

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ

ПРИМЉЕНО	08.10.2015			
Орг. јед.	03	970/8	-	-

Универзитет сагласан
Ђурковић

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 **Мирјане Ђуровић**

На седници Наставно-научног већа Природно-математичког факултета у Крагујевцу, одржаној 30.09.2015. године одређени смо у комисију за подношење извештаја о урађеној докторској дисертацији под насловом:

**„КИНЕТИКА, КАТАЛИЗА И РЕДОКС РЕАКЦИЈЕ КОМПЛЕКСНИХ
ЈЕДИЊЕЊА ЗЛАТА(I) И ЗЛАТА(III)“**

кандидата **Мирјане Ђуровић**.

Мирјана Ђуровић је поднела рукопис своје докторске дисертације Наставно-научном већу Природно-математичког факултета на оцену. Ми смо прегледали рукопис, дали своје сугестије након чега је **Мирјана Ђуровић** 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

Неорганска једињења имају важну улогу у биолошким и биомедицинским процесима. Познато је да многа једињења која се користе у медицини немају само органски начин деловања. Неки су активирани или биотрансформисани помоћу јона метала, укључујући металоензиме. Други имају директан или индиректан утицај на метаболизам јона метала. Јони метала су такође веома важни за структуру и функцију

нуклеинских киселина. Поред тога, неесенцијални јони метала веома често се користе у биолошким системима у терапеутске и дијагностичке сврхе.

Познато је да је способност јона злата да формира стабилне комплексе од великог значаја у циљу побољшања његове стабилности под физиолошким условима. Развој злато(III) комплекса је подстакнут чињеницом да повећање броја азот донорских атома у координационој сфери јона злата(III) доводи до значајног смањења редукционог потенцијала. С обзиром на чињеницу да једињења злата(III) и поред редокс нестабилности показују изванредне цитотоксичне способности на различитим линијама канцера, проучаване су реакције низа монофункционалних злато(III) комплекса и једноставне злато(III) соли, у биолошки релевантним условима.

Кинетичке студије бавиле су се испитивањем реакција супституције комплекса злата са различитим нуклеофилима, као што су јодид, бромид, нитрит, тиоуреа, пиридин, диметил сулфоксид, као и биолошки релевантним молекулима: L-цистеином, L-метионином, глутатионом, L-хистидином. Посебан акценат дат је могућности детектовања супституционог корака који у досадашњим истраживањима није био примећен, у реакцијама у којима доминира редокс процес. Утврђено је да спори редокс процес има јак утицај на константу брзине веома брзе иницијалне реакције супституције.

Осим тога, у циљу изучавања утицаја карбенских лиганата на стабилност и реактивност јона злата, синтетисан је низ злато(I) и злато(III) комплекса који садрже NHC- и NHC-лиганде. Ова студија обухвата комплетан преглед и поређење злато(I)-*mono*-карбенских, злато(I)-*bis*-карбенских и злато(III)-*bis*-карбенских комплекса, у погледу стабилности и реактивности. Додатно је испитан и утицај различитих карбенских супституената на каталитичку активност злата(III) у реакцији синтезе оксазола.

С обзиром на актуелност и клиничку примену комплексних једињења платине, било је од значаја извршити поређење реактивности и механизма супституционих реакција комплексних једињења злата(III) и платине(II). Иако је познато да су поменути једињења структурни аналози, приказани резултати показују да се њихово директно поређење не може извршити и да подлежу различитим механизмима интеракције са изучаваним лигандима.

2. Оцена оригиналности научног рада

У оквиру ове дисертације извршена је свеобухватна студија стабилности и реактивности различитих комплекса злата, у циљу утврђивања утицаја координованих лиганда на његову редокс стабилност и реактивност према биолошки релевантним молекулима, као и каталитичку активност. Додатно је извршено и поређење неких резултата са резултатима добијеним за комплексе платине, као структурних аналога и представника метала d^8 електронске конфигурације. Ова истраживања покренута су као наставак постојећих, у циљу развоја нових једињења злата са регулисаном реактивношћу и контролисаним редокс способностима, и са тежњом да се објасни биолошки механизам деловања поменуте групе комплексних једињења.

На основу ових испитивања утврђено је:

1. Из резултата добијених за реакције злата(III) са једноставним нуклеофилима (јодид, бромид, нитрит, тиоуреа, пиридин, диметил сулфоксид), може се закључити да са неким од испитиваних нуклеофила оно подлеже само реакцији супституције, док се у другим случајевима супституција јавља као брз иницијални корак праћен редукцијом. Потврђен је очекивани редослед нуклеофилности, и то: $\text{I}^- > \text{Br}^- > \text{NO}_2^-$. Све реакције су додатно праћене и цикличном волтаметријом на GC електроди у односу на SCE и Pt као контра-електроду. Овим истраживањем није пронађен ниједан директан доказ за реакцију са диметил сулфоксидом, што је подржано и *ab-initio* (RMP2(full)/LANL2DZp) прорачунима. Добијени резултати потврђују да хемијско понашање злата(III) није дефинисано само припадношћу одређеној групи периодног система, већ и присуством растварача, рН вредношћу, редокс потенцијалом и нуклеофилношћу координованих лиганда.
2. Показали смо да су у испитиваним комплексима, $[\text{Au}(\text{terpy})\text{Cl}]^{2+}$ (terpy = 2,2':6'2''-тепиридин), $[\text{Au}(\text{bpm})\text{Cl}]^{2+}$ (bpm = bis(пиридил-метил)амин), $[\text{Au}(\text{dien})\text{Cl}]^{2+}$ (dien = дитилентриамин) и $[\text{AuCl}_4]^-$, оксидационе особине злата(III) драстично умањене присуством једног мултидентатног лиганда, у смислу да је било могуће детектовати реакцију супституције лиганда. У присуству биолошки релевантних тиола, L-цистеина (L-Cys) и глутатиона (GSH), и тиоетра L-метионина (L-Met), они ипак подлежу иреверзибилној

редокс реакцији. Механизам се може описати као конкурентност између супституције и редокс реакције, у којој координовани инертни лиганди и нуклеофили играју најважнију улогу да супституцију учине „видљивом“ пре редукције. Цикловолтаметрија се показала корисном у детекцији злата(I) као интермедијера, док су коначни производи оксидације L-цистеина, L-метионина и глутатиона детектовани NMR спектроскопијом. ESI-MS спектри производа оксидације L-цистеина потврдили су претпоставку да долази до формирања цистеинсулфонске киселине. Треба напоменути да, иако се јавља сличан иницијални супституциони корак, сигурно је да је механизам реакције различит у поређењу са комплексима платине(II). Претходно добијени резултати цитотоксичности могу се објаснити и *in vivo* редукцијом комплекса праћеном испољавањем активности насталих производа - злата(I), елементарног злата, као и слободног лиганда.

3. Приказана је синтеза и карактеризација нових петочланих и шесточланих N-хетероцикличних (NHC) прстенова и N-хетероцикличних-оксо-карбенских (NHOС) комплекса, засићених и незасићених, укључујући симетрично и асиметрично супституисане *bis*-карбенске комплексе злата(I). Представљена је директна синтеза карбенских злато(I) комплекса из лако доступних полазних материјала директним путем, избегавајући сребро-карбен методу електрофилне супституције. Синтезе су се одвијале под благим реакционим условима у до четири корака, са укупним приносима до 100%. Осим тога, сви злато(I) комплекси су једноставно оксидовани до одговарајућих злато(III) аналога применом јодобензена дихлорида као оксиданса и прелиминарно испитани на каталитичку активност на примеру реакције синтезе оксазола. Само су се неки од испитиваних комплекса показали као ефикасни катализатори, дајући више од 60% конверзије, што указује на јасан закључак о утицају природе карбена на каталитичку активност јона злата.
4. Репрезентативни комплекси злата карбенске серије, као што су: злато(I) петочлани N-хетероциклични оксо-карбен (NHOС), злато(I) шесточлани засићени N-хетероциклични карбен (NHC), злато(I) петочлани незасићени NHC, злато(I) N-ациклични карбен (NAC), симетрични злато(I)-*bis*-NHC и асиметрични злато(III)-*bis*-NHC, примењени су у испитивањима редокс стабилности и кинетичким студијама. Њихова реактивност према L-цистеину,

L-метионину, глутатиону, L-хистидину (L-His) и јодиду, испитивана је применом конвенционалних UV-Vis, „stopped-flow“ и ^1H NMR техника. Ова студија пружа по први пут информације о механизму супституције и стабилности злато-карбенских комплекса. Поређење реактивности злато(I)-*mono*-NHC комплекса показује утицај природе и величине карбенског прстена на јачину Au-C_{карбен} везе, при чему је добијен следећи ред нуклеофилности: $\Gamma > \text{L-Met} > \text{L-Cys} > \text{GSH} > \text{L-His}$. Само у случају реакције са L-хистидином уочена су два корака, први у ком се L-хистидин координује преко кисеоника за комплекс, и други, где се првобитни производ замењује термодинамички стабилнијим, координованим преко имидазоловог азота (N3), што је и додатно потврђено DFT (B3LYP/Def2-TZVP) прорачунима. Добијене константе брзине су последица баланса између електрон-акцепторског ефекта електронегативног азота (σ -стабилизација) и донорског утицаја усамљених електрона азота (π -стабилизација). Негативна вредност ентропије активирања указује на асоцијативан механизам супституције. Занимљиво је да се злато(I)-*bis*-карбенски комплекс показао инертним у свим испитиваним условима. Када су у питању злато(III)-*bis*-карбенски комплекси, показано је да карбенски лиганди нису у могућности да стабилишу злато(III) према редукцији. На основу тога, ова студија предвиђа стабилност злато(I)-*mono*-карбенских комплекса и помаже у разумевању механизма деловања лекова базираних на злату(I), што је од посебног значаја за будући развој нових лекова на бази метала, са мање споредних реакција.

5. За два стерно заштићена комплекса платине(II), која садрже различите хелатне лиганде, $[(\text{TL}^{t\text{Bu}})\text{PtCl}]^+$ и $[\text{Pt}(\text{tpdm})\text{Cl}]^+$, где је $\text{TL}^{t\text{Bu}} = 2,6\text{-bis}[(1,3\text{-ди-}i\text{-tert-бутилимидазолин-2-имино)метил]пиридин$ и $\text{tpdm} = \text{терпиридиндиметан}$, изучаване су реакције супституције са одабраним нуклеофилима. Добијени резултати показују да природа улазног лиганда, као и природа инертног тридентатног лиганда игра важну улогу у кинетичком понашању платина(II) комплекса. Ови резултати такође показују да је разлика у реактивност комплекса са инертним tpdm и $\text{TL}^{t\text{Bu}}$ лигандом занемарљива. Добијени редослед реактивности улазних лиганда је: $\text{tu} > \Gamma > \text{Br}^- > \text{NO}_2^- > \text{py} > \text{DMSO}$. Механизам реакције супституције је асоцијативан, подржан негативном вредношћу промене ентропије активирања, ΔS^\ddagger . Линеарна промена слободне енергије (LFER) указују

на то да се супституција хлорида у испитиваним комплексима применом одабраних нуклеофила одвија истим механизмом. Тиме је доказано, да иако припадају групи метала d^8 електронске конфигурације, и граде структурне изомере, комплекси злата(III) и платине(II) се не могу директно упоређивати.

Оригиналност и актуелност резултата из ове докторске дисертације потврђена је објављивањем три научна рада у међународним часописима (два рада из категорије **M21** и један рад из категорије **M22**), два рада која су у фази слања у часопис, један рад је објављен у националном часопису, као и већег броја саопштења на научним конференцијама.

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

3. Преглед остварених резултата кандидата у области Неорганске хемије

Мирјана Ђуровић је до сада постигла значајне резултате у научно-истраживачком раду. Постигнути резултати су представљени у облику 3 научна рада, 3 саопштења на међународним и 1 саопштење на националним научним конференцијама. Такође, објавила је и један рад у националном часопису.

3.1 Научни радови у међународним научним часописима

3.1.1 Mirjana Đurović, Jovana Bogojeski, Biljana Petrović, Dejan Petrović, Frank W. Heinemann and Živadin D. Bugarčić

Ligand substitution reactions of some sterically hindered Pt(II) complexes. The crystal structures of $[TL^{tBu}H_2](ClO_4)_2 \cdot 0.5H_2O$;

Polyhedron 41 (2012) 70-76

ISSN 0277-5387

DOI: 10.1016/j.poly.2012.04.024

IF: 1.813

M22

3.1.2 Mirjana D. Đurović, Živadin D. Bugarčić, Frank W. Heinemann and Rudi van Eldik

Substitution versus redox reactions of gold(III) complexes with L-cysteine, L-methionine and glutathione

Dalton Trans., 2014, 43 (10), 3911-3921;

ISSN 1477-9226;

DOI: 10.1039/C3DT53140F

IF: 4.097

M21

3.1.3 Mirjana D. Đurović, Ralph Puchta, Živadin D. Bugarčić and Rudi van Eldik

Studies on the reactions of $[\text{AuCl}_4]^-$ with different nucleophiles in aqueous solution

Dalton Trans., 2014, 43, 8620-8632

ISSN 1477-9226

DOI: 10.1039/C4DT00247D

IF: 4.097

M21

3.2 Саопштења на националним научним конференцијама

3.2.1 Mirjana D. Đurović, Jovana V. Bogojeski, Biljana V. Petrović and Živadin D. Bugarčić;

Kinetics and the mechanism of the substitution reactions of monofunctional Pt(II) complexes, $[(\text{TL}^{\text{tBu}})\text{PtCl}]\text{ClO}_4$ and $[\text{PtCl}(\text{tpdm})]^+$

49th Meeting of the Serbian Chemical Society, 2011, Kragujevac, Serbia, May 13-14, Abstract p. 55., NH 03

M64

3.3 Саопштења на међународним научним конференцијама

3.3.1 Jovana Bogojeski, Mirjana Đurović, Aleksandar Mijatović, Biljana Petrović and Živadin D. Bugarčić

Kinetics and the mechanism of the substitution reactions of some Pt(II) and Pd(II) complexes

First EuCheMS Inorganic Chemistry Conference (EICC-1), 2011, University of Manchester, UK, April 11-14, Abstract 0312

M34

- 3.3.2 Mirjana D. Đurović, Živadin D. Bugarčić and Rudi van Eldik;**
Is the reduction of gold(III) “culprit” for its biological activity?
8th International Conference of the Chemical Societies of the South-East European Countries, Belgrade, Serbia, June 27-29, 2013, Abstract p. 13., O 03 BS-Sy

M34

- 3.3.3 Mirjana D. Đurović, Živadin D. Bugarčić and Rudi van Eldik;**
An investigation on the potential biological activity of gold(I/III) complexes based on their interaction with biologically relevant molecules
22nd Young Research Fellow Meeting, Chemistry and Biology: A permanent dialogue; Paris – Biotech, Paris, France, February 4-6, 2015, Abstract PO-089

M34

3.4 Рад у националном часопису

- 3.4.1 Мирјана Д. Ђуровић, Живадин Д. Бугарчић**
Златна катализа
Хемијски преглед, 2015, 2(56), 41-49
ISSN 0440-6826

M53

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, катализа и редокс реакције комплексних једињења злата(I) и злата(III)**“ по обиму и квалитету добијених научних резултата у потпуности остварени, као и да резултати приказани у овој дисертацији представљају оригинални научни допринос.

5. Применљивост резултата у теорији и пракси

Резултати постигнути у оквиру ове докторске дисертације представљају резултат оригиналног научног рада кандидаткиње у области Неорганске хемије. Ова докторска дисертација има значајан допринос и са теоријског и са практичног

становишта, и представља допринос дизајнирању нових стабилних злато(I) и злато(III) комплекса као потенцијалних антитуморских агенаса и катализатора. Такође, резултати ове докторске дисертације дају допринос бољем познавању механизма интеракција испитиваних комплекса злата са различитим биомолекулима. Осим тога, резултати показују да се механизам реаговања комплекса злата(III) значајно разликује од комплекса платине(II) што даје допринос разумевању механизма биолошке активности координационих једињења злата.

6. Применљивост и корисност резултата у теорији и пракси

Постигнути резултати ове докторске дисертације представљају, пре свега велики научни допринос познавању интеракција новосинтетисаних злато(I) и злато(III) комплекса са различитим биомолекулима као и њиховој стабилности у биолошки релевантним условима средине. Детаљно разумевање механизма понашања комплекса злата у биолошким условима је основа будућих испитивања и развоја нових антитуморских агенаса, као и проналаска алтернативних третмана у терапији тумора. Изучавање механизма реаговања комплекса платине(II) и поређење са резултатима добијеним за комплексе злата(III) доприноси утврђивању механизма којим координациона једињења поменутих метала испољавају биолошку активност и одређивања степена сличности у понашању при реакцијама којима при томе подлежу. Осим тога, синтеза нових комплекса злата често омогућава велики напредак у области хемијске синтезе, будући на веома истакнуту каталитичку улогу. Стога, ови резултати ће бити веома корисни за истраживаче који се баве како бионеорганском или медицинском хемијом, тако и органским синтезама.

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 (два рада из категорије **M21** и један рад из категорије **M22**), један рад је у процесу ревизије и један у припреми за публикавање, једног рада објављеног у националном часопису, као и већег броја саопштења на научним конференцијама.

Докторска дисертација је написана на 213 страна и садржи 88 слика, 13 табела и 381 литературни податак. Дисертација је подељена на **Скраћенице и ознаке** (1-4), **Извод** (5-9), **Summary** (10-14), **Увод** (15-19), **Општи део** (20-64), **Задатак рада** (65-66), **Експериментални део** (67-98), **Резултате и дискусију** (99-191), **Закључак** (192-195) и **Литературу** (196-213). Поред тога, дисертација садржи списак радова и биографију кандидаткиње, као и прилог, тј. абстракте 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.

З А К Љ У Ч А К

Поднети рукопис докторске дисертације **Мирјане Ђуровић** под насловом:

„КИНЕТИКА, КАТАЛИЗА И РЕДОКС РЕАКЦИЈЕ КОМПЛЕКСНИХ ЈЕДИЊЕЊА ЗЛАТА(I) И ЗЛАТА(III)“

представља оригинални научни допринос изучавању у области неорганске хемије. Резултати из ове докторске дисертације су допринели новим сазнањима о редокс стабилности и врсти интеракција соли злата(III) и полипиридил комплекса злата(III), као и кинетици њихових интеракција са простим лигандима и са сумпор-донорским биомолекулима. Поређење са комплексима платине(II) доприноси утврђивању сличности и разлика у механизму супституционих реакција ових јона метала. Осим тога, значајан је допринос синтези и карактеризацији карбенских злато(I) и злато(III) комплекса и њиховој каталитичкој примени. Такође, добијени резултати су допринели познавању механизма супституционих реакција карбенских комплекса злата са сумпор- и азот-донорским биомолекулима. Сматрамо да резултати добијени у оквиру ове тезе могу значајно допринети бољем разумевању карактеристика и стабилности комплекса злата, као и механизма њихових интеракција са биомолекулима.

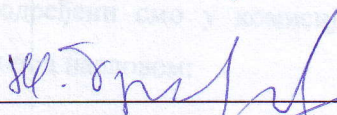
Добијени резултати су објављени у оквиру облику **три научна рада** у познатим међународним часописима (два рада из категорије **M21** и један рад из категорије **M22**),

један рад је у процесу ревизије и један у припреми за публикавање, један рад је објављен у националном часопису, као и 4 саопштења на научним конференцијама.

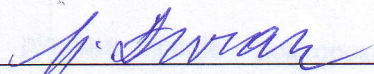
Имајући у виду претходно наведене чињенице сматрамо да су испуњени сви услови за прихватање наведене докторске дисертације као оригиналног научног рада. Стога предлагемо Наставно-научном већу Природно-математичког факултета и Стручном већу за Природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу да кандидату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

У Крагујевцу,
05. 10. 2015. год.

Комисија



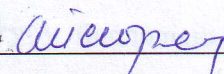
Др Живадин Д. Бугарчић, редовни професор
Природно-математички факултет, Крагујевац,
Ужа научна област: Неорганска хемија,
ментор рада



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



Др Живослав Љ. Тешић, редовни професор
Хемијски факултет, Београд
Ужа научна област: Аналитичка хемија



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