

Датум: 06. 09. 2012			
Орг. јед.	Број	Правил	Времења
00	680/3	-	-

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА
У КРАГУЈЕВЦУ И СТРУЧНОМ ВЕЋУ ЗА ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКЕ
НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ**

Предмет: Извештај комисије за оцену и одбрану докторске дисертације

Ивана С. Дамљановића

На седници Наставно-научног већа Природно-математичког факултета у Крагујевцу, одржаној 29. 08. 2012. године (број 620/XII-1), одређени смо у комисију за подношење извештаја о урађеној докторској дисертацији под насловом:

**„ЕЛЕКТРОХЕМИЈСКО БРОМОВАЊЕ
ЕСТРОГЕНА И ЗАШТИЋЕНИХ ГЛИКАЛА“**

кандидата **Ивана С. Дамљановића**.

Иван С. Дамљановић је поднео рукопис своје докторске дисертације Наставно-научном већу Природно-математичког факултета на оцену. Ми смо прегледали рукопис, дали своје сугестије након чега је **Иван С. Дамљановић** унео све потребне корекције и на основу тога подносимо Наставно-научном већу Природно-математичког факултета у Крагујевцу следећи

ИЗВЕШТАЈ

1. Значај и допринос докторске дисертације

Прву електролизу неког органског једињења извршио је још тридесетих година XIX века Мајкл Фарадеј, па се може рећи да је примена електрохемијских поступака у органској синтези стара као и сама модерна органска хемија. Међутим, ове методе нису нашле примену у органској хемији у обиму који би се на основу тога могао очекивати, јер њихов развој није пратио развој других области органске хемије. Највероватнији разлог за то јесте чињеница да је до недавно опрема потребна за примену електрохемије у органској синтези, а нарочито опрема која су користи за испитивање механизма реакција, била веома скупа. Данас то није случај, али електроорганска

синтеза ипак не заузима значајно место у свакодневној пракси органских хемичара, иако су бројне предности примене електрохемијских метода у односу на класичне, хемијске поступке. Тако се, на пример, оксидација органских једињења класичним поступцима најчешће остварује применом једињења тешких метала, који су штетни и за здравље синтетичара и за животну средину, а у електрохемијским методама улогу оксиданса преузима анода. Осим оксидација и редукција, електрохемијским методама могу се спровести и друге реакције, ка што су тзв. реакције са медијатором, а важну групу представљају електрохемијски поступци за генерисање реагенаса. Генерисање халогена из халогенида на аноди представља једну из групе ових реакција, а успешна примена тако добијених халогена за халогеновање органских супстрата представљала би значајан допринос органској синтези, пошто би то се тако избегло руковање отровним гасовитим хлором и агресивном течноћу какав је бром. Осим тога, електрохемијско халогеновање могло би бити веома подесно за рад са малим количинама супстрата, што је веома чест случај у синтетичкој пракси (нарочито кад се ради са скупим природним производима релативно високе молекулске масе), због тога што прецизно дозирање малих количина средстава за халогеновање није технички једноставно. С друге стране, електрохемијски се у реакциону смешу може додавати, практично, атом по атом халогена једноставним подешавањем јачине струје при електролизи.

Предмет изучавања ове докторске дисертације јесте управо халогеновање електрохемијски генерисаним халогенима. Органска једињења могу се халогеновати углавном на два начина – електрофилном супституцијом (халогеновање аромата) и електрофилном адицијом (халогеновање незасићених органских једињења). Оба типа халогеновања обухваћена су током израде дисертације, па су као супстрати одабрани естрогени (естрон и естрадиол) за изучавање електрофилних супституција и заштићени незасићени деривати неких моносахарида – перацетиловани гликали – за испитивање електрофилних адиција. Циљеви испитивања били су следећи: (i) оптимизација реакционих услова за електрохемијско моно- и дибромовање естрогена које би могло да се примени за синтезу деривата ових важних хормона сисара са бромом у прстену А, (ii) оптимизација реакционих услова за електрохемијско бромовање перацетилованог D-глула у диметилсулфоксиду, где се очекује учешће растварача и (iii) оптимизација реакционих услова за електрохемијско увођење два различита атома халогена - брома и хлора– у молекуле неких перацетилованих гликала у једном кораку.

Важност ових испитивања огледа се у важности једињења чија је оптимизација синтезе планирана. Наиме, естрогени са бромом у прстену А имају важну медицинску примену (као „обележени“ реагенси, као инхибитори ензима значајних за метаболизам стероида итд.), а са синтетичке тачке гледишта важни су јер представљају полазне супstrate за добијање других деривата естрогена функционализованих у прстену А. С друге стране, 2-бромшећери важни су као полазни материјал у синтези 2-деоксишећера и других деривата шећера са хетероатомом у положају 2 различитим од кисеоника, а који се добијају супституцијом халогена одговарајућим нуклеофилом. Синтеза 2-бром-1-хлоршећера важна је јер се на тај начин остварује уштеда у (скупом) обележеном бромом (мање заступљени изотоп) при његовом увођењу у молекуле ових једињења адицијом на гликале.

2. Оцена оригиналности научног рада

Предмет ове докторске дисертације био је испитивање синтетичких могућности електрохемијског халогеновања естрогена и перацетлованих гликала, а резултати на основу остварених резултата утврђено је.

1. Монобромавање А-прстена естрогена и естрадиола успешно је остварено једноставном електролизом раствора ових једињења и тетраетиламонијум-бромида у сирћетној киселини, дихлорметану и диметилсулфоксиду при константној јачини струје. При електролизи са утрошком 2 Fmol^{-1} у сва три растварача оба естрогена дају по два региоизомерна бромована деривата (2- и 4-броместрон (**4a** и **4b**), односно 2- и 4-броместрадиол (**6a** и **6b**)). Однос региоизомерних бромида добијених у сирћетној киселини и дихлорметану је 1:1,09 - 1:1,50, а додатак воде или анхидрида сирћетне киселине сирћетној киселини као растварачу нема утицаја на однос добијених региоизомера. Међутим, и при бромавању у диметилсулфоксиду као растварачу тај однос износи 1:2,5 - 2,6. Укупан принос при електрохемијским монобромавањима био је врло висок (до 97%).
2. Кад се електролиза раствора естрогена и бромида врши уз утрошак 4 Fmol^{-1} у свим растварачима добијају се 2,4-дибром естрогени, уз готово квантитативни принос.
3. Бромавање 3,4,6-три-*O*-ацетил-*D*-глукала остварено је електролизом овог супстрата и литијум-бромида у диметилсулфоксиду као растварачу на два

потенцијала на којима су при цикловолтаметријским мерењима запажени оксидациони таласи за бромиде. Производ ове реакције је смеша монобром-деривата глукозе и манозе са бромом везаним за угљеников атом у положају 2, док се за аномерни угљеников атом везује кисеонична функција. (Производи који се добијају обрадом реакционе смеше водом садрже хидроксилну групу и нестабилни су, па је реакциона смеша ацетилована одмах након обраде водом, што је дало стабилне 1-ацетил-2-бром деривате.) Пошто је стереохемија ове реакције (нађено је да *глуко/mano*-однос износи око 30:70) сличнија стереохемији брмовања гликала комплексним јоном трибромидом (Br_3^\ominus) него елементарним бромом, изнета је претпоставка да је брмујућа честица комплексни јон $[\text{DMSO}-\text{Br}]^\ominus$. Електролизом на оба потенцијала у неподељеној ћелији остварају се приноси нижи од 50%, док се у подељеној ћелији постижу приноси чак и до 100%. Електролиза при константној струји дала је исте резултате као и претходне две.

4. Перацетиловани гликали (3,4,6-три-*O*-ацетил-*D*-глукал, 3,4,6-три-*O*-ацетил-*D*-галактал и 3,4-ди-*O*-ацетил-6-деокси-*L*-глукал) успешно су бром-хлоровани халогенима генерисаним електрохемијском оксидацијом халогенида. Ова реакција је извођена на два начина – континуираним и дисконтинуираним поступком. Континуирани поступак представља једноставну електролизу (2 Fmol^{-1}) дихлорметанског раствора смеше бромида и супстрата у присуству великог вишка хлоридних јона ($\text{Br}^\ominus / \text{Cl}^\ominus = 1:1:6.8$) при константној јачини струје. У дисконтинуалном поступку прво се електролизира раствор тетраетиламонијум-хлорида у дихлорметану (2 Fmol^{-1}), па се додају бромиди и супстрат у еквимоларном односу (тако даје однос реактанат $\text{Cl}_2 / \text{Br}^\ominus / \text{гликал} = 1:1:1$). И један и други поступак дали су високе приносе одговарајућих 2-бром-1-хлор-деривата шећера, али се у другом остварује нешто виша хемоселективност (учешће 1,2-дибром-деривата шећера сведено је скоро на трагове). То се објашњава чињеницом да је у овом случају електрофилни реагенс или BrCl , или комплексни јон BrCl_2^\ominus , реагенси који не садрже нуклеофилн врсте брома (тј. бромиде). Стереохемијски исход реакције, с друге стране, указују на то да се напад електрофилног реагенса одвија углавном са β -стране гликала. Ови резултати су веома корисни за увођење природно мање заступљеног изотопа брома у положај 2

моносахарида, јер се реакцијом „обележеног“ елементарног брома са гликалима губи 50% овог скупог реагенса.

Оригиналност и актуелност резултата из ове докторске дисертације верификована је објављивањем три научна рада у водећим међународним часописима (два M21 и један M22) и три саопштења на међународним научним конференцијама.

Из свега наведеног комисија је закључила да је докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у области Органске хемије.

3. Преглед остварених резултата кандидата у области Органске хемије

Иван С. Дамљановић је до сада постиго запажене резултате из области Органске хемије. Постигнути резултати штампани су у облику већег броја научних радова и саопштења на међународним и домаћим научним скуповима.

3.1. Списак радова

- 3.1.1 I. S. Damljanović, M. D. Vukićević, R. D. Vukićević,
A simple synthesis of oximes
Monatsh. Chem., **137** (2006) 301 **M23**
ISSN: 0026-9247
- 3.1.2 I. S. Damljanović, M. D. Vukićević, R. D. Vukićević,
Electrochemical A-ring bromination of estrogens
B. Chem. Soc. Jpn., **80** (2007) 407 **M22**
ISSN: 0009-2673
- 3.1.3 I. S. Damljanović, M. D. Vukićević, N. S. Radulović, R. M. Palić, E. Ellmerer,
Z. R. Ratković, M. D. Joksović, R. D. Vukićević,
Synthesis and antimicrobial activity of some new pyrazole derivatives containing a
ferrocene unit
Bioorg. Med. Chem. Lett., **19** (2009) 1093 **M22**
ISSN: 0960-894X
- 3.1.4 I. S. Damljanović, K. Wurst, G. Laus, M. D. Joksović, Z. R. Ratković,
M. D. Vukićević, R. D. Vukićević,
Crystal structure of 3-ferrocenyl-1-phenylpyrazole-4-carbaldehyde 3-pyridinylmethyl-
imine, Fe(C₅H₅)(C₂₁H₁₇N₄)
Z. Krist.-New Cryst. St., **224** (2009) 313 **M23**
ISSN: 1433-7266

- 3.1.5 M. D. Joksović, V. Marković, Z. D. Juranić, T. P. Stanojković, Lj. S. Jovanović, I. S. Damljanović, K. F. Mesáros-Secenji, N. M. Todorović, S. S. Trifunović, R. D. Vukićević,
Synthesis, characterization and antitumor activity of novel N-substituted alpha-amino acids containing ferrocenyl pyrazole-moiety
J. Organomet. Chem., **694** (2009) 3935 **M22**
ISSN: 0022-328X
- 3.1.6 I. S. Damljanović, M. Čolović, M. D. Vukićević, D. D. Manojlović, N. S. Radulović, K. Wurst, G. Laus, Z. R. Ratković, M. D. Joksović, R. D. Vukićević
Synthesis, spectral characterization and electrochemical properties of 1H-3-(o-, m- and p-ferrocenylphenyl)-1-phenylpyrazole-4-carboxaldehydes
J. Organomet. Chem., **694** (2009) 1575 **M22**
ISSN: 0022-328X
- 3.1.7 I. S. Damljanović, M. D. Vukićević, D. D. Manojlović, N. Sojic, O. Buriez, R. D. Vukićević
Electrochemical bromination of peracetylated D-glucal: Effect of DMSO on chemoselectivity
Electrochim. Acta, **55** (2010) 965 **M21**
ISSN: 0013-4686
- 3.1.8 D. Ilić, I. S. Damljanović, D. Stevanović, M. D. Vukićević, N. S. Radulović, V. Kahlenberg, R. D. Vukićević,
Synthesis, spectral characterization, electrochemical properties and antimicrobial screening of sulfur containing acylferrocenes
Polyhedron, **29** (2010) 1863 **M22**
ISSN: 0277-5387
- 3.1.9 I. S. Damljanović, D. Stevanović, M. D. Vukićević, R. D. Vukićević
Electrochemical bromochlorination of peracetylated glycals
Carbohyd. Res., **346** (2011) 2683 **M21**
ISSN: 0008-6215
- 3.1.10 I. S. Damljanović, D. Stevanović, A. Pejović, M. D. Vukićević, S. B. Novaković, G. A. Bogdanović, T. M. Mihajilov-Krstev, N. S. Radulović, R. D. Vukićević
Antibacterial 3-(arylamino)-1-ferrocenylpropan-1-ones: Synthesis, spectral, electrochemical and structural characterization
J. Organomet. Chem., **696** (2011) 3703 **M22**
ISSN: 0022-328X
- 3.1.11 D. Stevanović, I. S. Damljanović, M. D. Vukićević, N. T. Manojlović, N. S. Radulović, R. D. Vukićević

Electrochemical Chlorination of Physcion - An Approach to Naturally Occurring Chlorinated Secondary Metabolites of Lichens

Helv. Chim. Acta, **94** (2011) 1406

M22

ISSN: 0018-019X

3.1.12 A. Pejović, I. S. Damljanović, D. Stevanović, M. D. Vukićević, S. B. Novaković, G. A. Bogdanović, N. S. Radulović, R. D. Vukićević

Antimicrobial ferrocene containing quinolinones: Synthesis, spectral, electrochemical and structural characterization of 2-ferrocenyl-2, 3-dihydroquinolin-4(1H)-one and its 6-chloro and 6-bromo derivatives

Polyhedron, **31** (2012) 789

M22

ISSN: 0277-5387

3.1.13 A. Pejović, D. Stevanović, I. S. Damljanović, M. Vukićević, S. B. Novaković, G. A. Bogdanović, T. Mihajilov-Krstev, N. Radulović, R. D. Vukićević,

Ultrasound-assisted synthesis of 3-(arylamino)-1-ferrocenylpropan-1-ones

Helv. Chim. Acta, **95** (2012) 1425

M22

ISSN: 0018-019X

3.1.14 D. Ilić, I. S. Damljanović, D. Stevanović, M. Vukićević, P. Blagojević, N. Radulović, R. D. Vukićević,

Sulfur-containing ferrocenyl alcohols and oximes: new promising antistaphylococcal agents

Chem. Biodivers., doi: 10.1002/cbdv.201200029, *in press*.

M22

ISSN: 0018-019X

3.2 Списак саопштења на међународним и националним научним konferencijama штампана у изводу

3.2.1 I. Damljanović, M. Vukićević, R. D. Vukićević,

Electrochemical bromination of estrogens

5th International Conference of the Chemical Societies of the South-East European Countries, Chemical Sciences at the European Crossroads, Ohrid, Macedonia, September 10-14, 2006., Book of Abstracts BCH – 9, p. 113.

M34

3.2.2 I. S. Damljanović, M. Čolović, D. D. Manojlović, M. D. Vukićević, Z. R. Ratković, R. D. Vukićević,

The Vilsmeier-Haack reaction in synthesis of some new ferrocene derivatives

XVII EuCheMS Conference on Organometallic Chemistry, Sofia, Bulgaria, September 1-6 2007, Book of Abstracts PP 108.

M34

3.2.3 I. S. Damljanović, M. Čolović, M. D. Vukićević, Z. R. Ratković, R. D. Vukićević,
Synthesis of some new ferrocene containing pyrazoles

XVII EuCheMS Conference on Organo-metallic Chemistry, Sofia, Bulgaria, September 1-6 2007, Book of Abstracts PP 109. **M34**

- 3.2.4 R. D. Vukićević, I. Damljanović, D. Stevanović, M. D. Vukićević,
Bromination of peracetylated glycals in DMSO as the solvent
25th International Carbohydrate Symposium, Tokyo, Japan August 1-6 2010 Book of Abstracts A-P2-155 p. 300 **M34**
- 3.2.5 M. Vukićević, I. Damljanović, D. Stevanović, R. D. Vukićević,
Electrochemical bromo-chlorination of some peracetylated glycals
25th International Carbohydrate Symposium, Tokyo, Japan August 1-6 2010 Book of Abstracts A-P3-008 p. 158 **M34**
- 3.2.6 A. Pejović, I. S. Damljanović, D. Stevanović, D. S. Ilić-Komatina, R. D. Vukićević,
Synthesis of 3-aminoaryl-1-ferrocenyl-propan-1-ones
49th Meeting of the Serbian Chemical Society, Kragujevac, Serbia May 13-14, 2011 Book of Abstracts OH06-O p. 124. **M64**
- 3.2.7 I. S. Damljanović, D. Stevanović, A. Pejović, D. S. Ilić-Komatina, R. D. Vukićević,
2-Ferrocenylthiazolidin-4-ones: Synthesis and spectral characteristics
49th Meeting of the Serbian Chemical Society, Kragujevac, Serbia May 13-14, 2011 Book of Abstracts OH28-P p. 146. **M64**
- 3.2.8 A. Pejović, I. S. Damljanović, D. Stevanović, D. S. Ilić-Komatina, M. D. Vukićević,
R. D. Vukićević,
Michael addition catalyzed by electrochemically generated zirconium compounds
Golden Jubilee Meeting of the Serbian Chemical Society, Belgrade, Serbia 14-15 june 2012 Book of Abstracts OH P26 p. 169. **M64**
- 3.2.9 I. S. Damljanović, D. S. Ilić-Komatina, D. D. Stevanović, A. Z. Pejović,
M. D. Vukićević, P. Blagojević, N. Radulović, R. D. Vukićević,
Ferrocene containing alcohols and oximes: the synthesis, spectral and electrochemical characterization and antimicrobial activity
Golden Jubilee 50th Meeting of the Serbian Chemical Society, Belgrade, Serbia 14-15 june 2012 Book of Abstracts OH P23 p. 166. **M64**

4. Оцена испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Комисија је закључила да је докторска дисертација **Ивана С. Дамљановића**, под насловом “**Електрохемијско бромовање естрогена и заштићених гликала**“, по обиму и квалитету добијених научних резултата у потпуности испунила предвиђене

задатке у оквиру пријављене теме, као и да резултати приказани у нјој представљају оригинални научни допринос.

5. Научни резултати поднете докторске дисертације

Научни резултати из ове докторске дисертације публиковани су у оквиру 3 (три) научна рада:

1. **I. S. Damljanović**, M. D. Vukićević, R. D. Vukićević,
Electrochemical A-ring bromination of estrogens
B. Chem. Soc. Jpn., **80** (2007) 407 **M22**
ISSN: 0009-2673
2. I. S. Damljanović, M. D. Vukićević, D. D. Manojlović, N. Sojic, O. Buriez,
R. D. Vukićević
Electrochemical bromination of peracetylated D-glucal: Effect of DMSO on
chemoselectivity
Electrochim. Acta, **55** (2010) 965 **M21**
ISSN: 0013-4686
3. I. S. Damljanović, D. Stevanović, M. D. Vukićević, R. D. Vukićević
Electrochemical bromochlorination of peracetylated glycals
Carbohydr. Res., **346** (2011) 2683 **M21**
ISSN: 0008-6215

6. Примењивост резултата у теорији и пракси

Резултати постигнути у оквиру ове докторске дисертације представљају резултат оригиналног научног рада кандидата у области Органске хемије. Сматрамо да ова докторска дисертација представља значајан допринос органској синтези јер се поступци разрађени за добијање једињења која су описана у њој могу проширити и на друа, слична једињења.

7. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Постигнути резултати ове докторске дисертације представљају, пре свега велики научни допринос примене електрохемијских техника у органској синтези. Поступци електрохемијског бромавања појединих једињења који су описани имају карактер општих прописа за синтезу једињења сличне структуре и имају значајне предности у односу на до сада примењиване поступке који обухватају употребу елементарног хлора

и брома. Резултати су презентирани тако да се могу поновити у било којој органској лабораторији, уз употребу јевтине и једноставне опреме.

8. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове докторске дисертације су верификовани објављивањем у облику три научна рада у међународним часописима (два М21 и једана М22) и три саопштења на међународним научним конференцијама.

Докторска дисертација написана је на 142 страна и садржи 37 слика, 21 схему, 5 таблица и 177 литературних података. Дисертација је подељена на **Увод** (1-2), **Општи део** (3-43), **Наше радове** (44-89), **Експериментални део** (90-108), **Извод** на српском и енглеском језику (109-114) и **Литературу** (115-123). Поред тога, дисертација садржи списак радова и саопштења, биографију кандидата и прилог у облику радова у којима су штампани резултати докторске дисертације.

Такође, резултати ће бити презентовани и на јавној одбрани докторске дисертације након прихватања овог извештаја од стране Наставно-научног већа Природно-математичког факултета и Стручног већа за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу.

З А К Љ У Ч А К

Поднети рукопис докторске дисертације **Ивана С. Дамљановића** под насловом:

“ЕЛЕКТРОХЕМИЈСКО БРОМОВАЊЕ ЕСТРОГЕНА И ЗАШТИЋЕНИХ ГЛИКАЛА“,

представља оригинални научни допринос изучавању у области Органске хемије. Резултати из ове докторске дисертације допринели су новим сазнањима о примени електрохемијских метода у бромовању естрогена и естрадиола, као и халогеновању незасићених деривата шећера - гликала. Они практично представљају оригиналне и примењиве методе за синтезу естрогена бромованих у А прстену, перацетиловане 2-бром-D-глукопиранозе и 2-бром-D-глукоманозе, као неких 2-бром-1-хлормоносахарида. Ти резултати су објављени у оквиру **три** научна рада у водећим

међународним часописима, и то два рада из категорије M21 и један из категорије M22, као и три саопштења на међународним научним конференцијама.

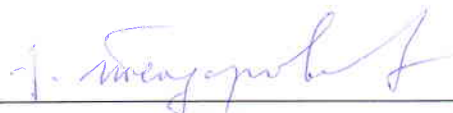
Из свега наведеног се може закључити да је поднета докторска дисертација **Ивана С. Дамљановића** резултат оригиналног научног рада кандидата у области Органске хемије чиме су испуњени сви услови за прихватање наведене докторске дисертације и одобравање њене одбране. Стога предлажемо Наставно-научном већу Природно-математичког факултета и Стручном већу за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу да кандидату **Ивану С. Дамљановићу** одобри јавну одбрану *докторске дисертације* под наведеним насловом.

У Крагујевцу, Београду и Нишу
03. 09. 2012. год

К о м и с и ј а



1. Др Растко Вукићевић, редовни професор
Природно-математички факултет, Крагујевац,
Научна област: Органска хемија,
ментор рада



2. Др Александар В. Теодоровић, редовни професор
Природно-математички факултет, Крагујевац,
Научна област: Органска хемија



3. Др Драган Манојловић, ванредни професор
Хемијски факултет, Београд,
Научна област: Аналитичка хемија



4. Др Нико Радуловић, доцент
Природно-математички факултет, Ниш,
Научна област: Органска хемија и биохемија