

Примљено 14.07.2021.			
Орг. јед.	Број	Прилог	Вредност
	464/1		

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ  
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА  
УНИВЕРЗИТЕТА У ПРИШТИНИ  
СА ПРИВРЕМЕНИМ СЕДИШТЕМ У КОСОВСКОЈ МИТРОВИЦИ**

Одлуком Наставно-научног већа Природно-математичког факултета Универзитета у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици, бр. 464 од 12.07.2021. године, формирана је Комисија за оцену докторске дисертације под називом „**Мешовити азини 3-ацетил-4-хидроксикумарина и (хетеро)арил-алдехида: синтеза, спектрална карактеризација и фармаколошка активност**“, кандидата Миленка Ристића, мастер хемичара, у саставу:

1. Др Нико Радуловић, редовни професор, Органска хемија и биохемија, Природно-математички факултет Универзитета у Нишу, председник
2. Др Данијела Илић-Коматина, ванредни професор, Органска хемија и биохемија, Факултет технички наука Универзитета у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици, члан
3. Др Биљана Декић, редовни професор, Органска хемија и биохемија, Природно-математички факултет Универзитета у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици, члан, ментор

На основу анализе предате докторске дисертације Комисија подноси

## ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

### 1. ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

#### 1.1. БИОГРАФИЈА

##### ЛИЧНИ ПОДАЦИ

Име и презиме:	Миленко Ристић
Датум и место рођења:	13.01.1991., Приштина, Република Србија

##### ОБРАЗОВАЊЕ

##### Основне академске студије

Универзитет:	Универзитет у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици
Факултет:	Природно-математички факултет
Студијски програм:	Хемија

Година уписа-завршетка: 2010. - 2014.  
Звање: Дипломирани хемичар  
Просечна оцена: 9,42

### **Мастер академске студије**

---

Универзитет: Универзитет у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици  
Факултет: Природно-математички факултет  
Студијски програм: Хемија  
Година уписа-завршетка: 2014. - 2015.  
Звање: Мастер хемичар  
Просечна оцена: 10,00

### **Докторске академске студије**

---

Универзитет: Универзитет у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици  
Факултет: Природно-математички факултет  
Студијски програм: Хемија (модул-органска хемија)  
Година уписа: 2015.  
Број до сада остварених ЕСПБ: 150  
Просечна оцена: 10,00

## **2. ПРЕГЛЕД ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ**

### **2.1. НАСЛОВ ТЕМЕ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Мешовити азини 3-ацетил-4-хидроксикумарина и (хетеро)арил-алдехида: синтеза, спектрална карактеризација и фармаколошка активност

### **2.2. ОБИМ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Докторка дисертација је написана на 225 страна, садржи 9 поглавља, 46 слика, 28 шема, 23 табеле и 112 прилога.

### **2.3. ПРЕДМЕТ И ЦИЉ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Предмет ове докторске дисертације је синтеза серије мешовитих азина 3-ацетил-4-хидроксикумарина и различито супституисаних карбоцикличних и хетероцикличних алдехида, њихова спектрална карактеризација (са потпуном асигнацијом  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  NMR спектра) и испитивање фармаколошких активности. Азини, као група једињења, привлаче велику пажњу органских хемичара због низа занимљивих хемијских и биолошких особина, које се могу довести у везу са повезивањем (молекулском хибридацијом) остатака биолошки активних карбонилних деривата, преко  $=\text{N}-\text{N}=\text{N}$

моста. Кумарини су такође веома интересантни органским и медицинским хемичарима због широког спектра биолошких и фармаколошких активности, пре свега антимикробне, антифунгалне, антивиралне, антикоагулантне, противупалне, антиоксидантне, антипролиферативне и фотосензитивне активности.

Као циљ ове докторске дисертације постављено је истраживање кумарин-азин хибрида, које би допринело бољем познавању једињења ове групе, њихових хемијских особина, спектралних карактеристика, фармаколошких активности и утицаја појединих структурних елемената на фармаколошку активност.

#### 2.4. ОСНОВНЕ ХИПОТЕЗЕ

Имајући у виду значајне биолошке и фармаколошке активности азина и кумарина, може се очекивати и значајно фармаколошко деловање структура у којима азински мост повезује два кумаринска језгра или кумаринско језро са неким другим остатком, као и да евентуално може доћи до синергистичког деловања ова два дела молекула. Овој групи припадају и једињења настала реакцијом 3-ацетил-4-хидроксикумарина, хидразина и различитих (хетеро)арил-алдехида. Синтезом и спектралном карактеризацијом мешовитих азина са кумаринским и још једним (хетеро)арил-остатком значајно се допринело познавању једињења ове групе. Испитивањем фармаколошких активности синтетисаних деривата отвара се простор за примену ових једињења у другим областима науке, а утврђивањем односа структуре синтетисаних деривата и њихове фармаколошке активности омогућава се синтеза сличних и потенцијално активнијих једињења у фармаколошком смислу.

Све постављене хипотезе су у потпуности потврђене током истраживања.

#### 2.5. ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Докторска дисертација се састоји од следећих поглавља: 1. *Увод*, 2. *Опити део*, 3. *Експериментални део*, 4. *Резултати и дискусија*, 5. *Закључак*, 6. *Литература*, 7. *Прилози*, 8. *Биографија аутора*, 9. *Изјаве аутора*.

У првом поглављу (*Увод*) наведен је значај предложених истраживања (синтеза и фармаколошка активност деривата азина и кумарина), изнешене главне идеје, формулисани циљеви докторске дисертације и представљене методе за њихову реализацију.

*Опити део* је уводног карактера и у њему је дат преглед досадашњих истраживања везаних за деривате азина и кумарина. Наведене су особине азина, реакције добијања (са акцентом на синтезу несиметричних (мешовитих) азина) и описан њихов биолошки и терапеутски значај. Такође, направљен је осврт и на кумарине, где је представљена подела природних кумарина, хемијске особине, биосинтеза и конвенционалне методе за синтезу, са посебним освртом на 3-ацетил-4-хидроксикумарин. Указано је на постојање широког

спектра биолошких активности природних и синтетских деривата и описан модел коришћен за испитивање токсиколошке активности.

У *Експерименталном делу* приказани су поступци за синтезу једињења, као и методе коришћене за њихову анализу. Наведени су спектрални подаци свих синтетисаних производа и описане процедуре коришћене приликом тестирања фармаколошких активности.

Четврто поглавље (*Резултати и дискусија*) садржи остварене резултате (представљене у форми табела, слика и шема) и њихову дискусију. Описана је синтеза 3-ацетил-4-хидроксикумарина, синтеза и спектрална карактеризација хидразона 3-ацетил-4-хидроксикумарина, као и синтеза комплекса 3-ацетил-4-хидроксикумарина и његова кристалографска анализа. Представљени су синтеза, спектрална карактеризација два азина са карбоцикличним и два са хетероцикличним фрагментом и презентовани спектрални подаци осталих производа, као и резултати испитивања њихових антиоксидативних, антимикуробних и токсиколошких активности.

У петом поглављу (*Закључак*) представљен је преглед истраживања, при чему су сумирани добијени резултати и изведени закључци.

Шесто поглавље (*Литература*) садржи референце коришћене при писању и изради ове дисертације.

Након литературе налазе се прилози, биографија кандидата и пратеће изјаве аутора, предвиђене прописаном формом дисертације.

## 2.6. ВРЕДНОВАЊЕ РЕЗУЛТАТА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Циљеви постављени приликом пријаве ове докторске дисертације у потпуности су остварени. Синтетисана је серија нових, мешовитих азина са кумаринским и још једним (хетеро)арил-остатком, извршена њихова спектрална карактеризација и испитане њихове фармаколошке активности.

3-Ацетил-4-хидроксикумарин, супстрат у синтези нових производа добијен је реакцијом ацетиловања 4-хидроксикумарина. Његовом реакцијом са хидразин-хидратом добијен је одговарајући хидразон и синтетисан је комплекс 3-ацетил-4-хидроксикумарина са цинковим јонима.

Реакцијом хидразона 3-ацетил-4-хидроксикумарина и одговарајућих арил- и хетероарил-алдехида добијена је серија нових, мешовитих азина са кумаринским и још једним карбоцикличним или хетероцикличним фрагментом. Синтетисана једињења су спектрално окарактерисана у потпуности, укључујући и потпуну асигнацију  $^1\text{H}$ - и  $^{13}\text{C}$ -NMR спектра, док је структура добијеног комплекса потврђена рендгенском структурном анализом.

Испитане су фармаколошке активности синтетисаних једињења. Антимикробна активност одређена је *in vitro*, микродилуционом методом на одабраним сојевима Грампозитивних и Грам-негативних бактерија и гљива. Одређивање акутне токсичности (*in*

*vivo*) извршено је у моделу слановодних рачића *Artemia salina*, док је антиоксидативна активност испитана спектрофотометријски, методом хватања радикала DPPH.

Резултати истраживања у овој дисертацији представљају оригиналан и значајан допринос у пољу органске синтезе, конкретно у области синтезе деривата азина и кумарина. Синтетисан је већи број нових једињења, а њиховом спектралном карактеризацијом формирана је база NMR података кумарин-азин хибрида, која значајно доприноси бољем познавању структуре једињења ове групе и која може бити од велике помоћи током даљих истраживања у овој области. Испитивањем биолошких активности утврђена је веза између појединих структурних карактеристика и саме активности, чиме је дат допринос откривању потенцијално нових фармацеутика.

Научни допринос и оригиналност резултата потврђени су публикавањем два рада у међународним часописима категорије M22 и M23, једног рада категорије M53 и два саопштења M64.

## 2.7. ПРИКАЗ НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА (који садрже резултате истраживања у оквиру докторске дисертације)

1. M. Ristić, N. Radulović, B. Dekić, V. Dekić, N. Ristić, Z. Stojanović-Radić, Synthesis and spectral characterization of asymmetric azines containing a coumarin moiety: The discovery of new antimicrobial and antioxidant agents, *Chemistry & Biodiversity*, 16(1): e1800486, 2019 (M22). <https://doi.org/10.1002/cbdv.201800486>
2. M. Ristić, M. Rodić, N. Radulović, B. Dekić, V. Dekić, N. Ristić, D. Gurešić, The crystal structure of aqua-bis(3-acetyl-2-oxo-2H-chromen-4-olato- $\kappa^2O,O'$ )zinc(II) monohydrate,  $C_{22}H_{18}O_{10}Zn$ , *Zeitschrift für Kristallographie - New Crystal Structures*, 234(4): 729-731, 2019 (M23). <https://doi.org/10.1515/ncrs-2019-0077>
3. M. Ristić, B. Dekić, N. Radulović, M. Aksić, Synthesis, complete assignment of  $^1H$ - and  $^{13}C$ -NMR spectra and antioxidant activity of new azine derivative bearing coumarin moiety, *Bulletin of Natural Sciences Research*, 11(1), 2021 (M53). <https://doi.org/10.5937/bnsr11-31265>
4. M. Ristić, N. Radulović, B. Dekić, N. Ristić, V. Dekić, Antioxidant activity and acute toxicity of new unsymmetrical azines containing coumarin and one more heterocyclic moieties, 56<sup>th</sup> Meeting of the Serbian Chemical Society, Niš, Serbia, June 7-8, Book of abstracts, 94, 2019 (M64). [https://www.shd.org.rs/56shd\\_KI.pdf](https://www.shd.org.rs/56shd_KI.pdf)
5. M. Ristić, B. Dekić, V. Dekić, N. Ristić, N. Radulović, New azines containing a coumarin moiety – synthesis and spectral characterization, 54<sup>th</sup> Meeting of the Serbian Chemical Society, Belgrade, Serbia, September 29-30, Book of abstracts, 86, 2017 (M64). [https://www.shd.org.rs/54SHD/54SHD\\_5KMHS.pdf](https://www.shd.org.rs/54SHD/54SHD_5KMHS.pdf)

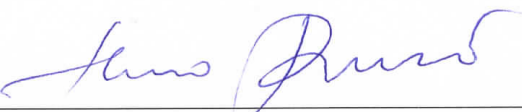
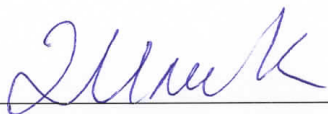
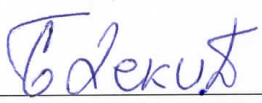
### 3. ЗАКЉУЧАК

Докторска дисертација под називом „Мешовити азини 3-ацетил-4-хидроксикумарина и (хетеро)арил-алдехида: синтеза, спектрална карактеризација и фармаколошка активност“, урађена је у складу са одобреном темом и представља оригиналан и самосталан научни рад кандидата, написан у складу са упутствима Природно-математичког факултета Универзитета у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици. Садржај дисертације у потпуности одговара постављеним циљевима истраживања. Резултати добијени у оквиру ове докторске дисертације верификовани су објављивањем две публикације у међународним часописима категорије М22 и М23, једне публикације у домаћем часопису категорије М53, као и два саопштења категорије М64.

На основу наведеног, Комисија предлаже Наставно-научном већу Природно-математичког факултета Универзитета у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици да се докторска дисертација под наведеним називом прихвати и да се кандидату Миленку Ристићу одобри њена усмена одбрана.

У Нишу и Косовској Митровици,  
14.07.2021. године

#### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

-   
Др Нико Радуловић, редовни професор, Природно-математички факултет, Универзитет у Нишу, председник Комисије
-   
Др Данијела Илић Коматина, ванредни професор, Факултет технички наука, Универзитет у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици, члан
-   
Др Биљана Декић, редовни професор, Природно-математички факултет, Универзитет у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици, члан, ментор