

**Nastavno-naučnom veću  
Hemijskog fakulteta  
Univerziteta u Beogradu**

Na redovnoj sednici Nastavno-naučnog veća Hemijskog fakulteta Univerziteta u Beogradu od 16. januara 2014. godine izabrani smo u Komisiju za ocenu i odbranu doktorske disertacije kandidata Božidara Čobeljića, dipl. hemičara, mastera hemije, asistenta pri Katedri za opštu i neorgansku hemiju Hemijskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, pod naslovom:

**„Sinteza i karakterizacija kompleksa Zn(II), Cu(I), Cu(II) i Ni(II) sa derivatima  
3-acetilpiridina i 2-hinolinkarboksaldehida”**

Pošto smo podnetu disertaciju pregledali podnosimo Nastavno-naučnom veću sledeći

**I Z V E Š T A J**

**A. Prikaz sadržaja disertacije:**

Doktorska disertacija Božidara Čobeljića, dipl. hemičara, mastera hemije, pod navedenim naslovom sadrži ukupno 139 strana formata A4, od čega 126 strana teksta podeljenog u sedam odeljaka: **Uvod** (2 strane), **Opšti deo** (12 strane), **Eksperimentalni deo** (22 strana), **Rezultati i diskusija** (35 strana), **Zaključak** (2 strane), **Reference** (7 strana), **Prilog** (46 strana). Pored navedenog, disertacija sadrži Izvod na srpskom i engleskom jeziku, Sadržaj, Listu skraćenica, Zahvalnicu i Biografiju. U tekstu disertacije se nalazi 24 slike (+ 43 slika u Prilogu), 16 tabele i 5 shema.

U **Uvodu** je dat kraći osvrt na oblast istraživanja i temu rada.

U poglavlju **Opšti deo** dat je pregled u literaturi opisanih hidrazona 2-,3- i 4-formilpiridina i 2-,3- i 4-acetilpiridina kao i njihovih kompleksa. Opisani su načini koordinacije ovih ligandnih sistema za jone *d*- i *f*-metala.

U poglavlju **Eksperimentalni deo** dat je detaljan opis sinteza kondenzacionog proizvoda 3-acetilpiridina i semikarbazida, 3-acetilpiridina i tiosemikarbazida, 3-acetilpiridina i etil-

karbazata i 2-hinolinkarboksaldehida i dihidrazida malonske kiseline, kao i njihovih kompleksa sa Zn(II), Cu(I), Cu(II) i Ni(II). Opisani su i materijali i metode primenjene u ovom radu.

U okviru poglavlja **Rezultati i diskusija** detaljno su prodiskutovani dobijeni rezultati istraživanja. Strukture kompleksa Ni(II), Zn(II), Cu(II), Cu(I) i sintetisanih hidrazona u čvrstom stanju određene su na osnovu rezultata elementalne analize, IC spektroskopije i rendgenske strukturne analize. Detaljniji uvid u strukturne karakteristike Ni(II) i Cu(II) kompleksa dala su magnetna merenja. Strukture kompleksa Zn(II), Cu(I) i sintetisanih hidrazona u rastvoru određene su NMR spektroskopijom. Teorijski proračuni na SSB-D/ET-pVQZ nivou za kompleks Zn(II) su pokazali da je struktura sa dva monodentatno koordinovana liganda stabilnija od hipotetičke strukture u kojoj je jedan ligand bidentatno koordinovan. Teorijski proračuni B3LYP metodom korišćenjem LANL2DZ su pokazali da je hipotetički mononuklearni kompleks manje stabilan u odnosu na dobijeni dinuklearni kompleksa Cu(II). Rezultati ispitivanja biološke aktivnosti su pokazali da kompleks Zn(II) poseduje umerenu antibakterijsku, antifungalnu i citotoksičnu aktivnost. Biološka aktivnost je najverovatnije posledica prekomerne produkcije reaktivnih kiseoničnih vrsta (ROS). Kompleks Zn(II) indukuje autofagiju u tumorskim ćelijama, koja predstavlja zaštitni efekat od citotoksičnog dejstva.

U poglavlju **Zaključak** kandidat navodi da je sintetisan kompleks Ni(II) sa kondenzacionim proizvodom 2-hinolinkarboksaldehida i dihidrazida malonske kiseline, kompleks Zn(II) sa kondenzacionim proizvodom 3-acetilpiridina i semikarbazida i kompleksi Cu(I) i Cu(II) sa 3-acetilpiridinom i tiocijanatom. Na osnovu rezultata rendgenske strukturne analize utvrđeno je da su u neutralnom, dinuklearnom kompleksu Ni(II) dva dvostruko deprotonovana molekula liganda koordinovana preko karbonilnog kiseonika, piridinskog i azometinskog azota za svaki od Ni(II) jona. Tetraedarsko okruženje oko jona metala u kompleksu Zn(II) sa 3-acetilpiridin-semikarbazonom čine dva monodentatno koordinovana molekula liganda i dva hlorido liganda. Polimerni kompleks bakra(I) se sastoji iz Cu(I) jona međusobno povezanih preko SCN<sup>-</sup> jona pri čemu se formira lančana struktura. Geometrija oko svakog Cu(I) jona je tetraedarska, a čine je po dva molekula 3-acetilpiridina koordinovana preko piridinskog azota i po dva molekula tiocijanatnog jona koordinovana preko atoma sumpora i azota. Prilikom pokušaja sinteze polimernog kompleksa Cu(I) polazeći od sastavnih komponenata polimera dobijen je dinuklearni kompleks Cu(II) u kome su dva Cu(II) centra povezana sa dva SCN<sup>-</sup> mosna liganda. Oko svakog

Cu(II) jona formira se trigonalno-bipiramidalno okruženje koje čine tri  $\text{SCN}^-$  liganda i dva 3-acetilpiridina koordinovana preko piridinskog azota.

U ovom poglavlju kandidat ukratko sumira i rezultate magnetnih merenja, teorijskih proračuna i biološke aktivnosti sintetisanih jedinjenja.

Poglavlje **Literatura** obuhvata knjige i radove iz oblasti istraživanja koji pokrivaju opšti deo doktorske disertacije, diskusiju rezultata i uobičajene eksperimentalne procedure korišćene u doktorskoj disertaciji.

Poglavlje **Prilozi** sadrži IC,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, COSY,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC, NOESY i DEPT spektre sintetisanih jedinjenja.

## **B. Kratak opis postignutih rezultata:**

U okviru svoje doktorske disertacije kandidat je sintetisao komplekse Ni(II), Zn(II), Cu(II) i Cu(I) sa derivatima 3-acetilpiridina i 2-hinolinkarboksaldehida. Strukture kompleksa Ni(II), Zn(II), Cu(II) i Cu(I) i liganada u čvrstom stanju određene su na osnovu rezultata elementalne analize, IR spektroskopije i rendgenske strukturne analize. Detaljniji uvid u strukturne karakteristike Ni(II) i Cu(II) kompleksa dala su i magnetna merenja. Strukture kompleksa Zn(II) i Cu(I), kao i liganada u rastvoru određene su NMR spektroskopijom.

U neutralnom, dinuklearnom kompleksu Ni(II) sa dihidrazonom malonske kiseline 2-hinolinkarboksaldehida dva molekula liganda su za jon metala koordinovana u deprotonovanom obliku preko karbonilnog kiseonika, piridinskog i azometinskog azota. U finalnoj fazi obrade podataka postalo je jasno da kristalna struktura kompleksa Ni(II) sadrži dva molekula vode i tri molekula etanola u nezavisnim delovima jedinične ćelije i da molekuli rastvarača izazivaju izrazitu neuređenost u kristalu. Geometrija Ni(II) kompleksa je iskrivljeno oktaedarska. Podaci dobijeni magnetnim merenjem su pokazali da kao posledica velikog rastojanja između Ni(II) jona postoji veoma slab intradimerni antiferomagnetni integral izmene ( $J/k_B = -0,86$  K) koji je uporediv sa efektivnim interdimernim interakcijama.

Kompleks Zn(II) kristališe u ortorombičnom kristalnom sistemu gde Zn(II) joni leže na osi simetrije drugog reda. Geometrija oko metalnog centra je tetraedarska. Dva liganda, kondenzaciona proizvoda 3-acetilpiridina i semikarbazida, monodentatno su koordinovana preko piridinskog azota. Nabrana 2D struktura posledica je intermolekulskih vodoničnih veza između

vodonikovog atoma hidrazida i karbonilnog kiseonika. Proračuni na SSB-D/ET-pVQZ nivou su pokazali da je struktura sa dva monodentatno koordinovana liganda stabilnija od hipotetičke strukture u kojoj je jedan ligand bidentatno koordinovan. Kompleks Zn(II) pokazuje umerenu antibakterijsku, antifungalnu i citotoksičnu aktivnost. Biološka aktivnost je najverovatnije posledica prekomerne produkcije ROS. Kompleks Zn(II) indukuje u tumorskim ćelijama autofagiju, koja predstavlja zaštitni efekat od citotoksičnog dejstva.

Templatnom sintezom polazeći od  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , 3-acetilpiridina i tiosemikarbazida, dolazi do redoks reakcije, pri čemu nastaju bakar(I) i tiocijanat, i formira se polimerni kompleks. Polimerni kompleks bakra(I) se sastoji iz Cu(I) jona međusobno povezanih preko  $\text{SCN}^-$  jona pri čemu se formira lančana struktura. Geometrija oko svakog Cu(I) jona je tetraedarska, a čine je po dva molekula 3-acetilpiridina koordinovana preko piridinskog azota i po dva molekula tiocijanatnog jona koordinovana preko atoma sumpora i azota. U kristalu Cu(I) polimera nisu pronađene nekovalentne interakcije.

Polazeći od sastavnih komponenata polimera pokušana je sinteza Cu(I) kompleksa. U reakciji  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  sa  $\text{NH}_4\text{SCN}$  i 3-acetilpiridinom, umesto željenog Cu(I) polimera dobijen je dinuklearni kompleks kod kojeg su dva Cu(II) centra povezana sa dva  $\text{SCN}^-$  mosna liganda. Oko svakog Cu(II) jona formira se trigonalno-bipiramidalno okruženje koje čine tri  $\text{SCN}^-$  liganda i dva 3-acetilpiridina koordinovana preko piridinskog azota. Teorijski proračuni su pokazali da je hipotetički mononuklearni kompleks manje stabilan u odnosu na dobijeni dinuklearni kompleks Cu(II). Podaci dobijeni magnetnim merenjima za dinuklearni kompleks Cu(II) ukazuju na veoma intenzivna intradimerna feromagnetna kuplovanja između dva tiocijanatna mosta i Cu(II) jona, kao i interdimerne antiferomagnetne interakcije.

### **C. Uporedna analiza rezultata kandidata sa rezultatima iz literature:**

U literaturi je poznat veliki broj kompleksa *d*-metala sa *N*-heteroaromatičnim hidrazonima. Prisustvo većeg broja elektron-donorskih atoma u ovim ligandima omogućava različite načine koordinacije za jone metala. Strukturna raznolikost ove klase jedinjenja kao i uočena biološka aktivnost su glavni razlozi za njihovo intenzivno proučavanje. Sa kondenzacionim proizvodom 2-acetilpiridina i dihidrazida malonske kiseline sintetisani su dinuklearni kompleksi Co(III), Ni(II), Zn(II) i Cd(II). Ova jedinjenja su pokazala značajnu biološku aktivnost. Imajući ove činjenice u vidu u okviru ove doktorske disertacije sintetisan je

dinuklearni kompleks Ni(II) sa kondenzacionim derivatom 2-hinolinkarboksaldehida i dihidrazida malonske kiseline.

Kondenzacioni derivati 2-acetilpiridina i različitih hidrazida, kao i njihovi kompleksi, do sada su detaljno proučavani. Za razliku od njih u literaturi je poznat mali broj radova u kojima su opisani kompleksi koji kao ligande sadrže kondenzacione proizvode različitih monosupstituisanih acilpiridina (3- i 4-formilpiridin, odnosno 3- i 4-acetilpiridin) i hidrazida, kao i (tio i seleno)semikarbazida. S tim u vezi jedan deo istraživanja u okviru ove doktorske disertacije obuhvatao je i sintezu sa potpunom strukturnom karakterizacijom kompleksa Zn(II) i Cu(II) sa kondenzacionim proizvodom 3-acetilpiridina i semikarbazida, odnosno tiosemikarbazida. Detaljno je opisana molekulska struktura novosintetisanih supstanci, kako u čvrstom stanju, tako i u rastvoru, primenom rendgenske strukturne analize, IC i NMR spektroskopije, takođe ispitane su magnetne osobine kompleksa Ni(II) i Cu(II). Stabilnost dobijenih kompleksa Zn(II) i Cu(II) objašnjena je na osnovu rezultata teorijskih proračuna. Kompleks Zn(II) je pokazao umerenu antibakterijsku, antifungalnu i citotoksičnu aktivnost. Rezultati ove doktorske disertacije daju značajan uvid u reaktivnost i koordinacione osobine *N*-heteroaromatičnih hidrazona, kao i strukturnu raznolikost i magnetne osobine njihovih kompleksa *d*-metala.

#### **D. Objavljeni i saopšteni radovi koji čine deo disertacije:**

##### **Radovi u istaknutim međunarodnim časopisima (M22):**

1. **Božidar Čobeljić**, Beata Warzajtis, Urszula Rychlewska, Dušanka Radanović, Vojislav Spasojević, Dušan Sladić, Rabia Eshkourfu, Katarina Anđelković, Synthesis and structure of a Ni(II) complex with *N,N'*-bis[(1*E*)-1-(2-quinolyl)methylene]propanedihydrazide: multiple intramolecular CH  $\cdots$   $\pi$  interactions between quinoline and quinolineimine chelate, *Journal of Coordination Chemistry* **65** (2012) 655–667.

**IF (2012)=1,801; 21/44; Hemija, neorganska i nuklearna; ISSN 0095-8972.**

2. **Božidar Čobeljić**, Andrej Pevec, Iztok Turel, Marcel Swart, Dragana Mitić, Marina Milenković, Ivanka Marković, Maja Jovanović, Dušan Sladić, Marko Jeremić, Katarina

Anđelković, Synthesis, characterization, DFT calculations and biological activity of derivatives of 3-acetylpyridine and the zinc(II) complex with the condensation product of 3-acetylpyridine and semicarbazide, *Inorganica Chimica Acta* **404** (2013) 5–12.

**IF (2013)=2,041; 20/45; Hemija, neorganska i nuklearna; ISSN 0020-1693.**

3. **Božidar Čobeljić**, Andrej Pevec, Iztok Turel, Vojislav Spasojević, Miloš Milčić, Dragana Mitić, Dušan Sladić and Katarina Anđelković, Analysis of the structures of the Cu(I) and Cu(II) complexes with 3-acetylpyridine and thiocyanate, *Polyhedron* **69** (2014) 77–83.

**IF (2013)=2,068; 18/45; Hemija, neorganska i nuklearna; ISSN 0277-5387.**

#### **Radovi saopšteni na skupovima međunarodnog i nacionalnog značaja štampani u izvodu**

1. **B. Čobeljić**, A. Pevec, I. Turel, D. Sladić, K. Anđelković

Crystal structure of (2E)-2-[1-(pyridin-3-yl)ethylidene]hydrazine carboxamide hydrochloride dihydrate and the corresponding Zn(II) complex

XX Conference of the Serbian Crystallographic Society, Belgrade, Serbia (2013) Book of Abstracts, p. 28

2. D. Mitić, **B. Čobeljić**, I. Turel, A. Pevec, M. Milenković, I. Marković, M. Jovanović, D. Sladić, K. Anđelković

Biological activity of derivatives of 3-acetylpyridine and the zinc(II) complex with the condensation product of 3-acetylpyridine and semicarbazide

*11th European Biological Inorganic Chemistry Conference*, Granada, Spain (2012) Book of abstract P-141.

#### **E. Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa disertacije):**

U podnetoj doktorskoj disertaciji kandidat Božidar Čobeljić, dipl. hemičar, master hemije, sintetisao je komplekse Ni(II), Zn(II), Cu(II) i Cu(I) sa derivatima 3-acetilpiridina i 2-hinolinkarboksaldehida. Ligandi, kao i dobijeni dijamagnetni kompleksi u rastvoru su okarakterisani primenom NMR spektroskopije. Za karakterizaciju supstanci u čvrstom stanju

korišćena je rendgenska strukturna analiza, elementalna analiza i IC spektroskopija. Rendgenskom strukturnom analizom ustanovljeno je da su za jon metala kod neutralnog i dinuklearnog kompleksa Ni(II) koordinovana dva molekula liganda u deprotonovanom obliku preko karbonilnog kiseonika, piridinskog i azometinskog azota. Kristalna struktura kompleksa Ni(II) sadrži dva molekula vode i tri molekula etanola. Geometrija Ni(II) kompleksa je iskrivljeno oktaedarska. Magnetna merenja su pokazala da kao posledica velikog rastojanja između Ni(II) jona postoji veoma slab intradimerni antiferomagnetni integral izmene koji je uporediv sa interdimernim interakcijama.

Tetraedarsko okruženje oko jona metala u kompleksu Zn(II) sa 3-acetilpiridin-semikarbazonom čine dva monodentatno koordinovana molekula liganda i dva hlorido liganda. Teorijski proračuni su pokazali da je struktura dobijenog Zn(II) kompleksa stabilnija od hipotetičke strukture u kojoj je jedan ligand bidentatno koordinovan. Kompleks Zn(II) pokazuje umerenu antibakterijsku, antifungalnu i citotoksičnu aktivnost. Umerena biološka aktivnost je najverovatnije posledica prekomerne produkcije ROS. Kompleks Zn(II) indukuje autofagiju u tumorskim ćelijama.

Polimerni kompleks bakra(I) dobijen je *in situ* sintezom polazeći od  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , 3-acetilpiridina i tiosemikarbazida. Tokom sinteze dolazi do redoks reakcije, pri čemu nastaju bakar(I) i tiocijanat. Tetraedarsko okruženje oko jona metala u kompleksu Cu(I) čine po dva molekula 3-acetilpiridina koordinovana preko piridinskog azota i po dva molekula tiocijanatnog jona koordinovana preko atoma sumpora i azota. Polimerna struktura se sastoji iz Cu(I) jona međusobno povezanih preko  $\text{SCN}^-$  jona pri čemu se formira lančana struktura.

Dinuklearni kompleks Cu(II) je dobijen u redoks reakciji polazeći od sastavnih komponenata polimera Cu(I). Oko svakog Cu(II) jona formira se trigonalno-bipiramidalno okruženje koje čine tri  $\text{SCN}^-$  (dva od tri  $\text{SCN}^-$  su mosni ligandi) i dva 3-acetilpiridina koordinovana preko piridinskog azota. Teorijski proračuni su pokazali da je dinuklearni kompleks Cu(II) stabilniji od hipotetičkog mononuklearnog kompleksa. Podaci dobijeni magnetnim merenjima za dinuklearni kompleks Cu(II) ukazuju na veoma intenzivna intradimerna feromagnetna kuplovanja između dva tiocijanatna mosta i Cu(II) jona, kao i interdimerne antiferomagnetne interakcije.

U podnetoj doktorskoj disertaciji prikazana su značajna istraživanja u oblasti strukturne hemije *N*-heteroaromatičnih hidrazona. Značajan deo ove disertacije obuhvata ispitivanje

magnetnih osobina sintetisanih kompleksa Ni(II) i Cu(II), kao i stabilnosti dobijenih kompleksa Zn(II) i Cu(II) na osnovu teorijskih proračuna. Rezultati ove disertacije su publikovani u 3 rada (3 – M22) i 2 saopštenja na međunarodnim naučnim skupovima. Zbog toga predlažemo Nastavno-naučnom veću da prihvati podnetu doktorsku disertaciju i odobri njenu odbranu.

U Beogradu, 23.03.2015. godine

Komisija:

dr Katarina Anđelković, redovni profesor  
Hemijskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, mentor

dr Dušan Sladić, redovni profesor  
Hemijskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

dr Maja Gruden-Pavlović, vanredni profesor  
Hemijskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

dr Iztok Turel, redovni profesor  
Fakulteta za hemiju i hemijsku tehnologiju  
Univerziteta u Ljubljani

dr Andrej Pevec, docent  
Fakulteta za hemiju i hemijsku tehnologiju  
Univerziteta u Ljubljani