

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ - ХЕМИЈСКОГ ФАКУЛТЕТА

ПРЕДМЕТ: Извештај Комисије за оцену докторске дисертације Милоша Д. Јовановића, доктора фармације

На редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду - Хемијског факултета, одржаној 13. 2. 2025. године (одлука бр. 817/7), одређени смо за чланове Комисије за оцену докторске дисертације кандидата Милоша Д. Јовановића, доктора фармације, асистента Универзитета у Београду - Фармацеутског факултета, под насловом:

„Фотохемијски катализоване циклизације и интрамолекуларске [2+2] циклоадиције алена“

Веће научних области природних наука Универзитета у Београду је на својој седници одржаној 25. 1. 2024. године, на захтев Хемијског факултета, дало сагласност на предлог теме докторске дисертације (евиденциони број 61206-126/2-24).

Комисија је докторску дисертацију прегледала и Наставно-научном већу Универзитета у Београду - Хемијског факултета подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

А. Приказ садржаја докторске дисертације

Докторска дисертација Милоша Д. Јовановића написана је на 159 страна А4 формата (фонт Cambria; величина 12 pt; проред 1; маргине 2 cm), а садржи 81 схему, 12 слика и 15 табела. Докторска дисертација је подељена на 6 поглавља:

1. Увод (1 страна), 2. Општи део (29 страна), 3. Наши радови (46 страна), 4. Експериментални део (73 стране), 5. Закључак (1 страна) и 6. Литература (9 страна, 156 цитата). Поред тога дисертација садржи: насловне стране (по 1 страна) и сажетак (по 1 страна) на српском и енглеском језику, страну са именима чланова комисије (1 страна), садржај (2 стране),

скраћенице (2 стране), кратку биографију кандидата (1 страна), изјаве о ауторству, истовестности (по 1 страна) и коришћењу (2 стране).

У УВОДУ докторске дисертације истакнут је значај фотокатализе у контексту одрживих и еколошки прихватљивих методологија, дат је кратак осврт на актуелност примене фотокатализе у модерној органској синтези, а такође су истакнуте значај и могућности употребе алена, као супстрата за различите хемијске трансформације.

У ОПШТЕМ ДЕЛУ дат је кратак преглед структуре и реактивности алена, са акцентом на радикалским процесима и посебним освртом на фотохемијски приступ. Затим је дат подрбан литературни преглед функционализације алена једноелектронским трансфером електрона (СЕТ процесима) и детаљно је описан принцип функционисања фотокатализатора на примеру комплекса рутенијума и иридијума и дат је табеларни приказ супстрата који се могу активирати овим комплексима. У наставку је направљен систематски преглед фотокаталитичке функционализације алена, класификован према врсти радикала који се генерише у иницијалном кораку - на угљеничне и хетероатомске. У другом делу су дискутоване фотохемијски катализоване [2+2] циклоадиције са аленима као супстратима. Објашњен је механизам генерисања дирадикалских интермедијера фотокаталитичким путем, као и њихова примена у [2+2] циклоадиционим реакцијама са аленима. Дата је и серија примера примера који илуструју како се ова стратегија може користити за синтезу комплексних полицикличних структура.

У НАШИМ РАДОВИМА детаљно су приказани и дискутовани сви резултати добијени током израде докторске дисертације. На почетку су представљена два главна циља ове докторске дисертације: 1) развој фотохемијски катализоване циклизације различитих јодоалена, као и испитивање утицаја структуре супстрата, са посебним освртом на региохемијски и стереохемијски аспект; 2) развој фотохемијски катализоване [2+2] циклоадиције еналениламида, испитивање утицаја структуре супстрата на опсег и домет реакције, као и детаљније разматрање механизма ове реакције помоћу компјутерског моделовања (ДФТ метода). Затим су описана истраживања везана за први циљ ове дисертације - дизајн и синтезу јодоаленских деривата као погодних прекурсора радикала, и њихова циклизација у фотохемијским условима, уз разматрање региохемијског и стереохемијског аспекта ове реакције. Такође је предложен механизам ове трансформације, као и могућности које пружају добијени циклизациони производи тј. њихова даља функционализација и могућности које из тога произилазе. Други део НАШИХ РАДОВА посвећен је другом зацртаном циљу ове дисертације – фотохемијски катализованој интрамолекуларској [2+2] циклоадицији еналениламида. У ту сврху су описани дизајн и синтеза еналениламидских прекурсора, оптимизација услова за њихову фотохемијску [2+2] циклоадицију, као и испитивање опсега и домета дате реакције. Структурне варијације

укључивале су различите супституенте на ароматичном делу циметамида, варијацију заштитних група на азоту и промене на аленском фрагменту. На крају је предложен механизам ове трансформације, заснован на експерименталним резултатима и ДФТ прорачунима.

У ЕКСПЕРИМЕНТАЛНОМ ДЕЛУ су описане детаљно описане синтетске процедуре за добијање свих синтетисаних једињења, како супстрата (јодоалени и еналениламида), тако и производа радикалске циклизације и производа циклоадиције. Такође су описани уређаји коришћени за реализацију експеримената. Сва изолована једињења су у потпуности окарактерисана применом техника нуклеарне магнетне резонанције (^1H и ^{13}C NMR, COSY, DEPT, HSQC, NOESY, HMBC), инфрацрвене спектроскопије (IC ATR), масене спектрометрије високе резолуције (HRMS) и одређивањем температура топљења чврстих једињења. Поред тога, детаљно је представљена кристалографска анализа одабраног једињења. На крају овог дела дати су детаљи компјутерских израчунавања и оптимизоване геометрије свих хемијских структура коришћених током ДФТ калкулација.

У поглављу ЗАКЉУЧАК сумирани су и прокоментарисани резултати добијени у оквиру докторске дисертације.

ЛИТЕРАТУРА (156 цитата) обухвата радове, књиге и дисертације из области истраживања ове докторске дисертације, наведених на основу редоследа појављивања у тексту.

Б. Кратак приказ резултата

Докторска дисертација кандидата Милоша Д. Јовановића је фокусирана на развој нових синтетичких методологија базираних на употреби алена као супстрата у фотохемијски промовисаним радикалским циклизацијама и интрамолекулским [2+2] циклоадицијама.

У првом делу истраживања дизајнирани су и синтетисани јодоаленски деривати потенцијално погодни за реакцију радикалске циклизације у фотохемијским условима. Развијена је блага метода за активацију $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-I}$ и $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-I}$ веза, која се одвија механизмом једноелектронског трансфера у коме се C-I веза трансформише у алкил/винил/арил радикал који циклизује на оближњи аленски фрагмент уз формирање петочланог или шесточланог прстена. Синтетисан је једноставан модел, $\text{N-(бута-2,3-диен-1-ил)-N-(2-јодофенил)-4-метилбензенсулфонамид}$, на коме је извршена оптимизација реакционих услова за реакцију радикалске циклизације у фотохемијским условима. Нађено је да је највиши принос жељеног винил-пиридина добијен уз иридијумски катализатор

$[\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$ (1 мол%), у ацетонитрилу као растварачу, у присуству аминске базе као адитива и озрачивање реакционе смесе плавим ЛЕД светлом. Затим су извршене варијација структуре алена (арил-, винил- и алкилјодоалени), при чему је показано да је реакција региоселективна, односно у свим случајевима дошло је искључиво до затварања петочланог прстена, у приносима од 23-78% (укупно 20 примера). У случајевима где је могуће настајање стереоизомера (транс/цис), добијене су смесе производа у којима преобладају транс-производи, што је утврђено спектроскопским методама. Такође је показано да се овом методологијом могу затворити и шесточлани прстенови, када се као супстрати користе алкил-јодоаленски деривати код којих је јод везан преко C-3 фрагмента (а не C-2 фрагмента). На основу експерименталних резултата и литературних података, предложен је и механизам ове трансформације. Синтетски потенцијал добијених винил-пиролидина илустрован је кроз три трансформације: епоксидацијом двоструке везе, укрштеном метатезом и, у случају винил-индолинског деривата, оксидацијом до индолског деривата.

У другом делу истраживања, кандидат се бавио фотохемијски катализованом интрамолекулском [2+2] циклоадицијом супстрата са одговарајуће позиционираним аленском и алкенском функцијом, при чему настају бициклични деривати циклобутана. У ту сврху као супстрати изабрани су еналениламиди – дизајниран је и синтетисан једноставан модел (увођењем аленске функције у деривате циметне киселине), на коме је извршена оптимизација реакционих услова. Нађено је да се најбољи резултати добијају уз $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ као катализатор, у дихлорметану као растварачу и уз озрачивање реакционе смесе плавим ЛЕД светлом. У овом процесу селективно се активира двострука веза циметамидног фрагмента која потом напада искључиво дисталну двоструку везу алена формирајући транс-бицикло[4.2.0]октанске деривате. Затим је кроз варирање структуре синтетисаних еналениламида испитиван опсег ове реакције, при чему су промене вршене како на аленском, тако и на фрагменту циметне киселине. Производи циклоадиције, бициклични деривати циклобутана, добијени су у приносима од 39-89%. Показано је да је реакција високо региоселективна, тј. да у циклоадицији учествује искључиво дистална двострука веза алена. Благо реакциони услови су компатибилни како са електрон-донорским, тако и са електрон-привлачним супституентима на циметамидном фрагменту, мада су приноси циклоадуката виши са електрон-донорским групама. Додатно, утврђено је супституенти на аленском фрагменту не ометају реакцију, што омогућава добијање комплексних циклобутанских деривата. На крају су дискутовани стереохемијски ток циклоадиције (доминантно грађење транс-циклобутанских деривата, што је потврђено кристалографском анализом), као и механизам ове реакције. Одређен је редокс потенцијал еналениламидног супстрата, а затим је извршено поређење ове вредности са литературно познатим редокс потенцијалом иридијумског катализатора $\text{Ir}(\text{ppy})_3$. Наведени подаци указују да се дати

фотохемијски катализован циклоадициони процес одвија механизмом трансфера енергије, а не механизмом једноелектронског трансфера. Претпостављени механизам је додатно потврђен ДФТ прорачунима, који су детаљно коментарисани.

Резултати ове дисертације пружају нове методе за функционализацију алена под благим условима. Ове методе представљају корисну алтернативу постојећим приступима и имају значајан потенцијал за примену у савременој органској синтези.

В. Упоредна анализа резултата кандидата са резултатима из литературе

У хемији алена посебно су значајне реакције циклизације, јер омогућавају настајање функционализованих цикличних производа (садрже двоструку везу), што их чини веома корисним интермедијерима у синтези комплексних структура. Слободно-радикалска циклизација алена представља значајан изазов у органској синтези, првенствено због потешкоћа у контроли регио- и стереоселективности услед три потенцијална места радикалског напада.[1] Иако су традиционални слободно-радикалски приступи дуго у употреби, они носе са собом бројна ограничења, па је тако у овим реакцијама често неопходна употреба стехиометријских количина токсичних реагенса (нпр. SmI_2 или R_3SnH) и високе температуре, што значајно ограничава њихову практичну примену. Насупрот томе, фотокаталитичке методе нуде еколошки прихватљивију алтернативу, јер се одвијају под блажим условима, користе каталитичке количине мање токсичних једињења и омогућавају бољу контролу селективности.[2] У зависности од начина циклизације, у процесу радикалских циклизација алена могу настати прстенови различитих величина.[1] Осим тога, и сами алени сами могу да учествују у процесима једноелектронског трансфера, што додатно усложњава контролу реакције и наглашава потребу за развојем нових метода.[3]

Приступ развијен у овој докторској дисертацији заснива се на фотохемијској активацији $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-I}$ и $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-I}$ веза. У овом процесу настаје радикал који реагује искључиво са проксималном двоструком везом алена. Код хиралних супстрата постигнута је висока дијастереоселективност, при чему су у свим случајевима селективно добијени транс-изомери. Као производи реакције настају се 3-винилиндоли и 3-винилпиролидини, корисни интермедијери у широком спектру синтетичких трансформација. Овај приступ нуди еколошки прихватљивију алтернативу и проширује синтетичке могућности у области трансформација алена.

У домену [2+2] циклоадиција алени представљају изузетно корисне супstrate јер омогућавају синтезу сложених циклобутанских деривата из једноставних прекурсора у малом броју корака. Ове реакције су од посебног значаја будући да циклобутански прстен

често представља кључни структурни мотив природних производа и биолошки активних једињења.[4] Традиционални термички услови за [2+2] циклоадицију еналениламида, описани у раду *Ohno* и сарадника из 2007. године, захтевају високе температуре и дају умерене приносе (око 30%) реакције циклоадиције.[5] У наведеном примеру реакција се одвија искључиво на дисталној вези алена. Супротно томе, металокаталитички приступи које је развила Toste-ова група (Au-катализа), као и група *Alexanian*-а и *Mascarenas*-а (Ni- и Ru-комплекси), фаворизују реакцију проксималне двоструке везе алена.[6,7,8] Недавно развијене фотохемијске методе, такође фаворизују реакцију проксималне двоструке везе алена.[9]

Приступ развијен у овој докторској дисертацији омогућава реакцију искључиво дисталне двоструке везе алена и то под веома благим условима, што чини ову методу интересантном за примену и на комплекснијим молекулима. У реакцији настају транс-бицикло[4.2.0]октански деривати деривати у одличним приносима. Додатан допринос овог истраживања лежи у чињеници да је компјутерским моделовањем детаљно испитан механизам реакције и установљен је значајан утицај супституената на ароматичном прстену на исход реакције. Показано је да електрон-донорски супституенти фаворизују настајање циклоадукта, а електрон-привлачни супституенти настајање производа изомеризације двоструке везе.

Главни циљ истраживања у оквиру ове докторске дисертације, у складу са Извештајем комисије за оцену научне заснованости теме, био је развој нових метода за фотохемијску функционализацију алена, са фокусом на реакције циклизације и [2+2] циклоадиције. Оригинални допринос кандидата огледа се у развоју оптимизованих регио- и стереоселективних метода за функционализацију алена под благим фотохемијским условима на начин који до сада није описан у литератури.

Литература:

- 1) Crandall, J. K.; Ayers, T. A. Radical Cyclizations of Functionalized Allenes. *Tetrahedron Lett.* 1991, 32 (30), 3659–3662.
- 2) Singh, J.; Sharma, A.; Sharma, A. Visible Light Mediated Functionalization of Allenes. *Org. Chem. Front.* 2021, 8 (20), 5651–5667.
- 3) Perego, L. A.; Bonilla, P.; Melchiorre, P. Photo-Organocatalytic Enantioselective Radical Cascade Enabled by Single-Electron Transfer Activation of Allenes. *Adv. Synth. Catal.* 2020, 362 (2), 302–307.

- 4) Namyslo, J. C.; Kaufmann, D. E. The Application of Cyclobutane Derivatives in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* 2003, 103 (4), 1485–1538.
- 5) Ohno, H.; Mizutani, T.; Kadoh, Y.; Aso, A.; Miyamura, K.; Fujii, N.; Tanaka, T. A Highly Regioand Stereoselective Formation of Bicyclo[4.2.0]Oct-5-Ene Derivatives through Thermal Intramolecular [2 + 2] Cycloaddition of Allenes. *J. Org. Chem.* 2007, 72 (12), 4378–4389.
- 6) Luzung, M. R.; Mauleón, P.; Toste, F. D. Gold(I)-Catalyzed [2 + 2]-Cycloaddition of Allenenes. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129 (41), 12402–12403.
- 7) Noucti, N. N.; Alexanian, E. J. Stereoselective Nickel-Catalyzed [2+2] Cycloadditions of Ene-Allenenes. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54 (18), 5447–5450.
- 8) Gulías, M.; Collado, A.; Trillo, B.; López, F.; Oñate, E.; Esteruelas, M. A.; Mascareñas, J. L. Ruthenium-Catalyzed (2 + 2) Intramolecular Cycloaddition of Allenenes. *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133 (20), 7660–7663.
- 9) Serafino, A.; Balestri, D.; Marchiò, L.; Malacria, M.; Derat, E.; Maestri, G. Orthogonal Syntheses of 3.2.0 Bicycles from Enallenenes Promoted by Visible Light. *Org. Lett.* 2020, 22 (16), 6354–6359.

Г. Научни радови објављени у међународним часописима који су део докторске дисертације

Резултати истраживања докторске дисертације објављени су у оквиру два научна рада у часописима са SCI листе, на којима је кандидат први аутор. Један рад објављен је у часопису категорије M21, а други у часопису категорије M22.

Радови у врхунским међународним часописима (M21)

1. Jovanovic, M.; Jovanovic, P.; Tasic, G.; Simic, M.; Maslak, V.; Rakic, S.; Rodic, M.; Vlahovic, F.; Petkovic, M.; Savic, V. Regio- and Stereoselective, Intramolecular [2+2] Cycloaddition of Allenes, Promoted by Visible Light Photocatalysis. *Adv. Synth. Catal.* **2023**, 365 (15), 2516–2523.

<https://doi.org/10.1002/adsc.202300301>

Радови у истакнутим међународним часописима (M22)

1. Jovanovic, M.; Simic, M.; Petkovic, M.; Tasic, G.; Maslak, V.; Jovanovic, P.; Savic, V. Highly Exo Selective, Photochemically Promoted Cyclization of Iodoallene Derivatives. *J. Heterocycl. Chem.* **2022**, 59 (8), 1435–1440. #

<https://doi.org/10.1002/jhet.4472>

Д. Провера оригиналности докторске дисертације

Оригиналност ове докторске дисертације је проверена 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 подударарања текста износи 15%. Анализом извештаја може се закључити да је овај степен подударности последица, општих места, симбола, ознака и скраћеница који се обично користе у стручној литератури у области органске хемије. Ово је нешто израженије у поглављу које представља експериментални део и то у оном делу где су дате информације о структурној карактеризацији синтетисаних једињења, услед стандардног представљања примењених експерименталних техника (на пример, ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR и HRMS) као и услед навођења нумеричких вредности као потврде структурних особина једињења, што је у складу са чланом 9. овог Правилника. На основу свега изложеног Комисија сматра да је докторска дисертација Милоша Д. Јовановића оригинална, као и да су у потпуности поштована академска правила цитирања, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

Ђ. Закључак

На основу увида у целокупну садржину поднете дисертације под насловом „Фотохемијски катализоване циклизације и интрамолекулске [2+2] циклоадиције алена“ и на основу свега што је до сад наведено у Извештају за преглед и оцену докторске дисертације, Комисија сматра да је кандидат, доктор фармације Милош Д. Јовановић, систематичним и детаљним проучавањем дао значајан допринос разумевању фотохемијски катализованих циклизација алена. Најважнији резултати огледају се у развоју благе фотохемијске методе за селективну егзо-циклизацију јодоалена. Допринос је дат и развоју фотохемијски катализованих [2+2] циклоадиција алена, што се огледа у креирању регио- и стереоселективне методе за синтезу [4.2.0] хетеробикакличних система, која се одликује блажим условима реакције и вишим приносима у односу на до сада познате литературне процедуре.

Резултати истраживања ове докторске дисертације објављени су у оквиру два научна рада у часописима са SCI листе на којима је кандидат први аутор. Један рад објављен је у врхунском међународном часопису категорије M21 и један у истакнутом међународном

часопису категорије M22. Комисија сматра да резултати ове докторске дисертације представљају значајан научни допринос у области органске хемије и органске синтезе и да се у потпуности уклапају у савремене трендове ових научних дисциплина.

На основу свега изложеног, а у складу са Законом о високом образовању и Статутом Универзитета у Београду - Хемијског факултета, Комисија предлаже Наставно-научном већу Универзитета у Београду- Хемијског факултета да поднету докторску дисертацију Милоша Д. Јовановића, под насловом: „Фотохемијски катализоване циклизације и интрамолекуларске [2+2] циклоадиције алена“, прихвати и одобри њену одбрану.

У Београду 14. 4. 2025.

Комисија

проф. др Зорана Ферјанчић
Универзитет у Београду - Хемијски факултет

доцент др Бојан Вуловић
Универзитет у Београду - Хемијски факултет

научни сарадник др Филип Влаховић
Универзитет у Београду – Институт за хемију, технологију
и металургију, Институт од националног значаја за Републику Србију