

Наставно-научном већу Универзитета у Београду - Хемијског факултета

Молим Наставно-научно веће Универзитета у Београду – Хемијског факултета да ми одобри пријаву теме докторске дисертације под називом:

„ Нови мононуклеарни комплекси платине(II) са N, O - донорским лигандима и хетеронуклеарни комплекси платине(II) и цинка(II) са N - донорским лигандима: испитивање антитуморске активности и интеракција са биомолекулима „

Образложење теме:

1. Научна област: Хемија

Ужа научна област: Општа и неорганска хемија

2. Предмет научног истраживања

Дисертација је заснована на синтези, структурној карактеризацији и испитивању биолошких својстава нових платинских и хетерометалних комплекса.

Први део истраживања фокусиран је на синтезу нових Pt(II) комплекса са Schiff-овим базама бензофенонског типа и испитивање њихових физичко-хемијских и фармакокинетичких својстава. Добијени резултати показују да координација лиганда преко иминског азота и фенолног кисеоника доводи до стабилних квадратно-планарних структура, док промена структуре лиганда значајно утиче на киселинско-базна својства, липофилност, стабилност у биолошким условима и способност везивања за биомолекуле. ADMET анализа додатно указује да координација метала може систематски модификовати фармакокинетички профил ових једињења.

Други део истраживања обухвата синтезу и проучавање хетерометалних Pt–Zn комплекса са мостним азотним лигандима и терпиридинским дериватима, при чему је показано да супституција у структури лиганда значајно утиче на стабилност комплекса, њихову интеракцију са биомолекулима и антиоксидативни потенцијал у заштити ДНК. Ови резултати указују на значај фино подешене координационе сфере у регулисању биолошке активности металних комплекса.

3. Основне хипотезе

Развој нових металних комплекса са потенцијалном биолошком активношћу представља један од најзначајнијих праваца савремене бионеорганске хемије.

Посебну пажњу привлаче комплекси платине, чија се структура и реактивност могу прецизно модификовати избором лиганда и координационог окружења, што омогућава контролу њихових физичко-хемијских и фармаколошких својстава.

Schiff-ове базе представљају важну класу органских лиганата насталих кондензацијом примарних амина са карбонилним једињењима, које карактерише азометинска ($-C=N-$) функционална група као разноврсно донорно место. Од њиховог открића које је 1864. године извео Hugo Schiff [1], оне привлаче значајну пажњу у координациој хемији због једноставне синтезе, структурне флексибилности и способности да стабилизују широк опсег оксидационих стања метала [2]. Комплекси прелазних метала са Schiff-овим базама, нарочито они са Cu(II), Ni(II), Zn(II), Co(II), Pd(II) и Pt(II), широко су проучавани јер ови метали граде стабилне хелате који често испољавају значајна биолошка и каталитичка својства [3]. Структурне модификације лиганда омогућавају фино подешавање липофилности, реактивности и уноса у ћелију, чиме се побољшава биорасположивост и селективност према малигним ћелијама [4]. Увођење различитих алкил супституената (пропил и бутил) и функционалних група у бензофенонски скелет очекује се да модификује стерну и електронска својства лиганата, чиме се утиче на стабилност и биолошки потенцијал добијених платина(II) комплекса. Поред тога, електрон-донорске (метокси) и електрон-акцепторске (хлоро) групе могу значајно утицати на афинитет везивања за ДНК и цитотоксично понашање [5,6].

Цинк(II) је биоесенцијални јон прелазног метала који има важну улогу у бројним биолошким процесима, као што су раст и одумирање организама, синтеза ДНК, експресија гена, функција имуног система, ензимске реакције, синтеза протеина, зарастање рана и нека обољења, као што је инфламаторна болест црева [7]. Хетерометални комплекси јона Pt(II) и Zn(II) дизајнирани су са циљем побољшања антиканцерогених својстава металних лекова, имајући у виду значајну улогу цинка(II) у биолошким процесима [8]. Хипотеза да укључивање два различита јона метала у истој молекули може побољшати антитуморску активност већ је потврђена. Серија хетерометалних комплекса злата(I) и платине(II) са новим биридиламин-фосфинским лигандом показује антипроферативна својства *in vitro* у хуманим канцерским ћелијама у распону активности цисплатина или чак већу [9], док хетерометални комплекси засновани на Ru(II) и Re(I) јединицама показују већу антиканцерогену активност од цисплатина и одређену селективност према канцерским ћелијама у односу на нормалне ћелије [10].

4. Циљ истраживања и очекивани резултати

Истраживања ове докторске дисертације обухватиће синтезу, структурну карактеризацију и биолошку процену нових платинских и хетерометалних Pt(II)–

Zn(II) комплекса са Schiff-овим базама и полидентатним азотним лигандима, уз испитивање утицаја структуре лиганда и координационог окружења метала на стабилност, реактивност и биолошку активност једињења. Посебан фокус је на утврђивању односа структура–активност кроз проучавање физичко-хемијских својстава, интеракција са биомолекулима (ДНК и протеини), фармакокинетичких параметара и цитотоксичности.

Очекује се добијање стабилних и структурно добро дефинисаних комплекса чија ће својства зависити од електронских и стерних ефеката лиганда, као и присуства другог металног јона. Предвиђа се да модификација лиганда и увођење Zn(II) могу утицати на липофилност, стабилност у биолошким условима, интеракцију са биомолекулама и потенцијалну селективност према туморским ћелијама. Резултати треба да допринесу разумевању утицаја структуре на биолошко деловање металних комплекса и поставе основу за рационалан дизајн нових платинских антиканцерогених агенаса са побољшаним фармаколошким својствима.

5. Методе истраживања

Истраживање обухвата синтезу, физичко-хемијску и структурну карактеризацију нових лиганада и њихових платинских и хетерометалних комплекса, као и процену њихових биолошких својстава. Синтеза лиганада и комплекса изводи се стандардним методама координационе хемије, уз контролу стехиометрије и реакционих услова. Добијена једињења карактеришу се елементалном анализом и спектроскопским техникама (UV–Vis, FT–IR и NMR), док се молекулска структура и геометрија комплекса потврђују рендгенском кристалографијом, где је применљиво. Киселинско-базна својства и стабилност комплекса испитују се спектрофотометријским титрацијама и одређивањем pK_a вредности. Интеракције са биолошки релевантним молекулима проучавају се спектроскопским методама и моделним системима који укључују ДНК, протеине и биотиоле. Фармакокинетички параметри процењују се применом *in silico* ADMET анализа и молекулског докинга ради предвиђања стабилности, липофилности и могућих механизма деловања. Биолошка активност комплекса испитује се *in vitro* тестовима, укључујући процену цитотоксичности на одабраним ћелијским линијама, антиоксидативног потенцијала и способности заштите ДНК од оксидативних оштећења. Добијени резултати статистички се обрађују ради утврђивања односа структура–активност.

6. Литература

[1] Н. Schiff, Ann. Chem. Pharm. 131 (1864) 118–119.
<https://doi.org/10.1002/jlac.18641310113>

- [2] N. Raman, S.J. Raja, A. Sakthivel, *J. Chem. Sci.* 135 (2023) 45.
<https://doi.org/10.1007/s12039-023-02194-8>
- [3] J. Dinda, S. Banerjee, S. Das, *Coord. Chem. Rev.* 493 (2025) 215499.
<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2024.215499>
- [4] S. Mondal, S. Mukherjee, P. Paul, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 73 (2023) 130958.
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2023.130958>
- [5] S. Choi, S.K. Chang, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (1999) 545–550.
<https://doi.org/10.1039/A807841G>
- [6] C.X. Zhang, S.J. Lippard, *Curr. Opin. Chem. Biol.* 7 (2003) 481–489.
[https://doi.org/10.1016/S1367-5931\(03\)00080-7](https://doi.org/10.1016/S1367-5931(03)00080-7)
- [7] T. V. Soldatović, E. Selimović, N. Milivojević, M. Jovanović, B. Smit, *Appl. Organomet. Chem.* 2020, 1, aoc5864.
- [8] T. V. Soldatović, B. Smit, E. M. Mrkalić, S. Lj. Matic, R. M. Jelić, M. C. Serafinović, N. Gligorijević, M. Cavić, S. Arandjelović, S. Grgurić-Sipka, *J. Inorg. Biochem.* 2023, 240, 112100.
- [9] M. Wenzel, E. Bigaeva, P. Richard, P. Le Gendre, M. Picquet, A. Casini, E. Bodio, *J. Inorg. Biochem.* 2014, 141, 10.
- [10] X. Ma, J. Lu, P. Yang, B. Huang, R. Li, R. Ye, *Front. Chem.* 2022, 10, 890925.