

## NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU

### UNIVERZITETA U BEOGRADU - HEMIJSKOG FAKULTETA

Na redovnoj sednici Nastavno-naučnog veća Univerziteta u Beogradu-Hemijskog fakulteta, održanoj 10. oktobra 2013. godine, određeni smo u Komisiju za pregled i ocenu doktorske disertacije **mr Tatjane J. Kop**, diplomiranog hemičara, istraživača-saradnika Instituta za hemiju, tehnologiju i metalurgiju-Centra za hemiju u Beogradu, prijavljene i odborene pod naslovom: "**Sinteza i ispitivanje morfoloških, elektrohemijskih i antioksidativnih osobina premošćenih bis-pirolidinskih derivata fulerena C<sub>60</sub>**". Po pregledu podnete doktorske disertacije, podnosimo Nastavno-naučnom veću sledeći

### IZVEŠTAJ

#### A. Prikaz sadržaja disertacije

Doktorska disertacija mr Tatjane J. Kop, napisana na 185 strana, podeljena je na sledeća poglavlja: **Uvod** (2 strane), **Opšti deo** (44 strane), **Rezultati i diskusija** (43 strane), **Eksperimentalni deo** (39 strana), **Zaključak** (2 strane), **Zaključak na engleskom jeziku – Conclusion** (2 strane), **Literatura** (12 strana), **Spisak priloga sa priložima** (41 strana) i **Biografija** (1 strana). Pored navedenog, disertacija sadrži **Rezime** na srpskom i engleskom jeziku (po 2 strane), **Sadržaj** i **Zahvalnicu**, a na samom kraju priložene su i obavezne strane koje sadrže Izjavu o autorstvu, Izjavu o istovetnosti štampane i elektronske verzije dokorskog rada i Izjavu o korišćenju. Teza u glavnom delu teksta sadrži 17 shema, 51 sliku, 10 tabela i 145 literaturnih navoda. **Prilozi** (25 priloga) su sačinjeni od 11 tabela, 54 NMR spektra i 4 slike.

U **Uvodu** kandidat definiše temu doktorske disertacije ukazujući na potrebu za višestrukum derivatizacijom fulerenskog jezgra i daje kratak sadržaj teze kroz poglavlja.

U **Opštem delu** opisani su struktura svojstva fulerena C<sub>60</sub>, osnove njegove reaktivnosti i dat je opsežan pregled literature vezane za reakcije biscikloadicija. Regiokontrola pri bisadicijama postignuta je upotrebom premošćenih supstrata kod kojih se zahvaljujući templatnom efektu mosta postiže dirigovano usmeravanje reaktivnih podjedinica na fulerensko jezgro. U ovim reakcijama po efikasnosti i selektivnosti prednjači Bingel-ova [2+1]cikloadicija, dok je u Prato-voj [3+2]cikloadiciji stepen selektivnosti niži. U daljem prikazu literature dat je pregled antioksidativnog, antimikrobnog i antitumorskog dejstva derivata fulerena, kao i njihova zavisnost od strukturnih faktora. Takođe, opisane su elektrohemijske i morfološke osobine fulerena C<sub>60</sub> i njegovih derivata, važnost tih osobina za tehnološku primenu i pregled primene derivata fulerena u hemiji materijala, elektrohemiji i optici.

U odeljku **Naši radovi** opisane su dve sintetičke rute za dobijanje premošćenih diglicinskih supstrata. Diglicino-derivat premošćen oktametilenskim nizom iskorišćen je kao model jedinjenje za optimizaciju Prato-ve bis-cikloadicije na fuleren, nakon čega je preostalih sedam sintetisanih diglicino-supstrata podvrgnuto najpovoljnijim reakcionim uslovima. Detaljno je opisana analiza spektroskopskih podataka i molekulske simetrije sintetisanih fulerenskih derivata i njihova komparativna analiza sa podacima ranije poznatih jedinjenja. Prikazani su rezultati ispitivanja elektrohemijskih i morfoloških osobina i dat je pregled antioksidativnog dejstva lipozomskog oblika fulerenskih bisadukata iskazanog *in vitro* i određenog FOX metodom.

U **Ekperimentalnim delu** detaljno su opisane sve sintetičke procedure za dobijanje diglicinskih i fulerenskih derivata. Navedeni su spektralni podaci svih sintetisanih jedinjenja. Opisane su analitičke metode korišćene pri ispitivanju elektrohemijskih (ciklična voltametrija),

morfoloških (skenirajuća elektronska mikroskopija) i antioksidativnih osobina (FOX metoda) sintetisanih fullerenskih derivata.

Sledi **Zaključak** (na srpskom i engleskom jeziku) u okviru kog su sumirani rezultati rada i naglašen njihov značaj, spisak korišćene **literature** relevantne za problematiku obuhvaćenu ovim doktorskim radom, i **prilozi** sačinjeni od tabela spektralnih podataka,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  i 2D NMR spektara fullerenskih derivata, dodatnih SEM mikrografa i tabela difuzionih koeficijenata i dimenzija čestica određenih cikličnom voltametrijom.

## B. Kratak opis postignutih rezultata

U okviru ovog rada sintetisano je osam diglicinskih supstrata premošćenih fleksibilnim *n*-alkil-, dioksa- i trioksa-alkil nizovima. Jedan od polaznih  $\alpha,\omega$ -diamina preveden je do diglicino-derivata putem dve višefazne reakcione sekvence, pri čemu je i pored nešto nižeg prinosa za transformacije preostalih diamino-derivata odabrana kraća. Optimizovani su uslovi direktne Prato-ve biscikloadicije bis-azometinilida dobijenog *in situ* iz model jedinjenja (diglicinskog derivata premošćenog oktametilenskim nizom) i paraformaldehida na fuleren. Njima su potom podvrgnuti preostali  $\alpha,\omega$ -diglicini. Upotrebom premošćenih supstrata postignuto je značajno smanjenje broja regioizomernih proizvoda, tako da je u većini reakcija izolovano je po dva ili tri od mogućih osam izomera. Pokazano je da i fleksibilni alkil- i polioksa nizovi uzrokuju visoku regioselektivnost dvostruke [3+2]cikloadicije, pa se dužinom premostnog niza može uspešno dirigovati građenje određenog proizvoda. U reakcijama diglicina premošćenih oktametilenskim i nonametilenskim nizom dominiraju po dva proizvoda (*cis*-2 i *cis*-3 izomeri), dok se u svim ostalim reakcijama jasno izdvaja jedan glavni proizvod, sa više nego dvostruko većom zastupljenošću u odnosu na ostale regioizomere.

Morfološke osobine dobijenih bispireolidinofulerena, proučavane skenirajućom elektronskom mikroskopijom, ukazale su na postojanje hijerarhijskog samouređenja sfernih nanočestica u mikrometerske supramolekulske agregate čiji oblik zavisi prvenstveno od strukture molekula, dok je uticaj spoljašnjih uslova manje značajan.

Elektrohemijske osobine ciljnih jedinjenja, ispitane cikličnom voltametrijom u različitim rastvaračima, ukazuju da dvostuka funkcionalizacija dovodi do smanjenja elektron-akceptorskog kapaciteta fullerenske sfere. Prostorna orijentacija uvedenih adenada značajno utiče na reorganizaciju  $\pi$ -elektronskog sistema tokom višestrukih uzastopnih jednoelektronskih redukcija, što rezultuje voltamogramima karakterističnim za svaki od regioizomera.

I pored smanjenog elektron-akceptorskog karaktera svi fuleropireolidini iskazuju jako *in vitro* antioksidativno dejstvo prema vodonik-peroksidu i *tert*-butil-hidroperoksidu (određeno FOX metodom), višestruko veće od referentnog antioksidansa, vitamina C. Dvostrukom funkcionalizacijom postignuta je značajno povećana rastvorljivost jedinjenja, a time i suzbijena sklonost fullerenskih jedinjenja ka agregaciji čime je omogućeno efikasnije ispoljavanje antioksidativnog dejstva.

## C. Usporedna analiza rezultata kandidata sa rezultatima iz literature

Prato-va reakcija jedan je od najzastupljenijih vidova kovalentne modifikacije fullerena. Ozbiljno ograničenje ove reakcije predstavlja lako i neselektivno građenje bis- i tris-pireolidinskih adukata, što značajno utiče na prinose i čistoću proizvoda. S druge strane, bisadukti su se pokazali korisnima u nekim oblastima medicinske hemije i elektrohemije gde je pokazano da čisti izomeri imaju prednost u odnosu na njihovu smešu. Regioselektivno dobijanje bisadukata fullerena bio je predmet interesovanja nekolicine istraživačkih grupa u proteklom periodu.

Postoji svega nekoliko primera u literaturi u kojima su sintetisani i potpuno okarakterisani bis-pirolidinski adukti fullerena (bilo da su sintetisani direktno iz C<sub>60</sub> ili postupno, preko monoadukta). Opšta odlika reakcija Prato-ve biscikloadicije je da se u promenljivim prinosima gradi većina od mogućih osam regioizomera. Najmanje su zastupljeni *cis*-1 i *cis*-3 izomeri, čije građenje kod nekih supstrata može i potpuno da izostane. Najčešće selektivne sinteze bis-pirolidinskih derivata fullerena odvijaju se preko premošćenih dialdehida i malih aminokiselina. U toku ovog rada sintetisan je niz alkil-premošćenih diglicina, u cilju dobijanja simetričnih *N,N'*-premošćenih bis-pirolidinskih adukata fullerena. Posmatrana je promena fizičko-hemijskih osobina sa produženjem mosta. Dobijen je uvid u to kako dužina premostnog niza utiče na regioselektivnost, što omogućava planiranje daljih sinteza složenijih bis-pirolidinskih derivata. Poseban značaj predstavlja mogućnost selektivne sinteze *cis*-adukata, što je bitno za neke aspekte primene. Takođe je proučavan uticaj prisustva kiseonikovih atoma u nizu na selektivnost reakcije i osobine derivata. Prisustvo etarskih podjedinica u mostu povećava rastvorljivost derivata, što je neophodno za detaljnije istraživanje njihovih osobina.

Strukture sintetisanih proizvoda određene su UV, IR, MS i NMR spektroskopijom, kao i uporednom analizom dobijenih spektroskopskih podataka sa literaturnim podacima za poznata jedinjenja.

Iako je iz literature poznato da se fullerenski molekuli sa dugim alifatičnim strukturnim fragmentima samouređuju iz rastvora uglavnom u globularne, pahuljaste mikrostrukture, u ovom radu je pokazano da male promene strukture i spoljašnjih faktora dovode do raznolikih hijerarhijski uređenih mikrostrukture, od pahuljastih do štapićastih i igličastih. Polimorfizam mikrostrukture uslovljen promenom rastvarača iskazuje svega nekoliko jedinjenja.

Cikličnom voltametrijom proučavano je elektrohemijsko ponašanje bisadukata i zavisnost redukcionih potencijala od vrste i stepena adicije na fullerenskom jezgru. Izgled cikličnih voltamograma u velikoj meri zavisi od rasporeda adenada na jezgru i karakterističan je za određenu vrstu izomera, dok priroda supstituenta na pirolidinskim azotu nema gotovo nikakav uticaj na elektrodne potencijale. Ovakvi rezultati u potpunoj su saglasnosti sa ranijim literaturnim podacima dobijenim za bisadukate sa otvorenim nizovima. Uporednom analizom ove dve grupe rezultata, zaključeno je da se različito naelektrisani anjoni izomernih bisadukata ne stabilizuju na isti način. U proseku, dianjon svih izomera je najstabilniji i najmanje zavisi od adicionog modela, dok stabilizacija trianjona u velikoj meri zavisi od vrste adukta.

#### D. Objavljeni rezultati koji čine deo teze:

1. Tatjana Kop, Mira Bjelaković, Dragana Milić, „Synthesis and properties of bis(pyrrolidino)fullerenes bridged by a flexible alkyl-tether“, *Tetrahedron*, **2015**, 71, 4801-4809. **M21\*** (IF(2013): 2.817, Chemistry, Organic 17/58).

2. Tatjana Kop, Mira Bjelaković, Jelena Đorđević, Andrijana Žekić, Dragana Milić, „Fulleropyrrolidines derived from dioxa- and trioxaalkyl-tethered diglycines“, *RSC Adv.*, **2015**, 5, 94599–94606. **M21\*** (2013: M21, IF 3.708, Chemistry, Multidisciplinary 35/148; 2014: M22, IF: 2.641, Chemistry, Multidisciplinary 33/157)

\**Budući da IF(2015) nisu poznate u trenutku pisanja ovog izveštaja, kategorije časopisa date su u skladu sa kriterijumom MPNTR o izboru najpovoljnije vrednosti u periodu koji obuhvata godinu u kojoj je rad objavljen i dve koje joj prethode.*

#### E. Zaključak Komisije

Komisija je na osnovu detaljnog pregleda doktorske teze **mr Tatjane Kop**, pod naslovom „*Sinteza i ispitivanje morfoloških, elektrohemijskih i antioksidativnih osobina premošćenih bis-pirolidinskih derivata fullerena C<sub>60</sub>*“, zaključila da ovaj rad predstavlja doprinos sintezi i proučavanju osobina bis-pirolidinskih derivata fullerena C<sub>60</sub>. Pokazano je da

odabir dužine i vrste mosta i u fleksibilnim  $\alpha,\omega$ -diglicinosupstratima može biti pogodan kriterijum za usmeravanje [3+2]cikloadicije ka građenju jednog određenog izomera sa zadovoljavajućom selektivnošću. Data je detaljna analiza NMR podataka u odnosu na regioizomeriju, molekulska simetriju i strukturu i dužinu mosta. Dostupnost preparativnih količina novih jedinjenja omogućila je iscrpno ispitivanje osobina bitnih za primenu fullerenskih derivata u elektrohemiji, hemiji materijala i medicini i farmaciji.

Iz ove doktorske disertacije proistekla su dva rada u vrhunskim međunarodnim časopisima (Tetrahedron i RSC Advances).

Na osnovu svega izloženog, Komisija smatra da su ispunjeni svi uslovi da se rad mr Tatjane Kop, pod naslovom „*Sinteza i ispitivanje morfoloških, elektrohemijskih i antioksidativnih osobina premošćenih bis-pirolidinskih derivata fulerena C<sub>60</sub>*“, prihvati kao doktorska teza i predlaže Nastavno-naučnom veću Hemijskog fakulteta da kandidatu mr Tatjani Kop odobri njenu odbranu.

U Beogradu, 28. 12. 2015.

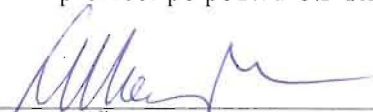
Komisija



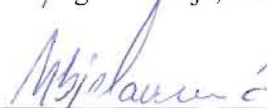
Dr Dragana Milić, vanredni profesor UB-HF, mentor



Dr Željko Tomović, BASF, Nemačka,  
profesor po pozivu UB-HF, mentor



Akademik dr Bogdan Šolaja, redovni profesor UB-HF



Dr Mira Bjelaković, naučni savetnik, UB-IHTM-CH



Dr Veselin Maslak, docent UB-HF