

ПРИМЛ.	28.09.2020
Стр. бр.	
03	440/22 - -

Иницијал за списак
Јорџић**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ
ФАКУЛТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ**

На седници Наставно-научног већа Природно-математичког факултета у Крагујевцу одржаној **16. септембра 2020.** године (одлука број: **390/VII-2**) одређени смо у Комисију за писање извештаја о испуњености услова др Ненада М. Јоксимовића за стицање звања *научни сарадник*, за научну област Хемија. На основу приложене документације о научно-истраживачком раду кандидата, сагласно критеријумима за стицање научних звања, утврђеним *Правилником о поступку и начину вредновања и квантитативном исказивању научно-истраживачких резултата истраживача* надлежног Министарства, а у складу са *Законом о науци и истраживањима*, подносимо Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ**А. Биографски подаци**

Др Ненад М. Јоксимовић је рођен 06. маја 1991. године у Пећи. Основну школу завршио је у Бадњевцу, са одличним успехом. Гимназију у Крагујевцу завршио је у 2010. године. На Природно-математички факултет, одсек хемија – општи смер уписао се на I годину академске 2010/2011, а дипломирао је 05.12.2014. године са просечном оценом 8.59. Мастер академске студије уписао је академске 2014/15 године, а дипломирао је 16.10.2015. године са просечном оценом 9,44. Докторске академске студије, смер Органска хемија, уписао је на Природно-математичком факултету у Крагујевцу, академске 2015/16 године. Од 2016. године учествује као истраживач-приправник, а од марта 2019. године као истраживач-сарадник на пројекту Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије „Испитивање механизма реакција комплекса јона прелазних метала са биолошки значајним молекулима”, бр. 172011.

Докторску дисертацију под насловом „Ацилпирувати као прекурсори у синтези неких биолошки активних једињења” одбранио је 15. јула 2020. године на Природно-математичком факултету у Крагујевцу.

Као студент докторских студија, ангажован је и у извођењу практичне наставе из предмета Методика наставе хемије у раду са даровитим ученицима и Органска хемија животне средине.

До сада је објавио један рад у међународном часопису изузетних вредности (категорије **M21a**), четири рада у врхунским међународним часописима (категорије **M21**), два рада у истакнутим међународним часописима (категорије **M22**), један рад у међународном часопису (категорије **M23**), пет саопштења на међународним конференцијама штампаних у изводу **M34** и једанаест саопштења на националним конференцијама штампаних у изводу **M64**.

Б. Библиографија

Др Ненад Јоксимовић се бави истраживачким радом у области органске, биоорганске и медицинске хемије. Предмет истраживања на којима је он ангажован су синтеза, карактеризација неких биолошки важних једињења и испитивање њихове биолошке активности. Такође да би се одредила подобност ових молекула за потенцијалну примену у клиничкој пракси у будућности, кандидат се бави и испитивањем интеракција ових потенцијалних лекова са природним макромолекулима као што су деоксирибонуклеинска киселина и серум албумин.

1. Докторска дисертација (M71)

Ненад М. Јоксимовић „Ацилпирувати као прекурсори у синтези неких биолошки активних једињења”, Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац, 2020.

6 бодова

2. Научни радови публиковани у међународним часописима (M20)

Научни радови публиковани у међународним часописима изузетних вредности (M21a)

2.1. Nenad Janković, Srđan Stefanović, Jelena Petronijević, Nenad Joksimović, Slađana B. Novaković, Goran A. Bogdanović, Jovana Muškinja, Milan Vraneš, Zoran Ratković, Zorica Bugarčić

Water-tuned tautomer-selective tandem synthesis of the 5,6-Dihydropyrimidin-4(3H)-ones, driven under the umbrella of sustainable chemistry. *ACS Sustainable Chemistry and Engineering*, **6** (2018) 13358–13366. DOI: 10.1021/acssuschemeng.8b03127; ISSN: 2168-0485; IF = 6.140 за 2017. годину; 10/137; област: Engineering, Chemical; Категорија: **M21a**; Број цитата (без самоцитата): 0; **10 бодова**; Нормирано на 10 аутора - 6,25 бодова

Научни радови публиковани у врхунским међународним часописима (M21)

2.2. Nenad Joksimović, Dejan Baskić, Suzana Popović, Milan Zarić, Marijana Kosanić, Branislav Ranković, Tatjana Stanojković, Slađjana B. Novaković, Goran Davidović, Zorica Bugarčić, Nenad Janković

Synthesis, characterization, biological activity, DNA and BSA binding study: novel copper(II) complexes with 2-hydroxy-4-aryl4-oxo-2-butenolate. *Dalton Transactions*, **45** (2016) 15067–15077. DOI: 10.1039/C6DT02257J; ISSN:1477-9226; IF = 4,029 за 2016. годину; 6/45; област: Chemistry, Inorganic & Nuclear; Категорија: **M21**; Број цитата (без самоцитата): 10; **8 бодова**; Нормирано на 11 аутора - 4,44 бода

2.3. Marijana Gavrilović, Nenad Janković, Ljubinka Joksović, Jelena Petronijević, Nenad Joksimović, Zorica Bugarčić

Water ultrasound-assisted oxidation of 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidines and benzylic acid salts. *Environmental Chemistry Letters*, **16** (2018) 1501-1506. DOI: 10.1007/s10311-018-0766-z; ISSN:1610-3653; IF = 4.617 за 2018. годину; 42/251; област: Environmental Sciences; Категорија: **M21**; Број цитата (без самоцитата): 1; **8 бодова**

2.4. Nenad Joksimović, Jelena Petronijević, Nenad Janković, Dejan Baskić, Suzana Popović, Danijela Todorović, Sanja Matić, Goran A. Bogdanović, Milan Vraneš, Aleksandar Tot, Zorica Bugarčić

Synthesis, characterization, anticancer evaluation and mechanisms of cytotoxic activity of novel 3-hydroxy-3-pyrrolin-2-ones bearing thenoyl fragment: DNA, BSA interactions and molecular docking study. *Bioorganic Chemistry*, **88** (2019) 102954. DOI: 10.1016/j.bioorg.2019.102954; ISSN: 0045-2068; IF = 4,831 за 2019. годину; 8/57; област: Chemistry, Organic; Категорија: **M21**; Број цитата (без самоцитата): 1; **8 бодова**; Нормирано на 11 аутора - 4,44 бода

2.5. Nenad Janković, Jovana Trifunović, Milan Vraneš, Aleksandar Tot, Jelena Petronijević, Nenad Joksimović, Tatjana Stanojković, Marija Đorđić Crnogorac, Nina Petrović, Ivana Boljević, Ivana Z. Matić, Goran A. Bogdanović, Momir Mikov, Zorica Bugarčić

Discovery of the Biginelli hybrids as novel caspase-9 activators in apoptotic machines: lipophilicity, molecular docking study, influence on angiogenesis gene and miR-21 expression levels. *Bioorganic Chemistry*, **86** (2019) 569-582. DOI: 10.1016/j.bioorg.2019.02.026; ISSN:0045-2068; IF = 4,831 за 2019. годину; 8/57; област: Chemistry, Organic; Категорија: **M21**; Број цитата (без самоцитата): 0; **8 бодова**; Нормирано на 14 аутора - 3,33 бода

Научни радови публиковани у истакнутим часописима међународног значаја (M22)

2.6. Nenad Joksimović, Nenad Janković, Jelena Petronijević, Dejan Baskić, Suzana Popovic, Danijela Todorović, Milan Zarić, Olivera Klisurić, Milan Vraneš, Aleksandar Tot, Zorica Bugarčić

Synthesis, Anticancer Evaluation and Synergistic Effects with cisplatin of Novel Palladium Complexes: DNA, BSA Interactions and Molecular Docking Study. *Medicinal Chemistry*, **16** (2020) 78-92. DOI: 10.2174/1573406415666190128095732; ISSN: 1573-4064 ; IF = 2,530 за 2018. годину; 31/61; област: Chemistry, Medicinal; Категорија: **M22**; Број цитата (без самоцитата): 0; **5 бодова**; Нормирано на 11 аутора - 2,78 бода

2.7. Jelena Petronijević, Nenad Janković, Tatjana P. Stanojković, Nenad Joksimović, Nađa Đ. Grozdanić, Milan Vraneš, Aleksandar Tot, Zorica Bugarčić

Biological evaluation of selected 3,4-dihydro-2(1H)-quinoxalinones and 3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-ones: Molecular docking study. *Archive der Pharmazie Chemistry in Life Sciences*, **351** (2018) 1700308. DOI: 10.1002/ardp.201700308; ISSN: 0365-6233; IF = 2.288 за 2017. годину; 81/166; област: Chemistry, Multidisciplinary; Kategorija: **M22**; Број цитата (без самоцитата): 1; **5 бодова**; Нормирано на 8 аутора - 4,17 бода

Научни радови публиковани у међународним часописима (M23)

2.8. Jelena Petronijević, Nenad Joksimović, Zorica Bugarčić, Elvira Đurđić, Nenad Janković

Experimental and computational analysis (DFT method) of some quinoxalinones and benzoxazinones: spectroscopic investigation (FTIR, FT-Raman, UV-Vis, NMR). *Journal of Chemical Sciences*. **131** (2019) 106. DOI: 10.1007/s12039-019-1681-y; ISSN: 0974-3626; IF = 1.496 за 2018. годину; 113/172; област: Chemistry, Multidisciplinary; Kategorija: **M23**; Број цитата (без самоцитата): 0; **3 бода**

3. Саопштења са међународних скупова штампана у изводу (M34)

5 x 0,5 = 2,5 бода

3.1. Nenad Joksimović, Jelena Petronijević, Nenad Janković, Vesna Stanojlović, BSA binding study of copper(II) complexes with 2-hydroxy-4-aryl-4-oxo-2-butenolate and their effects on apoptosis and cell cycle in A549 cell line, 24th Young Research Fellow Meeting, 8-10 February 2017, Paris, France, PC 069.

3.2. Jelena Petronijević, Nenad Joksimović, Nenad Janković, Vera Divac, Synthesis of 3,4-dihydro-2(1H)-quinoxalinones-based potential pharmacophores in lemon juice, 24th Young Research Fellow Meeting, 8-10 February 2017, Paris, France, PC 083.

3.3. Vesna Stanojlović, Nenad Joksimović, Nenad Janković, Zorica Bugarčić, Synthesis, characterization and cytotoxic activity of 2-hydroxy-4-aryl-4-oxo-2-butenolate, 24th Young Research Fellow Meeting, 8-10 February 2017, Paris, France, PC 085.

3.4. Jelena Petronijević, Nenad Joksimović, Emilija Milović, Nenad Janković, Biginelli hybrids as antitumor agents: mechanism of action, 6th EFMC Young Medicinal Chemist Symposium, 5-6 September 2019, Athens, Greece, P-074.

3.5. Nenad Joksimović, Jelena Petronijević, Emilija Milović, Nenad Janković, Synthesis, anticancer evaluation and mechanism of cytotoxic activity of 3-hydroxy-3-pyrrolin-2-ones bearing thenoyl fragment, *6th EFMC Young Medicinal Chemist Symposium*, 5-6 September 2019, Athens, Greece, P-042.

4. Саопштења са националних скупова штампана у изводу (M64)

11 x 0,2 = 2,2 бода

- 4.1.** Nenad Janković, Vesna Stanojlović, Jelena Petronijević, **Nenad Joksimović**, Zorica Bugarčić, Functionalization of 2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine and synthesis of novel chalcones under solvent-free conditions, *52nd Meeting of the Serbian Chemical Society*, 29-30 May 2015, Novi Sad, Republic of Serbia, Book of Abstracts, OH P07, p. 121.
- 4.2.** **Nenad Joksimović**, Nenad Janković, Vesna Stanojlović, Jelena Petronijević, Synthesis and characterization of novel pyrimidine tricyclic derivatives, *Treća konferencija mladih hemičara Srbije*, 24. oktobar 2015, Beograd, Srpsko hemijsko drustvo, Book of Abstracts, HS P08, p. 35.
- 4.3.** Jelena Petronijević, **Nenad Joksimović**, Vesna Stanojlović, Nenad Janković, Meldrum's acid as a C2-sinton, *Treća konferencija mladih hemičara Srbije*, 24. oktobar 2015, Beograd, Srpsko hemijsko drustvo, Book of Abstracts, HS P11, p. 38.
- 4.4.** Nenad Janković, Vesna Stanojlović, Jelena Petronijević, **Nenad Joksimović**, Synthesis of novel Biginelli analogs with 1,3-thiazine ring, *Treća konferencija mladih hemičara Srbije*, 24. oktobar 2015, Beograd, Srpsko hemijsko drustvo, Book of Abstracts, HS P13, p. 40.
- 4.5.** Nenad Janković, Vesna Stanojlović, Jelena Petronijević, **Nenad Joksimović**, Snežana Dorđević, Vera Divac, Marina Rvović, Zorica Bugarčić, Application of acyl pyruvates in synthetic chemistry, *53rd Meeting of the Serbian Chemical Society*, 10-11 Jun 2016, Kragujevac, Republic of Serbia, Book of Abstracts, OH P16, p. 114.
- 4.6.** **Nenad Joksimović**, Zorica Bugarčić, Nenad Janković, Goran Davidović, Synthesis, biological activity and DNA binding study of novel copper(II) complexes with 2-hydroxy-4-aryl-4-oxo-2-butenate, *Četvrta konferencija mladih hemičara Srbije*, Beograd, 5. novembar, 2016, pp. 58.
- 4.7.** Vera Divac, Marina Rvović, Nenad Janković, **Nenad Joksimović**, Regioselectivity and kinetics of cobalt(II) chloride catalyzed phenylselenocyclization of 6-methyl-hept-5-en-2-

ol, *53rd Meeting of the Serbian Chemical Society*, Srbija, Kragujevac, 10.-11. Jun, 2016, pp. 108.

- 4.8.** Jelena M. Petronijević, **Nenad Joksimović**, Marina Kostić, Vera Divac and Nenad Janković, *Biološka aktivnost 3,4-dihidro-2(1H)-hinoksalinona i 3,4-dihidro-1,4-benzoksazin-2-ona*, 55. *Savetovanje Srpskog hemijskog društva*, 8-9. Jun 2018, Novi Sad, Book of abstracts, OH P11 (str. 99).
- 4.9.** Emilija Milović, **Nenad Joksimović**, Jelena Petronijević, Nenad Janković, *Green synthesis of bicyclic thiazolo-pyrimidines*, *7th Conference of the Young Chemists of Serbia*, Belgrade, 2nd November 2019, Book of Abstracts, CS PP 06.
- 4.10.** **Nenad Joksimović**, Jelena Petronijević, Emilija Milović, Nenad Janković, *Antioxidant activity of β -diketonates and effects of coordination to copper(II) ion on their activity*, *7th Conference of the Young Chemists of Serbia*, Belgrade, 2nd November 2019, Book of Abstracts, MC PP 01.
- 4.11.** Jelena Petronijević, **Nenad Joksimović**, Emilija Milović, Nenad Janković, *Experimental and computational analysis (DFT method) of some quinoxalinones and benzoxazinones*, *7th Conference of the Young Chemists of Serbia*, Belgrade, 2nd November 2019, Book of Abstracts, TC PP 01.

V. Приказ радова

1. Приказ докторске дисертације

У оквиру дисертације синтетисана је серија ацилпирувата у високим приносима реакцијом Клајзенове кондензације. Ацилпирувати су затим коришћени као прекурсори за синтезу три нове класе једињења под претпоставком да ће показати боља биолошка својства од самих ацилпирувата. Синтетисана је серија од двадесет и пет нових 1,5-диарил-4-(2-тиенилкарбонил)-3-хидрокси-3-пиролин-2-они. Поред тога, било је веома интересантно испитати како координација за неке јоне прелазних метала утиче на активност органских молекула као што су ацилпирувати. Због тога је синтетисано једанаест нових метало-органских комплекса са ацилпируватима као лигандима који садрже Cu^{2+} или Pd^{2+} као централни јон метала. Сва новосинтетисана једињења су окарактерисана спектроскопском анализом (UV-Vis, IR, ^1H и ^{13}C NMR), масеном спектрометријом и елементалном анализом. Рендгенска структурна анализа је такође урађена где је то било могуће.

Новосинтетисани молекули тестирани су на антиоксидативни, антимикуробни и антитуморски потенцијал. DPPH тест пиролидинона је показао да ова једињења поседују добру антиоксидативну активност (најнижа IC_{50} вредност износи 166,75

µg/ml). Овај тест је такође показао да већина ацилпирувата поседује бољу антиоксидативну активност од одговарајућих метало-органских једињења бакра(II).

Испитивања антимикуробне активности су открила да пирролидинони показују значајну инхибиторску активност на соју бактерија *Staphylococcus aureus* у прилично ниским концентрацијама (најнижа измерена МИС вредност износи 0,312 mg/ml), док је најосетљивији сој гљивица био *Trichophyton mentagrophytes* са најнижом МИС од 0,625 mg/ml. МИЦ вредности за метало-органска једињења бакра(II) на тестираним микроорганизмима биле су у распону од 0,048 до 3,125 mg/ml. Најосетљивији сој бактерија био је *Proteus mirabilis*, док је међу гљивицама најосетљивији сој био *Candida albicans*.

Резултати антитуморске активности показали су да све три групе једињења поседују добру цитотоксичну активност. Резултати антитуморске активности пирролидинона показали су да ова једињења поседују добру цитотоксичну активност на тестираним ћелијским линијама тумора, нешто бољу на HeLa него на MDA-MB 231 ћелијама. Сва тестирана метало-органска једињења бакра(II) показала су ниже вредности IC₅₀ на LS174 и A549 ћелијским линијама у поређењу са цисплатином. Резултати антитуморског потенцијала метало-органских комплекса паладијума(II) показали су да три једињења поседују прилично добру цитотоксичну активност на HeLa и значајну активност на MDA-MB 231 ћелијама.

Резултати добијени испитивањем интеракција синтетисаних једињења из све три групе са биомакромолекулама, показали су да испитана једињења интерагују са ДНК преко интеркалације, што је додатно потврђено мерењем вискозности одговарајућих раствора ДНК. Испитивање интеракција одабраних молекула из све три групе са серум албумином откривено је да се значајна количина тестираних једињења може транспортовати и дистрибуирати кроз ћелије.

Резултати добијени испитивањем биолошког потенцијала све три групе једињења (пирролидинони, метало-органска једињења бакра(II) и паладијума(II)) показали су да ова једињења имају добар потенцијал за будућу клиничку употребу у лечењу одређених болести.

Детаљан приказ резултата докторске дисертације је дат у оквиру радова под редним бројевима 2.2, 2.4 и 2.6.

2. Приказ научних радова

Приказ радова из категорије M21a

Рад 2.1. Описана је по први пут зелена синтеза 5,6-дихидропиримидин-4(3H)-она (прекурсор дихидроурацила). Полазећи од одговарајућих алдехида, Мелдрумове киселине и S-алил- или S-металил-тиоуреа синтетисано је 40 потпуно нових једињења, која су потпуно окарактерисана спектроскопским методама. За 5 структура је урађена

кристалографска анализа, којом се показало да је у свих пет структура заступљена неуобичајено кратка C-N двострука веза (1,26 ангстрема). Претрагом CSD кристалографске базе података поменуте кристалографске структуре улазе у 1% једињења, која имају најкраћу дужину двоструке C-N везе (узорак од 20000 структура). Проблем селективности је решен тако што су синтезе урађене по “*solvent-free*” методологији са додатком малих количина воде и натријум-ацетата. Овакав приступ је омогућио високоселективну синтезу што је потврђено течном хроматографијом (LC-MS/MS, чистоћа преко 99,9%). Механизам реакције је испитиван на NMR-у и ESI-MS-у. Добијени подаци указали су на тандем реакцију, која се одиграва преко три фазе, и то: 1) Кноевенагелова реакција између Мелдрумове киселине и алдехида, 2) аза-Мајклова реакција- адиција нуклеофила на Кноевенагелов адукт и 3) ретро-Диелс-Алдерова реакција- декарбоксилација *in situ*, која је праћена интрамолекулском циклизацијом. Поступак синтезе који је представљен у раду одликује се: одличним приноса и селективношћу, као и значајним смањењем реакционог отпада, што представљено методу чини еколошки прихватљивом.

Рад 2.2. У овом раду је приказана синтеза нових квадратно-пирамидалних комплекса бакра са *O,O*-бидентатним лигандима (етил-2-хидрокси-4-арил-4-оксо-2-бутеноати). Комплекси су окарактерисани помоћу UV-Vis, IR, ESI-MS и EPR инструмената. За један комплекс је урађена и кристалографска анализа. У раду је коришћен по први пут $(\text{PhNH}_3)_2\text{CuCl}_4$ као комплексирајуће средство. Након синтезе урађена су биолошка испитивања. Најизраженију антибактеријску активност показао је комплекс, који у структури има ОН групу на ароматичном језгру. Цитотоксична активност је испитана на туморским ћелијским линијама (HeLa, LS174 и A549). У поређењу са *cis*-платином сви комплекси су показали знатно бољу активност на све три ћелијске линије. Најбољи ефекат на све три ћелијске линије (IC_{50} око 7,8 $\mu\text{g/ml}$) имао је комплекс, који има нитро групу на ароматичном прстену. Сви комплекси су показали значајан степен селективности на све три ћелијске линије у поређењу с *cis*-платином. На проточном цитометру је испитан механизам дејства комплекса бакра. Измерено је да комплекси заустављају ћелијски циклус у S фази што резултира целуларну апоптозу. Комплекси су показали изванредан афинитет ка интеракцији са ДНК и албумином. Флуориметријском титрацијом је одређена Стерн-Волмерова константа реда величине 10^4 , чиме је потврђена инеркалација комплекса бакра у ДНК хеликс. Затим, реакција везивања комплекса са албумином праћена је флуориметријски и измерена је константа везивања реда величине 10^5 и 10^6 , што је указало на веома висок степен везивања.

Рад 2.3. У овом раду је описана селективна оксидација бензилних положаја код 2-оксо-1,2,3,4-тетрахидропиримдина и соли неких бензилних киселина. Као оксидациони систем употребљене су каталитичке количине комплекса бакра(III) или сребра(III) у присуству натријум-перјодата и еквивалента пиролидина у води као растварачу. У погледу приноса пиролидин се показао као најбољи базни адитив у поређењу са

калијум-хидроксидом, пиридином, пиперидином и триетиламином. Све реакције су изведене у ултразвучном купатилу на 80 °C. У реакцијама нису детектовани споредни производи оксидације. Најбољи принос је добијен у оксидацији диклофенака при оптимизованим реакционим условима. Овом реакцијом је добијен диклофен-алдехид у приносу од 98% када је коришћен сребро(III) комплекс као оксиданс. Генерално, у овом раду су описане оксидационе перформансе бакра(III) и сребра(III) у селективној оксидацији бензилних положаја у еколошки прихватљивом растварачу.

Рад 2.4. У раду је приказана синтеза 3-хидрокси-пиролин-2-она, који садрже у структури теноил групу. Полазећи од одговарајућих ароматичних алдехида, ароматичних амина и етил-2-хидрокси-4-тиенил-4-оксо-2-бутеноата у благо загрејаној глацијалној сирћетној киселини синтетисано је 15 нових 3-хидрокси-пиролин-2-она. Сва једињења су окарактерисана помоћу спектроскопских метода и елементалном анализом. За једно једињење је урађена рендгенска структурна анализа. Након синтезе испитиване су антитуморске особине на HeLa и MDA-MB 231 ћелијским линијама тумора. Такође је испитан утицај на здравим ћелијским линијама MRC-5. Показало се у овим експериментима да најјачу антитуморску активност која је праћена добро селективношћу имају 3-хидрокси-пиролин-2-они, који као структурни фрагмент имају бензилокси групу. Одабрана су четири најактивнија једињења и испитан је њихов утицај на ћелијски циклус. Након ових експеримената могло се закључити да сва четири једињења индукују апоптозу у S фази на HeLa ћелијској линији. Интеркалационе особине поменутих једињења су доказане флуориметријским и вискозиметријским мерењима, као и молекулским докингом, а измерена константа везивања за ДНК износи 10^3 . Флуориметријском титрацијом мерен је афинитет пиролин-2-она ка везивању за албумин и измерена је константа везивања реда величине 10^5 .

Рад 2.5. Полазећи од одговарајућих алдехида, 4-хлор-етил-ацетоацетата и *N*-метил-урее синтетисани су одговарајући Биђинелијеви хибриди. Синтетисано је укупно 12 нових једињења, која су окарактерисана спектроскопски. За два једињења урађена је рендгенска структурна анализа. Након тога, испитана је антитуморска активност (HeLa, A549 и LS174), ангиогенеза, ћелијски циклус, липофилност, као и експресија гена. Пет једињења су имала веома значајну цитотоксичну активност на све три ћелијске линије тумора и она су одабрана за даља испитивања. Резултати добијени на основу ћелијског циклуса и активности каспазе указали су да свих пет једињења промовишу активацију каспазе-9, на њиховом путу ка апоптози. Међу њима се посебно издвојило једињење, које је поред одличне антитуморске активности имало и веома висок индекс селективности на све три испитане ћелијске линије тумора ($SI = 11,2-18,2$) у поређењу са *cis*-платином. Ово једињење има бензилокси групу на ароматичном језгру. Липофилност је одређена помоћу реверзно-фазне хроматографије високих перформанси (HPLC). Ови параметри су показали да је липофилност у дикретној вези са антитуморском активношћу једињења. Молекулским докингом је добијена веома

значајна интеракције ове групе једињења са ДНК и албумином. Генерално, у овом раду је отворено ново поглавље у Биђинелијевој хемији, која се до сада махом заснивала на испитивању антивирусног, а не антитуморског потенцијала молекула који су проистекли из Биђинелијеве реакције.

Рад 2.6. У овом раду је приказана синтеза нових симетричних квадратно-планарних комплекса паладијума са *O,O*-бидентатним лигандима (етил-2-хидрокси-4-арил-4-оксо-2-бутеноати). Комплекси су окарактерисани помоћу UV-Vis, IR, ESI-MS и NMR инструмената, као и елементалном анализом. За један комплекс је урађена и кристалографска анализа. Након синтезе урађена су биолошка испитивања. Цитотоксична активност је испитана на туморским ћелијским линијама (HeLa и MDA-MB 231). У поређењу са *cis*-платином сви комплкси су показали бољу активност на обе ћелијске линије. Најбољи ефекат су остварили комплекси који су као фрагмент имали ванилин, фероцен или ацетамидофенил групу (IC_{50} око $19 \mu M$). Испитујући синергистичко дејство варирањем концентрација најактивнијих комплекса са *cis*-платином дошло се до закључка да при IC_{50} вредности од $10,6 \mu M$ комплекси паладијума заједно са *cis*-платином имају најбоље дејство. На проточном цитометру је испитан механизам дејства комплекса. Комплекси заустављају ћелијски циклус у G0/G1 или S фази што највероватније уводи ћелију у апоптозу. Комплекси су показали изванредан афинитет ка интеракцији са ДНК и албумином. Флуориметријском титрацијом је одређена Стерн-Волмерова константа реда величине 10^5 , чиме је потврђена инеркалација комплекса у ДНК хеликс. Затим, реакција везивања комплекса са албумином праћена је флуориметријски и измерена је константа везивања реда величине 10^5 , што је указало на веома висок степен везивања.

Рад 2.7. С циљем да истражимо нове потенцијалне терапеутски активне супстанце, истраживали смо биолошка својства две мале библиотеке хиноксалинона и 1,4-бензоксазин-2-она. Добијени резултати показали су да хиноксалинони имају добру цитотоксичност активност, у поређењу са 1,4-бензоксазин-2-онима. На HeLa ћелијској линији остварена је најнижа IC_{50} вредност ($10,46 \pm 0,82 \mu M$). Поред тога, најактивнија једињења показала су знатно бољу селективност на здравим ћелијским линијама (до 17,4 пута) у поређењу са *cis*-платином. За најактивнија једињења испитана је инхибиција ензима α -глукозидазе. Показало се да једињења са најизраженијом антитуморском активношћу имају и значајну антиглукозидазну активност. Флуориметријском титрацијом испитан је потенцијал за везивање најактивнијих једињења на ДНК и албумин. Измерене су константе везивања реда величине 10^3 . Вискозиметријским експериментима и молекулским докингом описан је афинитет хиноксалиноноског фрагмента ка интеркалацији.

Рад 2.8. Одабрани деривати хиноксалинона и бензоксазинона, претходно синтетисани у нашој лабораторији, испитивани су спектроскопским техникама (UV-Vis, IR, Raman и NMR) и помоћу DFT студије. Ради бољег разумевања електронских својства ових

једињења, испитивани су теоријски UV-Vis спектри помоћу TDDFT/B3LYP методе са 6-311+G(d,p) базисним скупом у етанолу као растварачу. Апсорпција UV зрачења таласне дужине око 415 nm индукује интрамолекулски електронски прелаз ($n \rightarrow \pi^*$) код свих испитиваних једињења. Израчунате су граничне молекулске орбитале и одређени су доприноси електронских прелаза. Такође, урађена су и квантно хемијска израчунавања у циљу испитивања могућности ових једињења да инхибирају корозију. Вибрациона анализа је урађена на B3LYP/6-311+G(d,p) нивоу теорије у вакууму. Добијени резултати се веома добро поклапају са експерименталним подацима. Израчунати ^{13}C NMR подаци у свим случајевима се добро до одлично поклапају са експерименталним. Такође, ^1H NMR израчунати спектри се могу упоредити са експерименталним резултатима, али долази до одступања (за N–H померања) вероватно као последица интрамолекулских интеракција.

Г. Цитираност

Према бази Science Citation Index – Web of Science и Scopus, од укупно 8 радова др Ненада М. Јоксимовића, 4 рада су цитирана 13 пута у међународним часописима (не рачунајући аутоцитате, извор ISI Web of Knowledge).

Списак цитата:

- Рад 2.2. **Nenad Joksimović, Dejan Baskić, Suzana Popović, Milan Zarić, Marijana Kosanić, Branislav Ranković, Tatjana Stanojković, Sladjana B. Novaković, Goran Davidović, Zorica Bugarčić, Nenad Janković**
Synthesis, characterization, biological activity, DNA and BSA binding study: novel copper(II) complexes with 2-hydroxy-4-aryl-4-oxo-2-butenolate. *Dalton Transactions*, **45** (2016) 15067–15077. DOI: 10.1039/C6DT02257J; ISSN:1477-9226; IF = 4,029 за 2016. годину; 6/45; област: Chemistry, Inorganic & Nuclear; Категорија: **M21**;

Цитиран је у:

1. Kumbhar, SD; Gore, AH; Choudhari, PB; Barooah, N; Anbhule, PV; Sonavane, YS; Kolekar, GB; Bodake, AJ; In Vitro Study of Ethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2,7,7-trimethyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylate and Bovine Serum Albumin Using Multi-Spectroscopic Techniques and Molecular. *Macromolecular Symposia*, **387** (2019). Article Number: UNSP 1800206; DOI: 10.1002/masy.201800206; ISSN: 1022-1360.
2. Chaves, OA; de Castro, IS; Goulart, CM; Bellieny, MSS; Netto-Ferreira, JC; Echevarria-Lima, J; Echevarria, A; In vitro and in vivo cytotoxic activity and human serum albumin interaction for a methoxy-styryl-thiosemicarbazone, *Investigational New Drugs*, **37** (2019) 994-1005 DOI: 10.1007/s10637-018-00722-y; ISSN: 0167-6997 eISSN: 1573-0646.

3. Afsan, Z; Roisnel, T; Tabassum, S; Arjmand, F; Spectroscopic and single-crystal X-ray diffraction studies of enantiomeric copper(II) Schiff base one-dimensional coordination polymers with 4-(2-aminoethyl)benzenesulfonamide appendage: Comprehensive biological evaluation (DNA binding, cleavage, superoxide dismutase mimetic activity, topoisomerase I inhibition and cytotoxicity), *Applied Organometallic Chemistry*, **33** (2019). Article Number: e4958; DOI: 10.1002/aoc.4958; ISSN: 0268-2605.
4. Muskinja, JM; Burmudzija, AZ; Baskic, DD; Popovic, SL; Todorovic, DV; Zaric, MM; Ratkovic, ZR; Synthesis and anticancer activity of chalcone analogues with sulfonyl groups, *Medicinal Chemistry Research*, **28** (2019) 279-291. DOI: 10.1007/s00044-018-02283-4; ISSN: 1054-2523
5. Khamidullina, LA; Puzyrev, IS; Glukhareva, TV; Shatunova, SA; Slepukhin, PA; Dorovatovskii, PV; Zubavichus, YV; Khrustalev, VN; Fan, ZJ; Kalinina, TA; Pestov, AV; Synthesis, characterization, DFT calculations, and biological activity of copper(II) complexes with 1,1,1-trifluoro-4-(2-methoxyphenyl)butan-2,4-dione, *Journal of Molecular Structure*, **1176** (2019) 515-528. DOI: 10.1016/j.molstruc.2018.08.112; ISSN: 0022-2860.
6. Galkina, PA; Proskurnin, MA; Supramolecular interaction of transition metal complexes with albumins and DNA: Spectroscopic methods of estimation of binding parameters, *Applied Organometallic Chemistry*, **32** (2018). Article Number: e4150; DOI: 10.1002/aoc.4150; ISSN: 0268-2605.
7. Arjmand, F; Afsan, Z; Roisnel, T; Design, synthesis and characterization of novel chromone based-copper(II) antitumor agents with N,N-donor ligands: comparative DNA/RNA binding profile and cytotoxicity, *RSC Advances*, **8** (2018) 37375-37390. DOI: 10.1039/c8ra06722h; ISSN: 2046-2069.
8. Portoles-Gil, N; Parra-Aliana, R; Alvarez-Larena, A; Domingo, C; Ayllon, JA; Lopez-Periago, A; Bottom-up approach for the preparation of hybrid nanosheets based on coordination polymers made of metal-diethylxaloacetate complexes linked by 4,4'-bipyridine, *CrystEngComm*, **19** (2017) 4972-4982. DOI: 10.1039/c7ce00909g; ISSN: 1466-8033.
9. Chaves, OA; de Oliveira, CHCD; Ferreira, RC; Pereira, RP; de Melos, JLR; Rodrigues-Santos, CE; Echevarria, A; Cesarin-Sobrinho, D; Investigation of interaction between human plasmatic albumin and potential fluorinated anti-trypanosomal drugs, *Journal of Fluorine Chemistry*, **199** (2017) 103-112. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2017.05.001; ISSN: 0022-1139.
10. Petronijevic, J; Bugarcic, Z; Bogdanovic, GA; Stefanovic, S; Jankovic, N; An enolate ion as a synthon in biocatalytic synthesis of 3,4-dihydro-2(1H)-quinoxalinones and 3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-ones: lemon juice as an alternative to hazardous

solvents and catalysts Source: *Green Chemistry*, **19** (2017) 707-715. DOI: 10.1039/c6gc02893d; ISSN: 1463-9262.

Рад 2.3. **Marijana Gavrilović, Nenad Janković, Ljubinka Joksović, Jelena Petronijević, Nenad Joksimović, Zorica Bugarčić**

Water ultrasound-assisted oxidation of 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidines and benzylic acid salts. *Environmental Chemistry Letters*, **16** (2018) 1501-1506. DOI: 10.1007/s10311-018-0766-z; ISSN:1610-3653; IF = 4.617 за 2018. годину; 42/251; област: Environmental Sciences; Категорија: **M21**;

Цитиран је у:

1. Cairós, C; González-Sálamo, J; Hernández-Borges, J; The current binomial Sonochemistry-Analytical Chemistry, *Journal of Chromatography A*, **1614** (2020) 460511. DOI: 10.1016/j.chroma.2019.460511; ISSN: 00219673.

Рад 2.4. **Nenad Joksimović, Jelena Petronijević, Nenad Janković, Dejan Baskić, Suzana Popović, Danijela Todorović, Sanja Matić, Goran A. Bogdanović, Milan Vraneš, Aleksandar Tot, Zorica Bugarčić**

Synthesis, characterization, anticancer evaluation and mechanisms of cytotoxic activity of novel 3-hydroxy-3-pyrrolin-2-ones bearing thenoyl fragment: DNA, BSA interactions and molecular docking study; *Bioorganic Chemistry* **88** (2019) 102954-102968. DOI: 10.1016/j.bioorg.2019.102954; ISSN: 0045-2068; IF = 4.831 за 2019 годину; 8/57; област: Chemistry, Organic; Категорија: **M21**; Број цитата (без самоцитата): 1; **8 бодова**; Нормирано на 11 аутора – **4,44 бодова**

Цитиран је у:

1. Mirzaei-Kalar, Z; Yavari, A; Jouyban, A; Increasing DNA binding affinity of doxorubicin by loading on Fe₃O₄ nanoparticles: A multi-spectroscopic study, *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, **229** (2020) 117985. DOI: 10.1016/j.saa.2019.117985; ISSN: 13861425.

Рад 2.7. **Jelena Petronijević, Nenad Janković, Tatjana P. Stanojković, Nenad Joksimović, Nada Đ. Grozdanić, Milan Vraneš, Aleksandar Tot, Zorica Bugarčić**

Biological evaluation of selected 3,4-dihydro-2(1H)-quinoxalinones and 3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-2-ones: Molecular docking study; *Archiv der Pharmazie* **351** (2018) 1-13. DOI: 10.1002/ardp.201700308; ISSN: 0365-6233; IF = 2.288 за 2017. годину; 81/166; област: Chemistry, Multidisciplinary; Категорија: **M22**; Број цитата (без самоцитата): 1; **5 бодова**; Нормирано на 8 аутора – **4,16 бодова**

Цитиран је у:

1. Oleshchuk, AL; Shulgau, ZT; Seilkhanov, TM; Vasilchenko, AS; Talipov, SA; Kulakov, IV; Synthesis and Biological Activity of 4-(Pyridin-3-yl)-2-hydroxy-4-oxobut-2-enoic Acid Derivatives, *Synlett*, **31** (2020) 165-170. DOI: 10.1055/s-0037-1610738; ISSN: 09365214.

Д. Мишљење и предлог комисије

Комисија је једногласно оценила научне резултате као веома значајне у органској, биоорганској и медицинској хемији и могу се применити у синтези нових потенцијалних терапеутика као и за одређивање механизма деловања нових терапеутских агенаса. Проучавање механизма деловања потенцијалних лекова и испитивање њихове токсичности веома је важно и може значајно допринети синтези нових терапеутика који ће показати бољу активност и мању токсичност у односу на клинички коришћене агенсе.

Др Ненад М. Јоксимовић је до сада објавио један рад у међународном часопису изузетних вредности (катеорије **M21a**), четири рада у врхунском међународним часописима (**M21**), два рада у истакнутим међународним часописима (**M22**), један рад у међународном часопису (**M23**), пет саопштења на међународним конференцијама штампаних у изводу **M34** и једанаест саопштења на националним конференцијама штампаних у изводу **M64**. Укупна вредност фактора М за до сада постигнуте резултате износи **65,7**, док нормирани М фактор износи **47,11**. Укупна вредност импакт фактора (IF) објављених научних радова је **30,762**.

Имајући у виду целокупне научне резултате др Ненада М. Јоксимовића, његову научну компетентност за избор у звање научни сарадник карактеришу следеће вредности индикатора:

Ознака групе	Укупан број радова	Вредност индикатора	Укупна вредност/*нормирана вредност
M21a	1	10	10/*6,25
M21	4	8	32/*20,21
M22	2	5	10/*6,95
M23	1	3	3/*3
M34	5	0,5	2,5/*2,5
M64	11	0,2	2,2/*2,2
M70	1	6	6

Укупни поени /*нормирани поени: **65,7/*47,11**

КРИТЕРИЈУМИ ЗА ИЗБОР У НАУЧНО ЗВАЊЕ НАУЧНИ САРАДНИК

Потребан услов	Остварено (Нормирано)
Укупно: 16	Укупно: 65,7 (47,11)
$M_{10}+M_{20}+M_{31}+M_{32}+M_{33}+M_{41}+M_{42} \geq 10$	$M_{10}+M_{20}+M_{31}+M_{32}+M_{33}+M_{41}+M_{42} = 55 (36,41)$
$M_{11}+M_{12}+M_{21}+M_{22}+M_{23}+M_{24} \geq 5$	$M_{11}+M_{12}+M_{21}+M_{22}+M_{23}+M_{24} = 55 (36,41)$

На основу свега изложеног може се закључити:

Б. Закључак

На основу анализе приложене документације, може се закључити да је др Ненад М. Јоксимовић својим досадашњим научно-истраживачким радом дао значајан оригинални научни допринос у области биоорганике и медицинске хемије. Одбранио је докторску дисертацију из области органске хемије и до сада је објавио један рад у међународном часопису изузетних вредности (категорије **M21a**), четири рада у врхунском међународним часописима (**M21**), два рада у истакнутим међународним часописима (**M22**), један рад у међународном часопису (**M23**), пет саопштења на међународним конференцијама штампаних у изводу **M34** и једанаест саопштења на националним конференцијама штампаних у изводу **M64**.

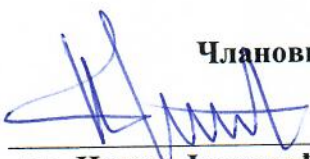
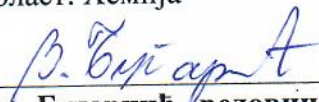
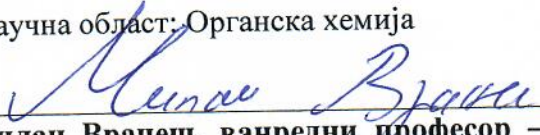
Имајући у виду целокупне научне резултате др Ненада М. Јоксимовића, његову научну компетентност за избор у звање **научни сарадник за научну област хемија** карактерише укупна вредност М фактора од **65,7**, док нормирани М фактор износи **47,11**. Укупна вредност импакт фактора (IF) објављених научних радова је **30,762**. Показао је изузетан смисао и способност за самостално бављење научно-истраживачким радом у области органске хемије. Успешно влада методологијом истраживања и модерним истраживачким техникама уз изузетан смисао и способност за самостално бављење истраживачким радом и сталну жељу за усавршавањем и стицањем нових знања. Поред тога, др Ненад М. Јоксимовић је показао смисао да стечено знање са успехом преноси на студенте и млађе колеге. Др Ненад М. Јоксимовић има изузетно успешну сарадњу са домаћим научним институцијама. Резултат сарадње су научни радови из библиографије кандидата који су значајно допринели домаћем научном пројекту Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије (Пројекат бр: 172011).

На основу претходно изнетих чињеница, а у складу са **Законом о науци и истраживањима** и **Правилником о поступку и начину вредновања и квантитативном исказивању научно-истраживачких резултата истраживача** може се закључити да је др Ненад М. Јоксимовић, испунио све услове за избор у звање

научни сарадник за научну област Хемија. Сходно томе, са задовољством предлагемо Наставно-научном већу Природно-математичког факултета у Крагујевцу да прихвати предлог за избор кандидата др Ненада М. Јоксимића у научно звање *научни сарадник за научну област Хемија* и упути га надлежној комисији Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије.

У Крагујевцу,
21. септембар 2020. Године

Чланови комисије

1. 
др **Ненад Јанковић**, виши научни сарадник –
председник Комисије
Институт за информационе технологије Крагујевац,
Универзитет у Крагујевцу
Научна област: Хемија
2. 
др **Зорица Бугарчић**, редовни професор – члан
Комисије
Природно-математички факултет, Универзитет у
Крагујевцу
Ужа научна област: Органска хемија
3. 
др **Милан Вранеш**, ванредни професор – члан
Комисије
Природно-математички факултет, Универзитет у
Новом Саду
Ужа научна област: Аналитичка хемија