

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ – ХЕМИЈСКИ ФАКУЛТЕТ

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

Предмет: Пријава теме докторске дисертације Ане Кандић, мастер хемичара, студента докторских академских студија на Универзитету у Београду – Хемијском факултету, студијски програм Хемија.

„Комплекси ренијума(V) са апигенином и његовим дериватима – синтеза, карактеризација и цитотоксична активност“

1. Научна област: Хемија

Ужа научна област: Општа и неорганска хемија

2. Предмет научног истраживања

Предмет научног истраживања ове докторске дисертације обухвата развој методологије за синтезу нових ренијум(V) комплексних једињења са апигенином и његовим дериватима. Истраживање ће обухватити проналажење оптималних услова за синтезу жељених комплексних једињења и њихову структурну карактеризацију. Поред синтезе и детаљне структурне карактеризације новосинтетисаних комплексних једињења део научног истраживања ове докторске дисертације биће и испитивање њихове *in vitro* антитуморске активности.

3. Основе хипотезе

Последњих година међу истраживачима у светској научној заједници све је веће интересовање за природна једињења која могу допринети превенцији и терапији рака. Флавоноиди, који представљају фенолна једињења широко распрострањена у биљкама, испољавају широк спектар биолошких активности, укључујући антиоксидативна дејства, неутрализацију слободних радикала, заштиту од коронарне болести срца, као и хепатопротективна, антиинфламаторна и антиканцерогена својства [1]. Један од најзаступљенијих и најистраженијих флавоноида је 4',5,7-трихидроксифлавоон, познат као апигенин. Присутан је у значајним количинама у многим врстама поврћа и воћа, као што су першун, целер, камилица, поморанце, мајчина душица, лук и мед [2,3]. Последњих година апигенин привлачи све већу пажњу као супстанца која доприноси очувању здравља, захваљујући својој ниској природној токсичности и израженим диференцијалним ефектима на нормалне и канцерогене ћелије [4]. Недавна истраживања сврставају апигенин у класу II Биофармацеутског класификационог система (BCS), коју карактеришу слаба растворљивост у води и висока липофилност [5]. Ова физикохемијска ограничења, али и изражен биолошки потенцијал апигенина, чине га погодним кандидатом за структурну модификацију и инкорпорацију у комплексе метала, са циљем побољшања његових фармаколошких својстава и увођења нових функционалности. У том контексту, комплекси прелазних метала, а посебно ренијума, представљају обећавајућу платформу за развој мултифункционалних терапијских агенаса. Комплексна једињења метала, међу којима и ренијум(V) комплекси, привлаче значајно научно интересовање због повољних радионуклеарних својстава изотопа ^{186}Re и ^{188}Re [6]. Напредак у хемији ренијума је све више усмерен ка терапијској радионуклеарној медицини, што је резултирало развојем комплекса дизајнираних да селективно допремају ове радионуклиде до туморског ткива. Бројни комплекси ренијума са потенцијалним антиканцерогеним својствима синтетисани су како би се превазишла клиничка ограничења агенаса на бази платине [7]. Трикарбонилни Re(I) комплекси представљају највише испитивану класу, док су Re(V) једињења знатно мање истражена, самим тим и мањи број таквих комплекса је до сада описан у литератури, и а међу њима веома мало ренијум(V) комплекса са O,O лигандима. Доступна литература указује на то да број синтетисаних метал–апигенин комплекса знатно ограничен, као и подаци о њиховој примени. Међу првим описаним комплексима апигенина налазе се комплекси алуминијума(III) и гвожђа(II), код којих је предмет истраживања била њихова примена у бојењу [8]. Такође је испитивана цитотоксична активност комплекса бакра(II) [9], као и антиканцерогена и антиоксидативна својства комплекса ванадијума(II) са апигенином [10].

4. Циљеви истраживања и очекивани резултати

Истраживања у оквиру предложене докторске дисертације обухватиће оптимизацију услова синтезе комплексних једињења ренијума(V) са апигенином и његовим дериватима, као и њихову потпуну структурну карактеризацију. Структуре свих синтетисаних комплексних једињења биће потврђене применом одговарајућих инструменталних метода. Истраживање ће обухватити и испитивање биолошке активности синтетисаних једињења у смислу одређивања *in vitro* антитуморске активности, са крајњим циљем одређивања везе између структуре комплексних једињења и њихове активности, а очекује се да новосинтетисани комплекси испоље антитуморску активност.

5. Методе истраживања

У току израде предложене докторске дисертације главни циљ биће оптимизација реакционих услова синтезе (тип растварача, температура, молски односи реактаната, реакционо време, и сл.) у сврху добијања нових комплексних једињења ренијума(V). Потпуна структурна карактеризација синтетисаних једињења биће одређена применом нуклеарне магнетне резонанције (1D NMR (1H и 13C)), применом инфрацрвене спектроскопије (IC – ATR техника снимања), као и масене спектрометрије. За одређивање састава и чистоће новосинтетисаних комплексних једињења биће коришћена елементална анализа. Комплекси добијени у облику монокристала биће окарактерисани применом рендгенске структурне анализе. Антитуморска активност биће испитана Ресазурин методом.

6. Литература

- [1] Kumar, S.; Pandey, A.K. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *Sci. World J.* **2013**, 1, 1–16. <https://doi.org/10.1155/2013/162750>.
- [2] Zhou, Y.; Zheng, J.; Li, Y.; Xu, D.-P.; Li, S.; Chen, Y.-M.; Li, H.-B. Natural polyphenols for prevention and treatment of cancer. *Nutrients* **2016**, 8, 515. <https://doi.org/10.3390/nu8080515>.
- [3] Bak, M.J.; Das Gupta, S.; Wahler, J.; Suh, N. Role of dietary bioactive natural products in estrogen receptor-positive breast cancer. *Semin. Cancer Biol.* **2016**, 40-41, 170–191. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2016.03.001>.
- [4] Shukla, S.; Gupta, S. Apigenin: a promising molecule for cancer prevention. *Pharm. Res.* **2010**, 27, 962–978. <https://doi.org/10.1007/s11095-010-0089-7>.
- [5] Yan, X.; Qi, M.; Li, P.; Zhan, Y.; Shao, H. Apigenin in cancer therapy: anti-cancer effects and mechanisms of action. *Cell Biosci.* **2017**, 7, 50. DOI [10.1186/s13578-017-0179-x](https://doi.org/10.1186/s13578-017-0179-x).
- [6] Machura, B.; Wolff, M.; Gryca, I. Rhenium(V) oxocomplexes [ReOX(N–O)₂] and [ReOL(N–O)₂]⁺—synthesis, structure, spectroscopy and catalytic properties. *Coord. Chem. Rev.* **2014**, 275, 154–164. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.05.012>.
- [7] Panda, B.K.; Senapati, U.; Mondal, B.; Sengupta, S. Oxidorhenium(V) and imidorhenium(V) complexes of pyridylpyridazine: oxygen atom transfer, oxidation and substitution involving oxido, phosphine oxide and phosphine coordination. *Chem. Sci. Trans.* **2015**, 4, 337–346. DOI: [10.7598/est2015.998](https://doi.org/10.7598/est2015.998) 2015.
- [8] Erdogan, G.; Karadag, R.; Eler, A. Aluminium(III), Fe(II) complexes and dyeing properties of apigenin (5,7,4'-trihydroxy flavone). *Rev. Anal. Chem.* 2010, 29, 211–232. [10.1515/REVAC.2010.29.3-4.211](https://doi.org/10.1515/REVAC.2010.29.3-4.211).
- [9] Tan, M.; Zhu, J.; Pan, Y.; Chen, Z.; Liang, H.; Liu, H.; Wang, H. Synthesis, cytotoxic activity, and DNA binding properties of copper(II) complexes with hesperetin, naringenin, and apigenin. *Bioinorg. Chem. Appl.* **2009**, 2009, 9. [doi:10.1155/2009/347872](https://doi.org/10.1155/2009/347872).
- [10] Martínez Medina, J.J.; Naso, L.G.; Pérez, A.L.; Rizzi, A.; Okulik, N.B.; Ferrer, E.G.; Williams, P.A.M. Apigenin oxidovanadium(IV) cation interactions: synthesis, spectral, bovine serum albumin binding, antioxidant and anticancer studies. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **2017**, 344, 84–100. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2017.05.007>.