

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
ХЕМИЈСКОГ ФАКУЛТЕТА
УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ**

ПРЕДМЕТ: Извештај Комисије за преглед, оцену и одбрану докторске дисертације Иване Н. Стојиљковић, мастер хемичара.

На редовној седници Наставно-научног већа Хемијског факултета Универзитета у Београду, одржаној 08.10.2020. године, изабрани смо за чланове Комисије за преглед, оцену и одбрану докторске дисертације **Иване Н. Стојиљковић**, мастер хемичара, асистента на Шумарском факултету Универзитета у Београду, под насловом:

„Теоријско, спектроскопско и хроматографско проучавање структуре и својстава парасупституисаних деривата 5-бензилиденбарбитурне киселине са електрон-донорским и електрон-акцепторским супституентима“

Веће научних области природних наука Универзитета у Београду је на седници одржаној дана 24.12.2020. године на захтев Хемијског факултета, дало сагласност на предлог теме докторске дисертације (број одлуке 61206-3966/4-20).

Комисија је докторску дисертацију прегледала и подноси Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

А. Приказ садржаја дисертације

Докторска дисертација Иване Н. Стојиљковић написана је на 144 стране, А4 формата (фонт 12, проред 1,0) и садржи 73 слика (36 у Прилогу) и 31 табелу (пет у Прилогу). Подељена је на следећа поглавља: 1. Увод (две стране), 2. Општи део (28 страна), 3. Експериментални део (осам страна), 4. Наши радови (51 страна), 5. Закључак (две стране), 6. Литература (десет страна) и 7. Прилог (23 стране). У оквиру Прилога дата је Биографија кандидаткиње, Изјава о ауторству, Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада и Изјава о коришћењу. Поред наведеног, дисертација садржи Захвалницу (једна страна), Сажетак на српском и енглеском језику (по једна

страна) и Садржај (две стране). Дисертација је по својој структури и садржају у потпуности у складу са прописаним стандардима од стране Универзитета у Београду.

Увод садржи предмет истраживања ове докторске дисертације као и њене циљеве, уз осврт на актуелна теоријска и експериментална истраживања везана за донор-акцепторске интеракције у дериватима барбитурне киселине као потенцијалних *push-pull* електронских система који садрже електрон-донорски супституент (D) и електрон-акцепторски супституент (A) на супротним крајевима π -електронског коњугованог моста као и потенцијалну електрон-донорску способност барбитурне киселине у D- π -A системима која није потврђена у литератури. Такође, дат је кратак преглед на актуелна истраживања која се односе на потенцијалну биолошку активност деривата барбитурне киселине и успостављање квантитативне зависности између њихове структуре, физичко-хемијских својстава и активности.

Општи део је подељен у шест тематских целина. У првој целини, **Барбитурна киселина**, представљена је историја открића барбитурне киселине, затим су детаљно описана хемијска својства барбитурне киселине и њених деривата као и кето-енолна таутомерија барбитурне киселине са посебним освртом на спектроскопско и квантно-хемијско проучавање таутомерног понашања барбитурне киселине у чврстом стању, гасној фази и раствору. У оквиру ове целине истакнут је и значај синтетичких модификација барбитурне киселине са "активном" метиленском групом у положају C5 реакцијама кондензације са посебним освртом на модификације Knoevenagel-ове реакције кондензације за добијање бензилиден барбитурата. У другој целини, **Биолошка активност деривата 5-бензилиденбарбитурне киселине**, дат је детаљан преглед у литератури приказаних релевантних експерименталних и теоријских истраживања везаних за антибактеријску и антиоксидативну активност као и потенцијалну инхибиторску активност ензима уреазе и тирозиназе коју показују деривати 5-бензилиденбарбитурне киселине са различитим електрон-донорским и електрон-акцепторским супституентима у орто-, мета- и пара- положају бензеновог прстена. Трећа целина, **Основна својства *push-pull* система**, детаљно описује структуру и главне особине органских молекула са делокализованим π -системом познатијим као *push-pull* системи (D- π -A) који садрже три кључна елемента, електрон-донорски супституент (D - *push*), π -коњуговани мост (линкер) и електрон-акцепторски супституент (A - *pull*) и показују занимљиве физичке и хемијске особине. На основу података из литературе приказане су оптичке особине неколико класа органски једињења (алдехидна и нитро једињења, деривати (тио)барбитурне киселине, деривати халкона, деривати фулвена, деривати ретинала, Шифове базе и једињења са кондензованим ароматичним прстеновима) као последица донор-акцепторских интеракција у молекулу познатији као интрамолекулски пренос наелектрисања (*Intramolecular charge transfer, ICT*). Четврта целина, ***Push-pull* особине деривата 5-бензилиденбарбитурне киселине**, садржи преглед релевантне литературе која се

односи на 5-етилиденпиримидин-2,4,6-трион структурну јединицу деривата 5-бензилиденбарбитурне киселине која је саставни део боја и пигмената, хемосензора и јонских детектора као *push-pull* система са мултифункционалним особинама као и нелинеарних оптичких материјала. У петој целини, **Липофилност**, приказани су најважнији теоријски аспекти који се односе на структурне, физичко-хемијске, биохемијске и фармакокинетичке особине молекула које су од кључног значаја за биолошку активност неког једињења. Истакнут је значај испитивања липофилности једињења која у великој мери утиче на ADMET (апсорпција, дистрибуција, метаболизам, излучивање и токсичност) особине једињења које су пресудне за евентуалну клиничку примену неког лека. Такође, дат је кратак преглед одређивања липофилности једињења индиректним методама, као што су хроматографске методе и *in silico* методама применом различитих програмских пакета на основу којих се теоријски израчунати параметри липофилности могу упоредити са експериментално добијеним параметрима. У шестој целини, **Методологија истраживања**, дат је преглед метода које су коришћене у излагању резултата овог научног истраживања, а односе се на утицај растварача на положај апсорпционих максимума са освртом на Kamlet-Taft-ову емпиријску скалу поларности растварача, LSER и LFER анализу UV-Vis и NMR спектралних података, спектрофотометријско одређивање pK_a вредности, хроматографско проучавање липофилности једињења као и модерне квантно-хемијске методе као што је теорија функционала густине (*Density Functional Theory*, DFT) и временски зависна DFT метода (*Time-Dependent Density Functional Theory*, TD-DFT).

Експериментални део обухвата приказ синтезе једанаест деривата 5-бензилиденбарбитурне киселине са различитим електрон-донорским и електрон-акцепторским супституентима у пара-положају бензеновог прстена као и један несупституисани дериват, 5-бензилиденбарбитурну киселину и њихову потпуну карактеризацију (температура топљења, елементална анализа, ^1H NMR, ^{13}C NMR и IR спектроскопска карактеризација). Такође, у овом поглављу наведен је детаљан опис спектрофотометријског одређивања pK_a вредности пара-диметиламино деривата и теоријска предикција pK_a применом MarvinSketch софтвера као и кратак опис регресионе анализе UV-Vis спектралних података и ^{13}C NMR SCS вредности применом LFER i LSER модела. Детаљно је описано одређивање хроматографских параметара липофилности синтетисаних једињења у присуству двокомпонентне смеше воде и органског растварача (метанол, 1-пропанол, ацетон и тетрахидрофуран) применом реверзно-фазне хроматографије на танком слоју (*Reversed Phase Thin Layer Chromatography*, RP TLC) као и зависност између хроматографских параметара липофилности, теоријски израчунате вредности $\log P$ као стандардне мере липофилности, одабраних фармакокинетички и токсиколошким параметера применом линеарне регресије и мултиваријантне анализе. У оквиру овог поглавља наведен је детаљан опис примењених квантно-хемијских прорачуна који обухватају потпуну оптимизацију геометрије свих изомера деривата 5-

бензилиденбарбитурне киселине применом Møller-Plesset-ове пертубационе теорије другог реда (MP2 методе) и 6-311G(d,p) базис сета, проучавање екситације и природе побуђених стања применом TD-DFT методе, B3LYP функционала и имплицитног солватационог модела PCM (*Polarizable Continuum Model*) за симулацију утицаја растварача као и израчунавање дескриптора интрамолекулског преноса наелектрсања (ICT) у циљу одређивања ICT карактера побуђених стања и квантификације *push-pull* особина испитиваних једињења. Такође, описана је Mayer-ова анализа природе хемијске везе (*Mayer π bond order analysis*), "hole-electron" анализа, концептуализација DFT дескриптора глобалне реактивности и анализа интерфрагментског наелектрсања (*Interfragment Charge Transfer, IFCT*) које су извршене на таласним функцијама добијеним DFT методом.

Наши радови су приказани у оквиру једног поглавља, које се састоји из осам тематских целина. У оквиру прве целине, **Изомеризација деривата 5-бензилиденбарбитурне киселине**, приказани су и анализирани резултати експерименталног проучавања ^1H NMR и ^{13}C NMR спектра могућих изомерних/таутомерних форми испитиваних једињења у раствору DMSO који су упоређени са пронађеним кристалним структурама 5-бензилиден барбитурата у Кембричкој банци података као и спектрофотометријски одређених рКа вредности таутомерних облика *p*-N(CH₃)₂ деривата. Такође, поред експерименталног проучавања приказани су и анализирани резултати проучавања релативне стабилности таутомера квантно-хемијским израчунавањем енергије оптимизованих структура испитиваних једињења. У другој целини, **Геометријска оптимизација деривата 5-бензилиденбарбитурне киселине**, детаљно су анализирани геометрије испитиваних једињења и њихови диедрални углови применом DFT методе и конвенционалније MP2 методе упоређујући са геометријом стирена као молекула са незасићеном винилном групом везаном за ароматични прстен. Такође, у оквиру ове целине испитана је зависност између диедралних углова и Hammett-ових и Swain-Lupton-ових константи супституената у циљу раздвајања електронских ефеката супституената (резонанциони и индуктивни/ефекат поља). У трећој целини, **LFER анализа експериментално добијених NMR података и Mayer-ова анализа природе хемијске везе**, приказани су резултати корелационе анализе ^{13}C NMR података и одговарајућих параметара супституената који се користе у SSP и DSP једначинама у циљу анализе преноса електронских ефеката супституената кроз π -коњуговани систем испитиваних једињења. Детаљнија анализа електронских ефеката супституената приказана је кроз резултате Mayer-ове анализе природе хемијске везе на основу проучавања расподеле π електронске густине основног стања испитиваних једињења. У оквиру ове целине, приказани су резултати ^{13}C NMR хемијских померања ($\Delta\delta_{\text{C5=C7}}$) као индикатори *push-pull* ефекта у испитиваним једињењима. У оквиру четврте целине, **Апсорпциони спектри деривата 5-бензилиденбарбитурне киселине у растварачима различите поларности**, детаљно је

дискутован утицај 21 органског растварача различите поларности, протон-донорских и протон-акцепторских особина на положај апсорпционих максимума у UV-Vis спектрима испитиваних једињења. У оквиру пете и шесте целине, **Утицај растварача на UV-Vis апсорпционе спектре испитиваних једињења**, анализиран је утицај специфичних и неспецифичних интеракција растварача применом линеарне корелације енергије солватације (LSER анализа) као и утицај електронских ефеката супституената применом концепта линеарне корелације слободне енергије (LFER анализа). У седмој целини, **ICT процес и процена *push-pull* карактера испитиваних хромофора**, представљени су резултати TDDFT прорачуна са приказом свих прелаза одговарајућих апсорпционих максимума испитиваних једињења у ацетронитрилу као растварачу који је симулиран стандардним PCM моделом као и резултати израчунатих молекулских дескриптора интрамолекулског преноса наелектрисања током екситације (D_{CT} и Q_{CT}) на основу разлике у расподели израчунате електронске густине између основног и побуђеног стања. Такође, представљен је квантитативни опис редистрибуције електронске густине између дефинисаних фрагмената у молекулу који је израчунат из таласне функције побуђеног стања применом методе интерфрагментског преноса наелектрисања (*Interfragment charge transfer*, IFCT). Осим тога, детаљнија анализа расподеле електронске густине приказана је на основу резултата "hole-electron" анализе процеса побуђивања електрона за сва испитивана једињења. У оквиру осме тематске целине, **Хроматографско проучавање деривата 5-бензилиденбарбитурне киселине**, приказани су резултати хроматографских параметара липофилности испитиваних једињења, R_M^0 и m добијени применом реверзно-фазне танкослојне хроматографије, RP-18W/UV254 у четири органска растварача као и резултати теоријски израчунатог подеоног коефицијента, $\log P$ као стандардне мере липофилности једињења. На основу корелација хроматографских параметара, R_M^0 и m и теоријски израчунатих вредности стандардног параметра липофилности, $\log P$ анализирана је могућност коришћења параметара R_M^0 и m као алтернативне и поуздане мере липофилности испитиваних једињења. Осим тога, приказани су резултати израчунатих одабраних фармакокинетичких параметара (HIA, PPB, BBB и $\log Kp$) и вредности ефективне концентрације EC_{50} као акутне мере токсичности за различите тест организме (*Algae*, *Daphnia*, *Medaka* и *Minnnow*) применом одговарајућих софтверских пакета. У последњем делу ове целине приказани су резултати испитивања међусобне зависности проучаваних дескриптора биолошке активности применом мултиваријантних метода, кластерске анализе (CA) и анализе главних компонената (PCA).

Закључак садржи сумиране резултате истраживања који су проистекли из ове докторске дисертације са посебним освртом на њен научни допринос.

Литература која је коришћена приликом израде докторске дисертације садржи 183 навода који су релевантни за ову проблематику истраживања и покривају све делове дисертације.

Прилог садржи слике FT-IR, ^1H NMR и ^{13}C NMR спектра свих испитиваних једињења као и резултате квантно-хемијских прорачуна који се односе на "*hole-electron*" анализу за сва испитивана једињења која је описана у оквиру поглавља Наши радови. Такође, у оквиру овог поглавља се налази биографија кандидаткиње као и пратеће изјаве које су предвиђене правилником Универзитета у Београду.

Б. Кратак преглед остварених резултата

У оквиру ове докторске дисертације по први пут су систематично испитане донор-акцепторске интеракције у пара-супституисаним дериватима 5-бензилиденбарбитурне киселине са различитим електрон-донорским и електрон-акцепторским супституентима као потенцијалних *push-pull* електронских система, као и хроматографско (ретенционо) понашање и липофилност у циљу процене могућности постојања биолошке активности испитиваних једињења. На основу експерименталних резултата ^{13}C NMR хемијских помераја, спектрофотометријски одређених r_K вредности и израчунатих MP2 енергија свих таутомерних облика испитиваних једињења утврђено је да је трикето облик барбитурне киселине најстабилнији. Након MP2/6-311G(d,p) геометријске оптимизације најстабилнијег трикето таутомерног облика деривата 5-бензилиденбарбитурне киселине и анализе одговарајућих диедралних углова установљено је да су испитиване структуре углавном непланарне, осим у случају деривата који у пара-положају бензеновог прстена имају јаке електрон-акцепторске супституенте. Геометрија *p*-N(CH₃)₂ деривата је блиска планарној ($\theta=4,4^\circ$) што указује на јаку π -делокализацију у бензилиденском делу молекула. Ове резултате потврђују и кристалне структуре 5-бензилиден барбитурата пронађене у Кембричкој банци кристалографских података. Резултати LSER анализе применом Kamlet-Taft-ове скале поларности ратварача показују да UV-Vis апсорпционе фреквенце, ν_{max} , много више зависе од природе супституената у пара-положају бензеновог прстена него од природе растварача. LFER анализом ^{13}C NMR спектралних података применом DSP модела утврђено је да резонанциони ефекат преовладава у односу на индуктивни/ефекат поља у случају C5 атома барбитурне киселине и C8 атома бензеновог прстена као и да постоји значајан допринос проширене резонантне интеракције у укупном електронском ефекту. Такође, добијене високе вредности $\Delta\delta_{\text{C5=C7}}$ за једињења са јаким електрон-донорским супституентом у пара-положају бензеновог прстена указују на висок степен резонанције. На основу резултата Mayer-ове анализе природе хемијске везе закључено је да повећањем електрон-акцепторске способности супституента π -карактер везе између C7 атома винилне групе и C8 атома бензеновог прстена се смањује, док се између C5 атома барбитурне киселине и C7 атома винилне групе повећава, што је у складу са теоријским прорачунима који показују да повећањем електрон-акцепторске способности супституента у пара-положају бензеновог прстена долази до већег одступања од планарне геометрије испитиваних једињења. На основу детаљне анализе расподеле π -електронске густине основног стања закључено је да постоји врло мали степен

делокализације π -електрона између барбитурне киселине и остатка молекула. У једињењима која садрже супституенте са јаким +R и slabим -I ефектом постоји значајан степен делокализације π -електрона између пара-супституисаног бензеновог прстена и егзоцикличне двоструке везе C5-C7 што указује да се у тим једињењима формирају два π -система, док у једињењима која садрже супституенте са -R и -I ефектом постоји много мањи степен делокализације и уочено је да ту постоје три π -система. Детаљном анализом побуђених стања закључено је да барбитурна киселина има улогу електрон-акцептора када је куплована са електрон-донором, а када је куплована са јаким електрон-акцепторима може имати улогу слабог електрон-донора. Потенцијална електрон-донорска способност барбитурне киселине потврђена је у случају *p*-NO₂ деривата у првом и другом побуђеном стању на основу преноса наелектрисања приликом побуђивања са барбитурне киселине као донора електрона на нитро супституент као акцептор електрона. Резултати истраживања јасно указују да се *p*-N(CH₃)₂ дериват може сматрати најбољим кандидатом за *push-pull* систем, док остала испитивана једињења не поседују *push-pull* карактер и не могу се користити као типични СТ молекули. На основу ICT и "hole-electron" анализе донор-акцепторске интеракције у *p*-N(CH₃)₂ деривату 5-бензилиденбарбитурне киселине могу се описати као пренос електрона из -N(CH₃)₂ групе и бензеновог прстена као доноре електрона на C7 атом винилне групе и барбитурну киселину као акцепторе електрона. Хроматографско (ретенционо) понашање пара-супституисаних деривата 5-бензилиденбарбитурне киселине одређено реверезно-фазном хроматографијом на танком слоју на октадецил-модификованом силика гелу, RP-18 у метанолу, 1-пропанолу, ацетону и тетраhydroфурану, значајно је условљено хемијском природом супституента у пара-положају бензеновог прстена и у нешто мањој мери зависи од електронских ефеката супституената. Методом линеарне регресије успостављена је зависност између хроматографски добијених параметара липофилности, R_M^0 и m и теоријски израчунате липофилности (подеони коефицијент, $\log P$) и токсиколошких параметара испитиваних деривата. Резултати кластерске анализе и анализе главних компонената указују да хроматографска ретенциона константа R_M^0 има много већу сличност са израчунатим параметрима липофилности, док хроматографски параметар m на основу груписања резултата показује многу већу сличност са токсиколошким параметрима. Добијени резултати потврђују могућност коришћења хроматографских параметара R_M^0 и m за описивање липофилности односно предикцију биолошке активности испитиваних 5-бензилиден барбитурата.

В. Упоредна анализа резултата кандидата са резултатима из литературе

Барбитурна киселина и њени синтетички деривати који су добијени увођењем супституената у положаје C5 и N1/N3 2,4,6-трихидрокси-пиримидинског прстена због својих јединствених структурних особина и широке фармацеутске и технолошке примене

привлаче велику пажњу у области медицинске хемије и науке о наноматеријалима. 5-етилиденпиримидин-2,4,6-трион структурна јединица деривата барбитурне киселине је део многих биолошки активних једињења и *push-pull* система као што су боје и пигменти са мултифункционалним особинама и материјали са нелинеарним оптичким својствима. Донор-акцепторске (D-A) интеракције у којима барбитурна киселина као електрон-акцепторски део молекула путем π -електронског моста прима електроне (A - *pull*) су детаљно истражене и документоване у великом броју научних радова, док електрон-донорска способност (D - *push*) барбитурне киселине још увек није потврђена у литератури. Електрон-акцепторске особине барбитурне киселине доказане су у *push-pull* системима мероцијанинског типа боја¹, дисперзних боја са флуоресцентним и жутим органским пигментима који се користе у производњи сликарских боја, боја за пластику и мастило (Пигмент жути 139, 150 и 185) и пигментата као потенцијалних бојила за HDPE пластику (полиетилен високе густине).² Испитани су и *push-pull* системи са различитим мултифункционалним особинама као што су солватохромизам и молекулско препознавање путем водоничног везивања и координације металних јона^{3,4}, као и D- π -A системи који се могу користити као ефикасни хемосензори за детекцију CN⁻ јона у раствору⁵ у којима барбитурна киселина има улогу електрон-акцептора. Јака електрон-акцепторска способност барбитурне киселине утврђена је и у органским молекулима са делокализованим π -системом који показују нелинеарна оптичка својства.^{6,7}

На основу разлике у расподели израчунате електронске густине између основног и побуђеног стања и израчунатих дескриптора интрамолекулског преноса наелектрисања током екситације, односно растојања између два барицентра (D_{CT}) (места одакле одлазе електрони из основног стања и места где долазе електрони у побуђеном стању) и количине пренетог наелектрисања (Q_{CT}), као и "*hole-electron*" анализе процеса побуђивања електрона показано је да барбитурна киселина има улогу електрон-акцептора када је куплована са електрон-донором, а када је куплована са јаким електрон-акцепторима може имати улогу слабог електрон-донора. Такође, резултати анализе интерфрагментског преноса наелектрисања на основу које је квантитативно описана редистрибуција електронске густине између дефинисаних фрагмената у пара-нитро деривату потврђују електрон-донорску способност барбитурне киселине.

Процена и моделовање хроматографских профила нових биолошки активних једињења олакшано је бројним хеометријским методама које проналазе квантитативну зависност између структуре и активности одређеног молекула одабиром одговарајућих молекулских дескриптора (QSAR), структуре и физичко-хемијских особина молекула (QSPR) као и структуре и хроматографског (ретенционог) понашања једињења (QSRR). Липофилност као један од битних физичко-хемијских дескриптора која је дефинисана као афинитет молекула према липофилном окружењу ("IUPAC Gold Book", 1997) има највећи утицај на ADMET особине једињења (апсорпцију дистрибуцију, метаболизам, излучивање и токсичност). Такође, процена липофилности једињења представља један од првих корака у предвиђању потенцијалних токсичних ефеката једињења на човека и животноу

средину. С обзиром да биолошка активност деривата барбитурне киселине зависи од природе супституената на С5 атому барбитурне киселине потребно је успоставити квалитативну и квантитативну зависност између њихове структуре, својстава и активности. У ранијим испитивањима показано је да деривати 5-бензилиденбарбитурне киселине имају велики биолошки потенцијал јер показују антибактеријску, антиоксидативну, антиканцер и антиуреазну активност.⁸⁻¹⁰ На основу хроматографског понашања у различитим хроматографским системима процењена је липофилност барбитурата који у С5 положају барбитурне киселине садрже супституенте различите поларности.^{11,12} У том циљу, по први пут је систематски проучавано хроматографско понашање 5-бензилиден барбитурата применом RPTLC методе и испитивана међусобна зависност хроматографских и теоријски израчунатих параметара липофилности и фармакокинетичких и токсиколошких параметара применом хемометријских метода. Хроматографско понашање испитиваних деривата 5-бензилиденбарбитурне киселине значајно је условљено поларношћу супституената у пара-положају бензеновог прстена и у нешто мањој мери њиховим електронским ефектима. Резултати потврђују да се хроматографски параметри, R_M^0 и m могу користити за описивање липофилности као и процену токсичних ефеката испитиваних 5-бензилиден барбитурата. Добијен је значајан предиктивни модел квантитативне зависности између хемијске структуре и параметара липофилности 5-бензилиден барбитурата који се може користити за проучавање деривата барбитурне киселине који нису испитани у *in vivo* и *in vitro* експериментима.

Литература

1. Rezende, M. C., Campodonico, P., Abuin, E. & Kossanyi, J. Merocyanine-type dyes from barbituric acid derivatives. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **57**, 1183–1190 (2001).
2. Thetford, D., Chorlton, A. P. & Hardman, J. Synthesis and properties of some polycyclic barbiturate pigments. *Dye. Pigment.* **59**, 185–191 (2003).
3. Bolz, I., Bauer, M., Rollberg, A. & Spange, S. Chromophoric Barbituric Acid Derivatives with Adjustable Hydrogen-Bonding Patterns as Component for Supramolecular Structures. *Macromol. Symp.* **287**, 8–15 (2010).
4. Bolz, I., Moon, C., Enkelmann, V., Brunklaus, G. & Spange, S. Probing Molecular Recognition in the Solid-State by Use of an Enolizable Chromophoric Barbituric Acid. *J. Org. Chem.* **73**, 4783–4793 (2008).
5. Alizadeh, A., Ghouzivand, S., Khodaei, M. M. & Ardalani, M. An interesting spectroscopic method for chromofluorogenic detection of cyanide ion in aqueous solution: Disruption of intramolecular charge transfer (ICT). *J. Chem. Sci.* **128**, 537–543 (2016).
6. Ikeda, H., Kawabe, Y., Sakai, T. & Kawasaki, K. Second Order Hyperpolarizabilities of Barbituric Acid Derivatives. *Chem. Lett.* **18**, 1803–1806 (1989).
7. Kondo, K., Ochiai, S., Takemoto, K. & Irie, M. Nonlinear optical properties of p-substituted benzalbarbituric acids. *Appl. Phys. Lett.* **56**, 718 (1990).
8. Yan, Q. *et al.* Inhibitory effects of 5-benzylidene barbiturate derivatives on mushroom tyrosinase and their antibacterial activities. *Eur. J. Med. Chem.* **44**, 4235–4243 (2009).

9. Haldar, M. K., Scott, M. D., Sule, N., Srivastava, D. K. & Mallik, S. Synthesis of barbiturate-based methionine aminopeptidase-1 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **18**, 2373–2376 (2008).
10. Khalid, M. K. *et al.* Synthesis of 5-Arylidene Barbiturates: A Novel Class of DPPH Radical Scavengers. *Lett. Drug Des. Discov.* **5**, 286–291 (2008).
11. Kępczyńska, E., Bojarski, J. & Pyka, A. Lipophilicity of Barbiturates Determined by TLC. *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.* **26**, 3277–3287 (2003).
12. Cuenca-Benito, M., Sagrado, S., Villanueva-Camañas, R. M. & Medina-Hernández, M. J. Quantitative retention–structure and retention–activity relationships of barbiturates by micellar liquid chromatography. *J. Chromatogr. A* **814**, 121–132 (1998).

Г. Објављени радови и саопштења која чине део дисертације

Научни радови

Врхунски међународни часопис (M21)

1. **Stojiljković, I. N.**, Rančić, M. P., Marinković, A. D., Cvijetić, I. N. & Milčić, M. K. Assessing the potential of para-donor and para-acceptor substituted 5-benzylidenebarbituric acid derivatives as push–pull electronic systems: Experimental and quantum chemical study. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **253**, 119576 (2021).
<https://doi.org/10.1016/j.saa.2021.119576>
 ИФ=3.232 (2019)
 Поље истраживања: Spectroscopy 7/42 (2019)
 ISSN: 1386-1425

Међународни часопис (M23)

1. Suzana Apostolov, Gyöngyi Vastag, Gorana Mrdjan, Jelena Nakomčić, **Ivana Stojiljković**, "Chromatographic descriptors in QSAR study of barbiturates", *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies* (2019), Volume 42, Issue 7-8, Pages: 194-203.
<https://doi.org/10.1080/10826076.2019.1590207>
 ИФ=0.992 (2019)
 Поље истраживања: Chemistry, Analytical 75/86 (2019)
 ISSN: 1082-6076;

Саопштење са скупа националног значаја штампано у изводу (M64)

1. **Ivana N. Stojiljković**, Milica P. Rančić, Aleksandar D. Marinković, Miloš K. Milčić, "5-Arylidene barbituric acid derivatives: Experimental and quantum chemistry study", 55th Meeting of the Serbian Chemical Society, Book of Abstract, Novi Sad, June 8-9, 2018.
2. **Ivana N. Stojiljković**, Miloš K. Milčić, "Barbituric acid derivatives as push-pull electronic systems. A Quantum Chemical study", 7th Conference of the young chemists of Serbia, Book of Abstract, Belgrade, 2nd November, 2019.

Д. Провера оригиналности докторске дисертације

На основу Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду, 24.03.2021. године извршена је провера оригиналности ове докторске дисертације. Помоћу програма iThenticate, утврђено је да подударање текста износи 10%.

Највише преклапања (1%) пронађено је са радом објављеним из дисертације (Stojiljković, I. N., Rančić, M. P., Marinković, A. D., Cvijetić, I. N. & Milčić, M. K. Assessing the potential of para-donor and para-acceptor substituted 5-benzylidenebarbituric acid derivatives as push-pull electronic systems: Experimental and quantum chemical study. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **253**, 119576 (2021).), што је у складу са чланом 9. Правилника. Преклапање од 1% пронађено је и са интернет страницом Националног Репозиторијума Дисертација у Србији и односи се пре свега на насловну страну, лична имена, садржај и остале обавезне делове дисертације. Преклапање са осталим изворима је мање од 1% и последица је цитата, назива и скраћеница коришћених метода и инструмената, назива граничних орбитала, библиографских података о коришћеној литератури, односно такозваних општих места и података, што је у складу са чланом 9. Правилника.

На основу свега изнетог, а у складу са чланом 8. став 2. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду, сматрамо да је докторска дисертација Иване Н. Стојиљковић у потпуности оригинална, као и да су у потпуности поштована академска правила цитирања, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

Б. Закључак

Комисија је на основу детаљног прегледа докторске дисертације под насловом „Теоријско, спектроскопско и хроматографско проучавање структуре и својстава пара-супституисаних деривата 5-бензилиденбарбитурне киселине са електрон-донорским и електрон-акцепторским супституентима“ закључила да је кандидаткиња **Ивана Н. Стојиљковић** успешно одговорила на постављене задатке везане за испитивање донор-акцепторских интеракција у пара-супституисаним дериватима 5-бензилиденбарбитурне киселине са електрон-донорским и електрон-акцепторским супституентима као потенцијалних *"push-pull"* електронских система, као и потенцијалне електон-донорске способности барбитурне киселине која није потврђена у литератури, а затим и њихово хроматографско понашање у зависности од природе супституента у пара-положају бензеновог прстена у циљу предикције биолошке активности. Добијени резултати показују да барбитурна киселина има улогу електрон-акцептора када је повезана преко π -коњугованог електронског моста са електрон-донором, а када је повезана са јаким електрон-акцепторима може имати улогу слабог донора електрона. Пара-диметиламино дериват 5-бензилиденбарбитурне киселине је најбољи кандидат за *"push-pull"* систем, док остале испитиване хромофоре не поседују *"push-pull"* карактер и не могу се користити као типични СТ молекули. На основу хроматографског проучавања, закључено је да је ретенционо понашање испитиваних 5-бензилиден барбитурата значајно условљено природом супституента и у нешто мањој мери њиховим електронским ефектима. Добијени хроматографски параметри могу се поуздано користити за описивање липофилности односно предикцију биолошке активности деривата барбитурне киселине.

Научно-истраживачки рад кандидаткиње је публикован у два научна рада која су директно проистекла из докторске дисертације, један у врхунском међународном часопису (категирија М21) на коме је први аутор и други у међународном часопису (категирија М23). Такође, резултати истраживања проистекли из ове дисертације су саопштени у два саопштења на скупу од националног значаја штампаном у изводу (категирија М64) у којима је кандидаткиња први аутор.

Комисија закључује да су научна истраживања приказана у овој докторској дисертацији у складу са савременим трендовима у области теоријске хемије и да представљају значајан допринос у овој области. Резултати ове докторске дисертације би требало да буду велика помоћ и даља смерница за боље разумевање донор-акцепторских интеракција у *"push-pull"* системима који садрже барбитурну киселину као структурну јединицу као и моделовање нових једињења са нелинераним оптичким својствима. Такође, добијен је значајан предиктивни модел квантитативне зависности између хемијске структуре и параметара липофилности 5-бензилиден барбитурата који може олакшати процес открића, дизајна и развоја нових биолошки активних једињења.

На основу свега изложеног, а у складу са Законом о Универзитету и Статутом Хемијског факултета, Комисија сматра да су испуњени сви услови за одбрану докторске дисертације и предлаже Наставно-научном већу Хемијског факултета Универзитета у Београду да, поднету докторску дисертацију **Иване Н. Стојиљковић**, мастер хемичара, под насловом **„Теоријско, спектроскопско и хроматографско проучавање структуре и својстава пара-супституисаних деривата 5-бензилиденбарбитурне киселине са електрон-донорским и електрон-акцепторским супституентима“** прихвати и одобри њену одбрану за стицање академског звања Доктора хемијских наука.

У Београду, 29.03.2021. године

Чланови комисије:

др Милош Милчић, ванредни професор
Хемијски факултет Универзитета у Београду, ментор

др Милица Ранчић, ванредни професор
Шумарски факултет Универзитета у Београду, члан комисије

др Ђенђи Ваштаг, редовни професор
Природно-математички факултет Универзитета у Новом Саду, члан комисије

др Душан Вељковић, доцент
Хемијски факултет Универзитета у Београду, члан комисије

др Илија Цвијетић, научни сарадник, асистент са докторатом
Хемијски факултет Универзитета у Београду, члан комисије