

Универзитет сагласан
Милошевић

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ			
П			
П.	БРОЈ	07.02.2019	
Ор.			
03	110/1	-	-

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

На седници Наставно-научног већа Природно-математичког факултета у Крагујевцу, одржаној 26. 12. 2018. године (број одлуке: 910/XIV-1), предложени смо, а на седници Већа за природно-математичке науке одржаној 23. 01. 2019. године (број одлуке: IV-01-18/7), изабрани смо за чланове Комисије за подношење извештаја за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата за израду докторске дисертације под насловом: **"СИНТЕЗА НОВИХ ДЕРИВАТА ПИРОЛИДИНА [3+2] ЦИКЛОАДИЦИОНИМ РЕАКЦИЈАМА МАЈКЛОВИХ АКЦЕПТОРА"** кандидата Марка Пешића, мастер хемичара, студента докторских академских студија. На основу података којима располажемо достављамо следећи

ИЗВЕШТАЈ

1. Научни приступ проблему предложеног нацрта докторске дисертације и процена научног доприноса крајњег исхода рада

Huisgen-ова реакција или 1,3-диполарна циклоадиција припада огромној групи концертованих, перицикличних реакција које се одвијају између диполарофила и 1,3-дипола. Као диполарофили се често понашају олефинске врсте које за један sp^2 хибридизовани атом имају везану електрон-акцепторску групу. Оваква једињења се називају још и Мајкловим акцепторима, будући да лако подлежу и адицији нуклеофила. Са друге стране, не тако велики број молекула се понаша као 1,3-дипол, односно као врсте које могу да стабилизују и позитивну и негативну шаржу на центрима који су раздвојени једним атомом, било да је он угљеник или хетероатом. Предложена тема дисертације обухвата истраживања усмерена ка синтези супституисаних пиридина реакцијом између азометин-ирида (који се понашају као диполи) и различитих Мајклових акцептора. Поменути хетероциклични системи представљају чест структурни фрагмент у биолошки активним једињењима. Између осталог, ови хетероцикли су проучавани као антитумор, антибактеријски и антиинфламаторни агенси, али и као органокатализатори.

У оквиру ове докторске дисертације биће спроведена истраживања утемељена на реакцији Мајклових акцептора са азометин-илидима добијеним из кондензационих производа алдехида и естара природних аминокиселина. Диполарофили који ће бити коришћени представљају слабо испитане супstrate, нарочито у реакцијама диполарне циклоадиције. План је осмишљен тако да се у првој фази оптимизују благи услови за успешно извођење реакције и потом поспешена њена ефикасност. Даља истраживања у оквиру ове дисертације биће усмерена ка испитивању диверзитета саме реакције у смислу њене примене на олефинима активираним електрон-акцепторским групама. Ове реакције ће омогућити синтезу нових деривата који би могли да показују извесну биолошку и/или каталитичку активност. Како је такође познато и да увођење фероценског језгра у неки сложени молекул може дати производ који показује неочекиване особине и значајно утицати на биолошку активност једињења, један део истраживања ће бити посвећен и синтези фероценских деривата пиролидина. Дисертацијом ће бити обухваћена потпуна спектроскопска (NMR и IR), и (кад је могуће) кристалографска карактеризација. Такође, биће вршена и електрохемијска испитивања новосинтетисаних хетероцикличних деривата. Предложена докторска дисертација ће обухватити синтезу нових деривата пиролидина. Како су нова хетероциклична једињења константно у жижи интересовања многих истраживачких група, ова дисертација би имала значајан допринос у области органске синтетичке хемије. Значајну улогу би могла имати и у области медицинске хемије, будући да су циљни молекули потенцијална биолошки активна једињења.

Веза са досадашњим истраживањима

Марко Пешић је члан групе која се дужи низ година бави развијањем нових и применом постојећих синтетичких метода за добијање нових органских, потенцијално биолошки активних једињења, међу којима су доминантни различити деривати хетероцикала. Велики број ових молекула у свом саставу садржи и фероценско језгро. Ова докторска дисертација једним делом представља наставак истраживања у области трансформација различитих Мајклових акцептора. За разлику од ранијих истраживања темељених на различитим видовима Мајклове реакције, ова испитивања су спровођена са фокусом на реакцијама диполарне циклоадиције, па се могу сматрати и потпуно независном облашћу. Истраживање је саставни део пројекта ев. бр. 172034 финансираног од стране владе Републике Србије. Рад у оквиру ове дисертације ће омогућити кандидату континуитет у истраживању и допринети изучавању реакција диполарне циклоадиције, као и хемије

хетероцикличних и фероценских једињења. Поред тога, анализа резултата добијених у истраживањима допринеће развоју досад недовољно испитаних области ове гране хемије.

2. Образложење предмета, метода и циља који уверљиво упућује да је предложена тема од значаја за развој науке

Предмет, циљеви и хипотезе ове дисертације обухватају следеће:

- АзOMETин-илиди (добијени реакцијом одговарајућих аминокиселина и алдехида) као 1,3-диполи представљају изузетно интересантан и пре свега синтетички користан полазни материјал, нарочито у реакцијама диполарне циклоадиције.
- Мајклови акцептори као реактивна диполарофилна врста подлежу, између осталог, и реакцијама [3+2] диполарне циклоадиције са азометин-илидима, омогућавајући синтезу супституисаних хетероцикала са азотовим атомом.
- Многи деривати пиридина показују различите облике биолошке активности (антибактеријска, антитуморска, антиинфламаторна...) и битан су део медицинских и фармацеутских испитивања, па се претпоставља да ће добијена једињења поседовати неки вид биоактивности.
- Увођење фероценског језгра у молекул може значајно утицати на биолошку активност синтетисаних једињења.
- Синтетичке студије обухватају оптимизацију услова и испитивање ефикасности реакционих процедура.
- Изомеризација производа реакције је потенцијални пратећи процес, који може резултовати потпуно другачијом стереохемијом финалног продукта, па ће анализом силових смеша и спроведеном конформационом анализом бити детаљно испитан механизам реакција.
- Испитивања спектроскопских карактеристика су базирана на одређивању и дескрипцији резултата добијених применом савремених техника као што су IR, NMR, рендгенска структурна анализа. Студије редокс особина новосинтетисаних

једињења обухватају анализу података добијених техником цикличне волтаметрије (CV).

Методе истраживања

Основне методе истраживања коришћене у оквиру ове докторске дисертације обухватају технике класичне органске синтезе комбиноване са актуелним методама испитивања примене добијених продуката. Испитивања спектроскопских карактеристика у оквиру ове докторске дисертације су заснована на одређивању и дескрипцији резултата добијених применом савремених техника као што су IR и NMR спектроскопија и рендгенска структурна анализа. Испитивање редокс особина новосинтетисаних једињења обухвата анализу података добијених савременим волтаметријским техникама попут цикличне волтаметрије (CV) и диференцијалне пулсне волтаметрије (DPV).

Оквирни садржај докторске дисертације

У оквиру ове дисертације биће представљени до сада публиковани резултати из ове области, као и значај испитивања. У општем делу ће бити представљена досадашња истраживања на пољу примене Мајклових акцептора као диполарофила у реакцијама циклоадиције. У експерименталном делу ће бити детаљно описана оптимизација услова за успешно извођење реакције поменутих диполарофила са азометин-илидима (добијених реакцијом између одговарајућих алдехида и естара аминокиселина), уз детаљан опис поступка синтезе полазних супстанци. Даља истраживања у оквиру ове дисертације биће усмерена ка испитивању диверзитета саме реакције који ће омогућити синтезу нових потенцијално биолошки активних једињења. Поред тога, биће приказани сви спектрални, електрохемијски и структурни подаци којима ће бити окарактерисана новосинтетисана једињења. Сви добијени резултати ће бити детаљно дискутовани.

- 3. Образложење теме за израду докторске дисертације које омогућава закључак да је у питању оригинална идеја или оригиналан начин анализирања проблема**

Комисија закључује да је предложена тема докторске дисертације **"СИНТЕЗА НОВИХ ДЕРИВАТА ПИРОЛИДИНА [3+2] ЦИКЛОАДИЦИОНИМ РЕАКЦИЈАМА МАЈКЛОВИХ АКЦЕПТОРА"** кандидата **Марка Пешића** оригинална идеја.

4. Усклађеност дефиниције предмета истраживања, основних појмова, предложене хипотезе, извора података, метода анализе са критеријумима науке уз поштовање научних принципа у изради коначне верзије докторске дисертације

Хетероцикли су изузетно значајна и јединствена класа једињења, која чини више од половине познатих органских једињења и имају јако широк спектар физичких, хемијских и биолошких карактеристика, као и врло различите видове реактивности. Веома су распрострањени у природи будући да се њихове структурне субјединице налазе у многим природним производима. Поред деривата која се налазе у природи, познат је и велики број синтетисаних хетероцикличних једињења са интересантним фармаколошким особинама. Хетероциклични прстенови су основа фармакофора које су носиоци ефикасности и селективности лекова. Стога не чуди што синтеза ових значајних конституената представља актуелно поље истраживања у области органске хемије. Такође, увођење фeroценил-групе у неки сложени молекул може дати производ који показује неочекиване особине, а које полазно једињење не поседује. Са циљем откривања нових, специфичних и неочекиваних особина ових једињења, спроводе се детаљна испитивања карактеристика новосинтетисаних молекула. Отуда савремена детаљна карактеризација подразумева разноврсне податке који се добијају применом спектроскопских (NMR и IR) и електрохемијских техника (циклична волтаметрија, диференцијална пулсна волтаметрија, итд.). У појединим случајевима (када је то могуће учинити) до релевантних резултата се може доћи применом рендгенске структурне анализе.

Истраживања у оквиру ове дисертације ће бити усмерена ка синтези и карактеризацији нових деривата пиридина добијених реакцијом [3+2] диполарне циклоадиције полазећи од азометин-илида и различитих Мајклових акцептора. Оквиром ових истраживања биће обухваћена изучавања услова за успешно извођење реакције, као и детаљно разматрање механистичких путева по којима се она одиграва. Такође ће се дисертација усмерити ка изналажењу метода за изоловање чистих производа реакција и њиховој потпуној спектроскопској (NMR и IR), и (кад је могуће) кристалографској карактеризацији. Електрохемијске особине новосинтетисаних хетероцикличних фeroценских деривата биће испитане техникама цикличне волтаметрије и диференцијалне пулсне волтаметрије. Ова докторска дисертација ће својим оквиром допринети бољем разумевању особина и појава везаних за деривате пиридина.

5. Предложени ментор израде докторске дисертације

Институт за хемију Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу је за ментора ове докторске дисертације предложио др Ивана Дамљановића, научног сарадника Природно-математичког факултета у Крагујевцу. Образложење: др Иван Дамљановић се бави истраживањима из уже научне области Органска хемија и до сада има публиковане радове у реномираним научним часописима са SCI листе, као и велики број саопштења на међународним и националним конференцијама. Др Иван Дамљановић се бави електрохемијском и хемијском синтезом органских молекула (као и њиховом спектроскопском и електрохемијском карактеризацијом) од интереса за медицину и хемију материјала. На основу горе наведеног, а имајући у виду циљеве и очекиване резултате ове дисертације, сматрамо да др Иван Дамљановић испуњава све услове за ментора ове докторске дисертације.

Научна област дисертације

Предложена докторска дисертација припада ужој научној области Органска хемија.

Научна област чланова комисије

Чланови комисије се баве истраживањем у области Органске хемије и Биохемије. Др Иван Дамљановић је научни сарадник Природно-математичког факултета у Крагујевцу. Друга два члана комисије, др Милан Јоксовић, редовни професор Природно-математичког факултета у Крагујевцу, и др Данијела Илић Коматина, доцент Факултета техничких наука у Косовској Митровици, објавили су већи број научних радова у најпознатијим часописима са SCI листе.

6. Кратка биографија кандидата

Марко С. Пешић је рођен 04. 05. 1989. године у Врању, где је завршио основну школу „Вук Караџић“ као носилац Вукове дипломе. Школовање је наставио у Гимназији „Бора Станковић“ у Врању, природно-математички смер, коју је такође завршио као носилац Вукове дипломе. Природно-математички факултет у Нишу уписао је 2010. године, на Департману за хемију, где завршава основне академске студије са просечном оценом 10.

Мастер академске студије уписао је на истом факултету 2013. године, на смеру Општа хемија (модул: истраживање и развој). Поменути ниво студија завршио је 2015. године са просечном оценом 9,80 и као носилац признања „Ана Бјелетић и Иван Марковић“ за најбољег студента на Департману за хемију Природно-математичког факултета у Нишу, „Свети Сава“ за најбољег студента града Врања, као и Годишње награде Српског хемијског друштва за изузетан успех постигнут у току школовања.

Докторске академске студије Марко Пешић уписује 2015. године на Департману за хемију Природно-математичког факултета у Нишу, где се бавио фитохемијом и органском синтезом природних производа и њихових аналога. Након две године, школовање наставља на Природно-математичком факултету у Крагујевцу, у Институту за хемију. Под менторством др Ивана Дамљановића истраживање усмерава на органску синтезу малих молекула, битних за медицину и индустрију. Тренутно је на трећој години докторских студија на којима је положио све планом и програмом предвиђене испите са просечном оценом 10. Од априла 2018. године запослен је на Природно-математичком факултету у Крагујевцу као истраживач-приправник на пројекту Министарства просвете, науке и технолошког развоја бр. 172034 (Нове електрохемијске и хемијске методе у синтези органских једињења од интереса за медицину и хемију материјала, руководилац пројекта: др Иван Дамљановић).

У току школовања Марко је био корисник стипендије за изузетно надарене ученике и студенте, стипендије Фонда за младе таленте Републике Србије „Доситеја“, као и стипендије за студенте докторских академских студија, које додељују надлежна Министарства Републике Србије. Као истраживач ангажован у настави, учествовао је у извођењу вежби из предмета Медицинска хемија (школска година 2016/2017.). Активно је учествовао у организацији сајмова науке, манифестације „Ноћ истраживача“, међуокружног и републичког такмичења из хемије за средњошколце и српске хемијске олимпијаде. Похађао је два CPD курса (School of practical application of high performance liquid chromatography, School of gas chromatography/mass spectrometry) и школу масене спектрометрије за детекцију полутаната (8th International Mass Spectrometry School - The Mass Spectrometry in Environmental Pollutants Detection). Члан је Српског хемијског друштва и Клуба младих хемичара Србије. Поред матерњег, говори и енглески језик (напредни ниво), а служи се и француским језиком (основни ниво).

Марко се бави научно-истраживачким радом из области органске хемије. Предмет научних истраживања на којима је ангажован у Институту за хемију у Крагујевцу је синтеза органских молекула базирана на диполарној циклоадицији, као и њихова спектроскопска и

електрохемијска карактеризација. До сада има објављених шест научних радова у часописима од међународног значаја (један из категорије M21, три из категорије M22, два из категорије M23), један рад у часопису од националног значаја (категорија M53), девет саопштења на иностраним конференцијама (категорија M34) и четири саопштења на националним конференцијама (категорија M64).

7. Преглед научно-истраживачког рада кандидата

На основу података датих у оквиру тачке 6, као и на основу личног познавања кандидата сматрамо да је кандидат Марко Пешић у досадашњем раду показао интересовање, способност и самосталност за научно-истраживачки рад. Кандидат говори и пише на енглеском језику, што је неопходно за научни рад.

Објављени радови кандидата:

Научни радови публиковани у врхунским часописима међународног значаја (M21):

1. Bugarinović JP, Pešić MS, Minić A, Katanić J, Ilić-Komatina D, Pejović A, Mihailović V, Stevanović D, Nastasijević B, Damljanović I

Ferrocene-containing tetrahydropyrazolopyrazolones: Antioxidant and antimicrobial activity

J Inorg Biochem **189** (2018) 134

DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2018.09.015

ISSN: 0162-0134

(IF = 3,063 за 2017. годину; 10/45; **M21**; област: Chemistry, Inorganic & Nuclear)

Научни радови публиковани у истакнутим часописима међународног значаја (M22):

1. Pejović A, Minić A, Jovanović J, Pešić M, Ilić Komatina D, Damljanović I, Stevanović D, Mihailović V, Katanić J, Bogdanović G

Synthesis, characterisation, antioxidant and antimicrobial activity of novel 5-arylidene-2-ferrocenoyl-1,3-thiazolidin-4-ones

J Organomet Chem **869** (2018) 1

DOI: 10.1016/j.jorganchem.2018.05.014

ISSN: 0022-328X

(IF = 2,184 за 2016. годину; 27/59; **M22**; област: Chemistry, Organic)

2. Pejović A, Minić A, Bugarinović J, Pešić M, Damljanović I, Stevanović D, Mihailović V, Katanić J, Bogdanović GA

Synthesis, characterization and antimicrobial activity of novel 3-ferrocenyl-2-pyrazolyl-1,3-thiazolidin-4-ones

Polyhedron **155** (2018) 382

DOI: 10.1016/j.poly.2018.08.071

ISSN: 0277-5387

(IF = 1,926 за 2016. годину; 22/46; **M22**; област: Chemistry, Inorganic & Nuclear)

3. Blagojević P, Pešić M, Radulović N

Essential-oil inspired synthetic libraries: synthesis, spectral and gas-chromatographic properties of new fenchyl esters

Flavour Frag J **32** (2017) 238

DOI: 10.1002/ffj.3380

ISSN: 0882-5734

(IF = 1,950 за 2017. годину; 32/72; **M22**; област: Chemistry, Applied)

Научни радови публиковани у часописима међународног значаја (M23):

1. Pešić MS, Bugarinović JP, Minić A, Ilić Komatina D, Pejović A, Šmit B, Stevanović D, Damljanović I

Synthesis of novel multi-functionalized pyrrolidines by [3+2] dipolar cycloaddition of azomethine ylides and vinyl ketones

Monatsh Chem (2019) *in press*

DOI: 10.1007/s00706-018-2340-6

ISSN: 0026-9247

(IF = 1,285 за 2017. годину; 117/171; **M23**; област: Chemistry, Multidisciplinary)

2. Blagojević P, Pešić M, Radulović N

Methyl 3-(5-(prop-1-yn-yl)thiophen-2-yl)propanoate: a rare acetylene derivative from *Artemisia absinthium* L. root essential oil

Nat Prod Commun **12** (2017) 603

ISSN: 1934-578X

(IF = 0,809 за 2017. годину; 56/59; M23; област: Chemistry, Medicinal)

Научни радови публиковани у часописима националног значаја (M53):

1. Pešić M, Nikolić R, Krstić N
Биолошки значај цинка
Hemijski pregled **56** (2015) 70
ISSN: 0440-6826

Научна саопштења на међународним конференцијама штампана у изводу (M34):

1. Damljanović I, Pešić MS, Jovanović JP, Minić A
[3+2] cycloaddition of azomethine ylides to vinyl enones – easy access to 4-acyl-5-arylpyrrolidines
Book of Abstracts of the 21st Lecture conference ORCHEM, Berlin (Germany), 10-12 September 2018, P027
2. Pešić M, Blagojević P, Radulović N
Variability of *Artemisia alba Turra* volatile profile
Book of Abstracts of the 48th International Symposium on Essential Oils (ISEO2017), Pecs (Hungary), 10-13 September 2017, P-14, p86
3. Pešić M, Blagojević P, Radulović N
Methyl 3-(5-(prop-1-yn-yl)thiophen-2-yl)propanoate: a rare secondary metabolite from *Artemisia absinthium* L. essential oil
Book of Abstracts of the 48th International Symposium on Essential Oils (ISEO2017), Pecs (Hungary), 10-13 September 2017, P-32, p104
4. Dorđević M, Radulović N, Blagojević P, Pešić M, Akhlaghi H
The essential oil of *Zosima absinthifolia* Link (Apiaceae) from Iran: a rich source of lavandulyl esters
Book of Abstracts of the 48th International Symposium on Essential Oils (ISEO2017), Pecs (Hungary), 10-13 September 2017, P-38, p110
5. Pešić M, Blagojević P, Radulović N
Conformational analysis of *endo*-fenchyl esters by a combination of ¹H NMR iterative full spin analysis and DFT modeling

Book of Abstracts of the 19th Central and Eastern European NMR Symposium & Bruker Users' meeting (CEUM2017), Timisoara (Romania), 5-8 September 2017, P12, p29

6. Blagojević P, Pešić M, Radulović N

New compounds from *Artemisia absinthium* L.: NMR and GC-MS-based identification of hydroxylavandulol derivatives

Book of Abstracts of the 19th Central and Eastern European NMR Symposium & Bruker Users' meeting (CEUM2017), Timisoara (Romania), 5-8 September 2017, P15, p32

7. Pešić M, Blagojević P, Radulović N

Esters of (irregular) monoterpenols, a hallmark of *Artemisia absinthium* L. root essential oil

Book of Abstracts of the 47th International Symposium on Essential Oils (ISEO2016), Nice (France), 11-14 September 2016, PP 76, p120

8. Pešić M, Blagojević P, Radulović N

Conformational analysis and molecular docking-based prediction of olfactory properties of homologues of *endo*-fenchyl acetate

Book of Abstracts of the 47th International Symposium on Essential Oils (ISEO2016), Nice (France), 11-14 September 2016, PP 77, p121

9. Aleksić S, Blagojević P, Pešić M, Radulović N, Milenković I, Bogdanović V

Variability of *Satureja* sp. botanical drugs: the case of essential oil

Book of Abstracts of the 20th WONCA Europe Conference, Prague (Czech Republic), 25-29 June 2013, ID280, p1554

Научна саопштења на националним конференцијама штампана у изводу (M64):

1. Pešić M, Bugarinović J, Ilić Komatina, D, Damljanović I

Synthesis of new pyrrolidine derivatives by [3+2] dipolar cycloaddition of vinyl enones and azomethine ylides

Book of Abstracts of the 55th Meeting of the Serbian chemical society, Novi Sad (Serbia), 8-9 June 2018, OH P 09, p97

2. Blagojević P, Pešić M, Radulović N

ЗАКЉУЧАК

На основу свега изложеног комисија закључује да је предложена тема докторске дисертације „**СИНТЕЗА НОВИХ ДЕРИВАТА ПИРОЛИДИНА [3+2] ЦИКЛОАДИЦИОНИМ РЕАКЦИЈАМА МАЈКЛОВИХ АКЦЕПТОРА**“ оригинална и значајна са научне тачке гледишта. Такође, сматрамо да кандидат **Марко Пешић** испуњава све услове за успешан рад и реализацију наведене теме.

У Крагујевцу и Косовској Митровици,

30. 01. 2019. год.

Комисија



1. др Иван Дамљановић, научни сарадник,
предложени ментор рада
Природно-математички факултет,
Универзитет у Крагујевцу
Научна област: Хемија



2. др Милан Јоксовић, редовни професор,
председник комисије
Природно-математички факултет,
Универзитет у Крагујевцу
Ужа научна област: Органска хемија



3. др Данијела Илић Коматина, доцент,
члан комисије
Факултет техничких наука,
Косовска Митровица, Универзитет у Приштини
Ужа научна област: Органска хемија и биохемија