

Универзитет у Београду – Хемијски факултет

Студентски трг 12-16

11000 Београд, Србија

Наставно-научном већу Хемијског факултета у Београду

Предмет: Извештај о оцени научне заснованости и оправданости предложене теме за израду докторске дисертације кандидата **Љиљане Корачак**, мастер хемичара

На редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду – Хемијског факултета, одржаној 09. марта 2023. године, изабрани смо за чланове Комисије за подношење извештаја о оцени научне заснованости и оправданости предложене теме за израду докторске дисертације кандидата Љиљане Корачак, мастер хемичара, студента докторских студија пријављене под насловом:

„Синтеза деривата артемизинина који испољавају селективност ка туморским ћелијама и потенцијал за реверзију резистенције”

На основу увида у поднету документацију и досадашњи рад Љиљане Корачак, подносимо Наставно – научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

А. Биографски подаци о кандидату

Љиљана Корачак рођена је 13.03.1996. године у Бањалуци, Босна и Херцеговина. Основну школу и гимназију друштвено-језичког смера завршила је у Бањалуци. Универзитет у Београду – Хемијски факултет, студијски програм Хемија, уписала је школске 2015/16. године. Дипломирала је 2019. године са просечном оценом 8,71 и оценом 10 на завршном раду, који је урадила и одбранила на катедри за органску хемију. Мастер академске студије на Универзитету у Београду – Хемијском факултету, студијски програм Хемија, уписала је школске 2019/20. године, а завршила 2020. године са просечном оценом 10 и оценом 10 на завршном мастер раду који је урадила и одбранила на катедри за органску хемију. Докторске академске студије на Универзитету у Београду – Хемијском факултету, студијски програм Хемија, уписала је школске 2020/21. године. До сада је положила све испите (6/6) предвиђене планом и програмом докторских академских студија са просечном оценом 10.

Од 2021. године је стипендиста Министарства науке, технолошког развоја и иновација. Од школске 2020/21. године је учествовала у извођењу лабораторијских и теоријских вежби на следећим предметима: Органска хемија 2 (202А2), Хемија хетероцикличних једињења (237Н2), Зелена хемија (751Н2) као и на предмету Органска хемија за студенте Биолошког факултета.

Б. Објављени научни радови и саопштења

Љиљана Корачак је коаутор једног рада објављеног у истакнутом међународном часопису (M22) и једног саопштења на скупу од националног значаја.

Радови објављени у истакнутим међународним часописима (M22)

M. Novakovic, S. Simić, Lj. Koračak, M. Zlatović, T. Ilic-Tomic, Y. Asakawa, J. Nikodinovic-Runic, I. Opsenica, Chemo- and biocatalytic esterification of marchantin A and cytotoxic activity of ester derivatives, *Fitoterapia*, **2020**, 142, 104520
Chemistry, Medicinal (34/61) IF₂₀₁₈=2,431

Саопштења на скуповима националног значаја штампана у изводу (M64)

Ljiljana Koračak, Miroslav Novaković, Igor Opsenica, "Synthesis and characterisation of Marchantin's A esters", Sedma konferencija mladih hemičara Srbije, Beograd, 2. novembar 2019, izvodi radova CS PP 19, str. 97; ISBN 978-86-7132-076-4

В. Образложење теме

1. Научна област: Хемија

Ужа научна област: Органска хемија

2. Предмет научног истраживања

Планирани предмет научног истраживања ове докторске дисертације обухвата развој ефикасне методе за синтезу нових деривата природног производа артемизинина са побољшаним фармаколошким особинама. Синтеза хибридних молекула ће бити остварена повезивањем две фармакофоре, деривата артемизинина и пиримидинских деривата. Такође, биће испитана селективност ка туморским ћелијама и потенцијал за реверзију резистенције синтетисаних једињења.

3. Циљ научног истраживања

Циљ ове докторске дисертације је развој нових деривата пиримидина, као и дериватизација природног производа артемизинина у циљу синтезе хибридних молекула са побољшаним фармакокинетичким особинама повезивањем ова два биолошки активна мотива. Полазећи од различито супституисаних 2,4-дихлорпиримидина синтеза нових деривата пиримидина биће остварена формирањем угљеник-угљеник и угљеник-хетероатом везе употребом катализатора на бази прелазних метала. У циљу даље дериватизације пиримидинског језгра, реакцијом нуклеофилне ароматичне

супституције, различити амини биће уведени у положај С-2 пиримидинског језгра. Применом одговарајућих инструменталних метода биће одређене структуре свих синтетисаних деривата.

Такође, планирана је синтеза молекула ковалентним повезивањем деривата природног производа артемизина и претходно синтетисаних деривата пиримидина. Ове две привилеговане структуре биће повезане различитим диаминима. Структуре свих синтетисаних деривата биће одређене применом одговарајућих инструменталних метода.

Секвенцом наведених реакција биће синтетисана серија нових деривата артемизина у циљу испитивања њихове селективности ка туморским ћелијама и потенцијала за реверзију резистенције.

4. Методе истраживања

У раду ће се користити стандардне лабораторијске технике и методе органске синтезе. Одговарајући деривати пиримидина биће синтетисани полазећи из комерцијално доступних хемикалија, реакцијама катализованим комплексним једињењима прелазних метала. Реакциони услови за синтезу жељених деривата биће оптимизовани испитивањем утицаја растварача, температуре и реакционог времена на исход реакције.

Синтетисани пиримидини биће додатно дериватизовани реакцијом нуклеофилне ароматичне супституције са различитим аминима. Реакциони услови биће оптимизовани испитивањем утицаја растварача, базе, температуре као и инертних услова за извођење реакције.

Приликом синтезе нових артемизинин-пиримидинских хибридних молекула за повезивање деривата артемизина и пиримидина биће коришћени различити диамини.

Реакције катализоване комплексним једињењима прелазних метала биће изведене применом стандардних техника рада у инертним и анхидрованим условима. Исход реакција биће праћен танкослојном хроматографијом (TLC). Добијени деривати биће пречишћени *dry-flash* хроматографијом на стубу силика-гела као и кристализацијом. Чистоћа синтетисаних једињења биће проверена применом нуклеарне магнетне резонанције (^1H и ^{13}C NMR). Потпуна структурна карактеризација синтетисаних једињења биће постигнута применом нуклеарне магнетне резонанције (1D и 2D методе: ^1H , ^{13}C , COSY, NOESY, HSQC, HMBC), инфрацрвене спектроскопије (IC ATR), масене спектрометрије високе резолуције (HRMS) и одређивањем температура топљења свих чврстих једињења. Чистоћа биолошки активних једињења биће одређена двома различитим методама високоефикасне течне хроматографије (HPLC). Оптички активна једињења биће окарактерисана применом полариметрије.

5. Актуелност проблематике у свету

Природни производи, које карактерише разноликост скелета као и структурна сложеност, кроз историју су имали велику важност у лечењу и откривању нових лекова. Широка примена природних производа за третирање заразних болести и рака се огледа у њиховој структурној оптимизацији током

еволуције да служе одређеним биолошким функцијама.[1] Иако су природни производи добра водећа једињења, њихово повезивање са другим биолошки активним структурама је од великог значаја у медицинској хемији, не само због уштеде времена и трошкова него и због мање захтевности у синтези. Истовремено, оваквим приступом добијају се једињења са побољшаним фармаколошким особинама као што је повећана биолошка ефикасност, модификован профил селективности и смањени нежељени ефекти.[2]

Артемизинин, природни сесквитерпенски лактон, први пут је изолован 1972. године из биљке *Artemisia annua* која је коришћена у традиционалној кинеској медицини за лечење грознице. За откриће артемизинина који је нашао примену у терапији лечења маларије додељена је 2015. године Нобелова награда проф. Јују Ту, аутору открића.[3] За разлику од артемизинина, артесунат, семисинтетички дериват, показује побољшане фармакокинетичке особине.[4] Значај артемизинина и артесуната, као и њихових деривата, огледа се у њиховој биолошкој активности јер осим што се користе као ефикасни лекови за лечење маларије, показују и значајну антиканцерогену активност на широком спектру ћелијских линија рака.[5] Узимајући у обзир да је један од највећих изазова у лечењу рака појава резистенције на терапије које се тренутно примењују[6], развој нових биолошки активних једињења је од великог значаја.

Пиримидини представљају класу шесточланих хетероцикличних једињења са широким спектром биолошке активности.[7] Значај пиримидина се огледа у присуству пиримидинског структурног мотива како у природним производима, тако и у одобреним лековима.[8] Иматиниб (Glivec®), пазопаниб (Votrient®) и енкорafenиб (Braftovi®) су неки од примера деривата пиримидина одобрених од стране FDA (Агенција за храну и лекове) за лечење рака. Заједничка структурна особина ових једињења је да на пиримидинском прстену у положају два садрже амино групу. Поред већ одобрених лекова, постоје многа једињења која су тренутно у фази испитивања потенцијалне биолошке активности.[9] Имајући у виду значај ове класе једињења у фармацеутској индустрији синтеза нових деривата је од великог значаја.

6. Очекивани резултати

Кандидат Љиљана Корачак у току израде докторске дисертације синтетисаће серију нових деривата артемизинина засновану на повезивању две фармакофоре, артесуната и пиримидинских деривата. Деривати пиримидина биће синтетисани применом оптимизованих реакционих услова полазећи од комерцијално доступних различито супституисаних 2,4-дихлорпиримидина чиме ће се омогућити синтеза библиотеке нових једињења. У наставку докторске дисертације, кандидат Љиљана Корачак испитаће различите услове за синтезу хибридних молекула који садрже језгро пиримидина и дериват артемизинина, артесунат.

7. Литература

- [1] A.G. Atanasov, S.B. Zotchev, V.M. Dirsch, C.T. Supuran, *Nat. Rev. Drug Discov*, **2021**, 20, 200 – 216.
- [2] T. Fröhlich, C. Reiter, M.E.M. Saeed, C. Hutterer, F. Hahn, M. Leidenberger, O. Friedrich, B. Kappes, M. Marschall, T. Efferth, S.B. Tsogoeva, *ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, 9, 534 – 539.
- [3] Y. Tu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 55, 10210 – 10226.
- [4] N. Ruwizhi, R. B. Maseko, B. A. Aderibigbe, *Pharmaceutics*, **2022**, 14, 504.
- [5] L. Botta, S. Filippi, C. Zippilli, S. Cesarini, B.M. Bizzarri, A. Cirigliano, T. Rinaldi, A. Paiardini, D. Fiorucci, R. Saladino, R. Negri, P. Benedetti, *ACS Med. Chem. Lett.*, **2020**, 11, 1035 – 1040.
- [6] N. Vasan, J. Baselga, D. M. Hyman, *Nature*, **2019**, 575, 299 – 309.
- [7] Z.X. He, T.Q. Zhao, Y. P. Gong, X. Zhang, L.Y. Ma, H.M. Liu, *Eur. J. Med. Chem.*, **2020**, 200, 112458.
- [8] A. Dolšak, K. Mrgole, M. Sova, *Catalysts*, **2021**, 11, 439.
- [9] E. Venturini Filho, E. M. C. Pinheiro, S. Pinheiro, S. J. Greco, *Tetrahedron*, **2021**, 92, 132256.

Г. Закључак

Предложена тема је научно заснована и веома актуелна у свету, а очекивани резултати би представљали значајан научни допринос у области хемије хетероцикличних једињења, природних производа, као и у медицинској хемији.

У складу са Законом о високом образовању и Статутом Универзитета у Београду - Хемијског факултета, а имајући у виду наведено, сматрамо да кандидат испуњава све потребне услове за одобрење израде докторске дисертације, те Комисија предлаже Наставно-научном већу Универзитета у Београду - Хемијског факултета да кандидату **Љиљани Корачак**, мастер хемичару, одобри израду докторске дисертације под насловом:

„Синтеза деривата артемизинина који испољавају селективност ка туморским ћелијама и потенцијал за реверзију резистенције”

Комисија за менторе предлаже др Игора М. Опсеницу, редовног професора Универзитета у Београду – Хемијског факултета и др Мирослава Новаковића, вишег научног сарадника, Универзитета у Београду – Института за хемију, технологију и металургију, Института од националног значаја за Републику Србију. Списак радова предложених ментора који квалификују менторе за вођење докторске дисертације дат је у **Прилогу 1** овог извештаја.

У Београду, 22.03.2023.

Комисија:

др Игор М. Опсеница, редовни професор,
Универзитета у Београду – Хемијског факултета

др Драгана Милић, редовни професор,
Универзитета у Београду – Хемијског факултета

др Гордана Крстић, доцент,
Универзитета у Београду – Хемијског факултета

др Мирослав Новаковић, виши научни сарадник,
Универзитета у Београду – Института за хемију, технологију
и металургију, Института од националног значаја за Републику Србију

др Милица Пешић, научни саветник,
Универзитета у Београду – Института за биолошка истраживања
„Синиша Станковић“, Института од националног значаја за Републику Србију

Прилог 1: Подаци о ментору

Име и презиме ментора: **Игор М. Опсеница**

Звање: **редовни професор**

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. N. Radakovic, A. Nikolić, N. Terzić Jovanović, P. Stojković, N. Stankovic, B. Šolaja, I. Opsenica, A. Pavic, Unraveling the anti-virulence potential and antifungal efficacy of 5-aminotetrazoles using the zebrafish model of disseminated candidiasis, *Eur. J. Med. Chem.*, **2022**, 230, 114137.
2. A. M. Nikolić, J. Stanić, M. Zlatar, M. Gruden, B. Anđelković, Ž. Selaković, V. Ajdačić, I. M. Opsenica, Controlling Pd-catalyzed N-arylation and Dimroth rearrangement in the synthesis of N,1-diaryl-1H-tetrazol-5-amines, *J. Org. Chem.*, **2021**, 86, 4794.
3. A. M. Nikolić, F. Živković, Ž. Selaković, P. Wipf, I. M. Opsenica, One-pot two-step synthesis of isochromene-fused CF₃-substituted pyrazoles, *Eur. J. Org. Chem.*, **2020**, 5616.
4. S. Jeremic, L. Djokic, V. Ajdačić, N. Božinović, V. Pavlovic, D. D. Manojlović, R. Babu, R. Senthamaraikannan, O. Rojas, I. Opsenica, J. Nikodinovic-Runic, Production of bacterial nanocellulose (BNC) and its application as a solid support in transition metal catalysed cross-coupling reactions, *Int. J. Biol. Macromol.* **2019**, 129, 351.
5. M. Videnović, M. Mojsin, M. Stevanović, I. Opsenica, T. Srdić-Rajić, B. Šolaja, Benzothiazole carbamates and amides as antiproliferative species, *Eur. J. Med. Chem.*, **2018**, 157, 1096.

Име и презиме ментора: **Мирослав Новаковић**

Звање: **виши научни сарадник**

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. I. Sofrenić, B. Anđelković, N. Todorović, T. Stanojković, Lj. Vujisić, M. Novaković, S. Milosavljević, V. Tešević, Cytotoxic triterpenoids and triterpene sugar esters from the medicinal mushroom *Fomitopsis betulina*, *Phytochemistry*, **2021**, *181*, 112580.
2. I. Ivković, M. Novaković, M. Veljić, M. Mojsin, M. Stevanović, P. D. Marin, D. Bukvicki, Bis-bibenzyls from the liverwort *Pellia endiviifolia* and their biological activity, *Plants*, **2021**, *10*, 1063.
3. M. Novaković, I. Djordjević, N. Todorović, S. Trifunović, B. Anđelković, B. Mandić, M. Jadranin, I. Vucković, V. Vajs, S. Milosavljević, V. Tesević. New aurone epoxide and auronolignan from the heartwood of *Cotinus coggygria Scop.* *Nat. Prod. Res.* **2019**, *33*, 2837.
4. M. Novaković, D. Bukvicki, B. Anđelković, T. Ilić-Tomić, M. Veljić, V. Tesević, Y. Asakawa, Cytotoxic Activity of Riccardin and Perrottetin Derivatives from the Liverwort *Lunularia cruciata*, *J. Nat. Prod.* **2019**, *82*, 694.
5. M. Novaković, J. Nikodinović-Runic, J. Veselinović, T. Ilić-Tomić, V. Vidaković, V. Tesević, S. Milosavljević, Bioactive Pentacyclic Triterpene Ester Derivatives from *Alnus viridis ssp. viridis* Bark. *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 1255.