

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
Филозофски факултет
Број: 21.02.2020
Организација: 03 120/12

Изајављује се
Др. Ј. Ј. Ј.

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА
У КРАГУЈЕВЦУ**

**ВЕЋУ ЗА ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У
КРАГУЈЕВЦУ**

Предмет: Извештај Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације **Катарине Јаковљевић**

На седници Наставно-научног већа Природно-математичког факултета у Крагујевцу одржаној 29. јануара 2020. године (број одлуке 80/VIII-1) и седници Већа за природно-математичке науке одржаној 12. фебруара 2020. године (број одлуке IV-01-90/13) донете су одлуке о именовању Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом:

„Синтеза и биолошка активност деривата 1,3,4-тиадиазола изведених из фенолних киселина”

кандидата **Катарине Јаковљевић**, мастер хемичара.

Катарина Јаковљевић је предала рукопис докторске дисертације Наставно-научном већу Природно-математичког факултета на оцену и проверу. Чланови Комисије су имали детаљан увид у поменути рукопис, прочитали 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. Кандидат је прихватио све сугестије чланова Комисије чиме су се стекли услови да Комисија поднесе Наставно-научном већу Природно-математичког факултета следећи

ИЗВЕШТАЈ

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

Енормно велика група органских једињења представља динамичан научни простор прожет непрестаним допуњавањем у виду добијања нових синтетичких или изолованих природних производа. Више од половине овог броја, који се изражава у милионима, су хетероциклична једињења. Она представљају важну групу једињења, не само због заступљености, већ и због свог биолошког, хемијског и технолошког значаја. Хетероциклична једињења су свеопште присутна у свету око нас, како у природним производима, тако и у синтетичким супстанцама.

Једно од учесталих својстава хетероцикличних једињења јесте биолошка активност. Штавише, хетероцикли су уобичајени структурни фрагменти већине комерцијалних лекова што доприноси атрактивности ових једињења са аспеката медицинске и фармацеутске хемије. У том контексту, савремени приступ дизајну и

добијању нових лекова заснован је на развоју синтетичких методологија за повезивање различитих биолошки активних фрагмената, познатијих као фармакофоре, у један молекул. Молекуларна хибридизација два или више биолошки активних једињења могла би довести до повећања активности и/или селективности, при чему би новонастали дериват поседовао унапређен терапеутски потенцијал у поређењу са појединачним биоактивним прекурсорима.

Тиадиазоли спадају у класу азот-сумпорних хетероцикличних једињења која су нашла широку примену као структурне јединице биолошки активних молекула и као интермедијери у медицинској хемији. Њихов значај показује и данашња примена лекова који у својој структури садрже тиадиазолску јединицу као активну фармакофору. Међу тиадиазолима, највише пажње привлаче 1,3,4-тиадиазоли и њихови деривати због широког спектра биолошких активности које показују, попут антитуморске, антиоксидативне, антимикробне, антифунгалне и других. Управо због тога је 1,3,4-тиадиазолски прстен постао важна градивна јединица при дизајну и развоју нових лекова.

Оксидативни стрес је често спомињан појам у свакодневници савременог доба, као узрочник бројних болести. Отуда и велико интересовање за антиоксиданте и њихову примену у терапеутске сврхе. Антиоксидативне особине природних производа често су повезане са њиховим укупним садржајем фенола. Фенолне киселине, које се могу наћи у воћу и поврћу, привукле су посебну пажњу захваљујући хидроксилним групама које доприносе њиховом антиоксидативном потенцијалу. Иако је највећи број истраживања фокусиран на антиоксидативна својства ових једињења, односно њихову способност уклањања слободних радикала, фенолне киселине имају бројне корисне ефекте на људско здравље захваљујући њиховим антитуморским, антибактеријским и антиинфламаторним активностима.

Ова докторска дисертација се управо бави синтезом деривата 1,3,4-тиадиазола који у својој структури садрже фенолне хидроксилне групе, као и испитивањем биолошких активности синтетизованих једињења. Синтетизоване су три нове серије амидних деривата 1,3,4-тиадиазола полазећи од фенолних киселина и добијени производи су окарактерисани стандардним спектроскопским методама (IR, NMR) као и елементарном анализом. Обзиром да због свог биолошког потенцијала 1,3,4-тиадиазоли и фенолне киселине представљају важне класе једињења, акценат је стављен на испитивање антиоксидативне и антитуморске активности једињења насталих њиховим комбиновањем. Дисертацијом су обухваћене и додатне анализе које доприносе бољем разумевању механизма антитуморског деловања.

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

Докторска дисертација под насловом „Синтеза и биолошка активност деривата 1,3,4-тиадиазола изведених из фенолних киселина”, кандидата Катарине Јаковљевић, припада научној области Хемија, ужа научна област Органска хемија. У оквиру ове докторске дисертације извршена је синтеза нових деривата 1,3,4-тиадиазола који у својој структури садрже фенолне хидроксилне групе. Како би се сагледао значај молекуларне хибридизације два биолошки активна једињења и проценио биолошки ефекат добијених једињења, испитане су њихове антиоксидативне и антитуморске активности, а добијени резултати упоређени су са референтним стандардима. У циљу

одређивања механизма антитуморског деловања, за одабрана једињења извршена су додатна испитивања.

У овој дисертацији су најпре синтетизовани 5-супституисани-2-амино-1,3,4-тиадиазоли полазећи од фенолних киселина, чијим су купловањем са одабраним хлоридима киселина добијене две серије амидних деривата 1,3,4-тиадиазола, при чему једињења друге серије у својој структури садрже халконску јединицу. Трећа серија амидних деривата добијена је реакцијом хлорида фенолне киселине са супституисаним 2-амино-1,3,4-тиадиазолима, који су пре тога синтетизовани. Сва добијена једињења окарактерисана су применом стандардних метода (елементарна микроанализа, тачка топљења), као и савременим спектроскопским методама анализе (^1H и ^{13}C NMR). Резултати елементарних микроанализа су у сагласности са претпостављеним саставом једињења. Број, положај и изглед сигнала у ^1H и ^{13}C NMR спектрима потврђују структуру добијених амидних деривата 1,3,4-тиадиазола.

Испитан је антиоксидативни потенцијал свих синтетизованих 1,3,4-тиадиазолских деривата применом DPPH методе, а у случају треће серије и применом ABTS теста. Добијени резултати упоређени су са референтним антиоксидантима, аскорбинском и нордихидрогвајаретинском киселином. Сви амидни деривати су показали умерену до добру активност неутралисања DPPH радикала, а једињења треће серије и бољу способност неутралисања ABTS радикал-катјона у односу на аскорбинску киселину, NDGA и полазну 3,4-дихидроксибензојеву киселину.

Одређена је антитуморска активност 1,3,4-тиадиазолских амидних деривата прве две серије испитивањем цитотоксичности *in vitro* према ћелијским линијама аденокарцинома цервикса (HeLa), карцинома плућа (A549) и промијелоцитне леукемије (HL-60), као и према нормалној ћелијској линији фибробласта плућа (MRC-5). Добијени резултати упоређени су са антитуморском активношћу цисплатине. Ћелијске линије акутне промијелоцитне леукемије (HL-60) и карцинома плућа (A549) показале су највећу сензитивност на деловање деривата прве серије, где се једињење са адамантил групом као супституентом показало као најактивније. Деривати друге серије показали су умерену до добру цитотоксичну активност према HL-60 и HeLa ћелијским линијама, при чему тиадиазол-халконска фармакофора игра кључну улогу у њиховом антипролиферативном деловању. Већина тестираних једињења показала је нижу цитотоксичност према здравим ћелијама MRC-5, што указује на њихову селективност у односу на нормалне ћелије, за разлику од референтног једињења, цисплатине, због чега се могу сматрати потенцијално добрим антитуморским агенсима.

За неколико најактивнијих једињења прве две серије извршена су додатна испитивања попут анализе расподеле фаза ћелијског циклуса, испитивања утицаја на стварање ROS-а у малигним ћелијама услед дејства водоник-пероксида, морфолошке анализе ћелијске смрти, одређивања циљних каспаза и анализе експресије гена, а добијени резултати указују на обећавајућа антипролиферативна својства новосинтетизованих деривата 1,3,4-тиадиазола изведених из фенолних киселина.

Испитане су и интеракције одабраних тиадиазол-халконских хибрида друге серије са ДНК, при чему добијени резултати сугеришу да се ови амидни деривати слабо везују у малој бразди хеликса *CT-DNA*, индукују слабо оштећење ДНК у ћелијској култури и штите плазмидну ДНК од оштећења изазваног гвожђем(II). С друге стране, способност истискивања флуоресценте боје везане за ДНК и резултати комет теста указују на потенцијал ових једињења за оштећење ДНК.

Свеобухватно, добијени резултати дају допринос хемији хетероцикличних једињења, познавању биолошке активности триадиазола, а могу бити од значаја и за синтезу нових деривата 1,3,4-триадиазола који би могли наћи примену као потенцијални терапеутски агенси.

Оригиналноост и актуелност резултата ове докторске дисертације потврђена је публикавањем три научна рада у међународним часописима са SCI листе (сва три из категорије M22). На основу свега наведеног, може се закључити да је поднет рукопис резултат оригиналног научног рада кандидата у области Органске хемије.

3. Преглед остварених резултата рада кандидата

Катарина Јаковљевић је у досадашњем научно-истраживачком раду постигла значајне резултате из области Органске хемије из чега је проистекао већи број научних публикација у научним часописима међународног значаја (категорије M20). Поред тога, кандидат је учествовао на различитим научним конференцијама, како домаћег, тако и међународног карактера. Резултати досадашњег научно-истраживачког рада Катарине Јаковљевић су публиковани у међународним научним часописима са импакт фактором (4 рада); у виду саопштења на међународним (2 саопштења) и националним (3 саопштења) научним скуповима, што укупно чини 9 библиографских јединица.

3.1. Научни радови публиковани у међународним часописима (M20)

- 3.1.1. K. Jakovljević, M. D. Joksović, B. Botta, Lj. S. Jovanović, E. Avdović, Z. Marković, V. Mihailović, M. Andrić, S. Trifunović, V. Marković, Novel 1,3,4-thiadiazole conjugates derived from protocatechuic acid: Synthesis, antioxidant activity, and computational and electrochemical studies**
Comptes Rendus Chimie, 22 (2019) 585
DOI: 10.1016/j.crci.2019.06.001
ISSN: 1631-0748
(IF = 2,366 за 2018. годину; 82/172; M22; област: Chemistry, Multidisciplinary)
- 3.1.2. K. Jakovljević, M. D. Joksović, I. Z. Matić, N. Petrović, T. P. Stanojković, D. M. Sladić, M. T. Vujčić, B. S. Janović, Lj. G. Joksović, S. S. Trifunović, V. R. Marković, Novel 1,3,4-thiadiazole-chalcone hybrids containing catechol moiety: synthesis, antioxidant activity, cytotoxicity and DNA interaction studies**
MedChemComm, 9 (2018) 1679
DOI: 10.1039/C8MD00316E
ISSN: 2040-2503
(IF = 2,608 за 2016. годину; 29/60; M22; област: Chemistry, Medicinal)
- 3.1.3. K. Jakovljević, I. Z. Matić, T. P. Stanojković, A. M. Krivokuća, V. R. Marković, M. D. Joksović, N. Mihailović, M. Nićiforović, Lj. Joksović, Synthesis, antioxidant and antiproliferative activities of 1,3,4-thiadiazoles derived from phenolic acids**
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 27 (2017) 3709
DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.07.003
ISSN: 0960-894X
(IF = 2,486 за 2015. годину; 31/59; M22; област: Chemistry, Medicinal)
- 3.1.4. M. Z. Milošev, K. Jakovljević, M. D. Joksović, T. Stanojković, I. Z. Matić, M. Perović, V. Tešić, S. Kanazir, M. Mladenović, M. V. Rodić, V. M. Leovac, S. Trifunović, V.**

Marković, Mannich bases of 1,2,4-triazole-3-thione containing adamantane moiety: synthesis, preliminary anticancer evaluation, and molecular modeling studies
Chemical Biology & Drug Design, 89 (2017) 943

DOI: 10.1111/cbdd.12920

ISSN: 1747-0277

(IF = 2,802 за 2015. годину; 26/59; M22; област: Chemistry, Medicinal)

3.2. Саопштења на међународним научним конференцијама штампана у изводу (M34)

3.2.1. V. Marković, **K. Jakovljević**, I. Matić, T. Stanojković, M. Joksović
Novel 1,3,4-thiadiazole-chalcone hybrids containing antioxidant phenolic moiety: synthesis and biological evaluation
Sixth International conference on radiation and applications in various fields of research (RAD 2018), Metropol Lake Resort, Ohrid, Macedonia, June 18-22, 2018 Book of Abstracts p.338.

3.2.2. **K. Jakovljević**, V. Marković, M. D. Joksović, I. Z. Matić, T. Stanojković
Synthesis and biological activity of 1,3,4-thiadiazoles derived from phenolic acids
International meeting on medicinal and bio(in)organic chemistry, Vrnjačka banja, Serbia August 26-31, 2017 Book of Abstracts p.18.

3.3. Саопштења на националним научним конференцијама штампана у изводу (M64)

3.3.1. V. R. Marković, M. D. Joksović, **K. Jakovljević**, Lj. S. Jovanović, E. Avdović, Z. Marković, V. Mihailović
Novi derivati 1,3,4-tiadiazola izvedeni iz protokatehuinske kiseline: Sinteza, antioksidativna aktivnost, teorijska i elektrohemijska studija
56th Meeting of the Serbian Chemical Society, Niš, Serbia June 7-8, 2019, Book of Abstracts OH 12 p. 100.

3.3.2. **K. Jakovljević**, V. R. Marković, M. D. Joksović, T. Stanojković
Synthesis, characterization and cytotoxicity of novel anthraquinone amides
53rd Meeting of the Serbian Chemical Society, Kragujevac, Serbia June 10-11, 2016, Book of Abstracts OH P10 p. 108.

3.3.3. V. R. Marković, **K. Jakovljević**, M. D. Joksović, I. Matić
Synthesis and biological screening of novel triazole Mannich bases
53rd Meeting of the Serbian Chemical Society, Kragujevac, Serbia June 10-11, 2016 Book of Abstracts OH 01 p. 94.

4. Научни резултати докторске дисертације

Резултати научно-истраживачког рада кандидата **Катарине Јаковљевић** у оквиру ове докторске дисертације су објављени у познатим часописима од међународног значаја (сва три из категорије M22). Укупан импакт фактор радова проистеклих из докторске дисертације је 7,46. Поред тога, кандидат је резултате своје дисертације презентовао у виду саопштења на међународном научном скупу (1 саопштење).

4.1. Научни радови публиковани у међународним часописима у оквиру теме за докторску дисертацију

- 3.1.1. K. Jakovljević, M. D. Joksović, B. Botta, Lj. S. Jovanović, E. Avdović, Z. Marković, V. Mihailović, M. Andrić, S. Trifunović, V. Marković, Novel 1,3,4-thiadiazole conjugates derived from protocatechuic acid: Synthesis, antioxidant activity, and computational and electrochemical studies**
Comptes Rendus Chimie, 22 (2019) 585
DOI: 10.1016/j.crci.2019.06.001
ISSN: 1631-0748
(IF = 2,366 за 2018. годину; 82/172; M22; област: Chemistry, Multidisciplinary)
- 3.1.2. K. Jakovljević, M. D. Joksović, I. Z. Matić, N. Petrović, T. P. Stanojković, D. M. Sladić, M. T. Vujčić, B. S. Janović, Lj. G. Joksović, S. S. Trifunović, V. R. Marković, Novel 1,3,4-thiadiazole-chalcone hybrids containing catechol moiety: synthesis, antioxidant activity, cytotoxicity and DNA interaction studies**
MedChemComm, 9 (2018) 1679
DOI: 10.1039/C8MD00316E
ISSN: 2040-2503
(IF = 2,608 за 2016. годину; 29/60; M22; област: Chemistry, Medicinal)
- 3.1.3. K. Jakovljević, I. Z. Matić, T. P. Stanojković, A. M. Krivokuća, V. R. Marković, M. D. Joksović, N. Mihailović, M. Nićiforović, Lj. Joksović, Synthesis, antioxidant and antiproliferative activities of 1,3,4-thiadiazoles derived from phenolic acids**
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 27 (2017) 3709
DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.07.003
ISSN: 0960-894X
(IF = 2,486 за 2015. годину; 31/59; M22; област: Chemistry, Medicinal)

4.2. Саопштења на међународним научним конференцијама штампана у изводу (M34) у оквиру теме за докторску дисертацију

- 4.2.1. K. Jakovljević, V. Marković, M. D. Joksović, I. Z. Matić, T. Stanojković**
Synthesis and biological activity of 1,3,4-thiadiazoles derived from phenolic acids
International meeting on medicinal and bio(in)organic chemistry, Vrnjačka banja, Serbia August 26-31, 2017 Book of Abstracts p.18.

5. Оцена 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 и биолошка активност деривата 1,3,4-тиадиазола изведених из фенолних киселина” по обиму и квалитету добијених научних резултата у потпуности остварени, као и да резултати приказани у овој дисертацији представљају оргинални научни допринос.

6. Применљивост и корисност резултата у теорији и пракси

Постигнути резултати ове докторске дисертације представљају, пре свега, значајан научни допринос хемији тиадиазола, али генерално и хемији хетероцикличних једињења. Поступци за добијање нових једињења су презентовани тако да се синтеза

може поновити у било којој органској лабораторији, уз употребу јефтине и једноставне опреме.

Кључни аспект медицинске органске хемије подразумева примену органских једињења у терапеутске сврхе. Један од савремених приступа дизајну и развоју нових лекова заснива се на обједињавању различитих фармакофора у један молекул, а резултати добијени у оквиру ове докторске дисертације потврђују да се на овај начин могу добити биолошки активна једињења која показују и бољу активност од полазних супстрата. Добијени деривати 1,3,4-тиадиазола изведени из фенолних киселина испољили су висок степен антиоксидативне активности у односу на стандардне антиоксиданте. Резултати антитуморске активности према три туморске ћелијске линије као и резултати додатних испитивања механизма цитотоксичног деловања указују на обећавајућа антипролиферативна својства новосинтетизованих деривата 1,3,4-тиадиазола изведених из фенолних киселина. Резултати процене цитотоксичне активности према ћелијској линији фибробласта плућа (MRC-5) показују добру селективност ових једињења и значајан су прилог у испитивању ових једињења за развој нових потенцијалних терапеутских агенаса.

7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове докторске дисертације су публиковани у облику три научна рада у међународним часописима (сва три из категорије M22), као и саопштења на међународној научној конференцији.

Докторска дисертација је написана на 172 стране и садржи 30 слика, 5 табела, 57 схема и 224 литературних података. Садржај дисертације обухвата следеће целине: **Општи део** (1-48), **Наши радови** (49-94), **Експериментални део** (95-134), **Закључак** (135-138), **Литературу** (139-152), **Прилог** (153-171) и **Биографију са подацима о досадашњем раду** (172).

Резултати се јавно презентују научној и широј јавности на одбрани докторске дисертације, након прихватања овог извештаја од стране Наставно-научног већа Природно-математичког факултета и Већа за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу.

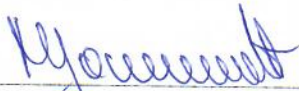
ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

Поднети рукопис докторске дисертације кандидата **Катарине Јаковљевић** под насловом: „Синтеза и биолошка активност деривата 1,3,4-триадазола изведених из фенолних киселина” представља оригинални научни рад из уже научне области Органска хемија, урађен под менторством др Виолете Р. Марковић, доцента Природно-математичког факултета, Универзитета у Крагујевцу.

Квалитет научних резултата ове докторске дисертације је потврђен њиховом публикацијом у облику **три научна рада** у часописима са SCI листе (сва три из категорије M22, укупан импакт фактор 7,46), као и саопштења на међународној научној конференцији. 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. Предлажемо Наставно-научном већу Природно-математичког факултета и Већу за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу да кандидату **Катарини Јаковљевић** одобри јавну одбрану *докторске дисертације* под наведеним насловом.

У Крагујевцу и Београду,
18. 02. 2020. године

Комисија



др Милан Д. Јоксовић, редовни професор
- председник комисије -
Природно-математички факултет
Универзитет у Крагујевцу
Ужа научна област: Органска хемија



др Снежана Трифуновић, научни саветник
Хемијски факултет
Универзитет у Београду
Научна област: Хемија



др Ивана З. Матић, научни сарадник
Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд
Научна област: Молекуларна биологија