

Instytut sąplasan
e

**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 **мр Данијеле С. Илић-Коматине**

На седници Наставно-научног већа Природно-математичког факултета у Крагујевцу, одржаној 16. 01. 2013. године (број 50/IX-1), одређени смо у комисију за подношење извештаја о урађеној докторској дисертацији под насловом:

**„СИНТЕЗА И ОСОБИНЕ ДЕРИВАТА ФЕРОЦЕНА
СА СУМПОРОМ У БОЧНОМ НИЗУ“**

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ		
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ		
Датум доношења: 28. 01. 2013		
Орг. јед.	Број	ПРИЛОЖИ
03	80/14	- -

кандидата **мр Данијеле С. Илић-Коматине**.

Мр Данијела С. Илић-Коматина је поднела рукопис своје докторске дисертације Наставно-научном већу Природно-математичког факултета на оцену. Ми смо прегледали рукопис, дали своје сугестије након чега је **мр Данијела С. Илић-Коматина** 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

Открићем фeroцена 1951. и његовом потпуном карактеризацијом као ароматичног “сендвич”-једињења наступа ново раздобље експлозивног развитка органометалне хемије. Границе органометалне хемије од тада су проширене и у другим смеровима, а уз теоријски аспект постигнути су и многи примењиви резултати. Интуитивно, хемичари органометална једињења сматрају нестабилнима, односно неотпорнима на деловање ваздуха или воде. Поједини типови ових једињења су заиста врло осетљиви, па су стабилни само у безводним условима и атмосфери инертнога гаса. Међутим, многи од њих, као што је фeroцен и многи његови деривати, могу се одржати и у биолошким условима, што је важан преуслов за примену тих молекула у фармакологији. Осим тога, та се једињења користе у катализи, асиметричној синтези,

олефинској метатези, итд. Метални комплекси арена (металоцени) почели су се интензивно истраживати након открића њиховог најважнијег представника – фероцена, у коме се јавља нови тип везе Fe-Cp чији је опис крунисан Нобеловом наградом (Фишер и Вилкинсон, 1973). У фероцену је формално стабилни 6-п електронски циклопентадиенилни анион (Cp⁻) везан за гвожђе(II) ион. Сматра се да је реч о делокализованој вези у којој суделују сви атоми лигананда, па се комплекс може означити као (η^5 - Cp)₂Fe.

У првих тридесет година након открића фероцена изведене су бројне електрофилне супституције које су резултовале већим бројем нових деривата тог металоцена. У поређењу са бензеном утврђена је већа реактивност, при чему су лимитирајући фактори склоност протоновању и реакцијама с Луисовим киселинама, као и (реверзибилној) оксидацији гвожђа у фериценијум ион.

Данас су бројни деривати овог једињења нашли примену у многим областима хемије. Нпр., проучавају се фероценски коњугати биомолекула (ДНК, угљених хидрата, стероиди, аминокиселина, пептида...), а главна истраживачка поља су њихова примена у терапији, биоанализа (сензори), молекулском препознавању, али и токсикологији.

Предмет изучавања ове докторске дисертације јесу синтеза и испитивање особина деривата фероцена који у бочном низу садрже бар два хетероатома, од којих је један атом сумпора. Синтеза ових једињења заснива се на ациловању фероцена одговарајућим карбоксилним киселинама, реакцији познатој још од времена кад је фероцен синтетизован. Ова реакција је недавно модификована у лабораторијама Природно-математичког факултета (чему је допринела и ауторка ове дисертације), тако да се ациловање изводи смешом карбоксилних киселина и фосфор-трихлорида, тј. *in situ* награђеним хлоридом киселине, без изоловања. Ациловање фероцена је најчешће коришћена реакција за дериватизацију фероцена, јер ацилфероцени могу лако да се дериватизују даље имајући у виду велики број реакција којима подлежу кетони. Током израде ове дисертације дериватизацији фероцена приступило се тако да се у нови молекул уведу истовремено два хетероатома - кисеоник (у оквиру карбонилне групе) и сумпор који улази у састав карбоксилне киселине којом се врши ациловање. Даља дериватизација производа насталих у тој првој фази нуди синтезу великог броја једињења која су интересантна за многе области хемије, а нарочито за медицинску и хемију материјала. Циљеви испитивања били су следећи: (i) оптимизација услова за синтезу ацилфероцена који у алкил-остатку садрже сумпор полазећи од фероцена и

S-алкилтиогликолних (3-тиаалканских) и S-алкил-β-меркаптопропионских (4-тиаалканских) киселине (киселине тима RSCH_2COOH и $\text{RSCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), (ii) оптимизација услова за редукцију кетона (насталих у претходној реакцији), тј. за добијање одговарајућих алкохола, (iii) оптимизација услова за синтезу оксима из ацилфероцена који садрже сумпор, (iv) спектроскопска, електрохемијска и (кад је могуће) кристалографска структурна карактеризација новодобијених једињења, (v) синтеза одговарајуће сулфонијум-соли полазећи од једног од добијених кетона (1-фероценил-3-тиабутан-1-она), трансформација те соли у одговарајући стабилизовани сумпорни илид и реакција илида са коњугованим карбонилним једињењима (да би се добили полифункционални циклопропани који садрже фероцен и (vi) испитивање биолошке активности једињења која су синтетизована.

Значај ових испитивања огледа се у важности једињења чија је оптимизација синтезе планирана. Наиме, познато је да једињења настала заменом дела молекула (најчешће неке ароматичне групе) фероценским језгром могу да показују неке неочекиване особине, нарочито у погледу биолошке активности. Осим тога, деривати фероцена чија синтеза је предвиђена могу представљати драгоцен материјал за даље трансформације до једињења која би могла бити јако занимљива за хемију материјала. Отуда се свако ново једињење које представља дериват овог металоцена дочекује у научној јавности са пажњом.

2. Оцена оригиналности научног рада

Предмет ове докторске дисертације био је синтеза и испитивање великог броја једињења која садрже фероцен и бар два хетероатома, од којих је један сумпор.

На основу ових испитивања утврђено је:

1. 1-Фероценил-3-тиа- и 1-фероценил-4-тиаалканони (укупно 14 кетона) могу се успешно синтетизовати (у приносу 36-86%) реакцијом *in situ* генерисаних хлорида одговарајућих карбоксилних киселина и фероцена у присуству алуминијум-хлорида. Наиме, једињење фосфора које настаје у реакцији фосфор-трихлорида и киселине (највероватније фосфораста киселина) не смањује каталитичку активност алуминијум-хлорида, или бар не до мере да се реакција заустави, па изоловање пречишћавање хлорида није неопходно. Структура свих кетона потврђена је спектроскопском карактеризацијом, а у неким случајевима и рендгенском структурном анализом.

2. Редукцијом фeroценил-кетона који садрже сумпор, синтетизованих током израде ове дисертације, помоћу натријум-борхидрида добијају се одговарајући алкохоли у високим приносима (и до 99%).
3. Реакцијом ацилфероцена који садрже сумпор у бoчном низу са хидроксил-амином добијају се одговарајући кетоксими. Под реакционим ослoвима који су описани настаје смеша (*E*)- и (*Z*)-дијастереоизомера у којој превладава стабилнији (*E*)-изомер ((*E*)-/(*Z*)- \approx 2:1).
4. Метиловањем 1-фероценил-3-тиабутан-1-она, помоћу дихлорметана у инертној атмосфери добија се диметил(2-оксо-2-фероценилетил)сулфонијум-јодид у приносу од 90%. Структура ове соли одређена је помоћу спектроскопских података, а несумњиво потврђена кристалографском структурном анализом.
5. Кад се диметил(2-оксо-2-фероценилетил)сулфонијум-јодид подвргне дејству натријум-хидрида настаје одговарајући стабилизовани сумпорни илид (диметил(2-оксо-2-фероценилетил)сулфонијум-илид), који је успешно искоришћен за синтезу деривата полифункционализованих циклопропана који садрже фероценско језгро.
6. Електрохемијске особине свих синтетизованих кетона, алкохола и оксима испитане су техником цикличне волтаметрије. Као што се и могло очекивати, сва ова једињења показују по један оксидациони и редукциони талас у области где се оксидује фероцен, тј. где се редукује фериценијум-јон. Редокс процес је реверзибилан, а положај сигнала је, очекивано, померен према вишим потенцијалима кад је за фероценско језгро везана електрон-привлачна група.
7. Антимикробна активност свих кетони, алкохоли и оксими синтетизованих током израде ове дисертације тестирана је микродилуционом методом против неколико патогених сојева бактерија и гљивица. Показало се да велика већина ових једињења инхибира раст тестираних микроорганизама, од којих нека показују изразито високу активност, тако да се могу озбиљно разматрати као нови прототипови („lead compounds“) за дизајнирање антибиотика.

Оригиналноост и актуелност резултата из ове докторске дисертације верификована је објављивањем четири научна рада у међународним часописима високог рејтинга (три М22 и један М23) и четири саопштења на међународним научним конференцијама.

Из свега наведеног комисија је закључила да је докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у области Органске хемије.

3. Преглед остварених резултата кандидата у области Органске хемије

Мр Данијела Илић је до сада постигла запажене резултате из области Органске хемије. Постигнути резултати штампани су у облику магистарске тезе, шест научних радова и неколико саопштења на домаћим и међународним научним скуповима.

3.1 Данијела Илић, Ациловање фероцена карбоксилним киселинама које садрже сумпор, *Магистарска теза*, Природно-математички факултет Крагујевац, **2001**

3.2. Списак радова

3.2.1 R. D. Vukićević, D. Ilić, Z. Ratković, and M. Vukićević, Synthesis of some Sulfur-Containing Acylferrocenes

Chemical Monthly **132** (2001) 625

M22

ISSN: 0026-9247

3.2.2 G. Eminović, M. D. Vukićević, Z. Ratković, D. Ilić, R. D. Vukićević, Fries Rearrangement in Synthesis of Ferrocene Derivatives,

Synlett (2003), 2416

M21

ISSN: 0936-5214

3.2.3 D. Ilić, V. Kahlenberg, G. Laus, S. Milisavljević, R. D. Vukićević, Crystal structure of *rac*-2-(methylthio)propanoylferrocene, C₁₄H₁₆FeOS

Z. Kristalogr. NCS **224** (2009) 711

M23

ISSN: 1433-7266

3.2.4 D. Ilić, I. S. Damljanović, D. Stevanović, M. D. Vukićević, N. S. Radulović, V. Kahlenberg, G. Laus, R. D. Vukićević, Synthesis, spectral characterization, electrochemical properties and antimicrobial screening of sulfur containing acylferrocenes

Polyhedron **29** (2010) 1863

M22

ISSN: 0277-5387

3.2.5 D. Ilić, I. S. Damljanović, D. Stevanović, M. Vukićević, P. Blagojević, N. Radulović, R. D. Vukićević, Sulfur-containing ferrocenyl alcohols and oximes: new promising antistaphylococcal agents

Chem. Biodivers. **9** (2012) 2236

M22

ISSN: 1612-1872

- 3.2.6 D. Ilić, I. Damljanović, M. Vukićević, V. Kahlenberg, G. Laus, N. Radulović,
R. D. Vukićević, Dimethyl(2-oxo-2-ferrocenylethyl)sulfonium iodide—a useful
synthetic equivalent of ferrocenoylcarbene in the synthesis of ferrocene-containing
cyclopropanes
Tetrahedron Lett. **53** (2012) 6018 **M22**
ISSN: 0040-4039
- 3.3 Списак саопштења на научним конференцијама штампаних у изводу
- 3.3.1 M. Vukićević, Z. Ratković, D. Ilić, R. D. Vukićević,
Synthesis of some ferrocenes ketones containing sulfur,
*2nd International Conference of the Chemical Societies of the South-East European
Countries, on Chemical Sciences and Industry, Halkidiki, Greece, June 1-4, 2000.,
Book of Abstracts PO 495.* **M34**
- 3.3.2 A. Pejović, I. S. Damljanović, D. Stevanović, D. S. Ilić-Komatina, R. D. Vukićević,
Synthesis of 3-aminoaryl-1-ferrocenyl-propan-1-ones
*49th Meeting of the Serbian Chemical Society, Kragujevac, Serbia May 13-14, 2011
Book of Abstracts OH06-O p. 124.* **M64**
- 3.3.3 I. S. Damljanović, D. Stevanović, A. Pejović, D. S. Ilić-Komatina, R. D. Vukićević,
2-Ferrocenylthiazolidin-4-ones: Synthesis and spectral characteristics
*49th Meeting of the Serbian Chemical Society, Kragujevac, Serbia May 13-14, 2011
Book of Abstracts OH28-P p. 146.* **M64**
- 3.3.4 A. Pejović, I. S. Damljanović, D. Stevanović, D. S. Ilić-Komatina, M. D. Vukićević,
R. D. Vukićević,
Michael addition catalyzed by electrochemically generated zirconium compounds
*Golden Jubilee Meeting of the Serbian Chemical Society, Belgrade, Serbia 14-15 June
2012 Book of Abstracts OH P26 p. 169.* **M64**
- 3.3.5 I. S. Damljanović, D. S. Ilić-Komatina, D. D. Stevanović, A. Z. Pejović,
M. D. Vukićević, P. Blagojević, N. Radulović, R. D. Vukićević,
Ferrocene containing alcohols and oximes: the synthesis, spectral and electrochemical
characterization and antimicrobial activity
*Golden Jubilee 50th Meeting of the Serbian Chemical Society, Belgrade, Serbia 14-15
june 2012 Book of Abstracts OH P23 p. 166.* **M64**

4. Оцена испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Комисија је закључила да је докторска дисертација **мр Данијеле Илић-Коматина**, под насловом “Синтеза и особине деривата фероцена са сумпором у бочном низу“, по обиму и квалитету добијених научних резултата у потпуности испунила предвиђене задатке у оквиру пријављене теме, као и да резултати приказани у њој представљају оригинални научни допринос.

5. Научни резултати поднете докторске дисертације

Научни резултати из ове докторске дисертације публиковани су у оквиру 4 (три) научна рада:

1. D. Ilić, V. Kahlenberg, G. Laus, S. Milisavljević, R. D. Vukićević Crystal structure of *rac*-2-(methylthio)propanoylferrocene, C₁₄H₁₆FeOS
Z. Kristalogr. NCS **224** (2009) **711** **M23**
ISSN: 1433-7266
2. D. Ilić, I. S. Damljanović, D. Stevanović, M. D. Vukićević, N. S. Radulović, V. Kahlenberg, G. Laus, R. D. Vukićević, Synthesis, spectral characterization, electrochemical properties and antimicrobial screening of sulfur containing acylferrocenes
Polyhedron **29** (2010) 1863 **M22**
ISSN: 0277-5387
3. D. Ilić, I. S. Damljanović, D. Stevanović, M. Vukićević, P. Blagojević, N. Radulović, R. D. Vukićević, Sulfur-containing ferrocenyl alcohols and oximes: new promising antistaphylococcal agents
Chem. Biodivers. **9** (2012) 2236. **M22**
ISSN: 1612-1872
4. D. Ilić, I. Damljanović, M. Vukićević, V. Kahlenberg, G. Laus, N. Radulović, R. D. Vukićević, Dimethyl(2-oxo-2-ferrocenylethyl)sulfonium iodide—a useful synthetic equivalent of ferrocenoylcarbene in the synthesis of ferrocene-containing cyclopropanes
Tetrahedron Lett. **53** (2012) 6018. **M22**
ISSN: 0040-4039

6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Ова докторска дисертација резултат је оригиналног научног рада кандидата у области Органске хемије. Резултати постигнути током њене израде представљају, пре свега, велики научни допринос хемији фероцена. Деривати овог металоцена све више налазе примену у органској синтези, а нарочито у хемији материјала и медицинској хемији. Једињења чија је синтеза описана кандидати су за озбиљна истраживања у погледу њихове примене као антибиотика и антимицотика или бар као проптипови у том погледу. Резултати су презентирани тако да се могу поновити у било којој органској лабораторији, уз употребу јефтине и једноставне опреме.

7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове докторске дисертације су верификовани објављивањем четири научна рада у међународним часописима (три М22 и једана М23) и саопштавањем четири рада на домаћим научним конференцијама штампаним у изводу.

Докторска дисертација написана је на 96 нумерисаних страна и садржи 17 слика, 31 схему, 21 табелу и 119 литературних навода. Дисертација је подељена на следећа поглавља: **Увод**, **Општи део**, **Наши радови**, **Експериментални део**, **Извод** на српском и енглеском језику (**Summary**) и **Литература**. Поред тога, дисертација садржи списак радова и саопштења, биографију кандидата и прилог у облику радова у којима су објављени 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.

З А К Љ У Ч А К

Поднети рукопис докторске дисертације **мр Данијеле Илић-Коматине** под насловом:

„СИНТЕЗА И ОСОБИНЕ ДЕРИВАТА ФЕРОЦЕНА СА СУМПОРОМ У БОЧНОМ НИЗУ“

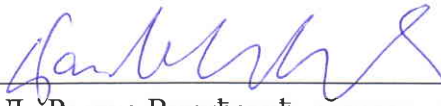
представља оригинални научни допринос изучавању у области Органске хемије. Резултати ове докторске дисертације допринели су новим сазнањима у области хемије

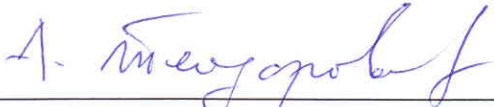
фероцена, једињења која нису природни производи, али налазе све ширу примену практично у свим областима хемије, где нарочито треба истаћи хемију материјала и медицинску хемију. У том погледу нарочито се издвајају подаци о антимикуробној активности већег броја синтетизованих (нових) једињења из ове групе. Такође треба истаћи оптимизацију методе за синтезу циклопропанских деривата који садрже фероценско језгро, па смо уверени да ће дисертација бити запажена међу органским хемичарима. Резултати ове докторске дисертације су објављени у оквиру **четири** научна рада у међународним часописима, и то **три рада из категорије M22** и један из категорије **M23**, као и четири саопштења на домаћим научним конференцијама.


Из свега наведеног може се закључити да је поднета докторска дисертација **мр Данијеле Илић-Коматине** резултат оригиналног научног рада кандидата у области Органске хемије чиме су испуњени сви услови за прихватање наведене докторске дисертације и одобравање њене одбране. Стога предлагемо Наставно-научном већу Природно-математичког факултета и Стручном већу за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу да кандидату **мр Данијели Илић-Коматини** одобри јавну одбрану *докторске дисертације* под наведеним насловом.

У Крагујевцу и Нишу
28. 01. 2013. год

К о м и с и ј а


1. Др Растко Вукићевић, редовни професор
Природно-математички факултет, Крагујевац,
Научна област: Органска хемија,
ментор рада


2. Др Александар В. Теодоровић, редовни професор у пензији
Природно-математички факултет, Крагујевац,
Научна област: Органска хемија


3. Др Нико Радуловић, ванредни професор
Природно-математички факултет, Ниш,
Научна област: Органска хемија и биохемија