

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

Предмет: Реферат о урађеној докторској дисертацији кандидата Александре Машуловић, мастер инж. технологије

Одлуком 35/144 бр. од 2. 6. 2022. године, именовани смо за чланове Комисије за преглед, оцену и одбрану докторске дисертације кандидата Александре Машуловић, мастер инж. технологије под насловом

Мултифункционални деривати 2-пиридона диполарне структуре и њихова потенцијална примена

После прегледа достављене Дисертације и других пратећих материјала и разговора са Кандидатом, Комисија је сачинила следећи

РЕФЕРАТ

1. УВОД

1.1. Хронологија одобравања и израде дисертације

Школске 2015/2016. године кандидат Александра Машуловић, мастер инж. технологије, уписала је докторске студије, на студијском програму Хемијско инжењерство, на Технолошко-металуршком факултету, Универзитета у Београду.

29. 6. 2021. - На седници Наставно-научног већа донета је одлука бр. 35/151 о именовању Комисије за оцену научне заснованости теме под називом „Мултифункционални деривати 2-пиридона диполарне структуре и њихова потенцијална примена“ и подобности кандидата Александре Машуловић, мастер инж. технологије за израду докторске дисертације.

26. 8. 2021. - На седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду донета је одлука бр. 35/181 о прихватању Реферата Комисије за оцену подобности теме и кандидата за израду докторске дисертације Александре Машуловић, мастер инж. технологије, под називом: „Мултифункционални деривати 2-пиридона диполарне структуре и њихова потенцијална примена“ и подобности кандидата за израду докторске дисертације, а за ментора ове докторске дисертације именован је др Душан Мијин, редовни професор Технолошко-металуршког факултета, Универзитета у Београду.

31. 8. 2022. - На седници Већа научних области техничких наука Универзитета у Београду донета је одлука (одлука бр. 61206-3206/2-21) о давању сагласности на предлог теме докторске дисертације Александре Машуловић, мастер инж. технологије под називом: „Мултифункционални деривати 2-пиридона диполарне структуре и њихова потенцијална примена“.

2. 6. 2022. - На седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета у Београду донета је одлука бр. 35/144 о именовању Комисије за оцену и одбрану докторске

дисертације Александре Машуловић, мастер инж. технологије под називом: „Мултифункционални деривати 2-пиридона диполарне структуре и њихова потенцијална примена“.

1.2. Научна област дисертације

Истраживања у оквиру ове докторске дисертације припадају научној области Технолошко инжењерство и ужој научној области Хемијско инжењерство, за коју је Технолошко-металуршки факултет Универзитета у Београду матична установа. Ментор, др Душан Мијин, редовни професор Технолошко-металуршког факултета, Универзитета у Београду, је на основу научног искуства и објављених научних радова компетентан да руководи израдом ове докторске дисертације.

1.3. Биографски подаци о кандидату

Александра (Душка) Машуловић рођена је 3. 5. 1992. године у Никшићу где је завршила основну школу и гимназију. Школске 2008/09. године била је ученик на размени у Тилдену, Небраска као стипендиста ASMYLE програма. Основне студије на Металуршко-технолошком факултету у Подгорици, студијски програм Хемијска технологија, уписала је школске 2010/11. године, а дипломирала у септембру 2014. године. Мастер студије на Технолошко-металуршком факултету Универзитета у Београду, студијски програм Биохемијско инжењерство и биотехнологија, уписала је школске 2014/15. године, а завршила у септембру 2015. године. У периоду од јула до септембра 2015. године боравила је на стручној пракси на Васеда Универзитету у Токију, Јапан. Докторске студије уписала је школске 2015/16. године на Технолошко-металуршком факултету, на студијском програму Хемијско инжењерство, на ком је тренутно у статусу студента у границама 3–9 година. Од новембра 2018. године запослена је у Иновационом центру Технолошко-металуршког факултета. Учествовала је на пројекту у оквиру програма Доказ концепта Фонда за иновациону делатност Републике Србије (2020–2022), а тренутно је учесник на пројекту научно-технолошке сарадње између Републике Србије и Савезне републике Немачке. Као члан Комисије за промоцију Технолошко-металуршког факултета, Универзитета у Београду активно је учествовала у пројектима промоције науке и Технолошко-металуршког факултета. Учествовала је у изради једног завршног и три мастер рада, а била је ангажована и у раду са студентима на размени према програму IAESTE, који су обављали стручну праксу на Катедри за органску хемију, Технолошко-металуршког факултета. Александра Машуловић је аутор и коаутор једног рада у међународном часопису изузетних вредности (M21a), једног рада у истакнутом међународном часопису (M22), седам саопштења са међународног скупа штампаних у целини (M33), три саопштења са међународног скупа штампана у изводу (M34), осам саопштења са скупа националног значаја штампаних у изводу (M64) и једног објављеног патента на националном нивоу (M94). Члан је Српског хемијског друштва и Српског кристалографског друштва. Говори течно енглески језик, а служи се и италијанским језиком.

2. ОПИС ДИСЕРТАЦИЈЕ

2.1. Садржај дисертације

Докторска дисертација кандидата Александре Машуловић, мастер инж. технологије под називом: „Мултифункционални деривати 2-пиридона диполарне структуре и њихова потенцијална примена“ написана је на 125 нумерисаних стране, у оквиру којих се налази 87 слика (8 слика у Прилогу), 18 табела (5 табела у Прилогу) и 206 литературних навода. Докторска дисертација садржи следећа поглавља: Увод, Теоријски дио, Експериментални дио, Резултате и дискусију, Закључак, Литературу и Прилог 1. Поред тога, дисертација садржи Резиме на српском и енглеском језику, Списак скраћеница и симбола, Захвалницу и Садржај. На крају дисертације дате су Биографија кандидата, као и Изјава о ауторству,

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада, Изјава о коришћењу и Оцена извештаја о провери оригиналности докторске дисертације. По својој форми и садржају, рад задовољава стандарде Универзитета у Београду за докторску дисертацију.

2.2. Кратак приказ појединачних поглавља

У поглављу **Увод** дат је преглед теоријских основа на чијим се принципима базира дисертација, приказани су предмет и циљ докторске дисертације и истакнут значај истраживања спроведених у истој. Ток истраживања дисертације описан је почевши од синтезе и карактеризације супституисаних 2-пиридона преко описа њиховог кристалног паковања до могућности коришћења ових једињења као биолошки активних супстанци. Додатно, направљен је преглед истраживања везан за арилазо пиридонске боје и испитивања могућности примене ових једињења као биолошки активних супстанци и у текстилној индустрији. Наведене су методе карактеризације, одређивана својства, као и методе коришћене за испитивање биолошке активности проучаваних једињења и обојених влакана.

Теоријски дио је подељен на четири тематске целине: Пиридини, Боје и обојење, Примјена азо боја са освртом на пиридонске азо боје и Таутомерија као својство азо боја са освртом на азо пиридонске боје. У првој тематској целини описана је структура 2-пиридона, дат је осврт на примену деривата 2-пиридона и значај пиридонског језгра у фармацеутској индустрији. Ова целина садржи и преглед везе између структуре и својстава деривата 2-пиридона са освртом на кристално паковање и кето-енол таутомерију ових једињења. Описани су и одабрани савремени поступци синтезе ових једињења. У другој целини описан је значај азо боја са освртом на њихову примену од проналаска до данас, приказани савремени поступци синтезе азо боја, са освртом на синтезу и својства арилазо пиридонских боја. Са аспекта примене, у овој целини, дат је преглед литературе о значају азо боја у текстилној индустрији и биолошке активности истих. Додатно, приказане су интеракције између боје и текстилног материјала. У трећој целини дефинисана је структура азо боја са освртом на арилазо пиридонске кроз феномен таутомерије. Литературни преглед утицаја таутомерије на својства ових једињења као и метода за утврђивање и утицај промене рН-вредности на таутомерну равнотежу дат је у четвртој целини.

Експериментални дио дат је списак коришћених хемикалија и описи метода карактеризације синтетисаних једињења. Приказана је синтеза супституисаних 2-пиридона Гуареши-Торпеовим (*Guareschi-Thorpe*) поступком циклизације. Потом је приказана синтеза арилазо пиридонских боја, која укључује реакцију диазотовања одговарајућих амина и купловање са одговарајућим 2-пиридоном. Синтетисаниа једињења карактерисана су следећим методама: одређивање обојења и приноса супстанце, одређивање тачке топљења, елементална анализа, инфрацрвена спектроскопија са Фуријеовом трансформацијом (енгл. *Fourier transform-infrared spectroscopy*, FT-IR), нуклеарна-магнетна резонантна спектроскопија (енгл. *Protonic nuclear magnetic resonance*, ^1H NMR и *C-13 Nuclear magnetic resonance*, ^{13}C NMR), масена спектроскопија са електроспреј јонизационом техником (енгл. *Electrospray Ionisation – Mass Spectrometry*, ESI-MS) и ултраљубичаста-видљива спектрофотометрија (енгл. *Ultraviolet–visible spectroscopy*, UV-Vis). Додатно, карактеризација три супституисана 2-пиридона односи се на одређивање структуре тих једињења добијених у облику монокристала рендгенском структурном анализом. У овом поглављу описани су експериментални услови при којима су урађене рендгенска структурна анализа и UV-Vis спектрофотометрија. Такође, описане су методе коришћене за квантно-хемијске (енгл. *Density Functional Theory*, DFT) прорачуне. Поглавље обухвата опис материјала и метода за бојење тканине, као и метода коришћених за карактеризацију обојених тканина. Такође, описано је одређивање *in vitro* антиоксидативне, антимицробне и цитотоксичне активности испитиваних једињења, као и одређивање антиоксидативне активности обојених тканина.

У поглављу **Резултати и дискусија** приказани су резултати груписани у седам тематских целина:

1. Синтеза и карактеризација деривата пиридона

У овом делу приказан је поступак синтезе три супституисана 2-пиридона. Поред основне карактеризације, која је обухватила ^1H и ^{13}C NMR, UV-Vis, FTIR и MS спектроскопске методе и одређивање тачке топљења, описане су основне структурне карактеристике једињења, истакнуте међусобне разлике и дато је поређење резултата добијених рендгенском структурном анализом са резултатима урађене DFT студије. Монокристали 6-хидрокси-4-метил-3-(пиридинијум-1-ил)-2-пиридона и 6-хидрокси-4-метил-3-(2,4-диметилпиридинијум-1-ил)-2-пиридона добијени су у облику дихидрата дипол-јонске структуре, док је 6-хидрокси-4-метил-3-(3,5-диметилпиридинијум-1-ил)-2-пиридон добијен као тетрахидрат дипол-јонске структуре. Оптимизована геометрија и оптимизовани UV-Vis спектри у поређењу са експериментално добијеним подацима показали су да облик једињења зависи од рН-вредности раствора. Формирање кристалног паковања добијених дипол-јонских хидрата детаљно је дискутовано кроз повезивање различитих супрамолекулских мотива. Показано је да на супрамолекулску архитектуру утичу како структура самог дипол-јона, дужине веза и вредности углова које формирају прстенови унутар молекула, тако и број и оријентација молекула воде који се налазе у асиметричној једици.

2. Синтеза арилазо пиридонских боја

Приказана је синтеза две серије арилазо пиридонских боја добијених из 6-хидрокси-4-метил-3-(пиридинијум-1-ил)-2-пиридона. Серије боја разликују се по природи и положају супституента на фенилном језгру, при чему је ово језгро у првој серији супституисано у *p*-положају, док у оквиру друге серије фенилно језгро поседује два супституента у различитим положајима. Структура једињења потврђена је експерименталним методама и DFT прорачунима. У првом делу ове целине снимљени су UV-Vis спектри једињења у етанолу и израчунате вредности енергија граничних молекулских орбитала у вакууму и етанолу. У оквиру ове целине дискутован је феномен таутомерије који је условљен присуством хидроксилне групе у пиридонском прстену свих једињења, у коњугацији са азо везом. Показано је да је код синтетисаних азо боја хидразонски облик, заправо катјон, услед постојања позитивно наелектрисаног атома азота пиридинијум-групе, док азо-анјонски облик одговара неутралном молекулу, дипол-јонске структуре. У оквиру друге целине снимљени су UV-Vis спектри једињења у води и у оквиру овог поглавља дискутован је и утицај рН-вредности водених раствора на положаје апсорпционих максимума једињења у UV-Vis спектрима.

3. Бојење мултифибер тканина

У оквиру ове целине испитана је могућност примене синтетисаних азо деривата прве серије за бојење мултифибер тканине различитог сировинског састава. Испитан је и утицај рН-вредности раствора боје на процес бојења влакна са освртом на таутомерни облик једињења у раствору дате рН-вредности. Обојене мултифибер тканине окарактерисане су CIELab координатама и *K/S* вредностима. На основу добијених резултата закључено је да је оптимална рН-вредност за бојење 8,5, а да једињења имају највећи афинитет ка вуненим и диацетатним влакнима.

4. Карактеризација обојене вуне и диацетата целулозе

У оквиру ове целине обојена су влакна од чисте вуне и чистог диацетата са десет боја из обе серије. рН-вредност раствора боја из прве серије износила је 8,5, док код раствора боја друге серије рН-вредност није подешавана, већ је бојење вршено на вредностима добијеним растварањем боја у води. Кроз карактеризацију обојених влакана дискутован је утицај таутомерног облика боја за везивање за вуну и диацетат. Рефлексиони и FTIR-спектри обојених тканина заједно са CIELab координатама коришћени за карактеризацију обојених тканина, као и UV-Vis спектри азо деривата коришћених за разматрање таутомерног облика боја, показали су да везивање боје за тканину зависи како од структуре боје тако и од структуре тканине. Показано је да је хидразонски облик синтетисаних једињења повољнији за бојење и вуне и диацетата. Додатно је дискутован и утицај супституента на фенилном

језгру на везивање боје кроз параметар јачине везивања приказан K/S вредностима. У овом поглављу предложени су механизми везивања азо боја за вуну и диацетат.

5. UV заштитна својства обојених тканина

У овом поглављу испитана су UV заштитна својства обојених тканина и утврђено је да се налазе у распону од добрих ка одличним, независно од рН-вредности при којој је бојење извршено. Наиме, већина обојених тканина пружа одличну заштиту на UV зрачење, при чему обојене тканине имају знатно већу вредност фактора заштите у односу на необојене.

6. Постојаност обојене тканине на прање

У оквиру овог поглавља испитана је постојаност обојених тканина на прање. Разматран је утицај како таутомерног облика боје, тако и супституента на фенолном језгру у оквиру структуре на ово својство. Показано је да су обојена диацетатна влакна постојанија на прање од вунених влакана. Добијени резултати су у доброј сагласности са предложеним механизмом.

7. Биолошка активност

Ова тематска целина подељена је на четири дела од којих се прва три односе на биолошку активност боја, а четврта само на антиоксидативну активност обојених тканина. У првом делу приказани су резултати добијени испитивањем антиоксидативне активности свих синтетисаних боја. Показано је да шест једињења показују значајну антиоксидативну активност. Друга целина односи се на испитивање цитотоксичне активности супституисаних деривата 2-пиридона као и прве серије боја. Показано је да сва тестирана једињења испољавају концентрационо-зависну цитотоксичну активност према ћелијама аденокарцинома простате и према ћелијама мијелоидне леукемије (K562). Деривати пиридона, као и арилазо пиридонске боје испољили су слабије цитотоксично дејство према ћелијама аденокарцинома плућа са изузетком *p*-метокси-супституисане боје која испољава највеће дејство управо према овим ћелијама. Сва испитивана једињења испољила су цитотоксичност и према хуманим фибропластима плућа. У трећем делу ове тематске целине показано је да две боје из прве серије имају антимикробну активност према бактеријским сојевима *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*, док једна боја ове серије показује антифунгалну активност према опортунистичкој гљивици *Candida albicans*. Четврта целина односи се на антиоксидативну активност обојених тканина, при чему све обојене тканине поседују антиоксидативну активност, а вредности добијене за обојену вуну значајно су веће у односу на оне добијене за обојени диацетат.

Закључак садржи сумиране коментаре на основу свих добијених резултата у овој дисертацији уз наглашавање постигнутог научног доприноса.

Литература садржи све референце цитиране у докторској дисертацији, релевантне за истраживање. Након литературе дат је **Прилог 1** који садржи MS спектре супституисаних 2-пиридона, њихове оптимизоване геометрије у поређењу са експериментално добијеним подацима, NBO анализе протонуваних и депротонуваних облика молекула пиридона, Хиршфелдове површине пиридона са и без молекула воде, UV-Vis спектре боја прве серије у води на рН 6,5, K/S вриједности обојених тканина користећи боје из прве серије на рН-вредностима 4,5 и 6,5, рефлексционе спектре контролноих узорка и обојених вунених и ацетатних влакана, као и цета-потенцијал диацетата целулозе.

Дисертација садржи и **Биографију кандидата, Изјаву о ауторству, Изјаву о истовестности штампане и електронске верзије, Изјаву о коришћењу и Оцену извештаја о провери оригиналности докторске дисертације.**

3. ОЦЕНА ДИСЕРТАЦИЈЕ

3.1. Савременост и оригиналност

Преглед литературе указује на све већу потребу за новим функционалним материјалима који у својој структури садрже азо везу. Док су деривати 2-пиридона умногоме у фокусу индустрије лекова, фармацеутске и медицинске научне заједнице, азо боје су основ

ширења текстилне индустрије. Фармацеутска индустрија охрабрује разумевање кристалних структура које у својој структури садрже хетероатом као и ко-кристала органских молекула са водом. Са друге стране, дипол-јони, као унутрашње соли показују изузетну биолошку активност, као и могућност интерконеције са молекулима воде. Уколико се у основном пиридонском језгру, као супституент уведе електрон-дефицитарно ароматично језгро пиридона, очекује се низ нековалентних интеракција, продужена делокализација π -електрона у језгру као и побољшана активност и растворљивост.

Арилазо пиридонске боје су дисперзне боје, што са једне стране доприноси њиховој широкој примени, док се са друге стране дисперзно својство наводи као њихова мана, с обзиром на то да се сматрају основним загађивачима отпадних вода текстилне индустрије. Треба имати у виду да основно место проучавања структуре пиридонских азо боја заузима азо-хидразон таутомерија која умногоме одређује својства боја. На положај равнотеже утичу природа супституената и растварача, док је основни предуслов постојање киселог протона који подлеже интрамолекуларној размени, а поседују га азо боје које садрже $-\text{OH}$ и $-\text{NHR}$ групе коњуговане са двоструком азо везом. Експериментални и теоријски наводи потврђују да се пиридонске азо боје у чврстом стању налазе у хидразонском облику, док у раствору, у зависности од структуре и примењеног растварача постоји равнотежа између азо ањона хидразонског облика. Традиционално, пиридонске азо боје као дисперзне, користе се за бојење синтетских влакана у киселој средини, при чему трансфер протона обично омета стабилност ових једињења за бојење у алкалној средини.

Предмет истраживања ове дисертације представљају синтеза и потенцијална примена серије одабраних 2-пиридона и две серије арилазо пиридонских боја. Супституисани 2-пиридини синтетисани су Гуареши-Торпеовом циклизацијом. За добијање арилазо пиридонских боја примењен је поступак диазотовања моно- и дисупституисаних анилина и накнадног купловања диазонијум-јона са 6-хидрокси-4-метил-3-(пиридинијум-1-ил)-2-пиридоном. Сва једињења су детаљно окарактерисана одређивањем тачке топљења, ^1H и ^{13}C NMR, ATR-FTIR, UV-Vis спектрофотометријом, MS спектроскопијом и елементалном анализом.

Одређена је кристална структура синтетисаних 2-пиридона. Кристално паковање је анализирано помоћу PIXEL модула тако што је енергија кристалне решетке подељена на кулоновске, поларизационе, дисперзионе и репулзионе доприносе. Доприноси појединачних типова интеракција дискутовани су на основу Хиршфелдове анализе површине и јединствених псеудосиметричних 2Д графикона интеракција између атома у кристалу. Могућност примене деривата 2-пиридона испитивана је одређивањем њихове антиоксидативне и антимицробне активности, као и њиховог цитотоксичног дејства.

У наставку је проучавана таутомерија арилазо пиридонских боја. Показано је да су молекули боја у свом протонованом облику позитивно наелектрисани, а њиховим депротоновањем настају дипол-јони. Могућност примене ових боја испитана је одређивањем њихове биолошке активности и бојењем текстилног материјала различитог сировинског састава, и то: диацетата целулозе, бељеног памука, полиамида, полиестра, полиакрилонитрила и вуне. Показано је да се дипол-јонски облик брже везује, док се са хидразонским обликом успостављају јаче интеракције. Боје се најбоље везују за диацетат целулозе и вуну, па је испитиван и механизам везивања њихових молекула за ова два влакна.

Савременост и оригиналност истраживања спроведених у дисертацији огледају се у откривању нових мултифункционалних једињења. Првентствено, у оквиру ове дисертације детаљно је описана структура супституисаних 2-пиридона дипол-јонске структуре и показано да ко-кристализација са водом има значајну улогу у супрамолекуларној архитектури. Такође, показано је да један од ових деривата има и антимицробну активност. Значајан допринос спроведених истраживања представља развој деривата који се могу користити у текстилној индустрији за бојење вуне и диацетата, при чему је први пут дискутован механизам везивања једињења овакве структуре за влакна. Показано је и да азо деривати имају цитотоксично дејство. Добијени резултати показали су да су синтетисане азо боје

мултифункционални материјали с обзиром на то да се поред примене у текстилној индустрији потенцијално могу примењивати и као антимикуробни агенски према бактеријским сојевима *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* као и према опортунистичкој гљивици *Candida albicans*. Квантно-хемијске методе у овој дисертацији значајано су помогле при анализи и разумевању структуре, као и проучавању електронских својстава свих новосинтетисаних једињења.

На основу приказаних метода и резултата у овој докторској дисертацији, као и на основу детаљно прегледане литературе може се закључити да су истраживања спроведена у оквиру ове докторске дисертације актуелна и оригинална.

3.2. Осврт на референтну и коришћену литературу

Аутор ове дисертације је за писање користио 206 литературних навода, који у потпуности одговарају теми и указују на актуелност истраживања. Већина наведених референци представља научне радове новијег датума који су публиковани у међународним часописима. У оквиру литературних навода коришћене су и научне публикације ранијег датума у којима се налазе основна сазнања за истраживања спроведена у дисертацији. Истраживања која су приказана у наведеним референцама помогла су у планирању експерименталног рада, анализи и дискусији добијених резултата као и за извођење закључака. Прегледана обимна литература и приложени објављени радови указују на кандидатово адекватно познавање предметне области истраживања.

3.3. Опис и адекватност примењених научних метода

У оквиру ове дисертације синтетисана су три деривата 2-пиридона: 6-хидрокси-4-метил-3-(пиридинијум-1-ил)-2-пиридон, 6-хидрокси-4-метил-3-(3,5-диметилпиридинијум-1-ил)-2-пиридон и 6-хидрокси-4-метил-3-(2,4-диметилпиридинијум-1-ил)-2-пиридон. Добијени су њихови хидрати у облику монокристала спорим упаравањем из раствора етанола. 6-Хидрокси-4-метил-3-(пиридинијум-1-ил)-2-пиридон коришћен је као прекурсор за синтезу девет боја са супституентом у *p*-положају фенолног језгра и седам боја са дисупституисаним фенолним језгром. Синтеза пиридона изведена је Гуареши-Торпеовим поступком циклизације, док је синтеза боја изведена класичним поступком диазо-купловања.

Сва једињења синтетисана су према оргиналним или модификованим поступцима из литературе. Комплетна структурна карактеризација свих једињења је извршена елементарном анализом, FT-IR, ¹H, ¹³C NMR, UV-Vis и MS спектрима, док је структура појединих једињења одређена помоћу рендгенске структурне анализе. Допринос појединачних интеракција кристалном паковању одређен је PIXEL програмом из програмског пакета CLP (верзија 12.5.2014).

Одређивање UV-Vis апсорпционих максимума у етанолу и води извршено је UV-Vis спектрофотометром. Оптимизација геометрије, теоријске вредности UV-Vis апсорпционих максимума, енергетске разлике HOMO и LUMO молекулских орбитала, NBO наелектрисања као и молекулски електростатички потенцијал израчунати су коришћењем програмског пакета Gaussian 09 применом DFT методе.

Антиоксидативна активност једињења испитана је помоћу ABTS теста који подразумева мерење способности једињења да неутралишу стабилне бисрадикал катјоне 2,2'-азино-бис-3-етилбензотиазолин-6-сулфоната (ABTS^{•+}). Антипролиферативна активност испитивана је на четири ћелијске линије, PC-3, A549, MRC-5 и K562, одређивањем IC₅₀ вредности, док је минимална инхибиторна концентрација (MIC, енгл. *minimal inhibitory concentration*) испитивана применом микродилуционе методе у бујону, при чему су као патогени тест-микроорганизми коришћени су сојеви *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 и *Candida albicans* ATCC 10259.

Обојене тканине окарактерисане су CIELab координатама, при чему је јачина везивања боје за тканину одређена на основу Кубелка-Мункове једначине, а на основу добијених рефлексивних спектра. Постојаност обојења на прање праћена је према стандарду

ISO 105-C10 или SRPS EN ISO 105-C10:2012 Tekstil — Ispitivanje postojanosti obojenja — Deo C10, док је фактор заштите тканине од UV зрачења урађен по стандардној SRPS EN 13758-1 (2018) методи, а на основу снимљених UV-Vis-спектра.

3.4. Применљивост остварених резултата

На основу спроведених истраживања и добијених резултата у оквиру ове докторске дисертације може се закључити да је остварен значајан научни допринос у области органске синтезе, који се огледа у синтези и детаљној карактеризацији супституисаних 2-пиридона и расветљавању структуре монокристала добијених у форми хидрата дипол-јона. Додатно, из окарактерисаног пиридона добијене су две серије арилазо пиридонских боја које су такође детаљно окарактерисане. Поред наведеног, повезивање квантно-хемијских прорачуна са експериментално добијеним подацима је допринело бољем разумевању структуре и реактивности испитиваних једињења, што олакшава процес открића, дизајна и развоја нових лекова. Могућност примене синтетисаних пиридона у фармацеутској индустрији испитана је испитивањем њихове биолошке активности. Са друге стране, синтетисане боје испитане су са циљем њиховог коришћења у текстилној индустрији. Варирањем супституената на фенилном језгру испитан је утицај електронског ефекта супституента на ефикасност везивања боја за тканине различитог сировинског састава, што се сматра значајним доприносом у расветљавању интеракција између боје и влакана. Такође, сама структура боја, допринела је олакшаном начину бојења текстила који се може сматрати одрживим и еколошким. Испитана је и биолошка активност арилазо пиридонских боја, чиме ова дисертација доприноси и бољем разумевању структуре и реактивности испитиваних једињења.

3.5. Оцена достигнутих способности кандидата за самостални научни рад

Александра Машуловић је током израде докторске дисертације показала стручност и способност у коришћењу, припреми и реализацији експеримената, као и коришћењу различитих техника карактеризације и анализи добијених резултата. Комисија сматра да кандидат Александра Машуловић, квалитетом остварених научних резултата, као и својим ангажовањем у научно-истраживачком раду током израде ове докторске дисертације, поседује све квалитете неопходне за самосталан научно-истраживачки рад.

4. ОСТВАРЕНИ НАУЧНИ ДОПРИНОС

4.1. Приказ остварених научних доприноса

Остварени научни допринос огледа се у:

- проширеном фундаменталном знању из области органске синтезе хетероцикличних једињења на бази 2-пиридона као и пиридонских азо боја;
- дефинисању структуре нових азо деривата;
- разумевању кристалног паковања једињења на бази 2-пиридона и феномену ко-кристализације са молекулима воде, са освртом на ковалентне и нековалентне интеракције;
- разумевању дипол-јонске структуре пиридона и детаљној карактеризацији применом различитих како експерименталних, тако и теоријских метода;
- испитивању утицаја дипол-јонске структуре на реакцију диазо-купловања при добијању нових арилазо пиридонских боја;
- бољем разумевању структуре азо боја купловањем теоријских и експерименталних података;
- разумевању утицаја промене рН-вредности раствора боја на кисело-базну равнотежу;
- развоју и оптимизовању процеса бојења природних и синтетских влакана;
- бољем разумевању утицаја рН-вредности и структуре боје на процес бојења влакана различитог сировинског састава;

- расветљавању и бољем разумевању интеракција одређеног таутомерног облика боје и тканине различитог сировинског састава;
- утврђивању могућности примене синтетисаних једињења као биолошки активних агенаса.

4.2. Критичка анализа резултата истраживања

Дефинисањем циљева истраживања утврђена је методологија истраживања примењена током израде докторске дисертације. Увидом у доступну литературу из области докторске дисертације, као и добијених резултата применом адекватне методологије може се констатовати да приказана истраживања представљају унапређење научних знања. Циљ ове докторске дисертације је проучавање синтезе, структуре, својстава и примене нових деривата 2-пиридона. На основу претражене литературе, а због боље растворљивости и биолошке активности, у прстен 2-пиридона, у положају 3 уведен је пиридијум-супституент. Неки супституисани пиридон добијени су и у облику монокристала дипол-јонске структуре. Ова дисертација садржи детаљан опис кристалног паковања хидрата добијених молекула како би се објаснио утицај структуре на својства самог пиридона. На основу резултата структурних и биолошких проучавања супституисаних 2-пиридона могуће је додатно дизајнирање и синтеза нових молекула са потенцијално већом биолошком активношћу. Додатно, ова дисертација пружа увид у синтезу и карактеризацију азо деривата, као и њихову примену у текстилној индустрији. Синтетисана једињења, са испитаном биолошком активношћу, имају висок афинитет ка природним и синтетским влакнима, при чему се процес бојења одвија воденој средини. Треба нагласити да су синтетисане боје осетљиве на промену рН-вредности при чему се у киселој средини налазе у облику катјона, док се у базној средини налазе у облику дипол-јона. Овакав процес бојења је специфичан јер, како је показано, није потребно коришћење додатних хемикалија за подешавање рН-вредности, као ни коришћење морданата за боље везивање боје, а и сам процес бојења значајно је скраћен у односу на постојеће поступке бојења. Такође, у дисертацији је дат и преглед интеракција које се могу успоставити између боја, како у катјонском, тако и у дипол-јонском облику и вунених и дијецетатних влакана. Научни допринос огледа се и у томе што ова дисертација отвара могућност за наставак истраживања у наведеној области.

4.3. Верификација научних доприноса

Категорија M21a:

1. **Mašulović A. D.**, Lađarević J. M., Ivanovska A. M., Stupar S. Lj., Vukčević M. B., Kostić M. M., Mijin D. Ž.: Structural insight into the fiber dyeing ability: Pyridinium arylazo pyridone dyes, *–Dyes and Pigments*, vol. 195, 109741, 2021 (**IF=4,613**) (ISSN 0143-7208) doi.org/10.1016/j.dyepig.2021.109741.

Категорија M22:

1. **Mašulović A. D.**, Lađarević J. M., Radovanović L. D., Vitnik Ž. J., Vitnik V. D., Rogan J. R., Mijin D. Ž.: Charge assisted assembly of zwitterionic pyridone hydrates, *–Journal of Molecular Structure*, Vol. 1237, 130419, 2021 (**IF=3,196**) (ISSN 0022-2860) doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130419.

Категорија M33:

1. **Mašulović A.**, Tadić J., Matović L., Lađarević J., Valentić N., Mijin D.: “Синтеза и карактеризација боја на бази пиридинијум пиридона,” *–Зборник радова Међународни конгрес о процесној индустрији - Procesing '19*, Београд, Србија, 2019., pp. 59–62.
2. **Mašulović A.**, Tadić J., Matović L., Lađarević J., Ivanovska A., Kostić M., Mijin D.: “Towards enhanced dyeing process: arylazo pyridone dyes,” *–Зборник радова 33. Међународни конгрес о процесној индустрији – Procesing '20*, Београд, Србија, 2020., pp. 53–58.

Kategorija M34:

1. **Mašulović A.**, Tadić J., Matović L., Lađarević J., Ivanovska A., Kostić M., Mijin D.: “Smanjenje sadržaja boje u otpadnim vodama: korišćenje azo piridonskih boja za bojenje vune,“ -*Zbornik rezimea radova Procesing '21*, Novi Sad, Srbija, 2021., pp. 23.
2. **Mašulović A.**, Lađarević J., Tadić J., Veruševski V., Matović L., Svetozarević M., Mijin D.: “Ispitivanje antioksidativne aktivnosti azo boja na bazi 6-hidroksi-4-metil-2-piridona,“ -*Zbornik rezimea radova Procesing '22*, Beograd, Srbija, 2022., pp. 19.

Kategorija M64:

1. **Mašulović A. D.**, Matović L., Lađarević J., Tadić J., Janjuš M., Mijin D.: “Sinteza i spektroskopska analiza 5-(2,4-disupstituisanih fenilazo)-3-cijano-6-hidroksi-4-metil-2-piridona,“ -*Knjiga izvoda 56. Savetovanje SHD*, Niš, Srbija, 2019., pp. 97.
2. **Mašulović A.**, Ivanovska A., Lađarević J., Tadić J., Matović L., Kostić M., Mijin D.: “Komparativna studija antioksidativne aktivnosti boja i obojene tkanine,“ -*Kratki izvodi radova/Knjiga radova 57. Savetovanje SHD*, Kragujevac, Srbija, 2021., pp. 91.
3. **Mašulović A.**, Lađarević J., Radovanović L., Gak Simić K., Trišović N., Rogan J., Mijin D.: “Water assisted assembly of pyridone zwitterions,“ -*Izvodi radova XXVII Konferencija Srpskog kristalografskog društva*, Kragujevac, Srbija, 2021., pp. 10–11.
4. **Mašulović A. D.**, Lađarević J. M., Matović L. R., Vitnik V. D., Vitnik Ž. J., Tadić J. D., Mijin D. Ž.: Sinteza, “UV-Vis spektrofotometrijska titracija i teorijski proračun 6-hidroksi-4-metil-3-(piridinium-1-il)-2-piridona,“ -*Kratki izvodi radova, Knjiga radova 58. Savetovanje Srpskog hemijskog društva*, Beograd, Srbija, 2022., pp. 139.

5. ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ

Истраживања у оквиру ове докторске дисертације припадају научној области Технолошке науке за коју је Технолошко-металуршки факултет, Универзитета у Београду, матична установа. Ментор ове докторске дисертације је др Душан Мијин, редовни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет. На основу изнетих података Комисија сматра да су предмет, циљеви, методе, актуелност и значај докторске дисертације кандидата Александре Машуловић, мастер инж. технологије, јасно дефинисани и научно засновани. Ова дисертација даје значајан научни допринос научној области Хемијске технологије. Комисија предлаже Наставно-научном већу Технолошко-металуршког факултета, Универзитета у Београду да се докторска дисертација под насловом: „Мултифункционални деривати 2-пиридона диполарне структуре и њихова потенцијална примена”, кандидата Александре Машуловић прихвати, изложи на увид јавности и упути на коначно усвајање на Веће научних области техничких наука Универзитета у Београду, као и да се након завршетка процедуре, кандидат позове на усмену одбрану докторске дисертације пред Комисијом у истом саставу.

У Београду, 22.06.2022. године

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

.....
Др Душан Мијин, редовни професор
Универзитет у Београду, Технолошко-металуршки факултет

.....
Др Мирјана Костић, редовни професор
Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет

.....
Др Жељко Витник, научни саветник
Универзитета у Београду, Институт за хемију, технологију и металургију,
Институт од националног значаја за Републику Србију

.....
Др Александра Ђукић-Вуковић, доцент
Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет

.....
Др Лидија Радовановић, научни сарадник
Иновациони центар Технолошко-металуршког факултета у Београду