

ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ	
1.	Датум и орган који је именовано комисију: 05.07.2018., Наставно-научно веће Природно-математичког факултета у Новом Саду
2.	Састав комисије са знаком имена и презимена сваког члана, звања, назива уже научне области за коју је изабран у звање, датума избора у звање и назив факултета, установе у којој је члан комисије запослен: <ol style="list-style-type: none"> 1. Др Љиљана Војиновић Јешић, редовни професор, Неорганска хемија, 09. 11. 2017., Природно-математички факултет, Нови Сад; председник 2. Др Каталин Месарош Сечењи, редовни професор, Аналитичка хемија, 26. 03. 2004., Природно-математички факултет, Нови Сад; ментор 3. Др Сања Подунавац Кузмановић, редовни професор, 11. 06. 2009., Примењена и инжењерска и хемија, Технолошки факултет, Нови Сад, члан 4. Др Милан Вранеш, ванредни професор, Аналитичка хемија, 01. 01. 2018., Природно-математички факултет, Нови Сад; члан 5. Др Марко Родић, доцент, Физичка хемија, 01. 04. 2017. Природно-математички факултет, Нови Сад; члан
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ	
1.	Име, име једног родитеља, презиме: Јожеф, Јожеф, Мађари
2.	Датум рођења, општина, држава: 01.01.1983. Нови Кнежевац, Србија
3.	Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив: Природно-математички факултет, Департман за хемију, биохемију и заштиту животне средине, Дипломирани хемичар-општи смер
4.	Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија: 2014. Докторске академске студије хемије
5.	Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране: –
6.	Научна област из које је стечено академско звање магистра наука: –
III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:	
Синтеза, структурна, физичко-хемијска и биолошка карактеризација нових N–хетероцикличних лиганада и њихових комплекса са јонима прелазних метала	

IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Навести кратак садржај са назнаком броја страна, поглавља, слика, шема, графикона и сл.

Докторска дисертација **Синтеза, структурна, физичко-хемијска и биолошка карактеризација нових N–хетероцикличних лиганада и њихових комплекса са јонима прелазних метала** кандидата **Јожефа Мађарија** је написана на српском језику, латиничним писмом и има 141 странау текста А4 формата. Подељена је у 11 поглавља и Прилог: Увод, Основне карактеристике Шифових база, Основне карактеристике диазина, Примена Шифових база, Примена диазина, Термичка анализа, Експериментални део, Дискусија резултата, Извод (на српском и енглеском језику) и Литература.

Рад садржи укупно 119 слика, 34 табеле и 126 литературних навода. На почетку дисертације налазе се захвалница и садржај, а на крају биографија, списак објављених научних радова кандидата и кључна документација на српском и енглеском језику.

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

У овој докторској дисертацији описане су синтезе, физичко-хемијске, структурне и биолошке карактеристике нових N–хетероцикличних лиганада који садрже диазински прстен и њихових комплекса кобалта(III) и кобалта(II), никла(II), бакра(II) и цинка(II).

Увод

Описан је значај ове групе Шифових база и њихових комплексних једињења узимајући у обзир да ова група једињења поседује потенцијалну биолошку активност, као и оправданост избора датог предмета и проблема истраживања. У складу са тим јасно су постављени и одређени циљеви истраживања.

Основне карактеристике Шифових база

У овом делу дат је преглед амина и хидразино прекурсора, као и најпогоднији услови за синтезу Шифових база.

Основне карактеристике диазина

Приказана су и описана важнија својства и синтетски путеви добијања диазина, тј. хетероцикличних једињења са кондензованим или самосталним шесточланим прстеном који садрже два атома азота који имају имински карактер.

Примена Шифових база

Дат је детаљан преглед примене Шифових база са посебним освртом на антимикумно (антифугално, антибактеријско, антивирусно) дејство, затим цитостатичку активност, а потом и каталитичка својства ове групе једињења.

Примена диазина

Пето поглавље посвећено је примени диазина при чему је посебна пажња посвећена фармаколошки активним диазинима међу којима се истиче Hydralazine®, који је један од првих лекова са хидразино групом за снижење крвног притиска. Ова група лиганада, односно њихова комплексна једињења имају и значајно антибактеријско и антифугално дејство, док неки комплекси имају и одговарајућа каталитичка својства.

Термичка анализа

Ово поглавље општег дела дисертације посвећено је значају термичке анализе, с обзиром на то да је термичка стабилност нових једињења понекад пресудна за њихову потенцијалну примену имајући на уму да једињења не смеју претрпети ни физичку ни хемијску промену у одговарајућем температурном интервалу који је предвиђен за њихову примену. Значај ове технике приказан је применом термогравиметријских мерења TG, затим термичке анализе са контролисаном брзином загревања CTA, диференцијалном скенирајућом калориметријом DSC, симултани TG/DSC, као и куплованих техника као што је термогравиметрија-масена спектрометрија TG-MS. Посебно је анализиран и утицај атмосфере на резултате мерења. Описана је и примена DSC у фармацији, као и улога термоаналитичких одређивања за карактеризацију координационих једињења.

Експериментални део

Експериментални део садржи синтетичке процедуре добијања лиганада и њихових комплекса као и наводе метода коришћених за њихову физичко-хемијску, структурну и биолошку карактеризацију.

Дискусија резултата

Резултати добијени током израде докторске дисертације дискутовани су према коришћеним лигандима:

- бис(фталазин-1-хидразон)-2,6-диацетилпиридин дихидрохлорид ($\text{Hz}_2\text{DAP}\cdot 2\text{HCl}$),
- бис(3-хлорпиридазин-6-хидразон)-2,6-диацетилпиридин (Hp_2DAP),
- 3-хлорпиридазин-6-хидразон ди(2-пиридил)кетон (HpDPK),
- фталазин-1-хидразон ди(2-пиридил) кетон (HzDPK),
- фталазин-1-хидразон пиридин-2-карбалдехид (HzPY).

У оквиру сваког дела описане су синтезе и карактеристике добијених једињења. За једињења која су добијена у форми монокристала посебан осврт дат је на структурне карактеристике. Такође, детаљно је анализирана биолошка активност одабраних једињења. Наиме, одабрани лиганди и њихови комплекси испитани су на дејство грам-позитивних и грам-негативних бактерија, гљивица и Т-лимфомним туморским ћелијама.

Описано је и термичко понашање добијених лиганата и комплекса.

За одабрана једињења урађене су и DFT калкулације (MEP и ALIE површине) и изведени одговарајући закључци.

Извод

У овом поглављу на јасан и прегледан начин сумирани и истакнути најзначајнији резултати докторске дисертације.

Summary

Овај део представља закључак докторске дисертације на енглеском језику.

Литература

Ово поглавље садржи 126 литературна навода, који обухватају све важније референце релевантне за разматрану проблематику.

На крају докторске дисертације налази се прилог подељен у три дела у којем се налазе основни кристалографски подаци лиганата и комплекса, ИЦ спектри синтетизованих лиганата и њихових комплексних једињења, док се у трећем делу прилога налазе резултати Месбауерових спектра као и подаци термичких мерења добијених једињења гвожђа са лигандима HpDPK и HzDPK .

НАПОМЕНА:

Докторска дисертација је у библиотеци Природно-математичког факултета прошла проверу плагијаторства применом софтвера iThenticate, који је показао да „Similarity Index“ износи 5% (према упутству произвођача све вредности испод 15% представљају оригинални рад).

VI СПИСАК НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КОЈИ СУ ОБЈАВЉЕНИ ИЛИ ПРИХВАЋЕНИ ЗА ОБЈАВЉИВАЊЕ НА ОСНОВУ РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА У ОКВИРУ РАДА НА ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ

M21

B. Barta Holló; **J. Magyari**; S. Armaković; G.A. Bogdanović; M. V. Rodić; S. Armaković; M. Rodić; S.J. Armaković; J. Molnár; G. Spengler; V. M. Leovac (2016): Coordination compounds of a hydrazone derivative with Co(III), Ni(II), Cu(II) and Zn(II). Synthesis, characterization, reactivity assessment and biological evaluation. New J. Chem. 40 (7), pp. 5885–5895. DOI: 10.1039/C6NJ00560H.

(IF 3,269)

M22

J. Magyari; B. Barta Holló; Lj. Vojinovic-Ješić.; M. Radanović; S. Armaković; S. J. Armaković; J. Molnár; A. Kincses; M. Gajdács; G. Spengler; K. Mészáros Szécsényi (2018): Interactions of Schiff base type compounds and their coordination complexes with the anticancer drug cisplatin. New J. Chem. 42, pp. 5834–5843. DOI: 10.1039/C8NJ00357B

(IF 3,201) за 2017.

J. Magyari; B. Holló Barta; M. Rodić; I. M. Szilágyi; K. Mészáros-Szécsényi (2017): Synthesis and characterization of diazine-ring containing hydrazones and their Zn(II) complexes. J. Therm. Anal. Calorim. 133 (1), pp 443–452. DOI: 10.1007/s10973-017-6908-x.

(IF 2,209)

B. Holló; **J. Magyari**; V. Živković-Radovanović; G. Vučković; Z. Tomić, I. M. Szilágyi, Gy. Pokol; K. Mészáros Szécsényi (2014): Synthesis, characterisation and antimicrobial activity of bis(phthalazine-1-hydrazone)-2,6-diacetylpyridine and its complexes with Co(III), Ni(II), Cu(II) and Zn(II). Polyhedron 80, pp. 142–150. DOI: 10.1016/j.poly.2014.03.007.

(IF 2,011)

M34

J. Magyari, B. Holló, I. M. Szilágyi, K. Mészáros Szécsényi, Synthesis and characterization of diazine-ring containing hydrazones and their Zn(II) complexes, 1st Journal of Thermal Analysis and Calorimetry Conference and 6th V4 (Joint Czech-Hungarian-Polish-Slovakian) Thermoanalytical Conference, Budapest, Hungary, 2017. June 18-21.

J. Magyari, B. Holló, V. M. Leovac, K. Mészáros Szécsényi, V. Divjaković, Synthesis and characterization of Co(II) Ni(II) and Cu(II) complexes with 1-hydrazinophthalazine based ligand, Thirteenth Annual Conference “YUCOMAT 2011“, Herceg Novi, September 5-9, 2011, The Book of Abstracts, p. 100, P.S.A.43.

J. Magyari, V. Divjaković, V. Leovac, K. M. Szécsényi, B. Holló, Synthesis and structure of Co(III) and Ni(II) complexes with bis(phthalazine-1-hydrazone)-2,6-diacetylpyridine dihydrochloride. 11th International Symposium Interdisciplinary Regional Research, ISBN: 978-963508-600-9, Szeged, Hungary, 2010. October 13-15.

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

У овој докторској дисертацији приказане су синтезе, физичко-хемијске карактеристике и биолошка активност нових комплексних једињења кобалта, никла и бакра са следећим Шифовим базама:

- бис(фталазин-1-хидразон)-2,6-диацетил пиридин дихидрогенхлорид ($\text{Hz}_2\text{DAP}\cdot 2\text{HCl}$),
- бис(3-хлорпиридазин-6-хидразон)-2,6-диацетилпиридин, (Hp_2DAP),
- 3-хлорпиридазин-6-хидразон ди(2-пиридил) кетон (HpDPK),
- фталазин-1-хидразон ди(2-пиридил) кетон (HzDPK) и
- фталазин-1-хидразон пиридин-2-карбалдехид (HzPY).

Заједничко својство добијених лиганда је да садрже пиридински и диазински прстен и приликом комплексирања долази до њихове депротонације. Реакцијом $\text{Hz}_2\text{DAP}\cdot 2\text{HCl}$ са Co(II) -, Ni(II) - и Cu(II) -ацетатом, односно ZnCl_2 у присуству воденог раствора амонијака добијени су комплекси формула: $[\text{Co}(\text{Hz}_2\text{DAP}-\text{H})\text{Cl}_2]\cdot \text{MeOH}$, **1**, $[\text{Ni}(\text{Hz}_2\text{DAP}-\text{H})\text{Cl}]\cdot \text{MeOH}$, **2**, $[\text{Cu}(\text{Hz}_2\text{DAP}-\text{H})\text{Cl}]$, **3**, и $[\text{Zn}(\text{Hz}_2\text{DAP}-2\text{H})]\cdot \text{H}_2\text{O}$, **4**.

При сличним реакционим условима и лиганд Hp_2DAP са ацетатним солима Co(II) , Ni(II) и Cu(II) , као и ZnCl_2 гради комплексна једињења формула: $[\text{Co}_2(\mu-\text{Hp}_2\text{DAP}-2\text{H})_2(\mu-\text{O}_2)]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$, **5**, $[\text{Ni}(\text{Hp}_2\text{DAP}-2\text{H})]$, **6**, $[\text{Cu}(\text{Hp}_2\text{DAP}-2\text{H})]\cdot \text{H}_2\text{O}$, **7**, и $[\text{Zn}(\text{Hp}_2\text{DAP}-2\text{H})]\cdot \text{H}_2\text{O}$, **8**.

Са HpDPK и HzDPK синтетизована су по три једињења: $[\text{Co}(\text{HpDPK}-\text{H})_2]\text{NO}_3\cdot \text{H}_2\text{O}$, **9**, $[\text{Ni}(\text{HpDPK}-\text{H})_2]\cdot \text{H}_2\text{O}$, **10**, и $[\text{Zn}(\text{HpDPK}-\text{H})_2]\cdot \text{CHCl}_3$, **11**, $[\text{Ni}(\text{HzDPK}-\text{H})_2]$, **12**, $[(\text{HzDPK}-\text{H})\text{Cu}(\mu-\text{HzDPK}-\text{H})\text{Cu}(\text{HzDPK}-\text{H})(\text{NO}_3)]\cdot n\text{H}_2\text{O}$, **13**, и $[\text{Zn}(\text{HzDPK}-\text{H})_2]\cdot \text{CHCl}_3$, **14**.

На крају, са последњим лигандом HzPY са ацетатним солима Co(II) , Ni(II) и Zn(II) изолована су координациона једињења формула $[\text{Co}(\text{HzPY}-\text{H})_2]\cdot n\text{H}_2\text{O}$, **15**, $[\text{Ni}(\text{HzPY}-\text{H})_2]$, **16**, и $[\text{Zn}(\text{HzPY}-\text{H})_2]$, **17**.

Поред наведеног, у овој докторској дисертацији добијена су и координациона једињења гвожђа са HpDPK и HzDPK . Међутим, подаци Месбауер спектроскопије су показали да су у питању смеше комплекса Fe(II) и Fe(III) , чији састав се мења стајањем на ваздуху. Због променљивог састава ова једињења нису могла бити даље биолошки анализирана, иако су прелиминарни резултати смеше комплекса гвожђа(II) са HzDPK показала најјачи инхибициони ефекат на Т-лимфомним ћелијама канцера.

Добијена једињења окарактерисана су подацима елементарне анализе, моларне проводљивости, ИЦ спектроскопским и термичким мерењима. Како су лиганди HpDPK и HzDPK и комплекси **1-3**, **5**, **11**, **13-15** добијени у форми монокристала, њихов састав и структура је одређена и рентгенско-структурном анализом. У комплексима са Hz_2DAP нађена је тетрадентатна, 4N координација Шифове базе у моноанјонском (комплекси **1-3**), односно дианјонском облику (комплекс **4**) при чему доносни атоми уједно чине базалну раван координационог полиедра. У комплексу $[\text{Co}(\text{Hz}_2\text{DAP}-\text{H})\text{Cl}_2]\cdot \text{MeOH}$, **1**, окружење око централног атома је октаедарско са хлоридним јонима у аксијалним положајима. Геометрија око централног атома у комплексу $[\text{Ni}(\text{Hz}_2\text{DAP}-2\text{H})]\text{Cl}\cdot \text{MeOH}$, **2**, је квадратно-планарна, код комплекса $[\text{Cu}(\text{Hz}_2\text{DAP}-2\text{H})]\text{Cl}$, **3**, квадратно-пирамидална са хлоридо лигандом у апијалном положају. Састав комплекса Zn(II) , **4**, је претпостављен је на основу података елементарне анализе, ИЦ спектра, моларне проводљивости и података термоаналитичких мерења, при чему се закључује координација лиганда у двоструко депротонваној форми.

Лиганд бис(3-хлорпиридазин-6-хидразон)-2,6-диацетилпиридин, Hp_2DAP , у динуклеарном комплексу $[\text{Co}_2(\mu-\text{Hp}_2\text{DAP}-2\text{H})_2(\mu-\text{O}_2)]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$, **5**, има улогу моста и заједно са додатним пероксидним мостом повезује два централна атома што показују резултати рентгенско-структурне анализе. Координација лиганда у дианјонском облику са 5N сетом доносних атома чини октаедарско окружење око централних атома. За разлику од комплекса **5** у осталим комплексима $[\text{Ni}(\text{Hp}_2\text{DAP}-2\text{H})]$, **6**, $[\text{Cu}(\text{Hp}_2\text{DAP}-2\text{H})]\cdot \text{H}_2\text{O}$, **7**, и $[\text{Zn}(\text{Hp}_2\text{DAP}-2\text{H})]\cdot \text{H}_2\text{O}$, **8**, централни атоми се налазе у квадратно-планарном окружењу са тетрадентатном координацијом Шифове базе у моноанјонској форми.

Са HpDPK добијена су три бис(лиганд) комплекса формула $[\text{Co}(\text{HpDPK}-\text{H})_2]\text{NO}_3\cdot \text{H}_2\text{O}$, **9**, $[\text{Ni}(\text{HpDPK}-\text{H})_2]\cdot \text{H}_2\text{O}$, **10**, и $[\text{Zn}(\text{HpDPK}-\text{H})_2]\cdot \text{CHCl}_3$, **11**, са централним атомима у октаедарском окружењу тридентатно 3N координованог лиганда у моноанјонској форми.

Фталазин-1-хидразон ди(2-пиридил) кетон, HzDPK , је у добијеним комплексима координован тридентатно у моноанјонској форми. Окружење никла и цинка у комплексима $[\text{Ni}(\text{HzDPK}-\text{H})_2]$, **12**, $[\text{Zn}(\text{HzDPK}-\text{H})_2]\cdot \text{CHCl}_3$, **14**, је октаедарско. У динуклеарном комплексу бакра $[(\text{HzDPK}-\text{H})\text{Cu}(\mu-\text{HzDPK}-\text{H})\text{Cu}(\text{HzDPK}-\text{H})(\text{NO}_3)]\cdot n\text{H}_2\text{O}$, **13**, један атом бакра се налази у октаедарском окружењу два

лиганда у моноанјонском облику, док је окружење другог атома бакра квадратно-пирамидално где базалну раван сачињавају два моноанјонска лиганда од којих један чини мост између два централна атома. Апикални положај заузима атом кисеоника нитратног јона.

Са HzPY добијени су бис(лиганд) комплекси у којима се централни атоми налазе у октаедарском окружењу монодепротоноване Шифове базе: [Co(HzPY-H)₂] \cdot nH₂O, **15**, [Ni(HzPY-H)₂], **16**, и [Zn(HzPY-H)₂], **17**.

Термоаналитички резултати употребљени су како за одређивање термичке стабилности једињења, тако и за утврђивање механизма разлагања комплекса.

H₂DAP \cdot 2HCl је хигроскопан. TG-MS крива показује да вода одлази до ~120 °C. У атмосфери азота, након одласка HCl, добија се слободна база H₂DAP која је стабилна до 329 °C. Термогравиметријски подаци указују на присуство растварача у комплексима **1**, **2** и **4**. Десолватација комплекса **2** се одиграва на релативно високој температури (~200 °C), док је код осталих на знатно нижим (до ~100 °C). Код комплекса **2** и **4** детектовани су масени фрагменти фталазина, међутим, као резултат различите структуре, па самим тим и термичке фрагментације односи интензитета сигнала се веома разликују.

H_{р2}DAP је стабилан до 222 °C. Код разлагања комплекса може се запазити утицај централног атома на ток разградње. Као најстабилнији комплекс са овим лигандом је комплекс **8**, док је комплекс **5**, због присуства пероксидне групе најмање термички стабилан. TG-MS мерењима је утврђено присуство кристалне воде у једињењима **5**, **7** и **8**.

H_рDPK је једини лиганд који се топи без разлагања на температури од 144 °C и стабилан је све до 230 °C. TG подаци потврдили су присуство солвата у комплексима, при чему се десолватација дешава до ~90 °C. TG-MS мерења у комплексима **9** и **10** потврдила су присуство воде, а у комплексу **11** хлороформа. Након десолватације комплекси су стабилни све до ~300 °C. Механизам разлагања комплекса **10** и **11** је врло сличан.

Лиганд HzDPK се топи уз разлагање које се одвија у два процеса. TG-MS мерења потврдила су присуство кристалног хлороформа у комплексу **14**. Динуклеарни комплекс [(HzDPK-H)Cu(μ -HzDPK-H)Cu(HzDPK-H)(NO₃)₂] \cdot nH₂O, **13**, према подацима рентгенско-структурне анализе садржи кристалну воду, која одлази на собној температури, те термогравиметријским мерењима није могла бити детектована. За комплексе **12** и **14** предложен је сличан механизам разградње. Као најмање стабилан комплекс издвојио се динуклеарни комплекс бакра **13**, највероватније због присуства оксидујућег координованог нитрата.

Кристална вода у HzPY одлази до 100 °C, а он се топи уз разлагање на 197 °C. Комплекси **16** и **17** имају врло сличан механизам разлагања. Према подацима рентгено-структурне анализе комплекс [Co(HzPY-H)₂] \cdot nH₂O, **15**, садржи кристалну воду која одлази на собној температури те она није могла бити детектована TG мерењима.

У овом раду испитано је и антибактеријско дејство лиганада H_рDPK, HzDPK, HzPY и њихових комплекса на *Escherichia coli* AG100, *E. coli* AG100A, *E. coli* ATCC, *Staphylococcus aureus* ATCC, *S. aureus* MRSA, *S. epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiellapneumoniae* и *Chlamydia trachomatis* D. Утврђено је да је антибактеријско дејство лиганада и њихових комплекса израженије према GM+ бактеријама. H_рDPK и HzDPK показују умерену активност према *Chlamydia trachomatis* D. Супротно томе, HzPY не утиче на раст *Chlamydia trachomatis* D, међутим према осталим бактеријама од свих лиганада има најшири спектар деловања. Запажено је да комплекси цинка: [Zn(HzDPK-H)₂] \cdot CHCl₃, **11**, [Zn(HzDPK-H)₂] \cdot CHCl₃, **14** и [Zn(HzPY-H)₂], **17**, имају значајно дејство против интрацелуларне бактерије *Chlamydia trachomatis* D у HeLa ћелији. Комплекс [(HzDPK-H)Cu(μ -HzDPK-H)Cu(HzDPK-H)(NO₃)₂] \cdot nH₂O, **13**, се издвојио као врло активан чак и према *Chlamydia trachomatis* D.

Такође, у овом раду експериментално је одређена интеракција H₂DAP \cdot 2HCl, H_{р2}DAP, као и њихових комплекса са цисплатином. Лиганд H₂DAP \cdot 2HCl показује синергизам, његов комплекс [Co(H₂DAP-H)Cl₂] \cdot MeOH, **1**, антагонизам, [Ni(H₂DAP-2H)]Cl \cdot MeOH, **2**, синергизам, [Cu(H₂DAP-2H)Cl], **3**, адитивни ефекат, док [Zn(H₂DAP-2H)] \cdot H₂O, **4**, показује јак синергизам. За разлику од H₂DAP \cdot 2HCl, лиганд H_{р2}DAP испољава умерени синергизам са цисплатином. Његови комплекси [Co₂(μ -H_{р2}DAP-2H)₂(μ -O₂)₂] \cdot 4H₂O, **5**, и [Ni(H_{р2}DAP-2H)], **6**, показују антагонизам, комплекс [Cu(H_{р2}DAP-2H)] \cdot H₂O, **7**, умерени синергизам, а комплекс [Zn(H_{р2}DAP-2H)] \cdot H₂O, **8**, јак синергизам са цисплатином.

Лиганди HrDPK , HzDPK , HzPY и њихови комплекси испољавају цитотоксичност и антипролиферативни ефекат на осетљивим родитељским (PAR) и мултирезистентним (MDR) ћелијама T-ћелијског лимфома. Као најтоксичнији међу њима издвојио се лиганд HrDPK и комплекси $[(\text{HzDPK}-\text{H})\text{Cu}(\mu-\text{HzDPK}-\text{H})\text{Cu}(\text{HzDPK}-\text{H})(\text{NO}_3)] \cdot n\text{H}_2\text{O}$, **13**, и $[\text{Zn}(\text{HzDPK}-\text{H})_2] \cdot \text{CHCl}_3$, **14**. Најјаче антипролиферативно дејство на MDR ћелијама има HzDPK и комплекси **13** и **14**. Сва испитивана једињења, осим комплекса $[\text{Ni}(\text{HrDPK}-\text{H})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$, **10**, и HzDPK , показују већу токсичност према мултирезистентним ћелијама и могу ефикасно да инхибирају PGP-170 транспортни (ABCB1) протеин.

Испитивања инхибиторне активности Hr_2DAP и његових комплекса на ABC транспортер MDR1 ефлукс пумпу T-лимфомних ћелија показују да комплекси $[\text{Co}_2(\mu-\text{Hr}_2\text{DAP}-2\text{H})_2(\mu-\text{O}_2)] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, **5**, и $[\text{Zn}(\text{Hr}_2\text{DAP}-2\text{H})] \cdot \text{H}_2\text{O}$, **8**, заједно са Hr_2DAP имају повећан инхибиторни ефекат који расте у низу $[\text{Zn}(\text{Hr}_2\text{DAP}-2\text{H})] \cdot \text{H}_2\text{O} < \text{Hr}_2\text{DAP} < [\text{Co}_2(\mu-\text{Hr}_2\text{DAP}-2\text{H})_2(\mu-\text{O}_2)] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$. Даље, комплекси $\text{Ni}(\text{Hr}_2\text{DAP}-2\text{H})$, **6**, и $[\text{Cu}(\text{Hr}_2\text{DAP}-2\text{H})] \cdot \text{H}_2\text{O}$, **7**, неефикасни су у инхибицији резистенције MDR ћелија карцинома.

На крају, од свих испитиваних једињења комплекси са HzDPK испољавају најизраженију инхибиторну активност према ABCB1 ефлукс пумпи. Међу њима најактивнији је комплекс $[\text{Zn}(\text{HzDPK}-\text{H})_2] \cdot \text{CHCl}_3$, **14**, чија је вредност инхибиције два пута већа од референтног Verapamil-a.

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА

Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.

Комисија сматра да је текст докторске дисертације написан у складу са опште прихваћеним принципима писања докторских дисертација. Кандидат је квалитетно и детаљно приступио обради и анализи добијених резултата. Резултати добијени током експерименталног рада су јасно анализирани и образложени, тако да су изведени и одговарајући и коректни закључци, а све то у складу са постављеним циљевима овог рада. На основу изложеног и детаљног увида у текст докторске дисертације Комисија закључује да је начин приказа и тумачења резултата коректан и даје позитивну оцену.

IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Експлицитно навести да ли дисертација јесте или није написана у складу са наведеним образложењем, као и да ли она садржи или не садржи све битне елементе. Дати јасне, прецизне и концизне одговорене 3. и 4. питање:

1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме? Комисије сматра да је докторска дисертација кандидата Јожефа Мађарија написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме.
2. Да ли дисертација садржи све битне елементе? Докторска дисертација је написана у складу са принципима научно-истраживачког рада и садржи све битне и релевантне елементе неопходне за овакву врсту рада: дефинисану тему истраживања, преглед постојећег стања у актуелној области, детаљан опис експеримената, јасан и систематизован приказ резултата и њихове дискусије, списак коришћене литературе, закључак и прилог.

3.	<p>По чему је дисертација оригиналан допринос науци? Дисертација садржи синтезу, физичко-хемијску и биолошку карактеризацију N-хетероцикличних диазина и њихових координационих једињења. Доприноси дисертације су следећи:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Систематским структурним модификацијама синтетисани су лиганди са циљаном структуром. Уместо класичних племенитих метала чији су комплекси добро познати антитуморски агенси, за синтезу координационих једињења коришћене су лако доступне металне соли кобалта, никла, бакра и цинка. • Већина једињења показује <i>in vitro</i> цитотоксичну, антипролиферативу и инхибиторну активност према Т-ћелијским лимфомним туморским ћелијама, поред тога и микробицидно дејство на одређеним микробама. Услед наведених ефеката, једињења представљају потенцијалне кандидате за <i>in vivo</i> испитивања. • На основу експерименталних података и теоријских разматрања, добијени резултати продубљују познавање зависности између састава/структуре/улоге централног атома и биолошке активности. <p>Научни рад кандидата Јожефа Мађарија доприноси развоју координационе хемије и проширењу примене биолошки активних комплексних једињења диазина.</p>
4.	<p>Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања? Комисија није уочила недостатке у докторској дисертацији кандидата Јожефа Мађарија који би утицали на изложене резултате истраживања и извођење закључака.</p>
<p>X ПРЕДЛОГ:</p>	
<p>На основу увида у докторску дисертацију, истраживачки рад кандидата, као и на основу укупне оцене дисертације, а сагласно свим претходно изнетим чињеницама, Комисија предлаже да се докторска дисертација под насловом Синтеза, структурна, физичко-хемијска и биолошка карактеризација нових N–хетероцикличних лиганата и њихових комплекса са јонима прелазних метала прихвати, а кандидату Јожефу Мађарију одобри одбрана.</p>	

ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

У Новом Саду, 30. 7. 2018.

Др Љиљана Војиновић Јешић,
редовни професор ПМФ у Новом Саду, председник

Др Каталин Месарош Сечењи,
редовни професор ПМФ у Новом Саду, ментор

Др Сања Подунавац Кузмановић,
редовни професор Технолошког факултета у Новом Саду, члан

Др Милан Вранеш,
ванредни професор ПМФ у Новом Саду, члан

Др Марко Родић,
доцент ПМФ у Новом Саду, члан