

Предмет: **Образложење теме докторске дисертације**

1. **Научна област:** Неорганска хемија
Координациона хемија

2. **Предмет научног истраживања**

Испитивања планирана у оквиру ове докторске дисертације подразумевају изучавање биолошких и координационих својстава кондензационих производа 2-ацетил-6-бромопиридина и 2-ацетилтиазола са Жираровим Т и П реагенсом и са тиосемикарбазидом кроз синтезу и потпуну структурну карактеризацију њихових комплекса Zn(II), Co(III), Fe(III), Ni(II) са различитим монодентатима (NCO^- , NCS^- и N_3^-) и без њиховог присуства. Синтетисани комплекси били би подвргнути испитивању квантно-механичким/хемијским методама као и са антимикубног и цитотоксичног аспекта.

3. **Основне хипотезе**

Једињења на бази хидразона су једна од најважнијих класа полидентатних лиганата која се захваљујући својој флексибилности могу хелирати за различите јоне метала преко различитог сета атома (NNO , NNS и слично). У оквиру ове докторске дисертације проучаваће се координациона једињења Zn(II), Co(III), Ni(II) и Fe(III) са структурног аспекта, као и аспекта могуће биолошке примене. Као лиганди биће коришћени кондензациони производи 2-ацетил-6-бромопиридина и 2-ацетилтиазола са Жираровим Т и П реагенсима и са тиосемикарбазидом уз присуство или одсуство монодентата. Поред

оптимизације реакционих услова, синтезе и детаљне структурне карактеризације наведених комплексних једињења у чврстом агрегатном стању и одговарајућим растворима, биће проучавана њихова стабилност у DMSO раствору применом теоријских DFT прорачуна. Потенцијална биолошка примена била би испитана са антимикуробног и цитотоксичног аспекта. Антимикуробна активност била би испитана микродилуционом методом на следећим сојевима грам-негативних бактерија: *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027), *Proteus hauseri* (ATCC 13315), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 10031); сојевима грам-позитивних бактерија: *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Bacillus spizizenii* (ATCC 6633), *Clostridium sporogenes* (ATCC 19404), *Micrococcus luteus* (ATCC 10240); и сојевима гљивица: *Candida albicans* (ATCC 10231), *Aspergillus brasiliensis* (ATCC 16404); и на једном соју квасца: *Saccharomyces cerevisiae* (ATCC 9763). Цитотоксична активност била би испитана МТТ тестом на пет хуманих малигних ћелијских линија: ћелијама аденокарцинома грлића материце (HeLa), ћелијама мијелиодне леукемије (K562), ћелијама аденокарцинома дојке (MDA-MB-231), ћелијама аденокарцинома дебелог црева (LS 174T) и ћелијама карцинома плућа (A549), као и на ћелијама нормалних хуманих фибробласта (MRC-5).

4. Циљ истраживања и очекивани резултати

Научни циљ ове докторске дисертације био би:

- а) Проналажење оптималних услова за синтезу лиганата кондензационог производа 2-ацетил-6-бромопиридина и 2-ацетилтиазола са Жираровим Т и П реагенсом и са тиосемикарбазидом и њихових комплекса са Zn(II), Co(III), Ni(II), Fe(III) и псеудохалогенидима (NCO^- , NCS^- и N_3^-);
- б) Структурна карактеризација синтетисаних једињења;
- в) Испитивање антимикуробне активности синтетисаних једињења на сојевима грам-негативних бактерија, грам-позитивних бактерија и гљивица;
- г) Испитивање цитотоксичне активности синтетисаних једињења на малигним

ћелијским линијама и здравој ћелијској линији.

д) Одређивање стабилности комплекса у растворима применом теоријског DFT прорачуна.

Очекивани резултати предложеног истраживања укључују експерименталну оптимизацију услова за синтезу лиганата на бази Жираровог Т и П реагенса и 2-ацтил-тиосемикарбазида као и потпуну структурну карактеризацију добијених комплекса у чврстом агрегатном стању и одговарајућим растворима. Теоријски DFT прорачуни дали би податке о стабилности комплекса у одговарајућим растворима у којима ће бити испитивана билошка активност. Биолошка активност добијених лиганата и комплекса – била би проучавана са антимикубног и цитотоксичног аспекта. Антимикубна активност била би испитана микродилуционом методом на сојевима грам-негативних бактерија, сојевима грам-позитивних бактерија, сојевима гљивица и једном соју квасца. Цитотоксична активност била би испитана МТТ тестом на пет хуманих малигнућих ћелијских линија и на ћелијама нормалних хуманих фибробласта. Резултати добијени изградом ове докторске дисертације допринеће процени потенцијалне примене комплексних једињења са хидразонским лигандима као биолошки активних материјала.

5. Методе истраживања

За карактеризацију добијених једињења била би примењена елементална анализа за одређивање састава и чистоће добијених производа, ИС спектроскопија, Uv-Vis спектроскопија и (^1H и ^{13}C) NMR спектроскопија. Комплекси добијени у облику монокристала били би окарактерисани применом рендгенске структурне анализе. Добијени подаци би дали увид у молекулску структуру ових једињења у чврстом стању и у раствору, што би било од значаја за објашњење утицаја структуре једињења на биолошка својства. Добијени резултати ће нам омогућити да стекнемо увид у везу између структуре и активности, као и потенцијалну биолошку примену NNO и NNS хидразонских комплекса поменутих метала. Експерименталне методе за одређивање биолошке активности обухватају микродилуциону методу за одређивање антимикубне активности и МТТ есеј за одређивање цитотоксичне активности.

6. Литература

1. Temiloluwa T. Adejumo, Nikolaos V. Tzouras, Leandros P. Zorba, Dušanka Radanović, Andrej Pevec, Sonja Grubišić, Dragana Mitić, Katarina K. Anđelković, Georgios C. Vougioukalakis, Božidar Čobeljić, Iztok Turel, *Molecules* 25(18) (2020) 4043.

DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules25184043>

2. Gong Li, Qiao Zhang, Shuang Yang, Mengdi Zhu, Yuejiao Fu, Ziheng Liu, Na Xing, Lei Shi, *J. Coord. Chem.* 75 (2022) 1416–1433.

DOI: <https://doi.org/10.1080/00958972.2022.2098472>

3. Milica R. Milenković, Božidar Čobeljić, Katarina Anđelković, Iztok Turel, *Eur. J. Inorg. Chem.* 2018 (2018) 838–846.

DOI: <https://doi.org/10.1002/ejic.201701387>

4. Stevanović, N.L.; Aleksic, I.; Kljun, J.; Skaro Bogojevic, S.; Veselinovic, A.; Nikodinovic-Runic, J.; Turel, I.; Djuran, M.I.; Glišić, B.Đ. *Pharmaceuticals* 2021, 14, 24.

DOI: <https://doi.org/10.3390/ph14010024>

5. Ren, G., Li, J., Wei, X., Zhou, J., Yan, B., Guo, Z., Ren, Y. Sun, X. Ma, H. *Applied Organometallic Chemistry* 2018, 32(9), e4474.

DOI: <https://doi.org/10.1002/aoc.4474>

6. Kumar, S., Devi, J., Dubey, A., Kumarr, D., Kumar, D.J., Sharma, A., Asija, S. *Research on Chemical Intermediates* 49, 939–965 (2023).

DOI: <https://doi.org/10.1007/s11164-022-04941-0>

7. Stevanović N., Zlatar M., Novaković I., Pevec A., Radanović D., Matić I., Đorđić Crnogorac M., Stanojković T., Vujčić M., Gruden M., Sladić D., Anđelković K., Turel I., Čobeljić B. *Dalton Transactions*, 2022, 51, 185-196

DOI: <https://doi.org/10.1039/D1DT03169D>