

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

ПРЕДМЕТ: Извештај Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације Теодоре С. Витомиров, мастер хемичара

На редовној седници Наставно-научног већа Хемијског факултета – Универзитета у Београду, одржаној 16. 5. 2024. године (одлука бр. 161/7), одређени смо за чланове Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације кандидаткиње Теодоре С. Витомиров, мастер хемичара, асистента Хемијског факултета – Универзитета у Београду, под насловом:

**„Синтеза и карактеризација комплекса бакра(II) са
4-(диетиламино)салицилалдехидом и дииминским лигандима“**

Веће научних области природних наука Универзитета у Београду је на својој седници одржаној 27. 4. 2023. године, на захтев Хемијског факултета, дало сагласност на предлог теме докторске дисертације (евиденциони број 61206-1501/2-23).

Комисија је докторску дисертацију прегледала и Наставно-научном већу Универзитета у Београду – Хемијског факултета подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

А. Приказ садржаја докторске дисертације

Докторска дисертација Теодоре С. Витомиров написана је на 76 страна А4 формата (фонт *Times new roman*, величина 12, са проредом 1 и маргинама 2 cm) и садржи 29 слика и 23 табеле. Докторска дисертације је подељена на 6 поглавља: Увод (1 страна), Општи део (18 страна), Експериментални део (11 страна), Резултати и дискусија (29 страна), Закључак (2 стране) и Литература (15 страна, 189 цитата). Поред наведеног, дисертација садржи и насловне стране на српском и енглеском језику, једну страну са именима ментора и чланова комисије, Захвалницу (2 стране), Сажетак на српском и енглеском језику (по 2 стране), Листу скраћеница (2 стране), Садржај (2 стране), Прилог (8 страна), Биографију кандидата

(2 стране), Списак објављених и саопштених радова проистеклих из дисертације (2 стране), Изјаву о ауторству (1 страна), Изјаву о истоветности (1 страна) и Изјаву о коришћењу (2 стране).

Увод садржи опис предмета и циљ истраживања ове докторске дисертације, као и кратак осврт на актуелна истраживања која су од значаја за ову докторску дисертацију. Описана је разноврсна биолошка активност комплекса бакра(II), као и значај употребе салицилалдехидних деривата и диимина као лиганата у координационој хемији.

Општи део је подељен на три целине. У целини *Геометрија и координациони бројеви комплексних једињења бакра* дат је преглед свих оксидационих бројева у којима бакар може градити комплексна једињења, а наведене су и геометрије и координациони бројеви специфични за свако оксидационо стање бакра у његовим комплексима. Целина *Улога бакра и његових комплексних једињења у бионеорганској хемији* бави се разноврсном биолошком улогом бакра – од кофактора у различитим ензимима неопходним за нормално функционисање организама, преко улоге у формирању реактивних кисеоничних врста, до биоелемента чији поремећај у хомеостазу може довести до озбиљних неуродегенеративних болести. Описане су антибактеријска, антифунгална и антиинфламаторна активност бакра и његових једињења, а дат је и преглед одређених комплекса бакра(II) са различитим иминским лигандима којима је испитана биолошка активност. У целини *Диимини, Шифове базе и Жирарови реагенси као лиганди у комплексним једињењима* дат је приказ главних карактеристика, структура и синтеза ових једињења. Кроз преглед литературе наведени су и примери употребе комплексних једињења која садрже диимине, Шифове базе и Жирарове реагенсе као лиганде.

Експериментални део садржи темељан опис материјала и експерименталних метода коришћених у овој докторској дисертацији. Детаљно су описане синтезе комплексних једињења бакра(II), као и процедуре коришћене за њихову структурну карактеризацију и одређивање биолошке активности.

У поглављу **Резултати и дискусија** детаљно су приказани сви резултати добијени током израде ове докторске дисертације. Дати су схематски прикази синтеза комплексних једињења бакра(II), продискутовани су резултати добијени ИЦ, НМР и УЉ-Вид спектроскопијом, детаљно су описане кристалне структуре комплекса добијене рендгенском структурном анализом и наведени су резултати претраге Кембричке кристалографске базе података. Приказани су и подробно прокоментарисани резултати добијени испитивањем биолошке активности синтетисаних комплекса.

Закључак даје кратак преглед резултата остварених у оквиру ове докторске дисертације.

У поглављу **Литература** налази се 189 референци које садрже релевантне информације везане за све сегменте истраживања који су приказани у овој докторској дисертацији. Као референце наведени су научни радови, књиге, као и специфични програми коришћени за

одређивање структуре једињења. Референце су наведене по редоследу појављивања у тексту.

Б. Кратак приказ резултата

У оквиру ове докторске дисертације синтетисана су и потпуно структурно окарактерисана три комплекса Cu(II) : мононуклеарни комплекс **1** који као лиганде садржи 4-(диетиламино)салицилалдехид и 2,2'-бипиридин, динуклеарни комплекс **2** који садржи 4-(диетиламино)салицилалдехид и 1,10-фенантролин, и динуклеарни комплекс **3** који је добијен синтезом соли Cu(II) са натријум-азидом и (*E*)-2-(2-(1-(1H-пироло[2,3-*c*]пиридин-7-ил)етилиден)хидразинеил)-*N,N,N*-триметил-2-оксоетан-1-аминијум-хлоридом. Настали комплекси окарактерисани су рендгенском структурном анализом, ИЦ спектроскопијом и елементалном анализом. Комплекс **1** представља мононуклеарни комплекс бакра(II) са централним јоном метала у искривљеној квадратно-планарној геометрији, комплекс **2** се састоји из центросиметричног димерног катјона са геометријом издужене квадратне пирамиде око сваког Cu(II) јона, а комплекс **3** садржи центросиметрични димерни катјон у коме једна асиметрична јединица око централног јона Cu(II) има геометрију аксијално издужене квадратне пирамиде, при чему су две асиметричне јединице међусобно повезане са два азидна мостна лиганда који повезују два Cu(II) центра на двоструки *end-to-end* (*di-μ-1,3-N₃*) координациони начин.

Синтетисаним комплексима бакра(II) испитана је *in vitro* антимикуробна активност на четири соја Грам-позитивних бактерија (*Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Clostridium sporogenes* ATCC 19404, *Kocuria rhizophila* ATCC 9341 и *Staphylococcus aureus* ATCC 6538), четири соја Грам-негативних бактерија (*Proteus hauseri* ATCC 13315, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 и *Salmonella enterica* ATCC 13076) и три соја гљивица (*Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404, *Candida albicans* ATCC 10231 и *Saccharomyces cerevisiae* ATCC 9763). Сва три комплекса показала су значајну антимикуробну активност која је у већини случајева била већа од активности њихових прекурсорских једињења, при чему се комплекс **2** показао као најактивнији, са антибактеријском активношћу која је у случају 50 % испитиваних сојева бактерија упоредива са активношћу амикацина који је коришћен као стандардни лек. Комплексима **1** и **2** испитана је цитотоксична активност према пет малигних ћелијских линија (*HeLa*, *A375*, *MCF-7*, *A549* и *PC-3*) и једној нормалној ћелијској линији (*HaCaT*). Комплекс **1** је у неким случајевима показао IC_{50} вредности које су приближно 2 пута веће од IC_{50} вредности стандардног лека *цисплатина*, док су IC_{50} вредности комплекса **2** према свим ћелијским линијама ниже од IC_{50} вредности *цисплатина* у опсегу од 1,47 до 8,29 пута. Испитивање утицаја комплекса **1** и **2** на појаву ДНК оштећења показало је да ниједно од испитиваних једињења не показује генотоксичне ефекте на ћелије целе крви. Са друге стране, испитивање антигенотоксичног потенцијала ових једињења показало је да најниже испитиване концентрације оба комплекса (5 μM) испољавају

статистички значајан антигенотоксични ефекат у односу на оштећења изазвана водоник-пероксидом.

В. Упоредна анализа резултата кандидата са резултатима из литературе

Координациона једињења прелазних метала одувек су, са структурног и синтетичког становишта, била предмет интересовања неорганских хемичара. Испитивањем биолошке активности комплексних једињења установљено је да велики број њих показује значајну и потентну антибактеријску, антифунгалну, антиинфламаторну и антитуморску активност, што је допринело развоју бионеорганске хемије и подстакло научнике да синтетишу све већи број комплекса због своје потенцијалне примене у лечењу инфекција изазваних различитим микроорганизмима. Међу овим комплексним једињењима, посебно се истичу комплекси бакра(II) за које литературни подаци наводе разноврсну биолошку активност, попут: антибактеријске [1–3], антифунгалне [4,5] и антитуморске активности [4,6]. Диимински лиганди коришћени за синтезу комплекса у овом раду, 1,10-фенантролин и 2,2'-бипиридин, и сами показују одличну антибактеријску и антифунгалну активност према великом броју патогених бактерија и гљивица [7–9], а поред њих, у литератури је забележен и велики број NNO донорских хидразонских лиганада који у координацији са металима показују значајну антимикуробну активност [10–12]. Салицилалдехид и његови деривати су једињења која имају добра координациона својства и показују тенденцију везивања за *3d* метале као бидентатни хелатни лиганди, формирајући најчешће комплексе квадратно-планарне [13] и октаедарске [14] геометрије око централног металног јона. Деривати салицилалдехида такође испољавају значајну биолошку активност према патогенима [15,16], а пронађено је и да одређени комплекси бакра(II) са Шифовим базама испољавају значајан антигенотоксични ефекат што их чини потенцијално добрим хемопревентивним агенсима [17].

Имајући у виду податке о биолошкој активности бакра(II), као и дииминских лиганада, хидразонских и салицилалдехидних деривата, истраживања из ове дисертације базирана су на њиховој имплементацији у нова комплексна једињења како би се испитала њихова потенцијално синергична биолошка активност и утицај на индуковање/спречавање ДНК оштећења. Закључци добијени из анализе антимикуробне, цитотоксичне и антигенотоксичне активности новосинтетисаних комплекса бакра(II) потврђују да ова координациона једињења одликује потентна биолошка активност, што је у складу са наведеним литературним подацима.

Литература:

- [1] J. Lv, T. Liu, S. Cai, X. Wang, L. Liu, Y. Wang, Synthesis, structure and biological activity of cobalt(II) and copper(II) complexes of valine-derived schiff bases, *J Inorg Biochem* 100 (2006) 1888–1896. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2006.07.014>.

- [2] A. Kostelidou, S. Kalogiannis, O.-A. Begou, F. Perdih, I. Turel, G. Psomas, Synthesis, structure and biological activity of copper(II) complexes with gatifloxacin, *Polyhedron* 119 (2016) 359–370. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2016.09.012>.
- [3] S. Banerjee, S. Mondal, W. Chakraborty, S. Sen, R. Gachhui, R.J. Butcher, A.M.Z. Slawin, C. Mandal, S. Mitra, Syntheses, X-ray crystal structures, DNA binding, oxidative cleavage activities and antimicrobial studies of two Cu(II) hydrazone complexes, *Polyhedron* 28 (2009) 2785–2793. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2009.05.071>.
- [4] B.S. Creaven, B. Duff, D.A. Egan, K. Kavanagh, G. Rosair, V.R. Thangella, M. Walsh, Anticancer and antifungal activity of copper(II) complexes of quinolin-2(1H)-one-derived Schiff bases, *Inorganica Chim Acta* 363 (2010) 4048–4058. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2010.08.009>.
- [5] N. Raman, J. Joseph, A.S.K. Velan, C. Pothiraj, Antifungal Activities of Biorelevant Complexes of Copper(II) with Biosensitive Macrocyclic Ligands, *Mycobiology* 34 (2006) 214–218. <https://doi.org/10.4489/MYCO.2006.34.4.214>.
- [6] A. Hussain, M.F. AlAjmi, Md.T. Rehman, S. Amir, F.M. Husain, A. Alsalmeh, M.A. Siddiqui, A.A. AlKhedhairi, R.A. Khan, Copper(II) complexes as potential anticancer and Nonsteroidal anti-inflammatory agents: In vitro and in vivo studies, *Sci Rep* 9 (2019) 5237. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41063-x>.
- [7] E.K. Efthimiadou, H. Thomadaki, Y. Sanakis, C.P. Raptopoulou, N. Katsaros, A. Scorilas, A. Karaliota, G. Psomas, Structure and biological properties of the copper(II) complex with the quinolone antibacterial drug N-propyl-norfloxacin and 2,2'-bipyridine, *J Inorg Biochem* 101 (2007) 64–73. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2006.07.019>.
- [8] M. McCann, M. Geraghty, M. Devereux, D. O'Shea, J. Mason, L. O'Sullivan, Insights Into the Mode of Action of the Anti-Candida Activity of 1,10-Phenanthroline and its Metal Chelates, *Met Based Drugs* 7 (2000) 185–193. <https://doi.org/10.1155/MBD.2000.185>.
- [9] N.S. Ng, M.J. Wu, J.R. Aldrich-Wright, The cytotoxicity of some phenanthroline-based antimicrobial copper(II) and ruthenium(II) complexes, *J Inorg Biochem* 180 (2018) 61–68. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2017.11.022>.
- [10] M.M. Fousiamol, M. Sithambaresan, K.K. Damodaran, M.R.P. Kurup, Syntheses, spectral aspects and biological studies of bromide and azide bridged box dimer copper(II) complexes of an NNO donor aroylhydrazone, *Inorganica Chim Acta* 501 (2020) 119301. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2019.119301>.
- [11] B. Shaabani, A.A. Khandar, H. Mobaiyen, N. Ramazani, S.S. Balula, L. Cunha-Silva, Novel pseudohalide-bridged Cu(II) complexes with a hydrazone ligand: Evaluation of antimicrobial activity, *Polyhedron* 80 (2014) 166–172. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2014.03.033>.

- [12] B. Shaabani, A.A. Khandar, F. Mahmoudi, M.A. Maestro, S.S. Balula, L. Cunha-Silva, Novel binuclear Cu(II) complexes combining a semicarbazone Schiff base with distinct bridging ligands: Structure and antimicrobial activity, *Polyhedron* 57 (2013) 118–126. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2013.04.016>.
- [13] E.L. de Araújo, H.F.G. Barbosa, E.R. Dockal, É.T.G. Cavalheiro, Synthesis, characterization and biological activity of Cu(II), Ni(II) and Zn(II) complexes of biopolymeric Schiff bases of salicylaldehydes and chitosan, *Int J Biol Macromol* 95 (2017) 168–176. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.10.109>.
- [14] A. Zianna, M.Š. Ristović, G. Psomas, A. Hatzidimitriou, E. Coutouli-Argyropoulou, M. Lalia-Kantouri, Cadmium(II) complexes of 5-bromo-salicylaldehyde and α -diimines: Synthesis, structure and interaction with calf-thymus DNA and albumins, *Polyhedron* 107 (2016) 136–147. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2016.01.020>.
- [15] L.C. Felton, J.H. Brewer, Action of Substituted Salicylaldehydes on Bacteria and Fungi, *Science* (1979) 105 (1947) 409–410. <https://doi.org/10.1126/science.105.2729.409>.
- [16] A. Cinarli, D. Gürbüz, A. Tavman, A.S. Birteksöz, Spectral Characterization and Antimicrobial Activity of Some Schiff Bases Derived from 4-Chloro-2-aminophenol and Various Salicylaldehyde Derivatives, *Chin J Chem* 30 (2012) 449–459. <https://doi.org/10.1002/cjoc.201180473>.
- [17] B. Iftikhar, K. Javed, M.S.U. Khan, Z. Akhter, B. Mirza, V. Mckee, Synthesis, characterization and biological assay of Salicylaldehyde Schiff base Cu(II) complexes and their precursors, *J Mol Struct* 1155 (2018) 337–348. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.11.022>.

Г. Објављени радови и саопштења која чине део докторске дисертације

Из резултата ове докторске дисертације проистекла су три научна рада од којих је један публикован у врхунском међународном часопису (категирија M21), а два су објављена у међународним часописима категорије M23. Такође, резултати су презентовани и у виду четири саопштења на научним скуповима од националног значаја штампаним у изводу (категирија M64).

1) Радови

M21 – радови објављени у врхунским међународним часописима:

- T. Vitomirov, F. Dimiza, I.Z. Matić, T. Stanojković, A. Pirković, L. Živković, B. Spremo-Potparević, I. Novaković, K. Anđelković, M. Milčić, G. Psomas, M. Šumar Ristović, *J. Inorg. Biochem.*, **235** (2022) 111942. DOI: [10.1016/j.jinorgbio.2022.111942](https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2022.111942)

M23 – радови објављени у међународним часописима:

- **T. Dimitrijević**, I. Novaković, D. Radanović, S.B. Novaković, M.V. Rodić, K. Anđelković, M. Šumar-Ristović, *J. Coord. Chem.*, **73** (2020) 702–716. DOI: 10.1080/00958972.2020.1740212
- **T. Vitomirov**, B. Čobeljić, A. Pevec, D. Radanović, I. Novaković, M. Savić, K. Anđelković, M. Šumar-Ristović, *J. Serb. Chem. Soc.*, **88(9)** (2023) 877–888. DOI: 10.2298/JSC230623044V

2) Саопштења са научних скупова од националног значаја штампана у изводу (M64)

- **T. Dimitrijević**, S. Selaković, M. Rodić, M. Šumar Ristović, *Synthesis and characterization of copper(II) complex with 4-(diethylamino)salicylaldehyde and 2,2'-bipyridine*, Šesta konferencija mladih hemičara Srbije, str. 51, oktobar 2018, Beograd, Srbija. ISBN 978-86-7132-072-6
- S. Selaković, **T. Dimitrijević**, I. Novaković, M. Šumar Ristović, *Antimicrobial activity of two copper(II) complexes with 4-(diethylamino)salicylaldehyde and α -diimine*, Šesta konferencija mladih hemičara Srbije, str. 88, oktobar 2018, Beograd, Srbija. ISBN 978-86-7132-072-6
- **T. Dimitrijević**, S. Selaković, I. Novaković, M. Šumar Ristović, *Antioxidant activity of copper(II) complexes with salicylaldehyde derivatives and α -diimines*, Sedma konferencija mladih hemičara Srbije, str. 122, novembar 2019, Beograd, Srbija. ISBN 978-86-7132-076-4
- **T. Vitomirov**, T. Stanojković, I. Matić, M. Šumar Ristović, *Copper(II) complexes with 4-(diethylamino)salicylaldehyde and α -diimines: Cytotoxic activity*, Osma konferencija mladih hemičara Srbije, str. 98, novembar 2022, Beograd, Srbija. ISBN 978-86-7132-080-1

Д. Провера оригиналности докторске дисертације

Оригиналност ове докторске дисертације проверена је 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 21 %. Овај степен подударности последица је цитата, личних имена/звања, библиографских података о коришћеној литератури, тзв. општих места и података, као и претходно публикованих

результата истраживања кандидаткиње који су проистекли из ове докторске дисертације, што је у складу са чланом 9. овог Правилника.

На основу свега изнетог, а у складу са чланом 8. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду, Комисија сматра да извештај указује на оригиналност докторске дисертације кандидаткиње Теодоре С. Витомиров, те да су у потпуности испоштована академска правила цитирања и да се прописани поступак за њену одбрану може наставити.

Ђ. Закључак

На основу приказаних резултата, Комисија је закључила да је у поднетој докторској дисертацији под називом „**Синтеза и карактеризација комплекса бакра(II) са 4-(диетиламино)салицилаладехидом и дииминским лигандима**“ кандидаткиња Теодора С. Витомиров, мастер хемичар, успешно одговорила на задате циљеве у оквиру којих су синтетисана и потпуно структурно окарактерисана три нова комплекса бакра(II) са 4-(диетиламино)салицилаладехидом и дииминским лигандима применом рендгенске структурне анализе, ИЦ спектроскопије и елементалне анализе. За карактеризацију синтетисаних једињења коришћене су још и УЉ-Вид спектроскопија, НМР спектроскопија као и масена спектрофотометрија. Након детаљне структурне карактеризације, синтетисани комплекси бакра(II) подвргнути су биолошким испитивањима – одређена је њихова антимикробна активност на четири соја Грам-позитивних и четири соја Грам-негативних бактерија, као и на три соја гљивица, а урађени су још и тест за процену токсичности на рачићима *Artemia salina*, као и *DPPH* тест. За два синтетисана комплекса одређена је цитотоксична активност према пет малигних ћелијских линија и једној нормалној ћелијској линији, а испитан је и утицај ових комплекса на појаву ДНК оштећења. Сви синтетисани комплекси бакра(II) показали су боље вредности минималних инхибиторских концентрација од својих прекурсорских једињења, а у великом броју случајева њихова активност била је упоредива или већа од активности стандардних лекова. Цитотоксична активност једног од испитиваних комплекса показала се већом од активности цисплатина, а установљено је и да испитивани комплекси не показују генотоксичне ефекте на ћелије целе крви, као и да у својим најнижим испитиваним концентрацијама испољавају статистички значајан антигенотоксични ефекат у односу на оштећења изазвана водоник-пероксидом.

Резултати постигнути у оквиру поднете докторске дисертације објављени су у три научна рада на којима је кандидат први аутор (један рад у врхунском међународном часопису категорије М21 и два рада у међународним часописима категорије М23), као и у виду четири саопштења са научних скупова од националног значаја штампаних у изводу (категирија М64). Комисија сматра да постигнути резултати поднети у докторској дисертацији кандидаткиње Теодоре С. Витомиров представљају значајан допринос у области

истраживања комплексних једињења прелазних метала и њихове потенцијалне биолошке примене.

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 и са задовољством предлаже Наставно-научном већу Универзитета у Београду – Хемијског факултета да поднету докторску дисертацију Теодоре С. Витомиров, мастер хемичара, под насловом **„Синтеза и карактеризација комплекса бакра(II) са 4-(диетиламино)салицилаладехидом и диминским лигандима”** прихвати и одобри њену одбрану за стицање академског звања доктора хемијских наука.

У Београду, 22. 5. 2024.

Комисија:

Ванредни професор др Божидар Чобељић
Универзитет у Београду – Хемијски факултет

Ванредни професор др Душан Вељковић
Универзитет у Београду – Хемијски факултет

Редовни професор др Лада Живковић
Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет