

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ - ХЕМИЈСКОГ ФАКУЛТЕТА

ПРЕДМЕТ: Извештај Комисије за оцену докторске дисертације Сање Б. Коканов, мастер хемичара

На редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду - Хемијског факултета, одржаној 9. 5. 2025. године (одлука бр. 1076/8), изабрани смо за чланове Комисије за оцену докторске дисертације кандидата Сање Б. Коканов, мастер хемичара, студента докторских студија и истраживача-сарадника Универзитета у Београду - Хемијског факултета, пријављене под насловом:

„Синтеза и карактеризација комплекса Cd(II) са хидразонил-селеназолима и хидразонил-тиазолима”

Веће научних области природних наука Универзитета у Београду је на седници одржаној дана 25. 2. 2021. године, на захтев Хемијског факултета, дало сагласност на предлог теме докторске дисертације (евиденциони број 61206-154/4-21). Комисија је докторску дисертацију прегледала и Наставно-научном већу подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

А. Приказ садржаја дисертације

Докторска дисертација кандидата Сање Б. Коканов је написана на 180 страна А4 формата (фонт Times New Roman; величина 12 pt; проред 1,15; маргине 2 cm) и садржи 57 слика, 2 схеме и 15 табела. Рад обухвата следећа поглавља: Увод (2 стране), Општи део (32 стране), Циљеви (1 страна), Експериментални део (16 страна), Резултати и дискусија (52 стране), Закључак (3 стране) и Литература (9 страна, 162 цитата). Поред наведеног, дисертација садржи Прилог са 88 слика и 24 табеле (61 страна), Захвалницу (1 страна), Сажетак на српском и енглеском језику (по 1 страна), Садржај (3 стране), Листу скраћеница (3 стране), Биографију кандидата (1 страна), Списак објављених и саопштених радова проистеклих из дисертације (1 страна), Изјаву о ауторству (1 страна), Изјаву о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада (1 страна) и Изјаву о коришћењу (2 стране).

УВОД садржи предмет и циљ истраживања докторске дисертације, као и кратак осврт на актуелна истраживања која су од значаја за докторску дисертацију. Дат је опис и садржај осталих поглавља ове дисертације.

У **ОПШТЕМ ДЕЛУ** презентована је детаљна анализа литературних података који се баве актуелностима тематике докторске дисертације. Истакнут је значај метала у истраживањима у медицинској хемији, дат је детаљан опис механизма деловања комплексних једињења која су у употреби или се налазе у одређеним фазама клиничких

студија. Описана је стратегија дизајнирања *N*-хетероароматичних хидразонил-халкогеназола као хибридних молекула са циљем побољшања биолошке активности. На крају, посвећена је пажња комплексима Cd(II) који су показали значајну антимикробну и антиоксидативну активност.

У **ЦИЉЕВИМА** је дат опис општег циља докторске дисертације, као и неколико специфичних циљева који произилазе из општег циља.

У **ЕКСПЕРИМЕНТАЛНОМ ДЕЛУ** су дати детаљни описи синтезе лиганада и комплекса Cd(II), описане су технике и методе које су коришћене за структурну карактеризацију, прорачуне и испитивање потенцијалне примене.

Оригинални научни допринос ове дисертације детаљно је приказан у поглављу **РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА**. У овом поглављу приказани су експериментални услови синтезе 12 лиганада и 14 комплекса Cd(II). Приказани су резултати карактеризације комплекса применом спектроскопских метода. Како су сви комплекси добијени у облику монокристала, описане су њихове молекулске структуре, представљена је анализа кристалног паковања и међумолекулских интеракција. Дискутовано је о резултатима добијеним потенциометријским титрацијама и термогравиметријском анализом. За најстабилније комплексе урађена је и докинг анализа. Испитан је антимикробни и антиоксидативни потенцијал свих синтетисаних једињења.

У **ЗАКЉУЧКУ** је дат преглед најважнијих резултата остварених током израде ове докторске дисертације.

Поглавље **ЛИТЕРАТУРА** садржи укупно 162 референце наведене по редоследу појављивања у тексту.

Поред наведеног, докторска дисертација садржи и **ПРИЛОГ** са подацима добијеним спектроскопским методама, рендгенском структурном анализом монокристала и спектрофотометријским титрацијама.

Б. Кратак опис постигнутих резултата

Истраживања у оквиру ове докторске дисертације подразумевала су проналажење оптималних услова за синтезу лиганада класе (1,3-тиазол-2-ил)хидразона и (1,3-селеназол-2-ил)хидразона и њихових комплекса Cd(II). Поред синтезе и детаљне структурне карактеризације комплекса Cd(II) са наведеним лигандима, у чврстом стању и раствору, проучаван је и утицај природе атома халкогена (сумпор и селен), као и супституената на периферији лиганада на стабилност добијених комплекса у раствору, њихову термичку стабилност, као и антимикробну и антиоксидативну активност.

Укупно је синтетисано и окарактерисано 14 комплекса Cd(II) са (1,3-тиазол-2-ил)хидразонима и (1,3-селеназол-2-ил)хидразонима полазећи од тиосемикарбазона и селеносемикарбазона 2-формилпиридина и 2-бензоилпиридина и различитих α -халокарбонилних једињења. Сви новосинтетисани комплекси Cd(II) су потпуно окарактерисани применом инфрацрвене (IC), нуклеарно магнетне резонантне (NMR) и ултраљубичате-видљиве (UV-Vis) спектроскопије, док је чистоћа потврђена елементалном анализом. С обзиром на то да су комплексна једињења добијена у облику монокристала задовољавајућег квалитета, њихова структура је решена

применом рендгенске структурне анализе. Молекулска структура свих комплекса врло је слична, координациони број Cd(II) је шест, геометрија је дисторгована октаедарска и сви лиганди су тридентатно координовани преко NNN дозорског сета атома: пиридинског, иминског и тиазоловог односно селеназоловог атома азота. У зависности од избора полазне соли Cd(II), лиганди су у комплексима координовани у неутралном или моноанјонском облику. Рачунарским методама конструкције Хиршфелдових површина и дводимензионалних графика отисака прстију анализирани су типови нековалентних интеракција у чврстом агрегатном стању. Резултати термогравиметријске анализе су показали да комплекси који имају кристалне раствараче почињу да се деградирају већ на собној температури. Показано је да термална декомпозиција представља сложен процес. Механизам деградације веома је сличан за две групе комплекса, са и без кристалног растварача, што се може уочити на основу сличног облика одговарајућих кривих добијених методом диференцијалне термогравиметрије. Спектрофотометријским титрацијама одређена је стабилност формираних комплекса Cd(II) са лигандима на бази 2-формилпиридина. Добијене вредности појединачних и кумулативних константи стабилности указале су на значајну стабилност испитиваних комплексних једињења. Утврђено је да су неутрални комплекси стабилнији у односу на аналогне катјонске комплексе [комплекси 7-S и 8-S са 2-(2-(пиридин-2-илметилен)хидразонил)-4-(4-метоксифенил)-1,3-тиазолом и 2-(2-(пиридин-2-илметилен)хидразонил)-4-(4-толил)-1,3-тиазолом, редом]. За комплексе 7-S и 8-S урађен је молекулски докинг како би се одредили начини везивања испитиваних комплекса за ДНК. Резултати овог прорачуна показали су три везивна места, при чему је везивање у мањој бразди ДНК нешто јаче од везивања у већој, у случају оба комплекса Cd(II). На основу поређења вредности енергија везивања, закључено је да комплекс 8-S показује нешто већи афинитет везивања за ДНК у односу на комплекс 7-S. Микродилуционом методом одређена је антимикуробна активност лиганада и комплекса према пет сојева Грам-негативних бактерија (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *P. hauseri*, *K. pneumoniae* и *S. enterica*), пет сојева Грам-позитивних бактерија (*S. aureus*, *M. luteus* ATCC 4698, *M. luteus* ATCC 10240 и *C. sporogenes*), два соја гљивица (*C. albicans*, *A. brasiliensis*) и једном соју квасца (*S. cerevisiae*). Анализа добијених резултата показала је да се комплексирањем лиганада антибактеријска активност вишеструко повећава. Сви испитивани комплекси показали су значајну активност и њихове вредности минималне инхибиторне концентрације налазе се у микроларном и наномоларном опсегу. Посебно се може издвојити катјонски комплекс 1-S са лигандом 2-(2-(пиридин-2-илметилен)хидразонил)-4-(4-фенил)-1,3-тиазолом који је показао чак 40 пута бољу активност у односу на контролни антибиотик према сојевима *P. aeruginosa*, *B. subtilis* и *C. sporogenes*. Антифунгална активност свих синтетисаних комплекса је боља у односу на прекурсоре из којих су синтетисани. Резултати антиоксидативних есеја (DPPH и ABTS) указали су на то да испитивани лиганди и комплекси поседују добар антиоксидативни потенцијал.

В. Упоредна анализа резултата кандидата са резултатима из литературе

Анимикробна резистенција представља изазов за ефикасну превенцију и лечење све ширег спектра болести које изазивају бактерије, вируси и гљивице. Повећање отпорности на антибиотике захтева нове стратегије за развој нових антимикробних лекова [1]. За постизање овог циља, широко се користи приступ молекулске хибридизације, при чему се комбинују две или више молекулских суб-јединица како би се створили молекулски хибриди са побољшаним фармаколошким својствима [2]. Више студија је показало да присуство пиридина и тиазола у молекулу лека повећава његов потенцијал [2]. Стога се ови структурни фрагменти често користе као мотиви у развоју клиничких кандидата. За повезивање већ познатих биоактивних фрагмената користе се линкери чија је активност, такође, позната (хидразони, хидразиди, пептиди) [2]. С друге стране, 1,3-селеназоли су испитивани у мањем обиму у односу на своје сумпорне аналоге, иако су компаративне студије указале на значајан утицај природе атома халкогена на биолошку активност једињења [2–5]. У току израде дисертације, кандидаткиња је синтетисала и детаљно окарактерисала 12 лиганада класе хидразонил-тиазола и хидразонил-селеназола на бази 2-формилпиридина и 2-бензоилпиридина. Са аспекта координационе хемије, ови хибридни молекули представљају добре лигандне системе због присуства већег броја потенцијалних донорских атома. Још једна од стратегија за побољшање биолошке активности јесте синтеза комплексних једињења. Координација лиганда за јон метала смањује његову поларност због делимичног дељења позитивног наелектрисања са донорским атомом унутар хелатног прстена који се формира координацијом. Овај процес повећава липофилну природу јона метала, што погодује његовој ефикаснијој дифузији кроз липидни слој ћелијске мембране, чиме се постиже ефикасније спречавање раста или уништавање микроорганизама [6]. Биолошка активност комплекса Cd(II) предмет је малог броја студија, док су студије токсичности знатно бројније. Међутим, новија истраживања указују на чињеницу да се токсичност метала не може сматрати сталним својством, већ да у обзир треба узети лиганде који су везани, оксидационо стање метала, растворљивост једињења, морфологију честица, својства околине и облика у ком се једињење налази у ћелији [7]. Како би се испитао и разумео синергијски ефекат лиганада и кадмијума у погледу антимикробне и антиоксидативне активности, синтетисано је 14 комплекса Cd(II) са горепоменутих лигандима. Досадашњи резултати показали су да комплекси Cd(II) углавном показују већу антимикробну, превасходно антибактеријску, и антиоксидативну активност у односу на стандард или лиганд који је употребљен за синтезу комплекса [8, 9]. Вредности минималне инхибиторне концентрације свих испитиваних комплекса, синтетисаних у оквиру ове докторске дисертације, биле су у микро- или нано-моларном опсегу. Већина комплекса је показала бољу антибактеријску активност у односу на коришћени стандард еритромицин. Такође је показано да су синтетисани комплекси Cd(II) имали бољу антифунгалну активност у односу на лиганде из којих су синтетисани и упоредиву активност са коришћеним стандардним антимикотиком. Сви катјонски комплекси показали су бољи антиоксидативни потенцијал у односу на лиганде и аскорбинску киселину у DPPH есеју.

Литература:

- [1] Frei, A.D. Verderosa, A.G. Elliott, J. Zuegg, M.A.T. Blaskovich, Metals to combat antimicrobial resistance, *Nat. Rev. Chem.* 7 (2023) 202–224. <https://doi.org/10.1038/s41570-023-00463-4>.
- [2] S. Murugappan, S. Dastari, K. Jungare, N.M. Barve, N. Shankaraiah, Hydrazide-hydrazone/hydrazone as enabling linkers in anti-cancer drug discovery: A comprehensive review, *J. Mol. Struct.* 1307 (2024) 138012. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.138012>.
- [3] M. Jha, O. Alam, M.J. Naim, V. Sharma, P. Bhatia, A.A. Sheikh, F. Nawaz, P. Alam, A. Manaihiya, V. Kumar, S. Nazar, N. Siddiqui, Recent advancement in the discovery and development of anti-epileptic biomolecules: An insight into structure activity relationship and Docking, *Eur. J. Pharm. Sci.* 153 (2020) 105494. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105494>.
- [4] V. Calcaterra, Ó. López, J.G. Fernández-Bolaños, G.B. Plata, J.M. Padrón, Phenolic thio- and selenosemicarbazones as multi-target drugs, *Eur. J. Med. Chem.* 94 (2015) 63–72. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.02.037>.
- [5] S. De, A. Kumar S K, S.K. Shah, S. Kazi, N. Sarkar, S. Banerjee, S. Dey, Pyridine: the scaffolds with significant clinical diversity, *RSC Adv.* 12 (2022) 15385–15406. <https://doi.org/10.1039/d2ra01571d>.
- [6] M.M.E. Shakdofa, M.H. Shtaiwi, N. Morsy, T.M.A. Abdel-Rassel, Metal complexes of hydrazones and their biological, analytical and catalytic applications: A review, *Main Gr. Chem.* 13 (2014) 187–218. <https://doi.org/10.3233/MGC-140133>.
- [7] K.S. Egorova, V.P. Ananikov, Toxicity of Metal Compounds: Knowledge and Myths, *Organometallics*. 36 (2017) 4071–4090. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.7b00605>.
- [8] E. Viñuelas-Zahinos, F. Luna-Giles, P. Torres-García, M.C. Fernández-Calderón, Co(III), Ni(II), Zn(II) and Cd(II) complexes with 2-acetyl-2-thiazoline thiosemicarbazone: Synthesis, characterization, X-ray structures and antibacterial activity, *Eur. J. Med. Chem.* 46 (2011) 150–159. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.10.030>.
- [9] R. Manikandan, N. Chitrapriya, Y.J. Jang, P. Viswanathamurthi, Evaluation of DNA-binding, radical scavenging and cytotoxic activity of five coordinated Cd(ii) complexes containing 2-acetylpyridine-N 4-substituted thiosemicarbazone, *RSC Adv.* 3 (2013) 11647–11657. <https://doi.org/10.1039/c3ra40814k>.

Г. Објављени и саопштени радови који чине део дисертације

Из резултата ове докторске дисертације су проистекла два рада у међународним научним часописима са SCI листе на којима је кандидат први аутор (оба из категорије M21), као и три саопштења на домаћим научним скуповима (из категорије M64).

Радови објављени у врхунским међународним часописима (M21):

1. Kokanov S.B., Filipović N.R., Višnjevac A., Novaković I., Janjić G., Holló B.B., Ramotowska S., Nowicka P., Makowski M., Uğuz Ö., Koca A., Todorović T.R., A detailed experimental and computational study of Cd complexes with pyridyl-based thiazolyl-hydrazones, *Appl. Organomet. Chem*, 37 (2023) e6942, <https://doi.org/10.1002/aoc.6942>.
2. Marković S.B., Maciejewska N., Olszewski M., Višnjevac A., Puerta A., Padrón J.M., Novaković I., Kojić S., Fernandes H.S., Sousa S.F., Ramotowska S., Chylewska A., Makowski M., Todorović T.R., Filipović N.R., Study of the anticancer potential of Cd complexes of selenazoyl-hydrazones and their sulphur isosters, *Eur. J. Med. Chem*, 235 (2022) 114494, <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114449>.

Саопштења са скупова националног значаја штампана у изводу (M64):

1. Kokanov S.B., Višnjevac A., Filipović N.R., Todorović T.R., Synthesis and characterization of complex Cd(II) with hydrazonyl-1,3-chalcogenazoles, *29th Conference of the Serbian Crystallographic Society*, Ruma, Serbia, June 27–28, 2024, Book of Abstracts p. 16.
2. Marković S.B., Višnjevac A., Filipović N.R., Todorović T.R., Synthesis and characterization of Cd(II) complexes with (1,3-thiazol-2-yl)hydrazones, *26th Conference of the Serbian Crystallographic Society*, Silver Lake, 27-28 June 2019, Book of abstract, p. 53.
3. Kotlaja K.N., Marković S.B., Filipović N.R., Todorović T.R., Synthesis and structural characterization of novel Cd(II) complex with Schiff base derivative of 1,3-thiazole, *Seventh Conference of Young Chemists of Serbia*, Belgrade, 2. November 2019, Book of abstract CS PP 09, p. 87.

Поред наведених публикација и саопштења који су проистекли из ове дисертације, кандидат је коаутор још два научна рада из категорије M21, једног научног рада из категорије M22 као и шест саопштења на домаћим и међународним научним скуповима (три саопштења категорије M34 и три саопштења категорије M64).

Д. Провера оригиналности докторске дисертације

Оригиналност ове докторске дисертације је проверена дана 5. 6. 2025. године на начин прописан Правилником о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду (Гласник Универзитета у Београду, бр. 204/22.06.2018). Помоћу програма *iThenticate*, утврђено је да количина подударања текста износи 20 %. Укупан број извора са подударањем износи 178, од чега број извора са подударањем изнад 1 % износи четири. Највећи појединачни извор сличности (10 %) је докторска дисертација Јоване Арашков (*Синтеза, карактеризација и фотолуминесцентна својства комплексних једињења Zn(II) са N-хетероароматичним хидразонил-тиазолима*, Универзитет у Београду – Хемијски факултет, 2023). Подударања се односе на нумеричке спектроскопске податке за три лиганда, називе коришћених материјала и метода, скраћенице, цитате, лична имена, афилијације и сл. Ова подударања су очекивана и оправдана с обзиром на континуитет истраживања у

оквиру исте научне области и истраживачке групе. Наведени делови не представљају плагијат, већ технички и терминолошки стандард у оквиру научне области поднете дисертације. Појединачна подударност од 1 % утврђена је са радом кандидаткиње проистеклим из поднете докторске дисертације (рад бр. 1, одељак Г), докторском дисертацијом Предрага Ристића (*Синтеза, карактеризација, фотолуминесцентна и фотокаталитичка својства координационих полимера Ag(I) са дитопним лигандима на бази пиридина, пиперазина и тиоморфолина*, Универзитет у Београду – Хемијски факултет, 2022) и докторском дисертацијом Невене Стевановић (*Синтеза, карактеризација, антимикробни и цитотоксични ефекти комплекса Mn(II), Zn(II) и Bi(III) са хидразонским дериватима жираровог II и T реагенса*, Универзитет у Београду – Хемијски факултет, 2022). Утврђене подударности са наведеним изворима такође су последица личних имена, афилијација, библиографских података о коришћеној литератури, тзв. општих места и података, што је у складу са чланом 9 Правилника.

На основу свега изложеног Комисија сматра да је докторска дисертација Сање Б. Коканов оригинална, као и да су у потпуности поштована академска правила цитирања, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

Б. Закључак

На основу приказаних резултата, Комисија је закључила да је у поднетој докторској дисертацији, под називом „**Синтеза и карактеризација комплекса Cd(II) са хидразонил-селеназолима и хидразонил-тиазолима**”, кандидат Сања Б. Коканов, мастер хемичар, успешно одговорила на постављене циљеве истраживања у оквиру којих је синтетисано и потпуно структурно окарактерисано 14 нових комплексних једињења Cd(II) са хидразонил-селеназолским и хидразонил-тиазолским лигандима. Детаљно су приказани резултати карактеризације комплексних једињења Cd(II) у чврстом стању и раствору применом елементалне анализе, кондуктометријских мерења, рендгенске структурне анализе, IC, NMR и UV-Vis спектроскопије. Анализирани су типови и дистрибуција нековалентних интеракција у чврстом стању применом рачунарских метода. Представљени су резултати испитивања термичке стабилности комплекса, као и резултати добијени спектрофотометријским титрацијама. За најстабилније комплексе испитана је могућност везивања за ДНК применом молекулског докинга. Испитана је антиоксидативна и антимикробна активност свих синтетисаних лиганада и комплекса. Дискутована је веза између структуре и својстава добијених комплекса.

Резултати постигнути у оквиру поднете докторске дисертације су објављени у два научна рада на којима је кандидат први аутор (оба рада у врхунским међународним часописима M21). Такође, кандидат је коаутор три саопштења са скупова националног значаја штампана у изводу (M64).

Комисија сматра да постигнути резултати у приложеној докторској дисертацији представљају значајан допринос у области координационе и бионеорганске хемије комплексних једињења Cd(II), посебно с аспекта њихове потенцијалне примене као антимикробних и антиоксидативних агенаса. На основу свега наведеног, а у складу са Законом о високом образовању и Статутом Универзитета у Београду - Хемијског факултета, Комисија сматра да су испуњени сви услови за одбрану докторске

дисертације. Стога, Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Универзитета у Београду - Хемијског факултета да поднету докторску дисертацију **Сање Б. Коканов**, мастер хемичара, под насловом „**Синтеза и карактеризација комплекса Cd(II) са хидразонил-селеназолима и хидразонил-тиазолима**”, прихвати и одобри њену одбрану за стицање академског звања доктора хемијских наука.

У Београду, 9. 6. 2025.

Комисија:

др Сања Гргурић Шипка, редовни професор
Универзитет у Београду - Хемијски факултет

др Душан Вељковић, ванредни професор
Универзитет у Београду - Хемијски факултет

др Ирена Новаковић, научни саветник
Института за хемију, технологију и металургију
Универзитет у Београду
Институт од националног значаја за Републику
Србију