

*Службени документ
Универзитета у Крагујевцу*

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

Предмет: Извештај Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације Сандре С. Јовичић Милић

На седници Наставно-научног већа Природно-математичког факултета у Крагујевцу одржаној 28.09.2022. године (број одлуке 470/VII-1) и седници Већа за природно-математичке науке одржаној 12.10.2022. године (број одлуке IV-01-754/11) донете су одлуке о именовању Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом:

„СИНТЕЗА, СТРУКТУРНА, ТЕОРИЈСКА И БИОЛОШКА ИСПИТИВАЊА
КОМПЛЕКСА ПАЛАДИЈУМ(II) ЈОНА СА ЕТИЛЕНДИАМИНСКИМ
ДЕРИВАТИМА ТРИПТОФАНА И СУПСТИТУИСАНИМ
2-АМИНОТИАЗОЛИМА”

кандидата Сандре С. Јовичић Милић, мастер хемичара.

Сандра Јовичић Милић је предала рукопис докторске дисертације под менторством проф. др Верице Јевтић, Наставно-научном већу Природно-математичког факултета на оцену и проверу. Чланови Комисије су имали детаљан увид у поменути рукопис, пажљиво га прегледали и проценили научни квалитет докторске дисертације, при чему су дали сугестије, предложили корекције и на тај начин побољшали квалитет научног материјала и добијених резултата у оквиру докторске дисертације.

Такође, на основу Извештаја о провери на плахијаризам докторске дисертације, достављеног дана 10.01.2023. године и Оцене ментора поменутог извештаја, а поштујући члан 7. Правилника о поступку провере на плахијаризам на Универзитету у Крагујевцу, чланови комисије су констатовали да је утврђено подударање текста искључиво последица цитата, библиографских података о коришћеној литератури, општих података и претходно публикованих резултата који су проистекли из докторске дисертације кандидата и уредно су цитирани у складу са академским правилима.

Кандидат је прихватио сугестије чланова Комисије чиме су се стекли услови да Комисија поднесе Наставно-научном већу Природно-математичког факултета следећи

ИЗВЕШТАЈ

1. Опис докторске дисертације

Докторска дисертација под насловом „Синтеза, структурна, теоријска и биолошка испитивања комплекса паладијум(II) јона са етилендиаминским дериватима триптофана и супституисаним 2-аминотиазолима” припада научној

области Хемија, ужој научној области Неорганска хемија. Задатак ове докторске дисертације је био представити синтезу, карактеризацију и биолошку активност комплекса паладијум(II) јона са диалкил естрима (*S,S*-етилендиамин-*N,N'*-ди-(3,3'-1Н-индол-3-ил) пропионске киселине дихлорхидрата и 2-амино-6-метилбензотиазолом и 2-амино-6-хлоробензотиазолом као лигандима.

Текст рукописа дисертације написан је на 97 страна и састоји се од следећих поглавља: Апстракт на српском и енглеском језику, Општи део, Циљ и задатак рада, Експериментални део, Резултати и дискусија, Закључак. Литература, Прилог и Биографија са библиографијом. У оквиру Прилога се могу видети подаци о 3 научна рада у оквиру којих су публиковани резултати ове докторске дисертације, списак слика, табела и шема. У поглављу Литература налази се списак од 153 референце. У оквиру текста дисертације налази се и 38 слика, 22 табеле и 11 шема.

Општи део описује улогу јона метала у живим системима и у медицини, са посебним освртом на платинску групу метала. Такође описан је механизам дејства цисплатине, као првог употребљеног цитостатика, али су приказани и новији лекови, аналоги цисплатине који су у употреби у лечењу. Такође је описана улога комплекса паладијум(II) јона у лечењу карцинома. Дат је опис и начин деловања многих једињења остваривањем везе са DNA молекулом. Како је тема ове докторске дисертације и антимикробна активност описан је и утицај микроорганизама на квалитет живота, али и улога и деловања антибиотика.

Експериментални део приказује начин синтезе четири лиганда (диалкил естара (*S,S*-етилендиамин-*N,N'*-ди-(3,3'-1Н-индол-3-ил) пропионске киселине дихлорхидрата) као и начин синтезе комплекса паладијум(II) јона са овим лигандима, али и два комплекса паладијум(II) јона са 2-амино-6-метилбензотиазолом и 2-амино-6-хлоробензотиазолом који су коришћени као комерцијални лиганди, као и коришћене методе за карактеризацију свих новосинтетисаних једињења. Такође, описане су и методе коришћене за одређивање *in vitro* антимикробне и антитуморске активности испитиваних лиганада и комплекса. Дат је и опис метода за одређивање интеракција комплекса паладијум(II) јона са DNA и serumом албумина, као и кинетичка мерења и метода молекулског докинга.

У поглављу **Резултати и дискусија** описан је општи поступак за синтезу и резултати карактеризације лиганада: *O,O'*-диалкил естара (*S,S*-етилендиамин-*N,N'*-ди-(3,3'-1Н-индол-3-ил) пропионске киселине дихидрохлорида и њихових паладијум(II) комплекса. Структуре новосинтетисаних једињења оптимизоване су методом функционала густине. Такође су приказани и резултати биолошке активности свих новосинтетисаних једињења - *in vitro* антимикробне активности која је одређена на 19 врста микроорганизама и *in vitro* антитуморске активности према две ћелијске линије. Резултати испитивања интеракције комплекса са молекулом CT-DNA такође су приказани у овом делу текста, а сви ови експериментално добијени резултати потврђени су методом молекулског докинга. У другом делу поглавља **Резултати и дискусија** приказан је општи поступак сунтезе као и резултати карактеризације два комплекса паладијум(II) јона са дериватима 2-аминотиазола као лигандима (2-амино-6-метилбензотиазолом и 2-амино-6-хлоробензотиазолом). Структура ди(2-амино-6-хлоробензотиазол)дихлоридопаладата(II) је потврђена и на основу резултата рендгенске структурне анализе. У оквиру овог дела текста приказани су и резултати *in vitro* антимикробне активности која је одређена на 11 врста микроорганизама и *in vitro* антитуморске активности према релевантним ћелијским линијама, као и индекс селективности и потенцијални механизми ћелијске смрти након третмана испитиваним комплексом. Резултати проучавања реакција супституције паладијум(II) комплекса са нуклеофилима, као што је конституент DNA (5'GMP),

трипептид глутатион (GSH) и аминокиселина (L-Met) и резултати интеракција са молекулом CT-DNA и говеђим серумом албумина приказани су у овом делу текста.

У поглављу **Закључак** сумирани су резултати истраживања проистекли из ове докторске дисертације. Ови резултати могу помоћи у синтези нових биолошки активних комплекса платинске групе метала.

2. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Са Розенберговим открићем цисплатине и њене антитуморске активности настаје прекретница у лечењу карцинома. Употреба цисплатине је ипак ограничена како због резистенције неких тумора на овај лек, тако и због њених нежељених ефеката који се испољавају у виду повраћања, опадања косе, неуротоксичности и нефротоксичности, па је главни циљ истраживача у овој области проналажење комплекса са ширим спектром деловања, мањом резистентношћу и мањом токсичношћу у односу на цисплатину. Синтетисани су пре свега анализи цисплатине, али само неколицина њих је и ушла у употребу као лек. Међутим, комплексна једињења других јона прелазних метала почела су интензивно да се испитују као агенси за лечење ових оболења.

За једињена паладијума(II) се може рећи да су структурни анализи једињења платине(II) због сличних хемијских особина. Комплекси платине су стабилнији, док комплекси паладијум(II) јона подлежу хидролизи чак 1 000 000 пута брже, у чему се огледа њихова низка антиканцерогена активност. Иако су у први мах комплекси паладијума(II) показали слабију активност од комплекса платине(II) они су ипак даље испитивани, па се дошло до сазнања да поједињи комплекси паладијума имају активност сличну као и цисплатина.

Још један од водећих светских здравствених проблема су инфективне болести. Од Флеминговог открића пеницилина, који је први ефикасан лек у терапији бактеријских инфекција, забележено је повећано интересовање за синтезу нових једињења са ширим спектром деловања. Појава резистенције у многоме отежава лечење па је то још један од разлога зашто је истраживање на овом пољу јако битно. Синтеза и истраживање нових антимикробних агенаса је од великог значаја, а многа једињења паладијума(II) су показала значајну антимикробну активност.

Имајући то у виду, предмет истраживања кандидата Сандре Јовичић Милић у оквиру докторске дисертације био је усмерен ка синтези и карактеризацији нових комплекса паладијум(II) јона са етилендиаминским дериватима триптофана и дериватима 2-амиnotinазола. Истраживање је обухватило и испитивање реакција нуклеофилне супституције комплекса са биолошки релевантним молекулима (као што су L-Met, 5'-GMP, GSH) и испитивање интеракција комплекса са биомолекулима (CT-DNA и BSA) применом различитих експерименталних метода и молекулским докингом. Такође, испитивана је и потенцијална биолошка активност, како антимикробна, тако и антитуморска активност свих новосинтетисаних једињења, а нека од њих су показала обећавајуће резултате.

На основу свега наведеног, Комисија констатује да су у овој Докторској дисертацији представљени резултати добијени истраживањем врло актуелне области у оквиру неорганске хемије, који могу бити од значаја и другим научним гранама.

3. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада

У оквиру докторске дисертације под насловом „Синтеза, структурна, теоријска и биолошка испитивања комплекса паладијум(II) јона са етилендиаминским дериватима триптофана и супституисаним 2-аминотиазолима” кандидата Сандре С. Јовичић Милић, урађена је синтеза и карактеризација нових лиганада и то четири естра O,O' -диалкил-(*S,S*)-етилендиамин-*N,N'*-ди-(3,3'-1Н-индол-Зил)-пропионат дихлорхидрата и њихова четири паладијум(II) комплекса. Такође, синтетисана су и два нова комплекса са дериватима 2-аминотиазола. Структуре свих новосинтетисаних једињења потврђене су различитим експерименталним методама (елементална микроанализа, IR, ^1H и ^{13}C NMR), док је структура комплекса ди(2-амино-6-хлоробензотиазол)дихлоридопаладата(II) потврђена рендгенском структурном анализом. Резултати антимикробне активности су показали да тестирани O,O' -диалкил естри (*S,S*)-етилендиамин-*N,N'*-ди-(3,3'-1Н-индол-Зил)-пропионске киселине дихлорхидрата и њихови паладијум(II) комплекси показују највећу активност према бактерији *Escherichia coli* ATCC 25922, док комплекси паладијум(II) јона са дериватима 2-аминотиазола показују добру активност према врстама *Staphylococcus aureus* и *Bacillus subtilis*. Резултати антитуморске активности су показали да комплекс паладијум(II) јона са O,O' -диетил-(*S,S*)-етилендиамин-*N,N'*-ди-(3,3'-1Н-индол-Зил)-пропионатом дихлорхидратом има скоро 6 пута нижу IC₅₀ вредност према ћелијама НСТ116 у поређењу са цисплатином. Комплекс паладијум(II) јона са 2-амино-6-метилбензотиазолом је показао највећи цитотоксички капацитет и цитотоксичку селективност на ћелијској линији мишијег колоректалног карцинома и овај комплекс доминантно индукује програмирану ћелијску смрт - апоптозу. Испитивана је и могућност везивања комплекса за CT-DNA. Високе вредности константи везивања (K_b) указују на добар афинитет везивања свих комплекса за CT-DNA, што је за комплексе паладијум(II) јона са естрима O,O' -диалкил-(*S,S*)-етилендиамин-*N,N'*-ди-(3,3'-1Н-индол-Зил)-пропионат дихлорхидрата потврђено и на основу резултата молекулског докинга. У случају комплекса паладијум(II) јона са дериватима 2-аминотиазола испитивана је и истеракција са говеђим серумом албумина (BSA) и на основу добијених резултата може се заклучити да се оба испитивана комплекса везују за BSA. У случају ових комплекса вршено је проучавање и супституционих реакција са конституентом DNA (5'GMP), трипептидом глутатионом (GSH) и аминокиселином (L-Met) применом stopped-flow методе. На основу добијених резултата може се закључити да ди(2-амино-6-хлоробензотиазол)дихлоридопаладат(II) показује већу реактивност у односу на други испитивани комплекс према свим одобраним нуклеофилима, што се може објаснити већом запремином метил групе која отежава приступ нуклеофила и успорава реакцију.

На основу Извештаја о провери оригиналности докторске дисертације и Оцене ментора поменутог извештаја, а поштујући члан 7. Правилника о поступку провере на плагијаризам на Универзитету у Крагујевцу, Комисија констатује да је утврђено подударање текста искључиво последица цитата, библиографских података о коришћеној литератури, општих података (ознаке, формуле, називи метода, уређаја и хемикалија) и претходно публикованих резултата који су проистекли из теме докторске дисертације, а уредно су цитирани у складу са академским правилима.

Након разматрања свих наведених чињеница, Комисија је закључила да је ова докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата Сандре Јовичић Милић.

4. Преглед остварених резултата рада кандидата

Сандра С. Јовићић Милић је у досадашњем научно-истраживачком раду постигла значајне резултате из уже научне области Неорганска хемија, што је потврђено већим бројем публикованих научних радова у часописима од међународног значаја (категорије M20). Поред тога, кандидат је учествовао и на међународним и националним научним конференцијама. Резултати досадашњег научно-истраживачког рада Сандре Јовићић Милић публиковани су у оквиру 5 радова у међународним часописима, 3 саопштења на међународним научним скуповима, 9 саопштења на националним научним скуповима, што укупно чини 17 библиографских јединица.

4.1. Списак научних радова публикованих у часописима од међународног значаја (M20):

4.1.1. 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, IF₂₀₂₀=2,304; M22

4.1.2. S. S. Jovićić Milić, V. V. Jevtić, E. H. Avdović, B. Petrović, M. Međedović, Đ. S. Petrović, M. Milovanović, J. Milovanović, N. Arsenijević, D. Lj. Stojković, G. P. Radić, M. J. Stanković, DNA binding, molecular docking study and antitumor activity of [PdCl₂(R₂-(*S,S*)-eddtrp)] complexes, *Monatshefte Fur Chemie* 152 (2021) 951-958.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s00706-021-02820-9>, IF₂₀₂₁=1,613; M23

4.1.3. S. S. Jovićić Milić, V. V. Jevtić, S. R. Radisavljević, B. V. Petrović, I. D. Radojević, I. R. Raković, Đ. S. Petrović, D. Lj. Stojković, M. Jurišević, N. Gajović, A. Petrović, N. Arsenijević, I. Jovanović, O. R. Klisurić, N. L. Vuković, M. Vukić, M. Kačániová, Synthesis, characterization, DNA interactions and biological activity of new palladium(II) complexes with some derivatives of 2-aminothiazoles, *Journal of Inorganic Biochemistry* 233 (2022) 111587.

DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2022.111857, IF₂₀₂₁ = 4,336; M21

4.1.4. Đ. S. Petrović, S. S. Jovićić Milić, M. B. Đukić, I. D. Radojević, R. M. Jelić, M. M. Jurišević, G. P. Radić, N. M. Gajović, N. N. Arsenijević, I. P. Jovanović, N. V. Marković, D. Lj. Stojković, V. V. Jevtić, 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: <https://doi.org/10.1016/j.ica.2021.120601>, IF₂₀₂₁=3,118 M22

4.1.5. D. Simić, M. Zarić, I. Nikolić, R. Živković-Zarić, P. Čanović, A. Kočović, I. Radojević, I. Raković, S. Jovićić Milić, Đ. Petrović, D. Stojković, N. Vuković, M. Kačániová, M. Vukić, V. Jevtić, Newly synthesized palladium(II) complexes with aminothiazole derivatives: *in vitro* study of antimicrobial activity and antitumor activity on the human prostate cancer cell line, *Dalton Transactions* (2022).

DOI: <https://doi.org/10.1039/d1dt03364f>, IF₂₀₂₁=4,569, M21

4.2. Списак научних саопштења на међународним конференцијама штампаним у изводу (М34):

4.2.1. S. Jovičić Milić, V. V. Jevtić, N. L. Vuković, M. Kačániová, S. R. Trifunović, E. H. Avdović, Đ. S. Petrović, M. P. Kasalović, G. 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

4.2.2. 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-propylene diamine-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

4.2.3. 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 thiazole*, XXI Mendeleev Congress on General and Applied Chemistry, Saint Petersburg, 2019, ISBN-978-5-6043248-4-4

4.3. Списак научних саопштења на националним конференцијама штампаним у изводу (М64):

4.3.1. 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

4.3.2. 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*, XXIV Conference of the Serbian Crystallographic Society, Vršac, 2017, p. 27, ISBN: 978-86-912959-3-6

4.3.3. 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-mtoluidino-ethylidene)-chromane-2,4-dione*, XXV Conference of the Serbian crystallographicsociety, Bajina Bašta, 2018, p. 47, ISBN: 978-86-912959-4-3

4.3.4. Đ. Petrović, D. Stojković, S. Jovičić, M. Kasalović, *Synthesis and characterization of butyl ester (S,S)-ethylenediamine-N,N'-di-(2,2'-di(4-hydroxy-benzyl))-acetic acid and the corresponding palladium(II) complex*, VI Conference of Young Chemists of Serbia, Belgrade, 2018, ISBN:978-86-7132-072-6

4.3.5. 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

4.3.6. D. Stojković, V. Jevtić, Đ. Petrović, S. Jovičić Milić, N. Vuković, M. Vukić, M. Đukić, O. Klisurić, *Synthesis and crystal structure of 2-acetylbutyrolactone with methyl ester of L-tryptophane*, XXVII Conference of the Serbian Crystallographic Society, Kragujevac, 2021, 28, ISBN: 978-86-6009-085-2

4.3.7. Đ. Petrović, V. Jevtić, S. Jovičić Milić, D. Stojković, O. Klisurić, *Synthesis and crystal structure of propylenediamine-N,N'-di-2-(3-methyl)-butanoate acid*, XXVII Conference of the Serbian Crystallographic Society, Kragujevac, 2021, 30, ISBN: 978-86-6009-085-2

4.3.8. S. Jovičić Milić, V. Jevtić, Đ. Petrović, D. Stojković, N. Vuković, M. Vukić, O. Klisurić, M. Kačániová, *Synthesis and crystal structure complex of palladium(II) ion with 2-amino-6-chlorobenzotiazole*, XXVII Conference of the Serbian Crystallographic Society, Kragujevac, 2021, 66, ISBN: 978-86-6009-085-2

4.3.9. D. Lj. Stojković, V. V. Jevtić, Đ. S. Petrović, S. S. Jovičić Milić, *Synthesis and characterization of platinum(II) complex with 2-amino-6-methylbenzo thiazole*, 8th Conference of Young Chemists of Serbia, Belgrade, 2022, 76, ISBN 978-86-7132-080-1

5. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Комисија је закључила да су сви задаци који су предвиђени приликом пријаве теме за израду докторске дисертације под насловом „Синтеза, структурна, теоријска и биолошка испитивања комплекса паладијум(II) јона са етилендиаминским дериватима триптофана и супституисаним 2-аминотиазолима” по обиму и квалитету добијених резултата у потпуности остварени, као и да резултати приказани у овој дисертацији представљају оригинални научни допринос.

6. Научни резултати докторске дисертације

Резултати научно-истраживачког рада кандидата Сандре Јовићић Милић у оквиру ове докторске дисертације објављени су у међународним часописима (један рад из категорије M21, један рад из категорије M22 и један рад из категорије M23). Укупан импакт фактор радова проистеклих из теме докторске дисертације је 8,253.

6.1. Научни радови публиковани у међународним часописима у оквиру теме докторске дисертације

6.1.1. S. S. Jovičić 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-3-yl)-propionic acid*, *Inorganica Chimica Acta* 510 (2020)119743

DOI:10.1016/j.ica.2020.119743, IF₂₀₂₀ = 2,304; M22

6.1.2. S. S. Jovičić Milić, V. V. Jevtić, E. H. Avdović, B. Petrović, M. Međedović, Đ. S. Petrović, M. Milovanović, J. Milovanović, N. Arsenijević, D. Lj. Stojković, G. P. Radić, M.

J. Stanković, DNA binding, molecular docking study and antitumor activity of [PdCl₂(R₂-*S,S*-eddtrp)] complexes, *Monatshefte Fur Chemie* 152 (2021) 951-958. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00706-021-02820-9>, IF₂₀₂₁=1,613; M23

6.1.3. S. S. Jovičić Milić, V. V. Jevtić, S. R. Radisavljević, B. V. Petrović, I. D. Radojević, I. R. Raković, Đ. S. Petrović, D. Lj. Stojković, M. Jurišević, N. Gajović, A. Petrović, N. Arsenijević, I. Jovanović, O. R. Klisurić, N. L. Vuković, M. Vukić, M. Kačániová, Synthesis, characterization, DNA interactions and biological activity of new palladium(II) complexes with some derivatives of 2-aminothiazoles, *Journal of Inorganic Biochemistry* 233 (2022) 111587.

DOI: [10.1016/j.jinorgbio.2022.111857](https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2022.111857), IF₂₀₂₁=4,336 M21

6.2. Саопштења на националним научним конференцијама штампаним у изводу (M64) у оквиру теме докторске дисертације:

6.2.1. S. Jovičić Milić, V. Jevtić, Đ. Petrović, D. Stojković, N. Vuković, M. Vukić, O. Klisurić, M. Kačániová, *Synthesis and crystal structure complex of palladium(II) ion with 2-amino-6-chlorobenzotiazole*, XXVII Conference of the Serbian Crystallographic Society, Kragujevac, 2021, 66, ISBN: 978-86-6009-085-2

7. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Предмет ове докторске дисертације била је синтеза и карактеризација нових паладијум(II) комплекса, испитивање механизма супституционих реакција са биолошки релевантним молекулима, испитивање врсте интеракције комплекса са биомолекулима (DNA, BSA), као и испитивање њихове потенцијалне биолошке активности. Имајући у виду наведене чињенице, Комисија констатује да су истраживања у оквиру ове докторске дисертације, од изузетног значаја пре свега за развој неорганске и бионареорганске хемије. Такође, на основу добијених резултата могу се предвидети и даља истраживања и каснија потенцијална примена једињења у терапијске сврхе.

8. Начин презентовања резултата научној јавности

Научни допринос ове докторске дисертације је потврђен публиковањем резултата у облику три научна рада у међународним часописима (један рад из категорије M21, један рад из категорије M22 и један рад из категорије M23).

Докторска дисертација написана је на 97 страни и садржи 38 слика, 22 табеле, 11 шема и 153 литература податка. Дисертација је по целинама подељена на: Апстракт, Општи део (1-18), Циљ и задатке рада (19-20), Експериментални део (21-38), Резултате и дискусију (39-83), Закључак (84-86), Литературу (87-97), Прилог и Биографију.

Такође, резултати добијени у оквиру ове дисертације биће презентовани и на јавној одбрани докторске дисертације, након прихватања овог извештаја од стране Наставно-научног већа Природно-математичког факултета и Већа за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

Поднети рукопис докторске дисертације кандидата **Сандре С. Јовићић Милић** под насловом „**Синтеза, структурна, теоријска и биолошка испитивања комплекса паладијум(II) јона са етилендиаминским дериватима триптофана и супституисаним 2-аминотиазолима**“ представља оригинални научни рад из у же научне области Неорганска хемија, урађен под менторством проф. др Верице Јевтић, ванредног професора Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу.

Докторска дисертација обухвата синтезу и карактеризацију нових лиганада етилендиаминских деривата триптофана и паладијум(II) комплекса са овим лигандима као и дериватима 2-аминотиазола, испитивање механизма супституционих реакција комплекса са биолошки релевантним нуклеофилима, испитивање интеракција комплекса са биомолекулима и *in vitro* испитивање потенцијалне антитуморске и антимикробне активности новосинтетисаних једињења. Додатно, инхибиторна активност комплекса са молекулом DNA изучавана је методом молекулског докина.

Резултати добијени у оквиру ове докторске дисертације публиковани су у оквиру **три научна рада** у часописима са SCI листе (један рад из категорије M21, један рад из категорије M22 и један рад из категорије M23, са укупним импакт фактором 8,253).

С обзиром на све наведене чињенице, сматрамо да су испуњени сви научни, стручни и административни услови за прихватање наведене докторске дисертације као оригиналног научног рада. Такође, предлажемо Наставно-научном већу Природно-математичког факултета и Већу за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу да кандидату **Сандри С. Јовићић Милић** одобри јавну одбрану докторске дисертације под наведеним насловом.

У Крагујевцу и Београду

27.01.2023. године

КОМИСИЈА

Гордана Радић
проф. др Гордана Радић – ванредни професор,

Председник комисије

Универзитет у Крагујевцу, Факултет медицинских наука,

Ужа научна област: Фармацеутска хемија

Едина Авдoviћ
др Едина Авдовић – научни сарадник

Члан комисије

Универзитет у Крагујевцу, Институт за информационе технологије

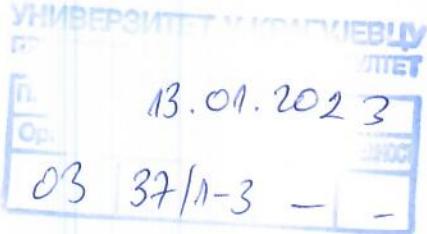
Научна област: Хемија

Јелена Польаревић
др Јелена Польаревић – доцент

Члан комисије

Универзитет у Београду – Хемијски факултет

Ужа научна област: Општа и неорганска хемија



ОЦЕНА МЕНТОРА О ИЗВЕШТАЈУ О ПРОВЕРИ ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ
ДИСЕРТАЦИЈЕ ОДНОСНО ДОКТОРСКОГ УМЕТНИЧКОГ ПРОЈЕКТА

НАЗИВ ДИСЕРТАЦИЈЕ	СИНТЕЗА, СТРУКТУРНА, ТЕОРИЈСКА И БИОЛОШКА ИСПИТИВАЊА КОМПЛЕКСА ПАЛАДИЈУМ(II) ЈОНА СА ЕТИЛЕНДИАМИНСКИМ ДЕРИВАТИМА ТРИПТОФАНА И СУПСТИТУИСАНИМ 2-АМИНОТИАЗОЛИМА
Кандидат	Сандра Јовићић Милић
Ментор	Проф. др Верица Јевтић
Датум пријема потпуног извештаја о провери оригиналности докторске дисертације, односно докторског уметничког пројекта	10. јануар 2023.

- Изјављујем да је ова докторска дисертација оригинално дело. Она представља резултат рада докторанда Санђре Јовићић Милић.
- Изјављујем да су у наведеној докторској дисертацији поштована академска правила цитирања и навођења извора.
- Софтвером којим је извршена провера оригиналности ове докторске дисертације пронађено је подударање текста у износу од 16%. Овај степен подударности искључиво је последица цитата, библиографских података о коришћеној литератури, општих података и претходно публикованих резултата који су проистекли из теме докторске дисертације, а уредно су цитирани. Ставка 1 са највећим процентом подударности (4%), као и ставка 3 (2%) односе се на радове у којима су публиковани резултати докторске дисертације, при чему су ови радови цитирани у складу са академским правилима. Највећа подударност у делу „Експериментални део“ односи се на приказане резултати карактеризације новосинтетисаних једињења и резултате њихових биолошких испитивања. Подударање текста у износу од укупно 6% (ставке 2, 5 и 6) односи се на насловну страну, идентификацију страну, захвалници, садржај, биографију, као и називе инструмената и једињења, скраћенице и формуле који су коришћени у истраживањима. Софтвер је такође регистровао подударност у делу „Литература“ (ставке 4, 7-10), као и у навођењу библиографских података (ставка 4).

На основу свега наведеног, а у складу са чланом 7. Правилника о поступку провере на плаџијаризам на Универзитету у Крагујевцу, изјављујем да извештај указује на оригиналност докторске дисертације, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

Датум: 12. 01. 2023.

МЕНТОР

Верица Јевтић

Проф. др Верица Јевтић

ванредни професор

Природно-математички факултет



НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

И

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

Извештај Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под називом „Синтеза, структурна, теоријска и биолошка испитивања комплекса паладијум(II) јона са етилендиаминским дериватима триптофана и супституисаним 2-аминотиазолима“ кандидата **Јовићић Милић Сандре**, 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.

Руководилац докторских студија
на Институту за хемију

Vladimir
Petrović

Digitally signed by Vladimir
Petrović
Date: 2023.01.27 15:22:08
+01'00'

др Владимир Петровић