

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

ПРЕДМЕТ: Извештај Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације Милице Ј. Савић, мастер хемичара

На редовној седници Наставно-научног већа Хемијског факултета – Универзитета у Београду, одржаној 10. 9. 2026. године, (одлука бр. 392/7), одређени смо за чланове Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације кандидаткиње Милице Ј. Савић, мастер хемичара, истраживача сарадника Института за хемију, технологију и металургију, Института од националног значаја за Републику Србију, Универзитета у Београду, под насловом:

„Синтеза, карактеризација и испитивање биолошке активности комплекса $Zn(II)$ и $Mn(II)$ са хидразонима хетероароматичних кетона“

Веће научних области природних наука Универзитета у Београду је на својој седници одржаној 25. 9. 2025. године, на захтев Хемијског факултета, дало сагласност на предлог теме докторске дисертације (одлука бр. 61206-3388/2-25).

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

ИЗВЕШТАЈ

А. Приказ садржаја докторске дисертације

Докторска дисертација Милице Ј. Савић написана је на српском језику на укупно 135 страна А4 формата (фонт *Times New Roman*, величине 12 pt за основни текст, називе слика и табела и величине 11 pt за табеларне податке, проред 1, маргине 2 cm) и садржи 56 слика и 20 табела, као и 40 слика у Прилозима. Дисертација обухвата пет основних поглавља која су даље структурирана у одговарајуће тематске целине и то на следећи начин: Увод (2 стране), Општи део (23 стране), Експериментални део (15 страна), Резултати и дискусија (43 стране) и Закључак (3 стране). Поред наведеног, дисертација садржи и Насловну страну на српском и енглеском језику, информације о менторима и члановима комисије, Захвалницу (2 стране), Резиме на српском и енглеском језику (по 2 стране), Садржај (2 стране), Списак скраћеница и симбола (2 стране), Референце (16 страна, 195 референци), Списак слика из Прилога (2 стране), Биографију кандидаткиње (2 стране), Списак објављених и саопштених радова (4 стране), Изјаву о ауторству (1 страна), Изјаву о истоветности (1 страна) и Изјаву

о коришћењу (2 стране). Дисертација је по својој структури и садржају у складу са стандардима прописаним од стране Универзитета у Београду.

Увод садржи преглед актуелности истраживања хидразонских једињења и њихових комплекса са металним јонима, са освртом на значај Zn(II) и Mn(II) комплекса. Дефинисани су предмет и циљ истраживања, као и хипотезе рада. Посебна пажња посвећена је могућности тридентатне координације хидразонских лиганата преко NNO и NNS доносних сетова и испитивању утицаја металног центра и додатних моносдентатних лиганата на структуру и биолошка својства добијених комплекса.

Општи део је подељен на пет целина. У делу који се односи на типове хидразонских лиганата приказане су основне структурне и реакционе карактеристике хидразида, хидразона и хидразид-хидразона, као и њихов значај у органској, координационој и медицинској хемији. Затим је дат преглед комплекса са пиридинским, тиазолским и пиазинским хидразонским лигандима, са освртом на њихове начине координације, структурне карактеристике и, где су доступни, подаци о биолошкој активности. Последња целина посвећена је координационим својствима и биолошком значају цинка и мангана.

Експериментални део садржи опис материјала и метода, детаљне поступке синтезе лиганата HL^1Cl-HL^4 и новосинтетисаних комплекса **1–7**, као и кратак опис комплекса **8** и **9** (претходно синтетисаних) који су коришћени за поређење експерименталних резултата. Описане су методе елементалне анализе, IR, UV-Vis, 1H и ^{13}C NMR спектроскопије, рендгенске структурне анализе, методе испитивања антимикуробне и цитотоксичне активности, анализа ћелијског циклуса, анализа ћелијске смрти и мерење интраћелијског нивоа реактивних кисеоничних врста. Посебна целина посвећена је примењеним теоријским методама, укључујући теорију функционала густине (DFT), временски зависну теорију функционала густине (TDDFT), концептуални DFT, анализу интеракција између фрагмената и молекулски докинг.

Поглавље **Резултати и дискусија** обухвата приказ синтезе и карактеризације добијених једињења, детаљан опис и анализу кристалних структура комплекса **1–7**, резултате теоријских прорачуна и резултате биолошких испитивања. У делу који се односи на теоријске прорачуне разматрани су стабилност комплекса у раствору, концептуални DFT дескриптори комплекса **1–3** и TDDFT анализа електронских прелаза комплекса **7** и **8**. Биолошка испитивања обухватају антимикуробну активност, молекулски докинг одабраних комплекса, цитотоксичну активност, селективност, утицај на ћелијски циклус, утицај на ћелијску смрт и утицај комплекса на интраћелијски ниво реактивних кисеоничних врста у MRC-5 ћелијама.

Закључак даје систематизован приказ најзначајнијих резултата и научних доприноса остварених у оквиру докторске дисертације.

У поглављу **Референце** налази се 195 референци који су наведени као извори коришћени за теоријски оквир, тумачење резултата и опис експерименталних и рачунских метода, док су у поглављу **Прилози** приказани додатни спектроскопски и теоријски резултати, као и резултати молекулског докинга.

Б. Кратак приказ резултата

У оквиру ове докторске дисертације синтетисана су четири хидразонска лиганда: **HL**¹Cl добијен кондензацијом 2-ацетил-6-бромопиридина и Жираровог Т реагенса, **HL**² добијен кондензацијом 2-ацетил-6-бромопиридина и тиосемикарбазида, **HL**³ кондензацијом 2-ацетилпиразина и тиосемикарбазида, **HL**⁴ кондензацијом 2-ацетилтиазола и тиосемикарбазида. На бази ових лиганада синтетисано је седам нових комплекса: [ZnL¹(NCO)₂] (**1**), [Zn(L¹)₂](BF₄)₂ (**2**), [ZnL¹(N₃)₂] (**3**), [Zn(L²)₂] (**4**), [Mn(L²)₂] (**5**), [Mn(L³)₂]·½H₂O (**6**) и [ZnL⁴(NCS)(H₂O)] (**7**). За поређење резултата коришћени су претходно синтетисани комплекси [Zn(L⁴)₂] (**8**) и [Mn(L⁴)₂] (**9**).

Синтетисана једињења су детаљно окарактерисана применом елементалне анализе и одговарајућих спектроскопских метода, док су структуре комплекса **1–7** одређене рендгенском структурном анализом. ¹H и ¹³C NMR спектри снимљени су за све лиганде и дијамагнетна једињења Zn(II). Кристалографска анализа потврдила је формирање мононуклеарних координационих јединица у којима се хидразонски лиганди координују тридентатно преко NNO или NNS доноског сета. У зависности од природе лиганда, металног центра и присуства додатних анјонских лиганада, добијене су пентакоординоване и октаедарске структуре. Код комплекса Zn(II) **1** и **3** утврђена је дисторгована тригонално-бипирамидална геометрија, док комплекси Zn(II) **2**, **4** и **8**, као и Mn(II) комплекси **5**, **6** и **9**, показују октаедарску геометрију. Комплекс **7** се описује дисторговано квадратно-пирамидалном геометријом око Zn(II) јона.

Спектроскопски резултати су у сагласности са кристалографским подацима. Промене карактеристичних IR трака и NMR сигнала, односно хемијских померања у ¹H и ¹³C NMR спектрима, потврдиле су координацију азометинског азота и карбонилног кисеоника или тхоамидног сумпора. UV-Vis мерења показала су стабилност испитиваних комплекса у DMSO раствору током најмање 24 часа, без појаве нових апсорпционих трака или значајних промена положаја максимума.

Утврђено је да на координациони број и геометрију комплекса утичу природа хидразонског лиганда, метални јон и присуство монодентатних лиганада. Код комплекса **1** и **3** координациона сфера Zn(II) јона употпуњена је псеудохалогенидним анјонима, док је код комплекса **7**, поред псеудохалогенидног анјона, за метални центар координован и молекул воде и тридентатни хидразонски лиганд. У комплексима **2** и **4–6** метални центар је координован са два тридентатна хидразонска лиганда. Добијене координационе геометрије омогућиле су разматрање утицаја структуре и координационог окружења на електронска и биолошка својства испитиваних комплекса.

DFT прорачуни коришћени су за процену релативне стабилности комплекса у раствору и тумачење енергетских фактора који утичу на њихово формирање. Концептуална DFT анализа комплекса **1–3** омогућила је процену електронске структуре и реактивности, док су EDA/NOCV анализе коришћене за испитивање природе интеракција између металног и лигандских фрагмената. TDDFT прорачуни за одабране комплексе коришћени су за интерпретацију електронских апсорпционих спектра. Анализа је показала веома добро слагање између теоријски предвиђених и експериментално одређених електронских прелаза, при чему су најнижа побуђена стања имала претежно лигандни π→π* карактер, без значајног доприноса преноса наелектрисања између металног центра и лиганда.

Антимикробна активност испитана је на осам сојева бактерија, два соја гљивица и једном соју квасца. Испитивани комплекси су у значајном броју случајева показали израженију активност у односу на одговарајуће слободне лиганде и металне соли. Посебно је била изражена активност према Gram-позитивним бактеријама. Допунска анализа молекулским докингом указала је на могуће интеракције одабраних комплекса са ензимима укљученим у биосинтезу стерола, при чему је геранилгеранил-пирофосфат-синтаза (GGPPS) идентификована као једна од потенцијалних молекулских мета.

Цитотоксична активност испитана је МТТ тестом на пет хуманих малигних ћелијских линија – HeLa, K562, MDA-MB-231, LS 174T и A549 – као и на нормалним MRC-5 фибробластима. Добијени резултати показали су да биолошка активност и селективност зависе од природе металног центра, типа лиганда и координационог окружења комплекса. Анализе ћелијског циклуса, апоптозе и нивоа реактивних кисеоничних врста коришћене су као допунске методе за разматрање могућих механизма деловања одабраних једињења.

В. Упоредна анализа резултата кандидата са резултатима из литературе

Хидразони и њихови комплекси са јонима прелазних метала представљају значајну класу координационих једињења, чија структурна разноврсност произлази из могућности промене начина координације, доносних атома, координационог броја и геометрије металног центра. Посебно су проучавани хидразонски лиганди са тридентатним NNO и NNS доносним сетовима, који могу да стабилизују различите типове координационих сфера [1]. У дисертацији је ова структурна разноврсност додатно проширена синтезом и структурном карактеризацијом нових Zn(II) и Mn(II) комплекса хидразонских лиганда изведених из хетероароматичних кетона, при чему тридентатна координација омогућава формирање два спојена петочлана хелатна прстена. Оваква координациона поставка представља важан структурни мотив и у литератури, где су описани различити Zn(II) и Mn(II) комплекси хидразона са упоредивим доносним сетовима и различитим координационим окружењима [2].

Посебно је значајан утицај природе хетероароматичног фрагмента на координациона својства лиганда. У испитиваним системима присуство пиридинског, пиразинског и тиазолног фрагмента обезбеђује додатни доносни атом и утиче на начин повезивања лиганда са металним центром. У комбинацији са азометинским N и карбонилним O, односно тиамидним S атомом, ови фрагменти омогућавају формирање NNO и NNS тридентатних доносних сетова. Слична улога хетероароматичног фрагмента у одређивању начина координације и структуре металних комплекса описана је и за друге хидразонске системе, укључујући комплексе са пиридинским и тиазолним фрагментима [3].

Примена рачунарских метода у дисертацији у складу је са приступима заступљеним у литератури, где се експериментална структурна и спектроскопска карактеризација металних комплекса хидразона допуњује DFT прорачунима ради оптимизације геометрија, процене стабилности и детаљнијег тумачења њихових структурних и електронских својстава [4,5]. У дисертацији је овај приступ проширен применом TDDFT прорачуна за анализу електронских прелаза, концептуалне DFT анализе за разматрање електронске реактивности, као и EDA/NOCV анализе за детаљније испитивање природе метал–лиганд интеракција [6,7]. На тај начин су експериментални структурни и спектроскопски подаци

допуњени квантохемијском анализом, што је омогућило свеобухватније тумачење односа између структуре, електронских својстава и природе метал–лиганд интеракција.

Важан аспект представља поређење биолошке активности слободних лиганада и одговарајућих металних комплекса. У литератури је показано да координација хидразонских лиганада за јоне Zn(II) и Mn(II) може значајно утицати на њихову антимикуробну и цитотоксичну активност, при чему интензитет овог ефекта зависи од конкретне комбинације металног јона и лиганда [8]. У литератури је такође показано да природа супституената на хидразонском лиганду, липофилност, координациона геометрија и присуство различитих доносних атома могу значајно утицати на антимикуробно деловање металних комплекса [9]. Сличан тренд уочен је и у резултатима кандидаткиње описаним у овој дисертацији: координација хидразонских лиганада за Zn(II) и Mn(II) доводи до промене биолошке активности, а код већине комплекса забележена је израженија активност у односу на одговарајуће слободне лиганде. Ови резултати потврђују да се координацијом може модификовати биолошки профил хидразонских једињења, али истовремено указују да повећање активности није универзално и да зависи од структурних карактеристика комплекса. Допунски увид у могуће порекло уочене антифунгалне активности добијен је применом молекулског докинга. Овакав приступ је у складу са савременим истраживањима хидразонских металних комплекса, у којима се молекулски докинг користи као комплементарна метода за анализу могућих интеракција са биолошким макромолекулима и идентификацију потенцијалних молекулских мета [10].

На основу поређења са доступним литературним подацима може се закључити да резултати представљени у дисертацији кандидаткиње потврђују значај хидразонских комплекса Zn(II) и Mn(II) као структурно и биолошки разноврсне класе координационих једињења, али истовремено пружају и додатни увид у однос структуре и биолошке активности. У поређењу са досадашњим истраживањима, научни допринос ове дисертације огледа се, пре свега, у систематском проучавању хидразонских комплекса различитог металног центра и координационог окружења, испитивању њиховог антимикуробног и цитотоксичног потенцијала, анализи ћелијских механизма деловања и повезивању експерименталних резултата са DFT/TDDFT прорачунима и молекулским докингом. На тај начин добијени резултати не представљају само проширење постојећих података о биолошки активним хидразонским комплексима, већ доприносе свеобухватнијем разумевању утицаја структуре и координације на њихова својства.

Референце:

- [1] K. Wilson, K.-A. Wilson, C. Thompson, M. A. W. Lawrence, “Optical and Electrochemical Sensing of Co(II) , Ni(II) and Cu(II) in DMSO. Pyridyl Thiazole and (Thio)Amide Pincer Ligands versus Di-2-pyridyl Ketone Hydrazones,” *ChemistrySelect*, vol. 8, no. 13, e202204624, 2023, doi: <https://doi.org/10.1002/slct.202204624>.
- [2] A. Ray, S. Banerjee, S. Sen, R. J. Butcher, G. M. Rosair, M. T. Garland, S. Mitra, “Two Zn(II) and one Mn(II) complexes using two different hydrazone ligands: Spectroscopic studies and structural aspects,” *Structural Chemistry*, vol. 19, no. 2, pp. 209–217, 2008, doi: <https://doi.org/10.1007/s11224-007-9274-7>.

- [3] X.-Z. Zou, A.-S. Feng, F.-R. Zeng, M.-C. Lai, Y.-Z. Liao, M. Mei, Y. Li, "Synthesis, Crystal Structures, and Antimicrobial and Antitumor Studies of Two Zinc(II) Complexes with Pyridine Thiazole Derivatives," *Bioinorganic Chemistry and Applications*, vol. 2020, Article ID 8852470, 2020, doi: <https://doi.org/10.1155/2020/8852470>.
- [4] V. T. Suleman, A. G. M. Al-Daher, "Synthesis, Characterization, Density Functional Theory Studies and Antioxidant Activity of Novel Hydrazone Ligands and their Metal Complexes," *Oriental Journal Of Chemistry*, vol. 39, no. 6, pp. 1629–1642, Dec. 2023, doi: <https://dx.doi.org/10.13005/ojc/390624>.
- [5] Y. Kaya, C. Icel, V. T. Yilmaz, O. Buyukgungor, "Structural, spectroscopic and quantum chemical studies of acetyl hydrazone oxime and its palladium(II) and platinum(II) complexes," *J. Mol. Struct.*, vol. 1095, pp. 51–60, Sep. 2015, doi: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2015.04.024>.
- [6] F. M. Bickelhaupt, C. Fonseca Guerra, M. Mitoraj, F. Sagan, A. Michalak, S. Pan, G. Frenking, "Clarifying notes on the bonding analysis adopted by the energy decomposition analysis," *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 24, no. 26, pp. 15726–15735, 2022, doi: <https://doi.org/10.1039/d2cp02153f>.
- [7] O. A. Pimenov, K. V. Grazhdan, M. N. Zavalishin, G. A. Gamov, "Geometry and UV-Vis Spectra of Au³⁺ Complexes with Hydrazones Derived from Pyridoxal 5'-Phosphate: A DFT Study," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 24, no. 9, p. 8412, May 2023, doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24098412>.
- [8] B. Kumar, J. Devi, A. Dubey, A. Tufail, B. Taxak, "Investigation of antituberculosis, antimicrobial, anti-inflammatory efficacies of newly synthesized transition metal(II) complexes of hydrazone ligands: structural elucidation and theoretical studies," *Sci. Rep.*, vol. 13, no. 1, p. 15906, Sep. 2023, doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-42180-4>.
- [9] T. Arora, J. Devi, A. Dubey, A. Tufail, B. Kumar, "Spectroscopic studies, antimicrobial activity, and computational investigations of hydrazone ligands endowed metal chelates," *Appl. Organomet. Chem.*, vol. 37, no. 9, Sep. 2023, doi: <https://doi.org/10.1002/aoc.7209>.
- [10] S. Abbas, I. Imtiaz-ud-Din, M. Mehmood, M. Khawar Rauf, S. Sikander Azam, I. Haq, M. Nawaz Tahir, N. Parvaiz, "Synthesis, structural characterization, and molecular docking studies of bioactive bismuth(III) complexes with substituted hydrazones," *J. Mol. Struct.*, vol. 1230, p. 129870, Apr. 2021, doi: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.129870>.

Г. Објављени радови и саопштења која чине део докторске дисертације

Из резултата ове докторске дисертације проистекла су три научна рада, публикована у врхунским међународним часописима категорије М21, на којима је кандидаткиња први аутор. Резултати истраживања презентовани су и кроз 11 саопштења, од којих је пет

представљено на међународним научним skupovima категорија M34, а шест на научним skupovima од националног значаја категорија M64.

1) Радови

M21 – радови објављени у врхунским међународним часописима:

- **M. Savić**, A. Pevec, N. Stevanović, I. Novaković, I. Z. Matić, N. Petrović, T. Stanojković, K. Milčić, M. Zlatar, I. Turel, B. Čobeljić, M. Milčić i M. Gruden, Synergy of experimental and computational chemistry: structure and biological activity of Zn(II) hydrazone complexes, *Dalton Trans.*, 53 (2024) 13436–13453 (<https://doi.org/10.1039/D4DT01353K>).
- **M. Savić**, A. Pevec, I. Novaković, I. Z. Matić, T. Stanojković, M. Zlatar, M. Gruden, I. Turel i B. Čobeljić, Crystal structure, computational insights, and biological activities of thiazole based hydrazone zinc(II) complexes, *J. Coord. Chem.*, 78 (2025) 2357–2369 (<https://doi.org/10.1080/00958972.2025.2505647>).
- **M. Savić**, A. Pevec, I. Novaković, I. Z. Matić, T. Stanojković, M. Zlatar, M. Gruden, i B. Čobeljić, Comparative Biological Activity of Manganese(II) and Zinc(II) Hydrazone Complexes, *Dalton Trans.*, 55 (2026) 6603–6614 (<https://doi.org/10.1039/D6DT00532B>).

2) Саопштења са научних skupova од међународног значаја штампана у изводу (M34)

- B. Čobeljić, **M. Savić**, N. Stevanović, M. Zlatar, M. Gruden; Evaluation of the biological activity of Zn(II) hydrazone complexes; *EUROBIC17*, August 25–29, 2024, Munster, Germany, Book of Abstracts p 390.
- M. Milčić, I. Novaković, K. Milčić, **M. Savić**, M. Zlatar, M. Gruden; Antifungal activity and molecular docking study of Zn(II) hydrazone complexes; *EUROBIC17*, August 25–29, 2024, Munster, Germany, Book of Abstracts p 457.
- M. Jevtović, **M. Savić**, M. Gruden, I. Matić and B. Čobeljić; Crystal Structure, Computational Insights, and Biological Activities of Thiazole-Based Hydrazone Zinc(II) Complex [ZnL(NCS)(H₂O)]; *7th EuChemS Inorganic Chemistry Conference*, Belgrade, Serbia, September 7–11, 2025, Book of Abstracts, P-22, p 112. (ISBN 978-86-7220-134-5).
- S. Selaković, **M. Savić**, M. Jevtović, M. Zlatar, I. Matić and M. Šumar-Ristović; Biological evaluation and computational analysis of a zinc(II) complex; *7th EuChemS Inorganic Chemistry Conference*, Belgrade, Serbia, September 7–11, 2025, Book of Abstracts, P-40, p 130. (ISBN 978-86-7220-134-5).
- **Milica Savić**, Mima Jevtović, Matija Zlatar, Božidar Čobeljić; Comparative biological activity of Mn(II) and Zn(II) hydrazone complexes; *30th Conference of the Serbian Crystallographic Society*, Belgrade, Serbia, June 25–26, 2026, Book of Abstracts, p 100–101 (ISBN 978-86-912959-8-1).

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

- B. Čobeljić, A. Pevec, M. Zlatar, **M. Savić**, M. Jevtović; Synthesis and characterization of azido Zn(II) complex with the condensation product of 2-acetylthiazole and thiosemicarbazide; *28th conference of the Serbian crystallographic society*, June 14–15, 2023, Čačak, Serbia, Book of Abstracts, pp 34–35. (ISBN 978-86-912959-6-7).
- M. Jevtović, A. Pevec B. Čobeljić, M. Šumar Ristović, **M. Savić**, D. Mitić, N. Stevanović; Synthesis and characterization of Mn(II) complex with the condensation product of thiosemicarbazide and 2-acetylthiazole; *28th conference of the Serbian crystallographic society*, June 14–15, 2023, Čačak, Serbia, Book of Abstracts, pp 50–51. (ISBN 978-86-912959-6-7).
- **Milica Savić**, Božidar Čobeljić, Matija Zlatar, Miloš Milčić; Evaluation of the biological activity of zinc(II) hydrazone complexes; *60th Meeting of the Serbian Chemical Society*, June 9-10, 2024, Niš, Serbia, Book of Abstracts, p 95. (ISBN 978-86-7132-086-3).
- Božidar Čobeljić, **Milica Savić**, Matija Zlatar, Maja Gruden; Synthesis and stability of Zn(II) hydrazone complexes; *60th Meeting of the Serbian Chemical Society*, June 9-10, 2024, Niš, Serbia, Book of Abstracts, p 96. (ISBN 978-86-7132-086-3).
- **Milica Savić**, Božidar Čobeljić, Matija Zlatar, Maja Gruden, Andrej Pevec; Crystal structures of three new Zn(II) hydrazone complexes; *29th Conference of the Serbian crystallographic society*, June 27–28, 2024, Ruma, Serbia, Book of Abstracts, pp 98–99. (ISBN 978-86-912959-7-4).
- **Milica J. Savić**, Nevena N. Stevanović, Mima Č. Jevtović, Snežana G. Selaković, Marija B. Pavlović, Božidar R. Čobeljić; Biological activity of Zn(II) hydrazone complexes; *10th Conference of Young Chemists of Serbia*, 26th October, 2024, Belgrade, Serbia, Book of Abstracts, p 52. (ISBN 978-86-7132-087-0).

Д. Провера оригиналности докторске дисертације

Оригиналност ове докторске дисертације проверена је у складу са Правилником о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду („Гласник Универзитета у Београду“, бр. 204 од 22. 6. 2018. године). Помоћу програма *iThenticate* утврђено је да укупни степен подударности текста износи 18%. У извештају је регистровано укупно 126 извора подударности: један извор са подударношћу од 3%, шест извора са подударношћу од 1% и 119 извора са подударношћу мањом од 1%. Највеће појединачно подударање, од 3%, утврђено је са докторском дисертацијом Н. Стевановић, *Синтеза, карактеризација, антимикробни и цитотоксични ефекти комплекса Mn(II), Zn(II) и Bi(III) са хидразонским дериватима Жираровог П и Т реагенса*, Универзитет у Београду – Хемијски факултет, 2022. године. Подударност од 1% утврђена је са докторским дисертацијама: М. Стојичков, *Синтеза и карактеризација комплекса Mn^{II}, Fe^{III}, Co^{II}, Cu^{II} и Zn^{II} са хидразонским дериватима 2,6-диацетилпиридина и 2-ацетилтиазола*, Универзитет у Београду - Хемијски факултет, 2024, Т. Витомиров, *Синтеза и карактеризација комплекса бакра(II) са 4-(диетиламино)салицилалдехидом и дииминским лигандима*, Универзитет у Београду - Хемијски факултет, 2024, Т. Кешкић, *Структура, природа везе и магнетне особине бинуклеарних комплекса Cu(II) и Ni(II) са хидразонским лигандима*, Универзитет у Београду - Хемијски факултет, 2023 и А. А. Timothy, *Синтеза, карактеризација и*

испитивање каталитичких својстава комплекса $Zn(II)$ са хидразонским лигандима, Универзитет у Београду - Хемијски факултет, 2024.

Подударности од по 1% утврђене су и са радовима кандидаткиње проистеклим из истраживања обухваћених дисертацијом: Milica Savić et al., Synergy of experimental and computational chemistry: structure and biological activity of $Zn(II)$ hydrazone complexes, Dalton Transactions, 2024. <https://doi.org/10.1039/d4dt01353k>, и Milica Savić et al., Comparative biological activity of manganese(II) and zinc(II) hydrazone complexes, Dalton Transactions, 2026. <https://doi.org/10.1039/d6dt00532b>.

Овај степен подударности последица је универзалних скраћеница, назива једињења, општих научних израза, библиографских података, назива институција и методолошких израза, као и претходно публикованих резултата истраживања кандидаткиње који су проистекли из ове докторске дисертације, што је у складу са чланом 9. овог Правилника. Комисија сматра да је докторска дисертација Милице Ј. Савић у потпуности оригинална, као и да су испоштована академска правила цитирања.

Б. Закључак

На основу приказаних резултата, Комисија је закључила да је у поднетој докторској дисертацији под називом „Синтеза, карактеризација и испитивање биолошке активности комплекса $Zn(II)$ и $Mn(II)$ са хидразонима хетероароматичних кетона“ кандидаткиња Милица Ј. Савић, мастер хемичар, успешно одговорила на задате циљеве. У оквиру истраживања синтетисана су и структурно окарактерисана четири хидразонска лиганда и седам нових комплекса $Zn(II)$ и $Mn(II)$, док су за поређење коришћена два претходно синтетисана комплекса. Једињења су окарактерисана применом елементалне анализе, спектроскопских метода и рендгенске структурне анализе. Добијени кристалографски и спектроскопски резултати омогућили су потврду структуре комплекса и начина координације хидразонских лиганата.

Применом DFT прорачуна испитана је стабилност комплекса у раствору и и размотрени су фактори који доприносе њиховој стабилности. TDDFT прорачуни омогућили су интерпретацију електронских апсорпционих спектра одабраних комплекса и показали веома добро слагање теоријских и експерименталних резултата. Концептуална DFT анализа пружила је увид у електронску структуру и реактивност одређених комплекса, док су EDA/NOCV анализе коришћене за детаљније разматрање природе интеракција између металног и лигандских фрагмената.

Биолошка испитивања показала су да координација хидразонских лиганата за $Zn(II)$ и $Mn(II)$ утиче на њихову биолошку активност. Синтетисани комплекси су у значајном броју случајева показали израженију антимикуробну активност у односу на одговарајуће слободне лиганде и металне прекурсоре, при чему је посебно изражена активност уочена према Gram-позитивним бактеријама. Поједини $Zn(II)$ комплекси показали су и побољшану антифунгалну активност, а резултати молекулског докинга указали су на GGPPS као једну од потенцијалних молекулских мета.

Цитотоксична активност испитивана је на пет хуманих малигних ћелијских линија и нормалним MRC-5 фибробластима. Добијени резултати показали су да цитотоксични

ефекат зависи од структуре комплекса и типа ћелијске линије, при чему су код комплекса **5**, **6**, **7** и **8** забележени различити нивои цитотоксичне активности и селективности према појединим туморским ћелијским линијама. Код комплекса **7** забележени су индекси селективности већи од 2,5 према HeLa и K562 ћелијама. Анализа ћелијског циклуса и ћелијске смрти додатно је показала да цитотоксично дејство испитиваних комплекса обухвата поремећаје прогресије ћелијског циклуса и индукцију апоптозе. Испитивање нивоа интраћелијских ROS у нормалним MRC-5 фибробластима показало је разлике у деловању Zn(II) и Mn(II) комплекса у условима оксидативног стреса, при чему су поједини комплекси показали способност смањења нивоа ROS. Добијени резултати, у комбинацији са подацима о цитотоксичности и селективности, допринели су свеобухватнијем сагледавању биолошког профила испитиваних једињења.

Научни допринос ове докторске дисертације огледа се у систематском проучавању утицаја природе хидразонског лиганда, металног центра и координационог окружења на структурна, електронска и биолошка својства Zn(II) и Mn(II) комплекса. Посебан значај представља интеграција рендгенске структурне анализе, спектроскопских метода, квантно-хемијских прорачуна и биолошких испитивања, чиме је омогућено свеобухватније сагледавање односа структуре, електронских својстава и биолошке активности испитиваних једињења. Резултати дисертације представљају оригиналан допринос области координационе хемије хидразонских лиганата и пружају основу за даља истраживања потенцијалне биолошке примене ових координационих система.

Резултати истраживања објављени су у три научна рада у врхунским међународним часописима категорије M21, а додатно су представљени кроз 11 саопштења, од којих је пет саопштења представљено на међународним научним скуповима категорије M34, а шест на научним скуповима од националног значаја категорије M64.

Комисија сматра да докторска дисертација Милице Ј. Савић представља оригиналан и значајан научни допринос у области неорганске и координационе хемије, посебно у области синтезе, структурне и спектроскопске карактеризације, теоријског проучавања и испитивања биолошке активности комплекса Zn(II) и Mn(II) са хидразонима хетероароматичних кетона.

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 Милице Ј. Савић, мастер хемичара, под насловом „Синтеза, карактеризација и испитивање биолошке активности комплекса $Zn(II)$ и $Mn(II)$ са хидразонима хетероароматичних кетона“ прихвати и одобри њену одбрану за стицање академског звања доктора хемијских наука.

У Београду, 28.9.2026.

Чланови комисије:

Редовни професор др Маја Груден Павловић
Универзитет у Београду – Хемијски факултет

Редовни професор др Сања Гргурић Шипка
Универзитет у Београду – Хемијски факултет

Ванредни професор др Маја Шумар Ристовић
Универзитет у Београду – Хемијски факултет

Научни саветник др Ивана Матић
Институт за онкологију и радиологију Србије

Научни саветник др Матија Златар
Институт за хемију, технологију и металургију