

NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU HEMIJSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na redovnoj sednici Nastavno-naučnog veća Hemijskog fakulteta Univerziteta u Beogradu održanoj 11. septembra 2014. godine, određeni smo u Komisiju za pregled i ocenu doktorske disertacije mr **Zdravka Džambaskog**, istraživača-saradnika Instituta za hemiju, tehnologiju i metalurgiju-Centar za hemiju, prijavljene pod naslovom:

"2-ALKILIDEN-4-OKSOTIAZOLIDIN-S-OKSID: SINTEZA, STRUKTURA I HEMIJSKE TRANSFORMACIJE"

Pošto smo pregledali podnetu doktorsku disertaciju, podnosimo Nastavno-naučnom veću sledeći

IZVEŠTAJ

A. Prikaz sadržaja disertacije

Doktorska disertacija mr Zdravka Džambaskog, napisana na 187 strana, podeljena je na sledeća poglavlja: **Uvod** (3 strane), **Opšti deo** (42 strane), **Naši radovi** (58 strana), **Eksperimentalni deo** (63 strane), **Zaključak** (4 strane), Zaključak na engleskom jeziku – **Conclusion** (3 strane), **Literatura** (15 strana), i **Biografija** (1 strana). Pored navedenog, disertacija sadrži *Izvod na srpskom i engleskom jeziku* (po 2 strane), *Sadržaj* i *Zahvalnicu*. Teza sadrži 88 shema, 27 slika, 23 tabele i 335 literaturna navoda.

U **Uvodu** kandidat definiše temu ove doktorske disertacije koja se odnosi na ispitivanje reakcije oksidacije sumpora do sulfoksida u seriji 2-alkiliden-4-oksotiazolidina, koji se razlikuju po supstuentima vezanim za egzocikličnu dvostruku vezu, atom azota u prstenu i C(5) atom u prstenu, stereoheмиjsku karakterizaciju dobijenih sulfoksida i utvrđivanje stepena i uzroka diastereoselektivnosti koja se očekuje za 5-supstituisane derivate. Imajući u vidu značaj sulfoksidne funkcionalne grupe u biološki aktivnim i farmakološki značajnim jedinjenjima, detaljno ispitivanje ove reakcije, kao i stereoheмиjska karakterizacija proizvoda od značaja su za dalja ispitivanja biološke aktivnosti ovih jedinjenja. Drugi deo ove disertacije odnosi se na ispitivanje reaktivnosti 5-nesupstituisanih sulfoksida pod uslovima Pummere-ove reakcije, u cilju dalje funkcionalizacije ispitivanih tiazolidinonskih sistema i utvrđivanja regioselektivnosti reakcije kod alkil-alkenil-sulfoksida.

U odeljku **Opšti deo** kandidat daje pregled literature koja se odnosi na strukturu sulfoksidne funkcionalne grupe, osobine sulfoksida, njihovo dobijanje i njihovu reaktivnost. Ovaj deo takođe sadrži i pregled literature koja se odnosi na Pummerer-ovu reakciju, klasičnu i njene varijante, kao i sintetički značaj ove reakcije. Posebna pažnja posvećena je reakcijama sulfoksida koje su inicirane tionil-hloridom, kao i hemiji hlorsulfonijum-jona koja je značajna rezultate istraživanja.

U odeljku **Naši radovi** kandidat prikazuje rezultate svojih istraživanja. Opisana je i diskutovana: i) optimizacija reakcionih uslova za dobijanje sulfoksida, ii) sinteza serije tiazolidinonskih sulfoksida pod optimalnim reakcionim uslovima, iii) strukturalna i stereochemijska karakterizacija dobijenih sulfoksida, iv) stepen i uzrok diastereoselektivnosti u slučaju 5-supstituisanih derivata, v) Pummerer-ova reakcija inicirana anhidridom sirćetne kiseline, anhidridom trifluorsirćetne kiseline, tionil-bromidom i tionil-hloridom, uključujući objašnjenje zapažene visoke regioselektivnosti.

U **Eksperimentalnom delu** dati su detaljni postupci sinteze svih novih jedinjenja koja su opisana u radu, kao i svi spektralni podaci.

U odeljku **Zaključak**, koji je dat na srpskom i na engleskom jeziku, kandidat kratko opisuje najznačajnije rezultate svog rada.

Odeljak **Literatura** obuhvata 335 citata koji su relevantni za problematiku istraživanja kandidata.

B. Kratak opis postignutih rezultata

Prvi deo ove doktorske disertacije odnosi se na sintezu, strukturalnu i stereochemijsku karakterizaciju 2-alkiliden-4-oksotiazolidinskih *S*-oksida, a drugi deo na ispitivanje regioselektivnosti Pummerer-ove reakcije dobijenih 5-supstituisanih sulfoksida uz primenu anhidrida sirćetne kiseline, anhidrida trifluorsirćetne kiseline, tionil-bromida i tionil-hlorida kao aktivatora.

Utvrđeni su najoptimalniji reakcioni uslovi za dobijanje sulfoksida, polazeći iz 2-alkiliden-4-oksotiazolidina koji se razlikuju po supstituentima vezanim za egzocikličnu dvostruku vezu, atom azota u prstenu i C(5) atom u prstenu. Sintetisana je serija sulfoksida **3.20-3.22** u dobrom prinosu, 51-95%, oksidacijom sa *m*-CPBA u metilen-hloridu na 0 °C. Odnos supstrat/oksidaciono sredstvo variran je u opsegu 1:1,5 do 1:2. Urađena je strukturalna karakterizacija dobijenih sulfoksida primenom IR i NMR spektroskopije, masene spektrometrije visoke rezolucije i elementarne analize. Stereochemijska karakterizacija 5-supstituisanih sulfoksida postignuta je kombinacijom NMR spektroskopskih podataka i teorijskih izračunavanja. U tu svrhu, strukture polaznih tiazolidinona i dobijenih sulfoksida optimizovane su na DFT nivou, primenom B3LYP funkcije i 6-31G(d) baznog seta. ¹³C NMR hemijska pomeranja izračunata su primenom GIAO metode za izolovane molekule u gasnoj fazi i u prisustvu rastvarača (hloroform i dimetil-sulfoksid), koji su modelovani

IEFPCM modelom. Za teorijske proračune korišćeni su Gaussian 03 i Gaussian 09 programski paketi. Odlična korelacija eksperimentalnih i izračunatih ^{13}C NMR hemijskih pomeranja omogućila je stereohemijsku karakterizaciju dobijenih 5-supstituisanih tiazolidin-S-oksida. Utvrđena je umerena diastereoselektivnost od 57-74% diastereomernog viška. Glavni diastereomer okarakterisan je kao *sin*, imajući u vidu prostorni raspored sulfoksidnog kiseonika i supstituenta u položaju C(5) u prstenu. Najznačajniji ^{13}C NMR signali za razlikovanje stereoisomera su oni koji potiču od C(5) i C(5') atoma, odnosno ugljenika u α - i β -položaju u odnosu na sulfoksidnu grupu.

Praćenjem toka reakcije oksidacije pomoću NMR spektroskopije, utvrđeno je da je u slučaju 5-supstituisanih derivata reakcija kontrolisana prilazom reagensa sa sterno manje zaštićene strane atoma sumpora, što vodi formiranju termodinamički manje stabilnog *anti*-izomera. Odnos izomera se ne menja stajanjem u rastvoru. Konačni stereohemijski ishod reakcije, gde je termodinamički stabilniji *sin*-izomer glavni proizvod, rezultat je epimerizacije na C(5)-atomu u toku obrade reakcione smese.

Veća stabilnost *sin*-izomera pripisana je stvaranju intramolekulske C(5')–H...O–S vodonične veze, kao i boljoj $\sigma_{\text{C}(5)\text{-H}} \rightarrow \sigma_{\text{S-O}}^*$ delokalizaciji elektrona u poređenju sa $\sigma_{\text{C}(5)\text{-C}(5')} \rightarrow \sigma_{\text{S-O}}^*$ delokalizacijom kod *anti*-izomera.

Pod Pummerer-ovim uslovima reakcije dobijene su dve vrste proizvoda.

1) α -supstituisani sulfidi (5-supstituisani tiazolidinoni) **3.36-3.39** kada je aktivator (ujedno i rastvarač) anhidrid sirćetne kiseline na temperaturi od 100 °C, anhidrid trifluorsirćetne kiseline u metilen-hloridu na 0 °C, tionil-bromid u metilen-hloridu na temperaturi od –10 °C do sobne temperature i tionil-hlorid u ključalom toluenu. Sve ove reakcije slede mehanizam klasičnog Pummerer-ovog premeštanja.

2) Vinil-hloridi **3.40** kada je aktivator tionil-hlorid u metilen-hloridu na temperaturi od –10 °C do sobne temperature.

Regioselektivnost reakcije je 100%, osim u jednom slučaju kada je dobijena smesa α -supstituisanog sulfida **3.39a** i vinil-hlorida **3.40a** u odnosu 2:1 (reakcija supstrata **3.20a** sa tionil-hloridom u ključalom toluenu). Na osnovu eksperimentalnih zapažanja i literaturnih podataka, stvaranje vinil-hlorida, tj. supstitucija vinilnog vodonikovog atoma hlorom, objašnjena je stvaranjem hlorsulfonijum-soli **3.50** kao ključnog intermedijera. Njegovo stvaranje objašnjeno je nukleofilnim napadom hloridnog anjona na atom sumpora u aktiviranom sulfoksidu. Transferom hloronijum-jona na dvostruku vezu nastaje rezonanciono stabiliovan katjonski intermedijer **3.51**. Preuzimanjem protona stvaraju se vinil-hloridi, a faktor koji vodi reakciju u smeru supstitucije vodonik, umesto adicije na dvostruku vezu, je formiranje stabilnih, konjugovanih proizvoda.

C. Uporedna analiza rezultata kandidata sa rezultatima iz literature

Prsten 4-oksotiazolidina ulazi u sastav brojnih jedinjenja sa različitim biološkim dejstvom, a posebnu grupu čine 2-alkiliden derivati od kojih su mnogi registrovani kao netoksične, aktivne supstance u tretmanu različitih bolesti. Sulfoksidna funkcionalna grupa je česta u farmakološki značajnim jedinjenjima, a literaturni podaci ukazuju na to da uvođenje ove funkcionalne grupe u tiazolidinski prsten može znatno da izmeni biološku aktivnost molekula koji sadrže ovaj strukturni fragment. Iako je sinteza, hemijsko ponašanje i biološka aktivnost 4-oksotiazolidinskih *S*-oksida predmet interesovanja velikog broja hemičara, podaci o stereochemijskom nivou strukture često nedostaju ili su nedovoljno jasno predstavljeni. U mnogim slučajevima spektroskopski podaci poslužili su samo za identifikaciju sintetisanih jedinjenja (potvrdu strukturne promene), dok je malo pažnje posvećeno odnosima koji postoje između NMR podataka i konfiguracije tiazolidinonskih sulfoksida. Detaljno ispitivanje reakcije oksidacije sumpora kod 2-alkiliden-4-oksotiazolidina **3.17-3.19**, kao i stereochemijska karakterizacija proizvoda od značaja su za utvrđivanje stepena i uzroka diastereoselektivnosti pri oksidaciji različitih cikličnih i acikličnih organskih sulfida koji poseduju stereogeni centar u susedstvu atoma sumpora. Pored toga, specifična reaktivnost β -keto-sulfoksidnog i vinil-sulfoksidnog fragmenta 2-alkiliden-4-oksotiazolidinskih *S*-oksida omogućava novi pristup za dalju funkcionalizaciju proučavanih tiazolidinonskih derivata.

Ispitivanje strukturnih karakteristika supstrata i reagenasa koji utiču na regioselektivnost hemijskih reakcija veoma je značajno za planiranje sintetičkog puta i dobijanje jedinjenja željene strukture. Iako se detaljnom analizom literaturnih podataka mogu ostvariti pouzdana predviđanja, poznate hemijske transformacije primenjene na nove sisteme često daju naizgled iznenađujuće rezultate. U tom slučaju je za sagledavanja uticaja strukturnih faktora na reaktivnost ispitivanih molekula ključno dobro poznavanje mehanizma reakcije. Imajući u vidu strukturu tiazolidinonskih *S*-oksida **3.20**, kao i reaktivnost β -ketosulfoksida i α,β -nezasićenih sulfoksida pod Pummererovim reakcionim uslovima očekivalo se da sulfonijum-jon **3.33**, nastao aktivacijom sulfoksida, reaguje na dva načina: klasičnom Pummerer-ovom reakcijom, pri čemu se stvara α -supstituisani proizvod, ili aditivnom Pummerer-ovom reakcijom, koja je karakteristična za α,β -nezasićene sulfokside koji u γ -položaju nemaju vodonikov atom, pri čemu nastaje adicioni proizvod. Na osnovu našeg proučavanja literature, ispitivanje regioselektivnosti Pummerer-ovog premeštanja na alkil-alkenil-sulfoksidima nije rađeno i može biti od značaja za planiranje sinteza koje uključuju slične sisteme kao intermedijere. Stvaranje α -supstituisanih sulfida (5-supstituisanih tiazolidinona) u skladu je sa klasičnim Pummerer-ovim premeštanjem, dok je dobijanje vinil-hlorida, umesto adicionih proizvoda pod uslovima Pummerer-ove reakcije opisano samo u jednom slučaju i objašnjeno nukleofilnim napadom hlorida na dvostruku vezu aktiviranog vinil-sulfoksida, praćeno odvajanjem protona. Za objašnjenje dobijanja vinil-hlorida u slučaju ispitivanih tiazolidinonskih sulfoksida predložen je hlorsulfonijum-jon

kao ključni intermedijer, a predloženi mehanizam elektrofilnog hlorovanja dvostruke veze eksperimentalno potvrđen.

D. Objavljeni i saopšteni rezultati koji čine deo teze

Radovi u vrhunskim međunarodnim časopisima (M21)

1. Z. Džambaski, R. Marković, E. Kleinpeter, M. Baranac-Stojanović, **2-Alkylidene-4-oxothiazolidine S-oxides: synthesis and stereochemistry**. *Tetrahedron* (2013) 69, 6436-6447.
(IF 2013: 2,817; 17/58 Chemistry, Organic)
2. Z. Džambaski, Đ. Toljić, B. Bondžić, R. Marković, M. Baranac-Stojanović, **Unusual mode of reactivity of 2-alkylidene-4-oxothiazolidine S-oxides under the Pummerer conditions**. *Tetrahedron* (2013) 69, 9819-9825.
(IF 2013: 2,817; 17/58 Chemistry, Organic)

Radovi saopšteni na skupovima međunarodnog značaja štampani u celini (M33)

1. Z. Džambaski, J. Aleksić, M. Stojanović, M. Baranac-Stojanović, R. Marković, **Determination of sulfoxide configuration in thiazolidinone ring using NMR spectroscopy and DFT calculation**, *11th International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry*, Belgrade, Serbia, September 24th-28th 2012, Book of Abstracts, 94-96.

E. Zaključak

Komisija je na osnovu detaljnog pregleda doktorske teze mr **Zdravka Džambaskog** pod naslovom **“2-Alkiliden-4-oksotiazolidin-S-oksidi: sinteza, struktura i hemijske transformacije”** zaključila da je kandidat sistematičnim i detaljnim proučavanjem dobijanja S-oksida iz 2-alkiliden-4-oksotiazolidinskih sistema, kao i njihove reaktivnosti pod uslovima Pummerer-ove reakcije dao značajan doprinos daljim istraživanjima vezanim za tiazolidinske sisteme i regioselektivnost sintetički značajne Pummerer-ove reakcije. Najvažniji rezultati ovog rada su detaljna analiza veze između NMR spektralnih podataka i stereohemije tiazolidinskih S-oksida, utvrđivanje regioselektivnosti Pummerer-ove reakcije kod ispitivanih alkil-alkenil-sulfoksida, kao i eksperimentalna potvrda predloženog reakcionog mehanizma dobijanja vinil-hlorida pod uslovima Pummerer-ove reakcije.

U toku izrade doktorske teze kandidat je objavio dva rada u vrhunskim međunarodnim časopisima i jedno saopštenje štampano u celini na skupu međunarodnog značaja.

Na osnovu svega izloženog, Komisija smatra da su ispunjeni svi uslovi da se rad mr **Zdravka Džambaskog** pod naslovom *“2-Alkiliden-4-oksoiazolidin-S-oksidi: sinteza, struktura i hemijske transformacije”* prihvati kao doktorska teza i predlaže Nastavno-naučnom veću Hemijskog fakulteta da kandidatu mr **Zdravku Džambaskom** odobri njenu odbranu.

U Beogradu,
15.12.2014. godine

Komisija:

dr Marija Baranac-Stojanović, vanredni profesor
Hemijski fakultet, Univerzitet u Beogradu, mentor

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

dr Vlatka Vajs, naučni savetnik
IHTM-Centar za hemiju