

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ - ХЕМИЈСКОГ ФАКУЛТЕТА**

ПРЕДМЕТ: Извештај Комисије за оцену докторске дисертације
Јоване Б. Арашков, мастер хемичара

На редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду - Хемијског факултета, одржаној 9.3.2023. године (одлука бр. 1077/7), изабрани смо за чланове Комисије за оцену докторске дисертације кандидата Јоване Б. Арашков, мастер хемичара, студента докторских студија Универзитета у Београду - Хемијског факултета и истраживача-сарадника Универзитета у Београду - Хемијског факултета, пријављене под насловом:

**„Синтеза, карактеризација и фотолуминесцентна својства комплексних једињења
Zn(II) са *N*-хетероароматичним хидразонил-тиазолима”**

Веће научних области природних наука Универзитета у Београду је на својој седници одржаној дана 28.1.2021. године, на захтев Хемијског факултета, дало сагласност на предлог теме докторске дисертације (евиденциони број 61206-155/2-21). Комисија је докторску дисертацију прегледала и Наставно-научном већу подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

А. Приказ садржаја дисертације

Докторска дисертација кандидата Јоване Б. Арашков је написана је на 187 страна А4 формата (фонт Times New Roman; величина 12 pt; проред 1,15; маргине 2 cm) и садржи 75 слика, 6 схема и 15 табела. Рад обухвата следећа поглавља: Увод (2 стране), Општи део (25 страна), Циљеви (1 страна), Експериментални део (16 страна), Резултати и дискусија (66 страна), Закључак (3 стране) и Литература (8 страна, 137 цитата). Поред наведеног, дисертација садржи Прилог са 62 слике и 43 табела (63 стране), Захвалницу (2 стране), Сажетак на српском и енглеском језику (по 2 стране), Садржај (3 стране), Листу скраћеница (3 стране), Биографију кандидата (1 страна), Списак објављених и саопштених радова проистеклих из дисертације (2 стране), Изјаву о ауторству (1 страна), Изјаву о истоветности штампане и електронске верзије

докторског рада (1 страна) и Изјаву о коришћењу (2 стране).

У **УВОДУ** су дефинисани предмет и циљ истраживања и дат је опис и садржај осталих поглавља ове дисертације.

У **ОПШТЕМ ДЕЛУ** је приказана актуелност тематике докторске дисертације на основу релевантне научне литературе. Представљени су најважнији аспекти због којих се комплекси Zn(II) истражују у великом обиму за потенцијалну примену у технологији израде светлећих диода на бази органских материјала (OLED; engl. *Organic Light Emitting Diode*), али и терапији канцера. Описана је стратегија дизајнирања *N*-хетероароматичних хидразонил-тиазола као хибридних молекула код којих постоји синергијско дејство две или више флуорофора/фармакофора у погледу фотофизичких својстава/биолошке активности. Такође су описане координационе способности *N*-хетероароматичних хидразонил-тиазола, са посебним освртом на комплексна једињења Zn(II).

У **ЕКСПЕРИМЕНТАЛНОМ ДЕЛУ** су дати детаљни описи синтезе лиганда и комплекса Zn(II), метода коришћених за карактеризацију комплекса, испитивање њихове термичке стабилности и фотофизичких својстава, као и описи *in-silico* метода коришћених за одређивање типова и енергетске дистрибуције међумолекулских интеракција и осветљавање порекла фотолуминесценције. Приказани су протоколи примењених есеја за одређивање антиоксидативне и цитотоксичне активности, као и токсичности.

У **ЦИЉЕВИМА** је дефинисан општи циљ докторске дисертације и специфични циљеви који произилазе из општег циља.

Оригинални научни допринос ове дисертације детаљно је приказан у поглављу **РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА**. У овом поглављу, које се састоји од десет потпоглавља, најпре су сумирани експериментални услови синтезе лиганда и услови под којима су добијени монокристали 13 комплекса Zn(II). Приказани су резултати карактеризације комплекса у чврстом стању и раствору применом спектроскопских метода. Дат је опис молекулских структура два од четири лиганда, као и свих 13 синтетисаних комплекса Zn(II). Детаљно је представљена анализа кристалног паковања комплекса у оквиру које су описани типови и енергетска дистрибуција међумолекулских интеракција. Приказани су и дискутовани резултати испитивања термичке стабилности комплекса, као и резултати испитивања фотолуминесцентних својстава, антиоксидативне активности и цитотоксичне активности. Дискутована је веза између структуре и својстава добијених комплекса.

У **ЗАКЉУЧКУ** су сумирани најважнији резултати и доприноси ове докторске дисертације у области координационе хемије комплекса Zn(II) са лигандима на бази *N*-хетероароматичних хидразонил-тиазола. Показано је да се погодним избором реакционих услова, избором полазне соли и увођењем адекватних малих структурних промена на периферији лиганада може диктирати структура комплекса. Поред тога, показано је да овакав приступ омогућава и диктирање фотофизичких својстава комплекса у чврстом агрегатном стању. Такође, примена принципа полифармакологије у дизајну лиганада, а потом комплексирање за нетоксични Zn(II) јон, показало се као добра стратегија, будући да су поједини комплекси имали већу цитотоксичну активност и мању токсичност у поређењу са коришћеним стандардима. Резултати ове студије су указали на то да комплекси Zn(II) са *N*-хетероароматичним хидразонил-тиазолима могу бити потенцијално добри мултифункционални материјали.

Поглавље **ЛИТЕРАТУРА** садржи укупно 137 референци наведених по редоследу појављивања у тексту.

Поред наведеног, докторска дисертација садржи и **ПРИЛОГ** са подацима добијеним спектроскопским методама, рендгенском структурном анализом монокристала, као и подацима добијеним *in-silico* методама.

Б. Кратак опис постигнутих резултата

Истраживања у оквиру ове докторске дисертације подразумевала су систематичну студију утицаја различитих фактора на начин координације полидентатних лиганада класе *N*-хетероароматичних хидразонил-тиазола, као и на молекулску структуру и кристално паковање комплекса Zn(II). Предмет истраживања је обухватао и испитивање и расветљавање порекла фотолуминесцентних својстава комплекса у чврстом агрегатном стању, као и испитивање цитотоксичности и антиоксидативне активности синтетисаних супстанци.

Укупно је синтетисано и окарактерисано 13 комплекса Zn(II) са *N*-хетероароматичним хидразонил-тиазолима на бази 2-пиридинкарбоксалдехида и ди-2-пиридил кетона, који су структурно окарактерисани у чврстом стању и раствору. Заједничко за све лиганде је тридентатни начин координације преко пиридинског, иминског и тиазоловог атома азота, осим у једином полинуклеарном комплексу у којем је један од лиганада тетракоординан. У зависности од избора полазне соли Zn(II), лиганди су у синтетисаним комплексима координовани у неутралном или

депротонованом облику. Промена поларности растварача је такође имала утицај на састав добијених комплекса. Применом НМР спектроскопије је показано да 11 комплекса има исту молекулску структуру/структуру комплексног катјона у раствору и чврстом агрегатном стању и да су комплекси били стабилни у раствору DMSO- d_6 током 24 h. Утврђено је да у DMSO- d_6 раствору, услед карбоксилатног премештања, два комплекса постоје у облику две комплексне врсте. Сви комплекси су показали релативно велику термичку стабилност до температуре од 140 тј. 200 °С. Детаљна анализа типова, дистрибуције и енергије нековалентних интеракција у чврстом агрегатном стању је показала да супституција на периферији лиганада, али и врста присутног ањона, посебно код катјонских комплекса, има значајан утицај на кристално паковање синтетисаних комплекса. Утврђено је да је од свих лиганада само један показао фотолуминесцентну емисију због природе супституента (пиридински прстен) на иминској вези. У случају комплекса, утврђено је да су сви асиметрични комплекси фотолуминесцентни. С друге стране, сви симетрични комплекси код којих се Zn(II) налази на оси ротације другог реда или центру инверзије нису показали луминесцентна својства. Ово запажање је у складу са резултатима добијеним претрагом Кембричке кристалографске базе, да комплекси у којима се јон Zn(II) налази у специјалном положају могу испољити фотофизичка својства само у случају када слободни лиганди испољавају фотофизичка својства. Квантно-механичким прорачунима је показано да су за појаву фотолуминесцентних својстава комплекса одговорни интра-лиганд (IL) или измешани IL и прелази са лиганд-лиганд преносом наелектрисања (LLCT). Код једне серије комплекса кључни фактор је координациони број, јер су само пентакоординовани комплекси показали луминесцентну емисију. Код серије комплекса на бази нитрата је утврђено да природа супституената на периферији лиганда, као и присуство кристалних растварача, утиче на природу емисије. Код комплекса са депротонованим обликом лиганада, утврђено је да емисиона својства такође потичу од измешаних IL и LLCT прелаза, док се таласне дужине емисије налазе на нижим енергијама него код комплекса са лигандима који су координовани у неутралном облику. Сви лиганди су показали умерену цитотоксичну активност, при чему мале структурне промене на периферији лиганада нису знатно утицале на цитотоксичност. Једино је основни, несупституисани лиганд показао значајну цитотоксичну активност према скоро свим испитиваним туморским ћелијским линијама. Сви комплекси су показали врло изражену цитотоксичну активност, у ниском микромоларном до наномоларном опсегу, већу у поређењу са активношћу коришћених стандарда.

Значајно је и то да је шест комплекса показало већу цитотоксичну активност на туморским ћелијским линијама, уз истовремено мању акутну токсичност у тесту на рачићима рода *Artemia salina*, у поређењу са слободним лигандима и стандардима. Антиоксидативна активност свих комплекса је била боља од антиоксидативне активности лиганада. Такође, већина комплекса је показала бољу активност од коришћених стандардних антиоксиданаса.

Свеукупни резултати у овој докторској дисертацији указују на то да се погодним избором реакционих услова, избором полазне соли и увођењем адекватних малих структурних промена на периферији хидразонил-тиазолских лиганада може диктирати структура комплекса. Поред тога, показано је да овакав приступ омогућава и диктирање фотофизичких својстава комплекса у чврстом агрегатном стању. Такође, примена принципа полифармакологије у дизајну лиганада, а потом комплексирање за нетоксични Zn(II) јон, показало се као добра стратегија за постизање побољшања цитотоксичне активности, али и антиоксидативног капацитета. Резултати ове студије су указали на то да комплекси Zn(II) са *N*-хетероароматичним хидразонил-тиазолима могу бити потенцијално добри мултифункционални материјали, интересантни с аспекта примене у OLED технологији с једне стране, али и фармацији с друге стране.

В. Упоредна анализа резултата кандидата са резултатима из литературе

Једна од важних примена фотолуминесцентних једињења је у OLED технологији, која је у последњих 25 година изазвала велико интересовање у академској заједници и индустрији. OLED материјали су значајни за израду екрана електронских уређаја, а проучавају се и због потенцијалне примене за осветљење [1]. Веома ефикасни OLED уређаји садрже фосфоресцентне комплексе на бази Ir, Os, Pt и ретких земаља. Међутим, један од проблема који може ограничити даљу понуду ових материјала на тржишту је доступност наведених метала, нарочито Ir који је један од најмање заступљених метала у земљиној кори. Као алтернатива постојећим комплексима тешких метала, интензивно се проучавају комплекси Zn(II) због знатно ниже цене, мање токсичности, веће распрострањености и већих реакционих приноса. Комплекси Zn(II) се углавном истражују као флуоресцентни емитери. Међутим, постоји неколико публикација у којима је описано добијање фосфоресцентних комплекса Zn(II) [2–4], као и комплекса Zn(II) који показују одложену флуоресценцију [5–7]. На основу овога је препознат додатни потенцијал примене комплекса Zn(II),

будући да би се могли направити материјали који имају велику ефикасност. Од 13 синтетисних комплексних једињења Zn(II), девет је показало фотолуминесценцију. Симетрични комплекси, у којима јон Zn(II) лежи на елементу симетрије, нису показали фотолуминесценту емисију. Квантно-механички прорачуни су расветлили порекло фотолуминесцентних својстава синтетисаних комплекса. Утврђено је да фотолуминесцентна својства комплекса потичу од дозвољених Π и LLCT прелаза.

Канцер је главни проблем јавног здравља широм света и рангира се као један од водећих узрока смртности [8]. Упркос брзом напретку фармакологије и развоју хемиотерапеутских агенаса за лечење канцера и даље остаје озбиљан проблем токсичности, резистенције и недостатка селективности тренутно доступних лекова. Стога постоји потреба за развојем нових терапеутских агенаса. Велики успех примене комплекса платине у терапији канцера је покренуло даља истраживања комплекса других метала. Последњих година, комплекси Zn(II) привлаче много пажње као могућа алтернатива хемиотерапеутицима на бази платине. Главни разлози због којих се комплекси Zn(II) интензивно испитују у ову сврху су следећи: терапеутски ефекти комплекса Zn(II) су генерално повезани са нижом токсичношћу према здравим ћелијама, њихова примена доводи до мање нежељених ефеката у поређењу са другим лековима на бази метала, а другачији је и механизам дејства у односу на тренутно постојеће цитостатике на бази платине [9]. Додатно, цинк је биоелемент неопходан за нормално функционисање организма. Како оксидативни стрес значајно доприноси патогенези канцера, пожељно је да хемиотерапеутици поседују и добра антиоксидативна својства. Комплекси Zn(II) су испитивани и као потенцијални антиоксиданси, при чему су неки од испитаних комплекса показали значају антиоксидативну активност у *in vitro* есејима [10]. Цитотоксична активност скоро свих комплекса у оквиру ове докторске дисертације, испитана на неколико туморских ћелијских линија, је била у наномоларном опсегу. Изражена цитотоксична активност комплекса је резултат синергијског ефекта између Zn(II) и одговарајућих лиганата. Већина комплекса је показала бољу цитотоксичну активност од стандардних хемиотерапеутика, као и нижу акутну токсичност у тесту на рачићима рода *Artemia salina*. Антиоксидативна активност свих комплекса је већа од антиоксидативне активности одговарајућих лиганата, док је већина комплекса показала бољу активност од стандардних антиоксиданаса.

Литература:

- [1] A. Salehi, X. Fu, D. H. Shin, F. So, *Adv. Funct. Mater.* 29 (2019) 1–21. <https://doi.org/10.1002/adfm.201808803>.
- [2] Q. Liu, R. Wang, S. Wang, *Dalton Trans.* 35 (2004) 2073–2079. <https://doi.org/10.1039/B404905E>
- [3] J. Q. Wang, Y. Mu, S. De Han, J. Pan, J. H. Li, G. M. Wang, *Inorg. Chem.* 58 (2019) 9476–9481. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.9b01338>.
- [4] V. Ferraro, F. Baggio, J. Castro, M. Bortoluzzi, *Eur. J. Inorg. Chem.* 2022 (2022) e202200119. <https://doi.org/10.1002/ejic.202200119>.
- [5] A. S. Berezin, K. A. Vinogradova, V. P. Krivopalov, E. B. Nikolaenkova, V. F. Plyusnin, A. S. Kupryakov, N. V. Pervukhina, D. Y. Naumov, M. B. Bushuev, *Chem. - Eur. J.* 24 (2018) 12790–12795. <https://doi.org/10.1002/chem.201802876>.
- [6] J. Xiong, K. Li, T. Teng, X. Chang, Y. Wei, C. Wu, C. Yang, *Chem. - Eur. J.* 26 (2020) 6887–6893. <https://doi.org/10.1002/chem.202000572>.
- [7] Y. Sakai, Y. Sagara, H. Nomura, N. Nakamura, Y. Suzuki, H. Miyazaki, C. Adachi, *Chem. Commun.* 51 (2015) 3181–3184. <https://doi.org/10.1039/c4cc09403d>.
- [8] H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel, M. Laversanne, I. Soerjomataram, A. Jemal, F. Bray. *Cancer J. Clin.* 71 (2021) 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- [9] N. R. Filipović, S. Bjelogrić, A. Marinković, T. Verbić, I. N. Cvijetić, M. Senćanski, M. Rodić, M. Vujčić, D. Sladić, Z. Striković, T. R. Todorović, C.D. Muller, *RSC Adv.* 5 (2015) 95191–95211. <https://doi.org/10.1039/c5ra19849f>.
- [10] A. Tarushi, X. Totta, A. Papadopoulos, J. Kljun, I. Turel, D. P. Kessissoglou, G. Psomas, *Eur. J. Med. Chem.* 74 (2014) 187–198. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.12.019>.

Г. Објављени и саопштени радови који чине део дисертације

Из резултата ове докторске дисертације су проистекла три рада у међународним научним часописима са SCI листе на којима је кандидат први аутор (један рад категорије M21 и два рада категорије M22), као и пет саопштења на домаћим и међународним научним скуповима (два саопштења категорије M34 и три саопштења категорије M64).

Рад објављен у врхунском међународном часопису (M21):

1. **Araškov J.B.**, Višnjevac A., Popović J., Blagojević V., Fernandes H.S., Sousa S.F., Novaković I., Padrón J.M., Holló B.B., Monge M., Rodríguez-Castillo M., López-De-Luzuriaga J.M., Filipović N.R., Todorović T.R., Zn(II) complexes with thiazolyl-hydrazones: structure, intermolecular interactions, photophysical properties, computational study and anticancer activity, *CrystEngComm*. 24 (2022) 5194–5214. <https://doi.org/10.1039/d2ce00443g>

Радови објављени у истакнутим међународним часописима (M22):

1. **Araškov J.B.**, Maciejewska N., Olszewski M., Višnjevac A., Blagojević V., Fernandes H.S., Sousa S.F., Puerta A., Padrón J.M., Holló B.B., Monge M., Rodríguez-Castillo M., López-de-Luzuriaga J.M., Uğuz Ö., Koca A., Todorović T.R., Filipović N.R., Structural, physicochemical and anticancer study of Zn complexes with pyridyl-based thiazolyl-hydrazones, *J. Mol. Struct.* 1281 (2023) 135157. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.135157>
2. **Araškov J.B.**, Nikolić M., Armaković S., Armaković S., Rodić M., Višnjevac A., Padrón J.M., Todorović T.R., Filipović N.R., Structural, antioxidant, antiproliferative and in-silico study of pyridine-based hydrazonyl-selenazoles and their sulphur isosteres, *J. Mol. Struct.* 1240 (2021) 130512. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130512>

Саопштења са међународних скупова штампана у изводу (M34):

1. Višnjevac A., **Araškov J.B.**, Filipović N.R., Todorović T.R., Zn(II) complexes of (1,3-thiazol-2-yl)hydrazones as potential pharmacological agents, *24th Congress & General Assembly of the International Union of Crystallography*, Hyderabad, India, August 21–28, 2017; *Acta Crystallographica A – Foundation and Advances*, 73 (2017) 415.
2. Višnjevac A., **Araškov J.B.**, Filipović N., Todorović T., Structural studies of Zn(II) complexes of (1,3-thiazol-2-yl)hydrazones, *25th Croatian Meeting of Chemists and Chemical Engineers with International Participation*, Poreč, Croatia, April, 19–22, 2017, Book of Abstracts p. 57.

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

1. **Araškov J.B.**, Višnjevac A., Blagojević V., Filipović N.R., Todorović T. R., Zn(II) complexes with thiazolyl-hydrazones: structure, photophysical properties, and antiproliferative activity. *58th Meeting of the Serbian Chemical Society*, Belgrade, Serbia, 9–10 June 2022, Book of Abstracts p. 111.
2. **Araškov J.B.**, Višnjevac A., Todorović T. R., Filipović N.R., Molecular and crystal structures of Zn(II) complexes with thiazolyl-hydrazones *27th Conference of the Serbian Crystallographic Society*, Kragujevac, Serbia, September 16–17, 2021, Book of Abstracts p. 38–39.
3. **Araškov J.B.**, Višnjevac A., Filipović N.R., Todorović T.R., Zn(II) complexes with thiazolyl-hydrazones: molecular and crystal structures. *26th Conference of the Serbian Crystallographic Society*, Srebrno jezero, June 27–28, 2019, Book of Abstracts p. 64–65.

Д. Провера оригиналности докторске дисертације

Оригиналност ове докторске дисертације је проверена дана 6.4.2023. 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 подударача текста износи 12%. Овај степен подударности последица је библиографских података о коришћеној литератури, општих места и података, као и претходно публикованих резултата докторандових истраживања, који су проистекли из његове докторске дисертације, што је у складу са чланом 9. Правилника.

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

Ђ. Закључак

На основу приказаних резултата, Комисија је закључила да је у поднетој докторској дисертацији под називом „Синтеза, карактеризација и фотолуминесцентна својства комплексних једињења Zn(II) са *N*-хетероароматичним хидразонил-тиазолима”, кандидат Јована Б. Арашков, мастер хемичар, успешно одговорила на постављене циљеве истраживања у оквиру којих је синтетисано и потпуно структурно окарактерисано 13 нових комплексних једињења Zn(II) са *N*-хетероароматичним хидразонил-тиазолским лигандима. Показано је да се погодним избором реакционих услова, избором полазне соли Zn(II) и увођењем адекватних малих структурних промена на периферији хидразонил-тиазолских лиганата може утицати на геометрију и тип комплекса, а последично и начин паковања структурних јединки у кристалној структури. Поред тога, показано је да овакав приступ омогућава и диктирање фотофизичких својстава комплекса у чврстом агрегатном стању. Комплексирањем хидразонил-тиазолских лиганата за нетоксични Zn(II) јон је постигнута цитотоксична активност једињења у ниском микромоларном и у наномоларном опсегу. Поједини комплекси су били активнији од коришћених стандарда 5-флуороурацила и цисплатине, уз истовремено нижу акутну токсичност у односу на коришћене стандарде у тесту на рачићима рода *A. salina*. Већина комплекса је имала израженију антиоксидативну активност од коришћених стандардних антиоксиданаса витамина Ц и тролокса. Стога, резултати ове докторске дисертације отварају могућност за развој још ефикаснијих мултифункционалних материјала на бази комплекса Zn(II) са поменути типом лиганата.

Резултати постигнути у оквиру поднете докторске дисертације су објављени у три научна рада на којима је кандидат први аутор (један рад у врхунском међународном часопису М21 и два рада у истакнутим међународним часописима М22). Такође, кандидат је коаутор два саопштења са међународних скупова штампаних у изводу (М34) и три саопштења са скупова од националног значаја штампаних у изводу (М64).

Комисија сматра да постигнути резултати у приложеној докторској дисертацији представљају значајан допринос у области координационе хемије комплексних једињења Zn(II) и њихове потенцијалне примене као мултифункционалних материјала. На основу свега наведеног, а у складу са Законом о високом образовању, Статутом Универзитета у Београду - Хемијског факултета, Комисија сматра да су испуњени сви

услови за одбрану докторске дисертације и са задовољством предлаже Наставно-научном већу Универзитета у Београду - Хемијског факултета да поднету докторску дисертацију **Јоване Б. Арашков**, под насловом „**Синтеза, карактеризација и фотолуминесцентна својства комплексних једињења Zn(II) са N-хетероароматичним хидразонил-тиазолима**”, прихвати и одобри њену одбрану у циљу стицања академског звања доктора хемијских наука.

У Београду, 11.3.2023.

Комисија:

др Катарина Анђелковић, редовни професор
Универзитет у Београду - Хемијски факултет

др Маја Груден-Павловић, редовни професор
Универзитет у Београду - Хемијски факултет

др Драгана Декански, научни саветник
Институт за примену нуклеарне енергије,
Универзитет у Београду