

ПРИМЉЕНО: 27. 08. 2019		
Орг. јед.	Е.р.с.	ПРИЛОГ
04	440/25	- -

Шабашула Садасаи  
Ј.М.и.

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ  
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА  
И СТРУЧНОМ ВЕЋУ ЗА ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКЕ НАУКЕ  
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

На седници Наставно-научног већа Природно-математичког факултета у Крагујевцу, одржаној 26. 06. 2019. године (број одлуке: 340/XVII-1), предложени смо, а на седници Већа за природно-математичке науке одржаној 10. 07. 2019. године (број одлуке: IV-01-578/14), смо изабрани за чланове Комисије за подношење извештаја за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата за израду докторске дисертације под насловом:

"СИНТЕЗА И БИОЛОШКА АКТИВНОСТ ДЕРИВАТА 1,3,4-ТИАДИАЗОЛА ИЗВЕДЕНИХ ИЗ ФЕНОЛНИХ КИСЕЛИНА" кандидата Катарине Јаковљевић, мастер хемичара, студента докторских академских студија. На основу података којима располажемо достављамо следећи

ИЗВЕШТАЈ

1. Научни приступ проблему предложеног нацрта докторске дисертације и процена научног доприноса крајњег исхода рада

Један од кључних аспеката медицинске органске хемије подразумева примену органских једињења у терапеутске сврхе. Познато је да антиоксиданти спречавају слободне радикале да изазову оштећења биолошких макромолекула који су изложени дејству оксидативног стреса, спречавајући тиме њихову оксидацију, мутације ДНК као и малигне промене. Фенолне киселине, које се могу наћи у воћу и поврћу, привукле су посебну пажњу захваљујући хидроксилним групама које доприносе њиховом антиоксидативном потенцијалу. Имајући у виду да оксидативни стрес игра важну улогу у развоју бројних обољења, антиоксиданти показују и превентивни ефекат на спречавање развоја различитих малигних болести. Такође, познато је да 1,3,4-тиадиазоли поседују широк спектар биолошких активности, због чега су постали важна класа хетероцикличних једињења. Између осталог, органска једињења која у својој структури садрже 1,3,4-тиадиазолски прстен показују антитуморску активност према различитим ћелијским линијама канцера.

Међутим, иако поседују значајан антитуморски потенцијал, њихов главни недостатак представља токсичност коју показују према здравим ћелијским линијама. Молекуларна хибридизација два биолошки активна једињења могла би довести до повећања активности и/или селективности, при чему би новонастали дериват поседовао унапређен терапеутски потенцијал у поређењу са појединачним биоактивним прекурсорима.

Имајући у виду наведене чињенице, у оквиру предложене теме за ову докторску дисертацију, предвиђена је синтеза нових амидних деривата 1,3,4-тиадиазола који ће у својој структури садржати фенолне групе. Обзиром да због свог биолошког потенцијала 1,3,4-тиадиазоли и фенолне киселине представљају важне класе једињења, може се очекивати да се њиховом комбинацијом добију деривати који ће показивати бољу биолошку активност. У оквиру докторске дисертације предвиђено је испитивање антиоксидативног потенцијала синтетизованих једињења коришћењем DPPH методе, као и поређење добијених резултата са антиоксидативном активношћу неких познатих антиоксиданата. Такође, антитуморска активност синтетизованих једињења биће одређена испитивањем цитотоксичности *in vitro* према ћелијским линијама аденокарцинома цервикса, аденокарцинома плућа и промијелоцитне леукемије. У циљу одређивања селективности и терапеутског потенцијала ових једињења биће испитана и њихова токсичност према нормалној ћелијској линији фибробласта плућа. Антитуморска активност синтетизованих једињења биће упоређена са активношћу цисплатине која представља један од најчешће коришћених хемотерапеутских лекова. Дисертацијом ће бити обухваћена потпуна спектроскопска (NMR и IR) карактеризација синтетизованих једињења.

Како су нова хетероциклична једињења константно у центру интересовања многих истраживача, очекивани резултати у оквиру ове дисертације могу бити од значаја за хемију хетероцикличних једињења, а сама дисертација би дала значајан допринос области органске хемије. Значајну улогу би могла имати и у области медицинске хемије, будући да би нови деривати 1,3,4-тиадиазола могли наћи примену као потенцијални терапеутски агенси.

#### Веза са досадашњим истраживањима

Катарина Јаковљевић је члан групе која се дужи низ година бави синтезом нових органских, потенцијално биолошки активних једињења, међу којима су доминантни различити деривати хетероцикала. Ова докторска дисертација представља наставак

поменутих истраживања и њен садржај је фокусиран на дериватима 1,3,4-тиадиазола изведених из фенолних киселина и испитивању њихове биолошке активности. Истраживање које Катарина Јаковљевић спроводи је саставни део пројекта ев. бр. 172016 финансираног од стране владе Републике Србије. Рад у оквиру ове дисертације ће омогућити кандидату континуитет у истраживању и допринети даљем усавршавању у области органске синтезе, хемије хетероцикличних једињења и медицинске органске хемије. Поред тога, анализа резултата добијених у истраживањима допринеће развоју хемије хетероцикличних једињења и у извесној мери употпунити сазнања о дериватима тиадиазола као недовољно испитаној класи хетероцикала.

## 2. Образложење предмета, метода и циља који уверљиво упућује да је предложена тема од значаја за развој науке

Предмет, циљеви и хипотезе ове дисертације обухватају следеће:

- Тиадиазоли, хетероциклична ароматична органска једињења која садрже два атома азота и један атом сумпора у прстену, позната су по својој синтетичкој примени за изградњу различитих биоактивних молекула.
- 1,3,4-Тиадиазоли показују широк спектар биолошких активности као што су антимикробна, антитуберкулозна, антиоксидативна, антиинфламаторна, антиконвулзивна, антитуморска, антифунгална и друге, због чега су проучавани знатно више од осталих изомера тиадиазола.
- Због својих биолошких активности, 1,3,4-тиадиазоли имају значајну примену у фармацеутској хемији и стога се може претпоставити да би њихови деривати могли показивати значајан терапеутски потенцијал.
- Фенолне киселине, које се могу наћи у биљном материјалу, поред других биолошких активности показују и изразиту антиоксидативну активност и превентивни ефекат у случају различитих малигних болести.
- Једињења која показују добру антиоксидативну и цитотоксичну активност имају велики значај. Из тог разлога комбинација фенолних једињења са другим

биоактивним фармакофорама може бити добар начин за добијање деривата који би као резултат њихових синергистичких ефеката показивали бољу активност.

- Планирана синтетичка студија обухватиће оптимизацију услова и испитивање ефикасности реакционих процедура за добијање 1,3,4-тиадиазолских деривата изведених из фенолних киселина.
- Испитивања спектроскопских карактеристика синтетизованих једињења биће базирана на одређивању и тумачењу резултата добијених применом савремених техника као што су IR и NMR спектроскопија.
- DPPH тест представља једну од стандардних метода, која ће бити примењена за утврђивање антиоксидативног потенцијала тестираних једињења.
- Антитуморска активност синтетизованих једињења биће одређена на основу испитивања цитотоксичности на различитим ћелијским линијама тумора *in vitro*.

#### Методe истраживања

Основне методе истраживања коришћене у оквиру ове докторске дисертације обухватају технике класичне органске синтезе комбиноване са актуелним методама испитивања примене добијених производа. За испитивање антиоксидативног потенцијала синтетизованих једињења биће примењен DPPH тест, док ће антитуморска активност бити одређена на основу испитивања цитотоксичности на различитим ћелијским линијама тумора *in vitro*. Испитивања спектроскопских карактеристика у оквиру ове докторске дисертације су заснована на одређивању и тумачењу резултата добијених применом савремених техника као што су IR и NMR спектроскопија.

#### Оквирни садржај докторске дисертације

У оквиру ове дисертације биће представљени до сада публиковани резултати из ове области, као и значај испитивања. У општем делу биће дат преглед досадашњих истраживања на пољу добијања и реактивности тиадиазола, као и примене деривата тиадиазола и фенолних киселина у медицини и фармацији. У експерименталном делу биће детаљно описан поступак синтезе различитих серија деривата 1,3,4-тиадиазола, полазећи

од фенолних киселина. Оптимизација реакционих услова у циљу што успешнијег извођења реакција за добијање финалних једињења биће детаљно приказана и дискутована. Такође, биће представљени и резултати испитивања биолошких активности синтетизованих једињења и сви добијени резултати биће детаљно дискутовани. Експериментални део докторске дисертације садржаће све спектралне и структурне податке којима ће бити окарактерисана новосинтетизована једињења.

**3. Образложење теме за израду докторске дисертације које омогућава закључак да је у питању оригинална идеја или оригиналан начин анализирања проблема**

Комисија закључује да је предложена тема докторске дисертације "СИНТЕЗА И БИОЛОШКА АКТИВНОСТ ДЕРИВАТА 1,3,4-ТИАДИАЗОЛА ИЗВЕДЕНИХ ИЗ ФЕНОЛНИХ КИСЕЛИНА" кандидата Катарине Јаковљевић оригинална идеја.

**4. Усклађеност дефиниције предмета истраживања, основних појмова, предложене хипотезе, извора података, метода анализе са критеријумима науке уз поштовање научних принципа у изради коначне верзије докторске дисертације**

Хетероциклична једињења представљају изузетно важну класу органских једињења која показује широк спектар биолошких активности, услед чега је њихова синтеза и даље актуелно поље истраживања у области органске хемије. Чланови ове класе једињења могу имати веома различите физичке и хемијске карактеристике, а такође и њихова реактивност се може у великој мери разликовати. У природи су у великој мери распрострањени, будући да се могу наћи у многим природним производима. Осим тога, познат је и велики број синтетизованих хетероцикличних једињења која су нашла примену у медицини, фармацији, хемији материјала, агрохемији и другим областима. Њиховом значају доприноси и чињеница да представљају основну фармакофору која је носилац активности и селективности лекова. Синтеза нових, потенцијално биолошки активних хетероцикличних деривата може допринети развоју хемије хетероцикличних једињења, а комбинација две или више биоактивних фармакофора може утицати на побољшање биолошке активности као резултат њихових синергистичких ефеката. Будући да новосинтетизована једињења могу имати потпуно различите особине од полазних супстрата, детаљна испитивања њихових карактеристика морају бити спроведена.

Истраживања у оквиру ове дисертације биће усмерена ка синтези и карактеризацији нових деривата 1,3,4-тиадиазола полазећи од фенолних киселина. Осим изучавања услова за успешно извођење реакција за добијање нових деривата, у оквиру ове дисертације вршиће се и испитивања њихове биолошке активности, пре свега антиоксидативне и антитуморске активности. Детаљна дискусија добијених резултата допринеће бољем разумевању биолошких карактеристика ових једињења. Сва синтетизована једињења биће структурно окарактерисана применом спектроскопских метода (NMR и IR). Ова докторска дисертација ће својим садржајем допринети хемији тиадиазола, важној класи хетероцикличних једињења, познавању њихових особина и биолошких активности.

## 5. Предложени ментор израде докторске дисертације

Институт за хемију Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу је за ментора ове докторске дисертације предложено др Виолету Марковић, доцента Природно-математичког факултета у Крагујевцу. Образложење: др Виолета Марковић се бави истраживањима из уже научне области Органска хемија и до сада има публиковане радове у репомираним научним часописима са SCI листе, као и велики број саопштења на међународним и националним конференцијама. Др Виолета Марковић се бави хемијском синтезом органских молекула (као и њиховом спектроскопском карактеризацијом) од интереса за медицину. На основу горе наведеног, а имајући у виду циљеве и очекиване резултате ове дисертације, сматрамо да др Виолета Марковић испуњава све услове за ментора ове докторске дисертације.

## Научна област дисертације

Предложена докторска дисертација припада ужој научној области Органска хемија.

## Научна област чланова комисије

Чланови комисије се баве истраживањем у области Органске хемије и Молекуларне биологије. Др Виолета Р. Марковић је доцент Природно-математичког факултета у Крагујевцу. Друга два члана комисије, др Милан Д. Јоксовић, редовни професор Природно-математичког факултета у Крагујевцу, и др Ивана З. Матић, научни сарадник

Института за онкологију и радиологију Србије у Београду, објавили су већи број научних радова у најпознатијим часописима са SCI листе.

## 6. Кратка биографија кандидата

Катарина Јаковљевић је рођена 17. фебруара 1991. године у Крагујевцу. Основну школу „17. октобар“ завршила је у Јагодини 2006. године а исте године се уписала у средњу Медицинску школу у Ћуприји коју је завршила 2010. године као носилац дипломе Вук Караџић. На Природно-математички факултет у Крагујевцу, група Хемија, смер истраживање и развој, уписала се 2010/11. године, где је и дипломирала 2015. са просечном оценом 8,76 и одбранила завршни рад под називом „Синтеза дисупституисаних деривата пиразола“ са оценом 10. Јула 2014. године похађала је Студентску летњу стручну праксу у Институту за јавно здравље Крагујевац у оквиру програма Центра за развој каријере Универзитета у Крагујевцу. Школске 2015/16. године уписала је мастер академске студије хемије на Природно-математичком факултету у Крагујевцу, смер истраживање и развој, које је завршила са просечном оценом 10,00. Одбранила је мастер рад под називом „Синтеза и цитотоксичност нових 1,2,4-триазолских деривата“ 2016. године, такође са оценом 10.

Докторске академске студије уписала је школске 2016/17. године на Природно-математичком факултету у Крагујевцу, модул органска хемија. Тренутно је на трећој години докторских студија на којима је положила све планом и програмом предвиђене испите. Од децембра 2016. године учествује као истраживач-приправник на пројекту Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије „Синтеза, моделовање, физичко-хемијске и биолошке особине органских једињења и одговарајућих комплекса метала“, (бр. пројекта: 172016), чији је руководилац Проф. др Срећко Трифуновић.

Као истраживач ангажован у настави школске 2016/17. и 2017/18. године учествовала је у раду са студентима хемије у Институту за хемију, Природно-математичког факултета, Универзитета у Крагујевцу изводећи вежбе из предмета: *Органске синтезе 1* - основне студије, трећа година. Активно је учествовала у промоцији факултета кроз организацију сајмова науке и манифестације „Ноћ истраживача“. Похађала је CPD курс (School of gas chromatography/mass spectrometry) у оквиру NETCHEM ERASMUS + пројекта.

Бави се истраживачким радом у области органске, биоорганске и медицинске хемије. Предмет њеног истраживања су синтеза, карактеризација и испитивање биолошке активности деривата ароматичних хетероцикличних једињења која у прстену садрже азот. До сада има четири објављена (прихваћених за објављивање) научна рада у часописима од међународног значаја (сва четири из категорије М22), два рада саопштена на међународним конференцијама (категорија М34) и три рада која су саопштена на националним конференцијама (категорија М64).

## 7. Преглед научно-истраживачког рада кандидата

На основу података датих у оквиру тачке б, као и на основу личног познавања кандидата сматрамо да је кандидат Катарина Јаковљевић у досадашњем раду показала интересовање, способност и самосталност за научно-истраживачки рад. Кандидат говори и пише на енглеском језику, што је неопходно за научни рад.

Објављени радови кандидата:

### Научни радови публиковани у негакнутим часописима међународног значаја (М22):

1. K. Jakovljević, M. D. Joksović, B. Botta, I.j. S. Jovanović, E. Avdović, Z. Marković, V. Mihailović, M. Andrić, S. Trifunović, V. Marković,  
Novel 1,3,4-thiadiazole conjugates derived from protocatechuic acid: Synthesis, antioxidant activity, and computational and electrochemical studies  
*Comptes Rendus Chimie* (2019), *Article in press*  
DOI: 10.1016/j.crci.2019.06.001  
ISSN: 1631-0748  
(IF = 2,366 за 2018. годину; 82/172; М22; област: Chemistry, Multidisciplinary)
2. K. Jakovljević, M. D. Joksović, I. Z. Matić, N. Petrović, T. P. Stanojković, D. M. Sladić, M. T. Vujčić, B. S. Janović, I.j. G. Joksović, S. S. Trifunović, V. R. Marković  
Novel 1,3,4-thiadiazole-chalcone hybrids containing catechol moiety: synthesis, antioxidant activity, cytotoxicity and DNA interaction studies  
*MedChemComm*, 9 (2018) 1679  
DOI: 10.1039/C8MD00316E  
ISSN: 2040-2503



(IF = 2,608 за 2016. годину; 29/60; M22; област: Chemistry, Medicinal)

3. K. Jakovljević, I. Z. Matić, T. P. Stanojković, A. M. Krivokuća, V. R. Marković, M. D. Joksović, N. Mihailović, M. Nićiforović, Lj. Joksović  
Synthesis, antioxidant and antiproliferative activities of 1,3,4-thiadiazoles derived from phenolic acids  
*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 27 (2017) 3709  
DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.07.003  
ISSN: 0960-894X

(IF = 2,486 за 2015. годину; 31/59; M22; област: Chemistry, Medicinal)

4. M. Z. Milošev, K. Jakovljević, M. D. Joksović, T. Stanojković, I. Z. Matić, M. Perović, V. Tešić, S. Kanazir, M. Mladenović, M. V. Rodić, V. M. Leovac, S. Trifunović, V. Marković  
Mannich bases of 1,2,4-triazole-3-thione containing adamantane moiety: synthesis, preliminary anticancer evaluation, and molecular modeling studies  
*Chemical Biology & Drug Design*, 89 (2017) 943  
DOI: 10.1111/cbdd.12920  
ISSN: 1747-0277

(IF = 2,802 за 2015. годину; 26/59; M22; област: Chemistry, Medicinal)

#### Научна саопштења на међународним конференцијама штампана у изводу (M34):

1. V. Marković, K. Jakovljević, I. Matić, T. Stanojković, M. Joksović  
Novel 1,3,4-thiadiazole-chalcone hybrids containing antioxidant phenolic moiety: synthesis and biological evaluation  
*Sixth International conference on radiation and applications in various fields of research (RAD 2018), Metropol Lake Resort, Ohrid, Macedonia, June 18-22, 2018 Book of Abstracts p.338.*
2. K. Jakovljević, V. Marković, M. D. Joksović, I. Z. Matić, T. Stanojković  
Synthesis and biological activity of 1,3,4-thiadiazoles derived from phenolic acids  
*International meeting on medicinal and bio(in)organic chemistry, Vrnjačka banja, Serbia August 26-31, 2017 Book of Abstracts p.18.*

#### Научна саопштења на националним конференцијама штампана у изводу (M64):

1. V. R. Marković, M. D. Joksović, K. Jakovljević, Lj. S. Jovanović, E. Avdović, Z. Marković, V. Mihailović

Novi derivati 1,3,4-tiadiazola izvedeni iz protokatehuinske kiseline: Sinteza, antioksidativna aktivnost, teorijska i elektrohemijaska studija

*56rd Meeting of the Serbian Chemical Society, Niš, Serbia June 7-8, 2019, Book of Abstracts OH 12 p. 100.*

2. K. Jakovljević, V. R. Marković, M. D. Joksović, T. Stanojković

Synthesis, characterization and cytotoxicity of novel anthraquinone amides

*53rd Meeting of the Serbian Chemical Society, Kragujevac, Serbia June 10-11, 2016, Book of Abstracts OH P10 p. 108.*

3. V. R. Marković, K. Jakovljević, M. D. Joksović, I. Matić

Synthesis and biological screening of novel triazole Mannich bases

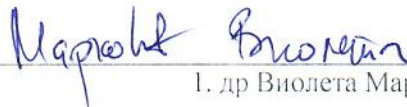
*53rd Meeting of the Serbian Chemical Society, Kragujevac, Serbia June 10-11, 2016 Book of Abstracts OH O1 p. 94.*

## ЗАКЉУЧАК

На основу свега изложеног комисија закључује да је предложена тема докторске дисертације „СИНТЕЗА И БИОЛОШКА АКТИВНОСТ ДЕРИВАТА 1,3,4-ТИАДИАЗОЛА ИЗВЕДЕНИХ ИЗ ФЕНОЛНИХ КИСЕЛИНА“ оригинална и значајна са научне тачке гледишта. Такође, сматрамо да кандидат **Катарина Јаковљевић** испуњава све услове за успешан рад и реализацију наведене теме.

У Крагујевцу и Београду,  
23. 08. 2019. год.

Комисија



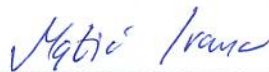
---

1. др Виолета Марковић, доцент,  
ментор рада  
Природно-математички факултет,  
Универзитет у Крагујевцу  
Ужа научна област: Органска хемија



---

2. др Милан Јоксовић, редовни професор,  
председник комисије  
Природно-математички факултет,  
Универзитет у Крагујевцу  
Ужа научна област: Органска хемија



---

3. др Ивана З. Матић, научни сарадник,  
члан комисије  
Институт за онкологију и радиологију Србије,  
Београд,  
Ужа научна област: Молекуларна биологија