

Факултет **ТЕХНОЛОШКО-  
МЕТАЛУРШКИ**

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ

35/121

Веће научних области природних наука

(Број захтева)

(Назив већа научне области коме се захтев  
упућује)

5. 6. 2024.

(Датум)

## ЗАХТЕВ

### за давање сагласности на одлуку о прихватању теме докторске дисертације и о одређивању ментора

Молимо да, сходно члану 47. ст. 5. тач. 3. Статута Универзитета у Београду ("Гласник Универзитета", број 186/15-пречишћени текст и 189/16), дате сагласност на одлуку о прихватању теме докторске дисертације:

### Синтеза, структура и својства нових деривата фенотиазина: експериментална и квантно-хемијска проучавања

(пун назив предложене теме докторске дисертације)

НАУЧНА ОБЛАСТ Хемијске науке

#### ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ:

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

**Марија (Драгомир) Милошевић**

2. Претходно образовање (назив и седиште факултета, студијски програм):

Универзитет у Београду,

Технолошко-металуршки факултет, Мастер инжењер технологије, Хемијско инжењерство

3. Година завршетка  
претходног нивоа студија: 2021.

---

4. Година уписа на докторске студије: 2021.

---

5. Назив студијског програма  
докторских студија: Хемија

---

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ:

за кандидата Марија Милошевић

Име и презиме ментора: др Душан Мијин, редовни професор Универзитета у Београду,  
Технолошко-металуршки факултет

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. Luka Matović, Nemanja Trišović, Jelena Lađarević, Vesna Vitnik, Željko Vitnik, Cagdas Yavuz, Burak Sen, Albashir Yasir, Sule Erten Ela, **Dušan Mijin**, *Synthesis of novel pyridinium based compounds and their possible application in dye-sensitized solar cells*, Journal of Molecular Structure, 1274 (2023) 134433, ISSN 0022-2860, IF(2022)=3,8; doi: 10.1016/j.molstruc.2022.134433
2. Julijana D. Tadić, Jelena M. Lađarević, 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, ISSN 0143-7208, IF(2019)=4,613; doi: 10.1016/j.dyepig.2020.109123
3. Jelena Lađarević, **Dušan Mijin**, Liudmil Antonov, *Tautomerism in 8-(phenyldiazenyl)quinolin-5-ol: An attempt for pH activated rotary switch*, Dyes and Pigments, 182 (2020) 108628, ISSN 0143-7208, IF(2019)=4,613; doi: 10.1016/j.dyepig.2020.108628
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, ISSN 0143-7208, IF(2019)=4,613; doi: 10.1016/j.dyepig.2019.108139
5. Luka R. Matović, Nikola B. Tasić, Nemanja P. Trišović, Jelena M. Lađarević, Vesna D. Vitnik, Željko J. Vitnik, Branimir N. Grgur, **Dušan Ž. Mijin**, *On the azo dyes derived from benzoic and cinnamic acids used as photosensitizers in dye-sensitized solar cells*, Turkish Journal of Chemistry, 43 (2019) 1183-1203, ISSN 1300-0527, IF(2017)=1,377; doi: 10.3906/kim-1903-76

Обавештавамо вас да је

Наставно-научно веће

---

(назив надлежног тела факултета)

на седници одржаној 30. 5. 2024. године размотрило предложену тему и закључило да је

тема подобна за израду докторске дисертације јер садржи оригиналну идеју и да је од значаја за развој науке, примену њених резултата, односно развој научне мисли уопште.

**ДЕКАН ФАКУЛТЕТА**

**Др Петар Ускоковић, редовни професор**

---

- Прилог
1. Одлука Наставно-научног већа о прихватању теме и одређивању ментора
  2. Извештај Комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

**Напомена: Факултет доставља Универзитету захтев са прилозима у електронској форми и у једном писаном примерку за архиву Универзитета**

ДП

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. 43. Правилника о докторским студијама ТМФ-а на седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета од 30.5.2024. 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 **Марије Милошевић**, број индекса 4020/21, под називом: „**Синтеза, структура и својства нових деривата фенотиазина: експериментална и квантно-хемијска проучавања**“.

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 Марије Милошевић за израду докторске дисертације

Одлуком бр. 35/75 од 11. 4. 2024. године, именовани смо за чланове Комисије за оцену подобности теме и кандидата Марије Милошевић за израду докторске дисертације и научне заснованости теме: „Синтеза, структура и својства нових деривата фенотиазина: експериментална и квантно-хемијска проучавања“

На основу материјала приложеног уз Захтев кандидата, Комисија подноси следећи

### **РЕФЕРАТ**

#### **1. Подаци о кандидату**

##### 1.1. Биографски подаци

Марија Милошевић је рођена 7. маја 1997. у Београду, где је завршила основну школу и Девету београдску гимназију „Михаило Петровић Алас“. Основне академске студије уписала је 2016. године на Технолошко-металуршком факултету Универзитета у Београду, студијски програм Хемијско инжењерство. Дипломирала је 2020. године на Катедри за органску хемију, одбранивши завршни рад на тему „Синтеза и карактеризација нових арилазо пиридонских боја на бази 4-фенил-6-хидрокси-3-пиридинијум-2-пиридона“ са просечном оценом студирања 8,84. Године 2020. уписала је мастер академске студије на истом факултету, студијски програм Хемијско инжењерство, изборно подручје Органска хемијска технологија. Звање мастер инжењер технологије стекла је 2021. године одбранивши завршни мастер рад на тему „Синтеза, карактеризација и примена у бојењу текстила азо боја на бази пиридинијум-пиридона“, са просечном оценом студирања 9,75. Докторске академске студије уписала је школске 2021/2022. године на Технолошко-металуршком факултету Универзитета у Београду, студијски програм Хемија, под менторством проф. др Душана Мијина. Од 17. фебруара 2022. године до 16. априла 2024. године била је запослена на Технолошко-металуршком факултету Универзитета у Београду, као истраживач-приправник на пројекту „Integrated Strategy for Rehabilitation of Disturbed Land Surfaces and Control of Air Pollution - RECAP“ програма Идеје Фонда за науку Републике Србије. Од 17. априла 2024. године запослена је као истраживач-приправник на Технолошко-металуршком факултету Универзитета у Београду. Члан је Српског хемијског друштва и Клуба младих хемичара Србије.

## 1.2. Стечено научноистраживачко искуство

Марија Милошевић уписала је докторске академске студије школске 2021/2022. године на Технолошко-металуршком факултету Универзитета у Београду, студијски програм Хемија. У звање истраживач-приправник изабрана је 23. децембра 2021. године. Од 17. фебруара 2022. године до 16. априла 2024. године Марија Милошевић је била ангажована као истраживач-приправник на Технолошко-металуршком факултету Универзитета у Београду, на пројекту под називом „Integrated Strategy for Rehabilitation of Disturbed Land Surfaces and Control of Air Pollution - RECAP“ програма Идеје Фонда за науку Републике Србије (#7726976). Од 17. априла 2024. године запослена је као истраживач-приправник на Технолошко-металуршком факултету Универзитета у Београду. Положила је све испите предвиђене наставним планом и програмом докторских академских студија укључујући и завршни испит под називом „Синтеза, карактеризација и примена нових деривата фенотиазина“.

Положени испити и остварени бодови у оквиру докторских студија:

Редни број	Назив испита	ЕСПБ	Оцена
1.	Физичка органска хемија	5	10
2.	Структура и реактивност органских молекула	5	7
3.	Хемија физиолошки активних једињења	5	10
4.	Енглески језик	-	10
5.	Органске загађујуће супстанце	4	10
6.	Органске боје и пигменти	5	10
7.	Хемија хетероцикличних једињења	5	10
8.	Катализа у органској хемији	5	10
9.	Структурна анализа органских молекула	6	10
10.	Принципи органске синтезе-савремене методе и реакције	6	10
11.	Електрохемијски и алтернативни извори електричне енергије	5	10
12.	Завршни испит	30	10
	Укупно бодова		81
	Просечна оцена		9,73

Добијени резултати досадашњег научноистраживачког рада Марије Милошевић представљени су кроз радове (два – М21а, један – М21, два – М22) и саопштења (једно – М33, два – М34, два – М63, једно – М64). Објављени радови и саопштења проистекли су из ангажовања кандидата на пројекту под називом „Integrated Strategy for Rehabilitation of Disturbed Land Surfaces and Control of Air Pollution - RECAP“ програма Идеје Фонда за науку Републике Србије (#7726976). Уз рад на пројекту, кандидат је поред положених испита започео и истраживања у оквиру докторске дисертације, али до сада нема објављених радова.

Објављени научни радови и саопштења:

*Рад у међународном часопису изузетних вредности (M21a):*

1. Ivanovska A., Gajić I. S., Lađarević J., **Milošević M.**, Savić I., Mihajlovski K., Kostić M.: *Sustainable dyeing and functionalization of different fibers using orange peel extract's antioxidants*, *Antioxidants*, Vol. 11, No. 10, 2022, 2059. doi: [10.3390/antiox11102059](https://doi.org/10.3390/antiox11102059), ISSN: 2076-3921, IF (2021) = 7.675.

2. Ivanovska A., **Milošević M.**, Lađarević J., Jankoska M., Matić T., Svirčev Z., Kostić M.: *A step towards tuning the jute fiber structure and properties by employing sodium periodate oxidation and coating with alginate*, International Journal of Biological Macromolecules, Vol. 257, 2024, 128668. doi: [10.1016/j.ijbiomac.2023.128668](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.128668), ISSN: 0141-8130, IF (2022) = 8.2.

*Раd у врхунском међународном часопису (M21):*

1. Ivanovska A., **Milošević M.**, Lađarević J., Tarbuk A., Svirčev Z., Kostić M.: *The impact of sodium periodate oxidation and alginate coating on the capillarity of jute fabric*, Journal of Engineered Fibers and Fabrics, Vol. 19, 2024. doi: [10.1177/15589250241246071](https://doi.org/10.1177/15589250241246071), ISSN: 1558-9250, IF (2022) = 2.9.

*Раd у истакнутом међународном часопису (M22):*

1. Ivanovska A., **Milošević M.**, Lađarević J., Pavun L., Svirčev Z., Kostić M., Meriluoto J.: *Obtaining polysaccharide-based fabrics with improved moisture sorption and dye adsorption properties*, Applied Sciences, Vol. 13, No. 4, 2023, 2512. doi: [10.3390/app13042512](https://doi.org/10.3390/app13042512), ISSN: 2076-3417, IF (2021) = 2.838.
2. Ivanovska A., **Milošević M.**, Obradović B., Svirčev Z., Kostić M.: *Plasma treatment as a sustainable method for enhancing the wettability of jute fabrics*, Sustainability, Vol. 15, No. 3, 2023, 2125. doi: [10.3390/su15032125](https://doi.org/10.3390/su15032125), ISSN: 2071-1050, IF (2022) = 3.9.

*Саопштење са међународног скупа штампано у целини (M33):*

1. **Milošević M.**, Ivanovska A., Obradović B., Kuraica M., Svirčev Z., Kostić M.: *Effect of plasma treatment on the wettability of jute fabric*, Proceedings of The XIV Belarusian-Serbian Symposium "Physics and Diagnostics of Laboratory and Astrophysical Plasmas" (PDP-14), Belgrade 2022, pp. 37–40, ISBN: 978-86-84539-34-4.

*Саопштење са међународног скупа штампано у изводу (M34):*

1. Ivanovska A., **Milošević M.**, Lađarević J., Dojčinović B., Matić T., Barać N., Kostić M.: *Sodium periodate oxidation of raw jute fabric – A novel approach for tuning the jute structure and properties*, Book of Abstract of the 26th Congress of Chemists and Technologists of Macedonia, Ohrid 2023, pp. 190, ISBN: 978-9989-760-19-8.
2. Kostić M., **Milošević M.**, Obradović B., Ivanovska A., Korica M., Kuraica M., Svirčev Z.: *Electrokinetic and sorption properties of plasma treated jute fabrics*, Book of Abstracts of 8th EPNOE International Polysaccharide Conference, Graz 2023, pp. 272.

*Саопштење са скупа националног значаја штампано у целини (M63):*

1. **Милошевић М. Д.**, Ивановска А. М., Костић М. М., Свирчев З. Б.: Третман натријум-алгинатом као начин да се побољшају сорпциона својства сирове тканине јуте, Књига радова са 59. Саветовања Српског хемијског друштва, Нови Сад 2023, стр. 176–179, ISBN: 978-86-7132-081-8.
2. Ивановска А. М., Бранковић И. Д., **Милошевић М. Д.**, Костић М. М., Свирчев З. Б.: Адсорпција Конго црвеног као индикатора сорпционих својстава оксидисане тканине од јуте, Књига радова са 58. Саветовања Српског хемијског друштва, Београд 2022, стр. 212–215, ISBN: 978-86-7132-079-5.



Саопштење са скупа националног значаја штампано у изводу (M64):

1. **Milošević M.**, Ivanovska A., Obradović B., Kostić M.: *Capillarity of plasma treated jute fabrics*, Book of Abstracts of 8th Conference of Young Chemists of Serbia, Belgrade 2022, pp. 14, ISBN: 978-86-7132-080-1.

### 1.3. Оцена подобности кандидата за рад на предложеној теми

Својим досадашњим истраживачким радом кандидат је испољио квалитет, заинтересованост и способност за бављење научноистраживачким радом. На основу биографских података кандидата, његових научних и стручних активности, као и постигнутих научноистраживачких резултата, Комисија сматра да је кандидат подобан за теоријски и експериментални рад на предложеној теми докторске дисертације.

## **2. Предмет и циљ истраживања**

Предмет истраживања ове докторске дисертације обухвата синтезу, проучавање структуре и својстава нових деривата феноиазина, њихова експериментална и квантно-хемијска проучавања, као и осврт на могућност примене ових једињења у складу са њиховим физичко-хемијским својствима као биолошки активних једињења или фотосензитизера у соларним ћелијама активираним бојом.

Хетероциклична једињења са азотом представљају предмет многих истраживања у органској и медицинској хемији захваљујући специфичним физичко-хемијским својствима и биолошкој активности. Из ове класе једињења се издваја феноиазин, који се састоји од два бензена прстена кондензована са 1,4-тиазинским прстеном. Ова структурна јединица не улази у састав једињења природног порекла, већ се добија искључиво синтетским путем [1].

Познато је да деривати феноиазина могу поседовати антибактеријску, антифунгицидну, антивирусну, цитотоксичну, антиоксидативну и друге биолошке активности [2,3]. У фармацеутској индустрији имају комерцијалну употребу као антипсихотици [2]. Додатно је установљено да показују ефекат смањења или инхибиције резистенције на антибиотике [4].

Поред примене у медицини и фармацији, деривати феноиазина се користе и у хемијској индустрији, у производњи боја, пигмената и адитива за горива. Захваљујући истакнутим електрон-донорским способностима примењују се у електрохемији, за израду полупроводника и као хемијски сензори [2,5,6].

Растућа глобална потреба за електричном енергијом и смањење залиха фосилних енергената подстакле су развој нових енергетских технологија и усмериле га ка обновљивим изворима енергије, попут соларне енергије. Соларне ћелије активираним бојом (DSSC, енгл. *Dye-sensitized solar cells*) представљају фотонапонску технологију која се континуално истражује и развија. Молекул боје (фотосензитизер), као једна од главних компоненти DSSC, има веома важну улогу у процесу конверзије упадног зрачења у електричну енергију. У литератури је позната примена деривата феноиазина као фотосензитизера у DSSC [5,7].

У оквиру предложене докторске дисертације биће извршена синтеза две серије нових деривата феноиазина. Прва серија ће обухватити једињења код којих се у положају 2 налази 2-аминотиазол-4-ил-група, а друга обухвата триарилметанске деривате феноиазина. Код обе серије извршиће се модификација молекула феноиазина увођењем различитих алкил-/арил-група на атому азота, реакцијама *N*-алкиловања/ариловања, као и увођењем супституента у положају 7, реакцијама нитровања, редукције нитро-групе, диазотовања и замене диазонијум-соли. У првој серији, прстен тиазола ће захваљујући на себи присутној амино-групи бити даље повезан са карбоцикличним или хетероцикличним прстеном, путем имино, амидне и азо везе. Треба напоменути да деривати тиазола поседују антибактеријску, антифунгицидну, антиоксидативну, аналгетску, цитотоксичну и друге биолошке активности

[8]. Такође је установљено да многа једињења у којима је присутна структура 2-пиридона поседују биолошку активност [9], због чега ће се као компоненте за купловање код синтезе азо једињења користити различито супституисани 2-пиридони. Увођењем додатног карбоцикличног или хетероцикличног језгра пружа се могућност да молекули синтетисаних једињења успостављају нове интеракције са биолошким рецепторима и самим тим испоље побољшану биолошку активност. Према томе, код свих синтетисаних једињења, и међупроизвода, биће испитана биолошка активност (антимикробна, антиоксидативна и цитотоксична). Поједини синтетисани молекули из прве серије са имино-групом у својој структури би могли да се користе као фотосензитизери у DSSC. Ови деривати ће се добити увођењем 4-формилбензенкарбоксилне киселине као електрон-акцепторске групе реакцијама нуклеофилне адиције са 4-(супституисаним 2-фенотиазинил)тиазол-2-амином, у циљу добијања коњугованог система са карбоксилном функционалном групом, преко које ће бити остварена хемисорпција на површини титан(IV)-оксида. Тиазол је богат  $\pi$ -електронима и његова улога је у обезбеђивању ефикасног интрамолекулског трансфера фотопобуђених електрона између фенотиазинског прстена (електрон-донорске групе) и бензенкарбоксилне киселине (електрон-акцепторске групе) молекула фотосензитизера. На овај начин могуће је модификовати вредност разлике енергија између највише попуњене молекулске орбитале (НОМО, енгл. *Highest occupied molecular orbital*) и најниже непопуњене молекулске орбитале (ЛУМО, енгл. *Lowest unoccupied molecular orbital*), самим тим и побољшати апсорпциона својства и интрамолекулски пренос наелектрисања фотосензитизера, што резултује бољим фотонапонским перформансама соларне ћелије. Иначе, увођењем алкил-група дугог ланца на атом азота фенотиазинског прстена спречава се појава агрегације молекула на површини полупроводног оксида (титан(IV)-оксида) у DSSC.

Друга серија једињења ће обухватати триарилметанске деривате фенотиазина и антипирина. У литератури је описана синтеза молекула сличне структуре, при чему се показало да је увођење два антипиринска језгра у молекул одговорно за његову анти-инфламаторну активност [10]. У складу са овим, претпоставља се да ће увођење два антипиринска језгра у молекул фенотиазина Кневенагеловом кондензацијом (*Knoevenagel*) и Мајкловом адицијом (*Michael*), омогућити добијање нових биолошки активних деривата фенотиазина. Деривати фенотиазина добиће се осим горе наведеним реакцијама и реакцијом формиловања. И код ових једињења биће испитана антимикробна, антиоксидативна и цитотоксична активност.

Циљеви истраживања у предложеној докторској дисертацији су:

- синтеза и карактеризација нових различито супституисаних деривата фенотиазина са тиазолом као  $\pi$ -мостом и имино, амидном или азо везом;
- синтеза и карактеризација нових триарилметанских деривата фенотиазина и антипирина;
- проучавање утицаја природе и положаја супституената на физичко-хемијска својства, биолошку активност и фотосензитивна својства синтетисаних деривата фенотиазина;
- анализа способности проучавних молекула да успостављају интеракције са молекулима из окружења применом методе линеарне корелације енергије солватације (LSER, енгл. *Linear solvation energy relationships*) помоћу Камлет-Тафтове (*Kamlet-Taft*) и Каталанове (*Catalán*) једначине;
- квантно-механичко моделовање и проучавање преношења наелектрисања применом теорије функционала густине (DFT, енгл. *Density functional theory*) и поређење резултата DFT прорачуна са експериментално одређеним вредностима;
- одређивање антимикробне активности синтетисаних деривата фенотиазина према различитим патогеним микробним сојевима;
- одређивање антиоксидативне активности синтетисаних деривата фенотиазина;

- одређивање цитотоксичне активности синтетисаних деривата феноиазина *in vitro* према хуманим малигним ћелијским линијама, као и одређивање селективности у интензитету тог дејства;
- израда соларних ћелија са синтетизованим молекулима боја као фотосензитизерима, користећи комерцијали титан(IV)-оксид као фотоаноду и остале компоненте соларне ћелије (стаклени супстрат са нанесеним провидним проводним оксидом, платина и електролит);
- одређивање електронских својстава синтетизованих једињења одређивањем основних фотонапонских параметара функционисања соларне ћелије и њихова корелација са молекулском структуром истих;
- поређење фотонапонских параметара соларних ћелија које садрже различите фотосензитизере, као и поређење са литературним вредностима.

#### Литература:

1. Jaszczyszyn A., Gašiorowski K., Świątek P., Malinka W., Cieślak-Boczula K., Petrus J., Czarnik-Matusiewicz B.: *Chemical structure of phenothiazines and their biological activity*, Pharmacological Reports, Vol. 64, No. 1, 2012, pp.16–23, doi: [10.1016/s1734-1140\(12\)70726-0](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(12)70726-0), ISSN: 1734-1140.
2. Jeleń M., Morak-Młodawska B., Korlacki R.: *Anticancer activities of tetra-, penta-, and hexacyclic phenothiazines modified with quinoline moiety*, Journal of Molecular Structure, Vol. 1287, 2023, 135700, doi: [10.1016/j.molstruc.2023.135700](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.135700), ISSN: 0022-2860.
3. Voronova O., Zhuravkov S., Korotkova E., Artamonov A., Plotnikov E.: *Antioxidant Properties of New Phenothiazine Derivatives*, Antioxidants, Vol. 11, No. 7, 2022, 1371, doi: [10.3390/antiox11071371](https://doi.org/10.3390/antiox11071371), ISSN: 2076-3921.
4. Grimsey E. M., Piddock L. J. V.: *Do phenothiazines possess antimicrobial and efflux inhibitory properties?*, FEMS Microbiology Reviews, Vol. 43, No. 6, 2019, pp. 577–590, doi: [10.1093/femsre/fuz017](https://doi.org/10.1093/femsre/fuz017), ISSN: 0168-6445.
5. Ammasi A., Iruthayaraj R., Ponnusamy Munusamy A., Shkir M., Vellingiri B., Reddy V. R. M., Kyoung Kim W.: *Molecular Screening of Different  $\pi$ -Linker-Based Organic Dyes for Optoelectronic Applications: Quantum Chemical Study*, Journal of Electronic Materials, Vol. 52, 2023, 3774–3785, doi: [10.1007/s11664-023-10338-5](https://doi.org/10.1007/s11664-023-10338-5), ISSN: 0361-5235.
6. Alahmdi M. I.: *Development of a push– $\pi$ –pull phenothiazine-vinyl-isophorone fluorophore: a novel solvatochromic and pH indicator*, Luminescence, Vol. 38, No. 4, 2023, pp. 372–378, doi: [10.1002/bio.4451](https://doi.org/10.1002/bio.4451), ISSN: 1522-7235.
7. Liu Y., Li Z., Huang S., Shao W., Kong X., Hu Z., Wu W., Tan H.: *The performance of organic dyes in dye-sensitized solar cells: From theoretical calculation to experiment*, Dyes and Pigments Vol. 222, 2024, 111846, doi: [10.1016/j.dyepig.2023.111846](https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2023.111846), ISSN: 0143-7208.
8. Niu Z.-X., Wang Y.-T., Zhang S.-N., Li Y., Chen X.-B., Wang S.-Q., Liu H.-M.: *Application and synthesis of thiazole ring in clinically approved drugs*, European Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 250, 2023, 115172, doi: [10.1016/j.ejmech.2023.115172](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115172), ISSN: 0223-5234.
9. Tadić J. D., Lađarević J. M., Vitnik Ž. J., Vitnik V. D., Stanojković T. P., Matic I. Z., Mijin D. Ž.: *Novel azo pyridone dyes based on dihydropyrimidinone skeleton: Synthesis, DFT study and anticancer activity*, Dyes and Pigments, Vol. 187, 2021, 109123, doi: [10.1016/j.dyepig.2020.109123](https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2020.109123), ISSN: 0143-7208.
10. Bhuvaneshwari K., Nagasundaram. N., Lalitha A.: *Synthesis, anti-inflammatory activity, and molecular docking study of novel azo bis antipyrine derivatives against cyclooxygenase-2 enzyme*, Journal of the Chinese Chemical Society, Vol. 68, No. 1, 2021, pp. 27–33, doi: [10.1002/jccs.202000265](https://doi.org/10.1002/jccs.202000265), ISSN: 0009-4536.

### 3. Полазне хипотезе

Примена деривата фенотиазина условљена је природом и положајем супституената, како на бензеновим језгрима тако и на тиазолском језгру, који променом структуре молекула одређују његова физичко-хемијска и биолошка својства. Модификацију структуре фенотиазина могуће је извршити увођењем супституента на атом азота фенотиазинског језгра, увођењем супституената на различите положаје у бензеновим прстеновима, оксидацијом сумпора, или супституцијом једног или оба бензенова прстена са хомоароматичним или хетероароматичним прстеновима. Актуелна истраживања су усмерена на модификовање структуре фенотиазина у циљу добијања нових деривата, који, осим биолошке активности, поседују својства значајна за друге облике примене.

Установљено је да деривати фенотиазина показују афинитет према биолошким рецепторима, због чега се користе као полазне структуре разних класа лекова са широким спектром дејства. Према подацима из литературе, деривати фенотиазина показали су активност према патогенима попут *Mycobacterium tuberculosis*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Cryptococcus neoformans*. Познато је да модификација структуре фенотиазина увођењем супституента на атом азота пружа могућност добијања нових биолошки активних деривата фенотиазина. Увођење два антипиринска језгра у молекул фенотиазина представља савремену модификацију у циљу побољшања биолошке активности новонасталог једињења.

Досадашња истраживања показала су да употреба молекула фотосензитизера са проширеном коњугацијом омогућава већу ефикасност DSSC. Остваривање проширене коњугације у молекулу фотосензитизера резултује побољшаним апсорпционим својствима упадног зрачења, тим и већој количини фотогенерисаних електрона. Установљено је да се структурном модификацијом молекула, односно увођењем одговарајућих електрон-донорских и електрон-акцепторских фрагмената, и одговарајућих  $\pi$ -мостова између ова два дела, могу значајно побољшати фотосензитивна својства молекула. Од велике важности је добра хемисорпција молекула боје на површини полупроводног оксида како би се остварио електронски трансфер на граничној површини ова два дела, и у фотонапонском систему у целини. Избор одговарајућих функционалних група електрон-акцепторског дела молекула доприноси побољшању перформанси DSSC у смислу трансфера електрона. Показано је да је карбоксилна група оптимална функционална група за ову улогу, те је као таква одабрана у овом истраживању.

### 4. Научне методе истраживања

Серије једињења биће синтетисане према оригиналним вишестепеним поступцима или модификованим поступцима из литературе. У циљу синтезе нових деривата фенотиазина биће примењиване реакције као што су: алкиловање, ациловање, формиловање, нуклеофилна адиција, диазо-купловање, нитровање фенотиазинског језгра и редукција нитро-групе, Кневенагелова кондензација, Мајклова адиција, циклизација, халогеновање и реакција Сузуки-Мијаура (*Suzuki-Miyaura*) укрштеног купловања. Исход реакција биће праћен танкослојном хроматографијом, а добијена једињења биће пречишћавана уобичајеним методама (хроматографске методе и/или кристализација из одговарајућег растварача). Једињења ће бити окарактерисана различитим методама: одређивањем температуре топљења, елементалном анализом, применом инфрацрвене спектроскопије са Фуријеровом (*Fourier*) трансформацијом (FT-IR), нуклеарне магнетне резонанце ( $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  NMR), ултраљубичасте-видљиве спектроскопије (UV-Vis). UV-Vis спектроскопијом биће испитан солватохромизам синтетисаних једињења у различитим растварачима. Утицај поларности растварача и успостављање водоничних веза између молекула растварача и растворене супстанце биће испитани применом методе линеарне корелације енергије солватације (LSER). На овај начин

ће се проценити способност молекула да успоставља интеракције са окружењем. Даље, структура молекула биће анализирана применом DFT методе. Резултати квантно-хемијске анализе даће јасну слику о интрамолекулском преносу наелектрисања испитиваних једињења у зависности од присутних супституената.

Антимикробна активност једињења испитиваће се стандардном микробиолошком анализом – методом дифузије на агарној подлози. Микробиолошки тест биће спроведен на одабраним патогеним сојевима, сертификованим од стране АТСС (енгл. *America Type Culture Collection*): Грам-позитивна бактерија *Staphylococcus aureus* (АТСС 25923), Грам-негативна бактерија *Escherichia coli* (АТСС 25922) и опортунистичка гљивица *Candida albicans* (АТСС 10259), који чине колекцију микроорганизама Технолошко-металуршког факултета, Универзитета у Београду.

Антиоксидативна активност биће испитивана помоћу АВТС теста који подразумева мерење способности једињења да неутралишу стабилне бисрадикал катјоне 2,2'-азино-бис-3-етилбензотиазолин-6-сулфоната (АВТС<sup>+</sup>) и помоћу DPPH теста који се заснива на редукцији радикала 1,1-дифенил-2-пикрилхидразила (DPPH<sup>•</sup>).

У оквиру проучавања цитотоксичне активности одредиће се интензитет цитотоксичног дејства једињења према следећим хуманим малигним ћелијским линијама: PC-3 (аденокарцином простате), A549 (карцином плућа), K562 (хронична мијелоидна леукемија). Интензитет дејства ће се одредити и према хуманим нормалним фибробластима плућа MRC-5. Све поменуте ћелијске линије су набављене од АТСС. Интензитет цитотоксичне активности ће се одређивати колориметријским МТТ (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолијум-бромид) тестом ћелијског преживљавања.

Припрема соларне ћелије ће се обављати према модификованим поступцима из литературе. Састављена соларна ћелија биће осветљавана у соларном симулатору, при чему ће бити одређени њени основни фотонапонски параметри који укључују густину електричне енергије кратког споја ( $J_{sc}$ , енгл. *Short-circuit current density*) [ $\text{mA}/\text{cm}^2$ ] и напон отвореног кола ( $V_{oc}$ , енгл. *Open-circuit voltage*) [V], а на основу којих ће остали параметри соларне ћелије, као што су фактор попуњености ( $FF$ , енгл. *Fill-factor*), ефикасност сакупљања упадног зрачења ( $LHE$ , енгл. *Light-harvesting efficiency*) и ефикасност претварања упадног зрачења у електричну енергију ( $\eta$ ), бити одређени математичким путем.

## 5. Очекивани научни допринос

Очекује се да ће резултати истраживања у оквиру ове дисертације допринети:

- проширењу фундаменталних знања из области органске синтезе и структуре хетероцикличних органских молекула који у својој структури садрже фенотиазинско језгро;
- развоју синтезе нових деривата фенотиазина и идентификовању могућности њихове потенцијалне примене;
- детаљној квантно-хемијској анализи испитиваних једињења;
- упоређивању резултата квантно-хемијских прорачуна и експерименталних података у циљу бољег разумевања односа структурних и солватохромних својстава испитиваних молекула;
- проширењу знања о утицају структуре проучаваних молекула на њихова физичко-хемијска својства, биолошку активност и фотосензитивна својства;
- даљем повезивању резултата добијених квантно-хемијском анализом са структуром добијених молекула у циљу оптимизације дизајна молекула, тим и побољшања фотосензитивних својстава молекула;
- указивању на различиту биолошку активност новосинтетисаних једињења и објаснити механизам биолошког дејства новосинтетисаних једињења на основу њихове структуре;

- постизању адекватних фотонапонских параметара соларних ћелија, који резултују оперативношћу соларне ћелије (генерисање електричне енергије), употребом нових синтетизованих молекула боје као фотосензитизера, у циљу комерцијалне примене истих.

## 6. План истраживања и структура рада

План истраживања у оквиру предложене докторске дисертације обухвата синтезу нових деривата фенотиазина, проучавање структуре и својстава новосинтетисаних једињења, експериментална и квантно-хемијска проучавања, као и посебан осврт на биолошку активност и могућност примене новосинтетисаних једињења као фотосензитизера у DSSC. Планирана је синтеза две нове серије једињења. Прва серија ће садржати имино и амидне деривате фенотиазина и азо боје на бази фенотиазина, док ће друга серија садржати триарилметанске деривате фенотиазина и антипирина. Испитаће се биолошка активност обе серије новосинтетисаних деривата фенотиазина, односно антимикуробна активност према одабраним патогеним сојевима, антиоксидативна активност и цитотоксичност према хуманим малигним ћелијским линијама. Такође, биће испитана могућност примене појединих деривата прве серије једињења (имино деривата фенотиазина) као фотосензитизера у DSSC. Структуре једињења биће утврђене на основу елементалне анализе, UV-Vis, FT-IR и  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  NMR спектроскопијом, а биће одређене и њихове температуре топљења. Утицај солватације на апсорпционе спектре биће испитан UV-Vis спектроскопијом, при чему ће се добијени резултати анализирати применом LSER методе. На основу поређења са експерименталним подацима биће извршена процена постојећих DFT метода, а одабрани модели ће се затим применити за оптимизацију геометрија испитиваних молекула, као и проучавање теоријских  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  NMR, FT-IR и UV-Vis спектра.

Предвиђа се да ће у докторској дисертацији бити обрађена следећа поглавља: *Увод*, *Теоријски део*, *Експериментални део*, *Резултати и дискусија*, *Закључак* и *Литература*. У *Уводу* биће дат кратак осврт на област и тему истраживања, актуелност проблематике у свету и дефинисање основних циљева ове докторске дисертације и предмета истраживања.

У оквиру *Теоријског дела* биће дат преглед литературе релевантних истраживања, везаних за:

- откриће, синтезу, својства и модификације фенотиазина;
- досадашње проучавање утицаја структуре на својства деривата фенотиазина;
- преглед биолошке активности деривата фенотиазина, са посебним нагласком на антимикуробну, антиоксидативну и цитотоксичну активност;
- оперативни принцип рада соларних ћелија активираних бојом;
- општа својства боја на бази фенотиазина са освртом на њихову примену као фотосензитизера у DSSC;
- приказ LSER методе;
- квантно-хемијске прорачуне основног и ексцитованог стања молекула, као и детаљну анализу орбитала које учествују у електронским прелазима применом TD-DFT методе (енгл. *Time-dependent density functional theory*).

*Експериментални део* ће обухватати:

- материјале и хемикалије употребљене у синтези;
- опис синтезе;
- методе структурне карактеризације (температура топљења, елементална анализа, UV-Vis, FT-IR,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  NMR спектроскопија);
- одређивање апсорпционих својстава молекула;

- квантно-хемијске методе оптимизације геометрије молекула;
- методе одређивања антимиљробне, антиоксидативне и цитотоксичне активности;
- анализу електронских својстава новосинтетисаних молекула (одређивање основних фотонапонских параметара соларних ћелија активираних бојом);
- детаљну припрему соларне ћелије за одређивање основних фотонапонских параметара ( $J_{SC}$  и  $V_{OC}$ ), осветљавањем у соларном симулатору.

Поглавље *Резултати и дискусија* ће обухватити приказ и детаљну анализу добијених резултата. Приказаће се резултати испитивања утицаја солватације на апсорпционе спектре, као и резултати и анализа карактеризације синтетисаних једињења, температуром топлења, елементалном анализом, UV-Vis, FT-IR,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  NMR спектроскопијом. Такође, приказаће се оптимизоване структуре нових једињења, теоријска израчунавања геометрије, UV-Vis и  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  NMR спектра добијених симулацијом сета одабраних DFT и TD-DFT функција. Резултати добијени квантно-хемијским прорачунима биће адекватно сумирани, детаљно анализирани и продискутовани са циљем да се одреди зависност активности новосинтетисаних деривата фенотиазина од њихових електронских својстава, односно структуре. Детаљно ће бити дискутован утицај структуре молекула на њихова физичко-хемијска својства, биолошку активност и могућност примене као фотосензитизера у DSSC. Биће приказани резултати испитивања антимиљробне, антиоксидативне и цитотоксичне активности нових деривата фенотиазина. Основни фотонапонски параметри ( $J_{SC}$  и  $V_{OC}$ ), одређени осветљавањем соларних ћелија у соларном симулатору, биће приказани и детаљно анализирани. На основу експериментално добијених података  $J_{SC}$  и  $V_{OC}$  биће израчунати и остали параметри соларне ћелије посебним математичким формулама. Додатно, експериментално добијене вредности биће упоређене са вредностима добијеним DFT анализом.

У *Закључку* биће приказани најважнији закључци до којих је кандидат дошао у току израде ове докторске дисертације, са нагласком на њихову иновативност, научни значај и потенцијалну практичну примену. Поглавље *Литература* ће садржати радове и књиге цитиране у докторској дисертацији, као и радове проистекле током израде докторске дисертације.

## 7. Закључак и предлог

На основу досадашњег научног рада и постигнутих резултата, Комисија сматра да кандидат Марија Милошевић, мастер инжењер технологије, испуњава све потребне услове за рад на предложеној теми докторске дисертације. Такође, Комисија сматра да је предложена тема докторске дисертације под насловом „Синтеза, структура и својства нових деривата фенотиазина: експериментална и квантно-хемијска проучавања“ научно утемељена и предлаже Наставно-научном већу Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду да одобри њену израду. Истраживања у оквиру ове докторске дисертације припадају научној области Хемијске науке, 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.

У Београду, 9. 5. 2024.

### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

.....  
Др Немања Тришовић, ванредни професор  
Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет

.....  
Др Наташа Валентић, ванредни професор  
Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет

.....  
Др Ивана Ђорђевић, виши научни сарадник  
Универзитета у Београду, Институт за хемију, технологију и металургију, Институт  
од националног значаја за Републику Србију