

Институт за науку  
Џосифовић

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ

ПРИМЉЕНО: 01.11.2018.			
Одл. ред.	Број	ПРИСТЕПЕНИЦИ	
03	790/23	-	-

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

На седници Наставно-научног већа Природно-математичког факултета у Крагујевцу, одржаној 12.09.2018. године (број одлуке: 620/IX-1), предложени смо, а на седници Већа за природно-математичке науке, одржаној 10.10.2018. године (број одлуке: IV-01-775/13), изабрани смо за чланове Комисије за писање извештаја о оцени научне заснованости теме докторске дисертације под насловом: „**Структурна, компјутациона и биолошка испитивања piano-stool комплекса рутенијума(II) са дериватима имидазола и изотиазола**“, кандидата Маје Б. Ђукић, дипломираног хемичара за заштиту животне средине, студента докторских академских студија хемије, за израду докторске дисертације под наведеним насловом. На основу прегледа достављене документације Комисија подноси следећи

**ИЗВЕШТАЈ**

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

Последњих година комплекси рутенијума показују изузетно велику активност према ћелијама карцинома. Веома велика пажња усмерена је ка RAPTА једињењима ( $[\text{Ru}(\eta^6\text{-arene})(\text{PTA})\text{X}_2]$ , PTA = 1,3,5-triaza-7-phosphaadamantane) као представницима рутенијум(II) једињења која показују антитуморску активност *in vitro*. Комплекс рутенијума(II)  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cymene})\text{Cl}_2(\text{PTA})]$  (познатији као RAPTА-C) показао је умерене ефекте на метастазе тумора. Органометална једињења рутенијума (II) са имидазолним и изотиазолним лигандима су показала широк спектар цитотоксичних својстава како *in vitro*, тако и *in vivo*. Имајући ово у виду, одлучили смо да тема ове дисертације буде базирана управо на оваквим комплексима. План истраживања је, синтеза нових piano-stool комплекса рутенијума(II), који у свом саставу имају деривате имидазола и изотиазола. Даље испитивање укључивало би карактеризацију синтетисаних комплекса у смислу одређивања њиховог састава микроаналитичким путем, а онда и предлагање њихове структуре коришћењем савремених инструменталних метода (UV-Vis-спектроскопија, IR-спектроскопија, NMR-спектроскопија, као и X-ray метода). Рендгенска

структурна анализа дала би потврду геометрије поменутих комплекса. Применом флуоресцентне и UV спектроскопије биће испитиване интеракције новосинтетисаних комплекса са дезоксирибонуклеинском киселином и хуманим серумом албумина. Посебан део ове дисертације укључиће испитивање биолошке активности лиганата и награђених комплекса применом МТТ теста цитотоксичности и АО/ЕВ флуоресцентне микроскопије, док би се за анализу ћелијског циклуса примениле метода проточне цитометрије и електрофоретска Вестерн блот анализа. Један део ове дисертације биће посвећен компјутационој анализи (молекулска и квантна механика) награђених комплекса користећи Gaussian09 (за молекулску механику MM<sup>+</sup>, квантну механику ab initio и DFT), ADF (Amsterdam Density Functional за DFT), AUTODOCK и DOCK (доковање лиганата на познате рецепторе) и AMBER (молекулска динамика) софтверске програме.

#### Веза са досадашњим истраживањима

Маја Б. Ђукић је члан истраживачке групе у научној области неорганска хемија на Природно-математичком факултету у Крагујевцу која се дужи низ година бави синтезом и карактеризацијом деривата имидазола и изотиазола као лиганата и њихових комплекса са прелазним металима. Конкретно, ова докторска дисертација представља наставак истраживања у овој области у циљу даљег изучавања комплекса рутенијума(II) како са структурног, теоријског, тако и биолошког аспекта. Рад у оквиру ове тезе ће омогућити кандидату континуитет у раду, што и омогућава остваривање циља, тј. детаљније дефинисање резултата у поменутој области истраживања.

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

Предмет научних истраживања кандидата Маје Б. Ђукић је синтеза и карактеризација комплексних једињења рутенијума(II) са дериватима имидазола и изотиазола, теоријска испитивања као и потенцијална биолошка активност новосинтетисаних једињења.

#### Предмет, циљеви и хипотезе ове дисертације обухватају следеће:

- ✓ Унапређење метода синтезе биоактивних сусптанци комплекса рутенијум(II) металног јона са са дериватима имидазола и изотиазола.
- ✓ Предвиђање структуре синтетисаних комплекса на бази њихових инфрацрвених, електронских апсорпционих и нуклеарно-магнетних резонантних (<sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ) спектра.



- ✓ Утврђивање састава синтетисаних комплекса на бази резултата елементалне микроанализе.
- ✓ Потврђивање структуре синтетисаних комплекса на бази рендгенске структурне анализе, где год је то могуће.
- ✓ Испитивање биолошке активности *in vitro* синтетисаних једињења применом МТТ теста цитотоксичности и АО/ЕВ флуоресцентне микроскопије
- ✓ Анализа хелијског циклуса применом методе проточне цитометрије и електрофоретске Вестерн блот анализе.
- ✓ Интеракције новосинтетисаних једињења са дезоксирибонуклеинском киселином и хуманим серумом албумина применом флуоресцентне и UV спектроскопије
- ✓ Употпуњеност читавог истраживања укључује употребу савремених компјутерских софтвера као што су: Gaussian09, HyperChem, AutoDock и AMBER.

#### Методe истраживања

За добијање експерименталних резултата у оквиру ове докторске дисертације користиће се: UV-Vis спектроскопија, монодимензионална ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) NMR спектроскопија, IR спектроскопија, елементална анализа и рендгенска структурна анализа.

За испитивање биолошке активности *in vitro* синтетисаних једињења биће примењен МТТ тест цитотоксичности и АО/ЕВ флуоресцентна микроскопија, а за анализу хелијског циклуса примениће се метода проточне цитометрије и електрофоретска Вестерн блот анализа.

За испитивање електронских особина синтетисаних комплекса биће примењени савремени софтверски пакети и методе попут Gaussian 09, HyperChem-а итд. За потврду механизма дејства биће примењени софтверски пакети докинга и молекулске динамике (AUTODOCK и AMBER програм).

#### Оквирни садржај докторске дисертације

У оквиру ове дисертације биће представљени до сада публиковани резултати из ове области, као и значај испитивања. У општем делу ће бити дефинисане све методе које смо у оквиру дисертације примењивали. Даље, у експерименталном делу биће детаљно описан потупак сваке синтезе нових комплекса ритенијума(II), припреме раствора за испитивање синтетисаних комплекса, као и све примењене експерименталне и теоретске методе. На крају, биће приказани сви резултати којима су окарактерисани синтетисани комплекси, резултати испитиване *in vitro* активности, као и интеракција са дезоксирибонуклеинском киселином и

хуманим серумом албумина и резултати теоријских прорачуна. Сви резултати ће бити детаљно дискутовани.

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

Кандидат Маја Б. Ђукић за израду докторске дисертације поднела је предлог теме **„Структурна, компјутациона и биолошка испитивања piano-stool комплекса рутенијума(II) са дериватима имидазола и изотиазола“**. На основу увида у документацију и провере граматичке исправности предложене теме, Комисија предлаже да се наслов теме дисертације промени у **„Структурна, теоријска и биолошка испитивања комплекса рутенијума(II) са дериватима имидазола и изотиазола“**

Комисија закључује да је предложена тема докторске дисертације **„Структурна, теоријска и биолошка испитивања комплекса рутенијума(II) са дериватима имидазола и изотиазола“**, кандидата **Маје Б. Ђукић**, тема са оригиналном идејом из области неорганске хемије.

### **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**

Комплекси рутенијума показују изузетно велику активност према ћелијама карцинома. Веома велика пажња усмерена је ка RAPTА једињењима ( $[\text{Ru}(\eta^6\text{-arene})(\text{PTA})\text{X}_2]$ , PTA = 1,3,5-triaza-7-phosphaadamantane) као представницима рутенијум(II) једињења која показују антитуморску активност *in vitro*. Комплекс рутенијума(II)  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})\text{Cl}_2(\text{PTA})]$  (познатији као RAPTА-C) показао је умерене ефекте на метастазе тумора. Органометална једињења рутенијума(II) са имидазолним и изотиазолним лигандима су показала широк спектар цитотоксичних својстава како *in vitro*, тако и *in vivo*.

Имајући ово у виду, одлучили смо да тема ове дисертације буде базирана управо на оваквим комплексима. План истраживања је, синтеза нових piano-stool комплекса рутенијума(II), који у свом саставу имају деривате имидазола и изотиазола. Даље испитивање укључивало би карактеризацију синтетисаних комплекса у смислу одређивања њиховог састава микроаналитичким путем, а онда и предлагање њихове структуре коришћењем савремених инструменталних метода (UV-Vis-спектроскопија, IR-спектроскопија, NMR-спектроскопија, као и X-гау метода). Рендгенска структурна анализа дала би потврду геометрије поменутих



комплекса. Применом флуоресцентне и UV спектроскопије биће испитиване интеракције новосинтетисаних комплекса са дезоксирибонуклеинском киселином и хуманим серумом албумина. Посебан део ове дисертације укључиће испитивање биолошке активности лиганда и награђених комплекса применом МТТ теста цитотоксичности и АО/ЕВ флуоресцентне микроскопије, док би се за анализу ћелијског циклуса примениле метода проточне цитометрије и електрофоретска Вестерн блот анализа. Један део ове дисертације биће посвећен компјутационој анализи (молекулска и квантна механика) награђених комплекса користећи Gaussian09 (за молекулску механику  $MM^+$ , квантну механику *ab initio* и DFT), ADF (Amsterdam Density Functional за DFT), AUTODOCK и DOCK (доковање лиганда на познате рецепторе) и AMBER (молекулска динамика) софтверске програме.

## **5. Предложени ментор израде докторске дисертације**

Институт за хемију Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу је за ментора ове докторске дисертације предложио професора др Зорана Д. Матовића, редовног професора на Природно-математичком факултету у Крагујевцу. Образложење: професор др Зоран Д. Матовић бави се истраживањима из уже научне области Неорганска хемија и до сада има публиковане радове у реномираним научним часописима са SCI листе, као и велики број саопштења на међународним и националним конференцијама. Бави се синтезом комплексних једињења  $Cu(II)$ ,  $Ni(II)$ ,  $Ru(II)$ ,  $Cr(III)$ ,  $Pd(II)$ ,  $Rh(III)$ , као и испитивањем електронских особина поменутих комплекса применом савремених електронских пакета. Предмет истраживања су и дизајнирање нових лекова на бази АПК хелатирајућих агенаса у лечењу Вилсонове, Алцхајмерове и сродних неуролошких болести (узрочник  $Cu(II)$ ) као и испитивања антитуморске активности комплекса  $Pd(II)$ ,  $Rh(III)$  и  $Ru(II)$ . На основу горе наведеног, а имајући у виду циљеве и очекиване резултате ове дисертације, сматрамо да професор др Зоран Д. Матовић испуњава све услове за ментора ове докторске дисертације.

## **6. Научна област дисертације**

Предложена докторска дисертација припада ужој научној области Неорганска хемија.

## **7. Научна област чланова комисије**

Чланови комисије се баве истраживањем у области Неорганске хемије. Др Зоран Матовић је редовни професор Природно-математичког факултета у Крагујевцу. Друга два члана комисије, др Биљана Петровић, ванредни професор Природно-математичког факултета у Крагујевцу и др

Матија Златар, виши научни сарадник Института за хемију, технологију и металургију Универзитета у Београду, објавили су већи број научних радова у најпознатијим часописима са SCI листе.

## 8. Кратка биографија кандидата

Маја Б. Ђукић, рођена је 22.05.1987. године у Лесковцу. Основно и средњошколско образовање (Млекарска школа са домом ученика „Др Обрен Пејић“ – смер прехранбени техничар (Ђак генерације)) стекла је у Пироту. На Природно-математички факултет у Крагујевцу, група Хемија (смер Заштита животне средине) уписала се 2006/07. године, где је и дипломирала, марта 2011. године, са просечном оценом 9,00. Дипломски рад под називом „Синтеза и карактерисање тетраденатног маламидо- $N',N'$ -диацетато лиганда и одговарајућег  $Pd(II)$  комплекса” одбранила је 24. марта 2011. године код редовног професора др Зорана Матовића са оценом 10. Докторске студије уписала је школске 2011/2012. године на Природно-математичком факултету у Крагујевцу, смер Неорганска хемија.

Научна истраживања у оквиру докторске дисертације реализују се под менторством редовног професора др Зорана Матовића. Предмет истраживања је синтеза и карактеризација комплексних једињења рутенијума(II) са дериватима имидазола и изотиазола, теоријска испитивања као и потенцијална биолошка активност новосинтетисаних једињења.

Након уписа докторских студија, изабрана је у звање истраживач-приправник 18. јануара 2012. године за научну област Хемија, а 14. марта 2018. године у звање истраживач-сарадник за научну област Хемија. На пројекту Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије под називом „Преклиничка испитивања биоактивних супстанци” (пројекат бр. ИИИ41010) била је ангажована као стипендиста од 2012. године до фебруара 2016. године. Од марта 2016. године је ангажована на пројекту Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије под називом „Преклиничка испитивања биоактивних супстанци ” (пројекат бр. ИИИ41010) све до данас.

На Природно-математичком факултету у Крагујевцу активно учествује у реализацији наставе, у оквиру експерименталних вежби на предметима: Систем квалитета и Индустијски загађивачи на основним академским студијама.

Активан је члан тима хемије Природно-математичког факултета на многобројним фестивалима науке, ноћима истраживача и ноћима музеја где са задовољством ради на промоцији хемије, Института за хемију и Природно-математичког факултета у Крагујевцу.

## 9. Преглед научно-истраживачког рада кандидата

Маја Ђукић се активно бави научно-истраживачким радом у области неорганске хемије. Предмет њеног истраживања је синтеза, карактеризација, компјутациона испитивања и биолошка активност комплексних једињења рутенијума(II) са дериватима имидазола и изотиазола. Како су синтетисана једињења нова, њиховој карактеризацији кандидат посвећује



неопходну пажњу. Кандидат је до сада објавио три научна рада у познатим часописима међународног значаја (три из категорије **M22**), једно саопштење на међународној научној конференцији штампано у изводу (**M34**), седам саопштења на националним научним конференцијама штампана у изводу (**M64**) и једну монографију (**M42**).

Списак научних радова кандидата:

### **9.1. Научни радови публиковани у часописима међународног значаја:**

#### **Категорија M22**

**9.1.1.** Svetlana Belošević, Marina Ćendić, **Maja Djukić**, Miorad M. Vasojević, Auke Meetsma, Zoran D. Matović,

“Crystal structure, configurational and density functional theory analysis of nickel(II) complexes with pentadentate 1,3-pd3a-type ligands”

*Inorganica Chimica Acta* (2013), vol.399, 146-153

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ica.2013.01.014> ISSN: 0020-1693

**9.1.2.** Danijela Lj. Stojković, Verica V. Jevtić, Gordana P. Radić, **Maja B. Đukić**, Ratomir M. Jelić, Milan M. Zarić, Marija V. Anđelković, Milena S. Mišić, Dejan D. Baskić and Srećko R. Trifunović

“Stereospecific ligands and their complexes. XXIV. Synthesis, characterization and some biological properties of Pd(II) and Pt(II) complexes with R<sup>2</sup>-S,S-eddyr”

*New Journal of Chemistry* (2018), 42, 3924-3935

DOI: 10.1039/c7nj04437b ISSN: 1144-0546

**9.1.3.** **Maja Djukić**, Marija S. Jeremić, Ratomir Jelić, Olivera Klisurić, Vesna Kojić, Dimitar Jakimov, Predrag Djurdjević, Zoran D. Matović

“Further Insights into Ruthenium(II) Piano-stool Complexes with *N*-Alkyl Imidazoles”

*Inorganica Chimica Acta* (2018)

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ica.2018.08.031> ISSN: 0020-1693

## 9.2. Радови саопштени на националним научним скуповима:

### 9.2.1. Усмена саопштења (Национална М64)

#### 9.2.1.1. M. B. Đukić, M. Ćendić, Z. D. Matović, S. K. Belošević, O. Klisurić

“CRYSTAL STRUCTURE AND ANALYSIS OF COMPLEX *TRANS*(O<sub>6</sub>) [Ba(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>][Ni(pddadp)]·4H<sub>2</sub>O“

21<sup>st</sup> CONFERENCE OF THE SERBIAN CRYSTALLOGRAPHIC SOCIETY, 2014. Uzice, Serbia

ISBN: 978-86-912959-1-2

### 9.2.2. Постерска саопштења (Међународна М34)

#### 9.2.2.1. Marina Ćendić, Maja B. Đukić, Emina M. Mrkalić, Marija S. Jeremić, Zoran D. Matović

“Upravljanje komunalnim i industrijskim otpadom na teritoriji grada Kragujevca“

THE 6<sup>TH</sup> SYMPOSIUM CHEMISTRY AND ENVIRONMENTAL PROTECTION – ENVIROCHEM 2013 Vrsac, Serbia

ISBN: 978-86-7132-052-8

### 9.2.3. Постерска саопштења (Национална М64)

#### 9.2.3.1. Zoran D. Matović, Marina S. Ćendić, Maja B. Đukić, Svetlana K. Belošević, Auke Meetsma, Petra J. Van Koningsbruggen

“Synthesis and characterization of Nickel(II) complex with unsymmetrical pentadentate, H<sub>3</sub>pd3a ligand”

FIRST INTERNATIONAL CONFERENCE OF YOUNG CHEMISTS OF SERBIA, 2012, Belgrade, Serbia

ISBN: 978-86-7132-050-4

#### 9.2.3.2. M. B. Đukić, M. Ćendić, Z. D. Matović, O. Klisurić,

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND CRYSTAL STRUCTURE OF COMPLEX [Ru( $\eta^6$ -*p*-cymene)Cl<sub>2</sub>(5-MAPyCN-ITZ)]·H<sub>2</sub>O

22<sup>nd</sup> CONFERENCE OF THE SERBIAN CRYSTALLOGRAPHIC SOCIETY, 2015. Smederevo, Serbia

ISBN: 978-86-912959-2-9



**9.2.3.3. Maja B. Đukić, Zoran D. Matović**

Synthesis and characterization of  $[Ru(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})Cl(N\text{-}PrIm)_2][Ru(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})]$  complex

THIRD CONFERENCE OF YOUNG CHEMISTS OF SERBIA, 2015, Belgrade, Serbia

**ISBN:** 978-86-7132-059-7

**9.2.3.4. Maja B. Đukić, Zoran D. Matović, O. Klisurić**

Synthesis, characterization and crystal structure of complex

$[Ru(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})Cl_2(5\text{-}MA\text{-}3\text{-}MorphCN\text{-}ITZ)]$

23<sup>rd</sup> CONFERENCE OF THE SERBIAN CRYSTALLOGRAPHIC SOCIETY, 2016. Andrevlje, Serbia

**ISBN:** 978-86-912959-3-6

**9.2.3.5. Maja B. Đukić, O. Klisurić, Zoran D. Matović**

Synthesis, characterization and crystal structure of

$[Ru(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})(N\text{-}MeIm)_3]Cl_2 \cdot 2H_2O$  complex

FOURTH CONFERENCE OF YOUNG CHEMISTS OF SERBIA, 2016, Belgrade, Serbia

**ISBN:** 978-86-7132-064-1

**9.2.3.6. Maja B. Đukić, O. Klisurić, Zoran D. Matović**

Synthesis, characterization and crystal structure of

$[Ru(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})Cl_2(5\text{-}PhAPyCN\text{-}ITZ)]$  complex

25<sup>th</sup> CONFERENCE OF THE SERBIAN CRYSTALLOGRAPHIC SOCIETY, 2018. Bajina Bašta, Serbia

**ISBN:** 978-86-912959-4-3

**9.3. Монографије:**

**9.3.1. Маја Ђукић, др Зоран Матовић,**

Систем квалитета – Водич за студенте хемије –

*Природно-математички факултет Крагујевац, 2018.*

**ISBN:** 978-86-6009-053-1

## З А К Л Ј У Ч А К

Кандидат **Маја Б. Ђукић** је студент докторских академских студија хемије на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу. Током докторских академских студија положила је све испите предвиђене наставним планом и програмом, са просечном оценом 9,50 и публиковала три научна рада у међународним научним часописима (M22), једну монографију (M42), једно саопштење на међународним научним конференцијама штампано у изводу (M34) и седам саопштења на националним научним конференцијама штампана у изводу (M64). Досадашњи научно-истраживачки рад кандидата везан је за предложену тему докторске дисертације.

Комисија сматра да кандидат **Маја Б. Ђукић** испуњава све услове који су неопходни за пријаву теме докторске дисертације. За ментора докторске дисертације Комисија предлаже др **Зорана Матовића**, редовног професора Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу.

На основу изложеног Комисија закључује да је предложена тема докторске дисертације, под насловом „**Структурна, теоријска и биолошка испитивања комплекса рутенијума(II) са дериватима имидазола и изотиазола**”, оригинална и значајна са научне тачке гледишта, као и да кандидат **Маја Б. Ђукић** испуњава услове за успешну реализацију наведене теме докторске дисертације.

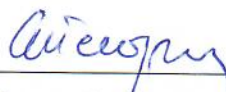


К о м и с и ј а



---

Др Зоран Матовић, редовни професор, ментор  
Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу  
Ужа научна област: Неорганска хемија



---

Др Биљана Петровић, ванредни професор, председник комисије  
Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу  
Ужа научна област: Неорганска хемија



---

Др Матија Златар, виши научни сарадник, члан комисије  
Институт за хемију, технологију и металургију,  
Универзитет у Београду  
Ужа научна област: Неорганска хемија