

**УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ФАКУЛТЕТ ЗА ФИЗИЧКУ ХЕМИЈУ
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ**

На I редовној седници Наставно-научног већа Факултета за физичку хемију одржаној 17.10.2024. године именовани смо за чланове Комисије за оцену докторске дисертације кандидата Јелице Џодић, мастер физикохемичара, под насловом: **„Спектроскопско и квантно-хемијско испитивање интеракција одабраних психоделика и бензодиазепина са честим пуниоцима: форензички аспекти“**.

Одлуком Наставно-научног већа Факултета за физичку хемију Универзитета у Београду, са IV редовне седнице одржане 18.01.2024. године одобрена је израда докторске дисертације под горе наведеним насловом. На основу те одлуке, Веће научних области природних наука Универзитета у Београду је на својој седници одржаној 29.02.2024. године дало сагласност да се прихвати предложена тема докторске дисертације.

Након прегледа и анализе докторске дисертације кандидата, Наставно-научном већу подносимо следећи

ИЗВЕШТАЈ

1. Приказ садржаја дисертације

Докторска дисертација кандидата Јелице Џодић написана је на српском језику, на 110 страна А4 формата куцаног текста (фонт Times New Roman величине 12 pt и прореда 1). Дисертација је припремљена према упутству за обликовање докторске дисертације Универзитета у Београду. Дисертација се састоји из 11 поглавља: **Увод** (4 стране), **Класификација одабраних психоактивних контролисаних супстанци** (17 страна), **Адултеранти и дилуенти у смешама одабраних психоактивних контролисаних супстанци** (5 страна), **Циљеви** (1 страна), **Методе теоријске хемије у испитивању психоактивних супстанци** (11 страна), **Материјали и методе** (3 стране), **Резултати и дискусија** (38 страна), **Закључак** (2 стране), **Литература** (8 страна), **Додатак** (15 страна), **Биографија аутора са библиографијом** (2 стране), **Прилози прописани правилима Универзитета о подношењу докторске дисертације на одобравање** (4 стране). Поред наведеног, дисертација садржи и **Насловну страну на српском језику** (1 страна), **Насловну страну на енглеском језику** (1 страна), **Списак ментора и чланова комисије**

(1 страна), **Захвалницу** (1 страна), **Сажетак на српском језику** (2 стране), **Сажетак на енглеском језику** (2 стране) и **Садржај** (2 стране).

У дисертацији је приказано 59 слика (20 слика у поглављу Класификација одабраних психоделика и бензодиазефина, 4 слике у поглављу Адултеранти и дилуенти у смешама одабраних психоактивних контролисаних супстанци, 1 слика у поглављу Методе теоријске хемије у испитивању психоактивних супстанци, и 34 слике у поглављу Резултати и дискусија) и 9 табела (1 табела у поглављу Методе теоријске хемије у испитивању психоактивних супстанци, 8 у поглављу Резултати и дискусија), од којих 34 слике и 8 табела приказују истраживање кандидата.

У поглављу **Увод** је дат кратак преглед терминологије у области психоактивних супстанци. Посебно је истакнута законска регулатива у оквиру конвенција Уједињених нација и Републике Србије у овој области. С тим у вези, поменута је Канцеларија Уједињених нација за дроге и криминал (United Nations Office on Drug and Crime, UNODC) која настоји да упореди основне концепте и информације о дрогама које изазивају злоупотребу, њиховим одговарајућим обрасцима злоупотребе, фармаколошким ефектима и потенцијалној медицинској употреби. Обзиром на то да земља Србија сарађује са овом организацијом дата је јединствена дефиниција о психоактивним контролисаним супстанцама (ПКС) као и новим психоактивним контролисаним супстанцама (НПКС). Дат је кратак преглед о историји наркотика. Истакнути су психоделици и бензодиазепини као супстанце које су од значаја за даљу дискусију у оквиру дисертације.

У поглављу **Класификација одабраних психоактивних контролисаних супстанци** представљене су основне структурне карактеристике, ефекти употребе и начини детекције халуциногена (посебно диетиламида лизергинске киселине (ЛСД), псилоцин и буфотенин) и бензодиазефина (лоразепам и алпразолам).

У поглављу **Адултеранти и дилуенти у смешама одабраних психоактивних контролисаних супстанци** су дефинисани појмови адултерант и дилуент као суптанце које се додају психоактивним супстанцама због додатног ефекта на организам или повећање укупне масе. Детаљно су описани парацетамол, кофеин, глукоза и лактоза који су одабрани за даља експериментална и теоријска испитивања.

У поглављу **Циљеви** наведени су циљеви који су подељени у две групе: **Први циљ** је потпуно спектроскопско и теоријско испитивање структуре психоактивних супстанци одабраних за даља истраживања, а за које у литератури не постоје оптимизоване структуре

и поређење са експерименталним спектрима. Ове супстанце укључују LSD, одабране бензодиазепине (лоразепам и алпразолам), као и псилоцин, буфотенин и серотонин као аналог психоделика. **Други циљ** је експериментална и теоријска анализа интеракција честих адултераната/дилуената (кофеин, парацетамол и шећери) са одабраним психоактивним контролисаним супстанцама. Јачина и тип интеракција анализирани су инфрацрвеном спектроскопијом и методама теоријске хемије.

Поглавље **Методe теоријске хемије у испитивању психоактивних супстанци** приказује основе примене метода теоријске хемије, посебно квантно-хемијских метода (Теорија функционала густине (Density Functional Theory, DFT), Квантна теорија атома у молекулу (Quantum Theory of Atoms in Molecules, QTAIM) и Теорија природних орбитала (Natural Bond Orbital Theory, NBO)) и молекулске динамике.

У поглављу **Материјали и методе** су описане примењене теоријске и експерименталне методе у испитивању структуре, спектра и интеракција одабраних психоделика/бензодиазепина са честим пуниоцима.

У поглављу **Резултати и дискусија** приказани су добијени резултати у складу са задатим циљевима дисертације. Наведено поглавље је подељено на три дела. У првом делу су одрађене асигнације вибрационих, електронских, НМР и масених спектра ЛСД-а на основу оптимизације квантно-хемијским методама. Инфрацрвени спектри чисте базе ЛСД и ЛСД тартрата су, такође, симулирани. Фрагменти у масеном спектру су идентификовани и оптимизовани на истом нивоу теорије. Стабилност фрагмената је описана применом NBO анализе. Други део представља оптимизацију кристалографских структура лоразепама и алпразолама у циљу добијања одговарајућег нивоа теорије. Применљивост одабраног нивоа је додатно испитана предвиђањем вибрационих и НМР спектра лоразепама. Методама молекулске динамике одређени су највероватнији положаји бензодиазепина и пунилаца који су оптимизовани тако да приказују интеракције наведених бензодиазепина са пуниоцима (адултерантима/дилуентима). За сваки од парова испитане су геометрије и јачина/тип интермолекулских интеракције применом NBO и QTAIM метода. Добијени теоријски резултати су упоређени са експерименталним спектрима смеша лоразепама са парацетамолом/кофеином/лактозом. Трећи део резултата садржи сличан поступак као у другом делу само за серотонин, псилоцин и буфотенин као аналог других психоделика. На основу одређеног нивоа теорије за серотонин, испитана је применљивост приступа за

предвиђање спектра псилоцина и буфотенина. Интеракције са пуниоцима су додатно анализирани наведеним методама.

У поглављу **Закључци** сумирани су најважнији резултати и закључци проистекли из дисертације.

У поглављу **Литература** дат је преглед научних радова, књига и других извора који су коришћени при изради докторске дисертације, приказаних према редоследу појављивања у тексту.

Кратак преглед досадашњих истраживања

У овој докторској дисертацији развијена је процедура за одабир теоријског модела за оптимизацију структуре и асигнацију спектра психоактивних супстанци и њихових смеша са честим пуниоцима. На примеру ЛСД-а је приказан одабир одговарајућег пара функционал/базисни скуп ($M05-2X/6-311++G(d,p)$) на основу поређења са кристалографским подацима. Урађене су асигнације вибрационих, електронских, НМР и масених спектра ЛСД-а на основу оптимизоване структуре и израчунаих спектра. Инфрацрвени спектри чисте базе ЛСД и ЛСД тартрата су симулирани како би био испитан утицај контрајона на изглед спектра и асигнацију. Експериментални електронски спектри су симулирани коришћењем имплицитног модела растварача, оптимизацијом уз додатак молекула растварача и кроз оптимизацију побуђеног стања. Фрагменти у масеном спектру су идентификовани и оптимизовани на истом нивоу теорије. Стабилност фрагмената је описана применом NBO анализе кроз различите стабилизационе ефекте.

Применом поменуте методологије одбран је одговарајући модел за описивање структуре и спектра лоразепама и алпразолама. У оквиру ове докторске дисертације одрађено је теоријско предвиђање и асигнација вибрационих спектра и ^{13}C НМР спектра лоразепама, који до сада нису детаљније описани у литератури. Експериментално су одрађене хемијске екстракције лоразепама из комерцијално доступних таблета и снимљени су вибрациони спектри чисте супстанце и смеша са парацетамолом, кофеином и лактозом. Применом метода молекулске динамике испитано је неколико почетних геометрија, на основу чега су одређене почетне геометрије парова бензодиазепин-пунилац за оптимизацију. За сваки од пунилаца испитана је геометрија ових парова. На основу оптимизоване структуре, израчунате су енергије интеракција као разлике енергија почетних и крајњих структура. Такође, интермолекулске интеракције анализирани су NBO и QTAIM методама. Добијени

теоријски резултати су упоређени са експерименталним спектрима смеша различитих односа бензодиазепина и пунилаца. Показано је да се наведеном методологијом могу предвидети промене у вибрационим спектрима након додатка пунилаца уколико су претходно одређени параметри корекције вибрационих спектра чистих супстанци.

Сличан поступак је поновљен и за оптимизацију псилоцина, буфотенина и серотонина. Серотонин је одабран као аналог прве две супстанце који не спада у контролисане психоактивне супстанце. На основу одређених корекционих фактора за НМР спектре серотонина, испитана је применљивост приступа за предвиђање НМР спектра буфотенина. На основу ових резултата, закључено је да се структурни аналози могу користити као модели за испитивање структуре и спектра новосинтетисаних психоактивних супстанци. Интеракције са парацетамолом, кофеином и глукозом су додатно анализирани наведеним методама. Овакав приступ би требало да омогући предвиђање интеракције психоактивних супстанци са пуниоцима и у случају када оне нису доступне.

Научни допринос тезе је у добијању погодне методологије за теоријско описивање структуре и спектра нових психоактивних супстанци, а на основу поређења експерименталних и теоријских података за познате аналоге. Такође, интеракције са пуниоцима који се најчешће налазе у заплећеним узорцима могу да додатно укажу на промене у спектру новосинтетисаних једињења.

На основу ових података, могуће је боље разумевање структуре, стабилности и спектралних особина НПКС, али и убрзан развој метода за њихово одређивање, чак и у случајевима када стандарди нису доступни.

2. Упоредна анализа резултата кандидата са резултатима из литературе

Форензичка истрага контролисаних психоактивних супстанци је од највеће важности у различитим правним и истражним контекстима. Анализа психоактивних једињења помаже органима за спровођење закона у утврђивању природе и тежине кривичних дела у вези са контролисаним супстанцама, идентификацији осумњичених и пружа доказе за судски поступак. Нове психоактивне контролисане супстанце представљају групу једињења која се брзо шири, а коју карактеришу различите хемијске структуре и ефекти на централни нервни систем. Важност идентификације ових супстанци лежи у неколико критичних аспеката. Препознавање ових једињења је кључно за јавно здравље и безбедност, јер њихова нерегулисана употреба може довести до непознатих и потенцијално тешких здравствених

последица. Анализа структуре је додатно отежана великом брзином којом настају нови деривати и недостатком одговарајућих стандарда. Због тога су методе теоријске хемије од значаја у анализи структуре, стабилности и реактивности ових супстанци [1].

Форензичка испитивања ЛСД-а и његових аналога су честа због великог броја нових деривата који се свакодневно проналазе на тржишту [2]. Различите физичкохемијске методе су потребне да би се нови дериват описао и стандардизовао, односно да би у базе података били унети подаци за њихово једнозначно одређивање. Анализа структуре бензодиазепина је од посебног значаја због њихове примене у терапијама од 1960тих година. Велики број биолошких активности које укључују третман различитих поремећаја као што су депресија, анксиозност, инсомнија и алкохолизам, су последица структурних различитости и присутних супституената. Теоријско описивање структуре и стабилности је значајно када постоји већи број стабилних изомера, као што су кето-енол-иминол таутомери код 1,4-бензодиазепин-2-она којима припада и лоразепам [3]. У литератури постоји већи број радова у којима је анализирана примена DFT метода за описивање различитих деривата бензодиазепина, њихове кристалографске структуре, асигнацију спектра и одређивање параметара реактивности [4].

У раду Yang-а и Gao-а испитана је примена различитих функционала за описивање и симулацију структуре и инфрацрвених спектра серотонина [5]. Показано је да су SVWN/6-311++G и SVWN/6-311+G* нивои теорије најбољи за оптимизацију структуре, док RBERBE/LANL2DZ ниво теорије даје најбоље поклапање са експерименталним вибрационим спектрима. Yidav и Jha су додатно анализирали структуру серотонина и испитали молекулску структуру, вибрационе и електронске спектре применом B3LYP/6-311++G** нивоа теорије [6]. Наведени резултати су искоришћени као почетни нивои теорије за предвиђање спектра серотонина и њему сличних психоделика. Структурна анализа, солватација и стабилност псилоцибина у води и органским растварачима је испитана у раду Paul-а и сарадника [7]. На основу прорачуна је одређен најстабилнији таутомер, као и интер- и интрамолекулске стабилизационе интеракције које су од значаја за испитивање растворљивости.

Додавање супстанци као пунилаца је честа пракса у различитим стадијумима производње и продаје контролисаних психоактивних супстанци. Пуниоци се додају како би појачали или маскирали фармаколошке ефекте или повећали укупну масу [8]. Интеракције са активним супстанцама/пуниоцима/молекулима растварача у различитим формулацијама

лекова се могу испитивати различитим методама теоријске хемије. У раду Daboe-а и сарадника анализиране су интеракције између есциталопрама и ибупрофена/парацетамола на основу оптимизације већег броја почетних структура [9]. Идентификоване су најзначајније интеракције и њихов утицај на енергију вибрација карактеристичних група. QTAIM анализом је додатно продискутован тип интеракција. Интеракције добијених структура са протеинима од интереса су анализиране како би се објаснио синергистички ефекат. Интеракције серотонина са водом и етанолом су анализиране у раду Vakht-а и сарадника [10]. Резултати из наведеног рада укључују и динамику солватације добијену у оквиру молекулске динамике. Приказани резултати су искоришћени за анализу оптимизованих структура парова психоактивних супстанци и пунилаца.

На основу прегледа литературе, констатовано је да је неопходно систематски анализирати могућност примене различитих функционала за описивање структуре и асигнацију спектра психоактивних супстанци како би се у ова методологија могла користити у случајевима када постоје непотпуни подаци о новосинтетисаним психоактивним супстанцама.

Применом на психоактивним контролисаним супстанцама које припадају различитим структурним категоријама биће успостављен универзални методолошки приступ. Такође, утицаји пунилаца на спектре и стабилност психоактивних супстанци до сада није обрађена у доступној литератури и представљаће први корак у описивању ових важних интеракција.

Референце:

- [1] A.T. Bruni, P.O.M. de Carvalho, C.H.P. Rodrigues, V.B.P. Leite, In silico methods in forensic science: Quantum chemistry and multivariate analysis applied to infrared spectra of new amphetamine- and cathinone-derived psychoactive substances, *Forensic Chem.* 9 (2018) 21–34. <https://doi.org/10.1016/j.forc.2018.03.006>.
- [2] R. Tanaka, M. Kawamura, S. Mizutani, R. Kikura-Hanajiri, Characterization of the lysergic acid diethylamide analog, 1-(thiophene-2-carbonyl)- N , N -diethyllysergamide (1T-LSD) from a blotter product, *Drug Test. Anal.* (2023). <https://doi.org/10.1002/dta.3565>.
- [3] B. Pem, V. Vrček, Substituent effects on the stability of 1,4-benzodiazepin-2-one tautomers: A density functional study, *Int. J. Quantum Chem.* 118 (2018). <https://doi.org/10.1002/qua.25523>.
- [4] M. Hajji, H. Mtiraoui, N. Amiri, M. Msaddek, T. Guerfel, Crystallographic and first-principles density functional theory study on the structure, noncovalent interactions, and chemical reactivity of 1,5-benzodiazepin-2-ones derivatives, *Int. J. Quantum Chem.* 119 (2019). <https://doi.org/10.1002/qua.26000>.

- [5] Y. Yang, H. Gao, Comparison of the performance of different DFT methods in the calculations of the molecular structure and vibration spectra of serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT), *J. Mol. Struct.* 1013 (2012) 111–118. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2012.01.018>.
- [6] O. Jha, R.A. Yadav, Structural and vibrational investigations of a neurotransmitter molecule: Serotonin (5-hydroxy tryptamine), *J. Mol. Struct.* 1123 (2016) 92–110. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2016.06.003>.
- [7] L. Paul, C.T. Namba-Nzanguim, A. Telesphory, J. Oppong Mensah, D. Mteremko, R. Costa, S.M. Katundu, L.P. Kwiyukwa, N.D. Kambaine, J. Juvenary, S. Mlowe, G. Deogratias, D.M. Shadrack, A.S. Paluch, Investigation of the structure, stability, and relative solubility of psilocybin in water and pure organic solvents: A molecular simulation study, *J. Mol. Liq.* 392 (2023) 123479. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2023.123479>.
- [8] A. Di Trana, D. Berardinelli, E. Montanari, P. Berretta, G. Basile, M.A. Huestis, F.P. Busardò, Molecular Insights and Clinical Outcomes of Drugs of Abuse Adulteration: New Trends and New Psychoactive Substances, *Int. J. Mol. Sci.* 23 (2022) 14619. <https://doi.org/10.3390/ijms232314619>.
- [9] M. Daboe, C. Parlak, A. Direm, Ö. Alver, P. Ramasami, Interaction between escitalopram and ibuprofen or paracetamol: DFT and molecular docking on the drug–drug interactions, *J. Biomol. Struct. Dyn.* 42 (2024) 672–686. <https://doi.org/10.1080/07391102.2023.2195004>.
- [10] M. Afroz Bakht, A.I. Alharthi, P. Thangaiyan, A. Ahmad, I. Ali, R. Thomas, Interaction of serotonin and histamine with water and ethanol: Evidence from theoretical investigations, *Comput. Theor. Chem.* 1228 (2023) 114299. <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2023.114299>.

3. Научни радови и саопштења публиковани из резултата дисертације

Научни радови произашли из дисертације:

- **M21:**

Džodić J., Marković M., Milenković D., Dimić D., Molecular aspects of the interactions between selected benzo-diazepines and common adulterants/diluents: forensic application of theoretical chemistry methods. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024, 25, 10087.

- **M22:**

Džodić J., Milenković D., Marković M., Marković Z., Dimić D., Application of Quantum–Chemical Methods in the Forensic Prediction of Psychedelic Drugs’ Spectra (IR, NMR, UV–VIS, and MS): A Case Study of LSD and Its Analogs. *Applied Sciences*, 2023, 13, 2984.

Остали научни радови и саопштења на којима је кандидат коаутор:

- **M21:**

Dimić D., Milenković D., **Ilić J.**, Šmit B., Marković Z., Dimitrić Marković J., Experimental and theoretical elucidation of structural and antioxidant properties of vanillylmandelic acid and its

carboxylate anion. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2018, 198, 61-70.

- **M22:**

Milovanović B., **Илић Ј.**, Stanković M.I., Popara M., Petković M., Etinski M., A Simulation of Free Radicals Induced Oxidation of Dopamine in Aqueous Solution. *Chemical Physics*, 2019, 524, 26-30.

- **M23:**

Petković M., Jenny L., Popović i., Dimić D., **Илић Ј.**, Nenadović M., Rakočević Z., Shiller J., Performances of ionic liquid matrices with butyl ammonium counterion for matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometric detection and analysis of sucralfate, *Journal of Carbohydrate Chemistry*, 2019, 39, 1-23.

4. Провера оригиналности докторске дисертације

5. Закључак комисије

На основу изложеног може се закључити да резултати кандидата Јелице Џодић представљају оригиналан и значајан научни допринос у области физичке хемије, посебно у ужим научним областима физичке хемије-спектрохемије и физичке хемије-форензике. Део резултата докторске дисертације кандидата публикован је у научним часописима: један рад у врхунском међународном часопису (категорија М21) и један рад у истакнутом међународном часопису (М22). У складу са наведеним, Комисија сматра да кандидат испуњава све услове за прихватање завршене докторске дисертације прописане од стране Универзитета у Београду и услове дефинисане Правилником о изради и оцени докторске дисертације на Факултету за физичку хемију Универзитета у Београду.

На основу изложеног, Комисија позитивно оцењује дисертацију мастер физикохемичара Јелице Џодић под називом:

**„ Спектроскопско и квантно-хемијско испитивање интеракција одабраних
психоделика и бензодиазепина са честим пуноцима: форензички аспекти “**

и предлаже Наставно–научном већу Факултета за физичку хемију Универзитета у Београду да прихвати ову оцену Комисије, чиме би били испуњени сви услови за одобрење јавне одбране докторске дисертације и стицања звања кандидата доктор физичкохемијских наука.

У Београду, 31.10.2024. године

Чланови комисије:

др Јасмина Димитрић Марковић, редовни професор,
Универзитет у Београду-Факултет за физичку хемију

др Биљана Шљукић Паунковић, редовни професор,
Универзитет у Београду-Факултет за физичку хемију

др Дејан Миленковић, научни саветник,
Универзитет у Крагујевцу, Институт за информационе технологије,
Крагујевац