

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ТЕХНОЛОШКО-МЕТАЛУРШКИ ФАКУЛТЕТ
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

Предмет: Извештај Комисије за преглед, оцену и одбрану докторске дисертације Јелене Петковић Цветковић, дипл. инж. технологије

Одлуком Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду бр. 35/153 од 11.04.2019. године, одређени смо за чланове Комисије за преглед, оцену и одбрану докторске дисертације кандидата Јелене Петковић Цветковић, дипломираног инжењера технологије, под насловом:

"СИНТЕЗА, СТРУКТУРА И СВОЈСТВА ПОТЕНЦИЈАЛНО БИОЛОШКИ АКТИВНИХ N-АРИЛ-2,2-ДИСУПСТИТУИСАНИХ СУКЦИНИМИДА"

Након прегледа докторске дисертације, подносимо Већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

1. УВОД

1.1. Хронологија одбране и израде дисертације

- Школске **2009/2010.** године кандидат Јелена Петковић Цветковић, дипл. инж. технологије, уписала је докторске студије на Технолошко-металуршком факултету Универзитета у Београду, студијски програм Хемија.
- **24.11.2016.** године кандидат Јелена Петковић Цветковић је предложила тему за израду докторске дисертације под насловом: **"Синтеза, структура и својства, нових потенцијално биолошки активних, N-арил-3,3-дисупституисаних сукцинимида"**.
- **20.04.2017.** године - На седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета, Универзитета у Београду донета је Одлука бр. 35/106 о именовању Комисије за оцену подобности теме и кандидата за израду докторске дисертације.
- **01.06.2017.** године - На седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета, Универзитета у Београду, Одлуком бр. 35/184 усвојен је Извештај Комисије за оцену подобности теме и кандидата за израду докторске дисертације под насловом **"Синтеза, структура и својства, нових потенцијално биолошки активних, N-арил-3,3-дисупституисаних сукцинимида"**.
- **29.06.2017.** године - Одлуком бр. 61206-2492/2-17 Веће научних области природних наука Универзитета у Београду даје сагласност на наслов теме Јелене Петковић Цветковић под насловом: **"Синтеза, структура и својства потенцијално биолошки активних, N-арил-2,2-дисупституисаних сукцинимида"**.
- **11.04.2019.** године - На седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета, Универзитета у Београду, донета је одлука бр. 35/153 о именовању Комисије за

оцену и одбрану докторске дисертације Јелене Петковић Цветковић, под насловом: **"Синтеза, структура и својства потенцијално биолошки активних, N-арил-2,2-дисупституисаних сукцинимиди"**.

1.2. Научна област дисертације

Истраживања у оквиру ове докторске дисертације припадају научној области Хемијске науке, ужа научна област Хемија за коју је матичан Технолошко-металуршки факултет Универзитета у Београду. За менторе су именовани др Наташа Валентић, ванредни професор Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду и др Жељко Витник, виши научни сарадник Универзитета у Београду, Институт за хемију, технологију и металургију.

1.3. Биографски подаци о кандидату

Јелена Петковић Цветковић, рођена је 25.06.1982. године у Брчком, Босна и Херцеговина. Основну школу и гимназију завршила је у Београду са одличним успехом. Основне студије на Технолошко-металуршком факултету у Београду завршила је у предвиђеном року. Дипломирала је 2008. године на одсеку Органска хемијска технологија и полимерно инжењерство (просечна оцена положених испита 8,35) одбравивши дипломски рад са темом "Синтеза, структура и солватохромизам потенцијално фармаколошки активних 1-(4-супституисаних фенил)-3-фенилпиридилин-2,5-диона" са оценом десет. Школске 2009/2010 године уписује докторске студије на Технолошко-металуршком факултету у Београду, на студијском програму Хемија на Катедри за органску хемију. Успешно је положила све испите на докторским студијама као и завршни испит са темом "Синтеза, структура и својства потенцијално биолошки активних деривата N-арил-3-фенил-3-метилсукцинимиди" са оценом десет.

Од 2010. године запослена је у Војнотехничком институту у Београду као истраживач-сарадник у сектору за материјале и заштиту, одељење за енергетске материјале. Аутор је и коаутор више радова који су саопштени и публиковани у међународним часописима и водећим часописима националног значаја као и на међународним скуповима и скуповима националног значаја. Од 2014. године, одлуком Наставно-научног већа Војне академије изабрана је за асистента за ужу научну област "Опасне материје", а 2017. године реизабрана у исто звање.

2. ПРИКАЗ САДРЖАЈА ДИСЕРТАЦИЈЕ

Докторска дисертација Јелене Петковић Цветковић дипл. инж. технологије написана је на 150 страна А4 формата, садржи 65 слика, 20 табела, 38 шема и 165 литературних навода. Рад обухвата следећа поглавља: Увод, Теоријски део, Експериментални део, Резултати и дискусија, Закључак, Литература и Прилог. На почетку дисертације дат је Резиме на српском и енглеском језику, као и списак коришћених ознака. Уз текст дисертације приложена је Биографија аутора, као и додаци прописани

правилима Универзитета о подношењу докторских теза на одобравање. По форми и садржају, написана дисертација задовољава све стандарде Универзитета у Београду за докторску дисертацију.

У **Уводном делу** дисертације кандидат наводи област истраживања и тему свога рада. Указује на циљ истраживања који обухвата синтезу нових, изабраних серија *N*-арил-2,2-дисупституисаних сукцинимиди и утврђивање односа њихове структуре и биолошке активности.

Теоријски део обухвата четири целине: Сукцинимиди, структура, карактеристике и реактивност; Биолошки активни деривати сукцинимиди и њихово дејство; Корелациона анализа у органској хемији; Микроталасна синтеза. Приказани су најважнији теоријски аспекти, као и преглед релевантне литературе, за све наведене области које су од интереса за дисертацију, са посебним освртом на корелацију структуре и биолошке активности деривата сукцинимиди.

Експериментални део обухвата приказ синтеза изабраних серија деривата сукцинимиди (34 једињења су први пут синтетизована у овом раду) комбинацијом конвенционалне и микроталасне синтезе као и методе структурне карактеризације једињења. Приказано је одређивање антимикуробне активности методом микродилуције. Одређене су минималне инхибиторне (MIC), минималне фунгицидне (MFC) и минималне бактерицидне концентрације (MBC) синтетисаних сукцинимиди. Наведене су DFT методе које су коришћене за квантохемијска израчунавања, из програмског пакета Gaussian 09, за изабране серије једињења синтетисане у оквиру ове дисертације.

У поглављу **Резултати и дискусија** приказани су резултати дисертације груписани у следеће подобласти: UV-Vis спектрална анализа *N*-арил-2,2-дисупституисаних сукцинимиди у различитим растварачима; Квантохемијска анализа конформационих и електронских карактеристика *N*-арил-2,2-дисупституисаних сукцинимиди; Биолошка активност *N*-арил-2,2-дисупституисаних сукцинимиди.

Резултати остварени у овој дисертацији, поред синтезе великог броја нових деривата сукцинимиди комбинацијом конвенционалног и поступка асистираних микроталасима, доприносе проширењу фундаменталних знања из области синтезе, структуре и активности проучаваних једињења. Процена потенцијалне биолошке активности синтетизованих једињења указује да сви *N*-арил-2,2-дисупституисани сукцинимиди испуњавају све неопходне фармакокинетичке критеријуме за следећу фармакодинамичку фазу испитивања. Поједини деривати сукцинимиди су показали знатно већу антимикуробну активност од одговарајућих стандарда. Показано је такође, да су експериментални подаци о активности проучаваних једињења у сагласности са резултатима квантохемијских прорачуна добијених коришћењем програмског пакета Gaussian 09 применом DFT методе.

У **Закључку** су сумирани добијени резултати у овој дисертацији са посебним освртом на њихову иновативност и могућност потенцијалне примене уз наглашавање научног доприноса дисертације.

У делу **Литература** наведене су референце цитиране у дисертацији, укључујући и све научне публикације проистекле истраживањем у оквиру ове дисертације. **Прилог** садржи биографију кандидата, изјаву о ауторству, изјаву о истоветности штампане и електронске верзије рада и изјаву о коришћењу.

3. КРАТАК ОПИС ПОСТИГНУТИХ РЕЗУЛТАТА

Сукцинимиди се као структурне јединице могу наћи у многим природним и биолошки активним једињењима, а многи од њих показују и значајну фармаколошку активност. Последњих деценија истраживања у медицинској и фармацеутској хемији усмерена су на редизајнирање постојећих и синтезу нових биолошки активних супстанци као и проучавање утицаја њихових структурних модификација на активност.

У оквиру дисертације синтетизоване су три нове серије деривата сукцинимиди (пиролидин-2,5-диона): *N*-(3- и 4-супституисани фенил)-2-етил-2-метилсукцинимиди, *N*-(3- и 4-супституисани фенил)-2-фенил-2-метилсукцинимиди и *N*-(3- и 4-супституисани фенил)-2-(4-хлорфенил)-2-метилсукцинимиди. Сва једињења су синтетизована комбинацијом конвенционалне и микроталасне синтезе и потпуно структурно окарактерисана. Резултати су показали да промена супституента у положају 2 сукцинимидног прстена значајно утиче на њихову антимикробну активност. Експериментално је одређена антибактеријска и антифунгална активност на осам бактеријских и осам гљивичних врста. Нека од једињења из прве серије сукцинимиди су показала добру антибактеријску активност, за неке врсте бактерија и бољу од комерцијално доступних антибиотика који су коришћени као референтне вредности. Сва једињења из серије *N*-(3- и 4-супституисаних фенил)-2-етил-2-метилсукцинимиди су показала значајну активност према већини испитаних врста гљивица. Једињење, *N*-(4-бромфенил)-2-етил-2-метилсукцинимид, треба посебно истаћи, јер показује знатно бољу активност од референтних комерцијално доступних једињења, Кетоконазола и Бифоназола, на све испитиване врсте гљивица.

Увођење фенил-групе и 4-хлорфенил-групе у положај 2 сукцинимидног прстена смањује антимикробну активност проучаваних једињења. Проучавање утицаја структуре на биолошку активност деривата сукцинимиди, поређењем експерименталних података о активности са резултатима квантохемијских прорачуна, добијених коришћењем програмског пакета Gaussian 09 применом DFT методе, је потпуно у сагласности. На основу резултата структурних и биолошких проучавања једињења синтетизованих у овој дисертацији, могуће је додатно дизајнирање и синтеза нових молекула са потенцијално већом биолошком активношћу уз минимално изражене нежељене ефекте.

4. УПОРЕДНА АНАЛИЗА РЕЗУЛТАТА КАНДИДАТА СА РЕЗУЛТАТИМА ИЗ ЛИТЕРАТУРЕ

Однос структуре и биолошке активности органских једињења је значајна област која се интензивно изучава. Познавање физичко-хемијских параметара који доприносе биолошкој активности једињења и развој модела за њено предвиђање је важно за добијање ефикаснијих лекова и утврђивање механизма њиховог деловања. Најновија истраживања управо представљају ревизију активности већ доступних лекова и показују да одређене класе једињења, не само да поседују претходно доказану активност, већ да поседују и додатне облике активности које су неретко значајније и интензивније. Из тог разлога, резултати остварени у овој дисертацији допринеће потпунијем дефинисању структурних елемената и типова интеракција који су одговорни за биолошку активност деривата сукцинимидна. Деривати сукцинимидна припадају групи важних антиконвулзивних лекова као што су етосукцинимид (заронтин), метосукцинимид (целонтин), фенсукцинимид (милонтин), затим показују антипролиферативну, антибактеријску, антифунгалну, аналгетску, антитуберкулозну, антиспазмолитичку и друге активности. Једињења синтетизована у овом раду, поред значајне антимицробне активности, представљају потенцијалне кандидате за свеобухватније испитивање њихове биолошке активности.

5. ОБЈАВЉЕНИ И САОПШТЕНИ РАДОВИ КОЈИ СУ ДЕО ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Научни радови публиковани у међународним научним часописима:

1. **Petković Cvetković J**, Božić BĐ, Banjac NR, Petrović J, Soković M, Vitnik VD, Vitnik ŽJ, Ušćumlić GS, Valentić NV. Synthesis, antimicrobial activity and quantum chemical investigation of novel succinimide derivatives. *J. Mol. Struct.* (2019) 1181, 148-156. (kategorija M22) IF 2,011 (2017)
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022286018315163?via%3Dihub>
2. **Petković Cvetković J**, Božić B, Banjac N, Lađarević J, Vitnik V, Vitnik Ž, Valentić N, Ušćumlić G. Spectroscopic and quantum chemical elucidation of newly synthesized 1-aryl-3-methyl-3 phenylpyrrolidine-2,5-diones as potential anticonvulsant agents. *Hem. Ind.* (2019) 73 (2), 125-137. (kategorija M23) IF 0,591 (2017)
<http://www.ache.org.rs/HI/>

Саопштења на националним и међународним конференцијама

1. **Petković-Cvetković JLi**, Vitnik VD, Božić BĐ, Vitnik ŽJ. Eksperimentalna, biološka i kvantnohemijska proučavanja *N*-aril-2,2-disupstituisanih succinimida, 5. *Konferencija mladih hemičara Srbije*, 29-30 Septembar (2017) Beograd, Srbija, Kratki izvodi i knjiga radova, str. 105 (KMН 13). (ISBN 978-86-7132-067-2) (kategorija M64)
2. Valentić N, **Petković-Cvetković J**, Banjac N, Božić B, Ušćumlić G. Towards developing green chemistry method for synthesis of new succinimides as the antimicrobial agents. *27th International Conference Ecological Truth & Environmental Research - EcoTER'19*, 18-21 Jun (2019) Bor, Srbija, prihvaćeno za saopštenje. (kategorija M33)

6. ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ

Комисија је на основу детаљног прегледа докторске дисертације Јелене Петковић Цветковић, под насловом "**Синтеза, структура и својства потенцијално биолошки активних N-арил-2,2-дисулфитисаних сукцинимиди**", закључила да је дисертација резултат самосталног рада кандидата, као и да остварени резултати представљају оригиналан научни допринос синтезом великог броја (34) нових деривата сукцинимиди, проучавањем њихове антимицробне активности као и успостављањем корелације између структуре и активности проучаваних једињења. Истраживања у овој дисертацији су показала како одговарајуће структурне модификације молекула утичу на промену њихове биолошке активности, што омогућава додатно дизајнирање и синтезу нових молекула са потенцијално већом биолошком активношћу, ширег спектра, уз минимално изражене нежељене ефекте.

Резултати који чине део дисертације до сада су публиковани у једном водећем међународном часопису (M22) и једном међународном часопису (M23) и саопштени на једној националној конференцији и прихваћени за саопштење на једној међународној конференцији са које ће бити штампан научни рад.

У складу са наведеним, Комисија предлаже Наставно-научном већу Технолошко-металуршког факултета, Универзитета, у Београду, да поднету докторску дисертацију Јелене Петковић Цветковић прихвати и упути на коначно усвајање Већу научних области природних наука Универзитету у Београду.

У Београду, 20.05.2019.

Чланови Комисије

Др Наташа Валентић, ванредни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет

Др Жељко Витник, виши научни сарадник Универзитета у Београду, Институт за хемију, технологију и металургију

Др Гордана Ушћумлић, редовни професор у пензији Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет

Др Небојша Бањац, доцент Универзитета у Београду, Пољопривредни факултет

Др Јелена Лађаревић, научни сарадник Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет