

ПРОГРАМ НАУЧНОИСТРАЖИВАЧКОГ РАДА
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У
НИШУ
ЗА ПЕРИОД ОД 2020-2024

ДЕПАРТМАН ЗА ХЕМИЈУ

1. Досадашња научна делатност

Наставници и сарадници са Департмана за хемију Природно-математичког факултета су у пројектном циклусу од 2010. -2020. учествовали у реализацији 11 пројеката у оквиру Програма основних истраживања, Програма технолошког развоја и Програма интегралних и интердисциплинарних истраживања Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије. У оквиру тих 11 пројеката за 4 су руководиоци били са Департмана за хемију.

У наставку су дати резултати пројеката чији су руководиоци били наставници департмана за хемију.

Резултати остварени у оквиру пројекта *Природни производи биљака и лишајева: изоловање, идентификација, биолошка активност и примена*, Евиденциони број: ОИ 172047, чији је руководилац била професор Гордана Стојановић за период 2011-2020.

Одређен је хемијски састав етарских уља "head space" компоненти и екстраката одабраних биљних врста методом гасне хроматографије-масене спектрометрије (ГХ-МС). Састав екстраката лишајева је поред ГХ-МС оређиван и методом течне хроматографије под високим притиском (ХПЛЦ). Изоловане су лишајевске киселине из лишајевских екстраката. Одређен је састав масних киселина у одабраним врстама печурака. Антиоксидативна активност је одређена за одабрана етарска уља, екстракте, изоловна једињења, чајеве, пива, чоколада и замеса теста. Испитивана је и активност на бактерије, гљивице, холинестеразу и број микронуклеуса у хуманим лимфоцитима. Урађена је анализа одабраних узорака макро- и микроелемената методом оптичке емисионе спектрометрије са индуктивно куплованом плазмом (ИЦП-ОЕС). Добијени резултати су статистички обрађени у циљу добијања података о међусобној корелацији састава и активности. Валидиране су методе за одређивање полицикличних ароматичних једињења и примењене на реалне узорке земљишта и корена купине.

Део добијених резултата је публикован. Укупно је објављено: једно поглавље М13, 3 поглавља М 14, 3 рада М21а, 21 радова М21, 48 радова М22, 104 радова М23, 8 рада М33, 85 рада М34, 6 рада М 51, 14 рада М52, 2 рада М 53, 8 радова М63 и 70 М64. Одбрањено је 10 докторских дисертација и две магистраске тезе које имају захвалницу пројекту.

Резултати остварени у оквиру пројекта: *„Комбинаторне библиотеке хетерогених катализатора, природних производа, модификованих природних производа и њихових*

аналога: пут ка новим биолошки активним агенсима“, евиденциони број: ОИ 172061, чији је руководиолац био професор Нико Радуловић за период 2011-2020.

Извршена је анализа хемијског састава етарских уља и/или екстраката великог броја биљних врста, лишјајева и јетрењача (преко 100 таксона из породица Alliaceae, Apiaceae, Asteraceae, Brassicaceae, Caryophyllaceae, Cupressaceae, Dipsacaceae, Geraniaceae, Hypericaceae, Lamiaceae, Moraceae, Myrtaceae, Parmeliaceae, Porellaceae, Primulaceae, Resedaceae, Rosaceae, Rutaceae и Zingiberaceae), као и микроорганизама рода *Streptomyces*. На овај начин је лоциран велики број секундарних метаболита који су даље послужили као стартери за формирање циљних комбинаторних (синтетских) библиотека. Сва једињења из библиотека, чији укупни број прелази хиљаду, у потпуности су спектрално окарактерисана (NMR, IR, MS, UV-Vis и где је било могуће кристалографска анализа). Тестирана је биолошка/фармаколошка активност појединих сирових екстраката, као и чистих једињења било изолованих, било добијених синтезом. Добијени резултати су послужили као основа даљих SAR (structure-activity relationship) анализа. Приступ комбинаторних библиотека се показао нарочито погодним за идентификацију метаболита који нису могли да се изолују у чистом стању из биљног матрикса. Тада је на основу доступних података (масеног спектра, ретенционог индекса, дериватизационих реакција) претпостављена структура, а идентитет потврђиван синтезом библиотеке могућих изомера. Овакав приступ је омогућио и детекцију једињења која нису била циљна, услед постојања детаљних спектралних података свих чланова библиотека, а и омогућио је тестирање активности и утврђивање SAR веза упоређивањем чланова библиотека. Једињења која су показала најбољу активност/селективност су послужила као основа за синтезу нових библиотека једињења која су у себи садржала и неприродне структурне фрагменте (нпр. металоценско језгро или координиран метални катјон), а који су појачавали активност/селективност. На овај начин пронађена су једињења која имају јаку антимикуробну, антиоксидантну, антиинфламаторну, цитотоксичну, аналгетску, хепато-, нефро- и гастропротективну активност, са могућом применом у медицини/пољопривреди. Механизам уочених активности је испитиван на три начина: *in silico*, *in vitro* и *in vivo*. Развијен је мултиваријантни статистички приступ интерпретацији података о хемијском саставу и биолошким активностима, а који омогућава брзо и непристрасно лоцирање активних једињења у екстрактима и њихово међусобно поређење. Развијене су нове NMR методологије за одређивање структуре и (релативне и апсолутне) стереохемије једињења директно из смеша, уз помоћ лантанидних реагенаса хемијског померања. Примењиван је широк спектар органских реакција за синтезу једињења библиотека, при чему су током пројекта откривене до сада незабележене реакције (синтеза ацетала помоћу PPh_3/CCl_4 , редукције Биђинелијевих производа, пиролиза *N*-нитрозоариламина), које су оптимизоване и чији је механизам испитиван, а помоћу којих је даље припремљен велики број нових једињења различите структуре. Даље, извршена је припрема серија чврстих катализатора различитим модификованим методама синтезе, њихова физичко-хемијска карактеризација (XRD, SEM, TG/DTA итд), а који су примењени у фотокаталитичким процесима конверзије/деградације органских једињења и процесима за добијање биогорива. Поред лаке и ефикасне сепарације фаза, и могућности поновне употребе без регенерације, две серије наведених материјала су показале јако антимикуробно дејство. Синтетисани и примењени катализатори се могу користити у реакцијама

оксидације/редукције, те другим реакцијама конверзије органских једињења у фармацеутској/прехранбеној индустрији. Дакле, лоциран је доступан (биљни) материјал, детектовано је присуство и идентификовани су метаболити од интереса, њихова структура је потврђена синтезом, као и припремљен низ сродних једињења, која су у потпуности хемијски и спектрално окарактерисана, тестирана је њихова активност, затим су синтетисани деривати/аналози са већом активношћу/селективношћу, и утврђен је њихов механизам дејства.

Активности на пројекту 172061 које су омогућиле остваривање циљева се могу најбоље илустровати конкретним примером резултата. Један од секундарних метаболита који је по први пут икада идентификован као природни производ у току рада на овом пројекту, а који показује највише потенцијала за могућу примену у медицини, представља испарљиви састојак биљне врсте *Choisya ternata* (Rutaceae), мексичка наранџа. Ово једињење није могло да се изолује из етарског уља јер је у њему присутно са мање од 1%, поред више од стотину идентификованих других једињења. Етнофармаколошка примена мексичке наранџе је сугерисала да она садржи једињења која би могла потенцијално да буду антиноцицептивни агенси. Доступни спектрални и хроматографски подаци, из GC-MS анализа, омогућили су да се скуп могућих структура сузи на региоизомере пропил- или изопропил-(метиламино)бензоата, међу којима има структурно сличних једињења са познатим антиинфламаторним лековима (парацетамол, аспирин). Да би се одредила тачна структура, синтетисани су сви региоизомерни естри *n*-пропанола и изопропанола са *o*-, *m*- и *p*-(метиламино)бензоевим киселинама. Кохроматографија узорака чланова овакве библиотеке са етарским уљем је показала да је у уљу присутан *o*-изомер, тј. изопропил-*N*-метилантранилат, коме је наденуто тривијално име тернантранин. Пошто је синтеза библиотеке укључивала и корак добијања одговарајућих метил естара, било је могуће у истом етарском уљу идентификовати још један сродан састојак, метил-*N*-метилантранилат. Доступни синтетски узорци су тестирани на антиноцицептивно дејство, у неколико модела хемијске и термалне ноцицепције код глодара, када је показано да оба антранилата имају веома снажно дејство у дози од 0,3 mg/kg, а које испољава аспирин у дози од 200 mg/kg, те да од њих потиче активност самог уља. Даље је испитан механизам којим делују ова два антранилата у *in vivo* моделима уз коришћење одговарајућих а(нта)гониста, при чему је показано да делују на адренергичке, нитрергичке, серотонинергичке и опиодине путеве. Показујући овако широк спектар утицаја, ова два антранилата, и други чланови синтетских библиотека са неприродним фрагментима, тестирани су у другим животињским моделима, и показано је да оба природна производа показују хепато-, нефро- и гастропротективно дејство, затим да делују као анксиолитици и продужавају сан изазван диазепамом, а сами не изазивају сан. Иако је познато да су антранилати фототоксични, оба природна антранилата нису била акутно токсична (*p.o.* и *i.p.*) у дози од 2,5 g/kg. Следећи корак је било испитивање метаболизма ових антранилата код пацова, где је по први пут успешно примењен нови приступ, комбинатораних библиотека, за идентификацију уринарних метаболита ових ксенобиотика. Додатно је испитано како би се *N*-нитрозо дериват, који би могао да настане у дигестивом тракту у присуству нитрита из хране, понашао при загревању. Нитрозо једињење је подлегло бројним трансформацијама, међу којима је откривена потпуно нова реакција која резултује у једињењима фенантридинског прстена.

На основу наведеног и тога да је развијена њихова кратка/економична синтеза, природни антранилати, који су течности пријатног мириса на грожђе, показују велики потенцијал за примену као аналгетици/антиинфламаторни лекови. Резултати свих истраживања спроведених у оквиру пројекта 172061 су објављени у више од 170 научних радова М20 категорије (53 М21(а), 84 М22, укључујући и ревијалне по позиву). Одбрањено је 20 докторских дисертација, презентовано више од 250 радова на научним скуповима, међу којима и пленарна предавања и предавања по позиву на међународним скуповима (Н. Радуловић, П. Благојевић и М. Генчић). Н. Радуловић и П. Благојевић је додељена медаља Српског хемијског друштва за прегалаштво, а Н. Радуловић је проглашен за заслужног члана друштва. П. Благојевић, А. Милтојевић и М. Генчић су добитнице L'OREAL-UNESCO националне стипендије “За жене у науци”. Истраживачи су освајали и друге награде и били на више постдокторских усавршавања у иностранству.

Резултати остварени у оквиру пројекта: Развој и карактеризација новог биосорбента за пречишћавање природних и отпадних вода, Евиденциони број: ТР 34008, чији је руководиоца био професор др Александар Бојић, за период 2011-2020.

Развијени су поступци за добијање нових сорбената биолошког и минералног састава; развијени су унапређени оксидациони процеси базирани на фотохемијским и електрохемијским техникама, за пречишћавање природних и отпадних вода. Биосорбенти и активни угљеви лигно-целулозног порекла и сорбенти на бази соли и оксида метала су се показали као ефикасно и економично средство за уклањање тешких метала, неорганских аниона и различитих органских полутаната и микроорганизама из загађених вода. У спрегу са хомогеним и хетерогеним фотохемијским процесима на бази UVA и UVC зрачења и електрохемијским процесима постиже се уклањање заостале органске фазе и дезинфекција воде. Карактеризацијом сорбената методама: SEM-EDS, BET, XRD, FTIR, TG, ICP, AAS, испитани су елементни и хемијски састав, специфична површина, димензије и расподела пора, морфологија и елементни састав површине, функционалне групе, термичке особине, капацитет сорпције полутаната. Модификацијом биосорбента добијени су производи побољшаних и специфичних карактеристика. Хемијским модификовањем, поред присутних функционалних група, уведне су нове функционалне групе, чиме је проширен спектар загађујућих супстанци и повећан афинитет сорбента. Термичком модификацијом постигнута је карбонизација и настајање хидрофобних структура, способних за сорпцију мање поларних супстанци. Поред тога, вишеструко је повећана специфична површина и порозност материјала. На основу резултата добијених карактеризацијом и другим анализама сорбената, као и резултата њихове примене, извршена је оптимизација параметара процеса, као што су: рН, време, температура, доза сорбента, иницијална концентрација, хидродинамички услови (проточни систем, ултразвук). На сличан начин испитани су и оптимизовани услови за примену унапређених оксидационих процеса и електрохемијских процеса, имајући у виду и специфичне параметре: врсту светлосног извора, интензитет зрачења; јачину струје, потенцијал, врсту електродног материјала. Сви испитани процеси и материјали су обједињени у јединственом проточном лабораторијском систему за пречишћавање и дезинфекцију воде.

Резултати пројекта TP34008 објављени су у следећим публикацијама: десет радова категорије M21, седам радова категорије M22, 35 радова категорије M23, 22 рада категорије M33, 25 радова категорије M34, 4 рада категорије M51, три рада категорије M52, два рада категорије M53, један рад категорије M54, десет радова категорије M63, 21 рад категорије M64. Урађена су четири техничка решења категорије M83. Из тематике Пројекта је урађено седам докторских дисертација.

Резултати оставрени у оквиру пројекта „Развој нових и побољшање постојећих електрохемијских, спектроскопских и проточних (FIA) метода за праћење квалитета животне средине“, евиденциони број: ОИ 172051 чији је руководилац била професор Весна Станков Јовановић за период 2017-2020.

Значајан део истраживања је био посвећен праћењу различитих параметара у земљишту и биљкама са пожаришта, јаловишта рудника и непосредне близине извора загађивања. Одређиван је садржај макро, микро елемената и тешких метала применом метода ИСП-ОЕС и ИСП-МС. Испитан је хемијски састав испарљивих једињења биљних врста (*Seseli rigidum*, *Seseli Pallasii*) применом ГХ/МС поредећи класично ињектовање са хедспејс техником. Одређен је хемијски састав хексанског екстракта корена применом методе ТХВЕ/МС. Испитана је антиоксидативна, антимикуробна и антихолинестеразна активност екстракта различите поларности и етарских уља вегетативних делова биљака (*Seseli rigidum*, *Seseli Pallasii*) са пожаришта и у контролним узорцима. Одређивања микро, макро елемената и тешких метала, као и испитивање антиоксидативних, антимикуробних и антихолинестеразних особина секундарних метаболита извршена су за неколико врста поврћа, воћа, лековитог биља и печурака из фамилије Boletaceae и Lactarius. Оптимизована је и примењена качерс техника (примена различитих сорбена са и система растварача) за припрему узорака земљишта за одређивање полицикличних ароматичних угљоводоника методом ГХ/МС. Метода је примењена за анализу већег броја узорака земљишта. Хемијско-термичке модификације клиноптилолита су примењене као сорбенси у микро екстракцији чврстом фазом, уз различите екстрактанте и дисперзере, оптимизована и валидована метода за одређивање ПАУ у узорцима вода. Метода је примењена за анализу узорака речне воде из слива реке Нишаве. Такође су одређене и друге физичко хемијске особине речне воде и одређен садржај метала. Оптимизована је Боемова метода за одређивање киселих група на површини биоугљева девет узорака биоугљева добијених различитим условима пиролизе. Поређена су два начина уклањања угљен-диоксида из радног раствора, увођењем азота (пре и у току титрације) и таложењем карбоната са баријумом. Добијени резултати су поређени са резултатима добијеним снимањем раствора инфра-црвеном спектроскопијом, као и снимањем површине биоугљева скенирајућим електронским микроскопом. Развијена је и оптимизована метода за индиректно одређивање бакра у узорцима вина и пијаћих вода, у ФИА са амперометријском детекцијом. Оптимизовани су физички и хемијски услови проточно инјекционог система, добијени резултати су поређени са резултатима атомске апропционе спектрометрије. Развијена је ФИА метода за одређивање диазепама у узорцима пића. Синтетисани су нови сорбенси на бази минерала клиноптилолита и бентонита за

припрему узорака и примењени за припрему узорака земљишта, воде, узорака хране и каснију анализу ПАУ на ГХ-МС. Оптимизоване су методе за одређивање укупних фенола, флавоноида, танина и сапонина и фенолних компонената екстраката помоћу ТХВЕ су примењене за анализу биљног материјала и хране. Развијене спектрофотометријске методе за одређивање антиоксидативне активности су примењене за анализу узорака биљног материјала и хране. Примењене су наночестице оксида мангана и кобалта као модификатори електроде од стакластог угљеника на одређивање тешких метала. Развијени су и примењени су за развој електрохемијских сензора за одређивање глукозе.

Резултати пројекта су презентовани кроз 36 научних радова у часописима од међународног значаја (7M21, 9 M22 и 20 M23), више презентација на скуповима од националног и међународног значаја.

Одбрањено је 5 докторских дисертација, а једна је пријављена.

Истраживач др Весна Станков Јовановић провела је шест месеци на постдокторском усавршавању на Универзитету Сорбона, Париз VI, Француска, где се усавршавала из области масене спектрометрије и њене примене на различите реалне узорке. У оквиру КА1 Еразмус мобилности као гостујући професор, Весна Станков Јовановић је боравила недељу дана на Универзитету „Ото Фридрих“ у Бамбергу (Немачка), а у оквиру у оквиру специјалне мобилности Еразмус пројекта NatRisk, као гостујући професор/истраживач боравила по месец дана на Универзитету Обуда у Будимпешти (Мађарска) и Универзитету за природне ресурсе и науке о животу у Бечу (Аустрија) и две недеље на Универзитету у Месини (Италија).

2. Планирана истраживања

Планирано је да се наставе истраживања у областима за које Департман располаже и опремом и истраживачким кадровима а које су наведене у тексту који следи:

- Анализа етарских уља, headspace конституената и екстраката одабраних биљних врста и лишајева методом гасне хроматографије-масене спектрометрије (ГЦ-МС).
- Оптимизација поступка за припрему узорака за анализу полицикличних ароматичних угљоводоника и аминокиселина ГЦ-МС методом.
- Одређивање антимицробне и антиоксидационе активности узорака различитог порекла.
- Мултиелементна анализа узорака различитог порекла применом атомске емисионе спектрометрије са индукованом плазмом.
- Екстракција биоактивних фенолних једињења, идентификација и квантификација.
- Разрада нових и побољшање постојећих метода за одређивање сапонина и танина.
- Синтеза и карактеризација одабраних комбинаторних библиотека, одређивање *in vitro/in vivo* биолошке активности формираних библиотека природних производа, њихових деривата, аналога и смеша; утврђивање везе између структуре и активности, тј. састава и активности узорака.

- Развој поступака за електрохемијску деградацију полутаната електродама на бази оксида и соли метала.
- Развој синтезе и физичко-хемијска карактеризација нових: биоматеријала, оксида, мултиметалних оксида и карбонизованих материјала, за сорпционо и фотокаталитичко уклањање полутаната из воде.
- Синтеза оксидних и физичко-хемијски модификованих катализатора за добијање биогорива, за могућу примену у биомедицини и заштити животне средине.
- Усавршавање поступка деградације органских полутаната у води техником хладне плазме под атмосферским притиском (корона)
- Синтеза и карактеризација сорбенаса на бази клиноптилолита и бентонита са циљем њихове примене у припреми узорака различитог порекла за анализу
- Развој/оптимизација, валидација и примена метода за анализу органских полутаната у узорцима животне средине, хране и биљном материјалу
- Оптимизација, валидација и примена метода за одређивање антиоксидативног капацитета биљног материјала
- Оптимизација, валидација и примена метода за одређивање различитих класа секундарних метаболита биљака
- Објављивање научних радова у реномираним научним часописима и презентовање резултата на научним скуповима.

3. Перспектива развоја

Дисеминација, промоција и популаризација резултата Департмана за хемију која се остварује кроз публикавање радова у домаћим и иностраним часописима, кроз учешће на научним скуповима и манифестацијама које се тичу популаризације науке ће омогућити укључивање наших докторанада и свршених докторанада у рад лабораторија у установама и индустрији, учешћа у националним и међународним научним, иновационим и другим пројектима. Та учешћа би омогућила привлачење инвестиција кроз конкурисање за пројекте Фонда за иновационе делатности, кроз понуду производа и техничких решења на реалном тржишту, решавање постојећих и акцидентних проблема у индустријским процесима у фабрикама у окружењу. У перспективи је интензивирање сарадње са: Технолошким, Медицинским, Електронским и Факултетом заштите на раду Универзитета у Нишу, Медицинским факултетом Универзитета у Крагујевцу, Огранком САНУ у Нишу, Хемијским и Рударско-геолошким факултетом Универзитета у Београду, Пољопривредним факултетом, Гоце Делчев Универзитета у Северној Македонији, „French National Institute for Agricultural Research (INRA)“, Department UMR Sciences pour l'Oenologie, са Универзитетом у Месини (Италија). Faculty of Engineering and Science, University of Greenwich, Кент, Енглеска.