

**NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU
TEHNOLOŠKO-METALURŠKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Predmet: Referat o urađenoj doktorskoj disertaciji kandidata Ismaila Ajaja

Na sednici Nastavno-naučnog veća Tehnološko-metalurškog fakulteta, Univerziteta u Beogradu, održanoj 26.02.2015. godine (odluka br. 35/72 od 26.02.2015. godine.), imenovani smo za članove Komisije za pregled, ocenu i odbranu doktorske disertacije kandidata Ismaila Ajaja pod nazivom: **"Sinteza, struktura i svojstva 2(6)-hidroksi-6(2)-okso-N(1),4-disupstituisanih-1,2(1,6)-dihidropiridina-3-karbonitrila i njihovih azo derivata"**

Posle pregleda dostavljene Disertacije i drugih pratećih materijala i razgovora sa Kandidatom, Komisija je sačinila sledeći

**REFERAT
o urađenoj doktorskoj disertaciji**

1. UVOD

1.1. Hronologija odobravanja i izrade disertacije

- 30.01.2014. – Na sednici Nastavno-naučnog veća Tehnološko-metalurškog fakulteta doneta je Odluka (br. 35/10 od 04.02.2014. godine) o imenovanju Komisije za ocenu naučne zasnovanosti teme doktorske disertacije Ismaila Ajaja, pod nazivom: "Sinteza, struktura i svojstva 2(6)-hidroksi-6(2)-okso-N(1),4-disupstituisanih-1,2(1,6)-dihidropiridina-3-karbonitrila i njihovih azo derivata".
- 27.02.2014. – Na sednici Nastavno-naučnog veća Tehnološko-metalurškog fakulteta doneta je Odluka (br. 35/30 od 03.03.2014. godine) o prihvatanju Referata Komisije za ocenu podobnosti teme i odobrenju izrade doktorske disertacije Ismaila Ajaja pod nazivom: "Sinteza, struktura i svojstva 2(6)-hidroksi-6(2)-okso-N(1),4-disupstituisanih-1,2(1,6)-dihidropiridina-3-karbonitrila i njihovih azo derivata", a za mentora ove doktorske disertacije imenovan je dr Aleksandar Marinković, docent TMF-a.
- 27.03.2014. – Na sednici Veća naučnih oblasti prirodnih nauka Univerziteta u Beogradu data je saglasnost (Odluka br. 61206-1365/2-14 od 27.03.2014. god., 1083/1 od 02.04.2014. god.) na predlog teme doktorske disertacije Ismaila Ajaja pod nazivom: "Sinteza, struktura i svojstva 2(6)-hidroksi-6(2)-okso-N(1),4-disupstituisanih-1,2(1,6)-dihidropiridina-3-karbonitrila i njihovih azo derivata".

- 26.02.2015. – Na sednici Nastavno-naučnog veća Tehnološko-metalurškog fakulteta doneta je Odluka (br. 35/72 od 26.02.2015. godine) o imenovanju Komisije za ocenu i odbranu doktorske disertacije Ismaila Ajaja, pod nazivom: "Sinteza, struktura i svojstva 2(6)-hidroksi-6(2)-okso-*N*(1),4-disupstituisanih-1,2(1,6)-dihidro-piridina-3-karbonitrila i njihovih azo derivata".

1.2. Naučna oblast disertacije

Istraživanja u okviru ove doktorske disertacije pripadaju naučnoj oblasti Hemija i hemijska tehnologija, za koju je matičan Tehnološko-metalurški fakultet Univerziteta u Beogradu.

Mentor dr Aleksandar Marinković, docent TMF-a, je do sada iz ove oblasti publikovao 49 radova (3 M21, 9 M22 i 37 M23) u časopisima koji su na SCI listi, rukovodio je izradom 3 odbranjene doktorske disertacije, i bio član 3 komisije odbranijenih doktorskih disertacija, što govori o kompetentnosti mentora da rukovodi izradom ove doktorske disertacije.

1.3. Biografski podaci o kandidatu

Ismail Abdalrhman Ajaj je rođen 10.07.1979. godine u Zliten-u, Libija, gde je završio osnovno obrazovanje. Osnovne studije na Fakultetu za nauku, Univerziteta 7 Oktobar, upisao je 1996/1997. Diplomski rad pod nazivom "Study of the effect of time polymerization on the properties of Low Density Polyethylene " odbranio je 1999/2000 godine na katedri za Hemiju. Magistarske studije je upisao na Fakultetu za Umetnost i nauku, Almergheb Univerziteta, Zliten, Libija, školske 2001/2002 godine. Magistarsku tezu pod naslovom "Synthesis and Spectral Characterization of Nickel, Copper, Cobalt and Mercury Complexes of Substituted Thiourea 1,3-Bis-(Pyridine-2-yl)-2-Thiourea" odbranio je 2005 godine. Školske 2010/11. započeo je izradu doktorske disertacije na Tehnološko-metalurškom fakultetu, Univerziteta u Beogradu, studijski program Hemija i hemijska tehnologija.

Oblast naučnoistraživačkog rada Ismail-a Ajaja obuhvata sintezu, karakterizaciju i ispitivanje svojstava organskih jedinjenja prirodnog i sintetskog porekla. Ismail Ajaj je do sada objavio tri rada sa SCI liste, dva u istaknutom međunarodnom časopisu (M₂₂) i jedan u međunarodnom časopisu M₂₃ kategorije.

Ismail Ajaj govori engleski jezik. Osim toga, odlično poznaje rad na računaru, kao i na instrumentima koji se koriste za karakterizaciju organskih jedinjenja (UV/vis, FTIR i NMR).

2. OPIS DISERTACIJE

2.1. Sadržaj disertacije

Doktorska disertacija Ismaila Ajaja, sadrži 242 strana u okviru kojih se nalazi 6 poglavlja, sa ukupno 102 slike, 66 tabela i 247 literaturnih navoda. Doktorska disertacija sadrži: Uvod, Teorijski deo, Eksperimentalni deo, Rezultate i diskusiju, Zaključak i Literaturu. Na početku disertacije dati su izvodi na srpskom i engleskom jeziku. Po svojoj formi i sadržaju,

podneti rad zadovoljava sve standarde propisane od strane Univerziteta u Beogradu za doktorsku disertaciju.

2.2. Kratak prikaz pojedinačnih poglavlja

U Uvodu su obrazloženi predmet i ciljevi istraživanja, kao i naučni doprinos doktorske teze koji se odnosi na sintezu 2(6)-hidroksi-6(2)-okso-*N*(1),4-disupstituisanih-1,2(1,6)-dihidropiridina-3-karbonitrila i njihovih azo derivata u cilju proučavanja strukture, stanja tautomerne ravnoteže, solvatomizma i uticaja elektronskih efekata supstituenata na raspodelu elektronske gustine, UV/vis spektre i NMR hemijska pomeranja.

U okviru **Teorijskog dela** doktorske disertacije dat je pregled u literaturi prikazanih relevantnih istraživanja vezanih za:

- sintezu, strukturu i svojstva derivata koji sadrže piridonsku strukturu i njihovih azo derivata;
- metode sinteze azo derivata piridona i piridona primenom klasične termalne i metode pod dejstvom mikrotalasa;
- eksperimentalne i teorijske metode ispitivanja stanja ravnoteže tautomernih oblika i uticaja strukture na konstantu ravnoteže;
- metode korelacione analize u organskoj hemiji (linear free energy relationships - LFER); U okviru ovog poglavlja su prikazani principi LFER analize i efekti supstituenata: polarni (induktivni/efekat polja) i rezonacioni efekat. Analizirani su primeri korišćenja klasične Hammett-ove i proširene Hammett-ove jednačine, kao i Yukawa-Tsuno jednačine. Obrazložena je upotreba različitih konstanti supstituenata (σ , σ_I , σ_R , σ_R^0 , σ^+ , σ^-) u navedenim jednačinama, njihova upotreba za određivanje mehanizama organskih reakcija i prenosa elektronskih efekata supstituenata, preko znaka i veličine reakcionih konstanti (ρ , ρ_I , ρ_R).
- linearnu korelaciju solvatacionih energija (linear solvation energy relationship - LSER) koja obuhvata proučavanje uticaja solvatacije na apsorpcione spektre, prikaz LSER, Kamlet-Taft i Katalan (Catalán) modela;
- određivanje optimalne geometrije primenom teorije funkcionala gustine (density functional theory - DFT), koja se primenjuje za opisivanje rastvorenih organskih molekula sa mogućnošću procene transfera elektronske gustine između donora i akceptora, kao i za proučavanje uticaja molekulske geometrije na unutar molekularni prenos naelektrisanja (intra-molecular charge transfer – ICT).

Prikazani su najvažniji teorijski aspekti, kao i pregled relevantne literature za sve navedene oblasti koje su od interesa za disertaciju.

Eksperimentalni deo obuhvata prikaz sinteza serije derivata piridona primenom klasičnih metoda i primenom mikrotalasnog zračenja: 2(6)-hidroksi-4-metil-6(2)-okso-*N*(1)-(supstituisanih fenil)-1,2(1,6)-dihidropiridina-3-karbonitrila - 16 derivata, i 11 jedinjenja serije (*Z*)-5-[2-(supstituisani fenil)hidrazo]-4-metil-2,6-diokso-1-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-karbonitrila. Sintetisana jedinjenja imaju različite supstituente u *meta*- i *para*- položaju fenilnog prstena. Opisane su metode i rezultati karakterizacije sintetisanih jedinjenja (FTIR, ^1H i ^{13}C

NMR, HPLC-HRMS), određivanje UV/vis apsorpcionih maksimuma u izabranim rastvaračima različite polarnosti. Takođe, korišćene su računarske metode korišćene za optimizaciju geometrije sintetisanih derivata piridona, B3LYP/6-311G(d,p) ili B3LYP/6-311++G(3df,3pd) metod, za izračunavanje teorijskih NMR spektara GIAO/WP04/aug-cc-pVDZ metod i za izračunavanje teorijskih UV/vis spektara time dependent DFT metod (TD-DFT). U teorijskim proračunima je korišćen programski paket Gaussian 03W i PCM metoda za simulaciju efekata solvatacije. Baderova (Atoms in Molecules (AIM)) analiza raspodele elektronske gustine na optimizovanim geometrijama je urađena kako bi se analizirala raspodela ukupne elektronske gustine u osnovnom i pobuđenom stanju molekula. Vrednosti elektronskih energija tautomera i atomskih naelektrisanja (ChelpG metod) su izračunate za optimizovane geomtrije.

U poglavlju **Rezultati i diskusija** prikazane su četiri grupe rezultata:

U okviru prvog dela prikazani su rezultati sinteze 2(6)-hidroksi-4-metil-6(2)-okso-*N*(1)-(supsttuisanih fenil)-1,2(1,6)-dihidropiridina-3-karbonitrila. Kao proizvod dobija se smeša tautomernih oblika. Na osnovu korelacionih spektara (HMBC i HSQC) i kvantitativnih ^1H i ^{13}C NMR definisani su signali i određeno je stanje tautomerne ravnoteže, kao i izračunavanje konstanti ravnoteže u DMSO- d_6 . Rezultati LFER analize, tj. ispitivanja uticaja efekata *meta*- i *para*-supsttuenata prisutnih na fenilnom jezgru na stanje tautomerne ravnoteže (LFER analiza), su ukazali na specifičan uticaj elektron-donorskih (paraboličan) i elektron-akceptorskih supsttuenata (linearan) na izračunate konstante K_T ravnoteže. Reakcijom diazotovanja je dokazano da se dobija stabilniji tautomer (*Z*)-4-metil-5-[2-(4-nitrofenil)hidrazo]-2,6-diokso-1-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-karbonitril koji nastaje kao rezultat pomeranja tautomerne ravnoteže od azo oblika ka hidrazo obliku.

U okviru druge grupe rezultata prikazana je metodologija određivanja tautomerne ravnoteže na osnovu snimljenih UV/vis spektara primenom definisanog algoritma. Tri serije *metoksi*-, *hlor*- i *nitro*-supsttuisanih 3-cijano-4-(2-, 3- i 4-supsttuisanih fenil)-6-fenil-2(1*H*)-piridona su ispitivane u cilju određivanja stanja tautomerne ravnoteže piridon/hidroksipiridin (PY/HP) snimanjem UV/vis spektara u 17 rastvarača različite polarnosti. Prednosti UV/vis spektroskopije se baziraju na različitim spektralnim karakteristikama tautomera, a stanje tautomerne ravnoteže zavisi od sledećih parametara: uticaja rastvarača, efekata supsttuenata, kiselosti, temperature itd., koji se mogu analizirati sa aspekta eksperimentalnih i teoretski dobijenih rezultata. Primenjena je metoda dekonvolucije (razlaganja) snimljenih UV/vis spektara primenom matematičkog modela i određeno je stanje tautomerne ravnoteže ispitivane serije piridona. Određivanjem konstanti ravnoteže utvrđeno je da aprotični dipolarni rastvarači utiču na pomeranje ravnoteže ka HP obliku, a suprotno važi za piridonski oblik. Rezultati LSER analize, primenom Kamlet-Taftov-ovog i Catalán-ovog modela, ukazuju na značaj efekata dipolarnosti i polarizabilnosti rastvarača koji izazivaju batohromno pomeranje. Rezultati LFER analize ukazuju da efekti rastvarača, takođe, značajno utiču na način prenošenja efekata supsttuenata, pri čemu se uočava pozitivan solvatohromizam za sva jedinjenja, izuzev za jedinjenja sa *orto*-metoksi, kao i *orto*- i *meta*-hlor i nitro supsttuisana jedinjenja u DMSO, DMF i DMAc. TD-DFT izračunavanja su pokazala da veličina uticaja supsttuenata zavisi od položaja supsttuenta i

značajno utiče na konjugaciju i ICT karakter 2(1*H*)-piridona. Rezultati dobijeni Bader-ovom analizom ukazuju da: *metoksi* supstituent indukuje ICT sa supstituisanog prstena ka ostatku molekula; *nitro* supstituent dovodi do suprotnog efekta, tj. ICT proces se dešava ka supstituisanom prstenu od dva preostala prstena, a hlorni supstituent utiče na mali interzitet ICT.

Treća grupa rezultata se odnosi na ispitivanje, primenom metodologije korišćene u drugom delu, i analizu stanja tautomerne ravnoteže (2-PY/6-PY oblik) 2(6)-hidroksi-4-metil-6(2)-okso-*N*(1)-(supstituisanih fenil)-1,2(1,6)-dihidropiridina-3-karbonitrila (16 derivata) u različitim rastvaračima na osnovu UV/vis i NMR podataka. Teorijska izračunavanja geometrije, UV/vis i NMR spektara ispitivanih jedinjenja su izvedena pomoću kvantno-hemijskih metoda (DFT). Struktura, ¹³C NMR hemijska pomeranja, atomska naelektrisanja i ukupno naelektrisanje omogućavaju jasnije sagledavanje uticaja strukture na prenošenje elektronskih efekata supstituenata. Korelacija UV/vis i ¹³C NMR SCS podataka sa efektima supstituenata je urađena primenom principa korelacije slobodnih energija (LFER). Korelaciona analiza je primenjena na hemijska pomeranja koja su indukovana prisustvom supstituenta (*SCS*) u odnosu na vrednosti konstanti supstituenata, σ , u monoparametarskom SSP modelu, induktivnog efekta (σ_I) i rezonacionih parametara (σ_R) u dvoparametarskom DSP modelu. UV/vis i NMR analize su ukazale da su oba tautomerna oblika (2-PY/6-PY) prisutna u svim ispitivanim rastvaračima, izuzev *para*-hidroksi derivata koji postoji u 2-PY obliku (DMSO, DMF i DMAc).

Četvrta grupa rezultata je posvećena ispitivanjima stanja tautomerne ravnoteže jedanaest novih 5-arilazo-4-metil-2,6-dioksa-*N*(1)-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-karbonitrilnih boja primenom metodologije prikazane u drugom delu poglavlja Rezultati i diskusija. Stanje ravnoteže je procenjeno na osnovu analize UV/vis spektara. Metoda linearnih korelacija solvatacionih energija (LSER) je korišćena za objašnjenje uticaja rastvarača na stanje tautomerne ravnoteže, a Kamlet-Taft-ova jednačina za procenu interakcija rastvarač-rastvorena supstanca. Uočeno je da supstituenti menjaju obim konjugacije i utiču na ICT karakter ispitivanih jedinjenja. LFER metode su primenjene kako bi se analizirao uticaj elektronskih efekata supstituenata na SCS NMR hemijska pomeranja (*SCS*) sa konstantama supstituenata σ korišćenjem SSP (jednparametarske), induktivne (σ_I) i rezonacione (σ_R) konstante korišćenjem DSP (dvoparametarske) jednačine. DFT izračunavanja su omogućila bolje sagledavanje uticaja molekulskih konformacija na prenos elektronskih efekata supstituenata, kao i interakcijama rastvarač- rastvorena supstanca na stanje tautomerne ravnoteže.

Zaključak sadrži sumirane zaključke i komentare rezultata dobijenih u ovoj disertaciji uz naglašavanje njenog naučnog doprinosa.

Literatura koja je korišćena prilikom izrade doktorske disertacije sadrži 247 navoda.

Prilog sadrži biografiju kandidata, izjavu o autorstvu, izjavu o istovetnosti štampane i elektronske verzije rada i izjavu o korišćenju.

3. OCENA DISERTACIJE

3.1. Savremenost i originalnost

Odnos strukture molekula i svojstava je značajna oblast koja se intenzivno proučava u organskoj hemiji. U poslednjoj deceniji postavljeno je više teoretskih modela, koji osim biološke aktivnosti (QSAR), uspešno predviđaju fizičko-hemijska svojstva jedinjenja (QSPR), analiziraju elektronsku strukturu molekula (LFER), kao i interakcije rastvorene supstance sa rastvaračem (LSER).

Piridonska struktura je veoma važna strukturna jedinica u mnogim sintetskim i prirodnim proizvodima. Ispitivanje stanja tautomerne ravnoteže jedinjenja koja sadrže piridonske strukturne elemente, kao i odgovarajućih azo derivata dobijenih iz piridona, tipa tautomerne ravnoteže (CH-NH, NH-OH, OH-OH prototropne tautomerije u okviru piridonskih struktura i azo-hidrazon tautomerije azo boja) je od presudnog značaja za tumačenje fizičko-hemijskih svojstava ispitivanih jedinjenja i razumevanja njihove elektronske strukture. Ispitivanje stanja tautomerne ravnoteže podrazumeva i kvantifikaciju tj. određivanje udela tautomernih oblika u različitim rastvaračima definisanjem konstante ravnoteže.

Različiti derivati piridona pokazuju veoma širok spektar bioloških i farmakoloških aktivnosti i predmet su mnogobrojnih istraživanja u medicinskoj hemiji, pre svega zbog svog antibakterijskog, antifungalnog, antiinflamatornog, antiviralnog i antitumornog dejstva. Dva derivata piridona - Milrinone and Amrinone su kardiotonici; Pilicides i Curlicides su antibiotici, a Perampanel je antiepileptik. Osim toga derivati piridona se koriste u proizvodnji boja, pigmenta, aditiva za goriva i ulja, kiselo-baznih indikatora, stabilizatora za polimere i premaze što ukazuje na značaj prikazanih istraživanja.

3.2. Osvrt na referentnu i korišćenu literaturu

U toku izrade doktorske disertacije kandidat je pregledao obimnu literaturu koja se odnosi na metode sinteze jedinjenja koja sadrže piridonsku strukturu, karakteristične reakcije modifikacije derivata piridona i oblasti njihove primene. Navedena je literatura koja se odnosi na poznate LSER modele korelacije solvatohromnih parametara rastvarača. Prikazana su dosadašnja saznanja koja se odnose na primenu i analizu različitih LFER modela na ^{13}C NMR hemijska pomeranja, analizu prenošenja elektronskih efekata supstituenata (Hammet-ov, Reynolds-ov i Yukawa-Tsuno model). Napravljen je i kratak osvrt na najbitnije postavke teoretskih izračunavanja, *ab-initio* metoda, koja se primenjuju za definisanje geometrije i strukture ispitivanih jedinjenja. Pored radova koji su predstavljali osnovu za eksperimentalni deo rada i modele koji su primenjeni u disertaciji, pregledani su i najnoviji naučni radovi vezani za biološku i farmakološku aktivnost derivata piridona.

3.3. Opis i adekvatnost primenjenih naučnih metoda

Sva jedinjenja su sintetisana prema postupcima iz literature ili modifikacijama poznatih metoda. Struktura jedinjenja je potvrđena primenom UV/vis, FTIR, ^1H i ^{13}C NMR metoda, takođe i primenom korelacionih tehnika, HMBC i HSQC, a čistoća je potvrđena na osnovu rezultata elementarne analize i HPLC-HRMS metode, kao i temperature topljenja.

Za proučavanje solvatohromnih svojstava sintetisanih jedinjenja korišćene su eksperimentalna i teoretska metodologija. Uticaj rastvarača i supstituenata na pomeranje UV/vis apsorpcionih maksimuma je proučavan primenom LSER i LFER metoda. Određivanje udela tautomera izvršeno je primenom rezolucione metode tj. određivanjem broja i položaja apsorpcionih maksimuma tautomera primenom drugog i četvrtog izvoda UV/vis spektara, kao i teoretske metode određivanja spektralnih karakteristika prisutnih tautomera. Intramolekulski prenos naelektrisanja (ICT) je ispitivan primenom LSER metoda i kvatno-hemijskim metodama izračunavanjem energija prelaza, energija HOMO-LUMO orbitala, kao i na osnovu Bader-ove AIM analize. Rezultati Baderove analize omogućili su bolji uvid u ICT karakter ispitivanih jedinjenja u zavisnosti od prisutnih supstituenata i rastvarača.

Elektronska struktura ispitivanih jedinjenja je proučavana primenom LFERs jednačina na ^{13}C NMR vrednosti hemijskih pomeranja i UV/vis podatke. Primenjene LFERs jednačine (SSP, DSP) su se uspešno koristile za korelaciju ^{13}C SCS i ν_{max} vrednosti proučavanih molekula sa odgovarajućim konstantama supstituenata i proučavanje prenošenja elektronskih efekata supstituenata.

Geometrije proučavanih molekula i NBO atomska naelektrisanja su izračunate primenom DFT metode, pomoću B3LYP/6-311G(d,p) bazis seta. ^{13}C NMR hemijska pomeranja su izračunata GIAO/WP04/aug-cc-pVDZ metodom i daju dodatni uvid u uticaj strukture na prenošenje elektronskih efekata supstituenata.

3.4. Primenljivosti ostvarenih rezultata

U literaturnom pregledu doktorske disertacije navedeno je 247 literaturnih navoda, od kojih najveći broj čine najnoviji radovi iz međunarodnih časopisa sa tematikom značajnom za izradu doktorske disertacije. Navedene reference sadrže eksperimentalne rezultate obimnih istraživanja, analizu i diskusiju dobijenih rezultata i izvedene zaključke, kao i teorijske osnove primenjenih metoda ispitivanja, njihove mogućnosti i ograničenja. Kandidat je proširio do sada poznata saznanja o postupcima sinteze, ispitivanja fizičko-hemijskih svojstava i definisanja elektronske strukture i stanja tautomerne ravnoteže ispitivanih jedinjenja.

Jedan od glavnih zadataka današnje hemije je da se iz mnoštva jedinjenja što bolje odaberu i sintetišu jedinjenja za koja se, na osnovu hemijske strukture, na određeni način predviđa tj. procenjuje da će imati unapred zadata fizičko-hemijska svojstva i biološku aktivnost. Odnos strukture i bioloških svojstava molekula intenzivno se proučava sa ciljem da se identifikuju oni strukturni elementi koji su odgovorni za aktivnost, ali i za neželjena dejstva. Prema dosadašnjim

istraživanjima, elektronska struktura, odnosno raspodela elektronske gustine u molekulu i upostavljanje vodoničnih veza sa ciljnim mestima su elementi od suštinskog značaja i leže u osnovi mehanizma biološkog dejstva molekula.

Iz obrazloženja predložene teme doktorske disertacije i objavljenih radova koje je kandidat priložio, kao i iz popisa literature koja je korišćena u istraživanju, uočava se adekvatno poznavanje predmetne oblasti istraživanja, kao i poznavanje aktuelnog stanja istraživanja u ovoj oblasti. Rezultati istraživanja mogu poslužiti za bolje razumevanje elektronske strukture i svojstava proučavanih piridona kao opšteg modela koji je primenjiv za ispitivanje drugih molekula od interesa.

3.5. Ocena dostignutih sposobnosti kandidata za samostalni naučni rad

Kandidat mr Ismail Ajaj, je tokom pripreme i realizacije eksperimenata, analize i modelovanja dobijenih rezultata, u okviru izrade doktorske disertacije, pokazao stručnost, kreativnost i sistematičnost. Komisija smatra da kandidat poseduje sve kvalitete koji su neophodni za samostalan naučni rad.

4. OSTVARENI NAUČNI DOPRINOS

4.1. Prikaz ostvarenih naučnih doprinosa

U cilju proučavanja strukture i svojstava piridona i njihovih azo derivata, u ovom radu su sintetisane dve serije jedinjenja:

- a) 2(6)-hidroksi-4-metil-6(2)-okso-*N*(1)-(supstituisani fenil)-1,2(1,6)-dihidropiridina-3-karbonitrili koji obuhvataju 16 derivata i
- b) 5-arilazo-4-metil-2,6-dioksa-*N*(1)-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-karbonitrilnih koja koje obuhvataju 11 jedinjenja.

Za proučavanje strukture i solvatohromizma sintetisanih jedinjenja korišćena je eksperimentalna i teoretska metodologija (quantum chemical study). Solvatohromizam, odnosno pomeranje apsorpcionih maksimuma i intramolekulski prenos naelektrisanja je ispitan snimanjem apsorpcionih spektara u setu rastvarača različite polarnosti, a zatim korelacionom analizom primenom Kamlet-Taft-ovog i Catalán-ovog modela koji uključuju dva različita seta parametara rastvarača.

Glavni faktor koji utiče na pomeranje apsorpcionih maksimuma je dipolarnost i polarizabilnost rastvarača, dok su specifični efekti (proton-donorski - HBD i proton-akceptorski HBA efekti) od manjeg značaja. Sa povećanjem polarizabilnosti rastvarača dolazi do batohromnog pomeranja apsorpcionih maksimuma. Specifične interakcije koje se ispoljavaju kroz vodonično vezivanje, izražene kao HBD i HBA efekti, mogu se pripisati, uglavnom, karbonilnim grupama i vodoniku hidroksilne grupe. Osim toga, različiti supstituenti značajno menjaju veličinu konjugacije u proučavanim molekulima i utiču na njihov ICT karakter. Korelacioni rezultati dovode do zaključka da solvatohromna svojstva predstavljaju posledicu

ukupnog efekta geometrije molekula koja, isto tako, zavise od elektronskih efekata supstituenata koji se prenose kroz π -konjugovani sistem ispitivanih jedinjenja.

Primenjena LFER analiza (SSP i DSP model) se pokazala kao uspešan metod za korelaciju ^{13}C SCS vrednosti proučavanih molekula derivata piridona sa odgovarajućim konstantama supstituenata. Sve korelacije su dobrog do odličnog kvaliteta što ukazuje na činjenicu da su efekti supstituenata na ^{13}C SCS vrednosti elektronske prirode. Koncept π -polarizacije (lokalizovane i proširene π -polarizacije) veoma dobro objašnjava normalni na C_1 , C_5 i C_6 i reverzni (obrnuti) efekat supstituenta na C_2 , C_3 i C_4 atom. Kvantno-hemijska izračunavanja ^{13}C NMR hemijskih pomeranja, atomskih i ukupnih naelektrisanja atoma u molekulu daju bolji uvid u načine prenošenja elektronskih efekata supstituenata.

Ista metodologija je primenjena i na proučavanje strukture, solvatohromizma i tautomerije molekula 5-arilazo-4-metil-2,6-dioksa-*N*(1)-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-karbonitrilnih boja. Na osnovu analize UV/vis spektara proučavan je položaj azo-hidrazo tautomerne ravnoteže molekula. Metoda linearnih korelacija solvatacionih energija (LSER) je korišćena za objašnjenje uticaja rastvarača na stanje tautomerne ravnoteže korišćenjem Kamlet-Taft-ovog modela. Uočeno je da prisutni supstituenti u molekulu menjaju obim konjugacije i utiču na ICT karakter ispitivanih jedinjenja. LFER metode su primenjene kako bi se analizirao uticaj elektronskih efekata supstituenata na NMR hemijska pomeranja usled prisustva supstituenata (SCS) pomoću SSP (jednoparametarskog) i DSP (dvoparametarskog) modela pri čemu je utvrđen normalni efekat supstituenata na C_5 atom, a reverzni na C_2 , C_3 , C_4 i C_6 atomima.

Proučavanje prirode i mehanizma prenošenja elektronskih efekata supstituenata je upotpunjeno poređenjem proučavane serije 2(6)-hidroksi-4-metil-6(2)-okso-*N*(1)-(supstituisanih fenil)-1,2(1,6)-dihidropiridina-3-karbonitrila sa strukturno sličnim serijama piridona i poređenjem korelacionih rezultata dobijenih upotrebom SSP i DSP modela. Doprinos prenošenja elektronskih efekata proširenom π -polarizacijom i rezonancijom zavisi, pre svega, od geometrije molekula tj. diedralnog ugla između supstituisanog fenilnog prstena i centralnog piridonskog prstena.

Kvantno-hemijsko izračunavanje ravnotežnih udela tautomera, naelektrisanja i odgovarajućih UV/vis i NMR spektara su bazirana na Boltzman-ovoj analizi. Geometrije svih konformera su optimizovane, izračunata su atomska i ukupna naelektrisanja molekula, kao i energija svakog molekula. Za svaki tautomer je određen udeo u ravnoteži na osnovu formule za Boltzmann-ovu raspodelu, i kao takvi su potom korišćeni za izračunavanje doprinosa naelektrisanja pojedinih konformera ukupnom naelektrisanju na odgovarajućem centru i njihovim sabiranjem preko svih doprinosa.

Rezultati ostvareni u ovoj disertaciji doprinose proširenju fundamentalnih znanja iz oblasti sinteze, strukture i svojstava derivata 2(6)-hidroksi-4-metil-6(2)-okso-*N*(1)-(supstituisanih fenil)-1,2(1,6)-dihidropiridina-3-karbonitrila i njihovih azo derivata. Rezultati istraživanja takođe mogu poslužiti za bolje razumevanje elektronske strukture i svojstava proučavanih jedinjenja i strukturno sličnih jedinjenja što predstavlja dobru osnovu za potpunije sagledavanje njihovih svojstava i biološke aktivnosti.

4.2. Kritička analiza rezultata istraživanja

Istraživanja kojima se bavi ova doktorska disertacija su koncipirana na osnovu definisanih ciljeva i detaljnog literaturnog pregleda iz oblasti proučavanja solvatohromizma, prenošenja elektronskih efekata supstituenata i ispitivanja tautomerne ravnoteže organskih molekula. Metodologije istraživanja zastupljene u literaturi (LFER, LSER i određivanja stanja tautomerne ravnoteže) su u ovoj disertaciji primenjene na molekule derivata piridona i azo boja. Rezultati iz različitih eksperimenata su u saglasnosti i međusobno se dopunjuju, što ukazuje na adekvatan izbor postupaka i metodologije ispitivanja.

4.3. Verifikacija naučnih doprinosa disertacije

Iz disertacije su do sada publikovana dva rada u istaknutim časopisima međunarodnog značaja. Deo rezultata koji se odnosi na proučavanje solvatohromizma, stanja tautomerne ravnoteže i prenošenja elektronskih efekata supstituenata, odnosno raspodela elektronske gustine proučavanih molekula, prikazanih u trećoj i četvrtoj grupi u poglavlju Rezultati i diskusija je u pripremi za publikovanje u međunarodnim časopisima.

4.4. Verifikacija rezultata u časopisima i saopštenjima na konferencijama

Kandidat Ismail Ajaj, je svoje rezultate potvrdio objavljivanjem radova u vodećim međunarodnim časopisima. Iz disertacije su proistekla dva rada objavljena u istaknutim međunarodnim časopisima.

Spisak objavljenih radova i saopštenja

Radovi objavljeni u časopisima međunarodnog značaja - M20

– Radovi u istaknutom međunarodnom časopisu (M22) koji čine deo doktorske disertacije

1. **Ajaj, I.**, Mijin, D., Maslak, V., Brković, D., Milčić, M., Todorović, N., Assaleh, F., Marinković, A.: A simple and convenient synthesis of tautomeric (6 or 2)-hydroxy-4-methyl-(2 or 6)-oxo-1-(substituted phenyl)-(1,2 or 1,6)-dihydropyridine-3-carbonitriles, *Monatshefte Für Chemie*, vol. 144, pp. 665-675, 2013 (**IF 1,629**) (ISSN 0026-9247) (DOI:10.1007/s00706-012-0911-5)
2. **Ajaj, I.**, Markovski, J., Marković, J., Jovanović, M., Milčić, M., Assaleh, F., Marinković, A.: Solvent and structural effects in tautomeric 3-cyano-4-(substituted phenyl)-6-phenyl-2(1H)-pyridones: experimental and quantum chemical study, *Structural Chemistry*, vol. 25, pp. 1257-1270, 2014 (**IF 1,772**) (ISSN: 1040-0400 (print version), ISSN: 1572-9001 (electronic version)) (DOI: 10.1007/s11224-014-0401-y)

– Rad u međunarodnom časopisu – M23

3. Rančić, M., Trišović, N., Milčić, M., **Ajaj, I.**, Marinković, A.: Experimental and theoretical study of substituent effect on ^{13}C NMR chemical shifts of 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones, *Journal of Molecular Structure*, vol. 1049, pp. 59-68, 2013 (**IF 1,404**) (ISSN 0022-2860) (DOI: 10.1016/j.molstruc.2013.06.027)

Zbornici međunarodnih naučnih skupova – M30

– Saopštenje sa međunarodnog naučnog skupa štampano u celini – M33

1. Rusmirović, J., Tomić, V., Milošević, L., **Ajaj, I.**, Popović, I., Markovski, J., Marinković, A.: "The effect of SiO_2 nanofillers on the mechanical properties of unsaturated polyester resins based on recycled PET," - *4th International Conference Economics and Management-Based on New Technologies EMO^{NT} 2014*, Vrnjačka Banja, Serbia, 2014., pp 302-308. (ISBN 978-86-6075-045-9)

2. Tomić, V., Rusmirović, J., Popović, I., **Ajaj, I.**, Vuruna, M., Rančić, M., Marinković A.: "Synthesys of the plasticizer dialkyl terephthalate used in rubber processing," - *4th International Conference Economics and Management-Based on New Technologies EMO^{NT} 2014*, Vrnjačka Banja, Serbia, 2014., pp 340-345. (ISBN 978-86-6075-045-9)

Zbornici skupova nacionalnog značaja – M60

– Saopštenje sa skupa nacionalnog značaja štampano u izvodu – M64

1. **Ajaj, I.**, Markovski, J., Mijin, D., Rančić, M., Milčić, M., Marinković, A.: "Uticaj rastvarača na tautomernu ravnotežu 6(2)-hidroksi-4-metil-2(6)-okso-1-(supstituisanih fenil)-1,2(1,6)-dihidropiridin-3-karbonitrila," - *51. Savetovanje srpskog hemijskog društva 2014*, Niš, Srbija, 2014, pp. 105.

5. ZAKLJUČAK I PREDLOG

Kratak osvrt na disertaciju u celini

Na osnovu svega napred iznetog Komisija smatra da doktorska disertacija Ismaila Ajaja, pod nazivom: "**Sinteza, struktura i svojstva 2(6)-hidroksi-6(2)-okso-N(1),4-disupstituisanih-1,2(1,6)-dihidropiridina-3-karbonitrila i njihovih azo derivata**", predstavlja značajan i originalni naučni doprinos u oblasti Hemije i hemijske tehnologije, što je potvrđeno objavljivanjem radova u međunarodnim časopisima.

Predlog Komisije Nastavno-naučnom veću

Imajući u vidu kvalitet, obim i naučni doprinos postignutih rezultata, Komisija predlaže Nastavno-naučnom veću Tehnološko-metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati ovaj Referat i da ga zajedno sa podnetom disertacijom Ismaila Ajaja pod nazivom: "**Sinteza, struktura i svojstva 2(6)-hidroksi-6(2)-okso-N(1),4-disupstituisanih-1,2(1,6)-dihidropiridina-3-karbonitrila i njihovih azo derivata**" izloži na uvid javnosti u zakonski predviđenom roku i uputi na konačno usvajanje Veću naučnih oblasti prirodnih nauka Univerziteta u Beogradu, kako bi se stekli uslovi da se kandidat pozove na usmenu odbranu disertacije.

Beograd, 30.03.2015.

ČLANOVI KOMISIJE

Dr Aleksandar Marinković, docent
Tehnološko-metalurški fakultet Univerziteta u Beogradu

Dr Gordana Ušćumlić, red. prof.
Tehnološko-metalurški fakultet Univerziteta u Beogradu

Dr Dušan Mijin, red. prof.
Tehnološko-metalurški fakultet Univerziteta u Beogradu

Dr Miloš Milčić, vanredni profesor
Hemijski fakultet Univerziteta u Beogradu