

*Игорас селин*  
*JM*

ОБРАЗАЦ 6

Датум:	06.06.2024
Број:	03 370/14 - -

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ  
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

и

ВЕЋУ ЗА ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКЕ НАУКЕ  
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

На седници Већа за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 22.5.2024. године (број одлуке: IV-01-382/10) одређени смо за чланове Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом: „СИНТЕЗА АНАЛОГА ХАЛКОНА СА ВАНИЛИНОМ И ФЕРОЦЕНОМ И ЦИКЛИЗАЦИОНЕ РЕАКЦИЈЕ ЊИХОВИХ ЕНОНСКИХ СИСТЕМА”, кандидата Адријане Бурмуџија, студента докторских академских студија Хемије, за коју је именован ментор Зоран Ратковић, ванредни професор у пензији и Јована Мушкиња, виша научна сарадница.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

ИЗВЕШТАЈ

О ОЦЕНИ УРАЂЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

<b>1. Подаци о докторској дисертацији</b>
1.1. Наслов докторске дисертације:
СИНТЕЗА АНАЛОГА ХАЛКОНА СА ВАНИЛИНОМ И ФЕРОЦЕНОМ И ЦИКЛИЗАЦИОНЕ РЕАКЦИЈЕ ЊИХОВИХ ЕНОНСКИХ СИСТЕМА
1.2. Опис докторске дисертације (навести кратак садржај са назнаком броја страница, поглавља, слика, шема, графикана, једначина и референци) (до 500 карактера):
Докторска дисертација Адријане Бурмуџије је написана на 120 страница и садржи 13 слика, 43 шеме, 19 табела и 220 референци. Састоји се из више целина: Општи део, Наши радови, Експериментални део, Закључак, Литература и Прилог. Приложени текст дисертације је технички исправан и у складу са Правилником о пријави, изради и одбрани докторске дисертације. Докторска дисертација је из научне области Хемија, уже научне области Органска хемија, УДК број докторске дисертације је 547 (Органска хемија).
1.3. Опис предмета истраживања (до 500 карактера):
У оквиру докторске дисертације Адријане Бурмуџија извршена је синтеза енонских система који садрже фрагменте ванилина и фероцена. Ова једињења су послужила као супстрати у циклизационим реакцијама у циљу синтезе нових циклопропилских и пиразолинских производа. Многи производи су добијени у кристалном облику који је био погодан за рендгенску структурну

<p>анализу, чиме су њихове структуре додатно потврђене. Приказани су и резултати испитивања различитих биолошких активности код поменутих производа.</p>
<p>1.4.Анализа испуњености полазних хипотеза:</p>
<p>Једна од полазних хипотеза овог доктората јесте да се применом одговарајућег природног производа ванилина и фероценских једињења могу синтетисати енонска једињења која су позната по израженим различитим биолошким активностима. Идеја је била да се трансформацијом постојећег енонског система добију циклизациони производи са побољшаном активношћу у односу на полазне супstrate.</p> <p>Разна испитивања рађена на различитим серијама производа показују да су новосинтетисана једињења потпуно нетоксична и притом нека од њих имају веома изражене антитуморске и антимикробне активности. С тим у вези представљају и добру полазну тачку за детаљнија испитивања.</p> <p>Имајући у виду дате чињенице, комисија сматра да су полазне хипотезе одговарајуће и да су испуњени предвиђени циљеви ове докторске дисертације.</p>
<p>1.5.Анализа примењених метода истраживања:</p>
<p>У оквиру ове докторске дисертације примењиване су експерименталне методе које су у складу са данашњим научним истраживањима.</p> <p>Добијање жељених једињења извршено је применом класичних метода органске синтезе, коришћењем танкослојне хроматографије за праћење тока реакције и хроматографије на стубу за потребе пречишћавања и одвајања. За потврду структуре добијених серија производа коришћене су стандардне методе IR и NMR спектроскопије. Пошто су нека једињења добијена у кристалном облику урађена је и метода рендгенске структурне анализе, чиме је њихова структура додатно објашњена.</p> <p>За испитивање антимикробне активности једињења према одговарајућим сојевима бактерија и гљива коришћена је метода микроразблажења медијума употребом плоча са 96 бунарчића у циљу одређивања минималне инхибиторне концентрације. Редокс индикатор који је коришћен за процену раста микроба јесте ресазурин. Као позитивна контрола инхибиције раста бактерија и гљива коришћени су стрептомицин и кетоконазол.</p> <p>Поред овога, урађена су и испитивања антитуморске активности према ћелијским линијама хуманог карцинома грлића материце (HeLa), хуманог карцинома плућа (A549) и хуманог аденокарцинома (LS174). MRC5 ћелије су коришћене као контролне (нормална неканцерогена ћелијска линија). Ефекат преживљавања канцерогених ћелија је одређен након 72 сата после додавања тестираних једињења, МТТ методом. За поједине серије једињења је извршено и снимање флуоресцентних спектра у циљу одређивања интеракције поменутих производа са DNA и BSA биомолекулима.</p> <p>Све ове методе сматрају се општеприхваћеним и често се употребљавају у научним испитивањима. Оне су прецизне, тачне и поновљиве, тако да су и добијени резултати прихватљиви. У складу са овим резултатима, сматрамо да су све коришћене методе адекватне и одговарајуће за постизање циљева ове докторске дисертације.</p>
<p>1.6.Анализа испуњености циља истраживања:</p>
<p>Значај овог рада огледа се у синтези нових биолошки активних једињења 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.</p>

Као резултат тих сазнања развијени су оригинални поступци за синтезу нових деривата ванилина и фероцена што је био и циљ докторске дисертације.

Са тим у вези синтетисан је велики број различитих енонских једињења која садрже ванилин и фероцен и који су добијени у високом приносу. Ови енони послужили су као супстрати у синтези бројних циклопропилских и пирозолинских деривата.

Како су многи производи били кристалне структуре, методом рендгенске структурне анализе, додатно су потврђене структуре неких од њих. Доказано је и да само мале промене у алкокси остатку, који је везан за ароматични систем, могу довести до различитог распореда супституената у простору, а самим тим и до разлика у биолошким активностима.

Испитивањем микробиолошке активности на изабраним дериватима показало се да су сва једињења активна према одређеним сојевима бактерија и гљива, док су нека од њих имала MIC- вредности боље чак и од коришћених антибиотика, што говори у прилог претходној тврдњи. Цитотоксична активност је такође одређена за поједине серије производа и испитана је према ћелијским линијама хуманог карцинома грлића материце (HeLa), хуманог карцинома плућа (A549) и хуманог аденокарцинома (LS174). MRC5 ћелије су коришћене као контролне (нормална неканцерогена ћелијска линија). Добијени резултати показују да су сва испитивана једињења нетоксична, али да имају одређену дозу активности према поменутиим ћелијским линијама.

Имајући у виду наведене чињенице, комисија сматра да су постигнути задати циљеви докторске дисертације.

1.7. Анализа добијених резултата истраживања и списак објављених научних радова кандидата из докторске дисертације (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број<sup>1</sup>, категорија):

Кандидат Адријана Бурмуџија до сада има објављено 7 радова који су публиковани у истакнутим међународним часописима (1 рад из категорије **M21**, 2 рада из категорије **M22** и 4 рада из категорије **M23**). Поред тога има и 1 рад објављен у врхунском часопису од националног значаја (**M51**) и 2 конференције међународног значаја штампане у изводу (**M34**).

Резултати докторске дисертације су објављени у часописима од међународног и националног значаја и то један рад категорије **M21**, два рада категорије **M22** и један рад категорије **M51**:

1. Adrijana Burmudžija, Zoran Ratković, Jovana Muškinja, Nenad Janković, Branislav Ranković, Marijana Kosanić, Snežana Đorđević, Ferrocenyl based pyrazolines derivatives with vanillic core: synthesis and investigation of its biological properties, *RSC Advances* **6**, 2016, 91420-91430, DOI: 10.1039/C6RA18977F, (**M21**).
2. Adrijana Z. Burmudžija, Jovana M. Muškinja, Marijana M. Kosanić, Branislav R. Ranković, Slađana B. Novaković, Snežana B. Đorđević, Tatjana P. Stanojković, Dejan D. Baskić, Zoran R. Ratković, Cytotoxic and antimicrobial activity of dehydrozingerone based cyclopropyl derivatives, *Chemistry and Biodiversity*, **14**, 2017, e1700077, DOI: 10.1002/cbdv.201700077, (**M22**).
3. Adrijana Burmudžija, Jovana Muškinja, Zoran Ratković, Marijana Kosanić, Branislav Ranković, Slađana Novaković, Goran Bogdanović, Pyrazoline derivatives of acryloyl substituted ferrocenyl ketones: synthesis, antimicrobial activity and structural properties, *Inorganica Chimica Acta*, **471**, 2018, pp. 570-576, DOI: 10.1016/j.ica.2017.11.061, (**M22**).
4. Adrijana Burmudžija, Jovana Muškinja, Zoran Ratković, Dehydrozingerone analogues: Reaction of O-alkyl derivatives of vanillin and methyl cyclopropyl ketone, *Kragujevac Journal of Science*, **39**, 2017, 123-130, DOI:10.5937/KgJSci1739123B, (**M51**).

<sup>1</sup> Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

1.8. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области и анализа извештаја о провери докторске дисертације на плагијаризам (до 1000 карактера):

На основу Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација, на Универзитету у Крагујевцу дана 08.04.2024. извршена је провера на плагијаризам докторске дисертације кандидата Адријане Бурмуџија.

Као што је наведено у извештају, софтвером којим је извршена провера оригиналности ове докторске дисертације пронађено је подударане текста у износу од 21%. Овај степен подударности искључиво је последица цитата, личних имена, библиографских података о коришћеној литератури, општих места и података, као и претходно публикованих резултата докторандових истраживања, који су проистекли из њене докторске дисертације односно докторског уметничког пројекта (ако су исти цитирани).

Увидом у радове кандидата Адријане Бурмуџија, изјављујемо ова докторска дисертација представља оригинално научно дело.

1.9. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области:

Опште је познато да је ванилин природни производ са јако израженим антимикуробним, антиоксидантним, антимутагеним и антигљивичним својствима. Његова примена је огромна и као такав представља одличан супстрат у синтези великог броја производа. Полазећи од њега могу се синтетисати многи лекови који се и данас користе за лечење разних болести. Ванилин има велику примену и као интермедијер у производњи хербицида и антипенушаваца, а користи се и у индустрији пластичних маса и козметичкој индустрији. Нека новија истраживања показују да увођење ванилина и/или фeroценског фрагмента у структуре већ познатих лекова може изазвати велике промене у хемијском понашању и биолошкој активности.

Имајући у виду вишеструке примене ванилина и фeroценских деривата, баш они су искоришћени као супстрати за синтезу нових производа. Предмет истраживања у овире ове докторске дисертације јесу реакције кондензације и трансформације ванилина у циљу добијања различитих хетероцикличних производа, који могу бити потенцијална биолошки активна једињења. Други део истраживања се односи на област органометалне хемије и обухвата синтезу различитих енонских система који садрже фeroценски фрагмент и који се могу употребити као значајни антитуморски агенси, а могу се подвргнути и даљим реакцијама што пружа могућност за синтезу широког спектра производа.

1.10. Оцена испуњености услова за одбрану докторске дисертације у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

Докторска дисертација под називом „Синтеза аналога халкона са ванилином и фeroценом и циклизационе реакције њихових енонских система.“ кандидата Адријане Бурмуџија урађена је под коменторством др Зорана Ратковића, ванредног професора Природно-математичког факултета, Универзитета у Крагујевцу и др Јоване Мушкиња, више научне сараднице, Института за информационе технологије, Универзитета у Крагујевцу. Докторска дисертација обухвата синтезу ванилинских и фeroценских енонских једињења, као и њихову даљу трансформацију у циљу добијања различитих цикличних производа. Ови производи су подвргнути даљем испитивању њиховог биолошког потенцијала.

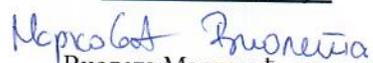
Квалитет добијених резултата је потврђен публикавањем у часописима од међународног и националног значаја и то један рад категорије **M21**, два рада категорије **M22** и један рад категорије **M51**.

Имајући у виду наведене чињенице, сматрамо да су испуњени сви научни, стручни и административни услови за одбрану наведене докторске дисертације.

## 2. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе докторске дисертације и приложене документације Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом „СИНТЕЗА АНАЛОГА ХАЛКОНА СА ВАНИЛИНОМ И ФЕРОЦЕНОМ И ЦИКЛИЗАЦИОНЕ РЕАКЦИЈЕ ЊИХОВИХ ЕНОНСКИХ СИСТЕМА”, кандидата **Адријане Бурмушија**, предлаже надлежним стручним органима да се докторска дисертација прихвати и да се одобри њена одбрана.

**Чланови комисије:**

  
Виолета Марковић, доцент

Универзитет у Крагујевцу, Природно-математички факултете

Ужа научна област: Органска хемија

**Председник комисије**

  
Вера Дивац, доцент

Универзитет у Крагујевцу, Природно-математички факултет

Ужа научна област: Органска хемија

**Члан комисије**

  
Веселин Маслаќ, ванредни професор

Универзитет у Београду, Хемијски факултет

Ужа научна област: Органска хемија

**Члан комисије**

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА  
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ  
И  
ВЕЋУ КАТЕДРЕ ИНСТИТУТА ЗА ХЕМИЈУ  
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

Извештај Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под називом „Синтеза аналога халкона са ванилином и фероценом и циклизационе реакције њихових енонских система ” кандидаткиње Адријане Бурмуџије, задовољава критеријуме прописане Законом о високом образовању, Правилником о пријави, изради и одбрани докторске дисертације Универзитета у Крагујевцу, Правилником о докторским академским студијама на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу и Правилником о пријави, изради и одбрани докторске дисертације на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу.



Руководилац докторских студија  
на Институту за хемију

Vladimir  
Petrović

Digitally signed by  
Vladimir Petrović  
Date: 2024.05.29  
11:35:00 +02'00'

др Владимир Петровић