

ПРИМЉЕНО: 16.09.2016.			
Орг. јед.	Број	ПРИЛОГ	ВРЕДНОС
03	800/20	-	-

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА  
У КРАГУЈЕВЦУ И ВЕЋУ ЗА ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКЕ НАУКЕ  
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

**Предмет:** Извештај комисије за оцену и одбрану докторске дисертације **Милице Косовић**

На седници Наставно-научног већа Природно-математичког факултета у Крагујевцу, одржаној 31. 08. 2016. Год. (Одлука бр. 690/XI-3), као и на седници Већа за природно-математичке науке, одржаној дана 14.09.2016. год. (Одлука бр. IV-01-837/20) одређени смо у комисију за подношење извештаја о урађеној докторској дисертацији под насловом:

**„ СИНТЕЗА, КАРАКТЕРИЗАЦИЈА И ИСПИТИВАЊЕ МЕХАНИЗМА  
СУПСТИТУЦИОНИХ РЕАКЦИЈА КОМПЛЕКСА НЕКИХ ЈОНА ПРЕЛАЗНИХ  
МЕТАЛА“**

кандидата **Милице Косовић**.

**Милица Косовић** је поднела рукопис своје докторске дисертације Наставно-научном већу Природно-математичког факултета на оцену. Ми смо прегледали рукопис, дали своје сугестије, након чега је **Милица Косовић** унела све потребне корекције и на основу тога подносимо Наставно-научном већу Природно-математичког факултета у Крагујевцу следећи

**ИЗВЕШТАЈ**

**1. Значај и допринос докторске дисертације**

Синтеза нових комплексних једињења јона прелазних метала и њихова карактеризација од великог је значаја и то не само у координационој хемији, већ и у бинеорганској и медицинској хемији. Примена комплекса јона прелазних метала у биологији, фармацији, медицини, пољопривреди је предмет истраживања многих

научника. Неки јони метала су градивни елементи биомолекула, док неки улазе у састав многобројних лекова који се већ дуги низ година користе у медицини.

Пиразоли су врло погодни за добијања разних органских једињења од којих су нека важни биолошки активни молекули који се користе у медицини као активне компоненте комерцијалних лекова, док се нека користе у пољопривреди као пестициди (хербициди, фунгициди, инсектициди, итд.).

Један од главних циљева бинеорганске хемије је разјашњавање механизма деловања комплекса јона метала у биолошким система. За испитивање кинетике и механизма супституционих реакција комплекса платине(II) комплекси паладијума(II) представљају погодне моделе, узимајући у обзир чињеницу да комплекси паладијума(II) реагују  $10^3$ - $10^5$  пута брже од аналогних комплекса платине(II). Кинетичке студије бавиле су се испитивањем реакција супституције одабраних монофункционалних и бифункционалних комплекса паладијума(II), као и монофункционалних комплекса платине(II), са различитим нуклеофилима, као што су пиразол, 3-амино-4-јодо-пиразол, 5-амино-4-бромо-3-метил-пиразол, 1,2,4-триазол, имидазол, пиразин, пиримидин и пиридазин. Утврђено је да су одабрани азот донорски нуклеофили веома добри улазни лиганди. Све реакције су се одвијале по асоцијативном механизму.

У току рада синтетисана су три нова комплекса, а резултати рендгенске структурне анализе комплекса платине(II) са лигандима *bis*(2-пиридилметил)амином и 5-амино-4-бромо-3-метил-1H-пиразолом, као и комплекса Cu(II) и Co(II) са 1,3-диметил-пиразол-5-карбоксилном киселином су описани.

## 2. Оцена оригиналности научног рада

У оквиру ове дисертације испитивана је кинетика супституционих реакција монофункционалних и бифункционалних комплекса Pd(II) и Pt(II) са одабраним азот-донорским хетероцикличним једињењима, урађена је синтеза и карактеризација комплекса Pt(II) са лигандима *bis*(2-пиридил метил)амином и 5-амино-4-бромо-3-метил-1H-пиразолом, као и синтеза и карактеризација комплекса Cu(II) и Co(II) са 1,3-диметил-пиразол-5-карбоксилном киселином. Добијени резултати су приказани следећим редоследом:

- Резултати испитивања кинетике супституционих реакција  $[\text{Pd}(\text{terpy})\text{Cl}]^+$ ,  $[\text{Pd}(\text{bpma})\text{Cl}]^+$ ,  $[\text{Pd}(\text{dien})\text{Cl}]^+$ ,  $[\text{Pd}(\text{Me}_4\text{dien})\text{Cl}]^+$  и  $[\text{Pd}(\text{Et}_4\text{dien})\text{Cl}]^+$  комплекса са 5-амино-4-бромо-3-метил-пиразолом (pzBr), 4-јодо-3-амино-пиразолом (pzI), 1,2,4-триазолом, имидазолом, пиразолом и пиразином као лигандима. Реакције су проучаване као реакције *pseudo*-првог реда, код којих је концентрација улазног лиганда била у великом вишку у односу на концентрацију комплекса. За све проучаване реакције зависност константе брзине реакције *pseudo*-првог реда,  $k_{\text{obsd}}$ , од концентрације нуклеофила је линеарна. Резултати су показали да реактивност комплекса Pd(II) јако зависи од структуре инертних тридентантних азот-донорских лиганата. Реактивност проучаваних комплекса се смањује по следећем редоследу:  $[\text{Pd}(\text{terpy})\text{Cl}]^+ > [\text{Pd}(\text{bpma})\text{Cl}]^+ > [\text{Pd}(\text{dien})\text{Cl}]^+ > [\text{Pd}(\text{Me}_4\text{dien})\text{Cl}]^+ > [\text{Pd}(\text{Et}_4\text{dien})\text{Cl}]^+$ . Међутим, битна је и природа улазних лиганата. Мерења су показала да су проучавани азот-донорски нуклеофили добри улазни лиганди. Најреактивнији лиганд је пиразин, док реактивност петочланих хетероцикличних лиганата зависи од броја и положаја азотових атома, као и од присуства различитих супституената. Реактивност лиганата опада у низу: пиразин > имидазол > 1,2,4-триазол > pzI > pzBr > пиразол. Константа брзине реакције другог реда је проучавана и у функцији температуре. Асоцијативни механизам супституције је потврђен на основу добијених вредности за ентропију активирања ( $\Delta S^\ddagger < 0$ ). Начин координације посматраних лиганата у Pd(II) комплексима објашњен је помоћу  $^1\text{H}$  NMR спектроскопије.
- Резултати испитивања кинетике супституционих реакција  $[\text{Pd}(\text{cbdca})\text{Cl}_2]^{2-}$ ,  $[\text{Pd}(\text{ox})\text{Cl}_2]^{2-}$  и  $[\text{Pd}(\text{mal})\text{Cl}_2]^{2-}$  комплекса са пиразолом, 3-амино-4-јодо-пиразолом (pzI), 5-амино-4-бромо-3-метил-пиразолом (pzBr), 1,2,4-триазолом, имидазолом, пиразином, пиримидином и пиридазином као улазним лигандима. Реакције су проучаване као реакције *pseudo*-првог реда, код којих је концентрација улазног лиганда била у великом вишку у односу на концентрацију комплекса. Све реакције су проучаване на три различите температуре да би се одредиле вредности активационих параметара и потврдио асоцијативни механизам супституције. Реактивност испитиваних комплекса је везана за базност анјона дикарбонских киселина координованих за Pd(II) јон и она опада у низу:  $[\text{Pd}(\text{cbdca})\text{Cl}_2]^{2-} > [\text{Pd}(\text{mal})\text{Cl}_2]^{2-} > [\text{Pd}(\text{ox})\text{Cl}_2]^{2-}$ . Добијени кинетички подаци су показали да су одабрани хетероцикли веома добри улазни лиганди. Њихова

реактивност расте са порастом броја атома азота у цикличној структури. Такође, на њихову реактивност утиче и присуство поларизабилних супституената. Реактивност петочланих нуклеофила опада у низу: имидазол > 1,2,4-триазол > pzI > pzBr > пиразол. Најреактивнији улазни лиганд од шесточланих хетероцикличних једињења је пиридазин, затим пиримидин, док је најмање реактиван пиразин. Разлика у њиховој реактивности је последица електронских ефеката.

- Резултати испитивања кинетике супституционих реакција  $[\text{Pt}(\text{terpy})\text{Cl}]^+$ ,  $[\text{Pt}(\text{bpma})\text{Cl}]^+$ ,  $[\text{Pt}(\text{dien})\text{Cl}]^+$  и  $[\text{Pt}(\text{tpdm})\text{Cl}]^+$  комплекса са 5-амино-4-бромо-3-метил-пиразолом (pzBr), 4-јодо-3-амино-пиразолом (pzI) и имидазолом као улазним лигандима. Реакције су проучаване као реакције *pseudo*-првог реда, код којих је концентрација улазног лиганда била у великом вишку у односу на концентрацију комплекса. За све проучаване реакције зависност константе брзине реакције *pseudo*-првог реда,  $k_{\text{obsd}}$  од концентрације нуклеофила је линеарна. Све испитиване реакције су проучаване на четири реакционе температуре. Резултати су показали да реактивност комплекса Pt(II) јако зависи од структуре инертних тридентантних азот-донорских лиганда. Реактивност комплекса опада у низу:  $[\text{Pt}(\text{terpy})\text{Cl}]^+ > [\text{Pt}(\text{bpma})\text{Cl}]^+ > [\text{Pt}(\text{tpdm})\text{Cl}]^+ > [\text{Pt}(\text{dien})\text{Cl}]^+$ . Реактивност улазних лиганда зависи од броја и положаја азотових атома, као и од присуства различитих супституената и опада у низу: имидазол > pzI > pzBr. Асоцијативни механизам је потврђен за све процесе супституције на основу добијених негативних вредности за ентропију активирања.
- Резултати рендгенске структурне анализе комплекса Pt(II) са лигандима *bis*(2-пиридил метил)амином и 5-амино-4-бромо-3-метил-1H-пиразолом. Овај комплекс се састоји из комплексног катјона  $[\text{Pt}(\text{L1})(\text{L2})]^{2+}$  (где је L1 = *bis*(2-пиридил метил)амин, L2 = 5-амино-4-бромо-3-метил-1H-пиразол), три ањона хлора и два молекула кристалне воде. Лиганд L1 и јон Pt(II) формирају два петочлана хелатна прстена која имају коверасту конформацију. Описано је и кристално паковање овог комплекса, у ком значајну улогу има ањон хлора који повезује комплексне катјоне формирајући центросиметрични димер као главну јединицу грађе у кристалном паковању.

- Рендгенска структурна анализа комплекса  $[\text{CuL}_2(\text{H}_2\text{O})_2]$  и  $[\text{CoL}_2(\text{MeOH})_4]$ , где је  $\text{L} = 1,3$ -диметил-пиразол-5-карбоксилна киселина. Резултати су показали да је атом бакра позициониран у скоро идеалном квадратно-планарном окружењу, формираном од пара кисеоничних донора из депротоноване карбоксилне киселине и молекула воде. Приказано је и описано тродимензионално кристално паковање овог комплекса. Комплекс кобалта кристалише у облику асиметричне јединичне ћелије која садржи две половине одговарајућих независних комплексних молекула (А и В). У кристалном паковању се формирају два посебна ланца састављена од исте врсте молекула, А или В, који су међусобно везани Van der Waals-овим интеракцијама. Као што је и очекивано IR спектри ових комплекса показују сличне карактеристике.

Оригиналност и актуелност резултата из ове докторске дисертације потврђена је објављивањем четири научна рада у међународним часописима (два рада из категорије **M22** и два рада из категорије **M23**). Из свега наведеног може се закључити да је поднета докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидаткиње у области Неорганске хемије.

### 3. Преглед остварених резултата кандидата у области Неорганске хемије

**Милица Косовић** је до сада постигла значајне резултате у научно-истраживачком раду. Постигнути резултати су представљени у облику 4 научна рада и 6 саопштења на међународним научним конференцијама.

#### 3.1 Научни радови у међународним научним часописима

**3.1.1. Milica Kosović, Snežana Jovanović, Goran A. Bogdanović, Gerald Giester, Željko Jaćimović, Živadin D. Bugarčić, Biljana Petrović,**

*Kinetics and mechanism of the substitution reactions of some monofunctional Pt(II) complexes with heterocyclic nitrogen-donor molecules. Crystal structure of  $[\text{Pt}(\text{bpma})(\text{pzBr})]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  complex*

**Journal of Coordination Chemistry**, 2016

ISSN/ISBN 0095-8972, DOI: 10.1080/00958972.2016.1224336. (**M22**)

IF(2015) = 1,756

- 3.1.2. Milica Kosović, Željko Jaćimović, Živadin D. Bugarčić, Biljana V. Petrović,**  
*Kinetics and mechanism of the substitution reactions of some bifunctional palladium(II) complexes with different nitrogen-donor heterocycles,*  
*Transition Metal Chemistry*, 2016, **41**, 161-168  
ISSN 0340-4285, DOI 10.1007/s11243-015-0008-1 (M23)  
IF(2015) = 1,465
- 3.1.3. Milica Kosović, Željko Jaćimović, Živadin D. Bugarčić, Biljana Petrović,**  
*Kinetics and mechanism of the substitution reactions of some monofunctional Pd(II) complexes with different nitrogen-donor heterocycles,*  
*Journal of Coordination Chemistry*, 2015, **68(17)**, 3003-3012  
ISSN/ISBN 0095-8972, DOI: 10.1080/00958972.2015.1044446 (M22)  
IF(2015) = 1,756
- 3.1.4. Željko K. Jaćimović, Milica Kosović, Slađana B. Novaković, Gerald Giester, Ana Radović,**  
*Synthesis and crystal structure of Cu(II) and Co(II) complexes with 1,3-Dimethyl-pyrazole-5-carboxylic acid ligand,*  
*Journal of the Serbian Chemical Society*, 2015, **80**, 867-875  
ISSN/ISBN 0352-5139, DOI: 10.2298/JSC140722009J(M23)  
IF(2015) = 0,970

### 3.2 Саопштења на међународним научним конференцијама

- 3.2.1. Željko Jaćimović, Vukadin Leovac, Nedeljko Latinović, Milica Kosović, Igor Đerđ, Ana Radović,**  
*The influence of newly synthesised Cu(II) complexes based on pyrazole derivatives on the inhibition of *Phomopsis viticola* Sacc. (Sacc.) under laboratory conditions,*  
Second International Symposium on Corrosion and protection of Materials and Environment, Bar, Montenegro, 2012, Book of proceedings Bar, 2012, page 319
- 3.2.2. Željko Jaćimović, Milica Kosović, Ana Radović,**  
*Structural characterization of tautomers of 3-Amino-5-hydroxypyrazole,*  
8th International Conference of the Chemical Societies of the South-East European Countries, Belgrade, Serbia, Jun, 2013, Book of abstracts, page 60

- 3.2.3. Milica Kosović, Biljana Petrović, Željko Jaćimović, Živadin D. Bugarčić,**  
*Sinteza i karakterizacija novih kompleksa Pt(II) sa derivatima pirazola,*  
51<sup>st</sup> Meeting of the Serbian Chemical Society and 2<sup>nd</sup> Conference of the Young Chemists of Serbia, Serbia, Jun 2014, Book of abstracts, page 7
- 3.2.4. Željko Jaćimović, Ana Radović, Milica Kosović, Nedeljko Latinović,**  
*Influence of newly synthesized Cu(II) complexes on the pyrazole based derivatives on inhibition of B. Dothidea,*  
14th European Meeting on Environmental Chemistry, Dec 2013, Budva, Montenegro,  
Book of abstracts, page 142
- 3.2.5. Željko Jaćimović, Ana Radović, Milica Kosović, Nedeljko Latinović,**  
*Influence of newly synthesized Cu(II) complexes on the pyrazole based derivatives on inhibition of B. Dothidea,*  
International conference protection and restoration of the environment XII, Jun 2014,  
Skiathos Island, Greece. Book of abstracts, page 171
- 3.2.6. Milica Kosović, Biljana Petrović, Željko Jaćimović, Živadin D. Bugarčić,**  
*Kinetics and mechanism of the substitution reactions between some Pd(II) complexes and unsaturated N-heterocycles,*  
Third EuCheMS Inorganic Chemistry Conference, 28th Jun-1st July 2015, Wroclaw, Poland, Book of abstracts, page 264

#### **4. Оцена испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему**

Комисија је закључила да су сви задаци који су предвиђени приликом пријаве теме за израду докторске дисертације под насловом „Синтеза, карактеризација и испитивање механизма супституционих реакција комплекса неких јона прелазних метала“ по обиму и квалитету добијених научних резултата у потпуности остварени, као и да резултати приказани у овој дисертацији представљају оригинални научни допринос.

## 5. Применљивост резултата у теорији и пракси

Резултати постигнути у оквиру ове докторске дисертације представљају резултат оригиналног научног рада кандидаткиње у области Неорганске хемије. Ова докторска дисертација има значајан допринос и са теоријског и са практичног становишта и представља допринос дизајнирању нових комплекса јона прелазних метала и дефинисању њихових интеракција са пиразолима, дериватима пиразола и другим хетероцикличним азот-донорским лигандима.

## 6. Применљивост и корисност резултата у теорији и пракси

Постигнути резултати ове докторске дисертације представљају, пре свега, велики научни допринос познавању карактеристика новосинтетисаних комплекса  $\text{Cu(II)}$  и  $\text{Co(II)}$  са 1,3-диметил-пиразол-5-карбоксилном киселином, као и комплекса  $\text{Pt(II)}$  јон са 5-амино-4-бромо-3-метил-1Н-пиразолом. Испитивање брзине хемијске реакције и дефинисање механизма по коме се реакција одиграва је веома важно ради бољег разумевања многобројних хемијских процеса који доводе до настајања стабилног производа реакције. Детаљно разумевање механизма понашања комплекса у биолошким условима је основа будућих испитивања и развоја нових супстанци, као и проналаска алтернативних третмана, за превенцију и лечење различитих болести. Стога, ови резултати ће бити веома корисни за истраживаче који се баве како бионеорганском или медицинском хемијом, тако и неорганским синтезама.

## 7. Начин презентирања резултата научној јавности

Научни доприноси ове докторске дисертације су потврђени публикавањем научних резултата у облику **четири научна рада** у познатим међународним часописима (два рада из категорије **M22** и два рада из категорије **M23**), као и већег броја саопштења на научним конференцијама.

Докторска дисертација је написана на 111 страна и садржи 56 слика, 10 табела и 154 литературна податка. Дисертација је подељена на **Извод, Summary, Скраћенице и ознаке, Увод (1-3), Општи део (4-40), Задатак рада (41), Експериментални део (42-**



50), **Резултате и дискусију** (51-100), **Закључак** (101-102) и **Литературу** (103-111). Поред тога, дисертација садржи списак радова и биографију кандидаткиње, као и прилог, тј. абстракте радова у којима су штампани резултати докторске дисертације.

Такође, резултати ће бити презентовани и на јавној одбрани докторске дисертације, након прихватања овог извештаја од стране Наставно-научног већа Природно-математичког факултета и Већа за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу.

### **З А К Љ У Ч А К**

Поднети рукопис докторске дисертације **Милице Косовић** под насловом:

#### **„ СИНТЕЗА, КАРАКТЕРИЗАЦИЈА И ИСПИТИВАЊЕ МЕХАНИЗМА СУПСТИТУЦИОНИХ РЕАКЦИЈА КОМПЛЕКСА НЕКИХ ЈОНА ПРЕЛАЗНИХ МЕТАЛА “**


урађене под менторством проф. др Биљане Петровић, представља оригинални научни допринос изучавању у области неорганске хемије. Докторска дисертација обухвата синтезу и карактеризацију комплекса јона  $Cu(II)$ ,  $Co(II)$  и  $Pt(II)$  са дериватима пиразола, као и резултате испитивања кинетике и механизма супституционих реакција различитих монофункционалних и бифункционалних комплекса  $Pd(II)$  и  $Pt(II)$  са азот-донорским хетероцикличним једињењима. Сматрамо да добијени резултати могу значајно допринети бољем разумевању карактеристика комплекса јона прелазних метала, као и механизам њихових интеракција са азот-донорским лигандима.

Добијени резултати су објављени у оквиру **четири научна рада** у познатим међународним часописима (два рада из категорије **M22** и два рада из категорије **M23**), као и 6 саопштења на међународним научним конференцијама.

Имајући у виду претходно наведене чињенице сматрамо да су испуњени сви услови за прихватање наведене докторске дисертације као оригиналног научног рада. Стога предлажемо Наставно-научном већу Природно-математичког факултета и Већу за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу да кандидату **Милице Косовић** одобри јавну одбрану *докторске дисертације* под наведеним насловом.

У Крагујевцу,  
16.09.2016. год.

### Комисија

- 
1. Проф. др Живадин Д. Бугарчић, редовни професор, председник комисије  
Природно-математички факултет, Крагујевац  
*Ужа научна област:* Неогранска хемија
  2. Проф. др Жељко Јаћимовић, редовни професор  
Металуршко-технолошки факултет, Подгорица  
*Ужа научна област:* Неогранска хемија
  3. др Горан Богдановић, научни саветник  
Институт за нуклеарне науке „Винча“, Универзитет у Београду  
*Ужа научна област:* Хемијска кристалографија и структурна хемија