

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
 ПР. ОДНОС. МАТ. ГИМ. ШКОЛА

ПРИМЉЕНО: 01. 04. 2015

Орг. јед.	Бр. ој	ПРИЛОГ	ВРЕДНОС
03	310/1	-	-

Универзитет Крагујевац
 Мијатовић

**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 Александра Мијатовић

На седници Наставно-научног већа Природно-математичког факултета у Крагујевцу, одржаној 11. 03. 2015. године (Одлука бр. 210/XI-3) одређени смо у комисију за подношење извештаја о урађеној докторској дисертацији под насловом:

„ КИНЕТИКА И МЕХАНИЗАМ СУПСТИТУЦИОНИХ РЕАКЦИЈА КОМПЛЕКСА
 ПАЛАДИЈУМА(II) И РУТЕНИЈУМА(II) ”

кандидата Александра Мијатовић.

Александар Мијатовић је поднео рукопис своје докторске дисертације Наставно-научном већу Природно-математичког факултета на оцену. Ми смо прегледали рукопис, дали своје сугестије након чега је Александар Мијатовић унео 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 и њихови комплекси имају важну улогу како у биолошким и процесима (биолошки трансфер електрона, токсикологија и коришћење металних комплекса као лекова), тако и у техничким (катализа и екстракција). Последњих година јони прелазних метала налазе све већу примену у медицини за

терапеутску примену или као дијагностичка средства. Јони метала су такође веома важни и за функцију нуклеинских киселина, металоензима, протеина и других важних биомолекула.

Након великог успеха цисплатине у лечењу канцера, посебна пажња је посвећена развоју рутенијум(II/III) комплекса као потенцијалних антитуморских агенаса. Главне разлике између комплекса рутенијума и платине су: опсег доступних оксидационих стања, координациони број и геометрија. Координовање рутенијума за биомолекуле може бити реверзибилно, што може редуковати токсичност метала, за разлику од платине. Рутенијум спада у исту групу прелазних метала као и гвожђе и може да га замени при координовању за биомолекуле. Пошто ћелије тумора имају повећану потребу за гвожђем претпоставило се да уношењем рутенијума у ћелију и његово координовање уместо гвожђа може спречити даљи развој тумора.

Примарни циљ развоја рутенијум антитуморских комплекса је наћи једињење које ће имати активност према туморима који су резистентни на комплексе платине, а секундарни циљ је да токсичноћт буде мања, односно, да једињења имају добру подношљивост и широк терапеутски опсег.

Утврђено је да неколико једињења рутенијума показује активност веома сличну цисплатини, а у неким случајевима чак и бољу. На пример, изоелектронски рутенијум(III) комплекси $[\text{Him}]trans\text{-}[\text{RuCl}_4(\text{im})_2]$ и $[\text{Hind}]trans\text{-}[\text{RuCl}_4(\text{ind})_2]$ (im = имидазол, ind = индазол) су показали активност према неколико различитих тумора, нарочито према платина-резистентним колоректалним туморима. Такође, рутенијум(III) комплекс, $[\text{Him}]trans\text{-}[\text{RuCl}_4(\text{im})(\text{dms}\text{-}\text{S})]$ је посебно активан према чврстим метастазирајућим туморима миша. $[\text{Him}]trans\text{-}[\text{RuCl}_4(\text{im})(\text{dms}\text{-}\text{S})]$ (NAMI-A) и $[\text{Hind}]trans\text{-}[\text{RuCl}_4(\text{ind})_2]$ (KP1019) комплекси су успешно прошли I фазу испитивања. Постоји повећано интересовање у примени органометалних једињења, комплекса са барем једном метал-угљеник везом, у биологији и медицини. Арена рутенијум(II) органометални комплекси су привукли велику пажњу, с обзиром да је познато да арена лиганди стабилизују рутенијум у +2 оксидационом стању. Комплекси рутенијума(III) су инертнији у односу на одговарајуће комплексе рутенијума(II). Утврђено је да "half-sandwich" арена рутенијум(II) комплекси, $[(\eta^6\text{-арена})\text{RuX}(\text{N-N})]$ (X је халоген и N-N је бидентатни лиганд) често поседују добру растворљивост у води (предност за клиничку употребу), као и да су арена лиганди релативно инертни на измене у физиолошким условима. Верује се да су главна мета арена рутенијум антиканцерогених комплекса молекули ДНК или РНК, али такође могу бити и серум протеини.

Цитотоксични потенцијал комплекса рутенијума установљен је пре четири деценије па су многобројна истраживања била усмерена како на синтезу тако и на изучавање механизма реакција рутенијум(II) комплекса. Резултати истраживања су показали да су ова једињења најперспективнија група антитуморских агенаса, са првенствено антиметастатичким потенцијалом. Проучавана је њихова способност координовања за ДНК, при чему је пронађено да се већина ових комплекса ковалентно координује за N7 атом гуанина, формирајући монофункционалне производе, а неки од њих спречавају репликацију ДНК. Већина рутенијум(II) терпиридин комплекса, који такође имају и *N-N* полипиридил лиганд (нпр. бру), је слабо растворна у води, што ограничава биолошка истраживања.

Поред тога, кинетика лигандне измене одређује биолошку активност комплекса метала и његову интеракцију са макромолекулима, као што су протеини. Такође су подједнако важне и интеракције са аминокиселинама, пептидима и нуклеотидима. Рутенијум у физиолошким условима може постојати у три оксидациона стања која карактеришу различите биолошке активности. Посебно је важно да под утицајем средине рутенијум може променити своје оксидационо стање. А подједнако важна и интересантна особина рутенијума је да спречава одвајање и миграцију туморних ткива и њихову адхезију на удаљеним местима.

Комплекси паладијума, у последње време, изазивају све већу пажњу. Ови комплекси имају исте особине као и комплекси платине, али не показују антитуморску активност. Међутим, последњих година истраживања су показала да уколико комплекси паладијума у структури имају волуминозне и стерно закрчене, велике, лиганде који успоравају брзину реакције, показују биолошку активност.

Имајући све то у виду, било је од значаја испитивати кинетику и механизме супституционих реакција комплекса рутенијума(II) и паладијума(II) са биолошки значајним лигандима, што је и предмет изучавање ове докторске дисертације.

2. Оцена оригиналности научног рада

Предмет ове докторске дисертације је испитивање кинетике и механизма супституционих реакција комплекса паладијума(II) и рутенијума(II) са биолошки значајним молекулима.

На основу добијених резултата у оквиру ове докторске дисертације могу се извести следећи закључци:

1. Резултати испитивања кинетике и механизма супституционих реакција комплекса $[\text{PdCl}(\text{tpdm})]^+$ и $[(\text{TL}^{\text{tBu}})\text{PdCl}]^+$ са Tu , I^- , Br^- , NO_2^- , py и DMSO :

- Изучавани су комплекси паладијума који у својој структури имају велике, волуминозне, новосинтетисане (tpdm , TL^{tBu}) инертне лиганде. Ти лиганди значајно успоравају реакције ових комплекса.
- Тиоуреа је најреактивнија у односу на остале улазне лиганде у процесима супституције $[\text{PdCl}(\text{tpdm})]^+$ и $[(\text{TL}^{\text{tBu}})\text{PdCl}]^+$ комплекса.
- Због веће поларизабилности I^- јон је реактивнији од Br^- и NO_2^- јона.
- Мала реактивност DMSO и пиридина је последица стерних ефеката.
- $[\text{PdCl}(\text{tpdm})]^+$ комплекс реагује приближно три пута брже од $[(\text{TL}^{\text{tBu}})\text{PdCl}]^+$ комплекса.
- Релативно мале структурне модификације тридентатног инертног лиганда могу имати јак утицај на реактивност комплекса.
- Негативне вредности ентропије активирања за све изучаване реакције указују на асоцијативни механизам супституције.

2. Резултати добијени испитивањем кинетике супституционих реакција $[\text{Ru}(\text{trpy})(\text{bpy})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ комплекса са Tu , L-Met , L-Cys и GSH :

- Након растварања полазног $[\text{RuCl}(\text{trpy})(\text{bpy})]^+$ комплекса у води утврђено је да долази до брзе хидролизе и формирања аква комплекса, $[\text{Ru}(\text{trpy})(\text{bpy})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$.
- Ниска вредност за pK_a $[\text{Ru}(\text{trpy})(\text{bpy})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ комплекса је последица π -акцепторског дејства инертних хелатних лиганда (trpy и bpy), који додатним интеракцијама повећавају електрофилност јона метала.
- Испитивани сумпор-донорски лиганди су добри нуклеофили, а њихов ред реактивности опада у низу: $\text{Tu} \gg \text{L-Met} > \text{L-Cys} > \text{GSH}$.

- На основу добијених вредности за константе брзине реакције супституције може се закључити да је процес супституције на $\text{pH} = 7,4$ бржи него на $\text{pH} = 4 - 5,3$.
3. Резултати добијени испитивањем кинетике и механизма супституционих реакција $[\text{RuCl}(\text{trpy})(\text{bpy})]^+$ комплекса са Tu, L-His, DMSO и 5'-GMP:
- Реактивност изучаваних лиганата опада у низу: $\text{Tu} > 5'\text{-GMP} > \text{L-His} > \text{DMSO}$.
 - 5'-GMP показује незнатно мању реактивност од тиоуреа, што је последица примарног формирања хемијске везе јона метала и атома кисеоника из фосфатног остатка. Након тога долази до споре интрамолекуларне изомеризације када настаје Ru(II)-N7 производ.
 - Реакција са L-His одиграва се, такође, примарном координацијом јона метала преко атома кисеоника из карбоксилне групе, а потом долази до споре изомеризације и грађења термодинамички стабилније Ru(II)-N3 везе.
 - Реакција са DMSO је најспорија услед присутног стерног ефекта волуминозних метил група.
 - Супституциона реакција између $[\text{RuCl}(\text{trpy})(\text{bpy})]^+$ и Tu одиграва се по асоцијативном механизму супституције.
4. Резултати испитивања хидролизе $[\text{Ru}(\text{trpy})(\text{bpy})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ комплекса и реакција комплексирања са 5'-GMP и L-His:
- Израчуната константа киселости (pK_a) комплекса $[\text{Ru}(\text{trpy})(\text{bpy})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ је $\text{pK}_{a1} = 4,27$.
 - Хидролизом комплекса долази до формирања врло специфичног хидролитичког комплекса, $[\text{Ru}(\text{trpy})(\text{bpy})(\text{O})]$, са $\text{pK}_{a2} = 10,11$.
 - На физиолошкој pH вредности од 7,2 аква комплекс $[\text{Ru}(\text{trpy})(\text{bpy})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ хидролизује и доминантан је хидроксо комплекс, $[\text{Ru}(\text{trpy})(\text{bpy})\text{OH}]^+$.
 - Комплекс са 5'-GMP, $[\text{Ru}(\text{trpy})(\text{bpy})(\text{N7-GMP})]^+$, је много стабилнији у односу на комплекс са L-His, јер је додатно стабилизован интрамолекуларним водоничним везама.

Оригиналност и актуелност резултата из ове докторске дисертације потврђена је објављивањем три научна рада у међународним часописима (сва три рада из категорије М22), као и са два саопштења на научним конференцијама.

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

3. Преглед остварених резултата кандидата у области Неорганске хемије

Александар Мијатовић је до сада постигао завидне резултате у научно-истраживачком раду. Постигнути резултати су штампани у облику 3 рада у научним часописима, као и 2 саопштења на међународним конференцијама.

3.1. Научни радови објављени у међународним научним часописима

- 3.1.1. **Aleksandar Mijatović, Jovana Bogojeski, Biljana Petrović, Živadin Bugarčić**
Substitution reactions of some novel sterically hindered monofunctional Pd(II) complexes,
Inorganica Chimica Acta, (2012), 383, 300-304.

M22
DOI: 10.1016/j.ica.2011.11.031
ISSN: 0020-1693
IF: 1,846

- 3.1.2. **Aleksandar Mijatović, Biljana Šmit, Ana Rilak, Biljana Petrović, Dragan Čanović, Živadin Bugarčić**
NMR kinetic studies of the interactions between [Ru(terpy)(bipy)(H₂O)]²⁺ and some sulfur-donor ligands
Inorganica Chimica Acta, (2013), 394, 552-557.

M22
DOI: 10.1016/j.ica.2012.09.016
ISSN: 0020-1693
IF: 1,687

- 3.1.3. **Aleksandar Mijatović, Ratomir Jelić, Jovana Bogojeski, Živadin Bugarčić, Biljana Petrović**
Kinetics, mechanism and equilibrium studies of the reactions between a ruthenium(II) complex and some nitrogen- and sulfur- donor nucleophiles,
Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly, (2013), 144, 1489-1498.

M22

DOI: 10.1007/s00706-013-1044-1

ISSN: 0026-9247

IF: 1,629

3.2. Саопштења на међународним научним конференцијама

- 3.2.1. **Jovana Bogojeski, Mirjana Đurović, Aleksandar Mijatović, Biljana Petrović, Živadin D. Bugarčić;**
Kinetics and the mechanism of the substitution reactions of some Pt(II) and Pd(II) complexes
EICC-1, First EuCheMS Inorganic Chemistry Conference, 2011, Manchester, UK, April 11-14, Abstract RM_P012.

M34

- 3.2.2. **Aleksandar Mijatović, Biljana Petrović, Ratomir Jelić, Živadin D. Bugarčić;**
Kinetics and equilibrium studies of the reaction between [Ru(terpy)(bipy)Cl]Cl complex and biologically important ligands
16th European Conference on Analytical Chemistry "Challenges in Modern Analytical Chemistry" September 12-15, Abstract PM07.

M34

4. 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 **“Кинетика и механизам супституционих реакција комплекса паладијума(II) и рутенијума(II)”** по обиму и квалитету добијених научних резултата у потпуности остварени, као и да резултати приказани у овој дисертацији представљају оригинални научни допринос.

5. 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, и представља допринос развоју рутенијум(II) и паладијума(II) комплекса као потенцијалних антитуморских агенаса. Такође, резултати ове докторске дисертације дају допринос бољем познавању механизма интеракција испитиваних комплекса са различитим биомолекулима.

6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Постигнути резултати ове докторске дисертације представљају, пре свега, велики научни допринос познавању механизма интеракција новосинтетизованих рутенијум(II) и паладијума(II) комплекса са различитим биомолекулима. Детаљно разумевање механизма понашања комплекса рутенијума и паладијума у биолошким условима је основа будућих испитивања и развоја нових антитуморских агенаса, као и проналаска алтернативних третмана у терпији канцера. Ови резултати ће бити веома корисни за истраживаче који се баве бионеорганском или медицинском хемијом.

7. Начин презентирања резултата научној јавности

Научни доприноси ове докторске дисертације су потврђени публикавањем научних резултата у облику **три научна рада** у познатим међународним часописима (сва три рада из категорије **M22**) и два саопштења на интернационалним научним конференцијама.

Докторска дисертација је написана на 100 страна и садржи 31 слику, 15 табела и 221 литературни податак. Дисертација је подељена на **Увод** (1-3), **Општи део** (4-45), **Задатак рада** (46), **Експериментални део** (47-53), **Резултате и дискусију** (54-84), **Закључак** (85-86) и **Литературу** (87-99). Поред тога, дисертација садржи извод на српском и енглеском језику, списак радова и саопштења, скраћенице и ознаке,

биографију кандидата и прилог, тј. сепарате радова у којима су штампани резултати ове 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 **Александра Мијатовић** под насловом:

„ КИНЕТИКА И МЕХАНИЗАМ СУПСТИТУЦИОНИХ РЕАКЦИЈА КОМПЛЕКСА ПАЛАДИЈУМА(II) И РУТЕНИЈУМА(II) ”

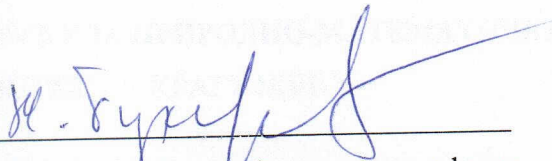
представља оригинални научни допринос изучавању у области неорганске хемије. Резултати из ове докторске дисертације су допринели новим сазнањима о кинетици и механизму супституционих реакција комплекса паладијума(II) и рутенијума(II) са сумпор- и азот-донорским биомолекулима. Кинетика и механизми хемијских реакција проучавани су спектрофотометријски, stopped-flow и ^1H NMR техником.

Добијени резултати су објављени у оквиру **три научна рада** у међународним часописима (сва три рада из категорије **M22**) и два саопштења на интернационалним научним конференцијама.

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

У Крагујевцу,
23. 03. 2015. год.

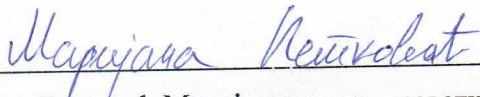
Комисија



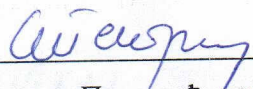
Др Живадин Д. Бугарчић, редовни професор
Природно-математички факултет, Крагујевац,
Ужа научна област: Неорганска хемија,
ментор рада



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



Др Петковић Маријана, научни саветник
Лабораторија за физичку хемију
Институт за нуклеарне науке „Винча“, Београд
Ужа научна област: Хемија



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