

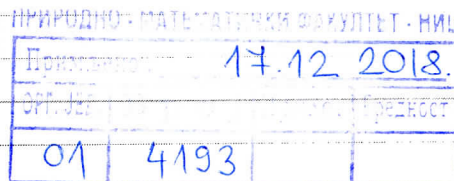
ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

Презиме, име једног
родитеља и име Златковић Будимир Драган
Датум и место рођења 26.08.1984., Скопље, Македонија

Основне студије

Универзитет Универзитет у Нишу
Факултет Природно-математички факултет
Студијски програм Хемија
Звање Дипломирани хемичар
Година уписа 2003.
Година завршетка 2011.
Просечна оцена 9,36



Докторске студије

Универзитет Универзитет у Нишу
Факултет Природно-математички факултет
Студијски програм Хемија
Година уписа 2011.
Остварен број ЕСПБ бодова 150
Просечна оцена 10,0

НАСЛОВ ТЕМЕ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Наслов теме докторске дисертације Нова биолошки активна синтетска аза-хетероциклична једињења и нови секундарни метаболити из одабраних биљних врста: синтеза, изоловање и спектрална карактеризација

Име и презиме ментора,
звање Др Нико Радуловић, редовни професор
Број и датум добијања
сагласности за тему докторске дисертације 13.07.2016. (НСВ број 8/17-01-007/16-010)

ПРЕГЛЕД ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Број страна 302 стране
Број поглавља 10 поглавља
Број слика (шема, графикона) 15 слика, 64 шеме
Број табела 15 табела
Број прилога 119 прилога

**ПРИКАЗ НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КАНДИДАТА
који садрже резултате истраживања у оквиру докторске дисертације**

Р. бр.	Аутор-и, наслов, часопис, година, број волумена, странице	Категорија
1	N.S. Radulović, D.B. Zlatković, T. Ilić-Tomić, L. Senerović, J. Nikodinovic-Runic, Cytotoxic effect of <i>Reseda lutea</i> L.: A case of forgotten remedy. Journal of Ethnopharmacology 2014, 153, 125–132. <i>Аутолизати добијени из различитих органа (корена, цветова и плодова) биљне врсте Reseda lutea анализирани су помоћу GC и GC-MS, као и IR, 1D- и 2D-NMR спектроскопијама. Главни састојак аутолизата корена био је бензил-изотиоцијанат, док је у аутолизату цвета најзаступљенији био 2-(α-L-рамнопиранозилокси)бензил-изотиоцијанат (који представља нови природни производ). За аутолизате и њихове главне састојке одређена је цитотоксичност (MTT тест) на две ћелијске линије човека: A375 (меланом) и MRC5 (фибробласт). Механизам цитотоксичног дејства проучаван је помоћу анализе ћелијског циклуса и Анексин V теста. Изотиоцијанати су показали значајну антипролиферативну активност и доводе до апоптозе у случају обе ћелијске линије.</i>	M21a

2	<p>D.B. Zlatković, N.S. Radulović, Reduction of Biginelli compounds by LiAlH₄: a rapid access to molecular diversity. RSC Advances 2016, 6, 115058-115067.</p> <p>Редуција Биђинелијевих једињења литијум-алуминијумхидридом по први пут је испитивана у овом раду. Редуцијом дихидропиримидинона добијених из уреџе добијају се (у приносу 80 – 95%) производи хидрогенолизе (4-арил-5-(м)етил-6-метил-3,4-дихидропиримидин-2(1H)-они; 11 примера), док се редуцијом N-1 метилованих Биђинелијевих једињења добијају одговарајући алкохоли (4-арил-5-((1)-хидрокси(м)етил)-6-метил-3,4-дихидропиримидин-2(1H)-они; 4 примера) у приносу од 70 – 80%. Добијени алкохоли могу лако да се дехидратишу до вициналних бис(егзо-метиленских) деривата (4-арил-1-метил-5-(м)етилен-6-етилентетрахидропиримидин-2(1H)-они; 4 примера) или изомеризују до ацикличких једињења (3-(1-арил-2-метилен-3-оксобутил)-1-метилуреџе; 2 примера) при благо киселим условима. Исход редуције такође зависи од структурних карактеристика реактанта и реакционих услова као што су: тип 1,3-дикарбонилног једињења, односно уреџа/тиоуреџа, редослед додавања реагенса итд.</p>	M21
3	<p>N.S. Radulović, D.B. Zlatković, n-Octyl esters of long-chain fatty acids are not anthropogenic pollution markers, Environmental Chemistry Letters 2014, 12, 303–312.</p> <p>Фитохемијским испитивањем биљне врсте <i>H. sphodylium</i> пронађено је седам п-октил-естара незгранатих виших масних киселина (од C-20 до C-26). Структура ових биљних метаболита недвосмислено је утврђена GC ко-инјектирањем синтетисаних естара са испирком цветова. Изузев октил-докозаноата, сви идентификовани октил-естри представљају нове природне производе. Упоредивањем спектра ових једињења који су дали Chaler и сар. (<i>J. Chromatogr. A</i> 1046 (2004) 203) са нашим спектралним подацима утврђено је да постоји значајно неслагање. Верујемо да су једињења која су идентификовали Chaler и сар. у ствари 2-етилхексил-естри и да су погрешно идентификовани као п-октил-естри.</p>	M21
4	<p>N.S. Radulović, D.B. Zlatković, P.J. Radelović, N.M. Stojanović, S.B. Novaković, H. Akhlaghi, Chemistry of spices: bornyl 4-methoxybenzoate from <i>Ferula ovina</i> (Boiss.) Boiss. (Apiaceae) induces hyperalgesia in mice. Food & Function 2013, 4, 1751–1758.</p> <p>GC-MS анализама етарског уља надземног дела врсте <i>Ferula ovina</i> утврђено је присуство више ретких ароматичних естара монотерпенских алкохола. Структуре ових естара потврђене су синтезом и испоставило се да је један од њих, борнил-4-метоксибензоат, нови природни производ. Антиноцицептивне активности уља и новог естра су одређиване помоћу неколико лабораторијски модела. Уље је показало јаку периферну и умерену централну аналгетску активност. Међутим, мишеви третирани борнил-4-метоксибензоатом су били осетљивији на болни стимулус у односу на контролну групу. Помоћу теста динамичке вруће плоче утврђено је да борнил-4-метоксибензоат изазива хипералгезију, а не алодинију. Резултати указују на то да састојци овог етарског уља потенцијално доприносе антиноцицептивним и хипералгезијским особинама ове зачинске биљне врсте.</p>	M21
5	<p>N. Radulović, D. Zlatković, M. Dekić, Z. Stojanović-Radić, Further Antibacterial <i>Geranium macrorrhizum</i> L. Metabolites and Synthesis of Epoxygermacrones, Chemistry & Biodiversity 2014, 11, 542–550.</p> <p>Из етарског уља надземног дела врсте <i>Geranium macrorrhizum</i> изоловани су 4,5- и 1,10-епоксигермакрони. Структуре ових епоксидеривата одређене су анализом 1D и 2D NMR спектра и молекулским моделовањем, а потврђене синтезом из гермакрона. За ова једињења одређена је антимикробна активност микродилуционом методом – оба једињења показала су јаку активност према <i>Bacillus subtilis</i> (минималне инхибиторне концентрације биле су 4,3 $\mu\text{mol/ml}$ за 1,10- и 43 $\mu\text{mol/ml}$ за 4,5-епоксигермакрон) и <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (0,043 $\mu\text{mol/ml}$ за 1,10- и 0,855 $\mu\text{mol/ml}$ за 4,5-епоксигермакрон). Микробиолошка активност ових епоксида барем делом оправдава етномедицинску употребу ове биљне врсте.</p>	M22
6	<p>N. Radulović, D. Zlatković, K. Mitić, P. Radelović, N. Stojanović, Synthesis, spectral characterization, cytotoxicity and enzyme-inhibiting activity of new ferrocene-indole hybrids, Polyhedron 2014, 80, 134–141.</p> <p>У потрази за новим цитотоксичним агенсима синтетисана су два нова хибридна једињења фероцена и индола, 2-(3-фероценилфенил)-1H-индол и 2-(4-фероценилфенил)-1H-индол, коришћењем Фишерове синтезе индола као кључног корака синтезе. Структуре једињења потврђене су детаљним спектралним анализама (укључујући и 1D- и 2D-NMR у различитим растварачима). Оба једињења показала су слабу антиацетилхолинестеразну активност, али и јаку цитотоксичну активност према макрофагима перитонеума пацова и токсичност на слановодне рачиће <i>Artemia salina</i>. Такође, оба једињења су у значајној мери инхибирала мијелопероксидазну активност што сугерише њихову потенцијалну примену за лечење упалних процеса.</p>	M22

D.B. Zlatković, N.S. Radulović, Study of lithium aluminium hydride reduction of 5-acetyl-1,6-dimethyl-4-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one. Facta Universitatis, Series Physics, Chemistry and Technology 2017, 15, 17–22

У овом раду је испитана редукција 5-ацетил-1,6-диметил-4-фенил-3,4-дихидропиримидин-2(1H)-она (N-метилованог Биђинелијевог производа) литијум-алуминијумхидридом. Као најзаступљенији производ реакције, након редукције и дехидратације на силика гелу, изолован је (Z)-5-етилиден-1-метил-6-метил-4-фенилтетрахидропиримидин-2(1H)-он у приносу од 33%. Хроматографским раздвајањем пречишћени су и остали производи: 4-фенил-1,6-диметил-5-винил-3,4-дихидропиримидин-2(1H)-он (принос: 20%), 5-етил-1,6-диметил-4-фенил-3,4-дихидропиримидин-2(1H)-он (9%) и 5-(1-хидроксиетил)-1,6-диметил-4-фенил-3,4-дихидропиримидин-2(1H)-он (5%). Предложен је могући механизам који објашњава настајање ових производа.

M52

НАПОМЕНА: уколико је кандидат објавио више од 3 рада, додати нове редове у овај део документа

ИСПУЊЕНОСТ УСЛОВА ЗА ОДБРАНУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Кандидат испуњава услове за оцену и одбрану докторске дисертације који су предвиђени Законом о високом образовању, Статутом Универзитета и Статутом Факултета.

ДА НЕ

Кандидат је остварио потребан број ЕСПБ бодова (150) за пријаву и одбрану докторске дисертације. Кандидат је објавио седам радова који садрже резултате докторске дисертације (један рад у часопису категорије M21a, три рада у часописима категорије M21, два рада у часописима категорије M22 и један рад у националном часопису категорије M52 који објављује Универзитет у Нишу као првотписани аутор).

ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Кратак опис појединих делова дисертације (до 500 речи)

У поглављу **Увод и циљеви рада** изложен је значај предложених истраживања (откривање нових биолошки активних једињења кроз изоловање природних производа или органску синтезу). Формулисани су циљеви докторске дисертације и наведене методе за њихову реализацију.

У поглављу **Општи део** презентовани су досадашњи резултати фитохемијских истраживања биљних врста које су биле предмет ове дисертације, описане су реакције коришћене при добијању циљних једињења (Биђинелијева реакција, Фишерава синтеза индола, Штеглихова естерификација и редукције литијум-алуминијумхидридом) и описани су модели коришћени за испитивање фармаколошке/токсиколошке активности.

У **Експерименталном делу** наведени су поступци за изоловање биљних екстраката и етарских уља; описане су методе коришћене за њихову анализу; описане су процедуре за синтезу и/или изоловање чистих једињења (синтетског и природног порекла); наведени су спектрални подаци чистих једињења; описане су процедуре коришћене приликом тестирања фармаколошких/токсиколошких активности.

Поглавље **Резултати и дискусија** садржи добијене резултате (представљене у форми табела, слика и шема) и њихову дискусију.

У поглављима **Извод** и **Summary**, дат је преглед дисертације на српском, односно, енглеском језику.

У **Литератури** су наведене све референце коришћене при писању и изради ове дисертације.

У поглављу **Биографија и библиографија аутора** наведени су биографски подаци аутора дисертације и списак радова које је објавио у научним часописима или презентовао на научним скуповима.

ВРЕДНОВАЊЕ РЕЗУЛТАТА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ниво остваривања постављених циљева из пријаве докторске дисертације (до 200 речи)

Сви циљеви постављени приликом пријаве ове докторске дисертације су остварени.

Идентификовани су састојци етарског уља *Geranium macrorrhizum* L. (4,5- и 1,10-епоксигермакрони) који су (делимично) одговорни за претходно уочену активност. Додатне количине ових једињења су добијене синтезом.

Детаљно је анализирано етарско уље врсте *Ferula ovina* и формирана је синтетска библиотека ароматичних естара реакцијом Штеглихове естерификације. За борнил-4-метоксибензоат (нови природни производ), као и за само уље одређена је антиноцицептивна активност.

Детаљно су анализирани испирци цветова врсте *Heracleum sphondylium*. Утврђено је да су једињења која су *Chaler* и сар. (2004) идентификовали као 1-октил-естре виших масних киселина у ствари 2-етилхексил естри; за естре који представљају нова једињења тестирана је антимикуробна активност.

Из етарског екстракта врсте *Daucus carota* изолована су два сесквитерпенска естра (6,8-*O*-дитиглоил-1(10*E*),4*E*)-гермакрадиен-6 β ,8 α ,11-триол и 6-*O*-ангелоил-8-*O*-тиглоил-1(10*E*),4*E*)-гермакрадиен-6 β ,8 α ,11-триол). За два једињења је одређена акутна токсичност на рачиће *Artemia salina*.

Из аутолизата врсте *Reseda lutea* изолован је нови природни производ, 2-(α -L-рамнопиранозилокси)бензил-изотиоцијанат. За ово једињење, бензил-изотиоцијанат и аутолизате добијене из различитих делова биљке одређивана је цитотоксична активност.

Синтетисани су 2-(3-фероценилфенил)-1*H*-индол и 2-(4-фероценилфенил)-1*H*-индол, коришћењем Фишераве синтезе индола као кључног корака синтезе. За синтетисана једињења је испитивана ацетилхолинестеразна активност, цитотоксично дејство према макрофагима пацова и акутна токсичност на рачиће *Artemia salina*.

Проучавана је редукција Биђинелијевих једињења литијум-алуминијумхидридом – варирањем сваког од три структурна блока синтетисан је већи број ових једињења, а затим је за одабрана синтетисана једињења одређивана акутна токсичност на рачиће *Artemia salina*.

Вредновање значаја и научног доприноса резултата дисертације (до 200 речи)

У оквиру ове докторске дисертације изолован је и/или синтетисан велики број нових једињења синтетског и природног порекла; за изванредан број ових једињења утврђено је и њихово фармаколошко/токсиколошко дејство. Ова истраживања дала су значајан допринос у откривању потенцијално нових фармацеутика и расветљавању разлога етнофармаколошке примене одабраних биљних врста.

Спектралном карактеризацијом формирана је обимна база MS, RI и NMR података, која би могла значајно олакшати рад других истраживача који се баве фитохемијском анализом.

Оптимизацијом хемијских реакција које су коришћене за синтезу хибрида фероцена и индола, и проучавањем исхода редукције Биђинелијевићевих производа литијум-алуминијумхидридом добијени су резултати од интереса за препаративну органску хемију.

Научни допринос и оригиналност резултата су потврђени публиковањем седам радова (од тога шест радова у међународним часописима категорија M21a, M21 и M22).

Оцена самосталности научног рада кандидата (до 100 речи)

У току израде ове дисертације, кандидат је показао одговарајући ниво самосталности у експерименталном раду, анализи и дискусији добијених резултата као и у писању научних радова и докторске дисертације.

ЗАКЉУЧАК (до 100 речи)

- Докторска дисертација под називом „Нова биолошки активна синтетска аза-хетероциклична једињења и нови секундарни метаболити из одабраних биљних врста: синтеза, изоловање и спектрална карактеризација“ представља оригиналан и самосталан научни рад и написана је у складу са упутствима Природно-математичког факултета у Нишу и Универзитета у Нишу.
- Садржај дисертације у потпуности одговара постављеним циљевима истраживања.
- Резултати добијени у оквиру ове докторске дисертације су верификовани објављивањем шест публикација у међународним часописима категорија M21a, M21 и M22, као и у једаном раду у националном часопису категорије M52 који објављује Универзитет у Нишу, где је кандидат првопотписани аутор.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Природно-математичког факултета у Нишу и Научно-стручном већу за природно-математичке науке Универзитета у Нишу да на основу овог извештаја кандидату Драгану Златковићу одобри јавну одбрану докторске дисертације.






КОМИСИЈА

Број одлуке НСВ о именовану Комисије

8/17-01-011/18-003

Датум именовања Комисије

26.11.2018.

Р. бр.	Име и презиме, звање	Потпис
1.	Др Мирјана Попсавин, редовни професор НО Хемија, УНО Органска хемија (Научна област) Природно-математички факултет, Универзитет у Новом Саду (Установа у којој је запослен)	председник 
2.	Др Нико Радуловић, редовни професор НО Хемија, УНО Органска хемија и биохемија (Научна област) Природно-математички факултет, Универзитет у Нишу (Установа у којој је запослен)	ментор, члан 
3.	Др Видослав Декић, ванредни професор НО Хемија, УНО Органска хемија и биохемија (Научна област) Природно-математички факултет у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици (Установа у којој је запослен)	члан 
4.	Др Татјана Илић-Томић, виши научни сарадник НО Биологија, УНО Молекуларна биологија (Научна област) Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство, Универзитет у Београду (Установа у којој је запослен)	члан 
5.	Др Павле Ранђеловић, доцент НО Медицина, УНО Физиологија (Научна област) Медицински факултет, Универзитет у Нишу (Установа у којој је запослен)	члан 

Датум и место:

У Новом Саду, Нишу, Косовској Митровици и Београду, 10.12.2018. године