

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

ПРЕДМЕТ: Извештај Комисије за преглед и оцену докторске дисертације **Марка С. Стојичкова**, мастер хемичара.

На редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду – Хемијског факултета, одржаној 11. 4. 2024. године (одлука бр. 55/7) одређени смо за чланове Комисије за преглед и оцену докторске дисертације Марка С. Стојичкова, мастер хемичар, пријављене под насловом:

„Синтеза и карактеризација комплекса Mn(II), Fe(III), Co(II), Cu(II) и Zn(II) са хидразонским дериватима 2,6-диацетилпиридина и 2-ацетилтиазола”

Веће научних области природних наука Универзитета у Београду је на својој седници одржаној дана 27. 4. 2023. године, на захтев Хемијског факултета, дало сагласност на предлог теме докторске дисертације (евиденциони број 61206–1499/2–23).

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

ИЗВЕШТАЈ

А. Приказ садржаја докторске дисертације

Докторска дисертација Марка Стојичкова написана је на 104 стране А4 формата (фонт *Times New Roman*; величина 12 pt; проред 1; маргине 2 cm) и садржи 27 слика, 10 шема и 19 табела. Рад обухвата следећа поглавља: Увод (2 стране), Општи део (10 страна), Експериментални део (10 страна), Резултати и дискусија (34 стране),

Закључак (2 стране) и Литература (10 страна, 128 цитата). Поред наведеног, дисертација садржи Захвалницу (1 страна), Сажетак на српском и енглеском језику (по 2 стране), Списак објављених и саопштених радова проистеклих из дисертације (1 страна), Додатак (20 страна), Изјаву о ауторству (1 страна), Изјаву о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада (1 страна) и Изјаву о коришћењу (1 страна).

У **УВОДУ** су описане и дефинисане Шифове базе, као и њихове подврсте као што су хидразони и хидразиди. Такође, описана је класификација хидразона према броју хидразонских група и подела хидразида на карбонил- и сулфонил-хидразиде. У уводу је дат опис утицаја додатног хетероатома у структури ових лигандних система на њихова својства и својства синтетисаних комплексних једињења прелазних метала ових лиганада.

У **ОПШТЕМ ДЕЛУ** описана је структура хибридних једињења која садрже и хидразидни и хидразонски фрагмент, такозвани хидразид-хидразонски лиганди са асиметричним амид-имин мостом $-C(=O)-NH-N=CH-$. Поред тога, описане су методе карактеризације ових лигандних система, њихова својства, начин координације са јонима прелазних метала, њихов значај, улога и примена. У општем делу дат је преглед литературе хидразонских лиганада, добијеним кондензационом реакцијом 2,6-диацетилпиридина и Жираровог Т реагенса, као и тиосемикарбазида и 2-ацетилтиазола. Описане су карактеристике и структура различитих моно- и бинукларних комплекса ових лигандних система са јонима *d*-метала.

У **ЕКСПЕРИМЕНТАЛНОМ ДЕЛУ** описане су синтезе 2 хидразонска лиганда и њихових шест комплекса са јонима прелазних метала (Mn^{II} , Fe^{III} , Co^{II} , Cu^{II} и Zn^{II}). Детаљно су описане технике и методе које су коришћене за структурну карактеризацију, испитивање каталитичких и биолошких својстава и теоријске прорачуне.

У **РЕЗУЛТАТИМА И ДИСКУСИЈИ** приказани су резултати истраживања. Детаљно су описани услови синтеза и структурна карактеризација синтетисаних лиганада и комплексних једињења прелазних метала (Mn^{II} , Fe^{III} , Co^{II} , Cu^{II} и Zn^{II}). Такође, описан је начин и врста координације, као и степен депротонације ових лигандних система у синтетисаним комплексима. Структурна карактеризација урађена је у чврстом агрегатном стању и у одговарајућим растворима. Веза између

електронске структуре комплекса и њихове каталитичке реактивности објашњена је путем квантно механичких метода. Цикличном волтаметријом и методом заустављеног протока (*stopped-flow*) одређени су редокс потенцијали датих комплекса и њихова активност као SOD-миметика. Одговарајућим методама одређена је и биолошка (антибактеријска и антифугална) активност синтетисаних комплекса.

У **ЗАКЉУЧКУ** су сумирани најважнији резултати остварени током израде докторске дисертације.

У **ЛИТЕРАТУРИ** се налази 128 референци из области које дисертација садржи, а наведене су на основу редоследа појављивања у тексту.

Б. Кратак опис постигнутих резултата

У оквиру ове докторске дисертације, кандидат је синтетисао и структурно окарактерисао два лиганда: 2,2'-[2,6-пиридиндилбис(етилидин-1-хидразинил-2-илиден)]бис(*N,N,N*-триметил-2-оксоетанаминијум)-дихлорид-тетрахидрат ($\text{H}_2\text{LCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) и (*E*)-2-[1-(тиазол-2-ил)етилиден]хидразин-1-карботиоамид (HL^1). Лиганди су добијени у кондензационим реакцијама 2,6-диацетилпиридина и Жираровог Т реагенса ($\text{H}_2\text{LCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) (у молском односу 1:2), и тиосемикарбазида и 2-ацетилтиазола (у молском односу 1:1). Структурна карактеризација добијених лиганата урађена је на основу резултата добијених елементалном анализом, ИЦ и НМР спектроскопијом. Са добијеним лигандима синтетисано је укупно шест комплекса са јонима прелазних метала (Mn^{II} , Fe^{III} , Co^{II} , Cu^{II} и Zn^{II}) **1–6**. Код свих комплекса лиганди су координовани у депротонованом облику. Комплекси су окарактерисани елементалном анализом, ИЦ и НМР спектроскопијом. Комплекси **1–6** добијени су у форми монокристала и њихова структура, у чврстом стању, одређена је и рендгенском структурном анализом.

Комплекси Co^{II} (**1**), Zn^{II} (**2**), Fe^{III} (**3**) и Cu^{II} (**4**), са H_2LCl_2 добијени су директном реакцијом између лиганда и одговарајуће соли метала у присуству NaOCN или NaN_3 у молском односу 1:1:4. У реакцији лиганда H_2LCl_2 са $\text{Co}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ односно $\text{Zn}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, и NaOCN у вишку, добијени су комплекси **1** и **2**, опште формуле $[\text{Co}(\text{L})(\text{H}_2\text{O})_2](\text{BF}_4)_2$ и $[\text{Zn}(\text{L})(\text{H}_2\text{O})_2](\text{BF}_4)_2$, редом. Исти лиганд у реакцији са $\text{Fe}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и NaN_3 формира комплекс **3**, опште формуле $[\text{Fe}(\text{L})(\text{N}_3)_2](\text{BF}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$. У

реакцији лиганда H_2LCl_2 са $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и NaN_3 у молском односу 1:1:4 добијен је комплекс **4** опште формуле $[\text{Cu}(\text{L})(\text{H}_2\text{O})](\text{BF}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

У реакцији лиганда HL^1 са $\text{Fe}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ у молском односу 1:1 добијен је комплекс **5**, опште формуле $[\text{Fe}(\text{L}^1)_2]\text{BF}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Лиганд HL^1 у реакцији са $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ и NaN_3 у смеши растварача метанол/вода, у молском односу 1:1:4, формира комплекс **6**, опште формуле $[\text{Mn}(\text{L}^1)_2]$.

В. Упоредна анализа резултата кандидата са резултатима из литературе

2,6-Диацетилпиридин-бис(ацилхидразони) и њихова координациона својства према 3d, 4d и 5d металима [1–3], лантаноидима [1,4] и елементима из главних група [1,5,6] интензивно су проучавана последњих година. 2,6-Диацетилпиридин-бис(ацилхидразонски) лиганди који имају пет потенцијалних донорских атома (три атома азота и два кисеоника, N_3O_2) погодни су за формирање комплекса координационог броја седам са пентагонално-бипирамидалном (PBPY-7) геометријом. Ово је значајно јер су комплекси 3d метала са координационим бројем седам неуобичајни и ретки у литератури. Њихово грађење је у највећој мери условљено природом лиганда и електронском конфигурацијом централног металног јона. Пиридински азотов атом, два иминска азотова атома и два карбонилна кисеоникова атома, које поседује 2,6-диацетилпиридин-бис(ацилхидразонски) лиганд, координују се екваторијално за јоне метала, док шесто и седмо координационо место заузимају монодентатни лиганди или молекули растварача. Као што је наведено, пентагонално-бипирамидална геометријска форма је најчешћа, али не и једина међу наведеним комплексима са 2,6-диацетилпиридин-бис(ацилхидразонским) лигандима. Фактори који диктирају формирање комплекса PBPY-7 геометрије су: реакциони услови, врста централног металног јона и конформациона флексибилност хидразонског лиганда [1]. Кисела својства хидразонског фрагмента 2,6-диацетилпиридин-бис(ацилхидразонског) лиганда доводе до структурне разноликости његових комплекса услед могућности да се лиганд координује у три облика: дианјонском, моноанјонском или неутралном облику [7]. С обзиром на широк спектар комплекса који се могу добити са 2,6-диацетилпиридин-бис(ацилхидразонским) лигандима битно је потпуно познавање структуре синтетисаних једињења како би се у потпуности установила веза између

структуре и активности. Са друге стране, 3d комплекси са хидразонским лигандима [8], услед своје електронске структуре, представљају једињења која би своју примену могла пронаћи као молекулски магнети [8–10].

Из наведених разлога, истраживања у оквиру ове тезе била су базирана на синтези два хидразонска лиганда, кондензационог производа 2,6-диацетилпиридина и Жираровог Т реагенса и 2-ацетилтиазола и тиосемикарбазида, проучавању начина њихове координације за јоне метала у присуству псеудохалогенида и испитивању њихове стабилности. Теоријски DFT прорачуни и магнетна мерења коришћени су за одређивање спинских стања (комплекси Mn(II) и Fe(III) јона), док су у случају комплекса Fe(III), Co(II), Cu(II) и Zn(II) применом цикличне волтаметрије и *stopped-flow* методом одређени редокс потенцијали датих комплекса и њихова активност као SOD-миметика.

Литература

- [1] L.D. Popov, A.N. Morozov, I.N. Shcherbakov, Yu.P. Tupolova, V.V. Lukov, V.A. Kogan, Metal complexes with polyfunctional ligands based of bis(hydrazones) of dicarbonyl compounds, *Russ. Chem. Rev.* **78** (2009) 643–658. <https://doi.org/10.1070/RC2009v078n07ABEH003890>
- [2] B.A.D. Neto, B.F.L. Viana, T.S. Rodrigues, P.M. Lalli, M.N. Eberlin, W.A. da Silva, H.C.B. de Oliveira, C.C. Gatto, Condensed, solution and gas phase behaviour of mono- and dinuclear 2,6-diacetylpyridine (dap) hydrazone copper complexes probed by X-ray, mass spectrometry and theoretical calculations, *Dalton Trans.* **42** (2013) 11497–11506. <https://doi.org/10.1039/C3DT50594D>
- [3] L.J. Batchelor, M. Sangalli, R. Guillot, N. Guihéry, R. Maurice, F. Tuna, T. Mallah, Pentanuclear cyanide-bridged complexes based on highly anisotropic Co^{II} seven-coordinate building blocks: synthesis, structure, and magnetic behavior, *Inorg. Chem.* **50** (2011) 12045–12052. <https://doi.org/10.1021/ic201534e>
- [4] M. Kozłowski, R. Kierzek, M. Kubicki, W. Radecka-Paryzek, Metal-promoted synthesis, characterization, crystal structure and RNA cleavage ability of 2,6-diacetylpyridinebis(2-aminobenzoylhydrazone) lanthanide complexes, *J. Inorg. Biochem.* **126** (2013) 38–45. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2013.05.005>
- [5] K. Nomiya, K. Sekino, M. Ishikawa, A. Honda, M. Yokoyama, N.C. Kasuga, H.

Yokoyama, S. Nakano, K. Onodera, Syntheses, crystal structures and antimicrobial activities of monomeric 8-coordinate, and dimeric and monomeric 7-coordinate bismuth(III) complexes with tridentate and pentadentate thiosemicarbazones and pentadentate semicarbazone ligands, *J. Inorg. Biochem.* **98** (2004) 601–615.

<https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2004.01.011>

[6] K.S.O. Ferraz, N.F. Silva, J.G. da Silva, L.F. de Miranda, C.F.D. Romeiro, E.M. Souza-Fagundes, I.C. Mendes, H. Beraldo, Investigation on the pharmacological profile of 2,6-diacetylpyridine bis(benzoylhydrazone) derivatives and their antimony(III) and bismuth(III) complexes, *Eur. J. Med. Chem.* **53** (2012) 98–106.

<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.03.040>

[7] I. Ivanović-Burmazović, K. Andjelković, Transition metal complexes with bis(hydrazone)ligands of 2,6-diacetylpyridine. Hepta-coordination of 3d metals, *Adv. Inorg. Chem.* **55** (2004) 315–360. [https://doi.org/10.1016/S0898-8838\(03\)55006-1](https://doi.org/10.1016/S0898-8838(03)55006-1)

[8] B. Čobeljić, I. Turel, A. Pevec, Z. Jagličić, D. Radanović, K. Anđelković, M. R. Milenković, Synthesis, structures and magnetic properties of octahedral Co(III)complexes of heteroaromatic hydrazones with tetrakisothiocyanato Co(II)anions, *Polyhedron* **155** (2018) 425–432. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2018.08.070>

[9] X.-N. Yao, J.-Z. Du, Y.-Q. Zhang, X.-B. Leng, M.-W. Yang, S.-D. Jiang, Z.-X. Wang, Z.-W. Ouyang, L. Deng, B.-W. Wang, S. Gao, Two-Coordinate Co(II) Imido Complexes as Outstanding Single-Molecule Magnets, *J. Am. Chem. Soc.* **139** (2017) 373–380. <http://dx.doi.org/10.1021/jacs.6b11043>

[10] Y.-S. Meng, S.-D. Jiang, B.-W. Wang, S. Gao, Understanding the Magnetic Anisotropy toward Single-Ion Magnets, *Acc. Chem. Res.* **49** (2016) 2381–2389. <http://dx.doi.org/10.1021/acs.accounts.6b00222>

Г. Објављени и саопштени радови који чине део дисертације

Из резултата ове дисертације су проистекла два рада у међународним научним часописима са SCI листе (два рада категорије M22) и два саопштења са националних скупова штампана у изводу (M64).

M22 – Радови објављени у истакнутим међународним часописима

1. Marko Stojičkov, Sabrina Sturm, Božidar Čobeljić, Andrej Pevec, Mima Jevtović, Andreas Scheitler, Dušanka Radanović, Laura Senft, Iztok Turel, Katarina Anđelković, Matthias Miehlich, Karsten Meyer, Ivana Ivanović-Burmazović, Cobalt(II), Zinc(II), Iron(III), and Copper(II) Complexes Bearing Positively Charged Quaternary Ammonium Functionalities: Synthesis, Characterization, Electrochemical Behavior, and SOD Activity, *Eur. J. Inorg. Chem.* **35** (2020) 3347–3358. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejic.202000415>
2. Marko Stojičkov, Matija Zlatar, Paolo Pio Mazzeo, Alessia Bacchi, Dušanka Radovanović, Nevena Stevanović, Mima Jevtović, Irena Novaković, Katarina Anđelković, Dušan Sladić, Božidar Čobeljić, Maja Gruden, Interplay between spin states, geometries and biological activity of Fe(III) and Mn(II) complexes with thiosemicarbazone, *Polyhedron*, **237** (2023) 1–10.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.poly.2023.116389>

M64 – Саопштења са националних скупова штампана у изводу

1. Milica Milenković, Andrej Pevec, Božidar Čobeljić, Marko Stojičkov, Iztok Turel, Katarina Anđelković, Synthesis and characterization of isothiocyanato Zn(II) complex with the condensation product of 2-acetylpyridine and Girard's T reagent, *25th Conference of the Serbian Crystallographic Society*, June 21–23, 2018, Bajina Bašta, Serbia, Book of Abstracts, pp 16–17. (isbn 978-86-912959-4-3)
2. Marko Stojičkov, Božidar Čobeljić, Milica R. Milenković, Katarina Anđelković, Crystal structures of pentagonal-bipyramidal Co(II) and Fe(III) complexes with condensation product of 2,6-diacetylpyridine and Girard's T reagent, *6th Conference of the Young Chemists of Serbia*, October 27th, 2018, Belgrade, Serbia, Book of Abstracts HS18 P16, p 64. (ISBN 978-86-7132-072-6)

Д. Провера оригиналности докторске дисертације

Оригиналност ове докторске дисертације проверена је 13. 2. 2024. на начин прописан Правилником о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду (Гласник Универзитета у Београду, бр. 204/22.06.2018.). Помоћу програма *iThenticate* утврђено је да количина подударана текста износи 21 %. Овај степен подударности је последица цитата, личних имена/звања, библиографских података у коришћеној литератури, тзв. општих места и података, као и претходно публикованих резултата истраживања кандидата који су проистекли из ове дисертације, што је у складу са чланом 9 Правилника.

На основу свега изнетог, а у складу са чланом 8 Правилника, Комисија сматра да извештај о провери оригиналности докторске дисертације кандидата Марка (Стефана) Стојичкова указује на оригиналност докторске дисертације, те да су у потпуности испоштована академска правила цитирања.

Ђ. Закључак

На основу приказаних резултата, Комисија је закључила да је у поднетој докторској дисертацији под називом:

„Синтеза и карактеризација комплекса Mn(II), Fe(III), Co(II), Cu(II) и Zn(II) са хидразонским дериватима 2,6-диацетилпиридина и 2-ацетилтиазола”

кандидат Марко (Стефан) Стојичков, мастер хемичар, успешно одговорио на задате циљеве у оквиру којих је синтетисао и потпуно окарактерисао шест нових комплекса прелазних метала (Mn^{II} , Fe^{III} , Co^{II} , Cu^{II} и Zn^{II}) са хидразонским лигандима применом елементалне анализе, ИЦ и НМР спектроскопије и рендгенске структурне анализе. Комплекси су потом подвргнути испитивању редокс потенцијала, њихове активност као SOD-миметика и биолошке активности. Детаљно објашњење везе између њихове електронске структуре и реактивности испитано је путем квантно-механичких метода (DFT прорачун), са адекватним избором нивоа теорије, електронском парамагнетном резонанцијом (EPR), као и цикличном волтаметријом и методом заустављеног протока (*stopped-flow*).

Постигнути резултати, у оквиру поднете докторске дисертације, објављени су у два научна рада, на којима је кандидат први аутор, оба рада у истакнутим међународним часописима категорије M22, и два саопштења са националних скупова штампана у

изводу (M64).

Комисија сматра да постигнути резултати поднети у приложеној докторској дисертацији представљају значајан допринос у области истраживања комплексних једињења прелазних метала и њихове потенцијалне примене.

На основу свега наведеног, а у складу са Законом о високом образовању, Статутом Универзитета у Београду – Хемијског факултета, Комисија сматра да су испуњени сви услови за одбрану докторске дисертације и са задовољством предлаже Наставно-научном већу Универзитета у Београду – Хемијског факултета да поднегу докторску дисертацију Марка (Стефана) Стојичкова, под насловом:

„Синтеза и карактеризација комплекса Mn(II), Fe(III), Co(II), Cu(II) и Zn(II) са хидразонским дериватима 2,6-диацетилпиридина и 2-ацетилтиазола”

прихвати и одобри њену одбрану за стицање академског звања доктора хемијских наука.

Београду, 07. 05. 2024.

КОМИСИЈА:

1. Редовни професор у пензији др Душан Сладић,
Универзитет у Београду – Хемијски факултет

2. Ванредни професор др Божидар Чобелић,
Универзитет у Београду – Хемијски факултет

3. Научни саветник др Душанка Радановић,
Научна установа Институт за хемију, технологију и металургију – Центар за хемију,
Институт од националног значаја, Универзитет у Београду