



## Универзитет у Београду - Хемијски факултет

Студентски трг 12-16 • П. фах 51 • 11158 Београд 118, ПАК: 105305 • Тел/факс: 011-2184330 • <http://helix.chem.bg.ac.yu/>

Наставно научно већу Хемијског факултета

Поштоване колеге,

на седници Наставно-научног већа Хемијског факултета, одржаној дана 13. фебруара 2014, одређени смо у Комисију за оцену и одбрану докторске дисертације Миљана Биговића, дипломираног хемичара, под насловом: „Алиловање високо-функционализованим органометалним реагенсима: 4-(бромметил)-1,3-диоксол-2-он као синтетички еквивалент енолата хидроксиетона“. На основу увида у докторску дисертацију кандидата, подносимо следећи

### ИЗВЕШТАЈ

#### А) Приказ садржаја дисертације

Докторска дисертација Миљана Биговића написана је на 217 страна, садржи 132 шеме и 177 литературних навода. У дисертацији је описан нови реагенс за увођење високо-функционализованог алилног фрагмента у карбонилна једињења, помоћу метала као што су индијум или цинк. У дисертацији је приказана и могућност даљих трансформација добијених производа у корисне синтетичке интермедијере и производе што, у комбинацији са реакцијом алиловања, представља нову методу за регио- и стереоселективно добијање алдолних производа  $\alpha$ -хидроксиетона, који иначе нису лако доступни.

У Општем делу дат је преглед алиловања под Барбијеовим условима, преваходно помоћу цинка и индијума (који су коришћени у истраживањима описаним у овој докторској дисертацији). Нарочита пажња посвећена је алиловањима помоћу функционализованих органометалних реагенаса, с обзиром на то да даљи развој методологије у овој области представља тему ове докторске дисертације.

У делу Наши радови прво су приказани резултати иницијалних истраживања, усмерених ка развоју функционализованих алилујућих реагенаса, као што су 5-(3-бромпроп-1-ен-2-илокси)-1-пентен и 3-бром-1-фенилтио-1-пропин. Ова истраживања нису уродила

развојем реагенаса који би имали ширу синтетичку примену, из разлога који су објашњени у дисертацији.

У наредном поглављу (3.2.) описана су истраживања на развоју 4-(бромметил)-1,3-диоксол-2-она као алилујућег реагенса. Објашњено је због чега је као реагенс изабран баш овај молекул, а затим је описан поступак за његово препаративно добијање на грамској скали. Следи приказ реакција реагенса са карбонилним једињењима. Ароматични алдехиди брзо (15 мин) реагују са реагенсом, у присуству индијума, у воденој средини, на собној температури, при чему жељени производи (енол-карбонати са транспозицијом двоструке везе и хидроксилном групом у хомоалилном положају) настају у одличним приносима (83-96%, 8 примера). Реакције су дијастереоселективне и воде предоминантном настајању анти-производа, изузев у случајевима када у структури супстрата-алдехида постоји центар координације, који нарушава структуру прелазног стања. Алифатични алдехиди такође реагују под овим условима и дају производе алиловања у одличним проносима (76-91%, 5 примера), али са нижом дијастереоселективношћу. Поред алдехида, реакција алиловања извршена је и са циклохексаном и метил-пируватом, при чему су жељени производи добијени у добром приносу (52% у оба случаја). Ове реакције успешно су изведене и са цинком (уместо индијума), при чему су производи добијени у нешто нижим приносима (38-93%, 5 примера) и са нижом дијастереоселективношћу. Испитане су и реакције алиловања алдехида који имају стереоцентар дефинисане апсолутне конфигурације у  $\alpha$ -положају. Са Гарнеровим алдехидом производ је добијен у високом приносу (81%), али као еквимоларна смеша два (од укупно 4 могућа) изомера, чија је структура одређена рендгенском структурном анализом. Насупрот томе, реакција са перацетилованим дериватом арабинозе врши се са пуном стереоселективношћу, уз настајање искључиво једног (анти, анти) изомера (релативна конфигурација такође одређена рендгенско-структурном анализом).

Енол-карбонатна структурна јединица је високофункционализован фрагмент, који може представљати синтетички еквивалент неких других структура, које се чешће срећу у синтетичкој пракси. Стога је учињен напор да се развију методе депротекције и изомеризације иницијалних производа алиловања. Нађено је да се депротекција у одговарајуће дихидроксикетоне може извршити третманом помоћу жива(II)нитрата, у воденом диоксану (29-75%, 7 примера). Такође је нађено да се, под дејством каталитичке количине диизопропил-етиламина, иницијални производи (енол-карбонати) могу изомеризовати у цикличне карбонате дихидроксикетона (53-90%, 8 примера). Поменуте две трансформације „откривају“ алдолну структуру добијених производа и омогућавају примену новоразвијеног алилујућег реагенса као синтетичког еквивалента хидроксиацетонског енолата – реактивне врсте коју је тешко региоселективно генерисати и искористити за анти-селективне алдолне адиције.

Присуство егзо-метиленске двоструке везе у иницијалним производима представља мотив за примену реакција стварања везе угљеник-угљеник. Нађено је да се Хековом реакцијом може извршити алиловање иницијалних производа. Кључан услов за успех реакције је примена адитива – сребро-трифлуорацетата – који омогућава да се Хекова реакција изврши без присуства базе (базе изазивају изомеризацију иницијалног производа). Реакција је вршена како под класичним термичким условима, тако и под дејством микроталасног зрачења. Добијени су упоредиви приноси (38-61%, 8 примера), али су реакције у микроталасном реактору знатно брже.

На примеру малонске синтезе испитана је могућност коришћења бромметилдиоксолонског реагенса као електрофила: алкиловањем малонатног анјона жељени производ је добијен у приносу од 67%, чиме је показано да се овај функционализовани алилни фрагмент може увести и нуклеофилном супституцијом.

Добијени резултати укратко су приказани у Закључку, на српском и енглеском језику

(Summary), приложена је и кратка биографија кандидата.

#### Б) Упоредна анализа резултата кандидата са резултатима из литературе

Алил-група омогућава бројне синтетичке трансформације, због чега представља синтетички еквивалент различитих функционалних група. Стога је значај ове групе у органској синтези велики, а реакције алиловање карбонилних једињења помоћу органометалних реагенса изучавају се интензивно, о чему сведоч велики број радова у овој области, као и више прегледних чланака. Напредак који је остварен у последње две деценије огледа се у благим реакционим условима, толеранцији широког дијапазона функционалних група, коришћењу нетоксичних метала (индијум, цинк) и воде као (ко)растварача. Оно што остаје као изазов је виши степен функционализације алилног фрагмента, што је донекле остварено коришћењем алилних халогенида који садрже додатне супституенте, попут халогена, силил-група, естарске или карбоксилне групе. Са синтетичког становишта најинтересантније би било користити оксигеноване алил-групе, али оваквих примера у литератури нема много. Познати су примери у којима су коришћени естарски и етарски деривати и који су дали релативно успешне резултате. Реагенс који је Кандидат развио у оквиру своје докторске дисертације поседује виши степен функционализације (од свих до сада познатих аналогних реагенса) и цикличну структуру, што омогућава ефикаснију стереоконтролу у реакцијама нуклеофилне адиције. Стога се бромодиоксолански реагенс, развијен у оквиру ове тезе, може сматрати супериорним, у односу на до сада познате реагенсе овог типа и представља значајан допринос методологији органске синтезе. Овакво вредновање потврђује следећа чињеница: пошто су резултати дисертације публиковани у једном врхунском и једном водећем научном часопису (види наредно поглавље), стигао је позив од професора Анри Шарета (Универзитет у Монреалу, Канада), уредника едиције „Енциклопедија реагенса за органску синтезу“ (издавачке куће Џон Вајли и синови), да овај реагенс буде уврштен у Енциклопедију као значајан синтетички реагенс, што је и прихваћено.

#### Ц) Објављени резултати који чине део тезе

Научни радови публиковани у међународним научним часописима:

- 1) M. Bigović, V. Maslak, Z. Tokić-Vujošević, V. Divjaković and R. N. Saičić: A useful synthetic equivalent of a hydroxyacetone enolate, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4720-4723. (ИФ 5,862)
- 2) M. Bigovic, S. Skaro, V. Maslak, R. N. Saicic: Expanding the scope of the indium-promoted allylation reaction: 4-(bromomethyl)-1,3-dioxol-2-one as a synthetic equivalent of a 3-arylhydroxyacetone enolate *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6624-6626. (ИФ 2,391)

#### Д) Закључак

У оквиру своје докторске дисертације, кандидат Миљан Биговић развио је методу за алиловање карбонилних једињења високо-функционализованим алилујућим реагенсом. Уз методе за депротекцију, изомеризацију и ариловање производа, које су такође биле предмет истраживања у оквиру ове дисертације, развијена је ефикасна синтетичка метода за добијање производа регио- и стереоселективне алдолне адиције  $\alpha$ -хидроксикетона, које није лако добити другим методама. На основу добијених резултата развијен је један нови,

синтетички користан реагенс, што представља значајан научни допринос у области органске синтезе. Из тезе су до сада публикована два научна рада, један у врхунском и један у водећем међународном научном часопису. Стога предлажемо Наставно-научном већу Хемијског факултета да кандидату Миљану Биговићу одобри одбрану докторске дисертације под наведеним насловом.

У Београду, 17. 7. 2015.

Комисија

Др Радомир Н. Саичић, ментор  
редовни професор  
Хемијски факултет

Др Веселин Маслак, ментор  
доцент  
Хемијски факултет

Др Радомир Матовић  
научни саветник,  
ИХТМ Центар за хемију