

Универзитет у Београду – Хемијски факултет
Наставно-научном већу Хемијског факултета

Предмет: Извештај Комисије за преглед и оцену докторске дисертације **Нине С. Божиновић**, асистента запосленог на Хемијском факултету Универзитета у Београду.

На редовној седници Наставно-научног већа Хемијског факултета Универзитета у Београду, одржаној 1. септембра 2016. године, изабрани смо у Комисију за преглед и оцену докторске дисертације **Нине С. Божиновић**, асистента запосленог на Хемијском факултету Универзитета у Београду, под насловом: **„Развој методе за синтезу биолошки активних азепинских и тиепинских деривата – двоструко N- и S-ариловање катализовано комплексима паладијума“** Пошто смо прегледали поднету дисертацију, подносимо Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

А) Приказ садржаја дисертације

Докторска дисертација Нине С. Божиновић написана је на 108 страна и садржи 40 шема, 47 слика, 8 табела и 88 литературних навода. Теза садржи следећа поглавља: 1. *Увод*, 2. *Општи део*, 3. *Наши радови*, 4. *Експериментални део*, 5. *Закључак на српском језику*, 6. *Закључак на енглеском језику*, 7. *Литература*. Поред наведеног, дисертација садржи: *Садржај*, *Листу скраћеница* и *Захвалницу*, као и шест прилога.

У *Уводу* кандидат дефинише тему докторске дисертације, указујући на значај реакција које омогућавају формирање C-N (угљеник-азот) и C-S (угљеник-сумпор) веза, помоћу којих се могу синтетисати биолошки активна једињења.

У *Општем делу* дат је кратак преглед литературе о основним класама антибактеријских и антифунгалних лекова. Такође, приказане су методе синтезе азепинског и тиепинског хетероцикличног система, са посебним освртом на употребу комплекса паладијума за формирање C-N и C-S везе.

Наши радови обухватају детаљан приказ рада на развоју методологије синтезе нових азепинских и тиепинских деривата, испитивање механизма реакције, спектроскопску анализу структура и анализу резултата испитивања биолошке активности.

У *Експерименталном делу* детаљно су описане процедуре за синтезу свих добијених једињења. Наведене су физичке карактеристике и резултати структурних анализа једињења, добијених применом инструменталних техника (NMR, IC, HRMS). Приказана је HPLC чистоћа једињења која су употребљена у биолошким тестовима. Такође, описане су методе употребљене за испитивање биолошке активности.

Добијени резултати укратко су приказани у *Закључку* на српском и енглеском језику. Дат је списак литературе, затим *Прилог 1*, у коме је описано детаљно одређивање структуре два синтетисана једињења, као и кратка биографија кандидата, неопходне Изјаве и списак радова и саопштења проистеклих из ове тезе. Као електронски прилог на CD-у дати су NMR спектри свих синтетисаних једињења.

Б) Кратак опис постигнутих резултата

У првом делу Наших радова у оквиру докторске дисертације, описан је развој методологије за синтезу азепинског прстена катализовану комплексима паладијума, под условима Buchwald-Hartwig-ове реакције аминаовања. Под оптимизованим реакционим условима, полазећи из *o,o'*-дихалогенсупституисаних стилбена, добијено је дванаест нових азепинских деривата. Испитивањем реакционог механизма потврђено је да је под примењеним условима за одвијање реакције неопходно присуство комплекса паладијума. Такође, развијена је метода за синтезу дипиридоазепина у којој није употребљен катализатор, двоструком ароматичном супституицијом, из примарног алифатичног амина и одговарајућег стилбенског деривата. Испитана је антибактеријска и антифунгална активност дванаест синтетисаних азепина према осам бактерија и три гљиве. Испитана једињења испољила су слабу до умерену антибактеријску и антифунгалну активност.

Такође, описана је примена исте синтетичке методологије за добијање одговарајућих тиепинских деривата. Приликом оптимизације реакционих услова, нађено је да је селективност лиганда приликом синтезе два седмочлана хетероциклична система различита. За синтезу азепина, најефикаснији су комплекси паладијума са биарилфосфинским лигандима (JohnPhos), а у синтези тиепина ефикасан је био једино фeroценски лиганд (dppf). Реакционо време приликом синтезе тиепина значајно је скраћено применом микроталасног зрачења. Даљим структурним модификацијама основног трицикличног тиепинског система, синтетисани су нови тиепински деривати. Испитана је антибактеријска и антифунгална активност укупно 22 синтетисана тиепина. Показало се да су ова једињења селективна према гљивама у односу на бактерије. Затим су испитани механизми антифунгалног дејства пет најактивнијих једињења. Два деривата инхибирала су настанак хифа гљиве *Candida albicans*. Један од испитаних деривата довео је до делимичне хемолIZE еритроцита, што значи да ћелијска мембрана може бити мета његовог дејства. Исти дериват интеркалира молекула ДНК, па је његова активност делимично приписана и интеракцији са овим биомолекулом. Интеркалација са ДНК примећена је код још једног тестираног једињења. Приликом испитивања токсичности три најактивнија једињења према ембрионима зебра-рибица, два деривата испољила су веома малу токсичност, а само је један дериват показао високу тератогеност, блиску вредностима за вориконазол, лек који је у клиничкој употреби. На основу резултата добијених испитивањем антифунгалне активности и токсичности, закључено је да би два најактивнија тиепина могла бити основа за даљи развој нових антифунгалних терапеутика.

Ц) Упоредна анализа резултата кандидата са резултатима из литературе

Синтеза једињења која поседују антибактеријску и антифунгалну активност представља веома значајну област истраживања, посебно када се има у виду пораст смртности као последица инфекција изазваних бактеријама и гљивама, услед убрзаног ширења и развоја резистенције ових патогена према постојећим лековима. Кандидат је у оквиру своје тезе развио нову методу за синтезу азепинског прстена катализовану комплексима паладијума, двоструком Buchwald-Hartwig-овом реакцијом аминаовања. Реакције формирања C-N везе значајне су јер многа биолошки активна једињења, укључујући и велики број лекова, садрже атоме азота. Предност ове методе у односу на претходно описане синтезе азепина је што се реакција циклизације врши са примарним алифатичним аминима, што отвара пут за једноставну синтезу различитих *N*-супституисаних деривата. Нови синтетички приступ за добијање тиепина представљен у овој тези је тек друга до сада описана метода у којој тиепински прстен настаје реакцијом катализованом комплексима паладијума. Неколико синтетисаних тиепина показало је добру антифунгалну активност и малу токсичност, па би ова класа једињења могла бити основа за развој нових антифунгалних терапеутика.

Д) Објављени радови који чине део докторске дисертације

Научни радови публиковани у међународним научним часописима:

1. **Božinović N.**; Opsenica, I.; Šolaja, B. A. Double Palladium Catalyzed Synthesis of Azepines, *Synlett*, **2013**, 24, 0049–0052. (категирија M22)
2. **Božinović, N.**; Šegan, S.; Vojnović, S.; Pavić, A.; Šolaja, B. A.; Nikodinovic-Runic, J.; Opsenica, I. M. Synthesis and anti-Candida Activity of Novel Benzothiepine[3,2-*c*]pyridine Derivatives, *Chem. Biol. Drug. Des.*, **2016**, 88, 795–806. (категирија M22)
3. **Božinović, N.**; Novaković, I.; Kostić Rajačić, S.; Opsenica, I. M.; Šolaja, B. A. Synthesis and antimicrobial activity of azepine and thiepine derivatives, *J. Serb. Chem. Soc.*, **2015**, 80, 839–852. (категирија M23)
4. **Božinović, N.**; Šolaja, B. A.; Opsenica, I. M. Microwave-assisted synthesis of azepines via nucleophilic aromatic substitution, *J. Serb. Chem. Soc.*, **2016**, 81, 1225–1230. (категирија M23)

Конгреси и саопштења:

1. **Božinović, N. S.**; Vranić, M.; Tot, M.; Opsenica, I.; Šolaja, B. A. Double *N*- and *S*-arylation for synthesis of azepine and thiepine derivatives. 8th International Conference of the Chemical Societies of the South-East European Countries, Belgrade, Serbia, June 27-29, **2013**, izvodi radova O 01 BS-Sy, str. 11. ISBN 978-86-7132-053-5.
2. **Božinović, N.**; Mitrić, M.; Opsenica, D. M.; Šolaja, B. A. Sinteza i antimalarijska aktivnost novih 4-aminohinolinskih derivata holne kiseline, 49. Savetovanje Srpskog hemijskog društva, Kragujevac, 13. i 14. maj **2011**, izvodi radova OH26-P, str. 144; ISBN 978-86-7132-045-0.

3. **Božinović, N. S.**; Opsenica, I.; Šolaja, B. A. Novi postupak za sintezu diaril[*b,f*]azepina, 50. Savetovanje Srpskog hemijskog društva, Beograd, 14. i 15. jun **2012**, izvodi radova OH O1, str. 142; ISBN 978-86-7132-048-1.
4. **Božinović, N. S.**; Vranić, M.; Opsenica, I.; Šolaja, B. A. Sintaza novih tiepinskih derivata, 51. Savetovanje Srpskog hemijskog društva, Niš, 5-7. jun **2014**, izvodi radova OH P19, str. 109; ISBN 978-86-7132-054-2.
5. **Božinović, N. S.**; Nikodinović-Runić, J.; Opsenica, I. M.; Šolaja, B. A. Sintaza tiepinskih derivata kao potencijalnih antifungalnih agenasa reakcijom Suzukijevog kuplovanja, Treća konferencija mladih hemičara Srbije, Beograd, 24. oktobar **2015**, izvodi radova HS P 14, str. 41; ISBN 978-86-7132-059-7.

Е) Закључак Комисије

Комисија је на основу детаљног прегледа докторске тезе Нине С. Божиновић под насловом „Развој методе за синтезу биолошки активних азебинских и тиепинских деривата – двоструко *N*- и *S*-ариловање катализовано комплексима паладијума“, закључила да резултати објављени у оквиру ове докторске дисертације представљају значајан научни допринос у органској и медицинској хемији и потпуно су у складу са савременим трендовима. Резултати истраживања проистекли из ове докторске дисертације објављени су у оквиру два истакнута међународна часописа (M22) и два међународна часописа (M23). Такође, резултати истраживања су презентовани у оквиру једног научног саопштења штампаног у изводу на скупу међународног значаја и четири научна саопштења штампана у изводу на скуповима националног значаја.

Израда ове докторске дисертације омогућена је пројектима Министарства просвете, науке и технолошког развоја, бр. 172008, и извршена је у сарадњи са Институтом за молекуларну генетику и генетичко инжењерство Универзитета у Београду.

На основу свега изложеног, Комисија предлаже Наставно-научном већу Хемијског факултета Универзитета у Београду, да поднету докторску дисертацију кандидаткиње Нине Божиновић прихвати и одобри одбрану докторске дисертације под наведеним насловом.

У Београду, 16. 12. 2016.

Комисија

Академик Богдан Шолаја, ментор

Др Игор Опсеница, доцент
Хемијског факултета Универзитета у Београду, ментор

Др Драгана Милић, редовни професор
Хемијског Факултета Универзитета у Београду

Др Јасмина Никодиновић-Рунић, научни саветник
Института за молекуларну генетику и генетичко
инжењерство Универзитета у Београду
