

08.03.2021.

П	С	Г	ФЕНОМ
03	150/13	-	-

Изјутра сима
Димитар

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 27. јануара 2021. године (број одлуке: 70/XXII-1), предложени смо, а на седници Већа за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 10. фебруара 2021. године (број одлуке: IV-01-94/17), именовани смо за чланове Комисије за подношење извештаја за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата **Сандре С. Јовичић Милић** за израду докторске дисертације под насловом: „**СИНТЕЗА, СТРУКТУРНА, ТЕОРИЈСКА И БИОЛОШКА ИСПИТИВАЊА КОМПЛЕКСА ПАЛАДИЈУМ(II) ЈОНА СА ЕТИЛЕНДИАМИНСКИМ ДЕРИВАТИМА ТРИПТОФАНА И СУПСТИТУИСАНИМ 2-АМИНОТИАЗОЛИМА**“.

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 примењене 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 неке врсте 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 анализи 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 паладијумског центра.

Имајући у виду наведене чињенице у оквиру предложене теме за докторску дисертацију, предвиђена је синтеза и структурна карактеризација нових етилендиаминских деривата триптофана као и комплекса паладијум(II) јона са поменутим лигандима, али и комплекса паладијум(II) јона са супституисаним дериватима тиазола, испитивање њихове антимикробне и антитуморске активности, као и интеракција са биолошки активним молекулима. Очекивани резултати у оквиру ове дисертације могу дати допринос у области

Бионеорганске и Координационе хемије добијањем нових комплекса паладијум(II) јона као потенцијалних антимикробних и антитуморских агенаса.

Веза са досадашњим истраживањима

Сандра С. Јовићић Милић је члан истраживачке групе за Неорганску 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 Сандре С. Јовићић Милић је синтеза и карактеризација нових комплекса паладијум(II) јона са етилендиаминским дериватима триптофана и супституисаним 2-аминотиазолима као лигандима. У оквиру докторске дисертације биће испитана антимикробна и антитуморска активност новосинтетисаних лиганада (етилендиаминских деривата триптофана) и њима одговарајућих комплекса паладијума, као и комплекса паладијум(II) јона са супституисаним дериватима тиазола, 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. Образложење 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 аминокиселине триптофан се рефлуктује уз додавање 1,2-дибромпропана и безводног натријум-карбоната при чему се добија (*S,S*)-етилендиамин-*N,N'*-ди-(3,3'-1Н-индол-3ил)-пропионска киселина која затим реакцијом естерификације са апсолутним алкохолом (етанол, n-пропанол, n-бутанол, n-пентанол) даје одговарајуће естре који се користе као лиганди.
- Реакцијом *O,O'*-диалкилестара (*S,S*)-етилендиамин-*N,N'*-ди-(3,3'-1Н-индол-3ил)-пропионске 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 етилендиамиског моста.
- Супституисани 2-аминотиазоли координују се за паладијум(II) јон монодентатно преко азотовог атома хетероцикличног прстена. Јони паладијума са лигандом реагују у односу 1:2.
- Структуре добијених лиганада и комплекса биће окарактерисане елементалном микроанализом, инфрацрвеном спектроскопијом, ¹H и ¹³C нуклеарно-магнетно-резонанционом спектроскопијом, као и ДФТ методом. Структура комплекса паладијум(II) јона са 2-амино супституисаним дериватом тиазола је потврђена рендгенском структурном анализом.
- Испитиваће се и 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 ДНК проучаваће се помоћу UV-Vis спектрофотометрије у циљу одређивања константе везивања (K_b) и помоћу флуоресцентне спектроскопије. Очекује се да комплекси интерагују са ДНК.
- 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 етилендиаминских деривата триптофана као и њима одговарајућих комплекса паладијум(II) јона, као и комплекса паладијум(II) јона са супституисаним 2-аминотиазолима као лигандима, помоћу елементалне микроанализе, инфрацрвене спектроскопије, ^1H и ^{13}C нуклеарно-магнетно-резонанционе спектроскопије и рендгенске структурне анализе у случају комплекса паладијума са супституисаним тиазолима. 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 docking 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), значај етилендиаминских лиганада, као и значај и примена тизола и њихових супституисаних деривата за синтезу биолошки активних једињења. У Експерименталном делу дисертације, детаљно ће бити описани поступци за синтезу етилендиаминских деривата триптофана као лиганада, као и њима одговарајућих комплекса паладијум(II) јона. Такође ће бити описан и поступак синтезе комплекса паладијум(II) јона са супституисаним 2-аминотиазолима. 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 Сандре С. Јовичић Милић, Комисија закључује да је предложена тема докторске дисертације „СИНТЕЗА, СТРУКТУРНА, ТЕОРИЈСКА И БИОЛОШКА ИСПИТИВАЊА КОМПЛЕКСА ПАЛАДИЈУМ(II) ЈОНА СА ЕТИЛЕНДИАМИНСКИМ ДЕРИВАТИМА ТРИПТОФАНА И СУПСТИТУИСАНИМ 2-АМИНОТИАЗОЛИМА“ 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, на пример, деривати етилендиамина и тиазоли. Због поседовања атома азота у својој структури оба типа 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 ДНК.

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 биолошки 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 Верицу В. Јевтић се бави истраживањима из уже 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 очекиване резултате ове дисертације, сматрамо да др Верица В. Јевтић испуњава услове за ментора ове докторске дисертације.

Научна област докторске дисертације

Предложена докторска дисертација припада ужо 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 Едина Авдoviћ је научни сарадник на Институту за информационе технологије Универзитета у Крагујевцу, др Јелена Польаревић је доцент на Хемијском факултету Универзитета у Београду.

6. Кратка биографија кандидата

Сандра С. Јовићић Милић је рођена 06.04.1988. године у Крагујевцу. Основну школу завршила је 2003. године у Крагујевцу, а средњу Медицинску школу - смер фармацеутски техничар 2007. године такође у Крагујевцу. Природно-математички факултет у Крагујевцу, група хемија, уписала је школске 2007/2008 године где је дипломирала 25.10.2011. године са просечном оценом 8,75, а након тога је завршила и Мастер академске студије 21.09.2012. на истом факултету са просечном оценом 9,56. Од 2012. до 2018. године радила је у компанији ФЦА Србија. Докторске академске студије хемије уписала је школске 2013/2014 године на Природно-математичком факултету у Крагујевцу. Почиње са радом на Природно-математичком факултету, Универзитета у Крагујевцу 2018. године као истраживач приправник и учествује у извођењу практичне наставе из предмета Хемија (за студенте физике) и Међународне норме стандардизације и акредитације школске 2019/2020 године, као и Хемија (за студенте физике) и Бионеорганска хемија школске 2020/2021. Учествовала је у пројекту бр. 172016 под називом „Синтеза, моделовање, физичко-хемијске и биолошке особине органских једињења и одговарајућих комплекса метала“. Такође је учесник пројекта Multilateral Scientific and technological cooperation in the Danube region 2020 – 2021 под називом “Metal-microorganisms’ interactions as a basis for progressive biotechnological processes” No. 337-00-00322-2019-09/107.

До сада има један публикован рад у часопису са SCI листе.

7. Преглед научно-истраживачког рада кандидата

Кандидат до сада има 1 рад публикован у истакнутом међународном часопису (категорије M22) Поред тога има 8 научних саопштења на међународним и националним конференцијама.

Списак публикација кандидата

1. Научни радови публиковани у часописима међународног значаја (M22):

- 1.1. S. S. Jovićić Milić, V. V. Jevtić, D. Lj. Stojković, Đ. S. Petrović, E. H. Avdović, Z. S. Marković, I. D. Radojević, Lj. Čomić, V. S. Mladenović, 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
ISSN: 0020-1693,
IF₂₀₁₉=2,304, област: Chemistry, Inorganic & Nuclear (20/45), (M22)

2. Научна саопштења на домаћим и међународним конференцијама штампана у изводу (М34 и М64)

- 2.1. D. Lj. Stojković, V. V. Jevtić, S. R. Trifunović, N. L. Vuković, M. Vukić, I. Potočnák, E. H. Avdović, **S. Jovičić**, *Synthesis and crystal structure of 3-(1-(3-hydroxypropylamino) ethylidene) chroman-2,4-dione*, XXIII Conference of the Serbian Crystallographic Society, Andrevlje, 2016, p. 85. ISBN: 978-86-912959-3-6, **M64**
- 2.2. D. Lj. Stojković, V. V. Jevtić, S. R. Trifunović, N. Vuković, M. D. Vukić, O. R. Klisurić, E. H. Avdović, **S. Jovičić**, *Synthesis and crystal structure of methyl ester of phenylalanine ammonium-thiocyanate*, XXIII Conference of the Serbian Crystallographic Society, Vršac, 2017, p. 27. **M64**
- 2.3. E. H. Avdović, V. V. Jevtić, M. P. Kasalović, D. Lj. Stojković, **S. Jovičić**, N. Vuković, Z. Marković, I. Potočnák, S. R. Trifunović, *Synthesis and crystal structure of 3-(1-m-toluidino-ethylidene)-chromane-2,4-dione*, XXV Conference of the Serbian crystallographic society, Bajina Bašta, 2018, p. 47. **M64**
- 2.4. Ђ. Петровић, Д. Стојковић, **С. Јовичић**, М. Касаловић, *Синтеза и карактеризација бутил естера (S,S)-етилендиамин-N,N'-ди-(2,2'-ди(4-хидрокси-бензил))-цирћетне киселине и одговарајућег паладијум(II)-комплекса*, VI Конференција младих хемичара Србије, Београд, 2018, **M64**
- 2.5. **Sandra 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**
- 2.6. **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, ISBN 978-86-912959-5-0, p. 44, **M64**
- 2.7. 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, ISBN-978-5-6043248-4-4, p. 213, **M34**
- 2.8. S. R. Trifunović, V. V. Jevtić, **S. S. Jovičić**, L. N. Vuković, Đ. S. Petrović, M. Kačániová, *Synthesis and characterization of new palladium(II)-complexes with some thiazole*, XXI Mendeleev Congress on General and Applied Chemistry, Saint Petersburg, 2019, ISBN-978-5-6043248-4-4, **M34**

ЗАКЉУЧАК

Сандра С. Јовићић Милић има звање мастер хемичара које је стекла на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу. Школске 2013/2014. године је уписала докторске академске студије на истом Факултету, на студијској групи Хемија и положила је све испите прописане планом и програмом студија са просечном оценом 10. Кандидат активно ради на изради докторске дисертације. Објавила 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 КОМПЛЕКСА ПАЛАДИЈУМ(II) ЈОНА СА ЕТИЛЕНДИАМИНСКИМ ДЕРИВАТИМА ТРИПТОФАНА И СУПСТИТУИСАНИМ 2-АМИНОТИАЗОЛИМА“

оригинална и значајна са научне тачке гледишта. Такође, сматрамо да кандидат Сандра С. Јовићић Милић 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, 18. фебруар 2021. године

КОМИСИЈА

Верица Јевтић

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

Природно-математички факултет
Универзитет у Крагујевцу
Ужа научна област: Неорганска хемија

Едина Авдовић

др Едина Авдовић, научни сарадник
- председник комисије -
Институт за Информационе Технологије
Универзитет у Крагујевцу
Научна област: Хемија

Јелена Пољаревић

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