

Универзитет у Београду – Хемијски факултет

Студентски трг 12–16

11000 Београд, Србија

Наставно-научном већу Универзитета у Београду – Хемијског факултета

Предмет: Извештај о оцени научне заснованости и оправданости предложене теме за израду докторске дисертације кандидаткиње **Дуње Пупавац**, мастер хемичара.

На редовној седници Наставно–научног већа Универзитета у Београду – Хемијског факултета, одржаној 9. априла 2026. године, изабрани смо за чланове Комисије за подношење извештаја о оцени научне заснованости и оправданости предложене теме за израду докторске дисертације кандидаткиње Дуње Пупавац, мастер хемичара, студента докторских академских студија пријављене под насловом:

„Дизајн и синтеза нових N-хетероцикличних молекулских фотопрекидача”

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

ИЗВЕШТАЈ

А. Биографски подаци о кандидату

Дуња Пупавац је рођена 24. августа 1999. године у Београду, где је завршила основну школу и гимназију општег смера. Универзитет у Београду – Хемијски факултет, студијски програм Хемија, уписала је школске 2018/19. године. Дипломирала је 2022. са просечном оценом 8,91 и оценом 10 на завршном раду, који је урадила и одбранила на Катедри за органску хемију Универзитета у Београду – Хемијског факултета. Мастер академске студије на Универзитету у Београду – Хемијском факултету, студијски програм Хемија, уписала је школске 2022/23. године, а завршила је 2023. године са просечном оценом 9,75 и оценом 10 на завршном 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 2023/24. године.

Од 2024. је запослена у Иновационом центру Хемијског факултета у Београду д.о.о., као истраживач-приправник. Учествовала је у реализацији лабораторијских вежби из предмета Хемија хетероцикличних једињења (237Н2), Зелена хемија (751Н2), као и на предмету Биоорганска хемија (251Н2) за студенте Универзитета у Београду – Хемијског факултета.

Б. Објављени научни радови и саопштења

Дуња Пупавац је коаутор једног рада објављеног у истакнутом међународном часопису (M22).

Радови објављени у истакнутим међународним часописима (M22)

A. Kokanović, D. Pupavac, S. Chenot, S. Guilet, I. M. Opsenica, S. Stankic, Single-step in situ synthesis of bimetallic catalysts via a gas-phase route: the case of PdZn–ZnO, *Catal. Sci. Technol.* **2024**, *14*, 6321–6330. <https://doi.org/10.1039/D4CY00807C>

В. Образложење теме

1. Научна област: Хемија

Ужа научна област: Органска хемија

2. Предмет научног истраживања

Планирани предмет научног истраживања ове докторске дисертације обухвата дизајн и синтезу нових фотопрекидача, деривата азобензена и хемитиоиндига, којима ће бити испитане фотофизичке особине. Синтеза N-хетероцикличних молекулских прекидача биће остварена повезивањем структурног мотива азобензена, односно хемитиоиндига, са цикличним молекулима који садрже чворни хетероатом као што су пиразоло[1,5-*a*]пиримидин и 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин. Биће испитана изомеризација око двоструке везе под утицајем светлости различитих таласних дужина код овако добијених хибридних молекула. Додатно, карактеристике фотопрекидача као што су таласна дужина максимума апсорпције светлости, степен изомеризације, однос изомера у фотостационарном стању, квантни принос и термодинамичка стабилност одговарајућих изомера биће испитане за синтетисана једињења.

3. Циљ научног истраживања

Планирани циљ ове докторске дисертације је синтеза нових фотопрекидача, деривата азобензена и хемитиоиндига, који поред ових фотохромних структура садрже и привилегована хетероциклична језгра са чворним хетероатомом као што су пиразоло[1,5-*a*]пиримидин и 1,2,4-триазоло-[1,5-*a*]пиримидин.

Деривати азобензена ће бити синтетисани реакцијом ацетилацетона са одговарајућим арилдиазонијум-солима, а затим базно катализованом кондензацијом овако добијених прекурсора са комерцијално доступним аминима пиразола и 1,2,4-триазола.

Деривати хемитиоиндига биће синтетисани реакцијом кисело-катализованог интрамолекуларног алканоиловања (фенилтио)сирћетне киселине, за којом следи базно-катализована алдолна реакција са одговарајућим алдехидима цикличних молекула који садрже чворни хетероатом. Структуре свих добијених деривата биће потврђене одговарајућим инструменталним техникама.

Фотоизомеризација биће испитивана озрачивањем раствора свих добијених једињења у хлороформу и ацетонитрилу изворима светлости различитих таласних дужина. Процес изомеризације, као и испитивање осталих фотофизичких особина (таласна дужина максимума апсорпције, степен изомеризације, однос изомера у фотостационарном стању, квантни принос и термодинамичка стабилност одговарајућих изомера) биће праћени ^1H НМР спектроскопијом и *UV-Vis* спектрофотометријом.

4. Методе истраживања

Приликом израде докторске дисертације биће коришћене стандардне лабораторијске методе и технике органске хемије. Жељени *N*-хетероциклични молекуларски фотопрекидачи, деривати азобензена и хемитиоиндига, биће синтетисани из два корака. Као први корак ка добијању деривата азобензена планирана је синтеза одговарајућих (арилазо)ацетилацетона у реакцији диазотовања различитих анилина и кондензацији формираних диазонијум-соли са ацетилацетоном. Овако добијени прекурсори у другом кораку синтезе биће употребљени у реакцији базно-катализоване кондензације са комерцијално доступним 1*H*-пиразоло-2-амином при чему ће се добити различити 5,7-диметил-6-(фенилдиазенил)-пиразоло-[1,5-*a*]пиримидини. На сличан начин, у реакцији са комерцијално доступним 1*H*-1,2,4-триазоло-5-амином, добиће се деривати 5,7-диметил-6-(фенилдиазенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-

a]пиримидина. За синтезу деривата хемитиоиндига, у првом кораку синтезе биће примењена реакција интрамолекуларног алканоиловања (фенилтио)сирћетне киселине у присуству трифлуорметансулфонске киселине. Овако добијен бензотиофенон биће подвргнут реакцији алдолне кондензације са одговарајућим хетероцикличним алдехидима који садрже чворни хетероатом.

Ток реакција биће праћен танкослојном хроматографијом (*TLC*). Једињења ће бити пречишћавана хроматографијом на стубу силика-гела (*dry-column flash*) као и кристализацијом. Једињења ће бити окарактерисана применом НМР спектроскопије користећи једнодимензионалне технике (^1H и ^{13}C), као и инфрацрвеном спектроскопијом (*IC ATR*), масеном спектрометријом високе резолуције (*HRMS*) и одређивањем тачака топљења свих једињења чврстог агрегатног стања.

Таласна дужина максимума апсорпције светлости, степен изомеризације, однос изомера у фотостационарном стању, квантни принос и термодинамичка стабилност одговарајућих изомера синтетисаних једињења биће испитивани у раствору хлороформа и ацетонитрила коришћењем *UV-Vis* спектрофотометра. Иницијални *UV-Vis* спектри једињења биће снимани након загревања раствора на високим температурама, чиме ће се добити раствор обогаћен термодинамички стабилнијим изомером. Након тога, исти раствор ће бити озрачиван извором светлости различитих таласних дужина у одређеним интервалима, при чему ће након сваког интервала бити снимљен *UV-Vis* спектар. На тај начин биће праћена изомеризација датог једињења у функцији времена озрачивања. Дистрибуција изомера у фотостационарном стању биће одређивана коришћењем једнодимензионалне ^1H НМР спектроскопије. Квантни принос изомеризације биће одређен коришћењем фериоксалата као стандарда.

5. Актуелност проблематике у свету

Фотопрекидачи су мали органски молекули чија се структура мења реверзибилно после озрачивања светлошћу различитих таласних дужина. Под утицајем светлости, фотопрекидачи прелазе у свој метастабилан облик чије се карактеристике значајно разликују од полазног, стабилнијег, облика. Због наведене особине фотопрекидачи су нашли широку примену, првенствено у хемији материјала, где се њихова употреба заснива

на превођењу светлног стимуланса у макроскопску промену физичко-хемијских својстава материјала.[1]

Азобензени, једни од најистраженијих фотопрекидача, подлежу реверзбилним конформационим променама под утицајем светлости преласком из стабилног *E*- у метастабилан *Z*-облик. Ова конверзија дешава се приликом озрачивања једињења ултраљубичастом светлошћу, док је повратак у *E*-облик могућ под утицајем видљиве светлости или термалном релаксацијом у мраку. Приликом процеса фотоизомеризације, молекула азобензена мења свој облик, диполни моменат и долази до промене растојања атома у молекулу. Последично, долази до промена фотофизичких особина, односно оптичких својстава молекула као што је апсорпциони спектар, што омогућава ефикасно праћење процеса изомеризације употребом *UV-Vis* спектрофотометрије.[2] Имајући у виду овакву могућност екстерне контроле структуре и особина молекула, азобензени су нашли примену као фотопрекидачи у биолошким системима,[3] али и у фотофармакологији, фотоконтролисаним адхезивима и биодеградибилним системима.[4] Хетероарил-азобензени, код којих су једна или обе фенил-групе замењене хетероцикличним системом, су деривати азобензена који нуде широку структурну разноликост. Заменом арил-групе хетероароматичном подјединицом задржава се фотохромизам молекула, при чему се омогућава увођење базних центара у молекула који могу бити акцептори водоничне везе или координациони центри, што значајно утиче на особине фотопрекидача. На тај начин могу се добити нови, хетероарил-азобензенски фотопрекидачи са различитим таласним дужинама максимума апсорпције, квантним приносом процеса изомеризације, као и *Z*-изомери различитих термодинамичких стабилности.[5]

Хемитиоиндиго је молекула који садржи фрагмент тиоиндиго повезан двоструком везом са стилбенским фрагментом. Централна двострука веза може да изомеризује између термодинамички стабилног *Z*- и метастабилног *E*-облика. За разлику од претходно описаног азобензена, хемитиоиндиго апсорбује светлост таласних дужина у региону изнад 400 нанометара, што омогућава фотоизомеризацију оваквог система употребом видљиве светлости.[6] Замена стилбенског фрагмента хетероароматичним системом показала се као корисна стратегија при дизајну оваквог типа фотопрекидача. Повезивање електрон-богатих хетероцикличних система са структуром хемитиоиндиго доводи до стварања слабих

интрамолекуларних интеракција које значајно унапређују ефикасност процеса изомеризације и повећавају термодинамичку стабилност метастабилног *E*-изомера.[7]

Хетероциклична једињења која садрже азот у својој структури, или *N*-хетероциклична једињења, представљају класу привилегованих структура у фармацеутској индустрији. Пиразоло[1,5-*a*]пиримидинска структура се може наћи у неколико одобрених лекова и биоактивних молекула са разноврсном биолошком активношћу, као што су антиканцерогена, седативна и антипаразитска.[8] Са друге стране, 1,2,4-триазоло-[1,5-*a*]пиримидинско језгро има изоелектронска својства слична пурину и као такво је применљив као његова замена у дизајну лекова и у координационој хемији.[9] *N*-Хетероцикличне привилеговане структуре довеле би до промена у фотохемијским својствима фотопрекидача, чиме се отвара потенцијал за употребу у фотофармакологији.

6. Очекивани резултати

У предложеној дисертацији очекује се синтеза једињења изведених из азобензена и хемитиоиндига која подлежу процесу фотоизомеризације. Очекује се да ће се присуством *N*-хетероцикличних језгара у структурама наведених фотопрекидача добити нови *N*-хетероциклични молекулски фотопрекидачи са другачијим фотофизичким својствима у односу на нехетероцикличне аналоге. Такође, очекује се да ће присуство привилегованих структура пиразоло[1,5-*a*]пиримидина и 1,2,4-триазоло-[1,5-*a*]пиримидина отворити могућност за употребу нових фотопрекидача у фотофармакологији. Резултати ове докторске дисертације ће имати значајан допринос у хемији фотопрекидача, фотофармакологији, као и у органској синтези.

7. Литература

- [1] M-M. Russew, S. Hecht, Photoswitches: From molecules to materials, *Advanced Materials*, 22 (2010), 3348–3360. <https://doi.org/10.1002/adma.200904102>
- [2] M. Gao, D. Kwaria, Y. Norikane and Y. Yue, Visible-light-switchable azobenzenes: Molecular design, supramolecular systems and applications, *Natural Science*, 3 (2023), e220020. <https://doi.org/10.1002/ntls.20220020>
- [3] A. A. Beharry and G.A.Woolley, Azobenzene photoswitches for biomolecules, *Chemical Society Reviews*, 40 (2011), 4422–4437. <https://doi.org/10.1039/C1CS15023E>

- [4] F.A. Jerca, V.V. Jerca and R. Hoogenboom, Advances and opportunities in the exciting world of azobenzenes, *Nature Reviews Chemistry*, 6 (2022), 51–69. <https://doi.org/10.1038/s41570-021-00334-w>
- [5] S. Crespi, N.A. Simeth, and B. König, Heteroaryl azo dyes as molecular photoswitches, *Nature Reviews Chemistry*, 3 (2019), 133–146. <https://doi.org/10.1038/s41570-019-0074-6>
- [6] S. Wiedbrauk, H. Dube, Hemithioindigo – an emerging photoswitch, *Tetrahedron Letters*, 56 (2015), 4266–4274. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.05.022>
- [7] V. Josef, F. Hampel, H. Dube, Heterocyclic hemithioindigos: Highly advantageous properties as molecular photoswitches, *Angewandte Chemie International Edition* 61 (2022), e202210855. <https://doi.org/10.1002/anie.202210855>
- [8] S. Cherukupalli, R. Karpoormath, B. Chandrasekaran, G.A. Hampannavar, N. Thapliyal, V. N. Palakollu, An insight on synthetic and medicinal aspects of pyrazolo[1,5-a]pyrimidine scaffold, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 126 (2018), 298-352. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.11.019>
- [9] K. Oukoloff, B. Lucero, K. R. Francisco, K. R. Brunden, C. Ballatore, 1,2,4-Triazolo[1,5-a]pyrimidines in drug design, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 165 (2019), 332-346. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.01.027>

Г. Закључак

Предложена тема је научно заснована и актуелна у свету, а очекивани резултати би представљали значајан научни допринос у области хемије фотопрекидача, као и у органској синтези. У складу са Законом о високом образовању и Статутом Универзитета у Београду – Хемијског факултета, а имајући у виду наведено, сматрамо да кандидаткиња испуњава све потребне услове за одобрење израде докторске дисертације, те Комисија предлаже Наставно–научном већу Универзитета у Београду – Хемијског факултета да кандидаткињи Дуњи Пупавац, мастер хемичару, одобри израду докторске дисертације под предложеним насловом: „Дизајн и синтеза нових N-хетероцикличних молекулских фотопрекидача”.

Комисија за менторе предлаже др Игора М. Опсеницу, редовног професора Универзитета у Београду – Хемијског факултета и др Андреу Николић, доцента Универзитета у Београду – Хемијског факултета. Списак радова предложених ментора који квалификују менторе за вођење докторске дисертације дат је у **Прилогу 1** овог извештаја.

У Београду, 23.4.2026.

Комисија:

др Игор М. Опсеница, редовни професор,
Универзитет у Београду – Хемијски факултет

др Андреа Николић, доцент, Универзитет у Београду
– Хемијски факултет

др Живота Селаковић, доцент, Универзитет у
Београду – Хемијски факултет

др Бојан Вуловић, доцент, Универзитет у Београду –
Хемијски факултет

др Ивана Јевтић, виши научни сарадник, Универзитет
у Београду – Институт за хемију, технологију и
металургију, Институт од националног значаја

Прилог 1

Списак радова предложених ментора објављених у научним часописима са SCI листе који квалификују менторе за вођење докторске дисертације.

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

Звање: **Редовни професор**

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. Ljiljana Koračak, Vladimir Ajdačić, Milica Selaković, Milica Pajović, Miroslav Novaković, Ema Lupšić, Ana Podolski-Renić, Mario Zlatović, Milica Pešić, **Igor M. Opsenica**, "Novel pyrimidine-artesunate hybrids overcome multidrug-resistance in non-small cell lung carcinoma through collateral sensitivity", *Bioorganic Chemistry*, 168, (2026), 109307. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2025.109307>
2. Pavle Stojković, Ema Lupšić, Nataša Terzić Jovanović, Ana Stepanović, Paraskev Nedialkov, Ana Podolski-Renić, Milica Pešić, **Igor M. Opsenica**, "Sclareol-Based Natural Nanoparticles with Adamantane Moieties Exert Anticancer Effects Against Non-Small Cell Lung Carcinoma Cells", *Bioorganic Chemistry*, 165 (2025), 165, 108967. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2025.108967>
3. Miloš Jović, Olivera Marković, Timothy R. Newhouse, **Igor M. Opsenica**, Života Selaković, "A highly selective ESIPT-mechanism-based, ratiometric fluorescent sensor for zinc ions", *Dyes and Pigments*, 234 (2025), 112547. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2024.112547>
4. Pavle Stojković, Ana Kostić, Ema Lupšić, Nataša Terzić Jovanović, Miroslav Novaković, Paraskev Nedialkov, Antoaneta Trendafilova, Milica Pešić, **Igor M. Opsenica**, "Novel hybrids of sclareol and 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine show collateral sensitivity in multidrug-resistant glioblastoma cells", *Bioorganic Chemistry*, 138 (2023), 106605. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2023.106605>

5. Natasa Radakovic, Andrea Nikolić, Nataša Terzić Jovanović, Pavle Stojković, Nada Stankovic, Bogdan Šolaja, **Igor Opsenica**, Aleksandar Pavic, "Unraveling the anti-virulence potential and antifungal efficacy of 5-aminotetrazoles using the zebrafish model of disseminated candidiasis", European Journal of Medicinal Chemistry, 230 (2022), 114137. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114137>

Име и презиме ментора: **др Андреа Николић**

Звање: **Доцент**

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. A. Andrijević, M. Marković, M. Selaković, N. Grozdanić, T. Stanojković, **A. M. Nikolić**, I. M. Opsenica, Exploiting the versatile reactivity of aryldiazonium tetrafluoroborate salts in the synthesis of new isochromene-fused CF₃-substituted pyrazoles with anticancer potential, Asian Journal of Organic Chemistry 14 (2025), e00315. <https://doi.org/10.1002/ajoc>.

2. Y. Shee, H. Li, P. Zhang, **A. M. Nikolic**, W. Lu, H. R. Kelly, V. Manee, S. Sreekumar, F. G. Buono, J. J. Song, T. R. Newhouse, V. S. Batista, Site-specific template generative approach for retrosynthetic planning, Nature Communications 15 (2024), 7818. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-52048-4>

3. **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 1-diaryl-1*H*-tetrazol-5-amines, The Journal of Organic Chemistry 86 (2021), 4794–4803. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c00282>

4. **A. M. Nikolić**, F. Živković, Ž. Selaković, P. Wipf, I. M. Opsenica, One-pot two-step synthesis of isochromene-fused CF₃-substituted pyrazoles, European Journal of Organic Chemistry (2020), 5616–5619. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202000942>

5. **A. M. Nikolić**, V. Ajdačić, I. M. Opsenica, Palladium-catalyzed N-Arylation of 1-substituted-1*H*-tetrazol-5-amines, Journal of Organometallic Chemistry 880 (2019), 134–142. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2018.11.007>

