

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ
23.08.2017
03 680/16 - -

Универзитет Крагујевац
М. Јовановић

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

На седници Наставно-научног већа Природно-математичког факултета у Крагујевцу, одржаној 28. 06. 2017. године (број одлуке: 470/XIII-1), предложени смо, а на седници Већа за природно-математичке науке одржаној 12. 07. 2017. године (број одлуке: IV-01-704/15), изабрани смо за чланове Комисије за подношење извештаја за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата за израду докторске дисертације под насловом: **"Синтеза и биолошка активност Rh(III) комплекса са лигандима полиаминополикарбоксилатног типа"** кандидата Марије С. Јеремић, дипломираног хемичара, студента докторских академских студија. На основу података којима располажемо достављамо следећи

ИЗВЕШТАЈ

Комисија се у потпуности слаже са предложеним насловом, предметом и хипотезама докторске дисертације: **"Синтеза и биолошка активност Rh(III) комплекса са лигандима полиаминополикарбоксилатног типа"**.

1. Научни приступ проблему предложеног нацрта докторске дисертације и процена научног доприноса крајњег исхода рада

Прелазни метали и њихови комплекси са различитим лигандима су предмет изучавања многих истраживача деценијама уназад. У мору оваквих једињења значајно место заузимају комплекси који у свом саставу имају лиганде полиаминополикарбоксилатног (АПК) - типа. Ова истраживања су базирана, пре свега, на спектралним особинама наглађених комплекса као и на испитивањима структура ових система, како у кристалним формама тако и у растворима. Међутим, врло неправедно, ова једињења су изостављена када су у питању антитуморска и антимикуробна истраживања, посебно ако се узме у обзир да је велики број прелазних метала (платина, паладијум,

рутенијум, иридијум, родијум, сребро, злато) са неким другим лигандима показао значајну биолошку активност. Тако, на пример, тзв. сендвич комплекси родијума показују изузетну анти туморску активност.

Имајући ово у виду, одлучено је да истраживања буду усмерена управо на комплексе родијума(III) са лигандима АПК - типа. Предложена докторска дисертација би се бавила синтезом, карактеризацијом и биолошким истраживањима нових комплекса која у свом саставу садрже, пре свега, пентадентатне лиганде полиаминополикарбоксилатних киселина. Пошто ови комплекси нису довољно истражени са медицинског и биолошког аспекта, оквир ове дисертације има диверзификациони потенцијал и обећава унапређење метода за синтезу нових комплексних једињења родијума(III), а синтетисани молекули би могли пронаћи значајну улогу у области бионеорганске хемије.

Веза са досадашњим истраживањима

Марија Јеремић је члан групе која се дужи низ година бави синтезом и карактеризацијом хелатних лиганата и њихових комплекса са прелазним металима. Конкретно, ова докторска дисертација представља наставак истраживања у овој области у циљу даљег изучавања комплекса родијума(III) како са структурног, тако и биолошког аспекта. Рад у оквиру ове тезе ће омогућити кандидату континуитет у раду, што и омогућава остваривање циља, тј. детаљније дефинисање резултата у поменутој области истраживања.

2. Образложење предмета, метода и циља који уверљиво упућује да је предложена тема од значаја за развој науке

Предмет, циљеви и хипотезе ове дисертације обухватају следеће:

- ✓ Синтезу полиаминополикарбоксилатних (АПК) лиганата етилендиаминског (Е-АПК) или пропандиаминског (П-АПК) типа.
- ✓ Синтезу комплекса родијума(III) са лигандима етилендиаминског (Е-АПК) и пропандиаминског (П-АПК) типа.
- ✓ Утврђивање састава синтетисаних комплекса на бази резултата елементарне микроанализе.
- ✓ Предвиђање структуре синтетисаних комплекса на бази њихових инфрацрвених, електронских апсорпционих и нуклеарно-магнетних резонантних (^1H и ^{13}C) спектра.

- ✓ Потврђивање структуре синтетисаних комплекса на бази рендгенске структурне анализе, где год је то могуће.
- ✓ Испитивање равнотежа у систему родијум(III) јона са одговарајућим лигандима у воденом раствору.
- ✓ Испитивање биолошке активности *in vitro* синтетисаних једињења применом МТТ теста цитотоксичности и АО/ЕВ флуоресцентне микроскопије
- ✓ Анализа ћелијског циклуса применом методе проточне цитометрије и електрофоретске Вестерн блот анализе.
- ✓ Предвиђање механизма дејства синтетисаних комплекса у биолошким системима на бази резултата експерименталних и теоријских (употреба квантне механике као и молекулске динамике) података.

Методе истраживања

За добијање експерименталних резултата у оквиру ове докторске дисертације користиће се: UV-Vis спектрофотометрија, монодимензионална (^1H , ^{13}C) NMR спектроскопија, IR спектроскопија, елементална анализа и рендгенска структурна анализа, као и метода потенциометријске титрације за испитивање равнотежа у системима.

За испитивање биолошке активности *in vitro* синтетисаних једињења биће примењен МТТ тест цитотоксичности и АО/ЕВ флуоресцентна микроскопија, а за анализу ћелијског циклуса примениће се метода проточне цитометрије и електрофоретска Вестерн блот анализа.

За испитивање електронских особина синтетисаних комплекса биће примењени савремени софтверски пакети и методе попут Gaussian 09, DFT-a, NBO-a итд. За потврду механизма дејства биће примењени софтверски пакети молекулске динамике (AMBER 14 програм).

Оквирни садржај докторске дисертације

У оквиру ове дисертације биће представљени до сада публиковани резултате из ове области, као и значај испитивања. У општем делу ће бити дефинисане све методе које смо у оквиру дисертације примењивали. Даље, у експерименталном делу биће детаљно описан потупак сваке синтезе нових комплекса родијума(III), припреме раствора за испитивање синтетисаних комплекса, као и све примењене експерименталне и теоретске методе. На крају, биће приказани сви резултати којима су окарактерисани синтетисани комплекси, резултати испитивања реакција комплекса у растворима, резултати испитиване *in vitro*

активности и резултати теоријских прорачуна. Сви резултати ће бити детаљно дискутовани.

3. Образложење теме за израду докторске дисертације које омогућава закључак да је у питању оригинална идеја или оригиналан начин анализирања проблема

Комисија закључује да је предложена тема докторске дисертације "**Синтеза и биолошка активност Rh(III) комплекса са лигандима полиаминополикарбоксилатног типа**" кандидата **Марије Јермић** оригинална идеја.

4. Усклађеност дефиниције предмета истраживања, основних појмова, предложене хипотезе, извора података, метода анализе са критеријумима науке уз поштовање научних принципа у изради коначне верзије докторске дисертације

Успех цисплатине као антитуморског агенса подстакла је дизајнирање и израду других клинички корисних комплекса метала. Комплексна једињења Rh(III) су изоелектронска са Ru(II) и Pt(IV) комплексима, који су се показали као значајни антитуморски агенси. Генерално, комплекси Rh(III) су октаедарски и инертни, али ипак многи од њих показују значајну антитуморску и антибактеријску активност. Први подаци о цитотоксичној активности родијум(III) комплекса, $RhCl_3 \cdot 3H_2O$, појавили су се 50 година пре Розенберговог открића цисплатине. Након овог открића, велики број комплекса родијума је синтетисан и антитуморски тестиран. То су, пре свега, били тзв. сендвич-комплекси, док су оваква испитивања неоправдано изостала када су у питању комплекси Rh(III) са лигандима АПК типа.

У овој докторској дисертацији испитиваће се структурне карактеристике синтетисаних комплекса родијума(III) са пентадентатним АПК лигандима најсавременијим експерименталним и теоријским методама. Имајући у виду значај АПК хелатирајућих лиганата са N_2O_3 хромофором као и аналогних комплекса родијума(III), у оквиру ове докторске дисертације испитиваћемо њихову биолошку активност *in vitro*. Сматрамо да ће нам овај део истраживања помоћи у бољем разумевању механизма дејства новосинтетисаних једињења као потенцијалних антитуморских агенаса.

5. Предложени ментор израде докторске дисертације

Институт за хемију Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу је за ментора ове докторске дисертације предложио професора др Зорана Д. Матовића, редовног професора на Природно-математичком факултету у Крагујевцу. Образложење: професор др Зоран Д. Матовић бави се истраживањима из уже научне области Неорганска хемија и до сада има публиковане радове у реномираним научним часописима са SCI листе, као и велики број саопштења на међународним и националним конференцијама. Бави се синтезом комплексних једињења Cu(II), Ni(II), Ru(II), Cr(III), Pd(II), Rh(III), испитивањем електронских особина поменутих комплекса применом савремених електронских пакета. Предмет истраживања су и дизајнирање нових лекова на бази АПК хелатирајућих агенаса у лечењу Вилсонове, Алцхајмерове и сродних неуролошких болести (узрочник Cu(II)) као и испитивања антитуморне активности комплекса Pd(II), Rh(III) и Ru(II). На основу горе наведеног, а имајући у виду циљеве и очекиване резултате ове дисертације, сматрамо да професор др Зоран Д. Матовић испуњава све услове за ментора ове докторске дисертације.

Научна област дисертације

Предложена докторска дисертација припада ужој научној области Неорганска хемија.

Научна област чланова комисије

Чланови комисије се баве истраживањем у области Неорганске хемије. Др Зоран Матовић је редовни професор Природно-математичког факултета у Крагујевцу. Друга два члана комисије, др Верица Јевтић, доцент Природно-математичког факултета у Крагујевцу и др Матија Златар, научни сарадник Института за хемију, технологију и металургију у Београду, објавили су већи број научних радова у најпознатијим часописима са SCI листе.

6. Кратка биографија кандидата

Марија Јеремић рођена је 15. 09. 1984. године у Крагујевцу. Основну и средњу Медицинску школу завршила је у Крагујевцу. На Природно-математички факултет у Крагујевцу, група Хемија, смер заштита животне средине, уписала се 2004/05. године, где је и дипломирала, децембра 2010. године, са просечном оценом 9.09. Дипломски рад под називом *"Синтеза и карактеризација Ni(II) комплекса са несиметричним пентадентатним 1,3-пропандиамин-N, N, N'-триацетато лигандом"* одбранила је

децембра 2010. године код професора др Зорана Д. Матовића са оценом 10. Докторске студије, смер Неорганска хемија, на Природно-математичком факултету у Крагујевцу уписала је школске 2010/11. Ангажована је на пројекту ИИИ 41010 који финансира Министарство науке од 01. 01. 2011. у својству истраживача-приправника у периоду од 2011-2013, а затим као истраживач-сарадник од 2013 до данас. Активно се бави научно-истраживачким радом у области неорганске хемије. Њена истраживања обухватају синтезу и карактеризацију нових комплекса Rh(III) са полиаминополикарбоксилатним лигандима, као и испитивање њихове биолошке активности. Како су синтетисана једињења углавном нова, њиховој карактеризацији (физички и спектроскопски подаци, испитивања у растворима и биолошка активност) посвећује неопходну пажњу. Марија Јеремић је до сада објавила три научна рада у познатим часописима међународног значаја (сва три рада из категорије **M22**), једно саопштење на међународној научној конференцији штампано у изводу (**M34**) и два саопштења на националним научним конференцијама штампана у изводу (**M64**). До сада је водила вежбе из предмета Основи хемије, Индустријски загађивачи и Методе санације хемијских акцидената.

7. Преглед научно-истраживачког рада кандидата

На основу података датих у оквиру тачке 6, као и на основу личног познавања кандидата сматрамо да је кандидат Марија Јеремић у досадашњем раду показала интересовање, способност и самосталност за научно-истраживачки рад. Кандидат говори и пише на енглеском језику, што је неопходно за научни рад.

Објављени радови кандидата:

7.1. Радови објављени у међународним часописима

Категорија M22

7.1.1. Marija S. Jeremić, Hubert Wadepohl, Vesna V. Kojić, Dimitar S. Jakimov, Ratomir Jelić, Suzana Popović, Zoran D. Matović and Peter Comba

"Synthesis, structural analysis, solution equilibria and biological activity of rhodium(III) complexes with a quinque dentate polyaminopolycarboxylate" *RSC Advances*, 7, 5282-5296 (2017). ISSN: 2046-2069.

7.1.2. Zoran D. Matović, Marija S. Jeremić, Ratomir M. Jelić, Matija Zlatar, Ivan Ž. Jakovljević

“Configurational, LFDFT and NBO analysis of chromium(III) complexes of edta-type ligands” *Polyhedron*, 55, 131-143 (2013). ISSN: 0277-5387.

7.1.3. Svetlana Belošević, Miorad M. Vasojević, Marija S. Jeremić, Auke Meetsma & Zoran D. Matović

“Preparation, configurational and DFT-NBO analysis of nickel(II) complexes with edta-type ligands containing six-membered backbone ring: Crystal structure of [Ni(H₂O)₆][Ni(1,3-pdta)]·2H₂O” *Journal of Coordination Chemistry*, 66, 1730-1745 (2013). ISSN: 0095-8972.

7.2. Радови саопштени на међународним конференцијама

Категорија М34

7.2.1. Marina Ćendić, Maja B. Đukić, Emina M. Mrkalić, Marija S. Jeremić, Zoran D. Matović
“Upravljanje komunalnim i industrijskim otpadom na teritoriji grada Kragujevca”, The 6th symposium chemistry and environmental protection – ENVIROCHEM 2013 Vršac, Serbia, p154-155, ISBN: 978-86-7132-052-8.

7.3. Радови саопштени на домаћим конференцијама

Категорија М64

7.3.1. Marija Jeremić, Peter Comba, Hubert Wadepohl,
“Synthesis and crystal structure of *cis*-equatorial-sodium (ethylenediamine-*N,N,N'*-triacetato)chloridorhodate(III) monohydrate, Na[RhCl(ed3a)]·H₂O”, XXI Конференција СКД - 21st Conference of the Serbian crystallographic society, 2014, Užice, Serbia, p76-77, ISBN: 978-86-912959-1-2.

7.3.2. Marija Jeremić, Zoran Matović, Emina Mrkalić, Peter Comba, Hubert Wadepohl
“Synthesis and crystal structure of *cis*-equatorial-aquaethylenediamine-*N,N,N'*-triacetatorhodium(III) monohydrate, [Rh(ed3a)H₂O]xH₂O”
XXII Конференција СКД - 22nd Conference of the Serbian crystallographic society, 2015, Smederevo, Serbia, p52-53, ISBN: 978-86-912959-2-9.

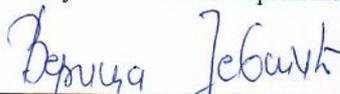
ЗАКЉУЧАК

На основу свега изложеног комисија закључује да је предложена тема докторске дисертације „Синтеза и биолошка активност Rh(III) комплекса са лигандима полиаминополикарбоксилатног типа“ оригинална и значајна са научне тачке гледишта. Такође, сматрамо да кандидат **Марија Јеремић** испуњава све услове за успешан рад и реализацију наведене теме.

Комисија



-
1. др Зоран Д. Матовић, редовни професор, **ментор рада**
Природно-математички факултет, Универзитет у
Крагујевцу
Ужа научна област: Неорганска хемија



-
2. др Верица Јевтић, доцент, **председник комисије**
Природно-математички факултет, Универзитет у
Крагујевцу
Ужа научна област: Неорганска хемија



-
3. др Матија Златар, научни сарадник, **члан комисије**
Институт за хемију, технологију и металургију,
Универзитет у Београду
Ужа научна област: Хемија