

ПРЕДМЕТ: Извештај Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације **Милоша П. Пешића**, мастер хемичара

На редовној седници Наставно–научног већа Универзитета у Београду – Хемијског факултета, одржаној 21. маја 2020. године изабрани смо у Комисију за оцену и одбрану докторске дисертације кандидата Милоша П. Пешића, мастер хемичара, под насловом:

„Добијање и карактеризација нових сорбената на бази молекулски обележених полимера за одабране стероиде и УВ филтере“

Пошто смо поднели дисертацију прегледали, подносимо следећи

ИЗВЕШТАЈ

А. Приказ садржаја дисертације

Докторска дисертација Милоша П. Пешића написана је на српском језику, на 84 стране А4 формата (фонт Times New Roman, величина 12 pt; проред 1; маргине 2 cm) и садржи 45 слика, 6 математичких једначина, 36 табела и 100 литературних навода. Дисертација обухвата следећа поглавља: Увод (1 страна), Општи део (22 стране), Наши радови (38 страна), Експериментални део (9 страна), Закључак (2 стране) и Литература (8 страна). Поред наведеног, дисертација садржи Прилог (4 стране) са 10 табела и 2 слике, Захвалницу на српском језику (1 страна), Сажетке на српском и енглеском језику (по 1 страна), Садржај (3 стране), Биографију кандидата (1 страна), Списак објављених радова и саопштења који чине део дисертације (1 страна), Изјаву о ауторству (1 страна), Изјаву о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада (1 страна) и Изјаву о коришћењу (2 стране). Дисертација је по својој структури и садржају у складу са стандардима прописаним од стране Универзитета у Београду.

У **УВОДУ** је наглашен значај молекулски обележених полимера и могућности њихове примене у различитим областима хемије. Такође, дефинисани су циљеви докторске дисертације.

ОПШТИ ДЕО је подељен у 10 одељака. У првом одељку, **Основне компоненте у синтези молекулски обележених полимера**, дефинисани су основни појмови значајни за хемију молекулски обележених полимера, приказани су најзначајнији функционални мономери и умреживачи, описан је значај и улога порогена. У другом одељку, **Приступу у синтези молекулски обележених полимера**, описана су три основна приступа, нековалентни, ковалентни и семи-ковалентни. Описане су основне предности и мане сваког од приступа. У трећем одељку, **Технике полимеризације и физичке форме полимера**, укратко су приказане полимеризација у маси и таложна полимеризација, те описани полимери који се добијају наведеним техникама полимеризације. У четвртном одељку, **Проучавање преполимеризационог комплекса**, описано је настајање

преполимеризационог комплекса, као и фактори који утичу на његову стабилност. Приказане су методе за проучавање стехиометрије и стабилности преполимеризационог комплекса (кондуктометрија, УВ и видљива спектроскопија, НМР спектроскопија). У петом одељку, **Својства и карактеризација везивних места**, описани су типови везивних места који могу настати у полимеру. Дефинисани су афинитет везивних места, селективност, као и адсорпционе изотерме и подаци који се могу добити на основу њих. У шестом одељку, **Физичка карактеризација полимера**, дат је опис метода које се примењују у карактеризацији полимера, попут инфрацрвене спектроскопије, елементалне анализе, скенирајуће електронске микроскопије, термичке анализе, физисорпције азота и живине порозиметрије. У седмом одељку, **Примена молекулски обележених полимера**, побројане су главне области примене (екстракција чврстом фазом, хроматографија, сензори, вештачки ензими, контролисано отпуштање и достава лекова), као и конкретни примери примена молекулски обележених полимера. У осмом одељку, **Молекулски обележени полимери за стероидне молекуле**, приказан је преглед одабраних радова који разматрају различите приступе у синтези молекулски обележених полимера за стероидна једињења. Приказане су карактеристике литературно описаних полимера и услови у којима се примењују. У деветом одељку, **Молекулски обележени полимери на бази циклодекстрина**, приказане су структуре најзначајнијих циклодекстрина, описано је формирање инклузионих комплекса молекула „госта“ са циклодекстринима. Дати су примери молекулски обележених полимера на бази циклодекстрина, описани у литератури. На крају, у десетом поглављу, **УВ филтери**, укратко су описане структуре и својства УВ филтера који се примењују у козметичким препаратима, њихове максимално дозвољене концентрације, као и методе којима се УВ филтери анализирају. Побројани су молекулски обележени полимери за УВ филтере који су описани у литератури.

Поглавље **НАШИ РАДОВИ** подељено је у 2 одељка. У првом одељку, **Молекулски обележени полимери за холестерол и друге стероиде**, описана је синтеза молекулски обележених полимера за холестерол, која је развијена током израде ове докторске дисертације. Описани су ефекти умреживача, порогена, као и услова полимеризације на својства добијених полимера. Испитано је везивање холестерола за добијене полимере, као и њихова селективност према везивању стигмастерола, естрадиола и кортизола. Дати су фактори обележавања и селективност. Описана је карактеризација одабраних полимера скенирајућом електронском микроскопијом и физисорпцијом азота. У другом одељку, **Молекулски обележени полимери за УВ филтере**, описана су три приступа синтези обележених полимера за одабране УВ филтере: приступ без функционалног мономера, описан и код холестерола, приступ заснован на циклодекстринима и, на крају, синтеза нековалентно обележених полимера за бензофенон-4, један од УВ филтера из бензофенонске класе УВ филтера. Полимери добијени применом прва два приступа испитани су везивањем низа УВ филтера, при чему је закључено да обележавања полимера овим једињењима није значајно. У оквиру молекулски обележених полимера за бензофенон-4, описано је 5 парова полимера, фактори обележавања за добијене парове полимера, приказане су адсорпционе изотерме. Испитана је селективност полимера према везивању других УВ филтера, при чему је показано да су добијени полимери селективни према бензофенону-4. Примена молекулски обележених полимера за бензофенон-4 испитана је у воденој средини, а полимери су примењени и за екстракцију чврстом фазом бензофенона-4 из водених раствора. Карактеризација полимера извршена је инфрацрвеном спектроскопијом, елементалном анализом, кондуктометријским титрацијама, скенирајућом електронском микроскопијом, физисорпцијом азота и термичком анализом.

У **ЕКСПЕРИМЕНТАЛНОМ ДЕЛУ** дат је преглед коришћених реагенаса, метода и инструмената, описани су поступци синтезе свих полимера, дате су методе испитивања и карактеризације добијених полимера: скенирајућа електронска микроскопија, физисорпција

азота, елементална анализа, термогравиметријска анализа. Описане су методе одређивања свих коришћених стероида и УВ филтера помоћу високо-ефикасне течне хроматографије.

ЗАКЉУЧАК докторске дисертације садржи преглед најважнијих резултата и доприноса ове докторске дисертације.

У делу **ЛИТЕРАТУРА** наведено је укупно 100 референци према абecedном редоследу, од тога 2 научна рада (категорија М21 и М23), која су проистекла из ове докторске дисертације. Осим тога, цитирана су 3 завршна рада са основних академских студија на Универзитету у Београду – Хемијском факултету, урађена под руководством др Татјане Ж. Вербић, која се баве темом описаном у овој докторској дисертацији у чијој реализацији је учествовао Милош П. Пешић.

У **ПРИЛОГУ** су дати табеларни прикази података на основу којих су конструисане адсорпционе изотерме за бензофенон-4, детаљни текстурални параметри за полимере обележене бензофеноном-4, као и примери титрационих кривих кондуктометријских титрација.

Б. Кратак опис постигнутих резултата

Стероиди представљају једињења која нису погодни темплати за синтезу молекулски обележених полимера због тога што садрже мали број функционалних група које могу да остварују интеракције са функционалним мономером, а садрже велико угљоводонично језгро. Са друге стране, због великог значаја одређивања стероида у реалним узорцима, намеће се потреба за синтезом молекулски обележених полимера где се стероиди користе као темплати. У овој дисертацији развијен је веома једноставан приступ синтези молекулски обележених полимера за холестерол. Приступ се заснива на употреби само једне компоненте која полимеризује, диметакрилатног естра етилен-гликола, 1,4-бутандиола и 1,6-хександиола. Полимери су синтетисани у различитим растварачима (порогенима) и то, 2-пропанолу, хлороформу и ацетонитрилу. Испитано је везивање холестерола, као и других стероида (стигмастерола, естрадиола, кортизола) за синтетисане полимере. Резултати поновног везивања стероида из смеше метанола и воде у запреминским односима 9/1 и 8/2 указују да се, при примењеним условима, стероиди за полимере везују хидрофобним интеракцијама. Одређени су фактори обележавања синтетисаних парова обележених и необележених полимера. Испитана је селективност синтетисаних полимера. Показана је поновљивост синтезе обележених полимера. За полимере који су показали најбоља својства по питању капацитета, фактора обележавања и селективности, одређена је специфична површина полимера, на основу чега је показано да капацитет полимера за везивање темплата није у директној вези са специфичном површином полимера. На основу анализе изведене скенирајућом електронском микроскопијом, уочено је да се облик, величина и структура појединачних честица разликују за обележени и необележени полимер, што указује на ефекат обележавања услед присуства холестерола приликом синтезе обележених полимера.

У циљу добијања молекулски обележених полимера за УВ филтере, синтетисане су три серије полимера: полимери без функционалног мономера (само са умреживачем), полимери засновани на циклодекстринима и полимери за специфичан УВ филтер – бензофенон-4. Полимери синтетисани без функционалног мономера, само са умреживачем, у случају УВ филтера нису успешно обележени. Такође, полимери засновани на циклодекстринима, нису показали жељени ефекат обележавања.

За синтезу полимера обележених бензофеноном-4, коришћени су базни функционални мономери (диметиламиноетил-метакрилат и 4-винилпиридин), етиленгликол-диметакрилат и

дивинилбензен као умреживачи, док је полимеризација извршена у диметил-сулфоксиду и ацетонитрилу. Анализом везивања темплата за добијене полимере, на основу фактора обележавања, закључено је да је процес обележавања успешно изведен. Показано је да се синтетисани полимери могу применити и у воденој средини, што је од изузетног значаја за примену у анализи реалних узорака.

Карактеризација добијених полимера извршена је инфрацрвеном спектроскопијом, скенирајућом електронском микроскопијом, елементалном анализом, физисорпцијом азота на 77 К и термогравиметријском анализом. Скенирајућа електронска микроскопија показала је да су добијене честице величине неколико десетина микрометара, без јасне разлике између необележених и обележених полимера, при примењеном увећању. На основу инфрацрвених спектра закључује се да су необележени и обележени полимери истог састава, што указује на једнаку инкорпорацију коришћених мономера и умреживача у полимер. Специфичне површине добијених полимера указују да разлике у везивању темплата нису директна последица специфичне површине, што доказује постигнути ефекат обележавања. На основу примене полимера обележеног бензофеноном-4 за екстракцију чврстом фазом, при чему се 98,5% анализата везало за полимер, показано је да се добијени обележени полимери потенцијално могу користити у анализи реалних узорака.

В. Компаративна анализа резултата кандидата са резултатима из литературе

У литератури су описани молекулски обележени полимери где је холестерол коришћен као темплат, који се заснивају на нековалентном и семи-ковалентном приступу [1, 2, 5]. Семи-ковалентни приступ је сложенији од нековалентног, при чему накнадна обрада полимера може резултовати његовом делимичном хидролизом, те нарушавањем обележених места. Нековалентни приступ обухвата оптимизацију експерименталних услова у смислу функционалних мономера и умреживача, као и њиховог међусобног односа, затим порогена и услова полимеризације [1–5]. У овој докторској дисертацији развијен је нековалентни приступ обележавању полимера холестеролом, који се заснива на примени само једне компоненте која полимеризује– умреживача диметакрилатног типа. Синтетисани полимери једноставнији су за синтезу од литературно описаних [1, 2, 5], при чему су фактори обележавања и селективност на нивоу литературно описаних полимера за холестерол.

Поступци синтезе и обраде молекулски обележених полимера за холестерол наведени су концизно и јасно. Детаљно су испитани фактори који утичу на поновно везивање темплата за синтетисане полимере, у различитим растварачима. Дата су тумачења уочених трендова при везивању холестерола и других стероида, стигмастерола, естрадиола и кортизола. Све концентрације анализата одређене су применом високо-ефикасне течне хроматографије са УВ детекцијом. Карактеризација синтетисаних полимера изведена помоћу скенирајуће електронске микроскопије и физисорпције азота значајна је за тумачење процеса обележавања.

Значај анализе УВ филтера у реалним узорцима, попут водених екосистема, велики је услед растућег коришћења ових једињења. Молекулски обележени полимери за УВ филтере могу представљати селективне сорбенте који се могу применити у концентровању узорака. Међутим, у литератури је описано свега неколико полимера где се као темплат користе УВ филтери [6, 7]. УВ филтери из бензофенонске групе коришћени су као темплати за синтезу полимера са 4-винилпиридином као функционалним мономером и етиленгликол-диметакрилатом као умреживачем, у порогену ацетонитрилу [6]. Бензофенон-4 коришћен је као темплат за синтезу полианилинских обележених полимера [7]. Имајући у виду поменут

значај одређивања УВ филтера у реалним узорцима, развој нових молекулски обележених полимера побољшава могућности селективне екстракције УВ филтера.

У овој дисертацији синтетисани су молекулски обележени полимери за бензофенон-4, чија селективност је потом испитана према 7 других УВ филтера. Показано је да су добијени полимери селективни према везивању бензофенона-4, при испитиваним условима. Капацитет полимера за везивање бензофенона-4 значајно је већи него литературно описани капацитети полимера за бензофенонске УВ филтере. Полимери синтетисани у овој дисертацији имају адсорпциони капацитет 1,108 mmol/g, док литературно описани полимери имају капацитете 27,9 $\mu\text{mol/g}$ тј. 35 $\mu\text{mol/g}$.

Карактеризација полимера је детаљно урађена и обухвата елементалну анализу, инфрацрвену спектроскопију, скенирајућу електронску микроскопију, кондуктометријске титрације, термогравиметријску анализу и физисорпцију азота. Резултати добијени наведеним методама омогућавају боље разумевања процеса обележавања и великог капацитета добијених обележених полимера. Исти структурни и елементални састав необележених и обележених полимера, уз слично термичко понашање и сличне специфичне површине полимера, а са друге стране, различити капацитети обележених и необележених полимера, наводе на закључак да је до процеса обележавања дошло у присуству бензофенона-4. Пошто је успешно испитана могућност примене обележених полимера у воденој средини, за екстракцију бензофенона-4, могуће је добијене полимере применити у анализи реалних узорака.

Литература:

- [1] Shi, Y., Zhang, J-H., Shi, D., Jiang, M., Zhu, Y-X., Mei, S-R., Zhou, Y-K., Dai, K., Lu, B. (2006) Selective solid-phase extraction of cholesterol using molecularly imprinted polymers and its application in different biological samples. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 42, 549.
- [2] Hwang, C-C., Lee, W-C. (2002) Chromatographic characteristics of cholesterol-imprinted polymers prepared by covalent and non-covalent imprinting methods. *Journal of Chromatography A*, 962, 69.
- [3] Hashim, S.N.N.S., Boysen, R.I., Schwarz, L.J., Danylec, B., Hearn, M.T.W. (2014) A comparison of covalent and non-covalent imprinting strategies for the synthesis of stigmasterol imprinted polymers. *Journal of Chromatography A*, 1359, 35.
- [4] Hashim, S.N.N.S., Schwarz, L.J., Danylec, B., Mitri, K., Yang, Y., Boysen, R.I., Hearn, M.T.W. (2016) Recovery of ergosterol from the medicinal mushroom, *Ganoderma tsugae* var. *Janniae*, with a molecularly imprinted polymer derived from a cleavable monomer-template composite. *Journal of Chromatography A*, 1468, 1.
- [5] Whitcombe, M.J., Rodriguez, M.E., Villar, P., Vulfson, E. (1995) A New Method for the Introduction of Recognition Site Functionality into Polymers Prepared by Molecular Imprinting: Synthesis and Characterization of Polymeric Receptor for Cholesterol. *Journal of American Chemical Society*, 117, 7105.
- [6] Sun, H., Li, Y., Huang, C., Peng, J., Yang, J., Sun, X., Zang, S., Chen, S., Yhang, X. (2015) Solid-phase extraction based on a molecularly imprinted polymer for the selective determination of four benzophenones in tap and river water. *Journal of Separation Science*, 38, 3412.

[7] Ayadi, C., Anene, A., Kalfat, R., Chevalier, Y., Hbaieb, S. (2019) Molecularly imprinted polyaniline on silica support for the selective adsorption of benzophenone-4 from aqueous media. *Colloids and Surfaces A*, 567, 32.

Г. Објављени радови и саопштења који чине део дисертације

Из резултата ове докторске дисертације проистекла су 2 научна рада, један објављен у врхунском међународном часопису (катеорије M21) и један објављен у међународном часопису (катеорије M23), једно саопштење на скупу међународног значаја штампано у изводу (M34) као и 3 саопштења на скупу националног значаја штампана у изводу (катеорије M64).

Радови објављени у врхунским међународним часописима (M21)

Miloš P. Pešić, Miljana D. Todorov, Gergely Becskereki, George Horvai, Tatjana Ž. Verbić, Blanka Tóth, A novel method of molecular imprinting applied to the template cholesterol. *Talanta*, (2020) 217, 121075.

ISSN: 0039-9140, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2020.121075>.

IF₂₀₂₀ 6,057 (Analytical Chemistry 12/87)

Радови објављени у међународним часописима (M23)

Miloš P. Pešić, Jugoslav B. Krstić, Tatjana Ž. Verbić, Highly selective water-compatible molecularly imprinted polymers for benzophenone-4. *Journal of the Serbian Chemical Society*, (2022) 87(0), 1.

ISSN: 0352-5139, DOI: <https://doi.org/10.2298/JSC22032540P>.

IF₂₀₂₁ 1,100 (Chemistry, Multidisciplinary 153/180)

Саопштења са скупова међународног значаја штампана у изводу (M34)

Gergely Becskereki, **Miloš Pešić**, Miljana Todorov, George Horvai, Tatjana Verbić, Blanka Toth, A Novel Method for Production of Molecularly Imprinted Polymers with Cholesterol and Other Biologically Important Molecules, *12th International Conference on Instrumental Methods of Analysis (IMA-2021), September 20-23, 2021, Thessaloniki and Athens, Greece (Virtual event)* *Appl. Sci*, 2021, 11, 11767 (page 65).

Саопштења са скупова националног значаја штампана у изводу (M64)

1. **Miloš P. Pešić**, Miljana D. Todorov, Nikola D. Obradović, Tatjana Ž. Verbić, Molecularly imprinted polymers for cholesterol, *Fourth Conference of Young Chemists of Serbia, November 5, 2016, Belgrade, Serbia*, Book of Abstracts P6. ISBN:978-86-7132-064-1.

2. Zsanett Dorko, **Miloš P. Pešić**, Anett Szakolczai, Miljana D. Todorov, Tatjana Ž. Verbić, George Horvai, Molecularly imprinted polymers – preparation and characterization of selective sorbents (keynote lecture T. Verbić) *53rd Meeting of the Serbian Chemical Society, June 10-11, 2016, Kragujevac, Serbia*, Book of Abstracts, 11. ISBN 978-86-7132-056-6.

3. Zsanett Dorkó, **Miloš P. Pešić**, Tatjana Ž. Verbić, George Horvai, Selectivity of molecularly imprinted polymers, *51st Meeting of the Serbian Chemical Society, Jun 5-7, 2014, Niš, Serbia, Book of Abstracts*, 21. ISBN 978-86-7132-054-2.

Д. Провера оригиналности докторске дисертације

Оригиналност ове докторске дисертације је проверена на начин прописан Правилником о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду (Гласник Универзитета у Београду, бр. 204/22.06.2018). Помоћу програма iThenticate, утврђено је да количина подударача текста износи 15%. Овај степен подударности, последица је цитата, личних имена, назива коришћених материјала и метода, односно тзв. општих места и података, као и претходно публикованих резултата докторандових истраживања, која су проистекла из његове дисертације, што је у складу са чланом 9. Правилника.

На основу свега изложеног Комисија сматра да је докторска дисертација Милоша П. Пешића оригинална, као и да су у потпуности поштована академска правила цитирања, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

Б. Закључак

На основу свега изложеног може се закључити да је у поднетој дисертацији под насловом „**Добијање и карактеризација нових сорбената на бази молекулски обележених полимера за одабране стероиде и УВ филтере**“ мастер хемичар Милош П. Пешић успешно одговорио на постављене задатке који се тичу развоја молекулски обележених полимера за холестерол и бензофенон-4. Комисија сматра да резултати објављени у оквиру ове докторске дисертације представљају значајан и оригиналан научни допринос развоју и карактеризацији молекулски обележених полимера, као и њиховој примени. Додатни значај добијених резултата је једноставност примењене методе за добијање молекулски обележених полимера за холестерол. Молекулски обележени полимер за бензофенон-4 представља тек други описани полимер за овај УВ филтер у литератури, те трећи пример обележених полимера за УВ филтере уопште.

Резултати истраживања проистекли из ове докторске дисертације објављени су у оквиру два научна рада: једног у врхунском међународном часопису (категорије М21) и једног у међународном часопису (категорије М23), једног саопштења на скупу међународног значаја (М34) и три саопштења на скупу националног значаја штампаног у изводу (М64).

На основу свега изложеног Комисија сматра да се ова дисертација уклапа у савремене трендове аналитичке хемије, те се на основу свега изложеног предлаже Наставно–научном већу Универзитета у Београду – Хемијског факултета да прихвати поднету докторску дисертацију Милоша П. Пешића под насловом „**Добијање и карактеризација нових сорбената на бази молекулски обележених полимера за одабране стероиде и УВ филтере**“ и одобри њену одбрану.

Предлаже се Комисија за одбрану у саставу: др Татјана Вербић, ванредни професор Универзитета у Београду – Хемијског факултета, др Александар Лолић, ванредни професор Универзитета у Београду – Хемијског факултета и др Андрија Ћирић, доцент Универзитета у Крагујевцу – Природно-математичког факултета.

У Београду, 29.8.2022.

Комисија:

Др Татјана Вербић, ванредни професор
Универзитет у Београду – Хемијски факултет

Др Александар Поповић, редовни професор
Универзитет у Београду – Хемијски факултет

Др Александар Лолић, ванредни професор
Универзитет у Београду – Хемијски факултет

Др Андрија Ћирић, доцент
Универзитет у Крагујевцу – Природно-математички факултет