

## ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

## ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

Презиме, име једног  
родитеља и име Милан Срђан Нешић  
Датум и место рођења 13.3.1991. Лесковац, Србија

## Основне студије

Универзитет Универзитет у Нишу  
Факултет Природно-математички факултет, Департман за хемију  
Студијски програм Хемија  
Звање Хемичар  
Година уписа Школска 2010/11. година  
Година завршетка 2013. година  
Просечна оцена 10,00

ПРИРОДНО - МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ - НИШ			
Примљено . 23. 10. 2023			
Орг. јед.	Б р о ј	Прилог	Вредност
01	2554		

## Мастер студије

Универзитет Универзитет у Нишу  
Факултет Природно-математички факултет, Департман за хемију  
Студијски програм Хемија, модул Општа хемија  
Звање Мастер хемичар  
Година уписа Школска 2013/14. година  
Година завршетка 2015. година  
Просечна оцена 10,00  
Научна област Хемија  
Наслов завршног рада Нова метода за синтезу ацетала из алдехида и кетона помоћу  $PPh_3-CCl_4$

## Докторске студије

Универзитет Универзитет у Нишу  
Факултет Природно-математички факултет, Департман за хемију  
Студијски програм Хемија  
Година уписа 2015.  
Остварен број ЕСПБ бодова 150  
Просечна оцена 10,00

## НАСЛОВ ТЕМЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Наслов теме докторске дисертације Испитивање реакција грађења ацетала помоћу трифенилфосфина и угљен-тетрахлорида и оксидативним аминовањем метил-кетона помоћу јода и амина  
Наслов теме докторске дисертације на енглеском језику Investigation of acetal formation reactions effectuated by triphenylphosphine and carbon tetrachloride, and oxidative amination of methyl ketones by iodine and amines  
Име и презиме ментора, звање др Нико Радуловић, ред. проф.  
Број и датум добијања сагласности за тему докторске дисертације 8/17-01-010/21-016  
8.11.2021.

## ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Број страна 814  
Број поглавља 8  
Број слика (шема, графикона) 224  
Број табела 17

**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	<p>N. Radulović, <b>M. Nešić</b>, Diverse acetals from stoichiometric amounts of aldehydes and alcohols under very mild conditions: a new twist to PPh<sub>3</sub>-CCl<sub>4</sub> reagent combination, <i>RSC Adv.</i>, 2016, 6, 93068-93080. <a href="https://doi.org/10.1039/C6RA19980A">https://doi.org/10.1039/C6RA19980A</a></p> <p>У овом раду је проучавана могућност употребе реагенса PPh<sub>3</sub>-CCl<sub>4</sub> за синтезу ацетала из алдехида и алкохола. Променом односа реактаната и услова реакције (температура, време извођења реакције, растварач), повећан је принос реакције, док су нуспроизводи сведени на минимум. Изоловање/пречишћавање ацетала без хроматографије је лако постигнуто употребом течно-течно партиције у систему пентан-ацетонитрил. На овај начин добијено је 100 ацетала од којих 30 представљају нова једињења, која су потпуно спектрално (NMR, IR, UV, MS, потпуна спинска симулација) окарактерисана. Испитиван је механизам реакције на којој се заснива ова новоразвијена синтетска процедура.</p>	M21
2	<p><b>M. Nešić</b>, M. Nešić, N. Radulović, Assignment of NMR spectral data of diastereomeric tetrahydrofuranlyl acetals directly from their mixture by spectral simulation, <i>J. Serb. Chem. Soc.</i>, 2023 (accepted manuscript). <a href="https://doi.org/10.2298/JSC230614054N">https://doi.org/10.2298/JSC230614054N</a></p> <p>У овом раду извршена је NMR-спектрална анализа смеше дијастереомерних тетрахидрофуранил-ацетала синтетисаних из рацемске смеше цитронелол. Потпуна <sup>1</sup>H-NMR спинска анализа је остварена подешавањем вредности δ<sub>H</sub> и J (израчунатих помоћу софтвера Spartan) до поклапања са експерименталним вредностима коришћењем софтвера MestreNova. Извршено је поређење симулираних <sup>1</sup>H-NMR спектра сваког дијастереомера понаособ, као и њихових преклопљених и сумираних спектра са експериментално добијеним спектрима. Спинска симулација сигнала водоника омогућила је асигнацију протона тетрахидрофуранил-групе, као и одређивање релативне конфигурације хиралних центара. Хемијска померања, константе купловања, HMBC- и NOESY-интеракције систематизовани су у одговарајућим табелама и шемама. У овом раду први пут је извршена потпуна асигнација протона тетрахидрофуранил-групе.</p>	M23
3	<p><b>M. Nešić</b>, N. Radulović, Assignment of <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectral data of diastereomeric acetals directly from their mixture by spectral simulation, <i>Facta Univ., Ser.: Phys., Chem. Technol.</i>, 2021, 19, 69-79. <a href="https://doi.org/10.2298/FUPCT2102069N">https://doi.org/10.2298/FUPCT2102069N</a></p> <p>У овом раду извршена је NMR-спектрална анализа смеше дијастереомерних ацетала синтетисаних из 2-флуорбензалдехида и рацемске смеше 4-метилпентан-2-ола. Симулирани <sup>1</sup>H- и <sup>13</sup>C-NMR спектри појединачних дијастереомера, као и њихови преклопљени и сумирани спектри су упоређени са експерименталним спектрима. Спинска симулација сигнала водоника била је посебно корисна за асигнацију сигнала који потичу од протона ароматичног дела молекула и дијастереотопних протона метилених група. NMR-спектрални подаци изомера – хемијска померања, константе купловања, HMBC- и NOESY-интеракције систематизовани су у одговарајућим табелама и шемама.</p>	M52
4	<p>Radulović, N., <b>Nešić, M.</b>, Stevanović, M., NMR spectra assignment of diastereomeric tetrahydrofuranlyl acetals directly from mixture of diastereomers using spectral simulation. In: Program and Book of Abstracts of the 18<sup>th</sup> Central and Easter European Bruker Users' Meeting, Sofia (Bulgaria), September, 18-20, 2016, P-54.</p> <p>У овом раду представљена је нова метода за синтезу тетрахидрофуранил-ацетала из тетрахидрофуран-2-ола (добијеног из 2-хидроперокситетрахидрофурана присутног у аутооксидованом тетрахидрофурану) и различитих алкохола, под дејством комбинације реагенса PPh<sub>3</sub>-CCl<sub>4</sub>. PPh<sub>3</sub> врши <i>in situ</i> редукцију 2-хидроперокситетрахидрофурана до тетрахидрофуран-2-ола, а у комбинацији са CCl<sub>4</sub> има улогу дехидратационог средства. Када је за ацетализацију коришћен хирални монотерпенски алкохол – цитронелол, добијена је смеша дијастереомерних ацетала. Извршена је NMR-спектрална анализа смеше, спинска симулација, као и поређење симулираних <sup>1</sup>H-NMR спектра сваког дијастереомера понаособ, као и њихових преклопљених и сумираних спектра са експериментално добијеним спектрима.</p>	M34
5	<p><b>M. Nešić</b>, M. Stevanović, S. Filipović, N. Radulović, What to do with old, autooxidized tetrahydrofuran? Simple, make a perfume out of it. In: Program and Book of Abstracts of the International symposium on essential oils, Nice (France), September, 11-14, 2016, P-78.</p> <p>У овом раду представљена је примена нове методе за синтезу тетрахидрофуранил-ацетала из тетрахидрофуран-2-ола и различитих алкохола, под дејством комбинације реагенса PPh<sub>3</sub>-CCl<sub>4</sub>. Поступак је примењен на серију алифатичних и монотерпенских алкохола и одговарајући ацетали су добијени у добрим приносима (до 70%), под веома благим условима. Сва синтетисана једињења су у потпуности спектрално окарактерисана (1D- и 2D-NMR, MS, IR).</p>	M34

Поред тога, мирис пречишћених ацетала је испитан од стране обучене комисије (из локалне винарије, близу Ниша), и показало се да одређени број ацетала добијених од монотерпенских алкохола има пријатан цветни или воћни мирис, који је био другачији од мириса коришћеног алкохола. На пример, пронађено је да смеша дијастереомера 2-((3,7-диметил-окт-6-ен-1-ил)окси)тетрахидрофурана, добијеног од рацемског цитронелолa, има мирис који подсећа на руже.

### 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

Милан (Срђан) Нешић је аутор или коаутор 3 рада (један категорије M21, један категорије M23 и један категорије M52) објављена у међународним научним часописима, односно домаћем научном часопису, и поред тога је саопштио радове на две међународне конференције, а који садрже резултате истраживања која су спроведена у оквиру ове докторске дисертације. Такође, кандидат је до сада објавио и 3 научна рада (2 рада категорије M21a и један категорије M53) који нису део ове докторске дисертације, али су из одговарајуће научне области. Резултате својих истраживања, кандидат је саопштио и на 12 међународних научних конференција у Француској, Бугарској, Румунији, Мађарској, Пољској, Аустрији и Србији, као и на националним конференцијама.

### ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Кратак опис појединих делова дисертације (до 500 речи)

Докторска дисертација се састоји од следећих поглавља: 1. *Увод и циљеви рада*, 2. *Општи део*, 3. *Експериментални део*, 4. *Резултати и дискусија*, 5. *Извод*, 6. *Summary* (извод на енглеском језику), 7. *Литература*, 8. *Прилог*, 9. *Биографија и библиографија аутора*.

У поглављу *Увод и циљеви рада* описана је проблематика којом се аутор бави, изнесене главне идеје којима се водило у раду и прецизно су дефинисани циљеви дисертације и методологија рада. У другом поглављу (*Општи део*) је дат исцрпни преглед досадашњих сазнања везаних за ацетале, тетраhydroфуранил-ацетале, комбинацију реагенаса  $CCl_4$  и  $PPh_3$  и амидине.

У *Експерименталном делу* су дате информације о развијеним реакцијама и примењеним синтетским поступцима, примењеним методама раздвајања, пречишћавања и анализе. Поред тога, наведени су и спектрални подаци за сва синтетисана једињења.

У поглављу *Резултати и дискусија* изложени су и дискутовани резултати остварени у овој докторској дисертацији. Приказана су три развијена поступка за синтезу ацетала, тетраhydroфуранил-ацетала и  $\alpha$ -иминоамидина, којима је синтетисан велики број нових једињења.

Прво је приказана реакција синтезе ацетала директно из алдехида и алкохола помоћу комбинације реагенаса  $PPh_3$ - $CCl_4$ , као и методологија којом је извршена оптимизација ове методе – коришћењем различитих алкохола, карбонилних једињења, као и одвијање реакције у различитим реакционим медијумима и на различитим температурама. Након тога, описана је оптимизација реакције синтезе тетраhydroфуранил-ацетала из алкохола и аутооксидованог тетраhydroфурана помоћу комбинације реагенаса  $PPh_3$ - $CCl_4$ . Коришћени су различити корастварачи, варирана је температура и време одвијања реакције, а оптимизована реакција је примењена на различитим алкохолима. У трећем делу *Резултата и дискусије* приказана је метода синтезе  $\alpha$ -иминоамидина, као и начина на који су добијене друге класе једињења –  $\alpha$ -оксоамидини,  $\alpha$ -оксоамиди,  $\alpha$ -иминотиоамиди,  $\alpha$ -оксотиоамиди и хетероциклична једињења са азотом, коришћењем јода као оксидационог средства. У случају реакције синтезе  $\alpha$ -иминоамидина варирани су коришћени метил-кетони, амини, оксидациона средства, као и температура и време одвијања реакције. Одређена је базност  $\alpha$ -иминоамидина и услови за њихову редукацију и хидролизу. Дискутоване су методе изоловања, пречишћавања и спектралне карактеризације ацетала, тетраhydroфуранил-ацетала и  $\alpha$ -иминоамидина добијених претходно развијеним методама. Посебан акценат приликом структурне карактеризације свих синтетисаних једињења стављен је на детаљну интерпретацију NMR-спектралних података и потпуно  $^1H$  NMR-спинску симулацију, у циљу добијања релевантних NMR-параметара-хемијских померања и константи спрезања.

У петом и шестом поглављу (*Извод* и *Summary*) дат је преглед развијених реакција, добијених производа и побројани су најважнији резултати и закључци дисертације.

### ВРЕДНОВАЊЕ РЕЗУЛТАТА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

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

Сви постављени циљеви ове докторске дисертације су остварени:

Испитана је могућност синтезе ацетала директно из алдехида и алкохола помоћу комбинације реагенаса  $PPh_3$ - $CCl_4$ . Испитана је реактивност различитих алкохола, карбонилних једињења, као и одвијање реакције у различитим реакционим медијумима и на различитим температурама. Овом методом синтетисано је преко 100 ацетала од којих 30 представља нова једињења. Испитана је могућност синтезе тетраhydroфуранил-ацетала из алкохола и аутооксидованог тетраhydroфурана помоћу комбинације реагенаса  $PPh_3$ - $CCl_4$ . У циљу оптимизације ове методе синтезе варирани су коришћени алкохоли, однос количина употребљеног  $CCl_4$  и корастварача, температура и време одвијања реакције. Реакција је такође тестирана на другим супстратима који садрже хидроксилну групу: феноли, оксими, киселине и др. Овом методом синтетисано је 20 тетраhydroфуранил-ацетала од којих 13 представља нова једињења. Испитана је могућност синтезе амида,  $\alpha$ -иминоамидина,  $\alpha$ -оксоамидина,  $\alpha$ -оксоамида,  $\alpha$ -иминотиоамида,  $\alpha$ -оксотиоамида и хетероцикличних једињења са азотом, директно из метил-кетона

и амина, коришћењем јода као оксидационог средства. Оптимизирана је метода синтезе  $\alpha$ -иминоамидина директно из метил-кетона приликом чега су мењани коришћени метил-кетони, идентитет амина, оксидационог средства, као и температура и време одвијања реакције. Синтетисано је 40  $\alpha$ -иминоамидина који представљају нова једињења. Испитана је базност  $\alpha$ -иминоамидина, као и различити приступи њиховој редукцији и хидролизи. Извршена је синтеза, хроматографско пречишћавање и спектрална карактеризација синтетске библиотеке овако добијених ацетала, тетрахидрофуранил-ацетала и  $\alpha$ -иминоамидина претходно развијеним методама. Извршена је детаљна структурна карактеризација спектралним методама (MS, IR, UV,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  NMR, укључујући 2D-експерименте) и детаљна интерпретација NMR-спектралних података, као и потпуна  $^1\text{H}$  NMR-спинска симулација у циљу добијања релевантних NMR-параметара – хемијског померања и константи спрезања.

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

Резултати истраживања дати у докторској дисертацији кандидата Милана Нешића представљају значајан допринос методама за синтезу ацетала, тетрахидрофуранил-ацетала,  $\alpha$ -иминоамидина као и других класа органских једињења. Формиране су и библиотеке ових производа са преко 100 потпуно спектрално окарактерисаних нових једињења.

Треба нагласити да се тематика којом се бави ова дисертација уклапа у савремене трендове истраживања у свету, да су сви резултати дати у дисертацији нови и оригинални, а део тих резултата је већ публикован – један рад у врхунском (M21), један рад у међународном часопису (M23) и један рад у часопису од националног значаја (M52). Такође, део резултата је представљен на две међународне конференције.

Оцена самосталности научног рада кандидата (до 100 речи)

Кандидат је при изради ове докторске дисертације показао висок степен самосталности, како током експерименталног рада где је морао да овлада различитим методама раздвајања, анализе и синтезе, тако и при интерпретацији добијених резултата.

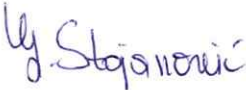



### ЗАКЉУЧАК (до 100 речи)

Имајући у виду актуелност обрађене проблематике и остварене научне резултате кандидата, чланови Комисије предлажу Наставно-научном већу Природно-математичког факултета у Нишу, као и Научно-стручном већу за природно-математичке науке Универзитета у Нишу, да се докторска дисертација под насловом „Испитивање реакција грађења ацетала помоћу трифенилфосфина и угљен-тетрахлорида и оксидативним аминовањем метил-кетона помоћу јода и амина” прихвати и да се кандидату Милану Нешићу, дипломираном хемичару, одобри њена усмена одбрана.

### КОМИСИЈА

Број одлуке Научно-стручног већа за природно математичке науке о именовању Комисије 8/17-01-009/23-005

Датум именовања Комисије 16.10.2023.

Р. бр.	Име и презиме, звање		Потпис
1.	др Гордана Стојановић, ред. проф.	председник	
	НО Хемија УНО Органска хемија и биохемија (Научна област)	Природно-математички факултет у Нишу (Установа у којој је запослен)	
2.	др Душан Сладић, ред. проф. (у пензији)	члан	
	НО Хемија УНО Органска хемија (Научна област)	Хемијски факултет у Београду (Установа у којој је запослен)	
3.	др Иван Палић, ванредни проф.	члан	
	НО Хемија УНО Органска хемија и биохемија (Научна област)	Природно-математички факултет у Нишу (Установа у којој је запослен)	
4.	др Нико Радуловић, ред. проф.	ментор, члан	
	НО Хемија УНО Органска хемија и биохемија (Научна област)	Природно-математички факултет у Нишу (Установа у којој је запослен)	

Датум и место:

18.10.2023, у Нишу и Београду