

*Иницијални сагласан  
М. Јоксимић*

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА

ПРИМЉЕНО:	24. 09. 2018		
Орг. јед.	УРБ	ПРОСТАВАЈ	
05	653/17	-	-

**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-4), предложени смо, а на седници Већа за природно-математичке науке одржаној 12. 09. 2018. године (број одлуке: IV-01-653/17), изабрани смо за чланове Комисије за подношење извештаја за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата за израду докторске дисертације под насловом:

**"Ацетопирувати као прекурсорни у синтези неких биолошки активних једињења"**  
кандидата Ненада Јоксимића, 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**

Ацетопирувати представљају класу молекула од великог интереса у синтетичкој хемији. Такође, ацетопирувати су важни структурни мотиви многих биолошки важних једињења, потенцијални лекови у терапији за лечење неких болести и интермедијери за синтезу природних производа, стога су јако добри кандидати за синтезу нових потенцијалних лекова. Резултати досадашњих истраживања су показали да ацетопирувати представљају погодне прекурсоре за синтезу нових хетероцикличних једињења која су по структури слична неким природним производима. То је од изузетног значаја јер хетероцикли као највећа група органских молекула играју важну улогу у разним гранама хемије. На пример, већина лекова који се тренутно користе представља једноставне деривате хетероцикала (која садрже различите функционалне групе) или сложене молекуле који у

својој структури најчешће садрже и неки хетероциклични део. Поред тога, хетероциклични системи са различитим функционалним групама део су бројних алкалоида и других биолошки активних супстанци. Такође комбинација електрофилног карактера ацетопирувата и великог броја места за координацију богатих кисеоником учинили су их одличним кандидатима за синтезу металних комплекса. Досадашња истраживања су показала да се координацијом за јон метала фармаколошка активност ацетопирувата значајно побољшава, што је један од главних циљева у медицинској хемији.

Предложена докторска дисертација биће усмерена ка примени постојећих и/или развоју нових поступака за синтезу већег броја ацетопирувата и њиховој примени у синтези већег броја нових једињења која би могла да покажу бољу биолошку активност од полазног супстрата. Стога, њен оквир има добар потенцијал и обећава развој метода за синтезу нових биолошки важних молекула, а синтетисана једињења би могли пронаћи значајну улогу у областима биоорганске и медицинске хемије.

#### Веза са досадашњим истраживањима

Ненад Јоксимовић је члан групе која се дужи низ година бави применом синтетичких метода за добијање неких биолошки активних молекула као што су на пример хетероциклична једињења која су по структури слична неким природним производима или комплекси јона прелазних метала, као и испитивање механизма реакција новосинтетисаних једињења са природним макромолекулима (ДНА, БСА...). Ова истраживања су саставни део пројекта ев. бр. 172011 финансираног од стране владе Републике под називом "Испитивање механизма реакција комплекса јона прелазних метала са биолошки значајним молекулима" у оквиру ког један од резултата је проналажење и развој метода за синтезу лиганада који су по структури слични неким природним производима, комплексирање са јонима прелазних метала и испитивање фармаколошких особина новосинтетисаних молекула. Рад у оквиру ове тезе ће омогућити кандидату континуитет у раду, и допринети изучавању науке анализом резултата добијених истраживањима у досад недовољно испитаним областима 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:

- Ацетопирувати су синтетисани по раније описаној методи, уз мале корекције реакционих услова.
- Ацетопирувати се могу употребити за синтезу хетероцикличних молекула као што су различито супституисани 3-хидрокси-3-пиролин-2-они који чине структурни фрагмент многих природних производа.
- 3-хидрокси-3-пиролин-2-они се добијају у реакцији ацетопирувата, ароматичног амина и алдехида уз загревање у сирћетној киселини у скоро квантитативним приносима.
- На новосинтетисаним молекулима биће урађен већи број фармаколошких испитивања.
- Координацијом за прелазни јон метала, значајно се повећава биолошка активност одговарајућег лиганда.
- Синтетичке студије обухватају оптимизацију услова и испитивање ефикасности реакционих процедура.
- Испитивања спектроскопских карактеристика су базирана на одређивању и дескрипцији резултата добијених применом савремених техника као што су UV-Vis, IR, NMR, EPR, MS, рендгенска структурна анализа.

### Методе истраживања

Основне методе истраживања у оквиру ове докторске дисертације обухватају класичне облике синтезе, препаративно добијање и изоловање, производа и њихова карактеризација применом различитих спектроскопских метода. Испитивања спектроскопских карактеристика у оквиру ове докторске дисертације су заснована на одређивању и дескрипцији резултата добијених применом савремених техника као што су IR,

једнодимензионална и дводимензионална NMR спектроскопија, елементална анализа и рендгенска структурна анализа.

#### Оквирни садржај докторске дисертације

У оквиру ове дисертације биће представљени до сада публиковани резултати из поменуте области, као и значај испитивања. У општем делу ће бити представљене све методе које ће бити примењиване у оквиру дисертације. У експерименталном делу уз детаљан опис поступка синтезе полазних супстанци – ацетопирувата, биће подробно описана оптимизација свих метода коришћених за синтезу различитих класа деривата ацетопирувата. Поред тога, биће приказани сви спектрални, електрохемијски и структурни подаци којима ће бити окарактерисана новосинтетисана једињења. 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 " **Ацетопирувати као прекурсори у синтези неких биолошки активних једињења** " кандидата **Ненада Јоксимовића** 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**

Имајући на уму да су ацетопирувати важни структурни мотиви многих биолошки важних једињења, потенцијални лекови у терапији за лечење неких болести и интермедијери за синтезу природних производа долази се до закључка да су они јако добри кандидати за синтезу нових потенцијалних лекова. Имајући ово у виду осмишљен је план ове докторске дисертације који се састоји из неколико фаза. Резултати досадашњих истраживања су показали да ацетопирувати представљају погодне прекурсоре за синтезу нових хетероцикличних једињења која су по структури слична неким природним производима који имају добру биолошку активност. Такође комбинација њиховог електрофилног карактера и великог броја места за координацију богатих кисеоником чине их одличним кандидатима за синтезу комплекса са јонима прелазних метала. Координацијом за јон метала долази се до закључка да се фармаколошка активност ацетопирувата значајно побољшава.

Стога, истраживања у оквиру ове дисертације биће усмерена ка примени постојећих и/или развоју нових поступака за синтезу већег броја нових једињења која би могла да покажу бољу биолошку активност од полазног супстрата. Планиране синтезе различитих класа хетероцикала и комплекса са јонима прелазних метала са различитим ацетопируватима као прекурсорима могу имати значајну улогу у областима биоорганске и медицинске хемије. Такође, ова дисертација обухватиће и испитивање механизма реакција новосинтетисаних једињења са биолошки значајним молекулима. Ова докторска

дисертација ће својим оквиром допринети бољем разумевању фармаколошких особина и појава везаних за одређене класе горе поменутих молекула.

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

Институт за хемију Природно-математичког факултета у Крагујевцу предложио је за ментора ове докторске дисертације др Зорицу Бугарчић, редовног професора Природно-математичког факултета у Крагујевцу. Научна област ментора је Органска хемија. Зорица Бугарчић бави се истраживањима из уже научне области Органска хемија и има преко 60 публикованих радова у часописима са SCI листе, као и велики број саопштења на међународним и националним конференцијама. Ментор овог рада бави се експерименталним проучавањем интрамолекуларних циклизација и хетероциклических молекула. Такође, бави се синтезом неких лиганда од биолошког значаја и њиховом координацијом са јонима метала прелазних елемената са циљем да се испита како координовање за јон метала утиче на биолошку активност одговарајућег лиганда. Имајући у виду циљ и очекиване резултате, сматрамо да проф. др Зорица Бугарчић испуњава 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 хемије, микробиологије и имунологије. Др Зорица Бугарчић је редовни професор Природно-математичког факултета у Крагујевцу. Остала четири члана комисије, др Ненад Јанковић, научни сарадник Природно-математичког факултета у Крагујевцу, др Зоран Ратковић, ванредни професор Природно-математичког факултета у Крагујевцу, др Дејан Баскић, ванредни професор факултета медицинских наука у Крагујевцу и др Милан Вранеш, ванредни професор Природно-математичког факултета у Новом Саду, објавили су већи број научних радова у најпознатијим часописима са SCI листе.

## **6. Кратка биографија кандидата**

Ненад Јоксимовић рођен је 06.05.1991. године у Пећи. Основну школу завршио је у Бадњевицу, са одличним успехом. Гимназију у Крагујевцу завршио је у 2010. године. На Природно-математички факултет, одсек хемија – општи смер уписао се на I годину академске 2010/2011, а дипломирао је 05.12.2014. године са просечном оценом 8.59. Мастер академске студије уписао је академске 2014/15 године, а дипломирао је 16.10.2015. године са просечном оценом 9,44. Од академске 2015/16 студент је докторских академских студија. Од 07. 07. 2016. године ангажован на пројекту 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 истраживач приправник. Као студент докторских студија, ангажована је и у извођењу практичне наставе из предмета Методика наставе хемије у раду са даровитим ученицима и Органска хемија животне средине.

Ненад Јоксимовић се бави истраживачким радом у области органске и био-органске хемије. Предмет истраживања на којима је он ангажован су синтеза, испитивање биолошке активности неких биолошки важних једињења и њихова примена у синетези неких нових биолошки значајних молекула као и испитивањ механизма реакција са природним макромолекулима (ДНА, БСА...)

## **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 Ненад Јоксимовић 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:

### **7.1 Радови објављени у међународним часописима**

- 7.1.1.** M. Gavrilović, N. Janković, Lj. Joksović, J. Petronijević, **N. Joksimović**, Z. 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 = 3,594 за 2016. годину; 67/171; **M21**; област: Chemistry, Multidisciplinary)
- 7.1.2.** **N. Joksimović**, D. Baskić, S. Popović, M. Zarić, M. Kosanić, B. Ranković, T. Stanojković, S. B. Novaković, G. Davidović, Z. Bugarčić, N. Janković  
Synthesis, characterization, biological activity, DNA and BSA binding study: Novel copper(II) complexes with 2-hydroxy-4-aryl-4-oxo-2-butenate  
*Dalton Trans.*, **45** (2016) 15067.  
**DOI: 10.1039/C6DT02257J**  
**ISSN:** 1477-9226  
(IF = 4,029 за 2016. годину; 6/45; **M21**; област: Chemistry, Inorganic & Nuclear)
- 7.1.3.** J. Petronijević, N. Janković, T. P. Stanojković, **N. Joksimović**, N. Đ. Grozdanić, M. Vraneš, A. Tot, Z. 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.*, **351** (2018) 1-13.  
**DOI: 10.1002/ardp.201700308**  
**ISSN:** 0365-6233  
(IF = 1.994 за 2016. годину; 81/166; **M22**; област: Chemistry, Multidisciplinary)

## **7.2 Радови саопштени на међународним конференцијама**



- 7.2.1. V. Stanojlović, **Н. Јоксимовић**, Н. Јанковић, З. Бугарчић, Synthesis characterization, cytotoxic activity of 2-hydroxy-4-aryl-4-oxo-2-butenolate, 24th Young Research Fellows Meeting, pp. PO-085 - PO-085, Francuska, Pariz, 8. - 10. Feb, 2017.
- 7.2.2. Ј. Петронијевић, **Н. Јоксимовић**, Н. Јанковић, В. Дивац, Synthesis of 3,4-dihydro-2(1H)-quinoxalinones-based potential pharmacophores in lemon juice, 24th Young Research Fellows Meeting, pp. PO-083 - PO-083, Pariz, Francuska, 8. - 10. Feb, 2017.
- 7.2.3. **Н. Јоксимовић**, Ј. Петронијевић, Н. Јанковић, V. Stanojlović, BSA binding study of copper(II) complexes with 2-hydroxy-4-aryl-4-oxo-2-butenolate and their effects on apoptosis and cell cycle in A549 cell line, 24th Young Research Fellows Meeting, pp. PO-069 - PO-069, Pariz, Francuska, 8. - 10. Feb, 2017.

### 7.3 Радови саопштени на домаћим конференцијама

- 7.3.1. Вера Дивац, Марина Рвовић, Ненад Јанковић, **Ненад Јоксимовић**, Regioselectivity and kinetics of cobalt(II) chloride catalyzed phenylselenocyclization of 6-methyl-hept-5-en-2-ol, 53rd Meeting of the Serbian Chemical Society, Srpsko hemijsko drustvo, vol. /, no. /, pp. 108 - 108, issn: /, udc: , doi: , Srbija, Крагујевац, Srbija, Крагујевац, 10. - 11. Jun, 2016
- 7.3.2. Ненад Јанковић, Весна Станојловић, Јелена Петронијевић, **Ненад Јоксимовић**, Снежана Ђорђевић, Вера Дивац, Марина Рвовић, Зорица Бугарчић, Application of acyl pyruvates in synthetic chemistry, 53rd Meeting of the Serbian Chemical Society, Srpskohemijskodrustvo, vol. , no. , pp. 115 - 115, issn: /, udc: , doi: , Srbija, 10. - 11. Jun, 2016
- 7.3.3. **Ненад Јоксимовић**, Зорица Бугарчић, Ненад Јанковић, Goran Davidović, Synthesis, biological activity and DNA binding study of novel copper(II) complexes with 2-hydroxy-4-aryl-4-oxo-2-butenolate, Četvrta konferencija mladih hemičara Srbije, 2016, Beograd, 5. novembar, Srpsko hemijsko drustvo, Srpsko hemijsko drustvo, vol. , no. /,

pp. 58 - 58, issn: /, udc: , doi: , Srbija, 5. - 5. Nov, 2016

- 7.3.4. Ненад Јоксимовић**, Ненад Јанковић, Весна Станојловић, Јелена Петронијевић, Synthesis and characterization of novel pyrimidine tricyclic derivatives, Treća konferencija mladih hemičara Srbije, Српско хемијско друштво, vol. , no. , pp. 35 - 35, issn: 978-86-7132-059-7, udc: , doi: , Србија, 24. - 24. Oct, 2015
- 7.3.5.** Јелена Петронијевић, **Ненад Јоксимовић**, Весна Станојловић, Ненад Јанковић, Meldrum's acid as a C2-sinton, Treća konferencija mladih hemičara Srbije, Српско хемијско друштво, vol. , no. , pp. 38 - 38, issn: 978-86-7132-059-7, udc: , doi: , Србија, 24. - 24. Oct, 2015
- 7.3.6.** Ненад Јанковић, Весна Станојловић, Јелена Петронијевић, **Ненад Јоксимовић**, Synthesis of novel Biginelli analogs with 1,3-thiazine ring, Treća konferencija mladih hemičara Srbije, Српско хемијско друштво, vol. , no. , pp. 40 - 40, issn: 978-86-7132-059-7, udc: , doi: , Србија, 24. - 24. Oct, 2015
- 7.3.7.** Ненад Јанковић, Весна Станојловић, Јелена Петронијевић, **Ненад Јоксимовић**, Зорица Бугарчић, Functionalization of 2-thioho-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine and synthesis of novel chalcones under solvent-free conditions, 52nd Meeting of the Serbian Chemical Society, Српско хемијско друштво, vol. /, no. /, pp. 121 - 121, issn: /, doi: /, Novi Sad, 29. - 30. May, 2015

## ЗАКЉУЧАК

На основу свега изложеног комисија закључује да је предложена тема докторске дисертације „Ацетопирувати као прекурсори у синтези неких биолошки активних једињења“ оригинална и значајна са научне тачке гледишта. Такође, сматрамо да кандидат **Ненад Јоксимовић** испуњава све услове за успешан рад и реализацију наведене теме.

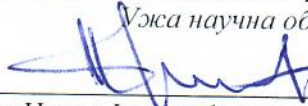
У Крагујевцу и Новом Саду,

18. 09. 2018. год.

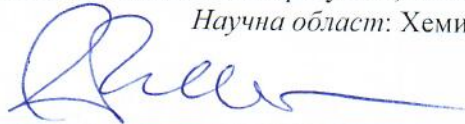
### Комисија



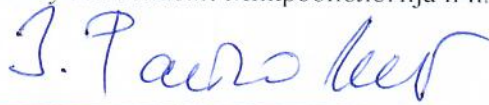
1. др Зорица Бугарчић, редовни професор, **ментор рада**  
Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу  
*Ужска научна област: Органска хемија*



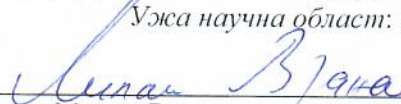
2. др Ненад Јанковић, научни сарадник, **председник комисије**  
Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу  
*Научна област: Хемија*



3. др Дејан Баскић, ванредни професор, **члан комисије**  
Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу  
*Ужска научна област: Микробиологија и имунологија*



4. др Зоран Ратковић, ванредни професор, **члан комисије**  
Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу  
*Ужска научна област: Органска хемија*



5. др Милан Вранеш, ванредни професор, **члан комисије**  
Природно-математички факултет, Универзитет у Новом Саду  
*Ужска научна област: Аналитичка хемија*