

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ

ПРИМЉЕНО: 01.09.2011			
Орг. јод.	Број	ПРИЛОГ	БРЕНД
03	690/8	-	-

INSTITUT SARAJEVO



**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА
У КРАГУЈЕВЦУ**

Предмет: Извештај о подобности кандидата и теме за израду

Докторске дисертације Јелене М. Вујић

На седници Наставно-научног већа Природно-математичког факултета у Крагујевцу, одржаној 01. 06. 2011. године (бр. 430/VIII-1) и седници Стручног већа за природно-математичке науке одржане 15. 06. 2011. године (одлука бр. 841/12), одређени смо у комисију за подношење извештаја о подобности теме:

**Синтеза, карактеризација и потенцијална цитотоксичност *O,O'*-диалкил-
-(*S,S*)-етилендиамин-*N,N'*-ди-2-(4-метил)-пентаноата и одговарајућих
паладијум(II), платина(II) и платина(IV) комплекса**

и кандидата **Јелене М. Вујић** за израду докторске дисертације под наведеним насловом.

1. Биографија кандидата

Јелена М. Вујић рођена је 11.08.1983. године у Крагујевцу. Основну школу завршила је у Крагујевцу. После Прве крагујевачке гимназије 2002. године, уписала је Природно-математички факултет у Крагујевцу, студијска група Хемија. Дипломирала је 27.10.2006. године са просечном оценом 9,37.

На Докторске студије, смер Неорганска хемија, на Институту за хемијске науке Природно-математичког факултета у Крагујевцу уписала се школске 2006/07. године. За изузетан успех у току студија добитник је награде Српског Хемијског Друштва 2007. године.

Изабрана је у звање истраживач-приправник 25.04.2007. године на ПМФ-у у Крагујевцу. Од 01.10.2008. ради као асистент на Агрономском факултету у Чачку за ужу научну област Хемија.

2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Предлаже се наслов докторске дисертације: **Синтеза, карактеризација и потенцијална цитотоксичност *O,O'*-диалкил-(*S,S*)-етилендиамин-*N,N'*-ди-2-(4-метил)-пентаноата и одговарајућих паладијум(II), платина(II) и платина(IV) комплекса.**

Предмет ове Дисертације, као што и наслов каже, је синтеза, карактеризација и испитивање антитуморске активност *O,O'*-диалкил-(*S,S*)-етилендиамин-*N,N'*-ди-2-(4-метил)-пентаноата и одговарајућих паладијум(II), платина(II) и платина(IV) комплекса.

У оквиру ове *докторске дисертације*, предвиђени су следећи задаци:

- Синтетисати тетраденатни лиганд (*S,S*)-етилендиамин-*N,N'*-ди-2-(4-метил)-пентанску киселину, $H_2-(S,S)-eddl \cdot 2HCl$
- Синтетисати *O,O'*-диалкил естре тетраденатног лиганда (*S,S*)-етилендиамин-*N,N'*-ди-2-(4-метил)-пентанске киселине, $R_2-(S,S)-eddl \cdot 2HCl$, (R = етил, Et; пропил, Pr; бутил, Bu; пентил, Pe)
- Синтетисати одговарајуће Pt(II), Pt(IV) и Pd(II) комплексе са наведеним *O,O'*-диалкил естрима
- Састав лиганада и комплекса утврдити на бази резултата елементарне микроанализе
- Структуру лиганада и наглађених комплекса предвидети на бази њихових инфрацрвених, електронских апсорпционих и нуклеарно-магнетних спектра
- Структуру лиганада и наглађених комплекса потврдити на бази рентгенске структурне анализе, где год је то могуће
- Испитати антитуморску активност наведених лиганада и наглађених комплекса метала.

3. Подобност кандидата

Јелена М. Вујић је завршила Природно-математички факултет у Крагујевцу, студијска група Хемија, 2006. године са просечном оценом 9,37.

На Докторске студије, смер Неорганска хемија, на Институту за хемијске науке Природно-математичког факултета у Крагујевцу уписала се школске 2006/07. године.

Изабрана је у звање истраживач-приправник 25.04.2007. године. на ПМФ-у у Крагујевцу. Од 01.10.2008. ради као асистент на Агрономском факултету у Чачку за ужу научну област Хемија.

Говори и пише на енглеском језику, што је неопходно за научни рад.

У оквиру ове дисертације, до сада је објављено:

А) један научни рад:

I. J. M. Vujić, M. S. Cvijović, G. N. Kaluđerović, M. Milovanović, B. B. Zmejkovski, V. Volarević, N. N. Arsenijević, T. J. Sabo, S. R. Trifunović

Palladium(II) complexes with R(2)edda derived ligands. Part IV. O,O'-dialkyl esters of (S,S)-ethylenediamine-N,N'-di-2-(4-methyl)-pentanoic acid dihydrochloride and their palladium(II) complexes: Synthesis, characterization and in vitro antitumoral activity against chronic lymphocytic leukemia (CLL) cells,

Eur. J. Med. Chem., **45** (2010) 3601-3606; ISSN: 0223-5234;

DOI: 10.1016/j.ejmech.2010.05.005

(M21)

Б) саопштење на међународној конференцији штампано у целости

I. J. M. Vujić, G. N. Kaludjerović, B. B. Zmejkovski, M. Milovanović, V. Volarević, N. Arsenijević, S. R. Trifunović,

Synthesis, characterisation and in vitro antitumoral activity of platinum(II) complexes with O,O'-dialkyl esters of (S,S)-ethylenediamine-N,N'-di-2-(4-methyl)-pentanoic acid dihydrochloride,

10th International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry, Belgrade, 2010, str. 609.

(M33)

B) саопштења на међународним научним конференцијама штампана у изводу:

1. J. Vujić, M. Milovanović, V. Volarević, N. Arsenijević, S. Trifunović
Antitumoral activity of platinum(IV) complexes with O,O'-diethyl ester of (S,S)-ethylenediamine-N,N'-di-2-(4-methyl)-pentanoic acid dihydrochloride
Preclinical testing of active substances and cancer research, Kragujevac, 2011, str. 54.
(M34)

2. J. M. Vujić, D. Dimitrijević, M. Milovanović, V. Volarević, N. Arsenijević, S. R. Trifunović
Antitumor activity of palladium(II) complexes with O,O'-dialyl-ethylenediamine-N,N'-di-(S,S)-2(4-methyl)-pentanoate ligand
7th International Conference of the Chemical Societies of the South-Eastern European Countries Romania, 2010 str. 189. **(M34)**

3. J. M. Vujić, M. Milovanović, V. Volarević, N. Arsenijević, S. R. Trifunović
Antitumor activity of platinum(II) complex with O,O'-dipentyl-ethylenediamine-N,N'-di-(S,S)-2(4-methyl)-pentanoate ligand
7th International Conference of the Chemical Societies of the South-Eastern European Countries, Romania, 2010, str. 190. **(M34)**

4. J. M. Vujić, M. Milovanović, V. Volarević, N. Arsenijević, S. R. Trifunović
Synthesis, characterization and antitumoral activity of the platinum(II) complex with O,O'-dibutyl-ethylenediamine-N,N'-di-(S,S)-2(4-methyl)-pentanoate ligand
7th International Conference on Nanosciences and Nanotechnologies-NN10, Ouranopolis Halkidiki, 2010, str. 208. **(M34)**

5. J. M. Vujić, M. Milovanović, V. Volarević, N. Arsenijević, M. Cvijović, S. R. Trifunović
Synthesis, characterisation and antitumoral activity of the platinum(II) complexes with O,O'-diethyl-ethylenediamine-N,N'-di-(S,S)-2(4-methyl)-pentanoate ligand
Eleventh Annual Conference YUKOMAT 2009, Herceg-Novi, 2009, str. 191. **(M34)**

6. Jelena M. Vujić, Bojana B. Krajčinović, Tibor J. Sabo, Srećko R. Trifunović
*Synthesis and characterisation of the platinum(II) complex with O,O'-dipropyl-
-ethylenediamine-N,N'-di-(S,S)-2(4-methyl)-pentanoate ligand*
Sixth International Conference of the Chemical Societies of the South-Eastern European
Countries, Bulgaria, 2008. (M34)

Г) саопштења на домаћим научним конференцијама штампана у изводу:

1. D. P. Dimitrijević, J. Vujić, S. Garcia-Granda, L. Menéndez Taboada, S. R. Trifunović
*Synthesis and crystal structure of O,O'-dipropyl-ethylenediamine-N,N'-di-(S,S)-
-(2,2'-dibenzyl)-acetate dihydrochloride*
XVII Conference of the Serbian Crystallographic Society, Ivanjica 2010, 48. (M64)

2. Jelena M. Vujić, S. Garcia-Granda, L. Menéndez Taboada, S. R. Trifunović
Crystal structure of dichlorido-di(trihydroxychloro)-palladium(II) complex
XVIII Conference of the Serbian Crystallographic Society, 2011. (M64)

4. Преглед стања у подручју истраживања

Комплекси прелазних метала са тетрадентатним лигандима едда-типа (едда = анјон етилендиамин-*N,N'*-дисирћетне киселине) и њихових деривата предмет су изучавања многих истраживача већ дуги низ година, пре свега ради изучавања спектралних особина награђених комплекса. Најзначајнији радови у овој области координационе хемије посвећени су изучавању фактора који утичу на оптичке карактеристике хиралних комплекса са овим типом лиганата. Многобројни научни радови посвећени овом типу комплексних једињења сумарно су приказани у неколико прегледних радова, што само по себи говори о интересу истраживача за ово научно поље.

Шездесетих година прошлог века испитивина је и медицинска примена лиганата овог типа у циљу елиминације јона тешких метала приликом оралног тровања једињењима наведених метала. Иако се ови лиганди, пре свега сам едда као и едта (едта = анјон етилендиамин-тетрасирћетне киселине) чији је едда лиганд

фрагмент, примењују у медицини у наведену сврху ипак имају ограничену примену с обзиром да обављају неселективну елиминацију јона метала. Поред елиминације јона метала из организма који су изазвали тровање, излучују се и јони метала који су неопходни за нормално функционисање организма.

Појачан интерес за комплексе пралазних метала са лигандима овог типа и њиховим дериватима јавио се у прошлој деценији када је утврђено да ова једињења имају хидролитичко дејство на молекуле нуклеинских киселина и већу антитуморску активност, а мање нежељене ефекте, односно токсичност на поједине органе, у односу на цисплатину која се примењује у медицини као цитостатик, као и значајну антимицробну активност.

5. Значај и циљ истраживања са становишта актуелности у научној области

Због свих резултата нађених у литератури, као и због резултата добијених нашим истраживањима, било је интересантно проширити структурна и антитуморска истраживања на нове, разгранате и волуминозније лиганде који и сами имају стереоцентре. Такви лиганди су деривати (*S,S*)-етилендиамин-*N,N'*-ди-2-(4-метил)-пентанске киселине дихидрохлорида ((*S,S*)-H₂eddl). Циљ овог рада је синтеза, карактеризација и одређивање антитуморске активности диестара алкохола поменутих киселина, као и синтеза, карактеризација и одређивање антитуморске активности комплекса платине(IV), платине(II) и паладијума(II) са овим новим лигандима.

6. Веза са досадашњим истраживањима

Досадашња истраживања комплекса пралазних метала са лигандима у већини случајева има већу антитуморску активност, а мање нежељене ефекте, односно токсичност на поједине органе, у односу на цисплатину која се примењује у медицини као цитостатик. Резултати ове Дисертације ће бити део и само логичан наставак започетих истраживања у овој области.

7. Методе истраживања

Лиганди и комплекси који су предвиђени у задацима ове Дисертације биће синтетисани употребом различитих синтетичких метода. Њихова структура биће претпостављена на бази различитих спектроскопских метода (инфрацрвена, нуклеарна магнетна резонанца, УВ-ВИС), а у случају погодних кристала биће потврђена и дифракцијом X-зрака. Састав комплекса и лиганада биће одређен елементалном микроанализом.

Антитуморска активност синтетисаних лиганада и комплекса биће одређивана верификованим методама и употребом стандардизованих ћелијских линија.

8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се да ће резултати ове Докторске дисертације довести до синтезе нових лиганада едда-типа и одговарајућих комплекса прелазних метала што ће довести до нових и значајних сазнања о особинама комплекса прелазних метала. Такође, очекује се да резултати испитивања антитуморске активности синтетисаних лиганада и одговарајућих комплекса укажу да ли се ова једињења евентуално могу применити и као лекови.

9. Оквирни садржај Дисертације

- Синтетисати тетрадентатни лиганд (S,S) -етилендиамин- N,N' -ди-2-(4-метил)-пентанску киселину, $H_2-(S,S)$ -eddl $\cdot 2HCl$
- Синтетисати O,O' -диалкил естре тетрадентатног лиганда (S,S) -етилендиамин- N,N' -ди-2-(4-метил)-пентанске киселине, $R_2-(S,S)$ -eddl $\cdot 2HCl$, (R = етил, Et; пропил, Pr; бутил, Bu; пентил, Pe)
- Синтетисати одговарајуће паладијум(II) комплексе са O,O' -диалкил естрима
- Синтетисати одговарајуће платина(II) комплексе са O,O' -диалкил естрима
- Синтетисати одговарајуће платина(IV) комплексе са O,O' -диалкил естрима
- Састав лиганда и комплекса утврдити на бази резултата елементалне микроанализе

- Структуру лиганада и награђених комплекса предвидети на бази њихових инфрацрвених, електронских апсорпционих и нуклеарно-магнетних спектра
- Структуру лиганада и награђених комплекса потврдити на бази рентгенске структурне анализе, где год је то могуће
- Испитати антитуморску активност наведених лиганада и награђених комплекса метала.

10. Ментор Дисертације

Комисија предлаже Наставно-научном већу Природно-математичког факултета у Крагујевцу да *ментор* наведене Докторске дисертације буде *др Срећко Трифуновић*, редовни професор ПМФ-а у Крагујевцу, ужа научна област Неорганска хемија.

Др Срећко Трифуновић је до сада објавио велики број радова, преко 60 са SCI листе, и научних саопштења саопштених на иностраним и домаћим научним конференцијама. Био је ментор великог броја Дипломских радова и на Институту за хемију Природно-математичког факултета у Крагујевцу и Хемијског факултета у Београду, ментор 3 специјалистичка рада (ПМФ Крагујевац), ментор 5 магистарских теза (ПМФ Крагујевац), ко-ментор 2 магистарске тезе (Хемијски факултет Београд), ко-ментор 2 докторске дисертације (једна Хемијски факултет Београд, једна ПМФ Нови Сад) а тренутно, поред ове, руководи са израдом још 4 докторске дисертације на ПМФ-у у Крагујевцу.

Стога комисија сматра да др Срећко Трифуновић може успешно водити израду ове дисертације.

11. Научна област дисертације

Ова *докторска дисертација* је у области **неорганске хемије** са елементима *бионеорганске хемије*.

У Крагујевцу,

28. 06. 2011. год.

Комисија



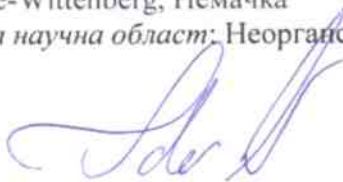
Др Срећко Трифуновић, ред. проф.

Природно-математички факултет
Крагујевац,
Ужа научна област: Неорганска хемија



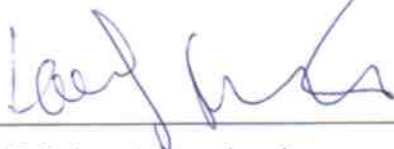
Др Горан Н. Калуђеровић

Institut für Chemie
Martin-Luther-Universität,
Halle-Wittenberg, Немачка
Ужа научна област: Неорганска хемија



Др Тибор Сабо, ред. проф.

Хемијски факултет,
Београд,
Ужа научна област: Неорганска хемија



Др Небојша Арсенијевић, ред. проф.

Медицински факултет,
Крагујевац,
Ужа научна област: Микробиологија и имунологија; Онкологија