

**UNIVERZITET U BEOGRADU
TEHNOLOŠKO-METALURŠKI FAKULTET
NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU**

Predmet: Referat o urađenoj doktorskoj disertaciji kandidata Hane Abdullah Elshaflu, master hemičara

Odlukom (br. 35/200) od 31.05.2018. godine, imenovani smo za članove Komisije za pregled, ocenu i odbranu doktorske disertacije kandidata Hane Abdullah Elshaflu, master hemičara pod naslovom:

**„SPEKTROSKOPSKA I ELEKTROHEMIJSKA KARAKTERIZACIJA,
KVANTNOMEHANIČKA STUDIJA I BIOLOŠKA AKTIVNOST 1,3-SELENAZOL-2-
IL-HIDRAZONA, 1,3-TIAZOL-2-IL-HIDRAZONA I NJIHOVIH KOMPLEKSA SA
KOBALTOM(III) (SPECTROSCOPIC AND ELECTROCHEMICAL
CHARACTERIZATION, QUANTUM MECHANICAL STUDY AND BIOLOGICAL
ACTIVITY OF 1,3-SELENAZOL-2-YL-HYDRAZONES, 1,3-THIAZOLE-2-YL-
HYDRAZONES AND THEIR COMPLEXES WITH Co(III))“.**

Posle pregleda dostavljene disertacije i drugih pratećih materijala i razgovora sa kandidatom, Komisija je sačinila sledeći

REFERAT

1. UVOD

1.1. Hronologija odobravanja i izrade disertacije

- Kandidat Hana Abdullah Elshaflu, master hemičar, školske **2012/13.** godine upisala je doktorske studije na Tehnološko-metalurškom fakultetu, Univerziteta u Beogradu, naučna oblast Hemijske nauke.
- Kandidat Hana Abdullah Elshaflu, **17.06.2016.** prijavila je temu doktorske disertacije pod nazivom: **„Spektroskopska i elektrohemijaska karakterizacija, kvantnomehanička studija i biološka aktivnost 1,3-selenazol-2-il-hidrazona, 1,3-tiazol-2-il-hidrazona i njihovih kompleksa sa kobaltom(III) (Spectroscopic and electrochemical characterization, quantum mechanical study and biological activity of 1,3-selenazol-2-yl-hydrazones, 1,3-thiazole-2-yl-hydrazones and their complexes with Co(III))“.**
- Na sednici Nastavno-naučnog veća Tehnološko-metalurškog fakulteta održanoj **23.06.2016.** godine doneta je Odluka (br. 35/374) o imenovanju članova Komisije za ocenu podobnosti teme i kandidata Hane Abdullah Elshaflu, master hemičara, za izradu doktorske disertacije i naučne zasnovanosti teme pod nazivom **„Spektroskopska i elektrohemijaska karakterizacija, kvantnomehanička studija i biološka aktivnost 1,3-selenazol-2-il-hidrazona, 1,3-tiazol-2-il-hidrazona i njihovih kompleksa sa kobaltom(III) (Spectroscopic and electrochemical characterization, quantum mechanical study and**

biological activity of 1,3-selenazol-2-yl-hydrazones, 1,3-thiazole-2-yl-hydrazones and their complexes with Co(III)“.

- Nastavno-naučno veće Tehnološko-metalurškog fakulteta je **29.12.2016.** godine donelo Odluku (br. 35/648) o prihvatanju referata Komisije za ocenu podobnosti teme „**Spektroskopska i elektrohemijaska karakterizacija, kvantnomehanička studija i biološka aktivnost 1,3-selenazol-2-il-hidrazona, 1,3-tiazol-2-il-hidrazona i njihovih kompleksa sa kobaltom(III) (Spectroscopic and electrochemical characterization, quantum mechanical study and biological activity of 1,3-selenazol-2-yl-hydrazones, 1,3-thiazole-2-yl-hydrazones and their complexes with Co(III)“** i kandidata Hane Abdullah Elshafli, master hemičara, za izradu doktorske disertacije. Za mentore ove doktorske disertacije imenovani su dr Aleksandar D. Marinković, vanredni profesor Tehnološko-metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu i dr Nenad Filipović, vanredni profesor Poljoprivrednog fakulteta Univerziteta u Beogradu.
- Na sednici Veća naučnih oblasti prirodnih nauka Univerziteta u Beogradu održanoj **10.02.2017.** godine data je saglasnost (Odluka br. 61206-133/2-17 MC) na predlog teme doktorske disertacije Hane Abdullah Elshafli, master hemičara, pod nazivom: „**Spektroskopska i elektrohemijaska karakterizacija, kvantnomehanička studija i biološka aktivnost 1,3-selenazol-2-il-hidrazona, 1,3-tiazol-2-il-hidrazona i njihovih kompleksa sa kobaltom(III) (Spectroscopic and electrochemical characterization, quantum mechanical study and biological activity of 1,3-selenazol-2-yl-hydrazones, 1,3-thiazole-2-yl-hydrazones and their complexes with Co(III)“** .
- Na sednici Nastavno-naučnog veća Tehnološko-metalurškog fakulteta održanoj **31. 05. 2018.** godine doneta je Odluka (br. 35/200) o imenovanju članova Komisije za ocenu i odbranu doktorske disertacije Hane Abdullah Elshafli, master hemičara, pod nazivom: „**Spektroskopska i elektrohemijaska karakterizacija, kvantnomehanička studija i biološka aktivnost 1,3-selenazol-2-il-hidrazona, 1,3-tiazol-2-il-hidrazona i njihovih kompleksa sa kobaltom(III) (Spectroscopic and electrochemical characterization, quantum mechanical study and biological activity of 1,3-selenazol-2-yl-hydrazones, 1,3-thiazole-2-yl-hydrazones and their complexes with Co(III)“**.

1.2. Naučna oblast disertacije

Istraživanja u okviru ove doktorske disertacije pripadaju naučnoj oblasti Hemijske nauke, za koju je Tehnološko-metalurški fakultet Univerziteta u Beogradu matičan. Mentori su dr Aleksandar D. Marinković, vanredni profesor Tehnološko-metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu i dr Nenad Filipović, vanredni profesor Poljoprivrednog fakulteta Univerziteta u Beogradu, koji su na osnovu dosadašnjih objavljenih publikacija i iskustava kompetentni da rukovode izradom ove disertacije.

1.3. Biografski podaci o kandidatu

Hana Abdullah Elshafli rođena je 19. avgusta 1984. god. u Qasr Alakhyaar-u, Libija, gde je završila osnovno i srednje obrazovanje tokom 1999. – 2002. godine, Elhadi Arafa u Al-Alous sa prosečnom ocenom veoma dobar, 76%.

Osnovne studije na Fakultetu za Umetnost i nauku, Elmergib Univerziteta, Libija, upisala je školske 2001/02. godine, a završila 2005. godine na Katedri za organsku hemiju sa prosečnom

ocenom 68,47%. Tema diplomskog rada pod nazivom "**Synthesis And Characterization Of Schiff Bases From Isatin**" odbranila je 2006. godine na Katedri za hemiju, Elmergib Univerzitet.

Master studije je upisala na Hemijskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, školske 2011/12. godine. Master rad pod naslovom "**Synthesis And Investigation Of Pseudorotaxanes Containing An Imide Axles And Crown Ethers As Wheels**" odbranila je 2012. godine.

Školske 2012/13. godine upisala je doktorske studije na Tehnološko-metalurškom fakultetu, Univerziteta u Beogradu, studijski program Hemija. Položila je sve ispite predviđene programom doktorskih studija i 30.06.2015. godine odbranila završni ispit pod nazivom „Sinteza, svojstva i primena 1,3-tiazola i 1,3-selenazola”.

Oblast naučno-istraživačkog rada Hane Abdullah Elshaflu obuhvata sintezu, karakterizaciju i ispitivanje svojstava organskih jedinjenja prirodnog i sintetskog porekla, sa posebnim osvrtom na sintezu i svojstva derivata 1,3-tiazola i 1,3-selenazola i njihovih kompleksa.

Hana Abdullah Elshaflu govori engleski jezik. Osim toga, odlično poznaje rad na računaru, kao i na instrumentima koji se koriste za karakterizaciju organskih jedinjenja (UV/vis, FTIR i NMR). Autor je i koautor 4 rada objavljena u časopisima međunarodnog značaja (M20) i jednog saopštenja sa nacionalnog skupa (M64).

2. OPIS DISERTACIJE

2.1. Sadržaj disertacije

Doktorska disertacija Hane Elshaflu, master hemičara napisana je na 228 strana, u okviru koje se nalazi 128 slika (80 u Prilogu), 46 tabele (11 u Prilogu) i 228 literaturnih navoda. Doktorska disertacija sadrži sledeća poglavlja: Uvod, Teorijski deo, Eksperimentalni deo, Rezultati i diskusija, Zaključak, Literatura i Prilog. Na početku disertacije dati su izvodi na srpskom i engleskom jeziku. Disertacija sadrži i kratku biografiju kandidata i 3 obavezna priloga (Izjave). Po svojoj formi i sadržaju, podneti rad zadovoljava sve standarde Univerziteta u Beogradu za doktorsku disertaciju.

2.2. Kratak prikaz pojedinačnih poglavlja

U **Uvodnom delu** dat je kratak osvrt na oblast istraživanja i temu rada, kao i osnovni cilj ove doktorske disertacije koji obuhvata sintezu 1,3-selenazol-2-il-hidrazona, 1,3-tiazol-2-il-hidrazona i njihovih kompleksa sa kobaltom(III) i njihovu potpunu strukturnu i solvatohromnu karakterizaciju kombinovanjem eksperimentalnih tehnika i kvantno-hemijskih proračuna. Pregledno su prikazani principi i metode za određivanje važnih fizičko-hemijskih karakteristika biološki aktivnih jedinjenja. Dat je kratak osvrt na biološka ispitivanja koja su izvršena u okviru ove disertacije, uz razmatranje mogućeg uticaja sumpora i selena u strukturi sintetisanih jedinjenja na antimikrobnu i antioksidativnu aktivnost.

Teorijski deo podeljen je u šest tematskih celina: 1) Struktura i klasifikacija 1,3-selenazol-2-il-hidrazona, 1,3-tiazol-2-il-hidrazona; 2) Linearna korelacija solvatacionih energija (LSER); 3) Teorija funkcionala gustine (DFT); 4) Uvod u rendgensku strukturnu analizu; 5) Elektrohemijska u analizi organskih jedinjenja i 6) Biološka aktivnost. U prvoj tematskoj celini

data je klasifikacija jedinjenja na osnovu hemijske strukture, istaknuta su opšta fizička i hemijska svojstva 1,3-tiazola, 1,3-selenazola, 1,3-selenazol-2-il- i 1,3-tiazol-2-il-hidrazona uz poseban osvrt na svojstva i sintezu ove vrste jedinjenja. Osim toga analizirana je izomerija 1,3-selenazol-2-il- i 1,3-tiazol-2-il-hidrazona, kao i primena NMR spektroskopije i rendgenske strukturne analize u ispitivanju ovog fenomena. U drugom delu opisan je uticaj rastvarača na UV-Vis apsorpcione spektre sa osvrtom na linearne zavisnosti slobodnih energija. Teorije funkcionala gustine prikazane su u trećoj celini uz literaturni osvrt na primenu kvantno-hemijskih proračuna u ispitivanju izomerije 1,3-selenazol-2-il- i 1,3-tiazol-2-il-hidrazona. U četvrtoj tematskoj celini obrađeni su principi i zakonitosti rendgenske strukturne analize. Peti deo Teorijskog dela ove disertacije posvećen je opisu elektrohemijjskih metoda za analizu strukture organskih jedinjenja, sa posebnim osvrtom na cikličnu voltometriju i njenu primenu pri ispitivanju hidrazona. Poslednja celina odnosi se na opis korišćenih metoda bioloških ispitivanja jedinjenja uz literaturni pregled biološke aktivnosti do sada poznatih 1,3-selenazol-2-il-hidrazona, 1,3-tiazol-2-il-hidrazona.

Eksperimentalni deo obuhvata prikaz sinteze osamnaest 1,3-selenazol-2-il-hidrazona, 1,3-tiazol-2-il-hidrazona, šest kompleksa sa kobaltom(III), kao i njihovu potpunu karakterizaciju (temperatura topljenja, elementalna analiza, FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, kao i 2D spektroskopska karakterizacija za nova jedinjenja (COSY (korelaciona spektroskopija), NOESY (dvodimenzionalna NOE spektroskopija), ^1H - ^{13}C HSQC (heteronuklearna jednodimenzionalna korelaciona spektroskopija), ^1H - ^{13}C HMBC (heteronuklearna korelaciona spektroskopija preko više hemijskih veza), a za pojedina jedinjenja i ^1H - ^{15}N HSQC, ^1H - ^{15}N HMBC). Takođe, u ovom poglavlju navedene su dodatne metode karakterizacije, rendgenska strukturna analiza i masena spektrometrija, kao i detaljan opis eksperimentalnih i računarskih procedura korišćenih u okviru doktorske disertacije.

Rezultati i diskusija prikazani su u okviru dva potpoglavlja, od kojih se prvo sastoji iz šest tematskih celina: 1) Sinteza i strukturna karakterizacija prve serije jedinjenja **HL(Se/S)**¹⁻³ (1,3-selenazol-2-il-hidrazona, 1,3-tiazol-2-il-hidrazona na bazi piridin-2-karboksaldehida); 2) Sinteza i strukturna karakterizacija kompleksa kobalta(III) sa **HL(Se/S)**¹⁻³; 3) UV-Vis spektralna analiza **HL(Se/S)**¹⁻³ i njihovih kompleksa sa kobaltom(III); 4) Ciklična voltometrija i spektroelektrohemijska studija **HL(Se/S)**¹⁻³ i njihovih kompleksa sa kobaltom(III); 5) TD-DFT proračuni: priroda graničnih molekulskih orbitala i 6) Ispitivanje biološke aktivnosti **HL(Se/S)**¹⁻³ i njihovih kompleksa sa kobaltom(III), dok se drugo potpoglavlje sastoji iz sedam tematskih celina: 1) Sinteza i strukturna karakterizacija druge serije jedinjenja **1-4 (H, OMe, Me)** (1,3-selenazol-2-il-hidrazona na bazi nitro supstituisanih (*o*-, *p*- i *m*-) benzaldehida); 2) Rendgenska strukturna analiza; 3) Ciklična voltometrija; 4) MS/MSⁿ analiza; 5) Solvatohromizam; 6) DFT i TD-DFT proračuni i 7) Biološka aktivnost.

U okviru prve celine prvog poglavlja prikazani su i analizirani rezultati karakterizacije prve sintetisane serije jedinjenja **HL(Se/S)**¹⁻³. Na osnovu odgovarajućih korelacija u 2D NOESY spektrima diskutovano je o mogućim konformacijama **HL(Se/S)**¹⁻³. Prikazani su rezultati rendgenske strukturne analize za jedno jedinjenje iz ove serije. U okviru druge celine izvršena je strukturna i spektralna analiza kompleksa **HL(Se/S)**¹⁻³ sa kobaltom(III), i prikazani su odgovarajući rezultati dobijeni primenom rendgenske strukturne analize. Treće poglavlje je posvećeno analizi uticaja supstituenata, kao i prisustva sumpora ili selena, kao i uticaj kompleksiranja navedenih liganada sa kobaltom(III) na položaj apsorpcionih maksimuma, batohromno i hipsohromno pomeranje u UV-Vis spektrima. U cilju povezivanja uticaja različitih supstituenata na redoks osobine u okviru četvrte celine ispitana su elektrohemijjska svojstva šest

liganada i njihovih kompleksa sa kobaltom(III) primenom ciklične voltametrije. U petoj tematskoj celini pri analizi uticaja supstituenata na konjugaciju značajna interpretacija eksperimentalnih rezultata izvršena pomoću kvantno-hemijskih metoda, *ab initio* MP2 i DFT metoda. Uticaj efekata supstituenata i promene u distribuciji ukupnog naelektrisanja u osnovnom i ekscitovanom stanju na osnovu proračuna HOMO/LUMO energija ($E_{\text{HOMO}}/E_{\text{LUMO}}$) i E_{gap} analiziran je primenom TD-DFT metode. Teorijska NMR pomeranja, relativne energije i stabilnost molekula ispitani su pomoću analize prirodnih vezujućih orbitala (NBO), primenom teorije funkcionala gustine (DFT), dok su energije u pobuđenom stanju kao i razlike HOMO-LUMO energija dobijene pomoću vremenski zavisne DFT metode (TD-DFT). Elektrofилni f- i nukleofилni f + *Fukui* funkcije su dobro prilagođeni da pronađu elektrofилne i nukleofилne centre u molekulima. U poslednjem delu ovog poglavlja određena je antimikrobna, antioksidativna i antikancer aktivnost 1,3-selenazol-2-il-hidrazona i 1,3-tiazol-2-il-hidrazona, na osnovu koje je komentarisano uticaj halkogenog atoma, prisutnih supstituenata kao i kompleksiranja liganada sa kobaltom(III) na biološku aktivnost. Na jednom Co(III)-kompleksu sa tiazolinskim ligandom ispitana je antitumorska aktivnost na 2D i 3D modelima.

U okviru prve celine drugog poglavlja prikazani su i analizirani rezultati karakterizacije sintetisane druge serije jedinjenja (**1-4**, (**1-4**)-OMe, (**1-4**)-Me). Analiziran je uticaj položaja nitro grupe u fenilnom jezgru kao i prisustva metil i metoksi supstituenta na pomeraje u ¹H-NMR spektrima. U drugoj celini ovog poglavlja primenom rendgenske strukturne analize određena je struktura dva jedinjenja. U trećoj celini ovog poglavlja izvršeno je ispitivanje elektrohemijskog ponašanja ove grupe jedinjenja cikličnom voltametrijom. Višestepenom masenom spektrometrijom (MS-MSⁿ) u četvrtoj celini rezultata i diskusije detaljno su definisani fragmentacioni putevi i strukture fragmenata uz diskusiju o uticaju supstituenata na način fragmentisanja. U okviru pete celine ispitan je uticaj rastvarača, kao i uticaj prirode supstituenata u fenilnom jezgru na položaj apsorpcionih maksimuma. Uticaj specifičnih i nespecifičnih interakcija rastvarača na apsorpcione maksimume ove serije jedinjenja analiziran je linearnim koralacijama solvatohromnih energija, Kamlet-Taftovom i Catalán-ovom jednačinom. Osim toga prikazani su rezultati ispitivanja uticaja solvatacije i supstituenata na UV-Vis apsorpcione spektre. U šestoj tematskoj celini pri analiziran je uticaj efekata supstituenata, solvatohromizam i promene u distribuciji ukupnog naelektrisanja u osnovnom i ekscitovanom stanju na osnovu proračuna HOMO/LUMO energija ($E_{\text{HOMO}}/E_{\text{LUMO}}$) i E_{gap} analiziran je primenom TD-DFT metode, kao i reaktivnost ispitivanih jedinjenja primenom *Fukui* funkcija. TD-DFT metoda je korišćena i za kvantifikaciju ICT-a proračunavanjem rastojanja prenosa naelektrisanja (D_{CT}) i količine prenetog naelektrisanja (Q_{CT}). U poslednjem delu ovog poglavlja prikazni su rezultati organizovanog ispitivanja antimikrobne, antioksidativne i antiproliferative aktivnosti. Diskutovano je o uticaju supstituenata prisutnih na fenilnom jezgru na biološku aktivnost. Osim toga u ovom delu je diskutovano o inhibitornom dejstvu ove vrste jedinjenja na monoamin oksidazu (MAO).

U poglavlju **Zaključak** sumirani su najznačajniji zaključci proistekli iz rada na ovoj disertaciji.

Navedena **Literatura** obuhvata radove iz oblasti istraživanja svih prikazanih tematskih celina u okviru disertacije.

U **Prilogu** su dati dodatni eksperimentalni podaci dobijeni u okviru proučavanja opisanih u poglavlju Rezultati i diskusija, kao i slike NMR spektara odabranih jedinjenja.

3. OCENA DISERTACIJE

3.1. Savremenost i originalnost

Veliki broj biohemijski važnih jedinjenja i lekova u svojoj strukturi sadrže heterociklični prsten, pa je ispitivanje fizičko-hemijskih i biloških svojstava jedinjenja i određivanja fizioloških aktivnosti baziranih na heterocikličnim strukturama bitna kako sa stanovišta fundamentalne nauke tako i u cilju njihove eventualne primene u farmaceutskoj industriji. Heterociklična jedinjenja u čijoj strukturi se nalaze atomi sumpora ili selena, a koja su predmet istraživanja ove doktorske disertacije, predstavljaju impresivnu klasu jedinjenja zbog izvanrednih hemijskih svojstava. 1,3-tiazolni prsten ulazi u strukturu brojnih prirodnih i sintetičkih, biološki aktivnih jedinjenja. Njihova raznovrsna biološka aktivnost široko je poznata. Tokom tridesetih godina jedinjenja koja u svom sastavu imaju selen bila su označena kao toksična, ali je dvadeset godina kasnije ovaj element prepoznat kao izuzetno važan i danas se smatra mikronutrijentom koji se koristi u prevenciji i lečenju raznih bolesti. Razvoj sintetskih organosulfurnih i organoselenijumovih jedinjenja, kao i njihovih kompleksa metala, predmet su istraživanja u oblasti savremene medicinske hemije. Potencijal sintetičkih jedinjenja koja sadrže sumpor i selen ogleda se u njihovim antioksidativnim, antitumorskim, antivirusnim, antimikrobnim, antiinfektivnim, antiinflamatornim, antiparazitskim, antimalarijskim, neuroprotektivnim i mnogim drugim svojstvima. Tiazolski prsten je sastavni deo mnogih lekova kao što su tiazofurin (antineoplastični agensi), ritonavir (anti-HIV lek), ravukonazol (antifungalni agens), nitazoksanid (antiparazitni agens), fanetizol (antiinflamatorno sredstvo) i nizatidin (antiulcer agens). Takođe, brojne nedavne studije pokazale su da derivati 1,3-selenazola inhibiraju sintezu azotne kiseline i da predstavljaju antagoniste receptora za histamin H₂.

S obzirom na to da na biološku aktivnost utiču strukturne i molekulske osobine, naročito elektronske, dizajniranje i razvoj novih molekula sa potencijalno ciljanom biološkom aktivnošću može se zasnivati na informacijama dobijenim iz eksperimentalnih i teorijskih podataka.

Primena kvantno-hemijskih izračunavanja u ovoj disertaciji korisna su za predviđanje fizičko-hemijskih i bioloških svojstava tj. određivanje kvantitativne veze između strukture i svojstava jedinjenja. Ispitivanjem uticaja različitih rastvarača može se doći do saznanja o odnosu elektronske strukture i svojstava ispitivanih jedinjenja, dok istraživanje uticaja rastvarača predstavlja osnovu za tumačenje fizičko-hemijskih svojstava ispitivanih jedinjenja i razumevanje elektronske strukture sintetisanih jedinjenja. Primena različitih modela linearnih korelacija slobodnih energija na NMR, UV-Vis hemijska pomeranja omogućava proučavanje načina prenošenja elektronskih efekata supstituenata.

Do danas, nije objavljena ni jedna komparativna studija biološke i antioksidativne aktivnosti 1,3-selenazol-2-il-hidrazona, 1,3-tiazol-2-il-hidrazona i njihovih kompleksa sa kobaltom(III). U ovoj disertaciji sistematskim testiranjem biološke aktivnosti na mikroorganizmima i ćelijskim kulturama malignih tkiva analiziran je uticaja tipa supstitucije na heteroaromatičnim prstenovima, kao i prirode halkogenog atoma na biološku aktivnost.

Antibakterijska aktivnost ispitana je na četiri gram pozitivne, četiri gram negativne bakterijske kulture, kao i na tri soja gljivica. Antioksidativna aktivnost određena je korišćenjem različitih tehnika (DPPH, TAOC, TRP i ORAC). Što se tiče ćelijskih kultura jedinjenja su testirana na zdravoj BJ-hTERT liniji, kao i na sedam humanih tumorskih ćelijskih linija (MCF-7, A549, HBL-100, HeLa, SW1573, T-47D i WiDr). Osim na standardnim 2-D modelima na ćelijskoj kulturi MCF-7, prvi put je urađeno testiranje i na 3-D modelu koji predstavljaju mikrotkivne tumorske formacije i omogućava znatno precizniju procenu antitumorske aktivnosti.

Ispitivanjem povezanosti između svojstava sintetisanih jedinjenja i antioksidativne aktivnosti dolazi se do značajnih saznanja o delovima molekula koji su zaslužni za aktivnost jedinjenja.

3.2. Osvrt na referentnu i korišćenu literaturu

U okviru doktorske disertacije citirano je ukupno 228 reference, koje ukazuju na aktuelnost istraživanja u ispitivanoj oblasti. Većina referenci je publikovana u poslednje dve decenije i predstavlja naučne radove objavljene u vrhunskim međunarodnim časopisima sa tematikom značajnom za izradu doktorske disertacije. Istraživanja prikazana u navedenim referencama su korišćena za planiranje eksperimentalnog rada, analizu i tumačenje rezultata dobijenih tokom izrade doktorske disertacije i izvođenje zaključaka. Pregledana obimna literatura i priloženi objavljeni radovi ukazuju na adekvatno poznavanje predmetne oblasti istraživanja.

3.3. Opis i adekvatnost primenjenih naučnih metoda

Sastav svih novosintetisanih jedinjenja određen je elementalnom analizom. Karakterizacija je urađena primenom XRD, kao i IR, UV, heteronuklearne-multidimenzionalne NMR spektroskopije. Na osnovu NMR izvršena su dodeljivanja asignacija hemijskih pomeranja odgovarajućih atoma, dok je XRD dao strukturne podatke o uglovima i dužinama veza kod jedinjenja dobijenih u obliku monokristala. Cikličnom voltametrijom određen je potencijal oksidacije i redukcije aktivnije selenosemikarbazonske serije i njoj analogne tiazolske serije, kao i Co(III)-kompleksa sa navedenim ligandima.

Kvantnomehantička izračunavanja geometrije ispitivanih jedinjenja izvršena su primenom DFT metode, sa B3LYP/6-311++G(d,p) bazis setom. Proračun hemijskih pomeranja (^1H i ^{13}C) atoma ugljenika i vodonika izračunat je GIAO metodom i daje dodatni uvid u uticaj strukture na prenošenje elektronskih efekata supstituenata. Teoretski UV spektri ispitivanih jedinjenja izračunati su primenom računarskih TD-DFT metoda.

U svrhu ispitivanja uticaja rastvarača na sintetisane molekule određeni su UV apsorpcioni maksimumi za jedinjenja u izabranom setu rastvarača različite polarosti. Efekat rastvarača, kao i uticaj supstituenata na solvatohromne karakteristike proučavan je Kamlet-Taftovom solvatohromnom jednačinom i modelom koji je predložio Catalan. Korelacijom apsorpcionih frekvenci izvršena je kvantitativna procena dipolarnosti, polarizabilnosti, proton-donorskih i proton-akceptorskih karakteristika proučavanih derivata, koje su od velikog značaja za njihovu farmakološku aktivnost. Uspešnost primenjene metode je analizirana na osnovu poređenja eksperimentalnih i izračunatih vrednosti strukture i svojstava ispitivanih jedinjenja. Intramolekulski prenos naelektrisanja (ICT) ispitan je primenom LSER metoda, kao i kvantnohemijskim metodama koja obuhvataju izračunavanje energija prelaza i energija HOMO-LUMO orbitala.

U cilju povezivanja strukture i aktivnosti za određivanje antioksidativnog kapaciteta jedinjenja korišćen je DPPH (sa 1,1-difenil-2-pikrilhidrazinom) spektrofotometrijski test, kao i ORAC, TAOC TRP test, dok je antimikrobna aktivnost određivana agar difuzionom metodom.

Za definisanje fragmentacionih puteva korišćen je maseni spektrofotometar LTQ XL linerani jonski trap (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) sa elektrosprej jonizacijom (ESI). Rezultati su obrađivani korišćenjem Xcalibur® 2.3 (Thermo Fisher) softverskog paketa.

Sposobnosti jedinjenja da tretirane ćelije uvedu u proces programirane ćelijske smrti (apoptoza) na 2-D modelu određivano je na protočnom citometru (Guava® easyCyte 12HT Benchtop) korišćenjem kompatibilnog softvera (InCyte® software package). U sklopu sve analize netretirane ćelije (negativna kontrola) i tretirane ćelije bojene su odgovarajućim fluorescentnim markerima. Uticaj na rast 3-D tumorskog modela izveden je na vizuelnom sistemu (Celigo® imaging cytometer) korišćenjem kompatibilnog softvera (Celigo® software). Sva ispitivanja izvedena su u najmanje dva ili više ponavljanja.

Primenljivost ostvarenih rezultata

Eksperimentalni podaci i istraživanja sprovedena u okviru ove disertacije značajno doprinose boljem razumevanju uticaja strukture jedinjenja na biološku aktivnost. Osim toga, doprinose proširenju fundamentalnih znanja iz oblasti organske sinteze i strukture 1,3-selenazol-2-il-hidrazona i 1,3-tiazol-2-il-hidrazona i kompleksa ove vrste liganda sa kobaltom(III), kao i razvoju novih jedinjenja i povezivanju kvantno-hemijskih proračuna sa eksperimentalnim podacima. Prikazani rezultati daju nova saznanja o uticaju prisustva nitro, metil i metoksi grupe na fenilnom jezgru i različitih halkogenih elemenata (selen i sumpor) na biološku aktivnost. Rezultati koji su dobijeni u okviru ove disertacije pokazali su svoju vrednost i značaj i kroz objavu u međunarodnim časopisima vrhunskog značaja, kao i kroz zapažen interes na nacionalnim skupovima.

3.4. Ocena dostignutih sposobnosti kandidata za samostalni naučni rad

Kandidat Hane Abdullah Elshafli, master hemičar je tokom izrade doktorske disertacije ispoljila stručnost u pripremi i realizaciji eksperimenata, korišćenju različitih tehnika karakterizacije jedinjenja i analizi rezultata. Komisija smatra da kandidat poseduje sve kvalitete koji su neophodni za samostalan naučni rad.

4. OSTVARENI NAUČNI DOPRINOS

4.1. Prikaz ostvarenih naučnih doprinosa

Rezultati istraživanja u okviru ove doktorske disertacije doprineli su:

- proširenju fundamentalnih znanja iz oblasti ispitivanja svojstava 1,3-selenazol-2-il-hidrazona, 1,3-tiazol-2-il-hidrazona i njihovih kompleksa sa kobaltom(III);
- proširenju broja novih 1,3-selenazol-2-il-hidrazona, 1,3-tiazol-2-il-hidrazona i njihovih kompleksa sa kobaltom(III);
- analizi prenosa elektronskih efekata supstituenata u okviru serije 1,3-selenazol-2-il-hidrazona, 1,3-tiazol-2-il-hidrazona i njihovih kompleksa sa kobaltom(III);
- saznanjima o odnosu strukture i svojstava ispitivanih jedinjenja, primenom principa lineranih korelacije slobodnih energija tj. LSER metode,
- detaljnoj analizi efekata rastvarača (LSER analiza) na apsorpcione maksimume i intramolekulski prenos naelektrisanja u ispitivanim jedinjenjima,
- novim saznanjima o uticaju prisustva nitro, metil i metoksi grupe u fenilnom jezgru na biološku aktivnost jedinjenja,
- saznanjima o uticaju kobalta(III) u strukturi kompleksa na biološku aktivnost,
- saznanjima o antitumorskim aktivnostima novosintetisanih jedinjenja na ćelijskim kulturama BJ-hTERT, MCF-7, A549, HBL-100, HeLa, SW1573, T-47D i WiDr,

- preciznijoj proceni antitumorske aktivnosti testiranjem ćelija MCF-7 osim na standardnim 2-D modelima i na 3-D modelima koji predstavljaju mikrotkivne tumorske formacije,
- uspostavljanju povezanosti između strukture 1,3-selenazol-2-il-hidrazona, 1,3-tiazol-2-il-hidrazona i antioksidativne, antikancer i antimikrobne aktivnosti, kao i sposobnost inhibicije monoamin oksidaze (MAO).
- objašnjenju uticaja halkogenog atoma na biološku aktivnost.

4.2. Kritička analiza rezultata istraživanja

Sagledavanjem ciljeva i postavljenih hipoteza u odnosu na dobijene rezultate, može se konstatovati da prikazana istraživanja u potpunosti zadovoljavaju kriterijume jedne doktorske disertacije. Uvidom u dostupnu literaturu iz ove oblasti, kao i u rezultate koji su dobijeni primenom adekvatne metodologije, može se konstatovati da su korišćene metode u skladu sa savremenim metodama i da su rezultati u ovoj doktorskoj disertaciji značajni sa naučnog aspekta.

4.3. Verifikacija naučnih doprinosa

Kandidat Hane Abdullaha Elshafli, master hemičar je svoje rezultate potvrdila objavljivanjem radova u međunarodnim časopisima. Iz disertacije su proistekla tri rada objavljena u međunarodnim časopisima.

Kategorija M21:

1. **Elshafli, Hana**, Tamara R. Todorović, Milan Nikolić, Aleksandar Lolić, Aleksandar Višnjevac, Stefanie Hagenow, José M. Padrón, et al. 2018. "Selenazolyl-Hydrazones as Novel Selective MAO Inhibitors With Antiproliferative and Antioxidant Activities: Experimental and In-Silico Studies." *Frontiers in Chemistry*, 6 (2018). IF (2017) = 4.155; ISSN: 2296-2646; doi:10.3389/fchem.2018.00247.

2. N.R. Filipović, **H. Elshafli**, S. Grubišić, L.S. Jovanović, M. Rodić, I. Novaković, A. Malešević, I.S. Djordjević, H. Li, N. Šojić, A. Marinković, T.R. Todorović, Co(III) complexes of (1,3-selenazol-2-yl)hydrazones and their sulphur analogues, *Dalton Transactions*, 46 (2017) 2910–2924. IF (2017) = 4.029; ISSN 1477-9226; doi:10.1039/C6DT04785H.

Kategorija M22:

1. **H. Elshafli**, S. Bjelogrić, C. D. Muller, T. R. Todorović, M. Rodić, A. Marinković, N. R. Filipović; Co(III) complex with (*E*)-2-(2-(pyridine-2-ylmethylene)hydrazinyl)-4-(4-tolyl)-1,3-thiazole: structure and activity against two- and three-dimensional cancer cell model, *Journal of Coordination Chemistry*, 69(22) (2016) 3354-3366; IF(2015)=1,756; ISSN: 0095-8972; DOI: 10.1080/00958972.2016.1232404

5. ZAKLJUČAK I PREDLOG

Na osnovu svega napred izloženog, Komisija smatra da doktorska disertacija Hane Abdullah Elshafli, pod nazivom „**Spektroskopska i elektrohemijaska karakterizacija, kvantnomehanička studija i biološka aktivnost 1,3-selenazol-2-il-hidrazona, 1,3-tiazol-2-il-hidrazona i njihovih kompleksa sa kobaltom(III)** (Spectroscopic and electrochemical characterization, quantum mechanical study and biological activity of 1,3-selenazol-2-yl-hydrazones, 1,3-thiazole-2-yl-hydrazones and their complexes with Co(III)“ predstavlja značajan, originalni naučni doprinos u oblasti Hemijskih nauka, što je potvrđeno, između ostalog i objavljivanjem radova u relevantnim časopisima međunarodnog značaja, kao i prezentovanjem rezultata istraživanja na konferenciji.

Komisija predlaže Nastavno-naučnom veću Tehnološko-metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu da se doktorska disertacija pod nazivom „**Spektroskopska i elektrohemijaska karakterizacija, kvantnomehanička studija i biološka aktivnost 1,3-selenazol-2-il-hidrazona, 1,3-tiazol-2-il-hidrazona i njihovih kompleksa sa kobaltom(III)** (Spectroscopic and electrochemical characterization, quantum mechanical study and biological activity of 1,3-selenazol-2-yl-hydrazones, 1,3-thiazole-2-yl-hydrazones and their complexes with Co(III)“ kandidata **Hane Abdullah Elshafli**, master hemičar, prihvati, izloži na uvid javnosti i uputi na konačno usvajanje Veću naučnih oblasti prirodnih nauka, Univerziteta u Beogradu.

U Beogradu, 10.09.2018.

ČLANOVI KOMISIJE

dr Aleksandar Marinković, vanredni profesor Univerziteta u Beogradu, Tehnološko-metalurški fakultet

dr Nenad Filipović, vanredni profesor Univerziteta u Beogradu, Poljoprivredni fakultet

dr Jelena Rogan, vanredni profesor Univerziteta u Beogradu, Tehnološko-metalurški fakultet

dr Saša Drmanić, vanredni profesor Univerziteta u Beogradu, Tehnološko-metalurški fakultet

dr Miloš Milčić, vanredni profesor Univerziteta u Beogradu, Hemijski fakultet