

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ

| | |
|---------|------------|
| Број / | 25.02.2013 |
| дан | 03.01.2013 |
| Број | 150/10 |
| ПРИЛОЖА | 20 |
| Б.А.Ц. | 200 |

INSPIRE SA9/ASW

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

На седници Наставно-научног већа Природно-математичког факултета у Крагујевцу од 30.01.2013.год. одређени смо у комисију за подношење извештаја о подобности теме: *“Синтеза, карактеризација и испитивање механизма супституционих реакција рутенијум(II) комплекса”* кандидата Ане Рилак, за израду докторске дисертације. На основу података којима располажемо достављамо следећи

ИЗВЕШТАЈ
КОМИСИЈЕ О ПОДОБНОСТИ ТЕМЕ И КАНДИДАТА

2.1. Кратка биографија кандидата

Ана Рилак је рођена 21.08.1985.год. у Крагујевцу. Основну школу завршила је у Крагујевцу, са одличним успехом. Средњу Медицинску школу, смер Фармацеутски техничар, завршила је у Крагујевцу 2004 год., са одличним успехом. На Природно-математички факултет, одсек хемија – за истраживање и развој, уписала се школске 2004/2005, а дипломирала 2009. год. са просечном оценом 9.03. Докторске студије на Природно-математичком факултету у Крагујевцу (смер Неорганска хемија) уписала је школске 2009/2010. године. Од 2009. год. ради као истраживач-приправник на Природно-математичком факултету у Крагујевцу, а јануара 2012. год. изабрана је у звање истраживач-сарадник. Ана Рилак је ангажована на Пројекту бр. ОИ 172011 који се финансира од стране Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије. У периоду од 8.11.2010.

до 8.11.2011.год. боравила је на Универзитету у Трсту, Италија, у групи професора Енца Алесиа.

2.2 Наслов, предмет и хипотезе докторске дисертације

Комисија се у потпуности слаже са предложеним насловом докторске дисертације: *“Синтеза, карактеризација и испитивање механизма супституционих реакција рутенијум (II) комплекса”*.

Предмет ове дисертације обухвата следеће:

- Синтезу различитих комплекса Ru(II), као што су арена, терпи и тритиа комплекси и њихову карактеризацију (IR, NMR, UV-VIS, X-ray).
- Испитивање хидролизе и атакије Ru(II) комплекса.
- Испитивање механизма супституционих реакција Ru(II)-трита Ru(II)-терпи и Ru(II)-арена комплекса са азот- и сумпор-донорним молекулима.
- За испитивање механизма користиће се савремене инструменталне методе као што су: UV-Vis спектрофотометрија, моно- (^1H , ^{13}C , ^{31}P) и би-димензионалне (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC) NMR спектроскопије.
- Циљ је и изоловање реакционих производа и одређивање њихове структуре помоћу рендгенско структурне анализе.

2.3. Подобност кандидата

На основу података датих у оквиру тачке 2.1. и на основу личног познавања кандидата сматрамо да је кандидат Ана Рилак у досадашњем раду показала интересовање, способност и самосталност за научно-истраживачки рад. Кандидат

пише и говори енглески језик, што је неопходно за нормалан и несметан научни рад.

Објављени радови кандидата:

Радови објављени у међународним научним часописима

1. **A. Rilak**, B. Petrović, S. Grgurić-Šipka, Ž. Tešić, Ž. D. Bugarčić
Kinetics and mechanism of the reactions of Ru(II)-arene complex with some biologically relevant ligands;
Polyhedron, **30** (2011) 2339-2344.
DOI: 10.1016/j.poly.2011.06.019
ISSN: 0277-5387
M22, IF: 2.118
2. **A. Rilak**, I. Bratsos, E. Zangrando, J. Kljun, I. Turel, Ž. D. Bugarčić and E. Alessio
Factors that influence the antiproliferative activity of half sandwich Ru^{II}-[9]aneS3 coordination compounds: activation kinetics and interaction with guanine derivatives;
Dalton Transactions, **41** (2012) 11608-11618.
DOI: 10.1039/c2dt31225e
ISSN: 1477-9226
M21, IF: 3.887
3. A. Mijatović, B. Šmit, **A. Rilak**, B. Petrović, D. Čanović, Ž. D. Bugarčić
NMR kinetic studies of the interactions between [Ru(terpy)(bipy)(H₂O)]²⁺ and some sulfur-donor ligands;
Inorganica Chimica Acta, **394** (2013) 552-557.
DOI: 10.1016/j.ica.2012.09.016
ISSN: 0020-1693
M22, IF: 1.976

Радови саопштени на међународним научним конференцијама

1. **A. Rilak**, B. Petrović, S. Grgurić-Šipka, I. Ivanović
Kinetics of the substitution reactions of some Ru(II/III) complexes with N-donor biologically relevant nucleophiles;
XLVIII savetovanje srpskog hemijskog društva, Novi Sad, Srbija, April 17-18, 2010, NH04.
2. **A. Rilak**, Ž. D. Bugarčić, I. Bratsos, E. Alessio, E. Zangrando
Interakcija Ru(II) koordinacionih jedinjenja sa derivatima guanina;
XL Jubilarno savetovanje Srpskog hemijskog društva, Beograd, Srbija, Jun 14-15, 2012, NH01
3. **A. Rilak**, Ž. D. Bugarčić, I. Bratsos, E. Alessio, E. Zangrando
Novi meridionalni Ru(II)-terpiridin kompleksi: sinteza, karakterizacija, aktivaciona kinetika i interakcija sa derivatima guanina;
Prva konferencija mladih hemičara Srbije, Beograd, Srbija, Oktobar 19-20, 2012, HS PP3B.

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Последњих година једињења рутенијума заузимају важно место у истраживању антитуморске активности. Од једињења рутенијума се очекује да показују активност према хуманим канцерогеним ћелијама које су резистенте према комплексима платине, као и да показују нижу или барем различиту токсичност у односу на комплексе платине. Имајући то у виду синтетисана је серија нових Ru(II)-терпиридин комплекса као потенцијалних антитуморских агенаса.

Испитивање механизма реакције комплекса Ru(II) са биолошки значајним лигандима који садрже азот и сумпор је веома значајно и са фундаменталног аспекта, али и због евентуалне примене ових комплекса у медицини. Ове реакције су одговорне за антитуморску активност, али и токсичност комплекса који се

користе као лекови у хемотерапији. Детаљно разумевање механизма понашања комплекса рутенијума у биолошким условима је основа будућих испитивања и развоја нових антитуморских агенаса, као и проналаска алтернативних третмана.

2.5. Значај и циљ истраживања са становишта актуелности у одређеној научној области

Већина скоријих истраживања у области антитуморске активности комплекса прелазних метала фокусирана су на једињења рутенијума. Она постају најинтезивнија након открића два анјонска рутенијум(III) комплексна једињења: NAMI-A, синтетисано од стране Алесиове групе, и KP1019 од стране Кеплерове групе. Оба једињења су успешно прошла прву фазу клиничког испитивања. Касније су истраживања све више била фокусирана на органометална једињења рутенијума која показују добру антипролиферативну активност у *in vitro* и *in vivo* условима. Предходних година је синтетисана серија нових Ru(II) координационих једињења код којих је арена лиганд замењен "face-capping" лигандом (1,4,7-триациклононан или 1,4,7-триазациклононан) или помоћу три стабилна DMSO лиганда у фацијалној геометрији. Интеракције ових комплекса са дериватима гуанина су врло значајне са биолошке и медицинске тачке гледишта. За антитуморско дејство комплекса рутенијума верује се да је одговорна интеракција комплекса са ДНК молекулама. Међутим, постоји и велики број других биомолекула који могу да реагују са поменутиим комплексима рутенијума. Синтетисана је и серија нових Ru(II)-терпиридин комплекса као потенцијалних антитуморских агенаса. Једна од најважнијих особина за антитуморску активност ових комплекса је способност да ослободе једно координационо место у воденом раствору. Зато ће део истраживања бити фокусиран на испитивању хидролизе и аналитике ових комплекса, а потом на кинетичка испитивања интеракције ових комплекса са биолошки значајним лигандима.

Добијени резултати могу бити корисни као основа за развој и разумевање нових антитуморски активних комплекса, као и за целокупно разумевање интеракција између комплекса прелазних метала и молекула од биолошког значаја.

2.6. Веза са досадашњим истраживањима

Детаљно испитивање и карактерисање механизма хемијских реакција је значајно за разумевање многобројних процеса. Рад у оквиру ове тезе ће омогућити кандидату континуитет у раду, што за циљ има детаљније дефинисање резултата у поменутој области истраживања.

2.7. Методе истраживања

За добијање експерименталних резултата у оквиру ове докторске дисертације користиће се: UV-Vis спектрофотометрија, моно- (^1H , ^{13}C , ^{31}P) и би-димензионална (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBSC) NMR спектроскопија, IR спектроскопија, елементална анализа и рендгенска структурна анализа.

За нумеричку симулацију експериментално добијених података користиће се компјутерски програми (Microsoft Excel 2007, Origin 8,...).

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

У оквиру ове теме очекују се следећи резултати:

- Одређивање структуре новосинтетисаних Ru(II)-терпиридин комплекса
- Испитивање стабилности (реакције хидролизе и ацијације) Ru(II) комплекса у растворима
- Одређивање константи брзина супституционих реакција Ru(II) комплекса са биолошки значајним лигандима
- Одређивање активационих параметара реакција супституције Ru(II) комплекса.
- Дефинисање механизма супституционих реакција Ru(II) комплекса са биолошки значајним лигандима.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Ова докторска дисертација ће приказати досадашње публиковане резултате из поменуте области, са освртом на значај испитивања. С обзиром да се теза бави синтезом, карактеризацијом и кинетичким испитивањима неопходно ће бити објаснити поступак синтезе нових рутенијум(II) комплекса, методе њихове карактеризације, елементарне кинетичке појмове, као и начине за њихово одређивање. У експерименталном делу тезе детаљно ће бити описане методе синтезе нових рутенијум(II) комплекса, методе припреме раствора, као и све коришћене експерименталне методе. Након експерименталног дела биће приказани резултати детаљне карактеризације новосинтетисаних Ru(II) комплекса, као и њихово хемијско понашање у воденом раствору. Такође биће приказани и резултати испитивања супституционих реакција поменутих комплекса Ru(II) са биолошки значајним лигандима при различитим експерименталним условима, заједно са дискусијом добијених резултата.

2.10. Ментор

Институт за хемију Природно-математичког факултета у Крагујевцу је за ментора ове дисертације предложио проф. др Живадина Д. Бугарчића, редовног професора на Природно-математичком факултету у Крагујевцу. Образложење: проф. др Живадин Д. Бугарчић бави се истраживањима из уже научне области Неорганска хемија и до сада има 82 публикована рада у реномираним научним часописима са SCI листе, као и велики број саопштења и предавања на међународним и националним конференцијама. Бави се синтезом комплексних једињења, Pt(II), Pd(II), Au(III), Ru(II), динуклеарни комплекси Pt(II), Pt(IV), и испитивањем механизма супституционих реакција ових комплексних једињења са различитим лигандима, укључујући и биолошки значајне лиганде. Предмет изучавања је и испитивање антитуморске активности Pt(II), Pt(IV), Au(III), Ru(II), комплекса. Имајући у виду циљеве и очекиване резултате ове дисертације,

сматрамо да проф. др Живадина Д. Бугарчић испуњава све услове за ментора ове докторске дисертације.

2.11. Научна област дисертације

Предложена докторска дисертација припада ужој научној области Неорганска хемија.

2.12. Научна област чланова комисије


Чланови комисије се баве истраживањем у области Неорганске и Аналитичке хемије. Др Живадин Д. Бугарчић је редовни професор на Природно-математичком факултету у Крагујевцу. Има 82 публикована рада у научним часописима са SCI листе (<http://www.pmf.kg.ac.rs/bugarcic/>). Остали чланови комисије, др Милош И. Ђуран, редовни професор на Природно-математичком факултету у Крагујевцу, др Живослав Љ. Тешић, редовни професор на Хемијском факултету у Београду и др Биљана Петровић, доцент на Природно-математичком факултету у Крагујевцу, објавили су већи број научних радова у најпознатијим часописима са SCI листе.


ЗАКЉУЧАК

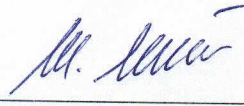
На основу свега изложеног комисија закључује да је предложена тема докторске дисертације “*Синтеза, карактеризација и испитивање механизма супституционих реакција рутенијум (II) комплекса*” научно интересантна и значајна. Такође, сматрамо да кандидат Ана Рилак испуњава све услове за успешан рад и реализацију наведене теме.

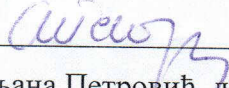
У Крагујевцу,

08. 02. 2013. год.

1. 
др Живадин Д. Бугарчић, редовни професор
Природно-математички факултет, Крагујевац
Ужа научна област: Неорганска хемија
ментор рада

2. 
др Милош И. Ђуран, редовни професор
Природно-математички факултет, Крагујевац
Ужа научна област: Неорганска хемија

3. 
др Живослав Љ. Тешић, редовни професор,
Хемијски факултет, Београд
Ужа научна област: Аналитичка хемија

4. 
др Биљана Петровић, доцент
Природно-математички факултет, Крагујевац
Ужа научна област: Неорганска хемија