

UNIVERZITET CRNE GORE
METALURŠKO – TEHNOLOŠKI FAKULTET
HEMIJSKA TEHNOLOGIJA

Kaluđerović Marija

**Sinteza novih Schiff-ovih baza aldehida i ketona sa
tiokarbohidrazidom i njihovih kompleksa sa prelaznim metalima i
ispitivanje njihovog antioksidativnog potencijala**

MASTER RAD

Podgorica, 2022. godine

UNIVERZITET CRNE GORE
METALURŠKO – TEHNOLOŠKI FAKULTET
HEMIJSKA TEHNOLOGIJA

Kaluđerović Marija

MASTER RAD

Podgorica, 2022. godine

PODACI I INFORMACIJE O MAGISTRANDU

Ime i prezime: Marija Kaluđerović

Datum i mjesto rođenja: 09.06.1998. godine; Nikšić

Institucija: Univerzitet Crne Gore - Podgorica

Osnovne studije: Hemijska tehnologija, 2020. godine

INFORMACIJE O MAGISTARSKOM RADU

Naziv studija: Hemijska tehnologija

Naslov rada: Sinteza novih Schiff-ovih baza aldehida i ketona sa tiokarbohidrazidom i njihovih kompleksa sa prelaznim metalima i ispitivanje njihovog antioksidativnog potencijala

Fakultet: Metalurško-tehnološki fakultet

UDK, OCJENA I ODBRANA MASTER RADA

UDK:

Datum prijave rada: 28.12.2022. godine

Datum prihvatanja teme: 10.02.2022. godine

Mentor: Prof. dr Miljan Bigović, vanredni profesor

Komisija za ocjenu teme i podobnosti magistranda:

Prof. dr Miljan Bigović, vanredni profesor PMF-a, mentor

Prof. dr Željko Jaćimović, redovni profesor MTF-a

Doc. dr Milica Kosović-Perutović, docent MTF-a

Komisija za ocjenu rada:

Prof. dr Miljan Bigović, vanredni profesor PMF-a, mentor

Prof. dr Željko Jaćimović, redovni profesor MTF-a,

Doc. dr Milica Kosović-Perutović, docent MTF-a

Komisija za odbranu radu:

Prof. dr Miljan Bigović, vanredni profesor PMF-a, mentor

Prof. dr Željko Jaćimović, redovni profesor MTF-a,

Doc. dr Milica Kosović-Perutović, docent MTF-a

Lektor: Autolektura

Datum odbrane:

Zahvalnica

Ovaj master rad je odrađen u Laboratoriji za organsku hemiju Prirodno-matematičkog fakulteta i Sintetičkoj laboratoriji Metalurško-tehnološkog fakulteta.

Neizmjernu zahvalnost dugujem svom mentoru, prof. dr Miljanu Bigoviću na zalaganju, stručnim savjetima, prenesenom znanju, smjernicama i velikoj pomoći tokom izrade rada. Pored toga zahvaljujem se na velikom razumijevanju, prijateljskim savjetima i podršci kako tokom izrade ove teze tako i od početka studija.

Zahvaljujem se i prof. dr Željku Jaćimoviću na pomoći oko sinteze kompleksnih jedinjenja ali i na jako korisnim savjetima i instrukcijama za pisanje master rada.

Hvala doc. dr Milici Kosović-Perutović na učešću u komisiji za odbranu i ocjenu rada.

Zahvaljujem se dr Sergiu Shovi sa Instituta za makromolekusknu hemiju Petru Poni, u Rumuniji na pomoći oko određivanja strukture dobijenih monokristala.

Hvala mojim prijateljima što su uvijek tu da saslušaju, razumiju i podrže.

A najveću zahvalnost dugujem mojoj tetki, koja je zaslužna za sve što jesam.

IZVOD

Schiff –ove baze su jedinjenja koja se dobijaju kondenzacijom aldehida ili ketona sa amonijakom ili primarnim aminima. Njihova sinteza je relativno jednostavna pa se ova jedinjenja zbog toga sve češće i koriste. S obzirom na to da imaju sposobnost da doniraju elektrone, tj. po Lewis – ovoj teoriji spadaju u baze, jako su pogodne za građenje kompleksnih jedinjenja sa jonima prelaznih metala.

U ovom radu su sintetisane četiri Schiff–ove baze sa tiokarbohidrazidom. Karbonilna jedinjenja koja su korištena za ove sinteze su benzaldehid i *o*-hidroksiacetofenon. Dobijene su dvije monosupstituisane i dvije disupstituisane Schiff-ove baze koje su okarakterisane su pomoću IR spektroskopije i NMR spektroskopije. Snimljeni su spektri polaznih jedinjenja pa se sami tok reakcije i uspješnost sinteze mogao pratiti pomoću ovih instrumentalnih tehnika. Disupstituisana Schiff-ova baza sa benzaldehidom je uspješno prekrystalisana iz etanola i acetona i dobijena je u obliku monokristala što je omogućilo rješavanje njene strukture pomoću rendgenske strukture analize.

Dobijene Schiff-ove baze su poslužile kao ligandi u sintezi kompleksih jedinjenja sa odabranim prelaznim metalima, tačnije solima ($\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$, $\text{Ni}(\text{OAc})_2$, $\text{Zn}(\text{OAc})_2$, $\text{Co}(\text{OAc})_2$). U većini slučajeva su proizvodi dobijeni u vidu praha izuzev dinuklearnog kompleksa sa cinkom, koji je iskristalisao u vidu monokristala i njegova struktura je riješena pomoću RSA

Tokom sinteze kompleksa sa cink-acetatom i ligandom (2E)-N'-[(1E)-1-(2-hidroksifenil)etiliden]-2-[1-(2-hidroksifenil)etiliden]hidrazin-1-tiokarbohidrazida dobijeni su monokristali čija je struktura riješena pomoću RSA.

Za disupstituisane Schiff-ove baze iz ovog rada ali i dvije sa *m*-hidroksiacetofenomom i 3,4-dihidroksiacetofenomom je određena antioksidativna aktivnost DPPH metodom, gdje se na osnovu rezultata može zaključiti da Schiff-ova baza sa benzaldehidom ima znatno manju aktivnost u poređenju sa fenolnim Schiff-ovim bazama.

ABSTRACT

Schiff bases are compounds obtained by the condensation of aldehydes or ketones with ammonia or primary amines. Their synthesis is relatively simple, so these compounds are used more and more often. Schiff bases have the ability to donate electrons, ie. they can be classified according to Lewis - theory as bases, they are very suitable as ligands for complex compounds formation.

In this work, four Schiff bases with thiocarbohydrazide were synthesized. The carbonyl compounds used for these syntheses are benzaldehyde and *o*-hydroxyacetophenone. Two monosubstituted and two disubstituted Schiff bases were obtained and characterized by IR spectroscopy. The spectra of the starting compounds were recorded, so the success of the synthesis could be monitored using this instrumental technique. One of the ligands was successfully recrystallized from ethanol and acetone, and obtained in the form of a monocrystal, so its structure was solved using X-ray structure analysis.

The obtained Schiff bases served as ligands in the synthesis of complex compounds with selected transition metals, more precisely salts ($\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$, $\text{Ni}(\text{OAc})_2$, $\text{Zn}(\text{OAc})_2$...). Most of the products were obtained in the form of powder, with the exception of the dinuclear complex with zinc, which is in monocrystal form and its structure was solved using RSA.

During the synthesis of the complex with zinc-acetate and the ligand (2E)-N'-[(1E)-1-(2-hidroksifenil)etiliden]-2-[1-(2-hidroksifenil)etiliden]hidrazin-1-tiokarbohidrazida, a crystalline compound was formed which structure is solved.

For disubstituted Schiff bases from this work, but also two with *m*-hydroxyacetophenone and 3,4-dihydroxyacetophenone, the antioxidant activity was determined by the DPPH method, where based on the results it can be concluded that the Schiff base with benzaldehyde has a significantly lower activity compared to phenolic Schiff bases.

Sadržaj:

1	UVOD.....	1
1.1	Struktura i sinteza.....	1
1.2	Reakcije kondenzacije.....	2
1.3	Mehanizam nastajanja imina.....	2
1.4	Reakcije formiranja imina.....	5
1.5	Stabilnost imina.....	6
1.6	Karakteristike Schiff-ovih baza.....	7
1.7	Tiokarbohidrazid.....	14
1.8	Koordinaciona jedinjenja.....	16
1.8.1	Stabilnost kompleksa.....	24
1.8.2	Helatni efekat.....	24
1.8.3	Meke i tvrde baze i kiseline.....	27
1.9	Kompleksna jedinjenja Schiff-ovih baza.....	29
1.10	Kompleksi Schiff-ovih baza sa tiokarbohidrazidom (tiokarbohidrazona).....	31
1.10.1	Pregled nekih kompleksa sa tiokarbohidrazonima.....	35
2	Antioksidativna svojstva.....	37
2.1	DPPH test.....	40
3	Strukturne instrumentalne tehnike.....	43
3.1	Infracrvena spektroskopija (FTIR).....	43
3.2	Karakteristične apsorpcije.....	45
3.3	Nuklearna magnetna rezonantna spektroskopija (NMR).....	49
3.4	Rendgenska strukturna analiza (RSA).....	53
4	Eksperimentalni dio.....	55
4.1	Postupak dobijanja tiokarbohidrazida (dHS).....	55
4.2	Sinteza <i>N</i> -2-di ((<i>E</i>)benziliden) hidrazin-1- tiokarbohidrazida (MK1).....	57
4.3	Sinteza (2 <i>E</i>)- <i>N'</i> -[(1 <i>E</i>)-1-(2-hidroksifenil) etiliden]-2-[1-(2-hidroksifenil) etiliden] hidrazin-1-tiokarbohidrazida (MK3).....	59
4.4	Sinteza <i>N'</i> -[(<i>E</i>)-fenilmetiliden]hidrazinkarbotiohidrazida (JČ1).....	61
4.5	Sinteza <i>N'</i> -[(1 <i>E</i>)-1-(2-hidroksifenil)etiliden]hidrazinkarbotiohidrazida (JČ2).....	62
4.6	Sinteza kompleksnih jedinjenja.....	63

4.6.1	Sinteza kompleksa sa N'-[(E)-fenilmetiliden]hidrazinkarbotiohidrazidom (JČ2) i cink-acetatom dihidratom	63
4.6.2	Sinteza (2E)-N'-[(1E)-1-(2-hidroksifenil) etiliden]-2-[1-(2-hidroksifenil) etiliden] hidrazin-1-tiokarbohidrazida (MK3) i cink-acetata dihidrata	64
4.7	Određivanje antioksidativne aktivnosti (DPPH metoda)	65
5	Rezultati i diskusija	66
5.1	Infracrvena spektroskopija	66
5.2	Nuklearna magnetna rezonantna spektroskopija	75
5.3	Rendgenska-strukturna analiza	83
5.3.1	Kristalna i molekulska struktura liganda N-2-di ((E)benziliden) hidrazin-1-tiokarbohidrazida (MK1)	83
5.3.2	Struktura dobijenih kristala u reakciji (2E)-N'-[(1E)-1-(2-hidroksifenil) etiliden]-2-[1-(2-hidroksifenil) etiliden] hidrazin-1-tiokarbohidrazida (MK3) sa cink-acetatom dihidratom	86
5.3.3	Kristalna i molekulska struktura [Zn(L)DMF] ₂ ·DMF kompleksa, L=C ₁₈ H ₂₀ N ₄ OS ₉₃	
5.4	DPPH test	96
6	Zaključak	102
7	Literatura	104
8	Prilozi	121

1 UVOD

1.1 Struktura i sinteza

Pod odgovarajućim reakcionim uslovima, amonijak ili primarni amini mogu reagovati sa aldehidima i ketonima, pri čemu nastaju imini. Imini predstavljaju azotne analoge ketona i aldehida, gdje je umjesto karbonilne grupe zastupljena dvostruka veza ugljenik – azot, a koja je preko atoma azota povezana sa alkil- ili aril- grupom, što ova jedinjenja čini izuzetno stabilnim [1].

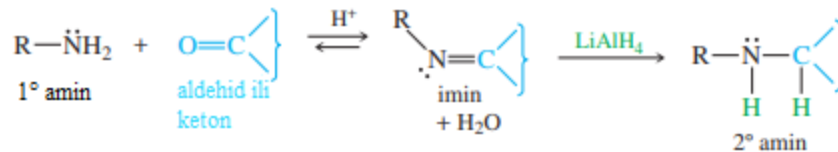
Imine je prvi put sintetisao italijanski naučnik njemačkog porijekla Hugo Schiff (Hugo Šif) 1864. godine, zbog čega cijela ova klasa jedinjenja nosi naziv Šifove baze. Za njih je karakteristično da sadrže azometinsku (-C=N-) funkcionalnu grupu koja se ponaša kao Luisova (Lewis) baza. Njihovo istraživanje, prvenstveno zbog jednostavne sinteze, je vrlo dinamično [2].

Sinteza Schiff - ovih baza iz aldehida jednostavnija je nego iz ketona zbog manjih sternih smetnji (upravo zbog toga su aldehidi i reaktivniji). Reakcija sinteze imina je kiselo-katalizovana i nastaju (*E*)- i (*Z*)-izomeri, jer je imino-veza po prirodi dvostruka veza, kao što je i prikazano na slici 1 [2].



Slika 1. (*E*)- i (*Z*)-izomeri imina

Jedna od najboljih metoda za dobijanje amina (i u organizmima i u laboratoriji) podrazumijeva sintezu imina, pa njihovu redukciju do amina – ova sekvenca reakcija predstavlja reduktivno aminovanje, i opšti slučaj te reakcije je prikazan na slici 2 [1].



Slika 2. Reduktivno aminovanje

Kao i amini, i imini posjeduju bazne osobine.

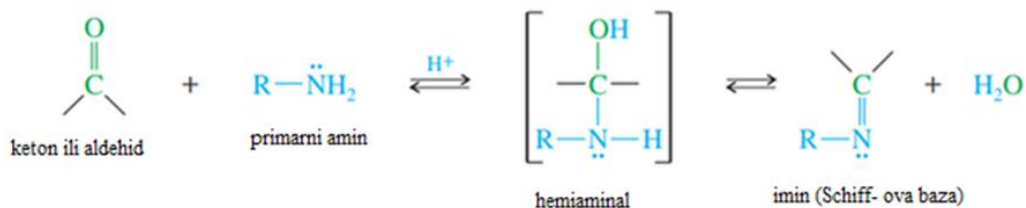
1.2 Reakcije kondenzacije

Formiranje imina je primjer reakcije kondenzacije, koja je prikazana na slici 3. Pod reakcijom kondenzacije se podrazumijeva spajanje dva ili više molekula, uz eliminaciju malih molekula poput vode, alkohola, hlorovodnika ili sirćetne kiseline. U biološkim reakcijama se izdvaja najčešće voda [3].

1.3 Mehanizam nastajanja imina

Mehanizam nastajanja imina započinje nukleofilnim napadomaminskog azota na elektrofilni ugljenikov atom karbonilne grupe. Nakon toga dolazi do deprotonovanja azota i nastajanja nestabilnog jedinjenja koje spada u klasu hemiaminala (hemiaminal je tip hemijskog jedinjenja koji ima hidroksilnu i amino-grupu, vezane za isti atom ugljenika)¹. R- može da bude vodonik ili alkil-grupa (slika 3) [1].

¹ Većina organskih jedinjenja koja za isti C-atom imaju vezane dvije iste ili međusobno različite funkcionalne grupe su nestabilna (hemiaminali, enoli, geminalni dioli i sl), dok su neka, poput amino- ili hidroksikiselina prilično stabilna.

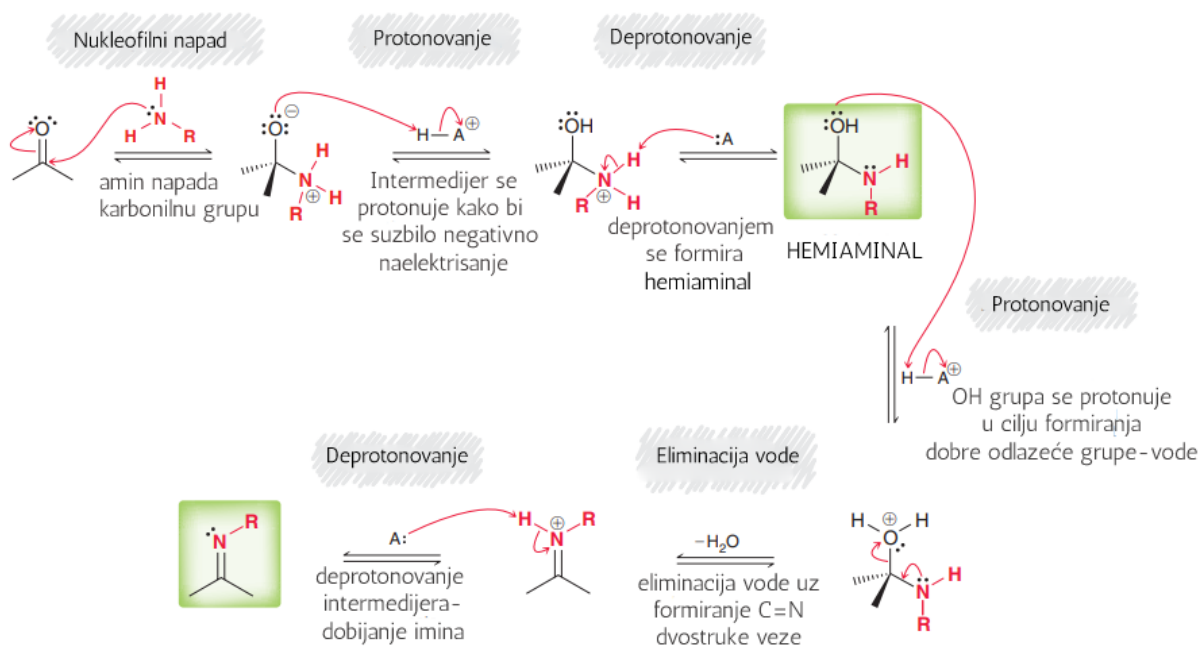


Slika 3. Reakcija kondenzacije

Nakon toga slijedi protonovanje intermedijernog hemiaminala. Eliminacijom molekula vode, intermedijerni hemiaminal prelazi u imin (dolazi do formiranja dvostruke veze).

Ova dehidratacija odvija se istim mehanizmom kao i kiselo-katalizovana dehidratacija alkohola. Protonovanjem hidroksilne grupe dolazi do formiranja dobre odlazeće grupe–vode (zbog formiranja vode je neophodno prisustvo H⁺, tj. kisela sredina).

Dobijeni katjon je stabilizovan rezonancijom pri čemu jedna kanonska struktura ima ispunjen oktet i pozitivno naelektrisanje na azotu i upravo ta struktura je predstavljena na slici 4. Gubljenjem protona dobijamo imin [1].

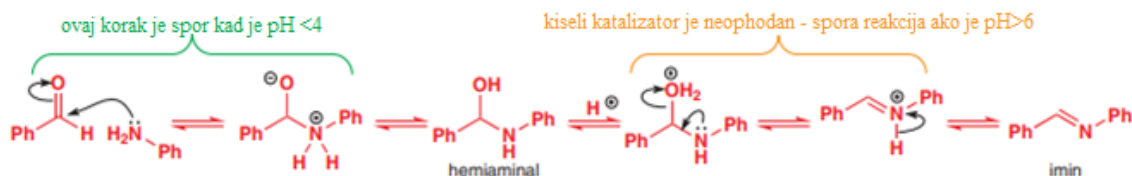


Slika 4. Mehanizam nastajanja imina [4]

Ova reakcija formiranja imina se odvija u blago kiselj sredini. Poznato je da amini posjeduju izražen nukleofilni karakter, a karbonilna jedinjenja elektrofilna, na osnovu toga bi se moglo zaključiti da do građenja hemiaminala može doći kako u kiselj tako i u baznoj sredini. Za reakciju prevođenja hemiaminala u imin, neophodna je kiselj sredina.

Korak koji određuje brzinu formiranja Šifove baze je dehidratacija hemiaminala, i to je razlog zbog kojega je reakcija katalizovana kiselinama ili Luisovom kiselinom

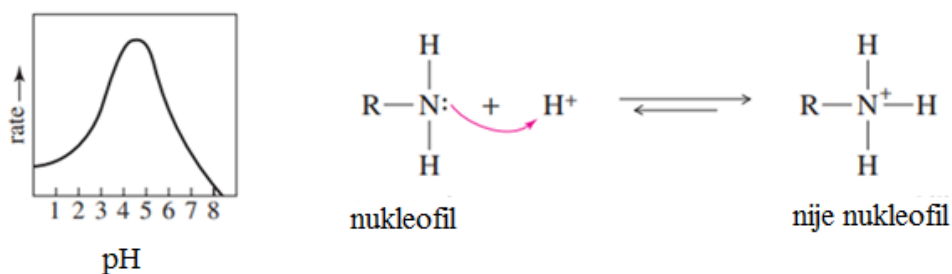
Iz navedenog se vidi da je kiselina neophodna za drugi korak, ali inhibira ili čak blokira prvi. Postavlja se pitanje šta bi se desilo ukoliko bi sredina bila previše kiselj. Kompromis naravno postoji – bez kiselog katalizatora reakcija je veoma spora, iako u nekim slučajevima može i dalje da se odvija. Formiranje imina je zapravo najbrže u intervalu pH -vrijednosti 4–6.



Slika 5. Uticaj pH na sintezu imina

Pošto su amini bazna jedinjenja u slučaju visoke koncentracije H^+ -jona doći će do njihovog protonovanja. Protonovan amin više nije nukleofilan i na taj način je prvi korak blokiran. Ukoliko imamo nešto veću pH -vrijednost, koncentracija protona je niska da bi se omogućilo protonovanje hidroksilne grupe i stvaranje dobre odlazeće grupe, tj. vode u koraku dehidracije. Formiranje imina je poput bioloških reakcija: najbrže je blizu neutralnih vrijednosti pH [5].

. Na slici 6. se vidi da najpogodnija pH -vrijednost za sintezu imina iznosi 4,5.

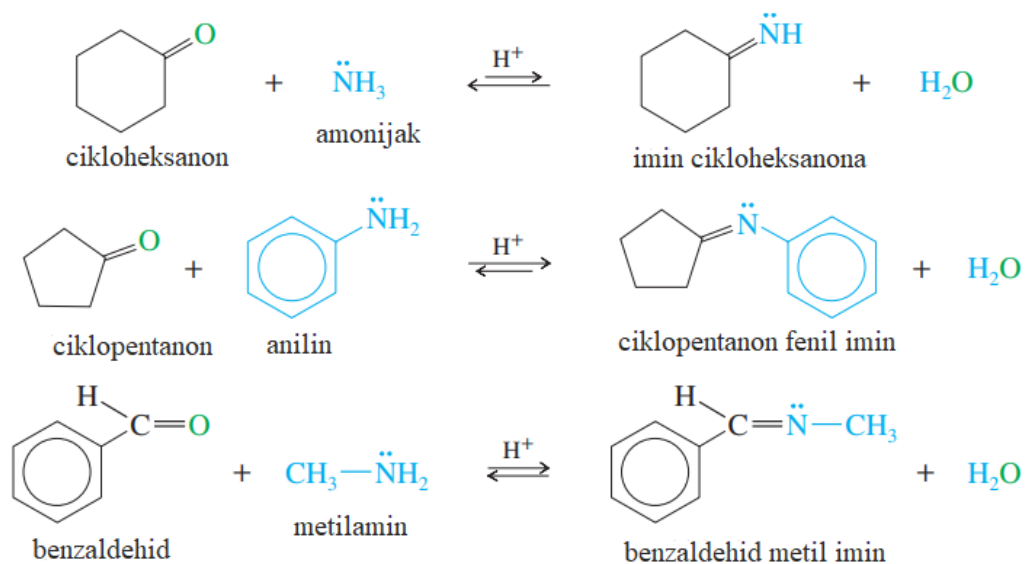


Slika 6. Optimalna pH vrijednost za sintezu imina

1.4 Reakcije formiranja imina

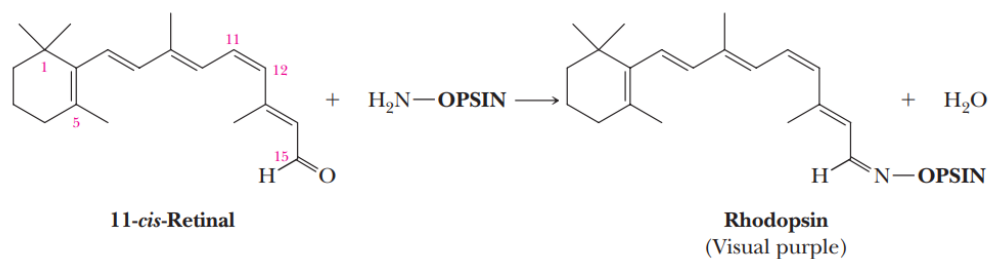
Sljedeće reakcije predstavljaju neke tipične reakcije formiranja imina, u kojima dolazi do transformacije karbonilne grupe, C=O, u imino grupu, C=N-R.

Kao što se vidi sa slike 7, i aldehidi i ketoni podliježu ovoj reakciji, dok se kao nukleofili mogu koristiti kako amonijak, tako i alifatični i aromatični primarni amini.



Slika 7. Reakcije formiranja imina

Kao jedan primjer važnosti imina u biološkim sistemima, aldehid vitamina A (retinal) je vezan za protein opsin u ljudskoj mrežnjači u obliku imina (slika 8). Primarnu amino-grupu opsina za ovu reakciju obezbjeđuje bočni lanac aminokiseline lizina. Imin se naziva rodopsin [6].



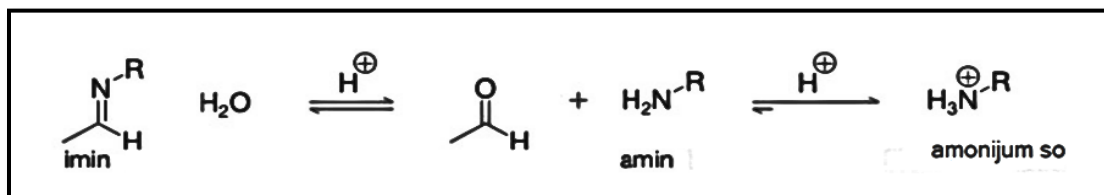
Slika 8. Formiranje imina rodopsina

Apsorpcija fotona od strane rodopsina izaziva *cis* - *trans* izomerizaciju dvostruke veze na ugljeniku 11, a rezultujuća promjena u obliku molekula dovodi do stvaranja nervnog impulsa koji putem optičkog nerva putuje u zadnji režanj velikog mozga i na taj način se formira slika koju vidimo [6].

Za sinteze imina, kako u cilju povećanja prinosa tako i čistoće finalnih proizvoda, sve češće se koriste protični rastvarači² [7]. Takođe, njihova primjena je opravdana, s obzirom na to da su oni donori protona. U mehanizmu sinteze imina vidimo da je prvi korak protonovanje karbonilnog kiseonika, takođe formiranje dobre odlazeće grupe-vode (korak 4), bilo bi nemoguće bez prisustva H⁺ -jona.

1.5 Stabilnost imina

Nastajanje imina je reverzibilno i većina imina može hidrolizovati nazad u amin i polazno karbonilno jedinjenje. Po principu mikroskopske reverzibilnosti možemo reći da je mehanizam hidrolize imina obrnut mehanizmu njihovog nastajanja (slika 9) [1].



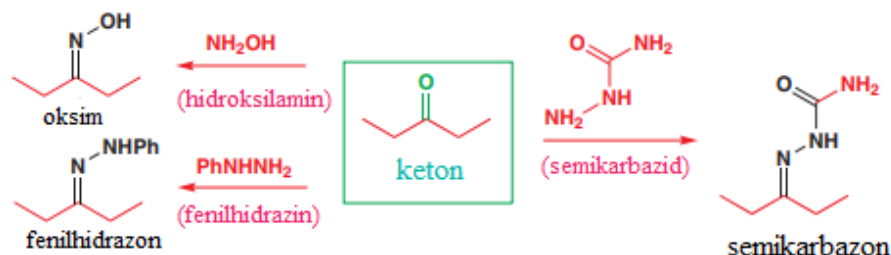
Slika 9. Hidroliza imina

U opštem slučaju, imini su dovoljno stabilni da bi bili izolovani samo ukoliko ugljenik ili azot iminske dvostruke veze imaju za sebe vezan aromatični supstituent [5].

Imini koji nastaju u reakciji karbonila sa amonijakom su veoma nestabilni, ali se mogu detektovati u rastvoru. Imin metanala (CH₂=NH), na primjer, razlaže se na temperaturama iznad -80 °C, dok se imin benzaldehida (PhCH=NH) može detektovati UV-spektroskopijom u smješi benzaldehida i amonijaka u metanolu, kao rastvaraču. Imini u kojima je za azot vezana neka

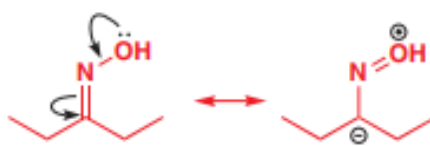
² Protični rastvarači imaju sposobnost građenja vodoničnih veza međusobno, preko atoma vodonika koji je direktno vezan za elektronegativni atom (O, N, halogen)

elektronegativna grupa su uglavnom stabilni: ovi primjeri uključuju oksime, hidrazone i semikarbazone kao specifične derivate amonijaka [5]. (slika 10)



Slika 10. Formiranje oksima, hidrazona i semikarbazona

Oksimi, hidrazoni i semihidrazoni su mnogo stabilniji od imina zato što elektronegativni supstituent učestvuje u delokalizaciji dvostruke veze (slika 11). Delokalizacijom opada pozitivno naelektrisanje ugljenikovog atoma i raste energija najniže nepopunjene orbitale (LUMO)³. Porastom energije, tj. u pobuđenom stanju, LUMO-orbitala postaje donor elektrona. Na taj način se smanjuje podložnost nukleofilnom napadu [5].



Slika 11. Delokalizacija dvostruke veze

1.6 Karakteristike Schiff-ovih baza

Schiff-ove baze su jedinjenja koja nastaju u živim organizmima kao međuproizvodi brojnih enzima katalizovanih reakcija. Te reakcije su većinom transaminacije, transaldolazne reakcije, degradacije i sinteze aminokiselina.

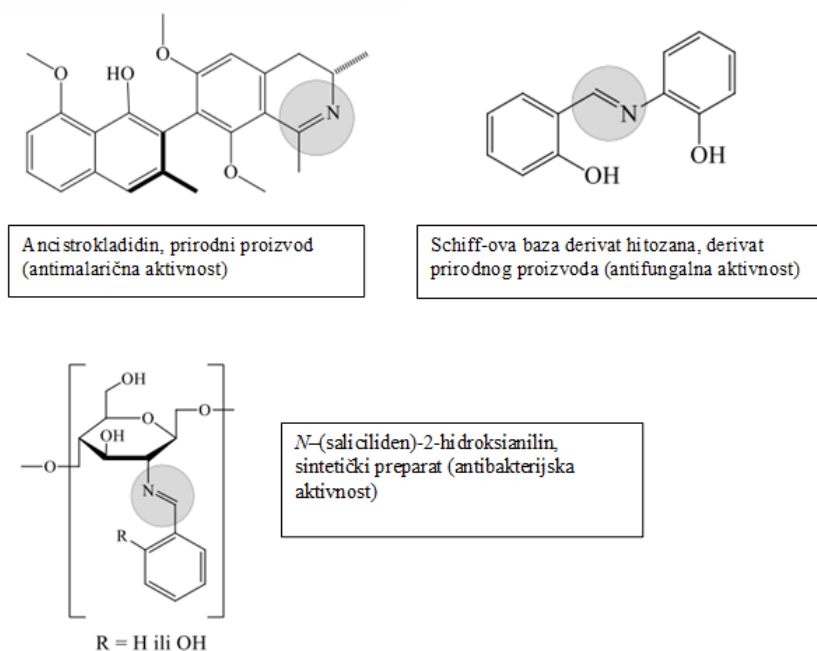
Imini pomažu prilikom otkrivanja strukture biomolekula i u razumijevanju bioloških procesa u živim organizmima. Mogu se koristiti za imobilizaciju enzima. Zbog dobre biološke

³ LUMO - lowest unoccupied molecular orbital -

aktivnosti i malo izražene toksičnosti za više kičmenjake i čovjeka, Schiff-ove baze su veoma zanimljive za istraživanje [2].

Schiff-ove baze od aromatičnih karbonilnih jedinjenja, kao što je već rečeno, su mnogo stabilnije i lakše ih je sintetisati u odnosu na one koje nastaju u reakciji sa alifatičnim aldehidima ili ketonima. Razlog je relativna nestabilnost, ali i sposobnost polimerizacije Schiff-ovih baza alifatičnih karbonilnih jedinjenja, dok kod aromatičnih postoji veća stabilnost koja je posljedica konjugacije sa elektronima iz aromatičnog prstena. Aromatični prsten u značajnoj mjeri doprinosi upotrebi Schiff-ovih baza u oblasti farmaceutske, organske, neorganske i analitičke hemije [8].

Iz njihove opšte formule možemo zaključiti da imaju snažno elektrondonorsko mjesto, pa samim tim posjeduju širok spektar bioloških aktivnosti. Azometinska grupa prisutna je u brojnim prirodnim proizvodima, njihovim derivatima, ali i sintetičkim preparatima (neki primjeri ovih jedinjenja prikazani su na slici 12, gdje je zaokružena iminska funkcionalna grupa) [9].



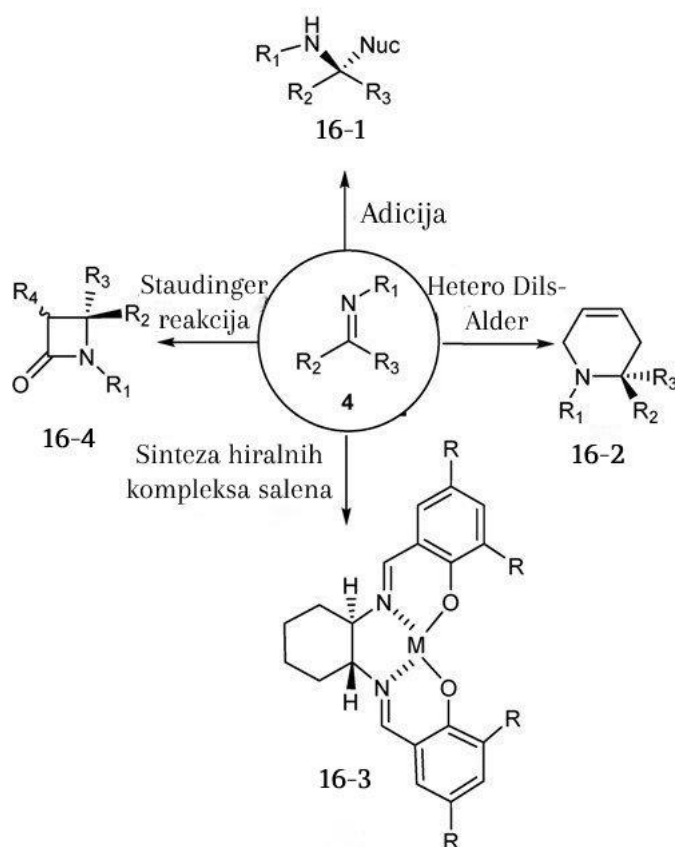
Slika 12. Neki od primjera biološki aktivnih imina

U literaturi se nalaze podaci na osnovu kojih se može zaključiti da fenolne Schiff-ove baze mogu biti potencijalni lijekovi koji će se koristiti u prevenciji brojnih bolesti koje izazivaju slobodni radikali [10].

Takođe, Schiff-ove baze imaju i veliku primjenu u organskoj sintezi.

Na slici 13. su prikazane četiri različite vrste reakcija u kojima su Šifove baze našle izuzetno važnu primjenu u klasičnim ali i savremenim organskim sintetičkim reakcijama:

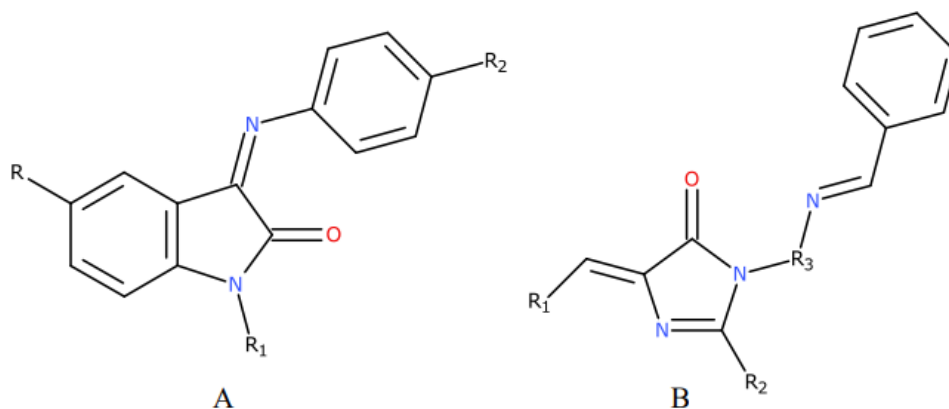
- Redukcija C=N veze, fokusirana na asimetrično formiranje veze ugljenik-ugljenik 16-1 [11, 12, 13, 14, 15];
- Hetero Diels-Alderove reakcije sa formiranjem heterocikličnih jedinjenja 16-2 [16-22];
- Upotreba hiralnih salen metalnih kompleksa u asimetričnoj sintezi 16-3 [23-29];
- Štaudingerove reakcije za dobijanje β -laktama 16-4 [30-34].



Slika 13. Primjena Schiff-ovih baza u organskoj sintezi

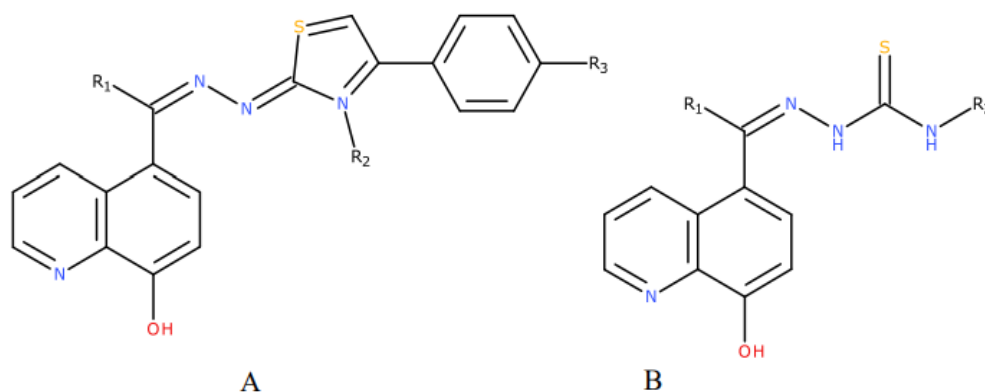
Takođe, derivati izatina poznati su kao potencijalni antikonvulzivi, a derivati oksazolinona i imidazolinona, kao oni koji imaju antimikrobno dejstvo na vrste *B. subtilis*, *K. pneumoniae* te gljivicu *C. albicans* (Slika 14). Pored pomenutih, dobre antioksidativne sposobnosti pokazale su Schiff - ove baze hitozana i karboksimetil-hitozana. Nitro- i fenil- derivati Schiff-ovih baza imaju

znatno bolju antibakterijsku sposobnost od nesupstituisanih Schiff-ovih baza, ali slabiju aktivnost od nekih komercijalnih lijekova. Antimikrobne i ankancerogene aktivnosti otkrivene su kod nitro- i halogen-derivata Schiff-ovih baza. Visoku antivirusnu aktivnost imaju Schiff-ove baze gospipola [2].



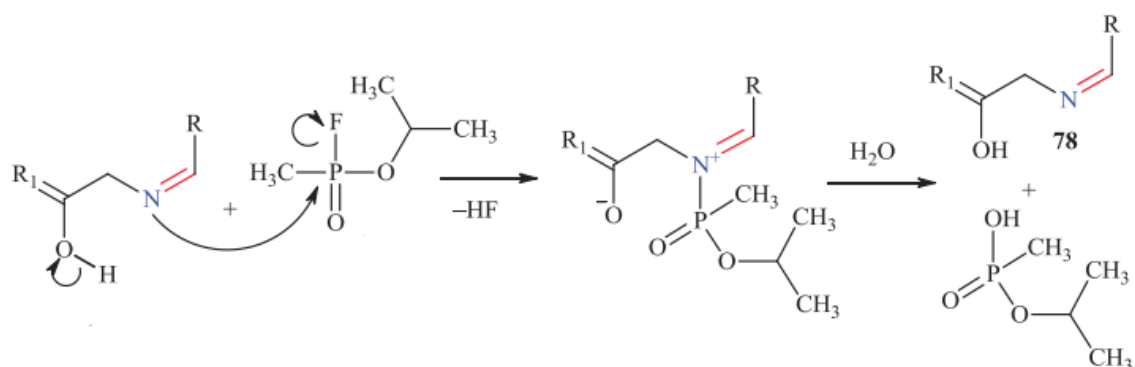
Slika 14. A- Schiff – ove baze derivati izatina ($R=Br, NO$; $R_1=CH, COCH$; $R_2=NO, COOH, OCH, Cl, F$) **B**–derivati oksazolinona i imidazolinona ($R_1=CH_3, C_6H_5$; $R_2=CH_3, C_6H_5$; $R_3=CH_2CH_2, C_6H_4$)

Jedinjenja koja imaju široki spektar aktivnosti su i tiosemikarbazoni (slika 15). Njihovi derivati su karakteristični po svojim antimikrobnim, antimalarijskim i antikancerogenim aktivnostima. Za tiazolinski prsten otkrivena je veza sa farmakološkim dejstvom, poput antimikrobnog, protivupalnog, antioksidativnog i antikancerogenog. Istraživanja derivata hinolina takođe pokazuju da ova jedinjenja posjeduju antimikrobna, antimalarijska, antivirusna, antikancerogena, imunomodulacijska, antiaritmijska i protivupalna dejstva [2].



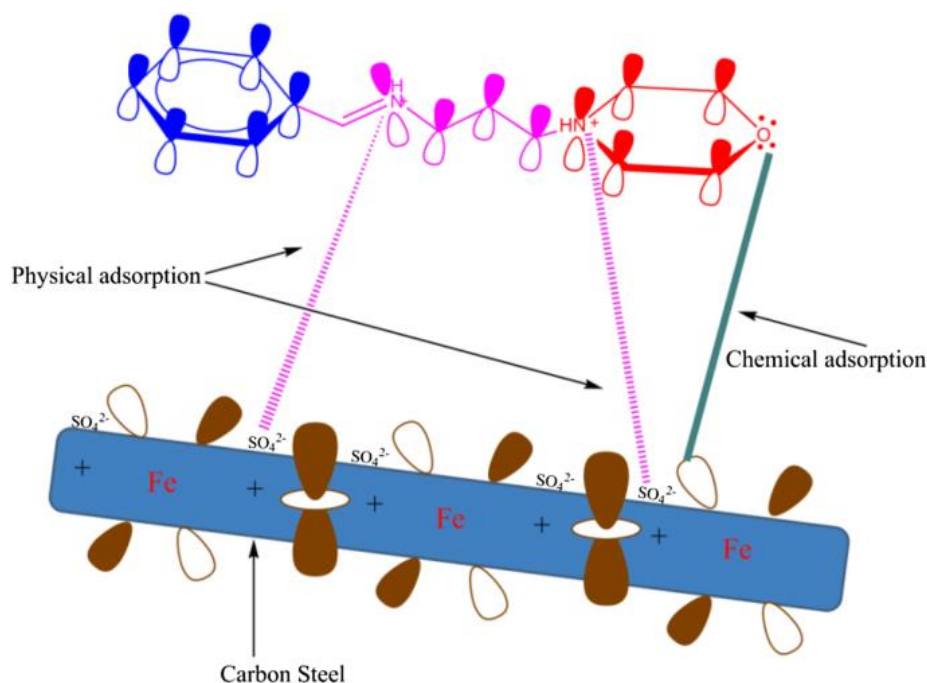
Slika 15. Biološki aktivni : A – hidrazoni i B- tiosemikarbazoni ($R_1 = \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5; R_2 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2, \text{ciklo} - \text{C}_6\text{H}_{11}, \text{C}_6\text{H}_5; R_3 = \text{H}, \text{Br}, \text{Cl}, \text{CH}_3, \text{OCH}_3$)

Istražena je i primjena Schiff – ovih baza za suzbijanje efekta brojnih hemijskih toksičnih supstanci koje se koriste kao hemijsko oružje. Na primjer, sarin, koji je organofosforno jedinjenje označeno kao oružje za masovno uništenje, napada nervni sistem živih bića. Mehanizam dejstva mu se zasniva na inhibiciji enzima koji se naziva acetilholin-esteraza (AChE), a koji inace katalizuje hidrolizu neurotransmitera acetilholina. Dat je opšti mehanizam detoksikacije pomoću Schiff-ovih baza na slici 16, u kome se navodi da je isti mehanizam primjenljiv i sa drugim Schiff-ovim bazama koje sadrže atom koji je akceptor elektrona, u blizini atoma azota iz imino-grupe. Slično tome, odlazeća grupa toksičnog agensa (u ovom slučaju sarina) može biti halogenid, kao i tiolat, amin, alkohol, perfluoroalkilsulfonat, tozilat ili cijanid. Dakle, razni hemijski toksini mogu se neutralisati i učiniti neefikasnim upravo pomoću Schiff - ovih baza [35].



Slika 16. Mehanizam detoksikacije pomoću Schiff - ovih baza

Zanimljiva je i činjenica da se Schiff – ove baze koriste i kao inhibitori korozije zbog njihove sposobnosti da formiraju sloj na površini materijala koji je neophodno zaštititi. Mnogi komercijalni inhibitori uključuju aldehide ili amine, ali zbog C=N-veze, Schiff-ove baze funkcionišu efikasnije u mnogim slučajevima. Glavna interakcija između inhibitora i metalne površine je hemisorpcija. Neophodno je da molekul inhibitora ima centre sposobne za formiranje veze sa metalnom površinom prenošenjem elektrona. U takvim slučajevima metal djeluje kao elektrofil, a inhibitor djeluje kao Lewis-ova baza. Nukleofilni centri, poput atoma kiseonika ili azota zaštitnog jedinjenja imaju slobodne elektronske parove koji zajedno sa atomima benzenovih prstenova omogućavajući stabilno formiranje monosloja [36]. Tipovi interakcija između Schiff-ove baze-inhibitora i materijala koji se štiti prikazane su na slici 17 [37].

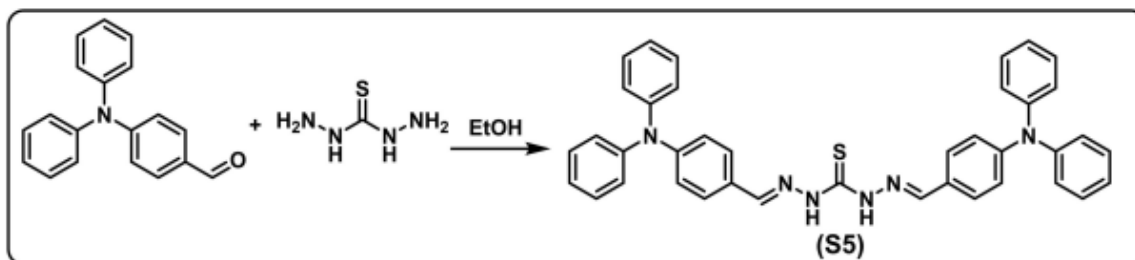


Slika 17. Interakcije Schiff-ova baza (inhibitor) - čelik

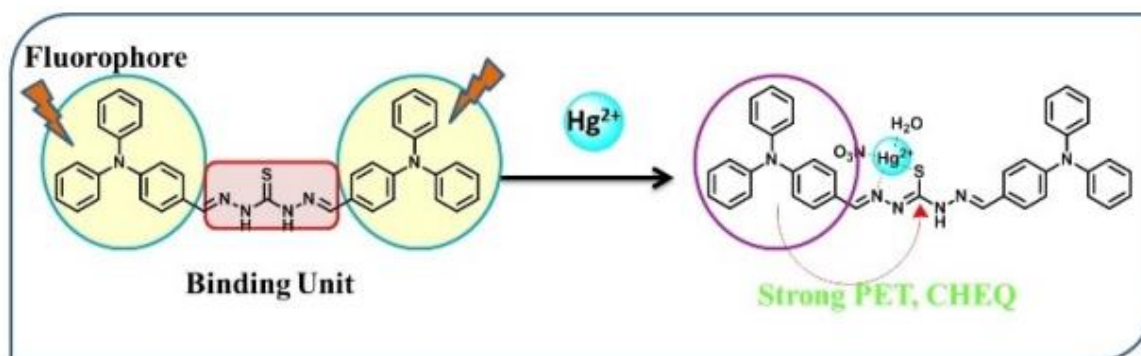
Takođe, razvoju molekulskih senzora za selektivno prepoznavanje katjona teških metala i anjona koji imaju toksična dejstva pridaje se sve više pažnje, zbog njihovog značaja u oblasti biologije, industrijskih i ekoloških procesa [38–41]. Joni teških metala su jako toksični, naročito

živa koja se smatra jednim od najtoksičnijih metala [42, 43] SZO⁴ i USEAP⁵ preporučuju da maksimalni nivo kontaminacije Hg²⁺ u vodi za piće bude 2 ppb⁶.

Već su učinjeni brojni napori da se razviju fluorescentni senzori za detekciju Hg²⁺ jona kroz deprotonaciju tiola,[44] ciklizaciju, [45, 46] otvaranje prstena [47] u derivatima tiouree,[48] Međutim, sve ove senzore karakterišu nedostaci poput slabe selektivnosti ili nemogućnosti detekcije u vodenom medijumu na nivou tragova. Stoga su dizajn i razvoj fluorescentnih sonda za selektivnu detekciju Hg²⁺ bez ometanja drugih jona studija od stalnog interesa [49–54]. Otkrivena je jednostavna Schiff-ova baza sa tiokarbohidrazidom obilježena kao S5, čija je sinteza prikazana na slici 18, a koja služi za selektivno prepoznavanje Hg²⁺ jona u poluvodenoj sredini (slika 19).



Slika 18. Reagensi i uslovi sinteze senzora S5



Slika 19. Predloženi mehanizam detekcije Hg²⁺ jona pomoću senzora

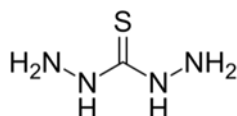
⁴ SZO-Svjetska zdravstvena organizacija

⁵ USEAP-United States Environmental Protection Agency, Agencija za zaštitu životne sredine Sjedinjenih Država

⁶ ppb-parts per billion, kao jedinica za koncentraciju odgovara vrijednosti od 1 µg/L

1.7 Tiokarbohidrazid

Tiokarbohidrazidi su jedinjenja sa velikom primjenom u različitim oblastima nauke i industrije. Struktura najjednostavnijeg tiokarbohidrazida prikazana je na slici 20.



Slika 20. Tiokarbohidrazid

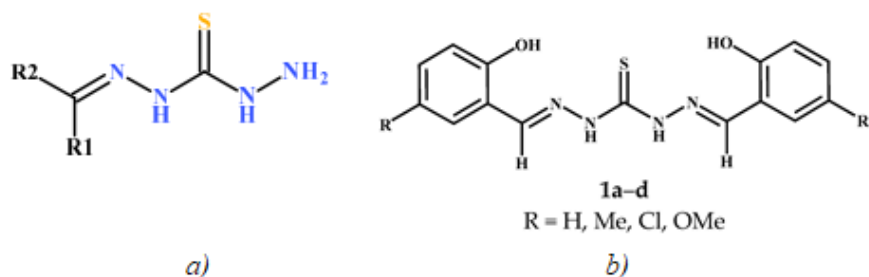
Metalni kompleksi tiokarbohidrazida pokazuju dobre antimikrobne i antikancerske sposobnosti, a više od 18 katjona je upotrijebljeno prilikom ovih sinteza. Svaki od nastalih kompleksa pokazuje različite osobine [55].

Ligandi sa azotom, sumporom i kiseonikom kao donorima elektrona su jedni od glavnih centara istraživanja koordinacione hemije. Među najpoznatijima su tiosemikarbohidrazoni, koji mogu formirati komplekse sa velikim brojem jona prelaznih metala, zahvaljujući sumporu i azotu iz azometinske grupe. Imaju vrlo izraženu biološku aktivnost, što je već ranije pomenuto, kako kao ligandi tako i kao njihovi kompleksi. Brojni su radovi potvrdili i široku primjenu ovih jedinjenja u medicini. Pored TSC⁷-a, sve više raste interesovanje za tiokarbohidrazone [55].

Upotreba tiokarbohidrazona (TCH) u analitičkoj hemiji za određivanje teških metala sve je popularnija i svakim danom se sve više razvija. Izvršeno je odvajanje i sekvencijalno određivanje količine tragova teških metala u biološkim materijalima pomoću protočno - injekcione atomske emisije spektroskopije sa induktivno spregnutom plazmom, zasnovane na formiranju kompleksa metalnih jona sa 1,5-*bis* (di-2-piridil) metilen tiokarbohidrazidom [56].

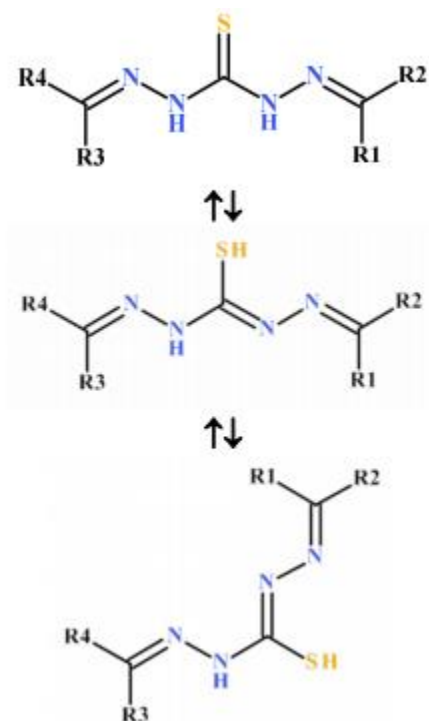
Tiokarbohidrazoni po strukturi mogu biti simetrični i asimetrični, i prikazani su na slici 21. U prvom slučaju, kada imamo iste količine tiokarbohidrazida i aldehida/ ketona dobićemo jedinjenje sa jednom slobodnom amino-grupom (nesimetrični tiokarbohidrazon). U drugom slučaju, kondenzacijom 1 mola tiokarbohidrazida sa 2 mola aldehida ili ketona dobiće se 1,5-*bis*-tiokarbohidrazon (simetrični tiokarbohidrazon) [55].

⁷ TSC-thiosemicarbazone, a dHS je skraćenica za tiokarbohidrazid



Slika 21. a) Asimetrični tiokarbhidrazon b) simetrični tiokarbhidrazon

Kao što postoji kod tiokarbhidrazida, tako je tioketo – tienolna tautomerija prisutna i kod tiokarbhidrazona, što je i prikazano na slici 22 [55]. Tautomerizam ovih liganada, kao i dobro poznata tendencija donora kiseonika i sumpora da djeluju kao ligandi za premošćivanje, dozvoljavaju različite strukturne mogućnosti za odgovarajuće metalne komplekse [57, 58].



Slika 22. Tioketo – tienolna tautomerija

Simetrični tiokarbhidrazoni se mogu vrlo jednostavno sintetisati, zagrijavanjem uz ključanje (refluksovanje) tiokarbhidrazida sa aldehidom ili ketonom (dodatim u malom višku), pri čemu se kao rastvarač koristi alkohol ili smjesa alkohola sa drugim rastvaračem, uz dodavanje katalitičke količine neke jake kiseline. Nakon toga, hlađenjem dolazi do formiranja kristala [55].

1,5-*bis*-Tiokarbohidrazoni dobijeni od dervirata salicilaldehida (i sličnih karbonilnih jedinjenja) su najviše istraženi - kako njihova sposobnost koordinacije tako i njihove biološke aktivnosti. Veoma su interesantni i derivati piridina i sličnih jedinjenja, dok su ostala aromatična i heterociklična jedinjenja znatno manje popularna [55].

Dobru antibakterijsku aktivnost protiv *E. Coli* pokazali su tiokarbohidrazoni, nastali od salicilaldehida, *o* – vanilina, 2,4 dihidroksibenzaldehida, 2- hidroksi -1 naftaldehida kao i njihovih kompleksa sa Cu^{2+} , Ni^{2+} i Zn^{2+} , čija je opšta formula : $[\text{M}_2\text{L}_2(\text{H}_2\text{O})_4]$. Otkriveno je da ligandi sa metoksi-grupom imaju znatno bolji efekat, ali je važno istaći da su metalni kompleksi znatno toksičniji od samih liganada [55].

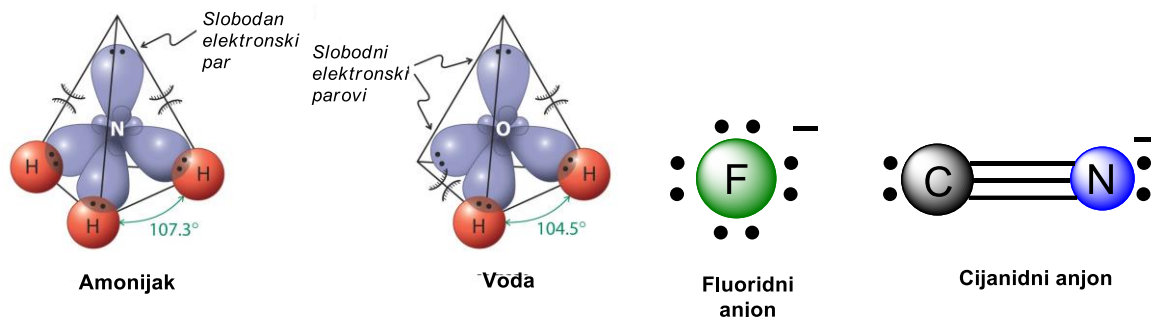
Antibakterijsku aktivnost protiv različitih sojeva Gram pozitivnih bakterija (*Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium sporogenes* i *Kocuria rhizophila*) i sojeva Gram negativnih (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus hauseri* i *Salmonella enterica subsp. Enterica serovar Enteritidis*) pokazala su jedinjenja nastala u reakciji tiokarbohidrazida i 2-acetil-piridina i strukturno srodnih jedinjenja [55].

1.8 Koordinaciona jedinjenja

Koordinaciona hemija je danas samostalna naučna disciplina, koja se, zahvaljujući naglom napretku i razvoju hemije kao nauke, izdvojila iz polja Neorganske hemije. Dobro je poznata primjena kompleksnih jedinjenja kao analitičkih reagensa, katalizatora, reagensa za dobijanje i odvajanje plemenitih i drugih metala i sl. [59]. Poznat je veliki broj primjera koordinacionih jedinjenja i u biohemiji, ali i prirodi. Na primjer, predstavnici koordinacionih jedinjenja gvožđa, magnezijuma, kobalta i bakra su hemoglobin, hlorofil, vitamin B₁₂ i hemocijanin, respektivno [60, 61, 62, 63].

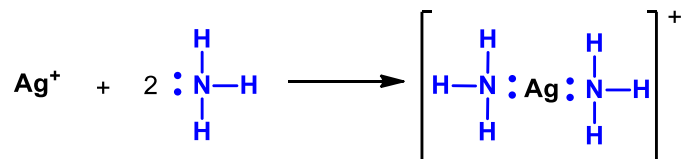
Dobitnik Nobelove nagrade, Alfred Verner (1866-1919), bio je prvi naučnik koji je u velikoj mjeri doprinio otkriću i razvoju ove grane hemije svojom teorijom koordinacije kod metal-amin kompleksa, kao što je $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6\text{Cl}_3]$ iz 1913 [64].

Kompleksnim jedinjenjem se smatra ono kod koga je metalni jon vezan za neke jone ili neutralne molekule. Metalni jon naziva se centralni jon, dok se joni ili molekuli koji se za njega vezuju nazivaju ligandi. Po pravilu, ligandi su ili anjoni ili polarni molekuli koji posjeduju makar jedan slobodan elektronski par. Amonijak, na primjer, posjeduje jedan slobodan elektronski par, voda dva, fluoridni anjon čak četiri, dok cijanidni anjon posjeduje dva elektronska para, ali locirana na dva različita atoma, pa se može vezivati bilo preko ugljenika bilo preko azota (slika 23):



Slika 23. Primjeri nekih liganada

Upravo taj elektronski par ligandi doniraju centralnom metalnom jonu i gradi se hemijska veza koja se naziva koordinativna veza. Veza se zapravo formira preklapanjem popunjenih orbitala liganda sa praznim ili djelimično popunjenim orbitalama metalnog jona. Po hemijskoj prirodi, ovo je kovalentna veza ali ima svoje specifičnosti u odnosu na klasičnu kovalentnu vezu, o kojoj ste do sada učili. Ligandi se ponašaju kao Luisove baze (elektrondonori), dok metalni jon ima ulogu Luisove kiseline (elektronakceptor). Na primjer, u reakciji jona srebra sa amonijakom nastaje koordinativna hemijska veza po donorsko-akceptorskom mehanizmu prikazanom na slici 24:

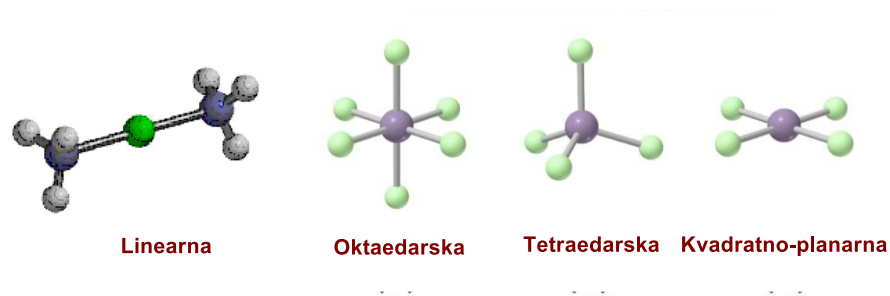


Slika 24. Formiranje koordinativne hemijske veze po donorsko-akceptorskom mehanizmu

Poznavanje oksidacionog stanja prelaznih metala u njihovim kompleksima, kao i njihove geometrijske preferencije, veoma je važno za razumijevanje koordinacione hemije kompleksa prelaznih metala. Tabela 1 prikazuje raspodjelu različitih oksidacionih stanja za elemente *d*-bloka.

Istraživačima je od velike pomoći da imaju opštu predstavu o oksidacionim stanjima i koordinacionim geometrijama prije početka praktičnog rada [65].

U zavisnosti od koordinacionog broja i vrste liganda, kompleksi mogu imati različite prostorne rasporede i to označavamo kao geometriju kompleksa. Kompleksi mogu biti linearni, tetraedarski, oktaedarski, kvadratno-planarni (slika 25).



Slika 25. Najčešće geometrije kompleksa

Godine 1997. Venkataraman sa saradnicima, u svom radu piše o pojavi različitih koordinacionih brojeva i geometrija u kompleksima *d*-bloka. Dakle, Venkataramanovi rezultati za grupe 6, 10, 11 i 12 koje sadrže Ni, Cu i Zn elemente su relevantni za ovu studiju. Tabele 2-4 prikazuju koordinacionu geometriju homoleptičkih kompleksa (kompleksi sa samo jednom vrstom liganda) Ni, Cu i Zn elemenata i različita oksidaciona stanja (0, I, II, III i IV) u ovim koordinacionim kompleksima [65].

Tabela 1. Raspodjela različitih oksidacionih stanja (0, I, II, III, IV, V i VI) za elemente d-bloka, gdje je n-broj proučavanih kompleksa

Grupa	Metal	n	% (broj njihovih kompleksa)						
			0	I	II	III	IV	V	VI
6	Cr	129	27(35)	-	17(22)	55(71)	1(1)	-	-
	Mo	31	29(9)	-	13(4)	29(9)	18(6)	7(2)	4(1)
	W	23	51(11)	-	3(1)	10(2)	14(3)	6(2)	16(4)
10	Ni	301	-	1(3)	98(295)	1(3)	-	-	-
	Pd	265	-	-	99(262)	-	1(3)	-	-
	Pt	570	-	-	90(513)	-	10(57)	-	-
11	Cu	530	-	33(175)	67(355)	-	-	-	-
	Ag	90	-	100(90)	-	-	-	-	-
	Au	373	-	88(328)	1(4)	11(41)	-	-	-
12	Zn	132	-	-	100(132)	-	-	-	-
	Cd	44	-	2(1)	98(43)	-	-	-	-
	Hg	319	-	-	98(313)	2(6)	-	-	-

Iz tabele je vidljivo da su najčešća oksidaciona stanja za elemente Ni, Cu i Zn - Ni(II), Cu(II) i Zn(II), respektivno.

Na osnovu istih istraživanja došlo se i do podataka o najzastupljenijom geometriji kompleksa određenih prelaznih metala.

Tabela 2. Nikl u različitim oksidacionim stanjima (0, I, II, III i IV) u 301 koordinacionih jedinjenja

Geometrija	% (broj njihovih kompleksa)				
	0	I	II	III	IV
Trigonalno planarna	-	-	-	-	-
T-oblik	-	-	8(24)	0,6(2)	-
Piramidalna	-	-	-	-	-
Tetraedarska	-	1(3)	4(12)	-	-
Trigonalno piramidalna	-	-	4(12)	-	-
Kvadratno planarna	-	-	32(94)	0,3(1)	-
Trigonalno bipiramidalna	-	-	-	-	-
Kvadratno piramidalna	-	-	-	-	-
Oktaedarska	-	-	50(153)	-	-

Tabela 3. Bakar u različitim oksidacionim stanjima (0, I, II, III i IV) u 530 koordinacionih jedinjenja

Geometrija	% (broj njegovih kompleksa)				
	0	I	II	III	IV
Trigonalno planarna	-	17(88)	-	-	-
Piramidalna	-	3(14)	4(18)	-	-
Tetraedarska	-	13(73)	-	-	-
Trigonalno piramidalna	-		3(14)	-	-
Kvadratno planarna	-		26(142)	-	-
Trigonalno bipiramidalna	-		3(14)	-	-
Kvadratno piramidalna	-	-	11(60)	-	-
Oktaedarska	-	-	20(107)	-	-

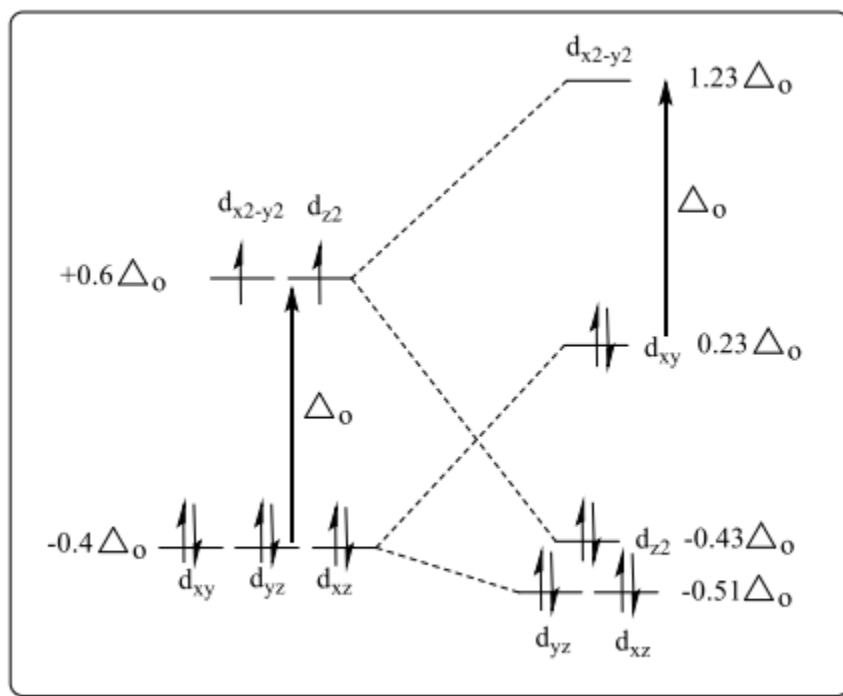
Tabela 4. Cink u različitim oksidacionim stanjima (0,I,II, III i IV) u 132 koordinaciona jedinjenja

Geometrija					
	0	I	II	III	IV
Tetraedarska	-	-	67(88)	-	-
Trigonalno piramidalna	-	-	3(4)	-	-
Kvadratno planarna	-	-	-	-	-
Trigonalno bipiramidalna	-	-	8(11)	-	-
Oktaedarska	-	-	22(29)	-	-

Na osnovu ovih podataka može se doći do zaključka da su Ni(II) kompleksi većinom oktaedarske i kvadratno-planarne geometrije. Ova preferencija zavisi od vrijednosti CFSE⁸ koja je za oktaedarske komplekse $(-1,2\Delta_o)$, dok je CFSE kvadratno-planarnih kompleksa $-2,44 \Delta_o + P$, pri čemu je P energija sparivanja što se vidi na slici 26. Na osnovu toga može se zaključiti da je kvadratno-planarna geometrija stabilnija od oktaedarske (CFSE kp > CFSE oktaedarska) ali vrsta geometrije takođe zavisi od relativne razlike Δ_o u odnosu na P. Kompleksi sa velikim vrijednostima Δ_o su obično kvadratno-planarne geometrije.

⁸ CFSE-crystal field stabilization energy (Energija stabilizacije ligandnog polja)

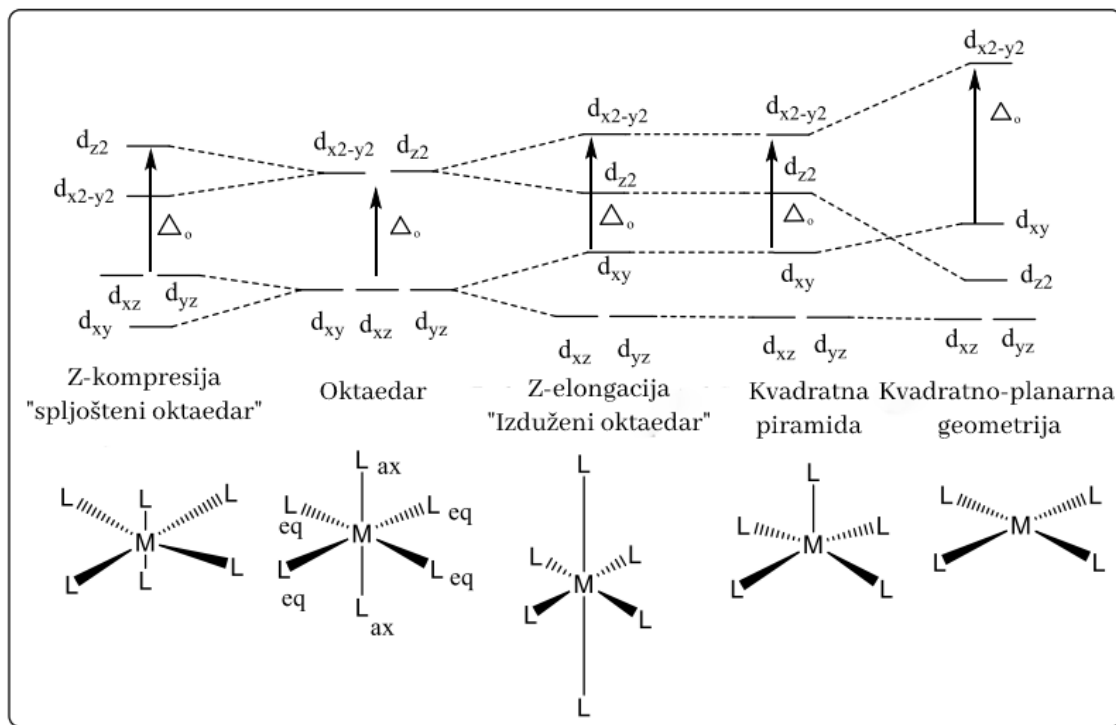
Ove dvije geometrije kompleksa nikla (II) mogu se dobiti u zavisnosti od koordinacionih anjona prisutnih u reagujućem rastvoru [66, 67]. U prisustvu jako koordinirajućih anjona kao što su Cl^- , Br^- , SCN^- , I^- , itd., mogu se formirati kvadratno-planarni kompleksi opšte formule $[\text{Ni}(\text{NNS})\text{Ks}]$ (NNS = deprotonovani ligand, Ks = jako koordinirajući ligand) dok se sa slabim anjonima kao što su NO_3^- ili ClO_4^- dobijaju oktaedarski kompleksi opšte formule $\text{Ni}(\text{NNS})_2$ [66].



Slika 26. d^8 Ni(II) kompleksi oktaedarska i kvadratno-planarnu geometrija-objašnjeno teorijom kristalnom polja

Cu(II)-kompleksi su više kvadratno-planarne geometrije nego oktaedarske. Ovo se može objasniti na osnovu stabilnosti kvadratno-planarne geometrije u odnosu na oktaedarski kompleks (CFSE za d^9 za oktaedarske komplekse je $-0,6 \Delta_o$, dok je CFSE d^9 za kvadratno planarni $-1,21 \Delta_o$). Kvadratno planarna geometrija je ekstremni primjer tipične Jahn-Tellerove distorzije uočene kod kompleksa Cu(II). Jahn-Tellerov efekat se obično primjećuje među d^9 sistemima, Cu(II) oktaedarskim kompleksima gdje se opisuje kao z-elongacija. Z-izduženje ili z-kompresija se primjećuje kada su dvije aksijalne veze duže ili kraće od ekvatorijalnih veza, kao što se može vidjeti na slici 27.

Ako je konfiguracija eg orbitala: $d^2z_2 d^1_{x^2-y^2}$, tj. dva elektrona u dz^2 orbitali zaklanjaju pozitivan naboj centralnog atoma znatno više u odnosu na zaklonjenost koju vrši jedan elektron u $d_{x^2-y^2}$ u tom slučaju ligandi koji se približavaju centralnom atomu duž z koordinate izloženi su manjem privlačnom dejstvu Cu^{2+} u odnosu na ligande koji se približavaju duž x i y ose. Kod kompresijskih Jahn-Teller distorzija, situacija je suprotna, kao što se vidi na slici 27 [68].



Slika 27. Dijagram energije kristalnog polja koji prikazuje transformaciju iz oktaedarske u kvadratno-planarnu geometriju nakon izobličenja oktaedarske i Jan-Tellerovog efekta oktaedarske geometrije

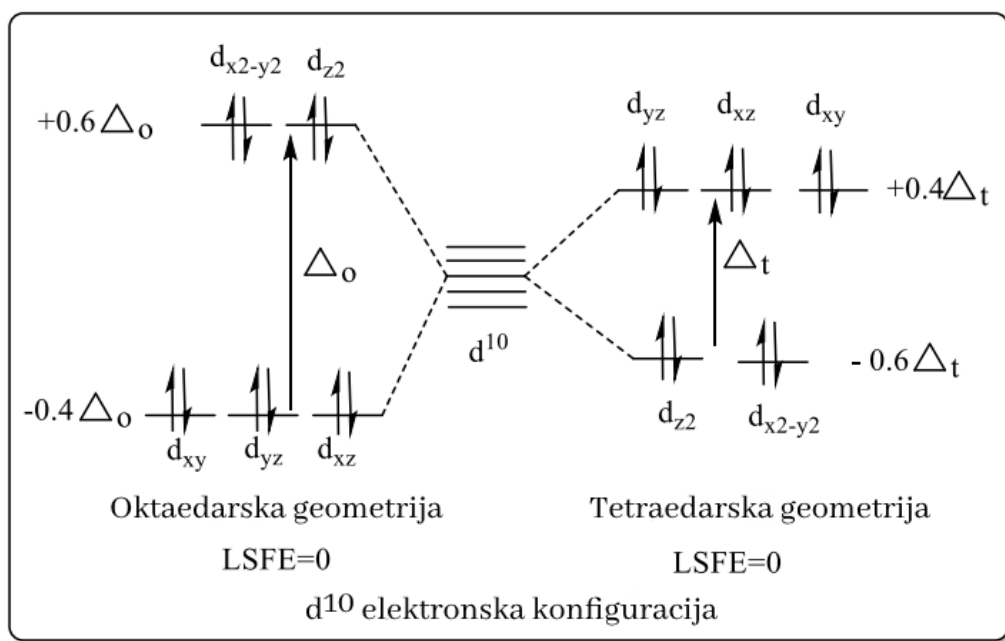
Slika 27. prikazuje novo uređenje d-orbitalnog energetskog dijagrama za oktaedarske komplekse nakon distorzije elongacijom, uklanjanjem jednog liganda da bi se dobila kvadratna piramida, ili uklanjanjem dva liganda duž z-ose da bi se formirao kvadratno-planarni kompleks. Neki oktaedarski kompleksi lako gube dva liganda da bi formirali kvadratno-planarne komplekse, kao što su kompleksi sa $3d^8$ konfiguracijom sa jakim ligandima polja (npr. $[Ni(CN)_4]^{2-}$), ili neki d^9 kompleksi. Ovo je zbog velike vrijednosti Δ_o .

Kompleksi metalnih jona elektronske konfiguracije d^{10} kao što je slučaj sa kompleksima cinka-Zn(II), slika 28, ne mogu imati elektronsku prednost za oktaedarsku geometriju nad

tetraedarskom geometrijom. To je zbog toga što je LFSE nula za obje geometrije. Iz tabele se može zaključiti da jon Zn(II) obično ima tetraedarsku geometriju i to često zavisi od same strukture liganda i termohemijskih uslova. Takođe i pored nabrojanih geometrija u tabeli cink može graditi komplekse sa kvadratno piramidalnom geometrijom, što je slučaj i sa kompleksom koji smo mi dobili.

Kao što je već prikazano popunjene d-orbitale impliciraju da su kompleksi Zn(II) dijamagnetični i uglavnom bezbojni. Stereochemija cinkovih kompleksa je određena razmatranjem elektrostatickih sila, sila kovalentne veze i veličine metalnog jona [69].

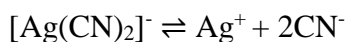
Kompleksi Šifovih baza sa cinkom su dobro poznati u koordinacionoj hemiji, mada ne u tako velikom broju kao što je slučaj sa kompleksima bakra i nikla. Koordinacioni broj kod kompleksa Zn(II) je najčešće 4, 5 ili 6, a primjeri sa višim ili manjim koordinacionim brojevima su rijetki, ali se ipak mogu naći [69].



Slika 28. Sistemi sa d^{10} elektronskom konfiguracijom, na primjer kompleksi Zn(II) i Cu(I) -nemaju preferenciju ni prema oktaedarskoj ni tetraedarskoj geometriji

1.8.1 Stabilnost kompleksa

Svi kompleksi u rastvoru u manjoj ili većoj mjeri, u konačnom stepenu disosuju na centralne atome i ligande. Odgovarajuća konstanta ravnoteže, s obzirom da karakteriše nestabilnost kompleksa, naziva se konstanta nestabilnosti, K_{nest} .

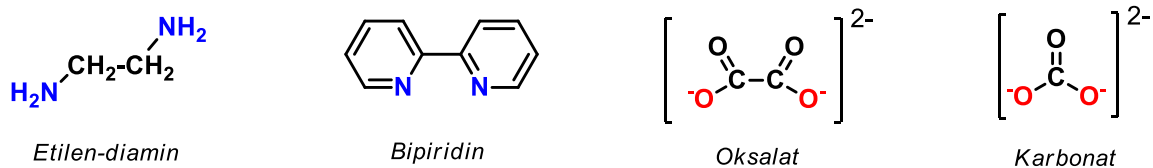


$$K_{\text{nest}} = \frac{c(\text{Ag}^+) \cdot c(\text{CN}^-)^2}{c([\text{Ag}(\text{CN})_2]^-)}$$

Na osnovu vrijednosti K_{nest} , odnosno K_{st} , možemo suditi o stabilnosti kompleksa. Što je K_{nest} manja, odnosno K_{st} veća to je kompleks stabilniji i obrnuto. Postoji više faktora koji utiču na stabilnost kompleksa. U opštem slučaju, možemo reći da stabilnost kompleksa zavisi kako od prirode metala, tako i liganda [68].

1.8.2 Helatni efekat

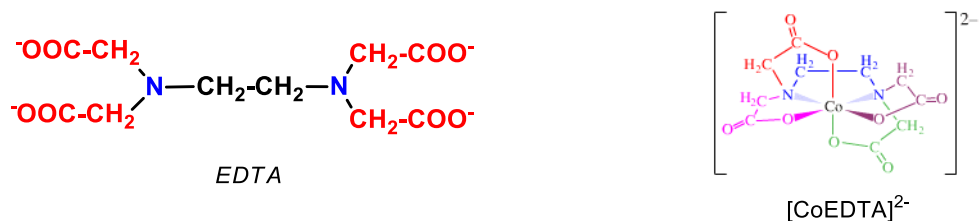
Amonijak, voda, halogenidi, cijanid, hidroksilna grupa su tzv. monodentatni ligandi – doniraju samo jedan elektronski par metalnom jonu u cilju građenja kompleksa. Kada imamo slučaj da ligand posjeduje veći broj donorskih atoma, govorimo o polidentantnim ligandima (bi-, tri-, tetra-...). Ovi ligandi često se nazivaju i helirajućim agensima. Neki klasični bidentatni ligandi su etilendiamin, bpiridin, oksalatni i karbonatni anjon (slika 29):



Slika 29. Primjeri polidentatnih liganada

Od polidentantnih liganada najvažniji je etilendiamin-tetrasirćetna kiselina (EDTA), koji se u obliku natrijumove soli koristi u analitičkom određivanju velikog broja metala u hrani, vodi,

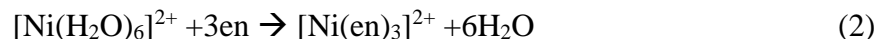
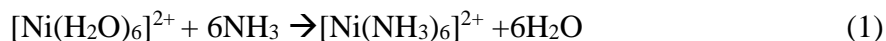
zemljištu, za sprječavanje trovanja teškim metalima i kao antikoagulans. Prikazana je struktura EDTA (u obliku tetraaniona) kao i kompleksa Co^{2+} sa njim na slici 30.



Slika 30. EDTA i kompleks sa kobaltom

Metalni joni rastvoreni u vodi grade komplekse sa molekulima vode. Zamjenom molekula vode nekim drugim molekulima npr. polidentatnim ligandima, dolazi do formiranja kompleksa sa većom stabilnošću. Ovo povećanje stabilnosti se naziva helatni efekat i on nastaje kao rezultat povećanja entropije. Povećanje entropije je rezultat povećanja broja molekula koji nijesu vezani, tj. slobodnih nehelirajućih liganada, obično vode [70].

Na primjer, ako vodenom rastvoru Ni(II) -jona dodamo NH_3 , odnosno etilendiamin (en), doći će do sljedećih reakcija:



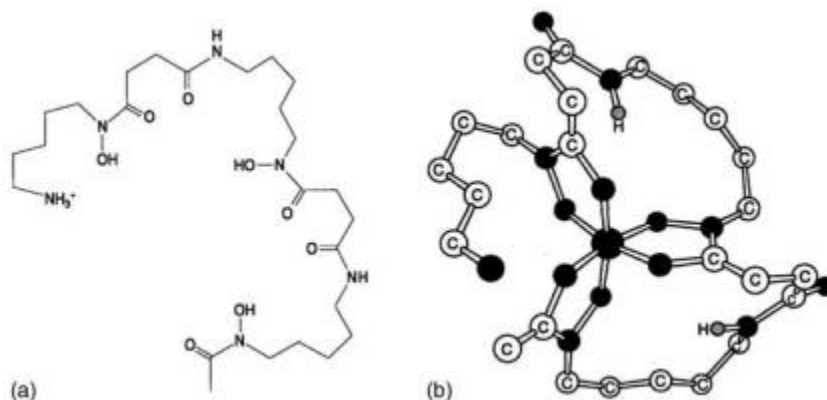
U prvoj reakciji nemamo promjenu broja molekula, dok u drugoj reakciji imamo promjenu broja molekula sa 4 na 7 [68].

Kapacitet kompleksiranja helatora se izražava najčešće pomoću vrijednosti pM , gdje je M centralni metalni jon. pM je negativan logaritam koncentracije slobodnog, tj. nekompleksiranog jona metala [70].

$$pM = -\log[M^{n+} \text{aq}]$$

Ovaj izraz omogućava poređenje među ligandima različite dentatnosti. Što je veća vrijednost pM to je veća stabilnost metalnog liganda [70].

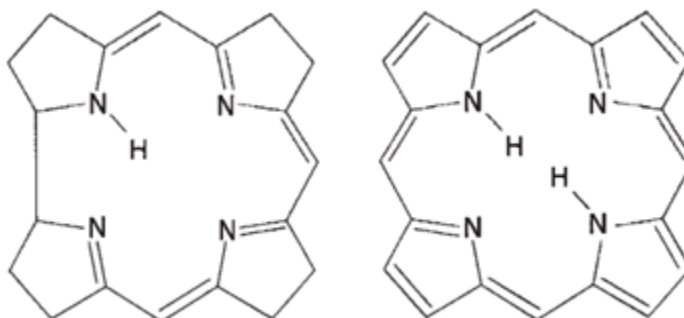
Helatacija je bitna u medicini. Na primjer, u liječenju nasljedne bolesti krvi-talasemije neophodna je redovna transfuzija krvi i višak gvožđa se može ukloniti heksadentatnim helatorom deferoksaminom čija je pFe vrijednost 29, koji je prikazan na slici 31 [70].



Slika 31. a) Deferoksamin (DFO) i b) kompleks deferoksamina sa gvožđem[11]

DFO gubi tri protona kada se vezuje za Fe^{3+} . Ovo prikazuje veoma važan aspekt koordinacione hemije, naime pozitivno naelektrisanje metalnog jona stabilizuje anjone kiseline (konjugovane baze) protonovanih liganada. Ovo važi i za ostale ligande, kao što su voda, alkoholi, karboksilne kiseline, imidazoli, fenoli, fosfatna kiselina i tioli [70].

Korini i porfirini prikazani na slici 32. su takođe primjeri prirodnih helatora. Termodinamički su veoma stabilni i imaju četiri skoro koplanarna pirolova prstena. Atomi azota mogu da “prime” veliki broj različitih metalnih jona u različitim oksidacionim stanjima, kao što je Fe^{2+} u hemu, Mg^{2+} u hlorofilu i Co^{3+} u kobalaminu [70].



Slika 32. Struktura korina i porfirina

1.8.3 Meke i tvrde baze i kiseline

Pri razmatranju kompleksnih jedinjenja navedeno je da ona nastaju kao rezultat težnje centralnog metalnog atoma da postigne stabilnu elektronsku konfiguraciju. Zbog toga se on sjedinjuje sa ligandom, koji mu predaje svoj slobodni elektronski par. Imajući to u vidu ali i Luisovu definiciju kiselina i baza jon metala možemo smatrati kiselinom, a ligand bazom [71].

Teorija tvrdih i mekih (Luisovih) kiselina i baza (HSAB)⁹ ili HSAB koncept je kvalitativni pojam koji je uveo Pearson 1960. Godine [72]. Široko se koristi da bi se razjasnila stabilnost metalnih kompleksa i mehanizam njihovih reakcija. Prema ovoj teoriji, Luisove kiseline i baze se mogu podijeliti na tvrde, meke ili prelazne tipove [71].

U tvrde kiseline spadaju učesnici koji imaju mali radijus (voluminoznost) i veliki višak pozitivnog naelektrisanja (H^+ , Li^+ , Ti^{4+}) ili veoma izražen polaritet molekula ($B^{+\delta}-F^{-\delta}$). Kako odnos naelektrisanja i radijusa jona određuje jonski potencijal, možemo reći da u tvrde kiseline spadaju joni koji imaju visok jonski potencijal, a to su joni alkalnih i zemnoalkalnih metala niskog atomskog broja i joni prve serije prelaznih metala višeg oksidacionog stanja što je i prikazano u tabeli 5. Kako ti joni imaju na maloj sferi relativno veliku količinu pozitivnog naelektrisanja, oni snažno privlače elektronski oblak tvrdih baza gradeći sa njima stabilno jedinjenje [73].

U meke kiseline spadaju učesnici koji imaju relativno veliki radijus (voluminoznost) i malu količinu pozitivnog naelektrisanja (Cu^+ , Pt^{2+}) ili mali polaritet molekula (BH_3). Naelektrisanje raspodijeljeno po većoj sferi ima slabiju privlačnu moć, pa je i afinitet prema elektronima mali. Od jona prelaznih metala u ovu grupu spadaju uglavnom joni nižeg oksidacionog stanja. Neki joni imaju srednje (tvrdo-meke) osobine pa ih stavljamo u posebnu grupu prelaznih kiselina. Pored metala i njihovih jona osobine kiselina posjeduju i mnogi neutralni molekuli, halogeni elementi i njihovi joni [73].

U tvrde baze spadaju učesnici sa viškom negativnog naelektrisanja (F^- , OH^- , O^{2-}) ali male polarizabilnosti, zatim ligandi sa kiseonikom ili azotom kao donorskim atomima (atomima visoke elektronegativnosti) [73].

⁹ HSAB-hard and soft acids and bases, tvrde i meke kiseline i baze

Zbog visoke elektronegativnosti atoma F, O, N tvrde baze nerado predaju svoj višak negativnog naelektrisanja (zato se i zovu tvrde baze). Ali kada se nađu u blizini tvrdih kiselina, koje imaju veliki višak pozitivnog naelektrisanja, stupaju u reakciju i stvaraju jake veze [73].

U meke baze spadaju atomi i molekuli veće polarizabilnosti i sa elektron donorskim atomima relativno male elektronegativnosti (S, P, I). Zbog male elektronegativnosti, ovi učesnici reakcija lako predaju višak svog naelektrisanja nekom drugom učesniku, tj. mekoj kiselini [73].

Ova HSAB teorija objašnjava stabilnost proizvoda za specifične reakcije. Na primjer, jon Pb^{2+} preferira formiranje PbS u odnosu na $Pb(OH)_2$. Sa druge strane imamo Mg^{2+} koji formira $Mg(OH)_2$, Mg^{2+} i hidroksid se smatraju tvrdim vrstama. Kao što je ranije pomenuto, naši ligandi tiokarbohidrazoni su u stanju da se koordinuju sa različitim metalnim centrima, zahvaljujući činjenici da atomi sumpora spadaju u meke baze, a atomi azota u tvrde. Ligandi koji u svojoj strukturi posjeduju i kiseonik mogu se lako koordinovati sa tvrdim kiselinama [71].

Tabela 5. Pregled mekih i tvrdih baza i kiselina

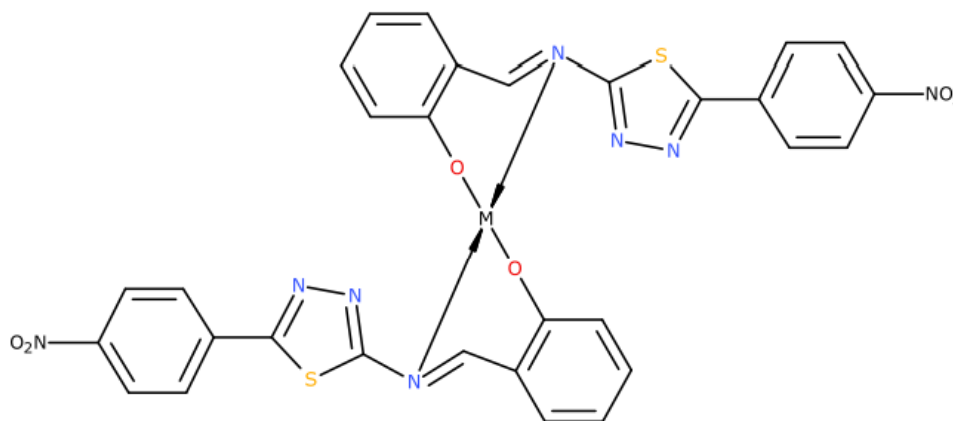
Vrsta kiseline/baze	Primjer
Tvrde kiseline	H^+ , Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Sr^{2+} , Mn^{2+} Al^{3+} , Ga^{3+} , In^{3+} , Cr^{3+} , Co^{3+} , Fe^{3+} , Ir^{3+} , Si^{4+} , Ti^{4+} , VO^{2+} , $BeMe_2$, BF_3 , BCl_3 , $AlMe_3$
Meke kiseline	Cu^+ , Ag^+ , Au^+ , Hg^+ , Ti^+ , Hg^{2+} , Pb^{2+} , Cd^{2+} , Pt^{2+} Metali u oksidacionom stanju 0, M^0
Kiseline prelazne tvrdoće	Fe^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Pb^{2+} , SO_2 , NO^+ , Ru^{2+}
Tvrde baze	H_2O , OH^- , F^- , Cl^- , $CH_3CO_2^-$, PO_4^{3-} , SO_4^{2-} , CO_3^{2-} , ClO_4^- , ROH , RO^- , NH_3 , RNH_2 , N_2H_4
Meke baze	RSH , RS^- , R_2S , I^- , SCN^- , $S_2O_3^{2-}$, R_3P , RNC , CO , C_6H_6 , R^- , H^-
Baze prelazne tvrdoće	Anilin, piridin, Br^- , NO_2^- , SO_3^{2-}

1.9 Kompleksna jedinjenja Schiff-ovih baza

Schiff-ove baze su jedinjenja koja su takođe poznata po tome što sa jonima prelaznih metala grade koordinaciona (kompleksna) jedinjenja (slika 33). Mogu biti bidentatni, tridentatni i polidentatni ligandi. Prisustvo slobodnog elektronskog para u sp^2 -hibridizovanoj orbitali azota imino-grupe doprinosi helirajućoj sposobnosti. Ova osobina im omogućava da nalaze potencijalnu primjenu u raznim granama industrije. Neki od njih su biološki aktivni, a ima jedinjenja sa katalitičkom aktivnošću, neka se čak koriste kao boje [74].

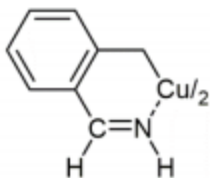
Kompleksi imina pokazuju veliki broj biološki aktivnih svojstava kao što su: antikancerogena, antivirusna, antifungalna i antibakterijska. Takođe su našle primjenu u liječenju dijabetesa i HIV-a [8].

Biološka svojstva metalnih kompleksa Schiff - ovih baza su većinom znatno poboljšana u poređenju sa nekompleksiranim jedinjenjima. Jedinjenja Schiff-ovih baza sa jonima prelaznih metala potencijalno se mogu koristiti kao lijekovi za ciljanje ćelija raka kao i u proizvodnji agrohemikalija [2].



Slika 33. Koordinaciono okruženje metalnog jona ($M = \text{Ru}, \text{Au}, \text{Pd}, \text{Co}$) u kompleksu s 2N – saliciliden – 5 – (para – nitrofenil) -1,3,4 - tiadiazol

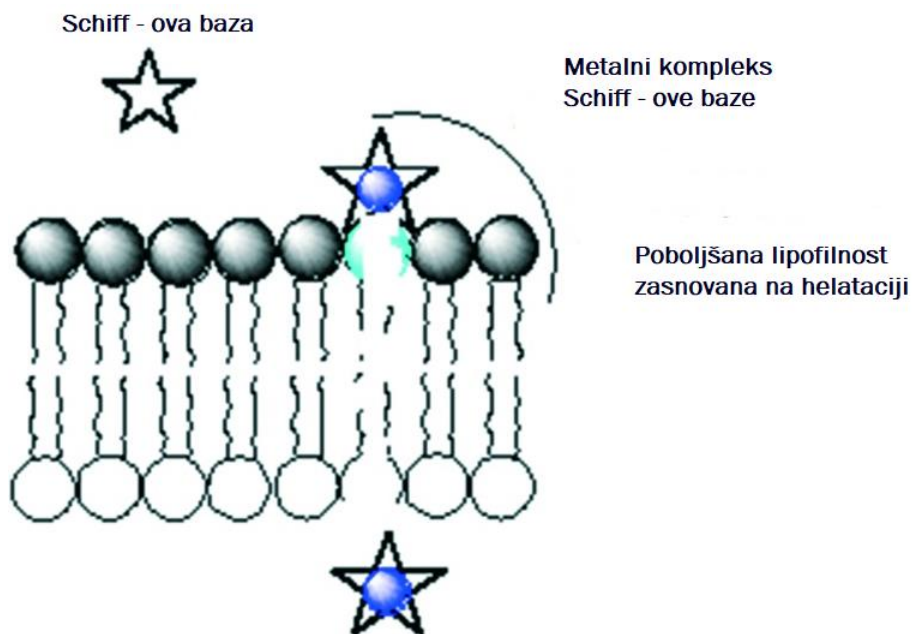
Među prvim sintetisanim kompleksima je bio *bis* (salicilaldimino) - kompleks bakra (II), prikazan na slici 34. Poslije toga je Schiff sintetisao fenil- i aril-derivate [75].



Slika 34. Bis (salicilaldimino) kompleks Cu (II)

S obzirom na to da je sinteza kompleksa Schiff - ovih baza sa metalima eksperimentalno vrlo jednostavan postupak, a uzimajući u obzir i širok spektar primjene, onda su ova jedinjenja itekako postala zanimljiva za izučavanje [75].

Helatacija povećava delokalizaciju sigma-elektrona u cijelom helatnom prstenu i u većoj mjeri smanjuje polarnost metalnog jona, pogodujući tako lakom prodiranju kompleksa u lipidnu membranu (shematski prikazano na slici 35) i blokiranju vezivnih mjesta metala u enzimima mikroorganizama [76].



Slika 35. Shematski prikaz povećanja lipofilnosti metalnog kompleksa helatacijom

Schiff-ove baze i njihovi metalni kompleksi takođe imaju široku primjenu u prehrambenoj industriji, industriji boja, analitičkoj hemiji, katalizi, fungicidnim, agrohemijским i biološkim aktivnostima [77, 78]. Koriste se npr. u optičkim i elektrohemijским sensorima, kao i u različitim hromatografskim metodama, da bi se omogućila detekcija povećane selektivnosti i osjetljivosti

[79]. Kompleksi Schiff-ovih baza sa prelaznih metala su često korišćeni kao katalizatori u različitim procesima, kao što su prenos kiseonika i atoma, enantioselektivnoj epoksidaciji i aziridaciji, posredovanje u organskim redoks reakcijama i kao posrednici u drugim procesima oksidacije [80].

Kompleksi Šifovih baza se koriste i kao pigmenti u industriji boja, npr. $[ML_1L_2(H_2O)_2]$ (gdje je $M = Ni(II), Cu(II), Zn(II)$; L_1 i $L_2 =$ Schiff-ove baze izvedene iz 7-formil-8-hidroksihinolina i o-hidroksi-4-metoksibenzonaptona ili 2-amino-5-hlorobenzofenon korišćenjem o-toluidina i p-toluidina kao primarnih aromatičnih amina) korišćeni su za izradu bijelih, plavih i zelenih boja [81]. Kompleks rutenijum(III) Schiff-ove baze je korišćen u proizvodnji membranskog senzora na bazi hlorida PVC. Može se koristiti i kao indikatorska elektroda u potenciometrijskoj titraciji hloridnih jona rastvorom srebrnog nitrata [82]. Gupta i saradnici su nedavno objavili potenciometrijski aluminijumski senzor zasnovan na upotrebi *N,N'*-bis(saliciliden)-1,2-cikloheksandiamina kao neutralnog nosača u polivinilhloridnoj matrici. Uspešno je primijenjen za direktno određivanje aluminijuma(III) u biološkim, industrijskim i ekološkim uzorcima [83].

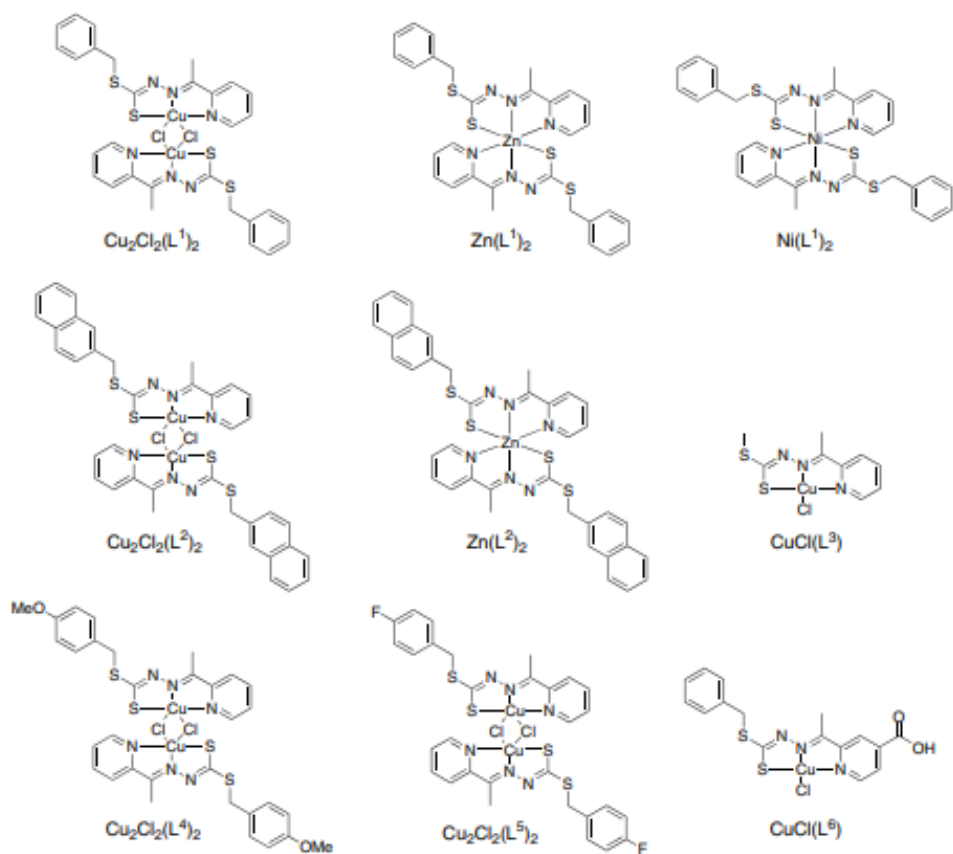
1.10 Kompleksi Schiff-ovih baza sa tiokarbohidrazidom (tiokarbohidrazona)

Ove Schiff-ove baze imaju veliki broj potencijalnih primjena, a jedan od razloga je svakako činjenica da sadrže i tvrde i meke donorske atome (azot, kiseonik i sumpor) koji su idealni kao helatni agensi za metalne jone. Većina organskih helatora je sposobna da ispolji širok spektar bioloških aktivnosti kao što su antikancerogena [84-88], antibakterijska [84, 89-91], antifungalna [89, 92]. Takođe imaju i druge primjene kao katalizatori u reakcijama ili kao fotoaktivni materijali [93].

Posljednjih godina, mnoge studije su u prvi red stavile važnost organskih jedinjenja na bazi azota i sumpora zbog njihovih potencijalnih bioloških aktivnosti [94-97]. Takođe je primjećeno da formiranjem kompleksa putem helatacije metalnih jona od strane liganda, dolazi u velikoj mjeri do promjene bioloških aktivnosti tih jedinjenja [97, 98].

Strukture kompleksa formiranih kombinacijom metalnih jona i organskih liganada zavise od helatacije metala ligandom [99]. Helatacija povećava delokalizaciju sigma-elektrona u cijelom

helatnom prstenu i u većoj mjeri smanjuje polarnost metalnog jona, pogodujući tako lakom prodiranju kompleksa u lipidnu membranu i blokiranju vezivnih mjesta metala u enzimima mikroorganizama. Beshir je u svojim radovima istraživao neke metalne komplekse (slika 36) liganada na bazi azota i sumpora i njihove biološke aktivnosti i primjetio da biološke aktivnosti metalnih kompleksa zavise od strukture kompleksnog jedinjenja u cjelini. Veliki broj studija sugeriše da inkorporacija prstenova koji sadrže heteroatome u blizini azometinske grupe, povećava potencijal Schiff-ovih baza u njihovim biološkim aktivnostima.



Slika 36. Kompleksi iz rada Beshir-a sa saradnicima

Pelosi je u svom radu pisao o sintezi i biološkim studijama (konkretno o antikancerogenim svojstvima) nekih derivata tiouree. I prema tim istraživanjima, struktura metalnih kompleksa takođe igra veliku ulogu u njihovim aktivnostima. Štaviše, Pelosi tvrdi da potencijal za antitumorske aktivnosti sintetisanih kompleksa potiče od prisustva azot-azot-sumpor (NNS) helatnog sistema i aromatičnog fragmenta vezanog za sumpor-hidrazinski dio. Takođe je otkriveno da su biološke aktivnosti ovih liganada ili pojačane ili smanjene u metalnim kompleksima u

poređenju sa nekompleksiranim ligandima ili samim metalnim jonima [100]. Dalja istraživanja o biološkim aktivnostima ovih kompleksa otkrila su da i ligand igra ulogu u ukupnoj biološkoj aktivnosti [101]. Poređenje bioloških aktivnosti slobodnih liganada sa aktivnostima njihovih odgovarajućih metalnih kompleksa je takođe ispitano u drugim publikacijama. Prikazano je da metalni kompleksi imaju antimikrobne aktivnosti dok slobodni ligand ne pokazuje bioaktivna svojstva [95]. Stoga se sve ove aktivnosti mogu pripisati helataciji metalnih jona ligandima, procesu koji mijenja biološku aktivnost liganada [95, 97, 100]

Ljekovi na bazi metala se inače koriste u liječenju širokog spektra bolesti kao i u medicinskoj dijagnostici i predstavljaju relevantan sektor farmaceutskog tržišta. Shodno tome, mnoštvo novih liganada sposobnih da vežu metalne jone je dizajnirano, sintetisano i testirano je njihova biološka aktivnost [55].

Tiokarbohidrazoni (TCH) su homolozi tiosemikarbazona (TSC) o kojima je bilo riječi ranije, klase jedinjenja čiji su kompleksi prelaznih metala opsežno proučavani zbog njihovih antimikrobnih, antifungalnih i antikancerogenih aktivnosti. Privlačnost TCH za razvoj novih lijekova na bazi metala leži prvenstveno u prisustvu dodatnog motiva vezivanja metala, tako da oni mogu da formiraju i mononuklearne i dinuklearne komplekse nakon vezivanja metala u većoj mjeri nego TSC. Asimetrični TCH mogu indukovati različitu geometriju koordinacije metala kako bi se efikasnije podesila aktivnost redoks aktivnih metala kao npr. bakra što zahtijeva promjenu iz tetragonalnog u tetraedarsko polje liganda. Štaviše, dodatni hidrazinski dio mono-TCH je reaktivna grupa za dalju funkcionalizaciju liganda u cilju poboljšanja sposobnosti vezivanja metala, rastvorljivosti ili interakcije sa ćelijskom membranom. Iznenađujuće, uprkos potencijalu TCH kao multifunkcionalnih liganada, nije vršeno mnogo istraživanja u cilju procjene biološke aktivnosti njihovih metalnih kompleksa.

Postoje određeni radovi u kojima je dokazana antibakterijska i antifungalna aktivnost kompleksa tiokarbohidrazona sa različitim metalnim jonima kao što su bakar, nikl, cink i veoma ograničen broj o antikancerogenim svojstvima. Štaviše, malo je podataka u vezi sa molekulskom osnovom mehanizama koji su u osnovi njihove aktivnosti.

Aktivnost metalnih kompleksa TCH je povezana sa svojstvima helatacije koja su poboljšana u odnosu na analogne komplekse tiosemikarbazona. S druge strane, antikancerogena aktivnost i TCH i TSC metalnih kompleksa može biti povezana sa sposobnošću transporta metalnih jona kroz

ćelijsku membranu koji djeluju kao jonoforni ligand tako da indukuju povećanje intracelularnog oksidativnog stresa.

Različite patologije su povezane sa metalnom dishomeostazom, koja može biti uzrok i/ili posljedica različitih bolesti u rasponu od karcinoma do neurodegenerativnih bolesti [102, 103]. Kod ovih bolesti je prisutan veliki višak metalnih jona u vanćelijskom prostoru, a inovativan terapijski pristup se zasniva na primjeni liganda koji ima sposobnost heliranja metalnih jona i zahvaljujući čemu dolazi do uspostavljanja ispravne homeostaze. U tom cilju, kompleksi bakra sa TSC su nedavno korišćeni kao potencijalni lijekovi u neurodegenerativnim bolestima kao što je Alchajmerova bolest (AD) [104]. Metalni kompleksi TCH još nijesu testirani na AD modelima, ali uzimajući u obzir poboljšana svojstva vezivanja metalnih jona, oni mogu predstavljati obećavajuću klasu multifunkcionalnih lijekova koji mogu da deluju ne samo kao antibakterijski, antifungalni, antikancerogeni, već i da moduliraju homeostazu metala, a zatim u perspektivi da se koristi kod neurodegenerativnih bolesti.

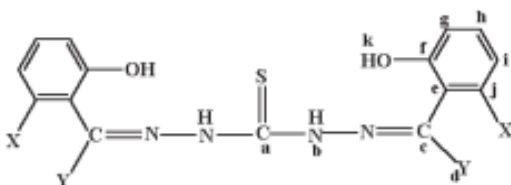
TCH-ovi predstavljaju zanimljive ligande zbog dostupnosti nekoliko potencijalnih donorskih mjesta; obično djeluju kao neutralni ili negativno naelektrisani ligandi i vezuju metal preko atoma sumpora i jednog atoma iminskog azota. Takvo ponašanje je posljedica tautomerne ravnoteže između tioketo i tioenolnih oblika. Nekoliko faktora utiče na ovu ravnotežu, naime priroda metalnog jona i njegovog protivjona, reakcioni uslovi, priroda rastvarača i *pH* sredine. Prisustvo dodatnih koordinacionih mjesta na bočnim supstituentima može uticati i na stehiometriju i na selektivnost vezivanja sa različitim metalnim jonima [55].

Ove karakteristike se mogu iskoristiti u različitim poljima biološke primjene, a mogućnost da se fino podese stabilnost i svojstva helata modifikovanjem koordinacionih ostataka supstituenata može imati veoma važne rezultate. Do sada je dostupno samo nekoliko radova o biološkoj aktivnosti TCH, koji su testirani za medicinsku primjenu samo sporadično u pogledu njihove potencijalne antivirusne aktivnosti protiv herpesa kroz indukciju inaktivacije HSV-1 ribonukleotid reduktaze [105]. Slično tome, dok su tiosemikarbazoni ekstenzivno korišćeni za sintezu metalnih kompleksa sa primjenom protiv raka, antimikrobnih ili antifungalnih [106, 107], tiokarbohidrazonskim kompleksima je pridato mnogo manje pažnje. Na primjer, samo nekoliko primjera kompleksnih jedinjenja na bazi TCH sa Fe^{3+} , Mn^{2+} , Cr^{3+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} ili Zn^{2+} je testirano zbog njihovih farmakoloških svojstava protiv raka, bakterijskih sojeva ili gljivične infekcije [108, 109]. U ovom kontekstu, nijesu sprovedena sistematska biološka istraživanja ove

klase metalnih jedinjenja koja ostaju zanemarena u njihovoj mogućoj medicinskoj primjeni.

1.10.1 Pregled nekih kompleksa sa tiokarbohidrazonima

Neki od sintetisanih kompleksa tiokarbohidrazona, kao i njihove boje date su u tabeli 6, većinom nijesu dobijeni u obliku monokristala stoga nije mogla biti u potpunosti riješena struktura [109]. Ligandi koji su se koristili u ovom radu su HL_a i HL_b i njihova struktura je prikazana na slici 37 [109].



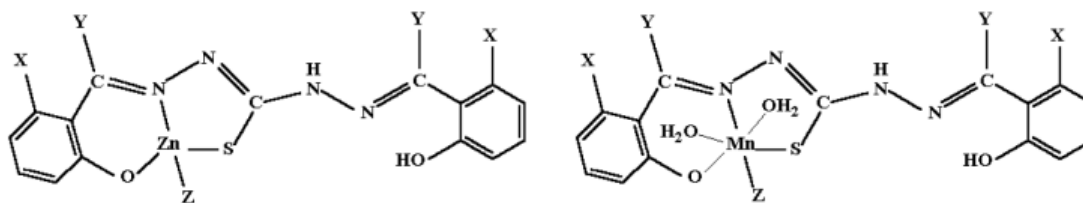
Slika 37. Struktura tiokarbohidrazona

H₄L_a; X = H i Y = CH₃; H₄L_b; X = Cl i Y = H

Tabela 6. Pregled kompleksa tiokarbohidrazona, njihova molekulska formula i boja

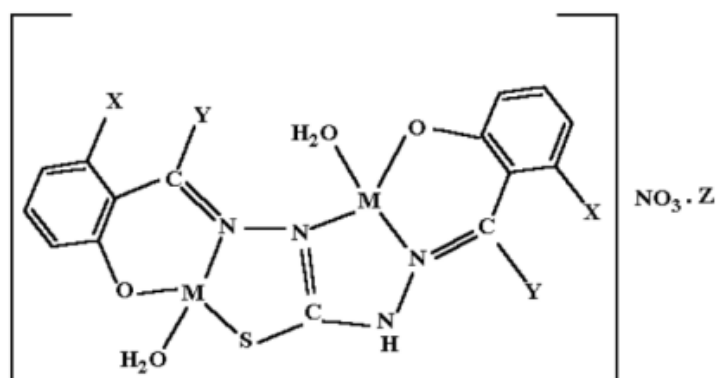
H ₄ L _a - ligand	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ N ₂ S	Kremasta boja
H ₄ L _b -ligand	C ₁₅ H ₁₂ N ₄ O ₂ Cl ₂ S	Kremasta
[Cr(HL _a)(H ₂ L _a)]·3H ₂ O	C ₃₄ H ₃₉ N ₈ O ₇ S ₂ Cr	Zelena boja
[Mn(H ₂ L _a)(H ₂ O) ₃]	C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O ₅ SMn	Crna boja
[Fe(HL _a)(H ₂ L _a)]·3H ₂ O	C ₃₄ H ₃₉ N ₈ O ₇ S ₂ Fe	Crna boja
[Co ₂ (HL _a)(H ₂ O) ₂]NO ₃ ·EtOH	C ₁₉ H ₂₅ N ₅ O ₈ SCo ₂	Braon-plava boja
[Ni ₂ (HL _a)(H ₂ O) ₂]NO ₃	C ₁₇ H ₁₉ N ₅ O ₇ SNi ₂	Tamnozeleno boja
[Cu ₂ (HL _a)(H ₂ O) ₂]NO ₃ ·EtOH	C ₁₉ H ₂₅ N ₅ O ₈ SCu ₂	Tamnozeleno boja
[Zn(H ₂ L _a)(H ₂ O)]	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₃ SZn	Žuta boja
[Cr(HL _b)(H ₂ L _b)]·3H ₂ O	C ₃₀ H ₂₇ N ₈ O ₇ Cl ₄ S ₂ Cr	Zelena boja
[Mn(H ₂ L _b)(EtOH)(H ₂ O) ₂]	C ₁₇ H ₂₀ N ₄ O ₅ Cl ₂ SMn	Crna boja
[Fe(HL _b)(H ₂ L _b)]·3H ₂ O	C ₃₀ H ₂₇ N ₈ O ₇ Cl ₄ S ₂ Fe	Crna boja
[Co ₂ (HL _b)(H ₂ O) ₂]NO ₃	C ₁₅ H ₁₃ N ₅ O ₇ Cl ₂ SCo ₂	Braon-plava boja
[Ni ₂ (HL _b)(H ₂ O) ₂]NO ₃	C ₁₅ H ₁₃ N ₅ O ₇ Cl ₂ SNi ₂	Zelena boja
[Cu ₂ (HL _b)(H ₂ O) ₂]NO ₃	C ₁₅ H ₁₃ N ₅ O ₇ Cl ₂ SCu ₂	Tamno zelena
[Zn(H ₂ L _b)(EtOH)]	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₃ Cl ₂ SZn	Žuta boja

Neke od pretpostavljenih struktura kompleksa prikazane su na slikama 38 i 39.



H₄L_a; X = H, Y = CH₃ i Z = H₂O; H₄L_b; X = Cl, Y = H i Z = EtOH

Slika 38. Predložene strukture (a) Zn(II) i (b) Mn(II) kompleksa mononuklearnog tridentatnog tiokarbohidrazona (H₄L_a i H₄L_b) liganda



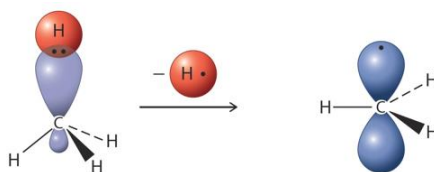
H₄L_a; X = H, Y = CH₃ i Z = EtOH (kod Co(II) i Cu(II) samo); H₄L_b; X = Cl, Y = H and Z = /

M = Co(II), Ni(II) and Cu(II)

Slika 39. Pretpostavljene strukture binuklearnih Cu(II), Ni(II) i Co(II) tiokarbohidrazona (H₄L_a i H₄L_b) kompleksi

2 Antioksidativna svojstva

Slobodni radikali su reakcione vrste koje sadrže jedan ili više nesparenih elektrona u spoljašnjoj orbitali. Trenutna istraživanja su pokazala da oni mogu biti i korisni (npr. potrebni za normalno fiziološko funkcionisanje) i štetni (npr. proizvode oksidativni stres i odgovorni za razne bolesti). Na slici 40. je prikazano nastajanje metil-radikala homolitičkim raskidanjem jedne od četiri ekvivalentne C-H jednostruke veze u molekulu metana:



Slika 40. Nastajanje metil-radikala

Neparan broj elektrona slobodnog radikala čini ga nestabilnim, kratkoživećim i visoko reaktivnim. Ova karakteristika je odgovorna za lančane reakcije. Slobodni radikali imaju težnju da se povežu sa drugim molekulima, atomima ili čak pojedinačnim elektronima kako bi stvorili stabilno jedinjenje. Oni ili doniraju ili prihvataju elektron od drugih molekula, djelujući kao oksidacioni ili redukcionni agensi [110]. Ti procesi su uglavnom praćeni narušavanjem stabilnosti drugih molekula, pri čemu dolazi do pojave takozvanog oksidativnog stresa.

Oksidativni stres je uzrok velikog broja bolesti i smatra se da predstavlja disbalans oksidanata (slobodnih radikala) i antioksidanata. Uzrokovan je pomjeranjem ravnoteže u ćelijskim oksido-redukcionim reakcijama u smjeru oksidacije [111].

Podjela slobodnih radikala se vrlo često vrši u zavisnosti od elementa koji ulazi u njihov sastav:

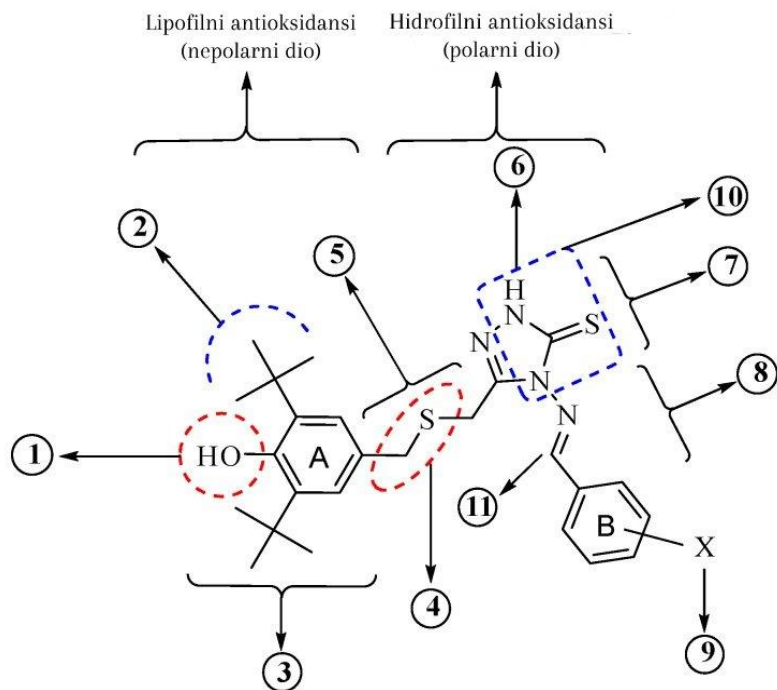
- 1) Reaktivne kiseonične vrste (ROS, eng. Reactive Oxygen Species)
- 2) Reaktivne azotne vrste (RNS, eng. Reactive Nitrogen Species)
- 3) Reaktivne sumporne vrste (RSS, eng. Reactive Sulfur Species) [112].

Slobodni radikali se stvaraju prilikom neizbježnog procesa oksidacije organskih materija uzrokovanim kiseoničnom atmosferom, ali mogu nastati i tokom normalnih ćelijskih funkcija u

tijelu. Dokazano je da štetni efekti viška slobodnih radikala ili oksidativnog stresa na kraju dovode do smrti ćelije. Prekomjerna proizvodnja reaktivnih vrsta kiseonika i azota je uključena u razvoj različitih hroničnih i degenerativnih bolesti [113].

Antioksidativna jedinjenja imaju visok kapacitet uklanjanja slobodnih radikala. Ona igraju značajnu ulogu u odlaganju, usporavanju ili sprječavanju oksidacije lako oksidabilnih supstanci (supstrata) [114, 115]. Na antioksidativnu sposobnost jedinjenja uticaja ima njegova struktura, koncentracija, temperatura, ali i vrsta supstrata kao i prisustvo pro-oksidanasa čija je uloga da ubrzaju proces oksidacije. Tijelo ima prirodnu antioksidativnu odbranu od slobodnih radikala i oni inhibiraju proces oksidacije, čak i pri relativno niskim koncentracijama, i mogu zaštititi ćelije od oštećenja slobodnih radikala tako što odlažu ili spriječavaju oksidaciju proteina, ugljenih hidrata, lipida i DNK [116]. Antioksidansi imaju sposobnost da doniraju elektrone, da prekidaju lančane reakcije i reaguju sa slobodnim radikalima prije nego što se glavni molekuli oštete. Antioksidansi se stoga oksiduju i moraju se regenerisati ili zamijeniti. Shodno tome je značaj potrage za antioksidansima dramatično porastao posljednjih godina [117]. Trenutno se sintetički antioksidansi mnogo više koriste u odnosu na prirodne antioksidanse jer su jeftiniji i efikasniji [118].

Sposobnost Šifovih baza i njihovih metalnih kompleksa da uklone slobodne radikale je važno svojstvo. Trenutno se istražuju određeni kompleksi Schiff-ovih baza sa prelaznim metalima sa potencijalnom ulogom antioksidanasa [119]. Sintetisana je nova serija multipotentnih antioksidanata (MPAO), odnosno Schiff-ova baza 1,2,4-triazola vezanih za dio koji uklanja slobodne radikale dobijen iz kiseonika butil hidroksitoluena (BHT) (slika 41) i njihova antioksidativna aktivnost je procijenjena sa 1, 1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) metodom.



Slika 41. Racionalni dizajn Šifovih baza-1,2,4-triazola koji posjeduju BHT djelove [120].

1. Fenolna grupa
2. Dvije *tert*-butil grupe koje zaklanjaju OH- grupu
3. Primarni antioksidant, deluje kao antioksidans koji prekida lanac
4. $-\text{CH}_2-$ koji stabilizuje i smanjuje BDE¹⁰ vrijednost OH
5. Sekundarni antioksidansi, razlagači hidroperoksida
6. N–H izmjenljivi proton
7. Triazol, inhibitor prstena
8. Fenil supstituent kako bi se povećala stabilizacija slobodnog radikala
9. Elektron donorska grupa
10. Tiourea (sistem za uklanjanje slobodnih radikala)
11. Imino grupa da produži delokalizaciju slobodnih radikala [121].

Pojačana inhibicija prikazana na DPPH radikalu pokazuje da su ova jedinjenja sposobna da doniraju elektrone i da neutrališu slobodne radikale te da na taj način mogu biti obećavajuća

¹⁰ BDE- bond dissociation energy

terapeutska sredstva za liječenje patoloških stanja nastalih kao rezultat prekomjernih radikala ili stresa.

Za sada je istraženo nekoliko metalnih kompleksa Schiff – ovih baza kao efikasnih sredstava za uklanjanje ROS-a. Sintetisano je pet vrsta Schiff-ovih baza hitozana i karboksimetil-hitozana (CMCTS), a antioksidativna aktivnost je proučavana pomoću uspostavljenog sistema, kao što je uklanjanje superoksida i hidroksilnih radikala. Primjećene su očigledne razlike između Schiff-ovih baza hitozana i CMCTS-a, koje se mogu odnositi na sadržaj aktivnih hidroksilnih i amino-grupa u molekularnim lancima [122].

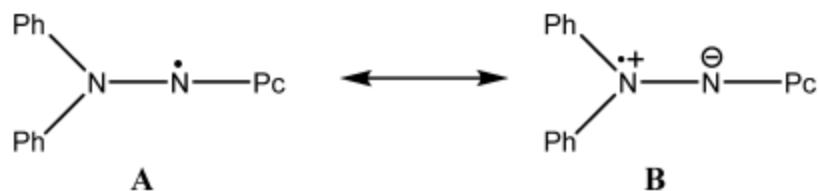
Kompleksi metala sa oksidacionim stanjem +2 su pokazali veću aktivnost od same Schiff-ove baze. Povećana antioksidativna aktivnost kompleksa može se pripisati elektroprivlačnom efektu metalnih jona koji olakšava oslobađanje vodonika koji redukuje DPPH radikal [123].

Pošto su antioksidansi različita jedinjenja koja različito reaguju sa različitim vrstama slobodnih radikala određivanje antioksidativne aktivnosti nije lako. Do danas je poznat veliki broj metoda za određivanje antioksidativne aktivnosti jedinjenja pored već pomenutog DPPH testa, i najčešće korišćeni antioksidativni testovi su: ABTS (eng. 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid)), FRAP (eng. Feric Reducing Antioxidant Power), ORAC (eng. Oxygen Radical Absorbance Capacity) i drugi.

2.1 DPPH test

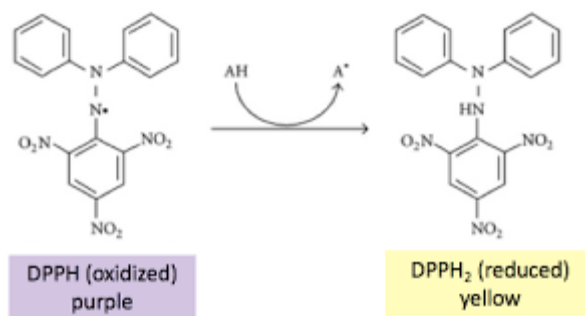
π -radikal 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil [124] (u daljem tekstu skraćeno DPPH•) otkrili su prije 100 godina Goldšmit i Rene [125]. DPPH• radikal je za razliku od ostalih hidrazil-radikala izuzetno stabilan i intenzivno je obojen- zahvaljujući ovim poželjnim karakteristikama on se jako puno koristi. U velikoj mjeri se upotrebljava u hemiji polimera [126], u EPR (Elektronska paramagnetna rezonanca) spektroskopiji [127] i u procjeni antioksidativne sposobnosti hemikalija [128, 129]. Ovu posljednju upotrebu po prvi put je predložio Blois 1958 [130].

Stabilnost DPPH• radikala prvenstveno je posljedica sternog nagomilavanja [131, 132] oko dvovalentnog atoma N (vidjeti sliku 42) i, u manjoj mjeri od kaptodativnog efekta koji vrše elektrondonorske difenilamino grupe i pikril grupa koja je akceptor elektrona. Ovaj efekat stabilizuje kanonsku strukturu B.



Slika 42. Stabilnost DPPH radikala

UV-vis spektar DPPH• je prikazan na slici 45 (zajedno sa spektrom redukovanog oblika, DPPH-H, i anjona, DPPH⁻). Dvije trake su generisane π - π^* tranzicijama sa glavnim doprinosom nesparenog elektrona u opsegu koji se nalazi u vidljivom dijelu [133]. Maksimalna talasna dužina poslednjeg i koeficijent ekstinkcije neznatno zavise od rastvarača [134], ali u prosjeku su oko. 515 nm i ca. $11700 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$, respektivno. Ova traka je odgovorna za tamnoljubičastu boju DPPH• u rastvoru. Redukcija radikala prenosom atoma vodonika sa H donora (antioksidansa) sa formiranjem hidrazina DPPH-H uzrokuje nestanak vidljive trake (vidjeti sliku 43) sa promjenom boje rastvora od ljubičaste do blijedo žute, koja potiče od preostale pikril grupe. Ova reakcija se stoga može lako pratiti UV-vis spektroskopijom i često konvencionalnim spektrofotometrima. Reakcija je u literaturi poznata kao „DPPH test” i koristi se za procjenu antioksidativnog kapaciteta prirodnih ekstrakata iz biljaka ili pojedinačnih jedinjenja.

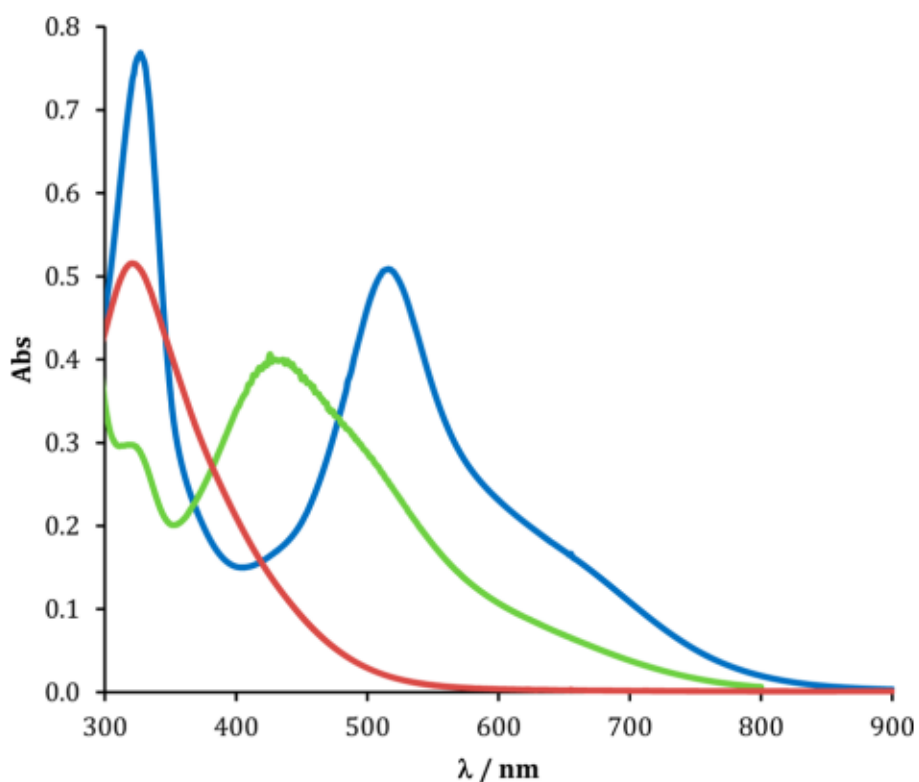


Slika 43. Promjena boje DPPH rastvora usljed redukcije



Slika 44. Izgled pločice sa “bunarčićima” u kojima se nalaze supstance koje se ispituju na antioksidativne testove

DPPH• radikal je slabo rastvorljiv u nepolarnim rastvaračima, dok u različitim polarnim organskim rastvaračima pokazuje značajnu rastvorljivost. U vodi, njegova rastvorljivost na sobnoj temperaturi je praktično zanemarljiva i to je otežalo proučavanje efekata koje bi ovaj izvanredni rastvarač mogao imati na hemiju radikala [135].



Slika 45. UV-vis spektar DPPH• radikala (plava, $4.7 \cdot 10^{-5}$ M), DPPH-H (crvena, $4.2 \cdot 10^{-5}$ M), i anjon DPPH- (zelena, $7 \cdot 10^{-5}$ M) u metanolu na sobnoj temperaturi

3 Strukturne instrumentalne tehnike

3.1 Infracrvena spektroskopija (FTIR)

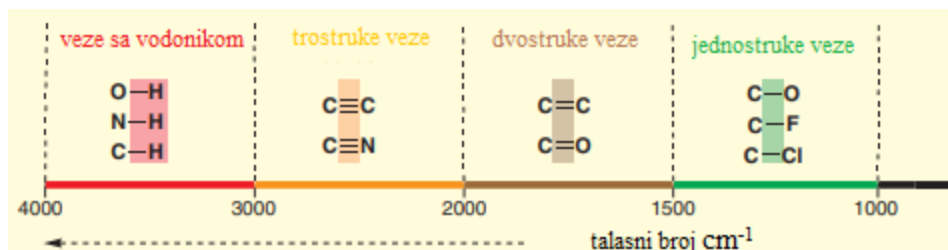
Infracrvena (IR) spektroskopija¹¹ je metoda koja ne daje podatke o prostornoj strukturi, ali se koristi za identifikaciju funkcionalnih grupa u ispitivanom uzorku. Poznato je da svaka funkcionalna grupa apsorbira na za sebe karakterističnoj frekvenciji infracrvenog zračenja. IR-spektroskopija je jedna od najčešće korištenih analitičkih metoda kada sintetiziramo neka nova jedinjenja, pa je upravo zbog toga najširu primjenu našla u neorganskoj i organskoj hemiji. IR -spektroskopska analiza se zasniva na apsorpciji energije infracrvenog zračenja koje će izazvati vibracije unutar molekula. U IR-spektroskopiji se koristi zračenje talasnih dužina od 2.5 μm do 25 μm što odgovara talasnom broju od 4000 cm^{-1} do 400 cm^{-1} [136].

Prisustvo određene apsorpcione trake u području funkcionalnih grupa gotovo uvijek je dokaz prisustva funkcionalne grupe u ispitivanom jedinjenju. Ako u spektru ne postoji signal u svojstvenom dijelu tog područja znači da nije prisutna grupa koja apsorbira u tom području. IR-spektroskopijom se mogu ispitivati svi oblici uzorka (gasoviti, tečni i čvrsti) [136].

Postoje 4 bitne oblasti u infracrvenom spektru. Prva oblast, od 4000 do 2500 cm^{-1} , je oblast karakteristična za C-H, N-H kao i O-H vibracije istezanja. Mnogi od atoma u organskom molekulu imaju sličnu masu, kao npr. C, N, O [5].

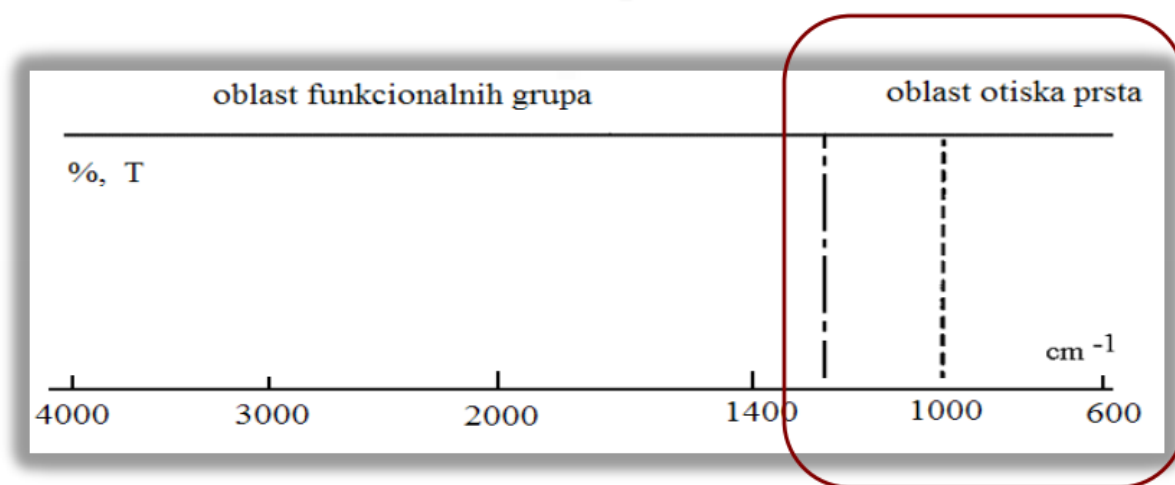
Čak i najjače veze koje se ostvaruju između drugih atoma osim vodonika, poput trostruke veze, apsorbiraju na nešto nižim frekvencijama nego veze sa vodonikom. Ove trostruke veze čine sljedeću oblast koja se nalazi od 2500 do 2000 cm^{-1} . Sljedeće dvije oblasti spektra predstavljaju slabije veze u kojima imamo porast mase atoma, takve su C=C i C=O koje se nalaze u opsegu od 2000 do 1500 cm^{-1} . Na desnom kraju spektra se nalaze jednostruke veze, tj. ispod 1500 cm^{-1} . To je prikazano na slici 46 [5].

¹¹ Skraćenica IR dolazi od engleske riječi za infracrvenu spektroskopiju „infrared spectroscopy“. Iako je u našem jeziku pravilnija skraćenica IC-spektroskopija, skraćenica IR je toliko odomaćena da se potpuno ravnopravno koristi.



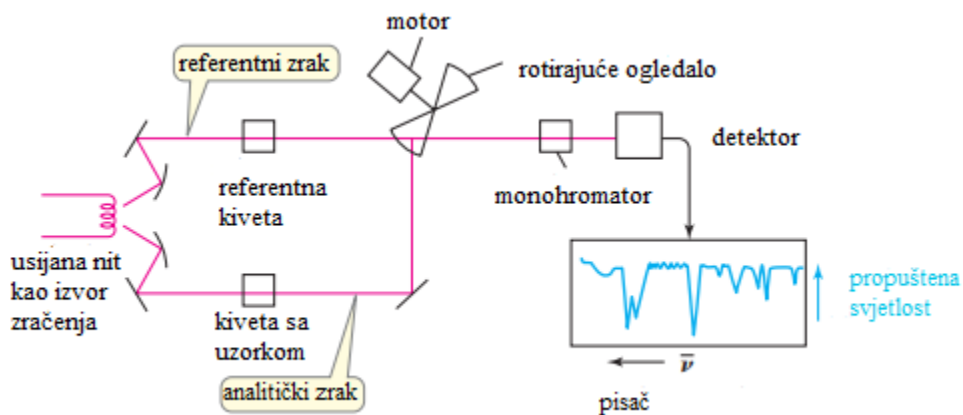
Slika 46. Karakteristične apsorpcije funkcionalnih grupa u IR oblasti

Grublja podjela bi bila na oblast funkcionalnih grupa koja je preko 1500 cm^{-1} i oblast „otiska prsta”, koji je ispod 1500 cm^{-1} (slika 47).



Slika 47. Oblasti u infracrvenom spektru

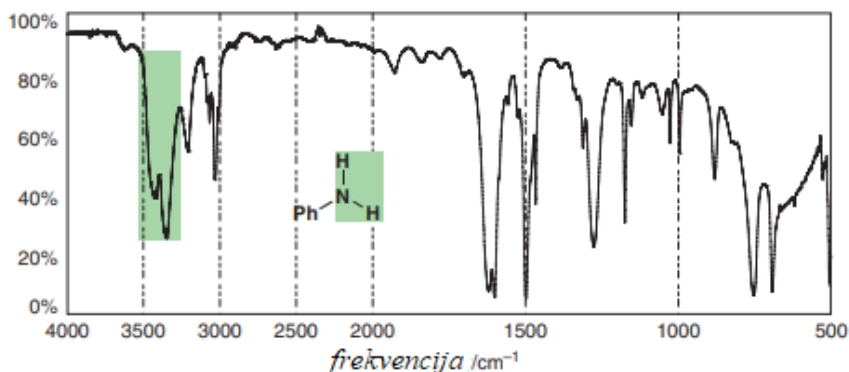
Infracrveni spektrometar mjeri frekvencije infracrvene svjetlosti koju apsorbuje neko jedinjenje. Shema jednog IR spektrometra data je na slici 48 [1].



Slika 48. Shema infracrvenog spektrometra

3.2 Karakteristične apsorpcije

Sa aminima, u odnosu na alkohole, apsorpcija je nešto slabija, pa na širokoj apsorpciji istezanja mogu biti postavljeni jedan ili više oštih pikova: često jedan pik za jednostruku vezu sekundarnog amina i dva pika za simetrično i antisimetrično istezanje dvije veze u primarnom aminu. Ovi oštri pikovi, u kombinaciji sa prisustvom azota pomažu u razlikovanju amina od alkohola. Slika 49 prikazuje spektar anilina (fenilamina), koji je primarni amin [1].



Slika 49. Infracrveni spektar anilina (fenilamina)

Vibracije jednostavnih ketona i karboksilnih kiselina javljaju se na frekvencijama kao i kod aldehida, s tim da su aldehidi na malo većim vrijednostima talasnog broja, oko 1725 cm^{-1} (slika 50). Te frekvencije su veće od onih koje su prisutne kod dvostrukih veza jer je dvostruka

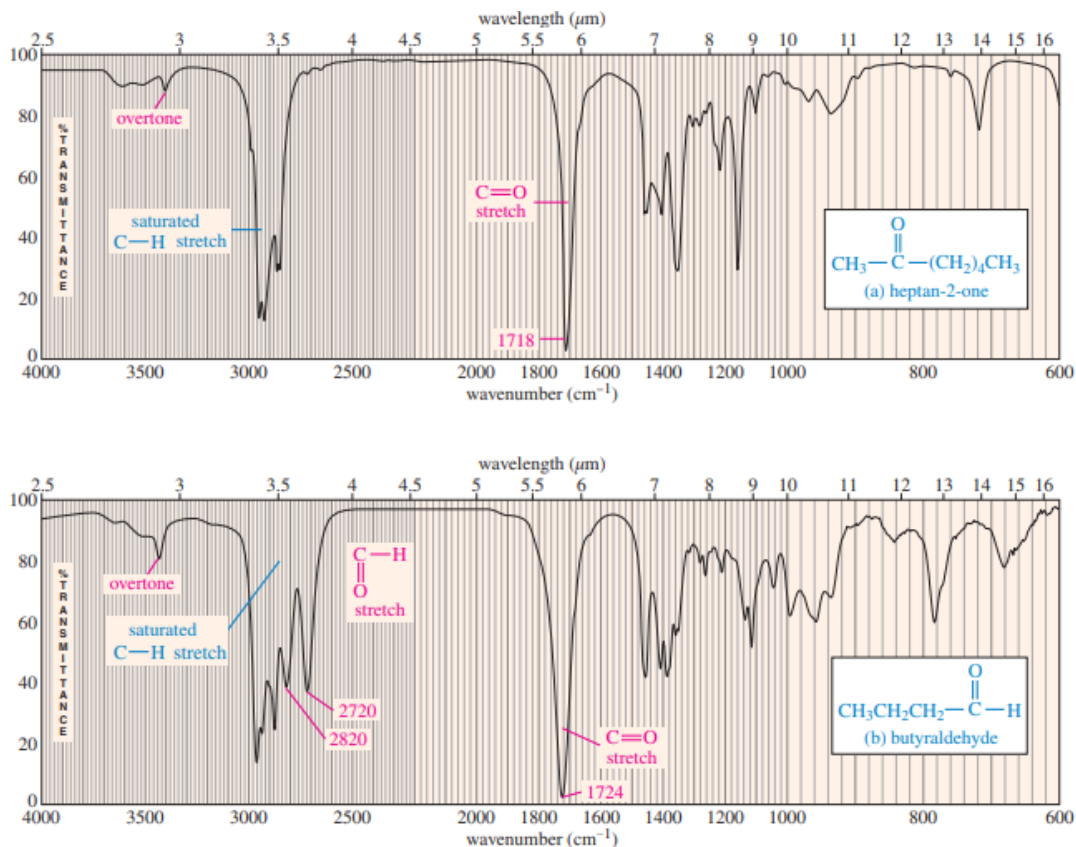
veza jača. Apsorpcija karbonila može biti toliko intenzivna da dolazi do formiranja viših tonova na oko 3400 cm^{-1} , udvostručujući svoju osnovnu frekvenciju [1].



Slika 50. Karakteristične apsorpcije karbonilnih jedinjenja

Aldehidi se od ketona razlikuju po dvjema trakama (dubletu) srednjeg do slabog inteziteta na 2850 i 2750 cm^{-1} koji potiču od takozvane Fermi-jeve rezonancije [137]. Na slici 51 upoređeni su IR spektri ketona i aldehida. Uočene su karakteristične apsorpcije karbonilnog istežanja u oba spektra, kao i apsorpcije aldehida pri 2720 cm^{-1} u spektru butanala. Oba spektra na slici 51 pokazuju male overtonove oko 3400 cm^{-1} , udvostručujući svoje karbonilne frekvencije.

Fermi-jeva rezonancija, to jest kuplovanje između osnovne vibracije i višeg tona, dovodi do pojave dva apsorpciona maksimuma približno jednakih inteziteta. Jedan se nalazi na višoj a drugi na nižoj frekvenciji u odnosu na frekvencije na kojima bi se javile osnovna traka i viši ton u odsustvu kuplovanja. Jedan od najpoznatijih i najlakše prepoznatljivih primjera Fermi-jeve rezonancije je pojava dubleta kod aldehidne grupe. Ovaj dublet je pripisan kuplovanju C-H valencione vibracije (iz -CHO grupe) čija bi traka bila na 2800 cm^{-1} prvog višeg tona C-H deformacione vibracije (osnovna traka je na 1400 cm^{-1}) [137].



Slika 51. Spektri 2- heptanona i butanala

Infracrvene apsorpcije veze ugljenik - azot slične su kao kod veze ugljenik - ugljenik, samo što je veza ugljenik - azot polarnija i jače apsorbuje. Jednostruke veze ugljenik - azot apsorbuju u oblasti kao i brojne druge veze. Zbog toga je rastezanje jednostruke veze rijetko korisno za određivanje strukture [1].

Dvostruke veze ugljenik - azot apsorbuju u istoj oblasti kao i dvostruke $\text{C}=\text{C}$ -veze, ali nastaje jača apsorpcija zbog većeg dipolnog momenta. Istezanje često podsjeća na intenzitet apsorpcije karbonila. Najprepoznatljivija veza ugljenik-azot je trostruka veza nitrila. Učestalost istežanja nitrilne veze bliska je frekvenciji acetilidne trostruke veze, međutim, nitrili uglavnom apsorbuju iznad (2200 do 2300 cm^{-1}), dok alkini apsorbuju ispod. Takođe, nitrilne trostruke veze su polarnije od trostrukih $\text{C}\equiv\text{C}$ -veza, tako da nitrili obično proizvode jače apsorpcije nego alkini [1].

Schiff-ove baze, tiazoli i oksimi, kao i ostala jedinjenja sa $\text{C}=\text{N}$ - vezom, apsorbuju u oblasti $1700\text{-}1470\text{ cm}^{-1}$ [137].

Na slici 52 je prikazan infracrveni spektar difenil-imina.



Slika 52. IR-spektar difenil-imina

Za ligand Schiff-ovu bazu, intenzivna traka na 1608 cm^{-1} i srednja traka na $1250\text{--}1180\text{ cm}^{-1}$ pripisuju se $\nu(\text{C}=\text{N})$ i $\nu(\text{N}-\text{N})$ vibracijama, respektivno [138]. Postoje dva tipa pomjeranja u IR spektrima kada dođe do formiranja kompleksnog jedinjenja, tj. doći će do promjena u zavisnosti od vrste koordinacije. Prvo, pomjeranje frekvencija istezanja ka nižoj energiji ($30\text{--}80\text{ cm}^{-1}$) $\nu(\text{C}=\text{N})$ u spektrima metalnih kompleksa. Drugo, u spektrima metalnih kompleksa primjećena su i pomjeranja ka većoj energiji ili pozitivni pomaci ($30\text{--}50\text{ cm}^{-1}$) što je slučaj sa vibracijama N-N veze. Važne trake tiokarbohidrazona je prisustvo C=S grupe. Ove trake se uvijek primijećuju u dva regiona, i u nekim rijetkim slučajevima, tri regiona u spektru. Najčešće se $\nu(\text{C}=\text{S})$ pojavljuju na 1046 cm^{-1} i 744 cm^{-1} . Ove vrijednosti nam govore da je tion više zastupljena komponenta u odnosu na tiol tautomer [139]. U spektrima metalnih(II) kompleksa, C=S traka je pomjerena na nižu energiju, u slučaju kada sumpor učestvuje u koordinaciji. Istovremena pojava traka na oko $500\text{--}450\text{ cm}^{-1}$ ukazuje na M-S vibracije. Koordinacija azometinskog azota je u skladu sa prisustvom nove trake u opsegu od $450\text{--}400\text{ cm}^{-1}$ koja se može pripisati M-N vibraciji [140].

3.3 Nuklearna magnetna rezonantna spektroskopija (NMR)

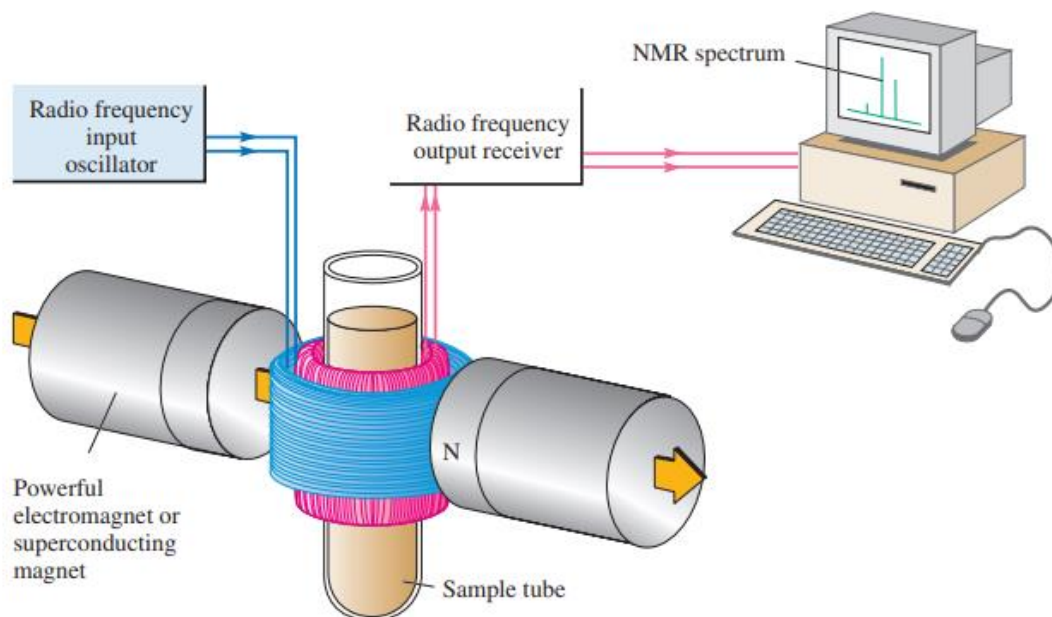
Nuklearna magnetna rezonantna spektroskopija je metoda koja se koristi za identifikaciju i određivanje strukture organskih jedinjenja kao i za izučavanje dinamike i svojstava molekula. U samom početku NMR spektroskopija je bila ograničena na jezgro "lakog" vodonika (protona) zbog visoke prirodne zastupljenosti (99,985 %) i zbog povoljnih magnetnih svojstava kao što su veliki magnetni moment i kvantni broj spina jezgra, $I=1/2$ [6].

Već pedesetih godina počela su se proučavati ^{31}P , ^{14}N , i ^{19}F jezgra. Istraživanje ^{13}C jezgra od posebne je važnosti u cilju dobijanja informacija o strukturi organskih molekula čiji je skelet dominantno od ugljenika. Danas NMR omogućava istraživanje čak 116 različitih jezgara u čvrstoj, tečnoj i gasovitoj fazi pa se smatra jednom od vodećih analitičkih metoda [6].

Osnovni elementi NMR spektrometra su snažan magnet, radiofrekventni generator, detektor radio frekvencije i cijev za uzorke (slika 53). Uzorak je rastvoren u rastvaraču, najčešće ugljen-tetrahloridu (CCl_4), deuterohloroformu (CDCl_3) ili deuterijum-oksidu (D_2O), koji nemaju ^1H atome i ne ometaju ^1H -NMR spektre. Čelija za uzorak je mala staklena cijev koja je suspendovana u magnetnom polju i postavljena da se okreće oko svoje dugačke ose kako bi se osiguralo da svi djelovi uzorka doživljavaju homogeno primjenjeno magnetno polje. Uočene frekvencije apsorpcije su prikazane kao pikovi u odnosu na tetrametil-silan (TMS) standard na skali ppm [6].

TMS (tetrametilsilan) nije toksičan, jeftin je, inertan, ima samo jedan signal, pa je izuzetno pogodan i za ^1H i ^{13}C NMR.

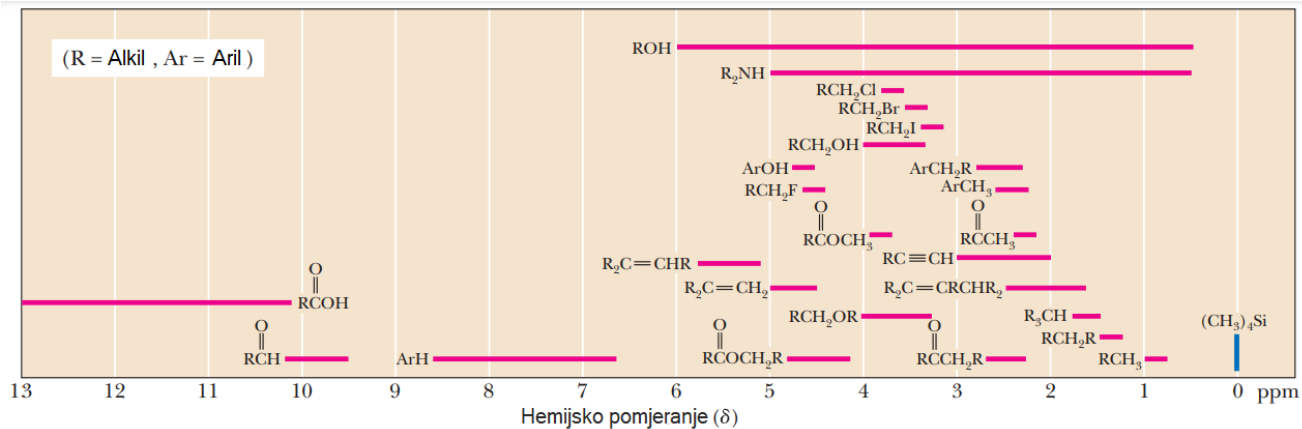
Savremeni NMR spektrometri sa Furijeovom transformacijom (FT-NMR) mogu značajno povećati snagu NMR tehnike.



Slika 53. NMR spektrometar

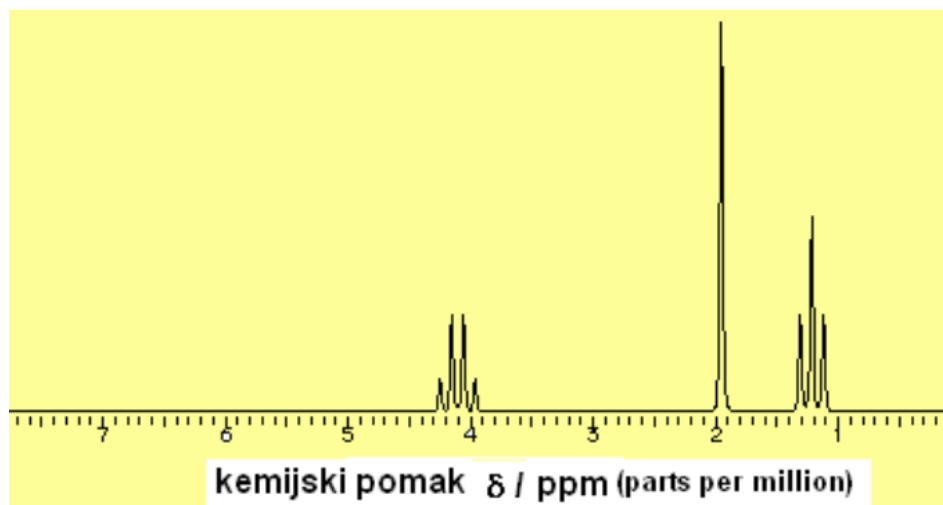
U ^1H NMR spektrima raspon hemijskih pomjeranja je 1-15 ppm, dok je u ^{13}C NMR spektrima 1-250 ppm.

Hemijsko pomjeranje za signal u ^1H -NMR spektru može dati vrijedne informacije o vrsti vodonika koji dovodi do tog signala. Vodonici na metil grupama vezanim za sp^3 hibridizovane ugljenike, na primjer, daju signale blizu δ 0,8 do 1,0. Vodonici na metil grupama vezanim za karbonilni ugljenik daju signale blizu δ 2.1 do 2.3, a vodonici na metil grupi vezanoj za kiseonik daju signale od 3.7 do 3.9. Na slici 54 su prikazani prosječna hemijska pomjeranja za većinu tipova vodonika. Primjećuje se da većina ovih vrijednosti spada u prilično uski opseg od 0 do 10 d jedinica (ppm) [6].

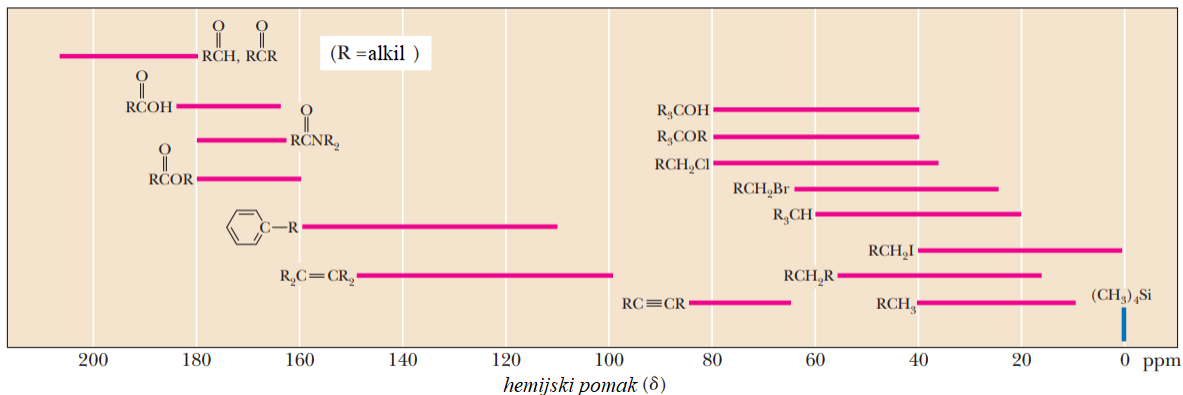


Slika 54. Prosječna hemijska pomjeranja za određene tipove vodonika

NMR spektar je grafički prikaz apsorpcije radiofrekventnog zračenja (y-osa) u odnosu na frekvenciju radiofrekventnog zračenja. Integral u spektru predstavlja područje apsorpcije pika. ^1H NMR spektar (slika 55) sadrži: 1. broj signala 2. intenzitet signala (područje ispod pika) 3. cijepanje signala (multipliciteti)



Slika 55. Primjer ^1H NMR spektra [141]



Slika 56. Prosječna hemijska pomjeranja za određene tipove ugljenika

Aldehidi i ketoni

Signal za aldehidni vodonik se obično pojavljuje između 9,5 i 10,1 u ¹H-NMR spektru. Pošto skoro ništa drugo ne apsorbuje u ovom regionu, veoma je korisno za identifikaciju. Vodonici na α-ugljeniku aldehida ili ketona pojavljuju se oko 2,2 do 2,6. Karbonilni ugljenici aldehida i ketona imaju karakteristične pozicije u ¹³C-NMR između 180 i 215 (i mogu se razlikovati od derivata karboksilne kiseline, koji apsorbuju u višem polju) [6].

Amini

Hemijski pomaci aminskih vodonika, poput onih iz hidroksilne grupe, variraju između 0,5 i 5,0, u zavisnosti od eksperimentalnih uslova vezivanja vodonika. Kao i kod alkohola, razmjena je dovoljno brza da se usredsredi spin-spin cijepanje između amin vodonika i vodonika na susjednim α-ugljenicima. Dakle, aminski vodonici se generalno pojavljuju kao široki singleti. Povezivanje sa ¹⁴N uzrokuje širenje ovih signala. α-vodonici aminskog azota se pojavljuju oko 2,5 ppm, oko 1 ppm više nego za α vodonike do kiseonika u etrima i alkoholima. Ugljenici vezani za azot pojavljuju se u ¹³C-NMR spektru približno 20 ppm više nego u alkanima uporedive strukture, ali oko 20 ppm ispod ugljenika vezanih za kiseonik u etrima ili alkoholima [6].

Imini

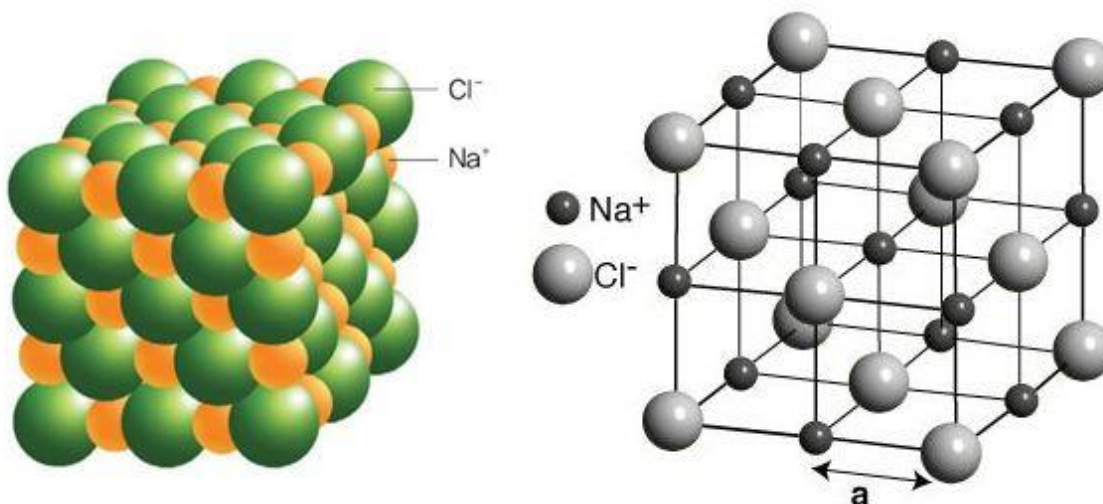
Rezonancija -HC=N- protona se javlja blizu 7,5 ppm od TMS za alifatične imine i blizu 8,3 ppm za aromatične imine.

3.4 Rendgenska strukturna analiza (RSA)

Rendgenska strukturna analiza (RSA) je važna metoda za određivanje rasporeda atoma u kristalu nekog jedinjenja u kom snop rendgenskih zraka udara u kristal i uzrokuje širenje snopa svjetlosti u mnogo specifičnih pravaca.

Sva čvrsta tijela, prema unutrašnjoj građi, mogu se podijeliti na: • amorfno i • kristalno stanje.

Proučavanje difrakcije rendgenskih zraka na kristalima mnogo je doprinijelo današnjem poznavanju građe molekula. Ovu metoda prvi je koristio W.L.Bragg 1913. godine. On je pokazao da je u kristalnom natrijum-hloridu svaki atom natrijuma okružen sa šest jednako udaljenih atoma hlora i da je svaki atom hlora okružen sa šest jednako udaljenih atoma natrijuma, što se vidi na slici 57. Odvojeni molekuli NaCl nijesu prisutni, pa je Bragg zaključio da kristal sadrži jone natrijuma i hlora [142].



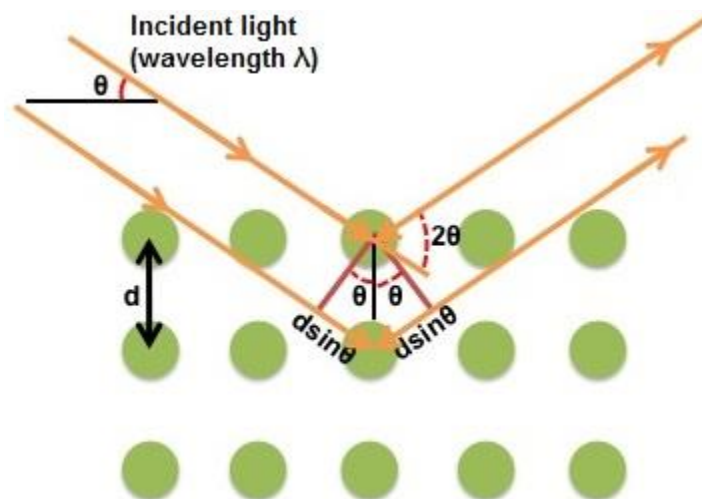
Slika 57. Kristalna rešetka natrijum-hlorida

Za strukturnu analizu kristalnih supstanci koriste se zraci talasne dužine od oko 1 Å koji se dobijaju pomoću rendgenske cijevi. Da bi došlo do difrakcije X-zraka talasna dužina zračenja i dimenzije rešetke treba da budu istog reda veličine. Kao pojava, difrakcija X-zraka može biti objašnjena na sljedeći način: kada rendgenski zraci padnu na kristal, atomi ili joni počinju da djeluju kao novi, sekundarni izvori zračenja, odnosno dolazi do rasipanja rendgenskih zraka na

elektronskim oblacima atoma. Između rasutih zraka dolazi do međusobnog djelovanja, pa se jedan dio talasa može pojačati, a drugi oslabiti ili čak potpuno poništiti i ta pojava poznata je kao difrakcija. Bragg je 1912. godine izveo jednačinu koja kvantitativno opisuje difrakciju X-zraka na kristalu, poznatiju kao Bragg-ov zakon [142].

$$2d\sin\theta = n\lambda$$

Gdje je n – red refleksije, λ – talasna dužina X-zračenja, d – međuravansko rastojanje i θ – Bragg-ov ugao



Slika 58. Shematski prikaz difrakcije X-zraka.

Osnovni cilj kristalne strukturne analize difrakcijom rendgenskih zraka jeste dobijanje detaljne slike građe kristala na atomskom nivou, kao kada bi se to moglo vidjeti pomoću krajnje moćnog mikroskopa. Kada je jednom ova informacija na raspolaganju, tj. položaj pojedinih atoma precizno poznat, moguće je računati međuatomske udaljenosti, uglove između veza, druga važna svojstva molekulske geometrije, kao što je planarnost grupe atoma, uglovi između ravni i dr [143].

4 Eksperimentalni dio

U eksperimentalnom radu korišćeni su reagensi i rastvarači koji su prethodno prečišćeni standardnim tehnikama [144].

Tok reakcija praćen je tankoslojnom hromatografijom (TLC), na pločicama 0,25 mm E. Merck (60F-254) i 18-34, 60 Å, ICN Silica TLC). Za vizuelizaciju mrlja su korišćeni UV-svijetlost, *p*-anisaldehidni reagens (PAA) kao i 50% rastvor sulfatne kiseline uz naknadno zagrijavanje pločice.

NMR spektri su snimljeni na aparatima Varian Gemini 200 (¹H NMR na 200 MHz, ¹³C NMR na 50 MHz) i Bruker Avance III 500 (¹H NMR na 500 MHz, ¹³C na 125 MHz). Hemijska pomeranja su izražena u ppm (δ), koristeći tetrametilsilan (TMS) kao interni standard, dok su konstante sprezanja (*J*) izražene u hercima (Hz).

IR spektri su snimljeni na aparatu PerkinElmer Spectrum Two FT-IR spectrometer. Mjereno je u refleksionom modu ATR tehnikom na dijamantskom kristalu, u oblasti talasnih brojeva 4000-400 cm⁻¹ pri rezoluciji 4 cm⁻¹.

XRD analiza je rađena na aparatu Oxford Diffraction KM4 four-circle goniometer, koji je opremljen Sapphire CCD detektorom.

4.1 Postupak dobijanja tiokarbohidrazida (dHS)

U trogri balon od 250mL sipati 50 mL hidrazin-hidrata i dodati 150 mL vode, pa dobijeni rastvor zagrijati na oko 50°C. U kapalicu sipati 15 mL ugljen-disulfida, CS₂, i ukapavati u toku 1h u topao rastvor hidrazina. Nakon toga, dobijenu reakcionu smještu zagrijavati na uljanom kupatilu na 90° u toku 1h. Ohladiti do sobne temperature, a zatim balon staviti u led.

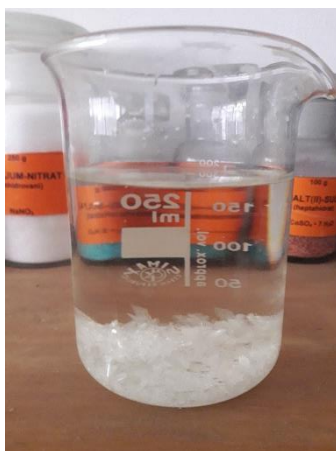
Aparatura za sintezu tiokarbohidrazida je prikazana na slici 59.



Slika 59. Aparatura za sintezu tiokarbhidrazida

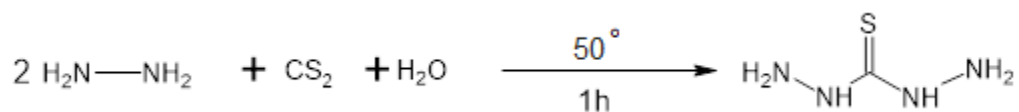
Izdvojeni kristali se procijede, a proizvod se prekrystalise iz vode.

Na slici 60. prikazani su kristali tiokarbhidrazida, koji su prekrystalisani iz vode (a prije konačne filtracije):



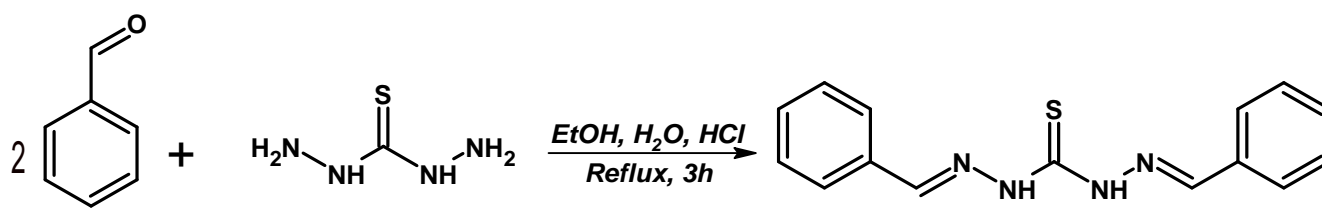
Slika 60. Kristali tiokarbhidrazida

Jednačina reakcije dobijanja tiokarbohidrazida ima sljedeći oblik:



4.2 Sinteza *N*-2-di ((*E*)benziliden) hidrazin-1- tiokarbohidrazida (MK1)

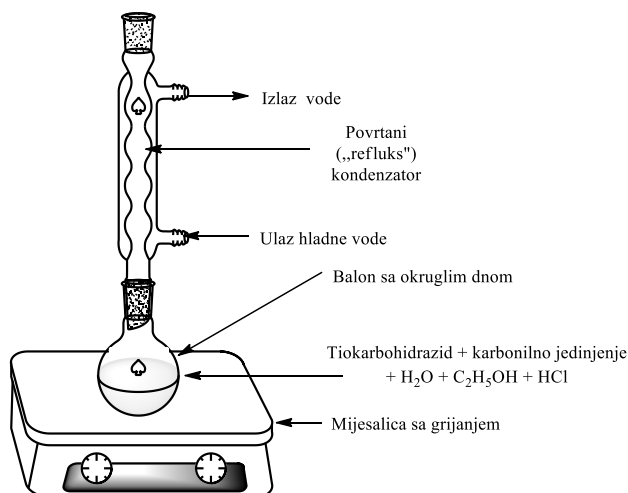
MK1 se dobija po sljedećoj reakciji:



U balon okruglog dna od 250 mL, opremljen magnetnom miješalicom i povratnim kondenzatorom, sipa se 0,4 g tiokarbohidrazida (dHS) koji je rastvoren u smješi vode i etanola (prvo se doda 20 mL vode, a odmah zatim i 50 mL etanola). Smješa se miješa i zagrijava sve dok se dHS potpuno ne rastvori (najprije se stvara bijelo zamućenje, koje vremenom nestaje).

U bistar rastvor tiokarbohidrazida se doda 0,94 mL benzaldehida i kap koncentrovane HCl, nakon čega se reakciona smješa miješa uz refluktovanje u toku 3h. Nakon dodatka benzaldehida i kiseline, rastvor poprimi žutu boju.

Shema opisane aparature prikazana je na slici 61.



Slika 61. Shema aparature za sintezu Schiff-ovih baza

Dok je izgled aparatura za sintezu sve četiri Schiff-ove baze prikazan na slici 62.



Slika 62. Aparatura za dobijanje Schiff-ovih baza

Po isteku 3h reakciona smješa se izlije u čašu i ostavi preko noći da se najveći dio rastvarača otpari. Već prilikom prvih nekoliko minuta hlađenja uočava se izdvajanje bijelih pahuljičastih kristala (slika 63)



Slika 63. Rastvor sintetisane Schiff-ove baze nakon prvih par minuta hlađenja

Ostatak rastvarača se otkloni cijedenjem u vakuumu (slika 64), a sirova kristalna supstanca se prekrystalise iz apsolutnog etanola.



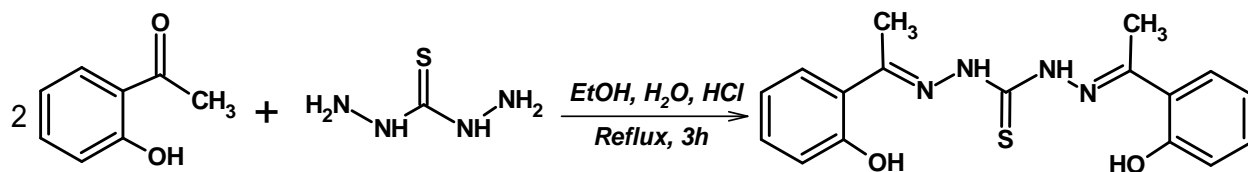
Slika 64. Cijedenje u vakuumu

Dobijeno je 0.6909 g proizvoda u obliku blijedožute praškaste supstance, u prinosu od 64.5%.

Spektri dobijene Schiff-ove baze, kao i polaznih supstanci, snimljeni su na IR-spektrofotometru.

4.3 Sinteza (2E)-N'-[(1E)-1-(2-hidroksifenil) etiliden]-2-[1-(2-hidroksifenil) etiliden] hidrazin-1-tiokarbohidrazida (MK3)

MK3 se dobija po sljedećoj hemijskoj reakciji:



U balon okruglog dna od 250 mL, opremljen magnetnom miješalicom i povratnim kondenzatorom, sipa se 0,4g tiokarbohidrazida (dHS) koji je rastvoren u smješi vode i etanola

(prvo se doda 20mL vode, a odmah zatim i 50 mL etanola). Smješa se miješa i zagrijava sve dok se dHS potpuno ne rastvori (najprije se stvara bijelo zamućenje, koje vremenom nestaje).

U bistar rastvor tiokarbohidrazida se doda 0,9237 mL *o* - hidroksiacetofenona i kap koncentrovane HCl, nakon čega se reakciona smješa miješa uz refluktovanje u toku 3h. Nakon dodatka *o*- hidroksiacetofenona i kiseline, rastvor poprimi žutu boju.

Po isteku 3h reakciona smješa se izlije u čašu i ostavi preko noći da se najveći dio rastvarača otpari. Već prilikom prvih nekoliko minuta hlađenja uočava se izdvajanje bijelih pahuljičastih kristala (slika 65).



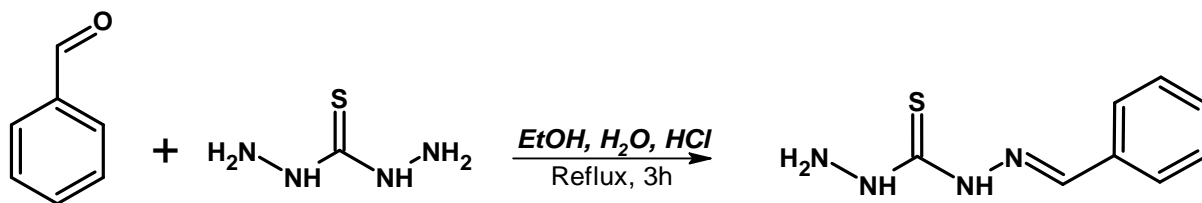
Slika 65. Rastvor sintetisane Schiff-ove baze nakon prvih par minuta hlađenja

Ostatak rastvarača se otkloni cijedenjem u vakuumu, a sirova kristalna supstanca se prekrystalise iz apsolutnog etanola.

Dobijeno je 0.7217 g proizvoda u obliku blijedožute praškaste supstance, u prinosu od 67.4%.

4.4 Sinteza *N'*-[(*E*)-fenilmetiliden]hidrazinkarbotiohidrazida (JČ1)

JČ1 se dobija po sljedećoj reakciji:



U balon okruglog dna od 250 mL, opremljen magnetnom miješalicom i povratnim kondenzatorom, sipa se 0,4g tiokarbohidrazida (dHS) koji je rastvoren u smješi vode i etanola (prvo se doda 20mL vode, a odmah zatim i 50 mL etanola). Smješa se miješa i zagrijava sve dok se dHS potpuno ne rastvori (najprije se stvara bijelo zamućenje, koje vremenom nestaje).

U bistar rastvor tiokarbohidrazida se doda 0,382 mL benzaldehida i kap koncentrovane HCl, nakon čega se reakciona smješa miješa uz refluktovanje u toku 3h. Nakon dodatka benzaldehida i kiseline, rastvor poprimi žutu boju.

Po isteku 3h reakciona smješa se izlije u čašu i ostavi preko noći da se najveći dio rastvarača otpari. Već prilikom prvih nekoliko minuta hlađenja uočava se izdvajanje bijelih pahuljičastih kristala.



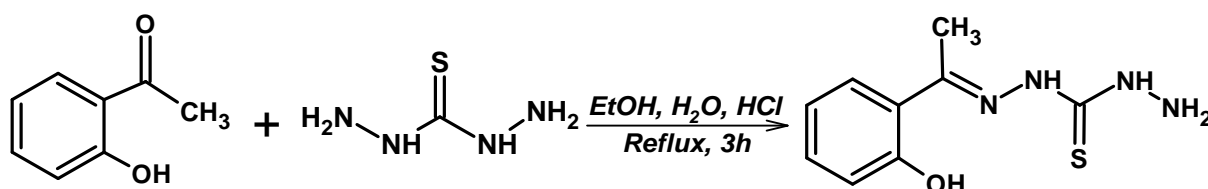
Slika 66. Rastvor sintetisane Schiff-ove baze nakon prvih par minuta hlađenja

Ostatak rastvarača se otkloni cijedenjem u vakuumu, a sirova kristalna supstanca se prekrystalise iz apsolutnog etanola.

Dobijeno je 0.47 g proizvoda u obliku blijedožute praškaste supstance, u prinosu od 65,47%.

4.5 Sinteza N'-[(1E)-1-(2-hidroksifenil)etiliden]hidrazinkarbotiohidrazida (JČ2)

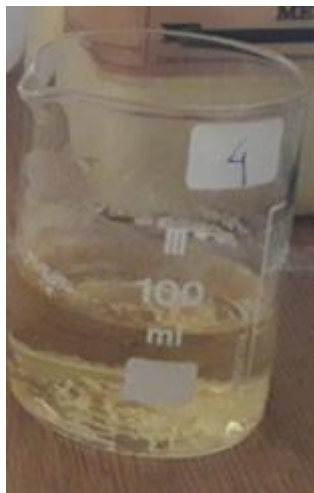
JČ2 se dobija po sljedećoj reakciji:



U balon okruglog dna od 250 mL, opremljen magnetnom miješalicom i povratnim kondenzatorom, sipa se 0,4g tiokarbohidrazida (dHS) koji je rastvoren u smješi vode i etanola (prvo se doda 20mL vode, a odmah zatim i 50 mL etanola). Smješa se miješa i zagrijava sve dok se dHS potpuno ne rastvori (najprije se stvara bijelo zamućenje, koje vremenom nestaje).

U bistar rastvor tiokarbohidrazida se doda 0,4549 mL *o* - hidroksiacetofenona i kap koncentrovane HCl, nakon čega se reakciona smješa miješa uz refluktovanje u toku 3h. Nakon dodatka *o*- hidroksiacetofenona i kiseline, rastvor poprimi žutu boju.

Po isteku 3h reakciona smješa se izlije u čašu i ostavi preko noći da se najveći dio rastvarača otpari. Već prilikom prvih nekoliko minuta hlađenja uočava se izdvajanje bijelih pahuljičastih kristala (slika 67).



Slika 67. Rastvor sintetisane Schiff-ove baze nakon prvih par minuta hlađenja

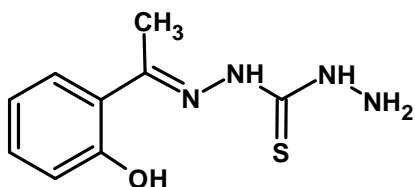
Ostatak rastvarača se otkloni cijedenjem u vakuumu, a sirova kristalna supstanca se prekrystalise iz apsolutnog etanola.

Dobijeno je 0.42 g proizvoda u obliku blijedožute praškaste supstance, u prinosu od 51,21%.

4.6 Sinteza kompleksnih jedinjenja

4.6.1 Sinteza kompleksa sa N'-[(E)-fenilmetiliden]hidrazinkarbotiohidrazidom (JČ2) i cink-acetatom dihidratom

Struktura liganda je prikazana na slici ispod.



Molski odnos pri dobijanju kompleksa je $n(\text{ligand}) : n(\text{metalna so}) = 2:1$.

Toploj suspenziji cink(II)-acetata dihidrata (0,25 mmol; 54,8 mg) u DMF-u dodato je 6 mL toplog rastvora liganda JČ2 (0,5 mmol; 112 mg). Rezultujući rastvor žuto-zelene boje je

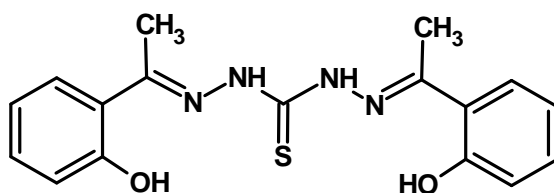
ostavljen da kristališe. Poslije 5 dana je profiltrirano i dobijeni proizvod su žuto-narandžasti kristali prikazani na slici 68. Prinos: 0.194 g (95,44 %).



Slika 68. Izgled kristala dobijenog binuklearnog Zn kompleksa

4.6.2 Sinteza (2E)-N'-[(1E)-1-(2-hidroksifenil) etiliden]-2-[1-(2-hidroksifenil) etiliden] hidrazin-1-tiokarbohidrazida (MK3) i cink-acetata dihidrata

Na slici ispod je prikazana struktura liganda.



Molski odnos pri dobijanju kompleksa je $n(\text{ligand}) : n(\text{metalna so}) = 2:1$. Toplom rastvoru cink(II)-acetata dihidrata (DMSO, 3 mL) dodato je 8 mL rastvora liganda MK3. Rezultujući rastvor je svijetlo zeleno-žute boje. Ostavljen da kristališe, i nakon 5 dana profiltriran. Dobijeni su igličasti svijetložuti kristali prikazani na slici 69. Prinos: 0.053 g (25, 68 %).



Slika 69. Dobijeni kristali u reakciji MK3 liganda i cink-acetata

4.7 Određivanje antioksidativne aktivnosti (DPPH metoda)

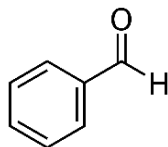
Antioksidativna svojstva Schiff-ovih baza su određena koristeći DPPH test. Pripremljeni su rastvori ispitivanih jedinjenja tako što se u 20 μL Schiff-ove baze u rastvoru DMSO i 980 μL metanola doda i pomiješa 1 mL DPPH rastvora. Nakon 30 minuta inkubacije izmjerena je apsorbancija na 517 nm. Metanol je predstavljao kontrolni rastvor, a kao standard se koristio rastvor vitamina C.

5 Rezultati i diskusija

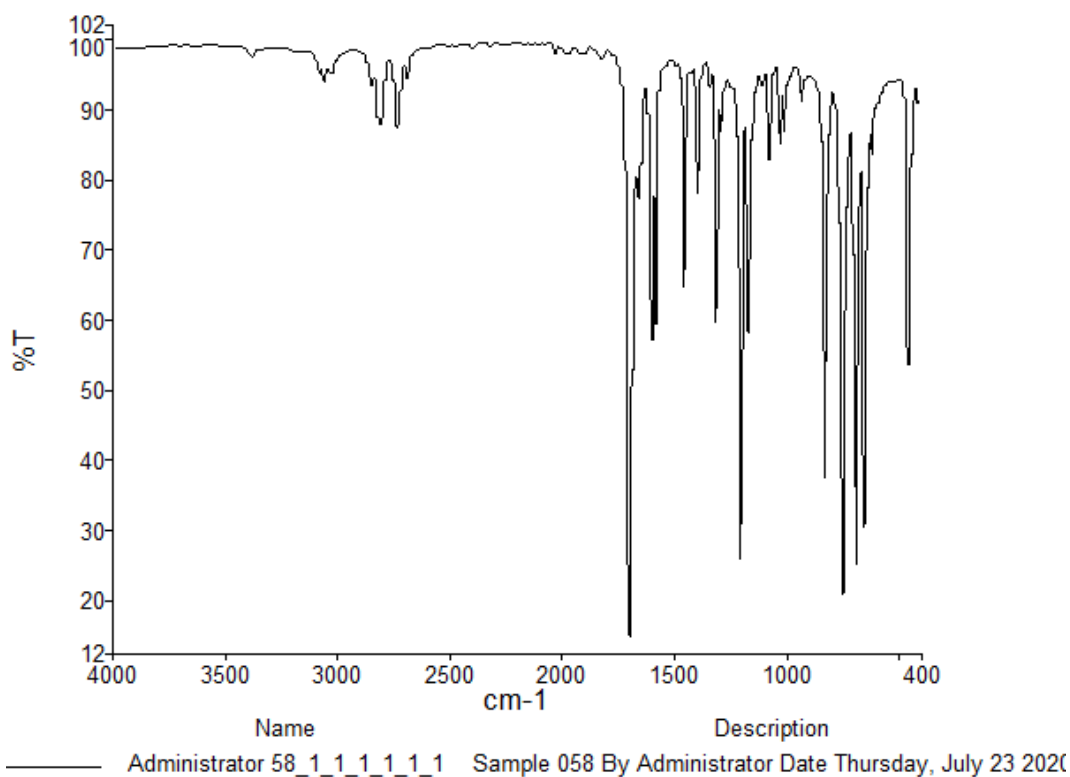
5.1 Infracrvena spektroskopija

N-2-di ((*E*) benziliden) hidrazin-1- tiokarbohidrazida (MK1)

U infracrvenom spektru benzaldehida (slika 70), koji je prikazan na slici 71, uočavamo sljedeće: C-H vibracije aromatičnog jezgra na 3073 cm^{-1} , na 2827 cm^{-1} i na 2750 cm^{-1} imamo karakteristične pikove za C-H istežanje aldehida. Na 1700 cm^{-1} je apsorpcija karakteristična za aldehydnu grupu (C=O).

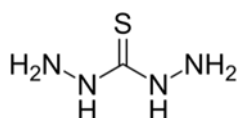


Slika 70. Benzaldehid

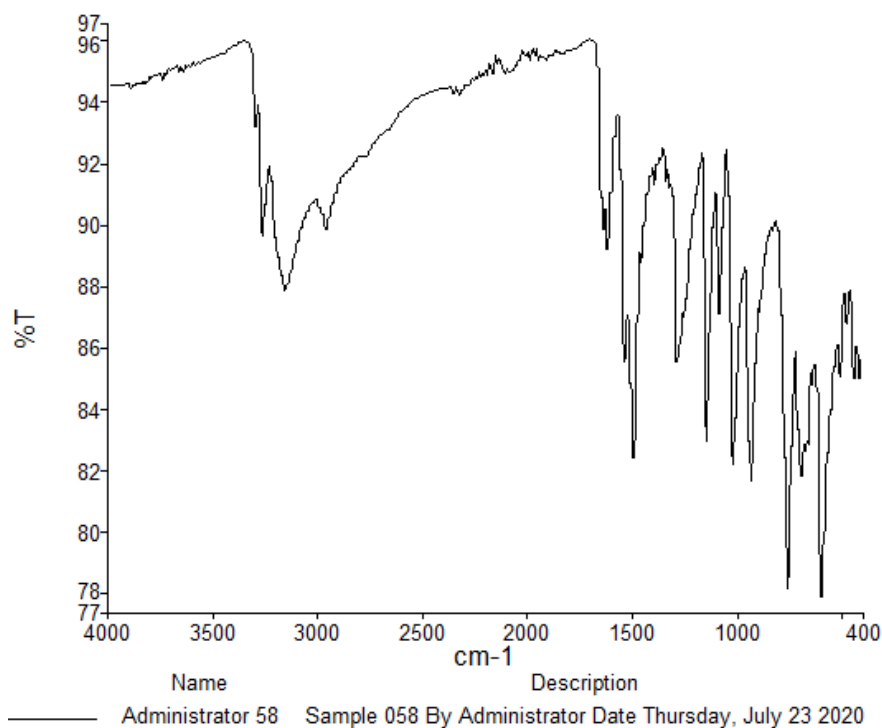


Slika 71. IR spektar benzaldehida

Na infracrvenom spektru tiokarbohidrazida (slika 73) čiju strukturu vidimo na slici 72, uočavamo sljedeće: na 3350cm^{-1} i 3280cm^{-1} prisutne su dvije v (NH) trake, jedna od asimetrične, a druga od simetrične vibracije. Na oko 1640cm^{-1} (srednje jaka apsorpciona traka) vidimo maksimum koji potiče od NH_2 - deformacionih vibracija. U oblasti od 1050 do 1200cm^{-1} pojavljuje se apsorpciona traka karakteristična za tiokarbonilnu grupu $\text{C}=\text{S}$.



Slika 72. tiokarbohidrazid

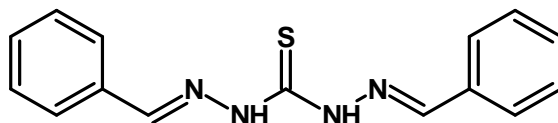


Slika 73. IR spektar tiokarbohidrazida

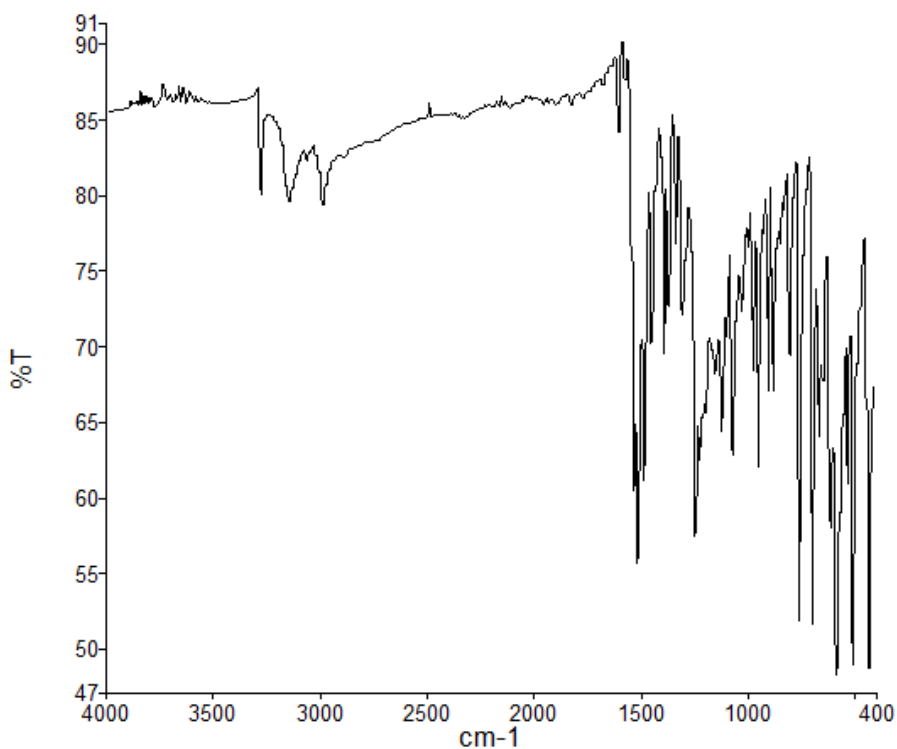
Kada uporedimo spektre aldehida sa iminom, zaključujemo da je reakcija izvršena. Kod spektra benzaldehida vidimo karakterističnu traku za aldehidnu grupu na 1700cm^{-1} . Struktura dobijene Schiff – ove baze prikazana je na slici 74. Na njenom spektru (slika 75) nemamo pik u toj oblasti, već između $1500\text{-}1600\text{cm}^{-1}$ što je karakteristika $\text{C}=\text{N}$ veze. U regionu oko 3250cm^{-1} je sekundarna amino-grupa, koja je prisutna kod liganda ali i kod sintetisane baze. Prisustvo

aromatičnog prstena se može dokazati ukoliko imamo signale iznad 3000 cm^{-1} nastale vibracijama C-H veza iz prstena. C-C vibracije u prstenu obično pokazuju pik na oko 1500 cm^{-1}

Na 1266 cm^{-1} se vidi da je C=S prisutna u sintetisanoj Schiff –ovoj bazi.



Slika 74. Sintetisana Schiff – ova baza SB1

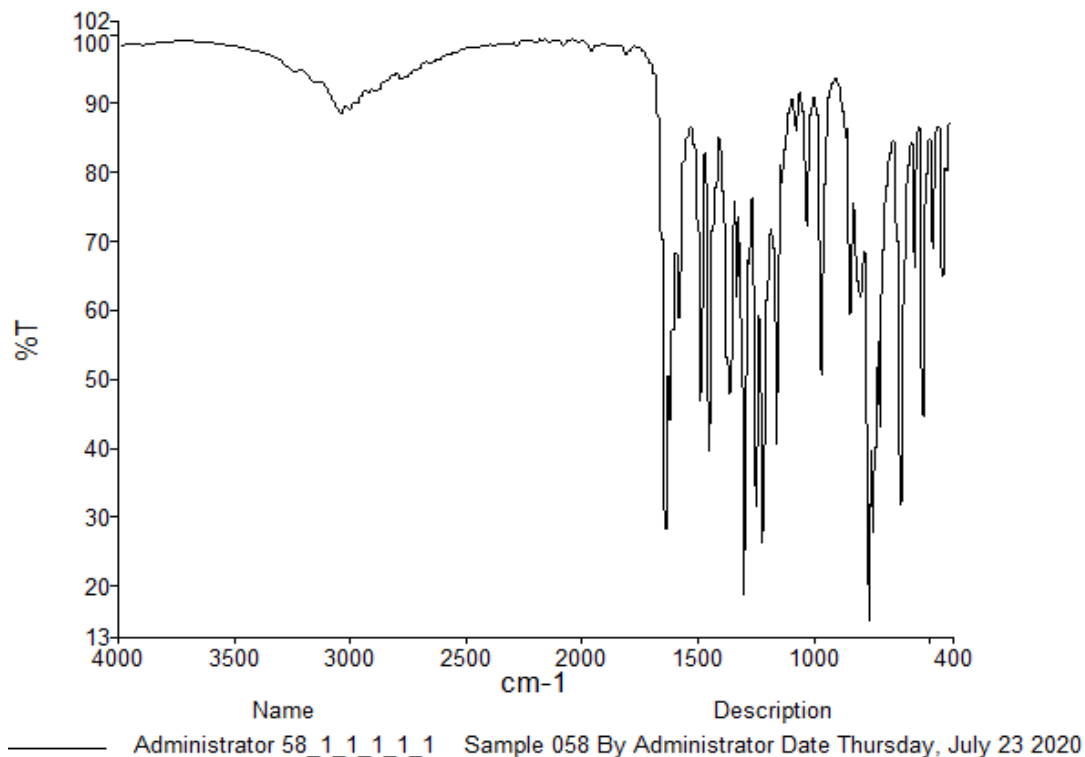


slika 75. IR spektar sintetisane Schiff-ove baze MK1

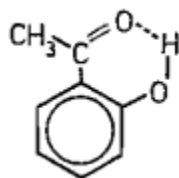
(2E)-N'-[(1E)-1-(2-hidroksifenil)etiliden]-2-[1-(2-hidroksifenil) etiliden]hidrazin-1-tiokarbohidrazid (MK3)

Intramolekulska vodonična veza u molekulu o - hidroxiacetofenona, prikazana na slici 77, smanjuje frekvenciju vibracija. Zbog toga je znatno smanjena elektronska gustina u C=O grupi i na taj način je došlo do pomjeranja apsorpcije na veoma nisku vrijednost, tj. na 1630 cm^{-1} se javlja

maksimum karakterističan za aldehidnu grupu u ovom slučaju, kao što se vidi sa slike 76. Obično su to vrijednosti iznad 1700 cm^{-1} , a slab je signal za OH^- grupu i produžena apsorpciona traka u regionu od 2700 do 3100 cm^{-1} .

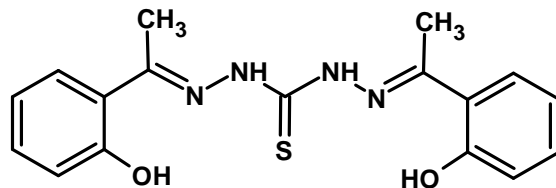


Slika 76. IR spektar *o* - hidroxiacetofenona

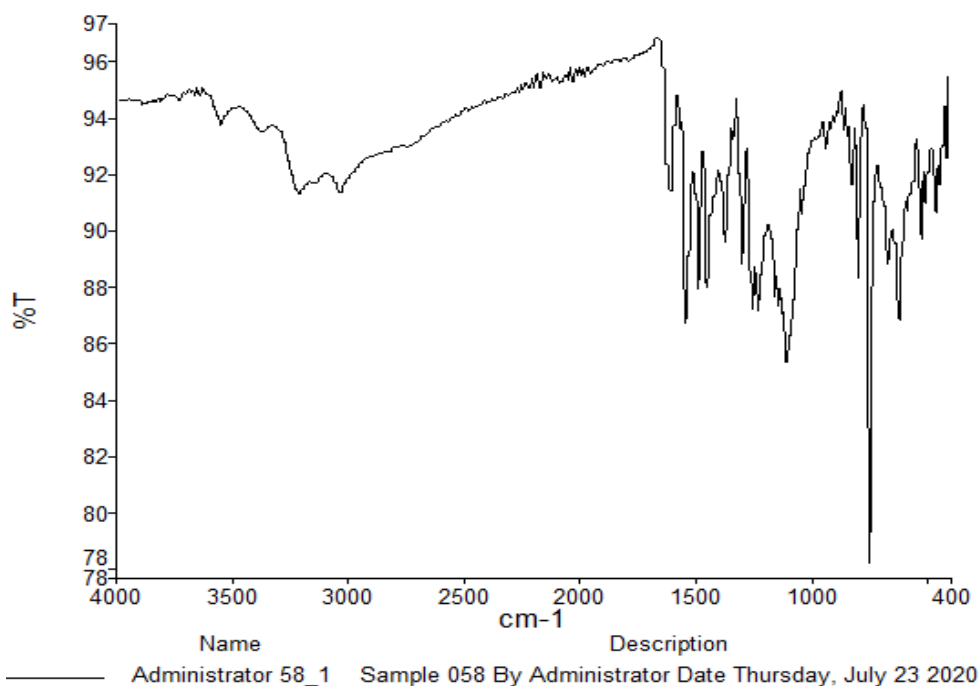


Slika 77. Vodonična veza unutar molekula *o* – hidroxiacetofenona

Sa druge strane, kod Schiff - ove baze (slika 78) na spektru (slika 79) imamo vidljivo na 3570 cm^{-1} vibracije karakteristične za OH grupu, na 1625 cm^{-1} se nalazi traka svojstvena $\text{C}=\text{N}$ grupi. Na 3070 cm^{-1} se javljaju vibracije istezanja $\text{C}-\text{H}$ aromatičnog jezgra.



Slika 78. Sintetisana Schiff – ova baza MK3

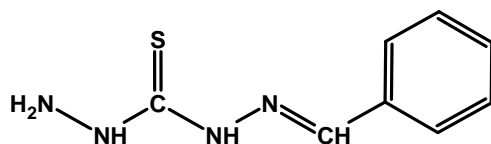


Slika 79. IR spektar sintetisane Schiff – ove baze MK3

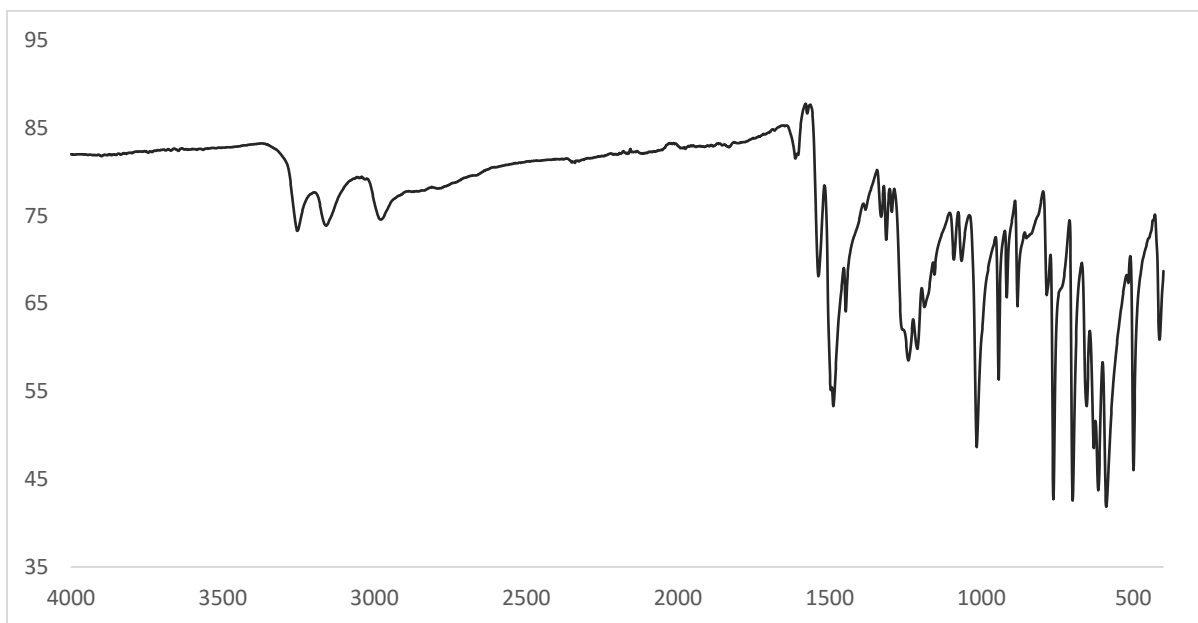
N'-[(E)-fenilmetiliden]hidrazinkarbotiohidrazid (JČ1)

Kada uporedimo spektre aldehida sa iminom, zaključujemo da je reakcija izvršena. Kod spektra benzaldehida vidimo karakterističnu traku za aldehidnu grupu na 1700 cm^{-1} . Struktura dobijene Schiff – ove baze prikazana je na slici 80. Na njenom spektru (slika 81) nemamo pik u toj oblasti, već na 1604 cm^{-1} što je karakteristika $\text{C}=\text{N}$ veze. U regionu oko 3250 cm^{-1} je sekundarna amino-grupa, koja je prisutna kod tiokarbohidrazida ali i kod sintetisane baze. Prisustvo aromatičnog prstena se može dokazati ukoliko imamo signale iznad 3000 cm^{-1} nastale vibracijama $\text{C}-\text{H}$ veza iz prstena. $\text{C}-\text{C}$ vibracije u prstenu obično pokazuju pik na oko 1500 cm^{-1}

Na 1266 cm^{-1} se vidi da je $\text{C}=\text{S}$ prisutna u sintetisanoj Schiff – ovoj bazi.



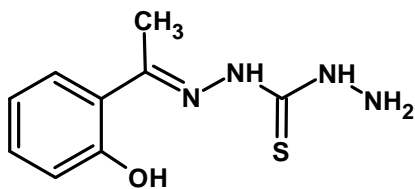
Slika 80. Sintetisana Schiff-ova baza JČ1



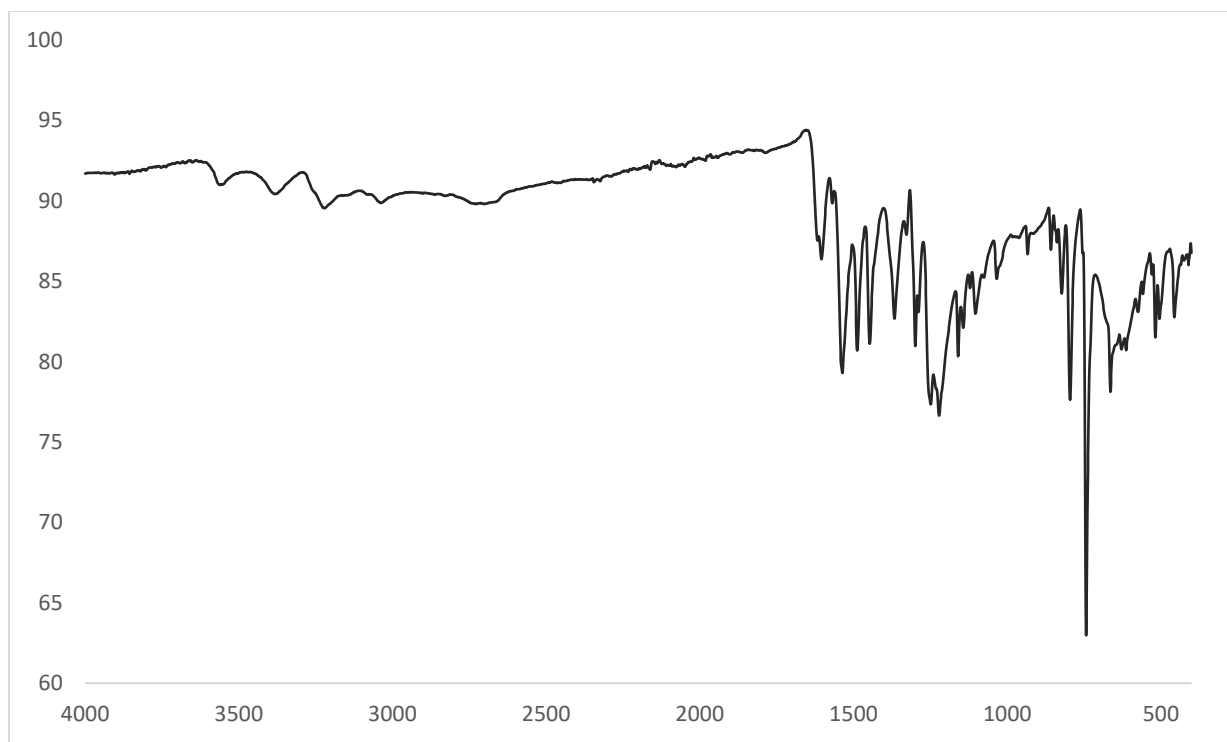
Slika 81. IR-spektar sintetisane Schiff-ove baze JČ1

***N'*-[(1*E*)-1-(2-hidroksifenil)etiliden]hidrazinkarbotiohidrazid (JČ2)**

Kada se uporede spektri polaznog jedinjenja *o*-hidroksiacetofenona i tiokarbohidrazida sa sintetisanom Schiff-ovom bazom (slika 82) jasno se može vidjeti da je došlo do reakcije. Na spektru dobijene Schiff-ove baze (slika 83) nema veze koja je karakteristična za karbonilnu.



Slika 82. Sintetisana Schiff-ova baza JČ2



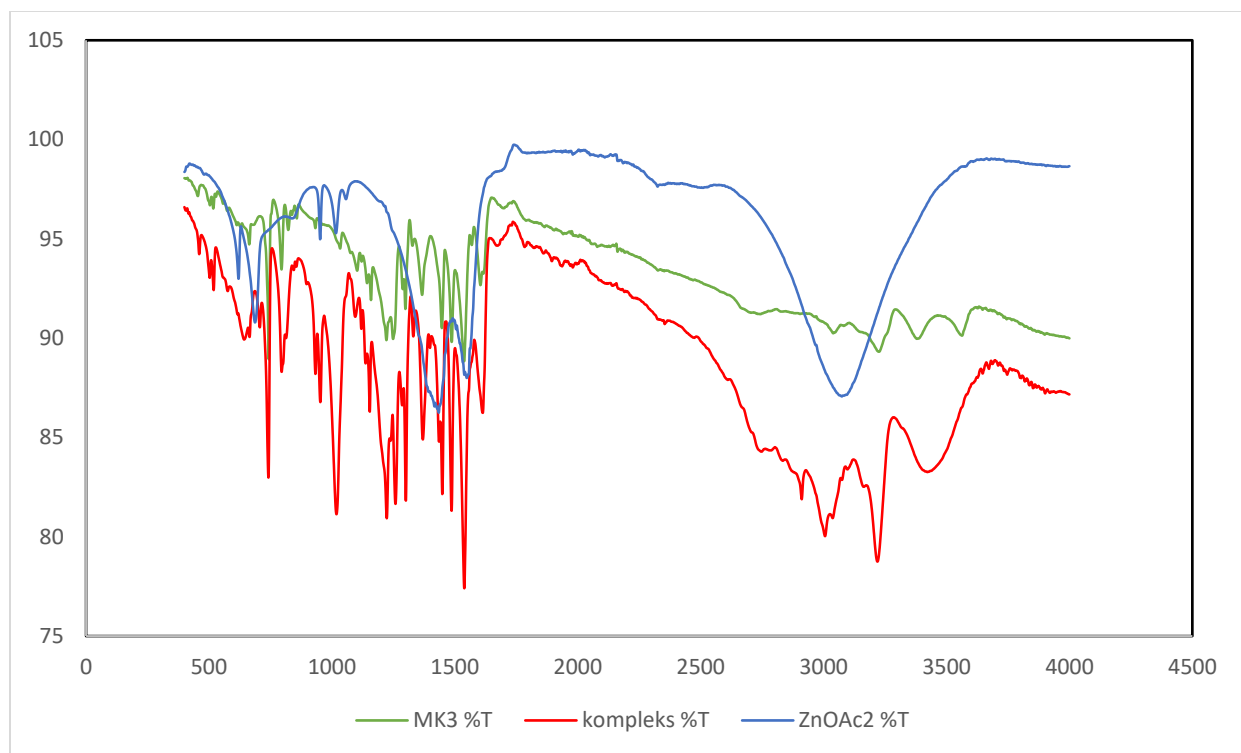
Slika 83. IR spektar sintetisane Schiff-ove baze JČ2

Sa druge strane, kod Schiff - ove baze na spektru (slika 83) imamo vidljivo na 3570 cm^{-1} vibracije karakteristične za OH grupu, koje kod polaznog jedinjenja nije bilo zbog formiranja intramolekulske vodonične veze (slike 76 i 77). Dalje, na 1625 cm^{-1} se nalazi traka svojstvena C=N grupi. Na 3070 cm^{-1} se javljaju vibracije istezanja C-H aromatičnog jezgra.

Jedinjenje koje je nastalo u reakciji liganda MK3 sa $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Zn}$

Sa slike 84 se vidi da nema trake na 3562 cm^{-1} koja potiče od nekoordinovane hidroksilne grupe, već je proširena traka od 3500 do 3330 cm^{-1} zbog formiranja vodonične veze, koja se vidi na slici gdje je u potpunosti riješena struktura dobijenog molekula. Nema ni trake na 3379 , a traka na 3222 koja je kod liganda prisutna je mnogo intenzivnija kod ovog jedinjenja. Traka sa 1602 pomjerena je na 1612 cm^{-1} . Primjetne su još neke promjene i razlike između liganda i dobijenog molekula čija struktura je u potpunosti riješena rendgenskom strukturnom analizom i o kojoj će kasnije biti riječ.

Slaba traka koja se javlja na oko 2341 cm^{-1} se obično smatra da potiče od S-H vibracija, što nam potvrđuje tiol-tion tautomeriju.

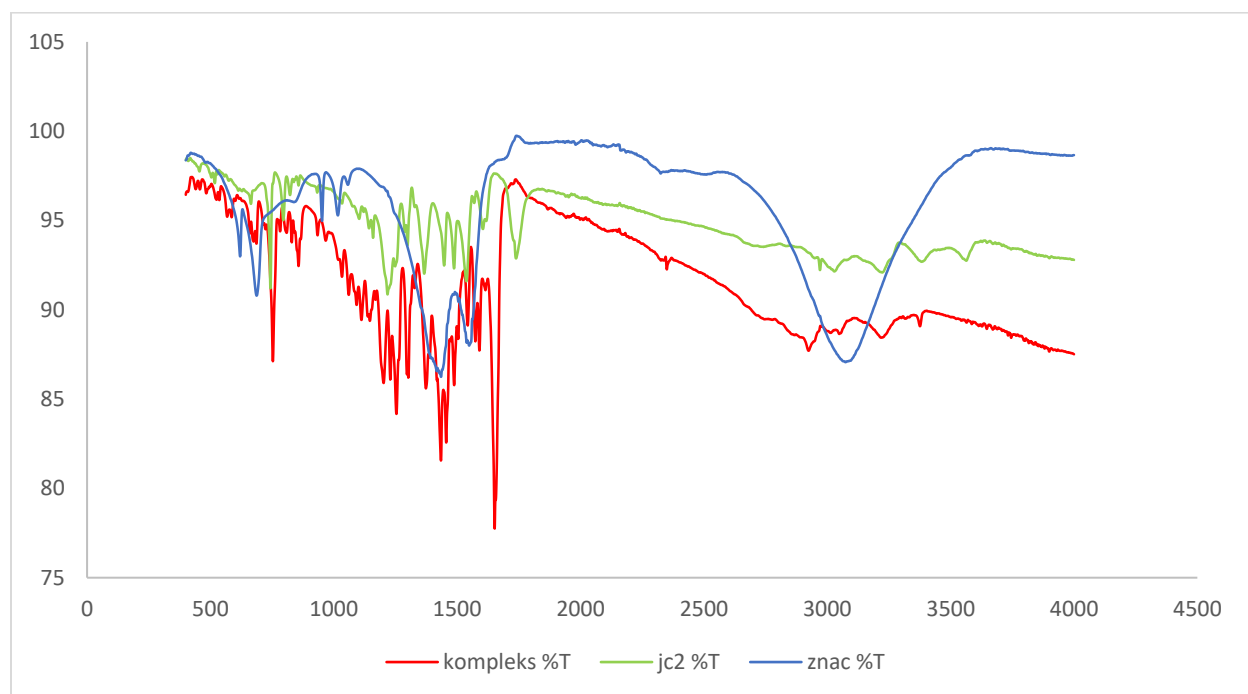


Slika 84. IR spektar dobijenog jedinjenja iz reakcije MK3 liganda i cink-acetata

Dinuklearni kompleks dobijen u reakciji N'-[(1E)-1-(2-hidroksifenil)etiliden]hidrazinkarbotiohidrazida sa $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Zn}$

Struktura ovog binuklearnog kompleksa je takođe određena pomoću RSA i prikazana na slici 102.

Trake koje se javljaju u opsegu od 3306 do 3565 cm^{-1} se pripisuju vibracijama N-H i O-H za nekoordinovani fenolni kiseonik (tj. OH grupu). Vidimo da kod spektra (slika 85) kompleksa imamo pomjeranje tih traka što nam govori da je došlo do koordinovanja preko kiseonika iz OH grupe fenola. Takođe traka koja odgovara iminskoj grupi je pomjerena ka nižim vrijednostima što nam takođe govori da je došlo do koordinovanja i preko azota iz te grupe.



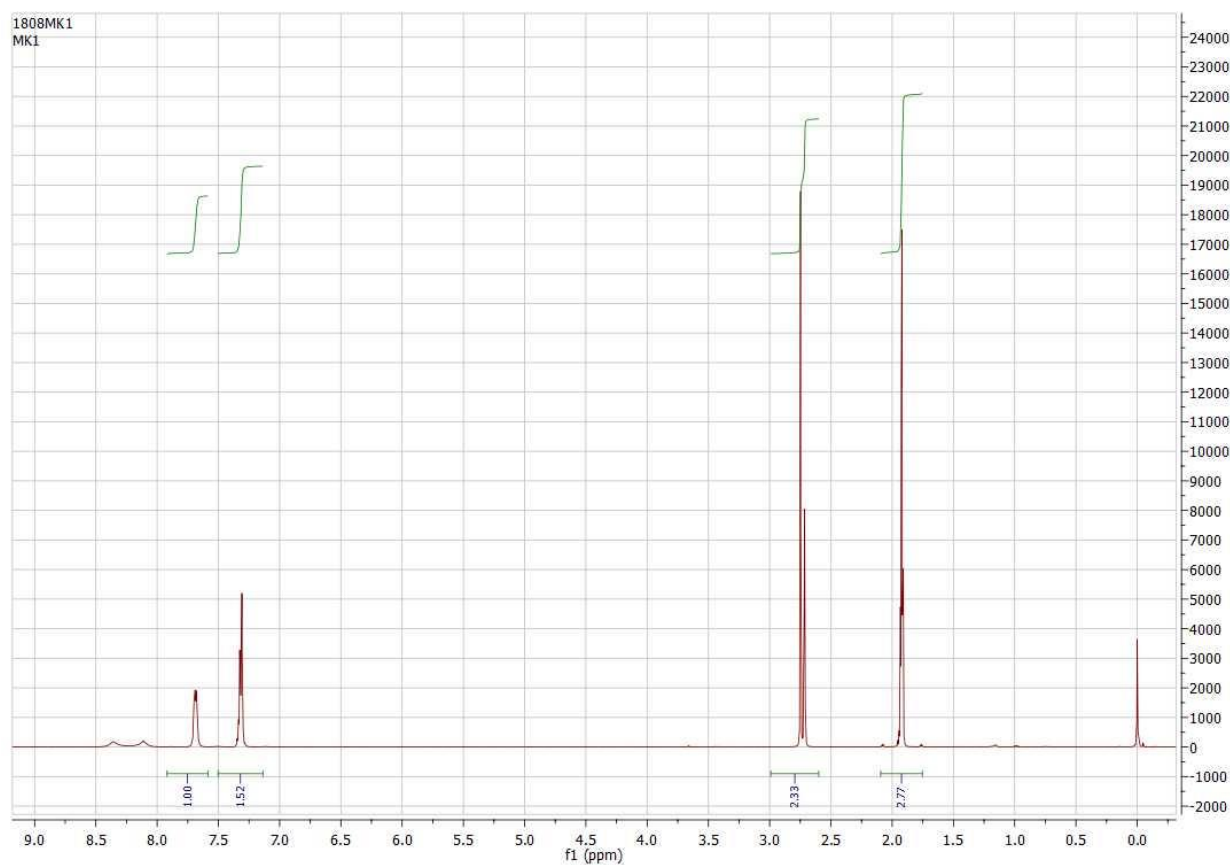
Slika 85. IR spektar dobijenog binuklearnog Zn kompleksa

5.2 Nuklearna magnetna rezonantna spektroskopija

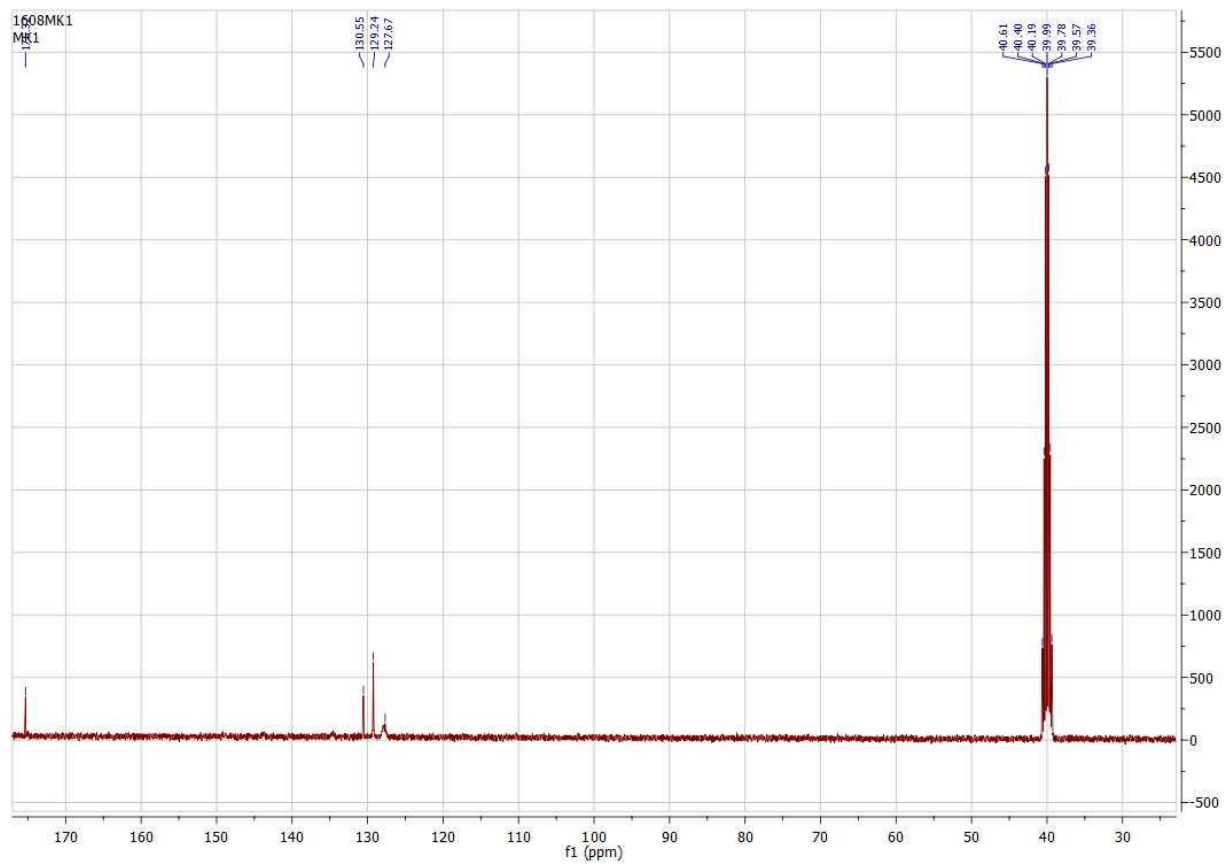
- NMR spektar N-2-di ((E)benziliden) hidrazin-1- tiokarbohidrazida (MK1)

Signal za proton N=CH se nalazi δ 8.0~8.2 ppm. Signali C-H protona u benzenovom prstenu se jasno uočava u opsegu δ 7,0~8,0 ppm. Nema signala koji potiču od protona iz N-H veze što se može vidjeti na slici 86 (detaljniji prikaz ^1H NMR spektara dat je u prilogima 1-2).

Na ^{13}C NMR spektru prikazanom na slici 87 su prisutni signali od rastvarača koji se koristi- DMSO na 40 ppm. Ugljenici iz benzenovog prstena su identični i daju signale na oko 130, izuzev ugljenika za koji se vezuje supstituent čiji je signal na 132. Signal na 178 odgovara ugljenikovom atomu za koji je vezan sumpor.



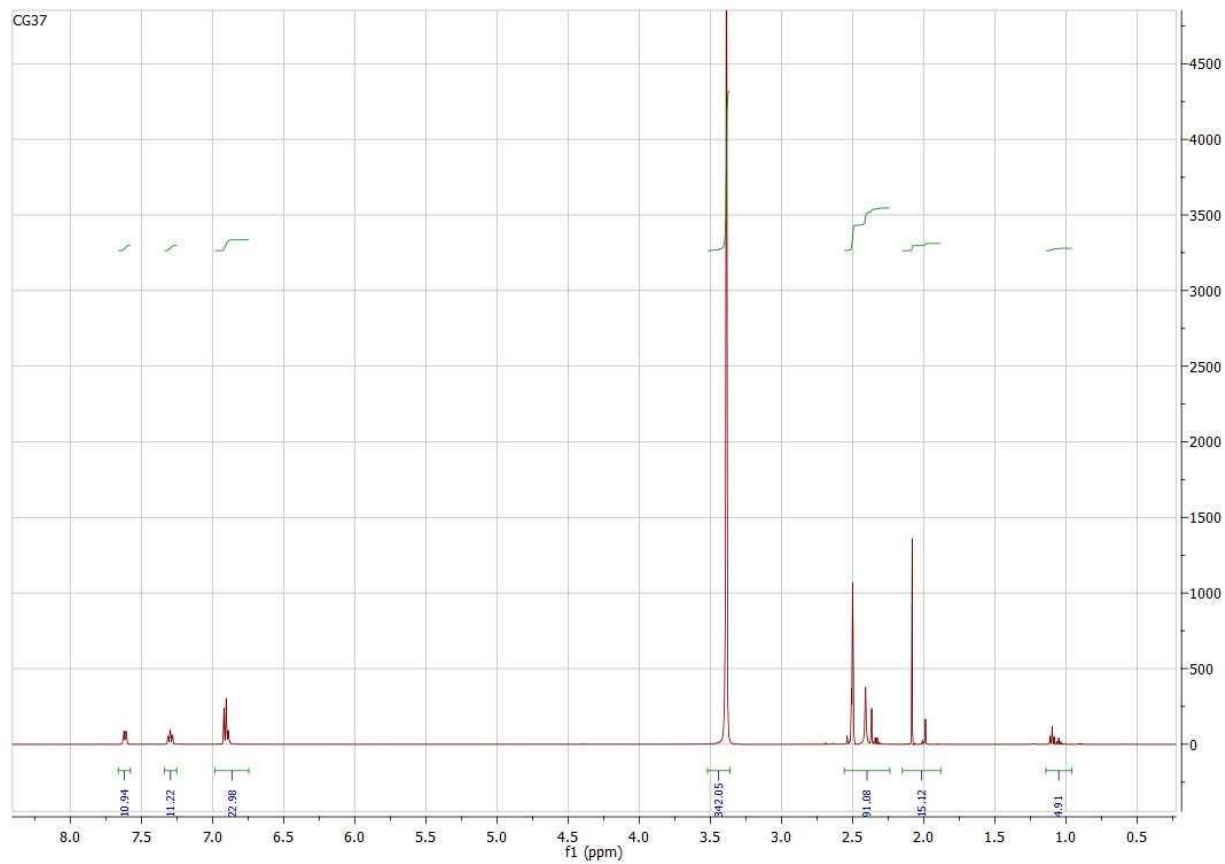
Slika 86. ^1H NMR spektar MK1



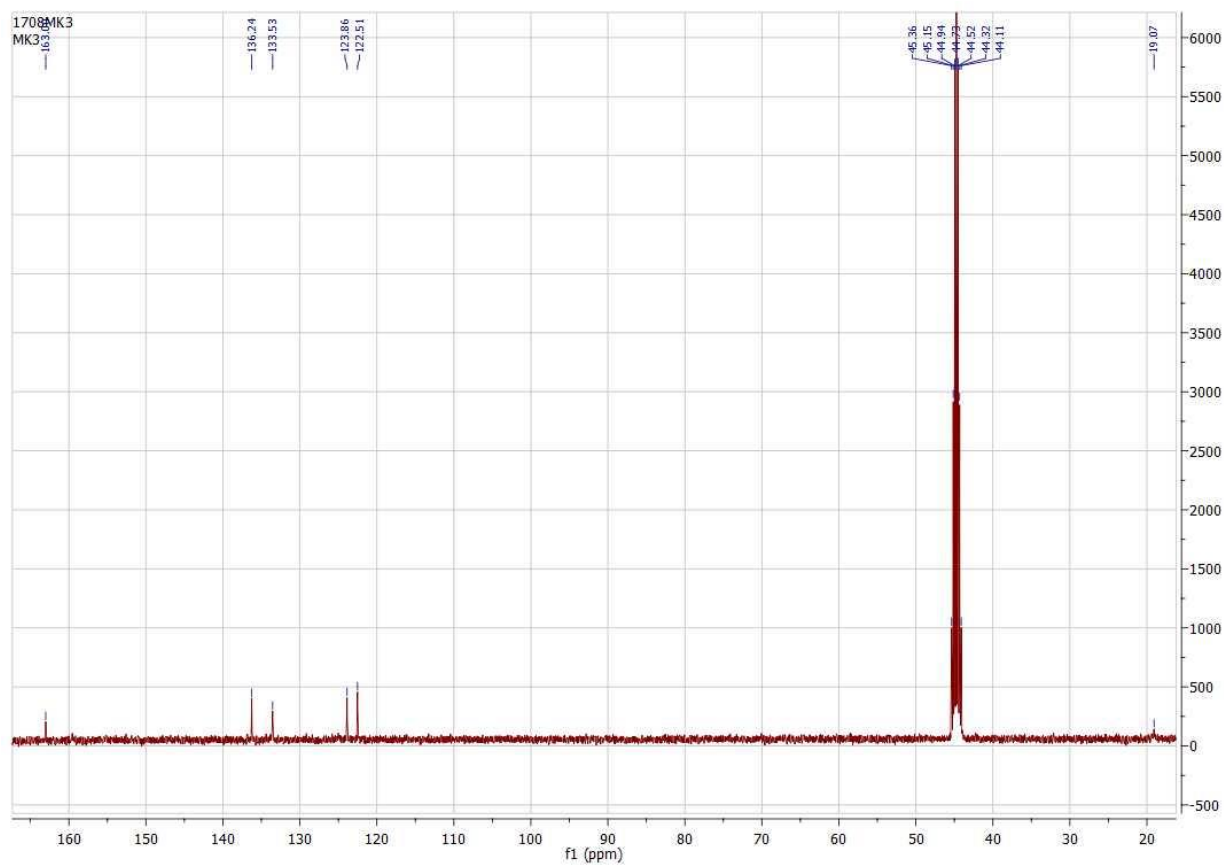
Slika 87. ^{13}C NMR spektar MK1

- **NMR spektar (2E)-N'-[(1E)-1-(2-hidroksifenil) etiliden]-2-[1-(2-hidroksifenil) etiliden] hidrazin-1-tiokarbhidrazida (MK3)**

U opsegu 6,5~8 su signali aromatičnih protona. Nešto malo iznad 2 su prisutni signali od vodonika iz metil grupa, što se vidi na slici 88. Vrijednost na kojoj se očekuju inače u slučaju da imamo *Z* izomer je δ 2.17, a 2.27 za *E* izomer. Na ^{13}C spektru, slika 89, su prisutni signali na 45 koji potiču od rastvarača DMSO, 123, 124, 133, 137 koji se pripisuju ugljenicima iz aromatičnog prstena, a na vrijednosti oko 15 se očekuje signal koji potiče od ugljenika iz metil grupa. Na 163 ppm se nalazi signal od ugljenika $-\text{C}=\text{N}$.



Slika 88. ^1H NMR spektar MK3



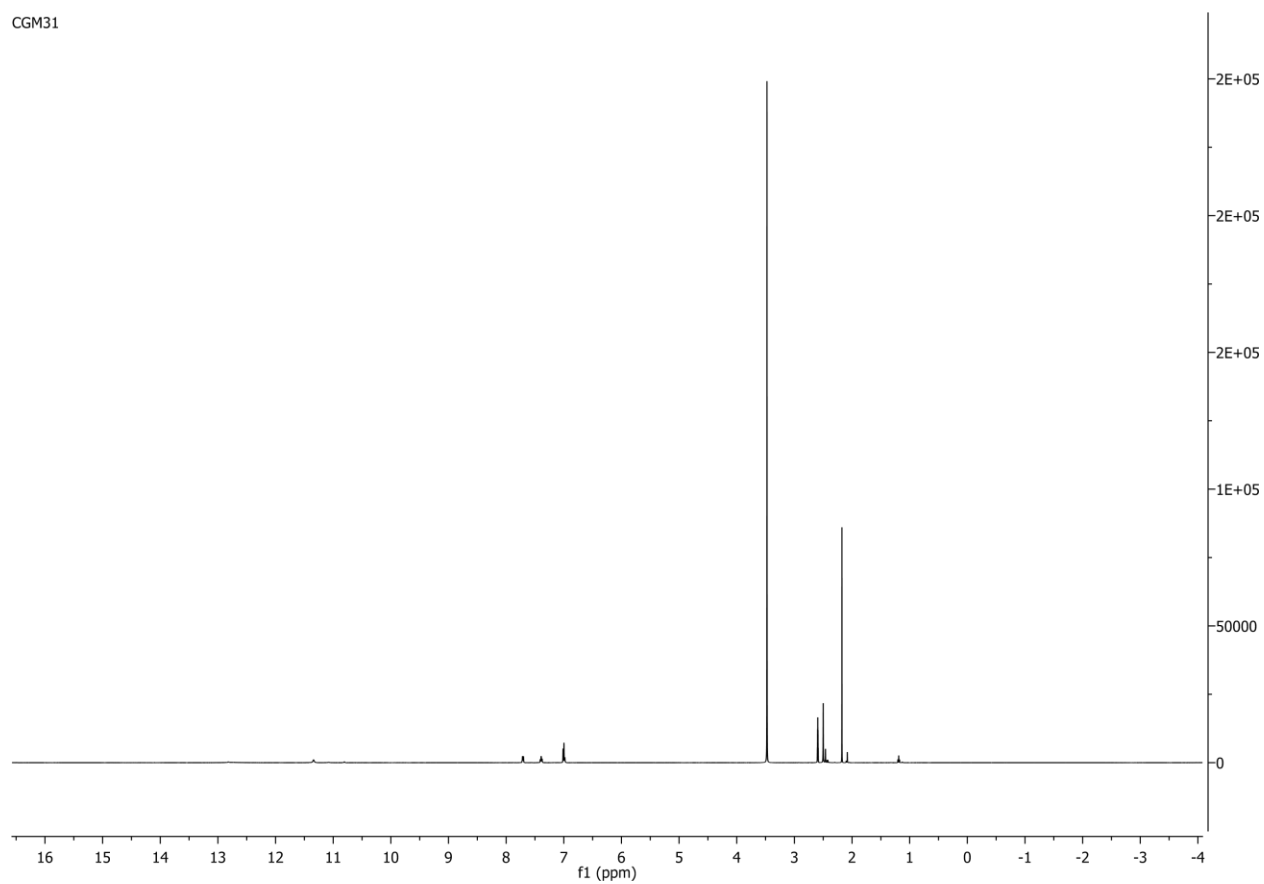
Slika 89. ^{13}C NMR spektar MK3

- **NMR spektar N'-[(1E)-1-(2-hidroksifenil)etiliden]hidrazinkarbotiohidrazida (JČ2)**

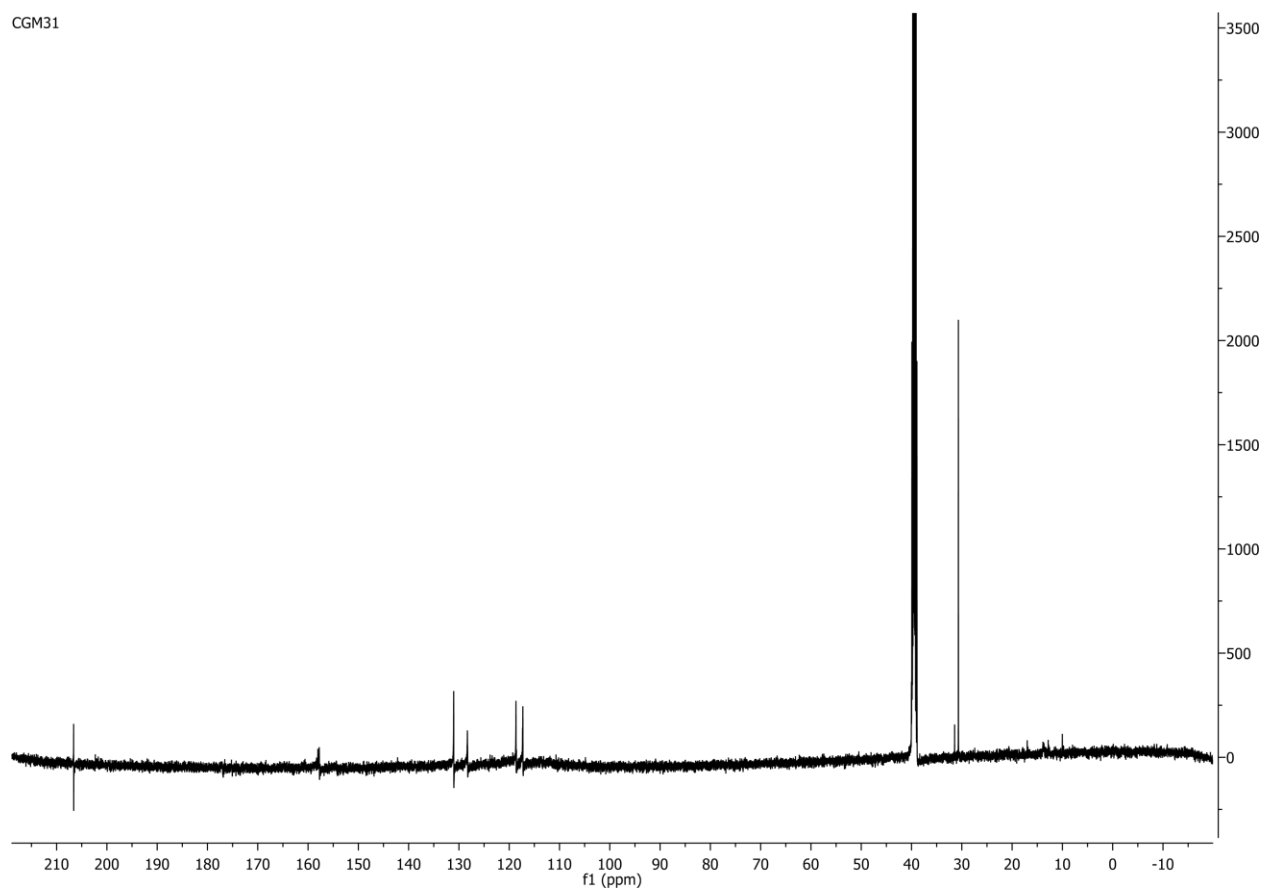
Nijesu prisutni pikovi koji potiču od vodonika iz hidroksilne grupe OH i vodonik vezan za azot, što nam govori da su te dvije grupe deprotonovane. Prisutni su signali koji potiču od aromatičnih vodonika (7-7,7 ppm), na oko 2 se očekuju vodonici iz metil grupe (slika 90).

Pik na 40 potiče od rastvarača DMSO, signali koji se javljaju od 117 do 136 potiču od ugljenika iz benzenovog prstena, na 159 je prisutan signal od ugljenika iz iminske grupe (slika 91).

CGM31



Slika 90. ^1H NMR spektar JČ2



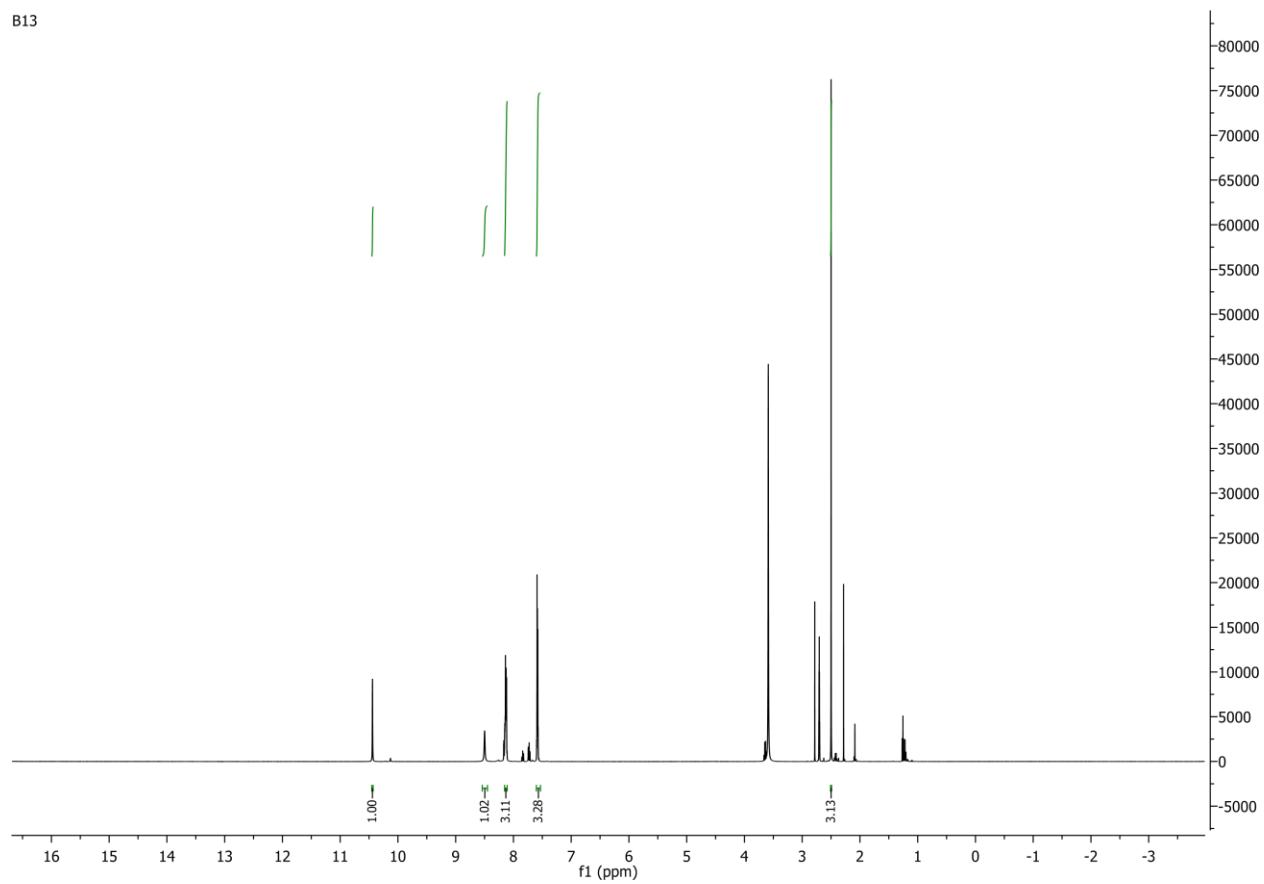
Slika 91. ^{13}C NMR spektar JČ2

- **NMR spektar N'-[(E)-fenilmetiliden]hidrazinkarbotiohidrazida (JČ1)**

Kao što se vidi na slici 92, signal na 10.40 potiče od vodonika iz N-H veze, protoni N=CH su primjećeni na δ 8.0~8.2 ppm. Signali protona iz benzenovog prstena se jasno uočavaju u opsegu δ 7,0~8,0 ppm.

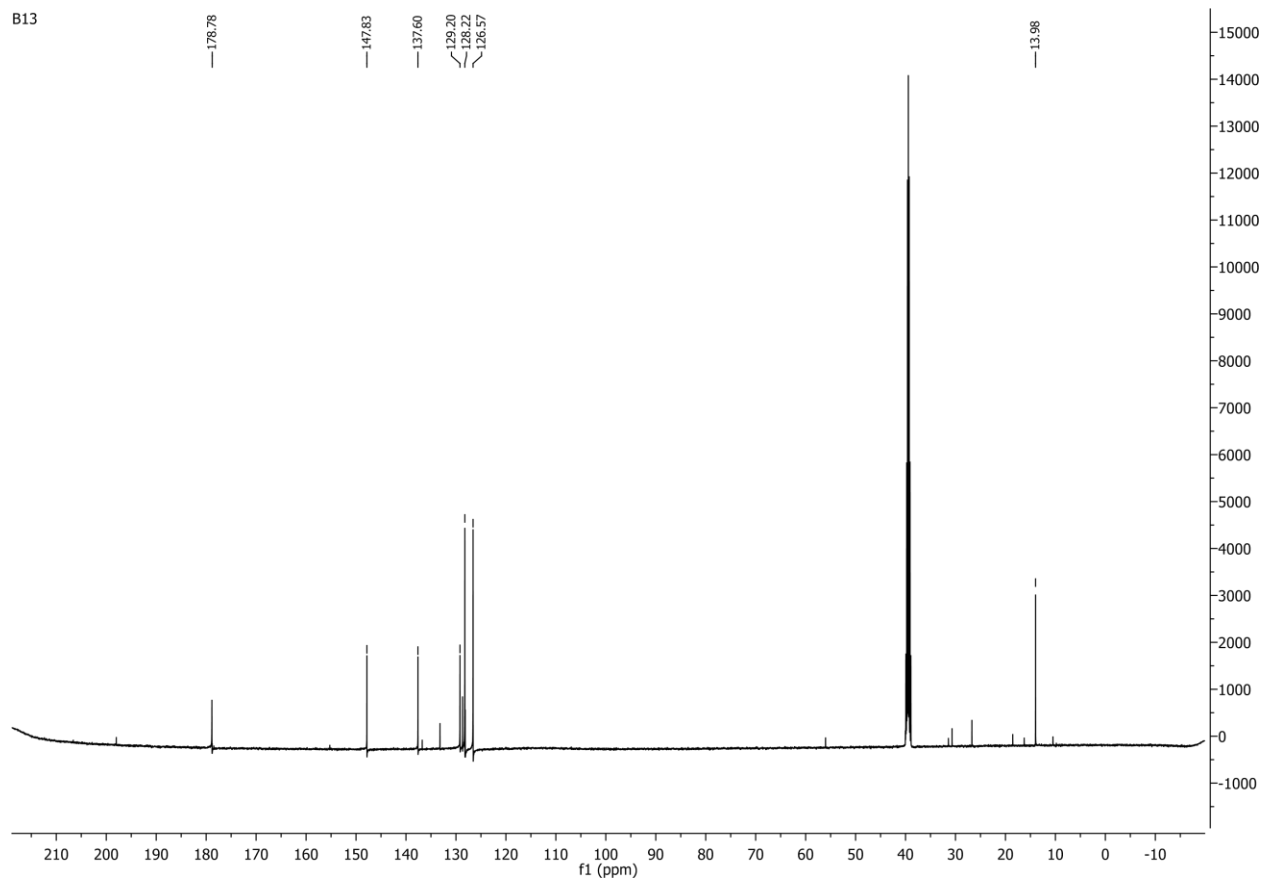
Sa ^{13}C NMR spektra prikazanog na slici 93, vidi se da se signal ugljenikovog atoma za kog je vezan sumpor nalazi na hemijskom pomaku od 178, a ugljenik HC=N se nalazi na oko 147 ppm, što je veoma visoko u poređenju sa ostalim ugljenicima iz benzenovog prstena koji se nalaze u opsegu 126~137. Na 40 je signal koji odgovara rastvaraču DMSO.

B13



Slika 92. ^1H NMR spektar JČ1

B13



Slika 93. ^{13}C NMR spektar JČ1

5.3 Rendgenska-strukturna analiza

Za određivanje rendgenske strukture dobijenih monokristala korišteno je Mo K α zračenje. Difrakciona šema je indeksirana i ukupan broj serija i slika zasnovan je na proračunu strategije iz programa CrysAlisPro (Rigaku, V1.171.42.49, 2022) Maksimalna rezolucija koja je postignuta je $\theta = 25,025^\circ$ (0,84 Å).

Redukcija podataka, skaliranje i korekcije apsorpcije su izvršene pomoću CrysAlisPro (Rigaku, V1.171.42.49, 2022). Konačna potpunost je 99,90 % do $25,025^\circ$ u θ . Korekcija apsorpcije višestrukim skeniranjem je izvršena korišćenjem CrysAlisPro 1.171.42.49 (Rigaku Oxford Diffraction, 2022) korišćenjem sfernih harmonika, implementiranih u SCALE3 ABSPACK algoritmu skaliranja.

Struktura kao i kristalografska grupa su riješene programom ShelXT (Sheldrick, 2015) korišćenjem Intrinsic Phasing-a. Njihovo utičnjavanje je vršeno metodom najmanjih kvadrata pomoću programa ShelXL 2018/3 (Sheldrick, 2015). Nevodonični atomi su utičnjavani sa anizotropnim parametrima pomjeranja. Položaji atoma vodonika su izračunati geometrijski i dalje utičnjavani korišćenjem jahajućeg modela.

5.3.1 Kristalna i molekulska struktura liganda N-2-di ((E)benziliden) hidrazin-1-tiokarbohidrazida (MK1)

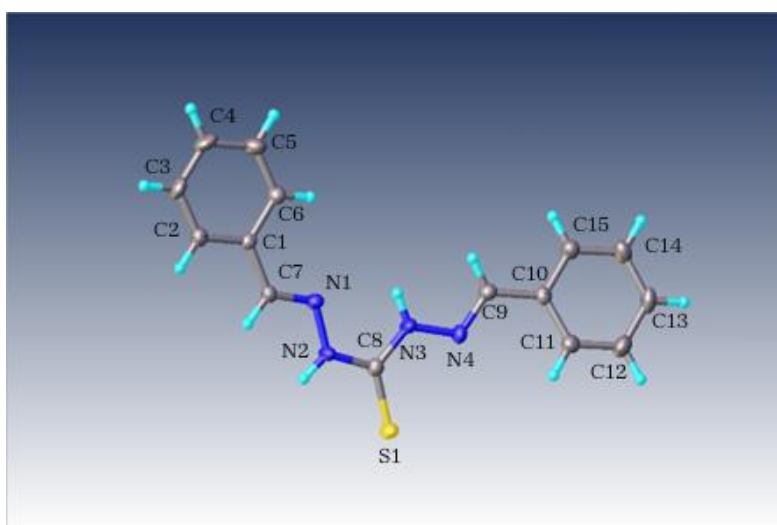
Radi potpunije karakterizacije, ligand MK1 koji je prekrystalizacijom iz etanola i acetona dobijen u obliku monokristala prikazanih na slici 94, uspješno je ispitan i rendgenskom strukturnom analizom. Na slici 95 je prikazana njegova struktura. A u tabeli 8 su prikazani kristalografski podaci i neki parametri utičnjavanja.

Tabela 8. Kristalografski podaci i neki parametri utajavanja strukture

Empirijska formula	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ S
Molekulska masa	282,36
Temperatura/K	180,00
Kristalni sistem	Ortorombični
Prostorna grupa	Pbca
a/Å	8,2436 (3)
b/Å	18,3901 (6)
c/Å	18,6576 (7)
α/°	90
β/°	90
γ/°	90
Zapremina/Å ³	2828,49 (17)
Z	8
ρ _{calc} /mg/mm ³	1,326
μ/mm-1	0,224
Dimenzije kristala/mm ³	0,35 x 0,04 x 0,04
2θ opseg, °	4,366-52,738°
Opseg indeksa	-10 ≤ h ≤ 9, -21 ≤ k ≤ 22, -18 ≤ l ≤ 23
Ukupan broj refleksija	11365
Nezavisne refleksije	2890[R(int) = 0.0386]
Podaci/ograničenja/parametri	2890/0/181
Goodness-of-fit na F ²	1,025
Final R indeksi [I ≥ 2σ (I)]	R1 = 0.0448, wR2 = 0.0856
Final R indeksi [svi podaci]	R1 = 0.0661, wR2 = 0.0937
Najveći dif. pik/hole / e Å ⁻³	0.23/-0.23



Slika 94. Monokristali liganda MK1



Slika 95. Struktura liganda MK1

Tabela 9. Odabrane dužine veza

Atom	Atom	Dužina/Å	Atom	Atom	Dužina/Å
S1	C8	1.670(2)	C1	C7	1.467(3)
N2	C8	1.352(2)	C1	C6	1.393(3)
N2	N1	1.377(2)	C15	C14	1.376(3)
N4	N3	1.383(2)	C2	C3	1.380(3)
N4	C9	1.283(2)	C11	C12	1.386(3)
N3	C8	1.352(2)	C14	C13	1.393(3)
C9	C10	1.460(3)	C5	C4	1.380(3)
N1	C7	1.282(2)	C5	C6	1.389(3)
C10	C15	1.397(3)	C4	C3	1.389(3)
C10	C11	1.392(3)	C12	C13	1.380(3)

Tabela 10. Odabrani uglovi

Atom	Atom	Atom	Ugao/°
C8	N2	N1	120.75(16)
C9	N4	N3	115.13(15)
C8	N3	N4	121.18(15)
N4	C9	C10	122.58(17)
N2	C8	S1	125.71(15)
N2	C8	N3	114.35(17)
N3	C8	S1	119.94(14)
C7	N1	N2	114.80(16)
N1	C7	C1	120.07(18)

U tabelama 9 i 10 su date vrijednosti odabranih dužina veza i uglova. Veze C8-N2 i C8-N3 imaju vrijednosti između vrijednosti karakterističnih za jednostruku (1,47 Å) i dvostruku vezu (1,29 Å). Za razliku od ovih, dužina obje C9–N4 i C7-N1 veze odgovaraju lokalizovanoj dvostrukoj vezi. Dužina veze C-C koja iznosi oko 1,38 predstavlja delokalizovanu dvostruku vezu, što se i da očekivati jer nam struktura molekula sadrži dva benzenova prstena. U ovoj kristalnoj strukturi djelimična dvostruka veza je između C8 i S1, njena dužina je 1,67 Å što je između tipične C-S jednostruke veze (1,82 Å) i tipične C=S dvostruke veze (1,56 Å).

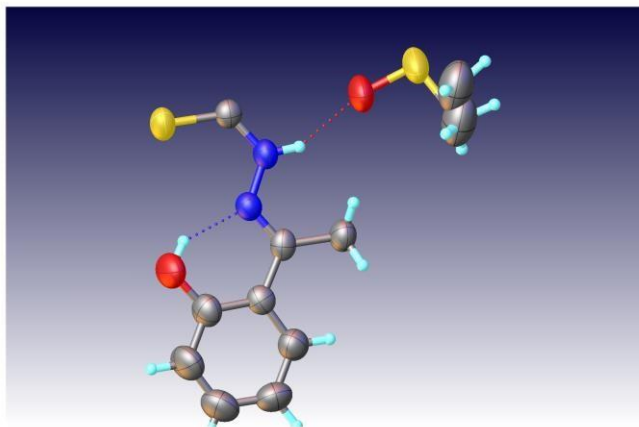
Atomi azota N4 i N2 su protonovani, što pokazuju vrijednosti ugla veće od 120°.

5.3.2 Struktura dobijenih kristala u reakciji (2E)-N'-[(1E)-1-(2-hidroksifenil) etiliden]-2-[1-(2-hidroksifenil) etiliden] hidrazin-1-tiokarbohidrazida (MK3) sa cink-acetatom dihidratom

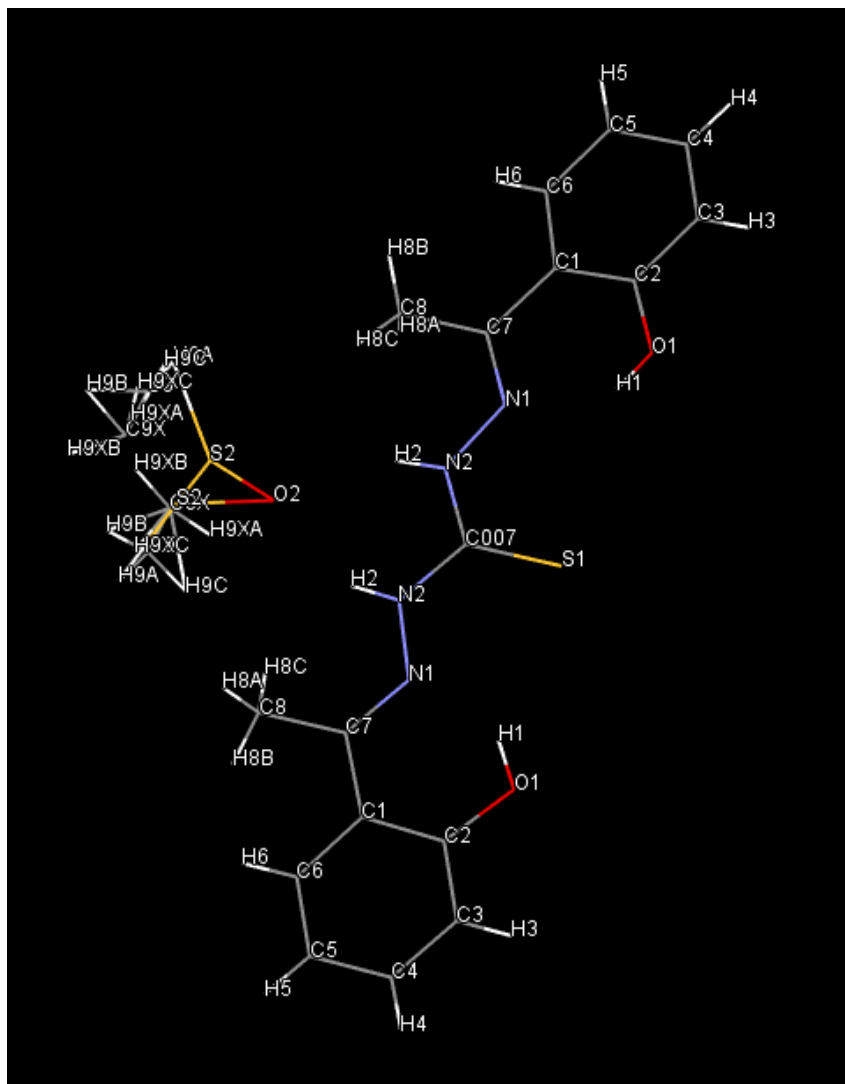
Dobijeni su i kristali (slika 69) u reakciji liganda MK3 sa Zn(OAc)₂·2H₂O. Struktura dobijenih kristala je prikazana na slikama 96 i 97, a na slici 98 je prikazano pakovanje dobijenog molekula duž a ose. Na slici 96 je prikazan izgled jedinične ćelije u kojoj se nalazi molekul rastvarača i jedan dio liganda MK3. Rastvarač koji je korišten je dimetil-sulfoksid i vodoničnim vezama je povezan sa molekulom liganda što se vidi na slici 99. Kristalografski podaci sa dimenzijama ćelija i nekim parametrima utajčnjavanja su dati u tabeli 11.

Tabela 11. Kristalografski podaci i neki parametri utajnjavanja strukture

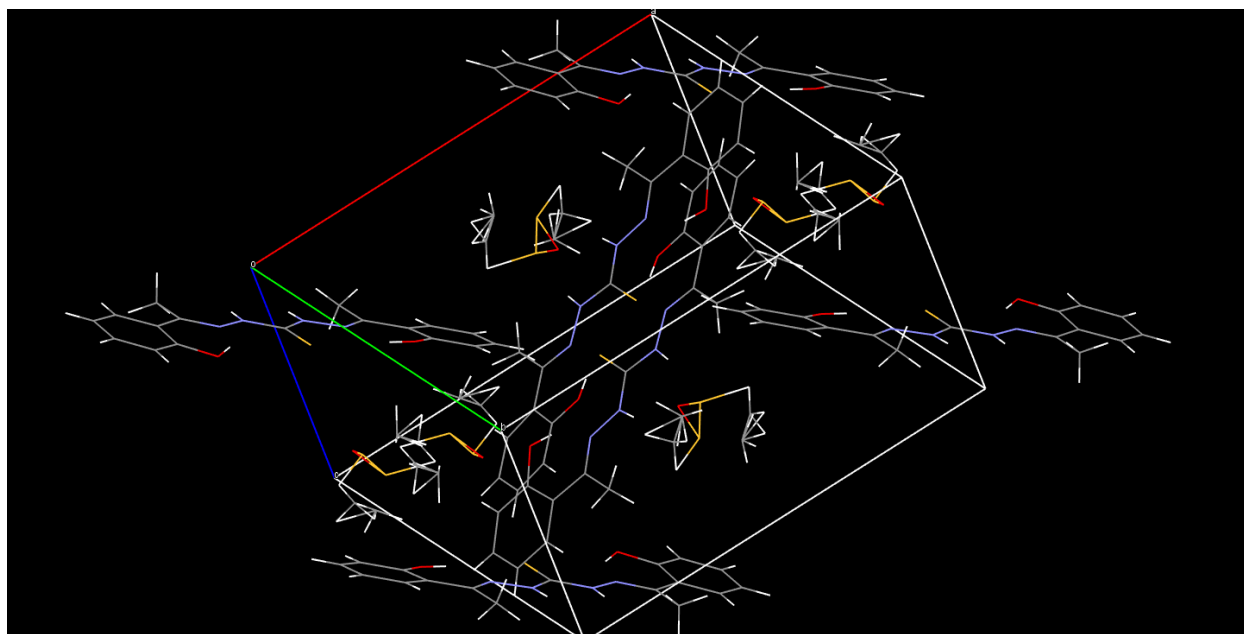
Formula	$C_{19}H_{24}N_4O_3S_{1,98}$
Dcalc/g cm ⁻³	1,314
μ / mm-1	0,275
Molekulska masa	419,82
Boja	Bezbojna
Oblik	Prizma
Dimenzije/ mm ³	0,35x0,05x0,05
T/K	293
Kristalni sistem	Ortorombični
Kristalografska grupa	<i>Pbcn</i>
a/Å	15,7298
b/Å	16,0633
c/Å	8,3988
α /°	90
β /°	90
γ /°	90
V/Å ³	2122,1
Z	4
Z'	0,5
Talasna dužina/Å	0,71073
Tip zračenja	Mo K α
Θ_{min} /°	1,812
θ_{max} /°	25,025
Ukupan broj refleksija	8046
Slobodne refleksije	1878
Refleksije sa I>2(I)	1155
R _{int}	0.0395
Parametri	140
Ograničenja	13
wR2(svi podaci)	0.1901
wR2	0.1620
R1	0.1192
R1	0.0697



Slika 96. Struktura liganda MK3 i rastvarača DMSO u jediničnoj ćeliji



Slika 97. Struktura liganda MK3 i DMSO



Slika 98. Pakovanje MK3 liganda i DMSO rastvarača duž a ose

U tabeli 12 su date odabrane dužine veza u molekulu, C007-S1, kao i N2-C007 po dužini koja je negdje između karakteristične dužine jednostruke veze i dužine dvostruke veze možemo zaključiti da je u pitanju delokalizovana dvostruka veza, za razliku od veze N1-C7 koja je lokalizovana dvostruka. Sve C-C veze između su takođe dvostruke delokalizovane izuzev veze C7-C8 čija dužina je karakteristična za jednostruku C-C vezu.

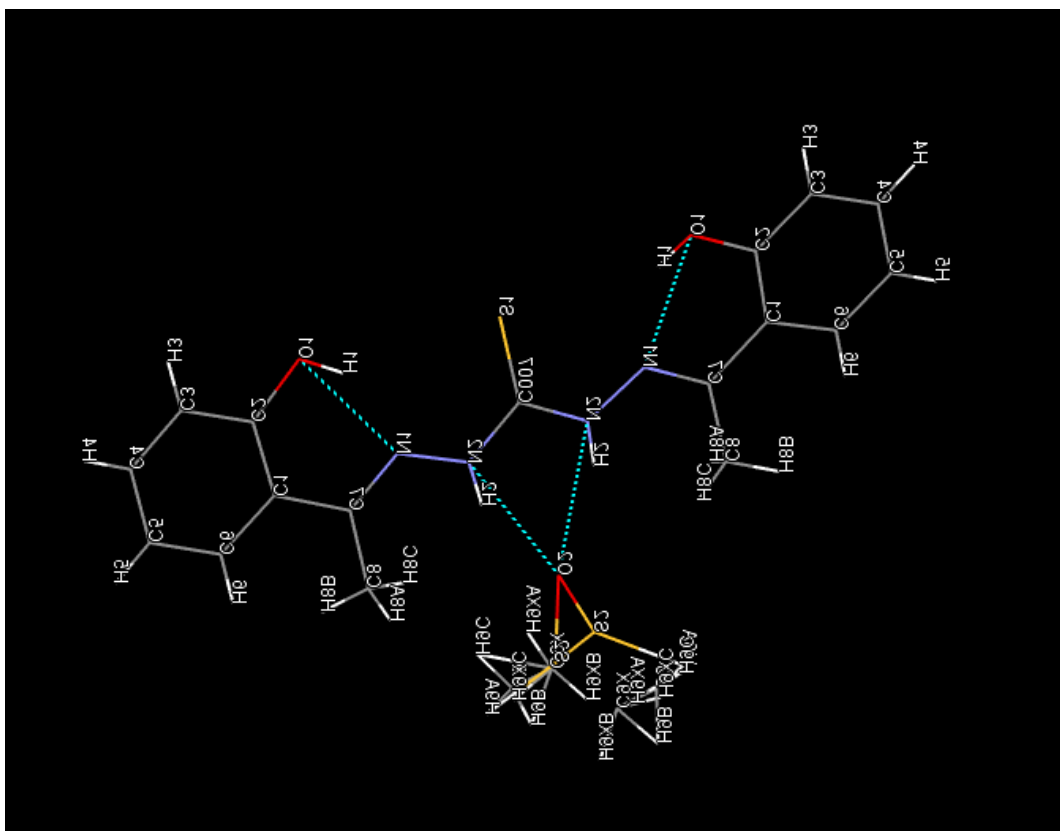
Tabela 12. Dužina veza u molekulu

Atom	Atom	Dužina/Å	Atom	Atom	Dužina/Å
S1	C007	1.666(5)	C4	C5	1.385(6)
O1	C2	1.359(5)	C5	C6	1.380(5)
N1	N2	1.363(4)	C7	C8	1.508(5)
N1	C7	1.286(4)	O2	S2 ¹	1.530(4)
N2	C007	1.357(4)	O2	S2	1.530(4)
C1	C2	1.403(5)	S2	C9	1.807(11)
C1	C6	1,392(5)	S2	C9X ¹	1,822(11)
C1	C7	1.471(5)			
C2	C3	1.389(6)			
C3	C4	1.357(6)			

N2 atom je protonovan, to se može vidjeti i po vrijednostima ugla iz tabele 13, N2-C007-S1 koji iznosi 124°, na osnovu ovoga možemo zaključiti a i sa slike se vidi da atom azota učestvuje u formiranju vodonične veze, takođe O1 je protonovan i formirana je vodonična veza O1---H---N1, što je isto jedan od razloga za vrijednost uglova N1-C7-C8 i O1-C2-C1 koji odstupaju od 120°. Prikazane su sve vodonične veze na slici 99, koje dodatno stabilizuju strukturu. Vide se intramolekulske vodonične veze N1---H---O1, ali i intermolekulske (između molekula rastvarača DMSO i liganda MK3) O2---H---N2.

Tabela 13. Vrijednosti uglova veza

Atom	Atom	Atom	Ugao/°
C7	N1	N2	119.9(3)
C007	N2	N1	119.4(3)
C2	C1	C7	122.2(3)
C6	C1	C2	116.4(4)
C6	C1	C7	121.4(3)
O1	C2	C1	123.0(4)
O1	C2	C3	116.6(4)
C3	C2	C1	120.5(4)
C4	C3	C2	121.5(4)
C3	C4	C5	119.7(4)
C6	C5	C4	118.9(4)
C5	C6	C1	123.0(4)
N2	C007	S1	124.2(2)
N2 ¹	C007	S1	124.2(2)
N2	C008	N2 ¹	111.7(4)
N1	C7	C1	115.9(3)
N1	C7	C8	123.6(3)
C1	C7	C8	120.5(3)
O2	S2	C9	102.4(8)
O2	S2	C9X ¹	97.9(7)
C9	S2	C9X1	88.3(6)
S21	C9	S2	41.03(3)
¹ 1-x,+y,3/2-z			

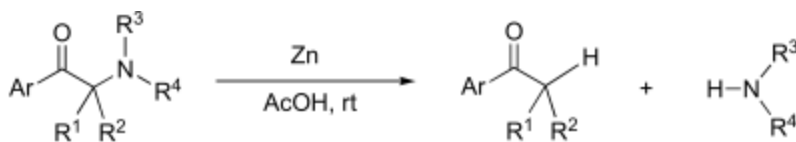


Slika 99. Vodonične veze u molekulu

Na osnovu torzionih uglova, čije su vrijednosti date u prilogu 1, $\tau(\text{C6-C1-C7-N1})$, $\tau(\text{C6-C1-C7-C8})$, $\tau(\text{C2-C1-C7-N2})$ kao i $\tau(\text{C2-C1-C7-C8})$ vidi se da dolazi do uvijanja C1-C7 veze i to je razlog malog odstupanja od planarnosti.

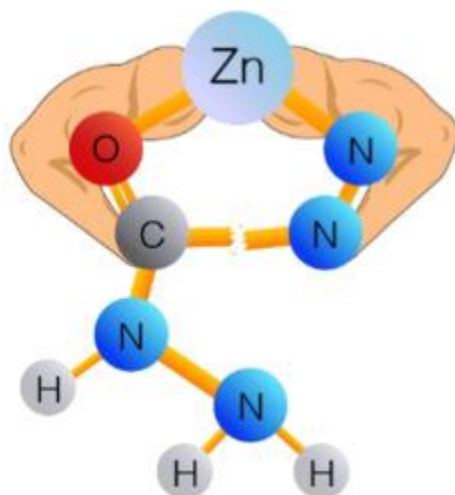
S obzirom na to da je cilj ove sinteze bio formiranje kompleksnog jedinjenja sa cinkom kao centralnim metalnim atomom, neophodno je objasniti razlog dobijanja jedinjenja čija je struktura riješena.

U literaturi [145] je poznata reakcija α -alkilamino aril ketona sa cink-acetatom u kojoj dolazi do cijepanja C-N veze. Takođe je poznato da je reakcija cijepanja C-N veze kod α -aminoalkil aril ketona znatno sporija. Jedan primjer te reakcije je prikazan ispod na slici 100, dakle cink je u ovoj reakciji bio katalizator cijepanja C-N veze.



Slika 100. Cijepanje C-N veze kod α -aminoalkil aril ketona

Takođe, izvođenjem određenih simulacija u radu Weijing Zhang-a sa saradnicima [146], dokazano je da katjon cinka katalizuje cijepanje karbonil-hidrazinske C-N jednostruke veze, istražujući procese fleš pirolize karbohidrazida. Na osnovu predloženog mehanizma može se zaključiti da pored ostalih procesa sa radikalima kiseonika koji vrše dehidrogenizaciju karbohidrazida, da i koordinacija sa cinkom olakšava cijepanje C-N veze u karbohidrazidu i shematski je to prikazano na slici 101.



Slika 101. Cijepanje C-N veze potpomognuto koordinacijom cinka

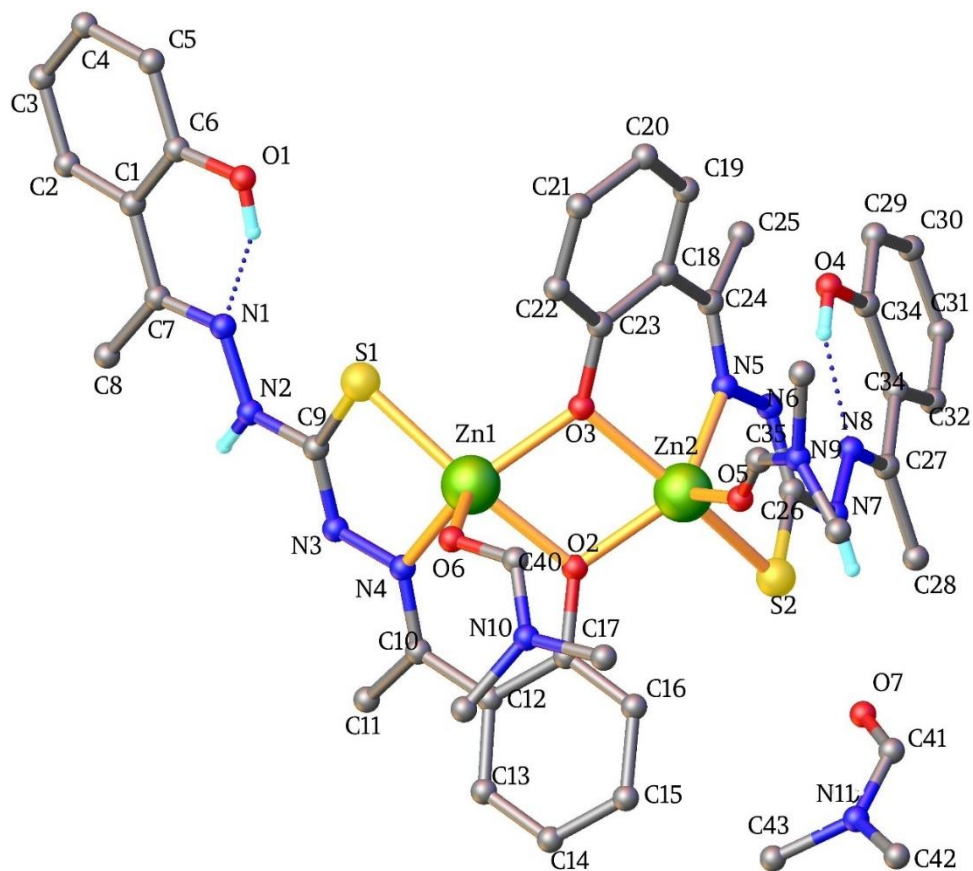
U doktorskoj disertaciji Al-Riyahee [71] je takođe primijećeno da prilikom sinteze kompleksnih jedinjenja cinka dolazi do hidrolize amida, odnosno dođe do pucanja veze i odvajanja jedne acil grupe na sobnoj, odnosno dvije na povišenoj temperaturi i kod reakcija koje se izvode pod reflusom. Da bi se ovo objasnilo polazi se od činjenice da je Zn^{2+} jon jaka Luisova kiselina koja je u ovom slučaju katalizator kisele hidrolize amida.

5.3.3 Kristalna i molekulska struktura [Zn(L)DMF]₂·DMF kompleksa, L=C₁₈H₂₀N₄OS

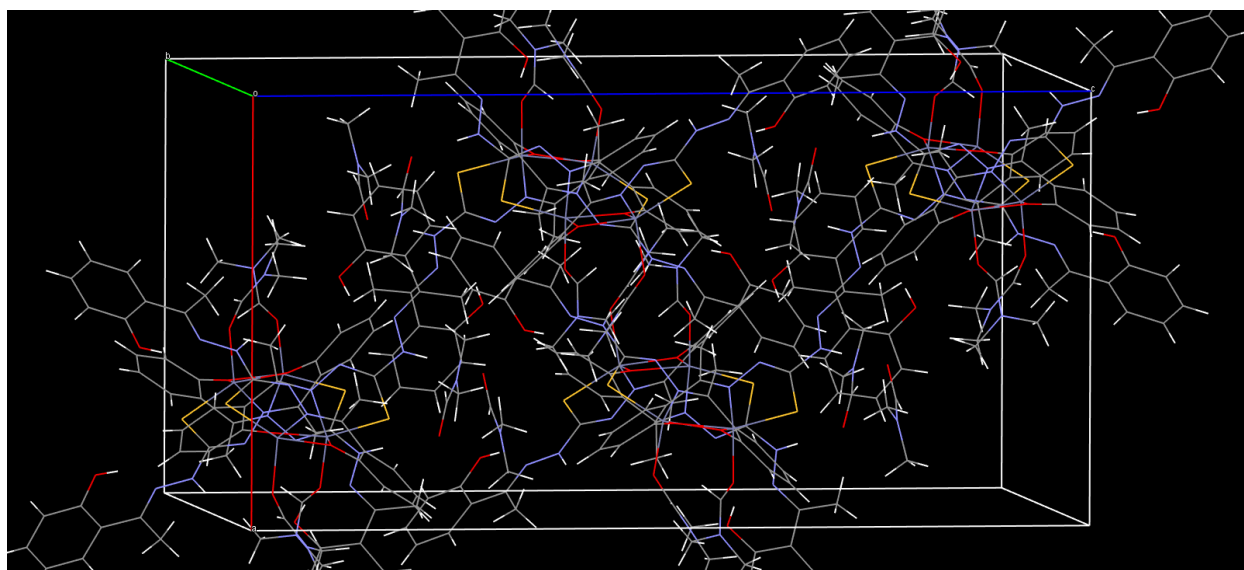
U reakciji liganda N'-[(1E)-1-(2-hidroksifenil)etiliden]hidrazinkarbotiohidrazida sa cink-acetatom dihidratom došlo je do formiranja monokristala, u tabeli 14 dati su kristalografski podaci i parametri utajnjavanja dobijene strukture.

Tabela 14. Kristalografski podaci i neki parametri utajnjavanja strukture

Empirijska formula	C ₄₃ H ₅₃ N ₁₁ O ₇ S ₂ Zn ₂
Molarna masa	1030.82
Temperatura/K	180(1)
Kristalni sistem	Ortorombični
Kristalografska grupa	Pbca
a/Å	15.2562(4)
b/Å	20.5310(6)
c/Å	29.7848(6)
α/°	90
β/°	90
γ/°	90
Volume/Å ³	9329.3(4)
Z	8
ρ _{calc} /g/cm ³	1.468
μ/mm ⁻¹	1.179
F(000)	4288.0
Crystal size/mm ³	0.29 × 0.15 × 0.05
Radiation	Mo Kα (λ = 0.71073)
2θ opseg/°	3.596 to 50.054
Index ranges	-16 ≤ h ≤ 18, -24 ≤ k ≤ 18, -35 ≤ l ≤ 32
Ukupan broj refleksija	35564
Slobodne refleksije	8241 [R _{int} = 0.0663, R _{sigma} = 0.0741]
Data/restraints/parameters	8241/12/599
Goodness-of-fit on F ²	1.033
Final R indexes [I >= 2σ (I)]	R ₁ = 0.0517, wR ₂ = 0.0876
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.0860, wR ₂ = 0.1014
Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³	0.94/-0.66



Slika 102. Struktura dobijenog binuklearnog Zn kompleksa



Slika 103. Pakovanje kompleksa duž ose b

Kao što se može vidjeti sa slike 102 gdje je prikazana struktura dobijenog kompleksa, oba atoma cinka se nalaze u OOONS pentakoordinaciji koja se realizuje kod oba cinka preko atoma kiseonika iz N,N-dimetilformamida aksijalno, kiseonika iz deprotonovane fenolne grupe *o*-hidroksiacetofenona a treći kiseonik, takođe iz deprotonovane fenolne grupe, mostovno egzobidentatno povezuje dva atoma cinka. Oba atoma cinka su koordinovana za sumpor iz tiokarbohidrazona i iminski azot. Na osnovu ovoga zaključujemo da je tiokarbohidrazon tridentantni. Kompleks ima kvadratno-piramidalnu geometriju.

Kompleks cinka formule $[Zn(L)DMF]_2 \cdot DMF$ kristališe u ortorombičnom kristalnom sistemu, prostornoj grupi *Pbca* sa dimenzijama ćelija datim u tabeli 14. Pakovanje dobijenog kompleksa duž *b* ose prikazano je na slici 103.

Takođe se na slici 102 vide prisutne intramolekulske vodonične veze O1---H---N1 i O4---H---N8.

Tabela 15. Dužine veza

Atom	Atom	Dužina/Å	Atom	Atom	Dužina/Å
Zn1	S1	2.3344(11)	C1	C2	1.401(5)
Zn1	O2	2.080(2)	C1	C6	1.417(5)
Zn1	O3	1.988(3)	C1	C7	1.470(5)
Zn1	O6	2.025(4)	C2	C3	1.379(6)
Zn1	N4	2.080(3)	C3	C4	1.378(6)
Zn2	S2	2.3278(11)	C4	C5	1.387(6)
Zn2	O2	2.039(3)	C5	C6	1.378(5)
Zn2	O3	2.046(2)	C7	C8	1.501(5)
Zn2	O5	2.028(3)	C10	C11	1.494(5)
Zn2	N5	2.096(3)	C10	C12	1.482(5)

Tabela 16. Uglovi veza

Atom	Atom	Atom	Ugao/°
O2	Zn1	S1	159.47(9)
O2	Zn1	N4	84.00(11)
O3	Zn1	S1	100.85(8)
O3	Zn1	O2	75.03(10)
O3	Zn1	O6	108.08(14)
O3	Zn1	N4	133.95(12)
O6	Zn1	S1	104.51(12)
O6	Zn1	O2	95.81(14)
O6	Zn1	N4	114.56(15)
N4	Zn1	S1	84.94(8)
O2	Zn2	S2	102.25(8)
O2	Zn2	O3	74.70(10)
O2	Zn2	N5	141.19(12)
O3	Zn2	S2	156.05(8)
O3	Zn2	N5	83.37(11)
O5	Zn2	S2	110.96(8)
O5	Zn2	O2	107.28(12)
O5	Zn2	O3	92.35(11)
O5	Zn2	N5	105.21(13)
N5	Zn2	S2	85.16(9)

Na osnovu vrijednosti dužina i uglova veze koji su prikazani u tabelama 15 i 16 može se zaključiti da je u pitanju iskrivljena kvadratno-piramidalna strukutra oko cinka kao centralnog metalnog jona.

Torzioni uglovi za dati kompleks dati su u prilogu 3.

5.4 DPPH test

Za prikazivanje rezultata ovim testom se koristi IC_{50} vrijednost. IC_{50} vrijednost predstavlja koncentraciju uzorka koja će dovesti do neutralizacije 50% DPPH radikala, a koja se dobija iz zavisnosti IC_{50} i koncentracije uzorka [147].

Tabela 17. Vrijednosti IC₅₀ za odabrana jedinjenja

Jedinjenja	DPPH IC ₅₀ (mM)
Simetrična Schiff-ova baza iz benzaldehida	0,707
Simetrična Schiff-ova baza iz <i>o</i> -hidroksiacetofenona	0,291
Simetrična Schiff-ova baza iz <i>m</i> -hidroksiacetofenona	0,575
Simetrična Schiff-ova baza iz 3,4-dihidroksiacetofena	0,248
Vitamin C	0,427

Kao standard se koristio rastvor vitamina C koji je poznat kao dobar antioksidans. Iz tabele 17 se vidi da nižu vrijednost, a ujedno i snažnije antioksidativno dejstvo posjeduju Schiff-ove baze sa 3,4-dihidroksiacetofenom i *o*-hidroksiacetofenom. Schiff-ova baza iz 3-hidroksiacetofenona i rastvor vitamina C imaju sličnu vrijednost, dok je najveća vrijednost IC₅₀ kod Schiff-ove baze sa benzaldehydom.

Ovi rezultati su donekle i očekivani jer su još od ranije poznati prirodni polifenoli i derivati fenola kao konzervansi koji se dodaju hrani i sprječavaju kvarenje. Tako i Schiff-ove baze sa hidroksilnom grupom direktno vezanom za aromatični prsten, imaju značajne antioksidativne sposobnosti, što se vidi i u opisanom primjeru. Bitno je napomenuti da na određivanje antioksidativne aktivnosti ovih jedinjenja veliki uticaj ima i izbor rastvarača. Konkretno, rastvarači sa visokim vrijednostima dielektrične konstante pospješuju jonizaciju fenola tako što apstrakuju proton formirajući fenoksidni jon (ArO⁻). Fenoksidni jon je jako dobar elektrondonor, mnogo bolji nego sam fenol i samim tim može vrlo brzo doći do transfera elektrona do DPPH radikala. Na antioksidativno svojstvo utiče i formiranje vodonične veze, pa je to i jedan od razloga što se kao rastvarač često koristi metanol, jer su intermolekulske vodonične veze između molekula metanola mnogo jače od vodoničnih veza između fenolnog dijela jedinjenja i metanola, tako da izostanak vodonične veze fenol-rastvarač pojačava apstrakciju vodonika od strane DPPH radikala kao što je prikazano u SPLET¹² mehanizmu o kom će biti riječi u daljem tekstu. Među polarnim aprotičnim rastvaračima sva jedinjenja posjeduju veću aktivnost u acetonitrilu u poređenju sa acetonom i etil-

¹² SPLET-Sequential proton loss-electron transfer

acetatom. Razlog za to je slabija elektronegativnost atoma azota. Intermolekulska H--O--vodonična veza između fenolnog dijela proučavanih jedinjenja sa acetonom i etil-acetatom je jača od C--N--H vodonične veze sa rastvaračem acetonitrilom, što rezultuje lakšim otpuštanjem protona [148-152].

Pored navedenog i formiranje intramolekulske vodonične veze između fenolnog vodonika i iminskog azota dodatno stabilizuje fenol pa samim tim otežava otpuštanje protona što posljedično smanjuje antioksidativnu aktivnost [163, 164].

Kapacitet uklanjanja slobodnih radikala (poli)fenola se generalno pripisuje relativno slaboj vezi atoma vodonika sa kiseonikom u hidroksilnoj grupi vezanoj direktno za aromatični prsten (Ar)[155-158]; međutim, u nekim drugim antioksidansima, NH- i SH- grupe mogu lako da otpuste vodonik [159-165]. Antioksidansi (ArX–H) mogu da uklone slobodne radikale (R•) prenosom H-atoma kroz jedan od sljedećih mehanizama:

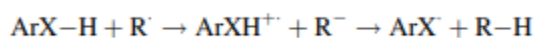
1. Transfer atoma vodonika (HAT)¹³ i prenos elektrona spregnutog protona (PCET)¹⁴



Ovo je direktni HAT, koji je zavisian od disocijacije veze (BDE) X–H; bitno je naglasiti da što je niža vrijednost BDE, to je važnija uloga odgovarajuće X-H grupe u antioksidativnoj aktivnosti.

PCET se razlikuje od čistog HAT-a jer uključuje nekoliko molekularnih orbitala u kompleksu prije reakcije H-vezivanja. Prenos protona je povezan sa prenosom elektrona koji se dešava sa slobodnog elektronskog para antioksidansa na pojedinačno popunjenu molekulsku orbitalu (SOMO)¹⁵ slobodnog radikala [165-168].

2. Transfer elektrona–Transfer protona (ET–PT)¹⁶ ili Sekvencijalni ET–PT (SET–PT)



¹³ HAT-hydrogen atom transfer

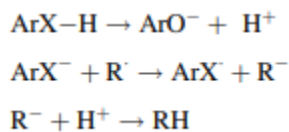
¹⁴ PCET-proton-coupled electron transfer

¹⁵ SOMO-singly occupied molecular orbital

¹⁶ ET-PT- electron transfer-proton transfer

Prvi korak u ovoj reakciji vodi do formiranja radikalskog katjona, koji vrlo lako podliježe heterolitičkom cijepanju X-H veze koja dalje vodi do formiranja identičnog produkta kao kod PCET. Prvi korak je uglavnom uslovljen jonizacionim potencijalom (IP¹⁷) antioksidansa.

3. Sekvencijalni gubitak protona i transfer elektrona (SPLET)¹⁸



U ovom mehanizmu, proton se gubi prije prenosa elektrona sa anjona na slobodni radikal. SPLET je jako favorizovan u baznoj sredini, što potpomaže deprotonovanje u prvom koraku [169, 170].

Naše četiri disupstituisane Schiff-ove baze su prikazane na slikama 104-107. Sa slika 104, 105 i 106 se vidi da posjeduju fenol u svojoj strukturi, što se može zaključiti i na osnovu vrijednosti IC₅₀.

Schiff-ova baza sa dvije hidroksilne grupe ima najbolju antioksidativnu vrijednost što je bilo i za očekivati. U literaturi su poznata jedinjenja sa kateholom kao jako dobra antioksidativna sredstva [155, 158, 159, 171]. Bitno je naglasiti da niska vrijednost BDE (koja je određena u velikom broju radova) [172] za kateholni dio molekula i koja je jedan od glavnih razloga za nisku vrijednost IC₅₀, potiče od stabilizacije odgovarajućeg ArO[·] spin delokalizacijom i intramolekulskom H-vezom. U brojnim radovima je rađeno i poređenje antioksidativnih vrijednosti jedinjenja u zavisnosti od položaja OH- grupe, kod nas je evidentna razlika između Schiff-ove baze sa OH- grupom u orto- položaju i baze sa OH- grupom u meta -položaju, iako bi se na osnovu vrijednosti BDE analognih jedinjenja moglo zaključiti da će manju vrijednost IC₅₀ imati baza sa hidroksilnom grupom u meta položaju [172].

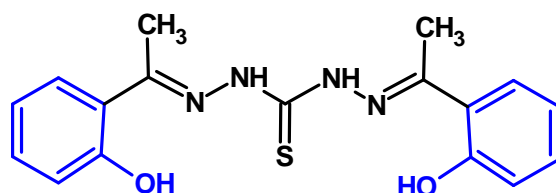
Poznato je da i vrijednosti logP¹⁹ ima bitnu ulogu u klasifikaciji jedinjenja kao biološki aktivnih ili neaktivnih, jer zaista, Schiff-ove baze koje sadrže više hidroksilnih grupa su bolje rastvorljive u vodi i hidrofilne su. Na primjer, Schiff-ove baze sa jednom OH- grupom imaju

¹⁷ IP-ionisation potential

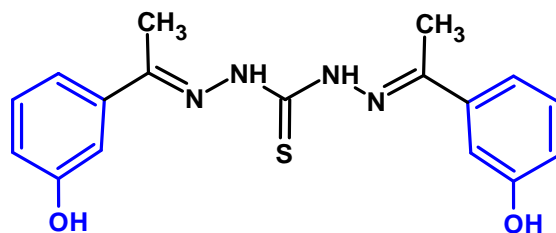
¹⁹ LogP-logaritam koeficijenta raspodjele P; predstavlja mjeru hidrofobnosti/hidrofilnosti jedinjenja

vrijednost $\log P = 2,87$, manje su aktivne od Šifovih baza sa dvije OH -grupe ($\log P = 2,58$), koje su dalje manje aktivne od Šifovih sa tri OH grupe ($\log P = 2,3$) [173, 174].

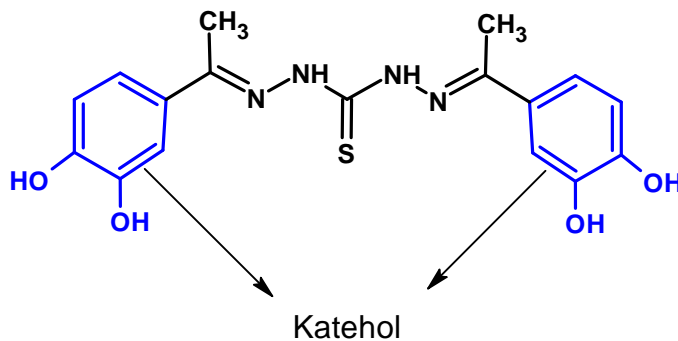
Kod Schiff-ove baze MK1 antioksidativna sposobnost zavisi od N-H veze, s obzirom na to da nema fenol u svojoj strukturi. Poznato je da je vrijednost BDE za N-H veća nego za ArO-H stoga je to jedan od razloga za veću vrijednost IC_{50} [172].



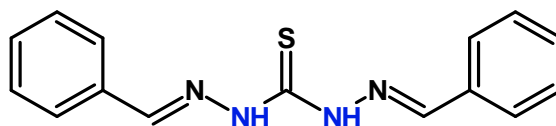
Slika 104. Schiff-ova baza sa *o*-hidroksiacetofenomom



Slika 105. Schiff-ova baza sa *m*-hidroksiacetofenomom



Slika 106. Schiff-ova baza sa 3,4-dihidroksiacetofenomom



Slika 107. Schiff-ova baza sa benzaldehidom

Na osnovu svega navedenog jasno se može zaključiti da postoji veliki broj faktora koji utiču na antioksidativna svojstva jedinjenja, počev od strukture, vrste rastvarača ali i od termodinamičkih parametara kao što su vrijednosti entalpije disocijacije veza, entalpije disocijacije protona, afiniteta prema protonu, entalpija prenosa elektrona, jonizacioni potencijal ...

6 Zaključak

U ovom radu su sintetisane četiri Schiff – ove baze. Sve četiri su dobijene na isti način, pri čemu su karbonil i tiokarbohidrazid dodavani u odnosu 1:1 i 2:1, tako da smo sintetisali dvije monosupstuisane i dvije disupstuisane Schiff-ove baze. Rastvarači koji daju najveću čistoću i prinos proizvoda su protični rastvarači i tokom naše sinteze su korišteni etanol i voda. Sredina je neophodno da bude kisela da bi se dobila optimalna vrijednost *pH* od nekih 4-5, što se vrši dodatkom nekoliko kapi koncentrovane hloridne kiseline. Nakon zagrijavanja, hlađenja, kristalizacije i izolovanja, snimljeni su infracrveni spektri krajnjih proizvoda. Takođe, snimljeni su spektri i polaznih supstanci, u cilju upoređivanja i praćenja uspješnosti reakcije. Dobijeni spektri pokazuju da je došlo do reakcije. Vidljive su promjene na spektrima polaznih i dobijenih jedinjenja. Trake koje su karakteristične za aldehidnu i keto-grupe nestaju, a evidentna je pojava nove trake koja odgovara vibracijama $-C=N$ grupe.

U prvom slučaju reagensi su nam bili benzaldehid i tiokarbohidrazid (molski odnos 1:1), kao proizvod smo dobili N'-[(E)-fenilmetiliden]hidrazinkarbotiohidrazid u prinosu od 65,47%.

Druga sinteza je bila sa istim reagensima pri čemu smo promijenili molski odnos benzaldehid:tiokarbohidrazid=2:1 i dobili disupstuisani proizvod N',2-di((E)benziliden)hidrazin-1-tiokarbohidrazid, u prinosu od 64,5%. Ovo jedinjenje je uspješno prekrystalisano iz etanola i acetona i dobijeni monokristali su poslani na rendgeno strukturnu analizu i njegova strukutra je u potpunosti riješena.

Drugi karbonilni reagens je *o*-hidroksiacetofenon. Zbog vodonične veze koja se javila između karbonilnog kiseonika i hidroksilne grupe došlo je do odstupanja na IR spektru od standardnih i očekivanih vrijednosti frekvencija određenih grupa. Sintetisane su di- i monosupstuisane Schiff-ova baza, (2E)-N'-[(1E)-1-(2-hidroksifenil) etiliden]-2-[1-(2-hidroksifenil) etiliden] hidrazin-1-tiokarbohidrazid (u prinosu 67,4%) i N'-[(1E)-1-(2-hidroksifenil)etiliden]hidrazinkarbotiohidrazid (u prinosu od 51,21%).

Na ovaj način, pokazali smo da se tok i uspjeh sinteze Schiff-ovih baza može veoma efikasno pratiti infracrvenom spektroskopijom, koja je brza i nedestruktivna metoda, i koja ne zahtijeva posebnu pripremu uzoraka.

Jedinjenja koja smo sintetisali su poslužila za sintezu kompleksnih jedinjenja. Kompleksi se dobijaju miješanjem toplih rastvora Schiff-ove baze kao liganda i rastvora metalne soli, pri čemu je odnos metalna so: ligand= 1:2. Odrađene su sinteze sa acetatima nikla, kobalta i cinka i bakar-nitratom. U većini slučajeva su dobijeni homogeni proizvodi ali u vidu praha čija je karakterizacija u toku, izuzev u reakciji N'-[(1E)-1-(2-hidroksifenil)etiliden]hidrazinkarbotiohidrazida sa cink-acetatom u DMF-u kao rastvaraču, gdje su se formirali narandžasti monokristali binuklearnog kompleksa čija je struktura potvrđena pomoću RSA.

Dobijeni su i monokristali u reakciji (2E)-N'-[(1E)-1-(2-hidroksifenil) etiliden]-2-[1-(2-hidroksifenil) etiliden] hidrazin-1-tiokarbohidrazida (MK3) sa cink-acetatom u DMSO-u kao rastvaraču. Međutim, nije došlo do formiranja kompleksa, već do kristalizacije liganda i u jediničnoj ćeliji imamo molekul rastvarača i dio liganda povezanih vodoničnim vezama.

S obzirom na to da su Schiff-ove baze poznate po svojim biološkim aktivnostima, odradili smo antioksidativna određivanja DPPH metodom za dvije disupstituisane Schiff-ove baze iz našeg rada, ali i dvije disupstituisane Schiff-ove baze sa 3,4-dihidroksiacetofenomom i 3-hidroksiacetofenomom. Kao standard za određivanje koristio se rastvor vitamin C. Schiff-ova baza sa *o*-hidroksiacetofenomom kao i ona sa 3,4-dihidroksiacetofenomom pokazale su jako dobra antioksidativna svojstva, jer je vrijednost IC₅₀ znatno manja od vrijednosti vitamina C koji je poznat kao dobar antioksidans. Nešto manju vrijednost posjeduje Schiff-ova baza sa hidroksilnom grupom u meta položaju, iako u literaturi postoji podatak da je vrijednost BDE manja u odnosu na jedinjenje sa hidroksilnom grupom u orto položaju, što nam govori da i sam položaj hidroksilne grupe, odnosno struktura, upotrijebljeni rastvarači ali i termodinamički parametri poput energije disocijacije veze, jonizacionog potencijala, afiniteta prema protonu i slično, značajno utiču na antioksidativnu sposobnost nekog jedinjenja.

7 Literatura

- [1] L.G. Wade, (2013). Organic chemistry, Pearson; p. 18-16; p.12-1 – 12-10
- [2]Božić M, Schiffove baze – istraživanje kompleksa s ionima prijelaznih metala 3d skupine [diplomski rad], Rijeka, Sveučilište u Rijeci 2019.
- [3] Reakcija kondenzacije. Wikipedia https://sr.wikipedia.org/wiki/Reakcija_kondenzacije
- [4] Klein, D. R. (2012). *Organic chemistry as a second language: Second semester topics* (3rd ed.). Wiley
- [5] Clayden J, Greeves N, Warren S, (2001) Organic chemistry, 2nd edition, Oxford
- [6] Organic Chemistry, Seventh Edition William H. Brown, Brent L. Iverson, Eric V. Anslyn, Christopher S. Foote
- [7] Mirković M, Sinteza novih alifatičnih diiminodioksima i diamino – dioksima i njihovih helatnih kompleksa sa prelaznim i radioaktivnim metalima: potencijalna primena u medicine [doktorska disertacija], Beograd, Univerzitet u Beogradu, 2014.
- [8] Brkić D, Sinteza, struktura i svojstva Šifovih baza izatina [doktorska disertacija], Beograd,Univerzitet u Beogradu 2018
- [9] M. Belicchi-Ferrari, F. Bisceglie, C. Casoli, S. Durot, I. Morgenstern-Badarau, G. Pelosi, E. Pilotti, S. Pinelli, P. Tarasconi, J. Med. Chem. 48 (2005) 1671.
- [10] L.-X. Chenga, J.-J. Tanga, H. Luob, X.-L. Jina, F. Daia, J. Yanga, Y.-P. Qiana, X.-Z. Lia, B. Zhoua, Bioorg. Med. Chem. Lett. 20 (2010) 2417
- [11] Barluenga J., Aznar F., Valdes C. N-trialkylsilylimines as coupling partners for Pd-catalyzed C-N bond-forming reactions: One-step synthesis of imines and azadienes from aryl and alkenyl bromides. Angew. Chem. Int. Ed. 2004;43:343–345.
- [12] Kobayashi S., Mori Y., Fossey J.S., Salter M.M. Catalytic enantioselective formation of C–C bonds by addition to imines and hydrazones: A ten-year update. Chem. Rev. 2011;111:2626–2704.
- [13] Guizzetti S., Benaglia M. Trichlorosilane-mediated stereoselective reduction of C=N bonds. Eur. J. Org. Chem. 2010;29:5529–5541

- [14] Noble A, Anderson JC. Nitro-Mannich reaction. *Chem Rev.* 2013 May 8;113(5):2887-939.
- [15] Verkade J.M.M., Hemert L.J.C.V., Quaedflieg P.J.L.M., Rutjes F.P.J.T. Organocatalysed asymmetric Mannich reactions. *Chem. Soc. Rev.* 2008;37:29–41.
- [16] Masson G., Lalli C., Benohoud M., Dagousset G. Catalytic enantioselective [4 + 2]—cycloaddition: A strategy to access aza-hexacycles. *Chem. Soc. Rev.* 2013;42:902–923.
- [17] Ali F.E., Bondinell W.E., Dandridge P.A., Frazee J.S., Garvey E., Girard G.R., Kaiser C., Ku T.W., Lafferty J.J., Moonsammy G.I., et al. Orally active and potent inhibitors of γ -aminobutyric acid uptake. *J. Med. Chem.* 1985;28:653–660.
- [18] Smith C.D., Gavriluk J.I., Lough A.J., Batey R.A. Lewis acid catalyzed three-component Hetero-Diels-Alder (Povarov) reaction of N-arylimines with strained norbornene-derived dienophiles. *J. Org. Chem.* 2010;75:702–715.
- [19] Ueno S., Ohtsubo M., Kuwano R. [4 + 2] cycloaddition of o-xylylenes with imines using palladium catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* 2009;131:12904–12905.
- [20] Kouznetsov V.V. Recent synthetic developments in a powerful imino Diels-Alder reaction (Povarov reaction): Application to the synthesis of N-polyheterocycles and related alkaloids. *Tetrahedron.* 2009;65:2721–2750.
- [21] Jørgensen K.A. Catalytic asymmetric Hetero-Diels-Alder reactions of carbonyl compounds and imines. *Angew. Chem. In. Ed. Engl.* 2000;39:3558–3588.
- [22] Boger D.L., Weinreb S.M. *Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*. Volume 47 Academic Press; New York, NY, USA: 1987.
- [23] Yoon T.P., Jacobsen E.N. Privileged chiral catalysts. *Science.* 2003;299:1691–1693. doi: 10.1126/science.1083622.
- [24] Cozzi P.G. Metal-Salen Schiff base complexes in catalysis: Practical aspects. *Chem. Soc. Rev.* 2004;33:410–421.
- [25] Katsuki T. Unique asymmetric catalysis of cis-beta metal complexes of salen and its related Schiff-base ligands. *Chem. Soc. Rev.*

- [26] Matsunaga S., Shibasaki M. Multimetallic schiff base complexes as cooperative asymmetric catalysts. *Synthesis*. 2013;45:421–437.
- [27] Whiteoak C.J., Salassa G., Kleij A.W. Recent advances with pi-conjugated salen systems. *Chem. Soc. Rev.* 2012;41:622–631.
- [28] Haak R.M., Wezenberg S.J., Kleij A.W. Cooperative multimetallic catalysis using metallosalens. *Chem. Commun.* 2010;46:2713–2723.
- [29] Jacobsen E.N. Asymmetric catalysis of epoxide ring-opening reactions. *Acc. Chem. Res.* 2000;33:421–431.
- [30] Tidwell T.T. Hugo (ugo) schiff, schiff bases, and a century of b-lactam synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008;47:1016–1020.
- [31] Allen A.D., Tidwell T.T. New directions in ketene chemistry: The land of opportunity. *Eur. J. Org. Chem.* 2012;2012:1081–1096.
- [32] D'hooghe M., van Brabandt W., Dekeukeleire S., Dejaegher Y., de Kimpe N. Highly stereoselective synthesis of beta-lactams utilizing alpha-chloroimines as new and powerful chiral inductors. *Chem. Eur. J.* 2008;14:6336–6340.
- [33] David O., Meester W.J.N., Bieraugel H., Schoemaker H.E., Hiemstra H., van Maarseveen J.H. Intramolecular staudinger ligation: A powerful ring-closure method to form medium-sized lactams. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003;42:4373–4375.
- [34] Palomo C., Aizpurua J.M., Ganboa I., Oiarbide M. Asymmetric synthesis of beta-lactams through the Staudinger reaction and their use as building blocks of natural and nonnatural products. *Curr. Med. Chem.* 2004;11:1837–1872.
- [35] Hameed A, Al-Rashida M, Uroos M, Abid Ali S, Khan KM. Schiff bases in medicinal chemistry: a patent review (2010-2015). *Expert Opin Ther Pat.* 2017 Jan;27(1):63-79
- [36] Kadhum Y. M, Synthesis, Identification and Study of Some New Schiff Bases as Inhibitors for Brass Corrosion and Bacterial Growth, *Journal of Basrah Researches* 2011, 37(2), 1817-2695

- [37] Padash, R., Rahimi-Nasrabadi, M., Shokuhi Rad, A. et al. A theoretical study of two novel Schiff bases as inhibitors of carbon steel corrosion in acidic medium. *Appl. Phys. A* 125, 78 (2019).
- [38] H. N. Kim, W. X. Ren, J. S. Kim, and J. Yoon, "Fluorescent and colorimetric sensors for detection of lead, cadmium, and mercury ions," *Chem. Soc. Rev.*, vol. 41, no. 8, pp. 3210–3244, Mar. 2012..
- [39] M. E. Moragues, R. Martínez-Manez, F. Sancenon, Chromogenic and fluorogenic chemosensors and reagents for anions. A comprehensive review of the year 2009, *Chem. Soc. Rev.* 2011, 40, 2593–2643
- [40] D. Homrarueng, T. Sirijindalert, L. Dubas, M. Sukwattanasinitt, A. Ajavakom, Selective fluorescent sensor for mercury ions in aqueous media using a 1,4-dihydropyridine derivative, *Tetrahedron* 69 (2013) 1617–1621.
- [41] H. Shoaiea, M. Roshdib, N. Khanlarzadeh, Simultaneous preconcentration of copper and mercury in water samples by cloud point extraction and their determination by inductively coupled plasma atomic emission spectrometry, *Spectrochim. Acta A*. 2014,98, 70–7
- [42] H. H. Harris, I. J. Pickering, G. N. George, *The Chemical Form of Mercury in Fish*, Science, 2003, 301, 1203
- [43] Nolan EM, Lippard SJ. Tools and tactics for the optical detection of mercuric ion. *Chem Rev.* 2008 Sep;108(9):3443-80.
- [44] Z. Ruan, Y. Shan, Y. Gong, C. Wang, F. Ye, Y. Qiu, Z. Li, Novel AIE-active ratiometric fluorescent probes for mercury(ii) based on the Hg²⁺-promoted deprotection of thioketal, and good mechanochromic properties, *J. Mater. Chem.* 2018, 6, 773–780
- [45] Z. Zhang, B. Zhang, X. Qian, Z. Li, Z. Xu, Y. Yang, Simultaneous Quantification of Hg²⁺ and MeHg⁺ in Aqueous Media with a Single Fluorescent Probe by Multiplexing in the Time Domain *Anal. Chem.* 2014, 86, 11919–11924
- [46] W. Jiang, W. Wang, A selective and sensitive "turn-on" fluorescent chemodosimeter for Hg²⁺ in aqueous media via Hg²⁺ promoted facile desulfurization-lactonization reaction, *Chem. Commun.* 2009, 3913–3915

- [47] Y. K. Yang, K. J. Yook, J. Tae, A Rhodamine-Based Fluorescent and Colorimetric Chemodosimeter for the Rapid Detection of Hg²⁺ Ions in Aqueous Media, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 16760–16761
- [48] J. S. Casas, M. S. Garcia-Tasende, J. Sordo, Main group metal complexes of semicarbazones and thiosemicarbazones. A structural review, *Coord.Chem. Rev.* 2000, 209, 197–261
- [49] Y. Fang, X. Li, J. Y. Li, G. Y. Wang, Y. Zhou, N. Z. Xu, C. Yao, Sens. Actuators Thiooxo-Rhodamine B hydrazone derivatives bearing bithiophene group as fluorescent chemosensors for detecting mercury (II) in aqueous media and living HeLa cells, *B Chem.* 2018, 255, 1182–1190.
- [50] N. Z. Xu, M. M. Liu, M. A. Ye, Y. W. Yao, Y. Zhou, G. Z. Wu, C. Yao, A Rhodamine-naphthalimide conjugated chemosensor for ratiometric detection Hg²⁺ in actual aqueous samples, *J. Lumin.* 2017, 188, 135–140
- [51] Q. Q. Rui, Y. Zhou, Y. Fang, C. Yao, Spirolactone and spirothiolactone rhodamine-pyrene probes for detection of Hg²⁺ with different sensing properties and its application in living cells, *Spectrochim. Acta A.* 2016 159, 209– 218
- [52] Y. Fang, Y. Zhou, J. Y. Li, Q. Q. Rui, C. Yao, Sens. Actuators, Naphthalimide–Rhodamine based chemosensors for colorimetric and fluorescent sensing Hg²⁺ through different signaling mechanisms in corresponding solvent systems, *B Chem.* 2015, 215, 350–359
- [53] K. H. Chu, Y. Zhou, Y. Fang, L. H. Wang, J. Y. Li, C. Yao, Rhodamine–pyrene conjugated chemosensors for ratiometric detection of Hg²⁺ ions: Different sensing behavior between a spirolactone and a spirothiolactone, *Dyes and Pigments*, 2013, 98, 339–346
- [54] Y. Zhou, X. Y. You, Y. Fang, J. Y. Li, K. Liu, C. Yao, A thiophen-thiooxorhodamine conjugate fluorescent probe for detecting mercury in aqueous media and living cells., *Org. biomole. Chem.* 2010, 8, 4819–4822.
- [55] Bonaccorsa C, Marzo T, La Mendola D; Biological Applications of Thiocarbohydrazones and Their Metal Complexes: A Perspective Review, 2019; <https://www.mdpi.com/1424-8247/13/1/4/htm>
- [56] Mohamed A. Metwally, Mohamed E. Khalifa, M. Koketsu, Thiocarbohydrazides: Synthesis and Reactions, *American Journal of Chemistry*, Vol. 2 No. 2, 2012, pp. 38-51.

- [57] A.A.A. Emara, S.M.E. Khalil and K.A.R. Salib, Di-, tri- and poly-nuclear transition metal complexes of 3,4-diacetyl-2,5-hexanedione. *J. Coord. Chem.* 36, 289 (1995).
- [58] H. Cheng, D. Chun-Ying, F. Chen-Jie, L. Yong-Jiang and M. Qing-Jin, Self-assembled macrocyclic tetranuclear molecular square $[\text{Ni}(\text{HL})]_{44+}$ and molecular rectangle $[\text{Cu}_2\text{Cl}_2\text{L}]_2$ {H₂L = bis[phenyl(2-pyridyl)methanone] thiocarbazone}, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1207 (2000)
- [59] Ljiljana Vojinović Ješić, Mirjana Radanović, Koordinaciona hemija aminogvanidina I njegovih šifovih baza, monografija, Univerzitet u Novom Sadu, Prirodno-matematički fakultet, Novi Sad, 2017
- [60] J. W. Buchler, Hemoglobin-an inspiration for research in coordination chemistry,,*Angew. Chem. In. Ed. Engl.*, 1978, 17, 407-423.
- [61] M. O. Senge, A. A. Ryan, K. A. Letchford, S. A. MacGowan and T. Mielke, Chlorophylls, Symmetry, Chirality, and Photosynthesis, *Symmetry.*, 2014, 6, 781–843.
- [62] L. Randaccio, S. Geremia, N. Demitri and J. Wuerges, Vitamin B12: Unique Metalorganic Compounds and the Most Complex Vitamins, *Molecules*, 2010, 15(5), 3228–3259.
- [63] K. E. Van Holde, K. I. Miller and H. Decker, Hemocyanins and invertebrate evolution, *J. Biol. Chem.*, 2001, 276 (19), 15563–15566.
- [64] G. B. Kauffman; *Coordination Chemistry ACS Symposium Series*; American Chemical Society: Washington, DC, 1994.
- [65] D. Venkataraman, Y. Du, S. R. Wilson, K. A. Hirsch, P. Zhang and J. S. Moore, A Coordination Geometry Table of the d-Block Elements and Their Ions, *J. Chem. Educ.*, 1997, 74(8), 915-918
- [66] Hossain, M., Begum, J., & Alam, M. (1993). Synthesis, characterization and biological activities of some nickel (II) complexes of tridentate NNS ligands formed by condensation of 2-acetyl-and 2-benzoylpyridines. *Transition Metal Chemistry*, 18, 497–500. Retrieved from <http://link.springer.com/article/10.1007/BF00136613>

- [67] West, D., & Huffman, D. (1989). Transition metal ion complexes of the Smethyldithiocarbamate prepared from 2-acetylpyridineN-oxide. *Transition Metal Chemistry*, 14, 195–199. Retrieved from <http://link.springer.com/article/10.1007/BF01043792>
- [68] Leovac M. V, *Struktura atoma i molekula* [interna skripta], Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu, Institut za hemiju, 2001
- [69] F.A. Cotton and G. Wilkinson, *Advanced Inorganic Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, 5th edn., 1988.
- [70] Crichton R.R , *Biological Inorganic Chemistry*, Elsevier, 1st edition, 2008.
- [71] Al-Riyahee, *An Exploration of the Synthesis, Coordination Chemistry and Properties of Novel Thiourea Ligands and their Complexes*, Doctoral thesis, School of Chemistry, Cardiff University, United Kingdom, August 2016.
- [72] Pearson G. R, *Hard and soft acids and bases, HSAB, part 1: Fundamental principles*, *Journal of Chemical Education* 45 (9), 1968, 581
- [73] N. B. Milić, *Neorganska kompleksna i klasterna jedinjenja*, Prirodno-matematički fakultet Kragujevac, 1998.
- [74] Mađari J, *Sinteza, struktura, fizičko - hemijska i biološka karakterizacija novih N – heterocikličnih liganada i njihovih kompleksa sa jonima prelaznih metala*, [doktorska disertacija], Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu, 2018
<http://nardus.mpn.gov.rs/handle/123456789/10007>
- [75] Stevanović N, *Polidentatne Šifove baze i njihovi Cu(II) kompleksi : Lipofilnost i biološka aktivnost*, [doktorska disertacij], Beograd, Univerzitet u Beogradu, 2018
<http://nardus.mpn.gov.rs/handle/123456789/16159>
- [76] Manzoor Ahmad Malik, Ovas Ahmad Dar, Parveez Gull, Mohmmad Younus Wani and Athar Adil Hashmi; *Heterocyclic Schiff base transition metal complexes in antimicrobial and anticancer chemotherapy*, 2017; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6071736/>
- [77] Gaur, Mrs Santwana. "Physico-chemical and biological properties of Mn (II), Co (II), Ni (II) and Cu (II) chelates of Schiff bases." *Asian Journal of chemistry* 15.1, 2003. 250.

- [78] Genin MJ, Biles C, Keiser BJ, Poppe SM, Swaney SM et al. Novel 1,5-diphenylpyrazole nonnucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors with enhanced activity versus the delavirdine-resistant P236L mutant: lead identification and SAR of 3-and 4-substituted derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry*, 43 (5), 2000, 1034-1040.
- [79] Carter, M. J., Rillema, D. P. and Basolo, F. *J.Am.Chem.Soc.*, 96 (1974) 392
- [80] Aburas M. N, Electrochemical behavior and antioxidant activity of tetradentate Schiff bases and their copper (II) complexes, Doctoral Dissertation, University of Belgrade, Faculty of Chemistry, 2014.
- [81] Ellison, T.L., Roberts, D.A., Ivankovits, J.C. and Norman, J.A.T. *US.Pat.App.* (1991) 8
- [82] Ganjali, M.R., Pourjavid, M.R., Rezapour, M., Poursaberi, T., Daftari, A. and Salavati-Niasari, M. *Electroanalysis* 16 (2004) 922
- [83] Gupta, V.K., Goyal, R.N., Jain, A.K. and Sharma, R.A. *Electrochim.Acta.* 54 (2009) 3218
- [84] Mirza, A.H., Hamid, M.H.S.A., Aripin, S., Karim, M.R., Arifuzzaman, M., Ali, M.A. and Bernhardt, P.V. *Synthesis, Spectroscopy and X-Ray Crystal Structures of Some Zinc(II) and Cadmium(II) Complexes of the 2-Pyridinecarboxaldehyde Schiff Bases of S-Methyl- and S-Benzylthiocarbazates.* *Polyhedron* 74, 2014, 16-23.
- [85] Sathisha, M.P., Shetti, U.N., Revankar, V.K. and Pai, K.S.R. *Synthesis and Antitumor Studies on Novel Co(II), Ni(II) and Cu(II) Metal Complexes of bis(3-acetylcoumarin)thiocarbohydrazone.* *European Journal of Medicinal Chemistry* 43, 2008, 2338-2346.
- [86] Belicchi Ferrari, M., Bisceglie, F., Pelosi, G., Tarasconi, P., Albertini, R. and Pinelli, S. *New Methyl Pyruvate Thiosemicarbazones and Their Copper and Zinc Complexes: Synthesis, Characterization, X-Ray Structures and Biological Activity.* *Journal of Inorganic Biochemistry* 87, 2001, 137-147.
- [87] Pathan, A. and Gudasi, K. *Transition Metal Complexes of Novel Ethyl Pyruvate Hydrazones as Potential Antitumor Agents: Synthesis and Physicochemical Properties, DNA Interactions and Antiproliferative Activity.* *Medicinal Chemistry Research* 22, 2013, 1504-1516.
- [88] Hamid, M.H.S., Said, A.N.A., Mirza, A.H., Karim, M.R., Arifuzzaman, M., Ali, M.A. and

Bernhardt, P.V. Synthesis, Structures and Spectroscopic Properties of Some Tin (IV) Complexes of the 2-Acetylpyrazine Schiff Bases of S-Methyl-and S-Benzylthiocarbazates. *Inorganica Chimica Acta* 453, 2016, 742-750

[89] Kumar, G. and Rajeev Johari, S.D. Synthesis and Spectral Characterization of Schiff Base Cr(III), Mn(III), and Fe(III) Novel Macrocyclic Complexes Derived from Thiocarbohydrazide and Dicarbonyl Compound. *E-Journal of Chemistry* 9, 2012, 2255-2260.

[90] Ameram, N. and Othman, U. Synthesis and Characterization of Co(II), Cu(II), Cd(II), Zn(II) and Ni(II) Complexes of Schiff Base Ligand Derived from S-Benzylthiocarbazate (Sbdtc) and Acetophenone with Their Biological Activity Studies. *IOSR Journal of Engineering* 3, 2013, 38-50

[91] Alsughayer, A., Elassar, A., Mustafa, S. and Sagheer, F. Synthesis, Structure Analysis and Antibacterial Activity of New Potent Sulfonamide Derivatives. *Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology* 2, 2011, 143-148.

[92] Ahmed, M.F.A. and Mahammadyunus, V. Microwave Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Copper (II), Cobalt (II), Nickel (II) and Chromium (III) Complexes with Schiff Base 2, 6-Pyridinedicarboxaldehyde-thiosemicarbazone. *Oriental Journal of Chemistry* 30, 2014, 111-117.

[93] Ali, O.A., El-Medani, S.M., Ahmed, D.A. and Nassar, D.A. Synthesis, Characterization, Fluorescence and Catalytic Activity of Some New Complexes of Unsymmetrical Schiff Base of 2-Pyridinecarboxaldehyde with 2, 6-Diaminopyridine. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 144, 2015, 99-106

[94] Daniel, L. S. The Synthesis and characterization of copper (II) complexes containing thiosemicarbazone and semicarbazone ligands derived from Ferrocene and pyridyl fragments, master thesis, The University of Namibia, 2009

[95] Kumar, S., & Kumar, N. Synthesis, Characterization and Antimicrobial Studies on Some Transition Metal Complexes of Thiosemicarbazone. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences* 4(1), 2013, 305–311.

[96] Kumar, S., Dhar, D. N., & Saxena, P. N. Applications of metal complexes of Schiff bases- A review, *Journal of Scientific & Industrial Research* 68, 2009, 181–187.

[97] Pelosi, G. Thiosemicarbazone metal complexes: from structure to activity. *Open*

Crystallography Journal 3, 2010, 16–28.

[98] Storr, T., Thompson, K. H., & Orvig, C. Design of targeting ligands in medicinal inorganic chemistry. *Chemical Society Reviews* 35 (6), 2006, 534–544.

[99] Beshir, A. B., Guchhait, S. K., Gascón, J. a., & Fenteany, G. Synthesis and structure-activity relationships of metal–ligand complexes that potentially inhibit cell migration. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 18(2), 2008, 498–504

[100] Chen, C. L., Zhu, X. F., Li, M. X., Guo, H. M., & Niu, J. Y. (2011). Antitumor activity of manganese(II) and cobalt(III) complexes of 2-acetylpyridine schiff bases derived from S-methyldithiocarbamate: Synthesis, characterization, and crystal structure of the manganese(II) complex of 2-acetylpyridine S-methyldithiocarbamate. *Russian Journal of Coordination Chemistry* 37(6), 2011, 435–438.

[101] Parul, N., Subhangkar, N., & Arun, M. Antimicrobial activity of different thiosemicarbazone compounds against microbial pathogens. *International Research Journal of Pharmacy* 3(5), 2012, 350–363.

[102] La Mendola, D.; Giacomelli, C.; Rizzarelli, E. Intracellular Bioinorganic Chemistry and Cross Talk Among Different-Omics. *Curr. Top. Med. Chem.* 2016, 16, 3103–3130.

[103] La Mendola, D. Nerve growth factor catches copper in neuronal innings. *Neural Regen. Res.* 2020, 15, 665–666.

[104] Palanimuthu, D.; Poon, R.; Sahni, S.; Anjum, R.; Hibbs, D.; Lin, H.-Y.; Bernhardt, P.V.; Kalinowski, D.S.; Richardson, D.R. A novel class of thiosemicarbazones show multi-functional activity for the treatment of Alzheimer's disease. *Eur. J. Med. Chem.* 2017, 139, 612–632.

[105] Blumenkopf, T.A.; Harrington, J.A.; Koble, C.S.; Bankston, D.D.; Morrison, R.W.; Bigham, E.C.; Styles, V.L.; Spector, T. 2-Acetylpyridine thiocarbonohydrazones. Potent inactivators of herpes simplex virus ribonucleotide reductase. *J. Med. Chem.* 1992, 35, 2306–2314.

[106] Marzo, T.; Navas, F.; Cirri, D.; Merlino, A.; Ferraro, G.; Messori, L.; Quiroga, A.G. Reactions of a tetranuclear Pt-thiosemicarbazone complex with model proteins. *J. Inorg. Biochem.* 2018, 181, 11–17.

- [107] Pahontu, E.; Julea, F.; Rosu, T.; Purcarea, V.; Chumakov, Y.; Petrenco, P.; Gulea, A. Antibacterial, antifungal and in vitro antileukaemia activity of metal complexes with thiosemicarbazones. *J. Cell. Mol. Med.* 2015, 19, 865–878.
- [108] Sathisha, M.P.; Revankar, V.K.; Pai, K.S.R. Synthesis, structure, electrochemistry, and spectral characterization of bis-isatin thiocarbohydrazone metal complexes and their antitumor activity against ehrlich ascites carcinoma in swiss albino mice. *Met.-Based Drugs* 2008
- [109] Abu-Hussen, A.A.A.; Emara, A.A.A. Metal complexes of some thiocarbohydrazone ligands: Synthesis and structure. *J. Coord. Chem.* 2004, 57, 973–987.
- [110] Halliwell, B.; Gutteridge, J.M.C. *Free Radicals in Biology and Medicine*, 4th ed.; Halliwell, B., Gutteridge, J.M.C., Eds.; Oxford University Press: New York, NY, USA, 2007.
- [111] Sies, H. Oxidative stress: Oxidants and antioxidants, *Experimental Physiology*, 1997, 82 (2): 291–295.
- [112] Mrđan G, Sinteza i fizičko-hemijska karakterizacija N-aromatičnih monosupstituisanih derivata karbohidrazona i tiokarbohidrazona, doktorska disertacija, Univerzitet u Novom Sadu, Prirodno-matematički fakultet, Departman za hemiju, biohemiju i zaštitu životne sredine
- [113] Kehrer, J.P.; Klotz, L.O. Free radicals and related reactive species as mediators of tissue injury and disease: Implications for health. *Crit. Rev. Toxicol.* 2015, 45, 765–798.
- [114] Rahman, M.M.; Islam, M.B.; Biswas, M.; Khurshid Alam, A.H.M. In vitro antioxidant and free radical scavenging activity of different parts of *Tabebuia pallida* growing in Bangladesh. *BMC Research Notes* 2015, 8, 1–9
- [115] Kurutas, E.B. The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state. *Nutrition Journal* 2016, 15, 1–22
- [116] Sindhi, V.; Gupta, V.; Sharma, K.; Bhatnagar, S.; Kumari, R.; Dhaka, N. Potential applications of antioxidants—A review. *J. Pharm. Res.* 2013, 7, 828–835.
- [117] Socea, L.I.; Visan, D.C.; Barbuceanu, S.F.; Apostol, T.V.; Bratu, O.G.; Socea, B. The antioxidant activity of some acylhydrazones with dibenzo [a,d][7] annulene moiety. *Rev. Chim.* 2018, 69, 795–797

- [118] Taghvaei, M.; Jafari, S.M. Application and stability of natural antioxidants in edible oils in order to substitute synthetic additives. *Journal of Food Science and Technology* 2015, 52, 1272-1282,
- [119] P. Arulpriya, P. Lalitha, S. Hemalatha, In vitro antioxidant testing of the extracts of Samaneasaman, *Merr. Der. Chem. Sin.* 1 (2010) 73-79.
- [120] A.Y. Wageeh, A.R. Noorsaadah, S. Omar, A. Azhar, B.A.H. Sharifah, et al, Rational design and synthesis of new, high efficiency, multipotent Schiff Base-1,2,4-triazole antioxidants bearing butylated hydroxytoluene moieties, *Molecules* 21 (2016) 847.
- [121] K.T. Tadele, Antioxidant activity of Schiff bases and their metal complexes: A recent review, *J. Pharm. Med. Res.* 3(1) (2017) 73–77
- [122] Guo Z, Xing R, Liu S, Yu H, Wang P, Li C, Li P. The synthesis and antioxidant activity of the Schiff bases of chitosan and carboxymethyl chitosan. *Bioorg Med Chem Lett.* 2005 Oct 15;15(20):4600-3
- [123] P.E. Ikechukwu, A.A. Peter, Synthesis, characterization and biological studies of metal(II) complexes of (3e)-3-[(2-{(e)-[1-(2,4-dihydroxyphenyl) ethylidene]amino}ethyl)imino]-1-phenylbutan-1-one Schiff base, *Molecules* 20 (2015) 9788-9802.
- [124] π -Radicals are those in which the SOMO is orthogonal to the local molecular plane; in the case of σ -radicals the orbital lies in the plane.
- [125] Goldschmidt, S.; Renn, K. Zwiwertiger sticlstoff: ü ber das α,α diphenyl- β -trinitrophenylhydrazyl. *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B* 1922, B55, 628–643.
- [126] Fargere, T.; Abdennadher, M.; Delmas, M.; Boutevin, B. Determination of peroxides and hydroperoxides with 2,2-diphenyl-1- picrylhydrazyl (DPPH). Application to ozonized ethylene vinyl acetate copolymers (EVA). *Eur. Polym. J.* 1995, 31, 489–497.
- [127] Yordanov, N. D.; Christova, A. DPPH as a primary standard for quantitative EPR spectrometry. *Appl. Magn. Reson.* 1994, 6, 341–345.
- [128] Xie, J.; Schaich, K. M. Re-evaluation of the 2,2-diphenyl-1- picrylhydrazyl free radical (DPPH) assay for antioxidant activity. *J. Agric. Food Chem.* 2014, 62, 4251–4260.

- [129] Foti, M. C.; Daquino, C.; Mackie, I. D.; DiLabio, G. A.; Ingold, K. U. Reaction of phenols with the 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl radical. Kinetics and DFT calculations applied to determine ArO-H bond dissociation enthalpies and reaction mechanism. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 9270–9282.
- [130] Blois, M. S. Antioxidant determinations by the use of a stable free radical. *Nature* 1958, 181, 1199–1200.
- [131] Boucherle, J. X.; Gillon, B.; Maruani, J.; Schweizer, J. Spin distribution in the diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) radical measured by neutron diffraction. *Mol. Phys.* 1987, 60, 1121–1142. Williams, D. E. Structure of 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl free radical. *J. Am. Chem. Soc.* 1966, 88, 5665–5666. Williams, D. E. Crystal structure of 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl free radical. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 4280–4287.
- [132] Foti, M. C.; Daquino, C. Kinetic and thermodynamic parameters for the equilibrium reactions of phenols with the dpph• radical. *Chem. Commun.* 2006, 3252–3254
- [133] (a) Kawai, A.; Shibuya, K. Energy separation between quartet and doublet spin states of radical-triplet encounter pairs; unusual ferromagnetic interaction in a 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl and triplet coronene pair. *J. Phys. Chem. A* 2002, 106, 12305–12314. (b) Chen, O.; Zhuang, J.; Guzzetta, F.; Lynch, J.; Angerhofer, A.; Cao, Y. C. Synthesis of water-soluble 2,2'-diphenyl-1-picrylhydrazyl nanoparticles: a new standard for electron paramagnetic resonance spectroscopy. *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 12542–12543.
- [134] For instance, λ_{\max} (nm) and ϵ ($M^{-1} \text{ cm}^{-1}$) in acetone are, respectively, 517 and 11680; in cyclohexane, 513 and 12000; in methanol, 515 and 10870; in acetonitrile, 518 and 12400; and in dichloromethane, 528 and 12000.
- [135] Foti MC. Use and Abuse of the DPPH(•) Radical. *J Agric Food Chem.* 2015 Oct 14;63(40):8765-76.
- [136] Ivić M, Priprava i karakterizacija kompleksnih spojeva s makrocikličkim Schiffovim bazama, [završni rad], Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, Osijek 2013.
- [137] Milosavljević M. S, *Strukturne instrumentalne metode*, (2004), Beograd, Hemijski fakultet u Beogradu

- [138] Ugo R., *J. Organometallic Chemistry*, 9 (1967) 395.
- [139] Nagaraja B.R., Prakash G.A., Prema S.B. and Patil S.A., *Journal of Saudi Chemical Society*, 11 (2007) 253-268.
- [140] Khlood S. A., and Nashwa M. E., *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 70 (2007) 277-283.
- [141] Kraljevic Gazivoda T, *Određivanje struktura organskih spojeva*, Nastavni tekst, Sveučilište u Zagrebu Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zavod za organsku kemiju
- [142] Cullity, B.D. (1978) *Elements of X-ray diffraction*, Addison-Wesley publishing company, Reading, England.
- [143] Tomljanović M, *Instrumentalne kemijske metode I dio*, Hijatus, 2000 Zenica
- [144] Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, New York, 1988, 3. Izdanje.
- [145] Fujii H, Ishikawa K, Tomatsu M, Nagase H, *Zinc-Acetic Acid Promoted Reductive Carbon-Nitrogen Bond Cleavage Reaction of α -Aminoketones*, *Heterocycles*, 88, (2014), Special Issue, 1051-1063
- [146] Weijing Zhang, Chuli Sun, Tong Li, Yongjun Lü, Wei Guo, Tonglai Zhang, *Zinc cation catalyzed carbonyl hydrazine CN bond cleavage in flash pyrolysis of energetic compound*, *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis*, 160, 2021,105353, 0165-2370
- [147] Rivero-Cruz F. J., Granados-Pineda J., Pedraza-Chaverri J., Pérez-Rojas J. M., Kumar-Passari A., et al., *Phytochemical Constituents, Antioxidant, Cytotoxic, and Antimicrobial Activities of the Ethanollic Extract of Mexican Brown Propolis*, *Antioxidants*, 9, 70 (2020).
- [148] M. Leopoldini, N. Russo and M. Toscano, *Gas and Liquid Phase Acidity of Natural Antioxidants*, *J. Agric. Food Chem.* 54 (2006) 3078-3085.
- [149] G. Mazzone, A. Galano, J.R. Alvarez-Idaboy and N. Russo, *Coumarin-Chalcone Hybrids as Peroxyl Radical Scavengers: Kinetics and Mechanisms*, *J. Chem. Inf. Model.* 56 (2016) 662-670.

- [150] A. Galano, G. Mazzone, R. Alvarez-Diduk, T. Marino, J.R. Alvarez-Idaboy and N. Russo, Food Antioxidants: Chemical Insights at the Molecular Level, *Annu. Rev. Food Sci. Technol.* 7 (2016) 335-352.
- [151] T. Velmurugan, A.B. Ryan Phillip and P.L. Lai, Temperature and Solvent Effects on Radical Scavenging Ability of Phenols, *J. Phy. Chem. A.* 113 (2009) 3068-3077.
- [152] G. Litwinienko and K.U. Ingold, Abnormal Solvent Effects on Hydrogen Atom Abstractions. 1. The Reactions of Phenols with 2, 2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl (dpph•) in Alcohols, *J. Org. Chem.* 68 (2003) 3433-3438
- [153] O.P. Sharma, T.K. Bhat, DPPH antioxidant assay revisited, *Food. Chem.* 113 (2009) 1202-1205.
- [154] R. Amorati, M. Lucarini, V. Mugnaini, G. Pedulli, Antioxidant activity of obisphenols: the role of intramolecular hydrogen bonding, *J. Org. Chem.* 68(2003) 5198-5204.
- [155] Anouar E, Calliste C, Kosinova P, Di Meo F, Duroux J, Champavier Y, Marakchi K, Trouillas P (2009) Free radical scavenging properties of guaiacol oligomers: a combined experimental and quantum study of the guaiacyl-moiety role. *J Phys Chem A* 113:13881–13891
- [156] 13. Mohammed Khan K, Taha M, Naz F, Siddiqui S, Ali S, Rahim F, Perveen S, Iqbal Choudhary M (2012) Acylhydrazide Schiff bases: DPPH radical and superoxide anion scavengers. *Med Chem* 8:705–710
- [157] Mohammed Khan K, Shah Z, Uddin Ahmad V, Khan M, Taha M, Rahim F, Ali S, Ambreen N, Perveen S, Iqbal Choudhary M (2012) 2,4,6-Trichlorophenylhydrazine Schiff bases as DPPH radical and super oxide anion scavengers. *Med Chem* 8:452–461
- [158] Trouillas P, Marsal P, Siri D, Lazzaroni R, Duroux J-L (2006) A DFT study of the reactivity of OH groups in quercetin and taxifolin antioxidants: the specificity of the 3-OH site. *Food Chem* 97:679–688
- [159] Kozłowski D, Trouillas P, Calliste C, Marsal P, Lazzaroni R, Duroux J-L (2007) Density functional theory study of the conformational, electronic, and antioxidant properties of natural chalcones. *J Phys Chem A* 111:1138–1145

- [160] Leopoldini M, Russo N, Toscano M (2011) The molecular basis of working mechanism of natural polyphenolic antioxidants. *Food Chem* 125:288–306
- [161] Wang L-F, Zhang H-Y (2003) A theoretical investigation on DPPH radical-scavenging mechanism of edaravone. *Bioorg Med Chem Lett* 13:3789–3792
- [162] Netto LE, Chae HZ, Kang S-W, Rhee SG, Stadtman ER (1996) Removal of hydrogen peroxide by thiol-specific antioxidant enzyme (TSA) is involved with its antioxidant properties TSA possesses thiol peroxidase activity. *J Biol Chem* 271:15315–15321
- [163] Halliwell B (1991) Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med* 91:S14–S22
- [164] Di Mascio P, Murphy ME, Sies H (1991) Antioxidant defense systems: the role of carotenoids, tocopherols, and thiols. *Am J Clin Nutr* 53:194S–200S
- [165] DiLabio GA, Johnson ER (2007) Lone pair-p and p-p interactions play an important role in proton-coupled electron transfer reactions. *J Am Chem Soc* 129:6199–6203
- [166] Hatcher E, Soudackov AV, Hammes-Schiffer S (2007) Protoncoupled electron transfer in soybean lipoxygenase: dynamical behavior and temperature dependence of kinetic isotope effects. *J Am Chem Soc* 129:187–196
- [167] Hammes-Schiffer S (2012) Proton-coupled electron transfer: classification scheme and guide to theoretical methods. *Energy Environ Sci* 5:7696–7703
- [168] Lingwood M, Hammond JR, Hrovat DA, Mayer JM, Borden WT (2006) MPW1 K performs much better than B3LYP in DFT calculations on reactions that proceed by proton-coupled electron transfer (PCET). *J Chem Theory Comput* 2:740–745
- [169] 29. Di Meo F, Lemaire V, Cornil J, Lazzaroni R, Duroux J-L, Olivier Y, Trouillas P (2013) Free radical scavenging by natural polyphenols: atom versus electron transfer. *J Phys Chem A* 117:2082–2092
- [170] Musialik M, Kuzmierz R, Pawlowski Tomasz S, Litwinienko G (2009) Acidity of hydroxyl groups: an overlooked influence on antiradical properties of flavonoids. *J Org Chem* 74:2699–2709

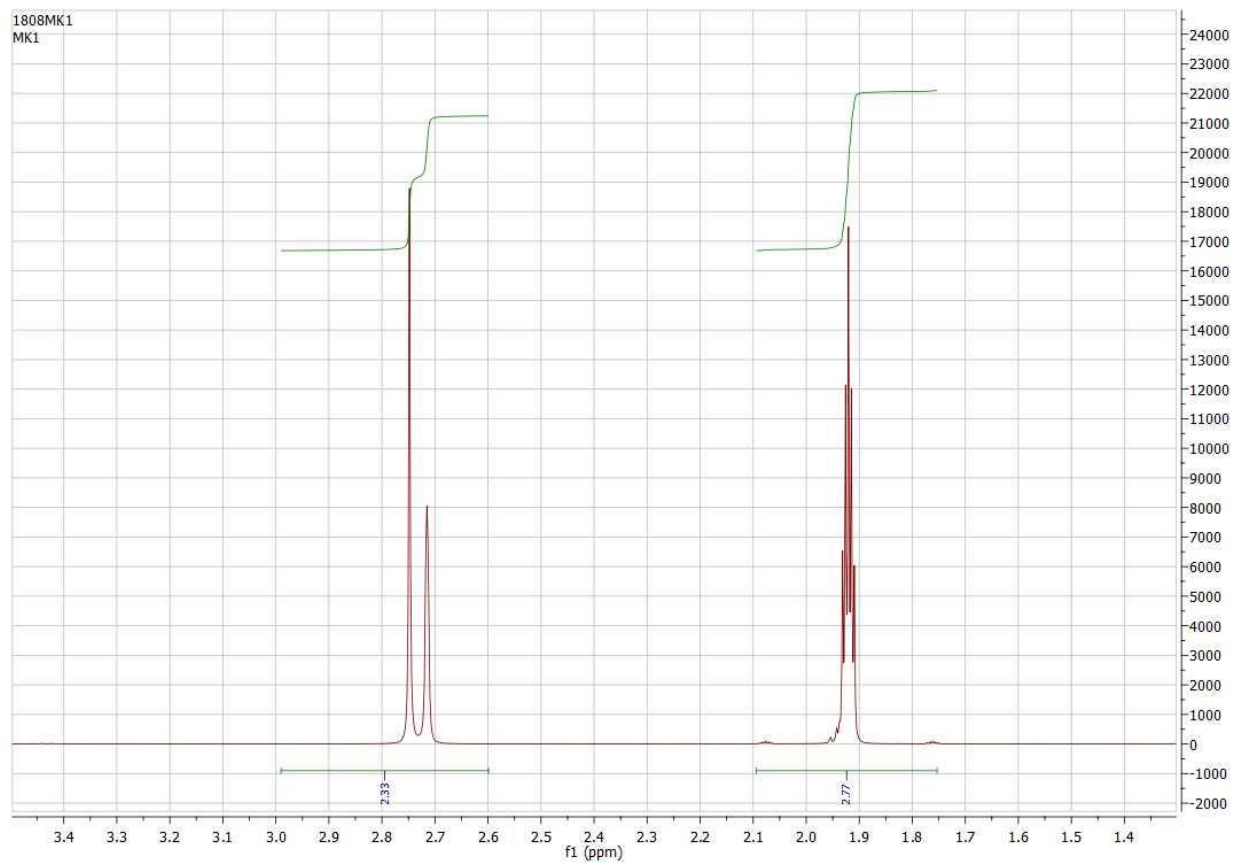
- [171] Rice-Evans C, Miller NJ, Paganga G (1996) Structure–antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Radic Biol Med* 20:933–956
- [172] E.H. Anouar, Salwa Raweh, Imene Bayach, M. Taha, Mohd Syukri Baharudin, et al.. Antioxidant properties of phenolic Schiff bases: Structure-activity relationship and mechanism of action. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, Springer Verlag, 2013, 27 (11), pp.951-964.
- [173]Ishihara M., Wakabayashi H., Motohashi N., Sakagami H. Quantitative Structure-Cytotoxicity Relationship of Newly Synthesized Tropolones Determined by a Semiempirical Molecular-orbital Method (PM5) *Anticancer Res.* 2010;30:129–133
- [174] Yang H.-L., Chen G.-H., Li Y.-Q. A quantum chemical and statistical study of ganoderic acids with cytotoxicity against tumor cell. *Eur. J. Med. Chem.* 2005;40:972–976. doi: 10.1016/j.ejmech.2005.04.015

8 Prilozi

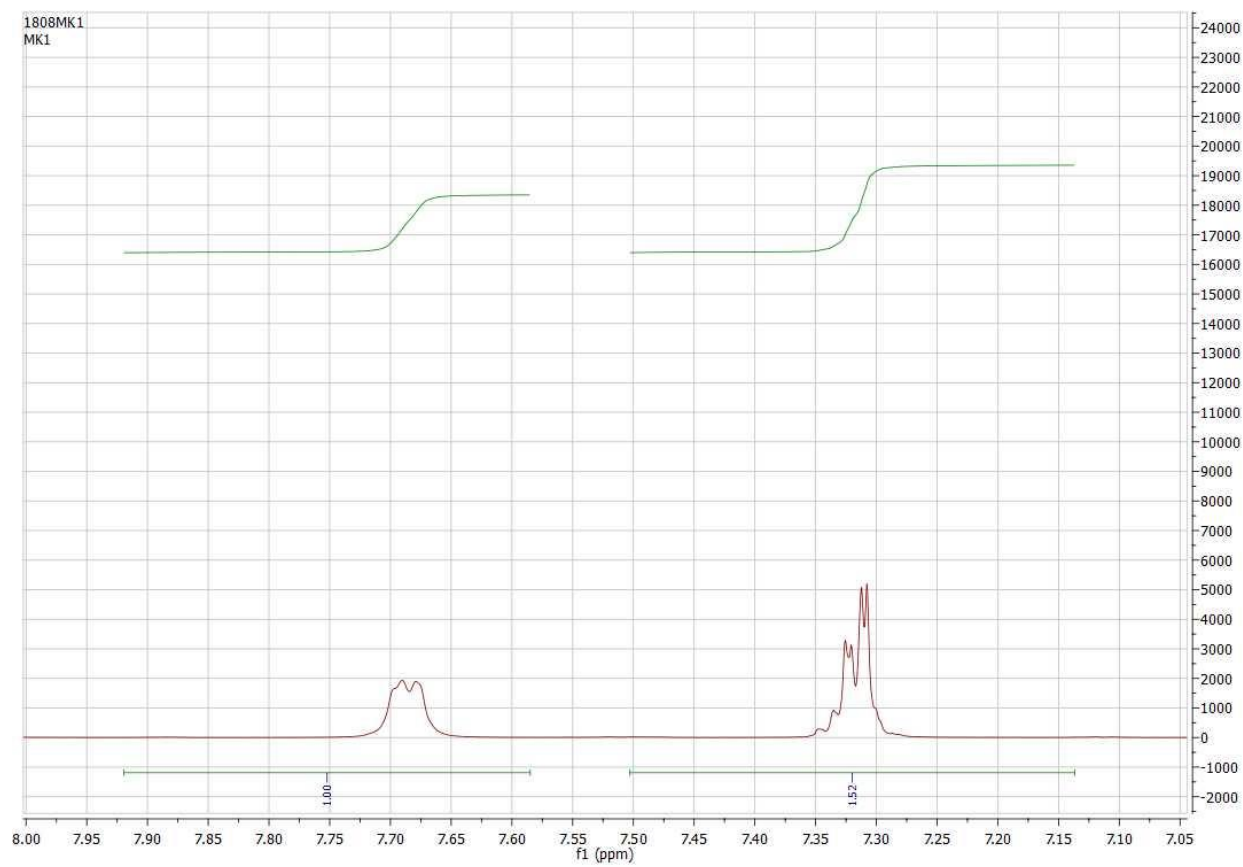
Prilog 1. Torizioni uglovi

Atom	Atom	Atom	Atom	Ugao
N1	N2	C007	S1	0.0(3)
N1	N2	C007	N2 ¹	180.0(3)
N2	N1	C7	C1	-179.7(3)
N2	N1	C7	C8	0.8(5)
C1	C2	C3	C4	-0.4(7)
C2	C1	C6	C5	0.2(6)
C2	C1	C7	N1	-5.1(5)
C2	C1	C7	C8	174.4(3)
C2	C3	C4	C5	0.6(7)
C3	C4	C5	C6	-0.5(7)
C4	C5	C6	C1	0.1(7)
C6	C1	C2	O1	179.8(4)
C6	C1	C2	C3	-0.1(6)
C6	C1	C7	N1	174.1(3)
C6	C1	C7	C8	-6.4(5)
C7	N1	N2	C007	178.7(3)
C7	C1	C2	O1	-0.9(6)
C7	C1	C2	C3	179.2(3)
C7	C1	C6	C5	-179.0(4)

Prilog 2. ^1H NMR spektri MK1



Prilog 3. ^1H spektar MK1



Prilog 4. Torziona uglovi kompleksa $[\text{Zn}(\text{L})\text{DMF}]_2 \cdot \text{DMF}$

A	B	C	D	Ugao/°	A	B	C	D	Ugao/°
Zn1	S1	C9	N2	- 170.7 (3)	C7	C1	C6	O1	0.4 (6)
Zn1	S1	C9	N3	9.6 (4)	C7	C1	C6	C5	- 178.3 (4)
Zn1	O2	C17	C12	40.7 (5)	C9	N3	N4	Zn1	-10.5 (4)
Zn1	O2	C17	C16	- 136.8 (3)	C9	N3	N4	C10	172.7 (3)
Zn1	O3	C23	C18	- 154.4 (3)	C10	C12	C13	C14	178.2 (4)
Zn1	O3	C23	C22	26.7 (5)	C10	C12	C17	O2	6.5 (6)
Zn1	O6	C38	N10	- 177.0 (6)	C10	C12	C17	C16	- 176.0 (4)
Zn1	N4	C10	C11	- 176.7 (3)	C11	C10	C12	C13	-28.9 (5)
Zn1	N4	C10	C12	4.8 (5)	C11	C10	C12	C17	149.9 (4)
Zn2	S2	C26	N6	7.6 (4)	C12	C13	C14	C15	-1.6 (6)
Zn2	S2	C26	N7	- 172.9 (3)	C13	C12	C17	O2	- 174.7 (4)
Zn2	O2	C17	C12	- 143.9 (3)	C13	C12	C17	C16	2.9 (5)
Zn2	O2	C17	C16	38.6 (6)	C13	C14	C15	C16	1.6 (7)
Zn2	O3	C23	C18	40.2 (5)	C14	C15	C16	C17	0.6 (7)
Zn2	O3	C23	C22	- 138.7 (3)	C15	C16	C17	O2	174.7 (4)
Zn2	O5	C35	N9	- 129.1 (4)	C15	C16	C17	C12	-2.9 (6)
Zn2	N5	N6	C26	-8.1 (4)	C17	C12	C13	C14	-0.7 (6)
Zn2	N5	C24	C18	2.1 (5)	C18	C19	C20	C21	-2.0 (6)
Zn2	N5	C24	C25	- 175.8 (3)	C19	C18	C23	O3	- 176.6 (3)
N1	N2	C9	S1	179.9 (3)	C19	C18	C23	C22	2.3 (5)
N1	N2	C9	N3	-0.4 (5)	C19	C18	C24	N5	154.3 (4)
N2	N1	C7	C1	178.0 (4)	C19	C18	C24	C25	-27.7 (5)
N2	N1	C7	C8	-0.7 (7)	C19	C20	C21	C22	2.5 (6)
N3	N4	C10	C11	-0.3 (5)	C20	C21	C22	C23	-0.7 (6)
N3	N4	C10	C12	- 178.8 (3)	C21	C22	C23	O3	177.1 (3)
N4	N3	C9	S1	-1.1 (5)	C21	C22	C23	C18	-1.8 (6)
N4	N3	C9	N2	179.2 (3)	C23	C18	C19	C20	-0.5 (6)
N4	C10	C12	C13	149.6 (4)	C23	C18	C24	N5	-28.5 (6)
N4	C10	C12	C17	-31.5 (6)	C23	C18	C24	C25	149.4 (4)
N5	N6	C26	S2	-0.9 (5)	C24	N5	N6	C26	175.1 (4)
N5	N6	C26	N7	179.6 (3)	C24	C18	C19	C20	176.8 (4)

N6	N5	C24	C18	178.4 (3)	C24	C18	C23	O3	6.3 (6)
N6	N5	C24	C25	0.5 (5)	C24	C18	C23	C22	- 174.9 (3)
N7	N8	C27	C28	3.1 (6)	C26	N7	N8	C27	- 177.2 (4)
N7	N8	C27	C29	- 178.6 (3)	C27	C29	C30	C31	179.7 (4)
N8	N7	C26	S2	3.7 (5)	C27	C29	C34	O4	-0.2 (6)
N8	N7	C26	N6	- 176.7 (3)	C27	C29	C34	C33	- 179.9 (4)
N8	C27	C29	C30	177.1 (4)	C28	C27	C29	C30	-4.6 (6)
N8	C27	C29	C34	-1.9 (6)	C28	C27	C29	C34	176.4 (4)
C1	C2	C3	C4	0.0 (7)	C29	C30	C31	C32	0.9 (7)
C2	C1	C6	O1	179.2 (4)	C30	C29	C34	O4	- 179.2 (4)
C2	C1	C6	C5	0.6 (6)	C30	C29	C34	C33	1.1 (6)
C2	C1	C7	N1	- 179.1 (4)	C30	C31	C32	C33	-0.4 (7)
C2	C1	C7	C8	-0.4 (7)	C31	C32	C33	C34	0.2 (7)
C2	C3	C4	C5	0.2 (7)	C32	C33	C34	O4	179.7 (4)
C3	C4	C5	C6	-0.1 (7)	C32	C33	C34	C29	-0.6 (7)
C4	C5	C6	O1	- 179.1 (4)	C34	C29	C30	C31	-1.3 (7)
C4	C5	C6	C1	-0.3 (7)	C36	N9	C35	O5	2.7 (6)
C6	C1	C2	C3	-0.4 (7)	C37	N9	C35	O5	179.7 (4)
C6	C1	C7	N1	-0.4 (6)	C39	N10	C38	O6	- 178.7 (10)
C6	C1	C7	C8	178.4 (4)	C40	N10	C38	O6	3.7 (15)
C7	N1	N2	C9	- 176.3 (4)	C42	N11	C41	O7	- 179.7 (5)
C7	C1	C2	C3	178.4 (4)	C43	N11	C41	O7	-2.4 (8)