



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



Bojana M. Srećo Zelenović

**DIZAJN, SINTEZA I ANTIPROLIFERATIVNA AKTIVNOST
PRIRODNIH CITOTOKSIČNIH LAKTONA I ANALOGA**

doktorska disertacija

Novi Sad, 2012.

Predgovor

Ova doktorska disertacija je uradjena na Departmanu za hemiju, biohemiju i zaštitu životne sredine Prirodno-matematičkog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu, pod mentorstvom prof. dr Velimira Popsavina, redovnog profesora PMF-a u Novom Sadu, a u okviru projekata "Sinteza potencijalnih citotoksičnih agenasa, antihormona, enzimskih inhibitora i stimulatora rasta" i "Sinteza biološki aktivnih molekula i analoga od potencijalnog interesa za biomedicinu i agronomiju", finansiranih od strane Ministarstva prosvete i nauke Republike Srbije.

Najiskrenije se zahvaljujem svom mentoru, prof. dr **Velimiru Popsavinu**, na svestranoj i nesebičnoj pomoći prilikom izrade i pisanja ovog rada. Od srca hvala.

Prof. dr **Mirjani Popsavin**, redovnom profesoru PMF-a u Novom Sadu, neizmerno hvala na stručnoj pomoći prilikom snimanja i tumačenja NMR spektara, na bezrezervnoj podršci, plemenitosti i poverenju koje mi je ukazala tokom svih ovih godina, ali i na pozitivnom stavu koji nesebično deli sa svima oko sebe.

Mnogo hvala prof. dr **Veri Ćirin-Novta**, redovnom profesoru PMF-a u Novom Sadu u penziji, na spremnosti da mi posveti vreme kad god je to bilo potrebno.

Veliko hvala prof. dr **Mariji Sakač**, redovnom profesoru PMF-a u Novom Sadu, na razumevanju, podršci i ljubaznosti u svakodnevnim kontaktima.

Zahvaljujem se prof. dr **Vladimiru Pavloviću**, redovnom profesoru Hemijskog fakulteta u Beogradu, na uloženom trudu prilikom pisanja ovog rada.

Zasluge za realizaciju ove disertacije imaju i dr **Gordana Bogdanović** i mr **Vesna Kojić**, specijalista toksikološke hemije (Institut za onkologiju Vojvodine, Sremska Kamenica) zbog uradjenih bioloških testova i ovom prilikom im se iskreno zahvaljujem.

Zahvalila bih se mr **Dejanu Djokoviću** (IHTM-Centar za hemiju, Beograd) na snimanju masenih spektara niske rezolucije, dr **Snežani Trifunović** (Laboratorija za mikroanalizu, IHTM-Centar za hemiju, Beograd, pod rukovodstvom prof. dr **Vlatke Vajs**, redovnog profesora Hemijskog fakulteta Univerziteta u Beogradu), zbog uradjenih mikroanaliza, kao i mr **Milki Jadranin** i dr **Dejanu Godjevcu** (IHTM-Centar za hemiju, Beograd) na snimanju masenih spektara visoke rezolucije.

Hvala doc. dr **Dejanu Orčiću** na snimljenim masenim spektrima niske rezolucije.

Takodje bih se najlepše zahvalila dr **Branislavu Joviću** i višem laborantu **Pavlu Jeliću** na snimljenim IR-spektrima.

Veliko hvala dr **Biljani Božin** na ustupanju polarimetra, kao i laborantu **Cser Tünde** (Medicinski fakultet, Novi Sad) zbog pomoći u radu sa pomenutim aparatom.

Mnogo hvala prof. dr **Vukadinu Leovcu**, redovnom profesoru PMF-a u Novom Sadu u penziji, i njegovim saradnicima na ustupanju aparata za odredjivanje tačke topljenja.

Posebno se zahvaljujem svojim kolegama iz laboratorije ms **Jovani Francuz**, ms **Ivani Kovačević**, dr **Goranu Benedekoviću**, mr **Milošu Svirčevu** i dr **Saši Spaiću**. Kada bi trebalo opisati na čemu sve, bio bi to rad obima sličnog ovoj disertaciji.

Hvala mojim dragim docentkinjama dr **Ljubici Grbović** i dr **Suzani Jovanović-Šanta**, kao i mr **Andrei Nikolić** na ustupljenom laboratorijskom posudju, aparatima, pozajmljenim rastvaračima i silikagelu, ali i na sjajnom društvu.

Jedno veliko hvala višem laborantu **Ružici Marušić** na neumornom destilovanju, svim napravljenim apsolutnim rastvaračima, otvaranju šlifova koji su delovali beznadežno i na sjajnoj atmosferi na laboratorijskim vežbama.

Hvala mojim dragim diplomkama **Dušanki, Aleksandri, Jovani, Sanji, Ivani** i **Maši**, na fantastičnoj atmosferi u laboratoriji, na strpljenju, na upornosti i istrajnosti, i naravno na dobro uradjenom poslu. Ponosna sam na vas.

Jedno ogromno hvala dipl. hem. **Emiliji Svirčev** na druženju i podršci tokom svih ovih godina.

Hvala mojim dragim mr **Vesni Despotović**, mr **Jovani Ajduković**, mr **Kseniji Pavlović** i mr **Marini Zaviš** na kvalitetnom druženju, podršci i svim onim "sitnicama" koje mi jako mnogo znače.

Zahvaljujem se **Jeli Virijević** i **Nedi Knežević** na strpljenju, razumevanju, štampanju, kopiranju i velikoj podršci.

Hvala dipl. hem. **Arcson Ottóu** na iniciranju nekih lepih novih hemijskih ideja.

Hvala **Viktoru** na popravljenom i napravljenom posudju, kapalicama, kapilarama, ali i vedrom duhu kojim pleni.

Neizmerno hvala mojim roditeljima, prijateljima i mojoj Srećici na razumevanju, podršci i ljubavi koju su mi pružili.

Bojana Srećo Zelenović

SADRŽAJ

1	UVOD	7
2	OPŠTI DEO	8
2.1.	MURIKATACIN	8
2.1.1.	Nalaženje u prirodi i osobine	8
2.1.2.	Sinteze murikatacina	10
2.2.	GONIOFUFURON	17
2.2.1.	Nalaženje u prirodi i osobine	17
2.2.2.	Sinteze goniofufurona	19
2.3.	KARDIOBUTANOLID	26
2.3.1.	Nalaženje u prirodi i osobine	26
2.3.2.	Sinteze (+)-kardiobutanolida	28
2.4.	CITOTOKSIČNA AKTIVNOST STIRIL-LAKTONA I ANALOGA	41
2.4.1.	Mehanizmi biološkog dejstva stiril-laktona	46
3.	NAŠI RADOVI	49
3.1.	STRATEGIJA SINTEZE I IZBOR POLAZNOG MATERIJALA.....	49
3.3.	SINTEZE PRIRODNIH PROIZVODA I NJIHOVIH ANALOGA	55
3.3.1.	Sinteza početnih intermedijera	55
3.3.2.	Sinteza (+)-murikatacina	61
3.3.3.	Sinteza konformaciono krutih analoga (+)-murikatacina	64
3.3.4.	Sinteza (-)-murikatacina	71
3.3.5.	Sinteza konformaciono krutih analoga (-)-murikatacina	74
3.3.6.	Sinteza (+)-goniofufurona	79
3.3.7.	Sinteza 3-deoksi-kardiobutanolida	81
3.4.	ISPITIVANJE ANTIPROLIFERATIVNE AKTIVNOSTI.....	83
4.	EKSPERIMENTALNI DEO	92
4.1.	5- <i>O</i> -Benzoil-1,2- <i>O</i> -cikloheksiliden- α -D-ksilofuranoza (11)	92
4.2.	3- <i>O</i> -Benzil-5- <i>O</i> -benzoil-1,2- <i>O</i> -cikloheksiliden- α -D-ksilofuranoza (12)	93
4.3.	3,5-Di- <i>O</i> -Benzil-1,2- <i>O</i> -cikloheksiliden- α -D-ksilofuranoza (13)	93
4.4.	3- <i>O</i> -Benzil-1,2- <i>O</i> -cikloheksiliden- α -D-ksilofuranoza (14)	94

4.5.	3- <i>O</i> -Benzil-1,2- <i>O</i> -cikloheksiliden- α -D- <i>ksilo</i> -pentodialdo-1,4-furanoza (15)	95
4.6.	3- <i>O</i> -Benzil-1,2:5,6-di- <i>O</i> -izopropiliden- α -D-glukofuranoza (17).....	96
4.7.	3- <i>O</i> -Benzil-D-glukopiranoza (18)	96
4.8.	3,6-Anhidro-5- <i>O</i> -benzil-2-deoksi-D- <i>glicero</i> -D- <i>ido</i> -oktono-1,4-lakton (19).....	97
4.9.	3- <i>O</i> -Benzil-1,2- <i>O</i> -cikloheksiliden-5- <i>C</i> -fenil- β -L- <i>ido</i> -pentofuranoza (20).....	98
4.10.	3- <i>O</i> -Benzil-5- <i>O</i> -benzoil-1,2- <i>O</i> -cikloheksiliden-5- <i>C</i> -fenil- α -D- <i>gluko</i> - pentofuranoza (22).....	99
4.11.	3- <i>O</i> -Benzil-1,2- <i>O</i> -cikloheksiliden-5- <i>C</i> -fenil- α -D- <i>ksilo</i> -pent-5- <i>ulo</i> -furanoza (23).....	99
4.12.	3- <i>O</i> -Benzil-1,2- <i>O</i> -cikloheksiliden-5- <i>C</i> -fenil- α -D- <i>gluko</i> -pentofuranoza (21)	100
4.13.	3- <i>O</i> -Benzil-5- <i>O</i> -benzoil-D-ksilofuranoza (24)	101
4.14.	Metil 5- <i>O</i> -benzil-7- <i>O</i> -benzoil-2,3-dideoksi-D- <i>ksilo</i> -hept-2-enonat (25)	102
4.15.	Metil 5- <i>O</i> -benzil-7- <i>O</i> -benzoil-2,3-dideoksi-D- <i>ksilo</i> -heptonat (26)	102
4.16.	5- <i>O</i> -Benzil-2,3-dideoksi-D- <i>ksilo</i> -heptono-1,4-lakton (27).....	103
4.17.	5- <i>O</i> -Benzil-2,3,6,7-tetradeksi-L- <i>treo</i> -hept-6-enono-1,4-lakton (28)	103
4.18.	(<i>E</i>)-5- <i>O</i> -Benzil-7- <i>C</i> -decil-2,3,6,7-tetradeksi-L- <i>treo</i> -hept-6-enono-1,4- lakton (29).....	104
4.19.	(+)-Murikatacin (1).....	105
4.20.	3,6-Anhidro-5- <i>O</i> -benzil-2,7,8-trideoksi-D- <i>ido</i> -okt-7-enono-1,4-lakton (30).....	105
4.21.	(<i>E</i>)-3,6-Anhidro-5- <i>O</i> -benzil-2,7,8-trideoksi-8- <i>C</i> -nonil-D- <i>ido</i> -okt-7-enono- 1,4-lakton (31).....	106
4.22.	3,6-Anhidro-2-deoksi-6- <i>C</i> -undecil-D- <i>ido</i> -heksono-1,4-lakton (4)	106
4.23.	(<i>E</i>)-3,6-Anhidro-5- <i>O</i> -benzil-8- <i>C</i> -decil-2,7,8-trideoksi-D- <i>ido</i> -okt-7-enono- 1,4-lakton (32).....	107
4.24.	3,6-Anhidro-2-deoksi-6- <i>C</i> -dodecil-D- <i>ido</i> -heksono-1,4-lakton (5)	108
4.25.	3,5-Anhidro-1,2- <i>O</i> -cikloheksiliden- α -D-ksilofuranoza (33)	108
4.26.	1,2-Cikloheksiliden-5-deoksi-5- <i>C</i> -dodecil- α -D- <i>ksilo</i> -pentofuranoza (34)	109
4.27.	5-Deoksi-5- <i>C</i> -dodecil-D- <i>ksilo</i> -pentofuranoza (35)	109
4.28.	3,6-Anhidro-2-deoksi-6- <i>C</i> -tridecil-D- <i>ido</i> -heksono-1,4-lakton (6).....	110
4.29.	3,6-Anhidro-5- <i>O</i> -benzil-2-deoksi-D- <i>ido</i> -heptono-1,4-lakton (37)	110
4.30.	3,6-Anhidro-5- <i>O</i> -benzil-2-deoksi-7- <i>O</i> -nonil-D- <i>ido</i> -heptono-1,4-lakton (38)	111
4.31.	3,6-Anhidro-2-deoksi-7- <i>O</i> -nonil-D- <i>ksilo</i> -heptono-1,4-lakton (7).....	112
4.32.	3,6-Anhidro-5- <i>O</i> -benzil-2-deoksi-7- <i>O</i> -undecil-D- <i>ido</i> -heptono-1,4-lakton (39).....	112
4.33.	3,6-Anhidro-2-deoksi-7- <i>O</i> -undecil-D- <i>ido</i> -heptono-1,4-lakton (8)	113

4.34. 3- <i>O</i> -Benzil-5- <i>O</i> -decil-1,2- <i>O</i> -cikloheksiliden- α -D-ksilofuranoza (40)	114
4.35. 3- <i>O</i> -Benzil-5- <i>O</i> -decil-D-ksilofuranoza (41)	114
4.36. 3,6-Anhidro-5- <i>O</i> -benzil-7- <i>O</i> -decil-2-deoksi-D- <i>ido</i> -heptono-1,4-lakton (42).....	115
4.37. 3,6-Anhidro-7- <i>O</i> -decil-2-deoksi-D- <i>ido</i> -heptono-1,4-lakton (9)	116
4.38. (<i>Z</i>)-5,6-Dideoksi-3- <i>O</i> -benzil-1,2- <i>O</i> -cikloheksiliden-6- <i>C</i> -decil- α -D- <i>ksilo</i> -heks- 5-enofuranoza (43).....	116
4.39. 5-Deoksi-3- <i>O</i> -benzil-1,2- <i>O</i> -cikloheksiliden-5- <i>C</i> -undecil-D-ksilofuranoza (44).....	117
4.40. 3- <i>O</i> -Benzil-5-deoksi-5- <i>C</i> -undecil-D-ksilofuranoza (45)	118
4.41. (-)-Murikatacin (<i>ent</i> - 1)	118
4.42. Dimetilacetal 3- <i>O</i> -benzil-5,6-dehidro-5,6-dideoksi-D- <i>ksilo</i> -hepten-5- <i>urono</i> -4,7-laktona (50).....	119
4.43. Dimetilacetal 2,5-anhidro-3- <i>O</i> -benzil-6-deoksi-L- <i>ido</i> -hepturono-4,7- laktona (51)	120
4.44. 2,5-Anhidro-3- <i>O</i> -benzil-6-deoksi-L- <i>ido</i> -hepturono-4,7-lakton (<i>ent</i> - 36)	121
4.45. 3,6-Anhidro-5- <i>O</i> -benzil-2-deoksi-L- <i>ido</i> -heptono-1,4-lakton (<i>ent</i> - 37)	121
4.46. 3,6-Anhidro-5- <i>O</i> -benzil-2-deoksi-7- <i>O</i> -nonil-L- <i>ido</i> -heptono-1,4-lakton (<i>ent</i> - 38).....	122
4.47. 3,6-Anhidro-2-deoksi-7- <i>O</i> -nonil-L- <i>ido</i> -heptono-1,4-lakton (<i>ent</i> - 7).....	122
4.48. 3,6-Anhidro-5- <i>O</i> -benzil-7- <i>O</i> -decil-2-deoksi-L- <i>ido</i> -heptono-1,4-lakton (<i>ent</i> - 42).....	123
4.49. 3,6-Anhidro-7- <i>O</i> -decil-2-deoksi-L- <i>ido</i> -heptono-1,4-lakton (<i>ent</i> - 9)	124
4.50. 3- <i>O</i> -Benzil-5- <i>C</i> -fenil- α -D- <i>gluko</i> -pentopiranoza (52)	124
4.51. 3,6-Anhidro-5- <i>O</i> -benzil-2-deoksi-7- <i>C</i> -fenil-D- <i>glicero</i> -D- <i>ido</i> -heptono-1,4- lakton (53).....	125
4.52. (+)-Goniofufuron (2)	125
4.53. 3- <i>O</i> -Benzil-5- <i>O</i> -benzoil-5- <i>C</i> -fenil-D- <i>gluko</i> -pentofuranoza (54)	126
4.54. Metil 5- <i>O</i> -benzil-7- <i>O</i> -benzoil-2,3-dideoksi-7- <i>C</i> -fenil-D- <i>gluko</i> -hept-3- enonati (55).....	127
4.55. Metil 7- <i>O</i> -benzoil-2,3-dideoksi-7- <i>C</i> -fenil-D- <i>gluko</i> -hept-2-enonati (56)	127
4.56. 3-Deoksi-kardiobutanolid (3a)	128
5. ZAKLJUČAK	129
6. SKRAĆENICE	134
7. LITERATURA	137
8. BIOGRAFIJA	143

1. UVOD

Osnovni cilj moderne bioorganske i medicinske hemije jeste sinteza biološki aktivnih molekula, njihovih analoga i model-sistema.¹ Pri tome se poseban značaj pridaje sintezi prirodnih biomolekula, koji na ovaj način postaju pristupačniji za biološka i biomedicinska ispitivanja.¹ S obzirom na to da analozi prirodnih proizvoda često pokazuju poboljšano farmakološko dejstvo, a ponekad ispoljavaju i potpuno promenjenu biološku aktivnost u odnosu na prirodne molekule, dizajn i sinteza analoga prirodnih proizvoda imaju veliki značaj prilikom iznalaženja novih lekova.²

S obzirom na to da većina biološki aktivnih jedinjenja pripada hiralnim molekulima, prilikom njihove sinteze mora se koristiti metodologija koja omogućava dobijanje svih intermedijera i finalnih proizvoda u enantiomerno čistoj formi. Planiranje sinteze ovakvih molekula najlakše se ostvaruje primenom *koncepta hiralnih templata*, koji obuhvata uspostavljanje stereochemijskih korelacija između molekula koji je predmet sinteze (*ciljni molekul*) i pogodnog hiralnog prekursora definisane stereochemije – potencijalnog polaznog jedinjenja (*hiralni prekursor*), preko niza sintetičkih intermedijera koji se nazivaju *hironi* i predstavljaju enantiomerno čiste sintone.^{3,4} Kao pogodni hiralni prekursori najčešće se primenjuju prirodni monosaharidi,^{3,5,6} zbog svoje jedinstvenosti i raznovrsnosti u stereochemijskom, konformacionom i funkcionalnom pogledu.

Osnovni cilj ovog rada bila je sinteza prirodnih citotoksičnih laktona (+)-murikatacina (**1**), (–)-murikatacina (*ent-1*) i (+)-goniofufurona (**2**), kao i dizajn i sinteza nekih njihovih analoga (**3a**, **4**, **5**, **6**, **7**, **8**, **9**, *ent-7* i *ent-9*). Svi pomenuti molekuli pripadaju stiril-laktonima sa hiralnim tetrahidrofuranskim segmentom (goniofufuron i njegovi stereoizomeri), odnosno odabranim 4-supstutuisanim furanonima (murikatacin i njegovi stereoizomeri). Pošto su **1**, *ent-1* i **2**, kao i njihovi analozi, hiralni molekuli, sve sinteze su planirane u saglasnosti sa konceptom hiralnih templata, a zasnovane su na D-ksilozi i D-glukozi kao hiralnim prekursorima.

Pored sinteze, vrlo važan zadatak ovog rada bilo je ispitivanje *in vitro* antiproliferativne aktivnosti svih sintetizovanih molekula kolorimetrijskim MTT testom,⁷ kao i uspostavljanje njihovih međusobnih korelacionih odnosa struktura-biološka aktivnost (SAR). Analiza biološke aktivnosti potencijalnih antitumorskih agenasa podrazumeva obimna i dugotrajna ispitivanja, a prvi korak u proceni njihovog antitumorskog dejstva jeste ispitivanje njihove *in vitro* antiproliferativne aktivnosti.

2. OPŠTI DEO

2.1. MURIKATACIN

2.1.1. Nalaženje u prirodi i osobine

Biljke iz familije *Annonaceae*, koje rastu u tropskim i suptropskim regionima (Karibi i centralna Amerika), a u današnje vreme se komercijalno gaje širom sveta, obiluju biološki aktivnim molekulima laktonske strukture.⁸ *Annona muricata* (Slika 2.1.), poznatija kao "guanabana", čiji su plodovi jestivi, beličasti, i u zrelom stanju kiselog ali aromatičnog ukusa, predstavlja prirodni izvor većeg broja biološki aktivnih *Annonaceae* acetogenina. McLaughlin i saradnici⁹ su 1991. godine, iz semena ove biljke, poreklom iz Dominikanske republike, prvi put izolovali murikatacin i utvrdili njegovu strukturu.



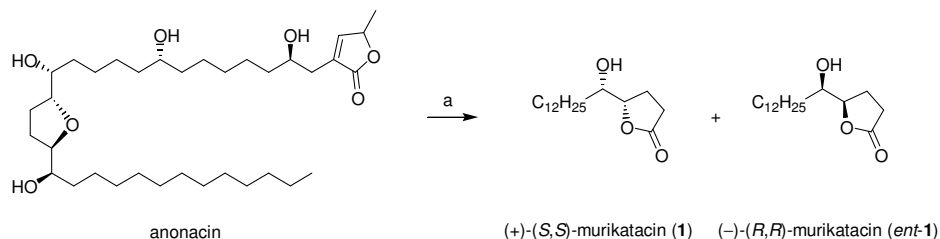
Slika 2.1. Biljka *Annona muricata*.

Prirodni murikatacini su dva *syn (treo)* prirodna enantiomera 5-(1-hidroksitridecil)dihidrofuran-2-ona. Za njih se može reći da imaju najjednostavniju strukturu od svih poznatih prirodnih acetogenina, s obzirom na to da imaju dva hiralna centra i ne sadrže tetrahidrofuranski prsten, za razliku od ostalih predstavnika ove klase prirodnih proizvoda.¹⁰

Oni se smatraju proizvodima oksidativne degradacije monotetrahidrofuranskih anonacenskih acetogenina, koji su do sada pokazali različite važne biološke aktivnosti kao što je citotoksičnost prema različitim ćelijskim linijama kancera, antimalarijska i pesticidna aktivnost.¹¹

Murikatacin, jednostavan acetogeninski γ -lakton, je proizvod oksidativne degradacije monotetrahidrofuranskih acetogenina, kao što je na primer anonacin, pa zato predstavlja sekundarni katabolički proizvod biljaka iz kojih je izolovan (Shema 2.1.1).^{9,12}

Ova pretpostavka je potkrepljena činjenicom da je oksidacijom anonacina sa *m*-hlorperbenzoevom kiselinom (MCPB) dobijen proizvod koji je u hemijskom pogledu bio identičan prirodnom murikatacinu.



Shema 2.1.1. Reagensi i reakcioni uslovi: (a) MCPB, CHCl_3 , st, 48 h.

Veoma je zanimljivo da prirodni murikatacin predstavlja smesu enantiomera (+)-(4*S*,5*S*)-murikatacina (**1**) i (-)-(4*R*,5*R*)-murikatacina (*ent*-**1**), a (-)-enantiomer je u 25%-nom višku, što je utvrđeno poredjenjem vrednosti optičke rotacije izolovanog prirodnog proizvoda ($[\alpha]_D = -5.8$), sa optičkom rotacijom sintetizovanog (4*S*,5*S*)-5-hidroksipenta-dekan-4-olida ($[\alpha]_D = +29.2$).

Murikatacini su 2005. godine izolovani i iz biljke *Annona montana*,¹³ takodje u obliku smese, a odnos enantiomera je bio 39:11 (56% *ee*), sa dominacijom *ent*-**1**.

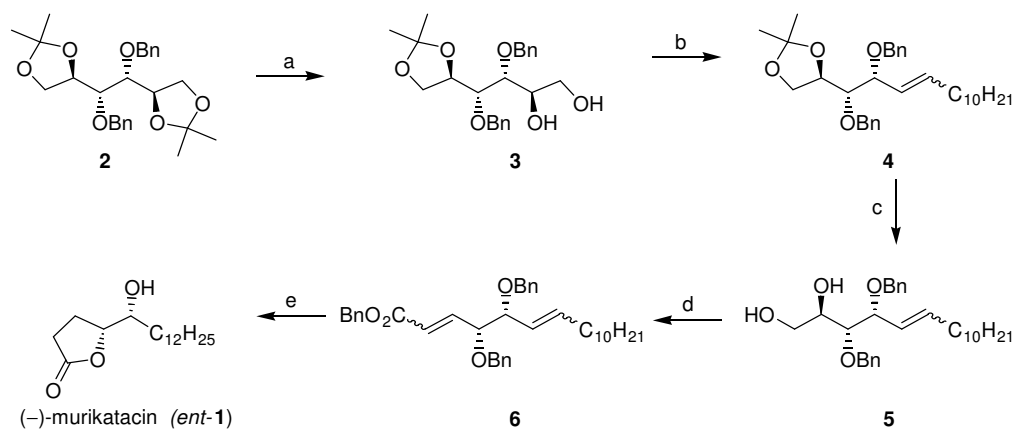
Ispitivanja citotoksične aktivnosti murikatacina i njegovih analoga, koju je grupa francuskih autora¹⁴ izvela na KB i VERO ćelijskim linijama, ukazuju na sličnu citotoksičnost **1** i *ent*-**1**. Utvrđena je i nešto niža aktivnost odgovarajućih *eritro*-derivata, kao i znatno smanjena aktivnost derivata sa kraćim alkil nizom i nešto povećana citotoksičnost sintetičkih *aza*-analoga.

Bioški i hemijski potencijal murikatacina zaslužni su za veliki broj realizovanih sinteza ovog prirodnog proizvoda.¹⁵⁻²⁵ Zbog toga, razvoj opštih i fleksibilnih strategija za dobijanje analoga^{26,27} i drugih hidroksialkilbutanolidnih prirodnih proizvoda i danas predstavlja izazov za mnoge sintetičke hemičare.

2.1.2. Sinteze murikatacina

Nakon izolovanja murikatacina 1991. godine, usledile su brojne sinteze ovog prirodnog proizvoda. U ovom delu rada dat je pregled nekih novijih sinteza **1** i *ent-1*, iz ugljeno-hidratnih prekursora.

Grupa autora iz Indije je 2002. godine ostvarila novu totalnu sintezu (–)-murikatacina (*ent-1*, *Shema 2.1.2.*).²⁸ Sinteza je započeta iz diacetonidnog dibenzil-etra **2**, koji je sa AcCl u MeOH na 0 °C selektivno transformisan u diol **3** u prinosu od 88%.²⁹⁻³¹ Diol **3** je podvrgnut oksidativnom raskidanju sa Pb(OAc)₄ u CH₂Cl₂ i tako dobijeni sirovi aldehid je, dalje, u reakciji sa Wittig-ovim reagensom konvertovan u olefin **4**. Acetonidna grupa u molekulu **4** je uklonjena pomoću smese THF/H₂O (4:1). Ovako dobijeni diol **5** je u reakciji sa Wittig-ovim reagensom konvertovan u α,β-nezasićeni estar **6**. Molekul **6** je, zatim, podvrgnut katalitičkom hidrogenovanju u prisustvu Pd/C. Na ovakav način dobijena hidroksi kiselina je u sirovom stanju tretirana sa *p*-TsoH u toluenu, pri čemu je dobijen (–)-murikatacin (*ent-1*).

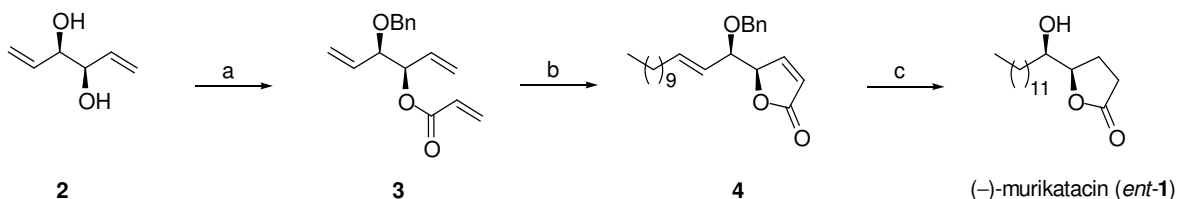


Shema 2.1.2. Reagensi i reakcioni uslovi: (a) 5 eq AcCl, MeOH, 0 °C, 5 min, 88%; (b) (i) Pb(OAc)₄, CH₂Cl₂, st, 3 h, (ii) R'CH₂Ph₃Br⁻, *n*-BuLi, THF, 0 °C→st, 12 h, 70%; (c) TFA, THF/H₂O (4:1), 65 °C, 6 h, 90%; (d) (i) Pb(OAc)₄, CH₂Cl₂, st, 3 h, (ii) BnO₂CCH₂P⁺Ph₃Br⁻, *n*-BuLi, THF, 0 °C→st, 12 h, 75%; (e) (i) H₂, 10% Pd/C, EtOH, st, 12 h, (ii) *p*-TSA, toluen, 70 °C, 1 h, 92%.

Grupa autora iz SAD je 2004. godine publikovala totalnu sintezu (–)-murikatacina (*ent-1*) zasnovanu na istovremenoj cikličnoj i ukrštenoj olefinskoj metatezi (*Shema 2.1.3.*).³² Priprema metateznog supstrata **3** uradjena je sa (*R,R*)-heksa-1,5-dien-3,4-diolom (**2**), koji je dobijen u multigramskim količinama polazeći iz D-manitola.^{33,34}

Desimetrizacija polaznog molekula postignuta je monobenzilovanjem kalajnog acetala jedinjenja **2**.³⁵ Daljim acilovanjem slobodne hidroksilne grupe sa akriloil-hloridom dobijen je trien **3** u prinosu od 70%.

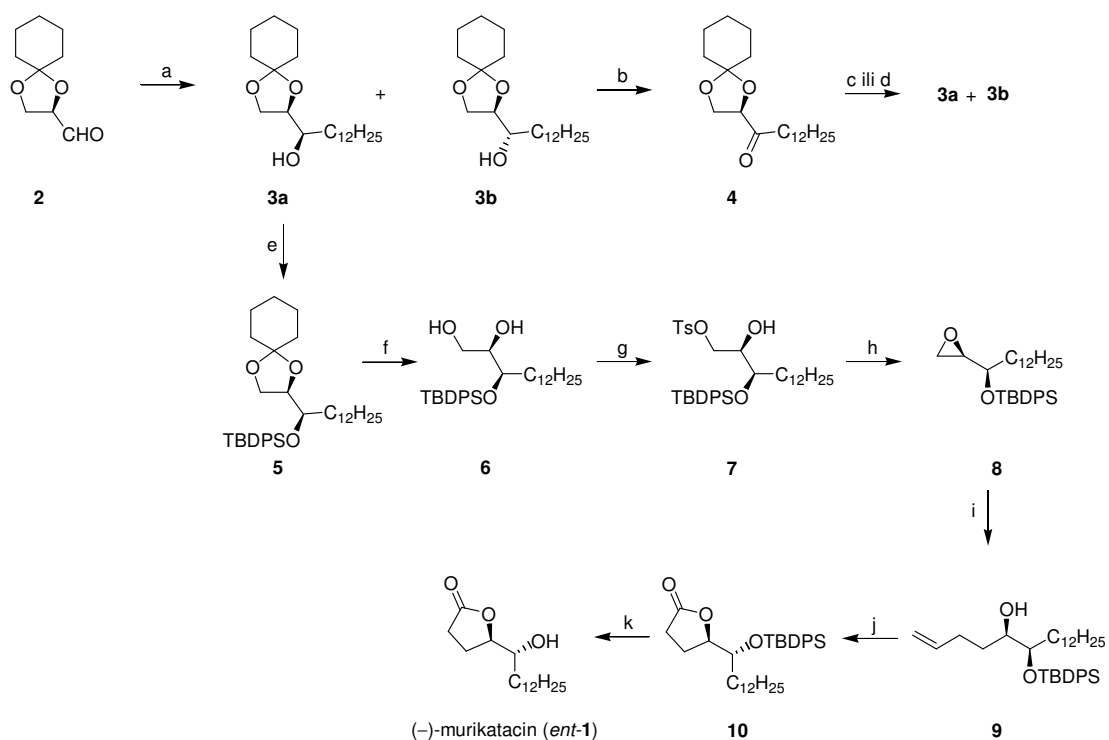
Dejstvom 1-dodecena na intermedijer **3**, u prisustvu Grubbs-ovog katalizatora druge generacije³⁶ u PhH ili CH₂Cl₂ dobijen je metatezni proizvod **4**.



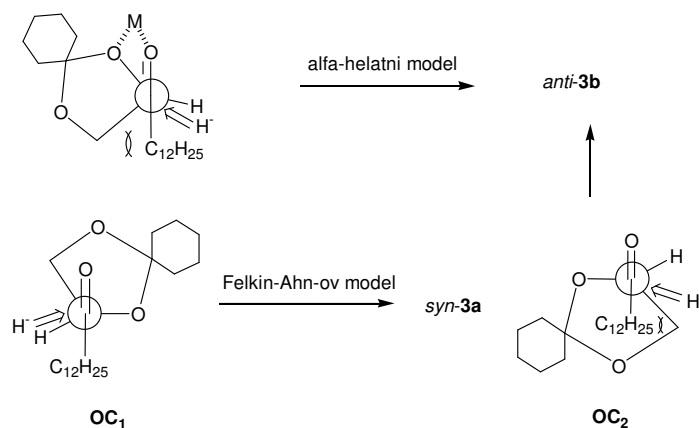
Shema 2.1.3. Reagensi i uslovi: (a) (i) Bu₂SnO, Bu₄NI, PhH, BnBr, 84%, (ii) CH₂CHCOCl, ⁱPr₂NEt, CH₂Cl₂, 83%; (b) 1-dodecen, Grubbs-ov katalizator druge generacije, PhH, 80 °C ili CH₂Cl₂, 40 °C; (c) H₂, Pd/C, EtOH, 82%.

Finalizacija sinteze ostvarena je redukcijom dvostrukih veza i uklanjanjem benzilne zaštitne grupe, što je postignuto katalitičkim hidrogenovanjem, odnosno hidrogenolizom **4**, pri čemu je izolovana bela kristalna supstanca *ent-1* u prinosu od 82%. Svi spektroskopski podaci molekula *ent-1* bili su u skladu sa literaturnim podacima.⁹ (+)-Murikatacin (**1**) bi se takodje mogao sintetizovati na ovaj način, a kao polazno jedinjenje bi u tu svrhu poslužio (*S,S*)-heksa-1,5-dien-3,4-diol.³⁷

Grupa autora iz Indije je 2005. godine publikovala novu sintezu (-)-murikatacina (*ent-1*, *Shema 2.1.4.*)³⁸ iz (*R*)-2,3-*O*-cikloheksilidengliceraldehida (**2**), kao polaznog jedinjenja.³⁹ Oni su ranije sintetizovali jedinjenje **3a** iz ketona **4** u visokom prinosu i sa apsolutnom stereoselektivnošću,⁴⁰ a u ovoj sintezi redukcija molekula **4** ostvarena je i sa NaBH₄. U oba slučaja dobijeni su željeni proizvodi u dobrom prinosu. Redukcija sa NaBH₄ teče uz veoma slabu stereoselektivnost (**3a:3b** 11:9), dok izvodjenje iste reakcije sa LiAlH₄ rezultuje dobrom *syn*-stereoselektivnošću (**3a:3b** 51:9). Dobra *syn*-stereoselektivnost prilikom redukcije **4** sa LiAlH₄ ukazuje na to da napad hidridnog anjona teče u skladu sa Felkin-Ahn-ovim modelom, kao i prilikom redukcije sa K-selektridom.⁴¹ Nešto niža *syn*-selektivnost u ovom slučaju pripisuje se mogućnosti α-helataciono kontrolisane redukcije⁴² u prisustvu LiAlH₄. Zahvaljujući voluminoznoj cikloheksilidenskoj funkcionalnoj grupi u molekulu **4**, hidridni napad predominantno teče preko termodinamički favorizovane OC₁ konformacije Felkin-Ahn-ovog modela (*Shema 2.1.4a.*). Vrlo niska selektivnost prilikom redukcije **4** sa NaBH₄ ukazuje na značajno prisustvo α-helatnog napada reagensa. Sililovanjem **3a** dobijen je sililni etar **5**, koji je nakon uklanjanja cikloheksilidenske zaštitne grupe transformisan u diol **6**, u dobrom prinosu. On je, dalje, konvertovan u epoksid **8**, primenom standardnog postupka. Regioselektivnim otvaranjem epoksidnog prstena sa alilmagnezijum-bromidom dobijen je olefin **9**.



Shema 2.1.4. Reagensi i reakcioni uslovi: (a) $C_{12}H_{25}MgBr$, 0 °C→st, 76%; (b) PCC, st, 75%; (c) $LiAlH_4$, THF, 0 °C, 94%; (d) $NaBH_4$, MeOH, 0 °C, 89%; (e) TBDPSCl, 1m, st; (f) TFA, H_2O , 0 °C, 88% (dva sintetička koraka); (g) p -TsCl, Py, 0 °C; (h) K_2CO_3 , MeOH, st, 85% (dva sintetička koraka); (i) CH_2CHCH_2MgBr , CuBr, -40 °C→st, 78%; (j) O_3 , MeOH, NaOH, -15 °C, 75%; (k) TBAF, THF, st, 72%.

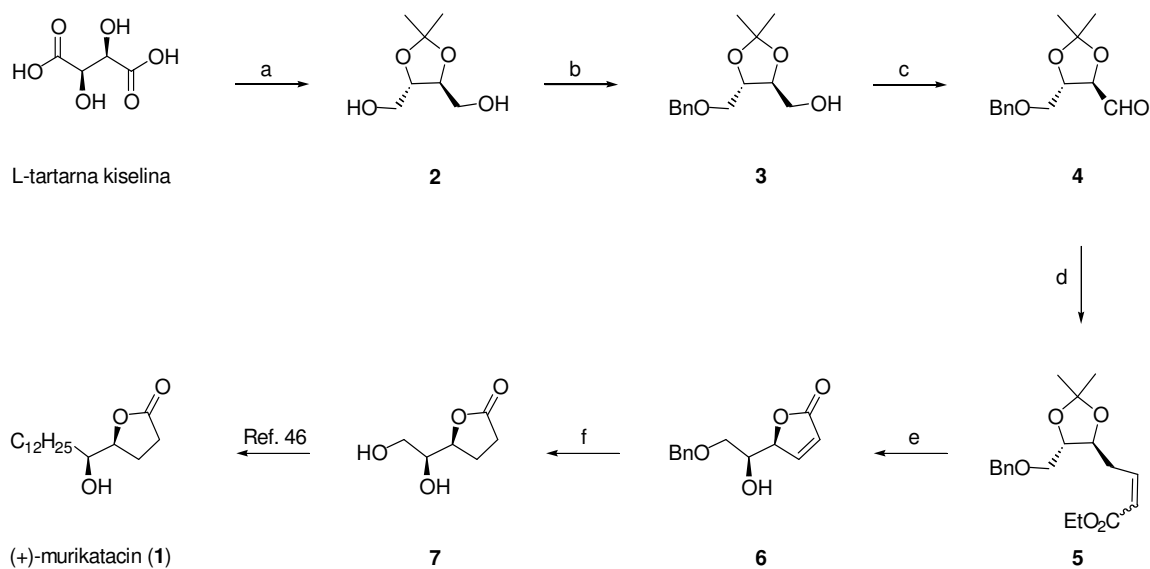


Shema 2.1.4a. Mogući načini napada hidridnog anjona.

Jedinjenje **9** je podvrgnuto ozonolizi prema literaturnom postupku⁴³ pri čemu je dobijen γ -lakton **10**, koji je nakon desililovanja dao finalni proizvod *ent*-**1** u prinosu od 72%. Spektroskopski podaci i fizičke konstante bili su u skladu sa do tada poznatom literaturom.⁴⁴

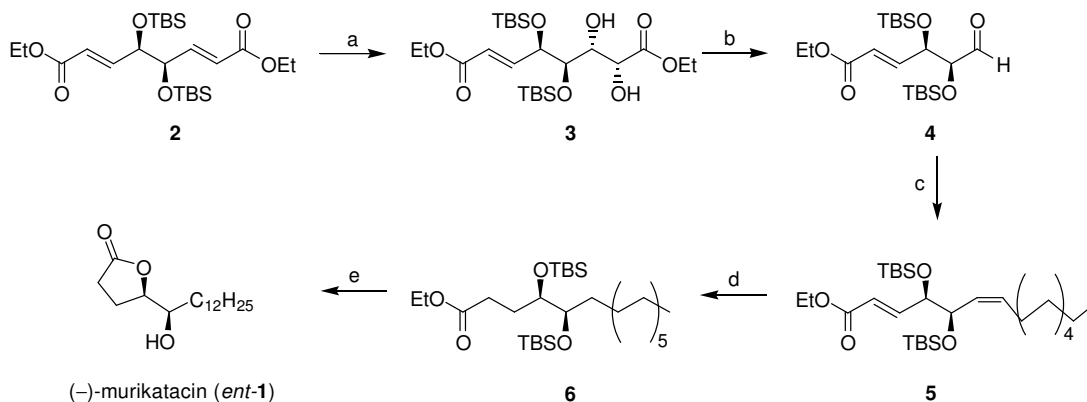
Vinska kiselina i njeni derivati su takodje korišćeni kao pogodna polazna jedinjenja u sintezi murikatacina. Tako su lakton **7**, prekursor (+)-murikatacina, sintetizovali Southland i saradnici 2007. godine iz L-(+)-vinske kiseline (*Shema 2.1.5.*)⁴⁵ i na taj način ostvarili novu formalnu sintezu **1**.

L-(+)-Vinska kiselina je prvo konvertovana u odgovarajući acetonid, koji je odmah zatim redukovano u hiralni derivat L-treitola **2**. Monobenzilovanjem, oksidacijom i Wittig-ovom reakcijom dobijeni su estri **5** u obliku smese *Z*- i *E*-diastereoizomera (9:1). Nakon tretiranja smese **5** kiselinom, pa daljim ekstrahovanjem i kristalizacijom, dobijen je nezasićeni lakton **6** zajedno sa (*E*)-etil 7-benziloksi-5,6-dihidroksihept-2-enoatom, koji je dobijen kao sporedni proizvod iz *E*-izomera **5**. Konačno, molekul **6** je nakon katalitičkog debenzilovanja i redukcije dvostruke veze transformisan u **7**, lakton iz koji je već poznat u literaturi kao prekursor u sintezi (+)-murikatacina.⁴⁶



Shema 2.1.5. Reagensi i uslovi: (a) (i) $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$, MeOH, TsOH (kat.), st, 70%, (ii) LiAlH_4 , Et_2O , 35 °C, 88%; (b) BnBr, NaH, THF, 66 °C, 70%; (c) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 0\text{ }^\circ\text{C}$, 53%; (d) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$, MeOH, 0 °C, (*Z/E* 9:1); (e) 3N HCl, 25 °C, 24 h, 47% (dve sintetičke faze); (f) H_2 (1 atm.), Pd/C, 100%.

U toku 2009. godine Maycock i saradnici su publikovali novu sintezu (–)-murikatacina (*ent-1*, *Shema 2.1.6.*) i razradili strategiju koja bi se mogla primeniti i za sintezu analoga.⁴⁷ Dien **2** je monodihidroksilovan, pri čemu je dobijeno jedinjenje **3**, prema već poznatom literaturnom postupku⁴⁸ u prinosu od 83%.

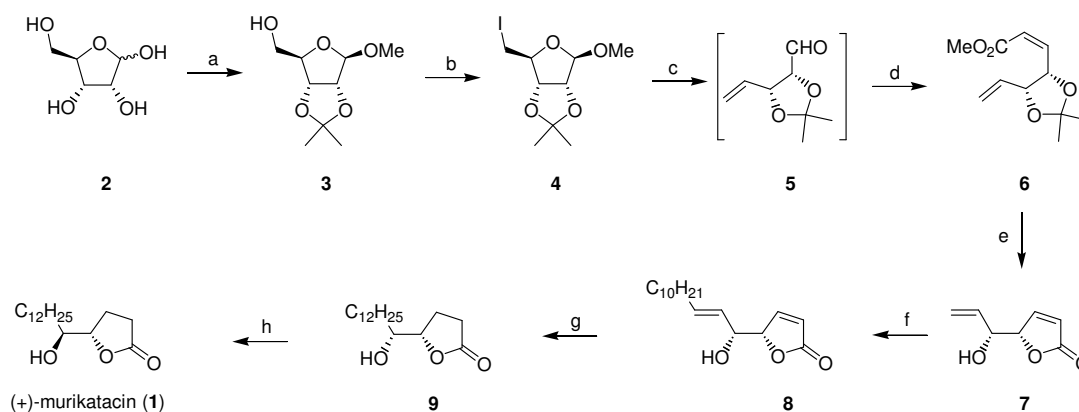


Shema 2.1.6. Reagensi i reakcioni uslovi: (a) NMO, aceton/H₂O, OsO₄, 83%; (b) NaIO₄, EtOH, NaOH, 88%; (c) BuLi, Ph₃P⁺C₁₁H₂₃, Br⁻, 73%; (d) H₂, Pd/C, 95%; (e) TBAF, THF, 74%.

Diol **3** je, zatim, podvrgnut raskidanju sa NaIO₄, pri čemu je dobijen aldehid **4** u prinosu od 88%. Dobijeni aldehid **4** je odmah konvertovan u dien **5**, Wittig-ovom olefinacijom sa fosforanom generisanim iz *n*-undeciltrifenilfosfonijum-bromida i butil-litijuma u THF na –78 °C. Kao što je i očekivano, dien **5** je dobijen u dobrom prinosu (73%), a skoro isključivo je nastao izomer sa *Z*-konfiguracijom novoformirane C=C veze. Daljim hidrogenovanjem u prisustvu 10% Pd/C postignuta je skoro kompletna redukcija konjugovane C=C veze. Tek nakon dodatka nove količine katalizatora i pri povećanom pritisku, uz mešanje u toku noći, dobijen je željeni molekul **6** u prinosu od 95%. Desililovanje **6** je postignuto sa TBAF u THF, nakon čega je dobijeni intermedijer spontano ciklizovao u proizvod *ent-1* u prinosu od 74%.

Grupa autora iz Indije je 2010. godine publikovala novu sintezu (+)-murikatacina (**1**, *Shema 2.1.7.*).⁴⁹ Sintaza **1** je započeta iz acetonidno-zaštićenog metil-furanozida **4**, koji je prethodno dobijen iz D-riboze (**2**) u tri sintetička koraka.^{50,51} Acetonidna zaštita je u ovom slučaju bila neophodna jer je favorizovala *Z*-selektivnost Wittig-ove reakcije.^{47,52} Cink u prahu je, nakon toga, posredovao u otvaranju furanoznog prstena molekula **4**, u prisustvu ultra-zvuka, pri čemu je nastao aldehid **5**, koji je korišćen za dalji rad u sirovom stanju. On je pri uslovima *Z*-selektivne Wittig-ove reakcije^{47,52} sa MCMP transformisan u α,β-nezasićeni estar **6** (selektivnost *Z*:*E* 46:5). Uklanjanje izopropilidenske zaštitne grupe u **6** pomoću TFA⁴⁷ dovelo je do formiranja α,β-nezasićenog γ-laktona **7** u prinosu od 79%. U reakciji ukrštene olefinske metateze³² laktona **7** sa 1-dodecenom, u prisustvu Grubbs-ovog katalizatora druge generacije, nastao je olefin **8**. Primećeno je da sa

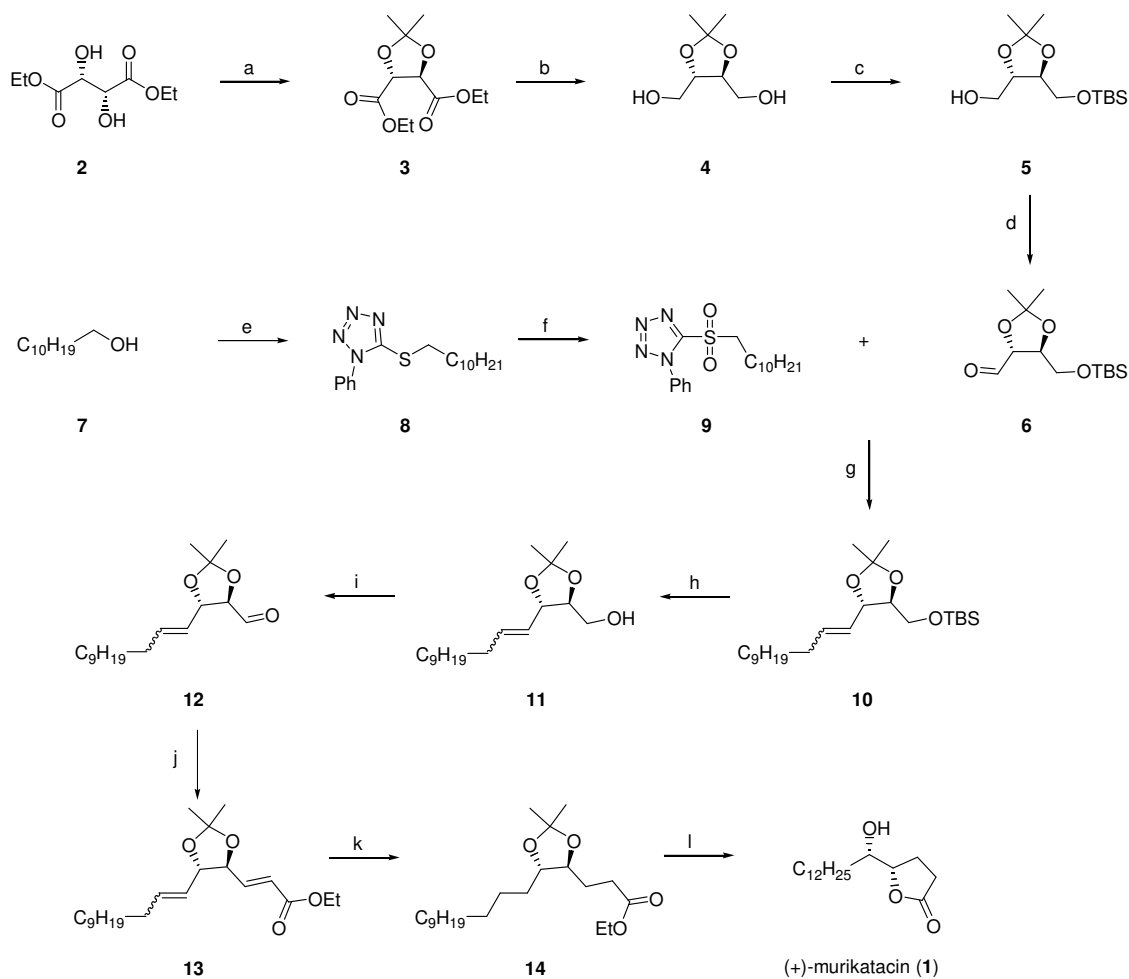
povećenjem količine reagensa raste i prinos reakcije, pa je tako prilikom dodatka 10 ekvivalenata 1-dodecena intermedijer **8** dobijen u prinosu od 95%.



Shema 2.1.7. Reagensi i reakcioni uslovi: (a) MeOH, Me₂CO, HCl, 55 °C, 1 h;⁵⁰ (b) I₂, PPh₃, Im, PhMe/CH₃CN, 0–100 °C, 5 min;⁵¹ (c) aktivirani Zn, THF, H₂O, ultra-zvuk, 50 °C, 3 h; (d) Ph₃PCHO₂Me, suvi MeOH, 0 °C, 62% (dva sintetička koraka); (e) TFA, THF, H₂O, 65 °C, 2 h, 79%; (f) Grubbs-ov katalizator druge generacije, 1-dodecen (10 eq), anhidrovani CH₂Cl₂, 12 h, 95%; (g) H₂, Pd/C, MeOH, 6 h, 92%; (h) (i) DMP, anhidrovani CH₂Cl₂, 0 °C→st; (ii) K-selektrid, THF, –78 °C, 2 h, 90%.

Hydrogenovanjem molekula **8** u prisustvu 10% Pd/C nastao je (+)-5-*epi*-murikatacin (**9**) u prinosu od 92%. Prevodjenje molekula **9** u (+)-murikatacin (**1**) zahtevalo je inverziju konfiguracije na C-5. To je postignuto oksidacijom **9** sa Dess-Martin perjodinanom (DMP), pri čemu je dobijen keton, koji je nakon redukcije sa K-selektridom konvertovan u finalni proizvod **1** (selektivnost >99% i prinos od 90% u dva sintetička koraka). Spektroskopski podaci ovako dobijenog **1** su bili u skladu sa literaturnim podacima.

Prošle, 2011., godine je grupa indijskih autora publikovala novu sintezu (+)-murikatacina koristeći (+)-diethyl-tartarat (**2**) kao polazno jedinjenje (*Shema 2.1.8.*).⁵³ Upotrebom 2,2-DMP i TsOH, komercijalno pristupačni estar **2** je transformisan u acetonid **3**, koji je dalje redukovano sa LiAlH₄. Na taj način je dobijen odgovarajući diol **4**. Selektivnom zaštitom **4** sa 1 eq TBSCl u prisustvu imidazola dobijen je alkohol **5** u prinosu od 87%. Alkohol **5** je Swern-ovom oksidacijom konvertovan u odgovarajući aldehid **6**. Reakcijom undekan-1-ola (**7**) sa 1-fenil-1*H*-tetrazol-5-tiolom u uslovima Mitsunobu-ove reakcije dobijen je sulfid **8**, koji je dalje, oksidacijom sa *m*-CPBA, transformisan u sulfon **9**. Sulfon **9** je u uslovima Julia-Kocienski olefinacije⁵⁴ kuplovan sa aldehidom **6**, pri čemu je kao baza korišćen NaHMDS. Pri tome su dobijeni geometrijski izomeri (*E*)-**10** (glavni proizvod) i (*Z*)-**10** (sporedni proizvod) u ukupnom prinosu od 65%. Nakon deprotekcije smese stereoisomera dobijen je alkohol **11**, koji je oksidovan do aldehida **12** TEMPO oksidacijom. C₂-Wittig-ova olefinacija dala je nezasićeni estar **13** u prinosu od 97%.



Shema 2.1.8. Reagensi i uslovi: (a) 2,2-DMP, TsOH (kat.), CH₂Cl₂, 4 h, 75%; (b) LiAlH₄, THF, 0 °C→st, 1 h, 85%; (c) TBSCl, Im, DMF, 0 °C, 2h, 87%; (d) (COCl)₂, DMSO, Et₃N, CH₂Cl₂, -78 °C, 94%; (e) 1-fenil-1*H*-tetrazol-5-tiol, DIAD, Ph₃P, THF, 0 °C→st, 1 h, 93%; (f) *m*-CPBA, NaHCO₃, CH₂Cl₂, st, 12 h, 95%; (g) NaHMDS, THF, -78 °C, 3 h, 65%; (h) TBAF, THF, 0 °C→st, 2 h, 95%; (i) TEMPO, NCS, TBACl, CH₂Cl₂, st, 2 h, 85%; (j) Ph₃P=CHCO₂Et, C₆H₆, st, 2 h, 97%; (k) H₂, 10% Pd/C, MeOH, 2 h, 98%; (l) MeOH, TsOH, 2 h, 93%.

Estar **13** je hidrogenovanjem, u prisustvu 10% Pd/C, transformisan u odgovarajući zasićeni ester **14**. Deprotekcijom acetonida i daljom *in situ* laktonizacijom **14** sa TsOH u MeOH dobijen je (+)-murikatacin (**1**) u prinosu od 98%. Molekul **1** je kompletno okarakterisan (¹H- i ¹³C-NMR, IR, MS, optička rotacija), a svi dobijeni podaci bili su u skladu sa literaturom.⁵⁵

2.2. GONIOFUFURON

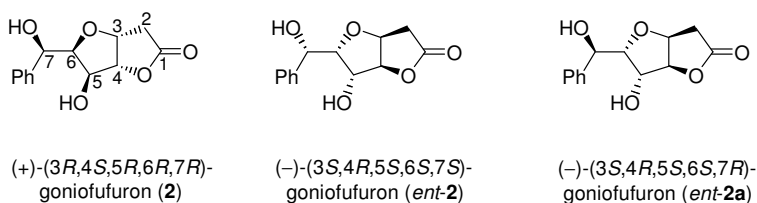
2.2.1. Nalaženje u prirodi i osobine

Jedan od najpoznatijih rodova ove familije *Annonaceae* je indomalajski rod *Goniothalamus*, a njegova fitohemijska proučavanja rezultovala su izolacijom i karakterizacijom brojnih biološki aktivnih jedinjenja.^{8,56} Zbog njihove dokazane upotrebe u tradicionalnoj medicini Tajvana, Malezije i Indije pri lečenju reumatizma i edema,⁵⁷ zatim kao zaštita od komaraca,⁵⁸ a i kao izazivača abortusa,⁵⁹ postojalo je veliko interesovanje za izolovanje aktivnih komponenti iz biljaka ovog roda, kao potencijalnih ciljnih terapeutskih molekula.



Slika 2.2. Biljka *Goniothalamus giganteus*.

McLaughlin i saradnici su izolovali seriju stiril-laktona koji su pokazali antitumorsku, pesticidnu i embriotoksičnu aktivnost.⁶⁰⁻⁶² Medju njima se našao i (+)-goniofufuron (**2**), koji je prvi put izolovan 1990. godine iz kore drveta *Goniothalamus giganteus* (Slika 2.2.).



Shema 2.2.1. Strukture molekula **2**, *ent*-**2** i *ent*-**2a**.

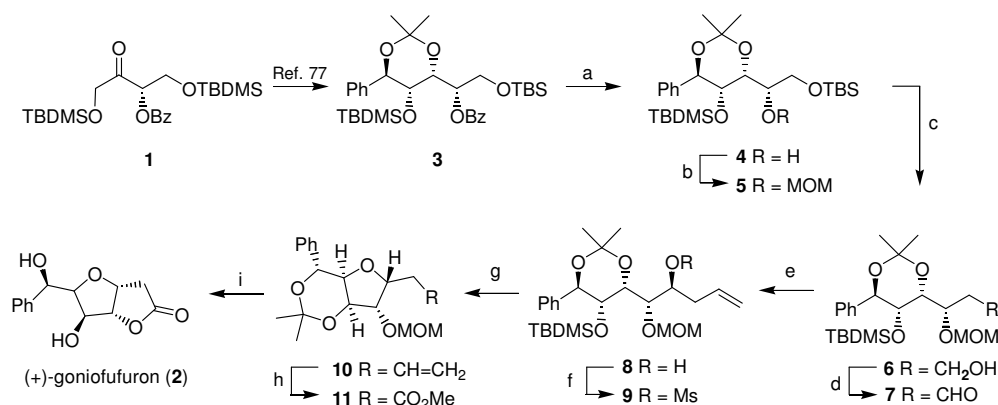
Struktura i relativna konfiguracija ovog bicikličnog butirolaktona sa furanofuranskim hiralnim segmentom dokazana je spektroskopskim metodama i rendgenostrukturnom analizom. Apsolutna konfiguracija prirodnog (+)-goniofufurona (**2**, 3*R*,4*S*,5*R*,6*R*,7*R*) utvrđena je nakon sinteza (–)-(3*S*,4*R*,5*S*,6*S*,7*S*)-enantiomera (*ent*-**2**) i njegovog (3*S*,4*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-epimera (*ent*-**2a**), koje su ostvarili Shing i saradnici 1992. godine (*Shema 2.2.1.*).⁶³

Prirodni proizvod **2** je pokazao značajnu citotoksičnost prema nekoliko humanih tumorskih ćelijskih linija,^{64,65} što opravdava nove sinteze **2** i *ent*-**2**, ali i dodatna biomedicinska ispitivanja koja i danas traju.

2.2.2. Sinteze goniofufurona

Pre dvadeset godina, odnosno 1992. godine, publikovana je prva sinteza (+)-goniofufurona (**2**), a objavili su je Shing i saradnici.⁶³ Od tada do danas ostvareno je nekoliko desetina parcijalnih i totalnih sinteza ovog prirodnog proizvoda iz različitih prekursora.⁶⁶⁻⁷⁶ U ovom delu rada biće prezentovane novije sinteze (+)-goniofufurona (**2**), realizovane iz ugljeno-hidratnih prekursora.

Grupa španskih autora publikovala je 2005. godine prvu sintezu (+)-kardiobutanolida, kao i novu sintezu (+)-goniofufurona (**2**).⁷⁶

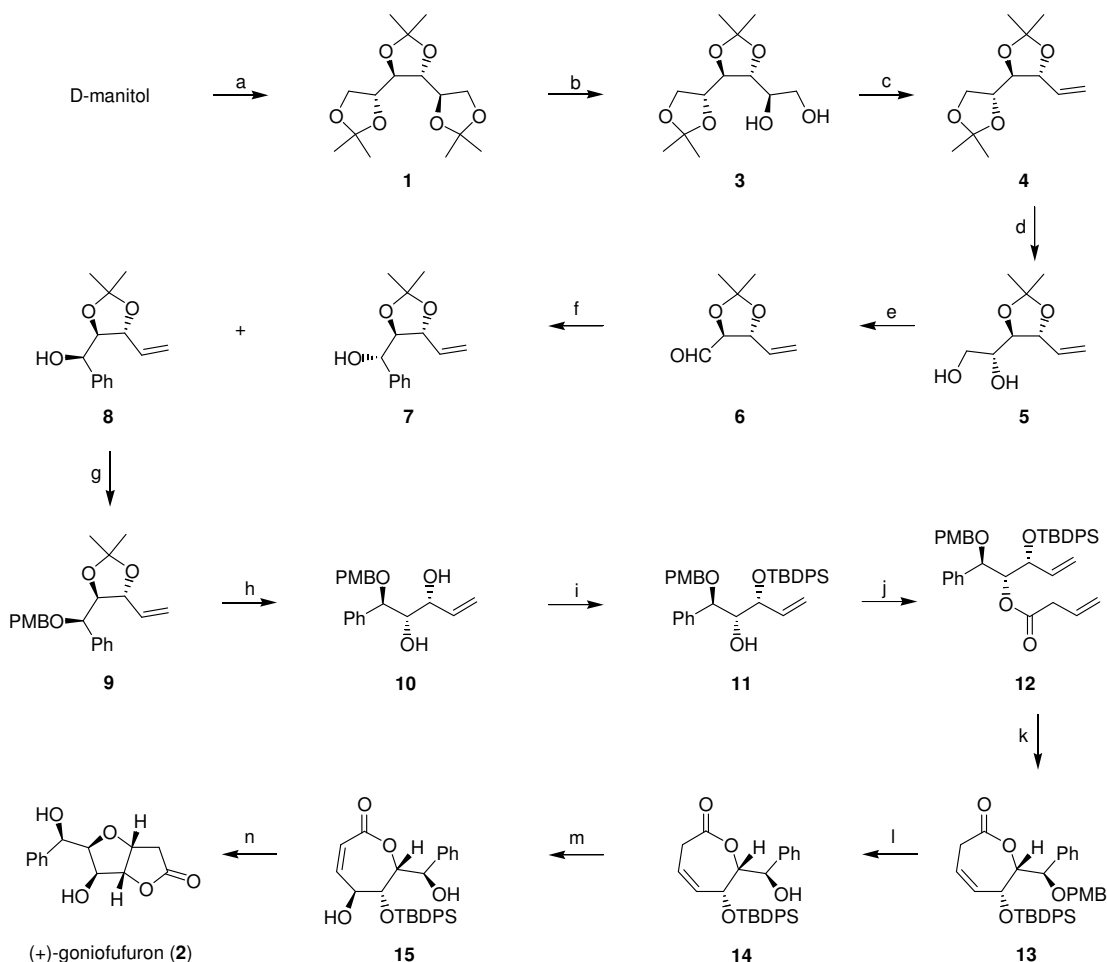


Shema 2.2.2. Reagensi i reakcioni uslovi: (a) K₂CO₃, MeOH, st, 24 h, 75%; (b) MOMCl, EtⁿiPr₂, CH₂Cl₂, Δ, 12 h, 85%; (c) HF·Py, Py/THF, st, 12 h, 94%; (d) Swern-ova oksidacija, aldehid **7** je u sirovom stanju korišćen u narednoj reakciji; (e) alilBIPC₂ iz (–)-DIP-Cl i alilmagnezijum-bromida, Et₂O, –90 °C, 1 h, 69%; (f) MsCl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, st, 1 h, 85%; (g) TBAF, THF, st, 24 h, 68% (računato na jedinjenje **10**); (h) O₃, CH₂Cl₂, 2.5 M NaOH/MeOH, –78 °C, 60%; (i) BF₃·Et₂O, SME₂, –10 °C, 40 min, 66%.

Sinteza molekula **2** prikazana je na *Shemi 2.2.2*. Kao polazno jedinjenje poslužio je acetamid **3**, dobijen u stereoselektivnoj aldolnoj reakciji derivata L-eritruoze **1** sa benzaldehidom.⁷⁷ Zamenom zaštitnih grupa u molekulu **3** dobijen je intermedijer **5**, koji je zatim selektivno desililovan sa HF·Py⁷⁸ u primarni alkohol **6**. Swern-ovom oksidacijom molekula **6** dobijen je aldehid **7**, koji je u sirovom stanju korišćen u sledećoj reakciji. Hiralni alilboran, generisan iz (–)-DIP-Cl i alilmagnezijum bromida,⁷⁹ reagovao je stereospecifično sa molekulom **7**, pri čemu je dobijen homoalilni alkohol **8**. Slobodna hidroksilna grupa molekula **8** je zatim mezilovana, a mezilat **9** je dalje tretiran sa TBAF. Na ovaj način je postignuto desililovanje, kao i intramolekulska nukleofilna supstitucija homoalilne meziloksi-grupe alkosidnim anjonom uz inverziju konfiguracije na elektrofilnom centru, pri čemu je formiran tetrahidrofuranski prsten. Ovako dobijeno jedinjenje **10** je, nakon toga, podvrgnuto ozonolizi u alkalnoj sredini,⁴³ pri čemu je dobijen metil-estar **11**. Nakon dejstva bortrifluorid-eterata i dimetilsulfida⁸⁰ na molekul **11** došlo je do kompletne eliminacije dve

zaštitne acetalne grupe i laktonizacije *in situ*, pri čemu je dobijen (+)-goniofufuron (**2**).

Novu totalnu sintezu (+)-goniofufurona (**2**) publikovali su Yadav i Agrawal⁷² 2007. godine (*Shema 2.2.3.*). Polazno jedinjenje u ovoj sintezi bio je D-manitol, koji je prvo transformisan u triacetonid **1**, koji je zatim konvertovan u diol **3** prema modifikovanom literaturnom postupku.³¹

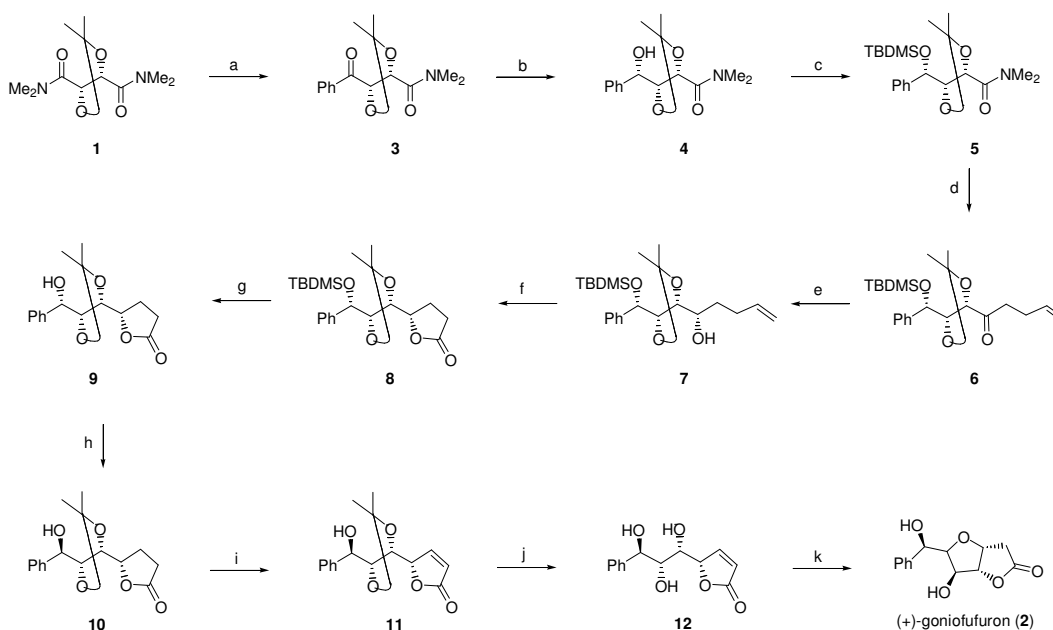


Shema 2.2.3. Reagensi i reakcioni uslovi: (a) (i) H_2SO_4 , Me_2CO , $25\text{ }^\circ\text{C}$, 6 h, (ii) aq NaOH, 85%; (b) (i) EtOH, H_2O , HCl, $45\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, (ii) K_2CO_3 , 99%; (c) (i) $\text{Ph}_3\text{P}/\text{Im}/\text{jod}$, toluen, $110\text{ }^\circ\text{C}$, 3 h, (ii) aq $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, aq NaHCO_3 , 81%; (d) $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, CH_3CN , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 40 min, 99.9%; (e) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 3 h, 99%; (f) PhMgBr , THF, $0\text{--}25\text{ }^\circ\text{C}$, 8 h, 78%; (g) *p*-metoksibenzil-bromid, NaH, THF, $0\text{--}25\text{ }^\circ\text{C}$, 6 h, 91%; (h) 5:2 AcOH/ H_2O , $50\text{ }^\circ\text{C}$, 4 h, 99%; (i) TBDPSCI, Im, CH_2Cl_2 , $0\text{--}25\text{ }^\circ\text{C}$, 12 h, 73%; (j) vinil-sirćetna kiselina, DCC, DMAP, CH_3CN , $0\text{--}25\text{ }^\circ\text{C}$, 8 h, 78%; (k) 5 mol% Grubbs-ov katalizator druge generacije, C_6H_6 , $80\text{ }^\circ\text{C}$, 10 h, 85%; (l) Ph_3CBF_4 , CH_2Cl_2 , $25\text{ }^\circ\text{C}$, 5 min, 94.5%; (m) *m*-CPBA, CH_2Cl_2 , $45\text{ }^\circ\text{C}$, 24 h, 96%; (n) (i) DBU, CHCl_3 , $25\text{ }^\circ\text{C}$, 24 h, 82%, (ii) TBAF, AcOH, THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 5 min, 99%.

Prevodjenje molekula **3** u diacetonid **4** je ostvareno u prisustvu Ph_3P , imidazola i joda u toluenu, u prinosu od 81%.⁸¹ Selektivnom hidrolizom terminalne acetonidne funkcionalne grupe pomoću $\text{CuCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ na $0\text{ }^\circ\text{C}$ dobijen je diol **5** u kvantitativnom prinosu.⁸² Oksidativnim raskidanjem diolne funkcije molekula **5** pomoću olovo(IV)-acetata, dobijen je intermedijer **6**, koji je bez prečišćavanja tretiran sa PhMgBr na $0\text{ }^\circ\text{C}$, pri čemu je

dobijena smesa diastereoizomernih alkohola **7** i **8** u odnosu 3:2.⁸³ Stereohemija molekula **8** odgovara za sintezu (+)-goniofufurona (**2**). Zaštita slobodne OH-grupe u **8** sa *p*-metoksibenzil-bromidom, uz naknadno uklanjanje acetoniidne zaštitne grupe pomoću aq AcOH dala je diol **10**. Reakcijom **10** sa 1 eq TBDPSCI i 3 eq imidazola nastala je smesa mono- i di-silil etara u odnosu 8:1. Esterifikacijom **11** sa vinil-sirćetnom kiselinom dobijen je estar **12** u prinosu od 78%. Zatvaranje sedmočlanog prstena je postignuto u prisustvu Grubbs-ovog katalizatora druge generacije, pri blagim reakcionim uslovima, pri čemu je dobijen lakton **13** u prinosu od 85%. Uklanjanje PMB-grupe je realizovano pomoću Ph₃CBF₄ u metilen-hloridu, pri čemu je dobijen alkohol **14** u prinosu od 94.5%. Oksidacijom molekula **14** sa *m*-CPBA u metilen-hloridu, po ISEM⁸⁴ metodi, dobijen je γ -hidroksi- α,β -cikloheptenski lakton **15**. Dejstvom DBU modifikovan je skelet u željeni biciklo[3.3.0] sistem u dva koraka. Prvi od njih bila je transformacija sedmočlanog laktonskog prstena u petočlani, a drugi intramolekulska Michael-ova adicija. Konačno, desililovanjem **15** sa TBAF dobijen je (+)-goniofufuron (**2**), a njegovi spektroskopski podaci su bili u saglasnosti sa literaturnim podacima.⁶⁰

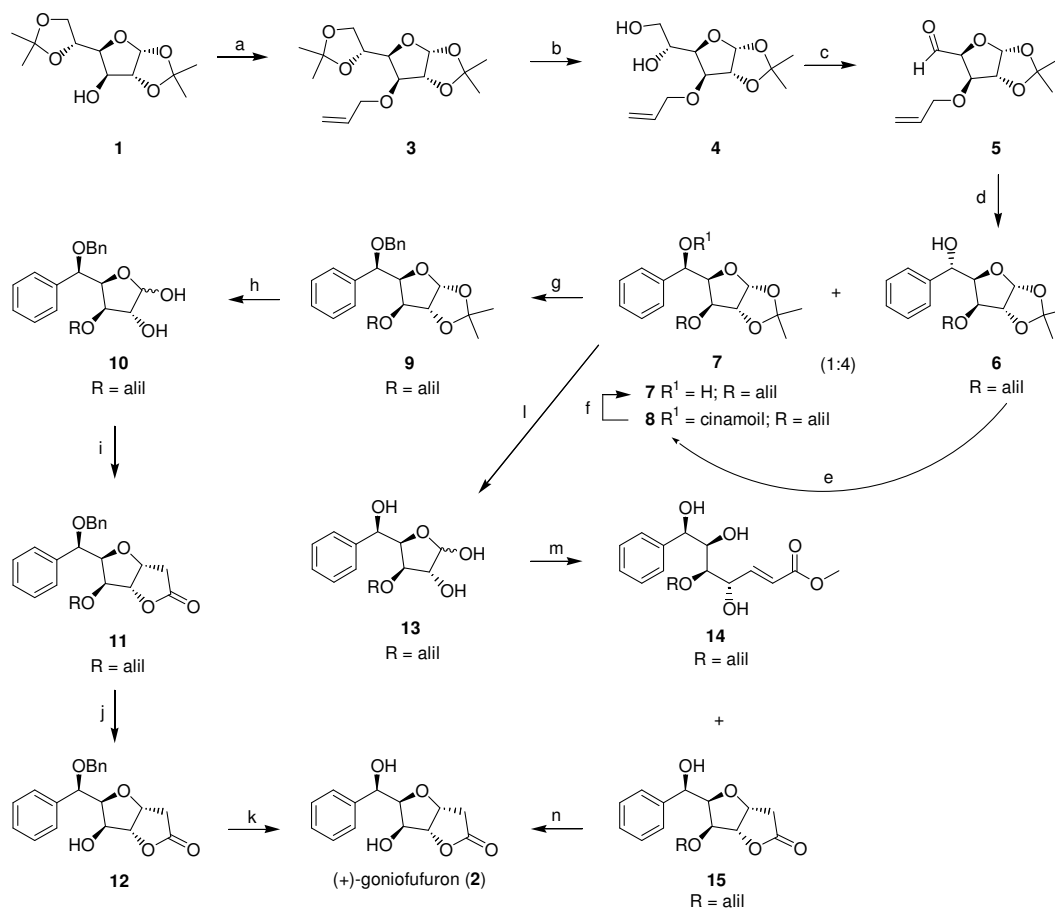
Novu i efikasnu sintezu (+)-goniofufurona (**2**, *Shema 2.2.4.*)⁶⁹ ostvarila je grupa indijskih naučnika 2008. godine.



Shema 2.2.4. Reagensi i reakcioni uslovi: (a) PhMgBr, THF, $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, 0.5 h, 92%; (b) NaBH₄/CeCl₃, MeOH, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2 h, 86%; (c) TBDMSCl, Im/DMAP, DMF, st, 6 h, 98%; (d) CH₂=CH(CH₂)₂MgBr, THF, $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, 0.5 h, 93%; (e) L-Selektrid, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 h, 96%; (f) (i) O₃/Me₂S, MeOH/CH₂Cl₂, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ →st, 4 h, (ii) PCC, NaOAc, celit, CH₂Cl₂, st, 1 h, 92% (dve sintetske faze); (g) TBAF, THF, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ →st, 1 h, 97%; (h) (i) Ph₃P, PNBA, DIAD, THF, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ →st, 2 h, (ii) K₂CO₃, MeOH, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ →st, 0.5 h, 78%; (i) (i) LHMDS, PhSeBr, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1.5 h, (ii) 30% H₂O₂, CH₂Cl₂, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 0.5 h, 74%; (j) 2N 1:1 HCl/THF, st, 6 h, 88%; (k) DBU, THF, st, 24 h, 77%.

Sinteza **2** je započeta adicijom PhMgBr na diamid **1**,^{85,86} koja je rezultovala dobijanjem γ -okso-butiramida **3** u prinosu od 92%. Redukcijom keto grupe u **3** sa NaBH₄/CeCl₃ dobijena je smesa diastereoizomernih alkohola u odnosu 47:3, koja je razdvojena prekrizacijom pri čemu je dobijen alkohol **4**, u prinosu od 86%. Zaštita slobodne hidroksilne grupe molekula **4** u obliku silil-etarske grupe postignuta je po standardnom postupku, pri čemu je dobijen sililoksi-amid **5** u prinosu od 98%. Adicijom 3-butenilmagnezijum-bromida na **5** nastao je keton **6** u prinosu od 93%, koji je nakon redukcije sa L-selektridom konvertovan u alkohol **7**, u prinosu od 96%. Ozonoliza olefina **7** rezultovala je formiranjem odgovarajućeg laktola, koji je prilikom oksidacije sa PCC transformisan u lakton **8**, u prinosu od 92%. U reakciji sa TBAF, lakton **8** je konvertovan u alkohol **9**, u prinosu od 97%. Inverzija konfiguracije benzilne hidroksilne grupe u **9** ostvarena je Mitsunobu-ovom reakcijom sa DIAD-om, Ph₃P i *p*-nitrobenzoevom kiselinom. Daljom hidrolizom *p*-nitrobenzoil-estra dobijen je epimerni alkohol **10** u prinosu od 78%. Fenil-selenovanje **10**, praćeno eliminacijom fenilselenil-oksi-grupe dovelo je do formiranja α,β -nezasićenog laktona **11** u prinosu od 74%. Deprotekcijom acetoniidne zaštite u **11** sa 2 N HCl nastao je triol **12** u prinosu od 88%. Nakon tretiranja **12** sa DBU u THF dobijen je (+)-goniofufuron (**2**) u prinosu od 77%. Na ovaj način je prirodni proizvod **2** sintetizovan u 11 sintetskih faza iz dimetil-amida **1** sa ukupnim prinosom od 24%.

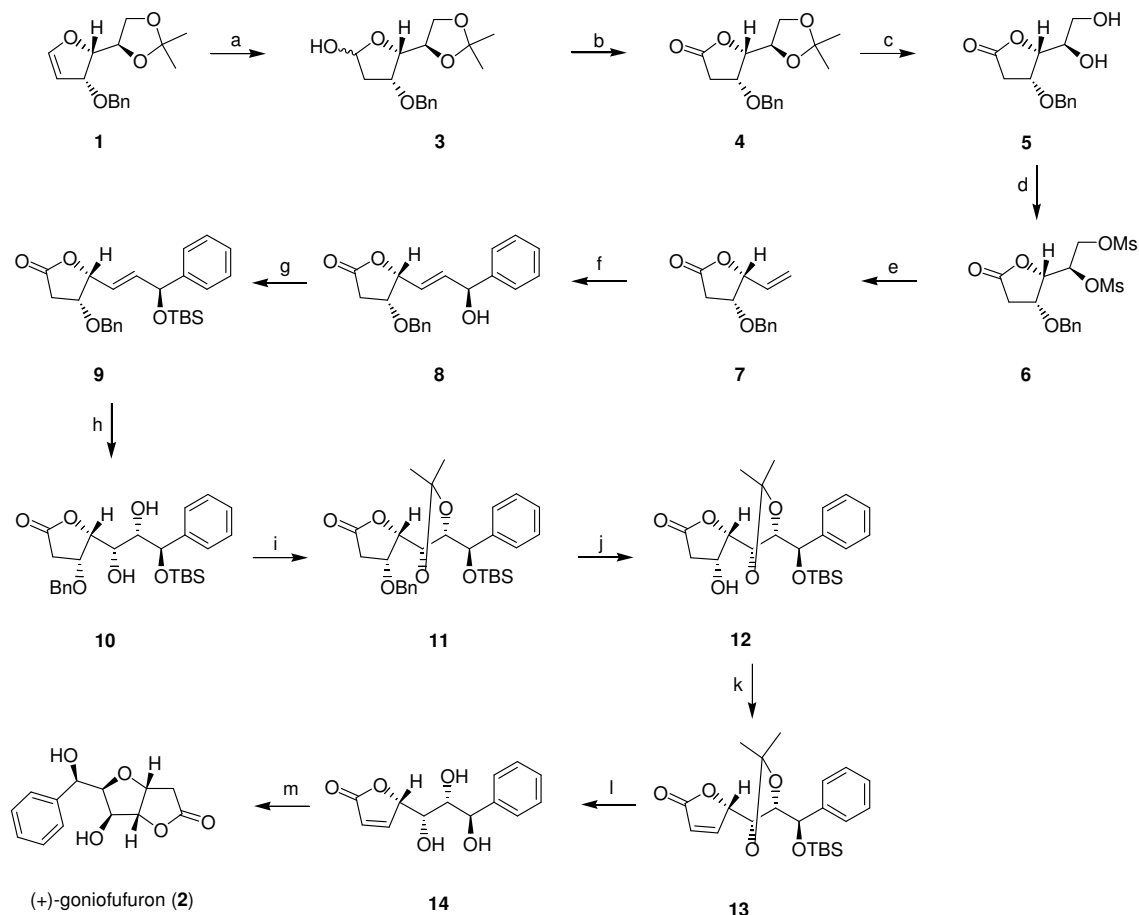
Grupa autora iz Indije je 2010. godine publikovala novu sintezu (+)-goniofufurona (**2**, *Shema 2.2.5*).⁸⁷ Sinteza **2** je započeta iz komercijalno dostupnog derivata D-glukoze (**1**), koji je tretiran sa NaH i alil-bromidom u THF, pri čemu je dobijen derivat **3** u prinosu od 95%. Selektivnim uklanjanjem 5,6-*O*-izopropilidenske zaštitne grupe molekula **3**, pomoću 60% aq AcOH na sobnoj temperaturi nastao je diol **4**, koji je nakon oksidativnog raskidanja sa NaIO₄ u aq MeOH, na sobnoj temperaturi, transformisan u aldehid **5**. U reakciji sa Grignard-ovim reagensom (PhMgBr) u THF, molekul **5** je konvertovan u diastereoizomere, **6** (*L-ido*) i **7** (*D-gluko*) u odnosu 4:1⁸⁸ i u prinosu od 74%. Dominacija *L-ido* u odnosu na sporedni, *D-gluko*, izomer objašnjava se 1,2- i 1,3-helatacijom⁸⁹ metalnog jona sa atomima kiseonika. Karbinol **6** je, zatim, u uslovima Mitsunobu-ove reakcije⁹⁰ u prisustvu cimetne kiseline, PPh₃ i DIAD-a u THF, transformisan u cinamat **8**, uz inverziju konfiguracije na C-5. Prilikom hidrolize molekula **8**, koja je realizovana sa K₂CO₃ (u višku) u MeOH, dobijen je **7** u prinosu od 81%. Spektroskopski podaci proizvoda hidrolize su bili identični sa istim od minornog izomera **7**, dobijenog u Grignard-ovoj reakciji. Molekul **7** je poslužio kao divergentni intermedijer za dobijanje **2** na dva različita načina. Prema prvom sintetskom putu, slobodna hidroksilna grupa u **7** je zaštićena prevodjenjem u benzil-etarsku, u reakciji sa BnBr i NaH u THF, i na taj način je dobijen molekul **9** u prinosu od 85%. Nakon toga, uradjena je hidroliza **9**, pomoću 30% aq AcOH na 80 °C, i na takav način dobijeni laktol **10** je dalje tretiranjem sa Meldrum-ovom kiselinom,^{89,91,92} u prisustvu Et₃N u DMF, konvertovan u lakton **11**, u prinosu od 84%. Alilna grupa molekula **11** je uklonjena sa 10% Pd/C, H₂O i PTSA u MeOH, pri čemu je dobijen alkohol **12** (prinos 81%). Dejstvom TiCl₄ u CH₂Cl₂ lakton **12** je transformisan u finalni proizvod **2** u prinosu od 86%.



Shema 2.2.5. Reagensi i reakcioni uslovi: (a) alil-bromid, NaH, THF, 0 °C→st, 4 h, 95%; (b) 60% aq AcOH, st, 12 h, 90%; (c) NaIO₄, 5:1 MeOH/H₂O, st, 3 h, 90%; (d) PhMgBr, THF, 0 °C→st, 2 h, 74%; (e) cimetna kiselina, Ph₃P, DIAD, anhidrovani THF, 0 °C→st, 5 h, 72%; (f) K₂CO₃, MeOH, st, 2 h, 81%; (g) BnBr, NaH, THF, 0 °C→st, 6 h, 85%; (h) 30% aq AcOH, 80 °C, 12 h, 74%; (i) Meldrum-ova kiselina, Et₃N, DMF, 40 °C, 16 h, 84%; (j) 10% Pd/C, H₂O, PTSA, MeOH, 80 °C, 12 h, 81%; (k) TiCl₄, CH₂Cl₂, 0 °C→st, 2h, 86%; (l) 30% aq AcOH, refluks, 12 h, 65%; (m) Ph₃P=CHCO₂Me, toluen, refluks, 2 h, 58%; (n) 10% Pd/C, H₂O, PTSA, MeOH, 80 °C, 8 h, 77%.

Što se drugog sintetskog puta tiče, divergentni intermedijer **7** je u reakciji sa 30% aq AcOH na 80 °C konvertovan u laktol **13** (65%), koji je potom sa MCMP u toluenu dao smesu jedinjenja **14** i **15** (prinos 58%, odnosno 13%). Konačno, molekul **15** je transformisan u željeni (+)-goniofufuron (**2**) u prisustvu 10% Pd/C i PTSA u aq MeOH u prinosu od 77%.

Najnoviju sintezu (+)-goniofufurona (**2**) su 2011. godine publikovali indijski autori Shaw i Pal (*Shema 2.2.6.*).⁹³ Sinteza je započeta iz 1,4-anhidro-2-deoksi-5,6-*O*-izopropiliden-3-*O*-benzil-D-*arabino*-heks-1-enitola (**1**). Glikal **1** je konvertovan u molekul **3** oksimerkurovanjem-demerkurovanjem⁹⁴ u prinosu od 98%. Anomerna hidroksilna grupa je oksidovana pomoću PDC u suvom CH₂Cl₂, uz refluks, u toku 2 h i pri tome je dobijen lakton **4** u prinosu od 75%. Deprotekcija acetonidne grupe u molekulu **4** je postignuta sa 60% aq AcOH, na sobnoj temperaturi, u toku 18-20 h, pri čemu je dobijen diol **5**, koji je odmah dalje dejstvom MsCl u Py konvertovan u dimezilat **6**.



Shema 2.2.6. Reagensi i reakcioni uslovi: (a) $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, THF/ H_2O , KI, NaBH_4 , 0°C , 2.5 h, 98%; (b) PDC, suvi CH_2Cl_2 , refluks, 2 h, 75%; (c) 60% aq AcOH, st, 18-20 h; (d) MsCl, Py, 0°C , 3 h; (e) NaI, butan-2-on, refluks, 12 h, 71% (tri sintetička faze); (f) (S)-1-fenil-2-propen-1-ol, Grubbs-ov katalizator druge generacije, suvi CH_2Cl_2 , refluks, 8 h, 74%; (g) TBSCl, Im, suvi CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{st}$, 8 h, 93%; (h) AD-mix- β , $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$, OsO_4 , $^t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1), 24 h, 67%; (i) 2,2-dimetoksipropan, CSA, Me_2CO , 1 h, 83%; (j) H_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2$, suvi EtOAc, 24 h, 87%; (k) MsCl, Et_3N , suvi CH_2Cl_2 , 0°C , 2 h, 92%; (l) THF/AcOH/2 N HCl (1:1:1), 12 h, 56%; (m) DBU, suvi THF, 24 h, 64%.

Diestar **6** je podvrgnut reduktivnoj eliminaciji⁹⁵ sa NaI u butan-2-onu, uz refluks, pri čemu je dobijen vinilbutirolakton **7** u prinosu od 71% (tri sintetička koraka). Ukrštenom olefinskom metatezom⁹⁶⁻¹⁰² između **7** i (S)-1-fenil-2-propen-1-ola u prisustvu Grubbs-ovog katalizatora druge generacije, u ključalom CH_2Cl_2 , nastao je alilni alkohol **8** u prinosu od 74%. Molekul **8** je sililovan pomoću TBSCl u suvom CH_2Cl_2 , u prisustvu imidazola. Pri tome je dobijen sililni etar **9**, u prinosu od 93%. Asimetričnom dihidroksilacijom jedinjenja **9** sa AD-mix- β u $^t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1) dobijena je smesa diastereoizomera u prinosu od 67, odnosno 5%. Željeno jedinjenje **10** je dobijeno u prinosu od 67%, što je bilo dovoljno da se završi sinteza prirodnog proizvoda **2**. Zaštitom slobodnih OH-grupa **10** u obliku acetonidne funkcije dobijen je izopropilidenski derivat **11** u prinosu od 83%. Njegovom hidrogenolizom u prisustvu $\text{Pd}(\text{OH})_2$, u suvom EtOAc, nastao je debenzilovani intermedijer **12** u prinosu od 87%. Reakcijom **12**, sa MsCl/ Et_3N na 0°C , u suvom CH_2Cl_2 , praćenom eliminacijom¹⁰³ u baznim uslovima, dobijen je α,β -nezasićeni lakton **13** u prinosu od 92%. Hidrolizom **13** sa

THF/AcOH/2 N HCl (1:1:1), na sobnoj temperaturi, dobijen je triol **14** u prinosu od 56%.⁶⁹ Konačno, molekul **14** je podvrgnut DBU-katalizovanom zatvaranju prstena, pri čemu je učešće 6-OH dovelo do formiranja prirodnog proizvoda **2**, u prinosu od 64%. Fizičke osobine i spektroskopski podaci molekula **2** su bili identični sa ranije publikovanim podacima.^{60,63,69}

2.3. KARDIOBUTANOLID

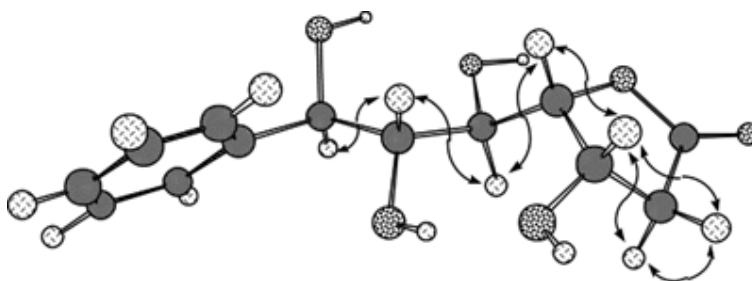
2.3.1. Nalaženje u prirodi i osobine

Iz kore biljaka *Goniothalamus cardiopetalus* (Slika 2.3.) Hisham i saradnici su 2003. godine izolovali novi stiril-lakton, kardiobutanolid (**3**) zajedno sa još četiri već poznata stiril-laktona.¹⁰⁴



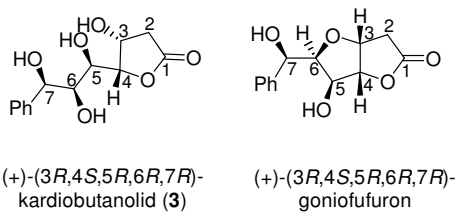
Slika 2.3. Biljka *Goniothalamus cardiopetalus*.

Pomenuta grupa autora je ovaj prirodni, tetra-hidroksilni stiril-lakton, inače belu kristalnu supstancu, u potpunosti okarakterisala i objavila njegovu perspektivnu 3D strukturu (Slika 2.4.).



Slika 2.4. Perspektivna 3D struktura (+)-kardiobutanolida (**3**) sa prikazanim ^1H - ^1H spinskim sprežanjima.

(+)-Kardiobutanolid (**3**) i (+)-goniofufuron u svojoj strukturi sadrže fenil-grupu i petočlani laktonski prsten, a upoređivanjem njihovih struktura utvrđeno je i da sadrže istu apsolutnu konfiguraciju na pet uzastopnih C-atoma (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*, Shema 2.3.1.).¹⁰⁴

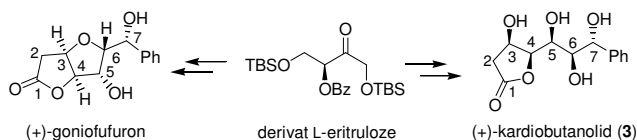


Shema 2.3.1. Strukture (+)-kardiobutanolida (**3**) i (+)-goniofufurona.

Molekul **3**, kao potencijalno biološki-aktivno jedinjenje, je za vrlo kratko vreme postao ciljani molekul u sintezama mnogih hemičara, ali podaci o njegovoj biološkoj aktivnosti do danas nisu objavljeni.

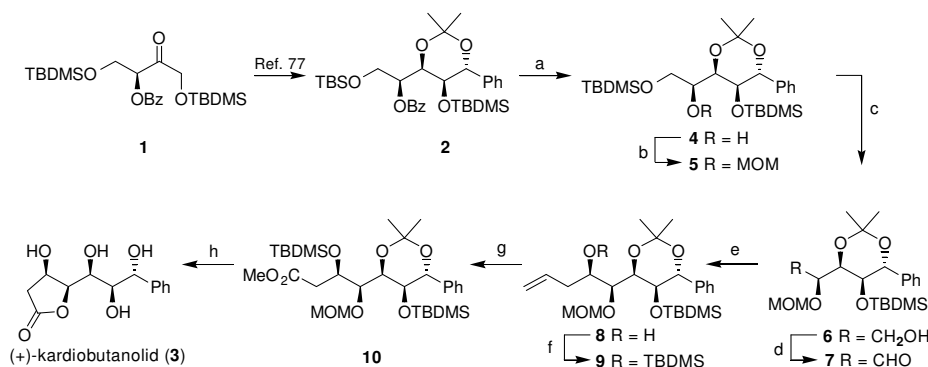
2.3.2. Sinteze (+)-kardiobutanolida

Grupa španskih autora publikovala je 2005. godine prvu sintezu (+)-kardiobutanolida (**3**), kao i novu sintezu (+)-goniofufurona.⁷⁶ Ovi laktoni imaju istu konfiguraciju na svim stereocentrima i karakteriše ih međusobna strukturna sličnost* (Shema 2.3.2.).



Shema 2.3.2. Strukturna sličnost (+)-kardiobutanolida (**3**) i (+)-goniofufurona.

Sinteza molekula **3** je prikazana na Shemi 2.3.3. Kao polazno jedinjenje poslužio je poznati acetonid **2**,⁷⁷ koji je zamenom zaštitnih grupa transformisan u intermedijer **5**, a ovaj je zatim selektivno desililovan sa HF·Py kompleksom⁷⁸ u primarni alkohol **6**. Swern-ovom oksidacijom molekula **6** dobijen je aldehid **7**, koji je u sirovom stanju korišćen u sledećoj reakciji.



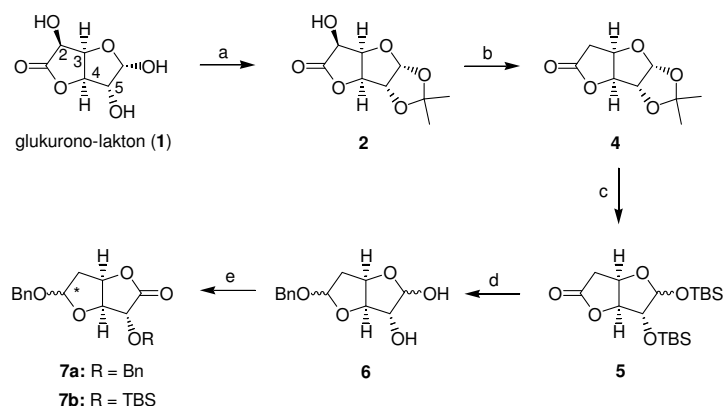
Shema 2.3.3. Reagensi i reakcioni uslovi: (a) K_2CO_3 , MeOH, st, 24 h, 75%; (b) MOMCl, Et_3N , CH_2Cl_2 , Δ , 12 h, 85%; (c) HF·Py, Py/THF, st, 12 h, 94%; (d) Swern-ova oksidacija, aldehid **7** je u sirovom stanju korišćen u narednoj reakciji; (e) $AlEt_3$ iz (+)-DIP-Cl, Et_2O , $-90^\circ C$, 1 h, 94%; (f) TBSOTf, 2,6-lutidin, st, CH_2Cl_2 , 4 h, 96%; (g) O_3 , CH_2Cl_2 , 2.5 M NaOH/MeOH, $-78^\circ C$, 60%; (h) (i) $BF_3 \cdot Et_2O$, SMe_2 , $-10^\circ C$, 5 min, 48%; (ii) aq TFA, st, 24 h; (iii) CSA (kat.), toluen, $80^\circ C$, 4h.

Reakcijom molekula **7** sa (+)-DIP-Cl i alilmagnezijum bromidom,⁷⁹ dobijen je isključivo homoalilni alkohol **8**. Sililovanjem hidrosilne grupe i oksidativnim raskidanjem olefinske veze nastao je metil-estar **10**. Konačno, uklanjanjem svih zaštitnih grupa u molekulu **10** i daljom laktonizacijom, dobijen je (+)-kardiobutanolid (**3**), sa spektroskopskim osobinama koje su bile u dobroj saglasnosti sa već poznatim literaturnim podacima.¹⁰⁴

* U stvari, struktura (+)-goniofufurona se može formalno izvesti iz (+)-kardiobutanolida (**3**) dehidratacijom hidroksilnih grupa na C-3 i C-6 preko ciklične etarske forme i uz retenciju konfiguracije na oba stereocentra.

Novu, stereo-kontrolisanu asimetričnu sintezu jedinjenja **3**, polazeći iz komercijalno dostupnog D-glukurono-laktona (**4**), publikovali su Matsuura i saradnici početkom 2006. godine (*Shema 2.3.4.*)⁹⁶ Prilikom kreiranja sintetičkog plana za **3**, prepoznata je ista apsolutna konfiguracija na C-3, C-4 i C-5 kod (+)-kardiobutanolida (**3**) i D-glukurono-laktona (**4**).

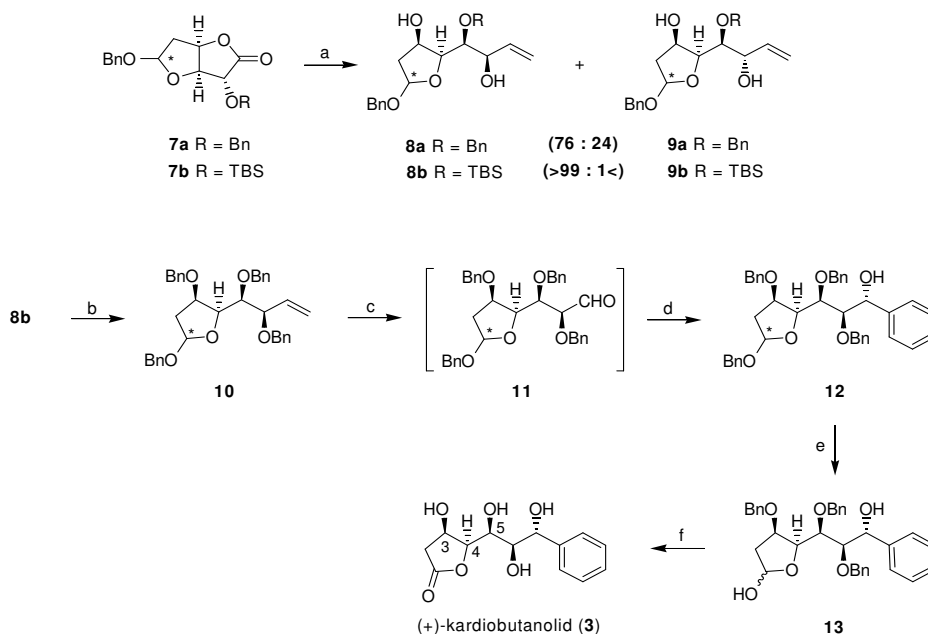
Kao što se na *Shemi 2.3.4.* može videti, C-2 hidroksilna grupa D-glukurono-laktona (**1**) je uklonjena nakon sukcesivnog uvođenja acetonidne^{105,106} i feniltiokarbonatne grupe, uz naknadnu deoksigenaciju pod radikalskim uslovima¹⁰⁷ pri čemu je dobijen lakton **4** (89%, računato na **1**).¹⁰⁸



Shema 2.3.4. Reagensi i reakcioni uslovi: (a) Me₂CO, H₂SO₄, 95%; (b) (i) PhOC(S)Cl, DMPA, Py, CH₃CN; (ii) Bu₃SnH, AIBN, toluen, 110 °C, 94% (dve sintetičke faze); (c) (i) TFA/H₂O (20:1), THF, 89%; (ii) TBSCl, Im, DMF, 98%; (d) (i) DIBALH, THF, -78 °C, 98%; (ii) BnBr, Ag₂O, AcOEt; (iii) Bu₄NF, THF, 55% (dve sintetičke faze); (e) (i) Ag₂CO₃, toluen, celit, refluks, 88%; (ii) BnBr, Ag₂O, AcOEt, 96% (**7a**); TBSCl, Im, DMF, 92% (**7b**).

Nakon izmene izopropilidenske zaštitne grupe u molekulu **4** sa bis-TBS etarskom zaštitom,¹⁰⁹ dobijeno je jedinjenje **5**. Laktonski deo molekula **5** je, zatim, podvrgnut sukcesivnoj redukciji sa DIBALH-om i desililovanju, pri čemu je dobijen diol **6** u obliku smese četiri anomera. Hemoselektivna Fertizon-ova oksidacija laktolne funkcije derivata **6** sa Ag₂CO₃, praćena zaštitom hidroksilne grupe sa dva različita reagensa, dala je željene biciklične intermedijere **7a** i **7b** u visokim prinosima.

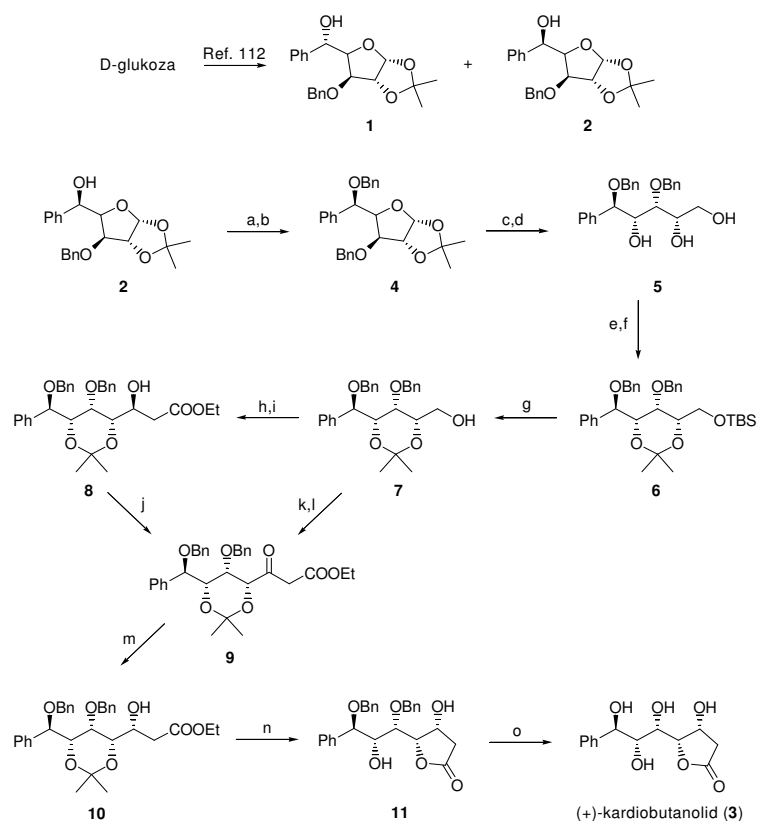
Naredne faze u totalnoj sintezi molekula **3** prikazane su na *Shemi 2.3.5.* Jedinjenje **7a** je inicijalno izloženo dejstvu vinilmagnezijum-hlorida u prisustvu CeCl₃,^{110,111} na niskoj temperaturi, pri čemu je dobijen nestabilan hemiketalni intermedijer, koji je odmah tretiran NaBH₄, takodje u prisustvu CeCl₃ na -40 °C, dajući smesu alilnih alkohola **8a** i **9a** sa umerenom diastereoselektivnošću (**8a:9a** 19:6, utvrđeno iz ¹H NMR spektra).



Shema 2.3.5. Reagensi i reakcioni uslovi: (a) (i) $\text{CH}_2=\text{CHCl}$, CeCl_3 , THF, -78°C , (ii) NaBH_4 , CeCl_3 , MeOH, -40°C , 55% (**8a+9a**; dve sintetičke faze), 68% (**8b**; dve sintetičke faze); (b) (i) Bu_4NF , THF, 95%; (ii) NaH , BnBr , Bu_4NI , THF, 90%; (c) (i) kat. OsO_4 , NMO, $\text{Me}_2\text{CO}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1); (ii) NaIO_4 , THF/ H_2O (1:1); (d) PhMgBr , CeCl_3 , THF, -78°C , 56% (tri sintetičke faze); (e) 70% AcOH , 91%; (f) (i) Ag_2CO_3 , celit, toluen, refluks, 97%; (ii) H_2 , Pd/C, AcOEt , 80%.

Sa druge strane, jedinjenje **7b** sa TBS-zaštitnom grupom je pri istim reakcionim uslovima transformisano u izomer **8b**, kao jedini reakcioni proizvod (potvrđeno ^1H i ^{13}C NMR spektrima) u prinosu od 68%. U cilju izbegavanja nusproizvoda, silil-grupa u molekulu **8b** je zamenjena benzilnom funkcijom, pri čemu je ista zaštitna grupa uvedena i na preostale dve slobodne OH-grupe. Olefinski deo ovako dobijenog molekula **10**, podvrgnut je oksidativnom raskidanju nakon dihidroksilacije, pri čemu je dobijen aldehyd **11**. On je, zatim, podvrgnut Grignard-ovoj adiciji PhMgBr na niskoj temperaturi u prisustvu CeCl_3 . Na ovaj način je dobijen pogodno zaštićen molekul **12**, kao jedini proizvod u prinosu od 56% (tri sintetičke faze) i sa željenom konfiguracijom. Dejstvom 70% AcOH na **12** dobijen je odgovarajući laktol **13**. Konačno, ovo jedinjenje je podvrgnuto Fertilzon-ovoj oksidaciji sa Ag_2CO_3 nakon čega je uradjena deprotekcija tri benzilne grupe, pomoću H_2 u prisustvu Pd/C kao katalizatora, čime je završena totalna sinteza prirodnog proizvoda **3** (80%).

Na *Shemi 2.3.6.* je prikazana totalna sinteza (+)-kardiobutanolida (**3**) koju su 2006. godine ostvarili Krishna i Reddy iz komercijalno pristupačnog diacetonida D-glukoze (DAG).⁹⁷

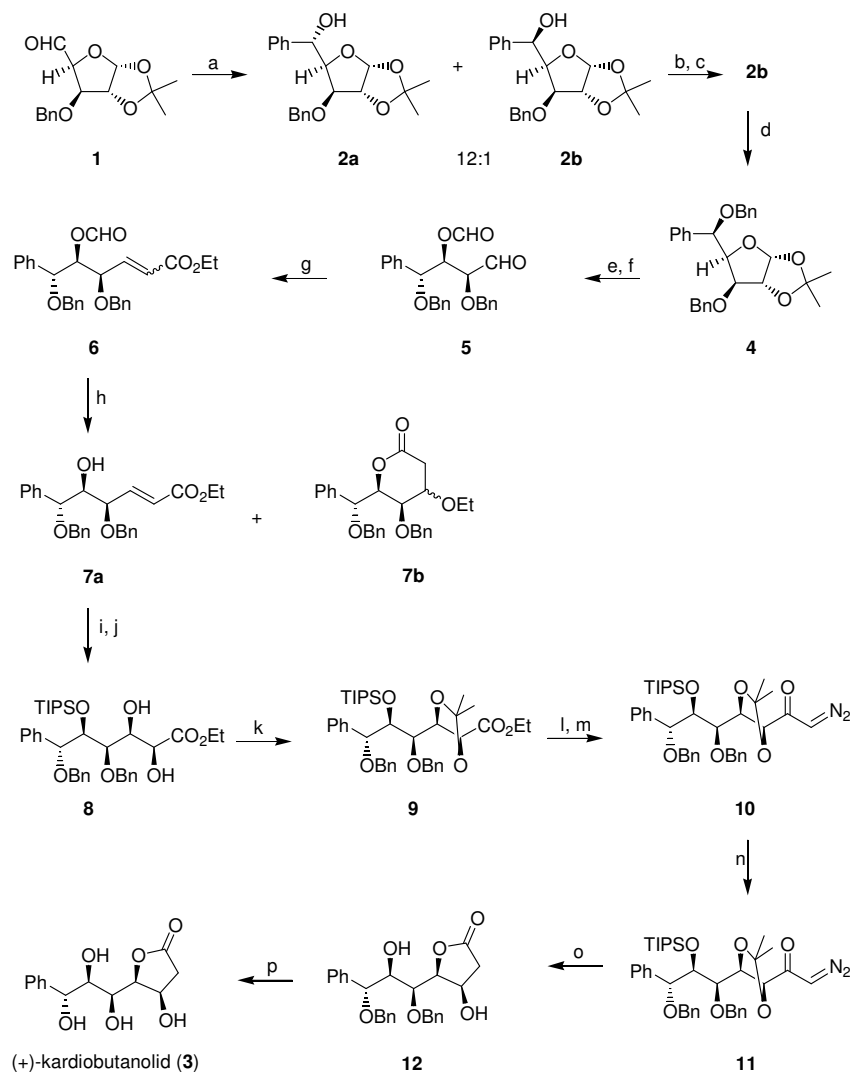


Shema 2.3.6. Reagensi i reakcioni uslovi: (a) (i) PNBA, DEAD, TPP, THF, 0 °C→st, 6 h; (ii) K₂CO₃, MeOH, st, 1 h, 85% (dve sintetičke faze); (b) BnBr, NaH, DMF, 0 °C→st, 1 h, 80%; (c) 30% aq AcOH, refluks, 6 h, 70%; (d) LiAlH₄, THF, 0 °C→st, 2 h, 65%; (e) TBSCl, Im, CH₂Cl₂, 85%; (f) 2,2'-DMP, PPTS, CH₂Cl₂, st, 85%; (g) TBAF, THF, st, 90%; (h, i) (COCl)₂, DMSO, Et₃N, CH₂Cl₂, -78 °C; EtOAc, LiHMDS, THF, -78 °C, 1 h, 60% (dve sintetičke faze); (j) PDC, CH₂Cl₂, 4 Å MS, refluks, 8 h, 30%; (k) (COCl)₂, DMSO, Et₃N, CH₂Cl₂, -78 °C; (l) etildiazoacetat, BF₃·Et₂O, 4 Å MS, 0 °C→st, 70% (računato na jedinjenje 7); (m) LiEt₃BH, THF, -78 °C, 85%; (n) 80% aq AcOH, 8 h, 80%; (o) H₂/Pd-C, MeOH, 80%.

Sinteza je započeta prema literaturnoj proceduri,¹¹² odnosno 3-*O*-benzil-1,2-*O*-izopropiliden- α -D-ksilopentodialdo-1,4-furanoza, koja je pristupačna iz diacetonida D-glukoze,^{113,114} u reakciji sa PhMgBr/THF dala je 3-*O*-benzil-1,2-*O*-izopropiliden-5-*C*-fenil- α -L-ido-pentofuranozu **1** kao dominantni proizvod i željeni C-5 epimer **2**, kao minorni proizvod (78%, 17:3 odnos epimera, respektivno). Diastereoizomeri su razdvojeni hromatografijom na koloni, a glavni proizvod **1** je epimerizovan na C-5 u uslovima Mitsunobu-ove reakcije (PNBA/DEAD/TPP/THF) praćene metanolizom (K₂CO₃/MeOH/st), što je dovelo do značajnog povećanja prinosa jedinjenja **2** (85%, dve sintetičke faze). Gluko konfiguracija na C-5 u molekulu **2** je potvrđena poredjenjem fizičkih konstanti i spektroskopskih podataka sa literaturnim podacima.¹¹² Hidroksilna grupa na C-5 je konvertovana u benzil-etarsku zaštitu (BnBr/NaH/DMF) pri čemu je dobijeno jedinjenje **4** (80%). Izopropilidenska zaštitna grupa u molekulu **4** je uklonjena dejstvom ključale 30% aq AcOH, a daljom redukcijom sa LiAlH₄ u THF dobijen je triol **5** (65%). Primarna hidroksilna grupa u molekulu **5** je zaštićena u obliku TBS etra sa TBSCl i imidazolom (85%), a dve sekundarne 1,3-hidroksilne grupe su zaštićene dejstvom

2,2'-DMP u CH_2Cl_2 i u prisustvu PPTS kao katalizatora, nakon čega je dobijen acetonid **6** (85%). Daljim desililovanjem sa TBAF u THF dobijen je alkohol **7** (90%), koji je dalje podvrgnut Swern-ovoj oksidaciji, a dobijeni aldehid je tretiran sa EtOAc, LiHMDS u THF, na $-78\text{ }^\circ\text{C}$, pri čemu je dobijen estar **8** (60%), kao jedini izomer. Dejstvom PDC na β -hidroksi estar **8**, u CH_2Cl_2 , na temperaturi ključanja, dobijen je β -keto estar **9** u niskom prinosu (30%). U cilju povećanja prinosa, molekul **7** je prvo podvrgnut Swern-ovoj oksidaciji, a potom je tretiran etil-diazoacetatom u prisustvu $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ i 4 Å MS (CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$) pri čemu je prinos estara **9** povećan na 70%. Stereoselektivnom redukcijom **9** sa $\text{LiEt}_3\text{BH}^{115}$ u THF na $-78\text{ }^\circ\text{C}$ dobijena je smesa jedinjenja **10** i **8** u odnosu 19:1. Molekul **10** je dalje podvrgnut dejstvu 80% AcOH pri čemu je dobijen lakton **11** (80%), koji je posle debenzilovanja ($\text{H}_2/\text{Pd-C}/\text{MeOH}/\text{st}$) transformisan u finalni proizvod **3** (80%).

Grupa indijskih naučnika je 2006. godine publikovala novu sintezu (+)-kardiobutanolida (**3**, *Shema 2.3.7.*).⁹⁸ Ova sinteza je započeta iz 3-O-benzil-1,2-O-izopropiliden- α -D-ksilo-pentodialdo-1,4-furanoze (**1**), koja je dobijena iz D-glukoze po poznatom literaturnom postupku.^{116,117} Diastereoselektivnom adicijom PhMgBr na aldehid **1** dobijena je smesa C-5 epimera, **2a** i **2b** (12:1), ali sa neželjenom helatacionom kontrolom, jer je u višku dobijen epimer **2a**. Odnos diastereomera je poboljšan oksidacijom (PDC) i naknadnom redukcijom (NaBH_4), nakon čega je dobijen željeni izomer **2b** u višku (**2b:2a** 10:1). Posle zaštite benzilne hidroksilne grupe molekula **2b**, u obliku benzil-etra, acetonid **4** je hidrolizovan sa razblaženom sumpornom kiselinom u dioksanu, pri čemu je nastao poluacetal, koji je nakon toga (u obliku diola) podvrgnut oksidativnom raskidanju sa NaIO_4 dajući aldehid **5**. Ovo jedinjenje je odmah nakon toga podvrgnuto Wittig-ovoj olefinaciji pri čemu je dobijena smesa α,β -nezasićenih estara **6**, sa *E*-izomerom u višku (*E/Z* odnos 3:1), koju nije bilo moguće razdvojiti.

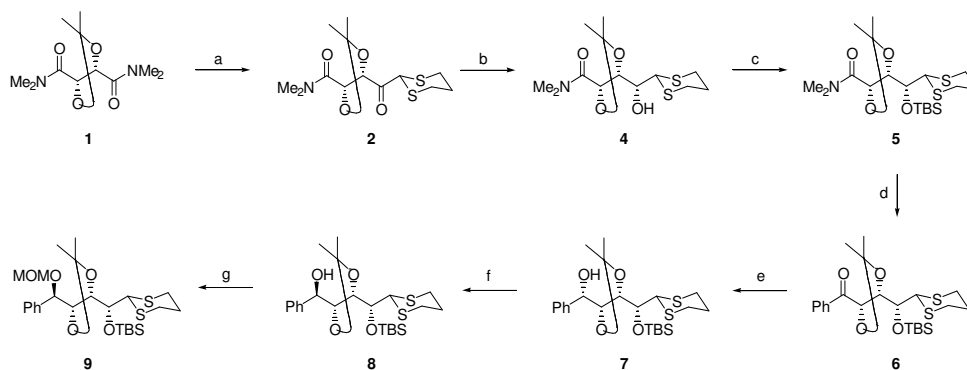


Shema 2.3.7. Reagensi i reakcioni uslovi: (a) PhMgBr, THF, 0 °C→st, 0.5 h, 90%; (b) PDC, CH₂Cl₂, 4 Å MS, katalitičke količine CH₃CO₂H, 6 h, 82%; (c) NaBH₄, MeOH, 0 °C→st, 4 h, 98%, dr=10:1; (d) NaH, BnBr, TBAI, THF, 0 °C→st, 2 h, 98%; (e) 0.4% H₂SO₄, dioksan, 100 °C, 6 h, 80%; (f) NaIO₄, H₂O/MeOH, 98%; (g) Ph₃P=CHCO₂Et, CH₂Cl₂, st, 2 h, 98%; (h) K₂CO₃, EtOH, 0 °C→st, 96%; (i) TIPSOTf, 2,6-lutidin, CH₂Cl₂, 0 °C→st, 98%; (j) AD-mix β, (DHQD)₂PHAL, MeSO₂NH₂, ^tBuOH/H₂O, 0 °C, 24 h, 94%, dr=4:1; (k) 2,2-dimetoksi propan, CSA, CH₂Cl₂, 0 °C→st, 2 h, 91%; (l) LiOH·H₂O, MeOH/H₂O (4:1), 91%; (m) Et₃N, ClCO₂Et, CH₂N₂, THF, 0 °C→st, 60%; (n) PhCO₂Ag, Et₃N, MeOH, 2 h, 68%; (o) TFA/H₂O (10:1), CH₂Cl₂, 24 h, 98%; (p) Lit.⁹⁷

Za dalji rad je bio potreban proizvod **6** sa *trans* geometrijom zbog predstojeće Sharpless-ove asimetrične dihidrosilacije. Dejstvom K₂CO₃/EtOH na smesu olefina *cis*-izomer je transformisan u δ-lakton **7b**. Pri istim uslovima, *trans*-izomer **6** je konvertovan u nezasićeni estar **7a**, koji nije podlegao laktonizaciji usled geometrijskih ograničenja. Dalje je δ-hidroksilna grupa **7a** zaštićena u obliku odgovarajućeg TIPS-etra koji je zatim podvrgnut Sharpless-ovoj asimetričnoj dihidrosilaciji u prisustvu AD-mix β, pri čemu je dobijena smesa diastereoizomernih diola u prinosu od 94% i u međusobnom odnosu 4:1. Minorni izomer (koji nije prikazan na reakcionoj shemi) je odvojen nakon prevodjenja glavnog proizvoda **8** u acetonidni estar **9**.

Konverzija molekula **9** u **11** je izvedena Arndt-Eistert-ovom homologizacijom.¹¹⁸ Na taj način estar **9** je hidrolizovan sa LiOH u aq MeOH, pri čemu je dobijena odgovarajuća karboksilna kiselina, koja je dalje konvertovana u α -diazoketon **10** dejstvom diazometana na mešoviti anhidrid. Wolff-ovim premeštanjem molekula **10**, dejstvom srebro-benzoata, nastao je homologni estar **11** u prinosu od 68%. Dejstvo smese TFA/H₂O (10:1) na **11** rezultovalo je uklanjanjem TIPS i acetonidnih zaštita, nakon čega je došlo do laktonizacije uz formiranje proizvoda **12**. Konverzija **12** u (+)-kardiobutanolid (**3**) je uradjena ranije,⁹⁷ pa je ovo formalna totalna sinteza molekula **3**.

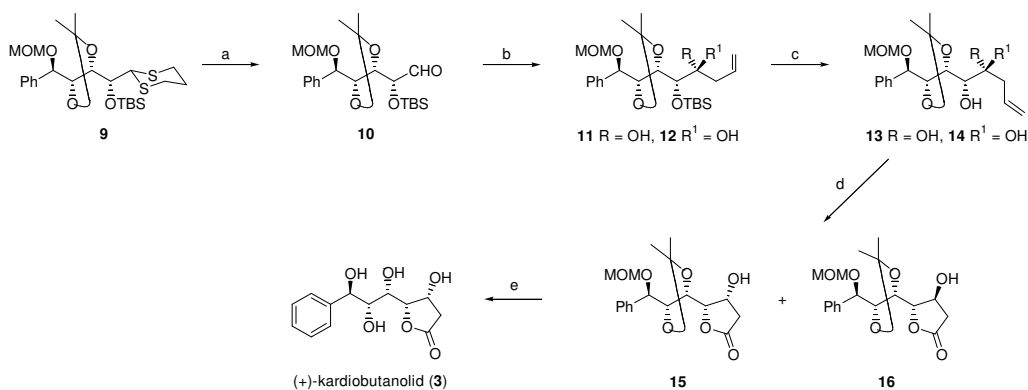
Novi pristup sintezi (+)-kardiobutanolida (**3**) zasnovan na transformacijama aldehida **10** (*Shema 2.3.9.*) sa maskiranim tetrolnom jedinicom ostvarili su Prasad i Gholap.⁹⁹ Sintaza počinje adicijom 1,3-ditijan-2-litijuma na *bis*-dimetilamid *D*-vinske kiseline (**1**), pri čemu je dobijen ketoamid **2**, u prinosu od 71% (*Shema 2.3.8.*).



Shema 2.3.8. Reagensi i reakcioni uslovi: (a) 1,3-ditijan, *n*-BuLi, THF, -50 °C → -20 °C, 1.5 h, 71%; (b) NaBH₄/CeCl₃, MeOH, -78 °C, 2 h, 97%; (c) TBSOTf, Py, CH₂Cl₂, 0 °C, 1 h, 98%; (d) PhMgBr (1.2 eq), THF, -10 °C, 0.5 h, 96%; (e) K-selektrid, THF, -78 °C, 1 h, 88%; (f) (i) TPP, PNBA, DIAD, THF, 0 °C → st, 1 h; (ii) K₂CO₃, MeOH, st, 0.5 h, 86% (dve sintetičke faze); (g) MOMCl, Pr₂NEt, DMAP (kat.), DCM, refluks, 10 h, 97%.

Stereoselektivnom redukcijom ketona **2** sa NaBH₄/CeCl₃ nastao je alkohol **4** kao jedini diastereomer (prinos 97%). Zaštita slobodne hidroksilne grupe jedinjenja **4** u obliku odgovarajućeg TBS etra **5** postignuta je pomoću TBSOTf (prinos 98%). Adicija PhMgBr na jedinjenje **5** dala je keton **6** (prinos 96%). Stereoselektivna redukcija ketona **6** pomoću K-selektrida, u THF, na -78 °C, rezultovala je dobijanjem smese alkohola u odnosu 23:2, s tim što je alkohol **7** dominantni stereoisomer (izolovan u prinosu 78%). Inverzija konfiguracije na C-5 u jedinjenju **7** ostvarena je Mitsunobu-ovom reakcijom (DIAD, TPP i PNBA) uz naknadnu hidrolizu *p*-nitrobenzoil-estra, pri čemu je dobijen epimerni alkohol **8** u prinosu 86% (računato na dva sintetička koraka). Slobodna hidroksilna grupa u molekulu **8** je zaštićena u obliku odgovarajućeg metoksimetil-etra **9** pri standardnim reakcionim uslovima (97%). Na taj način, ključni tetrolni segment **9** je sintetizovan u 8 faza i u ukupnom prinosu od 48%, računato na polazni molekul **1** (*Shema 2.3.8.*).

Tioacetalna zaštitna funkcionalna grupa molekula **9** uklonjena je dejstvom *N*-bromsukcinimida pri čemu je dobijen aldehid **10** u prinosu od 94% (*Shema 2.3.9.*). Reakcija aldehida **10** sa dialcilcinkom, pripremljenim *in situ* iz alilmagnezijum-bromida i cink-hlorida, rezultovala je dobijanjem homoalilnih alkohola **11** i **12** u medjusobnom odnosu 4:1, u prinosu od 91%. Deprotekcija silil-grupe u **11** i **12** sa TBAF dala je smesu diola **13** i **14** u prinosu od 97%, koju nije bilo moguće hromatografski razdvojiti. Ozonolizom smese diastereomernih diola **13** i **14** dobijeni su odgovarajući laktoli, koji su nakon oksidacije sa srebro-karbonatom, impregniranim na celitu, dali smesu γ -laktona **15** (67%) i **16** (17%), koja je lako razdvojena hromatografijom na koloni silikagela. Tretiranjem γ -laktona **15** sa TFA, u CH_2Cl_2 , na sobnoj temperaturi, uklonjene su MOM i acetonidna zaštita, pri čemu je dobijen (+)-kardiobutanolid (**3**) u prinosu od 93%. Spektroskopski podaci sintetizovanog jedinjenja **3** su bili u potpunoj saglasnosti sa literaturnim podacima.

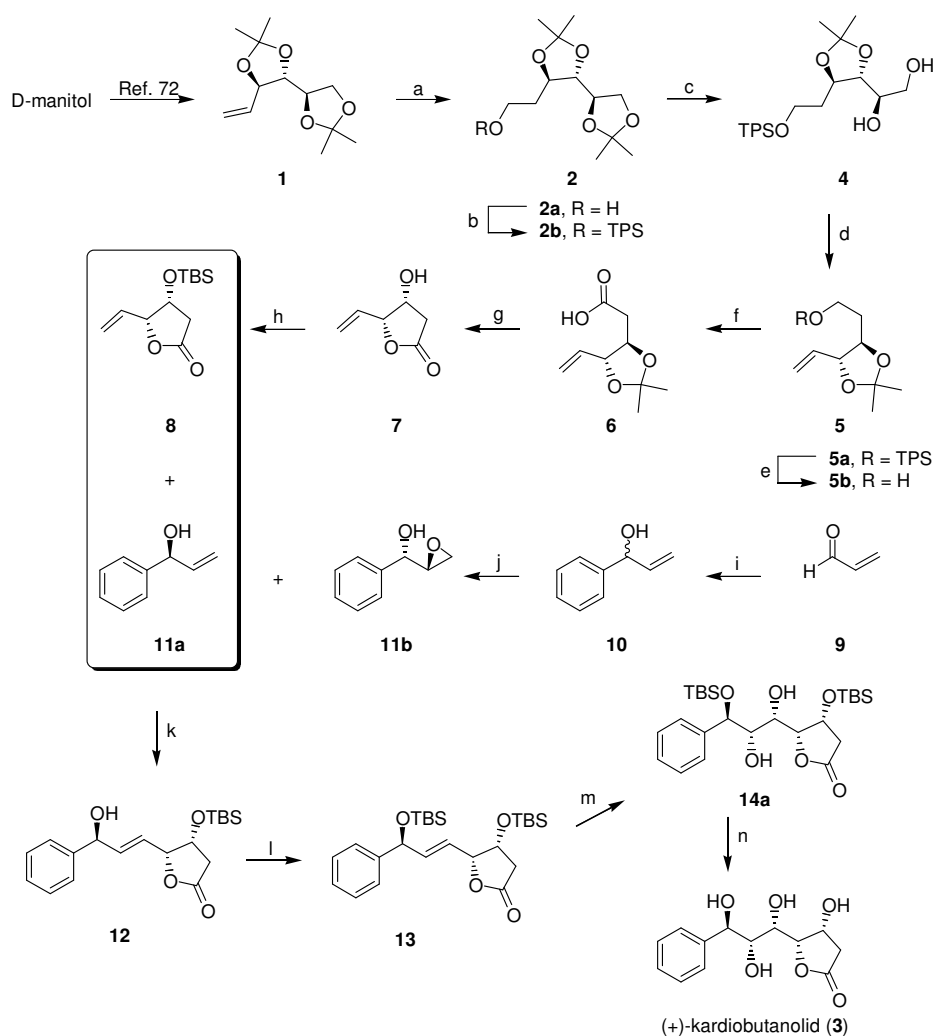


Shema 2.3.9. Reagensi i reakcioni uslovi: (a) NBS (6 eq), $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (4:1), st, 15 min, 94%; (b) $(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_2\text{Zn}$, Et_2O , -78°C , 0.5 h, 91%; (c) TBAF, THF, $0^\circ\text{C}\rightarrow\text{st}$, 1 h, 97%; (d) (i) $\text{O}_3/\text{Me}_2\text{S}$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (4:1), $-78^\circ\text{C}\rightarrow 0^\circ\text{C}$, 6 h; (ii) $\text{Ag}_2\text{CO}_3/\text{celit}$, toluen, refluks, 3 h, 84% (dve sintetičke faze); (e) TFA, CH_2Cl_2 , st, 12 h, 93%.

Krishna i Kumar su 2009. godine publikovali novu sintezu (+)-kardiobutanolida (**3**) polazeći iz D-manitola (*Shema 2.3.10.*).¹⁰⁰

Molekul **1**, koji je dobijen po literaturnom postupku⁷² podvrgnut je hidroborovanju, pri čemu je željeni regioizomer **2a** dobijen kao glavni proizvod (17:3, 65%). Alkohol **2a** je, zatim, zaštićen u obliku TPS etra **2b** (95%). Uklanjanjem 1,2-*O*-izopropilidenske grupe sa ZnNO_3 ^{83,119} u acetonitrilu na 60°C dobijen je diol **4** koji je odmah u narednom koraku konvertovan u olefin **5a** (60%, dve sintetičke faze). Deprotekcijom sililnog etra u molekulu **5a** dobijen je alkohol **5b** (80%), koji je potom oksidovan do kiseline **6** (50%). Tretiranje ove kiseline sa PTSA/MeOH rezultovalo je uklanjanjem 3,4-*O*-izopropilidenske funkcije i istovremenim formiranjem laktonskog prstena, pri čemu je dobijeno jedinjenje **7** (70%). Sa druge strane, fragment **11a** je dobijen iz akroleina. On je dalje u reakciji sa Grignard-ovim reagensom transformisan u fenil vinil-karbinol^{120,121} **10** (75%). Kasnije, Sharpless-ovim kinetičkim razdvajanjem dobijen je enantiomerno čist fenil vinil-karbinol **11a** (40%).¹²² Reakcijom ukrštene olefinske metateze izmedju laktona **8** i fenil vinil-karbinola

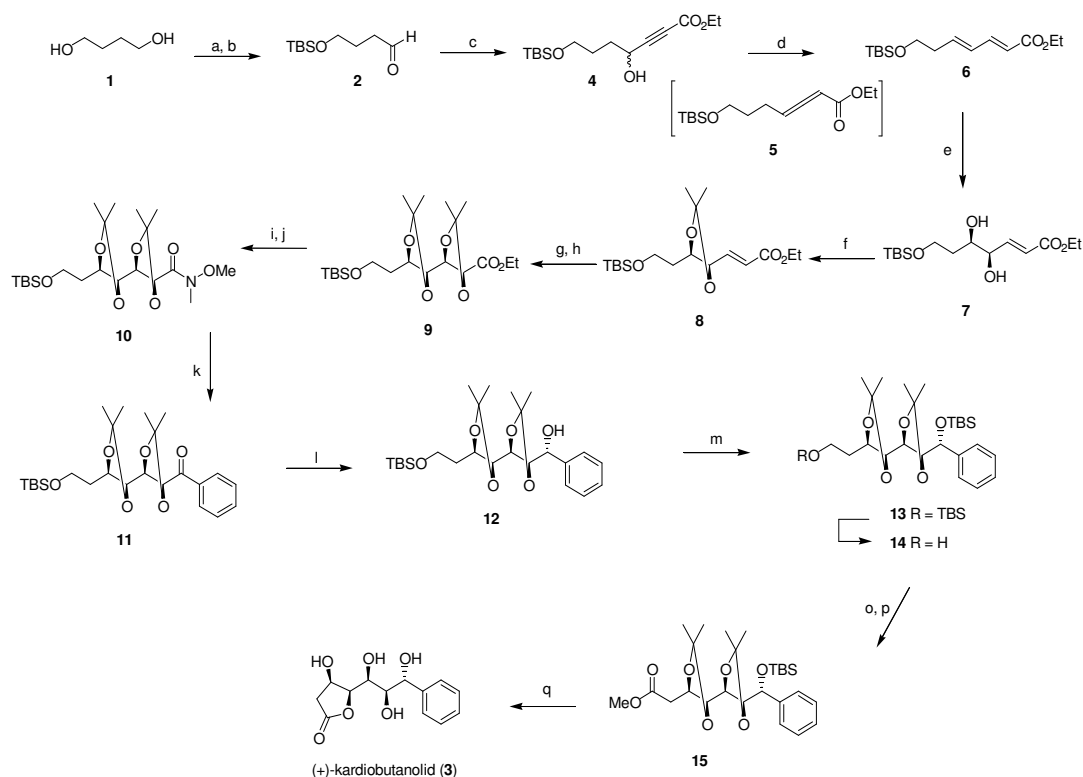
11a dobijen je olefin **12**, isključivo u obliku *E*-izomera. Alilni alkohol **12** je tretiran sa TBSCl pri standardnim uslovima, pri čemu je dobijen disililni etar **13** (80%). Asimetričnom dihidroksilacijom **13** sa AD-mix- β , dobijen je željeni proizvod **14a** kao glavni izomer (9:1, 70%). Tretiranjem molekula **14a** sa Amberlistom 15 u acetonitrilu, dobijen je prirodni proizvod **3** u prinosu od 90%. Njegovi fizički i spektroskopski podaci bili su identični sa podacima prirodnog, odnosno ranije sintetizovanog proizvoda.^{76,96-99}



Shema 2.3.10. Reagensi i reakcioni uslovi: (a) (i) $\text{BH}_3\text{-DMS}$, THF, 0°C , 3 h; (ii) H_2O_2 , aq NaOH, 0°C , 4 h, 65% (dve sintetičke faze); (b) Im, TPSCl, CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{st}$, 0.5 h, 95%; (c) ZnNO_3 , CH_3CN , 60°C , 8 h; (d) Ph_3P , Im, I_2 , toluen, 100°C , 3 h, 60% (dve sintetičke faze); (e) TBAF, THF, 0°C , 2 h, 80%; (f) PDC, DMF, u toku noći, 50%; (g) PTSA, MeOH, 8 h, 70%; (h) Im, TBSCl, CH_2Cl_2 , 2 h, 85%; (i) PhMgBr , THF, 0°C , 40 min, 75%; (j) (+)-DIPT (0.6 eq), $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (0.5 eq), CHP (0.6 eq), CH_2Cl_2 , -24°C ; (k) Grubbs-ov katalizator druge generacije (10 mol %), CH_2Cl_2 , st, 60%; (l) Im, TBSCl, CH_2Cl_2 , 2 h, 80%; (m) AD-mix- β , OsO_4 , $^t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1), 70%; (n) Amberlist 15, CH_3CN , 90%.

U svojoj publikaciji iz 2010. godine¹⁰² indijski naučnici Chandrasekhar i Kiranmai prezentovali su novu totalnu sintezu (+)-kardiobutanolida (**3**) u visokom ukupnom prinosu (5.2%, *Shema 2.3.11.*). Sintaza je započeta iz komercijalno dostupnog 1,4-butandiola (**1**), koji je transformisan u γ -hidroksi etil-propiolat **4**, u tri sintetička koraka. Selektivnim monosililovanjem diola **1** praćenim Swern-ovom oksidacijom preostale alkoholne grupe, dobijen je aldehid **2**, koji je dalje podvrgnut uvodjenju etil-propiolatne grupe, reakcijom litijum etil-propiolata sa aldehidom **2** na -78 °C u THF, pri čemu je dobijen γ -hidroksi etil-propiolat **4**. Primenom postupka koji su publikovali Lu i Guo,¹²³ hidroksi etil-propiolat **4** je u benzenu, u prisustvu Ph_3P , preko alenskog intermedijera **5** koji se izomerizuje u stabilni dienski etar, konvertovan u (*E,E*)-dienski etar **6** u prinosu od 82%. Enantio- i regioselektivna Sharpless-ova asimetrična dihidroksilacija¹²⁴ molekula **6** realizovana je u etapama u cilju lakšeg izolovanja. Dejstvom $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}/\text{OsO}_4/\text{NMO}\cdot\text{H}_2\text{O}$ u PEG-u na jedinjenje **6** dobija se diol **7** (>90% *ee* HPLC).¹²⁵ Acetonid **8** je dobijen u prinosu od 85% dejstvom 2,2-DMP i katalitičkih količina CSA u CH_2Cl_2 . Dalje je izvedena druga Sharpless-ova asimetrična dihidroksilacija¹²⁶ pri istim reakcionim uslovima, praćena formiranjem acetonida (2,2-DMP, CSA u CH_2Cl_2), pri čemu je dobijen diizopropilidenski derivat **9**, u prinosu od 75% i sa dobrom stereoselektivnošću (4:1). Hidroliza estera **9** sa LiOH, praćena amidacijom pomoću Weinreb-ove soli, daje amid **10** u prinosu od 80% (dva sintetička koraka). Dalje je u Grignard-ovoj reakciji molekul **10**, pod dejstvom PhMgBr u THF-u, na sobnoj temperaturi, u toku 1 h, konvertovan u keton **11** u prinosu od 85%. Diastereoselektivnom redukcijom prohiralnog ketona **11** sa NaBH_4 i $\text{CeCl}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ u MeOH na -78 °C dobijen je željeni alkohol **12** sa umerenom diastereoselektivnošću (3:1).

Sililovanje benzilne hidroksilne grupe realizovano je sa TBSOTf/2,6-lutidinom u CH_2Cl_2 , na 0 °C, u toku 1 h, pri čemu je dobijen derivat **13** u prinosu od 82%. Selektivno uklanjanje primarne silil-etarske zaštitne grupe je izvedeno sa katalitičkim količinama CSA u MeOH, na 20 °C, pri čemu je dobijen alkohol **14**. Potpunom oksidacijom primarnog alkohola **14** u karboksilnu kiselinu, koja je esterifikacijom konvertovana u etar **15** u prinosu od 90% (iz dva sintetička koraka). Dejstvom aq TFA u prisustvu katalitičkih količina koncentrovane HCl, u CH_2Cl_2 , na 0 °C, postignuto je istovremeno uklanjanje izopropilidenskih grupa i silil-etarske zaštite, kao i laktonizacija, što je rezultovalo dobijanjem prirodnog proizvoda **3**. Spektroskopski podaci su bili u kompletnoj saglasnosti sa literaturnim podacima.^{76,96-100,104}

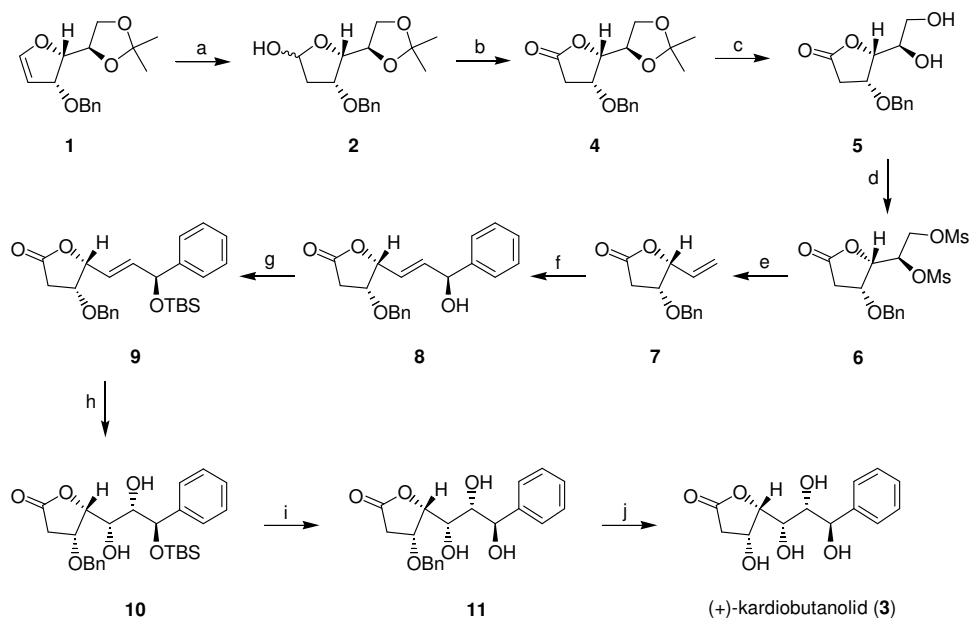


Shema 2.3.11. Reagensi i reakcioni uslovi: (a) TBSCl, Im, CH₂Cl₂, 0.5 h, 78%; (b) (COCl)₂, DMSO, -78 °C, 2 h, 87%; (c) etilpropiolat, LiHMDS, THF, -78 °C, 2 h, 77%; (d) Ph₃P, C₆H₆, st, 3 h, 82%; (e) (DHQD)₂PHAL (2 mol %), OsO₄ (0.5 mol %), NMO·H₂O, PEG-400 MW, 0 °C, 30 h, 84%; (f) 2,2-DMP, CSA (5 mol %), CH₂Cl₂, 0 °C, 0.5 h, 85%; (g) (DHQD)₂PHAL (2 mol %), OsO₄ (0.5 mol %), PEG-400 MW, NMO·H₂O, 0 °C, 30 h, 80%; (h) 2,2-DMP, CSA (5 mol %), CH₂Cl₂, st, 2 h, 75%; (i) LiOH, THF/H₂O (7:3), 0 °C, 3 h; (j) NH(Me)(OMe)·HCl, DCC, TEA, DMAP, CH₂Cl₂, st, 3 h, 80% (dva sintetička koraka); (k) PhMgBr, THF, st, 1 h, 85%; (l) NaBH₄, CeCl₃·7H₂O, MeOH, -78 °C, 0.5 h, 74%; (m) TBSOTf, 2,6-lutidin, CH₂Cl₂, 0 °C, 1 h, 82%; CSA (kat.), MeOH, 20 °C, 2 h, 85%; (n) BAIB, TEMPO, CH₃CN-H₂O (1:1), 0 °C→st, 3 h; (p) CH₂N₂, Et₂O, 0 °C, 0.5 h, 90% (dva sintetička koraka); TFA/H₂O (9:1), cc HCl, CH₂Cl₂, 0 °C→st, 3 h, 80%.

Najnoviju sintezu (+)-kardiobutanolida (**3**) i (-)-kardiobutanolida (*ent*-**3**) publikovali su 2011. godine indijski autori Shaw i Pal (*Shema 2.3.12.*).⁹³ Sinteza **3** je započeta iz 1,4-anhidro-2-deoksi-5,6-*O*-izopropiliden-3-*O*-benzil-*D*-*arabino*-heks-1-enitola (**1**). Glikal **1** je konvertovan u laktol **2** oksimerkurovanjem-demerkurovanjem⁹⁴ u prinosu od 98%.

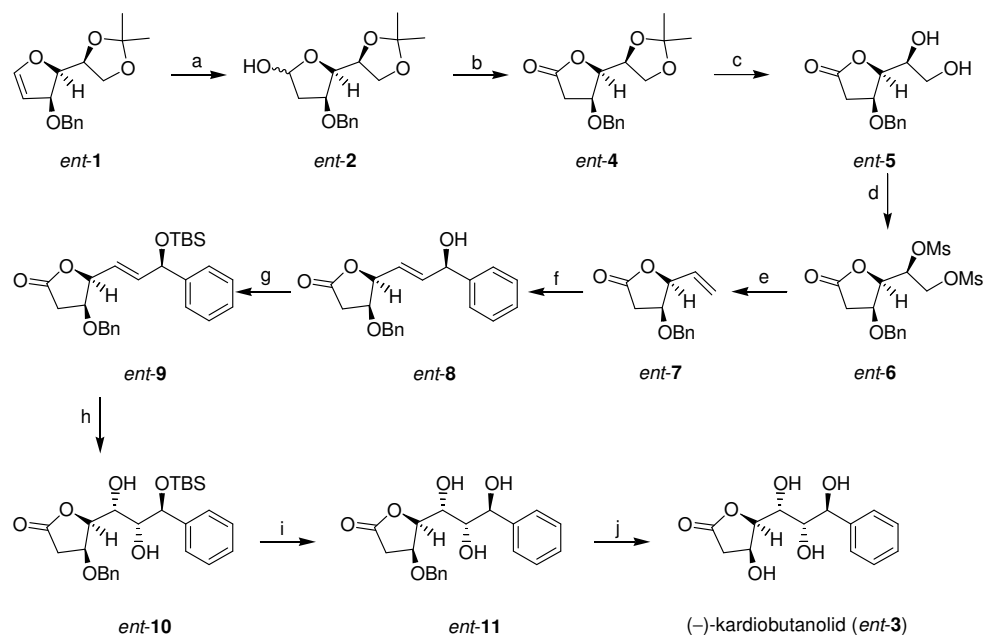
Anomerna hidroksilna grupa je oksidovana pomoću PDC, u suvom CH₂Cl₂, uz reflux, pri čemu je dobijen lakton **4** u prinosu od 75%. Deprotekcija acetamidne grupe u molekulu **4** je postignuta sa 60% aq AcOH, na sobnoj temperaturi, a rezultujući diol **5** je odmah transformisan u dimezilat **6** dejstvom MsCl u Py. Dimezilat **6** je podvrgnut reduktivnoj eliminaciji⁹⁵ sa NaI u butan-2-onu, pri čemu je nastao vinil-butanolakton **7** u prinosu od 71% (tri sintetička koraka). Ukrštena olefinska metateza⁹⁶⁻¹⁰² između **7** i (*S*)-1-fenil-2-propen-1-ola, u prisustvu Grubbs-ovog katalizatora druge generacije dala je alilni alkohol **8** u prinosu od 74%. Molekul **8** je sililovan pomoću TBSCl, u suvom CH₂Cl₂, u prisustvu imidazola. Pri tome je dobijen sililni etar **9**, u prinosu od 93%. Asimetričnom dihidrosilacijom olefina **9** sa AD-mix-β u 1:1 ^tBuOH/H₂O nastala je smesa

diastereoizomera u prinosu od 67%, odnosno 5%. Željeno jedinjenje **10** je dobijeno u prinosu od 67%, što je bilo dovoljno da se završi sinteza ciljnog molekula **3**. Uklanjanje silyl-eterske zaštite u molekulu **10** postignuto je dejstvom amberlista 15 u suvom acetonitrilu pri čemu je dobijen triol **11** u prinosu od 94%. Konačno, uklanjanje benzilne zaštitne grupe, katalizovano sa Pd(OH)₂ u suvom MeOH, dalo je (+)-kardiobutanolid (**3**) u prinosu od 67%. Fizički i spektroskopski podaci ovako dobijenog proizvoda bili su u saglasnosti sa poznatim litaraturnim podacima za prirodni i sintetizovani proizvod.^{76,96}



Shema 2.3.12. Reagensi i reakcioni uslovi: (a) Hg(OAc)₂, THF/H₂O, KI, NaBH₄, 0 °C, 2.5 h, 98%; (b) PDC, suvi CH₂Cl₂, refluks, 2 h, 75%; (c) 60% aq AcOH, st, 18-20 h; (d) MsCl, Py, 0 °C, 3 h; (e) NaI, butan-2-on, refluks, 12 h, 71% (tri sintetičke faze); (f) (S)-1-fenil-2-propen-1-ol, Grubbs-ov katalizator druge generacije, suvi CH₂Cl₂, refluks, 8 h, 74%; (g) TBSCl, Im, suvi CH₂Cl₂, 0 °C→st, 8 h, 93%; (h) AD-mix-β, CH₃SO₂NH₂, OsO₄, ^tBuOH/H₂O (1:1), 24 h, 67%; (i) amberlist 15, suvi CH₃CN, 5 h, 94%; (j) H₂, Pd(OH)₂, suvi MeOH, 24 h, 67%.

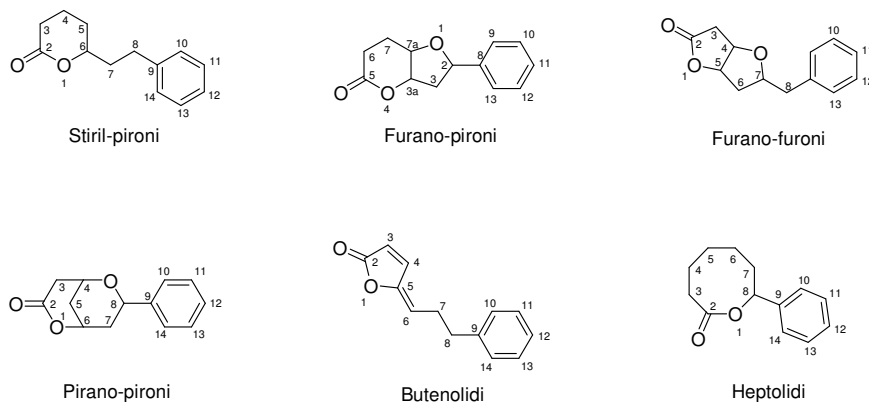
Primenom identične jedanaestofazne reakcione sekvence na *ent-1*, suprotni enantiomer **1**, sintetizovan je i (–)-kardiobutanolid (*ent-3*, *Shema 2.3.13.*). Spektroskopski podaci dobijeni za *ent-3* bili su u potpunoj saglasnosti sa već poznatim za prirodni proizvod **3**.^{76,96}



Shema 2.3.13. Reagensi i reakcioni uslovi: (a) $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, THF/ H_2O , KI, NaBH_4 , 0 °C, 2.5 h, 82%; (b) PDC, suvi CH_2Cl_2 , refluks, 2 h, 87%; (c) 60% aq AcOH, st, 18-20 h; (d) MsCl, Py, 0 °C, 3 h; (e) NaI, butan-2-on, refluks, 12 h, 72% (tri sintetičke faze); (f) (*R*)-1-fenil-2-propen-1-ol, Grubbs-ov katalizator druge generacije, suvi CH_2Cl_2 , refluks, 8 h, 74%; (g) TBSCl, imidazol, suvi CH_2Cl_2 , 0 °C→st, 8 h, 66%; (h) AD-mix- α , $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$, OsO_4 , $t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1), 24 h, 58%; (i) amberlist 15, suvi CH_3CN , 5 h, 90%; (j) H_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2$, suvi MeOH, 24 h, 60%.

2.4. CITOTOKSIČNA AKTIVNOST STIRIL-LAKTONA I ANALOGA

Stiril-laktoni predstavljaju grupu sekundarnih metabolita biljaka, koji se prema veličini laktonskog prstena mogu klasifikovati, na petočlane (furano-furoni i butenolidi), šestočlane (stiril-pironi, furano-pironi i pirano-pironi) i sedmočlane (heptolidi) laktone.⁸ Na *Shemi 2.4.1.* prikazani su ugljenički skeleti svih stiril laktona izolovanih iz biljaka roda *Goniothalamus* (*Shema 2.4.1.*).



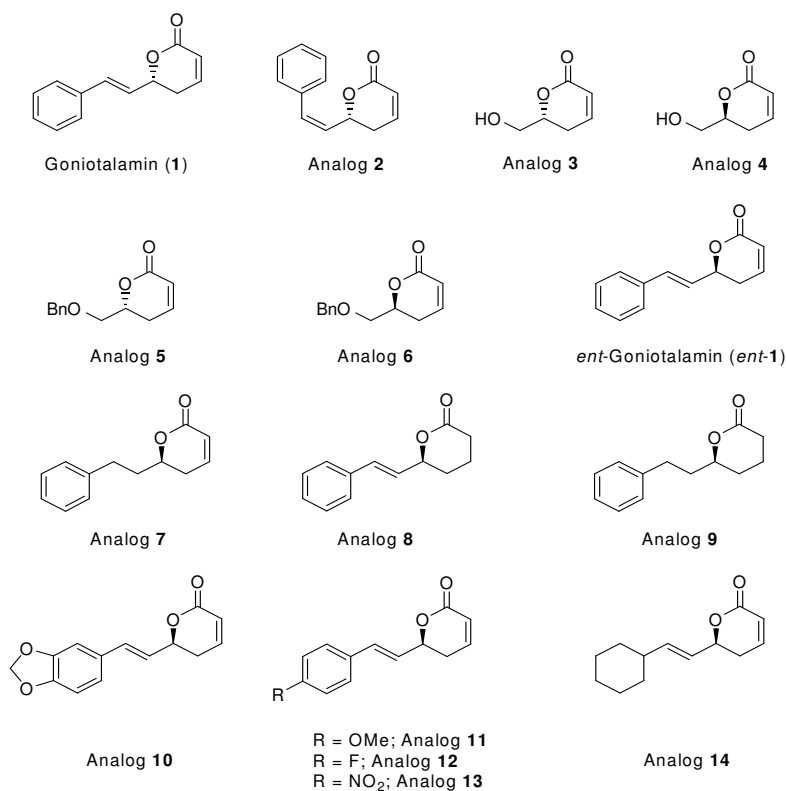
Shema 2.4.1. Ugljenički skelet prirodnih stiril-laktona.⁸

U ovom radu pažnja će biti usmerena na stiril-pirone i furano-furone. Danas je poznato preko devedeset stiril-laktona (uključujući i sintetičke analoge), a neki od njih ispoljavaju vrlo značajnu citotoksičnu aktivnost.

De Fátima i saradnici⁶⁴ su 2006. godine objavili sistematski pregled literature koja se odnosi na biološku aktivnost prirodnih stiril-laktona i analoga, mehanizam njihove biološke aktivnosti, a sve to sa aspekta njihove potencijalne primene u dizajniranju novih lekova.

Goniotalamin (**1**) i njegovi analozi su pokazali značajnu antiproliferativnu aktivnost prema brojnim neoplastičnim ćelijskim linijama (*Tabela 2.4.1.*). Zapravo, goniotalamin (**1**) je najviše proučavani stiril-lakton, a veoma dobri rezultati dobijeni u *in vitro* testovima, uslovili su dalja istraživanja njegove biološke aktivnosti *in vivo*.^{127,128}

Iako je antitumorska aktivnost prirodnog goniotalamina (**1**; 6*R* apsolutna konfiguracija) detaljno ispitana, prvi radovi o sintezi i biološkoj aktivnosti enantiomernog (*S*)-goniotalamina, kao i novih analoga **9-14** (*Shema 2.4.2.*), objavljeni su tek pre nekoliko godina.¹²⁹⁻¹³¹



Shema 2.4.2. Strukture stilir-laktone i analoga sa piranonskom grupom.

Vrednosti IC₅₀ (μM) za ove stilir-pirone, kao i za doksorubicin (DOX), koji je primenjen kao referentno jedinjenje prikazane su u Tabeli 2.4.1.

Tabela 2.4.1. Citotoksična aktivnost *in vitro* stilir-laktone **1**, *ent-1* i analoga **2-14** na ćelijske linije kancera.^{130,131}

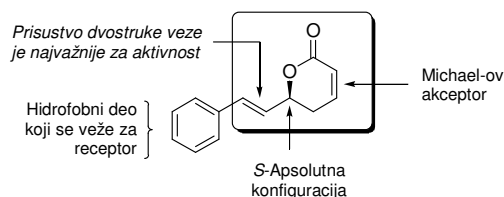
Ćelijska Linija ^b	IC ₅₀ ^a (μM)														DOX ^c	
	1	2	3	4	5	6	ent-1	7	8	9	10	11	12	13		14
UACC62	17.4	40.0	>100	>100	36.6	33.4	27.6	23.7	5.5	>100	26.8	5.9	23.8	13.0	2.4	9.8
MCF-7	10.5	35.5	51.9	79.5	8.2	13.3	9.4	20.0	12.5	>100	40.1	6.5	14.4	16.5	4.8	3.3
NCI-ADR 786-0	2.3	31.5	38.2	>100	13.3	13.7	23.5	6.0	0.1	>100	23.7	0.004	18.7	11.2	19.4	48.7
NCI 460	6.4	38.0	>100	45.3	20.6	1.7	0.004	20.8	19.0	>100	31.9	7.4	9.6	2.2	0.005	>100
PCO.3	6.4	35.2	34.3	57.9	21.0	58.0	14.6	18.3	11.0	>100	38.1	16.9	53.2	27.3	16.5	1.8
OVCAR03	>100	26.0	>100	48.0	61.7	40.8	24.3	20.8	>100	>100	21.7	14.8	24.3	26.5	15.5	18.6
HT-29	39.0	28.0	67.5	>100	19.2	36.6	17.0	16.3	3.5	>100	24.6	20.8	26.1	9.4	1.5	11.7
	11.2	29.0	>100	>100	50.1	39.3	22.5	28.7	8.5	1.9	23.7	28.2	34.8	9.4	>100	5.3

^a IC₅₀ predstavlja koncentraciju koja dovodi do inhibicije rasta 50% ispitivanih ćelija. ^b Ćelijske linije: UACC62 (melanom), MCF-7 (adenokarcinom dojke), NCI-ADR (humane ćelije kancera dojke koje ispoljavaju fenotip otporan na adriamicin), 786-0 (humani kancer želuca), NCI 460 (ćelije humanog kancera pluća), PCO.3 (kancer prostate), OVCAR03 (ćelije humanog kancera ovarijuma) i HT-29 (humani adenokarcinom debelog creva). ^c Doksorubicin (DOX) je korišćen kao referentno jedinjenje.

Ako uporedimo aktivnosti (*R*)-goniotalamina (**1**) i analoga **2** i **5**, možemo primetiti da se (*R*)-goniotalamina (**1**) pokazao kao potentniji citotoksični agens prema velikom broju tumorskih ćelijskih linija [NCI-ADR (ćelije kancera dojke koje ispoljavaju fenotip rezistentan prema adriamicinu), NCI 460 (karcinom pluća), UACC62 (melanom), 786-0 (karcinom želuca) i HT-29 (karcinom debelog creva)], dok je analog **2** bio aktivniji prema ćelijama karcinoma prostate (PCO.3) i ćelijama karcinoma ovarijuma (OVCA03). Analog **5** je pokazao značajnu antiproliferativnu aktivnost prema ćelijama kancera ovarijuma (OVCA03), dojke (MCF-7) i slabu aktivnost prema ćelijama kancera prostate (PCO.3).¹³⁰ Analog **5** je pokazao signifikantnu aktivnost prema ćelijama kancera dojke (MCF-7), dok je analog **2** bio praktično neaktivan prema ovim malignim ćelijskim linijama. Analog **5** je bio potentiji kao inhibitor rasta neoplastičnih ćelija od analoga **3**. Ovi rezultati ukazuju da strukturne karakteristike (*R*)-goniotalamina (**1**) uzrokuju veću antiproliferativnu aktivnost prema tumorskim ćelijama nego strukturno slični analozi **2**, **3** i **5**. S druge strane analozi **4** i **6** (*S*-serija) su bili potentiji prema ćelijama humanog karcinoma želuca (786-0) nego odgovarajući *R*-analozi **3** i **5**, respektivno.

Interesantno je istaći, da je (*S*)-goniotalamina (*ent-1*) 1600 puta potentniji od (*R*)-goniotalamina (**1**) prema malignim ćelijama 786-0. Sinteza analoga **7-14** (*Shema 2.4.2.*) je omogućila identifikaciju farmakofore odgovorne za visoku antiproliferativnu aktivnost i selektivnost koju je pokazao (*S*)-goniotalamina (*ent-1*) prema malignoj ćelijskoj liniji 786-0. Takodje je cikloheksil-analog **14** pokazao jaku citotoksičnost prema ćelijama kancera želuca (786-0). Iz ovog se može zaključiti da su analog **14** i (*S*)-goniotalamina (*ent-1*) najpotentnije supstance prema ćelijskoj liniji kancera želuca (786-0). Suprotno tome, analozi **7-9**, kojima nedostaje jedna ili dve dvostruke veze (u položaju 2 i 6), pokazali su veoma slabu antiproliferativnu aktivnost, ili su bili potpuno neaktivni prema ovoj ćelijskoj liniji. Ovi rezultati ukazuju da je prisustvo *endo*- i *egzo*- dvostruke veze u odnosu na piranonski prsten od esencijalnog značaja za aktivnost (*S*)-goniotalamina (*ent-1*) prema ćelijskoj liniji 786-0. Iz ovoga proizilazi da α,β -nezasićeni laktoni predstavljaju Michael-ove akceptore za nukleofilne funkcije iz bočnih nizova amino kiselina (cistein, lizin, serin ili treonin) odgovarajućih enzima, odnosno za N-7 guanina iz nukleinskih kiselina. Nakon svega, rezultati dobijeni tretiranjem želudačnih kancer ćelija piranonima **10-14** demonstriraju da elektron-donorske ili elektron-akceptorske grupe na aromatičnom prstenu smanjuju citotoksičnost ovih supstanci u poredjenju sa (*S*)-goniotalaminom (*ent-1*). Generalno, rezultati dobijeni na ćelijskoj liniji kancera želuca (786-0) ukazuju da aromatični prsten (*S*)-goniotalamina (*ent-1*), odnosno cikloheksil ostatak analoga **14**, verovatno interreaguju sa hidrofobnim regionima biomolekula prisutnih u 786-0 ćelijama.

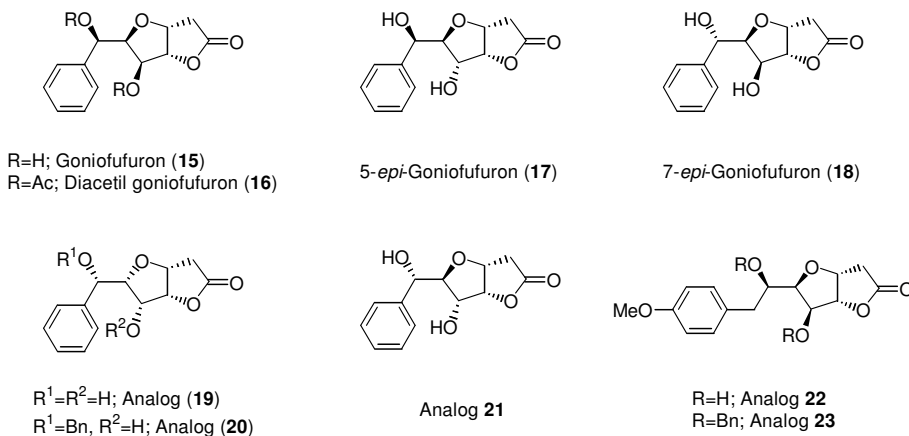
Na *Shemi 2.4.3.* prikazana je farmakofora goniotalamina bitna za njegovu citotoksičnu aktivnost prema malignim ćelijama 786-0.¹³¹



Shema 2.4.3. Farmakofora goniotalamina (**1**) bitna za njegovu antiproliferativnu aktivnost prema ćelijskoj liniji 786-0.¹³¹

Iako je najsignifikantnija aktivnost (*S*)-goniotalamina (*ent-1*) bila prema ćelijama kancera želuca (786-0), obećavajući rezultati su takodje dobijeni proučavanjem uticaja analoga *S*-serije na rast drugih malignih ćelijskih linija (Tabela 2.4.1.).¹³¹

S obzirom na to da (*S*)-goniotalamin (*ent-1*) snažno inhibira rast ćelija kancera želuca (786-0) *in vitro*, bez značajnijeg uticaja na normalne ćelije, potencijalnu selektivnost ovog citotoksičnog agensa trebalo bi proveriti dodatnim *in vivo* eksperimentima. Toksikološke *in vivo* studije za (*R*)-goniotalamin (**1**) su već izvedene na pacovima. Pokazalo se da dnevna administracija ove supstance (doza ekvivalentna 2.8 mg/kg životinje) u periodu od 14 dana ne izaziva nepoželjne toksične efekte na ovim eksperimentalnim životinjama, što je verifikovano hematološkim i biološkim analizama, kao i merenjem telesne mase.¹³²



Shema 2.4.4. Strukture prirodnih stilir-laktona i analoga sa furanofuranonskim skeletom.

Furano-furanoni (Shema 2.4.4.) su druga grupa stilir-laktona koji u većoj ili manjoj meri, ispoljavaju antiproliferativnu aktivnost prema ćelijskim linijama pojedinih humanih tumora. IC₅₀ vrednosti za odabrane predstavnike ove grupe (**15-23**) prikazane su u Tabeli 2.4.2.

Pokazalo se da goniofufuron (**15**) ispoljava antiproliferativnu aktivnost samo prema humanom karcinomu pluća (A549). Analog **18** je bio praktično neaktivan prema ćelijama humanog kancera pluća (A549), dojk

(MCF-7), i debelog creva (HT-29),⁶¹ dok je analog **17** pokazao signifikantnu citotoksičnost prema ćelijama HT-29 ($IC_{50}=5,7 \mu M$).¹³³ Analози **19** i **20** su pokazali aktivnost prema humanom melanomu (LOX). Analog **20** je bio aktivniji prema ćelijama adriamicin-rezistentnog humanog kancera dojke (NCI-ADR) od analoga **19**, **21** i **22**.¹³³ Ovi rezultati su ukazali da je 4S,5S apsolutna konfiguracija furanofuranskog sistema značajna za povećanje antiproliferativne aktivnosti analoga (Tabela 2.4.2.).

Tabela 2.4.2. Citotoksična aktivnost *in vitro* stiril-laktona **15-23** na kancer ćelijske linije⁶⁴

Ćelijska linija ^b	IC_{50} ^a (μM)								
	15	16	17	18	19	20	21	22	23
K562	--	--	--	--	--	--	--	--	--
HT-29	>100 ⁱ	>100 ⁱ	5.7 ^{j,k}	>100 ^{j,k}	5.7 ^{j,k}	9.2 ^{j,k}	>100 ^{j,k}	>100 ^{j,k}	65.0 ^{j,k}
MDA-MB-231	--	--	--	--	--	--	--	--	--
MRC-5	--	--	--	--	--	--	--	--	--
MCF-7	>100 ⁱ	88.5 ⁱ	>100 ^{j,k}	49.11 ^{j,k}	75.7 ^{j,k}	93.1 ^{j,k}	>100 ^{j,k}	72.2 ^{j,k}	64.9 ^{j,k}
P-338	>100 ^e	--	--	--	--	--	--	--	--
A549	19.0 ^{f,i}	>100	--	85.49 ^{j,k}	--	--	--	--	--
HepG2	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Hep3B	--	--	--	--	--	--	--	--	--
DU-145	--	--	>100 ^{j,k}	--	57.9 ^{j,k}	91.9 ^{j,k}	>100 ^{j,k}	>100 ^{j,k}	82.6 ^{j,k}
LOX	--	--	>100 ^{j,k}	--	4.1 ^{j,k}	5.5 ^{j,k}	>100 ^{j,k}	>100 ^{j,k}	29.4 ^{j,k}
U251	--	--	>100 ^{j,k}	--	60.1 ^{j,k}	66.8 ^{j,k}	>100 ^{j,k}	>100 ^{j,k}	89.3 ^{j,k}
NCI-ADR ^c	--	--	--	--	>100 ^{j,k}	19.8 ^{j,k}	>100 ^{j,k}	82.5 ^{j,k}	27.0 ^{j,k}

-- Vrednost nije data ili nije određena citotoksična aktivnost. ^a IC_{50} predstavlja koncentraciju supstance koja inhibira rast ispitivanih ćelija za 50%. ^bĆelijske linije: K562 (humana mijeloidna leukemija); HT-29 (adenokarcinom debelog creva); MDA-MB-231 (estrogen receptor negativni kancer dojke); MRC-5 (normalni fibroblasti pluća fetusa); MCF-7 (adenokarcinom dojke); P-338 (leukemija miša); A549 (humani karcinom pluća); HepG2 (humani hepatocelularni karcinom); Hep3B (humani hepatom); DU-145 (humani kancer prostate); LOX (humani melanom); U251 (humani kancer glioblastoma) i NCI-ADR (humane kancer ćelije dojke koje ispoljavaju adriamicin-rezistentan fenotip). ^cOva ćelijska linija je originalno označena kao MCF-7/ADR.¹³³ ^d IC_{50} vrednosti su originalno izražene u $\mu g/mL$ (ref. 13,14). ^eOve vrednosti su originalno objavljene kao IG_{50} .¹³³

Sumarno, *in vitro* antiproliferativna aktivnost prirodnih i/ili sintetičkih stiril-laktona prema ćelijskim linijama određenih kancera dala je važne informacije o strukturnim zahtevima za povećanje biološke aktivnosti i selektivnosti ovih supstanci. Od svih do sada ispitanih stiril-laktona prednost treba dati (S)-goniotalaminu (*ent-1*) i analogima **11** i **14**. Očekuje se da će ove supstance poslužiti kao osnov za dalji razvoj novih, selektivnijih i aktivnijih antineoplastičnih agenasa.

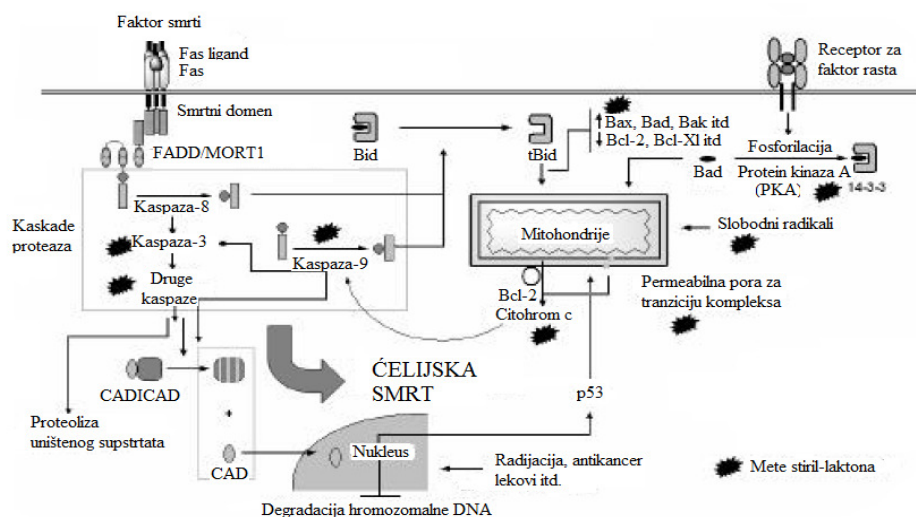
2.4.1. Mehanizmi biološkog dejstva stiril-laktona

Može se zapaziti da stiril-laktoni ispoljavaju raznovrsnu i obećavajuću biološku aktivnost. Ovde će sažeto biti prikazani važniji mehanizmi njihovog biološkog delovanja, iako načini njihovog biološkog dejstva još uvek nisu potpuno objašnjeni, ali se na tome intenzivno radi. Poznato je da mogu da izazovu: indukciju apoptoze, indukciju oksidativnog stresa, regulaciju ćelijskog ciklusa, modulaciju enzimske aktivnosti i regulaciju genske ekspresije molekula koji učestvuju u ćelijskoj adheziji.

Indukcija apoptoze

Postoje dva mehanizma ćelijske smrti: nekroza i apoptoza. Nekroza nastaje usled dejstva nekog spoljašnjeg činioca, dok je apoptoza planirana smrt ćelije koja se javlja usled dejstva nekog unutrašnjeg i/ili spoljašnjeg efekta. Ovaj signal dovodi do aktiviranja složenog mehanizma samouništenja ćelije. Sama apoptoza je, iako je poznata dugi niz godina, i dalje dosta nerazjašnjena. Naročito su nejasni signalni putevi preko kojih dolazi do njenog aktiviranja. Zasigurno se zna da je ceo proces kontrolisan kompleksnim proteinima.¹³⁴

Put apoptoze i ciljna mesta na kojima deluju stiril-laktoni prikazani su na *Shemi 2.4.5*. Postoje dva osnovna puta koja dovode do apoptoze: citoplazmatični i mitohondrijalni put. Citoplazmatični put se aktivira preko "Fas death" receptora (tzv. Apo-1 ili CD95), koji predstavljaju članove superfamilije receptora tumorskih faktora nekroze (eng. *tumor necrosis factor*, TNF).^{135,136}



Shema 2.4.5. Shematski prikaz puteva apoptoze i ciljnih mesta stiril-laktona.⁶⁴

Fas ligandi se vezuju za Fas receptor izazivajući trimerizaciju. Dolazi do prenosa tog trimera u citoplazmu, gde se on vezuje za pro-kaspazu-8 (preko kompleksa FADD/MORT1) koja zatim prelazi u kaspazu-8. Ova kaspaza može da aktivira pro-kaspazu-3 i ostale (kaspaza-7). Kaspaza-3 dovodi do raskidanja kompleksa CAD-ICAD. Ovaj kompleks se sastoji od CAD (*caspase-activated DNase*) i ICAD (*inhibitor caspase-activated DNase*). Kada se CAD odvoji, prolazi membranu jedra i dovodi do degradacije hromozomske DNA.

Druga mogućnost aktiviranja citoplazmatičnog puta ide preko Bid-a (pro-apoptički protein). Ovaj protein se aktivira dejstvom kaspaze-8. Nastaje tBid koji se premešta u mitohondrije i dovodi do oslobađanja citohroma C u citosol. Oslobodjeni citohrom C dovodi do aktivacije signala ćelijske smrti. Ova mogućnost predstavlja spregu između citoplazmatičnog i mitohondrijalnog puta.

Mitohondrijalni put apoptoze se aktivira dejstvom genotoksičnih antitumorskih lekova. Ovde je apoptoza kontrolisana nivoom različitih biomolekula iz familije Bcl-2.¹³⁷ Ovu familiju čine pro-apoptički molekuli (Bax, Bak, Bad, Bcl-Xs, Bid, Bik, Bim i Hrk) i anti-apoptički molekuli (Bcl-2, Bcl-X1, Bcl-W, Bfl-1 i Mcl-1). Anti-apoptički molekuli blokiraju oslobađanje citohroma C, dok ga pro-apoptički molekuli promovišu. Ovaj efekat više zavisi od balansa Bcl-2 i Bax, nego od pojedinačnih količina ovih jedinjenja.¹³⁷ Rastući nivo promotera apoptoze (Bax i Bcl-XS) dovodi do apoptoze, dok rastući nivo inhibitora (Bcl-2 i Bcl-XL) dovodi do rezistencije ćelije na apoptozu.^{138,139}

Saglasno *Shemi 2.4.5.*, detaljna ispitivanja mehanizma biološkog dejstva (*R*)-goniotalamina (**1**) su pokazala da ovaj molekul indukuje apoptozu Jurkat T i MCF-7 ćelija, aktivirajući kaspazu-3 i -7 sa konsekvantnim otpuštanjem citohroma C.^{140,141} Pored toga, tretiranje MCF-7 ćelija (*R*)-goniotalaminom (**1**) nije dovodilo do aktivacije inicijatorne kaspaze-8.¹⁴¹ Istraživanja koja su izvedena na ćelijama HL-60, pokazala su da se (*R*)-goniotalaminom (**1**) indukovana apoptoza dešava pod uticajem aktivacije kaspaze-9 što vodi do gubitka potencijala ($\Delta\Psi_m$) mitohondrijalne membrane.¹⁴² Takodje je dokazano da (*R*)-goniotalamin (**1**) može da reguliše ekspresiju Bax-a povećanjem nivoa pro-apoptičkog proteina Bax. U stvari, (*R*)-goniotalamin (**1**) je pokazao mali uticaj na ekspresiju anti-apoptičkog Bcl-2. Iz ovoga proizilazi da pro-apoptički proteini Bcl-2 familije zaista učestvuju u apoptozu indukovanoj stiril-laktonima.¹⁴³

Indukcija oksidativnog stresa

Redoks-status ima važnu ulogu u ćelijskom preživljavanju i smrti.^{144,145} Dok se visoka produkcija H₂O₂ u ćelijama nekih kancera dešava da bi pospešila njihovu proliferaciju, količine H₂O₂ iznad odredjenih granica mogu uzrokovati stopiranje ćelijskog ciklusa i/ili apoptozu.¹⁴⁴ (*R*)-Goniotalamin (**1**) je sposoban da generiše visoke nivoe reaktivnih kiseoničnih vrsta (eng. *Reactive oxygen species*, ROS) u ranoj fazi procesa apoptoze.

Takodje, **1** uzrokuje brzo smanjenje intracelularnog nivoa tiola u ćelijama humanog kancera dojke (MDA-MB-231) na koncentraciono- i vremenski- zavisan način.¹⁴⁶

Regulacija ćelijskog ciklusa

Tretiranjem ćelija humanog karcinoma dojke (MDA-MB-231) sa (*R*)-Goniotalaminom primećena je regulacija aktivnosti tirozin fosfataze.¹⁴⁶ Usled ove regulacije nastaje višak faktora p53 (tumor supresor protein), koji se akumulira i izaziva oslobađanje citohroma C iz mitohondrija u citosol, što dovodi do apoptoze tumorskih ćelija (*Shema 2.4.5.*).

Modulacija enzimske aktivnosti

Stiril-laktone izolovani iz familije *Annonaceae* mogu da utiču na aktivnost enzima kao inhibitori ili aktivatori. Primer toga je sposobnost da inhibiraju DNA topoizomerase u različitim tumorskim ćelijskim linijama.¹⁴⁷

Regulacija genske ekspresije molekula koji učestvuju u ćelijskoj adheziji

Ovaj efekat stiril-laktone određuje njihovu antiinflamatornu i imunosupresivnu aktivnost. Interćelijska ćelijska adhezije molekula-1 (ICAM-1) je imunoglobulin koji se proizvodi u različitim ćelijama, uključujući endotelne ćelije i leukocite.¹⁴⁸

Interakcija između ICAM-1 i liganda LFA-1 ima značajnu ulogu u inflamatornom procesu i aktiviranju odbrane T-ćelijama.¹⁴⁹ Vaskularna ćelijska adhezija molekula-1 (VCAM-1) prepoznaje svoj ligand (VLA-4) koji se proizvodi u svim leukocitima, osim u neutrofilima.

Ove interakcije su izuzetno značajne za opšti imunološki odgovor organizma. Sposobnost (*R*)-goniotalamina da smanji produkciju ICAM-1 i VCAM-1 izaziva efekat na ćelijsku komunikaciju.

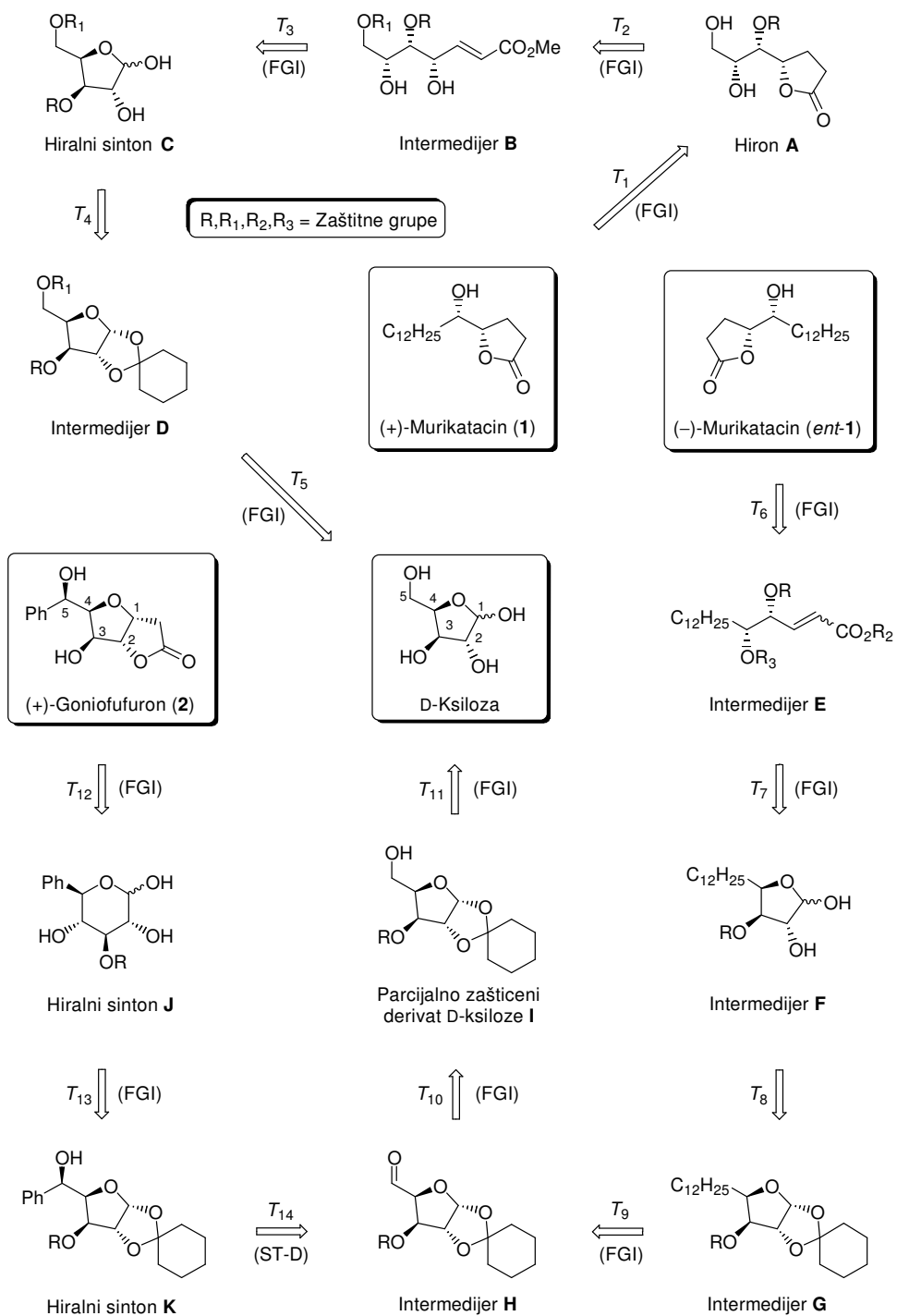
Blokiranjem normalnih interakcija između ćelija dolazi do poremećaja u imunološkom odgovoru organizma, što se može iskoristiti kod svih stanja organizma gde je potrebno smanjiti imunološki odgovor. To omogućava primenu ovih jedinjenja u različitim inflamatornim procesima kao što su odbacivanje transplantata, alergijski rinitis, astma i sl.¹⁴⁸

3. NAŠI RADOVI

3.1. STRATEGIJA SINTEZE I IZBOR POLAZNOG MATERIJALA

Strategija sinteze prirodnih proizvoda (+)-murikatacina (**1**), (-)-murikatacina (*ent-1*) i (+)-goniofufurona (**2**) zasnovana je na primeni koncepta hiralnih templata,⁵ koji podrazumeva uspostavljanje stereohemijskih korelacija izmedju ciljnih molekula **1**, *ent-1* i **2** i nekih pristupačnih hiralnih molekula – potencijalnih polaznih jedinjenja (*hiralni prekursori*), preko niza intermedijera koji se nazivaju *hironi*, a predstavljaju enantiomerno čiste sintone. Retrosintetička analiza (+)-murikatacina (**1**), (-)-murikatacina (*ent-1*) i (+)-goniofufurona (**2**) pomoću koje su njihove strukture korelisane sa istom kod D-ksiloze, prikazane su na shemi (*Shema 3.1.*).

Saglasno uobičajenoj metodologiji retrosinteze, iz strukture (+)-murikatacina (**1**) postepeno su uklanjani pojedini strukturni fragmenti uz minimalne perturbacije prisutnih stereocentara (*Shema 3.1.*)⁵ Retrosintetička analiza molekula **1** počinje primenom trofaznog transformacija (T_1) za interkonverziju funkcionalnih grupa (FGI)¹⁵⁰ i vodi do hiralnog sintona **A**. Pri tome je pretpostavljeno da se hiron **A** može prevesti u proizvod **1** trofaznom sintetičkom sekvencom koja podrazumeva transformaciju vicinalnog diola u olefin, produženje ugljovodoničnog niza, praćeno uklanjanjem zaštitne grupe sa C-5. Naredna faza retrosinteze predstavlja transformaciju za laktonizaciju (T_2) pomoću koga se generiše intermedijer **B**. Sledeća faza retrosinteze podrazumeva primenu složenog FGI transformacija (T_3) na **B** koji obuhvata oksidativno raskidanje diolne funkcije praćeno *E*-selektivnom Wittig-ovom olefinacijom i vodi do hiralnog sintona **C**. Daljom primenom pojednostavljujućeg FGI transformacija (T_4) na **C** generisan je intermedijer **D**. Konačno, struktura intermedijera **D** je korelisana sa strukturom D-ksiloze pomoću pojednostavljujućeg FGI transformacija (T_5). Na osnovu svega navedenog proizilazi da D-ksiloza predstavlja pogodan polazni materijal za dobijanje (+)-murikatacina (**1**), pa je njegova planirana sinteza zasnovana na ovom rasprostranjenom hiralnom prekursoru.



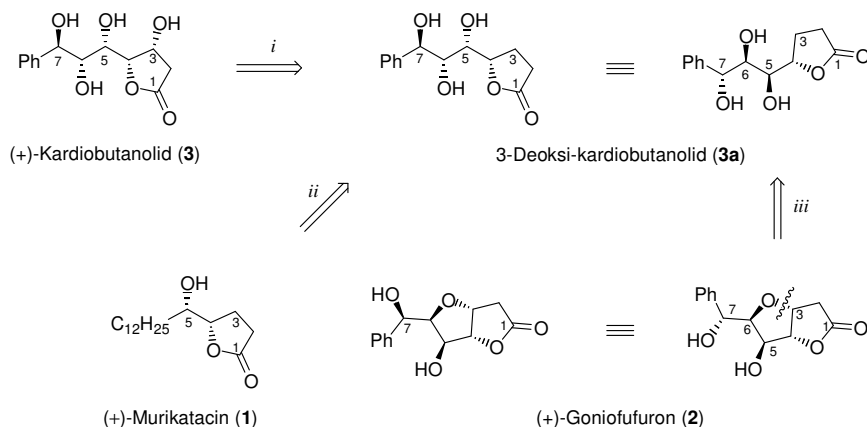
Shema 3.1. Retrosintetička analiza prirodnih proizvoda (+)-murikatacina (**1**), (-)-murikatacina (*ent*-1) i goniofufurona (**2**).

Prva faza retrosinteze (T_6) (-)-murikatacina (**ent-1**) predstavlja transform za laktonizaciju pomoću kojeg se generiše intermedijer **E**. Primena složenog transform (T_7) za interkonverziju funkcionalnih grupa (FGI)¹⁵⁰ na intermedijer **E** (Wittig-ova olefinacija) vodi do intermedijera **F**. Daljom primenom pojednostavljujućeg FGI transform T_8 na **F** generisan je intermedijer **G**. Naredna faza retrosinteze podrazumeva primenu složenog FGI transform (T_9) na **G**, koja obuhvata Wittig-ovu olefinaciju uz naknadnu katalitičku redukciju dvostruke veze, vodi do parcijalno zaštićenog derivata aldehido-D-ksiloze **H**. Struktura dialdoze **H** je konačno korelisana sa istom kod D-ksiloze pomoću jednostavnog transform za interkonverziju funkcionalnih grupa (T_{10}). Na osnovu ovoga proizilazi da je D-ksiloza pogodan polazni materijal i za dobijanje (-)-murikatacina (**ent-1**).

Prva faza retrosinteze (T_{12}) (+)-goniofufurona (**2**) predstavlja transform za interkonverziju funkcionalnih grupa (FGI)¹⁵⁰ koji vodi do hiralnog sintona **J** sa slobodnom poluacetalnom grupom i sačuvanom konfiguracijom C_4-C_7 hiralnog segmenta. Pri tome je pretpostavljeno da se biciklični furanofuronski sistem (+)-goniofufurona (**2**) može nagraditi kondenzacijom laktola **J** sa Meldrum-ovom kiselinom, analogno nekim sličnim primerima koji su ranije opisani u literaturi.^{89,151} Primenom sledećeg transform za interkonverziju funkcionalnih grupa (T_{13}) struktura **J** je korelisana sa parcijalno zaštićenim furanoznim derivatom **K**. Primena pojednostavljujućeg transform (T_{14}) za diskonekciju stereocentara (ST-D) na hiron **K**, vodi do dialdoze **H**, čija je stuktura konačno korelisana sa istom kod D-ksiloze pomoću dva sukcesivna, već pomenuta, transform za interkonverziju funkcionalnih grupa (T_{10} i T_{11}). Na osnovu svega navedenog proizilazi da D-ksiloza predstavlja pogodan polazni materijal i za dobijanje (+)-goniofufurona (**2**), pa smo planirane sinteze prirodnih proizvoda **1**, **ent-1** i **2** zasnovali na ovom rasprostranjenom hiralnom prekursoru koji, pored D-glukoze, predstavlja komercijalno najpristupačniji prirodni monosaharid.¹⁵²

3.2. DIZAJN ANALOGA PRIRODNIH PROIZVODA

Jedna od važnih etapa u dizajniranju novih biološki aktivnih molekula je izbor osnovnog jedinjenja (eng. *lead compound*), jer se sistematskom promenom njegove strukture dolazi do novih analoga koji mogu ispoljiti poboljšano farmakološko dejstvo i/ili minimalne sporedne efekte. Kao osnovno jedinjenje obično služi neki prirodni proizvod ili sintetički molekul koji, u većoj ili manjoj meri, pokazuje farmakološku aktivnost ali ima neželjene sporedne efekte pa nije pogodan za kliničku primenu. Pri uspostavljanju strukturnih korelacija između osnovnog jedinjenja i potencijalnog biološki aktivnog analoga, može se sistematski menjati veličina i oblik ugljeničnog skeleta, ili priroda i stepen supstitucije osnovnog molekula. U tu svrhu se najčešće koriste metode klasičnog dizajna lekova, kao što su: izosterna varijacija, otvaranje i zatvaranje prstena, odnosno uvodjenje i uklanjanje pojedinih funkcionalnih grupa. Primenom ovih principa na tri prirodna citotoksična laktona [(+)-murikatacin (**1**), (+)-goniofufuron (**2**) i (+)-kardiobutanolid (**3**)], dizajniran je 3-deoksi-kardiobutanolid (**3a**) kao novi potencijalni antitumorski agens. Uspostavljanje odgovarajućih strukturnih korelacija između osnovnih jedinjenja **1–3** i analoga **3a** prikazano je na shemi (Shema 3.2.).



Shema 3.2. Dizajn 3-deoksikardiobutanolida (**3a**): (*i*) C₃-deoksigenovanje (+)-kardiobutanolida (**3**); (*ii*) zamena C₁₂-alkil niza (+)-murikatacina (**1**) dihidroksilovanim stiril-ostatkom; (*iii*) otvaranje THF prstena (+)-goniofufurona (**2**).

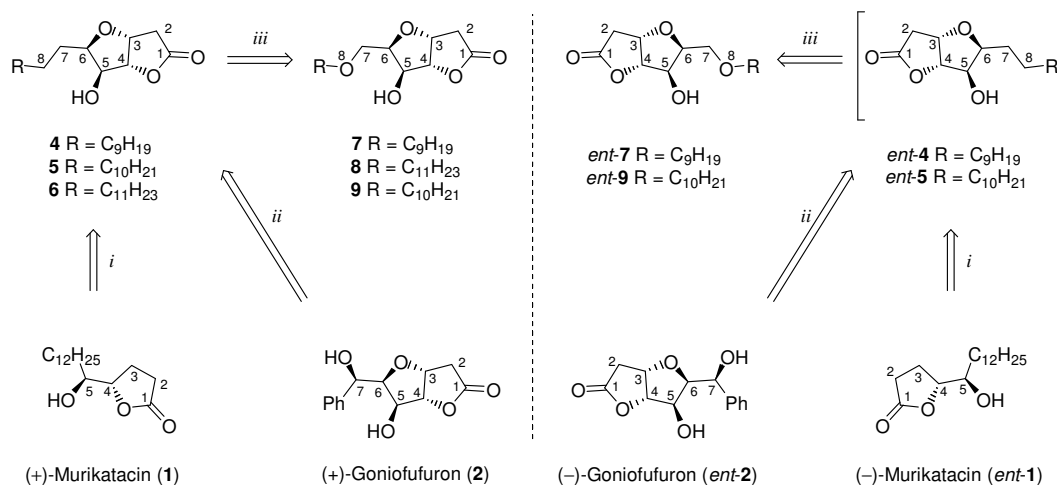
Kao što se sa Sheme 3.2 može videti, molekul **3a** predstavlja direktni izosterni analog prirodnog citotoksičnog stiril-laktona (+)-kardiobutanolida (**3**). Realno je očekivati da se ovakva promena prirode funkcionalnih grupa osnovnog molekula **3** povoljno odrazi na biološku aktivnost analoga **3a**, pre svega zbog njegove povećane lipofilnosti, što bi moglo biti od bitnog uticaja na njegov efikasniji transport kroz biološke

membrane. Struktura **3a** može se dovesti u korelaciju sa strukturom (+)-murikatacina (**1**) formalnom zamenom C₁₂-alkil niza molekula **1** dihidroksilovanim stiril-ostatkom. Pretpostavka da bi ovakva promena veličine i oblika osnovnog molekula **1** mogla povoljno uticati na biološku aktivnost ima uporište u činjenici da derivati murikatacina sa većim brojem hidroksilnih grupa u bočnom nizu takodje pokazuju antitumorsku aktivnost. Konačno, struktura **3a** se jednostavno može korelisati sa istom od (+)-goniofufurona (**2**) raskidanjem C₃-O veze, odnosno otvaranjem THF prstena osnovnog molekula **2**. Otvaranjem prstena kod složenih policikličnih sistema dobijaju se konformaciono pokretljivi analozi koji mogu pokazati povećan afinitet prema određenim receptorima.

Ciljni molekuli **4-9**, *ent-7* i *ent-8* dizajnirani su tako da slobodna rotacija oko C₄-C₅ i C₅-C₆ veza bude sprečena. To je postignuto uvođenjem THF prstena (*Shema 3.3.*). Kao što se vidi na *Shemi 3.3.*, molekuli **4-6** predstavljaju konformaciono krute analoge (+)-murikatacina (**1**), ali se mogu korelisati i sa (+)-goniofufuronom (**2**). Analog **4** sadrži isti broj ugljenikovih atoma kao **1**, dok su analozi **5** i **6** C₁-, odnosno C₂-homolozi molekula **4**. Strukture **4-6** se mogu korelisati sa (+)-goniofufuronom (**2**) zamenom hidroksi-benzil grupe **2** C₁₁-, C₁₂-, odnosno C₁₃-alkil-nizom.

Analozi **7-9** predstavljaju klasične izostere molekula **4-6** dizajnirane tako što je C₈-metilenska grupa zamenjena etarskom funkcijom. Analozi **7-9** se takodje mogu korelisati sa strukturom (+)-goniofufurona (**2**), gde je hidroksi-benzil grupa zamenjena odgovarajućim alkil nizom i metilenska C₈-grupa supstituisana etarskom funkcijom.

Analozi *ent-7* i *ent-8* predstavljaju enantiomere analoga **7** i **8** (*Shema 3.3.*). Oni prezentuju konformaciono krute analoge (-)-murikatacina (*ent-1*) kod kojih je C₈-metilenska grupa zamenjena etarskom funkcijom. Molekul *ent-7* sadrži isti broj C-atoma kao *ent-1*, dok je *ent-8* njegov C₁-homolog. Analozi *ent-7* i *ent-8* se istovremeno mogu korelisati sa strukturom (-)-goniofufurona (*ent-2*), a *Shema 3.3.* jasno prikazuje da je hidroksi-benzil grupa *ent-2* zamenjena C₁₁- (*ent-7*), odnosno C₁₂-alkil nizom (*ent-8*), a C₈-metilenska grupa zamenjena je etarskom funkcijom.

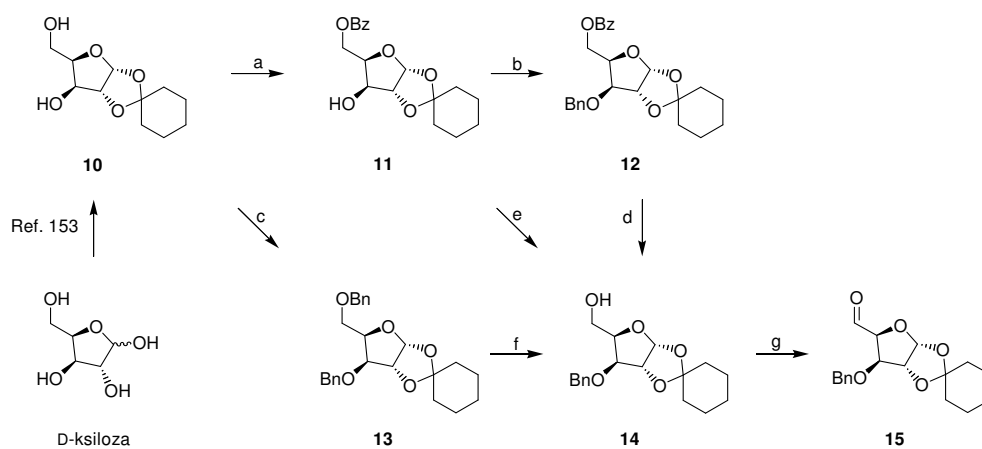


Shema 3.3. Dizajn analoga murikatacina i goniofufurona (**4-9**, *ent-7* i *ent-8*): (i) uvođenje THF prstena uz zadržavanje broja C-atoma u strukturi (**4** i *ent-4*), kao i dobijanje C₁- (**5** i *ent-5*) i C₂-homologa (**6**) molekula **4** i *ent-4*; (ii) zamena hidroksi-benzil grupe (+)-goniofufurona (**2**) i (-)-goniofufurona (*ent-2*) C₁₁-, C₁₂-, C₁₃-alkil nizovima (**4**, **5**, **6**, odnosno *ent-4* i *ent-5*); (iii) zamena C₈-metilenske grupe etarskom funkcijom.

3.3. SINTEZE PRIRODNIH PROIZVODA I NJIHOVIH ANALOGA

3.3.1. Sinteza početnih intermedijera

Početna faza naših radova obuhvatila je sintezu derivata D-ksiloze u cilju dobijanja odgovarajućih početnih intermedijera tipa **I** i **H**, iz retrosintetičke analize (*Shema 3.4.*).



Shema 3.4. Reakcioni uslovi: (a) BzCl, CH₂Cl₂, Py, -26 °C 72 h, zatim st 24 h, 86%; (b) BnBr, NaH, DMF, 0 °C → st, 1.5 h, 74%; (c) BnBr, NaH, DMF, 0 °C 1.5 h, st 1 h, 80%; (d) NaOMe, MeOH, st, 24 h, 86%; (e) BnBr, NaH, DMF, 0 °C → st, 2.5 h, zatim NaOMe, 0 °C → st, 2 h, 81%; (f) H₂, Pd/C, EtOH/EtOAc, st, 80 min, 79%; (g) DCC, Py, anh. H₃PO₄, DMSO, st, 5 h, 77%.

Prilikom sinteze početnih intermedijera, kao polazno jedinjenje poslužila je 1,2-O-cikloheksiliden-α-D-ksilofuranoza (**10**), dobijena po literaturnom postupku¹⁵³ iz D-ksiloze. U reakciji **10** sa benzoil-hloridom, u smesi metilen-hlorida i piridina, na -26 °C u toku 72 h, a zatim 24 h na sobnoj temperaturi, dobijen je odgovarajući 5-O-benzoil derivat **11** u prinosu od 86%. Molekul **11** je ranije opisan u literaturi,¹⁵⁴ kao sirup, [α]_D=+12.1. Medjutim, uzorak **11** koji je izolovan u našoj laboratoriji predstavljao je kristalnu supstancu, tt 101.5–102 °C (CH₂Cl₂/heksan) i [α]_D=-3.2 (c 1.0, CHCl₃). Konačno, spektroskopski podaci **11** (IR, NMR i M-spektri) su pokazali potpunu saglasnost sa literaturnim podacima.¹⁵⁴

Tretiranjem alkohola **11** sa benzil-bromidom, u anhidrovanom DMF, u prisustvu NaH (0 °C → st) u toku 1.5 h, dobijen je očekivani 3-O-benzil-5-O-benzoil derivat **12** u prinosu od 74%.

U ¹H NMR spektru molekula **12**, prisutna je grupa signala na 7.23–8.07 ppm, koja potiče od rezonancije deset protona iz benziloksi i benzoiloksi grupa. Signali pomenutih funkcionalnih grupa u ¹³C NMR spektru

javljaju se se na δ_c 72.00 (PhCH₂) i 166.18 ppm (C=O). Signal koji je u CI M-spektru lociran na m/e 425 (M⁺+H) dodatno potvrđuje korektnu molekulsku masu sintetizovanog proizvoda **12**.

Reakcijom 1,2-*O*-cikloheksiliden- α -*D*-ksilofuranoze (**10**) sa benzil-bromidom, u prisustvu NaH, u suvom DMF, na 0 °C u toku 1.5 h, a zatim na st u toku 1 h, dobijen je odgovarajući 3,5-di-*O*-benzilni derivat **13** u prinosu od 80%. Čist proizvod **13**, dobijen nakon rekristalizacije iz sistema CH₂Cl₂/heksan, pokazao je tt 89–91 °C, a njegov identitet i čistoća potvrđeni su ¹H i ¹³C NMR spektrima, kao i elementarnom mikroanalizom.

U ¹H NMR spektru jedinjenja **13** prisutni su signali na 4.58 i 4.64 ppm (2 d, svaki 2 H) koji sa signalima prisutnim u ¹³C NMR spektru na 71.97 i 73.51 ppm (2×PhCH₂), kao i grupama signala u oblasti niskih vrednosti magnetnog polja prisutnim u oba spektra ukazuju da molekul sadrži dve benziloksi funkcije.

5-*O*-Benzoil derivat **11** poslužio je za dobijanje primarnog alkohola **14**, intermedijera u planiranim sintezama *ent*-**1**, **2**, **3a**, *ent*-**7**, **9** i *ent*-**9**. Transesterifikacijom molekula **12** sa NaOMe u metanolu, dobijen je odgovarajući primarni alkohol **14** u prinosu od 86% (64% iz **11**). Ali, kada su prethodne dve faze (**11**→**12**→**14**) izvedene primenom 'one-pot' postupka, željeni primarni alkohol **14** je dobijen u ukupnom prinosu od 81% u odnosu na **11**.

U cilju optimizacije dobijanja molekula **14** razradjena je još jedna metoda. Naime, katalitičkim hidrogenovanjem jedinjenja **13** u smesi EtOH/EtOAc, u prisustvu 10% Pd/C, na sobnoj temperaturi u toku 80 minuta, selektivno je uklonjena benzilna zaštita sa primarne hidroksilne grupe, pri čemu je dobijen proizvod **14** u prinosu od 79%. Prinosi obe metode su slični, ali je reakciono vreme hidrogenolize značajno kraće.

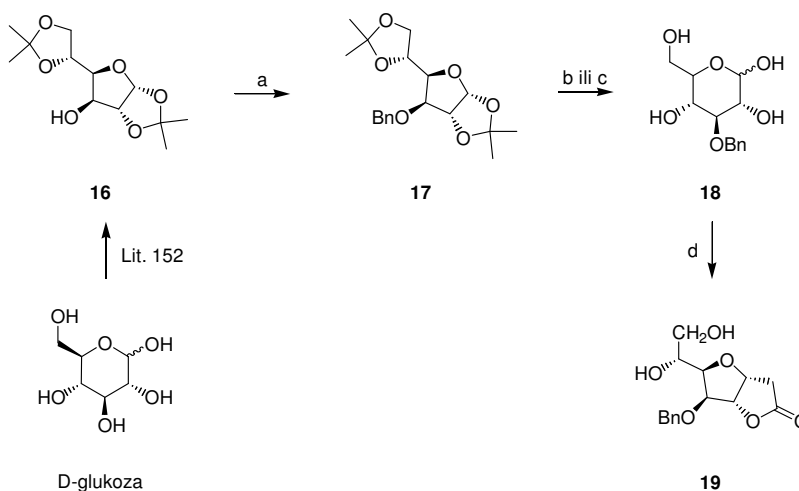
Prisustvo benziloksi grupe u **14** potvrđeno je signalima lociranim na δ_H 4.50 i 4.73 ppm (2×d, 2 H, PhCH₂), odnosno na δ_c 71.86 ppm (PhCH₂), kao i grupom signala u intervalu δ_H 7.28–7.44 (m, 5 H, Ph), dok prisustvo primarne hidroksilne grupe potvrđuje signal na 2.33 ppm (bs, 1 H, OH).

Oksidacija primarne hidroksilne grupe derivata **14** ostvarena je primenom Moffat-ove metode (DCC, suvi DMSO, suvi Py i anh. fosforna kiselina, st, 5 h), pri čemu je dobijen aldehid **15** u prinosu od 77% (81% računato na izreagovalo **14**).

U cilju eventualnog poboljšanja prinosa i pojednostavljenja prečišćavanja, pokušali smo da uradimo oksidaciju **14** pomoću CrO₃, u anhidrovanom CH₂Cl₂, u prisustvu 3,5-dimetilpirazola. Rezultati su bili sledeći: vreme reakcije 23 h, obrada znatno komplikovanija, a prinos svega 11%. Moffat-ova oksidacija se ipak pokazala kao mnogo efikasnija metoda za dobijanje intermedijera **15**.

U ^1H NMR spektru jedinjenja **15** prisutan je signal na 9.69 ppm (d, 1 H) karakterističan za rezonanciju aldehidnog protona. Signal na 200.7 ppm u ^{13}C NMR spektru (CHO) dodatno potvrđuje prisustvo aldehidne grupe, dok pik u masenom spektru m/e 319 ($\text{M}^+ + \text{H}$) ukazuje na korektnu masu jedinjenja **15**.

Konačno, početna faza naših radova obuhvatila je i sintezu nekoliko derivata D-glukoze, koji takodje predstavljaju početne intermedijere (*Shema 3.5.*).



Shema 3.5. Reakcioni uslovi: (a) BnBr, NaH, DMF, 0 °C 0.5 h, zatim st 1.5 h, 98%; (b) TFA/H₂O (9:1), st, 40 min, 72%; (c) TFA/H₂O (1:1), st, 16 h, 91%; (d) Meldrum-ova kiselina, Et₃N, DMF, 46–48 °C, 70 h, 43%.

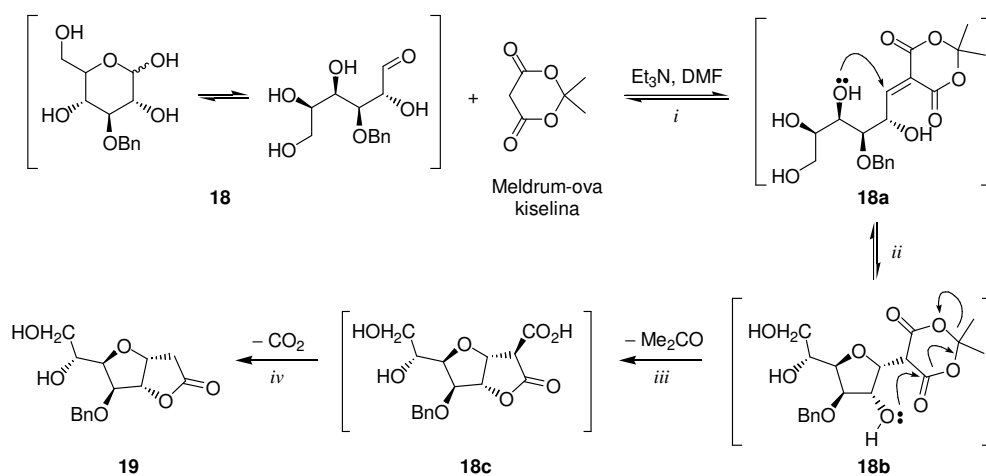
Višefazne hemijske transformacije komercijalno dostupnog diacetonida D-glukoze **16**¹⁵⁵ započete su sa zaštitom slobodne OH-grupe, dejstvom BnBr, u anhidrovanom DMF, u prisustvu natrijum-hidrida. Pri tome je dobijen poznati¹⁵⁶ 3-O-benzil derivat **17** u prinosu od 86% (*Shema 3.5.*).

Prisustvo novouvedene benzilne funkcionalne grupe u **17** potvrđeno je signalima u ^1H NMR spektru grupom signala na 7.30–7.40 ppm, kao i signalima u ^{13}C NMR spektru koji potiču od šest C-atoma aromatičnog jezgra (δ_{C} 127.77, 128.33, 129.63 i 137.57 ppm). Dodatna potvrda prisustva benzilne funkcionalne grupe je signal lociran na δ_{C} 72.29 (PhCH_2).

Hidrolitičko uklanjanje obe izopropilidenske zaštite jedinjenja **17** postignuto je dejstvom TFA na dva načina. Prvo smo koristili smesu 9:1 TFA/H₂O i nakon 40 minuta mešanja na sobnoj temperaturi izolovali poznatu¹⁵⁷ piranozu **18** u prinosu od 72%. Prilikom upotrebe razblaženije TFA (1:1 TFA/H₂O), u toku 16 h, takodje na sobnoj temperaturi, dobijen je isti proizvod **18** u obliku belih kristala, ali u prinosu od čak 91%.

Odsustvo signala u oblasti visokih vrednosti magnetnog polja dokazuje da su iz polaznog jedinjenja uklonjene 1,2- i 5,6-*O*-izopropilidenske zaštitne grupe. Takođe, IR spektar jedinjenja **18** pokazuje široku traku, na 3500 cm^{-1} , koja potiče od valencionog istezanja O–H veze iz alkoholnih hidroksilnih grupa.

Sledeća, ključna, etapa sinteze početnih intermedijera odnosila se na hemoselektivnu anelaciju laktola **18** jednim C_2 fragmentom u cilju finalne izgradnje furanofuranonskog skeleta (+)-goniofufurona (**2**). U tu svrhu, vršena je kondenzacija **18** sa Meldrum-ovom kiselinom, sintetičkim ekvivalentom malonskog estra. Reakcija je postignuta zagrevanjem laktola **18** i Meldrum-ove kiseline u aps. DMF-u na $46\text{--}48\text{ }^\circ\text{C}$ u toku 70 h, u prisustvu aps. Et_3N , pri čemu je dobijen željeni furanofuranon **19** u prinosu od 43%, u obliku belog praha koji je nakon prekrystalizacije iz sistema CH_2Cl_2 /heksan pokazao t_f $104\text{--}105\text{ }^\circ\text{C}$. Ova interesantna transformacija se sastoji od niza ravnotežnih reakcija prikazanih na shemi (Shema 3.6.).

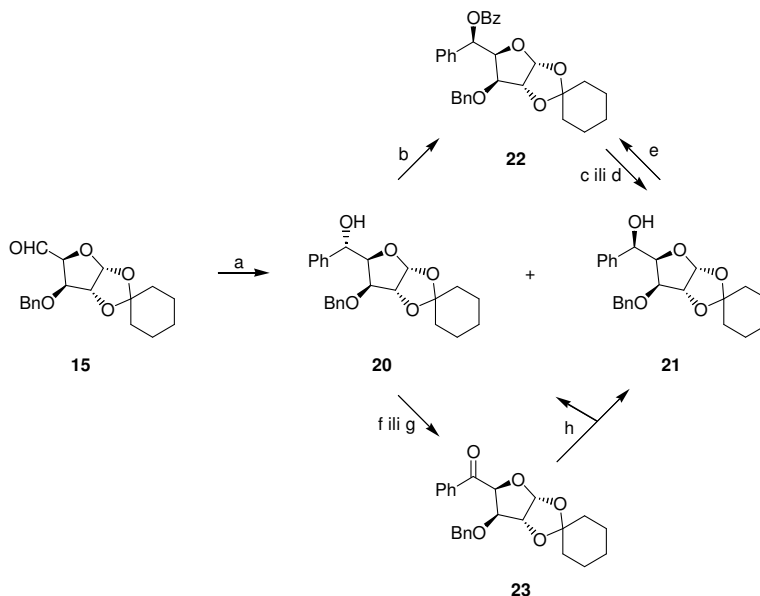


Shema 3.6. Mogući mehanizam reakcije laktola **18** sa Meldrum-ovom kiselinom: (i) Knoevenagel-ova kondenzacija; (ii) Michael-ova ciklizacija; (iii) laktonizacija praćena fragmentacijom; (iv) dekarboksilacija.

Prva faza procesa obuhvata Knoevenagel-ovu kondenzaciju malonatnog nukleofila sa acikličnom formom laktola **18**, pri čemu se prvo formira nezasićeni derivat **18a**. Intermedijer **18a** zatim podleže sukcesivnoj Michael-ovoj ciklizaciji dajući *C*-glikozid **18b**. Laktonizacija intermedijera **18b**, praćena fragmentacijom, daje β -keto kiselinu **18c**, koja zatim podleže spontanoj dekarboksilaciji pri čemu se gradi finalni intermedijer **19**.

U IR spektru proizvoda **19** uočljiva je intenzivna traka, na 3444 cm^{-1} , koja potiče od valencionog istezanja O–H veze iz alkoholnih hidroksilnih grupa, dok karakteristična traka koja se javlja na 1784 cm^{-1} dokazuje prisustvo laktonske karbonilne grupe. Prisustvo laktonske karbonilne grupe u molekulu **19** definitivno dokazuje signal koji je u ^{13}C NMR spektru lociran na δ_c 175.35 (C=O). Strukturu jedinjenja **19** dodatno potvrđuje i karakteristični fragment koji je u njegovom masenom spektru lociran na m/e 295 ($M^+ + H$).

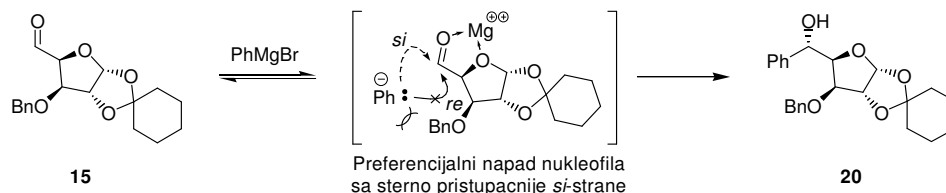
U sledećoj etapi naših istraživanja, proučavana je nukleofilna adicija Grignard-ovog reagensa (PhMgBr) na aldehidnu grupu molekula **15**, radi uvođenja fenil-grupe i formiranja novog stereocentra na C-5 (*Shema 3.7.*).



Shema 3.7. Reakcioni uslovi: (a) PhMgBr, Et₂O, N₂, 0 °C, 3.5 h, 68% **20**, 12% **21**; (b) BzOH, Ph₃P, DEAD, THF, 0 °C 1 h, st 4.5 h, 67%; (c) 1 M NaOMe, C₆H₆, 0 °C 1 h, st 23 h, 79%; (d) 1 M NaOMe, 4:1 MeOH/ CH₂Cl₂, 0 °C 1 h, st 23 h, 99%; (e) BzCl, Py, st, 24 h, 95%; (f) PCC, CH₂Cl₂, refluks, 2 h, 98%; (g) CrO₃, CH₂Cl₂, 3,5-dimetilpirazol, 0 °C 3 h, st 1 h, 35%; (h) NaBH₄, MeOH, st, 2 h, 87% **21**, 12% **20**.

Reakcijom jedinjenja **15** sa Grignard-ovim reagensom (PhMgBr) u anhidrovanom Et₂O na 0 °C, u atmosferi N₂, u toku 4 h, dobijen je proizvod **20** u prinosu od 50%, dok je kao sporedni proizvod izolovan odgovarajući C-5 epimer **21** u prinosu od 11%. Tokom višestrukog ponavljanja, ova reakcija je donekle modifikovana i unapredjena, pa je vreme skraćeno na 3.5 h, obrada pojednostavljena i prinos poboljšan na 68% za **20** i 12% za **21**.

Po svojoj prilici, visoka stereoselektivnost adicije PhMgBr na aldehidnu grupu molekula **15** posledica je kombinovanih helatacionih i sternih efekata koji su prikazani na *Shemi 3.8.*



Shema 3.8. Uticaj sternih i helatacionih efekata na tok Grignard-ove reakcije aldehida **15**.

Očigledno se jon magnezijuma preferencijalno kompleksira sa aldehidnim *O*-atomom i etarskim kiseonikom iz furanoznog prestena, što favorizuje napad nukleofila sa sterno pristupačnije *si*-strane, dajući *L-ido*-derivat **20** kao glavni reakcioni proizvod.

Integracijom signala koji se u ^{13}C NMR spektru sirove reakcione smese javljaju na 72.01 i 72.26 ppm (C-5), utvrđeno je da su epimeri **20** i **21** prisutni u medjusobnom odnosu od 10:3. Signali locirani na δ_{H} 7.28–7.46 (m, 10 H, 2×Ph) za **20**, odnosno 7.12–7.60 ppm (m, 10 H, 2×Ph) za **21**, kao i na δ_{C} 127.00–139.67 (2×Ph) za **20** i 126.05–141.30 (2×Ph) za **21** nedvosmisleno ukazuju na prisustvo dva aromatična jezgra u ovim molekulima. U protonskim NMR spektrima takodje su prisutni i signali protona sekundarnih hidroksilnih grupa u **20** [δ_{H} 3.01 ppm (bs, 1 H, OH)] i **21** [δ_{H} 3.39 ppm (d, 1 H, OH)]. Oba signala podležu izmeni sa D_2O .

Za naredne sinteze bilo je neophodno obezbediti dovoljnu količinu jedinjenja **21**, pa je nakon karakterizacije njegov C-5 epimer **20** na dva načina transformisan u **21**. Prvi od njih obuhvatao je inverziju konfiguracije na C-5 u molekulu **20** što je ostvareno primenom Mitsunobu-ove reakcije (*Shema 3.6.*). Naime, pri reakciji jedinjenja **20** sa benzoevom kiselinom, u anhidrovanom THF, u prisustvu Ph_3P i DEAD (1 h na 0 °C, a zatim 4.5 h na sobnoj temperaturi), dobijen je 5-*O*-benzoil derivat **22** u prinosu od 67%.

Integral signala u intervalu 7.20–8.11 ppm (m, 15 H, 3×Ph) u ^1H NMR spektru, kao i signali na 127.47–138.31 ppm (3×Ph) zajedno sa signalom na 164.64 ppm (C=O iz Bz) u ^{13}C NMR spektru ukazuju na prisustvo benzoil grupe na C-5, dok odsustvo signala karakterističnih za rezonancu protona hidroksilne grupe potvrđuje da proizvod **22** ne sadrži ovu funkciju.

Dalje je, metanolizom, izvršena deprotekcija sekundarne hidroksilne grupe na C-5 molekula **22** pomoću 1 M NaOMe u 4:1 MeOH/ CH_2Cl_2 , na 0 °C, u toku 1 h, a zatim još 23 h na sobnoj temperaturi. Tako je dobijen molekul **21** u prinosu od 99%.

Drugi način prevodjenja **20** u **21** ostvaren je preko ketona **23**. Oksidacija molekula **20** uradjena je na dva načina. Prvi je podrazumevao oksidaciju sa CrO_3 u anhidrovanom CH_2Cl_2 , u prisustvu 3,5-dimetilpirazola, na 0 °C u toku 3 h, a zatim na sobnoj temperaturi još 1 h. Nakon vrlo složene obrade reakcione smese i prečišćavanja na koloni fleš silikagela, izolovan je keton **23** u obliku sirupa, u prinosu od svega 35%. Oksidacija **20** je realizovana i pomoću PCC u anhidrovanom CH_2Cl_2 , zagrevanjem uz refluks u toku 2 h. Na ovaj način je dobijen keton **23** u prinosu od 98%.

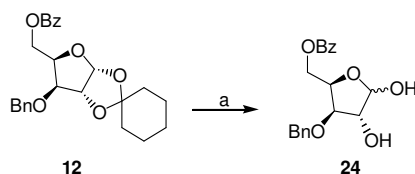
IR i ^1H NMR spektri ukazuju da molekul **23** ne sadrži slobodnu hidroksilnu grupu, dok prisustvo signala na δ_{C} 193.87 ppm (C=O), kao i karakteristična traka u IR spektru locirana na 1704 cm^{-1} , definitivno dokazuju da jedinjenje **23** sadrži karbonilnu funkcionalnu grupu. Struktura i čistoća proizvoda **23** dodatno je potvrđena M-spektrom visoke rezolucije [m/e 395.1845 (M^+H), izračunato za $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{O}_5$: 395.1853; m/e 417.1662 (M^+Na), izračunato za $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{NaO}_5$: 417.1672; m/e 433.1402 (M^+K), izračunato za $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{KO}_5$: 433.1412].

Stereoselektivna redukcija ketona **23** je uradjena sa NaBH_4 u MeOH na sobnoj temperaturi u toku 2 h, pri čemu je dobijen alkohol **21** u pinosu od 87%, a kao sporedni proizvod je izolovan alkohol **20** u prinosu od 12%.

3.3.2. Sinteza (+)-murikatacina

Kao polazno jedinjenje u sintezi prirodnog proizvoda (+)-murikatacina (**1**) poslužio je molekul **12** (Shema 3.9.).

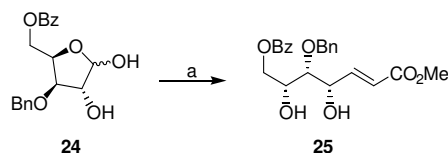
Hidrolitičko uklanjanje cikloheksilidenske zaštitne grupe jedinjenja **12** postignuto je dejstvom 70% aq AcOH na temperaturi ključanja, u toku 5.5 h (Shema 3.9.). Dobijeni laktol **24** (81%) je nakon rekristalizacije iz smese CH_2Cl_2 /heksan, pokazivao t_f 60 °C.



Shema 3.9. (a) 70% aq AcOH, refluks, 5.5 h, 81%.

Integracijom signala anomernih protona [δ_{H} 5.56 (H-1 α) i 5.27 ppm (H-1 β)], utvrđeno je da jedinjenje **24** predstavlja smesu α - i β -anomera u približnom odnosu 10:3. Identitet i čistoća jedinjenja **24** dodatno su potvrđeni ^{13}C NMR i CI M-spektrima, kao i odgovarajućim podacima elementarne mikroanalize.

U cilju preferencijalnog dobijanja *E*-olefina **25**, izvedena je Wittig-ova reakcija **24** sa MCMP u anhidrovanom DMF, na temperaturi 60–70 °C, u toku 3 h (Shema 3.10.). Pri tome je dobijen *E*-enoat, **25** koji je izolovan kao jedini stereoizomer u prinosu od 63%.

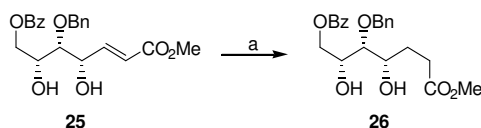


Shema 3.10. (a) MCMP, anhidrovani DMF, 60–70 °C, 3 h, 63%.

Signali na δ_{H} 3.74 ppm (s, 3 H, CH_3), odnosno na δ_{C} 51.68 (CO_2CH_3) i 166.81 ppm (CO_2CH_3) u NMR spektrima jedinjenja **25**, potvrđuju prisustvo metilestarske funkcije. Signali na δ_{H} 6.20 (dd, 1 H, H-2) i 7.07 ppm (dd, 1 H, H-3) potiču od rezonance vinilnih protona, dok se na osnovu njihove relativno velike konstante

kuplovanja ($J_{2,3}=15.6$ Hz) može zaključiti da je zaista dobijen željeni *E*-izomer. Karakteristični pikovi koji su u CI M-spektru locirani na m/e 401 (M^+H) i 369 (M^+-OMe), dodatno potvrđuju očekivanu strukturu proizvoda **25**.

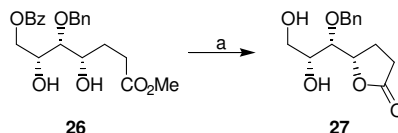
Hidrogenovanjem olefina **25** u etanolu, u prisustvu Adams-ovog katalizatora, na sobnoj temperaturi, u toku 18 h, dobijen je zasićeni ester **26** u prinosu od 77% (Shema 3.11.).



Shema 3.11. (a) H_2 , PtO_2 , EtOH, st, 18 h, 77%.

Odsustvo signala vinilnih protona u 1H NMR spektru jedinjenja **26** ukazuje na potpunu redukciju dvostruke veze. Strukturu **26** dodatno potvrđuje i njegov maseni spektar (m/e 403 (M^+H) i 371 (M^+-OMe)).

Naredna sintetička faza obuhvatala je dobijanje γ -laktona **27** (Shema 3.12.). U tu svrhu jedinjenje **26** je prvo tretirano sa NaOMe, a zatim smesom H_2O/TFA (2:1), na sobnoj temperaturi, u toku 1.5 h. Čisto jedinjenje **27** je izolovano u prinosu od 82%, a njegova struktura je potvrđena 1H i ^{13}C NMR, kao i masenim spektrima.

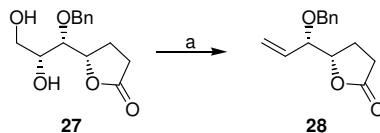


Shema 3.12. (a) 0.091 M NaOMe, 2:1 H_2O/TFA , st, 1.5 h, 82%.

Integral signala na 2.9 i 3.2 ppm u 1H NMR spektru ukazuje da jedinjenje **27** sadrži dve hidroksilne grupe, dok odsustvo signala metil estarske funkcije i prisustvo signala na δ_C 177.32 ppm ($C=O$ iz laktona) definitivno dokazuje da molekul **27** sadrži γ -laktonski prsten.

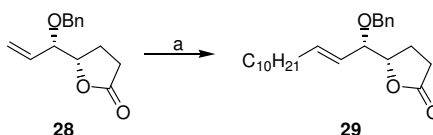
Daljim tretiranjem vicinalnog diola **27** sa I_2 , imidazolom i Ph_3P u anhidrovanom CH_3CN , na 90 °C, u atmosferi N_2 , u toku 1.5 h, dobijen je olefin **28** u prinosu od 96% (Shema 3.13.).

Identitet jedinjenja **28** je u potpunosti potvrđen analizom njegovih 1H i ^{13}C NMR spektara. U 1H NMR spektru molekula **27** prisutna su dva široka singleta na δ_H 2.90 i 3.2 ppm, kojih u 1H NMR spektru molekula **28** nema. Upoređivanjem IR spektara jedinjenja **27** i **28** može se, takodje, zaključiti da je vicinalni diol konvertovan u olefin, jer molekul **27**, za razliku od **28**, na 3400 cm^{-1} ima traku karakterističnu za hidroksilne grupe. Bitno je istaći da su u jedinjenju **28** prisutni signali na δ_H 5.38 (d, 1 H, H-7a), 5.40 (d, 1 H, H-7b) i 5.82 ppm (m, 1 H, H-6) koji potiču od rezonance vinilnih protona.



Shema 3.13. (a) I_2 , Im, Ph_3P , anhidrovani CH_3CN , $90\text{ }^\circ\text{C}$, atmosfera N_2 , 1.5 h, 96%.

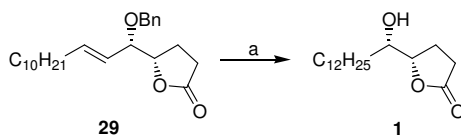
Produženje ugljovodoničnog niza molekula **28** za deset ugljenikovih atoma realizovano je ukrštenom olefinskom metatezom sa 1-dodecenom, u prisustvu Grubbs-ovog katalizatora druge generacije. Reakcija je izvedena u anhidrovanom CH_2Cl_2 , na sobnoj temperaturi, u atmosferi argona, u toku 42 h, pri čemu je dobijen *trans*-olefin **29**, kao jedini stereoisomer, u prinosu od 61% (Shema 3.14.).



Shema 3.14. (a) 1-dodecen, Grubbs-ov katalizator druge generacije, suvi CH_2Cl_2 , st, atmosfera Ar, 42 h, 61%.

Prisustvo olefinskog C_{10} -bočnog niza u molekulu **29** potvrđuju signali na δ_H (t, 3 H, Me), 1.13–1.48 (m, 16 H, $8 \times CH_2$) i 1.97–2.28 (m, 4 H, CH_2 -3 i CH_2 -3). Odgovarajući signali alifatičnih C-atoma javljaju se na δ_C 14.08 (Me), 22.65–32.32 ppm ($9 \times CH_2$ iz bočnog niza, C-2 i C-3). Velika vrednost vicinalnog kuplovanja vinilnih protona ($J_{6,7}=11.7$ Hz) potvrđuje *trans*-konfiguraciju dvostruke veze. Struktura i čistoća proizvoda **29** je potvrđena i M-spektrom visoke rezolucije [m/e 373.2728 (M^+H), izračunato za $C_{24}H_{37}O_3$: 373.2737; m/e 390.2994 (M^+NH_4), izračunato za $C_{24}H_{40}NO_3$: 390.3003; m/e 395.2544 (M^+Na), izračunato za $C_{24}H_{36}NaO_3$: 395.2557; m/e 411.2289 (M^+K), izračunato za $C_{24}H_{36}KO_3$: 411.2296].

Katalitičkim hidrogenovanjem molekula **29** u anhidrovanom MeOH, u prisustvu 10% Pd/C, na sobnoj temperaturi, u toku 4 h, dobijen je (+)-murikatacin (**1**), u prinosu od 90% (Shema 3.15.).



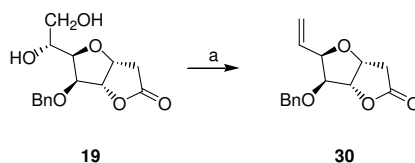
Shema 3.15. (a) H_2 , 10% Pd/C, anhidrovani MeOH, st, 4 h, 90%.

Spektroskopski podaci dobijenog proizvoda **1**, kao i vrednosti optičke rotacije, $[\alpha]_D^{20}=+22.3$ (c 0.43, $CHCl_3$), u dobroj su saglasnosti sa odgovarajućim podacima objavljenim u literaturi {lit.¹⁵⁸ $[\alpha]_D^{20}=+23.02$ (c 1.26, $CHCl_3$), lit.¹⁵⁹ $[\alpha]_D^{20}=+22.6$ ($CHCl_3$), lit.¹⁶⁰ $[\alpha]_D^{20}=+23.6$ (c 1.50, $CHCl_3$), lit.⁵⁵ $[\alpha]_D^{20}=+23.6$ (c 1.6, $CHCl_3$)}.

3.3.3. Sinteza konformaciono krutih analoga (+)-murikatacina

Naredna etapa ovog dela rada obuhvatila je dobijanje konformaciono krutih analoga (+)-murikatacina, odnosno molekule **4**, **5** i **6**, koji se istovremeno mogu smatrati i analogima (+)-goniofufurona.

Sa tim ciljem, vicinalni diol **19** je tretiran sa I₂, imidazolom i Ph₃P u anhidrovanom CH₃CN, na 90 °C, u atmosferi N₂, u toku 1.5, pri čemu je dobijen poznati¹⁶¹ olefin **30** u prinosu od 93% (Shema 3.16.).



Shema 3.16. (a) I₂, Im, Ph₃P, anhidrovani CH₃CN, atmosfera N₂, 90 °C, 1.5 h, 93%.

Identitet jedinjenja **30** je u potpunosti potvrđen upoređivanjem njegovih ¹H i ¹³C NMR spektara sa podacima objavljenim u literaturi¹⁶⁵ (Tabela 3.1.).

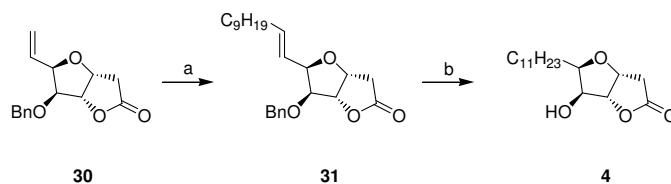
Tabela 3.1. Spektroskopski podaci za molekul **30** (u CDCl₃).

Pozicija	Lit ¹⁶¹ δ _H (J)	Naši δ _H (J)	Lit ¹⁶¹ δ _C	Naši δ _C
1	—	—	175.5	175.31
2	2.69 dd (18.0, 1.0) 2.76 dd (18.0, 5.0)	2.66 d (18.9, 1.7) 2.76 dd (18.6, 4.8)	36.0	35.92
3	4.98 ddd (5.0, 4.0, 1.0)	4.99–5.09 m	76.5	76.40
4	4.95 d (4.0)		85.9	85.75
5	4.14 d (4.0)	4.14 d (3.6)	82.6	82.56
6	4.51 dd (4.0, 7.0)	4.51 dd (3.7, 7.0)	82.0	81.88
7	6.01 ddd (18.0, 10.0, 7.0)	6.01 ddd (17.3, 10.4, 7.0)	132.0	131.97
8	5.36 dd (10.0, 1.0) 5.43 dd (18.0, 1.0)	5.35 dd (10.4, 1.0) 5.42 dd (17.3, 1.0)	119.6	119.37

Produženje ugljovodoničnog niza molekula **30** za devet ugljenikovih atoma realizovano je olefinskom metatezom sa 1-undecenom, u prisustvu Grubbs-ovog katalizatora druge generacije. Reakcija je izvedena u anhidrovanom CH₂Cl₂, na sobnoj temperaturi, u atmosferi argona, u toku 24 h, pri čemu je dobijen *trans*-olefin **31** u prinosu od 68% (Shema 3.17.).

Prisustvo olefinskog C₉-bočnog niza u molekulu **31** potvrđuju signali na δ_H 0.9 (t, 3 H, Me), 1.06–1.49 (m, 14 H, 7×CH₂) i 2.10 (m, 2 H, CH₂-9). Odgovarajući signali alifatičnih C-atoma javljaju se na δ_C 14.02 (Me), 22.56–32.33 ppm (8×CH₂ iz bočnog niza). Takodje, u ¹H NMR spektru jedinjenja **31** su prisutni signali olefinskih protona sa C-7 i C-8 koji se nalaze u oblasti nižih vrednosti magnetnog polja [δ_H 5.66 (dd, 1 H, H-7) i δ_H 5.85

(dt, 1 H, H-8)], a u ^{13}C NMR spektru se jasno vide signali olefinskih C-atoma na 123.24 (C-7) i 137.18 (C-8). Karakteristična vrednost vicinalnog kuplovanja vinilnih protona olefina **31** ($J_{7,8}=11.7$ Hz) nedvosmisleno potvrđuje *trans*-konfiguraciju dvostruke veze.

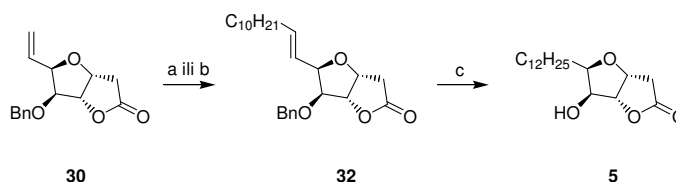


Shema 3.17. (a) 1-undecen, Grubbs-ov katalizator druge generacije, atmosfera Ar, st, 24 h, 68% (preračunati prinos na izreagovali **30** 90%); (b) H₂, 10% Pd/C, apsolutni MeOH, st, 3 h, 82%.

Struktura i čistoća proizvoda **31** je potvrđena i M-spektrum visoke rezolucije [m/e 387.2517 (M⁺+H), izračunato za C₂₄H₃₅O₄: 387.2530; m/e 425.2077 (M⁺+K), izračunato za C₂₄H₃₄KO₄: 425.2089].

Katalitičkim hidrogenovanjem molekula **31** u apsolutnom MeOH, u prisustvu 10% Pd/C, na sobnoj temperaturi, u toku 3 h, dobijen je zasićeni laktone **4**, u prinosu od 82% (Shema 3.17.).

Široka traka na 3389 cm⁻¹ u IR spektru ukazuje na to da molekul **4** sadrži slobodnu hidroksilnu grupu, što je dodatno potvrđeno signalom na δ_{H} 2.32 (bs, 1 H, OH). Takođe, ^1H NMR spektru ovog jedinjenja evidentno je odsustvo olefinskih protona, a u ^{13}C NMR spektru primetno je odsustvo benzilnih C-atoma koji su u ^{13}C NMR spektru **31** locirani na δ_{C} 72.62 (CH₂Ph), 127.54, 127.93 i 128.39 ppm (Ph).



Shema 3.18. (a) 1-dodecen, Grubbs-ov katalizator prve generacije, anhidrovani CH₂Cl₂, atmosfera Ar, 42–43 °C, 35 h, 32% (preračunati prinos 42%); (b) 1-dodecen, Grubbs-ov katalizator druge generacije, anhidrovani CH₂Cl₂, atmosfera Ar, st, 68 h, 69%; (c) H₂, 10% Pd/C, apsolutni MeOH, st, 4.5 h, 57%.

Molekul **30** je poslužio kao divergentni intermedijer za dobijanje analoga **5** (Shema 3.18.). Kao i prilikom dobijanja molekula **31**, produženje ugljovodoničnog niza molekula **30** za deset ugljenikovih atoma realizovano je olefinskom metatezom, u prisustvu Grubbs-ovog katalizatora prve i druge generacije, a kao olefinska komponenta upotrebljen je 1-dodecen. Kada je reakcija radjena u prisustvu katalizatora prve generacije, u anhidrovanom CH₂Cl₂, u atmosferi argona, na 42–43 °C, u toku 35 h, dobijeno je jedinjenje **32** u obliku smese *Z*- i *E*- izomera u prinosu od 32%, a takođe je izolovano i 24% neizreagovalog polaznog

molekula **30**. Kada je reakcija olefina **30**, radjena sa 1-dodecenom u prisustvu Grubbs-ovog katalizatora druge generacije (anh. CH_2Cl_2 , atmosfera argona, 68 h), izolovan je čist *trans*-olefin **32**, u prinosu od 69%.

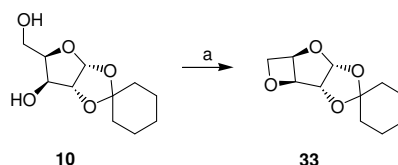
Signali na δ_{H} 5.65 (dd, 1 H, H-7) i 5.84 ppm (dt, 1 H, H-8) potiču od rezonance vinilnih protona, dok se na osnovu njihove relativno velike konstante kuplovanja ($J_{7,8}=15.5$ Hz) može zaključiti da je dobijen *E*-izomer. Prisustvo olefinskog C_{10} -bočnog niza u molekulu **32** potvrđuju signali na δ_{H} 0.89 (t, 3 H, Me), 1.02–1.49 (m, 16 H, $8\times\text{CH}_2$) i 2.09 (m, 2 H, CH_2 -9). Odgovarajući signali alifatičnih C-atoma javljaju se na δ_{C} 14.04 (Me), 22.60–32.81 ppm ($9\times\text{CH}_2$ iz bočnog niza). Struktura i čistoća proizvoda **32** je potvrđena i M-spektrom visoke rezolucije [m/e 383.2572 ($\text{M}^+\text{+H-H}_2\text{O}$), izračunato za $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{O}_3$: 383.2581; m/e 423.2486 ($\text{M}^+\text{+Na}$), izračunato za $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{NaO}_4$: 423.2506].

Katalitičkim hidrogenovanjem molekula **32** u apsolutnom MeOH, u prisustvu 10% Pd/C, na sobnoj temperaturi, u toku 4.5 h, dobijen je analog **5**, u prinosu od 57% (Shema 3.18.).

Signal na 2.34 ppm (bs, 1 H, OH) u ^1H NMR spektru **5** potvrđuje prisustvo jedne hidroksilne grupe. Ni u ^1H NMR, kao ni u ^{13}C NMR spektru nisu prisutni signali u oblasti nižih vrednosti magnetnog polja, karakteristični za protone, odnosno C-atome benzilne zaštitne grupe.

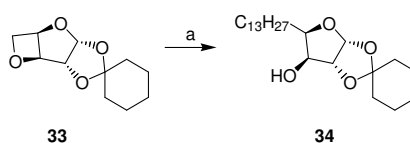
U cilju dobijanja analoga **6** kao glavnog reakcionog proizvoda, planiran je sintetički put zasnovan na nukleofilnom otvaranju oksetanskog prstena derivata **33** sa dodecilmagnezijum-bromidom (Shema 3.20.).

Kao polazno jedinjenje u ovoj sintezi poslužila je 1,2-*O*-cikloheksiliden- α -D-ksilofuranoza (**10**), koja je konvertovana u oksetan **33** intramolekulskom dehidracijom u uslovima Mitsunobu-ove reakcije (Ph_3P , DEAD, aps. PhMe, refluks, 2.5 h), pri čemu je dobijen proizvod **33** u prinosu od 73% (Shema 3.19.).



Shema 3.19. (a) Ph_3P , DEAD, apsolutni toluen, refluks, 2.5 h, 73%.

Struktura ovog jedinjenja je proverena upoređivanjem fizičkih konstanti i spektroskopskih podataka sa odgovarajućim literaturnim podacima, pri čemu je dobijena dobra saglasnost.¹⁶²

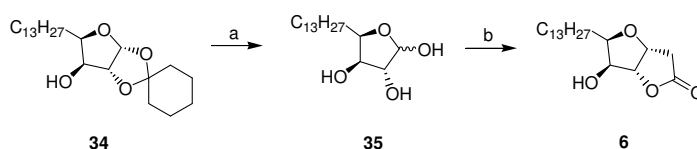


Shema 3.20. (a) dodecil-bromid, Mg, THF, I_2 , refluks, 4 h, 56%.

Tretiranjem **33** sa dodecilmagnezijum-bromidom, u THF, na temperaturi ključanja, dobijen je očekivani alkohol **34** u prinosu od 56% (*Shema 3.20.*).

Da je tokom reakcije došlo do otvaranja oksetanskog prstena dokazuje prisustvo karakteristične trake u IR spektru na 3409 cm^{-1} (ν OH), kao i signal koji je u ^1H NMR spektru lociran na δ_{H} 2.54 ppm (bs, 1 H, OH). Na taj način je dokazano prisustvo hidroksilne grupe u strukturi **34**. Produženje ugljovodoničnog niza za dvanaest ugljenikovih atoma potvrđeno je signalima na δ_{H} 0.85 (t, 3 H, Me), 1.18–1.77 (m, 34 H, $17\times\text{CH}_2$ iz bočnog niza i C_6H_{10}). Odgovarajući signali alifatičnih C-atoma javljaju se na δ_{C} 14.02 (Me), 22.59–36.09 ppm ($17\times\text{CH}_2$ iz bočnog niza i C_6H_{10}).

Hidrolitičko uklanjanje cikloheksilidenske zaštite jedinjenja **34** postignuto je dejstvom 7:3 aq AcOH, na temperaturi ključanja, u toku 3.5 h (*Shema 3.21.*). Dobijeni laktol **35** (57%) je nakon rekristalizacije iz smese MeOH/ H_2O , pokazivao t_{t} 115–117 °C.



Shema 3.21. (a) 7:3 aq AcOH, refluks, 3.5 h, 57%; (b) Meldrum-ova kiselina, Et_3N , 46 °C, 48 h, 66%.

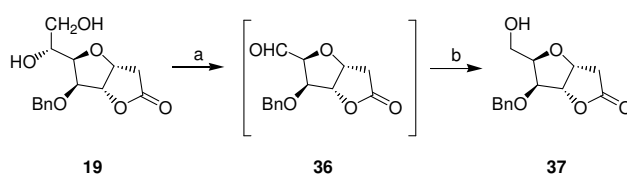
Na osnovu odnosa integrala signala anomernih protona [δ_{H} 5.30 (H-1 α) i 4.97 ppm (H-1 β)], utvrđeno je da jedinjenje **35** predstavlja smesu α i β anomera u približnom odnosu 1:1. Identitet i čistoća jedinjenja **35** dodatno su potvrđeni ^{13}C NMR i M-spektrom visoke rezolucije [m/e 347.2444 ($\text{M}+\text{HCOO}^-$), izračunato za $\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{O}_6$: 347.2439].

Konačno, molekul **35** je konvertovan u lakton **6** (66%) kondenzacijom sa Meldrum-ovom kiselinom u suvom DMF, u prisustvu Et_3N , na 46 °C, u toku 48 h (*Shema 3.21.*).

Da molekul **6** sadrži jednu hidroksilnu grupu ukazuju IR i ^1H NMR spektri [ν_{max} 3384 cm^{-1} , δ_{H} 2.20 ppm (bs, 1 H, OH)], dok prisustvo signala koji je u ^{13}C NMR spektru lociran na δ_{C} 175.94 ppm (C=O), kao i karakteristična traka koja se u IR spektru javlja na 1777 cm^{-1} , definitivno dokazuju da jedinjenje **6** sadrži γ -laktonski prsten. Struktura i čistoća nosintetizovanog proizvoda **6** potvrđena je i M-spektrom visoke rezolucije [m/e 327.2525 (M^++H), izračunato za $\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{O}_4$: 327.2530; 349.2347 (M^++Na), izračunato za $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{NaO}_4$: 349.2349; 365.2084 (M^++K), izračunato za $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{KO}_4$: 365.2089].

Predstojeći deo ovog rada obuhvatio je sintezu oksa-analoga **7**, **8** i **9**, koji predstavljaju klasične izostere prethodno dobijenih analoga **4**, **5** i **6**, u tom smislu da im je C₈-metilenska grupa zamenjena etarskom funkcijom.

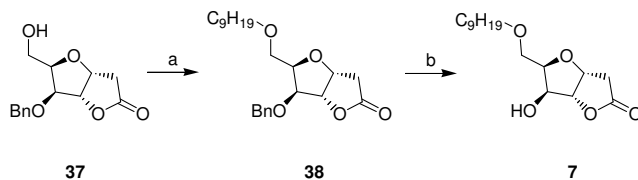
Prva faza u ovom sintetičkom putu podrazumevala je reakciju molekula **19** sa NaIO₄, u 2:1 MeOH/H₂O, na sobnoj temperaturi, u toku 2 h. Nakon obrade reakcione smese dobijen je aldehid **36**, koji je odmah dalje redukovano sa NaBH₄ u MeOH, prvo uz hladjenje, a zatim na sobnoj temperaturi. Nakon prečišćavanja dobijen je čist primarni alkohol **37** u prinosu od 33% (*Shema 3.22.*), a njegova struktura je potvrđena ¹H, ¹³C NMR i M-spektrima.



Shema 3.22. (a) NaIO₄, 2:1 MeOH/H₂O, 0 °C→st, 2 h; (b) NaBH₄, MeOH, 0 °C 0.5 h, zatim st 1 h, 33%.

Finalizacija sinteze analoga **7** i **8** ostvarena je dvofaznom reakcionom sekvencom, polazeći od divergentnog intermedijera **37** (*Shema 3.23.* i *Shema 3.24.*).

O-Alkilovanjem jedinjenja **37** sa 1-bromnonanom, u anhidrovanom etru, u prisustvu srebo-oksida i srebo-triflata, na temperaturi ključanja, u toku 30 h, dobijen je etarski derivat **38** u prinosu od 61% (*Shema 3.23.*).



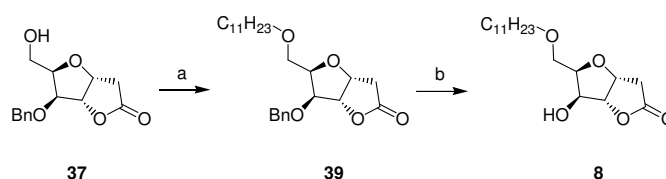
Shema 3.23. (a) 1-bromnonan, Ag₂O, AgOTf, suvi Et₂O, refluks, 30 h, 61%; (b) H₂, 10% Pd/C, MeOH, 18 h, 96%.

Signali na δ_H 0.88 (t, 3 H, Me), 1.18–1.49 (m, 12 H, 6×CH₂), 1.58 (m, 2 H, CH₂ iz niza) i 3.46 ppm (m, 2 H, OCH₂(CH₂)₇CH₃), kao i odsustvo signala hidrosilnog protona u ¹H NMR spektru jedinjenja **38** potvrđuju prisustvo alifatičnog C₉-bočnog niza u proizvodu. Odgovarajući signali alifatičnih C-atoma javljaju se na δ_C 14.05 (Me), 22.58–31.77 ppm (7×CH₂), odnosno na 71.74 ppm (OCH₂(CH₂)₇CH₃).

Jedinjenje **38** podvrgnuto je katalitičkom hidrogenovanju u prisustvu 10% Pd/C u metanolu, na sobnoj temperaturi, u toku 18 h (*Shema 3.23.*). Finalni proizvod **7** izolovan je u prinosu od 96%, a njegova struktura je potvrđena ^1H , ^{13}C NMR i M-spektrima, kao i elementarnom mikroanalizom.

Signal na 4.28 ppm (d, 1 H, $J_{5,\text{OH}}=3.8$ Hz, OH) u ^1H NMR spektru **7** potvrđuje prisustvo jedne hidroksilne grupe. Ni u ^1H NMR, kao ni u ^{13}C NMR spektru nisu prisutni signali u oblasti nižih vrednosti magnetnog polja, karakteristični za protone, odnosno C-atome benzilne zaštitne grupe.

Prilikom *O*-alkilovanja **37** sa 1-bromundecenom, u anhidrovanom etru, u prisustvu srebro-oksida i srebro-triflata, na temperaturi ključanja, u toku 48 h, dobijen je odgovarajući *O*-undecil derivat **39** u prinosu od 56% (*Shema 3.24.*).



Shema 3.24. (a) 1-bromundecen, Ag_2O , AgOTf, suvi Et_2O , refluks, 48 h, 56%; (b) H_2 , 10% Pd/C, MeOH, 3.5 h, 83%.

Signali na δ_{H} 0.89 (t, 3 H, Me), 1.12–1.41 (m, 12 H, $8\times\text{CH}_2$), 1.58 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$) i 3.46 ppm (m, 2 H, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$), kao i odsustvo signala hidroksilnog protona u ^1H NMR spektru jedinjenja **39** potvrđuje prisustva alifatičnog C_{11} -bočnog niza u ovom molekulu. Odgovarajući signali alifatičnih C-atoma javljaju se na δ_{C} 14.10 (Me), 22.66–31.89 ppm ($9\times\text{CH}_2$), odnosno na 71.83 ppm ($\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$).

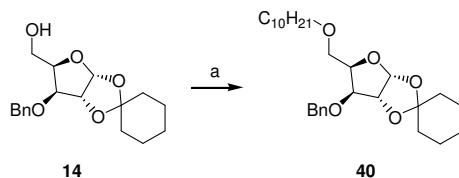
Konačno, jedinjenje **39** je katalitičkom hidrogenolizom, u prisustvu 10% Pd/C, transformisano u željeni proizvod **8** u prinosu od 83% (*Shema 3.24.*).

U ^1H NMR, kao i u ^{13}C NMR spektru nema signala u oblasti nižih vrednosti magnetnog polja, karakterističnih za protone, odnosno C-atome benzilne zaštitne grupe. Struktura i čistoća nosintetizovanog proizvoda **8** potvrđena je i M-spektrinom visoke rezolucije [m/e 329.2317 (M^+H), izračunato za $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{O}_5$: 329.2322; 351.2146 (M^+Na), izračunato za $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{NaO}_5$: 351.2142].

Sledeća etapa naših istraživanja bila je usmerena ka sintezi molekula **9**, konformaciono krutog oksa-analoga (+)-murikatacina (**1**).

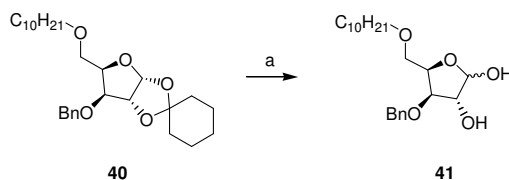
Prva reakcija izvedena u ovom delu rada bila je *O*-alkilovanje jedinjenja **14** sa 1-bromdekanom u anhidrovanom etru, u prisustvu srebro-oksida i srebro-triflata, na temperaturi ključanja, u toku 56 h, pri čemu je dobijen etarski derivat **40** u prinosu od 57% (*Shema 3.25.*).

Signali na δ_H 0.90 (t, 3 H, $J=6.3$ Hz, Me), 1.08–1.82 (m, 26 H, $8 \times CH_2$ iz bočnog niza i $5 \times CH_2$ iz C_6H_6) i 3.48 ppm (m, 2 H, $OCH_2(CH_2)_8CH_3$), kao i odsustvo signala hidroksilnog protona u 1H NMR spektru jedinjenja **40** potvrđuju prisustvo alifatičnog C_{10} -bočnog niza u molekulu. Odgovarajući signali alifatičnih C-atoma javljaju se na δ_C 14.0 (Me), 22.58–36.41 ppm ($8 \times CH_2$ iz bočnog niza i $5 \times CH_2$ iz C_6H_6), odnosno na 71.65 ppm ($OCH_2(CH_2)_8CH_3$).



Shema 3.25. (a) 1-bromdekan, Ag_2O , $AgOTf$, suvi Et_2O , refluks, 56 h, 57%.

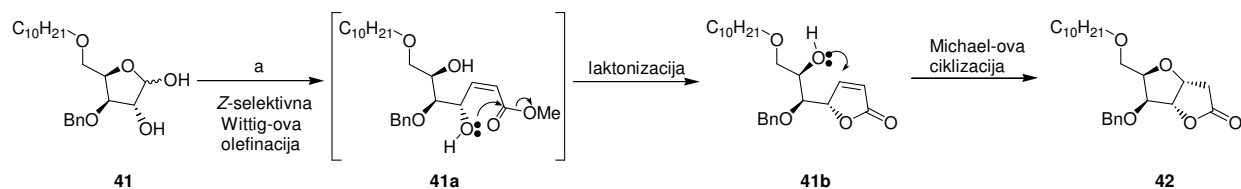
Hidrolitičko uklanjanje cikloheksilidenske zaštite jedinjenja **40** postignuto je dejstvom 70% aq AcOH na temperaturi ključanja, u toku 5 h (Shema 3.26.). Dobijeni laktol **41** (84%) je nakon rekristalizacije iz smese metilen-hlorid/heksan, pokazao t_f 68–70 °C. Na osnovu integrala signala anomernih protona [δ_H 5.49 (H-1 α) i 5.13 ppm (H-1 β)], utvrđeno je da jedinjenje **41** predstavlja smesu α i β anomera u približnom odnosu 5:2. Identitet i čistoća jedinjenja **41** dodatno su potvrđeni ^{13}C NMR i M-spektrima, kao i odgovarajućim podacima elementarne mikroanalize.



Shema 3.26. (a) 70% aq AcOH, refluks, 5 h, 84%.

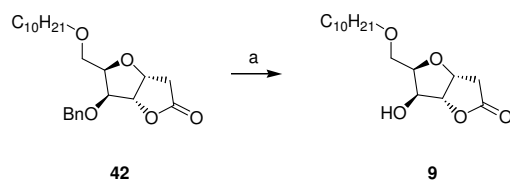
Cilj naredne faze ove sinteze bila je izgradnja furano-furanonskog sistema prstenova sa odgovarajućom stereochemijom svih stereocentara.

Izborom pogodnog rastvarača, čiji je uticaj na Z/E -selektivnost Wittig-ove reakcije sa stabilizovanim ilidima tipa MCMP poznat,¹⁶³ moguće je obezbediti uslove za preferencijalno dobijanje Z -olefina u reakciji laktola **41** sa MCMP, koji je lako podlegao laktonizaciji (Shema 3.27.). Dobijeni γ -laktonski sistem je, dalje, favorizovao gradjenje dodatnog THF prstena intramolekulskom Michael-ovom adicijom, pri čemu je nastao proizvod **42**. Reakcija je izvedena u apsolutnom MeOH, tako što je reakciona smesa ohladjena na 0 °C, a zatim u narednih 27 h mešana na sobnoj temperaturi, pri čemu je laktol **41** preveden u proizvod **42** (50%).



Shema 3.27. (a) MCMP, apsolutni MeOH, 0 °C→st, 27 h, 50%.

IR i ^1H NMR spektri ukazuju da u molekulu **42** nema slobodnih hidroksilnih grupa, dok prisustvo signala na δ_c 175.28 ppm (C=O), kao i karakteristična traka u IR spektru locirana na 1790 cm^{-1} , definitivno dokazuju da jedinjenje **42** sadrži γ -laktonski prsten. Strukturu **42** dodatno potvrđuje i karakteristični fragment koji je u njegovom masenom spektru lociran na m/e 405 ($\text{M}^+\text{+H}$).



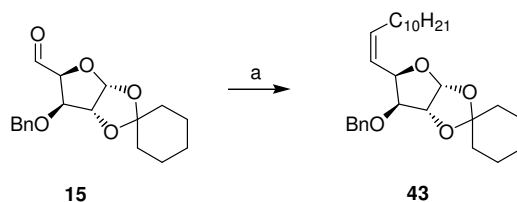
Shema 3.28. (a) H_2 , 10% Pd/C, EtOH, st, 20 h, 86%.

Konačno, intermedijer **42** je transformisan u konformaciono kruti oksa-analog (+)-murikatacina, **9**, nakon katalitičke hidrogenolize u prisustvu 10% Pd/C, u etanolu, na sobnoj temperaturi, u toku 20 h. Pri tome je dobijen finalni proizvod **9** u prinosu od 86% (Shema 3.28.). Nakon rekristalizacije iz smese metilenclorid/heksan, pokazao je t_f 59–60 °C.

Signal na 4.25 ppm (bs, 1 H, OH) u ^1H NMR spektru **9** potvrđuje prisustvo jedne hidroksilne grupe. Ni u ^1H NMR, kao ni u ^{13}C NMR spektru nisu prisutni signali u oblasti nižih vrednosti magnetnog polja, karakteristični za protone, odnosno C-atome benzilne zaštitne grupe.

3.3.4. Sintaza (–)-murikatacina

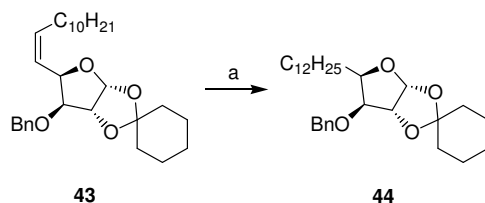
Prvi zadatak prilikom sinteze (–)-murikatacina (*ent*-**1**) bila je izgradnja bočnog niza, odnosno uvođenje C_{11} -jedinice u molekul **15**. Pretpostavljeno je, a zatim i potvrđeno eksperimentima, da se elongacija može realizovati Wittig-ovom reakcijom, uz naknadnu redukciju olefinske dvostruke veze. U reakciji **15** sa odgovarajućim C_{11} -ilidom, generisanim *in situ* iz undeciltrifenilfosfonijum-bromida i *n*-BuLi, u anhidrovanom THF, na –78 °C, dobijen je *Z*-olefin **43**, kao jedini reakcioni proizvod, u prinosu od 50% (Shema 3.29.).



Shema 3.29. (a) $[\text{Ph}_3\text{PC}_{11}\text{H}_{23}]^+ \text{Br}^-$, $n\text{-BuLi}$, THF, -78°C , 1 h, zatim st, 46 h, 50%.

Signal dva vinilna protona, lociran u intervalu δ_{H} 5.65–5.8 ppm, kao i karakteristična vrednost konstante kuplovanja ($J_{5,6}=11.0$ Hz), dokazuju *Z*-konfiguraciju dobijenog olefina **43**. Pored toga u ^{13}C NMR spektru prisutni su signali u oblasti visokih vrednosti magnetnog polja (δ_{C} 22.61–31.83 ppm), koji odgovaraju rezonanci protona iz devet metilenskih grupa novouvedenog alkil ostatka. Strukturu jedinjenja **43** dodatno potvrđuje i karakteristični fragment koji je u njegovom masenom spektru lociran na m/e 456 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

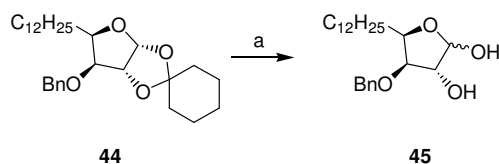
Katalitičkim hidrogenovanjem olefina **43** u metanolu, u prisustvu Adams-ovog katalizatora, na sobnoj temperaturi, u toku 16 h, dobijen je zasićeni intermedijer **44** u prinosu od 90% (Shema 3.30.).



Shema 3.30. (a) H_2/PtO_2 , MeOH, st, 16 h, 90%.

Odsustvo signala vinilnih protona u ^1H NMR spektru jedinjenja **44** ukazuje na potpunu redukciju dvostruke veze. Strukturu **44** potvrđuje karakteristični fragment koji se u njegovom masenom spektru niske rezolucije javlja na m/e 459 ($\text{M}^+ + \text{H}$), kao i njegov M-spektar visoke rezolucije [m/e 459.3473 ($\text{M}^+ + \text{H}$), izračunato za $\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{O}_4$: 459.3469; m/e 481.3281 ($\text{M}^+ + \text{Na}$), izračunato za $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{NaO}_4$: 481.3288].

Hidrolitičko uklanjanje cikloheksilidenske zaštite jedinjenja **44** postignuto je dejstvom 70% aq AcOH na temperaturi ključanja, u toku 18 h (Shema 3.31.), pri čemu je dobijen poznati laktol **45** (57%), koji je nakon rekristalizacije iz smese CH_2Cl_2 /heksan, pokazao t_{t} 52–53 $^\circ\text{C}$ (lit.¹⁶⁴ t_{t} 52–53 $^\circ\text{C}$). Kristalni uzorak **45** dominantno predstavlja α -anomer jer je integracijom signala anomernih protona [δ_{H} 5.47 (H-1 α) i 5.14 (H-1 β)], utvrđeno da rastvor jedinjenja **45** u deuterisanom hloroformu sadrži odgovarajuće α - i β -anomere, u približnom odnosu 9:1, a nakon 72 h taj odnos je bio 4:1 u korist α -anomera.



Shema 3.31. (a) 70% aq AcOH, refluks, 18 h, 57%.

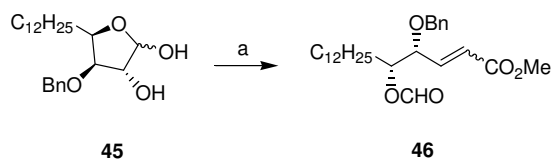
Grupa signala locirana u intervalu δ_H 7.20–7.43 (m, 5 H, Ph) nedvosmisleno ukazuje da reakcioni proizvod **45** sadrži aromatični ostatak (Bn), dok odsustvo signala u oblasti visokih vrednosti magnetnog polja, dokazuje da je iz polaznog jedinjenja uklonjena 1,2-*O*-cikloheksilidenska zaštita. Spektroskopski podaci dobijenog intermedijera **45** (Tabela 3.2.) su u dobroj saglasnosti sa odgovarajućim podacima objavljenim u literaturi.¹⁶⁴

Tabela 3.2. NMR Spektroskopski podaci laktola **45** (u CDCl₃).

Pozicija	Lit. ¹⁶⁴ δ_H (J)	Naši δ_H (J)
1	5.45 d (4.1)	5.47 d (4.3), α -anomer 5.14 s, β -anomer
2	4.23 m	4.12–4.28 m
3	3.8 m	3.79 d (3.4) 3.85 dd (4.0, 2.0)
4	4.23 m	4.12–4.28 m

IR Spektar jedinjenja **45** pokazuje široku traku, na 3389 cm⁻¹, koja potiče od valencionog istezanja O–H veze iz alkoholnih hidrosilnih grupa.

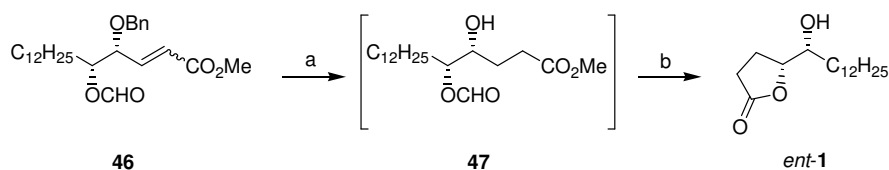
Primenom „one-pot“ postupka, koji je obuhvatio oksidativno raskidanje diolne funkcije jedinjenja **45** pomoću natrijum-perjodata impregnisanog na silikagelu, u etru, na sobnoj temperaturi u toku 21.5 h i reakciju sa stabilizovanim Wittig-ovim reagensom (MCMP), dobijen je odgovarajući formil-estar **46** u prinosu od 68% (Shema 3.32.).



Shema 3.32. (a) NaIO₄, Et₂O, silika gel, st, 21.5 h, zatim MCMP, st, 3 h, 68%.

Jedinjenje **46** je odmah podvrgnuto katalitičkom hidrogenovanju u prisustvu 10% Pd/C, u metanolu, na sobnoj temperaturi, u toku 3 h. Ovako dobijeni zasićeni ester **47** (Shema 3.33.) je u sirovom obliku tretiran

smesom 2:1 TFA/H₂O, na sobnoj temperaturi, u toku 1 h, i na taj način konvertovan u finalni proizvod, (-)-murikatacin (*ent-1*), u prinosu od 92% (računato na **46**).



Shema 3.33. (a) H₂, 10% Pd/C, MeOH, st, 3 h; (b) 2:1 TFA/H₂O, st, 1 h, 92% (računato na **46**).

Prisustvo laktonske karbonilne grupe u molekulu *ent-1* definitivno pokazuje signal koji je u ¹³C NMR spektru lociran na δ_c 177.30 (C=O), dok široka traka na 3396 cm⁻¹ u IR spektru potvrđuje da molekul *ent-1* sadrži slobodnu hidroksilnu grupu.

Spektroskopski podaci dobijenog proizvoda *ent-1* (Tabela 3.3.), kao i vrednost optičke rotacije, [α]_D = -21.97 (c 1.27, CHCl₃), u dobroj su saglasnosti sa odgovarajućim podacima objavljenim u literaturi {lit.¹⁶⁵ [α]_D = -20.5 (c 0.5, CHCl₃); lit.¹⁵⁸ [α]_D = -23.14 (c 2.36, CHCl₃); lit.¹² [α]_D = -22.9 (c 1.1, CHCl₃)}.

Tabela 3.3. NMR Spektroskopski podaci (-)murikatacina (*ent-1*, u CDCl₃).

Pozicija	Lit. ¹⁶⁴ δ _H (J)	Naši δ _H (J)	Lit. ¹⁶⁴ δ _c	Naši δ _c
1	–	–	177.05	177.30
2	2.61 m	2.49 dd (17.8, 9.0) 2.62 ddd (17.8, 9.5, 5.2)	28.5	28.64
3	2.12–2.48 m	2.02–2.35 m	23.9	24.02
4	4.43 ddd (10.6, 7.3, 3.2)	4.41 ddd (7.4, 4.6)	82.78	82.94
5	3.56 m	3.55 m (4.6)	73.5	73.52

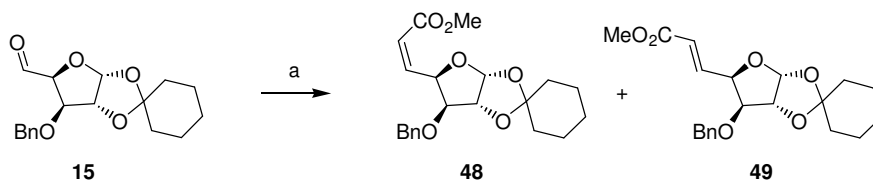
3.3.5. Sinteza konformaciono krutih analoga (-)-murikatacina

Naredna etapa naših istraživanja obuhvatila je sintezu dva kruta analoga (-)-murikatacina, odnosno (-)-goniofufurona *ent-7* i *ent-9*.

Prva faza sinteze bila je stereoselektivna Wittig-ova reakcija jedinjenja **15** sa MCMP (Shema 3.34.). Reakcija je izvedena u MeOH na 0 °C u toku 1 h, pri čemu je dobijena smesa *Z,E*-izomernih enoata **48** i **49** (ukupan prinos 90%) u odnosu 99:1, koji je određen na osnovu integrala alilnih (H-4) protona u ¹H NMR spektru dobijene smese.

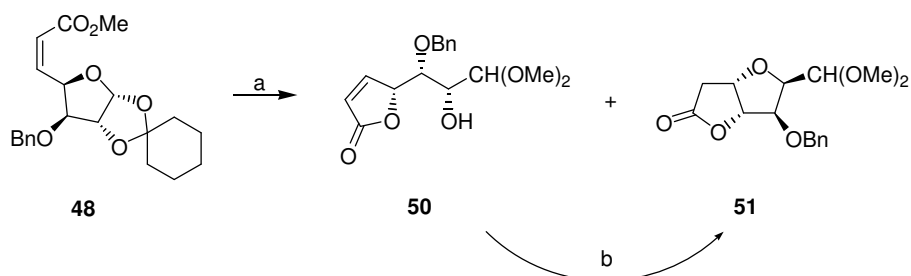
Jedinjenje **48** okarakterisano je ^1H NMR i ^{13}C NMR spektrima, kao i masenim spektrom. Na prisustvo metil-estarske grupe u molekulu **48** ukazuje signal lociran na δ_{C} 51.31 (CO_2CH_3) i 165.86 ppm (CO_2CH_3).

Z-Konfiguracija olefina **48** određena je na osnovu karakteristične vrednosti konstante kuplovanja vinilnih protona ($J=11.7$ Hz), koja je konzistentna sa Z-geometrijom dvostruke veze.



Shema 3.34. (a) MCMP, MeOH, 0 °C, 1 h, 90%.

Sledeća faza bila je usmerena na kiselo katalizovanu reakciju metanolize jedinjenja **48**, u prisustvu katalitičke količine *p*-toluensulfonske kiseline na temperaturi ključanja, u toku 15.5 h (Shema 3.35.). Pri tome je, kao glavni proizvod, dobijen nezasićen lakton **50** u prinosu od 51%, dok je kao sporedni proizvod izolovan biciklični lakton **51** u prinosu od 16%. Regenerisano je i polazno jedinjenje **48** u prinosu od 6%. Ovakav rezultat nije bio u skladu sa očekivanjima, s obzirom na to da su ranije Prakash i Rao¹⁶⁶ iz izopropilidenskog analoga jedinjenja **48**, pri sličnim reakcionim uslovima, kao jedini reakcioni proizvod dobili biciklični furanon **51**. Pomenuti autori su, doduše, pretpostavili da jedinjenje **50** predstavlja mogući intermedijer u ovoj reakciji, ali ga nisu izolovali niti okarakterisali.

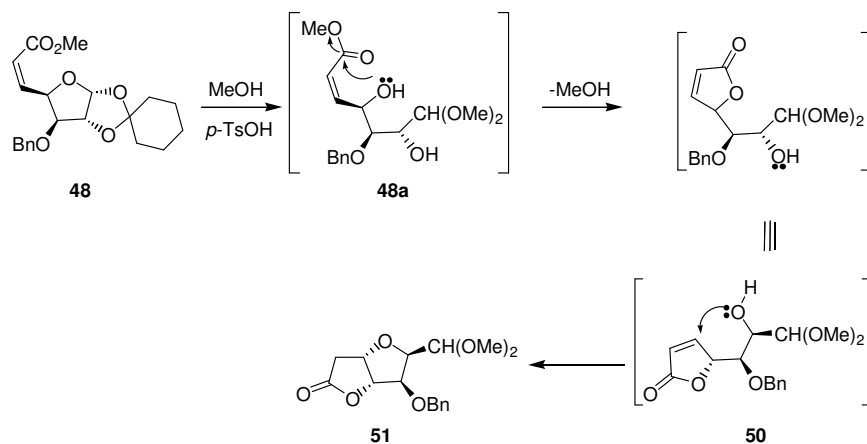


Shema 3.35. (a) *p*-TsOH, MeOH, refluks, 15.5 h, 51% **50**, 16% **51**; (b) NaHCO_3 , aps. MeOH, 40-45 °C, 38%.

Mogući mehanizam nastajanja jedinjenja **50** prikazan je na shemi (Shema 3.36.). Inicijalno generisani proizvod 1,2-*O*-deprotekcije **48** (dimetil-acetal **48a**) ima pogodno orijentisanu C-4 hidroksilnu grupu i spontano podleže reakciji laktonizacije. Očekivalo bi se da nastali petočlani prsten favorizuje zatvaranje novog, kondenzovanog prstena i da dominantno dolazi do naknadne intramolekulske Michael-ove adicije, pri čemu bi se formirao biciklični furanon **51**. Medjutim, očekivani lakton **51** nastaje samo kao sporedni proizvod.

Struktura i čistoća novonastalog jedinjenja **50** dokazana je na osnovu IR i NMR spektroskopskih podataka. U ^1H NMR spektru jedinjenja **50** prisutan je signal na 2.64 ppm (d, 1 H, OH), koji potvrđuje prisustvo slobodne hidroksilne grupe, kao i signali na 3.30 i 3.43 ppm (2xs, svaki po 3 H) koji odgovaraju protonima dimetilacetalne grupe, dok su signali koji potiču od rezonance ugljenikovih atoma ove grupe locirani na δ_c 54.54 i 55.52 ppm (2xMe), odnosno na δ_c 103.78 ppm [$\text{CH}(\text{OMe})_2$]. IR spektar jedinjenja **50** na 3565 cm^{-1} pokazuje široku traku koja potiče od valencionog istezanja O–H veze iz hidroksilne grupe, dok karakteristična traka koja se javlja na 1755 cm^{-1} dokazuje prisustvo laktonske karbonilne grupe.

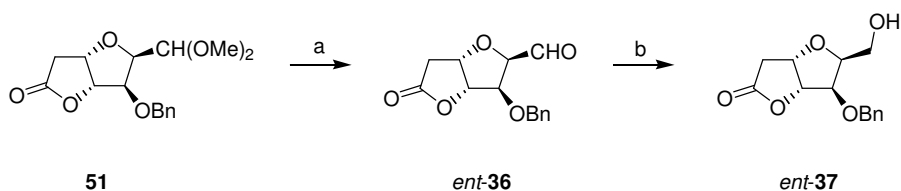
Za naredne faze našeg sintetičkog plana bilo je neophodno obezbediti dovoljnu količinu jedinjenja **51**, pa je nakon karakterizacije nezasićeni lakton **50** tretiran sa NaHCO_3 , u apsolutnom MeOH, na temperaturi 40–45 °C u toku 2 h (*Shema 3.35*). Pri tome je dobijen biciklični lakton **51** u prinosu od 38%.



Shema 3.36. Mogući mehanizam transformacije Z-olefina **48** u biciklični lakton **51**.

U ^1H NMR spektru jedinjenja **51** izostaje signal protona slobodne hidroksilne grupe, kao i signali vinilnih protona. U spektru su i dalje prisutni signali na δ_H 2.66 i 2.68 ppm (2xs, svaki 3 H) koji odgovaraju protonima dimetilacetalne grupe, kao i signali koji potiču od rezonance ugljenikovih atoma ove grupe locirani na δ_c 53.00 i 54.69 ppm (2xMe), odnosno na δ_c 101.55 ppm ($\text{C}(\text{OMe})_2$). Signal karbonilnog ugljenika u oblasti nižih vrednosti magnetnog polja (δ_c 175.03 ppm) dokazuje prisustvo laktonske funkcije u molekulu **51**. Karakteristični pikovi koji su u M-spektru locirani na m/e 245 ($\text{M}^+ - 2\text{OMe}$) i 309 ($\text{M}^+ + \text{H}$), dodatno potvrđuju strukturu proizvoda **51**.

Tretiranjem jedinjenja **51** sa smesom $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TFA}/\text{H}_2\text{O}$, na sobnoj temperaturi u toku 2.5 h, dobijen je aldehid *ent*-**36** u prinosu od 85% (*Shema 3.37*). Struktura novosintetizovanog proizvoda *ent*-**36** potvrđjena je ^1H i ^{13}C NMR spektrima.



Shema 3.37. (a) 30:9:1 CH₂Cl₂/TFA/H₂O, st, 2.5 h, 85%; (b) NaBH₄, MeOH, 0 °C, 0.5 h, TFA, 0 °C→st, 1 h, 46%.

U ¹H i ¹³C NMR spektrima uočava se odsustvo signala karakterističnih za dimetilacetalnu grupu. Na prisustvo aldehidne grupe u molekulu *ent-36* ukazuju signali locirani na δ_H 9.61 (d, 1 H, CHO), odnosno na δ_C 198.62 ppm (CHO).

Dobijeno jedinjenje *ent-36* u stereohemijskom i topološkom smislu potpuno odgovara hiralnom sintonu **48a** (Shema 3.36.), a predstavlja versatilni intermedijer u planiranoj sintezi *ent-7*, koji je istovremeno analog i (–)-goniofufurona (*ent-2*) i (–)-murikatacina (*ent-1*).

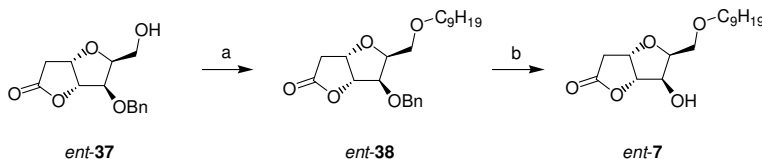
U narednoj fazi (Shema 3.37.) izvedena je redukcija aldehidne grupe jedinjenja *ent-36* sa natrijum-borhidridom u metanolu (0 °C, 3.5 h). Reakciona smesa je, zatim, tretirana sa TFA (0 °C, 1 h) pri čemu je dobijen čist primarni alkohol *ent-37* u prinosu od 46%.

U ¹H NMR spektru jedinjenja *ent-37* nema signala karakterističnih za aldehidnu funkciju, ali je prisutan signal protona primarne hidroksilne grupe δ_H 2.32 (bs, 1 H, OH). Takodje, IR spektar jedinjenja *ent-37* pokazuje karakterističnu traku, na 3474 cm⁻¹, koja potiče od valencionog istežanja O–H veze iz alkoholne hidroksilne grupe.

Sledeća, važna, faza ovog rada odnosila se na eterifikaciju divergentnog intermedijera *ent-37*, sa nonil-bromidom u Et₂O, u prisustvu Ag₂O i CF₃SO₃Ag, pri čemu je dobijen odgovarajući *O*-nonil derivat *ent-38*, u prinosu od 33%. Proizvod *ent-38* dobijen je u obliku belih kristala koji su nakon kristalizacije iz sistema CH₂Cl₂/heksan pokazivali tt 34 °C (Shema 3.38.).

Signali na δ_H 0.89 (t, 3 H, Me), 1.18–1.39 (m, 12 H, 6×CH₂ iz bočnog niza), 1.57 (m, 2 H, CH₂ iz bočnog niza) i 3.45 ppm (m, 2 H, OCH₂ iz bočnog niza), kao i odsustvo signala hidroksilnog protona u ¹H NMR spektru jedinjenja *ent-38* potvrđuju prisustvo alifatičnog C₉-bočnog niza u molekulu. Odgovarajući signali alifatičnih C-atoma javljaju se na δ_C 14.05 (Me), 22.60–31.81 ppm (7×CH₂ iz bočnog niza), odnosno na 71.78 ppm [OCH₂(CH₂)₇CH₃].

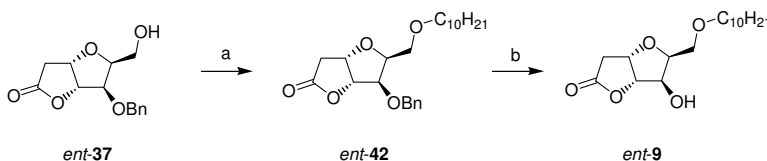
Konačno, intermedijer *ent-38* je transformisan u željeni analog *ent-7* nakon katalitičke hidrogenolize, u prisustvu 10% Pd/C u MeOH, na sobnoj temperaturi, u toku 18 h (Shema 3.38.). Pri tome je dobijen finalni proizvod *ent-7* u prinosu od 82%, u obliku belih kristala (metilen-hlorid/heksan, tt 53 °C), a njegova struktura je potvrđena ¹H, ¹³C NMR i CI M-spektrima.



Shema 3.38. (a) $C_9H_{19}Br$, Et_2O , Ag_2O , CF_3SO_3Ag , refluks, 28 h, 33%; (b) H_2 , 10% Pd/C , $MeOH$, st, 18 h, 82%.

Signal na 4.22 ppm (d, 1 H, OH) u 1H NMR spektru potvrđuje prisustvo jedne hidroksilne grupe. Ni u 1H NMR, kao ni u ^{13}C NMR spektru nisu prisutni signali u oblasti nižih vrednosti magnetnog polja, karakteristični za protone, odnosno C-atome benzilne zaštitne grupe. Takođe se u IR spektru javlja traka na 3277 cm^{-1} , koja dodatno potvrđuje prisustvo slobodne hidroksilne grupe.

Prilikom eterifikacije divergentnog intermedijera *ent-37* sa decil-bromidom u Et_2O , u prisustvu srebro(I)-oksida i srebro(I)-triflata, dobijen je odgovarajući *O*-decil derivat *ent-42* u prinosu od 54% (Shema 3.39.).



Shema 3.39. (a) $C_{10}H_{21}Br$, Et_2O , Ag_2O , CF_3SO_3Ag , refluks, 32 h, 54%; (b) H_2 , 10% Pd/C , $EtOAc$, st, 21 h, 80%.

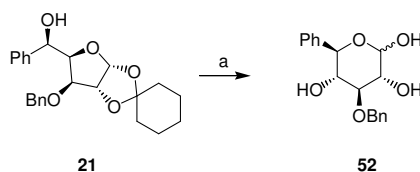
Signali na δ_H 0.89 (t, 3 H, Me), 1.21–1.41 (m, 14 H, $7 \times CH_2$ iz bočnog niza), 1.49–1.64 (m, 2 H, CH_2 iz bočnog niza) i 3.46 ppm (m, 2 H, OCH_2 iz bočnog niza), kao i odsustvo signala hidroksilnog protona u 1H NMR spektru jedinjenja *ent-42* potvrđuju prisustvo alifatičnog C_{10} -bočnog niza. Odgovarajući signali alifatičnih C-atoma u molekulu *ent-42* javljaju se na δ_C 14.08 (Me), 22.66–31.87 ppm ($8 \times CH_2$ iz bočnog niza), odnosno na 71.84 ppm [$OCH_2(CH_2)_8CH_3$].

Konačno, intermedijer *ent-42* je konvertovan u željeni analog *ent-9* nakon katalitičke hidrogenolize u prisustvu 10% Pd/C , u $EtOAc$, na sobnoj temperaturi, u toku 21 h (Shema 3.39.). Pri tome je dobijen finalni proizvod *ent-9*, u obliku belih kristala (tt 59–60 °C) u prinosu od 80%, a njegova struktura je potvrđena 1H , ^{13}C NMR, M-spektrima i elementarnom mikroanalizom.

Signal na 4.27 ppm (bs, 1 H, OH) u 1H NMR spektru potvrđuje prisustvo jedne hidroksilne grupe. Ni u 1H NMR, kao ni u ^{13}C NMR spektru nisu prisutni signali u oblasti nižih vrednosti magnetnog polja, karakteristični za protone, odnosno C-atome benzilne zaštitne grupe. IR spektru *ent-9* se javlja traka na 3481 cm^{-1} , koja dodatno potvrđuje prisustvo slobodne hidroksilne grupe.

3.3.6. Sinteza (+)-goniofufurona

Naredna sinteza u ovom radu obuhvata dobijanje prirodnog proizvoda **2**. Realizacija planirane sinteze je započeta iz već pomenutog početnog intermedijera **21**. Hidrolitičko uklanjanje cikloheksilidenske zaštite jedinjenja **21** postignuto je dejstvom 70% aq AcOH, na temperaturi ključanja, u toku 4 h (*Shema 3.40.*).



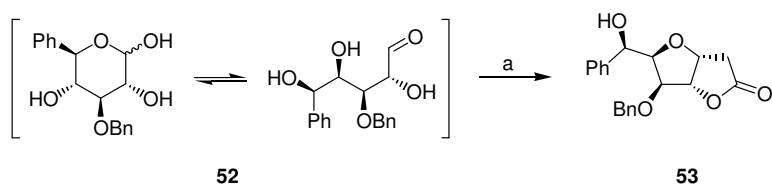
Shema 3.40. (a) 70% aq AcOH, refluks, 4 h, 87%.

Dobijeni laktol **52** (87%) je nakon rekristalizacije iz smese $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, pokazivao t_f 153–155 °C. Kristalni uzorak **52** predominantno predstavlja β -anomer, jer je njegov piridinski rastvor mutarotirao ka pozitivnijoj ravnotežnoj vrednosti optičke rotacije $\{[\alpha]_D^{20} = +23.7 \rightarrow +39.6$ (66 h)}. Integracijom signala anomernih protona [δ_H 5.20 (H-1 α) i 4.66 (H-1 β)], utvrđeno je da rastvor jedinjenja **52** u deuterisanom metanolu sadrži odgovarajuće α - i β -anomere, u približnom odnosu 2:5.

Grupa signala locirana u intervalu δ_H 7.20–7.50 (m, 10 H, 2 \times Ph) nedvosmisleno ukazuje da glavni reakcioni proizvod **52** sadrži dva aromatična ostatka (Ph i Bn), dok odsustvo signala u oblasti visokih vrednosti magnetnog polja, dokazuje da je iz polaznog jedinjenja uklonjena 1,2-O-cikloheksilidenska zaštita. IR Spektar jedinjenja **52** pokazuje široku traku, na 3396 cm^{-1} , koja potiče od valencionog istezanja O–H veze iz alkoholnih hidroksilnih grupa.

Sledeća, ključna, etapa naših radova odnosila se na hemoselektivnu anelaciju laktola **52** jednim C_2 fragmentom u cilju finalne izgradnje furanofuranonskog skeleta (+)-goniofufurona (**2**). U tu svrhu, ispitivana je reakcija kondenzacije **52** sa Meldrum-ovom kiselinom, sintetičkim ekvivalentom malonskog estra. Reakcija je postignuta zagrevanjem laktola **52** i Meldrum-ove kiseline u anhidrovanom DMF, na 46 °C u toku 76 h, u prisustvu suvog Et_3N , pri čemu je dobijen željeni furanofuranon **53** u prinosu od 41%, odnosno 52% računato na izreagovali laktol **52** (*Shema 3.41.*).

U IR spektru proizvoda **53** uočljiva je intenzivna traka, na 3476 cm^{-1} , koja potiče od valencionog istezanja O–H veze iz alkoholne hidroksilne grupe, dok karakteristična traka koja se javlja na 1785 cm^{-1} dokazuje prisustvo laktonske karbonilne grupe. ^1H NMR spektar jedinjenja **53** pokazuje složeni multiplet na δ_H 2.87 (3 H, nakon izmene sa D_2O , 2 H) koji dokazuje da molekul **53** sadrži jednu sekundarnu hidroksilnu grupu i metilensku funkciju, pored karbonilne grupe.

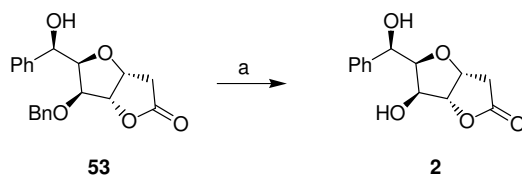


Shema 3.41. (a) Meldrum-ova kiselina, Et₃N, DMF, 46 °C, 76 h, 41%.

Prisustvo laktonske karbonilne grupe u molekulu **53** definitivno dokazuje signal koji je u ¹³C NMR spektru lociran na δ_c 175.26 (C=O). Strukturu jedinjenja **53** dodatno potvrđuje i karakteristični fragment koji je u njegovom masenom spektru lociran na *m/e* 341 (M⁺+H).

Jedinjenje **53** predstavlja važan intermedijer za finalizaciju sinteze (+)-goniofufurona (**2**), s obzirom na to da u stereohemijskom pogledu potpuno odgovara pomenutom prirodnom proizvodu **2**.

Konačno, intermedijer **53** je konvertovan u (+)-goniofufuron (**2**) nakon katalitičke hidrogenolize, u prisustvu 10% Pd/C, u metanolu, na sobnoj temperaturi, u toku 46 h. Pri tome je dobijen finalni proizvod **2** u prinosu od 97% (Shema 3.42.).



Shema 3.42. (a) H₂, 10% Pd/C, MeOH, 46 h, st, 97%.

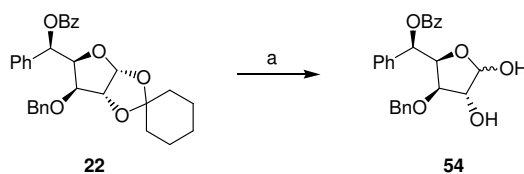
Spektroskopski podaci (Tabela 3.4.), temperatura topljenja kristala dobijenih iz sistema EtOAc/heksan (tt 153.5–155 °C, lit.⁷⁶ tt 154–156 °C) i iz sistema dihlormetan/heksan (tt 149–151 °C, lit.⁸⁹ tt 147–150 °C), kao i vrednost optičke rotacije {[α]_D=+39.2 (c 0.94, CHCl₃), lit.⁷⁶ [α]_D=+39.5 (c 1, CHCl₃)} sintetizovanog jedinjenja **2** u dobroj su saglasnosti sa odgovarajućim podacima objavljenim u literaturi.^{76,89}

Tabela 3.4. Spektroskopski podaci za (+)-goniofufuron (**2**, u CDCl₃).

IR (ν _{max} , cm ⁻¹)		¹ H NMR Vicinalno sprezanje (Hz)						Referenca
OH	C=O	J _{2a,2b}	J _{2a,3}	J _{2b,3}	J _{3,4}	J _{5,6}	J _{6,7}	
3410	1755	18.7	0	5.6	4.2	2.7	5.3	Naši podaci
3340	1755	18.8	0	5.9	4.1	2.6	4.8	Lit. ⁷⁶ (za IR) i Lit. ⁸⁹ (za NMR)

3.3.7. Sinteza 3-deoksi-kardiobutanolida

Dobijanje molekula **3a**, direktnog izosternog analoga prirodnog stiril-laktona (+)-kardiobutanolida (**3**), odnosno konformaciono pokretljivog analoga (+)-goniofufurona sa otvorenim THF prstenom, realizovano je iz početnog intermedijera **22**. Uklanjanje 1,2-*O*-cikloheksilidenske zaštite postignuto je reakcijom jedinjenja **22** sa 70% aq AcOH u toku 7 h, nakon čega je izolovan laktol **54** kao smesa anomera, u prinosu od 78% (Shema 3.43.).

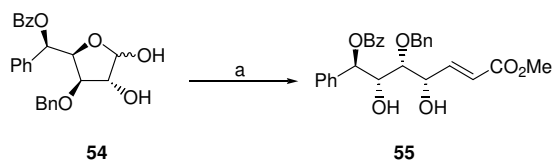


Shema 3.43. (a) 70% aq AcOH, refluks, 7 h, 78%.

Integracijom signala koji potiču od rezonance anomernih protona [δ_{H} 5.39 (H-1 α) i 5.07 (H-1 β)], utvrđeno je da jedinjenje **54** egzistira u obliku smese odgovarajućih α - i β -anomera u približnom odnosu 1:1.

Identitet i čistoća **54** dodatno su potvrđeni ^{13}C NMR i CI M-spektrima, kao i odgovarajućim podacima elementarne mikroanalize.

Reakcijom smese anomera **54** sa stabilizovanim ilidom (MCMP) u anhidrovanom DMF, na temperaturi od 60–70 °C, u toku 5 h, dobijen je aciklični nezasićeni metil-estar **55** u prinosu od 69% (Shema 3.44.).

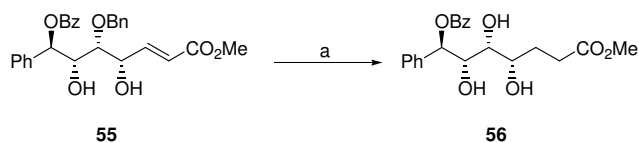


Shema 3.44. (a) MCMP, suvi DMF, 60–70 °C, 5 h, 69%.

U NMR spektrima jedinjenja **55** prisutni su signali na δ_{H} 3.76 (s, 3 H, Me), odnosno na δ_{C} 51.65 (CO₂Me), 165.06 i 166.71 (2×C=O), koji potvrđuju prisustvo metilestarske funkcije. Signali na δ_{H} 6.20 (dd, 1 H, H-2) i 7.08 ppm (dd, 1 H, H-3) potiču od rezonance vinilnih protona, dok se na osnovu njihove relativno velike konstante kuplovanja ($J_{2,3}$ =15.7 Hz) može zaključiti da je Wittig-ova reakcija tekla stereospecifično, pri čemu je dobijen željeni *E*-izomer kao jedini reakcioni proizvod.

Hidrogenolizom na 10% Pd/C u apsolutnom MeOH, u toku 4 h postignuto je istovremeno zasićenje dvostruke veze jedinjenja **55** i uklanjanje 5-*O*-benzil zaštitne grupe istog jedinjenja. Nakon prečišćavanja na koloni fleš silika-gela dobijen je triol **56** u prinosu od 72% (*Shema 3.45.*).

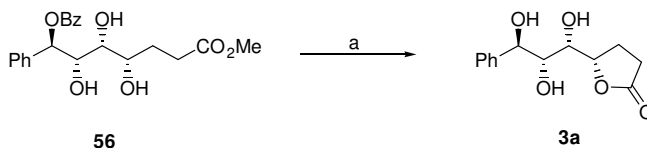
Odsustvo benzilne zaštitne grupe u molekulu **56** dokazuje široki signal koji je u protonskom NMR spektru lociran na δ 3.32 (bs, 3 H, izmenljiv sa D₂O, 3×OH), a potiče od rezonance tri H-atoma iz slobodnih hidroksilnih grupa. Isto tako, u spektru se uočava i odsustvo signala karakterističnih za vinilne protone što potvrđuje da je tokom reakcije zasićena dvostruka veza.



Shema 3.45. (a) H₂, 10% Pd/C, apsolutni MeOH, st, 4 h, 72%.

Poslednja faza naših radova bila je laktonizacija jedinjenja **56** koja je izvedena dejstvom 0.1 M NaOMe u apsolutnom MeOH (*Shema 3.46.*). Nakon 1 h ostvareno je zatvaranje prstena, pri čemu je dobijen ciljani molekul, 3-deoksi-kardiobutanolid (**3a**), u prinosu od 69%.

¹³C NMR Spektar pokazuje signal karakterističan za laktonsku funkciju na 178.98 ppm (C=O), kao i grupu signala (δ_c 127.76–143.59) koja potiče od samo jedne fenil grupe što je dokaz da je benzilna zaštita potpuno uklonjena.



Shema 3.46. (a) 0.1 M NaOMe, apsolutni MeOH, st, 1 h, 69%.

Prisustvo γ -laktonskog prstena u molekulu **3a** dodatno potvrđuje i njegov IR spektar, koji na 1760 cm⁻¹ sadrži karakterističnu traku koja odgovara valencionom istezanju laktonske karbonilne grupe. Visok stepen čistoće jedinjenja **3a** potvrđen je M-spektrom visoke rezolucije [*m/e* 275.0890 (M⁺+Na), izračunato za C₁₃H₁₆NaO₅: 275.0890; *m/e* 291.0639 (M⁺+K), izračunato za C₁₃H₁₆KO₅: 291.0629].

3.4. ISPITIVANJE ANTIPROLIFERATIVNE AKTIVNOSTI

Osnovni cilj dizajniranja i dobijanja novih antitumorskih agenasa je pronalaženje molekula koji u niskim koncentracijama snažno inhibiraju rast neoplastičnih ćelija. Efikasnost inhibicije proliferacije tumorskih ćelija kvantitativno se izražava kao IC_{50} vrednost, odnosno kao koncentracija ispitivane supstance pri kojoj se broj tretiranih ćelija smanjuje za 50% u odnosu na netretiranu kontrolu. Prema opšte prihvaćenim kriterijumima, neko jedinjenje pokazuje zadovoljavajuću antiproliferativnu aktivnost ukoliko je njegova IC_{50} vrednost niža od 20 μM . Ako je IC_{50} u intervalu 20–100 μM supstanca pokazuje umerenu, odnosno slabu aktivnost, dok se jedinjenja čija vrednost IC_{50} prelazi 100 μM smatraju neaktivnim.

Imajući u vidu postavljeni cilj ovog rada, u finalnoj etapi naših radova ispitivan je uticaj prirodnih proizvoda **1**, *ent-1* i **2**, kao i njihovih analoga **3a**, **4**, **5**, **6**, **7**, **8**, **9**, *ent-7* i *ent-9* koji su sintetizovani u našoj laboratoriji na rast sledećih humanih malignih ćelija: hronična mijeloidna leukemija (K562), promijelocitna leukemija (HL-60), leukemija T-limfocita (Jurkat), Burkitt-ov limfom (Raji), karcinom debelog creva (HT-29), adenokarcinom dojke (MDA-MB 231) negativan na estrogenske receptore (ER-) i karcinom grlića materice (HeLa). Pored toga, ispitana je citotoksična aktivnost i prema jednoj zdravoj humanoj ćelijskoj liniji (fetalni fibroblasti pluća, MRC-5).

In vitro citotoksičnost je određena kolorimetrijskim MTT testom.⁷ Princip ove metode se zasniva na redukciji tetrazolijumove soli [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolijum bromid, (MTT)] u plavo obojeni proizvod (formazan), u prisustvu mitohondrijalnog enzima sukcinat-dehidrogenaze. Količina nagradjenog formazana direktno je proporcionalna broju živih (vijabilnih) ćelija, a apsorbancija je određena na mikročitaču, na dve talasne dužine: test talasnoj dužini od 540 nm i referentnoj talasnoj dužini od 690 nm. Komercijalni antitumorski agens doksorubicin (**DOX**) je primenjen kao referentno jedinjenje. Eksperimenti su izvedeni tako što su kulture ćelija izlagane dejstvu rastućih koncentracija (0.01, 0.1, 1, 10 i 100 μM) ispitivanih jedinjenja tokom 72 h. Koncentracije pri kojima se postiže 50% inhibicije rasta, odnosno citotoksičnosti (IC_{50}), određene su "Median effect" analizom pomoću programa *CalcuSyn* i prikazane su u *Tabeli 3.5*.

Prema rezultatima antiproliferativne aktivnosti (+)-murikatacina (**1**) prikazanim u *Tabeli 3.5.*, uočava se submikromolarna citotoksičnost prema ćelijskim linijama K562 (IC_{50} 0.03 μM), HL-60 (IC_{50} 0.06 μM) i Jurkat (IC_{50} 0.14 μM). Jaka antiproliferativna aktivnost ispoljena je prema HeLa (IC_{50} 1.09 μM) i Raji (IC_{50} 1.32 μM) ćelijskim kulturama, a molekul **1** je bio potpuno neaktivan prema dve maligne ćelijske linije (HT-29 i MDA-MB 231).

Tabela 3.5. Komparativna *in vitro* antiproliferativna aktivnost prirodnih proizvoda **1**, *ent-1* i **2**, kao i njihovih analoga **3a**, **4**, **5**, **6**, **7**, *ent-7*, **8**, **9** i *ent-9*, kao i **DOX**

Ispitivano jedinjenje	IC ₅₀ (μM), 72 h							
	K562	HL-60	Jurkat	Raji	HT-29	MDA-MB 231	HeLa	MRC-5
1	0.03	0.06	0.14	1.32	>100	>100	1.09	>100
<i>ent-1</i>	0.04	25.85	>100	0.10	>100	>100	0.17	>100
2	0.41	>100	32.45	18.45	0.59	75.34	8.32	>100
3a	0.54	0.09	2.23	2.21	>100	>100	2.34	>100
4	1.55	5.31	2.54	0.95	>100	>100	1.01	>100
5	2.02	4.44	3.87	1.01	>100	>100	0.22	>100
6	0.36	0.89	0.05	1.23	15.45	3.56	2.24	>100
7	1.95	>100	25.46	13.25	1.69	>100	9.17	>100
<i>ent-7</i>	8.61	1.53	6.64	5.49	>100	>100	9.59	>100
8	7.71	1.64	2.03	5.33	35.71	5.58	10.19	77.32
9	3.91	0.06	>100	0.99	>100	45.32	>100	>100
<i>ent-9</i>	1.25	0.14	>100	>100	3.48	>100	0.30	>100
DOX	0.25	0.92	0.03	2.98	0.15	0.09	0.07	0.10

Kao što se iz *Tabele 3.5.* dalje vidi, (-)-murikatacin (*ent-1*) je ispoljilo snažnu antiproliferativnu aktivnost prema nekim od ispitivanih malignih ćelijskih linija. Iako (-)-murikatacin nije bio aktivan prema Jurkat, HT-29 i MDA-MB 231 ćelijskim linijama, pokazao je submikromolarnu citotoksičnost u kulturi K562, Raji i HeLa malignih ćelija, a prema HL-60 (IC₅₀ 25.85 μM) ćelijama je pokazao umerenu aktivnost. Najpotentnija citotoksičnost je registrovana prema ćelijskoj kulturi K562 (IC₅₀ 0.04 μM), prema kojoj je molekul *ent-1* pokazao 6 puta veću aktivnost od doksorubicina (**DOX**, IC₅₀ 0.25 μM), dok je prema ćelijskoj liniji Raji (IC₅₀ 0.10 μM) pokazao čak 30 puta veću citotoksičnost od **DOX** (IC₅₀ 2.98 μM). Citotoksičnost prema ćelijskoj liniji HeLa (IC₅₀ 0.17 μM) je vrlo značajna, ali je oko 2.5 puta slabija od citotoksičnosti **DOX** (IC₅₀ 0.07 μM).

(+)-Goniofufuron (**2**) je ispoljio submikromolarnu aktivnost prema dve ćelijske linije, K562 (IC₅₀ 0.41 μM) i HT-29 (IC₅₀ 0.59 μM) i u poredjenju sa **DOX** pokazao preko 8 puta veću citotoksičnost prema K562 (IC₅₀ 0.25 μM za **DOX**), odnosno 4 puta manju antiproliferativnu aktivnost od **DOX** (IC₅₀ 0.15 μM) prema ćelijskoj liniji HT-29 (*Tabela 3.5.*). Prirodni stiril-lakton **2** je pokazao jaku citotoksičnost (IC₅₀ 8.32 μM) prema HeLa ćelijskoj liniji, umerenu prema ćelijskim linijama Raji (IC₅₀ 18.45 μM), odnosno Jurkat (IC₅₀ 32.45 μM) i slabu antiproliferativnu aktivnost prema ćelijskoj liniji MDA-MB 231 (IC₅₀ 75.34 μM).

3-Deoksi-kardiobutanolid (**3a**) je pokazao jaku inhibiciju rasta pet neoplastičnih ćelijskih linija, pri čemu je prema dve maligne ćelijske linije detektovana submikromolarna citotoksičnost (*Tabela 3.5.*). Najpotentniju aktivnost ovaj molekul je ispoljio prema HL-60 ćelijama (IC₅₀ 0.09 μM), zatim prema K562 (IC₅₀ 0.54 μM), Raji (IC₅₀ 2.21 μM), Jurkat (IC₅₀ 2.23 μM) i HeLa (IC₅₀ 2.34 μM). Prema preostale dve maligne ćelijske linije (HT-29 i MDA-MB 231) molekul **3a** je bio potpuno neaktivan.

Molekul **4** je ispoljio submikromolarnu citotoksičnost prema Raji ćelijama (IC_{50} 0.95 μ M), koja je bila tri puta veća od **DOX** (IC_{50} 2.98 μ M). Pored toga, značajna antiproliferativna aktivnost analoga **4** registrovana je prema HeLa (IC_{50} 1.01 μ M), K562 (IC_{50} 1.55 μ M), Jurkat (IC_{50} 2.54 μ M) i HL-60 (IC_{50} 5.31 μ M) ćelijskim linijama. Jedinjenje **4** bilo je potpuno netoksično prema dve maligne (HT-29 i MDA-MB 231) ćelijske linije.

Kao što je u *Tabeli 3.5.* dalje prikazano, jedinjenje **5** je pokazalo submikromolarnu citotoksičnost prema ćelijskoj liniji HeLa (IC_{50} 0.22 μ M), iako je prema ovoj ćelijskoj liniji komercijalni antitumorski agens **DOX** je bio tri puta aktivniji (IC_{50} 0.07 μ M). Značajna antiproliferativna aktivnost analoga **5** je registrovana u kulturi Raji (IC_{50} 1.01 μ M), K562 (IC_{50} 2.02 μ M), Jurkat (IC_{50} 3.87 μ M) i HL-60 ćelija (IC_{50} 4.44 μ M), dok prema dvema malignim ćelijskim linijama (HT-29 i MDA-MB 231) nije detektovana značajnija citotoksičnost ovog analoga.

Iz *Tabele 3.5.* se takodje vidi da sintetizovani molekul **6** pokazuje submikromolarnu aktivnost prema tri ćelijske linije, Jurkat (IC_{50} 0.05 μ M), K562 (IC_{50} 0.36 μ M) i HL-60 (IC_{50} 0.89 μ M), kao i prilično jaku citotoksičnost prema Raji (IC_{50} 1.23 μ M), HeLa (IC_{50} 2.24 μ M) i MDA-MB 231 (IC_{50} 3.56 μ M) ćelijama. Umerena antiproliferativna aktivnost je zabeležena prema HT-29 (IC_{50} 15.45 μ M) ćelijama.

Analizom rezultata antiproliferativne aktivnosti molekula **7** (*Tabela 3.5.*), uočava se jaka inhibicija rasta ćelijskih linija HT-29 (IC_{50} 1.69 μ M), K562 (IC_{50} 1.95 μ M), HeLa (IC_{50} 9.17 μ M) i Raji (IC_{50} 13.25 μ M). Umerenu citotoksičnost analog **7** je ispoljio prema Jurkat ćelijskoj liniji (IC_{50} 25.46 μ M), dok prema dvema malignim ćelijskim linijama (HL-60 i MDA-MB 231) uopšte nije detektovana antiproliferativna aktivnost.

Molekul *ent-7* je ispoljio jaku citotoksičnost prema ćelijskim linijama HL-60 (IC_{50} 1.53 μ M), Raji (IC_{50} 5.49 μ M), Jurkat (IC_{50} 6.64 μ M), K562 (IC_{50} 8.61 μ M) i HeLa (IC_{50} 9.59 μ M), a bio je potpuno netoksičan prema HT-29 i MDA-MB 231 ćelijama.

Kao što se u *Tabeli 3.5.* vidi, jedinjenje **8** pokazalo je aktivnost prema svih sedam malignih ćelijskih linija. Čak prema šest ćelijskih linija ta aktivnost je vrlo značajna. U pitanju su ćelijske kulture HL-60 (IC_{50} 1.64 μ M), Jurkat (IC_{50} 2.03 μ M), Raji (IC_{50} 5.33 μ M), MDA-MB 231 (IC_{50} 5.58 μ M), K562 (IC_{50} 7.71 μ M) i HeLa (IC_{50} 10.19 μ M). Umerena do slaba citotoksičnost molekula **8** detektovana je samo prema ćelijama adeno-karcinoma debelog creva HT-29 (IC_{50} 35.71 μ M).

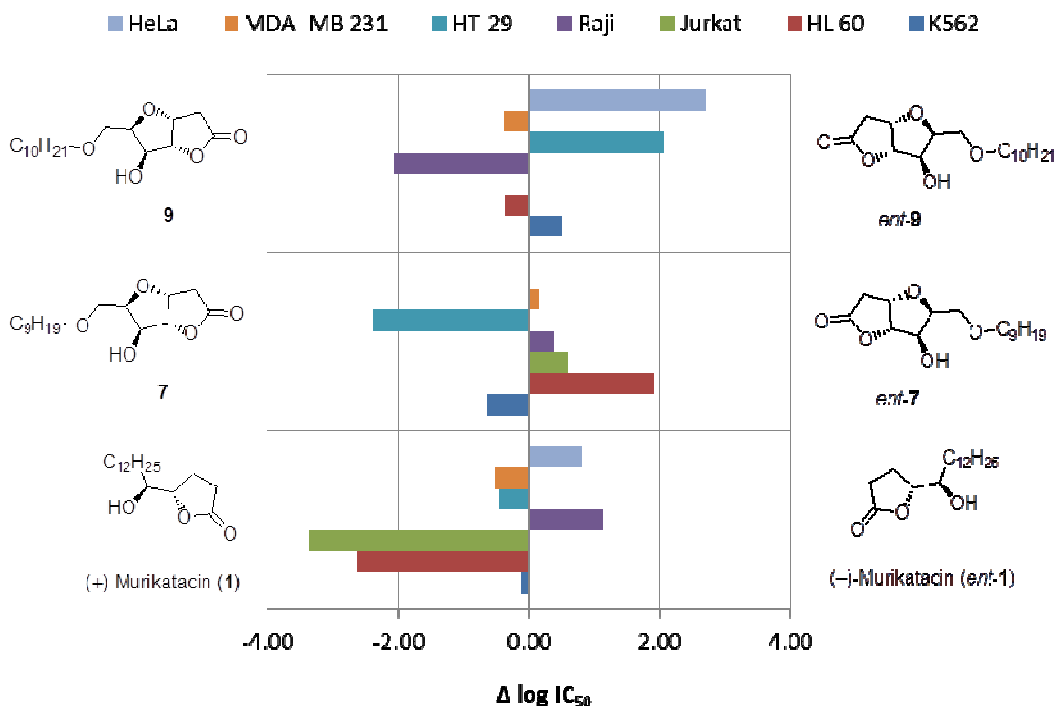
Iz *tabele (Tabela 3.5.)* se vidi da je jedinjenje **9** pokazalo submikromolarnu aktivnost prema ćelijskim linijama HL-60 (IC_{50} 0.06 μ M) i Raji (IC_{50} 0.99 μ M). Jaku citotoksičnost analog **9** je ispoljio prema K562 ćelijskoj liniji (IC_{50} 3.91 μ M), slabu prema MDA-MB 231 (IC_{50} 45.32 μ M), dok je odsustvo antiproliferativne aktivnosti detektovano prema tri maligne ćelijske linije (Jurkat, HT-29 i HeLa).

Molekul *ent-9* je pokazao zapaženu citotoksičnost prema četiri ispitivane maligne ćelijske linije, najpotentniju prema ćelijskoj kulturi HL-60 (IC_{50} 0.14 μ M), prema kojoj je bio preko 6 puta aktivniji od komercijalnog antitumorskog agensa doksorubicina (IC_{50} 0.92 μ M). Analog *ent-9* je ispoljio submikromolarnu citotoksičnost i prema ćelijskoj liniji HeLa (IC_{50} 0.30 μ M), dok je jaka citotoksičnost

zabeležena prema ćelijskim linijama K562 (IC_{50} 1.25 μ M) i HT-29 (IC_{50} 3.48 μ M). Prema preostalim ispitivanim malignim ćelijskim linijama (Jurkat, Raji i MDA-MB 231) molekul *ent-9* je bio neaktivan.

Konačno, važno je napomenuti da su skoro svi analozi (**3a**, **4**, **5**, **6**, **7**, *ent-7*, **9**, *ent-9*) kao i prirodni proizvodi **1**, *ent-1* i **2**, bili potpuno neaktivni prema normalnoj ćelijskoj liniji MRC-5, za razliku od komercijalnog leka doksorubicina (**DOX**) koji je i prema ovim ćelijama bio jako aktivan (IC_{50} 0.10 μ M), samo je analog **8** ispoljio veoma slabu aktivnost (IC_{50} 77.32 μ M). Iako ovi rezultati ukazuju na značajnu selektivnost sintetizovanih molekula prema tumorskim ćelijama, ovu pretpostavku bi trebalo proveriti dodatnim *in vitro* eksperimentima na većem broju zdravih ćelijskih linija.

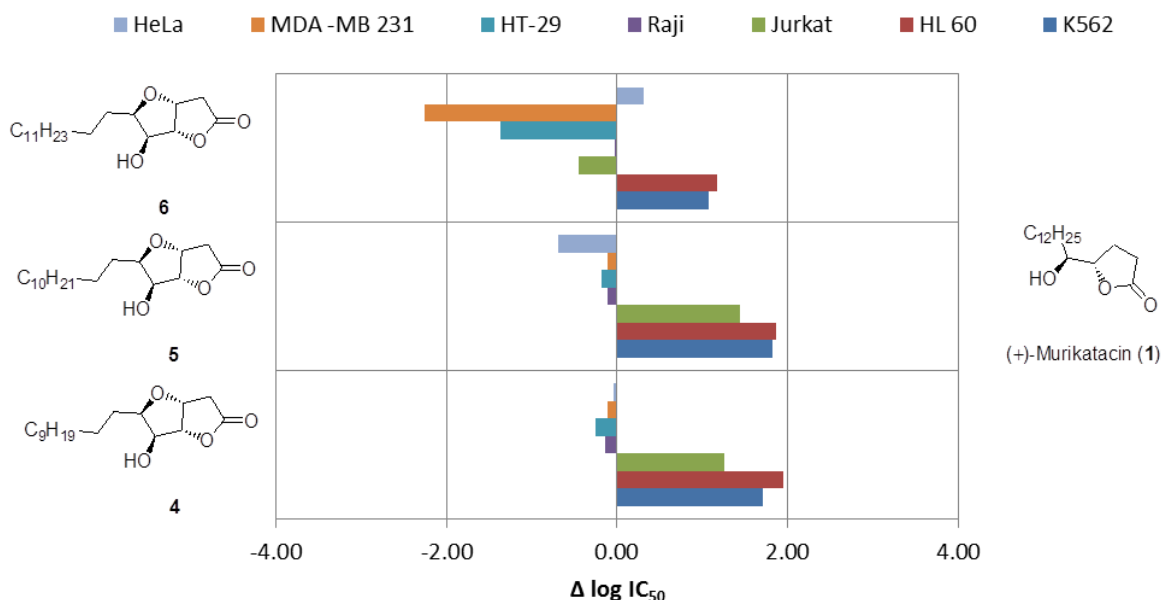
S obzirom na to da u literaturi ima malo podataka o uzajamnoj vezi između strukture i antiproliferativne aktivnosti (SAR) stiril-laktona tipa goniofufurona, kao i acetogeninskih γ -laktona tipa murikatacina, cilj ove finalne etape naših radova bio je i pokušaj uspostavljanja pomenutih korelacionih odnosa (SAR). Uticaj izosterne varijacije na antitumorsku aktivnost određen je upoređivanjem citotoksičnosti parova molekula koji imaju istu osnovnu strukturu, a razlikuju im se supstituenti. Citotoksičnost je kvantitativno izražena kao $\Delta \log (IC_{50})$, a predstavlja razliku dekadnih logaritama od IC_{50} vrednosti analoga i kontrolnog molekula [$\log (IC_{50})_{an} - \log (IC_{50})_{ko}$]. Negativne vrednosti $\Delta \log (IC_{50})$ pokazuju da analog ima snažniju antiproliferativnu aktivnost od kontrolnog molekula, dok pozitivne vrednosti odgovaraju većoj aktivnosti kontrolnog molekula u odnosu na analog.



Slika 3.4.1. Uticaj apsolutne konfiguracije na aktivnost analoga.

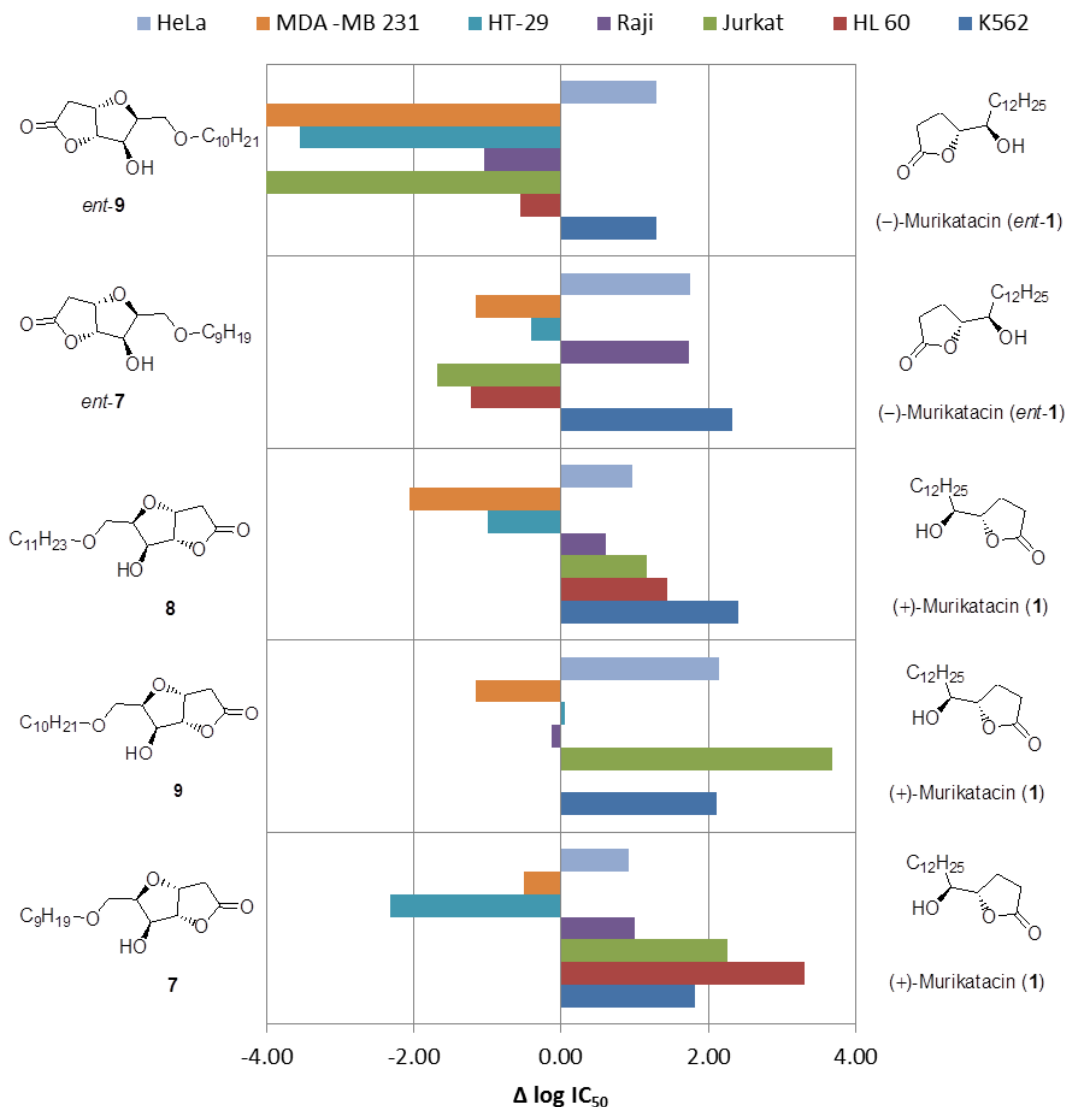
Prvo su upoređeni analozi koji se međusobno razlikuju po apsolutnoj stereochemiji, odnosno upoređivane su aktivnosti enantiomernih parova (**1** i *ent-1*, zatim **7** i *ent-7*, kao i **9** i *ent-9*; *Slika 3.4.1.*).

Pokazalo se da mimetici (–)-murikatacina pokazuju veću citotoksičnost od svojih enantiomera iz (+)-serije. Poređenjem bioloških aktivnosti **1** sa **4**, **5** i **6** (*Slika 3.4.2.*), utvrđeno je da uvođenje THF prstena vrlo malo utiče na citotoksičnost odgovarajućih mimetika (+)-murikatacina (**4**, **5** i **6**). Interesantno, efekat je izraženiji ukoliko je alkil niz (+)-murikatacina produžen za dva C-atoma. Ipak, u ovom slučaju je teško proceniti trend jer su na raspolaganju bila samo tri para analoga.



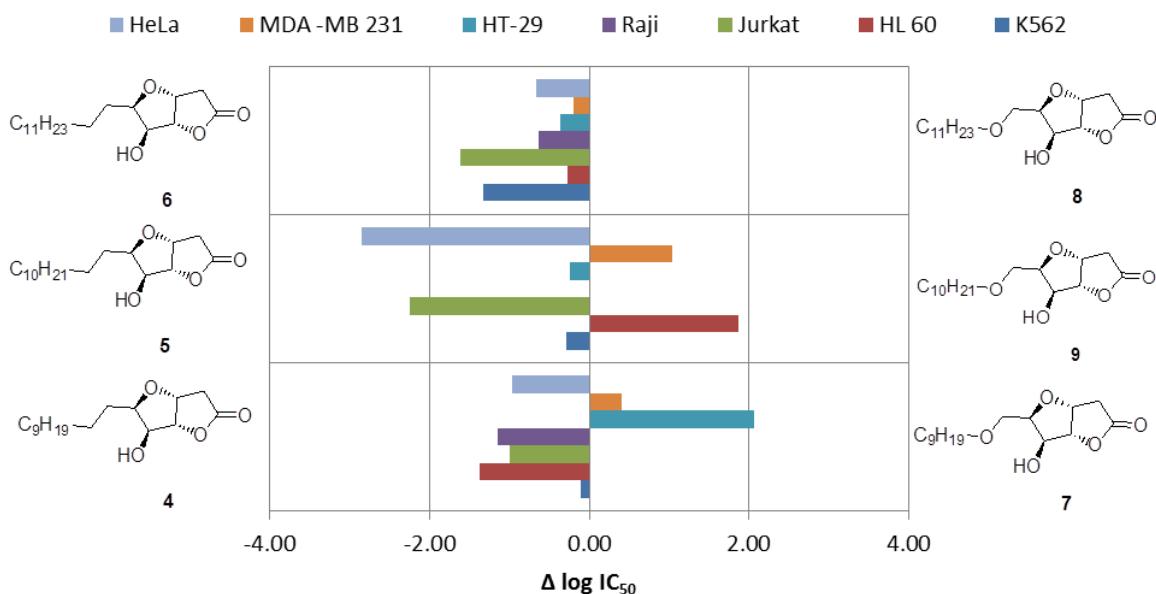
Slika 3.4.2. Uticaj dodatnog tetrahidrofuranskog prstena na aktivnost mimetika (+)-murikatacina.

Heteroanelacija **1**, praćena zamenom C₈ atoma etarskom grupom, značajno smanjuje aktivnost mimetika (+)-murikatacina (**7**, **9** i **8**), dok iste strukturne promene kod mimetika (–)-murikatacina utiču na povećanje njihove antiproliferativne aktivnosti (*ent-7* i *ent-9*). Efekat je izraženiji kada je kod analoga bočni niz produžen za jedan C-atom (*ent-9*, *Slika 3.4.3.*).



Slika 3.4.3. Uticaj heteroanelacije i izosterne varijacije ($\text{CH}_2 \rightarrow \text{O}$) na aktivnost mimetika (+)- i (-)-murikatacina (**1** i *ent-1*, respektivno).

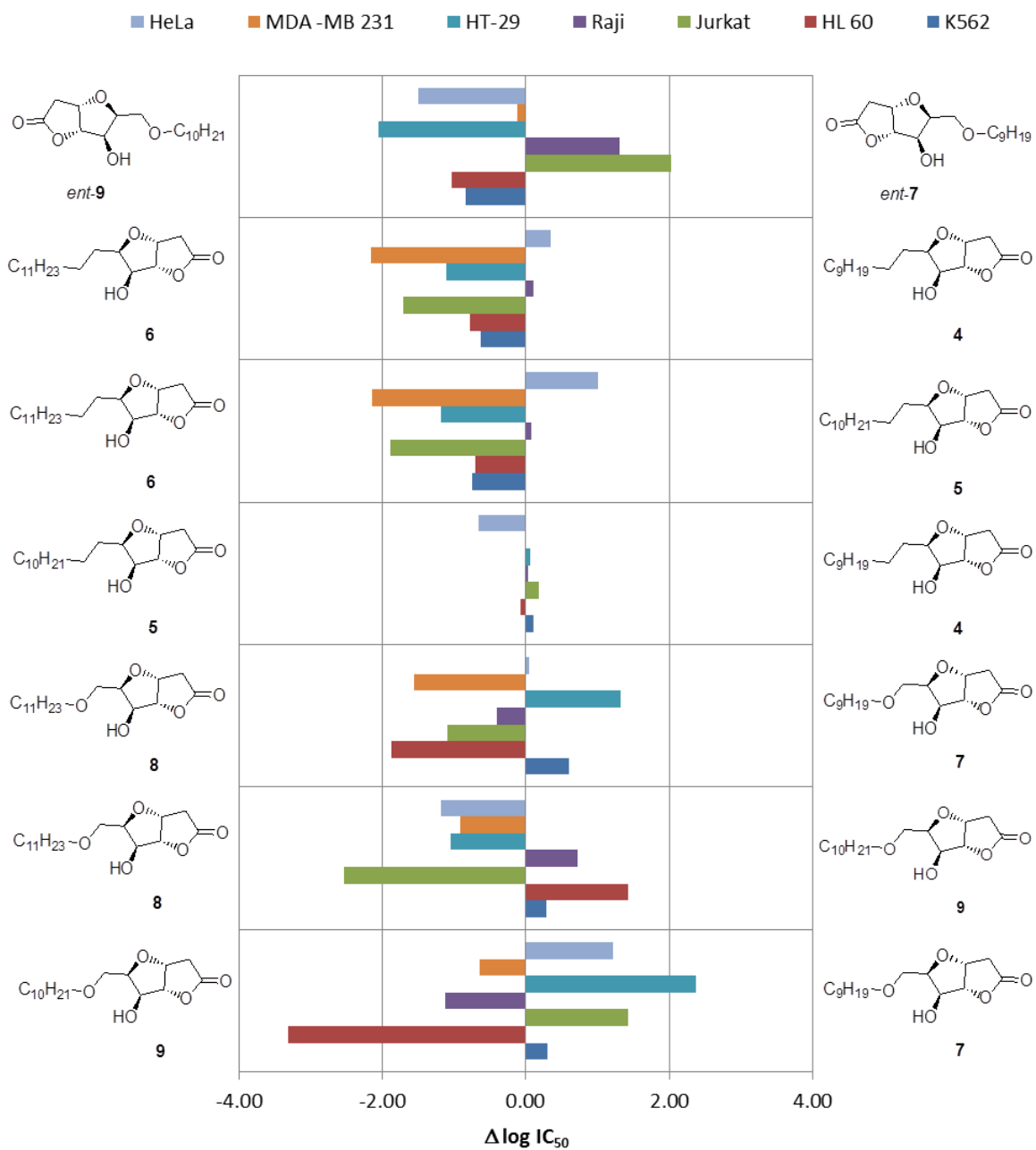
Kao što se dalje vidi (Slika 3.4.4.), zamena O_8 etarske grupe metilenskom izosterom u bočnom nizu oksa-analoga murikatacina, rezultuje znatnim povećanjem citotoksične aktivnosti prema većini ispitivanih ćelijskih linija. Upoređivanje antiproliferativne aktivnosti analoga **4** i **6** ukazuje da produžavanje bočnog niza povećava antiproliferativnu aktivnost analoga prema većini ispitivanih tumorskih ćelijskih linija.



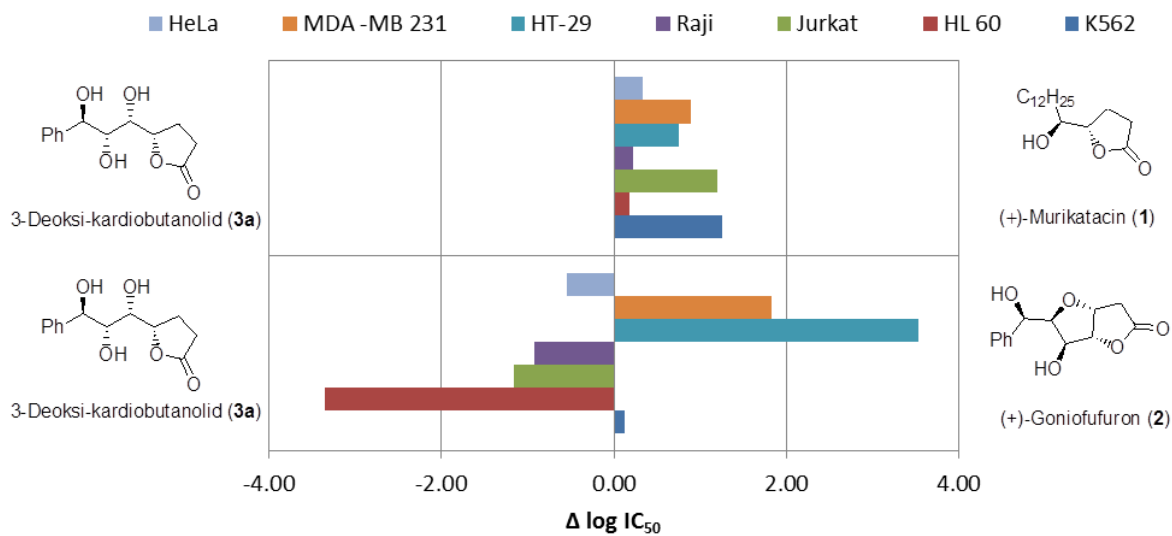
Slika 3.4.4. Uticaj izosterne zamene (O→CH₂) na aktivnost analoga.

Produženjem bočnog niza molekula **7** (analozi **8** i **9**), odnosno **4** (analozi **5** i **6**) za po jedan C-atom raste i njihova aktivnost prema većini ispitivanih ćelijskih linija (Slika 3.4.5.). Ovi rezultati su u dobroj saglasnosti sa literaturnim podacima, koji su ukazivali da je dužina bočnog niza ključna za antitumorsku aktivnost analoga murikatacina.¹⁴

Slika 3.4.6. ukazuje da aktivnost molekula **3a** raste prema svim ćelijskim linijama u odnosu na **2**, odnosno da otvaranje THF prstena povećava antiproliferativnu aktivnost, dok je **1**, sa svojim alifatičnim bočnim nizom, zadržao povećanu aktivnost u odnosu na **3a**.



Slika 3.4.5. Uticaj dužine bočnog niza na aktivnost analoga.



Slika 3.4.6. Upoređivanje antiproliferativne aktivnosti analoga **3a** sa istom kod prirodnih proizvoda **1**, odnosno **2**.

EKSPERIMENTALNI DEO

Opšte metode — Tačke topljenja su određene na aparatu Büchi 510 i nisu korigovane. Vrednosti optičke rotacije su izmerene na automatskom polarimetru P 3002 (Krüss) na sobnoj temperaturi. IR Spektri su snimljeni na FT spektrofotometru Nexus 670 (ThermoNicolet, detektor DTGS), a položaj traka je dat u cm^{-1} . NMR spektri su snimljeni na instrumentu Bruker AC 250 E, a hemijska pomeranja (δ -skala) su izražena u *ppm* vrednostima u odnosu na tetrametilsilan kao interni standard. Protonski NMR spektri su asignirani metodom *homo*-dekuplovanja, ili 2D COSY tehnikom. ^{13}C NMR Spektri su asignirani metodom selektivnog dekuplovanja. Maseni spektri niske rezolucije (LRMS) su snimljeni na Finningan-MAT 8230 spektrometru (CI) ili na instrumentu Agilent Technologies HPLC/MS 3Q system, series 1200/6410 (ESI+). Maseni spektri visoke rezolucije (HRMS) 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_{254} (Merck). Hromatogrami su izazivani sa 50%-nom H_2SO_4 uz naknadno zagrevanje na 120 °C. Fleš hromatografija je uradjena na kolonama Kieselgel 60 (0.040–0.063, Merck). Ekstrakti su sušeni sa anhidrovanim Na_2SO_4 . Organski rastvarači su uparavani na rotacionom vakuum uparivaču pri temperaturama vodenog kupatila do 30 °C.

4.1. 5-O-Benzoil-1,2-O-cikloheksiliden- α -D-ksilofuranoza (11)

1,2-O-Cikloheksiliden- α -D-ksilofuranoza¹⁵³ (**10**, 4.60 g, 20 mmol) je rastvorena u smesi anhidrovanog CH_2Cl_2 (40 mL) i anhidrovanog piridina (5 mL), rastvor je ohladjen na -26 °C, a zatim je dodat ohladjeni (-26 °C) benzoil-hlorid (2.5 mL, 21.54 mmol). Reakciona smesa je ostavljena 72 h na -26 °C, a zatim još 24 h na sobnoj temperaturi. Rastvor je prvo ispran sa 2:1 HCl, a zatim sa 10% NaCl, osušen i uparen. Nakon prečišćavanja na koloni fleš silikagela (19:1→9:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$), dobijeno je jedinjenje **11** (5.7246 g, 86%) u vidu svetlo žutog sirupa. Kristalizacijom iz smese $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{heksan}$, dobijeni su beli kristali, *tt* 101.5–102 °C, $[\alpha]_{\text{D}} = -3.2$ (*c* 1.00, CHCl_3), $R_f = 0.63$ (7:3 toluen/acetan), lit.¹⁵⁴ sirup, $[\alpha]_{\text{D}} = +12.1$.

IR (KBr): ν_{max} 3480 i 3400 (OH), 1720 (C=O).

^1H NMR Spektar (CDCl_3): δ 1.32–1.77 (m, 10 H, C_6H_{10}), 3.53 (bs, 1 H, OH), 4.22 (d, 1 H, $J_{3,4} = 2.1$ Hz, H-3), 4.39 (m, 1 H, $J_{4,5a} = 5.4$ Hz, $J_{4,5b} = 8.8$ Hz, H-4), 4.42 (dd, 1 H, $J_{4,5a} = 5.4$ Hz, $J_{5a,5b} = 13.0$ Hz, H-5a), 4.58 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.6$ Hz, H-2), 4.76 (dd, 1 H, $J_{4,5b} = 8.8$ Hz, $J_{5a,5b} = 13.0$ Hz, H-5b), 5.97 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.6$ Hz, H-1), 7.39–8.09 (m, 5 H, Ph).

^{13}C NMR Spektar (CDCl_3): δ 23.47, 23.80, 24.78, 35.50 i 36.32 ($5\times\text{CH}_2$, C_6H_{10}), 61.56 (C-5), 74.45 (C-3), 78.40 (C-4), 84.53 (C-2), 104.28 (C-1), 112.44 (C_q iz C_6H_{10}), 128.37, 129.20, 129.78 i 133.40 (Ph), 167.20 (C=O).

LRMS (CI): m/e 335 ($\text{M}^+\text{+H}$).

4.2. 3-O-Benzil-5-O-benzoil-1,2-O-cikloheksiliden- α -D-ksilofuranoza (12)

Ohladjenom (0 °C) rastvoru 5-O-benzoil derivata **11** (3.8722 g, 11.58 mmol) u suvom DMF (58 mL) dodat je NaH (0.5012 g, 16.71 mmol) i BnBr (1.8 mL, 15.13 mmol). Nakon mešanja na sobnoj temperaturi tokom 1.5 h, reakciona smesa je uparena. Ostatak je rastvoren u CH_2Cl_2 , rastvor ispran 10% NH_4Cl i vodom, a zatim osušen i uparen. Prečišćavanjem na koloni fleš silikagela (CH_2Cl_2) dobijen je čist proizvod **12** (3.6435 g, 74%) u vidu žutog sirupa, $[\alpha]_D = -68.8$ (c 1.02, CHCl_3), $R_f = 0.76$ (4:1 toluen/EtOAc).

IR (film): ν_{max} 1720 (C=O).

^1H NMR Spektar (CDCl_3): δ 1.35–1.81 (m, 10 H, C_6H_{10}), 4.08 (d, 1 H, $J_{3,4} = 2.7$ Hz, H-3), 4.50–4.78 (m, 6 H, $J_{\text{gem}} = 12.0$ Hz, $J_{1,2} = 3.8$ Hz, H-2, H-4, $2\times\text{H-5}$ i PhCH_2), 6.02 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.8$ Hz, H-1), 7.23–8.07 (m, 10 H, $2\times\text{Ph}$).

^{13}C NMR Spektar (CDCl_3): δ 23.51, 23.80, 24.80, 35.64 i 36.35 ($5\times\text{CH}_2$, C_6H_{10}), 62.37 (C-5), 72.00 (PhCH_2), 77.98 (C-4), 81.55 (C-2 i C-3), 104.81 (C-1), 112.49 (C_q iz C_6H_{10}), 127.63, 127.91, 128.23, 128.44, 129.68, 129.75, 132.97 i 137.11 ($2\times\text{Ph}$), 166.18 (C=O).

LRMS (CI): m/e 425 ($\text{M}^+\text{+H}$).

4.3. 3,5-Di-O-Benzil-1,2-O-cikloheksiliden- α -D-ksilofuranoza (13)

Ohladjenom (0 °C) rastvoru 1,2-O-cikloheksiliden- α -D-ksilofuranoze (**10**, 5.07 g, 22.04 mmol) u suvom DMF (100 mL), dodat je NaH (2.4828 g, 103.44 mmol) i BnBr (6.80 mL, 56.38 mmol). Reakciona smesa je mešana na 0 °C u toku 1.5 h, a zatim na sobnoj temperaturi još 1 h. Po završetku reakcije, dodat je MeOH (33 mL) i mešanje je nastavljeno još 20 minuta na sobnoj temperaturi. Nakon neutralizacije sa glacijalnom AcOH (10 kapi), reakciona smesa je uparena. Dobijeni sirovi produkt **13** je rastvoren u CH_2Cl_2 , prenet u levak za odvajanje i nakon dodatka vode proizvod **13** je ekstrahovan sa CH_2Cl_2 . Organske faza su spojene, osušene i uparene pri čemu je zaostao žuti sirup. Kristalizacijom iz sistema CH_2Cl_2 /heksan dobijen je čist proizvod **13** (7.13 g, 80%) u vidu belih igličastih kristala, t_f 89–91 °C, $[\alpha]_D = -39.0$ (c 0.10, CHCl_3), $R_f = 0.80$ (9:1 toluen/acetone).

^1H NMR Spektar (CDCl_3): δ 1.34–1.77 (m, 10 H, C_6H_6), 3.75 (dd, 1 H, $J_{5a,5b} = 11.8$ Hz, $J_{4,5a} = 4.6$ Hz, H-5a), 3.81 (dd, 1 H, $J_{4,5b} = 6.1$ Hz, $J_{5a,5b} = 11.8$ Hz, H-5b), 4.01 (d, 1 H, $J_{3,4} = 3.2$ Hz, H-3), 4.23 (td, 1 H, $J_{3,4} = 3.2$ Hz, $J_{4,5a} = 4.6$,

Hz, $J_{4,5b}=6.1$ Hz, H-4), 4.58 i 4.64 (2 d, 2×H, $J_{gem}=12.0$ Hz, 2×PhCH₂), 4.61 (d, 1 H, $J_{1,2}=3.8$ Hz, H-2), 5.96 (d, 1 H, $J_{1,2}=3.8$ Hz, H-1), 7.25–7.41 (m, 10 H, 2×Ph).

¹³C NMR Spektar (CDCl₃): δ 23.53, 23.81, 24.83, 35.78 i 36.42 (5×CH₂, C₆H₆), 67.52 (C-5), 71.97 i 73.51 (2×PhCH₂), 79.13 (C-4), 81.86 (C-3), 81.91 (C-2), 104.61 (C-1), 112.44 (C_q iz C₆H₆), 127.63, 128.09, 127.62 i 127.77, 128.34, 137.61 i 138.03 (Ph).

LRMS (CI): m/e 411 (M⁺+H).

Elementarna mikroanaliza: Nadjeno: C, 73.28; H, 7.42. Izračunato za C₂₅H₃₀O₅: C, 73.14; H, 7.31.

4.4. 3-O-Benzil-1,2-O-cikloheksiliden-α-D-ksilofuranoza (14)

(A) Rastvoru jedinjenja **12** (0.4947 g, 1.16 mmol) u suvom MeOH (5 mL) dodat je 1 M metanolni NaOMe (0.5 mL, 0.5 mmol). Nakon mešanja na sobnoj temperaturi tokom 20 h, reakcionoj smesi je dodato još 0.2 mL 1 M metanalnog NaOMe (0.2 mmol) i mešanje nastavljeno još 4 h. Nakon neutralizacije sa AcOH u metanolu (1:1; 0.09 mL; 0.7 mmol) reakciona smesa je uparena, a ostatak je kodestilovan sa toluenom. Posle prečišćavanja na koloni fleš silikagela (9:1 CH₂Cl₂/EtOAc), dobijeno je čisto jedinjenje **14** (0.3204 g, 86%), u obliku bezbojnog sirupa, $[\alpha]_D=-57.7$ (c 0.99, CHCl₃), $R_f=0.32$ (9:1 CH₂Cl₂/EtOAc).

(B) Ohladjenom (0 °C) rastvoru 5-O-benzoil derivata **11** (4.622 g, 13.82 mmol) u suvom DMF (69 mL) dodat je NaH (0.7478 g, 24.88 mmol) i BnBr (2.5 mL, 20.73 mmol), a zatim je reakciona smesa ostavljena uz mešanje na sobnoj temperaturi u toku 2.5 h. Nakon hladjenja (0 °C), u reakcionu smesu je dodat 0.1 M NaOMe u metanolu i mešanje je nastavljeno na sobnoj temperaturi u toku 1.5 h. Nakon neutralizacije sa 1 M AcOH/MeOH (do pH≈7) i uparavanja, ostatak je prečišćen na koloni fleš silikagela (9:1 CH₂Cl₂/EtOAc), pri čemu je dobijeno čisto jedinjenje **14** (0.5867 g, 81%), u obliku bezbojnog sirupa.

(C) U suspenziju 10% Pd/C (0.1038 g, 0.10 mmol) i apsolutnog EtOH (15 mL), koja je prethodno zasićena vodonikom uz mešanje na sobnoj temperaturi u toku 1 h, dodat je rastvor jedinjenja **13** (0.4006 g, 0.98 mmol) u EtOAc (4 mL). Reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi, u atmosferi H₂ u toku dodatnih 80 minuta, nakon čega je katalizator odvojen filtrovanjem, talog ispran etanolom, a spojeni organski rastvori upareni. Ostatak je prečišćen fleš hromatografijom (3:2→1:1 PE/Et₂O), pri čemu je sa kolone prvo eluirano polazno jedinjenje **13** (0.05 g, 16%), a zatim i čist proizvod **14** (0.2457 g, 79%), u obliku bezbojnog sirupa.

IR (film): ν_{max} 3450 (OH).

¹H NMR Spektar (CDCl₃): δ 1.32–1.77 (m, 10 H, C₆H₁₀), 2.33 (bs, 1 H, OH), 3.84 (dd, 1 H, $J_{4,5a}=4.6$ Hz, $J_{5a,5b}=11.8$ Hz, H-5a), 3.96 (dd, 1 H, $J_{4,5b}=5.0$ Hz, $J_{5a,5b}=11.8$ Hz, H-5b), 4.03 (d, 1 H, $J_{3,4}=3.4$ Hz, H-3), 4.28 (m, 1

H, $J_{3,4}=3.4$ Hz, $J_{4,5a}=4.6$ Hz, $J_{4,5b}=5.0$ Hz, H-4), 4.50 i 4.73 (2×d, 2 H, $J_{\text{gem}}=12.0$ Hz, PhCH₂), 4.65 (d, 1 H, $J_{1,2}=3.8$ Hz, H-2), 6.00 (d, 1 H, $J_{1,2}=3.8$ Hz, H-1), 7.28–7.44 (m, 5 H, Ph).

¹³C NMR Spektar (CDCl₃): δ 23.53, 23.81, 24.83, 35.78 i 36.42 (5×CH₂, C₆H₁₀), 60.92 (C-5), 71.86 (PhCH₂), 80.00 (C-4), 81.99 (C-2), 82.86 (C-3), 104.61 (C-1), 112.44 (C_q iz C₆H₁₀), 127.63, 128.09, 128.59 i 137.11 (Ph).

LRMS (CI): m/e 321 (M⁺+H).

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

(A) U rastvor prečišćenog jedinjenja **14** (0.6026 g, 1.88 mmol) u anhidrovanom DMSO (4 mL), dodat je DCC (1.1814 g, 5.73 mmol), anhidrovani piridin (0.08 mL) i 1.11 M rastvor anhidrovane H₃PO₄ u anhidrovanom DMSO (0.88 mL, 0.97 mmol). Reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi u toku 5 h, a zatim je razblažena etil-acetatom (9 mL). U rezultujuću smesu je prvo dodat rastvor oksalne kiseline (0.4752 g, 3.77 mmol) u metanolu (1.25 mL), a zatim i 10% aq NaCl (15 mL). Posle filtracije, slojevi su razdvojeni, a vodena faza je isprana sa EtOAc. Spojene organske faze su zatim isprane 10% aq NaHCO₃, pa 10% aq NaCl i na kraju ledenom vodom. Ekstrakt je osušen i uparen kodestilacijom sa toluenom. Ostatak je prečišćen na koloni fleš silikagela (9:1 CH₂Cl₂/EtOAc), pri čemu je prvo izolovan aldehid **15** (0.4656 g, 77%, 81% računato na izreagovalo **14**) u vidu svetlo žutog sirupa, $[\alpha]_D=-41.4$ (c 0.95, CHCl₃), $R_f=0.27$ (9:1 toluen/EtOAc), a naknadnim eluiranjem kolone regenerisana je manja količina neizreagovanog polaznog jedinjenja **14** (0.0263 g, 4%).

(B) U ohladjenu (0 °C) suspenziju CrO₃ (0.1995 g, 2.00 mmol) u suvom CH₂Cl₂ (13.5 mL) uz mešanje je dodat prvo 3,5-dimetilpirazol (0.1864 g, 1.93 mmol), a nakon 15 minuta i jedinjenje **14** (0.3095 g, 0.97 mmol). Reakciona smesa je mešana uz hladjenje (0 °C) u toku 1 h, a zatim još 2 h na sobnoj temperaturi, nakon čega je, uz hladjenje (0 °C), dodata nova porcija 3,5-dimetilpirazola (0.2040 g, 2.11 mmol) i CrO₃ (0.1932 g, 1.93 mmol) i mešanje nastavljeno na sobnoj temperaturi. Pošto reakcija nije bila završena, nakon 6 h od početka reakcije, uz hladjenje (0 °C) je dodata dodatna količina ragenasa, 3,5-dimetilpirazola (0.5670 g, 5.87 mmol) i CrO₃ (0.6010 g, 6.01 mmol), a mešanje na sobnoj temperaturi je nastavljeno u toku noći (ukupno 23 h). Nakon isteka ovog vremena, u ohladjenu (0 °C) reakcionu smesu je dodat 5 M NaOH (0.78 mL, 3.88 mmol) i mešanje nastavljeno u toku 15 minuta, nakon čega je reakciona smesa razblažena metilen-hloridom (20 mL). Organski rastvor je prvo ispran sa HCl (2:1, 2×20 mL), zatim sa vodom, i na kraju sa 10% aq NaCl. Organska faza je osušena i uparena, a ostatak je prečišćen na koloni fleš silikagela (19:1 CH₂Cl₂/EtOAc). Pri tome je izolovan čist proizvod **15** (0.0331 g, 11%) u vidu svetlo žutog sirupa.

IR (film): ν_{max} 1720 (C=O).

^1H NMR Spektar (CDCl_3): δ 1.34–1.76 (m, 10 H, C_6H_{10}), 4.37 (d, 1 H, $J_{3,4}=3.7$ Hz, H-3), 4.49 i 4.62 (2 \times d, 2 H, $J_{\text{gem}}=11.9$ Hz, PhCH_2), 4.58 (dd, 1 H, $J_{3,4}=3.7$ Hz, $J_{4,5}=1.5$ Hz, H-4), 4.66 (d, 1 H, $J_{1,2}=3.5$ Hz, H-2), 6.14 (d, 1 H, $J_{1,2}=3.5$ Hz, H-1), 7.27–7.41 (m, 5 H, Ph), 9.69 (d, 1 H, CHO).

^{13}C NMR Spektar (CDCl_3): δ 23.53, 23.81 i 24.75 (C-3', C-4' i C-5'), 35.85 i 36.67 (C-2' i C-6'), 72.36 (PhCH_2), 81.76 (C-2), 83.92 (C-3), 84.58 (C-4), 105.80 (C-1), 113.31 (C_q iz C_6H_{10}), 127.66, 128.11, 128.51 i 136.69 (Ph), 200.07 (CHO).

LRMS (CI): m/e 319 ($\text{M}^+\text{+H}$).

4.6. 3-O-Benzil-1,2:5,6-di-O-izopropiliden- α -D-glukofuranoza (17)

Ohladjenom rastvoru (0 °C) jedinjenja **16** (2.7948 g, 10.74 mmol) u suvom DMF (56 mL), dodat je NaH (0.5786 g, 20.41 mmol) i BnBr (2.39 g, 1.66 mL, 13.96 mmol). Reakciona smesa je mešana na 0 °C, u toku 0.5 h, a zatim na sobnoj temperaturi još 1.5 h. Nakon toga je u suspenziju dodat MeOH (11 mL) i mešanje je nastavljeno još 20 min na sobnoj temperaturi. Reakciona smesa je uparena, a ostatak rasporedjen izmedju CH_2Cl_2 i H_2O . Organska faza je odvojena i vodeni rastvor ekstrahovan sa dve porcije CH_2Cl_2 . Spojeni ekstrakti su osušeni i upareni, a ostatak prečišćen na koloni fleš silikagela (19:1 toluen/ Et_2O). Pri tome je dobijen čist proizvod **17** (3.2497 g, 86%) kao bezbojni sirup, $[\alpha]_{\text{D}}=-40.0$ (c 1.00, CHCl_3), $R_f=0.33$ (17:3 PE/ Et_2O), lit¹⁵⁶ $[\alpha]_{\text{D}}=-28.3$ (EtOH).

IR (CHCl_3): ν_{max} 1602 (Ph).

^1H NMR Spektar (CDCl_3): δ 1.32, 1.39, 1.45 i 1.51 (4 \times s, 3 H svaki, $2\times\text{Me}_2\text{C}$), 3.98–4.07 (m, 2 H, $J_{3,4}=3.0$ Hz, $J_{5,6a}=5.9$ Hz, $J_{6a,6b}=10.5$ Hz, H-3 i H-6a), 4.09–4.20 (m, 2 H, $J_{4,5}=7.0$ Hz, $J_{5,6b}=6.1$ Hz, $J_{6a,6b}=10.5$ Hz, H-4 i H-6b), 4.39 (m, 1 H, $J_{4,5}=7.0$ Hz, $J_{5,6a}=5.9$ Hz, $J_{5,6b}=6.1$ Hz, H-5), 4.60 (d, 1 H, $J_{1,2}=3.7$ Hz, H-2), 4.65 i 4.61 (2 \times d, 1 H svaki, $J_{\text{gem}}=11.8$ Hz, PhCH_2), 5.91 (d, 1 H, $J_{1,2}=3.7$ Hz, H-1), 7.30–7.40 (m, 5 H, Ph).

^{13}C NMR Spektar (CDCl_3): δ 25.38, 26.18, 26.73 i 26.77 ($2\times\text{Me}_2\text{C}$), 67.32 (C-6), 72.29 (PhCH_2), 72.45 (C-5), 81.24 (C-4), 81.61 (C-3), 82.57 (C-2), 108.22 (C-1), 108.90 i 111.71 ($2\times\text{Me}_2\text{C}$), 127.77, 128.33, 129.63 i 137.57 (Ph).

4.7. 3-O-Benzil-D-glukopiranoza (18)

(A) Rastvor jedinjenja **17** (1.3014 g, 3.71 mmol) u smesi 9:1 TFA/ H_2O (13 mL), mešan je na sobnoj temperaturi 40 min. Reakciona smesa je uparena, a tragovi kiseline su uklonjeni kodestilacijom sa toluenom. Ostatak je prečišćen na koloni fleš silikagela (94:5:1 EtOAc/MeOH/ Et_3N) pri čemu je dobijen čist

proizvod **18** (0.7234 g, 72%) u vidu bezbojne staklaste mase koja nakon sušenja kristalivala u vidu belog praha, t_t 124–125 °C (aceton/PE), $[\alpha]_D^{157} = -25.8$ (c 1.00, H₂O), $R_f = 0.26$ (19:1 EtOAc/PrOH), lit.¹⁵⁷ t_t 134–135 °C (EtOH), lit.¹⁵⁷ $[\alpha]_D = +20.3 \rightarrow +41.9$ (H₂O).

(B) Jedinjenje **17** (1.1519 g, 3.29 mmol) je rastvoreno u smesi 1:1 TFA/H₂O (2.3 mL), mešano na sobnoj temperaturi u toku 16 h i upareno kodestilacijom sa toluenom do potpunog uklanjanja kiseline. Nakon dvostruke rekristalizacije, izolovano je čisto jedinjenje **18** (0.4048 g), matični lug (0.48 g) je prečišćen na koloni fleš silikagela (19:1 EtOAc/PrOH) pri čemu je dobijena dodatna količina čistog proizvoda **18** (0.4014 g, ukupna masa 0.8062 g, 91%).

IR (KBr): ν_{\max} 3500 (OH).

¹H NMR Spektar (CD₃OD): δ 3.31–4.04 (m, 6 H, H-2, H-3, H-4, H-5 i H-6, CH₂Ph), 4.61 (d, 1 H, $J_{1,2} = 7.3$ Hz, H-1 β), 5.21 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.7$ Hz, H-1 α), 7.26–7.63 (m, 5 H, Ph).

¹³C NMR Spektar (CD₃OD): δ 62.58 (C-6 α), 62.69 (C-6 β), 71.41 (C-7), 72.93 (PhCH₂), 77.12 (C-3), 80.24 (C-5), 81.38 (C-6), 85.03 (C-4), 128.44, 129.03, 129.12, 140.26, 140.40 (Ph).

LRMS (ESI +): m/e 293 (M⁺+Na), 309 (M⁺+K).

4.8. 3,6-Anhidro-5-O-benzil-2-deoksi-D-glicero-D-ido-oktono-1,4-lakton (19)

Rastvoru jedinjenja **18** (0.2550 g, 0.94 mmol) u anhidrovanom DMF-u (2.5 mL), dodat je suvi Et₃N (0.52 mL, 3.73 mmol) i Meldrum-ova kiselina (0.5544 g, 3.85 mmol). Reakciona smesa je mešana na 46–48 °C u toku 70 h. Nakon razblaženja sa CH₂Cl₂, reakciona smesa je uparena, a ostatak je rastvoren u minimalnoj količini CH₂Cl₂ i prečišćen na koloni fleš silikagela (4:1 EtOAc/PE). Dobijeno je čisto jedinjenje **19** (0.1191 g, 43%) u obliku belog praha, t_t 104–105 °C (CH₂Cl₂/heksan), $[\alpha]_D = +32.2$ (c 0.5, EtOH), $R_f = 0.20$ (Et₂O).

IR (CHCl₃): ν_{\max} 3444 (OH), 1784 (C=O).

¹H NMR Spektar (CDCl₃): δ 2.64 (d, 1 H, $J_{2a,2b} = 18.5$ Hz, H-2a), 2.74 (dd, 1 H, $J_{2a,2b} = 18.5$ Hz, $J_{2b,3} = 4.5$ Hz, H-2b), 3.66 (dd, 1 H, $J_{7,8a} = 4.7$ Hz, $J_{8a,8b} = 12.7$ Hz, H-8a), 3.79 (dd, 1 H, $J_{7,8b} = 2.7$ Hz, $J_{8a,8b} = 12.7$ Hz, H-8b), 3.94–4.04 (m, 2 H, $J_{7,8a} = 4.7$ Hz, $J_{7,8b} = 2.7$ Hz, H-5 i H-7), 4.35 (d, 1 H, $J = 2.5$ Hz, H-6), 4.65 i 4.75 (2 \times d, 2 H, $J_{\text{gem}} = 11.7$ Hz, CH₂Ph), 4.91–4.98 (m, 2 H, $J_{2b,3} = 4.5$ Hz, H-3 i H-4), 7.31–7.43 (m, 5 H, Ph).

¹³C NMR Spektar (CDCl₃): δ 35.98 (C-2), 64.15 (C-8), 69.22 (C-7), 72.93 (PhCH₂), 77.12 (C-3), 80.24 (C-5), 81.38 (C-6), 85.03 (C-4), 127.98, 128.47, 128.81, 136.78 (Ph), 175.35 (C-1).

LRMS (ESI +): m/e 295 (M⁺+H), 317 (M⁺+Na).

HRMS: m/e 317.0999 (M⁺+Na), izračunato za C₁₅H₁₈NaO₆: 317.0996.

4.9. 3-O-Benzil-1,2-O-cikloheksiliden-5-C-fenil- β -L-ido-pentofuranoza (20)

(A) Ohladjenom (0 °C) rastvoru jedinjenja **15** (0.5220 g, 1.64 mmol) u anhidrovanom Et₂O (15 mL) dodat je etarski rastvor PhMgBr (0.66 mL, 1.98 mmol). Reakciona smesa je mešana na 0 °C i u atmosferi N₂ u toku 3.5 h, a zatim je neutralisana sa 10% aq NH₄Cl (40 mL) i ekstrahovana sa Et₂O (2×30 mL). Spojeni ekstrakti su isprani sa 10% aq NaCl (40 mL), osušeni i upareni, a ostatak prečišćen na koloni fleš silikagela (3:2→1:1 heksan/Et₂O). Sa kolone je prvo eluiran proizvod **21** (0.0749 g, 12%) u obliku bezbojnog ulja [α]_D=-57.0 (c 1.00, CHCl₃), R_f=0.46 (3:2 heksan/Et₂O), a zatim i jedinjenje **20** (0.4407 g, 68%) u obliku bezbojnog sirupa, [α]_D=-21.6 (c 0.88, CHCl₃), R_f=0.26 (3:2 heksan/Et₂O).

(B) Ohladjenom (0 °C) rastvoru jedinjenja **15** (0.9678 g, 3.04 mmol) u anhidrovanom Et₂O (14 mL) dodat je etarski rastvor PhMgBr (5.1 mL, 15.2 mmol). Reakciona smesa je mešana na 0 °C i u atmosferi N₂ u toku 4 h, a zatim je neutralisana sa 10% aq NH₄Cl (75 mL) i ekstrahovana sa CH₂Cl₂ (2×40 mL). Spojeni ekstrakti su isprani sa 10% aq NaCl (65 mL), osušeni i upareni. Ostatak je tretiran sa NaBH₄ (0.0300 g, 0.80 mmol) u MeOH (10 mL), uz mešanje na sobnoj temperaturi u toku 15 minuta. Posle uparavanja rastvarača, ostatak je prečišćen na koloni fleš silikagela (7:3 PE/Et₂O). Sa kolone je prvo eluiran proizvod **21** (0.1330 g, 11%) u obliku bezbojnog ulja, a zatim jedinjenje **20** (0.6075 g, 50%) u obliku bezbojnog sirupa. Na kraju je eluiran primarni alkohol **14** (0.1766 g, 18%), kao proizvod redukcije neizreagovalog polaznog aldehida **15**.

Jedinjenje **20**:

IR (film): ν_{\max} 3477 (OH).

¹H NMR Spektar (CDCl₃): δ 1.20–1.80 (m, 10 H, C₆H₁₀), 3.01 (bs, 1 H, OH), 3.65 (d, 1 H, J_{3,4}=3.0 Hz, H-3), 4.32 i 4.58 (2×d, 2 H, J_{gem}=11.7 Hz, PhCH₂), 4.34 (dd, 1 H, J_{3,4}=3.0 Hz, J_{4,5}=7.6 Hz, H-4), 4.62 (d, 1 H, J_{1,2}=3.8 Hz, H-2), 5.08 (d, 1 H, J_{4,5}=7.6 Hz, H-5), 6.04 (d, 1 H, J_{1,2}=3.8 Hz, H-1), 7.28–7.46 (m, 10 H, 2×Ph).

¹³C NMR Spektar (CDCl₃): δ 23.45, 23.76, 24.75, 35.62 i 36.28 (5×CH₂), 71.66 (PhCH₂), 72.26 (C-5), 81.57 (C-2), 82.20 (C-3), 84.41 (C-4), 104.63 (C-1), 112.47 (C_q iz C₆H₁₀), 127.00, 127.52, 127.87, 127.91, 128.16, 128.22, 128.29, 128.42 i 139.67 (2×Ph).

LRMS (CI): m/e 397 (M⁺+H).

HRMS: m/e 419.1820 (M⁺+Na), izračunato za C₂₄H₂₈NaO₅: 419.1829.

4.10. 3-O-Benzil-5-O-benzoil-1,2-O-cikloheksiliden-5-C-fenil- α -D-gluko-pentofuranoza (22)

(A) U ohladjen rastvor (0 °C) jedinjenja **20** (0.5314 g, 1.34 mmol), benzoeve kiseline (0.2086 g, 1.74 mmol) i Ph₃P (0.7330 g, 2.81 mmol) u anhidrovanom THF (17 mL), postepeno je, u toku nekoliko minuta, dokapavan rastvor DEAD (0.44 mL, 2.74 mmol) u THF (1 mL). Reakciona smesa je mešana na ledenom kupatilu (0 °C) u toku 1 h, a zatim još 4.5 h na sobnoj temperaturi. Nakon neutralizacije sa 10% aq NaHCO₃ (63 mL), slojevi su razdvojeni, a vodena faza je isprana sa CH₂Cl₂ (4×35 mL). Ekstrakt je osušen i uparen, a ostatak prečišćen na koloni fleš silikagela (19:1 heksan/EtOAc), pri čemu je dobijeno čisto jedinjenje **22** (0.4528 g, 67%) u obliku belih igličastih kristala. Nakon rekristalizacije iz smese CH₂Cl₂/heksan beli kristali jedinjenja **22** pokazivali su *t*_m 135–138 °C, [α]_D²⁰ = -4.5 (*c* 1.01, CHCl₃), R_f = 0.54 (3:2 heksan/Et₂O).

(B) Rastvoru jedinjenja **21** (0.4434 g, 1.12 mmol) u aps. Py (8 mL) dodat je BzCl (1.60 mL, 13.78 mmol) i reakciona smesa mešana na sobnoj temperaturi u toku 24 h. Nakon toga, reakcionoj smesi je dodat 5% aq NaHCO₃, a rezultujuća emulzija je ekstrahovana sa CH₂Cl₂. Organske faze su spojene, isprane prvo sa aq HCl (2:1), zatim sa 5% aq NaHCO₃, osušene i uparene. Prečišćavanjem na koloni fleš silikagela (4:1 PE/Et₂O), dobijeno je jedinjenje **22** (0.5335 g, 95%) u obliku belih kristala.

IR (film): ν_{\max} 1725 (C=O iz Bz).

¹H NMR Spektar (CDCl₃): δ 1.20–1.86 (m, 10 H, C₆H₁₀), 4.19 (d, 1 H, *J*_{3,4} = 3.0 Hz, H-3), 4.42 (d, 1 H, *J*_{gem} = 11.5 Hz, H_a iz PhCH₂), 4.59–4.74 (m, 3 H, *J*_{1,2} = 3.6 Hz, *J*_{4,5} = 9.6 Hz, H-2, H-4, H_b iz PhCH₂), 5.97 (d, 1 H, *J*_{1,2} = 3.6 Hz, H-1), 6.26 (d, 1 H, *J*_{4,5} = 9.6 Hz, H-5), 7.2–8.11 (m, 15 H, 3×Ph).

¹³C NMR Spektar (CDCl₃): δ 23.58, 23.92, 24.91, 35.69 i 36.45 (5×CH₂), 72.18 (PhCH₂), 72.81 (C-5), 81.18 (C-3), 81.34 (C-2), 81.61 (C-4), 104.90 (C-1), 112.47 (C_q iz C₆H₁₀), 127.47–138.31 (3×Ph), 164.64 (C=O iz Bz).

LRMS (CI): *m/e* 501 (M⁺+H).

Elementarna mikroanaliza: Nadjeno: C, 74.11; H, 6.67. Izračunato za C₃₁H₃₂O₆: C, 74.38; H, 6.44.

4.11. 3-O-Benzil-1,2-O-cikloheksiliden-5-C-fenil- α -D-ksilo-pent-5-ulo-furanoza (23)

(A) U ohladjenu (0 °C) suspenziju CrO₃ (0.0891 g, 0.86 mmol) u anhidrovanom CH₂Cl₂ (7 mL), uz mešanje, je dodat 3,5-dimetilpirazol (0.0787 g, 0.82 mmol), a nakon 15 minuta i jedinjenje **20** (0.1606 g, 0.41 mmol). Reakciona smesa je na 0 °C mešana u toku 3 h, a zatim na sobnoj temperaturi još 1 h. Pre obrade, reakciona smesa je ponovo ohladjena (0 °C), zatim je dodat 5M NaOH (0.35 mL, 1.74 mmol). Nakon 15 minuta reakciona smesa je razblažena sa CH₂Cl₂ (15 mL) i rastvor je ispran sa aq HCl (2:1, 2×15 mL) u cilju odstranjivanja 3,5-dimetilpirazola. Zatim je organski sloj ispran vodom, pa 10% aq NaCl, osušen i uparen.

Zaostali beli sirup je prečišćen na koloni fleš silikagela (24:1→9:1 CH₂Cl₂/EtOAc) pri čemu je izolovano čisto jedinjenje **23** (0.0280 g, 18%) u obliku sirupa. Nečiste frakcije su naknadno prečišćene fleš hromatografijom (3:2 heksan/Et₂O), pri čemu je izolovano još čistog ketona **23** (0.0276 g, 17%, ukupno 0.0556 g, 35%, 44% preračunato izreagovalo **20**), $[\alpha]_D = -59.3$ (*c* 1.72, CHCl₃), $R_f = 0.38$ (3:2 heksan/Et₂O), a regenerisan je i neizreagovali polazni alkohol **20** (0.0328g, 20%).

(B) Jedinjenju **20** (0.4155 g, 1.05 mmol) je dodat PCC (0.5766 g, 2.67 mmol) i anhidrovani CH₂Cl₂ (40 mL). Reakciona smesa je mešana na temperaturi klučanja u toku 2 h. Reakciona smesa je adsorbovana na silikagelu (≈5 g) i prečišćena fleš hromatografijom (17:3 toluen/Et₂O), pri čemu je dobijeno čisto jedinjenje **23** (0.4069 g, 98%) u obliku bezbojnog sirupa.

IR (film): ν_{\max} 2934 i 2859 (C-H), 1704 (C=O).

¹H NMR Spektar (CDCl₃): δ 1.20–1.80 (m, 10 H, C₆H₁₀), 4.27 i 4.49 (2×d, 2 H, $J_{\text{gem}} = 12.1$ Hz, CH₂Ph), 4.42 (d, 1 H, $J_{3,4} = 3.7$ Hz, H-3), 4.67 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.6$ Hz, H-2), 5.56 (d, 1 H, $J_{3,4} = 3.7$ Hz, H-4), 6.19 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.6$ Hz, H-1), 6.88–7.96 (m, 10 H, 2×Ph).

¹³C NMR Spektar (CDCl₃): δ 23.49, 23.82 i 24.77 (C-3', C-4' i C-5'), 35.76 i 36.63 (C-2' i C-6'), 71.82 (CH₂Ph), 81.57 (C-2), 83.43 (C-3), 83.50 (C-4), 104.97 (C-1), 112.89 (C_q iz C₆H₁₀), 127.54, 127.67, 128.13, 128.33, 128.45, 133.13, 135.85, 136.35 i 135.85 (2×Ph), 193.87 (C-5).

LRMS (CI): *m/e* 395 (M⁺+H).

HRMS: *m/e* 395.1845 (M⁺+H), izračunato za C₂₄H₂₇O₅: 395.1853; *m/e* 417.1662 (M⁺+Na), izračunato za C₂₄H₂₆NaO₅: 417.1672; *m/e* 433.1402 (M⁺+K), izračunato za C₂₄H₂₆KO₅: 433.1412.

4.12. 3-O-Benzil-1,2-O-cikloheksiliden-5-C-fenil- α -D-gluko-pentofuranoza (21)

(A) U ohladjeni rastvor (0 °C) jedinjenja **22** (0.4339 g, 0.87 mmol) u C₆H₆ (8.5 mL), dodat je 1 M NaOMe (2.38 mL, 2.38 mmol). Reakciona smesa je mešana 1 h na 0 °C, a zatim 23 h na sobnoj temperaturi, nakon čega je rastvor neutralisan glacijalnom AcOH (do pH≈7). Reakciona smesa je uparena kodestilacijom sa toluenom i prečišćena na koloni fleš silikagela (4:1→7:3→2:3 PE/Et₂O), pri čemu je dobijeno jedinjenje **21** (0.2712 g, 79%, 84% računato na izreagovalo **22**) u obliku bezbojnog ulja, $[\alpha]_D = -57.0$ (*c* 1.00, CHCl₃), $R_f = 0.46$ (3:2 heksan/Et₂O).

(B) U ohladjeni rastvor (0 °C) jedinjenja **22** (0.3095 g, 0.62 mmol) u CH₂Cl₂ (1 mL) i MeOH (4 mL), dodat je 1 M NaOMe (1.0 mL, 1.00 mmol). Reakciona smesa je mešana 1 h na 0 °C, a zatim 1 h na sobnoj temperaturi, nakon čega je dodata nova porcija 1 M NaOMe (1.1 mL, 1.00 mmol). Mešanje je nastavljeno još 22 h, a

zatim je reakciona smesa obradjena kao u *Postupku A*. Nakon prečišćavanja na koloni fleš silikagela (4:1 heksan/Et₂O), dobijen je čist proizvod **21** (0.2420 g, 99%) u obliku bezbojnog ulja.

(C) Suspenzija koja sadrži jedinjenje **23** (0.4069 g, 1.03 mmol) i NaBH₄ (0.0855 g, 2.26 mmol) u MeOH (10 mL) mešana je na sobnoj temperaturi u toku 2 h, nakon čega je uparena. Ostatak je prečišćen na koloni fleš silikagela (9:1 toluen/Et₂O), pri čemu je kao glavni reakcioni proizvod izolovano jedinjenje **21** (0.3539 g, 87%) u obliku bezbojnog ulja, a kao sporedni proizvod jedinjenje **20** (0.0496 g, 12%) u obliku bezbojnog sirupa.

Jedinjenje **21**:

IR (film): ν_{\max} 3480 (OH).

¹H NMR Spektar (CDCl₃): δ 1.17–1.85 (m, 10 H, C₆H₁₀), 3.39 (d, 1 H, $J_{5,\text{OH}}=6.1$ Hz, OH), 4.03 (d, 1 H, $J_{3,4}=3.2$ Hz, H-3), 4.34 (dd, 1 H, $J_{3,4}=3.2$ Hz, $J_{4,5}=6.1$ Hz, H-4), 4.48 i 4.71 (2 \times d, $J_{\text{gem}}=11.4$ Hz, PhCH₂), 4.63 (d, 1 H, $J_{1,2}=3.8$ Hz, H-2), 5.11 (t, 1 H, $J_{4,5}=J_{5,\text{OH}}=6.1$ Hz, H-5), 6.05 (d, 1 H, $J_{1,2}=3.8$ Hz, H-1), 7.12–7.60 (m, 10 H, 2 \times Ph).

¹³C NMR Spektar (CDCl₃): δ 23.47, 23.78, 24.80, 35.60 i 36.26 (5 \times CH₂), 72.01 (C-5), 72.15 (PhCH₂), 81.21 (C-2), 82.38 (C-4), 82.94 (C-3), 104.69 (C-1), 112.28 (C_q iz C₆H₁₀), 126.05, 127.54, 127.94, 128.30, 128.34, 128.45, 128.70, 136.71 i 141.30 (2 \times Ph).

LRMS (CI): m/e 397 (M⁺+H).

Elementarna mikroanaliza: Nadjeno: C, 73.05; H, 7.52. Izračunato za C₂₄H₂₈O₅: C, 72.70; H, 7.12.

4.13. 3-O-Benzil-5-O-benzoil-D-ksilofuranoza (24)

Rastvor jedinjenja **12** (3.6435 g, 8.58 mmol) u 70% aq AcOH mešan je na temperaturi ključanja tokom 5.5 h. Reakciona smeša je koncentrovana, a ostaci kiseline su uklonjeni kodestilacijom sa toluenom. Nakon prečišćavanja fleš hromatografijom (3:2 toluen/EtOAc), dobijeno je čisto jedinjenje **24** (2.5167 g, 81%) u obliku belih kristala. Rekristalizacijom iz smese CH₂Cl₂/heksan, dobijen je analitički uzorak **24**, *tt* 59–60 °C, $[\alpha]_{\text{D}}=-18.1 \rightarrow +4.2$ (c 1.00, CHCl₃, 24 h), odnos anomera (iz ¹H NMR): $\alpha/\beta=1:0.3$, $R_f=0.68$ (Et₂O).

IR (KBr): ν_{\max} 3420 (OH), 1720 (C=O).

¹H NMR Spektar (CDCl₃): δ 4.05 i 4.09 (bs i dd, 1 H, β -anomer: $J_{2,3}=1.3$ Hz, $J_{3,4}=3.5$ Hz, α -anomer: $J_{2,3}=2.9$ Hz, $J_{3,4}=4.8$ Hz, H-3 α i β), 4.24 i 4.33 (dd i bs, 1 H, α -anomer: $J_{1,2}=3.8$ Hz, H-2 α i β), 4.41–4.78 (m, 4H, PhCH₂, H-4 α i β , H-5 α i β), 5.27 i 5.56 (bs i d, 1 H, H-1 α i β), 7.18–8.09 (m, 10 H, 2 \times Ph).

¹³C NMR Spektar (CDCl₃): δ 63.61 (C-5 α), 64.12 (C-5 β), 71.94 (PhCH₂- α), 72.51 (PhCH₂- β), 75.02 (C-2 α), 76.35 (C-4 α), 77.50 (C-2 β), 79.08 (C-4 β), 82.07 (C-3 β), 82.85 (C-3 α), 96.26 (C-1 α), 103.36 (C-1 β), 127.49, 127.59, 127.73, 127.82, 128.39, 128.46, 128.56, 129.62, 133.05 i 137.34 (2 \times Ph), 166.49 (C=O).

LRMS (CI): m/e 237 ($M^+ - \text{OBn}$), 327 ($M^+ - \text{OH}$), 345 ($M^+ + \text{H}$).

Elementarna mikroanaliza: Nadjeno: C, 66.53; H, 6.06. Izračunato za $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_6$: C, 66.27; H, 5.85.

4.14. Metil 5-*O*-benzil-7-*O*-benzoil-2,3-dideoksi-D-*ksilo*-hept-2-enonat (25)

Rastvor laktola **24** (1.9848 g, 5.76 mmol) i MCMP (2.5078 g, 7.5 mmol) u anhidrovanom DMF (37 mL), zagrevan je na 60–70 °C u toku 3 h. Reakciona smesa je uparena i prečišćena na koloni fleš silikagela (Et_2O). Dobijen je čist proizvod **25** (1.9477 g, 84%) u vidu bezbojnog sirupa, $[\alpha]_{\text{D}} = -13.8$ (c 1.00, CHCl_3), $R_f = 0.50$ (4:1 ${}^i\text{Pr}_2\text{O}/\text{EtOAc}$).

IR (KBr): ν_{max} 3450 (OH), 1700 (C=O).

${}^1\text{H}$ NMR Spektar (CDCl_3): δ 3.33 (bs, 2 H, $2\times\text{OH}$), 3.63 (t, 1 H, $J_{4,5}=J_{5,6}=3.8$ Hz, H-5), 3.74 (s, 3 H, CO_2CH_3), 4.15 (m, 1 H, $J_{6,7a}=4.8$ Hz, $J_{6,7b}=6.8$ Hz, H-6), 4.36 (dd, 1 H, $J_{6,7a}=4.8$ Hz, $J_{7a,7b}=11.5$ Hz, H-7a), 4.46 (dd, 1 H, $J_{6,7b}=6.8$ Hz, $J_{7a,7b}=11.5$ Hz, H-7b), 4.62 (m, 1 H, $J_{2,4}=1.9$ Hz, $J_{3,4}=4.4$ Hz, H-4), 4.64 i 4.72 ($2\times\text{d}$, 2 H, $J_{\text{gem}}=11.2$ Hz, PhCH_2), 6.20 (dd, 1 H, $J_{2,3}=15.6$ Hz, $J_{2,4}=1.9$ Hz, H-2), 7.07 (dd, 1 H, $J_{3,4}=4.4$ Hz, H-3), 7.22–8.06 (m, 10 H, $2\times\text{Ph}$).

${}^{13}\text{C}$ NMR Spektar (CDCl_3): δ 51.68 (CO_2CH_3), 65.82 (C-7), 70.23 (C-6), 71.19 (C-4), 74.75 (PhCH_2), 79.96 (C-5), 121.25 (C-2), 128.21, 128.29, 128.37, 128.52, 129.49, 129.61, 133.22 i 136.97 ($2\times\text{Ph}$), 147.39 (C-3), 166.63 i 166.81 ($2\times\text{C}=\text{O}$).

LRMS (CI): m/e 369 ($M^+ - \text{OMe}$), 401 ($M^+ + \text{H}$).

4.15. Metil 5-*O*-benzil-7-*O*-benzoil-2,3-dideoksi-D-*ksilo*-heptonat (26)

Rastvor jedinjenja **25** (0.5544 g, 1.38 mmol) u EtOH (11 mL), u koji je dodat PtO_2 (8 mg), hidrogenovan je u toku 18 h na sobnoj temperaturi. Katalizator je odvojen filtracijom, ispran etanolom, a spojeni filtrati su upareni. Prečišćavanjem na koloni fleš silikagela (9:1 ${}^i\text{Pr}_2\text{O}/\text{EtOAc}$), dobijen je čist proizvod **26** (0.4193 g, 77%) u vidu bezbojnog sirupa $[\alpha]_{\text{D}} = -12.8$ (c 1.00, CHCl_3), $R_f = 0.36$ (4:1 ${}^i\text{Pr}_2\text{O}/\text{EtOAc}$).

IR (film): ν_{max} 3470 (OH), 1721 (C=O).

${}^1\text{H}$ NMR Spektar (CDCl_3): δ 1.89 (m, 2 H, $J_{2,3}=6.7$ Hz, $J_{2',3}=8.1$ Hz, $J_{3,4}=6.4$ Hz, $2\times\text{H}-3$), 2.49 (m, 2 H, $2\times\text{H}-2$), 2.72 (d, 1 H, $J_{4,\text{OH}}=6.5$ Hz, izmenljiv sa D_2O , OH-4), 3.06 (d, 1 H, $J_{6,\text{OH}}=5.9$ Hz, izmenljiv sa D_2O , OH-6), 3.48 (dd, 1 H, $J_{4,5}=4.0$ Hz, $J_{5,6}=3.1$ Hz, H-5), 3.67 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.88 (m, 1 H, $J_{3,4}=6.4$ Hz, $J_{4,5}=4.0$ Hz, H-4), 4.17

(m, 1 H, $J_{6,7a}=5.0$ Hz, $J_{6,7b}=6.7$ Hz, H-6), 4.41 (dd, 1 H, $J_{6,7a}=5.0$ Hz, $J_{7a,7b}=11.5$ Hz, H-7a), 4.47 (dd, 1 H, $J_{6,7b}=6.7$ Hz, $J_{7a,7b}=11.5$ Hz, H-7b), 4.73 (s, 2 H, PhCH₂), 7.28–8.09 (m, 10 H, 2×Ph).

¹³C NMR Spektar (CDCl₃): δ 29.00 (C-3), 30.49 (C-2), 51.65 (CO₂CH₃), 66.12 (C-7), 70.22 (C-6), 71.15 (C-4), 75.11 (PhCH₂), 80.90 (C-5), 127.86, 128.08, 128.16, 128.38, 128.42, 128.47, 128.56, 129.63, 133.15 i 137.39 (2×Ph), 166.56 (PhCO), 174.27 (CO₂CH₃).

LRMS (CI): m/e 371 (M⁺–OMe), 403 (M⁺+H).

4.16. 5-O-Benzil-2,3-dideoksi-D-ksilo-heptono-1,4-lakton (27)

Rastvor heptonata **26** (1.458 g, 3.62 mmol) u 0.09 M metanolnom NaOMe (6.9 mL, 0.63 mmol) mešan je na sobnoj temperaturi u toku 1.5 h, a zatim je zakišeljjen sa 2:1 TFA/H₂O (0.078 mL). Reakciona smesa je koncentrovana i oslobodjena tragova kiseline kodestilacijom sa toluenom. Hromatografskim prečišćavanjem na koloni fleš silikagela (EtOAc), dobijen je čist lakton **27** (0.7932 g, 82%) u obliku bezbojnog ulja, $[\alpha]_D^{20}=+3.0$ (c 1.06, CHCl₃), $R_f=0.31$ (EtOAc).

IR (film): ν_{max} 3400 (OH), 1750 (C=O).

¹H NMR Spektar (CDCl₃): δ 1.91 i 2.25 (2×m, po 1 H svaki, 2×H-3), 2.20–2.50 (m, 2 H, 2×H-2), 2.90 i 3.20 (2×bs, 2 H, izmenljivi sa D₂O, 2×OH), 3.49 (t, 1 H, $J_{4,5}=J_{5,6}=4.9$ Hz, H-5), 3.60 (dd, 1 H, $J_{7a,7b}=11.6$ Hz, $J_{6,7a}=5.2$ Hz, H-7a), 3.67 (dd, 1 H, $J_{6,7b}=5.2$ Hz, $J_{7a,7b}=11.6$ Hz, H-7b), 3.81 (m, 1 H, $J_{5,6}=4.9$ Hz, $J_{6,7a}=5.2$ Hz, $J_{6,7b}=5.2$ Hz, H-6), 4.62–4.83 (m, 3 H, PhCH₂ i H-4), 7.24–7.40 (m, 5 H, Ph).

¹³C NMR Spektar (CDCl₃): δ 24.49 (C-3), 28.24 (C-2), 63.54 (C-7), 70.98 (C-6), 74.41 (PhCH₂), 80.70 (C-5), 80.73 (C-4), 128.09, 128.17, 128.50 i 137.43 (Ph), 177.32 (C=O).

LRMS (CI): m/e 267 (M⁺+H).

HRMS: m/e 267.1224 (M⁺+H), izračunato za C₁₄H₁₉O₅: 267.1227; m/e 284.1490 (M⁺+NH₄), izračunato za C₁₄H₂₂NO₅: 284.1492; m/e 289.1045 (M⁺+Na), izračunato za C₁₄H₁₈NaO₅: 289.1046.

4.17. 5-O-Benzil-2,3,6,7-tetradeksi-L-treo-hept-6-enono-1,4-lakton (28)

Rastvoru I₂ (0.9764 g, 3.84 mmol) i imidazola (1.0853 g, 15.94 mmol) u anhidrovanom CH₃CN (6 mL) dodat je u jednoj porciji Ph₃P (0.9961 g, 3.79 mmol). Jedinjenje **27** (0.2509 g, 0.94 mmol) rastvoreno je u anhidrovanom CH₃CN (3×2 mL) i dodato u predhodno pripremljen rastvor. Reakciona smesa, smeđe boje, je potom zagrevana na 90 °C, u atmosferi N₂, u toku 1.5 h. Nakon uparavanja, ostatak je dva puta prečišćen

na koloni fleš silikagela (9:1→4:1→1:1 PE/EtOAc), pri čemu je dobijeno čisto jedinjenje **28** (0.2110 g, 96%) u obliku bledo-žutog ulja, $[\alpha]_D^{20}=+51.5$ (c 2.04, CHCl₃), $R_f=0.63$ (1:1 PE/EtOAc).

IR (film): ν_{\max} 1777 (C=O).

¹H NMR Spektar (CDCl₃): δ 1.96–2.26 (m, 2 H, 2×H-3), 2.33–2.64 (m, 2 H, 2×H-2), 3.84 (dd, 1 H, $J_{4,5}=4.5$ Hz, $J_{5,6}=7.8$ Hz, H-5), 4.39 (d, 1 H, $J_{\text{gem}}=12.0$ Hz, PhCH₂), 4.53 (ddd, 1 H, $J_{3,4}=6.1$ Hz, $J_{3,4}=7.9$ Hz, $J_{4,5}=4.5$ Hz, H-4), 4.66 (d, 1 H, $J_{\text{gem}}=12.0$ Hz, PhCH₂), 5.38 (d, 1 H, $J_{6,7a}=18.5$ Hz, H-7a), 5.40 (d, 1 H, $J_{6,7b}=10.5$ Hz, H-7b), 5.82 (m, 1 H, $J_{5,6}=7.8$ Hz, $J_{6,7a}=18.5$ Hz, $J_{6,7b}=10.8$ Hz, H-6), 7.22–7.41 (m, 5 H, Ph).

¹³C NMR Spektar (CDCl₃): δ 23.57 (C-2), 28.02 (C-3), 70.15 (PhCH₂), 81.16, 81.24 (C-4 i C-5), 120.39 (C-7), 127.46, 128.17, 137.64 (Ph), 133.39 (C-6), 177.15 (C-1).

HRMS: m/e 233.1165 (M⁺+H), izračunato za C₁₄H₁₇O₃: 233.1172.

4.18. (E)-5-O-Benzil-7-C-decil-2,3,6,7-tetradekso-L-treo-hept-6-enono-1,4-lakton (29)

Rastvoru olefina **28** (0.1167 g, 0.50 mmol) u anhidrovanom CH₂Cl₂ (2.3 mL) dodat je 1-dodecen (1.10 mL, 5.00 mmol) i Grubbs-ov katalizator druge generacije (0.0419 g, 0.05 mmol). Reakciona smesa smeđe boje mešana je u atmosferi argona, na sobnoj temperaturi, u toku 42 h. Nakon uparavanja, prečišćavanje je uradjeno na koloni fleš silikagela (19:1→9:1→4:1 PE/EtOAc), pri čemu je dobijeno čisto jedinjenje **29** (0.1145 g, 61%) u obliku bledo-žutog sirupa, $[\alpha]_D^{20}=+58.2$ (c 1.03, CHCl₃), $R_f=0.19$ (19:1 PE/EtOAc).

IR (film): ν_{\max} 1779 (C=O).

¹H NMR Spektar (CDCl₃): δ 0.89 (t, 3 H, Me), 1.13–1.48 (m, 16 H, 8×CH₂), 1.97–2.28 (m, 4 H, 2×H-3, 2×H-8), 2.35–2.66 (m, 2 H, 2×H-2), 3.81 (dd, 1 H, $J_{4,5}=4.6$ Hz, $J_{5,6}=8.4$ Hz, H-5), 4.38 i 4.66 (2×d, 2 H, $J_{\text{gem}}=12.0$ Hz, PhCH₂), 4.54 (m, 1 H, $J_{3,4}=7.8$ Hz, $J_{3,4}=5.8$ Hz, $J_{4,5}=4.6$ Hz, H-4), 5.44 (m, 1 H, $J_{5,6}=8.4$ Hz, $J_{6,7}=15.5$ Hz, $J_{6,8}=1.3$ Hz, H-6), 5.78 (dt, 1 H, $J_{6,7}=15.5$ Hz, $J_{7,8}=6.6$ Hz, H-7), 7.28–7.40 (m, 5 H, Ph).

¹³C NMR Spektar (CDCl₃): δ 14.08 (Me), 22.65, 23.80, 23.92, 28.34, 28.95, 29.12, 29.30, 29.40, 29.58, 31.87, 32.32, (9×CH₂ iz niza, C-2 i C-3), 69.92 (PhCH₂), 81.21, 81.77 (C-4 i C-5), 125.00 (C-6), 127.59, 127.68, 128.36 (Ph), 138.07 (C-7), 177.44 (C-1).

HRMS: m/e 373.2728 (M⁺+H), izračunato za C₂₄H₃₇O₃: 373.2737.

4.19. (+)-Murikatacin (1)

Suspenciju koja sadrži jedinjenje **29** (0.0587 g, 0.20 mmol) i 10% Pd/C (0.0830 g) u apsolutnom MeOH (1.2 mL) hidrogenovana je na sobnoj temperaturi u toku 4 h. Nakon odvajanja katalizatora filtracijom preko celita (CH₂Cl₂/EtOAc), reakciona smesa je uparena i hromatografski prečišćena na koloni fleš silikagela (7:3 PE/EtOAc). Pri tome je izolovan čist (+)-murikatacin (**1**, 0.0389 g, 90%) u obliku igličastih kristala koji su nakon prekrizalizacije iz sistema Et₂O/pentan pokazali *t*_t 68–69 °C, [α]_D=+22.3 (c 0.43, CHCl₃), R_f=0.21 (7:3 PE/EtOAc), lit.¹⁵⁸ [α]_D=+23.02 (c 1.26, CHCl₃), lit.¹⁵⁹ [α]_D=+22.6 (CHCl₃), lit.¹⁶⁰ [α]_D=+23.6 (c 1.50, CHCl₃), lit.⁵⁵ [α]_D=+23.6 (c 1.6, CHCl₃).

IR (film): *v*_{max} 3447 (OH), 1742 (C=O).

¹H NMR Spektar (CDCl₃): δ 0.87 (t, 3 H, Me), 1.13–1.64 (m, 22 H, 11×CH₂), 1.90 (d, 1 H, *J*_{5,OH}=5.9 Hz, OH), 2.01–2.33 (m, 2 H, 2×H-3), 2.50 (dd, 1 H, *J*_{2a,2b}=17.8 Hz, *J*_{2a,3}=9.0 Hz, H-2a), 2.63 (ddd, 1 H, *J*_{2a,2b}=17.8 Hz, *J*_{3,2b}=9.5 Hz, *J*_{3,2b}=5.2 Hz, H-2b), 3.56 (m, 1 H, *J*_{4,5}=4.6 Hz, H-5), 4.41 (td, 1 H, *J*_{3a,4}=7.4 Hz, *J*_{3b,4}=7.4 Hz, *J*_{4,5}=4.6 Hz, H-4).

¹³C NMR Spektar (CDCl₃): δ 14.10 (Me), 24.11 (C-3), 28.69 (C-2), 22.68, 25.45, 29.34, 29.50, 29.56, 29.63, 29.65, 31.91 i 32.99 (9×CH₂ iz bočnog niza), 73.68 (C-5), 82.90 (C-4), 177.07 (C-1).

HRMS: *m/e* 285.2420 (M⁺+H), izračunato za C₁₇H₃₃O₃: 285.2424.

4.20. 3,6-Anhidro-5-O-benzil-2,7,8-trideoksi-D-ido-okt-7-enono-1,4-lakton (30)

Rastvoru I₂ (0.5538 g, 2.18 mmol) i imidazola (0.2644 g, 4.40 mmol) u anhidrovanom CH₃CN (4.0 mL) dodat je, uz mešanje, u jednoj porciji, Ph₃P (0.5604 g, 2.14 mmol). Jedinjenje **19** (0.1568 g, 0.53 mmol) je rastvoreno u anhidrovanom CH₃CN (4 mL) i dodato prethodno pripremljenom rastvoru. Reakciona smesa je zagrevana na 90 °C u atmosferi N₂ u toku 1.5 h (dok se boja rastvora nije promenila iz žute u narandžasto-braon). Reakciona smesa je uparena i prečišćena na koloni fleš silikagela (1:1 Et₂O/PE) pri čemu je dobijeno čisto jedinjenje **30** (0.1290 g, 93%) u vidu belih kristala koji su nakon rekristalizacije iz sistema CH₂Cl₂/heksan/Et₂O pokazali *t*_t 62–63 °C, [α]_D=+11.2 (c 1.00, CHCl₃) i R_f=0.29 (1:1 Et₂O/PE).

IR (CHCl₃): *v*_{max} 1789 (C=O).

¹H NMR Spektar (CDCl₃): δ 2.66 (dd, 1 H, *J*_{2a,2b}=18.9 Hz, *J*_{2a,3}=1.7 Hz, H-2a), 2.76 (dd, 1 H, *J*_{2b,3}=4.8 Hz, *J*_{2a,2b}=18.6 Hz, H-2b), 4.14 (d, 1 H, *J*_{5,6}=3.6 Hz, H-5), 4.51 (dd, 1 H, *J*_{5,6}=3.7 Hz, *J*_{6,7}=7.0 Hz, H-6), 4.62 i 4.68 (2×d, 2 H, *J*_{gem}=12.1 Hz, CH₂Ph), 4.80–5.00 (m, 2 H, *J*_{3,4}=4.7 Hz, H-3 i H-4), 5.35 (dd, 1 H, *J*_{7,8a}=10.4 Hz,

$J_{8a,8b}=1.0$ Hz, H-8a), 5.42 (dd, 1 H, $J_{7,8b}=17.3$ Hz, $J_{8a,8b}=1.0$ Hz, H-8b), 6.01 (ddd, 1 H, $J_{6,7}=7.0$ Hz, $J_{7,8a}=10.4$ Hz, $J_{7,8b}=17.3$ Hz, H-7), 7.27–7.42 (m, 5 H, Ph).

^{13}C NMR Spektar (CDCl_3): δ 35.92 (C-2), 72.67 (CH_2Ph), 76.40 (C-3), 81.88 (C-6), 82.56 (C-5), 85.75 (C-4), 119.37 (C-8), 127.60, 128.03, 128.46, 137.01 (Ph), 131.97 (C-7) i 175.31 (C-1).

HRMS: m/e 261.1112 (M^+H), izračunato za $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_4$: 261.1121.

4.21. (E)-3,6-Anhidro-5-O-benzil-2,7,8-trideoksi-8-C-nonil-D-ido-okt-7-enono-1,4-lakton (31)

Rastvoru olefina **30** (0.0790 g, 0.30 mmol) u anhidrovanom CH_2Cl_2 (1.60 mL) dodat je 1-undecen (0.50 mL, 2.43 mmol) i Grubbs-ov katalizator druge generacije (0.0245 g, 0.029 mmol). Reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi u atmosferi argona u toku 24 h, nakon čega je uparena i prečišćena na koloni fleš silikagela (CH_2Cl_2). Pri tome je prvo izolovano čisto jedinjenje **31** (0.0799 g, 68%, 90% računato na izreagovano polazno jedinjenje **30**) u obliku bledo-žutog ulja, $[\alpha]_D^{25}=+7.5$ (c 0.99, CHCl_3), $R_f=0.35$ (CH_2Cl_2), a zatim polazno jedinjenje **30** (0.0194 g, 25%).

IR (film): ν_{max} 1790 (C=O).

^1H NMR Spektar (CDCl_3): δ 0.9 (t, 3 H, $J=7.0$ Hz, Me), 1.06–1.49 (m, 14 H, iz niza), 2.10 (m, 2 H, $2\times\text{H-9}$), 2.63 (d, 1 H, $J_{2a,2b}=17.8$ Hz, H-2a), 2.75 (dd, 1 H, $J_{2a,2b}=17.8$ Hz, $J_{2b,3}=4.7$ Hz, H-2b), 4.07 (d, 1 H, $J_{5,6}=3.4$ Hz, H-5), 4.46 (dd, 1 H, $J_{5,6}=3.4$ Hz, $J_{6,7}=7.7$ Hz, H-6), 4.61 i 4.67 ($2\times\text{d}$, 2 H, $J_{\text{gem}}=12.1$ Hz, CH_2Ph), 4.90–4.98 (m, 2 H, H-3 i H-4), 5.66 (dd, 1 H, $J_{6,7}=7.8$ Hz, $J_{7,8}=15.5$ Hz, H-7), 5.85 (dt, 1 H, $J_{7,8}=15.5$ Hz, $J_{8,9}=6.5$ Hz, H-8), 7.29–7.42 (m, 5 H, Ph).

^{13}C NMR Spektar (CDCl_3): δ 14.02 (Me), 22.56, 28.75, 29.10, 29.22, 29.42, 29.58, 31.78 i 32.33 ($8\times\text{CH}_2$), 35.95 (C-2), 72.62 (CH_2Ph), 76.14 (C-3), 81.85 (C-5), 82.53 (C-6), 85.86 (C-4), 123.24 (C-7), 127.54, 127.93 i 128.39 (Ph), 137.18 (C-8) i 175.41 (C-1).

HRMS: m/e 387.2517 (M^+H), izračunato za $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{O}_4$: 387.2530; m/e 425.2077 (M^+K), izračunato za $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{KO}_4$: 425.2089.

4.22. 3,6-Anhidro-2-deoksi-6-C-undecil-D-ido-heksonono-1,4-lakton (4)

Rastvor jedinjenja **31** (0.0567 g, 0.15 mmol) u apsolutnom MeOH (1.13 mL) hidrogenovan je na sobnoj temperaturi u prisustvu 10% Pd/C (0.0783 g) u toku 3 h. Katalizator je uklonjen filtracijom preko celita, filtrat je uparen, a ostatak prečišćen fleš homatografijom (7:3 $\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$). Pri tome je dobijeno jedinjenje **4**

(0.0359 g, 82%) u obliku belih kristala koji su nakon rekristalizacije iz sistema CH₂Cl₂/heksan pokazali *t*_m 74–75 °C, [α]_D²⁰=+23.9 (*c* 0.51, CHCl₃) i R_f=0.18 (7:3 Et₂O/PE).

IR (film): ν_{max} 1779 (C=O), 3389 (OH).

¹H NMR Spektar (CDCl₃): δ 0.87 (t, 3 H, Me), 1.16–1.72 (m, 20 H, 10×CH₂), 2.32 (bs, 1 H, OH), 2.62 (d, 1 H, J_{2a,2b}=18.9 Hz, H-2a), 2.77 (dd, 1 H, J_{2a,2b}=18.9 Hz, J_{2b,3}=5.9 Hz, H-2b), 3.91 (td, 1 H, J_{5,6}=2.6 Hz, J_{6,7}=6.7 Hz, H-6), 4.27 (d, 1 H, J_{5,6}=2.6 Hz, H-5), 4.87–4.98 (m, 2 H, H-3 i H-4).

¹³C NMR Spektar (CDCl₃): δ 14.07 (Me), 22.63, 26.07, 27.78, 29.45, 29.49, 29.49, 29.59, 29.62 i 31.85 (10×CH₂), 35.86 (C-2), 74.35 (C-5), 75.57 (C-3), 80.52 (C-6), 87.83 (C-4) i 175.92 (C-1).

HRMS: *m/e* 299.2213 (M⁺+H), izračunato za C₁₇H₃₁O₄: 299.2217; *m/e* 316.2475 (M⁺+NH₄), izračunato za C₁₇H₃₄NO₄: 316.2482; *m/e* 337.1772 (M⁺+K), izračunato za C₁₇H₃₀KO₄: 337.1776.

4.23. (E)-3,6-Anhidro-5-O-benzil-8-C-decil-2,7,8-trideoksi-D-ido-okt-7-enono-1,4-lakton (32)

(A) Rastvoru jedinjenja **30** (0.0469 g, 0.18 mmol) u anhidrovanom CH₂Cl₂ (2.0 mL) dodat je 1-dodecen (0.0909 g, 0.12 mL, 0.54 mmol) i Grubbs-ov katalizator prve generacije (0.0050 g, 0.0061 mmol). Nakon 4 h mešanja na temperaturi 42–43 °C u atmosferi argona, dodata je nova porcija katalizatora (0.0055 g, 0.0067 mmol). Zatim su dodate još dve porcije katalizatora, prva (0.0046 g, 0.0056 mmol) nakon 2 h i druga (0.0050 g, 0.0061 mmol) 2 h kasnije. Reakcija je trajala ukupno 35 h, nakon čega je reakciona smesa procedjena preko celita, uparena i prečišćena na koloni fleš silikagela (1:1 PE/Et₂O), pri čemu je prvo izeluiran proizvod **32** (0.0230 g, 32%, 42% računato na izreagovalo polazno jedinjenje **30**) u obliku bledo-žutog ulja (smesa *Z*- i *E*-izomera), R_f=0.38 (1:1 Et₂O/PE), a zatim polazno jedinjenje **30** (0.0112 g, 24%).

(B) Rastvoru olefina **30** (0.0318 g, 0.12 mmol) u anhidrovanom CH₂Cl₂ (0.65 mL) dodat je 1-dodecen (0.27 mL, 1.22 mmol) i Grubbs-ov katalizator druge generacije (0.0082 g, 0.0097 mmol). Reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi u atmosferi argona u toku 68 h, nakon čega je uparena i prečišćena na koloni fleš silikagela (CH₂Cl₂). Pri tome je izolovano čisto jedinjenje **32** (0.0339 g, 69%) u obliku bledo-žutog ulja (samo *E*-izomer), [α]_D²⁰=+11.2 (*c* 0.52, CHCl₃), R_f=0.38 (1:1 Et₂O/PE).

IR (film): ν_{max} 1790 (C=O).

¹H NMR Spektar (CDCl₃): δ 0.89 (t, 3 H, Me), 1.02–1.49 (m, 16 H, iz niza), 2.09 (m, 2 H, 2×H-9), 2.64 (d, 1 H, J_{2a,2b}=17.6 Hz, H-2a), 2.74 (dd, 1 H, J_{2b,3}=4.6 Hz, J_{2a,2b}=17.6 Hz, H-2b), 4.01 (d, 1 H, J_{5,6}=3.4 Hz, H-5), 4.45 (dd, 1 H, J_{5,6}=3.4 Hz, J_{6,7}=7.7 Hz, H-6), 4.61 i 4.67 (2×d, 2 H, J_{gem}=12.1 Hz, CH₂Ph), 4.89–4.99 (m, 2 H, H-3 i H-4),

5.65 (dd, 1 H, $J_{6,7}=7.8$ Hz, $J_{7,8}=15.5$ Hz, H-7), 5.84 (dt, 1 H, $J_{7,8}=15.5$ Hz, $J_{8,9}=6.6$ Hz, H-8), 7.29–7.43 (m, 5 H, Ph).

^{13}C NMR Spektar (CDCl_3): δ 14.04 (Me), 22.60, 28.79, 29.14, 29.25, 29.42, 29.54, 31.81 i 32.81 ($9\times\text{CH}_2$), 35.99 (C-2), 72.67 (CH_2Ph), 76.17 (C-3), 81.90 (C-5), 82.57 (C-6), 85.92 (C-4), 123.26 (C-7), 127.57, 127.98, 128.43, 136.6 (Ph), 137.24 (C-8) i 175.51 (C-1).

HRMS: m/e 383.2572 ($\text{M}^+\text{+H-H}_2\text{O}$), izračunato za $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{O}_3$: 383.2581; m/e 423.2486 ($\text{M}^+\text{+Na}$), izračunato za $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{NaO}_4$: 423.2506.

4.24. 3,6-Anhidro-2-deoksi-6-C-dodecil-D-ido-hekson-1,4-lakton (5)

Rastvor jedinjenja **32** (0.0538 g, 0.134 mmol) u apsolutnom MeOH (1.0 mL) hidrogenovan je na sobnoj temperaturi u prisustvu 10% Pd/C (0.0608 g) u toku 4.5 h. Katalizator je uklonjen filtracijom kroz sloj celita, reakciona smesa uparena i prečišćena fleš homatografijom (3:2 Et₂O/PE). Pri tome je izolovan proizvod **5** (0.0240 g, 57%) u obliku belih igličastih kristala koji su nakon kristalizacije iz sistema CH₂Cl₂/heksan pokazali t_f 88–89 °C, $[\alpha]_D^{20}=+19.3$ (c 0.52, CHCl₃) i $R_f=0.32$ (1:1 Et₂O/PE).

IR (film): ν_{max} 1779 (C=O), 3394 (OH).

^1H NMR Spektar (CDCl_3): δ 0.88 (t, 3 H, CH₃), 1.12–1.73 (m, 22 H, $11\times\text{CH}_2$ iz niza), 2.34 (bs, 1 H, OH), 2.62 (d, 1 H, $J_{2a,2b}=18.9$ Hz, H-2a), 2.78 (dd, 1 H, $J_{2a,2b}=18.9$ Hz, $J_{2b,3}=5.9$ Hz, H-2b), 3.91 (td, 1 H, $J_{5,6}=2.6$ Hz, $J_{6,7}=6.8$ Hz, H-6), 4.27 (d, 1 H, $J_{5,6}=2.5$ Hz, H-5), 4.87–4.99 (m, 2 H, H-3 i H-4).

^{13}C NMR Spektar (CDCl_3): δ 14.08 (CH₃), 22.64, 26.07, 27.78, 29.31, 29.45, 29.50, 29.60, 29.62 i 31.87 ($11\times\text{CH}_2$), 35.85 (C-2), 74.38 (C-5), 75.58 (C-3), 80.51 (C-6), 87.77 (C-4), 175.82 (C-1).

HRMS: m/e 313.2373 ($\text{M}^+\text{+H}$), izračunato za $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{O}_4$: 313.2373; m/e 330.2634 ($\text{M}^+\text{+NH}_4$), izračunato za $\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{NO}_4$: 330.2639.

4.25. 3,5-Anhidro-1,2-O-cikloheksiliden- α -D-ksilofuranoza (33)

U ohladjen rastvor (0 °C) jedinjenja **10** (0.1733 g, 0.75 mmol) i Ph₃P (0.4885 g, 1.88 mmol) u anhidrovanom toluenu (2 mL), postepeno je dokapavan, u toku nekoliko minuta, DEAD (0.3 mL, 1.88 mmol). Zatim je ledeno kupatilo zamenjeno uljanim, a reakciona smesa zagrevana na temperaturi ključanja u toku 2 h (ukupno 2.5 h). Nakon uparavanja, reakciona smesa je prečišćena fleš hromatografijom ($i\text{-Pr}_2\text{O}$), pri čemu je dobijeno čisto jedinjenje **33** (0.1256 g, 73%) u vidu bezbojnog ulja, $[\alpha]_D^{20}=+17.4$ (c 0.66, CHCl₃), $R_f=0.80$ (4:1 benzen/EtOAc).

IR (CHCl₃): ν_{\max} 2938 i 2863 (C-H), 1165–924 (C-O).

¹H NMR Spektar (CDCl₃): δ 1.3–1.71 (m, 10 H, C₆H₁₀), 4.15 (ddd, 1 H, $J_{5a,5b}$ =7.6 Hz, $J_{3,5a}$ =0.5 Hz, $J_{4,5a}$ =2.4 Hz, H-5a), 4.59–4.7 (m, 2 H, $J_{4,5b}$ =4.1 Hz, H-2 i H-5b), 5.01 (m, 1 H, $J_{3,4}$ =4.0 Hz, H-4), 5.1 (d, 1 H, $J_{3,4}$ =4.0 Hz, H-3), 6.18 (d, 1 H, $J_{1,2}$ =3.6 Hz, H-1).

¹³C NMR Spektar (CDCl₃): δ 23.32, 23.51, 24.47, 36.24, 37.13 (C₆H₁₀), 77.89 (C-4), 78.01 (C-5), 83.89 (C-2), 87.26 (C-3), 107.51 (C-1), 114.04 (C_q iz C₆H₁₀).

LRMS (Cl): m/e 212 (M⁺).

Navedeni spektroskopski podaci su u dobroj saglasnosti sa literaturom.¹⁶²

4.26. 1,2-Cikloheksiliden-5-deoksi-5-C-dodecil- α -D-ksilo-pentofuranoza (34)

Suspencija koja sadrži dodecil-bromid (7.50 g, 0.03 mol) i opiljke magnezijuma (0.75 g, 0.03 mol) i kristalić joda u THF (15 mL), zagrevana je uz refluks u toku 1 h (pri čemu se magnezijum kompletno rastvorio). U rastvor je dodat **33** (6.30 g, 0.03 mol) rastvoren u THF (1 mL) i rezultujuća smesa je zagrevana uz refluks još 4 h. Reakciona smesa je izlivena u razblaženu aq HCl, a rezultujuća emulzija je ekstrahovana sa PE. Spojeni ekstrakti su isprani razblaženim aq NaHCO₃, sušeni i obezbojeni aktivnim ugljem. Organski rastvor je uparen, a ostatak prečišćen fleš hromatografijom (C₆H₆), pri čemu je dobijeno čisto jedinjenje **34** (6.40 g, 56%) u obliku belih kristala, t_f 71–78 °C, $[\alpha]_D^{20}$ = –9.5 (c 1.10, CHCl₃) i R_f = 0.69 (1:1 PE/Et₂O).

IR (CHCl₃): ν_{\max} 3409 (OH).

¹H NMR Spektar (CDCl₃): δ 0.85 (t, 3 H, Me), 1.18–1.77 (m, 34 H, 17×CH₂ iz C₆H₁₀ i bočnog niza), 2.54 (bs, 1 H, OH), 4.00 (d, 1 H, $J_{3,4}$ =2.4 Hz, H-3), 4.07 (dt, 1 H, $J_{3,4}$ =2.2 Hz, $J_{4,5}$ =6.7 Hz, H-4), 4.46 (d, 1 H, $J_{1,2}$ =3.8 Hz, H-2), 5.86 (d, 1 H, $J_{1,2}$ =3.8 Hz, H-1).

¹³C NMR Spektar (CDCl₃): δ 14.02 (Me), 22.59, 23.45, 23.78, 24.83, 26.00, 27.54, 29.26, 29.46, 29.49, 29.59, 29.69, 31.83, 35.51, 36.09 (17×CH₂ iz C₆H₁₀ i bočnog niza), 60.71 (C-7), 75.19 (C-3), 80.29 (C-4), 84.71 (C-2), 103.65 (C-1), 111.87 (C_q iz C₆H₁₀).

HRMS: m/e 421.2711 (M⁺+K), izračunato za C₂₃H₄₂KO₄: 421.2715.

4.27. 5-Deoksi-5-C-dodecil-D-ksilo-pentofuranoza (35)

Suspencija jedinjenja **34** (0.2619 g, 0.68 mmol) u 70% aq AcOH (10 mL) mešana je uz refluks u toku 3.5 h. Reakciona smesa je koncentrovana kodestilacijom sa toluenom, a ostatak prečišćen fleš hromatografijom

(EtOAc). Pri tome je dobijeno čisto jedinjenje **35** (0.1171 g, 57%) u vidu sitnih belih kristala, koji su nakon prekrizalizacije iz sistema MeOH/H₂O pokazivali t_t 115–117 °C, $[\alpha]_D^{20}=+12.4 \rightarrow +4.2$ (c 0.50, MeOH, 71 h) i $R_f=0.32$ (EtOAc).

IR (KBr): ν_{\max} 3381 (OH).

¹H NMR Spektar (CD₃COCD₃): δ 0.81 (t, 6 H, Me α i β), 1.11–1.67 (m, 48 H, 12×CH₂ α i β), 3.82–4.21 (m, 6 H, H-2 α i β , H-3 α i β , H-4 α i β), 4.97 (s, 1 H, H-1 β), 5.30 (d, 1 H, $J_{1,2}=3.7$ Hz, H-1 α).

¹³C NMR Spektar (CD₃OD): δ 14.47 (Me), 23.75, 27.13, 27.33, 30.04, 30.49, 30.76, 30.79, 30.91 i 33.08 (13×CH₂ α i β), 77.16, 77.91, 78.39, 80.34, 82.64 i 83.38 (C-2 α i β , C-3 α i β , C-4 α i β) 97.31 (C-1 α), 103.95 (C-1 β).

HRMS: m/e 347.2444 (M+HCOO⁻), izračunato za C₁₈H₃₅O₆: 347.2439.

4.28. 3,6-Anhidro-2-deoksi-6-C-tridecil-D-ido-heksono-1,4-lakton (6)

U rastvor jedinjenja **35** (0.0761 g, 0.25 mmol) u anhidrovanom DMF (1 mL) dodata je Meldrum-ova kiselina (0.0801 g, 0.56 mmol) i Et₃N (0.07 mL, 0.51 mmol). Reakciona smesa je mešana na 46 °C u toku 48 h. Zatim je rastvarač udaljen uparavanjem, a ostatak prečišćen fleš hromatografijom (4:1 Et₂O/PE). Pri tome je dobijen čist proizvod **6** (0.0544 g, 66%) u obliku belih, sitno-zrnastih, kristala. Rekrizalizacijom iz sistema CH₂Cl₂/heksan, dobijaju se beli kristali, t_t 92 °C, $[\alpha]_D^{20}=+16.2$ (c 1.09, CHCl₃) i $R_f=0.30$ (4:1 CH₂Cl₂/EtOAc).

IR (CHCl₃): ν_{\max} 3384 (OH), 1777 (C=O).

¹H NMR Spektar (CDCl₃): δ 0.83 (t, 3 H, Me), 1.12–1.71 (m, 24 H, 12×CH₂ iz bočnog niza), 2.20 (bs, 1 H, OH), 2.62 (d, 1 H, $J_{2a,2b}=18.9$ Hz, H-2a), 2.77 (dd, 1 H, $J_{2a,2b}=18.9$ Hz, $J_{2b,3}=5.8$ Hz, H-2b), 3.91 (td, 1 H, $J_{5,6}=2.7$ Hz, $J_{6,7}=6.8$ Hz, H-6), 4.27 (d, 1 H, $J_{5,6}=2.7$ Hz, H-5), 4.88–4.98 (m, 2 H, $J_{2b,3}=5.8$ Hz, H-3 i H-4).

¹³C NMR Spektar (CDCl₃): δ 14.08 (Me), 22.64, 26.07, 27.78, 29.31, 29.45, 29.50, 29.61 i 31.86 (12×CH₂ iz bočnog niza), 35.86 (C-2), 74.32 (C-5), 75.56 (C-3), 80.50 (C-6), 87.81 (C-4), 175.94 (C-1).

HRMS: m/e 327.2525 (M⁺+H), izračunato za C₁₉H₃₅O₄: 327.2530; 349.2347 (M⁺+Na), izračunato za C₁₉H₃₄NaO₄: 349.2349; 365.2084 (M⁺+K), izračunato za C₁₉H₃₄KO₄: 365.2089.

4.29. 3,6-Anhidro-5-O-benzil-2-deoksi-D-ido-heptono-1,4-lakton (37)

Rastvoru jedinjenja **19** (0.2962 g, 0.98 mmol) u 2:1 MeOH/H₂O (4.5 mL) koji je ohladjen na 0 °C dodat je, u jednoj porciji, NaIO₄ (0.4473 g, 2.09 mmol) uz intenzivno mešanje. Nakon 5 minuta, hladjenje je uklonjeno i

reakcija nastavljena na sobnoj temperaturi u toku naredna 2 h. Posle filtriranja i ispiranja taloga sa MeOH, reakciona smesa je uparena i ostatak je rasporedjen izmedju EtOAc (3×50 mL) i H₂O (30 mL). Organska faza je odvojena, osušena i uparena, a sirovi aldehid **36** je rastvoren u MeOH (3 mL), rastvor ohladjen na 0 °C i tretiran sa četiri porcije NaBH₄ (0.0847 g, 2.25 mmol) u toku 0.5 h. Reakciona smesa je mešana na 0 °C u toku 0.5 h, a zatim na sobnoj temperaturi u toku 1 h. Nakon neutralizacije sa AcOH (0.52 mL) i kodestilacije sa toluenom, ostatak je prečišćen fleš hromatografijom (19:1 CH₂Cl₂/MeOH), pri čemu je dobijen čist primarni alkohol **37** (0.0836 g, 33%) u vidu bezbojnog ulja, $[\alpha]_D^{20}=+0.07$ (c, 1.02 CHCl₃), $R_f=0.55$ (19:1 CH₂Cl₂/MeOH).

IR: 3467 (OH), 1789 (C=O), 1721 (C=O).

¹H (CDCl₃ + D₂O): 2.52 (bs, 1 H izmenljiv sa D₂O, OH), 2.58–2.78 (m, 2 H, H-2), 3.76 (dd, 1 H, $J_{6,7a}=4.3$ Hz, $J_{7a,7b}=12.0$ Hz, H-7a), 3.84 (dd, 1 H, $J_{6,7b}=5.1$ Hz, $J_{7a,7b}=12.0$ Hz, H-7b), 4.17 (m, 1 H, $J_{5,6}=4.9$ Hz, $J_{6,7a}=4.3$ Hz, $J_{6,7b}=5.1$ Hz, H-6), 4.25 (d, 1 H, $J_{5,6}=4.9$ Hz, H-5), 4.56 i 4.71 (2×d, $J_{gem}=11.9$ Hz, CH₂Ph), 4.91–5.01 (m, 2 H, H-3 i H-4), 7.26–7.42 (m, 5 H, Ph).

¹³C: 35.84 (C-2), 61.13 (C-7), 72.67 (CH₂Ph), 76.74 (C-3), 80.67 (C-6), 82.13 (C-5), 85.74 (C-4), 127.61, 128.25, 128.56, 136.66 (Ph), 175.16 (C-1).

LRMS (Cl): m/e 265 (M⁺+H), 529 (2M⁺+H).

HRMS: m/e 265.1066 (M⁺+H), izračunato za C₁₄H₁₇O₅ 265.1070; 287.0885 (M⁺+Na), izračunato C₁₄H₁₆O₅Na 287.0890; 303.0625 (M⁺+K), izračunato za C₁₄H₁₆O₅K 303.0629.

4.30. 3,6-Anhidro-5-O-benzil-2-deoksi-7-O-nonil-D-ido-heptono-1,4-lakton (**38**)

Suspenzija koja sadrži jedinjenje **37** (0.2500 g, 0.9460 mmol), Ag₂O (0.5480 g, 2.36 mmol), AgOTf (0.0610 g, 0.24 mmol) i C₉H₁₉Br (0.45 mL, 2.34 mmol) u anhidrovanom Et₂O (5 mL) refluktovana je u toku 30 h. Reakciona smesa je filtrirana kroz celit (uz ispiranje taloga sa Et₂O), filtrat je uparen, a ostatak prečišćen na koloni fleš silikagela (3:2 PE/Et₂O). Pri tome je dobijeno čisto jedinjenje **38** (0.2255 g, 61%) u vidu belih kristala, t_t 31–32 °C (CH₂Cl₂/heksan), $[\alpha]_D^{20}=+11.6$ (c 1.80, CHCl₃) i $R_f=0.33$ (1:1 PE/Et₂O).

IR (film): ν_{max} 1790 (C=O).

¹H NMR Spektar (CDCl₃): δ 0.88 (t, 3 H, $J=6.7$ Hz, Me), 1.18–1.49 (m, 12 H, 6×CH₂), 1.58 (m, 2 H, CH₂ iz niza), 2.72 (pd, 2 H, 2×H-2), 3.46 (m, 2 H, OCH₂(CH₂)₇CH₃), 3.65 (d, 2 H, $J_{6,7}=5.4$ Hz, H-7), 4.20 (d, 1 H, $J_{5,6}=4.0$ Hz, H-5), 4.25 (m, 1 H, $J_{5,6}=4.0$ Hz, $J_{6,7}=5.4$ Hz, H-6), 4.60 i 4.70 (2×d, 2 H, $J_{gem}=11.9$ Hz, CH₂Ph), 4.93 (d, 1 H, $J_{3,4}=4.8$ Hz, H-4), 4.99 (m, 1 H, $J_{3,2a}=3.0$ Hz, $J_{3,2b}=4.3$ Hz, $J_{3,4}=4.8$ Hz, H-3), 7.29–7.46 (m, 5 H, Ph).

^{13}C NMR Spektar (CDCl_3): δ 14.05 (Me), 22.58, 25.99, 29.17, 29.37, 29.45, 29.52, 31.77 ($7\times\text{CH}_2$) 35.91 (C-2), 68.48 (C-7), 71.74 ($\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$), 72.57 (PhCH_2), 76.74 (C-3), 79.50 (C-6), 81.28 (C-5), 85.33 (C-4), 127.63, 128.06, 128.48, 137.00 (Ph), 175.33 (C-1).

LRMS (CI): m/e 391 ($\text{M}^+\text{+H}$).

Elementarna mikroanaliza: Nadjeno: C, 70.47; H, 8.70. Izračunato za $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_5$: C, 70.74; H, 8.78.

4.31. 3,6-Anhidro-2-deoksi-7-O-nonil-D-ksilo-heptono-1,4-lakton (7)

Rastvoru jedinjenja **38** (0.1100 g, 0.2817 mmol) u MeOH (4 mL), dodat je 10% Pd/C (0.0210 g, 20%) i reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi, u atmosferi H_2 , u toku 18 h. Reakcioni rastvor je procedjen preko sloja celita (uz ispiranje taloga sa MeOH) i filtrat je uparen. Ostatak je prečišćen fleš hromatografijom (7:3 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$), pri čemu je dobijeno čisto **7** (0.0810 g, 96%) u obliku belih kristala, t_{t} 51–52 °C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{heksan}$), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +29.7$ (c 1.90, CHCl_3), $R_f = 0.40$ (7:3 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$).

IR (film): ν_{max} 3286 (OH), 1776 (C=O).

^1H NMR Spektar (CDCl_3): δ 0.85 (t, 3 H, Me), 1.11–1.39 (m, 12 H, $6\times\text{CH}_2$), 1.57 (m, 2 H, CH_2 iz niza), 2.65 (dd, 1 H, $J_{2a,2b} = 18.7$ Hz, $J_{2a,3} = 1$ Hz, H-2a), 2.76 (dd, 1 H, $J_{2a,2b} = 18.7$ Hz, $J_{2b,3} = 5.4$ Hz, H-2b), 3.49 (m, 2 H, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$), 3.85 (m, 2 H, $J_{6,7} = 3.4$ Hz, CH_2 -7), 4.10 (m, 1 H, $J_{5,6} = 3.1$ Hz, $J_{6,7} = 3.4$ Hz, H-6), 4.28 (d, 1 H, $J_{5,\text{OH}} = 3.8$ Hz, OH), 4.50 (t, 1 H, $J_{5,6} = 3.1$ Hz, $J_{5,\text{OH}} = 3.8$ Hz, H-5), 4.86 (d, 1 H, $J_{3,4} = 4.2$ Hz, H-4), 5.01 (td, 1 H, $J_{2a,3} = 1$ Hz, $J_{2b,3} = 5.4$ Hz, $J_{3,4} = 4.2$ Hz, H-3).

^{13}C NMR Spektar (CDCl_3): δ 14.03 (Me), 22.56, 25.85, 29.14, 29.26, 29.30, 29.37, 31.74 ($7\times\text{CH}_2$) 35.99 (C-2), 69.39 (CH_2 -7), 72.48 ($\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$), 75.84 (C-5), 76.77 (C-3), 78.53 (C-6), 88.17 (C-4), 175.51 (C-1).

LRMS (CI): m/e 301 ($\text{M}^+\text{+H}$), 601 ($2\text{M}^+\text{+H}$).

Elementarna mikroanaliza: Nadjeno: C, 62.73; H, 9.87. Izračunato za $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_5 \times 1/3\text{H}_2\text{O}$: C, 62.72; H, 9.43.

4.32. 3,6-Anhidro-5-O-benzil-2-deoksi-7-O-undecil-D-ido-heptono-1,4-lakton (39)

Suspenzija koja sadrži jedinjenje **37** (0.0836 g, 0.32 mmol), Ag_2O (0.1964 g, 0.85 mmol), $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Ag}$ (0.0172 g, 0.07 mmol) i $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{Br}$ (0.18 mL, 0.81 mmol) u anhidrovanom Et_2O (2 mL) mešana je na temperaturi ključanja u toku 48 h. Nakon obrade kao u postupku 4.30. i prečišćavanja fleš hromatografijom (3:2 PE/ Et_2O), dobijen je lakton **39** (0.0735 g, 56%) u obliku bezbojnog ulja, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +10.9$ (c 0.19, CHCl_3), $R_f = 0.23$ (3:2 PE/ Et_2O).

IR (film): ν_{\max} 1790 (C=O).

^1H NMR Spektar (CDCl_3): δ 0.89 (t, 3 H, Me), 1.12–1.41 (m, 12 H, $8 \times \text{CH}_2$ iz bočnog niza), 1.58 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$), 2.70 (m, 2 H, $2 \times \text{H-2}$), 3.46 (m, 2 H, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$), 3.64 (d, 2 H, $J_{6,7}=5.3$ Hz, H-7), 4.20 (d, 1 H, $J_{5,6}=4.0$ Hz, H-5), 4.24 (m, 1 H, $J_{5,6}=4.0$ Hz, $J_{6,7}=5.3$ Hz, H-6), 4.59 i 4.70 (2xd, 2 H, $J_{\text{gem}}=11.9$ Hz, CH_2Ph), 4.92 (d, 1 H, $J_{3,4}=4.7$ Hz, H-4), 4.97 (m, 1 H, $J_{3,4}=4.7$ Hz, H-3), 7.29–7.40 (m, 5 H, Ph).

^{13}C NMR Spektar (CDCl_3): δ 14.10 (Me), 22.66, 26.08, 29.31, 29.45, 29.59, 31.89 ($9 \times \text{CH}_2$ iz bočnog niza), 35.98 (C-2), 68.53 (C-7), 71.83 ($\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$), 72.70 (CH_2Ph), 76.81 (C-3), 79.60 (C-6), 81.45 (C-5), 85.48 (C-4), 127.72, 128.12, 128.56, 137.15 (Ph), 175.38 (C-1).

HRMS: m/e 441.2625 ($\text{M}^+\text{+Na}$), izračunato za $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{NaO}_5$: 441.2612; m/e 457.2370 ($\text{M}^+\text{+K}$), izračunato za $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{KO}_5$: 457.2351.

4.33. 3,6-Anhidro-2-deoksi-7-O-undecil-D-ido-heptono-1,4-lakton (8)

Suspencija koja sadrži jedinjenje **39** (0.0591 g, 0.14 mmol) i 10% Pd/C (0.0298 g) u MeOH (1.5 mL) hidrogenovana je na sobnoj temperaturi u toku 3.5 h. Katalizator je filtriran preko celita, rastvor je uparen, ostatak prečišćen na koloni fleš silikagela (24:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$). Pri tome je dobijen čist lakton **8** (0.0385 g, 83%) u obliku belih kristala, t_{m} 60 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +27.3$ (c 0.98, CHCl_3), $R_{\text{f}} = 0.49$ (19:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$).

IR (film): ν_{\max} 1790 (C=O), 3275 (OH).

^1H NMR Spektar (CDCl_3): δ 0.87 (t, 3 H, Me), 1.12–1.39 (m, 16 H, $8 \times \text{CH}_2$ iz bočnog niza), 1.57 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$), 2.65 (dd, 1 H, $J_{2a,3}=1.2$ Hz, $J_{2a,2b}=18.6$ Hz, H-2a), 2.76 (dd, 1 H, $J_{2b,3}=5.3$ Hz, $J_{2a,2b}=18.7$ Hz, H-2b), 3.51 (m, 2 H, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$), 3.84 (m, 2 H, $J_{6,7a}=3.2$ Hz, $J_{7a,7b}=11.0$ Hz, H-7a i OH), 3.90 (dd, 1 H, $J_{6,7b}=3.3$ Hz, $J_{7a,7b}=11.2$ Hz, H-7b), 4.11 (m, 1 H, $J_{5,6}=3.2$ Hz, $J_{6,7a}=3.2$ Hz, $J_{6,7b}=3.3$ Hz, H-6), 4.52 (d, 1 H, $J_{5,6}=3.2$ Hz, H-5), 4.86 (d, 1 H, $J_{3,4}=4.2$ Hz, H-4), 5.02 (m, 1 H, $J_{2a,3}=1.2$ Hz, $J_{2b,3}=15.3$ Hz, $J_{3,4}=4.2$ Hz, H-3).

^{13}C NMR Spektar (CDCl_3): δ 14.05 (Me), 22.61, 25.90, 29.25, 29.30, 29.36, 29.45, 29.52, 31.83 ($9 \times \text{CH}_2$ iz bočnog niza), 36.02 (C-2), 69.47 (C-7), 72.57 ($\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$), 76.00 (C-5), 76.83 (C-3), 78.58 (C-6), 88.22 (C-4), 175.39 (C-1).

HRMS: m/e 329.2317 ($\text{M}^+\text{+H}$), izračunato za $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{O}_5$: 329.2322; m/e 351.2146 ($\text{M}^+\text{+Na}$), izračunato za $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{NaO}_5$: 351.2142.

4.34. 3-*O*-Benzil-5-*O*-decil-1,2-*O*-cikloheksiliden- α -*D*-ksilofuranoza (40)

Suspencija jedinjenja **14** (0.9556 g, 2.98 mmol), Ag₂O (1.7292 g, 7.46 mmol), AgOTf (0.1905 g, 0.74 mmol) i 1-bromdekan (1.55 mL, 7.45 mmol) u anhidrovanom Et₂O (19.5 mL) mešana je na temperaturi ključanja u toku 56 h, a zatim filtrirana i uparena. Ostatak je prečišćen fleš hromatografijom (19:1→9:1 heksan/EtOAc), pri čemu je dobijeno čisto jedinjenje **40** (0.7847 g, 57%) u obliku bezbojnog ulja, $[\alpha]_D = -25.2$ (c 1.56, CHCl₃), $R_f = 0.45$ (9:1 heksan/EtOAc).

IR Spektar (film): ν_{\max} 3064 (CH iz Ph), 1600 (C=C iz Ph), 1117–1021 (C-O-C).

¹H NMR Spektar (CDCl₃): δ 0.90 (t, 3 H, $J = 6.3$ Hz, Me), 1.08–1.82 (m, 26 H, 8×CH₂ iz bočnog niza i 5×CH₂ iz C₆H₁₀), 3.48 (m, 2 H, OCH₂ iz bočnog niza), 3.68 (dd, 1 H, $J_{4,5a} = 6.2$ Hz, $J_{5a,5b} = 9.8$ Hz, H-5a), 3.73 (dd, 1 H, $J_{4,5b} = 6.3$ Hz, $J_{5a,5b} = 9.8$ Hz, H-5b), 4.00 (d, 1 H, $J_{3,4} = 3.1$ Hz, H-3), 4.38 (td, 1 H, $J_{3,4} = 3.1$ Hz, $J_{4,5a} = 6.2$ Hz, $J_{4,5b} = 6.3$ Hz, H-4), 4.55 i 4.69 (2×d, 2 H, $J_{\text{gem}} = 12.0$ Hz, PhCH₂), 4.60 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.8$ Hz, H-2), 5.94 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.8$ Hz, H-1), 7.26–7.40 (m, 5 H, Ph).

¹³C NMR Spektar (CDCl₃): δ 14.0 (Me), 22.58, 23.52, 23.80, 24.85, 26.04, 29.22, 29.40, 29.47, 29.50, 29.61, 31.80, 35.78 i 36.41 (8×CH₂ iz bočnog niza i 5×CH₂ iz C₆H₁₀), 67.78 (C-5), 71.65 (OCH₂ iz bočnog niza), 71.96 (PhCH₂), 79.07 (C-4), 81.88 (C-3), 81.98 (C-2), 104.54 (C-1), 112.21 (C_q iz C₆H₁₀), 127.41, 127.68, 128.30 i 137.68 (Ph).

LRMS (CI): m/e 461 (M⁺+H).

Elementarna mikroanaliza: Nadjeno: C, 72.85; H, 9.94. Izračunato za C₂₈H₄₄O₅: C, 73.01; H, 9.63.

4.35. 3-*O*-Benzil-5-*O*-decil-*D*-ksilofuranoza (41)

Suspencija jedinjenja **40** (0.8189 g, 1.78 mmol) u 70% aq AcOH mešana je na temperaturi ključanja u toku 5 h. Reakciona smesa je koncentrovana, a ostaci kiseline su uklonjeni koodestilacijom sa toluenom. Sirovi ostatak je rastvoren u apsolutnom MeOH (1 mL), u rastvor je dodat 0.1 M metanolni NaOMe (1 mL, 0.1 mmol), a rezultujuća smesa je mešana na sobnoj temperaturi u toku dodatnih 0.5 h. Rastvor je neutralisan 1 M AcOH u metanolu (0.1 mL, 0.1 mmol) i uparen koodestilacijom sa toluenom. Prečišćavanjem uljastog ostatka na koloni fleš silikagela (4:1 CH₂Cl₂/EtOAc), dobijeno je čisto jedinjenje **41** (0.5722 g, 84%) u obliku sirupa koji je stajanjem očvrstnuo. Rekrystalizacijom iz smese heksan/CH₂Cl₂ dobijeni su beli kristali, t_f 68–70 °C, $[\alpha]_D = -3.4 \rightarrow +5.6$ (c 1.10, CHCl₃, 71 h), odnos anomera (iz ¹H NMR): $\alpha/\beta = 5:2$, $R_f = 0.27$ (4:1 CH₂Cl₂/EtOAc).

IR Spektar (film): ν_{\max} 3352 (OH), 1604 (Ph).

^1H NMR Spektar ($\text{CDCl}_3+\text{D}_2\text{O}$): δ 0.89 (t, 3 H, $J=6.4$ Hz, Me), 1.20–1.65 (m, 16 H, $8\times\text{CH}_2$ iz bočnog niza), 3.46 (m, 2 H, OCH_2 iz bočnog niza), 3.61 (d, 2 H, $J_{4,5}=5.7$ Hz, $2\times\text{H-5}\alpha$), 3.65 (dd, 0.4 H, $J_{4,5a}=5.3$ Hz, $J_{5a,5b}=10.4$ Hz, H-5a β), 3.71 (dd, 0.4 H, $J_{4,5b}=4.0$ Hz, $J_{5a,5b}=10.4$ Hz, 5b β), 4.00 (m, 1 H, $J_{2,3}=2.1$ Hz, H-3), 4.19 (dd, 1 H, $J_{1,2}=4.3$ Hz, $J_{2,3}=2.9$ Hz, H-2 α), 4.25 (d, 0.4 H, $J_{2,3}=2.1$ Hz, H-2 β), 4.38 (m, 0.4 H, H-4 β), 4.44 (m, 1 H, H-4 α), 4.54 i 4.70 ($2\times\text{d}$, 2 H, $J_{\text{gem}}=11.6$ Hz, $\text{PhCH}_2\alpha$), 4.58 i 4.68 ($2\times\text{d}$, 0.8 H, $J_{\text{gem}}=11.6$ Hz, $\text{PhCH}_2\beta$), 5.13 (bs, 0.4 H, H-1 β), 5.49 (d, 1 H, $J_{1,2}=4.3$ Hz, H-1 α), 7.29–7.41 (m, 5 H, Ph).

^{13}C NMR Spektar (CDCl_3): δ 14.05 (Me), 22.62, 25.98, 26.03, 29.26, 29.40, 29.43, 29.46, 29.49, 29.52, 29.55 i 31.84 ($8\times\text{CH}_2$ iz bočnog niza), 69.19 (C-5 β), 69.44 (C-5 α), 71.77, 71.80, 71.84 (PhCH_2 i OCH_2 iz bočnog niza), 72.59 (C-2 α), 77.26 (C-4 α), 79.40 (C-2 β), 79.79 (C-4 β), 83.52 (C-3 α), 95.96 (C-1 α), 103.37 (C-1 β), 127.48, 127.65, 127.67, 127.94, 128.33, 128.45, 137.40 i 137.83 (Ph).

LRMS (CI): m/e 381 (M^++H).

Elementarna mikroanaliza: Nadjeno: C, 68.99; H, 9.80. Izračunato za $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_5$: C, 69.44; H, 9.54.

4.36. 3,6-Anhidro-5-O-benzil-7-O-decil-2-deoksi-D-ido-heptono-1,4-lakton (42)

(A) Ohladjenom (0 °C) rastvoru jedinjenja **41** (0.1098 g, 0.29 mmol) u apsolutnom MeOH (3 mL), dodat je MCMP (0.1035 g, 0.31 mmol) i reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi u toku 1 h. U reakcionu smesu je zatim, nakon ponovljenog hladjenja i mešanja tokom 1 h, dodata nova količina MCMP (0.0867 g, 0.26 mmol) i mešanje na sobnoj temperaturi nastavljeno u toku dodatnih 25 h. Reakciona smesa je uparena, a ostatak prečišćen fleš hromatografijom (1:1 Et_2O /heksan). Pri tome je dobijeno čisto jedinjenje **42** (0.0582 g, 50%) u vidu bezbojnog sirupa, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=+13.1$ (c 1.00, CHCl_3) i $R_f=0.25$ (1:1 Et_2O /heksan).

(B) U rastvor jedinjenja **41** (0.1335 g, 0.35 mmol) u apsolutnom MeOH (6 mL) dodat je Et_3N (0.07 mL, 0.48 mmol), a zatim i MCMP (0.1615 g, 0.48 mmol). Reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi u atmosferi azota. Nakon 1.5 h dodata je još jedna porcija MCMP (0.0815 g, 0.24 mmol). Pošto reakcija nije bila završena, nakon 3.5 h od početka reakcije dodata je nova porcija MCMP (0.0830 g, 0.25 mmol) i mešanje nastavljeno u toku noći (ukupno 25 h). Reakciona smesa je uparena a ostatak prečišćen na koloni fleš silikagela (1:1 heksan/ Et_2O), pri čemu je izolovano čisto jedinjenje **42** (0.0666 g, 47%) u vidu bezbojnog sirupa.

IR Spektar (film): ν_{max} 1790 (C=O).

^1H NMR Spektar (CDCl_3): δ 0.89 (t, 3 H, $J=6.3$ Hz, Me), 1.21–1.57 (m, 16 H, $8\times\text{CH}_2$ iz bočnog niza), 2.70 (m, 2 H, $2\times\text{H-2}$), 3.46 (m, 2 H, OCH_2 iz bočnog niza), 3.64 (d, 2 H, $2\times\text{H-7}$), 4.20 (d, 1 H, $J_{5,6}=4.1$ Hz, H-5), 4.26 (m, 1

H, $J_{5,6}=4.1$ Hz, H-6), 4.59 i 4.70 (2×d, 2 H, $J_{\text{gem}}=11.9$ Hz, CH₂Ph), 4.92 (d, 1 H, $J_{3,4}=4.7$ Hz, H-4), 4.98 (m, 1 H, $J_{3,4}=4.7$ Hz, H-3), 7.27–7.42 (m, 5 H, Ph).

¹³C NMR Spektar (CDCl₃): δ 14.07 (Me), 22.63, 26.06, 29.26, 29.42, 29.52, 29.54, 29.60 i 31.84 (8×CH₂ iz bočnog niza), 35.96 (C-2), 68.50 (C-7), 71.79 (C-9), 72.68 (CH₂Ph), 76.77 (C-3), 79.58 (C-6), 81.45 (C-5), 85.45 (C-4), 127.68, 128.09, 128.52 i 137.13 (Ph), 175.28 (C-1).

LRMS (CI): m/e 405 (M⁺+H).

Elementarna mikroanaliza: Nadjeno: C, 71.14; H, 8.72. Izračunato za C₂₄H₃₆O₅: C, 71.26; H, 8.97.

4.37. 3,6-Anhidro-7-O-decil-2-deoksi-D-ido-heptono-1,4-lakton (9)

Rastvor jedinjenja **42** (0.1508 g, 0.37 mmol) u apsolutnom EtOH (3 mL), hidrogenovan je u prisustvu 10% Pd/C (0.0755 g) na sobnoj temperaturi u toku 20 h. Katalizator je odvojen filtracijom, talog je ispran etrom, a spojeni filtrati su upareni. Ostatak je prečišćen fleš hromatografijom (4:1 Et₂O/heksan→Et₂O), pri čemu je dobijen čist proizvod **9** (0.1005 g, 86%) u vidu belih kristala. Rekristalizacijom iz smese CH₂Cl₂/heksan, dobijen je analitički uzorak **9**, *tt* 59–60 °C, $[\alpha]_D^{20}=+35.4$ (*c* 0.45, CHCl₃) i $R_f=0.24$ (4:1 Et₂O/heksan).

IR Spektar (film): ν_{max} 3489 (OH), 1774 (C=O).

¹H NMR Spektar (CDCl₃): δ 0.86 (t, 3 H, $J=6.4$ Hz, Me), 1.10–1.65 (m, 16 H, 8×CH₂ iz bočnog niza), 2.64 (d, 1 H, $J_{2a,2b}=18.7$ Hz, H-2a), 2.75 (dd, 1 H, $J_{2a,2b}=18.7$ Hz, $J_{2b,3}=5.4$ Hz, H-2b), 3.50–3.59 (m, 2 H, OCH₂ iz bočnog niza), 3.85 (m, 2 H, 2×H-7), 4.10 (m, 1 H, $J_{5,6}=3.1$ Hz, H-6), 4.25 (bs, 1 H, izmenljiv sa D₂O, OH), 4.50 (d, 1 H, $J_{5,6}=3.1$ Hz, H-5), 4.85 (d, 1 H, $J_{3,4}=4.2$ Hz, H-4), 5.01 (dd, 1 H, $J_{2b,3}=5.4$ Hz, $J_{3,4}=4.2$ Hz, H-3).

¹³C NMR Spektar (CDCl₃): δ 14.0 (Me), 22.6, 25.9, 29.2, 29.28, 29.34, 29.4 i 31.8 (8×CH₂ iz bočnog niza), 36.0 (C-2), 69.4 (C-7), 72.5 (C-9), 75.8 (C-5), 76.5 (C-3), 78.6 (C-6), 88.2 (C-4), 175.4 (C-1).

LRMS (CI): m/e 629 (2M⁺+H), 315 (M⁺+H).

Elementarna mikroanaliza: Nadjeno: C, 64.66; H, 9.86. Izračunato za C₁₇H₃₀O₅: C, 64.94; H, 9.62.

4.38. (Z)-5,6-Dideoksi-3-O-benzil-1,2-O-cikloheksiliden-6-C-decil-α-D-ksilo-heks-5-enofuranoza (43)

Rastvoru undeciltrifenilfosfonijum-bromida (1.3900 g, 2.80 mmol) u suvom THF (5 mL), ohladjenom na –78 °C, dodat je, uz mešanje, 1.6 M *n*-BuLi u heksanu (1.7 mL, 2.71 mmol). Nakon 1 h u ovu smesu reagenasa je dodat rastvor jedinjenja **15** (0.4779 g, 1.50 mmol) u suvom THF (5 mL). Reakciona smesa je

ostavljena da se zagreje do sobne temperature, a zatim je mešana u toku 46 h, nakon čega je prekinuta dodatkom 10% aq NH₄Cl. Suspenzija je ekstrahovana metilen-hloridom, a spojene organske faze su osušene, uparene i prečišćene na koloni fleš silikagela (9:1 PE/Et₂O). Pri tome je dobijeno čisto jedinjenje **43** (0.3411 g, 50%) u obliku ulja, $[\alpha]_D = -57.6$ (c 1.00, CHCl₃), $R_f = 0.28$ (9:1 PE/Et₂O).

IR (film): ν_{\max} 2926 i 2853 (C-H iz Me), 1112–1023 (C-O-C).

¹H NMR Spektar (CDCl₃): δ 0.91 (t, 3 H, $J = 6.7$ Hz, Me), 1.09–1.79 (m, 26 H, 5×CH₂, iz C₆H₁₀ i 8×CH₂, iz bočnog niza), 2.12 (m, 2 H, 2×H-7), 3.86 (d, 1 H, $J_{3,4} = 3.0$ Hz, H-3), 4.58 i 4.67 (2×d, 2 H, $J_{\text{gem}} = 12.2$ Hz, PhCH₂), 4.64 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.8$ Hz, H-2), 4.98 (m, 1 H, $J_{3,4} = 3.0$ Hz, $J_{4,5} = 8.3$ Hz, H-4), 5.65–5.8 (m, 2 H, $J_{5,6} = 11.0$ Hz, H-5 i H-6), 5.98 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.8$ Hz, H-1), 7.31–7.38 (m, 5 H, Ph).

¹³C NMR Spektar (CDCl₃): δ 14.05 (Me), 22.61, 27.99, 29.11, 29.26, 29.37, 29.52, 29.54, 31.83 (9×CH₂ iz bočnog niza), 23.50, 23.85, 24.87, 35.67 i 36.43 (5×CH₂ iz C₆H₁₀), 71.94 (PhCH₂), 75.78 (C-4), 82.53 (C-3), 83.49 (C-2), 104.17 (C-1), 111.92 (C_q iz C₆H₁₀), 123.51 (C-5), 127.36, 127.62, 128.27 i 137.63 (Ph), 135.10 (C-6).

LRMS (CI): m/e 456 (M⁺+H).

HRMS: m/e 457.3304 (M⁺+H), izračunato za C₂₉H₄₅O₄: 457.3312; m/e 479.3122 (M⁺+Na), izračunato za C₂₉H₄₄NaO₄: 479.3132; m/e 495.2874 (M⁺+K), izračunato za C₂₉H₄₄KO₄: 495.2871.

4.39. 5-Deoksi-3-O-benzil-1,2-O-cikloheksiliden-5-C-undecil-D-ksilofuranoza (44)

Rastvor prečišćenog jedinjenja **43** (0.3675g, 0.81 mmol) u MeOH (7.5 mL) hidrogenovan je u prisustvu PtO₂ (5.4 mg) na sobnoj temperaturi u toku 16 h. Katalizator je odvojen filtracijom, talog je ispran metanolom, a spojeni filtrati su upareni. Nakon hromatografskog prečišćavanja na koloni fleš silikagela (9:1 PE/Et₂O), dobijeno je čisto jedinjenje **44** (0.3309 g, 90%) u obliku bezbojnog ulja, $[\alpha]_D = -36.3$ (c 3.10, CHCl₃), $R_f = 0.37$ (9:1 PE/Et₂O).

IR (film): ν_{\max} 2926 i 2854 (C-H iz Me), 1021–1112 (C-O-C).

¹H NMR Spektar (CDCl₃): δ 0.90 (t, 3 H, Me), 1.17–1.85 (m, 32 H, 11×CH₂ iz bočnog niza i 5×CH₂ iz C₆H₁₀), 3.75 (d, 1 H, $J_{3,4} = 2.9$ Hz, H-3), 4.14 (td, 1 H, $J_{3,4} = 2.9$ Hz, $J_{4,5} = 2.9$ Hz, H-4), 4.50 i 4.73 (2×d, $J_{\text{gem}} = 12.0$ Hz, CH₂Ph), 4.62 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.9$ Hz, H-2), 5.93 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.9$ Hz, H-1), 7.32–7.42 (m, 5 H, Ph).

¹³C NMR Spektar (CDCl₃): δ 14.04 (Me), 22.61, 23.53, 23.85, 24.91, 26.01, 27.79, 29.28, 29.45, 29.49, 29.59, 29.69, 31.85, 35.67 i 36.28 (11×CH₂ iz bočnog niza i 5×CH₂ iz C₆H₁₀), 71.62 (CH₂Ph), 80.35 (C-4), 81.72 (C-2), 82.01 (C-3), 104.13 (C-1), 111.75 (C_q iz C₆H₁₀), 127.60, 127.73, 128.31 i 137.68 (Ph).

LRMS (CI): m/e 459 ($M^+ + H$).

HRMS: m/e 459.3473 ($M^+ + H$), izračunato za $C_{29}H_{47}O_4$: 459.3469; m/e 481.3281 ($M^+ + Na$), izračunato za $C_{29}H_{46}NaO_4$: 481.3288.

4.40. 3-*O*-Benzil-5-deoksi-5-*C*-undecil-D-ksilofuranoza (45)

Suspencija jedinjenja **44** (0.3193 g, 0.70 mmol) u 70% aq AcOH (5 mL) mešana je uz refluks u toku 18 h. Reakciona smesa je koncentrovana kodestilacijom sa toluenom radi uklanjanja zaostale AcOH, a ostatak prečišćen fleš hromatografijom (3:2 Et₂O/PE). Pri tome je izolovano čisto jedinjenje **45** (0.1490 g, 57%), koje kristališe iz sistema CH₂Cl₂/heksan u obliku belih kristala, *tt* 52–53 °C, $[\alpha]_D = -9.1$ (*c* 0.99, CHCl₃), $R_f = 0.25$ (3:2 Et₂O/PE), lit.¹⁶⁴ *tt* 52–53 °C.

IR (film): ν_{max} 3389 (OH).

¹H NMR Spektar (CDCl₃): δ 0.91 (t, 3 H, Me), 1.18–1.80 (m, 22 H, 11×CH₂ iz bočnog niza), 3.79 (d, 1 H, $J_{3,4} = 3.4$ Hz, H-3 β), 3.85 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 2.0$ Hz, $J_{3,4} = 4.0$ Hz, H-3 α), 4.12–4.28 (m, 4 H, H-2 α i β , H-4 α i β), 4.49 i 4.70 (2×d, CH₂Ph, α i β), 5.14 (s, 0.3 H, H-1 β), 5.47 (d, 1 H, $J_{1,2} = 4.3$ Hz, H-1 α), 7.20–7.43 (m, 5 H, Ph).

¹³C NMR Spektar (CDCl₃): δ 14.02 (Me), 22.60, 25.85, 26.09, 28.78, 29.28, 29.53, 29.58, 29.61, 29.71, 29.76 i 31.84 (11×CH₂ iz bočnog niza), 71.70 (CH₂Ph, α), 72.29 (CH₂Ph, β), 74.97 (C-2 α), 77.66 (C-2 β), 79.13 (C-4 α), 81.89 (C-4 β), 82.33 (C-3 β), 83.56 (C-3 α), 95.62 (C-1 α), 102.75 (C-1 β), 127.60, 127.66, 127.83, 128.04, 128.28, 128.45, 137.04 i 137.78 (Ph).

HRMS: m/e 401.2669 ($M^+ + Na$), izračunato za $C_{23}H_{38}NaO_4$: 401.2662.

4.41. (-)-Murikatacin (*ent*-1)

U suspenziju koja sadrži 0.65 M aq NaIO₄ (0.50 mL, 0.24 mmol) i silikagel (0.760 g) u Et₂O (2 mL) dodat je rastvor laktola **45** (0.0918 g, 0.24 mmol) u Et₂O (2 mL). Reakciona smesa je mešana na sobnoj temperaturi tokom 21.5 h, a zatim je dodat Wittig-ov reagens (MCMP, 0.1805 g, 0.54 mmol) i mešanje nastavljeno još 3 h na sobnoj temperaturi, nakon čega je rastvor filtriran kroz sinter, osušen i uparen. Prečišćavanjem na koloni fleš silikagela (19:1→9:1 PE/Et₂O), dobijen je čist intermedijer **46** (0.0717 g, 68%), $R_f = 0.50$ (4:1 PE/Et₂O), koji je rastvoren u apsolutnom MeOH (1.5 mL) i hidrogenovan u prisustvu 10% Pd/C (0.0338 g) na sobnoj temperaturi u toku 3 h. Nakon toga je reakciona smesa filtrirana preko celita i uparena, a ovako dobijeni sirovi intermedijer **47** je, zatim, tretiran sa TFA/H₂O (2:1, 2.0 mL) na sobnoj temperaturi, u toku 1 h. Rastvor je uparen kodestilacijom sa toluenom, a ostatak je prečišćen fleš hromatografijom (7:3 PE/EtOAc).

Pri tome je izolovan čist proizvod *ent*-**1** (0.0435 g, 92% računato na jedinjenje **46**), $[\alpha]_D = -22.0$ (c 1.27, CHCl₃), $R_f = 0.24$ (7:3 PE/EtOAc), lit.¹⁶⁵ $[\alpha]_D = -20.5$ (c 0.5, CHCl₃), lit.¹⁵⁸ $[\alpha]_D = -23.14$ (c 2.36, CHCl₃), lit.¹² $[\alpha]_D = -22.9$ (c 1.1, CHCl₃).

IR (film): ν_{\max} 3396 (OH), 1743 (C=O).

¹H NMR Spektar (CDCl₃): δ 0.87 (t, 3 H, Me), 1.12–1.40 (m, 20 H, 10×CH₂), 1.51 (m, 2 H, CH₂-6), 2.02–2.35 (m, 3 H, 2×H-3 i OH), 2.49 (dd, 1 H, $J_{2a,2b} = 17.8$ Hz, $J_{2a,3} = 9.0$ Hz, H-2a), 2.62 (ddd, 1 H, $J_{2a,2b} = 17.8$ Hz, $J_{2b,3} = 5.2$ Hz, $J_{3,2b} = 9.5$ Hz, H-2b), 3.55 (m, 1 H, $J_{4,5} = 4.6$ Hz, H-5), 4.41 (td, 1 H, $J_{3a,4} = 7.4$ Hz, $J_{3b,4} = 7.4$ Hz, $J_{4,5} = 4.6$ Hz, H-4).

¹³C NMR Spektar (CDCl₃): δ 14.10 (Me), 24.02 (C-3), 28.64 (C-2), 22.60, 29.29, 29.46, 29.53, 29.58, 31.86 i 32.93 (9×CH₂ iz bočnog niza), 73.52 (C-5), 82.94 (C-4), 177.30 (C-1).

4.42. Dimetilacetal 3-*O*-benzil-5,6-dehidro-5,6-dideoksi-D-ksilo-hepten-5-urono-4,7-laktona (**50**)

Ohladjenom (0 °C) rastvoru aldehida **15** (1.0173 g, 3.2 mmol) u apsolutnom MeOH (30 mL) dodat je MCMP (1.1807 g, 3.52 mmol). Reakciona smesa je mešana na 0 °C tokom 1 h, a zatim uparena. Ostatak (Z/E=99:1) je prečišćen na koloni fleš silikagela (1:1 PE/Et₂O), pri čemu je prvo izeluiran čist Z-izomer **48**, u vidu bezbojnog sirupa, $[\alpha]_D = -262.1$ (c 1.04, CHCl₃), $R_f = 0.58$ (9:1 toluen/EtOAc), a zatim smesa olefina **48** i **49**. Ukupni prinos smese **48** i **49** iznosio je 1.0726 g (90%).

Spektroskopski podaci za Z-izomer **48**:

IR (film): ν_{\max} 1721 (C=O).

¹H NMR Spektar (CDCl₃): δ 1.33–1.81 (m, 10 H, C₆H₁₀), 3.68 (s, 3 H, CO₂CH₃), 4.31 (d, 1 H, $J_{3,4} = 3.3$ Hz, H-3), 4.57 i 4.62 (2×d, 2 H, $J_{gem} = 12.0$ Hz, PhCH₂), 4.64 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.8$ Hz, H-2), 5.65 (ddd, 1 H, $J_{3,4} = 3.3$ Hz, $J_{4,5} = 6.7$ Hz, $J_{4,6} = 1.7$ Hz, H-4), 5.93 (dd, 1 H, $J_{4,6} = 1.7$ Hz, $J_{5,6} = 11.7$ Hz, H-6), 6.02 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.8$ Hz, H-1), 6.41 (dd, 1 H, $J_{4,5} = 6.7$ Hz, $J_{5,6} = 11.7$ Hz, H-5), 7.22–7.37 (m, 5 H, Ph).

¹³C NMR Spektar (CDCl₃): δ 23.60, 23.91, 24.92, 35.94 i 36.55 (5×CH₂ iz C₆H₁₀), 51.31 (CO₂CH₃), 72.18 (PhCH₂), 78.05 (C-4), 82.71 (C-2), 84.02 (C-3), 104.72 (C-1), 112.46 (Cq iz C₆H₁₀), 120.52 (C-6), 127.63, 127.75, 128.29, 137.52 (Ph), 145.75 (C-5), 165.86 (CO₂CH₃).

LRMS (CI): m/e 375 (M⁺+H).

Elementarna mikroanaliza: Nadjeno: C, 67.10; H, 7.17. Izračunato za C₂₁H₂₆O₆: C, 67.36; H, 7.00.

Rastvor smese *Z,E*-izomernih enoata (*Z/E*=99:1) **48** i **49** (1.0726 g, 2.86 mmol) i *p*-toluensulfonske kiseline (0.0214 g) u apsolutnom MeOH (22 mL) mešan je na temperaturi ključanja u toku 15.5 h. Nakon neutralizacije čvrstim NaHCO₃, reakciona smesa je uparena i dva puta prečišćena na koloni fleš silikagela (3:2 toluen/EtOAc). Sa kolone je prvo izeluirano neizreagovalo polazno jedinjenje **48** (0.0687 g, 6%), nakon toga je izolovan biciklični lakton **51** (0.1444 g, 16%, 17% računato na izreagovalo **48**) u vidu belih kristala, *t*_m 82 °C, [α]_D=-20.7 (*c* 1.04, CHCl₃), *R*_f=0.44 (3:2 toluen/EtOAc) i na kraju glavni proizvod **50** (0.4537, 51%, 55% računato na izreagovalo **48**) u vidu bezbojnog sirupa, [α]_D=+63.0 (*c* 1.85, CHCl₃), *R*_f=0.25 (3:2 toluen/EtOAc).

Spektroskopski podaci za nezasićeni lakton **50**:

IR (film): ν_{\max} 3465 (OH), 1755 (C=O).

¹H NMR Spektar (CDCl₃): δ 2.64 (d, 1 H, *J*_{2,OH}=5.1 Hz, OH), 3.30 i 3.43 (2×s, svaki po 3 H, CH₃O-CH-OCH₃), 3.56 (m, 1 H, *J*_{1,2}=6.4 Hz, *J*_{2,3}=2.2 Hz, H-2), 3.75 (dd, 1 H, *J*_{2,3}=2.2 Hz, *J*_{3,4}=6.2 Hz, H-3), 4.40 (d, 1 H, *J*_{1,2}=6.4 Hz, H-1), 4.63 i 4.86 (2×d, 2 H, *J*_{gem}=11.3 Hz, CH₂Ph), 5.29 (dt, 1 H, *J*_{3,4}=6.2 Hz, *J*_{4,5}=1.6 Hz, *J*_{4,6}=2.1 Hz, H-4), 6.16 (dd, 1 H, *J*_{4,6}=2.1 Hz, *J*_{5,6}=5.8 Hz, H-6), 7.31–8.06 (m, 5 H, Ph), 7.57 (dd, 1 H, *J*_{4,5}=1.6 Hz, *J*_{5,6}=5.8 Hz, H-5).

¹³C NMR Spektar (CDCl₃): δ 54.54 i 55.42 (CH₃O-CH-OCH₃), 70.35 (C-2), 72.49 (CH₂-Ph), 78.27 (C-3), 84.64 (C-4), 103.78 (C-1), 128.08, 128.34, 128.45 i 137.29 (Ph), 153.91 (C-5), 172.80 (C=O).

LRMS (CI): *m/e* 309 (M⁺+H), 277 (MH⁺-MeOH).

4.43. Dimetilacetal 2,5-anhidro-3-*O*-benzil-6-deoksi-*L*-ido-hepturono-4,7-laktona (51)

Suspencija koja sadrži jedinjenje **50** (0.4126 g, 1.34 mmol) i NaHCO₃ (0.1269 g, 1.47 mmol) u apsolutnom MeOH (8 mL) mešana je na temperaturi 40–45 °C tokom 2 h. Nakon prečišćavanja na koloni fleš silikagela (4:1→7:3 toluen/EtOAc), dobijen je čist proizvod **51** (0.1573 g, 38%) u vidu belih kristala, *t*_m 82 °C, [α]_D=-20.7 (*c* 1.04, CHCl₃), *R*_f=0.52 (3:2 toluen/EtOAc).

IR (film): ν_{\max} 1790 (C=O).

¹H NMR Spektar (CDCl₃): δ 2.67 (d, 2 H, *J*_{5,6}=3.7 Hz, 2×H-6), 2.66 i 2.68 (2×s, svaki po 3 H, 2×OCH₃), 4.07 (dd, 1 H, *J*_{1,2}=7.3 Hz, *J*_{2,3}=3.6 Hz, H-2), 4.21 (d, 1 H, *J*_{2,3}=3.6 Hz, H-3), 4.59–4.65 (2×d, 2 H, *J*_{gem}=11.7 Hz, PhCH₂), 4.64 (d, 1 H, *J*_{1,2}=7.3 Hz, H-1), 4.68 (d, 1 H, *J*_{4,5}=4.5 Hz, H-4), 4.95 (m, 1 H, *J*_{4,5}=4.5 Hz, *J*_{5,6}=3.7 Hz, H-5), 7.29–7.40 (m, 5 H, Ph).

¹³C NMR Spektar (CDCl₃): δ 35.73 (C-6), 53.00 i 54.69 (2×OCH₃), 72.69 (PhCH₂), 77.25 (C-5), 79.24 (C-2), 81.11 (C-3), 84.74 (C-4), 101.55 (C-1), 127.58, 127.91, 128.31 i 136.88 (Ph), 175.03 (C=O).

LRMS (CI): m/e 245 ($M^+H-2\times OMe$), 309 (M^+H).

Elementarna mikroanaliza: Nadjeno: C, 60.97; H, 6.54. Izračunato za $C_{16}H_{20}O_6 \times 1/2H_2O$: C, 60.56; H, 6.67.

4.44. 2,5-Anhidro-3-O-benzil-6-deoksi-L-ido-hepturono-4,7-lakton (*ent*-36)

Rastvor dimetilacetalnog derivata **51** (0.1033 g, 0.33 mmol) u smesi 30:9:1 $CH_2Cl_2/TFA/H_2O$ (2 mL) mešan je na sobnoj temperaturi tokom 2.5 h, a zatim je uparen kodestilacijom sa toluenom. Hromatografskim prečišćavanjem na koloni fleš silikagela (9:1 $CH_2Cl_2/EtOAc$), izolovano je čisto jedinjenje *ent*-**36** (0.0736 g, 85%) u vidu bezbojnog sirupa, $[\alpha]_D = -21.3$ (c 1.05, $CHCl_3$), $R_f = 0.29$ (9:1 $CH_2Cl_2/EtOAc$).

IR (film): ν_{max} 1788 (C=O).

1H NMR Spektar ($CDCl_3$): δ 2.75 (d, 2 H, $J_{5,6} = 3.4$ Hz, $2\times H-6$), 4.49–4.69 (m, 4 H, $J_{1,2} = 1.2$ Hz, H-2, H-3 i $PhCH_2$), 4.91 (d, 1 H, $J_{4,5} = 4.0$ Hz, H-4), 5.14 (dd, 1 H, $J_{4,5} = 4.0$ Hz, $J_{5,6} = 3.4$ Hz, H-5), 7.23–7.40 (m, 5 H, Ph), 9.61 (d, 1 H, CHO).

^{13}C NMR Spektar ($CDCl_3$): δ 35.87 (C-6), 73.03 ($PhCH_2$), 78.75 (C-5), 82.94 (C-3), 84.72 (C-4), 84.94 (C-2), 127.80, 128.37, 128.60 i 136.09 (Ph), 174.32 (C=O, lakton), 198.62 (CHO).

LRMS (CI): m/e 263 (M^+H).

4.45. 3,6-Anhidro-5-O-benzil-2-deoksi-L-ido-heptono-1,4-lakton (*ent*-37)

Ohladjenom (0 °C) rastvoru čistog jedinjenja *ent*-**36** (0.1123 g, 0.43 mmol) u metanolu (1.1 mL) dodat je $NaBH_4$ (0.0180 g, 0.48 mmol) u porcijama i rezultujuća suspenzija je mešana na 0 °C u toku 0.5 h. Nakon toga, dodata je nova količina $NaBH_4$ (0.0178 g, 0.47 mmol) u porcijama. Reakcionoj smesi je nakon 3 h dodata TFA (2 mL) i mešanje je nastavljeno još 1 h na 0 °C. Nakon kodestilacije sa toluenom i metanolom, sirovi ostatak je prečišćen na koloni fleš silikagela (4:1 $CH_2Cl_2/EtOAc$). Pri tome je dobijen čist proizvod *ent*-**37** (0.0518 g, 46%) u vidu bezbojnog sirupa, $[\alpha]_D = -4.9$ (c 1.80, $CHCl_3$), $R_f = 0.35$ (4:1 $CH_2Cl_2/EtOAc$).

IR (film): ν_{max} 3474 (OH).

1H NMR Spektar ($CDCl_3$): δ 2.32 (bs, 1 H, OH), 2.57–2.78 (m, 2 H, $2\times H-2$), 3.80 (dd, 1 H, $J_{6,7a} = 4.4$ Hz, $J_{7a,7b} = 12.1$ Hz, H-7a), 3.89 (dd, 1 H, $J_{6,7b} = 5.0$ Hz, $J_{7a,7b} = 12.1$ Hz, H-7b), 4.20 (m, 1 H, $J_{5,6} = 4.7$ Hz, $J_{6,7a} = 4.4$ Hz, $J_{6,7b} = 5.0$ Hz, H-6), 4.29 (d, 1 H, $J_{5,6} = 4.7$ Hz, H-5), 4.58 i 4.74 ($2\times d$, 2 H, $J_{gem} = 11.9$ Hz, CH_2Ph), 4.96 (d, 1 H, $J_{3,4} = 4.7$ Hz, H-4), 5.01 (td, 1 H, $J_{2a,3} = 2.0$ Hz, $J_{2b,3} = 4.9$ Hz, $J_{3,4} = 4.7$ Hz, H-3), 7.29–7.43 (m, 5 H, Ph).

^{13}C NMR Spektar (CDCl_3): δ 35.91 (C-2), 61.40 (C-7), 72.79 (CH_2Ph), 76.84 (C-3), 80.63 (C-6), 82.29 (C-5), 85.83 (C-4), 127.77, 128.14, 128.65 i 136.55 (Ph), 175.12 (C-1).

LRMS (CI): m/e 265 ($\text{M}^+\text{+H}$), 529 ($2\text{M}^+\text{+H}$).

HRMS: m/e 265.1062 ($\text{M}^+\text{+H}$), izračunato za $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_5$: 265.1070; m/e 287.0880 ($\text{M}^+\text{+Na}$), izračunato za $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NaO}_5$: 287.0890; m/e 303.0632 ($\text{M}^+\text{+K}$), izračunato za $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{KO}_5$: 303.0629.

4.46. 3,6-Anhidro-5-O-benzil-2-deoksi-7-O-nonil-L-ido-heptono-1,4-lakton (*ent*-38)

Suspenzija koja sadrži jedinjenje *ent*-37 (0.1950 g, 0.7378 mmol), Ag_2O (0.4389 g, 1.89 mmol), AgOTf (0.0490 g, 0.19 mmol) i $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{Br}$ (0.36 mL, 1.892 mmol) u anhidrovanom Et_2O (6 mL), zagrevana je na temperaturi ključanja u toku 28 h. Zatim je filtrirana preko celita (uz ispiranje taloga sa Et_2O) i filtrati su upareni. Ostatak je prečišćen na koloni fleš silikagela (2:3 $\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$) pri čemu je dobijeno jedinjenje *ent*-38 (0.0964 g, 33%), u vidu belih kristala, t_{m} 34 °C (heksan/ CH_2Cl_2), $[\alpha]_{\text{D}} = -10.8$ (c 0.75, CHCl_3), $R_f = 0.33$ (1:1 $\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$).

IR Spektar (film): ν_{max} 1773 (C=O).

^1H NMR Spektar (CDCl_3): δ 0.89 (t, 3 H, Me), 1.18–1.39 (m, 12 H, $6 \times \text{CH}_2$), 1.57 (m, 2 H, CH_2 iz niza), 2.66–2.76 (pd, 2 H, $2 \times \text{H-2}$), 3.45 (m, 2 H, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$), 3.65 (d, 2 H, $J_{6,7} = 5.4$ Hz, H-7), 4.20 (d, 1 H, $J_{5,6} = 4.3$ Hz, H-5), 4.26 (m, 1 H, $J_{5,6} = 4.3$ Hz, $J_{6,7} = 5.4$ Hz, H-6), 4.59 i 4.69 (2xd, 2 H, $J_{\text{gem}} = 11.9$ Hz, CH_2Ph), 4.92 (d, 1 H, $J_{3,4} = 4.1$ Hz, H-4), 4.98 (m, 1 H, $J_{3,2a} = 2.8$ Hz, $J_{3,2b} = 3.1$ Hz, $J_{3,4} = 4.1$ Hz, H-3), 7.29–7.43 (m, 5 H, Ph).

^{13}C NMR Spektar (CDCl_3): δ 14.05 (Me), 22.60, 26.04, 29.20, 29.40, 29.48, 29.58, 31.81 ($7 \times \text{CH}_2$), 35.94 (C-2), 68.49 (CH_2 -7), 71.78 ($\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$), 72.66 (PhCH_2), 76.75 (C-3), 79.57 (C-6), 81.42 (C-5), 85.44 (C-4), 127.67, 128.08, 128.51, 137.10 (Ph), 175.29 (C-1).

LRMS (ESI +): m/e 429 ($\text{M}^+\text{+K}$), 413 ($\text{M}^+\text{+Na}$), 391 ($\text{M}^+\text{+H}$).

HRMS: m/e 391.2482 ($\text{M}^+\text{+H}$), izračunato za $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{O}_5$: 391.2479; m/e 408.2745 ($\text{M}^+\text{+NH}_4$), izračunato za $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{NO}_5$: 408.2744; m/e 413.2290 ($\text{M}^+\text{+Na}$), izračunato za $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{NaO}_5$: 413.2298; m/e 429.2034 ($\text{M}^+\text{+K}$), izračunato za $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{KO}_5$: 429.2038.

4.47. 3,6-Anhidro-2-deoksi-7-O-nonil-L-ido-heptono-1,4-lakton (*ent*-7)

Rastvoru jedinjenja *ent*-38 (0.0964 g, 0.2468 mmol) u MeOH (6 mL) dodat je 10% Pd/C (0.0200 g, 20%) i rezultujuća suspenzija je hidrogenovana na sobnoj temperaturi u toku 18 h. Reakcioni rastvor je filtriran

preko celita (uz ispiranje taloga sa MeOH), a spojeni filtrati su upareni do suva. Ostatak je prečišćen fleš hromatografijom (Et₂O) pri čemu je dobijeno čisto jedinjenje *ent-7* (0.0610 g, 82%) u obliku belih kristala, *t*_m 53 °C (CH₂Cl₂/heksan), [α]_D = -35.0 (c 0.50, CHCl₃) i R_f = 0.32 (Et₂O).

IR Spektar (film): ν_{max} 3277 (OH), 1774 (C=O).

¹H NMR Spektar (CDCl₃): δ 0.88 (t, 3 H, Me), 1.11–1.39 (m, 12 H, 6×CH₂), 1.59 (m, 2 H, CH₂ iz niza), 2.65 (dd, 1 H, *J*_{2a,2b} = 18.8 Hz, *J*_{2a,3} = 1 Hz, H-2a), 2.76 (dd, 1 H, *J*_{2a,2b} = 18.8 Hz, *J*_{2b,3} = 5.4 Hz, H-2b), 3.51 (m, 2 H, OCH₂(CH₂)₇CH₃), 3.88 (m, 2 H, *J*_{6,7} = 3.3 Hz, 2×H-7), 4.11 (m, 1 H, *J*_{5,6} = 3.2 Hz, *J*_{6,7} = 3.3 Hz, H-6), 4.22 (d, 1 H, OH), 4.53 (t, 1 H, *J*_{5,6} = 3.2 Hz, H-5), 4.86 (d, 1 H, *J*_{3,4} = 4.2 Hz, H-4), 5.01 (td, 1 H, *J*_{2a,3} = 1 Hz, *J*_{2b,3} = 5.4 Hz, *J*_{3,4} = 4.2 Hz, H-3).

¹³C NMR Spektar (CDCl₃): δ 14.03 (Me), 22.59, 25.91, 29.17, 29.30, 29.37, 29.41, 31.78 (7×CH₂) 36.04 (C-2), 69.50 (CH₂-7), 72.59 (OCH₂(CH₂)₇CH₃), 76.05 (C-5), 76.84 (C-3), 78.60 (C-6), 88.24 (C-4), 175.34 (C-1).

LRMS (ESI +): *m/e* 339 (M⁺+K), 323 (M⁺+Na), 301 (M⁺+H).

HRMS: *m/e* 301.2000 (M⁺+H), izračunato za C₁₆H₂₉O₅: 301.2010; *m/e* 318.2266 (M⁺+NH₄), izračunato za C₁₆H₃₂NO₅: 318.2275.

Elementarna mikroanaliza: Nadjeno: C, 61.64; H, 9.56. Izračunato za C₁₆H₂₈O₅×2/3H₂O: C, 61.51; H, 9.46.

4.48. 3,6-Anhidro-5-O-benzil-7-O-decil-2-deoksi-L-ido-heptono-1,4-lakton (*ent-42*)

Suspencija jedinjenja *ent-37* (0.0591 g, 0.22 mmol), Ag₂O (0.1307 g, 0.56 mmol), CF₃SO₃Ag (0.0170 g, 0.07 mmol) i 1-bromdekana (0.11 mL, 0.55 mmol) u anhidrovanom Et₂O (1.5 mL) mešana je na temperaturi ključanja tokom 32 h, a zatim filtrirana i uparena. Nakon hromatografskog prečišćavanja na koloni fleš silikagela (3:2 PE/Et₂O), dobijeno je čisto jedinjenje *ent-42* (0.0488 g, 54%) u obliku bezbojnog sirupa, [α]_D = -11.1 (c 0.63, CHCl₃) i R_f = 0.44 (1:1 PE/Et₂O).

IR (film): ν_{max} 3064 (CH₂ iz Ph).

¹H NMR Spektar (CDCl₃): δ 0.89 (t, 3 H, Me), 1.21–1.41 (m, 14 H, 7×CH₂ iz bočnog niza), 1.49–1.64 (m, 2 H, CH₂ iz bočnog niza), 2.72 (pd, 2 H, 2×H-2), 3.46 (m, 2 H, OCH₂ iz bočnog niza), 3.65 (d, 2 H, *J*_{6,7} = 5.3 Hz, 2×H-7), 4.21 (d, 1 H, *J*_{5,6} = 4.1 Hz, H-5), 4.26 (m, 1 H, *J*_{5,6} = 4.1 Hz, *J*_{6,7} = 5.3 Hz, H-6), 4.60 i 4.70 (2×d, 2 H, *J*_{gem} = 11.9 Hz, CH₂Ph), 4.92 (d, 1 H, *J*_{3,4} = 4.7 Hz, H-4), 4.99 (m, 1 H, *J*_{3,4} = 4.7 Hz, H-3), 7.30–7.42 (m, 5 H, Ph).

¹³C NMR Spektar (CDCl₃): δ 14.08 (Me), 22.66, 26.10, 29.30, 29.45, 29.55, 29.57, 29.63 i 31.87 (8×CH₂ iz bočnog niza), 36.00 (C-2), 68.53 (C-7), 71.84 (C-9), 72.74 (CH₂Ph), 76.79 (C-3), 79.62 (C-6), 81.50 (C-5), 85.51 (C-4), 127.71, 128.14, 128.56 i 137.15 (Ph), 175.29 (C-1).

LRMS (CI): m/e 405 ($M^+ + H$).

Elementarna mikroanaliza: Nadjeno: C, 71.60; H, 9.29. Izračunato za $C_{24}H_{36}O_5$: C, 71.26; H, 8.97.

4.49. 3,6-Anhidro-7-O-decil-2-deoksi-L-ido-heptono-1,4-lakton (*ent*-9)

Rastvor jedinjenja *ent*-42 (0.0387 g, 0.096 mmol) u anhidrovanom EtOAc (2 mL) hidrogenovan je u prisustvu 10% Pd/C (0.0223 g) na sobnoj temperaturi u toku 21 h. Katalizator je odvojen filtracijom preko celita, talog je ispran sa EtOAc, a spojeni filtrati su upareni. Ostatak je prečišćen na koloni fleš silikagela (9:1 CH_2Cl_2 /EtOAc), pri čemu je dobijeno čisto jedinjenje *ent*-9 (0.0240 g, 80%) u vidu belih kristala, koji su nakon rekristalizacije iz CH_2Cl_2 pokazali t_t 59–60 °C, $[\alpha]_D = -29.07$ (c 0.97, $CHCl_3$) i $R_f = 0.25$ (9:1 CH_2Cl_2 /EtOAc).

IR Spektar (film): ν_{max} 3481 (OH), 1773 (C=O).

1H NMR Spektar ($CDCl_3$): δ 0.88 (t, 3 H, Me), 1.07–1.68 (m, 16 H, $8 \times CH_2$ iz bočnog niza), 2.67 (d, 1 H, $J_{2a,2b} = 18.7$ Hz, H-2a), 2.77 (dd, 1 H, $J_{2a,2b} = 18.7$ Hz, $J_{2b,3} = 5.4$ Hz, H-2b), 3.48–3.60 (m, 2 H, OCH_2 iz bočnog niza), 3.81–3.92 (m, 2 H, $2 \times H-7$), 4.11 (m, 1 H, $J_{5,6} = 3.0$ Hz, H-6), 4.27 (bs, 1 H, izmenljiv sa D_2O , OH), 4.54 (d, 1 H, $J_{5,6} = 3.0$ Hz, H-5), 4.88 (d, 1 H, $J_{3,4} = 4.0$ Hz, H-4), 5.03 (dd, 1 H, $J_{2b,3} = 5.4$ Hz, $J_{3,4} = 4.0$ Hz, H-3).

^{13}C NMR Spektar ($CDCl_3$): δ 14.05 (Me), 22.63, 25.94, 29.25, 29.32, 29.40, 29.48 i 31.84 ($8 \times CH_2$ iz bočnog niza), 36.07 (C-2), 69.55 (C-7), 72.64 (C-9), 76.14 (C-5), 76.87 (C-3), 78.61 (C-6), 88.25 (C-4), 175.29 (C-1).

LRMS (CI): m/e 315 ($M^+ + H$).

Elementarna mikroanaliza: Nadjeno: C, 65.12; H, 9.56. Izračunato za $C_{17}H_{30}O_5$: C, 64.94; H, 9.62.

4.50. 3-O-Benzil-5-C-fenil- α -D-gluko-pentopiranoza (52)

Suspencija jedinjenja **21** (0.2420 g, 0.61 mmol) u 70% aq AcOH (12 mL) mešana je uz refluks tokom 4 h. Reakciona smesa je koncentrovana koodestilacijom sa toluenom, a ostatak je prečišćen fleš hromatografijom (7:3 CH_2Cl_2 /EtOAc). Pri tome je dobijen čist laktol **52** (0.1689 g, 87%) u obliku belih kristala, koji su nakon rekristalizacije iz sistema MeOH/ CH_2Cl_2 pokazivali t_t 153–155 °C, $[\alpha]_D = +23.7 \rightarrow +39.6$ (c 0.94, Py, 77 h), odnos anomera (iz 1H NMR): $\alpha/\beta = 2:5$ i $R_f = 0.34$ (7:3 CH_2Cl_2 /EtOAc).

IR (film): ν_{max} 3396 (OH).

1H NMR Spektar ($CD_3OD + D_2O$): δ 3.58 (t, 1 H, H-4), 3.76–3.84 (m, 2 H, H-2 i H-3), 4.76 (d, 1 H, H-5), 4.83 i 4.91 ($2 \times d$, 2 H, $J_{gem} = 11.1$ Hz, $PhCH_2$), 5.30 (d, 1 H, $J_{1,2} = 2.7$ Hz, H-1), 7.20–7.50 (m, 10 H, $2 \times Ph$).

^{13}C NMR Spektar ($\text{CD}_3\text{OD}+\text{D}_2\text{O}$): δ 72.42 (C-2), 73.85 (C-5), 74.97 (C-4), 75.02 (PhCH_2), 81.71 (C-3), 92.78 (C-1), 127.44, 127.50, 127.54, 127.88, 127.98, 128.20, 128.35, 128.54, 128.63, 128.68, 137.88 i 138.45 ($2\times\text{Ph}$).

LRMS (CI): m/e 317 (M^++H), 299 (M^+-OH).

Elementarna mikroanaliza: Nadjeno: C, 68.11; H, 6.57. Izračunato za $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_5$: C, 68.34; H, 6.37.

4.51. 3,6-Anhidro-5-O-benzil-2-deoksi-7-C-fenil-D-glicero-D-ido-heptono-1,4-lakton (53)

Rastvor jedinjenja **52** (0.3700 g, 1.17 mmol), Meldrum-ove kiseline (0.4900 g, 3.39 mmol) i Et_3N (0.48 mL, 3.44 mmol) u anhidrovanom DMF (4 mL) mešan je na 46 °C u toku 76 h. Reakciona smesa je uparena kodestilacijom sa toluenom, a ostatak je prečišćen fleš hromatografijom (1:1→3:2 $\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$). Pri tome je dobijen čist proizvod **53** (0.1651 g, 41%, 52% računato na izreagovalo **52**) kao bela kristalna masa. Rekristalizacijom iz sistema $\text{Et}_2\text{O}/\text{EtOAc}/\text{heksan}$ dobijaju se bezbojni kristali, $t_{\text{t}} 40\text{--}42$ °C, $[\alpha]_{\text{D}}=-4.3$ (c 1.06, CHCl_3) i $R_{\text{f}}=0.30$ (3:2 $\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$).

IR (film): ν_{max} 3476 (OH), 1785 (C=O).

^1H NMR Spektar ($\text{CDCl}_3+\text{D}_2\text{O}$): δ 2.61 (dd, 1 H, $J_{2a,2b}=18.8$ Hz, $J_{2a,3}=1.5$ Hz, H-2a), 2.71 (dd, 1 H, $J_{2a,2b}=18.8$ Hz, $J_{2b,3}=5.4$ Hz, H-2b), 2.87 (d, 1 H, $J_{7,\text{OH}}=5.7$ Hz, izmenljiv sa D_2O , OH), 4.21 (dd, 1 H, $J_{5,6}=3.6$ Hz, $J_{6,7}=7.2$ Hz, H-6), 4.30 (d, 1 H, $J_{5,6}=3.6$ Hz, H-5), 4.61 i 4.71 ($2\times\text{d}$, 2 H, $J_{\text{gem}}=11.6$ Hz, PhCH_2), 4.92 (d, 1 H, $J_{3,4}=4.4$ Hz, H-4), 5.01 (m, 2 H, H-3 i H-7), 7.30–7.47 (m, 10 H, $2\times\text{Ph}$).

^{13}C NMR Spektar (CDCl_3): δ 35.87 (C-2), 71.71 (C-7), 73.10 (PhCH_2), 77.18 (C-3), 81.73 (C-5), 83.19 (C-6) 84.71 (C-4), 126.19, 127.95, 128.09, 128.46, 128.57, 128.82, 136.37 i 140.89 ($2\times\text{Ph}$), 175.26 (C-1).

LRMS (CI): m/e 341 (M^++H).

Elementarna mikroanaliza: Nadjeno: C, 69.99; H, 6.38. Izračunato za $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_5\times 1/4 \text{H}_2\text{O}$: C, 69.65; H, 5.99.

4.52. (+)-Goniofufuron (2)

Rastvor jedinjenja **53** (0.0815 g, 0.24 mmol) u MeOH (4 mL) hidrogenovan je u prisustvu 10% Pd/C (0.0196 g) na sobnoj temperaturi u toku 46 h. Katalizator je odvojen filtriranjem preko celita, talog je ispran sa EtOAc, a filtrati su spojeni i upareni. Ostatak je prečišćen fleš hromatografijom (7:3 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$), pri čemu je dobijen čist finalni proizvod **2** (0.0583 g, 97%) u obliku belih kristala, koji su nakon rekristalizacije iz sistema $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{heksan}$ pokazali $t_{\text{t}} 149\text{--}151$ °C (lit.¹⁶⁷ $t_{\text{t}} 149\text{--}150$ °C). Ponovljenom rekristalizacijom iz smese

EtOAc/heksan dobijeni su bezbojni kristali, t_f 153.5–155 °C, $[\alpha]_D^{25} = +39.2$ (c 0.94, CHCl_3), $R_f = 0.19$ (7:3 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$), lit.⁷⁶ t_f 154–156 °C, lit.⁷⁶ $[\alpha]_D^{25} = +39.5$ (c 1.00, CHCl_3).

IR (film): ν_{\max} 3410 (OH), 1755 (C=O).

^1H NMR Spektar (CDCl_3): δ 2.61 (d, 1 H, $J_{2a,2b} = 18.7$ Hz, H-2a), 2.74 (dd, 1 H, $J_{2a,2b} = 18.7$ Hz, $J_{2b,3} = 5.6$ Hz, H-2b), 4.05 (dd, 1 H, $J_{5,6} = 2.7$ Hz, $J_{6,7} = 5.3$ Hz, H-6), 4.43 (d, 1 H, $J_{5,6} = 2.7$ Hz, H-5), 4.87 (d, 1 H, $J_{3,4} = 4.2$ Hz, H-4), 5.08 (dd, 1 H, $J_{2b,3} = 5.6$ Hz, $J_{3,4} = 4.2$ Hz, H-3), 5.12 (d, 1 H, $J_{6,7} = 5.3$ Hz, H-7), 7.30–7.44 (m, 5 H, Ph).

^{13}C NMR Spektar (CDCl_3): δ 35.96 (C-2), 72.89 (C-7), 74.16 (C-5), 76.98 (C-3), 82.89 (C-6), 87.41 (C-4), 125.99, 128.26, 128.63 i 139.26 (Ph), 175.78 (C-1).

LRMS (CI): m/e 251 ($\text{M}^+ + \text{H}$), 501 ($2\text{M}^+ + \text{H}$).

HRMS: m/e 251.0912 ($\text{M}^+ + \text{H}$), izračunato za $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_5$: 251.0914; m/e 273.0736 ($\text{M}^+ + \text{Na}$), izračunato za $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NaO}_5$: 273.0733.

4.53. 3-O-Benzil-5-O-benzoil-5-C-fenil-D-gluko-pentofuranoza (54)

Suspenzija jedinjenja **22** (0.4518 g, 0.90 mmol) u 70% aq AcOH (18 mL) mešana je uz refluks u toku 7 h. Reakciona smesa je koncentrovana kodestilacijom sa toluenom, a ostatak je prečišćen fleš hromatografijom (9:1→4:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$). Pri tome je dobijeno čisto jedinjenje **54** (0.2957 g, 78%) u obliku belih pahuljastih kristala, koji su nakon prekrystalizacije iz sistema $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{heksan}$ pokazivali t_f 156–157 °C i $[\alpha]_D^{25} = +29.1 \rightarrow +33.9$ (c 1.27, CHCl_3 , 72 h), odnos anomera (iz ^1H NMR): $\alpha/\beta = 5:6 \rightarrow 5:2$ (72 h), $R_f = 0.23$ (9:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$).

IR (film): ν_{\max} 3441 (OH), 1712 (C=O).

^1H NMR Spektar ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$): δ 4.01–4.18 (m, 3 H, H-2 α , H-3 α i β), 4.23 (d, 1 H, $J = 2.8$ Hz, H-2 β), 4.33–4.66 (d, 4 H, 2 \times PhCH $_2$ α i β), 4.68–4.81 (m, 2 H, H-4 α i β), 5.07 (d, 1 H, $J_{1,\text{OH}} = 11.5$ Hz, H-1 β), 5.39 (t, 1 H, $J_{1,2} = 3.9$ Hz, $J_{1,\text{OH}} = 4.7$ Hz, H-1 α), 6.19 (d, 1 H, $J_{4,5} = 9.6$ Hz, H-5 α), 6.20 (d, 1 H, $J_{4,5} = 9.6$ Hz, H-5 β), 7.11–8.04 (m, 30 H, 3 \times Ph).

^{13}C NMR Spektar (CDCl_3): δ 72.05 i 72.77 (2 \times PhCH $_2$), 73.07 (C-5 α), 73.46 (C-5 β), 74.28 (C-2 α), 76.68 (C-2 β), 80.16 (C-4 α), 82.70 (C-4 β), 81.20 (C-3 α), 82.37 (C-3 β), 96.33 (C-1 α), 103.51 (C-1 β), 127.39–138.06 (3 \times Ph), 164.62 i 164.76 (2 \times C=O, 2 \times Bz α i β).

LRMS (CI): m/e 421 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Elementarna mikroanaliza: Nadjeno: C, 68.80; H, 5.92. Izračunato za $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}_6 \times \text{H}_2\text{O}$: C, 68.48; H, 5.98.

4.54. Metil 5-*O*-benzil-7-*O*-benzoil-2,3-dideoksi-7-*C*-fenil-*D*-gluko-hept-3-enonat (55)

Rastvor laktola **54** (0.3176 g, 0.76 mmol) i MCMP (0.5094 g, 1.52 mmol) u suvom DMF-u (6.5 mL) zagrevan je na 60–70 °C u toku 5 h. Reakciona smesa je uparena i prečišćena na koloni fleš silikagela (4:1 CH₂Cl₂/EtOAc). Čist proizvod **55** (0.2480 g, 69%) je dobijen u obliku bezbojnog sirupa, [α]_D=+34.5 (c 1.00, CHCl₃), R_f=0.55 (4:1 CH₂Cl₂/EtOAc).

IR (CHCl₃): ν_{max} 3364 (OH), 1720 (C=O), 1652 (C=C).

¹H NMR Spektar (CDCl₃): δ 2.68 (bs, 2 H, 2×OH), 3.76 (s, 3 H, CO₂Me), 3.82 (dd, 1 H, J_{4,5}=4.9 Hz, J_{5,6}=1.6 Hz, H-5), 4.19 (dd, 1 H, J_{5,6}=1.6 Hz, J_{6,7}=8.5 Hz, H-6), 4.58 (td, 1 H, J_{2,4}=1.7 Hz, J_{3,4}=4.7 Hz, J_{4,5}=4.9 Hz, H-4), 4.60, 4.67 (2×d, 2 H, J_{gem}=10.9 Hz, PhCH₂), 5.99 (d, 1 H, J_{6,7}=8.5 Hz, H-7), 6.20 (dd, 1 H, J_{2,3}=15.7 Hz, J_{2,4}=1.7 Hz, H-2), 7.08 (dd, 1 H, J_{2,3}=15.7 Hz, J_{3,4}=4.7 Hz, H-3), 7.23–8.09 (m, 15 H, 3×Ph).

¹³C NMR Spektar (CDCl₃): δ 51.65 (CO₂Me), 72.12 (C-4), 73.54 (C-6), 75.03 (PhCH₂), 75.65 (C-7), 78.96 (C-5), 121.40 (C-2), 127.47, 128.16, 128.35, 128.46, 129.62, 133.30, 136.95 i 137.40 (3×Ph), 146.70 (C-3), 165.06 i 166.71 (2×C=O).

HRMS: *m/e* 499.1723 (M⁺+Na), izračunato za C₂₈H₂₈NaO₇: 499.1727; *m/e* 515.1463 (M⁺+K), izračunato za C₂₈H₂₈KO₇: 515.1467.

4.55. Metil 7-*O*-benzoil-2,3-dideoksi-7-*C*-fenil-*D*-gluko-hept-2-enonat (56)

Rastvoru jedinjenja **55** (0.0830 g, 0.17 mmol) u suvom MeOH (2 mL) dodat je 10% Pd/C (0.0356 g) i rezultujuća suspenzija je hidrogenovana na sobnoj temperaturi u toku 4 h. Katalizator je odvojen filtriranjem, rastvor je uparen, a ostatak je prečišćen fleš hromatografijom (1:1 Et₂O/PE). Izolovano je čisto jedinjenje **56** (0.0487 g, 72%) kao bezbojni sirup, [α]_D=+14.5 (c 0.92, CHCl₃), R_f=0.43 (Et₂O).

IR (CHCl₃): ν_{max} 3442 (OH), 1721 (C=O).

¹H NMR Spektar (CDCl₃): δ 1.85 (m, 2 H, J_{2,3}=7.1 Hz, J_{3,4}=6.1 Hz, H-3), 2.47 (t, 2 H, J_{2,3}=7.1 Hz, H-2), 3.32 (bs, 3 H, 3×OH), 3.63 (m, 1 H, J_{4,5}=4.3 Hz, J_{5,6}=0.9 Hz, H-5), 3.64 (s, 3 H, CO₂Me), 3.81 (m, 1 H, J_{3,4}=6.1 Hz, J_{4,5}=4.3 Hz, H-4), 4.11 (dd, 1 H, J_{5,6}=0.9 Hz, J_{6,7}=8.2 Hz, H-6), 7.29–8.16 (m, 10 H, 2×Ph).

¹³C NMR Spektar (CDCl₃): δ 28.35 (C-3), 30.11 (C-2), 51.70 (CO₂Me), 71.27 (C-5), 72.59 (C-4), 74.70 (C-6), 75.57 (C-7), 127.53, 128.42, 128.46, 128.53, 129.61, 129.68, 133.30 i 137.40 (2×Ph), 165.65 (PhC=O), 174.62 (CO₂Me).

HRMS: *m/e* 411.1404 (M⁺+Na), izračunato za C₂₁H₂₄NaO₇: 411.1414.

4.56. 3-Deoksi-kardiobutanolid (3a)

Rastvor jedinjenja **56** (0.0354 g, 0.10 mmol) u 0.1 M NaOMe u MeOH (0.2 mL) mešan je na sobnoj temperaturi u toku 1 h. Reakcioni rastvor je neutralisan smesom 2:1 TFA/H₂O (0.003 mL) i uparen koodestilacijom sa toluenom. Ostatak je prečišćen na koloni fleš silikagela (1:1 CH₂Cl₂/EtOAc), pri čemu je izolovan čist proizvod **3a** (0.0158 g, 69%), u obliku belih kristala, *tt* 108–112 °C (CH₂Cl₂/heksan), $[\alpha]_D^{25} = -11.1$ (c 0.44, CHCl₃), *R_f*=0.34 (EtOAc).

IR (CHCl₃): ν_{\max} 3407 (OH), 1760 (C=O).

¹H NMR Spektar (acetone-*d*₆+D₂O): δ 1.80 (m, 1 H, H-3a), 2.17–3.36 (m, 1 H, H-3b), 2.39–2.60 (m, 2 H, H-2), 3.67 (d, 2 H, *J*_{5,6}=2.0 Hz, *J*_{6,7}=7.7 Hz, H-6), 3.89 (dd, 1 H, *J*_{4,5}=6.3 Hz, *J*_{5,6}=2.0 Hz, H-5), 4.65 (m, 1 H, *J*_{4,5}=6.3 Hz, H-4), 4.73 (d, 1 H, *J*_{6,7}=7.7 Hz, H-7), 7.14–7.43 (m, 5 H, Ph).

¹³C NMR Spektar (acetone-*d*₆+D₂O): δ 24.72 (C-2), 28.96 (C-3), 73.21 (C-5), 73.96 (C-6), 74.50 (C-7), 83.17 (C-4), 127.76, 127.84, 128.53 i 143.59 (Ph), 178.98 (C-1).

HRMS: *m/e* 275.0890 (M⁺+Na), izračunato za C₁₃H₁₆NaO₅: 275.0890; *m/e* 291.0639 (M⁺+K), izračunato za C₁₃H₁₆KO₅: 291.0629.

5. ZAKLJUČAK

U prvom delu rada su ostvarene totalne sinteze tri prirodna proizvoda, (+)-murikatacina (**1**), (–)-murikatacina (*ent-1*) i (+)-goniofufurona (**2**), kao i sinteze njihovih analoga **3a**, **4**, **5**, **6**, **7**, *ent-7*, **8**, **9** i *ent-9*, polazeći iz D-kisloze ili iz D-glukoze.

Sinteza početnih intermedijera **14** i **15** (*Shema 3.4.*) ostvarena je polazeći iz 1,2-*O*-cikloheksiliden- α -D-ksilofuranoze (**10**).¹⁵⁷ Selektivnim benzoilovanjem primarne hidroksilne grupe jedinjenja **10** (BzCl, Py, –26 °C) dobijen je odgovarajući 5-*O*-benzoil derivat **11** (86%), koji je dejstvom benzil-bromida konvertovan u odgovarajući 3-*O*-benzil etar **12** (74%). Transesterifikacijom molekula **12**, (NaOMe, MeOH), dobijen je odgovarajući primarni alkohol **14** (86%), važan intermedijer u planiranim sintezama *ent-1*, **2**, **3a**, *ent-7*, **9** i *ent-9*. Kada je za dobijanje **14** iz **11** primenjen dvofazni 'one-pot' postupak (**11**→**12**→**14**) proizvod **14** je dobijen u prinosu od 81% u odnosu na **11**. Za dobijanje molekula **14** razradjena je još jedna metoda. Naime, molekul **10** je u reakciji sa benzil-bromidom prvo transformisan u 3,5-di-*O*-benzil derivat **13** (80%), iz kojeg je katalitičkim hidrogenovanjem selektivno uklonjena benzilna zaštita sa primarne hidroksilne grupe, pri čemu je dobijen odgovarajući alkohol **14** (79%). Oksidacijom **14** (DCC, DMSO, Py, H₃PO₄) dobijen je odgovarajući aldehid **15** (77%, odnosno 81% računato na izreagovalo **14**).

Sinteze početnih intermedijera iz D-glukoze (*Shema 3.5.*) obuhvatile su višefazne hemijske transformacije komercijalno pristupačnog diacetonida D-glukoze **16**,¹⁵⁹ koje su započete zaštitom slobodne OH-grupe na C-3 dejstvom BnBr, (**17**, 86%), a nastavljene su hidrolitičkim uklanjanjem obe izopropilidenske zaštite jedinjenja **17** (9:1 TFA/H₂O ili 1:1 TFA/H₂O), pri čemu je dobijena piranoza **18** (72%, odnosno 91%). Naredna, važna, etapa sinteze početnih intermedijera obuhvatila je hemoselektivnu anelaciju laktola **18** jednim C₂ fragmentom u cilju izgradnje furanofuranonskog skeleta (+)-goniofufurona (**2**). Kondenzacijom **18** sa Meldrum-ovom kiselinom, dobijen je željeni furanofuranon **19** u prinosu od 43% (*Shema 3.6.*).

U sledećoj etapi naših istraživanja, proučavana je nukleofilna adicija Grignard-ovog reagensa (PhMgBr) na aldehidnu grupu molekula **15**, radi uvođenja fenil-grupe i formiranja novog stereocentra na C-5 (*Shema 3.7.*). Reakcijom jedinjenja **15** sa Grignard-ovim reagensom (PhMgBr, Et₂O, 0 °C, atmosfera N₂), dobijen je stereoisomer **20** (68%), dok je kao sporedni proizvod izolovan odgovarajući C-5 epimer **21** (12%).

Jedinjenje **20** je na dva načina konvertovano u C-5 epimer **21**. Prvi od njih obuhvatao je inverziju konfiguracije na C-5 u molekulu **20** Mitsunobu-ovom reakcijom (PhCO₂H, THF, Ph₃P, DEAD, *Shema 3.6.*), pri čemu je dobijen 5-*O*-benzoil derivat **22** (67%). Transesterifikacijom jedinjenja **22** (NaOMe, MeOH/CH₂Cl₂)

dobijen je alkohol **21** (99%). Drugi način prevodjenja **20** u **21** ostvaren je oksidacijom **20** sa PCC u CH₂Cl₂, pri čemu je dobijen prohiralni keton **23** (98%), koji je redukcijom sa NaBH₄ u MeOH transformisan u alkohol **21** (87%). Epimer **20** je izolovan kao sporedni reakcioni proizvod (12%).

Kao polazno jedinjenje u sintezi (+)-murikatacina (**1**) poslužio je molekul **12** (*Shema 3.9.*). Nakon hidrolitičkog uklanjanja cikloheksilidenske zaštite jedinjenja **12**, dejstvom 70% aq AcOH (*Shema 3.9.*), dobijen je laktol **24** (81%), koji je *E*-selektivnom Wittig-ovom olefinacijom (*Shema 3.10.*) konvertovan u *E*-enoat **25** (63%). Hidrogenovanjem olefina **25**, u prisustvu Adams-ovog katalizatora u EtOH, dobijen je zasićeni estar **26** (77%, *Shema 3.11.*). Dejstvom NaOMe/MeOH dobijen je γ -lakton **27** (82%, *Shema 3.12.*), koji je dalje tretiran sa I₂, imidazolom i Ph₃P (CH₃CN, N₂) pri čemu je dobijen olefin **28** (96%, *Shema 3.13.*). Ukrštenom olefinskom metatezom sa 1-dodecenom, u prisustvu Grubbs-ovog katalizatora druge generacije (*Shema 3.14.*) uz naknadnu katalitičku redukciju molekula **29** (10% Pd/C, MeOH) dobijen je (+)-murikatacin (**1**, 90%, *Shema 3.15.*).

Dobijanje konformaciono krutih analoga (+)-murikatacina (jedinjenja **4**, **5** i **6**) započeto je tretiranjem vicinalnog diola **19** sa I₂, imidazolom i Ph₃P u CH₃CN, pri čemu je dobijen olefin **30** (93%, *Shema 3.16.*). Olefinskom metatezom jedinjenja **30** sa 1-undecenom, u prisustvu Grubbs-ovog katalizatora druge generacije dobijen je *E*-olefin **31** (68%, *Shema 3.17.*), koji je katalitičkim hidrogenovanjem (10% Pd/C, aps. MeOH) konvertovan u lakton **4** (82%, *Shema 3.17.*).

Produženje ugljovodoničnog niza molekula **30** za deset ugljenikovih atoma, realizovano olefinskom metatezom sa 1-dodecenom, u prisustvu Grubbs-ovog katalizatora druge generacije, dalo je jedinjenje **32** isključivo u obliku *E*-izomera (69%). Katalitičkom redukcijom molekula **32** (10% Pd/C, aps. MeOH) dobijen je lakton **5** (57%, *Shema 3.18.*).

Kao polazno jedinjenje u sintezi analoga **6** poslužila je 1,2-*O*-cikloheksiliden- α -*D*-ksilofuranoza (**10**), koja je prvo transformisana u oksetan **33** (73%, *Shema 3.19.*) u uslovima intramolekulske Mitsunobu-ove reakcije (Ph₃P, DEAD, anh. PhMe). Tretiranjem **33** sa dodecilmagnezijum-bromidom, u THF, dobijen je alkohol **34** (56%, *Shema 3.20.*). Hidrolitičko uklanjanje cikloheksilidenske zaštite jedinjenja **34** (7:3 aq AcOH, *Shema 3.21.*) dalo je laktol **35** (57%), koji je konačno konvertovan u lakton **6** (66%) kondenzacijom sa Meldrum-ovom kiselinom (Et₃N, DMF, *Shema 3.21.*).

Prva faza u sintezi analoga **7**, **8** i **9** podrazumevala je prevodjenje molekula **19** u aldehyd **36**, koji je odmah dalje, redukcijom sa NaBH₄ u MeOH, transformisan u primarni alkohol **37** (33%, *Shema 3.22.*). Finalizacija sinteze analoga **7** i **8** ostvarena je dvofaznom reakcionom sekvencom, koja je obuhvatala *O*-alkilovanje intermedijera **37** i naknadnu deprotekciju OH-grupe (*Shema 3.23.* i *Shema 3.24.*). *O*-Alkilovanjem jedinjenja **37** sa 1-bromnonanom (Ag₂O, AgOTf, anh. Et₂O), dobijen je 7-*O*-alkil derivat **38** (61%, *Shema 3.23.*), koji je katalitičkom hidrogenolizom (10% Pd/C, *Shema 3.23.*), konvertovan u finalni proizvod **7** (96%).

Prilikom *O*-alkilovanja **37** sa 1-bromundecenom, pri istim reakcionim uslovima, dobijen je odgovarajući *O*-undecil derivat **39** (56%, *Shema 3.24.*), koji je katalitičkom hidrogenolizom transformisan u 7-oksa-analog **8** (83%, *Shema 3.24.*).

Sinteza analoga **9** počinje *O*-alkilovanjem alkohola **14** sa 1-bromdekanom (Et₂O, Ag₂O, AgOTf), pri čemu je dobijen etarski derivat **40** (57%, *Shema 3.25.*). Hidrolitičko uklanjanje cikloheksilidenske zaštite jedinjenja **40** (70% aq AcOH, *Shema 3.26.*) dalo je laktol **41** (84%), koji je, u reakciji sa MCMP (*Shema 3.27.*) dao biciklični lakton **42** (50%). Konačno, intermedijer **42** je katalitičkom hidrogenolizom konvertovan u konformaciono kruti oksa-analog (+)-murikatacina, **9** (86%, *Shema 3.28.*).

Prva faza sinteze (–)-murikatacina (*ent*-**1**) obuhvatala je Wittig-ovu olefinaciju **15** sa odgovarajućim C₁₁-ilidom, pri čemu je dobijen *Z*-olefin **43** (50%, *Shema 3.29.*). Katalitičkim hidrogenovanjem olefina **43**, u prisustvu Adams-ovog katalizatora, dobijen je zasićeni intermedijer **44** (90%, *Shema 3.30.*), koji je nakon hidrolitičkog uklanjanja njegove cikloheksilidenske zaštite (70% aq AcOH, *Shema 3.31.*) transformisan u laktol **45** (57%). Primenom „one-pot“ postupka, koji je obuhvatio oksidativno raskidanje diolne funkcije jedinjenja **45** (NaIO₄, silikagel, CH₂Cl₂) i naknadnu Wittig-ovu olefinaciju (MCMP), dobijen je formil-estar **46** (68%, *Shema 3.32.*). Jedinjenje **46** je podvrgnuto katalitičkoj redukciji (10% Pd/C), a ovako dobijeni zasićeni ester **47** (*Shema 3.33.*) je u sirovom obliku tretiran smesom 2:1 TFA/H₂O pri čemu je dobijen finalni proizvod, (–)-murikatacin (*ent*-**1**, 92% računato na molekul **46**).

Prva faza sinteze analoga (–)-murikatacina, jedinjenja *ent*-**7** i *ent*-**9**, bila je *Z*-selektivna Wittig-ova olefinacija aldehida **15** sa MCMP (*Shema 3.34.*), pri čemu je dobijena smesa *Z,E*-izomernih enoata **48** i **49** u odnosu 99:1 (ukupan prinos 90%). Kiselo katalizovana metanoliza jedinjenja **48** (*Shema 3.35.*) dala je kao glavni proizvod nezasićeni lakton **50** (51%), dok je kao sporedni proizvod izolovan biciklični lakton **51** (16%). Nezasićeni lakton **50** je dejstvom NaHCO₃ u MeOH transformisan u biciklični lakton **51** (38%, *Shema 3.35.*), koji je konačno hidrolizovan (CH₂Cl₂/TFA/H₂O) u aldehyd *ent*-**36** (85%, *Shema 3.37.*).

Selektivna redukcija aldehidne grupe jedinjenja *ent*-**36** (NaBH₄, MeOH) dala je primarni alkohol *ent*-**37** (46%). *O*-Alkilovanjem *ent*-**37**, sa nonil-bromidom (Ag₂O, AgOTf, Et₂O) dobijen je odgovarajući *O*-nonil derivat *ent*-**38** (33%, *Shema 3.38.*), koji je konačno konvertovan u analog *ent*-**7** katalitičkom hidrogenolizom, (10% Pd/C, 82%, *Shema 3.38.*).

O-Alkilovanjem divergentnog intermedijera *ent*-**37** sa decil-bromidom (Et₂O, Ag₂O, AgOTf), dobijen je odgovarajući *O*-decil derivat *ent*-**42** (54%, *Shema 3.39.*), koji je nakon katalitičke hidrogenolize (*Shema 3.39.*) transformisan u analog *ent*-**9** (80%).

Totalna sinteza prirodnog proizvoda (+)-goniofufurona (**2**), realizovana je polazeći iz intermedijera **21**. Hidrolitičkim uklanjanjem cikloheksilidenske zaštite jedinjenja **21** (70% aq AcOH, *Shema 3.40.*), dobijen je laktol **52** (87%), koji je konvertovan u biciklični lakton **53** (41%, odnosno 52% računato na izreagovali laktol

52), ciklokondenzacijom sa Meldrum-ovom kiselinom (*Shema 3.41.*). Konačno, intermedijer **53** je transformisan u (+)-goniofufuron (**2**) katalitičkom hidrogenolizom, u prisustvu 10% Pd/C (97%, *Shema 3.42.*) Sinteza 3-deoksi-kardiobutanolida (**3a**) započeta je hidrolitičkim uklanjanjem 1,2-O-cikloheksilidenske zaštite intermedijera **22** (70% aq AcOH), pri čemu je dobijen laktol **54** (78%, *Shema 3.43.*). E-Selektivnom olefinacijom **54** sa stabilizovanim ilidom (MCMP), dobijen je nezasićeni metil-estar **55** (69%, *Shema 3.44.*). Katalitičkom redukcijom u prisustvu 10% Pd/C (aps. MeOH), postignuto je istovremeno zasićenje dvostruke veze i uklanjanje 7-O-benzoil zaštitne grupe jedinjenja **55**, pri čemu je dobijen triol **56** (72%, *Shema 3.45.*). Finalni tretman jedinjenja **56**, sa 0.1 M NaOMe u MeOH (*Shema 3.46.*), dao je 3-deoksi-kardiobutanolid (**3a**, 69%).

U finalnoj etapi rada ispitana je *in vitro* citotoksičnost svih 12 sintetizovanih molekula prema ćelijama hronične mijeloidne leukemije (K562), promijelocitne leukemije (HL-60), leukemije T-limfocita (Jurkat), Burkitt-ovog limfoma (Raji), karcinoma debelog creva (HT-29), adenokarcinoma dojke (MDA-MB-231) negativnog na estrogenske receptore (ER-), karcinoma grlića materice (HeLa) i normalnog humanog fibroblasta pluća (MRC-5) primenom MTT testa. Pri tome se pokazalo da svi sintetizovani molekuli u većoj ili manjoj meri inhibiraju rast malignih ćelijskih linija, a potpuno su neaktivni prema prema normalnoj ćelijskoj liniji MRC-5.

Prema ćelijskoj liniji K562 najveću aktivnost su ispoljili prirodni proizvodi **1** (IC₅₀ 0.03 μM) i *ent-1* (IC₅₀ 0.04 μM), prema ćelijama promijelocitne leukemije (HL-60) najaktivniji su bili molekuli **1** i **9** (IC₅₀ 0.06 μM, za oba molekula), dok je prema Jurkat ćelijama najpotentnije bilo jedinjenje **6** (IC₅₀ 0.06 μM). (-)-Murikatacin (*ent-1*) se pokazao kao najpotentniji inhibitor proliferacije Raji (IC₅₀ 0.10 μM) i HeLa (IC₅₀ 0.17 μM) ćelijskih linija. Kada su ćelije karcinoma debelog creva (HT-29) u pitanju, najveću aktivnost je ispoljio (+)-goniofufuron (**2**), a rast ćelija adenokarcinoma dojke (MDA-MB-231) najjače je inhibirao analog **6** (IC₅₀ 3.56 μM).

Takodje, treba istaći da su (+)- i (-)-murikatacin (**1** i *ent-1*) pokazali veću citotoksičnost od komercijalnog leka doksorubicina (**DOX**) prema ćelijama hronične mijeloidne leukemije (K562). Isto tako, molekuli **1**, **3a**, **6**, **9** i *ent-9* su bili potentniji od **DOX** prema ćelijskoj liniji promijelocitne leukemije (HL-60), dok su molekuli **1**, *ent-1*, **3a**, **4**, **5**, **6** i **9** bili aktivniji od **DOX** prema ćelijama Burkitt-ovog limfoma (Raji).

Konačno, korelisana je struktura i antiproliferativna aktivnost stiril-laktona tipa goniofufurona, kao i acetogeninskih γ-laktona tipa murikatacina i uspostavljeni su odgovarajući korelacioni odnosi (SAR). Uticaj izosterne varijacije na antitumorsku aktivnost odredjen je upoređivanjem citotoksičnosti parova molekula koji imaju istu osnovnu strukturu, a razlikuju im se supstituenti. Isto tako, uspostavljene su korelacije između stereohemijskih obeležja i antiproliferativne aktivnosti odabranih enantiomernih parova.

Pokazalo se da mimetici (–)-murikatacina (*ent*-**7** i *ent*-**9**) pokazuju veću citotoksičnost od svojih enantiomera iz (+)-serije (**7** i **9**). Na povećanje antiproliferativne aktivnosti mimetika (–)-murikatacina uticala je i heteroanelacija *ent*-**1**, praćena zamenom C₈ atoma etarskom grupom.

Zamena O₈ etarske grupe metilenskom izosterom u bočnom nizu oksa-analoga murikatacina rezultuje znatnim povećanjem citotoksične aktivnosti prema većini ispitivanih ćelijskih linija.

Produženjem bočnog niza molekula **7** (analozi **8** i **9**), odnosno **4** (analozi **5** i **6**) za po jedan C-atom raste i njihova aktivnost prema većini ispitivanih ćelijskih linija.

Otvaranje THF prstena (+)-goniofufurona (**2**) povoljno utiče na povećanje antiproliferativne aktivnosti, s obzirom na to da molekul **3a** pokazuje veću aktivnost od **2** prema svim ispitanim ćelijskim linijama.

6. SKRAĆENICE

Ac	acetil
AD-mix- β	Sharpless-ov reagens
aq	vodeni rastvor
BAIB	β -aminoizobuterna kiselina
Bn	benzil
bs	široki signal (<i>engl.</i> Broad signal)
Bu	butil
^t Bu	<i>terc</i> -butil
Bz	benzoil
m-CPBA	<i>m</i> -hlorperbenzoeva kiselina
Cq	kvaternerni C-atom
CSA	kamforsulfonska kiselina
d	dublet
DAG	diacetonid D-glukoze
DBU	1,8-diazabicyklo[5.4.0.]undec-7-en
DCC	1,3-dicikloheksilkarbodiimid
DCM	dihlormetan
dd	dvostruki dublet
DEAD	dietilazodikarboksilat
DIAD	diizopropilazodikarboksilat
DIBALH	diizobutilaluminijum hidrid
DIP	diizopinokamfeilboran
DMAP	N,N'-dimetilaminopiridin
DMF	N,N-dimetilformamid
DMP	2,2-dimetoksipropan
DMSO	dimetilsulfoksid
Et	etil
eq	ekvivalent
HRMS	maseni spektar visoke rezolucije

Im	imidazol
kat.	katalizator (katalitička količina)
K-selektrid	kalijum tri- <i>sek</i> -butilborhidrid
LiHMDS	litijum-bis(trimetilsilil)-amid
LRMS	maseni spektar niske rezolucije
L-selektrid	litijum tri- <i>sek</i> -butilborhidrid
m	multiplet
MCMP	(metoksikarbonil)metilentrifenilfosforan
MCPB	<i>m</i> -hlorperbenzoeva kiselina
Me	metil
MOM	metoksimetil
Ms	metansulfonil (mezil)
NBS	<i>N</i> -bromsukcinimid
NCS	<i>N</i> -hlorsukcinimid
NMO	<i>N</i> -metil-morfolin
PCC	piridinijum-hlorohromat
PDC	piridinijum-dihromat
PE	petroletar
PEG	polietilenglikol
Ph	fenil
PMB	<i>p</i> -metoksibenzil
PNBA	<i>p</i> -nitrobenzoeva kiselina
PPTS	piridinijum 4-toluensulfonat
ⁱ Pr	izopropil
Py	piridin
st	sobna temperatura
s	singlet
SAR	odnos struktura-aktivnost (<i>eng.</i> Structure-Activity Relationship)
TBACl	tetra- <i>n</i> -butilamonium-hlorid
TBAF	tetra- <i>n</i> -butilamonium-fluorid
TBAI	tetra- <i>n</i> -butilamonium-jodid
TBDPS	<i>terc</i> -butildifenilsilil
TBS	<i>t</i> -butildimetilsilil
td	triplet dubleta
Tf	trifluorometansulfonil

TFA	trifluorosirćetna kiselina
THF	tetrahidrofuran
TIPS	triizopropilsilil
TPP	trifenilfosfin
TPS	polistirol otporan na udar (eng. toughened polystyrene)
Ts	<i>p</i> -toluensulfonil (tozil)
<i>p</i> -TSA	<i>p</i> -tolensulfonska kiselina
tt	temperatura topljenja

7. LITERATURA

1. Dugas, H. *"Bioorganic Chemistry"* Springer-Verlag, New York, **1989**.
2. Patrick, G. L. *"An Introduction to Medicinal Chemistry"* Oxford University Press, Oxford, **2001**.
3. Hanessian, S. *Aldrichimica Acta* **1989**, *22*, 3.
4. Schleusener, E.; Eugster, C. H. *Helv. Chim. Acta* **1970**, *53*, 130.
5. Hanessian, S. *"Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach"* Pergamon Press, Oxford, **1983**.
6. Inch, T. D. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 3161.
7. 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.
8. Belazquez, M. A.; Bermejo, A.; Zafra-Polo, M. C.; Cortes, D. *Phytochem. Anal.* **1999**, *10*, 161.
9. Rieser, M. J.; Kozlowski, J. F.; Wood, K. V.; McLaughlin, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1137.
10. Hu, T.-S.; Wu, Y.-L.; Yao, Z.-J. *Medicinal chemistry of bioactive natural products*, Wiley-Interscience: New York, **2006**, *10*, 399.
11. Makabe, H. *Biosci. Biotech. Biochem.* **2007**, *71*, 2367.
12. Figadère, S. B.; Harmange, J.-C.; Laurens, A.; Cavé, A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7539.
13. Liaw, C.-C.; Chang, F.-R.; Chen, S.-L.; Wu, C.-C.; Lee, K.-H.; Wu, Y.-C. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4767.
14. Cavé, A.; Chaboche, C.; Figadère, B.; Harmange, J.-C.; Laurens, A.; Peyrat, J. F.; Pichon, M.; Szlosek, M.; Cotte-Lafitte, J.; Quéro, A. M. *Eur. J. Med. Chem.* **1997**, *32*, 617.
15. Yoshimitsu, T.; Makino, T.; Nagaoka, H.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7548.
16. Bernard, A. M.; Frongia, A.; Piras, P. P.; Secci, F. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2923.
17. Popsavin, V.; Krstić, I.; Popsavin, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8897.
18. Raghavan, S.; Joseph, S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 101.
19. Carda, M.; Rodriguez, S.; Gonzalez, F.; Castillo, E.; Villanueva, A.; Marco, J. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *15*, 2649.
20. Chandrasekhar, M.; Chandra, K. L.; Singh, V. K.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2773.
21. Konno, H.; Huiira, N.; Yanura, M. *Heterocycles* **2002**, *57*, 1793.
22. Baylon, C.; Prestat, G.; Heck, M. P.; Mioskowski, C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3833.
23. Trost, B. M.; Rhee, Y. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11680.
24. Solladie, G.; Hanquet, G.; Izzo, I.; Crumbie, R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3071.
25. Couladouros, E. A.; Mihou, A. P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4861.

26. Liaw, C. C.; Chang, F. R.; Wu, M. J.; Wu, Y. C. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 279.
27. Xie, H. H.; Wei, X. Y.; Wang, J. D.; Lui, M. F.; Yang, R. Z. *Chin. Chem. Lett.* **2003**, *14*, 588.
28. Chandrasekhar, M.; Chandra, K. L.; Singh, V. K. *ARKIVOC* **2002**, *VII*, 34.
29. Kierstead, R. W.; Faraone, A.; Mennona, F.; Mullin, J.; Guthrie, R. W.; Crowley, H.; Simko, B. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 1561.
30. Jurczak, J.; Bauer, T.; Chimielewski, M. *Carbohydr. Res.* **1987**, *164*, 493.
31. Wiggins, L. *J. Chem. Soc.* **1946**, 13.
32. Quinn, K. J.; Isaacs, A. K.; Arvary, R. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4143.
33. Burke, S. D.; Sametz, G. M. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 72.
34. Crombez-Robert, C.; Benazza, M.; Frechou, C.; Demailly, G. *Carbohydr. Res.* **1997**, *303*, 359.
35. Rama Rao, A. V.; Mysorekar, S. V.; Gurjar, M. K.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2813.
36. Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953.
37. King, S. H.; Ryu, D. H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1996**, 355.
38. Dhotare, B.; Chattopadhyay, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3103.
39. Chattopadhyay, A.; Mamdapur, V. R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 585.
40. Dhotare, B.; Salaskar, A.; Chattopadhyay, A. *Synthesis* **2003**, 2571.
41. Dhotare, B.; Chattopadhyay, A. *Synthesis* **2001**, 1337.
42. Mengel, A.; Reiser, O. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1191.
43. Marshall, J. A.; Garofalo, A. W. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3675.
44. Carda, M.; Rodriguez, S.; Gonzalez, F.; Castillo, E.; Villanueva, A.; Marco, J. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2649.
45. Southard, J. M.; Sears, N. *Texas J. Sci.* **2007**, *59*, 301.
46. Sanière, M.; Charvet, I.; Le Merrer, Y.; Depezay, J.-C. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1653.
47. Barros, M. T.; Charmier, M. A. J.; Maycock, C. D.; Michaud, T. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 396.
48. Barros, M. T.; Charmier, M. A. J.; Maycock, C. D.; Pires, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7861.
49. Ghosal, P.; Kumar, V.; Shaw, A. K. *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 41.
50. Ali, S.; Ramesh, K.; Borchardt, R. T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1509.
51. Wender, P. A.; Bi, F. C.; Buschmann, N.; Gosselin, F.; Kan, C.; Kee, J.-M.; Ohmura, H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5373.
52. Minami, N.; Ko, S. S.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1109.
53. Srinivas, C.; Kumar, C. N. S. S. P.; Raju, B. C.; Rao, V. J. *Helvetica Chimica Acta* **2011**, *94*, 669.
54. Blakemore, P. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2563.
55. Quayle, P.; Rahman, S.; Herbert, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8087.
56. Wiart, C.; Evid.-based Complement. Altern. Med. **2007**, *4*, 299.

57. Wu, Y. C.; Duh, C. Y.; Chang, F. R.; Chang, G. Y.; Wang, S. K.; Chang, J. J.; McPhail, D. R.; McPhail, A. T.; Lee, K. H. *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 1077.
58. Talapatra, S. K.; Basu, D.; Deb, T.; Goswami, S.; Talapatra, B. *Indian. J. Chem. Sect. B.* **1985**, *24*, 29.
59. Sam, T. W.; Yeu, C. S.; Matsjeh, S.; Gan, E. K.; Razak, D.; Mohamed, A. L. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2541.
60. Fang, X. P.; Anderson, J. E., Chang, C. J.; Fanwick, P. E.; McLaughlin, J. L. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.* **1990**, *1*, 1655.
61. Fang, X. P.; Anderson, J. E., Chang, C. J.; McLaughlin, J. L.; Fanwick, P. E. *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 1034.
62. Fang, X. P.; Anderson, J. E., Chang, C. J.; McLaughlin, J. L. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 9751.
63. Shing, T. K. M.; Tsui, H.-C.; Zhou, Z.-H. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8659.
64. De Fatima, A.; Modolo, L. V.; Conegero, L. S.; Pilli, R. A.; Ferreira, C. V.; Kohn, L. K.; De Carvalho, J. E. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 3371.
65. Mereyala, H. B.; Joe, M. *Curr. Med. Chem. Anti-Cancer Agents* **2001**, *1*, 293.
66. Mondon, M.; Gesson, J.-P. *Curr. Org. Synth.* **2006**, *3*, 41.
67. Zhao, G.; Wu, B.; Wu, X. Y.; Zhang, Y. Z. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2005**, *2*, 546.
68. Hernández-García, L.; Quintero, L.; Höpfl, H.; Sosa, M.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 139.
69. Prasad, K. R.; Gholap, S. L. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2.
70. Kapitán, P.; Gracza, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 38.
71. Prasad, K. R.; Dhaware, M. G. *Synthesis* **2007**, 3697.
72. Yadav, V. K.; Agrawal, D. *Chem. Commun.* **2007**, 5232.
73. Sartillo-Melendez, C.; Cruz-Gregorio, S.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 504.
74. Mihovilovic, M. D.; Bianchi, D. A.; Rudroff, F. *Chem. Commun.* **2006**, 3214.
75. Fernández de la Pradilla, R.; Fernández, J.; Viso, A.; Fernández, J.; Gómez, A. *Heterocycles* **2006**, *68*, 1579.
76. Ruiz, P.; Murga, J.; Carda, M.; Marco, J. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 713.
77. Murga, J.; Ruiz, P.; Falomir, E.; Carda, M.; Peris, G.; Marco, J. A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1987.
78. Cuzzupe, A. N.; Hutton, C. A.; Lilly, M. J.; Mann, R. K.; McRae, K. J.; Zammit, S. C.; Rizzacasa, M. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2382.
79. Ramachandran, P. V.; Chen, G.-M.; Brown, H. C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2417.
80. Naito, H.; Kawahara, E.; Maruta, K.; Maeda, M.; Sasaki, S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4419.
81. Garegg, J. P.; Samuelsson, B. *Synthesis* **1979**, 469.
82. Saravanan, P.; Chandrashekhar, M.; Anand, R. V.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3091.
83. Babjek, M.; Kapitán, P.; Gracza, T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2471.
84. Orita, A.; Uehara, G.; Miwa, K.; Otera, J. *Chem. Commun.* **2006**, 4729.
85. Toda, F.; Tanaka, K. *J. Org. Chem.* **1998**, *53*, 3607.

86. Seebach, D.; Hidber, A. *Organic Synthesis*; Wiley: New York, Collect. Vol. VII, p 447.
87. Sharma, G. V. M.; Mallesham, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2646.
88. Srikanth, G. S. C.; Krishna, U. M.; Trivedi, G. K.; Canon, J. F. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11165.
89. Bruns, R.; Wernicke, A.; Köll, P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9793.
90. Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, *1*, 1.
91. Popsavin, V.; Benedeković, G.; Srećo, B.; Popsavin, M.; Francuz, J.; Kojić, V.; Bogdanović, G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4235.
92. Popsavin, V.; Benedeković, G.; Popsavin, M.; Kojić, V.; Bogdanović, G. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3426.
93. Shaw, A. K.; Pal, P. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4036.
94. Oishi, T.; Ando, K.; Chida, N. *Chem. Commun.* **2001**, 1932.
95. Mereyala, H. B.; Gadikota, R. R.; Krishnan, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 3567.
96. Matsuura, D.; Takabe, K.; Yoda, H. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1371.
97. Krishna, P. R.; Reddy, P. V. N. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4627.
98. Garg, A.; Singh, R. P.; Singh, V. K. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11240.
99. Prasad, K. R.; Gholap, S. L. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2916.
100. Krishna, P. R.; Kumar, E. S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6676.
101. Yadav, J. S.; Madhavarao, B.; Rao, K. S. *Synlett* **2009**, 3179.
102. Chandrasekhar, S.; Kiranmai, N. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4058.
103. Mosimann, M.; Küpfer, P. A.; Leumann, C. *J. Org. Lett.* **2005**, *7*, 5211.
104. Hisham, A.; Toubi, M.; Shualiy, W.; Bai, M. D. A.; Fujimoto, Y. *Phytochemistry* **2003**, *62*, 597.
105. Yoda, H.; Nakaseko, Y.; Takabe, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4217.
106. Yoda, H.; Nakaseko, Y.; Takabe, K. *Synlett* **2002**, 1532.
107. Robins, M. J.; Wilson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 932.
108. Ye, J.; Bhatt, R. K.; Falck, R. J. R. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8007.
109. Shing, T. K. M.; Tsui, H. C.; Zhou, Z.H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3121.
110. Yoda, H.; Mizutani, M.; Takabe, K. *Heterocycles* **1998**, *48*, 479.
111. Yoda, H.; Mizutani, M.; Takabe, K. *Synlett* **1998**, 855.
112. Inch, T. D. *Carbohydr. Res.* **1967**, *5*, 45.
113. Jung, M. E.; Shaw, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6304.
114. Anushnab, E.; Venishetti, P.; Leiby, R. W.; Singh, H. K.; Mikkilineni, A. B.; Wu, D. C.-J.; Saibaba, R.; Panzica, P. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2598.
115. Yu, P.; Yang, Y.; Zhang, Z. Y.; Mak, T. C. W.; Wong, H. N. C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6359.
116. Lemieux, R. U.; Howard, J. *Can. J. Chem.* **1963**, *41*, 308.
117. Tronchet, J. M. J.; Grivet, C.; Grand, E.; Seman, M.; Dilda, P. *Carbohydr. Lett.* **2000**, *4*, 5.
118. Bachmann, W. E.; Stuve, W. S. *Org. React. (N.Y.)* **1942**, *1*, 38.

119. Vijayasaradhi, S.; Jaimala, S.; Indrapal, S. A. *Synlett* **2000**, 110.
120. Shibata, T.; Iwahashi, K.; Kawasaki, T.; Soai, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1759.
121. Briot, A.; Baehr, C.; Brouillard, R.; Wagner, A.; Mioskowski, C. J. *Org. Chem.* **2004**, *69*, 1374.
122. Hardouin, C.; Burgaud, L.; Valleix, A.; Doris, E. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 435.
123. Guo, C.; Lu, X. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 394.
124. Xu, D.; Crispino, G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7570.
125. Chandrasekhar, S.; Narasimulu, Ch.; Sultana, S. S.; Reddy, N. R. *Chem. Commun.* **2003**, 1716.
126. Gao, D.; O'Doherty, G. A. *Org. Lett.* **2005**, *6*, 1069.
127. Hawariah, L. P. A.; Munawer, M.; Din, L. B. *Asia Pac. J. Pharmacol.* **1994**, *9*, 273.
128. Hawariah, A.; Stanslas, J. *In vivo* **1998**, *12*, 403.
129. De Fátima, A.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8721.
130. De Fátima, A.; Kohn, L. K.; Antônio, M. A.; de Carvalho, J. E.; Pilli, R. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 2927.
131. De Fátima, A.; Kohn, L. K.; de Carvalho, J. E.; Pilli, R. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 622.
132. Mosaddik, M. A.; Haque, M. E. *Pharm. Pharmacol. Commun.* **1999**, *5*, 411.
133. Mereyala, H. B.; Gadikota, R. R.; Joe, M.; Arora, S. K.; Dastidar, S. G.; Agarwal, S. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 2095.
134. Adams, J. M. *Gene Dev.* **2003**, *17*, 2481.
135. Ferreira, C. G.; Epping, M.; Kruyt, F. A. E.; Giaccone, G. *Clin. Cancer Res.* **2002**, *8*, 2024.
136. Zapata, J. M.; Pawlowski, K.; Hass, E.; Ware, C. F.; Godzik, A.; Reed, J. C. *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 24242.
137. Reed, J. C. *Trends Mol. Med.* **2001**, *7*, 314.
138. Pastorino, J. G.; Chen, S. T.; Tafani, M.; Snyder, J. W.; Farber, J. L. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 7770.
139. Srinivasula, S. M.; Ahmad, M.; Fernandes-Alnemri, T.; Litwack, G.; Alnemri, E. S. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 14486.
140. Inayat-Hussain, S. H.; Osman, A. B.; Din, L. B.; Ali, A. M.; Snowden, R. T.; MacFarlane, M.; Cain, K. *FEBS Lett.* **1999**, *456*, 379.
141. Lee, A. T. C.; Azimahtol, H. L. P.; Tan, A. N. *Cancer Cell Int.* **2003**, *3*, 16.
142. Inayat-Hussain, S. H.; Osman, A. B.; Din, L. B.; Ali, A. M.; Ross, D. *Toxicol. In Vitro* **2003**, *17*, 433.
143. Zhong, L.; Li, C.-M.; Hao, X.-J.; Lou, L.-G. *Acta Pharmacol. Sin.* **2005**, *26*, 623.
144. Loo, G. J. *Nutr. Biochem.* **2003**, *14*, 64.
145. Fernandez-Checa, J. C. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2003**, *304*, 471.
146. Chen, W.-Y.; Wu, C.-C.; Lan, Y.-H.; Chang, F.-R.; Teng, C.-M.; Wu, Y.-C. *Eur. J. Pharmacol.* **2005**, *522*, 20.
147. Lopez-Lazaro, M.; Martin-Cordero, C.; Bermejo, A.; Cortes, D.; Ayuso, M. J. *Anticancer Res.* **2001**, *21*, 3493.
148. Staunton, D. E.; Marlin, S. D.; Stratowa, C.; Dustin, M. L.; Springer, T. A. *Cell* **1988**, *52*, 925.

149. Stolpe, A.; Saag, P. T. *J. Mol. Med.* **1996**, *74*, 13.
150. Corey, E. J.; Cheng, X.-M. *The Logic of Chemical Synthesis*; Wiley: New York, **1989**.
151. Zamora-Mata, F.; Martinez, M. B.; Perez, J. A. G. *Carbohydr. Res.* **1990**, *210*, 223.
152. Bols, M. *Carbohydrate Building Blocks*; John Wiley & Sons Ltd.: New York, **1996**.
153. Popsavin, M.; Popsavin, V.; Vukojević, N.; Miljković, D. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1994**, *59*, 1884.
154. Szeja, W. *Pol. J. Chem.* **1980**, *54*, 1323.
155. Кочетков, Н. К. *Методы химии углеводов*, Издательство МИР, Москва, **1967**, str. 165.
156. Collins, P. M. *Carbohydrates*, Chapman and Hall Ltd.: London, New York, **1987**.
157. Bichard, F. J. C.; Wheatley, R. J.; Fleet, J. W. G. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1994**, *5*, 431.
158. Wang, Z.-M.; Zhang, X.-L.; Sharpless, K. B.; Sinha, S. C.; Sinha-Bagchi, A.; Keinan, E. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6407.
159. Marshall, J. A.; Welmaker, G. S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4122.
160. Somfai, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 817.
161. Gracza, T.; Kapitàn, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *19*, 38.
162. Hadžić, P. *Doktorska disertacija*, Prirodno-matematički fakultet, Novi Sad, **2001**.
163. Grabež, S. N. *Magistarski rad*, Prirodno-matematički fakultet, Novi Sad, **1999**.
164. Yoon, S.-H.; Moon, H.-S.; Hwang, S.-K.; Choi, S.; Kang, S.-K. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 1043.
165. Uang, B.-J.; Chang, S.-W.; Hung, C.-Y.; Liu, H.-H. *Tetrahedron* **1998**, *9*, 521.
166. Prakash, K. R. C.; Rao, S. P. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7473.
167. Prakash, K. R. C.; Rao, S. P. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1505.

8. BIOGRAFIJA



Bojana Srećo Zelenović je rođena 30. marta 1979. godine u Novom Sadu, od oca Miće i majke Zdravke. Osnovnu školu 'Petefi Šandor' i gimnaziju 'Isidora Sekulić' završila je u Novom Sadu i pri tom stekla dve diplome 'Vuk Karadžić'. Prirodno-matematički fakultet (Departman za hemiju) u Novom Sadu upisala je 1998. godine, a diplomirala 2003. godine sa prosečnom ocenom 8.52 i stekla zvanje diplomirani hemičar.

Magistarske studije na Prirodno-matematičkom fakultetu u Novom Sadu, uža oblast organska hemija, upisala je 2003. godine. U zvanje istraživača-pripravnik izabrana je 2004. godine, nakon čega se i zaposlila kao saradnik na projektu Republičkog ministarstva za nauku i tehnološki razvoj. U zvanje istraživača-saradnika izabrana je 2007. godine. Školske 2006/07. godine prebacila se na doktorske studije. Sve planom predviđene ispite položila je sa prosečnom ocenom 10.

Koautor je deset naučnih radova koji su publikovani u vodećim međunarodnim časopisima (M21 i M22), šest naučnih saopštenja prezentovanih na međunarodnim i trinaest saopštenja prezentovanih na domaćim naučnim skupovima. Koautor je zbirke za pripremanje prijemnog ispita i Monografije o Departmanu za hemiju, biohemiju i zaštitu životne sredine.

Nagrađena je plaketom za najboljeg saradnika na Departmanu za hemiju, biohemiju i zaštitu životne sredine za period od 2009. do 2012. godine.

Član je Srpskog hemijskog društva.

U Novom Sadu, 23. 11. 2012.

Bojana Srećo Zelenović

UNIVERZITET U NOVOM SADU
PRIRODNO-MATEMATIČKI FAKULTET
KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada: VR	Doktorska disertacija
Autor: AU	Bojana M. Srećo Zelenović
Mentor: MN	Dr Velimir Popsavin, redovni profesor PMF-a u Novom Sadu
Naslov rada: NR	Dizajn, sinteza i antiproliferativna aktivnost prirodnih citotoksičnih laktona i analoga
Jezik publikacije: JP	Srpski (latinica)
Jezik izvoda: JI	Srpski
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geog. područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2012.
Izdavač: IZ	Autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Novi Sad, Trg Dositeja Obradovića 3
Fizički opis rada: FO	Broj poglavlja: 9 (uključujući poglavlje Prilog). Strana: 201 (58 strana poglavlja Prilog). Lit. citata: 167. Tabela: 7. Shema: 79. Slika: 124 (114 slika NMR spektara u prilogu).
Naučna oblast: NO	Hemija
Naučna disciplina: ND	Medicinska hemija
Predmetna odrednica/Ključne reči: PO	Citotoksični laktoni, goniofufuron, murikatacin, kardiobutanolid, sinteza analoga, SAR, antiproliferativna aktivnost
UDK Čuva se: ČU	Biblioteka Departmana za hemiju, biohemiju i zaštitu životne sredine, PMF, Trg D. Obradovića 3, Novi Sad
Važna napomena: VN	—
Izvod: IZ	Ostvarene su višefazne sinteze prirodnih citotoksičnih laktona (+)-murikatacina (1), (–)-murikatacina (<i>ent-1</i>) i (+)-goniofufurona (2), kao i njihovih novih analoga (3a , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 , <i>ent-7</i> i <i>ent-9</i>), polazeći iz D-kilozе ili iz D-glukoze. Ispitana je <i>in vitro</i> citotoksična aktivnost sintetizovanih prirodnih proizvoda i analoga prema odabranim humanim tumorskim ćelijskim linijama (K562, HL-60, Jurkat, Raji, HT-29,

	MDA-MB 231 i HeLa), kao i prema ćelijama fetalnih fibroblasta pluća (MRC-5).
Datum prihvatanja teme od strane NN veća: DP	19.11.2009.
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (Naučni stepen/ime/prezime/zvanje/fakultet) KO Predsednik: Mentor: Član: Član: Član:	Dr Vera Ćirin-Novta, redovni profesor PMF-a u Novom Sadu u penziji Dr Velimir Popsavin, redovni profesor PMF-a u Novom Sadu Dr Mirjana Popsavin, redovni profesor PMF-a u Novom Sadu Dr Marija Sakač, redovni profesor PMF-a u Novom Sadu Dr Vladimir Pavlović, redovni profesor Hemijskog fakulteta u Beogradu

**UNIVERSITY OF NOVI SAD
FACULTY OF SCIENCES
KEY WORDS DOCUMENTATION**

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monography document
Type of record: TR	Printed text
Contents code: CC	PhD Thesis
Author: AU	Bojana M. Srećo Zelenović
Menthor: MN	Professor Velimir Popsavin, PhD, Faculty of Sciences, University of Novi Sad
Title: TI	Design, synthesis and antiproliferative activity of natural cytotoxic lactones and analogues
Language of text: LT	Serbian (Latin)
Language of abstract: LA	Serbian/English
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2012.
Publisher: PU	Author's reprint
Publishing place: PP	Novi Sad, Trg Dositeja Obradovića 3
Physical description: PD	Chapters: 9 (including the chapter Appendix). Pages: 201 (58 pages in the chapter Appendix). References: 167. Tables: 7. Schemes: 79. Figures: 124 (114 figures of NMR spectra in the chapter Appendix).
Scientific field: SF	Chemistry
Scientific discipline: SD	Medicinal Chemistry
Subject/Key words: UC	Cytotoxic lactones, goniofufurone, muricatacin, cardiobutanolide, analogues synthesis, SAR, antiproliferative activity
Holding data: HD	Library of the Department of Chemistry, Biochemistry and Environmental protection, Faculty of Sciences, Trg Dositeja Obradovića 3, Novi Sad
Note: N	—
Abstract: AB	Multiphase synthesis of natural cytotoxic lactones (+)-muricatacin (1), (–)-muricatacin (<i>ent-1</i>) and (+)-goniofufurone (2), as well as synthesis of their analogues (3a , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 , <i>ent-7</i> and <i>ent-9</i>) was achieved from D-xylose or D-glucose as starting compounds. In vitro cytotoxic activity of synthesized natural products and analogues against selected human tumour cell lines (K562, HL-60, Jurkat, Raji, HT-29, MDA-MB 231 and HeLa) and against cells of natural foetal lung

	fibroblasts (MRC-5) was examined.
Accepted by the scientific board: ASB	19. November 2009.
Defended: DE	
Thesis defend board: (Degree/name/surname/title/faculty) DB Chairperson: Menthor: Member: Member: Member:	Professor Vera Ćirin-Novta, PhD, Faculty of Sciences, Univesity of Novi Sad, retired Professor Velimir Popsavin, PhD, Faculty of Sciences, Univesity of Novi Sad Professor Mirjana Popsavin, PhD, Faculty of Sciences, Univesity of Novi Sad Professor Marija Sakač, PhD, Faculty of Sciences, Univesity of Novi Sad Professor Vladimir Pavlović, PhD, Faculty of Chemistry, University of Belgrade

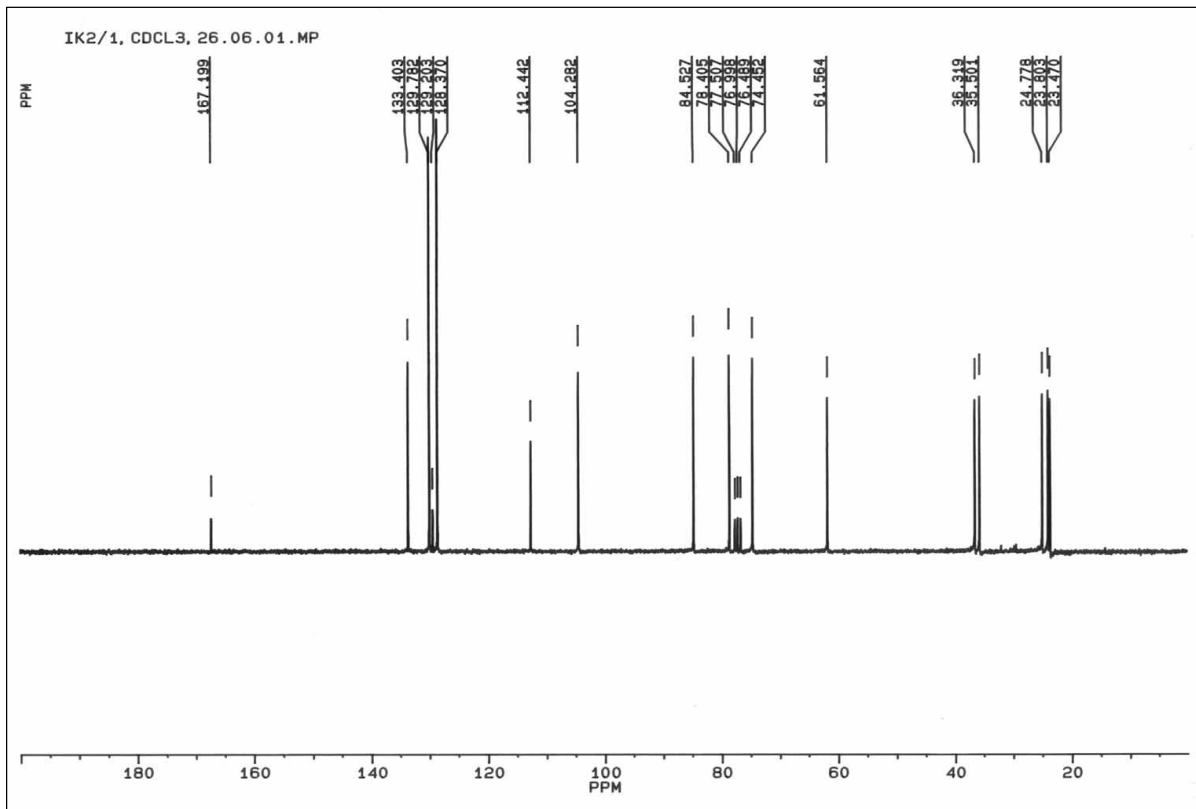
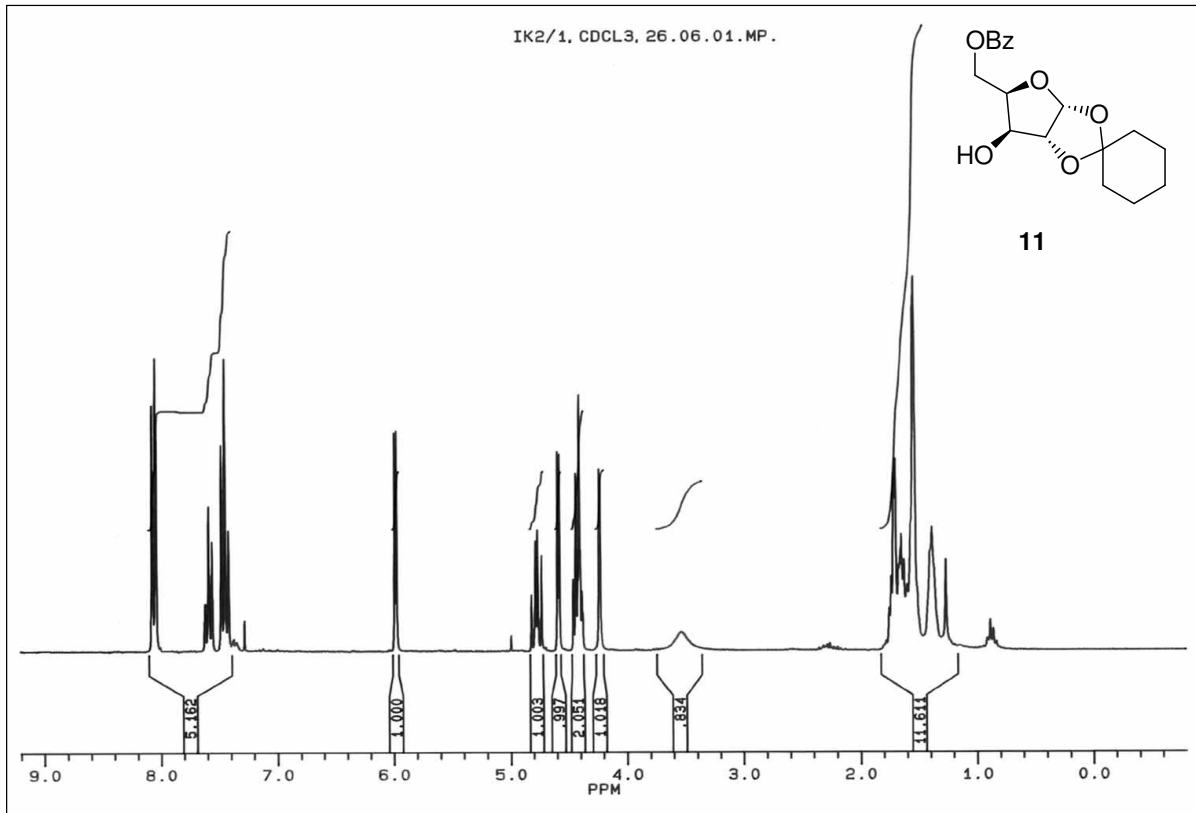
Bojana M. Srećo Zelenović

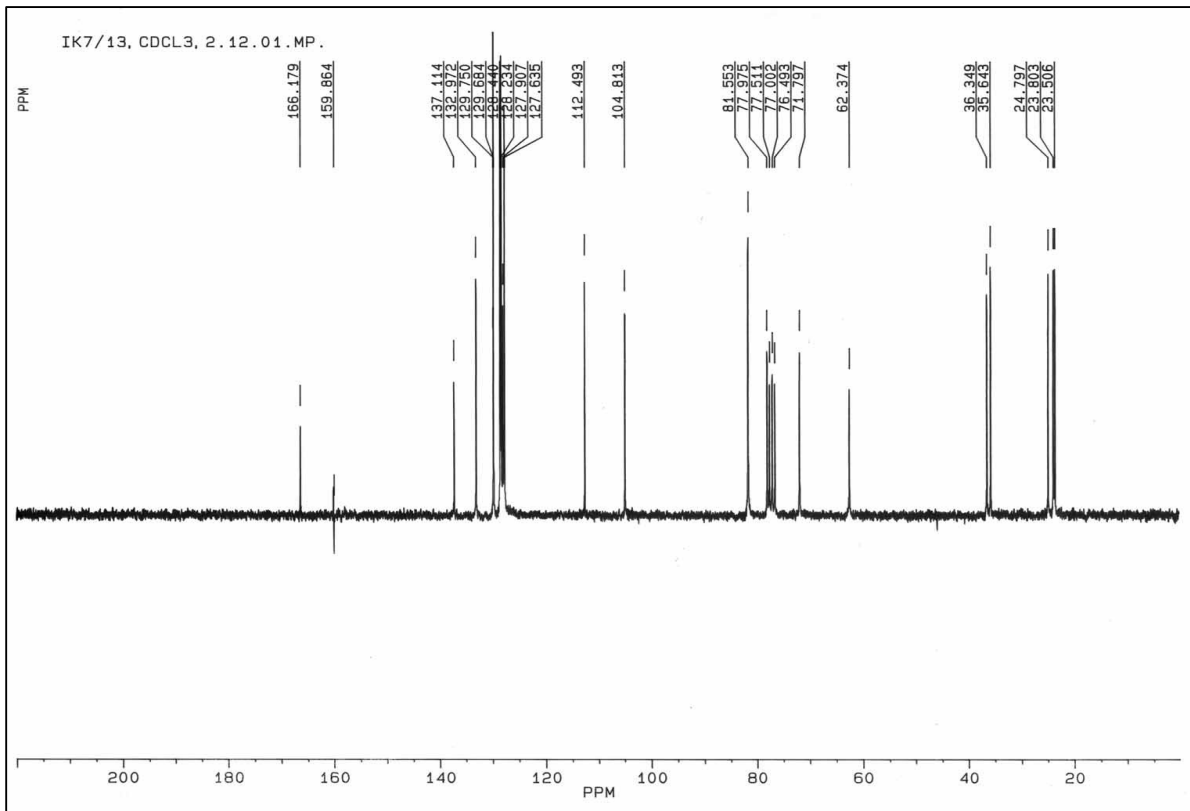
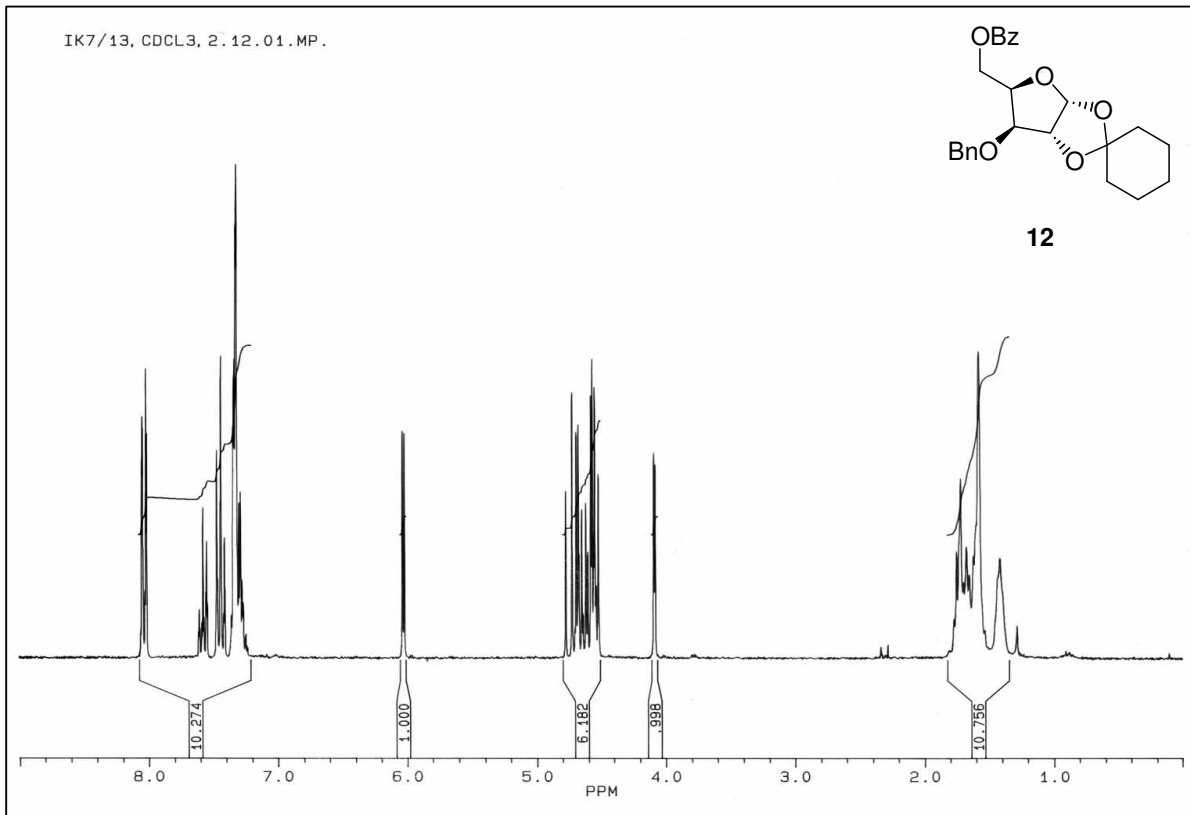
**DIZAJN, SINTEZA I ANTIPROLIFERATIVNA AKTIVNOST PRIRODNIH
CITOTOKSIČNIH LAKTONA I ANALOGA**

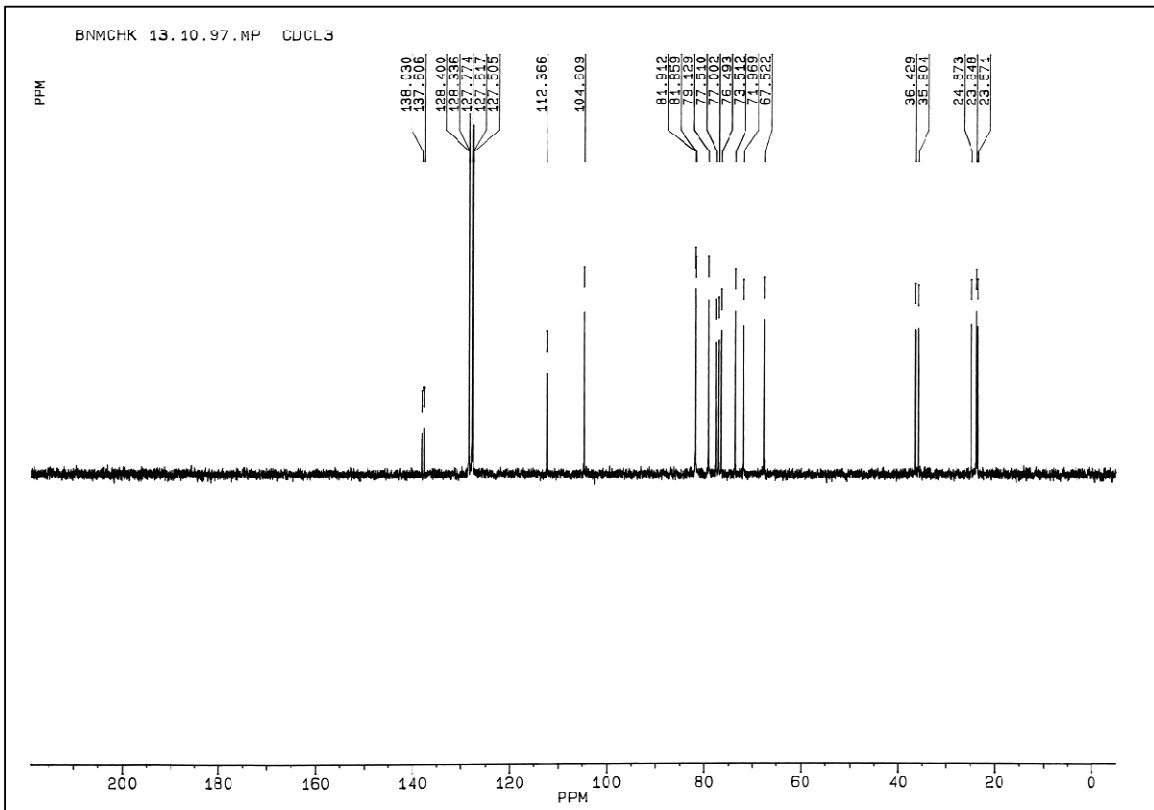
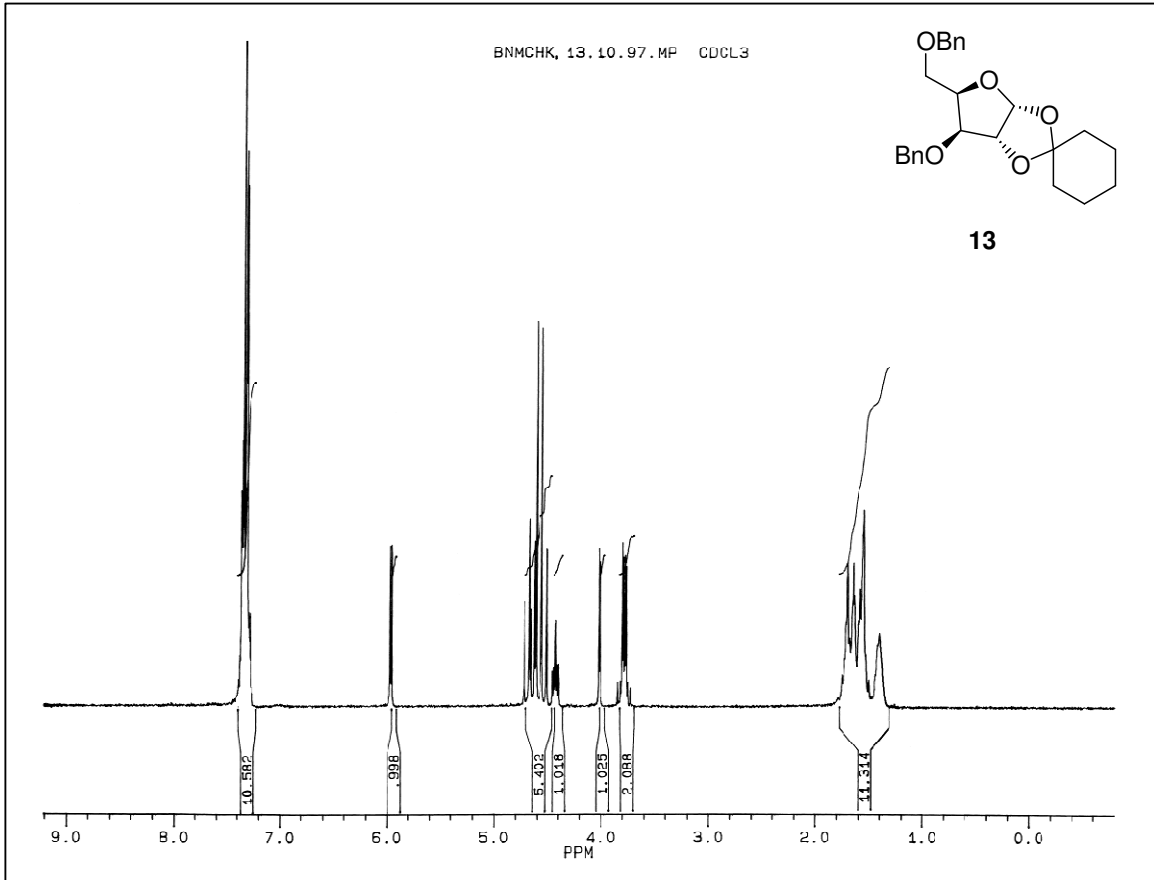
Doktorska disertacija

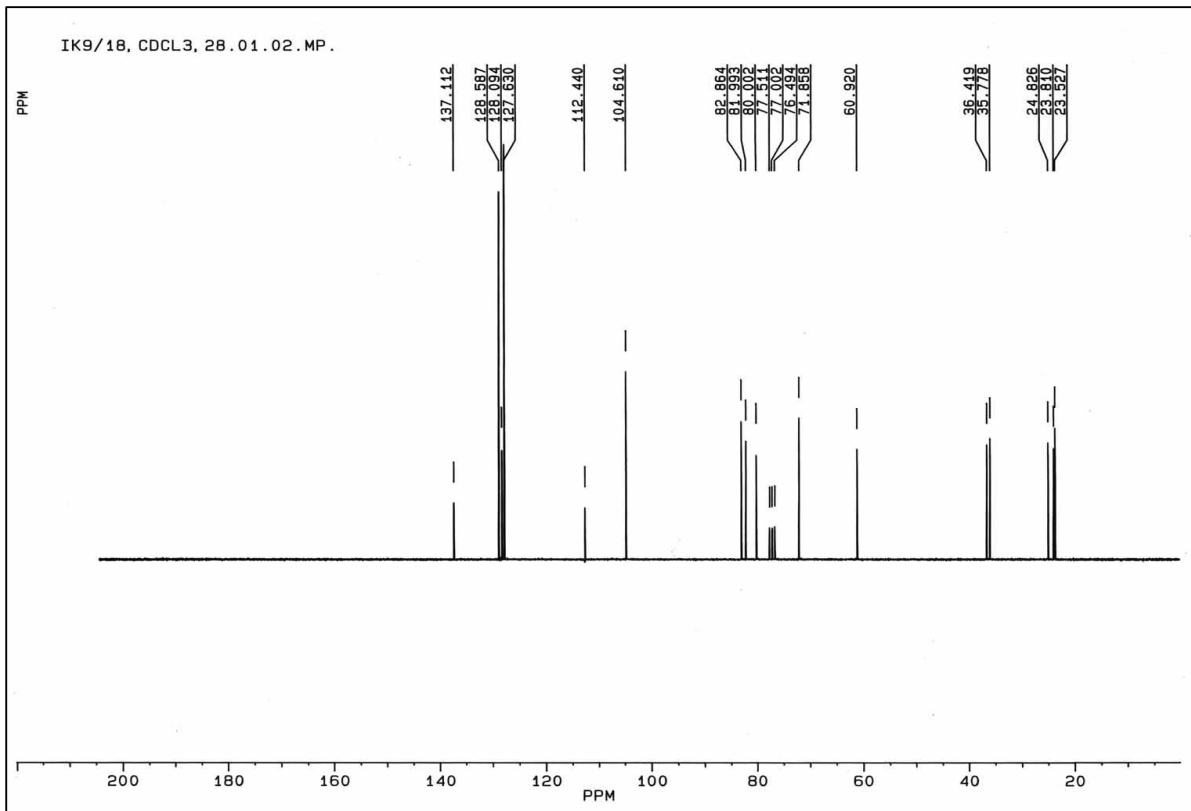
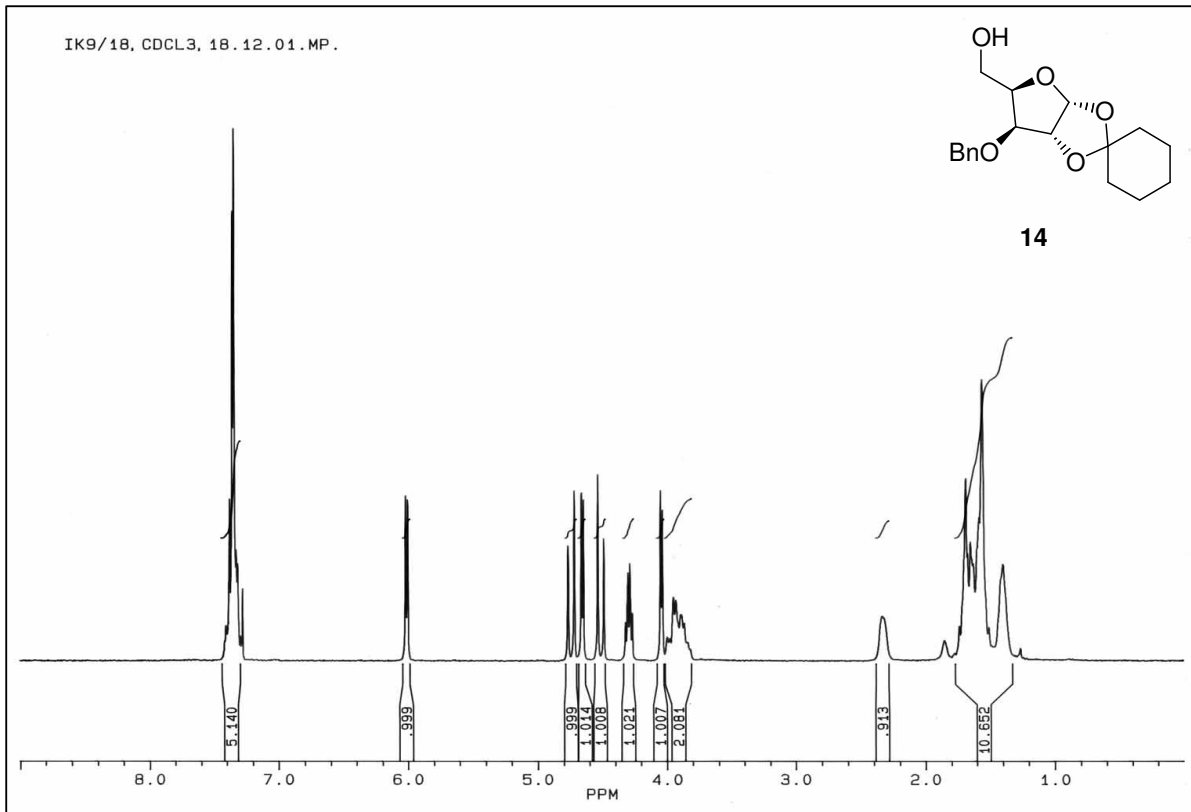
PRILOG

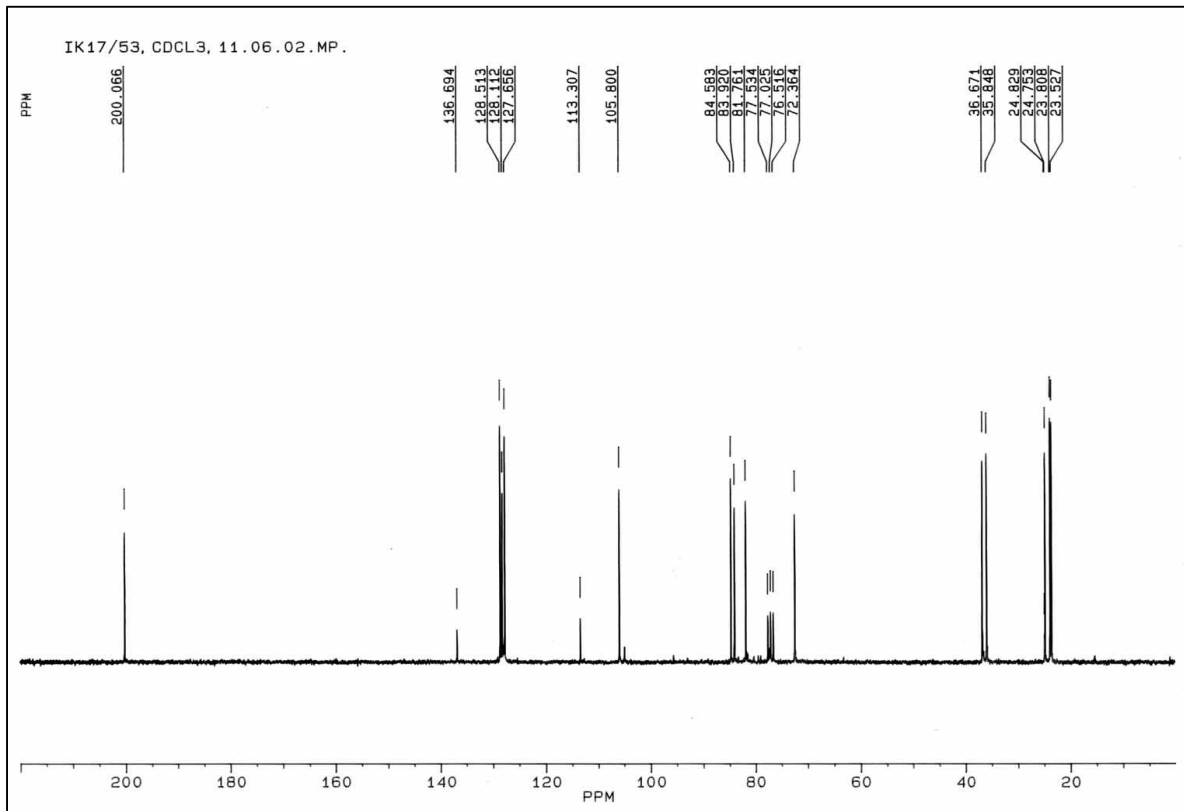
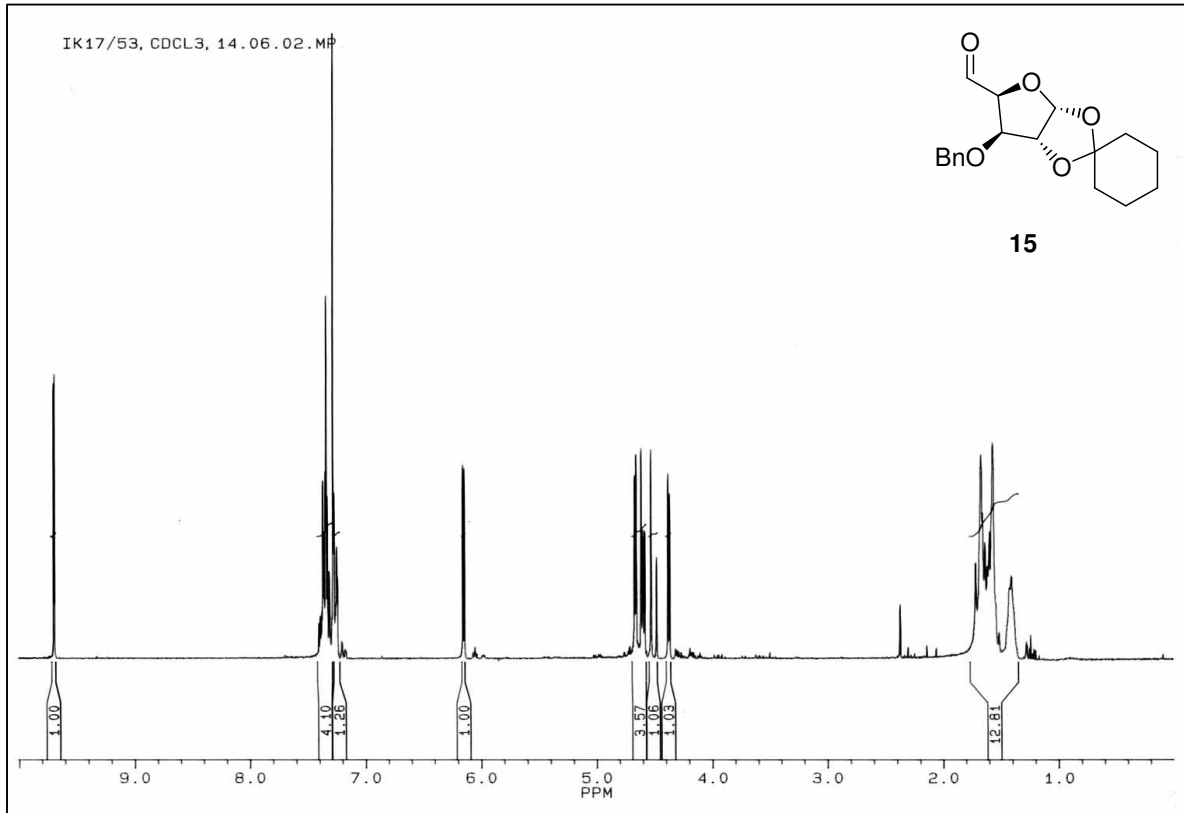
NMR spektri sintetizovanih jedinjenja

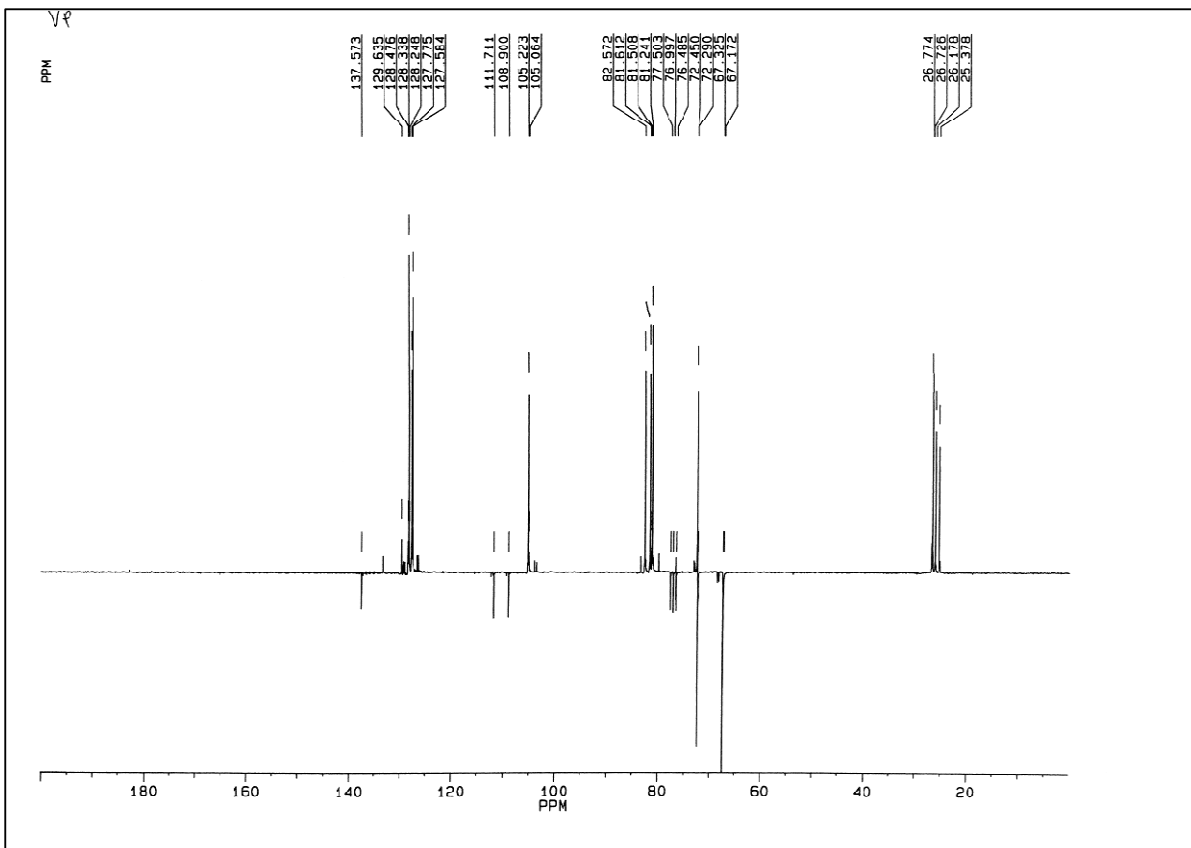
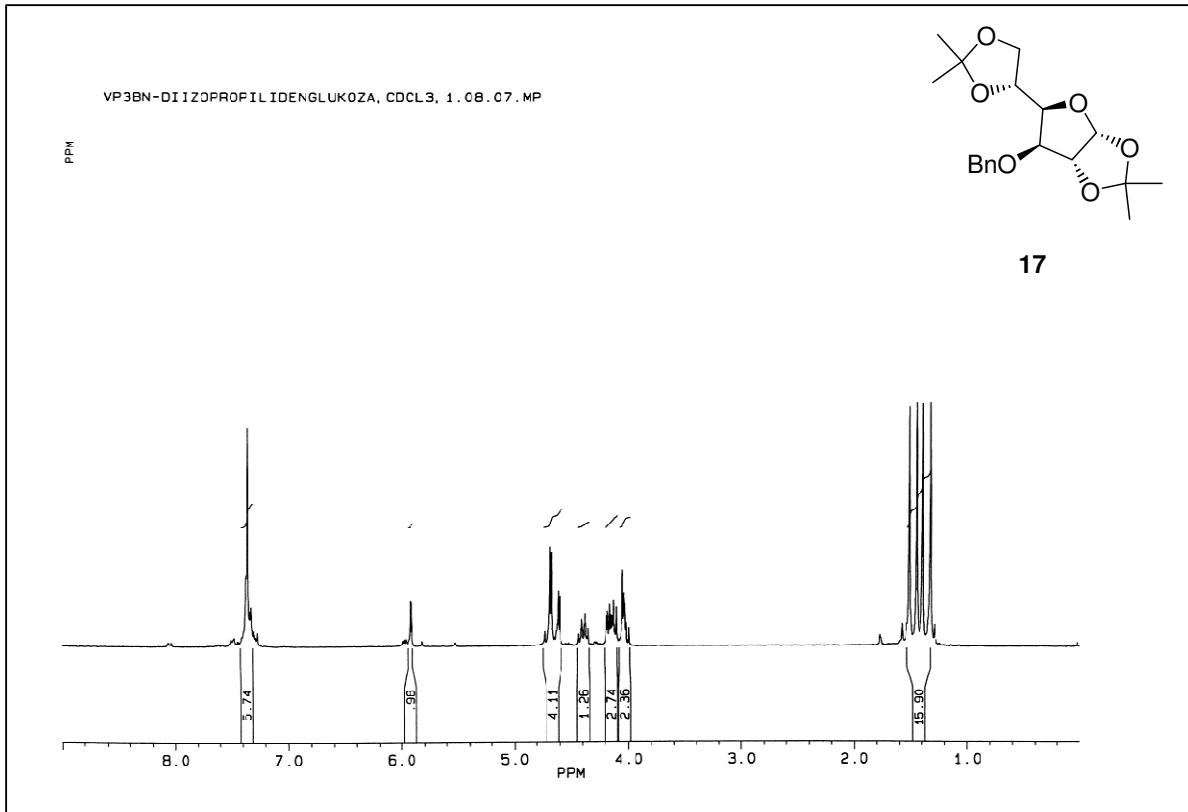
^1H i ^{13}C NMR Spektri jedinjenja 11 (CDCl_3)

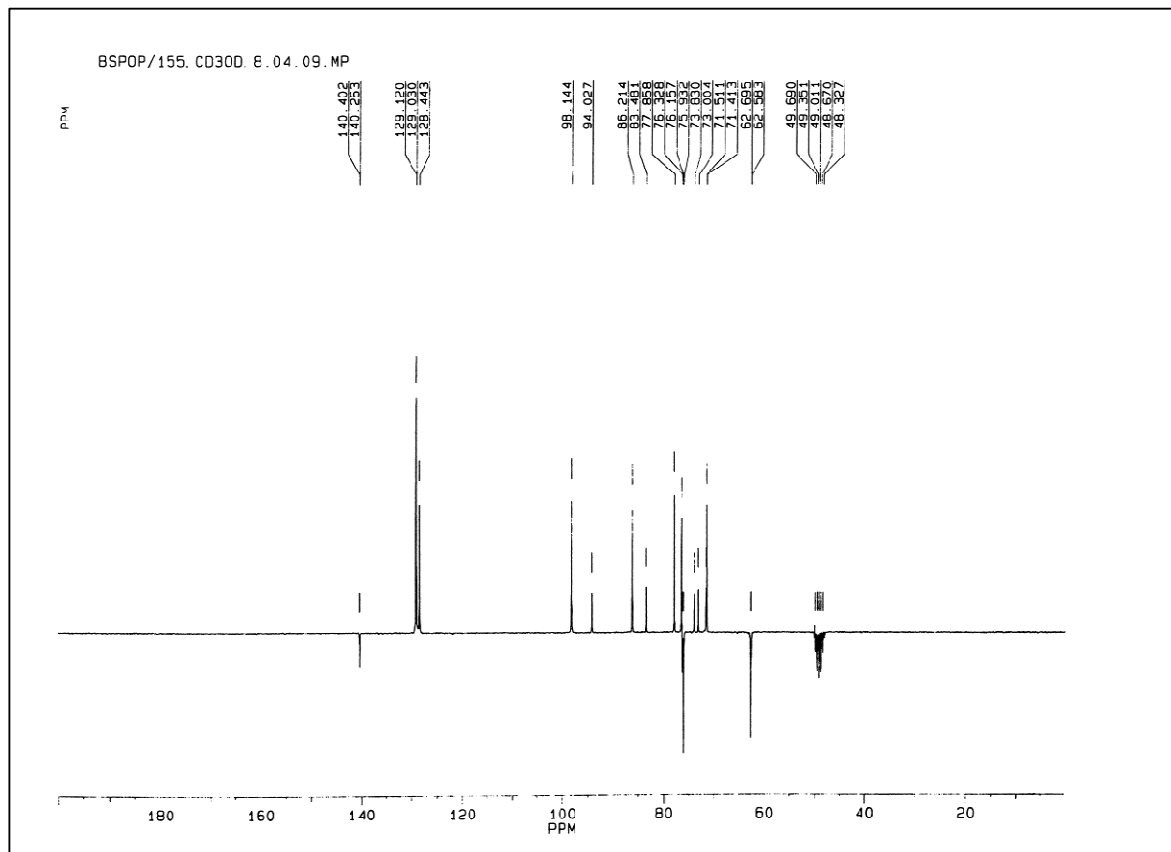
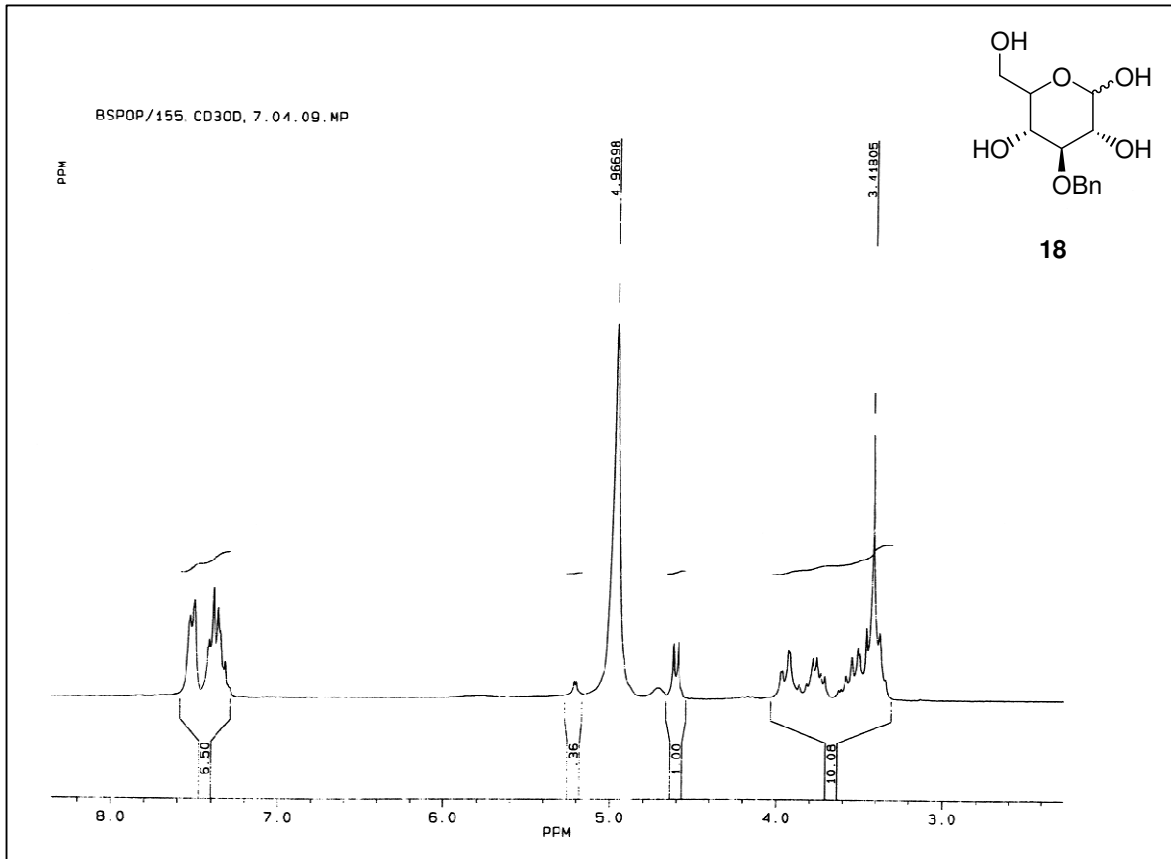
^1H i ^{13}C NMR Spektri jedinjenja 12 (CDCl_3)

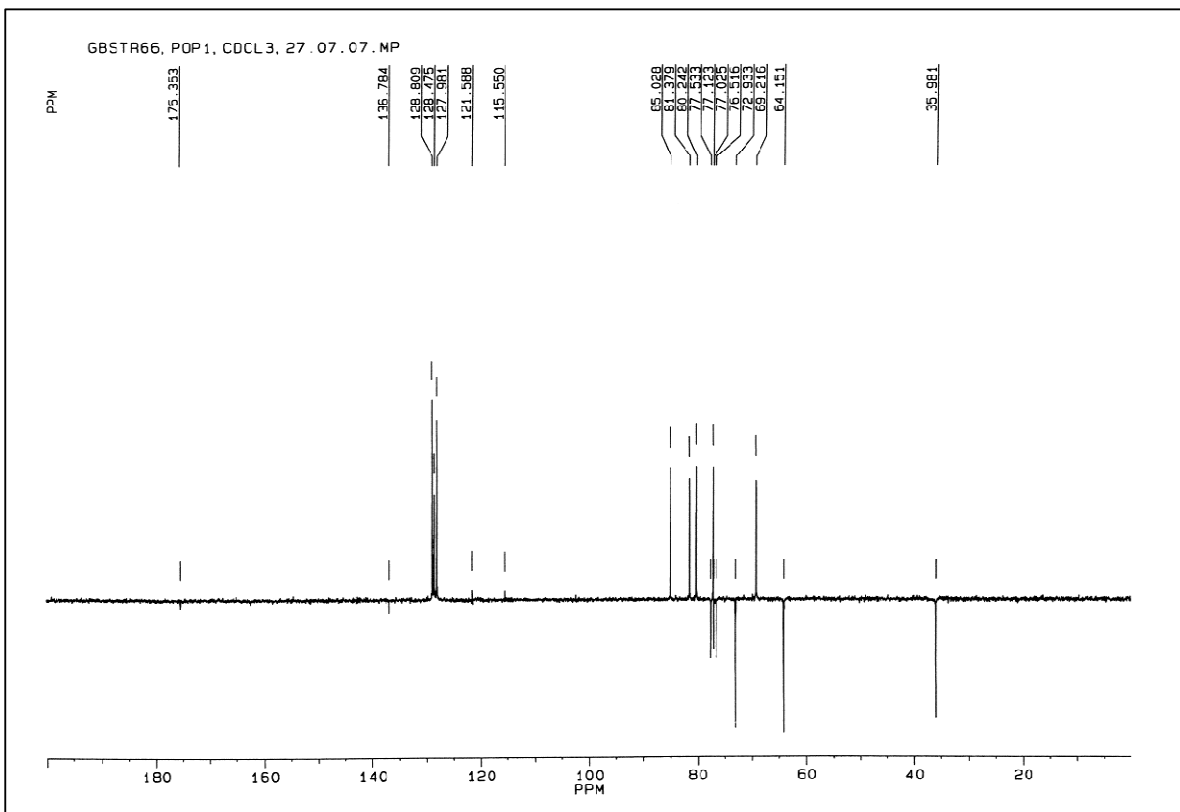
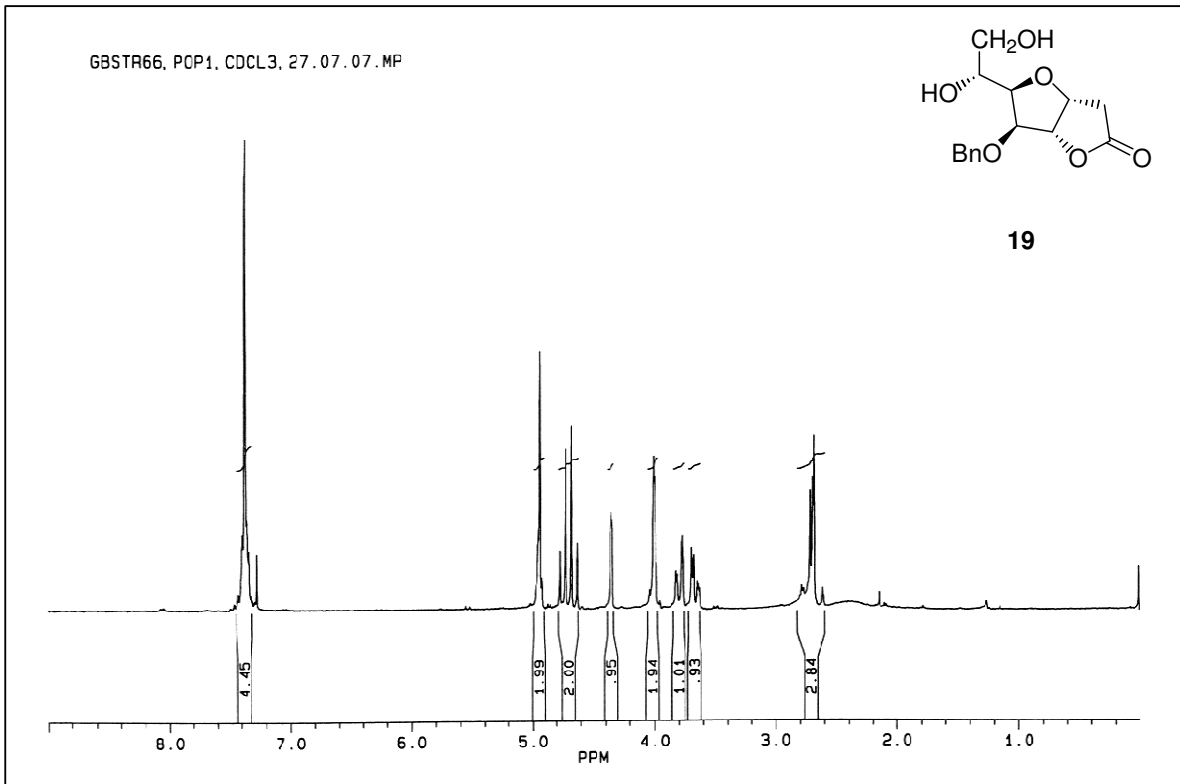
^1H i ^{13}C NMR Spektri jedinjenja 13 (CDCl_3)

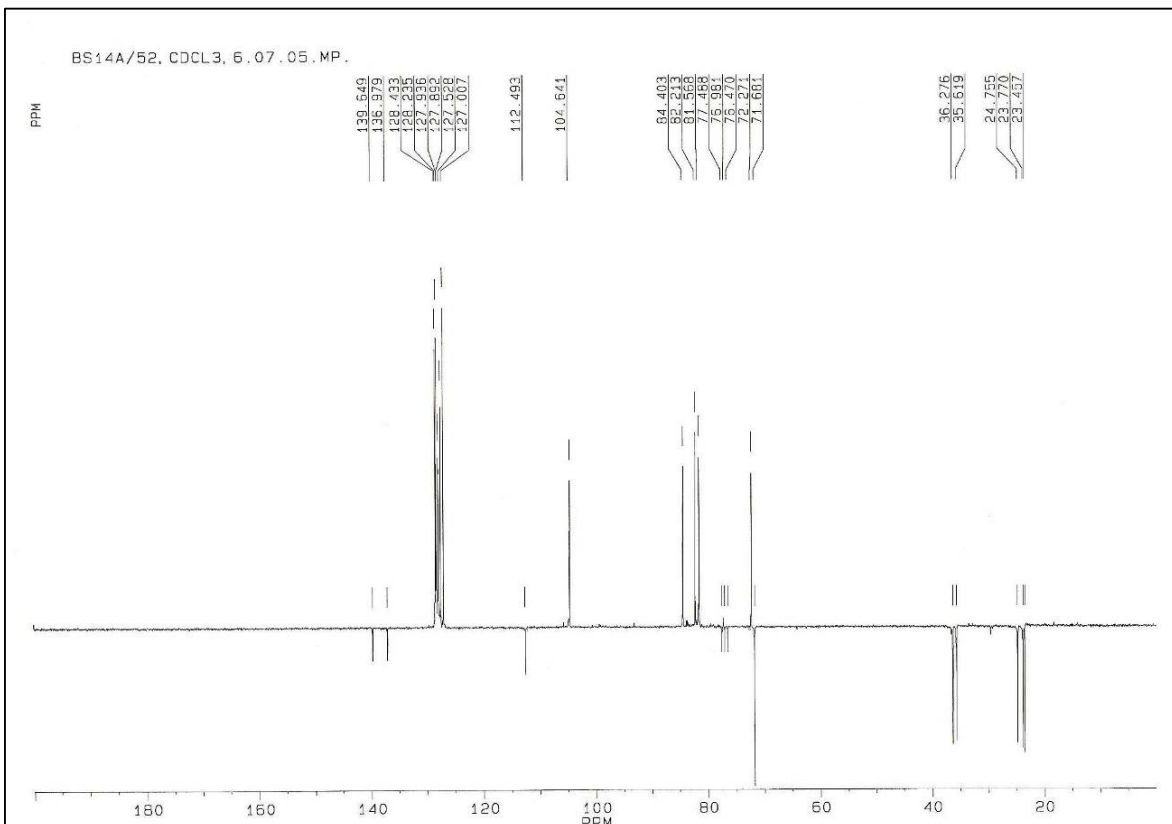
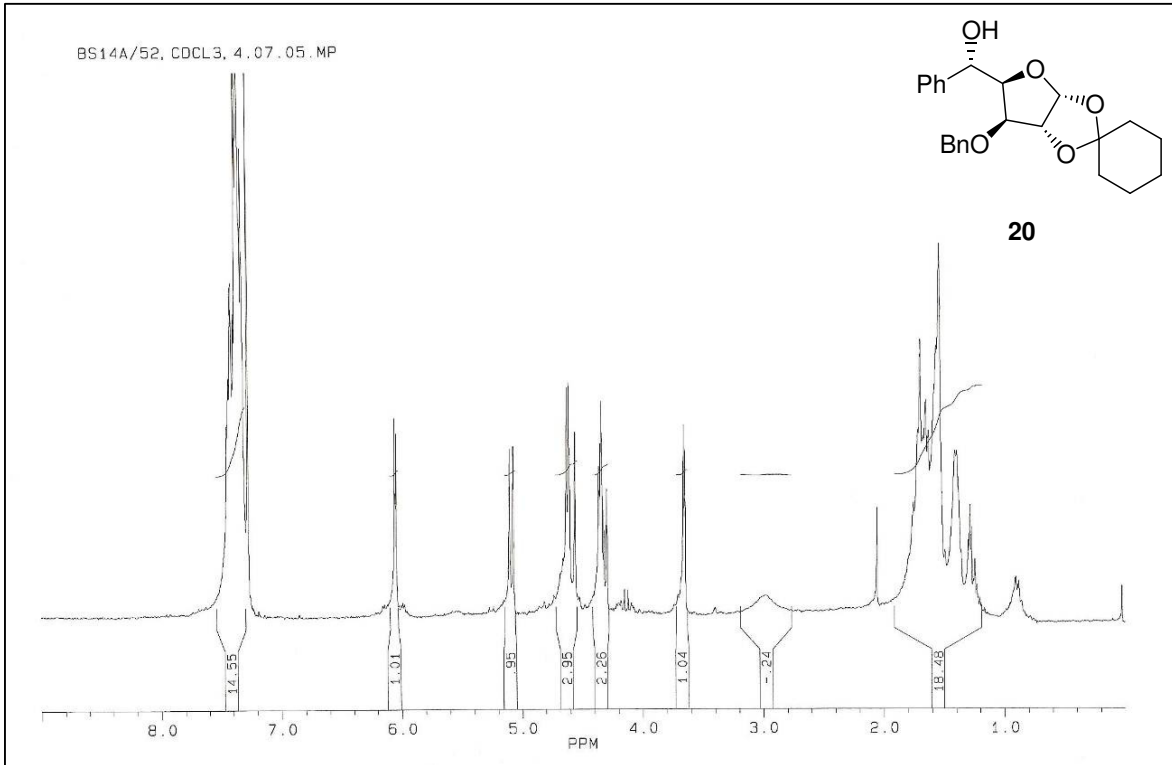
^1H i ^{13}C NMR Spektri jedinjenja 14 (CDCl_3)

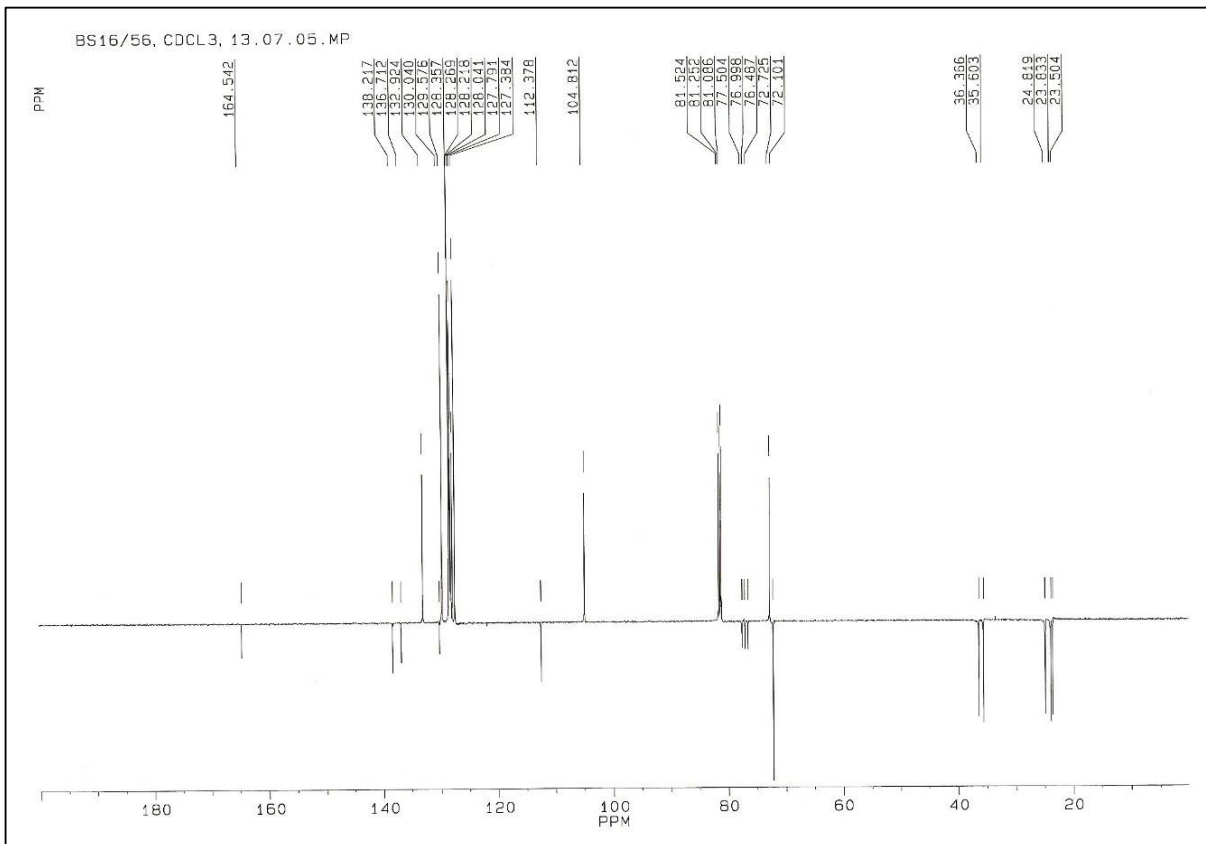
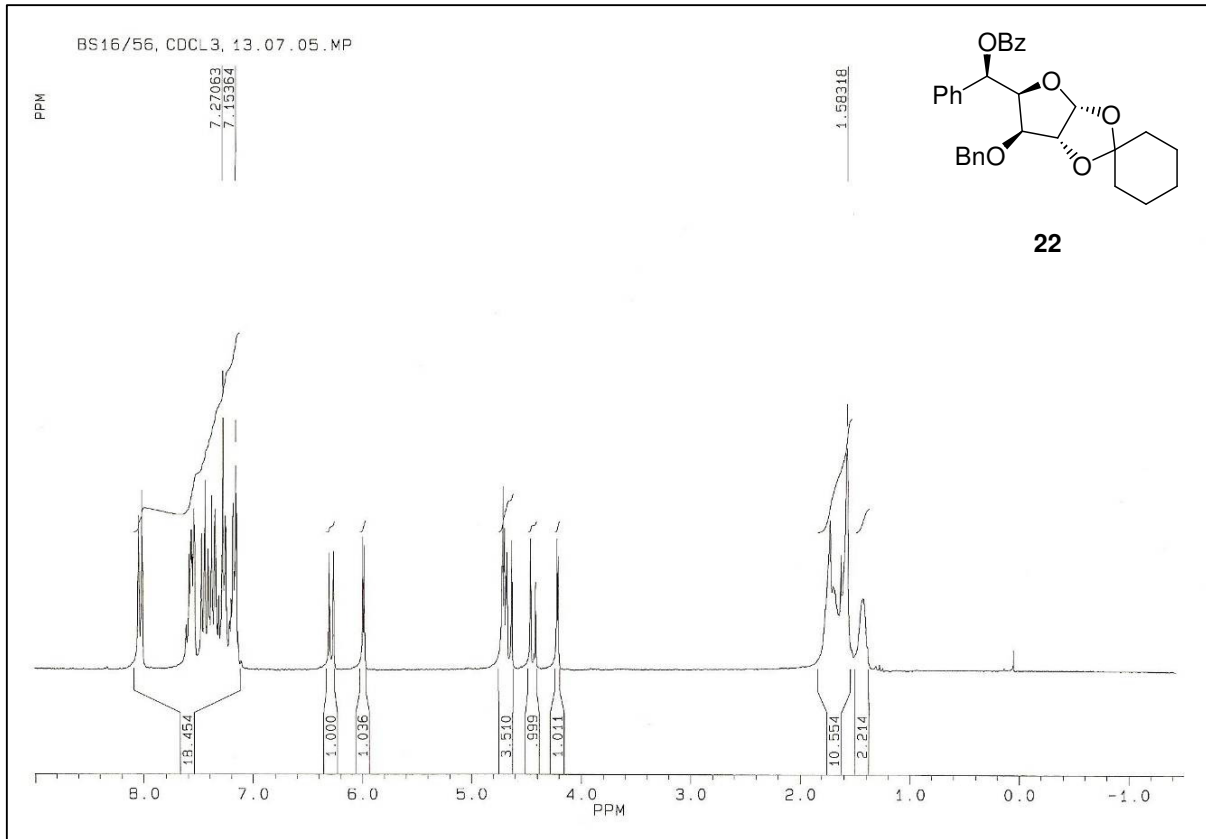
^1H i ^{13}C NMR Spektri jedinjenja 15 (CDCl_3)

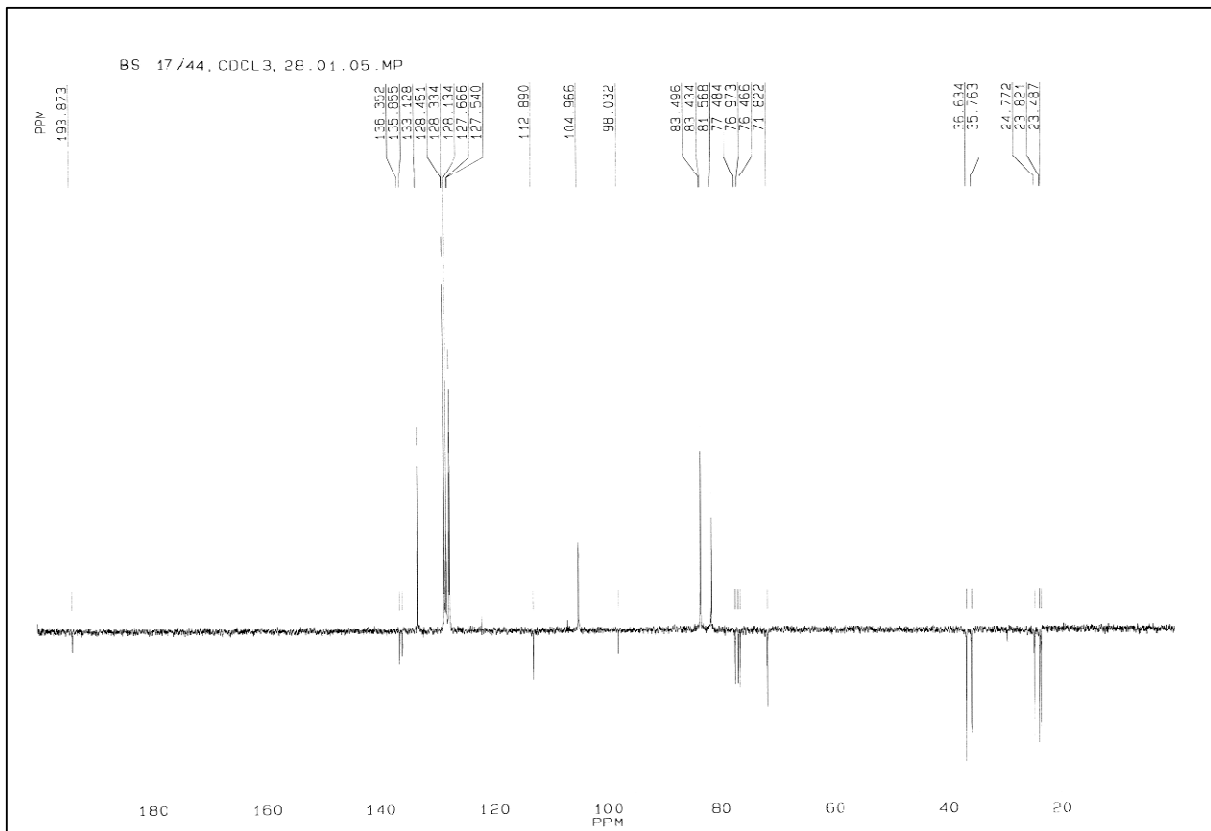
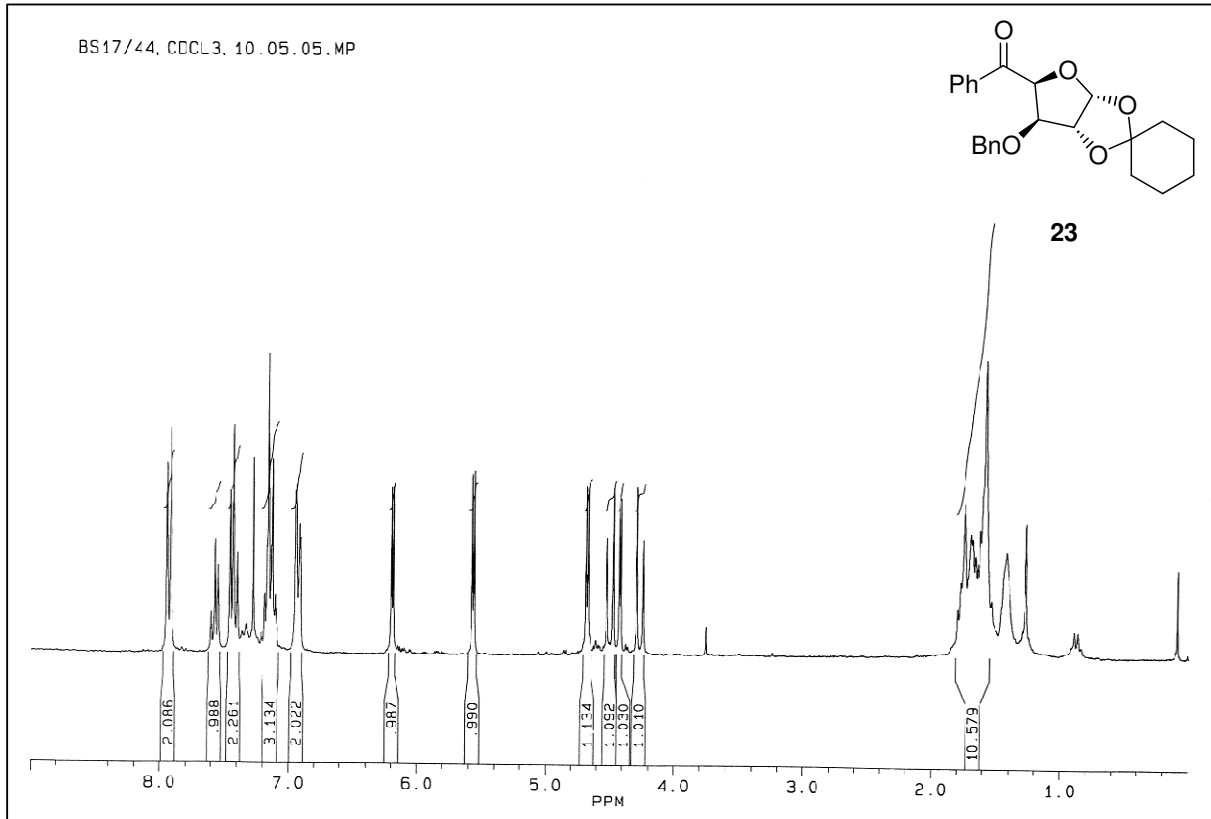
^1H i ^{13}C NMR Spektri jedinjenja 17 (CDCl_3)

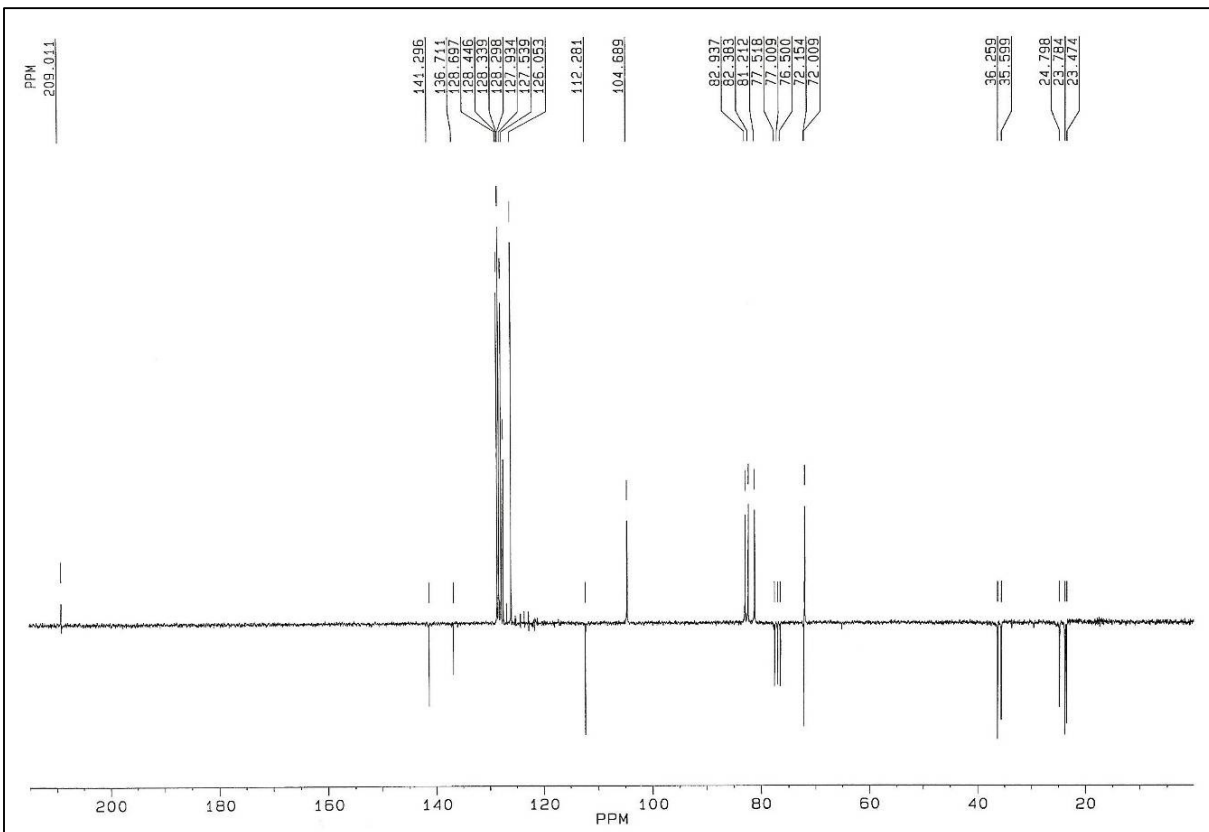
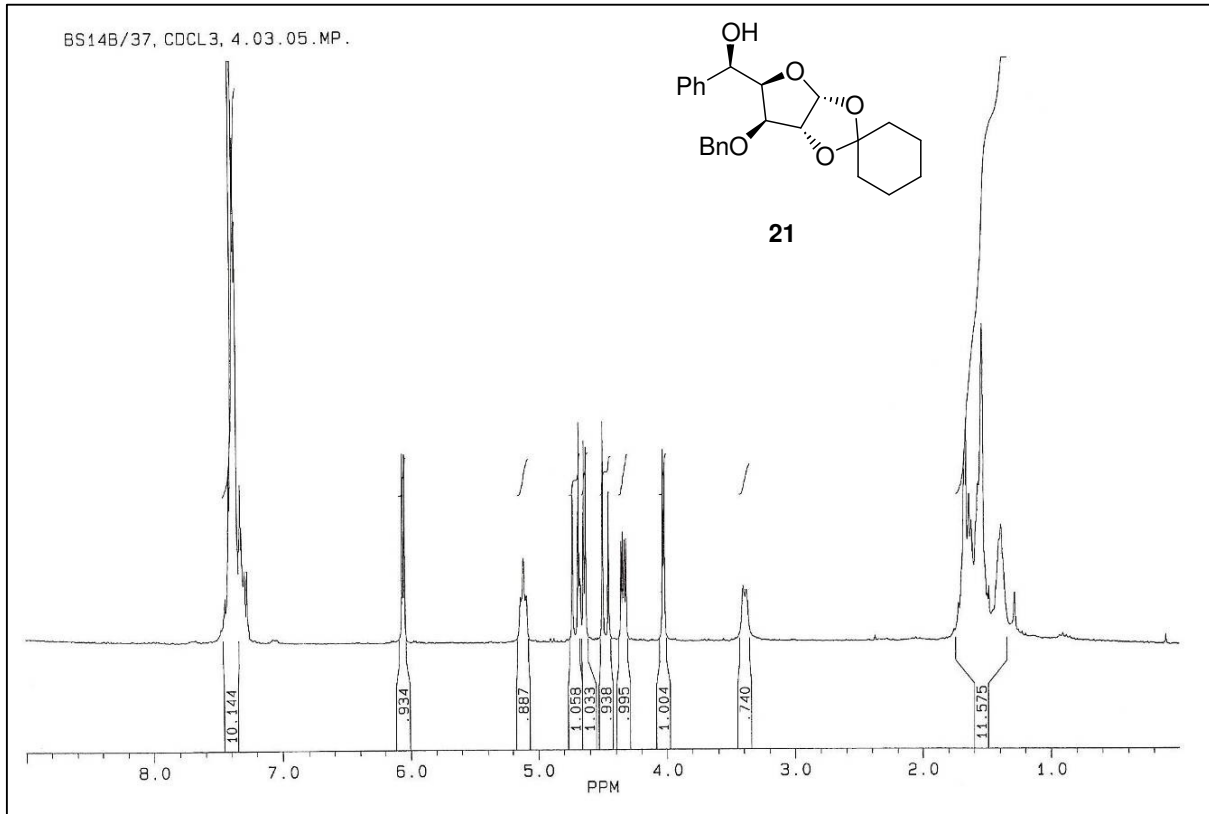
^1H i ^{13}C NMR Spektri jedinjenja 18 (CD_3OD)

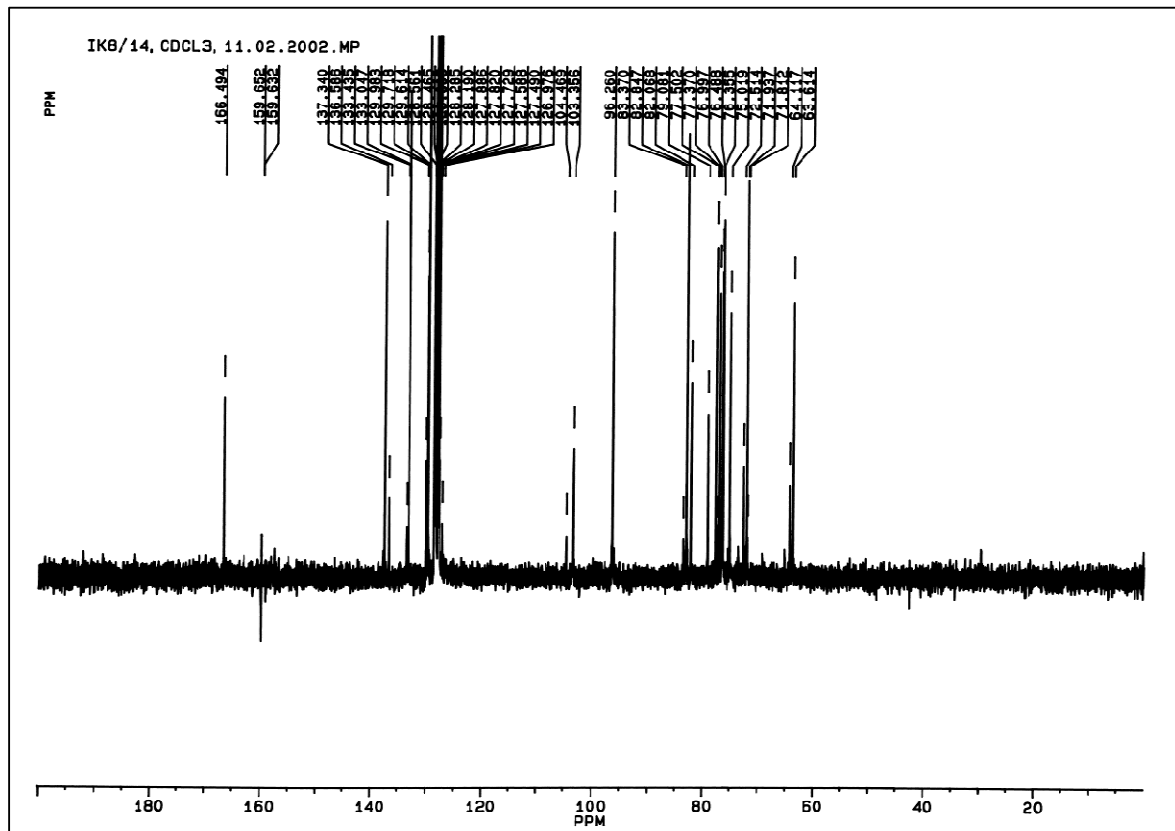
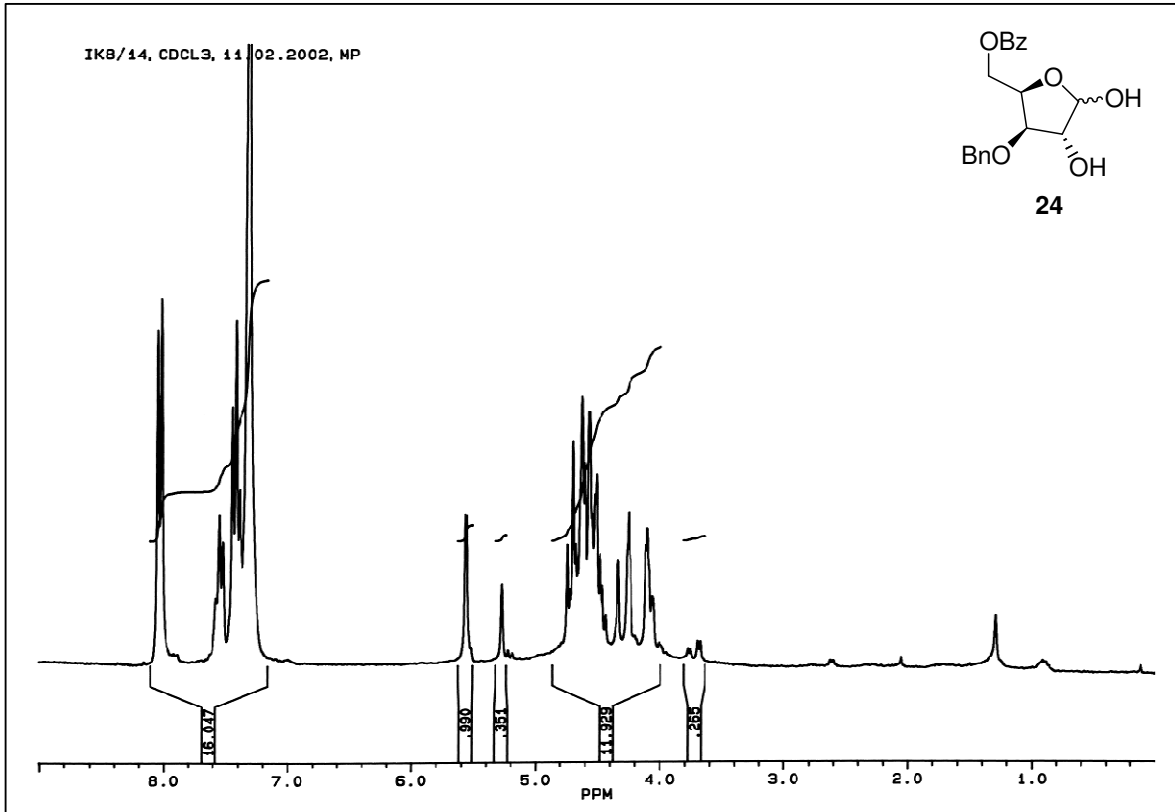
^1H i ^{13}C NMR Spektri jedinjenja 19 (CDCl_3)

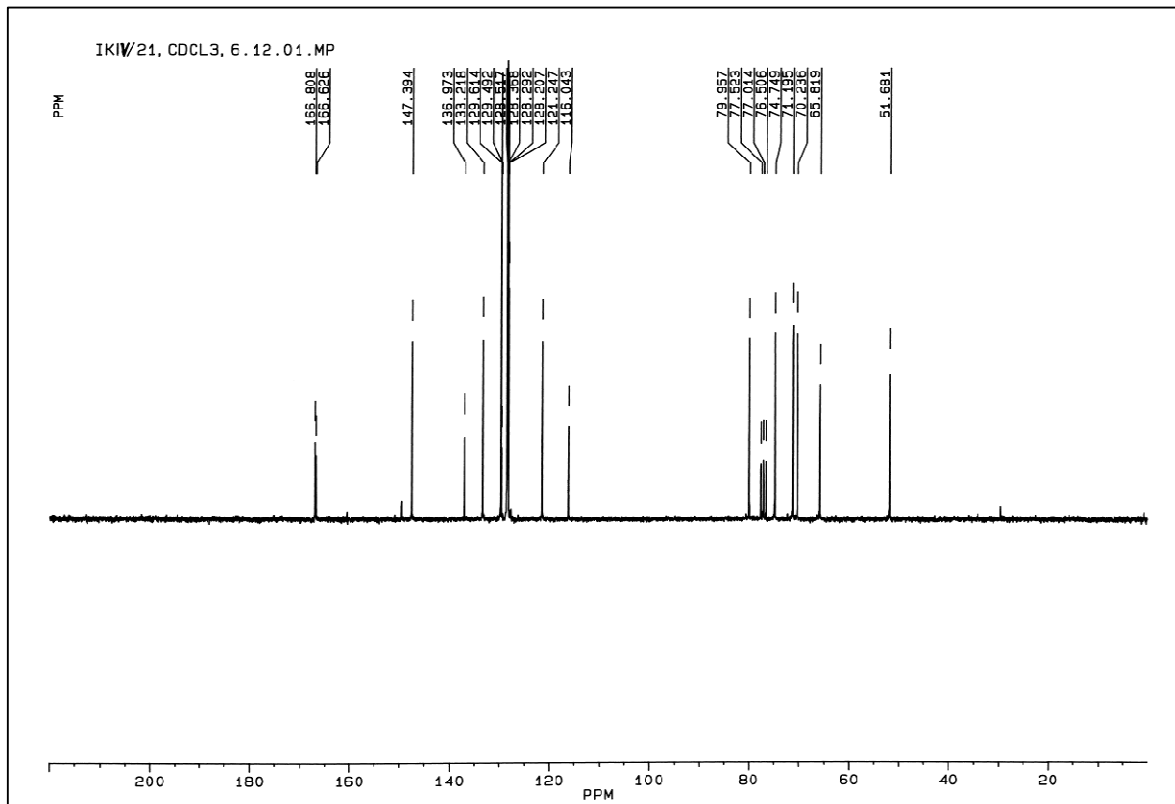
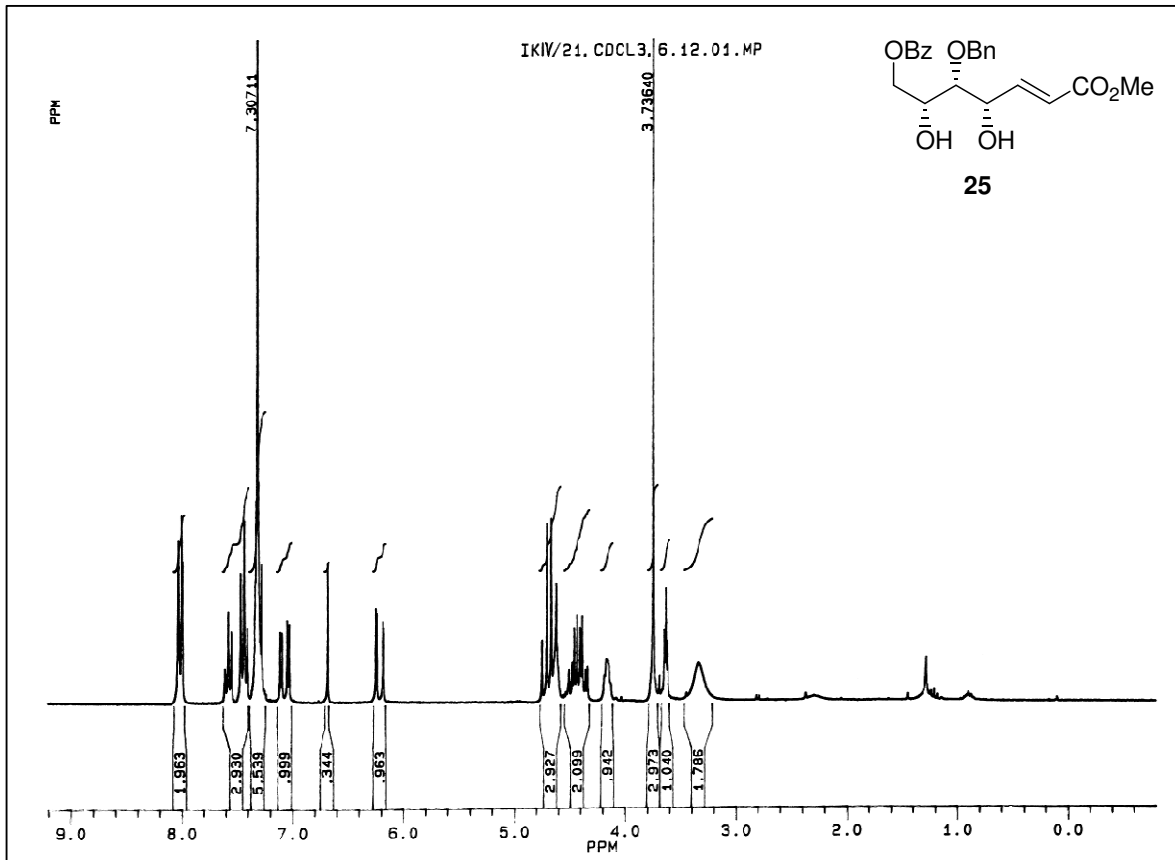
^1H i ^{13}C NMR Spektri jedinjenja 20 (CDCl_3)

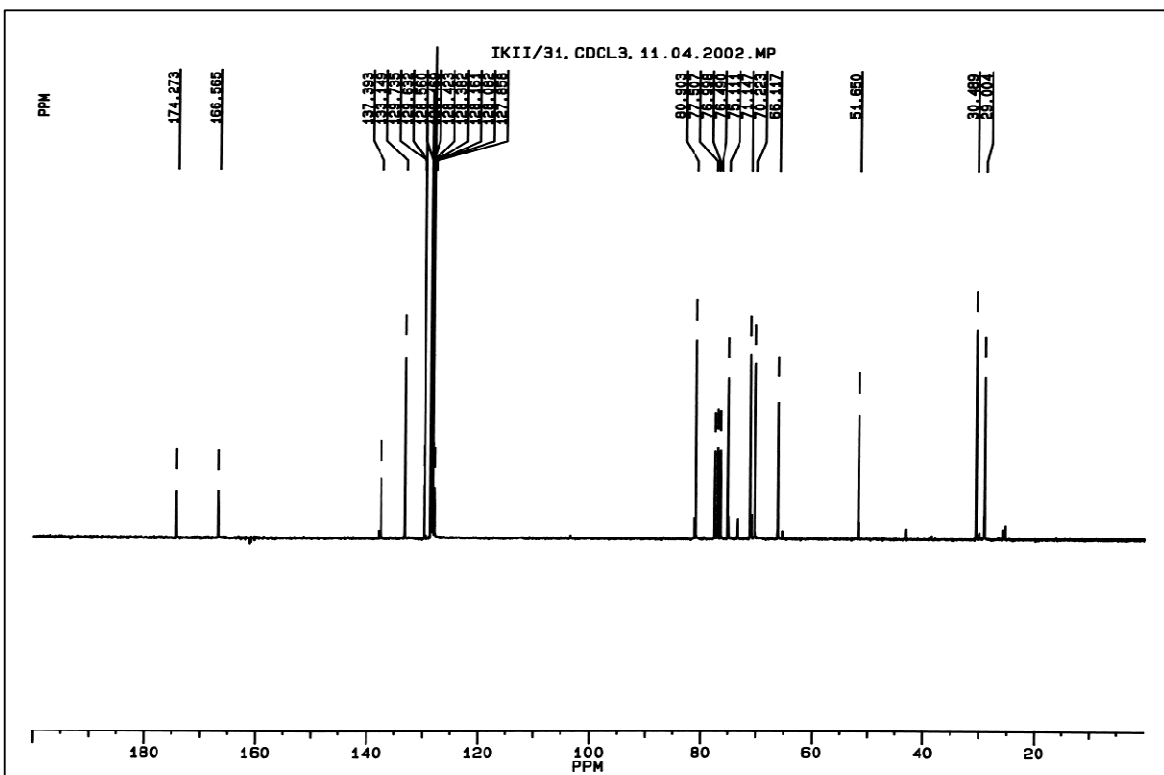
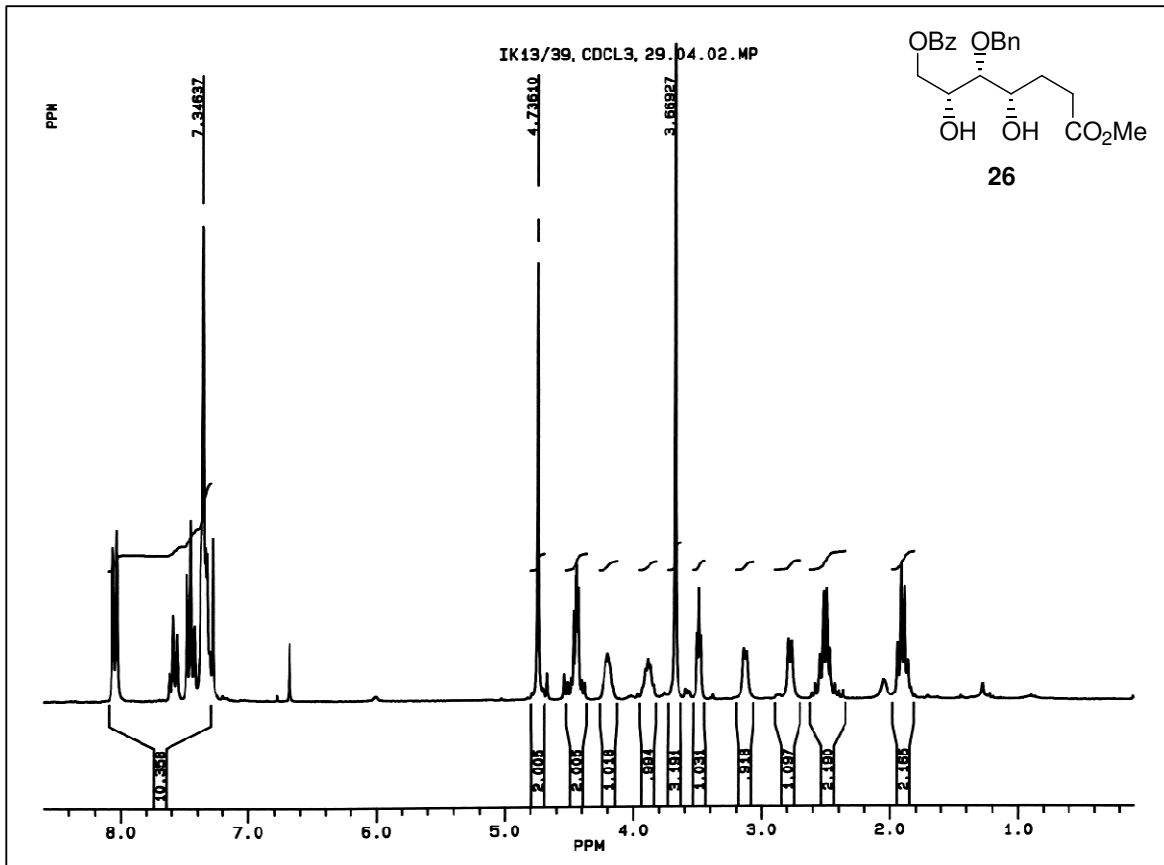
^1H i ^{13}C NMR Spektri jedinjenja 22 (CDCl_3)

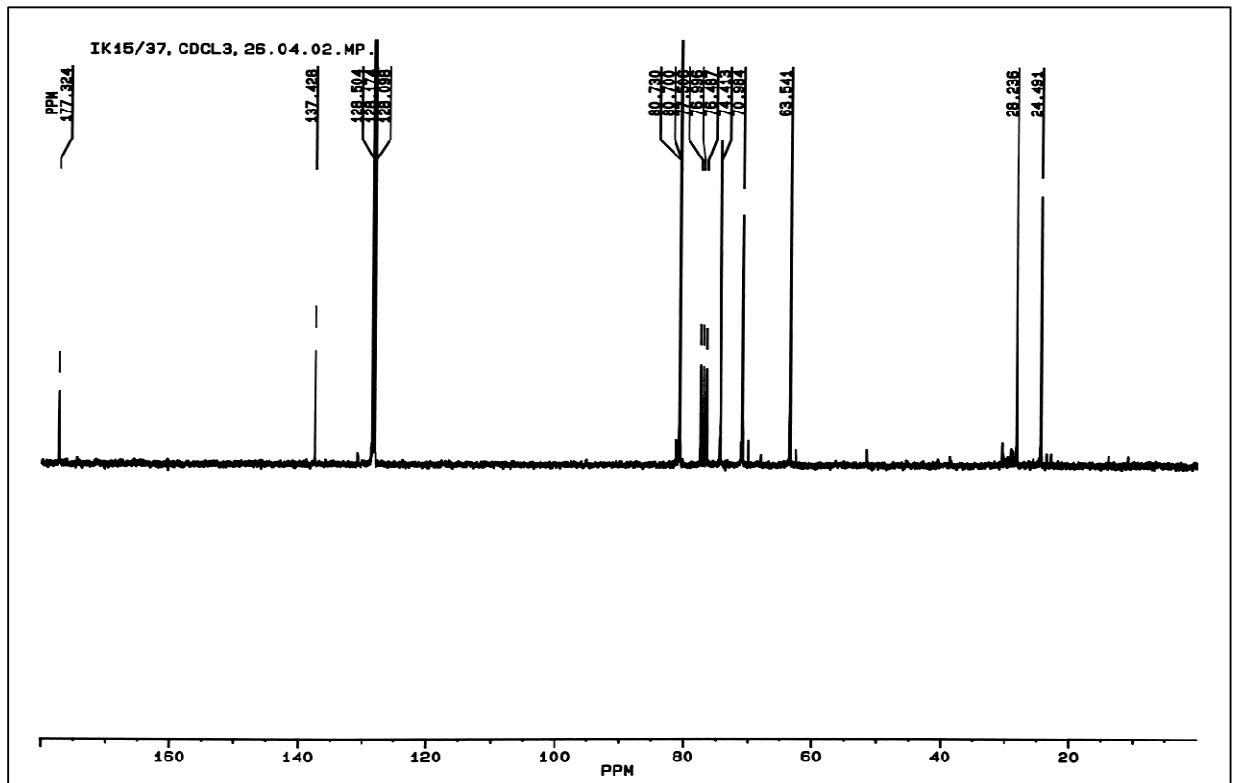
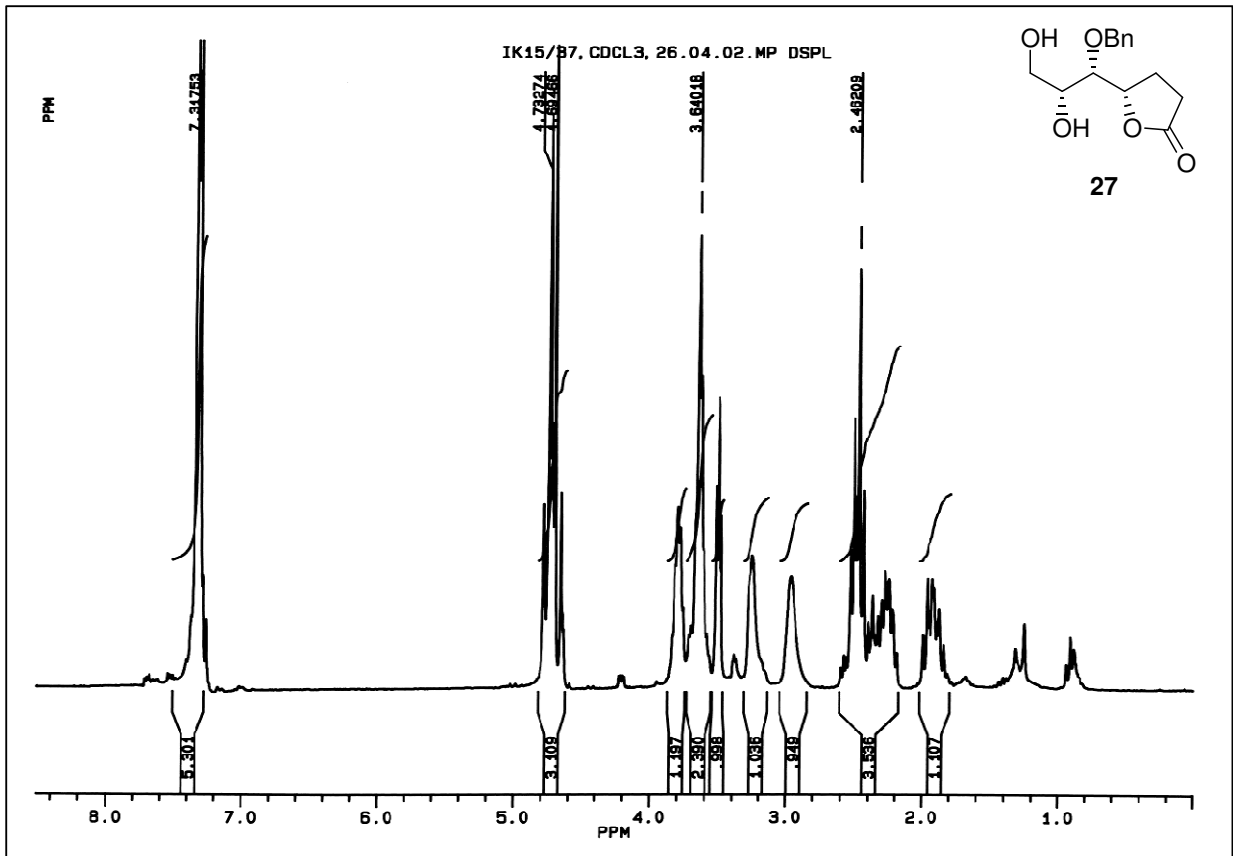
^1H i ^{13}C NMR Spektri jedinjenja 23 (CDCl_3)

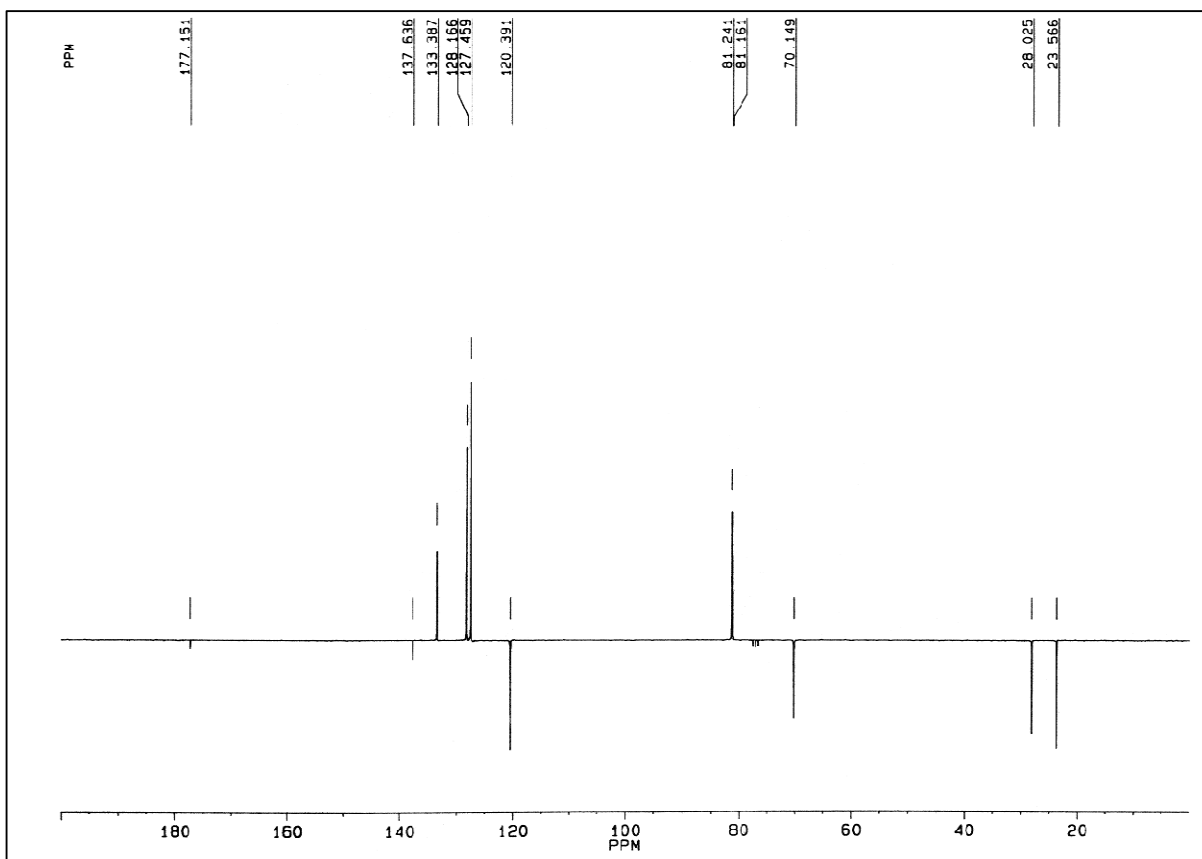
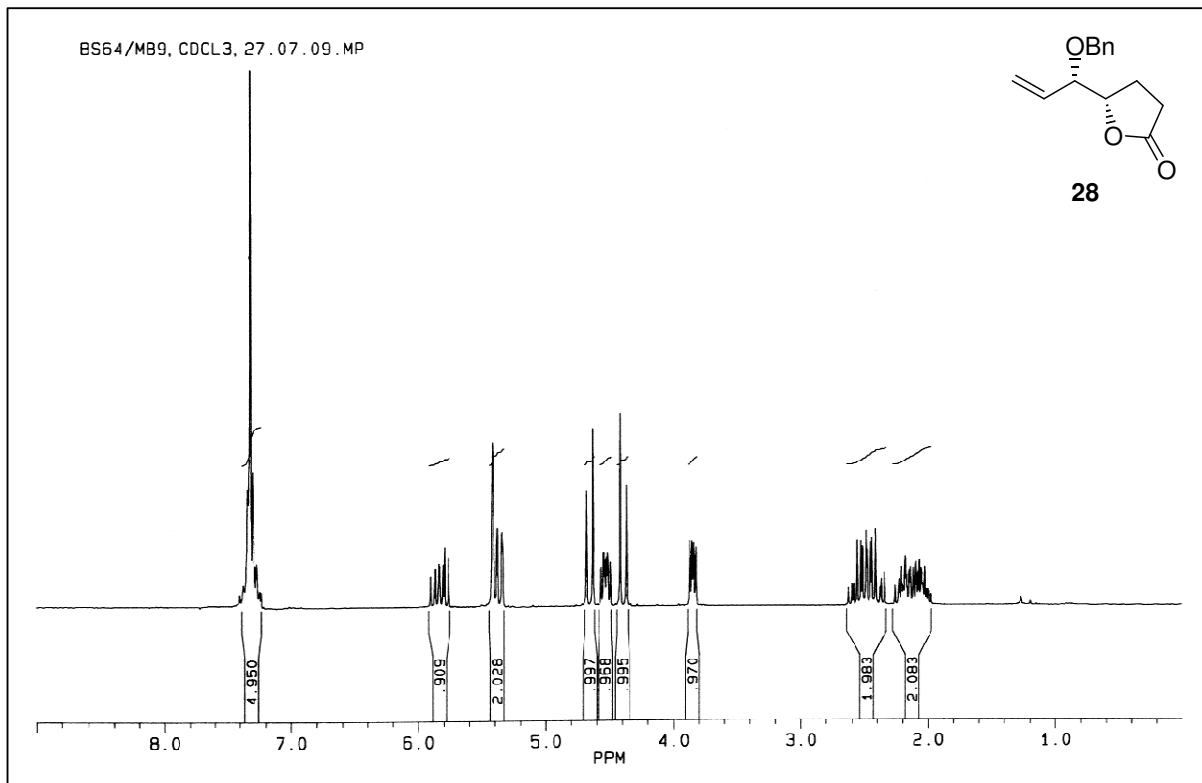
^1H i ^{13}C NMR Spektri jedinjenja 21 (CDCl_3)

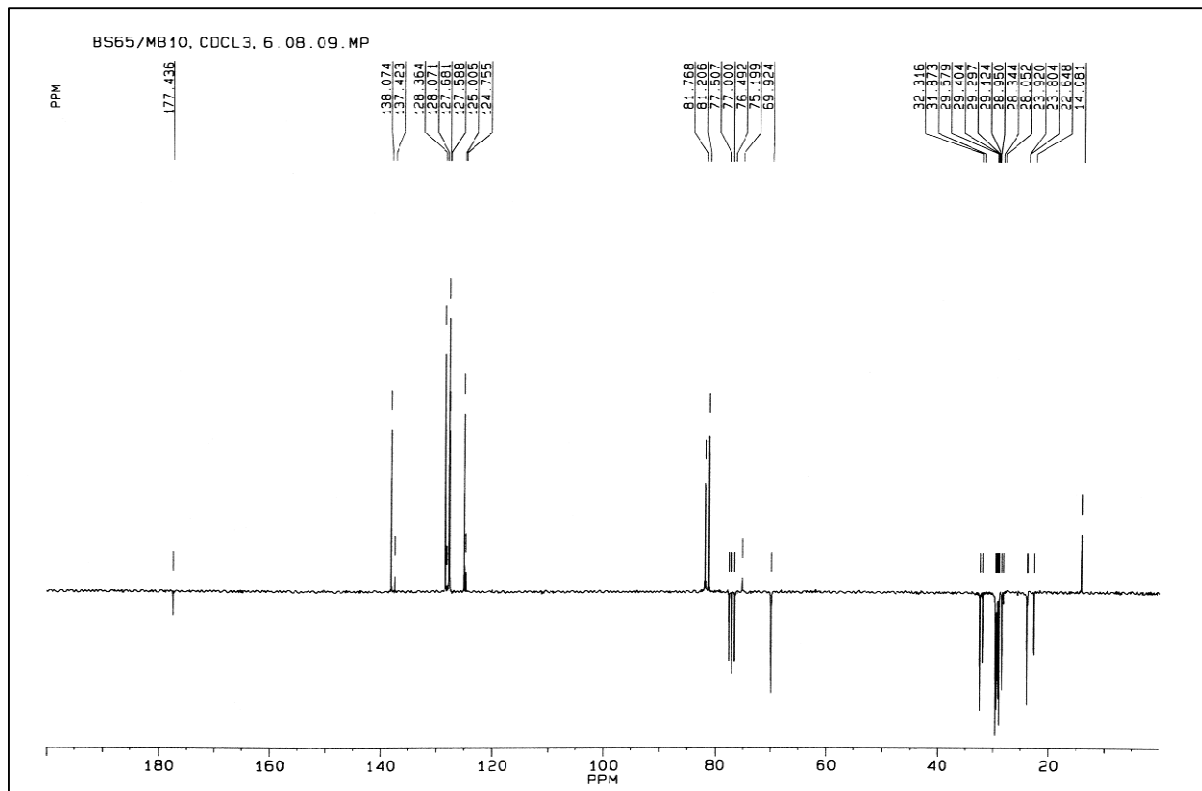
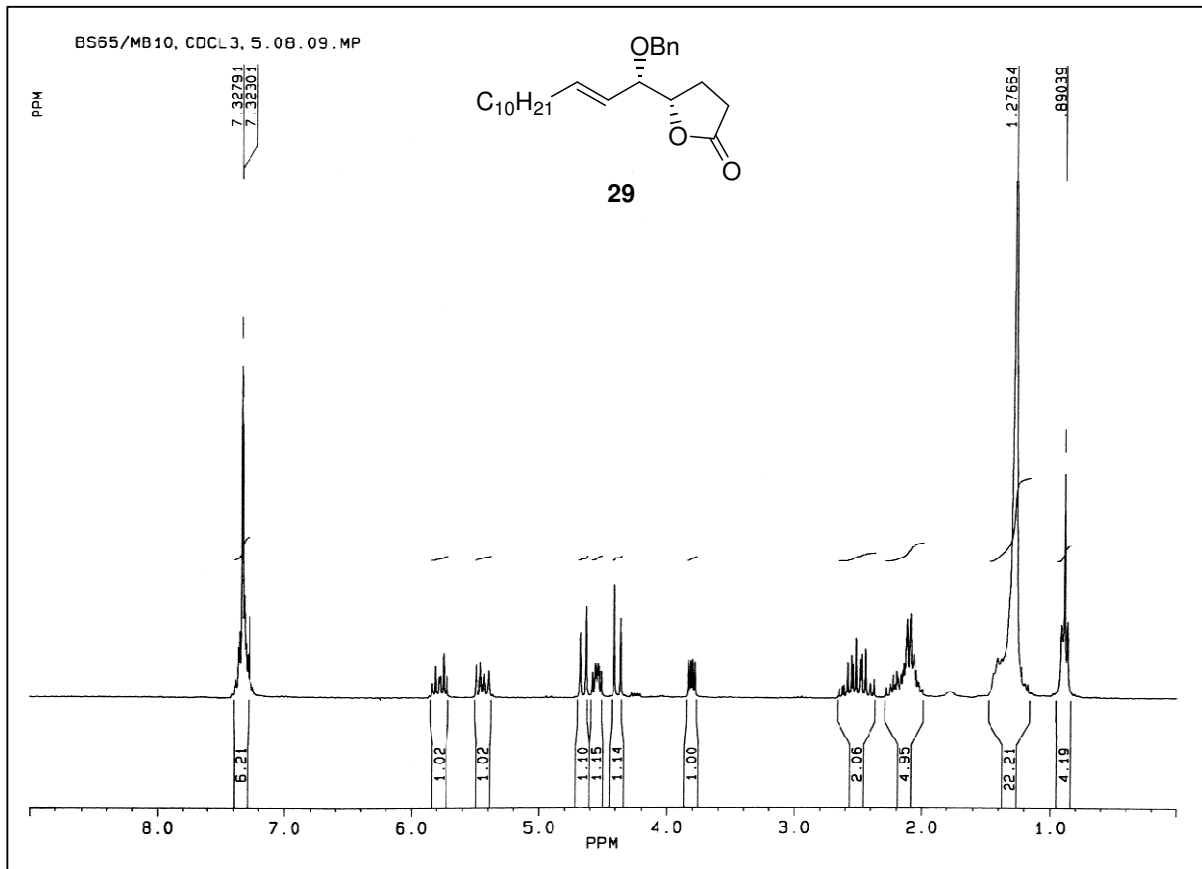
^1H i ^{13}C NMR Spektri jedinjenja 24 (CDCl_3)

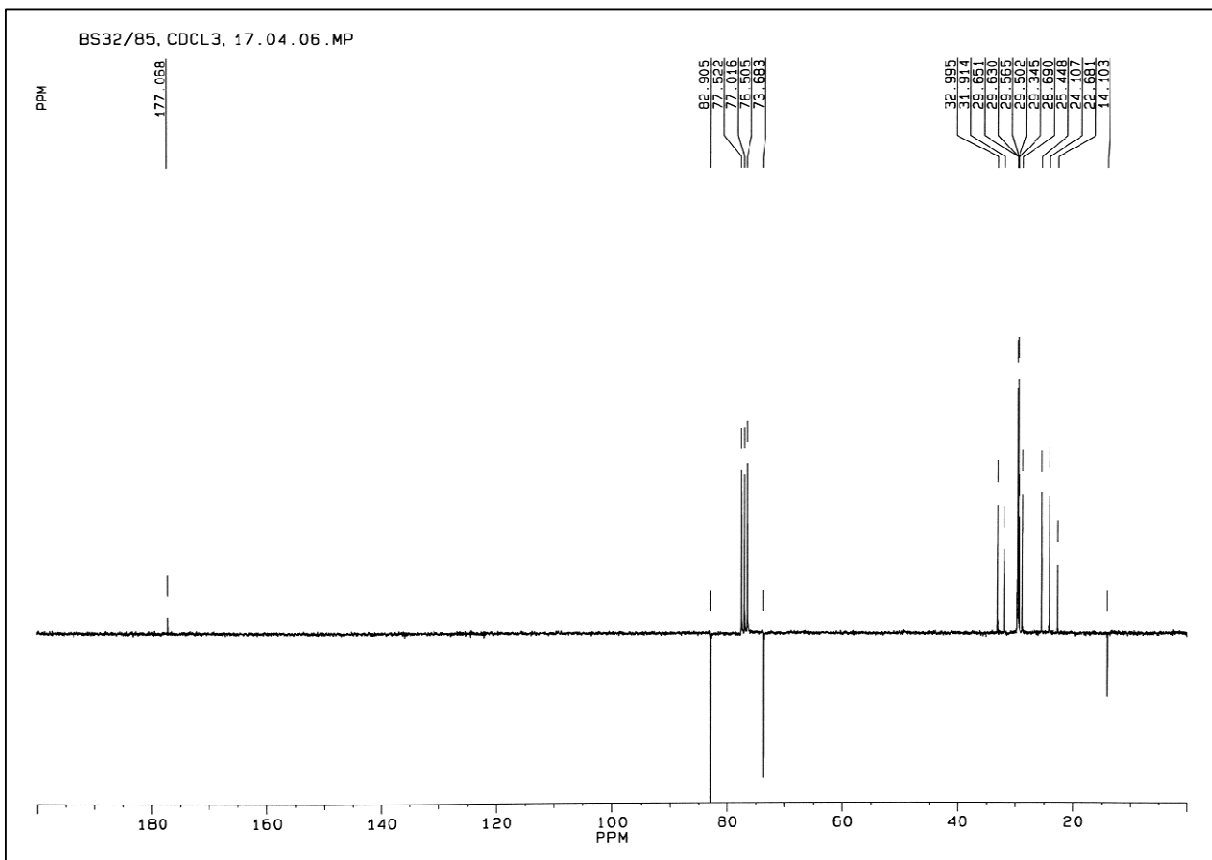
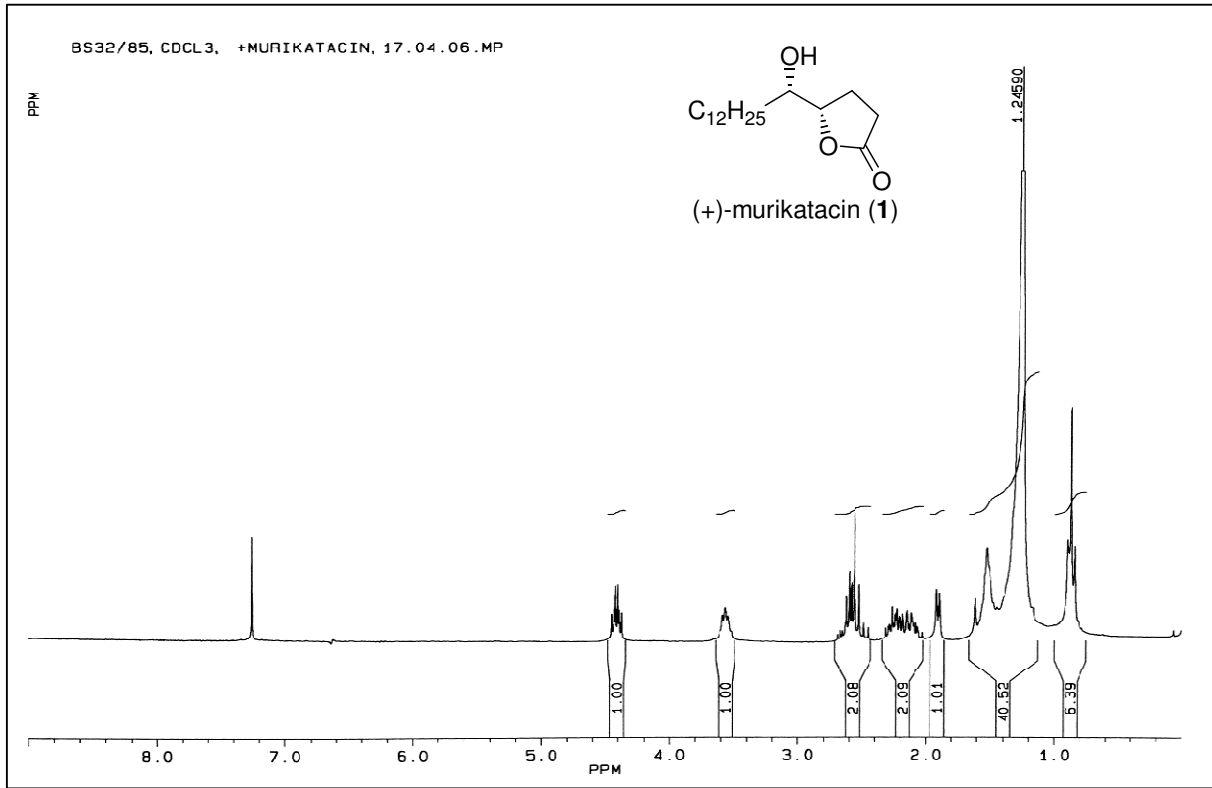
^1H i ^{13}C NMR Spektri jedinjenja 25 (CDCl_3)

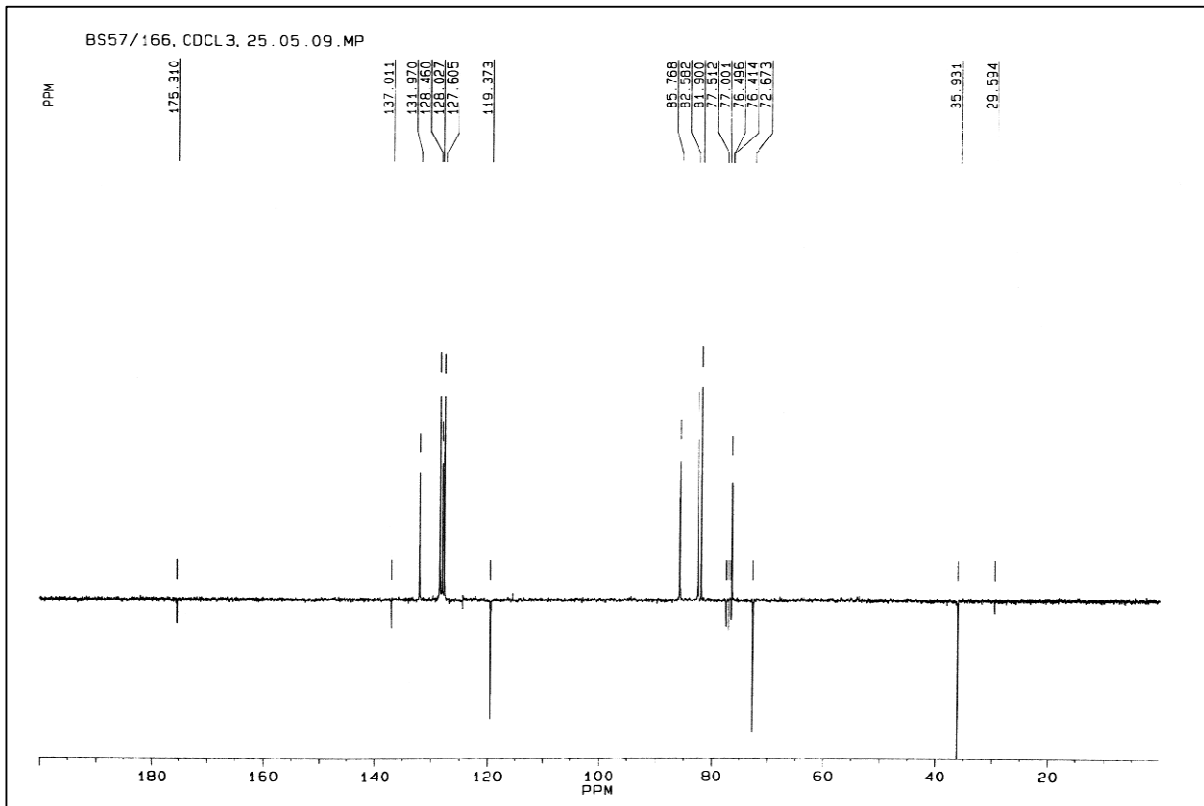
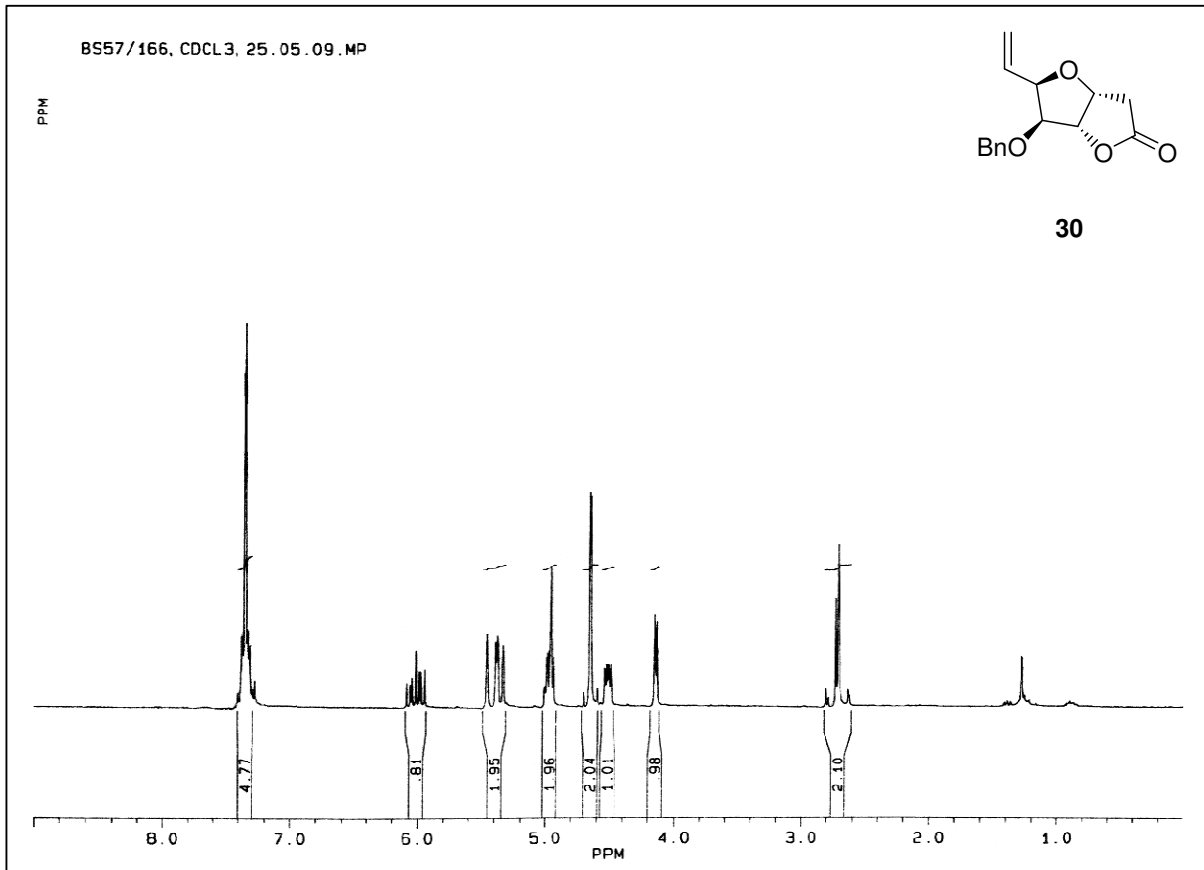
^1H i ^{13}C NMR Spektri jedinjenja 26 (CDCl_3)

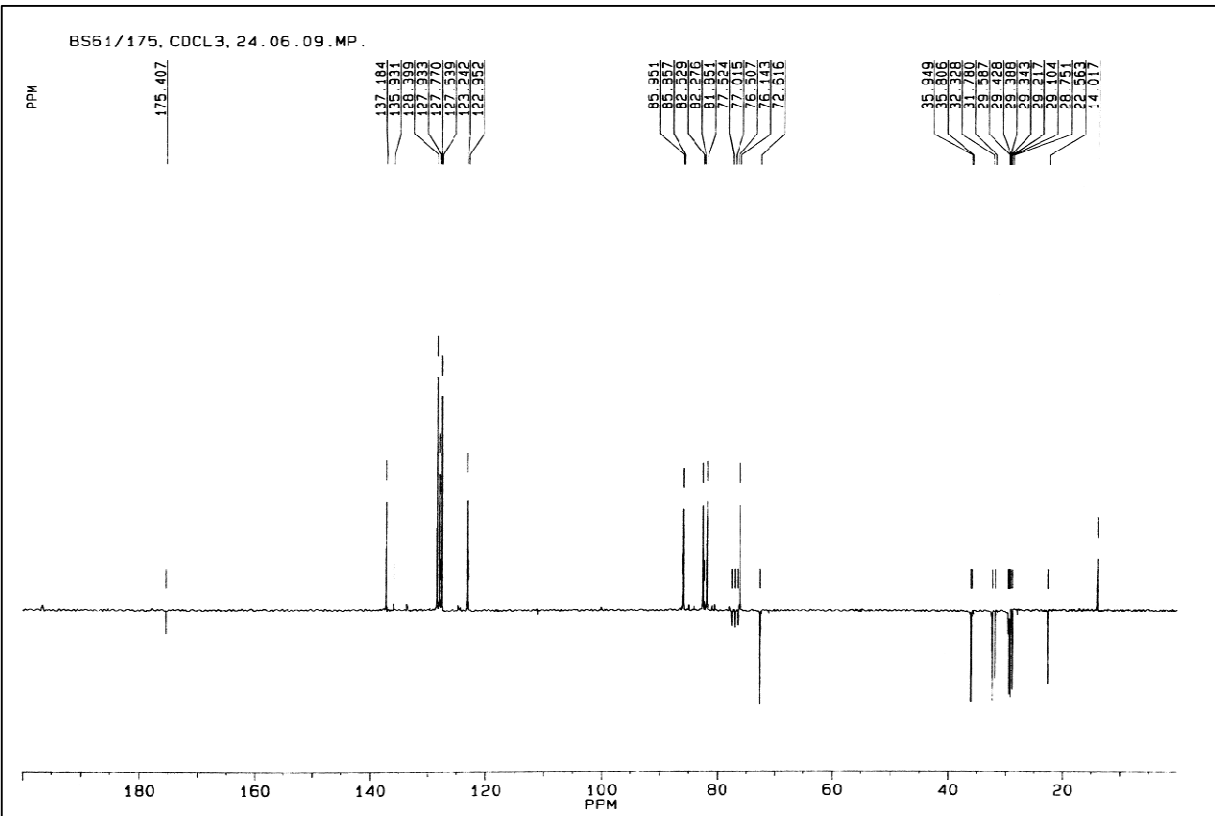
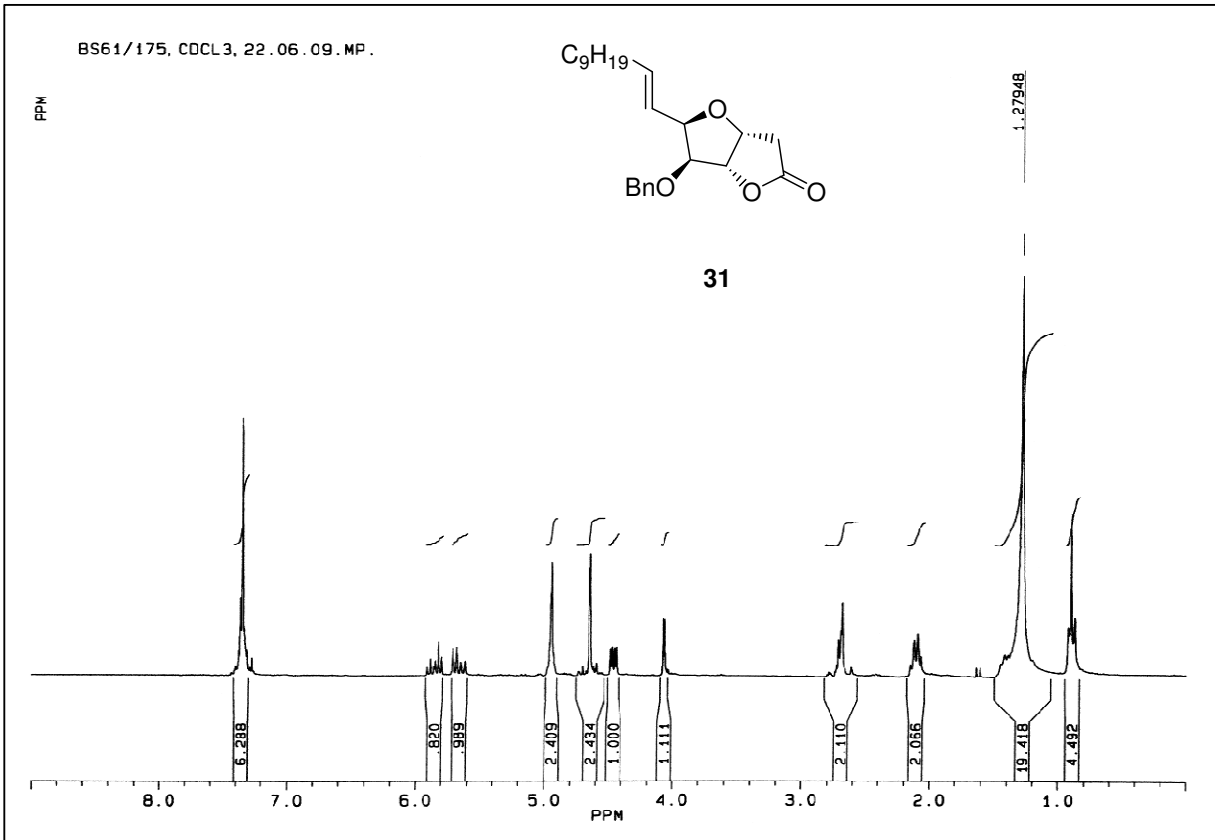
^1H i ^{13}C NMR Spektri jedinjenja 27 (CDCl_3)

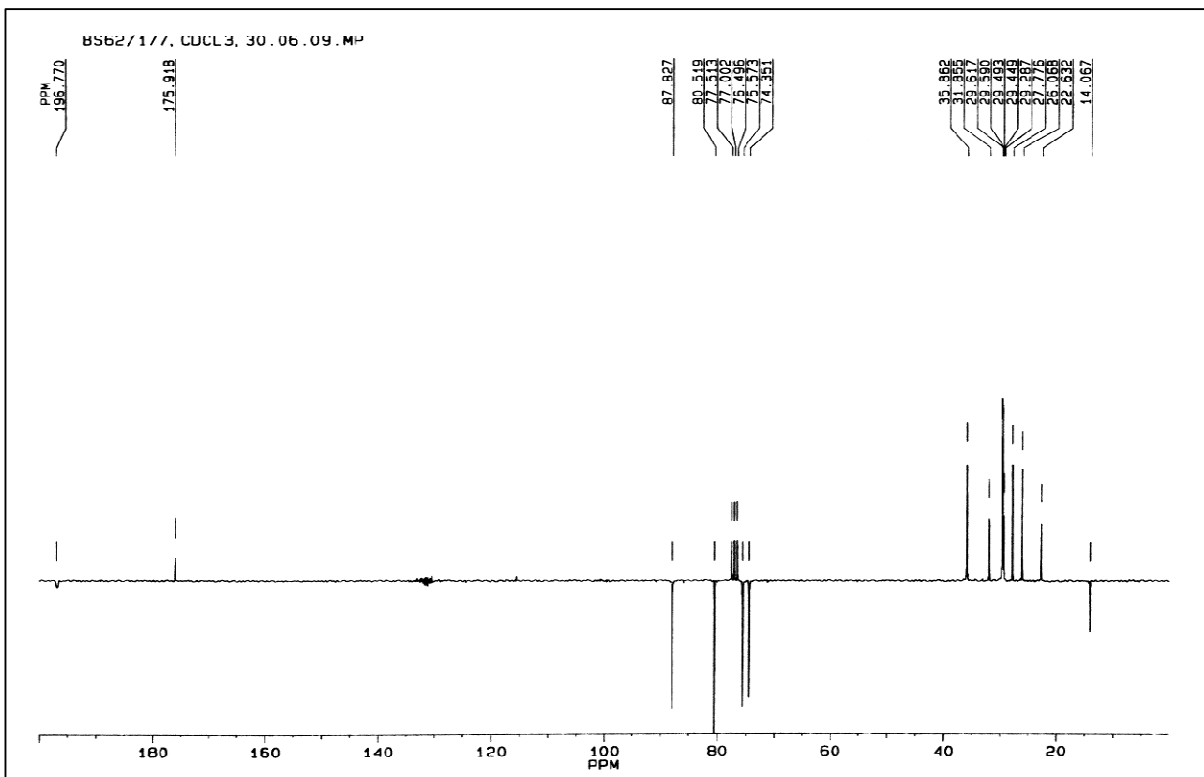
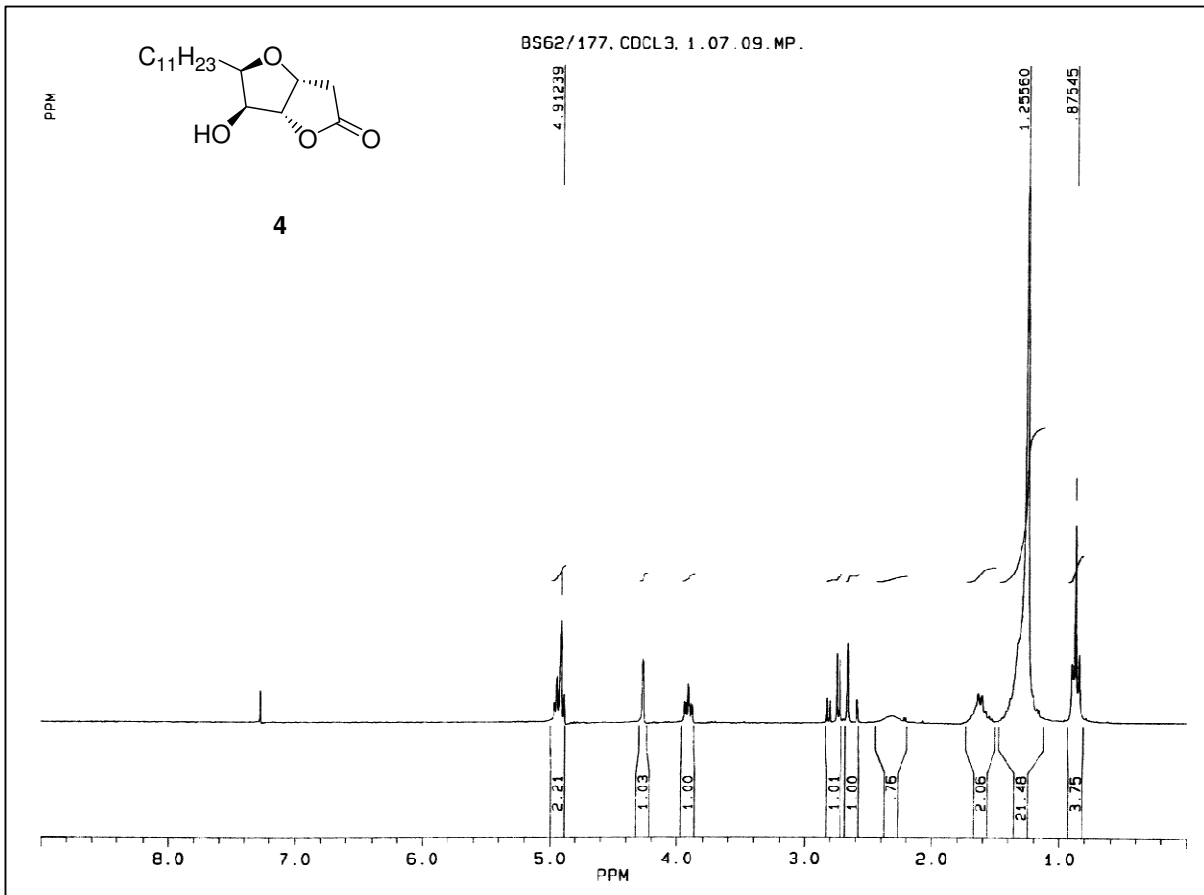
^1H i ^{13}C NMR Spektri jedinjenja 28 (CDCl_3)

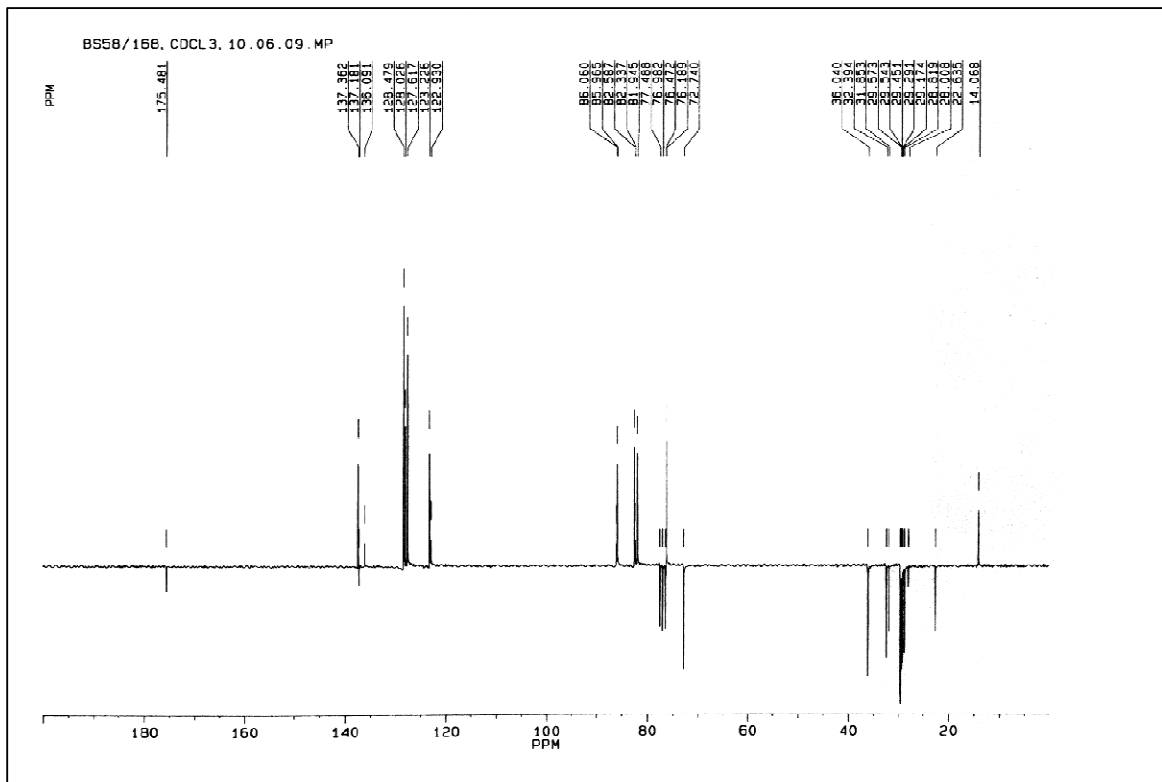
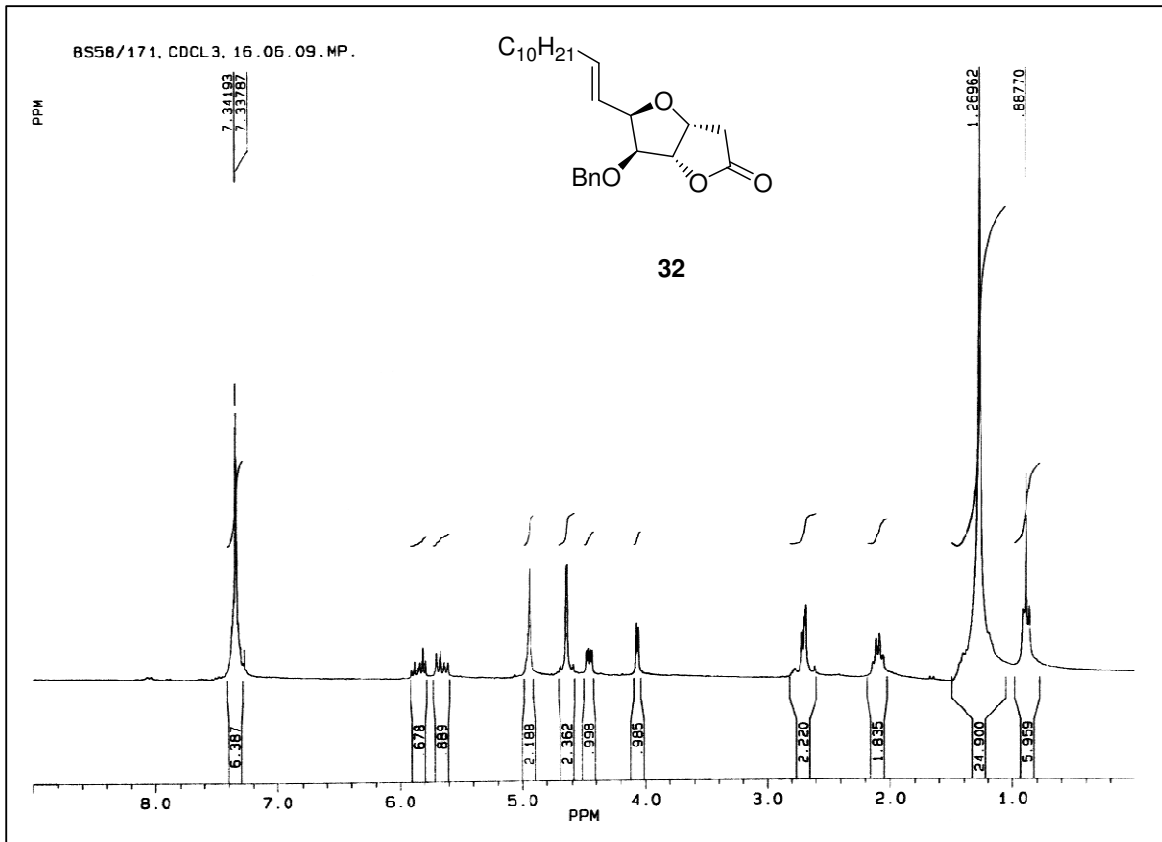
^1H i ^{13}C NMR Spektri jedinjenja 29 (CDCl_3)

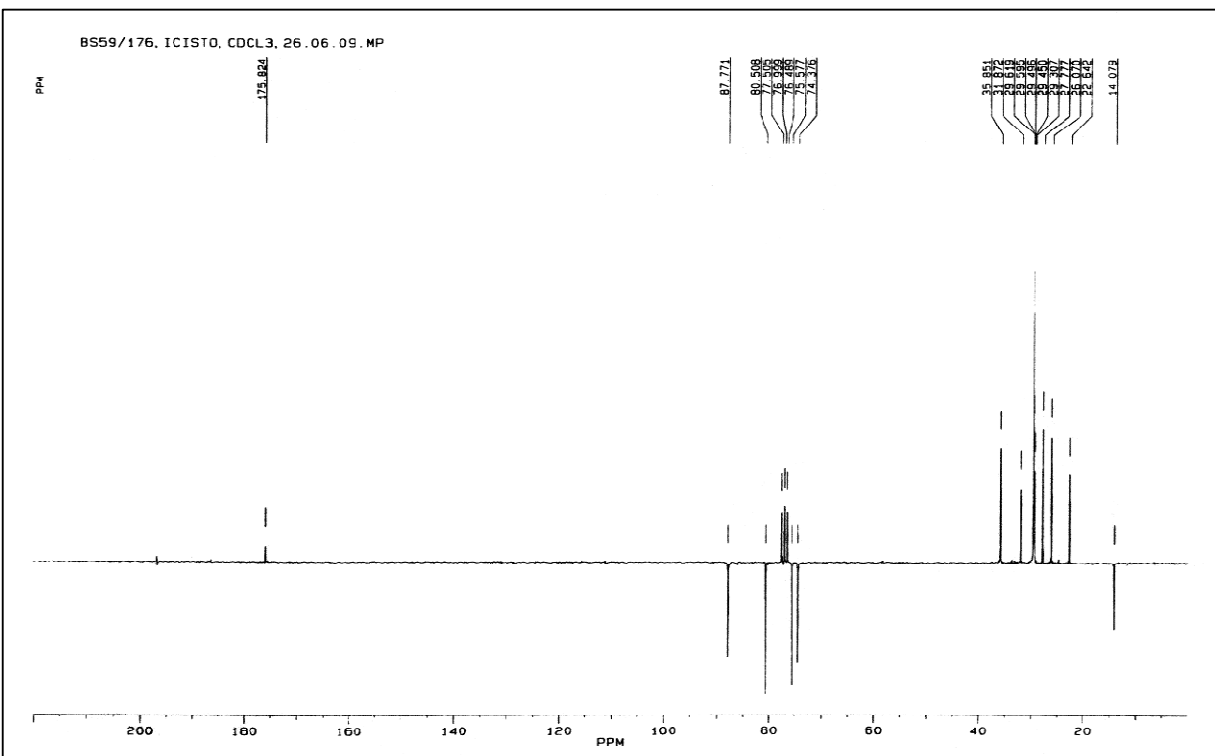
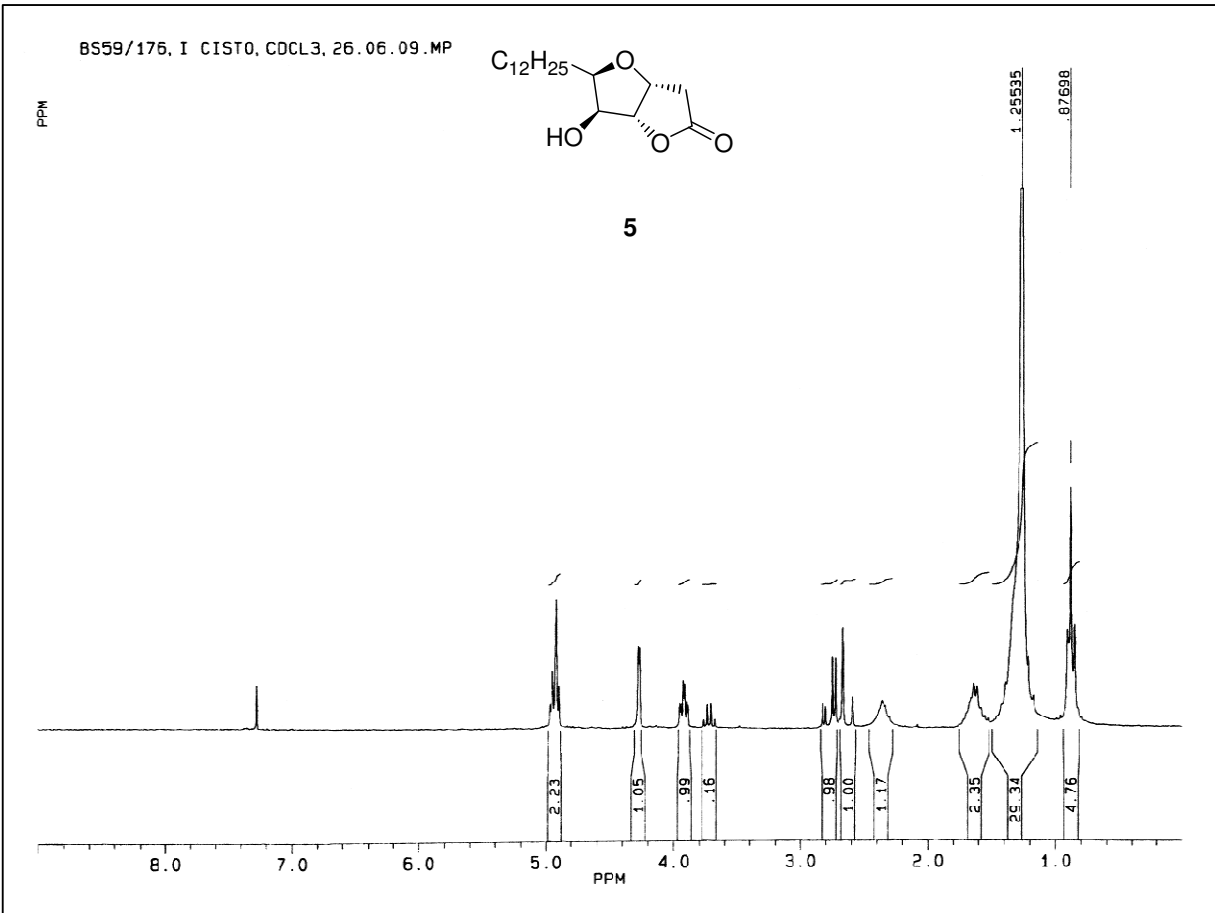
^1H i ^{13}C NMR Spektri (+)-murikatacin (1; CDCl_3)

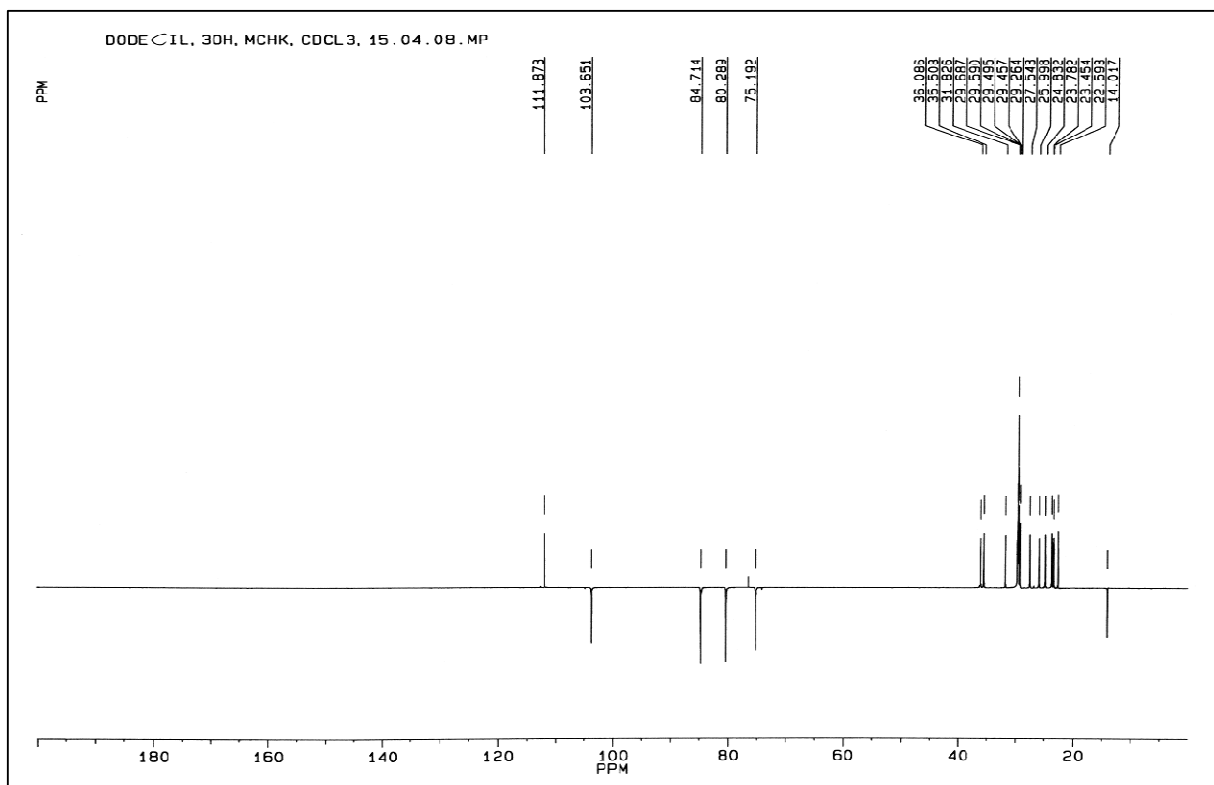
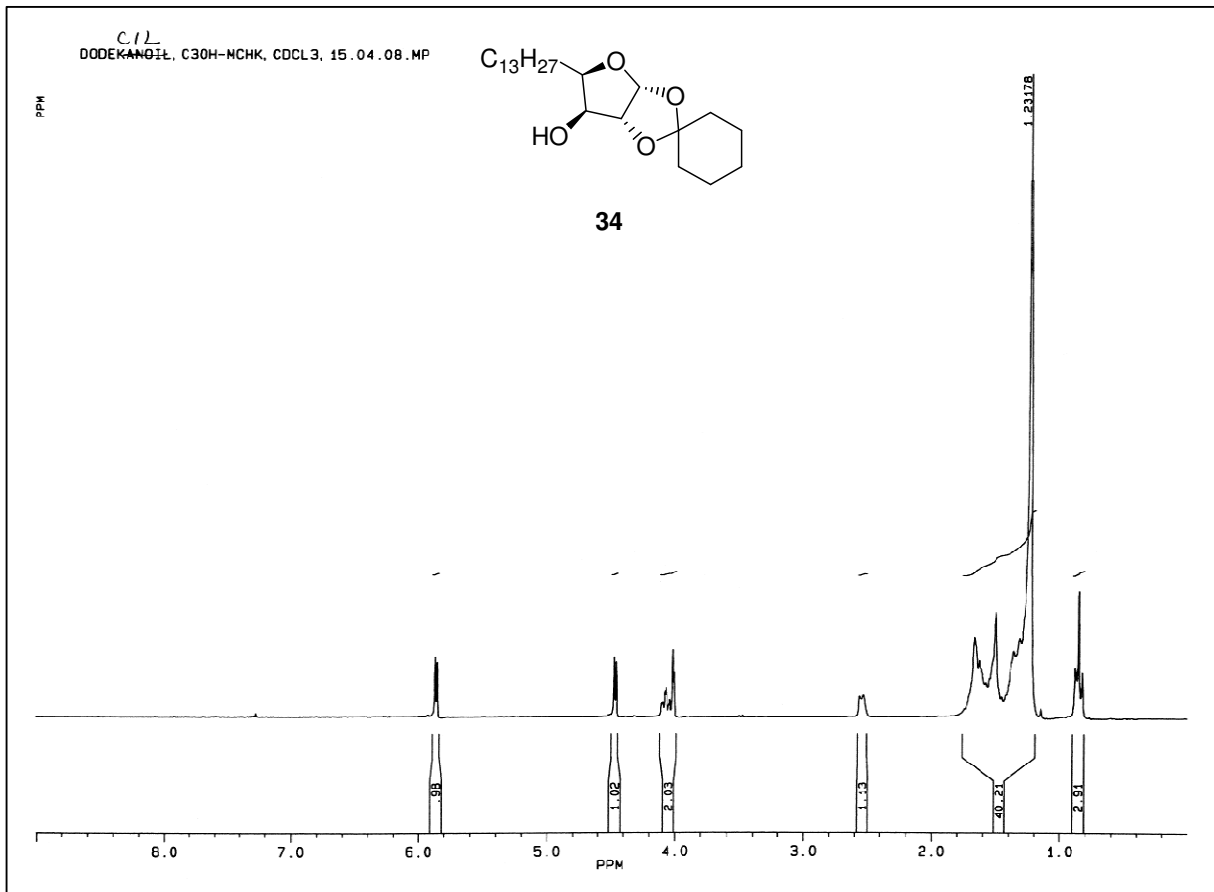
^1H i ^{13}C NMR Spektri jedinjenja 30 (CDCl_3)

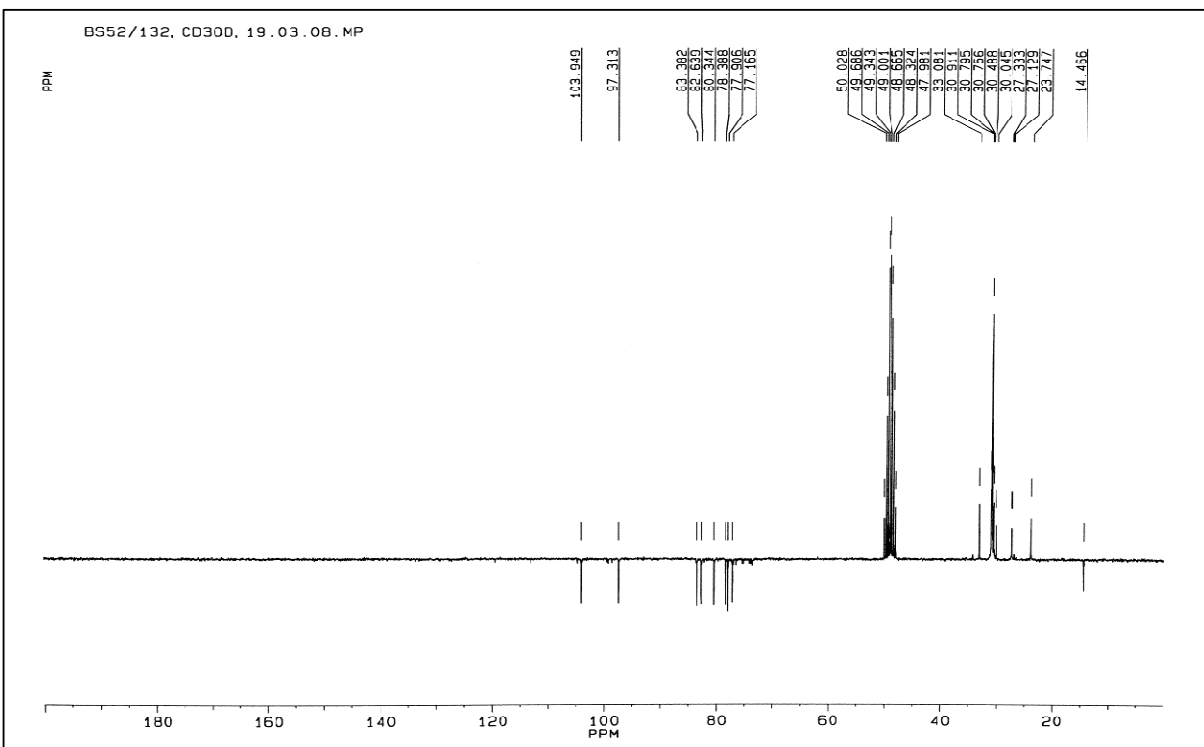
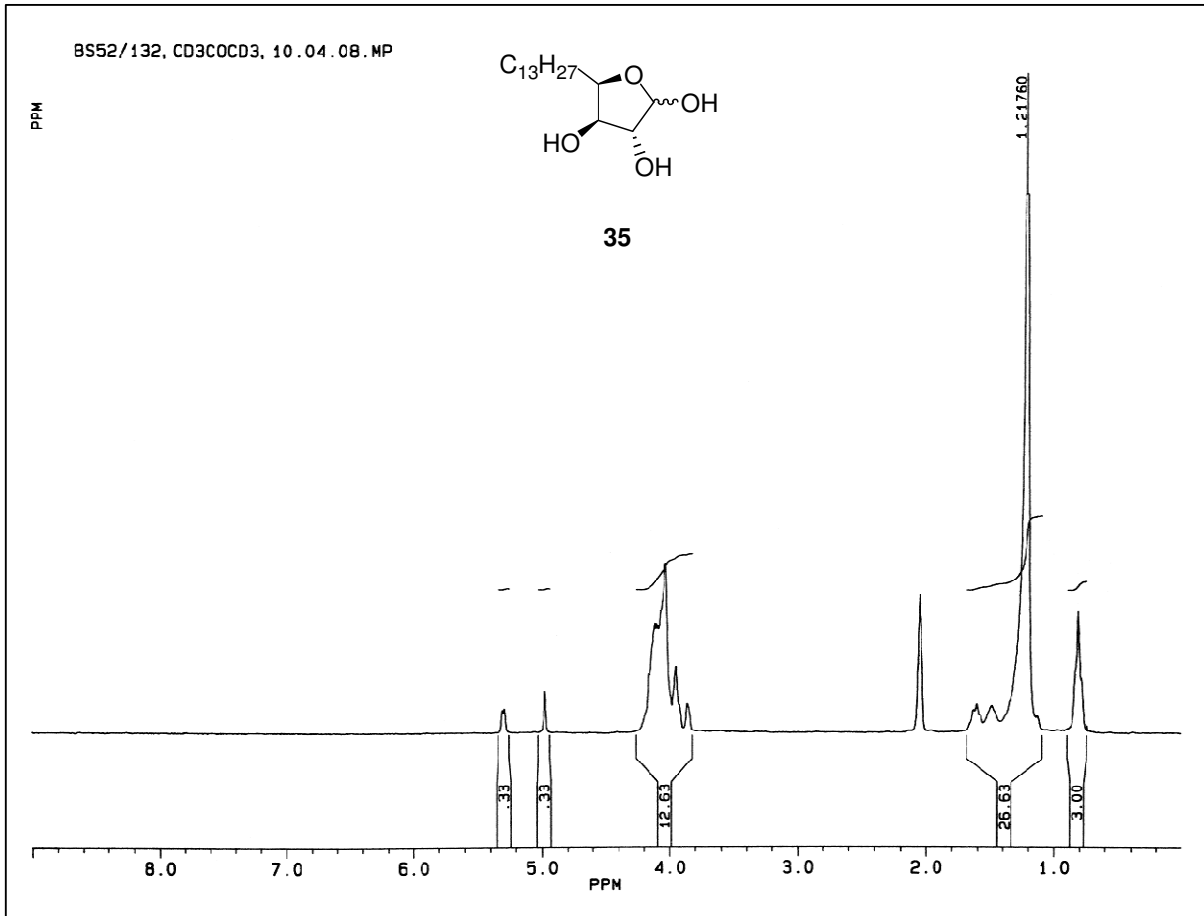
^1H i ^{13}C NMR Spektri jedinjenja 31 (CDCl_3)

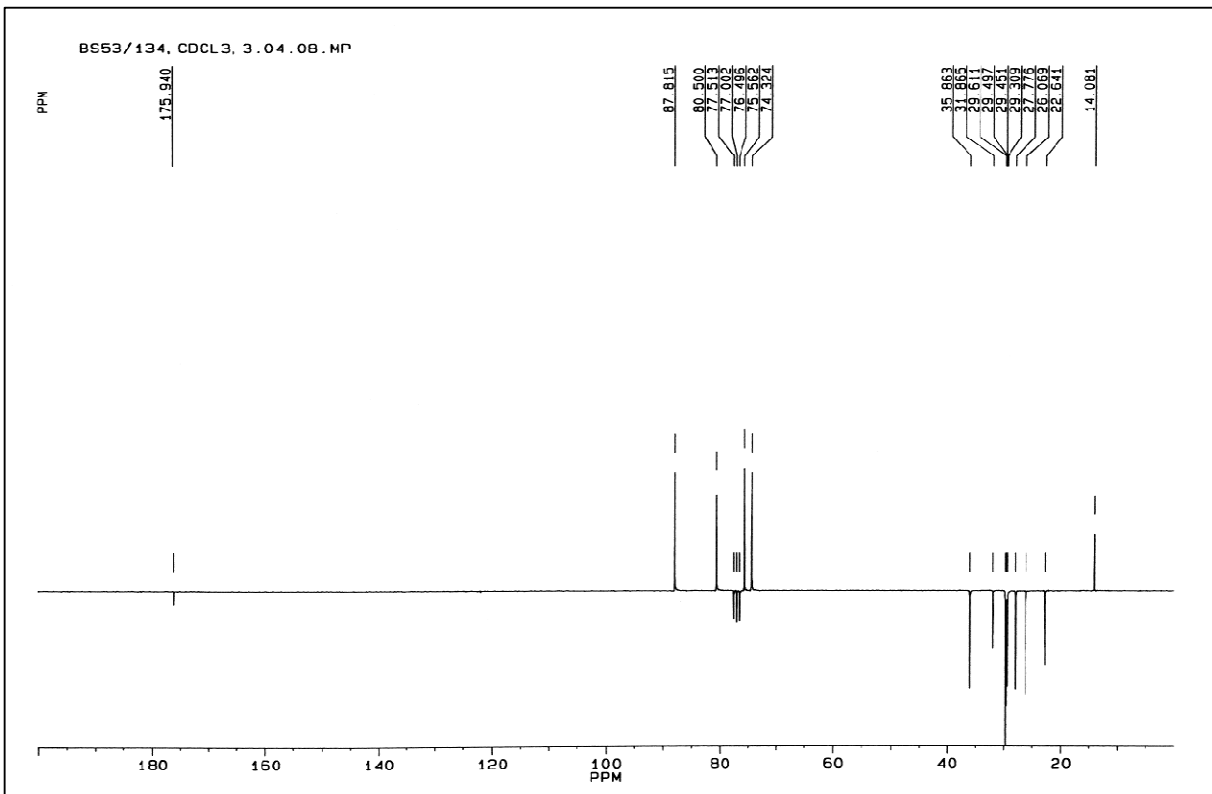
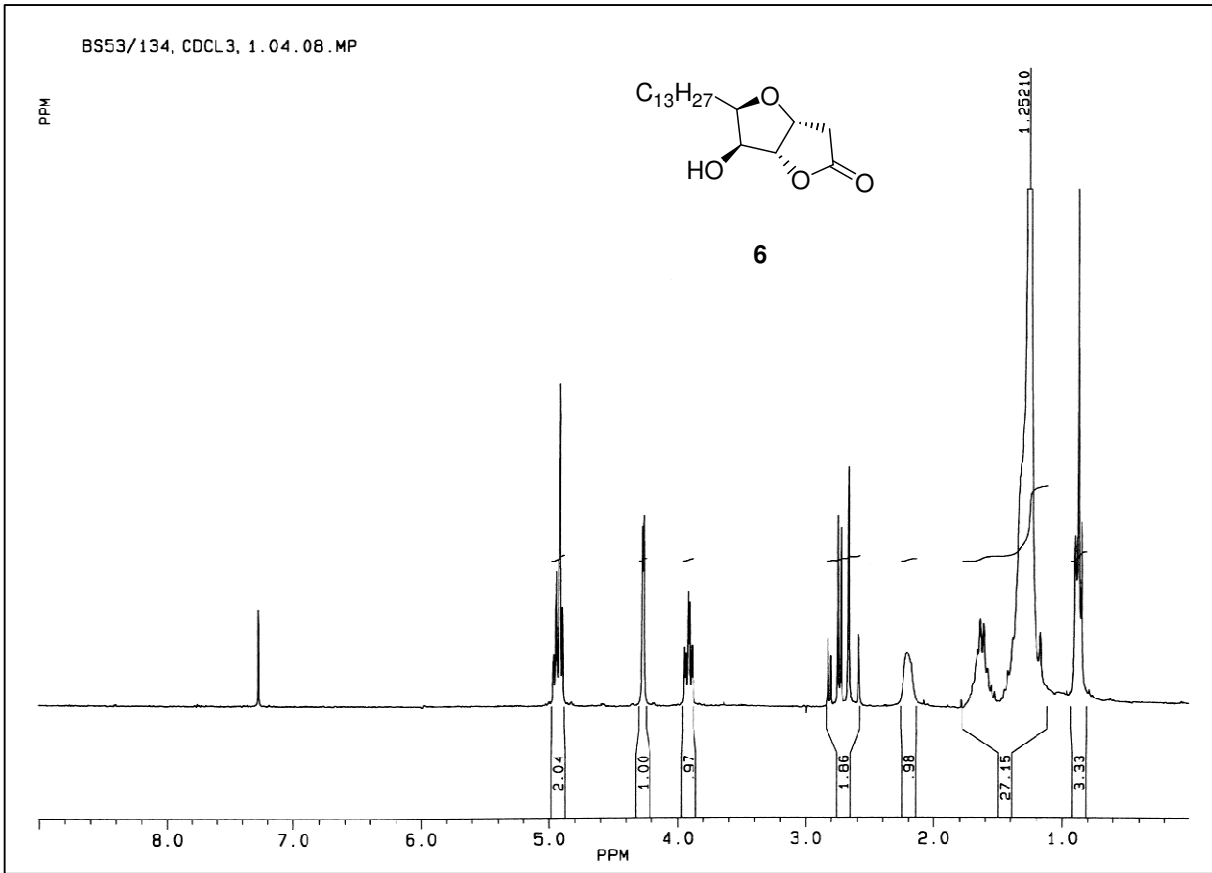
^1H i ^{13}C NMR Spektri jedinjenja 4 (CDCl_3)

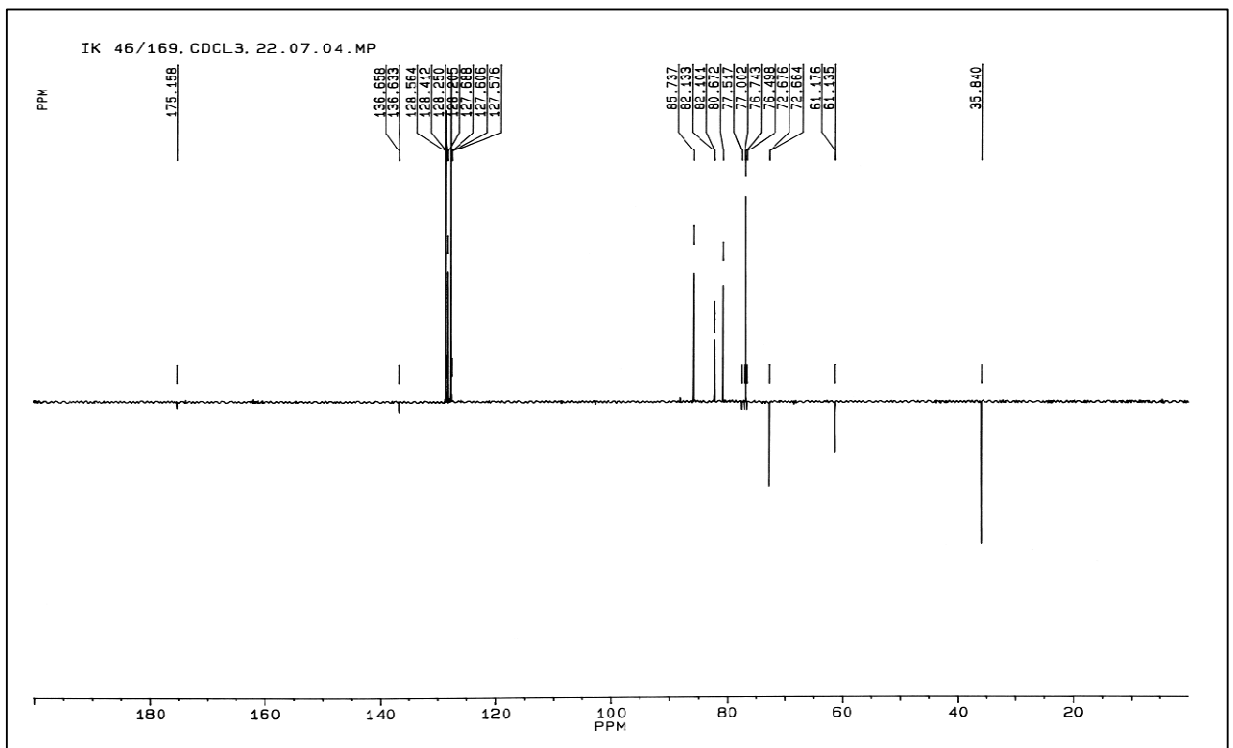
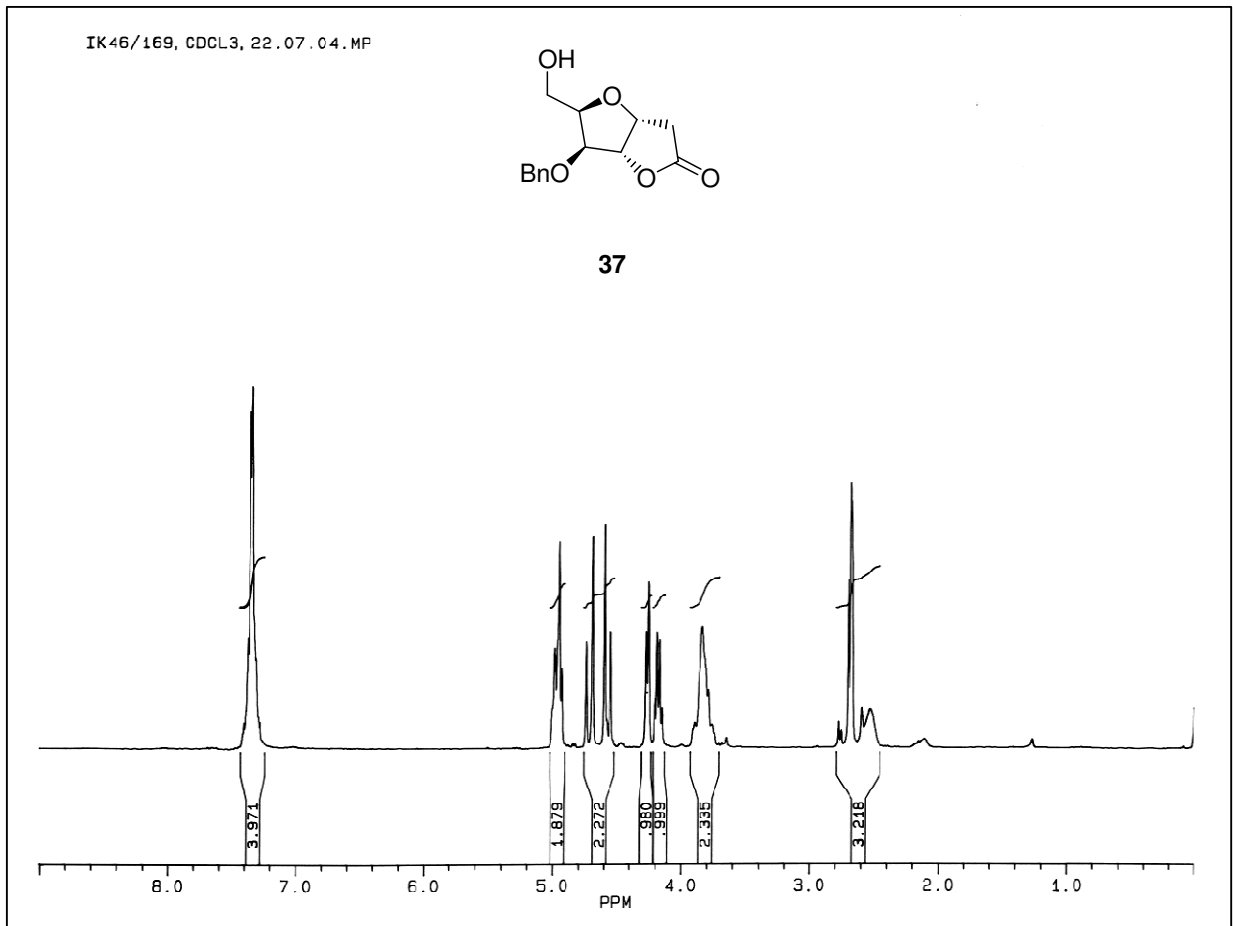
^1H i ^{13}C NMR Spektri 32 (CDCl_3)

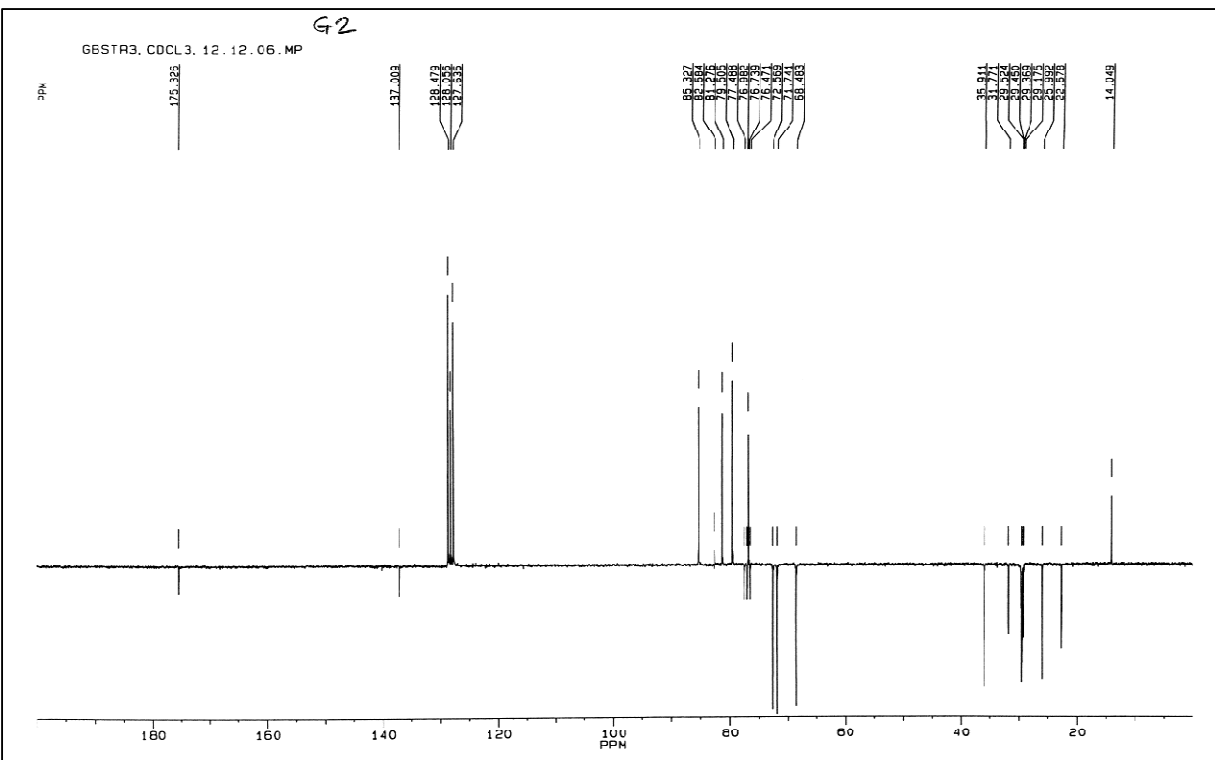
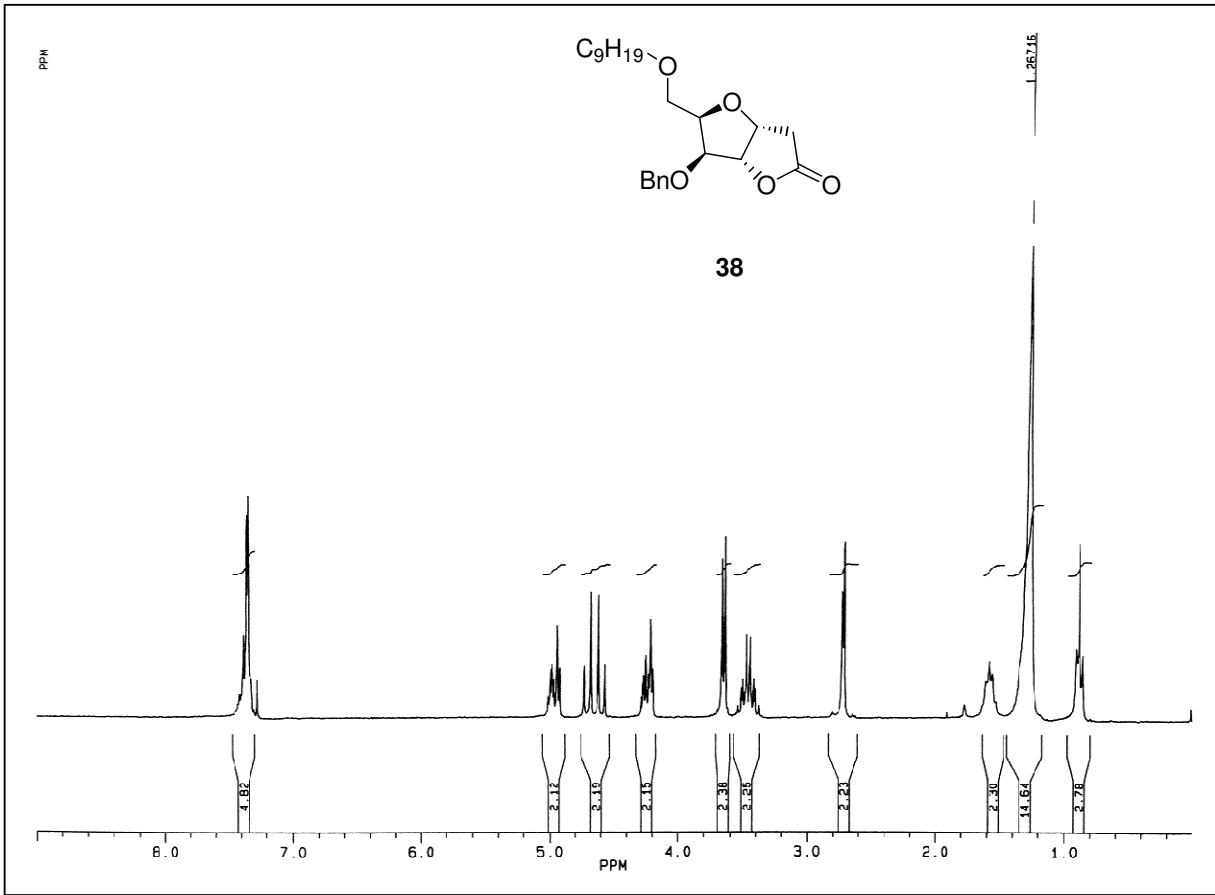
^1H i ^{13}C NMR Spektri jedinjenja 5 (CDCl_3)

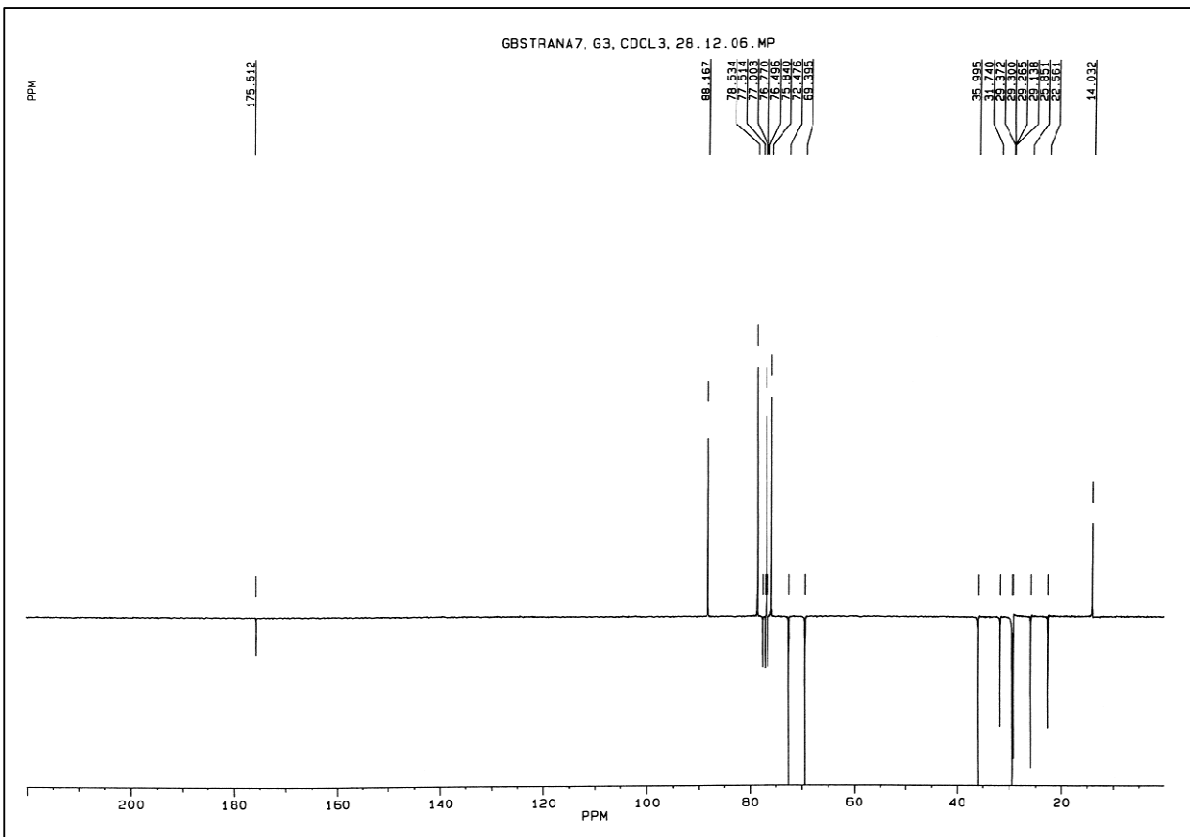
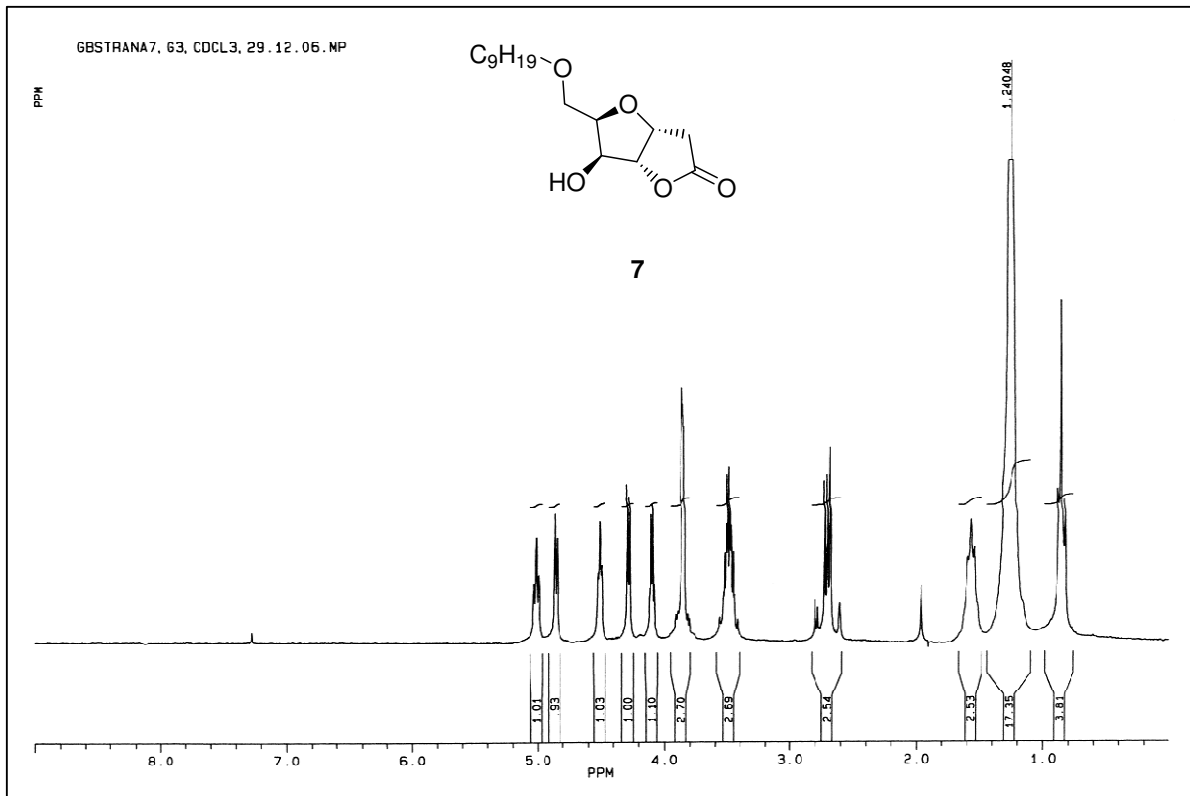
^1H i ^{13}C NMR Spektri jedinjenja 34 (CDCl_3)

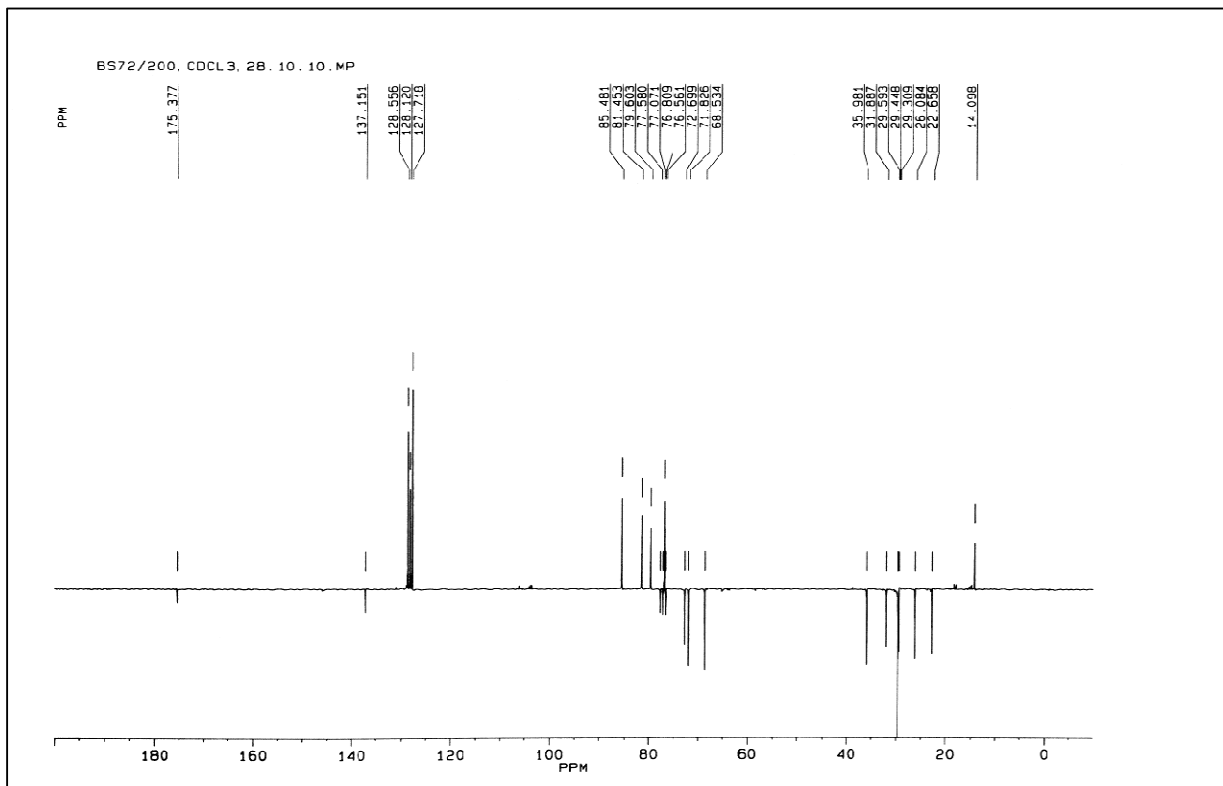
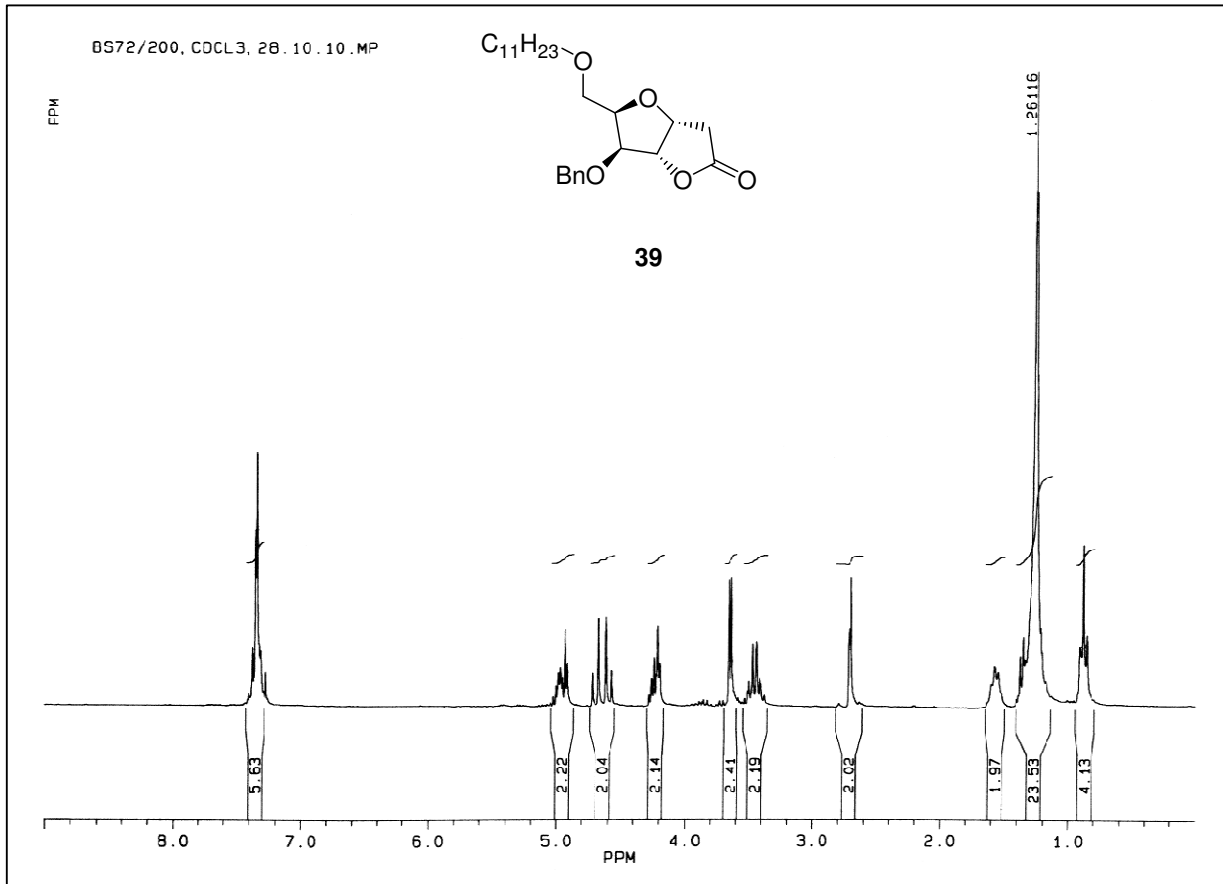
^1H i ^{13}C NMR Spektri jedinjenja 35 (CD_3COCD_3)

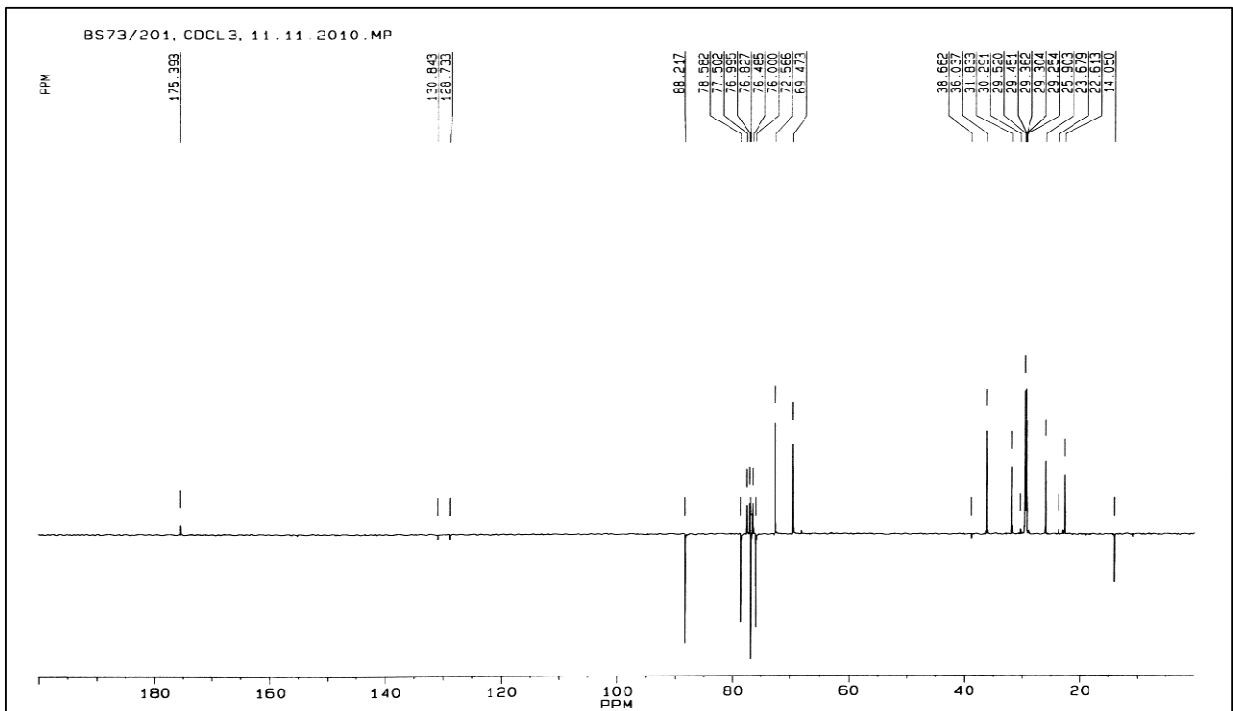
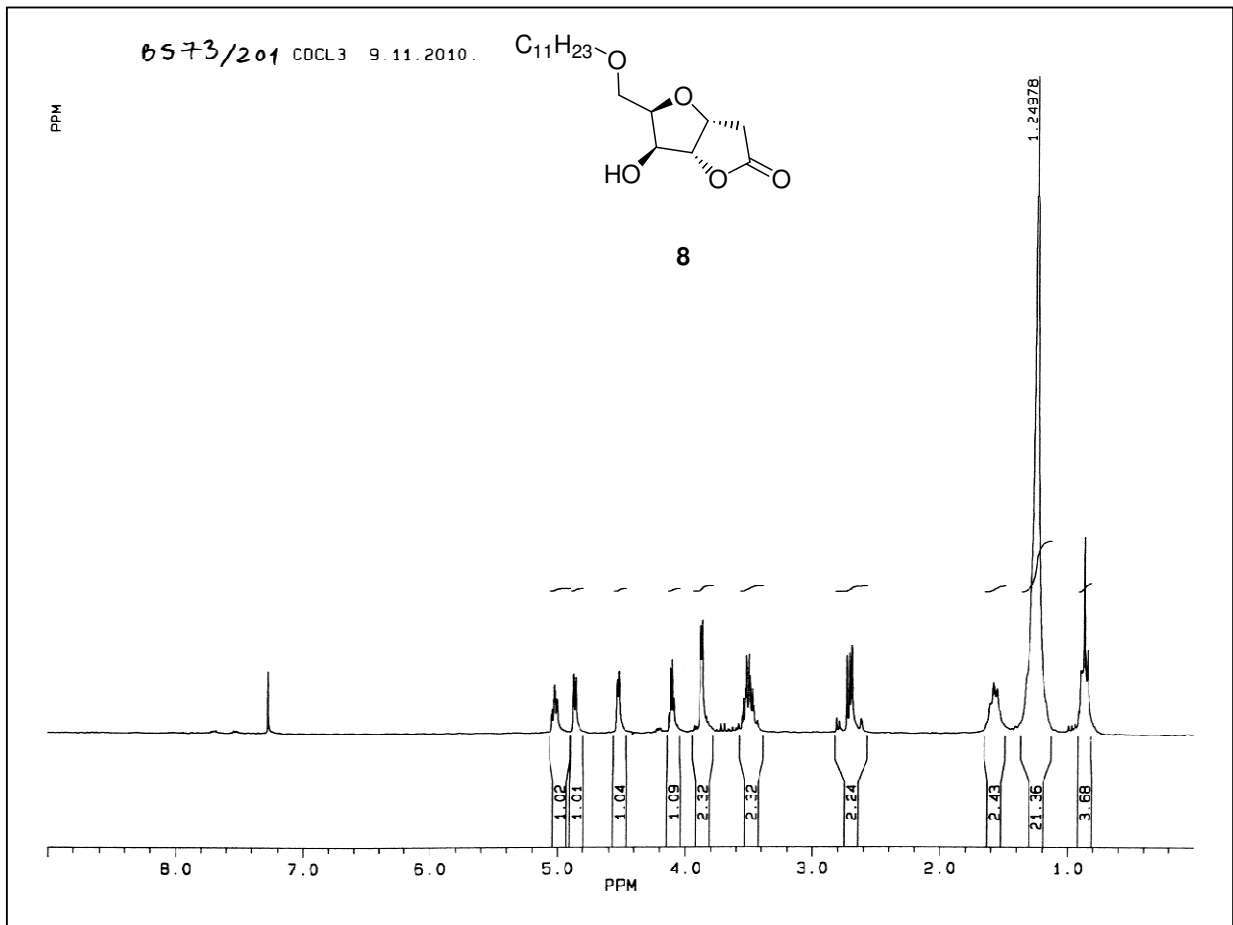
^1H i ^{13}C NMR Spektri jedinjenja 6 (CDCl_3)

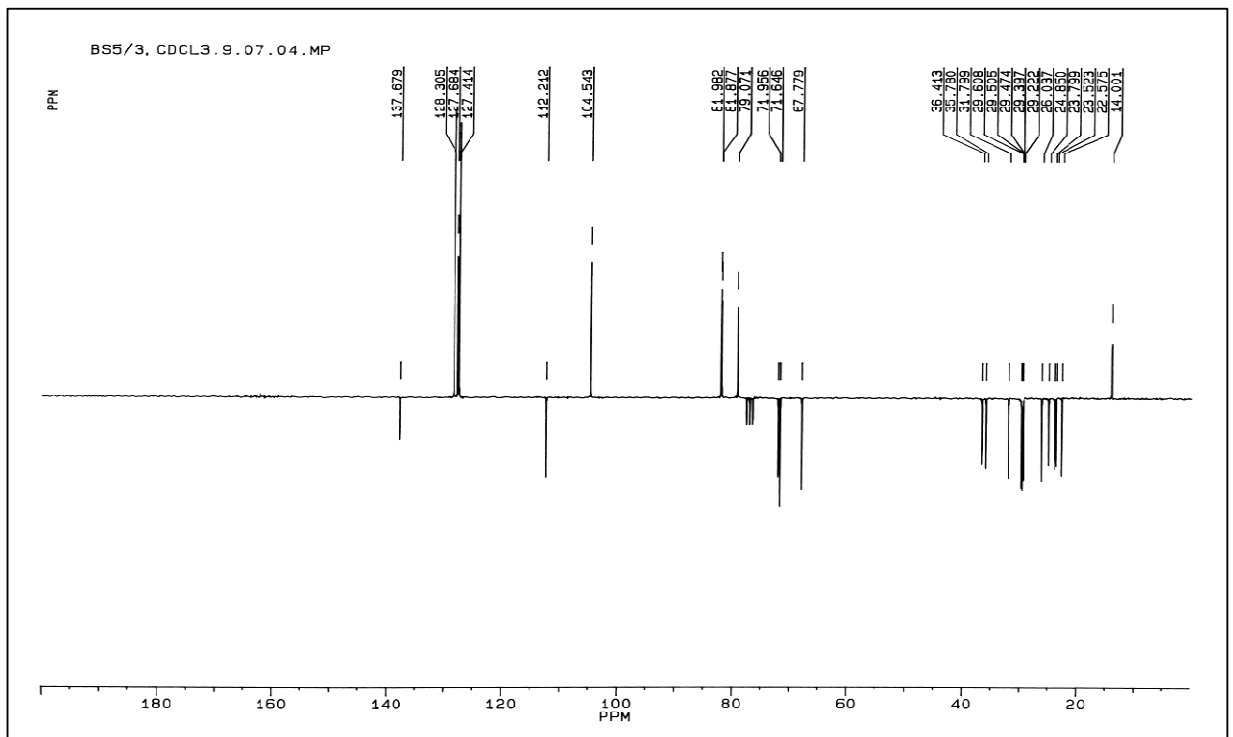
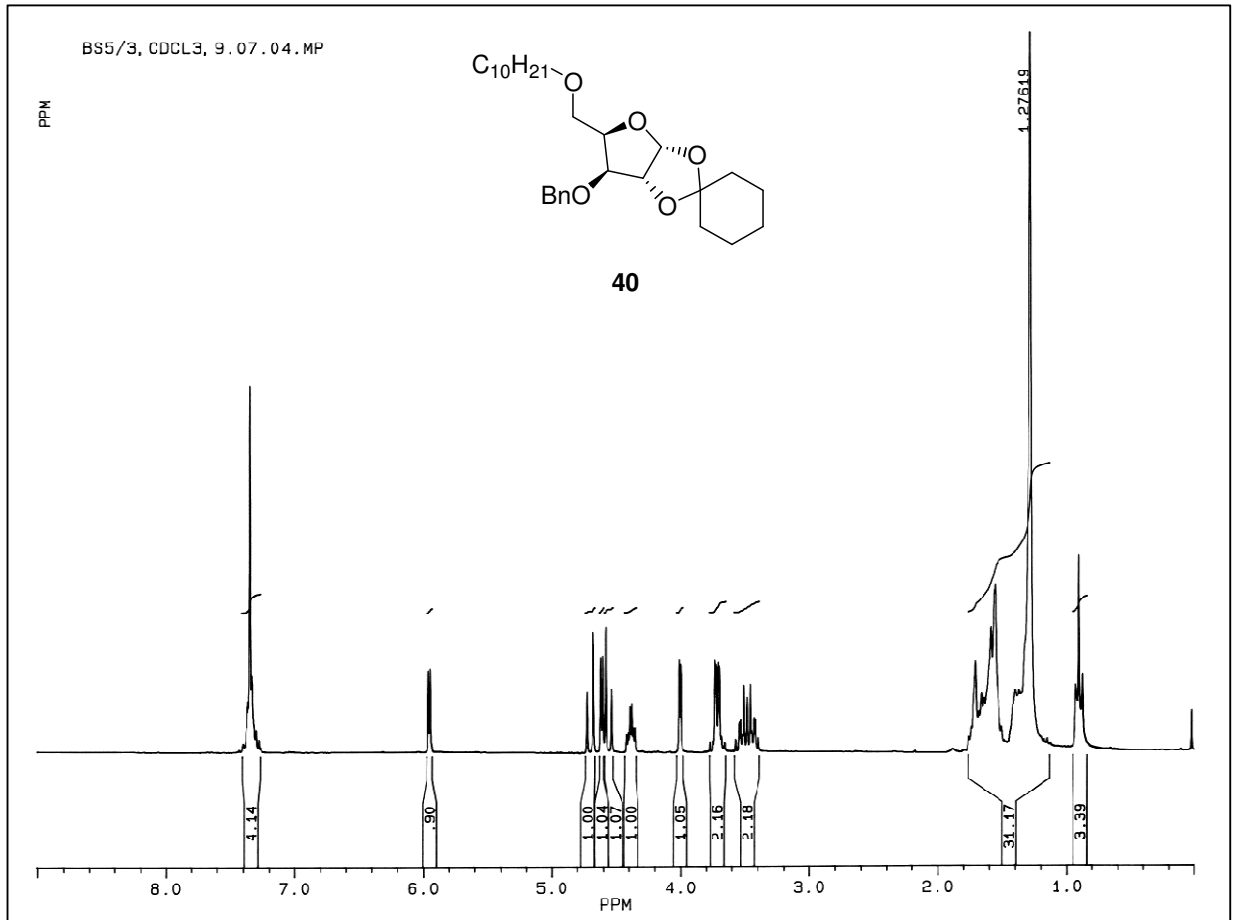
^1H i ^{13}C NMR Spektri jedinjenja 37 ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$)

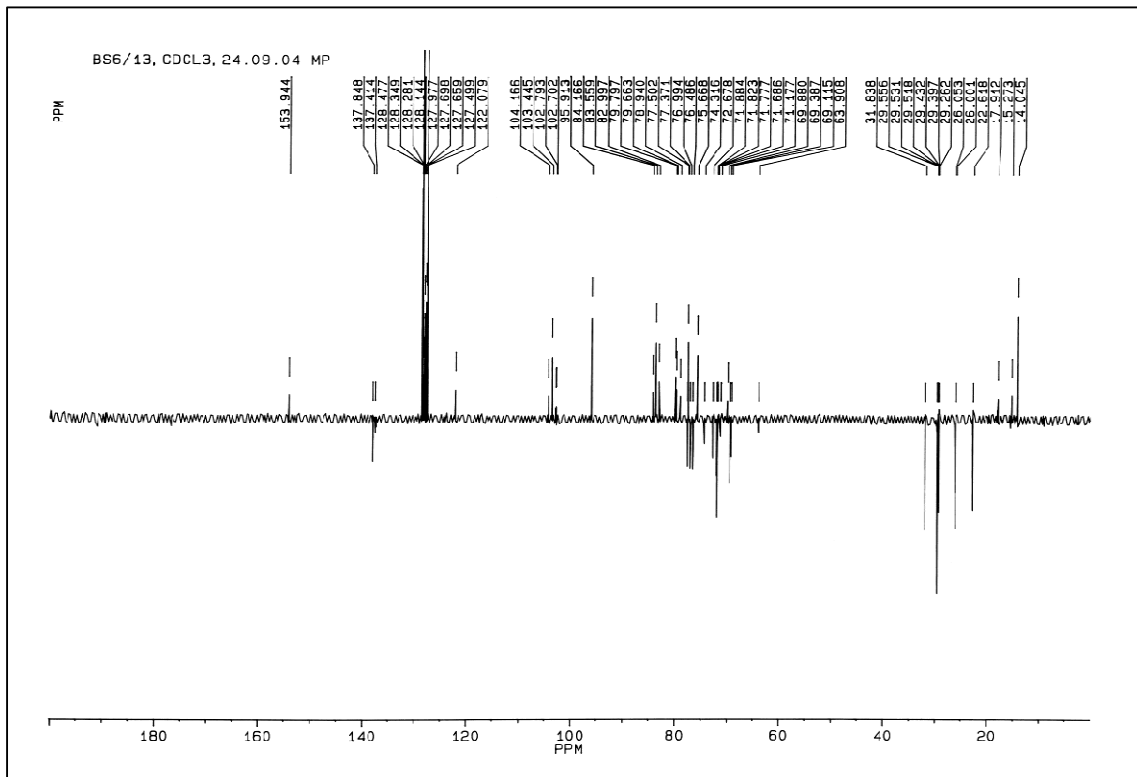
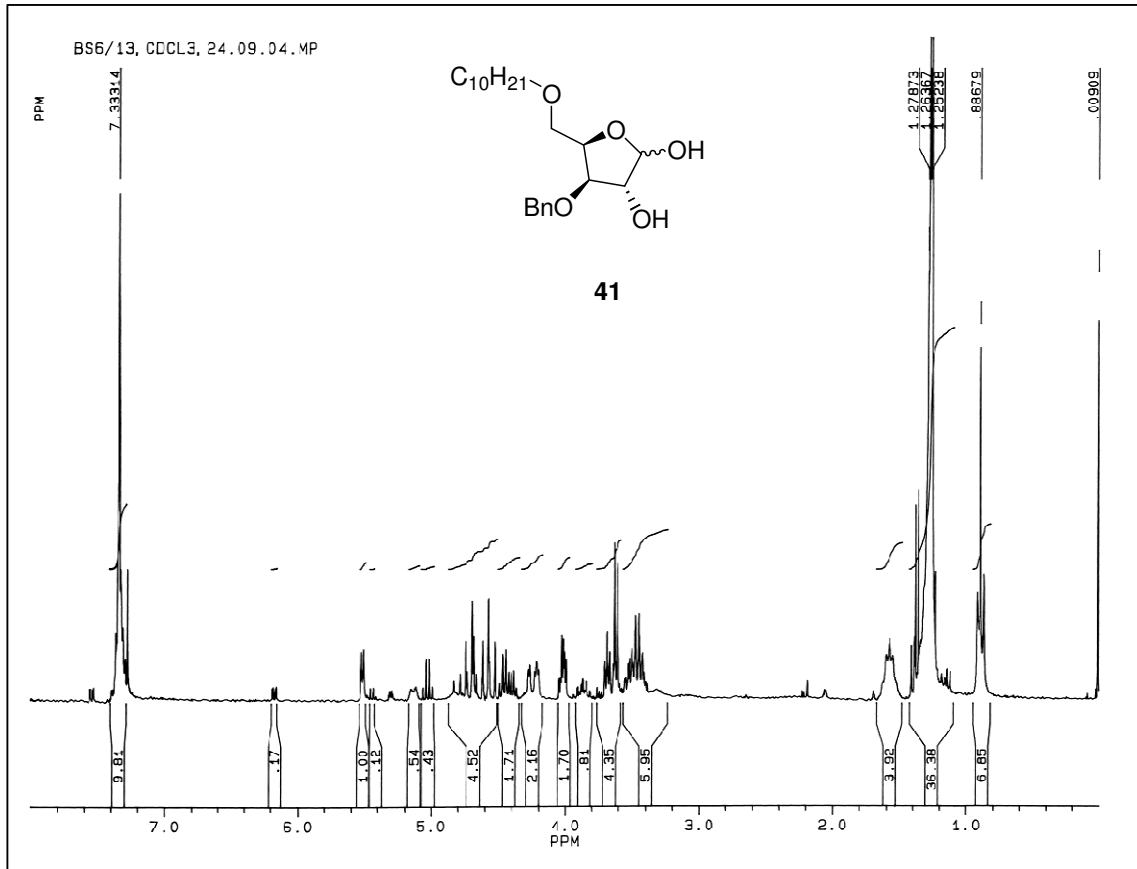
^1H i ^{13}C NMR Spektri jedinjenja 38 (CDCl_3)

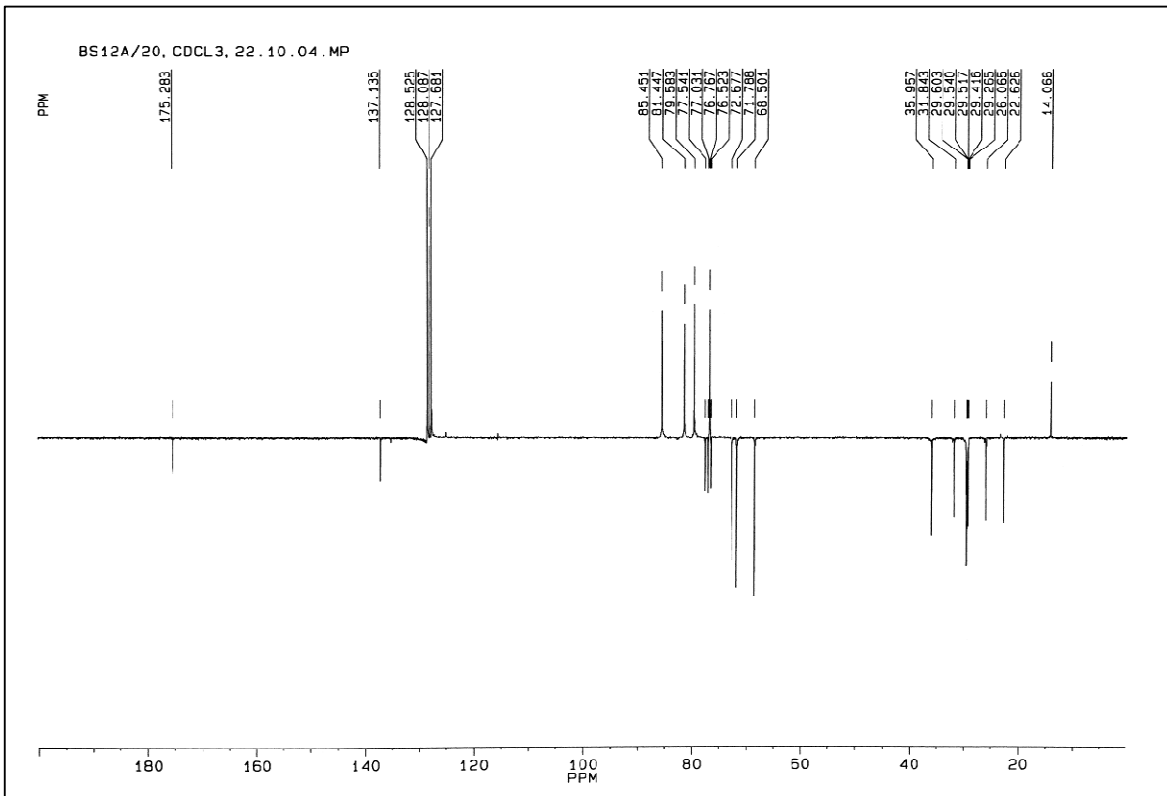
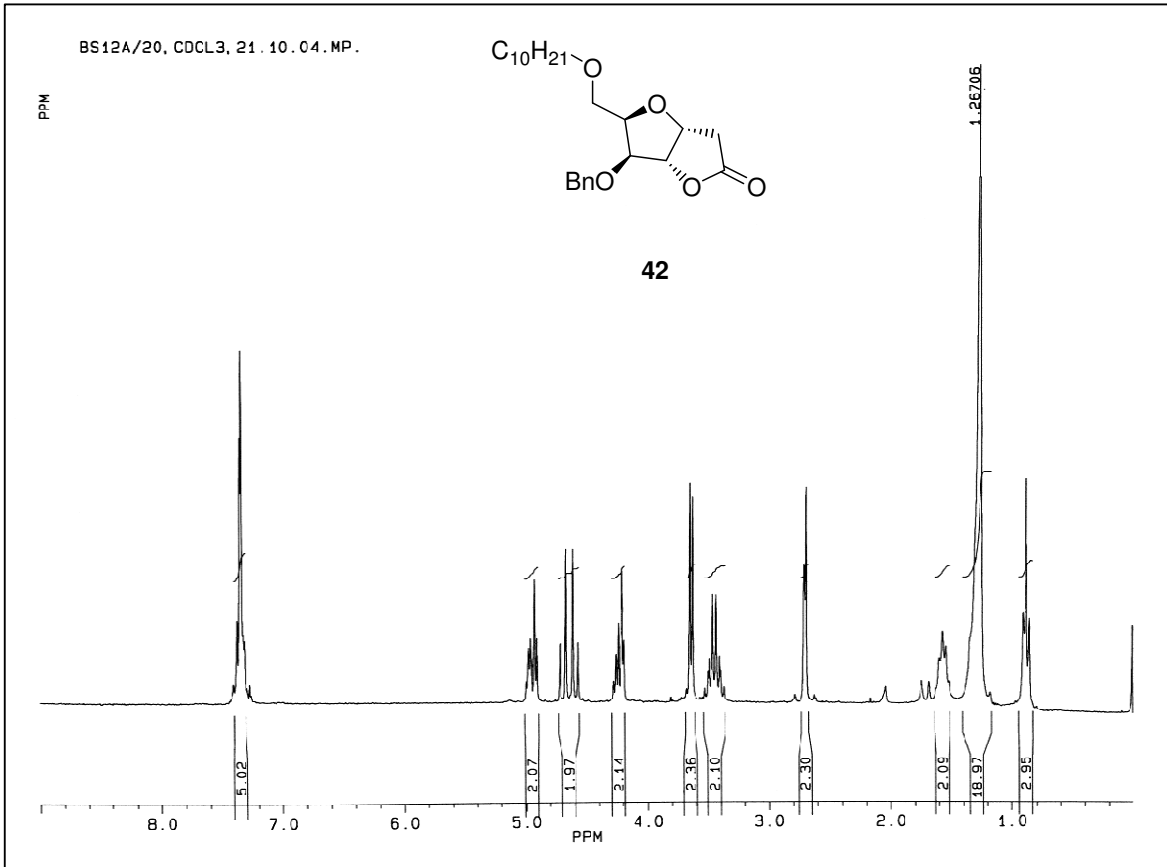
^1H i ^{13}C NMR Spektri jedinjenja 7 (CDCl_3)

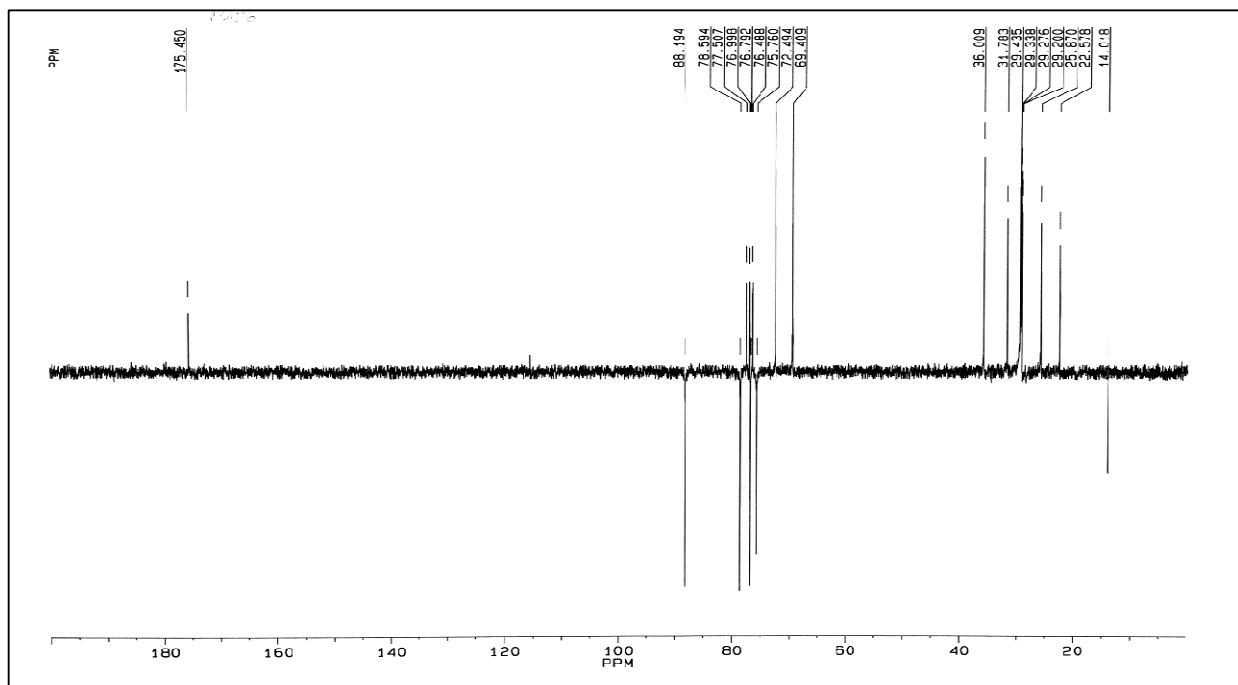
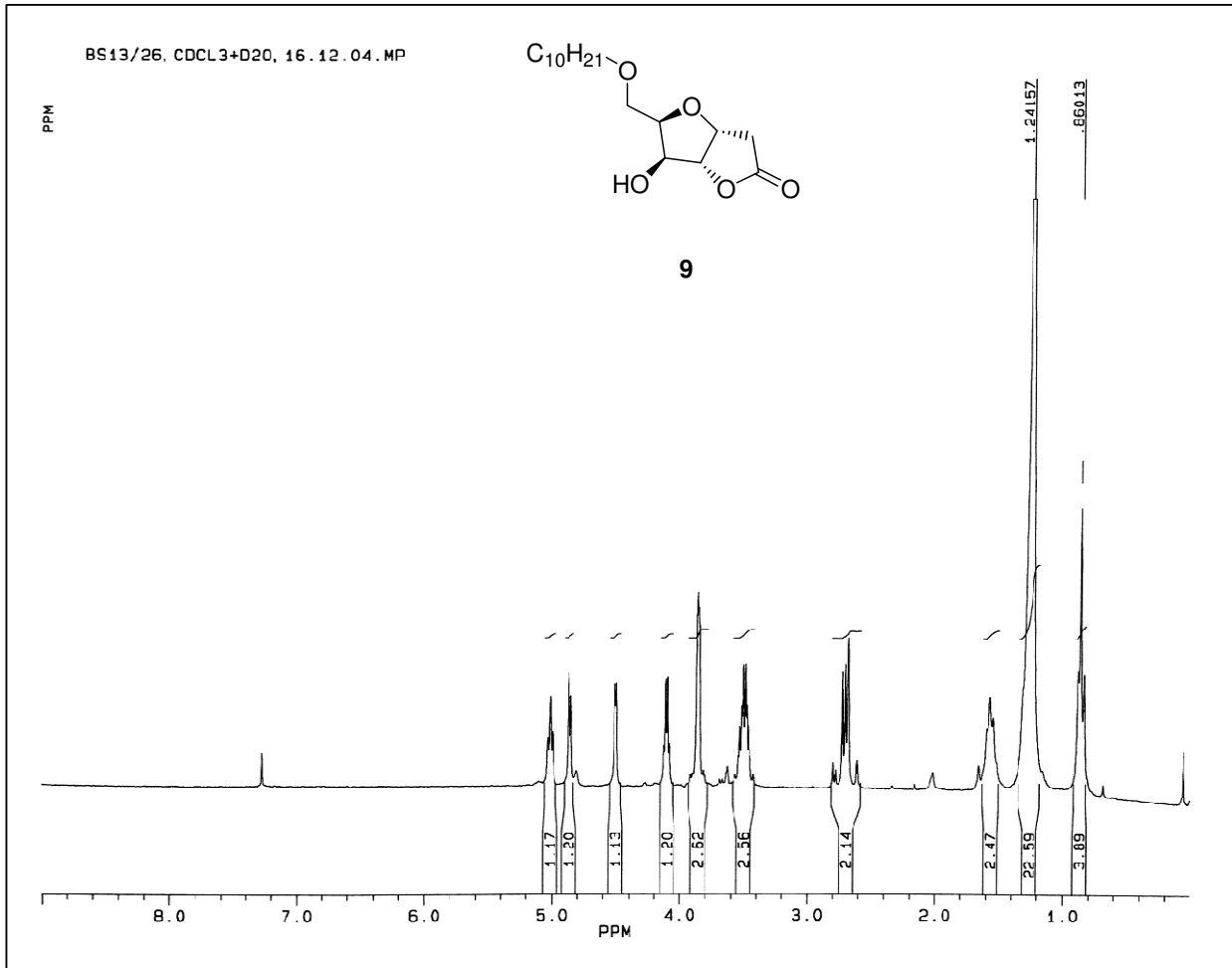
^1H i ^{13}C NMR Spektri jedinjenja 39 (CDCl_3)

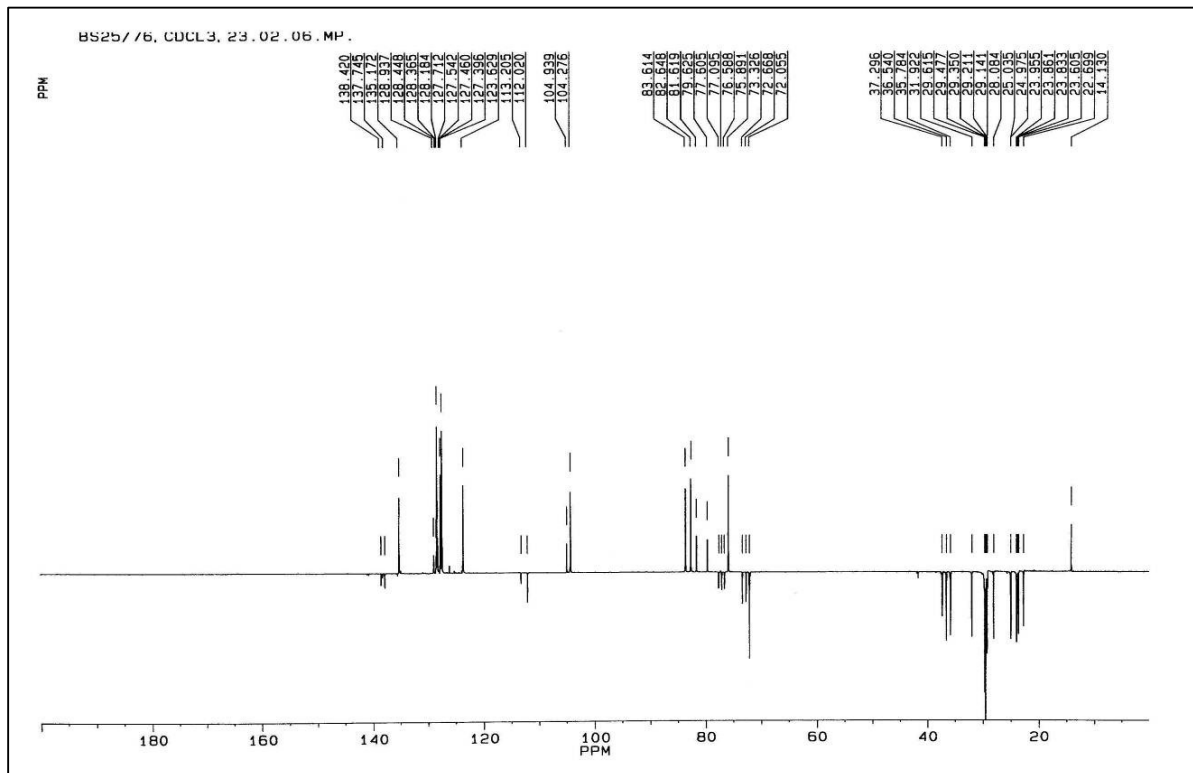
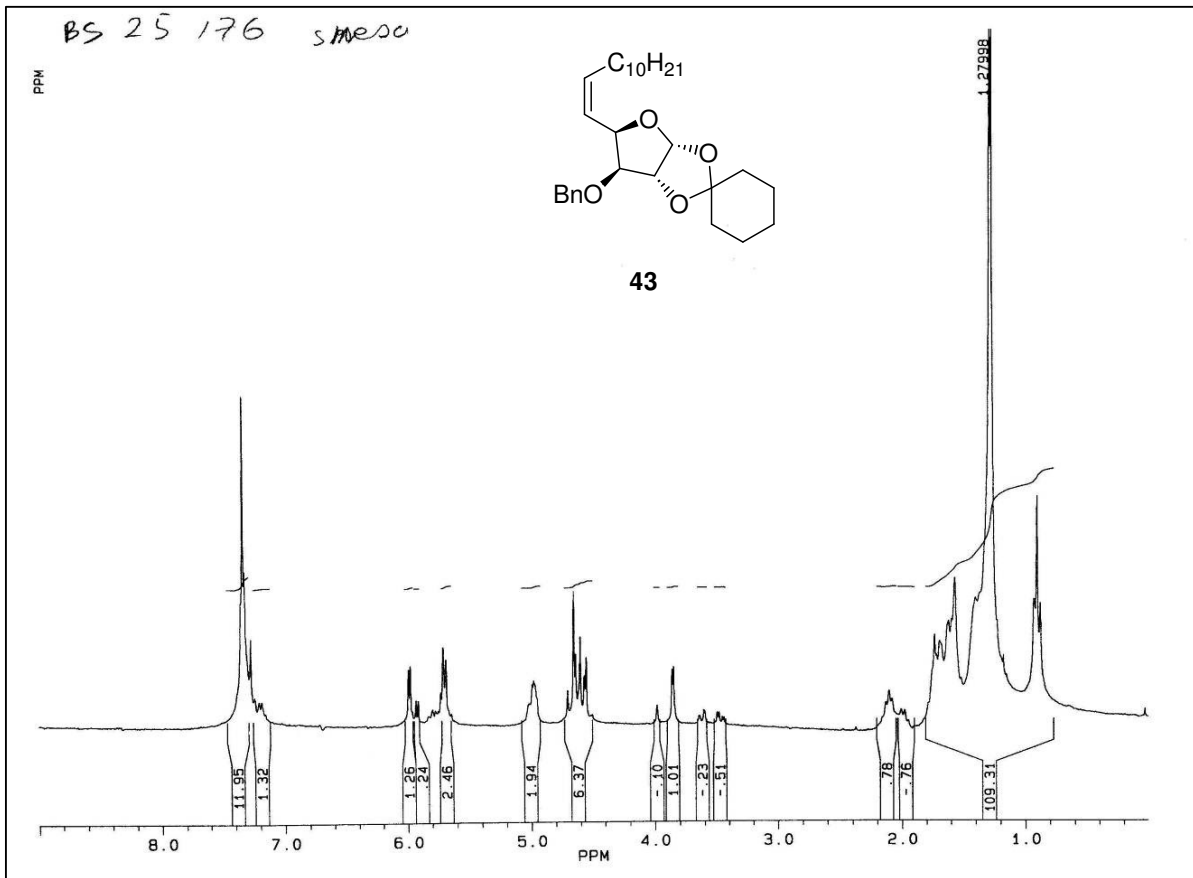
^1H i ^{13}C NMR Spektri jedinjenja 8 (CDCl_3)

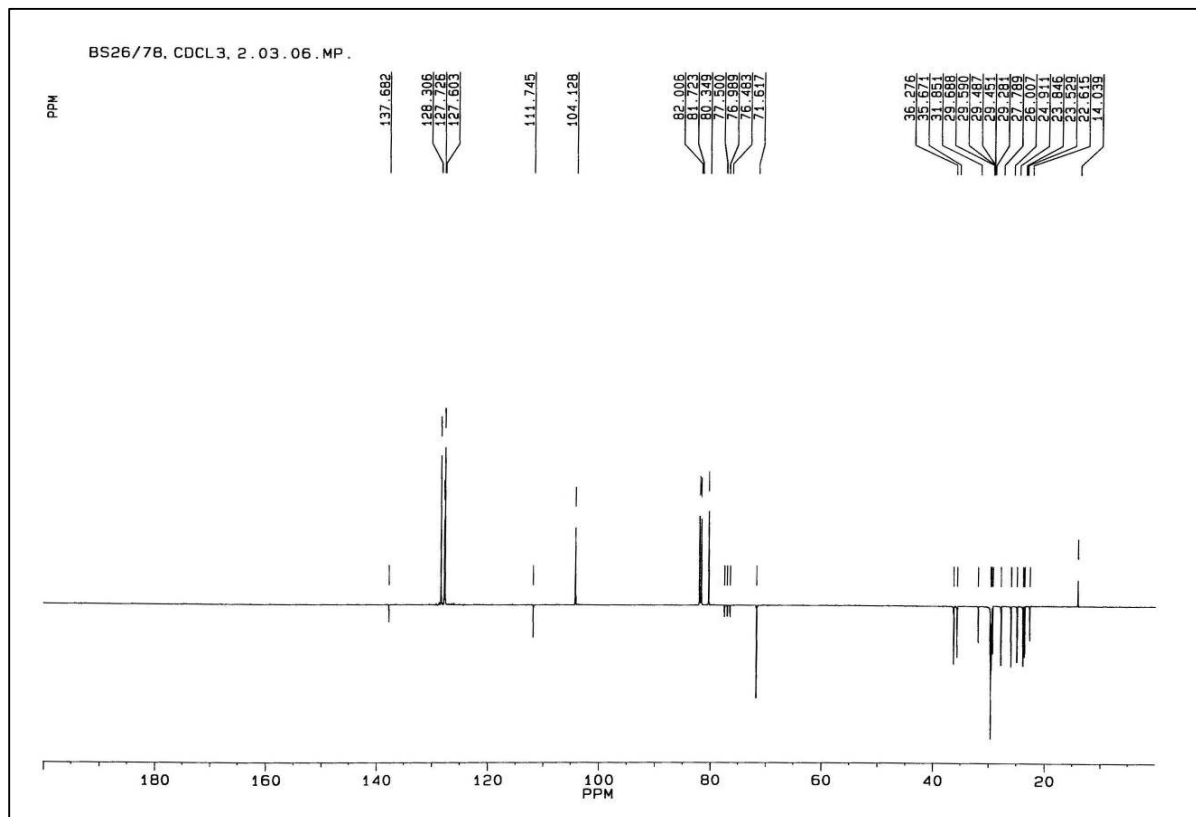
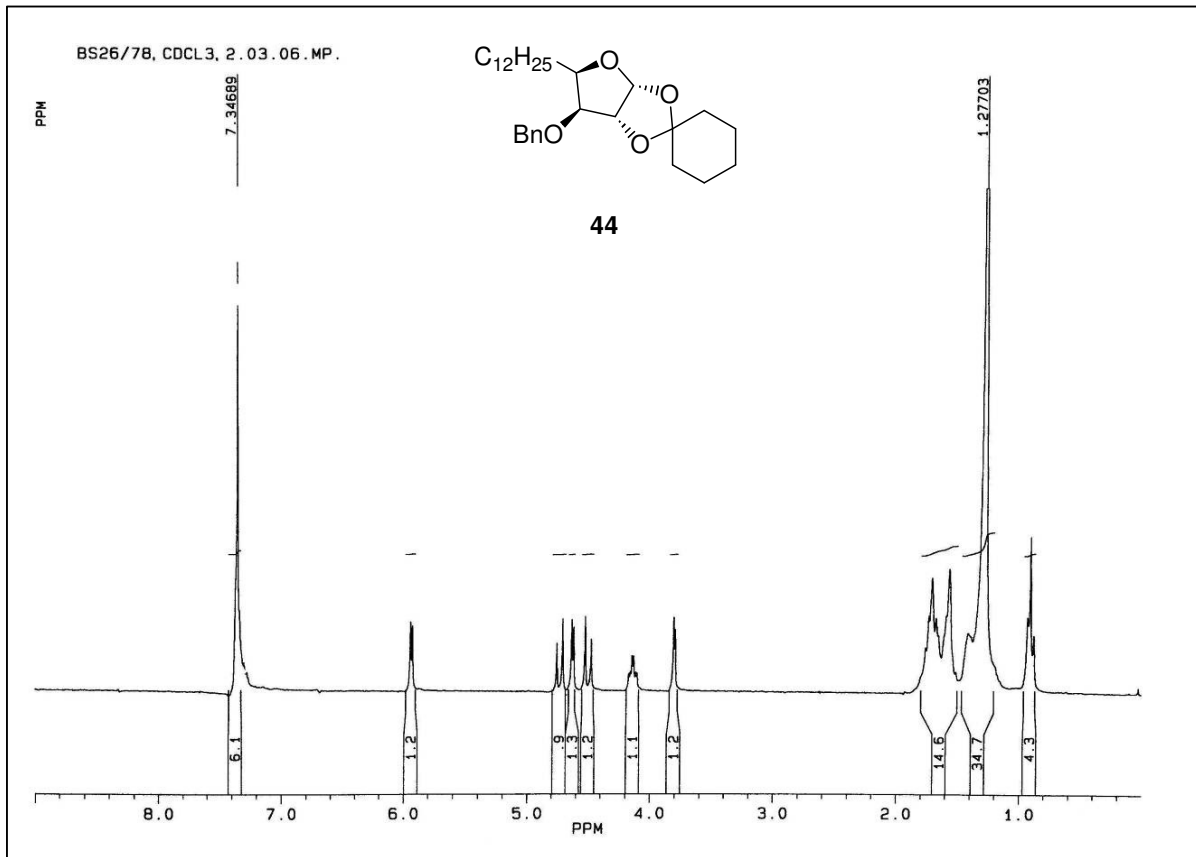
^1H i ^{13}C NMR Spektri jedinjenja 40 (CDCl_3)

^1H i ^{13}C NMR Spektri jedinjenja 41 ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$)

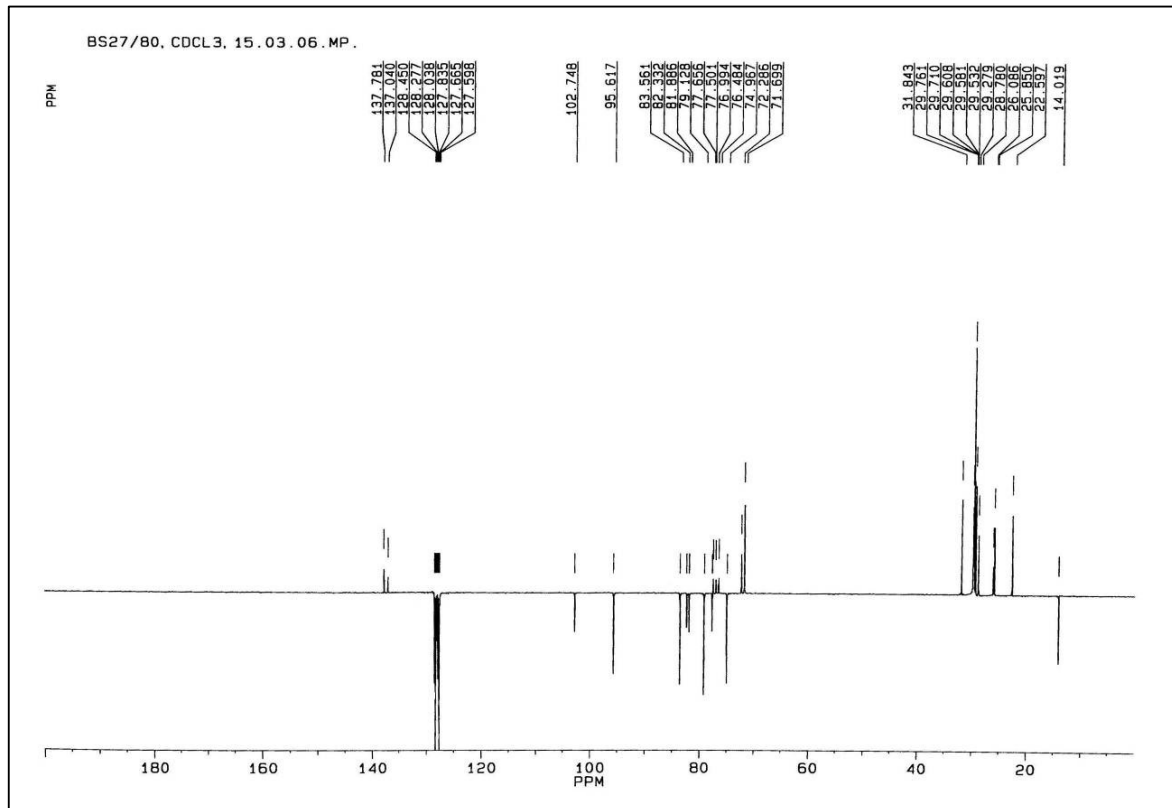
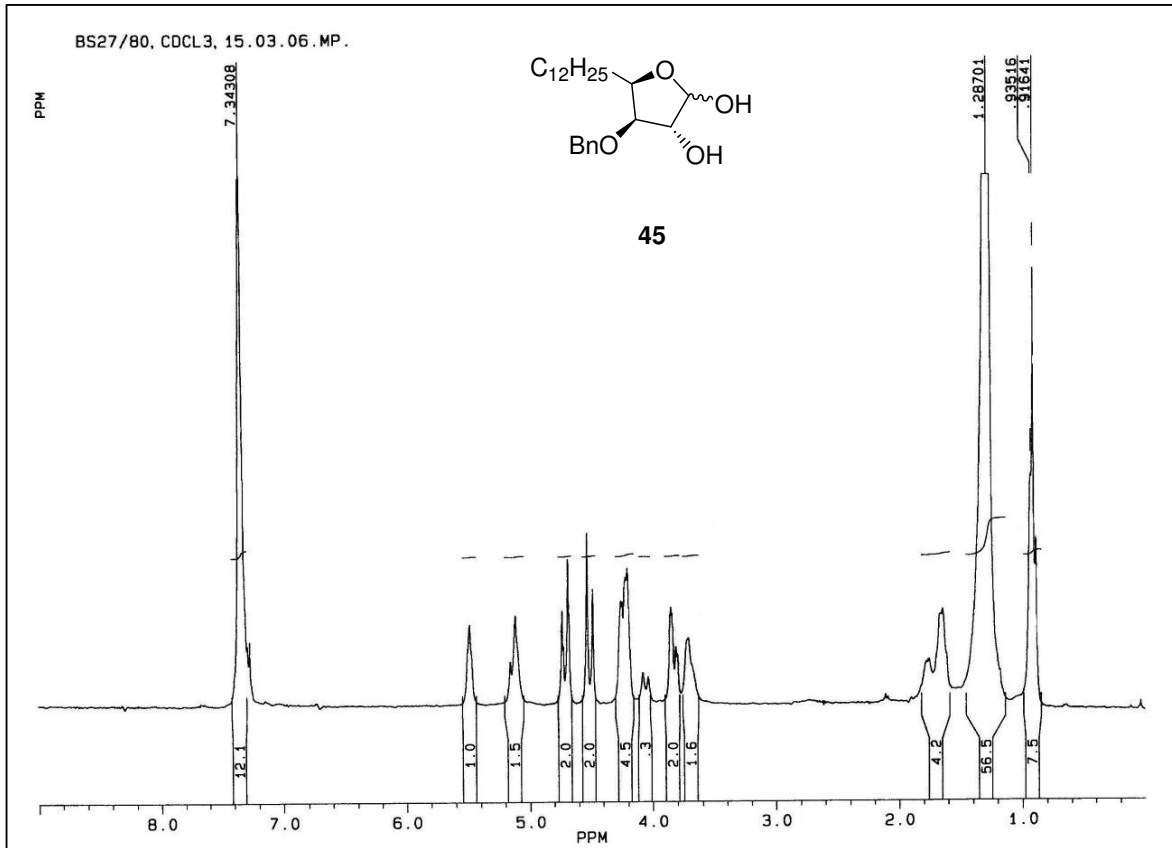
^1H i ^{13}C NMR Spektri jedinjenja 42 (CDCl_3)

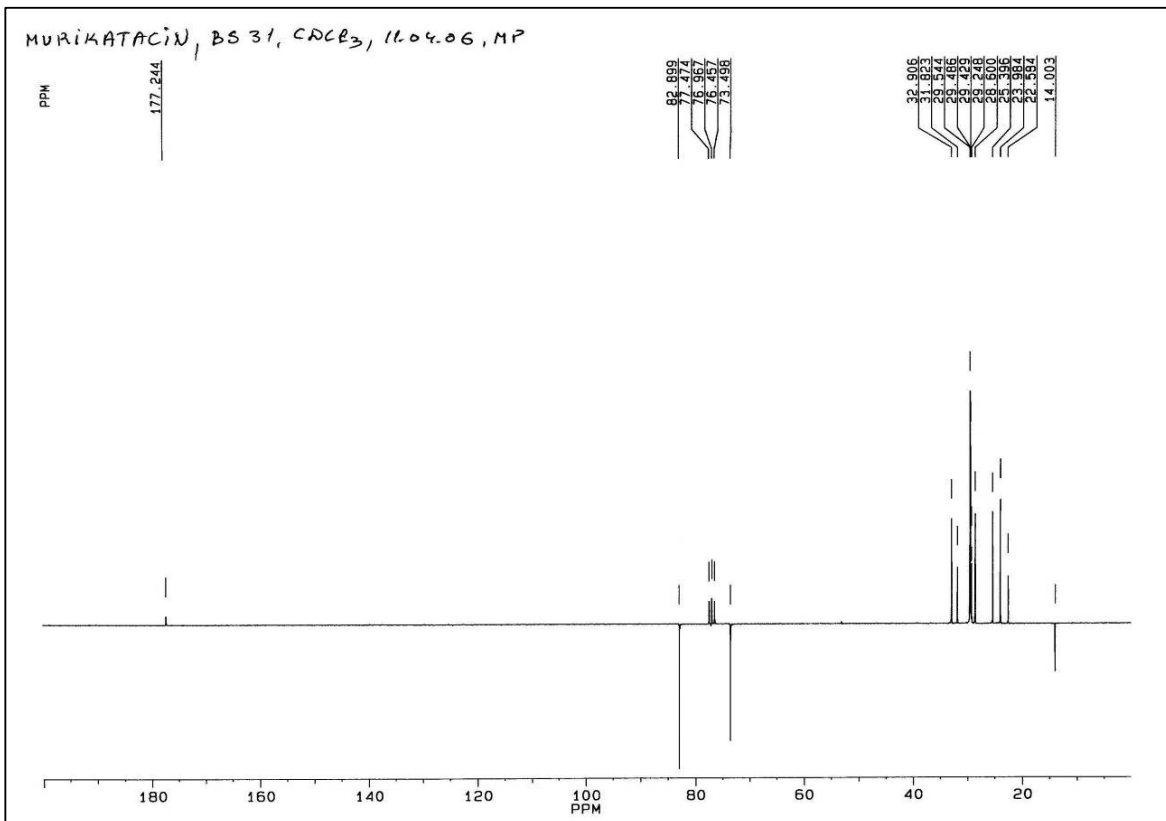
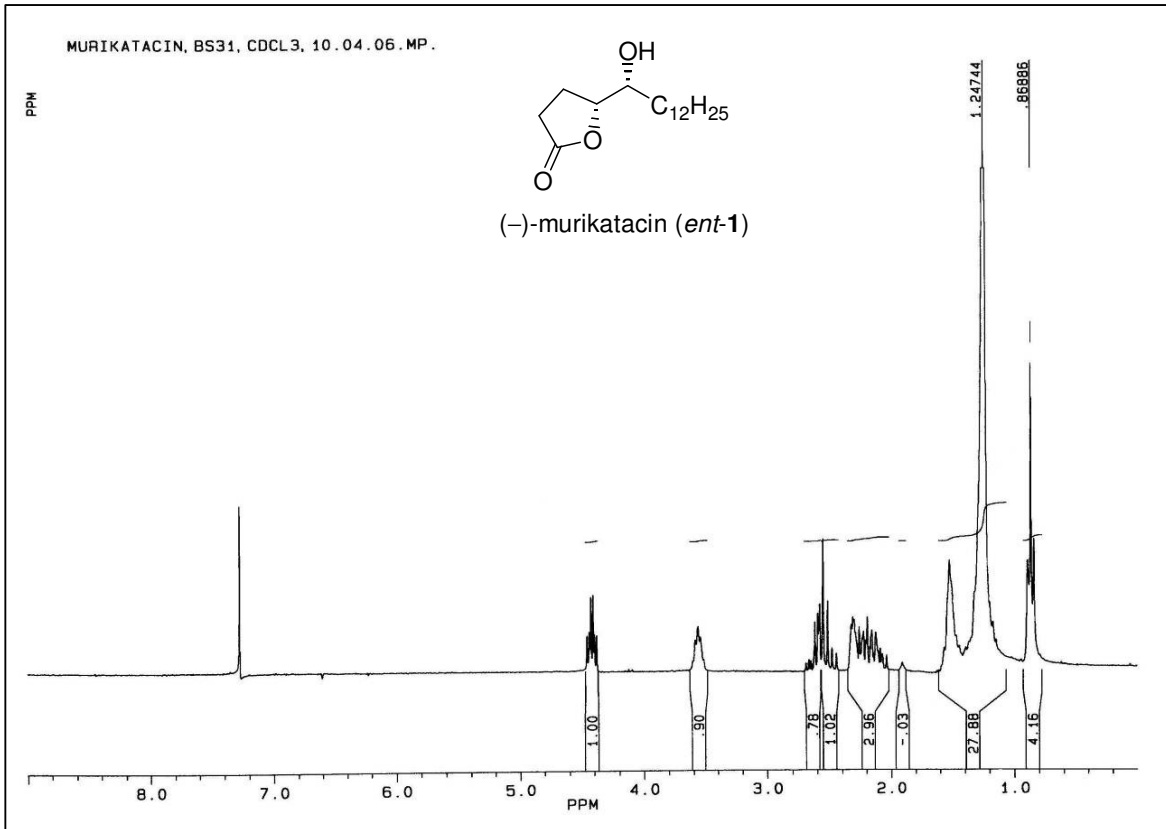
^1H i ^{13}C NMR Spektri jedinjenja 9 (CDCl_3)

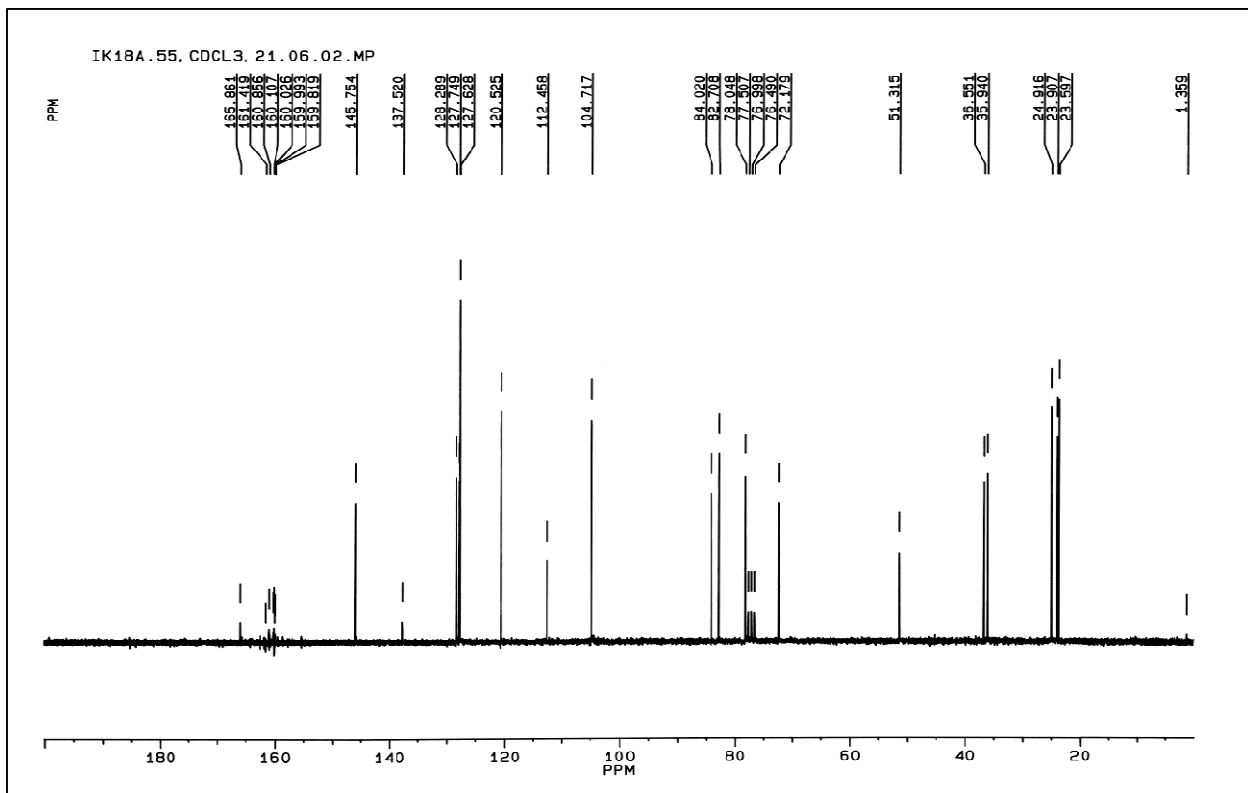
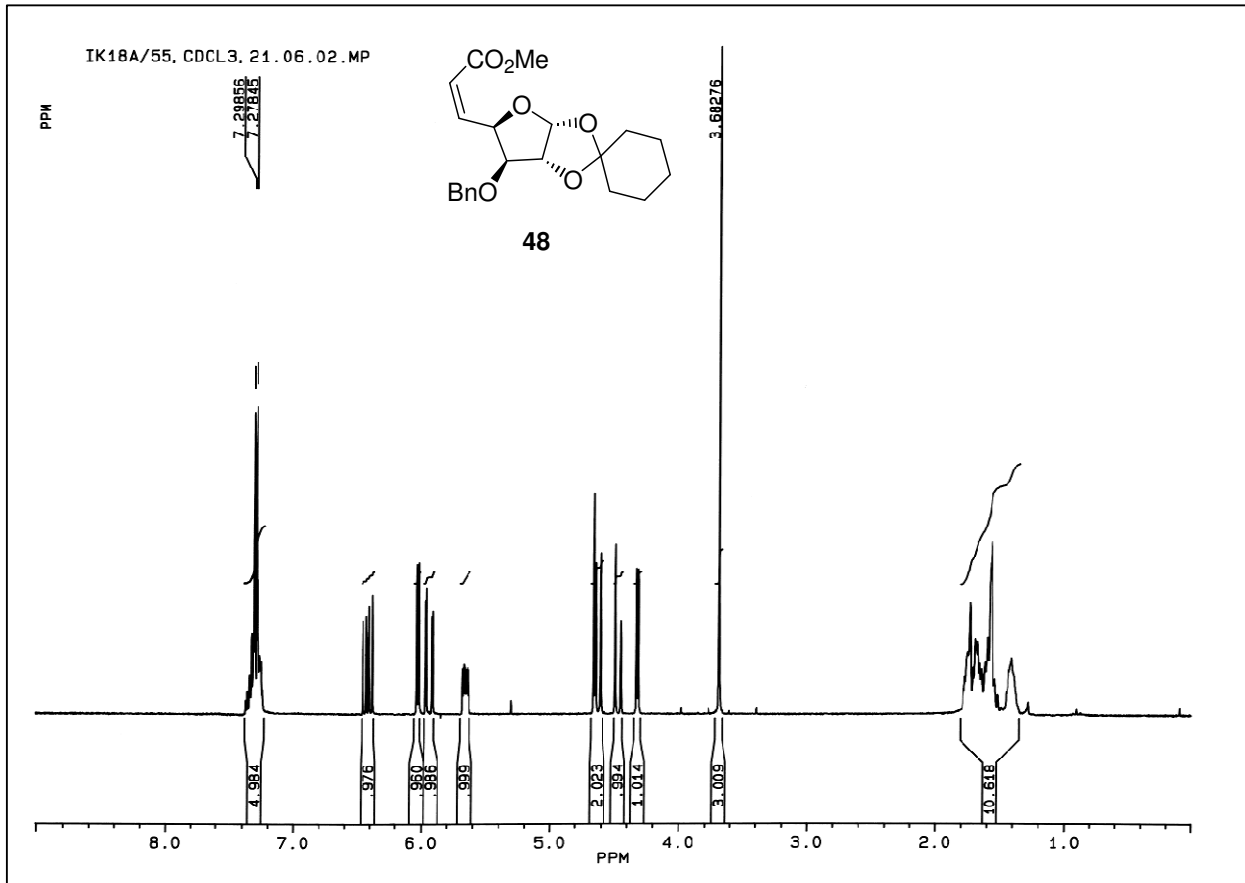
^1H i ^{13}C NMR Spektri jedinjenja 43 (CDCl_3)

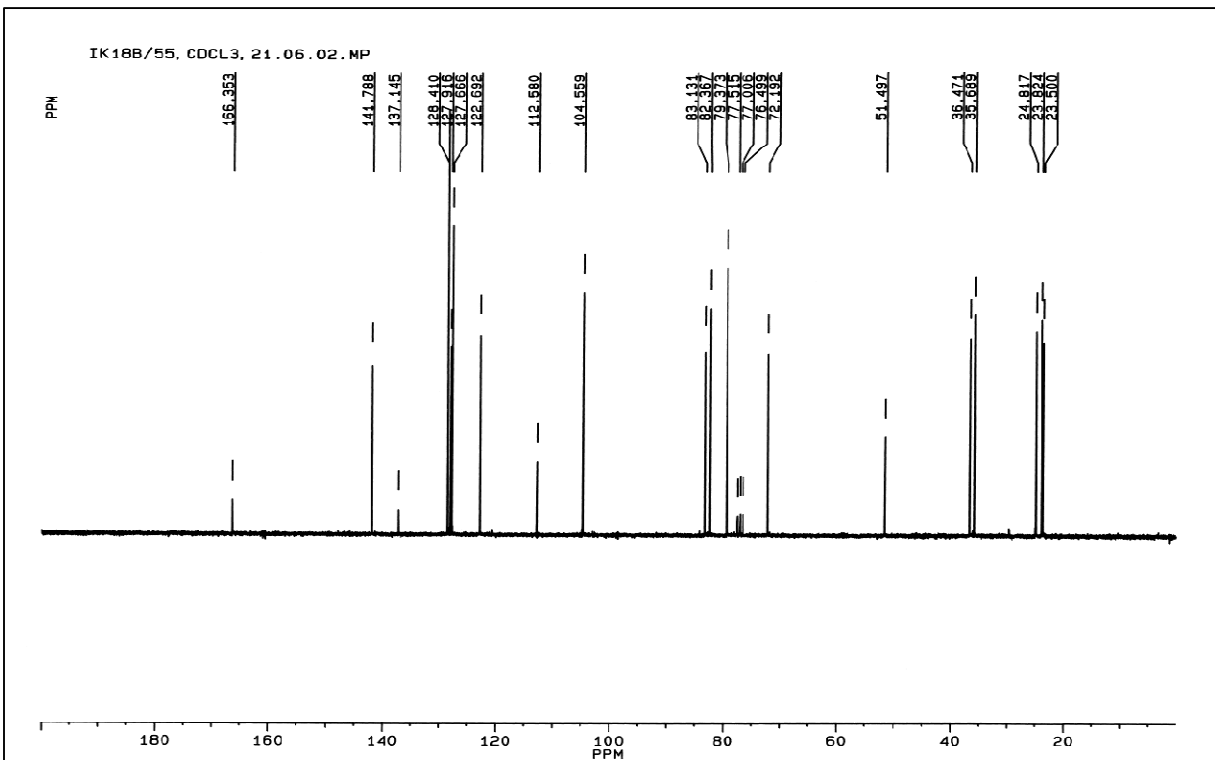
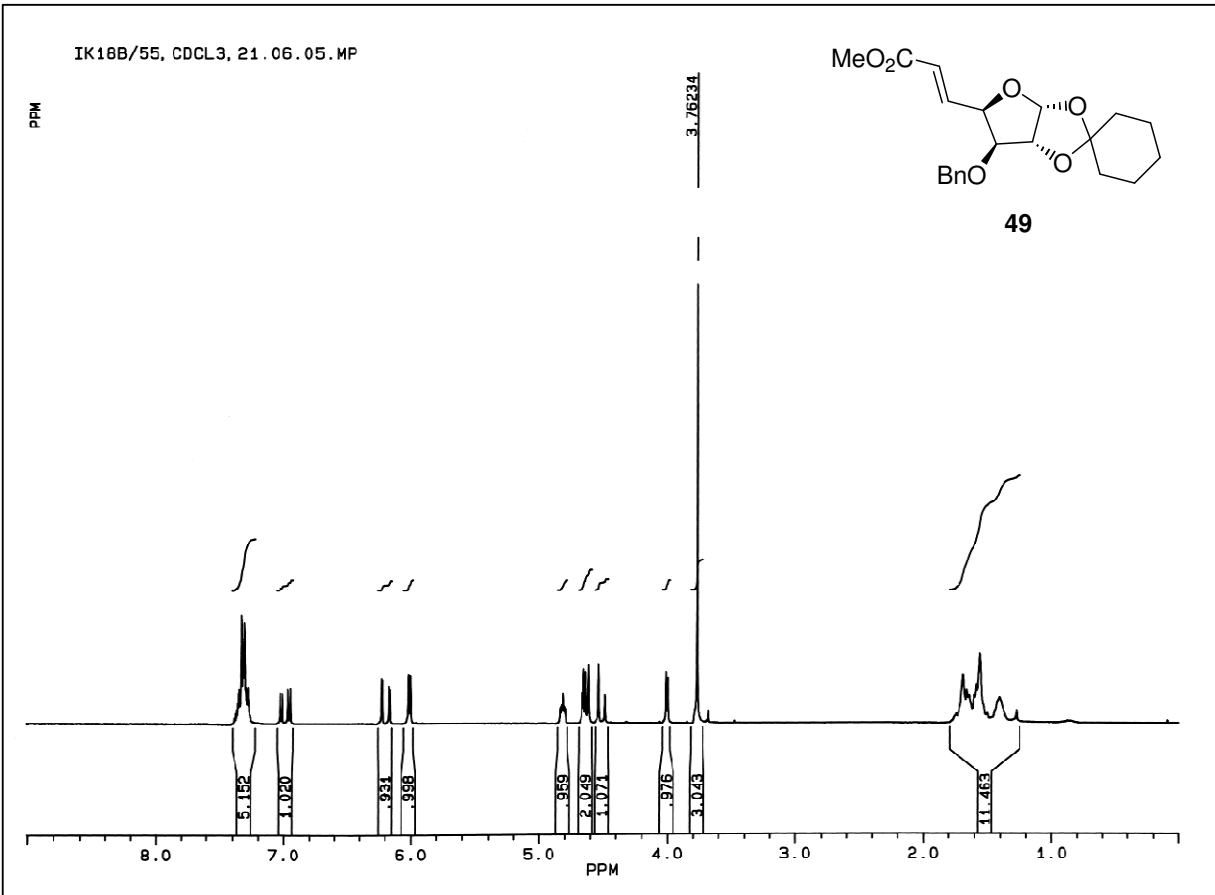
^1H i ^{13}C NMR Spektri jedinjenja 44 (CDCl_3)

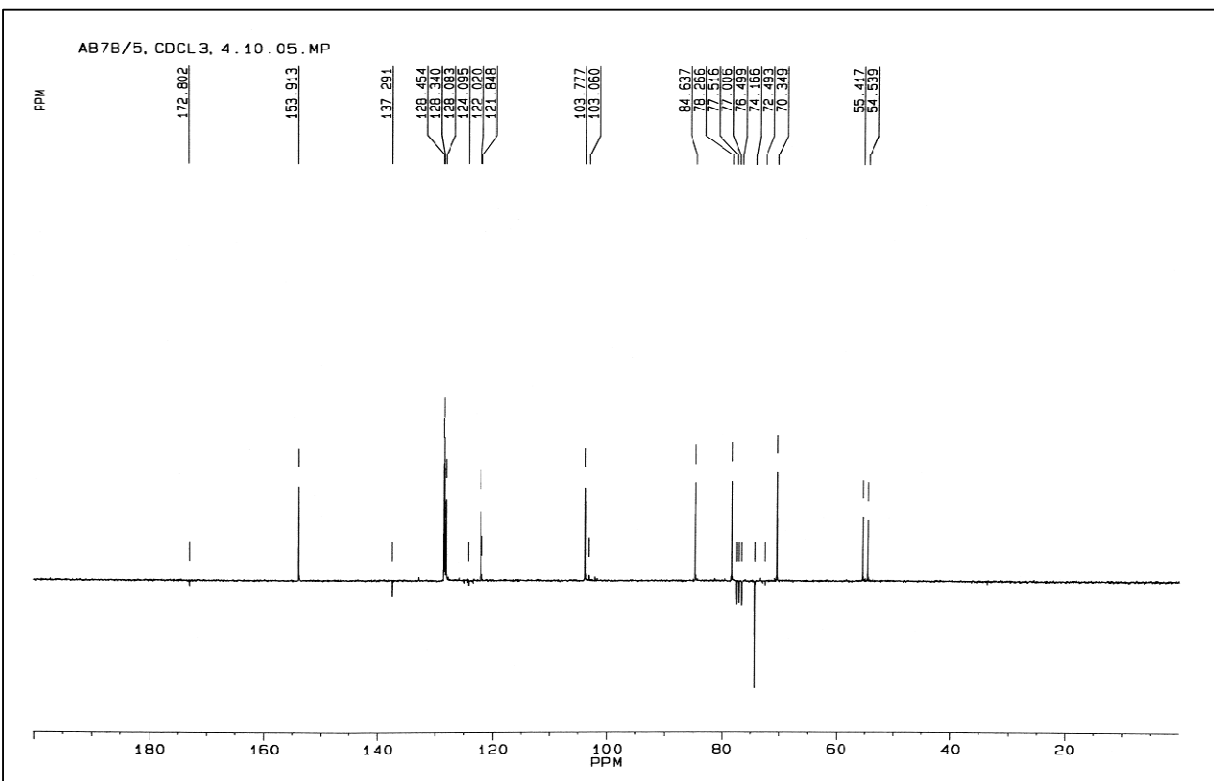
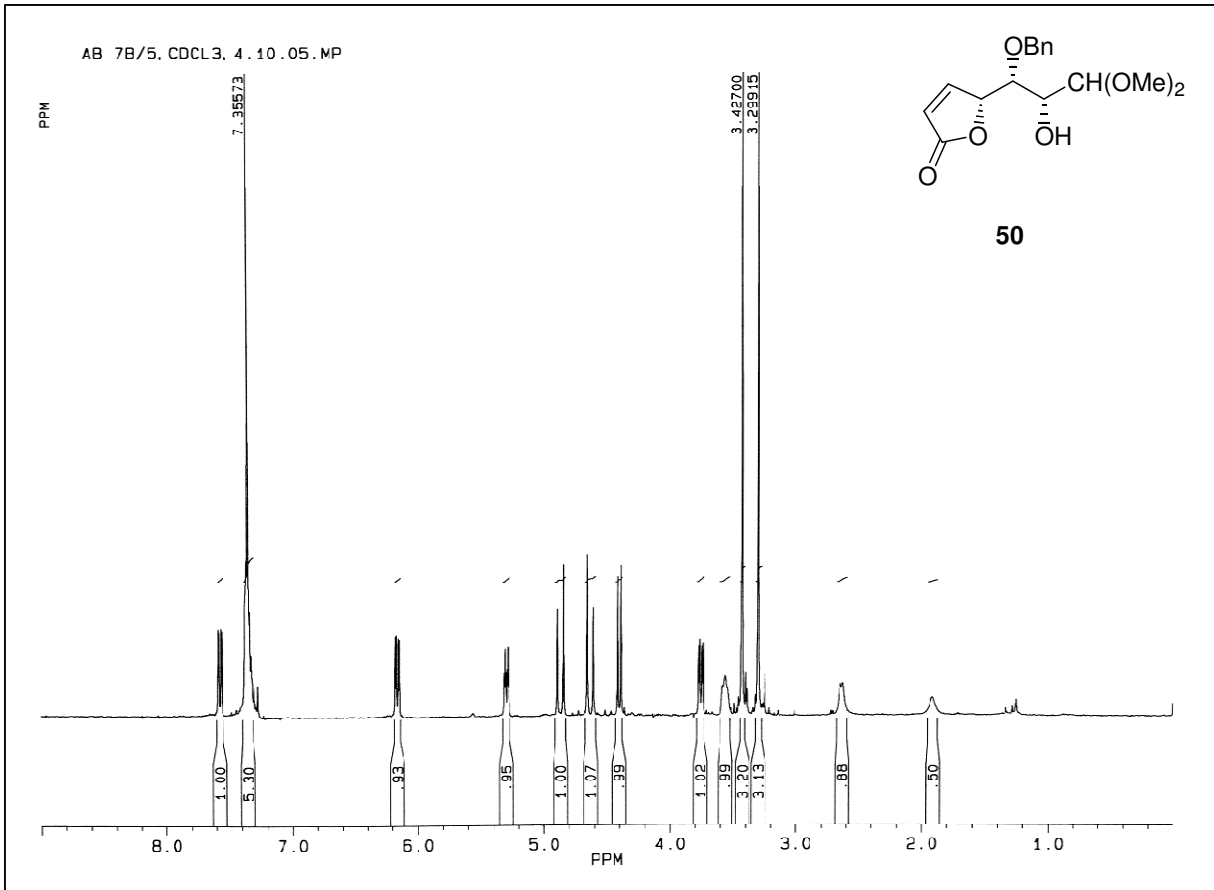
¹H i ¹³C NMR Spektri jedinjenja 45 (CDCl₃)

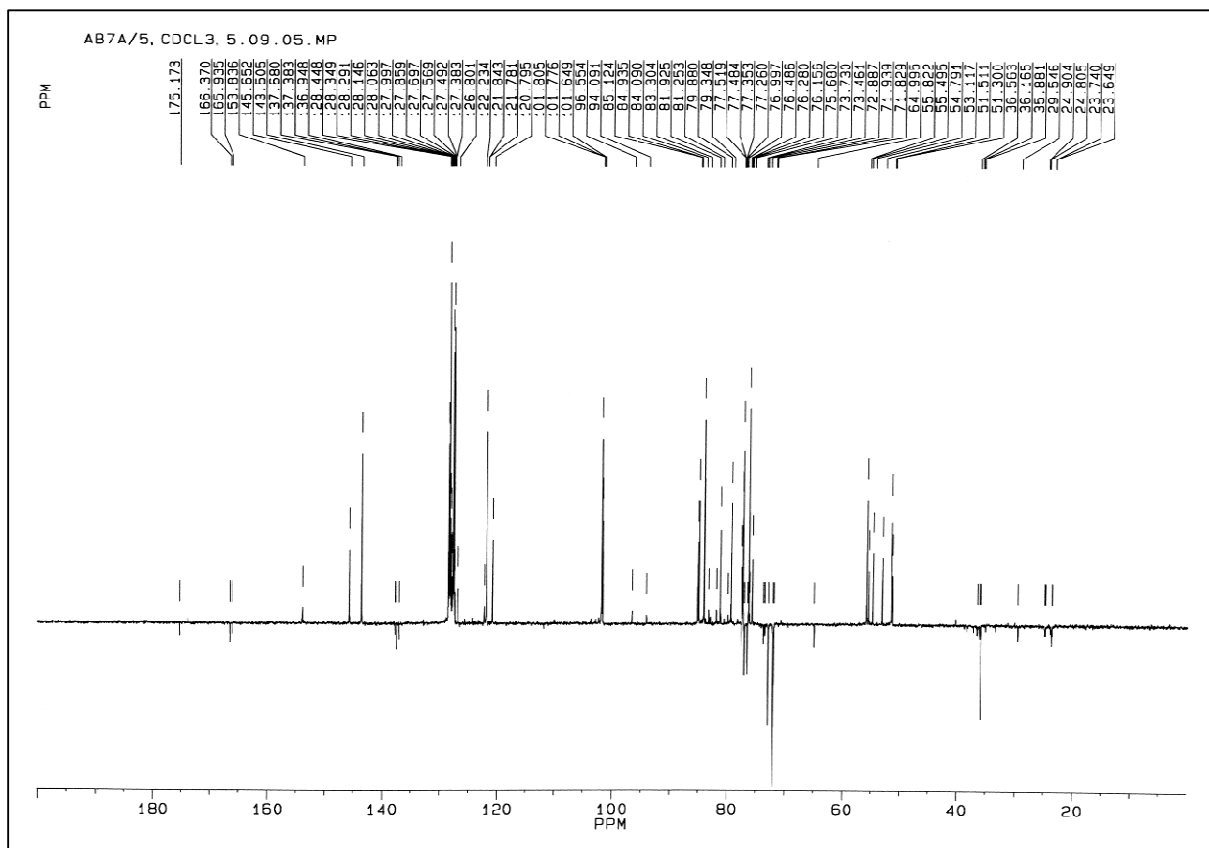
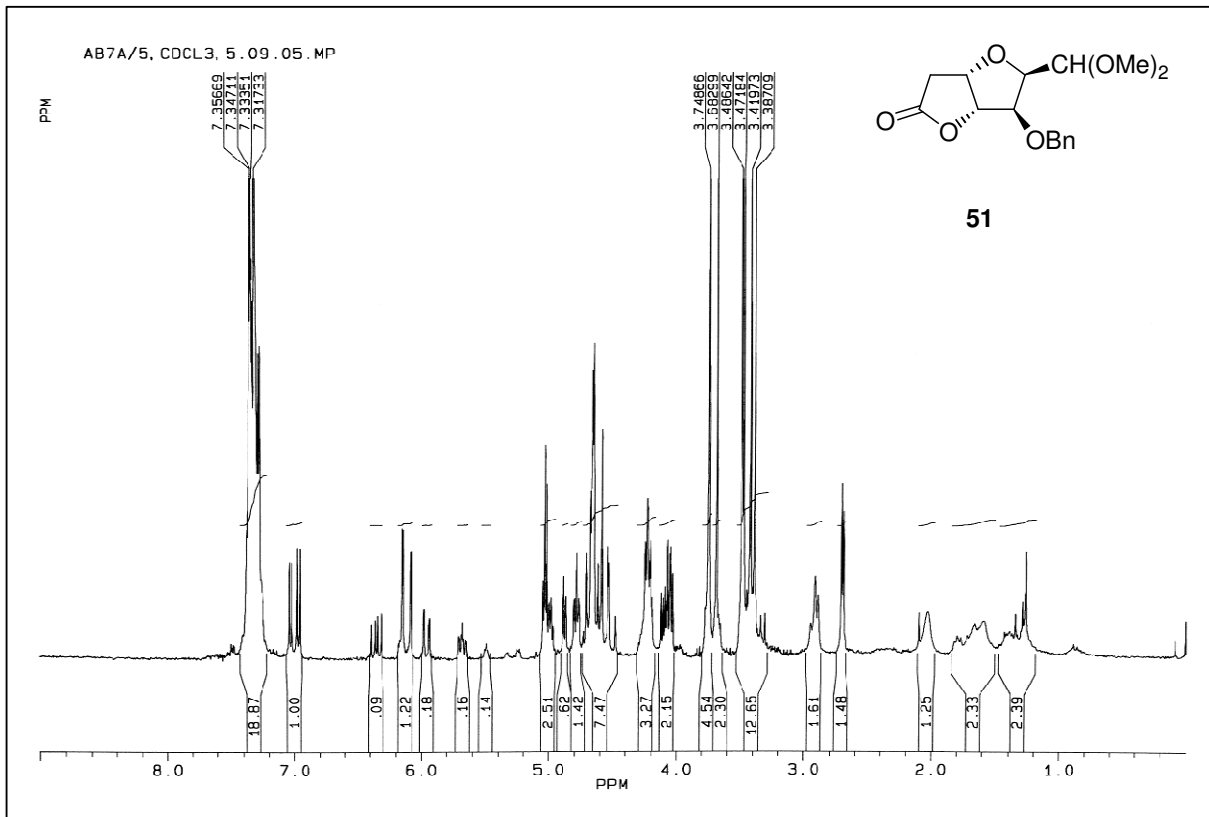


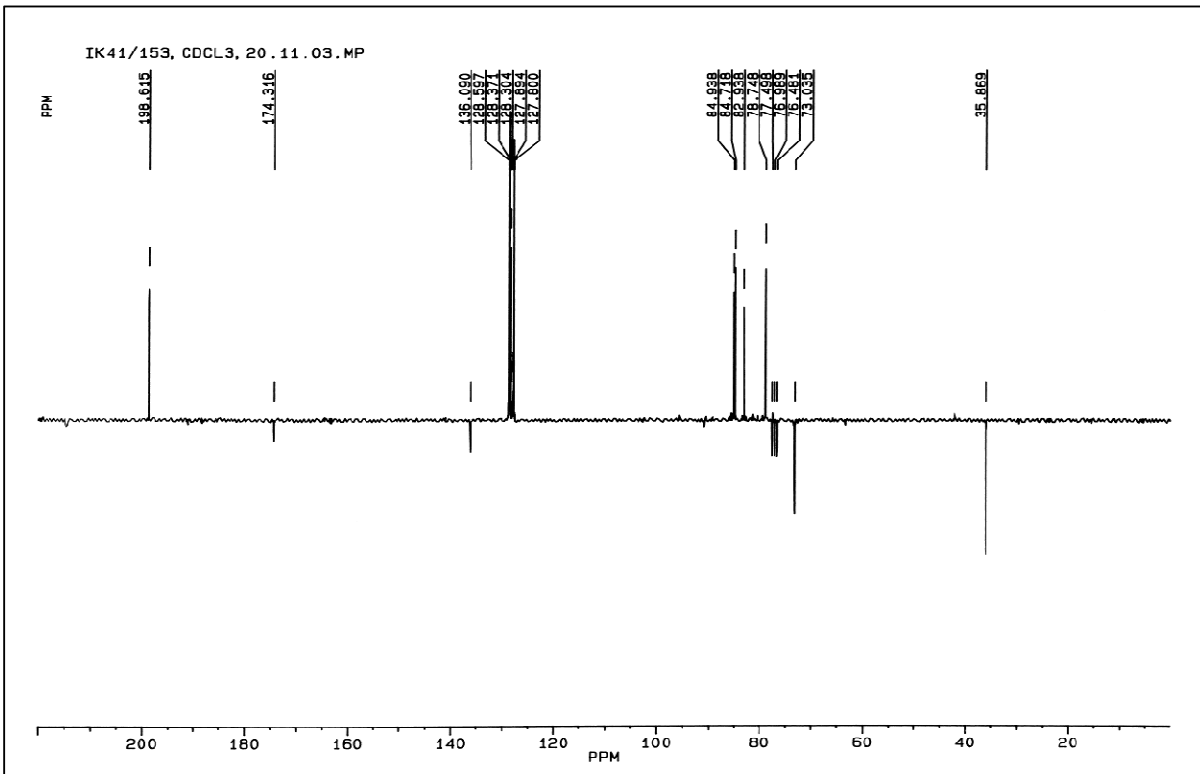
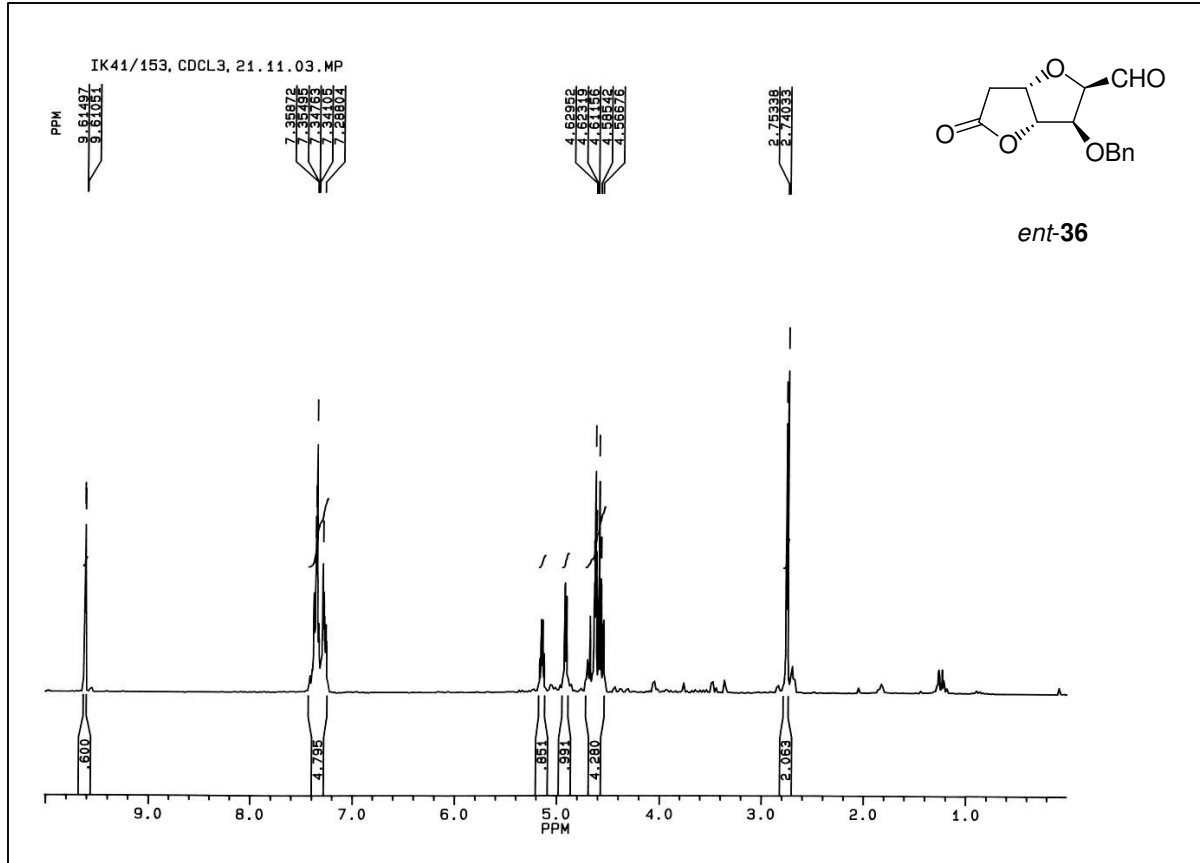
^1H i ^{13}C NMR Spektri (-)-murikatacina (*ent-1*, CDCl_3)

^1H i ^{13}C NMR Spektri jedinjenja 48 (CDCl_3)

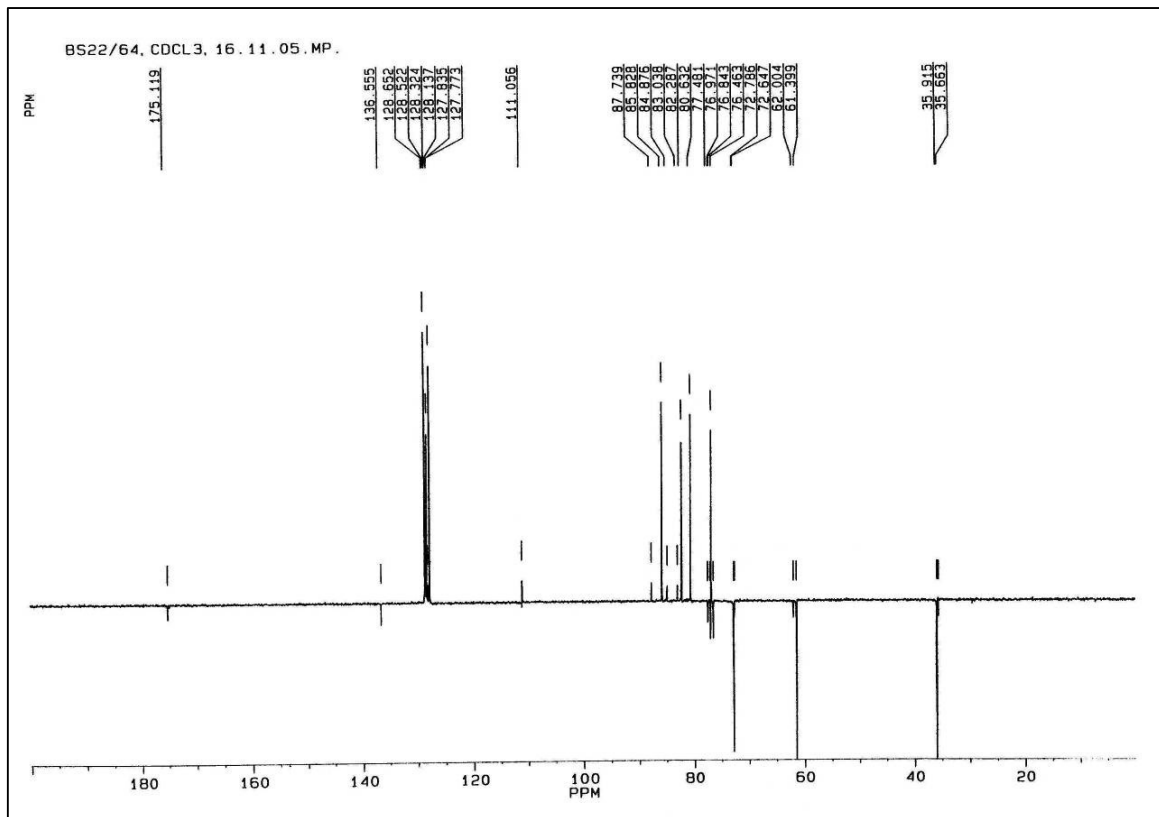
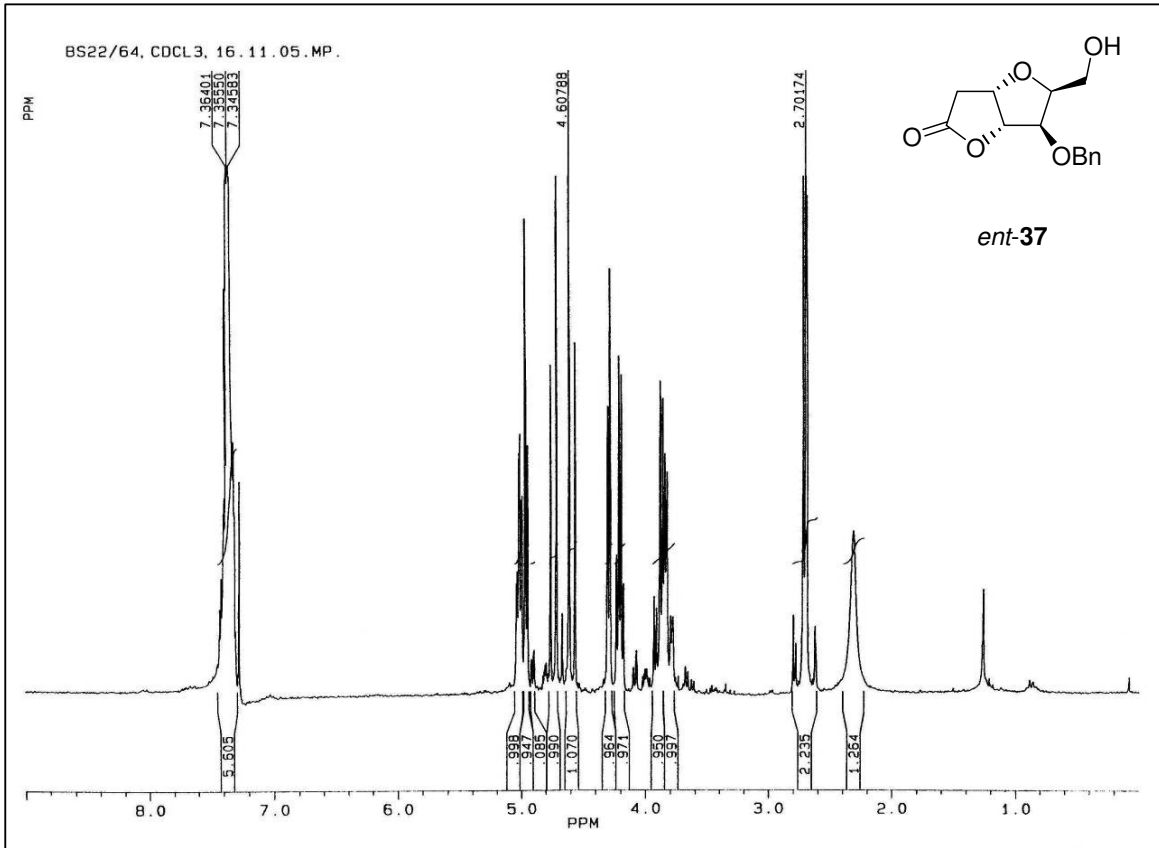
^1H i ^{13}C NMR Spektri jedinjenja 49 (CDCl_3)

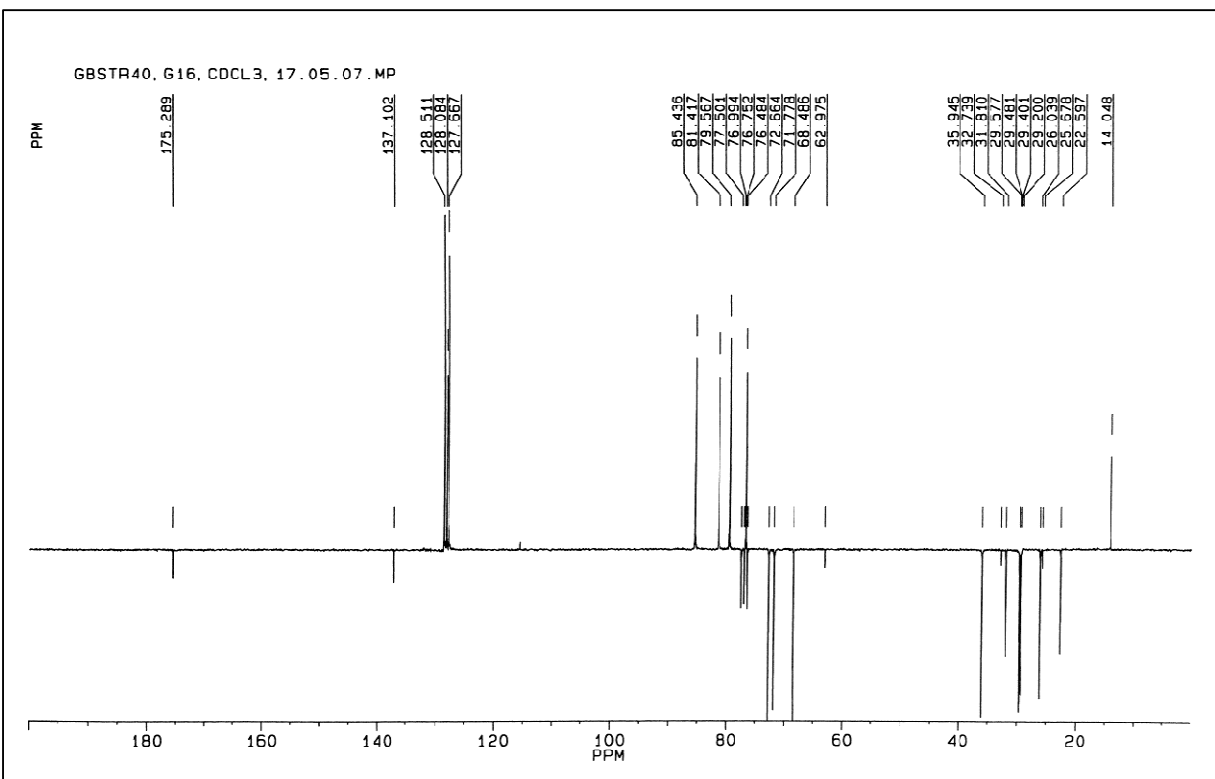
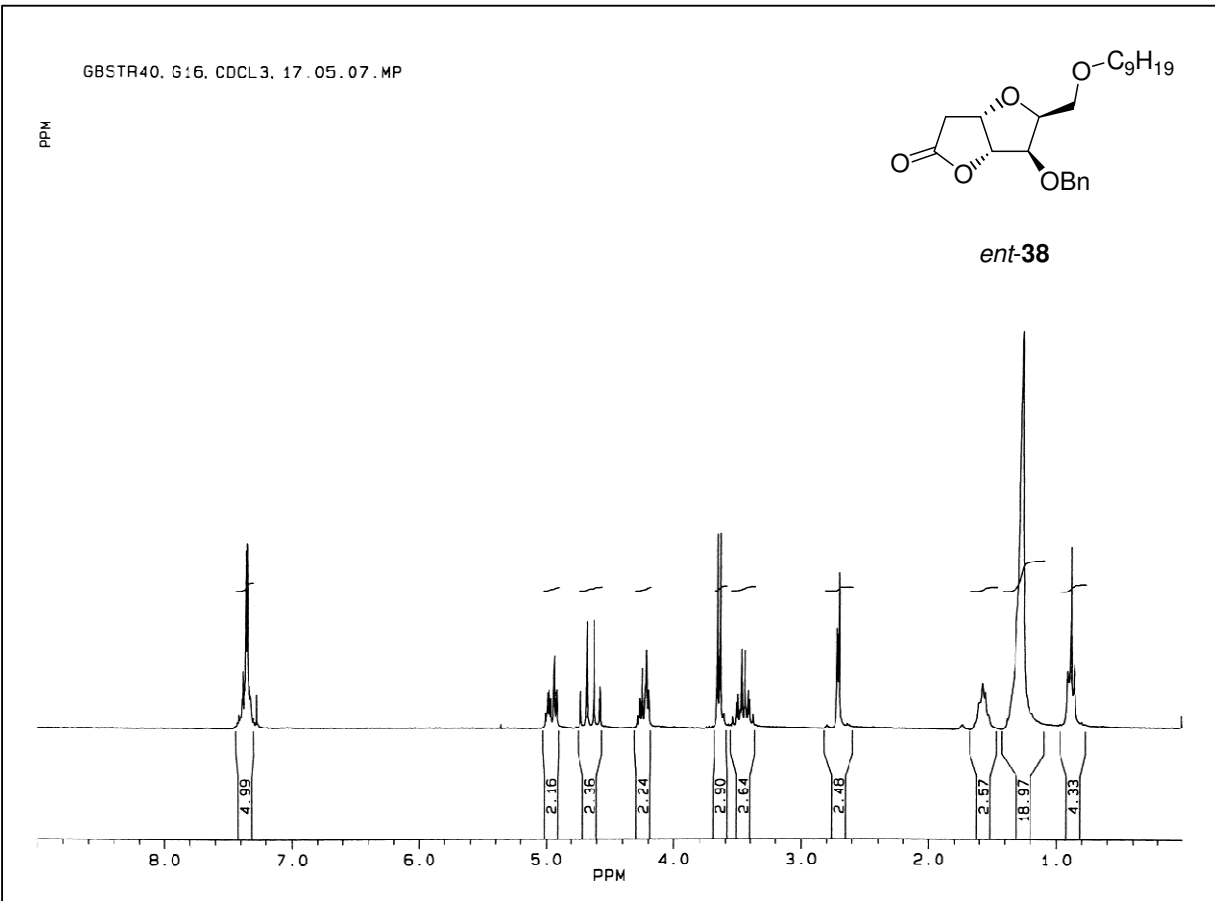
^1H i ^{13}C NMR Spektri jedinjenja 50 (CDCl_3)

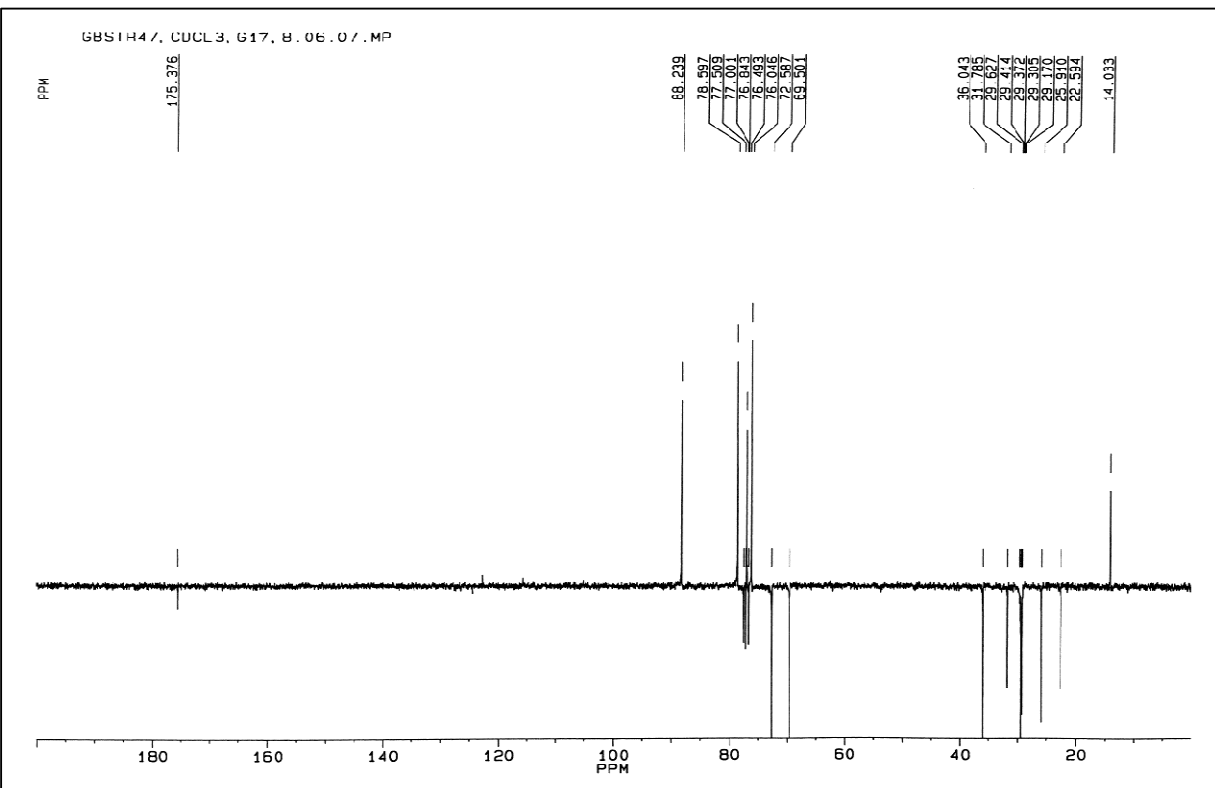
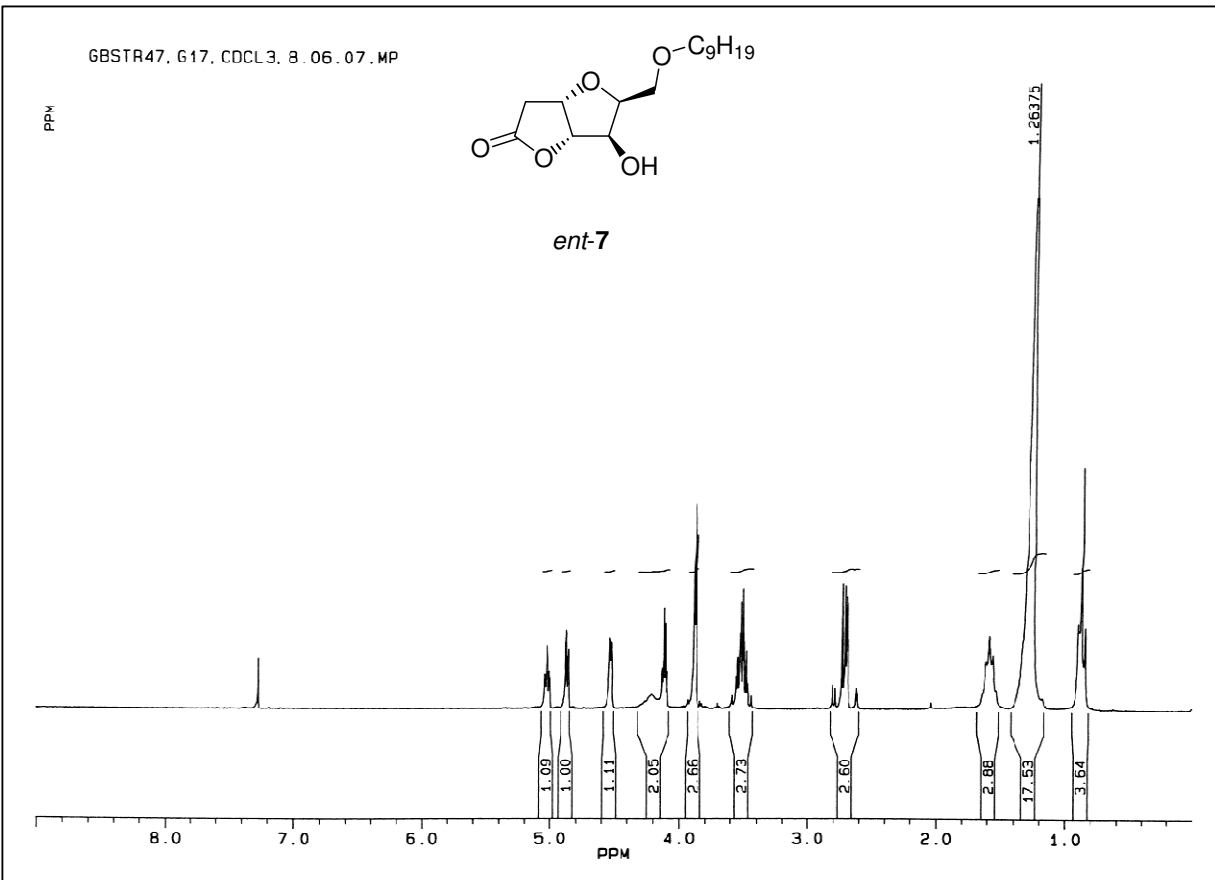
^1H i ^{13}C NMR Spektri jedinjenja 51 (CDCl_3)

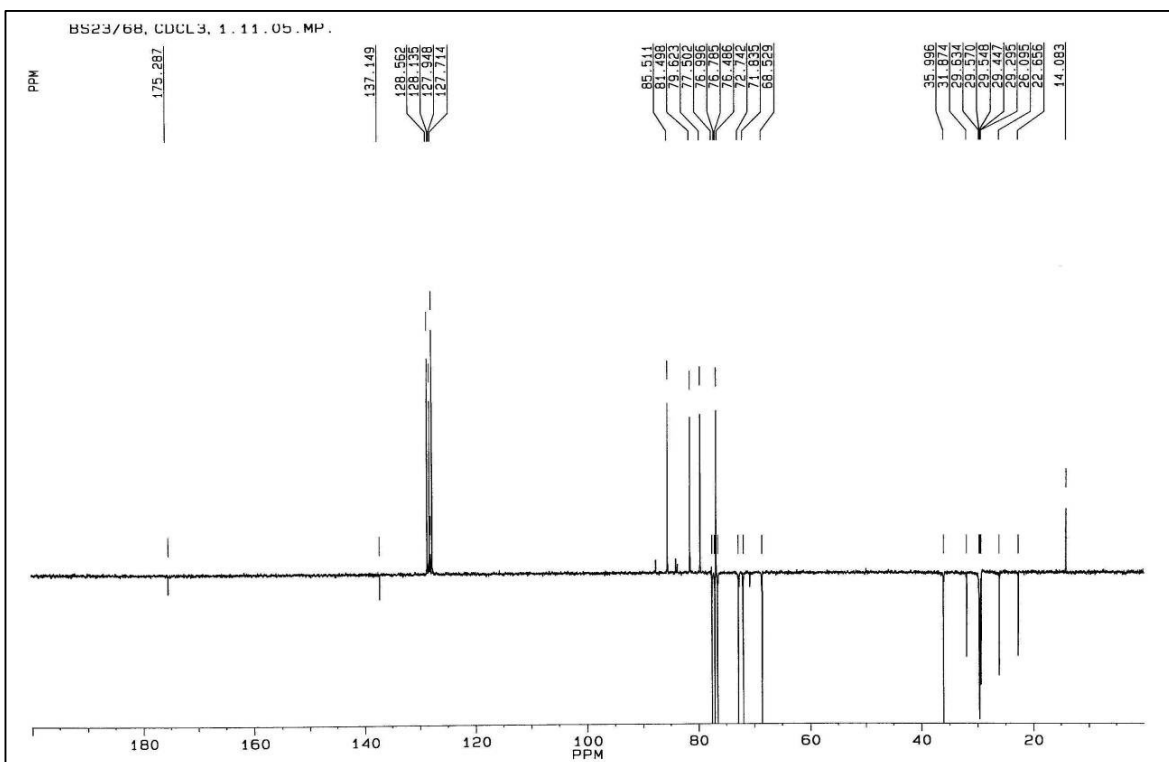
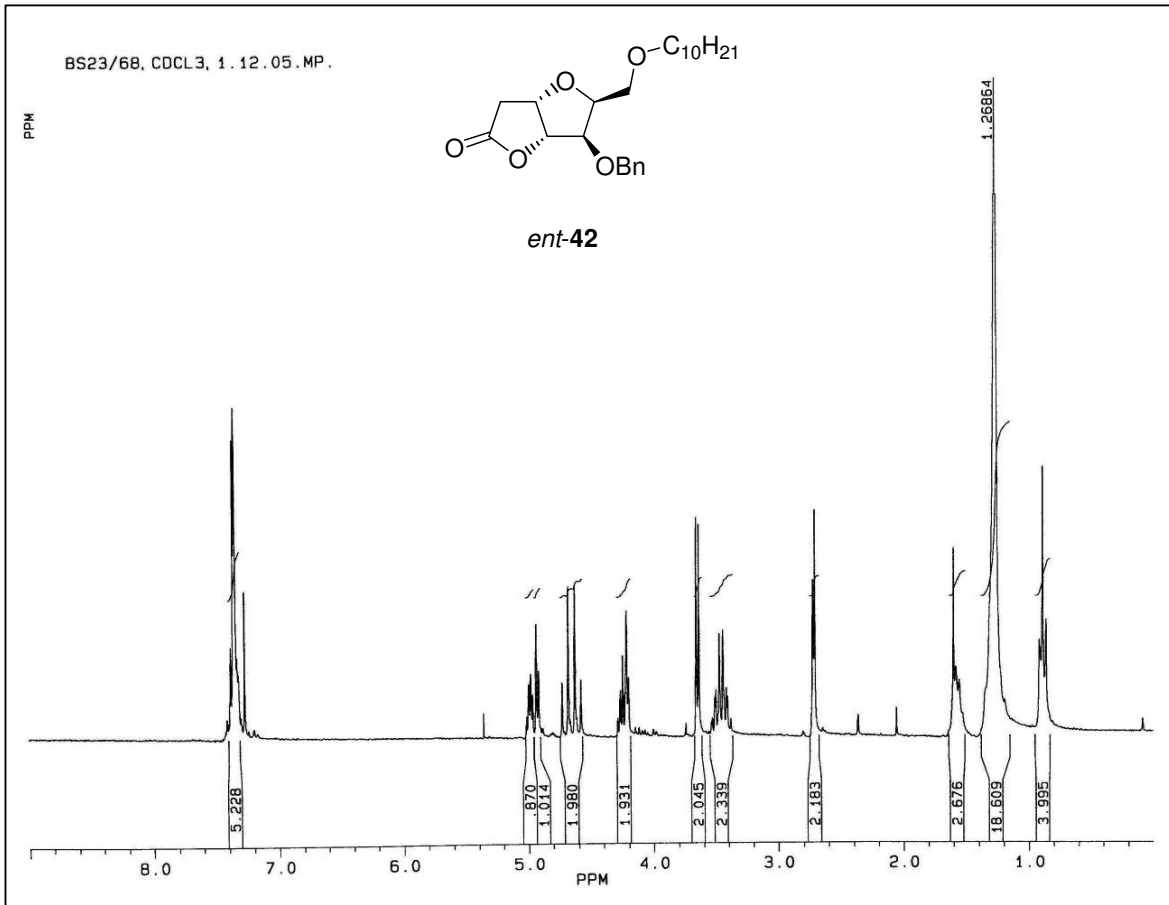
^1H i ^{13}C NMR Spektri jedinjenja *ent*-36 (CDCl_3)

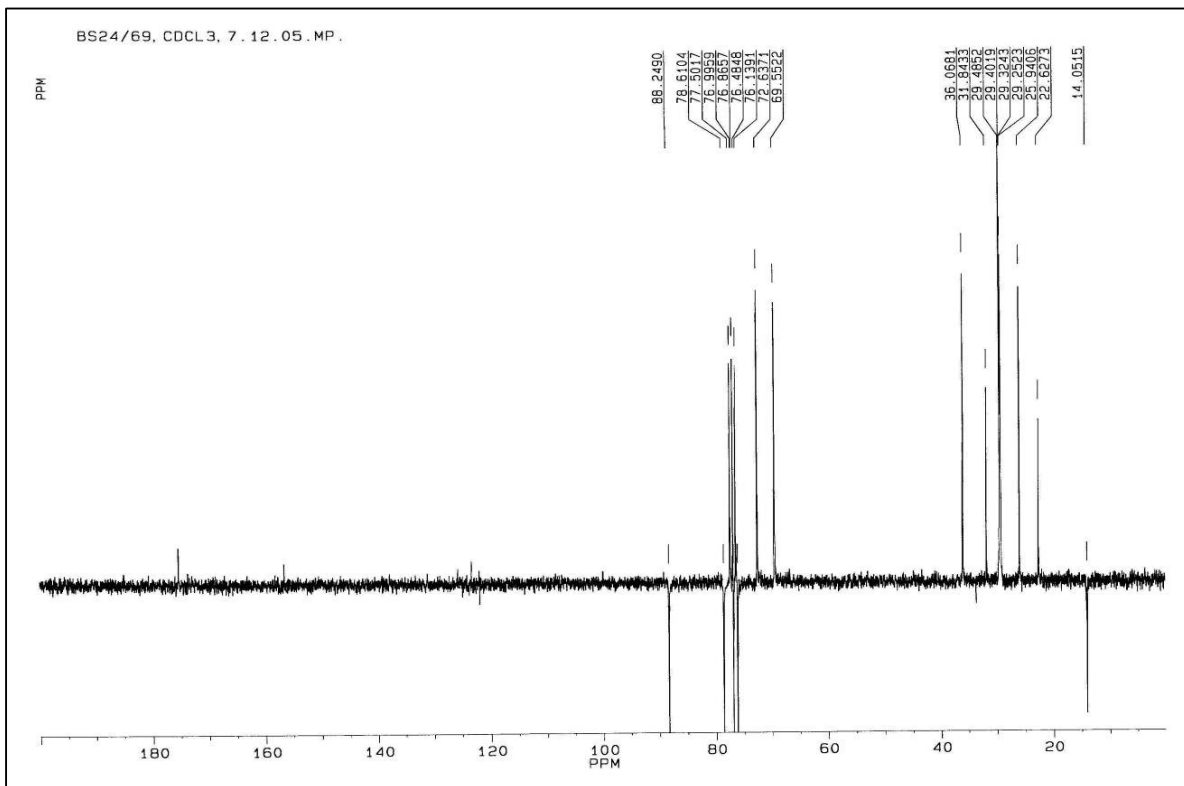
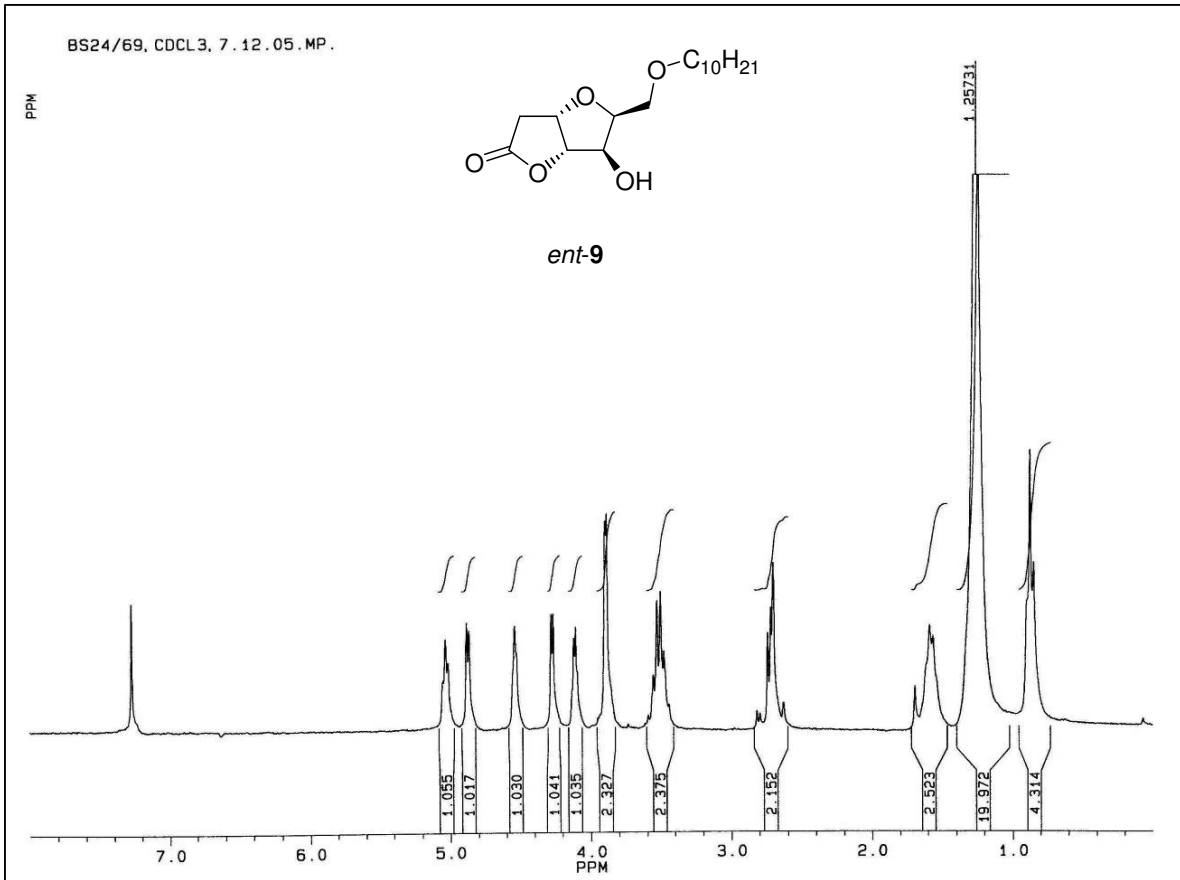
¹H i ¹³C NMR Spektri jedinjenja *ent*-37 (CDCl₃)

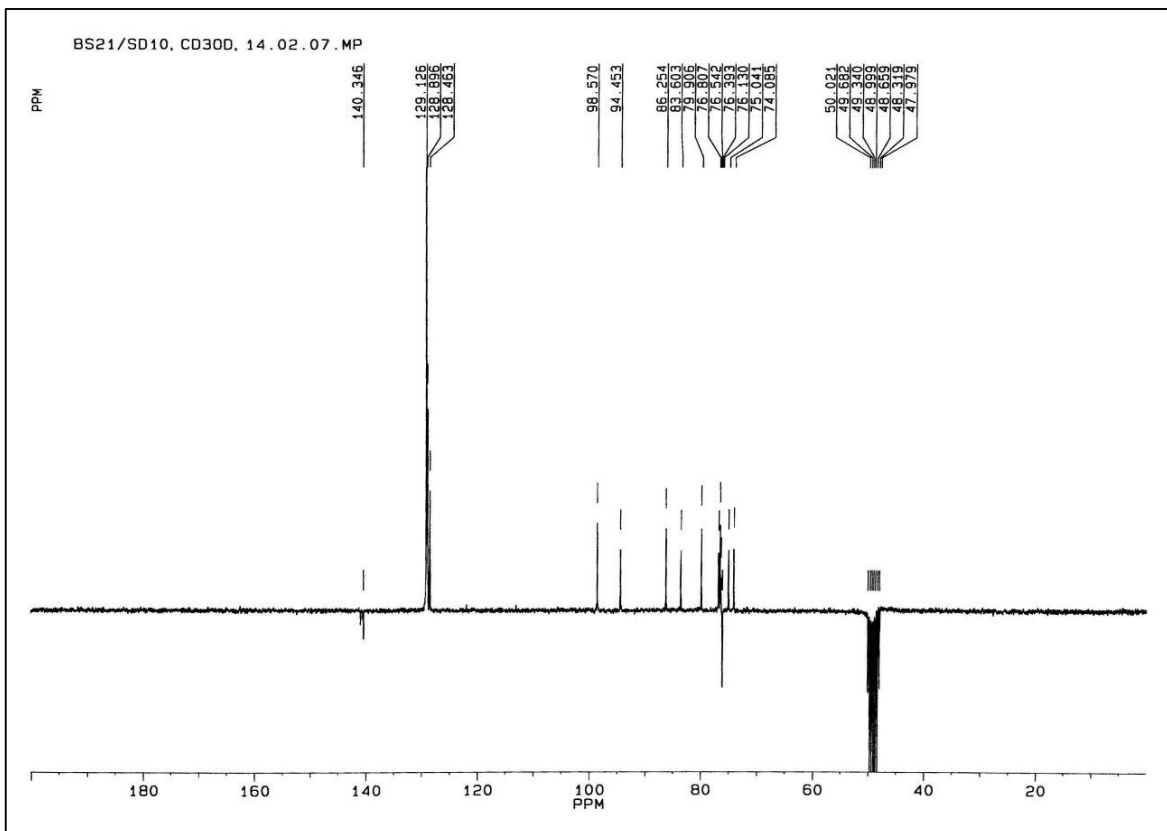
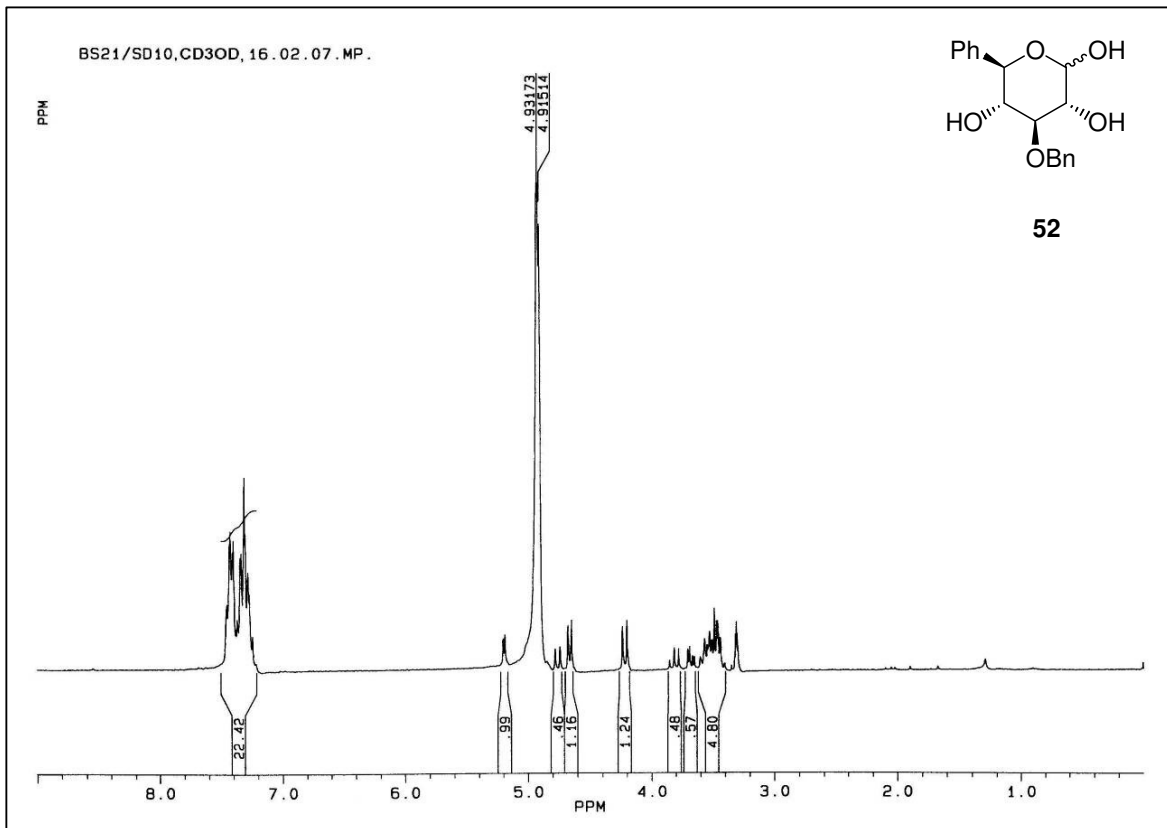


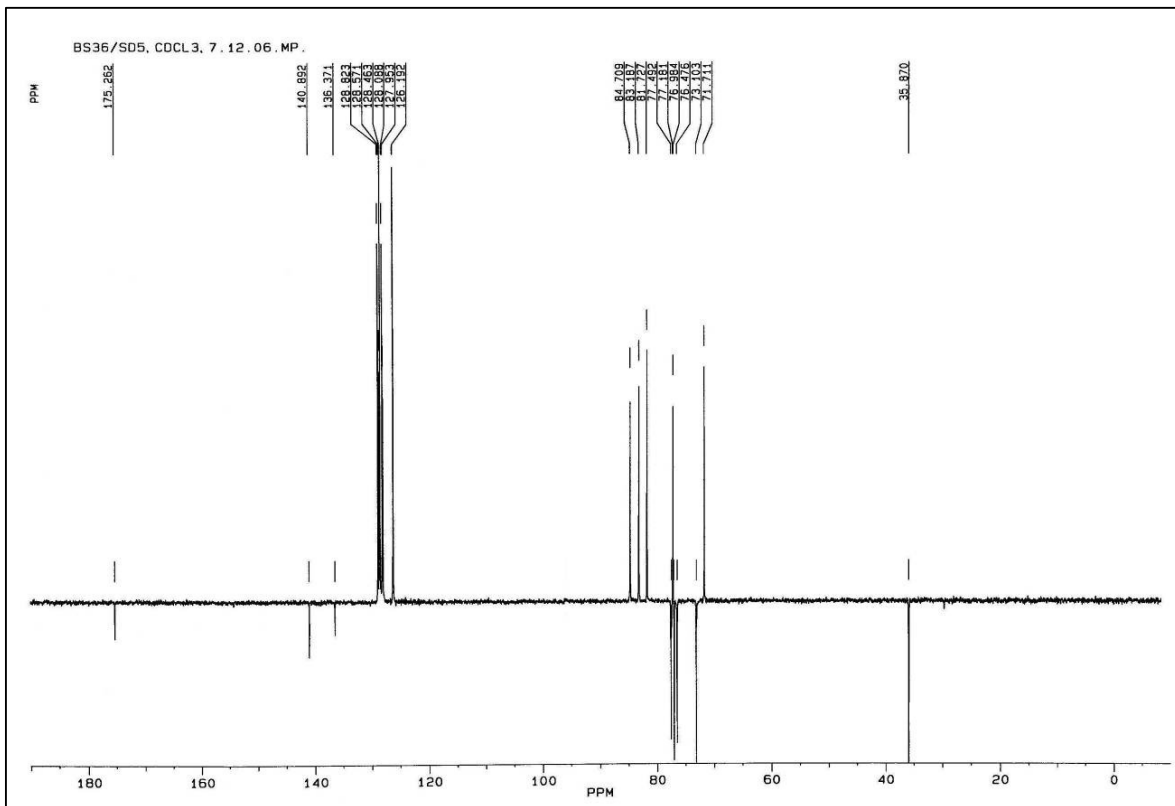
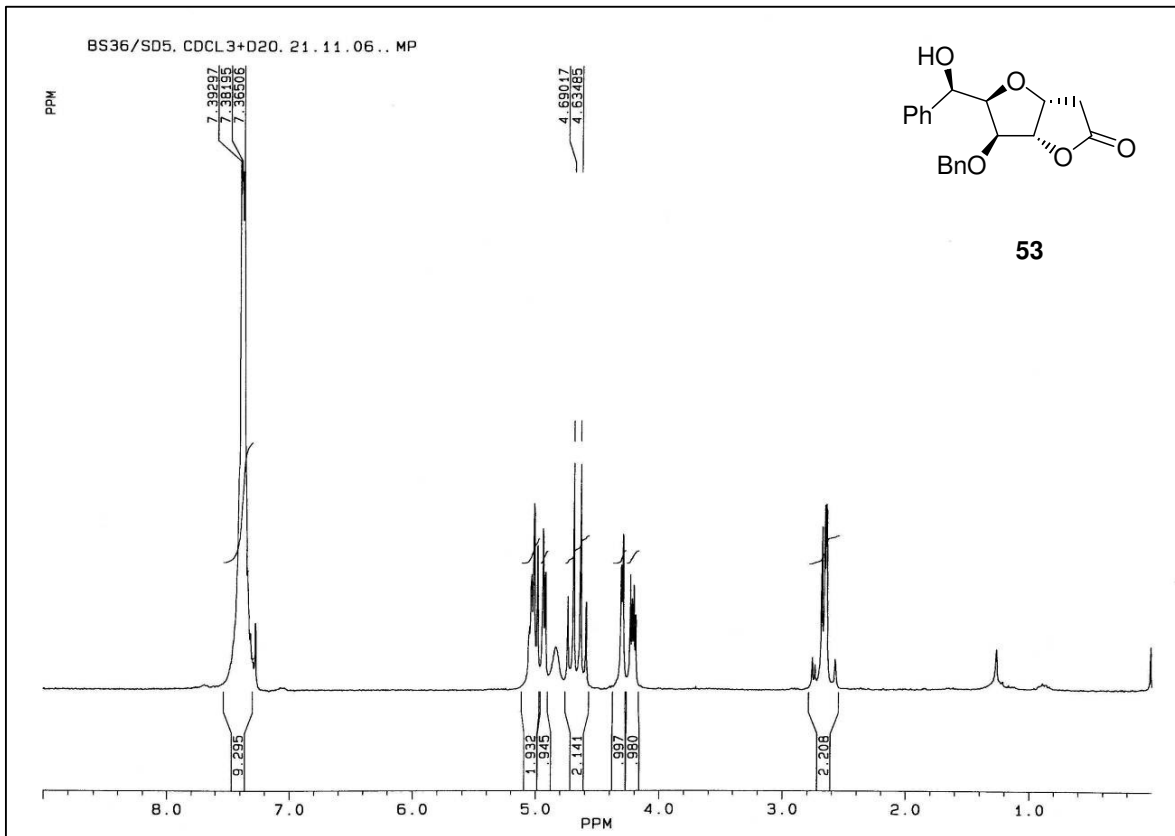
^1H i ^{13}C NMR Spektri jedinjenja *ent*-38 (CDCl_3)

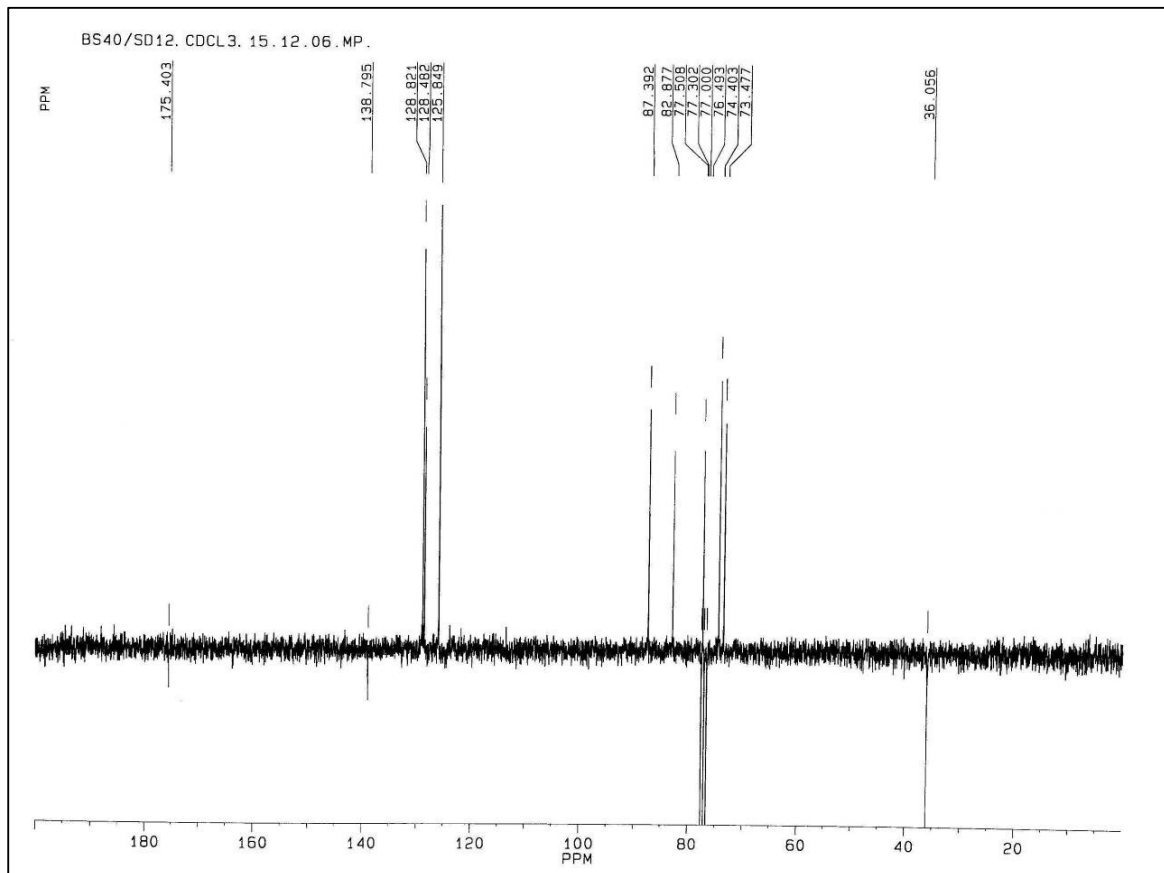
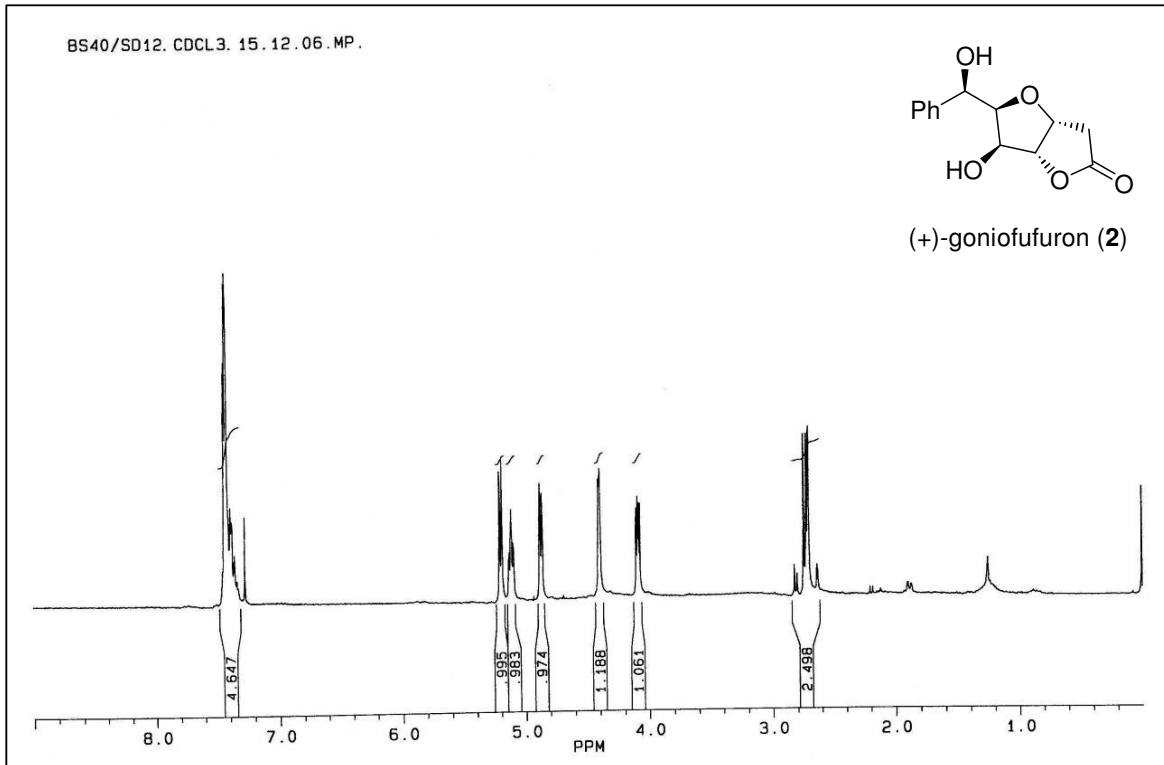
^1H i ^{13}C NMR Spektri jedinjenja *ent-7* (CDCl_3)

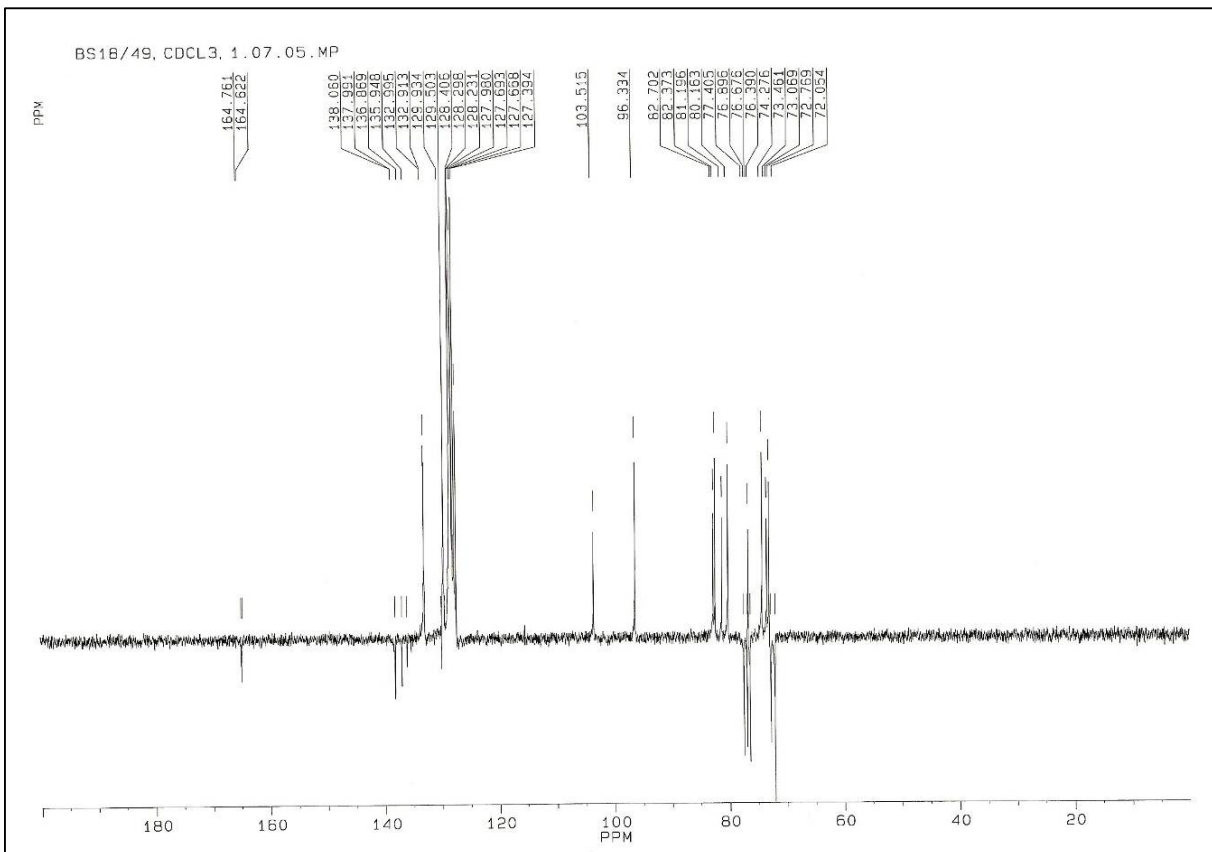
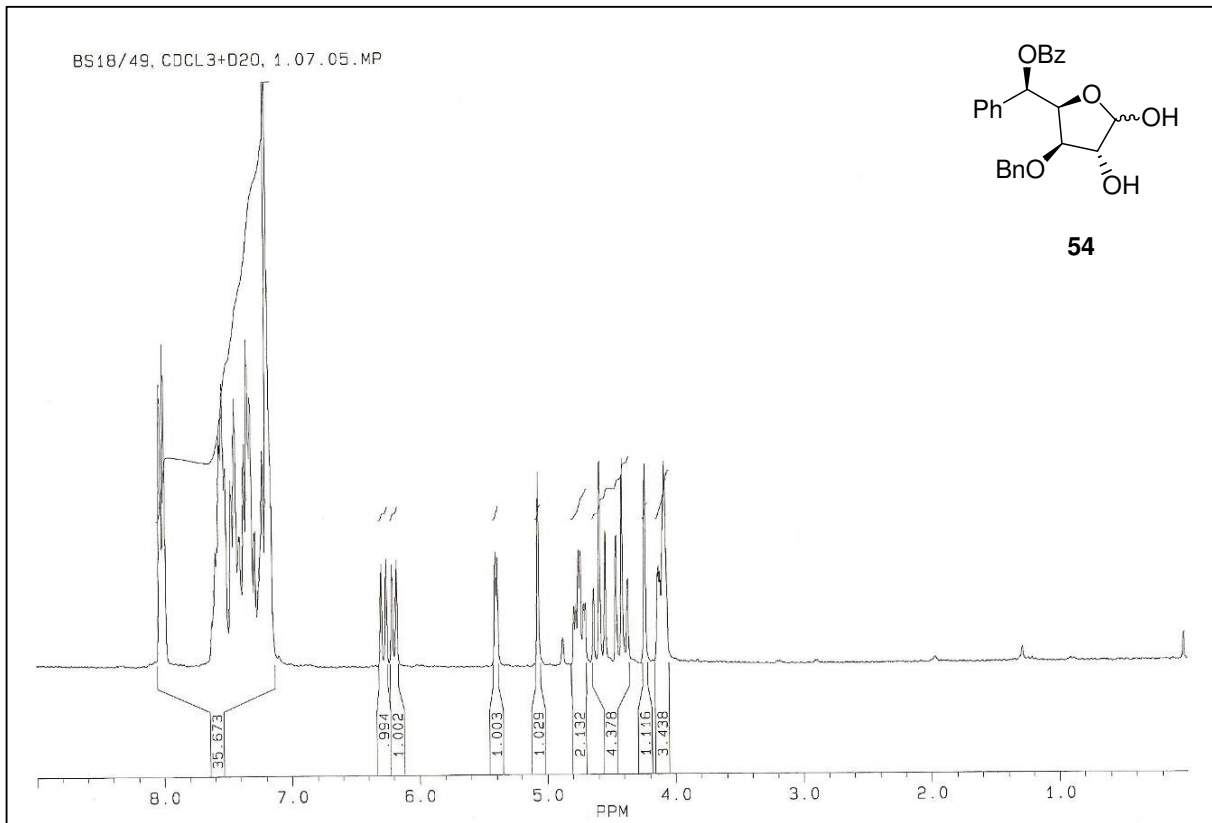
^1H i ^{13}C NMR Spektri jedinjenja *ent*-42 (CDCl_3)

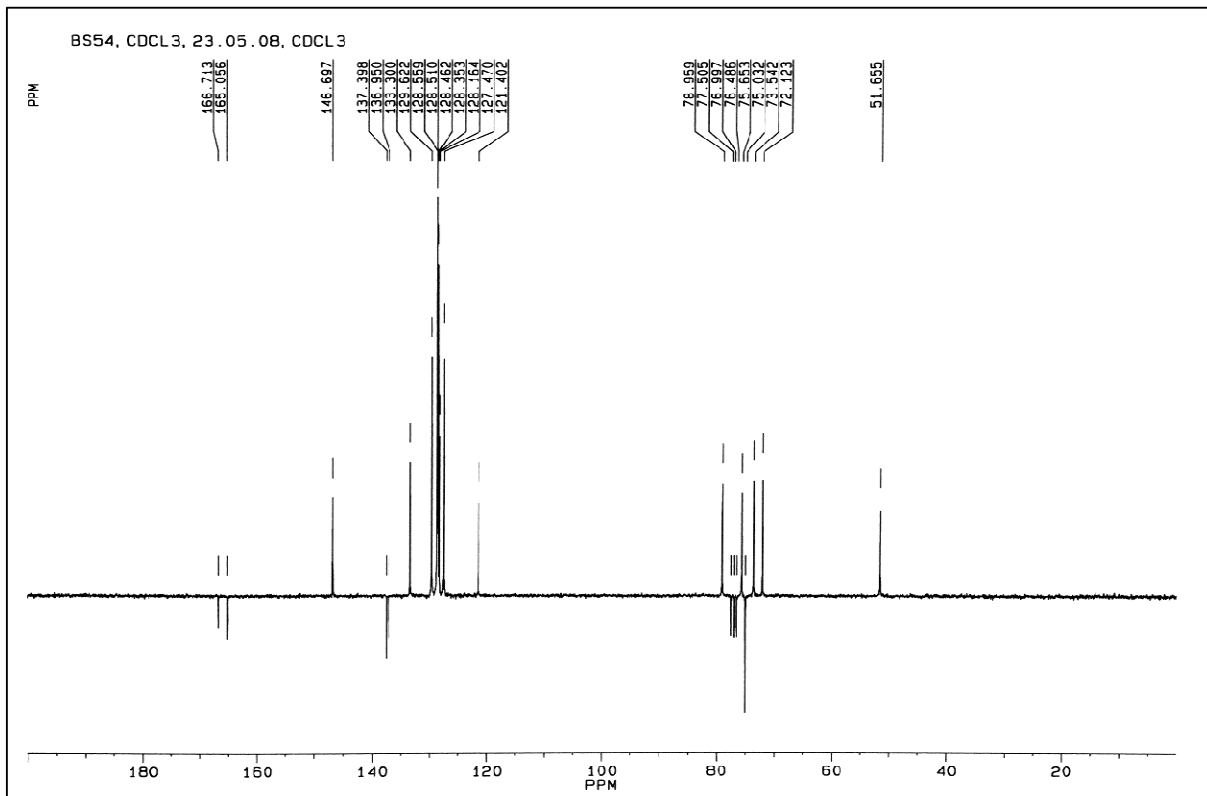
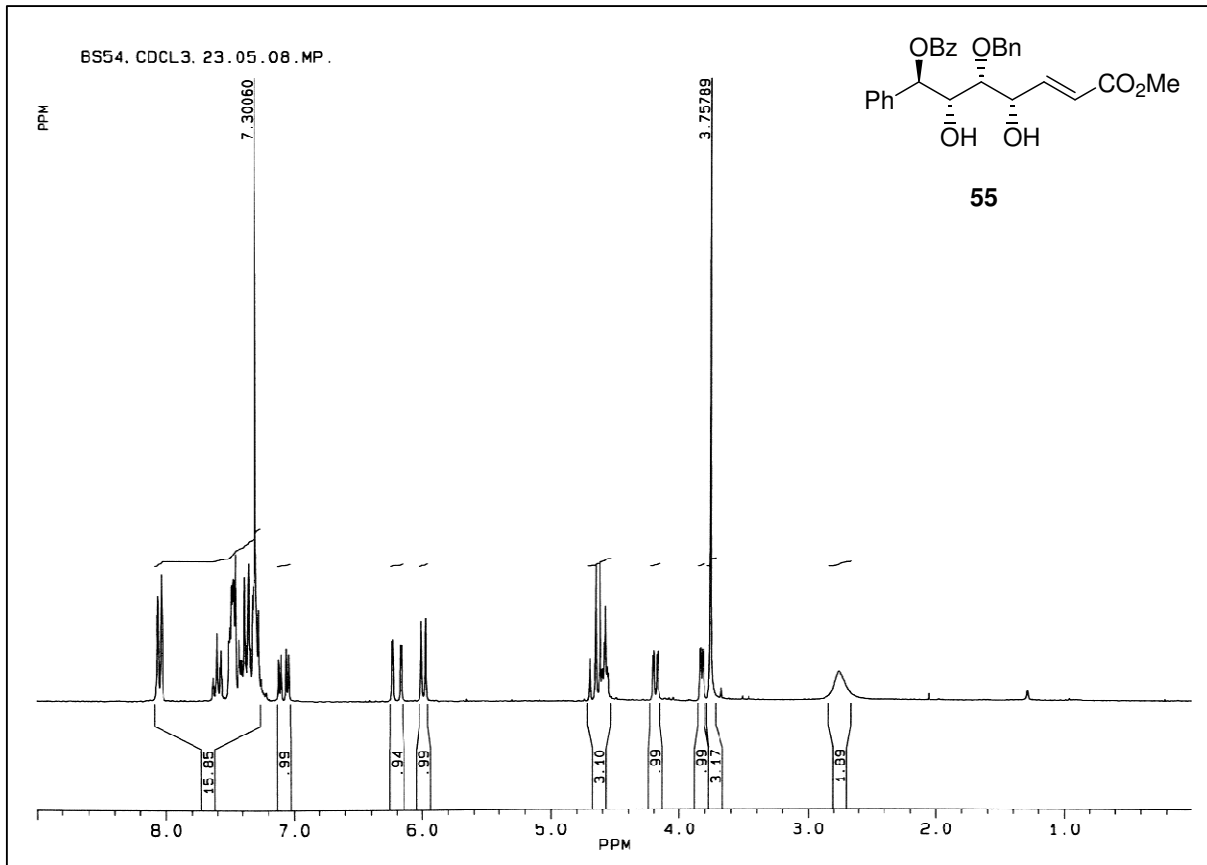
^1H i ^{13}C NMR Spektri jedinjenja *ent-9* (CDCl_3)

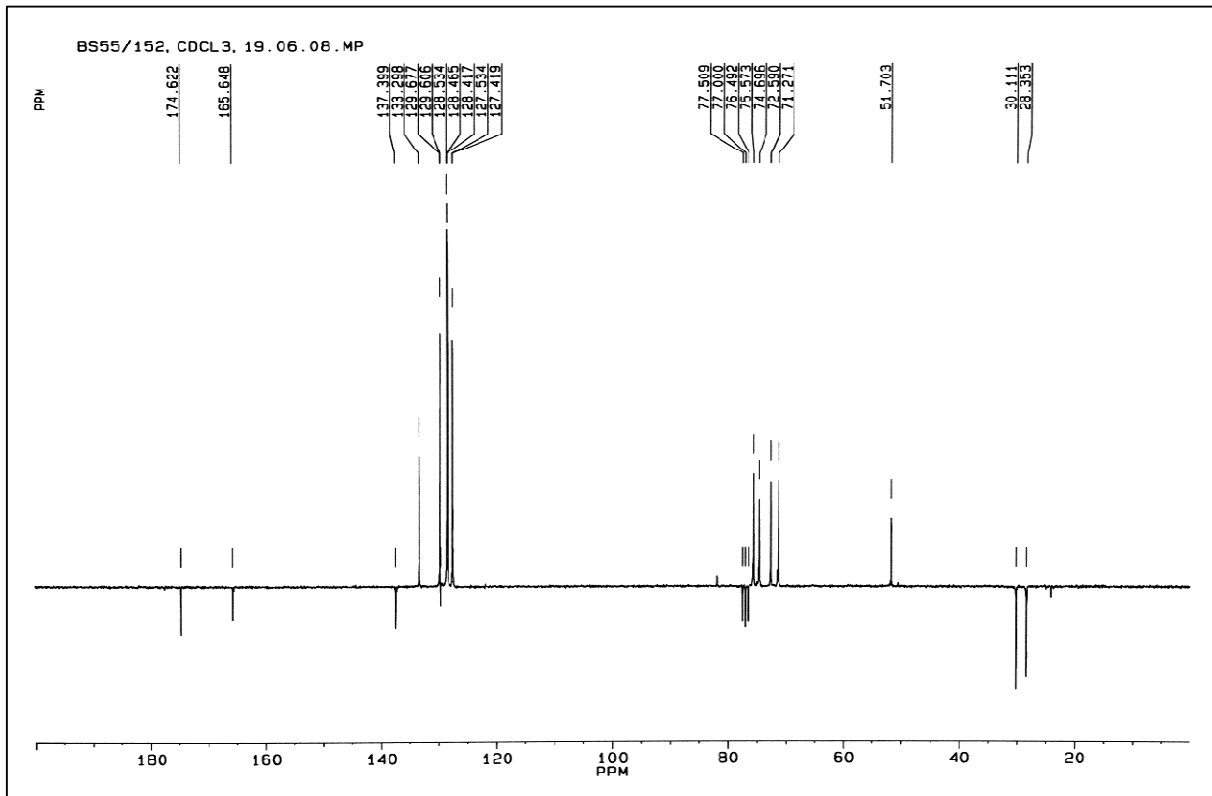
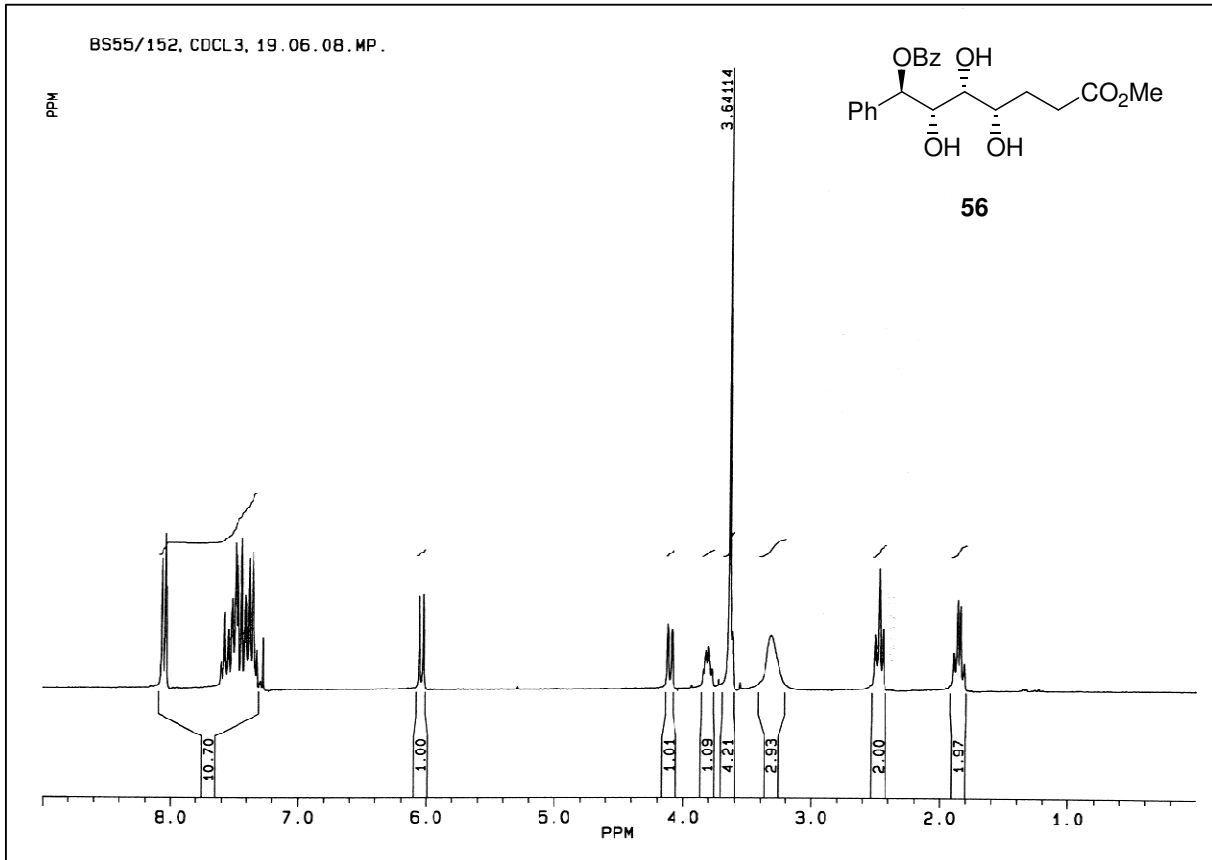
^1H i ^{13}C NMR Spektri jedinjenja 52 ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{D}_2\text{O}$)

^1H i ^{13}C NMR Spektri jedinjenja 53 ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{D}_2\text{O}$)

^1H i ^{13}C NMR Spektri (+)-goniofufurona (2; CDCl_3)

^1H i ^{13}C NMR Spektri jedinjenja 54 ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{D}_2\text{O}$)

^1H i ^{13}C NMR Spektri jedinjenja 55 (CDCl_3)

^1H i ^{13}C NMR Spektri jedinjenja 56 ($\text{CD}_3\text{COCD}_3 + \text{D}_2\text{O}$)

^1H i ^{13}C NMR Spektri 3-deoksi-kardiobutanolida (3a, CDCl_3)