

## NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU HEMIJSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

**Predmet:** Izveštaj o pregledu i oceni doktorske teze

**Kandidat:** Gordana Tasić, magistar hemijskih nauka

**Naziv teme:** *“Ciklizacione reakcije alilnih alkohola katalizovane paladijumovim kompleksima”*

**Komisija:** Dr Vladimir Savić, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu, Farmaceutski fakulteta

Dr Veselin Maslak, docent, Univerzitet u Beogradu, Hemijski fakultet

Dr Nina Todorović, naučni savetnik, Univerzitet u Beogradu, IHTM, Centar za hemiju,

Dr Dragana Milić, vanredni profesor, Univerzitet u Beogradu, Hemijski fakultet

Dr Zorana Tokić Vujošević, vanredni profesor, Univerzitet u Beogradu, Farmaceutski fakultet

Na sednici Nastavno-naučnog veća Hemijskog fakulteta, održanoj 11.09.2014. godine, određeni smo u Komisiju za ocenu naučne zasnovanosti teme doktorske disertacije (koja je prema članu 17 Pravilnika o doktorskim studijama i Komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije) mr Gordane Tasić, diplomiranog hemičara, asistenta na Katedri za organsku hemiju Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, prijavljene pod naslovom:

*“Ciklizacione reakcije alilnih alkohola katalizovane paladijumovim kompleksima”*

Pošto smo podnetu disertaciju pregledali, podnosimo sledeći

### IZVEŠTAJ

#### 1. PRIKAZ SADRŽAJA DOKTORSKE DISERTACIJE

Doktorska disertacija Gordane Tasić, pod naslovom *“Ciklizacione reakcije alilnih alkohola katalizovane paladijumovim kompleksima”*, napisana je na 186 strana i sadrži 117 shema, 28 slika, 13 tabela i 205 literaturnih navoda. Teza sadrži sledeća poglavlja: 1. *Opšti deo*, 2. *Naši radovi*, 3. *Eksperimentalni deo*, 4. *Zaključak na srpskom jeziku*, 5. *Zaključak na*

engleskom jeziku, 6. Literatura 7. Biografija. Pored navedenog, disertacija sadrži: *Sadržaj, Listu skraćenica i Zahvalnicu.*

U *Opštem delu* opisane su reakcije alilnih alkohola sa vinil- i aril-halogenidima promovisane paladijumovim katalizatorima. Literaturni rezultati su sistematizovani i predstavljeni u formi koja omogućava lako praćenje i razumevanje teksta. Prikazani su primeri inter- i intramolekulskih reakcija, a kritički su razmatrane i sve osobine koje jednu sintetičku metodologiju čine efikasnom.

U *Našim radovima* kandidat opisuje rezultate svojih istraživanja u dve celine. U prvom delu prikazana je studija sintetičke metodologije za dobijanje bicikličnog fragmenta koralstonidina i koralstonina primenom intramolekulske Heck-ove reakcije na alil-alkoholnu funkcionalnost. Osnovni problem u razvoju sinteze bio je kontrola regioselektivnosti u ključnoj fazi formiranja prstena, koja u odnosu na alil-alkoholnu funkcionalnost može biti *egzo* i *endo*. Iz tog razloga reakcija ciklizacije je najpre proučavana na model sistemu u cilju prepoznavanja faktora koji kontrolišu proces i omogućavaju selektivno dobijanje regioizomernih proizvoda. Metodologija razvijena na model sistemu primenjena je u sintezi bicikličnog skeleta pomenutih prirodnih proizvoda. Ciklizacije katalizovane paladijumom inicijalno su proučavane na odgovarajućem alil-alkoholnom derivatu, ali takođe i na konjugovanom ketonu dobijenom oksidacijom alil-alkohola. Upotrebom ovog ketona u reduktivnoj Heck-ovoj reakciji, uspešno je sintetisano biciklično jedinjenje, koje predstavlja skelet navedenih prirodnih proizvoda.

Drugi deo istraživanja obuhvata razvoj metodologije u sintezi policikličnih derivata indola koji imaju *N*-vinilnu funkcionalnost. U ovom delu teze kandidat se bavio proučavanjem reakcija za uvođenje vinilne-grupe na azotov atom indola i naknadnom anelacijom dobivenih derivata reakcijom metateze (RCM). Sinteza *N*-vinil derivata indola ostvarena je dvostepenom procedurom *N*-alilovanje/migracija dvostruke veze. Migracija dvostruke veze iz *N*-alilnog u *N*-vinilni položaj izvedena je pod blagim reakcionim uslovima u prisustvu baze. Anelacije vinil-indolnih derivata proučavane su na jedinjenjima koja su posedovala dodatnu alkensku funkcionalnu grupu. Tandem reakcijom alil-vinil izomerizacija/RCM izvedenom na ovim sistemima dobiveni su proizvodi sa *N*-vinilnom grupom unutar šestočlanog prstena. Iz istih polaznih jedinjenja primenom obrnute sekvence, RCM/alil-vinil izomerizacija, sintetisani su derivati sa jednim ugljenikom više u kojima je *N*-vinilna grupa deo sedmočlanog prstena. Ovakav strukturni fragment je prisutan u velikom broju prirodnih proizvoda koji sadrže indolno jezgro što

razvijenu sintetičku metodologiju čini značajnom. Efikasnost procedure je demonstrirana u sintezi ( $\pm$ )-debromarborescidina B koji je derivat prirodnog proizvoda bromarborescidina B.

U *Eksperimentalnom delu* kandidat daje detaljan opis procedura kojima su sintetisana nova jedinjenja. Navedene su i fizičko hemijske karakteristike kao i rezultati strukturnih analiza jedinjenja dobijeni primenom savremenih instrumentalnih tehnika (NMR, IR, MS).

U *Zaključku* su sumirani rezultati dobijeni u okviru ove doktorske disertacije.

*Literatura sadrži* 205 citata i obuhvata radove koji su relevantni za problematiku istraživanja kandidata.

## 2. KRATAK OPIS POSTIGNUTIH REZULTATA

U prvom delu doktorske disertacije prikazani su rezultati razvoja metodologije u sintezi bicikličnog skeleta prirodnih proizvoda korialstonina i korialstonidina. U drugom delu teze opisan je razvoj metodologije u sintezi policikličnih derivata indola koji imaju *N*-vinilnu funkcionalnost, primenom tandem transformacije: izomerizacija/RCM ili RCM/izomerizacija.

### A. Razvoj metodologije u sintezi bicikličnog skeleta korialstonina i korialstonidina

Sinteza funkcionalizovanog bicikličnog ketona koji predstavlja skelet korialstonina i korialstonidina, a ima strukturu azabiciklo[3.2.1]oktana zasnovana je na intramolekularnoj Heck-ovoj reakciji vinil-halogenida na alil-alkoholnu funkcionalnost. Osnovni problem u ovoj reakciji bio je kontrola regioselektivnosti u ciklizacionom koraku, pa je bilo neophodno proučiti faktore koji kontrolišu ovu fazu. U zavisnosti od načina ciklizacije koji u odnosu na alil-alkoholnu grupu može biti *egzo* ili *endo* postoji mogućnost dobijanja regioizomernih proizvoda, ali samo *endo*-ciklizacija vodi nastanku bicikličnog ketona, ciljnog molekula ove studije.

1. Intramolekularna Heck-ova reakcija je inicijalno proučavana na model sistemu kod kojeg bočni niz sadrži aril-jodid. Iako, u ovom slučaju, Heck-ovom reakcijom nastaje biciklični keton koji ima strukturu azabiciklo[4.2.1]nonana a ne željenog azabiciklo[3.2.1]oktana, ova ciklizacija omogućava uvid u faktore koji kontrolišu i usmeravaju proces ka *endo*-ciklizacionom proizvodu. Studijom intramolekularne Heck-ove reakcije na model sistemu utvrđeno je da:

a. Priroda hidroksilne-grupe alil-alkoholnog fragmenta koji učestvuje u Heck-ovoj reakciji utiče na regioselektivnost procesa:

- u -OTBDMS prekursoru dolazi do stvaranja nove C-C veze sa  $\beta$ -C-atomom alil-alkoholne funkcionalnosti (*egzo*-ciklizacija);

- u -OH prekursoru Heck-ovom reakcijom dolazi do stvaranja nove C-C veze sa  $\gamma$ -C-atomom alil-alkoholne funkcionalnosti (*endo*-ciklizacija). Ova ciklizacija vodi nastanku bicikličnog ketona koji ima strukturu azabiciklo[4.2.1]nonana.

b. Stereohemija grupa koje su vezane za ciklopentenski prsten, amidna i alkoholna, ima uticaja na raspodelu proizvoda u Heck-ovoj ciklizaciji. Kako je ciklizacioni prekursor korišćen kao smesa *cis*- i *trans*-diastereoizomera formiranje bicikličnog ketona *endo*-ciklizacijom je praćeno *sin*-eliminacijom PdH iz *trans*-izomera. Sporedni proizvod je dobiven *endo*-ciklizacijom koja je praćena *sin*-eliminacijom PdOH iz *cis*-izomera.

c. U prelaznom stanju koje vodi *endo*-proizvodu ciklizacije alkoholna grupa je vezana vodoničnom vezom za acetatni ligand na paladijumu u odnosu na prelazno stanje koje vodi *egzo*-proizvodu.

Razvijena sintetička metodologija na model sistemu primenjena je u sintezi bicikličnog skeleta (azabiciklo[3.2.1]oktana) pomenutih prirodnih proizvoda.

1. Ciklizacija promovisana paladijumom proučavana je na *cis*-ciklizacionom prekursoru sa alil-alkoholnom grupom. Intramolekulskom Heck-ovom reakcijom dobivena su tri proizvoda kao rezultat *endo*-ciklizacije što ukazuje na kompleksnost procesa. Ovom ciklizacijom željeni biciklični keton azabiciklo[3.2.1]oktanskog skeleta nije dobijen što je najverovatnije rezultat *cis*-stereohemije prekursora, kod kojeg *sin*-eliminacija PdH nije moguća. Alternativni pristup u sintezi bicikličnog skeleta zasnovan je na primeni konjugovanog ketona, koji je dobijen oksidacijom alilnog alkohola, u reduktivnoj Heck-ovoj reakciji. Studija intramolekulske Heck-ove reakcije pod reduktivnim uslovima urađena je u prisustvu Pd(OAc)<sub>2</sub>/PPh<sub>3</sub> kao katalitičkog sistema i različitih izvora hidridnog jona. U prisustvu Et<sub>3</sub>N kao redukujućeg reagensa u DMF-u kao rastvaraču izolovana su tri proizvoda u ukupnom prinosu od 55%. Ovom ciklizacijom dobijen je biciklični keton ali su izolovani i sporedni proizvodi kao rezultat reduktivnog dehalogenovanja i nukleofilne adicije vinil-paladijum intermedijera na keto grupu. Sintezom bicikličnog skeleta omogućena je potencijalna sinteza antimalarijskih prirodnih proizvoda, ali zahvaljujući primenjenoj sintetskoj strategiji i širem spektru derivata.

## B. Razvoj metodologije za sintezu *N*-vinil policikličnih derivata indola

U drugom delu teze proučavane su reakcije za uvođenje vinilne-grupe na azotov atom indolnog prstena i dalja anelacija dobijenih derivata reakcijom RCM. *N*-Vinilna funkcionalnost se nalazi u velikom broju indolnih prirodnih proizvoda, kao što su apotakamin, kribin, debromarborescidin B, sa različitim tipovima biološke aktivnosti.

1. Uvođenje jednostavne *N*-vinil grupe ostvareno je dvostepenom transformacijom koja obuhvata: *N*-alilovanje i naknadnu migraciju dvostruke veze. Nakon alilovanja, proučavanje reakcije izomerizacije dvostruke veze je vršeno u prisustvu kompleksa prelaznih metala, Grignard-ovog reagensa i nekoliko različitih baza. Migracija dvostruke veze iz *N*-alilnog u *N*-vinilni položaj postignuta je na sobnoj temperaturi u prisustvu baze *t*-BuOK ili NaH u DMSO-u kao rastvaraču. Na ovaj način dobijeni su različiti *N*-vinil indolni derivati u odličnom prinosu, najčešće kao smesa *Z/E* izomera. Migracija dvostruke veze izvršena je i na heterocikličnim *N*-alilnim sistemima kao što su *N*-alil-tetrahidrokarbazol, *N*-alil-benzimidazol i *N*-alil-benzotriazol. Proizvodi su dobiveni u relativno dobrom prinosu sa različitom *Z/E* selektivnošću. Efikasnost razvijene metodologije proučavana je na kompleksnim bis-alilovanim indolnim supstratima. Prisustvo još jedne alkenske funkcionalnosti ne menja tok reakcije, tako da su proizvodi izomerizacije izolovani u relativno dobrom prinosu sa odličnom hemoselektivnošću. Blagi reakcioni uslovi tolerišu prisustvo različitih funkcionalnih grupa kod složenijih bis-alilovanih indolnih derivata kao što su amidna, karbamatna, aril-jodidna.

2. *N*-vinil derivati koji su dobiveni migracijom dvostruke veze iz *N*-alil indolnih supstrata sa dodatnim alkenskim supstituentom, podvrgnuti su reakciji metateze (RCM). Reakcija je izvedena u prisustvu Grubbs II katalizatora (5 mol%) u 1,2-DCE-u kao rastvaraču. Proizvodi sa *N*-vinilnom grupom unutar šestočlanog prstena izolovani su u odličnom prinosu. Strateškim pristupom koji je zasnovan na obrnutom sledu reakcija, RCM-izomerizacija, iz istih polaznih jedinjenja sintetisani su derivati sa vinilnom grupom unutar sedmočlanog prstena.

3. Sekvenca metateza/izomerizacija primenjena je u sintezi ( $\pm$ )-debromarborescidina B koji je derivat prirodnog proizvoda bromarborescidina B.

### 3. UPOREDNA ANALIZA REZULTATA KANDIDATA SA PODACIMA IZ LITERATURE

Prirodni proizvodi korialstonin i korialstonidin pokazuju umerenu antimalarijsku aktivnost prema *P. falciparum*. U stručnoj literaturi nema podataka o sintezi ovih interesantnih molekula. Razvijena sintetička metodologija za dobijanje bicikličnog fragmenta ovih jedinjenja zasnovana je na primeni atraktivne hemije organopaladijumovih jedinjenja. U literaturi je prisutan ograničen broj studija koje se bave intramolekulskom Heck-ovom reakcijom cikličnih alilnih alkohola, kandidat je svojim istraživanjem proširio mogućnosti ove reakcije i demonstrirao njenu primenu u sintezi složenih bicikličnih jedinjenja. Sintetisan je skelet prirodnih proizvoda čijim daljim transformacijama bi bilo moguće dobiti ne samo prirodne proizvode nego i širi spektar derivata, što bi omogućilo detaljniju studiju odnosa strukture i aktivnosti.

Proučavanjem reakcije *N*-vinilovanje/metateza kandidat je razvio efikasnu metodu za sintezu policikličnih derivata indola. Usled neefikasnih literaturnih procedura (visoka temperatura, prisustvo baze) za uvođenje jednostavne *N*-vinil grupe na indol i njegove derivate, razvijena je dvostepena transformacija *N*-alilovanje-migracija dvostruke veze. Ova transformacija omogućava da se iz kompleksnih indolnih derivata sa dodatnom alkenom funkcionalnosti, anelacijom (izomerizacija/RCM ili RCM/izomerizacija) sintetišu prstenovi različite veličine iz istog polaznog jedinjenja.

### 4. OBJAVLJENI RADOVI KOJI ČINE DEO DOKTORSKE DISERTACIJE

#### a) Radovi objavljeni u istaknutim časopisima međunarodnog značaja (M22)

1. Gordana Tasić, Jelena Randjelović, Nikola Vušurović, Veselin Maslak, Suren Husinec, Vladimir Savić, **A highly regioselective, protecting group controlled, synthesis of bicyclic compounds via Pd-catalysed intramolecular cyclisations**, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2243-2246

Organic chemistry (24/58), IF<sub>2013</sub>=2,391

2. Gordana Tasić, Milena Simić, Stanimir Popović, Suren Husinec, Veselin Maslak, Vladimir Savić, **Indirect N-vinylation of indoles via isomerisation of N-allyl derivatives. Synthesis of (±)-debromoarborescidine B**, *Tetrahedron Lett.*, **2013**, 54, 4536-4539

Organic chemistry (24/58), IF<sub>2013</sub>=2,391

3. Gordana Tasić, Veselin Maslak, Suren Husinec, Nina Todorović, Vladimir Savić, **Study of the intramolecular Heck reaction: synthesis of bicyclic core of corialstonidine**, *Tetrahedron Lett.*, **2015**, 56 (19), 2529-2532

Organic chemistry (24/58), IF<sub>2014</sub>=2,379

#### b) Objavljena saopštenja koja čine deo disertacije

1. S. Popović, V. Savić, G. Tasić, S. Husinec,

**N-Alil/N-vinil izomerizacije indolovih derivata**

48. Savetovanje Srpskog hemijskog društva, Novi Sad, 17–18. april 2010., Zbornik radova, str. 163

2. V. Maslak, V. Savić, G. Tasić, N. Vušurović,

**Paladijumom katalizovane ciklizacije u sintezi biciklo[4.2.1]nonana**

50. Savetovanje Srpskog hemijskog društva, Beograd, 14-15 juni 2012., Zbornik radova, str. 154

3. G. Tasić, N. Vušurović, M. Simić, M. Petković, P. Jovanović, V. Savić

**Development of a synthetic route to corialstonidine**

8th International Conference of the Chemical Societies of the South-East European Countries, Belgrade, Serbia, June 27-29, 2013., Book of abstracts, page 12, usmeno saopštenje

## 5. ZAKLJUČAK

Komisija je na osnovu detaljnog pregleda doktorske teze **Gordane Tasić** pod naslovom **“Ciklizacione reakcije alilnih alkohola katalizovane paladijumovim kompleksima”**, zaključila da je kandidat sistematičnim i detaljnim proučavanjem intramolekulske Heck-ove reakcije na alil-alkoholnu funkcionalnost dao značajan doprinos daljem razvoju ove oblasti. Najznačajniji rezultati ovog rada ogledaju se u razvoju sintetičkog puta za dobijanje bicikličnog skeleta prirodnih proizvoda korialstonina i korialstonidina. Na ovaj način omogućena je potencijalna sinteza pomenutih prirodnih proizvoda, ali zahvaljujući primenjenoj strategiji i sinteza srodnih

derivata. Pored toga, kandidat je razvio sintezu policikličnih derivata indola sa *N*-vinilnom funkcionalnošću, primenom tandem procesa metateza/izomerizacija. Ova metodologija je primenjena u sintezi ( $\pm$ )-debromarborescidina B.

U toku izrade doktorske teze kandidat je objavio tri rada u istaknutim časopisima međunarodnog značaja (M22) i tri saopštenja na skupovima od nacionalnog značaja sa međunarodnim učešćem, sa jednim usmenim izlaganjem.

Na osnovu svega izloženog, Komisija smatra da su ispunjeni svi uslovi da se rad **Gordane Tasić** pod naslovom: “*Ciklizacione reakcije alilnih alkohola katalizovane paladijumovim kompleksima*”, prihvati kao doktorska teza, čime se stiču uslovi za sticanje akademskog stepena i zvanja doktora hemijskih nauka. Na osnovu toga, predlažemo Nastavno-naučnom veću Hemijskog fakulteta da se kandidatu **Gordani Tasić** odobri odbrana doktorske teze pod navedenim naslovom.

U Beogradu, 08.02. 2016. godine

Komisija:

Dr Vladimir Savić, redovni profesor  
Univerzitet u Beogradu, Farmaceutski fakultet, mentor

Dr Veselin Maslak, docent  
Univerzitet u Beogradu, Hemijski fakultet, mentor

Dr Nina Todorović, naučni savetnik,  
Univerzitet u Beogradu, IHTM, Centar za hemiju

Dr Dragana Milić, vanredni profesor  
Univerzitet u Beogradu, Hemijski fakultet

Dr Zorana Tokić Vujošević, vanredni profesor  
Univerzitet u Beogradu, Farmaceutski fakultet