

Факултет ТЕХНОЛОШКО-
МЕТАЛУРШКИ

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ

2026-35/100

Веће научних области природних наука

(Број захтева)

(Назив већа научне области коме се захтев
упућује)

9. 4. 2026.

(Датум)

ЗАХТЕВ

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

Молимо да, сходно чл. 48 ст. 5 тач. 3) Статута Универзитета у Београду („Гласник Универзитета“ бр. 201/2018, 207/2019, 213/2020, 214/2020, 217/2020, 230/21, 232/22, 233/22 и 236/22), дате сагласност на одлуку о прихватању теме докторске дисертације:

**Синтеза, антиоксидативна и антимикробна активност деривата моноарилден-
тиокарбохидразида никотинске и 1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилне киселине**

(пун назив предложене теме докторске дисертације)

НАУЧНА ОБЛАСТ Хемијске науке

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ:

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

Бојана (Драган) Анић Марковић

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

Универзитет у Београду,

Технолошко-металуршки факултет, Мастер инжењер технологије, Биохемијско инжењерство и биотехнологија

3. Година завршетка претходног нивоа студија: 2014.

4. Година уписа на докторске студије: 2025. (поновни упис)

5. Назив студијског програма докторских студија: Хемија

6. Датум подношења пријаве теме докторске дисертације: 25. 12. 2025.

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ 1:

за кандидата **Бојана Анић Марковић**

Име и презиме ментора: **др Душан Мијин**

Звање: редовни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. Matović, L., Trišović, N., Lađarević, L., Vitnik, V., Vitnik, Ž., Yavuz, C., Sen, B., Yasir, A., Erten Ela, S., **Mijin, D.** (2023) Synthesis of novel pyridinium based compounds and their possible application in dye-sensitized solar cells. *Journal of Molecular Structure*, 1274, 134433 (ISSN 0022-2860, IF(2023)=4,0, doi: 10.1016/j.molstruc.2022.134433)
2. Tadić, J. D., Lađarević, J. M., Vitnik, Ž. J., Vitnik, V. D., Stanojković, T. P., Matić, I. Z., **Mijin, D. Ž.** (2021) Novel azo pyridone dyes based on dihydropyrimidinone skeleton: Synthesis, DFT study and anticancer activity. *Dyes and Pigments*, 187, 109123 (ISSN 0143-7208, IF(2019)=4,613, doi: 10.1016/j.dyepig.2020.109123)
3. Lađarević, J., **Mijin, D.**, Antonov, L. (2020) Tautomerism in 8-(phenyldiazenyl)quinolin-5-ol: An attempt for pH activated rotary switch. *Dyes and Pigments*, 182, 108628 (ISSN 0143-7208, IF(2019)=4,613, doi: 10.1016/j.dyepig.2020.108628)
4. Porobić, S. J., Božić, B. Đ., Dramićanin, M. D., Vitnik, V., Vitnik, Ž., Marinović-Cincović, M., Ž. **Mijin, D. Ž.** (2020) 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, 108139 (ISSN 0143-7208, IF(2019)=4,613, doi: 10.1016/j.dyepig.2019.108139)
5. Matović, L. R., Tasić, N. B., Trišović, N. P., Lađarević, J. M., Vitnik, V. D., Vitnik, Ž. J., Grgur, B. N., **Mijin, D. Ž.** (2019) On the azo dyes derived from benzoic and cinnamic acids used as photosensitizers in dye-sensitized solar cells. *Turkish Journal of Chemistry*, 43, 1183-1203 (ISSN 1300-0527, IF(2017)=1,377, doi: 10.3906/kim-1903-76)

ДЕКАНКА ФАКУЛТЕТА

Проф. др Мирјана Кијевчанин

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ 2:

за кандидата **Бојана Анић Марковић**

Име и презиме ментора: **др Ирена Аранђеловић**

Звање: ванредни професор Универзитета у Београду, Медицински факултет

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. Radalj A, Nikšić A, Trajković J, Knezevic T, Janković M, De Luka, S, Djoković S, Mijatović S, Ilić A, **Arandjelović I**, Kolarž P. Combating pathogens using carbon-fiber ionizers (CFIs) for air purification: a narrative review. *Applied Sciences*, Vol 14, 2024, pp. 7311. (ISSN 2076-3417 , EISSN 2076-3417, IF(2023)=2,50, <https://doi.org/10.3390/app14167311>)
2. Assaleh MH, Bjelogrić S, Prlainovic N, Cvijetic I, Bozic A, **Arandjelovic I**, Vukovic D, Marinkovic A. Antimycobacterial and anticancer activity of newly designed cinnamic acid hydrazides with favorable toxicity profile. *Arabian Journal of Chemistry*, Vol 15, 2022; pp. 103532 (ISSN 1878-5352, EISSN 1878-5379, IF(2021)=6,212) (<https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2021.103532>)
3. Walker TM, Miotto P, Köser CU, Fowler PW, Knaggs J, Iqbal Z, Hunt M, Chindelevitch L, Farhat M, Cirillo DM, Comas I, Posey J, Omar SV, Peto TE, Suresh A, Uplekar S, Laurent S, Colman RE, Nathanson CM, Zignol M, Walker AS; CRyPTIC Consortium; Seq&Treat Consortium (**Arandjelovic I**), Crook DW, Ismail N, Rodwell TC. The 2021 WHO catalogue of Mycobacterium tuberculosis complex mutations associated with drug resistance: A genotypic analysis. *Lancet Microbe*, Vol 3, 2022, pp. e265-73 (ISSN 2666-5247, EISSN 2666-5247, IF(2021)=86,208) [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00301-3](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00301-3)
4. **Arandjelović I**, Merker M, Richter E, Kohl TA, Savić B, Soldatović I, Wirth T, Vuković D, Niemann S. Longitudinal outbreak of multidrug-resistant tuberculosis in a hospital setting, Serbia. *Emerging Infectious Diseases*, Vol 25. 2019, pp. 555-58.181220 (ISSN 1080-6040, EISSN 1080-6059, IF(2021)=16,126) <https://doi.org/10.3201/eid2503.181220>
5. CRyPTIC Consortium and the 100,000 Genomes Project, Allix-Beguec C, **Arandjelovic I**, Bi L, Beckert P, Bonnet M, Bradley P, Cabibbe A, Cancino-Munoz I, Caulfield MJ, Chairprasert A, Cirillo D, Clifton D, Comas I, Crook DW, De Filippo MR, de Neeling H, Diel R, Drobniewski FA, Faksri K, Farhat MR, Fleming J, Fowler P, Fowler TA, Gao Q, Gardy J, Gascoyne-Binzi D, Gibertoni Cruz A, Gil-Brusola A, Golubchik T, Gonzalo X, Grandjean L, He G, Guthrie JL, Hoosdally S, Hunt M, Iqbal Z, Ismail N, Johnston J, Masood Khanzada F, Chuen Khor C, Kohl TA, Kong C, Lipworth S, Liu Q, Maphalala G, Martinez E, Mathys V, Merker M, Miotto P, Mistry N, Moore D, Murray M, Niemann S, Twee-Hee Ong R, A Peto TE, Posey JE, Prammananan T, Pym A, Rodrigues C, Rodrigues M, Rodwell T, Rossolini GM, Sanchez Padilla E, Schito M, Shen X, Shendure J, Sintchenko V, Sloutsky A, Smith EG, Snyder M, Soetaert K, Starks AM, Supply P, Suriyapol P, Tahseen S, Tang P, Teo YY, Nguyen Thuy Thuong T, Thwaites G, Tortoli E, Omar SV, van Soolingen D, Walker S, Walker TM, Wilcox M, Wilson DJ, Wyllie D, Yang Y, Zhang H, Zhao Y, Zhu B. Prediction of susceptibility to first-line tuberculosis drugs by DNA sequencing. *New England Journal of Medicine*, Vol 379, 2018, pp. 1403-15 (ISSN 0028-4793, EISSN 1533-4406, IF(2021)=176,082) <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1800474>

ДЕКАНКА ФАКУЛТЕТА

Проф. др Мирјана Кијевчанин

Обавештавамо вас да је Наставно-научно веће

(назив надлежног тела факултета)

на седници одржаној 9. 4. 2026. 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.

- 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

ДШ

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. 33. Правилника о докторским студијама ТМФ-а на седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета од 9. 4. 2026. године, донета је

О Д Л У К А

о прихватању Извештаја Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације и одређивању ментора

Прихвата се Извештај Комисије о научној заснованости теме за израду докторске дисертације кандидата **Бојана Анић Марковић**, број индекса 2025/4036, под називом: **„Синтеза, антиоксидативна и антимикробна активност деривата моноарилден-тиокарбохидразида никотинске и 1-метил-1H-пиразол-3-карбоксилне киселине”**.

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

За менторе се одређују др Душан Мијин, редовни професор Универзитета у Београду, Технолошко–металуршки факултет и др Ирена Аранђеловић, ванредни професор Универзитета у Београду, Медицински факултет.

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

Д Е К А Н К А

Проф. др Мирјана Кијевчанин

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

Предмет: Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Бојане Анић Марковић

Одлуком бр. 35/585 од 25. децембра 2025. године, именовани смо за чланове Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Бојане Анић Марковић под насловом "Синтеза, антиоксидативна и антимикробна активност деривата моноарилиден-тиокарбохидразида никотинске и 1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилне киселине".

На основу материјала приложеног уз пријаву теме кандидата, Комисија подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

1. Подаци о кандидату

1.1. Биографски подаци

Бојана Анић Марковић је рођена 1989. године у Аранђеловцу, Србија. Школске 2006/2007. године завршила је средњу медицинску школу у Ваљевоу, смер фармацеутски техничар. Дипломирала је школске 2012/2013. године на Технолошко-металуршком факултету, Универзитета у Београду (ТМФ, УБ), студијски програм Хемијско инжењерство. Школске 2013/2014. године је мастерирала на истом факултету, студијски програм Биохемијско инжењерство и биотехнологија, на тему „Примена наноцелулозе модификоване епихлорхидрином у имобилизацији ензима“. Исте године похађала је практичну обуку у компанији Хемофарм у периоду од месец дана, у тиму четири студенткиње од којих једино она представљала ТМФ УБ. 2014. године похађала је и неколико курсева организованих од стране Центра за развој каријере УБ, и то: Презентационе и комуникационе вештине, Вођење састанака, Пројектни менаџмент. Школске 2015/2016. године уписује докторске академске студије на Технолошко-металуршком факултету УБ, студијски програм Хемија, на ком је положила све испите, а школске 2016/2017. године и завршни испит. Исте године почиње да ради у компанији Пештан као процесни инжењер за PVC материјале, где остаје до марта 2025. године. Због смрти једног од ментора, проф. др Јасмине Николић, 2025. године, Бојана Анић Марковић није могла да заврши студије у року од 9 година, па је поново уписала докторске студије школске 2025/2026. године на Технолошко-металуршком факултету, Универзитета у Београду, студијски програм Хемија.

Научноистраживачки рад Бојане Анић Марковић обухвата синтезу, физичко-хемијску карактеризацију, испитивање биолошке активности имино деривата тиоугљене киселине, никотинске киселине и 1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилне киселине, као и теоријска израчунавања.

1.2. Стечено научноистраживачко искуство

У оквиру докторских академских студија положила је све испите предвиђене студијским програмом са просечном оценом 9,64 и одбранила завршни испит са оценом 10.

Положени испити и остварени бодови у оквиру докторских студија:

	Предмет	Број ЕСПБ	Оцена
1.	Одабрана поглавља биохемије-витамина	5	10
2.	Хеометрија	5	10
3.	Структура и својства полимерних материјала	5	8
4.	Реологија полимера	5	8
5.	Хемија високо енергетских материјала	5	10
6.	Хемија пестицида	5	10
7.	Органске загађујуће супстанце	4	10
8.	Хемија хетероцикличних једињења	5	10
9.	Хемија метал-органских једињења	5	10
10.	Структурна анализа органских молекула	6	10
11.	Енглески језик	-	10
12.	Завршни испит	30	10
	Укупно	80	9,64

Област научноистраживачког рада Бојане Анић Марковић обухвата синтезу, физичко-хемијску карактеризацију и теоријска проучавања деривата никотинске и 1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилне киселине као једињења потенцијално применљивих у медицинској хемији (антимикробна и антиоксидативна активност).

Бојана Анић Марковић је аутор два рада објављена у часописима међународног значаја (M20).

Радови објављени у часописима међународног значаја – M20

Рад у врхунском међународном часопису (M21)

1. Anić Marković B., Marinković A., Antić Stanković J., Mijatović S., Cvijetić I., Simić M., Arandelović I., Synthesis and Antimicrobial Activity of Newly Synthesized Nicotinamides, *Pharmaceutics*, 2024, (IF: 4,3) (ISSN: 1424-8247), (<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16081084>)

Рад у међународном часопису (M23)

2. Anić Marković B., Cvijetić I., Milošević M., Marinković A., Tolić Stojadinović Lj., Drmanić S., Nikolić J., In vitro antioxidant activity of nicotinic acid hydrazides: experimental and theoretical study, *Journal of the Serbian chemical society*, (2025), (IF: 0,9), (ISSN: 857-868) (<https://doi.org/10.2298/JSC241115041A>)

1.3. Оцена оспособљености кандидата за рад на предложеној теми

На основу досадашњег рада и остварених резултата током докторских студија Бојана Анић Марковић је показала склоност и способност како за самосталан, тако и за тимски и научноистраживачки рад. До сада је објавила два рада у међународним часописима. Сходно наведеном, Комисија сматра да Бојана Анић Марковић, дипл. инж. технологије, квалитетом остварених научних резултата, као и својим ангажовањем, испуњава све потребне услове за рад на предложеној теми докторске дисертације.

2. Предмет и циљ истраживања

Предмет истраживања предвиђен овом докторском дисертацијом односиће се на синтезу, проучавање структуре, потенцијалних формирања комплекса јона метала и својстава никотинске и 1-метил-1Н-

пиразол-3-карбоксилне киселине, потенцијално биолошки активних молекула применљивих као активне компоненте антимикуробних лекова.

Данас се суочавамо са широким спектром нових болести, док је број лекова који циљано делују на поједина обољења и даље ограничен. Због тога је од изузетног значаја развој нових, ефикаснијих биолошки активних супстанци. Иако је до сада објављено много истраживања која су испитивала биолошке ефекте тиокарбохидразона, ова група једињења остаје у фокусу научних студија због својих доказаних антимикуробних, антионкогенних и антиоксидативних својстава, као и потенцијала за примену у хуманој медицини.

Хетероциклична једињења су позната по својој антимикуробној и антибактеријској активности, а до сада је откривен значајан број биохемијски важних супстанци и лекова базираних на овим структурама. С обзиром на таква биолошка својства, у овој дисертацији планира се синтеза нових хетероцикличних структура, укључујући имино деривате дихидразида тиоугљене и амиде никотинске и пиразолне киселине.

Тиокарбохидразиде (енгл. *thiocarbohydrazide*, ТСН) су први открили Стол, Вилсон и Гула 1908. године, а последњих година доста се користе у синтезама хетероцикличних једињења, комплексирању јонима метала и различитим биолошким и фармаколошким испитивањима [1]. Тиокарбохидразиди представљају слабе базе и, у контакту са киселинама, формирају одговарајуће соли. Синтетишу се реакцијом између хидразина и угљен-дисулфида. Са структурне тачке, могу бити симетрични или асиметрични. Поред тога, тиокарбохидразиди постоје и у облику тиокето-тиоенолних таутомера, који могу да се појаве као *cis* и *trans* изомери услед двоструке везе у централном N–C ланцу. Први извештај о синтези симетричних тиокарбохидразида и салицилалдехида датира из 1925. године [2]. Реакција кондензације диалдехида/дикетона са тиокарбохидразидима доводи до формирања асиметричних ТСН. Последњих година синтетисан је велики број асиметричних ТСН и испитана је њихова биолошка активност. Анализирана је њихова цитотоксична и антипролиферативна активност на ћелије канцера, антибактеријска активност на *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* и *Escherichia coli*, антифунгална активност на *Candida albicans* и *Aspergillus fumigatus*. Тиосемикарбазида се често користе за формирање комплекса јона метала. Поседују неколико донорских места и обично делују као неутрални или анјонски лиганди, везујући јоне метала преко атома сумпора или азотетинског азота. Ово је последица равнотеже између тиокето и тиоенолних облика. На ову равнотежу утичу различити фактори, укључујући природу јона метала, реакционих услова, природе растварача и рН-вредности медијума [3].

Ниацин, познат и као никотинска киселина (C₆H₅NO₂), садржи пиридински прстен и учествује у преко 500 биохемијских реакција у организму човека. Ниацин је такође познат и као витамин Б₃ и представља трећи откривени витамин растворљив у води. Ниацин има важну улогу у регулисању липида у крви, јер смањује ниво „лошег“ холестерола (LDL), повећава ниво „доброг“ холестерола (HDL) и смањује ризик од срчаних обољења. Поред тога, он учествује у ћелијском дисању, повећава ниво енергије организма и подстиче пражњење жучи. Ниацин се користи и у козметичким производима, где помаже у заштити коже од оштећења услед сунчевог зрачења и може допринети превенцији одређених типова рака коже [4].

Ефекти никотинамида се заснивају на повећању нивоа аденин-динуклеотида (енгл. *adenine dinucleotide*, NAD⁺), молекула значајног за функционисање ћелије [5]. NAD⁺ суплементација појачава присуство антиинфламаторних макрофага, смањује неуродегенерацију, активира процесе аутофагије и митофагије и одржава стабилност генома, што смањује инфламацију [5,6]. Никотинамид се сматра безбедним једињењем које се добро подноси и изазива минималан број нежељених ефеката [7]. Сви облици ниацина одликују се високом стабилношћу и дугим роком трајања.

Никотинска киселина и њени деривати представљају органске хелатне лиганде, при чему се већина ових једињења координира са јонима метала преко слободног електронског пара на атомима азота и кисеоника. Поједини хелатни комплекси метала са никотинском киселином и њеним дериватима могу бити повезани међумолекулским водоничним или ковалентним везама. У индустријској

примени, ниацин се користи као антикорозивни агенс за меки челик, у процесима хемијског полирања челика у условима високе температуре, и као органски катализатор.

Пиразолони су хетероциклична једињења која садрже два суседна атома азота у петочланом прстену. Ова једињења су ароматичне природе и одликују се планарном, коњугованом структуром прстена са шест делокализованих π -електрона. Први природан облик пиразолонa је изолован 1954. године од стране јапанских научника Косуге и Океда, који су из биљке фамилије *Piperaceae* изоловали 3-*n*-нонилпиразол, једињење које је показало антимикуробну активност. Пиразолон деривати играју велику улогу у биолошким истраживањима. Пример су деривати *N*-(5-метил-1*H*-пиразол-3-ил)метиламина који показују значајну антибактеријску активност. Одређени деривати пиразолонa који у својој структури садрже атом хлора показују изражену активност као инхибитори корозије. Нитулеску и сарадници су синтетисали деривате *N*-(1-метил-1*H*-пиразол-4-карбонил)-*N'*-(арил)-тиоуреe, који су испољили значајне аналгетске и седативне ефекте. Таутомеризам пиразолонa има кључну улогу у њиховој биолошкој активности, хемијској реактивности и процесима молекулског препознавања. Пиразол-5-они имају широку примену у фармацеутској индустрији захваљујући својој биолошкој активности. Један од најпознатијих антиоксиданаса и неуропротективних лекова је 3-метил-1-фенил-2-пиразол-5-он (енгл. *Edaravone*, EDA). EDA делује тако што хвата реактивне молекуле кисеоника и инхибира проинфламаторни одговор након церебралне исхемије у акутној фази инфаркта [8]. Утврђено је да EDA испољава активност у уклањању слободних радикала, при чему кето (C=O) група таутомеризацијом формира фенолну хидроксидну групу, која има способност хватања слободних радикала. EDA ефикасно везује хидроксил-радикал помоћу електрон-протон трансфера и спречава реакцију са алкокси-радикалом, супероксид анионом, перокси-радикалом, пероксинитритом и азот(II)-оксидом [9].

Једињења која поседују тионске (C=S) и фенолне хидроксидне групе су позната по својој антиоксидативној активности тако да је процењено да ће и новосинтетисана једињења показати добру антиоксидативну активност. Повезивање антиоксидативне активности са теоријским израчунавањем може да пружи увид у параметре електронске структуре, као што су: процеси изомеризације, енергије раскидања веза, релативне стабилности *E/Z* изомера и тион/тиол таутомера и вредност спинске делокализације насталог радикала моно и дихидразона дихидразида тиоугљене киселине.

У циљу проучавања синтезе, структуре и биолошких својстава у овој дисертацији ће бити синтетисани деривати никотинске и 1-метил-1*H*-пиразол-3-карбоксилне киселине. Реакцијом купловања између никотинске и 1-метил-1*H*-пиразол-3-карбоксилне киселине са моноарилдентокарбохидразидима ће се синтетисати моноарилдентокарбохидразида никотинске и 1-метил-1*H*-пиразол-3-карбоксилне киселине. Синтеза деривата никотинске и 1-метил-1*H*-пиразол-3-карбоксилне киселине ће се спроводити се применом две различите методе. Прва метода подразумеваће синтезу никотинил- и пиразолил-хлорида полазећи од никотинске киселине и 1-метил-1*H*-пиразол-3-карбоксилне киселине уз употребу SOCl_2 , након чега ће реакцијом кондензације бити добијени никотинамиди и 1-метил-1*H*-пиразол-3-карбоксиамиди. Друга метода биће заснована на употреби 1-етил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид хидрохлорид (EDC·HCl) као агенса за купловање и хидроксидбензотриазол (HOBt) као активатора карбоксилне групе у реакцији никотинске и 1-метил-1*H*-пиразол-3-карбоксилне киселине са одабраним монокарбохидразонима тиоугљене киселине. Добијени деривати никотинске и 1-метил-1*H*-пиразол-3-карбоксилне киселине међусобно ће се разликовати у зависности од присуства пиразолног, односно пиридинског прстена на супротном крају ланца монокарбохидразона тиоугљене киселине. Карактеризација синтетисаних једињења ће се вршити применом различитих инструменталних техника као што су FTIR, NMR, и UV-Vis.

У оквиру предложене докторске дисертације, антиоксидативна активност биће испитивана применом четири *in vitro* методе: DPPH (1,1-дифенил-2-пикрилхидразил-радикал), ABTS+ (2,2-азино-бис(3-етил-бензотиазолин-6-сулфонска киселина), CUPRAC (смањење антиоксидативног капацитета јона бакра) и TAC (укупни антиоксидативни капацитет). Све наведене методе заснивају се на колориметријским мерењима. Одабир ових метода извршен је у складу са чињеницом да антиоксиданси делују путем различитих механизма и неутралишу различите облике слободних радикала.

DPPH· метода се заснива на способности испитиваног једињења да неутралише неупарени електрон радикала DPPH·, чиме се формирају мање реактивне врсте. У ABTS методи, формирану ABTS+ монорадикал-катјон прихвата протон или електрон од испитиваног једињења, што доводи до смањења апсорбанције, при чему је степен смањења директно пропорционалан антиоксидативном капацитету једињења. CUPRAC метода подразумева промену боје реакционе смеше од светлоплаве ка наранџасто-жутој, при чему повећана апсорбанција указује на пораст антиоксидативне активности. TAC метода се користи за квантитативно одређивање укупног антиоксидативног капацитета испитиваних једињења.

За процену антимикуробне активности биће коришћена техника бујон микродилуције. Параметри активности којима ће се представљати осетљивост бактерија и гљива на постојеће антимикуробне лекове биће минимална инхибиторна концентрација (енгл. *minimum inhibitory concentration*, MIC). MIC је најмања концентрација антимикуробног агенса која инхибира раст и размножавање микроорганизама, док је MBC најмања концентрација агенса која доводи до смрти $\geq 99\%$ микроорганизама [10].

Према резултатима досадашњих истраживања, деривати никотинске и 1-метил-1H-пиразол-3-карбоксилне киселине показују значајну антимикуробну и антиоксидативну активност, због чега испитивање биолошких активности новосинтетисаних једињења која у својој структури садрже различите деривате моноарилиден-тиокарбохидразида кондензоване са никотинском или 1-метил-1H-пиразол-3-карбоксилном киселином представља атрактивно поље истраживања. Циљ ове докторске дисертације је испитивање антимикуробне и антиоксидативне активности новосинтетисаних једињења уз теоријска израчунавања електронске структуре атома молекула, као и комплексирање са јонима метала и испитивање њиховог утицаја на повећање или смањење антиоксидативне активности једињења.

- [1] I. Loudon, The use of historical controls and concurrent controls to assess the effects of sulphonamides, 1936-1945, *J R Soc Med*, 2008, 101(3):148-55., <http://doi.org/10.1258/jrsm.2008.081005>
- [2] P.C. Guha, S. C. Dey, Hetero-ring formations with thiocarbohydrazide. II. Condensations with diketones and aldehydes. *Q. J. Indian Chem. Soc.* 1925, 2, 225–239.
- [3] C. Bonaccorso, T. Marzo, D. La Mendola, Biological Applications of Thiocarbohydrazones and Their Metal Complexes: A Perspective Review, *Pharmaceuticals* 2020, 13, 4; <http://doi.org/10.3390/ph13010004>
- [4] S.M.Emama, S.A.AbouEl-Enein, S.A.Othman, E.M.El-Mahdey, Novel metal chelates with thiourea and nicotinic acid: Synthesis, structural characterization, and biological properties, *Current Chemistry Letters*, 2023, 317-334, <http://DOI.org/10.3390/pathogens10020165>
- [5] Covarrubias, A.J.; Perrone, R.; Grozio, A.; Verdin, E. NAD⁺ Metabolism and Its Roles in Cellular Processes during Ageing. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2021, 22, 119–141. <http://doi.org/10.1038/s41580-020-00313-x>.
- [6] Chini, C.C.S.; Zeidler, J.D.; Kashyap, S.; Warner, G.; Chini, E.N. Evolving Concepts in NAD⁺ Metabolism. *Cell Metab.* 2021, 33, 1076–1087. <http://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.04.003>
- [7] Song, S.B.; Park, J.S.; Chung, G.J.; Lee, I.H.; Hwang, E.S. Diverse therapeutic efficacies and more diverse mechanisms of nico-tinamide. *Metabolomics* 2019, 15, 137. <http://doi.org/10.1007/s11306-019-1604-4>.
- [8] M. Metwally, Y.C. Cheong, H.W. Andrew, Surgical treatment of fibroids for subfertility, *Cochrane Database Syst Rev.*, 2012, 1(1):CD003857 <http://DOI.org/10.1002/14651858.CD003857.pub3>
- [9] Y.V.Burgart, G.F.Makhaeva, O.P.Krasnykh, S.S.Borisevich, N.A.Agafonova, N.V.Kovaleva, N.P.Boltneva, E.V.Rudakova, E.V.Shechegolkov, G.A.Triandafilova, D.A.Gazizov, O.G. Serebryakova, M.V.Ulitko, S.L.Khursan, V.I.Saloutin, R.J.Richardson, Synthesis of 4-Aminopyrazol-5-ols as Edaravone Analogs and Their Antioxidant Activity, *Molecules*, 2022 Nov 9;27(22):7722., <http://doi.org/10.3390/molecules27227722>
- [10] B. Kowalska-Krochmal, R.Dudek-Wicher, The Minimum Inhibitory Concentration of Antibiotics: Methods, *Interpretation, Clinical Relevance, Pathogens*, 2021 Feb 4;10(2):165. <http://doi.org/10.3390/pathogens10020165>

3. Полазне хипотезе

Хетероциклична једињења су позната по својој антимикуробној и антибактеријској активности. Испитивања биолошких и физичко-хемијских својстава једињења базираних на хетероцикличним структурама се врши у циљу њихове потенцијалне примене као биолошки активних једињења. С обзиром да доводи до пет милиона смртних случајева годишње на глобалном нивоу, резистенција на антимикуробне лекове сматра се једном од највећих глобалних претњи по јавно здравље. Према последњем извештају Европског центра за превенцију болести проценат инвазивних бактеријских изолата резистентних на антибиотику се повећавао од 2017-2021. године, чиме је потврђена хитна потреба за синтезом нових активних молекула.

Једињења тиоугљене и деривати никотинске киселине показују антиоксидативна и антибактеријска својства, због чега се претпоставља да ће и једињења планирана у овој дисертацији показати иста својства. Једињења која поседују тионске (C=S) и фенолне групе су позната по својој антиоксидативној активности тако да је процењено да ће и синтетисана једињења показати добру антиоксидативну активност. Пиразолон-5-он се користи у фармацији јер показује биолошку активност, те се може очекивати да ће и једињења синтетисана са пиразолном киселином показати биолошку активност.

Квантно-хемијска израчунавања биће примењена ради испитивања параметара електронске структуре, као што су процеси изомеризације, енергије раскидања веза, релативна стабилност E/Z изомера и тион/тиол таутомера, као и вредности спинске делокализације радикала моно- и дихидразона дихидразида тиоугљене киселине за које се претпоставља да ће настати. Молекулско моделовање и квантно-хемијска израчунавања релевантних молекулских дескриптора (тополошких, електронских, физичко-хемијских и геометријских) користе се са високим степеном поузданости за утврђивање квантитативне везе између структуре и својстава једињења.

Раст и размножавање патогених микроорганизама у великој мери зависи од њихове способности да искористе гвожђе, па ће бити интересантно проценити могућност везивања јона гвожђа (Fe^{2+}/Fe^{3+}) у синтетисаним једињењима, при чему ће се смањити његова доступност.

Анализом релевантне литературе утврђено је да постоји значајан број радова који указују на утицај комплексирања деривата тиоугљене киселине са Al^{3+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} и Fe^{2+} јонима на њихову антиоксидативну и антимикуробну активност. Ово пружа основу да се део истраживања усмери на испитивање ових комплекса, у циљу идентификације хемијских структура и јона метала који могу допринети побољшању биолошких својстава деривата никотинске и 1-метил-1Н-пиразол-3--карбоксилне киселине.

Очекује се да резултати овог истраживања допринесу идентификацији структурних елемената одговорних за биолошку активност испитиваних једињења, као и процени потенцијалних нежељених ефеката. На тај начин биће могуће утврдити да ли поједини деривати, поред очекиваних, испољавају и додатна биолошка својства, што би их учинило погодним кандидатима за даља истраживања и боље разумевање механизма њиховог деловања.

На основу анализе својстава деривата никотинске и 1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилне киселине биће разматрана њихова потенцијална примена у фармацеутској и хемијској индустрији.

4. Научне методе истраживања

Састав свих новосинтетисаних једињења биће одређен елементалном анализом. Карактеризација ће бити урађена применом спектроскопских метода: IR, UV и NMR спектроскопије (1H , ^{13}C , и 2D NMR технике).

Квантно-механичка оптимизација геометрије испитиваних једињења извршиће се DFT методом, користећи B3LYP функцинал и Def2TZVP базис сет или комбинацију WB97XD функцинала и 6-311G(d,p) базис сета, или применом *ab initio* метода као што је MP2. Прорачун хемијских померања (1H и ^{13}C) атома угљеника и водоника извршиће се GIAO/WP04/aug-cc-pVDZ методом. Теоријски UV-

Vis спектри испитиваних једињења биће израчунати применом TD-DFT методе. UV-Vis апсорционе енергије једињења и карактеристике основног и побуђеног стања биће добијене помоћу временски зависне DFT методе (TD-DFT) прорачунате на MP2/6-31G(d,p) оптимизованим геометријама. Симулација апсорпционих спектра помоћу TD-DFT метода биће изведена у имплицитном моделу растварача (DMSO), користећи CAM-B3LYP функционал. Сви квантно-хемијски прорачуни биће изведени уз коришћење Gaussian09 програма.

За одређивање антиоксидативне активности једињења користеће се следеће спектрофотометријске *in vitro* методе: ABTS ^{•+}, DPPH [•], CUPRAC и TAC. Веза између структуре и активности ових једињења у антиоксидативним тестовима испитиваће се на основу стабилности генерисаних радикала и израчунавањем енергије дисоцијације везе (енгл. *Bond dissociation energy*, BDE). Поредиће се резултати добијени експерименталним путем и израчунатих вредности структуре да би се проценила успешност примењених метода.

Потенцијална антимикуробна активност биће испитана методом бујон микродилуције, припремом серије двоструктих разблажења тестираних једињења која ће се додавати у течне бактеријске културе. Раст бактерија ће се пратити мерењем оптичке густине и одредиће се минимална концентрација једињења која је довела до инхибиције раста и размножавања 50% и 90% популације бактерија у односу на нетретирану контролу (MIK₅₀, MIK₉₀). Однос између структуре и антибактеријске активности једињења ће се проучавати применом 3D QSAR (енгл. *Quantitative structure activity relationship*) технике молекулског моделовања.

У сврху испитивања могућности формирања комплекса јона метала ових једињења вршиће се титрација раствора једног реактанта константне концентрације раствором другог реактанта променљиве концентрације, при чему ће бити одређени UV апсорпциони максимуми на основу којих ће се методом молског односа формирати дијаграми и екстраполацијом одредити константа стабилности једињења.

5. Очекивани научни допринос

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

- дати нове деривате моноарилиден деривата дихидразида тиоугљене киселине кондензовани са никотинском или 1-метил-1H-пиразол-3-карбоксилном киселином, са израженим антимикуробним и антиоксидативним својствима, а који са јонима метала граде комплексе са значајним утицајем на антимикуробну и антиоксидативну активност једињења;
- допринети разумевању међумолекулских интеракција у комплексима синтетисаних деривата, укључујући водоничне и ван дер Ваалсове интеракције, кроз интерпретацију експерименталних (FTIR, NMR, UV-Vis) и теоријских (молекуларно моделирање) података, што омогућава боље предвиђање стабилности и биолошке активности комплекса;
- допринети испитивању својстава деривата никотинске и 1-метил-1H-пиразол-3-карбоксилне киселине;
- допринети разумевању улоге структурних модификација на стабилност и антиоксидативну активност комплекса;
- доказати различите биолошке ефекте ових једињења и разјаснити механизам биолошког деловања синтетисаних једињења утврђивањем везе између структуре и активности, као и применом теоријских метода за предвиђање потенцијалних биолошких мета;
- бити публиковани у истакнутим међународним часописима.
- проширити знање о мултифункционалним једињењима која истовремено показују антиоксидативну и антимикуробну активност, што може бити важан корак ка дизајну лекова са двоструким дејством

6. План истраживања и структура рада

Предмет истраживања у оквиру докторске дисертације ће се односити на синтезу, карактеризацију и испитивање својстава деривата никотинске и 1-метил-1H-пиразол-3-карбоксилне киселине.

Структура испитиваних једињења биће утврђена: елементалном анализом, FTIR, 1D (^1H и ^{13}C) NMR и за карактеристична једињења 2D NMR спектроскопијом.

Извршиће се оптимизација геометрије испитиваних једињења, израчунавање теоријских NMR и UV спектра, као и проучавање преношења електронских ефеката применом квантно-хемијских прорачуна, и то *ab initio* методама (DFT). Методом молског односа ће се извршити прорачун могућности формирања комплекса јона метала са овим једињењима.

Предвиђа се да ће у докторској дисертацији бити приказана следећа поглавља: *Увод, Теоријски део, Експериментални део, Резултати и дискусија, Закључак и Литература*.

У поглављу *Увод* биће истакнут значај синтезе нових и испитивања познатих деривата при чему ће се дати преглед главних циљева дисертације и предмета истраживања.

У оквиру *Теоријског дела* докторске дисертације биће дат преглед, у литератури приказаних релевантних истраживања, везаних за:

- основна својства деривата, структуре и класификације;
- методе синтезе деривата и карактеристичне реакције;
- преглед антимикуробне и антиоксидативне активности синтетисаних деривата;
- методе корелационе анализе у органској хемији;
- преглед метода теорије одређивања константи стабилности једињења и формирања комплекса јона метала;
- преглед метода теорије функционала густине (енгл. *Density functional theory*, DFT), за квантно-хемијско израчунавање електронске структуре молекула;
- преглед метода теорије која се користи за анализу односа структуре и активности једињења (QSAR).

Експериментални део ће обухватити следеће:

- опис синтеза испитиваних једињења;
- методе структурног карактерисања синтетисаних једињења (FTIR, 1D (^1H и ^{13}C) и 2D NMR спектроскопија);
- методе одређивања апсорпционих спектра (UV-Vis спектроскопија);
- методе експерименталног одређивања антимикуробне и антиоксидативне биолошке активности, као и методе за одређивање константи стабилности једињења и формирања комплекса.
- методе оптимизације геометрије молекула (DFT), израчунавања теоријских NMR и UV спектра,
- методе и протоколи за предвиђања антимикуробне и антиоксидативне активности применом QSAR технике молекулског моделовања.

У поглављу *Резултати и дискусија* биће приказани и анализирани резултати синтезе и карактеризације деривата никотинске и 1-метил-1H-пиразол-3-карбоксилне киселине. Биће приказане њихове оптимизоване структуре, теоријска израчунавања елемената геометрије, UV-Vis и NMR спектра, и биће дискутован утицај структуре молекула на електронска својства испитиваних једињења. Такође, биће приказани резултати титрације једињења јонима метала и дискутоваће се потенцијално формирање комплекса на основу добијених резултата, са посебним освртом на потенцијалну способност једињења да везује јоне гвожђа (Fe^{2+} , Fe^{3+}). На крају овог поглавља дискутоваће се антимикуробна и антиоксидативна активност једињења и корелација својстава деривата и активности.

У поглављу *Закључак* биће сумирани закључци и дати коментари резултата добијених у дисертацији уз наглашавање научног доприноса, као и могуће правце даљих истраживања.

Литература ће садржати литературне наводе који су цитирани у дисертацији, као и радове проистекле током истраживања у оквиру израде ове докторске дисертације.

7. Закључак и предлог

На основу свега наведеног у реферату сматрамо да предложена тема кандидата Бојане Анић Марковић, под насловом „Синтеза, антиоксидативна и антимикуробна активност деривата моноарилден-тиокарбохидразида никотинске и 1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилне киселине“ научно заснована и предлаже Наставно-научном већу Универзитета у Београду, Технолошко-металуршког факултета да је прихвати. Резултати добијени у овим истраживањима треба да дају допринос у развоју нових лекова и функционалних материјала на бази никотинске и 1-метил-1Н-пиразол карбоксилне киселине. Истраживања у оквиру ове докторске дисертације припадају научној области Хемијске науке, за коју је Универзитет у Београду Технолошко-металуршки факултет матичан. За менторе се предлажу проф. др Душан Мијин, као први ментор са матичног факултета, и ванредни проф. др Ирена Аранђеловић као други ментор. Потребни подаци су приложени уз реферат.

У Београду, 30.март 2026. године

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Др Александар Маринковић,
редовни професор
Универзитет у Београду, Технолошко–металуршки факултет

Др Саша Дрманић, ванредни професор
Универзитет у Београду, Технолошко–металуршки факултет

Др Јелена Антић-Станковић, редовни професор
Универзитет у Београду, Фармацеутски факултет