

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 Миле Б. Стојановић, магистра фармације.

На редовној седници Наставно–научног већа Универзитета у Београду – Хемијског факултета, одржаној 9. јула 2026. године, изабрани смо за чланове Комисије за подношење извештаја о оцени научне заснованости и оправданости предложене теме за израду докторске дисертације кандидаткиње **Миле Б. Стојановић**, магистра фармације, студента докторских академских студија, пријављене под насловом:

„Хемоинформатичко и квантохемијско испитивање нековалентних интеракција у кристалним структурама хидрохинона, N-ацетилцистеина и бензокаина”

На основу увида у поднету документацију и досадашњи рад Миле Б. Стојановић, подносимо Наставно–научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

А. Биографски подаци о кандидату

Мила Б. Стојановић рођена је 1994. године у Вршцу, Савезна Република Југославија. Основну школу „Доситеј Обрадовић“ у Пландишту завршила је 2009. Гимназију „Борислав Петров Браца“ завршила је 2013. године у Вршцу, Република Србија. Медицински факултет у Новом Саду уписала је 2013. године, смер фармација, који је завршила 2019. са просечном оценом 9,08/10,00. Дипломски рад под називом *„Назална примена лекова у терапији Алихајмерове болести“* одбранила је 2019. године под руководством проф. др Младене Лалић Поповић.

Мила Б. Стојановић је 2017. године била учесник 58. Конгреса студената биомедицинских наука на Копаонику, са радом под називом *„Биолошки потенцијал коре и листа различитих врста рода Salix“*. У периоду од 7. 7. 2017. до 28. 7. 2017. била је учесник IPSF програма за размену студената на Медицинском универзитету у Лублину – Фармацеутском факултету.

Докторске академске студије уписала је 2020. на Катедри за општу и неорганску

хемију Универзитета у Београду – Хемијског факултета.

Б. Објављени научни радови и саопштења

Мила Б. Стојановић је коаутор једног саопштења на међународном научном скупу штампаног у целини (М33), једног саопштења на међународном научном скупу штампаног у изводу (М34) и једног саопштења на националном научном скупу штампаног у изводу (М64)

- 1) **Mila M. Stojanović**, Milan R. Milovanović, Jelena P. Blagojević Filipović, Snežana D. Zarić, Stacking interactions between two hydroquinone molecules in crystal structures, Међународна конференција „3rd International Conferences on Chemo and Bioinformatics“, Србија, Крагујевац, Септембар 2025. (књига апстраката) (М33)
DOI: 10.46793/ICCBKIG25.668S
- 2) **Mila M. Stojanović**, Jelena P. Blagojević Filipović, Stacking Interactions of Aromatic Molecules at Large Horizontal Displacements-the Case of Hydroquinone Molecule, Међународна конференција „3rd International Conferences on Noncovalent Interactions (ICNI2024)“, Србија, Београд, Јун 2024. (књига апстраката) (М34)
- 3) **Mila B. Stojanović**, Milan R. Milovanović, Jelena P. Blagojević Filipović, Snežana D. Zarić, Hydrogen bonds in hydroquinone dimer. Crystallographic and DFT study, Међународна конференција „11th Conference of Young Chemists of Serbia“, Србија, Крагујевац, Октобар 2025. (књига апстраката) (М64)
PCC PP 06

В. Образложење теме

1. Научна област: Хемија

Ужа научна област: Општа и неорганска хемија

2. Предмет научног истраживања:

Предмет рада предложене докторске дисертације подразумева испитивање нековалентних интеракција у кристалним структурама фармаколошки активних једињења хидрохинона, N-ацетилцистеина и бензокаина. Истраживања у оквиру ове докторске дисертације бавиће се следећим типовима интеракција: класичне водоничне везе, паралелне стекинг интеракције на малим и великим хоризонталним померањима, као и друге донор-акцептор интеракције: CH-O, CH-S, CH-π, SH-O, SH-N. Геометријске карактеристике наведених интеракција биће проучаване анализом кристалних структура хидрохинона, N-ацетилцистеина и бензокаина архивираних у Кембричкој бази структурних података

(Cambridge Structural Database, CSD). Додатно, планирано је израчунавање енергија интеракција, као и њихова декомпозиција, како би се расветлило каква је природа интеракција.

3. Циљ научног истраживања

У оквиру ове докторске дисертације формулисани су следећи научни циљеви:

- проналажање кристалних структура хидрохинона, N-ацетилцистеина и бензокаина архивираних у Кембричкој бази структурних података (CSD);
- статистичка анализа геометријских параметара карактеристичних за одређени тип интеракције како би се утврдила учесталост појединих типова интеракција у кристалним структурама;
- одабир модел-система за сваки тип интеракција и израчунавање енергија интеракција на одабраним модел-системима на DLPNO-CCSD(T)/CBS нивоу теорије;
- испитивање поузданости различитих DFT метода за израчунавање енергија интеракција, поређењем са израчунатим енергијама на DLPNO-CCSD(T)/CBS нивоу теорије;
- израчунавање енергија за све пронађене интеракције у кристалним структурама употребом DFT методе која је у најбољој сагласности са DLPNO-CCSD(T)/CBS методом;
- SAPT (Symmetry Adapted Perturbation Theory) анализа одабраних интеракција како би се утврдила њихова природа;
- израчунавање мапа електростатичког потенцијала за структуре коришћене у квантохемијским прорачунима, на основу којих ће бити омогућено даље тумачење резултата анализе геометријских параметара у кристалним структурама и квантохемијских прорачуна;

4. Методе истраживања

За проучавање нековалентних интеракција у кристалним структурама хидрохинона, N-ацетилцистеина и бензокаина биће коришћена кристалографска база података која садржи кристалне структуре малих молекула – Кембричка база структурних података. За проналажење релевантних кристалних структура биће коришћен програм ConQuest, који омогућава претрагу са лимитирајућим геометријским и кристалографским параметрима. За визуелизацију пронађених кристалних структура биће коришћен програм Mercury, који је, као и ConQuest, део програмског пакета Кембричког центра за кристалографске податке.

За описивање интеракција пронађених у кристалним структурама биће коришћени параметри карактеристични за сваки тип интеракције. Добијени геометријски параметри биће статистички обрађени како би се утврдили типови интеракција који се јављају у

кристалним структурама. Статистичка обрада података и цртање графика биће рађено у програму MS Excel 2021.

За сваки тип интеракција биће одабране кристалне структуре за које ће енергије интеракције најпре бити израчунате DLPNO-CCSD(T)/CBS методом. Енергије интеракција биће поново израчунате различитим методама заснованим на теорији функционала густине (DFT), применом различитих базних сетова. Добијене вредности енергија интеракција биће упоређене са вредностима енергија добијених DLPNO-CCSD(T)/CBS методом, која се сматра стандардном у квантној хемији. На овај начин утврдиће се која DFT метода поседује довољну тачност и/или прецизност како би се њоме заменила знатно захтевнија DLPNO-CCSD(T)/CBS метода. Енергија интеракција преосталих структура биће рачуната одабраном DFT методом која покаже најбољу сагласност са DLPNO-CCSD(T)/CBS методом. Прорачуни ће бити рађени у програмским пакетима Gaussian и ORCA.

Мапе електростатичких потенцијала биће израчунате за представнике сваког типа интеракција помоћу програмских пакета Gaussian, ORCA и VMD. Информације добијене на основу мапа електростатичких потенцијала биће коришћене за предвиђање места нековалентног везивања и тумачење резултата добијених анализом геометријских параметара и квантохемијских прорачуна.

SAPT анализа за декомпозицију енергије интеракција биће коришћена како би се утврдила природа интеракција, односно компоненте енергије које у највећој мери доприносе стабилности система. Декомпозиције енергија биће урађене помоћу PSI4 програма.

5. Актуелност проблематике у свету

Нековалентне интеракције привлаче велику пажњу научне заједнице због свог кључног значаја у структури и функцији великог броја хемијских и биохемијских система.[1] Иако су слабије од ковалентних веза, нековалентне везе су од великог значаја у инжењерингу кристала, хемији материјала и медицини.[2] Од посебног је значаја утицај нековалентних интеракција у стабилизацији структура биомакромолекула (ДНК, РНК и протеина) који представљају „циљане мете“ интеракција фармаколошки активних једињења.[3] Треба напоменути да због различитих типова нековалентних интеракција, иста активна супстанца може кристалисати у више различитих кристалних форми, услед чега показује различиту растворљивост, стабилност и биорасположивост.[4] С обзиром да наведене особине директно утичу на безбедност и делотворност активних супстанци, разумевање нековалентних интеракција и кристалног паковања је незаобилазан део развоја и дизајна лекова са жељеним физичко-хемијским профилем.[5] Важно је испитивање паралелних стекинг интеракција на великим хоризонталним померањима, будући да су интеракције на малим хоризонталним померањима јаче, али да је анализом кристалних

структура из Кембричке базе структурних података показано да су у чврстом стању интеракције између паралелних прстенова на великим померањима знатно чешће, као и да су израчунате вредности енергија значајне.[6-7] Додатно, потребно је истаћи и разлике у типовима интеракција које се јављају у зависности од различитих полиморфних форми које се могу јавити у испитиваним молекулима.[8-10]

Иако су сва три молекула предмет актуелних истраживања у свету науке, ниједан од њих није био предмет систематске анализе која би комбинованим хемоинформатичким и квантохемијским приступом обухватила све типове интеракција и енергије интеракција које се могу јавити. Управо на горе наведеном заснива се и актуелност теме ове дисертације.

6. Очекивани резултати

Кандидаткиња Мила Б. Стојановић ће у оквиру своје докторске дисертације испитати које се нековалентне интеракције успостављају у кристалним структурама хидрохинона, N-ацетилцистеина и бензокаина. Добијени резултати биће објављени у научним часописима који су од значаја за ову научну област. Резултати предложене докторске дисертације даће оригиналан научни допринос у испитивању нековалентних интеракција наведених фармаколошки активних једињења.

Упоређивање података статистичке анализе геометријских параметара интеракција у кристалним структурама са резултатима квантохемијских прорачуна даће увид о типовима, јачинама, као и природи нековалентних интеракција у кристалним структурама хидрохинона, N-ацетилцистеина и бензокаина. Поред тога, резултати истраживања указаће на заступљеност испитиваних типова нековалентних интеракција. Додатно, резултати добијени у оквиру ове докторске дисертације могли би да расветле неке аспекте нековалентног везивања који могу бити од значаја за дизајн лекова и кристални инжењеринг испитиваних, али и других фармаколошки активних једињења.

7. Литература

1. P. B. Dhotre, D. Giri, G. Mugesh, *Non-covalent interactions in the structure and function of metalloenzymes and related systems*, Coordination Chemistry Reviews, **2026**, 550, 217404. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2025.217404>
2. A. Haque, K. M. Alenezi, M. S. Khan, W.-Y. Wong, P. R. Raithby, *Non-covalent interactions (NCIs) in π -conjugated functional materials: advances and perspectives*. Chemical Society Reviews, **2023**; 52, 454–472. <https://doi.org/10.1039/d2cs00262k>
3. S. Jena, J. Dutta, K. D. Tulsiyan, A. K. Sahu, S. S. Choudhury, H. S. Biswal, *Noncovalent interactions in proteins and nucleic acids: beyond hydrogen bonding and π -stacking*. Chemical Society Reviews, **2022**, 51, 4261–4286. <https://doi.org/10.1039/d2cs00133k>
4. Q. Shi, H. Chen, Y. Wang, J. Xu, Z. Liu, C. Zhang, *Recent advances in drug polymorphs: Aspects of pharmaceutical properties and selective crystallization*. International Journal of Pharmaceutics, **2022**, 611, 121320. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.121320>
5. M. Guo, X. Sun, J. Chen, T. Cai, *Pharmaceutical cocrystals: A review of preparations, physicochemical properties and applications*. Acta Pharmaceutica Sinica B, **2021**, 11, 2537–2564. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.03.030>
6. J. M. Živković, I. M. Stanković, D. B. Ninković, S. D. Zarić, *Phenol and Toluene Stacking Interactions, Including Interactions at Large Horizontal Displacements. Study of Crystal Structures and Calculation of Potential Energy Surfaces*. Crystal Growth & Design, **2020**, 20, 1025–1034. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.9b01353>
7. D. B. Ninković, J. P. Blagojević Filipović, M. B. Hall, E. N. Brothers, S. D. Zarić, *What is special about Aromatic–Aromatic Interactions? Significant Attraction at Large Horizontal Displacement*. ACS Central Science, **2020**, 6, 420–425. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c00005>
8. A. Grosjean, P. R. Spackman, A. J. Edwards, K. Tolborg, E. S. Vosegaard, G. A. Koutsantonis, B. B. Iversen, M. A. Spackman, *Insights into Host-Guest Binding in Hydroquinone Clathrates: Single-Crystal X-ray and Neutron Diffraction, and Complementary Computational Studies on the Hydroquinone-CO₂ Clathrate*. Crystal Growth & Design, **2021**, 21, 3477–3486. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.1c00271>
9. J. Kendrick, A. D. Burnett, *Exploring the Stability and Disorder in the Polymorphs of L-Cysteine through Density Functional Theory and Vibrational Spectroscopy*. Crystal Growth & Design, **2023**, 23, 5734–5747. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.3c00375>
10. E. Patyk-Kazmierczak, M. Kazmierczak, *A new high-pressure benzocaine polymorph - towards understanding the molecular aggregation in crystals of an important active pharmaceutical ingredient (API)*. Acta Crystallographica Section B., **2020**, 76, 56–64. <https://doi.org/10.1107/S2052520619016548>

Г. Закључак

Комисија сматра да је предложена тема научно заснована и оправдана, као и да је у складу са актуелним светским истраживачким токовима у области опште и неорганске хемије. Очекује се да резултати овог истраживања дају значајан допринос у испитивању различитих типова нековалентних интеракција које се могу јавити у кристалним структурама хидрохинона, N-ацетилцистеина и бензокаина. Статистичка анализа геометријских параметара у кристалним структурама и резултати квантохемијских прорачуна јачине интеракција, декомпозиције енергија интеракција, као и мапе електростатичких потенцијала даће увид о типовима, јачинама и природи нековалентног везивања у кристалним структурама испитиваних молекула.

У складу са Законом о високом образовању и Статутом Хемијског факултета Универзитета у Београду, сматрамо да кандидаткиња испуњава све потребне услове за одобрење израде докторске дисертације. Стога, Комисија предлаже Наставно-научном већу Универзитета у Београду – Хемијског факултета да докторанду Мили Б. Стојановић, магистру фармације, одобри израду докторске дисертације под насловом:

„Хемоинформатичко и квантохемијско испитивање нековалентних интеракција у кристалним структурама хидрохинона, N-ацетилцистеина и бензокаина”.

За менторе се предлажу др Снежана Д. Зарић, редовни професор Универзитета у Београду – Хемијског факултета, и др Милан Р. Миловановић, виши научни сарадник Иновационог центара Хемијског факултета.

Списак радова предложених ментора, из којих се види да испуњавају услове из Стандарда за акредитацију студијских програма докторских студија, дат је у Прилозима 1 и 2.

У Београду,
7. 9. 2026. године

Чланови комисије:

др Снежана Д. Зарић (ментор), редовни професор
Универзитет у Београду - Хемијски факултет

др Милена М. Петковић, редовни професор
Универзитет у Београду - Факултет за физичку хемију

др Душан П. Маленов, доцент
Универзитет у Београду - Хемијски факултет

др Јелена П. Благојевић Филиповић, виши научни сарадник
Иновациони центар Хемијског факултета

др Милан Р. Миловановић (ментор), виши научни сарадник
Иновациони центар Хемијског факултета

Прилог 1: Изабрани радови предложеног ментора проф. др Снежане Д. Зарић

1) Jelena M. Živković, **Snežana D. Zarić**, Oxidation-state-to-coordination-number ratio as a unifying descriptor of hydrogen bonding in the second coordination sphere of metal complexes, *Coordination Chemistry Reviews*, 2026, 568, 218364, <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2026.218364>.

2) Sonja S. Zrilić, Tzonka Mineva, Dušan P. Malenov, **Snežana D. Zarić**, CαH/O hydrogen bonds of free and coordinated glycine in metal complexes with a water molecule – Are they relevant?, *Inorganic Chemistry Communications*, 2026, 191, 117058. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2026.117058>.

3) Dušan P. Malenov, Jelena M. Živković, **Snežana D. Zarić**, Hydrogen bonds in the second coordination sphere of metal complexes in the gas phase – playing by the rules?, *Dalton Transactions*, 2025, 54, 12754–12759. <https://doi.org/10.1039/d5dt00918a>

4) Dragan B. Ninković, Jelena M. Živković, **Snežana D. Zarić**, CH/O hydrogen bonds in the second coordination sphere of bipyridine complexes with water: stronger than classical water–water hydrogen bonds, *Inorganic Chemistry Communications*, 2025, 181, 115164. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2025.115164>.

5) Dušan P. Malenov, **Snežana D. Zarić**, Stacking interactions of aromatic ligands in transition metal complexes, *Coordination Chemistry Reviews*, 2020, 419, 213338, <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2020.213338>.

Прилог 2: Изабрани радови предложеног ментора др Милана Р. Миловановића

1) Miljan Z. Ćorović, Lorenz Steiner, **Milan R. Milovanović**, Antoine Dupé, Madeleine A. Ehweiner, Michael Buchsteiner, Ferdinand Belaj, Dmytro Neshchadin, Nadia C. Mösch-Zanetti, Proton-Coupled OAT Triggers C₂H₂ Activation in a Bioinspired Molybdenum Complex, *Journal of the American Chemical Society*, 2026. <https://doi.org/10.1021/jacs.6c08123>

2) **Milan R. Milovanović**, Stefan R. Nikolić, Antoine Dupé, Jörg A. Schachner, Ljiljana E. Mihajlović, Oxidorhenium(V) complexes of apigenin: a rare example of catalysis with O,O-bidentate ligands obtained from a naturally renewable resource, *Dalton Transactions*, 2025, 54, 11047–11055. <https://doi.org/10.1039/d5dt01095k>

3) **Milan R. Milovanović**, Jane S. Murray, Electrostatic Potentials at Nuclei for Atoms From Z = 1 to Z = 54 Using the aHGBSP1-5 Basis Set, *Journal of Computational Chemistry*, 2025, 46, e70223. <https://doi.org/10.1002/jcc.70223>

4) **Milan R. Milovanović**, Marina Andrić, Jelena M. Živković, Machine Learning Clustering of Water-Water Interactions in the Cambridge Structural Database, *ChemPlusChem*, 2025, e202400764. <https://doi.org/10.1002/cplu.202400764>

5) **Milan R. Milovanović**, Ivana M. Stanković, Jelena M. Živković, Dragan B. Ninković, Michael B. Hall, Snežana D. Zarić, Water: new aspect of hydrogen bonding in the solid state, *IUCrJ*, 2022, 9, 639–647. <https://doi.org/10.1107/S2052252522006728>