



## Универзитет у Београду - Хемијски факултет

Студентски трг 12-16 • П. факс 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 15. јануара 2015, одређени смо у Комисију за оцену и одбрану докторске дисертације Милоша Трајковића, дипломираног хемичара, под насловом: „Енантиоселективне синтезе једињења значајних за медицину: оселтамивир-фосфат (тамифлу), сваинсонин и платензимицин“. На основу увида у докторску дисертацију кандидата, подносимо следећи

### ИЗВЕШТАЈ

#### А) Приказ садржаја дисертације

Докторска дисертација Милоша Трајковића написана је на 160 страна, садржи 85 шема, 14 слика, 2 таблице и 314 литературних навода. У дисертацији су описане две енантиоселективне формалне синтезе оселтамивир-фосфата (тамифлуа), енантиоселективне тоталне синтезе сваинсонина и 8-епи-сваинсонина, као и синтетичка студија платензимицина. Заједничка карактеристика ова три циљна молекула је да су значајни за медицину: оселтамивир-фосфат (тамифлу) је данас једини комерцијално доступан орално активни лек против птичјег грипа; сваинсонин је моћан и селективан инхибитор гликозилаза, који може наћи примену у борби против различитих болести, док је платензимицин антибиотик са јединственим механизмом дејства, активан против бактеријских сојева *Staphylococcus aureus* отпорног на метицилин, односно *Enterococcus sp* и *Escherichia coli*, отпорних на ванкомицин.

Прва формална синтеза оселтамивирира заснива се на примени алдолних реакција. Прва алдолизација је енантиоселективна и омогућава увођење два (од укупно три) стереоцентра у молекулу оселтамивирира, док друга, органокатализована алдолна реакција води затварању циклохексеновог прстена. Ова синтеза је остварена у 10 корака, у укупном приносу од 5%. Друга формална синтеза оселтамивирира заснива се на дијастереоселективном алиловању алдехида изведеног из (S)-пироглутаминске киселине, као природног хиралног прекурсора. Планирано затварање циклохексенског прстена алдолном реакцијом није било могуће, па је развијена алтернативна метода, која се заснива на олефинској измени, чиме је синтеза Коријевог интермедијера остварена у 13 корака, у укупном приносу од 10%.

Синтеза сваинсонина заснива се на тактичкој комбинацији реакција: органокатализована алдолизација/редуктивно аминовање, која омогућава веома брз пораст молекулске комплексности у синтезама полихидроксилованих азотних алицикличних система. Ова синтеза је остварена у 9 корака, у укупном приносу од 24%, што је чини

најкраћом и најефикаснијом синтезом овог природног производа, у којој се не користе хирални прекурсори. Поред сваинсонина, синтетисан је и 8-епи-сваинсонин, који је такође интересантан за биолошка и медицинска истраживања; његова синтеза реализована је у 7 корака, у укупном приносу од 28%, што је чини најефикаснијом од свих до сада описаних синтеза овог једињења.

Први задатак у синтетичкој студији платензимицина била је конструкција циклохексеновог прстена. Ова трансформација успешно је остварена реакцијом диена Данишевског и диенофила изведеног из млечне киселине (како је и било планирано), али се показало да механизам реакције не обухвата очекивану циклоадицију, већ домино-секвенцу: Мукајама-Мајклова адиција/Мајклова адиција/елиминација. Изградња следеће структурне јединице - спироциклопентеновог прстена – заснива се на комбинацији декарбоксилативног алиловања и олефинске циклизационе измене, при чему је Кандидат дошао до интересантних опажања у вези стереохемијског исхода реакције. Ова синтетичка студија достигла је ниво напредног синтетичког интермедијера и очекује се да ће даљи рад у лабораторији омогућити комплетирање енантоселективне тоталне синтезе платензимицина.

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

Кандидат се прихватио рада у изузетно атрактивној и актуелној области, у којој су истраживања веома динамична, а конкуренција јака. О томе сведоче следећи подаци о молекулима који представљају синтетичке мете ове докторске дисертације: до сада су публиковане 64 тоталне синтезе оселтамивира, 67 синтеза сваинсонина, 16 синтеза 8-епи-сваинсонина и 29 синтеза платензимицина, а на овој проблематици радили су истраживачки тимови како из академије, тако и фармацеутске индустрије.

Када је реч о синтезама оселтамивира, допринос ове докторске дисертације је у новом синтетичком приступу овој класи једињења. Мада су неке од већ познатих тоталних синтеза оселтамивира краће и ефикасније од ових које су описане у дисертацији, другачији синтетски приступ омогућава добијање структурних аналога за студије односа структуре и активности. што ове синтезе чини комплементарним раније описанима. Такође, у овом делу је описана и нова синтеза Гарнеровог алдехида – корисног хиралног синтона, који се у литератури помиње преко 350 пута, у синтезама различитих једињења. Описано је 9 синтеза овог једињења, а синтеза развијена у овој дисертацији, по једноставности експерименталног поступка, приносу и чистоћи производа, представља један од бољих метода за добијање Гарнеровог алдехида.

Синтезе сваинсонина и 8-епи-сваинсонина заснивају се на савременим синтетичким методама развијеним у нашој лабораторији и спадају међу најефикасније синтезе ових једињења које су до данас публиковане. Приступ који је овде описан може наћи примену у ефикасним синтезама већег броја других полихидроксилованих алкалоида, природних производа и синтетичких аналога.

Синтетичка студија платензимицина заснива се на реакцијама и приступу који до сада нису били коришћени у синтези овог једињења. Иако су у литератури описане краће синтезе, значајно је да се низ од 10 корака, описаних у овој докторској дисертацији, врши са изузетно високим укупним приносом од 50%, што отвара могућност да ова синтеза, када буде комплетирана, буде једна од најефикаснијих.

Ц) Објављени резултати који чине део тезе

Научни радови публиковани у међународним научним часописима:

1. M. Trajkovic, Z. Ferjancic and R. N. Saicic: *Formal synthesis of (-)-oseltamivir phosphate, Synthesis*, **2013**, 45, 389-395.
2. M. Trajkovic, Z. Ferjancic, R. N. Saicic: *A convenient procedure for the preparation of Garner's aldehyde, Tetrahedron: Asymmetry*, **2012**, 23, 602.
3. M. Trajkovic, Z. Ferjancic and R. N. Saicic: *An aldol approach to the enantioselective synthesis of (-)-oseltamivir phosphate, Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 6927.
4. M. Trajkovic, V. Balanac, Z. Ferjancic, R. N. Saicic: *Total synthesis of (+)-swainsonine and (+)-epi-swainsonine, RSC Adv.* **2014**, 4 (96), 53722-53724.

Саопштења на међународним научним скуповима:

- 1) Vesna Balanac, Milos Trajkovic, Zorana Ferjancic and Radomir N. Saicic *Total Synthesis of (+)-Swainsonine and (+)-8-epi-Swainsonine, 14th Belgian Organic Synthesis Symposium, Louvain-la-Neuve, Belgija, 13-18. jul 2014, Book of abstracts P271 (str. 320).*

#### Д) Закључак

У оквиру своје докторске дисертације, кандидат Милош Трајковић остварио је оригиналне енантоселективне синтезе три једињења значајна за медицину: антивиралног агенса оселтамивир-фосфата (тамифлуа), сваинсонина и његовог 8-епимера (полихидроксилни алкалоиди, инхибитори гликозилазе). Такође, развио је нови поступак за добијање Гарнеровог алдехида – важног хиралног синтона који има широку примену у органској синтези. Поред тога, извршио је синтетичку студију антибиотика платензимицина, којом се веома приближио тоталној синтези овог једињења. Добијени резултати представљају не само значајна синтетичка остварења, већ и доприносе методологији органске синтезе. Из тезе су до сада публикована укупно четири научна рада: два у врхунским и два у водећим међународним научним часописима (у припреми је још један рад у врхунском међународном научном часопису). Стога предлажемо Наставно-научном већу Хемијског факултета да кандидату Милошу Трајковићу одобри одбрану докторске дисертације под наведеним насловом.

У Београду, 10. 11. 2015.

Комисија

Др Радомир Н. Саичић, ментор  
редовни професор  
Хемијски факултет

Др Зорана Фернајчић, ментор  
ванредни професор,  
Хемијски факултет

Др Филип Бихеловић  
доцент  
Хемијски факултет

Др Радомир Матовић  
научни саветник,  
ИХТМ Центар за хемију