

Институту саопштен
Милошевић

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ			
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА			
Број одлуке	29.01.2018		
Одлука	03	70/11	- -

**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 27.12. 2017. године (број одлуке: 960/XVIII-2), предложени смо, а на седници Већа за природно-математичке науке одржаној 11. 01. 2017. године (број одлуке: IV-01-1207/8), изабрани смо за чланове Комисије за подношење извештаја за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата за израду докторске дисертације под насловом:

„Синтеза, карактеризација и биолошка активност комплекса Pd(II) са етилендиаминским и кумаринским дериватима аминокиселина” кандидата Данијеле Љ. Стојковић, дипломираног хемичара, студента докторских академских студија. На основу података којима располажемо достављамо следећи

ИЗВЕШТАЈ

Комисија се у потпуности слаже са предложеним насловом, предметом и хипотезама докторске дисертације: **„Синтеза, карактеризација и биолошка активност комплекса Pd(II) са етилендиаминским и кумаринским дериватима аминокиселина”**.

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

Откриће цисплатине навело је научнике да синтетишу многе лекове засноване на платини, а који потенцијално могу бити мање токсични за здраво ткиво и који би показивати мању резистентност према неким туморима.

Велики број комплекса паладијума(II) је синтетисан због своје структурне аналогије са платина(II) комплексима. Комплекси паладијума(II) генерално показују нижу антитуморску активност од цисплатине, због њихове лабилније природе у односу на одговарајуће платина(II) комплекске. Сматра се да размена брзих лиганата смањује могућност да

комплекси паладијума(II) достигну биолошки циљ чиме повећавају и штетне ефекте на биохемијске процесе који се одвијају у здравим ћелијама.

Деривати кумарина имају велики значај и примену у медицинској хемији због свог широког спектра фармаколошке активности.

Истраживања су показала да комплексни метала са кумаринима показују значајну антикоагулативну, антимикробну и антитуморску активност. Међу комплексима са дериватима кумарина, комплекси паладијума(II) су привукли знатну пажњу због њихове значајне антитуморске активности.

Имајући ово у виду, одлучено је да истраживања буду усмерена управо ка синтези нових лиганата са различитим донорским атомима (етилендиаминских и кумаринских деривата) и одговарајућих паладијум(II) комплекса. Предложена докторска дисертација би се бавила синтезом, карактеризацијом и биолошким истраживањима нових етилендиаминских и кумаринских деривата и одговарајућих паладијум(II) комплекса. Обзиром да ови лиганди и комплекси нису довољно истражени са медицинског и биолошког аспекта, оквир ове дисертације обећава унапређење метода за синтезу нових лиганата и одговарајућих комплексних једињења паладијума(II), детаљније испитивање биолошке активности синтетисаних једињења чиме би испитивана једињења могла пронаћи значајно место у области бионеорганске хемије или пак као потенцијални лекови у лечењу неких малигних обољења.

Веза са досадашњим истраживањима

Данијела Љ. Стојковић је члан групе која се дужи низ година бави синтезом и карактеризацијом биолошки активних лиганата и њихових комплекса са прелазним металима. Конкретно, ова докторска дисертација представља наставак истраживања у овој области у циљу даљег изучавања нових етилендиаминских и кумаринских деривата, као и одговарајућих паладијума(II) комплекса како са структурног 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, циљеви и хипотезе ове дисертације обухватају следеће:

- ✓ Синтезу нових етилендиаминских и кумаринских деривата.
- ✓ Синтезу комплекса паладијума(II) са новим етилендиаминским и кумаринским дериватима као лигандима.
- ✓ Утврђивање састава синтетисаних лиганада и комплекса на бази резултата елементалне микроанализе.
- ✓ Предвиђање структуре синтетисаних лиганада и комплекса на бази њихових инфрацрвених и нуклеарно-магнетних резонантних (^1H и ^{13}C) спектра.
- ✓ Потврђивање структуре синтетисаних лиганада и комплекса на бази рендгенске структурне анализе, где год је то могуће.
- ✓ Испитивање *in vitro* биолошке активности (антитуморске и антимокробне) новосинтетисаних једињења.

Методe истраживања

За добијање експерименталних резултата у оквиру ове докторске дисертације користиће се: UV-Vis спектрофотометрија, монодимензионална (^1H , ^{13}C) NMR спектроскопија, IR спектроскопија, елементална анализа и рендгенска структурна анализа, као и методе за испитивање биолошке активности *in vitro* синтетисаних једињења; биће примењен МТТ тест цитотоксичности као и микродилуциона метода за микробиолошка испитивања на различитим сојевима бактерија.

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 поступак сваке синтезе нових етилендиаминских и кумаринских деривата и одговарајућих комплекса паладијума(II), као и све примењене експерименталне методе. На крају, биће приказани сви резултати којима су окарактерисани синтетисани лиганди и комплекси, резултати испитиване *in vitro* биолошке активности. Сви резултати ће бити детаљно описани.

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, карактеризација и биолошка активност комплекса Pd(II) са етилендиаминским и кумаринским дериватима аминокиселина” кандидата Данијеле Љ. Стојковић 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

Након открића цисплатине многа истраживањима су била усмерена на синтезу цисплатинских аналога, који би имали већу примену у лечењу малигну обонења.

Успех у синтези таквих комплекса је уско повезан са правилним избором лиганда, јер лигади имају кључну улогу у модификацији реактивности и липофилности, у стабилизацији специфичних оксидационих стања и преношењу инертности супституције.

Циљ синтетисања не-платинских антитуморских комплекса је превазилажење главних недостатака лекова платине: уски опсег активности, стечени након отпорности на лечење и тешка токсичност на здравом ткиву. Због структурне аналогije са комплексима Pt(II) предмет истраживања многих аутора били су и комплекси Pd(II).

Широк спектар биолошких активности као што су: антибактеријска, антиканцерогена, анти-ХИВ, антикоагулантивна показали су неки деривати кумарина. Такође, значајну антитуморску активност показао је комплекс паладијума(II) са дериватом кумарина као лигандом. Активност овог комплекса је око 7800 пута већа од активности карбоплатине.

У овој докторској дисертацији испитиваће се структурне карактеристике синтетисаних етилендиаминских и кумаринских деривата кумарина (кисеоник, азот и сумпор доворских лиганата) и одговарајућих паладијума(II) комплекса. Имајући у виду биолошки значај етилендиаминских и неких деривата кумарина у оквиру ове докторске дисертације испитиваћемо *in vitro* биолошку активност како новосинтетисаних лиганата тако и одговарајућих паладијум(II) комплекса. Сматрамо да ће нам овај део истраживања помоћи у бољем разумевању механизма дејства новосинтетисаних једињења као потенцијалних антитуморских и антимикуробних агенаса.

5. Предложени ментор израде докторске дисертације

Институт за хемију Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу је за ментора ове докторске дисертације предложио др Верицу Јевтић, доцента на Природно-математичком факултету у Крагујевцу. Образложење: доцент др Верица Јевтић 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 Cr(III), Ru(III), Cu(II), Pt(II), Pt(IV), Pd(II), као и биолошким испитивањима истих. На основу горе наведеног, а имајући у виду циљеве и очекиване резултате ове дисертације, сматрамо да доцент др Верица Јевтић испуњава све услове за ментора ове докторске дисертације.

Научна област дисертације

Предложена докторска дисертација припада ужој научној области Неорганска хемија.

Научна област чланова комисије

Чланови комисије се баве истраживањем у области Неорганске хемије, Опште и неорганске хемије, Фармацеутке хемије и Биохемије. Др Верица Јевтић је доцент Природно-математичког факултета у Крагујевцу. Остали чланови комисије су: проф. др Срећко Трифуновић, редовни професор Природно-математичког факултета у Крагујевцу, проф. др Тибор Сабо, редовни професор Хемијског факултета у Београду, др Гордана Радић, ванредни професор Факултета медицинских наука у Крагујевцу, др Ненад Вуковић, доцент Природно-математичког факултета у Крагујевцу.

6. Кратка биографија кандидата

Данијела Љ. Стојковић рођена је 27. 10. 1986. године у Крагујевцу. Основну и средњу Медицинску школу, општи смер, завршила је са одличним успехом. Студије Хемије на Природно-математичком факултету, Универзитета у Крагујевцу уписала је школске 2005/06. године, где је и дипломирала 2011. године са **просечном оценом 8,91**. Дипломски рад под називом „Анализа студије о процени утицаја на животну средину Пројекта - регионалне комунално-санитарне депоније Врбак, општине Лапово” одбранила је септембра 2011. године код професора др Љубинке Јоксовић са оценом 10.

На Докторске студије, смер Неорганска хемија, у Институту за хемијске науке Природно-математичког факултета у Крагујевцу уписала се школске 2011/12. године.

01.10.2016. изабрана је у звање сарадник у настави на Агрономском факултету у Чачку, Универзитета у Крагујевцу за научну област Хемија.

Бави се истраживачким радом из области неорганске и бионеорганске хемије. Предмет њеног истраживања су синтеза, карактеризација и биолошка активност комплекса Pd(II) са етилендиаминским и кумаринским дериватима аминокиселина. До сада има објављених седам научних радова у часописима међународног значаја (један рад из категорије **M21**, један рад из категорије **M22** и пет радова из категорије **M23**), два саопштења на интернационалним конференцијама (оба су штампана у изводу **M34**) и дванаест саопштења на националним конференцијама (једанаест је штампано у изводу **M64** и једно је штампано у целини **M63**).

7. Преглед научно-истраживачког рада кандидата

На основу података датих у оквиру тачке 6, као и на основу личног познавања кандидата сматрамо да је кандидат Данијела Стојковић 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:

7.1. Радови објављени у међународним часописима

Категорија M21
7.1.1. D. Lj. Stojković, V. V. Jevtić, G. P. Radić, D. V. Todorović, M. Petrović, M. Zarić, I. Nikolić, D. Baskić, S. R. Trifunović, Stereospecific ligands and their complexes. XXII. Synthesis and antitumor activity of palladium(II) complexes with some esters of (S,S)-ethylenediamine-N,N'-di-(2,2'-di(4-hydroxy-benzyl))-acetic acid, Journal of Inorganic Biochemistry 143 (2015) 111-116; DOI:10.1016/j.jinorgbio.2014.12.001; ISSN: 0162-0134.

Категорија M22

7.1.2. Edina H. Avdović, Danijela L.J. Stojković, Verica V. Jevtić, Milica Kosić, Biljana Ristić, Ljubica Harhaji-Trajković, Milena Vukić, Nenad Vuković, Zoran S. Marković, Ivan Potočňák, Srećko R. Trifunović, Synthesis, Characterization and Cytotoxicity of a new Palladium(II)

Complex with a Coumarin-Derived ligand 3-(1-(3-hydroxypropylamino)ethylidene)chroman-2,4-dione. Crystal structure of the 3-(1-(3-hydroxypropylamino)ethylidene)chroman-2,4-dione; *Inorganica Chimica Acta*, 466 (2017) 188–196; DOI: 10.1016/j.ica.2017.06.015; ISSN: 0020-1693.

Категорија М23

7.1.3. D. Lj. Stojković, V. V. Jevtić, G. Radić, I. Potočňák, S. Trifunović, Stereospecific ligands and their complexes. Part XVII. Synthesis and characterization of ethylenediamine-*N,N'*-di-*S,S*-2-(3-methyl)butanoic acid and its platinum(IV) complex with bromido ligands. Crystal structure of *s-cis*-[PtBr₂(*S,S*-eddv)]·H₂O, *Journal of Molecular Structure* 1065-1066 (2014) 16-20; DOI: 10.1016/j.molstruc.2014.02.030; ISSN: 022-2860.

7.1.4. D. Lj. Stojković, V. V. Jevtić, G. P. Radić, D. S. Đačić, M. G. Ćurčić, S. D. Marković, V. M. Đinović, V. P. Petrović, S. R. Trifunović, Stereospecific ligands and their complexes. Part XII. Synthesis, characterization and *in vitro* antiproliferative activity of platinum(IV) complexes with some *O,O'*-dialkyl esters of (*S,S*)-ethylenediamine-*N,N'*-di-2-propanoic acid against colon cancer (HCT-116) and breast (MDA-MB-231) cell lines, *Journal of Molecular Structure* 1062 (2014) 21-28; DOI:10.1016/j.molstruc.2014.01.020; ISSN: 0022-2860.

7.1.5. Stojković Danijela Lj., Bacchi Alessia, Capucci Davide, Milenković Milica R., Čobeljić Božidar R., Trifunović Srećko R., Anđelković Katarina K., Jevtić Verica V., Vuković Nenad, Vukić Milena D., Sladić Dušan M., Synthesis and characterization of palladium(II) complexes with glycine coumarin derivatives, *Journal of the Serbian Chemical Society*, 81(12) (2016) 1383-1392; DOI: 10.2298/JSC160915087S; ISSN: 0352-5139.

7.1.6. D. Lj. Stojković, V. V. Jevtić, N. Vuković, M. Vukić, I. Potočňák, I. R. Zelen, M. M. Zarić, M. M. Mišić, D. Baskić, G. N. Kaluđerović, S. R. Trifunović, Crystal and molecular structure of a new palladium(II) complex with a coumarin-valine derivative, *Journal of Structural Chemistry*, 58(3) (2017) 550-557; DOI: 10.1134/S0022476617030179; ISSN: 0022-4766.

7.1.7. Danijela Lj. Stojković, Verica V. Jevtić, Nenad Vuković, Milena Vukić, Petar Čanović, Milan M. Zarić, Milena M. Mišić, Dragče M. Radovanović, Dejan Baskić, Srećko R. Trifunović, Synthesis, characterization, antimicrobial and antitumor reactivity of new palladium(II) complexes with methionine and tryptophane coumarin derivatives, *Journal of Molecular Structure* 1157 (2018) 425-433; DOI: 10.1016/j.molstruc.2017.12.095; ISSN: 0022-2860.

7.2. Радови саопштени на међународним конференцијама

Категорија М34

7.2.1. Nenad Vuković, Milena Vukić, Srećko Trifunović, **D. Stojković**, Verica Jevtić, Miroslava Kacainova, Seasonal variation in chemical composition, antibacterial and antioxidant activities of essential oils of various plant organs of wild growing *Nepeta cataria* from Serbia, *11th International Scientific Conference of Biotechnology and quality of raw materials and foodstuffs, Nitra, Slovakia, 2016, 79*, ISBN: 978-80-552-1452-8.

7.2.2. Srećko R. Trifunović, Nenad Vuković, Milena D. Vukić, **Danijela Lj. Stojković**, Verica V. Jevtić, Dragoslav R. Ilić, Miroslava Kacainova, Antibacterial activity of structurally modified butyrolactones with amino acids, International Scientific Symposium Bioengineering of animal resources 2016, Temišvar, Rumunija, 2016, 48, ISSN: 2501-725X.

7.3. Радови саопштени на домаћим конференцијама

Категорија М64

7.3.1. **D. Lj. Stojković**, G. P. Radić, V. V. Glođović, I. Potočňak, S. R. Trifunović, Synthesis and crystal structure of dibromido-(*S,S*)-ethylenediamine-*N,N'*-2-(3-methyl)butanoato-platinum(IV) complex, XIX Conference of the Serbian Crystallographic Society, Bela Crkva, 2012, 70; ISSN: 0354-5741.

7.3.2. **Danijela Lj. Stojković**, Verica V. Jevtić, Nenad Vuković, Slobodan Sukdolak, Gordana P. Radić, Olivera R. Klisurić, Srećko R. Trifunović, Synthesis, characterization and crystal structure of 3-(1-(2-hydroxyethylamino)ethylidene)chroman-2,4-dione-palladium(II) complex, XX Conference of the Serbian Crystallographic Society, Avala, Beograd, 2013, 22; ISSN: 0354-5741.

7.3.3. V. Jevtić, S. Trifunović, **D. Stojković**, G. Radić, N. Vuković, S. Sukdolak, S. Novaković, G. Bogdanović, Synthesis and crystal structure of methyl 2-methyl-2-(2-oxotetrahydrofuran-3-yl)-4-thiazolidine-4-carboxylate, XXI Conference of the Serbian Crystallographic Society, Užice, 2014, 78; ISBN: 978-86-912959-1-2.

7.3.4. **D. Stojković**, V. Jevtić, N. Vuković, S. Sukdolak, G. Radić, I. Potočňak, Srećko Trifunović, Synthesis and crystal structure of methyl 2-(1-(2,4-dioxochroman-3-ylidene)ethylamino)-3-methylbutanoate, XXI Conference of the Serbian Crystallographic Society Užice, 2014, 32; ISBN: 978-86-912959-1-2.

7.3.5. **Danijela Lj. Stojković**, Verica V. Jevtić, Nenad Vuković, Milena Vukić, Gordana P. Radić, Ivan Potočňak, Srećko R. Trifunović, Synthesis and crystal structure of 2-acetylbutyrolactone with methyl ester of L-tyrosine, XXII Conference of the Serbian Crystallographic Society, Smederevo, 2015, 41, ISBN: 978-86-912959-2-9.

7.3.6. Gordana P. Radić, David Capucci, Alessia Bacchi, **Danijela Lj. Stojković**, Verica V. Jevtić, Nenad Vuković, Milena Vukić, Katarina Anđelković, Srećko R. Trifunović, Synthesis and crystal structure of palladium(II) complex with methyl 2-(1-(2,4-dioxochroman-3-ylidene)ethylamino)acetate, XXII Conference of the Serbian Crystallographic Society, Smederevo, 2015, 43, ISBN: 978-86-912959-2-9.

7.3.7. **Danijela Stojković**, Verica Jevtić, Srećko Trifunović, Synthesis and characterization of platinum(II) complex with ethyl ester of (*S,S*)-ethylenediamine-*N,N'*-di-(2,2'-di(4-hydroxy)-benzyl)-acetic acid, Third Conference of Young Chemists of Serbia, Beograd, 2015, 46, ISBN: 978-86-7132-059-7.

7.3.8. **D. Stojković**, V. Jevtić, S. Trifunović, N. Vuković, M. Vukić, I. Potočňak, E. Avdović, S. Jovičić, Synthesis and crystal structure of 3-(1-(3-hydroxypropylamino)ethylidene)chroman-2,4-dione, XXIII Conference of the Serbian Crystallographic society, Andrijevica, 2016, 85, ISBN: 978-86-912959-3-6.

7.3.9. Milena D. Vukić, Nenad L. Vuković, Danijela Lj. Stojković, Srećko R. Trifunović, Antibacterial and cytotoxic activities of naphthoquinone pigments from *Onosma visianii* Clem, Fourth conference of young chemists of Serbia, Beograd, Srbija, 2016, p. 67, ISBN: 978-86-7132-064-1.

7.3.10. D. Stojković, V. Jevtić, S. Trifunović, N. Vuković, M. Vukić, O. Klisurić, E. Avdović, S. Jovičić, Synthesis and crystal structure of methyl ester of phenylalanine ammonium-thiocyanate, XXIV Conference of the Serbian Crystallographic Society, Vršac, 2017, 27, ISBN 978-86-912959-3-6.

7.3.11. Verica V. Jevtić, Danijela Lj. Stojković, Nenad L. Vuković, Milena D. Vukić, Dejan D. Baskić, Srećko R. Trifunović, Zorica B. Leka, Antimicrobial and antitumor reactivity of new palladium(II) complexes with some amino acid derivatives, 54th Meeting of the Serbian Chemical Society, Beograd, 2017, 71, ISBN: 978-86-7132-067-2.

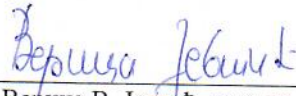
Категорија М63

7.3.12. Danijela Stojković, Verica Jevtić, Srećko Trifunović, Antibacterial activity of platinum(II) and palladium(II) complexes with some alkyl esters of (*S,S*)-ethylenediamine-*N,N'*-di-(2,2'-di(4-hidroxy)-benzyl acetic acid, XXII Savetovanje o biotehnologiji, Čačak, Srbija, 2017, 623 978-86-87611-48-1.

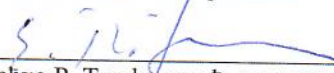
ЗАКЉУЧАК

На основу свега изложеног комисија закључује да је предложена тема докторске дисертације „Синтеза, карактеризација и биолошка активност комплекса Pd(II) са етилендиаминским и кумаринским дериватима аминокиселина” оригинална и значајна са научне тачке гледишта. Такође, сматрамо да кандидат Данијела Љ. Стојковић испуњава све услове за успешан рад и реализацију наведене теме.

Комисија



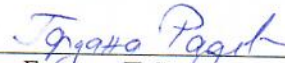
др Верица В. Јевтић, доцент
ментор рада
Природно-математички факултет
Универзитет у Крагујевцу
Ужа научна област: Неорганска хемија



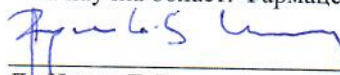
др Срећко Р. Трифуновић, редовни професор
председник комисије
Природно-математички факултет
Универзитет у Крагујевцу
Ужа научна област: Неорганска хемија



др Тибор Ј. Сабо, редовни професор
члан комисије
Хемијски факултет
Универзитет у Београду
Ужа научна област: Општа и неорганска хемија



др Гордана П. Радић, ванредни професор
члан комисије
Факултет медицинских наука
Универзитет у Крагујевцу
Ужа научна област: Фармацеутска хемија



др Менад Л. Вуковић, доцент
члан комисије
Природно-математички факултет
Универзитет у Крагујевцу
Ужа научна област: Биохемија