

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

Предмет: Реферат о урађеној докторској дисертацији кандидата Јулијане Тадић

Одлуком бр. 35/158 од 29.06.2021. године, именовани смо за чланове Комисије за преглед, оцену и одбрану докторске дисертације кандидата Јулијане Тадић под насловом

Синтеза, структура и својства нових потенцијално биолошки активних азо деривата 2(1H)-пиримидинона

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

2015/2016. школске године кандидат Јулијана Тадић, мастер инж. технологије, је уписала докторске студије, на студијском програму Хемија, на Технолошко-металуршком факултету, Универзитета у Београду.

19.09.2019. – На седници Наставно-научног већа донета је одлука бр. 35/301 о именовању Комисије за оцену подобности теме и кандидата Јулијане Тадић, мастер инж. технологије, за израду докторске дисертације и научне заснованости теме под називом: „Синтеза, структура и биолошка активност нових азо једињења на бази 4-(4-аминофенил)-5-етоксикарбонил-6-метил-3,4-дихидропиримидин-2-(1H)-она“.

24.12.2019. – На седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета донета је одлука бр. 35/415 о прихватању Реферата Комисије за оцену подобности теме и кандидата за израду докторске дисертације Јулијане Тадић, мастер инж. технологије, под називом: „Синтеза, структура и својства нових потенцијално биолошки активних азо деривата 2(1H)-пиримидинона“, а за ментора ове докторске дисертације именован је др Душан Мијин, редовни професор Технолошко-металуршког факултета, Универзитета у Београду.

30.01.2020. – На седници Већа научних области природних наука Универзитета у Београду донета је одлука бр. 61206-4864/4-20 о давању сагласности на предлог теме докторске дисертације Јулијане Тадић, мастер инж. технологије под називом: „Синтеза, структура и својства нових потенцијално биолошки активних азо деривата 2(1H)-пиримидинона“.

29.06.2021. – На седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета у Београду донета је одлука бр. 35/158 о именовану Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације Јулијане Тадић, мастер инж. технологије под називом: „Синтеза, структура и својства нових потенцијално биолошки активних азо деривата 2(1*H*)-пиримидинона“.

1.2. Научна област дисертације

Истраживања у оквиру ове докторске дисертације припадају научној области Хемијске науке и ужој научној области Органска хемија, 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

Јулијана Тадић је рођена 9. априла 1991. године у Београду, где је завршила Основну школу и Земунску гимназију. Основне и мастер академске студије завршила је на Технолошко-металуршком факултету (ТМФ), Универзитета у Београду, на студијском програму Биохемијско инжењерство и биотехнологија. Докторске студије је уписала 2015/2016. године на ТМФ-у, на студијском програму Хемија, на ком је тренутно у статусу студента у границама 3–6 година. У току 2015/2016. године боравила је на стручној пракси у Немачкој, у Институту за полимерне материјале и инжењерство синтетских материјала Техничког универзитета у Клаусталу. Од фебруара 2017. године запослена је у Иновационом центру Технолошко-металуршког факултета у Београду. У звање истраживач сарадник изабрана је 28.05.2020. године. Била је ангажована на пројекту технолошког развоја ТР 34009, под називом: „Развој технолошких процеса за третман отпадних вода енергетских постројења применом чистије производње“ (2017-2019), у оквиру ког се бавила синтезом биолошки активних молекула у проточним континуалним микрореакторима. Као члан Комисије за промоцију Технолошко-металуршког факултета у Београду активно је учествовала у пројектима промоције науке и ТМФ-а. Учествовала је у изради шест завршних и два мастер рада, а била је ангажована и у раду са IAESTE студентима, који су обављали стручну праксу на катедри за Органску хемију, ТМФ-а. Добијени резултати досадашњег научно-истраживачког рада Јулијане Тадић писмено и усмено су презентовани кроз радове (један – М21а и један – М23), саопштења (петнаест – М33, три – М34, три – М64) и патентне пријаве (један – М87, два – М92, један – М94). Члан је Српског хемијског друштва. Говори енглески језик, а служи се руским и немачким језиком.

2. ОПИС ДИСЕРТАЦИЈЕ

2.1. Садржај дисертације

Докторска дисертација кандидата Јулијане Тадић под називом: „Синтеза, структура и својства нових потенцијално биолошки активних азо деривата

2(1H)-пиримидинона“ написана је на 111 нумерисаних страна, у оквиру којих се налази 80 слика (7 слика у Прилогу), 17 табела (3 табеле у Прилогу) и 167 литературних навода. Докторска дисертација садржи следећа поглавља: Увод, Теоријски део, Експериментални део, Резултате и дискусију, Закључак, Литературу и Прилог А. Поред тога, дисертација садржи Резиме на српском и енглеском језику, Списак скраћеница и симбола и Садржај. На крају дисертације дата је 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 **Уводу** су дати предмет и циљ докторске дисертације, сажета теоријска основа, као и значај истраживања која су спроведена у раду. Описан је ток истраживања докторске дисертације, од синтезе полазних компонената за диазотовање и диазокупловање, до синтезе нових хетероцикличних азо деривата. Дате су методе карактеризације, одређивања својстава и методе коришћене за испитивање биолошке активности проучаваних једињења.

Теоријски део је подељен на 9 тематских целина: Хетероциклична једињења азота, 2-Пиридон: Структура и својства, Синтеза 2-пиридона, Синтеза методом континуалног протока, Биђинелијева (*Biginelli*) реакција, Биђинелијеви производи са биолошким својствима, Азо боје, Хетероцикличне азо боје, Фотофизичка својства хетероцикличних боја. Прва тематска целина дефинише хетероциклична једињења азота и даје осврт на њихов значај, биолошка својства и примену у фармацеутској индустрији. У оквиру друге тематске целине описана је структура 2-пиридона, његова својства, биолошка активност и примена у дизајнирању лекова. Трећа тематска целина описује синтезу деривата 2-пиридона применом различитих поступака, и даје литературни преглед неких до сада урађених синтеза. Четврта тематска целина приказује предности синтезе методом континуалног протока (енгл. *Continuous flow synthesis*) у односу на конвенционалну синтезу, даје дефиницију и основне карактеристике микрореактора као и примере из литературе који илуструју добијање хетероцикличних једињења методом континуалног протока у микрореакторима. Пета тематска целина даје историјат Биђинелијеве реакције, описује њен механизам и даје литературни пример синтезе неких 3,4-дихидропиримидин-2(1H)-она (ДХПМ). Шеста тематска целина представља литературни преглед деривата ДХПМ-а који испољавају биолошку активност, а међу којима су деривати са антиканцерогеним, антимикробним, антиинфламаторним, антиоксидативним и антихипертензивним својствима. Седма тематска целина даје осврт на историју и значај азо боја, њихова својства и примену у разним областима. У осмој тематској целини дат је историјат хетероцикличних азо боја, са посебним освртом на азо пиридонске боје. Такође, дефинисана је њихова структура, својства и азо-хидразон таутомерија. У оквиру ове целине описана је реакција диазо-купловања, која представља основну реакцију за синтезу хетероцикличних азо боја, и дат је литературни преглед који обухвата новије поступке синтезе азо једињења, као што је синтеза микроталасном

техником и методом континуалног протока у микрореактору. Такође, приказан је и литературни преглед азо деривата који испољавају антимикуробна, антиканцерогена, антиоксидативна и антиинфламаторна својства. У деветој тематској целини описане су методе којима се испитују фотофизичка својства азо боја. Дат је опис флуоресцентних боја, њихове структуре, својстава и примене, са посебним акцентом на значај откривања нових азо једињења са флуоресцентним својствима.

Експериментални део обухвата приказ коришћених хемикалија и метода карактеризације синтетисаних једињења. Дата је синтеза различитих 2-пиридона коришћењем конвенционалног поступка, као и применом методе континуалног протока у капиларном микрореактору. Даље је приказана Биђинелијева реакција у којој је дата синтеза нитро деривата ДХПМ-а, као и његова редукција до одговарајућег аминоксидног деривата. Потом је приказана синтеза нових азо деривата, која укључује реакцију диазотовања аминоксидног деривата дихидропиримидинона и купловање са 2-пиридонима. Карактеризација новосинтетисаних азо деривата обухвата обојење, принос супстанце, тачку топљења, елементалну анализу, податке добијене помоћу инфрацрвене спектроскопије са Фуријеовом трансформацијом (енгл. *Fourier transform-infrared spectroscopy*, FT-IR), нуклеарно-магнетне резонантне спектроскопије (енгл. *Protonic nuclear magnetic resonance*, ^1H NMR и *C-13 Nuclear magnetic resonance*, ^{13}C NMR), масене спектрометрије са електроспреј јонизационом техником (енгл. *Electrospray Ionisation – Mass Spectrometry*, ESI-MS) и ултраљубичасте-видљиве спектроскопије (енгл. *Ultraviolet–visible spectroscopy*, UV-Vis). У овом поглављу описани су експериментални услови при којима су урађене термогравиметријска анализа (енгл. *Thermogravimetry analysis*, TGA) са диференцијално термалном анализом (енгл. *Differential thermal analysis*, DTA), UV-Vis и флуоресцентна спектроскопија. Такође, описане су методе коришћене за квантно-хемијске (енгл. *Density Functional Theory*, DFT) прорачуне. Након тога дати су описи метода за одређивање *in vitro* антиоксидативне, антимикуробне и цитотоксичне активности испитиваних једињења, као и метода за анализу фаза ћелијског циклуса. На крају су приказане *in silico* методе помоћу којих су израчунати физичко-хемијски параметри и фармакокинетичка својства испитиваних једињења.

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

1. Синтеза деривата 2-пиридона методом континуалног протока у капиларном микрореактору

У овом делу су описани резултати који показују да поступак синтезе у континуалном проточном микрореакторском систему представља ефикасну методу за синтезу 3-цијано-4-метил-6-супституисаних-2-пиридона. У поређењу са конвенционалном синтезом која траје и до неколико сати и углавном захтева загревање реакционе смеше, синтеза методом континуалног протока омогућава добијање поменутих 2-пиридона на собној температури за мање од 10 минута.

2. Синтеза ДХПМ-азо пиридонских боја

Овде су приказани резултати који указују на успешност синтезе деривата ДХПМ-а, погодног за диазотовање, а затим и резултати синтезе седам нових азо деривата из поменутог ДХПМ-а и различитих 2-пиридона. Затим је детаљно анализирана структура новосинтетисаних азо боја и на основу експериментално

добијених података установљено је да се оне налазе у хидразонском таутомерном облику.

3. Термичка анализа

У овом делу су приказани резултати добијени термичком анализом проучаваних боја, и то TG/DTG и DTA криве. Описан је ток термичке деградације испитиваних азо боја, а најважнији резултати су приказани у оквиру табеле. Резултати спроведене термичке анализе указали су на одлична термичка својства испитаних азо боја.

4. Квантно-хемијски прорачуни

Овај део даје резултате конформационе, вибрационе и NMR спектралне анализе, као и анализу МЕР (молекуларни електростатички потенцијал) мапа и квантно-хемијских дескриптора проучаваних азо једињења.

5. Фотофизичка својства

У првом делу ове целине су приказани резултати UV-Vis спектралне анализе, дати су израчунати UV-Vis спектри, као и израчунате вредности енергија граничних молекулских орбитала у вакууму и етанолу, проучаваних азо деривата. У оквиру овог поглавља дискутован је и утицај рН вредности средине на UV-Vis апсорпционе максимуме једињења. Такође, разматран је утицај природе растварача на UV-Vis спектре, а за анализу утицаја растварача коришћен је вишепараметарски приступ (Каталанова једначина). У другом делу ове целине је приказана флуоресцентна спектрална анализа, као и утицај промене рН вредности раствора једињења на апсорпционе и емисионе спектре у *N,N'*-диметилформамиду.

6. Студија биолошке активности

Ова тематска целина приказује резултате добијене испитивањем антиоксидативних, антимикробних и цитотоксичних својстава азо деривата. Од укупно седам тестираних азо деривата, три једињења су показала одлична антиоксидативна својства у поређењу са аскорбинском киселином, као стандардом. Тест антимикробне активности је показао је да два деривата имају благу активност према патогеним сојевима *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*. Цитотоксична активност једињења испитана је према три малигне ћелијске линије: РС-3 (хумани аденокарцином простате), А549 (карцином плућа) и К562 (хронична мијелоидна леукемија), као и према МСС-5 (хумани нормални фибропласти плућа), како би се одредила селективност у цитотоксичном дејству. Приказани резултати показују да сва тестирана једињења испољавају концентрационо-зависну цитотоксичну активност. Азо дериват који је испољио највећу активност према свим испитаним малигним ћелијским линијама, а нарочито према ћелијама хроничне мијелоидне леукемије, показао је и селективност у цитотоксичном дејству, у односу на дејство према хуманим нормалним фибропластима плућа. Даље су приказани резултати анализе фаза ћелијског циклуса, који су помогли у разумевању механизма цитотоксичног деловања најактивнијег азо деривата на циљане ћелије хроничне мијелоидне леукемије. На крају су описани резултати *in silico* тестова, који су показали да испитивани азо деривати испуњавају критеријуме за орално активна једињења.

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 А** који се односи на једначине коришћене за рачунање квантно-хемијских молекулских дескриптора, NMR спектре азо једињења, емисионе спектре растварача коришћених за испитивање флуоресценције, флуоресцентне спектре азо једињења, МЕР мапе испитиваних молекула, табеле са вредностима квантно-хемијских дескриптора израчунатих у води, као и табеле са параметрима добијеним помоћу SwissADME и Vega 22 програма.

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

Хетероциклични азо деривати представљају значајну класу синтетских боја. Поред њихових изузетних својстава за бојење, ова једињења испољавају и широк спектар биолошких активности. Азо једињења се једноставно синтетишу у реакцији диазо-купловања, полазећи од компоненте за диазотовање и компоненте за купловање, чијим варирањем је могуће синтетисати безброј различитих азо деривата. Азо боје на бази 2-пиридона имају изванредна својства, како у погледу интензитета и постојаности боје, тако и у смислу биолошке активности. У многим студијама, спроведеним до данас, показано је да азо пиридонска једињења имају добра антимикуробна, антиоксидативна и антиканцерогена својства. Са друге стране, деривати 3,4-дихидропиримидин-2(1*H*)-она, који се добијају у Биђинелијевој реакцији, представљају групу хетероцикличних молекула који су веома интересантни у области дизајна и развоја лекова, услед њихових изражених фармаколошких својстава. Потрага за новим и ефикаснијим лековима у борби против болести које су последица инфекција, резистенције на постојеће лекове, инфламација, мутација и карцинома представља актуелну област истраживања којој се посвећује посебна пажња.

У оквиру ове дисертације синтетисана су нова хетероциклична азо једињења, а њихова структура, својства и биолошка активност су детаљно испитани. Прво су синтетисани полазни хетероциклични молекули – 2-пиридини и 3,4-дихидропиримидин-2(1*H*)-они, који су затим коришћени за синтезу циљаних азо деривата. Синтеза 2-пиридона изведена је применом методе континуалног протока у капиларном микрореактору, чиме је развијен нови ефикаснији синтетски поступак за добијање деривата 2-пиридона. У Биђинелијевој реакцији је синтетисан дериват ДХПМ-а са нитро-групом у фенилном језгру, а затим је извршена његова редукација до аминок-деривата, користећи благе реакционе услове. Након тога ДХПМ дериват је диазотован и куплован са изабраним 2-пиридонима, при чему се први пут добијају азо једињења која у структури сарже фрагменте и 2-пиридона и дихидропиримидинона. Имајући у виду изузетна биолошка својства ових хетероцикличних фрагмената, обједињених у јединствену структуру азо једињења, детаљно је испитана биолошка активност нових азо деривата. Након спроведених тестова идентификовани су деривати са антиоксидативним, антимикуробним и антиканцерогеним својствима, тако да резултати

ове дисертације дају допринос развоју нових азо деривата као потенцијалних лекова. Савременост и оригиналност истраживања спроведених у дисертацији огледа се у откривању нових антиканцерогених азо деривата, узимајући у обзир то да је карцином болест која је по учесталости и смртности на другом месту у свету. Значајан допринос спроведених истраживања представља развој деривата који имају цитотоксично дејство и селективност према ћелијама хумане мијелоидне леукемије, с обзиром на мали број научних публикација о активности азо деривата према овим малигним ћелијама. Такође, у оквиру дисертације први пут су испитана фотофизичка својства синтетисаних азо једињења, при чему су анализирани UV-Vis и флуоресцентни спектри у изабраном сету растварача. Добијени резултати показали су да проучавана азо једињења имају флуоресцентна својства, што проширује знања о флуоресцентним азо једињењима и отвара могућност за њихову потенцијалну примену у даљим истраживањима. Квантно-хемијске методе у овој дисертацији су значајано помогле при анализи и разумевању структуре и реактивности, 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 167 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 су помогла 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

Нова хетероциклична азо једињења су синтетисана полазећи из етил-4-(4-аминофенил)-6-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрахидропиримидин-5-карбоксилата, као диазо компоненте и различито 1-, 3- и 4-супституисаних-6-хидрокси-2-пиридона, као компоненте за купловање. Синтеза неких 2-пиридона изведена је применом методе континуалног протока у капиларном микрореактору. Синтеза етил-4-(4-аминофенил)-6-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрахидропиримидин-5-карбоксилата изведена је редукцијом претходно синтетисаног нитро-аналога. Синтетисана једињења су окарактерисана помоћу елементарне анализе, ESI-MS, FT-IR, ^1H NMR и ^{13}C NMR података.

Термичка стабилност азо једињења је испитана користећи методе термичке анализе TG/DTG и DTA.

Солватохромна својства су испитана снимањем UV-Vis апсорпционих и емисионих спектра азо једињења у растварачима различитих својстава. Утицај

неспецифичних и специфичних интеракција растварача са молекулима боја на положај апсорпционих максимума анализиран је коришћењем Каталанове једначине.

Конформациона анализа, електронска својстава, квантно-хемијски дескриптори и мапе електростатичких молекулских потенцијала азо деривата одређени су помоћу квантно-хемијских прорачуна применом B3LYP metode, у комбинацији са 6-311G(d,p) основним сетом орбитала. Прорачун хемијских померања (^1H и ^{13}C) атома водоника и угљеника извршен је GIAO (енгл. *Gauge-Independent Atomic Orbital*) методом. Теоријски апсорпциони спектри испитиваних једињења су израчунати применом CPCM/M06-2X-6-311G(d,p) методе. Сви квантно-хемијски прорачуни су изведени коришћењем Gaussian09 програма. За визуелну презентацију вибрационих трака, молекулских орбитала и апсорпционих спектра коришћен је Gauss View 5.0 графички интерфејс.

Антиоксидативна својства једињења испитана су ABTS (2,2'-азино-бис(3-етилбензотиазолин-6-сулфонска киселина)-диамонијум-со) методом, а антиоксидативна активност одређених азо деривата установљена је одређивањем минималне инхибиторне концентрације, односно IC_{50} вредности. Антимикробна активност једињења испитана је стандардном *in vitro* методом – методом дифузије на агарној подлози. Микробиолошки тест је спроведен на патогеним сојевима *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922 и *Candida albicans* ATCC 24433. *In vitro* цитотоксична активност једињења испитана је према хуманим малигним ћелијама: PC-3 (аденокарцином простате), A549 (карцином плућа) и K562 (хронична мијелоидна леукемија), као и према хуманим нормалним фибропластима плућа MRC-5, у циљу одређивања селективности у цитотоксичном дејству. Преживљавање ћелија одређено је МТТ (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-тетразолијум-бромид) колориметријским тестом. Цитотоксична активност једињења изражена је као IC_{50} вредност, односно као концентрација испитиваног једињења која инхибира ћелијско преживљавање за 50%. Дејство азо деривата на промену у дистрибуцији циљаних K562 ћелија у појединим фазама ћелијског циклуса испитано је анализом на проточном цитометру, у циљу разумевања механизма цитотоксичног деловања. Физичко-хемијски параметри и фармакокинетичка својства испитиваних азо деривата, одређени су помоћу SwissADME веб алата и Vega 22, верзија 2.4 програма. Коришћењем SwissADME алата циљани параметри су израчунати на основу 2D молекулских структура, док Vega 22 процењује вредности параметара на основу 3D геометрија које су оптимизоване методом BLYP/6-311++G(d,p).

3.4. Применљивост остварених резултата

На основу спроведених истраживања и добијених резултата у оквиру докторске дисертације може се закључити да је остварен значајан научни допринос у области органске синтезе, који се огледа кроз ефикасан поступак за добијање деривата 2-пиридона применом методе континуалног протока на собној температури, затим једноставну синтезу дихидропиримидинона погодног за диазотовање, као и синтезу азо деривата који у својој структури садрже језгра и 2-пиридона и дихидропиримидинона. Варирањем супституената у оба хетероциклична фрагмента може се синтетисати низ нових потенцијално биолошки активних азо деривата. Дефинисање структурних

елемената одговорних за антиканцерогена својства, испитаних азо деривата, представља добру полазну тачку за даљу структурну оптимизацију хетероцикличних азо молекула.

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. Такође, флуоресцентна спектрална анализа у растварачима различитих својстава показала је да анализирана азо једињења имају флуоресцентна својства, што представља допринос у области флуоресцентних боја, које се користе у медицинској хемији као обележивачи, затим у ДНК анализи и биоимидингу.

3.5. Оцена достигнутих способности кандидата за самостални научни рад

Јулијана Тадић 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 Јулијана Тадић, 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 се огледа у:

- развијеном ефикасном поступку за синтезу деривата 2-пиридона методом континуалног протока у капиларном микрореактору, на собној температури;
- новим сазнањима у области синтезе дихидропиримидинона погодних за реакцију диазо-купловања;
- синтетисаним новим хетероцикличним азо једињењима која у својој структури садрже језгра дихидропиримидинона и 2-пиридона;
- дефинисаној структури нових хетероцикличних азо деривата;
- дефинисаној термичкој стабилности испитаних азо деривата;
- новим сазнањима о утицају структуре и растварача на азо-хидразон таутомерију код испитиваних азо деривата;
- приказаној детаљној анализи утицаја растварача на апсорпционе и флуоресцентне максимуме, и интрамолекулски пренос наелектрисања у испитиваним једињењима;
- добијеним резултатима квантно-хемијских прорачуна који су помогли у бољем разумевању структурних и електронских својстава проучаваних азо деривата;
- одређеним антиоксидативним, антимикробним и антиканцерогеним својствима испитиваних азо деривата;
- резултатима који су указали на којим туморским локалитетима се може очекивати потенцијална корист од терапијске примене;
- резултатима који су дали информације о механизму антиканцерогеног дејства азо деривата на ћелије хумане мијелоидне леукемије;
- резултатима који су указали да синтетисани азо деривати испуњавају критеријуме за орално активна једињења.

4.2. Критичка анализа резултата истраживања

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. Значајан научни допринос је остварен у синтези нових хетероцикличних азо деривата, за које је први пут одређена антиоксидативна, антимикробна и антиканцерогена активност, као и испитивање њиховог механизма дејства на ћелије хумане мијелоидне леукемије. Такође, научни допринос докторске дисертације огледа се и у томе што ова теза пружа могућност за наставак истраживања у области којом се бави.

4.3. Верификација научних доприноса

Категорија M21a:

1. Julijana D. Tadić, Jelena M. Lađarević, Željko J. Vitnik, Vesna D. Vitnik, Tatjana P. Stanojković, Ivana Z. Matić, Dušan Ž. Mijin, Novel azo pyridone dyes based on dihydropyrimidinone skeleton: Synthesis, DFT study and anticancer activity, *Dyes and Pigments* 187 (2021) 109123, 10.1016/j.dyepig.2020.109123. (IF₂₀₁₉ = 4,613, ISSN: 0143-7208).

Категорија M23:

1. Julijana D. Tadić, Marina A. Mihajlović, Mića B. Jovanović, Dušan Ž. Mijin, Continuous flow synthesis of some 6- and 1,6-substituted 3-cyano-4-methyl-2-pyridones, *Journal of the Serbian Chemical Society* 84 (2019) 531–538, 10.2298/JSC180703092T. (IF₂₀₁₉ = 1,097, ISSN: 0352-5139).

Категорија M33:

1. Julijana Tadić, Milica Svetozarević, Ana Dajić, Marina Mihajlović, Mića Jovanović, Dušan Mijin, Development of Green Chemical Process: The Reaction of Condensation in a Continuous Flow Microreactor, International scientific conference: Environmental impact of illegal construction, poor planning and design IMPEDE 2019, Belgrade 10-11th October 2019, Conference Proceedings pp. 129-133, ISBN: 978-86-901238-0-3.

2. Julijana Tadić, Ana Dajić, Luka Matović, Jovan Jovanović, Marina Mihajlović, Dušan Mijin, Mića Jovanović, Novel approach to organic synthesis using microreactor systems, 30. Međunarodni kongres o procesnoj industriji – Procesing, Beograd 1-2. jun 2017, Zbornik 30. Međunarodnog kongresa o procesnoj industriji str. 51-56, ISBN 978-86-81505-83-0.

Категорија M34:

1. Julijana Tadić, Jelena Lađaravić, Tatjana Stanojković, Ivana Matić, Dušan Mijin, *In vitro* anticancer activity study on some azo pyridone dyes derived from DHPM scaffold, VII

International Congress, Engineering, Environment and Materials in Process Industry EEM 2021, Jahorina, March 17-19th 2021, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina, Book of Abstracts pp. 243, ISBN: 978-99955-81-38-1.

Kategорија M92:

1. Julijana Tadić, Dušan Mijin, Marina Mihajlović, Mića Jovanović, Novi postupak sinteze 3-cijano-6-hidroksi-4-metil-2-piridona, Registar патената zavoda за intelektualnu svojinu broj 61008, P-2018/570.

Kategорија M94:

1. Dušan Mijin, Julijana Tadić, Tatjana Stanojković, Ivana Matić, Jelena Lađarević, Aleksandra Mašulović, Ivana Gazikalović, Nova biološki aktivna azo jedinjenja na bazi 4-(4-aminofenil)-5-etoksikarbonil-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona i različitih 2-piridona, P-2021/456 (P-2019/1500), objavljeno u Glasniku intelektualne svojine 2021/5, 2021/5388, ISSN 2217-9143.

5. ПРОВЕРА ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Оригиналност ове докторске дисертације је проверена 21.06.2021. године 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 подударање текста износи 18%. Овај степен подударности последица је употребе стручних термина, назива метода, хемикалија и њихових скраћеница, описа стандардних експерименталних процедура и метода и објашњења појмова који се налазе у тези. Највећи проценат подударности се односи на претходно публиковане резултате докторандових истраживања, који су проистекли из његове дисертације, што је у складу са чланом 9. Правилника. На основу свега изнетог, а у складу са чланом 8. став 2. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду, изјављујемо да извештај указује на оригиналност докторске дисертације Јулијане Тадић, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

6. ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ

Истраживања у оквиру ове докторске дисертације припадају научној области Хемијске 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 Јулијане Тадић, мастер инжењера технологије, јасно дефинисани и научно засновани. Ова дисертација даје значајан горе наведен научни допринос научној области Хемијских наука.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Технолошко-металуршког факултета, Универзитета у Београду да се докторска дисертација под насловом: „Синтеза, структура и својства нових потенцијално биолошки активних азо деривата 2(1H)-пиримидинона”, кандидата Јулијане Тадић прихвати, изложи на увид јавности и упути на коначно усвајање Већу научних области природних 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, 12.08.2021. године

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

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

Др Слободан Петровић, професор емеритус
Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет

Др Татјана Станојковић, научни саветник
Института за онкологију и радиологију Србије

Др Жељко Витник, виши научни сарадник
*Универзитета у Београду, Институт за хемију, технологију и металургију,
Институт од националног значаја за Републику Србију*

Др Јелена Лађаревић, научни сарадник
Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет

Др Марина Михајловић, научни сарадник
Иновационог центра Технолошко-металуршког факултета у Београду
