

П. М. БРОЈ	14.10.2016		
О			
05	910/7	-	-

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА  
У КРАГУЈЕВЦУ И ВЕЋУ ЗА ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКЕ НАУКЕ  
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ**

**Предмет:** Извештај комисије за оцену и одбрану докторске дисертације **Јоване Мушкиње**

На седници Наставно-научног већа Природно-математичког факултета у Крагујевцу, одржаној 21.09.2016. године (Одлука број 800/VIII-1), као и на седници Већа за природно-математичке науке, одржаној дана 12.10.2016. године (Одлука број IV-01-956/5), одређени смо у комисију за подношење извештаја о урађеној докторској дисертацији под насловом:

**„Ванилин као прекурсор у синтези неких биолошки активних једињења“**

кандидата **Јоване Мушкиње**.

**Јована Мушкиња** је поднела рукопис своје докторске дисертације Наставно-научном већу Природно-математичког факултета на оцену. Ми смо прегледали рукопис, дали своје сугестије, након чега је **Јована Мушкиња** унела све потребне корекције и на основу тога подносимо Наставно-научном већу Природно-математичког факултета у Крагујевцу следећи

### **ИЗВЕШТАЈ**

#### **1. Значај и допринос докторске дисертације**

Предмет изучавања ове докторске дисертације јесте синтеза нових биолошки активних једињења из ванилина као прекурсора.

Опште је познато да је ванилин широко примењивана супстанца у домаћинству, али оно што се мање зна о њему, јесте да поседује и антимикуробна, антиоксидантна, антимулагена и антигљивична својства. Значајно је и то да се широм света употребљава у хемијској и фармацеутској индустрији. Полазећи од њега могу се синтетисати различити биолошки активни препарати као што су: цикловалон, етамиван, леводопа, *N*-метилдопа, висколин, варацин, ламералин D, ламералин H,

хербертендиол, аилантоидол, ХН-14, обоватен и винаксантон. Неки од ових производа се употребљавају као лекови, а неки од њих су и важни антитуморски агенси. Ванилин велику примену има и као интермедијер у производњи хербицида и антипенушаваца, а користи се и у индустрији пластичних маса и козметичкој индустрији.

Имајући у виду ову вишеструку примену ванилина, баш он је искоришћен као супстрат за синтезу нових производа.

У оквиру ове дисертације описане су синтезе три врсте енона добијених из ванилина у високом приносу: 1) 4-(4-алкокси-3-метоксифенил)бут-3-ен-2-они, 2) 1-(4-алкокси-3-метоксифенил)-5-метилхекс-1-ен-3-они, 3) 3-(4-алкокси-3-метоксифенил)-1-фероценилпроп-2-ен-1-они. Направљена је серија ових производа и испитан је утицај појединих група у овим молекулима на њихову биолошку активност. Сами енони су често биоактивна једињења, мада могу бити и одлични полазни супстрати у синтези других биолошки интересантних молекула. Једна од поменутих група енона садржи фрагмент фероцена и припада групи фероценских халкона, за које је познато да се доста користе као антитуморски агенси и да имају огромну примену, а између осталог могу послужити и као добра полазна једињења за синтезу огромног броја различитих производа, који могу показивати и одговарајуће биолошке активности.

Прва група енона је била и јако погодна за синтезу *N*-ацетил деривата пиразола, који су добијени у високом приносу. Одавно је познато да пиразолска једињења показују широк спектар биолошких активности као што су антиинфламаторна, антидепресивна, антибактеријска, антивирусна, антиканцерогена и антидијабетска. Испитивањем биолошких особина новосинтетисаних једињења показало се да поседују извесну микробиолошку активност, а неки од њих и јако изражену антитуморску активност према ћелијама хуманог карцинома дебелог црева, што чини ове производе добрим модел-молекулима за синтезу фармаколошки значајних препарата.

Урађена је и синтеза нових 3,4-дихидропиримидин-2-(1H)-она полазећи од ванилина при којој је добијена серија од 27 нових једињења. Оптимизовани су услови за ову добро познату Viginelli-јеву реакцију, а остварени приноси вишеструко премашују оне који су (према доступним литературним подацима) остварени у синтези сличних једињења.

Сва синтетисана једињења (укључујући интермедијере) су нова и структуре су им потврђене савременим аналитичким методама (IR,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ NMR, масена анализа и микроанализа), укључујући и рендгенску структурну анализу.



Остварени резултати представљају изванредно значајан допринос органској хемији, нарочито у синтези нових производа који би могли показивати и потенцијалне фармаколошке особине, а оптимизовани су и услови за синтезу великог броја нових једињења оригиналним поступком, који се може поновити у свакој лабораторији.

## 2. Оцена оригиналности научног рада

Ванилински деривати су познати по својој примени у многим областима, нарочито у производњи лекова. Поред њега, хемија фeroцена је стара тек нешто више од шездесет година, али су деривати овог металоцена нашли широку примену у разним областима науке. У овој дисертацији описана је синтеза великог броја нових једињења, чија структура истовремено обухвата ванилински фрагмент и неки хетероцикл, или ванилински и фeroценски фрагмент, *применом оригиналних поступака* који су оптимизовани током њене израде. Како су биолошке активности већег броја новосинтетисаних једињења углавном добре, што привлачи пажњу и медицинских хемичара, описана истраживања представљају велики допринос органској синтези. Из ове докторске дисертације произашле су и неке *потпуно оригиналне методе* извођења ових реакција.

Оригиналност и актуелност резултата из ове докторске дисертације потврђена је објављивањем пет (5) научних радова у угледним научним часописима и једног (1) саопштења на националној научној конференцији.

Из свега изложеног комисија је закључила да је докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у области Органске хемије.

## 3. Преглед остварених резултата кандидата у области Органске хемије

Јована Мушкиња је постигла запажене резултате у ужој научној области Органска хемија, који су објављени у облику већег броја научних радова и саопштења на међународним и националним скуповима.

### 3.1. Научни радови у међународним научним часописима

- 3.1.1. S. B. Novaković, Z. B. Leka, D. D. Stevanović, J. M. Muškinja, G. A. Bogdanović, “4-[(4-Methylphenyl)sulfanyl]butan-2-one”, *Acta Crystallogr. E*, **2013**, *69*, o1625. M23; DOI: 10.1107/S1600536813026895; ISSN 1600-5368
- 3.1.2. Z. B. Leka, S. B. Novaković, G. A. Bogdanović, J. M. Muškinja, R. D. Vukićević, “4-Ethoxy-3-methoxybenzaldehyde”, *Acta Crystallogr. E*, **2013**, *69*, o1728. M23; DOI: 10.1107/S160053681302761X; ISSN 1600-5368
- 3.1.3. Z. Ratković, J. Muškinja, S. B. Novaković, G. A. Bogdanović, K. Micskei, R. D. Vukićević, “4-[(Dimethylamino)methylene]-2-ferrocenyl-5-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxaldehyde: Synthesis, spectral characterization and single crystal X-ray analysis”, *Polyhedron* **2014**, *80*, 193-197. M22; DOI: 10.1016/j.poly.2014.03.038; ISSN 0277-5387
- 3.1.4. Z. Ratković, J. Muškinja, A. Burmudžija, B. Ranković, M. Kosanić, G. A. Bogdanović, B. S. Marković, A. Nikolić, N. Arsenijević, S. Đorđević, R. D. Vukićević, “Dehydrozingerone based 1-acetyl-5-aryl-4,5-dihydro-1H-pyrazoles: Synthesis, characterization and anticancer activity”, *J. Mol. Struct.* **2016**, *1109*, 82-88. M23; DOI: 10.1016/j.molstruc.2015.12.079; ISSN 0022-2860
- 3.1.5. J. Muškinja, N. Janković, Z. Ratković, G. Bogdanović, Z. Bugarčić, “Vanillic aldehydes for the one-pot synthesis of novel 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidines”, *Mol. Diver.* **2016**, *20*, 591-604. M22; DOI: 10.1007/s11030-016-9658-y; ISSN 1381-1991
- 3.1.6. Nenad Janković, Jovana Muškinja, Zoran Ratković, Zorica Bugarčić, Branislav Ranković, Marijana Kosanić and Srđan Stefanović, “Solvent-free synthesis of novel vanillidene derivatives of Meldrum’s acid: biological evaluation, DNA and BSA binding study”, *RSC Advances*, **2016**, *6*, 39452-39459. M21; DOI: 10.1039/C6RA07711K; ISSN 2046-2069
- 3.1.7. J. Muškinja, Z. Ratković, B. Ranković, M. Kosanić, “Synthesis of *O*-alkyl derivatives of dehydrozingerone analogues”, *Kragujevac J. Sci.* **2016**, *38*, 97-106. M51; UDC: 547.576:543.4:579.26; ISSN 1450-9636
- 3.1.8. J. Muškinja, A. Burmudžija, Z. Ratković, B. Ranković, M. Kosanić, G. A. Bogdanović and S. B. Novaković, “Ferrocenyl chalcones with *O*-alkylated vanillins: synthesis, spectral characterization, microbiological evaluation and



single crystal X-ray analysis, *Med. Chem. Res.* **2016**, *25*, 1744-1753.

M22; DOI: 10.1007/s00044-016-1609-8 ISSN 1054-2523

- 3.1.9. A. Burmudžija, Z. Ratković, J. Muškinja, N. Z. Janković, B. Ranković, M. Kosanić, S. Đorđević, "Ferrocenyl based pyrazolines derivatives with vanillic core: synthesis and investigation of its biological properties", *RSC Advances* **2016**, *6*, 91420-91430.

M21; DOI: 10.1039/C6RA18977F ISSN 2046-2069

### 3.2. Саопштења на националним научним конференцијама

- 3.2.1. J. Muškinja, Z. Ratković, R. D. Vukićević, Cyclopropyl derivatives of O-alkylated dehydrozingerones; *Golden Jubilee 50<sup>th</sup> Meeting of the Serbian Chemical Society, Belgrade, Serbia, 14-15 june 2012 Book of Abstracts OH P22 p. 165.* M64
- 3.2.2. J. Muškinja, Z. Ratković, R. D. Vukićević, Reaction at enone systems of O-alkylated dehydrozingerones with hydrazine; *51<sup>st</sup> Meeting of the Serbian Chemical Society, Belgrade, Serbia, 5-7 june 2014 Book of Abstracts OH P23 p. 113.* M64

## 4. Оцена испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Комисија је закључила да су сви задаци који су предвиђени приликом пријаве теме за израду докторске дисертације под насловом „Ванилин као прекурсор у синтези неких биолошки активних једињења“, по обиму и квалитету добијених научних резултата у потпуности остварени, као и да резултати приказани у овој дисертацији представљају оригинални научни допринос.

## 5. Научни резултати поднете докторске дисертације

Научни резултати из ове докторске дисертације публиковани су у оквиру пет (5) научних радова и једног (1) саопштења на скуповима:

- 5.1. Z. B. Leka, S. B. Novaković, G. A. Bogdanović, J. M. Muškinja, R. D. Vukićević, "4-Ethoxy-3-methoxybenzaldehyde", *Acta Crystallogr. E*, **2013**, *69*, o1728.

M23; DOI: 10.1107/S160053681302761X; ISSN 1600-5368

- 5.2. Z. Ratković, J. Muškinja, A. Burmudžija, B. Ranković, M. Kosanić, G. A. Bogdanović, B. S. Marković, A. Nikolić, N. Arsenijević, S. Đorđević, R. D.

- Vukićević, "Dehydrozingerone based 1-acetyl-5-aryl-4,5-dihydro-1H-pyrazoles: Synthesis, characterization and anticancer activity", *J. Mol. Struct.* **2016**, *1109*, 82-88.  
M23; DOI: 10.1016/j.molstruc.2015.12.079; ISSN 0022-2860
- 5.3. J. Muškinja, N. Janković, Z. Ratković, G. Bogdanović, Z. Bugarčić, "Vanillic aldehydes for the one-pot synthesis of novel 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidines", *Mol. Diver.* **2016**, *20*, 591-604.  
M22; DOI: 10.1007/s11030-016-9658-y; ISSN 1381-1991
- 5.4. J. Muškinja, Z. Ratković, B. Ranković, M. Kosanić, "Synthesis of *O*-alkyl derivatives of dehydrozingerone analogues", *Kragujevac J. Sci.* **2016**, *38*, 97-106.  
M51; UDC: 547.576:543.4:579.26 ISSN 1450-9636
- 5.5. J. Muškinja, A. Burmudžija, Z. Ratković, B. Ranković, M. Kosanić, G. A. Bogdanović and S. B. Novaković, "Ferrocenyl chalcones with *O*-alkylated vanillins: synthesis, spectral characterization, microbiological evaluation and single crystal X-ray analysis, *Med. Chem. Res.* **2016**, *25*, 1744-1753.  
M22; DOI: 10.1007/s00044-016-1609-8 ISSN 1054-2523
- 5.6. J. Muškinja, Z. Ratković, R. D. Vukićević, Reaction at enone systems of *O*-alkylated dehydrozingerones with hydrazine; *51<sup>st</sup> Meeting of the Serbian Chemical Society, Belgrade, Serbia, 5-7 june 2014 Book of Abstracts OH P23 p. 113.* M64

## 6. Примењивост и корисност rezultata у теорији и пракси

Постигнути резултати ове докторске дисертације представљају, пре свега, изванредан научни допринос органској синтези. Међутим, неки од оригиналних синтетичких поступака имају општи карактер и сигурно могу наћи значајну примену и у другим областима органске хемије. Испитивања добијених једињења су показала да она имају добру биолошку активност, што синтетичким успесима ове дисертације даје посебан значај: синтетисани производи могу да послуже као јако добре модел-структуре за синтезу разних медицински значајних препарата.

Резултати су приказани тако да се могу поновити у било којој органској лабораторији, углавном употребом јефтине и једноставне опреме.



## 7. Начини презентирања резултата научној јавности

Докторска дисертација написана је на 143 стране (без садржаја и прилога) и садржи 26 слика, 42 схеме, 11 таблица и 210 литературних података. Дисертација је подељена на следећа поглавља: **Списак слика, схема и табела** (1-5), **Скраћенице** (6-7), **Извод** на српском (8-10) и енглеском језику (Summary, 11-13), **Општи део** (14-53), **Наши радови** (54-97), **Експериментални део** (98-127), **Литературу** (128-140), **Биографију** (са списком објављених радова, 141, 142-143) и **Прилог** (спектри карактеристичних једињења из сваке синтетисане групе и копије објављених радова).

У **Општем делу** је дат кратак преглед литературних података о добијању и својствима ванилина, као и његовој огромној примени у синтези различитих производа који су значајни у медицинској хемији, а нарочито као лекова против Паркинсонове болести, високог крвног притиска, хипертензије, артритиса, тумора и болести срца. У поглављу **Наши радови** представљени су остварени резултати и њихово тумачење, као и поређење са литературним подацима о сродним истраживањима. У поглављу **Експериментални део** описани су изведени огледи на такав начин да сваки резултат описан у **Нашим радовима** може да се понови у било којој органској лабораторији.

Значај резултата ове докторске дисертације потврђен је објављивањем пет научних радова у међународним часописима и једног научног саопштења на националној конференцији.

Такође, резултати ће бити презентовани и на јавној одбрани докторске дисертације након прихватања овог извештаја од стране Наставно-научног већа Природно-математичког факултета и Већа за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу.

## З А К Л Ј У Ч А К

Поднети рукопис докторске дисертације **Јоване Мушкиње** под насловом:

### **„Ванилин као прекурсор у синтези неких биолошки активних једињења“**

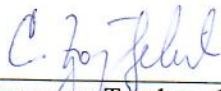
Урађен под менторством доцента др Зорана Ратковића, представља оригинални научни допринос у ужој научној области *Органска хемија*, нарочито на пољу синтезе нових биолошки активних једињења која у свом саставу садрже ванилински фрагмент. Резултати ове докторске дисертације допринели су бољем разумевању утицаја промене структуре код ванилинских система на њихову биолошку активност. Овим новим сазнањима о утицајима синтетисаних ванилинских деривата на биолошке системе стварају се могућности за даља истраживања у овој области. Као резултат тих сазнања развијени су оригинални поступци за синтезу нових деривата ванилина. Увођење неких нових функционалних група и њихове даље трансформације могу дати погодне супстрате као одличне прекурсоре у синтези различитих хетероцикличних једињења.

Из свега наведеног може се закључити да је поднета докторска дисертација **Јоване Мушкиња** резултат оригиналног научног рада кандидата у области Органске хемије, чиме су испуњени сви услови за прихватање наведене докторске дисертације и одобравање њене одбране. Стога предлажемо Наставно-научном већу Природно-математичког факултета и Већу за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу да кандидату **Јовани Мушкиња** одобри јавну одбрану *докторске дисертације* под наведеним насловом.

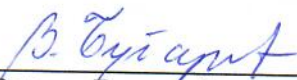


У Крагујевцу и Београду  
14.10.2016. год.

К о м и с и ј а



- 
1. Др Снежана Борђевић, доцент (председник комисије)  
Медицински факултет ВМА,  
Универзитет одбране, Београд  
Ужа научна област: Медицинска хемија



- 
2. Др Зорица Бугарчић, редовни професор  
Природно-математички факултет, Крагујевац  
Ужа научна област: Органска хемија



- 
3. Др Иван Дамљановић, научни сарадник  
Природно-математички факултет, Крагујевац  
Ужа научна област: Органска хемија



- 
4. Др Виолета Марковић, научни сарадник  
Природно-математички факултет, Крагујевац  
Ужа научна област: Органска хемија



- 
5. Др Ненад Јанковић, научни сарадник  
Природно-математички факултет, Крагујевац  
Ужа научна област: Органска хемија