

ПРИЈЕМО: 19.09.2019.			
Орг. јед.	Број	ПРИЛОГ	
03	590/6	-	-

Штампана сепарат
Ј. М. М.

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 10. 07. 2019. године (број одлуке: 380/X-1), предложени смо, а на седници Већа за природно-математичке науке одржаној 11. 09. 2019. године (број одлуке: IV-01-714/16), и изабрани за чланове Комисије за подношење извештаја за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата за израду докторске дисертације под насловом:

"СИНТЕЗЕ ДЕРИВАТА ОДАБРАНИХ N-ХЕТЕРОЦИКАЛА ЗАСНОВАНЕ НА ПРИНЦИПИМА ЗЕЛЕНЕ ХЕМИЈЕ И ИСПИТИВАЊЕ АНТИОКСИДАТИВНОГ ПОТЕНЦИЈАЛА ДОБИЈЕНИХ ЈЕДИЊЕЊА"

кандидата Весне Миловановић, 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

Синтеза различитих биоактивних хетероцикала који садрже азот у прстену одувек је била важна тема у синтетичкој органској хемији. Азотни хетероцикли испољавају широк спектар биолошких активности и представљају фармакофоре бројних лекова, као: Celecoxib, Budralazine, Romalidomide, Morphine... Последњих година све је већи интерес за применом принципа зелене хемије при синтези различитих једињења, па и хетероцикала, а сасвим је извесно да ће овај тренд наставити да расте и у наредним годинама. У вези са тим, у плану је примена експерименталних методологија, попут органокатализе и употребе јонских течности, при синтези деривата N-хетероцикала, као важних протокола зелене хемије и погодних алтернатива за замену токсичних органских растварача, метала и других катализатора који су штетни по животну средину. Агенција

за заштиту животне средине дефинише зелену, или одрживу, хемију и као дизајнирање хемијских процеса и производа уз смањење или елиминацију употребе или стварња опасних супстанци.

Сматра се да су антиоксиданти од велике важности за људско здравље јер могу да смање или неутралишу утицај слободних радикала, штитећи тако ћелије од оксидативних процеса. Стога су значајна истраживања усмерена ка идентификацији нових антиоксиданата како би се спречило нарушавање људског здравља узроковано слободним радикалима. Познато је да су полифенолна једињења, попут кверцетина и галне киселине, добри антиоксиданти. Имајући то у виду, као и чињеницу да азотни хетероцикли испољавају широк спектар биолошких активности, веома је интересанта синтеза *N*-хетероцикличних једињења која би у својој структури садржала и фенолне фрагменте. За очекивати је да би се дизајном овакве реакционе комбинације могла повећати како антиоксидативна активност, тако и растворљивост, па и биолошка селективност новодобијених деривата *N*-хетероцикала.

У оквиру ове докторске дисертације биће спроведене синтезе деривата следећих *N*-хетероцикала: пиразолских, пиразоло-фталазинских, тетрахидропиридинских, изоиндолинских и пиримидинских. Оптимизацијом услова извршиће се избор најпогоднијих метода за синтезу наведених азотних хетероцикала уз задовољавање принципа зелене хемије. Сва добијена једињења биће структурно окарактерисана помоћу UV-Vis, NMR и IR спектроскопије. Структура нових једињења биће додатно потврђена елементном анализом, док ће у случајевима у којима то буде могуће, бити урађена и кристалографска карактеризација. Такође, планирана је експериментално-теоријска спектрална анализа, чиме би структуре производа биле додатно потврђене. Даља истраживања у оквиру ове дисертације биће усмерена на испитивање *in vitro* антоксидативне активности већ поменутих деривата азотних хетероцикала применом UV спектроскопије и коришћењем стабилног DPPH радикала и ензима липоксигеназа. С обзиром на то да једињења са фенолном, односно, катехолском јединицом испољавају одличну антиоксидативну активност, планирана је синтеза азотних хетероцикала која ће у својој структури садржати овакав фрагмент, како би се добили једињења са повећаним антиоксидативним потенцијалом.

Имајући у виду значај и актуелност органских синтеза заснованих на принципима зелене хемије, као и велики значај азотних хетероцикала са биолошког, односно фармацеутског аспекта, од ове дисертације се очекује значајан допринос зеленој хемији, хемији хетероцикличних једињења и медицинској хемији.

Веза са досадашњим истраживањима

Весна Миловановић је члан истраживачке групе која се дужи низ година бави синтезом нових органских једињења, укључујући и азотне хетероцикле трудећи се да, када год је то могуће, ове синтезе буду засноване на неком од принципа зелене хемије. Такође, ова група се бави и испитивањем антокидацивне активности једињења применом UV-Vis спектроскопије, а коришћењем стабилног DPPH радикала и сојине липоксигеназе. Ова докторска дисертација представља наставак истраживања у области зелене органске синтезе нових хетероцикличних једињења и испитивања њихове биолошке активности. Истраживање је саставни део пројекта ев. бр. ОИ172016 финансираног од стране владе Републике Србије. Рад у оквиру ове дисертације ће омогућити кандидату континуитет у истраживању и допринети даљем изучавању хемије хетероцикличних једињења и њихових биолошких особина. Поред тога, анализа резултата добијених у истраживањима допринеће развоју области хемије хетероцикличних једињења и биоорганске 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:

- Азотна хетероциклична једињења (*N*-хетероцикли) привлаче пажњу истраживача годинама уназад јер представљају фармакофоре бројних фармацеутских препарата.
- *N*-хетероцикли испољавају широк спектар биолошких активности, као што су: антиканцерогена, антимикробна, анти-инфламаторна, антитуберкулозна, вазорелаксантна, антихипертензивна итд. Значај синтезе азотних хетероцикала је и због њихове велике примене у агрохемији (као хербициди, инсектициди, фунгициди) и у производњи боја. Са становишта синтетичке хемије, познато је да су азотни хетероцикли веома важни интермедијери у органској синтези и често коришћени лиганди у координационој хемији.
- Зелена хемија подразумева дизајнирање хемијских производа и процеса којима се минимизира, или потпуно спречава настајање и употреба опасних продуката. Применом принципа зелене хемије, приликом синтезе различитих органских једињења, па и *N*-хетероцикличних једињења, смањује се негативан утицај хемикалија на здравље људи и

животну средину. Експерименталне методологије које подразумевају употребу бенигних и за животну средину прихватљивих хемијских катализатора и реакционих медија, као и смањење потрошње енергије и штетних материјала, имају за циљ да постану одржива стратегија у органским хемијским трансформацијама.

- Данас се интензивно ради на синтези фенолних, односно полифенолних једињења која се сматрају добрим антиоксидантима. Врло често се изводе синтезе једињења, која представљају комбинацију деривата фенолних једињења и разних фармакофора попут азотних хетероцикала, у циљу добијања производа са бољом биолошком, односно антиоксидативном активношћу.
- Синтетичке методе обухватају синтезу одабраних азотних хетероцикала уз оптимизацију услова применом принципа зелене хемије, као и испитивање ефикасности реакционих процедура.
- Испитивања структурних карактеристика синтетизованих деривата азотних хетероцикличних једињења биће базирана на одређивању и дескрипцији резултата добијених применом савремених техника као што су IR, NMR и UV-Vis спектроскопија. За нова једињења структуре ће додатно бити тестиране елементном анализом, а у случајевима у којима је могуће изоловати кристале, биће урађена и рендгенска структурна анализа.
- Одредиће се *in vitro* антиоксидативна активност добијених једињења коришћењем DPPH теста као једне од познатих метода за одређивање антиоксидативног потенцијала испитиваних једињења. Такође, биће испитана моћ инхибиције сојине липоксигеназе (анти-LOX активност), ензима који се узима као модел људске липоксигеназе која катализује оксигенацију незасићених масних киселина и настајање леукотриена, моћних инфламаторних медијатора, који доводе до оштећења ткива и до многобројних болести.

Методe истраживања

Основне методе истраживања коришћене у оквиру ове докторске дисертације обухватају технике органске синтезе засноване на принципима зелене хемије и комбиноване са актуелним методама испитивања карактеристика добијених продуката. Ова дисертација ће обухватити и потпуну спектроскопску карактеризацију добијених производа (UV, IR и NMR), елементну анализу нових једињења, као и рендгенску структурну анализу у случајевима када је могуће изоловање кристала. Даља истраживања у оквиру ове дисертације биће усмерена ка *in vitro* испитивању антиоксидативног потенцијала добијених деривата азотних хетероцикала применом UV-Vis

спектрофотометрије и DPPH теста. За испитивање анти-LOX активности добијених једињења биће коришћена сојина липоксигеназа.

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 повезана са синтезом, карактеризацијом и биолошким активностима азотних хетероцикличних једињења. У експерименталном делу ће бити детаљно описане методе синтезе и структурне анализе добијених деривата азотних хетероцикала, као и методе коришћене за испитивање њиховог антирадикалског и анти- LOX потенцијала. Поред тога, биће приказани и детаљно дискутовани сви спектрални и структурни подаци којима су окарактерисана новосинтетисана једињења.

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 **"СИНТЕЗЕ ДЕРИВАТА ОДАБРАНИХ N-ХЕТЕРОЦИКАЛА ЗАСНОВАНЕ НА ПРИНЦИПИМА ЗЕЛЕНЕ ХЕМИЈЕ И ИСПИТИВАЊЕ АНТИОКСИДАТИВНОГ ПОТЕНЦИЈАЛА ДОБИЈЕНИХ ЈЕДИЊЕЊА"** кандидата **Весне Миловановић** оригинална идеја.

3. 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

Без азотних хетероциклична једињења се живот не би могао замислити јер представљају окосницу грађе нуклеинских киселина, хемоглобина, миоглобина, хлорофила и других важних биомолекула, а могу се наћи и у витаминима, и многим природним производима. Због велике разноликости у физичким и хемијским карактеристикама, али и избог велике разлике у биоактивности, ова једињења, како природна тако и синтетичка, увек ће заузимати значајно место у области органске, односно биоорганске хемије. Такође ће бити мета истраживачима из области фармацеутске и медицинске хемије јер представљају незаобилазне фармакофоре бројних лекова. Такође, ова једињења имају велику примену у агрохемији (као фунгициди, хербициди, инсектициди), а представљају и важне интермедијере у органској хемији и лиганде у координативној хемији. Имајући у виду да су фенолна, односно полифенолна једињења добри антиоксиданти, и знајућу да азотни хетероцикли испољавају широк спектар биолошких

активности, веома је интересанта синтеза *N*-хетероцикличних једињења са фенолним фрагментом, што може бити предуслов за добијање деривата са побољшаном антиоксидативном активношћу.

У литератури је познат велики број метода за синтезу азотних хетероцикличних једињења које имају велики број недостатака, као што су: употреба штетних растварача и реагенса, употреба веће количине енергије због високе реакционе температуре и дугог трајања реакције... Због повећане еколошке свести и жеље да се заустави даља девастација природе, интерес за зелену хемију је у значајном порасту последњих година.

Истраживања у оквиру ове дисертације биће усмерена ка синтезама деривата азотних хетероцикала заснованим на принципима зелене хемије. Осим изучавања реакционих услова за успешно добијање нових деривата, у оквиру ове дисертације вршиће се и испитивања антиоксидативног потенцијала синтетизованих једињења применом UV-Vis спектроскопије и коришћењем стабилног DPPH радикала, као и сојине липоксигеназе. Детаљна анализа и дискусија добијених резултата допринеће бољем разумевању физичко-хемијских и биолошких особина ових једињења. Како би се откриле неке нове и специфичне особине азотних хетероцикала, неопходно је детаљно испитати карактеристике новосинтетисаних једињења. Савремена детаљна карактеризација подразумева анализу података који се добијају применом спектроскопских (NMR, IR, UV) техника, а у појединим случајевима (када је то могуће учинити) до релевантних резултата се може доћи применом рендгенске структурне анализе. Ова докторска дисертација ће својим садржајем дати значајан допринос органској хемији, односно зеленој органској синтези, хемији азотних хетероцикличних једињења, биоорганској и медицинској хемији.

5. Предложени ментор израде докторске дисертације

Институт за хемију Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу је за ментора ове докторске дисертације предложио др Зорицу Петровић, редовног професора Природно-математичког факултета у Крагујевцу. Образложење: др Зорица Петровић се бави истраживањима из уже научне области Органска хемија и до сада има значајан број публикованих радова у реномираним научним часописима са SCI листе, као и велики број саопштења на међународним и националним конференцијама. Др Зорица Петровић се бави органском катализом и синтезом различитих једињења, укључујући и азотне хетероцикле који су од интереса за органску, биоорганску и медицинску хемију. На основу наведеног, а имајући у виду циљеве и очекиване резултате ове дисертације, сматрамо да др Зорица Петровић 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. Др Зорица Петровић је редовни професор Природно-математичког факултета у Крагујевцу. Друга два члана комисије, др Зоран Марковић, редовни професор Државног универзитета у Новом Пазару, и др Владимир Петровић, доцент Природно-математичког факултета у Крагујевцу, објавили су већи број научних радова у најпознатијим часописима са SCI листе из уже научне области органска хемија.

6. Кратка биографија кандидата

Весна (Мирослав) Миловановић, рођена је 09.10.1992. године у селу Видање, општини Клина. Основну школу „Драгиша Михаиловић“ у Крагујевцу завршила је 2007. године као носилац дипломе Вук Караџић. Средњу школу „Медицинска школа“ смер медицинска сестра-техничар у Крагујевцу уписала је 2007. године, а завршила 2011. године са одличним успехом. Природно-математички факултет у Крагујевцу, одсек Хемија, смер Општи уписала је 2011. године, а дипломирала 29.09.2015. године са просечном оценом 9,24. Током студија три пута је награђивана као студент генерације. Мастер академске студије уписала је 2015. године на Природно-математичком факултету у Крагујевцу, а завршила јула 2016. године са просечном оценом 9,89. Мастер рад под називом „Синтеза пиразол-фталазинских деривата у присуству јонских течности и одређивање њихове антиоксидативне активности“ одбранила је 14. 07. 2016. године, са оценом десет. На Приматијади, одржаној у Бугарској 2016. године, освојила је треће место на такмичењу научних радова. Октобра 2016. године уписала је докторске академске студије на Природно-математичком факултету у Крагујевцу, смер Органска хемија, под менторством др Зорице Петровић, редовног професора Природно-математичког факултета у Крагујевцу. У звање истраживач-приправник изабрана је 18. 01. 2017. године. У току основних и мастер студија Весна је била корисник стипендије Министарства Републике Србије, са којом наставља и на докторским студијама. Добитница је ДААД стипендије за истраживачки боравак на Универзитету у Минстеру, у Немачкој за период од 01. 10. 2019. до 29. 02. 2020. године. Тренутно је на трећој години докторских студија. Положила је све планом и програмом предвиђене испите са просечном оценом 10. Од априла 2018. године запослена је на Природно-математичком факултету у Крагујевцу као истраживач-приправник на пројекту Министарства просвете, науке и технолошког развоја бр. ОИ 172016 „Синтеза, моделовање, физичко-хемијске и биолошке особине органских једињења и

одговарајућих комплекса метала“, руководилац пројекта: проф. др Срећко Трифуновић. Такође, учесница је на билатералном пројекту са Словачком, одобреним од Министарства просвете, науке и технолошког развоја (2019-2020), „*Synergy of experiment and theory: antioxidative action of phenolic compounds derivatives*“, руководиоци пројекта: Проф. Др Зоран Марковић (State University of Novi Pazar), Lukeš (Slovenská technická univerzita v Bratislave).

До сада је, као истраживач-сарадник, била ангажована у настави, односно учествовала је у извођењу вежби из предмета Органска хемија 2 (школска година 2017/2018.). Похађала је три CPD курса (School of gas chromatography/mass spectrometry (July 2-3, 2018), School of practical application of high-performance liquid chromatography (July 9, 2018), School of mass spectrometry primary and secondary metabolites (September 20, 2018)). Члан је Српског хемијског друштва. Поред матерњег, говори и енглески језик (напредни ниво), а служи се и немачким језиком (основни ниво).

Весна Миловановић се бави научно-истраживачким радом у области органске и биоорганске хемије. Предмет тих истраживања је синтеза различитих азотних хетероцикличних једињења, фенолних и полифенолних једињења и испитивање њихове антиоксидативне и антиинфламаторне активности. До сада има објављена четири научна рада у часописима од међународног значаја (један из категорије M21, два из категорије M22 и један из категорије M23), три саопштење на међународним конференцијама (два из категорије M33 и један из категорије M34) и два 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 Весна Миловановић у досадашњем раду показала 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. Petrović V.P., Simijonović D., Milovanović V., Petrović Z.D.
“Acetophenone Mannich bases: study of ionic liquid catalysed synthesis and antioxidative potential of products”
Royal Society Open Science **5** (2018) 181232-181243.
DOI: 10.1098/rsos.181232
ISSN: 2054-5703
(IF = 2,504 за 2017. годину; 17/64; **M21**; област: Multidisciplinary Sciences)

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

1. Milovanović V., Petrović Z.D., Novaković S., Bogdanović G.A., Simijonović D., Petrović V.P.
“Structural characterization of benzoyl-1H-pyrazole derivatives obtained in lemon juice medium: Experimental and theoretical approach”
Journal of Molecular Structure **1195** (2019) 85-94.
DOI: 10.1016/j.molstruc.2019.05.095
ISSN: 0022-2860
(IF = 2,011 за 2017. годину; 86/147; **M22**; област: Chemistry, Physical)
2. Simijonović D., Petrović Z.D., Milovanović V.M., Petrović V.P., Bogdanović G.A.
“A new efficient domino approach for the synthesis of pyrazolyl-phthalazine-diones. Antiradical activity of novel phenolic products†”
RSC Advances **8** (2018) 16663-16673.
DOI: 10.1039/c8ra02702a
ISSN: 2046-2069
(IF = 3,108 за 2016. годину; 59/166; **M22**; област: Chemistry, Multidisciplinary)

Научни радови публиковани у часописима међународног значаја (M23):

1. Petrović Z.D., Simijonović D., Đorović J., Milovanović V., Marković Z., Petrović V.P.
“One-Pot Synthesis of Tetrahydropyridine Derivatives: Liquid Salt Catalyst vs Glycolic Acid Promoter. Structure and Antiradical Activity of the New Products”
Chemistryselect **2** (2017) 11187–11194.
DOI: 10.1002/slct.201701873

ISSN: 2365-6549

(IF = 1,716 за 2018. годину; 107/172; M23; област: Chemistry, Multidisciplinary)

Научна саопштења на међународним конференцијама штампана у целини (M33)

1. Simijonović D., Petrović Z.D., Radojević I.D., Čomić Lj.R., Petrović V.P., Milovanović V., Antimicrobial activity of substituted pyrazoles, *Proceedings of ISER 210th International Conference*, Florence, Italy, 19-20 July 2019, Book of abstracts pp. 19-23. ISBN 978-93-88786-14-0
2. Milovanović V.M., Petrović Z.D., Simijonović D., Petrović V.P., Branković J., Antioxidant activity of chromeno-pyrimidine fused heterocycles obtained in green reaction, *Proceedings of ISER 210th International Conference*, Florence, Italy, 19-20 July 2019, Book of abstracts pp. 15-18. ISBN 978-93-88786-14-0

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

1. Milovanović V., Petrović Z.D., Simijonović D., Petrović V.P., Green synthesis, structure and antioxidative activity of the highly functionalized tetrahydropyridines, *International Meeting on Medicinal and Bio(in)organic Chemistry*, Vrnjačka Banja, Serbia, 26-31 August 2017, Book of Abstracts p. 24.

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

1. Milovanović V., Simijonović D., Petrović Z.D., Petrović V.P., Mechanistic study of three-component Mannich reaction and characterization of the products, *55th Meeting of the Serbian Chemical Society*, Novi Sad, Serbia, 8-9 June 2018, Book of Abstracts OH P 10 p. 98. ISBN 978-86-7132-069-6
2. Simijonović D., Petrović V.P., Milovanović V., Petrović Z.D., Diastereoselective one-pot synthesis of vanillin-piperidine derivatives and investigation of their atioxidative activity, *53rd Meeting of the Serbian Chemical Society*, Kragujevac, Serbia, 10-11 June 2016, Book of Abstracts OH P 21 p. 120. ISBN 978-86-7132-061-0

ЗАКЉУЧАК

На основу свега изложеног Комисија закључује да је предложена тема докторске дисертације „СИНТЕЗЕ ДЕРИВАТА ОДАБРАНИХ N-ХЕТЕРОЦИКАЛА ЗАСНОВАНЕ НА ПРИНЦИПИМА ЗЕЛЕНЕ ХЕМИЈЕ И ИСПИТИВАЊЕ АНТИОКСИДАТИВНОГ ПОТЕНЦИЈАЛА ДОБИЈЕНИХ ЈЕДИЊЕЊА“ оригинална и значајна са научне тачке гледишта. Такође, сматрамо да кандидат **Весна Миловановић** испуњава све услове за успешан рад и реализацију наведене теме.

У Крагујевцу и Новом Пазару,
17. 09. 2019. год.

Комисија



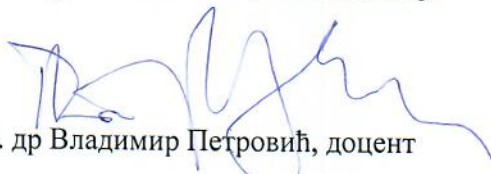
1. др Зорица Петровић, редовни професор
ментор рада

Природно-математички факултет,
Универзитет у Крагујевцу
Ужа научна област: Органска хемија



2. др Зоран Марковић, редовни професор
председник комисије

Државни универзитет у Новом Пазару
Ужа научна област: Органска хемија



3. др Владимир Петровић, доцент
члан комисије

Природно-математички факултет,
Универзитет у Крагујевцу
Ужа научна област: Органска хемија