

Изједи сим
ЖМ

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 29. септембра 2021. године (број одлуке: 460/X-2), предложени смо, а на седници Већа за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 13. октобар 2021. године (број одлуке: IV-01-771/12), именовани смо за чланове Комисије за подношење извештаја за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата **Ђорђа С. Петровића** за израду докторске дисертације под насловом:

„СИНТЕЗА, СТРУКТУРНА, ТЕОРИЈСКА И БИОЛОШКА ИСПИТИВАЊА ПАЛАДИЈУМ(II)
КОМПЛЕКСА СА НЕКИМ АМИНОКИСЕЛИНСКИМ ДЕРИВАТИМА
ПРОПИЛЕНДИАМИНА“

На основу података којима располажемо подносимо следећи

ИЗВЕШТАЈ



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

Инфективне болести изазване патогеним микроорганизмима су међу водећим узрочницима смрти у свету. Велики напредак у медицини је представљало откриће и примена Пеницилина. Ипак проблем у лечењу представља и чињеница да временом микроорганизми постају резистентни на примене лекове. С тога се тежи да се синтетишу нови агенси који имају широк спектар антимикробног деловања.

Канцер, такође представља велики здравствени проблем данашњице као други водећи узрок смрти у свету после срчаних удара. Међународна агенција за истраживање рака (IARC) процењује да је свакој шестој жени и сваком петом мушкарцу на свету дијагностикована нека врста карцинома. Исход болести највише зависи од ране дијагностике и правилног избора терапије. После открића *cis*-платине, која поседује антитуморску активност синтетисан је низ једињења у тежњи да се направи лек који ће имати већу активност према туморским ћелијама, али и већу селективност, па самим тим и мање нежељених ефеката. Може се рећи да су једињења паладијума(II) структурни аналоги једињењима платине(II), па су стога и постала предмет већег интересовања. Ипак, комплекси паладијум(II) јона показују слабију антитуморску активност од *cis*-платине, што се објашњава већом лабилношћу комплекса паладијума од комплекса платине. Због тога је правilan избор лиганада јако важан, јер се сматра да се употребом хелатних лиганада редукује реактивност паладијумовог јона.

Имајући у виду наведене чињенице у оквиру предложене теме за израду докторске дисертације, предвиђена је синтеза и структурна карактеризација нових пропилиндамиских деривата валина, фенилаланина и леуцина, као и комплекса паладијум(II) јона са поменутим лигандима, испитивање њихове антимикробне и антитуморске активности, као и интеракција са биолошки активним молекулима. Очекивани резултати у оквиру ове дисертације могу дати

допринос у области Бионеогранске и Координационе хемије добијањем нових комплекса паладијум(II) јона као потенцијалних антимикробних и антитуморских агенаса.

Веза са досадашњим истраживањима

Ђорђе С. Петровић је члан истраживачке групе за Неогранску хемију у оквиру Института за хемију Природно-математичког факултета у Крагујевцу, која се бави синтезом, карактеризацијом и испитивањем биолошке активности комплекса јона метала који углавном припадају платинској групи метала. Предмет научних истраживања кандидата Ђорђа С. Петровића је синтеза и карактеризација нових комплекса паладијум(II) јона са пропилиендиаминским дериватима валина, фенилаланина и леуцина као лигандима. У оквиру докторске дисертације биће испитана антимикробна и антитуморска активност новосинтетисаних лиганада (пропилиендиаминских деривата валина, фенилаланина и леуцина) и њима одговарајућих комплекса паладијум(II) јона, али и механизам њиховог деловања и интеракције синтетисаних комплекса са биолошки важним молекулима (CT-DNK, албумин), што ће допринети бољем разумевању деловања ових једињења и њиховој потенцијалној примени као фармаколошких агенаса.

2. Образложение предмета, метода и циља који уверљиво упућују да је предложена тема од значаја за развој науке

Предмет, циљеви и хипотезе ове дисертације обухватају следеће:

- Претходно помешани водени раствор натријум-хидроксида и аминокиселина валина, фенилаланина или леуцина се рефлуктује уз додавање 1,3-дигломпропана и безводног натријум-карбоната при чему се добија (*S,S*)-пропилиендиамин-*N,N'*-ди-2-(3-метил)-бутанска, (*S,S*)-пропилиендиамин-*N,N'*-ди-2-(2-бензил)-етанска или (*S,S*)-пропилиендиамин-*N,N'*-ди-2-(4-метил)-пентанска киселина, која затим реакцијом естерификације са апсолутним алкохолом (етанол, *n*-пропанол, *n*-бутанол, *n*-пентанол) даје одговарајуће естре који су коришћени као лиганди.
- Реакцијом *O,O'*-диалкил естара (*S,S*)-пропилиендиамин-*N,N'*-ди-2-(3-метил)-бутанске, *O,O'*-диалкил естара (*S,S*)-пропилиендиамин-*N,N'*-ди-2-(2-бензил)-етанске или *O,O'*-диалкил естара (*S,S*)-пропилиендиамин-*N,N'*-ди-2-(4-метил)-пентанске киселине са паладијум(II) јоном добијају се комплекси квадратно-планарне геометријске структуре, где се молекули лиганада везују бидентатно за паладијум(II) јон преко два атома азота из пропилиендиаминског моста.
- Структуре добијених лиганада и комплекса биће окарактерисане елементалном микроанализом, инфрацрвеном спектроскопијом, ^1H и ^{13}C нуклеарно-магнетно-резонанционом спектроскопијом, као и ДФТ методом. Структура лиганада (*S,S*)-пропилиендиамин-*N,N'*-ди-2-(3-метил)-бутанске киселине је потврђена рендгенском структурном анализом.
- Испитиваће се антимикробна активност новосинтетисаних лиганада и комплекса.
- Испитивањем антитуморске активности добијених комплекса очекује се да одговарајући комплекси покажу активност која се може упоредити са активношћу *cis*-платине.
- Интеракције комплекса са DNK проучаваће се помоћу UV-Vis спектрофотометрије у циљу одређивања константе везивања (K_b) и помоћу флуоресцентне спектроскопије. Очекује се да комплекси интерагују са DNK.
- Активност комплекса ће такође бити потврђена и молекулском „docking“ анализом.

Методе истраживања

Основне методе истраживања у оквиру ове докторске дисертације обухватају синтезу и карактеризацију нових пропилендиаминских деривата валина, фенилаланина и леуцина као и њима одговарајућих комплекса паладијум(II) јона. Карактеризација се ради помоћу елементалне микроанализе, инфрацрвене спектроскопије, ^1H и ^{13}C нуклеарно-магнетно-резонанционе спектроскопије и рендгенске структурне анализе. Следећа фаза истраживања биће усмерена на испитивање антимикробне и антитуморске активности новосинтетисаних једињења. Такође, проучаваће се интеракције комплекса са DNK помоћу UV-Vis спектрофотометрије у циљу одређивања константе везивања (K_b) и помоћу флуоресцентне спектроскопије, а добијени резултати биће потврђени молекулском „doking“ анализом.

Оквирни садржај докторске дисертације

У Општем делу докторске дисертације биће приказан значај комплексних једињења различитих јона метала у медицини, са посебним нагласком на комплексе јона паладијума(II) и значај пропилендиаминских лиганада за синтезу биолошки активних једињења. У Експерименталном делу дисертације, детаљно ће бити описаны поступци за синтезу пропилендиаминских деривата валина, фенилаланина и леуцина као лиганада, као и њима одговарајућих комплекса паладијум(II) јона. У овом делу дисертације ће бити описане и методе за структурну карактеризацију добијених једињења и методе за испитивање њихове биолошке активности. У делу дисертације који се односи на Резултате и Дискусију биће приказани резултати спектроскопске, ДФТ и кристалографске карактеризације новосинтетисаних лиганада и комплекса, резултати добијени испитивањем њихове антимикробне и антитуморске активности, као и резултати испитивања интеракција са биолошки значајним молекулима (CT-DNK, албумин), како теоријским тако и експерименталним методама.

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

Увидом у научна истраживања и резултате кандидата Ђорђа С. Петровића, Комисија закључује да је предложена тема докторске дисертације „**СИНТЕЗА, СТРУКТУРНА, ТЕОРИЈСКА И БИОЛОШКА ИСПИТИВАЊА ПАЛАДИЈУМ(II) КОМПЛЕКСА СА НЕКИМ АМИНОКИСЕЛИНСКИМ ДЕРИВАТИМА ПРОПИЛЕНДИАМИНА**“ оригинална идеја.

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

Паладијум(II) јон спада у групу меких Луисових киселина, па стога има изражену тежњу да гради стабилне комплексе са меким Луисовим базама, као што су лиганди са сумпором и азотом као донорским атомом, градећи комплексе квадратно-планарне структуре. Многи молекули који у својој структури садрже атоме азота, сумпора и/или кисеоника, показују биолошку активност која је од великог значаја за даљи развој науке, као и практичну примену у медицини. Такви молекули су и деривати пропилендиамина са аминокиселинама. Због поседовања атома азота у својој структури ови типови молекула представљају погодне лиганде за координовање са паладијум(II) јоном. Очекује се да ће комплекси паладијума са овим лигандима показати значајну како антимикробну, тако и антитуморску активност остварујући интеракцију са DNK.

У циљу синтезе нових комплекса метала који ће имати већу ефикасност а мање нежељених ефеката у односу на већ примењена једињења у медицини као антитуморски и антимикробни агенси, у овој дисертацији биће описана синтеза, спектроскопска (^1H и ^{13}C NMR, IR), кристалографска и карактеризација ДФТ методом новосинтетисаних лиганада и комплекса. Такође ће се испитивати и антимикробна и антитуморска активност новосинтетисаних једињења. У циљу одређивања механизма деловања синтетисаних комплекса, испитиваће се њихове интеракције са биолошким значајним молекулима (CT-DNK, албумин) помоћу Uv-Vis спектрофотометрије и флуоресцентне спектроскопије, а механизми деловања биће потврђени и молекулском docking анализом.

5. Предложени ментор израде докторске дисертације

Институт за хемију Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу је за ментора ове докторске дисертације предложио др Верицу В. Јевтић, ванредног професора Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу.

Образложение: Др Верица В. Јевтић се бави истраживањима из у же научне области Неорганска хемија, и до сада има преко 40 публикованих радова у реномираним часописима са SCI листе, као и већи број саопштења на међународним и националним научним конференцијама. Успешно се бави синтезом и карактеризацијом комплекса прелазних метала, испитивањем њихове антимикробне и антитуморске активности и интеракција са биомолекулима, пептидима и нуклеинским киселинама.

На основу горе наведених чињеница, имајући у виду циљеве и очекivanе резултате ове дисертације, сматрамо да др Верица В. Јевтић испуњава услове за ментора ове докторске дисертације.

Научна област докторске дисертације

Предложена докторска дисертација припада ужој научној области Неорганска хемија.

Научна област чланова комисије

Чланови комисије се баве истраживањима у областима Неорганске и Опште хемије. Др Верица В. Јевтић (ментор) је ванредни професор на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу, др Биљана Петровић је редовни професор на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу, др Јелена Польаревић је доцент на Хемијском факултету Универзитета у Београду.

6. Кратка биографија кандидата

Ђорђе С. Петровић је рођен 02.08.1992. године у Крагујевцу, где је завршио Основну школу „Радоје Домановић“. Школовање је наставио у Првој крагујевачкој гимназији, смер математички. Природно-математички факултет у Крагујевцу уписао је 2011. године, на Институту за хемију, где завршава основне академске студије, смер истраживање и развој. Мастер академске студије уписао је на истом факултету 2017. године, смер истраживање и развој. Поменути ниво студија завршио је 2018. године.

Докторске академске студије Ђорђе Петровић уписао је 2018. године на Природно-математичком факултету у Крагујевцу, смер - неорганска хемија, а као наставника саветника изабрао је проф. др Верицу Јевтић. Своја истраживања усмерава на синтезу нових комплекса паладијума(II) и њихову карактеризацију. Тренутно је на трећој години докторских академских студија на којима је положио све планом и програмом предвиђене испите са просечном оценом 10,00. Од јануара 2019. године запослен је на Природно-математичком факултету у Крагујевцу као истраживач-приправник на пројекту Министарства просвете, науке и технолошког развоја бр. ОН 172016 („Синтеза, моделовање, физичко-хемијске и биолошке особине органских једињења и одговарајућих комплекса метала”, руководилац пројекта: проф. др Срећко Трифуновић), а од 2020. запослен је по уговору поменутог Министарства (број: 451-03-2824/2019-14/2 за 2020. годину и 451-03-1766/2020-14/1 за 2021. годину).

Као истраживач ангажован је у настави, учествовао је у извођењу вежби из предмета Хемија за студенте физике (школска година 2019/2020. и 2020/2021.), Неорганска хемија 1 (школска година 2019/2020.), Бионеорганска хемија (школска година 2019/2020. и 2020/2021.) на мастер академским студијама хемије. Члан је Српског хемијског друштва и Српског кристалографског друштва. Поред материјег, говори и енглески језик (Б ниво).

Ђорђе С. Петровић се бави научно-истраживачким радом из области неорганске хемије. Предмет научних истраживања на којима је ангажован у Институту за хемију у Крагујевцу је синтеза комплекса паладијума, њихова карактеризација, интеракције са дезоксирибонуклеинском киселином и говеђим серумом албуmina, као и интеракције са важним биомолекулима. До сада има 3 објављена научна рада у часописима од међународног значаја (два из категорије M22, један из категорије M23), три саопштења на иностраним конференцијама (категорија M34) и два саопштење на националној конференцији (категорија M64).

7. Преглед научно-истраживачког рада кандидата

Кандидат до сада има 3 рада публикована у истакнутим међународним часописима (2 категорије M22 и 1 категорије M23) Поред тога има 5 научних саопштења на међународним и националним конференцијама.

Списак публикација кандидата

1. Научни радови публиковани у часописима међународног значаја:

- 1.1. Jovičić-Milić S. Sandra, Jevtić V. Verica, Stojković Lj. Danijela, Petrović S. Đorđe, Avdović H. Edina, Marković S. Zoran, Radojević D. Ivana, Čomić R. Ljiljana, Mladenović S. Violeta, Synthesis, characterization and antimicrobial activity of palladium(II) complexes with *O,O'*-dialkyl esters of (*S,S*)-ethylenediamine-*N,N'*-di-(3,3'-1H-indol-3yl)-propionic acid, *Inorganica Chimica Acta*, 510 (2020) 119743, DOI: 10.1016/j.ica.2020.119743. (M22)
- 1.2. Jovicic-Milic S. Sandra, Jevtic V. Verica, Avdovic H. Edina, Petrovic Biljana, Medjedovic Milica, Petrovic S. Djordje, Milovanovic Marija, Milovanovic Jelena, Arsenijevic Nebojsa; Stojkovic Lj. Danijela, Radic P. Gordana, Stankovic J. Milos, DNA binding, molecular docking study and antitumor activity of [PdCl₂(R₂-(S,S)-eddtrp)] complexes, *Monatshefte fuer Chemie* 152 (2021) 951-958, DOI:10.1007/s00706-021-02820-9 (M23)

- 1.3. **Petrović S. Đorđe**, Jovičić Milić S. Sandra, Đukić B. Maja, Radojević D. Ivana, Jelić M. Ratomir, Jurišević M. Milena, Radić P. Gordana, Gajović M. Nevena, Arsenijević N. Nebojša, Jovanović P. Ivan, Marković V. Nenad, Stojković Lj. Danijela, Jevtić V. Verica, Synthesis characterization, HSA/DNA binding, cytotoxicity study, and antimicrobial activity of new palladium(II) complexes with some esters of (S,S)-propylenediamine-N,N'-di-2-(3-methyl)butanoic acid, *Inorganica Chimica Acta*, 528 (2021) 120601, DOI: 10.1016/j.ica.2021.120601, (M22)
2. Научна саопштења на домаћим и међународним конференцијама штампана у изводу (M64 и M34)
- 2.1. **Ђ. Петровић**, Д. Стојковић, С. Јовићић, М. Касаловић, Синтеза и карактеризација бутил естра (S,S)-етилендиамин-N,N'-ди-(2,2'-ди(4-хидрокси-бензил))-сирћетне киселине и одговарајућег паладијум(II)-комплекса, VI Конференција младих хемичара Србије, Београд, 2018 (M64).
- 2.2. Sandra S. Jovičić Milić, Verica V. Jevtić, Nenad L. Vuković, Miroslava Kačániová, Srećko R. Trifunović, Edina H. Avdović, **Đorđe S. Petrović**, Marijana P. Kasalović, Gordana P. Radić, *Synthesis and characterization of new palladium(II) complex with 2-amino-5-methyl-4-phenylthiazole*, 13th Students' Congress of SCTM, Skopje, Republic of N. Macedonia, 2019, ISBN: 978-9989-760-17-4 (M34).
- 2.3. S. S. Jovičić Milić, E. H. Avdović, V. V. Jevtić, **Đ. S. Petrović**, D. Dimić, J. M. Dimitrić Marković, I. Potočnák, S. R. Trifunović, *Synthesis and crystal structure of new octapamin derivative of coumarin*, XXVI Conference of the Serbian crystallographic society, Silver Lake 2019, p. 44, ISBN: 978-86-912959-5-0 (M64).
- 2.4. **Đ. S. Petrović**, G. P. Radić, D. LJ. Stojković, S. R. Trifunović, E. H. Avdović, S. S. Jovičić, *Synthesis and characterization of palladium(II)-complexes with some O,O'-dialkyl esters of 1,3--propylenediamine-N,N'-di-2-(3-methyl)-butanoic acid*, XXI Mendeleev Congress on General and Applied Chemistry, Saint Petersburg, 2019, p. 213, ISBN-978-5-6043248-4-4 (M34).
- 2.5. S. R. Trifunović, V. V. Jevtić, S. S. Jovičić, L. N. Vuković, **Đ. S. Petrović**, Miroslava Kačániová, *Synthesis and characterization of new palladium(II)-complexes with some thiazoles*, XXI Mendeleev Congress on General and Applied Chemistry, Saint Petersburg, 2019, p. 213, ISBN-978-5-6043248-4-4 (M34).

ЗАКЉУЧАК

Ђорђе С. Петровић има звање мастер хемичара који је стекао на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу. Школске 2018/2019. године је уписао Докторске академске студије на истом Факултету, на студијској групи Хемија и положио је све испите прописане планом и програмом студија са просечном оценом 10. Кандидат активно ради на изради докторске дисертације. Објавио је један рад у часопису са SCI листе, који се директно односи на истраживања предложена у оквиру теме докторске дисертације (категорије M22). На основу свега изложеног Комисија закључује да је предложена тема докторске дисертације

„СИНТЕЗА, СТРУКТУРНА, ТЕОРИЈСКА И БИОЛОШКА ИСПИТИВАЊА ПАЛАДИЈУМ(II) КОМПЛЕКСА СА НЕКИМ АМИНОКИСЕЛИНСКИМ ДЕРИВАТИМА ПРОПИЛЕНДИАМИНА“

оригинална и значајна са научне тачке гледишта. Такође, сматрамо да кандидат Ђорђе С. Петровић испуњава све услове за успешан рад и реализацију наведене теме. За ментора докторске дисертације се предлаже др Верица Јевтић, ванредни професор Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу.

У Крагујевцу и Београду, 20. октобар 2021. године

КОМИСИЈА

Верица Јевтић

др Верица В. Јевтић, ванредни професор
-предложени ментор-

Природно-математички факултет

Универзитет у Крагујевцу

Ужа научна област: Неорганска хемија

Биљана Петровић

др Биљана Петровић, редовни професор
- председник комисије -

Природно-математички факултет

Универзитет у Крагујевцу

Ужа научна област: Неорганска хемија

Јелена Пљајаревић

др Јелена Пљајаревић, доцент
Хемијски факултет
Универзитет у Београду
Ужа научна област: Општа и неорганска хемија



НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

И

ВЕЋУ КАТЕДРЕ ИНСТИТУТА ЗА ХЕМИЈУ
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

Извештај о оцени научне заснованости теме и испуњености услова кандидата за израду докторске дисертације са темом: „**СИНТЕЗА, СТРУКТУРНА, ТЕОРИЈСКА И БИОЛОШКА ИСПИТИВАЊА ПАЛАДИЈУМ(II) КОМПЛЕКСА СА НЕКИМ АМИНОКИСЕЛИНСКИМ ДЕРИВАТИМА ПРОПИЛЕНДИАМИНА**“ кандидата **Ђорђа Петровића** задовољава критеријуме прописане Законом о високом образовању, Правилником о пријави, изради и одбрани докторске дисертације Универзитета у Крагујевцу, Правилником о докторским академским студијама на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу и Правилником о пријави, изради и одбрани докторске дисертације на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу.

У Крагујевцу,

19.10.2021. године

Руководилац докторских студија

на Институту за хемију

Адељор

Проф. др Биљана Петровић

штога сим

J. M.