

Универзитет у Крагујевцу  
Природно-математички факултет

Датум: 30.01.2017			
Орг. јед.	Број	Прилог	Знак
03	80/8	-	-

Истинити сагласан  
М. Јовановић

## НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

На седници Наставно-научног већа Природно-математичког факултета у Крагујевцу одржаној **18.01.2017.** године (одлука број: **60/IX-1**) одређени смо у Комисију за писање извештаја о испуњености услова др Јоване Мушкиња за стицање звања *научни сарадник*, за научну област Хемија. На основу приложене документације о научно-истраживачком раду кандидата, сагласно критеријумима за стицање научних звања, утврђеним *Правилником о поступку и начину вредновања и квантитативном исказивању научно-истраживачких резултата истраживача* надлежног Министарства, а у складу са *Законом о научноистраживачкој делатности* („Службени гласник РС”, бр. 110/05 и 50/06-исправка), подносимо Наставно-научном већу следећи

### ИЗВЕШТАЈ

#### А. Биографски подаци

Јована Мушкиња је рођена 08.02.1986. године у Крагујевцу. Основну школу „Станислав Сремчевић” и Прву техничку школу, смер хемијски техничар, завршила је у Крагујевцу. На Природно-математички факултет у Крагујевцу, група Хемија, уписала се 2005. године и дипломирала јула 2010. године са просечном оценом 9,37, чиме је стекла стручно звање–дипломирани хемичар. У току основних студија, школске 2008/09 године, била је стипендиста Фонда за младе таленте Владе Републике Србије, а током 2011. године уручено јој је специјално признање и годишња награда Српског хемијског друштва намењена најбољим дипломираним студентима. Докторске академске студије, смер Органска хемија, уписала је на Природно-математичком факултету у Крагујевцу, школске 2010/11. године, под менторством проф. др Зорана Ратковића, доцента Природно-математичког факултета у Крагујевцу. Докторску дисертацију под насловом „**Ванилин као прекурсор у синтези неких биолошки активних једињења**” одбранила је 23.12.2016. године на Природно-математичком факултету у Крагујевцу.

У периоду од 30.12.2010. године до 29.05.2014. године Јована Мушкиња је радила као истраживач-приправник, а у периоду од 29.05.2014. године и као

истраживач-сарадник на пројекту Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије (НИО-Природно-математички факултет, Крагујевац):

- a. Пројекат бр 172034 „Нове електрохемијске и хемијске методе у синтези органских једињења од интереса за медицину и хемију материјала” (период ангажовања 2011-2016; руководилац проф. др Растко Д. Вукићевић).

До сада је објавила осам научних радова у познатим часописима међународног значаја (два рада из категорије **M21**, два рада из категорије **M22** и четири рада из категорије **M23**), један рад у националном часопису (**M51**) и два саопштења на националним научним конференцијама штампана у изводу (**M64**).

Др Јована Мушкиња активно учествује у раду са студентима и до сада је водила вежбе из Индустијске хемије 2, Школских огледа у настави хемије, Школске праксе и Органометалне хемије у Институту за хемију, Природно-математичког факултета у Крагујевцу.

## **Б. Библиографија**

Др Јована Мушкиња се активно бави научно-истраживачким радом у области синтетичке органске хемије. Предмет њених истраживања јесу реакције кондензације и трансформације ванилина у циљу добијања монокуркуминских деривата (дехидрозингерон, зингерон и њихови алкиловани производи), као и других ароматичних једињења и њихових деривата са великим бројем функционално различитих супстрата, који могу бити потенцијална биолошки активна једињења. Други део истраживања се односи на област органометалне хемије и обухвата синтезу различитих производа који садрже фeroценски фрагмент и који се могу употребити као значајни антитуморски агенси.

### **1. Докторска дисертација (M71)**

Јована Мушкиња „**Ванилин као прекурсор у синтези неких биолошки активних једињења**“

Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац, 2016.

## 2. Списак научних радова

### 2.1. Научни радови публиковани у врхунским часописима међународног значаја (M21)

2.1.1. N. Janković, J. Muškinja, Z. Ratković, Z. Bugarčić, B. Ranković, M. Kosanić, S. Stefanović, “Solvent-free synthesis of novel vanillidene derivatives of Meldrum’s acid: biological evaluation, DNA and BSA binding study”, *RSC Advances*, **2016**, *6*, 39452-394598.

**IF<sub>2014</sub> = 3,840; DOI: 10.1039/C6RA07711K; ISSN 2046-2069**

2.1.2. A. Burmudžija, Z. Ratković, J. Muškinja, N. Z. Janković, B. Ranković, M. Kosanić, S. Đorđević, “Ferrocenyl based pyrazolines derivatives with vanillic core: synthesis and investigation of its biological properties”, *RSC Advances* **2016**, *6*, 91420-91430.

**IF<sub>2014</sub> = 3,840 ; DOI: 10.1039/C6RA18977F; ISSN 2046-2069**

### 2.2. Научни радови публиковани у истакнутим часописима међународног значаја (M22)

2.2.1. Z. Ratković, J. Muškinja, S. B. Novaković, G. A. Bogdanović, K. Micskei, R. D. Vukićević, “4-[(Dimethylamino)methylene]-2-ferrocenyl-5-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxaldehyde: Synthesis, spectral characterization and single crystal X-ray analysis”, *Polyhedron* **2014**, *80*, 193-197.

**IF<sub>2014</sub> = 2,047; DOI: 10.1016/j.poly.2014.03.038; ISSN 0277-5387**

2.2.2. J. Muškinja, N. Janković, Z. Ratković, G. Bogdanović, Z. Bugarčić, “Vanillic aldehydes for the one-pot synthesis of novel 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidines”, *Mol. Diver.* **2016**, *20*, 591-604.

**IF<sub>2013</sub> = 2,544; DOI: 10.1007/s11030-016-9658-y; ISSN 1381-1991**

### 2.3. Научни радови публиковани у часописима међународног значаја (M23)

2.3.1. S. B. Novaković, Z. B. Leka, D. D. Stevanović, J. M. Muškinja, G. A. Bogdanović, “4-[(4-Methylphenyl)sulfanyl]butan-2-one”, *Acta Cryst. E*, **2013**, *69*, o1625.

**IF<sub>2011</sub> = 0,347; DOI: 10.1107/S1600536813026895; ISSN 1600-5368;**

2.3.2. Z. B. Leka, S. B. Novaković, G. A. Bogdanović, J. M. Muškinja, R. D. Vukićević, “4-Ethoxy-3-methoxybenzaldehyde”, *Acta Cryst. E*, **2013**, *69*, o1728.

**IF<sub>2011</sub> = 0,347; DOI: 10.1107/S160053681302761X; ISSN 1600-5368**

- 2.3.3. Z. Ratković, J. Muškinja, A. Burmudžija, B. Ranković, M. Kosanić, G. A. Bogdanović, B. S. Marković, A. Nikolić, N. Arsenijević, S. Đorđević, R. D. Vukićević, “Dehydrozingerone based 1-acetyl-5-aryl-4,5-dihydro-1H-pyrazoles: Synthesis, characterization and anticancer activity”, *J. Mol. Struc.* **2016**, 1109, 82-88.

**IF<sub>2015</sub> = 1,780 ; DOI: 10.1016/j.molstruc.2015.12.079; ISSN 0022-2860**

- 2.3.4. J. Muškinja, A. Burmudžija, Z. Ratković, B. Ranković, M. Kosanić, G. A. Bogdanović and S. B. Novaković, “Ferrocenyl chalcones with *O*-alkylated vanillins: synthesis, spectral characterization, microbiological evaluation and single crystal X-ray analysis, *Med. Chem. Res.* **2016**, 25, 1744-1753.

**IF<sub>2014</sub> = 1,436; DOI: 10.1007/s00044-016-1609-8; ISSN 1054-2523**

## **2.4. Научни радови објављени у националним часописима (M51)**

- 2.4.1. J. Muškinja, Z. Ratković, B. Ranković, M. Kosanić, “Synthesis of *O*-alkyl derivatives of dehydrozingerone analogues”, *Kragujevac J. Sci.* **2016**, 38, 97-106.

**M51; UDC: 547.576:543.4:579.26; ISSN 1450-9636**

## **3. Списак научних саопштења на националним конференцијама**

### **3.1. Саопштења на националним научним конференцијама штампана у изводу (M64)**

- 3.1.1. J. Muškinja, Z. Ratković, R. D. Vukićević, Cyclopropyl derivatives of *O*-alkylated dehydrozingerones; *Golden Jubilee 50<sup>th</sup> Meeting of the Serbian Chemical Society, Belgrade, Serbia, 14-15 june 2012 Book of Abstracts OH P22 p. 165.*

- 3.1.2. J. Muškinja, Z. Ratković, R. D. Vukićević, Reaction at enone systems of *O*-alkylated dehydrozingerones with hydrazine; *51<sup>st</sup> Meeting of the Serbian Chemical Society, Belgrade, Serbia, 5-7 june 2014 Book of Abstracts OH P23 p. 113.*

## **В. Приказ радова**

### **1. Приказ докторске дисертације**

У оквиру ове дисертације извршена је синтеза енона из ванилина и испитана је њихова активност, као и утицај појединих група или делова молекула на активност.

Реакцијама Claisen-Schmidt-ове кондензације и алкиловања фенолне групе у присуству одговарајућих алкил-халогенида добијене су серије три врсте једињења која садрже енонски систем:

- 1) 4-(4-алкокси-3-метоксифенил)бут-3-ен-2-они
- 2) 1-(4-алкокси-3-метоксифенил)-5-метилхекс-1-ен-3-они
- 3) 3-(4-алкокси-3-метоксифенил)-1-фероценилпроп-2-ен-1-они

1) Прва група једињења је синтетисана кондензацијом ванилина са ацетоном и алкиловањем фенолне групе тако добијених производа у присуству  $K_2CO_3$  у ацетону. За неке од ових производа постоје литературни подаци, али су они у овом раду добијени у много вишем приносу (81-97%). Ова једињења се могу сматрати аналозима халкона који уместо једног бензеновог прстена садрже метил групу. Како је одавно познато да су халкони добри супстрати за синтезу различитих хетероцикличних једињења са израженим биолошким активностима, извршена је и синтеза одговарајућих пиразола из дехидрозингерона (DHZ) и његових деривата. Реакцијом ових аналога халкона са хидразином у присуству сирћетне киселине добијени су 1-(5-(4-алкокси-3-метоксифенил)-3-метил-4,5-дихидро-1*H*-пиразол-1-ил)етанони, Сви нови производи су окарактерисани применом спектроскопских метода (IR,  $^1H$  NMR,  $^{13}C$  NMR), елементарном и масеном анализом, а три једињења из ове серије су била погодна за рендгенску структурну анализу, чиме је њихова структура додатно потврђена. Посматрајући кристалне структуре ових једињења може се уочити да само мале промене у структурама ових молекула могу довести до потпуне разлике у конформацијама одговарајућих прстенова у тим једињењима, што може утицати и на биолошку активност добијених производа. Испитивањем микробиолошких особина, показало се да ови производи добро инхибирају раст бактерија, али не показују високу активност према гљивама. Добијене минималне инхибиторне концентрације (MIC) се крећу од 0,039 до 10 mg/mL. Најосетљивије су бактерије из реда *Bacillus*, и то нарочито *Bacillus subtilis*. Најјачу активност према овим бактеријама показују хидрокси- и изопропил- деривати ацетилованих пиразола. Како је липофилност молекула углавном одговорна за ову активност, на основу претходних података може се закључити да то ипак није пресудно и да значајну улогу у биолошкој активности могу имати конформација молекула и положај групе везане за ароматични систем. Испитана је и цитотоксичност ове серије једињења према ћелијским линијама хуманог карцинома дојке (MDA-MB), хуманог карцинома плућа (A549) и хуманог карцинома дебелог

црева (HCT-116). MSCs ћелије су коришћене као контролне (нормална некарциногена ћелијска линија). Резултати показују да је најактивније једињење бутил-дериват. IC<sub>50</sub> вредност за овај производ према HCT-116 ћелијској линији се креће испод 1,95 μM, што се сматра, на основу опште прихваћених критеријума установљених од стране Америчког националног института за рак (*National Cancer Institute*), изузетно добром активношћу. Добра особина ових производа је што IC<sub>50</sub> вредност за нормалну ћелију износи преко 200 μM, што говори о томе да нису токсични према немалигној ћелији и као такви представљају јако добре супstrate за детаљнија биолошка испитивања.

2) 1-(4-Алкокси-3-метоксифенил)-5-метилхекс-1-ен-3-они су добијени реакцијом кондензације ванилина са метил-изобутил кетоном, а потом и алкиловањем фенолне групе тако добијених производа, као код претходне синтезе енона. Добијени производи су окарактерисани спектралним подацима (IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR) и масеном анализом, чиме је њихова структура потврђена. Урађена је и микробиолошка анализа и добијене МИС вредности се крећу од 0,009 до 5 mg/mL. Ова једињења су показала значајну активност према бактеријама из реда *Bacillus* и то нарочито *Bacillus subtilis*. Оно што је занимљиво у овим резултатима, јесте да се у поређењу са неким халконима овде губи активност једињења која садрже липофилнију и волуминознију групу (изопропил-, бутил- и бензил- дериват) и према бактеријама и према гљивама. На овај начин је потврђена претпоставка да се са променом липофилности и волуминозности супстрата мењају и активности. Ипак, једињења која показују активност према бактеријама имају јако ниску МИС вредност у поређењу са неким другим халконима, као и антибиотцима. Хидрокси дериват ових производа има МИС од 0,009 mg/mL према бактерији *Bacillus subtilis*, што значи да оно показује јако добру активност, јер инхибира раст бактерије при концентрацијама много мањим и од одговарајућег антибиотика стрептомицина (МИС износи 0,016 mg/mL).

3) Синтетисана је и серија фeroценских халкона и испитан је утицај увођења фeroцена на активност одговарајућих једињења у поређењу са активношћу обичних халкона или њихових аналога. Фeroценски халкони су добијени Claisen-Schmidt-овом кондензацијом алкилованих деривата ванилина (добијени алкиловањем фенолне групе ванилина као и код претходних реакција алкиловања) са моноацетил фeroценом. Том приликом је добијена серија 1-фeroценил-3-(4-алкокси-3-метоксифенил)-2-пропена, Структуре свих једињења су потврђене спектроскопским методама, масеном и елементарном анализом. Два једињења су се показала погодним за рендгенску структурну анализу и на тај начин је извршена додатна потврда њихове структуре.

Испитана је и њихова микробиолошка активност и одређене су МИС вредности које се крећу, за бактерије од 0,312 до 5 mg/mL, а за гљиве од 0,312 до 10 mg/mL. У поређењу са обичним халконима и DHZ-ом, њихова активност је много мања, али ипак постоји. Резултати показују да увођење фероцена има утицаја на смањење активности халкона, која зависи од конформације испитиваног једињења, тј. од положаја супституената везаних за ароматични систем у односу на сам фероцен.

Поред синтезе енона и неких пиразолских деривата, једнака пажња у овој дисертацији је посвећена и познатој трокомпонентној Viginelli-јевој реакцији. Кондензацијом алкилованих деривата ванилина са  $\beta$ -кето-естрима (метилацетоацетат и етилацетоацетат) и уреом синтетисана је серија етил- и метил-6-метил-2-оксо-4-(4'-алкокси-3'-метоксифенил)-1,2,3,4-тетрахидропиримидин-5-карбоксилата. Реакција је извршена у присуству катализатора на бази бакра (тетрахлоридо(*bis*)фениламонијум-бакар(II),  $(\text{PhNH}_3)_2\text{CuCl}_4$ ), који је први пут употребљен у једној оваквој синтези. Урађене су реакције хомогене и хетерогене катализе (са и без присуства растварача) и направљена је серија од 30 једињења, који су добијени у јако високим приносима, од којих су 27 новосинтетисани производи. Извођењем реакције у сувом стању (без растварача) знатно се скраћује време реакције, а принос повећава. Овакав тип реакције је данас јако значајан са становишта тзв. „зелене хемије“. Сви производи су окарактерисани спектралним подацима, елементарном и масеном анализом, а три производа су била погодна и за рендгенску структурну анализу, чиме је њихова структура недвосмислено потврђена. Испитана је и микробиолошка активност ових једињења.

## 2. Приказ научних радова

### 2.1. Приказ радова из категорије M21

**Рад 2.1.1.** Описана је лака и једноставна синтеза нових 5-(арилденил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона у реакцији кондензације алкилованих деривата ванилина и мелдромне киселине. Реакција се изводи у присуству *p*-толуенсулфонске киселине (PTSA) као катализатора и у условима без растварача на собној температури. Сви производи су добијени у јако високом приносу. Испитана је микробиолошка активност ових једињења према неким сојевима бактерија и гљива. Одређена је минимална инхибиторна концентрација (МИС вредност) и показало се да ови производу имају добру микробиолошку активност према сојевима бактерија из реда *Bacillus*. Ова

вредност за нека једињења износи чак 0,039 mg/mL, што је у поређењу са одговарајућим антибиотиком јако добар резултат (0,016 mg/mL). Извршено је и испитивање антиоксидативне активности коришћењем DPPH (2,2-дифенил-1-пикрилхидразил) теста. Показало се да једињење које садржи бром-пропокси групу има изражену јако високу антиоксидативну активност, па се самим тим може употребити као антиоксидант. Истражена је и интеракција неких једињења са ДНК, коришћењем флуоросцентне спектроскопске методе, при чему је утврђено да ова једињења показују велики афинитет и ефикасност у супституцији етидијум-бромида (ЕВ) у комплексу ЕВ-ДНК.

**Рад 2.1.2.** Синтетисане су две серија халкона, које садрже ванилински и фeroценски фрагмент, Claisen–Schmidt-овом реакцијом кондензације алдехида и кетона. Као алдехиди су послужили ванилин и фeroценил-алдехид, а као кетони ацетованилон и моноацетилфeroцен. Ови халкони (12 једињења) послужили су као супстрати за реакцију са хидразином у присуству одговарајуће карбоксилне киселине. Рађене су реакције са сирћетном и са мрављом киселином и том приликом су добијени пиразолски деривати ових производа: *N*-формил и *N*-ацетил деривати (5-(4-алкокси-3-метоксифенил)-3-фeroценил-4,5-дихидро-1*H*-пиразола и *N*-формил и *N*-ацетил деривати 3-(4-алкокси-3-метоксифенил)-5-фeroценил-4,5-дихидро-1*H*-пиразола). Иако наизглед слична једињења, ипак они се разликују по својој електронској околини, а сами тим проузрокују и различита микробиолошка понашања. Показано је да је најизраженија микробиолошка активност примећена код *N*-ацетил деривата (5-(4-алкокси-3-метоксифенил)-3-фeroценил-4,5-дихидро-1*H*-пиразола, тј. 1-[5-(4-алкокси-3-метоксифенил)-3-фeroценил-4,5-дихидро-1*H*-пиразол-1-ил]етанона. Активност свих производа је више изражена према бактеријама, него према гљивама. Испитивањем ДНК интеракције, показало се да нека једињења из ових серија могу успешно да замене ЕВ у комплексу ЕВ-ДНК.

## 2.2. Приказ радова из категорије M22

**Рад 2.2.1.** Синтетисани су различити фурански деривати реакцијом ароматичних  $\gamma$ -кето киселина у присуству Вилсмајеровог реагенса (DMF/ $\text{POCl}_3$ ), што зависи од саме почетне киселине, тј њене реактивности. Серија новоизолованих диметиламино-метилених деривата фуранског алдехида је описана и идентификована. Добијени су



и неки неочекивани производи у добром приносу. Полазећи од 3-фероценилпропионске киселине при раније поменутих условима добијамо 4-[(диметиламино)метилен]-2-фероценил-5-оксо-4,5-дихидрофуран-3-карбоксалдехид. Ако се употребе 3-тионилпропионска киселина и 3-(4-метоксибензоил)пропионска киселина, добијају се по два производа. У првом случају настају 4-[(диметиламино)метилен]-2-(2-тиенил)-5-оксо-4,5-дихидрофуран-3-карбоксалдехид и 4-[(диметиламино)метилен]-2-(2-тиенил-5-формил)-5-оксо-4,5-дихидрофуран-3-карбоксалдехид. У другом случају добијају се 4-[(диметиламино)метилен]-2-(4-метоксифенил)-5-хлорофуран-3,4-дикарбоксалдехид. Структуре неких производа су потврђене рендгенском структурном анализом.

**Рад 2.2.2.** Синтетисана је серија нових 2-оксо-1,2,3,4-тетрахидропиримидина трокомпонентном Viginelli-јевом реакцијом кондензације деривата ванилина, урее и одговарајућих  $\beta$ -кето естара (етилацетоацетат и метилацетоацетат). Први пут је употребљен бакарни комплекс  $(\text{PhNH}_3)_2\text{CuCl}_4$  као катализатор. Извођењем реакција у сувом стању и у присуству етанола као растварача, може се закључити да је реакција у сувом стању много повољнија. На овај начин се знатно скраћује време извођења реакције, а приноси добијених производа се повећавају. У оба случаја реакција се изводи на собној температури. Неки од ових производа су били погодни за рендгенску структурну анализу, чиме је њихова структура додатно потврђена.

### 2.3. Приказ радова из категорије M23

**Рад 2.3.1.** Урађена је рендгенска структурна анализа једињења 4-[(4-метилфенил)сулфонил]бутан-2-она који се добија адицијом *o*-метилтиофенола на метил винил кетон. Реакција је извођена у присуству електрохемијски генерисаног цирконијумовог катализатора. Овај тип реакције је познатији као тиа-Michael-ова реакција. Дата је кристална структура овог кетона, која је детаљније обрађена у овом раду.

**Рад 2.3.2.** Приказана је кристална структура једињења 4-етокси-3-метокси-бензалдехида, који се добија реакцијом алкиловања фенолне групе ванилина помоћу диетил-сулфата, а потом и кристализацијом производа из прокључалог воденог

раствора. Рендгенском структурном анализом урађена је кристална структура овог ванилинског деривата, која је детаљније обрађена у раду.

**Рад 2.3.3.** Синтетисана је серија 1-ацетил-5-арил-4,5-дихидро-1*H*-пиразола у реакцијама које се састоје из три фазе. У првој фази врши се алдолна кондензација ванилина са ацетоном и том приликом настаје 4-(4-хидрокси-3-метоксифенил)-3-бутен-2-он (дехидрозингерон). Алкиловањем фенолне групе овог производа добија се серија алкилованих деривата дехидрозингерона који су послужили као добри супстрати за синтезу претходно поменутих ацетилованих деривата пиразола у реакцији са хидразином у сирћетној киселини. Добијене су кристалне структуре неких од производа који су подвргнути рендгенској структурној анализи, а урађена су и антитуморска испитивања према ћелијским линијама хуманог карцинома дојке, хуманог карцинома дебелог црева и хуманог карцинома плућа (MDA-MB, HCT-116 и A549). Показало се да бутил дериват има јако изражену активност према ћелијској линији хуманог карцинома дебелог црева, па је као такав јако добар супстрат за нека даља детаљнија испитивања механизма деловања према овој ћелијској линији, а такође није токсичан према нормалној неканцерогеној ћелији.

**Рад 2.3.4.** Реакцијом Claisen–Schmidt-ове кондензације алкилованих деривата ванилина и моноацетилфероцена синтетисана је серија фероценских халкона (1-фероценил-3-(4-алкокси-3-метоксифенил)-2-проенон) у добром приносу. Испитана је микробиолошка активност добијене серије једињења према одговарајућим сојевима бактерија и гљива. Показало се да је ова активност нарочито изражена према бактеријама. Урађене су кристалне структуре два једињења (етил и бутил деривата), из којих се може закључити да само мала измена алкокси остатка који је везан за ароматични систем ванилина, може довести до великих промена у микробиолошкој активности једињења.

## 2.4. Приказ радова из категорије M51

**Рад 2.5.1.** Синтетисана је серија аналога дехидрозингерона реакцијом која се изводи у две фазе. У првој фази је извршена Claisen–Schmidt-ова кондензација ванилина са изобутил метил кетоном (4-метилпентан-2-оном) а затим алкиловање фенолне групе одговарајућим алкил-халогенидима. Добијају се (*E*)-1-(4-хидрокси-3-метоксифенил)-5-метилхекс-1-ен-3-они у јако високом приносу. У овом раду су потпуно оптимизовани услови за ову реакцију и производи су синтетисани у јако чистом стању, где је највећи

принос чак 99%. Испитане су микробиолошке особине према одговарајућим сојевима бактерија и гљива и показало се да на ову активност много утицаја има величина алкокси групе везане за ароматични систем ванилина. Једињења са краћим групама (метил, етил и пропил) поседују добру активност, док код производа који садрже веће ланце угљеника везане за кисеоник (изопропил, бутил и бензил), активност потпуно изостаје. Сам неалкиловани ОН дериват показује најбољу активност (MIC= 0,009 mg/mL), која је у случају неких бактерија (*Bacillus subtilis*) већа и од активности одговарајућег антибиотика стрептомицина (MIC= 0,016 mg/mL).

## Г. Цитираност

Према бази Science Citation Index **2** рада др Јоване Мушкиња цитирана су **2** пута у међународним часописима (не рачунајући аутоцитате, извор ISI Web of Knowledge).

Списак цитата:

**Рад 2.1.1.** N. Janković, J. Muškinja, Z. Ratković, Z. Bugarčić, B. Ranković, M. Kosanić, S. Stefanović, “Solvent-free synthesis of novel vanillidene derivatives of Meldrum’s acid: biological evaluation, DNA and BSA binding study”, *RSC Advances*, **2016**, *6*, 39452-394598.

### Цитиран је у:

1. N. Joksimović, D. Baskić, S. Popović, Synthesis, characterization, biological activity, DNA and BSA binding study: Novel copper(II) complexes with 2-hydroxy-4-aryl-4-oxo-2-butenolate, *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 15067-15077.

**Рад 2.2.2.** J. Muškinja, N. Janković, Z. Ratković, G. Bogdanović, Z. Bugarčić, “Vanillic aldehydes for the one-pot synthesis of novel 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidines”, *Mol. Diver.* **2016**, *20*, 591-604.

### Цитиран је у:

1. N. Joksimović, D. Baskić, S. Popović, Synthesis, characterization, biological activity, DNA and BSA binding study: Novel copper(II) complexes with 2-hydroxy-4-aryl-4-oxo-2-butenolate, *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 15067-15077.

## Д. Мишљење и предлог комисије

Научни допринос др Јоване Мушкиња огледа се у синтези нових биолошки активних једињења која у свом саставу садрже ванилински и фероценски фрагмент, као и бољем разумевању утицаја промене структуре код ванилинских система на њихову биолошку активност. Овим новим сазнањима стварају се могућности за даља истраживања у овој области. Као резултат тих сазнања развијени су оригинални поступци за синтезу нових деривата ванилина. Увођење неких нових функционалних група и њихове даље трансформације могу дати погодне супstrate као одличне прекурсоре у синтези различитих хетероцикличних једињења, која су најчешће позната по јако израженој фармаколошкој активности. Синтетисани нови производи могу да послуже као јако добре модел-структуре за синтезу различитих медицински значајних препарата. Резултати свих истраживања су приказани тако да се могу поновити у било којој органској лабораторији, углавном употребом јефтине и једноставне опреме.

Др Јована Мушкиња је до сада објавила осам научних радова у познатим часописима међународног значаја (два рада из категорије **M21**, два рада из категорије **M22** и четири рада из категорије **M23**), један рад у националном часопису (**M51**) и два саопштења на националним научним конференцијама штампана у изводу (**M64**). Укупна вредност коефицијента **M** за до сада постигнуте резултате износи **46,4**.

Имајући у виду целокупне научне резултате др Јоване Мушкиња, њену научну компетентност за избор у звање научни сарадник карактеришу следеће вредности индикатора:

Ознака групе	Укупан број радова	Вредност индикатора	Укупна вредност
M <sub>21</sub>	2	8	16
M <sub>22</sub>	2	5	10
M <sub>23</sub>	4	3	12
M <sub>51</sub>	1	2	2
M <sub>64</sub>	2	0,2	0,4
M <sub>71</sub>	1	6	6
Укупна вредност коефицијента <b>M</b>			<b>46,4</b>

## КРИТЕРИЈУМИ ЗА ИЗБОР У НАУЧНО ЗВАЊЕ НАУЧНИ САРАДНИК

Потребан услов	Остварено
Укупно: <b>16</b>	Укупно: <b>46,4</b>
$M_{10}+M_{20}+M_{31}+M_{32}+M_{33}+M_{41}+M_{42} \geq 10$	$M_{10}+M_{20}+M_{31}+M_{32}+M_{33}+M_{41}+M_{42} = 38$
$M_{11}+M_{12}+M_{21}+M_{22}+M_{23}+M_{24} \geq 5$	$M_{11}+M_{12}+M_{21}+M_{22}+M_{23}+M_{24} = 38$

На основу свега изложеног може се закључити:

### Ђ. Закључак

На основу анализе приложене документације, може се закључити да је др Јована Мушкиња својим досадашњим научноистраживачким радом дала значајан оригинални научни допринос у области органске хемије. Постигнути научни резултати су од значаја за синтезу нових природних производа који могу бити од интереса за медицину, као и за оптимизацију појединих синтетичких метода у циљу добијања што чистијих нових производа у високом приносу. Одбранила је докторску дисертацију из области органске хемије и до сада је објавила осам научних радова у познатим часописима међународног значаја (два рада из категорије **M21**, два рада из категорије **M22** и четири рада из категорије **M23**), један рад у националном часопису (**M51**) и два саопштења на националној научној конференцији штампана у изводу (**M64**).


Имајући у виду целокупне научне резултате др Јоване Мушкиња, њену научну компетентност за избор у звање **научни сарадник** карактерише укупна вредност коефицијента **M** од **46,4** поена. Показала је изузетан смисао и способност за самостално бављење научно-истраживачким радом у области органске хемије. Поред тога, др Јована Мушкиња је показала смисао да стечено знање са успехом преноси на студенте и млађе колеге. На основу претходно изнетих чињеница, а у складу са са **Законом о научноистраживачкој делатности** („Службени гласник РС”, бр. 110/05 и 50/06-исправка), може се закључити да је др Јована Мушкиња, испунила све услове за избор у звање **научни сарадник**.

Сходно томе, комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Природно-математичког факултета у Крагујевцу да прихвати предлог за избор кандидата др Јоване Мушкиња у научно звање *научни сарадник* и упути га надлежној комисији Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије.

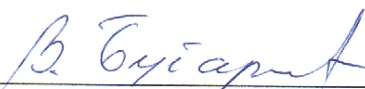
У Крагујевцу

25.01.2017.

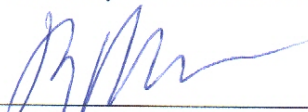
К о м и с и ј а



- 
1. Др Зоран Ратковић, доцент (ментор)  
Природно-математички факултет, Крагујевац  
*Ужа научна област:* Органска хемија



- 
2. Др Зорица Бугарчић, редовни професор  
Природно-математички факултет, Крагујевац  
*Ужа научна област:* Органска хемија



- 
3. Др Веселин Маслак, ванредни професор  
Хемијски факултет, Београд  
*Ужа научна област:* Органска хемија