

ЗАХТЕВ  
ЗА ДАВАЊЕ САГЛАСНОСТИ НА ИЗВЕШТАЈ О УРАЂЕНОЈ  
ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ

Шифра за идентификацију дисертације \_\_\_\_\_

Шифра УДК (бројчано) **546**

Веб адреса на којој се налази извештај Комисије о урађеној докторској дисертацији:

СТРУЧНОМ ВЕЋУ  
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКЕ НАУКЕ  
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

Молим да у складу са чл. 30 Закона о високом образовању и чл. 48 Статута Универзитета дате сагласност на извештај комисије о урађеној докторској дисертацији:

Назив дисертације:

**СИНТЕЗА, КАРАКТЕРИЗАЦИЈА И ИСПИТИВАЊЕ МЕХАНИЗМА  
СУПСТИТУЦИОНИХ РЕАКЦИЈА РУТЕНИЈУМ(II) КОМПЛЕКСА**

Научна област УДК(текст): **Неорганска хемија, 546**

Ментор и састав комисије за оцену дисертације:

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

Главни допринос дисертације:

Предмет ове докторске дисертације био је синтеза и карактеризација рутенијум(II) полипиридил комплекса, као и испитивање интеракција новосинтетизованих рутенијум(II)-тру комплекса, рутенијум(II) тритиа и рутенијум(II) арена комплекса са дериватима гуанина, аминокиселинама и хетероцикличним једињењима, применом различитих експерименталних метода.

На основу ових испитивања утврђено је:

1. У оквиру ове докторске дисертације синтетисано је 8 нових комплекса и одређена

је њихова структура применом кристалографске методе. Резултати рендгенске структурне анализе су показали да новосинтетизовани рутенијум(II) терпиридин комплекси имају типичну издужену октаедарску структуру, који садрже тридентатни Cl-tpy или tpy лиганд у очекиваном меридијалном положају, *N-N* бидентатни хелатни лиганд и шесто место окупирано је јоном хлора или молекулом dmsо-S координованог преко сумпора. Сви новосинтетизовани комплекси су добро растворни у води (> 25 mg/mL), осим [Ru(Cl-tpy)(bpy)(dmsо-S)][Y]<sub>2</sub> комплекса (Y = CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub> или PF<sub>6</sub>). Хлоридо деривати хидролизују релативно брзо, док су dmsо деривати инертни у воденом раствору. Ред реактивности испитиваних комплекса за реакцију хидролизе зависи од природе бидентатног хелатног лиганда: **2** (dach) > **1** (en). За одговарајуће рутенијум(II)-tpy комплексе одређене су рK<sub>a</sub> вредности: 10,50 ± 0,03 за **1aq**, 10,26 ± 0,02 за **2aq** и 9,56 ± 0,01 за **3aq**. Депротонација аква комплекса зависи од природе *N-N* хелатног лиганда: присуство ароматичног bpy повећава киселост аква лиганда, док измена en са dach лигандом има веома мали утицај. Ред реактивности испитиваних комплекса за реакцију супституције са 9MeG и 5'-GMP зависи од природе хелатног лиганда **2** (dach) > **1** (en), као и од наелектрисања улазног лиганда (5'-GMP > 9-MeG). Интеракцијом испитиваних рутенијум-tpy комплекса са дериватима гуанина настаје само један монофункционални производ Ru-(N7)DNA.

- Резултати испитивања супституционих реакција два рутенијум(II)-tpy комплекса, [Ru(Cl-tpy)(en)Cl][Cl] (**1**) и [Ru(Cl-tpy)(dach)Cl][Cl] (**2**), са Tu, L-Cys, L-Met, Pz, Tz и Py јасно показују да брзина реакције зависи од природе хелатног лиганда: en комплекс **1** реагује 2 пута брже у односу на dach комплекс **2**. Реактивност изучаваних лиганда опада у следећем низу: Tu > L-Cys > Pz > Tz > Py > L-Met. Негативне вредности за  $\Delta S^\ddagger$  указују на асоцијативни механизам супституције. ДФТ израчунавања указују на јасну предност координације гуанина у односу на координацију тиоестра. У складу са NMR резултатима, реакције комплекса **1** и **2** воде ка формирању тиолато комплекса [Ru(Cl-tpy)(en)(SR)]<sup>+</sup> (**4**) и [Ru(Cl-tpy)(dach)(SR)]<sup>+</sup> (**11**), а затим до оксидације тиолног сумпора везаног за рутенијум(II), формирајући сулфенато комплексе [Ru(Cl-tpy)(en)(RSO)]<sup>2+</sup> (**5**) и [Ru(Cl-tpy)(dach)(RSO)]<sup>2+</sup> (**12**). Разлика у стабилности N2 и N4 производа је поред NMR спектроскопије додатно потврђена и помоћу ДФТ израчунавања.
- Брзина реакције хидролизе [Ru([9]aneS3)(en)Cl][PF<sub>6</sub>] (**1**), [Ru([9]aneS3)(bpy)Cl][PF<sub>6</sub>] (**2**) и [Ru([9]aneS3)(pic)Cl] (**3**) комплекса зависи од природе и наелектрисања бидентатног хелатног лиганда: **1** (en) > **3** (pic) > **2** (bpy).

Ред реактивности испитиваних комплекса за интеракције са 5'-GMP зависи такође од природе хелатног лиганда: **3** (pic) > **2** (bpy) > **1** (en). Интеракцијом испитиваних рутенијум-трита комплекса са дериватима гуанина настаје само један монофункционални производ Ru-(N7)DNA, директно или преко интермедијера. Рендгенска структурна анализа комплекса [Ru([9]aneS3)(en)(9MeG-N7)][PF<sub>6</sub>]<sub>2</sub> (**4**) и [Ru([9]aneS3)(pic)(9MeG-N7)][PF<sub>6</sub>] (**10**) показује да када хелатни лиганд поседује могућност формирања водоничне везе (chel = en), долази до додатне стабилизације стварањем интрамолекуларске водоничне везе између C(6)=O гуанина и NH групе en. Негативне вредности за  $\Delta S^\ddagger$  указују на асоцијативни механизам супституције.

- Ред реактивности испитиваних лиганда у реакцији са рутенијум(II) арена комплексом, [Ru<sup>II</sup>( $\eta^6$ -p-cym)(pydc)Cl], је исти на обе рН вредности: Guo > 5'-GMP > L-His. Испитиван рутенијум(II) арена комплекс је показао већу реактивност на рН = 7,2 у односу на реактивност на рН = 2,5. Негативне вредности за  $\Delta S^\ddagger$  указују да се процес супституције испитиваног комплекса одвија по асоцијативном механизму. Хидролиза [Ru<sup>II</sup>( $\eta^6$ -p-cym)(pydc)Cl] комплекса је веома брза и завршава се за време снимања првог спектра.
- Цитотоксичност [Ru(Cl-tpy)(en)Cl]Cl комплекса према ћелијској линији тумора дебелог црева (CT26) је значајно већа у односу на [Ru(Cl-tpy)(dach)Cl]Cl и [Ru(Cl-tpy)(pic)Cl] комплексе. [Ru(Cl-tpy)(en)Cl]Cl комплекс је показао скоро идентичан ефекат на CT26 ћелији као и цисплатина.

### **ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ**

Презиме и име кандидата: **Ана Рилак Симовић**

Назив завршеног факултета: **Природно-математички факултет, Крагујевац**

Одсек, група, смер: **Хемија**

Година дипломирања: **2009**

Назив докторског студијског програма:

**Докторске академске студије на Природно-математичком факултету у Крагујевцу**

Научно подручје: **Хемија, Неорганска хемија**

Година одбране: **2015**

Факултет и место: **Природно-математички факултет, Крагујевац**

Број публикованих радова: (навести рад који се тражи из члана 9. овог правилника)

## РАДОВИ У КОЈИМА СУ ШТАМПАНИ РЕЗУЛТАТИ ОВЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

### 1. Научни радови објављени у међународним научним часописима

- 1.1. **Ana Rilak, Biljana Petrović, Sanja Grgurić-Šipka, Živoslav Lj. Tešić and Živadin D. Bugarčić,**  
*Kinetics and mechanism of the reactions of Ru(II)-arene complex with some biologically relevant ligands,*  
*Polyhedron*, 2011, **30**, 2339-2344  
DOI: 10.1016/j.poly.2011.06.019, ISSN: 0277-5387, **M22**, IF: 2.057
- 1.2. **Ana Rilak, Ioannis Bratsos, Ennio Zangrando, Jakob Kljun, Iztok Turel, Živadin D. Bugarčić and Enzo Alessio,**  
*Factors that influence the antiproliferative activity of half sandwich Ru<sup>II</sup>-[9]aneS3 coordination compounds: activation kinetics and interaction with guanine derivatives,*  
*Dalton Transactions*, 2012, **41**, 11608-11618  
DOI: 10.1039/c2dt31225e, ISSN: 1477-9226, **M21**, IF: 3.806
- 1.3. **Ana Rilak, Ioannis Bratsos, Ennio Zangrando, Jakob Kljun, Iztok Turel, Živadin D. Bugarčić and Enzo Alessio,**  
*New water-soluble ruthenium(II) terpyridine complexes for anticancer activity: synthesis, characterization, activation kinetics and interaction with guanine derivatives,*  
*Inorganic Chemistry*, 2014, **53**, 6113-6126  
DOI: 10.1021/ic5005215, ISSN: 0020-1669, **M21**, IF: 4.794
- 1.4. **Ana Rilak, Ralph Puchta and Živadin D. Bugarčić,**  
*Mechanism of the reactions of ruthenium(II)polypyridyl complexes with thiourea, sulfur-containing amino acids and nitrogen-containing heterocycles,*  
*Polyhedron*, under review, **M22**

### 2. Саопштења на националним научним конференцијама

- 2.1. **Ana Rilak, Biljana Petrović, Sanja Grgurić-Šipka and Ivanka Ivanovic,**  
*Kinetics of the substitution reactions of some Ru(II/III) complexes with N-donor biologically relevant nucleophiles,*  
48th Meeting of the Serbian Chemical Society,  
Novi Sad, Serbia, April 17-18, 2010, NH04, **M64**
- 2.2. **Ana Rilak, Živadin D. Bugarčić, Ioannis Bratsos, Enzo Alessio and Ennio Zangrando,**  
*Interaction of half sandwich Ru(II) coordination compounds with guanine derivatives,*  
Golden Jubilee Meeting of the Serbian Chemical Society,  
Belgrade, Serbia, June 14-15, 2012, NH01, **M64**

**2.3. Ana Rilak, Živadin D. Bugarčić, Ioannis Bratsos, Enzo Alessio and Ennio Zangrando,**

*New meridional Ru(II) terpyridine complexes: synthesis, characterization, activation kinetics and interaction with guanine derivatives,*

First international conference of young chemists of Serbia,  
Belgrade, Serbia, October 19-20, 2012, HS PP3, **M62**

**3. Саопштења на међународним научним конференцијама**

**3.1. Ana Rilak and Živadin D. Bugarčić,**

*Interaction of Ru(II)-terpyridine complexes with some nitrogen- and sulfur-donor ligands,*

8th International Conference of the Chemical Societies of the South-East European Countries,

Belgrade, Serbia, June 27-29, 2013, BS-Sy P08, **M34**

**3.2. Ana Rilak, Ralph Puchta and Živadin D. Bugarčić,**

*Interaction of Ru(II)-terpyridine complexes with some sulfur- and nitrogen-containing ligands,*

12th European Biological Inorganic Chemistry Conference,  
Zurich, Switzerland, August 24-28, 2014, PO49, **M34**

**4. Стручни рад**

**4.1. Ана Рилак и Живадин Д. Бугарчић,**

*Интеракције комплекса метала платинске групе са биомолекулима. Примена и значај у медицини.*

*Хемијски преглед*, Српско хемијско друштво, 2014, **55**, 30-37.

ISSN: 04406826.

Назив и седиште организације у којој је кандидат запослен: **Природно-математички факултет, Крагујевац**

Радно место: **Истраживач-сарадник**

**ПОТВРЂУЈЕМО ДА КАНДИДАТ ИСПУЊАВА УСЛОВЕ УТВРЂЕНЕ ЧЛ. 30 ЗАКОНА  
О ВИСОКОМ ОБРАЗОВАЊУ И ЧЛ. 48 СТАТУТА УНИВЕРЗИТЕТА  
У КРАГУЈЕВЦУ**

У прилогу вам достављамо: - Извештај комисије о оцени урађене докторске дисертације;  
- Одлуку Наставно-научног већа факултета о прихватању извештаја комисије о урађеној докторској дисертацији

Крагујевац,  
09. 01. 2015. год.



ДЕКАН  
Природно-математички факултет

---

Проф. др Драгослав Никезић