



Универзитет у Београду - Хемијски факултет

Студентски трг 12-16 • П. фах 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 9. јуна 2016, одређени смо у Комисију за оцену и одбрану докторске дисертације Јасне Марјановић Трајковић, дипломираног хемичара, под насловом: „Примена тактичке комбинације органокаталитичке алдолизације и редуктивног аминавања на синтезу полихидроксилованих алкалоида значајних за медицину“. На основу увида у докторску дисертацију кандидата, подносимо следећи

ИЗВЕШТАЈ

А) Приказ садржаја дисертације

Докторска дисертација Јасне Марјановић Трајковић написана је на 188 страна, садржи 110 шема, 13 слика, 3 таблице и 318 литературних навода.

Циљ ове докторске дисертације је био развој ефикасне методе за синтезу полихидроксилованих алкалоида (иминошећера) применом тандем-комбинације реакција органокатализоване алдолизације и редуктивног аминавања. Стога је, у Теоријском делу, дат приказ досадашњих постигнућа у области органокатализованих алдолизација.

Резултати до којих је кандидат дошао приказани су у Нашим радовима, у оквиру две целине. С обзиром на то да у литератури постоје опречна опажања о стереохемијском исходу органокатализованих алдолних адиција диоксанона на хиралне алдехиде, у првом делу докторске дисертације предузета је студија односа структуре хиралних алдехида и стереохемијског исхода алдолизација катализованих пролином. Синтетисан је низ оптички чистих, хиралних алдехида, који у α -положају поседују хетероатом, или угљенични супституент. Нађено је да се са ацикличним алдехидима може остварити висок ниво реагенсом контролисане селективности и у случају неусклађене селективности реагенса и супстрата, док се са цикличним алдехидима стереохемијски исход не може контролисати, па чак ни предвидети. У другом делу дисертације, ова сазнања искоришћена су за синтезу природних производа и биолошки активних једињења. Сви циљни молекули спадају у групу иминошећера – снажних и селективних инхибитора гликозилаза – што отвара могућност њихове примене као терапеутских агенаса у броби против различитих болести: дијабетеса, рака, као и ретких болести попут Фабријеве и Крабеове болести.

Сазнања стечена горе наведеном студијом примењена су на енантиселективне синтезе иминошећера. Комбинацијом органокатализоване алдолизације и редуктивног аминавања, синтетисан је низ иминошећера, који поседују до три суседна стереоцентра

дефинисане апсолутне конфигурације. Синтетисано је укупно 9 иминошећера, од којих су 4 добијена из хиралних прекурсора, док су остали добијени из ахиралних комерцијално доступних једињења.

Трихидроксилни пиролизидински алкалоиди – (+)-2-епи-хијацинтацин А2 и (-)-3-епи-хијацинтацин А1 – снажни и веома селективни инхибитори гликозидаза, синтетисани су полазећи из комерцијално доступне (S)-глутаминске киселине. Синтеза 2-епи-хијацинтацина А2 остварена је у 9 корака, у укупном приносу од 8%, док је 3-епи-хијацинтацин А1 синтетисан у 10 корака, у укупном приносу од 5%.

Снажан инхибитор α -галактозидазе А (α -Гал А) – 1-деокси-галактоноџиримицин (DGJ) – који се од 2016. године користи у лечењу Фабријеве болести, синтетисан је из (S)-изосерина у 7 корака, у укупном приносу од 23%. Поред тога, синтетисана су још два инхибитора α -галактозидазе А: 2,5-дидеокси-2,5-имино-D-алтритол (DIA) и енантиомер 4-епи-фагомина, који су такође потенцијални агенси у лечењу Фабријеве болести. 2,5-Дидеокси-2,5-имино-D-алтритол је синтетисан полазећи од (R)-серина, у 8 корака, у укупном приносу од 22%. Полазећи од комерцијално доступних малих молекула, синтеза енантиомера 4-епи-фагомина остварена је у 4 корака, у укупном приносу од 16% и представља најкраћу синтезу овог иминошећера.

Поред тога, синтетисана су још три молекула – пиперидинска деривата – који представљају структурне мотиве у различитим, биолошки активним природним производима, а користе се и у дизајнирању и синтези нових биолошки активних молекула.

На крају, извршена је и тотална синтеза аза-галактофагомина (AGF), који инхибира β -галактоцереброзидазу (GALC) и тренутно је најперспективније једињење за третман Крабеове болести, на принципу фармацеутског шаперона. Полазећи из ахиралног, комерцијално доступног хидразино-етанола, каталитичка асиметрична синтеза AGF-а остварена је у 6 корака, у укупном приносу од 14%.

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. У последњих 15 година област органокатализованих реакција доживела је експлозиван развој, о чему сведочи велики број истраживачких радова, прегледних чланака и књига у овој области. На методолошком плану, кандидат је успео да разјасни нејасноће које су постојале око стереохемијског исхода алдолизација диоксанона у условима двоструке асиметричне синтезе, што је значајан допринос методологији органске синтезе. Новостечена сазнања ефикасно су примењена у синтези медицински важних иминошећера, од којих су неки клинички одобрени лекови, а други најперспективнији кандидати за будућу клиничку примену. Синтезе ових једињења које је кандидат развио су до сада најкраће у хемијској литератури.

В) Објављени резултати који чине део тезе

Научни радови публиковани у међународним научним часописима:

1. J. Marjanovic Trajkovic, V. Milanovic, Z Ferjancic, R. N. Saicic: [On the asymmetric induction in proline-catalyzed aldol reactions: Reagent-controlled additions of 2,2-dimethyl-1,3-dioxane-5-one to acyclic chiral \$\alpha\$ -branched aldehydes](#), *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 6146-6153.

2. J. Marjanovic, Z. Ferjancic, R. N. Saicic: [A short stereoselective synthesis of \(+\)-aza-galactofagomine \(AGF\)](#), *Tetrahedron* **2017**, 73, 2629-2632.
3. J. Marjanovic, Z. Ferjancic, R. N. Saicic: [Total synthesis of \(-\)-4-epi-fagomine and the corresponding pipercolic acids](#), *Tetrahedron* **2015**, 71, 6784-6789.
4. J. Marjanovic, V. Divjakovic, R. Matovic, Z. Ferjancic, R. N. Saicic: [Double asymmetric induction in organocatalyzed aldol reaction: Total synthesis of \(+\)-2-epi-hyacinthacine A₂ and \(-\)-3-epi-hyacinthacine A₁](#), *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5555-5560.

Г) Закључак

У оквиру своје докторске дисертације, кандидат Јасна Марјановић Трајковић дала је допринос потпунијем разумевању фактора који утичу на стереохемијски исход органокатализованих алдолних реакција диоксанона са хиралним алдехидима. Сазнања стечена у оквиру ове студије ефикасно је применила на синтезу већег броја иминошећера значајних за медицину. Неке од ових синтеза представљају тренутно најефикасније синтезе клиничких лекова (DGJ) и водећих једињења (DIA) за борбу против ретких болести. Из ове докторске дисертације проистекле су 4 публикације у међународним научним часописима. Стога предлажемо Наставно-научном већу Хемијског факултета да кандидату Јасни Марјановић Трајковић одобри одбрану докторске дисертације под наведеним насловом.

У Београду, 28. 12. 2017.

Комисија

Др Радомир Н. Саичић, ментор
редовни професор
Хемијски факултет

Др Зорана Ферјанчић, ментор
ванредни професор,
Хемијски факултет

Др Филип Бихеловић
доцент
Хемијски факултет

Др Радомир Матовић
научни саветник,
ИХТМ Центар за хемију