

ТЕХНОЛОШКО-МЕТАЛУРШКИ
ФАКУЛТЕТ

35/206
(Број захтева)
12.06.2017.
(датум)

Образац 2
УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ВЕЋЕ НАУЧНИХ ОБЛАСТИ ТЕХНИЧКИХ
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 46. ст. 5. Статута Универзитета у Београду (“Гласник Универзитета” број 131/06), дате сагласност на реферат о урађеној докторској дисертацији кандидата

АНИТЕ (Мирко) ЛАЗИЋ, мастер инжењера технологије

КАНДИДАТ: **АНИТА (Мирко) ЛАЗИЋ, мастер инжењер технологије,**

пријавила је докторску дисертацију под називом:

„Синтеза, структура и својства потенцијално биолошки активних деривата циклоалканспиро-5-хидантоина“

Из научне области: **ТЕХНОЛОШКО ИНЖЕЊЕРСТВО**

Универзитет је дана **06.07.2015.** године, својим актом **02 број: 61206-3086/2-15,** дао сагласност на предлог теме докторске дисертације која је гласила:

„Синтеза, структура и својства потенцијално биолошки активних деривата циклоалканспиро-5-хидантоина“

Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације кандидата:

АНИТЕ (Мирко) ЛАЗИЋ, мастер инжењера технологије,
образована је на седници одржаној **23.02.2017.** године Одлуком Факултета под бр. **35/37** у саставу:

Име и презиме	Звање	Научна област
1. Др Гордана Ушћумлић	Редовни професор	Органска хемија
2. Др Наташа Валентић	Ванредни професор	Органска хемија
3. Др Јелена Роган	Ванредни професор	Неорганска хемија
4. Др Весна Витник	Научни саветник	Органска хемија
5. Др Бојан Божић	Научни сарадник	Органска хемија
6. Др Немања Тришовић	Научни сарадник	Органска хемија

Наставно-научно веће Факултета прихватило је реферат Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације на седници одржаној дана **01.06.2017.** године.

ДЕКАН ФАКУЛТЕТА

Проф. др Ђорђе Јанаћковић

На основу чл. 30. став 3. Закона о високом образовању, чл. 40. Статута ТМФ и чл. 39. Правилника о докторским студијама ТМФ, на седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета од 01.06.2017. године, донета је

О Д Л У К А

о прихватању Реферата о оцени докторске дисертације

Прихвата се Реферат Комисије у саставу: др Гордана Ушћумлић, редовни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет, др Наташа Валентић, ванредни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет, др Јелена Роган, ванредни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет, др Весна Витник, научни саветник Универзитета у Београду, Институт за хемију, технологију и металургију, др Бојан Божић, научни сарадник Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет, др Немања Тришовић, научни сарадник Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет, о прегледу и оцени урађене докторске дисертације под називом: **„Синтеза, структура и својства потенцијално биолошки активних деривата циклоалканспиро-5-хидантоина“** коју је поднела **Анита Лазић**, мастер инж. технологије и упућује се на сагласност Већу научних области техничких наука Универзитета у Београду.

Веће научних области техничких наука Универзитета у Београду дало је сагласност на предлог теме докторске дисертације Аните Лазић, под називом **„Синтеза, структура и својства потенцијално биолошки активних деривата циклоалканспиро-5-хидантоина“** Одлуком 02 број: 61206-3086/2-15 од 06.07.2015. године.

Верификација научних доприноса:

Категорија M21:

1. **Lazić A.**, Trišović N., Radovanović L., Rogan J., Poleti D., Vitnik Ž., Vitnik V., Ušćumlić G.: Towards understanding intermolecular interactions in hydantoin derivatives: the case of cycloalkane-5-spirohydantoins tethered with a halogenated benzyl moiety, -*Crystal Engineering Communication*, vol. 19, no. 3, pp. 469-483, 2017 (IF(2015)=**3.849**, 5/26) (ISSN: 1466-8033).

Категорија M23:

1. **Lazić A.**, Božić B., Vitnik Ž., Vitnik V., Rogan J., Radovanović L., Valentić N., Ušćumlić G.: Structure-property relationship of 3-(4-substituted benzyl)-1,3-diazaspiro[4.4] nonane-2,4-diones as new potential anticonvulsant agents. An experimental and theoretical study, -*Journal of Molecular Structure*, vol. 1127, pp. 88-98, 2017 (IF(2015)=**1.780**, 94/144) (ISSN: 0022-2860).
2. Đaković Sekulić T., Vastag G., Tot K., Tot J., **Lazić A.**: Quantitative Structure-Retention Relationships Modeling and Multivariate Data Analysis of Lipophilicity Data of New Spirohydantoin Derivatives, -*JPC-Journal of Planar Chromatography: Modern TLC*, vol. 29, no. 4, pp. 281-286, 2016 (IF(2015)=**0.611**, 65/75) (ISSN: 0993-4173).
3. **Lazić A.**, Valentić N., Trišović N., Petrović S., Ušćumlić G.: Synthesis, Structure and Properties of Biological Active Spirohydantoin Derivatives, -*Hemijska Industrija*, vol. 70, no. 2, pp. 177-199, 2016 (IF(2015)=**0.437**, 118/135) (ISSN: 0367-598X).

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 техничких наука Универзитета у Београду.

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

Д Е К А Н

Проф. др Ђорђе Јанаћковић

UNIVERZITET U BEOGRADU
TEHNOLOŠKO-METALURŠKI FAKULTET
NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU

Predmet: Referat o urađenoj doktorskoj disertaciji kandidata Anite Lazić, master inž. tehnologije.

Odlukom br. 35/37 od 23.02.2017. godine, imenovani smo za članove Komisije za pregled, ocenu i odbranu doktorske disertacije kandidata Anite Lazić, master inž. tehnologije pod naslovom:

„SINTEZA, STRUKTURA I SVOJSTVA POTENCIJALNO BIOLOŠKI AKTIVNIH DERIVATA CIKLOALKANSPIRO-5-HIDANTOINA“

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

- Školske **2012/2013.** godine, kandidat Anita Lazić, master inž. tehnologije, upisala je doktorske studije na Tehnološko-metalurškom fakultetu na smeru Hemijsko inženjerstvo.
- **10.12.2014.**-Anita Lazić je prijavila temu doktorske disertacije pod naslovom: „**Sinteza, struktura i svojstva potencijalno biološki aktivnih derivata cikloalkanspiro-5-hidantoina**“.
- **18.12.2014.**-Na sednici Nastavno-naučnog veća Tehnološko-metalurškog fakulteta doneta je odluka (br. 35/345) o imenovanju članova Komisije za ocenu podobnosti teme i kandidata Anite Lazić, master inž. tehnologije za izradu doktorske disertacije i naučne zasnovanosti teme pod nazivom „**Sinteza, struktura i svojstva potencijalno biološki aktivnih derivata cikloalkanspiro-5-hidantoina**“.
- **04.06.2015.**-Nastavno-naučno veće Tehnološko-metalurškog fakulteta je donelo odluku (br. 35/219) o prihvatanju referata Komisije za ocenu podobnosti teme „**Sinteza, struktura i svojstva potencijalno biološki aktivnih derivata cikloalkanspiro-5-hidantoina**“, i kandidata Anite Lazić

za izradu doktorske disertacije. Za mentora ove doktorske disertacije imenovana je dr Gordana Ušćumlić, redovni profesor TMF-a.

- **06.07.2015.**-Na sednici Veća naučnih oblasti tehničkih nauka Univerziteta u Beogradu data je saglasnost (Odluka br. 61206-3086/2-15) na predlog teme doktorske disertacije Anite Lazić, master inž. tehnologije, pod nazivom: „**Sinteza, struktura i svojstva potencijalno biološki aktivnih derivata cikloalkanspiro-5-hidantoina**“.
- **23.02.2017.**-Na sednici Nastavno-naučnog veća Tehnološko-metalurškog fakulteta doneta je odluka (br. 35/37) o imenovanju članova Komisije za ocenu i odbranu doktorske disertacije Anite Lazić, master inž. tehnologije, pod nazivom: „**Sinteza, struktura i svojstva potencijalno biološki aktivnih derivata cikloalkanspiro-5-hidantoina**“.

1.2. Naučna oblast disertacije

Istraživanja u okviru ove doktorske disertacije pripadaju naučnoj oblasti Tehnološko inženjerstvo, uža oblast Hemijsko inženjerstvo, za koju je matičan Tehnološko-metalurški fakultet Univerziteta u Beogradu. Mentor ove doktorske disertacije, dr Gordana Ušćumlić, redovni profesor TMF-a, objavila je preko 130 radova u časopisima na SCI listi.

1.3. Biografski podaci o kandidatu

Anita Lazić, rođena je 26.08.1988. godine u Glini, Hrvatska. Osnovnu i srednju Medicinsku školu završila je u Beogradu. Studije na Tehnološko-metalurškom fakultetu Univerziteta u Beogradu upisala je školske 2007/2008. Osnovne akademske studije završila je 2011. godine na studijskom programu Hemijsko inženjerstvo, studijsko područje Farmaceutsko inženjerstvo. Iste godine na matičnom fakultetu, upisuje master akademske studije, na studijskom programu Hemijsko inženjerstvo, koje je završila 2012. godine odbranom završnog master rada sa ocenom 10.

Školske 2012/2013. godine upisuje doktorske studije na Tehnološko-metalurškom fakultetu u Beogradu, na studijskom programu Hemijsko inženjerstvo na Katedri za organsku hemiju, kod mentora prof. dr Gordane Ušćumlić. Uporedo sa polaganjem ispita na doktorskim studijama, intenzivno se bavi naučno-istraživačkim radom. Angažovana je kao saradnik u izradi završnih i master radova velikog broja studenata na Katedri za organsku hemiju. 23.06.2016. godine, izabrana je u zvanje istraživač-pripravnik. Od 01. oktobra 2016. godine, zaposlena je u Inovacionom centru Tehnološko-

metalurškog fakulteta, u okviru projekta: „Proučavanje sinteze, strukture i svojstava organskih jedinjenja prirodnog i sintetskog porekla“ (br. OI 172013).

Koautor je jednog rada objavljenog u vodećem međunarodnom časopisu (M21), tri rada objavljena u međunarodnim časopisima (M23), sedam saopštenja sa skupova nacionalnog značaja štampana u izvodu (M64), kao i dve patentne prijave.

Govori engleski jezik. Član je Srpskog hemijskog društva.

2. OPIS DISERTACIJE

2.1. Sadržaj disertacije

Doktorska disertacija Anite Lazić, master inž. tehnologije, napisana je na 181 strani, sadrži 53 slike, 45 tabela, 20 šema i 129 literaturnih navoda. Doktorska disertacija ima uobičajenu strukturu: Izvod (na srpskom i engleskom jeziku), Uvod, Teorijski deo, Eksperimentalni deo, Rezultati i diskusija, Zaključak, Literatura i Prilog. Po svojoj formi i sadržaju, podneti rad zadovoljava sve standarde za doktorsku disertaciju.

2.2. Kratak prikaz pojedinih poglavlja

U **Uvodnom delu** disertacije je istaknut njen cilj, koji obuhvata sintezu novih, izabranih serija 3-(4-supstituisanih benzil)-cikloalkanspiro-5-hidantoina i utvrđivanje odnosa njihove strukture i biološke aktivnosti. Predviđeno je da se metodom linearne korelacije energije solvatacije (LSER) odredi priroda interakcija proučavanih jedinjenja u izabranom setu rastvarača. Na osnovu poređenja faktora koji utiču na njihovo hemijsko ponašanje u različitim rastvaračima i na vezivanje za receptore, objasnilo bi se kako molekulska struktura utiče na ove interakcije i kako one doprinose njihovoj biološkoj aktivnosti.

Poseban cilj istraživanja u ovoj disertaciji odnosi se na proučavanje uticaja 4-supstituisanih benzil-grupa u položaju 3 spirohidantoinskog prstena na aktivnost sintetisanih molekula i mogućnost njihove primene kao antiproliferativnih agenasa.

Teorijski deo obuhvata 4 celine: Spirohidantoini-struktura, svojstva i sinteza; Kvantitativna korelacija strukture i aktivnosti organskih molekula; Uticaj rastvarača na apsorpcione spektre organskih molekula; Višeparametarski pristup u oceni efekata solvatacije. Prikazani su najvažniji teorijski aspekti, kao i pregled relevantne literature, za sve navedene oblasti koje su od interesa za disertaciju, sa

posebnim osvrtom na korelaciju strukture i biološke aktivnosti derivata spirohidantoina koji se koriste kao lekovi u kliničkoj praksi.

Eksperimentalni deo obuhvata prikaz sinteza izabranih serija derivata cikloalkanspiro-5-hidantoina (21 jedinjenje od kojih su 20 nova prvi put sintetisana u okviru ove disertacije), metode njihove strukturne karakterizacije sa posebnim osvrtom na rendgensku strukturnu analizu izabranih, potencijalno biološki aktivnih molekula. Prikazano je određivanje antiproliferativne aktivnosti prema različitim ćelijskim linijama humanog karcinoma, za seriju od 14 odabranih derivata cikloalkanspiro-5-hidantoina, primenom MTT testa. Navedene su DFT metode koje su korišćene za kvantnohemijska izračunavanja, iz programskog paketa Gaussian 09, za sve sintetisane molekule u okviru ove disertacije.

U poglavlju **Rezultati i diskusija** prikazani su rezultati disertacije grupisani u sledeće podoblasti: Strukturna i spektralna analiza 3-(4-supstituisanih benzil)cikloalkanspiro-5-hidantoina; Kvantnohemijska proučavanja strukturnih i spektralnih svojstava 3-(4-supstituisanih benzil)cikloalkanspiro-5-hidantoina; Biološka aktivnost 3-(4-supstituisanih benzil)cikloalkanspiro-5-hidantoina.

Rezultati ostvareni u ovoj disertaciji, pored sinteze velikog broja novih derivata cikloalkanspiro-5-hidantoina, doprinose proširenju fundamentalnih znanja iz oblasti strukture i aktivnosti proučavanih jedinjenja, potpunijem definisanju opšteg farmakofornog modela antikancerogenih lekova i boljem razumevanju mehanizma njihovog dejstva. Polazeći od raznovrsne farmakološke primene derivata spirohidantoina, rezultati dobijeni u okviru ove disertacije omogućuju da sintetisana jedinjenja postanu deo strategije za dizajniranje novih biološki aktivnih molekula i biomaterijala.

U **Zaključku** su sumirani dobijeni rezultati u ovoj disertaciji sa posebnim osvrtom na njihovu inovativnost i mogućnost potencijalne primene uz naglašavanje naučnog doprinosa disertacije.

U delu **Literatura** navedene su reference citirane u disertaciji, uključujući i sve naučne publikacije proistekle istraživanjem u okviru ove disertacije. **Prilog** sadrži biografiju kandidata, izjavu o autorstvu i izjavu o istovetnosti štampane i elektronske verzije rada.

3. OCENA DISERTACIJE

3.1. Savremenost i originalnost

Jedna od najznačajnijih oblasti naučnih istraživanja u medicinskoj i farmaceutskoj hemiji predstavlja dizajniranje postojećih i sinteza novih lekova, kao i proučavanje uticaja njihovih strukturnih

modifikacija na biološku aktivnost. U skladu sa tim, u okviru disertacije su sintetisane tri nove serije potencijalno biološki aktivnih derivata cikloalkanspiro-5-hidantoina.

Posle kompletne strukturne karakterizacije jedinjenja, u okviru koje je prvi put prikazana rendgenska strukturna analiza i analiza Hiršfildove površine izabrane serije halogenskih derivata cikloalkanspiro-5-hidantoina, prvi put je ispitana *in vitro* antiproliferativna aktivnost, na dve ćelijske linije humanog karcinoma, za 14 novih spirohidantoina. Rezultati su pokazali da najveću antiproliferativnu aktivnost prema ćelijskoj liniji humane leukemije (K562), ostvaruju derivati cikloheksanspiro-5-hidantoina koji u okviru svoje strukture sadrže halogene supstituente (Cl, Br).

Strukturni parametri dobijeni eksperimentalnim putem su bili potpuno u saglasnosti sa rezultatima kvantnohemijskih proračuna korišćenjem programskog paketa Gaussian 09 primenom DFT metode. Rezultati ostvareni u ovoj disertaciji predstavljaju originalni naučni doprinos proučavanju sinteze, strukture i antiproliferativne aktivnosti novih derivata cikloalkanspiro-5-hidantoina. Proučavanja svih strukturnih i bioloških podataka ukazuju na mogućnost modelovanja novih derivata cikloalkanspiro-5-hidantoina kao potencijalnih antiproliferativnih lekova.

3.2. Osvrt na referentnu i korišćenu literaturu

Kandidat je tokom izrade doktorske disertacije izvršio pregled naučne i stručne literature iz relevantnih oblasti vezanih za problematiku disertacije. U doktorskoj disertaciji je citirano 129 literaturnih navoda, što ukazuje na detaljan uvid u proučavanu problematiku kao i njenu aktuelnost. Najnovija istraživanja objavljena u proučavanim radovima su ukazala na širok spektar biološke aktivnosti derivata spirohidantoina. Poznato je da lekovi sa dva ili više mehanizama delovanja i sa potencijalom da se primenjuju u lečenju različitih bolesti, mogu u nekim slučajevima imati veću terapijsku korist od lekova koji se koriste za lečenje samo određenog tipa oboljenja. Ovakvi lekovi mogu ispoljiti manji broj neželjenih sporednih efekata za razliku od kombinacija lekova koji pojedinačno deluju na istu bolest. Upravo ova ideja je korišćena u ovoj disertaciji kako bi se pronašli lekovi koji istovremeno mogu imati višestruku farmakološku aktivnost, uz minimalne neželjene efekte. Ostvarenje ovog cilja je podrazumevalo detaljno poznavanje mehanizma delovanja supstanci sintetisanih u ovom radu kao i utvrđivanje veze između njihove strukture i biološke aktivnosti.

3.3. Opis i adekvatnost primenjenih naučnih metoda

Sva jedinjenja, obuhvaćena temom disertacije su sintetisana prema originalnim ili modifikovanim metodama navedenim u literaturi. Njihova kompletna strukturna karakterizacija je izvršena FT-IR, ^1H i ^{13}C NMR i UV-Vis spektroskopijom, kao i rendgenskom strukturnom analizom. Antiproliferativna aktivnost proučavanih jedinjenja je određena, *in vitro*, upotrebom MTT testa prema različitim ćelijskim linijama kancera. Optimizacija geometrije spirohidantoina, teorijske vrednosti UV-Vis apsorpcionih maksimuma, energetske razlike HOMO i LUMO molekulskih orbitala, NBO naelektrisanja kao i molekulski elektrostatički potencijal su izračunati korišćenjem programskog paketa Gaussian 09 primenom DFT metode.

Na osnovu primenjenih metoda za strukturnu karakterizaciju (eksperimentalnih i teorijskih) svih novosintetisanih jedinjenja i metoda za utvrđivanje njihove antiproliferativne aktivnosti, veoma uspešno je dovedena u vezu struktura proučavanih molekula i njihova biološka aktivnost.

3.4. Primenljivost ostvarenih rezultata

Odnos strukture molekula i njihove biološke aktivnosti je značajna oblast organske hemije koja se intenzivno proučava u medicinskoj i farmaceutskoj hemiji. Pored utvrđene *in vitro* aktivnosti, potencijalno novi lek mora posedovati i određena fizičko-hemijska svojstva (rastvorljivost, distribucija, apsorpcija, vodonične interakcije, lipofilnost itd.) da bi bio primenljiv za oralnu upotrebu. Rezultati korelacije fizičko-hemijskih i bioloških parametara, ostvoreni u ovoj disertaciji, doprineće kompletnijem sagledavanju biološke aktivnosti derivata spirohidantoina, boljem razumevanju mehanizma njihovog delovanja kao i potencijalnoj primeni najaktivnijih molekula u lečenju tumora.

3.5. Ocena dostignutih sposobnosti kandidata za samostalan naučni rad

Anita Lazić, master inž. tehnologije, je tokom izrade doktorske disertacije pokazala izuzetan smisao i sposobnost za bavljenje naučno-istraživačkim radom. To se ogleda, pre svega, u potpuno samostalnom kreiranju i realizaciji istraživanja kako u vezi sa temom doktorske disertacije tako i mnogo šire. Iz oblasti istraživanja kojoj pripada tema doktorske disertacije, do sada je objavila četiri rada u međunarodnim časopisima (M21-1 rad, M23-3 rada) i sedam saopštenja na nacionalnim skupovima. Na osnovu iznetih podataka može se zaključiti da Anita Lazić poseduje sve kvalitete koji su neophodni za naučno-istraživački rad i samostalnu prezentaciju dobijenih rezultata.

4. OSTVARENI NAUČNI DOPRINOS

4.1. Prikaz ostvarenih naučnih doprinosa

Doktorska disertacija Anite Lazić, master inž. tehnologije, pod nazivom: „**Sinteza, struktura i svojstva potencijalno biološki aktivnih derivata cikloalkanspiro-5-hidantoina**“, pruža značajan naučni doprinos u proširenju znanja iz oblasti sinteze, strukture i biološke aktivnosti novih heterocikličnih jedinjenja. Posebno se mogu izdvojiti sledeći rezultati:

- Sinteza tri nove serije 3-(4-supstituisanih benzil)cikloalkanspiro-5-hidantoina, njihova potpuna strukturna karakterizacija i predikcija njihove potencijalne biološke aktivnosti.
- Određivanje apsorpcionih maksimuma svih jedinjenja u izabranom setu od 20 rastvarača u cilju uspostavljanja kvantitativne korelacije sposobnosti molekula da grade vodonične veze (specifične i nespecifične), lipofilnosti i elektronskih efekata supstituenata prisutnih u položaju 5 i 3 hidantoinskog prstena.
- Rendgenska strukturna analiza i analiza Hiršfildove površine pružile su uvid u povezanost molekulskih interakcija i kristalne strukture halogenskih derivata hidantoina. Ostvarena je kvantitativna korelacija između međumolekulskih interakcija u kristalnom stanju, interakcija sa biološkim receptorom i konformacijom proučavanih molekula. Posebno treba naglasiti značaj istraživanja o ulozi intermolekulskih interakcija atoma halogena, prisutnih u spirohidantoinima, pošto ova jedinjenja poseduju najbolju antiproliferativnu aktivnost.
- Primenom dve DFT metode (B3LYP i M06-2X) sa 6-311++G(d,p) osnovnim setom orbitala, iz programskog paketa Gaussian 09, pokazano je da glavna razlika između eksperimentalno utvrđenih struktura spirohidantoina i onih dobijenih DFT metodama potiče od drugačije prostorne orijentacije benzil-grupe u odnosu na spirohidantoinski prsten. Upotrebom DFT metode na B3LYP/6-311++G(d,p) nivou, određena je mapa molekulskog elektrostatičkog potencijala derivata cikloalkanspiro-5-hidantoina. Dobijeni rezultati pokazuju da su najpogodnija mesta za elektrofilni napad atomi kiseonika karbonilne grupe, dok je najpovoljnije mesto za nukleofilni napad N1-atom hidantoinskog prstena.
- Biološka aktivnost 3-(4-supstituisanih benzil)cikloalkanspiro-5-hidantoina, kao potencijalnih antiproliferativnih agenasa je određena MTT testom na različitim izolovanim humanim ćelijskim linijama kancera. Rezultati su pokazali da najveću aktivnost prema ćelijskoj liniji humane leukemije (K562) ostvaruju derivati cikloheksanspiro-5-hidantoina koji u okviru svoje

strukture sadrže halogene supstituente (Cl, Br). Ovi molekuli predstavljaju potencijalne farmakološki aktivne supstance, koje uz izvesno strukturno dizajniranje, mogu biti značajni inhibitori ćelija leukemije K562.

4.2. Kritička analiza rezultata istraživanja

Definisanjem ciljeva istraživanja utvrđena je metodologija istraživanja primenjena tokom izrade doktorske disertacije. Uvidom u dostupnu literaturu, pokazano je da derivati spirohidantoina poseduju širok spektar biološke aktivnosti. Najveći broj derivata pripada grupi antikonvulzivnih lekova. Najnovija istraživanja su pokazala da uz izvesne strukturne modifikacije spirohidantoini mogu posedovati značajno antiproliferativno dejstvo. Upravo je cilj ove doktorske disertacije bio proučavanje sinteze, strukture i svojstava novih derivata spirohidantoina koji će imati antiproliferativnu aktivnost. Istraživanja u ovoj disertaciji su pokazala kako odgovarajuće strukturne modifikacije molekula utiču na promenu njihove aktivnosti kao i na broj neželjenih sporednih dejstava. Na osnovu rezultata strukturnih i bioloških proučavanja jedinjenja sintetisanih u ovoj disertaciji, moguće je dodatno dizajniranje i sinteza novih molekula sa potencijalno većim antiproliferativnim dejstvom uz minimalno izražene neželjene efekte.

4.3. Verifikacija naučnih doprinosa

Iz doktorske disertacije Anite Lazić, master inž. tehnologije, do sada su publikovana četiri rada i to: jedan rad u vodećem međunarodnom časopisu (M21), tri rada u međunarodnim časopisima (M23) i sedam saopštenja sa skupova nacionalnog značaja štampana u izvodu (M64):

Naučni radovi objavljeni u vrhunskim časopisima međunarodnog značaja (M21):

1. **Lazić A.**, Trišović N., Radovanović L., Rogan J., Poleti D., Vitnik Ž., Vitnik V., Ušćumlić G.: Towards understanding intermolecular interactions in hydantoin derivatives: the case of cycloalkane-5-spirohydantoins tethered with a halogenated benzyl moiety, -*Crystal Engineering Communication*, vol. 19, no. 3, pp. 469-483, 2017 (**IF(2015)=3.849, 5/26**) (ISSN: 1466-8033).

Naučni radovi objavljeni u međunarodnim časopisima (M23):

1. **Lazić A.**, Božić B., Vitnik Ž., Vitnik V., Rogan J., Radovanović L., Valentić N., Ušćumlić G.: Structure-property relationship of 3-(4-substituted benzyl)-1,3-diazaspiro[4.4] nonane-2,4-diones as new

- potential anticonvulsant agents. An experimental and theoretical study, -*Journal of Molecular Structure*, vol. 1127, pp. 88-98, 2017 (**IF(2015)=1.780, 94/144**) (ISSN: 0022-2860).
2. Đaković Sekulić T., Vastag G., Tot K., Tot J., **Lazić A.**: Quantitative Structure-Retention Relationships Modeling and Multivariate Data Analysis of Lipophilicity Data of New Spirohydantoin Derivatives, -*JPC-Journal of Planar Chromatography: Modern TLC*, vol. 29, no. 4, pp. 281-286, 2016 (**IF(2015)=0.611, 65/75**) (ISSN: 0993-4173).
 3. **Lazić A.**, Valentić N., Trišović N., Petrović S., Ušćumlić G.: Synthesis, Structure and Properties of Biological Active Spirohydantoin Derivatives, -*Hemijska Industrija*, vol. 70, no. 2, pp. 177-199, 2016 (**IF(2015)=0.437, 118/135**) (ISSN: 0367-598X).

Saopštenja sa nacionalnog skupa štampano u izvodu (M64):

1. **Lazić A.**, Trišović N., Radovanović L., Vitnik Ž., Rogan J., Poleti D., Ušćumlić G.: "Strukturna i CLP analiza 3-[(4-bromofenil)metil]-1,3-diazaspiro[4.4]nonan-2,4-diona", -*XXIII Konferencija srpskog kristalografskog društva*, Andrevlje, 9.–11. jun 2016. godine, Knjiga apstrakta, strana 86–87.
2. **Lazić A.**, Radovanović L., Rogan J., Ušćumlić G.: "Sinteza, struktura i svojstva 3-benzil-ciklopentanspiro-5-hidantoina", -*XXII Konferencija srpskog kristalografskog društva*, Smederevo, 11.-13. jun 2015. godine, Knjiga apstrakta, strana 50.
3. **Lazić A.**, Božić B., Božić B., Ušćumlić G.: "Dizajn, sinteza i antiproliferativna aktivnost novih cikloalkanspiro-5-hidantoinskih derivata: Veza između strukture i aktivnosti", -*Četvrta konferencija mladih hemičara Srbije*, Beograd, 5. novembar 2016. godine, Knjiga apstrakta (HS P20).
4. Mandić Ž., **Lazić A.**, Božić B., Ušćumlić G.: "Sinteza, struktura i svojstva 7,8-benzo-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2,4-diona i njegovih derivata", -*Četvrta konferencija mladih hemičara Srbije*, Beograd, 5. novembar 2016. godine, Knjiga apstrakta (HS P19).
5. **Lazić A.**, Božić B., Vitnik V., Ušćumlić G.: "Eksperimentalna, biološka i kvantnohemijska proučavanja 3-(4-supstituisanih benzil)-1,3-diazaspiro[4.5]dekan-2,4-diona i 3-(2-(4-supstituisanih fenil)-2-oksoetil)-1,3-diazaspiro[4.5] dekan-2,4-diona", -*Treća konferencija mladih hemičara Srbije*, Beograd, 24. oktobar 2015. godine, Knjiga apstrakta (HS P26).
6. **Lazić A.**, Božić B., Vitnik V., Vitnik Ž., Valentić N., Ušćumlić G.: "Eksperimentalna i kvantnohemijska proučavanja strukture 3-(4-supstituisanih benzil)-1,3-diazaspiro [4.4]nonan-2,4-

-diona", -52. *Savetovanje srpskog hemijskog društva*, Novi Sad, 29.-30. maj 2015. godine, Knjiga apstrakta, strana 131 (OH P17).

7. **Lazić A.**, Božić B., Trišović N., Valentić N., Ušćumlić G.: "Sinteza, struktura i svojstva novih 3-(4-supstituisanih benzil)-5-cikloalkanspirohiantoina", -51. *Savetovanje srpskog hemijskog društva*, Niš, 5.-7. jun 2014. godine, Knjiga apstrakta, strana 104 (OH P14).

5. ZAKLJUČAK I PREDLOG KOMISIJE

Na osnovu prethodno izloženog, mišljenje Komisije je da doktorska disertacija Anite Lazić, master inž. tehnologije, pod naslovom: „**Sinteza, struktura i svojstva potencijalno biološki aktivnih derivata cikloalkanspiro-5-hiantoina**“, predstavlja značajan i originalan naučni doprinos u oblasti Tehnološkog inženjerstva, uža naučna oblast Hemijsko inženjerstvo. U okviru ove disertacije proučavan je odnos strukture i biološke aktivnosti tri serije derivata cikloalkanspiro-5-hiantoina, koji su prvi put sintetisani i potpuno strukturno okarakterisani u ovom radu. Istraživanja u ovoj disertaciji su pokazala kako odgovarajuće strukturne modifikacije molekula utiču na promenu njihove biološke aktivnosti, što omogućava dodatno dizajniranje i sintezu novih molekula sa potencijalno većim antiproliferativnim dejstvom uz minimalno izražene neželjene efekte. Rezultati koji čine deo disertacije do sada su publikovani u jednom vrhunskom međunarodnom časopisu (M21), tri međunarodna časopisa (M23) i saopšteni na sedam nacionalnih konferencija.

Imajući u vidu kvalitet, obim i naučni doprinos postignutih i prikazanih rezultata, Komisija predlaže Nastavno-naučnom veću Tehnološko-metalurškog fakulteta, Univerziteta u Beogradu, da prihvati ovaj referat, pruži na uvid javnosti podnetu doktorsku disertaciju kandidata Anite Lazić, master inž. tehnologije, u zakonom predviđenom roku, kao i da Referat uputi Veću naučnih oblasti tehničkih nauka Univerziteta u Beogradu i da nakon završetka procedure pozove kandidata na usmenu odbranu disertacije pred Komisijom u istom sastavu.

Beograd

22.05.2017.

ČLANOVI KOMISIJE

Dr Gordana Ušćumlić, redovni profesor Univerziteta u Beogradu, Tehnološko-metalurški fakultet

Dr Nataša Valentić, vanredni profesor Univerziteta u Beogradu, Tehnološko-metalurški fakultet

Dr Jelena Rogan, vanredni profesor Univerziteta u Beogradu, Tehnološko-metalurški fakultet

Dr Vesna Vitnik, naučni savetnik Univerziteta u Beogradu, Institut za hemiju, tehnologiju i metalurgiju

Dr Bojan Božić, naučni saradnik Univerziteta u Beogradu, Tehnološko-metalurški fakultet

Dr Nemanja Trišović, naučni saradnik Univerziteta u Beogradu, Tehnološko-metalurški fakultet