

Образац 1.

ТЕХНОЛОШКО-МЕТАЛУРШКИ
ФАКУЛТЕТ
35/181
(Број захтева)

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ

ВЕЋЕ НАУЧНИХ ОБЛАСТИ ТЕХНИЧКИХ НАУКА
(Назив већа научне области и коме се захтев упућује)

23.08.2021.
(Датум)

ЗАХТЕВ

за давање сагласности на предлог теме докторске дисертације

Молимо да, сходно члану 47. ст. 5. тач. 3. Статута Универзитета у Београду („Гласник Универзитета“, број 131/06), дате сагласност на предлог теме докторске дисертације:

„Мултифункционални деривати 2-пиридона диполарне структуре и њихова потенцијална примена“

(пун назив предложене теме докторске дисертације)

НАУЧНА ОБЛАСТ: **ТЕХНОЛОШКО ИНЖЕЊЕРСТВО**
ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ:

1. Име, име једног од родитеља и презиме кандидата:

АЛЕКСАНДРА (Душко) МАШУЛОВИЋ, мастер инжењер технологије

2. Назив и седиште факултета на коме је стекао основно образовање: **Универзитет у Београду, Технолошко-металуршки факултет.**

3. Година дипломирања: **2015.**

Студент је уписан на докторске академске студије школске **2015/2016.** године.

Обавештавамо Вас да је **Наставно-научно веће,** на седници одржаној **08.07.2021. године** размотрило предложену тему и закључило да је тема подобна за израду докторске дисертације.

ДЕКАН ФАКУЛТЕТА

Проф. др Петар Ускоковић

Прилог:

1. Предлог теме докторске дисертације са образложењем
2. Акт надлежног тела факултета о подобности теме за израду докторске дисертације
3. Подаци о ментору.

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ

за кандидата Александру Машуловић

Име и презиме ментора: Душан Мијин

Звање: редовни професор (датум избора у звање 09.11.2011.)

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. Jelena Mirković, Bojan Božić, Vesna Vitnik, Željko Vitnik, Jelena Rogan, Dejan Poleti, Gordana Ušćumlić, **Dušan Mijin**, *Structural, spectroscopic and computational study of 5-(substituted phenylazo)-3-cyano-1-ethyl-6-hydroxy-4-methyl-2-pyridones*, *Coloration Technology*, 134 (2018) 33–43 (IF₂₀₁₈= 1,241, ISSN: 1472-3581)
2. **Dušan Mijin**, Bojan Božić, Jelena Ladarević, Luka Matović, Gordana Ušćumlić, Vesna Vitnik, Željko Vitnik, *Solvatochromism and quantum mechanical investigation of disazo pyridone dye*, *Coloration Technology*, 134 (2018) 478-490. (IF₂₀₁₈= 1,241, ISSN: 1472-3581)
3. Jelena Ladarević, Bojan Božić, Luka Matović, Biljana Božić Nedeljković, **Dušan Mijin**, *Role of the bifurcated intramolecular hydrogen bond on the physico-chemical profile of the novel azo pyridone dyes*, *Dyes and Pigments* 162 (2019) 562–572 (IF₂₀₁₉=4,613, ISSN: 0143-7208)
4. Slavica J. Porobić, Bojan Đ. Božić, Miroslav D. Dramićanin, Vesna Vitnik, Željko Vitnik, Milena Marinović-Cincović, **Dušan Ž. Mijin**, *Absorption and fluorescence spectral properties of azo dyes based on 3-amido-6-hydroxy-4-methyl-2-pyridone: Solvent and substituent effects*, *Dyes and Pigments* 175 (2020) 108139 (IF₂₀₁₉=4,613, ISSN: 0143-7208)
5. Julijana D. Tadić, Jelena M. Ladarević, 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 (IF₂₀₁₉=4,613, ISSN: 0143-7208)

Заокружити одговарајућу опцију (А, Б, В или Г):

A) У случају менторства дисертације на докторским студијама у групацији техникотехнолошких, природно-математичких и медицинских наука ментор треба да има најмање три рада са SCI, SSCI, AHCI или SCIE листе, као и Math-Net.Ru листе.

Б) У случају менторства дисертације на докторским студијама у групацији друштвено-хуманистичких наука ментор треба да има најмање три рада са релевантне листе научних часописа (Релевантна листа научних часописа обухвата SCI, SSCI, AHCI и SCIE листе, као и ERIH листу, листу часописа које је Министарство за науку класификовало као M24 и додатну листу часописа коју ће, на предлог универзитета, донети Национални савет за високо образовање. Посебно се вреднују и монографије које Министарство науке класификује као M11, M12, M13, M14, M41 и M51.)

В) У случају израде докторске дисертације према ранијим прописима за кандидате који су стекли академски назив магистра наука ментор треба да има пет радова (референци) које га, по оцени Већа научних области, квалификују за ментора односне дисертације.

Г) У случају да у ужој научној области нема квалификованих наставника, приложити одлуку Већа докторских студија о именовању редовног професора за ментора.

ДЕКАН ФАКУЛТЕТА

Датум: 02.07.2021.

М.П.

Проф. др Петар Ускоковић

На основу чл. 40. став 3. Закона о високом образовању, чл. 112. став 3. Статута Универзитета у Београду, чл. 88. став 3. Статута ТМФ-а и чл.31. и 32. Правилника о докторским студијама ТМФ-а на седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета од 08.07.2021. године, донета је

О Д Л У К А

о прихватању Реферата Комисије за оцену подобности теме и кандидата
за израду докторске дисертације

Прихвата се Реферат Комисије за оцену подобности теме и кандидата и одобрава израда докторске дисертације **Александре Машуловић**, број индекса 4006/2015, под називом: **„Мултифункционални деривати 2-пиридона диполарне структуре и њихова потенцијална примена“**.

Одлуку о давању сагласности на предлог теме докторске дисертације доноси Универзитет у Београду.

За ментора се одређује др Душан Мијин, редовни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет.

Одлуку доставити: Универзитету у Београду, кандидату, ментору, Служби за наставно студентске послове и архиви Факултета.

Д Е К А Н

Проф. др Петар Ускоковић

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

Предмет: Подобност теме и кандидата Александре (Душко) Машуловић, мастер инжењера технологије, за израду и одбрану докторске дисертације.

Одлуком бр. 35/151 од 29.06.2021. године, именовани смо за чланове Комисије за оцену подобности теме и кандидата Александре Машуловић за израду докторске дисертације и научне заснованости теме: **„Мултифункционални деривати 2-пиридона диполарне структуре и њихова потенцијална примена“**.

На основу материјала приложеног уз Захтев кандидата, Комисија подноси следећи

РЕФЕРАТ

1. Подаци о кандидату

1.1. Биографски подаци

Александра (Душка) Машуловић рођена је 3. маја 1992. године у Никшићу где је завршила основну школу и гимназију „Стојан Церовић”. Школске 2008/09. године била је ученик на размени у „Елхорн Вали“ средњој школи (Elkhorn Valley High School) у Тилдену, Небраска (Tilden, Nebraska) као стипендиста АСМИЛЕ (ASMYLE) програма финансираног од стране Сједињених Америчких Држава. Године 2010/11. уписала је основне студије на Металуршко-технолошком факултету у Подгорици, студијски програм Хемијска технологија. На истом факултету, у септембру 2014. године дипломирала је одбранивши рад на тему „Утицај кисеоника на процес производње и квалитет пива“. Школске 2014/15. године уписала је мастер студије на Технолошко-металуршком факултету у Београду, студијски програм Биохемијско инжењерство и биотехнологија. Мастер студије завршила је у септембру 2015. године, одбранивши завршни мастер рад на тему „Примена пиридонске азо боје у соларним ћелијама активираних боја“, са просечном оценом 9,50. У периоду од јула до септембра 2015. године боравила је на стручној пракси у Јапану на Васеда Универзитету (Waseda University) у Токију, у лабораторији професора Јукија Фурукаве (Yukio Furukawa), за органске електронске уређаје. Докторске студије уписала је школске 2015/16. године на Технолошко-металуршком факултету, студијски програм Хемијско инжењерство, под менторством проф. др Душана Мијина.

1.2. Стечено научно истраживачко искуство

Од 1. новембра 2018. године, кандидат је ангажован у Иновационом центру Технолошко-металуршког факултета. Поред тога учесник је на пројекту Фонда за иновациону делатност Републике Србије (2020–2021) под називом „Одрживи процес бојења заштитне тканине на бази нових боја истакнутих својстава“. Положила је све испите предвиђене наставним планом и програмом докторских студија укључујући и завршни испит под називом: „Синтеза и карактеризација физиолошки активних једињења на бази 6--хидрокси-4-метил-3-пиридинијум-2-пиридона“.

Списак положених испита на докторским студијама

Редни број	Назив испита	ЕСПБ	Оцена
1.	Завршни испит	30	10
2.	Креативни инжењеринг	5	10
3.	Структура и реактивност органских молекула	6	8
4.	Органске боје и пигменти	5	10
5.	Катализа у органској хемији	5	10
6.	Одабрана поглавља нумеричке анализе	5	8
7.	Аналогије феномена преноса	5	9
8.	Физичка органска хемија	5	10
9.	Структурна анализа органских молекула	6	10
10.	Хемијска термодинамика	5	10
11.	Енглески језик	-	10
12.	Принципи органске синтезе-савремене методе и реакције	6	10
	Укупно бодова	83	
	Просечна оцена	9,55	

Александра Машуловић је, као аутор и коаутор до сада учествовала на једном раду у истакнутом међународном часопису (M22), 8 саопштења са међународног скупа штампаних у целини (M33), 4 саопштења са скупа националног значаја штампаних у изводу (M64) и објављеном патенту на националном нивоу (M94).

Списак објављених научних радова

Рад у истакнутом међународном часопису (M22)

1. **Aleksandra D. Mašulović**, Jelena M. Lađarević, Lidija D. Radovanović, Željko J. Vitnik, Vesna D. Vitnik, Jelena R. Rogan, Dušan Ž. Mijin, *Charge assisted assembly of zwitterionic pyridone hydrates*, Journal of Molecular Structure, Vol. 1237, 2019, ID 130419. IF (2019) = 2,463, ISSN: 0022-2860, doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130419.

Саопштења са међународних скупова штампана у целини (M33)

1. Luka Matović, **Aleksandra Mašulović**, Julijana Tadić, Jelena Lađarević, Bojan Božić, Branimir Grgur, Maja Radetić, Dušan Mijin, *Primena azo boja u izradi fotonaponskih sistema*, Međunarodni kongres o procesnoj industriji - Procesing '17, 1–2. jun, Beograd, Srbija (2017), Zbornik radova str. 69–74, ISBN 978-86-81505-83-0
2. Luka Matović, Julijana Tadić, **Aleksandra Mašulović**, Nemanja Trišović, Jelena Lađarević, Dušan Mijin, *Uticaj strukture azo boja na fotonaponske karakteristike solarnih ćelija aktiviranih bojom*, Međunarodni kongres o procesnoj industriji - Procesing '19, 30–31. maj (2019.), Beograd, Zbornik radova str. 219–224, ISBN 978-86-81505-94-6
3. Julijana Tadić, **Aleksandra Mašulović**, Luka Matović, Jelena Lađarević, Dušan Mijin, *Ispitivanje solvatohromnih i hemosenzornih svojstava nove azo-azometinske boje - na bazi 4-(1H-benzoimidazol-2-il)aniline*, Međunarodni kongres o procesnoj industriji - Procesing '19, Beograd, 30–31. maj (2019.), Zbornik radova str. 47–52, ISBN 978-86-81505-94-6
4. **Aleksandra Mašulović**, Julijana Tadić, Luka Matović, Jelena Lađarević, Nataša Valentić, Dušan Mijin, *Sinteza i karakterizacija boja na bazi piridinijum piridona*, Međunarodni kongres o procesnoj industriji - Procesing '19, Beograd, 30–31. maj (2019.). Zbornik radova str. 59–62, ISBN 978-86-81505-94-6
5. Julijana Tadić, Jelena Lađarević, Luka Matović, **Aleksandra Mašulović**, Dušan Mijin, *Synthesis and solvatochromic properties of novel azo-azomethine dyes*, 33. Međunarodni kongres o procesnoj industriji – Procesing '20, 10. septembar 2020. Beograd, Zbornik radova str. 47–52. ISBN 978-86-85535-05-5
6. **Aleksandra Mašulović**, Julijana Tadić, Luka Matović, Jelena Lađarević, Aleksandra Ivanovska, Mirjana Kostić, Dušan Mijin, *Towards enhanced dyeing process: arylazo pyridone dyes*, 33. Međunarodni kongres o procesnoj industriji – Procesing '20, 10. septembar 2020. Beograd, Zbornik radova str. 53–58,. ISBN 978-86-85535-05-5
7. **Aleksandra Mašulović**, Julijana Tadić, Luka Matović, Jelena Lađarević, Aleksandra Ivanovska, Mirjana Kostić, Dušan Mijin, *Smanjenje sadržaja boje u otpadnim vodama: korišćenje azo piridonskih boja za bojenje vune*, Procesing '21, Novi Sad, 3–4. jun 2021.
8. Julijana Tadić, **Aleksandra Mašulović**, Luka Matović, Jelena Lađarević, Dušan Mijin, *Sinteza i biološka svojstva nekih azo boja na bazi 3-cijano-6-hidroksi-4-metil-1-propil-2-piridona*, Procesing '21, Novi Sad, 3–4. jun 2021.

Саопштење са скупа националног значаја штампано у изводу (M64)

1. Luka Matović, Julijana Tadić, **Aleksandra Mašulović**, Dušan Mijin, *Influence of azo dye structure on photovoltaic characteristics of dye sensitized solar cells*, 6. Konferencija mladih hemičara Srbije, Beograd, oktobar 2018, Knjiga izvoda str. 57, ISSN 978-86-7132-072-6.
2. **Aleksandra D. Mašulović**, Luka Matović, Jelena Lađarević, Julijana Tadić, Miloš Janjuš, Dušan Mijin, *Sinteza i spektroskopska analiza 5-(2,4-disupstituisanih fenilazo)-3-cijano-6-hidroksi-4-metil-2-piridona*, 56. Savetovanje SHD, Niš, 7–8. jun. 2019, Knjiga izvoda str. 97, ISBN 978-86-7132-073-3.

3. Jelena Lađarević, Lidija Radovanović, Bojan Božić, **Aleksandra Mašulović**, Jelena Rogan, Dušan Mijin, *Crystal structure, spectral and thermal properties of Cu(II) complex of azo pyridone dye*, 26th Conference of the Serbian Crystallographic Society, Silver Lake, 27–28. jun. 2019, Knjiga izvoda str. 48, ISBN 978-86-912959-5-0.
4. **Aleksandra Mašulović**, Aleksandra Ivanovska, Jelena Lađarević, Julijana Tadić, Luka Matović, Mirjana Kostić, Dušan Mijin, *Komparativna studija antioksidativne aktivnosti boja i obojene tkanine*, 57. Savetovanje SHD, Kragujevac, 18–19. jun 2021.

Објављен патент на националном нивоу (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*, Гласник интелектуалне својине 2021/5, 31.5.2021. ISSN 2217-9143

1.3. Оцена подобности рада кандидата на предложеној теми

Својим радом и оствареним резултатима током досадашњег тока докторских студија, кандидат је показао квалитет, мотивацију и способност за бављење научно-истраживачким радом. До сада, кандидат је аутор једног научног рада у истакнутом међународном часопису који спада у домен истраживања обухваћеним темом дисертације, дванаест саопштења са међународних скупова штампаних у целини као и једног објављеног патента на националном нивоу. На основу научних и стручних активности, Комисија сматра да кандидат Александра Машуловић испуњава све услове за експериментални и теоријски рад на предложеној теми докторске дисертације.

2. Предмет и циљ истраживања

Како са научног, тако и са индустријског становишта, азо боје су препознате као највећа и најзаступљенија група, чинећи око 60% синтетских боја. Интересовање и потражња за оваквим једињењима почивају на чињеници да је процес њихове производње релативно једноставан и економичан, како на лабораторијском, тако и на индустријском нивоу, те да се својства финалних производа могу лако модификовати заменом неког од супституената у структури [1-12]. Азо боје у својој структури садрже најмање једну азо групу ($-N=N-$) која повезује два ароматична и/или хетероциклична језгра. Обојеност оваквих молекула варира од светложуте до плавозелене у зависности од броја и положаја електрон-донорских и/или електрон-акцепторских група у структури [3,4]. Услед тога, традиционална примена азо боја јесте у бојењу бројних текстилних влакана различите хемијске структуре. Масовна употреба азо боја у текстилној индустрији последица је способности ових једињења да успостављају ковалентне и нековалентне везе са одређеним групама текстилних влакана као што су: $-OH$, $-NH$ и $-SH$ [9]. Будући да је услед лаке модификације структуре азо боја, број добијених молекула све већи, а структура специфична, примена азо боја све више се шири и на електрофотографске системе, где имају улогу фотосензитивних врста, као и фотокондуктивних једињења у копир апаратима

[4]. Широку употребу налазе и у технологији оптичког, реверзибилног чувања података, услед *cis-trans* изомерије којој боје подлежу [11].

Последњих деценија, у фокусу научне јавности налазе се арилазо пиридонске боје. Код арилазо пиридонских боја, једна од структурних компоненти је пиридон, док друга може бити хетероциклична, карбоциклична или алифатична компонента [1,3]. У литератури се све чешће налази на наводе о коришћењу арилазо пиридонских боја у фармаколошким и медицинским истраживањима. Наиме, ова једињења могу разграђивати генотоксична, као и канцерогена једињења, а поседују и антимикробну активност. Примену у медицини налазе у лечењу тумора и других обољења фотодинамичком терапијом [5-7].

Једна од основних карактеристика арилазо пиридонских боја јесте таутомерија која је исцрпно проучавана применом рендгенске структурне анализе, UV-Vis и NMR спектроскопијом, као и квантно-хемијским прорачунима. Треба нагласити да таутомери комерцијалних боја имају различита оптичка и физичка својства (постојаност на светлост), токсиколошка својства, као и различиту обојеност. Показано је да на положај равнотеже утичу природа супституента у пиридонском прстену и арилазо компоненти, као и природа растварача (поларност/поларизабилност, интеракције између молекула растворене супстанце и растварача) [5-8].

Супституисани пиридони се као градивне јединице уводе у многе биолошки активне молекуле. Нека једињења на бази 2-пиридона могу се користити као антитуморски агенси, у хемотерапији и као инхибитори ХИВ-а [13]. Са друге стране, фармацеутска индустрија, како са теоријског тако и са експерименталног становишта, све више пажњу усмерава на кокрисале органских молекула и воде при чему истичу важност разумевања изградње кристалног паковања и водоничних веза које су значајне за паковање, а потичу од молекула воде [14-18]. Разумевање ове проблематике заснива се на проучавању доприноса разноликих нековалентних интеракција. Основни структурни мотив код хидрата пиридона представљају димери повезани водоничним везама, док само паковање у многоступњеном зависи од супституената на пиридонском језгру [14-20].

Све је већа потреба како за пиридонима, тако и за пиридонским азо бојама, како у текстилној индустрији, тако и у индустрији лекова и органских оптичких уређаја [1-20]. Имајући на уму да азо боје представљају и загађујуће органске материје, треба направити компромис између производње азо боја и вођења рачуна о заштити животне средине.

На основу опсежно претражене литературе предмет овог истраживања је синтеза, експериментална и теоријска анализа структуре пиридона и арилазо пиридонских боја, као и могућност њихове примене. У оквиру дисертације, синтеза и карактеризација ће бити подељене на два дела. Први обухвата синтезу три супституисана пиридона, и то: 4'-метил-2'-оксо-1',2'-дихидро-[1,3'-бипиридин]-1-ијум-6'-олата, 2,4,4'-триметил-2'-оксо-1',2'-дихидро-[1,3'-бипиридин]-1-ијум-6'-олата и 3,4,4'-триметил-2'-оксо-1',2'-дихидро-[1,3'-бипиридин]-1-ијум-6'-олата. Циљ синтезе оваквих молекула, са пиридиновим језгром као супституентом, је постизање продужене делокализације π -електрона у самом пиридону. Пиридони ће бити синтетисани по модификованом и оптимизованом шаржном литературном поступку применом Гауреси-Тропеове (Guareschi-Thorpe) реакције кондензације 1,3-дикарбонилног једињења са одговарајућим ацетамидом. Монокристали хидрата дипол-јонске структуре добијених пиридона и њихово кристално паковање биће окарактерисани спрезањем експерименталних и теоријских метода. Такође, одредиће се утицај воде, као градивне јединице монокристала, на кристално паковање. У другом делу

биће урађена синтеза четири серије азо боја, при чему су ови пиридонски куплујуће компоненте, а одговарајући анилини диазо компоненте. Реакција добијања арилазо пиридонских боја своди се на оптимизовану реакцију диазо купловања. Прве две серије арилазо пиридонских боја биће добијене из 4'-метил-2'-оксо-1',2'-дихидро-[1,3'-бипиридин]-1-ијум-6'-олата и разликоваће се према броју и положају супституента на фенилном језгру. Трећа и четврта серија представљају азо боје добијене из 2,4,4'-триметил-2'-оксо-1',2'-

-дихидро-[1,3'-бипиридин]-1-ијум-6'-олата и 3,4,4'-триметил-2'-оксо-1',2'-дихидро-[1,3'-бипиридин]-1-ијум-6'-олата. Циљеви истраживања у предложеној докторској дисертацији су следећи:

- Синтеза и карактеризација три деривата 2-пиридона.
- Проучавање кристалне структуре добијених хидрата пиридона применом рендгенске структурне анализе.
- Теоријски прорачун доприноса појединачних типова међумолекулских интеракција у изградњи кристалног паковања.
- Синтеза и структурна карактеризација четири серије арилазо пиридонских боја са различитим супституентима у фенилном и пиридонском језгру.
- Проучавање утицаја природе супституента на фенилном језгру у оквиру појединих серија на азо анјон-хидразон равнотежу.
- Проучавање утицаја растварача на азо анјон-хидразон равнотежу у растворима.
- Анализа утицаја поларности растварача и његове способности успостављања водоничних веза са хидразонским таутомерним обликом применом линеарне корелације слободне енергије солватације (LSER) помоћу Камлет-Тафтове (Kamlet-Taft) и Каталанове (Catalán) једначине.
- Оптимизација молекулских геометрија свих испитиваних једињења као и проучавање преношења електронских ефеката применом квантно-хемијских прорачуна (DFT).
- Упоредивање квантно-хемијских прорачуна са експериментално добијеним вредностима.
- Испитивање антитуморских и антимикробних својстава синтетисаних једињења.
- Испитивање бојења различитих текстилних влакана синтетисаним азо бојама, као и оптимизовање процеса бојења, узимајући у обзир концентрацију боје, рН-вредност раствора, температуру и време бојења.
- Проучавање специфичних интеракција између синтетисаних једињења и текстилних влакана различитог хемијског састава.

Литература:

1. C. W. Ghanavatkar, V. R. Mishra, N. Sekar, Benzothiazole-pyridone and benzothiazole-pyrazole clubbed emissive azo dyes and dyeing application on polyester fabric: UPF, biological, photophysical and fastness properties with correlative computational assessments, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 230, (2020) 118064.
2. J. K. Vinodkumar, I. Pushpavathi, C. T. Keerthikumar, M. R. Maliyappa, B. N. Ravi, Synthesis, characterization, computational and biological studies of nitrothiazole incorporated heterocyclic azo dyes, *Structural Chemistry*, 31, (2020) 1317–1329.

3. S. Harisha, J. Keshavayya, S. M. Prasanna, H. Joy Hoskeri, Synthesis, characterization, pharmacological evaluation and molecular docking studies of benzothiazole azo derivatives, *Journal of Molecular Structure*, 1218, (2020) 128477.
4. J. M. Park, C. Y. Jung, W. Yao, C. J. Song, J. Y. Jaung, Synthesis of yellow pyridonylazo colorants and their application in dye–pigment hybrid colour filters for liquid crystal display, *Coloration Technology*, 133, (2017) 158–164.
5. X. Zhao, J. Geng, H. Qian, W. Huang, pH-induced azo-keto and azo-enol tautomerism for 6-(3-methoxypropylamino)pyridin-2-one based thiophene azo dyes, *Dyes and Pigments*, 147, (2017) 318–326.
6. X. Zhao, J. Geng, B. Hu, D. Xu, W. Huang, Pyridone based binary and ternary monomethine dyes derived from 2-amino-4-chloro-5-formylthiophene-3-carbonitrile, *Dyes and Pigments*, 155, (2018) 1–6.
7. Y. Wang, X. Zhao, H. Qian, W. Huang, Mono/double 3-methoxypropan-1-amine substituted pyridone azo dyes having isomeric ortho/para-aminobenzoic acids and corresponding methyl esters components, *Dyes and Pigments*, 153, (2018) 44–52.
8. M. M. L. Kadam, D. S. Patil, N. Sekar, Red emitting coumarin based 4, 6-disubstituted-3-cyano-2-pyridones dyes – Synthesis, solvatochromism, linear and non-linear optical properties, *Journal of Molecular Liquids*, 276, (2019) 385–398.
9. I. Batool, G. B. Shah, Chemical Bonding of Organic Dye onto Cotton Fibers Using Silane as Coupling Agent, *Fibers and Polymers* 19, (2018) 790–796.
10. Z. Chen, J. Liu, C. Jin, Q. Tan, M. Ye, Transition-metal-free highly efficient synthesis of 2-pyridones from β -keto amides and ynals, *Tetrahedron Letters*, 60, (2019) 1265–1267.
11. W. You, H. Zhu, W. Huang, B. Hu, Y. Fan, X. You, The first observation of azo-hydrazone and *cis-trans* tautomerisms for disperse yellow dyes and their nickel(II) and copper(II) complexes, *Dalton Transactions*, 39, (2010) 7876–7880.
12. H. S. A. Alnassar, M. H. E. Helal, A. A. Askar, D. M. Masoud, A. E. M. Abdallah, Pyridine azo disperse dye derivatives and their selenium nanoparticles (SeNPs): synthesis, fastness properties, and antimicrobial evaluations, *International Journal of Nanomedicine* 14, (2019) 7903–7918.
13. W. Chen, P. Zhan, D. Rai, E. De Clercq, C. Pannecouque, J. Balzarini, Z. Zhou, H. Liu, X. Liu, Discovery of 2-pyridone derivatives as potent HIV-1 NNRTIs using molecular hybridization based on crystallographic overlays, *Biorganic and medicinal chemistry*, 22, (2014) 1863–1872.
14. S. Kohmoto, S. Okuyama, N. Yokota, M. Takahashi, K. Kishikawa, H. Masu, I. Azumaya, Generation of Zwitterionic Water Channels: Biszwitterionic Imidazolium Carboxylates as Hydrogen-Bonding Acceptors, *Crystal Growth and Design*, 11, (2011) 3698–3702.
15. J. van de Streek, J. Rantanen, A. D. Bond, Structures of cefradine dihydrate and cefaclor dihydrate from DFT-D calculations, *Acta Crystallographica*, C69 (2013) 1229–1233.
16. S. P. Stokes, C. C. Seaton, K. S. Eccles, A. R. Maguire, S. E. Lawrence, Insight into the Mechanism of Formation of Channel Hydrates via Templating, *Crystal Growth and Design*, 14, (2014) 1158–1166.
17. K. Wzgarda-Raj, M. Palusiak, S. Wojtulewskib, A. J. Rybarczyk-Pirek, The role of sulfur interactions in crystal architecture: experimental and quantum theoretical

- studies on hydrogen, halogen, and chalcogen bonds in trithiocyanuric acid–pyridine N-oxide co-crystals, *CrystEngComm*, 23, (2021) 324–334.
18. D. E. Braun, M. Lampl, K. Wurst, V. Kahlenberg, U. J. Griesser, H. Schottenberger, Computational and analytical approaches for investigating hydrates: the neat and hydrated solid-state forms of 3-(3-methylimidazolium-1-yl)propanoate, *CrystEngComm*, 20 (2018) 7826–7837.
19. A. J. Savyasachi, O. Kotova, S. Shanmugaraju, S. J. Bradberry, G. M. Ó'Máille, T. Gunnlaugsson, Supramolecular Chemistry: A Toolkit for Soft Functional Materials and Organic Particles, *Chem*, 5, (2017) 764–811.
20. A. Lazić, N. Trišović, L. Radovanović, J. Rogan, D. Poleti, Ž. Vitnik, V. Vitnik, G. Ušćumlić, Towards understanding intermolecular interactions in hydantoin derivatives: the case of cycloalkane-5-spirohydantoins tethered with a halogenated benzyl moiety, *CrystEngComm*, 19 (2017) 469–483.

3. Полазне хипотезе

На основу прегледа литературе уочена је све већа потреба за новим функционалним материјалима који у својој структури садрже азо везу. Док су деривати 2-пиридона умногоме у фокусу индустрије лекова, фармацеутске и медицинске научне заједнице, азо боје су основ ширења текстилне индустрије. Фармацеутска индустрија охрабрује разумевање кристалних структура које у својој структури садрже хетероатом као и кокриснала органских молекула са водом. Са друге стране, дипол-јони, као унутрашње соли показују изузетну биолошку активност, као и могућност интерконекције са молекулима воде. Уколико се у основном пиридонском језгру, као супституент уведе електрон-дефицитарно ароматично језгро пиридона, очекује се низ нековалентних интеракција, продужена делокализација π -електрона у језгру као и побољшана активност и растворљивост.

Арилазо пиридонске боје су дисперзне боје, што са једне стране доприноси њиховој широкој примени, док се са друге стране дисперзно својство наводи као њихова мана, с обзиром да се сматрају основним загађивачима отпадних вода текстилне индустрије. Треба имати у виду, да основу проучавања структуре пиридонских азо боја заузима азо-хидразон таутомерија која умногоме одређује својства боја. На положај равнотеже утичу природа супституената и растварача, док је основни предуслов постојање киселог протона који подлеже интрамолекулској размени, а поседују га азо боје које садрже –ОН и –NHR групе коњуговане са двоструком везом. Експериментални и теоријски наводи потврђују да се пиридонске азо боје у чврстом стању налазе у хидразонском облику, док у раствору, у зависности од структуре и примењеног растварача постоји равнотежа азо анјон-хидразон таутомера. Традиционално, пиридонске азо боје као дисперзне, користе се за бојење синтетских влакана у киселој средини, при чему трансфер протона обично омета стабилност ових једињења за бојење у алкалној средини.

4. Научне методе истраживања

Сва једињења обухваћена темом дисертације биће синтетисана према оргиналним или модификованим поступцима из литературе. Комплетна структурна карактеризација свих једињења биће извршена елементалном анализом, FT-IR, ^1H , ^{13}C NMR, UV-Vis

спектроскопијом и масеном спектрометријом (MS), док ће структура појединих једињења бити испитана помоћу рендгенске структурне анализе. Допринос појединачних интеракција кристалном паковању биће одређен PIXEL програмом из програмског пакета CLP (верзија 12.5.2014).

Одређивање UV-Vis апсорпционих максимума у различитим спектроскопским растварачима биће извршено UV-Vis спектрофотометром, након чега ће се испитивати способност грађења водоничних веза са раствореном супстанцом као и утицај његове поларности линеарном корелацијом слободне енергије солватације (LSER) коришћењем Камлет-Тафтове и Каталанове једначине. Оптимизација геометрије, теоријске вредности UV-Vis апсорпционих максимума, енергетске разлике HOMO и LUMO молекулских орбитала, NBO наелектрисања као и молекулски електростатички потенцијал биће израчунати коришћењем програмског пакета Gaussian 09 применом DFT методе. Антиоксидативна активност једињења биће испитана помоћу ABTS теста који подразумева мерење способности једињења да неутралишу стабилне бисрадикал катјоне 2,2'-азино-бис--3-етилбензотиазолин-6-сулфоната (ABTS^{•+}). Антипролиферативна активност испитиваће се на четири ћелијске линије PC-3, A549, MRC-5 и K562 одређивањем IC₅₀ вредности.

Обојена тканина биће окарактерисана CIELab координатама, при чему ће се јачина везивања боје за тканину одредити на основу Кубелка-Мункове (Kubelka-Munk) једначине, а на основу добијених рефлексионих спектара. Постојаност обојења на прање биће праћена према стандарду ISO 105-C10 или SRPS EN ISO 105-C10:2012 Tekstil — Испитивање postojanosti obojenja — Deo C10, док ће се фактор заштите тканине од UV зрачења урадити по стандардној SRPS EN 13758-1 (2018) методи, а на основу снимљених UV-Vis-спектара.

5. Очекивани научни допринос

Очекује се да ће резултати истраживања у докторској дисертацији допринети:

- проширењу фундаменталних знања из области органске синтезе хетероцикличних једињења на бази 2-пиридона као и пиридонских азо боја,
- разумевању кристалног паковања једињења на бази 2-пиридона и феномену кокристализације са молекулима воде, са освртом на ковалентне и нековалентне интеракције,
- разумевању дипол-јонске структуре пиридона и њеног утицаја на реакцију диазопупловања при добијању нових арилазо пиридонских боја,
- бољем разумевању структуре азо боја купловањем теоријских и експерименталних података,
- бољем разумевању утицаја структуре и растварача на положај азо анјон-хидразон таутомерију,
- разумевању утицаја додатка киселине или базе у раствор боје на кисело-базну равнотежу,
- повезивању квантно-хемијских и експерименталних података у циљу бољег разумевања односа структурних и солватохромних карактеристика испитиваних молекула,
- оптимизацији процеса бојења природних и синтетских влакана,

- бољем разумевању утицаја pH-вредности и структуре боје на процес бојења влакана различитог хемијског састава,
- разјашњавању механизма везивања одређеног таутомерног облика боје за тканине различитог хемијског састава,
- утврђивању могућности примене синтетисаних једињења као антитуморских агенса.

6. План истраживања и структура рада

План истраживања у оквиру ове докторске дисертације обухвата дизајн, синтезу, карактеризацију и могућност примене једињења на бази 2-пиридона, у циљу истраживања мултифункционалности добијених молекула. У оквиру дисертације сама синтеза биће подељена у два дела: синтеза пиридона и синтеза аналогних азо боја. Основно језгро молекула чиниће супституисани 2-пиридон, док ће један од супституената бити супституисано или несупституисано пиридинско језгро у положају 3 пиридонског језгра. Серија од три пиридона дипол-јонске структуре (4'-метил-2'-оксо-1',2'-дихидро-[1,3'-бипиридин]-1-ијум-6'-олата, 2,4,4'-триметил-2'-оксо-1',2'-дихидро-[1,3'-бипиридин]-1-ијум-6'-олата, 3,4,4'-триметил-2'-оксо-1',2'-дихидро-[1,3'-бипиридин]-1-ијум-6'-олата) разликоваће се по положају супституената на пиридинском језгру које ће играти улогу катјонског дела у једињењу. Пиридинско језгро користиће се ради постизања продужене делокализације π -електрона у самом пиридону, као и боље растворљивости свих једињења. Пиридини ће бити синтетисани по модификованом и оптимизованом литературном поступку применом Гауреши-Тропеове реакције кондензације 1,3-дикарбонилног једињења са одговарајућим ацетамидом. Монокристали хидрата добијених пиридона и њихово кристално паковање биће окарактерисани спрезањем експерименталних и теоријских метода. Одредиће се утицај воде, као градивне јединице монокристала, на кристално паковање.

Други део синтезе представља синтезу четири серије арилазо пиридонских боја реакцијом диазо купловања. Из 4'-метил-2'-оксо-1',2'-дихидро-[1,3'-бипиридин]-1-ијум-6'-олата синтетисаће се девет боја са моносупституисаним анилинима као диазо компонентама и седам боја са дисупституисаним анилинима. По три боје синтетисаће се користећи 2,4,4'-триметил-2'-оксо-1',2'-дихидро-[1,3'-бипиридин]-1-ијум-6'-олат и 3,4,4'-триметил-2'-оксо-1',2'-дихидро-[1,3'-бипиридин]-1-ијум-6'-олат као куплујуће компоненте. Структура свих једињења биће потврђена тачком топљења, елементалном анализом, UV-Vis, FT-IR, ^1H и ^{13}C NMR спектроскопијом као и масеном спектрометријом, док ће пиридини додатно бити окарактерисани и рендгенском структурном анализом. Експериментално добијени подаци биће упоређени са теоријским прорачунима наведеним у методама истраживања. У склопу карактеризације биће укључено и испитивање солватохромних својстава арилазо пиридонских боја.

Могућност примене синтетисаних једињења испитиваће се анализом њихових антиоксидативних (ABTS $^{•+}$), антипролиферативних (четири ћелијске линије PC-3, A549, MRC-5 и K562 одређивањем IC₅₀ вредности) и антимикробних својстава, док ће се са друге стране одредити могућност коришћења боја у текстилној индустрији са посебним освртом на механизам везивања. Биће прокоментарисана и могућност примене синтетисаних једињења у индустрији електронских уређаја. Наиме, на основу

експерименталних и теоријских података разматраће се оправданост коришћења ових једињења у електронским уређајима на основу њихове структуре.

У складу са наведеним планом, докторска дисертација састојаће се од 6 (шест) поглавља: *Увод*, *Теоријски део*, *Експериментални део*, *Резултати и дискусија*, *Закључак и Литература*.

1. У *Уводу* ће бити приказани кратак осврт на област и тему истраживања, актуелност проблематике у свету као и дефинисање основних хипотеза и циљева дисертације. *Увод* ће садржати и кратак опис предмета истраживања дисертације;
2. *Теоријским делом* биће обухваћен опсежан преглед литературе релевантних истраживања из дате области, а везаних за:
 - примену пиридона;
 - структурне карактеристике и својства пиридона;
 - преглед Кембричке (Cambridge) кристалографске базе података;
 - осврт на кристална паковања органских молекула са водом, њихова својства и примена;
 - примену азо боја, са акцентом на арилазо пиридонске боје;
 - структурне карактеристике и својства азо боја;
 - примену пиридона и арилазо пиридонских боја у индустрији лекова, као и њихове фармаколошке активности;
 - примену арилазо пиридонских боја у текстилној индустрији;
 - примена азо боја у индустрији електронских уређаја;
 - азо-хидразон таутомерију азо боја;
 - теоријске прорачуне механизма везивања азо боја за тканине различитог хемијског састава;
3. У *Експерименталном делу* биће детаљно приказано:
 - синтезе свих једињења,
 - методе карактеризације (елементална анализа, масена спектрометрија, UV-Vis, FT-IR, ^1H и ^{13}C NMR спектроскопије, рендгенска структурна анализа),
 - одређивање биолошке активности свих синтетисаних једињења (ABTS тест, одређивањем IC_{50} вредности на четири ћелијске линије PC-3, A549, MRC-5 и K562),
 - оптимизација процеса бојења тканина различитог хемијског састава,
 - методе карактеризације обојене тканине (CIELab координате, рефлексiona спектроскопија, UPF),
 - програмски пакети коришћене за теоријске прорачуне (Gaussian 09 применом DFT методе)

Сви подаци добијени у овом делу биће дискутовани у поглављу *Резултати и дискусија*.

4. У поглављу *Резултати и дискусија* биће дискутована синтеза свих молекула као и детаљна карактеризација методама елементалне анализе, масене спектрометрије, UV-Vis, FT-IR, ^1H и ^{13}C NMR спектроскопским методама, док ће пиридон додато бити окарактерисани и рендгенском структурном анализом. У првом делу описаће се кристално паковање добијених хидрата дипол-јонске структуре, као и теоријски прорачуни доприноса појединачних нековалентних интеракција укупном кристалном паковању. Дискутоваће се утицај воде и утицај положаја супституената

на пиридинском језгру на кристално паковање једињења. На основу NBO наелектрисања и молекулског електростатичког потенцијала разматраће се утицај дипол-јонске структуре на делокализацију π -електрона молекула. Добијени резултати биће упоређени са сличним структурама у литератури. Након тога, биће дискутована антиоксидативна и антитуморска својства пиридона. Даље ће се дефинисати таутомерни облик арилазо пиридонских боја, снимајући UV-Vis спектре у растварачима различите поларности. Зарад бољег разумевања, експериментални резултати биће упоређени са теоријским подацима. Наиме, оптимизоване структуре испитиваних молекула боја, теоријска израчунавања елемената геометрије, UV-Vis апсорпционих спектра, биће добијени помоћу сета одабраних DFT и TD-DFT метода. Биолошка активност свих синтетисаних молекула биће продискутована и са аспекта експериментално добијених резултата, као и у зависности од електронских својстава геометрија, тј. структуре. Две од четири серије боја, у наставку, биће употребљене за бојење мултифибер тканине, која садржи влакна различитог хемијског састава. Процес бојења биће оптимизован, узимајући у обзир рН-вредности воденог раствора коришћеног за бојење. Обојене тканине биће окарактерисане на основу CIELab координата и Кубелка-Мункове једначине за одређивање јачине везивања боје (израчунате на основу рефлексионих спектра). Механизам везивања боја за одабране тканине биће предложен узимајући у обзир таутомерне облике боја као и функционалне групе тканина на одређеним рН-вредностима. Дискутоваће се и утицај електронских ефеката супституената у *p*-положају фенилног језгра на механизам везивања боје за тканину. Купловањем експерименталних и теоријских података разматраће се коришћење синтетисаних једињења у индустрији електронских уређаја.

5. У *Закључку* ове дисертације биће приказани најважнији закључци изведени из добијених резултата. Посебан осврт биће на примени свих добијених једињења у различитим индустријама, а са акцентом на њихову специфичну структуру. Такође, у овом делу биће размотрен и будући план истраживања у циљу унапређења даљих истраживања и процеса.
6. *Литература* ће садржати листу навода цитираних у дисертацији као и радове који су проистекли истраживањем у оквиру ове докторске дисертације.

7. Закључак и предлог

На основу изнетих података о досадашњем раду и постигнутим резултатима, Комисија сматра да кандидат Александра Машуловић, мастер инжењер технологије, испуњава све услове за рад на предложеној теми докторске дисертације. Такође, Комисија сматра да је тема предложене докторске дисертације под називом „**Мултифункционални деривати 2-пиридона диполарне структуре и њихова потенцијална примена**“ научно заснована и предлаже Наставно-научном већу Технолошко-металуршког факултета да је прихвати. Предложена тема припада научној области Технолошко инжењерство, а ужој области Хемијско инжењерство, за коју је Технолошко-металуршки факултет Универзитета у Београду матична установа. За ментора се предлаже др Душан Мијин, редовни професор Технолошко-металуршког факултета, Универзитета у Београду.

Београд, 01. 07. 2021.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Др Душан Мијин, редовни професор Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду

Др Мирјана Костић, редовни професор Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду

Др Жељко Витник, виши научни сарадник Института за хемију, технологију и металургију Универзитета у Београду

Др Јелена Лађаревић, научни сарадник Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду

Др Лидија Радовановић, научни сарадник Иновационог центра Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду