

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
ХЕМИЈСКОГ ФАКУЛТЕТА,
УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ**

Предмет: Извештај Комисије за преглед и оцену докторске дисертације

Одлуком Наставно-научног већа Хемијског факултета Универзитета у Београду бр. 273/2 одржаној 09. 03. 2017. године именовани смо у Комисију за преглед и оцену докторске дисертације **Иване (Стојан) Ђорђевић**, дипломираног хемичара, истраживача-сарадника при Центру за хемију, ИХТМ-а на Универзитету у Београду, пријављене под насловом:

**" Рачунарско моделовање октаедарских комплекса хрома(III) и кобалта(III):
структурни, електронски и спектроскопски аспекти "**

Пошто смо поднели дисертацију прегледали, подносимо Наставно-научном већу следећи:

ИЗВЕШТАЈ

А. Приказ садржаја дисертације

Докторска дисертација Иване Ђорђевић под наведеним насловом написана је на 133 страна А4 формата (проред 1,5), садржи 17 слика, 73 табеле (од тога 25 у Прилогу). Рад обухвата следећа поглавља: 1. Увод (6 стране), 2. Молекулско моделовање (17 страна), 3. Резултати и дискусија: ММ моделовање хром(III) комплекса (45 стране), 4. Резултати и дискусија: QM моделовање кобалт(III) комплекса (27 стране), 5. Закључак (3 страна), 6. Литература (19 страна, 288 цитата) и 7. Прилог (16 страна). Поред наведеног, рад садржи Извод на српском и енглеском језику, садржај и биографију кандидата.

У **Уводу** је наведен веома сажет и концизан осврт на биолошки релевантне хром(III) и кобалт(III) комплексе. Такође су наведени биомолекули у чији састав улазе ови метали прелазне серије. Истакнуто је који су хром(III) комплекси највише проучавани по питању позитивног утицаја у метаболизму угљених хидрата. Такође је дата кратка анализа досадашњих открића везаних за структуру олигопептида хромодулина, тиосемикарбазона и њихових комплекса са прелазним металима.

У поглављу **Молекулско моделовање** дате су основе примењених теоријских метода за моделовање молекулских система.

Поглавље **Резултати и дискусија: ММ моделовање хром(III) комплекса**, садржи преглед резултата молекулско-механичког моделовања хром(III) комплекса. Првенствено је развијено поље сила за edta-типа комплекс хрома(III) и урађена је комплетна анализа конформационог простора, уз анализу репродуктивности структурних и спектралних података. Затим је тестирана RESP (**R**estrained **E**lectrostatic **P**otential) метода како би се утврдило да ли је поуздан избор за оптимизацију поља сила нове генерације за хром(III) комплексе. У следећим засебним одељцима, приказани су и дискутовани резултати процедуре генерисања параметара поља сила. Завршни одељци садрже резултате валидације новоразвијеног поља сила за биолошки активне хром(III) комплексе и процену слагања експерименталних и израчунатих структурних података и вибрационих фреквенција. У оквиру ММ приступа, укупно је моделовано 22 хром(III) комплекса.

Поглавље **Резултати и дискусија: QM моделовање кобалт(III) комплекса**, описује квантно-механичког моделовања кобалт(III) комплекса са NNS-, NNSe-, NNO- и NNN-донорским семикарбазонима и њиховим дериватима. Урађена је процена утицаја 9 функционала и 4 базис сета на квалитет репродукције и предвиђања структурних параметара кобалт(III) комплекса. У наставку тезе су детаљно анализирани електронске особине ових комплекса на основу TD-DFT израчунатих UV-Vis спектра, као и реактивност испитиваних комплекса применом Fukui функција. У оквиру QM приступа, укупно је моделовано 15 кобалт(III) комплекса.

У поглављу **Закључак** кандидаткиња је сумирала и прокоментарисала резултате добијене у оквиру докторске дисертације.

Наведена **Литература** обухвата радове из области истраживања (288 цитата) и исцрпно покрива све делове дисертације.

У **Прилогу** су дати додатни теоријски подаци добијени у оквиру проучавања описаних у поглављу Резултати и дискусија.

Б. Кратак опис постигнутих резултата

У овој докторској дисертацији први део посвећен је развоју новог поља сила за комплексе хрома(III) уз примену парцијалних атомских шаржи израчунатих на основу електронске густине молекула. Овај модел-систем примењивао се за карактеризацију структурних, конформационих и спектроскопских особина биолошки активних комплекса хрома(III) са пиколинском, никотинском и салицилном киселином, као и са различитим аминокиселинама. Да би се ово постигло извршено је прелиминарно испитивање CFF алгоритма на модел-једињењу изомерног $[\text{Cr}(\text{edda})(\text{acac})]$ (edda = етилендиамин-N,N'-диацетат, acac = ацетилацетонат) комплекса. Показано је да се фитовањем параметара поља сила наспрам структурних података и вибрационих фреквенција добија побољшано поље сила (VOFF- **V**ibrationally **O**ptimized **F**orce **F**ield) које је поред репродукције структура и енергетике edta-типа комплекса хрома(III) у стању да значајно допринесе разјашњењу стереохемије, као и да репродукује опажене вибрационе фреквенције. Тако је оптимизација геометрија за серију комплекса $[\text{Cr}(\text{NH}_3)_5\text{X}]^{2+}$ (X = F, Cl, Br и I) урађена применом нових VOFF параметара и упоређивана са доступним кристалографским подацима и експерименталним вибрационим фреквенцијама. Поред доброг слагања за цео спектрални опсег фреквенција, уочљива је тенденција смањења положаја Cr–X истежуће вибрације са повећањем масе халогеног атома X, а која је такође присутна код експерименталних вредности. Даље, на основу добијених резултата испитиваних

$[\text{Cr}(\text{NH}_3)_5\text{X}]^{2+}$ комплекса коришћењем новог поља сила може се закључити да разлике у ESP парцијалним наелектрисањима између аксијалних и екваторијалних аминских лиганда омогућавају једноставан и директан начин инкорпорације *trans*-утицаја приликом молекулско-механичког моделовања координационих једињења, а који се манифестује у очекиваном издужењу/скраћењу метал-лиганд веза. На основу поређења експерименталних и израчунатих структурних и спектроскопских података за $[\text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$ комплекс, може се констатовати висок степен слагања. У завршној фази генерисања параметара за развој VOFF поља сила моделован је *tris*(глицинато)хром(III) комплекс $[\text{Cr}(\text{gly})_3]$ (gly = глицинат). Овде је слагање VOFF и DFT резултата у погледу одређивања врсте вибрација, потврдило да поље сила правилно репродукује вибрационе фреквенције. Валидација поља сила урађена је даље на серији биолошки активних Cr(III) комплекса. Ови комплекси садрже различите лигаторе попут пиколинске, лимунске и салицилне киселине, као и аминокиселину аланин. У свим случајевима добијено је добро слагање са доступним експерименталним подацима.

У другом делу ове дисертације проучаване су електронске особине комплекса кобалта(III) са тио- и селеносемикарбазонима, које у великој мери утичу на њихову биолошку активност. У оквиру квантно-хемијских прорачуна урађена је процена постојећих DFT метода на основу експерименталних података и примена одабраних модела за оптимизацију геометрија, проучавање d-d прелаза и других електронских особина. У овом поглављу детаљно су анализиране електронске особине кобалт(III) комплекса са NNS-, NNSe-, NNO- и NNN-донорским лигандима. Применом TD-DFT методе израчунати су UV-Vis спектри и одређени су главни доприноси $\pi \rightarrow \pi^*$ и d-d прелазима. На основу вредности за осцилатор јачине, констатовано је присуство прелаза преноса наелектрисања, опажено у експерименталних спектрима. Код ових комплекса, промене NNN-донорског лиганда NNO-, NNS- и NNSe-лигаторима, доводе до померања апсорпционих максимума ка већим таласним вредностима. Такође, приликом супституције пиридинског лиганда, његовим кондензованим дериватима, апсорпциони максимуми се померају ка већим вредностима. Највећу стабилизацију лигандног поља имају NNO-, а најслабије лигандо поље испољавају кондензовани деривати пиридинског NNSe-лигатора.

У завршном делу процењивана је реактивност кобалт(III) комплекса применом Fukui функција. За израчунавање кондензованих облика Fukui функција и дуалног дескриптора тестиран је утицај функционала и примењене методе популационе анализе.

Показано је да вредност Fukui функција у оквиру сваке од примењених метода за израчунавање наелетрисања, не показују статистички значајна одступања применом различитих функционала, док се главна разлика између Mulliken-овог и NBO пристуда испољила на умањеним вредностима f^+ функција и дуалног дескриптора Δf код примене Mulliken-ове методе. Анализом вредности Fukui функција и дуалног дескриптора, израчунатих применом NBO пристуда, урађена је процена реактивних центара за кобалт(III) комплексе.

В. Упоредна анализа резултата кандидата са подацима из литературе

Прве студије које се баве биолошком активношћу хрома забележене су 1950-тих година. И поред тога што је у најранијим биохемијским студијама, хром(III) идентификован као саставни део протеина под називом фактор толеранције на глукозу (Glucose Tolerance Factor, GTF), улога овог метала у биолошким системима и даље је неразјашњена.

У биолошким системима Cr(III) формира велике молекуле попут тернарних комплекса са аминокиселинама и протеинима које ћелија тешко апсорбује. Сматра се да хром у тровалентном оксидационом стању има значајну улогу за правилан метаболизам угљених хидрата и липида. Хром(III) комплекси са органским лигандима се боље апсорбују од неорганских хром(III) једињења. Како лиганди имају значајан утицај, нови Cr(III) комплекси се континуирано истражују, са циљем проналаска лигатора који би побољшали перформансе, у смислу веће био-активности и биорасположивости, а снижене токсичности Cr(III) комплекса. Комплекс хрома(III) са пиколинском киселином, највише је проучаван због свог позитивног утицаја у метаболизму угљених хидрата. Такође, повољан утицај у метаболизму угљених хидрата и липида утврђен је за комплексе хрома(III) са ниацином, салицилном, лимунском, јабучном, и пропионском киселином, као и за хром(III) комплексе са аминокиселинама попут хистидина, метионина, глицина. На основу истраживања о транспорту Cr(III), позната су само два биомолекула која везују Cr(III) јон - трансферин и олигопептид хромодулин (такође се назива и Low-molecular-weight chromium-binding substance, LMWCr). Захваљујући спектроскопским студијама данас се значајно више зна о структури и улози хромодулина. Значајне информације о везивању јона хрома за C- или N-крај пептида, као и утврђивање који аминокиселински

остаји координују хром(III) јон могу се добити на основу инфрацрвене (IR) спектроскопије.

За координациону преферентност Cr(III) јона важи октаедарско окружење, што отежава карактеризацију биолошких врста чији је хром саставни део. Такође, спектроскопска карактеризација (UV-VIS, Ramman, NMR, Mossbauer) хром(III) комплекса је проблематична због његове d^3 електронске конфигурације и парамагнетичне природе. И поред ових потешкоћа, неупоредиво је већи број експерименталних у односу на број теоријских радова који би у великој мери могли да допринесу карактеризацији и разјашњењу улоге ових биоактивних комплекса. Последњих година, приметан је сталан развој и усавршавање молекулско механичких (ММ) модела, који су погоднији за моделовање великих система. На жалост, скроман је број поља сила са детаљнијим разматрањем координационог окружења у оним структурама које садрже атом(е) прелазног метала, што овој дисертацији поред актуелности даје и извесну дозу оригиналности. У оквиру ове докторске дисертације развијено је ново поље сила које је омогућило карактеризацију биолошки активних комплекса Cr(III). Прелиминарно испитивање CFF алгорита урађено је на модел-једињењу изомерног [Cr(edda)(acac)] комплекса и показано је да се фитовањем параметара поља сила на основу структурних података и вибрационих фреквенција добија побољшано поље сила (VOFF) које је поред репродукције структура и енергетике edta-типа комплекса хрома(III) у стању да значајно допринесе разјашњењу стереохемије, као и да репродукује опажене вибрационе фреквенције. За примену нових параметара атомских наелектрисања и реоптимизацију осталих параметара CFF поља сила, одабрана је серија комплекса [Cr(NH₃)₅X]²⁺ (X = F, Cl, Br и I). Добијени структурни резултати су упоређивани са 57 доступних кристалних структура, и добијено је одлично слагање. Валидација поља сила урађена је даље на серији биолошки активних Cr(III) комплекса. Ови комплекси садрже различите лигаторе попут пиколинске, лимунске и салицилне киселине, као и аминокиселине аланина. У свим случајевима добијено је добро слагање са доступним експерименталним подацима. Наведени резултати дисертације су како фундаменталног тако и од примењеног значаја (примера ради, оптимизација CFF поља сила за комплексе прелазних метала представља фундаментални допринос развоју CFF-а, а истовремено и драгоцену помоћ свима који примењују молекулско моделирање у проучавању сличних структура).

Иако кобалт има кључну улогу у многим важним биолошким функцијама и способност координације лиганата у активним местима ензима, комплекси кобалта нису

детаљно проучавани као потенцијални фармацеутски производи. Комплекси кобалта(III) и N,O лигатора, деривата Schiff-ових база, пронашли су примену као антибактеријски или антивирусни агенти. Познати, а можда и једини терапеутик на бази кобалта који је доспео до клиничких испитивања је Doxovir, комплекс Co(III) јона и Schiff-ове базе, који се показао ефикасан у борби против вируса херпеса, отпорног на лекове. С обзиром на мали број теоретских студија како слободних лиганата, тако и њихових Co(III) комплекса, посебна пажња је у овој тези посвећена проналаску адекватног модела за тачан опис структурних параметара ових комплекса. Експериментално је окарактерисано само неколико кобалт(III) комплекса са селеносемикарбазонима. У овој докторској дисертацији применом модерних DFT метода омогућено је успешно предвиђање структурних, спектроскопских и електронских својстава основног стања комплекса Co(III). Поред тога, на основу TD-DFT прорачуна било је могуће стећи детаљнији увид у природу екситованих стања комплекса и боље разумевање електронских апсорпционих спектра, који су носиоци битних информација о електронским својствима и реактивности комплекса. Реактивност кобалт(III) комплекса је проучавана уз коришћење Fukui функција f које пружају информације о атомима у молекулу који испољавају повећану тенденцију или да изгубе или да прихвате електроне. У свим испитиваним комплексима реактивност селена и сумпора доминантна је у односу на кисеоник и азот. Ови резултати су у сагласности са доступним литературним подацима.

Г. Објављени радови који чине део докторске дисертације

Научни радови публиковани у врхунском међународном часопису M₂₁

Jong-Ha Choi, Svetozar R. Niketić, **Ivana Djordjević**, William Clegg, Ross Harrington, "*Crystal structure and conformational analysis of s-cis-(acetylacetonato)(ethylenediamine-N,N'-diacetato)chromium(III)*", Journal of Molecular Modeling (2012), **18**, 2135-2146. DOI: 10.1007/s00894-011-1185-2. (Computer Science, Interdisciplinary Applications 24/100, IF₂₀₁₂=1,984)

Научни радови публиковани у међународном часопису M₂₃

I. S. Djordjević, J. Vukašinović, T. R. Todorović, N. R. Filipović, M. V. Rodić, A. Lolić, G. Portalone, M. Zlatović, S. Grubišić, "Synthesis, structures and electronic properties of Co(III) complexes with 2-quinolinecarboxaldehyde thio- and selenosemicarbazone: a combined experimental and theoretical study", Journal of the Serbian Chemical Society, (2017), DOI: 10.2298/JSC170412062D. (Chemistry, Multidisciplinary 120/163, IF₂₀₁₅=0,970)

Ivana Djordjević, Sonja Grubišić, Miloš Milčić, Svetozar Niketić, "Derivation of a new set of force field parameters for ammine complexes of chromium(III) containing halogeno ligands: modelling the trans-influence of halogenido ligands", Journal of the Serbian Chemical Society (2015), 80, 329-342. DOI:10.2298/JSC030914105D. (Chemistry, Multidisciplinary 120/163, IF₂₀₁₅=0,970)

Ivana Djordjević, Svetozar R. Niketić, "Atomic partial charges for mixed chloroammine chromium(III) complexes fitted to the molecular electrostatic potential", Computational and Theoretical Chemistry (2012), **1001**, 20-25. DOI: 10.1016/j.comptc.2012.10.013. (Chemistry, Physical 95/139, IF₂₀₁₄=1,545)

Саопштења са националних скупова штампана у изводу M₆₄

Ivana Djordjević, Svetozar R. Niketić, "Partial atomic charges fitted to the molecular electrostatic potential. A case of coordination compounds", 50. JUBILARNO SAVETOVANJE SRPSKOG HEMIJSKOG DRUŠTVA, Program i kratki izvodi radova (2012), NH-P7, 79, Beograd, Srbija, 2012.

Ivana Djordjević, Svetozar R. Niketić, "Kristalna i molekulska struktura [Cr(edda)(acac)] kompleksa" 17. KONFERENCIJA SRPSKOG KRISTALOGRAFSKOG DRUŠTVA, Izvodi radova (2010), 46-48, Ivanjica, Srbija, 2010.

Д. Закључак

Комисија је на основу детаљног прегледа докторске тезе Иване Ђорђевић под насловом: "Рачунарско моделовање октаедарских комплекса хрома(III) и кобалта(III): структурни, електронски и спектроскопски аспекти", закључила да је кандидат детаљним и систематичним проучавањем физичко-хемијских особина биолошки активних координационих комплекса хрома(III) и кобалта(III) дао значајан допринос развоју области рачунарске хемије и примени код биолошки активних једињења.

Као важан резултат овог рада можемо издвојити успешну оптимизују новог поља сила за координација једињења хрома(III). Развој оваквог модел-система омогућио је проучавање и карактеризацију биолошки активних комплекса хрома(III), а како постоји мали број молекулско-механичких модела за симулацију координационих једињења метала, такође би ново поље сила значајно допринело напредку у области емперијског молекулског моделовања.

Поред наведеног, кандидаткиња је успешно урадила детаљну теоријску анализу комплекса кобалата(III) са тиосемикарбазонским и селеносемикарбазонским лигандима, чији би резултати понудили одговоре на потенцијално постојање корелације између структуре и активности и убрзали проучавање сличних система. Из ове докторске дисертације проистекла су четири рада, од тога један у врхунском међународном часопису (M21 категорије) и три у међународним научним часописима (M23 категорије), као и два саопштења на скупу националног значаја.

На основу свега изложеног, Комисија сматра да су испуњени сви услови да се поднета докторска дисертација **Иване (Стојан) Ђорђевић** под насловом: "Рачунарско моделовање октаедарских комплекса хрома(III) и кобалта(III): структурни, електронски и спектроскопски аспекти", прихвати као докторска теза у научној области Општа и неорганска хемија, чиме кандидат остварује услове за стицање академског степена и звања **доктор наука - хемијске науке**.

На основу тога, предлажемо Наставно-научном већу Хемијског факултета да се кандидату **Ивани (Стојан) Ђорђевић** одобри одбрана докторске дисертације под наведеним насловом.

Комисија:

1. др Соња Грубишић, виши научни сарадник
ИХТМ, Универзитет у Београду

ментор

2. др Марио Златовић, ванредни професор
Хемијски факултет, Универзитет у Београду

ментор

3. др Милош Милчић, ванредни професор
Хемијски факултет, Универзитет у Београду

4. др Ненад Филиповић, доцент
Пољопривредни факултет, Универзитет у Београду

5. др Наталија Половић, ванредни професор
Хемијски факултет, Универзитет у Београду

У Београду

_____ године