 1372.75 (CH<sub>3</sub>,  $\delta_s$ ), 1267.41 (C–O, as., etar).

TOF M-Spektar: *m/e* 540.13191 (M<sup>+</sup>+H). Izračunato za C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>9</sub>S: 540.13228.

Neizreagovali nitril **44** je, takođe, skinut sa preparativnih ploča (0.0361 g; 13.54% u odnosu na polaznu masu **44**),  $R_f = 0.72$  (toluen/EtOAc 95:5; 3× razvijeno).

#### 4.25. 2-([(*S*)-1,2-*O*-(Etiliden-egzo-1-*C*-il)]- $\alpha$ -D-ksilofuranoza)tiazol-4-karboksamid (**50**)

Rastvor jedinjenja **49** (0.1206 g; 0.22 mmol) u zasićenom metanolnom amonijaku (8 mL) ostavi se na sobnoj temperaturi tokom 7 dana, a zatim upari. Suvi ostatak se prečisti preparativnom TLC (5 preparativnih ploča; CHCl<sub>3</sub>/MeOH 5:1; eluiranje sa EtOAc/*i*-PrOH 1:1).

Dobija se čist proizvod **50** (0.0601 g; 88.91%) u vidu belih kristala,  $t_f$  152°C (*i*-Pr<sub>2</sub>O/MeOH);  $[\alpha]_D^{20} = -13.03$  (*c* 0.33; MeOH);  $R_f = 0.44$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 5:1).

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  1672.01 (C=O, amidna traka I), 1589.70 (N–H  $\delta$  kuplovana sa C–N, amidna traka II), 1383.94 (CH<sub>3</sub>,  $\delta_s$ ).

TOF M-Spektar:  $m/e$  303.06365 (M<sup>+</sup>+H). Izračunato za C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S: 303.06453.

#### 4.26. Etil-2-(3,5-di-*O*-benzoil-[(*R*)-1,2-*O*-(etiliden-*endo*-1-*C*-il)]- $\alpha$ -D-ksilofuranoza) tiazolin-4-karboksilat (**51**)

Rastvoru jedinjenja **45** (0.1808 g; 0.44 mmol) u apsolutnom MeOH (11 mL), apsolutnom CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) i apsolutnom Et<sub>3</sub>N (0.092 mL; 0.66 mmol), doda se uz mešanje hidrohlorid etilestra L-cisteina (0.1225 g; 0.66 mmol). Reakciona smesa se meša na sobnoj temperaturi tokom 3.5 h, a zatim upari. Ostatak se rastvori u CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) i ovako dobijena organska faza ispere vodom (1×15 mL), zasićenim rastvorom NaHCO<sub>3</sub> (1×15 mL) i zasićenim rastvorom NaCl (1×15 mL), osuši, procedi i upari. Dobija se sirova smesa tiazolinskih derivata **51** (0.2610 g).

#### 4.27. Etil-2-(3,5-di-*O*-benzoil-[(*R*)-1,2-*O*-(etiliden-*endo*-1-*C*-il)]- $\alpha$ -D-ksilofuranoza) tiazol-4-karboksilat (**52**)

U rastvor jedinjenja **51** (0.2610 g; 0.48 mmol) u apsolutnom CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) doda se DBU (0.143 mL; 0.96 mmol). Dobijeni rastvor se ohladi na 0°C, pa mu se doda BrCCl<sub>3</sub> (0.057 mL; 0.576 mmol). Reakciona smesa se meša na 0°C tokom 5 h, a zatim se ostavi na 4°C još 18.5 h. Suvi ostatak nakon uparavanja reakcione smese se prečisti preparativnom TLC (15 preparativnih ploča; toluen/EtOAc 8:2; eluiranje sa EtOAc).

Dobija se čist neizreagovali nitril **45** (0.0304 g; 16.81% u odnosu na polaznu masu **45**),  $R_f = 0.72$  (toluen/EtOAc 8:2).

Dominantna zona skinuta sa prvog seta preparativnih ploča (0.1126 g) dodatnim prečišćavanjem preparativnom TLC (10 preparativnih ploča; cikloheksan/Me<sub>2</sub>CO 8:2; 5× razvijeno; eluiranje sa EtOAc) dala je čisto jedinjenje **52** (0.0989 g; 49.90% u odnosu na izreagovali **45**) u vidu ulja,  $[\alpha]_D^{20} = -28.01$  (*c* 1.01; CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.41$  (cikloheksan/Me<sub>2</sub>CO 8:2; 4× razvijeno);  $R_f = 0.51$  (toluen/EtOAc 8:2).

IR (film):  $\nu_{\max}$  1725.44 (C=O, estar), 1370.06 (CH<sub>3</sub>,  $\delta_s$ ), 1265.91 (C–O, as., etar).

TOF M-Spektar:  $m/e$  540.13178 (M<sup>+</sup>+H). Izračunato za C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>9</sub>S: 540.13228.

#### 4.28. 2-([(R)-1,2-O-(Etiliden-*endo*-1-C-il)]- $\alpha$ -D-ksilofuranoza)thiazol-4-karboksamid (53)

Rastvor jedinjenja **52** (0.0913 g; 0.17 mmol) u zasićenom metanolnom amonijaku (6 mL) ostavi se na sobnoj temperaturi tokom 6 dana, a zatim upari. Suvi ostatak se prečisti preparativnom TLC (5 preparativnih ploča; CHCl<sub>3</sub>/MeOH 5:1; eluiranje sa EtOAc/*i*-PrOH 1:1).

Dobija se čist proizvod **53** (0.0460 g; 89.84%),  $[\alpha]_D=0.00$  (*c* 0.45; MeOH);  $R_f=0.44$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 5:1).

IR (film):  $\nu_{\max}$  1669.36 (C=O, amidna traka I), 1589.52 (N-H  $\delta$  kuplovana sa C-N, amidna traka II), 1376.01 (CH<sub>3</sub>,  $\delta_s$ ).

TOF M-Spektar: *m/e* 303.06484 (M<sup>+</sup>+H). Izračunato za C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S: 303.06453.

#### 4.29. 5-O-Benzoil-1,2-O-izopropiliden- $\alpha$ -D-ksilofuranoza (54)

Rastvor jedinjenja **40** (2.2894 g; 12.04 mmol) u apsolutnom Py (3 mL) i apsolutnom CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL), ohlađen na -26°C, tretira se benzoil-hloridom (1.51 mL; 12.97 mmol), koji je prethodno ohlađen na -26°C. Reakciona smesa se ostavi na -26°C tokom 64 h, a zatim na sobnoj temperaturi još 1 h. Nakon toga se reakciona smesa zakiseli 6M HCl (do pH $\approx$ 1-2) i ekstrahuje metilenhloridom (4 $\times$ 30 mL). Ekstrakt se ispere 10% rastvorom NaCl, osuši (smesa Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), procedi i upari. Sledi prečišćavanje sirovog proizvoda (3.3529 g) fleš hromatografijom (toluen/EtOAc 8:2).

Dobija se čist proizvod **54** (2.5671 g; 72.46%) u vidu kristala,  $[\alpha]_D=+1.32$  (*c* 0.20; CHCl<sub>3</sub>);  $R_f=0.50$  (toluen/EtOAc 6:4);  $R_f=0.26$  (toluen/EtOAc 8:2).

IR (film):  $\nu_{\max}$  3469.21 (O-H), 1720.97 (C=O, estar), 1375.26 (CH<sub>3</sub>,  $\delta_s$ , dublet), 1275.76 (C-O, as., etar).

#### 4.30. 3-O-Benzil-5-O-benzoil-1,2-O-izopropiliden- $\alpha$ -D-ksilofuranoza (56)

U ohlađen rastvor, 0°C, jedinjenja **54** (0.6875 g; 2.34 mmol) u apsolutnom DMF (7 mL), doda se uz mešanje NaH (0.0984 g; 4.10 mmol) i BnBr (0.42 mL; 3.51 mmol). Reakciona smesa se meša na 0°C tokom 0.5 h, a zatim na sobnoj temperaturi još 1 h. U reakcionu balon se zatim doda MeOH (1.5 mL), meša 20 minuta, pa razblaži vodom (5 mL). Sledi ekstrakcija sa sistemom

benzen/petroletar 1:1 (4×10 mL), ispiranje organskog ekstrakta vodom (2×10 mL), sušenje, ceđenje i uparavanje. Sirova reakciona smesa (1.0140 g) prečisti se fleš hromatografijom (toluen/EtOAc 95:5).

Dobija se hromatografski nerazdvojiva smesa jedinjenja **56** i **55** (0.7103 g),  $R_f=0.68$  (toluen/EtOAc 8:2), čiji je odnos masenih procenata (92:8, respektivno) procenjen spektroskopskim putem (NMR) i na osnovu toga izračunati prinosi u reakciji (0.6535 g; 72.77% **56** i 0.0568g; 6.56% **55**).

Ovakva smesa je upotrebljena za narednu sintetsku fazu, s obzirom na činjenicu da se jedinjenje **55** pri tom ne menja, i da se eliminiše hromatografskim prečišćavanjem nakon završene hemijske reakcije.

Karakterizacija čistog jedinjenja **55**, uljaste konzistencije, koje smo dobili tokom istraživanja, ali ne u ovom reakcionom nizu već tokom dibenzilovanja diola **40**:  $[\alpha]_D=-47.87$  ( $c$  1.27;  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f=0.78$  (toluen/EtOAc 6:4);  $R_f=0.55$  (petroletar/Et<sub>2</sub>O 1:1);  $R_f=0.36$  (petroletar/Et<sub>2</sub>O 2:1).

IR (film):  $\nu_{\max}$  3030.72 ( $\text{C}_{\text{arom.}}-\text{H}$ ), 1373.94 ( $\text{CH}_3$ ,  $\delta_s$ , dublet).

TOF M-Spektar:  $m/e$  393.16645 ( $\text{M}^++\text{Na}$ ). Izračunato za  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{Na}$ : 393.16725.

#### 4.31. 3-*O*-Benzil-1,2-*O*-izopropiliden- $\alpha$ -D-ksilofuranoza (**57**)

Rastvoru jedinjenja **56** (0.5755 g; 1.50 mmol) u apsolutnom MeOH (6.50 mL) doda se rastvor NaOMe u MeOH (0.08 mL;  $c$  1.5 mol/L). Reakciona smesa se meša na sobnoj temperaturi tokom 3 h, a zatim neutrališe mešanjem sa kiselim jonoizmenjivačem (0.12g; Lewatit S 100 WS, koji je prethodno preveden iz Na-forme u H-formu i pripremljen za rad u anhidrovanim uslovima) do  $\text{pH}\approx 7$  (oko 20 minuta). Dobijeni rastvor se procedi kroz kvantitativnu filter-hartiju i upari, a suvi ostatak prečisti fleš hromatografijom (toluen/EtOAc 8:2).

Dobija se čist proizvod **57** (0.3823 g; 91.09%),  $[\alpha]_D=-67.61$  ( $c$  0.18;  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f=0.18$  (toluen/EtOAc 8:2).

IR (film):  $\nu_{\max}$  3480.38 (O–H), 1374.50 ( $\text{CH}_3$ ,  $\delta_s$ , dublet).

#### 4.32. 3-*O*-Benzil-1,2-*O*-izopropiliden-5-*O*-trifluorometansulfonil- $\alpha$ -D-ksilofuranoza (**58**)

Rastvoru jedinjenja **57** (1.2948 g; 4.62 mmol) u apsolutnom Py (1.59 mL; 19.66 mmol) i apsolutnom  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (43 mL), dodaje se uz mešanje na  $-15^\circ\text{C}$  ohlađeni rastvor anhidrida

trifluorometansulfonske kiseline (1.20 mL; 6.00 mmol) u apsolutnom CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL). Reakciona smesa se prvo meša na –15°C tokom 0.5 h, a zatim na sobnoj temperaturi narednih 0.5 h. Potom se reakciona smesa razblaži sa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (140 mL), ispere 10% rastvorom HCl (do kisele reakcije vodenog sloja; 1×75 mL), a zatim vodom (do neutralne reakcije vodenog sloja; 2×75 mL). Organska faza se osuši, procedi i upari, dajući sirovo jedinjenje **58** (1.8340 g), R<sub>f</sub>=0.71 (toluen/EtOAc 8:2), koje je zbog svoje nestabilnosti, u sirovom obliku, odmah korišćeno za dalji rad.

#### 4.33. 3-*O*-Benzil-5-cijano-5-deoksi-1,2-*O*-izopropiliden- $\alpha$ -D-ksilofuranoza (**59**)

Rastvoru jedinjenja **58** (1.8340 g; 4.45 mmol) u apsolutnom MeCN (15 mL), koji je ohlađen na 0°C, doda se rastvor koji se sastoji od KCN (0.3480 g; 5.34 mmol), benzo 15-kruna-5 etra (1.4328 g; 5.34 mmol) i apsolutnog MeCN (65 mL), koji je prethodno ohlađen na 0°C. Reakciona smesa se meša na 0°C tokom 1 h, a zatim se upari do suva i suvi ostatak prečisti fleš hromatografijom (toluen/EtOAc 95:5).

Dobija se čist proizvod **59** (0.6347 g; 47.49% u odnosu na **57**) u vidu kristala,  $[\alpha]_D^{20} = -77.66$  (*c* 0.47; CHCl<sub>3</sub>); R<sub>f</sub>=0.53 (toluen/EtOAc 8:2); R<sub>f</sub>=0.22 (toluen/EtOAc 95:5).

IR (film):  $\nu_{\max}$  2252.54 (C≡N), 1375.39 (CH<sub>3</sub>,  $\delta_s$ , dublet).

TOF M-Spektar: *m/e* 290.13895 (M<sup>+</sup>+H). Izračunato za C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>4</sub>: 290.13868.

#### 4.34. 3-*O*-Benzil-5-deoksi-1,2-*O*-izopropiliden-5-tioamido- $\alpha$ -D-ksilofuranoza (**60**)

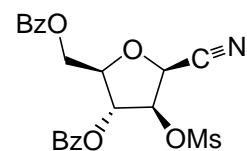
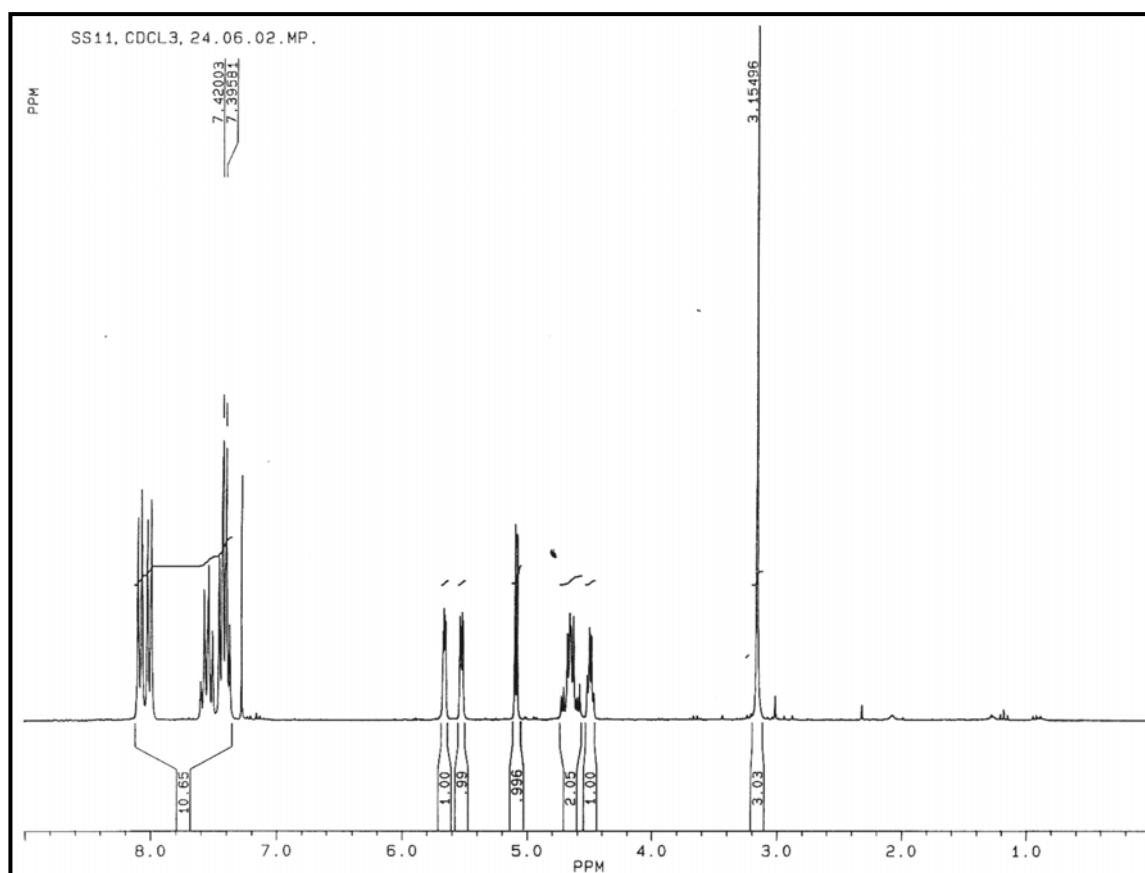
U rastvor jedinjenja **59** (0.0445 g; 0.15 mmol) u apsolutnom Py (3 mL) uvodi se gasoviti H<sub>2</sub>S na sobnoj temperaturi tokom 6 dana. Ostatak nakon otparavanja Py prečisti se preparativnom TLC (1 preparativna ploča; tolueen/EtOAc 8:2; eluiranje sa EtOAc).

Dobija se čist proizvod **60** (0.0063 g; 30.58% u odnosu na izreagovali **59**) uljaste konzistencije, R<sub>f</sub>=0.21 (toluen/EtOAc 8:2).

Neizreagovali nitril **59** je, takođe, skinut sa preparativne ploče (0.0261 g; 58.65% u odnosu na polaznu masu **59**), R<sub>f</sub>=0.57 (toluen/EtOAc 8:2).

## **5. PRILOG**

### **5.1. NMR spektri sintetizovanih jedinjenja**

250 MHz  $^1\text{H}$  NMR-Spektar jedinjenja 13 ( $\text{CDCl}_3$ )

Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

3.21 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  iz Ms)

4.51 (m, 1H, H-5,  $J_{5,6a} = 5.0$  Hz,  $J_{5,6b} = 4.6$  Hz,  $J_{4,5} = 5.9$  Hz)

4.66 (dd, 1H, H-6a,  $J_{6a,6b} = 12.2$  Hz)

4.74 (dd, 1H, H-6b)

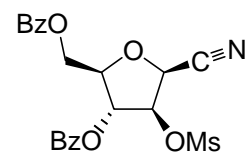
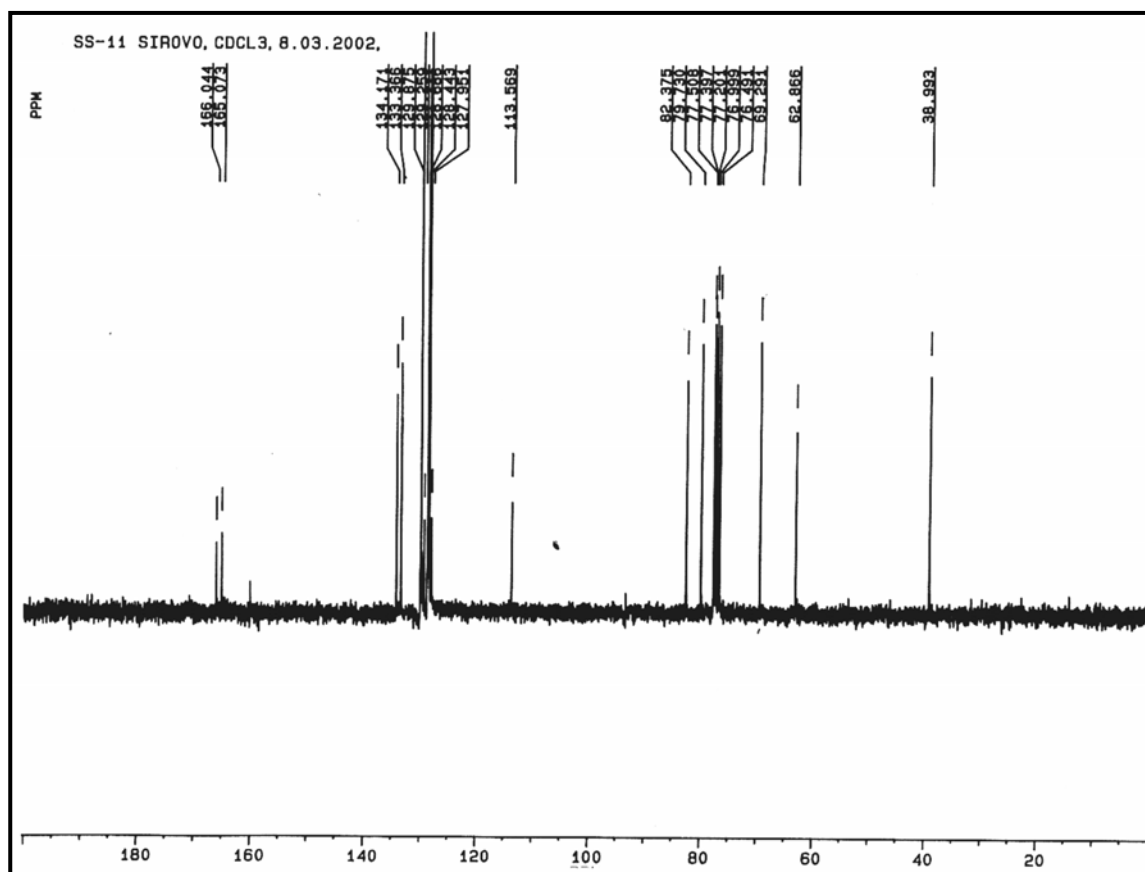
5.08 (d, 1H, H-2,  $J_{2,3} = 4.7$  Hz)

5.51 (dd, 1H, H-3,  $J_{3,4} = 2.4$  Hz)

5.69 (dd, 1H, H-4)

7.42-8.20 (m, 10H, Ar-H)



62.9 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektar jedinjenja 13 ( $\text{CDCl}_3$ )

Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

38.99 ( $\text{CH}_3$  iz Ms)

62.87 (C-6)

69.29 (C-2)

77.40 (C-4)

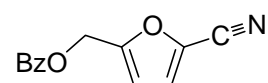
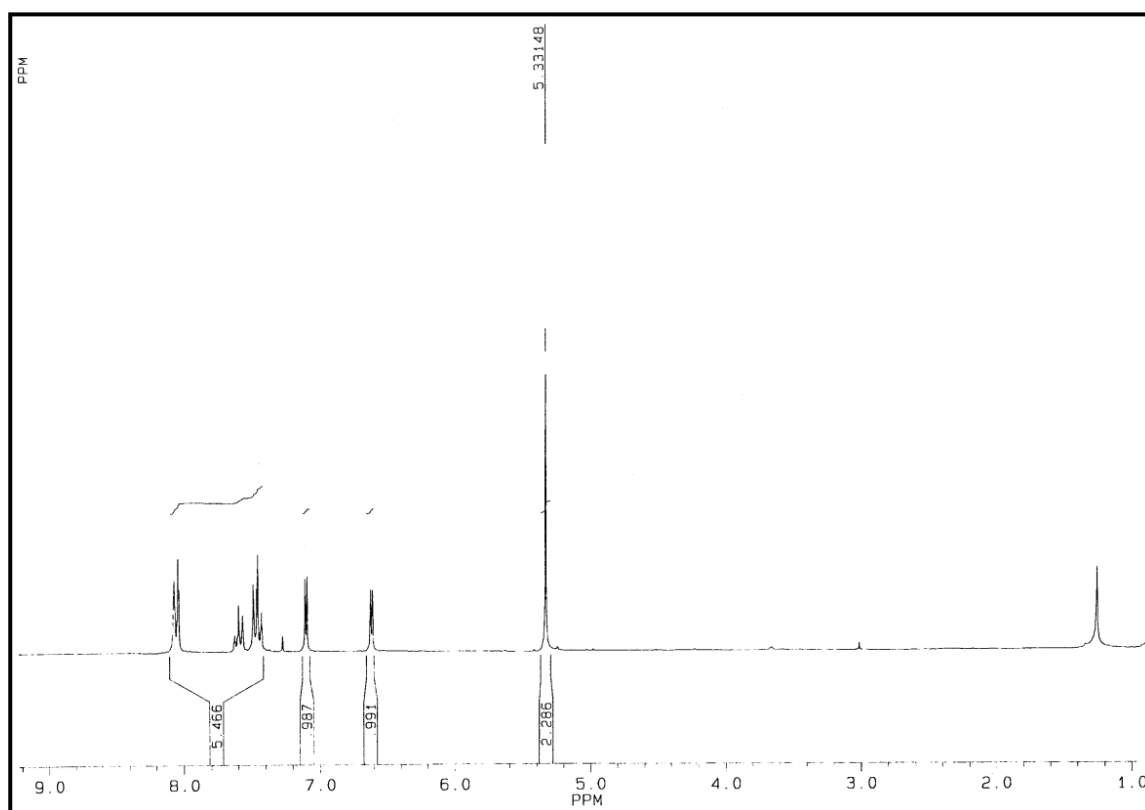
79.73 (C-3)

82.37 (C-5)

113.57 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ )

127.95, 128.44, 128.89, 129.26, 129.87, 133.37, 134.17 (Ar-C)

165.07 i 166.04 ( $2\text{C}=\text{O}$  iz 2Bz)

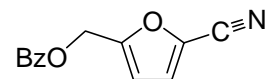
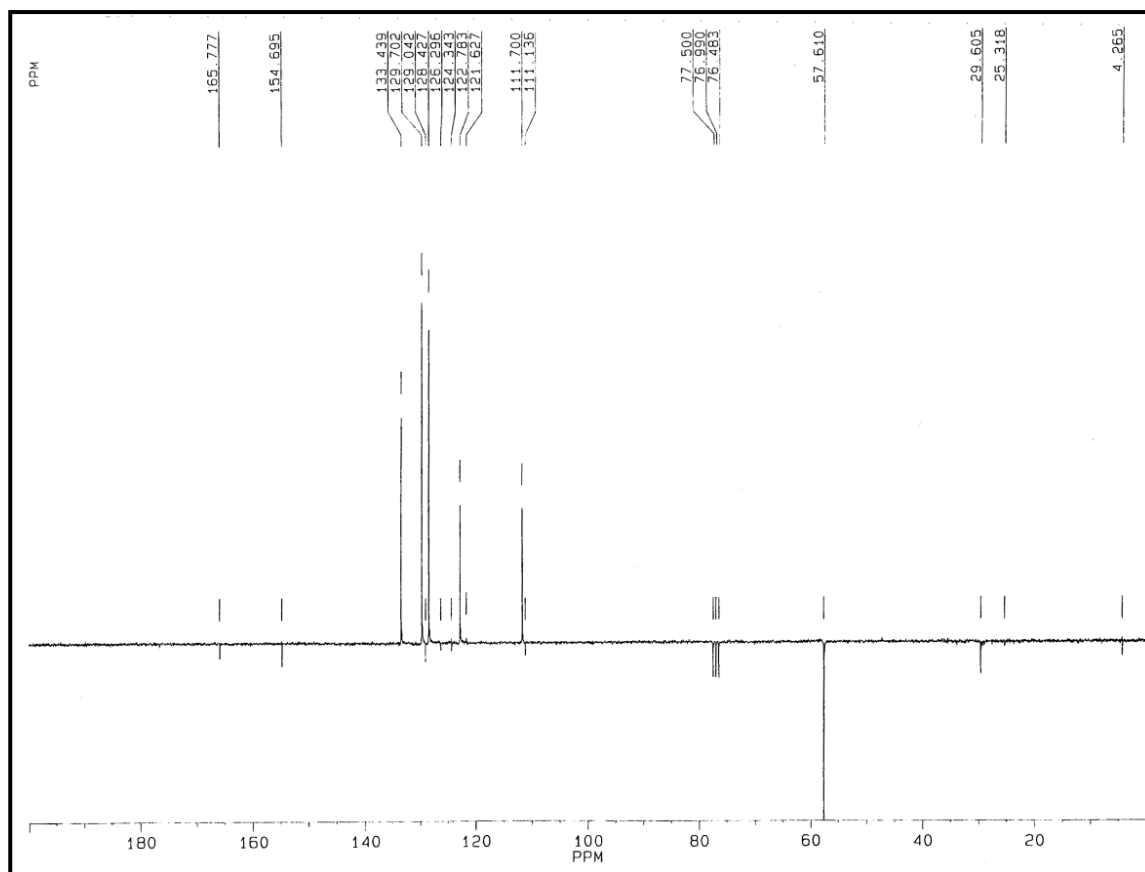
250 MHz  $^1\text{H}$  NMR-Spektar jedinjenja 12 ( $\text{CDCl}_3$ )

Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

5.33 (s, 2H, 2H-6)

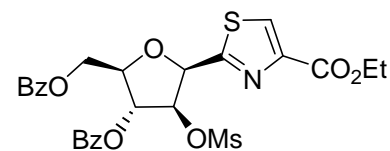
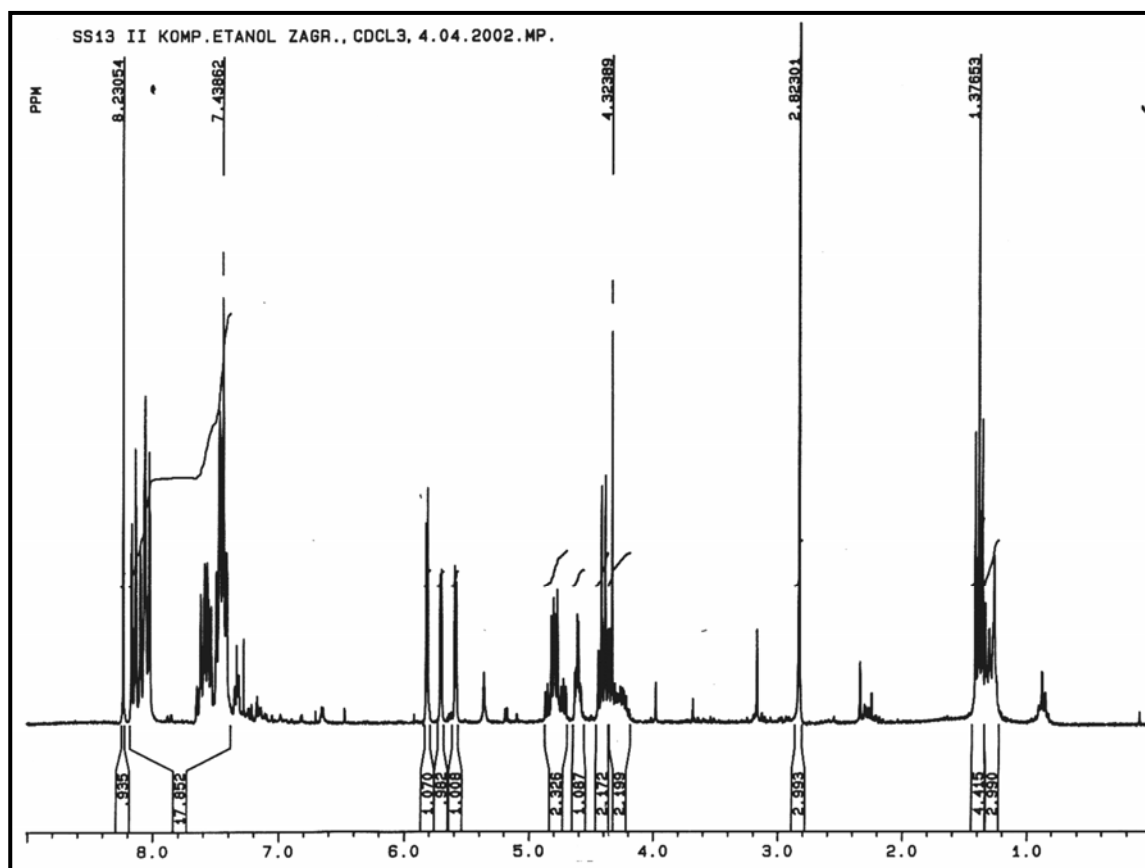
6.62 i 7.10 (2d, 2H, H-3 i H-4,  $J_{3,4} = 3.4$  Hz)

7.41-8.14 (m, 5H, Ar-H)

62.9 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektar jedinjenja 12 ( $\text{CDCl}_3$ )

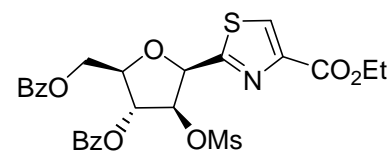
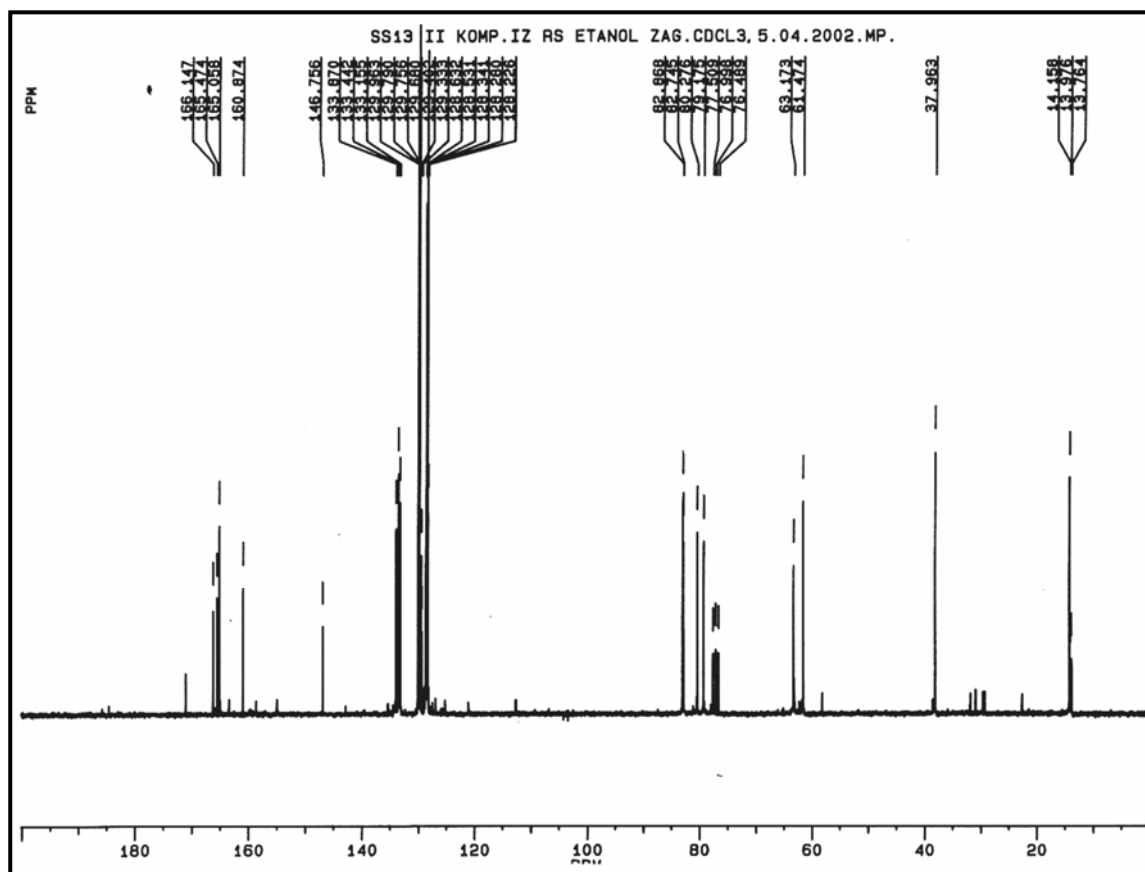
Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

- 57.61 (C-6)
- 111.14 (C≡N)
- 111.70 (C-4)
- 122.78 (C-3)
- 126.30 (C-2)
- 128.43, 129.04, 129.70, 133.44 (Ar-C)
- 154.70 (C-5)
- 165.78 (C=O)

250 MHz  $^1\text{H}$  NMR-Spektar jedinjenja 16 ( $\text{CDCl}_3$ )

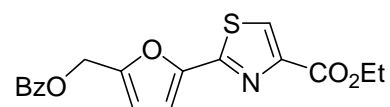
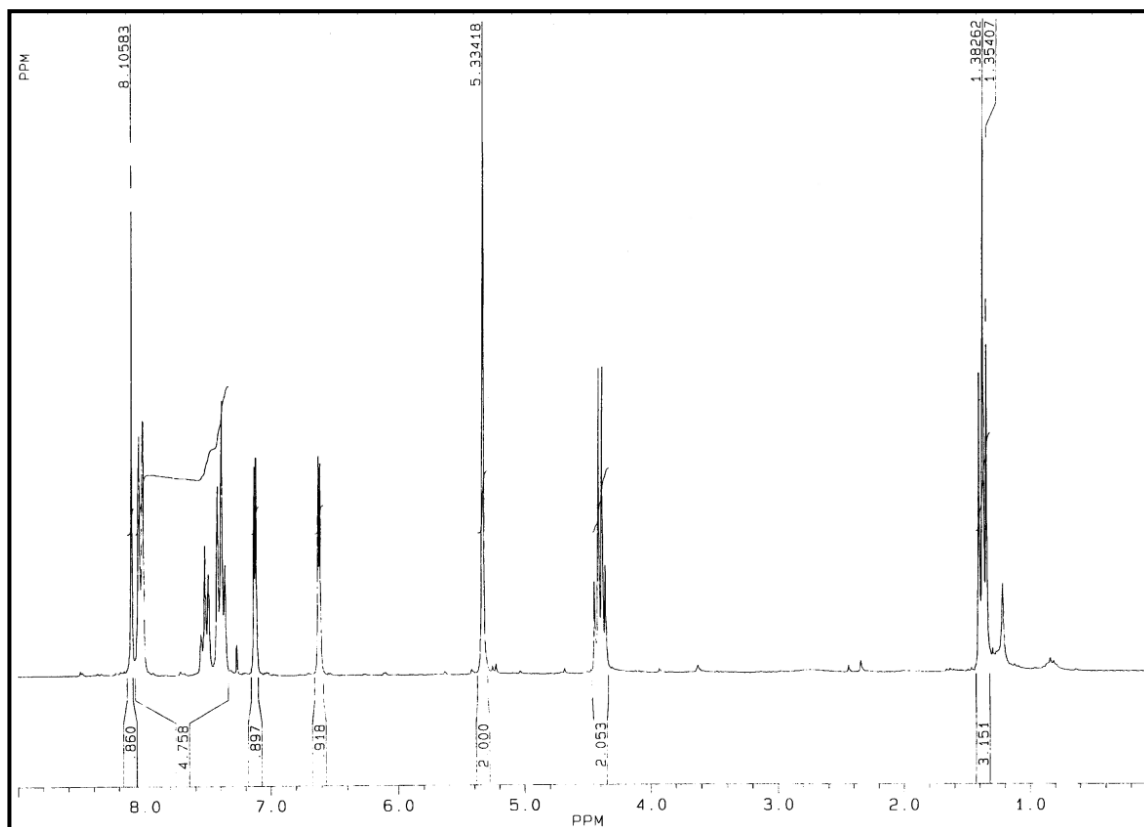
Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

- 1.37 (t, 3H,  $\text{CH}_3$  iz Et)
- 2.82 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  iz Ms)
- 4.39 (q, 2H,  $\text{CH}_2$  iz Et)
- 4.60 (td, 1H, H-4',  $J_{3',4'} = 2.3$  Hz,  $J_{4',5a'} = 4.9$  Hz,  $J_{4',5b'} = 4.8$  Hz)
- 4.74 (dd, 1H, H-5a',  $J_{5a',5b'} = 11.9$  Hz)
- 4.83 (dd, 1H, H-5b')
- 5.58 (d, 1H, H-2',  $J_{1',2'} = 3.4$  Hz)
- 5.70 (d, 1H, H-3')
- 5.81 (d, 1H, H-1')
- 7.38-8.18 (m, 10H, Ar-H)
- 8.23 (s, 1H, H-5)

62.9 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektar jedinjenja 16 ( $\text{CDCl}_3$ )

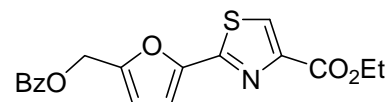
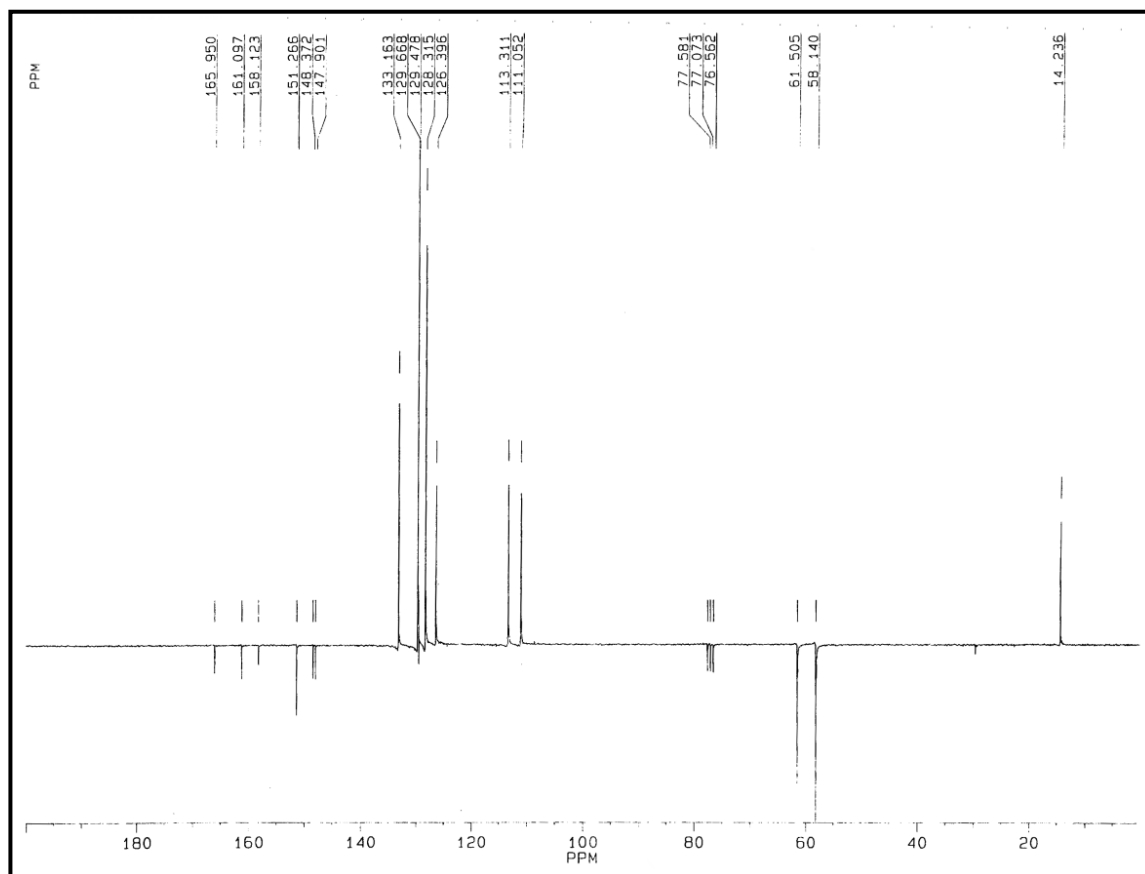
Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

- 14.16 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$  iz Et)
- 37.96 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$  iz Ms)
- 61.47 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2$  iz Et)
- 63.17 (C-5')
- 80.28 (C-3')
- 82.74 (C-2')
- 82.87 (C-4')
- 128.63 (C-5)
- 128.28, 128.34, 129.33, 129.68, 129.76, 129.96, 133.15, 133.44 (Ar-C)
- 146.76 (C-4)
- 160.87 (C-2)
- 165.06 i 166.15 ( $2\underline{\text{C}}=\text{O}$  iz 2Bz)
- 171.09 ( $\text{O}=\underline{\text{C}}-\text{OEt}$ )

250 MHz  $^1\text{H}$  NMR-Spektar jedinjenja 15 ( $\text{CDCl}_3$ )

Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

- 1.38 (t, 3H,  $J_{\text{CH}_2, \text{CH}_3} = 7.1$  Hz,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )
- 4.43 (q, 2H,  $J_{\text{CH}_2, \text{CH}_3} = 7.1$  Hz,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )
- 5.33 (s, 2H, H-5')
- 6.64 i 7.16 (2d, 2H,  $J_{2,3'} = 3.3$  Hz, H-2' i H-3')
- 7.37-8.10 (m, 5H, Ar-H)
- 8.11 (s, 1H, H-5)

62.9 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektar jedinjenja 15 ( $\text{CDCl}_3$ )

Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

14.24 ( $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )

58.14 (C-5')

61.50 ( $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )

111.05 i 113.31 (C-2' i C-3')

126.40 (C-5)

128.31, 129.48, 129.67 i 133.16 (Ar-C)

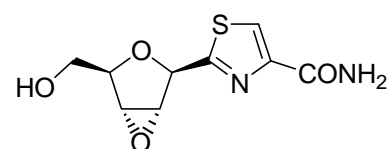
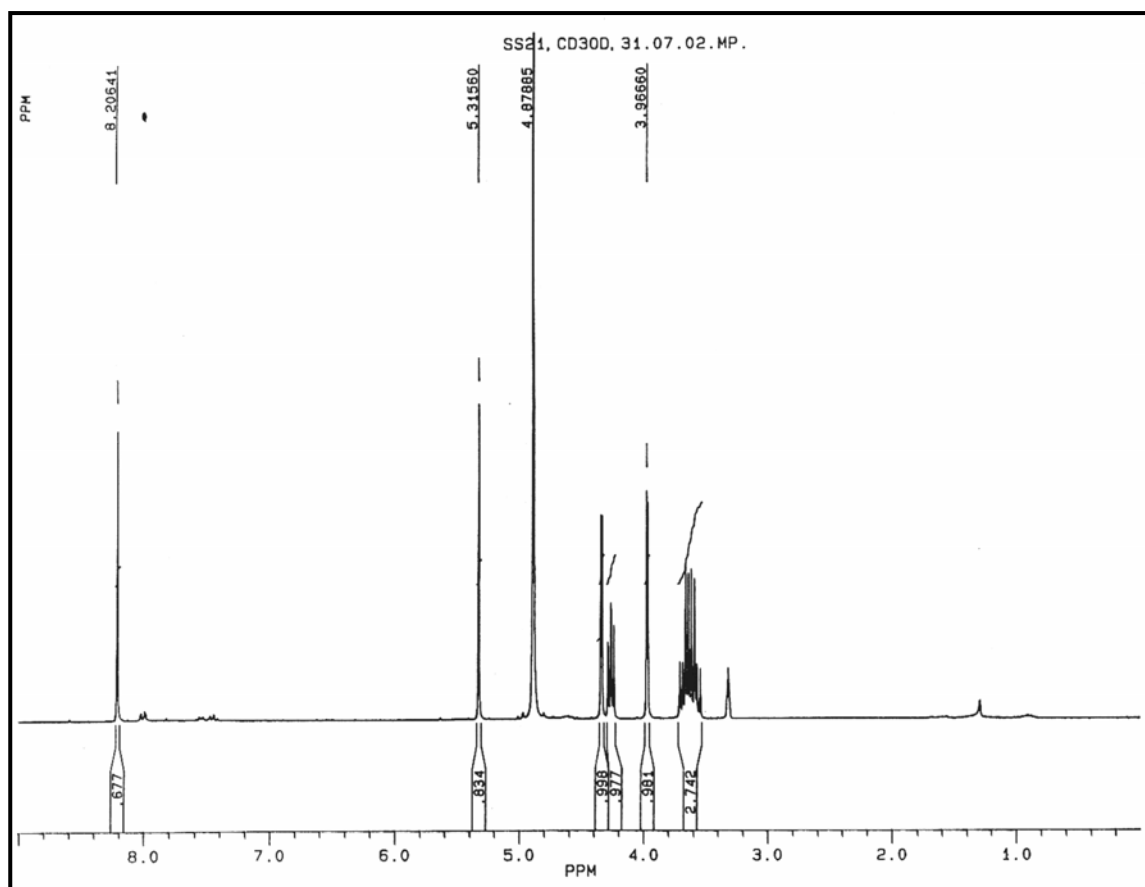
147.90 (C-4)

148.37 i 151.27 (C-1' i C-4')

158.12 (C-2)

161.10 ( $\text{C}=\text{O}$  iz  $\text{CO}_2\text{Et}$ )

165.95 ( $\text{C}=\text{O}$  iz Bz)

250 MHz  $^1\text{H}$  NMR-Spektar jedinjenja 17 ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

3.36 (dd, 1H, H-5a',  $J_{5a',5b'} = 11.4$  Hz,  $J_{4',5a'} = 6.5$  Hz)

3.45 (dd, 1H, H-5b',  $J_{4',5b'} = 5.5$  Hz)

3.75 (d, 1H, H-3',  $J_{2',3'} = 2.8$  Hz)

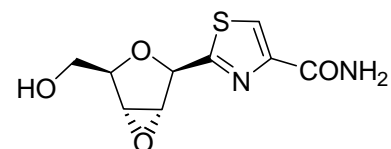
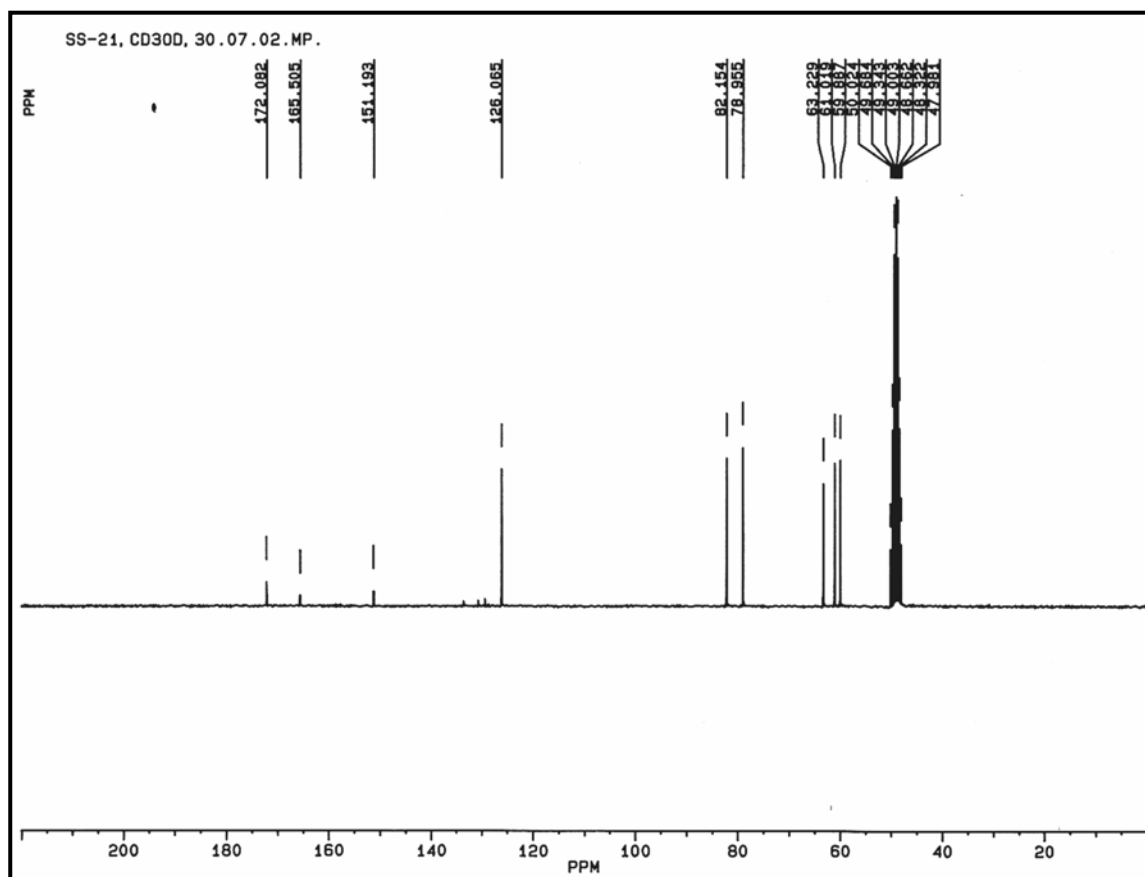
4.05 (dd, 1H, H-4')

4.11 (d, 1H, H-2')

5.10 (s, 1H, H-1')

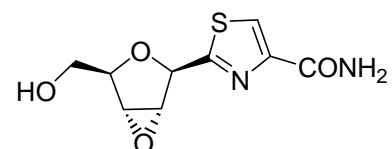
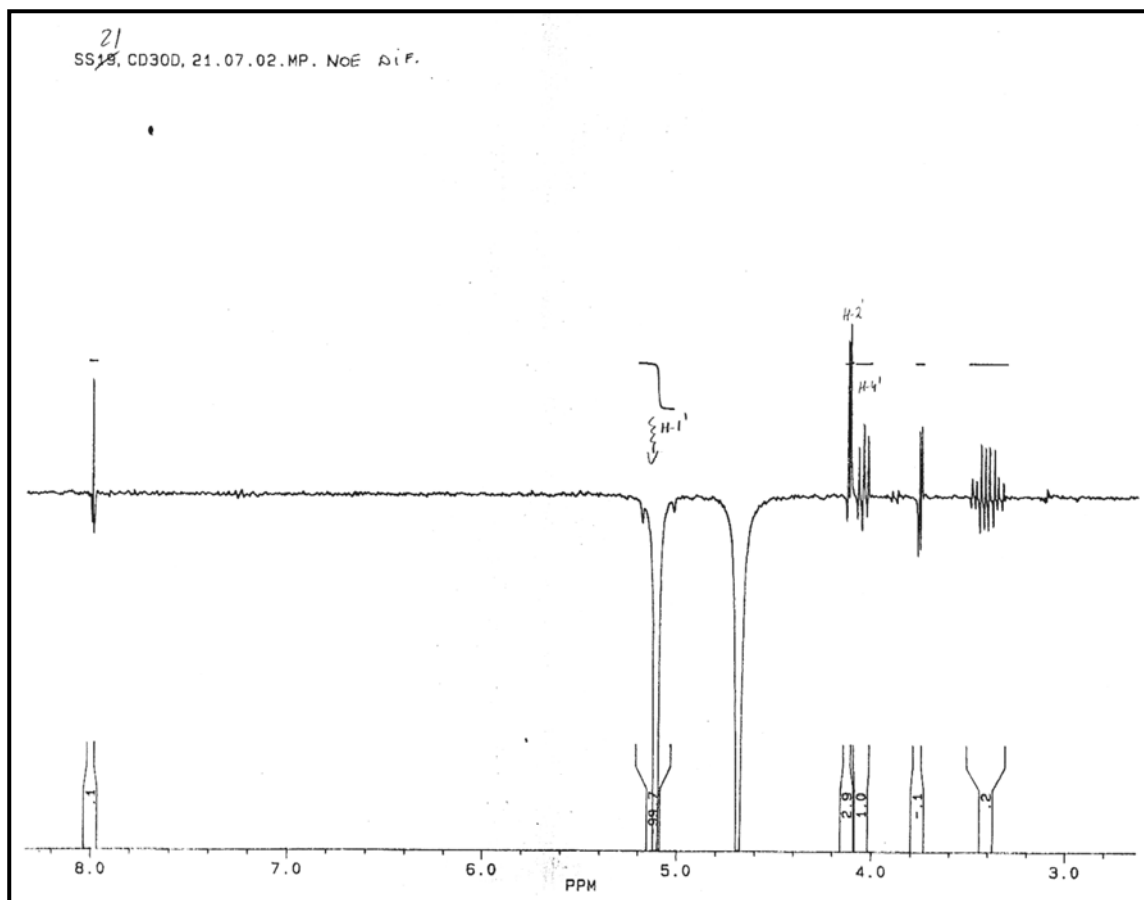
8.21 (s, 1H, H-5)



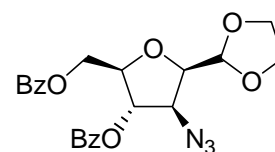
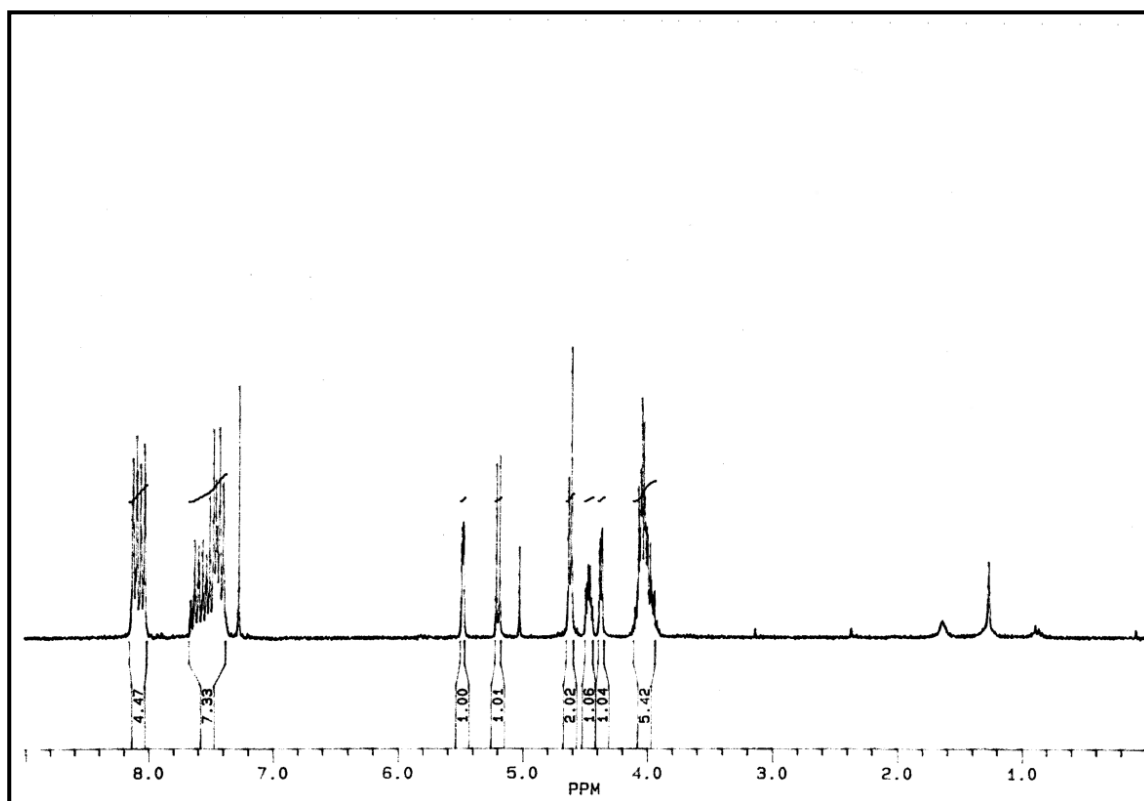
62.9 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektar jedinjenja 17 ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

- 59.89 (C-3')
- 61.02 (C-2')
- 63.30 (C-5')
- 78.95 (C-1')
- 82.12 (C-4')
- 126.06 (C-5)
- 151.19 (C-4)
- 165.50 (C-2)
- 172.08 (O=C-NH<sub>2</sub>)

**NOE Diferencijalni  $^1\text{H}$  NMR-spektar jedinjenja 17 dobijen nakon ozračivanja H-1'**

NOE kontakt: H-1' i H-4'

250 MHz  $^1\text{H}$  NMR-Spektar jedinjenja 21 ( $\text{CDCl}_3$ )

Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

3.90-4.12 (m, 4H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)

4.37 (m, 1H,  $J_{3,4} = 1.2$  Hz,  $J_{2,3} = 4.0$  Hz, H-3)

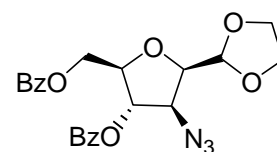
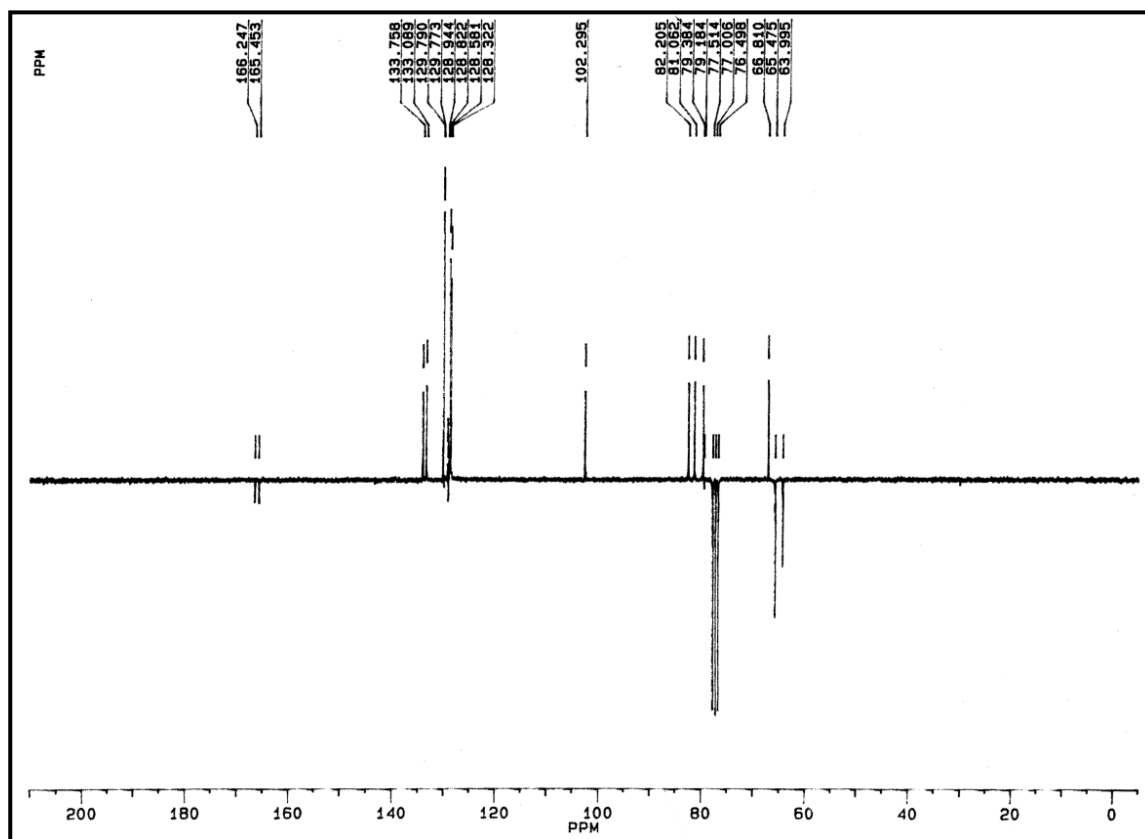
4.46 (td, 1H,  $J_{5,6a} = 5.1$  Hz,  $J_{5,6b} = 5.5$  Hz,  $J_{4,5} = 3.0$  Hz, H-5)

4.60 (d, 2H, 2H-6)

5.19 (d, 1H,  $J_{1,2} = 6.4$  Hz, H-1)

5.47 (dd, 1H,  $J_{3,4} = 1.4$  Hz,  $J_{4,5} = 3.0$  Hz, H-4)

7.34-8.20 (m, 10H, Ar-H)

62.9 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektar jedinjenja 21 ( $\text{CDCl}_3$ )

Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

63.99 (C-6)

65.47 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)

66.81 (C-3)

79.38 (C-4)

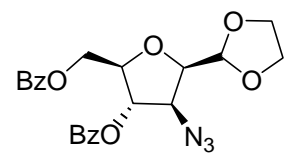
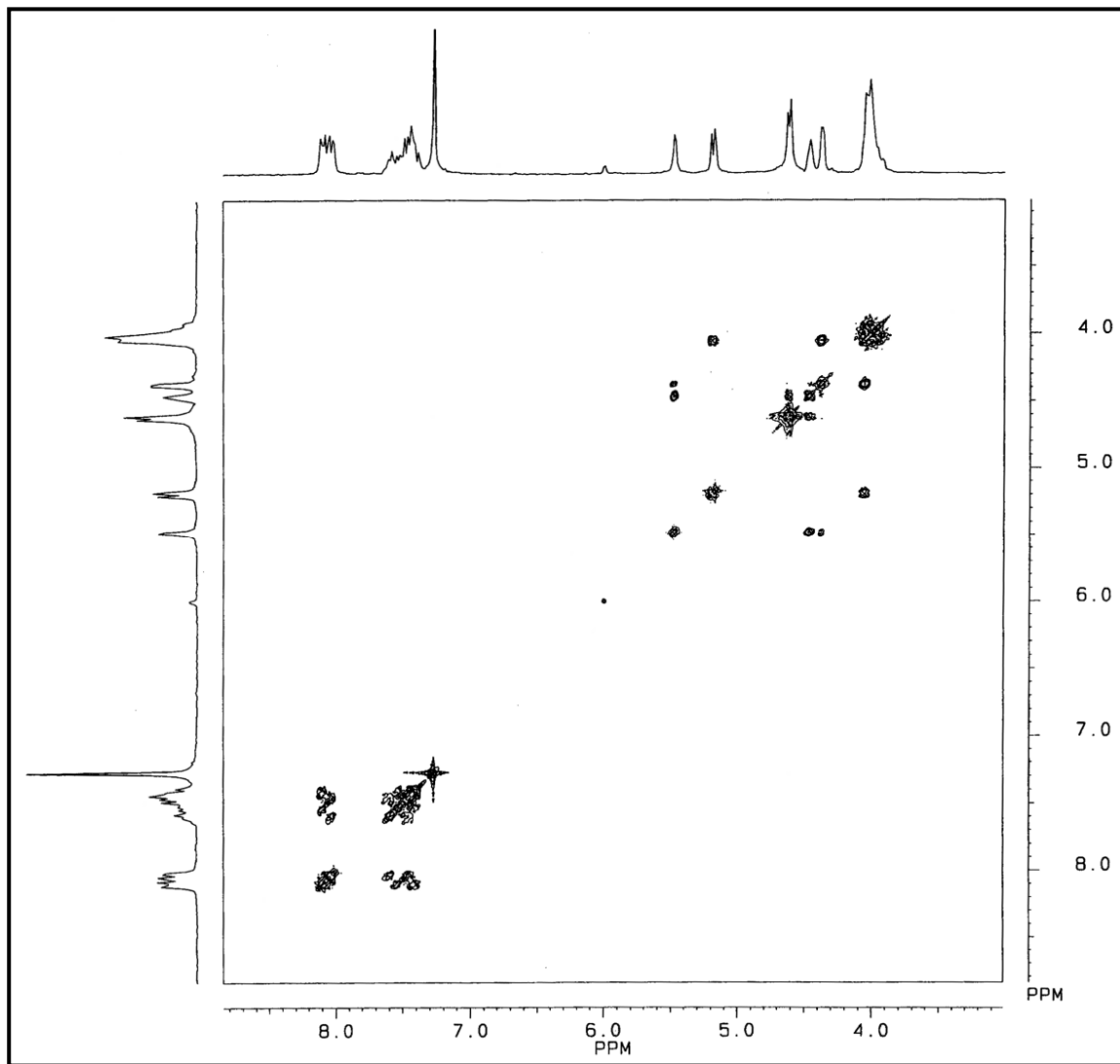
81.06 (C-2)

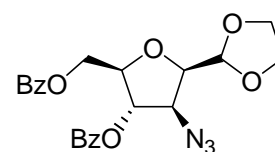
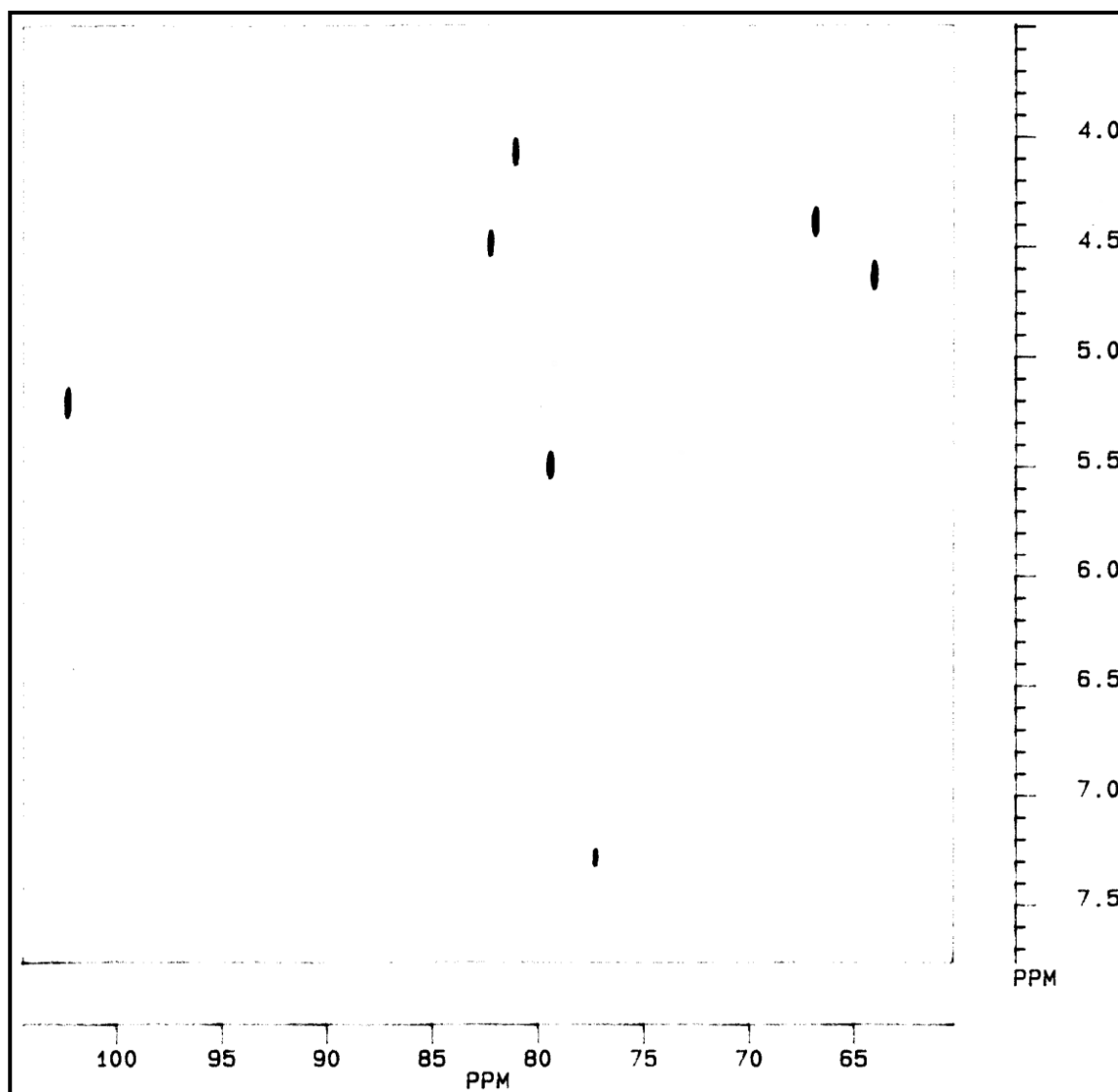
82.20 (C-5)

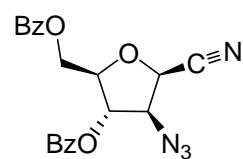
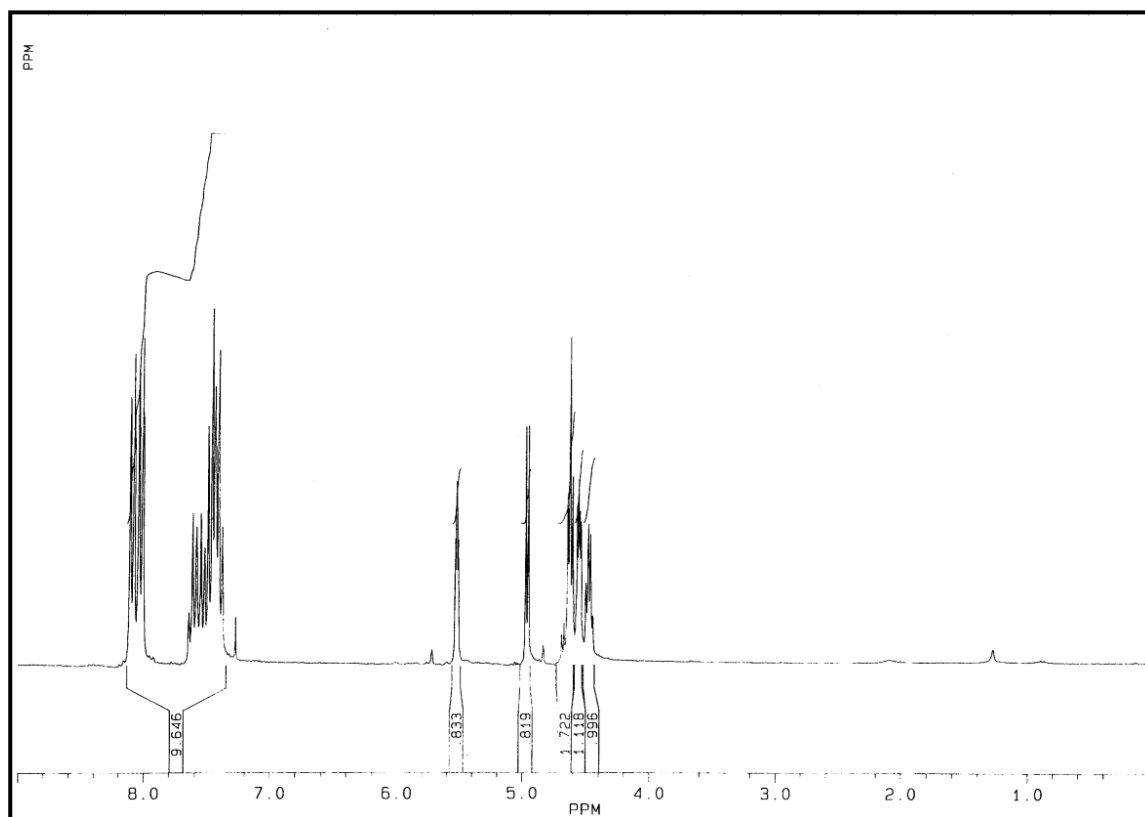
102.29 (C-1)

128.32, 128.58, 128.82, 128.94, 129.77, 129.79, 133.09, 133.76 (Ar-C)

165.45 i 166.25 (2C=O iz 2Bz)

2D COSY  $^1\text{H}$  NMR-Spektar jedinjenja 21 ( $\text{CDCl}_3$ )

2D HETCOR  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  NMR-Spektar jedinjenja 21 ( $\text{CDCl}_3$ )

250 MHz  $^1\text{H}$  NMR-Spektar jedinjenja 24 ( $\text{CDCl}_3$ )

Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

4.48 (m, 1H, H-5)

4.55 (dd, 1H,  $J_{2,3} = 5.1$  Hz,  $J_{3,4} = 2.4$  Hz, H-3)

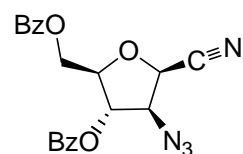
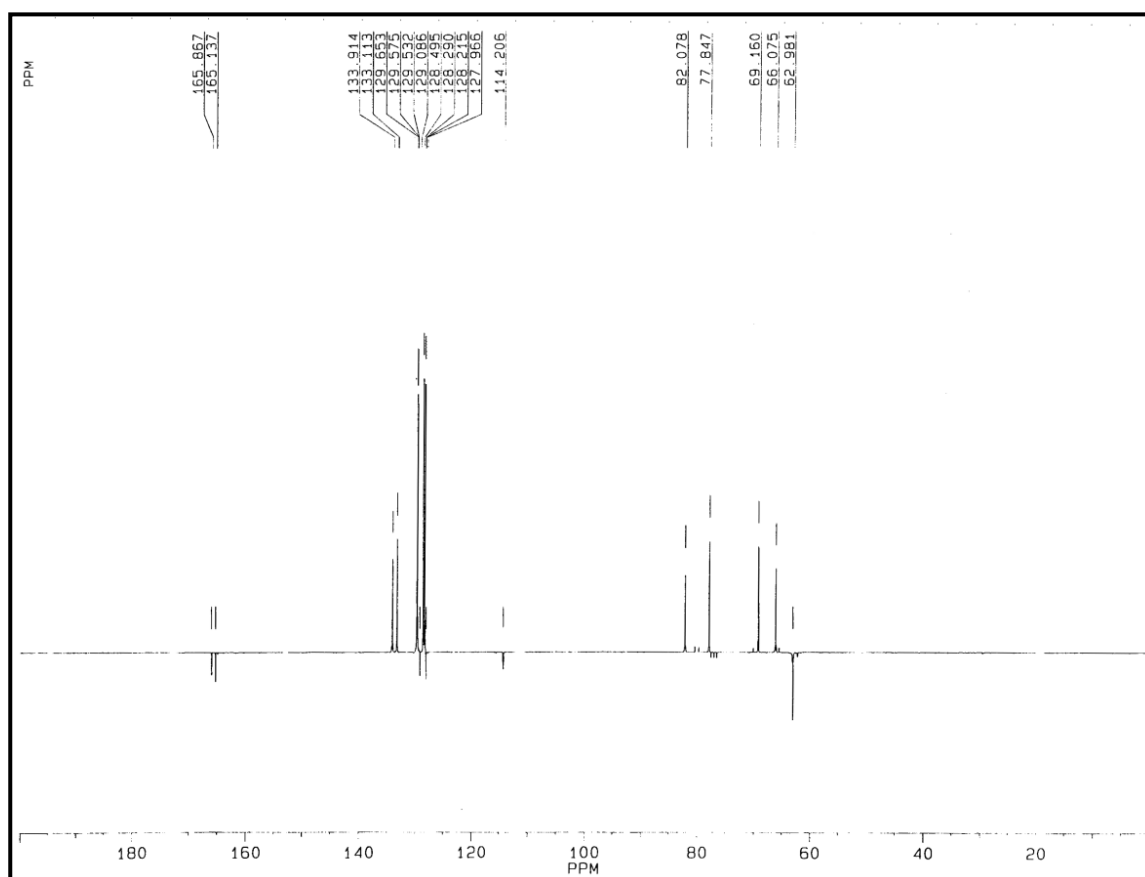
4.61 (dd, 1H,  $J_{6a,6b} = 12.0$  Hz,  $J_{5,6a} = 5.3$  Hz, H-6a)

4.67 (dd, 1H,  $J_{6a,6b} = 12.0$  Hz,  $J_{5,6b} = 5.2$  Hz, H-6b)

4.96 (d, 1H,  $J_{2,3} = 5.1$  Hz, H-2)

5.54 (t, 1H,  $J_{4,5} = 3.4$  Hz,  $J_{3,4} = 2.4$  Hz, H-4)

7.38-8.16 (m, 10H, Ar-H)

62.9 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektar jedinjenja 24 ( $\text{CDCl}_3$ )

Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

62.98 (C-6)

66.07 (C-3)

69.16 (C-2)

77.85 (C-4)

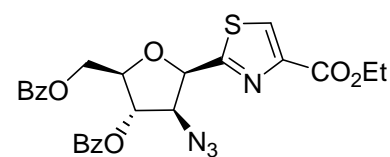
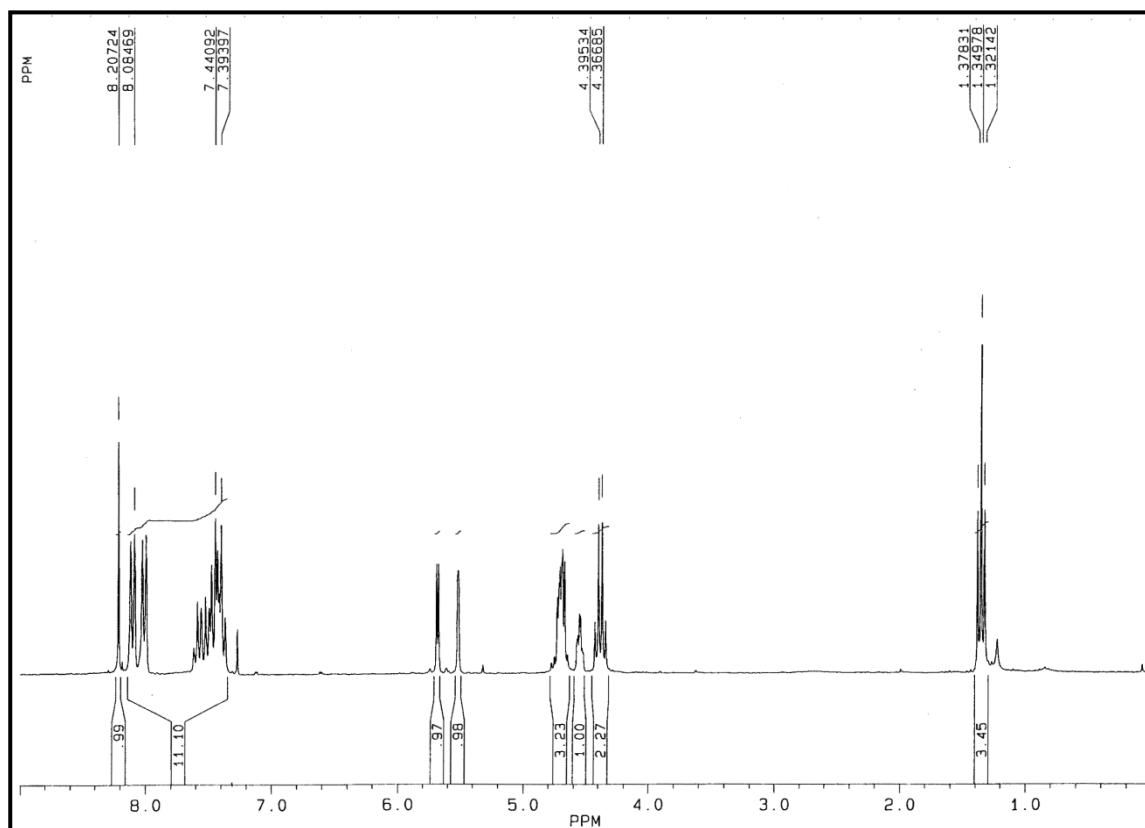
82.08 (C-5)

114.21 (C $\equiv$ N)

127.97, 128.21, 128.29, 128.49, 129.57, 129.65, 133.11 i 133.91 (Ar-C)

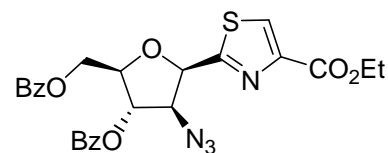
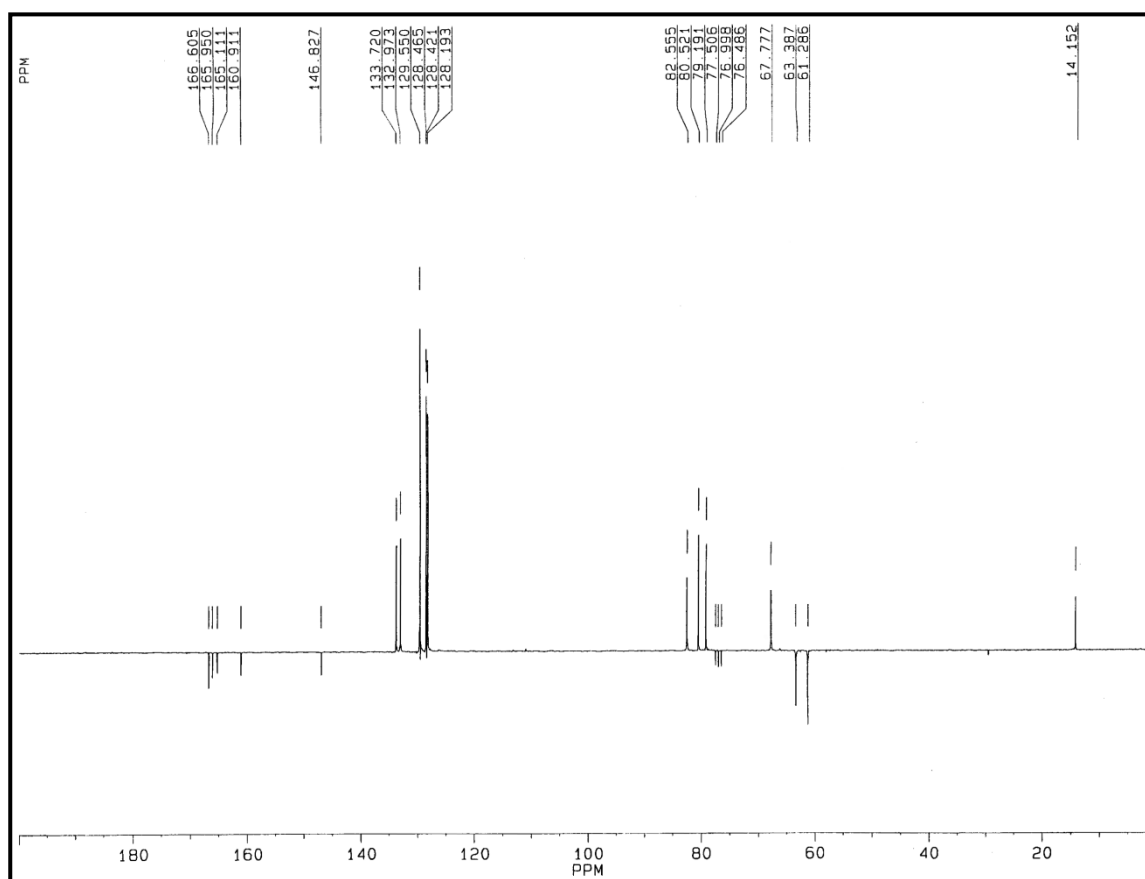
165.14 i 165.87 (2C=O iz 2Bz)



250 MHz  $^1\text{H}$  NMR-Spektar jedinjenja 26 ( $\text{CDCl}_3$ )

Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

- 1.35 (t, 3H,  $J_{\text{CH}_2, \text{CH}_3} = 7.1 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3$  iz  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )
- 4.38 (q, 2H,  $J_{\text{CH}_2, \text{CH}_3} = 7.1 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$  iz  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )
- 4.55 (td, 1H,  $J_{4',5'} = 5.1 \text{ Hz}$ ,  $J_{3',4'} = 2.0$ , H-4')
- 4.62 (d, 1H,  $J_{1',2'} = 4.0 \text{ Hz}$ , H-2')
- 4.67 (dd, 1H,  $J_{4',5a'} = 5.1 \text{ Hz}$ ,  $J_{5a',5b'} = 11.6 \text{ Hz}$ , H-5a')
- 4.74 (dd, 1H,  $J_{4',5b'} = 5.3 \text{ Hz}$ ,  $J_{5a',5b'} = 11.8 \text{ Hz}$ , H-5b')
- 5.51 (d, 1H,  $J_{3',4'} = 1.8 \text{ Hz}$ , H-3')
- 5.68 (d, 1H,  $J_{1',2'} = 3.9 \text{ Hz}$ , H-1')
- 7.30-8.15 (m, 10H, Ar-H)
- 8.21 (s, 1H, H-5)

62.9 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektar jedinjenja 26 ( $\text{CDCl}_3$ )

Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

14.15 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$  iz  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )

61.29 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2$  iz  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )

63.39 (C-5')

67.78 (C-2')

79.19 (C-3')

80.52 (C-1')

82.55 (C-4')

128.19 (C-5)

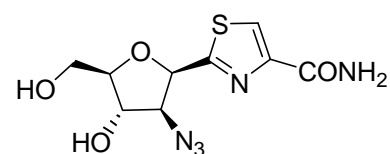
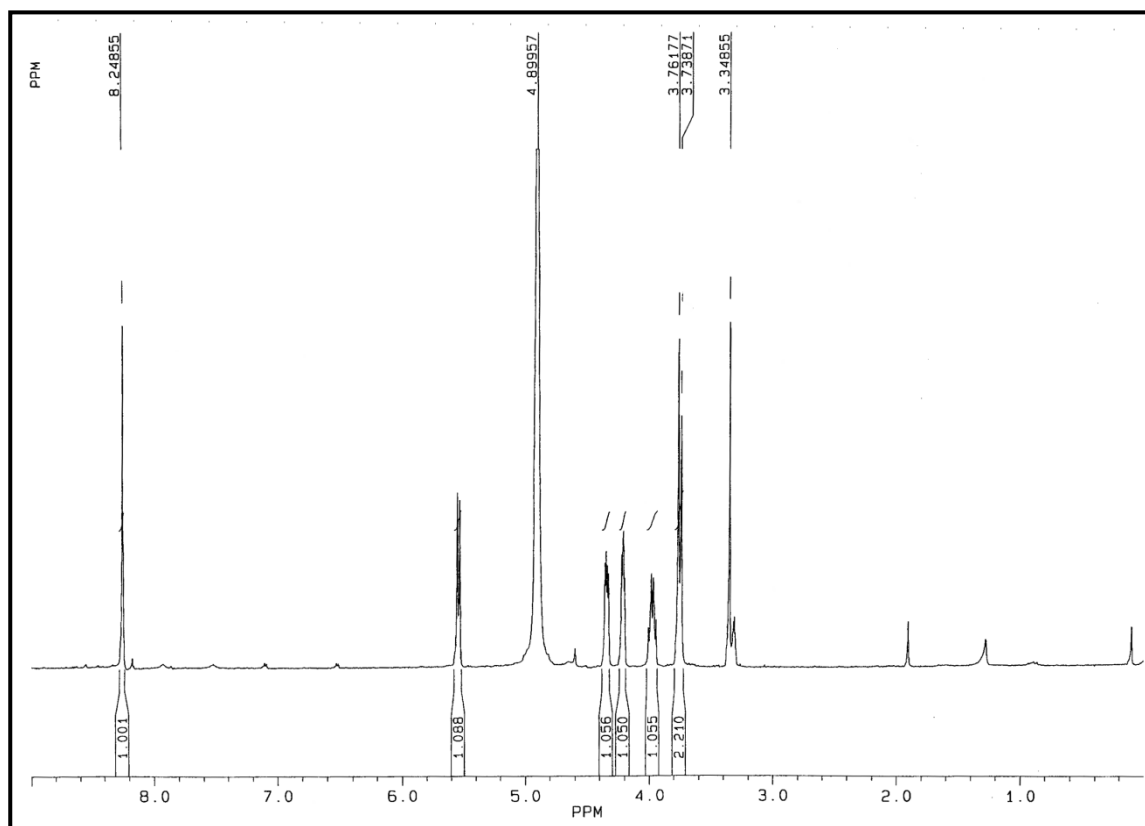
128.42, 128.46, 128.93, 129.53, 129.55, 132.97 i 133.72 (Ar-C)

146.83 (C-4)

160.91 (C-2)

165.11 i 165.95 ( $2\text{C}=\text{O}$  iz 2Bz)

166.60 ( $\underline{\text{C}}=\text{O}$  iz  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )

250 MHz  $^1\text{H}$  NMR-Spektar jedinjenja 27 ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

3.74 (d, 2H,  $J_{4',5'} = 5.8$  Hz, 2H-5')

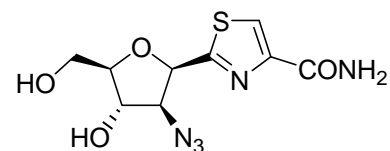
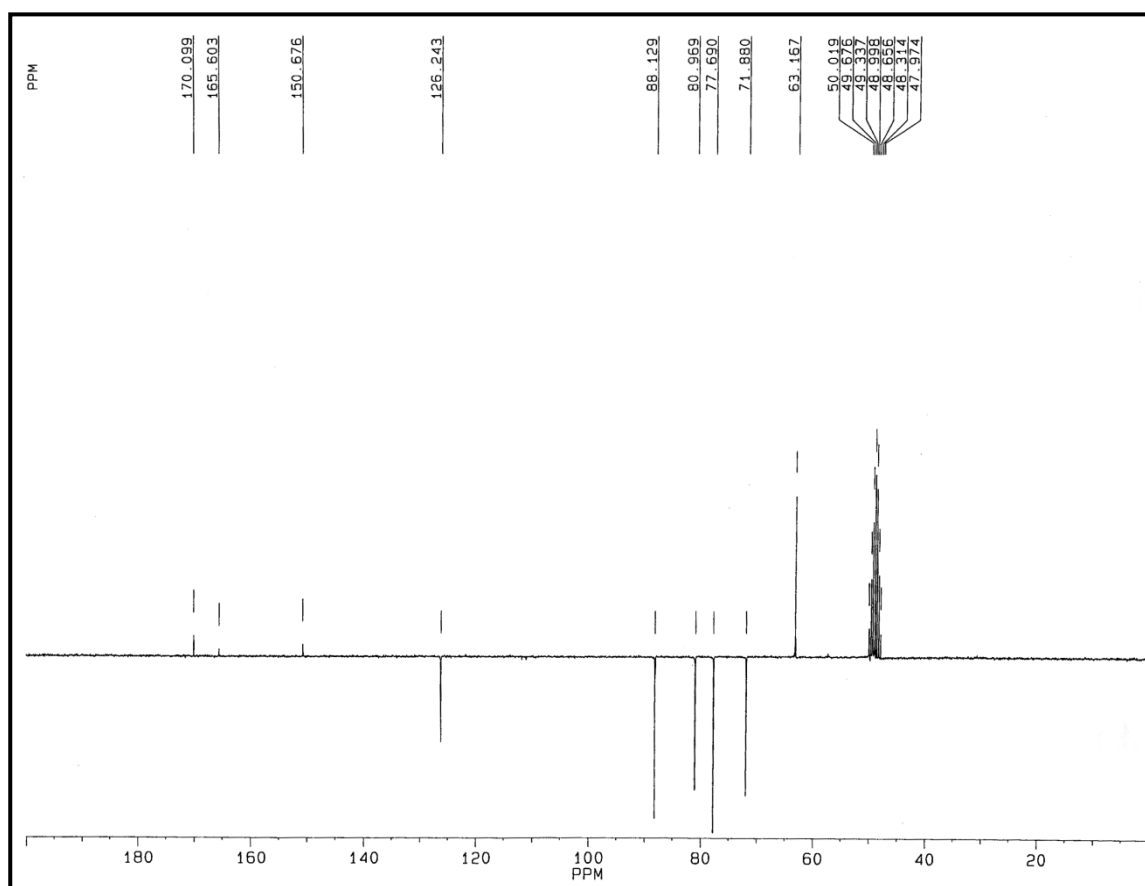
3.97 (m, 1H,  $J_{3',4'} = 3.8$  Hz,  $J_{4',5'} = 5.9$  Hz, H-4')

4.21 (dd, 1H,  $J_{2',3'} = 2.6$  Hz,  $J_{3',4'} = 3.5$  Hz, H-3')

4.34 (dd, 1H,  $J_{1',2'} = 4.8$  Hz,  $J_{2',3'} = 2.4$  Hz, H-2')

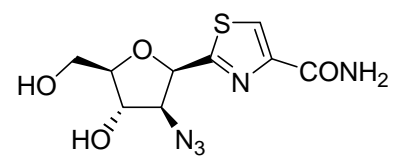
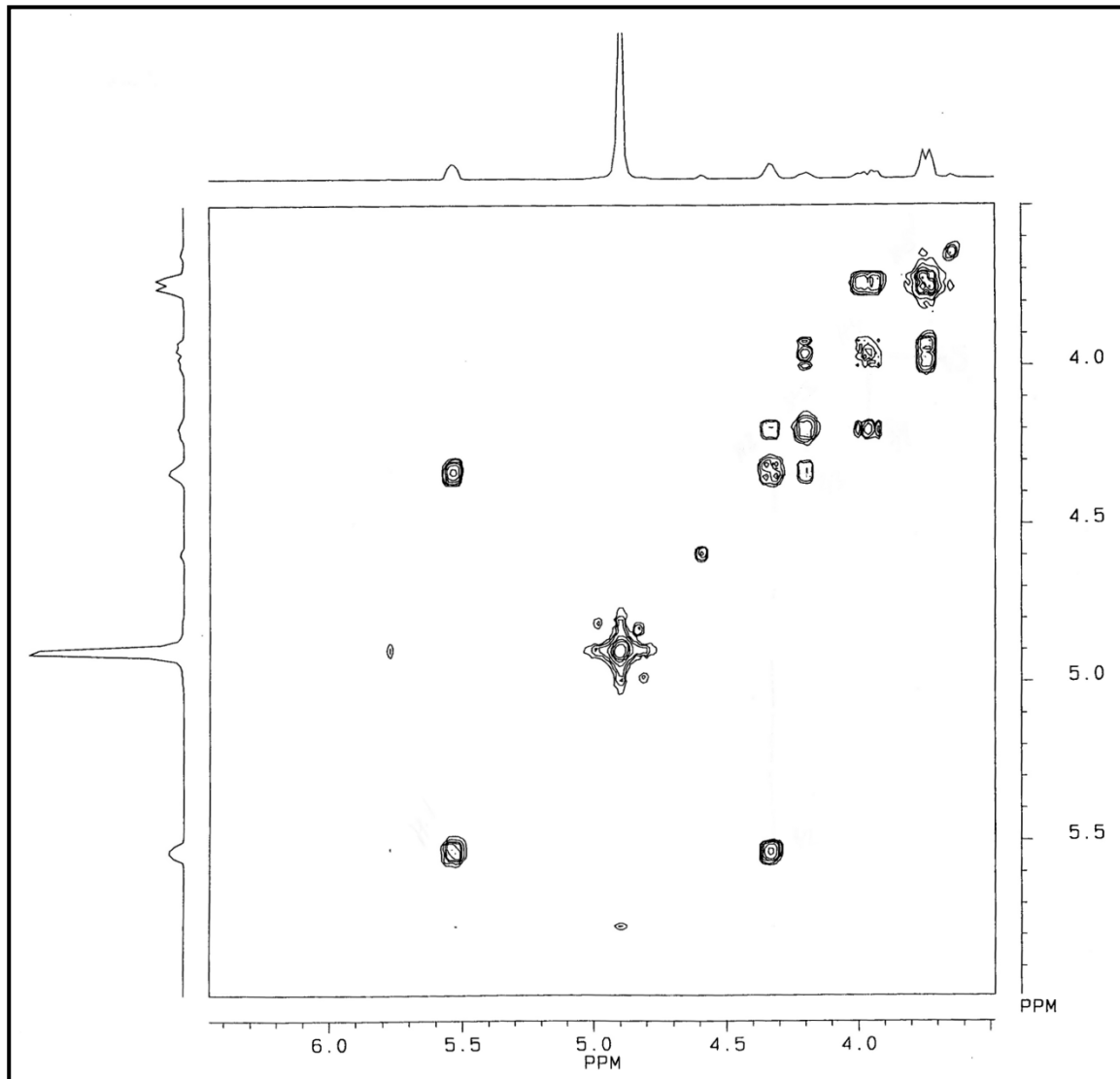
5.54 (d, 1H,  $J_{1',2'} = 4.8$  Hz, H-1')

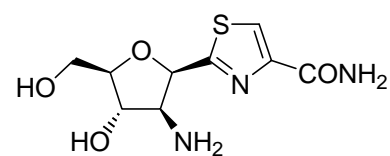
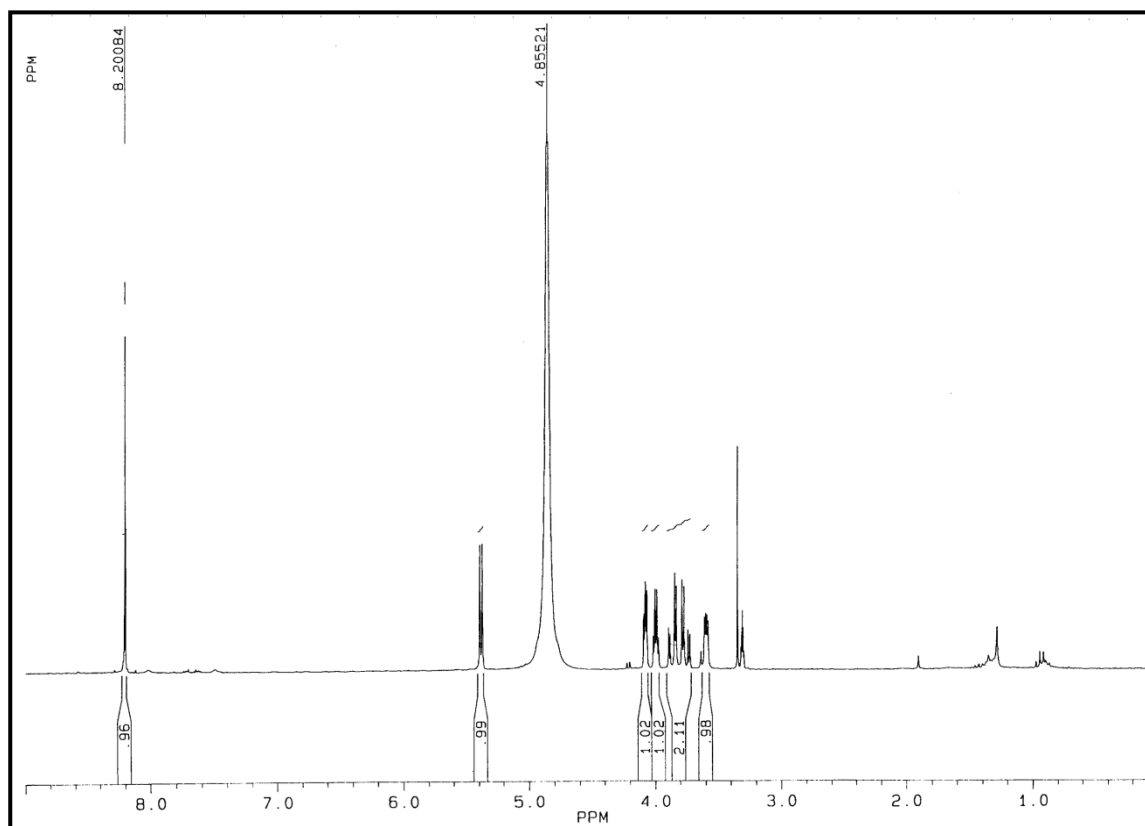
8.25 (s, 1H, H-5)

**62.9 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektar jedinjenja 27 ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )**

Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

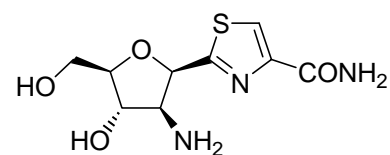
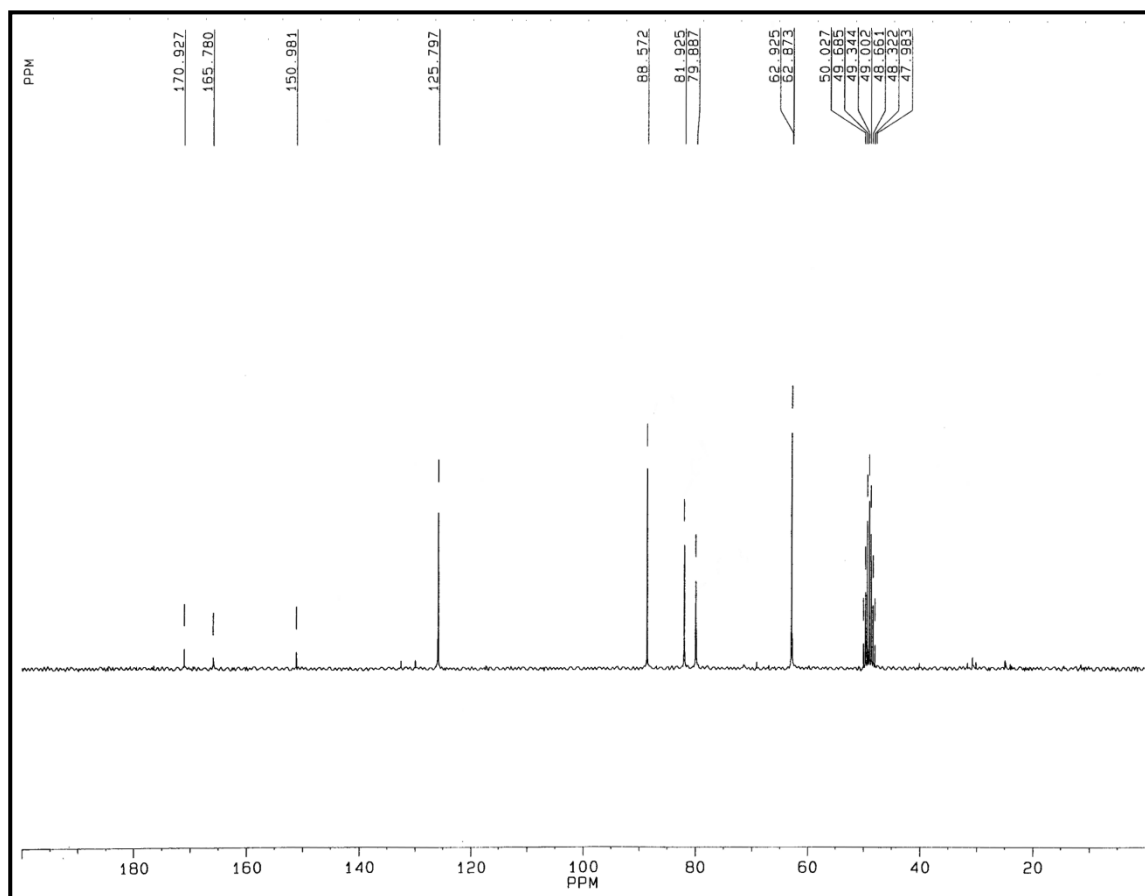
- 63.17 (C-5')
- 71.88 (C-2')
- 77.69 (C-3')
- 80.97 (C-1')
- 88.13 (C-4')
- 126.24 (C-5)
- 150.67 (C-4)
- 165.60 (C-2)
- 170.10 (C=O iz  $\text{CONH}_2$ )

2D COSY  $^1\text{H}$  NMR-Spektar jedinjenja 27 ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

250 MHz  $^1\text{H}$  NMR-Spektar jedinjenja 28 ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

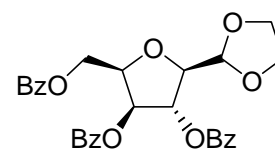
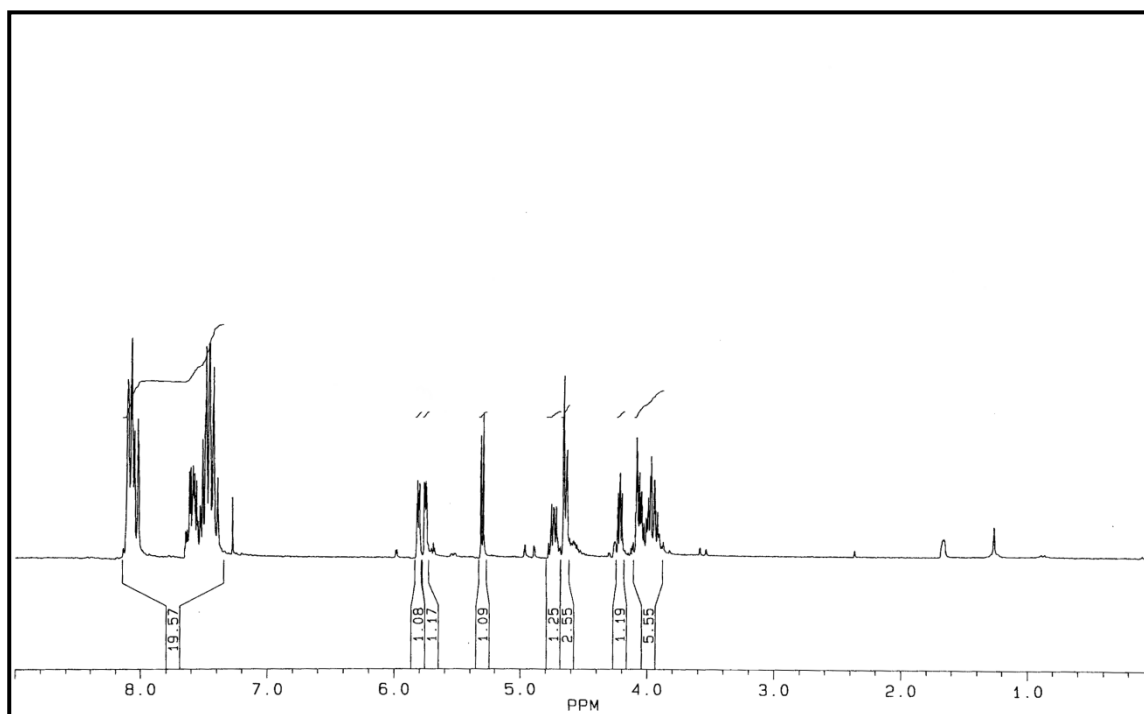
Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

- 3.59 (dd, 1H,  $J_{1',2'} = 4.8$  Hz,  $J_{2',3'} = 2.4$  Hz, H-2')
- 3.76 (dd, 1H,  $J_{4',5a'} = 3.8$  Hz,  $J_{5a',5b'} = 12.0$  Hz, H-5a')
- 3.87 (dd, 1H,  $J_{4',5b'} = 3.0$  Hz,  $J_{5a',5b'} = 12.0$  Hz, H-5b')
- 3.99 (m, 1H, H-4')
- 4.08 (dd, 1H,  $J_{3',4'} = 3.4$  Hz,  $J_{2',3'} = 2.6$  Hz, H-3')
- 5.39 (d, 1H,  $J_{1',2'} = 4.9$  Hz, H-1')
- 8.20 (s, 1H, H-5)

**62.9 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektar jedinjenja 28 ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )**

Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

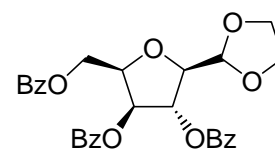
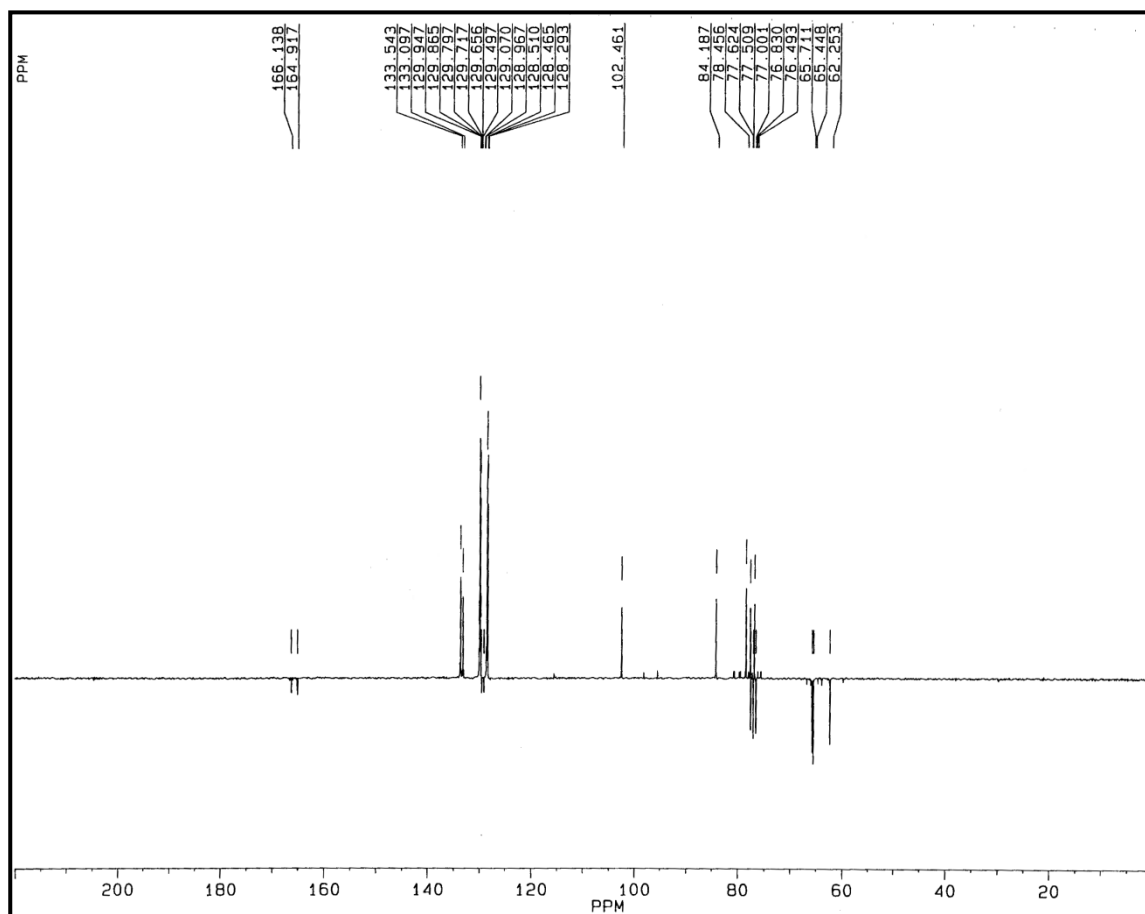
- 62.87 (C-5')
- 62.92 (C-2')
- 79.89 (C-3')
- 81.92 (C-1')
- 88.57 (C-4')
- 125.80 (C-5)
- 150.98 (C-4)
- 165.78 (C-2)
- 170.93 (C=O iz  $\text{CONH}_2$ )

250 MHz  $^1\text{H}$  NMR-Spektar jedinjenja 31 ( $\text{CDCl}_3$ )

Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

- 3.84-4.12 (m, 4H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)
- 4.22 (dd, 1H,  $J_{1,2} = 4.3$  Hz,  $J_{2,3} = 3.6$  Hz, H-2)
- 4.65 (d, 2H,  $J_{5,6} = 4.8$  Hz, H-6)
- 4.74 (m, 1H,  $J_{4,5} = 3.9$  Hz, H-5)
- 5.30 (d, 1H,  $J_{1,2} = 4.3$  Hz, H-1)
- 5.76 (dd, 1H,  $J_{3,4} = 1.6$  Hz, H-3)
- 5.81 (dd, 1H,  $J_{3,4} = 1.6$  Hz,  $J_{4,5} = 3.9$  Hz, H-4)
- 7.32-8.13 (m, 15H, Ar-H)



62.9 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektar jedinjenja 31 ( $\text{CDCl}_3$ )

Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

62.25 (C-6)

65.45 i 65.71 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)

76.83 (C-4)

77.62 (C-3)

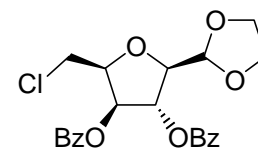
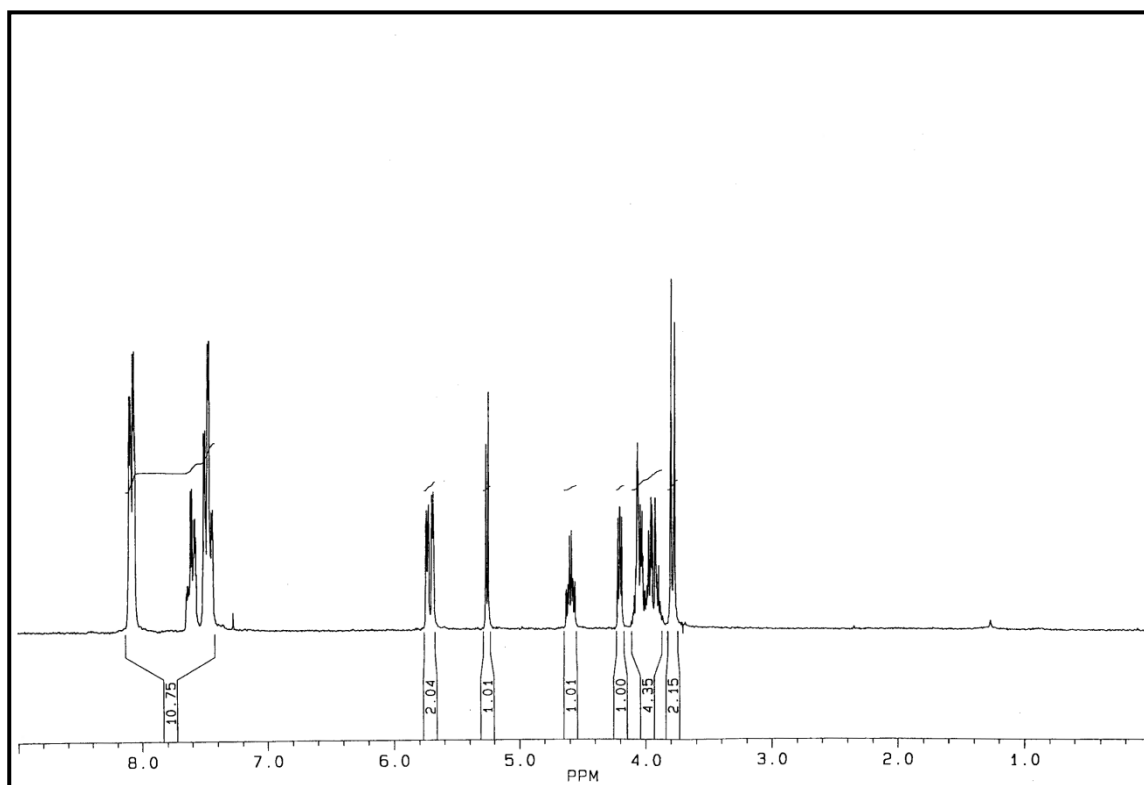
78.46 (C-5)

84.19 (C-2)

102.46 (C-1)

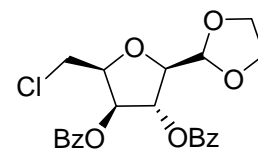
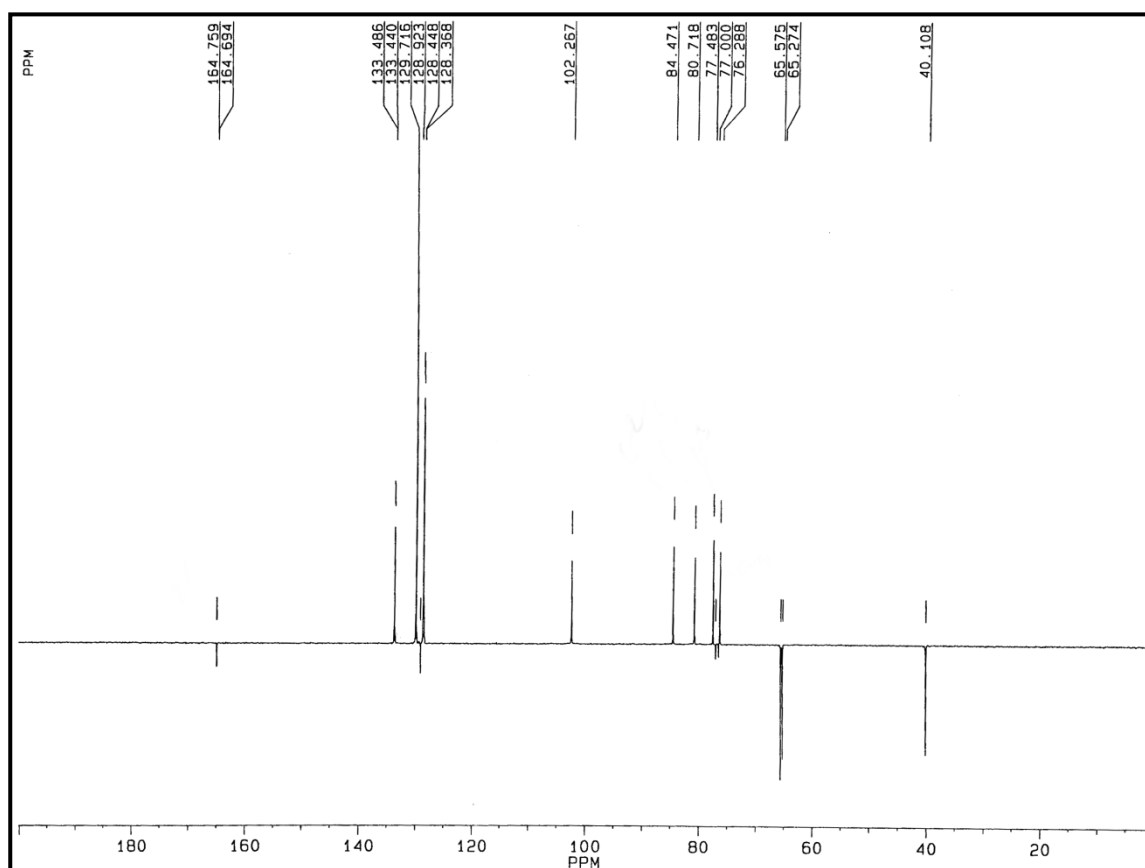
128.29, 128.46, 128.51, 128.97, 129.07, 129.50, 129.66, 129.72, 129.86, 129.95, 133.10, 133.54 (Ar-C)

164.87 i 164.92, 166.14 (3C=O iz 3Bz)

250 MHz  $^1\text{H}$  NMR-Spektar jedinjenja 30 ( $\text{CDCl}_3$ )

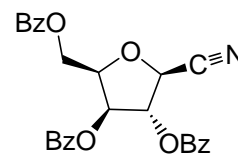
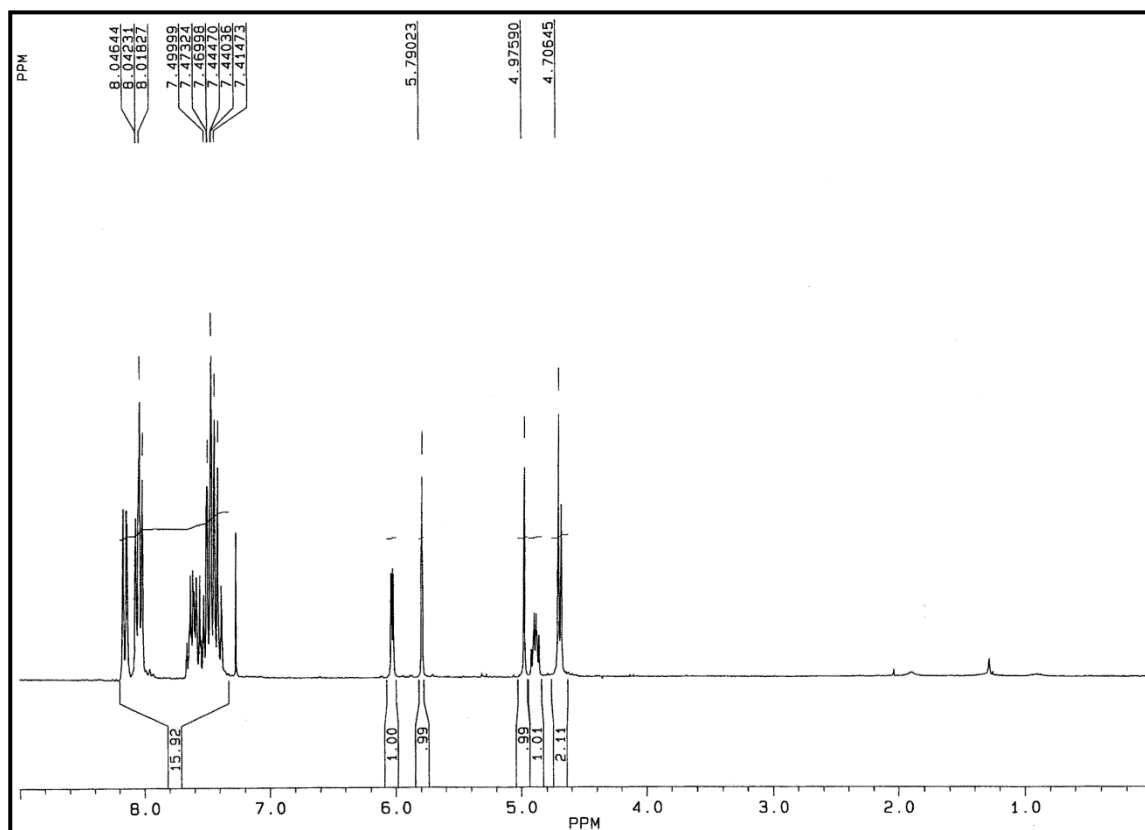
Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

- 3.78 (d, 2H,  $J_{5,6} = 6.7$  Hz, H-6)
- 3.84-4.09 (m, 4H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)
- 4.20 (dd, 1H,  $J_{1,2} = 4.4$  Hz,  $J_{2,3} = 3.1$  Hz, H-2)
- 4.59 (td, 1H,  $J_{5,6} = 6.7$  Hz, H-5)
- 5.24 (d, 1H,  $J_{1,2} = 4.6$  Hz, H-1)
- 5.69 (dd, 1H,  $J_{2,3} = 2.9$  Hz,  $J_{3,4} = 1.2$  Hz, H-3)
- 5.73 (dd, 1H,  $J_{3,4} = 1.1$  Hz,  $J_{4,5} = 5.0$  Hz, H-4)
- 7.40-8.13 (m, 10H, Ar-H)

62.9 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektar jedinjenja 30 ( $\text{CDCl}_3$ )

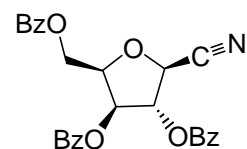
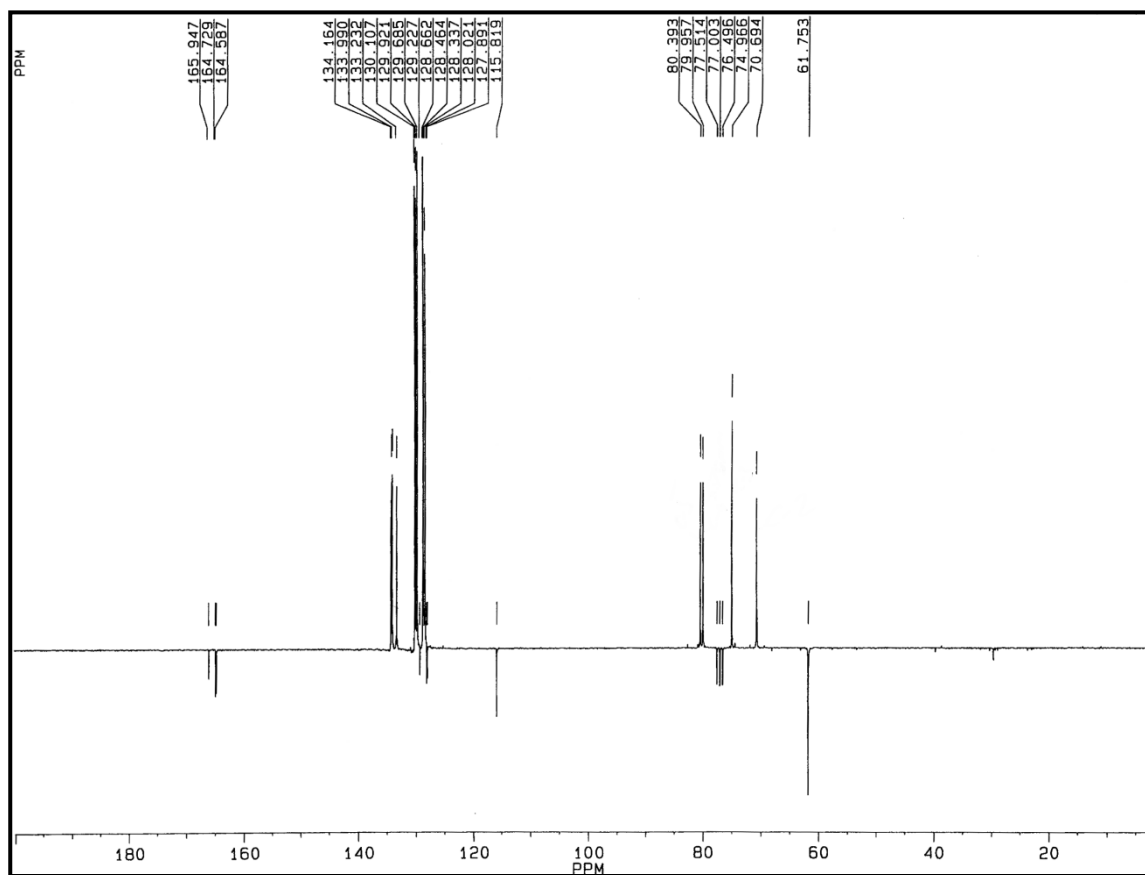
Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

- 40.11 (C-6)
- 65.27 i 65.57 (O- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -O)
- 76.29 (C-4)
- 77.48 (C-3)
- 80.72 (C-5)
- 84.47 (C-2)
- 102.27 (C-1)
- 128.37, 128.45, 128.92, 129.72, 133.44, 133.49 (Ar-C)
- 164.69 i 164.76 (2C=O iz 2Bz)

250 MHz  $^1\text{H}$  NMR-Spektar jedinjenja 34 ( $\text{CDCl}_3$ )

Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

- 4.69 (d, 2H,  $J_{5,6} = 5.9$  Hz, 2H-6)
- 4.88 (m, 1H,  $J_{5,6} = 5.9$  Hz,  $J_{4,5} = 3.9$  Hz, H-5)
- 4.97 (br s, 1H, H-2)
- 5.79 (br s, 1H, H-3)
- 6.01 (dd, 1H,  $J_{3,4} = 3.7$  Hz,  $J_{4,5} = 3.7$  Hz, H-4)
- 7.37-8.19 (m, 15H, Ar-H)

62.9 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektar jedinjenja 34 ( $\text{CDCl}_3$ )

Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

61.75 (C-6)

70.69 (C-2)

74.97 (C-3)

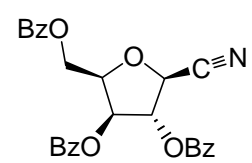
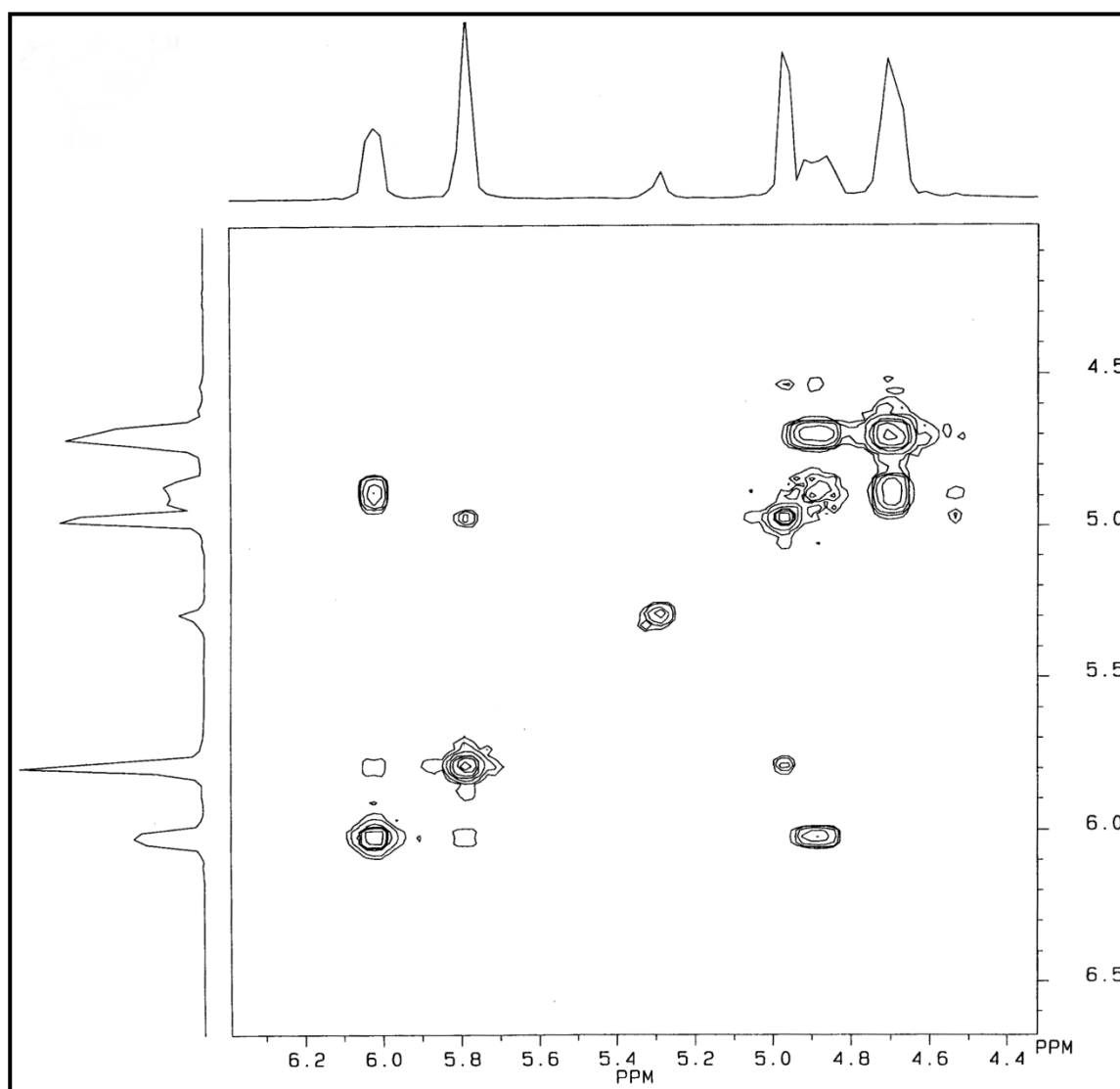
79.96 (C-4)

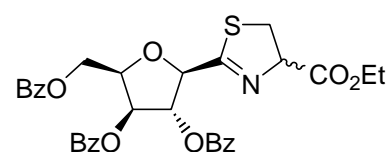
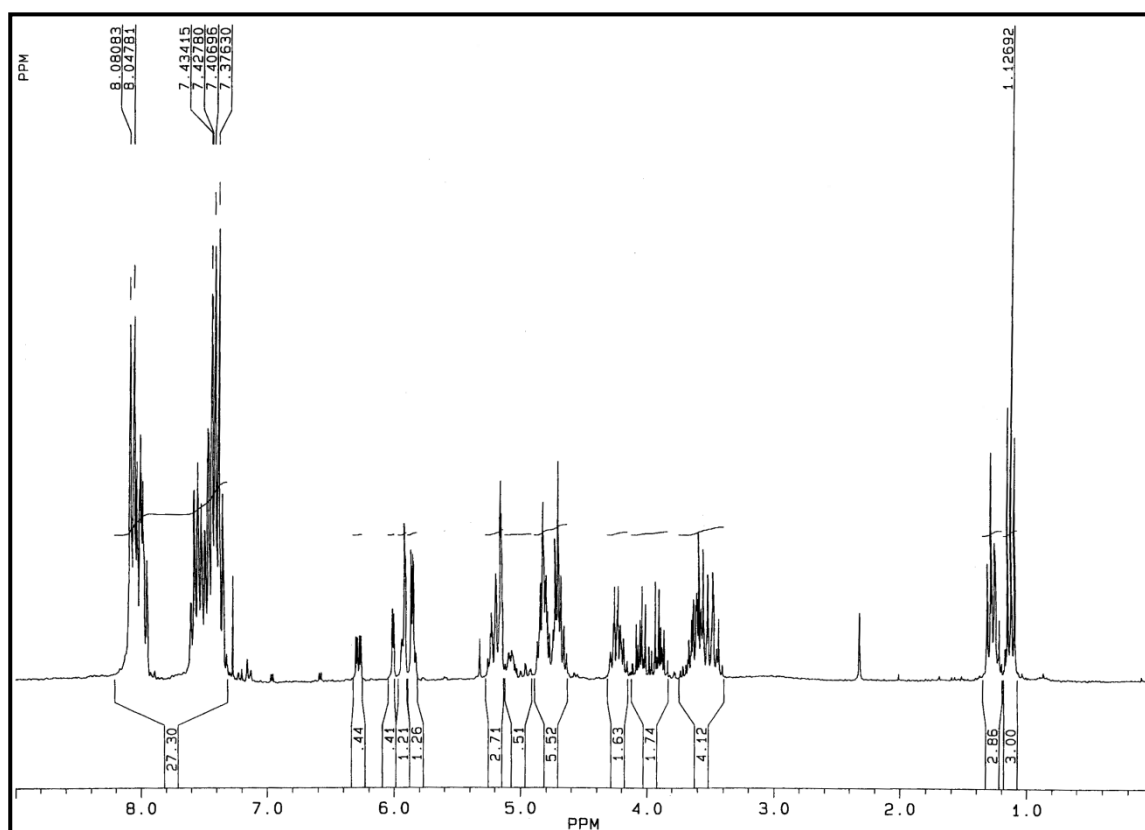
80.39 (C-5)

115.82 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ )

127.89, 128.02, 128.34, 128.46, 128.66, 129.23, 129.68, 129.92, 130.11, 133.23, 133.99, 134.16  
(Ar-C)

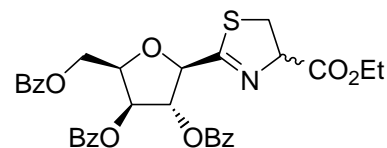
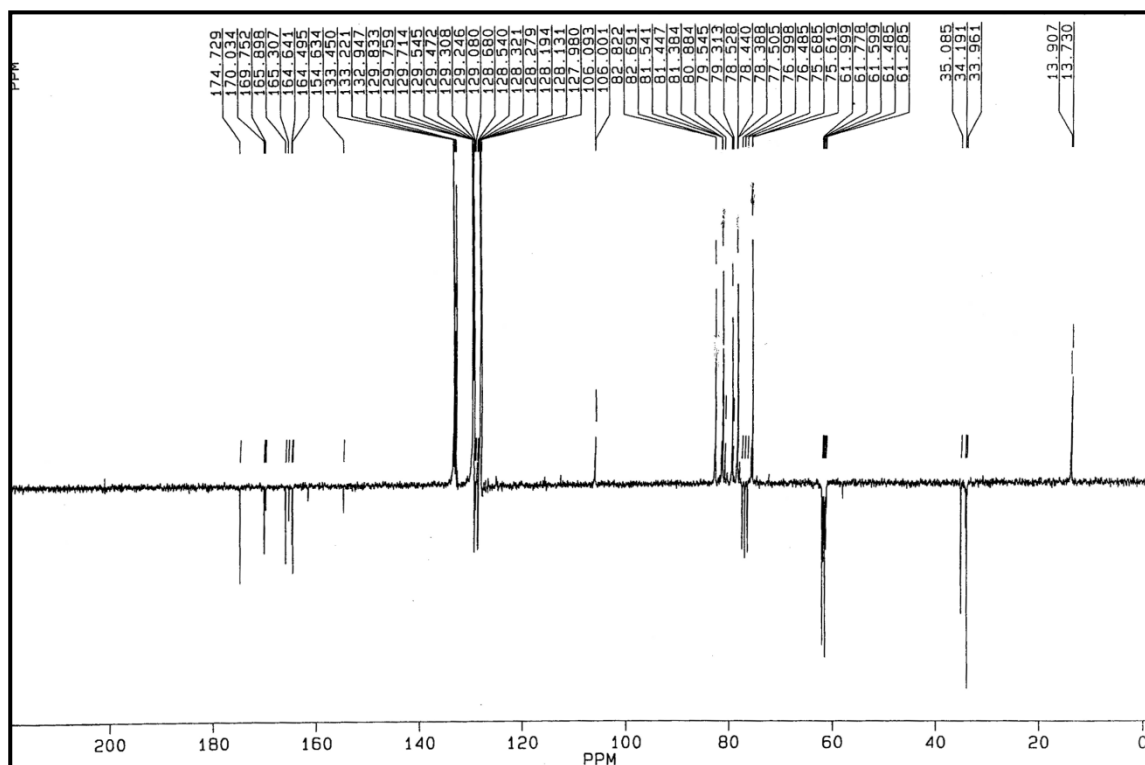
164.59, 164.73 i 165.95 ( $3\text{C}=\text{O}$  iz 3Bz)

2D COSY  $^1\text{H}$  NMR-Spektar jedinjenja 34 ( $\text{CDCl}_3$ )

250 MHz  $^1\text{H}$  NMR-Spektar jedinjenja 35 ( $\text{CDCl}_3$ )

Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

- 1.27 (t, 3H,  $\text{CH}_3$  iz Et,  $J_{\text{CH}_2, \text{CH}_3} = 7.1$  Hz)
- 3.42-3.70 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -5)
- 4.21 (q, 2H,  $\text{CH}_2$  iz Et)
- 4.62-4.88 (m, H-4' i 2H-5')
- 5.15 (d, 1H, H-1',  $J_{1',2'} = 1.8$  Hz)
- 5.21 (m, H-4)
- 5.85 (dd, 1H, H-3',  $J_{2',3'} = 1.2$  Hz,  $J_{3',4'} = 3.7$  Hz)
- 5.91 (t, H-2')
- 7.28-8.20 (m, Ar-H, iz 3Bz)

62.9 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektar jedinjenja 35 ( $\text{CDCl}_3$ )

Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

13.73 i 13.91 ( $\text{CH}_3$  iz Et)

33.96 i 35.08 ( $\text{CH}_2$ -5)

61.28 i 61.48 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ )

61.77 i 62.00 (C-5')

76.48 i 77.00 (C-3')

78.44 i 78.53 (C-4)

79.31 i 79.54 (C-4')

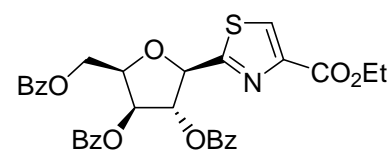
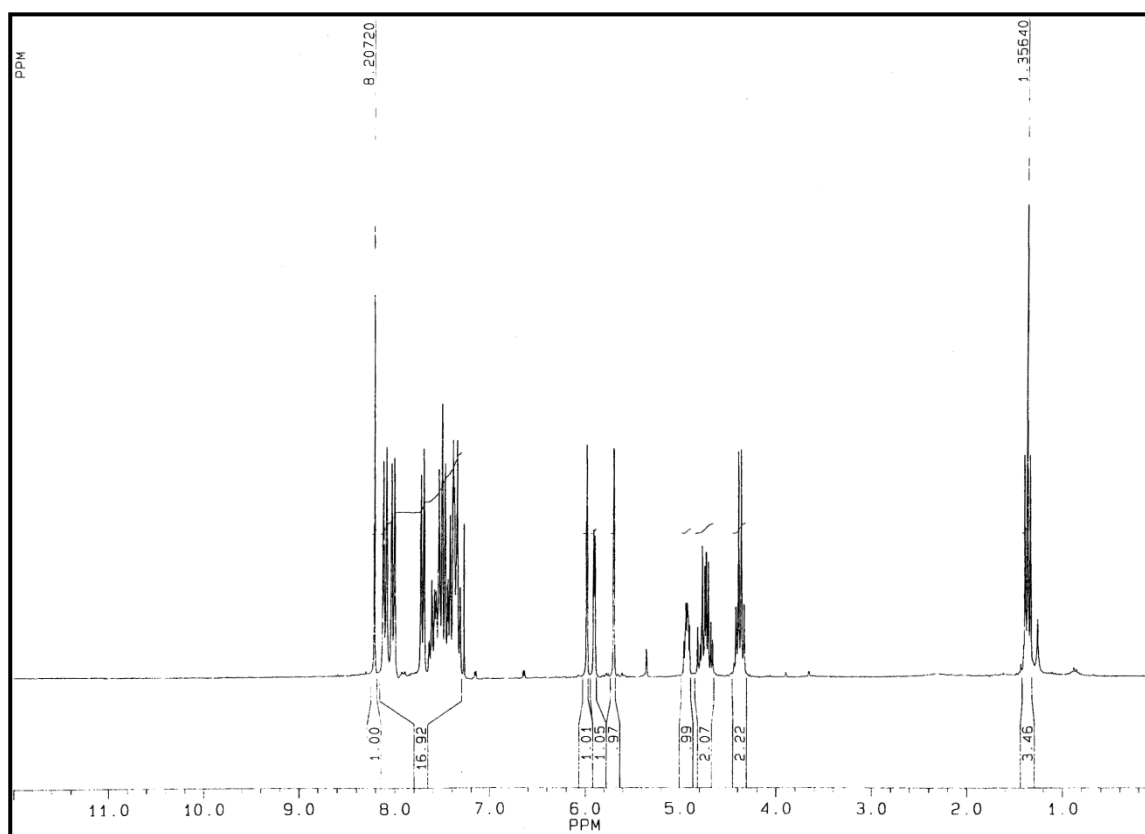
81.38 i 81.45 (C-2')

82.69 i 82.82 (C-1')

127.98, 128.13, 128.19, 128.28, 128.32, 128.54, 128.68, 129.08, 129.25, 129.31, 129.47, 129.54, 129.71, 129.75, 129.83, 132.95, 133.22, 133.45 (Ar-C)

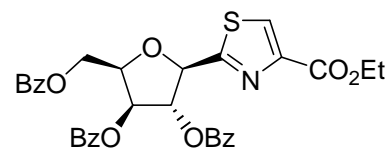
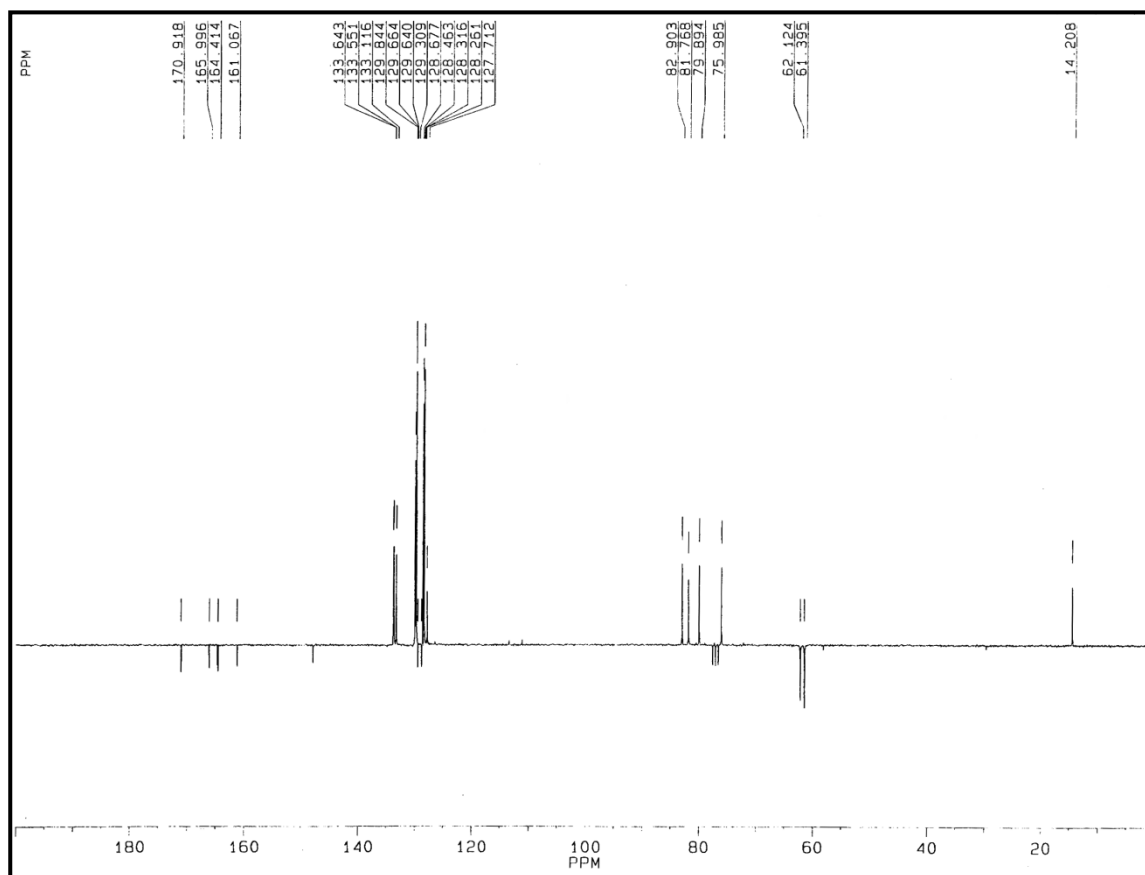
164.49, 164.64, 165.31, 165.90, 169.75, 170.03 i 174.73 ( $\text{C}=\text{O}$  iz Bz,  $\text{O}=\text{C}-\text{OEt}$  i C-2)



250 MHz  $^1\text{H}$  NMR-Spektar jedinjenja 36 ( $\text{CDCl}_3$ )

Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

- 1.36 (t, 3H,  $J_{\text{CH}_2, \text{CH}_3} = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_3$  iz  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )
- 4.37 (q, 2H,  $J_{\text{CH}_2, \text{CH}_3} = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_2$  iz  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )
- 4.69 (dd, 1H,  $J_{5a', 5b'} = 11.7$  Hz,  $J_{4', 5a'} = 5.1$  Hz, H-5a')
- 4.78 (dd, 1H,  $J_{5a', 5b'} = 11.7$  Hz,  $J_{4', 5b'} = 6.4$  Hz, H-5b')
- 4.93 (m, 1H, H-4')
- 5.69 (d, 1H,  $J_{1', 2'} = 1.4$  Hz, H-1')
- 5.90 (d, 1H,  $J_{3', 4'} = 3.3$  Hz, H-3')
- 5.98 (br s, 1H, H-2')
- 7.29-8.14 (m, 15H, Ar-H)
- 8.21 (s, 1H, H-5)

62.9 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektar jedinjenja 36 ( $\text{CDCl}_3$ )

Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

14.21 ( $\text{CH}_3$  iz  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )

61.39 ( $\text{CH}_2$  iz  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )

62.12 (C-5')

75.98 (C-3')

79.89 (C-4')

81.77 (C-2')

82.90 (C-1')

127.71 (C-5)

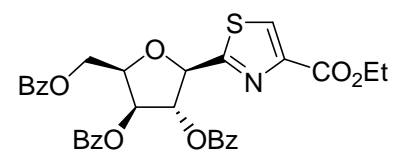
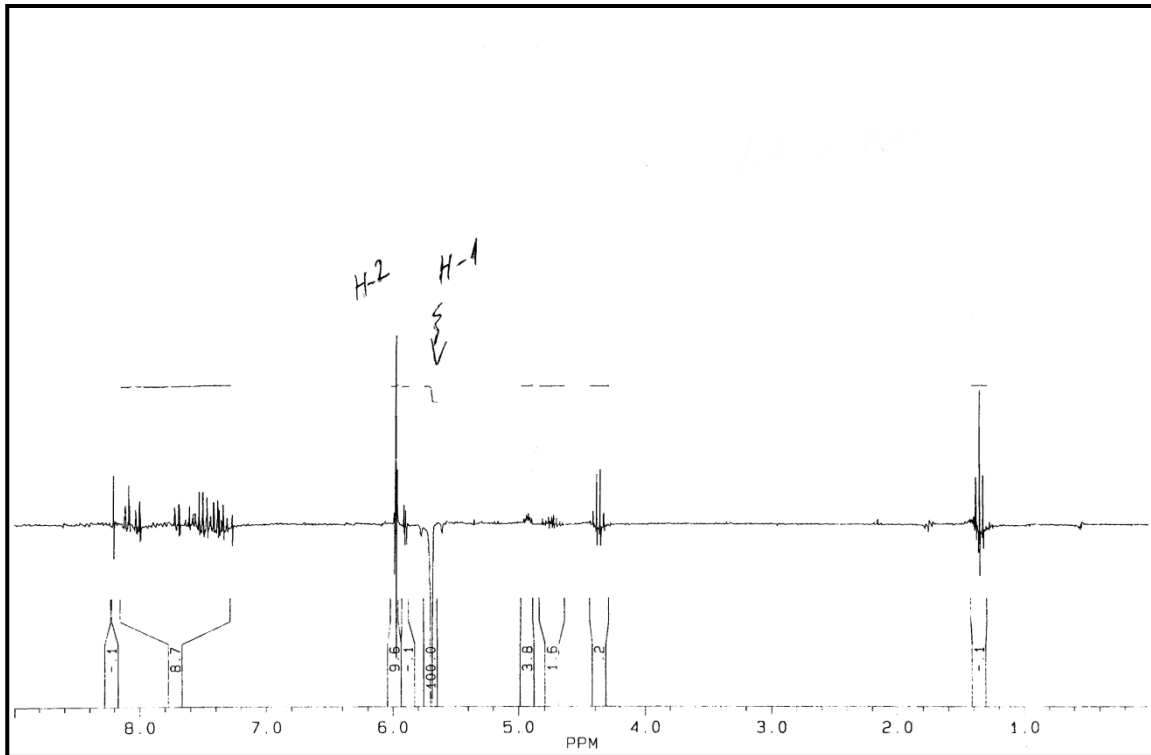
128.26, 128.32, 128.46, 128.68, 129.31, 129.64, 129.66, 129.84, 133.12, 133.55 i 133.64 (Ar-C)

147.68 (C-4)

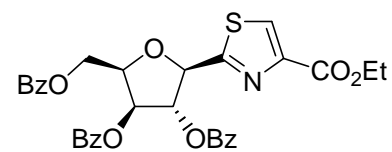
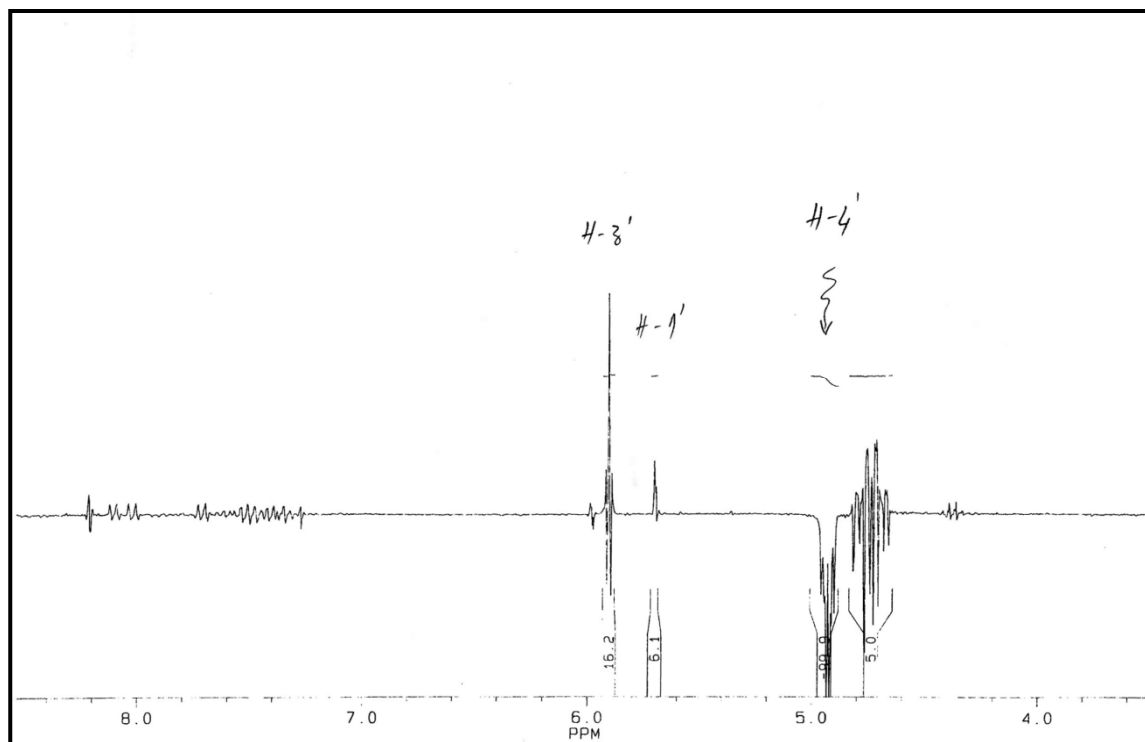
161.07 (C-2)

164.41, 164.54 i 166.00 (3C=O iz 3Bz)

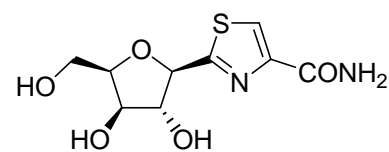
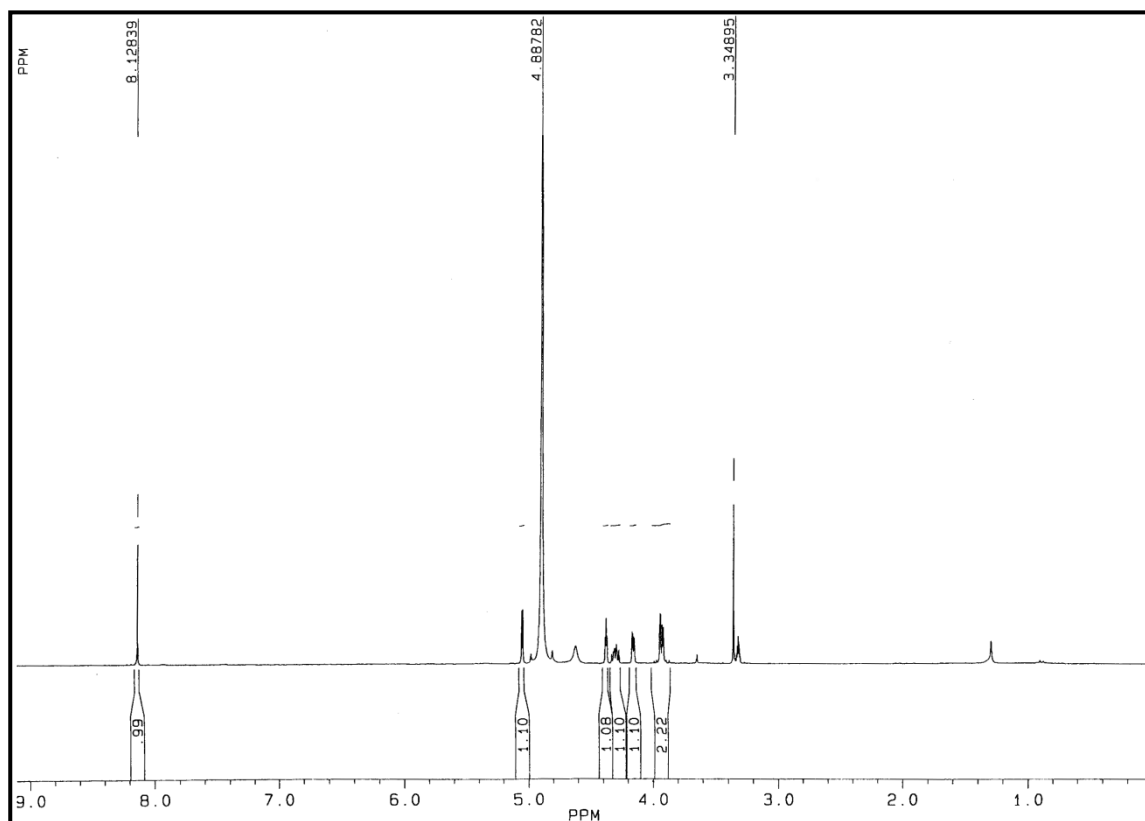
170.92 (C=O iz  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )

**NOE Diferencijalni  $^1\text{H}$  NMR-spektar jedinjenja 36 dobijen nakon ozračivanja H-1'**

NOE kontakt: H-1' i H-2'; H-1' i H-4'

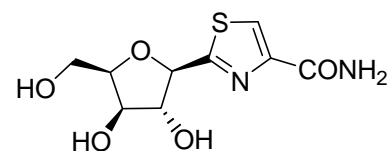
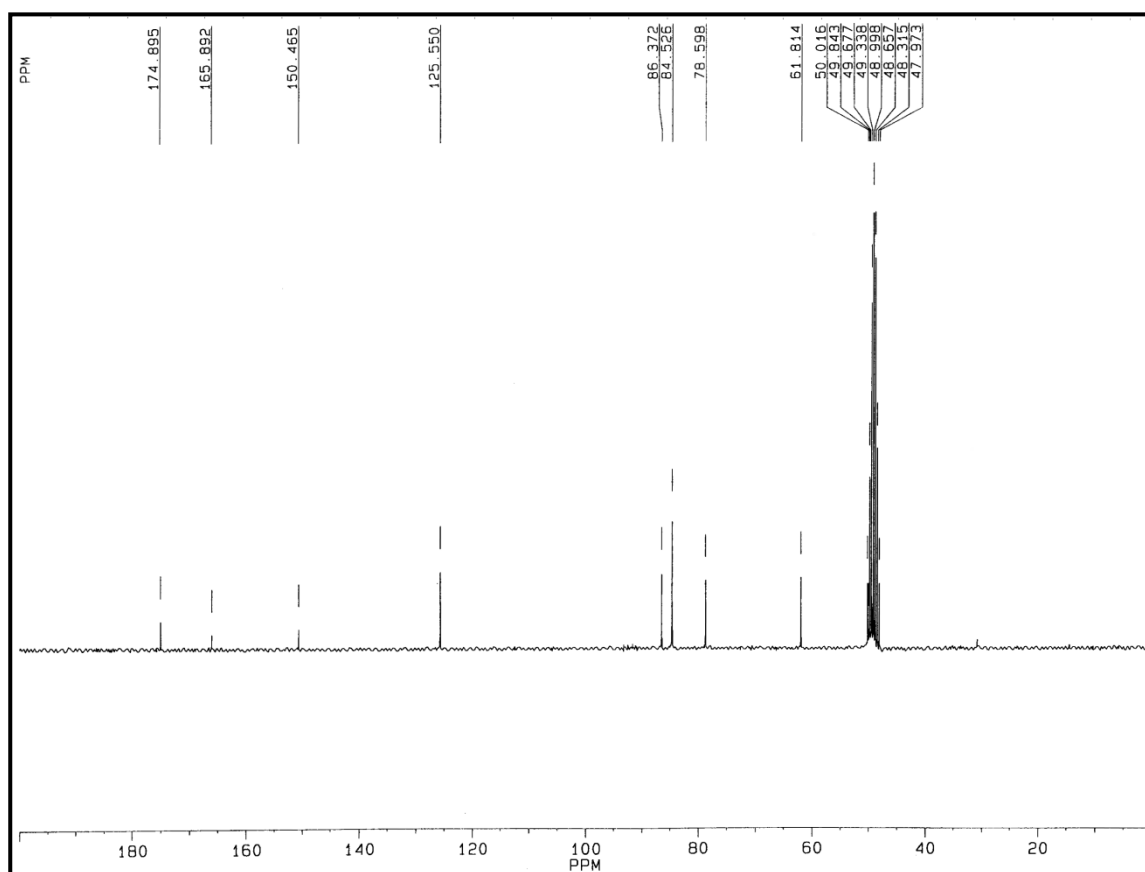
**NOE Diferencijalni  $^1\text{H}$  NMR-spektar jedinjenja 36 dobijen nakon ozračivanja H-4'**

NOE kontakt: H-4' i H-3'; H-4' i H-1'

250 MHz  $^1\text{H}$  NMR-Spektar jedinjenja 37 ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

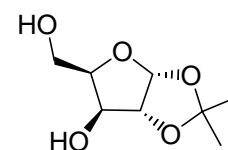
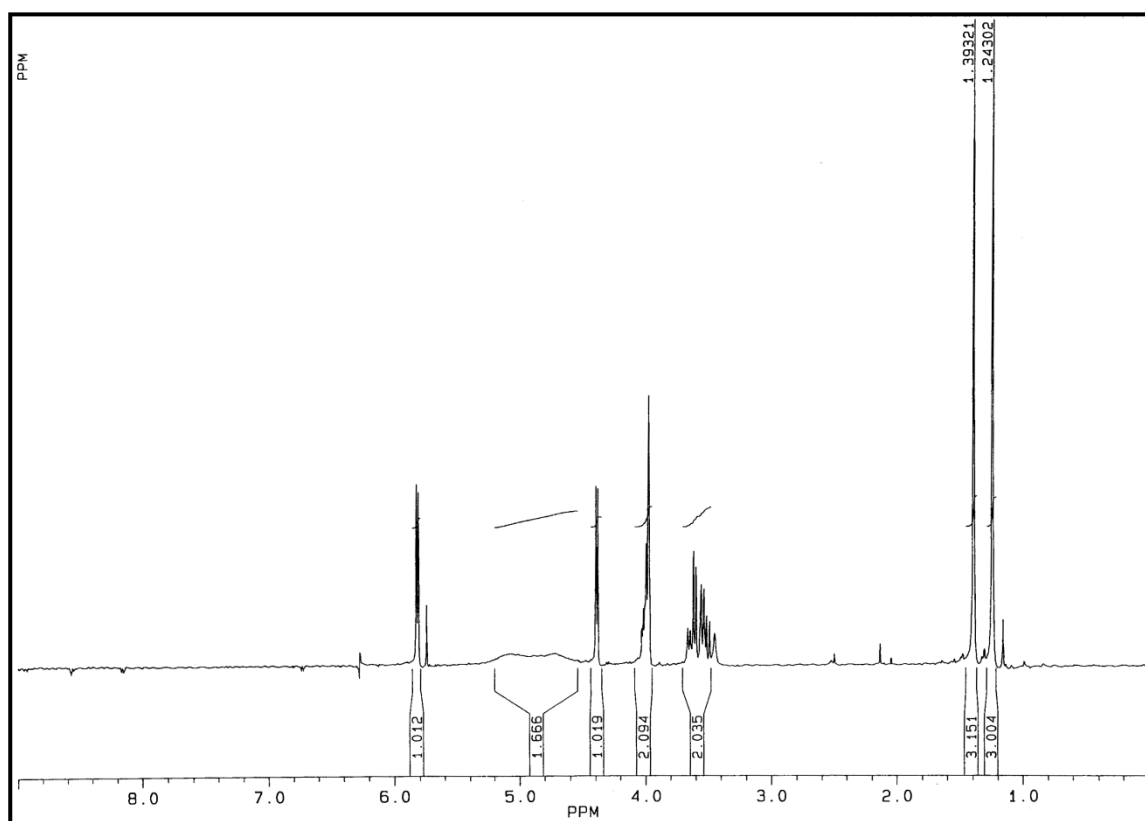
Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

- 3.90 (dd, 1H,  $J_{4',5a'} = 6.1$  Hz,  $J_{5a',5b'} = 11.7$  Hz, H-5a')  
 3.95 (dd, 1H,  $J_{4',5b'} = 5.0$  Hz,  $J_{5a',5b'} = 11.8$  Hz, H-5b')  
 4.15 (dd, 1H,  $J_{2',3'} = 1.7$  Hz,  $J_{3',4'} = 3.6$  Hz, H-3')  
 4.30 (ddd, 1H,  $J_{3',4'} = 3.7$  Hz,  $J_{4',5a'} = 6.1$  Hz,  $J_{4',5b'} = 5.0$  Hz, H-4')  
 4.37 (t, 1H,  $J_{1',2'} = 1.9$  Hz,  $J_{2',3'} = 1.9$  Hz, H-2')  
 5.04 (d, 1H,  $J_{1',2'} = 2.1$  Hz, H-1')  
 8.13 (s, 1H, H-5)

62.9 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektar jedinjenja 37 ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

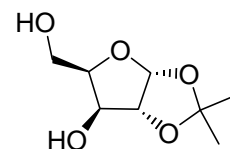
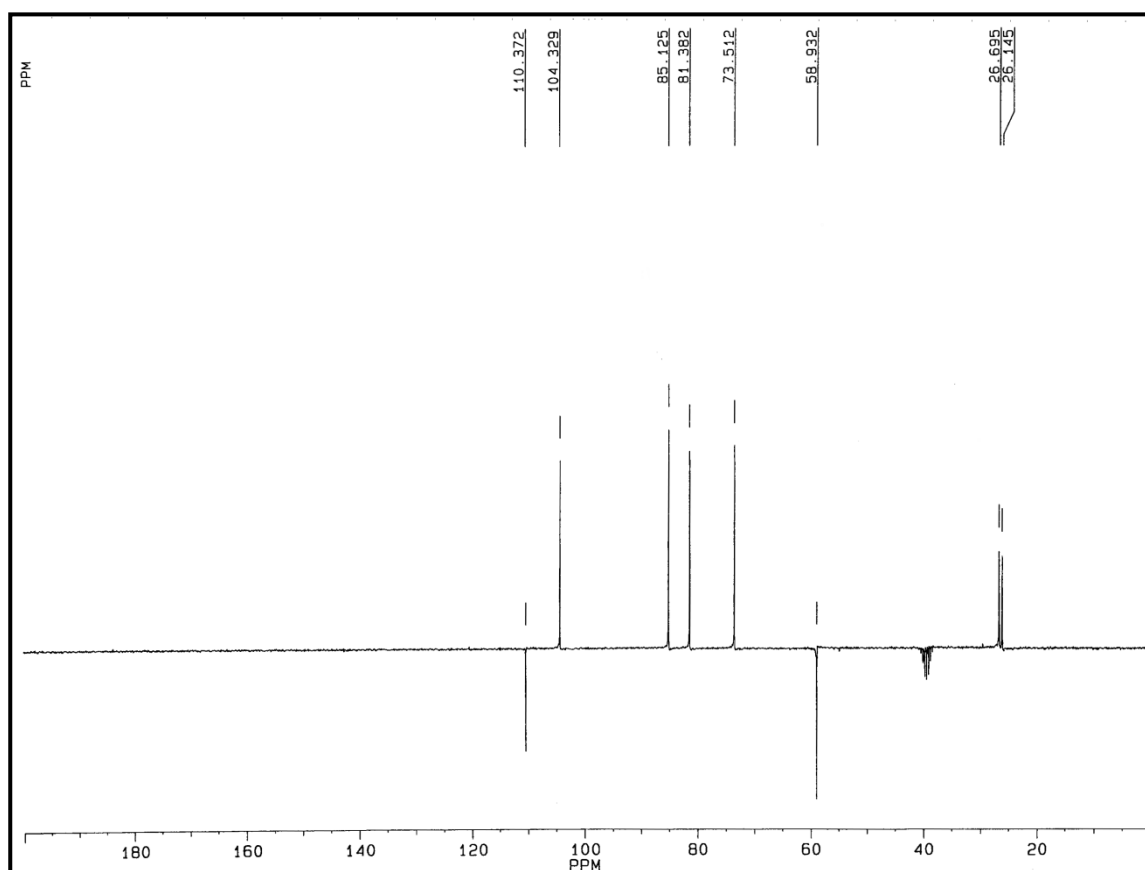
Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

- 61.81 (C-5')
- 78.59 (C-3')
- 84.53 (C-2' i C-4')
- 86.37 (C-1')
- 125.55 (C-5)
- 150.46 (C-4)
- 165.89 (C-2)
- 174.89 (C=O iz  $\text{CONH}_2$ )

250 MHz  $^1\text{H}$  NMR-Spektar jedinjenja 40 (DMSO- $d_6$ )

Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

- 1.24 i 1.39 (2s,  $2 \times 3\text{H}$ ,  $2\text{CH}_3$ )
- 3.52 (dd, 1H,  $J_{4,5a} = 5.6$  Hz,  $J_{5a,5b} = 11.0$  Hz, H-5a)
- 3.63 (dd, 1H,  $J_{4,5b} = 4.9$  Hz,  $J_{5a,5b} = 11.1$  Hz, H-5b)
- 3.95-4.04 (m, 2H, H-3 i H-4)
- 4.39 (d, 1H,  $J_{1,2} = 3.7$  Hz, H-2)
- 4.60-5.21 (br s, 2H, 2OH)
- 5.82 (d, 1H,  $J_{1,2} = 3.7$  Hz, H-1)

**62.9 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektar jedinjenja 40 (DMSO- $d_6$ )**

Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

26.14 i 26.69 (2CH<sub>3</sub>)

58.93 (C-5)

73.51 (C-3)

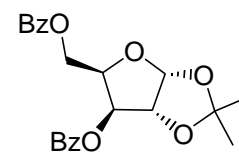
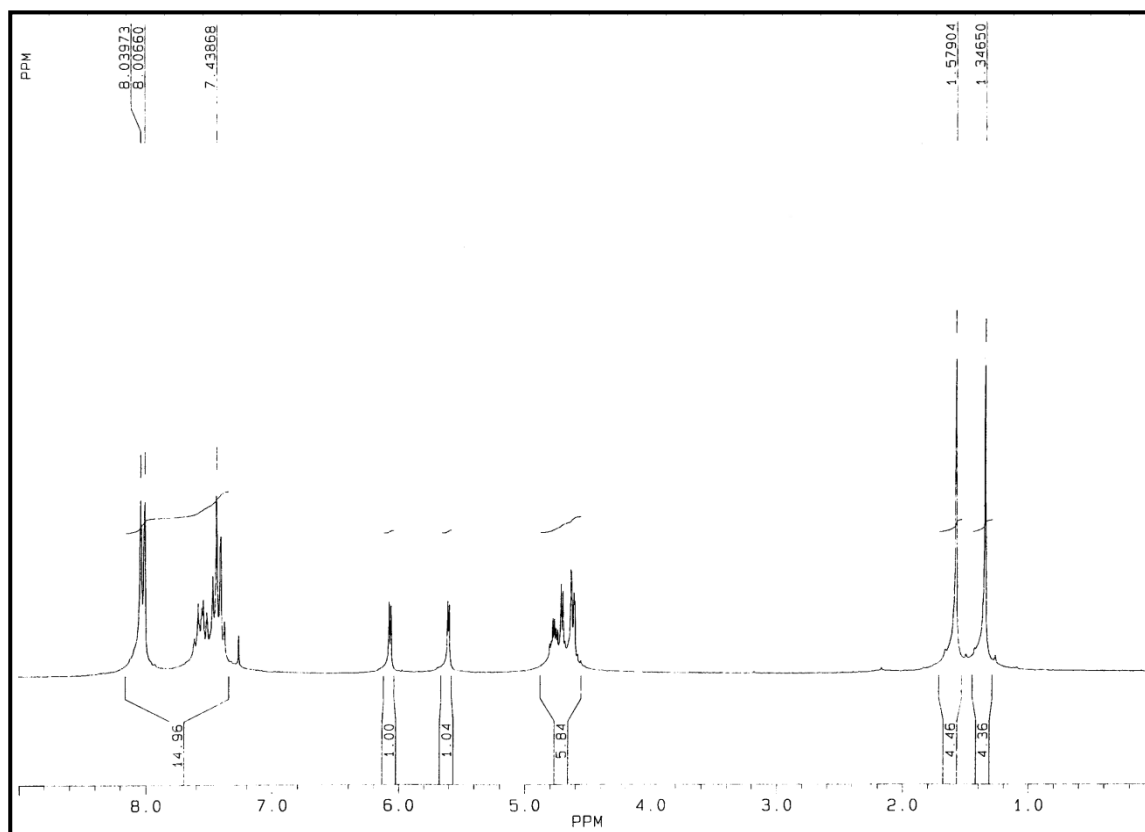
81.38 (C-4)

85.12 (C-2)

104.33 (C-1)

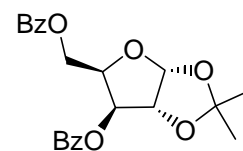
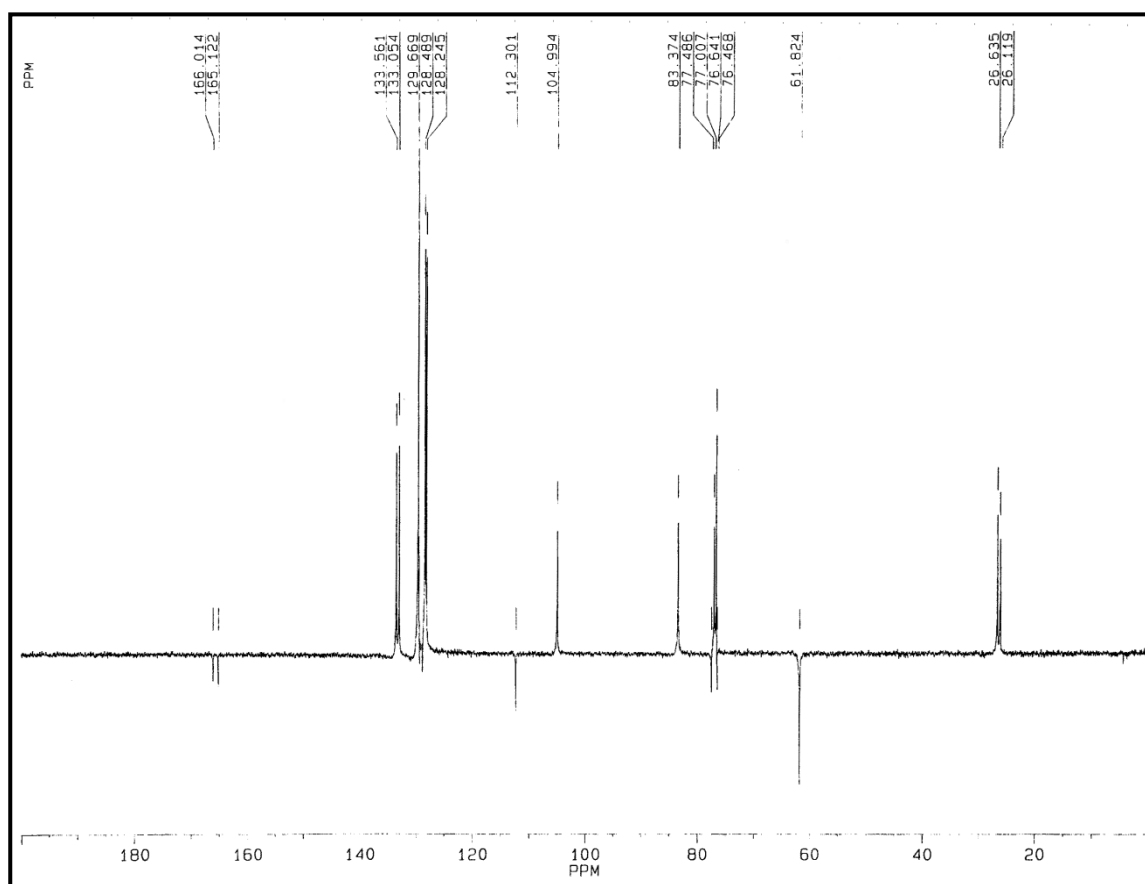
110.37 (Cq iz ketalne funkcije)



250 MHz  $^1\text{H}$  NMR-Spektar jedinjenja 41 ( $\text{CDCl}_3$ )

Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

- 1.35 i 1.58 (2s,  $2 \times 3\text{H}$ ,  $2\text{CH}_3$ )  
 4.59 (dd, 1H,  $J_{4,5a} = 6.1$  Hz,  $J_{5a,5b} = 11.6$  Hz, H-5a)  
 4.66 (dd, 1H,  $J_{4,5b} = 6.0$  Hz,  $J_{5a,5b} = 11.8$  Hz, H-5b)  
 4.70 (d, 1H,  $J_{1,2} = 3.7$  Hz, H-2)  
 4.77 (td, 1H,  $J_{4,5} = 5.9$  Hz,  $J_{3,4} = 2.9$  Hz, H-4)  
 5.60 (d, 1H,  $J_{3,4} = 3.0$  Hz, H-3)  
 6.07 (d, 1H,  $J_{1,2} = 3.7$  Hz, H-1)  
 7.34-8.15 (m, 10H, Ar-H)

**62.9 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektar jedinjenja 41 ( $\text{CDCl}_3$ )**

Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

26.12 i 26.63 ( $2\text{CH}_3$ )

61.82 (C-5)

76.64 (C-3)

77.01 (C-4)

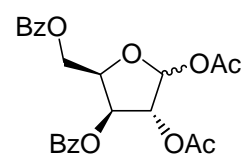
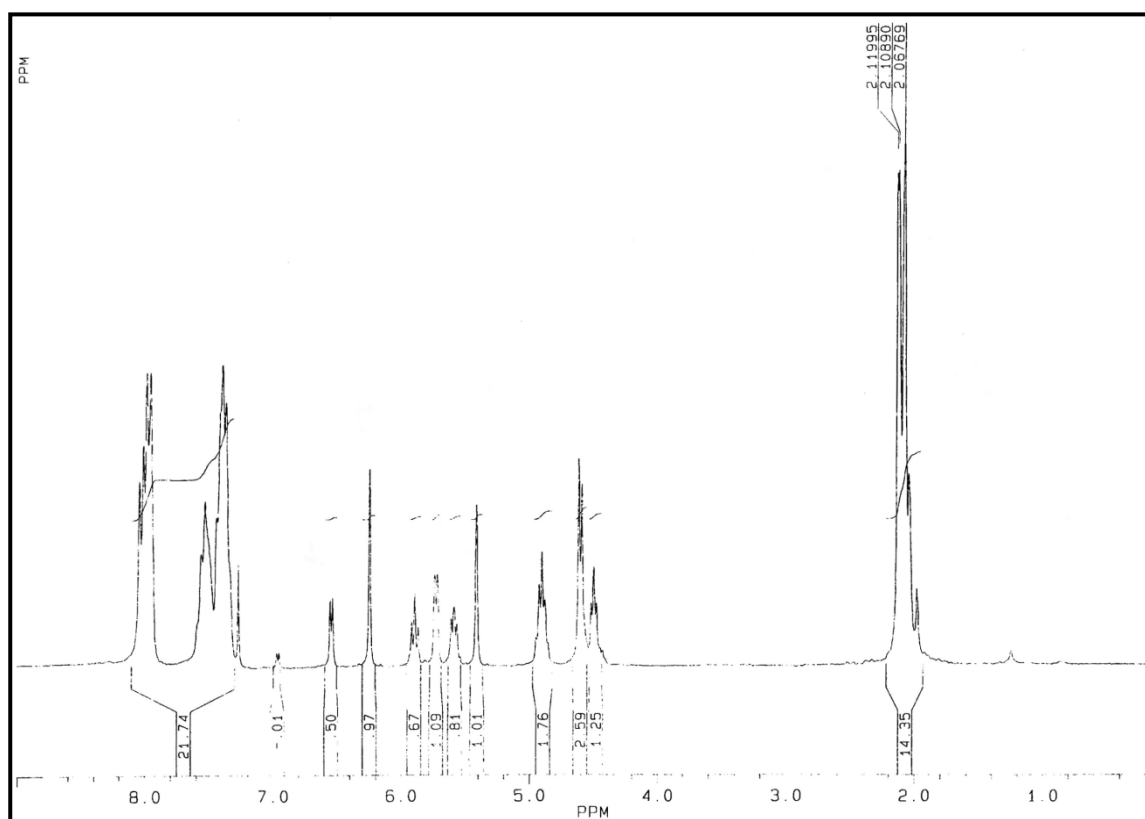
83.37 (C-2)

104.99 (C-1)

112.30 (Cq iz ketalne funkcije)

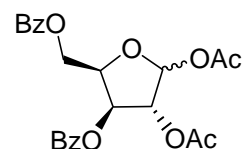
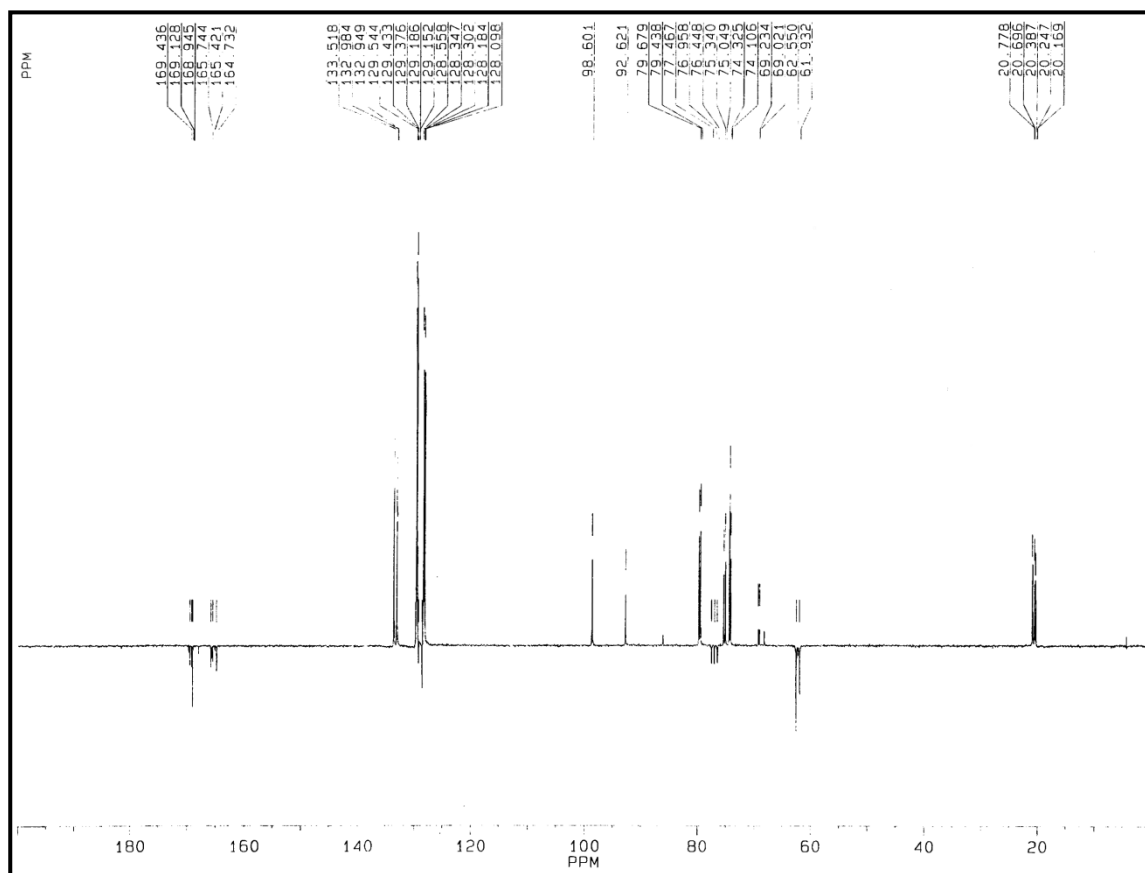
128.24, 128.49, 129.58, 129.67, 133.05, 133.56 (Ar-C)

165.12 i 166.01 ( $2\text{C}=\text{O}$  iz 2Bz)

250 MHz  $^1\text{H}$  NMR-Spektar jedinjenja 42 ( $\text{CDCl}_3$ )

Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

- 2.07, 2.11, 2.12 (3s,  $\text{CH}_3$ )  
 4.46 (dd,  $J_{5a,5b} = 12.2$  Hz,  $J_{4,5a} = 4.8$  Hz, H-5 $\alpha$ )  
 4.54 (dd,  $J_{5a,5b} = 12.2$  Hz,  $J_{4,5b} = 4.5$  Hz, H-5 $\beta$ )  
 4.60 (pd, 2H,  $J_{4,5} = 5.8$  Hz, H-5 $\beta$ )  
 4.82-4.97 (m, H-4 $\alpha$  i H-4 $\beta$ )  
 5.41 (s, 1H, H-2 $\beta$ )  
 5.58 (dd,  $J_{1,2} = 4.6$  Hz,  $J_{2,3} = 6.2$  Hz, H-2 $\alpha$ )  
 5.72 (d,  $J_{3,4} = 4.9$  Hz, H-3 $\beta$ )  
 5.89 (t,  $J = 6.6$  Hz, H-3 $\alpha$ )  
 6.24 (s, H-1 $\beta$ )  
 6.54 (d,  $J_{1,2} = 4.5$  Hz, H-1 $\alpha$ )  
 7.30-8.13 (m, Ar-H)

62.9 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektar jedinjenja 42 ( $\text{CDCl}_3$ )

Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

20.17, 20.25, 20.70, 20.78 ( $\text{CH}_3$  iz Ac)

61.93 (C-5 $\alpha$ )

62.55 (C-5 $\beta$ )

74.11 (C-3 $\alpha$ )

74.32 (C-3 $\beta$ )

75.05 (C-2 $\alpha$ )

75.34 (C-4 $\alpha$ )

79.44 (C-2 $\beta$ )

79.68 (C-4 $\beta$ )

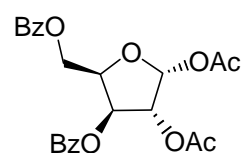
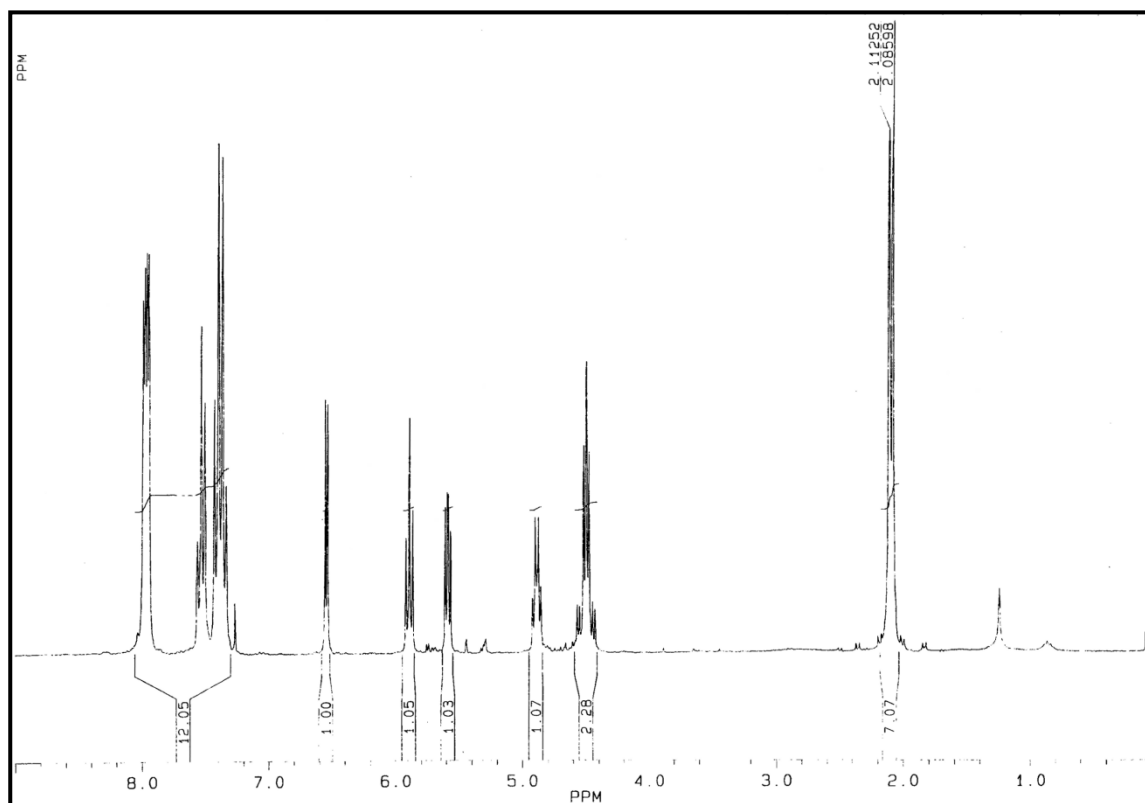
92.62 (C-1 $\alpha$ )

98.60 (C-1 $\beta$ )

128.10, 128.18, 128.30, 128.35, 128.56, 129.15, 129.19, 129.38, 129.43, 129.54, 132.95, 132.98, 133.52 (Ar-C)

164.73, 165.42, 165.74 ( $\text{C}=\text{O}$  iz Bz)

168.94, 169.13, 169.44 ( $\text{C}=\text{O}$  iz Ac)

250 MHz  $^1\text{H}$  NMR-Spektar jedinjenja 42a (CDCl<sub>3</sub>)

Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

2.09 i 2.11 (2s, 2 $\times$ 3H, 2CH<sub>3</sub> iz 2Ac)

4.46 (dd, 1H,  $J_{5a,5b} = 12.2$  Hz,  $J_{4,5a} = 4.8$  Hz, H-5a)

4.54 (dd, 1H,  $J_{5a,5b} = 12.2$  Hz,  $J_{4,5b} = 4.5$  Hz, H-5b)

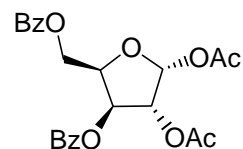
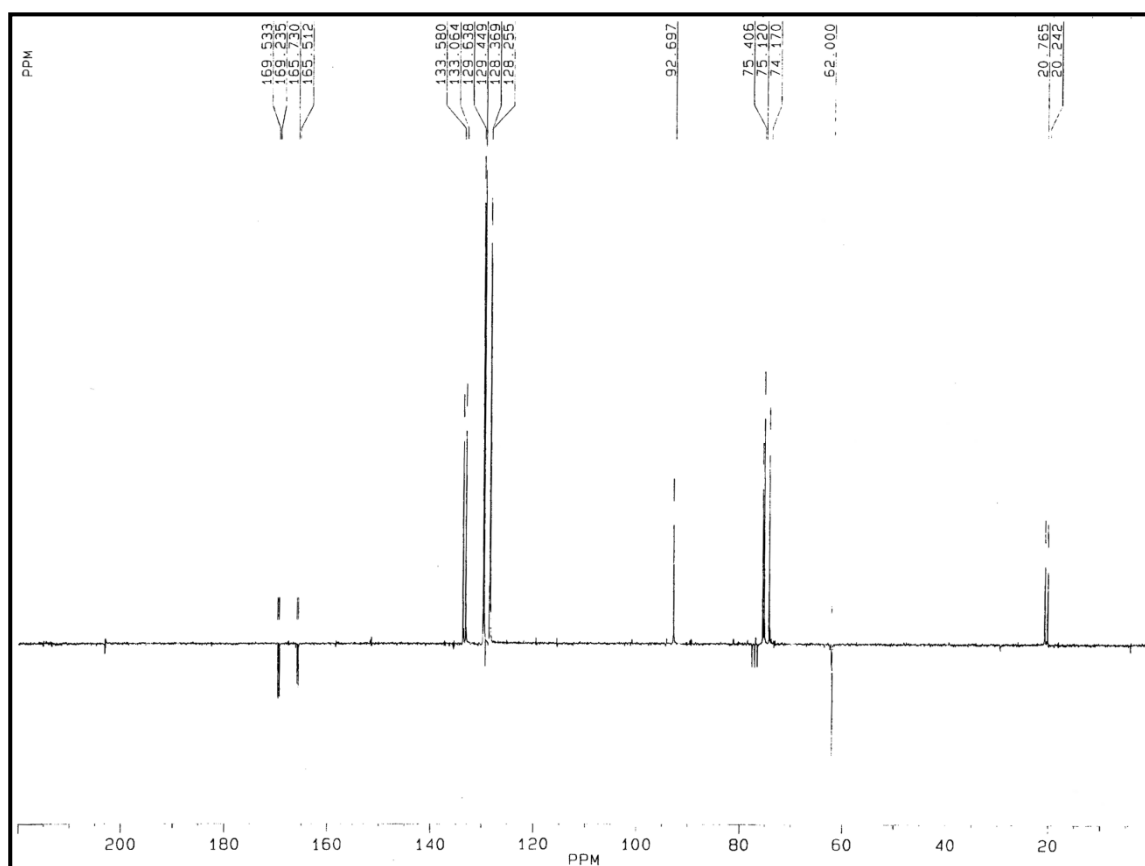
4.89 (m, 1H, H-4)

5.59 (dd, 1H,  $J_{1,2} = 4.6$  Hz,  $J_{2,3} = 6.2$  Hz, H-2)

5.89 (t, 1H,  $J = 6.6$  Hz, H-3)

6.54 (d, 1H,  $J_{1,2} = 4.6$  Hz, H-1)

7.30-8.01 (m, 10H, Ar-H)

62.9 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektar jedinjenja 42a ( $\text{CDCl}_3$ )

Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

20.24 i 20.76 (2 $\text{CH}_3$  iz 2Ac)

62.00 (C-5)

74.17 (C-3)

75.12 (C-2)

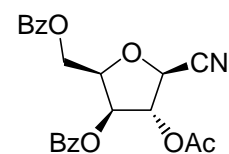
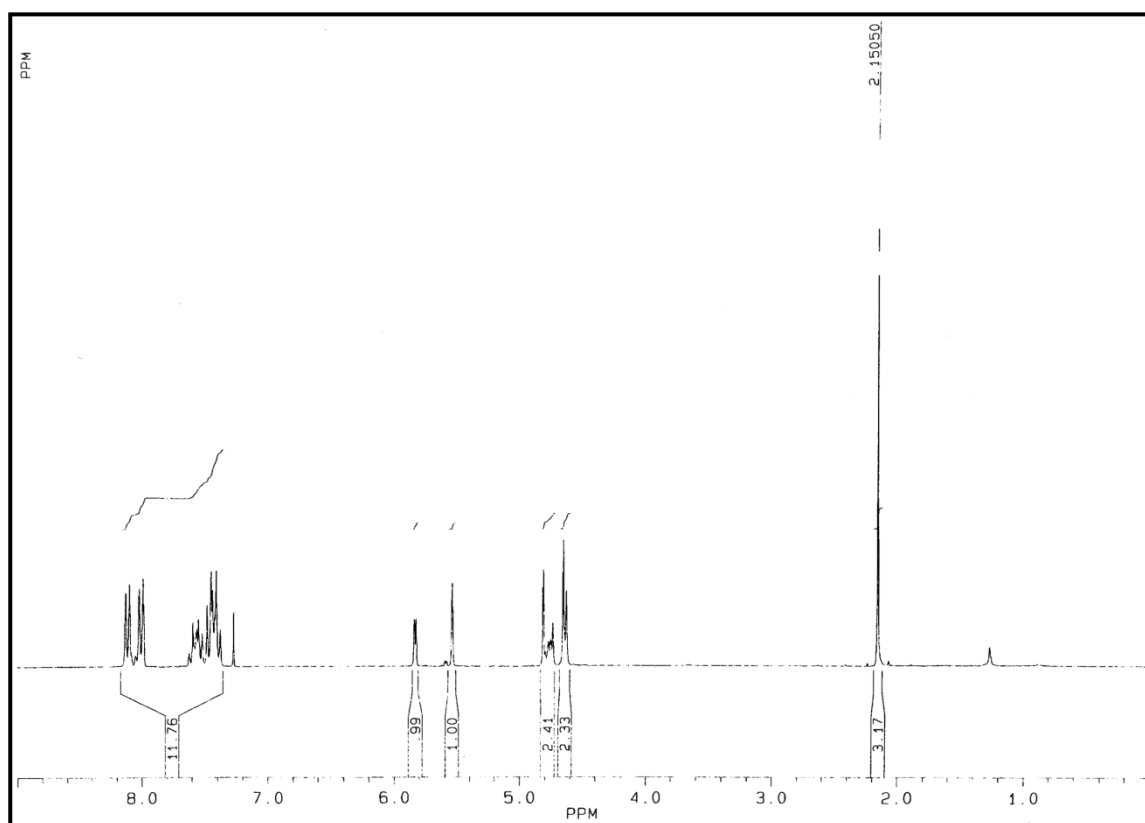
75.41 (C-4)

92.70 (C-1)

128.25, 128.37, 129.45, 129.64, 133.06, 133.58 (Ar-C)

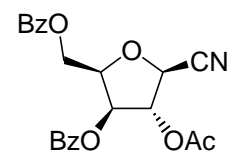
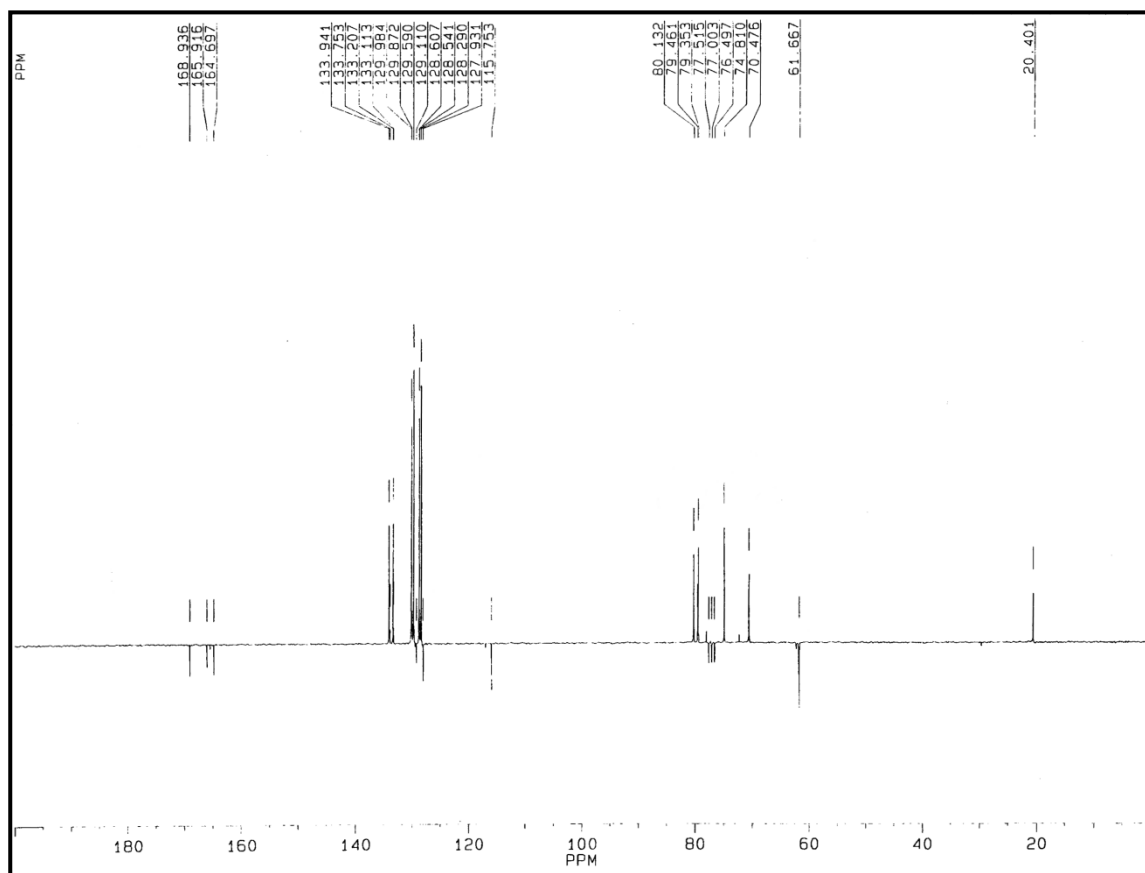
165.51 i 165.73 (2 $\text{C}=\text{O}$  iz 2Bz)

169.23 i 169.53 (2 $\text{C}=\text{O}$  iz 2Ac)

250 MHz  $^1\text{H}$  NMR-Spektar jedinjenja 43 $\beta$  ( $\text{CDCl}_3$ )

Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

- 2.15 (s, 3H iz Ac)
- 4.63 (d, 2H,  $J_{5,6} = 5.8$  Hz, H-6)
- 4.77 (m, 1H, H-5)
- 4.81 (s, 1H, H-2)
- 5.54 (s, 1H, H-3)
- 5.83 (d, 1H,  $J_{3,4} = 3.5$  Hz, H-4)
- 7.35-8.16 (m, 10H, Ar-H)

62.9 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektar jedinjenja 43 $\beta$  ( $\text{CDCl}_3$ )

Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

20.40 ( $\text{CH}_3$  iz Ac)

61.67 (C-6)

70.48 (C-2)

74.81 (C-4)

79.46 (C-3)

80.13 (C-5)

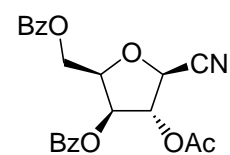
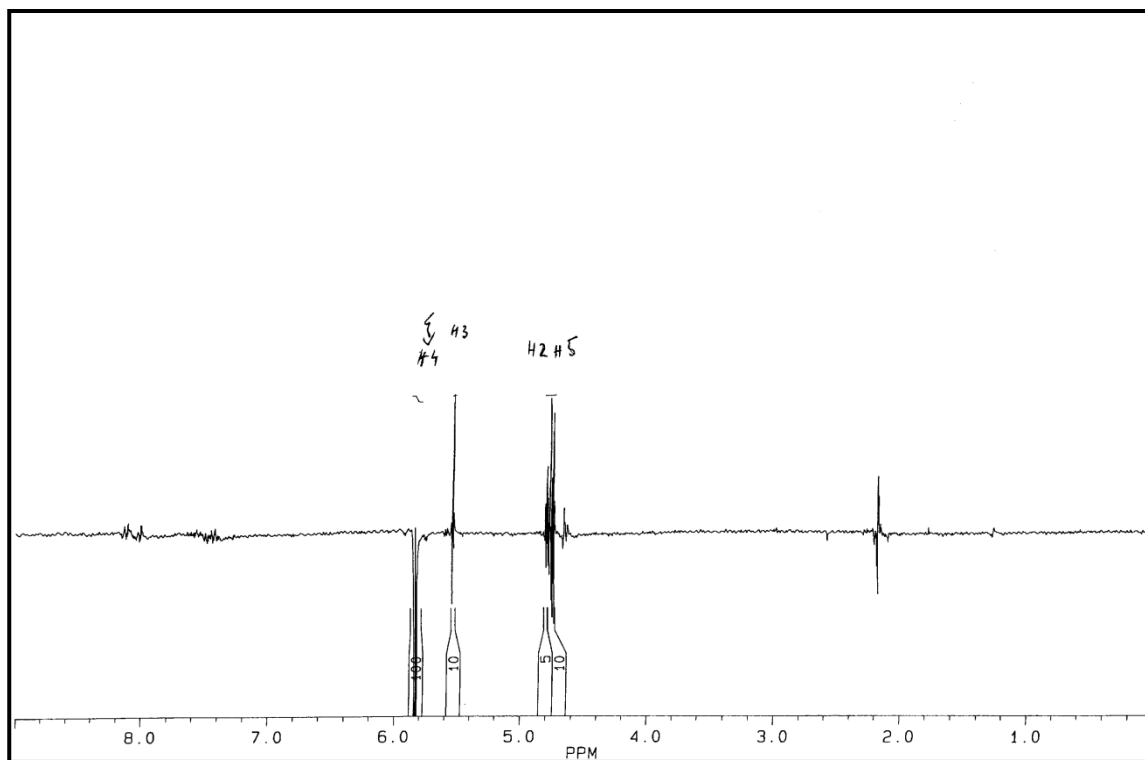
115.75 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ )

127.93–133.94 (Ar-C)

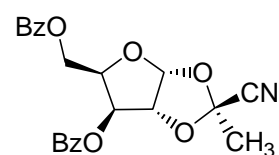
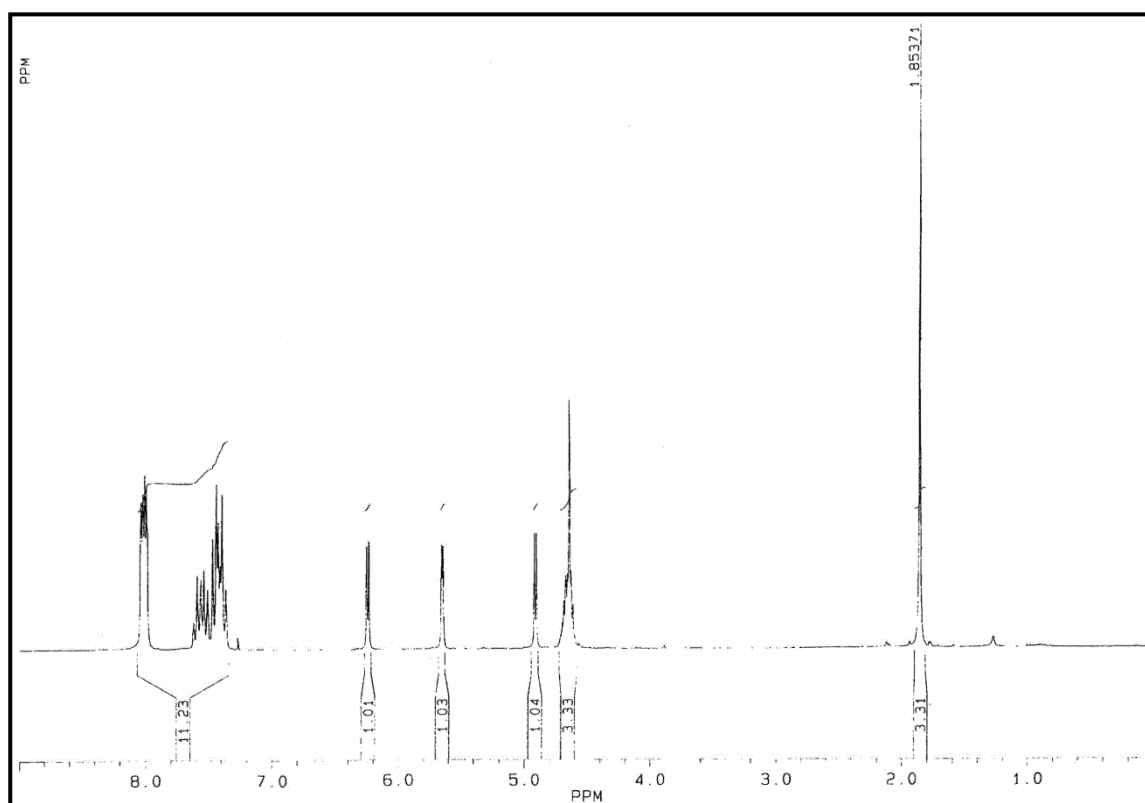
164.70 i 165.92 ( $2\text{C}=\text{O}$  iz 2Bz)

168.94 ( $\text{C}=\text{O}$  iz Ac)



**NOE Diferencijalni  $^1\text{H}$  NMR-spektar jedinjenja 43 dobijen nakon ozračivanja H-4**

NOE kontakt: H-4 i H-3; H-4 i H-5; H-4 i H-2

250 MHz  $^1\text{H}$  NMR-Spektar jedinjenja 44 ( $\text{CDCl}_3$ )

Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

1.85 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ )

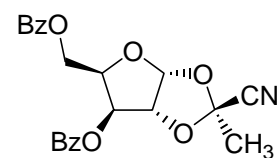
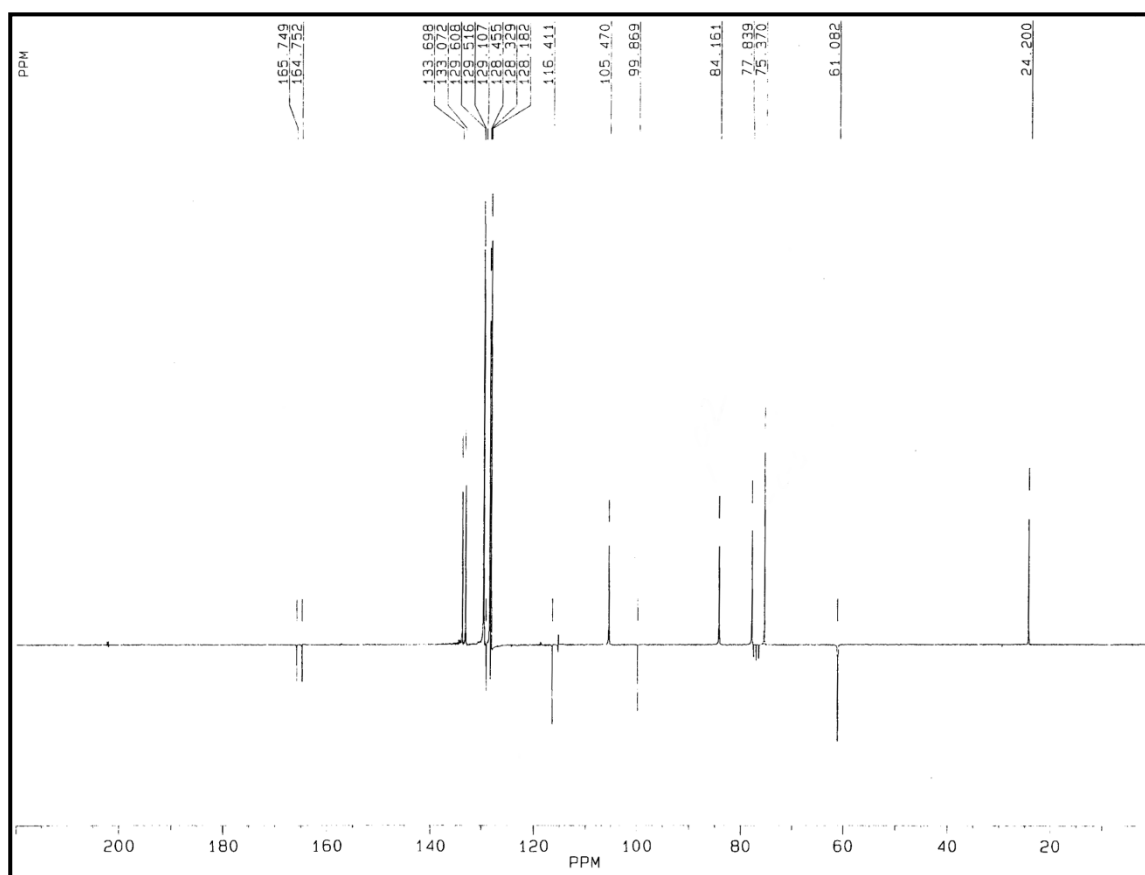
4.59-4.72 (m, 3H, 2H-5, H-4)

4.91 (d, 1H,  $J_{1,2} = 4.1$  Hz, H-2)

5.64 (d, 1H,  $J_{3,4} = 2.6$  Hz, H-3)

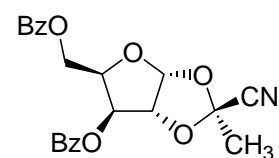
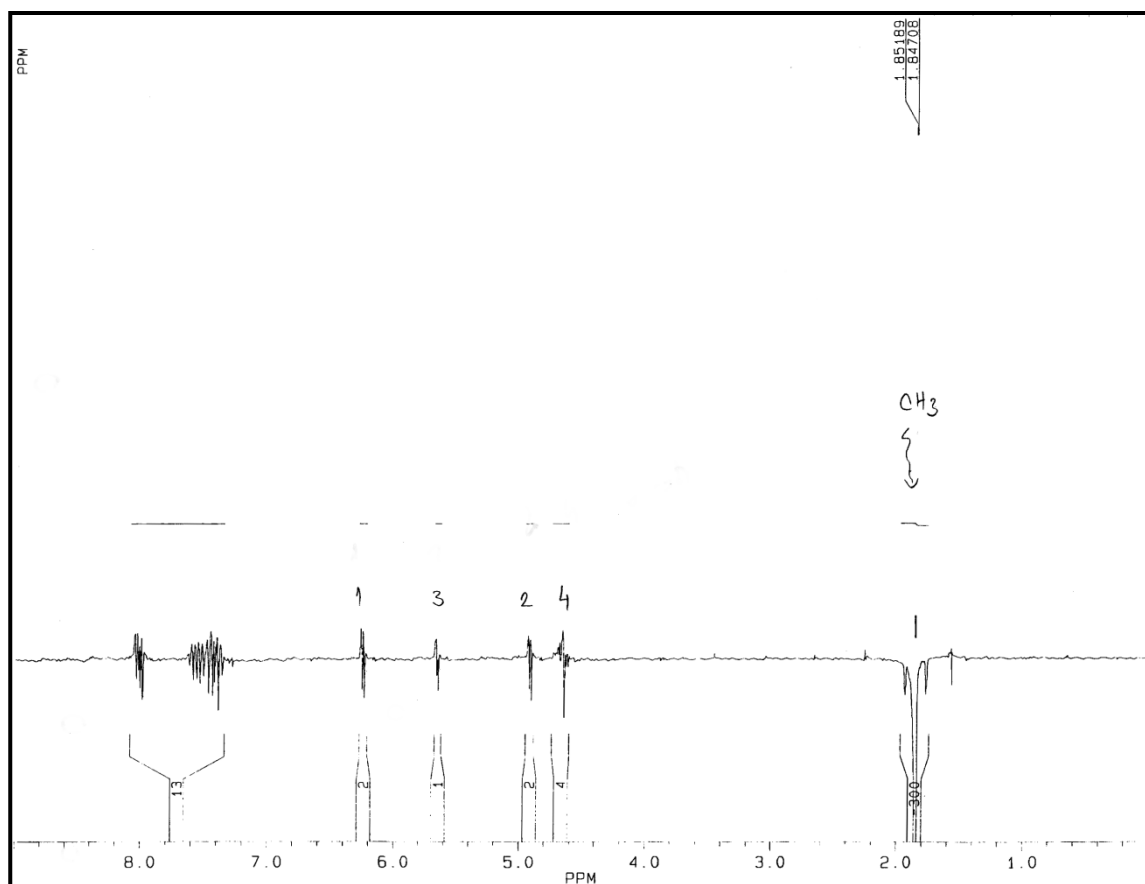
6.24 (d, 1H,  $J_{1,2} = 4.1$  Hz, H-1)

7.33-8.07 (m, 10H, Ar-H)

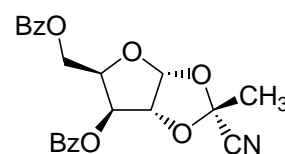
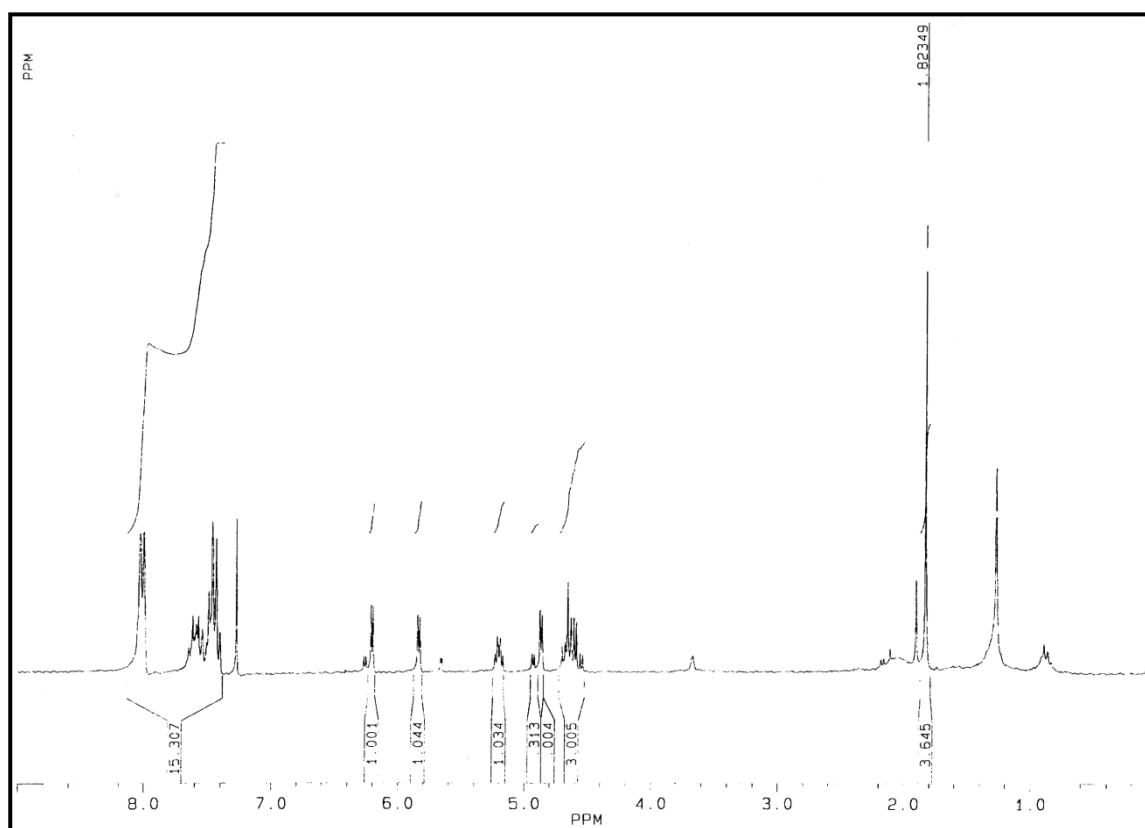
62.9 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektar jedinjenja 44 ( $\text{CDCl}_3$ )

Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

- 24.20 ( $\text{CH}_3$ )
- 61.08 (C-5)
- 75.37 (C-3)
- 77.84 (C-4)
- 84.16 (C-2)
- 99.87 (Cq iz dioksolanskog prstena)
- 105.47 (C-1)
- 116.41 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ )
- 128.18, 128.33, 128.45, 129.11, 129.52, 129.61, 133.07, 133.70 (Ar-C)
- 164.75 i 165.75 ( $2\text{C}=\text{O}$  iz 2Bz)

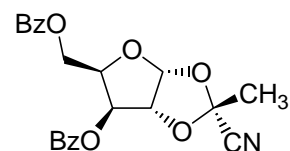
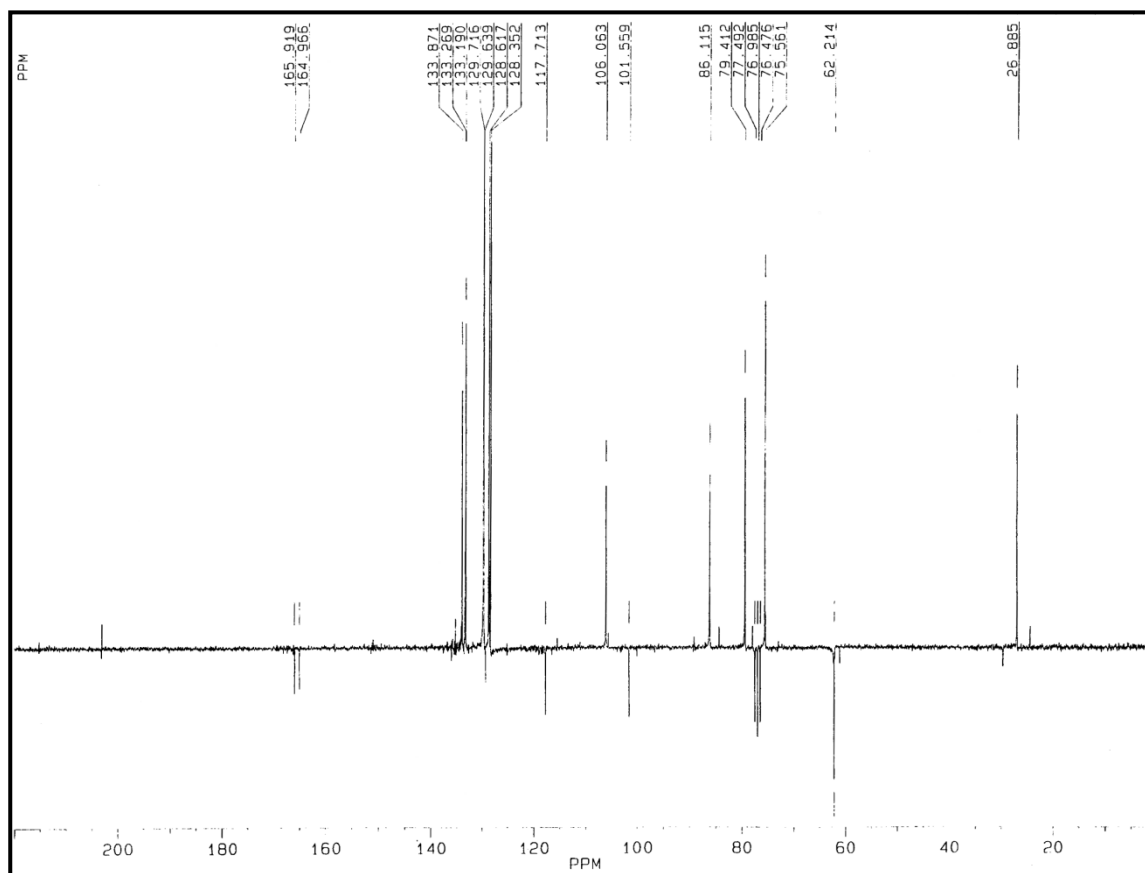
**NOE Diferencijalni  $^1\text{H}$  NMR-spektar jedinjenja 44 dobijen nakon ozračivanja  $\text{CH}_3$ -grupe**

NOE kontakt:  $\text{CH}_3$  i H-4

250 MHz  $^1\text{H}$  NMR-Spektar jedinjenja 45 ( $\text{CDCl}_3$ )

Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

- 1.82 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ )
- 4.57 (dd, 1H,  $J_{5a,5b} = 11.7$  Hz,  $J_{4,5a} = 4.9$  Hz, H-5a)
- 4.66 (dd, 1H,  $J_{5a,5b} = 11.7$  Hz,  $J_{4,5b} = 6.4$  Hz, H-5b)
- 4.86 (d, 1H,  $J_{1,2} = 3.8$  Hz, H-2)
- 5.20 (m, 1H, H-4)
- 5.83 (d, 1H,  $J_{3,4} = 4.2$  Hz, H-3)
- 6.20 (d, 1H,  $J_{1,2} = 3.8$  Hz, H-1)
- 7.38-8.07 (m, 10H, Ar-H)

62.9 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektar jedinjenja 45 ( $\text{CDCl}_3$ )

Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

26.88 ( $\text{CH}_3$ )

62.21 (C-5)

75.56 (C-3)

79.41 (C-4)

86.11 (C-2)

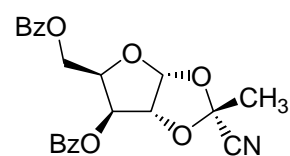
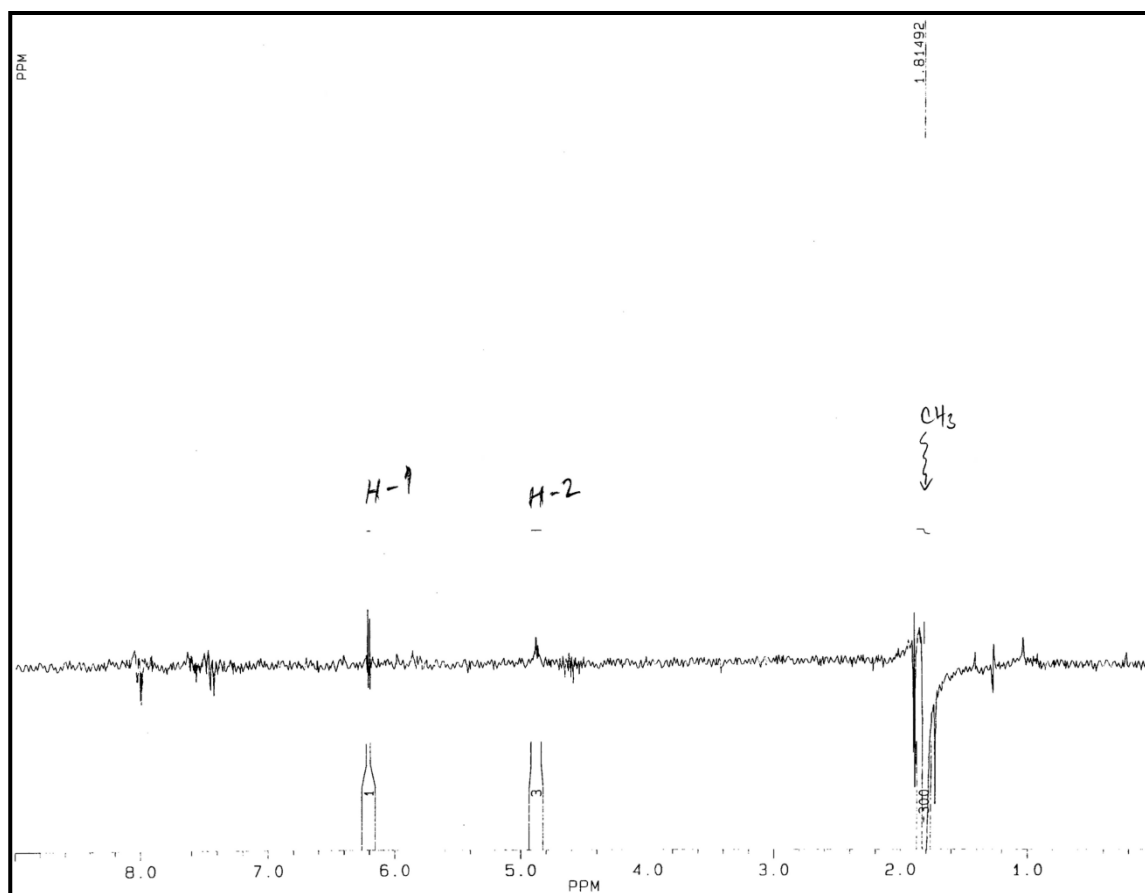
101.56 (Cq iz dioksolanskog prstena)

106.06 (C-1)

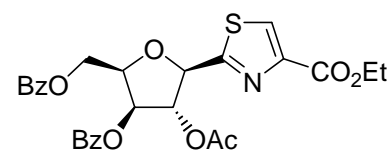
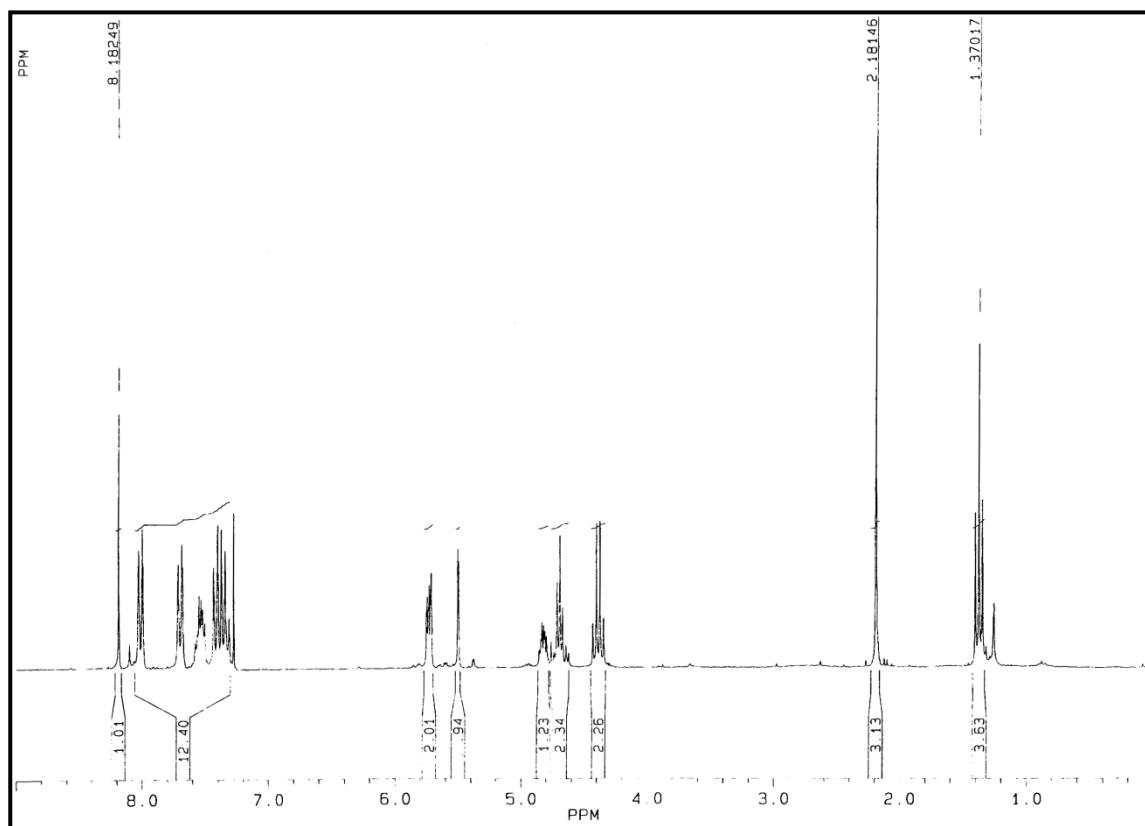
117.71 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ )

128.35, 128.62, 129.64, 129.72, 133.19, 133.27, 133.87 (Ar-C)

164.97 i 165.92 ( $2\text{C}=\text{O}$  iz 2Bz)

**NOE Diferencijalni  $^1\text{H}$  NMR-spektar jedinjenja 45 dobijen nakon ozračivanja  $\text{CH}_3$ -grupe**

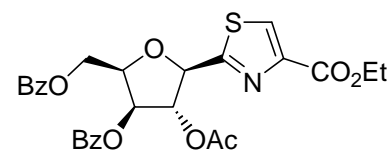
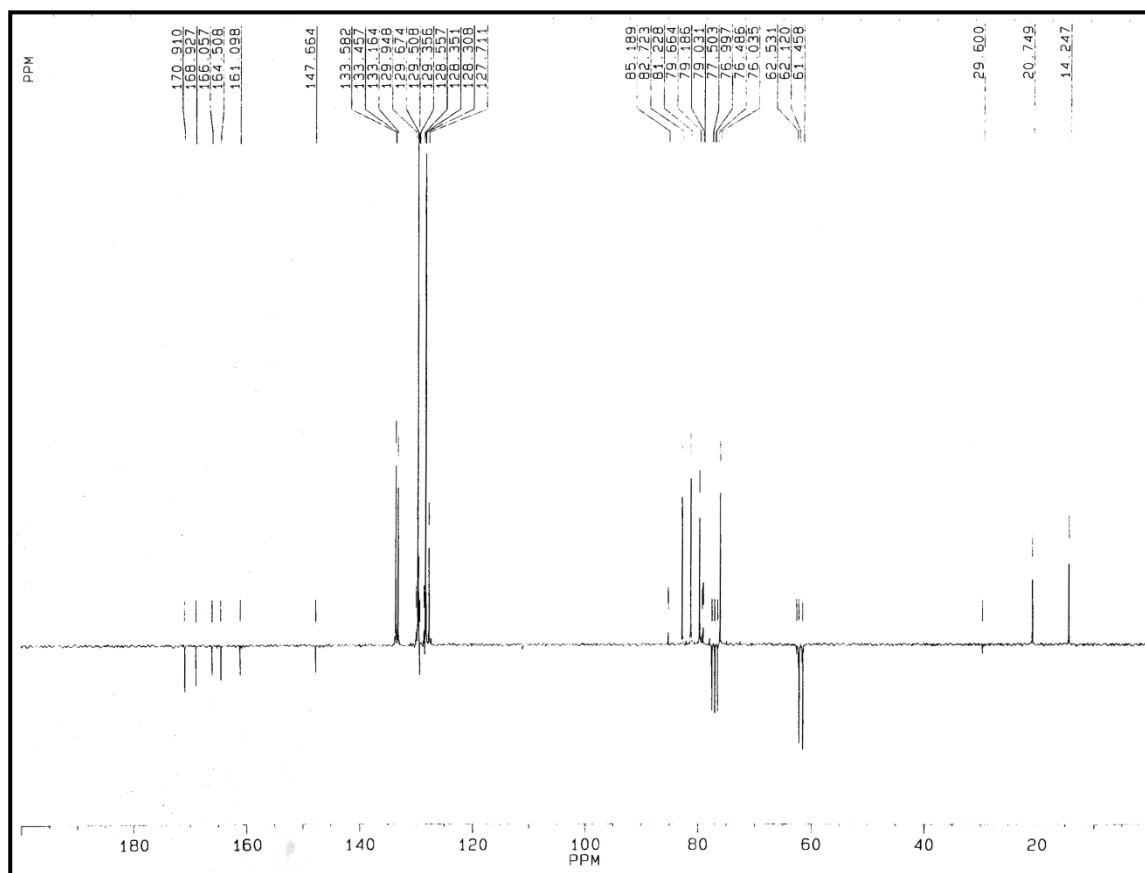
NOE kontakt:  $\text{CH}_3$  i H-2

250 MHz  $^1\text{H}$  NMR-Spektar jedinjenja 47 ( $\text{CDCl}_3$ )

Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

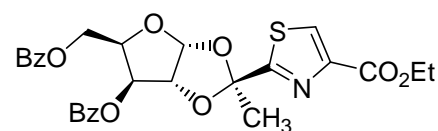
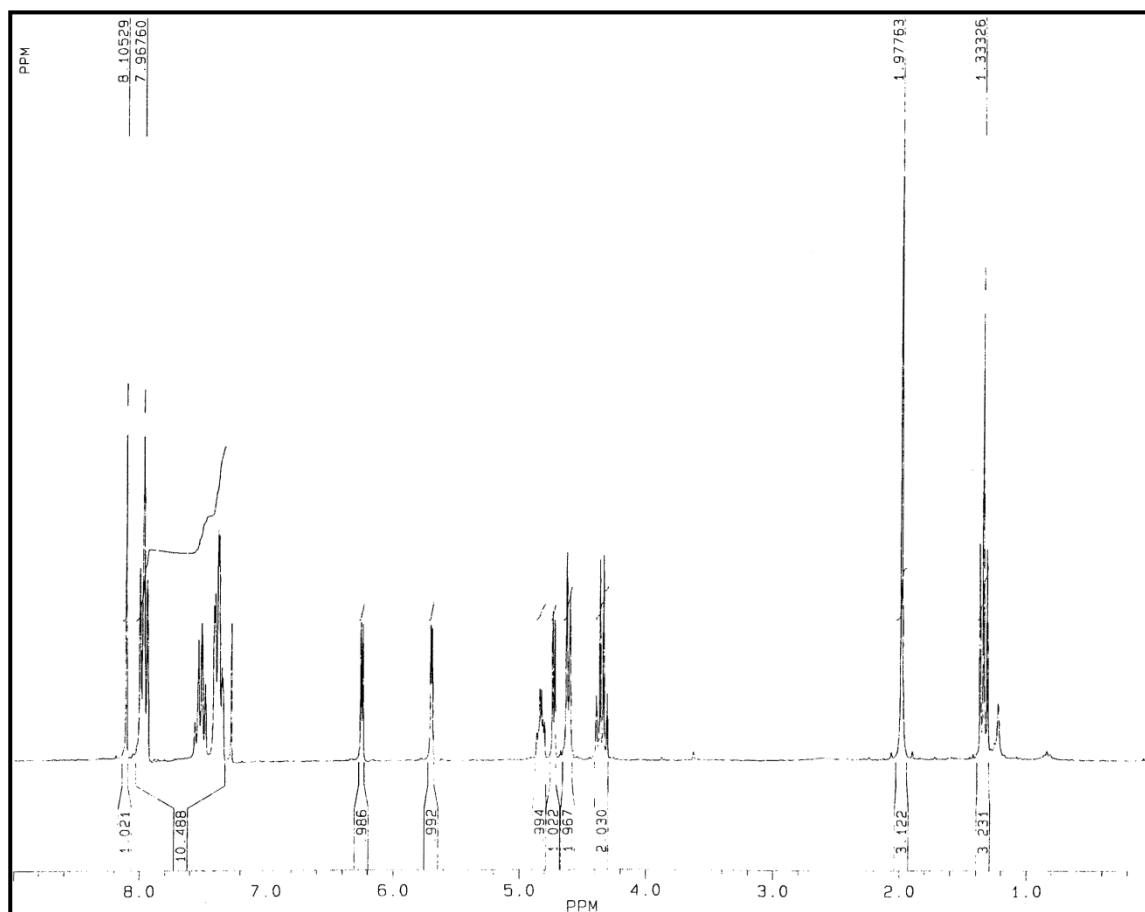
- 1.37 (t, 3H,  $J_{\text{CH}_2, \text{CH}_3} = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_3$  iz Et)
- 2.18 (s, 3H iz Ac)
- 4.38 (q, 2H,  $J_{\text{CH}_2, \text{CH}_3} = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_2$  iz Et)
- 4.65 (dd, 1H,  $J_{4',5a'} = 5.2$  Hz,  $J_{5a',5b'} = 11.6$  Hz, H-5a')
- 4.72 (dd, 1H,  $J_{4',5b'} = 5.9$  Hz,  $J_{5a',5b'} = 11.6$  Hz, H-5b')
- 4.83 (m, 1H,  $J_{3',4'} = 3.6$  Hz,  $J_{4',5a'} = 5.5$  Hz,  $J_{4',5b'} = 5.7$  Hz, H-4')
- 5.50 (d, 1H,  $J_{1',2'} = 1.8$  Hz, H-1')
- 5.71 (t, 1H,  $J_{1',2'} = 1.7$  Hz,  $J_{2',3'} = 1.3$  Hz, H-2')
- 5.74 (dd, 1H,  $J_{2',3'} = 1.2$  Hz,  $J_{3',4'} = 3.4$  Hz, H-3')
- 7.29-8.05 (m, 10H, Ar-H)
- 8.18 (s, 1H, H-5)



62.9 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektar jedinjenja 47 ( $\text{CDCl}_3$ )

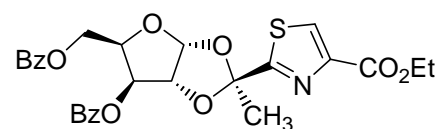
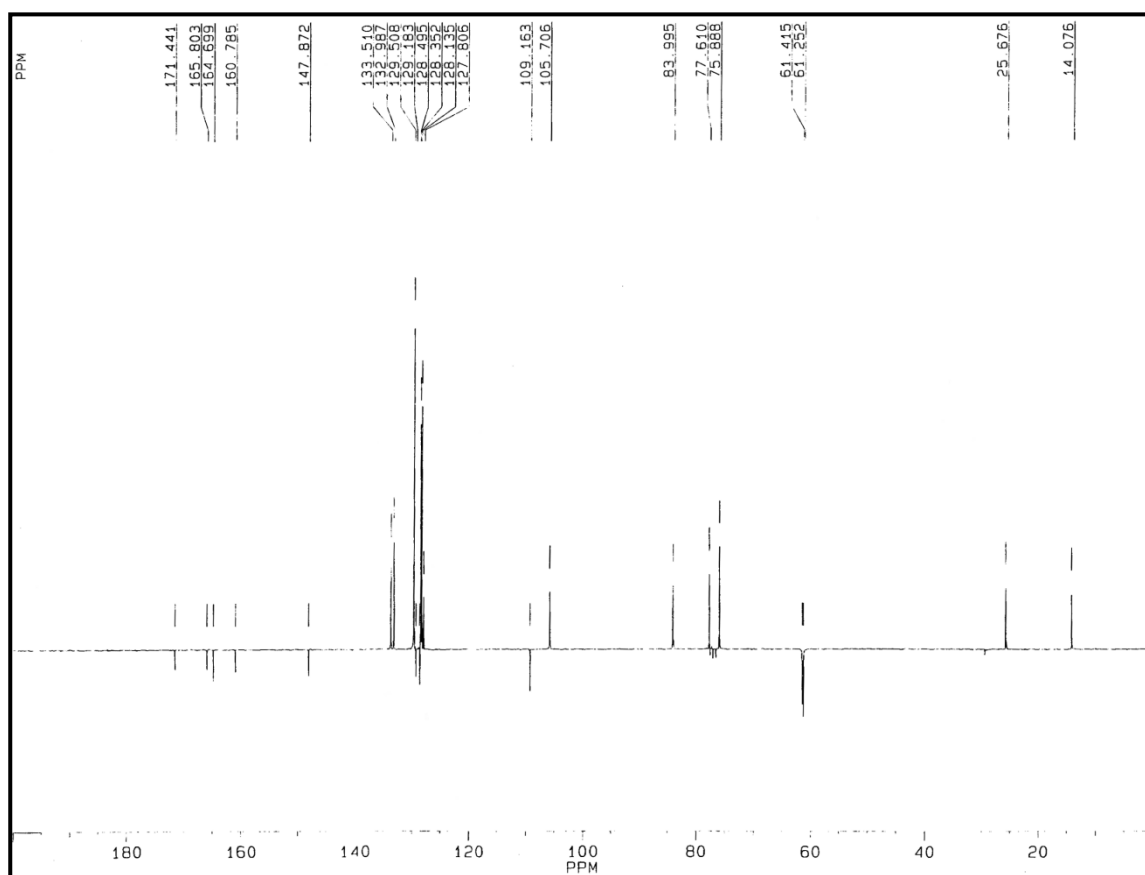
Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

- 14.25 ( $\text{CH}_3$  iz Et)
- 20.75 ( $\text{CH}_3$  iz Ac)
- 61.46 ( $\text{CH}_2$  iz Et)
- 62.12 ( $\text{C}-5'$ )
- 76.03 ( $\text{C}-3'$ )
- 79.66 ( $\text{C}-4'$ )
- 81.23 ( $\text{C}-2'$ )
- 82.72 ( $\text{C}-1'$ )
- 127.71 ( $\text{C}-5$ )
- 128.31, 128.35, 128.56, 129.36, 129.95, 133.46, 133.58 (Ar-C)
- 147.66 ( $\text{C}-4$ )
- 161.10 ( $\text{C}-2$ )
- 164.06 i 168.93 ( $2\text{C}=\text{O}$  iz 2Bz)
- 168.93 i 170.91 ( $2\text{C}=\text{O}$  iz Ac i  $\text{CO}_2\text{Et}$ )

250 MHz  $^1\text{H}$  NMR-Spektar jedinjenja 49 ( $\text{CDCl}_3$ )

Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

- 1.33 (t, 3H,  $J_{\text{CH}_2, \text{CH}_3} = 7.1$  Hz,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )
- 1.97 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ )
- 4.35 (q, 2H,  $J_{\text{CH}_2, \text{CH}_3} = 7.1$  Hz,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )
- 4.61 (d, 2H,  $J_{4', 5'} = 6.0$  Hz, 2H-5')
- 4.73 (d, 1H,  $J_{1', 2'} = 3.8$  Hz, H-2')
- 4.82 (td, 1H,  $J_{3', 4'} = 2.9$  Hz,  $J_{4', 5'} = 5.9$  Hz, H-4')
- 5.69 (d, 1H,  $J_{3', 4'} = 2.9$  Hz, H-3')
- 6.24 (d, 1H,  $J_{1', 2'} = 3.8$  Hz, H-1')
- 7.31-8.05 (m, 10H, Ar-H)
- 8.10 (s, 1H, H-5)

62.9 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektar jedinjenja 49 ( $\text{CDCl}_3$ )

Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

14.08 ( $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )

25.68 ( $\text{CH}_3$ )

61.25 ( $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )

61.41 (C-5')

75.89 (C-3')

77.61 (C-4')

83.99 (C-2')

105.71 (C-1')

109.16 (Cq iz ketalne funkcije)

127.81 (C-5)

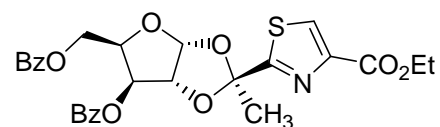
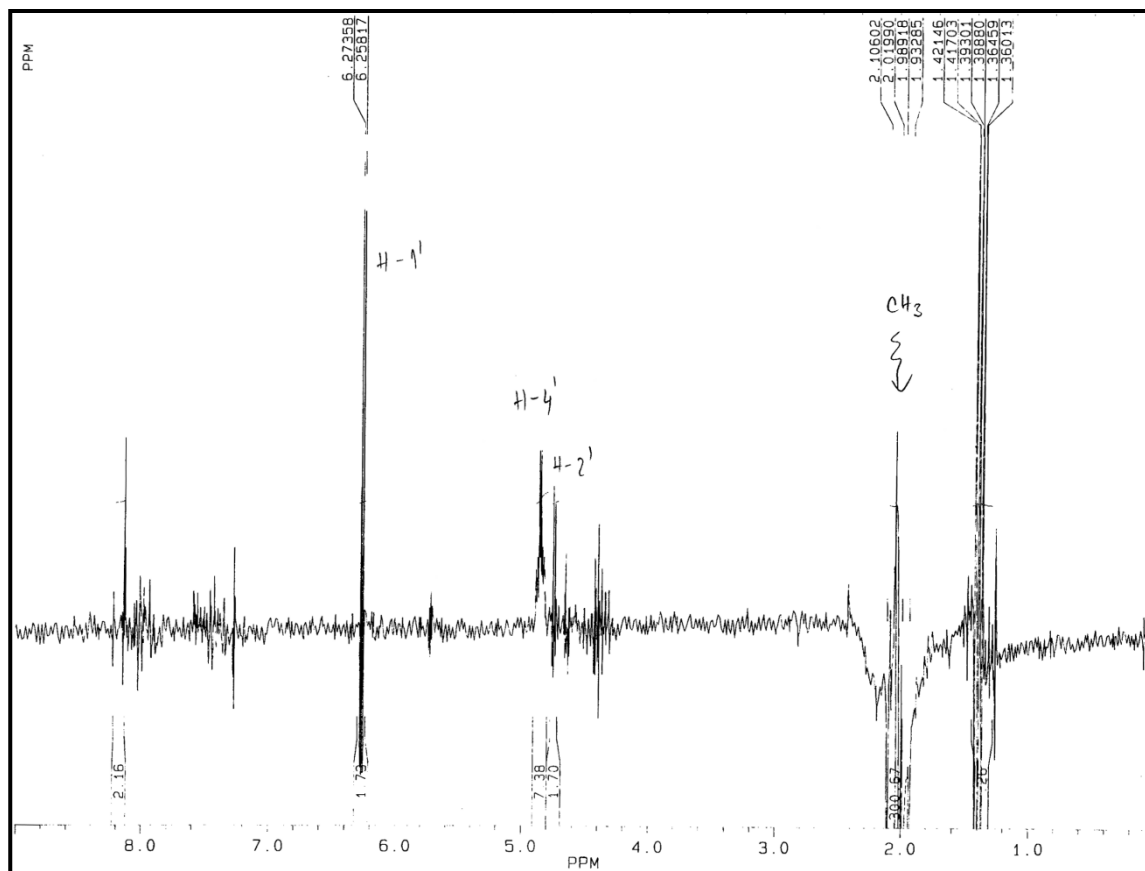
128.13, 128.35, 128.49, 129.18, 129.51, 132.99, 133.51 (Ar-C)

147.87 (C-4)

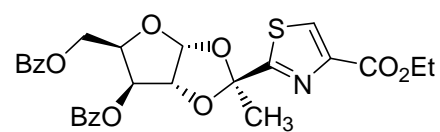
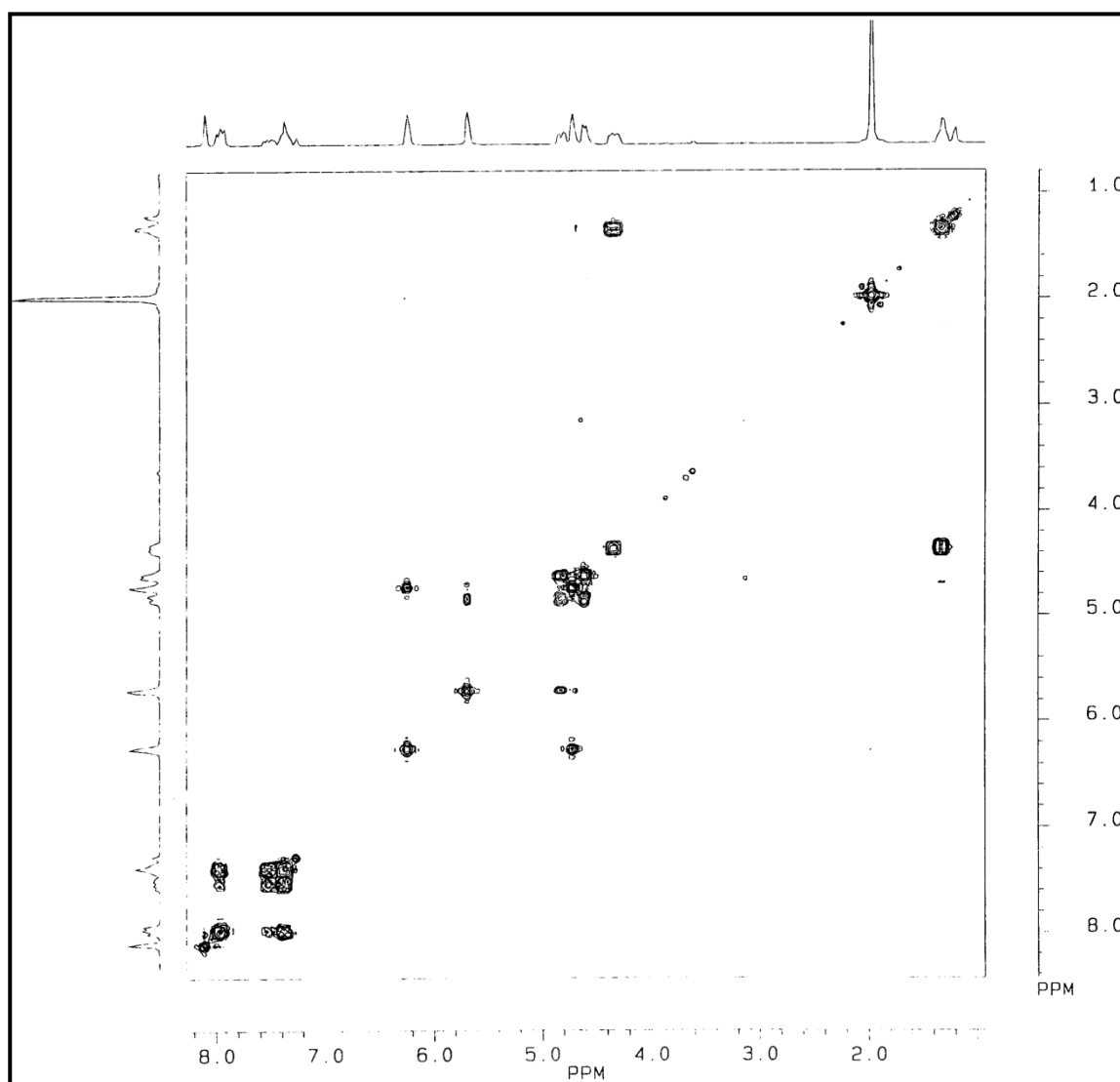
160.78 (C-2)

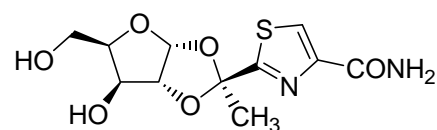
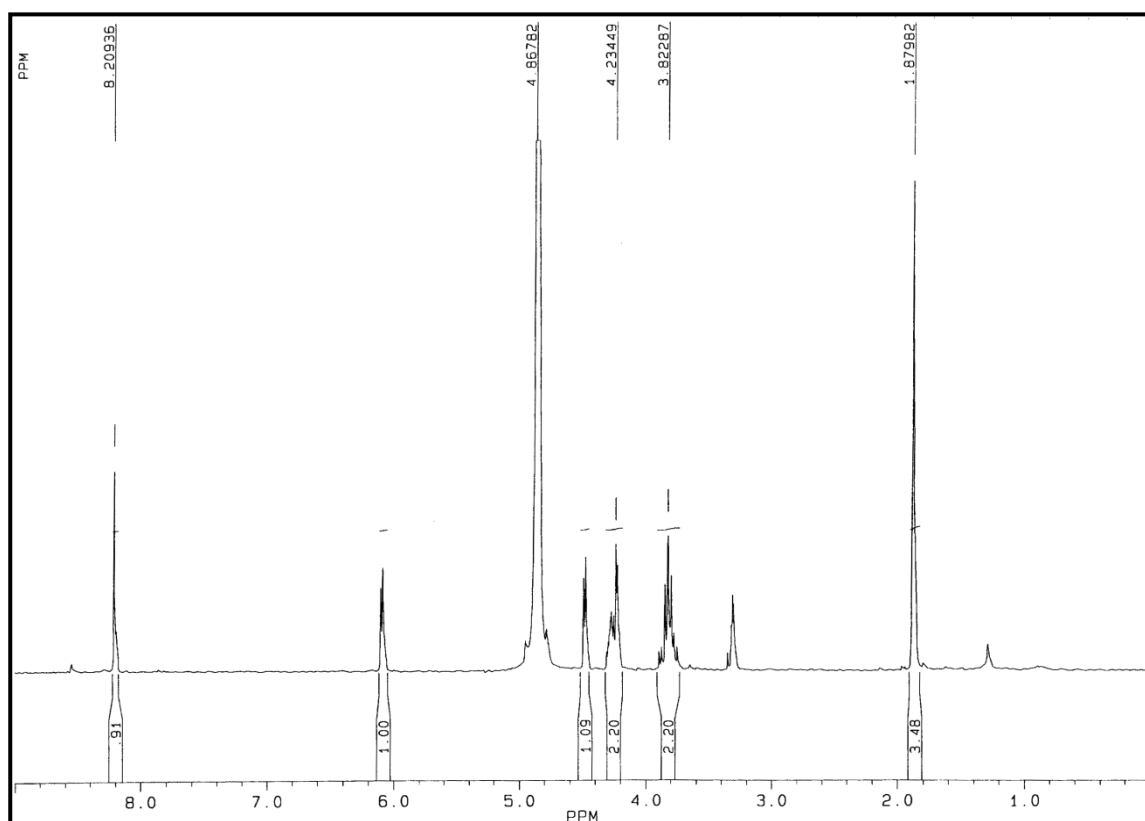
164.70, 165.80 ( $2\text{C}=\text{O}$  iz 2Bz)

171.44 ( $\text{C}=\text{O}$  iz  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )

**NOE Diferencijalni  $^1\text{H}$  NMR-spektar jedinjenja 49 dobijen nakon ozračivanja  $\text{CH}_3$ -grupe**

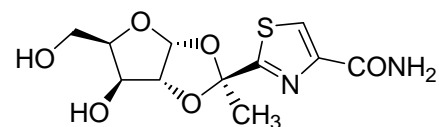
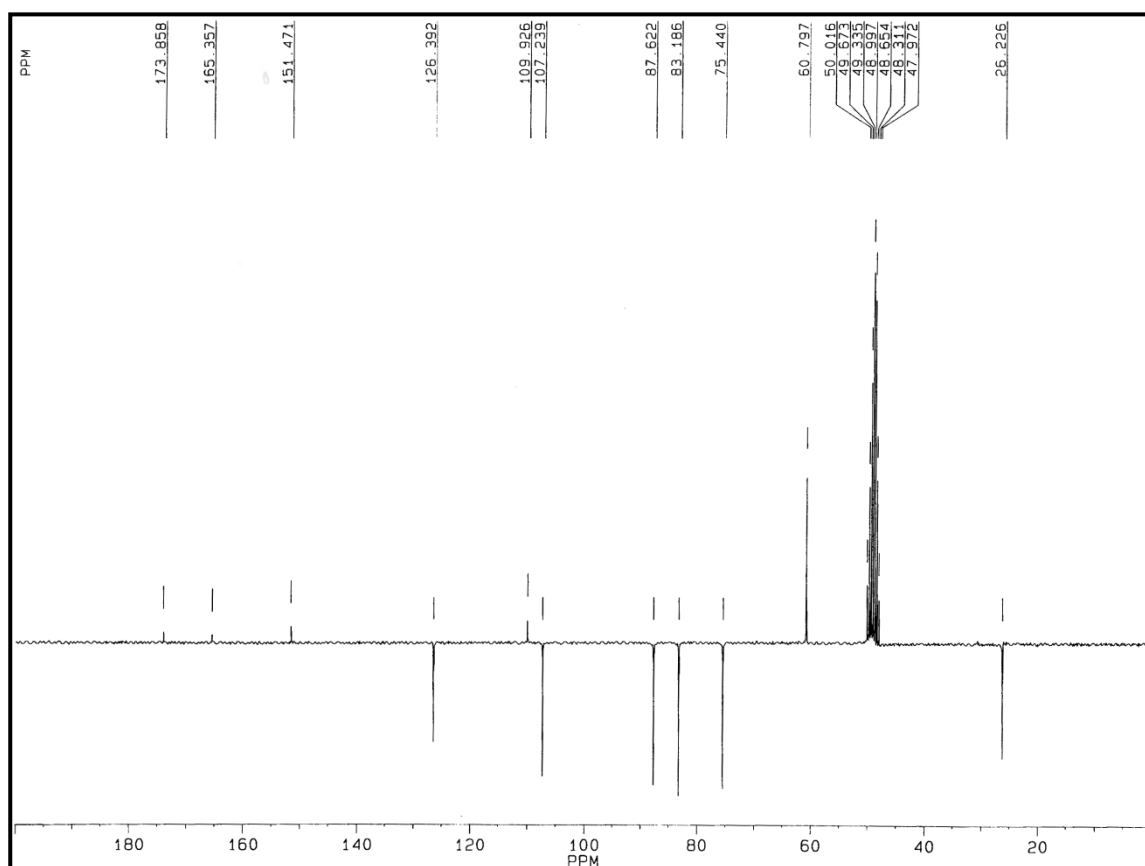
NOE kontakt:  $\text{CH}_3$  i  $\text{H-4}'$

2D COSY  $^1\text{H}$  NMR-Spektar jedinjenja 49 ( $\text{CDCl}_3$ )

250 MHz  $^1\text{H}$  NMR-Spektar jedinjenja 50 ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

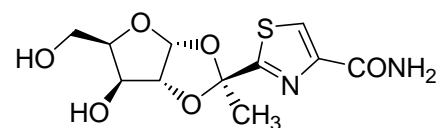
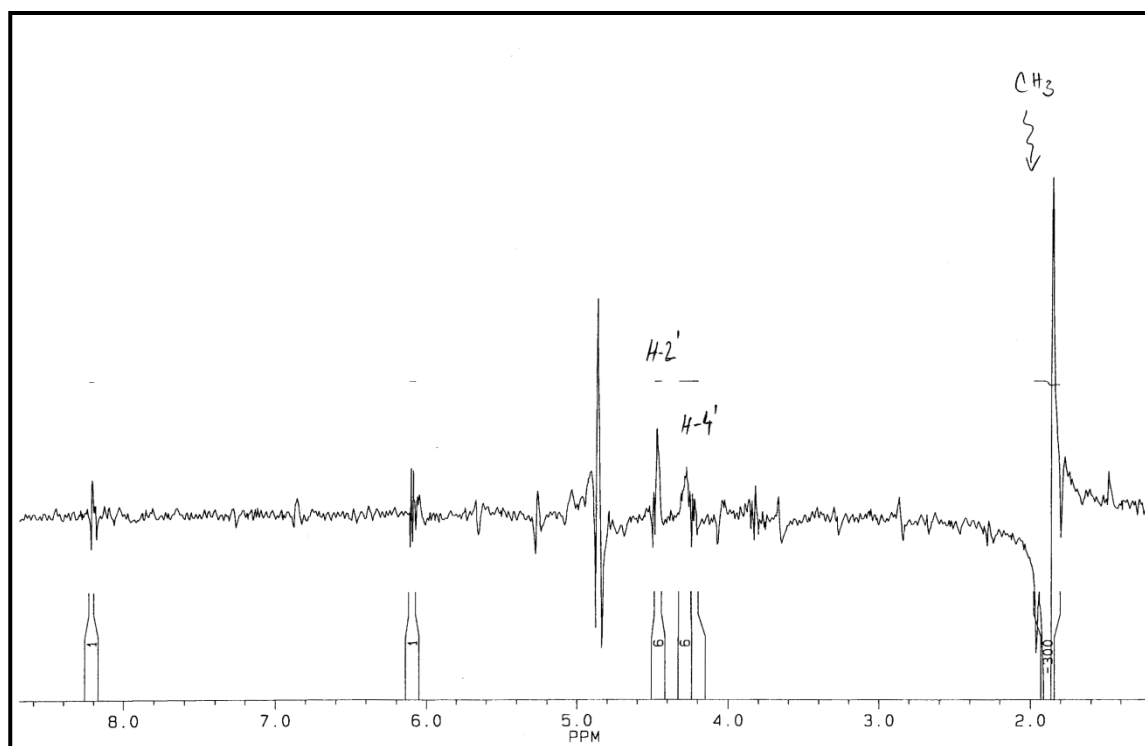
Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

- 1.88 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ )
- 3.78 (dd, 1H,  $J_{4',5a'} = 6.6$  Hz,  $J_{5a',5b'} = 11.7$  Hz, H-5a')
- 3.86 (dd, 1H,  $J_{4',5b'} = 4.9$  Hz,  $J_{5a',5b'} = 11.6$  Hz, H-5b')
- 4.23 (d, 1H,  $J_{3',4'} = 2.8$  Hz, H-3')
- 4.28 (m, 1H, H-4')
- 4.48 (d, 1H,  $J_{1',2'} = 3.8$  Hz, H-2')
- 6.09 (d, 1H,  $J_{1',2'} = 3.8$  Hz, H-1')
- 8.21 (s, 1H, H-5)

62.9 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektar jedinjenja 50 ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

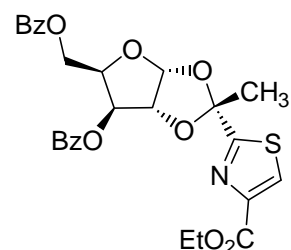
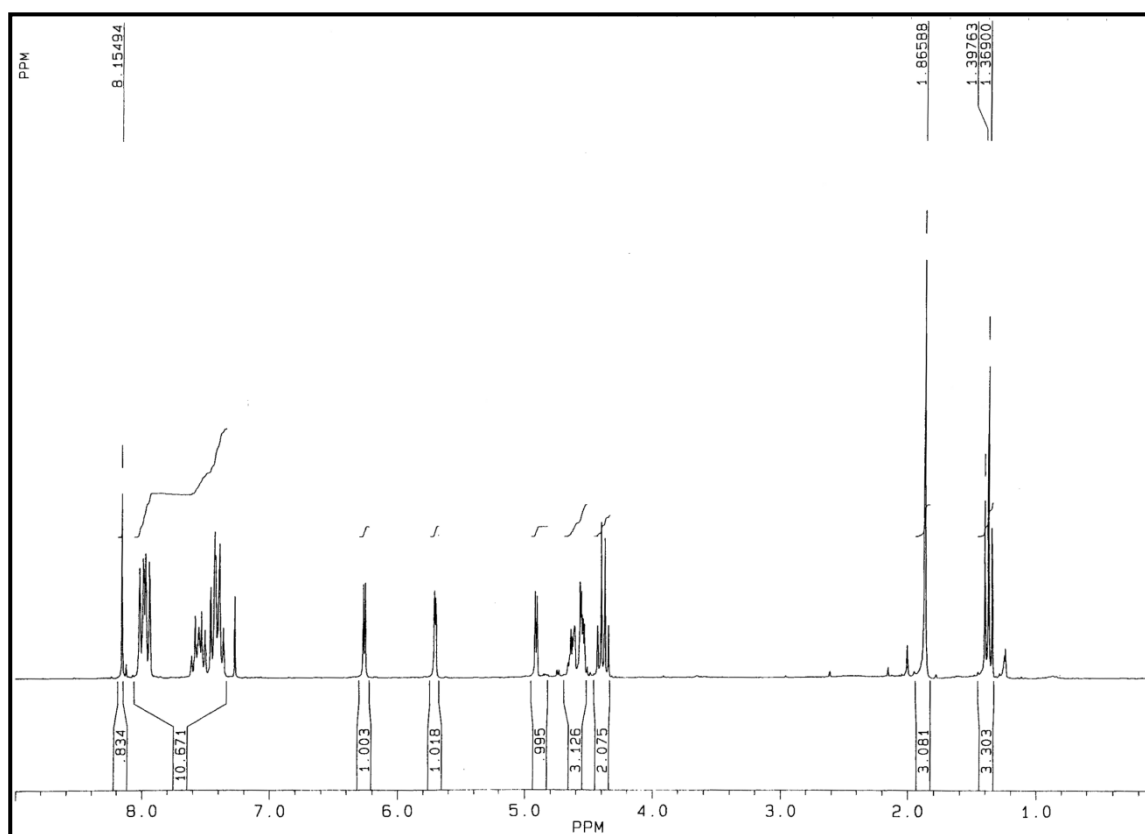
Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

- 26.23 ( $\text{CH}_3$ )
- 60.80 (C-5')
- 75.44 (C-3')
- 83.19 (C-4')
- 87.62 (C-2')
- 107.24 (C-1')
- 109.93 (Cq iz ketalne funkcije)
- 126.39 (C-5)
- 151.47 (C-4)
- 165.36 (C-2)
- 173.86 ( $\text{C}=\text{O}$  iz  $\text{CONH}_2$ )

**NOE Diferencijalni  $^1\text{H}$  NMR-spektar jedinjenja 50 dobijen nakon ozračivanja  $\text{CH}_3$ -grupe**

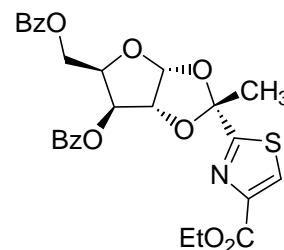
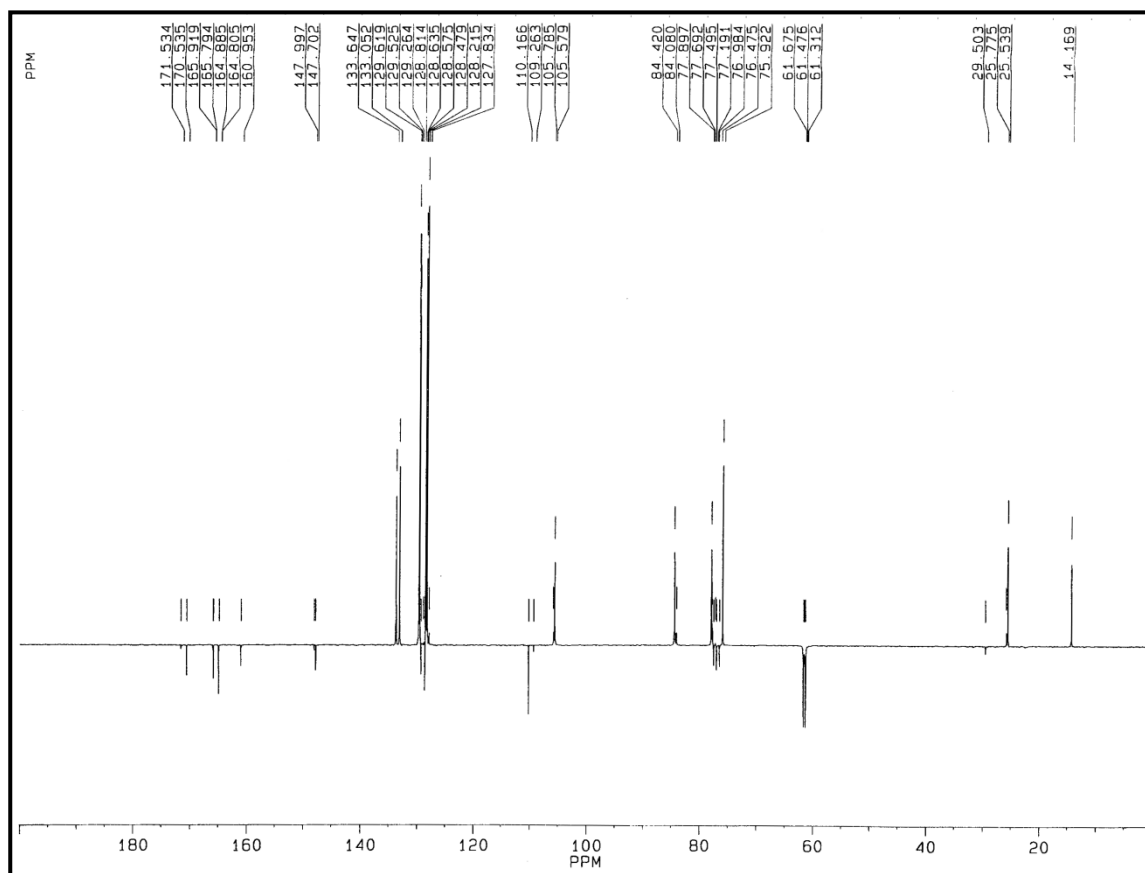
NOE kontakt:  $\text{CH}_3$  i H-2';  $\text{CH}_3$  i H-4'



250 MHz  $^1\text{H}$  NMR-Spektar jedinjenja 52 ( $\text{CDCl}_3$ )

Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

- 1.37 (t, 3H,  $J_{\text{CH}_2, \text{CH}_3} = 7.1$  Hz,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )
- 1.86 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ )
- 4.37 (q, 2H,  $J_{\text{CH}_2, \text{CH}_3} = 7.1$  Hz,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )
- 4.54 (dd, 1H,  $J_{5a', 5b'} = 5.6$  Hz,  $J_{4', 5a'} = 2.7$  Hz, H-5a')
- 4.60 (m, 1H, H-4')
- 4.63 (dd, 1H,  $J_{5a', 5b'} = 5.8$  Hz,  $J_{4', 5b'} = 2.7$  Hz, H-5b')
- 4.91 (d, 1H,  $J_{1', 2'} = 1.4$  Hz, H-2')
- 5.70 (d, 1H,  $J_{3', 4'} = 2.8$  Hz, H-3')
- 6.25 (d, 1H,  $J_{1', 2'} = 2.8$  Hz, H-1')
- 7.33-8.04 (m, 10H, Ar-H)
- 8.15 (s, 1H, H-5)

62.9 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektar jedinjenja 52 ( $\text{CDCl}_3$ )

Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

14.17 ( $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )

25.54 ( $\text{CH}_3$ )

61.31 ( $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )

61.67 (C-5')

75.92 (C-3')

77.90 (C-4')

84.42 (C-2')

105.58 (C-1')

110.17 (Cq iz ketalne funkcije)

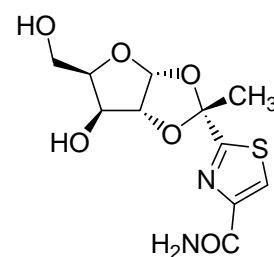
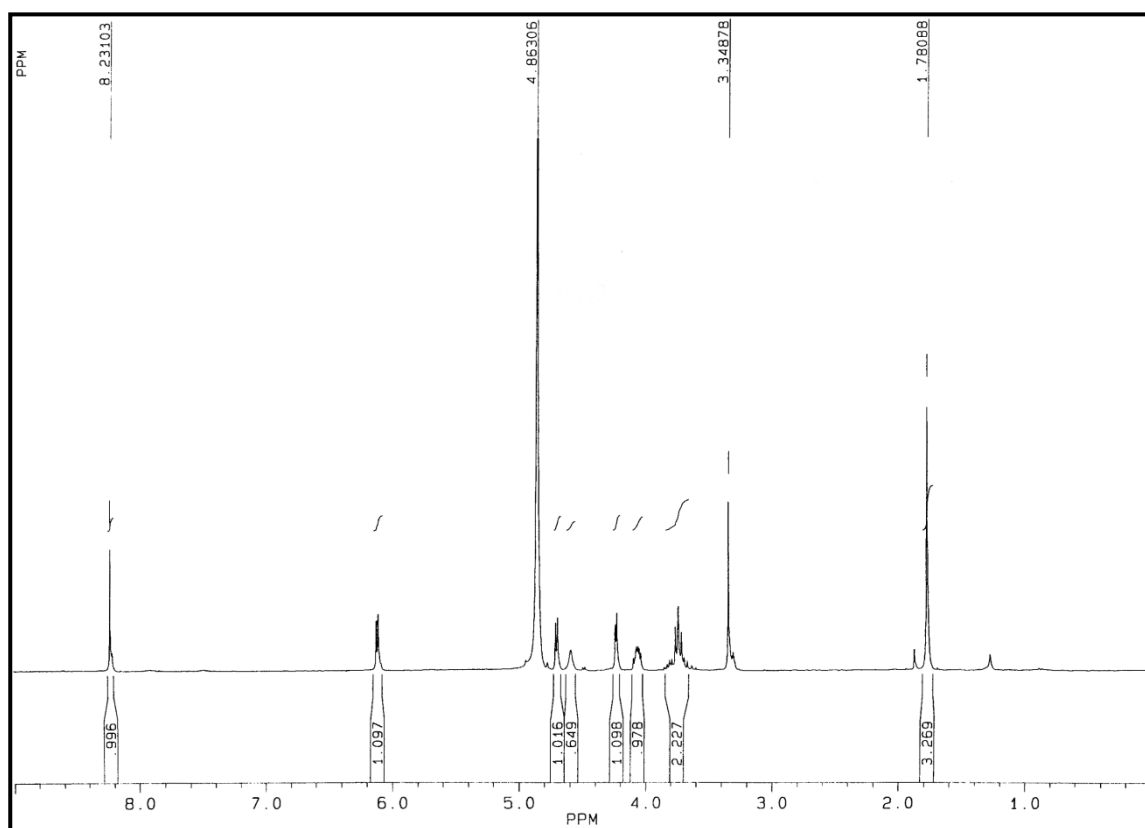
128.21, 128.48, 128.57, 129.26, 129.52, 129.62, 133.05, 133.65 (C-5 i Ar-C)

147.70 (C-4)

160.95 (C-2)

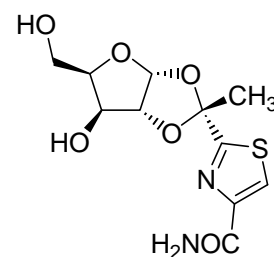
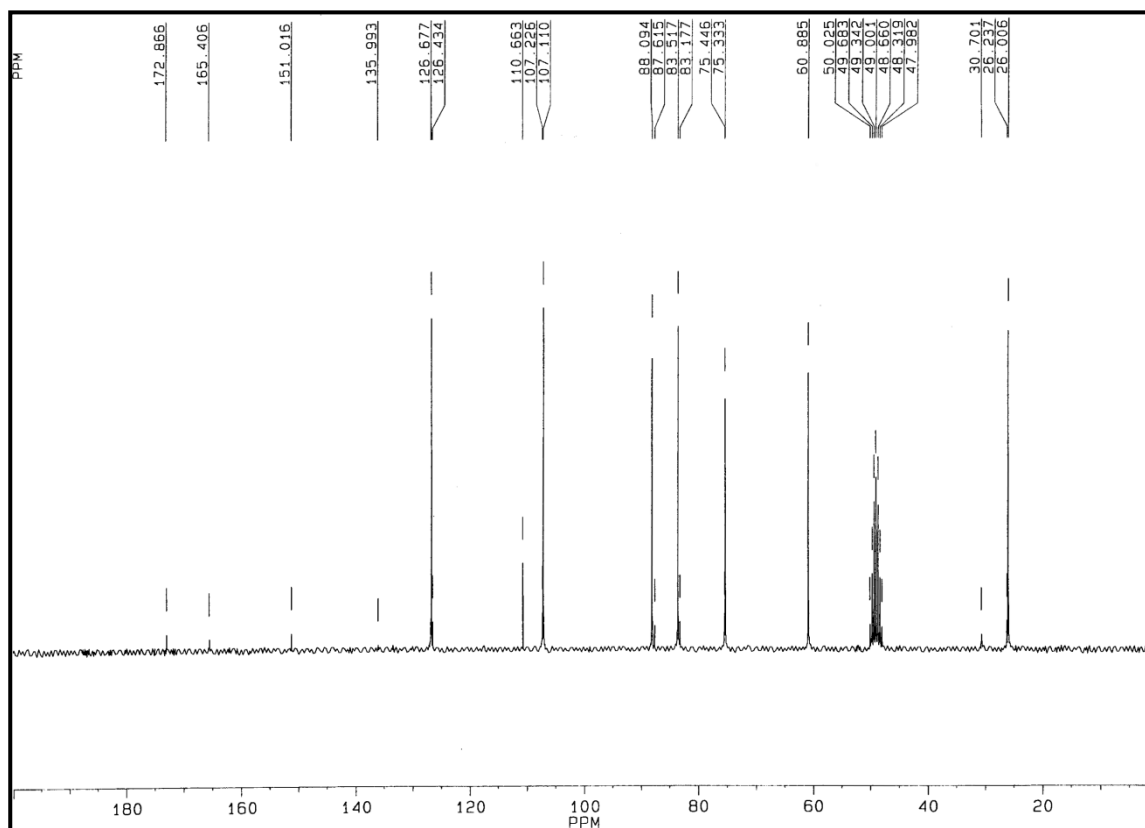
164.88, 165.79 ( $2\text{C}=\text{O}$  iz 2Bz)

170.53 ( $\text{C}=\text{O}$  iz  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )

250 MHz  $^1\text{H}$  NMR-Spektar jedinjenja 53 ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

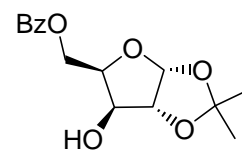
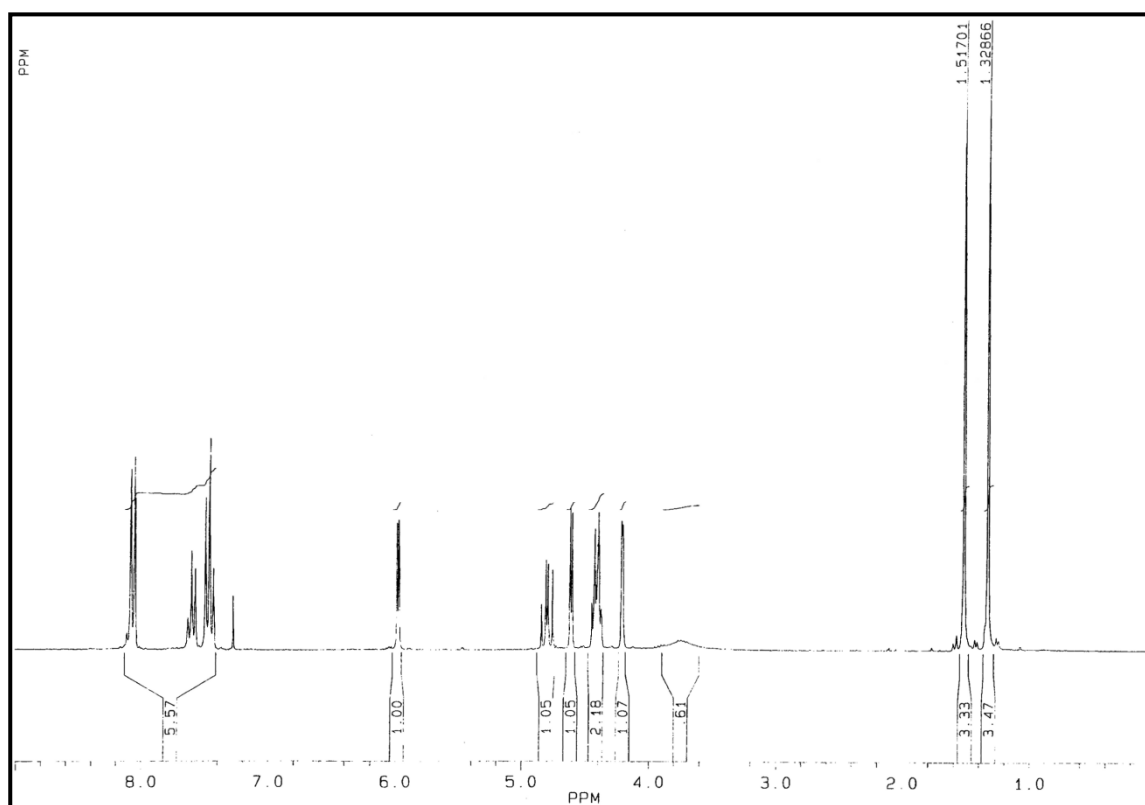
Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

- 1.78 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ )
- 3.70 (dd, 1H,  $J_{4',5a'} = 6.5$  Hz,  $J_{5a',5b'} = 11.7$  Hz, H-5a')
- 3.78 (dd, 1H,  $J_{4',5b'} = 5.7$  Hz,  $J_{5a',5b'} = 11.7$  Hz, H-5b')
- 4.07 (m, 1H, H-4')
- 4.23 (d, 1H,  $J_{3',4'} = 2.9$  Hz, H-3')
- 4.71 (d, 1H,  $J_{1',2'} = 3.7$  Hz, H-2')
- 6.12 (d, 1H,  $J_{1',2'} = 3.7$  Hz, H-1')
- 8.23 (s, 1H, H-5)

62.9 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektar jedinjenja 53 ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

- 26.01 ( $\text{CH}_3$ )
- 60.88 (C-5')
- 75.33 (C-3')
- 83.52 (C-4')
- 88.09 (C-2')
- 107.11 (C-1')
- 110.65 (Cq iz dioksolanskog prstena)
- 126.68 (C-5)
- 151.02 (C-4)
- 165.41 (C-2)
- 172.87 ( $\text{C}=\text{O}$  iz  $\text{CONH}_2$ )

250 MHz  $^1\text{H}$  NMR-Spektar jedinjenja 54 ( $\text{CDCl}_3$ )

Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

1.33 i 1.52 (2s,  $2 \times 3\text{H}$ ,  $2\text{CH}_3$ )

3.70 (br s, 1H, OH)

4.23 (d, 1H,  $J_{3,4} = 2.1$  Hz, H-3)

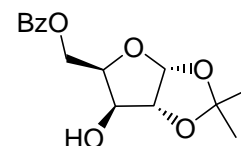
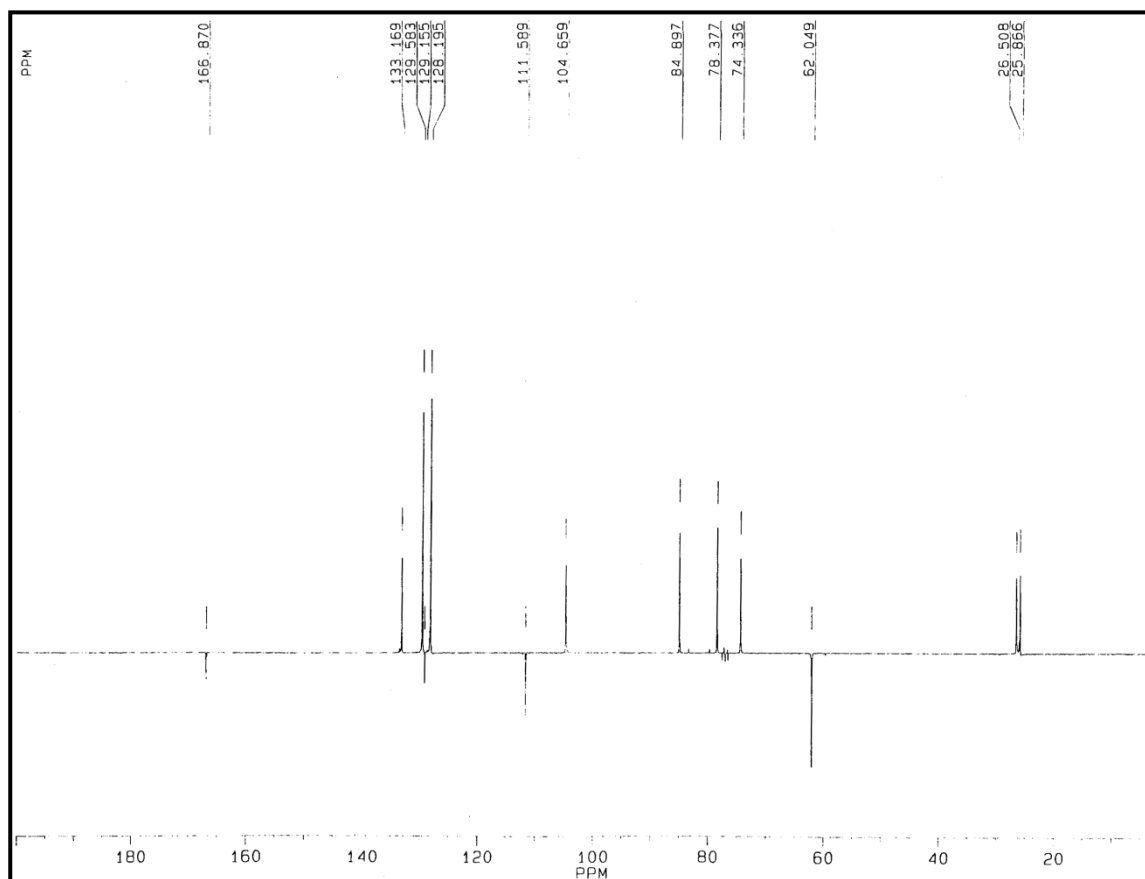
4.36-4.48 (m, 2H, H-4 i H-5a)

4.54 (d, 1H,  $J_{1,2} = 3.7$  Hz, H-2)

4.65 (dd, 1H,  $J_{4,5b} = 8.0$  Hz,  $J_{5a,5b} = 13.9$  Hz, H-5b)

5.94 (d, 1H,  $J_{1,2} = 3.6$  Hz, H-1)

7.31-8.03 (m, 5H, Ar-H)

**62.9 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektar jedinjenja 54 ( $\text{CDCl}_3$ )**

Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

25.87 i 26.51 ( $2\text{CH}_3$ )

62.05 (C-5)

74.34 (C-3)

78.38 (C-4)

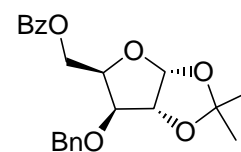
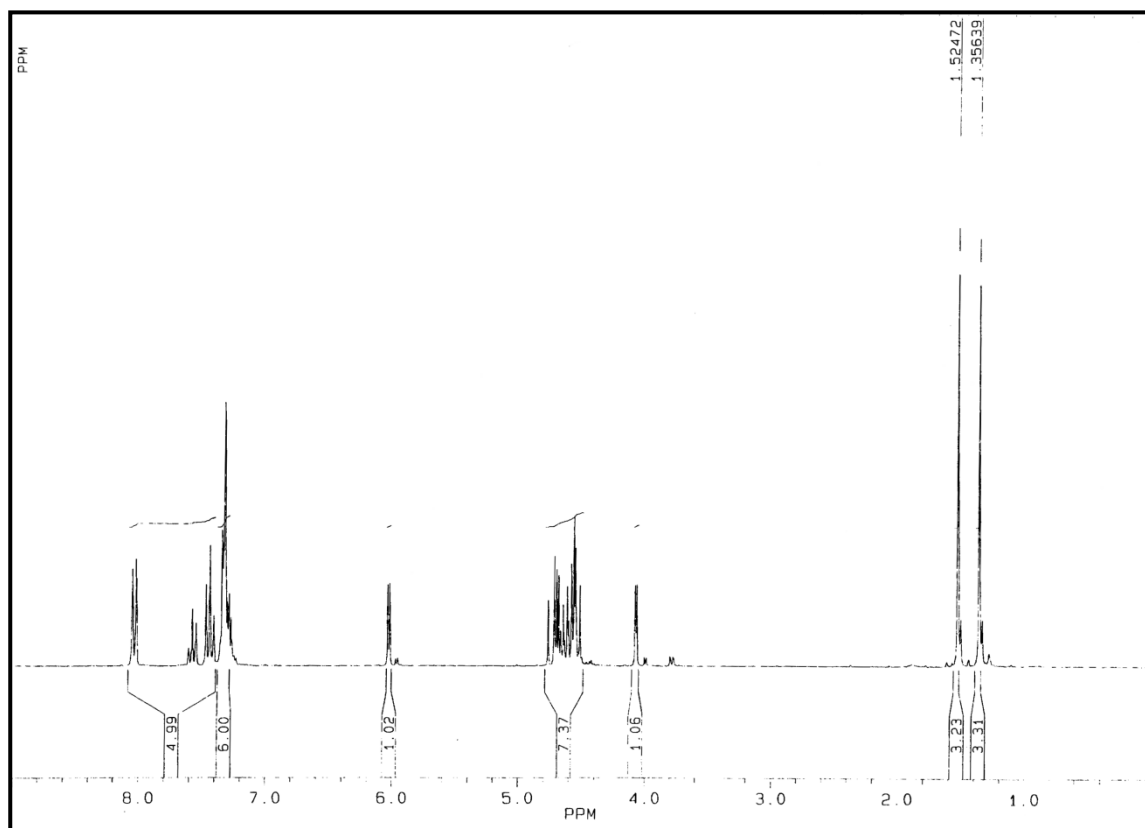
84.90 (C-2)

104.66 (C-1)

111.59 (Cq iz ketalne funkcije)

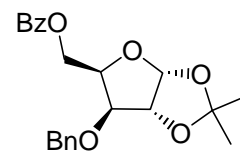
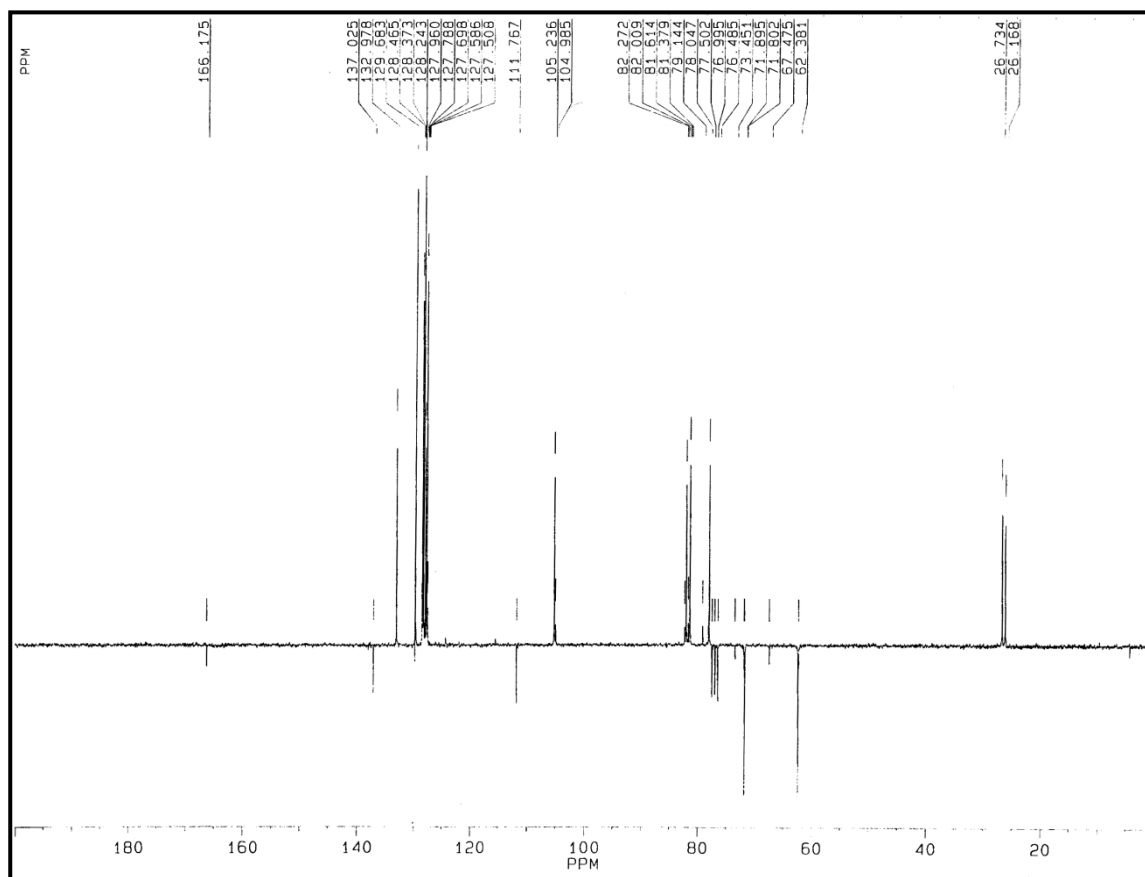
128.19, 129.15, 129.58, 133.17 (Ar-C)

166.87 ( $\text{C}=\text{O}$  iz Bz)

250 MHz  $^1\text{H}$  NMR-Spektar jedinjenja 56 ( $\text{CDCl}_3$ )

Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

- 1.36 i 1.52 (2s,  $2 \times 3\text{H}$ ,  $2\text{CH}_3$ )
- 4.06 (d, 1H,  $J_{3,4} = 2.7$  Hz, H-3)
- 4.49-4.67 (m, 4H, H-4, 1H iz  $\text{CH}_2\text{-Ph}$  i 2H-5)
- 4.69 (d, 1H,  $J_{1,2} = 3.8$  Hz, H-2)
- 4.74 (d, 1H,  $J_{\text{gem}} = 11.5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ )
- 6.02 (d, 1H,  $J_{1,2} = 3.7$  Hz, H-1)
- 7.22-8.08 (m, 10H, Ar-H)

62.9 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektar jedinjenja 56 ( $\text{CDCl}_3$ )

Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

26.17 i 26.73 ( $2\text{CH}_3$ )

62.38 (C-5)

71.80 ( $\text{PhCH}_2$ )

78.05 (C-4)

81.38 (C-3)

84.01 (C-2)

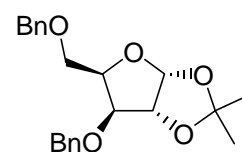
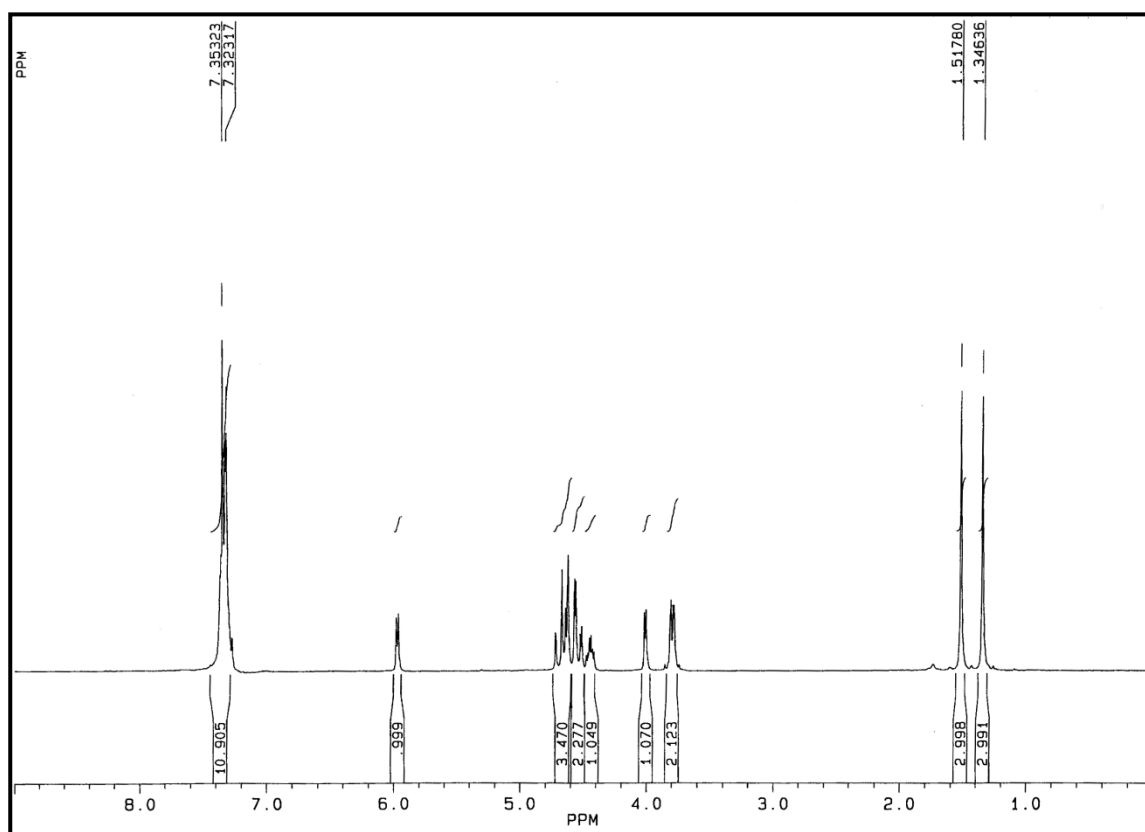
105.24 (C-1)

111.77 (Cq iz ketalne funkcije)

127.79, 127.96, 128.24, 128.37, 128.46, 129.68, 132.98, 137.02 (Ar-C)

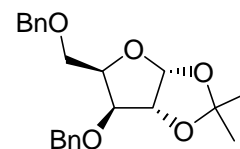
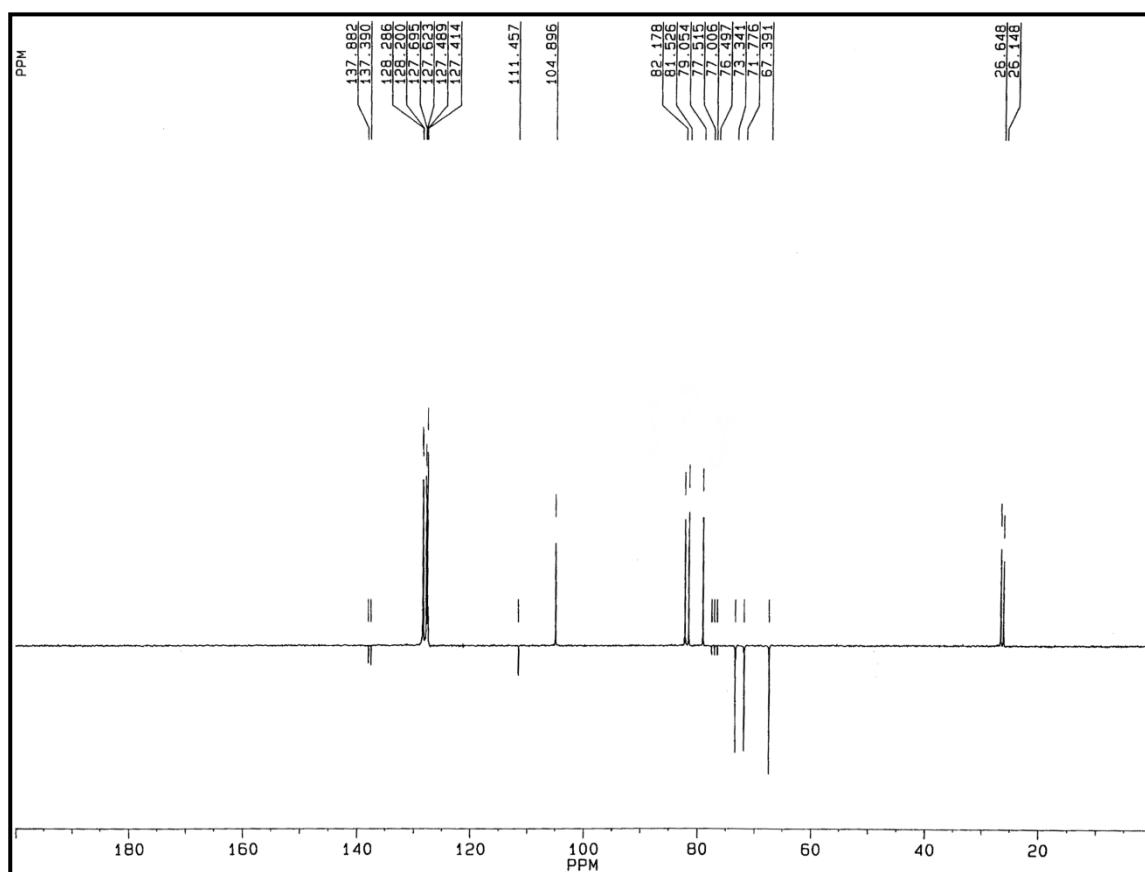
166.18 ( $\text{C}=\text{O}$  iz Bz)



250 MHz  $^1\text{H}$  NMR-Spektar jedinjenja 55 ( $\text{CDCl}_3$ )

Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

- 1.35 i 1.52 (2s,  $2 \times 3\text{H}$ ,  $2\text{CH}_3$ )
- 3.77 (dd, 1H,  $J_{4,5a} = 6.1$  Hz,  $J_{5a,5b} = 10.1$  Hz, H-5a)
- 3.83 (dd, 1H,  $J_{4,5b} = 6.1$  Hz,  $J_{5a,5b} = 10.1$  Hz, H-5b)
- 4.01 (d, 1H,  $J_{3,4} = 3.1$  Hz, H-3)
- 4.44 (td, 1H,  $J_{3,4} = 3.1$  Hz,  $J_{4,5} = 6.1$  Hz, H-4)
- 4.49-4.75 (m, 5H, H-2,  $2\text{CH}_2\text{-Ph}$ )
- 5.97 (d, 1H,  $J_{1,2} = 3.7$  Hz, H-1)
- 7.28-7.47 (m, 10H, Ar-H)

62.9 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektar jedinjenja 55 ( $\text{CDCl}_3$ )

Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

26.15 i 26.65 (2 $\text{CH}_3$ )

67.39 (C-5)

71.80 i 73.34 (2 $\text{PhCH}_2$ )

79.05 (C-4)

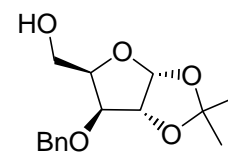
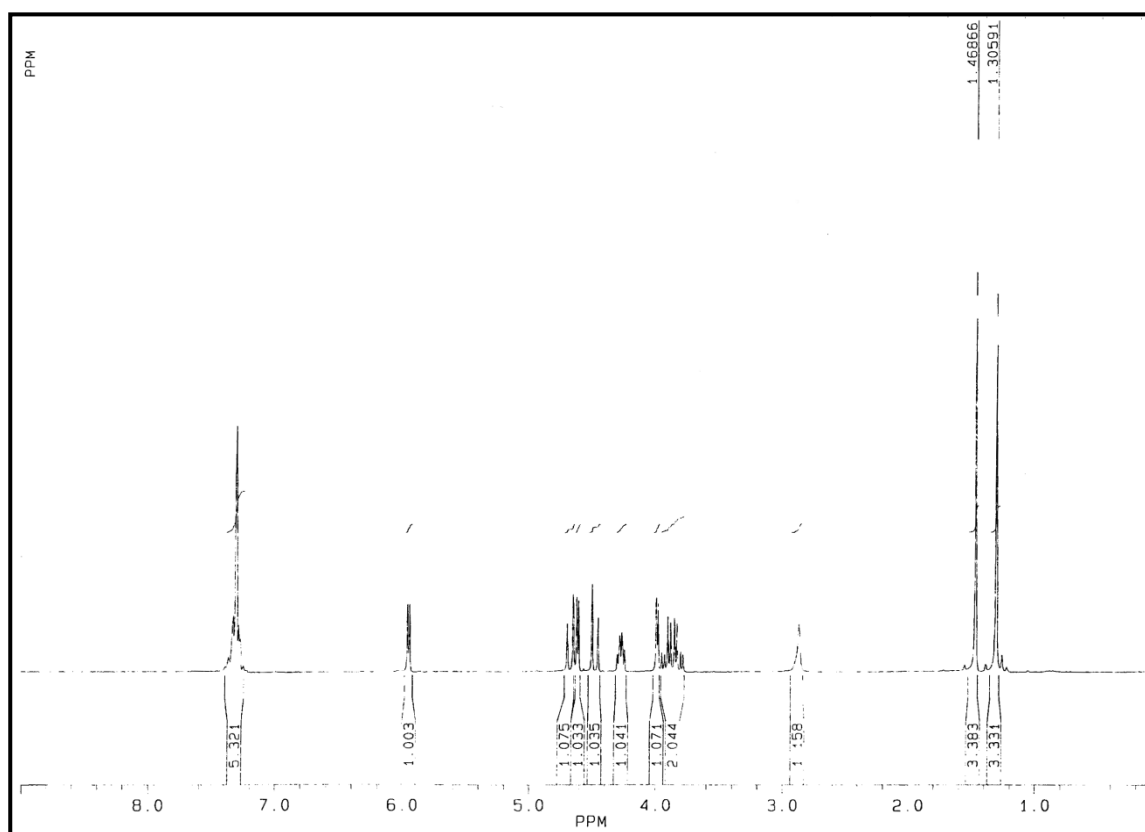
81.53 (C-3)

82.18 (C-2)

104.90 (C-1)

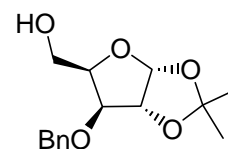
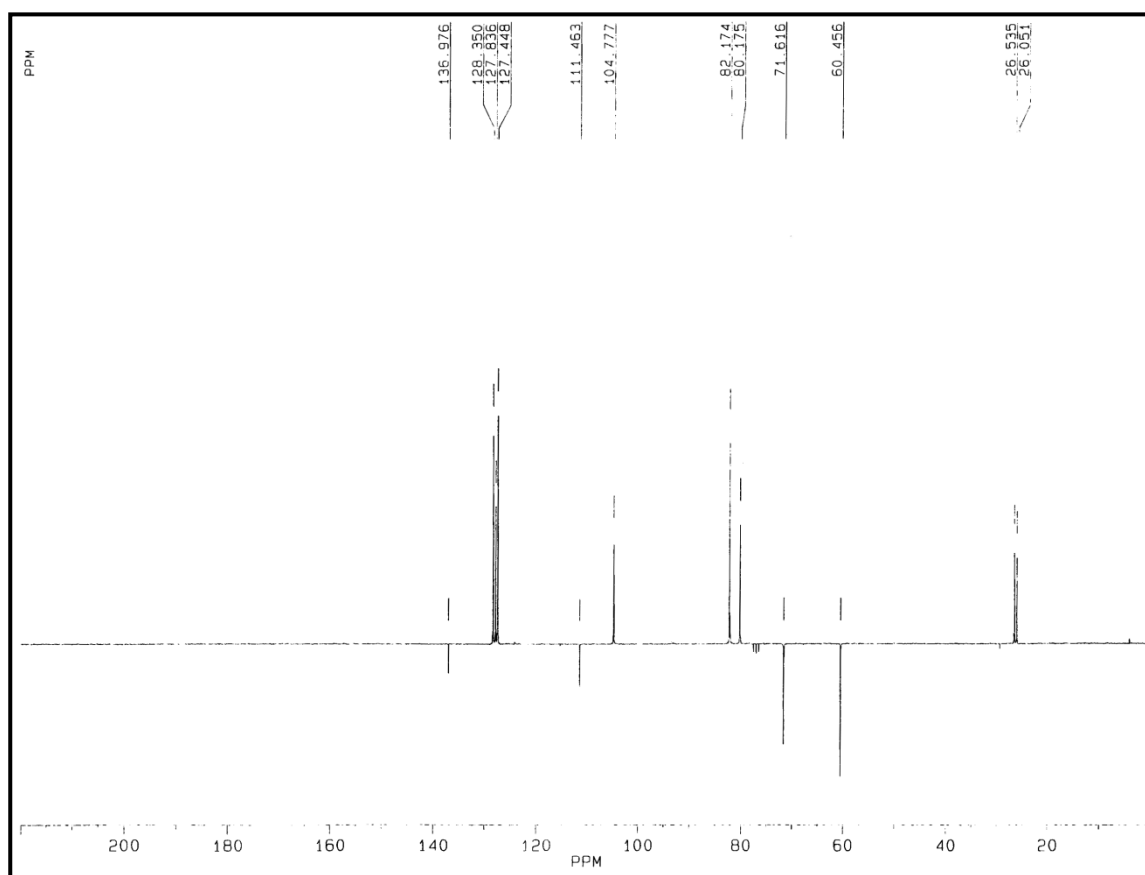
111.46 (Cq iz ketalne funkcije)

127.41, 127.49, 127.62, 127.69, 128.20, 128.29, 137.39, 137.88 (Ar-C)

250 MHz  $^1\text{H}$  NMR-Spektar jedinjenja 57 ( $\text{CDCl}_3$ )

Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

- 1.31 i 1.47 (2s,  $2 \times 3\text{H}$ ,  $2\text{CH}_3$ )
- 2.90 (br s, 1H, OH)
- 3.82 (dd, 1H,  $J_{4,5a} = 4.9$  Hz,  $J_{5a,5b} = 11.9$  Hz, H-5a)
- 3.99 (d, 1H,  $J_{3,4} = 3.3$  Hz, H-3)
- 3.91 (dd, 1H,  $J_{4,5b} = 5.6$  Hz,  $J_{5a,5b} = 11.9$  Hz, H-5b)
- 4.27 (m, 1H, H-4)
- 4.47 i 4.67 (2d, 2H,  $J_{\text{gem}} = 12.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ )
- 4.61 (d, 1H,  $J_{1,2} = 3.8$  Hz, H-2)
- 5.95 (d, 1H,  $J_{1,2} = 3.8$  Hz, H-1)
- 7.26-7.39 (m, 5H, Ar-H)

**62.9 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektar jedinjenja 57 ( $\text{CDCl}_3$ )**

Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

26.05 i 26.53 (2CH<sub>3</sub>)

60.46 (C-5)

71.62 (PhCH<sub>2</sub>)

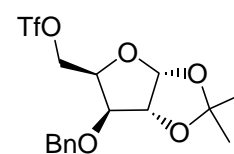
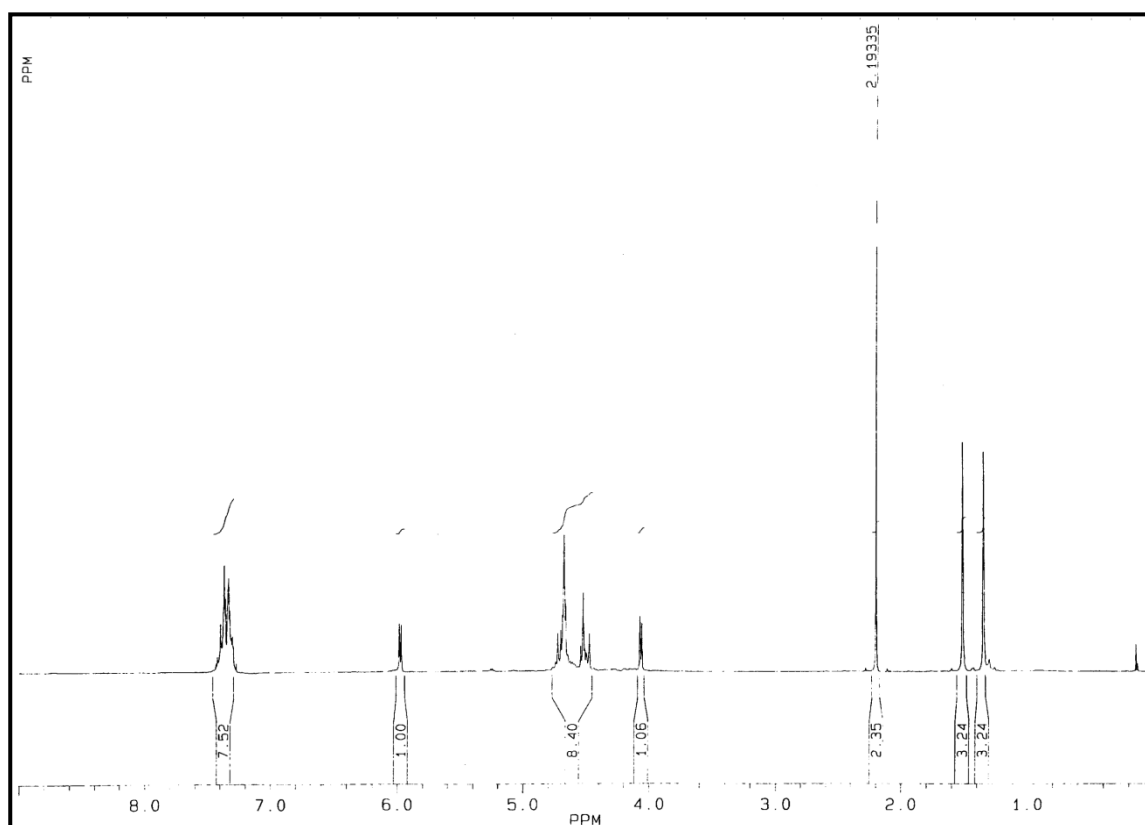
80.17 (C-4)

82.17 (C-3 i C-2)

104.78 (C-1)

111.46 (Cq iz ketalne funkcije)

127.45, 127.84, 128.35, 136.98 (Ar-C)

250 MHz  $^1\text{H}$  NMR-Spektar jedinjenja 58 ( $\text{CDCl}_3$ )

Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

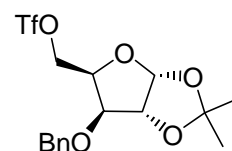
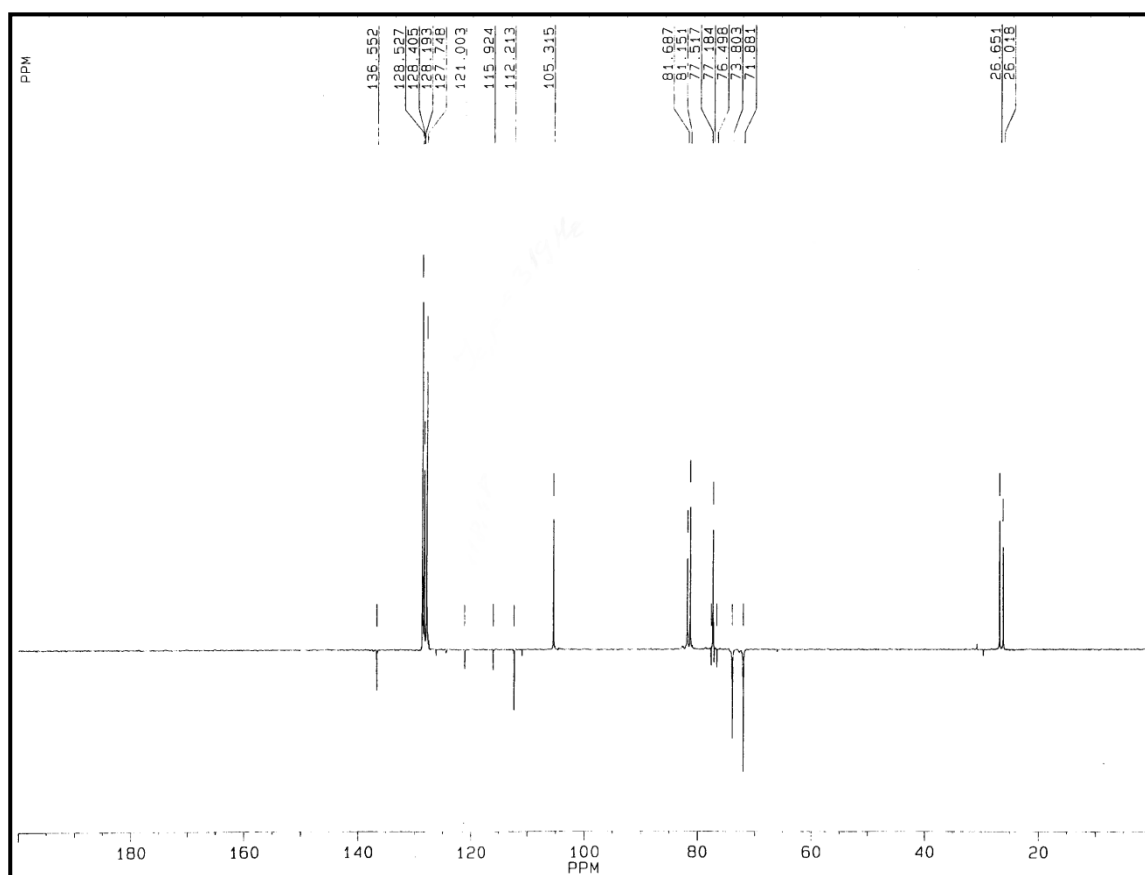
1.34 i 1.51 (2s,  $2 \times 3\text{H}$ ,  $2\text{CH}_3$ )

4.06 (d, 1H,  $J_{3,4} = 3.5$  Hz, H-3)

4.46-4.82 (m, 6H, H-2, H-4, 2H-5,  $\text{CH}_2$ -Ph)

5.97 (d, 1H,  $J_{1,2} = 3.7$  Hz, H-1)

7.28-7.44 (m, 5H, Ar-H)

62.9 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektar jedinjenja 58 ( $\text{CDCl}_3$ )

Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

26.02 i 26.65 (2 $\text{CH}_3$ )

71.88 ( $\text{PhCH}_2$ )

73.80 (C-5)

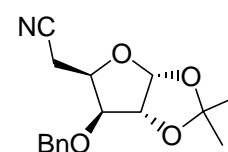
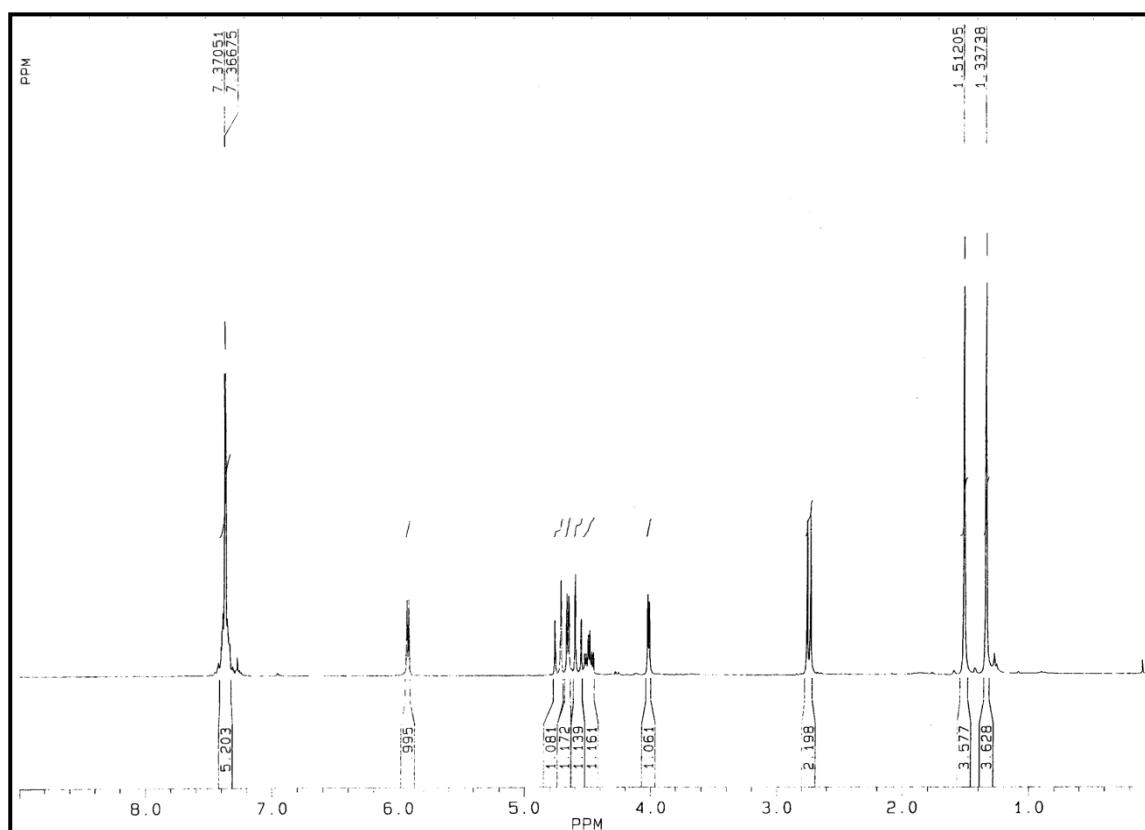
77.52, 81.15, 81.69 (C-2, C-3 i C-4)

105.31 (C-1)

112.21 (Cq iz ketalne funkcije)

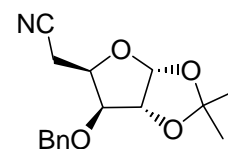
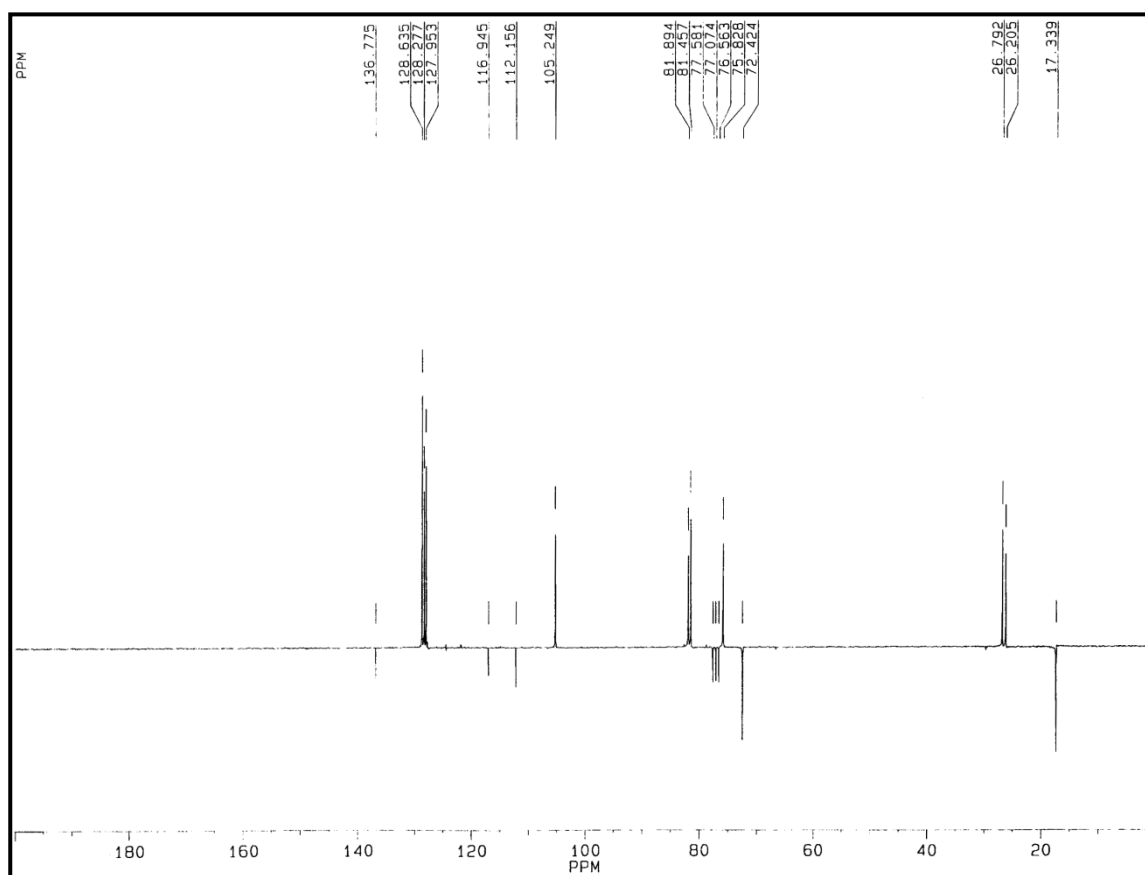
118.48 (q,  $J_{\text{C,F}} = 319.8$  Hz,  $\text{CF}_3$ )

128.19, 128.40, 128.53, 136.55 (Ar-C)

250 MHz  $^1\text{H}$  NMR-Spektar jedinjenja 59 ( $\text{CDCl}_3$ )

Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

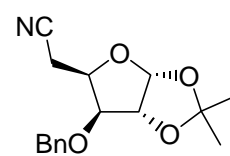
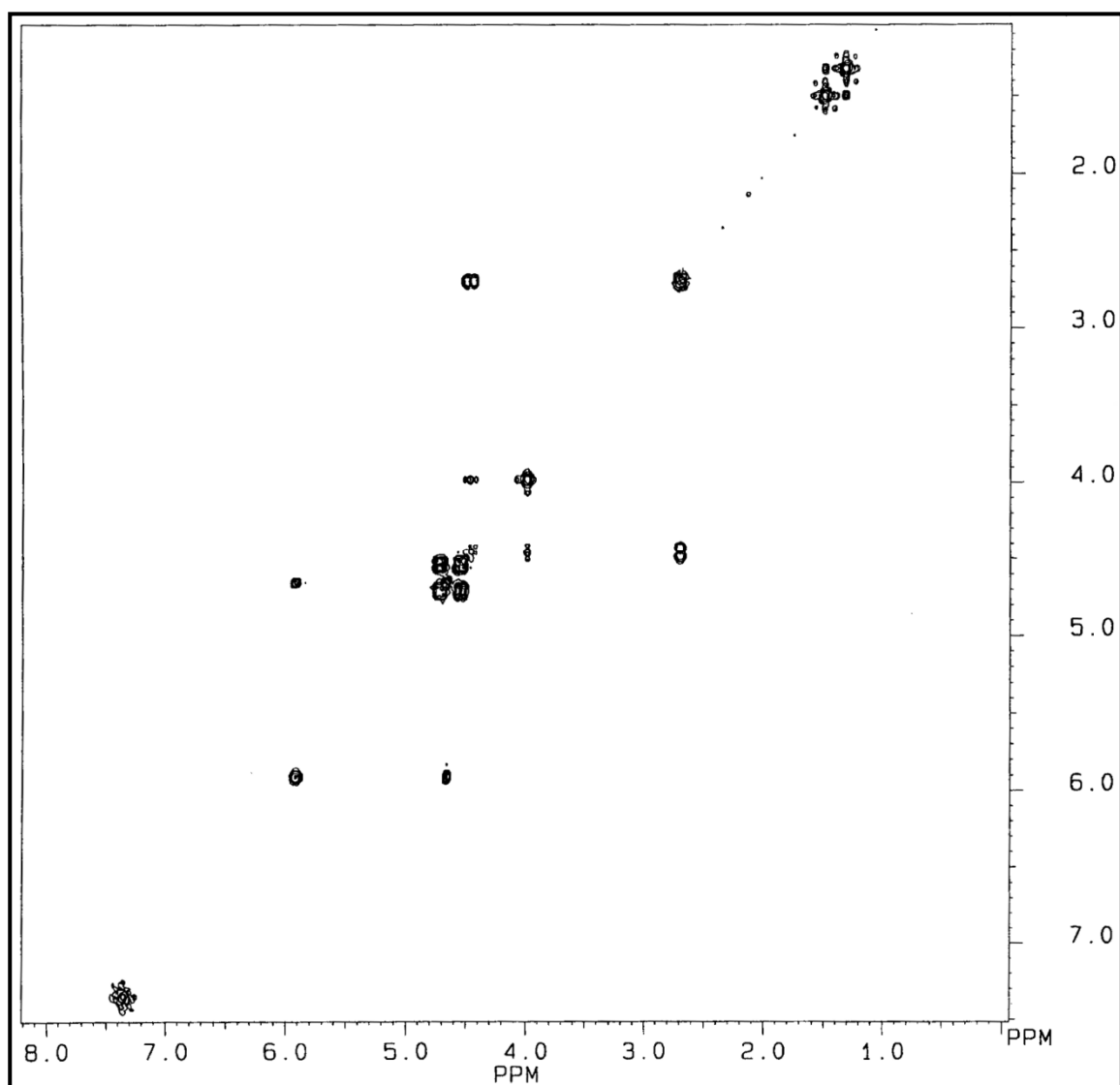
- 1.34 i 1.51 (2s,  $2 \times 3\text{H}$ ,  $2\text{CH}_3$ )
- 2.74 (d, 2H,  $J_{4,5} = 7.1$  Hz, 2H-5)
- 4.01 (d, 1H,  $J_{3,4} = 3.3$  Hz, H-3)
- 4.49 (td, 1H,  $J_{4,5} = 7.1$  Hz,  $J_{3,4} = 3.3$  Hz, H-4)
- 4.57 i 4.74 (2d, 2H,  $J_{\text{gem}} = 11.5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ )
- 4.65 (d, 1H,  $J_{1,2} = 3.7$  Hz, H-2)
- 5.93 (d, 1H,  $J_{1,2} = 3.7$  Hz, H-1)
- 7.32-7.42 (m, 5H, Ar-H)

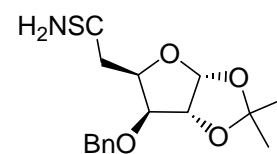
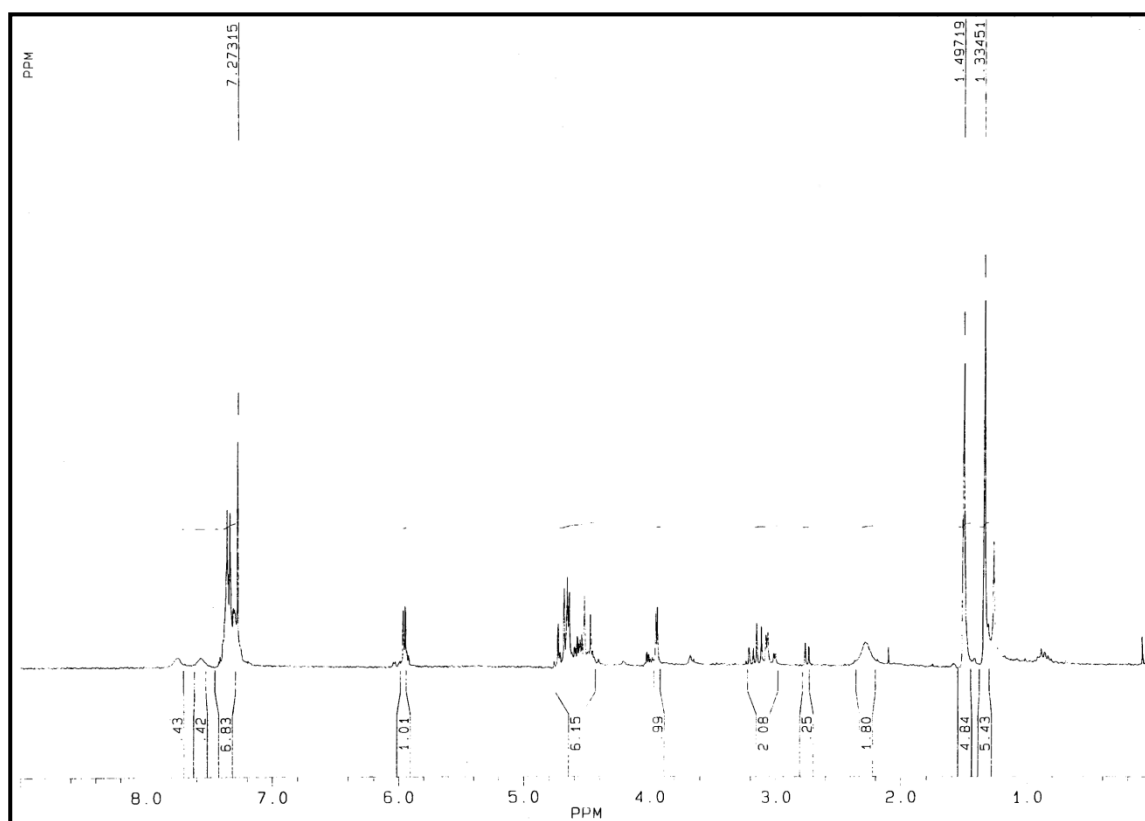
62.9 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektar jedinjenja 59 ( $\text{CDCl}_3$ )

Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

- 17.34 (C-5)
- 26.20 i 26.79 ( $\text{C-CH}_3\text{-C-CH}_3$ )
- 72.42 ( $\text{C-CH}_2\text{Ph}$ )
- 75.83 (C-2)
- 81.46 (C-3)
- 81.89 (C-4)
- 105.25 (C-1)
- 112.16 (Cq iz izopropilidenske grupe)
- 116.95 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ )
- 127.95, 128.28, 128.63, 136.77 (Ar-C)

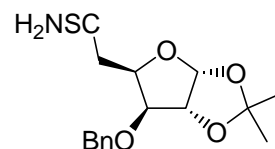
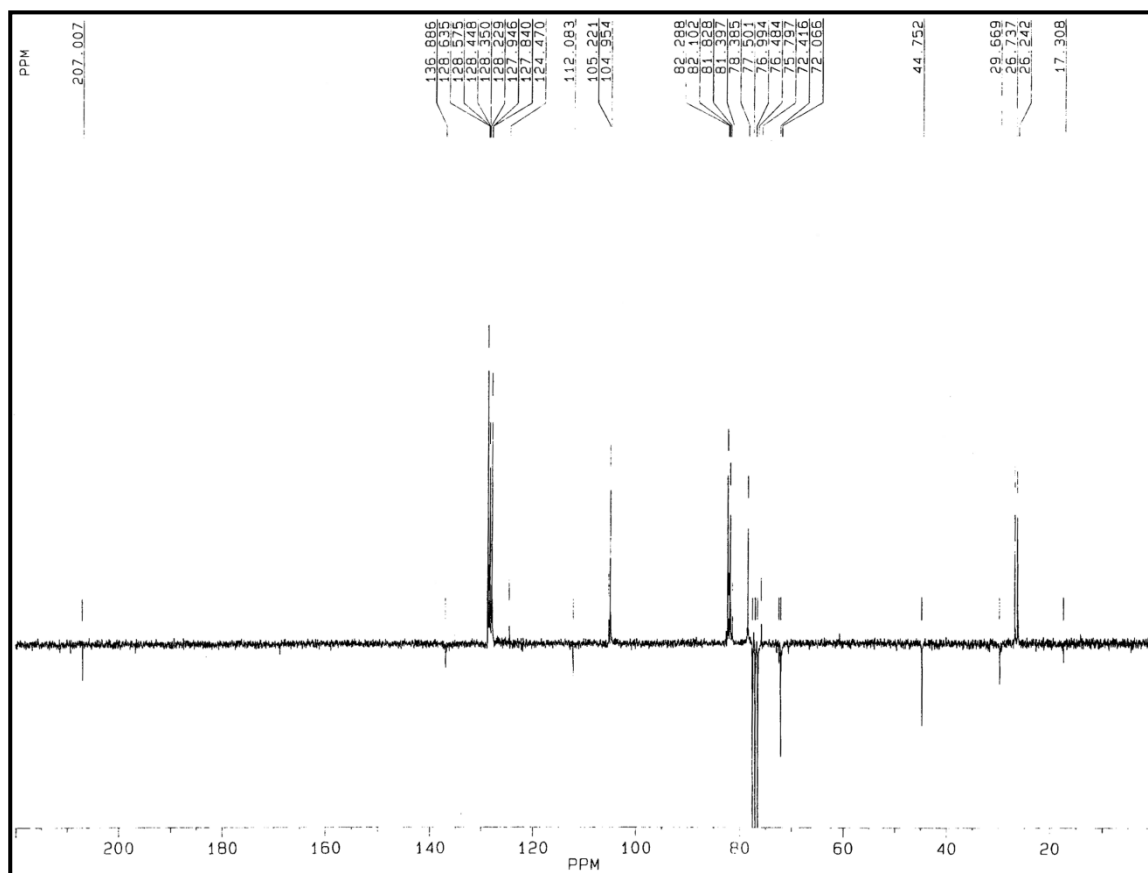


2D COSY  $^1\text{H}$  NMR-Spektar jedinjenja 59 ( $\text{CDCl}_3$ )

250 MHz  $^1\text{H}$  NMR-Spektar jedinjenja 60 ( $\text{CDCl}_3$ )

Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

- 1.33 i 1.50 (2s,  $2 \times 3\text{H}$ ,  $2\text{CH}_3$ )
- 3.04 (dd, 1H,  $J_{4,5a} = 3.6$  Hz,  $J_{5a,5b} = 15.6$  Hz, H-5a)
- 3.16 (dd, 1H,  $J_{4,5b} = 8.8$  Hz,  $J_{5a,5b} = 15.6$  Hz, H-5b)
- 3.94 (d, 1H,  $J_{3,4} = 3.1$  Hz, H-3)
- 4.50 i 4.70 (2d, 2H,  $J_{\text{gem}} = 11.7$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ )
- 4.56 (m, 1H, H-4)
- 4.64 (d, 1H,  $J_{1,2} = 3.7$  Hz, H-2)
- 5.95 (d, 1H,  $J_{1,2} = 3.7$  Hz, H-1)
- 7.17-7.40 (m, 5H, Ar-H)
- 7.45 i 7.71 (2br s, 2H,  $\text{CSNH}_2$ )

62.9 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektar jedinjenja 60 ( $\text{CDCl}_3$ )

Asignacija [ $\delta$ , ppm]:

26.24 i 26.74 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-C-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ )

44.75 (C-5)

72.07 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$ )

78.38

81.83

82.29

104.95 (C-1)

112.08 (Cq iz izopropilidenske grupe)

127.84, 128.45, 128.63, 136.89 (Ar-C)

207.01 ( $\underline{\text{C}}=\text{S}$  iz  $\text{CSNH}_2$ )



(C-2, C-3, C-4)

## 6. ZAKLJUČAK

U okviru ove doktorske disertacije ostvarene su totalne sinteze tiazofurinskih analoga **17**, **27**, **28** i **37** polazeći od D-glukoze. Upotrebom D-ksiloze kao hiralnog prekursora realizovana je totalna sinteza tiazofurinskog analoga **37**, tiazofurinskih mimetika **50** i **53**, kao i višefazna sinteza tioamidnog derivata **60**, mogućeg intermedijera u planiranoj sintezi jedinjenja **VII** (*Shema 3.23.*).

Sinteza epoksiribonukleozida **17** počinje benzoilovanjem C-4 hidroksilne grupe jedinjenja **7** pomoću benzoil-hlorida u smesi apsolutnog piridina i metilenhlorida, na sobnoj temperaturi tokom 48 h, pri čemu nastaje zaštićeni derivat **8**, u prinosu od 95.44%. Solvolizom dimezilata **8** u prisustvu kalijum-benzoata kao nukleofila (DMF, 100°C, 12 h), nastaje dibenzoat **9** u prinosu od 85.02% (*Shema 3.4.*). Hidroliza etilenacetala **9** sa 4:1 smesom trifluorosirćetne i 6M hlorovodonične kiseline (4°C, 120 h) dala je aldehid **10**, čijim oksiminovanjem (NH<sub>2</sub>OH×HCl, NaOAc, EtOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, st, 24 h) nastaje smesa Z- i E-oksima **11**. Dehidratacijom ove smese (MsCl, Py, -15°C, 15 min., zatim st, 2 h) nastaje nitril **13** (66.07%). Ciklokondenzacija nitrila **13** sa hidrohloridom etilestra L-cisteina (Et<sub>3</sub>N, MeOH, st, 2 h) dala je smesu C-4 epimernih tiazolina **14**, čijom oksidacijom (BrCCl<sub>3</sub>, DBU, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 5 h, zatim 4°C, 3 dana) nastaje zaštićeni tiazolni

C-nukleozid **16** u prinosu od 23.13%. Amonolizom blokiranog C-nukleozida **16** (NH<sub>3</sub>, MeOH, st, 7 dana) nastaje epoksiribonukleozid **17** u prinosu od 71.27 % (*Shema 3.5.*).

Sinteza azido-C-nukleozida **27** i amino-C-nukleozida **28** počinje prevođenjem dimezilalkohola **7** (KOBz, DMF, 100°C, 10 h) u epoksidni derivat **18**, sa prinosom od 69.48%. Nukleofilno otvaranje epoksidnog prstena jedinjenja **18** sa natrijum-azidom (DMSO, 108-112°C, 26 h) daje smesu regioizomernih azidohidrina **19** i **20**, koji su esterifikovani (BzCl, Py, st, 24 h) dajući di-O-benzoil derivate **21** i **21a**, čiji su prinosi nakon hromatografskog razdvajanja i prečišćavanja iznosili 35.83% i 44.53%, respektivno (*Shema 3.7.*). Hidrolitičko uklanjanje dioksolanske zaštite jedinjenja **21** ostvareno je dejstvom smese 4:1 TFA-6M HCl, na 4°C tokom 161 h. Dobijeni aldehid **22** je podvrgnut oksiminovanju (NH<sub>2</sub>OH×HCl, NaOAc, EtOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, st, 6 h), dajući izomerne oksime **23**, čijom dehidratacijom (MsCl, Py, -15°C, 15 min., zatim st, 2 h) nastaje željeni nitril **24** (40.86%). Nitril **24** prvo je preveden u izomerne tiazoline **25** (C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>S×HCl, Et<sub>3</sub>N, MeOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, st, 4 h), čijom oksidacijom (BrCCl<sub>3</sub>, DBU, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 5 h, zatim 4°C, 43 h) nastaje blokirani azidni C-nukleozid **26** u prinosu od 55.92%. Amonolizom jedinjenja **26** (NH<sub>3</sub>, MeOH, st, 4 dana) dobija se azido-C-nukleozid **27** u prinosu od 85.25%. Katalitičkom hidrogenizacijom

jedinjenja **27**, pri normalnom pritisku vodonika (10% Pd/C, EtOH, st, 2 dana), dobija se amino-C-nukleozid **28** u prinosu od 81.62% (*Shema 3.8.*).

Dobijanje *ksilo*-T (**37**), iz D-glukoze kao hiralnog prekursora, započinje nukleofilnim otvaranjem oksiranskog prstena jedinjenja **18** u prisustvu bortrifluorideterata (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, st, 46 h), a dobijeni sirovi diol **29** odmah zatim je benzoilovan (BzCl, Py, st, 4 dana) dajući očekivani proizvod **31** (36.41%) i sasvim neočekivani hlorni derivat **30** (28.62%). Sledi poznati niz reakcija: hidroliza etilenacetala **31** (4:1 TFA-6M HCl, 4°C, 7 dana) do aldehida **32**, prevođenje aldehida u smesu odgovarajućih oksima **33** (NH<sub>2</sub>OH×HCl, NaOAc, EtOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, st, 2 h) i dehidracija oksima (MsCl, Py, -15°C, 0.5 h, zatim st, 2 h). Pri tome je dobijen nitril **34** u prinosu od 64.62%. Izgradnja tiazolnog aglikona na nitrilnoj grupi ide u dve faze: izgradnja tiazolina **35** (C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>S×HCl, Et<sub>3</sub>N, MeOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, st, 2 h) i prevođenje u tiazol **36** (BrCCl<sub>3</sub>, DBU, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 5 h, zatim 4°C, 66 h) koji nastaje u prinosu od 30.74%. Finalni C-nukleozid **37** dobija se amonolizom zaštićenog derivata **36** (NH<sub>3</sub>, MeOH, st, 7 dana) u prinosu od 69.06% (*Shema 3.10.*).

Ključni intermedijer **42** za sintezu nukleozida **37** i mimetika **50** i **53**, dobijen je iz D-ksiloze četvorofaznom sintetičkom sekvencom. Ketalizacija D-ksiloze sa acetonom (*cc* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, CuSO<sub>4</sub>, st, 24 h) dala je kvantitativno diizopropilidenski derivat **39**. Selektivno uklanjanje primarne izopropilidenske zaštite (30% AcOH, st, 24 h) daje monoizopropilidenski derivat **40** u prinosu od 68.43%. Benzoilovanjem diola **40** (BzCl, Py, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, st, 44 h) nastaje zaštićeni derivat **41** u skoro kvantitativnom prinosu (99.39%). Tretman jedinjenja **41** sa acetanhidridom u koncentrovanoj sirćetnoj kiselini, u prisustvu *cc* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (st, 40 h), daje jedinjenje **42** u kvantitativnom prinosu u obliku smeše anomera, β:α≈2:1 (*Shema 3.13.*, *Shema 3.14.*).

Cijanacija diacetata **42** je izvedena sa cijanotrimetilsilanom u prisustvu bortrifluorideterata (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, atmosfera N<sub>2</sub>, st), a vrsta proizvoda i njihova zastupljenost su zavisili od količine reagenasa i reakcionog vremena. Tako 10.85 eq Me<sub>3</sub>SiCN, 0.2 eq BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub> i 6 h reagovanja daje tri nitrila: **43** (20.56%), **44** (3.78%) i **45** (1.43%), *Shema 3.15*. Ukoliko se pak upotrebe 4.5 eq Me<sub>3</sub>SiCN, 0.1 eq BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub> i reakciono vreme od 2 h, tada nastaju samo nitrili **44** i **45**, u prinosima od 55.71% i 8.13%, respektivno (*Shema 3.16.*).

Nitril **43** je preveden u *ksilo*-T (**37**) u tri standardne faze: ciklokondenzacija (C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>S×HCl, Et<sub>3</sub>N, MeOH, st, 2 h) do diastereoizomernih tiazolina **46**, oksidacija tiazolina (BrCCl<sub>3</sub>, DBU, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 5 h, zatim 4°C, 68 h) do blokiranog C-nukleozida **47** (prinos 36.48%) i amonoliza blokiranog C-nukleozida do *ksilo*-T **37** (NH<sub>3</sub>, MeOH, st, 6 dana), u ukupnom prinosu od 89.30% (*Shema 3.20.*).

Iz *egzo*-nitrila **44** su dobijeni tiazolini **48** (C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>S×HCl, Et<sub>3</sub>N, MeOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, st, 2 h), čijom oksidacijom (BrCCl<sub>3</sub>, DBU, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 5 h, zatim 4°C, 4 dana) nastaje zaštićeni mimetik **49**, u

prinosu od 53.93%. Amonoliza **49** (NH<sub>3</sub>, MeOH, st, 7 dana) daje deblokirani *egzo*-mimetik **50** u prinosu od 88.91% (*Shema 3.21.*).

*endo*-Nitril **45** je preveden u tiazolin **51** (C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>S×HCl, Et<sub>3</sub>N, MeOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, st, 3.5 h), a tiazolin u tiazol **52** (BrCCl<sub>3</sub>, DBU, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 5 h, zatim 4°C, 18.5 h) u prinosu od 49.90%. Amonolizom tiazola **52** (NH<sub>3</sub>, MeOH, st, 6 dana) dobijen je deblokirani *endo*-mimetik **53** u prinosu od 89.84% (*Shema 3.22.*).

U završnici sintetičkog dela rada ostvarena je višefazna sinteza tioamidnog derivata **60**, mogućeg intermedijera u planiranoj sintezi 3-*O*-benzil-5-deoksi-1,2-*O*-izopropiliden-5-(tiazol-2-*C*-il-4-karboksamid)- $\alpha$ -D-ksilofuranoze (**VII**; *Shema 3.23.*). Selektivnim benzoilovanjem primarne OH-grupe jedinjenja **40** (BzCl, Py, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -26°C, 64 h, zatim st, 1 h) dobija se jedinjenje **54** u prinosu od 72.46%. Benzoilovanje slobodne hidroksilne grupe supstrata **54** (BnBr, NaH, DMF, 0°C, 0.5 h, zatim st, 1 h) daje očekivani proizvod **56** u prinosu od 72.77%. Deprotekcija primarne OH-grupe jedinjenja **56** ostvarena je dejstvom natrijum-metoksida u metanolu, na sobnoj temperaturi tokom 3 h, dajući jedinjenje **57** u prinosu od 91.09%. Trifliranje slobodne primarne hidroksilne funkcije jedinjenja **57** (Tf<sub>2</sub>O, Py, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -15°C, 0.5 h, zatim st, 0.5 h) dalo je nestabilni triflat **58** koji je odmah u sirovom stanju podvrgnut supstituciji sa nitrilnim nukleofilom (KCN, MeCN, benzo 15-kruna-5 etar, 0°C, 1 h) dajući nitril **59** u prinosu od 47.49%. Adicijom vodoniksulfida na nitril **59** (Py, st, 6 dana), dobijen je tioamid **60** u prinosu od 30.58% (*Shema 3.24.*).

Nakon finalizacije sintetskog dela rada ispitana je antiproliferativna aktivnost novosintetisanih analoga i mimetika tiazofurina (**17**, **27**, **28**, **37**, **50** i **53**) primenom MTT testa,<sup>170</sup> prema deset ćelijskih linija određenih humanih leukemija i čvrstih tumora (K562, HL 60, Jurkat, Raji, PC 3, HT-29, MCF-7, MDA-MB-231, HeLa, Hs 294T; *Tabela 3.1.*), kao i prema jednoj zdravoj ćelijskoj liniji (MRC-5; *Tabela 3.1.*). Tiazofurin je korišćen kao referentno jedinjenje, a citotoksičnost je izražena kao IC<sub>50</sub> vrednost (*Tabele 3.2. i 3.3.*).

Prema ćelijskoj liniji K562 najveću citotoksičnost su pokazali *endo*-mimetik **53** (oko 94 puta aktivniji od tiazofurina, za 72 h), *egzo*-mimetik **50** (oko 17 puta aktivniji od tiazofurina, za 72 h), *ksilo*-T **37** (oko 16 puta aktivniji od tiazofurina, za 72 h) i epoksi-*C*-ribonukleozid **17** (oko 16 puta aktivniji od tiazofurina, za 48 h), *Tabela 3.3.*

U slučaju ćelijske linije HL 60 po citotoksičnosti se ističu epoksi-*C*-ribonukleozid **17** (oko 12 puta aktivniji od tiazofurina, za 24 h) i *egzo*-mimetik **50** (oko 4 puta aktivniji od tiazofurina, za 72 h).

Kada je u pitanju Jurkat ćelijska linija nijedno sintetizovano jedinjenje nije pokazalo značajniju citotoksičnost, samo je u slučaju aminonukleozida **28** ona jednaka citotoksičnosti tiazofurina i to za vreme od 72 h.

Na proliferaciju Raji ćelijske linije najviše su uticali epoksi-*C*-ribonukleozid **17** (oko 30 puta aktivniji, za 48 h; oko 29 puta aktivniji, za 72 h; obe u odnosu na tiazofurin), amino-*C*-nukleozid **28** (oko 4 puta aktivniji [24 h] i oko 5 puta aktivniji [72 h]; obe prema tiazofurinu) i *endo*-mimetik **53** (oko 4 puta aktivniji od tiazofurina, za 24 h), *Tabela 3.3*.

Inhibicija rasta PC 3 ćelijske linije registrovana je samo za amino-*C*-nukleozid **28**, *egzo*-mimetik **50** i *endo*-mimetik **53**, u svim slučajevima aktivnost je nešto jača od tiazofurina, mada istog reda veličine (**28**: oko 2 puta jače [24 h], oko 4 puta jače [48 h] i oko 8 puta jače [72 h]; **50**: oko 3, 3 i 6 puta jače, respektivno za 24, 48 i 72 h; **53**: oko 2, 3 i 6 puta jače, respektivno za 24, 48 i 72 h).

Prema ćelijskoj liniji HT-29 zadovoljavajuću antiproliferativnu aktivnost pokazuju novosintetizovana jedinjenja **27** i **50**.

Na ćelijsku liniju MCF-7 značajno dejstvo pokazuje jedino epoksi-*C*-ribonukleozid **17** (oko 8 i 7 puta jaču od tiazofurina, za 24 i 48 h, respektivno).

Ćelijska linija MDA-MB-231 je praktično rezistentna na sva ispitivana jedinjenja, *Tabela 3.3*.

Prema ćelijskoj liniji HeLa aktivni su: aminonukleozid **28** (oko 2 i 4 puta aktivniji od tiazofurina, za 48 i 72 h, respektivno), *ksilo*-T **37** (oko 4, 5 i 48 puta aktivniji od tiazofurina, za 24, 48 i 72 h, respektivno), *egzo*-mimetik **50** (oko 2 i 64 puta aktivniji od tiazofurina, za 48 i 72 h, respektivno) i *endo*-mimetik **53** (oko 6 puta aktivniji od tiazofurina, za 72 h).

Testirana jedinjenja su bila potpuno neaktivna prema ćelijskoj liniji Hs 294T.

Sintetizovani tiazofurinski analozi (**17**, **27**, **28** i **37**) i mimetici (**50** i **53**) su potpuno neaktivni (nisu citotoksični) prema normalnoj (zdravoj) ćelijskoj liniji MRC-5.

## 7. LITERATURA

1. Thomas, G. *Fundamentals of Medicinal Chemistry*; Wiley, 2003.
2. (a) Dolzhenko, A. V.; Dolzhenko, A. V.; Chui, W. K. *Heterocycles* **2008**, *75*, 1575. (b) Merino, P.; Tejero, T.; Delso, I. *Curr. Med. Chem.* **2008**, *15*, 954. (c) Enguehard-Gueiffier, C.; Gueiffier, A. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2007**, *7*, 888. (d) Pankiewicz, K. W.; Watanabe, K. A.; Lesiak-Watanabe, K.; Goldstein, B. M.; Jayaram, H. N. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 733. (e) Lamberth, C. *Org. Prep. Proced. Int.* **2002**, *34*, 149.
3. Grifantini, M. *Curr. Opin. Invest. Drugs* **2000**, *1*, 257.
4. (a) Malek, K.; Boosalis, M.; Waraska, K.; Mitchell, B. S.; Wright, D. G. *Leukemia Res.* **2004**, *28*, 1125. (b) Wright, D. G.; Boosalis, M.; Malek, K.; Waraska, K. *Leukemia Res.* **2004**, *28*, 1137.
5. (a) Wright, D. G.; Boosalis, M. S.; Waraska, K.; Oshry, L. J.; Weintraub, L. R.; Vosburgh, E. *Anticancer Res.* **1996**, *16*, 3349. (b) Tricot, G.; Weber, G. *Anticancer Res.* **1996**, *16*, 3341. (c) Weber, G.; Nagai, M.; Natsumeda, Y.; Eble, J. N.; Jayaram, H. N.; Paulik, E.; Zhen, W. N.; Hoffman, R.; Tricot, G. *Cancer Commun.* **1991**, *3*, 61.
6. (a) Shu, Q.; Nair, V. *Med. Res. Rev.* **2008**, *28*, 219. (b) Nair, V.; Shu, Q. *Antiviral Chem. Chemother.* **2007**, *18*, 245. (c) Sintchak, M. D.; Nimmegern, E. *Immunopharmacology* **2000**, *47*, 163.
7. (a) Merino, P.; Tejero, T.; Unzurrunzaga, F. J.; Franco, S.; Chiacchio, U.; Saita, M. G.; Iannazzo, D.; Pipernoc, A.; Romeo, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3865. (b) Chiacchio, U.; Rescifina, A.; Saita, M. G.; Iannazzo, D.; Romeo, G.; Mates, J. A.; Tejero, T.; Merino, P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8991. (c) Chun, M. W.; Kim, M. J.; Shin, J. H.; Jeong, L. S. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2005**, *24*, 975. (d) Cai, D.-M.; Lin, K. H.; Li, M.-Z.; Wen, J. W.; Li, H.-Y.; Jou, T.-P. *Chin. J. Chem.* **2005**, *22*, 1425. (e) Nair, V.; Wenzel, T. *ARKIVOC* **2004**, *14*, 128. (f) Navarre, J.-M.; Guianvarc'h, D.; Farese-Di Giorgio, A.; Condom, R.; Benhida, R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2199. (g) Liang, C. W.; Kim, M. J.; Jeong, L. S.; Chun, M. W. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2003**, *22*, 2039. (h) Cappellacci, L.; Barboni, G.; Franchetti, P.; Martini, C.; Jayaram, H. N.; Grifantini, M. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2003**, *22*, 869. (i) Franchetti, P.; Marchetti, S.; Cappellacci, L.; Jayaram, H. N.; Yalowitz,



- J. A.; Goldstein, B. M.; Barascut, J.-L.; Dukhan, D.; Imbach, J.-L.; Grifantini, M. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1264. (j) Franchetti, P.; Marchetti, S.; Cappellacci, L.; Grifantini, M.; Goldstein, B. M.; Dukhan, D.; Barascut, J.-L.; Imbach, J.-L. *Nucleosides Nucleotides* **1999**, *18*, 679. (k) Zhang, H. Y.; Yu, H. W.; Ma, L. T.; Min, J. M.; Zhang, L. H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 141.
8. (a) Cohn, W. E. *J. Biol. Chem.* **1960**, *235*, 1488. (b) Cohn, W. E. *Biochim. Biophys. Acta* **1959**, *32*, 569.
9. (a) Davis, D. R. *Nucleic Acids Res.* **1995**, *23*, 5020. (b) Newby, M. I.; Greenbaum, N. L. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2002**, *99*, 12697. (c) Desaulniers, J. P.; Chang, Y. C.; Aduri, R.; Abeyvirigunawardena, S. C.; Santa Lucia, J.; Chow, C. S. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3892.
10. Koonin, E. V. *Nucleic Acids Res.* **1996**, *24*, 2411.
11. (a) Matsuura, S.; Shiratori, O.; Katagiri, K. *J. Antibiot.* **1964**, *17*, 234. (b) Nishimura, H.; Shimaoka, N.; Tanaka, Y.; Komatsu, Y.; Kato, H.; Mayama, M. *J. Antibiot.* **1964**, *17*, 148. (c) Nakagawa, Y.; Kano, H.; Tsukuda, Y.; Koyama, H. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *42*, 4105.
12. Uehara, Y. I.; Fisher, J. M.; Rabinowicz, M. *Biochem. Pharmacol.* **1980**, *29*, 2199.
13. Bzowska, A. In *Modified Nucleosides: Biochemistry, Biotechnology and Medicine*; Herdewijn, P., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2008; str. 473-510.
14. Robins, R. K.; Srivastava, P. C.; Narayanan, V. L.; Plowman, J.; Paull, K. D. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 107.
15. Weber, G.; Prajda, N.; Abonyi, M.; Look, K. Y.; Tricot, G. *Anticancer Res.* **1996**, *16*, 3313.
16. (a) Fridland, A. *Cancer Res.* **1986**, *46*, 532. (b) Zatorski, A.; Watanabe, K. A.; Carr, S. F.; Goldstein, B. M.; Pankiewicz, K. W. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2422. (c) Pankiewicz, K. W. *Pharmacol. Ther.* **1997**, *76*, 89. (d) Szekeres, T.; Sedlak, J.; Novotny, L. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 759. (e) Pankiewicz, K. W.; Patterson, S. E.; Black, P. L.; Jayaram, H. N.; Risal, D.; Goldstein, B. M.; Stuyver, L. J.; Schinazi, R. F. *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 887.
17. (a) Chen, L. Q.; Pankiewicz, K. W. *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2007**, *10*, 403. (b) Chen, L.; Petrelli, R.; Felczak, K.; Gao, G.; Bonnac, L.; Yu, J. S.; Bennett, E. M.; Pankiewicz, K. W. *Curr. Med. Chem.* **2008**, *15*, 650.
18. (a) Krohn, K.; Heins, H.; Wielckens, K. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 511. (b) Jayaram, H. N.; Gharehbaghi, K.; Jayaram, N. H.; Rieser, J.; Krohn, K.; Paull, K. D. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1992**, *186*, 1600. (c) Gharehbaghi, K.; Paull, K. D.; Kelley, J. A.; Barchi, J. J.; Marquez, V. E.; Cooney, D. A.; Monks, A.; Scudiero, D.; Krohn, K.; Jayaram, H. N. *Int. J.*

- Cancer* **1994**, *56*, 892. (d) Saunders, P. P.; Arimilli, S.; Krohn, K.; Muhs, M. A.; Alvarez, E.; Survelyer, R. *Anti-Cancer Drugs* **1996**, *7*, 93. (e) Grush, M.; Rosenberger, G.; Fuhrman, G.; Braun, K.; Titscher, B.; Szekeres, T.; Fritzer-Szekeres, M.; Oberhuber, G.; Krohn, K.; Hengstschlaeger, M.; Krupitza, G.; Jayaram, H. N. *Cell Death Differ.* **1999**, *8*, 736. (f) Krohn, K.; Dorner, H.; Zukowski, M. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 727. (g) Gharehbaghi, K.; Grunberger, W.; Jayaram, H. N. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 743.
19. (a) Srivastava, P. C.; Robins, R. K. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 445. (b) Kirsi, J. J.; North, J.; McKernan, P. A.; Murray, B. K.; Canonico, P. G.; Huggins, J. W.; Srivastava, P. C.; Robins, R. K. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1983**, *24*, 353.
20. Franchetti, P.; Marchetti, S.; Cappellacci, L.; Yalowitz, J. A.; Jarayam, H. M.; Goldstein, B. M.; Grifantini, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 67.
21. Franchetti, P.; Cappellacci, L.; Abu Sheikha, G.; Jayaram, H. N.; Gurudutt, V. V.; Sint, T.; Schneider, B. P.; Jones, W. D.; Goldstein, B. M.; Perra, G.; De Montis, A.; Loi, A. G.; La Colla, P.; Grifantini, M. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1731.
22. Franchetti, P.; Cappellacci, L.; Grifantini, M.; Barzi, A.; Nocentini, G.; Yang, H.; O'Connor, A.; Jayaram, H. N.; Carrell, C.; Goldstein, B. M. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3829.
23. (a) Postema, M. H. D. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8545. (b) Jamarillo, C.; Knapp, S. *Synthesis* **1994**, *1*. (c) Shaban, M. A. E.; Nasr, A. Z. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1997**, *68*, 223. (d) Shaban, M. A. E. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1997**, *70*, 163. (e) Du, Y. G.; Linhardt, R. J.; Vlahov, I. R. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9913. (f) Lee, D. Y. W.; He, M. S. *Curr. Top. Med. Chem.* **2005**, *5*, 1333. (g) Adamo, M. F. A.; Pergoli, R. *Curr. Org. Chem.* **2008**, *12*, 1544.
24. Ferrero, M.; Gotor, V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4319.
25. Agrofoglio, L. A.; Gillaizeau, I.; Saito, Y. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1875.
26. Wu, Q.; Simons, C. *Synthesis* **2004**, *10*, 1533.
27. Kilroy, T. G.; O'Sullivan, T. P.; Guiry, P. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *23*, 4929.
28. Wellington, K. W.; Benner, S. A. *Nucleosides, Nucleotides, Nucleic Acids* **2006**, *25*, 1309.
29. (a) Sarma, M. S. P.; Wilson, P.; Otter, B. A.; Klein, R. S. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **1995**, *14*, 397. (b) Ramasamy, K. S.; Lau, J. Y. N. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2001**, *20*, 1329. (c) ref. 20. (d) Rothman, J. H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3945.
30. Adamo, M. F. A.; Adlington, R. M.; Baldwin, J. E.; Day, A. L. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 841.

31. Adlington, R. M.; Baldwin, J. E.; Pritchard, G. J.; Spencer, K. C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 575.
32. Veronse, A. C.; Morelli, C. F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3853.
33. (a) Dondoni, A.; Minghini, E. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 3331. (b) Ducatti, D. R. B.; Massi, A.; Nosedà, M. D.; Duarte, M. E. R.; Dondoni, A. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1980. (c) Dondoni, A.; Massi, A.; Sabbatini, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4495.
34. Al-Masoudi, N. A.; Al-Soud, Y. A.; Ali, I. A. I. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2007**, *26*, 37.
35. Adelfinskaya, O.; Wu, W.; Davisson, V. J.; Bergstrom, D. E. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2005**, *24*, 1919.
36. Jazouli, M.; Guianvarc'h, D.; Soufiaoui, M.; Bougrin, K.; Vierling, P.; Benhida, R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5807.
37. Jung, M. E.; Trifunovich, I. D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2921.
38. Ohno, M.; Ito, Y.; Arita, M.; Shibata, T.; Adachi, K.; Sawai, H. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 145.
39. Li, J.-S.; Gold, B. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8764.
40. Butora, G.; Olsen, D. B.; Carroll, S. S.; McMaster, D. R.; Schmitt, C.; Leone, J. F.; Stahlhut, M.; Burlein, C.; MacCoss, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 5219.
41. (a) Liang, C.; Ma, T.; Cooperwood, J. S.; Du, J.; Chu, C. K. *Carbohydr. Res.* **1997**, *303*, 33. (b) Ohri, H.; Jones, G. H.; Moffatt, J. G.; Maddox, M. L.; Christensen, A. T.; Byram, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4602. (c) De Bernardo, S.; Weigele, M. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 109. (d) Krishna, P. R.; Reddy, V. V. R.; Srinivas, R. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9871.
42. Barrett, A. G. M.; Broughton, H. B.; Attwood, S. V.; Gunatilaka, A. A. L. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 495.
43. Lim, M.-I.; Klein, R. S. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 25.
44. (a) Townsend, L. B.; Gudmundsson, K. S.; Daluge, S. M.; Chen, J. J.; Zhu, Z.; Koszalka, G. W.; Boyd, L.; Chamberlain, S. D.; Freeman, G. A.; Biron, K. K.; Drach, J. C. *Nucleosides Nucleotides* **1999**, *18*, 509. (b) Chen, J. J.; Wei, Y.; Drach, J. C.; Townsend, L. B. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2449. (c) Chen, J. J.; Drach, J. C.; Townsend, L. B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4170.
45. Kozikowski, A. P.; Ghosh, A. K. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2762.
46. Kozikowski, A. P.; Cheng, X.-M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 680.

47. Wamhoff, H.; Warnecke, H. *ARKIVOC* **2001**, 95.
48. (a) Adamo, M. F. A.; Pergoli, R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4443. (b) Heinrich, D.; Wagner, T.; Diederichsen, U. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5311. (c) Chiba, J.; Takeshima, S.; Mishima, K.; Maeda, H.; Nanai, Y.; Mizuno, K.; Inouye, M. *Chem.-Eur. J.* **2007**, *13*, 8124. (d) Lubin-Garmain, N.; Baltaze, J.-P.; Coste, A.; Hallonet, A.; Lauréano, H.; Legrave, G.; Uziel, J.; Augé, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 725.
49. Joshi, U.; Josse, S.; Pipelier, M.; Chevallier, F.; Pradère, J.-P.; Hazard, R.; Legoupy, S.; Huet, F.; Dubreuil, D. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1031.
50. Kaliappan, K. P.; Subrahmanyam, A. V. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1121.
51. Novák, P.; Pohl, R.; Katora, M.; Hocek, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2051.
52. (a) Yamamoto, Y.; Saigoku, T.; Ohgai, T.; Nishiyama, H.; Itoh, K. *Chem. Commun.* **2004**, 2702. (b) Yamamoto, Y.; Saigoku, T.; Nishiyama, H.; Ohgai, T.; Itoh, K. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1768. (c) Yamamoto, Y.; Hashimoto, T.; Hattori, K.; Kikuchi, M.; Nishiyama, H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3565. (d) Yamamoto, Y.; Yamashita, K.; Hotta, T.; Hashimoto, T.; Kuikuchi, M.; Nishiyama, H. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 1388.
53. Trost, B. M.; Kallander, L. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5427.
54. (a) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1992**, *31*, 228. (b) Trost, B. M.; Van Vrankel, D. L.; Bingel, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9327.
55. Kametani, T.; Kawamura, K.; Honda, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3010.
56. Jeanmart, S.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 9043.
57. Stork, G.; Suh, H. S.; Kim, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7054.
58. Jeanneret, V.; Gasparini, F.; Péchy, P.; Vogel, P. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 10637.
59. Wood, L. M.; Whittaker, M.; Timmis, D. J.; Thompson, T. M.; Saroglou, L.; Miller, A.; Davidson, A. H.; Christodoulou, M. S.; Cackett, K. S.; Bowles, S. A.; Bebbington, D. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 1499.
60. Carreño, M. C.; Des Mazery, R.; Urbano, A.; Colobert, F.; Solladié, G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7779.
61. Gudmundsson, K. S.; Drach, J. C.; Townsend, L. B. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 984.
62. (a) Calter, M. A.; Sugathapala, P. M.; Zhu, C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3837. (b) Calter, M. A.; Zhu, C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1415. (c) Angle, S. R.; Nietzel, M. L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8754. (d) Jones, K.; Toutounji, T. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2427.

63. Son, S.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1046.
64. Brown, D. M.; Ogden, R. C. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1* **1981**, *4*, 723.
65. Harusawa, S.; Murai, Y.; Moriyama, H.; Imazu, T.; Ohishi, H.; Yoneda, R.; Kurihara, T. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4405.
66. Harusawa, S.; Matsuda, C.; Araki, L.; Kurihara, T. *Synthesis* **2006**, 793.
67. Rothman, J. H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 925.
68. Kočovský, P.; Pour, M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5580, i tamo date reference.
69. Singh, I.; Seitz, O. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4319.
70. Hurd, C. D.; Bonner, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 1972.
71. Hoffer, M. *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 2777.
72. Griesang, N.; Richert, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8755.
73. (a) Klein, R. S.; Kotick, M. P.; Watanabe, K. A.; Fox, J. J. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 4113. (b) Sharma, R. A.; Bobek, M.; Bloch, A. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 473. (c) Pirrung, M. C.; Zhao, X.; Harris, S. V. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2067. (d) Singh, I.; Hecker, W.; Prasad, A. K.; Parmar, V. S.; Seitz, O. *Chem. Commun.* **2002**, 500.
74. Chen, D. W.; Beuscher, A. E.; Stevens, R. C.; Wirsching, P.; Lerner, R. A.; Janda, K. D. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1725.
75. Za primere adicije etinilmagnezijumbromida videti referencu 48.
76. Shapiro, R.; Chambers, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3920.
77. Chaudhuri, N. C.; Kool, E. T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1795.
78. Hocek, M.; Pohl, R.; Klepetářová, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4525.
79. (a) Singh, I.; Hecker, W.; Prasad, A. K.; Parmar, V. S.; Seitz, O. *Chem. Commun.* **2002**, 500. (b) Beuck, C.; Singh, I.; Bhattacharya, A.; Hecker, W.; Parmar, V. S.; Seitz, O.; Weinhold, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3958.
80. Hainka, S.; Singh, I.; Hemmings, J.; Seitz, O. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8811.
81. Ren, R. X.-F.; Narayan, C.; Chaudhuri, P. L.; Rumney, S. I. V.; Kool, E. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7671.
82. (a) Strässler, C.; Davis, N. E.; Kool, E. T. *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 2160. (b) Gao, J.; Strässler, C.; Tahmassebi, D.; Kool, E. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11590. (c) Gao, J.;

- Watanabe, S.; Kool, E. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12748. (d) Wilson, J. N.; Teo, Y. N.; Kool, E. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15426.
83. Maeba, I.; Iwata, K.; Usami, F.; Furukawa, H. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2998.
84. Tawarada, R.; Seio, K.; Sekine, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 383.
85. (a) Brotschi, C.; Häberli, A.; Leumann, C. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 3012. (b) Brotschi, C.; Mathis, G.; Leumann, C. J. *Chem.-Eur. J.* **2005**, *11*, 1911. (c) Zahn, A.; Brotschi, C.; Leumann, C. J. *Chem.-Eur. J.* **2005**, *11*, 2125.
86. (a) Matulic-Adamic, J.; Biegelman, L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6973. (b) Matulic-Adamic, J.; Biegelman, L.; Portmann, S.; Egli, M.; Usman, N. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3909. (c) Matulic-Adamic, J.; Biegelman, L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1669. (d) Matulic-Adamic, J.; Biegelman, L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 203.
87. Sollogoub, M.; Fox, K. R.; Powers, V. E. C.; Brown, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3121.
88. Wilcox, C. S.; Cowart, M. D. *Carbohydr. Res.* **1987**, *171*, 141.
89. (a) Parsch, J.; Engels, J. W. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 1791. (b) Živkovič, A.; Engels, J. W. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2003**, *22*, 1167. (c) Živkovič, A.; Engels, J. W. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2005**, *24*, 1023.
90. (a) Hildbrand, S.; Blaser, A.; Parel, S. P.; Leumann, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5499. (b) Zahn, A.; Leumann, C. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6174.
91. (a) Taniguchi, Y.; Nakamura, A.; Senko, Y.; Nagatsugi, F.; Sasaki, S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2115. (b) Nasr, T.; Taniguchi, Y.; Sasaki, S. *Heterocycles* **2007**, *71*, 2559.
92. (a) Gudmundsson, K. S.; Drach, J. C.; Townsend, L. B. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2365. (b) Gudmundsson, K. S.; Drach, J. C.; Townsend, L. B. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3453. (c) Liu, W.; Wise, D. S.; Townsend, L. B. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4783. (d) Kourafalos, V.; Marakos, P.; Pouli, N.; Townsend, L. B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6466.
93. Wichai, U.; Woski, S. A. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1173.
94. Urban, M.; Pohl, R.; Klepetářová, B.; Hocek, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7322.
95. Enders, D.; Hieronymi, A.; Ridder, A. *Synlett* **2005**, 2391.
96. Stoop, M.; Zahn, A.; Leumann, C. J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3440.
97. Peyron, C.; Navarre, J. M.; Dubreuil, D.; Vierling, P.; Benhida, R. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6171.

98. (a) Guianvarc'h, D.; Benhida, R.; Fourrey, J. L. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 647. (b) Guianvarc'h, D.; Fourrey, J. L.; Huu Dau, M.; Guerineau, V.; Benhida, R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3724.
99. Hanessian, S.; Machaalani, R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8321.
100. Peyron, C.; Benhida, R. *Synlett* **2009**, *3*, 472.
101. (a) Arai, I.; Daves, G. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 287. (b) Hacksell, U.; Daves, G. D. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2870. (c) Cheng, J. C.-Y.; Hacksell, U.; Daves, G. D. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3093.
102. (a) Ref. 101 (c). (b) Zhang, H. C.; Daves, G. D. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4690.
103. (a) Marx, A.; Summerer, D. *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1653. (b) Liu, H.; Gao, J.; Maynard, L.; Saito, D. Y.; Kool, E. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1102.
104. (a) Wang, Z.-X.; Wiebe, L. I.; Balzariny, J.; DeClercq, E.; Knaus, E. E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9214. (b) Li, J.-S.; Fan, Y.-H.; Yhang, Y.; Marky, L. A.; Gold, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2084. (c) Okamoto, A.; Tainaka, K.; Fujiwara, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3592.
105. (a) Yang, Z.; Hutter, D.; Sheng, P.; Sismour, A. M.; Benner, S. A. *Nucleic Acids Res.* **2006**, *34*, 6095. (b) Sismour, A. M.; Benner, S. A. *Nucleic Acids Res.* **2005**, *33*, 5640. (c) Rao, P.; Benner, S. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5012. (d) Piccirilli, J. A.; Krauch, T.; MacPherson, L. J.; Benner, S. A. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 397.
106. Hikishima, S.; Minakawa, N.; Kuramoto, K.; Fujisawa, Y.; Ogawa, M.; Matsuda, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 596.
107. Coleman, R. S.; Mortensen, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1215.
108. Fraley, A. W.; Chen, D.; Johnson, K.; McLaughlin, L. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 616.
109. Sun, Z.; Ahmed, S.; McLaughlin, L. W. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2922.
110. Lee, A. H. F.; Kool, E. T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 132.
111. Reese, C. B.; Wu, Q. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3160.
112. Oda, H.; Hanami, T.; Iwashita, T.; Kojima, M.; Itoh, M.; Hayashizaki, Y. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12747.
113. Coleman, R. S.; Berg, M. A.; Murphy, C. J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3450.
114. Joubert, N.; Pohl, R.; Klepetářová, B.; Hocek, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6797.

115. Raboisson, P.; Baurand, A.; Cazenave, J. P.; Gachet, C.; Schultz, D.; Spiess, B.; Bourguignon, J. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8063.
116. Zhang, H. C.; Daves, G. D. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2557.
117. Tingoli, M.; Panunzi, B.; Santacroce, F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9329.
118. (a) Hurd, C. D.; Bonner, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 1759. (b) Hurd, C. D.; Bonner, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 1977.
119. (a) Treibs, W. *Ann.* **1963**, *667*, 141. (b) Treibs, W. *Chimia* **1967**, *21*, 537.
120. Kalvoda, L.; Farkaš, J.; Šorm, F. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *26*, 2297.
121. (a) Kalvoda, L. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1972**, *37*, 4046. (b) Kalvoda, L. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1973**, *38*, 1679.
122. Bárta, J.; Pohl, R.; Klepetářová, B.; Ernsting, N. P.; Hocek, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3798.
123. (a) Cermola, F.; Iesce, M. R.; Buonerba, G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6503. (b) Cermola, F.; Iesce, M. R. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10694.
124. Liu, M.-C.; Luo, M.-Z.; Mozdziesz, D. E.; Sartorelli, A. C. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2005**, *24*, 45.
125. Hainke, S.; Arndt, S.; Seitz, O. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4233.
126. Hamamichi, N.; Miyasaka, T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3731.
127. (a) Inoue, T.; Kuwajima, I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 251. (b) Girgis, N. S.; Michael, M. A.; Smee, D. F.; Alaghamandan, H. A.; Robins, R. K.; Cottam, H. B. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2750. (c) Farr, R. N.; Kwok, D. I.; Daves, G. D. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2093. (d) Patil, S. A.; Otter, B. A.; Klein, R. S. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 509. (e) Mumper, M. W.; Aurenge, C.; Hosmane, R. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 2847. (f) Hatano, A.; Makita, S.; Kirihara, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1723. (g) Chen, J. J.; Wei, Y.; Williams, J. D.; Drach, J. C.; Townsend, L. B. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2005**, *24*, 1417.
128. (a) Barton, D. H. R.; Ramesh, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 891. (b) Mukaiyama, T.; Hirano, N.; Nishida, M.; Uchiro, H. *Chem. Lett.* **1997**, 389.
129. He, W.; Togo, H.; Yokoyama, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5541.
130. (a) Nishimura, N.; Kato, A.; Maeba, I. *Carbohydr. Res.* **2001**, *331*, 77. (b) Wamhoff, H.; Bamberg, A.; Sohár, P. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2001**, *20*, 229. (c) Araki, L.;



- Harusawa, S.; Yamaguchi, M.; Yonezawa, S.; Taniguchi, N.; Lilley, D. M. J.; Zhao, Z.-Y.; Kurihara, T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11976.
131. Bobek, M. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1969**, *34*, 1690.
132. Walker, J. A.; Liu, W.; Wise, D. S.; Drach, J. C.; Townsend, L. B. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1236.
133. Chaudhuri, N. C.; Ren, R. X. F.; Kool, E. T. *Synlett* **1997**, 341.
134. (a) Jiang, Y. L.; Stivers, J. T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4051. (b) Jiang, Y. L.; Stivers, J. T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 85.
135. [www.tcieurope.eu](http://www.tcieurope.eu)
136. Ramasamy, K. S.; Bandaru, R.; Averett, D. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5849.
137. Williams, D. R.; Lowder, P. D.; Gu, Y. G.; Brooks, D. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 331.
138. Brown, R. S.; Dowden, J.; Moreau, C.; Potter, B. V. L. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6561.
139. Vargha, L. *Chem. Ber.* **1933**, *66*, 704.
140. Schmidt, O. T. *Methods Carbohydr. Chem.* **1963**, *2*, 318.
141. Hughes, N. A.; Munkombwe, N. M. *Carbohydr. Res.* **1982**, *101*, 221.
142. Popsavin, M.; Popsavin, V.; Vukojević, N.; Csanádi, J.; Miljković, D. *Carbohydr. Res.* **1994**, *260*, 145.
143. Lajšić, S.; Miljković, D.; Četković, G. *Carbohydr. Res.*, **1992**, *233*, 261.
144. (a) Takatsuki, K.; Ohgushi, S.; Kohmoto, S.; Kishikawa, K.; Yamamoto, M. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2006**, *25*, 719. (b) Li, Z.; Chen, S.; Jiang, N.; Cui, G. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2003**, *22*, 419. (c) Dyatkina, N. B.; Atrazheva, E. D.; Alexandrova, L. A.; Krayevsky, A. A.; von Janta Lippinsky, M. *Bioorg. Khim.* **1988**, *14*, 815. (d) Webb, T. R.; Mitsuya, H.; Broder, S. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1475.
145. Spaić, S. B. *Magistarska teza*, Prirodno-matematički fakultet, Novi Sad, **2005**.
146. Popsavin, M.; Spaić, S.; Svirčev, M.; Kojić, V.; Bogdanović, G.; Popsavin, V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4123.
147. Popsavin, M.; Spaić, S.; Svirčev, M.; Kojić, V.; Bogdanović, G.; Pejanović, V.; Popsavin, V. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7637.
148. Hantzsch, A.; Weber, J. H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 3118.
149. Milosavljević, S. M. *Strukturne instrumentalne metode*; Hemijski fakultet: Beograd, 1994.

150. Pretsch, E.; Clerc, T.; Seibl, J.; Simon, W. *Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden*; Springer Verlag: Berlin, 1981. (Prevod na hrvatski jezik: Meić, Z.; Žinić, M. *Tablice za određivanje strukture organskih spojeva spektroskopskim metodama*; Savez kemičara i tehnologa Hrvatske / Kemija u industriji: Zagreb, 1982.)
151. Popsavin, M.; Spaić, S.; Svirčev, M.; Kojić, V.; Bogdanović, G.; Popsavin, V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5317.
152. (a) Suhadolnik, R. J. *Nucleoside Antibiotics*; Wiley-Interscience: New York, 1970. (b) Suhadolnik, R. J. *Nucleosides as Biological Probes*; Wiley-Interscience: New York, 1979.
153. Balzarini, J. *Pharm. World Sci.* **1994**, *16*, 113.
154. Mitsuya, H.; Weinhold, K. J.; Furman, P. A.; St. Clair, M. H.; Lehrman, S. N.; Gallo, R. C.; Bolognesi, D.; Barry, D. W.; Broder, S. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1985**, *82*, 7096.
155. Popsavin, V.; Popsavin, M.; Radić, Lj.; Berić, O.; Ćirin-Novta, V. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9305.
156. Popsavin, M.; Torović, Lj.; Spaić, S.; Stankov, S.; Kapor, A.; Tomić, Z.; Popsavin, V. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 569.
157. Popsavin, M.; Torović, Lj.; Kojić, V.; Bogdanović, G.; Spaić, S.; Popsavin, V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3167.
158. Mao, D. T.; Marquez, V. E. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2111.
159. Levene, P. A.; Raymond, A. L. *J. Biol. Chem.* **1933**, *102*, 317.
160. Mesaroš, S. K. *Diplomski rad*, Prirodno-matematički fakultet, Novi Sad, **2009**.
161. Utimoto, K.; Wakabayashi, Y.; Horiie, T.; Inoue, M.; Shishiyama, Y.; Obayashi, M.; Nozaki, H. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 967.
162. (a) Bobek, M.; Farkaš, J.; Šorm, F. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 4611. (b) Kalvoda, L. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1978**, *43*, 1431.
163. Trummlitz, G.; Repke, D. B.; Moffatt, J. G. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3352.
164. Albrecht, H. P.; Repke, D. B.; Moffatt, J. G. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1836.
165. Boullanger, P.; Marmet, D.; Descotes, G. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 163.
166. Coxon, B.; Hall, L. D. *Tetrahedron* **1964**, *20*, 1685.

167. Collins, P. M.; Ferrier, R. J. *Monosaccharides: Their Chemistry and Their Roles in Natural Products*; John Wiley & Sons: Chichester, 1995.
168. Stang, P. J.; Hanack, M.; Subramanian, L. R. *Synthesis*, **1982**, 85.
169. Binkley, R. W.; Ambrose, M. G. *J. Carbohydr. Chem.* **1984**, 3, 1.
170. Scudiero, D. A.; Shoemaker, R. H.; Paull, K. D.; Monks, A.; Tierney, S.; Nofziger, T. H.; Currens, M. J.; Seniff, D.; Boyd, M. R. *Cancer. Res.* **1988**, 48, 4827.
171. Kojić, V. V. *Magistarska teza*, Prirodno-matematički fakultet, Novi Sad, **2008**.

## 8. BIOGRAFIJA



Saša (Bogdana) Spaić je rođen 29. 02. 1972. godine u Zenici, Republika Bosna i Hercegovina. Osnovnu školu završio je u Zenici, a srednju Hemijsko-tehnološku školu, takođe, u Zenici.

Na Prirodno-matematičkom fakultetu u Novom Sadu (Odsek/Institut za hemiju, smer Diplomirani hemičar) diplomirao je 2000. godine sa prosečnom ocenom 9.73. Diplomski rad iz oblasti Organske hemije, pod naslovom: Sinteza i biološka aktivnost novih pirazolskih i tetrazolskih C-nukleozida, odbranio sa ocenom 10. Tokom studija uradio je studentski temat iz oblasti Organske hemije, koji je nagrađen Izuzetnom nagradom Univerziteta u Novom Sadu.

Magistarske studije upisao je iz oblasti Hemija, na Departmanu za hemiju Prirodno-matematičkog fakulteta u Novom Sadu 2000. godine. Planom i programom predviđene ispite položio je sa prosečnom ocenom 9.50, a magistarsku tezu pod naslovom: Sinteza i biološka aktivnost novih tiazolnih nukleozida, odbranio je 2005. godine.

Od decembra 2000. godine do decembra 2001. godine bio je zaposlen na Prirodno-matematičkom fakultetu u Novom Sadu (preko Tržišta rada) kao saradnik na naučno-istraživačkom radu. U zvanje istraživača–pripravnika za naučnu oblast Hemija, na Prirodno-matematičkom fakultetu u Novom Sadu, izabran je 2001. godine.

Od februara 2002. godine zaposlen je na Visokoj tehničkoj školi strukovnih studija u Novom Sadu, na radnom mestu stručnog saradnika, a od oktobra 2005. na radnom mestu predavača, gde i danas radi.

Član je Srpskog hemijskog društva od 1998. godine.

Koautor je šest naučnih radova koji su objavljeni u vodećim međunarodnim časopisima (M21), i deset naučnih saopštenja, od kojih je jedno na međunarodnom naučnom skupu.

Oženjen je i sa suprugom Tanjom ima sina Dimitrija.

mr Saša B. Spaić, dipl. hem.



**UNIVERZITET U NOVOM SADU  
PRIRODNO-MATEMATIČKI FAKULTET  
KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA**

**Redni broj:**

RBR

**Identifikacioni broj:**

IBR

**Tip dokumentacije:**

Monografska dokumentacija

TD

**Tip zapisa:**

Tekstualni štampani materijal

TZ

**Vrsta rada:**

Doktorska disertacija

VR

**Autor:**

Mr Saša Spaić, dipl. hem.

AU

**Mentor:**

Dr Mirjana Popsavin, red. prof. PMF-a u Novom Sadu

MN

**Naslov rada:**

Sinteza i antiproliferativna aktivnost tiazolnih C-nukleozida i njihovih mimetika

NR

**Jezik publikacije:**

Srpski (latinica)

JP

**Jezik izvoda:**

Srpski/engleski

JI

**Zemlja publikovanja:**

Srbija

ZP

**Uže geog. područje:**

Vojvodina

UGP

**Godina:**

2011.

GO

**Izdavač:**

Autorski reprint

IZ

**Mesto i adresa:**

Novi Sad, Trg Dositeja Obradovića 3

MA

**Fizički opis rada:**

Broj poglavlja: 8. Strana: 209. Lit. citata: 171. Tabela: 3. Shema: 75. Slika: 1. Priloga: 84.

FO

**Naučna oblast:**

Hemija

NO

**Naučna disciplina:**

Organska hemija

ND

**Predmetna odrednica/****Ključne reči:**

C-Nukleozidi, tiazoli, mimetici tiazofurina, antiproliferativna aktivnost

PO

UDK

**Čuva se:**

Biblioteka Departmana za hemiju, biohemiju i zaštitu životne sredine, PMF, Trg D. Obradovića 3, Novi Sad

ČU

**Važna napomena:**

—

VN

**Izvod:**

Ostvarene su višefazne stereospecifične sinteze tiazolnih C-nukleozida, novih analoga, odnosno mimetika tiazofurina polazeći iz D-glukoze i D-ksiloze. Ispitana je *in vitro* citotoksična aktivnost sintetizovanih C-nukleozida prema odabranim humanim tumorskim ćelijskim linijama (K562, HL 60, Jurkat, Raji, PC 3, HT-29, MCF-7, MDA-MB-231, HeLa i Hs 294T) kao i prema ćelijama normalnih fetalnih fibroblasta pluća (MRC-5).

IZ

**Datum prihvatanja teme****od strane NN veća:**

15. 07. 2010.

DP

**Datum odbrane:**

DO

**Članovi komisije:****(Naučni stepen/ime i****prezime/zvanje/fakultet)**

KO

Predsednik:

Dr Vera Ćirin-Novta, red. prof. PMF-a u Novom Sadu

Mentor:

Dr Mirjana Popsavin, red. prof. PMF-a u Novom Sadu

Članovi:

Dr Marija Sakač, red. prof. PMF-a u Novom Sadu

Dr Gordana Ćetković, red. prof. Tehnološkog fakulteta u Novom Sadu

UNIVERSITY OF NOVI SAD  
FACULTY OF SCIENCES  
KEY WORDS DOCUMENTATION

**Accession number:**

ANO

**Identification number:**

INO

**Document type:**

Monographic document

DT

**Type of record:**

Printed text

TR

**Contents code:**

PhD Dissertation

CC

**Author:**

Saša Spaić, MSc.

AU

**Mentor:**Dr. Mirjana Popsavin, Full Professor, Faculty of Sciences,  
University of Novi Sad

MN

**Title:**Synthesis and Antiproliferative Activity of Thiazole C-  
Nucleosides and Their Mimics

TI

**Language of text:**

Serbian (Latin)

LT

**Language of abstract:**

Serbian/English

LA

**Country of publication:**

Serbia

CP

**Locality of publication:**

Vojvodina

LP

**Publication year:**

2011.

PY

**Publisher:**

Author's reprint

PU

**Publishing place:**

Novi Sad, Trg Dositeja Obradovića 3

PP

**Physical description:**Chapters: 8. Pages: 209. References: 171. Tables: 3.  
Schemes: 75. Figures: 1. Additional lists: 84.

PD

**Scientific field:**

Chemistry

SF

**Scientific discipline:**

Organic Chemistry

SD

**Subject/Key words:**C-Nucleosides, thiazoles, tiazofurin mimics,  
antiproliferative activity

SKW

UC

**Holding data:**

Department of Chemistry, Biochemistry and Environmental Protection (Library), Faculty of Sciences, Trg D. Obradovića 3, Novi Sad

HD

**Note:**

N

**Abstract:**

Multiphase stereospecific synthesis of thiazole C-nucleosides, new analogues and mimics of tiazofurin, has been achieved starting from D-glucose and D-xylose. We examined the *in vitro* cytotoxic activity of synthesized C-nucleosides by selected human tumor cell lines (K562, HL 60, Jurkat, Raji, PC 3, HT-29, MCF-7, MDA-MB-231, HeLa and Hs 294T) and the cells of normal fetal lung fibroblasts (MRC-5).

AB

**Accepted by****the Scientific Board on:**

15.07.2010.

ASB

**Defended:**

DE

**Thesis defend board:****(Degree/name/surname/title/faculty)**

DB

Chairperson:

Dr. Vera Ćirin-Novta, Full Professor, Faculty of Sciences, University of Novi Sad

Mentor:

Dr. Mirjana Popsavin, Full Professor, Faculty of Sciences, University of Novi Sad

Members:

Dr. Marija Sakač, Full Professor, Faculty of Sciences, University of Novi Sad

Dr. Gordana Ćetković, Full Professor, Faculty of Technology, University of Novi Sad