

*Испитивачи сагласају  
М. Јоковић*

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ

Датум:	22.12.2017
Број:	960/10 - -

**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 22. 11. 2017. године (број одлуке: 870/XII-1), предложени смо, а на седници Већа за природно-математичке науке одржаној 13. 12. 2017. године (број одлуке: IV-01-1124/16), 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 неких деривата кумарина и одговарајућих Pd(II) комплекса"** кандидата Едине Х. Авдовић, 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 неких деривата кумарина и одговарајућих Pd(II) комплекса"**.

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

Прелазни метали и њихови комплекси са различитим лигандима су предмет изучавања многих истраживача деценијама уназад. У мору оваквих једињења значајно место заузимају комплекси који у свом саставу имају лиганде са израженом биолошком активношћу. Ова истраживања су базирана, пре свега, на спектралним особинама наглађених лиганата и комплекса као и на испитивањима кристалних структура ових система. Велики број комплекса прелазних метала (платина, рутенијум, иридијум, родијум, сребро, злато, паладијум) са различитим лигандима показују значајну биолошку активност.

Тако, на пример, комплекс паладијума са дериватом кумарина показује антитуморску активност која се може поредити са карбоплатином.

Имајући ово у виду, одлучено је да истраживања буду усмерена управо на нове деривате кумарина и одговарајуће паладијум(II) комплексе. Предложена докторска дисертација би се бавила синтезом, карактеризацијом и биолошким истраживањима нових деривата кумарина и одговарајућих паладијум(II) комплекса. Пошто ови лиганди и комплекси нису довољно истражени са медицинског и биолошког аспекта, оквир ове дисертације има велики потенцијал и обећава унапређење метода за синтезу нових лиганада и одговарајућих комплексних једињења паладијум(II), а синтетисани молекули би могли пронаћи значајну улогу у области бионеорганске и органометалне хемије.

#### Веза са досадашњим истраживањима

Едина Х. Авдовић је члан групе која се дужи низ година бави синтезом и карактеризацијом биолошки активних лиганада и њихових комплекса са прелазним металима. Конкретно, ова докторска дисертација представља наставак истраживања у овој области у циљу даљег изучавања нових деривата кумарина 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 деривата кумарина.
- ✓ Синтезу комплекса паладијума(II) са новим дериватима кумарина 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 ( $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ ) 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.
- ✓ Анализу структура добијених лиганата и комплекса коришћењем теорије функционала густине (Density Functional Theory) у оквиру програмског пакета Gaussian.

#### Методе истраживања

За добијање експерименталних резултата у оквиру ове докторске дисертације користиће се: UV-Vis спектрофотометрија, монодимензионална ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) 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. За испитивање и потврду структурних особина синтетисаних једињења биће коришћене DFT методе у оквиру софтверског пакета Gaussian 09, за анализу добијених резултата користиће се Gaussview 5.0.

#### 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 деривата кумарина и одговарајућих комплекса паладијума(II), као и све примењене експерименталне и теоретске методе. На крају, биће приказани сви резултати којима су охарактерисани синтетисани лиганди и комплекси, резултати испитиване *in vitro* биолошке активности 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**

Комисија закључује да је предложена тема докторске дисертације "Синтеза, карактеризација и биолошка активност неких деривата кумарина и одговарајућих Pd(II) комплекса" кандидата **Едине Х. Авдовић** 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**

Успех цисплатине као антитуморског агенса подстакла је дизајнирање и израду других клинички корисних комплекса метала. Хемијске особине платине(II) и паладијума(II) су јако сличне, првенствено због њихове  $d^8$  електронске конфигурације. Генерално, комплекси паладијума(II) су реактивнији и показују нижу антитуморску активност у поређењу са платина(II) аналозима. Међутим, синтетисани су и комплекси паладијума са значајном антитуморском активношћу. Међу комплексима паладијума(II) са добром антитуморском активношћу је свакако комплекс са дериватом кумарина. Активност овог комплекса је око 7800 пута већа од активности карбоплатине.

У овој докторској дисертацији испитиваће се структурне карактеристике синтетисаних деривата кумарина и одговарајућих паладијума(II) комплекса. Имајући у виду биолошки значај неких деривата кумарина (антитуморска, антимикуробна, антиоксидаивна итд.) у оквиру ове докторске дисертације испитиваћемо *in vitro* биолошку активност како новосинтетисаних лиганада 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 професора др Срећка Трифуновића, редовног професора на Природно-математичком факултету у Крагујевцу. Образложење: професор др Срећко Трифуновић 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), 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 професор др Срећко Трифуновић 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, Органске хемије и Биохемије. Др Срећко Трифуновић је редовни професор Природно-математичког факултета у Крагујевцу. Остали чланови комисије су: др Зоран Марковић, редовни професор Државног универзитета у Новом Пазару, др Верица Јевтић, доцент Природно-математичког факултета у Крагујевцу, др Ненад Вуковић, доцент Природно-математичког факултета у Крагујевцу, др Дејан Миленковић, научни сарадник Истраживачко развојног центара за биоинжењеринг у Крагујевцу, објавили су већи број научних радова у најпознатијим часописима са SCI листе.

### 6. Кратка биографија кандидата

Едина Х. Авдовић рођена је 10. 09. 1979. године у Новом Пазару. Основну школу и Гимназију природно-математички смер завршила је Новом Пазару. Године 1998. уписала је Факултет за трговину и банкарство, смер трговински, Универзитет "Браћа Карић" у Београду, где је 2003. године дипломирала. На студијски програм Хемија, Депарتمان за хемијско-технолошке науке на Државном универзитету у Новом Пазару уписала се 2009/10. године, где је и дипломирала у септембру 2013. године, са просечном ценом 9,13. Дипломски рад под називом „Синтеза и карактеризација комплексних једињења неких прелазних метала са антибиотицима ” одбранила је септембра 2013. године код професора др Тање Солдатовић са оценом 10. Мастер студије је уписала 2013. године на Природно-математичком факултету Универзитета у Приштини, са седиштем у Косовској Митровици, где је и дипломирала са просечном оценом 9,70. Мастер рад под називом „Синтеза и потпуна асигнација  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектра етил 2-[(3-нитро-2-оксо-2H-хромен-4-ил)амино]ацетата“ одбранила је октобра 2014. године код професора др Видослава Декића. Докторске академске студије уписала је 2014. године на Природно-математичком факултету у Крагујевцу, модул неорганска хемија. Марта 2017. године је изабрана у звање истраживач-приправник за научну област Хемија. Предмет њеног истраживања су синтеза, карактеризација и биолошка активност неких деривата кумарина и одговарајућих Pd(II) комплекса. Како су синтетисана једињења нова, њиховој карактеризацији кандидат посвећује неопходну пажњу. Едина Х. Авдовић је до сада објавио пет научних радова у познатим часописима међународног значаја (један рад из категорије M22 и четири рада из категорије M23), три саопштења на међународним научним конференцијама (једно

штампано у целини **M33** и два у изводу **M34**) и три саопштења на националним научним конференцијама штампана у изводу **M64**.

## 7. Преглед научно-истраживачког рада кандидата

На основу података датих у оквиру тачке б, као и на основу личног познавања кандидата сматрамо да је кандидат Едина Авдовић 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 M22

7.1.1. **Edina H. Avdović**, Danijela L.J. Stojković, Venice V. Jevtić, Milica Kosić, Biljana Ristić, Ljubica Harhaji-Trajković, Milena Vukić, Nenad Vuković, Zoran S. Marković, Ivan Potočnjak, 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. IF=2.04, ISSN: 0020-1693.

#### Категорија M23

7.1.2. D. Milenković, J. Đorović, S. Jeremić, J. M. Dimitrić Marković, **E. H. Avdović**, Z. Marković; Free radical scavenging potency of dihydroxybenzoic acids; *Journal of Chemistry*, 2017, DOI: 10.1155/2017/5936239. IF<sub>2015</sub> = 1.3, ISSN: 0973-4945.

7.1.3. **Edina H. Avdović**, Dejan Milenković, Jasmina M. Dimitrić-Marković, Nenad Vuković, Srećko R. Trifunović and Zoran S. Marković; Structural, spectral and NBO analysis of 3-(1-(3-hydroxypropylamino) ethylidene) chroman-2,4-dione; *Journal of Molecular Structure*, 1147 (2017) 69-75. IF=1.75, ISSN: 0022-2860.

7.1.4. Dejan Milenković, **Edina H. Avdović**, Dušan Dimić, Nenad Vuković, Srećko R. Trifunović and Zoran S. Marković; Reactivity of the Novel Coumarine Derivative towards Cartilage Proteins: Combined NBO, QTAIM and Molecular Docking study. *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly*- accepted; DOI :10.1007/s00706-017-2051-4, ISSN: 0026-9247.

7.1.5. Dejan Milenković, Jelena Đorović, Vladimir Petrović, **Edina H. Avdović** and Zoran Marković; Hydrogen atom transfer versus proton coupled electron transfer mechanism of gallic acid with different peroxy radicals. *Reac Kinet Mech Cat.* IF=1.264, 1-16, 2017. DOI 10.1007/s11144-017-1286-8. ISSN: 1878-5190.

## 7.2. Радови саопштени на међународним конференцијама

### Категорија М33

7.2.1. D. Milenković, S. Trifunović, **E. Avdović**, N. Vuković, M. Vukić, J. Dimitrić-Marković, Z. Marković, *Experimental and theoretical study of the UV-Vis spectrum of a new coumarine-derived ligand*, 2nd EAI International Conference on Future Access Enablers of Ubiquitous and Intelligent Infrastructures (Fabulous 2016), Belgrade 2016.

### Категорија М34

7.2.2. **Edina H. Avdović**, Srećko Trifunović, Dejan Milenković, Zana Dolićanin, Marijana Stanojević Pirković, Zoran Marković, *Computational molecular docking studies of the Novel Coumarine Derivative towards Ubiquinol-Cytochrome C Reductase Binding Protein and Methylenetetrahydrofolate reductase*, 4<sup>th</sup> South-East European Conference on Computational Mechanics (SEECCM 2017), Kragujevac 2017, p. 25. ISBN: 978-86-921243-0-3.

7.2.3. Jelena Đorović, Svetlana Jeremić, **Edina Avdović**, Ana Amić, Jamina M. Dimitrić Marković, *Antioxidant activity of the Carboxylate anions of the selected dihydroxybenzoic acids*, 4<sup>th</sup> South-East European Conference on Computational Mechanics (SEECCM 2017), Kragujevac 2017, p. 24. ISBN: 978-86-921243-0-3.

## 7.3. Радови саопштени на домаћим конференцијама

### Категорија М64

7.3.1. D. Stojković, V. Jevtić, S. Trifunović, N. Vuković, M. Vukić, I. Potočňák, **E. Avdović**, S. Jovičić; *Synthesis and crystal structure of 3-(1-(3-hydroxypropylamino) ethylidene)chroman-2,4-dione*; XXIII конференција Српског кристалографског друштва, Андревлје, 2016, p.85. ISBN 978-86-912959-3-6.

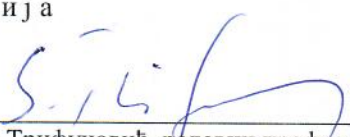
7.3.2. **E. Avdović**; V. Jevtić, N. Vuković, M. Vukić S. Trifunović, Z. Marković, I. Potočňák, S. Trifunović; *Synthesis and crystal structure of 3-(1-o-toluidino-ethylidene)-chromane-2,4-dione*; XXIV конференција Српског кристалографског друштва, Вршац, 2017, p.31. ISBN 978-86-912959-3-6.

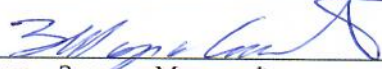
7.3.3. D. Stojković, V. Jevtić, S. Trifunović, N. Vuković, M. Vukić, O. Klisurić, **E. Avdović**, S. Jovičić; *Synthesis and crystal structure of methyl ester of 3-phenyl-2-thioureido-propanoic acid*; XXIV конференција Српског кристалографског друштва, Вршац, 2017, p.31. ISBN 978-86-912959-3-6.

## ЗАКЉУЧАК

На основу свега изложеног комисија закључује да је предложена тема докторске дисертације "Синтеза, карактеризација и биолошка активност неких деривата кумарина и одговарајућих Pd(II) комплекса" оригинална и значајна са научне тачке гледишта. Такође, сматрамо да кандидат **Едина Х. Авдовић** испуњава све услове за успешан рад и реализацију наведене теме.


### Комисија

- 
- 
1. др Срећко Трифуновић, редовни професор, **ментор рада**  
Природно-математички факултет  
Универзитет у Крагујевцу  
Ужа научна област: Неорганска хемија



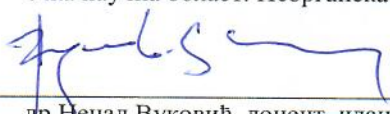
---

  2. др Зоран Марковић, редовни професор, **председник комисије**  
Департман за хемијско-технолошке науке  
Државни универзитет у Новом Пазару  
Ужа научна област: Органска хемија



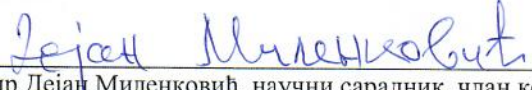
---

  3. др Верица Јевтић, доцент, члан комисије  
Природно-математички факултет  
Универзитет у Крагујевцу  
Ужа научна област: Неорганска хемија



---

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



---

  5. др Дејан Миленковић, научни сарадник, члан комисије  
Истраживачко развојни центар за биоинжењеринг  
Крагујевац  
Ужа научна област: Хемија