

ПРИМЉЕНО: 18.03.2015.			
Орг. јед.	Број	ПРИЛОГ	ВРЕДНОС
03	260/1	-	-

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА
У КРАГУЈЕВЦУ И СТРУЧНОМ ВЕЋУ ЗА ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКЕ
НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

Предмет: Извештај комисије за оцену и одбрану докторске дисертације
Енисе Селимовић.

На седници Наставно-научног већа Природно-математичког факултета у
Крагујевцу, одржаној 11.03.2015. године (Одлука број: 210/XI-2) одређени смо у
комисију за подношење извештаја о урађеној докторској дисертацији под насловом:

**„ИСПИТИВАЊЕ КИНЕТИКЕ И МЕХАНИЗМА СУПСТИТУЦИОНИХ
РЕАКЦИЈА МОНОНУКЛЕАРНИХ И ДИНУКЛЕАРНИХ КОМПЛЕКСА
ПЛАТИНЕ(II)“**

кандидата **Енисе Селимовић.**

Ениса Селимовић је поднела рукопис своје докторске дисертације Наставно-
научном већу Природно-математичког факултета на оцену. Ми смо прегледали
рукопис, дали своје сугестије, након чега је **Ениса Селимовић** унела све потребне
корекције и на основу тога подносимо Наставно-научном већу Природно-математичког
факултета у Крагујевцу следећи

ИЗВЕШТАЈ

1. Значај и допринос докторске дисертације

Јони прелазних метала, као и комплексна једињења јона прелазних метала, имају
веома важну улогу у различитим биохемијским и метаболичким процесима.
Испитивање комплекса платине(II) значајно је са биолошког и медицинског аспекта.

Комплекси платине(II), као што цисплатина, карбоплатина и оксалиплатина, већ дуже време се користе у медицини као антиканцерогене супстанце. С обзиром да цисплатина показује и нежељена дејства (кардиотоксичност, нефротоксичност, ототоксичност, итд.), даља истраживања у овој области усмерена су ка синтези нових комплекса који ће показивати већу активност, а мањи број нежељених дејстава у односу на цисплатину.

Последњих деценија синтетисан је велики број нових комплекса, који су структурно слични цисплатини (класични комплекси платине) и комплекса који су структурно различити од цисплатине (некласични комплекси платине). Нарочито је значајна синтеза некласичних платинских комплекса, као што су комплекси Pt(IV) који се могу орално употребљавати, затим стерно заштићени комплекси Pt(II), полинуклеарни комплекси Pt(II) и комплекси који садрже сумпор-донорске инертне лиганде.

Тачан механизам којим комплекси Pt(II) испољавају своју антитуморску активност није потпуно јасан. Сматра се да је то грађење бифункционалног производа у интеракцији са молекулом ДНК. Експерименти су показали да је координовање цисплатине за ДНК кинетички, а не термодинамички контролисан процес. Међутим, употреба платинских антитуморских једињења ограничена је појавом споредних ефеката и резистентности. Додатни ефекат који умањује клиничку употребу ових једињења је мала растворљивост у воденим растворима.

Постоји знатан број других биомолекула (мали молекули, протеини и ензими) који могу да реагују са поменутиим комплексима платине. Нарочито сумпор-донорски молекули имају велики афинитет према платини и формирају врло стабилну везу, Pt-S. Појава споредних ефеката приликом терапије, као што су: нефротоксичност, гастротоксичност, ототоксичност, кардиотоксичност и неуротоксичност, доводе се у везу са интеракцијом комплекса платине и биомолекула који садрже атом сумпора.

За разлику од мононуклеарних комплекса, динуклеарни комплекси платине могу бити ефикаснији и имати шири спектар деловања. Динуклеарни комплекси граде значајно различите ДНК производе од цисплатине и карбоплатине. Ови комплекси углавном се координују за оба ланца ДНК, и у складу са тим дају стабилније производе који су отпорнији на регенерацију од цисплатине. Дужина мостног лиганда, као и укупна величина ових комплекса, утичу на повећање флексибилности насталог ДНК производа. У оквиру овог рада су синтетисана и окарактерисана три динуклеарна комплекса Pt(II). Такође, испитиване су њихове супституционе реакције са различитим

биомолекулима. Полинукеларни комплекси су од хемијског и биолошког интереса, јер на линијама тумора показују већу активност од цисплатине.

У оквиру овог рада представљени су резултати добијени на основу испитивања супституционих реакција мононуклеарних и динуклеарних комплекса Pt(II) са сумпор-донорским и азот-донорским нуклеофилима. Добијени резултати доприносе познавању начина реаговања комплекса Pt(II), као потенцијалних хемотерапеутика, са различитим биомолекулима.

2. Оцена оригиналности научног рада

Предмет ове докторске дисертације био је испитивање супституционих реакција мононуклеарних и динуклеарних комплекса Pt(II) са биолошки значајним лигандима, применом Uv-Vis спектрофотометријске методе. На основу ових испитивања утврђено је:

1. Изучавањем супституционих реакција мононуклеарних стерно заштићених комплекса Pt(II), $[(TL^{tBu})PtCl]^+$ и $[Pt(tpdm)Cl]^+$, утврђено је да комплекс $[Pt(tpdm)Cl]^+$ показује већу реактивност у односу на комплекс $[(TL^{tBu})PtCl]^+$. Испитивани мононуклеарни комплекси Pt(II) показују велики афинитет према испитиваним азот-донорским лигандима (L-His, Ino, 5'-GMP и 5'-IMP).

2. У супституционим реакцијама комплекса $[(TL^{tBu})PtCl]^+$ и $[Pt(tpdm)Cl]^+$ утврђено је да испитивани комплекси показују велики афинитет према изучаваним сумпор-донорским лигандима (S-Met-L-Cys, L-Met, GSH и L-Cys). Такође је утврђено да су тиоетри (S-Met-L-Cys и L-Met) реактивнији од тиола (GSH и L-Cys).

3. Резултати испитивања супституционих реакција динуклеарних комплекса показали су да природа мостног лиганда има велики утицај на реактивност изучаваних комплекса. Резултати указују да и pH вредност утиче на реактивност комплекса према нуклеофилу. Испитивани динуклеарни, диаква комплекси Pt(II) показују већу реактивност у поређењу са одговарајућим дихлоридо комплексима.

Оригиналност и актуелност резултата из ове докторске дисертације потврђена је објављивањем четири научна рада у међународним часописима (један из категорије

M22 и три рада из категорије M23), и једног саопштења на међународној научној конференцији.

Из свега наведеног може се закључити да је поднета докторска дисертација Енисе Селимовић резултат оригиналног научног рада кандидаткиње у области Неорганске хемије.

3. Преглед остварених резултата кандидата у области Неорганске хемије

Ениса Селимовић је до сада постигла значајне резултате у научно-истраживачком раду. Постигнути резултати су штампани у облику 4 рада у научним часописима и једног саопштења на међународној научној конференцији.

3.1. Научни радови објављени у међународним научним часописима

3.1.1. **Enisa Selimović**, Jovana Bogojeski;

The substitution reactions of the small bio-molecules and dinuclear Pt(II) complexes with alkanediamine linker

International Journal of Chemical Kinetics, 2015, accepted for publication

M23

DOI 10.

ISSN: 0538-8066

IF: 1.566

3.1.2. **Enisa Selimović**, Tanja Soldatović, Jovana Bogojeski and Živadin D. Bugarčić;
Substitution reactions of dinuclear platinum(II) complexes with some nitrogen nucleophiles

Trans. Met. Chem., 2015, **40**, 137-144

M23

DOI 10. 1007/s11243-014-9899-5

ISSN: 0340-4285

IF: 1.402

3.1.3. **Enisa Selimović**, Tatjana Vulović, Biljana Petrović, Živadin D. Bugarčić and Jovana Bogojeski;

Complex formation reactions of two sterically hindered platinum(II) complexes with some N-bonding ligands

Trans. Met. Chem., 2013, **38**, 635–640

M23

DOI 10.1007/s11243-013-9731-7

ISSN:0340-4285

IF: 1.402

3.1.4. **Enisa Selimović**, Biljana Petrović, Dragan Čanović, Živadin D. Bugarčić and Jovana Bogojeski;
Kinetic studies on the reactions of $[(TL^{tBu})PtCl]^+$ and $[Pt(tpdm)Cl]^+$ complexes with some thiols and thioethers
Aust. J. Chem. 2013, **66**, 534–538

M22

[dx.doi.org/10.1071/CH12218](https://doi.org/10.1071/CH12218)

ISSN: 0004-9425

IF: 1.644

3.2. Саопштења на међународним научним конференцијама

3.2.1. **Enisa Selimović**, Jovana Bogojeski, Biljana Petrović, Živadin D. Bugarčić;
Complex formation reactions of two sterically hindered Pt(II) complexes with some sulfur and nitrogen bonding ligands
8th International Conference of the Chemical Societies of the South-East European Countries, 2013, Belgrade, Serbia.
June 27-29, Abstract, p 64.

3. 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 „Испитивање кинетике и механизма супституционих реакција мононуклеарних и динуклеарних комплекса платине(II)” по обиму и квалитету добијених научних резултата у потпуности остварени, као и да резултати приказани у овој дисертацији представљају оригинални научни допринос.

4. Примењивост резултата у теорији и пракси

Резултати постигнути у оквиру ове докторске дисертације представљају резултат оригиналног научног рада кандидата у области Неорганске хемије. Ова докторска дисертација има значајан допринос и са теоријског и са практичног становишта, те представља допринос познавању супституционих реакција мононуклеарних и динуклеарних комплекса Pt(II).

5. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Постигнути резултати ове докторске дисертације представљају, пре свега, научни допринос познавању супституционих реакција моноклеарних и динуклеарних комплекса Pt(II). Такође, указују на могућност даљег рада у овој научној области. Ови резултати ће свакако бити корисни и за истраживаче који се баве бионеорганском или медицинском хемијом.

6. Начин презентације резултата научној јавности

Научни доприноси ове докторске дисертације су потврђени публикавањем научних резултата у облику **четири научни рада** у међународним часописима (један рад из категорије **M22** и три рада из категорије **M23**).

Докторска дисертација је написана на 100 страна и садржи 36 слика, 10 шема, 11 табела и 128 литературних података. Дисертација је подељена на **Увод** (1-3), **Општи део** (4-33), **Задатак рада** (34), **Експериментални део** (35-46), **Резултате и дискусију** (47-89), **Закључак** (90-92) и **Литературу** (93-99). Поред тога, дисертација садржи **Извод** на српском и енглеском језику, списак радова и саопштења, скраћенице и ознаке, биографију кандидаткиње и прилог, тј. сепарате радова у којима су штампани резултати докторске дисертације.

Такође, резултати ће бити презентовани и на јавној одбрани докторске дисертације, након прихватања овог извештаја од стране Наставно-научног већа Природно-математичког факултета и Стручног већа за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу.

ЗАКЉУЧАК

Поднети рукопис докторске дисертације **Енисе Селимовић** под насловом:

„ИСПИТИВАЊЕ КИНЕТИКЕ И МЕХАНИЗМА СУПСТИТУЦИОНИХ РЕАКЦИЈА МОНОНУКЛЕАРНИХ И ДИНУКЛЕАРНИХ КОМПЛЕКСА ПЛАТИНЕ(II)“

представља оригинални научни допринос изучавању у области Неорганске хемије.

Резултати из ове докторске дисертације допринеће новим сазнањима о механизму супституционих реакција мононуклеарних и нарочито динуклеарних комплекса платине(II) у реакцијама са азот- и сумпор-везивним биомолекулима. Постигнути резултати могу бити од значаја и за синтезу нових динуклеарних комплекса Pt(II) који се потенцијално могу применити као антитуморски агенси. Ово истраживање може дати допринос у расветљавању утицаја дужине алкандиаминоског ланца, као мостног лиганда, и мостног лиганда уопште, на реактивност динуклеарних комплекса.

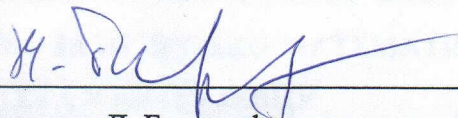
Сматрамо да резултати ових испитивања, такође, могу да помогну при избору одговарајућих комплекса Pt(II) који ће бити вредни тестирања антитуморске активности *in vitro* и *in vivo*.

Добијени резултати су објављени у оквиру **четири рада** у међународним научним часописима (један рад из категорије **M22** и три рада из категорије **M23**), као и једног саопштења на међународној научној конференцији.

Имајући у виду претходно наведене чињенице сматрамо да су испуњени сви услови за прихватање наведене докторске дисертације као оригиналног научног рада. Стога предлагемо Наставно-научном већу Природно-математичког факултета и Стручном већу за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу да прихвати овај Извештај и кандидату **Енисе Селимовић** одобри јавну одбрану *докторске дисертације* под наведеним насловом.

У Крагујевцу,
12.03.2015. год.

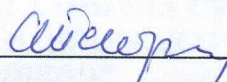
Комисија



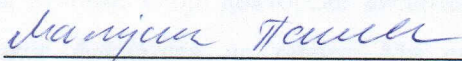
Др Живадин Д. Бугарчић, редовни професор
Природно-математички факултет, Крагујевац,
Ужа научна област: Неорганска хемија,
ментор рада



Др Милош И. Ђуран, редовни професор
Природно-математички факултет, Крагујевац,
Ужа научна област: Неорганска хемија



Др Биљана Петровић, ванредни професор
Природно-математички факултет, Крагујевац,
Ужа научна област: Неорганска хемија



Др Маријана Петковић, научни саветник
Институт за нуклеарне науке „Винча”, Београд
Ужа научна област: Неорганска хемија