

UNIVERZITET U BEOGRADU

HEMIJSKI FAKULTET

Nevena N. Stevanović

**SINTEZA, KARAKTERIZACIJA,
ANTIMIKROBNI I CITOTOKSIČNI EFEKTI
KOMPLEKSA Mn(II), Cu(II), Zn(II) I Bi(III)
SA HIDRAZONSKIM DERIVATIMA
ŽIRAROVOG P I T REAGENSA**

doktorska disertacija

Beograd, 2022

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF CHEMISTRY

Nevena N. Stevanović

**SYNTHESIS, CHARACTERIZATION,
ANTIMICROBIAL AND CYTOTOXIC EFFECTS
OF Mn(II), Cu(II), Zn(II) AND Bi(III) COMPLEXES
WITH HYDRAZONE DERIVATIVES OF
GIRARD'S REAGENT P AND T**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2022

Mentor

Redovni profesor dr Katarina Anđelković,
Univerzitet u Beogradu – Hemijski fakultet

Članovi komisije

Docent dr Božidar Čobeljić,
Univerzitet u Beogradu – Hemijski fakultet

Docent dr Maja Šumar-Ristović,
Univerzitet u Beogradu – Hemijski fakultet

Naučni savetnik dr Miroslava Vujčić,
Naučna ustanova Instituta za hemiju, tehnologiju i metalurgiju – Centar za hemiju
Institut od nacionalnog značaja, Univerzitet u Beogradu

Datum odbrane _____ 2022.

Zahvalnica

Ova doktorska disertacija je urađena pri Katedri za opštu i neorgansku hemiju, Univerziteta u Beogradu – Hemijskog fakulteta.

Svom mentoru prof. dr Katarini Anđelković, zahvaljujem se pre svega na ukazanom poverenju, podršci tokom eksperimentalnog rada, izrade i pisanja ovog rada. Zahvalna sam što mi je pružila šansu kada mnogi drugi ne bi. Pored znanja i stručnosti u oblasti njenog rada, pružili mi je i mudrost iz ostalih sfera života. Njena organizovanost i prisutnost bila je od neizmerne pomoći u izradi ovog rada. Bilo je zadovoljstvo imati je za mentora.

Neizmerno se zahvaljujem dr Božidaru Čobeljiću pre svega na strpljenju i pomoći. Hvala na svim konstruktivnim kritikama, usmerenjima i uloženom trudu tokom pisanja i izrade rada. Njegova predusretljivost i kolegijalnost učinili su izradu ovog rada prijatnijom i u velikoj meri ostvarivom.

Ništa manju zahvalnost dugujem i dr Maji Šumar-Ristović još iz prvih studentskih dana. Hvala na korisnim diskusijama, prenetom znanju i sugestijama koje su mi pomogle da rešim nedoumice na koje sam nailazila i svakom danu koji je uz njeno prisustvo bio prijatniji.

Zahvalnost dugujem dr Miroslavi Vujčić na pomoći i korisnim sugestijama prilikom pisanja ove teze.

Zahvaljujem se na savetima, pomoći i prenetom iskustvu profesorki dr Maji Gruden, profesoru dr Dušanu Sladiću i profesoru dr Iliji Brčeskom.

Izrazila bih i svoju zahvalnost kolegama iz laboratorije 527, Snežani Selaković, Milici Savić, Teodori Vitomirov i dr Dejanu Jeremiću, od kojih je svako na svoj način imao udela i omogućio izradu ovog rada, bilo kroz pomoć, razgovor ili smeh. Posebno se zahvaljujem dr Mimi Jevtović, pre svega kao prijatelju. Hvala što si svima u svom životu takav vetar u leđa.

Najveću zahvalnost dugujem svom suprugu i roditeljima. Hvala što ste oduvek u meni videli više nego ja sama. Hvala za svakodnevnu podršku, pomoć i veru u mene. Bez vas ništa od ovoga ne bi bilo moguće.

Ovu doktorsku disertaciju posvećujem svojoj deci.

SINTEZA, KARAKTERIZACIJA, ANTIMIKROBNI I CITOTOKSIČNI EFEKTI KOMPLEKSA Mn(II), Cu(II), Zn(II) I Bi(III) SA HIDRAZONSKIM DERIVATIMA ŽIRAROVOG P I T REAGENSA

REZIME

U ovom radu opisana je sinteza, karakterizacija i kristalna struktura kompleksa **1**, nastalog između jona Zn(II) i (*E*)-1-(2-okso-2-(2-(hinolin-2-ilmetilen)hidrazinil)etil)piridin-ijum-hlorida (**HL¹Cl**) i kompleksa **2**, **3**, **4** i **5**, nastalih između jona Cu(II), Mn(II), Zn(II) i Bi(III) sa (*E*)-*N,N,N*-trimetil-2-okso-2-(2-(1-(tiazol-2-il)etiliden)hidrazinil)etan-1-aminijum hloridom (**HL²Cl**). Svi kompleksi okarakterisani su rendgenskom strukturnom analizom, elementalnom analizom i IC spektroskopijom.

U slučaju kompleksa **1** ligand **HL¹Cl** koordinovan je u deprotonovanom obliku preko hinolinskog atoma azota, azometinskog atoma azota i karbonilnog atoma kiseonika. Ligand **HL²Cl** u kompleksima **2–4** koordinovan je u deprotonovanom formalno neutralnom cviterjonskom obliku preko NNO donorskog seta atoma, dok u kompleksu **5** ostaje u protonovanoj formi.

Ispitana je antimikrobna aktivnost, test na račičima *Artemia salina* i DPPH test na svim kompleksima. Antimikrobna aktivnost je ispitana na pet sojeva Gram-pozitivnih i pet sojeva Gram-negativnih bakterija, dva soja kvasaca i jednom soju gljivica. Određena je i citotoksična aktivnost prema pet malignih ćelijskih linija (HeLa, A375, MCF7, PC-3 i A549) i jednoj normalnoj ćelijskoj liniji (HaCaT). Nije ispitivana citotoksična aktivnost kompleksa **5** usled njegove hidrolize u rastvoru DMSO.

Kompleks **1** pokazao je značajnu antibakterijsku aktivnost posebno prema Gram-negativnim bakterijama, sa aktivnošću sličnoj hloramfenikolu, dok je dinuklearni kompleks **3** pokazao antifungalnu aktivnost sličnog intenziteta sa amfotericinom B. Kompleksi **2** i **3** pokazali su značajnu citotoksičnu aktivnost, pri čemu je aktivnost kompleksa **3** tek neznatno slabija od one koju pokazuje cisplatin prema ćelijama MCF7.

Ključne reči: kompleksi *d*-metala, kristalna struktura, antimikrobna aktivnost, citotoksični efekat, teorijski proračuni.

Naučna oblast: Hemija

Uža naučna oblast: Neorganska hemija

UDK broj: 546

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION, ANTIMICROBIAL AND CYTOTOXIC EFFECTS OF Mn(II), Cu(II), Zn(II) AND Bi(III) COMPLEXES WITH HYDRAZONE DERIVATIVES OF GIRARD'S REAGENT P AND T

SUMMARY

In this work synthesis, characterization and crystal structures of **1**, Zn(II) complex $[\text{ZnL}^1(\text{NCS})_2]$, with (*E*)-1-(2-oxo-2-(2-(quinolin-2-ylmethylene)hydrazinyl)ethyl)pyridin-1-ium chloride (**HL¹Cl**) and **2**, **3**, **4** and **5**, Cu(II), Mn(II), Zn(II) and Bi(III) complexes with (*E*)-*N,N,N*-trimethyl-2-oxo-2-(2-(1-(thiazol-2-yl)ethylidene)hydrazinyl)ethan-1-aminium chloride (**HL²Cl**) are represented. All complexes are characterized by X-ray crystallographic analysis, elemental analysis and IR spectroscopy.

In case of complex **1** hydrazone ligand **HL¹Cl** is coordinated in deprotonated form through the quinoline nitrogen, azomethine nitrogen and carbonyl oxygen atoms. Hydrazone ligand **HL²Cl** in complexes **2–4** is coordinated in deprotonated formally neutral zwitter-ionic form *via* NNO donor set atoms, while in complex **5** it remains in protonated form.

Antimicrobial activity, brine shrimp assay and DPPH radical scavenging activity of all complexes was evaluated. Antimicrobial activity was tested against a five Gram-negative and five Gram-positive bacteria, two yeasts and one fungal strain. Cytotoxic activity against five malignant cancer cell lines (HeLa, A375, MCF7, PC-3 and A549) and normal cell line HaCaT was tested as well. Due to hydrolysis that is occurring in DMSO solution of complex **5**, this complex was not tested for cytotoxic activity.

Complex **1** showed a significant antibacterial activity especially towards Gram-negative bacteria, with intensity similar to chloramphenicol, while the binuclear Mn(II) complex (**3**) showed antifungal activity of similar intensity as amphotericin B. Complexes **2** and **3** showed a significant cytotoxic activity. The activity of Mn(II) complex (**3**) is only slightly weaker than that of cisplatin against breast cancer MCF7 cells.

Keywords: *d*-metal complexes, crystal structure, antimicrobial activity, cytotoxic effect, theoretical calculations.

Area of science: Chemistry

Sub-area of science: Inorganic chemistry

UDC number: 546

Lista skraćenica

ADF – Amsterdam funkcional gustine (engl. *Amsterdam Density Functional*)

ATR – tehnika oslabljene totalne refleksije (engl. *Attenuated Total Reflection*)

CFU/ml – broj jedinica formiranih kolonija po mililitru (engl. *colony forming units per milliliter*)

CIF – kristalografski informacioni fajl (engl. *Crystallographic Information File*)

COSMO – model skrininga nalik provodniku (engl. *Conductor-like Screening Model*)

COSY – korelaciona spektroskopija (engl. *COrelated Spectroscopy*)

CSD – kembrička kristalografska baza podataka (engl. *Cambridge Structural Database*)

DFT – teorija funkcionala gustine (engl. *Density Functional Theory*)

DMSO – dimetil-sulfoksid

DMSO-*d*₆ – deuterisani dimetil-sulfoksid

DPPH – 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil radikal

FT-IR – infracrvena spektroskopija sa Furijeovom transformacijom (engl. *Fourier Transform Infrared spectroscopy*)

HL¹Cl – (*E*)-1-(2-okso-2-(2-(hinolin-2-ilmetilen)hidrazinil)etil)piridin-1-ijum-hlorid

HL²Cl – *N,N,N*-trimetil-2-okso-2-(2-(1-(tiazol-2-il)etiliden(hidrazinil)etan-1-aminijum)-hlorid

HMBC – heteronuklearna korelacija više veza (engl. *Heteronuclear Multiple Bond Correlation*)

HSQC – heteronuklearna jednokvantna koherencija (engl. *Heteronuclear Single Quantum Coherence*)

IC – infracrvena spektroskopija

IC₅₀ – inhibitorna koncentracija

LC₅₀ – letalna koncentracija

LibXC – biblioteka izmensko-korelacionih funkcionala (engl. *library of exchange-correlation functionals*)

MeOH – metanol

MIK – minimalna inhibitorna koncentracija

MTT – (3-(4,5-dimetil(tiazol-2-il)-3,5-difenil-tetrazolijum-bromid

NMR – nuklearno-magnetna rezonantna spektroskopija

ORTEP – topološki prikaz strukture preko termalnih elipsoida atoma (engl. *Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot*)

SD – standardna devijacija

TMS – tetrametilsilan

TTC – 2,3,5-trifeniltetrazolijum-hlorid

U/mL– broj jedinica po mililitru (engl. *units per milliliter*)

ZORA – regularna aproksimacija nultog reda (engl. *Zeroth-Order Regular Approximation*)

Sadržaj

1. UVOD.....	1
2. OPŠTI DEO.....	2
2.1. Hidrazoni.....	2
2.2. Žirarovi reagensi.....	3
2.3. Biološki aktivni kompleksi sa ligandima na bazi Žirarovog T reagensa.....	4
2.4. Biološki aktivni kompleksi sa ligandima na bazi Žirarovog P reagensa.....	28
2.5. Biološki aktivni kompleksi sa ligandima na bazi Žirarovog D reagensa.....	32
3. EKSPERIMENTALNI DEO.....	33
3.1. Materijali i metode.....	33
3.1.1. Supstance korišćene u sintezama.....	33
3.1.2. Elementalna analiza.....	33
3.1.3. IC spektroskopija.....	33
3.1.4. NMR spektroskopija.....	33
3.1.5. Direktna konduktometrijska merenja.....	33
3.2. Sinteze liganada.....	34
3.2.1. Sinteza liganda HL ¹ Cl, (<i>E</i>)-1-(2-okso-2-(2-(hinolin-2-ilmtilen)hidrazinil)etil)- -piridin-1-ijum hlorida.....	34
3.2.2. Sinteza liganda HL ² Cl, <i>N,N,N</i> -trimetil-2-okso-2-(2-(1-(tiazol-2-il)etiliden- -(hidrazinil)etan-1-aminijum hlorid (<i>E/Z</i> = 1/1).....	34
3.3. Sinteze kompleksa.....	35
3.3.1. Sinteza kompleksa 1 ([ZnL ¹ (NCS) ₂]).....	35
3.3.2. Sinteza kompleksa 2 ([CuL ¹ (N ₃)(CH ₃ OH)]BF ₄).....	36
3.3.3. Sinteza kompleksa 3 ([Mn ₂ L ² ₂ (μ-1,1-N ₃) ₂ (N ₃) ₂]·2CH ₃ OH).....	36
3.3.4. Sinteza kompleksa 4 ([ZnL ² (N ₃) ₂]).....	36
3.3.5. Sinteza kompleksa 5 ([BiHL ² Cl ₄]·1/2CH ₃ OH).....	37
3.4. Rendgenska strukturna analiza kompleksa.....	37
3.4.1. Rendgenska strukturna analiza kompleksa 1 i 5.....	37
3.4.2. Rendgenska strukturna analiza kompleksa 2, 3 i 4.....	39
3.5. Teorijski proračuni za komplekse 2, 3 i 4.....	40
3.6. Biološka aktivnost.....	41

3.6.1. Antimikrobna aktivnost - određivanje antibakterijskog i antifungalnog dejstva	41
3.6.2. Test na račićima <i>Artemia salina</i>	42
3.6.3. DPPH test (antioksidativna aktivnost)	42
3.6.4. Citotoksična aktivnost	43
4. REZULTATI I DISKUSIJA	45
4.1. Sinteze.....	45
4.2. Opis kristalnih struktura	50
4.2.1. Rendgenska strukturna analiza kompleksa 1.....	50
4.2.2. Rendgenska strukturna analiza kompleksa 2.....	54
4.2.3. Rendgenska strukturna analiza kompleksa 3.....	59
4.2.4. Rendgenska strukturna analiza kompleksa 4.....	63
4.2.5. Rendgenska strukturna analiza kompleksa 5.....	67
4.3. DFT proračun	71
4.4. Biološka aktivnost.....	75
4.4.1. Antimikrobna aktivnost	75
4.4.2. Test na račićima <i>Artemia salina</i> (Brine Shrimp) i DPPH test.....	78
4.4.3. Citotoksična aktivnost	79
5. ZAKLJUČAK.....	81
6. LITERATURA.....	83
PRILOG	93
BIOGRAFIJA.....	109

1. UVOD

Hidrazonski ligandi i njihovi kompleksi predstavljaju predmet istraživanja poslednjih decenija. Njihova raznovrsna struktura i svojstva, kao i mogućnost formiranja kompleksa različitih geometrija sa širokim spektrom metalnih jona čini ih primamljivim potencijalnim ligandima. Mnogi hidrazonski ligandi pokazali su različite biološke aktivnosti, sa mogućnošću povišenja aktivnosti po koordinovanju za određene jone metala ^{1,2}, što ih čini zanimljivim sa farmakološke tačke gledišta. Usled uvođenja pozitivno naelektrisane kvaternarne amonijum grupe u strukturu, hidrazonski ligandi na bazi Žirarovih reagenasa predstavljaju hidrazone čija je rastvorljivost u vodi veća u odnosu na slične sisteme ³. Na taj način mogu uticati i na biološku aktivnost kompleksa u čijoj se strukturi nalaze.

Imajući u vidu moguća svojstva pomenutih jedinjenja, tema ove doktorske disertacije je sinteza, potpuna strukturna karakterizacija i ispitivanje biološke aktivnosti kompleksa Mn(II), Cu(II), Zn(II) i Bi(III) sa kondenzacionim proizvodima 2-hinolinkarboksaldehida i Žirarovog P reagensa i 2-acetiltiazola i Žirarovog T reagensa.

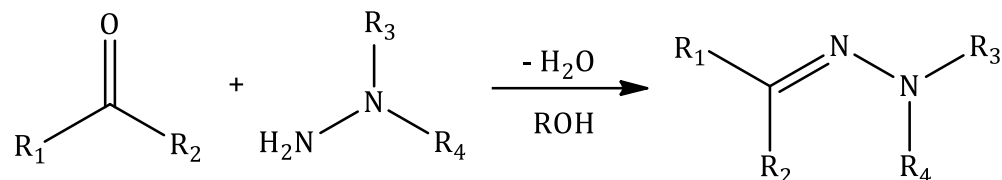
Ovaj rad se nadalje sastoji iz četiri dela:

- U **Opštem delu** je dat pregled literature u kome su opisane osnovne karakteristike hidrazona, Žirarovih reagenasa kao i biološki aktivnih kompleksa koji u svojoj strukturi sadrže hidrazonske ligande na bazi Žirarovih reagenasa. Prikazana je i opisana njihova strukturna raznovrsnost i biološka aktivnost.
- U okviru **Eksperimentalnog dela** su opisane sinteze liganada i kompleksnih jedinjenja i detaljno opisane tehnike i metode koje su korišćene za strukturnu karakterizaciju, računarske proračune i ispitivanje biološke aktivnosti.
- U delu **Rezultati i diskusija** predstavljeni su rezultati rendgenske strukturne analize sintetisanih kompleksnih jedinjenja, njihova karakterizacija u čvrstom stanju i rastvorima, kao i rezultati ispitivanja antimikrobne i citotoksične aktivnosti.
- U **Zaključku** je dat prikaz najvažnijih rezultata dobijenih u toku izrade ove doktorske disertacije.

2. OPŠTI DEO

2.1. Hidrazoni

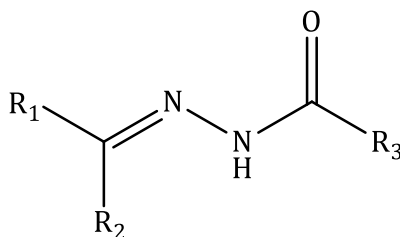
Hidrazoni su klasa organskih jedinjenja opšte formule $R_1R_2C=NNR_3R_4$ (**Slika 1**). Predstavljaju podvrstu imina, odnosno Šifovih baza, stoga je uobičajena metoda sinteze hidrazona putem kondenzacione reakcije hidrazina ili hidrazida i aldehida odnosno ketona u protonovanim rastvaračima poput etanola, metanola, butanola, itd.



Slika 1. Sinteza hidrazona.

Aktivni centri hidrazina, atomi ugljenika i azota, su odgovorni za fizička i hemijska svojstva dobijenih hidrazona ⁴. Hidrazoni mogu formirati stabilne helate sa prelaznim metalima u ćelijama, stoga se neke od vitalnih enzimskih reakcija ne mogu odvijati u njihovom prisustvu ⁵. Poznato je da mogu pokazati različite interesantne biološke aktivnosti poput antioksidativne ⁶, antikonvulzivne ⁷, analgetičke ⁸, antiinflamatorne ⁸, antiparazitske ⁹, antimikrobne ¹⁰ i citotoksične ^{11,12}.

Hidrazoni, kod kojih su kao prekursorno jedinjenje korišćeni hidrazidi, poseduju dodatno donorsko mesto, C=O, koje uvećava njihovu raznovrsnost i mogućnost primene kao potencijalnih liganada u koordinacionoj hemiji, posebno imajući u vidu da njihovi kompleksi mogu pokazati biološku aktivnost ^{13,14} (**Slika 2**).

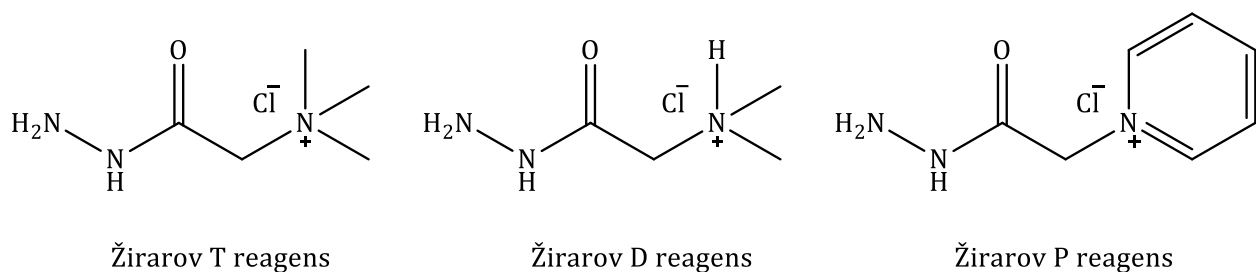


Slika 2. Molekulska struktura hidrazona.

U mnogim slučajevima aktivnost hidrazona se uvećava sa koordinovanjem za metalne centre ^{1,2}. Na taj način se smanjuje polarnost metalnog jona usled delimične raspodele pozitivnog naelektrisanja na donorske atome unutar sistema helatnog prstena, koji se formira tokom koordinovanja. Povišena lipofilnost centralnog metalnog jona omogućava im bolju permeabilnost kroz lipidne slojeve ćelijske membrane mikroorganizama ili tumorskih ćelija, delujući na njih agresivnije ⁵.

2.2. Žirarovi reagensi

Žirarovi reagensi predstavljaju *N*-supstituisane glicinske hidrazide koji sa karbonilnim jedinjenjima formiraju hidrazone rastvorljive u vodi. Postoje tri različita Žirarova reagensa: Žirarov T reagens: trimetilacetilhidrazid hidrohlorid [HGT]Cl; Žirarov D reagens: *N,N*-dimetilglicin-hidrazid hidrohlorid [H₂GD]Cl i Žirarov P reagens: piridinioacetohidrazid hlorid [HGP]Cl.



Slika 3. Molekulska struktura Žirarovih reagenasa.

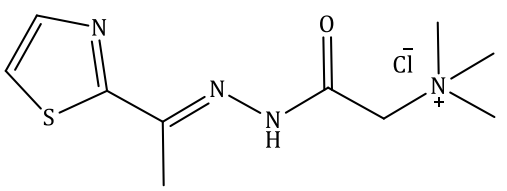
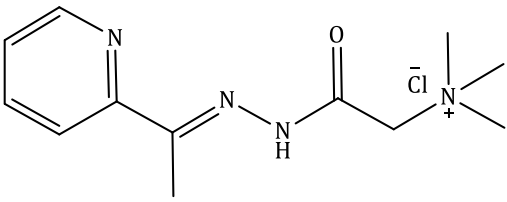
A. Žirar i G. Sandulesko su prvobitno sintetisali Žirarov T i P reagens 1936. godine. Reakcijom etil-hloroacetata i trimetilamina odnosno piridina, dobijeni su kvaternerni amonijum estri koji su u reakciji sa hidrazinom davali odgovarajući Žirarov reagens ([HGT]Cl i [HGP]Cl). Žirarov D reagens je kasnije sintetisan u reakciji *N,N*-dimetilglicin etil estra i hidrazin hidrata uz dodatak koncentrovane hlorovodonične kiseline ¹⁵.

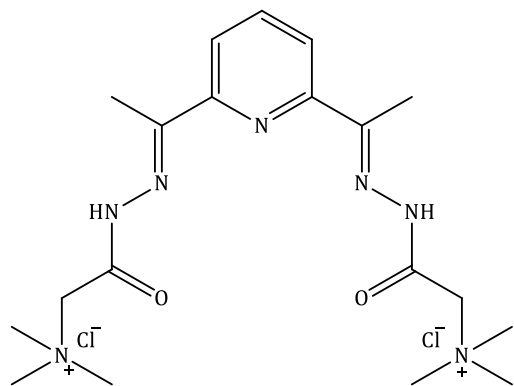
Hidrazoni bazirani na Žirarovim reagensima poseduju tri ili više potencijalnih donorskih atoma ^{15,16}. Molekuli ovih jedinjenja mogu podleći keto-enolnoj tautomeriji i koordinovati jone metala u dve različite forme: deprotonovanoj pozitivno naelektrisanjoj ili nedeprotonovanoj formalno neutralnoj cviterjonskoj. Prisustvo pozitivno naelektrisane grupe u kompleksima metala sa hidrazonima na bazi Žirarovih reagenasa povećava njihovu rastvorljivost u vodi i samim tim utiče na njihovu biološku aktivnost ³. Usled raznovrsne biološke aktivnosti, koju su neka od ovih jedinjenja pokazala, predstavljaju zanimljivu oblast istraživanja sa farmakološke tačke gledišta ¹⁷.

2.3. Biološki aktivni kompleksi sa ligandima na bazi Žirarovog T reagensa

Kondenzacioni proizvodi Žirarovog T reagensa sa 2-acetiltiazolom (**HL¹Cl**), 2-acetilpiridinom (**HL²Cl**) i 2,6-diacetilpiridinom (**H₂L³Cl₂**), prikazani su u **Tabeli 1**. U okviru strukture sintetisanih liganada postoji više donorskih atoma preko kojih se mogu koordinovati za različite jone metala. Takođe, mogu se koordinovati u protonovanom, neutralnom, ili/i deprotonovanom obliku. Modifikovanjem eksperimentalnih uslova pri kojima se odvija reakcija sinteze kompleksa (molskog odnosa metal-ligand, rastvarača, temperature) može se uticati na formiranje mono- ili polinuklearnih kompleksa različitih geometrija.

Tabela 1. Kondenzacioni proizvodi Žirarovog T reagensa sa 2-acetiltiazolom (**HL¹Cl**), 2-acetilpiridinom (**HL²Cl**) i 2,6-diacetilpiridinom (**H₂L³Cl₂**).

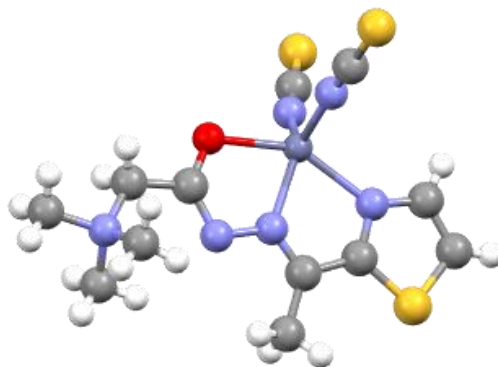
Ligand	Oznaka	Kompleks	Ref.
	HL¹Cl	(1) [ZnL ¹ (NCS) ₂] ₂ ·2H ₂ O	18
		(2) [Ni ₂ L ¹ ₂ (μ-1,1-N ₃) ₂ (N ₃) ₂] ₂ ·4H ₂ O	19
	HL²Cl	(3) [ZnL ² (NCS) ₂] ₂ ·1/2CH ₃ OH	20
		(4) [CdHL ² (NCS) ₃]	20
		(5) [CuL ² Cl](ClO ₄)	21
		(6) [Cu ₂ L ² ₂ (μ-1,1-N ₃) ₂](ClO ₄) ₂	21
		(7) [CuL ² Cl]NO ₃	22
		(8) [CoL ² ₂][Co(NCS) ₄]BF ₄	23
		(9) [Ni ₂ L ² ₂ (μ-1,1-N ₃) ₂ (N ₃) ₂] ₂ ·6H ₂ O	24
		(10) [FeL ² (NCS) ₃]	25



H₂L³Cl₂

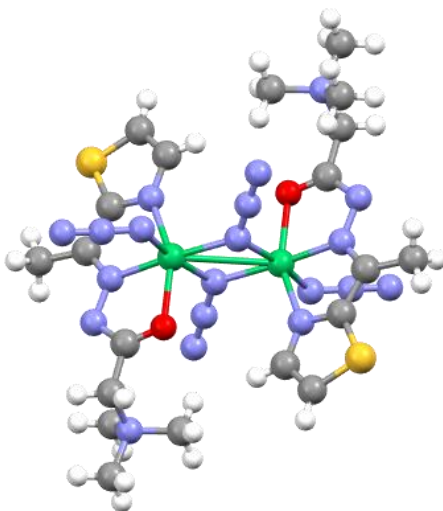
(11) [FeL ³ (NCS) ₂]SCN·2H ₂ O	26
(12) [FeL ³ (NCS) ₂] ₂	26
[Fe(H ₂ O)(NCS) ₅]·4H ₂ O	
(13) [Mn(H ₂ L ³ (NCS) ₂)(NCS) ₂ ·MeOH	27
(14) [Co(H ₂ L ³)(NCS) ₂](SCN) ₂	28
(15) [Co(H ₂ L ³)(NCS) ₂][Co(NCS) ₄]	28
(16) [Ni(H ₂ L ³)(NCS) ₂](SCN) ₂	28
(17) [ZnH ₂ L ³ (NCS) ₂][Zn(NCS) ₄]	29
(18) [CdH ₂ L ³ (NCS) ₂][Cd(NCS) ₄]	29

U reakciji liganda **HL¹Cl** sa Zn(OAc)₂·4H₂O i NH₄SCN u smeši rastvarača voda/metanol, dobijen je kompleks [ZnL¹(NCS)₂]·2H₂O (**1**, **Slika 4**). Jon Zn(II) u ovom kompleksu je pentakoordinovan preko tiazolnog atoma azota, azometinskog atoma azota i karbonilnog atoma kiseonika iz deprotonovanog hidrazonskog liganda i preko atoma azota iz dva tiocijanatna anjona. Geometrija oko jona Zn(II) može se opisati kao trigonalno-deformisana kvadratna piramida ¹⁸.



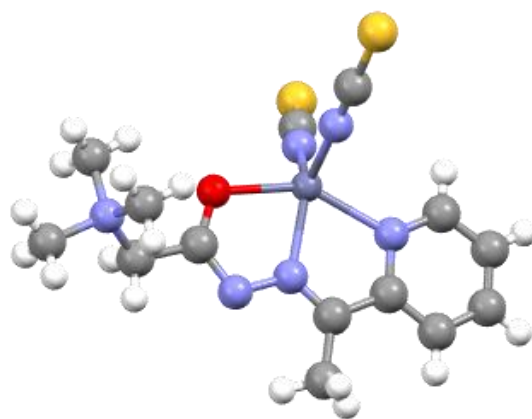
Slika 4. Prikaz [ZnL¹(NCS)₂] iz kompleksa **1**.

Ligand **HL¹Cl** u reakciji sa NiCl₂·6H₂O i NaN₃ u molskom odnosu 1 : 1 : 3 u smeši metanol/acetonitril daje dinuklearni dvostruko mostni *end-on* azido kompleks Ni(II), [Ni₂L¹₂(μ-1,1-N₃)₂(N₃)₂]₂·4H₂O (**2**, **Slika 5**). U ovom kompleksu, svaki od jona Ni(II) je heksakoordinovan preko tridentatnog liganda **HL¹Cl** i tri azido liganda. Jedan od jona azida je na terminalnom položaju, dok su druga dva mostna *end-on* liganda, pri čemu je geometrija oko svakog jona Ni(II) oktaedarska ¹⁹.



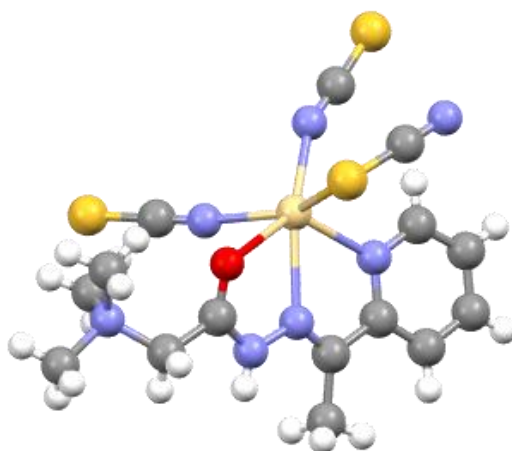
Slika 5. Prikaz [Ni₂L¹₂(μ-1,1-N₃)₂(N₃)₂] iz kompleksa **2**.

U reakciji liganda **HL²Cl** sa Zn(CH₃COO)₂·2H₂O i NH₄SCN u molskom odnosu 1 : 1 : 4 u smeši rastvarača metanol/voda dobijen je mononuklearni kompleks [ZnL²(NCS)₂]₂·1/2CH₃OH (**3**, **Slika 6**). Jon Zn(II) je pentakoordinovan preko piridinskog atoma azota, azometinskog atoma azota i karbonilnog atoma kiseonika iz deprotonovanog liganda hidrazona i preko atoma azota iz dva tiocijanato liganda. Geometrija oko jona Zn(II) može se opisati kao deformisana kvadratna piramida ²⁰.



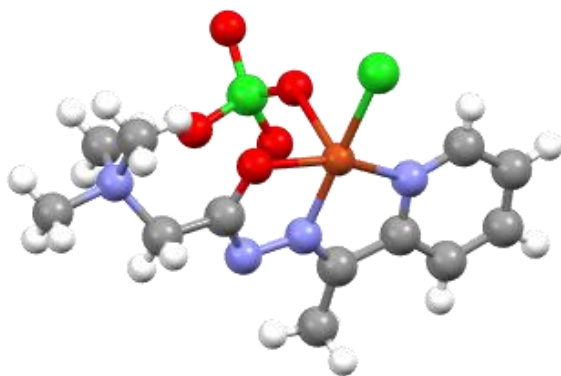
Slika 6. Prikaz $[ZnL^2(NCS)_2]$ iz kompleksa **3**.

Reakcijom liganda HL^2Cl sa $Cd(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$ i NH_4SCN u molskom odnosu 1 : 1 : 4 u smeši acetonitril/voda, dobijen je oktaedarski kompleks $Cd(II)$ opšte formule $[CdHL^2(NCS)_2(SCN)]$ (**4**, **Slika 7**). Koordinaciono okruženje oko jona $Cd(II)$ formiraju atom azota iz piridina, azometinski atom azota, karbonilni atom kiseonika iz hidrazonskog liganda, atomi azota iz dva tiocijanatna anjona i atom sumpora iz tiocijanatnog jona ²⁰.



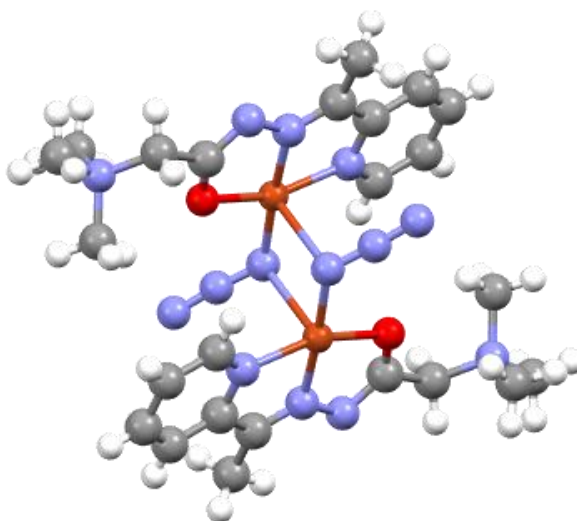
Slika 7. Prikaz kompleksa $[CdHL^2(NCS)_2(SCN)]$ (**4**).

Reakcijom $Cu(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$ sa ligandom HL^2Cl u molskom odnosu 1 : 1 u metanolu, dobijen je mononuklearni kompleks $Cu(II)$, opšte formule $[CuL^2Cl]ClO_4$ (**5**, **Slika 8**). Jon $Cu(II)$ je tetrakoordinovan preko NNO donorskog seta atoma tridentatnog cviterjonskog liganda L^2 , dok se na poslednjem koordinacionom mestu nalazi hloridni anjon. Koordinaciona geometrija oko jona $Cu(II)$ može se opisati kao deformisana kvadratno-planarna ²¹.



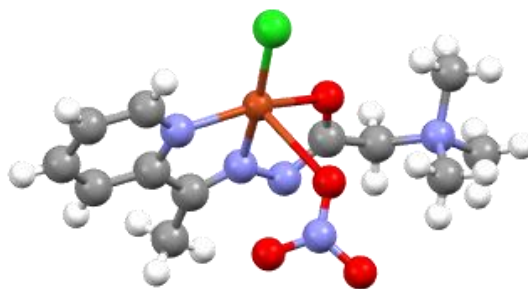
Slika 8. Prikaz kompleksa $[\text{CuL}^2\text{Cl}]\text{ClO}_4$ (**5**).

U reakciji liganda HL^2Cl sa $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ i NaN_3 u molskom odnosu 1 : 1 : 3 u smeši rastvarača metanol/voda, dobijen je dinuklearni dvostruko mostni *end-on* azido kompleks Cu(II), $[\text{Cu}_2\text{L}^2_2(\mu\text{-}1,1\text{-N}_3)_2](\text{ClO}_4)_2$ (**6**, **Slika 9**). Dobijeni kompleks poseduje geometriju aksijalno izdužene kvadratne piramide ²¹.



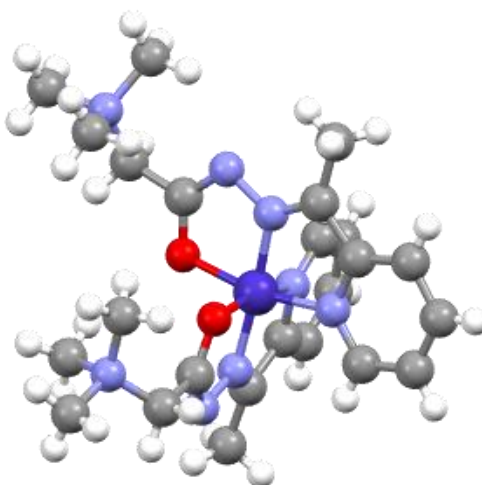
Slika 9. Prikaz $[\text{Cu}_2\text{L}^2_2(\mu\text{-}1,1\text{-N}_3)_2]$ iz kompleksa **6**.

Reakcijom $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ i liganda HL^2Cl , u molskom odnosu 1 : 1 u metanolu, dobijen je kompleks Cu(II) sledećeg sastava $[\text{CuL}^2\text{Cl}]\text{NO}_3$ (**7**, **Slika 10**). Kompleksni katjon sadrži jon Cu(II) koji je tetrakoordinovan preko NNO donorskog seta atoma sa tridentatnim ligandom L^2 u cviterjonskom obliku i hloridnim anjonom. Ovi donorski atomi oko jona Cu(II) formiraju deformisanu kvadratno-planarnu geometriju ²².



Slika 10. Prikaz kompleksa $[\text{CuL}^2\text{Cl}]\text{NO}_3$ (**7**).

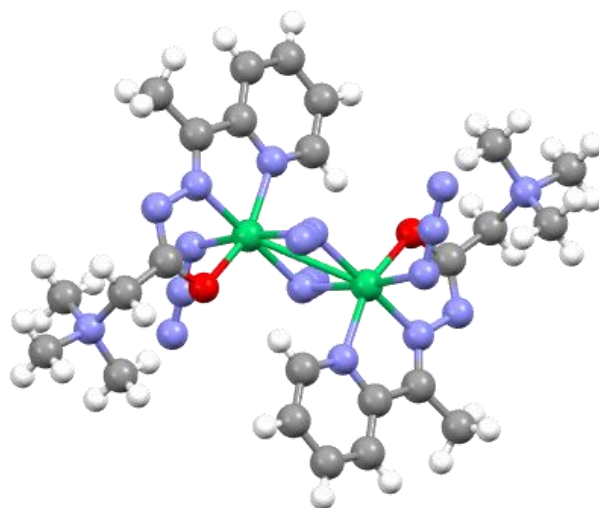
U reakciji liganda HL^2Cl sa $\text{Co}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ i NH_4SCN u molskom odnosu 1 : 1,15 : 3,6 u metanolu, dobijeno je jedinjenje opšte formule $[\text{CoL}^2_2][\text{Co}(\text{NCS})_4]\text{BF}_4$ (**8**, **Slika 11**). U oktaedarskom kompleksnom katjonu ovog jedinjenja dva molekula deprotonovanog hidrazonskog liganda su koordinovana preko piridinskog atoma azota, azometinskog atoma azota i karbonilnog atoma kiseonika za jon $\text{Co}(\text{III})$. Ovo jedinjenje u svojoj strukturi sadrži dva anjona, tetraedarski izotiocijanato kompleksni anjon $\text{Co}(\text{II})$ i BF_4^- anjon ²³.



Slika 11. Prikaz $[\text{CoL}^2_2]$ iz kompleksa **8**.

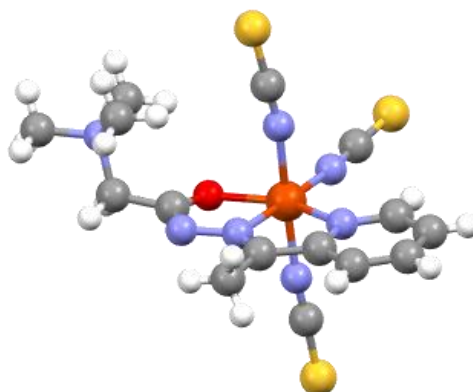
Reakcijom $\text{Ni}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ i NaN_3 sa ligandom HL^2Cl u smeši metanol/voda dobijen je dinuklearni dvostruko mostni *end-on* azido kompleks $\text{Ni}(\text{II})$ sastava $[\text{Ni}_2\text{L}^2_2(\mu\text{-}1,1\text{-N}_3)_2(\text{N}_3)_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (**9**, **Slika 12**). Ligand je koordinovan u deprotonovanom obliku preko NNO donorskog seta atoma. Svaki jon $\text{Ni}(\text{II})$ je heksakoordinovan preko tridentatnog hidrazonskog liganda i tri azido liganda (jednog terminalnog i dva *end-on* azido mostna liganda). Azido mostni

ligandi formiraju zajedničku ivicu unutar dinuklearne jedinice, dovodeći do dioktaedarske strukture, dok su terminalni azido ligandi u *trans* položajima ²⁴.



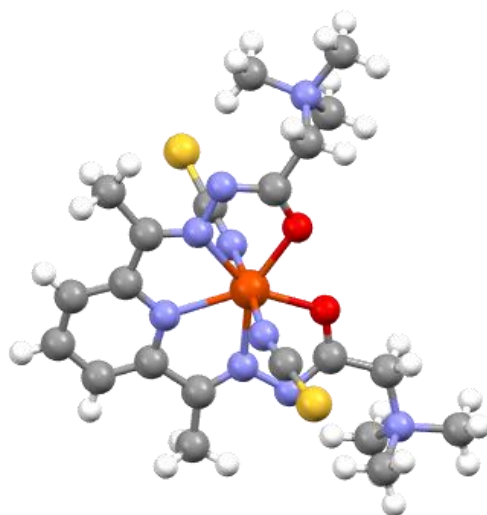
Slika 12. Prikaz $[\text{Ni}_2\text{L}^2_2(\mu\text{-}1,1\text{-N}_3)_2(\text{N}_3)_2]$ iz kompleksa **9**.

U reakciji liganda HL^2Cl sa $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ i NH_4SCN , u molskom odnosu 1 : 1,15 : 3 u smeši rastvarača metanol/voda formiran je mononuklearni izotiocijanato kompleks Fe(III) sastava $[\text{FeL}^2(\text{NCS})_3]$ (**10**, **Slika 13**). Jon Fe(III) je heksakoordinovan preko piridinskog atoma azota, azometinskog atoma azota i karbonilnog atoma kiseonika iz deprotonovanog hidrazonskog liganda i tri tiocijanato liganda koja su koordinovana preko atoma azota. Geometrija oko jona Fe(III) je oktaedarska ²⁵.



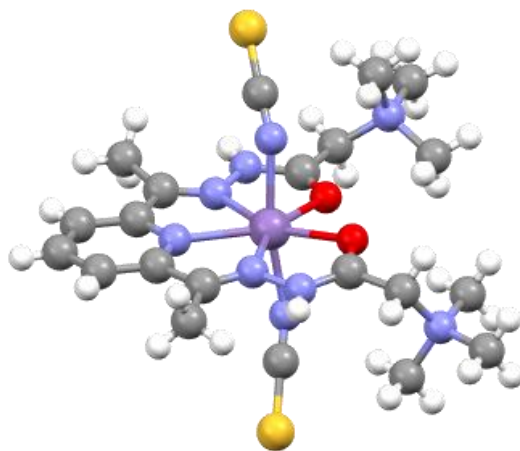
Slika 13. Prikaz kompleksa $[\text{FeL}^2(\text{NCS})_3]$ (**10**).

Reakcijom liganda $\text{H}_2\text{L}^3\text{Cl}_2$ sa $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ i NH_4SCN u metanolu dobijena su dva kompleksa koja poseduju isti pentagonalno-bipiramidalni kompleksni katjon (**Slika 14**) dok priroda njihovih anjona zavisi od molskog odnosa NH_4SCN i $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ upotrebljenih u reakciji. Prilikom primene molskog odnosa $\text{H}_2\text{L}^3\text{Cl}_2$, $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ i NH_4SCN koji iznosi 1 : 1 : 4 dobijen je kompleks sastava $[\text{FeL}^3(\text{NCS})_2]\text{SCN} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (**11**), dok je pri molskom odnosu 1 : 2 : 16 dobijen kompleks sastava $[\text{FeL}^3(\text{NCS})_2]_2[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})(\text{NCS})_5] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (**12**). Kompleksni katjon u oba kompleksa predstavlja jon Fe(III) koordinovan sa dvostruko deprotonovanim ligandom L^3 i dva SCN^- liganda pri čemu nastaje deformisana pentagonalno-bipiramidalna koordinaciona geometrija. U slučaju kompleksa $[\text{FeL}^3(\text{NCS})_2]\text{SCN} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, kontra jon kompleksnom katjonu $[\text{FeL}^3(\text{NCS})_2]^+$ predstavlja anjon SCN^- , dok je u slučaju kompleksa (**12**) to kompleksni anjon $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})(\text{NCS})_5]^{2-}$.



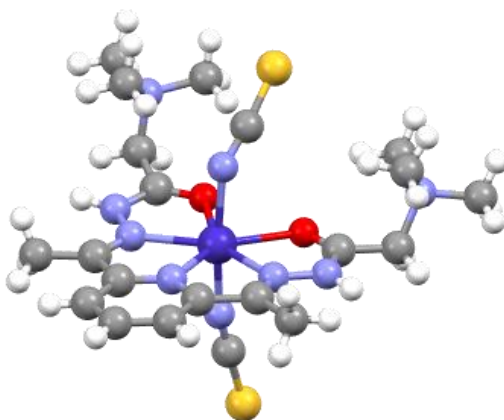
Slika 14. Prikaz katjona $[\text{FeL}^3(\text{NCS})_2]^+$ iz kompleksa **11** i **12**.

Kristali $[\text{Mn}(\text{H}_2\text{L}^3(\text{NCS})_2)(\text{NCS})_2] \cdot \text{MeOH}$ kompleksa (**13**, **Slika 15**), dobijeni su u reakciji liganda $\text{H}_2\text{L}^3\text{Cl}_2$, $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ i NH_4SCN u molskom odnosu 1 : 1 : 4. Pentadentatni ligand formira ekvatorijalnu ravan kompleksa, dok je pentagonalno-bipiramidalna geometrija oko metalnog jona upotpunjena sa dva anjona SCN^- koji su za jon Mn(II) vezani u aksijalnim položajima ²⁷.



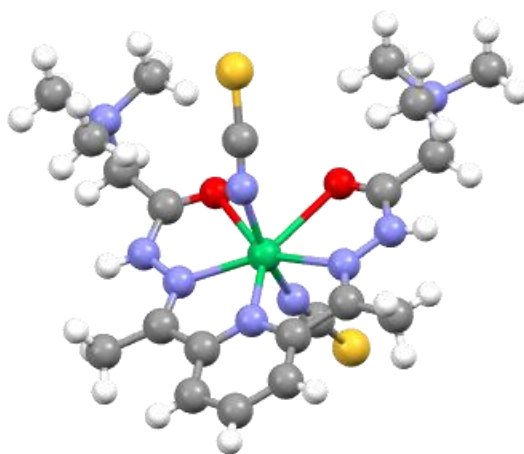
Slika 15. Prikaz katjona $[\text{Mn}(\text{H}_2\text{L}^3)(\text{NCS})_2]^{2+}$ iz kompleksa **13**.

U reakciji $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ sa $\text{H}_2\text{L}^3\text{Cl}_2$ i NH_4SCN u molskom odnosu 1 : 1 : 4 u metanolu, dobijena su dva kompleksa koja poseduju isti kompleksni katjon (**Slika 16**), ali različite anjone, tj. tiocijanatne anjone u kompleksu $[\text{Co}(\text{H}_2\text{L}^3)(\text{NCS})_2](\text{SCN})_2$ (**14**) i tetredarski kompleksni anjon $[\text{Co}(\text{NCS})_4]^{2-}$ u kompleksu $[\text{Co}(\text{H}_2\text{L}^3)(\text{NCS})_2][\text{Co}(\text{NCS})_4]$ (**15**). U slučaju oba kompleksa, geometrija oko jona $\text{Co}(\text{II})$ je pentagonalno-bipiramidalna ²⁸.



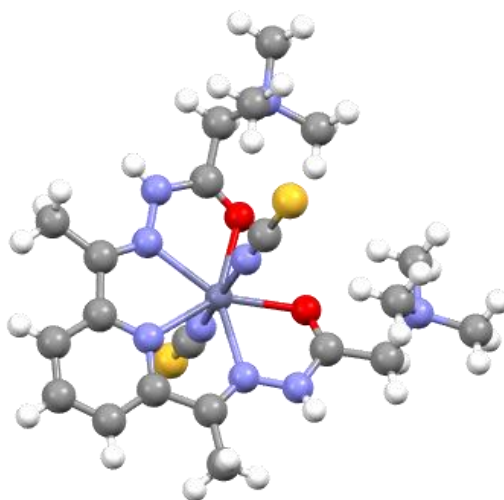
Slika 16. Prikaz katjona $[\text{Co}(\text{H}_2\text{L}^3)(\text{NCS})_2]^{2+}$ iz kompleksa **14** i **15**.

Reakcijom $\text{H}_2\text{L}^3\text{Cl}_2$ sa $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ i NH_4SCN , u molskom odnosu 1 : 1 : 4 u acetonitrilu, dobijen je $[\text{Ni}(\text{H}_2\text{L}^3)(\text{NCS})_2](\text{SCN})_2$ (**16**, **Slika 17**). Strukturu ovog kompleksa čine pentadentatni hidrazonski ligand i dva SCN^- anjona čime je upotpunjena geometrija deformisane pentagonalne bipiramide oko jona $\text{Ni}(\text{II})$ ²⁸.



Slika 17. Prikaz katjona $[\text{Ni}(\text{H}_2\text{L}^3)(\text{NCS})_2]^{2+}$ iz kompleksa **16**.

Pentagonalno-bipiramidalni kompleksi Zn(II) i Cd(II) sa hidrazonskim ligandom $\text{H}_2\text{L}^3\text{Cl}_2$ dobijeni su u reakcijama liganda, odgovarajuće soli metala i NH_4SCN u molskom odnosu 1 : 1 : 4. Kompleks sastava $[\text{ZnH}_2\text{L}^3(\text{NCS})_2][\text{Zn}(\text{NCS})_4]$ (**17**, **Slika 18**) sastoji se od kompleksnog katjona, koji u svojoj strukturi sadrži pentadentatni ligand $\text{H}_2\text{L}^3\text{Cl}_2$, i dva SCN^- jona koordinovana za jon Zn(II). Geometrija oko jona Zn(II) u kompleksnom katjonu može se opisati kao deformisana pentagonalna bipiramida. Anjonski deo molekula čini tetraedarski anjon $[\text{Zn}(\text{NCS})_4]^{2-}$. Struktura kompleksa **18** utvrđena je na osnovu IC i NMR spektroskopije i DFT proračuna i odgovara penatagonalno-bipiramidalnoj geometriji ²⁹.



Slika 18. Prikaz katjona $[\text{ZnH}_2\text{L}^3(\text{NCS})_2]^{2+}$ iz kompleksa **17**.

Antimikrobna aktivnost kompleksa **1–10** i njihovih prekursorskih jedinjenja prema sojevima Gram-negativnih bakterija: *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027), *Proteus hauseri* (ATCC 13315), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 10031), *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar *Enteritidis* (ATCC 13076), Gram-pozitivnih bakterija: *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Bacillus subtilis* (ATCC 6633), *Clostridium sporogenes* (ATCC 19404), *Micrococcus luteus* (ATCC 4698), *Micrococcus luteus* (ATCC 10240), i gljivica: *Candida albicans* (ATCC 10231), *Saccharomyces cerevisiae* (ATCC 9763), *Aspergillus brasiliensis* (ATCC 16404), data je u **Tabeli 2 i 3**. Antibakterijska i antifungalna aktivnost određene su primenom mikrodilucione metode i izražene preko minimalne inhibitorne koncentracije (MIKⁱ; mM). Antibiotik hloramfenikol i antimikotik amfotericin B korišćeni su kao kontrolna jedinjenja.

Kompleks **4** dobijen u reakciji neaktivnih prekursora, liganda **HL²Cl** i NH₄SCN i aktivne soli Cd(NO₃)₂·4H₂O, pokazao je veoma dobru aktivnost prema *E. coli*, *M. luteus* (ATCC 4698) i *S. enterica* i umerenu aktivnost prema ostalim sojevima bakterija. Niža aktivnost kompleksa, u odnosu na aktivnost soli, ukazuje na to da antibakterijska aktivnost potiče od samog jona Cd(II), koji je zarobljen unutar kompleksa. Ostali kompleksi pokazali su nižu antibakterijsku aktivnost. Ligand **HL¹Cl** i njegovi kompleksi nisu pokazali značajnu aktivnost ukazujući na značaj piridinske jedinice u strukturi ostalih kompleksa. U suprotnosti sa antibakterijskom aktivnošću, ligandi **HL¹Cl** i **HL²Cl** pokazali su antifungalnu aktivnost uporedivu sa kontrolnim jedinjenjem amfotericinom B. Većina prekursorskih jedinjenja i kompleksa pokazala je dobru antifungalnu aktivnost, kao i određenu selektivnost ka soju *A. brasiliensis*.

ⁱ MIK - najmanja koncentracija jedinjenja pri kojoj se ne može uočiti vidljiv rast mikroorganizama.

Tabela 2. Antibakterijska aktivnost kompleksa **1–10** ³⁰.

	MIK (mM)									
	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. hauseri</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>S. enterica</i>	<i>S. aureus</i>	<i>M. luteus</i> ATCC 10240	<i>M. luteus</i> ATCC 4698	<i>B. subtilis</i>	<i>C. sporogenes</i>
HL¹Cl	n.t.*	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
1	2,74	2,74	5,48	2,74	2,74	5,48	5,48	2,74	5,48	5,48
2	1,56	3,12	3,12	3,12	1,56	3,12	1,56	1,56	3,12	3,12
HL²Cl	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
3	2,89	5,78	2,89	2,89	2,89	5,78	5,78	2,89	5,78	5,78
4	0,30	2,40	1,20	1,20	0,60	1,20	1,20	0,15	1,20	2,40
5	2,89	5,78	5,78	5,78	2,89	5,78	5,78	5,78	5,78	5,78
6	1,42	1,42	1,42	1,42	0,71	1,42	1,42	1,42	1,42	1,42
7	3,16	6,32	6,32	6,32	3,16	6,32	6,32	6,32	6,32	6,32
8	0,69	1,38	1,38	1,38	1,38	1,38	1,38	0,69	1,38	1,38
9	1,55	1,55	3,10	3,10	1,55	3,10	3,10	1,55	3,10	3,10
10	5,38	5,38	5,38	5,38	2,69	5,38	5,38	5,38	5,38	5,38
NH ₄ SCN	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
NaN ₃	4,81	9,61	n.t.	n.t.	9,61	19,23	19,23	38,46	38,46	/
Zn(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	0,45	7,19	7,19	7,19	3,60	3,60	7,19	1,80	3,60	3,60
Zn(OAc) ₂ ·2H ₂ O	3,41	6,82	6,82	6,82	6,82	6,82	6,82	6,82	6,82	6,82
Ni(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	3,67	3,67	3,67	3,67	3,67	3,67	6,32	6,32	6,32	6,32
Cd(NO ₃) ₂ ·4H ₂ O	0,13	0,51	0,26	0,51	0,51	0,51	0,51	0,13	0,51	0,51
Fe(NO ₃) ₃ ·9H ₂ O	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.

Co(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	0,92	1,84	0,46	3,68	1,84	0,46	0,46	0,46	0,46	0,46
Cu(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	6,75	6,75	6,75	6,75	6,75	6,75	6,75	6,75	6,75	6,75
Cu(NO ₃) ₂ ·3H ₂ O	5,17	10,34	10,34	10,34	5,17	10,34	10,34	5,17	10,34	10,34
Hloramfenikol	0,19	0,77	0,39	0,19	0,10	0,05	0,10	0,05	0,05	0,77

*n.t. – nije testirano

Tabela 3. Antifungalna aktivnost kompleksa **1–10** ³⁰.

	MIK (mM)		
	<i>A. brasiliensis</i>	<i>C. albicans</i>	<i>S. cerevisiae</i>
HL¹Cl	0,07	0,14	4,48
1	0,34	1,37	0,17
2	0,20	3,12	0,10
HL²Cl	0,04	0,16	0,64
3	0,36	2,89	0,36
4	0,30	1,20	0,15
5	0,36	5,78	0,72
6	0,18	1,42	0,18
7	0,40	6,32	0,80
8	0,17	0,69	0,35
9	0,10	1,55	0,19
10	0,67	1,35	0,34
NH ₄ SCN	0,26	0,52	16,42
NaN ₃	0,21	0,42	1,68
Zn(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	3,60	3,60	3,60
Zn(OAc) ₂ ·2H ₂ O	3,41	6,82	6,82
Ni(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	3,67	1,84	1,84
Cd(NO ₃) ₂ ·4H ₂ O	0,13	0,07	0,13
Fe(NO ₃) ₃ ·9H ₂ O	12,38	12,38	12,38
Co(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	0,46	0,46	0,46
Cu(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	6,75	6,75	3,38
Cu(NO ₃) ₂ ·3H ₂ O	5,17	10,24	2,59
Amfotericin B	0,04	0,02	0,01

Od prethodno pomenutih deset kompleksa, ispitivana je citotoksična aktivnost sledeća četiri kompleksa: **4**, **6**, **8** i **10**. Citotoksična aktivnost je ispitivana pomoću MTT eseja na pet humanih tumorskih ćelija: ćelijama cervikalnog adenokarcinoma (HeLa), ćelijama melanoma (A375), ćelijama adenokarcinoma dojke (MCF7), ćelijama adenokarcinoma prostate (PC-3) i ćelijama karcinoma pluća (A549), kao i na normalnim humanim ćelijama keratinocita (HaCaT); vrednosti aktivnosti su izražene u vidu IC₅₀ vrednostiⁱⁱ (μM). Cisplatin je korišćen kao kontrolno jedinjenje. Vrednosti citotoksične aktivnosti date su u **Tabeli 4**. Sva četiri kompleksa kao ligand poseduju kondenzaciono jedinjenje 2-acetilpiridina i Žirarovog T reagensa. Svi su pokazali izuzetno visoku citotoksičnu aktivnost prema malignim ćelijama u odnosu na njihov ligand **HL**²Cl i prekursorske soli, izuzev kompleksa Cd(II) (**4**). Svi kompleksi su aktivniji prema ćelijama melanoma u odnosu na normalne HaCaT ćelije.

ⁱⁱ IC₅₀ - koncentracija jedinjenja koja smanjuje vijabilnost ćelija za 50 %.

Tabela 4. Citotoksičnost kompleksa **4**, **6**, **8** i **10** ³⁰.

	HeLa	A375	MCF7	PC-3	A549	HaCaT
	IC ₅₀ [μM] sr.vrednost±SD					
HL²Cl	199,23±1,34	161,08±8,64	197,55±3,46	196,34±5,17	>200	193,47±9,24
4	61,72±5,12	51,04±4,81	70,17±3,04	45,55±3,17	59,62±4,34	61,52±4,43
6	45,87±1,74	44,99±2,79	62,48±2,40	66,65±4,41	72,16±5,08	59,16±5,89
8	72,38±4,36	45,48±1,37	88,21±4,16	69,63±0,72	84,45±5,94	70,52±7,66
10	37,63±4,25	22,98±2,32	135,06±5,10	125,92±15,37	83,66±1,17	40,17±0,44
NH ₄ SCN	>200	175,88±14,53	>200	199,97±0,05	>200	182,87±14,65
NaN ₃	>200	190,28±13,75	>200	>200	>200	>200
Cd(NO ₃) ₂ ·4H ₂ O	70,59±3,96	51,00±4,41	70,52±7,39	66,88±1,53	82,50±1,71	75,72±8,09
Fe(NO ₃) ₃ ·9H ₂ O	>200	163,21±3,07	>200	>200	>200	177,36±1,28
Co(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	152,94±2,79	67,16±2,08	152,84±3,06	113,21±6,69	172,36±9,57	90,78±5,73
Cu(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	124,08±10,06	130,79±8,00	149,23±6,47	109,07±10,99	≈200	145,84±0,57
Zn(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	171,06±2,85	131,85±11,88	198,78±1,72	192,77±2,63	199,22±1,10	114,15±8,75

Rezultati antimikrobne aktivnosti dva kompleksa Fe(III) sa ligandom $\text{H}_2\text{L}^3\text{Cl}_2$ (**11** i **12**) dati su u **Tabeli 5**. Antimikrobna aktivnost određena je mikrodilucionom metodom na sedam sojeva bakterija i jednom soju gljivica; izražena je preko MIK vrednosti (mM). Gentamicin i ciprofloksacin korišćeni su kao kontrolni antibiotici, a amfotericin kao kontrolni antimikotik. Oba kompleksa pokazala su bolju aktivnost u odnosu na ligand i $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, ali njihove MIK vrednosti su više od onih za standardne antimikrobne agense. Zanimljivo je da je količina pentagonalno-bipiramidalnog kompleksnog katjona po molu jedinjenja dva puta veća u kompleksu **12** u odnosu na kompleks **11**, ali MIK vrednosti za kompleks **11** nisu dva puta veće od vrednosti kompleksa **12**, ukazujući na to da priroda njihovih anjona (SCN^- u slučaju jedinjenja **11** i $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})(\text{NCS})_5]^{2-}$ u slučaju jedinjenja **12**) takođe utiče na antimikrobnost. Činjenica da su kompleksi **11** i **12** pokazali bolju aktivnost ka Gram-pozitivnim u odnosu na Gram-negativne bakterije, ukazuje na to da njihova antibakterijska aktivnost zavisi od strukturnih svojstava bakterijskog ćelijskog zida.

Tabela 5. Antimikrobna aktivnost kompleksa **11** i **12** ²⁶.

	MIK (mM)							
	<i>S. aureus</i> ATCC 6538	<i>S. epidermidis</i> ATCC 1228	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>E. coli</i> ATCC 10536	<i>K. pneumoniae</i> ATCC 13883	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>S. enterica</i> NCTC 6017	<i>C. albicans</i> ATCC 10231
H₂L³Cl₂	1,876	0,938	0,938	1,876	>1,876	>1,876	>1,876	>1,876
11	1,527	0,382	0,382	0,382	1,527	>1,527	>1,527	1,527
12	0,160	0,160	0,080	0,160	0,321	0,321	0,321	0,642
FeCl ₃ ·6H ₂ O	>3,699	>3,699	>3,699	>3,699	>3,699	>3,699	>3,699	>3,699
Gentamicin	n.t.	0,002	0,001	0,001	0,008	0,005	0,002	n.t.
Ciprofloksacin	0,001	0,002	0,002	0,001	0,002	0,002	0,002	0,001
Amfotericin	n.t.*	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	0,003

*n.t. – nije testirano

Antimikrobna aktivnost kompleksa **14–16** data je u **Tabeli 6**. Mikrodilucionom metodom određena je antimikrobna aktivnost na sedam sojeva bakterija i jednom soju gljivica (*C. albicans*); aktivnost je izražena preko MIK vrednosti ($\mu\text{g/mL}$). Gentamicin, ciprofloksacin i amfotericin B su korišćeni kao kontrolna jedinjenja. Zapažene MIK vrednosti za sve komplekse su znatno više od onih za kontrolna jedinjenja. Prekursorska jedinjenja nisu pokazala antimikrobnu aktivnost. Svi kompleksi višu aktivnost pokazali su ka sojevima Gram-pozitivnih bakterija. Između dva kompleksa Co(II), bolju aktivnost pokazao je kompleks **14**. Koordinovanjem jona metala za ligand $\text{H}_2\text{L}^3\text{Cl}_2$ dolazi do povišenja antimikrobne aktivnosti što se može objasniti helatnom teorijom (helirani joni metala lakše prolaze kroz ćelijsku membranu mikroorganizama usled delokalizacije elektrona kroz helatni prsten i preraspodele pozitivnog naelektrisanja jona metala sa donorskim atomima liganada).

Tabela 6. Antimikrobna aktivnost kompleksa **14**, **15** i **16** ²⁸.

	MIK (µg/mL)							
	<i>S. aureus</i> ATCC 6538	<i>S. epidermidis</i> ATCC 1228	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>E. coli</i> ATCC 10536	<i>K. pneumoniae</i> ATCC 13883	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>S. enterica</i> NCTC 6017	<i>C. albicans</i> ATCC 10231
14	1000,0	125,0	1000,0	1000,0	1000,0	1000,0	1000,0	1000,0
15	1000,0	1000,0	>1000,0	>1000,0	1000,0	>1000,0	>1000,0	1000,0
16	500,0	500,0	1000,0	1000,0	1000,0	1000,0	1000,0	1000,0
Gentamicin	0,5	0,5	0,5	1,0	1,0	3,5	2,0	n.t.
Ceftriakson	0,5	0,5	1,0	2,0	2,0	>4,0	2,0	n.t.
Amfotericin B	n.t.*	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	1,0

*n.t. – nije testirano

Antimikrobna aktivnost kompleksa **17** i **18** data je u **Tabeli 7**. Ispitana je aktivnost prema deset laboratorijskih kontrolnih sojeva mikroorganizama odnosno Gram-pozitivnim bakterijama: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bacillus subtilis*, *Kocuria rhizophila*, *Enterococcus faecalis*; Gram-negativnim bakterijama: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica*, i jednom soju gljivica: *Candida albicans*. MIK vrednosti su izražene u vrednosti $\mu\text{g/mL}$. Kompleksi poseduju umerenu antimikrobnu aktivnost. Oba kompleksa pokazuju bolju antimikrobnu aktivnost u odnosu na pentagonalno-bipiramidalne izotiocijanato komplekse **14**, **15** i **16** sa istim ligandom. Svi kompleksi poseduju pentagonalno-bipiramidalnu geometriju sa metalnim jonima u +2 oksidacionim stanjima, tako da se može izvesti zaključak da priroda metalnih jona i stabilnost kompleksa u vodi ima uticaj na njihovu biološku aktivnost. Izuzev kompleksa Cd(II) (**18**), formiranje kompleksa dovodi do povišenja aktivnosti u odnosu na slobodan ligand, soli metala i NH_4SCN .

Upoređujući antimikrobnu aktivnost svih kompleksa sa ligandom $\text{H}_2\text{L}^3\text{Cl}_2$, može se zaključiti da kompleksi Fe(III) (**11** i **12**) pokazuju bolju antimikrobnu aktivnost od strukturno sličnih pentagonalno-bipiramidalnih izotiocijanato kompleksa Co(II) (**14**, **15**), Ni(II) (**16**), Zn(II) (**17**) i Cd(II) (**18**). Jasno je da su faktori koji utiču na određeni tip biološke aktivnosti ovakvog tipa jedinjenja veoma kompleksni. Sigurno je da priroda samog jona metala ima izuzetan uticaj, međutim i kompleksni anjoni mogu imati određeni doprinos u aktivnosti kompleksnog jedinjenja.

Tabela 7. Antimikrobna aktivnost kompleksa **17** i **18** ²⁹.

	MIK (µg/mL)									
	<i>S. aureus</i> ATCC 6538	<i>S. epidermidis</i> ATCC 1228	<i>K. rhizophila</i> ATCC 9341	<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>E. coli</i> ATCC 10536	<i>K. pneumoniae</i> ATCC 13883	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>S. enterica</i> NCTC 6017	<i>C. albicans</i> ATCC 10231
H₂L³Cl₂	>1000	>1000	>1000	1000	500	1000	1000	>1000	>1000	>1000
17	1000	500	250	500	125	500	1000	>1000	>1000	>1000
18	>1000	500	250	62,5	62,5	500	500	>1000	>1000	1000
ZnCl ₂ ·2H ₂ O	>1000	>1000	250	1000	250	500	500	>1000	1000	1000
Cd(NO ₃) ₂ ·4H ₂ O	1000	1000	62,5	62,5	62,5	125	250	1000	1000	62,5
Gentamicin	2,0	1,0	0,5	>5,0	3,0	2,5	3,0	2,5	1,5	n.t.
Ceftriakson	0,5	1,0	1,5	2,0	1,5	2,5	3,0	3,5	2,5	n.t.
Amfotericin B	n.t.*	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	1,5

*n.t. – nije testirano

Rezultati citotoksične aktivnosti kompleksa **11–18** prikazani su u **Tabeli 8**. Citotoksična aktivnost prema pet ćelijskih linija tumora (cervikalni adenokarcinom HeLa, karcinom dojke MDA-MB-453, hronična mijelogena leukemija K562, adenokarcinom debelog creva LS174, karcinom pluća A549) i normalnim humanim ćelijama fibroblasta (MRC-5) određena je MTT testom; aktivnost je izražena putem IC_{50} vrednosti (μM).

Aktivnost ovih kompleksa niža je od aktivnosti cisplatina, koji je predstavljao kontrolno jedinjenje, i može se opisati kao umerena do niska citotoksična aktivnost za razliku od liganda koji nije pokazao citotoksičnu aktivnost. Kompleksi Mn(II) i Zn(II) imaju najnižu aktivnost, kompleks Cd(II) umerenu aktivnost ka određenim ćelijskim linijama kancera, dok su kompleksi **12**, **15** i **18** pokazali najizraženiju selektivnu citotoksičnu aktivnost prema svim malignim ćelijskim linijama.

Razmatrajući strukturu dva kompleksa Co(II) (**14** i **15**) može se izvesti zaključak da priroda anjona može uticati na aktivnost kompleksa, te je kompleks **15** koji u svojoj strukturi poseduje kompleksni anjon (tetraizotiocijanatokobaltat(II)) pokazao višu aktivnost prema malignim ćelijama. Takođe, razmatrajući aktivnosti dva kompleksa Fe(III) (**11** i **12**), kompleks **12** koji u strukturi sadrži kompleksni anjon $[Fe(H_2O)(NCS)_5]^-$ pokazao je višu aktivnost ali, ukoliko se rezultati izraze prema koncentraciji kompleksnog katjona, efekti su različiti.

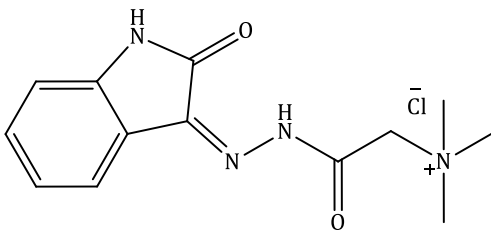
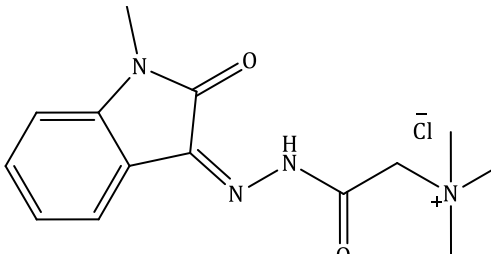
Tabela 8. Citotoksična aktivnost kompleksa **11-18** ²⁶.

	HeLa	MDA-MB-453	K562	LS174	A549	MRC-5
	IC ₅₀ [μM] sr.vrednost±SD					
H₂L³Cl₂	>200	>200	>200	>200	>200	>200
11	110,98±24,45	115,69±7,86	75,94±5,20	171,84±34,78	98,72±1,55	80,42±0,06
12	106,61±15,92	87,27±4,06	48,33±6,87	116,11±31,00	70,45±7,60	40,19±0,73
13	187,28±18,91	183,33±23,57	190,93±15,71	>200	187,66±21,38	198,35±2,86
14	96,75±11,82	135,01±1,55	76,99±10,54	176,90±11,44	129,77±28,30	92,08±7,82
15	70,46±13,59	76,51±17,69	38,66±3,49	115,25±28,19	79,53±14,47	54,57±14,24
16	186,85±22,77	187,85±17,18	194,51±7,76	170,82±33,19	144,42±7,69	46,79±1,52
17	190,10±17,15	111,37±4,74	122,80±0,30	170,72±41,42	130,85±5,77	121,78±14,49
18	71,06±5,95	59,40±14,21	72,98±6,10	160,46±16,44	84,76±3,08	86,89±13,94
MnCl ₂ ·4H ₂ O	156,84±38,49	138,40±30,35	85,07±21,12	192,67±12,70	189,62±7,17	143,62±23,04
NiCl ₂ ·6H ₂ O	76,31±1,09	111,59±2,08	77,76±2,91	136,61±28,97	127,68±27,82	78,75±15,03
CoCl ₂ ·6H ₂ O	95,37±9,56	92,01±12,11	45,73±3,57	136,79±0,45	97,98±12,81	57,58±1,98
ZnCl ₂ ·2H ₂ O	>200	191,32±12,27	169,87±28,50	>200	200,00±0,00	105,61±25,82
Cd(NO ₃) ₂ ·4H ₂ O	79,16±1,62	56,40±11,08	49,16±13,70	112,57±22,16	126,80±15,25	57,27±14,68
FeCl ₃ ·6H ₂ O	>200	>200	>200	>200	>200	>200
cisplatin	4,73±0,88	6,05±1,12	5,63±0,21	24,86±3,41	9,43±0,60	8,56±1,58

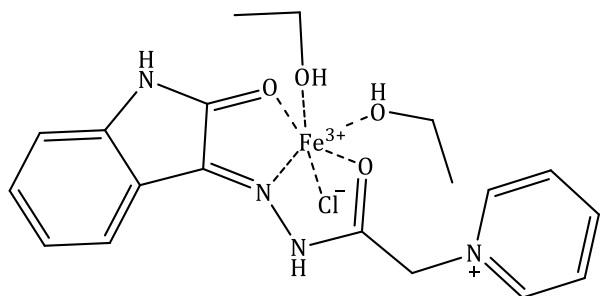
2.4. Biološki aktivni kompleksi sa ligandima na bazi Žirarovog P reagensa

Kondenzacioni proizvodi Žirarovog P reagensa sa izatinom (**HL⁴Cl**) i *N*-metilizatinom (**HL⁵Cl**) kao i sastav njihovih kompleksa sa jonima Fe(III), Al(III), Sb(III) i Sn(II) prikazani su u **Tabeli 9**.

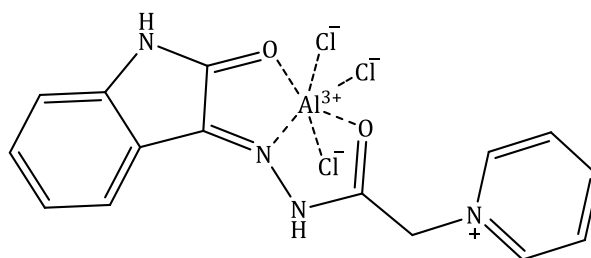
Tabela 9. Kondenzacioni proizvodi Žirarovog P reagensa sa izatinom (**HL⁴Cl**) i *N*-metilizatinom (**HL⁵Cl**).

Ligand	Oznaka	Kompleks	Ref.
	HL⁴Cl	(19) [Fe HL⁴Cl (EtOH) ₂] Cl₃	31
		(20) [Al HL⁴Cl₃] Cl	
		(21) [Sb HL⁴Cl (EtOH) ₂] Cl₃	
		(22) [Sn HL⁴ (H ₂ O) ₃] Cl₃	
	HL⁵Cl	(23) [Fe HL⁵Cl (EtOH) ₂] Cl₃	32
		(24) [Al HL⁵Cl₂ (H ₂ O) ₂] Cl₂·2H₂O	
		(25) [Sb HL⁵ (EtOH) ₃ (H ₂ O)] Cl₄	
		(26) [Sn HL⁵Cl (H ₂ O) ₃] Cl₂	

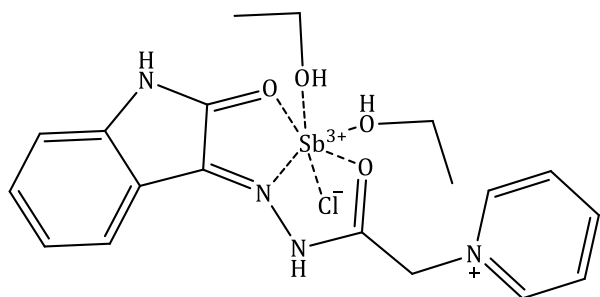
U reakcijama između liganda **HL⁴Cl** i soli FeCl₃, AlCl₃, SbCl₃ i SnCl₂·2H₂O u molskom odnosu 1 : 1 u etanolu, sintetisani su kompleksi **19–22**. Sintetisani kompleksi okarakterisani su putem elementalne analize, merenja molarne provodljivosti, IC, UV-Vis i ¹H-NMR spektroskopije, masene spektrometrije, magnetnih i termičkih merenja. Rezultati ukazuju na to da se ligand **HL⁴Cl** u ovim kompleksima ponaša kao tridentatni ligand, pri čemu donorske atome čine dva atoma kiseonika iz karbonilnih grupa izatina i Žirarovog P reagensa i atoma azota iz azometinske C=N grupe. Broj molekula rastvarača unutar i van koordinacione sfere utvrđen je putem termičke analize. DFT proračunima pretpostavljeno je da kompleksi **19–22** oko centralnog jona poseduju oktaedarsku geometriju ³¹.



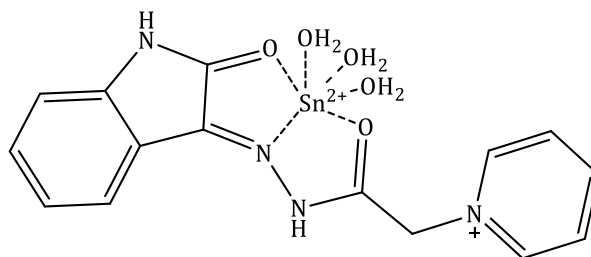
(19) $[\text{FeHL}^4\text{Cl}(\text{EtOH})_2]\text{Cl}_3$



(20) $[\text{AlHL}^4\text{Cl}_3]\text{Cl}$



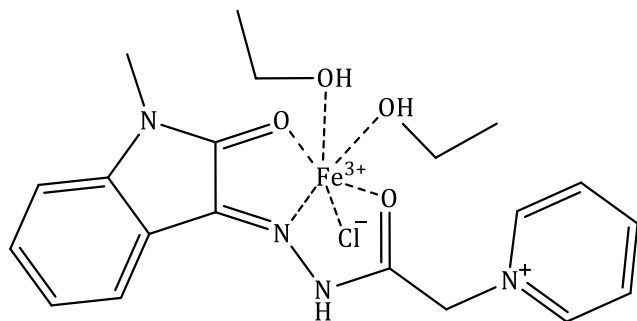
(21) $[\text{SbHL}^4\text{Cl}(\text{EtOH})_2]\text{Cl}_3$



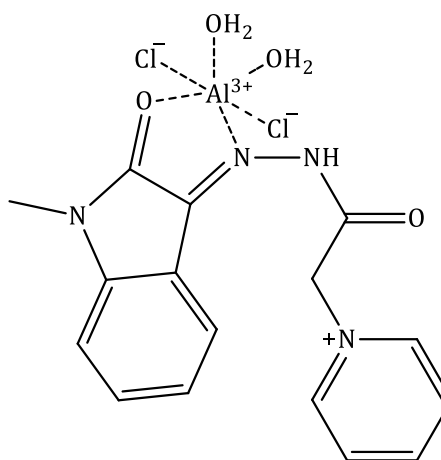
(22) $[\text{SnHL}^4(\text{H}_2\text{O})_3]\text{Cl}_3$

Slika 19. Strukture kompleksa sa ligandom HL^4Cl ³¹.

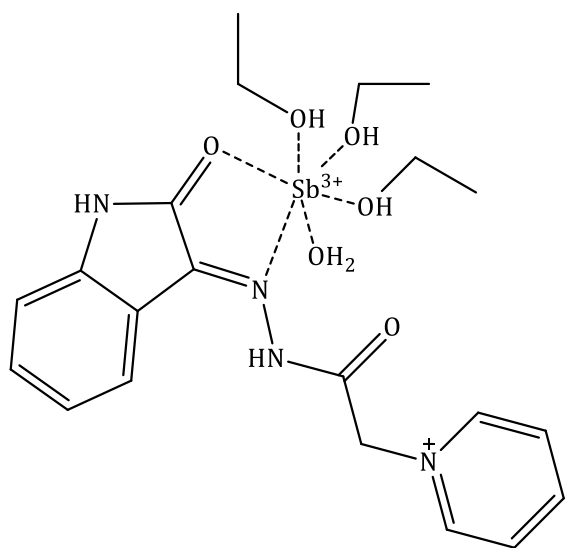
Kompleksi **23–26** sintetisani su u reakcijama liganda HL^5Cl i sledećih soli: FeCl_3 , AlCl_3 , SbCl_3 i $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ u molskom odnosu 1 : 1 u etanolu. Okarakterisani su i njihova molekulska struktura je potvrđena na osnovu elementalne analize, merenja molarne provodljivosti, spektroskopskih (IC, UV-Vis i $^1\text{H-NMR}$ spektroskopije, masene spektrometrije), magnetnih i termičkih merenja. U ovim kompleksima ligand HL^5Cl koordinovan je u nedeprotonovanom obliku i ponaša se kao bidentatni/tridentatni ligand vezujući se preko atoma kiseonika iz karbonilnih grupa *N*-metilizatina i Žirarovog P reagensa i azometinskog atoma azota. Oktaedarska geometrija kompleksa **23–26** potvrđena je na osnovu spektroskopskih i magnetnih merenja i DFT proračuna ³².



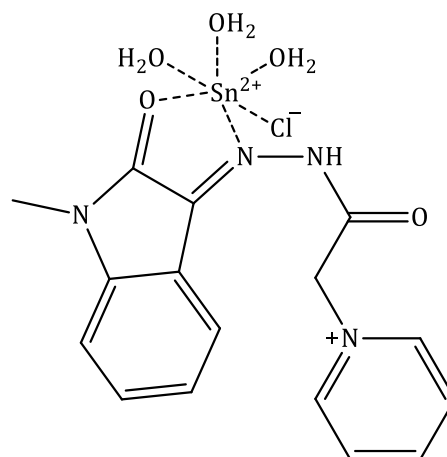
(23) $[\text{FeHL}^5\text{Cl}(\text{EtOH})_2]\text{Cl}_3$



(24) $[\text{AlHL}^5\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$



(25) $[\text{SbHL}^5\text{Cl}(\text{EtOH})_3(\text{H}_2\text{O})]\text{Cl}_4$



(26) $[\text{SnHL}^5\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})_3]\text{Cl}_2$

Slika 20. Strukture kompleksa sa ligandom HL^5Cl ³².

Merena je mikrobiološka aktivnost kompleksa **19–26** prema sledećim sojevima Gram-pozitivnih bakterija: *Bacillus subtilis* i *Staphylococcus aureus*; Gram-negativnih bakterija: *Escherichia coli* i *Salmonella typhimurium* i gljivica: *Candida albicans* i *Aspergillus fumigatus*. Jedinjenja hloramfenikol, cefalotin i cikloheksamid korišćeni su kao kontrolna jedinjenja redom za Gram-negativne bakterije, Gram-pozitivne bakterije i gljivice. Ispitivanje inhibitorne aktivnost jedinjenja izvršeno je putem difuzione agar metode koja podrazumeva merenje zone inhibicije rasta bakterije/gljivice izražene u mm. Mikrobiološka aktivnost kompleksa **19–26** prikazana je u **Tabeli 10**.

Tabela 10. Mikrobiološka aktivnost kompleksa **19–26** ^{31,32}.

Jedinjenje	c (mg/mL)	Dijametar zone (mm)					
		Gram-pozitivne bakterije		Gram-negativne bakterije		Gljivice	
		<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>S. typhimurium</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. albicans</i>	<i>A. fumigatus</i>
HL⁴Cl	0,5	-	-	-	-	-	-
	1,0	-	2	-	-	3	-
(19) [Fe(HL⁴)Cl(EtOH) ₂]Cl ₃	0,5	-	-	2	2	10	-
	1,0	2	-	4	4	19	-
(20) [Al(HL⁴)Cl ₃]Cl	0,5	-	2	2	4	-	3
	1,0	-	4	4	9	-	5
(21) [Sb(HL⁴)Cl(EtOH) ₂]Cl ₃	0,5	4	-	5	-	-	-
	1,0	7	-	9	-	2	-
(22) [Sn(HL⁴)(H ₂ O) ₃]Cl ₃	0,5	-	-	11	2	-	-
	1,0	-	-	20	4	-	-
HL⁵Cl	0,5	-	-	-	-	4	-
	1,0	-	2	2	2	6	-
(23) [Fe(HL⁵)Cl(EtOH) ₂]Cl ₃	0,5	-	-	10	2	4	-
	1,0	-	2	18	5	8	2
(24) [Al(HL⁵)Cl ₂ (H ₂ O) ₂]Cl ₂ ·2H ₂ O	0,5	-	2	7	-	-	3
	1,0	2	4	10	-	-	5
(25) [Sb(HL⁵)(EtOH) ₃ (H ₂ O)]Cl ₄	0,5	4	14	5	-	4	-
	1,0	6	18	8	-	9	-
(26) [Sn(HL⁵)Cl(H ₂ O) ₃]Cl ₂	0,5	3	-	4	-	-	2
	1,0	5	3	7	3	-	4
Kontrolno jedinjenje	0,5	26	25	28	27	28	26
	1,0	35	35	36	38	35	37

Ligandi $\mathbf{HL^4Cl}$ i $\mathbf{HL^5Cl}$ nisu pokazali inhibitornu aktivnost prema korišćenim sojevima bakterija i gljivica. Kompleks $[\text{Sn}(\mathbf{HL^4})(\text{H}_2\text{O})_3]\text{Cl}_3$ pokazao je najvišu aktivnost prema Gram-negativnoj bakteriji *S. typhimurium* kao i umerenu aktivnost prema gljivici *C. albicans*. Kompleks $[\text{Fe}(\mathbf{HL^5})\text{Cl}(\text{EtOH})_2]\text{Cl}_3$ pokazao je umerenu aktivnost prema Gram-negativnoj bakteriji *Salmonella typhimurium*. Kompleks Sb(III) , $[\text{Sb}(\mathbf{HL^5})(\text{EtOH})_3(\text{H}_2\text{O})]\text{Cl}_4$, pokazao je umerenu aktivnos prema Gram-pozitivnoj bakteriji *Bacillus subtilis*. Ostali kompleksi pokazali su nisku aktivnost ili uopšte nisu bili aktivni prema testiranim mikroorganizmima ^{31,32}.

Na osnovu dobijenih rezultata može se zaključiti da se biološka aktivnost sintetisanih hidrazonskih liganada u većini slučajeva uvećava nakon koordinovanja, ali i da priroda centralnog metalnog jona ima uticaj na aktivnost dobijenih kompleksa.

2.5. Biološki aktivni kompleksi sa ligandima na bazi Žirarovog D reagensa

Uvidom u literaturu na platformi SciFinder (dana 07.06.2022.) nisu pronađena kompleksna jedinjenja koja u okviru svoje strukture sadrže derivate Žirarov D reagensa, a čija je biološka aktivnost ispitivana.

3. EKSPERIMENTALNI DEO

3.1. Materijali i metode

3.1.1. Supstance korišćene u sintezama

Reagensi i rastvarači korišćeni u izradi ove teze bili su analitičkog kvaliteta i korišćeni su bez daljeg prečišćavanja. 2-hinolinkarboksaldehid (97%) korišćen je od proizvođača Alfa Aesar; 2-acetiltiazol proizvođača Acros; Žirarov P reagens proizvođača Fluorochem; Žirarov T reagens (99%) proizvođača Aldrich. $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ je korišćen od proizvođača Kemika d.d. (Zagreb, Hrvatska); NaN_3 proizvođača Riedel-de Haën; $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Zn}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, NH_4SCN i BiCl_3 proizvođača Sigma-Aldrich.

3.1.2. Elementalna analiza

Elementalna analiza (C, H, N i S) urađena je standardnom mikrometodom na ELEMENTARVario ELIII C.H.N.S.O analizatoru.

3.1.3. IC spektroskopija

IC spektri sintetisanih jedinjenja snimljeni su na Nicolet 6700 FT-IR spektrometru ATR tehnikom u opsegu $4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$. Intenziteti traka klasifikovani su u četiri grupe: vj - veoma jaka, j - jaka, sj - srednje jaka i s - slaba.

3.1.4. NMR spektroskopija

^1H NMR (400 MHz), ^{13}C NMR (125 MHz) i 2D NMR (COSY, HSQC, HMBC) spektri liganada HL^1Cl i HL^2Cl i kompleksa $[\text{ZnL}^1(\text{NCS})_2]$ i $[\text{ZnL}^2(\text{N}_3)_2]$ snimljeni su na Varian 400/54 PS spektrometru u $\text{DMSO-}d_6$ na sobnoj temperaturi uz upotrebu TMS kao internog standarda za ^1H i ^{13}C . Hemijska pomeranja su izražena u ppm (δ) vrednostima, a konstante kuplovanja (J) u Hz. U interpretaciji rezultata su korišćene sledeće skraćenice: s (singlet), d (dublet), t (triplet) i m (multiplet).

3.1.5. Direktna konduktometrijska merenja

Molarna provodljivost rastvora kompleksa u DMSO ($c = 10^{-3}\text{ mol/dm}^3$) na sobnoj temperaturi ($26\text{ }^\circ\text{C}$) izmerena je na JENWAY-4009 konduktometru.

3.2. Sinteze liganada

3.2.1. Sinteza liganda HL¹Cl, (*E*)-1-(2-okso-2-(2-(hinolin-2-ilmetilen)hidrazinil)etil)-piridin-1-ijum hlorida

U rastvor 2-hinolinkarboksaldehida (0,629 g, 4 mmol) u etanolu (49 mL) dodat je Žirarov P reagens (0,750 g, 4 mmol). Reakciona smeša refluktovana je tokom 3 h. Nakon hlađenja do sobne temperature, svetlo žuti talog je proceden i ispran etanolom. Prinos je bio 92% (1,201 g).

Elementalna analiza izračunata za C₁₇H₁₅N₄OCl: C 62,48%, H 4,63%, N 17,15%; pronadeno: C 62,50%, H 4,65%, N 17,11%. IC (cm⁻¹): 3418 (j), 3133 (j), 3065 (j), 2958 (j), 2866 (sj), 1696 (vj), 1635 (sj), 1597 (sj), 1487 (j), 1428 (s), 1389 (j), 1274 (j), 1217 (s), 1125 (sj), 839 (s), 773 (sj), 750 (s), 689 (s).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 6,13 (s, 2H, C11-H), 7,64 (t, 1H, *J*_{C5-H/C6-H/C7-H} = 7,0 Hz, C6-H), 7,79 (t, 1H, *J*_{C6-H/C7-H/C8-H} = 7,0 Hz, C7-H), 8,01 (m, 2H, C5-H, C8-H), 8,12 (d, 1H, *J*_{C3-H/C4-H} = 8,4 Hz, C3-H), 8,23 (t, 2H, *J*_{C12-H/C13-H/C14-H} = 7,4 Hz, C13-H), 8,32 (s, 1H, C9-H), 8,47 (d, 1H, *J*_{C3-H/C4-H} = 8,4 Hz, C4-H), 8,69 (t, 1H, *J*_{C13-H/C14-H} = 7,4 Hz, C14-H), 9,07 (d, 2H, *J*_{C12-H/C13-H} = 7,4 Hz, C12-H). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 61,92 (C11), 117,57 (C3), 128,04 (C6), 128,09 (C13), 128,39 (C4a), 128,48 (C5), 129,38 (C8), 130,76 (C7), 137,34 (C4), 146,05 (C9), 146,79 (C14), 146,91 (C12), 147,77 (C8a), 153,33 (C2), 167,43 (C10).

3.2.2. Sinteza liganda HL²Cl, *N,N,N*-trimetil-2-okso-2-(2-(1-(tiazol-2-il)etiliden)-(hidrazinil)etan-1-aminijum hlorid (*E/Z* = 1/1)

Žirarov T reagens (1,676 g, 10 mmol) dodat je u rastvor 2-acetiltiazola (1036 μL, 10 mmol) u vodi (20 mL). Reakciona smeša zakišeljena je sa 3-4 kapi 2 M HCl i refluktovana tokom 3 h. Nakon hlađenja do sobne temperature, beli talog je proceden i ispran destilovanom vodom. Prinos je bio 92% (2,539 g).

Elementalna analiza izračunata za C₁₀H₁₇N₄OSCl: C 43,40%, H 6,19%, N 20,24%, S 11,58%; pronadeno: C 43,45%, H 6,21%, N 20,20%, S 11,52%. IC (cm⁻¹): 3387 (s), 3129 (s), 3092 (sj), 3018 (sj), 2955 (j), 1702 (vj), 1612 (s), 1550 (vj), 1487 (j), 1401 (sj), 1300 (s), 1201 (j), 1135 (s), 976 (s), 945 (s), 914 (sj), 787 (s), 748 (s), 684 (s), 585 (s), 552 (s).

(**HL**²Cl -*E*). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 2,41 (s, 3H, C5-H), 3,30 (s, 9H, C8-H), 4,60 (s, 2H, C7-H), 7,85 (d, 1H, *J*_{C2-H/C3-H} = 5,0 Hz, C2-H), 7,93 (d, 1H, *J*_{C2-H/C3-H} = 5,0 Hz, C3-H), 11,61 (s, 1H, N-H). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 13,90 (C5), 53,65 (C8), 63,01 (C7), 123,33 (C2), 143,94 (C3), 146,98 (C4), 161,23 (C1), 167,04 (C6). (**HL**²Cl -*Z*). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 2,53 (s, 3H, C5-H), 3,34 (s, 9H, C8-H), 4,82 (s, 2H, C7-H), 7,85 (d, 1H, *J*_{C2-H/C3-H} = 5,0 Hz, C2-H), 7,93 (d, 1H, *J*_{C2-H/C3-H} = 5,0 Hz, C3-H), 11,86 (s, 1H, N-H). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 15,05 (C5), 53,89 (C8), 63,76 (C7), 123,65 (C2), 143,97 (C3), 150,80 (C4), 166,78 (C1), 167,34 (C6).

3.3. Sinteze kompleksa

3.3.1. Sinteza kompleksa 1 ([ZnL¹(NCS)₂])

Ligand **HL**¹Cl (98 mg, 0,30 mmol) i Zn(BF₄)₂·6H₂O (104 mg, 0,30 mmol) rastvoreni su u smeši rastvarača MeOH/CH₃CN (25/5 cm³). Nakon potpunog rastvaranja Zn(BF₄)₂·6H₂O u reakcionoj smeši, dodat je NH₄SCN (46 mg, 0,60 mmol) rastvoren u vodi (10 mL). Reakciona smeša refluktovana je tokom 2 h. Nakon sporog isparavanja rastvarača na sobnoj temperaturi tokom jednog dana, dobijeni su žuti kristali. Izvršena je prekrizalizacija iz metanola kako bi se dobili kristali pogodni za rendgensku strukturnu analizu. Prinos je bio 20% (28 mg).

Elementalna analiza izračunata za C₁₉H₁₅N₆OS₂Zn: C 48,26 %, H 3,20%, N 17,75%, S 13,56%; pronađeno: C 48,30%, H 3,25%, N 17,68%, S 13,49%. IC (cm⁻¹): 3129 (s), 3060 (sj), 3004 (s), 2075 (vj), 1632 (s), 1562 (sj), 1518 (j), 1488 (j), 1433 (s), 1360 (sj), 1271 (s), 1084 (sj), 970 (s), 829 (s), 737 (s), 675 (s), 629 (s).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 5,60 (s, 2H, C11-H), 7,70 (t, 1H, *J*_{C5-H/C6-H/C7-H} = 7,0 Hz, C6-H), 7,85 (d, 1H, *J*_{C3-H/C4-H} = 8,4 Hz, C3-H), 7,94 (t, 1H, *J*_{C6-H/C7-H/C8-H} = 7,0 Hz, C7-H), 8,09 (d, 1H, *J*_{C5-H/C6-H} = 7,0 Hz, C5-H), 8,19 (t, 2H, *J*_{C12-H/C13-H/C14-H} = 7,4 Hz, C13-H), 8,24 (d, 1H, *J*_{C7-H/C8-H} = 7,0 Hz, C8-H), 8,56 (s, 1H, C9-H), 8,65 (t, 1H, *J*_{C13-H/C14-H} = 7,4 Hz, C14-H), 8,70 (d, 1H, *J*_{C3-H/C4-H} = 8,4 Hz, C4-H), 9,12 (d, 2H, *J*_{C12-H/C13-H} = 7,4 Hz, C12-H). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 62,44 (C11), 122,94 (C3), 127,22 (C8), 128,01 (C13), 128,40 (C6), 128,97 (C5), 129,74 (C4a), 132,52 (C7), 134,73 (C15), 141,15 (C4), 144,00 (C9), 145,64 (C8a), 146,41 (C14), 146,67 (C12), 149,41 (C2), 175,20 (C10). λ_M = 12,6 Ω⁻¹cm²mol⁻¹.

3.3.2. Sinteza kompleksa 2 ($[\text{CuL}^2(\text{N}_3)(\text{CH}_3\text{OH})]\text{BF}_4$)

Ligand HL^2Cl (70 mg, 0,25 mmol) i $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (86 mg, 0,25 mmol) rastvoreni su u metanolu (20 mL). Nakon potpunog rastvaranja $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ u reakcionoj smeši, dodat je NaN_3 (65 mg, 1 mmol). Reakciona smeša refluktovana je tokom 2 h. Zeleni kristali dobijeni su sporim isparavanjem rastvarača u frižideru ($\sim 4^\circ\text{C}$) tokom sedam dana. Prinos je bio 36% (42 mg).

Elementalna analiza izračunata za $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{BCuF}_4\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$: C 28,43%, H 4,34%, N 21,10%, S 6,90%; pronađeno: C 28,53%, H 4,15%, N 21,17%, S 6,89%. IC (cm^{-1}): 3352 (s), 3317 (s), 3077 (sj), 3050 (j), 2970 (sj), 2940 (s), 2047 (vj), 1829 (s), 1698 (s), 1604 (s), 1522 (j), 1477 (sj), 1444 (sj), 1413 (sj), 1395 (sj), 1325 (sj), 1287 (sj), 1239 (s), 1159 (s), 1124 (s), 1088 (s), 1053 (sj), 1007 (sj), 961 (s), 939 (s), 917 (sj), 878 (s), 783 (sj), 735 (s), 656 (s), 631 (s), 563 (s).

3.3.3. Sinteza kompleksa 3 ($[\text{Mn}_2\text{L}^2_2(\mu_{-1,1}\text{-N}_3)_2(\text{N}_3)_2] \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$)

U metanolu (20 mL) su rastvoreni ligand HL^2Cl (70 mg, 0,25 mmol) i $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (50 mg, 0,25 mmol). Nakon potpunog rastvaranja soli Mn(II) u reakcionoj smeši, dodat je NaN_3 (65 mg, 1 mmol). Reakciona smeša zagrevana je tokom 2 h na 60°C . Narandžasti kristali dobijeni su sporim isparavanjem rastvarača u frižideru ($\sim 4^\circ\text{C}$) tokom 14 dana. Prinos je bio 24% (50 mg).

Elementalna analiza izračunata za $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{Mn}_2\text{N}_{20}\text{O}_4\text{S}_2$: C 32,12%, H 4,90%, N 34,05%, S 7,80%; pronađeno: C 31,95%, H 4,87%, N 34,15%, S 7,83%. IC (cm^{-1}): 3388 (j), 3086 (sj), 3036 (sj), 2111 (s), 2042 (vj), 1688 (s), 1643 (s), 1595 (s), 1533 (j), 1481 (j), 1425 (sj), 1331 (sj), 1273 (sj), 1202 (s), 1136 (s), 1115 (s), 1062 (s), 1043 (s), 1004 (s), 928 (s), 907 (s), 879 (s), 768 (s), 723 (s), 640 (s).

3.3.4. Sinteza kompleksa 4 ($[\text{ZnL}^2(\text{N}_3)_2]$)

Ligand HL^2Cl (70 mg, 0,25 mmol) i $\text{Zn}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (86 mg, 0,25 mmol) rastvoreni su u metanolu (20 mL). Nakon potpunog rastvaranja $\text{Zn}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ u reakcionoj smeši, dodat je NaN_3 (65 mg, 1 mmol). Reakciona smeša refluktovana je tokom 2 h, a zatim procedena. Sporim isparavanjem rastvarača u frižideru ($\sim 4^\circ\text{C}$) tokom sedam dana, dobijeni su žuti kristali. Prinos je bio 41% (40 mg).

Elementalna analiza izračunata za $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_{10}\text{OSZn}$: C 30,82%, H 4,14%, N 35,94%, S 8,23%; pronađeno: C 30,76%, H 4,18%, N 35,83%, S 8,21%. IC (cm^{-1}): 3378 (s), 3078 (s), 3054 (s),

3009 (s), 2964 (s), 2057 (vj), 1600 (s), 1540 (j), 1481 (s), 1433 (s), 1407 (s), 1339 (sj), 1285 (s), 1203 (s), 1153 (s), 1116 (s), 1079 (s), 1057 (s), 1009 (s), 975 (s), 971 (s), 880 (s), 738 (s), 642 (s).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 2,53 (s, 3H, C5-H), 3,23 (s, 9H, C8-H), 4,13 (s, 2H, C7-H), 7,92 (d, 1H, $J_{\text{C2-H/C3-H}} = 5,0$ Hz, C2-H), 8,04 (d, 1H, $J_{\text{C2-H/C3-H}} = 5,0$ Hz, C3-H). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 15,73 (C5), 53,96 (C8), 67,11 (C7), 124,82 (C2), 143,44 (C3), 147,32 (C4), 165,93 (C1), 171,59 (C6).

3.3.5. Sinteza kompleksa 5 ([BiHL 2 Cl $_4$] \cdot 1/2CH $_3$ OH)

Ligand HL 2 Cl (69 mg, 0,25 mmol) i BiCl $_3$ (79 mg, 0,25 mmol) rastvoreni su u smeši rastvarača MeOH/CH $_3$ CN (12/12 mL). Reakciona smeša zagrevana je na 60 °C tokom 1 h uz mešanje. Nakon sporig isparavanja rastvarača na sobnoj temperaturi, tokom jednog dana, dobijeni su beli kristali. Prinos je bio 57% (89 mg).

Elementalna analiza izračunata za C $_{10}$ H $_{17}$ N $_4$ OSCl $_4$ Bi $_{1/2}$ CH $_3$ OH: C 20,72%, H 3,12%, N 9,21%, S 5,26%; pronađeno: C 20,61%, H 3,16%, N 9,19%, S 5,25%. IC (cm $^{-1}$): 3498 (sj), 3210 (j), 3111 (sj), 3090 (sj), 3046 (j), 2983 (j), 2945 (j), 2832 (sj), 1784 (s), 1656 (vj), 1620 (j), 1529 (vj), 1476 (j), 1443 (j), 1389 (j), 1260 (j), 1193 (sj), 1143 (j), 1066 (j), 1021 (j), 972 (sj), 927 (s), 753 (j), 717 (s), 645 (s), 574 (s), 546 (s), 430 (s).

3.4. Rendgenska strukturna analiza kompleksa

3.4.1. Rendgenska strukturna analiza kompleksa 1 i 5

Rendgenska strukturna analiza odrađena je na monokristalnim uzorcima na Bruker D8 Venture difraktometru opremljenom kapa goniometrom i Oxford krio sistemom. Podaci su prikupljeni upotrebom monohromatskog MoK α zračenja ($\lambda = 0,71073$ Å). Podaci su obrađeni pomoću Bruker APEX v3 softvera. Sakupljeni podaci su korigovani za Lorentz-polarizacione (Lp) efekte i apsorpciju. Struktura je rešena direktnom metodom pomoću SHELXT 33 i utačnjena metodom najmanjih kvadrata pomoću programa SHELXL 34 implementiranog u softver Olex2.21 35 . U slučaju kompleksa **1** i **5**, svi atomi osim vodonika modelirani su parametrima za uklanjanje anizotropije.

Podaci o eksperimentalnim merenjima, rezultati rendgenske strukturne analize kao i drugi relevantni podaci za ispitivane komplekse dati su u **Tabeli 11**.

Tabela 11. Kristalografski podaci i parametri utičavanja za komplekse **1** i **5**.

	1	5
Empirijska formula	C ₁₉ H ₁₄ N ₆ O ₅ S ₂ Zn	C _{10,5} H ₁₉ BiCl ₄ N ₄ O _{1,5} S
Molarna masa (g/mol)	471,85	608,14
Temperatura (K)	300,5	300,5
Veličina kristala (mm)	0,10 × 0,10 × 0,09	0,07 × 0,07 × 0,06
Boja kristala	žuta	bela
Kristalni sistem	triklinični	monoklinični
Prostorna grupa	<i>P</i> -1	<i>C</i> 2/ <i>c</i>
<i>a</i> (Å)	8,421(1)	14,106(1)
<i>b</i> (Å)	14,288(2)	9,3130(6)
<i>c</i> (Å)	17,258(3)	30,379(2)
α (°)	91,238(4)	90
β (°)	97,966(4)	106,114(2)
γ (°)	91,943(4)	90
<i>V</i> (Å ³)	2054,4(6)	3834,1(5)
<i>Z</i>	4	8
Izračunata gustina (g/cm ³)	1,526	2,107
F(000)	960,0	2312,0
Radijacija (Å)	MoK α ($\lambda = 0,71073$)	MoK α ($\lambda = 0,71073$)
Broj prikupljenih refleksija	34725	23905
Broj nezavisnih refleksija	7813	4633
<i>R</i> _{int}	0,0392	0,0533
Broj parametara	523	213
<i>R</i> [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)] ^a	0,0407	0,0366
<i>wR</i> ₂ (svi podaci) ^b	0,1226	0,0670
Faktor primerenosti, <i>S</i> ^c	1,044	1,106
Maksimum/minimum preostale elektronske gustine (e/Å ³)	0,59/−0,42	0,97/−1,05

$${}^a R = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_o|}, {}^b wR_2 = \left\{ \frac{\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2]}{\sum [w(F_o^2)^2]} \right\}^{1/2}.$$

^c*S* = $\left\{ \frac{\sum [(F_o^2 - F_c^2)^2]}{(n/p)} \right\}^{1/2}$ gde je *n* broj refleksija, a *p* ukupan broj utičjenih parametara.

3.4.2. Rendgenska strukturna analiza kompleksa 2, 3 i 4

Kristalografski podaci i parametri utičavanja za komplekse 2–4 prikazani su u **Tabeli 12**. Difrakcioni maksimumi su prikupljeni na sobnoj temperaturi na Agilent SuperNova difraktometru sa dvostrukim izvorom zračenja i Atlas detektorom opremljenim ogledalskim monohromatskim MoK α zračenjem ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$). Podaci su obrađeni pomoću programa CrysAlis PRO³⁶. Strukture su rešene pomoću softvera Olex³⁵ primenom direktnih metoda SHELXT³³ i SHELXS³⁷ i utičnjene metodom najmanjih kvadrata baziranoj na F^2 pomoću SHELXL³⁴. Programi ORTEP-3³⁸ i MERCURY³⁹ za Windows korišćeno su za grafički prikaz struktura. Svi atomi, osim vodonikovih, utičnjeni su anizotropno. Svi vodonikovi atomi uključeni su u model na osnovu geometrijski izračunatih pozicija i utičnjeni pomoću *riding* modela.

Tabela 12. Kristalografski podaci i parametri utičavanja za komplekse 2, 3 i 4.

	2	3	4
Empirijska formula	C ₁₁ H ₂₀ BCuF ₄ N ₇ O ₂ S	C ₂₂ H ₄₀ Mn ₂ N ₂₀ O ₄ S ₂	C ₁₀ H ₁₆ N ₁₀ OSZn
Molarna masa (g/mol)	464,75	822,74	389,76
Temperatura (K)	300,5	300,5	300,5
Veličina kristala (mm)	0,60 × 0,60 × 0,20	0,40 × 0,40 × 0,20	0,60 × 0,30 × 0,20
Boja kristala	zelena	narandžasta	žuta
Kristalni sistem	monoklinični	triklinični	monoklinični
Prostorna grupa	$P 2_1/n$	$P-1$	$P 2_1/c$
a (Å)	7,0033(3)	9,6427(5)	13,0826(10)
b (Å)	10,8941(3)	10,8396(5)	10,2506(7)
c (Å)	25,6059(9)	10,8617(8)	13,1685(13)
α (°)	90	106,971(5)	90
β (°)	97,242(4)	103,497(5)	111,237(10)
γ (°)	90	112,469(5)	90
V (Å ³)	1938,01(12)	923,85(10)	1646,0(3)
Z	4	1	4
Izačunata gustina (g/cm ³)	1,593	1,479	1,573
$F(000)$	948	426	800
Radijacija (Å)	MoK α ($\lambda = 0,71073$)	MoK α ($\lambda = 0,71073$)	MoK α ($\lambda = 0,71073$)

Broj prikupljenih refleksija	17559	10077	13910
Broj nezavisnih refleksija	4425	4144	3779
R_{int}	0,0235	0,0311	0,0315
Broj parametara	287	232	212
$R[I > 2\sigma(I)]^a$	0,0388	0,0371	0,0481
wR_2 (svi podaci) ^b	0,1110	0,0982	0,1230
Faktor primerenosti, S^c	1,157	1,072	1,084
Maksimum/minimum preostale elektronske gustine ($e/\text{\AA}^3$)	+0,48/-0,34	+0,28/-0,31	+0,63/-0,77

$$^aR = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|. \quad ^b wR_2 = \{ \sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \sum [w(F_o^2)^2] \}^{1/2}.$$

$$^c S = \{ \sum [(F_o^2 - F_c^2)^2] / (n/p)^{1/2} \} \text{ gde je } n \text{ broj refleksija, a } p \text{ ukupan broj utajenih parametara.}$$

3.5. Teorijski proračuni za komplekse 2, 3 i 4

Svi DFT proračuni urađeni su pomoću ADF programa (verzija 2017) ⁴⁰⁻⁴². Relativistički efekti su uračunati primenom skalarno-relativističke ZORA metode ⁴³⁻⁴⁵. Bazni skup TZP (*all-electron triple-zeta* sa jednom polarizacionom funkcijom) sa orbitalama *Slater* tipa korišćen je za sve atome. Elektroni alfa i beta spina tretirani su eksplicitno (*unrestricted formalism*) u slučaju svih sistema sa otvorenom ljuskom, u njihovom visokospinskom stanju. Korišćen je COSMO metod proračuna ^{46,47}, kao što je sprovedeno u ADF programu ⁴⁸, uz primenu DMSO parametara kao rastvarača. Optimizacija geometrije izvršena je primenom funkcionala generalizovanog gradijenta, koji uključuje *Becke* izmenu ⁴⁹ i *Perdew* korelaciju ⁵⁰, sa *Grimme* korekcijom disperzione energije treće generacije ⁵¹ i *Becke-Johnson* prigušivanjem ⁵². Analitičke harmonijske frekvencije ⁵³⁻⁵⁵ računane su na istom nivou teorije. Svi normalni modovi sa malim frekvencija (<50 cm⁻¹) ponovo su skenirani numerički ^{56,57} da bi se utvrdilo da sve optimizovane geometrije odgovaraju minimumima na površini potencijalne energije. Vibraciona analiza u kvazi-harmonijskoj aproksimaciji, kako predlaže *Truhlar* ^{58,59} (granična frekvencija 100 cm⁻¹), korišćena je za procenu efekata nulte tačke, kao i entropijskih i termičkih korekcija Gibsove slobodne energije na 298 K. Pošto je vibraciona analiza urađena pri standardnom uslovima od 1 atm, izvršena je konverzija u standardne uslove, pri koncentraciji rastvora od 1 mol/dm³. Ovo dovodi do korekcije slobodnih energija u iznosu od 1,89 kcal/mol (na 298 K). Ova korekcija je značajna samo za reakcije gde dolazi do promene broja molova. U reakcijama u kojima je uključen DMSO, korekcija slobodne energije usled konverzije u standardno stanje rastvora (13,98 mol/dm³)

iznosi 3,46 kcal/mol (na 298 K). Uključena je i korekcija entropije usled spinskog multipliciteta ($R \cdot \ln(g_s)$, g_s predstavlja spinsku degeneraciju kompleksa, R je univerzalna gasna konstanta). Pri razmatranju dinuklearnog kompleksa $[\text{Mn}_2\text{L}^2_2(\mu\text{-}1,1\text{-N}_3)_2(\text{N}_3)_2]$, usled izmene kuplovanja u termohemijsku analizu uključena su i ekscitovana stanja najniže energije (*low-lying excited states*). Elektronske energije, koje su korišćene za računanje Gibsove slobodne energije, određene su pomoću M06-2X^{60,61} meta-hibridnog funkcionala, primenjenog na ZORA-BP86-D3/TZP-COSMO(DMSO) optimizovanim geometrijama. LibXC biblioteka⁶² korišćena je za M06-2X proračune. Promene slobodne energije, za svaku razmatranu reakciju, korigovane su za grešku superpozicije baznog skupa primenom fragmentnog pristupa u ADF programu. Konstanta magnetnog kuplovanja (J) u kompleksu $[\text{Mn}_2\text{L}^2_2(\mu\text{-}1,1\text{-N}_3)_2(\text{N}_3)_2]$ izračunata je korišćenjem DFT metode⁶³⁻⁶⁷ narušene simetrije u *Yamaguchi* formalizmu⁶⁸, na ZORA-M06-2X/TZP nivou teorije, na geometrijama dobijenim rendgenskom strukturnom analizom i ZORA-BP86-D3/TZP-COSMO(DMSO) optimizacijom. Rešenja narušene simetrije dobijena su iz visokospinskih stanja pomoću *spin-flip* metode. Konstante magnetnog kuplovanja korišćene su za određivanje relativnih energija spinskih stanja niskih energija, dijagonalizacijom spinskog Hamiltonijana ($H = -2JS_1S_2$).

3.6. Biološka aktivnost

3.6.1. Antimikrobna aktivnost - određivanje antibakterijskog i antifungalnog dejstva

Antimikrobna aktivnost jedinjenja ispitivana je na Gram-negativnim sojevima bakterija: *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027), *Proteus hauseri* (ATCC 13315), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 10031), *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Enteritidis (ATCC 13076), Gram-pozitivnim sojevima: *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Bacillus subtilis* (ATCC 6633), *Clostridium sporogenes* (ATCC 19404), *Micrococcus luteus* (ATCC 4698), *Micrococcus luteus* (ATCC 10240), i sojevima gljivica: *Candida albicans* (ATCC 10231), *Saccharomyces cerevisiae* (ATCC 9763), *Aspergillus brasiliensis* (ATCC 16404).

Antimikrobna aktivnost ispitivana je mikrodilucionom metodom ustanovljenom od strane Nacionalnog komiteta za kliničke laboratorijske standard Amerike (NCCLS - *National Committee for Clinical Laboratory Standards, Approval Standard Document M7-A5, Villanova, Pa, USA, 2000*). Korišćena je mikrotitraciona ploča sa 96 bunarčića koji su napunjeni sa po 100 μL *Müller-Hinton*

bujona za bakterije i *Sabouraud* dekstroznog bujona za gljivice. Po 100 μL rastvora ispitivanih jedinjenja (koncentracije 10 mg/mL u DMSO) dodato je u prvi red mikrotitracione ploče i dvostruko razblaženo. Metod direktne suspenzije kolonija primenjen je za pripremu suspenzija bakterija i gljivica u 0,9% sterilnom fiziološkom rastvoru. Kolonije su direktno uzimane sa podloge i suspendovane u fiziološkom rastvoru, dok je proces pripreme suspenzije spora gljivica uključivao i pažljivo skidanje spora sa rastućih aspergila na agaroznim nosačima. Podešavanje gustine početne suspenzije izvršeno je upoređivanjem sa 0.5 *McFarland* standardom. 10 μL razblaženih suspenzija bakterija i gljivica dodato je u svaki bunarčić pri čemu je konačna koncentracija podešena na $5 \cdot 10^5$ CFU/mL za bakterije i na $5 \cdot 10^3$ CFU/mL za gljivice. Kao pozitivna kontrola korišćeni su hloramfenikol (antibiotik) i amfotericin B (antimikotik).

Rast mikroba određen je nakon 24 h inkubacije na 37 °C kod bakterija i nakon 48 h inkubacije na 26 °C u slučaju gljivica. Bakterijski rast uočen je dodavanjem 20 μL 0,5% vodenog rastvora TTC⁶⁹. MIK (minimalna inhibitorna koncentracija) definisana je kao najmanja koncentracija jedinjenja pri kojoj se ne može uočiti vidljiv rast mikroorganizama (crveno obojena kuglica na dnu bunarčića nakon dodatka TTC).

3.6.2. Test na račićima *Artemia salina*

Oko 20 g liofilizovanih jaja račića *Artemia salina* dodato je u 0,5 dm³ vode sa česme. Smeša je aerisana i osvetljivana tokom 48 h. Ispitivane supstance rastvorene su u DMSO i različite količine (0,01–1 mg) dodate su u 950 μL veštačke morske vode sa sveže izleženim larvama. Nakon 24 h osvetljavanja na sobnoj temperaturi, prebrojane su žive i mrtve larve. LC₅₀ (letalna koncentracija) definisana je kao koncentracija jedinjenja koja dovodi do smrti 50% račića. Svi uzorci su urađeni u tri probe.

3.6.3. DPPH test (antioksidativna aktivnost)

Aktivnost neutralisanja 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil radikala određena je *Blois* metodom⁷⁰. Komercijalno dostupan slobodni radikal DPPH rastvoren je u metanolu (koncentracija rastvora $6,58 \cdot 10^{-5}$ mol/dm³), dok su ispitivane supstance rastvorene u DMSO. Po 50 μL rastvora ispitivanih supstanci, u koncentracionom opsegu od 10 do 0,02 mg/mL, dodato je u bunarčiće mikrotitracione ploče sa 96 bunarčića (kontrolna proba je sadržala 50 μL DMSO) i svakom uzorku dodato je po 100 μL rastvora DPPH. Nakon inkubacije, u mraku na sobnoj temperaturi u periodu od 30 min,

izmerena je apsorbanca na 517 nm. Sva merenja su izvršna u triplicatu i antioksidativna aktivnost ispitivanih jedinjenja izračunata je prema sledećoj jednačini:

$$\text{aktivnost neutralisanja (\%)} = 100 \cdot \frac{(A_{\text{kontrola}} - (A_{\text{uzorak}} - A_0))}{A_{\text{kontrola}}};$$

gde A_{kontrola} i A_{uzorak} redom predstavljaju apsorbance DPPH u kontrolnom rastvoru i sa ispitivanim jedinjenjem, dok se A_0 odnosi na apsorbanču rastvora jedinjenja (usled njegove obojenosti).

IC₅₀ (inhibitorna koncentracija) definisana je kao antioksidativna koncentracija potrebna da smanji količinu početnog DPPH radikala za 50% i izračunata je na osnovu grafika zavisnosti antioksidativne aktivnosti od koncentracije ispitivanih jedinjenja. Askorbinska kiselina (u koncentracionom opsegu od 50 do 500 µg/mL) korišćena je kao pozitivna kontrola.

3.6.4. Citotoksična aktivnost

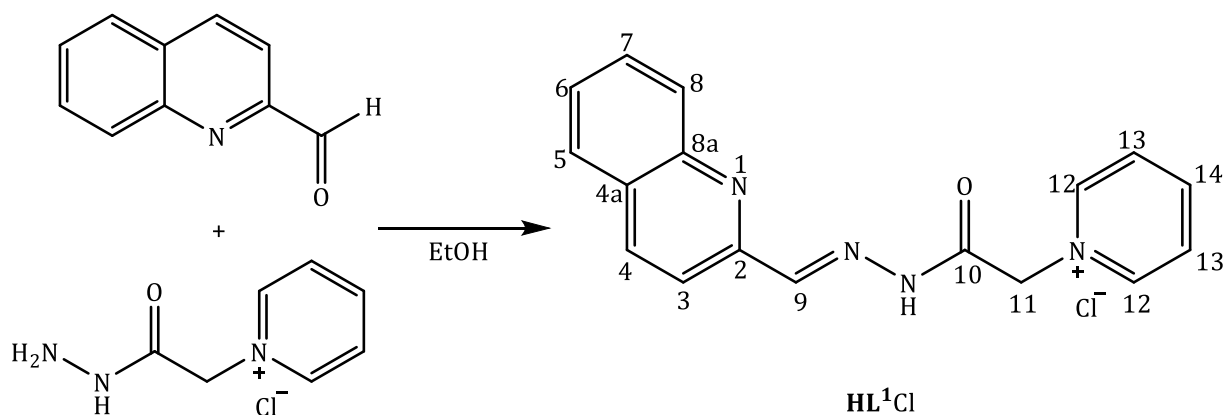
Citotoksična aktivnost kompleksa i njihovih prekursora ispitivana je na pet humanih tumorskih ćelija: ćelijama cervikalnog adenokarcinoma (HeLa), ćelijama melanoma (A375), ćelijama adenokarcinoma dojke (MCF7), ćelijama adenokarcinoma prostate (PC-3) i ćelijama karcinoma pluća (A549), kao i na normalnim humanim ćelijama keratinocita (HaCaT). Navedene kulture ćelija su iz kolekcije ćelijskih linija Instituta za Onkologiju i Radiologiju Srbije, Odeljenja za eksperimentalnu onkologiju. Osnovni rastvor ispitivanih jedinjenja napravljen je u DMSO, koncentracije 10 mM, sa izuzetkom kompleksa Cu(II) čija je koncentracija bila 7,5 mM. Ćelije su prebačene u RPMI-1640 medijum sa 10% fetalnog goveđeg seruma, 2 mM L-glutaminom i rastvorom smeše penicilina i streptomocina (100 U/mL penicilina i 0,1 mg/mL streptomocina). HeLa (3000 ćelija po bunarčiću), MCF7 (7000 ćelija po bunarčiću), PC-3 (5000 ćelija po bunarčiću), A549 (5000 ćelija po bunarčiću), i HaCaT (7000 ćelija po bunarčiću) ćelije zasejane su na mikrotitracionu ploču sa 96 bunarčića i nakon 20 h tretirane kompleksima i njihovim prekursorima (ispitano je pet koncentracija rastućeg trenda u opsegu 12,5 – 200 µM). Nutritivni medijum dodat je u kontrolne uzorke ćelija. Ćelijske kulture inkubirane su sa jedinjenjima tokom 72 h. Citotoksični efekti testiranih jedinjenja određeni su korišćenjem MTT tehnike na osnovu *Mosmann* metode ⁷¹, koja je modifikovana od strane *Ohno* i *Abe* ⁷². MTT test predstavlja kolorimetrijski test kojim se određuje sposobnost živih ćelija da izvrše redukciju tetrazolijum soli (MTT), žute boje, u formazanski percipitat, tamno crvene boje. Nastali formazan apsorbuje svetlost u vidljivom delu spektra (maksimum apsorpcije oko 570 nm). IC₅₀ (inhibitorna

koncentracija) definisana je kao koncentracija jedinjenja koja smanjuje vijabilnost ćelija (sposobnost za preživljavanje) za 50 %. Hemoterapeutski lek cisplatin korišćen je kao pozitivna kontrola.

4. REZULTATI I DISKUSIJA

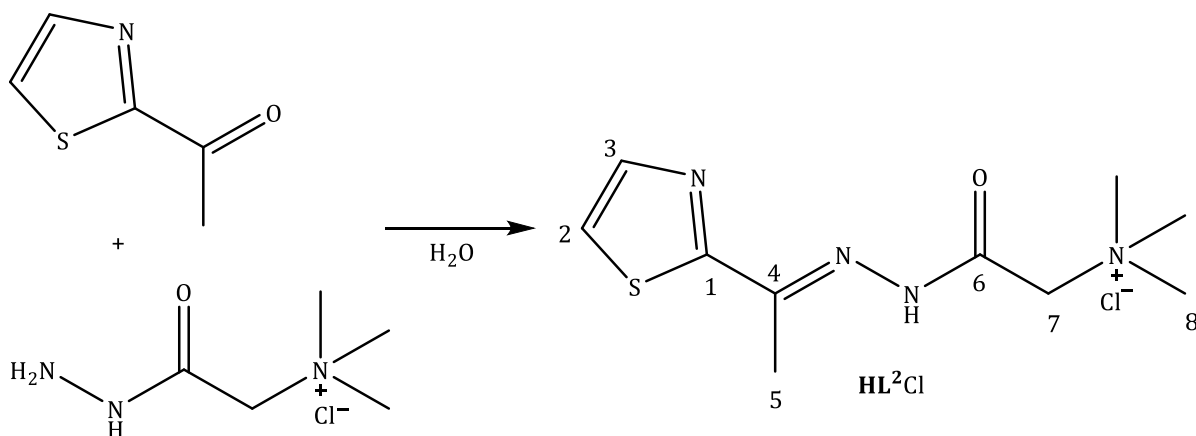
4.1. Sinteze

Ligand **HL¹Cl**, (*E*)-1-(okso-2-(hinolin-2-ilmetilen)hidrazinil)etil)piridin-1-ijum hlorid, dobijen je u kondenzacionoj reakciji 2-hinolinkarboksaldehida i Žirarovog P reagensa u molskom odnosu 1 : 1 u etanolu (**Shema 1**). Karakterizacija proizvoda urađena je elementalnom analizom, IC, ¹H i ¹³C NMR spektroskopijom.



Shema 1. Sinteza liganda **HL¹Cl**.

U kondenzacionoj reakciji 2-acetiltiazola i Žirarovog T reagensa u vodi, u molskom odnosu 1 : 1, dobijen je ligand **HL²Cl**, *N,N,N*-trimetil-2-okso-2-(2-(1-(tiazol-2-il)etiliden)hidrazinil)-etan-1-aminijum hlorid (**Shema 2**). Ligand je dobijen kao smeša *E*- i *Z*-izomera (1 : 1). Proizvod je okarakterisan elementalnom analizom, IC, ¹H i ¹³C NMR spektroskopijom.



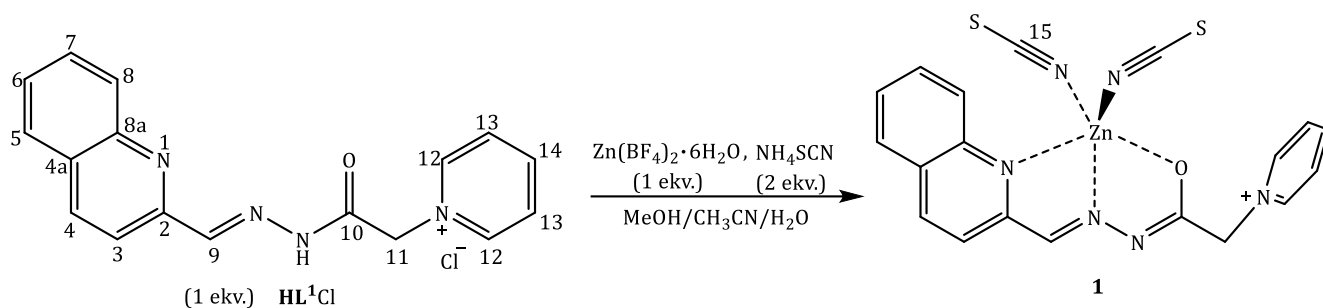
Shema 2. Sinteza liganda **HL²Cl**.

Mononuklearni izotiocijanatni kompleks Zn(II) (**1**), [ZnL¹(NCS)₂], dobijen je u reakciji liganda **HL**¹Cl, Zn(BF₄)₂·6H₂O i NH₄SCN u molskom odnosu 1 : 1 : 2 u smeši rastvarača metanol/acetoni-tril/voda (**Shema 3**).

Na osnovu rezultata IC spektroskopije potvrđeno je da se ligand **HL**¹Cl koordinuje u deprotonovanom α -oksiiazinskom obliku. Nova traka na 1518 cm⁻¹ u spektru kompleksa Zn(II), koja odgovara $\nu(-O-C=N)$ odnosno vibraciji deprotovane hidrazonske grupe, javlja se umesto trake karbonilne grupe na 1695 cm⁻¹ u nekoordinovanom hidrazidu **HL**¹Cl. Takođe, uočava se jaka traka na 2075 cm⁻¹ koja potiče od vibracija koordinovanih tiocijanatnih jona.

Nedostajanje signala protona NH iz hidrazida u ¹H NMR spektru kompleksa, ukazuje na to da se ligand koordinuje u deprotonovanom cviterjonskom obliku. Koordinovanje azometinskog azota u kompleksu Zn(II) može se potvrditi pomeranjem signala C9-H sa 8,32 ppm (spektar **HL**¹Cl) na 8,56 ppm (spektar kompleksa). Signal karbonilnog ugljenika (C10) pomeren je ka nižem polju sa 167,43 ppm u spektru **HL**¹Cl, na 175,20 ppm u spektru kompleksa, usled koordinovanja atoma kiseonika iz karbonilne grupe. Koordinovanje azometinskog azota dovodi i do pomeranje signala atoma ugljenika (C9) ka višem polju sa 146,05 ppm u spektru **HL**¹Cl, na 144,00 ppm u spektru kompleksa. Koordinovanje hinolinskog azota uzrokuje pomeranje signala atoma C2 ka višem polju sa 153,33 ppm (spektar **HL**¹Cl) na 149,41 ppm (spektar kompleksa). U ¹³C NMR spektru kompleksa Zn(II) uočava se signal atoma ugljenika iz koordinovanih SCN⁻ jona na 134,73 ppm.

Stabilnost kompleksa ispitana je UV-Vis spektroskopijom i merenjem molarne provodljivosti u sveže pripremljenom DMSO rastvoru i nakon 24 h (**Slika P1**). Nije uočeno značajno pomeranje spektra pri upoređivanju spektara sveže pripremljenog rastvora i rastvora ostavljenog preko noći. Niska vrednost molarne provodljivosti ukazuje na to da se rastvor kompleksa ponaša kao rastvor neelektrolita što podržava zaključak, dobijen na osnovu NMR i UV-Vis spektara, da ne dolazi do strukturnih promena u rastvoru.



Shema 3. Sinteza kompleksa **1** ($[\text{ZnL}^1(\text{NCS})_2]$).

U reakcijama liganda HL^2Cl sa solima metala $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ / $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ / $\text{Zn}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ i NaN_3 u molskom odnosu 1 : 1 : 4 u metanolu, dobijeni su sledeći kompleksi: mononuklearni kompleks $\text{Cu}(\text{II})$ (**2**), $[\text{CuL}^2(\text{N}_3)(\text{CH}_3\text{OH})]\text{BF}_4$, dinuklearni kompleks $\text{Mn}(\text{II})$ (**3**), $[\text{Mn}_2\text{L}^2_2(\mu\text{-}1,1\text{-N}_3)_2(\text{N}_3)_2] \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$ i mononuklearni kompleks $\text{Zn}(\text{II})$ (**4**), $[\text{ZnL}^2(\text{N}_3)_2]$ (**Shema 4**). Hidrazonski ligand je u pomenuta tri kompleksa koordinovan u deprotonovanom formalno neutralnom cviterjonskom obliku preko NNO donorskog seta atoma.

IC spektroskopijom potvrđeno je da se ligand HL^2Cl koordinuje u deprotonovanom obliku, imajući u vidu gubitak trake koja potiče od vibracija N–H veze (na 2955 cm^{-1} u spektru HL^2Cl) u sva tri spektra kompleksa ⁷³. Prisustvo trake na 3050 cm^{-1} u spektru kompleksa **2** (**Slika P17**) i široke trake na 3388 cm^{-1} u spektru kompleksa **3** (**Slika P18**), ukazuje na koordinovanje metanola ($\nu(\text{O-H})$ veze) u slučaju kompleksa **2** i prisustva metanola u kristalnoj strukturi kompleksa **3**. Jaka traka na 2047 cm^{-1} , 2042 cm^{-1} i 2057 cm^{-1} potiče od koordinovanog jona N_3^- u kompleksima **2**, **3** i **4** (**Slike P19**), redom. U slučaju kompleksa **3** dodatna slaba traka na 2111 cm^{-1} pripisana je mostnom azido ligandu. Umesto $\nu(\text{C=O})$ trake na 1701 cm^{-1} , uočenoj u spektru liganda HL^2Cl , pojavljuju se nove trake na 1698 cm^{-1} , 1688 cm^{-1} i 1690 cm^{-1} redom u spektrima kompleksa **2**, **3** i **4**. Ove trake javljaju se usled $\nu(-\text{O-C=N})$ vibracija deprotonovanih hidrazidskih jedinica. Koordinacija azometinskog atoma azota dovodi do pomeranja $\nu(\text{C=N})$ trake sa 1612 cm^{-1} (spektar liganda HL^2Cl) na 1604 cm^{-1} , 1595 cm^{-1} i 1600 cm^{-1} redom u spektrima kompleksa **2**, **3** i **4**.

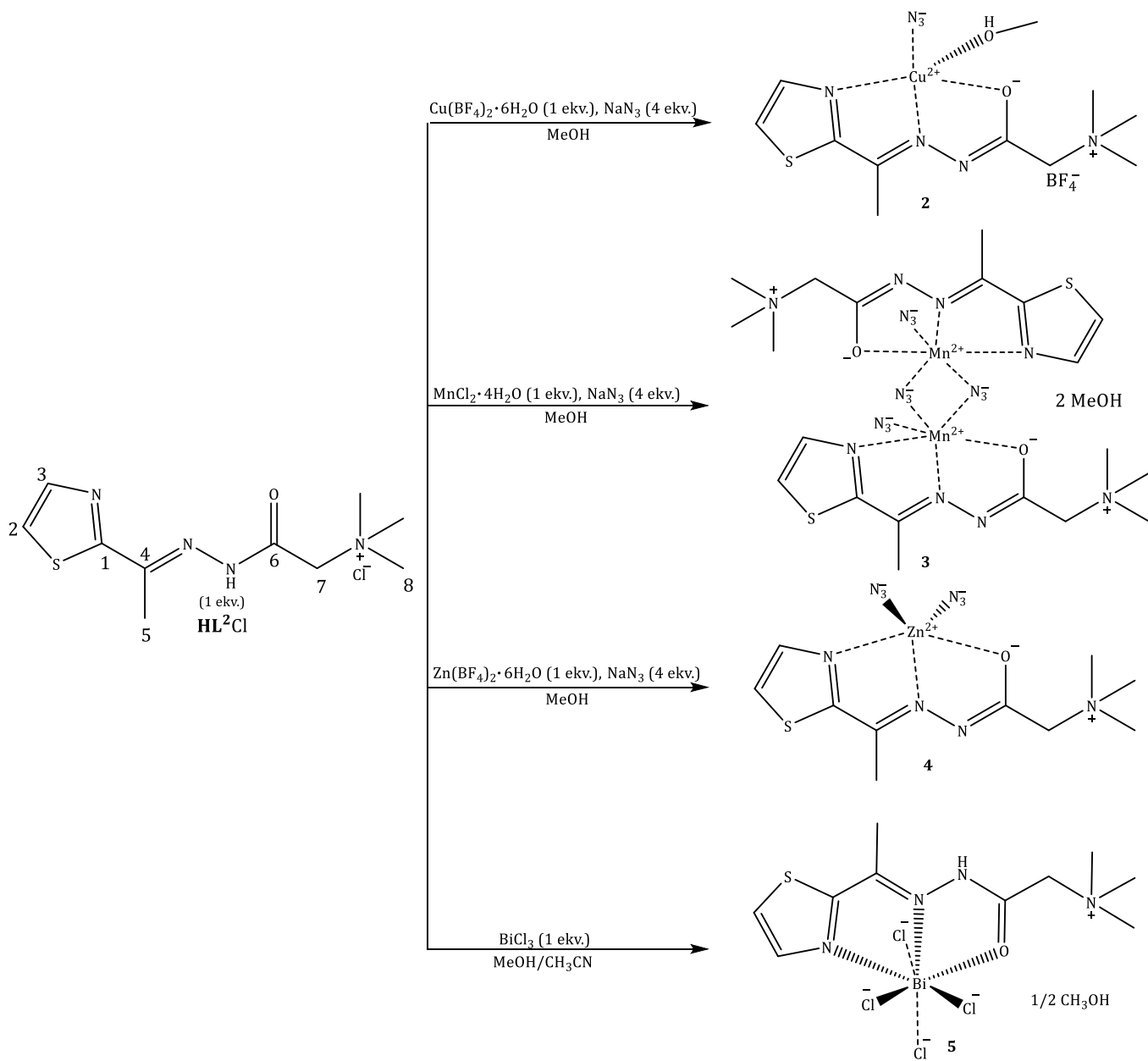
Signal koji potiče od NH protona iz hidrazida liganda HL^2Cl na $11,86\text{ ppm}$ nije prisutan u ^1H NMR spektru kompleksa **4** (**Slika P20**), ukazujući na to da je ligand koordinovan u deprotonovanom cviterjonskom obliku. Koordinacija atoma azota iz tiazola u kompleksu $\text{Zn}(\text{II})$ jona potvrđena je pomeranjem signala ka nižem polju sa $7,93\text{ ppm}$ u spektru HL^2Cl na $8,04\text{ ppm}$ u

spektru kompleksa Zn(II). Usled koordinovanja karbonilnog atoma kiseonika, signal karbonilnog ugljenika (C6) pomeren je ka nižem polju sa 167,04 ppm u spektru **HL**²Cl (**Slika P9**) na 171,59 ppm u spektru kompleksa **4** (**Slika P21**). Pomeranje signala azometinskog atoma ugljenika (C4) ka nižem polju sa 146,98 ppm u spektru **HL**²Cl na 147,32 ppm u spektru kompleksa Zn(II), ukazuje na koordinovanje azometinskog atoma azota. Koordinovanje tiazolnog atoma azota takođe dovodi do pomeranje signala C3 atoma ka višem polju sa 143,94 ppm (spektar **HL**²Cl) na 143,44 ppm (spektar kompleksa **4**).

Reakcijom smeše izomera liganda **HL**²Cl sa BiCl₃ u molarnom odnosu 1 : 1 u smeši rastvarača metanol/acetonitril dolazi do formiranja mononuklearnog kompleksa Bi(III) (**5**) sastava [Bi**HL**²Cl₄] \cdot 1/2CH₃OH (**Shema 4**). U kompleksu, koordinovani ligand se nalazi u (*E*)-konformaciji.

U spektru kompleksa **5**, traka koja odgovara vibraciji koordinovane karbonilne grupe pojavljuje se na 1656 cm⁻¹ umesto one u nekoordinovanoj formi liganda **HL**²Cl na 1701 cm⁻¹. Koordinovanje azometinskog atoma azota dovodi do batohromnog pomeraja ν (C=N) vibracije sa 1550 cm⁻¹ u spektru **HL**²Cl na 1529 cm⁻¹ u spektru kompleksa Bi(III). Koordinovanje tiazolnog atoma azota dovodi do pomeranja trake na 1486 cm⁻¹ u spektru **HL**²Cl na 1475 cm⁻¹ u spektru kompleksa **5**.

Kompleks **5** nije stabilan u rastvoru DMSO. Pojavljivanje serije signala u ¹H NMR spektru kompleksa Bi(III) u rastvoru DMSO-*d*₆ ukazuje na nestabilnost kompleksa i supstituciju koordinovanog liganda **HL**²Cl molekulima DMSO. Do sličnog mehanizma dolazi i u rastvorima D₂O i metanola-*d*₄, dok se u nepolarnijim rastvaračima ovaj kompleks ne rastvara.



Shema 4. Sinteza kompleksa 2-5.

4.2. Opis kristalnih struktura

Ligand **L**¹ sa jonom Zn(II) formira mononuklearni kompleks (**1**, [Zn**L**¹(NCS)₂]). Ligand je za jon koordinovan u deprotonovanom cviterjonskom obliku preko hinolinskog i azometinskog atoma azota i enolatnog atoma kiseonika. Kompleks **1** kristališe u trikliničnom kristalnom sistemu, *P*-1 prostorne grupe.

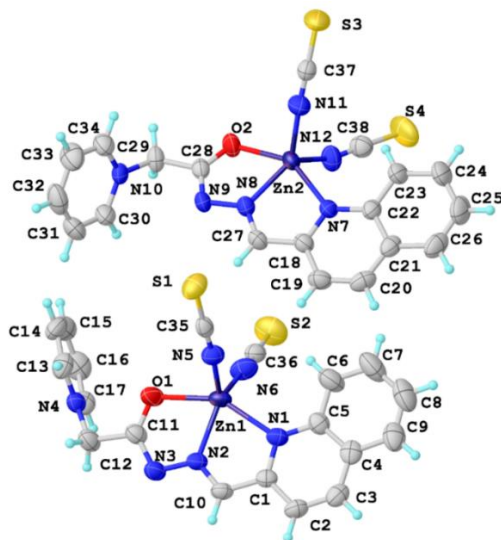
Joni Cu(II), Mn(II), Zn(II) i Bi(III) sa ligandom **HL**²Cl formiraju mononuklearne komplekse [Cu**L**²(N₃)(CH₃OH)]BF₄ (**2**), [Zn**L**²(N₃)₂] (**4**) i [Bi**HL**²Cl₄]·1/2CH₃OH (**5**) i dinuklearni kompleks [Mn₂**L**²₂(μ-_{1,1}-N₃)₂(N₃)₂]·2CH₃OH (**3**). Ligand **HL**²Cl je u kompleksima **2**, **3** i **4** koordinovan u cviterjonskom obliku kao tridentatni ligand preko tiazolnog i iminskog atoma azota i enolatnog atoma kiseonika, dok se u strukturi kompleksa **5** nalazi u protonovanom obliku. Kompleksi **2** i **4** kristališu u monokliničnom kristalnom sistemu 14. kristalne grupe (*P*2₁/*n* i *P*2₁/*c* prostorne grupe, redom) dok kompleks **3** kristališe u trikličnom kristalnom sistemu 2. kristalne grupe (*P*-1 prostorna grupa). Kompleks **5** kristališe u monokliničnoj *C*2/*c* prostornoj grupi.

4.2.1. Rendgenska strukturalna analiza kompleksa **1**

Kompleks **1** kristališe kao dva nezavisna molekula u asimetričnoj jediničnoj ćeliji triklinične *P*-1 prostorne grupe. Dva molekula, prikazana na **Slici 21**, razlikuju se u konformaciji liganda, ali poseduju istu koordinacionu geometriju (**Tabela 13**). U oba molekula geometrija oko jona Zn(II) se može opisati kao deformisana trigonalna bipiramida, sa dva NCS⁻ i jednim atomom azota iz ONN helatnog sistema u ekvatorijalnoj ravni, i *trans* atomima azota i kiseonika u apikalnim pozicijama. U oba slučaja koordinovani cviterjonski ligand **L**¹ formira dva petočlana helatna prstena koja su praktično koplanarna sa hinolinskom jedinicom, izuzimajući neznatnu devijaciju atoma kiseonika od ravni (devijacija od 0,15 Å i 0,27 Å redom za atome O1 i O2). Zapravo, ovaj helatni sistem prilično je uobičajen u CSD, sa 176 primera (verzija iz avgusta 2019. godine), od čega 63 predstavljaju primere sa koordinacionim brojem 5, dok tri sadrže NCS⁻ kao kontra jon i istu prostornu geometriju deformisane trigonalne bipiramide (CSD refkodoviⁱⁱⁱ: MIJNEB²⁰, OMOCOK⁷⁴, HOPHEC⁷⁵, **Slika 23**). Terminalna piridinijska grupa liganda **L**¹ je u oba slučaja

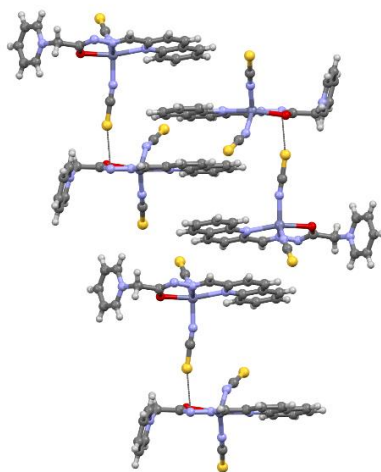
ⁱⁱⁱ Svaki unos u kembričku kristalografsku bazu podataka ima jedinstveni identifikacioni kod poznat kao refkod (eng. *refcode*), koji sadrži šest slova.

perpendikularna u odnosu na ostatak skeleta liganda, sa značajno različitim orijentacijama u oba molekula (+86° i -89°, redom).



Slika 21. Molekulska struktura dva nezavisna molekula u kristalnoj strukturi kompleksa **1**, sa asignacijom atoma i termalnim elipsoidima koji su prikazani sa 50% verovatnoće.

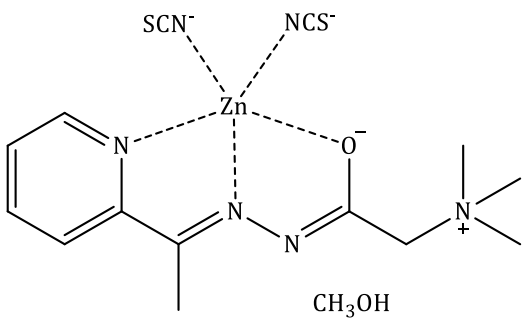
Najznačajniji aspekt kristalnog pakovanja je prisustvo S \cdots N halkogene veze ⁷⁶ koja povezuje terminalni tiocijanatni anjon jednog nezavisnog molekula sa iminskim azotom drugog nezavisnog molekula (S1 \cdots N9 = 3,182(5)Å). Inače, *stacking* interakcije, posebno između hinolinskih prstenova, predstavljaju predominantan vid interakcija između ova dva molekula (**Slika 22**).



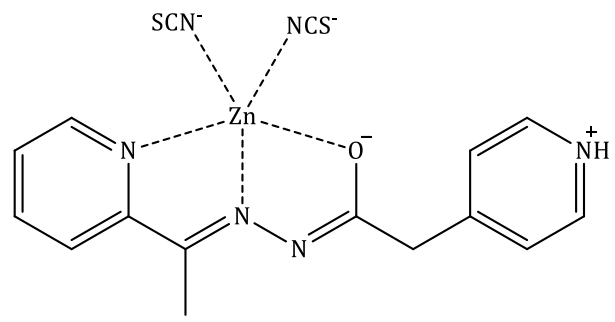
Slika 22. Prostorno pakovanje kompleksa **1**, sa prikazanim halkogenim vezama (tačkasto obeležene) i hinolinskim *stacking* interakcijama.

Tabela 13. Poređenje koordinacione geometrije oko metala dva nezavisna molekula u kompleksu **1**.

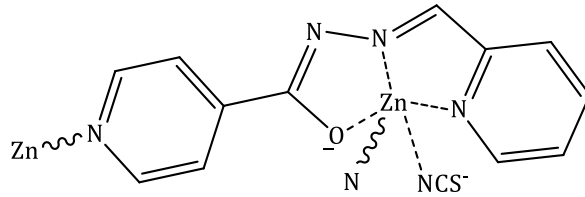
	Dužina/Å		Dužina /Å
Zn1-O1	2,190(3)	Zn2-O2	2,201(2)
Zn1-N1	2,224(3)	Zn2-N7	2,255(2)
Zn1-N2	2,043(3)	Zn2-N8	2,039(3)
Zn1-N5	1,980(3)	Zn2-N11	1,955(3)
Zn1-N6	1,955(3)	Zn2-N12	1,979(3)
	Ugao/°		Ugao /°
O1-Zn1-N1	150,03(10)	O2-Zn2-N7	148,36(9)
N2-Zn1-O1	73,95(10)	N8-Zn2-O2	73,49(10)
N2-Zn1-N ¹	76,13(10)	N8-Zn2-N7	75,75(10)
N5-Zn1-O1	95,54(12)	N11-Zn2-O2	99,54(12)
N5-Zn1-N1	102,00(11)	N11-Zn2-N7	103,52(12)
N5-Zn1-N2	122,86(12)	N11-Zn2-N8	123,65(12)
N6-Zn1-O1	95,08(13)	N11-Zn2-N12	105,43(14)
N6-Zn1-N1	102,20(12)	N12-Zn2-O2	96,13(11)
N6-Zn1-N2	128,51(13)	N12-Zn2-N7	98,27(11)
N6-Zn1-N5	108,01(13)	N12-Zn2-N8	130,74(13)
C11-O1-Zn1	109,6(2)	C28-O2-Zn2	109,1(2)
C1-N1-Zn1	111,3(2)	C18-N7-Zn2	110,9(2)
C5-N1-Zn1	129,4(2)	C22-N7-Zn2	129,8(2)
N3-N2-Zn1	120,10(19)	N9-N8-Zn2	120,4(2)
C10-N2-Zn1	119,2(2)	C27-N8-Zn2	119,3(2)
C325-N5-Zn1	169,7(3)	C37-N11-Zn2	167,5(3)
C36-N6-Zn1	174,7(3)	C38-N12-Zn2	154,6(3)



CSD refkod: MIJNEB



CSD refkod: OMOCOK



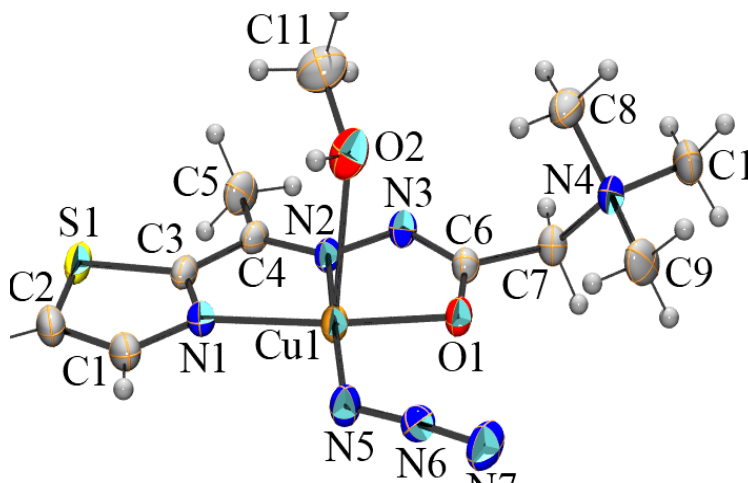
CSD refkod: HOPHEC

Slika 23. Prikaz struktura CSD refkodova: MIJNEB, OMOCOK i HOPHEC.

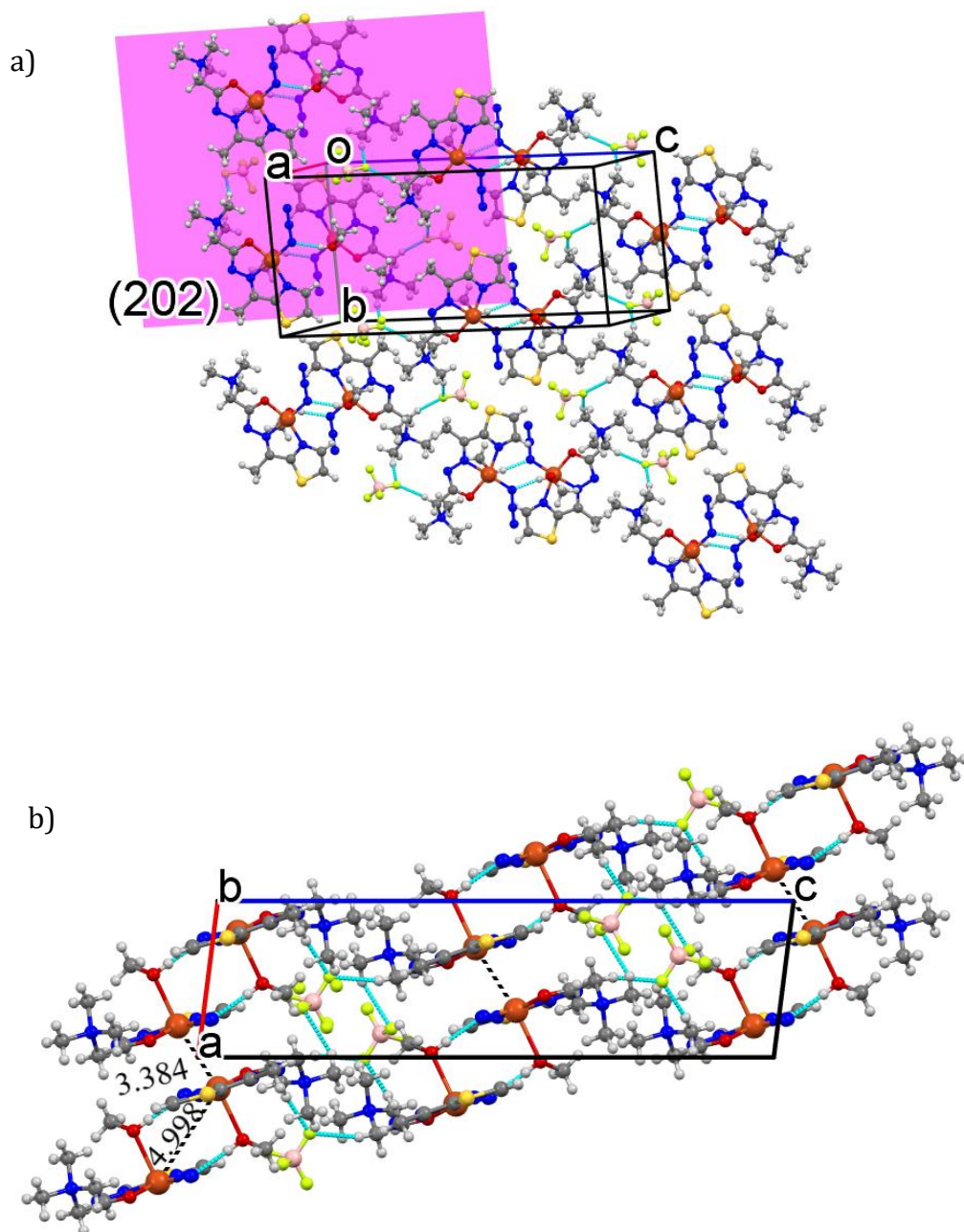
4.2.2. Rendgenska strukturna analiza kompleksa 2

Asimetrična jedinična ćelija kompleksa **2** sastoji se od kompleksnog katjona $[\text{CuL}^2(\text{N}_3)(\text{CH}_3\text{OH})]^+$ i anjona BF_4^- . Molekulska struktura kompleksnog katjona $[\text{CuL}^2(\text{N}_3)(\text{CH}_3\text{OH})]^+$ sa asigniranim atomima prikazana je na **Slici 24**. Odabrane dužine veza i uglovi dati su u **Tabeli 14**. Jon Cu(II) je pentakoordinovan, pri čemu sa NNO donorskim setom atoma liganda L^2 i jednim atomom azota (N5) iz azido liganda formira ravan, dok se u apikalnom položaju nalazi atom kiseonika (O2) iz molekula metanola. Distorzija u pentakoordinovanim sistemima se uglavnom opisuje indeksom trigonalnosti $\tau = (\beta - \alpha) / 60$, gde je β najveći ugao oko metalnog jona, a α drugi po veličini ⁷⁷. Parametar τ iznosi 0 za geometriju pravilne kvadratne piramide, a 1 za pravilnu trigonalnu bipiramidu. Geometrija oko jona Cu(II) može se opisati kao deformisana kvadratno-piramidalna, na šta ukazuje vrednost parametra τ koji iznosi 0,26. Najveći uglovi oko jona metala su N5–Cu1–N2 i O1–Cu1–N1 i iznose redom 174,8(1)° i 159,05(9)°. Jon Cu(II) se nalazi na položaju koji je udaljen 0,1038(4) Å od ravni koju formiraju atomi N1, N2, O1 i N5, a prema apikalno postavljenom atomu kiseonika (O2). Diedarski ugao od skoro 5,0° između dva petočlana helatna prstena (Cu–N–C–C–N i Cu–N–N–C–O) ukazuje na prirodu sistema između metala i liganda koja nije koplanarna. Dužine veza Cu–N_{Ar}, Cu–N_{imin} i Cu–O_{enolat} koje u kompleksu **2** redom iznose 2,048(2) Å, 1,928(2) Å i 1,970(2) Å uporedive su sa onim izmerenim u strukturno sličnim kompleksima $[\text{CuL}^3\text{Cl}(\text{BF}_4)]$, $[\text{CuL}^3\text{Cl}(\text{NO}_3)]$ i $[\text{CuL}^3\text{Cl}(\text{ClO}_4)]$ (L^3 = kondenzacioni proizvod 2-acetilpiridina i trimetilamonijumacetohidrazid-hlorida) deformisane kvadratno-piramidalne geometrije kojima se u apikalnim položajima nalaze slabo koordinovani ligandi BF_4^- , NO_3^- i ClO_4^- za jon Cu(II) ^{21,22}. Dužina aksijalne veze Cu1–O2 u kompleksu **2** manja je od dužine aksijalnih veza Cu---F(BF_4^-), Cu---O(NO_3^-) i Cu---O(ClO_4^-) (dužine veza redom iznose 2,581(4) Å, 2,607(2) Å i 2,73(1) Å) u kompleksima $[\text{CuL}^3\text{Cl}(\text{BF}_4)]$ ²², $[\text{CuL}^3\text{Cl}(\text{NO}_3)]$ ²² i $[\text{CuL}^3\text{Cl}(\text{ClO}_4)]$ ^{21,22}, redom (**Slika 26**). U kristalima kompleksa **2**, kompleksni katjoni formiraju vodonično vezane dimere na položajima 1/2 1/2 0 i 0 0 1/2 preko intermolekulske O2–H2A...N5 vodonične veze (**Tabela 15, Slika 25**). Kontra anjon (BF_4^-) kroz intermolekularnu C–H...F vodoničnu vezu posreduje u pakovanju vodonično vezanih dimera u slojeve paralelne sa (202) ravni rešetke (**Tabela 15, Slika 25a**) i potpomaže povezivanje susednih slojeva putem C–H...F vodoničnih veza (**Tabela 15, Slika 25b**). Rastojanje u vodonično vezanim dimerima između Cu1...Cu1^a (a = 1 – x, 1 – y, – z), koje iznosi 4,9983(7) Å, veće je od onog izmerenog

u pseudo-dimerskim strukturama kompleksa $[\text{CuL}^3\text{Cl}(\text{BF}_4)]$, $[\text{CuL}^3\text{Cl}(\text{NO}_3)]$ i $[\text{CuL}^3\text{Cl}(\text{ClO}_4)]$ (3,5793–3,7973 Å) ^{21,22}. Međutim, u kristalnoj strukturi kompleksa **2**, najkraće rastojanje između $\text{Cu}\cdots\text{Cu}^b$ ($b = -x, 1-y, -z$), koje iznosi 3,384 Å, zapaženo je između jona Cu(II) koji pripadaju susednim (202) slojevima (**Slika 25b**).



Slika 24. ORTEP prikaz katjona $[\text{Cu}(\text{L}^2)(\text{N}_3)(\text{CH}_3\text{OH})]^+$ iz kompleksa **2**. Termalne elipsoide prikazane su sa 30% verovatnoće.



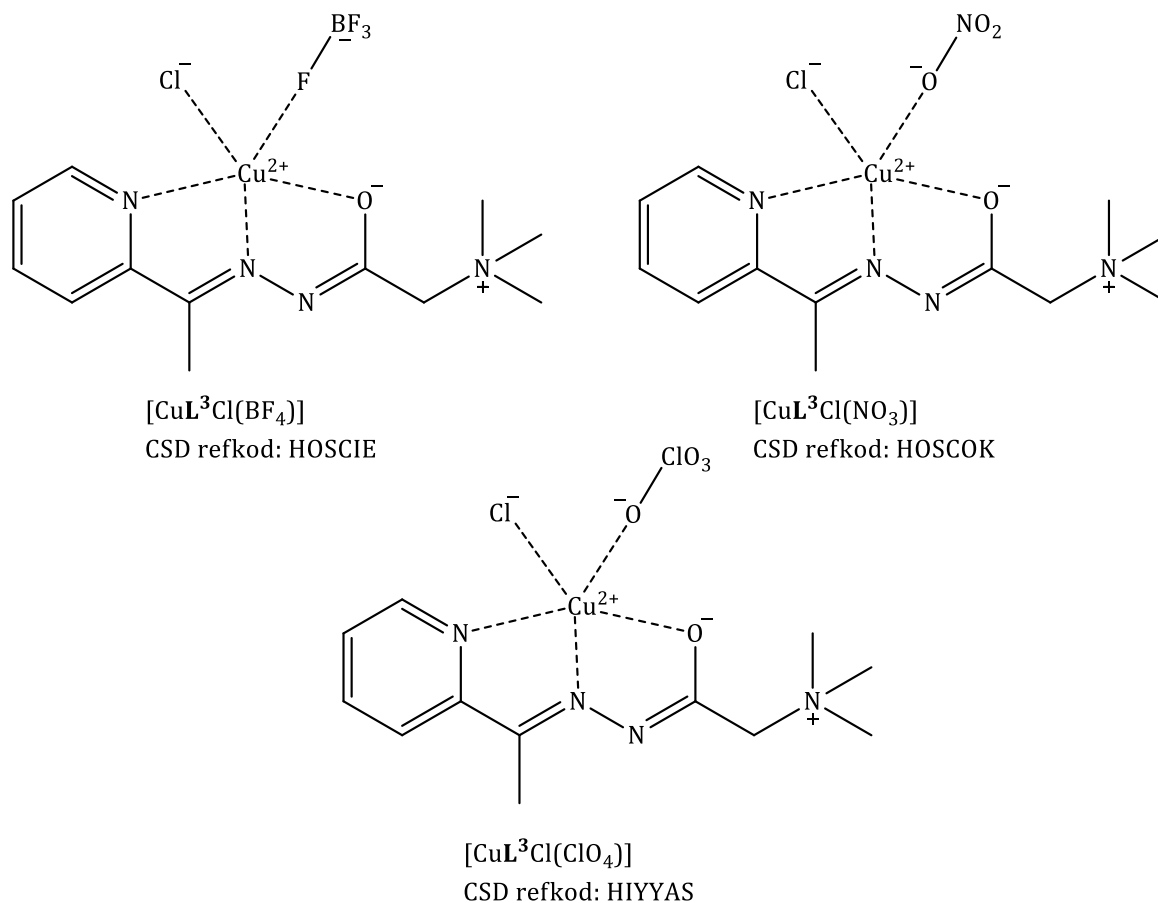
Slika 25. (a) Prikaz kristalnog pakovanja kompleksa **2** sa prikazanim vodonično vezanim dimerima međusobno umreženim intermolekulskim C–H...F vodoničnim vezama (isprekidane plave linije) u (202) slojeve (b) Prikaz susednih (202) slojeva povezanih preko intermolekulskih C–H...F vodoničnih veza. Razmatrane su samo intermolekulske vodonične veze koje uključuju glavnu komponentu neuređenog BF_4^- anjona.

Tabela 14. Odabrane dužine veza (Å) i uglovi (°) u kompleksu [CuL²(N₃)(CH₃OH)]BF₄.

	Dužina/Å		Dužina /Å	
Cu1-N5	1,922(2)	N2-N3	1,377(3)	
Cu1-N2	1,928(2)	N5-N6	1,209(3)	
Cu1-O1	1,970(2)	N6-N7	1,131(3)	
Cu1-N1	2,048(2)	B1-F1A	1,351(9)	
Cu1-O2	2,533(2)	B1-F2A	1,430(1)	
O1-C6	1,276(3)	B1-F3A	1,380(1)	
N2-C4	1,298(3)	B1-F4A	1,320(1)	
N3-C6	1,321(3)	B1-F1B	1,370(2)	
		B1-F2B	1,240(2)	
		B1-F3B	1,260(2)	
		B1-F4B	1,390(2)	
	Ugao/°		Ugao /°	
N5-Cu1-O1	98,51(9)	N6-N5-Cu1	122,1(2)	
N2-Cu1-O1	79,33(8)	N7-N6-N5	176,2(3)	
N5-Cu1-N1	100,8(1)	F1A-B1-F4A	117,0(8)	
N2-Cu1-N1	80,73(9)	F1A-B1-F3A	106,2(7)	
O1-Cu1-O2	88,83(8)	F4A-B1-F3A	115,9(8)	
N1-Cu1-O2	95,92(8)	F1A-B1-F2A	108,0(6)	
N2-Cu1-O2	85,37(8)	F4A-B1-F2A	104,9(7)	
N5-Cu1-O2	99,34(9)	F3A-B1-F2A	103,7(7)	
N5-Cu1-N2	174,8(1)	F2B-B1-F1B	111,1(12)	
O1-Cu1-N1	159,05(9)	F3B-B1-F1B	110,2(13)	
		F1B-B1-F4B	102,9(10)	
		F2B-B1-F3B	111,6(15)	
		F2B-B1-F4B	120,9(12)	
		F3B-B1-F4B	99,3(18)	

Tabela 15. Parametri vodoničnih veze (Å, °) u kristalnoj strukturi kompleksa **2**.

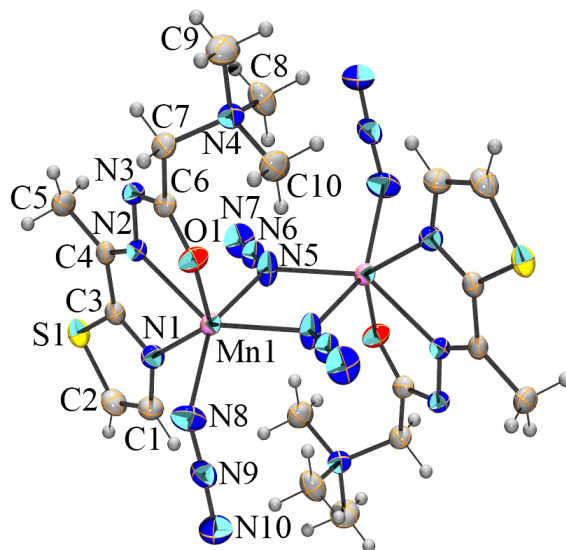
D-H...A	D-H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D-H...A (°)	Sim. kod na A
O2-H2A...N5	0,82	2,00	2,809(3)	170	1-x,1-y, -z
C7-H7A...F1A	0,97	2,35	3,288(11)	162	½ -x,- ½ +y, ½ -z
C9-H9A...F1A	0,96	2,29	3,220(10)	164	
C10-H10C...F2A	0,96	2,52	3,397(11)	152	-1+x, y, z
C2-H2...F2B	0,93	2,52	3,262(18)	137	1-x, 1-y, -z
C5-H5B...F3B	0,96	2,53	3,40(3)	151	x, -1+y, z
C7-H7A...F1B	0,97	2,31	3,28(3)	177	½ -x,-½+y, ½ -z
C9-H9A...F1B	0,96	2,54	3,41(3)	150	
Intra C5-H5A...N3	0,96	2,52	2,919(4)	105	
Intra C9-H9C...O1	0,96	2,28	2,930(4)	124	



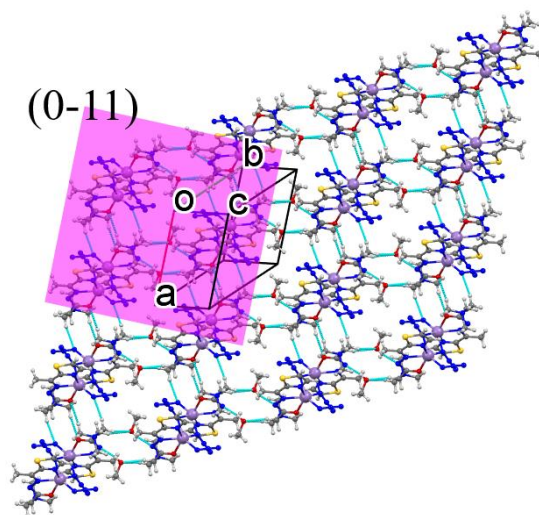
Slika 26. Prikaz struktura: [CuL³Cl(BF₄)], [CuL³Cl(NO₃)] i [CuL³Cl(ClO₄)].

4.2.3. Rendgenska strukturna analiza kompleksa 3

Kristalna struktura kompleksa **3** prikazuje centrosimetričan dinuklearni kompleks sa asimetričnom jediničnom ćelijom koja sadrži jedan centralni jon Mn(II), jedan ligand L^2 , dva azido anjona (jedan mostni i jedan terminalni) i jedan molekul rastvarača (metanola). Molekulska struktura $[Mn_2L^2_2(\mu-1,1-N_3)_2(N_3)_2]$ sa asigniranim atomima prikazana je na **Slici 27**. Odabrane dužine veza i uglovi dati su u **Tabeli 16**. Jon Mn(II) je heksakoordinovan sa tridentatnim ligandom L^2 preko N1, N2 i O1 atoma, dva atoma azota (N5 i N5^c, gde je $c = 1 - x, 1 - y, 1 - z$) iz mostnih jona azida, i jednim atomom azota (N8) iz terminalnog azido liganda. Poliedar oko jona Mn(II) može se opisati kao deformisana trigonalna prizma (TRP-6) sa uglom uvijanja Φ koji iznosi 14,19° (srednja vrednost), a koji je izračunat primenom metode 1 prikazane u Ref. ⁷⁸ za parove atoma N1N8, O1N2 i N5N5^c. Poređenjem sa oktaedarskim kompleksima Ni(II) $[Ni_2L^2_2(\mu-1,1-N_3)_2(N_3)_2] \cdot 2H_2O$ i $[Ni_2L^2_2(\mu-1,1-N_3)_2(N_3)_2] \cdot 4H_2O$ (**Slika 29**) koji sadrže isti ligand, kompleks $[Mn_2L^2_2(\mu-1,1-N_3)_2(N_3)_2] \cdot 2CH_3OH$ poseduje značajno duže veze M-N_{Ar} i M-N_{imin} (Mn-N_{Ar} 2,3668(19) Å, Ni-N_{Ar} 2,122(2)–2,126(3) Å; Mn-N_{imin} 2,2500(18) Å, Ni-N_{imin} 1,997(2)–2,017(3) Å; Mn-O_{enolat} 2,1879(16) Å i Ni-O_{enolat} 2,083(2)–2,140(2) Å), što ukazuje na slabiju koordinaciju liganda L^2 za jon Mn(II). Slično kao u odgovarajućim kompleksima Ni(II) ¹⁹, terminalni azido ligandi su koordinovani u *trans* položajima i u kompleksu **3**. Ugao veze N9–N8–Mn1 iznosi 137,7(2)° i ukazuje na savijenu koordinaciju terminalnih anjonskih liganada. Centralni prsten Mn₂N₂ je planaran i mostni ugao Mn–N_{azido(end-on)}–Mn^c iznosi 107,37(8)°, a rastojanje između Mn...Mn^c je 3,6031(6) Å. Dužina veze Mn–N_{azido(end-on)} pokazuje odstupanje od 0,0135 Å. U kristalima kompleksa **3**, dinuklearne kompleksne jedinice povezane su slabim intermolekulskim C–H...O_{enolat} i C–H...N_{azid} vodoničnim vezama ⁷⁹ u lance paralelne sa [100] pravcem. Dalje se lanci povezuju intermolekulskim vodoničnim vezama u slojeve paralelne sa (0 -1 1) ravni rešetke (**Tabela 17** i **Slika 28**). Intermolekulske vodonične veze, kojim se lanci prostorno povezuju, uključuju molekule rastvarača metanola koji služe kao donori (O2–H2A...N3) i akceptori (C7–H7B...O2 i C9–H9C...O2) vodoničnih veza. Najkraće rastojanje između centara ravnoteže 1,3-tiazolnih prstenova iznosi 4,6162(16) Å i može se uočiti između susednih (0 -1 1) slojeva.



Slika 27. ORTEP prikaz molekula kompleksa $[\text{Mn}_2\text{L}^2_2(\mu\text{-}1,1\text{-N}_3)_2(\text{N}_3)_2]$. Neoznačen deo molekula dobijen je operacijama simetrije $1-x$, $1-y$, $1-z$. Molekuli rastvarača CH_3OH su izostavljeni zbog preglednosti. Termalne elipsoide prikazane su sa 30% verovatnoće.



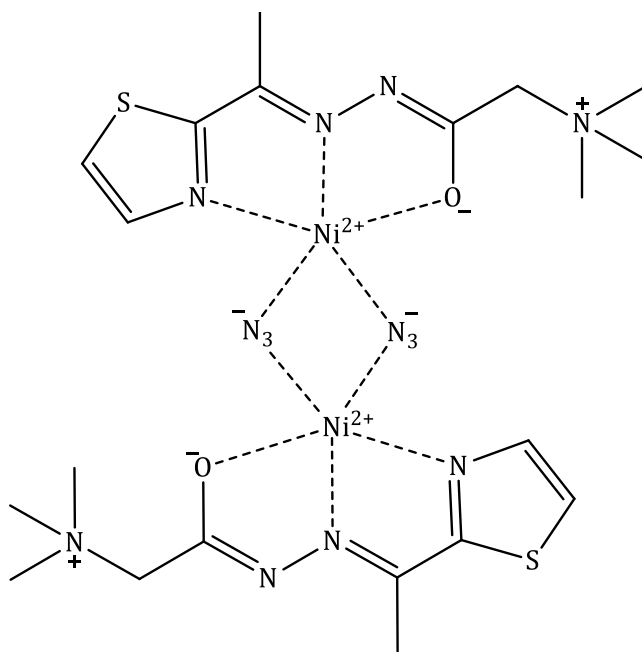
Slika 28. Grafički prikaz kristalnog pakovanja kompleksa **3** koji prikazuje lance paralelne sa $[100]$ pravcem i međusobno povezane intermolekulskim $\text{O-H}\cdots\text{N}$ i $\text{C-H}\cdots\text{O}$ vodoničnim vezama u $(0-11)$ slojeve.

Tabela 16. Izabrane dužine veza (Å) i uglovi (°) u kompleksu $[\text{Mn}_2\text{L}^2_2(\mu^{-1,1}\text{-N}_3)_2(\text{N}_3)_2]\cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$

Dužina/Å		Dužina /Å	
Mn1-N8	2,112(2)	N2-C4	1,288(3)
Mn1-O1	2,1879(16)	N2-N3	1,393(2)
Mn1-N5	2,229(2)	N3-C6	1,330(3)
Mn1-N5 [#]	2,2425(19)	N5-N6	1,193(3)
Mn1-N2	2,2500(18)	N6-N7	1,142(3)
Mn1-N1	2,3668(19)	N8-N9	1,169(3)
O1-C6	1,264(3)	N9-N10	1,149(4)
Ugao/°		Ugao /°	
N8-Mn1-O1	98,88(9)	O1-Mn1-N1	134,91(7)
N8-Mn1-N5	147,86(10)	N5-Mn1-N1	87,04(7)
O1-Mn1-N5	107,66(8)	N5 [#] -Mn1-N1	138,40(8)
N8-Mn1-N5 [#]	91,69(9)	N2-Mn1-N1	69,46(7)
O1-Mn1-N5 [#]	86,40(8)	N6-N5-Mn1	126,85(16)
N5-Mn1-N5 [#]	72,63(8)	N10-N9-N8	176,0(3)
N8-Mn1-N2	121,21(9)	N9-N8-Mn1	137,7(2)
O1-Mn1-N2	69,51(6)	N7-N6-N5	179,4(3)
N5-Mn1-N2	85,67(7)	Mn1-N5-Mn1 [#]	107,37(8)
N5 [#] -Mn1-N2	141,02(8)	N6-N5-Mn1 [#]	123,06(15)
N8-Mn1-N1	86,84(9)		

Tabela 17. Parametri vodoničnih veza (Å, °) u kristalnom pakovanju kompleksa $[\text{Mn}_2\text{L}^2_2(\mu\text{-}1,1\text{-N}_3)_2(\text{N}_3)_2] \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$.

D-H...A	D-H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D-H...A (°)	Sim. kod na A
O2-H2A...N3	0,82	2,03	2,835(3)	168	
C7-H7B...O2	0,97	2,40	3,298(4)	155	1-x, 2-y, 2-z
C9-H9B...N8	0,96	2,53	3,406(5)	151	-x, 1-y, 1-z
C9-H9C...O2	0,96	2,45	3,290(5)	147	1-x, 2-y, 2-z
C10-H10B...O1	0,96	2,55	3,491(4)	165	-x, 1-y, 1-z
Intra C5-H5A...N3	0,96	2,51	2,878(4)	103	
Intra C10-H10A...O1	0,96	2,37	2,978(4)	121	

a) $[\text{Ni}_2\text{L}^2_2(\mu\text{-}1,1\text{-N}_3)_2(\text{N}_3)_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

CSD refkod: CUTCEC

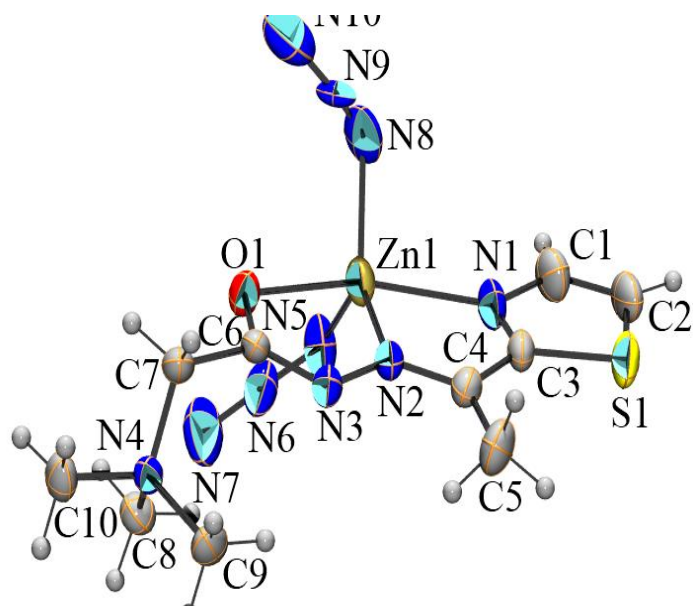
b) $[\text{Ni}_2\text{L}^2_2(\mu\text{-}1,1\text{-N}_3)_2(\text{N}_3)_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$

CSD refkod: CUTBUR

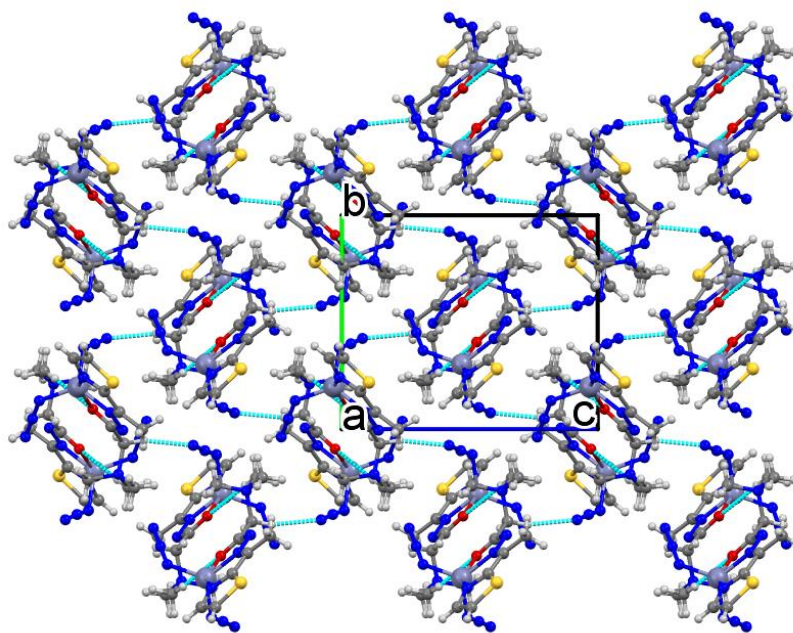
Slika 29. Prikaz struktura: $[\text{Ni}_2\text{L}^2_2(\mu\text{-}1,1\text{-N}_3)_2(\text{N}_3)_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ i $[\text{Ni}_2\text{L}^2_2(\mu\text{-}1,1\text{-N}_3)_2(\text{N}_3)_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

4.2.4. Rendgenska strukturna analiza kompleksa 4

Asimetrična jedinična ćelija kompleksa **4** sastoji se od neutralnog kompleksa $[\text{ZnL}^2(\text{N}_3)_2]$. Molekulska struktura $[\text{ZnL}^2(\text{N}_3)_2]$ sa asigniranim atomima data je na **Slici 30**. Odabrane dužine veza i uglovi dati su u **Tabeli 18**. U kompleksu $[\text{ZnL}^2(\text{N}_3)_2]$, jon Zn(II) je pentakoordinovan preko NNO donorskog seta atoma liganda L^2 i dva atoma azota (N5, N8) iz azido liganada. Izračunata τ vrednost iznosi 0,43 za $[\text{ZnL}^2(\text{N}_3)_2]$ i ukazuje na to da je geometrija oko jona Zn(II) skoro na pola puta između kvadratno-piramidalne i trigonalno-bipiramidalne. Najveći uglovi oko jona Zn(II) su N1–Zn1–O1 i N8–Zn1–N2 i njihove vrednosti su redom $149,06(12)^\circ$ i $123,30(18)^\circ$. U poređenju sa kompleksom **4**, drugi strukturno slični pentakoordinovani kompleksi Zn(II) koji sadrže heteroatomske hidrazone Žirarovog T reagensa i monodentatne ligande (N_3^- , NCO^- , NCS^- ili Cl^-) pokazuju donekle manji stepen trigonalne distorzije od idealne kvadratno-piramidalne geometrije. Na to ukazuju τ vrednosti koje se nalaze u opsegu 0,31–0,36^{18,20,80,81}. Diedarski ugao od skoro $4,0^\circ$ između dva petočlana helatna prstena (Zn–N–C–C–N i Zn–N–N–C–O) pokazuje da metal-ligand sistem u kompleksu **4** nije koplanaran. Dužine veza Zn–N_{Ar} i Zn–N_{imin} izmerene u kompleksu **4** iznose redom 2,209(3) i 2,064(3) Å i nalaze se redom u sledećim opsezima 2,206(6)–2,344(2) Å i 2,049(3)–2,088(6) Å, koji odgovaraju analognim vezama u sličnim kompleksima Zn(II) $[\text{ZnL}^2(\text{NCS})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ¹⁸, $[\text{ZnL}^3(\text{NCS})_2] \cdot 1/2\text{MeOH}$ ²⁰, $[\text{ZnL}^4(\text{N}_3)_2]$ ⁸¹, $[\text{ZnL}^4(\text{NCO})_2]$ ⁸¹ i $[\text{ZnL}^4(\text{N}_3)_{1.65}\text{Cl}_{0.35}]$ ⁸⁰ (L^4 = kondenzacioni proizvod 2-hinolinkarboksaldehida i trimetilamonijumacetohidrazid hlorida, **Slika 32**). Veza Zn–O_{enolat} je neznatno duža (2,230(2) Å) u poređenju sa opsegom 2,146(5)–2,222(2) Å koji odgovara dužinama veza u pomenutim analognim kompleksima Zn(II). Azido ligandi u kompleksu **4** koordinovani su za jon Zn(II) u savijenom modu; Zn–N–N uglovi iznose $122,5(3)^\circ$ i $122,7(5)^\circ$. U kristalima kompleksa **4**, molekuli kompleksa $[\text{ZnL}^2(\text{N}_3)_2]$ su samouređeni u supramolekulske slojeve paralelne sa ravni kristalne rešetke (1 0 0) putem slabih intermolekulskih C–H...N i C–H...O vodoničnih veza⁷⁹ (**Tabela 19** i **Slika 31**).



Slika 30. ORTEP prikaz kompleksa $[ZnL^2(N_3)_2]$. Termalne elipsoide prikazane su sa 30% verovatnoće.



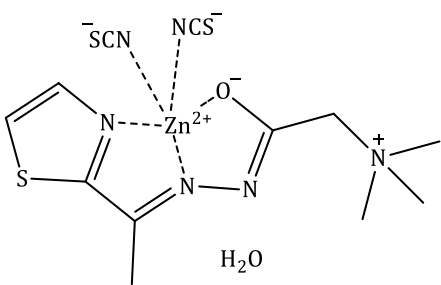
Slika 31. Prikaz kristalnog pakovanja kompleksa **4** prikazuje molekule kompleksa povezane intermolekulskim vodoničnim vezama C–H...N i C–H...O (plave isprekidane linije) u paralelne slojeve sa ravni kristalne rešetke (1 0 0). Molekuli kompleksa **4** formiraju dimere putem C–H...O vodoničnih veza.

Tabela 18. Odabrane dužine veza (Å) i uglovi (°) u kompleksu 4.

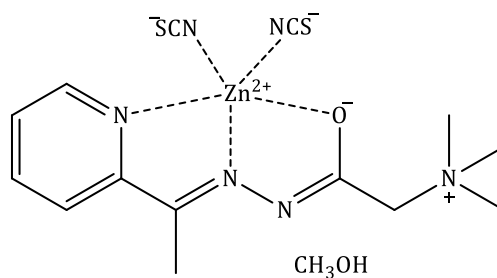
Dužina/Å		Dužina /Å	
Zn1-N5	1,965(4)	N2-N3	1,377(4)
Zn1-N8	2,019(6)	N5-N6	1,161(6)
Zn1-N2	2,064(3)	N6-N7	1,158(6)
Zn1-N1	2,209(3)	N8-N9	0,899(5)
Zn1-O1	2,230(2)	N9-N10	1,212(6)
N2-C4	1,304(4)	O1-C6	1,244(4)
N3-C6	1,323(4)		
Ugao/°		Ugao /°	
N5-Zn1-N8	115,1(2)	N8-Zn1-O1	97,18(16)
N5-Zn1-N2	121,42(17)	N2-Zn1-O1	73,08(10)
N8-Zn1-N2	123,30(18)	N1-Zn1-O1	149,06(12)
N5-Zn1-N1	102,84(15)	N6-N5-Zn1	122,5(3)
N8-Zn1-N1	96,46(17)	N7-N6-N5	178,5(6)
N2-Zn1-N1	76,21(13)	N9-N8-Zn1	122,7(5)
N5-Zn1-O1	96,26(14)	N8-N9-N10	169,2(7)

Tabela 19. Parametri vodoničnih veza (Å,°) za kompleks [ZnL²(N₃)₂].

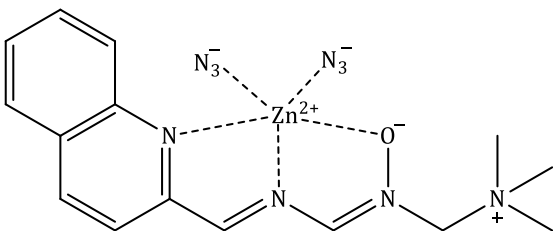
D-H...A	D-H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D-H...A (°)	Sim. kod na A
C7-H7A...N10	0,97	2,38	3,334(6)	166	-x, 1/2+y, -1/2-z
Intra C9-H9A...N3	0,96	2,37	3,015(5)	124	
C10-H10C...O1	0,96	2,55	3,437(5)	154	-x, 2-y, -z



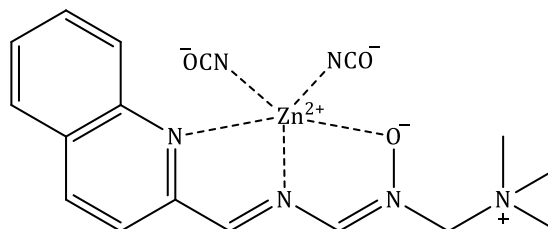
[ZnL²(NCS)₂]·2H₂O
CSD refkod: HUTYAZ



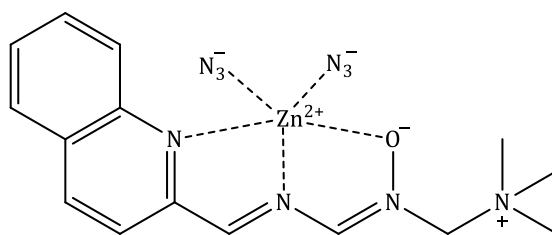
[ZnL³(NCS)₂]·1/2MeOH
CSD refkod: MIJNEB



[ZnL⁴(N₃)₂]
CSD refkod: CEHNAH



[ZnL⁴(NCO)₂]
CSD refkod: CEHNEL



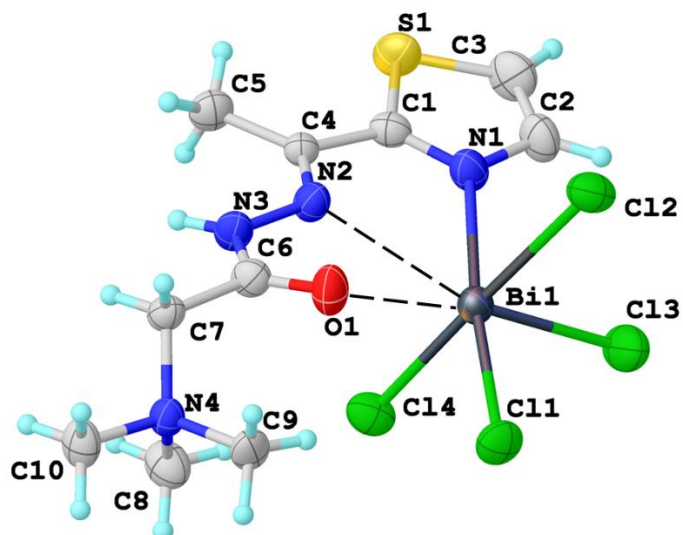
[ZnL⁴(N₃)_{1.65}Cl_{0.35}]
CSD refkod: REZKOZ

Slika 32. Prikaz struktura: [ZnL¹(NCS)₂]·2H₂O, [ZnL²(NCS)₂]·1/2MeOH, [ZnL⁴(N₃)₂],
[ZnL⁴(NCO)₂] i [ZnL⁴(N₃)_{1.65}Cl_{0.35}].

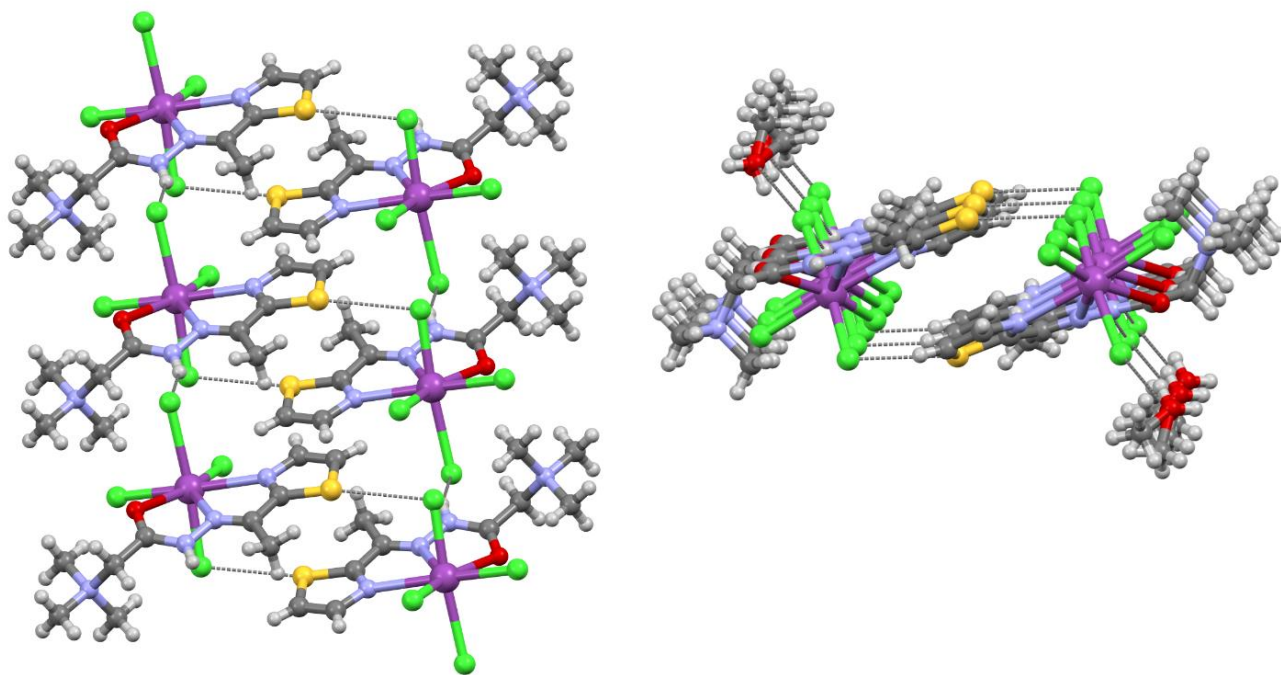
4.2.5. Rendgenska strukturna analiza kompleksa 5

Kompleks **5** kristališe u monoklinoj $C2/c$ prostornoj grupi. Asimetrična jedinična ćelija sadrži kompleks i polovinu molekula metanola, neuređenog u odnosu na ravan simetrije. Molekulska struktura $[BiHL^2Cl_4]$ sa asigniranim atomima data je shematski na **Slici 33**. Odabrane dužine veza i uglovi dati su u **Tabeli 20**. Kompleks **5** predstavlja slabu NNO helaciju katjenskog liganda za katjon Bi(III), koji upotpunjuje proširenu pantagonalno-bipiramidalnu koordinaciju i postiže neutralnost molekula vezujući četiri jona hlorida. NNO helacija je izuzetno deformisana, imajući u vidu da su veze Bi1-O1 (2,7638(1) Å) i Bi1-N2 (2,8121(2) Å) značajno duže od prosečnih dužina za Bi-O (2,5(2)Å) i Bi-N (2,54(6)Å) koje se mogu pronaći u CSD ⁸² redom u fragmentima molekula BiOCl₄ i BiNCl₄. To se može pripisati efektu sekundarnog vezivanja ⁸³. Pomenuto sekundarno koordinovanje formira dva helatna prstena, oba sa neznatnom distorzijom u obliku "koverte" sa metalom na "preklopu koverte". Pretragom CSD pronađen je samo jedan sličan kompleks kod kog je zapažena ONO helacija u kombinaciji sa četiri hloridna anjona i pentagonalno-bipiramidalnom geometrijom oko jona Bi(III) (CSD refkod: VIGCET ⁸⁴, **Slika 35**), a gde helacija uključuje dve izdužene Bi-N i Bi-O veze. Ove izdužene veze uzrokuju slabu helaciju i njihovo postojanje objašnjava hidrolizovanje kompleksa Bi(III) u rastvoru.

Interesantno, kristalno pakovanje je bazirano na kombinaciji vodoničnih veza između NH koji potiče iz HL² protonovanog liganda i hloridnog jona susednog molekula ($N-H \cdots Cl (1/2+x, 1/2+y, z) = 3,408(2)\text{Å}, 148(2)^\circ$), zajedno sa halkogenom vezom ⁷⁶ koja povezuje apikalni hloridni jon kompleksa sa atomom sumpora vicinalnog molekula ($Cl_4 \cdots S1(3/2-x, 1/2-y, 1-z) = 3,331(1)\text{Å}$). Ova dva tipa supramolekulskih motiva dovode do formiranja jednodimenzionne trake (**Slika 34**), na koju su pridodati molekuli metanola. Molekuli metanola potiču iz rastvora i povezani su vodoničnim vezama za drugi apikalni hloridni jon molekula kompleksa.



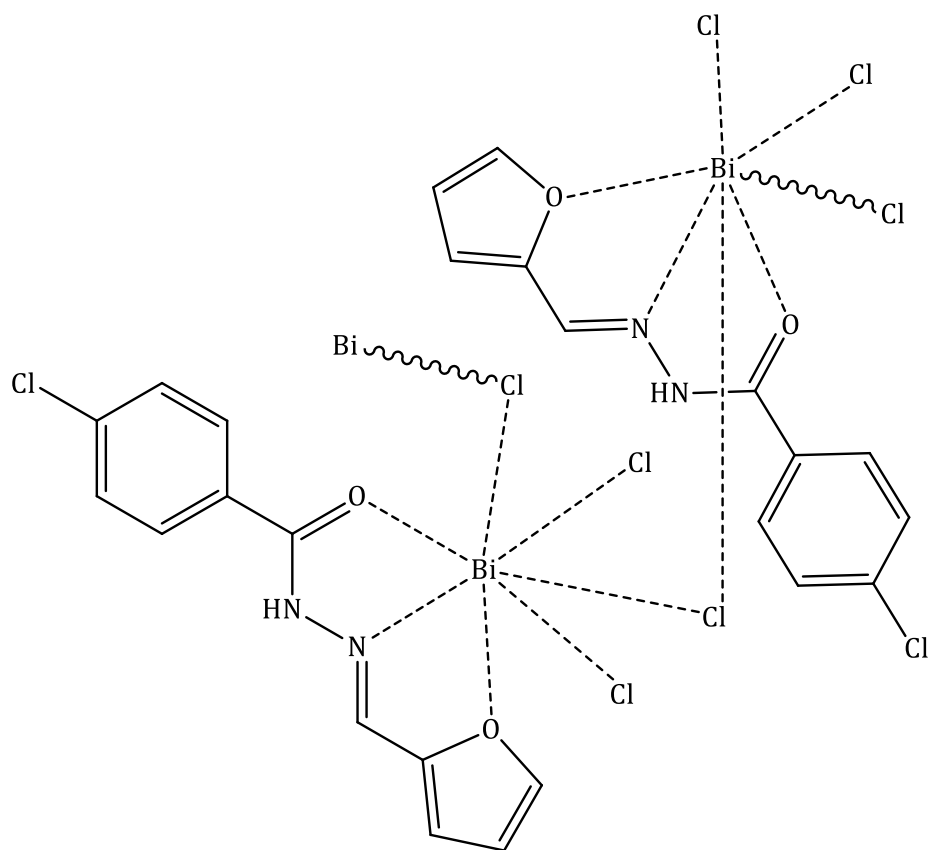
Slika 33. Molekulska struktura kompleksa **5** određena rendgenskom strukturnom analizom, sa asigniranim atomima i termalnim elipsoidama koje su prikazane sa 50% verovatnoće. Molekul metanola koji ulazi u sastav kristalne strukture je izostavljen. Izdužene veze su predstavljene isprekidanom linijom.



Slika 34. Kristalno pakovanje kompleksa **5** u formi supramolekulske trake u kojoj su molekuli povezani vodoničnim $\text{NH}\cdots\text{Cl}$ i halkogenim $\text{Cl}\cdots\text{S}$ vezama (levo) i sa vodonično vezanim molekulima metanola (desno).

Tabela 20. Odabrane dužine veza (Å) i uglovi (°) u kompleksu 5.

	Ugao/°		Ugao /°
Bi1-Cl1	2,623(2)	N1-C1	1,310(8)
Bi1-Cl2	2,881(2)	N2-C4	1,282(9)
Bi1-Cl3	2,547(2)	N2-N3	1,383(7)
Bi1-Cl4	2,561(2)	N3-C6	1,354(9)
Bi1-O1	2,764(4)	O1-C6	1,220(9)
Bi1-N1	2,681(6)	C1-C4	1,475(8)
Bi1-N2	2,813(6)		
	Ugao/°		Ugao /°
Cl1-Bi1-Cl2	87,67(5)	Cl3-Bi1-Cl4	95,55(6)
Cl1-Bi1-Cl3	90,76(6)	Cl3-Bi1-O1	165,0(1)
Cl1-Bi1-Cl4	87,98(6)	Cl3-Bi1-N1	83,0(1)
Cl1-Bi1-O1	74,6(1)	Cl3-Bi1-N2	139,2(1)
Cl1-Bi1-N1	173,7(1)	Cl4-Bi1-O1	87,3(1)
Cl1-Bi1-N2	127,6(1)	Cl4-Bi1-N1	92,8(1)
Cl2-Bi1-Cl3	86,01(6)	Cl4-Bi1-N2	75,0(1)
Cl2-Bi1-Cl4	175,39(6)	O1-Bi1-N1	111,6(2)
Cl2-Bi1-O1	90,1(1)	O1-Bi1-N2	55,7(1)
Cl2-Bi1-N1	91,7(1)	N1-Bi1-N2	58,5(2)
Cl2-Bi1-N2	106,6(1)		



CSD refkod: VIGCET

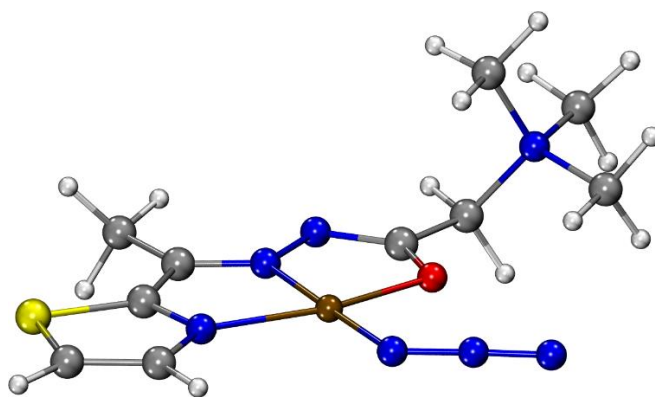
Slika 35. Prikaz strukture CSD refkoda: VIGCET.

4.3. DFT proračun

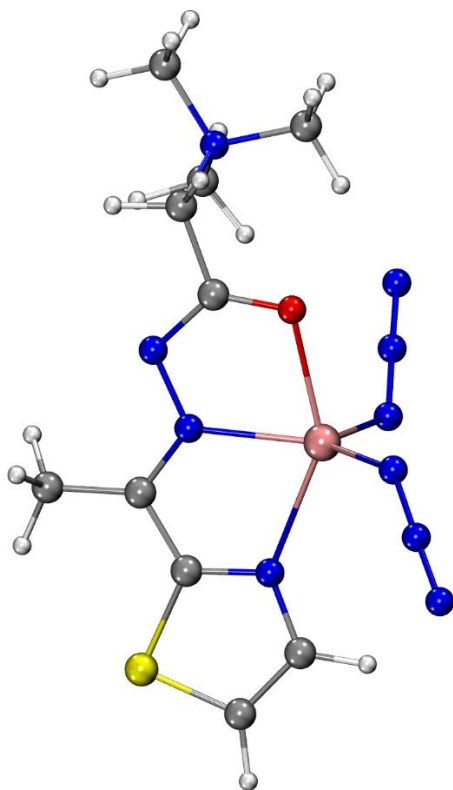
DFT proračuni su izvedeni kako bi strukture kompleksa **2**, **3** i **4** u rastvoru DMSO bile razjašnjene. Ispitane su promene slobodne energije, $\Delta_r G$ (298 K) nekoliko mogućih reakcija polazeći od struktura dobijenih na osnovu rendgenske strukturne analize kompleksa **2**, **3** i **4**. U slučaju sva tri kompleksa utvrđeno je odlično slaganje između struktura dobijenih rendgenskom strukturnom analizom i DFT optimizovanih struktura (**Slika 38**). $\Delta_r G$ (298 K) izračunata je na osnovu razlika u Gibsovim slobodnim energijama proizvoda i reaktanata na osnovu ZORA-M06-2X/TZP-COSMO(DMSO)//ZORA-BP86-D3/TZP-COSMO(DMSO) nivoa teorije. U slučaju kompleksa Cu(II), ispitano je formiranje dinuklearnog kompleksnog jona $[\text{Cu}_2\text{L}^2_2(\text{N}_3)_2(\text{CH}_3\text{OH})_2]^{2+}$, disocijacija slabo vezanog molekula CH_3OH kako bi se dobio kvadratno-planarni jon $[\text{CuL}^2(\text{N}_3)]^+$ i nekoliko potencijalnih struktura u kojima je DMSO koordinovan za Cu(II) centar (reakcije 1–5, **Tabela 21**). Rezultati jasno pokazuju da formiranje kvadratno-planarne strukture $[\text{CuL}^2(\text{N}_3)]^+$ (**Slika 36**) polazeći iz kompleksa **2** nije termodinamički favorizovano. U slučaju kompleksa Mn(II), ispitan je proces disocijacije molekula CH_3OH iz kristalne strukture kompleksa **3** i disocijacija dinuklearnog $[\text{Mn}_2\text{L}^2_2(\mu\text{-}1,1\text{-N}_3)_2(\text{N}_3)_2]$ pri čemu nastaje pentakoordinovani kompleks $[\text{MnL}^2(\text{N}_3)_2]$ (reakcije 6 i 7, **Tabela 21**). Razmatrano je i naknadno formiranje oktaedarskog kompleksa Mn(II) u kome bi se na šestom koordinacionom mestu vezao molekul rastvarača (DMSO) (reakcije 8 i 9, **Tabela 21**). Na osnovu rezultata termodinamički najfavorizovanije je formiranje pentakoordinovanog kompleksa $[\text{MnL}^2(\text{N}_3)_2]$ (**Slika 37**). Međutim, na osnovu izračunate $\Delta_r G$ koja iznosi samo -1 kcal/mol u slučaju reakcije 7, može se očekivati i prisustvo dinuklearnog kompleksa $[\text{Mn}_2\text{L}^2_2(\mu\text{-}1,1\text{-N}_3)_2(\text{N}_3)_2]$ u DMSO rastvoru. Dva Mn(II) centra u $[\text{Mn}_2\text{L}^2_2(\mu\text{-}1,1\text{-N}_3)_2(\text{N}_3)_2]$ kompleksu su slabo feromagnetno spregnuti. Konstanta izmene $J = 6,0$ cm^{-1} izračunata je korišćenjem DFT metode narušene simetrije na ZORA-M06-2X/TZP nivou teorije. Analogne reakcije razmatrane su za kompleks Zn(II) tj. formiranje dinuklearnog kompleksa $[\text{Zn}_2\text{L}^2_2(\mu\text{-}1,1\text{-N}_3)_2(\text{N}_3)_2]$ (reakcija 10, **Tabela 21**) i formiranje heksakoordinovanog kompleksa (reakcija 11 i 12, **Tabele 21**). Na osnovu proračuna pokazano je da kompleks $[\text{ZnL}^2(\text{N}_3)_2]$ (**4**) predstavlja termodinamički prioritarnu strukturu u rastvoru DMSO.

Tabela 21. Promene Gibsove slobodne energije (Δ_rG u kcal/mol na $T=298,15$ K) izračunata na ZORA-M06-2X/TZP-COSMO(DMSO)//ZORA-BP86-D3/TZP-COSMO(DMSO) nivou teorije pri formiranju različitih kompleksa Cu(II), Mn(II) i Zn(II) na osnovu struktura dobijenih rendgenskom strukturnom analizom kompleksa **2**, **3** i **4**.

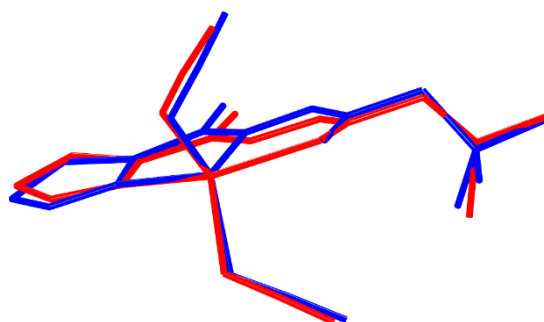
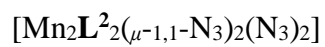
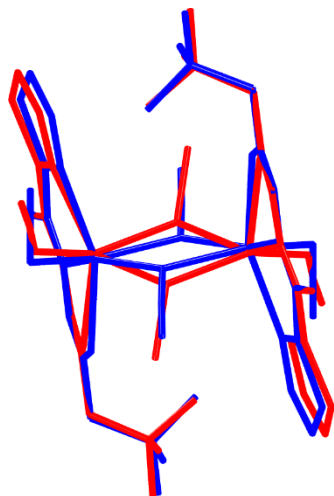
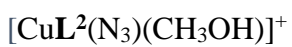
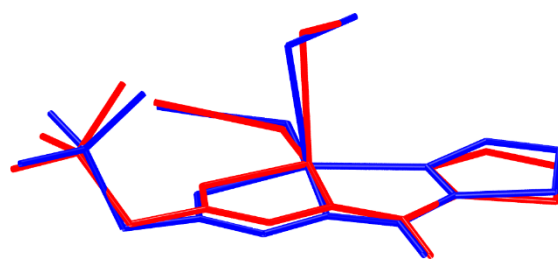
Reakcije	Δ_rG (298 K)
1. $2[\text{CuL}^2(\text{N}_3)(\text{CH}_3\text{OH})]^+ \rightleftharpoons [\text{Cu}_2\text{L}^2_2(\text{N}_3)_2(\text{CH}_3\text{OH})_2]^{2+}$	8,90
2. $[\text{CuL}^2(\text{N}_3)(\text{CH}_3\text{OH})]^+ \rightleftharpoons [\text{CuL}^2(\text{N}_3)]^+ + \text{CH}_3\text{OH}$	-2,90
3. $[\text{CuL}^2(\text{N}_3)(\text{CH}_3\text{OH})]^+ + \text{DMSO} \rightleftharpoons [\text{CuL}^2(\text{N}_3)(\text{CH}_3\text{OH})(\text{DMSO})]^+$	4,58
4. $[\text{CuL}^2(\text{N}_3)]^+ + \text{DMSO} \rightleftharpoons [\text{CuL}^2(\text{N}_3)(\text{DMSO})]^+$	2,96
5. $[\text{CuL}^2(\text{N}_3)]^+ + 2\text{DMSO} \rightleftharpoons [\text{CuL}^2(\text{N}_3)(\text{DMSO})_2]^+$	7,33
6. $[\text{Mn}_2\text{L}^2_2(\mu-1,1-\text{N}_3)_2(\text{N}_3)_2] \cdot 2\text{CH}_3\text{OH} \rightleftharpoons [\text{Mn}_2\text{L}^2_2(\mu-1,1-\text{N}_3)_2(\text{N}_3)_2] + 2\text{CH}_3\text{OH}$	-9,93
7. $[\text{Mn}_2\text{L}^2_2(\mu-1,1-\text{N}_3)_2(\text{N}_3)_2] \rightleftharpoons 2 [\text{MnL}^2(\text{N}_3)_2]$	-1,07
8. $[\text{MnL}^2(\text{N}_3)_2] + \text{DMSO} \rightleftharpoons \textit{cis}\text{-}[\text{MnL}^2(\text{N}_3)_2(\text{DMSO})]$	2,96
9. $[\text{MnL}^2(\text{N}_3)_2] + \text{DMSO} \rightleftharpoons \textit{trans}\text{-}[\text{MnL}^2(\text{N}_3)_2(\text{DMSO})]$	2,47
10. $2 [\text{ZnL}^2(\text{N}_3)_2] \rightleftharpoons [\text{Zn}_2\text{L}^2_2(\mu-1,1-\text{N}_3)_2(\text{N}_3)_2]$	10,29
11. $[\text{ZnL}^2(\text{N}_3)_2] + \text{DMSO} \rightleftharpoons \textit{cis}\text{-}[\text{ZnL}^2(\text{N}_3)_2(\text{DMSO})]$	6,05
12. $[\text{ZnL}^2(\text{N}_3)_2] + \text{DMSO} \rightleftharpoons \textit{trans}\text{-}[\text{ZnL}^2(\text{N}_3)_2(\text{DMSO})]$	7,85



Slika 36. Struktura kompleksnog jona $[\text{CuL}^2(\text{N}_3)]^+$ optimizovana na ZORA-BP86-D3/TZP-COSMO(DMSO) nivou teorije.



Slika 37. Struktura kompleksa $[\text{MnL}^2(\text{N}_3)_2]$ optimizovana na ZORA-BP86-D3/TZP-COSMO(DMSO) nivou teorije.



Slika 38. Preklapanje između struktura dobijenih rendgenskom strukturnom analizom (crveno) i DFT optimizovanih struktura (plavo) $[\text{CuL}^2(\text{N}_3)(\text{CH}_3\text{OH})]^+$ (**2**), $[\text{Mn}_2\text{L}^2_2(\mu\text{-}1,1\text{-N}_3)_2(\text{N}_3)_2]$ (**3**) i $[\text{ZnL}^2(\text{N}_3)_2]$ (**4**).

4.4. Biološka aktivnost

4.4.1. Antimikrobna aktivnost

Antibakterijska aktivnost kompleksa i njihovih prekursornih jedinjenja prema seriji pet Gram-negativnih i pet Gram-pozitivnih bakterija data je u **Tabeli 22**. Najaktivniji kompleks **1**, dobijen u reakciji liganda HL^1Cl , NH_4SCN i $\text{Zn}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, pokazao je antibakterijsku aktivnost prema svim ispitivanim sojevima bakterija. Posebno je zanimljivo da prekursorna jedinjenja ovog kompleksa ili ne pokazuju, ili pokazuju nižu antibakterijsku aktivnost. Ovo ukazuje na to da ili kompleks predstavlja aktivnu vrstu ili služi kao prenosno sredstvo za transmembranski transport katjenskog liganda, koji inače ne bi mogao da prođe kroz ćelijsku membranu bakterije. Aktivnost ovog kompleksa prema *P. aeruginosa* i *C. sporogenes* višeg je intenziteta nego aktivnost kontrolnog antibiotika hloramfenikola.

Sva tri kompleksa (**2–4**), u čijoj strukturi se nalazi ligand HL^2Cl , pokazala su antibakterijsku aktivnost prema svim ispitivanim sojevima bakterija. U slučaju kompleksa **2** i **3**, prekursorna jedinjenja ili ne pokazuju ili pokazuju nižu aktivnost antibakterijsku aktivnost. Najaktivniji među njima je kompleks **3** koji je jedini sintetisani dinuklearni kompleks. Njegova aktivnost prema *P. aeruginosa* je preko dva puta niža u odnosu na aktivnost hloramfenikola, dok je prema *P. hauseri* aktivnost bila četiri puta niža u odnosu na aktivnost kontrolnog jedinjenja. Kompleks **2** pokazao je najbolju aktivnost, između ova tri kompleksa, prema soju bakterije *E. coli* i veoma slabu selektivnost ka Gram-negativnim bakterijama. Najnižu aktivnost dobijena je za kompleks **4**. U nekim slučajevima, njegova aktivnost bila je niža od one uočene kod njegovih prekursornih jedinjenja. Poređenjem antimikrobne aktivnosti dinuklearnog kompleksa Mn(II) (**3**) i kompleksa Cu(II) (**2**) koji poseduje isti ligand u svojoj strukturi, može se utvrditi da kompleks **3** pokazuje višu antimikrobnu aktivnost. U većini slučajeva, kompleks **3** pokazuje višu aktivnost u odnosu na strukturno slične komplekse **2** i **4**, osim izuzetka u slučaju aktivnosti prema soju bakterije *E. coli* gde ima neznatno nižu aktivnost u odnosu na aktivnost kompleksa **2**. Imajući ovo u vidu, razlog zbog kog dinuklearni kompleks Mn(II) pokazuje višu aktivnost od kompleksa **2** i **4** može se objasniti postojanjem dva metalna centra u njegovoj strukturi.

Kompleks **5**, kao ni ligand HL^2Cl , nisu pokazali antibakterijsku aktivnost.

Tabela 22. Antibakterijska aktivnost testiranih jedinjenja (MIK u mM).

	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. hauseri</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>S. enterica</i>	<i>S. aureus</i>	<i>M. luteus</i> ATCC 10240	<i>M. luteus</i> ATCC 4698	<i>B. subtilis</i>	<i>C. sporogenes</i>
HL¹Cl	7,65	3,83	7,65	7,65	7,65	7,65	7,65	3,83	7,65	7,65
HL²Cl	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
1	0,33	0,66	0,66	1,32	0,66	0,66	0,33	0,33	0,33	0,66
2	1,19	2,37	4,74	2,37	2,37	4,74	4,74	4,74	4,74	4,74
3	1,44	1,44	1,44	1,44	1,44	2,88	1,44	1,44	1,44	2,88
4	2,75	2,75	5,50	2,75	2,75	2,75	2,75	2,75	5,50	5,50
5	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Zn(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	0,45	7,19	7,19	7,19	3,60	3,60	7,19	1,80	3,60	3,60
Cu(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	7,33	7,33	7,33	7,33	7,33	7,33	7,33	7,33	7,33	7,33
MnCl ₂ ·4H ₂ O	12,64	6,32	6,32	12,64	6,32	6,32	6,32	12,64	6,32	6,32
BiCl ₃	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
NH ₄ SCN	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
NaN ₃	4,81	9,61	/	/	9,61	19,23	19,23	38,46	38,46	/
Hloramfenikol	0,19	0,77	0,39	0,19	0,10	0,05	0,10	0,05	0,05	0,77

NO: nije određeno usled toga što BiCl₃ formira nerastvorne hidroksilate u vodenom medijumu.

Rezultati antifungalne aktivnosti date su u **Tabeli 23**. U suprotnošću sa antibakterijskom aktivnošću, oba liganda su pokazala antifungalnu aktivnost. Iz dobijenih rezultata, može se videti da je većina prekursora i kompleksa pokazala veoma dobru antifungalnu aktivnost, kao i određenu selektivnost prema soju *A. brasiliensis* i *S. cerevisiae*. Najvišu aktivnost ka ovim sojevima pokazao je dinuklearni kompleks **3**. Njegova aktivnost (MIK vrednost iznosi 0,09 mM) uporediva je sa aktivnošću kontrolnog jedinjenja amfotericina B. Prema soju *C. albicans* svi kompleksi pokazali su umerenu aktivnost.

Čak je i kompleks Bi(III), za kog je putem NMR spektroskopije utvrđeno da podleže hidrolizi u vodenom rastvoru, pokazao značajnu aktivnost prema sva tri soja gljivica, najverovatnije služeći kao transportno sredstvo za aktivni ligand.

Tabela 23. Antifungalna aktivnost (MIK u mM).

	<i>A. brasiliensis</i>	<i>C. albicans</i>	<i>S. cerevisiae</i>
HL¹Cl	3,83	7,65	7,65
HL²Cl	0,07	0,14	4,48
1	1,32	1,32	1,32
2	0,30	2,37	0,30
3	0,09	1,44	0,09
4	0,17	0,69	0,17
5	0,26	1,04	0,26
Zn(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	3,60	3,60	3,60
Cu(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	3,67	7,33	3,67
MnCl ₂ ·4H ₂ O	6,32	12,64	6,32
BiCl ₃	N.O.	N.O.	N.O.
NH ₄ SCN	0,26	0,52	16,42
NaN ₃	0,21	0,42	1,68
Amfotericin B	0,04	0,02	0,01

N.O.: nije određeno usled toga što BiCl₃ formira nerastvorne hidroksilate u vodenom medijumu.

4.4.2. Test na račićima *Artemia salina* (Brine Shrimp) i DPPH test

Dobijeni rezultati određivanja toksičnosti jedinjenja na sveže izležanim jajima račića *Artemia salina* kao i antioksidativne aktivnosti dati su u **Tabeli 24**. Svi sintetisani kompleksi pokazali su umerenu toksičnost, pri čemu je kompleks **1** među njima pokazao najvišu (skoro dva puta manja LC₅₀ vrednost u odnosu na vrednost kontrolnog jedinjenja, K₂Cr₂O₇). Ovaj rezultat nije iznenađujuć. Imajući u vidu da larve *Artemia salina* žive u simbiozi sa nekim tipovima bakterija, toksičnost može biti usled njegove dobre antibakterijske aktivnosti i uticaja na simbiotsku bakteriju.

Antioksidativna aktivnost određena je putem DPPH testa. Kompleks **2** pokazao je najbolju aktivnost. Ovo je u skladu sa strukturom kompleksa. Naime, centralni jon kompleksa **2** je Cu²⁺ jon koji je podložan oksido-redukciji. Antioksidativna aktivnost kompleksa **2** uporediva je sa aktivnošću askorbinske kiseline.

Tabela 24. Rezultati testa na račićima i DPPH testa.

	LC ₅₀ (mM)	DPPH (mM)
HL ¹ Cl	1,57±0,14	/
1	0,19±0,03	0,90±0,08
HL ² Cl	1,143±0,132	0,489±0,081
2	0,567±0,131	0,094
3	0,315±0,098	5,934
4	0,869±0,208	31,680
5	1,14±0,10	7,29±0,20
Zn(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	0,884±0,063	/
Cu(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	0,312±0,012	29,626±0,162
MnCl ₂ ·4H ₂ O	1,406±0,0147	/
BiCl ₃	ND	ND
NH ₄ SCN	0,976	26,373
NaN ₃	0,537±0,078	/
K ₂ Cr ₂ O ₇	0,077±0,016	
Askorbinska kis.	/	0,079±0,018

4.4.3. Citotoksična aktivnost

Intenziteti citotoksične aktivnosti testiranih kompleksa i njihovih prekursorskih jedinjenja prema malignim ćelijama kancera i normalnim humanim keratinocitima prikazani su u **Tabeli 25**. Ispitani kompleksi pokazali su prema malignim ćelijama selektivne citotoksične aktivnosti, zavisne od koncentracije.

Kompleks **1** pokazao je umerenu citotoksičnu aktivnost prema HeLa, A375 i A549 malignim ćelijama (IC_{50} vrednosti iznose 59,13 μ M, 57,35 μ M i 54,79 μ M). Ovaj kompleks pokazao je nižu citotoksičnost prema normalnim keratinocitnim ćelijama HaCaT u poređenju sa njegovom aktivnošću prema prethodno pomenutim malignim ćelijskim linijama (IC_{50} vrednost iznosi 69,29 μ M). Kompleks **1** pokazao je nižu citotoksičnu aktivnost prema ćelijama PC-3, IC_{50} vrednost iznosi 87,23 μ M, dok je najnižu aktivnost pokazao prema ćelijama MCF7 (IC_{50} vrednost iznosi 106,17 μ M). Kompleks je pokazao višu citotoksičnu aktivnost prema ispitivanim ćelijskim linijama u odnosu na svoj ligand, sa izuzetkom aktivnosti prema ćelijama MCF7. Dobijene IC_{50} vrednosti nalaze se u opsegu 74,05–183,95 μ M.

Kompleks Cu(II) (**2**) pokazao je najviši intenzitet citotoksične aktivnosti prema ćelijama melanoma A375, karcinoma pluća A549 i adenokarcinoma prostate PC-3 pri čemu IC_{50} vrednosti redom iznose 18,51 μ M, 21,35 μ M i 22,73 μ M. Citotoksičnost ovog kompleksa je neznatno niža prema ćelijama adenokarcinoma cerviksa HeLa i adenokarcinoma dojke MCF7 (IC_{50} vrednosti: 28,74 μ M i 30,45 μ M). Sličan intenzitet citotoksične aktivnosti kompleksa **2** zapažen je prema normalnim keratinocitnim ćelijama (IC_{50} vrednosti iznosa 30,26 μ M). Kompleks Cu(II) pokazao je višu citotoksičnost prema ćelijama kancera A375, A549 i PC-3 u odnosu na aktivnost prema normalnim ćelijama HaCaT. Najviša selektivnost citotoksične aktivnosti kompleksa **2** opažena je prema ćelijama melanoma A375 u poređenju sa aktivnošću prema keratinocitima HaCaT (koeficijent selektivnosti 1,63). Ovaj kompleks pokazao je značajno višu citotoksičnu aktivnost prema svim testiranim ćelijskim linijama u poređenju sa citotoksičnom aktivnošću liganda HL^2Cl i njegovih prekursorskih jedinjenja ($Cu(BF_4)_2 \cdot 6H_2O$ i NaN_3).

Kompleks **3** pokazao je najjači citotoksični efekat na ćelijama adenokarcinoma dojke MCF7 sa IC_{50} vrednošću iznosa 26,66 μ M. Umerena citotoksična aktivnost ovog kompleksa opažena je prema ćelijskim linijama kancera HeLa, A549, A375 i PC-3 (IC_{50} vrednosti nalaze se opsegu 40,92–52,07 μ M). Ispitivani kompleks Mn(II) pokazao je umerenu citotoksičnost prema

normalnim keratinocitima HaCaT sa IC₅₀ vrednošću koja iznosi 41,20 μM. Kompleks je pokazao selektivnost citotoksične aktivnosti samo prema ćelijama kancera dojke MCF7 u poređenju sa aktivnošću prema normalnoj ćelijskoj liniji (koeficijent selektivnosti iznosi 1,55). Citotoksične aktivnosti njegovog liganda i prekursorskih jedinjenja (NaN₃ i MnCl₂·4H₂O) niže su u odnosu na aktivnost kompleksa **3**. Jedini izuzetak ovog trenda je neznatno niža citotoksičnost kompleksa **2** prema ćelijama A375 u poređenju sa aktivnošću soli MnCl₂·4H₂O prema ovim ćelijama.

Kompleks Cu(II) je pokazao najjače citotoksične efekte prema testiranim ćelijskim linijama kancera u odnosu na ostale komplekse. Međutim, kompleks Mn(II) pokazao je selektivnost prema ćelijama adenokarcinoma MCF7 u poređenju sa kompleksom **2**. Kompleks **4** pokazao je najnižu aktivnost prema svim ispitanim ćelijama kancera u poređenju sa ostalim kompleksima uključujući i njegova prekursorska jedinjenja.

Tabela 25. Citotoksična aktivnost kompleksa **1–4** i njihovih prekursornih jedinjenja (IC₅₀ [μM] srednja vrednost±SD).

	HeLa	A375	MCF7	PC-3	A549	HaCaT
	IC ₅₀ [μM] srednja vrednost±SD					
HL ¹ Cl	78,17±6,35	86,01±3,43	74,05±5,21	183,95±2,56	156,93±1,98	83,82±7,65
HL ² Cl	≈200	155,65±5,95	199,23±1,09	197,67±3,29	>200	180,00±4,66
1	59,13±4,31	57,35±1,45	106,17±8,84	87,23±5,83	54,79±0,65	69,29±5,35
2	28,74±2,93	18,51±2,20	30,45±3,53	22,73±0,52	21,35±0,29	30,26±4,07
3	40,92±1,30	52,07±2,93	26,66±3,16	50,25±0,36	44,45±2,66	41,20±1,70
4	289,10±4,11	292,63±14,65	375,46±10,87	362,43±2,96	≈400	206,92±9,79
NH ₄ SCN	>200	175,88±14,53	>200	199,97±0,05	>200	182,87±14,65
NaN ₃	>200	190,28±13,75	>200	>200	>200	>200
Zn(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	171,06±2,85	131,85±11,88	198,78±1,72	192,77±2,63	199,22±1,10	114,15±8,75
Cu(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	123,14±8,04	110,92±3,25	99,05±6,86	96,98±4,75	159,20±4,66	91,82±1,59
MnCl ₂ ·4H ₂ O	48,68±1,25	46,07±5,55	60,50±3,48	118,94±19,10	153,86±4,33	79,56±1,21
cisplatin	4,00±0,47	2,46±0,34	17,82±2,58	12,29 ± 1,60	12,74±1,26	2,25±0,18

5. ZAKLJUČAK

Kompleksi su sintetisani i okarakterisani putem rendgenske strukturne analize, elementalne analize i IC spektroskopije. Putem NMR spektroskopije kompleksa Zn(II) (kompleksi **1** i **4**) utvrđena je njihova stabilnost u rastvorima, dok je u slučaju Bi(III) kompleksa ustanovljeno da dolazi do hidrolize ovog kompleksa. Deformisana trigonalno-bipiramidalna geometrija kompleksa Zn(II) sastoji se od deprotonovanog oblika hidrazonskog liganda **HL**¹Cl, koordinovanog preko hinolinskog atoma azota, azometinskog atoma azota i karbonilnog atoma kiseonika i dva izotiocijanato liganda na preostalim koordinacionim mestima. Hidrazonski ligand **HL**²Cl koordinovan je u deprotonovanom obliku u kompleksima **2–4**, preko tiazolnog atoma azota, azometinskog atoma azota i karbonilnog atoma kiseonika. Geometrija oko pentakoordinovanog jona Cu(II) u kompleksu **2** može se opisati kao deformisana kvadratna piramida, dok se geometrija u slučaju kompleksa Zn(II) (**4**) nalazi između kvadratno-piramidalne i trigonalno-bipiramidalne. Geometrija oko jona Mn(II) u dinuklearnom kompleksu **3** odgovara deformisanoj trigonalnoj prizmi koju formiraju tri donorska atoma hidrazonskog liganda, dva atoma azota iz mostnih azido anjona i jedan atoma azota iz terminalnog azido anjona. Geometrija oko jona Bi(III) je pentagonalano-bipiramidalna, formirana koordinovanjem **HL**²Cl liganda preko NNO donorskog seta atoma i četiri hloridna anjona, pri čemu je NNO helacija liganda izuzetno deformisana.

Na osnovu DFT proračuna, kompleks Cu(II) najstabilniji je u obliku kvadratno-planarnog jona $[\text{CuL}^{12}(\text{N}_3)]^+$ u DMSO rastvoru, dok se u slučaju kompleksa Mn(II) u istom rastvaraču kao smeša nalaze pentakoordinovani $[\text{MnL}^2(\text{N}_3)_2]$ i dinuklearni kompleks Mn(II).

Kompleks **1** pokazao je značajnu antibakterijsku aktivnost posebno prema Gram-negativnim bakterijama, pri čemu je intenzitet njegove aktivnosti sličan aktivnosti kontrolnog antibiotika hloramfenikola. Takođe, pokazao je i umerenu citotoksičnu aktivnost prema malignim ćelijskim linijama HeLa, A375 i A549. Svi kompleksi su pokazali značajnu antifungalnu aktivnost. Kompleks Cu(II) pokazao je značajne citotoksične efekte prema ispitivanim humanim ćelijskim linijama kancera. Najvišu aktivnost pokazao je prema ćelijskim linijama A375, A549 i PC-3 u odnosu na aktivnost prema normalnim keratinocitima HaCaT. Kompleks Mn(II) (**3**) pokazao je izuzetnu aktivnost prema ćelijama MCF7, dok je prema ostalim ćelijskim linijama pokazao umerenu aktivnost. Uopšteno, kompleks Cu(II) pokazao je intenzivnije citotoksične efekte u odnosu na

kompleks Mn(II). Međutim, aktivnost kompleksa **3** prema ćelijskoj liniji kancera dojke MCF7 je obećavajuća imajući u vidu da je samo neznatno niža od aktivnosti cisplatina, ali u suprotnošću sa cisplatinom, kompleks **3** je selektivniji prema ćelijama tumora u odnosu na normalnu ćelijsku liniju (HaCaT).

6. LITERATURA

- (1) Çınarlı, M.; Yüksektepe Ataol, Ç.; Çınarlı, E.; İdil, Ö. Synthesis, Characterization, Biological, X-Ray Diffraction Analysis and Computational Chemistry Studies of New 2-Acetylpyridine Derivative Hydrazone and Its Zn(II) Complex. *Journal of Molecular Structure* **2020**, *1213*, 128–152. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128152>.
- (2) Abouzayed, F. I.; Emam, S. M.; Abouel-Enein, S. A. Synthesis, Characterization and Biological Activity of Nano-Sized Co(II), Ni(II), Cu(II), Pd(II) and Ru(III) Complexes of Tetradentate Hydrazone Ligand. *Journal of Molecular Structure* **2020**, *1216*, 128–314. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128314>.
- (3) Milenković, M. R.; Čobeljić, B.; Anđelković, K.; Turel, I. Molecular Structures and Spin-States of Pseudohalide Metal Complexes with Hydrazones of Girard's T Reagent. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2018**, *2018* (7), 838–846. <https://doi.org/10.1002/ejic.201701387>.
- (4) Qin, W.; Long, S.; Panunzio, M.; Biondi, S. Schiff Bases: A Short Survey on an Evergreen Chemistry Tool. *Molecules* **2013**, *18* (10), 12264–12289. <https://doi.org/10.3390/molecules181012264>.
- (5) Shakdofa, M. M. E.; Shtaiwi, M. H.; Morsy, N.; Abdel-rassel, T. M. A. Metal Complexes of Hydrazones and Their Biological, Analytical and Catalytic Applications: A Review. *Main Group Chemistry* **2014**, *13* (3), 187–218. <https://doi.org/10.3233/MGC-140133>.
- (6) Belkheiri, N.; Bouguerne, B.; Bedos-Belval, F.; Duran, H.; Bernis, C.; Salvayre, R.; Nègre-Salvayre, A.; Baltas, M. Synthesis and Antioxidant Activity Evaluation of a Syringic Hydrazones Family. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, *45* (7), 3019–3026. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.03.031>.
- (7) Kaushik, D.; Khan, S. A.; Chawla, G.; Kumar, S. N'-[(5-Chloro-3-Methyl-1-Phenyl-1H-Pyrazol-4-Yl)Methylene] 2/4-Substituted Hydrazides: Synthesis and Anticonvulsant Activity. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, *45* (9), 3943–3949. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.05.049>.
- (8) Júnior, W. B.; Alexandre-Moreira, M. S.; Alves, M. A.; Perez-Rebolledo, A.; Parrilha, G. L.; Castellano, E. E.; Piro, O. E.; Barreiro, E. J.; Lima, L. M.; Beraldo, H. Analgesic and Anti-Inflammatory Activities of Salicylaldehyde 2-Chlorobenzoyl Hydrazone (H2LASSBio-466), Salicylaldehyde 4-Chlorobenzoyl Hydrazone (H2LASSBio-1064) and Their Zinc(II)

- Complexes. *Molecules* **2011**, *16* (8), 6902–6915. <https://doi.org/10.3390/molecules16086902>.
- (9) Catto, M.; Aliano, R.; Carotti, A.; Cellamare, S.; Palluotto, F.; Purgatorio, R.; de Stradis, A.; Campagna, F. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Indane-2-Arylhydrazinylmethylene-1,3-Diones and Indol-2-Aryldiazenylmethylene-3-Ones as β -Amyloid Aggregation Inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, *45* (4), 1359–1366. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.12.029>.
- (10) Altıntop, M. D.; Sever, B.; Eklioglu, Ö. A.; Baysal, M.; Demirel, R.; Özdemir, A. A Series of Furan-Based Hydrazones: Design, Synthesis, and Evaluation of Antimicrobial Activity, Cytotoxicity and Genotoxicity. *Letters in Drug Design & Discovery* **2020**, *17* (3), 312–322. <https://doi.org/10.2174/1570180816666190325163948>.
- (11) Rollas, S.; Küçükgülzel, S. Biological Activities of Hydrazone Derivatives. *Molecules* **2007**, *12* (8), 1910–1939. <https://doi.org/10.3390/12081910>.
- (12) Alam, M.; Verma, G.; Shaquiquzzaman, M.; Marella, A.; Akhtar, M.; Ali, M. A Review Exploring Biological Activities of Hydrazones. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences* **2014**, *6* (2), 69–80. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.129170>.
- (13) Adsule, S.; Barve, V.; Chen, D.; Ahmed, F.; Dou, Q. P.; Padhye, S.; Sarkar, F. H. Novel Schiff Base Copper Complexes of Quinoline-2 Carboxaldehyde as Proteasome Inhibitors in Human Prostate Cancer Cells. *Journal of Medicinal Chemistry* **2006**, *49* (24), 7242–7246. <https://doi.org/10.1021/jm060712l>.
- (14) Cukierman, D. S.; Accardo, E.; Gomes, R. G.; de Falco, A.; Miotto, M. C.; Freitas, M. C. R.; Lanznaster, M.; Fernández, C. O.; Rey, N. A. Aroylhydrazones Constitute a Promising Class of ‘Metal-Protein Attenuating Compounds’ for the Treatment of Alzheimer’s Disease: A Proof-of-Concept Based on the Study of the Interactions between Zinc(II) and Pyridine-2-Carboxaldehyde Isonicotinoyl Hydrazone. *Journal of Biological Inorganic Chemistry* **2018**, *23* (8), 1227–1241. <https://doi.org/10.1007/s00775-018-1606-0>.
- (15) Vojinovic-Jesic, L.; Novakovic, S.; Leovac, V.; Cesljevic, V. Transition Metal Complexes with Girard Reagents and Their Hydrazones. *Journal of the Serbian Chemical Society* **2012**, *77* (9), 1129–1155. <https://doi.org/10.2298/JSC120704083V>.
- (16) Vojinović-Ješić, L. S.; Bogdanović, G. A.; Leovac, V. M.; Češljević, V. I.; Jovanović, L. S. Transition Metal Complexes with Girard Reagent-Based Ligands. Part IV. Synthesis and Characterization of Pyridoxilidene Girard-T Hydrazone Complexes. Crystal Structure of the

- Copper(II) Complex. *Structural Chemistry* **2008**, *19* (5), 807–881. <https://doi.org/10.1007/s11224-008-9368-x>.
- (17) Sedaghat, T.; Tarassoli, A.; Ansari-Asl, Z.; Motamedi, H. Water Soluble Organotin(IV) Complexes with Girard-T Reagent-Based Hydrazones: Synthesis, Spectral Characterization, and Antibacterial Activity. *Journal of Coordination Chemistry* **2013**, *66* (14), 2549–2557. <https://doi.org/10.1080/00958972.2013.809424>.
- (18) Adejumo, T. T.; Tzouras, N. v.; Zorba, L. P.; Radanović, D.; Pevec, A.; Grubišić, S.; Mitić, D.; Anđelković, K. K.; Vougioukalakis, G. C.; Čobeljić, B.; Turel, I. Synthesis, Characterization, Catalytic Activity, and DFT Calculations of Zn(II) Hydrazone Complexes. *Molecules* **2020**, *25* (18), 4043–4060. <https://doi.org/10.3390/molecules25184043>.
- (19) Keškić, T.; Jagličić, Z.; Pevec, A.; Čobeljić, B.; Radanović, D.; Gruden, M.; Turel, I.; Anđelković, K.; Brčeski, I.; Zlatar, M. Synthesis, X-Ray Structures and Magnetic Properties of Ni(II) Complexes of Heteroaromatic Hydrazone. *Polyhedron* **2020**, *191*, 114802. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2020.114802>.
- (20) Čobeljić, B.; Pevec, A.; Stepanović, S.; Milenković, M. R.; Turel, I.; Gruden, M.; Radanović, D.; Anđelković, K. Structural Diversity of Isothiocyanato Cd(II) and Zn(II) Girard's T Hydrazone Complexes in Solution and Solid State: Effect of H-Bonding on Coordination Number and Supramolecular Assembly of Cd(II) Complex in Solid State. *Structural Chemistry* **2018**, *29* (6), 1797–1806. <https://doi.org/10.1007/s11224-018-1155-8>.
- (21) Milenković, M. R.; Papastavrou, A. T.; Radanović, D.; Pevec, A.; Jagličić, Z.; Zlatar, M.; Gruden, M.; Vougioukalakis, G. C.; Turel, I.; Anđelković, K.; Čobeljić, B. Highly-Efficient N-Arylation of Imidazole Catalyzed by Cu(II) Complexes with Quaternary Ammonium-Functionalized 2-Acetylpyridine Acylhydrazone. *Polyhedron* **2019**, *165*, 22–30. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2019.03.001>.
- (22) Keškić, T.; Čobeljić, B.; Gruden, M.; Anđelković, K.; Pevec, A.; Turel, I.; Radanović, D.; Zlatar, M. What Is the Nature of Interactions of BF₄⁻, NO₃⁻, and ClO₄⁻ to Cu(II) Complexes with Girard's T Hydrazine? When Can Binuclear Complexes Be Formed? *Crystal Growth & Design* **2019**, *19* (8), 4810–4821. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.9b00760>.
- (23) Čobeljić, B.; Turel, I.; Pevec, A.; Jagličić, Z.; Radanović, D.; Anđelković, K.; Milenković, M. R. Synthesis, Structures and Magnetic Properties of Octahedral Co(III) Complexes of Heteroaromatic Hydrazones with Tetraisothoniocyanato Co(II) Anions. *Polyhedron* **2018**, *155*, 425–432. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2018.08.070>.

- (24) Keskić, T.; Radanović, D.; Pevec, A.; Turel, I.; Gruden, M.; Andjelković, K.; Mitic, D.; Zlatar, M.; Cobeljic, B. Synthesis, X-Ray Structure and DFT Calculation of Magnetic Properties of Binuclear Ni(II) Complex with Tridentate Hydrazone-Based Ligand. *Journal of the Serbian Chemical Society* **2020**, *85* (10), 1279–1290. <https://doi.org/10.2298/JSC200625038K>.
- (25) Cobeljic, B.; Pevec, A.; Jaglicic, Z.; Milenkovic, M.; Turel, I.; Radanovic, D.; Milenkovic, M.; Andjelkovic, K. Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity of Isothiocyanato Fe(III) Girard's t Hydrazone Complex. *Journal of the Serbian Chemical Society* **2018**, *83* (12), 1327–1337. <https://doi.org/10.2298/JSC180828079C>.
- (26) Anđelković, K.; Milenković, M. R.; Pevec, A.; Turel, I.; Matić, I. Z.; Vujčić, M.; Sladić, D.; Radanović, D.; Brađan, G.; Belošević, S.; Čobeljić, B. Synthesis, Characterization and Crystal Structures of Two Pentagonal-Bipyramidal Fe(III) Complexes with Dihydrazone of 2,6-Diacetylpyridine and Girard's T Reagent. Anticancer Properties of Various Metal Complexes of the Same Ligand. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2017**, *174*, 137–149. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2017.06.011>.
- (27) Vojinović-Ješić, L. S.; Češljević, V. I.; Bogdanović, G. A.; Leovac, V. M.; Szécsényi, K. M.; Divjaković, V.; Joksović, M. D. Transition Metal Complexes with Girard Reagent-Based Ligands. Part V. Synthesis, Characterization and Crystal Structure of Pentagonal-Bipyramidal Manganese(II) Complex with 2,6-Diacetylpyridine Bis(Girard-T Hydrazone). *Inorganic Chemistry Communications* **2010**, *13* (9), 1085–1088. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2010.06.022>.
- (28) Brađan, G.; Čobeljić, B.; Pevec, A.; Turel, I.; Milenković, M.; Radanović, D.; Šumar-Ristović, M.; Adaila, K.; Milenković, M.; Anđelković, K. Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity of Pentagonal-Bipyramidal Isothiocyanato Co(II) and Ni(II) Complexes with 2,6-Diacetylpyridine Bis(Trimethylammoniumacetohydrazone). *Journal of Coordination Chemistry* **2016**, *69* (5), 801–811. <https://doi.org/10.1080/00958972.2016.1139702>.
- (29) Brađan, G.; Pevec, A.; Turel, I.; Shcherbakov, I. N.; Milenković, M.; Milenković, M.; Radanović, D.; Čobeljić, B.; Anđelković, K. Synthesis, Characterization, DFT Calculations and Antimicrobial Activity of Pentagonal-Bipyramidal Zn(II) and Cd(II) Complexes with 2,6-Diacetylpyridine-Bis(Trimethylammoniumacetohydrazone). *Journal of Coordination Chemistry* **2016**, *69* (18), 2754–2765. <https://doi.org/10.1080/00958972.2016.1212339>.
- (30) Stevanović, N.; Mazzeo, P. P.; Bacchi, A.; Matić, I. Z.; Đorđić Crnogorac, M.; Stanojković, T.; Vujčić, M.; Novaković, I.; Radanović, D.; Šumar-Ristović, M.; Sladić, D.; Čobeljić, B.; Anđelković,

- K. Synthesis, Characterization, Antimicrobial and Cytotoxic Activity and DNA-Binding Properties of d-Metal Complexes with Hydrazones of Girard's T and P Reagents. *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry* **2021**. <https://doi.org/10.1007/s00775-021-01893-5>.
- (31) Salah, S.; El-Wahab, Z. H. A.; Farag, R. S.; Mostafa, M. M. Synthesis, Characterization and Modeling Structures of Isatin-3-Girard T (IGT) and P (IGP) Hydrazone Complexes. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **2014**, *124*, 579–587. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2014.01.082>.
- (32) Azhari, S. J.; Salah, S.; Farag, R. S.; Mostafa, M. M. Comparative Studies, Synthesis, Spectroscopic and Characterization of N-Methylisatin-3-Girard's T and P Hydrazone Complexes. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **2015**, *136*, 1903–1911. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2014.10.106>.
- (33) Sheldrick, G. M. SHELXT – Integrated Space-Group and Crystal-Structure Determination. *Acta Crystallographica Section A Foundations and Advances* **2015**, *71* (1), 3–8. <https://doi.org/10.1107/S2053273314026370>.
- (34) Sheldrick, G. M. Crystal Structure Refinement with SHELXL. *Acta Crystallographica Section C Structural Chemistry* **2015**, *71* (1), 3–8. <https://doi.org/10.1107/S2053229614024218>.
- (35) Dolomanov, O. v.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. OLEX2: A Complete Structure Solution, Refinement and Analysis Program. *Journal of Applied Crystallography* **2009**, *42* (2), 339–341. <https://doi.org/10.1107/S0021889808042726>.
- (36) Agilent. CrysAlis Pro. Agilent Technologies Ltd: Yarnton, England 2014.
- (37) Sheldrick, G. M. A Short History of SHELX. *Acta Crystallographica Section A Foundations of Crystallography* **2008**, *64* (1), 112–122. <https://doi.org/10.1107/S0108767307043930>.
- (38) Farrugia, L. J. WinGX and ORTEP for Windows: An Update. *Journal of Applied Crystallography* **2012**, *45* (4), 849–854. <https://doi.org/10.1107/S0021889812029111>.
- (39) Macrae, C. F.; Edgington, P. R.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Shields, G. P.; Taylor, R.; Towler, M.; van de Streek, J. Mercury: Visualization and Analysis of Crystal Structures. *Journal of Applied Crystallography* **2006**, *39* (3), 453–457. <https://doi.org/10.1107/S002188980600731X>.
- (40) ADF Program Package . SCM: Amsterdam, The Netherlands.
- (41) te Velde, G.; Bickelhaupt, F. M.; Baerends, E. J.; Fonseca Guerra, C.; van Gisbergen, S. J. A.; Snijders, J. G.; Ziegler, T. Chemistry with ADF. *Journal of Computational Chemistry* **2001**, *22* (9), 931–967. <https://doi.org/10.1002/jcc.1056>.

- (42) Fonseca Guerra, C.; Snijders, J. G.; te Velde, G.; Baerends, E. J. Towards an Order- N DFT Method. *Theoretical Chemistry Accounts: Theory, Computation, and Modeling (Theoretica Chimica Acta)* **1998**, *99* (6), 391–403. <https://doi.org/10.1007/s002140050353>.
- (43) Lenthe, E. van; Baerends, E. J.; Snijders, J. G. Relativistic Regular Two-component Hamiltonians. *The Journal of Chemical Physics* **1993**, *99* (6), 4597–4610. <https://doi.org/10.1063/1.466059>.
- (44) van Lenthe, E.; Baerends, E. J.; Snijders, J. G. Relativistic Total Energy Using Regular Approximations. *The Journal of Chemical Physics* **1994**, *101* (11), 9783–9792. <https://doi.org/10.1063/1.467943>.
- (45) van Wüllen, C. Molecular Density Functional Calculations in the Regular Relativistic Approximation: Method, Application to Coinage Metal Diatomics, Hydrides, Fluorides and Chlorides, and Comparison with First-Order Relativistic Calculations. *The Journal of Chemical Physics* **1998**, *109* (2), 392–399. <https://doi.org/10.1063/1.476576>.
- (46) Klamt, A.; Schüürmann, G. COSMO: A New Approach to Dielectric Screening in Solvents with Explicit Expressions for the Screening Energy and Its Gradient. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1993**, No. 5, 799–805. <https://doi.org/10.1039/P29930000799>.
- (47) Klamt, A. Conductor-like Screening Model for Real Solvents: A New Approach to the Quantitative Calculation of Solvation Phenomena. *The Journal of Physical Chemistry* **1995**, *99* (7), 2224–2235. <https://doi.org/10.1021/j100007a062>.
- (48) Pye, C. C.; Ziegler, T. An Implementation of the Conductor-like Screening Model of Solvation within the Amsterdam Density Functional Package. *Theoretical Chemistry Accounts: Theory, Computation, and Modeling (Theoretica Chimica Acta)* **1999**, *101* (6), 396–408. <https://doi.org/10.1007/s002140050457>.
- (49) Becke, A. D. Density-Functional Exchange-Energy Approximation with Correct Asymptotic Behavior. *Physical Review A* **1988**, *38* (6), 3098–3100. <https://doi.org/10.1103/PhysRevA.38.3098>.
- (50) Perdew, J. P. Density-Functional Approximation for the Correlation Energy of the Inhomogeneous Electron Gas. *Physical Review B* **1986**, *33* (12), 8822–8824. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.33.8822>.
- (51) Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, H. A Consistent and Accurate *Ab Initio* Parametrization of Density Functional Dispersion Correction (DFT-D) for the 94 Elements

- H-Pu. *The Journal of Chemical Physics* **2010**, *132* (15), 154104. <https://doi.org/10.1063/1.3382344>.
- (52) Grimme, S.; Ehrlich, S.; Goerigk, L. Effect of the Damping Function in Dispersion Corrected Density Functional Theory. *Journal of Computational Chemistry* **2011**, *32* (7), 1456–1465. <https://doi.org/10.1002/jcc.21759>.
- (53) Bérces, A.; Dickson, R. M.; Fan, L.; Jacobsen, H.; Swerhone, D.; Ziegler, T. An Implementation of the Coupled Perturbed Kohn-Sham Equations: Perturbation Due to Nuclear Displacements. *Computer Physics Communications* **1997**, *100* (3), 247–262. [https://doi.org/10.1016/S0010-4655\(96\)00120-8](https://doi.org/10.1016/S0010-4655(96)00120-8).
- (54) Jacobsen, H.; Bérces, A.; Swerhone, D. P.; Ziegler, T. Analytic Second Derivatives of Molecular Energies: A Density Functional Implementation. *Computer Physics Communications* **1997**, *100* (3), 263–276. [https://doi.org/10.1016/S0010-4655\(96\)00119-1](https://doi.org/10.1016/S0010-4655(96)00119-1).
- (55) Wolff, S. K. Analytical Second Derivatives in the Amsterdam Density Functional Package. *International Journal of Quantum Chemistry* **2005**, *104* (5), 645–659. <https://doi.org/10.1002/qua.20653>.
- (56) Fan, L.; Ziegler, T. Nonlocal Density Functional Theory as a Practical Tool in Calculations on Transition States and Activation Energies. Applications to Elementary Reaction Steps in Organic Chemistry. *J Am Chem Soc* **1992**, *114* (27), 10890–10897. <https://doi.org/10.1021/ja00053a027>.
- (57) Fan, L.; Ziegler, T. Application of Density Functional Theory to Infrared Absorption Intensity Calculations on Main Group Molecules. *The Journal of Chemical Physics* **1992**, *96* (12), 9005–9012. <https://doi.org/10.1063/1.462258>.
- (58) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. Computational Characterization and Modeling of Buckyball Tweezers: Density Functional Study of Concave–Convex $\Pi \cdots \pi$ Interactions. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2008**, *10* (19), 2813. <https://doi.org/10.1039/b717744e>.
- (59) Ribeiro, R. F.; Marenich, A. v.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. Use of Solution-Phase Vibrational Frequencies in Continuum Models for the Free Energy of Solvation. *The Journal of Physical Chemistry B* **2011**, *115* (49), 14556–14562. <https://doi.org/10.1021/jp205508z>.
- (60) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. A New Local Density Functional for Main-Group Thermochemistry, Transition Metal Bonding, Thermochemical Kinetics, and Noncovalent Interactions. *The Journal of Chemical Physics* **2006**, *125* (19), 194101. <https://doi.org/10.1063/1.2370993>.

- (61) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. The M06 Suite of Density Functionals for Main Group Thermochemistry, Thermochemical Kinetics, Noncovalent Interactions, Excited States, and Transition Elements: Two New Functionals and Systematic Testing of Four M06-Class Functionals and 12 Other Functionals. *Theoretical Chemistry Accounts* **2008**, *120* (1–3), 215–241. <https://doi.org/10.1007/s00214-007-0310-x>.
- (62) Marques, M. A. L.; Oliveira, M. J. T.; Burnus, T. Libxc: A Library of Exchange and Correlation Functionals for Density Functional Theory. *Computer Physics Communications* **2012**, *183* (10), 2272–2281. <https://doi.org/10.1016/j.cpc.2012.05.007>.
- (63) Jonkers, G.; de Lange, C. A.; Noodleman, L.; Baerends, E. J. Broken Symmetry Effects in the He(I) Valence Photoelectron Spectrum of Se(CN)₂. *Molecular Physics* **1982**, *46* (3), 609–620. <https://doi.org/10.1080/00268978200101431>.
- (64) Noodleman, L. Valence Bond Description of Antiferromagnetic Coupling in Transition Metal Dimers. *The Journal of Chemical Physics* **1981**, *74* (10), 5737–5743. <https://doi.org/10.1063/1.440939>.
- (65) Noodleman, L.; Davidson, E. R. Ligand Spin Polarization and Antiferromagnetic Coupling in Transition Metal Dimers. *Chemical Physics* **1986**, *109* (1), 131–143. [https://doi.org/10.1016/0301-0104\(86\)80192-6](https://doi.org/10.1016/0301-0104(86)80192-6).
- (66) Noodleman, L.; Norman, J. G.; Osborne, J. H.; Aizman, A.; Case, D. A. Models for Ferredoxins: Electronic Structures of Iron-Sulfur Clusters with One, Two, and Four Iron Atoms. *J Am Chem Soc* **1985**, *107* (12), 3418–3426. <https://doi.org/10.1021/ja00298a004>.
- (67) Neese, F. Prediction of Molecular Properties and Molecular Spectroscopy with Density Functional Theory: From Fundamental Theory to Exchange-Coupling. *Coordination Chemistry Reviews* **2009**, *253* (5–6), 526–563. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2008.05.014>.
- (68) Soda, T.; Kitagawa, Y.; Onishi, T.; Takano, Y.; Shigeta, Y.; Nagao, H.; Yoshioka, Y.; Yamaguchi, K. Ab Initio Computations of Effective Exchange Integrals for H–H, H–He–H and Mn₂O₂ Complex: Comparison of Broken-Symmetry Approaches. *Chemical Physics Letters* **2000**, *319* (3–4), 223–230. [https://doi.org/10.1016/S0009-2614\(00\)00166-4](https://doi.org/10.1016/S0009-2614(00)00166-4).
- (69) Sartoratto, A.; Machado, A. L. M.; Delarmelina, C.; Figueira, G. M.; Duarte, M. C. T.; Rehder, V. L. G. Composition and Antimicrobial Activity of Essential Oils from Aromatic Plants Used in Brazil. *Brazilian Journal of Microbiology* **2004**, *35* (4), 275–280. <https://doi.org/10.1590/S1517-83822004000300001>.

- (70) Blois, M. S. Antioxidant Determinations by the Use of a Stable Free Radical. *Nature* **1958**, *181* (4617), 1199–1200. <https://doi.org/10.1038/1811199a0>.
- (71) Mosmann, T. Rapid Colorimetric Assay for Cellular Growth and Survival: Application to Proliferation and Cytotoxicity Assays. *Journal of Immunological Methods* **1983**, *65* (1–2), 55–63. [https://doi.org/10.1016/0022-1759\(83\)90303-4](https://doi.org/10.1016/0022-1759(83)90303-4).
- (72) Ohno, M.; Abe, T. Rapid Colorimetric Assay for the Quantification of Leukemia Inhibitory Factor (LIF) and Interleukin-6 (IL-6). *Journal of Immunological Methods* **1991**, *145* (1–2), 199–203. [https://doi.org/10.1016/0022-1759\(91\)90327-C](https://doi.org/10.1016/0022-1759(91)90327-C).
- (73) Nakamoto Kazuo. *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, Fourth edition.; Wiley-Interscience: New York, 1986.
- (74) Afkhami, F. A.; Khandar, A. A.; Mahmoudi, G.; Maniukiewicz, W.; Lipkowski, J.; White, J. M.; Waterman, R.; García-Granda, S.; Zangrando, E.; Bauzá, A.; Frontera, A. Synthesis, X-Ray Characterization, DFT Calculations and Hirshfeld Surface Analysis of Zn(II) and Cd(II) Complexes Based on Isonicotinoylhydrazone Ligand. *CrystEngComm* **2016**, *18* (24), 4587–4596. <https://doi.org/10.1039/C6CE00877A>.
- (75) Afkhami, F. A.; Mahmoudi, G.; Khandar, A. A.; White, J. M.; Maniukiewicz, W. Design and Construction of Zn(II) Coordination Polymers Made by Pincer Type Pyridine-Hydrazine Based Ligands. *Journal of Molecular Structure* **2019**, *1197*, 555–563. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.07.090>.
- (76) Scilabra, P.; Terraneo, G.; Resnati, G. The Chalcogen Bond in Crystalline Solids: A World Parallel to Halogen Bond. *Accounts of Chemical Research* **2019**, *52* (5), 1313–1324. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.9b00037>.
- (77) Addison, A. W.; Rao, T. N.; Reedijk, J.; van Rijn, J.; Verschoor, G. C. Synthesis, Structure, and Spectroscopic Properties of Copper(II) Compounds Containing Nitrogen–Sulphur Donor Ligands; the Crystal and Molecular Structure of Aqua[1,7-Bis(N-Methylbenzimidazol-2'-yl)-2,6-Dithiaheptane]Copper(II) Perchlorate. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1984**, No. 7, 1349–1356. <https://doi.org/10.1039/DT9840001349>.
- (78) Dymock, K. R.; Palenik, G. J. Twist Angle Calculations. Fact or Fantasy. *Inorganic Chemistry* **1975**, *14* (5), 1220–1222. <https://doi.org/10.1021/ic50147a056>.
- (79) Steiner, T. The Hydrogen Bond in the Solid State. *Angewandte Chemie International Edition* **2002**, *41* (1), 48–76. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020104\)41:1<48::AID-ANIE48>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020104)41:1<48::AID-ANIE48>3.0.CO;2-U).

- (80) Anđelković, K.; Pevec, A.; Grubišić, S.; Turel, I.; Čobeljić, B.; Milenković, M. R.; Keškić, T.; Radanović, D. Crystal Structures and DFT Calculations of Mixed Chloride-Azide Zinc(II) and Chloride-Isocyanate Cadmium(II) Complexes with the Condensation Product of 2-Quinolinecarboxaldehyde and Girard's T Reagent. *Journal of Molecular Structure* **2018**, *1162*, 63–70. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.02.074>.
- (81) Romanović, M. Č.; Čobeljić, B.; Pevec, A.; Turel, I.; Anđelković, K.; Milenković, M. R. M.; Radanović, D.; Belošević, S.; Milenković, M. R. M. Synthesis, Crystal Structures and Antimicrobial Activity of Azido and Isocyanato Zn(II) Complexes with the Condensation Product of 2-Quinolinecarboxaldehyde and Girard's T Reagent. *Journal of Coordination Chemistry* **2017**, *70* (14), 2425–2435. <https://doi.org/10.1080/00958972.2017.1343945>.
- (82) Groom, C. R.; Bruno, I. J.; Lightfoot, M. P.; Ward, S. C. The Cambridge Structural Database. *Acta Crystallographica Section B Structural Science, Crystal Engineering and Materials* **2016**, *72* (2), 171–179. <https://doi.org/10.1107/S2052520616003954>.
- (83) Starbuck, J.; Norman, N. C.; Guy Orpen, A. Secondary Bonding as a Potential Design Element for Crystal Engineering. *New Journal of Chemistry* **1999**, *23* (10), 969–972. <https://doi.org/10.1039/a906352h>.
- (84) Kyriakidis, C. E.; Christidis, P. C.; Rentzeperis, P. J.; Tossidis, I. A.; Bolos, C. A. Crystal Structure and Spectra of Trichloro-p-Chlorobenzoyl-2-Furaldehydohydrazono Bismuth(III). *Zeitschrift für Kristallographie* **1990**, *193* (1–2), 101–110. <https://doi.org/10.1524/zkri.1990.193.1-2.101>.

PRILOG

Slika P1. UV-Vis apsorpcioni spektar HL^1Cl i kompleksa **1** ($[\text{ZnL}^1(\text{NCS})_2]$).

Slika P2. IC spektar liganda HL^1Cl (*E*)-1-(2-okso-2-(2-(hinolin-2-ilmetilen)hidrazinil)etil)piridin-1-ijum hlorida.

Slika P3. $^1\text{H-NMR}$ spektar liganda HL^1Cl (*E*)-1-(2-okso-2-(2-(hinolin-2-ilmetilen)hidrazinil)etil)piridin-1-ijum hlorida.

Slika P4. $^{13}\text{C-NMR}$ spektar liganda HL^1Cl (*E*)-1-(2-okso-2-(2-(hinolin-2-ilmetilen)hidrazinil)etil)piridin-1-ijum hlorida.

Slika P5. HSQC-NMR spektar liganda HL^1Cl (*E*)-1-(2-okso-2-(2-(hinolin-2-ilmetilen)hidrazinil)etil)piridin-1-ijum hlorida.

Slika P6. HMBC-NMR spektar liganda HL^1Cl (*E*)-1-(2-okso-2-(2-(hinolin-2-ilmetilen)hidrazinil)etil)piridin-1-ijum hlorida.

Slika P7. IC spektar liganda HL^2Cl *N,N,N*-trimetil-2-okso-2-(2-(1-(tiazol-2-il)etiliden(hidrazinil)etan-1-aminijum hlorida.

Slika P8. $^1\text{H-NMR}$ spektar liganda HL^2Cl *N,N,N*-trimetil-2-okso-2-(2-(1-(tiazol-2-il)etiliden(hidrazinil)etan-1-aminijum hlorida.

Slika P9. $^{13}\text{C-NMR}$ spektar liganda HL^2Cl *N,N,N*-trimetil-2-okso-2-(2-(1-(tiazol-2-il)etiliden(hidrazinil)etan-1-aminijum hlorida.

Slika P10. COSY-NMR spektar liganda HL^2Cl *N,N,N*-trimetil-2-okso-2-(2-(1-(tiazol-2-il)etiliden(hidrazinil)etan-1-aminijum hlorida.

Slika P11. HSQC-NMR spektar liganda HL^2Cl *N,N,N*-trimetil-2-okso-2-(2-(1-(tiazol-2-il)etiliden(hidrazinil)etan-1-aminijum hlorida.

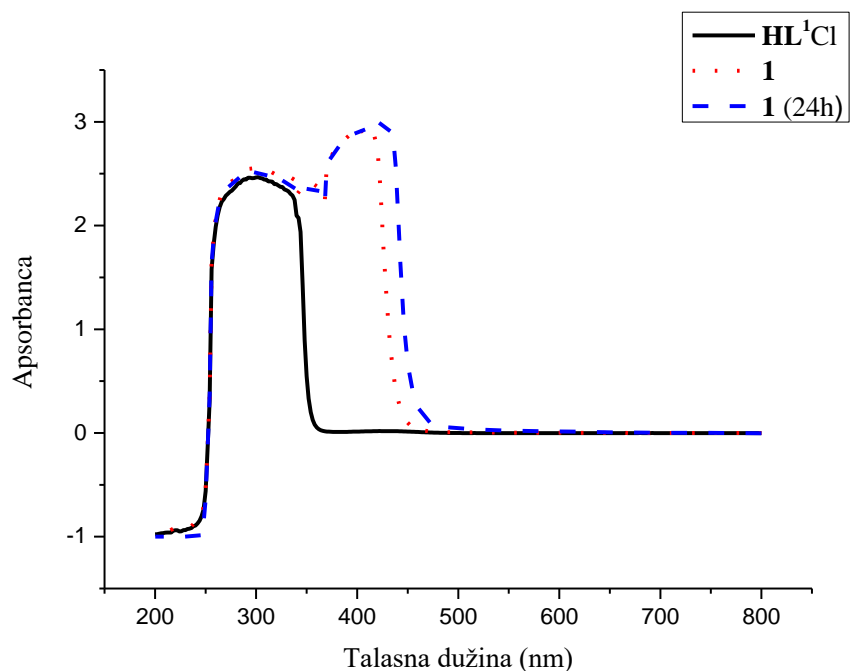
Slika P12. IC spektar kompleksa **1** ($[\text{ZnL}^1(\text{NCS})_2]$).

Slika P13. $^1\text{H-NMR}$ spektar kompleksa **1** ($[\text{ZnL}^1(\text{NCS})_2]$).

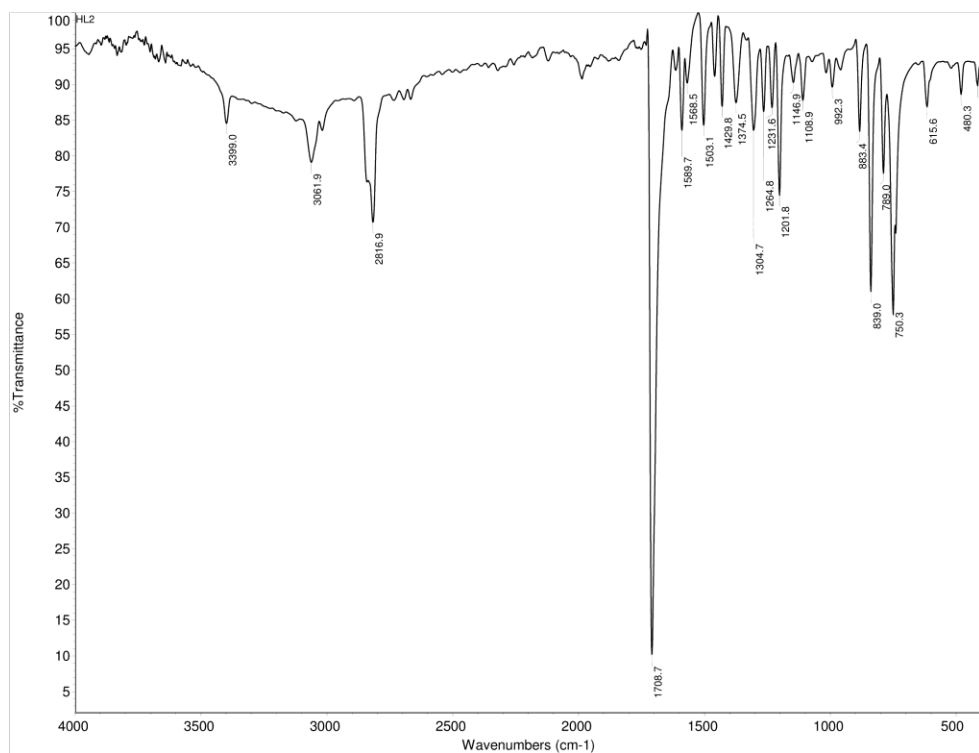
Slika P14. $^{13}\text{C-NMR}$ spektar kompleksa **1** ($[\text{ZnL}^1(\text{NCS})_2]$).

Slika P15. COSY-NMR spektar kompleksa **1** ($[\text{ZnL}^1(\text{NCS})_2]$).

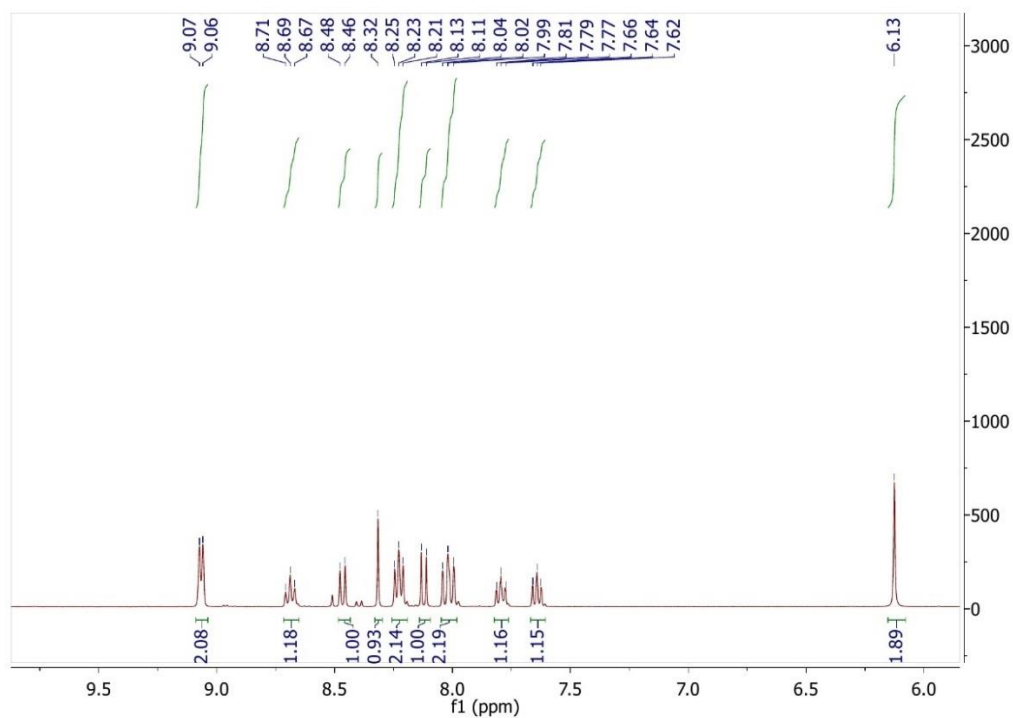
- Slika P16.** HSQC-NMR spektar kompleksa **1** ($[\text{ZnL}^1(\text{NCS})_2]$).
- Slika P17.** IC spektar kompleksa **2** ($[\text{CuL}^2(\text{N}_3)(\text{CH}_3\text{OH})]\text{BF}_4$).
- Slika P18.** IC spektar kompleksa **3** ($[\text{Mn}_2\text{L}^2_2(\mu\text{-}1,1\text{-N}_3)_2(\text{N}_3)_2] \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$).
- Slika P19.** IC spektar kompleksa **4** ($[\text{ZnL}^2(\text{N}_3)_2]$).
- Slika P20.** ^1H -NMR spektar kompleksa **4** ($[\text{ZnL}^2(\text{N}_3)_2]$).
- Slika P21.** ^{13}C -NMR spektar kompleksa **4** ($[\text{ZnL}^2(\text{N}_3)_2]$).
- Slika P22.** COSY-NMR spektar kompleksa **4** ($[\text{ZnL}^2(\text{N}_3)_2]$).
- Slika P23.** HSQC-NMR spektar kompleksa **4** ($[\text{ZnL}^2(\text{N}_3)_2]$).
- Slika P24.** IC spektar kompleksa **5** ($[\text{BiHL}^2\text{Cl}_4] \cdot 1/2\text{CH}_3\text{OH}$).
- Slika P25.** ^1H -NMR spektar kompleksa **5** ($[\text{BiHL}^2\text{Cl}_4] \cdot 1/2\text{CH}_3\text{OH}$).
- Slika P26.** ^{13}C -NMR spektar kompleksa **5** ($[\text{BiHL}^2\text{Cl}_4] \cdot 1/2\text{CH}_3\text{OH}$).
- Slika P27.** COSY-NMR spektar kompleksa **5** ($[\text{BiHL}^2\text{Cl}_4] \cdot 1/2\text{CH}_3\text{OH}$).
- Slika P28.** HSQC-NMR spektar kompleksa **5** ($[\text{BiHL}^2\text{Cl}_4] \cdot 1/2\text{CH}_3\text{OH}$).



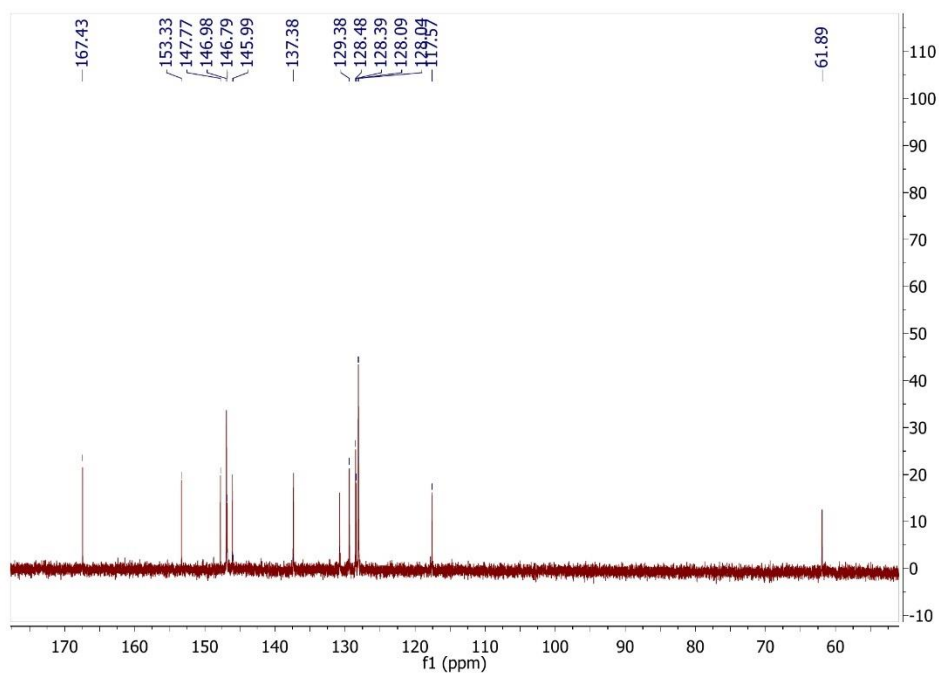
Slika P1. UV-Vis apsorpcioni spektar HL^1Cl i kompleksa **1**.



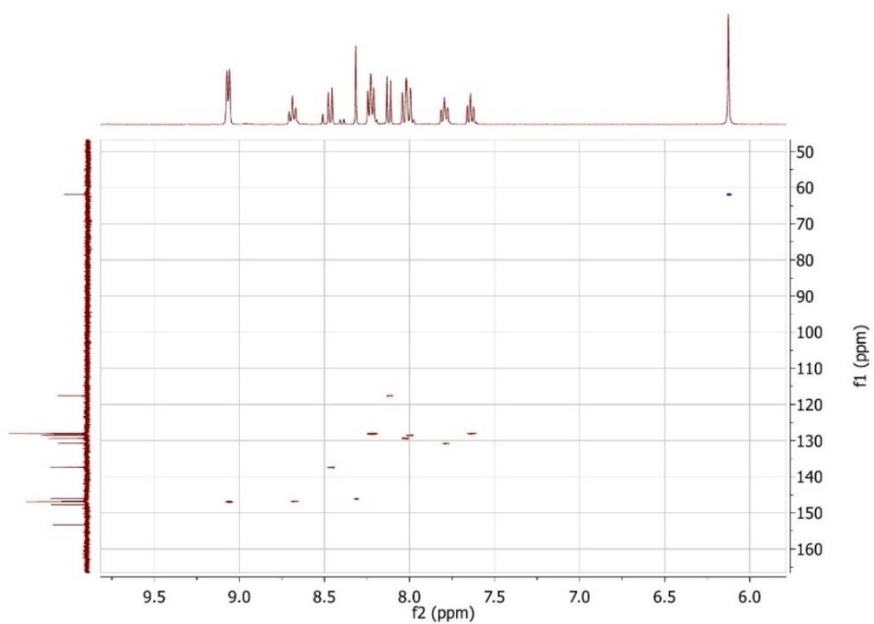
Slika P2. IC spektar liganda HL^1Cl (*E*)-1-(2-okso-2-(2-(hinolin-2-ilmetilen)hidrazinil)etil)piridin-1-ijum hlorida.



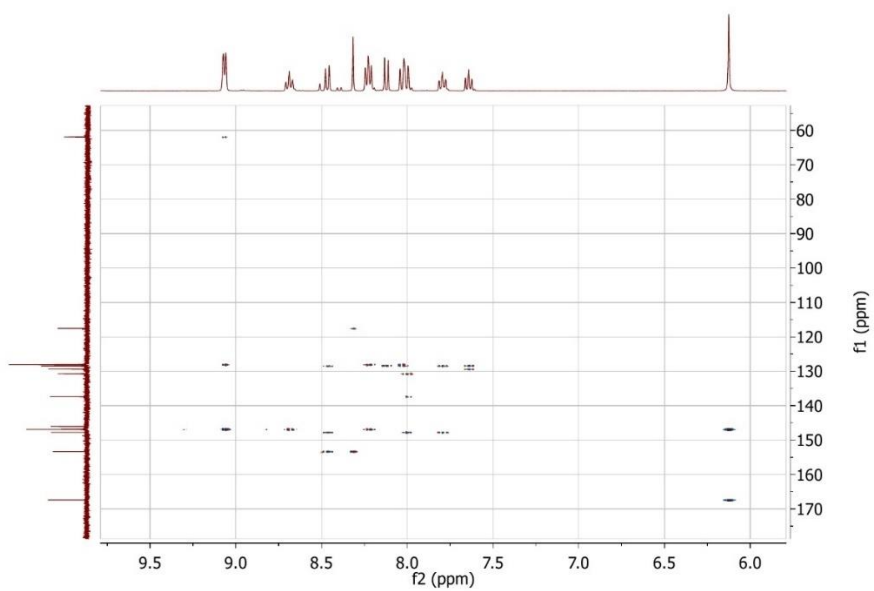
Slika P3. $^1\text{H-NMR}$ spektar liganda **HL¹Cl** (*E*)-1-(2-okso-2-(2-(hinolin-2-ilmetilen)hidrazinil)etil) piridin-1-ijum hlorida.



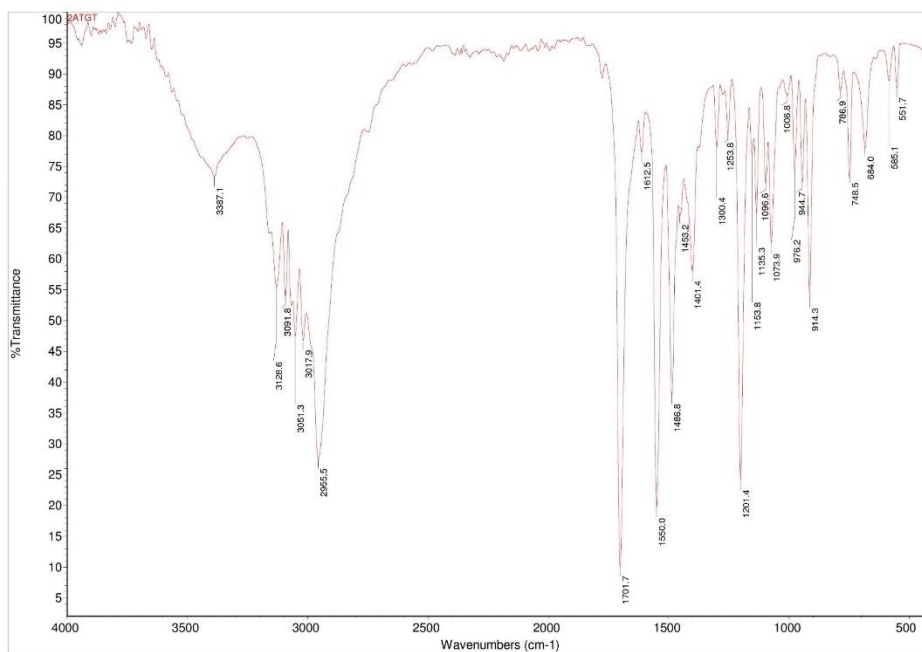
Slika P4. $^{13}\text{C-NMR}$ spektar liganda **HL¹Cl** (*E*)-1-(2-okso-2-(2-(hinolin-2-ilmetilen)hidrazinil)etil) piridin-1-ijum hlorida.



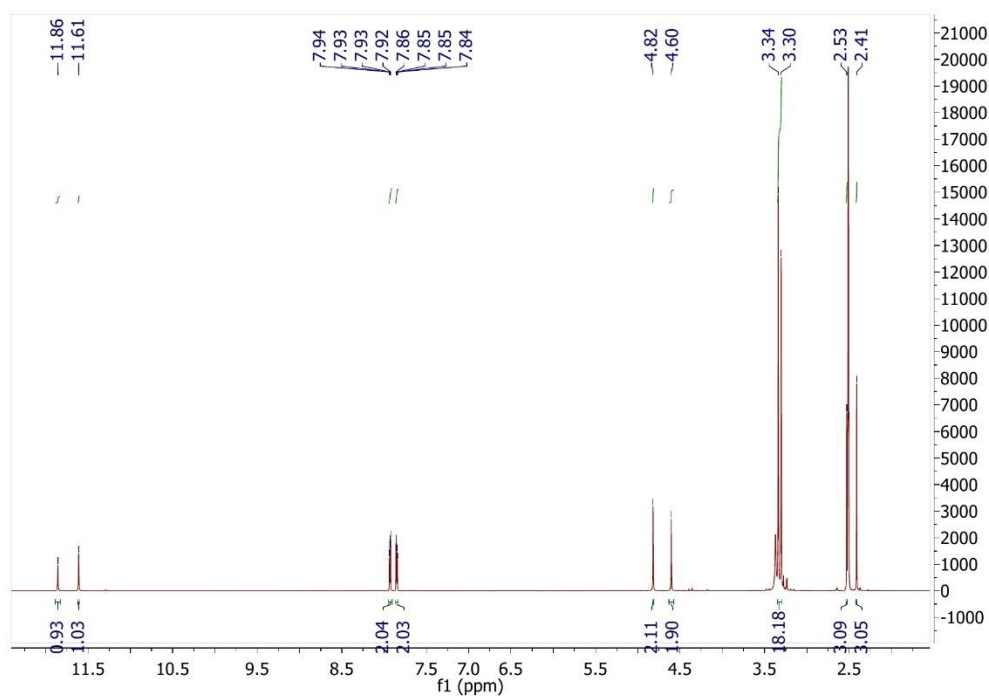
Slika P5. HSQC-NMR spektar liganda **HL¹Cl** (*E*)-1-(2-okso-2-(2-(hinolin-2-ilmetilen)hidrazinil)etil)piridin-1-ijum hlorida.



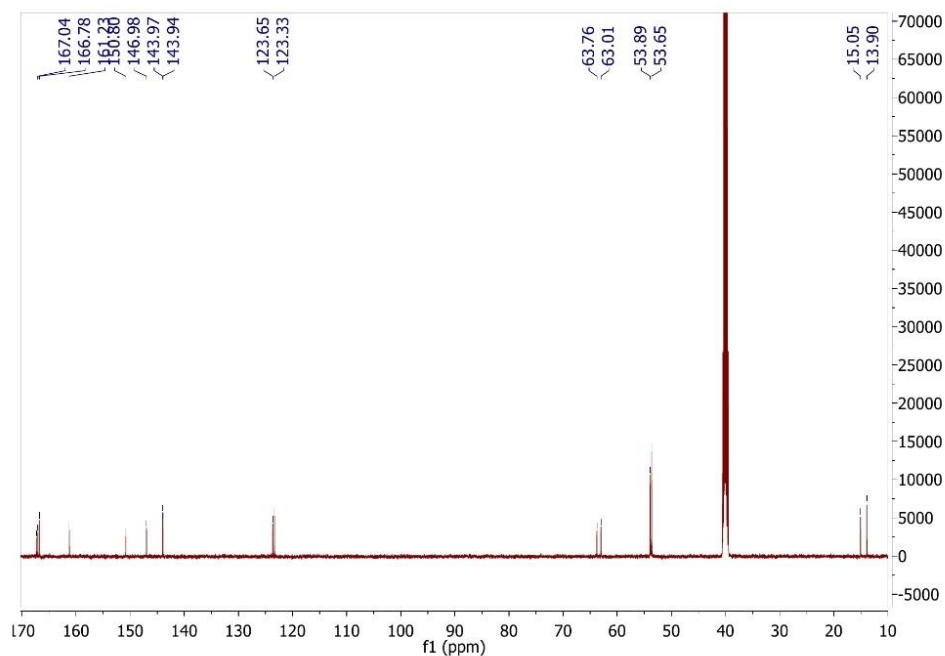
Slika P6. HMBC-NMR spektar liganda **HL¹Cl** (*E*)-1-(2-okso-2-(2-(hinolin-2-ilmetilen)hidrazinil)etil)piridin-1-ijum hlorida.



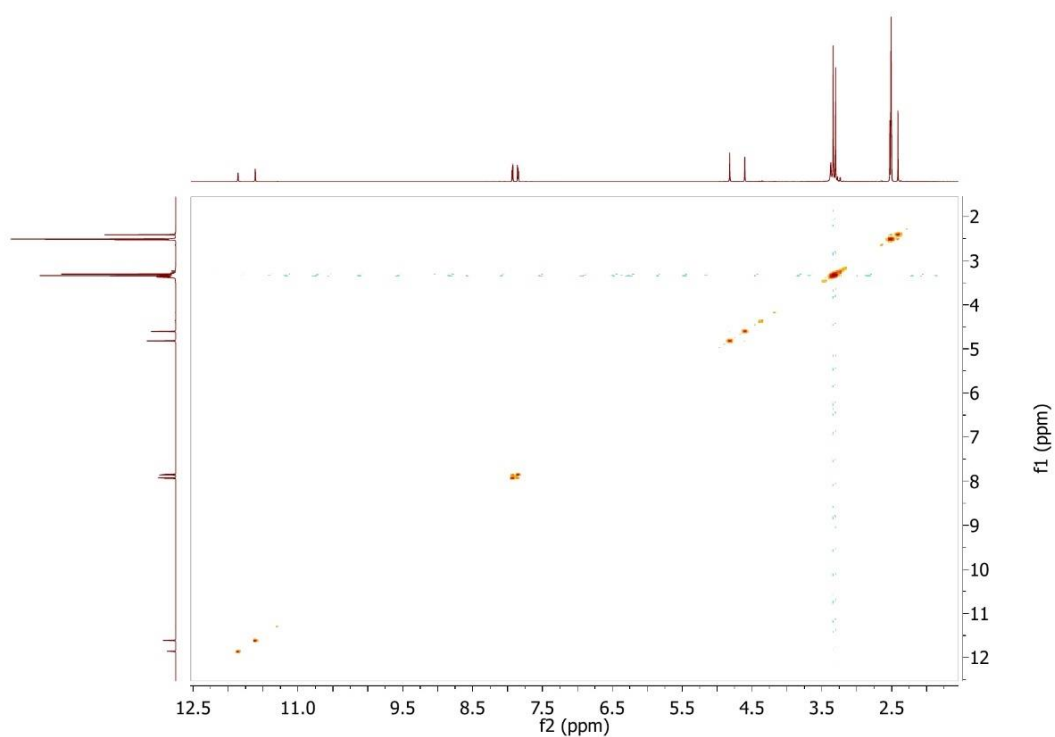
Slika P7. IC spektar liganda HL^2Cl *N,N,N*-trimetil-2-okso-2-(2-(1-(tiazol-2-il)etiliden(hidrazinil)etan-1-aminijum hlorida.



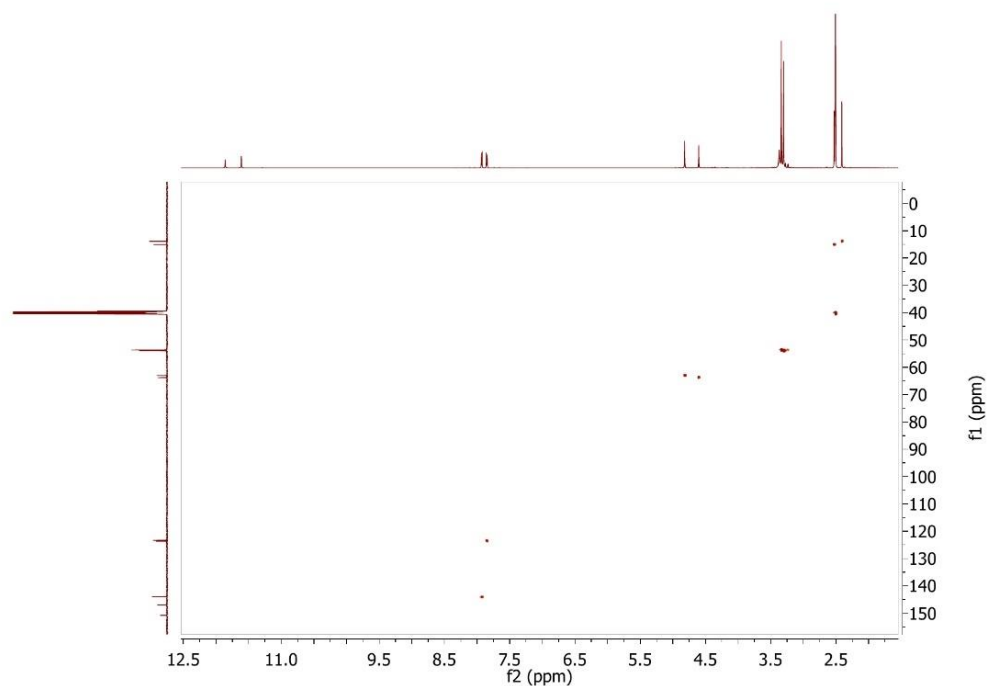
Slika P8. ^1H -NMR spektar liganda HL^2Cl *N,N,N*-trimetil-2-okso-2-(2-(1-(tiazol-2-il)etiliden(hidrazinil)etan-1-aminijum hlorida.



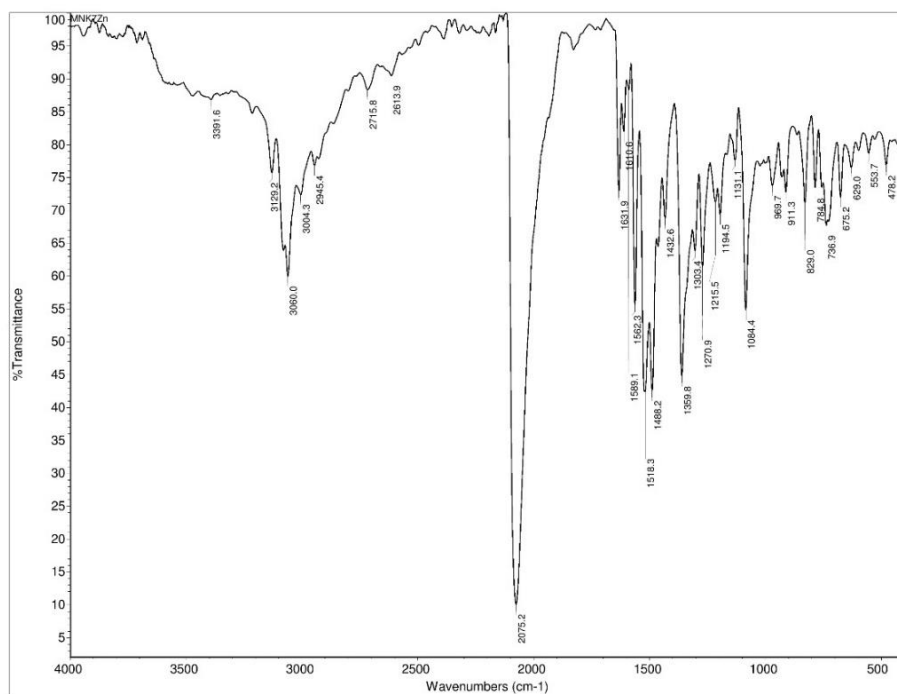
Slika P9. ^{13}C -NMR spektar liganda HL^2Cl *N,N,N*-trimetil-2-okso-2-(2-(1-(tiazol-2-il)etiliden (hidrazinil)etan-1-aminijum hlorida.



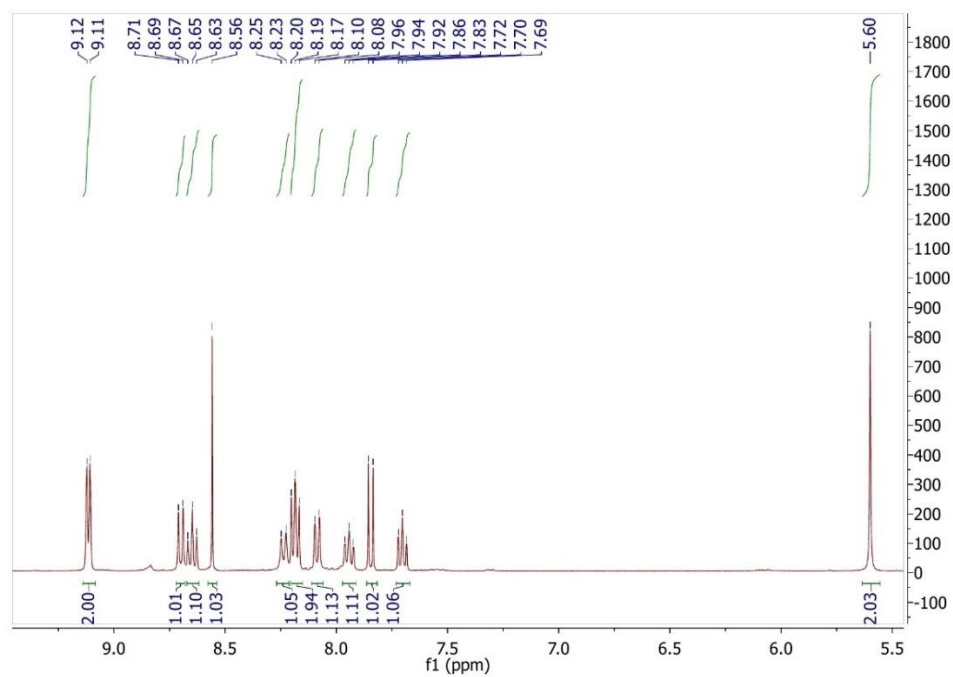
Slika P10. COSY-NMR spektar liganda HL^2Cl *N,N,N*-trimetil-2-okso-2-(2-(1-(tiazol-2-il)etiliden (hidrazinil)etan-1-aminijum hlorida.



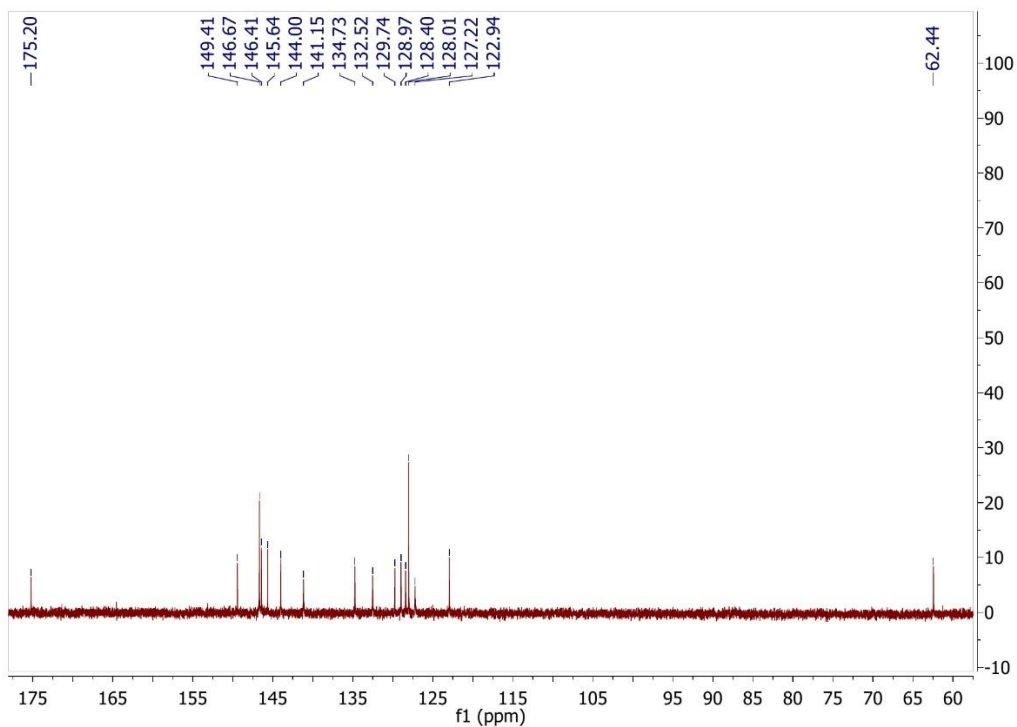
Slika P11. HSQC-NMR spektar liganda HL^2Cl *N,N,N*-trimetil-2-okso-2-(2-(1-(tiazol-2-il)etiliden (hidrazinil)etan-1-aminijum hlorida.



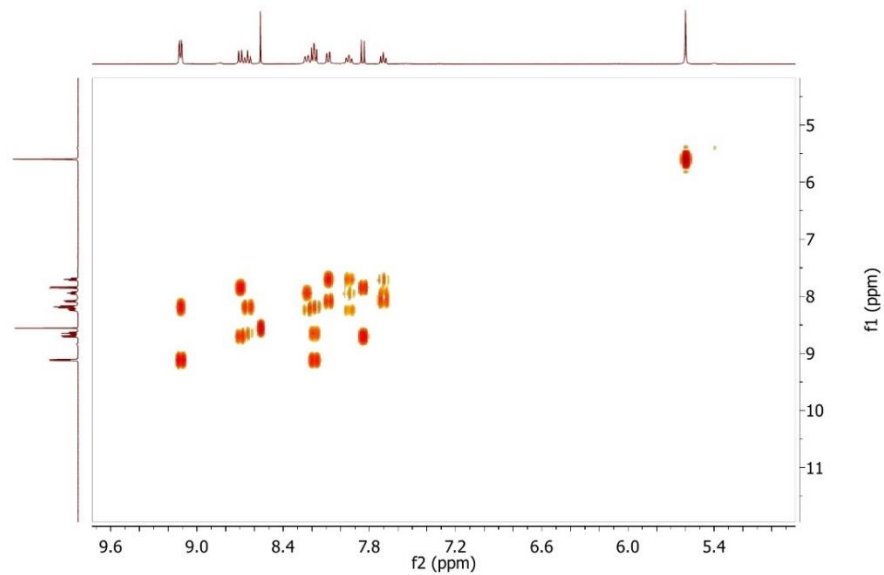
Slika P12. IC spektar kompleksa **1** ($[\text{ZnL}^1(\text{NCS})_2]$).



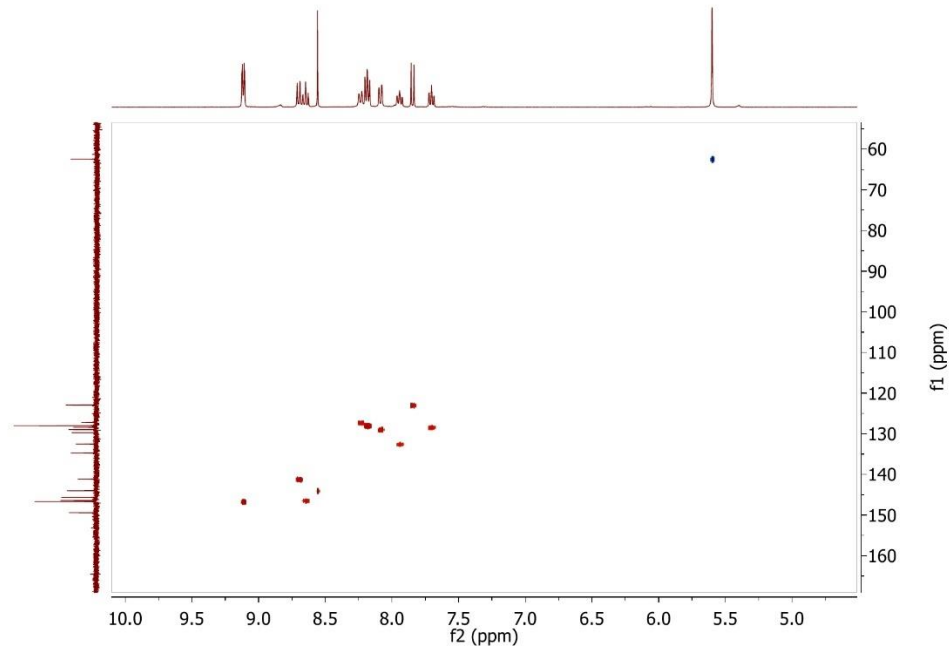
Slika P13. $^1\text{H-NMR}$ spektar kompleksa **1** ($[\text{ZnL}^1(\text{NCS})_2]$).



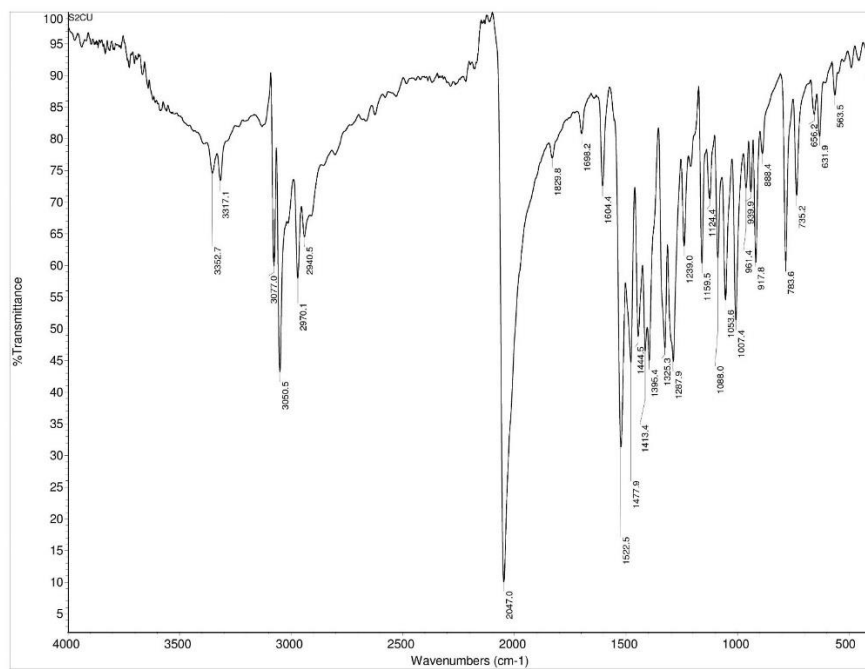
Slika P14. $^{13}\text{C-NMR}$ spektar kompleksa **1** ($[\text{ZnL}^1(\text{NCS})_2]$).



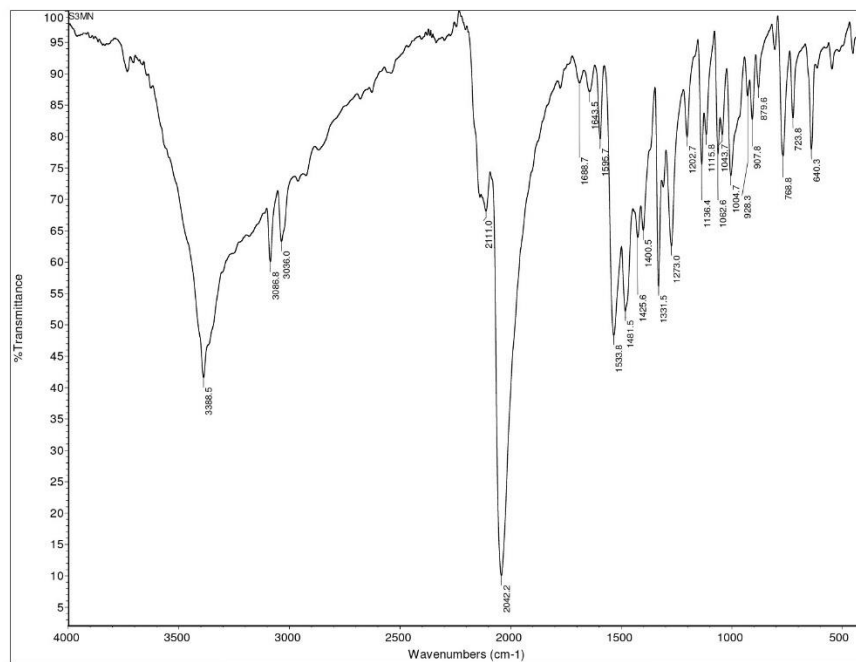
Slika P15. COSY-NMR spektar kompleksa **1** ($[\text{ZnL}^1(\text{NCS})_2]$).



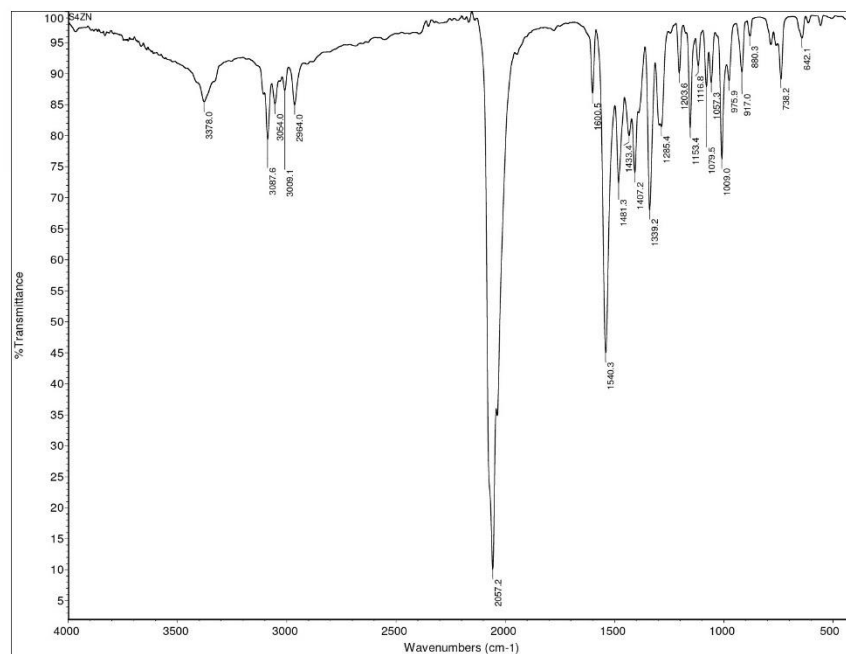
Slika P16. HSQC-NMR spektar kompleksa **1** ($[\text{ZnL}^1(\text{NCS})_2]$).



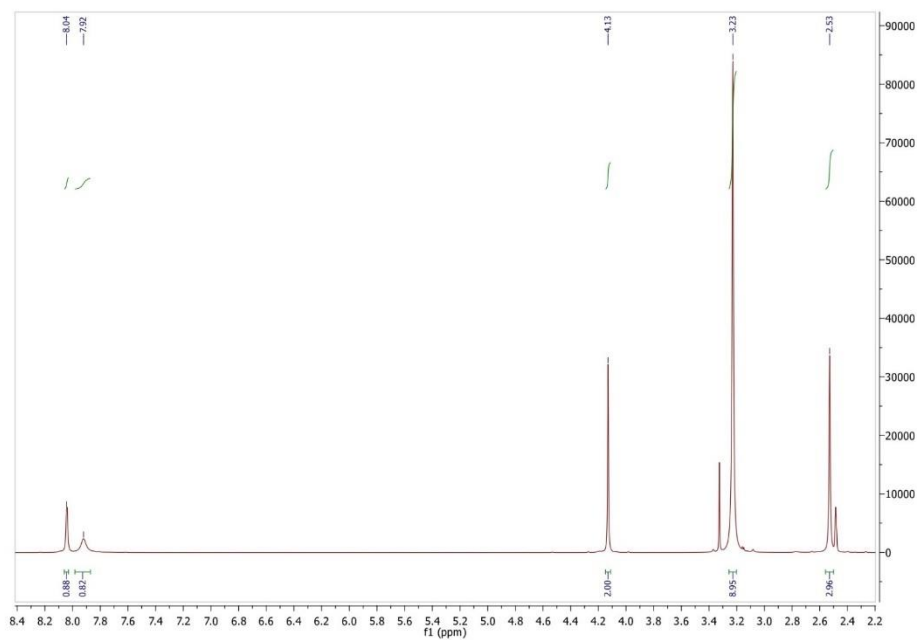
Slika P17. IC spektar kompleksa 2 ($[\text{CuL}^2(\text{N}_3)(\text{CH}_3\text{OH})]\text{BF}_4$).



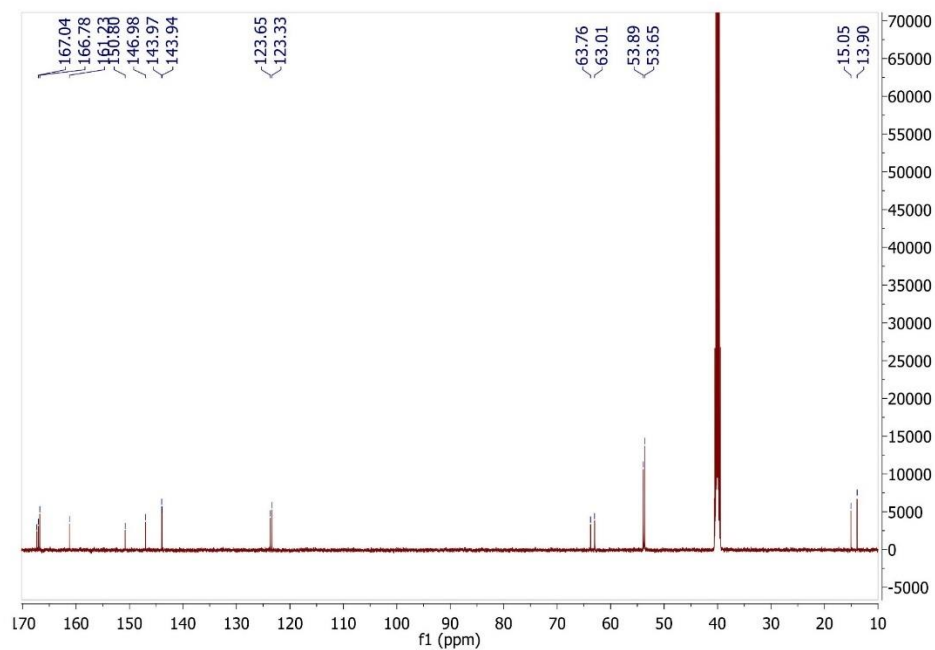
Slika P18. IC spektar kompleksa 3 ($[\text{Mn}_2\text{L}^2_2(\mu_{-1,1}\text{-N}_3)_2(\text{N}_3)_2] \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$).



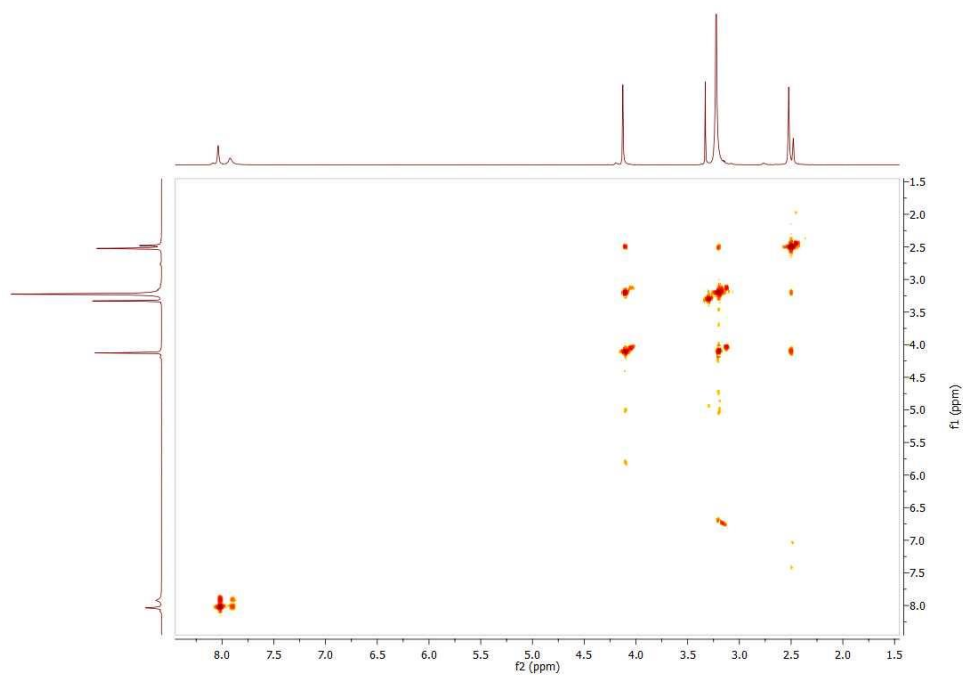
Slika P19. IC spektar kompleksa 4 ($[\text{ZnL}^2(\text{N}_3)_2]$).



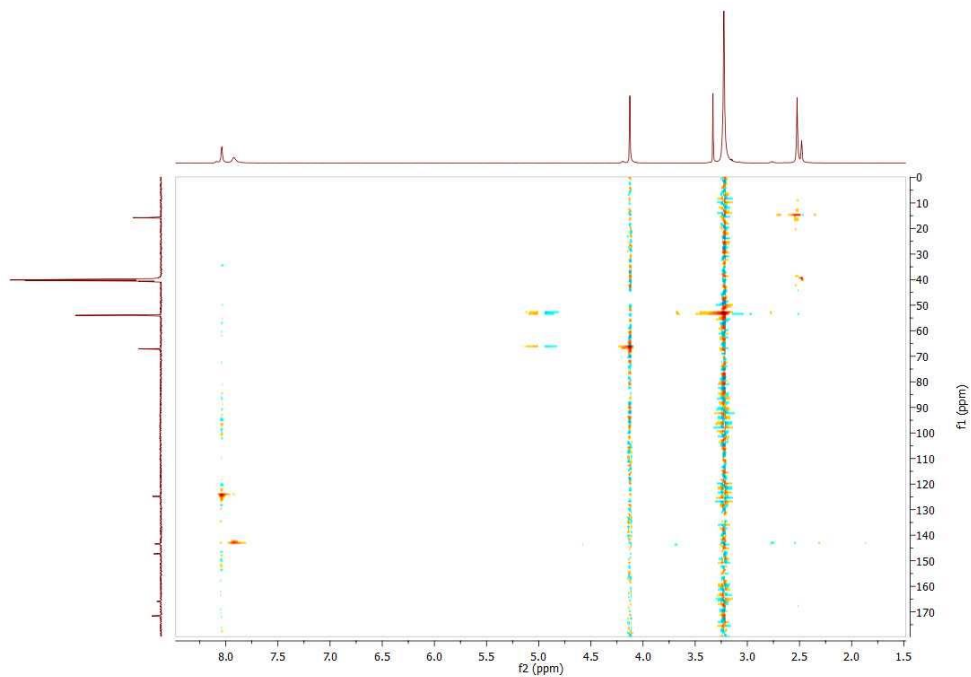
Slika P20. $^1\text{H-NMR}$ spektar kompleksa 4 ($[\text{ZnL}^2(\text{N}_3)_2]$).



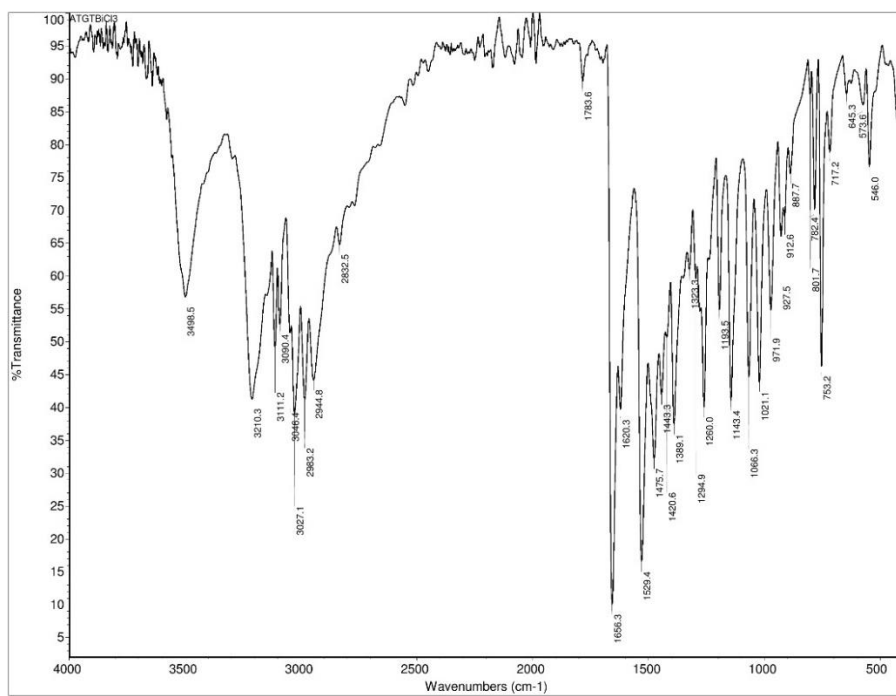
Slika P21. ^{13}C -NMR spektar kompleksa **4** ($[\text{ZnL}^2(\text{N}_3)_2]$).



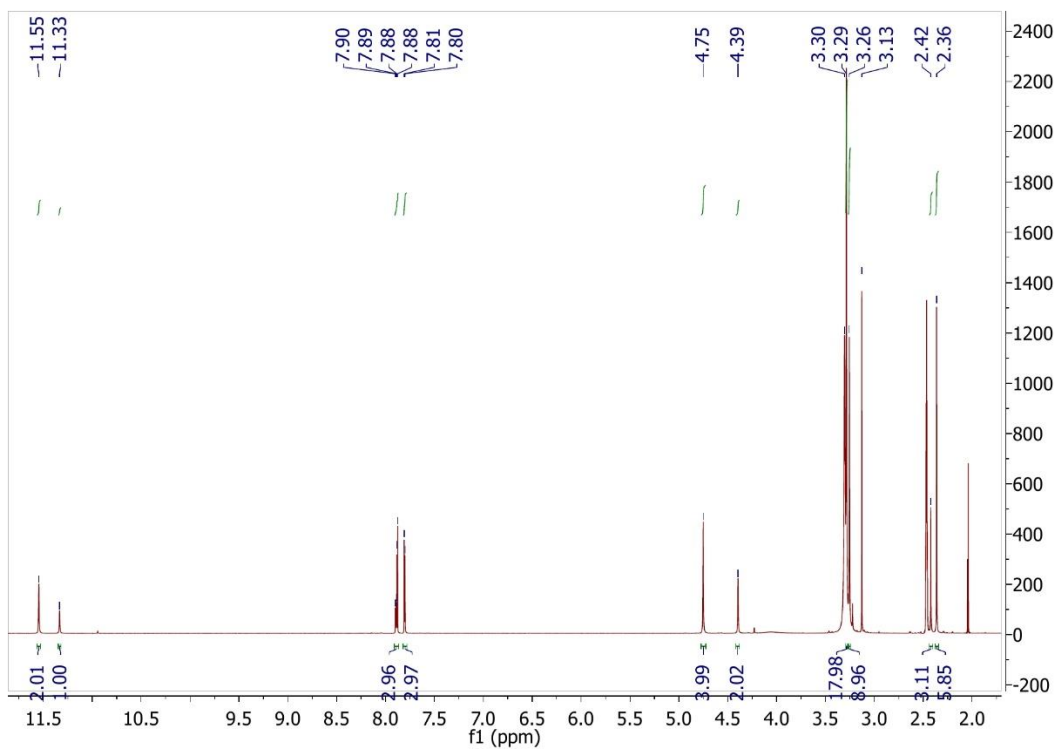
Slika P22. COSY-NMR spektar kompleksa **4** ($[\text{ZnL}^2(\text{N}_3)_2]$).



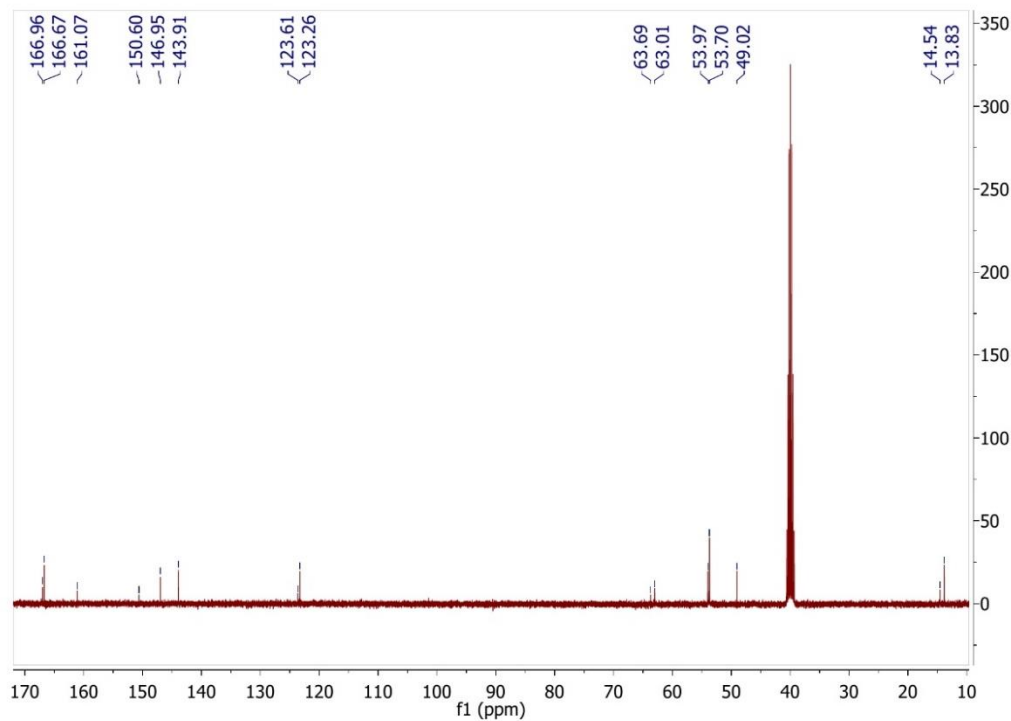
Slika P23. HSQC-NMR spektar kompleksa 4 ($[\text{ZnL}^2(\text{N}_3)_2]$).



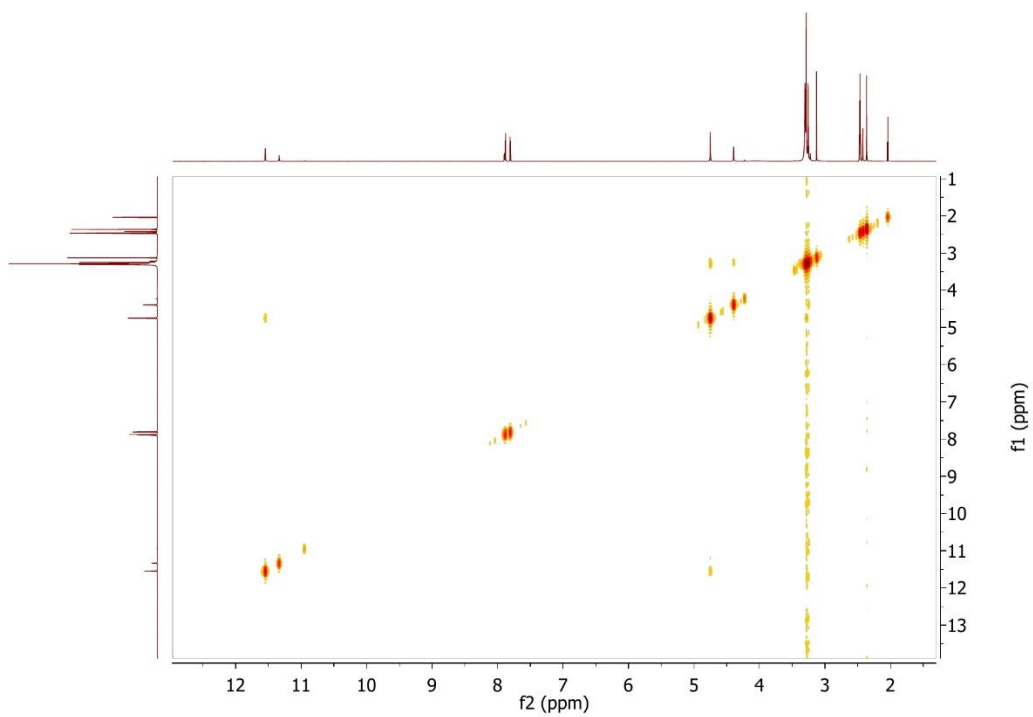
Slika P24. IC spektar kompleksa 5 ($[\text{BiHL}^2\text{Cl}_4] \cdot 1/2\text{CH}_3\text{OH}$).



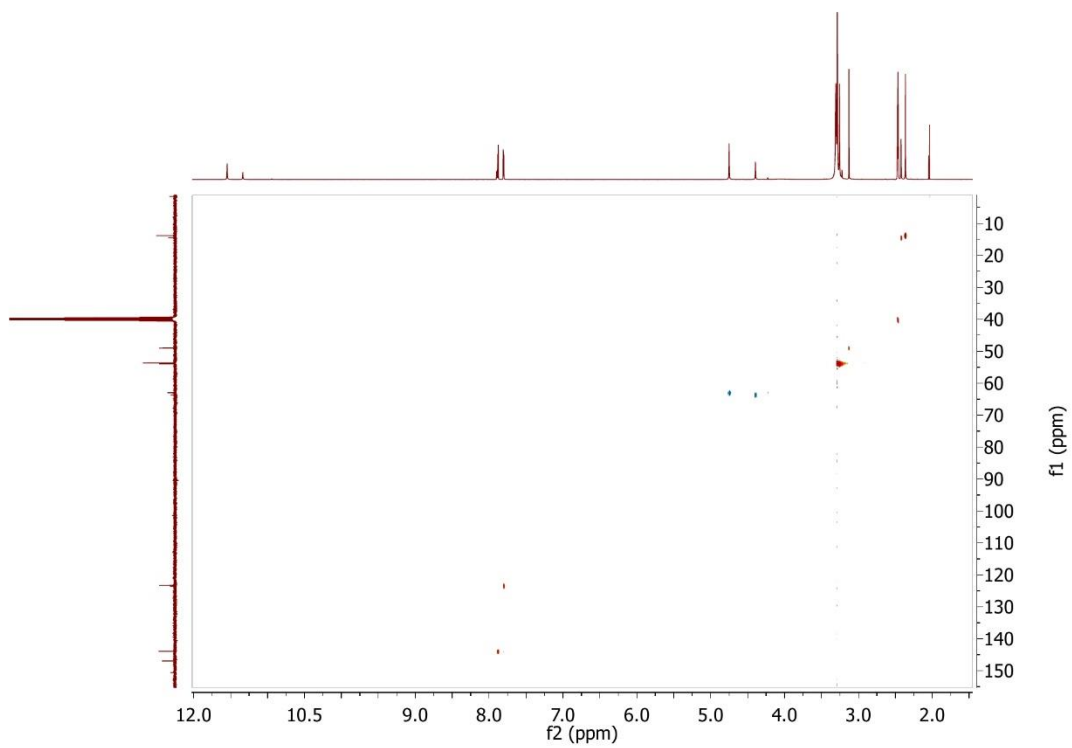
Slika P25. $^1\text{H-NMR}$ spektar kompleksa 5 ($[\text{BiHL}^2\text{Cl}_4] \cdot 1/2\text{CH}_3\text{OH}$)



Slika P26. $^{13}\text{C-NMR}$ spektar kompleksa 5 ($[\text{BiHL}^2\text{Cl}_4] \cdot 1/2\text{CH}_3\text{OH}$)



Slika P27. COSY-NMR spektar kompleksa 5 ([BiHL²Cl₄] \cdot 1/2CH₃OH)



Slika P28. HSQC-NMR spektar kompleksa 5 ([BiHL²Cl₄] \cdot 1/2CH₃OH)

BIOGRAFIJA

Nevena Stevanović, rođena je 1992. godine u Šapcu. Završila je Osnovnu školu „Vuk Karadžić“, a zatim Šabačku gimnaziju. Osnovne akademske studije na Univerzitetu u Beogradu – Hemijskom fakultetu upisala je 2011. godine i završila 2015. godine sa prosečnom ocenom 9,52 (devet i 52/100). Završni rad pod nazivom: „*Sinteza 3,4,5-trioktoksibenzaldehida kao prekursora za azometinske donorske materijale*“, odbranila je na Katedri za organsku hemiju sa ocenom 10 (deset). Master akademske studije Univerziteta u Beogradu – Hemijskog fakulteta upisula je iste godine i završila 2016. godine sa prosečnom ocenom 9,50 (devet i 50/100). Master rad pod nazivom: „*Sinteza i ispitivanje apsorpcionih i emisionih osobina konjugovanih azometina*“, odbranila je na istoj katedri sa ocenom 8 (osam). Doktorske akademske studije upisala je 2018. godine na Katedri za opštu i neorgansku hemiju (studijski program: Hemija), Univerziteta u Beogradu – Hemijskog fakulteta, pod mentorstvom prof. dr Katarine K. Anđelković.

Od januara 2019. do novembra 2020. godine bila je zaposlena kao istraživač-pripravnik na Inovacionom centru Hemijskog fakulteta Univerziteta u Beogradu na projektu Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja (evidencioni broj: 451-03-68/2022-14/200168) pod nazivom „Interakcije prirodnih proizvoda, njihovih derivata i kompleksnih jedinjenja sa proteinima i nukleinskim kiselinama“ (OI 172055). Od decembra 2020. godine zaposlena je kao asistent na Univerzitetu u Beogradu – Hemijskom fakultetu na Katedri za opštu i neorgansku hemiju. Od januara 2020. godine angažovana je na projektu pod nazivom „Kreiranje molekularnih magneta i katalizatora zasnovanih na kompleksima prelaznih metala“ (evidencioni broj: 7750288) finansiranom od strane Fonda za nauku Republike Srbije u okviru poziva IDEJE.

Od kako se bavi naučno-istraživačkim radom, Nevena Stevanović objavila je tri naučna rada objavljena u međunarodnim časopisima (dva rada kategorije M21 i jedan iz M23 kategorija). Sva tri naučna rada su proistekla iz doktorske disertacije. Nevena Stevanović koautor je 6 saopštenja na naučnim skupovima (tri iz M34 kategorije i tri iz M64 kategorije), od čega su tri saopštenja proistekla iz doktorske disertacije (dva iz M34 kategorije i jedno iz M64 kategorije).

Objavljeni i saopšteni radovi koji čine deo disertacije:

M21 – Radovi objavljeni u vrhunskim međunarodnim časopisima

1. **N. Stevanović**, P. P. Mazzeo, A. Bacchi, I. Z. Matić, M. Đorđić Crnogorac, T. Stanojković, M. Vujčić, I. Novaković, D. Radanović, M. Šumar-Ristović, D. Sladić, B. Čobeljić, K. Anđelković, *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry* **26** (2021) 863–880 (<http://dx.doi.org/10.1007/s00775-021-01893-5>)
2. **N. Stevanović**, M. Zlatar, I. Novaković, A. Pevec, D. Radanović, I. Z. Matić, M. Đorđić Crnogorac, T. Stanojković, M. Vujčić, M. Gruden, D. Sladić, K. Anđelković, I. Turel, B. Čobeljić, *Dalton Transactions* **51** (2022) 185–196 (<http://dx.doi.org/10.1039/D1DT03169D>)

M22 – Radovi objavljeni u istaknutim međunarodnim časopisima

1. **N. Stevanović**, M. Jevtović, D. Mitić, I. Matić, M. Djordjić-Crnogorac, M. Vujčić, D. Sladić, B. Čobeljić, K. Anđelković, *Journal of the Serbian Chemical Society* **87** (2022) 181–192 (<http://dx.doi.org/10.2298/JSC211203114S>)

M34 – Saopštenja sa međunarodnih skupova štampana u izvodu

1. **Nevena Stevanović**, Ivana Matić, Dragana Mitić, Božidar Čobeljić, Katarina Anđelković, *Synthesis, characterization and cytotoxicity of Zn(II) complex with N-substituted glycine hydrazone*, 6th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry, November 1–30, 2020, Online, sciforum-040255 (<https://ecmc2020.sciforum.net> – Sessions/B. General: Posters).
2. **Nevena Stevanović**, Snežana Selaković, Temiloluwa Adejumo, Maja Šumar-Ristović, Božidar Čobeljić, Katarina Anđelković, *Synthesis and characterization of Zn(II) and Bi(III) complexes with N-substituted glycine hydrazones*, Twenty-second Annual Conference “YUCOMAT 2021”, August 30 - September 3, 2021, Herceg Novi, Montenegro, Book of Abstracts P.S.III.17. p 125. (isbn 978-86-919111-6-4)

1. **Nevena N. Stevanović**, Katarina K. Anđelković, Irena T. Novaković, Božidar R. Čobeljić, *Synthesis, characterization and biological activity of square pyramidal isothiocyanato Zn(II) complex with condensation product of 2-quinolinecarboxaldehyde and Girard's P reagent*, Seventh Conference Of the Young Chemists Of Serbia, November 2nd, 2019, Belgrade, Serbia, Book of Abstracts CS PP 07, p 85. (isbn: 978-86-7132-076-4)

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Невена Н. Стевановић

Број индекса ДХ18/2018

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Синтеза, карактеризација, антимикробни и цитотоксични ефекти комплекса Mn(II), Cu(II), Zn(II) и Bi(III) са хидразонским дериватима Жираровог П и Т реагенса

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, 19.09.2022.

Невена Стевановић

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Невена Н. Стевановић

Број индекса ДХ18/2018

Студијски програм хемија

Наслов рада Синтеза, карактеризација, антимикуробни и цитотоксични ефекти комплекса Mn(II), Cu(II), Zn(II) и Bi(III) са хидразонским дериватима Жираровог П и Т реагенса

Ментор проф. др Катарина К. Анђелковић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањена у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

У Београду, 19.09.2022.

Невена Стевановић

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Синтеза, карактеризација, антимикробни и цитотоксични ефекти комплекса Mn(II), Cu(II), Zn(II) и Bi(III) са хидразонским дериватима Жираровог П и Т реагенса

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.
Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, 19.09.2022

Јелена Стевасковић

1. **Ауторство.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

2. **Ауторство – некомерцијално.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

3. **Ауторство – некомерцијално – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

4. **Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

5. **Ауторство – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

6. **Ауторство – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.