

Универзитет Крагујевац  
Милошевић

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ  
24.09.2018  
08 660/27 - -

**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 29. 08. 2018. године (број одлуке: 520/XVI-3), предложени смо, а на седници Већа за природно-математичке науке одржаној 12. 09. 2018. године (број одлуке: IV-01-653/18), изабрани смо за чланове Комисије за подношење извештаја за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата за израду докторске дисертације под насловом: **"Синтеза, карактеризација, биолошко и DFT испитивање хиноксалинона и бензоксазинона"** кандидата Јелене Петронијевић, 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**

Последње две деценије деривати хиноксалина и оксазина окупирају пажњу великог броја научника како због своје примене тако и због широког спектра биолошких активности које показују. Ова једињења због своје структуре и присуства азота у прстену, показују антитуморску, антивирусну, анти-инфламаторну, антимицробну, антитуберкулозну, антидијабетску, антифунгалну као и многе друге биолошке активности. Због широке примене, ове групе једињења која садрже веома битан хетероциклични систем интензивно се испитују и синтетишу. Осим што се користе за синтезу биолошки активних једињења, ова једињења су значајна и у индустрији. Такође, за синтезу ових једињења до сада су коришћене такве методе синтезе које подразумевају употребу токсичних органских растварача. Имајући ово у виду осмишљен је план ове докторске дисертације који се састоји од проналажења оптималних реакционих услова (зелена метода) за синтезу 3,4-дихидро-2(1H)-

хиноксалинона и 3,4-дихидро-1,4-бензоксазин-2-она. Помоћу одрживе методе која подразумева употребу лимуновог сока као растварача синтетисана су и окарактерисана ова једињења. Такође, синтетисана једињења биће испитивана на активност инхибиције  $\alpha$ -глукозидазе, као и на антитуморску активност на ћелијским линијама тумора. За најактивнија једињења биће урађена додатна испитивања као што су: интеракција са бовин серум албумином и ДНК и молекулски докинг. Применом DFT метода биће испитиване особине хиноксалинона и бензоксазинона на молекулском нивоу.

Сходно томе, добијени резултати би могли наћи значајну улогу у области медицинске хемије.

#### Веза са досадашњим истраживањима

Јелена Петронијевић се бави синтезом биолошки активних једињења из групе хиноксалинона и бензоксазинона, њиховом карактеризацијом, проучавањем  $\alpha$ -глукозидазне и цитотоксичне активности као и DFT испитивањем особина ових једињења на молекулском нивоу. Помоћу одрживе методе која подразумева употребу лимуновог сока као растварача 3,4-дихидро-2(1H)-хиноксалинони и 3,4-дихидро-1,4-бензоксазин-2-они су синтетисани и потпуно окарактерисани. Ова једињења су се показала као добри антиглукозидазни и цитотоксични супстрати. Рад у оквиру ове тезе ће омогућити кандидату контитуитет у раду, и даље допринети проучавању биолошке активности хиноксалинонских и бензоксазинонских деривата. Ова истраживања су саставни део пројекта ОИ 172011 финансираног од стране Владе Републике Србије, а чији је руководилац проф. др. Зорица Бугарчић.

## **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:

- Хетероцикли као што су хиноксалини и бензоксазини представљају једињења која показују широк спектар биолошких активности

- Хиноксалински деривати показали су се као добри антитуморски агенси и стога су од посебног значаја са аспекта фармацеутских и медицинских истраживања
- Применом неконвенционалне методе, која подразумева коришћење лимуновог сока, извршена је синтеза хиноксалинских и бензоксазинских деривата
- Карактеризација добијених једињења урађена је применом UV/Vis, инфрацрвене спектроскопије (IR), нуклеарно магнетне резонантне спектроскопије (NMR), масене спектрометрије (MS) и рендгенском структурном анализом
- Синтетисана једињења биће подвргнута испитивању активности инхибиције ензима  $\alpha$ -глукозидазе и цитотоксичној активности на одговарајућим линијама туморских ћелија
- Флуориметријском методом биће испитивана интеракција синтетисаних једињења са бовин серум албумином и ДНК и као потпора ових резултата биће урађена докинг студија.
- Применом DFT метода биће испитиване особине хиноксалинона и бензоксазинона на молекулском нивоу

#### Методe истраживања

Методe истраживања обухватају примену неконвенционалне методe у циљу синтезе 3,4-дихидро-2(1H)-хиноксалинона и 3,4-дихидро-1,4-бензоксазин-2-она која подразумева коришћење лимуновог сока као растварача и катализатора. Структуре синтетисаних једињења окарактерисане су применом ултраљубичасте-видљиве спектроскопије (УВ/ВИС), инфрацрвене спектроскопије (ИР), нуклеарно магнетно резонантне спектроскопије (НМР), масене спектрометрије (МС) као и рендгенском структурном анализом. Синтетисана једињења биће подвргнута испитивању активности инхибиције ензима  $\alpha$ -глукозидазе и цитотоксичној активности на одговарајућим линијама туморских ћелија. Флуориметријском методом биће испитивана интеракција синтетисаних једињења са бовин серум албумином и ДНК и као потпора ових резултата биће урађена

докинг студија. Применом DFT метода биће испитиване особине хиноксалинона и бензоксазинона на молекулском нивоу.

### 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 представљене све примењене методе коришћене у оквиру израде дисертације. У експерименталном делу ће се приказати детаљан опис синтезе, спектроскопски и структурни подаци којима су та једињења окарактерисана, као и резултати испитиваних нивоа активности. Такође, 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, карактеризација, биолошко и DFT испитивање хиноксалинона и бензоксазинона"** кандидата **Јелене Петронијевић** 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**

Познато је да су деривати хиноксалина и бензоксазина група хетероцикличних једињења која показују широк спектар биолошких активности као што су антитуморска, антивирусна, антифунгална, антимикробна, анти-инфламаторна, антидијабетска и антитуберкулозна. Такође, за синтезу ових једињења до сада су коришћене такве методе синтезе које подразумевају употребу токсичних органских растварача као што су DMSO, толуен, диоксан, сирћетна киселина и ксилен. Опште је познато да је канцер један од највећих здравствених проблема данашњице као и да је употреба платине у клиничке сврхе праћена низом нежељених последица као што су неуротоксичност и нефротоксичност. Из ових разлога је синтеза нових једињења, која не садрже платину у својој структури, од великог значаја за медицинску хемију.

Истраживања у оквиру ове докторске дисертације се састоји у проналажењу оптималних услова за синтезу 3,4-дихидро-2(1H)-хиноксалинона и 3,4-дихидро-1,4-бензоксазин-2-она који подразумевају употребу нетоксичног растварача, дефинисању структуре добијених једињења применом спектроскопских метода, изучавању потенцијалне примене синтетисаних једињења као антиглукозидазних супстрата, као и испитивању њихове цитотоксичне активности. Применом модерних спектроскопских метода као и молекулског докинга испитаће се начин везивања за бовин серум албумин и ДНА. Такође, помоћу DFT студије ова једињења биће додатно испитивана на молекулском нивоу. Ова докторска дисертација ће својим оквиром допринети бољем разумевању хемије хиноксалинских и бензоксазинских деривата.

## **5. Предложени ментор израде докторске дисертације**

Институт за хемију Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу је за ментора ове докторске дисертације предложио др Ненада Јанковића, научног сарадника на Институту за хемију, Природно-математичког факултета у Крагујевцу. Образложење: др Ненад Јанковић се бави истраживањима из научне области Хемија (органска хемија) и до сада има публиковане радове у научним часописима са SCI листе, као и велики број саопштења на међународним и националним конференцијама. Др Ненад Јанковић се бави синтезом нових хетероцикличних једињења која имају потенцијалну употребу у медицинској хемији, као и испитивањем механизма ових реакција на екперименталном и теоријском нивоу. На основу горе наведеног, а имајући у виду циљеве и очекиване резултате ове дисертације, сматрамо да др Ненад Јанковић 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 Аналитичке и Органске хемије. Др Ненад Јанковић је научни сарадник на Природно-математичком факултету, Универзитета у Крагујевцу, научна област Хемија. Један члан комисије са Природно-математичког факултета, Универзитета у Крагујевцу, др Марина Костић, научна област Хемија, је у звању научног сарадника. Два члана комисије, др Зоран Ратковић, ужа научна област Органска хемија, са Природно-математичког факултета, Универзитета у Крагујевцу и др Милан Вранеш, ужа научна област Аналитичка хемија, са Природно-математичког факултета, Универзитета у Новим Саду су у звању ванредног професора. Један члан комисије са Природно-математичког факултета, Универзитета у Крагујевцу, др Зорица Бугарчић, ужа научна област Органска хемија, је у звању редовног професора. Сви чланови комисије су аутори већег броја радова у часописима са SCI листе.

#### **6. Кратка биографија кандидата**

Јелена М. Петронијевић, рођена 22.03.1991. године у Крагујевцу. Основну школу у Рачи завршила је 2006. године са просечном оценом 5,00. Гимназију „Ђура Јакшић“ у Рачи уписала 2006. године, а завршила 2010. године са просечном оценом 5,00. Природно математички факултет у Крагујевцу, одсек хемија, смер заштита животне средине уписала 2010. године, а дипломирала 22.09.2014. године са просечном оценом 8,78. Након тога 2014. године уписала мастер академске студије на Природно математичком факултету у Крагујевцу, а дипломирала у октобру 2015. године са просечном оценом 9,67. Школовање је наставила уписавши докторске академске студије 2015. године на Природно-математичком факултету у Крагујевцу, модул органска хемија. Изабрана је у звање истраживач-приправник (Одлука бр. 310/XIII-1) 23. марта 2016. године. Од 04.11.2016. укључена је на изради пројекта Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије – „Испитивање механизма реакција комплекса јона прелазних метала са биолошки значајним молекулима”, бр. 172011, руководилац проф. др Зорица Бугарчић, као запослени истраживач приправник. Јелена Петронијевић се бави истраживачким радом из области органске хемије. Предмет истраживања на којима је она ангажована су синтеза и функционализација нових хиноксалинонских и бензоксазинонских деривата коришћењем *one-pot* протокола и испитивање биолошке активности новосинтетисаних једињења. Јелена Петронијевић до сада је објавила шест научних радова у познатим часописима

међународног значаја (два рада из категорије **M21a**, два рада из категорије **M21**, један рад из категорије **M22** и један рад из категорије **M23**), три саопштења на међународним научним конференцијама штампана у изводу (**M34**) и осам саопштења на националним научним конференцијама штампана у изводу (**M64**). Као студент докторских студија, од октобра 2017. године ангажована је и у извођењу практичне наставе из предмета Одабрана поглавља органске хемије и Органски индустријски загађивачи.

## 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 Јелена Петронијевић у досадашњем раду показала интересовање, способност и самосталност у научно-истраживачком раду. Кандидат говори и пише на енглеском језику, што је неопходно за научни рад.

Објављени радови кандидата:

### 1. Категорија **M21a**

- **Jelena Petronijević**, Zorica Bugarčić, Goran A. Bogdanović, Srdan Stefanović and Nenad Janković,

An enolate ion as a synthon in biocatalytic synthesis of 3,4-dihydro-2(1H)-quinoxalinones and 3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-ones: lemon juice as an alternative to hazardous solvents and catalysts

Green Chem., **2017**, 19, 707

**DOI: 10.1039/C6GC02893D**

**ISSN: 1463-9262**

(IF = 9.125 за 2016. годину; 15/166; **M21a**; област: Chemistry, Multidisciplinary)

- Nenad Janković, Srdjan Stefanović, **Jelena Petronijević**, Nenad Joksimović, Sladjana B. Novaković, Goran A. Bogdanović, Jovana Muskinja, Milan Vraneš, Zoran Ratković, and Zorica M Bugarčić

Water-tuned tautomer-selective tandem synthesis of the 5,6-dihydropyrimidin-4(3H)-ones driven under the umbrella of the sustainable chemistry ACS Sustain. Chem. Eng., **2018**.

**DOI:** 10.1021/acssuschemeng.8b03127

**ISSN:** 2168-0485

(IF = 6.140 за 2017. годину; 10/137; **M21a**; област: Engineering, Chemical)

## 2. Категорија M21

- Radenkovic, Slavko; Kojic, Jelena; **Petronijevic, Jelena**; Antic, Marija;  
Effect of Benzo-Annellation on Local Aromaticity in Heterocyclic Conjugated Compounds

J. Phys. Chem. A, **2014**, 49, 11591

**DOI:** 10.1021/jp507309m

**ISSN:** 1089-5639

(IF = 2.693 за 2014. годину; 10/34; **M21**; област: Physics, Atomic, Molecular & Chemical)

- Marijana Gavrilović, Nenad Janković, Ljubinka Joksović, **Jelena Petronijević**, Nenad Joksimović, Zorica Bugarčić  
Water ultrasound-assisted oxidation of 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidines and benzylic acid salts

Environ. Chem. Lett., **2018**,

**DOI:** 10.1007/s10311-018-0766-z

**ISSN:** 1610-3653

(IF = 3.125 за 2017. годину; 69/241; **M21**; област: Environmental Sciences)

## 3. Категорија M22

- **Jelena Petronijević**, Nenad Janković, Tatjana P. Stanojković, Nenad Joksimović, Nada Đ. Grozdanić, Milan Vraneš, Aleksandar Tot and Zorica Bugarčić  
Biological evaluation of selected 3,4-dihydro-2(1H)-quinoxalinones and 3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-ones: Molecular docking study

Arch Pharm Chem Life Sci., **2018**; 351, 1-13.



**DOI: 10.1002/ardp.201700308**

ISSN: 0365-6233

(IF = 2.288 за 2017. годину; 81/166; **M22**; област: Chemistry, Multidisciplinary)

#### **4. Категорија M23**

- **Jelena M. Petronijević**, Nenad Janković and Zorica Bugarčić  
Synthesis of Quinoxaline-Based Compounds and Their Antitumor and Antiviral Potential Mini Rev.Org. Chem., **2018**, 15, 220-226.

**DOI: 10.2174/1570193X14666171201143357**

ISSN: 1570-193X

(IF = 1.095 за 2016. годину; 40/59; **M23**; област: Chemistry, Organic)

#### **5. Категорија M34**

- Nenad Janković, Vesna Stanojlović, **Jelena Petronijević**, Ninko Radenković, The synthesis and characterization of novel 3,4-dihydroquinoxalin-2(1H)-ones, 22nd Young Research Fellows Meeting, 2015, Paris, France, February, 4-6, PO-033.
- **Jelena Petronijević**, Nenad Joksimović, Nenad Janković, Vera Divac, Synthesis of 3,4-dihydro-2(1H)-quinoxalinones-based potential pharmacophores in lemon juice, 24th Young Research Fellows Meeting, 2017, Paris, France, February, 8-10, PO-083.
- Nenad Joksimović, **Jelena Petronijević**, Nenad Janković, Vesna Stanojlović, BSA binding study of copper(II) complexes with 2-hydroxy-4-aryl-4-oxo-2-butenate and their effects on apoptosis and cell cycle in A549 cell line, 24th Young Research Fellows Meeting, 2017, Paris, France, February, 8-10, PC-069.

#### **6. Категорија M64**

- Nenad Janković, Vesna Stanojlović, **Jelena Petronijević**, Nenad Joksimović, Zorica Bugarčić, Functionalization of 2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine and synthesis of novel chalcones under solvent-free conditions, 52nd Meeting of the

Serbian Chemical Society, Novi Sad, Republic of Serbia, May 29-30, 2015, Book of Abstracts, OH P07, p. 121.

- Nenad Joksimović, Nenad Janković, Vesna Stanojlović, **Jelena Petronijević**, Synthesis and characterization of novel pyrimidine tricyclic derivatives, Treća konferencija mladih hemičara Srbije, 2015, Beograd, 24. oktobar, Srpsko hemijsko društvo, Book of Abstracts, HS P08, p. 35.
- **Jelena Petronijević**, Nenad Joksimović, Vesna Stanojlović, Nenad Janković, Meldrum's acid as a C2-sinton, Treća konferencija mladih hemičara Srbije, 2015, Beograd, 24. oktobar, Srpsko hemijsko društvo, Book of Abstracts, HS P11, p. 38.
- Nenad Janković, Vesna Stanojlović, **Jelena Petronijević**, Nenad Joksimović, Synthesis of novel Biginelli analogs with 1,3-thiazine ring, Treća konferencija mladih hemičara Srbije, 2015, Beograd, 24. oktobar, Srpsko hemijsko društvo, Book of Abstracts, HS P13, p. 40.
- Nenad Janković, Vesna Stanojlović, **Jelena Petronijević**, Nenad Joksimović, Snežana Đorđević\*, Vera Divac, Marina Rvović, Zorica Bugarčić, Application of acyl pyruvates in synthetic chemistry, 53rd Meeting of the Serbian Chemical Society, Kragujevac, Republic of Serbia, Jun 10-11, 2016, Book of Abstracts, OH P16, p. 114.
- Marina D. Kostić, Vera M. Divac, Nenad Ž. Janković, **Jelena M. Petronijević**, Kinetic and mechanistic studies of triethylamine-catalyzed phenylselenolactonization of 4-pentenoic acid, 53rd Meeting of the Serbian Chemical Society, Kragujevac, Republic of Serbia, Jun 10-11, 2016, Book of Abstracts, OH P08, p. 106.
- **Jelena M. Petronijević**, Nenad Janković, Zorica Bugarčić, Biocatalytic synthesis of novel 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalines and benzo[b][1,4]oxazin-2-ones: lemon juice as an alternative to hazardous solvents and catalysts, Četvrta konferencija mladih hemičara Srbije, 2016, Beograd, 5. novembar, Srpsko hemijsko društvo, Book of Abstracts, HS P23, p. 59.
- **Jelena M. Petronijević**, Nenad Joksimović, Marina Kostić, Vera Divac and Nenad Janković, Biološka aktivnost 3,4-dihidro-2(1H)-hinoksalinona i 3,4-dihidro-1,4-

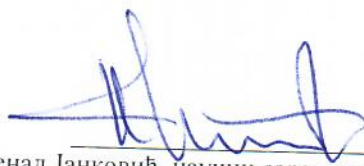
benzoksazin-2-ona, 55. Savetovanje Srpskog hemijskog društva , Novi Sad 8-9.  
jun. 2018, Book of abstracts, OH P11, p. 99.

## ЗАКЉУЧАК

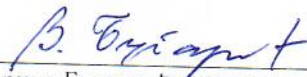
На основу свега изложеног комисија закључује да је предложена тема докторске дисертације "Синтеза, карактеризација, биолошко и DFT испитивање хиноксалинона и бензоксазинона" оригинална и значајна са научне тачке гледишта. Такође, сматрамо да кандидат **Јелена Петронијевић** испуњава све услове за успешан рад и реализацију наведене теме.

У Крагујевцу и Новом Саду,  
18. 09. 2018. год.

### Комисија



др Ненад Јанковић, научни сарадник, **ментор рада**  
Институт за хемију, ПМФ Крагујевац,  
Универзитет у Крагујевцу  
научна област: Хемија



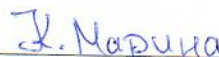
др Зорица Бугарчић, редовни професор,  
**председник комисије**  
Институт за хемију, ПМФ Крагујевац,  
Универзитет у Крагујевцу  
ужа научна област: Органска хемија



др Зоран Ратковић, ванредни професор,  
**члан комисије**  
Институт за хемију, ПМФ Крагујевац,  
Универзитет у Крагујевцу  
ужа научна област: Органска хемија



др Милан Вранеш, ванредни професор,  
**члан комисије**  
Департман за хемију, биохемију и  
заштиту животне средине,  
ПМФ Нови Сад, Универзитет у Новом Саду  
ужа научна област: Аналитичка хемија



др Марина Костић, научни сарадник,  
**члан комисије**  
Институт за хемију, ПМФ Крагујевац,  
Универзитет у Крагујевцу  
научна област: Хемија