

НАУЧНОМ ВЕЋУ

ИНСТИТУТА ЗА ХЕМИЈУ, ТЕХНОЛОГИЈУ И МЕТАЛУРГИЈУ

ЊЕГОШЕВА 12, БЕОГРАД

Научно веће Универзитета у Београду - Института за хемију, технологију и металургију - Института од националног значаја за Републику Србију именовало нас је Одлуком број 1464/13.11.2024 донетом на електронској седници одржаној 13.11.2024. године за чланове Комисије за писање реферата за избор др Михајла Ј. Крунића у звање научни сарадник. На основу достављене документације о научно-истраживачком раду кандидата, у складу са Законом о науци и истраживањима („Службени гласник РС“ број 49/2019) и Правилником о стицању истраживачких и научних звања ("Службени гласник РС", број 159 од 30. децембра 2020.), подносимо следећи:

ИЗВЕШТАЈ

1.БИОГРАФСКИ ПОДАЦИ

Др Михајло Крунић рођен је у Београду 1993. године, где је завршио основну и средњу школу. На Универзитету у Београду – Хемијском факултету дипломирао је 2016. године, док је мастер рад одбранио 2018. године. Докторску дисертацију под називом „Синтеза, *in vitro* и *in silico* испитивање нових хетероцикличних система као потенцијалних терапеутских инхибитора холинестераза“ одбранио је 2024. године на Универзитету у Београду – Хемијском факултету.

Од 2016. до 2018. године радио је као технички сарадник на Универзитету у Београду – Хемијском факултету, на Катедри за органску хемију. Од 2018. године запослен је на Универзитету у Београду – Институту за хемију, технологију и металургију, у звању истраживач приправник, а од 2021. године као истраживач сарадник.

Паралелно са научно-истраживачким радом, био је ангажован у настави – држао је вежбе при Катедри за органску хемију Хемијског факултета од марта 2020. године до јуна 2023. године из предмета Органска хемија за – ФФХ и од марта 2021. године до јуна 2021. године из предмета Органска хемија за – БФ.

2. НАУЧНО-ИСТРАЖИВАЧКИ РАД

Кандидат је од новембра 2018. године до данас запослен на Институту за хемију, технологију и металургију - Центар за Хемију, где се бави органском и медицинском хемијом, односно развијањем синтетских путева за добијање фармаколошки активних једињења. У досадашњем раду, учествовао је у модификацији и оптимизацији реакционих путева за добијање неколико класа нових хетероцикличних једињења, дизајнираних да буду потенцијални инхибитори ацетилхолинестеразе и бутирилхолинестеразе, важних мета у патологији Алцхајмерове болести као и лиганди за серотонергичке 5-HT1A рецепторе.

Др Михајло Крунић је 2019. године похађао Ерасмус+ летњу школу „*Perfecting Your Academic Writing Skills*“ организовану од стране Radboud Универзитета, Најмеген, Холандија.

2021. године кандидат је похађао летњу школу „*Vienna summer school in Drug design*“ која је организована од стране Катедре за Фармацеутску хемију, Универзитета у Бечу, Аустрија, током које је презентовао постерско саопштење под називом: „*Preliminary Docking Evaluation of Novel 1-Benzyl-N-(4-(4-arylpiperazin-1-yl)phenyl)piperidin-4-carboxamides, as Potential Acetylcholinesterase Inhibitors*”.

Кандидат је 2023. године учествовао у стручној праксу Ерасмус+, на Универзитету Хемије и Технологије, Праг, Чешка Република, под називом: *Chiral organic selectors for chiral resolution of pharmaceuticals*. У оквиру праксе учествовао је у синтези нових хиралних катјонских измењивача. Синтетисао је два ароматична структурна мотива, од којих је један искористио за даљу синтезу циљаног селектора. Разрадио је синтетичку стратегију за добијање хиралних селектора који садрже терминалну двоструку и троструку везу, који ће даље бити искоришћени за добијање хиралних катјонских измењивача.

3. БИБЛИОГРАФИЈА

Библиографија др Михајла Крунића обухвата објављене научне радове и саопштења на скуповима у земљи и иностранству у периоду 2020 - 2024. Класификација научних резултата је урађена према Правилнику о стицањуистраживачких и научних звања („Службени гласник РС“, бр. 159/2020).

2. Радови објављени у у међународним часописима; научна критика, уређивање часописа

M20 = 14

ИФ: 8,14

Радови у истакнутим међународним часописима (M22 = 5; 1×5 = 5)

2.1. Mihajlo Krunic, Jelena Penjišević, Relja Suručić, Sandra Šegan, Slađana Kostić-Rajačić, Ivana Jevtić, Structure-activity and binding orientations analysis of potent, newly synthesized, acetylcholinesterase inhibitors, *Journal of Molecular Structure*, **2023**, 1276, 134809, doi: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.134809>

ИФ: 4,0 (2023)

Област, позиција часописа/укупан број часописа Chemistry, Physical 65/161

Цитираност (без аутоцитата): 1

Број аутора: 6

Радови у међународним часописима (M23 = 3; 3×3 = 9)

2.2. Deana Andrić, Slađana Dukić-Stefanović, **Mihajlo Krunic**, Ivana Jevtić, Jelena Penjišević, Vladimir Šukalović, Slađana Kostić-Rajačić, Synthesis, computational and pharmacological evaluation of novel N-{4-[2-(4-aryl-piperazin-1-yl)ethyl]phenyl}-arylamides, *Journal of Serbian Chemical Society*, **2024**, 89, 291-303, doi: <https://doi.org/10.2298/JSC230906076A>

ИФ (петогодишњи): 1,1 (2022)

Област, позиција часописа/укупан број часописа Chemistry, Multidisciplinary 148/178

Цитираност (без аутоцитата): 0

Број аутора: 7

2.3. Sandra Šegan, **Mihajlo Krunic**, Deana Andrić, Vladimir Šukalović, Jelena Penjišević, Ivana Jevtić, Evaluation of lipophilicity and drug-likeness of donepezil-like compounds by reversed-phase thin-layer chromatography, *Biomedical Chromatography*, **2024**, 38, e58670, doi: <https://doi.org/10.1002/bmc.5867>

ИФ: 1,8 (2023)

Област, позиција часописа/укупан број часописа Chemistry, Analytical 60/68

Цитираност (без аутоцитата): 1

Број аутора: 6

2.4. Mihajlo Krunic, Ivana Jevtić, Jelena Penjišević, Slađana Kostić-Rajačić, Synthetic route towards 1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline/piperidine combined tricyclic ring system, *Journal of the Serbian Chemical Society*, **2022**, 87, 169-179, doi: <https://doi.org/10.2298/JSC210416068K>

ИФ: 1,240 (2020)

Област, позиција часописа/укупан број часописа Chemistry, Multidisciplinary 141/178

Цитираност (без аутоцитата): 0

Број аутора: 4

3. Зборници међународних научних скупова (M30)

M30 = 5,5

Радови саопштени на скуповима међународног значаја, штампани у целини
(M33 = 1; 1×1 = 1)

3.1. Mihajlo Krunic, Jelena Penjišević, Slađana Kostić-Rajačić, Vladimir Šukalović, Deana Andrić, Ivana Jevtić, Pyrazole/tacrine derivatives as potential cholinesterase inhibitors, 2nd International Conference on Chemo and Bioinformatics, September 28-29, **2023**, Kragujevac, Serbia, Book of abstracts p. 567, ISBN 978-86-82172-02-4.

Радови саопштени на скуповима међународног значаја, штампани у изводу
(M34 = 0,5; 9×0,5 = 4,5)

3.2. Diana Perminova, Jelena Penjišević, **Mihajlo Krunic**, Milovan Ivanović, Ivana Jevtić, First Successful synthesis of *orto*-nitro fentanyl, XV Conference of Chemists, Technologists and Environmentalists of Republic of Srpska October 18-19, **2024**, Banja Luka, Republic of Srpska, B&H, Book of abstracts, pp. 17, ISBN 978-99976-14-05-6.

3.3. Diana Perminova, Ivana Jevtić, Jelena Penjišević, **Mihajlo Krunic**, Deana Andrić, Synthesis, *in vitro* and *in silico* evaluation of novel tacrine/cinnamic acid derivatives, XV Conference of Chemists, Technologists and Environmentalists of Republic of Srpska October 18-19, **2024**, Banja Luka, Republic of Srpska, B&H, Book of abstracts, pp. 18, ISBN 978-99976-14-05-6.

3.4. Ivana Jevtić, **Mihajlo Krunic**, Deana Andrić, Slađana Kostić-Rajačić, Jelena Penjišević, Synthesis, *in vitro* and *in silico* evaluation of novel tacrine/isoxazole derivatives, EFMC-ISMC International Symposium on Medicinal Chemistry, September 1-5, **2024**, Rome, Italy, Book of abstracts, pp. 328.

3.5. Jelena Penjišević, **Mihajlo Krunic**, Deana Andrić, Slađana Kostić-Rajačić, Vladimir Šukalović, Ivana Jevtić, Design, synthesis and pharmacological evaluation of pyrazole/tacrine derivatives as potential acetylcholinesterase inhibitors, FENS 2024, June 25-29, **2024**, Vienna, Austria, PS03-27AM-353.

3.6. Mihajlo Krunic, Jelena Penjišević, Deana Andrić, Slađana Kostić-Rajačić, Vladimir Šukalović, Ivana Jevtić, Novel tacrine derivatives containing pyrazole scaffold, as potential cholinesterase inhibitors, RICT 2024 - interfacing chemical biology and drug discovery, 58th international conference on medicinal chemistry, July 3-5, **2024**, Bordeaux, France, Book of abstracts, pp. 174.

3.7. Mihajlo Krunic, Ivana Jevtić, Jelena Penjišević, Slađana Kostić-Rajačić, Novel multitarget tacrine derivatives: design and structure activity relationship, EFMC-YMCS-Young Medicinal Chemists' Symposium, September 8-9, **2022**, Nice, France, Book of abstracts pp. 52.

3.8. Mihajlo Krunic, Jelena Penjišević, Ivana Jevtić, Milovan Ivanović, Slađana Kostić-Rajačić, Synthesis and pharmacology evaluation of novel 1-benzyl-N-(4-(4-arylpiperazin-1-yl)phenyl)piperidin-4- carboxamides, as potential acetylcholinesterase inhibitors, EFMC-ISMC, International Symposium on Medicinal Chemistry, Aug. 29-Sept. 2, **2021**, virtual event, Book of abstracts pp. 413.

3.9. Tatjana Šolević-Knudsen, Jelena Milić, **Mihajlo Krunic**, Ivan Gržetić, Analysis of Three- and Tetracyclic Aromatic Hydrocarbons in the Air of Belgrade (Serbia) Using Cedrus atlantica (Atlas cedar) Needles as Passive Samplers, The 18th European Meeting on Environmental Chemistry (EMEC18), "Chemistry towards an Infinite Environment", November 26 – 29, **2017**, Porto, Portugal, Book of Abstracts, pp. 205. ISBN 978-972-752-228-6.

3.10. Tatjana Šolević-Knudsen, Jelena Milić, **Mihajlo Krunic**, Ivana Gržetić, Validation of a Gas Chromatographic – Mass Spectrometric Method for Analysis of Three and Tetracyclic Aromatic Hydrocarbons in Cedrus atlantica (Atlas Cedar) Needles, The 18th European Meeting on Environmental Chemistry (EMEC18), "Chemistry towards an Infinite Environment", November 26 – 29, 2017, Porto, Portugal, Book of Abstracts, pp. 206. ISBN 978-972-752-228-6.

6. Зборници са скупова националног значаја (M60)

$$\mathbf{M60 = 0,4}$$

Радови саопштени на скуповима националног значаја, штампани у изводу
($\mathbf{M64 = 0,2; 2 \times 0,2 = 0,4}$)

6.1. Anđela Stojanović, Ivana Jevtić, **Mihajlo Krunic**, Milovan Ivanović, Synthesis of para-nitro fentanyl, 8th Conference of Young Chemists' of Serbia, October 29, **2022**, Belgrade, Serbia, Book of abstracts, pp. 115, ISBN 978-86-7132-080-1.

6.2. Mihajlo Krunic, Jelena Penjišević, Ivana Jevtić, Milovan Ivanović, Slađana Kostić-Rajačić, Synthesis and preliminary docking evaluation of novel 1-benzyl-N-(4-(4-arylpiperazin-1-yl)phenyl)piperidin-4- amines, as potential acetylcholinesterase inhibitors, Italian Young Medicinal Chemistry, **2020**, July 22-24, virtual meeting, Book of abstracts, P11.

7. Одбрањена докторска дисертација (M70 = 6)

Mihajlo J. Krunic, „Sinteza, *in vitro* i *in silico* ispitivanje novih heterocikličnih sistema kao potencijalnih terapijskih inhibitora holinesteraza“, Doktorska disertacija, Hemijski fakultet, Univerzitet u Beogradu, septembar 2024.

$$\mathbf{Укупно: M = 5 + 9 + 5,5 + 0,4 + 6 = 25,9}$$
$$\mathbf{Укупан ИФ: 8,14}$$

4. АНАЛИЗА РАДОВА

Објављени радови др Михајла Крунића, проистекли из његовог научно-истраживачког рада, односе се на дизајн, синтезу и фармаколошко испитивање нових, хетероцикличних органских једињења.

У раду M22:2.1, приказана је синтеза 14 нових једињења, која садрже *N*-бензилпиперидинску и *N,N*-диарилпиперазинску фармакофору повезане преко аминског или карбоксамидног линкера, и *in vitro* испитивање њихове активности према ензимима ацетилхолинестерази и бутирилхолинестерази. Једињења синтетисана у оквиру овог рада представљају аналоге донепезила, познатог инхибитора холинестераза који се користи у симптоматској терапији Алцхајмерове болести. Синтетисани аналози су, слично донепезилу, показали селективност према ацетилхолинестерази са IC_{50} вредностима у опсегу од 2,3 - 20 μ M, док су према бутирилхолинестерази били неактивни. Супституција бензеновог прстена арилпиперазинског дела молекула имала је значајан утицај на активност у серији једињења са аминским линкером, док је код једињења са карбоксамидним линкером имала минималан утицај. Кинетичке студије урађене су са два најактивнија једињења из серије и нађено је да оба једињења показују мешовит тип инхибиције према ацетилхолинестерази. С обзиром на то да се везивно место ацетилхолинестеразе састоји из каталитички активног места и периферног ајонског места, како би се утврдио начин везивања и врста интеракција које лиганд остварује са везивним местом ензима, урађен је молекулски докинг за сва једињењима. Нађено је да испитани молекули интерагују са оба дела везивног места ацетилхолинестеразе, што је у сагласности са кинетичким студијама. За најактивнија једињења урађена је и компјутерска симулација транспорта лиганда кроз везивно место ензима, којом су разјашњене разлике у везивању ова два једињења у активном месту ензима. Молекулском динамиком утврђена је стабилност комплекса лиганда и ензима на примеру два најактивнија једињења и нађено је да се конформација ензима са оба лиганда не мења у значајној мери да може нарушити структурну стабилност ензима. Резултати добијени компјутерском анализом били су у складу са *in vitro* резултатима. У наставку истраживања, у раду M23:2.2, реверзно-фазном танкослојном хроматографијом испитана је липофилност једињења ове серије као важна карактеристика за једињења дизајнирана да буду потенцијални лекови, поготово за једињења која делују на мете у централном нервном систему. Нађено је да испитана

једињења поседују оптималну липофилност при чему је закључено да имају потенцијала за даља испитивања у циљу развијања нових лекова.

У раду M23:2.3, дизајнирана је и синтетисана серија седам једињења N -{[2-(4-арилпиперазин-1-ил)етил]фенил}-ариламида, која представљају деривате арилпиперазина у циљу испитивања њиховог афинитета према 5-НТ1А рецепторима. Арилпиперазинска фармакофора је често присутна у једињењима која поседују антимикуробну, антивиралну и антитуморску биолошку активност и инхибиторну активност према адренергичким и серотонинским рецепторима. Фармаколошка активност свих седам једињења и још два претходно синтетисана деривата је процењена *in vitro* тестовима, док је за најперспективнија једињења урађена *in silico* анализа фармакокинетичких особина. Сва тестирана једињења имају побољшани афинитет у поређењу са референтним једињењима из претходног истраживања (која садрже фенилпиперазинску групу у арилпиперазинском делу молекула и фенил или 2-хидроксифенил групу у ариламидном делу молекула), док се једињења која садрже 2-метоксифенилпиперазинску групу у арилпиперазинском делу молекула и хидроксилну групу у положају 3 или 4 бензеновог прстена у ариламидном делу молекула истичу најбољим фармаколошким профилем и афинитетом везивања према серотонинским 5-НТ1А рецепторима (K_i 12,06 и 4,78 nM). Молекулским докингом нађено је да 2-метокси група доводи до појачаних ароматичних интеракција са аминокиселинама Phe361 и Phe362, и формирања додатне водоничне везе са Cys120.

У раду M23:2.4, представљена је синтеза новог трицикличног система код кога су комбиноване структурне карактеристике 1,2,3,4-тетра-хидрохиноксалина и декахидропиродо[3,4-*b*]пиразина. Три нова хетероциклична једињења добијена су полазећи од лако доступних прекурсора, 2-јоданилина, 2-броманилина и метил-1-бензил-4-оксопиперидин-3-карбоксилата. Кључне синтетичке трансформације укључују N -ациловање анилинокарбоксамида, *Hofmann*-ово премештање и интрамолекулску *Buchwald–Hartwig* реакцију, као фазу у којој долази до циклизације. Осим новог трицикличног, хетероцикличног скелета, ова једињења представљају и примере у којима је у различитим фазама синтезе могуће ортогонално функционализовати две секундарне амино групе чиме се може постићи fino подешавање структуре. Поред синтетичког значаја ових једињења, она се потенцијално могу користити и као интермедијери у синтези сложенијих структура као фармаколошки активних једињења. Даље истраживање

укључује синтезу додатних једињења са новом трицикличном структуром и испитивање њихове улоге као потенцијалних фармакофора у синтези фармаколошки активних једињења.

5. КВАЛИТЕТ НАУЧНИХ РЕЗУЛТАТА

Др Михајло Крунић је резултате свог научно-истраживачког рада презентовао као аутор и коаутор у 4 публикована рада и то: 1 рад објављен у истакнутом међународном часопису (M22), и 3 рада у међународним часописима (M23). Такође је и аутор 1 саопштења са међународног скупа штампаног у целини (M33), 9 саопштења са међународних скупова штампаних у изводу (M34) и 2 саопштења са скупова од националног значаја штампаних у изводу (M64). Према скопус индексној бази радови кандидата су до сада цитирани 3 пута и Х-индекс је 1, односно пута 2 без аутоцитата, Х-индекс је 1 (на дан 23.10.2024. године). Од укупно 4 рада који су до сада објављени у међународним часописима са SCI листе, на 2 рада је први аутор, од којих је један из категорије M22, а други рад је из часописа категорије M23. Укупан ИФ, до сада објављених радова кандидата је, 8,14.

6. ИСПУЊЕНОСТ УСЛОВА ЗА СТИЦАЊЕ ПРЕДЛОЖЕНОГ ИСТРАЖИВАЧКОГ ЗВАЊА НА ОСНОВУ КОЕФИЦИЈЕНТА М

МИНИМАЛНИ КВАНТИТАТИВНИ ЗАХТЕВИ ЗА СТИЦАЊЕ ПОЈЕДИНАЧНИХ НАУЧНИХ ЗВАЊА

Диференцијални услов – од првог избора у претходно звање до избора у звање	Потребно је да кандидат има најмање XX поена, који треба да припадају следећим категоријама:		
		Неопходно	Остварено
Научни сарадник	Укупно	16	25,9
Обавезни (1)	M10+M20+M31+M32+M33+M41+M42+M90	10	15
Обавезни (2)	M11+M12+M21+M22+M23	6	14

7. ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

Др Михајло Крунић има 4 научна рада објављена у међународним часописима и то: 1 рад објављен у истакнутом међународном часопису (M22), и 3 рада у међународним часописима (M23).

Кандидат је такође аутор и коаутор 1 саопштења са међународног скупа штампаног у целини (M33), 9 саопштења са међународних скупова штампаних у изводу (M34) и 2 саопштења са скупова од националног значаја штампаних у изводу (M64).

Докторску дисертацију под називом „Синтеза, *in vitro* и *in silico* испитивање нових хетероцикличних система као потенцијалних терапеутских инхибитора холинестераза“ кандидат је одбранио 26.09.2024. године.

На основу увида у приложену документацију као и разматрањем целокупног ангажовања кандидата, комисија сматра да др Михајло Крунић испуњава све услове прописане Законом о науци и истраживањима („Службени гласник РС“ број 49/2019) и Правилником о стицању истраживачких и научних звања („Службени гласник РС“ број 159/2020) за избор у звање научни сарадник.

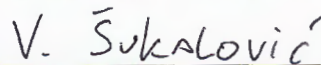
У Београду, 26.11.2024.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:



1. Др Ивана Јевтић, научни сарадник,

ИХТМ, Центар за Хемију, Универзитет у Београду



2. Др Владимир Шукаловић, научни сарадник,

ИХТМ, Центар за Хемију, Универзитет у Београду



3. Др Деана Андрић, редовни професор,

Хемијски факултет, Универзитет у Београду