

Наставно-научном већу
Универзитета у Београду – Хемијског факултета

ПРЕДМЕТ: Извештај комисије за оцену и одбрану докторске дисертације кандидата **Андреа Николић**, мастер хемичара

На редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду – Хемијског факултета, одржаној 10. марта 2022. године, изабрани смо за чланове Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације (одлука бр. 406/8) кандидата Андреа Николић, мастер хемичара, студента докторских студија и асистента Универзитета у Београду – Хемијског факултета, пријављене под насловом:

„Синтеза деривата 1*H*-тетразол-5-амина и 1*H*-пиразол-5-ола катализована комплексним једињењима паладијума”

Веће научних области природних наука Универзитета у Београду је на својој седници одржаној дана 24. јуна 2021. године, на захтев Хемијског факултета, дало сагласност на предлог теме докторске дисертације (евиденциони број 61206-2550/2-21). Комисија је докторску дисертацију прегледала и Наставно-научном већу подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

А. Приказ садржаја дисертације

Докторска дисертација Андреа М. Николић написана је на 106 страна А4 формата (фонт Times New Roman; величина 12 pt; проред 1; маргине 2 cm) и садржи 33 слике, 30 схема и 13 табела. Рад обухвата следећа поглавља: Увод (2 стране), Општи део (23 стране), Наши радови (23 стране), Експериментални део (32 стране), Закључак (1 страна) и Литература (12 страна, 183 цитата). Поред наведеног, дисертација садржи Прилог са 10 слика, 1 схемом и 3 табеле, Захвалницу, Сажетак на српском и енглеском језику (по 1 страна), Садржај (2 стране), Листу скраћеница (2 стране), Биографију кандидата (1 страна), Списак објављених и саопштених радова проистеклих из дисертације (1 страна), Изјаву о ауторству (1 страна), Изјаву о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада (1 страна) и Изјаву о коришћењу (2 стране).

У **УВОДУ** су дефинисани предмет и циљ истраживања докторске дисертације и дат је опис и садржај осталих поглавља који чине ову дисертацију.

У **ОПШТЕМ ДЕЛУ** дат је преглед литературе која описује значај једињења која садрже фрагмент 1*H*-тетразол-5-амина, као и методе за синтезу *N*,1-дисупституисаних-1*H*-тетразол-5-амина. У наставку Општег дела приказан је значај једињења која у својој структури имају фрагмент 3-(трифлуорметил)-1*H*-пиразола, док су у трећем делу приказани природни производи са фрагментом изохромена у структури и њихов значај у медицинској хемији. Такође, приказани су синтетички деривати изохромена и њихов значај у медицинској хемији.

У делу **НАШИ РАДОВИ** кандидаткиња је представила све резултате постигнуте у изради докторске дисертације. Описани су приступ у синтези 1-алкил- и 1-арил-1*H*-тетразол-5-амина, оптимизација реакционих услова за примену реакције формирања C–N везе катализоване комплексним једињењима паладијума у синтези *N*-арил-1-супституисаних-1*H*-тетразол-5-амина као и утицај структуре полазних једињења на исход реакције *N*-ариловања. У наставку израде докторске дисертације, описана је реакција Dimroth-овог премештања *N*,1-диарил-1*H*-тетразол-5-амина и предложен је механизам реакције. У последњем делу ове дисертације, представљен је приступ у синтези хибридних молекула који садрже фрагменте 3-(трифлуорметил)-1*H*-пиразола и изохромена у два корака у једном реакционом суду, а такође, показана је синтеза аналога хибридних молекула са фрагментом изотиохромена.

У **ЕКСПЕРИМЕНТАЛНОМ ДЕЛУ** дате су детаљне процедуре за синтезу једињења, као и подаци о карактеризацији (температуре топљења, спектроскопски подаци из ИЦ, ¹H и ¹³C НМР спектра, као и подаци добијени применом масене спектрометрије високе резолуције) свих нових једињења.

ЗАКЉУЧАК докторске дисертације садржи преглед најважнијих резултата и доприноса остварених током израде ове докторске дисертације.

У делу **ЛИТЕРАТУРА** налази се укупно 183 референци наведених на основу редоследа појављивања у тексту.

Поред наведеног, докторска дисертација садржи и **ПРИЛОГ** који се састоји из три дела. У првом делу дате су вредности енергија *N*,1-дисупституисаних-1*H*-тетразол-5-амина добијених применом рачунских метода. Други део прилога садржи детаљну анализу ¹H и ¹³C НМР спектра као и дводимензионалне НМР спектре једињења **131e**. У трећем делу прилога ове докторске дисертације приказан је утицај једињења **131a** на раст 60 ћелијских линија хуманог канцера.

Б. Кратак опис постигнутих резултата

У овој докторској дисертацији развијена је метода за синтезу *N*-арил-1-супституисаних-1*H*-тетразол-5-аминa заснована на реакцији *N*-ариловања катализованој комплексним једињењима паладијума. Описана је оптимизација реакционих услова паладијумом катализованог *N*-ариловања тетразол-5-аминa, који се због својих особина могу сматрати слабије реактивним у овој реакцији. Полазећи из 1-алкил-1*H*-тетразол-5-аминa и бромарена, применом оптималних реакционих услова, синтетисана су 23 деривата *N*-арил-1-алкил-1*H*-тетразол-5-аминa у добрим приносима. У реакцијама у којима су коришћени супстрати који поседују функционалне групе које су реактивне у присуству јаких база, показано је да је могуће добити жељене деривате употребом слабије базе. Добијање *N*-арил-1*H*-тетразол-5-аминa остварено је уклањањем бензил-групе са *N*1-атома *N*-арил-1-бензил-1*H*-тетразол-5-аминa применом реакције хидрогенолизе.

Применом оптимизованих реакционих услова у синтези *N*,1-диарил-1*H*-тетразол-5-аминa уочен је настанак производа Dimroth-овог премештања због чега је реакциона температура снижена на 35 °C. Синтетисано је 19 жељених *N*,1-диарил-1*H*-тетразол-5-аминa док производи Dimroth-овог премештања нису детектовани. На овај начин показано је да је могуће извођење реакције *N*-ариловања катализоване комплексним једињењима паладијума при блажим реакционим условима. Значајни допринос ове докторске дисертације представља синтеза библиотеке једињења *N*-арил-1-супституисаних-1*H*-тетразол-5-аминa. Једињења са различитим функционалним групама добијена су у добрим приносима.

Утврђено је да до реакције Dimroth-овог премештања *N*,1-диарил-1*H*-тетразол-5-аминa долази на повишеној температури. Испитивањем утицаја структуре *N*,1-диарил-1*H*-тетразол-5-аминa на исход реакције Dimroth-овог премештања закључено је да електронски ефекти супституената на ароматичним језгрима имају пресудну улогу на однос изомера *N*,1-диарил-1*H*-тетразол-5-аминa. Такође, пошто однос два изомера, након загревања, не зависи од структуре полазног једињења закључено је да је реакција контролисана термодинамичком стабилношћу два изомера. Применом *in silico* метода, потврђена је ова претпоставка. Показано је да једињења која су након реакције била у вишку, имају нижу вредност Gibbs-ове слободне енергије. Однос Gibbs-ових слободних енергија изомера поклапа се са односом изомера у реакционој смеси након загревања једног изомера. Такође, у овој докторској дисертацији предложен је први механизам Dimroth-овог премештања *N*,1-диарил-1*H*-тетразол-5-аминa. Корак који одређује брзину реакције је отварање прстена тетразола. Реакција Dimroth-овог премештања примењена је у синтези два нова деривата *N*,1-диарил-

1*H*-тетразол-5-амин који се не могу добити реакцијом *N*-ариловања 1-супституисаних-1*H*-тетразол-5-амин.

У последњем сегменту ове докторске дисертације приказана је синтеза хибридних молекула који садрже фрагменте 3-(трифлуорметил)-1*H*-пиразола и изохромена. Дериватизацијом супституисаних 3-(трифлуорметил)-1*H*-пиразола применом методологије у два корака у једном суду синтетисано је девет хибридних молекула. Први корак у секвенци представља реакција региоселективног алкиловања, која је праћена реакцијом *C*-*H* ариловања катализованом комплексним једињењем паладијума. Додатно, анализом ¹³*C* НМР спектра хибридних молекула уочена је појава ¹³*C*-¹⁹*F* спрезања кроз простор. Применом описане методологије синтетисан је и један аналог 3-арил-1-(трифлуорометил)-3,5-дихидроизохромено[3,4-*c*]пиразола са сумпором. Описана методологија задовољава неколико принципа зелене хемије. Прелиминарни резултати антипролиферативне активности једињења **131a** показују да ова једињења представљају добру основу за развитак нових биолошки активних једињења.

В. Упоредна анализа резултата кандидата са резултатима из литературе

Једињења која у структури садрже тетразол-5-амин имају примену у различитим областима хемије и хемијске индустрије. Супституисани 5-аминотетразоли показују антиинфламаторну, антибиотску и антиалергијску активност. Поред биолошке активности, деривати тетразол-5-амин нашли су примену у координационој хемији и индустрији експлозива.[1] Такође, примењују се као прекурсори реактивних интермедијера у реакцијама потпомогнутим светлом.[2] За добијање *N*-арил-1-супституисаних-1*H*-тетразол-5-амин најчешће се примењује методологија заснована на формирању тетразолског језгра полазећи из одговарајућих ацикличних прекурсора. Ова методологија обухвата синтезу структурно сложених прекурсора, а често настаје и смеша изомерних производа.[3] У овој докторској дисертацији кандидаткиња је развила прву методу за синтезу 1-супституисаних-*N*-арил-1*H*-тетразол-5-амин засновану на реакцији *N*-ариловања 1-супституисаних-1*H*-тетразол-5-амин катализованом комплексним једињењима паладијума. Приступ описан у овој докторској дисертацији омогућио је синтезу библиотеке од 23 нових 1-алкил-*N*-арил-1*H*-тетразол-5-амин. Такође, применом исте методологије под блажим реакционим условима, снижењем реакционе температуре, добијена је библиотека од 19 нових *N*,1-диарил-1*H*-тетразол-5-амин.

Dimroth-ово премештање 1*H*-тетразол-5-аминa први пут је уочено 1953. године приликом загревања моносупституисаних тетразол-5-аминa и 5-алкил-1-арил-1*H*-тетразол-5-аминa.[4] Ова трансформација углавном се јавља као нежељена реакција у синтези хетероцикличних једињења.[4] У овој докторској дисертацији показано је да до Dimroth-овог премештања *N*,1-диарил-1*H*-тетразол-5-аминa долази на повишеној температури. Такође, одређен је утицај структуре *N*,1-диарил-1*H*-тетразол-5-аминa на исход реакције премештања и предложен је механизам трансформације. На крају, реакција Dimroth-овог премештања је искоришћена за синтезу два нова деривата *N*,1-диарил-1*H*-тетразол-5-аминa која се не могу добити реакцијом *N*-ариловања 1-арил-1*H*-тетразол-5-аминa катализованом комплексним једињењима паладијума.

Пиразоли који у положају С3 имају трифлуорметил-групу представљају класу петочланих хетероцикличних једињења са широким спектром биолошке активности.[6] Одобрени лекови Целекоксиб (Celebrex™) и Мавакоксиб (Trococil™) представљају инхибиторе циклооксигеназа, и употребљавају се као антиинфламаторни агенси, а постоје и многа једињења која су тренутно у фази испитивања потенцијалне биолошке активности.[7] Језгро изохромена представља још једну привилеговану структуру, која такође чини део многих природних производа.[8] Ови природни производи, а и многи синтетички деривати изохромена, показују активности према различитим биолошким метама.[9] Показано је да спајање две или више привилегованих структура даје хибридне молекуле који могу имати боље физичко-хемијске особине и бољу биолошку активност у односу на два одвојена фрагмента.[10] У овој докторској дисертацији развијена је методологија за синтезу хибридних молекула који садрже две привилеговане подјединице – 3-(трифлуорметил)-1*H*-пиразол и изохромен. Описана методологија заснива се на секвенци две реакције – региоселективног алкиловања које је праћено реакцијом интрамолекулског С–Н ариловања катализованом комплексним једињењима паладијума. Девет нових једињења синтетисано је применом описане методологије у једном суду. Такође, синтетисан је и један дериват (трифлуорметил)-1*H*-пиразола и изотиохромена. Прелиминарни резултати антитуморске активности хибридних једињења синтетисаних у овој докторској дисертацији показују да ова једињења представљају добру полазну тачку за развој нових биолошки активних молекула.

Литература:

[1] Ostrovskii, V. A.; Koldobskii, G. I.; Trifonov, R. E. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III: Tetrazoles*. Elsevier Ltd., 2008. <https://doi.org/10.1016/B978-008044992-0.00517-4>

- [2] Ismael, A.; Fausto, R.; Cristiano, M. L. S. Photochemistry of 1- and 2-methyl-5-aminotetrazoles: structural effects on reaction pathways. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 11656–11663. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b02023>
- [3] Ostrovskii, V. A.; Popova, E. A.; Trifonov, R. E. *Advances in Heterocyclic Chemistry, Chapter One - Developments in Tetrazole Chemistry (2009–16)*. Vol. 123, Academic Press, **2017**. <https://doi.org/10.1016/bs.aihch.2016.12.003>
- [4] Finnegan, W. G.; Henry, R. A.; Lieber, E. Preparation and isomerization of 5-alkylaminotetrazoles. *J. Org. Chem.* **1953**, *18*, 779–791. <https://doi.org/10.1021/jo50013a002>
- [5] Van Poecke, S.; Negri, A.; Janssens, J.; Solaroli, N.; Karlsson, A.; Gago, F.; Balzarini, J.; Van Calenbergh, S. Synthesis, modeling and evaluation of 3'-(1-aryl-1*H*-tetrazol-5-ylamino)-substituted 3'-deoxythymidine derivatives as potent and selective human mitochondrial thymidine kinase inhibitors. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 892–901. <https://doi.org/10.1039/C0OB00591F>
- [5] J. Alvarez-Builla, J. J. Vaquero, J. Barluenga, *Modern heterocyclic chemistry, Five-Membered Heterocycles with Four Heteroatoms: Tetrazoles*. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag, **2011**. <https://doi.org/10.1002/9783527637737.ch15>
- [6] Ansari, A.; Ali, A.; Asif, M.; Shamsuzzaman, Review: biologically active pyrazole derivatives. *New J. Chem.* **2017**, *41*, 16–41. <https://doi.org/10.1039/C6NJ03181A>
- [7] Mykhailiuk, P. K. Fluorinated pyrazoles: From synthesis to applications. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 1670–1715. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c01015>
- [8] Zhou, M.; Lou, J.; Li, Y-K.; Wang, Y-D.; Zhou, K.; Ji, B-K.; Dong, W.; Gao, X-M.; Du, G.; Hu, Q-F. Versicolols A and B, two new prenylated isocoumarins from endophytic fungus *Aspergillus versicolor* and their cytotoxic activity. *Arch. Pharmacol Res.* **2017**, *40*, 32–36. <https://doi.org/10.1007/s12272-015-0588-5>
- [9] Myrianthopoulos, V.; Gaboriaud-Kolar, N.; Tallant, C.; Hall, M-L.; Grigoriou, S.; Brownlee, P. M.; Fedorov, O.; Rogers, C.; Heidenreich, D.; Wanior, M.; Drosos, N.; Mexia, N.; Savitsky, P.; Bagratuni, T.; Kastritis, E.; Terpos, E.; Filippakopoulos, P.; Müller, S.; Skaltsounis, A-L.; Downs, J. A.; Knapp, S.; Mikros, E. Discovery and optimization of a selective ligand for the switch/sucrose nonfermenting-related bromodomains of polybromo protein-1 by the use of virtual screening and hydration analysis. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 8787–8803. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00355>
- [10] Borsari, C.; Trader, D. J.; Tait, A.; Costi, M. P. Designing chimeric molecules for drug discovery by leveraging chemical biology. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 1908–1928. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b01456>

Г. Објављени и саопштени радови који чине део дисертације

Из резултата ове докторске дисертације проистекла су три рада у међународним научним часописима са SCI листе (два рада категорије M21 и један рад категорије M22).

Радови у врхунским међународним часописима (M21):

1. **Nikolić, A. M.**; Stanić, J.; Zlatar, M.; Gruden, M.; Anđelković, B.; Selaković, Ž.; Ajdačić, V.; Opsenica, I. M. Controlling Pd-Catalyzed N-Arylation and Dimroth Rearrangement in the Synthesis of *N*,1-Diaryl-1*H*-tetrazol-5-amines. *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 4794–4803. IF₂₀₂₀ = 4,354 (Chemistry, Organic 12/57). <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c00282>
2. **Nikolić, A. M.**; Živković, F.; Selaković, Ž.; Wipf, P.; Opsenica, I. M. One-Pot Two-Step Synthesis of Isochromene-Fused CF₃-Substituted Pyrazoles. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 5616–5619. IF₂₀₁₈ = 3,029 (Chemistry, Organic 16/57). <https://doi.org/10.1002/ejoc.202000942>

Рад у истакнутом међународном часопису (M22):

1. **Nikolić, A. M.**; Ajdačić, V.; Opsenica, I. M. Palladium-catalyzed N-Arylation of 1-substituted-1*H* tetrazol-5-amines, *J. Organomet. Chem.* **2019**, 880, 134–142. IF₂₀₁₉ = 2,304 (Chemistry, Inorganic & Nuclear 20/45, Chemistry, Organic 26/57). <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2018.11.007>

Д. Провера оригиналности докторске дисертације

Оригиналност докторске дисертације проверена је на начин прописан Правилником о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду (Гласник Универзитета у Београду, бр. 204/22.06.2018). Помоћу програма “iThenticate” утврђено је да количина подударача текста износи 20%. Овај степен подударности последица је цитата, личних имена, назива једињења, библиографских података о коришћеној литератури, тзв. општих места и података, као и навођења података о карактеризацији једињења и претходно публикованих резултата докторандових истраживања, који су проистекли из њене дисертације, што је у складу са чланом 9. Правилника. На основу свега изнетог, Комисија сматра да извештај указује на оригиналност докторске дисертације, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

Ђ. Закључак

На основу приказаних резултата, Комисија је закључила да је у поднетој докторској дисертацији под називом „Синтеза деривата 1*H*-тетразол-5-амин и 1*H*-пиразол-5-ола катализована комплексним једињењима паладијума”, кандидаткиња Андреа М. Николић, мастер хемичар, успешно одговорила на задате циљеве у оквиру којих је развила методу за синтезу *N*-арил-1-супституисаних-1*H*-тетразол-5-амин засновану на реакцији *N*-ариловања 1-супституисаних-1*H*-тетразол-5-амин катализованом комплексним једињењима паладијума. Кандидаткиња је показала да је за тетразол-5-амине, који се због својих особина могу сматрати слабије реактивним у паладијумом катализованом реакцији *N*-ариловања, могућ проналазак оптималних реакционих услова. Применом оптимизованих реакционих услова, синтетисана су 23 нова деривата *N*-арил-1-алкил-1*H*-тетразол-5-амин у добрим приносима. Серија 19 деривата *N*,1-диарил-1*H*-тетразол-5-амин добијена је применом блажих реакционих услова, односно снижавањем реакционе температуре на 35 °С. На овај начин показано је да је могуће извођење реакције *N*-ариловања катализоване комплексним једињењима паладијума при блажим реакционим условима. Велики допринос ове докторске дисертације представља синтеза библиотеке једињења *N*-арил-1-супституисаних-1*H*-тетразол-5-амин. Синтетисани деривати окарактерисани су применом спектроскопских техника (ИЦ, ¹Н и ¹³С НМР) и масене спектрометрије високе резолуције. У наставку докторске дисертације, утврђено је да *N*,1-диарил-1*H*-тетразол-5-амин подлежу реакцији Dimroth-овог премештања на повишеној температури. Испитан је утицај структуре *N*,1-диарил-1*H*-тетразол-5-амин на исход реакције Dimroth-овог премештања и закључено је да електронски ефекти супституената на ароматичним језгрима имају пресудну улогу на однос изомера. Применом експерименталних и *in silico* метода показано је да је реакција премештања термодинамички контролисана, а такође, предложен је први механизам Dimroth-овог премештања *N*,1-диарил-1*H*-тетразол-5-амин. Реакција Dimroth-овог премештања је примењена у синтези два нова деривата *N*,1-диарил-1*H*-тетразол-5-амин која се не могу добити реакцијом *N*-ариловања 1-супституисаних-1*H*-тетразол-5-амин. У последњем сегменту дисертације, кандидаткиња је приказала синтезу хибридних молекула који садрже фрагменте 3-(трифлуорметил)-1*H*-пиразола и изохромена применом методологије у два корака у једном суду. Први корак представља реакција региоселективног алкиловања, која је праћена реакцијом С–Н ариловања катализованом комплексним једињењем паладијума. Девет жељених деривата, са различитим функционалним групама, добијено је у добрим приносима. Применом описане методологије синтетисан је и један аналог 3-арил-1-(трифлуорометил)-3,5-дихидроизохромено[3,4-*c*]пиразола са сумпором. Описана методологија задовољава неколико принципа зелене хемије. Прелиминарни резултати

антипролиферативне активности хибридних молекула указали су да би ова једињења могла да буду добра основа за развитак нових биолошки активних једињења. На основу свега наведеног, а у складу са Законом о високом образовању, Статутом Универзитета у Београду – Хемијског факултета, Комисија сматра да су испуњени сви услови за одбрану докторске дисертације и са задовољством предлаже Наставно-научном већу Универзитета у Београду – Хемијског факултета да поднету докторску дисертацију Андree М. Николић, под насловом „Синтеза деривата 1*H*-тетразол-5-аминa и 1*H*-пиразол-5-ола катализована комплексним једињењима паладијума”, прихвати и одобри њену одбрану за стицање академског звања доктора хемијских наука.

У Београду, 05. 04. 2022.

Комисија:

Др Драгана Р. Милић, редовни професор
Универзитета у Београду – Хемијског факултета

Др Маја А. Груден-Павловић, редовни професор
Универзитета у Београду – Хемијског факултета

Др Бојан З. Вуловић, доцент
Универзитета у Београду – Хемијског факултета

Др Владимир Д. Ајдачић, научни сарадник
Иновационог Центра Хемијског факултета у Београду

Др Јована Француз, ванредни професор
Природно-математичког факултета Универзитета у Новом Саду