

ЗАХТЕВ

за давање сагласности на реферат о урађеној докторској дисертацији за кандидата на докторским студијама

Молимо да, сходно члану 47. ст. 5. тач. 4. Статута Универзитета у Београду ("Гласник Универзитета", број 162/11-пречишћени текст, 167/12, 172/13 и 178/14), дате сагласност на реферат о урађеној докторској дисертацији:

КАНДИДАТ : **МИЛОШ (РАДЕ) ПЕТКОВИЋ**

студент докторских студија на студијском програму **ХЕМИЈА**

пријавио је докторску дисертацију под називом:

Реакције алена и нуклеофила катализоване паладијумовим комплексима

из научне области **ХЕМИЈА - ОРГАНСКА ХЕМИЈА**

Универзитет је дана **27. 02. 2014.** својим актом под бр. **61206-816/2-14** дао сагласност на предлог теме докторске дисертације која је гласила:

Реакције алена и нуклеофила катализоване паладијумовим комплексима

Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације образована је на седници одржаној **21. 11. 2013.** године одлуком факултета под бр. **1370/2**, у саставу:

	Име и презиме члана комисије	звање	научна област	Установа у којој је запослена
1.	др Владимир Савић	редовни професор	Хемија - Органска хемија	Фармацеутски факултет
2.	др Марија Баранац-Стојановић	ванредни професор	Хемија - Органска хемија	Хемијски факултет
3.	др Веселин Маслак	доцент	Хемија - Органска хемија	Хемијски факултет

Датум стављања извештаја Комисије и докторске дисертације на увид јавности: 13. 10. 2014. године.
Наставно-научно веће Хемијског факултета прихватило је реферат Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације на седници одржаној дана 13. 11. 2014. године.

ДЕКАН ХЕМИЈСКОГ ФАКУЛТЕТА

проф. др Бранимир Јованчићевић

- Прилог: 1. Одлука наставно-научног већа о усвајању извештаја комисије ✓
2. Извештај комисије о оцени докторске дисертације ✓
3. Примедбе дате у току стављања извештаја и доикторске дисертације на увид јавности, уколико је таквих примедби било и мишљење комисије о примедбама
4. Електронска верзија ✓

На основу члана 43. Статута Хемијског факултета чланови Наставно-научног већа Хемијског факултета су дана **13. 11. 2014.** године донели следећу

О Д Л У К У

1370/7

Члан 1.

Прихвата се Извештај Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације **Милоша (Раде) Петковића**, мастера хемичара, под насловом:
"Реакције алена и нуклеофила катализоване паладијумовим комплексима".

Члан 2.

Састав комисије за оцену и одбрану: **др Владимир Савић**, редовни професор Фармацеутског факултета Универзитета у Београду, ментор, **др Марија Баранац**, ванредни професор Хемијског факултета Универзитета у Београду, ментор и **др Веселин Маслак**, доцент Хемијског факултета Универзитета у Београду.

Члан 3.

Веће научних области природних наука Универзитета у Београду је на седници одржаној дана **27.02.2014.** године дало сагласност на предлог теме докторске дисертације.

Члан 4.

а) Радови објављени у врхунским часописима међународног значаја (M21)

1. S. Husinec, R. Marković, V. Nasufović, M. Petković, V. Savić, **A base promoted cyclization of *N*-propargylaminopyridines. Synthesis of imidazo[1,2-*a*]pyridine derivatives**, *Org. Lett.*, **2011**, *13*(9), 2286. Organic chemistry (3/58), **IF₂₀₁₁=6,324**

б) Радови објављени у истакнутим часописима међународног значаја (M22)

1. S. Husinec, M. Jadranin, R. Marković, M. Petković, V. Savić, N. Todorović,

Palladium-catalysed synthesis of allyl acetates from allenes, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 4066. Organic chemistry (24/58), **IF₂₀₁₁=2,391**

2. S. Husinec, M. Petković, V. Savić, M. Simić, **Synthesis of allyl acetates via palladium catalysed functionalisation of allenes and 1,3-dienes**, *Synthesis*, **2012**, *44*, 399

Organic chemistry (22/58), **IF₂₀₁₁=2,443**

Члан 5.

Одлуку, Извештај комисије и Захтев доставити надлежном органу Универзитета у Београду. Одлуку доставити члановима Комисије, докторанту и Архиви Факултета.

ДЕКАН ХЕМИЈСКОГ ФАКУЛТЕТА

проф. др Бранимир Јованчићевић

NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU HEMIJSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Predmet: Izveštaj o pregledu i oceni doktorske teze

Kandidat: Miloš Petković, master hemičar

Naziv teme: “*Reakcije alena i nukleofila katalizovane paladijumovim kompleksima*”

Komisija: Dr Vladimir Savić, redovni profesor Farmaceutskog fakulteta u Beogradu
Dr Marija Baranac-Stojanović, vanredni profesor Hemijskog fakulteta u Beogradu

Dr Veselin Maslak, docent Hemijskog fakulteta u Beogradu

Na sednici Nastavno-naučnog veća Hemijskog fakulteta, održanoj 21.11.2013. 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) Miloša Petkovića, master hemičara, asistenta na Katedri za organsku hemiju Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, prijavljene pod naslovom:

“*Reakcije alena i nukleofila katalizovane paladijumovim kompleksima*”.

Pošto smo podnetu disertaciju pregledali, podnosimo sledeći

IZVEŠTAJ

1. PRIKAZ SADRŽAJA DOKTORSKE DISERTACIJE

Doktorska disertacija Miloša Petkovića, pod naslovom “*Reakcije alena i nukleofila katalizovane paladijumovim kompleksima*”, napisana je na 198 strana i sadrži 196 shema, 25 slika, 14 tabela i 242 literaturna 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 π -alil-paladijumovih kompleksa dobijenih iz olefinskih supstrata, alena ili diena sa kiseoničnim nukleofilima kao što su alkoholi, fenoli i

karboksilatni nukleofili. Prikazani su primeri inter- i intramolekulskih reakcija u kojima važan aspekt proučavanja predstavlja regioselektivnost procesa. Opisane su stereoemijske karakteristike reakcija kao i njihova primena u asimetričnim sintezama. Navedeni su primeri prirodnih proizvoda koji su sintetisani reakcijama ovog tipa.

U *Našim radovima* kandidat opisuje rezultate svojih istraživanja u nekoliko celina. U prvom delu prikazana je nova metodologija za dobijanje alilnih acetata reakcijom alena i aril- ili vinil-halogenida u prisustvu paladijumovih kompleksa sa natrijum-acetatom kao nukleofilnom vrstom. Ovaj pristup baziran je na generisanju π -alil-paladijumovog intermedijera, čijom daljom reakcijom sa acetatnim nukleofilom nastaju supstituisani alilni acetati. Regioselektivnost ovih procesa detaljno je proučavana, što je dovelo do zaključka da odnos regioizomera zavisi od sternih i elektronskih efekata supstituenata alena i aril-jodida. Razvijena metodologija je efikasno primenjena i u sintezi cikličnih acetata benzilnog i alilnog tipa. Proučavanjem hidrolitičkih transformacija dobijenih acetata ustanovljeno je da bazna hidroliza vodi nastanku alilnih alkohola, veoma važne, i u sintetskom smislu značajne, klase organskih jedinjenja. Ovo istraživanje dovelo je i do otkrića nove metodologije za sintezu imidazo[1,2-*a*]piridina, što je detaljno objašnjeno u drugoj celini *Naših radova*. Proučavanje sinteze alena izomerizacijom alkina pomoću baze na *N*-propargilovanom aminopiridinu, dovelo je do nastajanja jedinjenja koje nije imalo alensku strukturu. Pažljivom analizom strukturnih podataka dobijenih instrumentalnim metodama pokazano je da je na ovaj način dobijen imidazo[1,2-*a*]piridinski derivat. Ova transformacija je detaljno izučavana, pa je sintetisana čitava serija imidazopiridinskih jedinjenja. Pokazano je da na proces ciklizacije utiču stereoelektronski efekti supstituenata na piridinskom prstenu. Proučavanjem mehanizma došlo se do zaključka da se ciklizacioni korak odigrava na alenskom intermedijeru koji je generisan *in situ* izomerizacijom alkina. Imidazopiridinski skelet se nalazi u velikom broju jedinjenja koja pokazuju impresivnu različitost bioloških aktivnosti, kao i u strukturi nekoliko lekova (zolpidem i alpidem), što razvijenu sintetsku metodologiju čini veoma značajnom. U poslednjoj celini *Naših radova* opisani su rezultati pokušaja da se sintetski potencijal π -alil-paladijumovih jedinjenja primeni u sintezi nekih prirodnih proizvoda.

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

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

Literatura sadrži 242 citata i obuhvata radove koji su relevantni za problematiku istraživanja kandidata.

2. KRATAK OPIS POSTIGNUTIH REZULTATA

U ovoj doktorskoj disertaciji prikazani su rezultati razvoja nove metodologije za sintezu alilnih acetata iz alena, kao i primena bazne izomerizacije *N*-propargilnih jedinjenja u sintezi imidazo[1,2-*a*]piridinskog skeleta. Manji deo doktorske disertacije proučava primenu reakcija alena sa nukleofilima u sintezi biološki aktivnih jedinjenja.

A. Razvoj metodologije za sintezu alilnih acetata iz alena

Pristup sintezi alilnih acetata temelji se na poznatim reakcijama nukleofilne supstitucije koje uključuju π -alilpaladijumove vrste dobijene iz alena i aril- ili vinil-halogenida.

a) Pod optimizovanim uslovima koji uključuju Pd(OAc)₂/PPh₃ kao katalitički sistem i DMSO kao rastvarač, aleni reaguju sa aril-jodidom u prisustvu AcONa pri čemu se dobijaju odgovarajući alilni acetati u dobrim prinosima. Reverzibilnost reakcije zahteva korišćenje dužeg reakcionog vremena (12 h) i povišenu temperaturu (85-90 °C), u cilju dobijanja termodinamički favorizovanog proizvoda. U reakciji sa različitim jodidima, alen **2.11** daje smešu regioizomera u dobrim prinosima. Glavni proizvod u svim slučajevima bilo je jedinjenje dobijeno vezivanjem nukleofila za sterno manje zaštićenu stranu intermedijera. Rezultati sugerišu da je odnos proizvoda kontrolisan i stereohemijskim svojstvima aril-jodida. Voluminozniji jodidi, kao što je naftil-jodid ili jodidi koji poseduju *orto*-supstituent, pokazali su veću regioselektivnosti od ostalih. Osim toga, na ishod reakcije utiču i elektronska svojstva supstituenata, a rezultati ukazuju da se bolji prinosi dobijaju sa jodidima koji sadrže elektron-donorske grupe. Glavni proizvod je u svim slučajevima dobijen kao smeša *Z*- i *E*-izomera koji se ne mogu razdvojiti. Iako je *E*-alken glavna komponenta u većini reakcija, značajan stepen selektivnosti nije uočen.

b) Proučavanjem reaktivnost aminoalena kao što je **2.12**, gde je očekivan veći sterni uticaj supstituenata vezanih za azot pokazano je da se dobija isključivo proizvod koji nastaje nukleofilnim napadom na manje supstituisani kraj alena. Nakon toga istraživan je efekat heteroatoma direktno vezanog za alenski sistem, što dodaje i elektronski uticaj na odnos proizvoda. Alen **2.28** pod opisanim uslovim daje smešu oba regioizomerna acetata. Glavni proizvod je dobijen nukleofilnim napadom na heteroatomom supstituisani kraj alena. Dobijeni

rezultati su pokazali da su ovi procesi pod uticajem kako sternih tako i elektronskih osobina alena.

c) Istraživanja su dalje proširena upotrebom vinil-jodida umesto aril-jodida, čime je u reakciji sa alenom dobijen dien koji je pogodan supstrat za dalju transformaciju Diels-Alderovom reakcijom. Na ovaj način se mogu dobiti visoko supstituisani ciklični alilni acetati. Istražena je i mogućnost korišćenja funkcionalizovanih karboksilnih nukleofila. Pod standardnim uslovima upotrebom alena **2.12** i natrijumove soli 4-pentenske kiseline isključivo se dobija proizvod koji nastaje nukleofilnim napadom na manje supstituisani kraj alena.

d) Reakcijama ciklizacije dobijeni su ciklični acetati alilnog ili benzilnog tipa, pri čemu su oba prstena, pet- i šestočlani, dobijeni sa istom efikasnošću. Zanimljivi rezultati dobijeni su u reakciji **2.47** na sobnoj temperaturi. Očekivani proizvod izolovan je kao 1: 1 smeša regioizomernih proizvoda **2.48** i **2.49**, koji se mogu odvojiti. Pokazano je da se kinetički proizvod, sastavljen od oba regioizomera, na višoj temperaturi uravnotežava do stabilnijeg, termodinamičkog proizvoda.

e) Hidrolizom acetata dobijeni su očekivani alilni alkoholi u dobrim prinosima. Odnos *Z/E* početnih supstrata nije se menjao u toku hidrolize.

B. Primena bazne izomerizacije *N*-propargilaminopiridinskih derivata u sintezi imidazo[1,2-*a*]piridina

Proučavanje sinteze alena izomerizacijom alkina pomoću baze na *N*-propargilovanom aminopiridinu, dovelo je do razvoja nove sintetske metodologije za dobijanje imidazo[1,2-*a*]piridinskih derivata. Skelet ovog tipa nalazi se u velikom broju jedinjenja koja pokazuju različite tipove bioloških aktivnosti, ali i u strukturi nekoliko lekova kao što su zolpidem i alpidem.

a) Bazna izomerizacijom alkinske-grupe *N*-propargilovanog aminopiridina **2.56** izvedena je u THF-u korišćenjem malog viška baze *t*BuOK, na sobnoj temperaturi, pri čemu je dobijen proizvod **2.57** u prinosu od 70%. Analiza ¹H/¹³C NMR, kao i masenih spektara nedvosmisleno podržava imidazo[1,2-*a*]piridinsku strukturu jedinjenja **2.57**. Kratka studija različitih parametara reakcije, u cilju optimizacije uslova reakcije, pokazala je da su početni uslovi optimalni, pa su oni bili upotrebljavani za dalja istraživanja procesa ciklizacije.

b) Metil-derivati piridina na C(4) i C(5) daju imidazo[1,2-*a*]piridinske proizvode u dobrim prinosima, dok derivati koji poseduju metil-supstituent u neposrednoj blizini reaktivnog centra na C(3) i C(6) zahtevaju više temperature i duža reakciona vremena usled sternih

faktora. Varijacija supstituenata na C(5) nije značajno uticala na tok reakcije, osim u slučajevima gde su oni posedovali elektron akceptorska svojstva, kada su bile potrebne više temperature i duža vremena reakcije. Interesantno je da 3-brompiridinski derivat ne daje očekivani proizvod i pod drastičnijim eksperimentalnim uslovima.

c) Nekoliko eksperimenata sprovedeno je kako bi se stekao bolji uvid u proces ciklizacije i rezultati su ukazivali na formiranje alenskog intermedijera preko alkin-alen izomerizacije katalizovane *t*BuOK. Nakon izomerizacije verovatno sledi ciklizacija koja uključuje nukleofilni napad piridina na alenski sistem i naknadno uklanjanje Boc-grupe. Predložena kaskada podrazumeva da *N*-Boc funkcionalnost nije odlučujuća u ovom procesu, pa su ispitivane neke srodne *N*-zaštitne grupe. Kada je Boc-grupa zamenjena tozil-grupom izolovan je samo polazni materijal, dok *N*-benzoil derivat daje proizvod samo u tragovima. Za razliku od njih, *N*-acetil supstrat je efikasan kao i Boc-derivat i daje proizvod nakon samo nekoliko minuta u prinosu od 68%.

C. Primena reakcija alena sa nukleofilima u sintezi biološki aktivnih jedinjenja

Jedan od ciljeva ovog istraživanja bio je razvoj sintetskih puteva koji se baziraju na reaktivnosti π -alilpaladijumovih intermedijera u cilju dobijanje nekih prirodnih proizvoda.

a) Razmatranjem strukturnih osobina polihidroksilnih pirolizidinskih alkaloida pretpostavljeno je da se oni mogu dobiti iz derivata prolina sa alenskim ostatkom **2.89** primenom paladijumom katalizovane intramolekulske ciklizacije. Sintezom jedinjenja **2.97** u prinosu od 57%, pokazano je da se ova metodologija strateški može koristiti za sintezu ove klase alkaloida.

b) Retrosintetska analiza pokazala je da bi se cilindricin C, triciklično jedinjenje sa antikancerogenim osobinama, mogao dobiti preko azaspiro intermedijera, ciklizacijom koja se bazira na Heck-ovoj ili radikalskim reakcijama. Azaspiro jedinjenje **2.118**, koje bi moglo da se koristi kao važan intermedijer u ovoj sintezi, dobijeno je iz cikličnog alilnog alkohola **2.117** u prinosu od 65%, ciklizacijom katalizovanom pomoću PdCl₂(CH₃CN)₂.

3. UPOREDNA ANALIZA REZULTATA KANDIDATA SA PODACIMA IZ LITERATURE

Alilni estri su sintetski važna jedinjenja koja se koriste u reakcijama za formiranje ugljenik-ugljenik i ugljenik-heteroatom veze, kao što su reakcije alilnih alkilovanja

katalizovane prelaznim metalima. U literaturi je prisutan izvestan broj sintetskih puteva za dobijanje ove važne klase organskih jedinjenja. Kandidat je razvio novu metodologiju za dobijanje kompleksnih alilnih acetata iz jednostavnih organskih jedinjenja, alena, aril- ili vinil-jodida i natrijum-acetata u prisustvu paladijumovih kompleksa. Mada su i sami alilni acetati supstrati za paladijumom katalizovane reakcije, razvijeni su uslovi koji omogućavaju sintezu ove klase jedinjenja u dobrim prinosima. Izborom različitih supstrata, detaljno je proučen uticaj supstituenata alena i aril-jodida na regioselektivnost procesa u inter- i intramolekulskim reakcijama ovog tipa. Dobijeni rezultati su obogatili hemiju π -alil-paladijumovih jedinjenja i predstavljaju doprinos sintetskim metodologijama za dobijanje alilnih acetata, naročito onim složenije strukture.

Proučavanjem sinteze alena izomerizacijom alkina pomoću baze na *N*-propargilovanom aminopiridinu, kandidat je razvio blagu i efikasnu metodu za sintezu imidazo[1,2-*a*]piridinskih derivata. Skelet ovog heterocikla nalazi se u velikom broju jedinjenja koja pokazuju različite biološke osobine, kao i u strukturi nekoliko lekova kao što su zolpidem i alpidem. Ova transformacija omogućava nastajanje proizvoda pod baznim uslovima, u dobrim prinosima, u većini slučajeva na sobnoj temperaturi i značajan je doprinos metodologijama za sintezu imidazopiridinskih derivata.

4. OBJAVLJENI RADOVI KOJI ČINE DEO DOKTORSKE DISERTACIJE

a) Radovi objavljeni u vrhunskim časopisima međunarodnog značaja (M21)

1. S. Husinec, R. Marković, V. Nasufović, M. Petković, V. Savić, **A base promoted cyclization of *N*-propargylaminopyridines. Synthesis of imidazo[1,2-*a*]pyridine derivatives**, *Org. Lett.*, **2011**, *13*(9), 2286.

Organic chemistry (3/58), IF₂₀₁₁=6,324

b) Radovi objavljeni u istaknutim časopisima međunarodnog značaja (M22)

1. S. Husinec, M. Jadranin, R. Marković, M. Petković, V. Savić, N. Todorović, **Palladium-catalysed synthesis of allyl acetates from allenes**, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 4066.

Organic chemistry (24/58), IF₂₀₁₁=2,391

2. S. Husinec, M. Petković, V. Savić, M. Simić, **Synthesis of allyl acetates via palladium catalysed functionalisation of allenes and 1,3-dienes**, *Synthesis*, **2012**, *44*, 399
Organic chemistry (22/58), **IF₂₀₁₁=2,443**

c) Objavljena saopštenja koji čine deo disertacije

1) J. Čolović, R. Marković, V. Nasufović, M. Petković, V. Savić

Paladijumom katalizovana sinteza alilnih acetata iz alena

XLVIII Savetovanje Srpskog hemijskog društva, Novi Sad, 17-18. april 2010., Zbornik radova, str. 156.

2) R. Marković, V. Nasufović, M. Petković, V. Savić

Ciklizacija *N*-propargilaminopiridina u baznoj sredini. Sintaza derivata imidazo[1,2-*a*]piridina

XLIX Savetovanje Srpskog hemijskog društva, Kragujevac, 13-14. maj 2011., Zbornik radova, str. 137.

5. ZAKLJUČAK (obrazloženje naučnog doprinosa doktorske disertacije)

Komisija je na osnovu detaljnog pregleda doktorske teze **Miloša Petkovića** pod naslovom ***“Reakcije alena i nukleofila katalizovane paladijumovim kompleksima”*** zaključila da je kandidat sistematičnim i detaljnim proučavanjem reaktivnosti π -alil-paladijumovih intermedijera dobijenih iz alena i heteroatomskih nukleofila dao značajan doprinos daljem razvoju ove oblasti. Najvažniji rezultati ovog rada ogledaju se u razvoju novih sintetskih metodologija za dobijanje dve veoma važne klase organskih jedinjenja, kompleksnih alilnih acetata i derivata imidazo[1,2-*a*]piridina.

U toku izrade doktorske teze kandidat je objavio jedan rad u vrhunskom međunarodnom časopisu, dva rada u istaknutim međunarodnim časopisima i dva saopštenja na skupovima od nacionalnog značaja sa međunarodnim učešćem.

Na osnovu svega izloženog, Komisija smatra da su ispunjeni svi uslovi da se rad **Miloša Petkovića** pod naslovom: ***“Reakcije alena i nukleofila 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 kandidatu **Milošu Petkoviću** odobri odbranu doktorske teze pod navedenim naslovom.

U Beogradu,

13.10.2014. godine

Komisija:

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

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

Dr Veselin Maslak, docent
Hemijski fakultet u Beogradu