

**ТЕХНОЛОШКО-МЕТАЛУРШКИ
ФАКУЛТЕТ**

35/205
(Број захтева)
01.06.2018.
(датум)

Образац 2
УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ВЕЋЕ НАУЧНИХ ОБЛАСТИ ПРИРОДНИХ
НАУКА

(назив већа научне области коме се захтев упућује)

Београд, Студентски трг бр. 1

ЗАХТЕВ

за давање сагласности на реферат о урађеној докторској дисертацији

Молимо да, сходно члану 47. ст. 5. тачка 4. Статута Универзитета у Београду (“Гласник Универзитета у Београду” број 162/11, пречишћен текст, 167/12, 172/13 и 178/14), дате сагласност на реферат о урађеној докторској дисертацији кандидата:

Мр ДОМИНИК (Радован) БРКИЋ

КАНДИДАТ: **Мр ДОМИНИК (Радован) БРКИЋ** пријавила је докторску дисертацију под називом:

„Синтеза, структура и својства Шифових база изатина“

Из научне области: **ХЕМИЈА И ХЕМИЈСКА ТЕХНОЛОГИЈА**

Универзитет је дана **24.12.2015.** године, својим актом **61206-5647/2-15**, дао сагласност на предлог теме докторске дисертације која је гласила:

„Синтеза, структура и својства Шифових база изатина“

Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације кандидата: **Мр ДОМИНИК (Радован) БРКИЋ** образована је на седници Наставно-научног већа одржаној **22.02.2018.** године Одлуком Факултета под бр. **35/54**, у саставу:

Име и презиме	Звање	Научна област
1. Др Саша Дрманић	Ванредни професор	Органска хемија
2. Др Александар Маринковић	Ванредни професор	Органска хемија
3. Др Јасмина Николић	Доцент	Органска хемија
4. Др Милош Милчић	Ванредни професор	Општа и неорганска хемија
5. Др Душан Антоновић	Редовни професор	Инжењерство заштите животне средине

Наставно-научно веће Факултета прихватило је реферат Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације на седници одржаној дана **31.05.2018.** године.

ДЕКАН ФАКУЛТЕТА

Проф. др Ђорђе Јанаћковић

На основу чл. 123. став 4. Закона о изменама и допунама Закона о високом образовању од 2016. године и чл. 40. Статута ТМФ-а, на седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета од 31.05.2018. године, донета је

О Д Л У К А

о прихватању Реферата о оцени докторске дисертације

Прихвата се Реферат Комисије у саставу: др Саша Дрманић, ванредни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет, др Александар Маринковић, ванредни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет, др Јасмина Николић, доцент Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет, др Милош Милчић, ванредни професор Универзитета у Београду, Хемијски факултет, др Душан Антоновић, редовни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет, о прегледу и оцени урађене докторске дисертације под називом: „**Синтеза, структура и својства Шифових база изатина**“ коју је поднела **мр Доминик Бркић**, дипломирани инжењер технологије и упућује се на сагласност Већу научних области природних наука Универзитета у Београду.

Веће научних области природних наука Универзитета у Београду дало је сагласност на предлог теме докторске дисертације мр Доминик Бркић, под називом „Синтеза, структура и својства Шифових база изатина“ Одлуком број: 61206-5647/2-15 од 24.12.2015. године.

Верификација научних доприноса:

Kategorija M21:

1. **D. Brkić**, A. Božić, A. Marinković, M. Milčić, N. Prlainović, F. Assaleh, I. Cvijetić, J. Nikolić, S. Drmanić, „[Detailed solvent, structural, quantum chemical study and antimicrobial activity of isatin Schiff base](#)“, Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, Vol. 196, pp. 16-30, DOI: 10.1016/j.saa.2018.01.080, 2018, ISSN: 1386-1425, IF: 2,536.

Kategorija M23:

1. **D. Brkić**, A. Božić, V. Nikolić, A. Marinković, H. Elshaflu, J. Nikolić, S. Drmanić, „[Solvatochromism of isatin based Schiff bases: An LSER and LFER study](#)“ *Journal of the Serbian Chemical Society*. Vol. 81, Issue 9, p979-997. DOI: 10.2298/JSC160119049B, 2016, ISSN: 0352-5139, IF: 0.822.

Докторска дисертација и реферат о оцени докторске дисертације достављају се на увид јавности, а по истеку рока од 30 дана, на сагласност Већу научних области природних наука Универзитета у Београду.

Одлуку доставити: Већу научних области природних наука Универзитета у Београду, ментору, Служби за наставно-студентске послове, Библиотеци и Архиви факултета.

Д Е К А Н

Проф. др Ђорђе Јанаћковић

NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU

Predmet: Referat o urađenoj doktorskoj disertaciji kandidata mr Dominik Brkić

Odlukom. (br. 35/54) od 22.02.2018. godine, imenovani smo za članove Komisije za ocenu i odbranu doktorske disertacije kandidata mr Dominik Brkić pod naslovom:

„SINTEZA, STRUKTURA I SVOJSTVA ŠIFOVIH BAZA IZATINA“.

Posle pregleda dostavljene disertacije i drugih pratećih materijala i razgovora sa kandidatom, Komisija je sačinila sledeći

REFERAT

1. UVOD

1.1. Hronologija odobravanja i izrade disertacije

- **4.09.2015.** Dominik Brkić je prijavila temu doktorske disertacije pod naslovom: „**Sinteza, struktura i svojstva Šifovih baza izatina**“.
- **17.09.2015.** Na sednici Nastavno-naučnog veća Tehnološko-metalurškog fakulteta doneta je Odluka (br.35/379) o imenovanju članova Komisije za ocenu podobnosti teme i kandidata mr Dominik Brkić, za izradu doktorske disertacije i naučne zasnovanosti teme pod nazivom „**Sinteza, struktura i svojstva Šifovih baza izatina**“.
- **22.10.2015.** Nastavno-naučno veće Tehnološko-metalurškog fakulteta je donelo Odluku (br. 35/532) o prihvatanju referata Komisije za ocenu podobnosti teme „**Sinteza, struktura i svojstva Šifovih baza izatina**“ i kandidata mr Dominik Brkić za izradu doktorske disertacije. Za mentora ove doktorske disertacije imenovan je dr Saša Drmanić, vanredni profesor Univerziteta u Beogradu, Tehnološko-metalurški fakultet.
- **24.12.2015.** Na sednici Veća naučnih oblasti prirodnih nauka Univerziteta u Beogradu data je saglasnost (Odluka br. 61206-5647/2-15) na predlog teme doktorske disertacije mr Dominik Brkić, pod nazivom: „**Sinteza, struktura i svojstva Šifovih baza izatina**“.
- **22. 02. 2018.** Na sednici Nastavno-naučnog veća Tehnološko-metalurškog fakulteta doneta je Odluka (br. 35/54) o imenovanju članova Komisije za ocenu i odbranu doktorske disertacije mr Dominik Brkić, pod nazivom: „**Sinteza, struktura i svojstva Šifovih baza izatina**“.

1.2. Naučna oblast disertacije

Istraživanja u okviru ove doktorske disertacije pripadaju naučnoj oblasti Hemijske nauke, za koju je matičan Tehnološko-metalurški fakultet Univerziteta u Beogradu. Mentor je dr Saša Drmanić, vanredni profesor Univerziteta u Beogradu, Tehnološko-metalurški fakultet, koji je na osnovu dosadašnjih objavljenih publikacija i iskustava kompetentan da rukovodi izradom ove disertacije.

1.3. Biografski podaci o kandidatu

Dominik Radovana Brkić, rođena je 5. oktobra 1970. godine u Čačku, Opština Čačak, Republika Srbija. Školske 1988/1989. godine upisala je Tehnološko-metalurški fakultet u Beogradu. Diplomirala je 14.11.1995. godine prosečnom ocenom studija 7,48. Poslediplomske studije na Tehnološko-metalurškom fakultetu u Beogradu, na Katedri za Organsku hemiju, upisala je školske 1996/1997. godine. Magistarski rad pod nazivom „Sinteza i reaktivnost 4-pirimidin karboksilnih kiselina u reakciji sa diazodifenilmetanom“ pod mentorstvom prof. dr Bratislava Jovanovića, odbranila je 25.06.2007. godine i stekla zvanje magistra tehničkih nauka.

Od 1998. godine pa na dalje zaposlena u Visokoj školi strukovnih studija Beogradska politehnika. Od 1998. do 2007. godine radila je kao saradnik na predmetima Hemija, Hemija 1 i Hemija 2. Od 2007. do danas, realizuje nastavu na predmetu Hemija koji se sluša na četiri studijska programa odeljenja za tehnologije Beogradske politehnike. Zvanje predavača u navedenoj ustanovi, a iz uže stručne oblasti – Primenjena Hemija, stekla je 26. decembra 2007. godine. Član je Saveta Škole od 07.03.2012. Od 01.06.2012. radi u sektoru nastave na poslovima Koordinatora nastave. Pohađala seminar „Usavršavanje univerzitetskih nastavnika – bazični program“, u Beogradu 2006. godine. Rukovodilac projekta „Upotreba Moodle platforme za e-učenje na predmetu Hemija u školskoj 2010/11 godini“. mr Dominik Brkić se služi engleskim, francuskim i ruskim jezikom. Za potrebe nastave i naučno-istraživačkog rada, odlično se služi računarom i koristi odgovarajuće softverske pakete.

Dominik Brkić je kao koautor i autor do sada učestvovala u izradi i publikaciji ukupno 39 radova u kategorijama: 1 rad kategorije M21, 5 radova kategorije M23, 20 radova kategorije M33, 1 rad kategorije M34, 1 rad kategorije M51 i 11 radova kategorije M63. Iz oblasti istraživanja kojoj pripada predložena tema doktorske disertacije, kandidat je autor 2 naučna rada objavljena u međunarodnom časopisu (oznaka grupe M20: vrsta rezultata M21, M23).

2. OPIS DISERTACIJE

2.1. Sadržaj disertacije

Doktorska disertacija mr Dominik Brkić, napisana je na 167 strana, u okviru koje se nalazi 78 slika (21 u Prilogu), 42 tabele (22 u Prilogu) i 272 literaturna navoda. Doktorska disertacija sadrži sledeća poglavlja: Uvod, Teorijski deo, Eksperimentalni deo, Rezultati i diskusija, Zaključak, Literatura i Prilog. Na početku disertacije dati su izvodi na srpskom i engleskom jeziku. Disertacija sadrži i kratku biografiju kandidata i 3 obavezna priloga (izjave). Po svojoj formi i sadržaju, podneti rad zadovoljava sve standarde Univerziteta u Beogradu za doktorsku disertaciju.

SINTEZA, STRUKTURA I SVOJSTVA ŠIFOVIH BAZA IZATINA

2.2. Kratak prikaz pojedinačnih poglavlja

U **Uvodnom delu** je dat kratak osvrt na oblast istraživanja i temu rada, kao i osnovni cilj ove doktorske disertacije koji obuhvata sintezu Šifovih baza izatina i njihovu potpunu strukturnu karakterizaciju, kao i ispitivanje solvatohromnih svojstava kombinacijom eksperimentalnih tehnika i kvantno-hemijskih proračuna. Pregledno su prikazani principi i metode za određivanje fizičko-hemijskih karakteristika biološki aktivnih jedinjenja. Dat je kratak osvrt na izomeriju jedinjenja na bazi izatina kao i na biološka ispitivanja koja su izvršena u okviru ove disertacije, uz razmatranje mogućeg uticaja strukture sintetisanih jedinjenja na antimikrobnu aktivnost, kao i opis metoda korišćenih za analizu odnosa strukture i aktivnosti jedinjenja (QSAR).

Teorijski deo podeljen je u sedam tematskih celina: 1) Izatin i njegovi derivati; 2) Biološka aktivnost; 3) Korelaciona analiza u organskoj hemiji; 4) Linearna korelacija solvatacionih energija (LSER); 5) Teorija funkcionala gustine (DFT); 6) Topološka analiza gustine naelektrisanja, Bader-ova analiza; 7) Analiza odnosa između strukture i svojstava molekula (QSAR). U prvoj tematskoj celini predstavljen je značaj Šifovih baza izatina sa posebnim osvrtom na njihovu primenu, hemijsku strukturu, reaktivnost, sintezu, *E/Z* izomerizaciju ove vrste jedinjenja. U drugoj celini analiziran je uticaj pK_a vrednosti kao parametra biološke aktivnosti i kratak pregled metoda za praćenje i određivanje antimikrobne aktivnosti. U trećem delu opisan je uticaj rastvarača na UV-Vis apsorpcione spektre sa osvrtom na empirijske parametre polarnosti rastvarača, dok su u narednoj, četvrtoj oblasti, opisane linearne zavisnosti slobodnih energija. Teorije funkcionala gustine prikazane su u petoj celini, dok je u šestoj celini predstavljena topološka gustina naelektrisanja. Poslednji deo Teorijskog dela ove disertacije posvećen je opisu metoda za analizu odnosa strukture i aktivnosti jedinjenja (QSAR), uz detaljan opis metoda i metodologije za izračunavanje molekulskih deskriptora izvedenih iz polja molekulskih interakcija.

Eksperimentalni deo obuhvata prikaz sinteze dvadeset i šest derivata izatina kao i njihovu potpunu karakterizaciju (temperatura topljenja, elementalna analiza, FT-IR, 1H NMR, ^{13}C NMR, a za pojedina jedinjenja i 2D spektroskopska karakterizacija (COSY (korelaciona spektroskopija), NOESY (dvodimenzionalna NOE spektroskopija), 1H - ^{13}C HSQC (heteronuklearna jednokvantna korelaciona spektroskopija), 1H - ^{13}C HMBC (heteronuklearna korelaciona spektroskopija preko više hemijskih veza). Takođe, u ovom poglavlju naveden je detaljan opis eksperimentalnih i računarskih procedura korišćenih u okviru doktorske disertacije.

Rezultati i diskusija su prikazani u okviru jednog poglavlja, koje se sastoji iz šest tematskih celina: 1) Strukturna i spektralna analiza derivata izatina; 2) Određivanje konstanti kiselosti; 3) Uticaj rastvarača na UV spektre; 4) DFT, TD-DFT proračuni i Baderova analiza: priroda graničnih molekulskih orbitala; 5) Antimikrobna analiza; 6) Kvantitativna korelacija strukture i aktivnosti, QSAR. U okviru prve celine prikazani su i analizirani rezultati karakterizacije sintetisanih derivata izatina. Na osnovu odgovarajućih korelacija u 2D NOESY i 1H -HMBC spektrima određen je i diskutovan odnos *E* i *Z* konformacija u DMSO-u. U okviru druge celine određene su konstante kiselosti (pK_a) ispitivanih derivata izatina, a primenom LFER analize diskutovano je o uticaju strukture jedinjenja na prenošenje elektronskih efekata supstituenata korišćenjem SSP jednačine. Analiza efekata rastvarača i uticaja prirode supstituenta na položaj apsorpcionih maksimuma, izvršeno je trećoj celini. Položaji apsorpcionih maksimuma *E* i *Z* izomera su određeni dekonvolucijom na osnovu TD-DFT teorijskih spektara za oba

izomera. Uticaj specifičnih i nespecifičnih interakcija rastvarača na apsorpcione maksimume derivata izatina obe serije jedinjenja analiziran je prijemnom linearnih korelacija solvatohromnih energija, tj. Primenom Kamlet-Taftove jednačine. Rezultati korelacije dobijeni primenom Catalan-ove jednačine nisu dali statistički validne rezultate. Osim toga prikazani su rezultati ispitivanja uticaja solvatacije i supstituenata na azometinskom ugljeniku na UV-Vis apsorpcione spektre i NMR pomeranja proučavanih jedinjenja korišćenjem koncepta linearne korelacije slobodne energije pomoću Hametove jednačine. Za sticanje dubljeg uvida u prenos elektronskih efekata supstituenta izvršena je komparativna LFER analiza NMR podataka za azometinski ugljenik određene serije imino jedinjenja. U četvrtoj tematskoj celini pri analizi uticaja supstituenata na konjugaciju i karakter intramolekulskog prenosa naelektrisanja (intramolecular charge transfer – ICT) u molekulima, značajna interpretacija eksperimentalnih rezultata izvršena je pomoću kvantno-hemijskih metoda, *ab initio* MP2 i DFT metoda. Uticaj efekata supstituenata, solvatohromizam i promene u raspodeli ukupnog naelektrisanja u osnovnom i ekscitovanom stanju na osnovu proračuna HOMO/LUMO energija ($E_{\text{HOMO}}/E_{\text{LUMO}}$) i E_{gap} analiziran je primenom TD-DFT metode. Osim toga kao dodatni rezultati iz proračuna prikazane su vrednosti oscilatorne snage, vertikalne energije ekscitacije i elektronskih prelaza. TD-DFT metoda je korišćena i za kvantifikaciju ICT-a proračunavanjem količine prenetog naelektrisanja (Q_{CT}) i rastojanja prenosa naelektrisanja (D_{CT}) tokom procesa ekscitacije. Za analizu efekata rastvarača i prenosa efekata supstituenata na apsorpcione frekvencije i konformacione promene proučavanih jedinjenja, predstavljene su optimizovane geometrije, elementi geometrije i izvršena je MEP analiza. Podaci koji se odnose na raspodelu elektronske gustine i razliku između atomskih naelektrisanja u pobuđenom i osnovnom stanju (Δ_{charge}), određeni su Bader-ovom analizom. U petom poglavlju prikazani su rezultati testiranja antimikrobne aktivnosti na osnovu kojih je diskutovano o uticaju supstituenata na dobijene rezultate biološke aktivnosti. Poslednji deo ovog poglavlja posvećen je primeni QSAR tehnike molekulskog modelovanja u svrhu racionalizacije odnosa između strukture jedinjenja i njihove antimikrobne aktivnosti. Za jasno razdvajanje više i manje aktivnih jedinjenja, analiziran je odnos između strukture i antimikrobne aktivnosti ispitivanih derivata izatina pomoću najinformativnijih varijabli u napravljenom PLS modelu (delimičnih najmanjih kvadrata, *eng.* Partial Least Squares).

U poglavlju **Zaključak** sumirani su najznačajniji zaključci proistekli iz rada na ovoj disertaciji.

Navedena **Literatura** obuhvata radove iz oblasti istraživanja i pokriva sve delove disertacije.

U **Prilogu** su dati dodatni eksperimentalni podaci dobijeni u okviru proučavanja opisanih u poglavlju Rezultati i diskusija, kao i slike NMR spektara odabranih jedinjenja, TD-DFT izračunati UV-Vis spektri *E* i *Z* izomernog oblika, MEP mape jedinjenja serije 2 u *Z* izomernom obliku, korelacije ν_{max} i parametara supstituenata jedinjenja serije 2 za *E* i *Z* izomera u 2-hlorethanolu i dimetil sulfoksidu, korelacioni rezultati SCS vrednosti *E* izomernih izatinskih derivata sa σ konstantama, strukture 4-supstituisanih *N*-benzilidenanilina,), *N*-fenil supstituisani aldimini, 4-supstituisanih *N*-[1-(piridin-3-il)etiliden]anilina i 4- supstituisanih *N*-[1-(piridin-4-il)etiliden]anilina, mezomerne strukture imino derivata, numeracija atoma korišćena u Bader-ovoj analizi, ICT procesi iz osnovnog u pobuđeno stanje za jedinjenja serije 2 u *Z* izomernom obliku sa položajima baricentara.

3. OCENA DISERTACIJE

3.1. Savremenost i originalnost

Poznato je da većina lekova u svojoj strukturi sadrži izatinski prsten, stoga je ispitivanje fizičko-hemijskih i bioloških svojstava jedinjenja i određivanja fizioloških aktivnosti baziranih na izatinskim strukturama bitno kako sa stanovišta fundamentalne nauke tako i u cilju njihove eventualne primene kao biološki aktivnih jedinjenja. Derivati izatina su jedinjenja poznata u medicinskoj hemiji po svojoj antivirusnoj, antitumorskoj, antibakterijskoj, antituberkuloznoj, antigljivičnoj, antikonvulzivnoj aktivnost. Jedan od predmeta rada ove doktorske disertacije odnosi se na sintezu derivata 1*H*-indol-2,3-diona (izatina) sa različitim *orto*-, *meta*- i *para*-supstituentima na fenilnom jezgru, tj. derivata 3-(2-, 3- i 4-supstituisanefenilimino)indolin-2-ona, i heterociklične grupe u položaju 3 indolovog prstena. Za očekivati je da će promena strukture i supstituenata na heteroaromatičnom prstenu uticati na biološku aktivnost i solvatohromna svojstva.

Primena kvantno-hemijskih izračunavanja u ovoj disertaciji su korisna za predviđanje fizičko-hemijskih i bioloških svojstava tj. određivanje kvantitativne veze između strukture i svojstava jedinjenja. Ispitivanjem uticaja različitih rastvarača može se doći do saznanja o odnosu elektronske strukture i svojstava ispitivanih jedinjenja, dok istraživanje uticaja rastvarača predstavlja osnovu za tumačenje fizičko-hemijskih svojstava ispitivanih jedinjenja i razumevanje elektronske strukture sintetisanih jedinjenja. Primena različitih modela linearnih korelacija slobodnih energija na NMR, UV-Vis hemijska pomeranja i pK_a vrednosti (korišćenjem Hamet-ove jednačine) omogućava proučavanje načina prenošenja elektronskih efekata supstituenata. Na osnovu snimljenih apsorpcioni spektrara u različitim rastvaračima i primenom metoda linearnih korelacija solvatohromnih energija procenjen je doprinos efekata specifičnih i nespecifičnih interakcija između rastvorenih molekula i rastvarača na apsorpcione maksimume primenom Kamlet-Taftovog modela.

U ovoj disertaciji sprovođenjem sistematskog testiranja biološke aktivnosti na mikroorganizmima izvršena je analiza uticaja tipa supstitucije na heteroaromatičnim prstenovima, kao i prirode halogenog atoma na biološku aktivnost. Ispitivanjem povezanosti između svojstava sintetisanih jedinjenja i antimikrobne aktivnosti dolazi se do značajnih saznanja o delovima molekula koji su zaslužni za aktivnost jedinjenja.

Korišćene tehnike molekulskog modelovanja su vrlo korisne za racionalizaciju i predviđanje fizičko-hemijskih svojstava i biološke aktivnosti, čime se olakšava proces otkrića, dizajna i razvoja novih aktivnih jedinjenja. Što se tiče 3D QSAR modela, korišćenjem GRIND (GRid nezavisni deskriptori, eng. GRid Independent Descriptors) metodologije domen primenljivosti kreiranih modela značajno se proširuje. Na osnovu prikazanih metoda i rezultata u ovoj doktorskoj disertaciji, kao i na osnovu opsežnog pregleda literature, može se zaključiti da se istraživanja u okviru ove doktorske disertacije uklapaju u svetske trendove i ukazuju na značaj i aktuelnost proučavane problematike.

3.2. Osvrt na referentnu i korišćenu literaturu

U okviru doktorske disertacije citirano je ukupno 262 reference, koje ukazuju na aktuelnost istraživanja u ispitivanoj oblasti. Većina referenci je publikovana u poslednje dve decenije i predstavlja naučne radove objavljene u vrhunskim međunarodnim časopisima sa

tematikom značajnom za izradu doktorske disertacije. Istraživanja prikazana u navedenim referencama su korišćena za planiranje eksperimentalnog rada, analizu i tumačenje rezultata dobijenih tokom izrade doktorske disertacije i izvođenje zaključaka. Pregledana obimna literatura i priloženi objavljeni radovi ukazuju na adekvatno poznavanje predmetne oblasti istraživanja.

3.3. Opis i adekvatnost primenjenih naučnih metoda

Karakterizacija sintetisanih jedinjenja je urađena primenom FT-IR, UV-Vis i NMR spektroskopije, dok je sastav i čistoća jedinjenja određena elementalnom analizom. Na osnovu NMR podataka izvršeno je se dodeljivanje asignacija hemijskih pomeranja odgovarajućih atoma. Na osnovu korelacije signala u 2D NMR spektrima određen je konformacioni oblik odgovarajućeg izomera u rastvoru DMSO-u.

Kvantno-mehanička izračunavanja geometrije ispitivanih jedinjenja izvršena su DFT metodom, sa B3LYP/6-311++G(d,p) bazis setom. Proračun hemijskih pomeranja (^1H i ^{13}C) atoma ugljenika i vodonika izračunat je GIAO/WP04/aug-cc-pVDZ. UV-Vis apsorpcione energije jedinjenja i karakteristike osnovnog i pobuđenog stanja dobijene su pomoću vremenski zavisne DFT metode (TD-DFT) proračunate na MP2/6-31G(d,p) optimizovanim geometrijama. Simulacija TD-DFT proračuna u DMSO-u je izvedena pomoću modela CAM-B3LYP i 6-311G(d,p) bazisnog seta. TD-DFT metodom su izračunati teorijski apsorpcioni spektri oba tautomerna oblika su izračunati u gasnoj fazi, etanolu, tetrahidrofuranu i DMSO pomoću CAM-B3LYP funkcionala i 6-311G(d,p) bazis seta na MP2/6-311G(d,p) optimizovanim geometrijama u gasnoj fazi. Rastvarač u TD-DFT proračunima je simuliran standardnim modelom polarizovanog kontinuuma (PCM). Na osnovu TD-DFT rezultata izvršena je dekonvolucija eksperimentalnih spektara. Indikatori kvalitativnog transfer naelektrisanja: rastojanje prenosa naelektrisanja (D_{CT}) i količina prenetog naelektrisanja (Q_{CT}) su izračunati prema metoda predloženih od *Baher*-a i saradnika. Svi hemijski proračuni izvedeni su uz korišćenje Gaussian09 programa. Mape molekulskog elektrostatičkog potencijala (MEP) su nacrtane u programu gOpenMol. Kvalitativni indeks transfera naelektrisanja: udaljenost transfera naelektrisanja, količina promenjene energije i vrednosti variranja dipolnog momenta između osnovnog i ekscitovanog stanja (μ_{CT}) su izračunate primenom metode predložene od strane *Le Bahers* i saradnika. Svi hemijski proračuni izvedeni su uz korišćenje Gaussian09 programa. AIM (atom u molekulu, eng. Atoms-in-Molecules) analize talasne funkcije osnovnog stanja su određene programom Multifwfn. 3D QSAR modeli su napravljeni u programu Pentacle 1.06. koji izračunava deskriptore GRIND-2 iz MIF-ova. Važne mesta oko molekula (hot spots) ekstrahovane su iz MIF-ova primenom AMANDA diskretizacionog algoritam. Kodiranje profiliranih MIF-ova u GRIND varijable urađeno je pomoću MACC2 algoritma. PCA je korišćena kao metoda za grupisanje jedinjenja i proučavanje njihove sličnosti, dok je PLS regresija upotrebljena za dobijanje kvantitativne veze između biološke aktivnosti i GRIND-a. Strukture su dodatno optimizovane koristeći semiempirijski PM6 metod u programu MOPAC 2016 i koristeći VEGA ZZ 3.1.0 program kao GUI (Grafički korisnički interfejs, eng. Graphical User Interface).

Određivanje UV-Vis apsorpcionih maksimuma u različitim rastvaračima (spektroskopske čistoće) izvršeno je korišćenjem spektrofotometra Shimadzu 1700. Elektronska struktura ispitivanih jedinjenja proučavana je primenom principa korelacije slobodnih energija - (LFERs) na NMR i UV-Vis hemijska pomeranja i pK_a vrednosti. U svrhu ispitivanja uticaja rastvarača na

sintetisane molekule određeni su UV apsorpcioni maksimumi za jedinjenja u izabranom setu rastvarača različite polarnosti. Korelacijom apsorpcionih frekvenci izvršice se kvantitativna procena dipolarnosti, polarizabilnosti, proton-donorskih i proton-akceptorskih karakteristika proučavanih derivata, koje su od velikog značaja za njihovu farmakološku aktivnost. Efekat rastvarača, kao i uticaj supstituenata na solvatohromne karakteristike proučavani su Kamlet-Taftovom solvatohromnom jednačinom. Intramolekulski prenos naelektrisanja ispitivan je primenom LSER metoda i kvantno-hemijskim metodama izračunavanjem energija prelaza i HOMO-LUMO orbitala, kao i na osnovu Baderove metode analize atoma u molekulu (AIM).

Potenciometrijske titracije su izvedene spektrofotometrijski na $T = 298 \pm 1$ K (spektrofotometar Shimadzu 1700), i obradom dobijenih UV spektra proračunate su pK_a vrednosti jedinjenja. Ispitivanje antimikrobne aktivnosti je urađeno na Gram-pozitivnim i Gram-negativnim bakterijama, kao i na patogenim gljivicama primenom mikrodilucione metode.

3.4. Primenljivost ostvarenih rezultata

Eksperimentalni podaci i istraživanja sprovedena u okviru ove disertacije značajno doprinose boljem razumevanju uticaja strukture jedinjenja na biološku aktivnost. Osim toga, doprinose proširenju fundamentalnih znanja iz oblasti strukture izatinskih derivata, kao i razvoju novih jedinjenja i povezivanju kvantno-hemijskih proračuna sa eksperimentalnim podacima. Prikazani rezultati daju nova saznanja o uticaju prisustva *orto*-, *meta*- i *para*-supstituenata na fenilnom jezgru, tj. derivati 3-(2-, 3- i 4-(supstituisanih fenil)imino)indolin-2-ona, i heterociklične grupe u položaju 3 indolovog prstena, na mogućnost formiranja međumolekulskih veza i stabilnost izomera (*E*- ili *Z*-) u rastvoru što predstavlja veoma bitan faktor pri ispitivanju biološke aktivnosti jer je ustanovljeno da jedinjenja u različitim konformacijama mogu pokazivati različitu biološku aktivnost. Osim toga dobijene pK_a vrednosti mogu se koristiti za određivanje i predviđanje ADMET svojstava jedinjenja (adsorpcija, distribucija, metabolizam, eliminacija i toksičnost). Takođe, prikazani rezultati doprinose potpunijem sagledavanju uticaja prisustva supstituenata na aromatičnom jezgra na antimikrobnu aktivnost jedinjenja, a rezultati QSAR analize izneti u okviru disertacije su značajni za predviđanje fizičko-hemijskih svojstava i biološke aktivnosti, čime se olakšava proces otkrića, dizajna i razvoja novih lekova.

3.5. Ocena dostignutih sposobnosti kandidata za samostalni naučni rad

Kandidat mr Dominik Brkić, je tokom izrade doktorske disertacije ispoljila stručnost u pripremi i realizaciji eksperimenata, korišćenju različitih tehnika karakterizacije jedinjenja i analizi rezultata. Komisija smatra da kandidat poseduje sve kvalitete koji su neophodni za samostalan naučni rad.

4. OSTVARENI NAUČNI DOPRINOS

4.1. Prikaz ostvarenih naučnih doprinosa

Rezultati istraživanja u okviru ove doktorske disertacije doprineli su:

- proširenju fundamentalnih znanja iz oblasti ispitivanja svojstava derivata izatina,

- proširenju broja novih izatinskih derivata koji imaju heterociklične grupe u položaju 3 indolovog prstena,
- analizi uticaja supstituenata na fenilnom jezgru na stabilnost konformacionih izomera (E/Z) izatinskih derivata
- analizi prenosa elektronskih efekata supstituenata u okviru serije izatinskih derivata,
- saznanjima o odnosu strukture i svojstava ispitivanih jedinjenja, primenom principa lineranih korelacije slobodnih energija tj. LFER i LSER metoda,
- detaljnoj analizi uticaja supstituenata, (LFER analiza) i efekata rastvarača (LSER analiza) na apsorpcione maksimume i intramolekulski prenos naelektrisanja u ispitivanim jedinjenjima,
- analizi prenosa elektronskih efekata supstituenata primenom LFER principa, primenom Hametove jednačine na NMR hemijska pomeranja i pKa vrednosti izatinskih derivata,
- pravljenju 3D QSAR modela antibakterijske aktivnosti izatinskih derivata, pomoću koga je moguće dizajnirati nove, aktivnije derivate kao i pronaći nove tipove struktura sa sličnim biološkim dejstvom.

4.2. Kritička analiza rezultata istraživanja

Sagledavanjem ciljeva i postavljenih hipoteza u odnosu na dobijene rezultate, može se konstatovati da prikazana istraživanja u potpunosti zadovoljavaju kriterijume jedne doktorske disertacije. Uvidom u dostupnu literaturu iz ove oblasti, kao i u rezultate koji su dobijeni primenom adekvatne metodologije, može se konstatovati da su korišćene metode u skladu sa savremenim metodama i da su rezultati u ovoj doktorskoj disertaciji značajni sa naučnog aspekta.

4.3. Verifikacija naučnih doprinosa

Kandidat mr Dominik Brkić je svoje rezultate potvrdila objavljivanjem radova u međunarodnim časopisima. Iz disertacije su proistekla dva rada objavljena u međunarodnim časopisima.

Kategorija M21:

1. **D. Brkić**, A. Božić, A. Marinković, M. Milčić, N. Prlainović, F. Assaleh, I. Cvijetić, J. Nikolić, S. Drmanić, „Detailed solvent, structural, quantum chemical study and antimicrobial activity of isatin Schiff base“, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, Vol. 196, pp. 16-30, DOI: 10.1016/j.saa.2018.01.080, 2018, ISSN: 1386-1425, IF: 2,536.

Kategorija M23:

1. **D. Brkić**, A. Božić, V. Nikolić, A. Marinković, H. Elshafly, J. Nikolić, S. Drmanić, „Solvatochromism of isatin based Schiff bases: An LSER and LFER study“ *Journal of the Serbian Chemical Society*. Vol. 81, Issue 9, p979-997. DOI: 10.2298/JSC160119049B, 2016, ISSN: 0352-5139, IF: 0.822.

5. ZAKLJUČAK I PREDLOG

Na osnovu svega napred izloženog, Komisija smatra da doktorska disertacija mr Dominik Brkić, pod nazivom „**Sinteza, struktura i svojstva Šifovih baza izatina**” predstavlja značajan, originalni naučni doprinos u oblasti Hemijskih nauka, što je potvrđeno, između ostalog i objavljivanjem radova u relevantnim časopisima međunarodnog značaja.

Komisija predlaže Nastavno-naučnom veću Tehnološko-metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu da se doktorska disertacija pod nazivom „**Sinteza, struktura i svojstva Šifovih baza izatina**” kandidata **mr Dominik Brkić**, prihvati, izloži na uvid javnosti i uputi na konačno usvajanje Veću naučnih oblasti prirodnih nauka Univerziteta u Beogradu.

U Beogradu, 21. 05. 2018.

ČLANOVI KOMISIJE

dr Saša Drmanić, vanredni profesor Univerziteta u Beogradu, Tehnološko-metalurški fakultet

dr Aleksandar D. Marinković, vanredni profesor Univerziteta u Beogradu, Tehnološko-metalurški fakultet

dr Jasmina Nikolić, docent Univerziteta u Beogradu, Tehnološko-metalurški fakultet

dr Miloš Milčić, vanredni profesor Univerziteta u Beogradu, Hemijski fakultet

dr Dušan Antonović, redovni profesor Univerziteta u Beogradu, Tehnološko-metalurški fakultet