

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ СНАУК

ПРИМЉЕНО: 07.09.2015

Орг. јед.	Број	Година	Месец
03	310/11	-	-

Искључивши сагласан
Вукосавић

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА
У КРАГУЈЕВЦУ И СТРУЧНОМ ВЕЋУ ЗА ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКЕ
НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ**

Предмет: Извештај комисије за оцену и одбрану докторске дисертације **Анке Пејовић**

На седници Наставно-научног већа Природно-математичког факултета у Крагујевцу, одржаној 25. 03. 2015. године (број 260/V-1), одређени смо у комисију за подношење извештаја о урађеној докторској дисертацији под насловом:

„Синтеза нових биолошки активних хетероцикличних једињења која садрже фероцен“

кандидата **Анке Пејовић**.

Анка Пејовић је поднела рукопис своје докторске дисертације Наставно-научном већу Природно-математичког факултета на оцену. Ми смо прегледали рукопис, дали своје сугестије, након чега је **Анка Пејовић** унела све потребне корекције и на основу тога подносимо Наставно-научном већу Природно-математичког факултета у Крагујевцу следећи

ИЗВЕШТАЈ

1. Значај и допринос докторске дисертације

Предмет изучавања ове докторске дисертације јесте оптимизација реакционих услова за синтезу нових, биолошки активних хетероцикличних једињења, чија структура обухвата фероценско језгро.

Хетероциклична једињења (хетероцикли) су најбројнија група органских једињења и имају огроман значај у свим важним видовима човекове делатности. Иако је опште познато да хетероцикли улазе у састав огромног броја индустријски значајних једињења (за електронику, оптику, хемију материјала, биологију, итд.), производњу лекова треба посебно издвојити, јер су од десет лекова који су у периоду јун 2006. – јун 2007. донели фармацеутској индустрији највећу добит – седам хетероциклична једињења (реч је само о лековима који су званично прописани за лечење одговарајућих

болести). Због тога није чудно да су хетероцикли дуже од једног века најзаступљенија група једињења у истраживањима у области органске хемије. С друге стране, познато је да бројни деривати фeroцена показују различите облике биолошке активности, па једињења чије структуре обухватају и неки хетероцикл и фeroценил-групу снажно „изазивају“ хемичаре да их синтетишу и оцене њихову фармаколошку вредност.

Предмет ове дисертације јесте управо из те области органске хемије - синтеза хетероцикличних једињења која садрже фeroценско језгро, а чија је структура смишљена тако што би се у хетероцикличним једињењима познатим по неком виду биолошке активности нека група формално заменила фeroценил-групом. Тако је детаљно описана синтеза пет група једињења чија структура обухвата један од следећих хетероцикла: (i) 2-фeroценил-1,3-тиазолидин-4-он, (ii) 2-фeroценил-2,3-дихидрохинолин-4(1*H*)-он, (iii) 6-фeroценил-1,3-оксазинан, (iv) 6-фeroценил-1,3-оксазинан-2-он и (v) 4-фeroценилтетрахидропиримидин-2(1*H*)-он.

Прва група - 2-фeroценил-1,3-тиазолидин-4-они (укупно 13 нових једињења) – синтетисана је оригиналним поступцима, а остварени приноси вишеструко премашују оне који су (према доступним литературним подацима) остварени у синтези сличних једињења.

Из групе фeroценских дихидрохинолин-4(1*H*)-она синтетисана су три нова једињења и детаљно описана физичким и спектроскопским подацима, укључујући и рендгеноструктурну анализу.

У оквиру синтезе три последње групе једињења најпре је веома детаљно изучена аза-Мајклова адиција - синтетички веома важна реакција. Као резултат тих изучавања описана су два оригинална поступка за адицију већег броја ариламина на акрилоилфeroцен, која даје веома цењене синтетичке интермедијере - Манихове базе (углавном) у високим приносима. У оквиру ове дисертације та једињења употребљена су за синтезу фeroценских 1,3-оксазинана, 1,3-оксазинан-2-она и тетраhydroпиримидин-2(1*H*)-она, преко одговарајућих 1,3-аминоалкохола, односно хидроксиуретана и деривата 1,3-пропандиамина. Сва синтетисана једињења (укључујући интермедијере) су нова и структуре су им потврђене савременим аналитичким методама, укључујући рендгеноструктурну анализу.

Остварени резултати представљају изванредно значајан допринос органској синтези, нарочито у области хемије фeroцена: оптимизовани су услови за синтезу великог броја нових једињења оригиналним поступцима, који се могу поновити у свакој лабораторији.

2. Оцена оригиналности научног рада

Хетероциклична једињења су позната по својој примени у многим областима, нарочито у производњи лекова. С друге стране, хемија фероцена је стара тек нешто више од шездесет година, али су деривати овог металоцена нашли широку примену у разним областима науке. У овој дисертацији описана је синтеза великог броја *нових једињења* чија структура истовремено обухвата фероценил-групу и неки хетероцикл, *применом оригиналних поступака* који су оптимизовани током њене израде. Како су показали биолошки експерименти у лабораторијама којима су та једињења уступљена – она показују извесну (нака веома значајну) биолошку активност, што ће привући пажњу медицинских хемичара. Иако је аза-Мајклова реакција овде коришћена само као једна фаза у синтези три од пет циљних група хетероцикла, описана истраживања представљају велики допринос органској синтези, нарочито хемији фероцена, јер су из њих произишле *две потпуно оригиналне методе* извођења ове реакције.

Оригиналност и актуелност резултата из ове докторске дисертације потврђена је објављивањем осам (8) научних радова у угледним научним часописима и два саопштења на националним научним конференцијама.

Из свега изложеног комисија је закључила да је докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у области Органске хемије.

3. Преглед остварених резултата кандидата у области Органске хемије

Анка Пејовић је постигла запажене резултате у ужој научној области Органска хемија, који су објављени у облику већег броја научних радова и саопштења на међународним и националним скуповима.

3.1. Списак радова

3.1.1. I. Damljanović, D. Stevanović, A. Pejović, M. Vukićević, S. B. Novaković, G. A. Bogdanović, T. Mihajilov-Krstev, N. Radulović, R. D. Vukićević, “Antibacterial 3-(arylamino)-1-ferrocenylpropan-1-ones: Synthesis, spectral, electrochemical and structural characterization”, *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 3703.

категорија рада: M22

ISSN часописа: 0022-328X

3.1.2. A. Pejović, I. Damljanović, D. Stevanović, M. Vukićević, S. B. Novaković, G. A. Bogdanović, N. Radulović, R. D. Vukićević, “Antimicrobial ferrocene containing quinolinones: Synthesis, spectral, electrochemical and structural characterization of 2-ferrocenyl-2, 3-dihydroquinolin-4(1H)-one and its 6-chloro and 6-bromo derivatives”, *Polyhedron* **2012**, 31, 789.

категорија рада: M22

ISSN часописа: 0277-5387

- 3.1.3. D. Stevanović, A. Pejović, I. Damljanović, M. Vukićević, G. A. Bogdanović, R. D. Vukićević, "Anodic generation of a zirconium catalyst for Ferrier rearrangement and hetero Michael addition", *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6257.
kategorija rada: M22 **ISSN časopisa: 0040-4039**
- 3.1.4. D. Stevanović, A. Pejović, S. B. Novaković, G. A. Bogdanović, V. Divjaković, R. D. Vukićević, "A new polymorph of 1-ferrocenyl-3-(3-nitroanilino)propan-1-one", *Acta Crystallogr. C* **2012**, *68*, m37.
kategorija rada: M23 **ISSN časopisa: 0108-2701**
- 3.1.5. A. Pejović, I. Damljanović, D. Stevanović, M. Vukićević, S. B. Novaković, G. A. Bogdanović, T. Mihajilov-Krstev, N. Radulović, R. D. Vukićević, "Ultrasound-assisted synthesis of 3-(arylamino)-1-ferrocenylpropan-1-ones", *Helv. Chim. Acta* **2012**, *95*, 1425.
kategorija rada: M22 **ISSN časopisa: 0018-019X**
- 3.1.6. Z. Leka, S. B. Novaković, A. Pejović, G. A. Bogdanović, R. D. Vukićević, 1-Ferrocenyl-3-(3-fluoroanilino)propan-1-one, *Acta Crystallogr. E* **2012**, *E68*, m231.
kategorija rada: M23 **ISSN časopisa: 1600-5368**
- 3.1.7. Z. Leka, S. B. Novaković, A. Pejović, G. A. Bogdanović, R. D. Vukićević, 1-Ferrocenyl-3-(2-methylanilino)propan-1-one, *Acta Crystallogr. E* **2012**, *E68*, m995.
kategorija rada: M23 **ISSN časopisa: 1600-5368**
- 3.1.8. D. Stevanović, A. Pejović, I. S. Damljanović, M. D. Vukićević, G. Dobrikov, V. Dimitrov, M. S. Denić, N. S. Radulović, R. D. Vukićević, "Electrochemical phenylselenoetherification as a key step in the synthesis of (+/-)-curcumene ether", *Helv. Chim. Acta* **2013**, *96*, 1103.
kategorija rada: M22 **ISSN časopisa: 0018-019X**
- 3.1.9. A. Pejović, I. Damljanović, D. Stevanović, D. Ilić, M. Vukićević, G. A. Bogdanović, R. D. Vukićević, "Synthesis, characterization, and substitutions of dimethyl(2-ferrocenylethyl)-sulfonium iodide", *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4776.
kategorija rada: M22 **ISSN časopisa: 0040-4039**
- 3.1.10. I. Damljanović, D. Stevanović, A. Pejović, D. Ilić, M. Živković, J. Jovanović, M. Vukićević, G. A. Bogdanović, N. S. Radulović, R. D. Vukićević, "The palladium(II) complex of *N,N*-diethyl-1-ferrocenyl-3-thiabutanimine: synthesis, solution and solid state structure and catalytic activity in Suzuki-Miyaura reaction", *RSC Advances* **2014**, *4*, 43792.
kategorija rada: M21 **ISSN časopisa: 2046-2069**
- 3.1.11. A. Pejović, M. S. Denić, D. Stevanović, I. Damljanović, M. Vukićević, K. Kostova, M. Tavlinova-Kirilova, P. Randjelović, N. M. Stojanović, G. A. Bogdanović, P. Blagojević, M. D'hooghe, N. S. Radulović, R. D. Vukićević, "Discovery of anxiolytic 2-ferrocenyl-1,3-thiazolidin-4-ones exerting GABA_A receptor interaction via the benzodiazepine-binding site", *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *83*, 57.
kategorija rada: M21 **ISSN časopisa: 0223-5234**
- 3.1.12. D. Stevanović, A. Pejović, I. Damljanović, A. Minić, G. A. Bogdanović, M. Vukićević, N. S. Radulović, R. D. Vukićević, "Ferrier rearrangement promoted by an electrochemically generated zirconium catalyst", *Carbohydr. Res.*, **2015**, *407*, 111.
kategorija rada: M22 **ISSN časopisa: 0008-6215**
- 3.1.13. A. Pejović, B. Danneels, T. Desmet, B. T. Cham, T. Nguyen, N. S. Radulović, R. D. Vukićević, M. D'hooghe, *Synlett*, (2015) doi: 10.1055/s-0034-1380348
kategorija rada: M22 **ISSN časopisa: 0936-5214**

3.2 Списак саопштења на међународним и националним конференцијама штампаним у изводу

3.2.1 A. Z. Pejović, I. S. Damljanović, D. D. Stevanović, D. S. Ilić-Komatina, R. D. Vukićević, "Synthesis of 3-aminoaryl-1-ferrocenyl-propan-1-ones", 49th Meeting of the Serbian Chemical Society, Kragujevac, Serbia, May 13-14, 2011. Book of Abstracts OH06-O p. 124.

категорија рада: M64

3.2.2 I. S. Damljanović, D. D. Stevanović, A. Z. Pejović, D. S. Ilić-Komatina, R. D. Vukićević, „Ferrocenylthiazolidin-4-ones: Synthesis and spectral characteristics“, 49th Meeting of the Serbian Chemical Society, Kragujevac, Serbia, May 13-14, 2011. Book of Abstracts OH28-P p. 146.

категорија рада: M64

3.2.3 A. Z. Pejović, I. S. Damljanović, D. D. Stevanović, D. S. Ilić-Komatina, M. D. Vukićević, R. D. Vukićević, „Michael addition catalyzed by electrochemically generated zirconium compounds“, Golden Jubilee Meeting of the Serbian Chemical Society, Belgrade, Serbia, June 14-15, 2012. Book of Abstracts OH P26 p. 169.

категорија рада: M64

3.2.4 I. S. Damljanović, D. S. Ilić-Komatina, D. D. Stevanović, A. Z. Pejović, M. D. Vukićević, P. Blagojević, N. Radulović, R. D. Vukićević, „Ferrocene containing alcohols and oximes: the synthesis, spectral and electrochemical characterization and antimicrobial activity“, Golden Jubilee 50th Meeting of the Serbian Chemical Society, Belgrade, Serbia, June 14-15, 2012. Book of Abstracts OH P23 p. 166.

категорија рада: M64

3.2.5 D. D. Stevanović, A. Z. Pejović, I. S. Damljanović, M. D. Vukićević, G. A. Bogdanović, R. D. Vukićević, „Electrochemical generation of a catalyst for Ferrier rearrangement and thia Michael addition from a sacrificial zirconium anode“, Prva konferencija mladih hemičara Srbije, Beograd, 19-20. oktobar, 2012. Zbornik radova HM П14 p.102.

категорија рада: M64

3.2.6 D. Stevanović, A. Pejović, I. Damljanović, M. Vukićević, R. D. Vukićević, "Synthesis of *N,N*-diethyl-1-ferrocenyl-3-thiabutanamine and its application in Suzuki-Miyaura cross coupling", 8th International Conference of the Chemical Societies of the South-East European Countries, Belgrade, Serbia, June 27-29, 2013. Book of Abstracts BS-Sy P02 p.16.

категорија рада: M34

3.2.7 J. Jovanović, D. Stevanović, A. Pejović, I. Damljanović, M. Vukićević, N. Radulović, R. D. Vukićević, „Synthesis of 1-aryl-4-ferrocenyl-3-phenyltetrahydropyrimidin-2(1*H*)-ones“, 51th Meeting of the Serbian Chemical Society, Niš, Serbia, June 5-7, 2014. Book of Abstracts OH O 01 p. 87.

категорија рада: M64

4 Оцена испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Комисија је закључила да је докторска дисертација **Анке Пејовић**, под насловом „Синтеза нових биолошки активних хетероцикличних једињења која садрже фероцен“, по обиму и квалитету добијених научних резултата у потпуности испунила

предвиђене задатke у оквиру пријављене теме, као и да резултати приказани у њој представљају оригинални научни допринос.

5 Научни резултати поднете докторске дисертације

Научни резултати из ове докторске дисертације публиковани су у оквиру осам (8) научних радова и два (2) саопштења на скуповима:

- 1 I. Damljanović, D. Stevanović, A. Pejović, M. Vukićević, S. B. Novaković, G. A. Bogdanović, T. Mihajilov-Krstev, N. Radulović, R. D. Vukićević, "Antibacterial 3-(aryl-amino)-1-ferrocenylpropan-1-ones: Synthesis, spectral, electrochemical and structural characterization", *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 3703.
категорија рада: M22 **ISSN часописа: 0022-328X**
- 2 A. Pejović, I. Damljanović, D. Stevanović, M. Vukićević, S. B. Novaković, G. A. Bogdanović, N. Radulović, R. D. Vukićević, "Antimicrobial ferrocene containing quinolinones: Synthesis, spectral, electrochemical and structural characterization of 2-ferrocenyl-2, 3-dihydroquinolin-4(1*H*)-one and its 6-chloro and 6-bromo derivatives", *Polyhedron* **2012**, 31, 789.
категорија рада: M22 **ISSN часописа: 0277-5387**
- 3 D. Stevanović, A. Pejović, S. B. Novaković, G. A. Bogdanović, V. Divjaković, R. D. Vukićević, "A new polymorph of 1-ferrocenyl-3-(3-nitroanilino)propan-1-one", *Acta Crystallogr. C* **2012**, 68, m37.
категорија рада: M23 **ISSN часописа: 0108-2701**
- 4 A. Pejović, I. Damljanović, D. Stevanović, M. Vukićević, S. B. Novaković, G. A. Bogdanović, T. Mihajilov-Krstev, N. Radulović, R. D. Vukićević, "Ultrasound-assisted synthesis of 3-(aryl-amino)-1-ferrocenylpropan-1-ones", *Helv. Chim. Acta* **2012**, 95, 1425.
категорија рада: M22 **ISSN часописа: 0018-019X**
- 5 Z. Leka, S. B. Novaković, A. Pejović, G. A. Bogdanović, R. D. Vukićević, 1-Ferrocenyl-3-(3-fluoroanilino)propan-1-one, *Acta Crystallogr. E* **2012**, E68, m231.
категорија рада: M23 **ISSN часописа: 1600-5368**
- 6 Z. Leka, S. B. Novaković, A. Pejović, G. A. Bogdanović, R. D. Vukićević, 1-Ferrocenyl-3-(2-methylanilino)propan-1-one, *Acta Crystallogr. E* **2012**, E68, m995.
категорија рада: M23 **ISSN часописа: 1600-5368**
- 7 A. Pejović, M. S. Denić, D. Stevanović, I. Damljanović, M. Vukićević, K. Kostova, M. Tavlinova-Kirilova, P. Randjelović, N. M. Stojanović, G. A. Bogdanović, P. Blagojević, M. D'hooghe, N. S. Radulović, R. D. Vukićević, "Discovery of anxiolytic 2-ferrocenyl-1,3-thiazolidin-4-ones exerting GABA_A receptor interaction via the benzodiazepine-binding site", *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 83, 57.
категорија рада: M21 **ISSN часописа: 0223-5234**
- 8 A. Pejović, B. Danneels, T. Desmet, B. T. Cham, T. Nguyen, N. S. Radulović, R. D. Vukićević, M. D'hooghe, *Synlett*, (2015) doi: 10.1055/s-0034-1380348
категорија рада: M22 **ISSN часописа: 0936-5214**

- 1 A. Z. Pejović, I. S. Damljanović, D. D. Stevanović, D. S. Ilić-Komatina, R. D. Vukićević, „Synthesis of 3-aminoaryl-1-ferrocenyl-propan-1-ones”, 49th Meeting of the Serbian Chemical Society, Kragujevac, Serbia, May 13-14, 2011. Book of Abstracts OH06-O p. 124.

категорија рада: M64

- 2 I. S. Damljanović, D. D. Stevanović, A. Z. Pejović, D. S. Ilić-Komatina, R. D. Vukićević, „Ferrocenylthiazolidin-4-ones: Synthesis and spectral characteristics“, 49th Meeting of the Serbian Chemical Society, Kragujevac, Serbia, May 13-14, 2011. Book of Abstracts OH28-P p. 146.

категорија рада: M64

6 Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Постигнути резултати ове докторске дисертације представљају, пре свега, изванредан научни допринос хемији фероцена. Међутим, неки од оригиналних синтетички поступака имају општи карактер и сигурно могу наћи значајну примену и у другим областима органске хемије. Како су показала испитивања у одговарајућим лабораторијама, највећи део добијених једињења показује неки вид биолошке активности, што синтетичким успесима ове дисертације даје посебан значај: добијена једињења могу да послуже као модел-структуре за синтезу фармаколошких препарата.

Резултати су презентирани тако да се могу поновити у било којој органској лабораторији, углавном употребом јевтине и једноставне опреме.

7 Начини презентовања резултата научној јавности

Докторска дисертација написана је на 144 страна (без садржаја и прилога) и садржи 42 слика, 15 схема, 11 таблица и 273 литературна податка. Дисертација је подељена на следећа поглавља: **Увод** (1-4), **Општи део** (5-34), **Наши радови** (35-76), **Експериментални део** (77-122), **Извод** на српском (123-126) и енглеском језику (Summary, 127-130), **Литературу** (131-140), **Биографију** (са списком објављених радова, 141-144) и **Прилог** (копије објављених радова).

У **Општем делу** је дат кратак преглед литературних података о употреби деривата фероцена у медицинској хемији, нарочито као лекова против рака, маларије и сиде. У поглављу **Наши радови** представљени су остварени резулти и њихово тумачење, као и поређење са литературним подацима о сродним истраживањима. У поглављу **Експериментални део** описани су изведени огледи на такав начин да сваки резултат описан у Нашим радовима може да се понови у било којој органској лабораторији.

Значај резултата ове докторске дисертације потврђен је објављивањем осам научних радова у међународним часописима (категорије часописа: M21 (1 рад), M22 (4 рад) и M23 (3 рада)) и два научна саопштења на националним конференцијама.

Такође, резултати ће бити презентовани и на јавној одбрани докторске дисертације након прихватања овог извештаја од стране Наставно-научног већа Природно-математичког факултета и Стручног већа за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу.

З А К Љ У Ч А К

Поднети рукопис докторске дисертације **Анке Пејовић** под насловом:

„Синтеза нових биолошки активних хетероцикличних једињења која садрже фeroцен“

представља оригинални научни допринос ужој научној области *Органска хемија*, нарочито на пољу синтезе хетероцикличних једињења која су истовремено и деривати фeroцена. Резултати ове докторске дисертације допринели су новим сазнањима о механизмима неких органских реакција, као што су интра- и интермолекулска аза-Мајклова адиција, трокомпонентна кондензација алдехида, амина и тиокиселина, супституција хидроксилне групе у α -положају у односу на фeroценил-групу аминским азотом итд. Као резултат тих сазнања развијени су оригинални поступци за синтезу нових фeroценских деривата Манихових база, 1,3-аминоалкохола, 1,3-диаминa, 1,3-тиазолидин-4-она, 2,3-дихидрохинолин-4(1H)-она, 1,3-оксазинана, 1,3-оксазинан-2-она и тетрахидропиримидин-2(1H)-она

Из свега наведеног може се закључити да је поднета докторска дисертација **Анке Пејовић** резултат оригиналног научног рада кандидата у области Органске хемије, чиме су испуњени сви услови за прихватање наведене докторске дисертације и одобравање њене одбране. Стога предлажемо Наставно-научном већу Природно-математичког факултета и Стручном већу за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу да кандидату **Анки Пејовић** одобри јавну одбрану *докторске дисертације* под наведеним насловом.

У Крагујевцу, Нишу и Генту
27.-31. 03. 2015. год

К о м и с и ј а



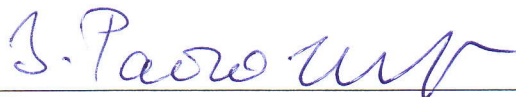
-
1. Др Растко Вукићевић, редовни професор (*ментор*)
Природно-математички факултет, Крагујевац
Ужа научна област: Органска хемија



-
2. Dr. Matthias D'hooghe, Professor, *co-promoter*,
(Др Матиас Дохе, професор, *ко-ментор*),
Department of Sustainable Organic Chemistry and
Technology, Faculty of Bioscience Engineering, Ghent
University, Belgium
Ужа научна област: Органска хемија



-
3. Др Нико Радуловић, ванредни професор
Природно-математички факултет, Ниш
Ужа научна област: Органска хемија и биохемија



-
4. Др Зоран Ратковић, доцент
Природно-математички факултет, Крагујевац
Ужа научна област: Органска хемија



-
5. Др Иван Дамљановић, научни сарадник
Природно-математички факултет, Крагујевац
Ужа научна област: Хемија