

INSTITUT SAQ/ASAK

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ

ПРИМЉЕНО: 29.02.2014.		
Орг. јед.	Б. ј.	БРЕЈНОС
03	180/5	- -

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 Дејане П. Димитријевић**

На седници Наставно-научног већа Природно-математичког факултета у Крагујевцу, одржаној 30. 01. 2014. године (број 100/XIV-2) одређени смо у комисију за подношење извештаја о урађеној докторској дисертацији под насловом:

Синтеза, карактерисање и потенцијална биолошка активност комплекса платина(IV) и паладијум(II) јона са дериватима етилендиамин-*N,N'*-ди-(*S,S*)-(2,2'-добензил)ацетато лиганда кандидата мр Дејане П. Димитријевић

Мр Дејана П. Димитријевић 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 Дејана П. Димитријевић** 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

Комплекси прелазних метала са тетраденатним лигандима едда-типа (едда = = анјон етилендиамин-*N,N'*-дисулфетне 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. Многбројни 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 прелазних метала са лигандима овог типа и њиховим дериватима јавио се у прошлој деценији. Утврђено је 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 антимикуробну активност.

У оквиру ове *докторске дисертације* синтетисан је нови тетрадентатни лиганд едда-типа етилендиамин-*N,N'*-ди-(*S,S*)-(2,2'-добензил)сирћетна киселина (H_2-S,S -eddba) и одговарајући *O,O'*-диалкил естри (R_2-S,S -eddba). У овом раду синтетисани су и одговарајући платина(IV) и паладијум(II) комплекси са наведеним *O,O'*-диалкил естрима H_2-S,S -eddba лиганда. Такође је описана и синтеза (*2S*)-2-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)пропанске киселине и одговарајућих алкил естара добијених у реакцији ове киселине са одговарајућим алкохолима.

Састав лиганда и комплекса утврђен на бази резултата елементарне микроанализе, а структура лиганата и награђених комплекса предвиђена је на бази њихових инфрацрвених, електронских апсорпционих и нуклеарно-магнетних спектра. Структура (*2S*)-2-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)пропанске киселине, одговарајућих естара, *O*-пропил-*N*-(3-хлоропропил)-(*2S*)-аланината монохлорхидрата и *O*-бутил-*N*-(3-хлоропропил)-(*2S*)-аланината монохлорхидрата, добијених реакцији ове киселине са

одговарајућим алкохолима, као и *O,O'*-диалкил-етилендиамин-*N,N'*-ди-(*S,S*)-(2,2'-добензил)ацетата дихлорида, $\text{dpr-(S,S)-eddba}\cdot 2\text{HCl}$ потврђене су резултатима рендгенске структурне анализе.

Испитана антимикуробна активност паладијум(II) комплекса, као и антитуморска активност платина(IV) комплекса са *O,O'*-диалкил естрима етилендиамин-*N,N'*-ди-(*S,S*)-(2,2'-добензил)сирћетне киселине ($\text{R}_2\text{-S,S-eddba}$).

2. Оцена оригиналности научног рада

Предмет ове докторске дисертације био је синтеза, карактерисање комплекса платина(IV) и паладијум(II) јона са дериватима етилендиамин-*N,N'*-ди-(*S,S*)-(2,2'-добензил)ацетато лиганда као и испитивање њихове потенцијалне биолошке активности.

Добијени лиганди и комплекси окарактерисани су инфрацрвеном и нуклеарно-магнетно-резонанционом спектроскопијом, као и рендгенском структурном анализом у појединим сличајевима.

На основу ових анализа утврђено је:

1. Резултати елементалних микроанализа су у сагласности са претпостављеном стехиометријом лиганда и комплекса.
2. Инфрацрвеном спектроскопијом утврђена је естарска структура (2*S*)-2-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)пропанске киселине, одговарајућих естара, *O*-пропил-*N*-(3-хлоропропил)-(2*S*)-аланината монохлорхидрата и *O*-бутил-*N*-(3-хлоропропил)-(2*S*)-аланината монохлорхидрата, *O,O'*-диалкил естра етилендиамин-*N,N'*-ди-(*S,S*)-(2,2'-добензил)сирћетне киселине као и њихова бидентатна координација за платина(IV) и паладијум(II) јоне.
3. Број, положај и изглед сигнала у NMR спектрима потврђује структуру полазних лиганда и награђених комплекса.
4. Резултатима рендгенске структурне анализе потврђена је структура (2*S*)-2-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)пропанске киселине, одговарајућих естара, *O*-пропил-*N*-(3-хлоропропил)-(2*S*)-аланината монохлорхидрата и *O*-бутил-*N*-(3-хлоропропил)-(2*S*)-аланината монохлорхидрата, добијених реакцији ове киселине са одговарајућим алкохолима, као и *O,O'*-диалкил-етилендиамин-*N,N'*-ди-(*S,S*)-(2,2'-добензил)ацетата дихлорида, $\text{dpr-(S,S)-eddba}\cdot 2\text{HCl}$.

5. Утврђено је да су цитотоксични ефекти новосинтетисаних комплекса платине(IV), $([PtCl_4(R_2-(S,S)-eddba)])$, показују знатно већи цитотоксични ефекат на CLL ћелије од цисплатине.

6. Утврђено је да новосинтетисани комплекси паладијума(II), $([PdCl_2(R_2-(S,S)-eddba)])$, у поређењу са позитивним контролама, показују ниско антибактеријско деловање.

Резултати из ове докторске дисертације су верификовани објављивањем у облику три научна рада у часописима са импакт фактором (два M22 и један M23).

3. Преглед остварених резултата кандидата

Мр Дејана П. Димитријевић је до сада постигла значајне резултате у научно-истраживачком раду. Постигнути резултати су штампани у облику 4 рада у научним часописима од чега су 3 на бази резултата ове дисертације, 1 саопштење на међународним и 5 саопштења на националним научним конференцијама.

3.1. Магистарска теза

Дејана П. Димитријевић,

„Испитивање реакција неких комплекса платине(II) са пептидима“,

Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац 2002;

3.2. Списак радова

А) Објављени радови који нису из ове Докторске дисертације

3.2.1. M.I. Đuran, D. P. Dimitrijević, S. U. Milenković, Ž. D. Bugarčić

Reactions of platinum(II) complexes with sulfur- and histidine-containing peptides: a model for selective platination of peptides and proteins (Article)

Transition Metal Chemistry, 27 (2002), 155-158

ISSN: 0340-4285;

M23 IF 0,949

Б) Објављени радови који су проистекли из резултата ове Докторске дисертације

3.2.2. S. Trifunović, D. Dimitrijević, G. Vasić, N. Radulović, M. Vukićević, F. W. Heinemann, R. D. Vukićević,

New Simple Synthesis of N-Substituted 1,3-Oxazinan-2-ones,

Synthesis-Stuttgart **6** (2010) 0943-0946;

ISSN: 0039-7881; DOI: 10.1055/s-0029-1218642; ID:T20509SS

M22 IF 2,260

3.2.3. D. P. Dimitrijević, S. B. Novaković, G. P. Radić, V. V. Jevtić, L. M. Taboada, S. G. Granda, S. R. Trifunović,

Synthesis, characterization and crystal structure of butyl N-(3-chloropropyl)-(2S)-alaninate hydrochloride,

Journal of Serbian Chemical Society, **78** (2013) 1-12

ISSN: 1829-7421; DOI: 10.2298/JSC130214054D

M23 IF 0,912

3.2.4. D. P. Dimitrijević, V. V. Glodović, G. P. Radić, S. G. Granda, L. M. Taboada, M. Milovanović, V. Volarević, N. Arsenijević, G. A. Bogdanović, S. R. Trifunović,

Stereospecific ligands and their complexes. Part XV. Synthesis, characterization and cytotoxicity of novel platinum(IV) complexes with some esters of ethyle-nediamine-N,N'-di-S,S-(2,2'-dibenzyl)acetic acid. Crystal structure of O,O'-dipropyl-ethylenediamine-N,N'-di-S,S-(2,2'-dibenzyl)acetate dihydrochloride,

Inorganica Chimica Acta **402** (2013), 83-89;

PII: S0020-1693(13)00174-6

ISSN: 0020-1693; DOI: 10.1016/j.ica.2013.03.039

M22 IF 1,687

3.3. Списак саопштења на међународним научним конференцијама штампана у изводу који су проистекли из резултата ове Докторске дисертације

1. J. M. Vujić, D. Dimitrijević, M. Milovanović, V. Volarević, N. Arsenijević and S.R. Trifunović,

Antitumor activity of palladium(II) complexes with O,O'-dialkyl-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

3.4. Spisak saopšteња na domaћim naučnim konferencijama štampana u izvodu koji su proistekli iz rezultata ove Doktorске дисертације

1. D. P. Dimitrijević, G. P. Radić, V. V. Glođović, I. D. Radojević, O. D. Stefanović, Lj. R. Čomić, Z. R. Ratković, A. Valkonen, K. Rissanen, S. R. Trifunović, *Crystal structure of bis-(S-benzyl-thiosalicylate)-palladium(II) complex, [Pd(S-bz-thiosal)₂]*, XVIII Conference of the Serbian Crystallographic Society, Andrevlje, Fruška Gora, 2011, p. 42; ISSN: 0354-5741; ISBN: 978-86-7031-194-7
M64
2. D.P. Dimitrijević, J. Vujić, S. Garcia-Granda, L.Menéndez Taboada and 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
3. D.P. Dimitrijević, R. D. Vukićević, M. D. Vukićević, S. Garcia-Granda, L.Menéndez Taboada and S.R. Trifunović, *The crystal structure of (S)-propyl-2-(3-chloropropylamino)-propanoate and (S)-butyl-2-(3-chloropropylamino) -propanoate*, XVI Conference of the Serbian Crystallographic Society, Divčibare 2009, 32;
M64
4. D.P. Dimitrijević, S.R. Trifunović, R. D. Vukićević, F. W. Heinemann, *Synthesis and crystal structure of 2(S)-(2-oxotetrahydro-1,3-oxazin-3-yl)-propionic acid*, XV Conference of the Serbian Crystallographic Society, Donji Milanovac 2008, 22;
M64
5. Ivana D. Radojević, Dejana P. Dimitrijević, Verica V. Glođović, Gordana P. Radić, Olgica D. Stefanović, Ljiljana R. Čomić and Srećko R. Trifunović, *Biological activity of some new ligands and their platinum (IV) complexes*, IX Kongres mikrobiologa Srbije, MIKROMED 2013, Udruženje mikrobiologa

Srbije, Beograd, 30. мај – 01. јун, ISBN 978-86-914897-1-7.

M64

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 **Синтеза, карактерисање и потенцијална биолошка активност комплекса платина(IV) и паладијум(II) јона са дериватима етилендиамин-*N,N'*-ди-(*S,S*)-(2,2'-добензил)ацетато лиганда кандидата мр Дејане П. Димитријевић** 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. Сматрамо да ова докторска дисертација има велики допринос, и са теоријског и са практичног становишта, познавању хемије прелазних метала и понашања лиганада едда-типа, као и њихове биолошке активности.

6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Постигнути резултати ове докторске дисертације представљају, пре свега велики научни допринос познавању хемије прелазних метала и понашања лиганада едда-типа и њихове биолошке активности, али истовремено указују на могућност даљег рада у овој научној области. 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 међународним часописима (два рада из

категорије **M22**, један рад из категорије **M23**), као и већег броја саопштења на научним конференцијама.

Докторска дисертација је написана на 126 страна и садржи 37 слика, 18 шема, 28 табела и 184 литературних података. Дисертација је подељена на **Увод** (1-2), **Општи део** (3-42), **Задатак рада** (43-44), **Експериментални део** (45-63), **Резултате и дискусију** (64-100), **Закључак** (101-104) и **Литературу** (105-116). Поред тога, дисертација садржи извод на српском и енглеском језику, списак радова и саопштења, биографију кандидаткиње и прилог, тј. сепарате 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.

ЗАКЉУЧАК

Поднети рукопис докторске дисертације под насловом:

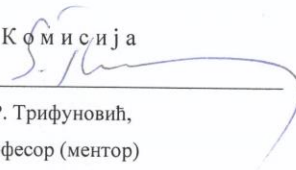
СИНТЕЗА, КАРАКТЕРИСАЊЕ И ПОТЕНЦИЈАЛНА БИОЛОШКА АКТИВНОСТ КОМПЛЕКСА ПЛАТИНА(IV) И ПАЛАДИЈУМ(II) ЈОНА СА ДЕРИВАТИМА ЕТИЛЕНДИАМИН-*N,N'*-ДИ-(*S,S*)-(2,2'-ДИБЕНЗИЛ)АЦЕТАТО ЛИГАНДА кандидата **мр Дејане П. Димитријевић**

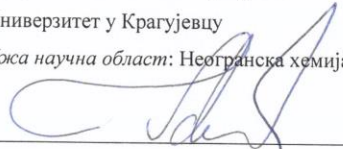
представља оригинални научни рад и значајна је са научне тачке гледишта. Резултати ове докторске дисертације су довели до нових и значајних сазнања о особинама комплекса платина(IV) и паладијум(II) јона са дериватима етилендиамин-*N,N'*-ди-(*S,S*)-(2,2'-добензил)ацетато лиганда као и њиховој потенцијалној биолошкој активности. Научни доприноси ове докторске дисертације су потврђени публикавањем научних резултата у облику **три научна рада** у међународним часописима (два рада из категорије **M22**, један рад из категорије **M23**), као и већег броја саопштења на научним конференцијама.


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 **мр Дејани П. Димитријевић** одобри јавну одбрану *докторске дисертације* под наведеним насловом.

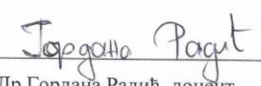
У Крагујевцу,
18. 02. 2014. год.

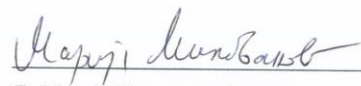
К о м и с и ј а


Др Срећко Р. Трифуновић,
редовни професор (ментор)
Природно-математички факултет
Универзитет у Крагујевцу
Ужа научна област: Неогранска хемија


Др Тибор Ј. Сабо, редовни професор
Хемијски факултет, Универзитет у Београду
Ужа научна област: Неогранска хемија


Др Зоран Матовић, редовни професор
Природно-математички факултет
Универзитет у Крагујевцу
Ужа научна област: Неогранска хемија


Др Гордана Радић, доцент
Факултет медицинских наука
Универзитет у Крагујевцу
Ужа научна област: Хемија


Др Марија Миловановић, доцент
Факултет медицинских наука
Универзитет у Крагујевцу
Ужа научна област: Микробиологија и
имунологија