

**NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU
TEHNOLOŠKO-METALURŠKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici Nastavno-naučnog veća Tehnološko-metalurškog fakulteta, Univerziteta u Beogradu, održanoj 15.09.2016. godine, određeni smo za članove Komisije za ocenu i odbranu doktorske disertacije kandidata Violete Arsovski, dipl. inž. tehnologije, zaposlene na radnom mestu Nastavnika veština u Visokoj medicinskoj školi strukovnih studija u Čupriji, pod nazivom:

**„EKSPERIMENTALNA I KVANTNO-HEMIJSKA PROUČAVANJA
HINOLONSKIH AZO BOJA I NJIHOVIH PREKURSORA“**

Posle pregleda doktorske disertacije Komisija podnosi Nastavno-naučnom veću sledeći

IZVEŠTAJ

A. PRIKAZ SADRŽAJA DISERTACIJE

Doktorska disertacija Violete Arsovski pod navedenim naslovom napisana je na 186 strana A4 formata (prored 1,5), sadrži 55 slika, 47 shema i 45 tabela. Tekst disertacije obuhvata sledeća poglavlja: Uvod (2 strane), Teorijski deo (63 strane), Eksperimentalni deo (14 strana), Rezultati i diskusija (62 strane), Zaključak (4 strane), Literatura (214 literaturnih navoda, 19 strana) i Prilog (17 strana). Pored navedenog, disertacija sadrži Izvod na srpskom i engleskom jeziku (po 2 strane), Spisak skraćenica i simbola i Sadržaj.

U Uvodnom delu dat je sažet prikaz oblasti istraživanja i teme rada, ciljevi doktorske disertacije koji obuhvataju sintezu *N,N'*-bisarilmalonamida i arilazo hinolonskih boja, njihovu potpunu strukturnu i solvatohromnu karakterizaciju ostvarenu kombinovanjem eksperimentalnih tehnika i kvantno-hemijskih proračuna.

Teorijski deo obuhvata tri tematska dela: Azo boje, Hinoloni i Malonamidi (prekursori). Svi delovi su posebno obrađeni kroz određene tematske celine. Azo boje: Istorija boja; Struktura i podela boja; Fizička i hemijska svojstva boja; Izomerija azo boja; Tautomerija kod hinolonskih azo boja; Antibakterijske aktivnosti azo boja. Hinoloni: Struktura hinolona; Primena hinolona; Hinoloni kao prekursori u dobijanju hinolonskih azo boja; Postupci dobijanja hinolona. Malonamidi su obrađeni kroz sledeće tematske celine: Osnovna struktura malonamida; Oblast primene; Sintaza malonamida; Uticaj rastvarača na UV-Vis apsorpcione spektre; Linearna zavisnost slobodne energije. U prvoj tematskoj celini dela o azo bojama dat je kratak istorijat boja. Zatim sledi podela boja na osnovu hemijske strukture i primene, kao i opšta fizička i hemijska svojstva boja. U nastavku je razmatrana struktura i primene azo boja, uz naglasak na svojstva i sintezu arilazo hinolonskih boja. Analizirana je pojava azo-hidrazon tautomerije kod azo boja kao i primena UV-Vis i NMR spektroskopije u ispitivanju ovog fenomena na primeru arilazo hinolonskih boja. Na kraju je ukazano na potencijalnu antibakterijsku aktivnost hinolonskih boja. U sledećem tematskom delu, Hinoloni, prikazana je struktura 4-hidroksi-2-hinolona kao i njihov široki spektar upotrebe sa naglaskom da 4-hidroksi-2-hinolon predstavlja jedan od polaznih reaktanata u dobijanju hinolonskih azo boja. Dat je i podroban prikaz različitih načina dobijanja hinolona, kao i njihove prednosti i mane. U delu, Malonamidi, opisana je struktura *N,N'*-bisarilmalonamida kao i njihova primena. Opisan je uticaj rastvarača na UV apsorpcione spektre sa osvrtom na empirijske parametre polarnosti rastvarača.

Eksperimentalni deo obuhvata shematski prikaz i detaljno objašnjenje postupaka korišćenih u sintezi *N,N'*-bisarilmalonamida i u sintezi hinolonskih azo boja. Data je njihova potpuna karakterizacija (temperatura topljenja, elementarna analiza, FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR i UV-Vis spektroskopija). U ovom poglavlju opisana je metoda za kvantno-hemijske proračune. Ispitana je potencijalna antibakterijska aktivnost sintetisanih hinolonskih azo boja korišćenjem bujon-mikrodilucione metode.

U poglavlju Rezultati i diskusija prikazani su rezultati za *N,N'*-bisarilmalonamide i hinolonske azo boje (prikaz je grupisan u dva dela). U prvom delu koji se odnosi na Rezultate i diskusiju za *N,N'*-bisarilmalonamide izdvaja se osam celina u skladu sa ispitivanjima koja su vršena i to: Analiza UV-spektara *N,N'*-bisarilmalonamida; Analiza NMR-spektra *N,N'*-bisarilmalonamida; Analiza FT-IR spektara *N,N'*-bisarilmalonamida; Računarsko određivanje optimalne geometrije i spektralnih podataka; Atomska naelektrisanje; Elektrostatički potencijal molekula *N,N'*-bisarilmalonamida; LFER analiza računski dobijenih parametara za *N,N'*-bisarilmalonamide; Poređenje eksperimentalnih i računski dobijenih spektroskopskih podataka. U okviru prve celine utvrđene su mezomerne strukture *N,N'*-bisarilmalonamida: rezonance amidne grupe i rezonance nastale usled prisutnih supstituenata na fenilnom jezgru. Ispitan je uticaj specifičnih i nespecifičnih interakcija rastvarača na apsorpcione maksimume sintetisanih *N,N'*-bisarilmalonamida, analiziranih linearnom korelacijom energija solvatacije primenom Kamlet-Taftove jednačine. Koncept linearne korelacije slobodnih energija primenjen je na uticaj supstituenata na vrednosti apsorpcionih frekvencija ispitivanih *N,N'*-bisarilmalonamida. U drugoj i trećoj celini analiziran je uticaj supstituenata na NMR hemijske pomeraje, odnosno pomeraje FT-IR apsorpcionih frekvencija, korišćenjem modela zavisnosti linearne slobodne energije. U četvrtoj celini analizirana je geometrija *N,N'*-bisfenilmalonamida kvantno-hemijskim proračunima i upoređena sa literaturno poznatom rendgenskom strukturom. U okviru ove celine, DFT metodom optimizovane su geometrije za *N,N'*-bisfenilmalonamid u heksanu, etanolu i DMSO-u. Takođe je DFT metoda poslužila za izračunavanje teorijskih IR i NMR spektara, kao i UV maksimuma. U petoj i šestoj celini su kvantno-mehanički rezultati primenjeni u NBO i MEP analizi. Sedma celina obuhvata LFER analizu računski dobijenih parametara za *N,N'*-bisarilmalonamide. U osmoj celini korelisani su podaci dobijeni računarskim i eksperimentalnim putem.

U poglavlju Rezultati i diskusija prikazani su rezultati koji se odnose na seriju sintetizovanih hinolonskih azo boja, a razvrstani su u osam tematskih celina: Tautomerija azo boja; Analiza FT-IR spektara; Analiza NMR spektra; Analiza UV-Vis spektara; Uticaj rastvarača na UV-Vis apsorpcione spektre; Uticaj supstituenata na UV-Vis apsorpcione spektre; Uticaj pH sredine na UV-Vis apsorpcione spektre i Analiza rezultata potencijalne antibakterijske aktivnosti azo boja. U prvoj tematskoj celini prikazana je struktura najstabilnijih konformera hidrazon-keto tautomera ispitivanih boja. U drugoj tematskoj celini dobijeni FT-IR podaci potvrđuju da proučavane hinolonske boje u čvrstom stanju postoje u hidrazo tautomernom obliku kao smeša dva konformera. U trećoj tematskoj celini takođe je data potvrda postojanja konformera u DMSO (NMR analiza) kao i njihova zavisnost od prisutnih supstituenata. U četvrtoj celini analizirani su UV-Vis spektralni podaci serije sintetisanih azo boja u određenim rastvaračima. U petoj tematskoj celini metodom linearne korelacije energije solvatacije primenom Kamlet-Taftove i Katalanove jednačine analiziran je uticaj rastvarača na UV-Vis apsorpcione maksimume boja. U šestoj celini analizirana je korelacija UV-Vis apsorpcionih maksimuma hinolonskih azo boja metodom linearne korelacije slobodne energije primenom Hametove jednačine. U sedmoj celini analiziran je uticaj pH sredine na UV-Vis apsorpcione spektre tri različite hinolonske azo boje. U

osmoj celini analizirana je potencijalna antibakterijska aktivnost bujon-dilucionom metodom na pet mikrobioloških sojeva.

Zaključak sadrži sumirane komentare izvedene iz rezultata dobijenih u ovoj disertaciji uz naglašavanje postignutog naučnog doprinosa.

Literatura sadrži sve reference citirane u radu.

Na kraju disertacije nalazi se prilog koji se odnosi na rezultate dobijene kvantno-hemijskim proračunima.

Disertacija sadrži još i biografiju kandidata, izjavu o autorstvu, izjavu o istovetnosti štampane i elektronske verzije rada i izjavu o korišćenju.

B. KRATAK OPIS POSTIGNUTIH REZULTATA

U cilju proučavanja strukturnih, solvatohromnih i farmakoloških (hinolonske azo boje) svojstava urađene su sinteze dve serije jedinjenja: najpre sinteza *N,N'*-bisarilmalonamida u seriji od deset jedinjenja (**1-10**), a zatim i sinteza hinolonskih azo boja u seriji od dvanaest jedinjenja (**11-22**) koje su se međusobno razlikovale samo po prirodi supstituenta u *para*-položaju fenilnog jezgra. Rezultati dobijeni UV-spektroskopskim merenjima kod *N,N'*-bisarilmalonamida pokazuju da položaj UV-apsorpcionih frekvencija značajno zavisi od prirode supstituenta na fenilnom prstenu, a nešto manje od svojstva rastvarača. Kamlet-Taft analiza je pokazala da je najveći solvatohromizam nastao zbog dipolarnosti/polarizabilnosti rastvarača u odnosu na baznost ili kiselost rastvarača. Rezultati korelacije Hametovom jednačina su bili bolji sa σ_p^+ konstantama supstituenta što ukazuje na postojanje proširene delokalizacije u arilamidnoj grupi. Bolji uvid u prenos efekata supstituenta na fenilnom prstenu dobijen je kada su uticaji elektron donorskih supstituenta posmatrani odvojeno od elektron-akceptorskih supstituenta. Rezultati kvantno mehaničkih proračuna DFT CAM-B3LYP/6-311+G(d,p) metodom pokazuju da u zavisnosti od okolnog medijuma molekuli *N,N'*-bisarilmalonamida mogu imati različitu geometriju. Intramolekulske vodonične veze mogu egzistirati samo u nepolarnim rastvaračima dok intermolekulske vodonične veze mogu nastati u polarnim rastvaračima. Optimizovane su geometrije sa dva (DMSO) i četiri (etanol) eksplicitno dodata molekula. Primena modela LFER na podacima SCS-a i SABS za *N,N'*-bisarilmalonamide, uz korišćenje MSP i DSP jednačina dala je odlične rezultate. Utvrđeno je da uticaj supstituentana na NMR i FT-IR spektroskopske hemijske pomeraje karbonilne funkcionalne grupe (C=O) prvenstveno potiče od elektronskih efekata supstituenta. Dobra korelacija za ^{13}C SCS dobijena je sa konstantom supstituenta σ_p^+ , dok su još bolji rezultati postignuti sa σ_p konstantom za ^1H SCS-ove. Ovo ukazuje na postojanje proširene delokalizacije na celom sistemu i potvrđuje značajan uticaj ICT -a. Po apsolutnoj vrednosti osetljivosti, može se primetiti da se uticaj supstituenta na SCS značajno smanjuje sledećim redosledom: C3 $\rightarrow$ N-H $\rightarrow$ C2 $\rightarrow$ C1 $\rightarrow$ CH₂. Pored toga, LFER analiza primenjena je na podatke za HOMO i LUMO orbitale *N,N'*-bisarilmalonamida u DMSO (sa dva eksplicitna molekula) i heksanu kao rastvaraču. HOMO i LUMO energije korelisane sa MSP i DSP modelima dale su statistički odlične rezultate.

Na osnovu FT-IR analize hinolonskih boja utvrđeno je da se boje nalaze u ravnoteži dva konformerna hidrazon-keto oblika, T5 i T6. NMR analiza takođe potkrepljuje donet zaključak o postojanju dva hidrazon-keto konformerna oblika koja su u ravnoteži, s tim da je T6 oblik dominantniji. UV-Vis apsorpcioni spektri pokazuju dve trake, jednu dominantnu i jedan tzv. „rameni“ signal, što takođe govori da postoji više od jednog oblika, i da se boje i u rastvoru nalaze u ravnoteži konformernih oblika. Korelacioni rezultati UV-Vis apsorpcionih frekvencija

korišćenjem Kamlet-Taftove skale polarnosti dovele su do zaključka da je procentualni udeo nespecifičnih interakcija dominantan kod većeg broja jedinjenja, zatim uticaj baznosti rastvarača i na kraju uticaja kiselosti rastvarača. Na osnovu rezultata dobijenih korišćenjem Katalanove skale polarnosti, uočava se da je uticaj polarizabilnosti na UV-Vis apsorpcione spektre značajniji od uticaja dipolarnosti. Analiza Katalanovim modelom pokazala je veći procentualni udeo nespecifičnih interakcija u poređenju sa Kamlet-Taftovim modelom. Uticaj prirode supstituenata na fenilnom jezgru na UV-Vis apsorpcione spektre proučavan je pomoću metode linearne korelacije slobodne energija (LFER model), primenom Hametove jednačine. Najbolja zavisnost je dobijena sa σ_p^+ elektrofilnom konstantom supstituenata. U svim rastvaračima uočava se isti uticaj supstituenata na položaj UV-Vis apsorpcionih maksimuma proučavanih jedinjenja u spektru: elektron-donorske grupe $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_3$ uzrokuju batohromno pomeranje apsorpcionih traka u svim rastvaračima, dok elektron-akceptorske grupe $-\text{CN}$ i $-\text{NO}_2$ izazivaju hipsohromna pomeranja u svim rastvaračima. Supstituenti $-\text{F}$, $-\text{Cl}$ i $-\text{Br}$ izazivaju blago batohromno pomeranje svojim pozitivnim rezonacionim efektom (+R), bez obzira na njihov jak induktivni efekat (−I). Apsorpcioni maksimumi pokazuju znatne hipsohromne pomeraje dodatkom male količine kalijum-hidroksida, izuzev kod nitro-derivata. Analizom svih dobijenih rezultata može se izvesti zaključak da priroda supstituenata ima mnogo veći uticaj na položaj apsorpcionih maksimuma nego što to ima uticaj rastvarača.

Sve dobijene hinolonske azo boje pokazuju slabu do umerenu antibakterijsku aktivnost prema sojevima *Staphylococcus aureus* i *Enterococcus faecalis*. Antibakterijska aktivnost ispitivanih hinolonskih azo boja na G-bakterije nije zabeležena kao ni fungicidno delovanje istih. Najbolje rezultate antibakterijske aktivnosti dale su hinolonske azo boje kod kojih je fenilni prsten bio supstituisan $-\text{F}$, $-\text{COCH}_3$ ili $-\text{COOH}$ grupom.

C. UPOREDNA ANALIZA REZULTATA KANDIDATA SA REZULTATIMA IZ LITERATURE

O azo bojama se zna već dugi niz godina, pa ipak one nisu prestale da okupiraju pažnju i znatiželju istraživača i naučnika. Na taj način pronađene su nove mogućnosti primene ovih boja, pored njihove tradicionalne primene u tekstilnoj, kozmetičkoj i prehrambenoj industriji poslednjih decenija azo boje su našle primenu i u fotografskim i elektrofotografskim procesima, aparatima za kopiranje, u izradi LCD ekrana, kao i za optičko skladištenje podataka. Mnogobrojna istraživanja pokazala su mogućnost primene azo boje u izradi solarnih ćelija. Zahvaljujući svojim karakterističnim svojstvima i širokoj komercijalnoj upotrebi ovim bojama se posvećuje dosta pažnje, kako u industriji, tako i u nauci.

U okviru disertacije ispitivana je mogućnost da N,N' -bisarilmalonamidi mogu predstavljati potencijalne kandidate model-molekula. Ispitivanje je obuhvatilo sintezu i karakterizaciju deset različito supstituisanih N,N' -bisarilmalonamida i dvanaest arilazo hinolonskih boja, od kojih je šest novih jedinjenja. Proučavan je uticaj strukture na hemijska svojstva dobijenih jedinjenja. Prethodna ispitivanja svojstava i strukture hinolonskih azo boja pokazuju da kod njih postoji mogućnost nastanka azo-hidrazon tautomerije. Na položaj ravnoteže tautomera utiče supstituent na fenilnom prstenu i vrsta rastvarača (polarnost, vrsta rastvarača, interakcije između rastvorene supstance i rastvarača). Ponašanje tautomera može se ispitivati određenim spektroskopskim metodama i rendgenskom strukturnom analizom. Kvantno-hemijski proračun je značajna tehnika korišćena u ispitivanju azo-hidrazon tautomerije.

Omogućava dobijanje informacija o geometriji i stabilnosti tautomera, kretanju naelektrisanja kroz molekule i mogućnosti obrazovanja vodoničnih veza.

Rezultati proistekli iz ove doktorske disertacije slažu se sa zaključcima navedenim u literaturi, jer se sintetisane boje nalaze u rastvaračima i deuterisanom DMSO u hidrazon-keto oblicima, tj. hidrazonski-keto tautomeri predstavljaju najstabilniju strukturu. Dobijeni rezultati primenom kvantno-hemijskih proračuna su u skladu sa eksperimentalnim i literaturnim podacima i kao takvi doprineće proširenju fundamentalnih znanja iz oblasti organske sinteze i strukture heterocikličnih azo boja.

D. OBJAVLJENI I SAOPŠTENI RADOVI KOJI ČINE DEO DISERTACIJE

Iz disertacije su do sada proistekla 2 rada publikovana u međunarodnim časopisima (kategorije M21), kao i 4 rada saopštena na skupu nacionalnog značaja.

1. Rad u vrhunskom međunarodnom časopisu – M21

1. Violeta M. Arsovski, Bojan Đ. Božić, Jelena M. Mirković, Vesna D. Vitnik, Željko J. Vitnik, Walter M. F. Fabian, Slobodan D. Petrović, Dušan Ž. Mijin, Spectroscopic and quantum mechanical investigation of *N,N'*-bisarylmalonamides: solvent and structural effects, J. Mol. Model. 20 (2014) 1-16. ISSN: 1610-2940, (IF = 1,736).

2. Violeta M. Arsovski, Bojan Đ. Božić, Jelena M. Mirković, Vesna D. Vitnik, Željko J. Vitnik, Slobodan D. Petrović, Gordana S. Ušćumlić, Dušan Ž. Mijin, Computational and spectroscopic data correlation study of *N,N'*-bisarylmalonamides (Part II), J. Mol. Model. 21 (2015) 1-11 ISSN: 1610-2940, (IF = 1,438).

2. Saopštenje sa skupa nacionalnog značaja štampano u izvodu – M64

- Violeta M. Arsovski**, Bojan Đ. Božić, Jelena M. Mirković, Vesna D. Vitnik, Željko J. Vitnik, Slobodan S. Petrović, Dušan Ž. Mijin, Spectroscopic investigation of *N,N'*-bisarylmalonamides: Solvent and structural effects, LI savetovanje srpskog hemijskog društva, Niš, 2015, Kratki izvod radova, str. 89.
- Violeta M. Arsovski**, Bojan Đ. Božić, Jelena M. Mirković, Vesna D. Vitnik, Željko J. Vitnik, Gordana S. Ušćumlić, Slobodan S. Petrović, Dušan Ž. Mijin, Spectral and quantum-chemical study of *N,N'*-bisarylmalonamides, LII savetovanje srpskog hemijskog društva, Novi Sad, 2015, Kratki izvod radova, str.130.
- Violeta M. Arsovski**, Bojan Đ. Božić, Jelena M. Mirković, Vesna D. Vitnik, Željko J. Vitnik, Gordana S. Ušćumlić, Dušan Ž. Mijin, Experimental and quantum-chemical study of azo-hydrazone tautomerism in certain quinolone azo dyes, LIII savetovanje srpskog hemijskog društva, Kragujevac, 2016, Kratki izvod radova, str.102.
- Violeta M. Arsovski**, Bojan Đ. Božić, Jelena M. Mirković, Vesna D. Vitnik, Željko J. Vitnik, Gordana S. Ušćumlić, Dušan Ž. Mijin, Solvatochromic properties of azo dyes based on 4-hydroxyl-2-quinolone: Experimental and quantum-chemical study, LIII savetovanje srpskog hemijskog društva, Kragujevac, 2016, Kratki izvod radova, str.103.

E. ZAKLJUČAK KOMISIJE

Doktorska disertacija kandidata Violete Arsovski, dipl. inž. tehnologije, predstavlja originalni i značajan naučni doprinos u istraživanju povezanosti strukture i svojstava arilazo hinolonskih boja. U okviru disertacije urađena je eksperimentalna i teorijska analiza strukture dve serije jedinjenja: *N,N'*-bisarilmalonamida, prekursora hinolonskih azo boja, i serije hinolonskih azo boja. Ostvareni rezultati doprinose proširenju osnovnih znanja iz oblasti organske sinteze i strukture heterocikličnih azo boja kao i razvoju novih arilazo boja. Pored toga, ostvarena je značajna korelacija eksperimentalnih i kvantno-hemijskih podataka što je doprinelo boljem razumevanja strukturnih i solvatohromnih karakteristika ispitivanih jedinjenja.

Rezultati istraživanja prikazani u ovoj doktorskoj disertaciji su valorizovani kroz, do sada, dva rada objavljena u međunarodnim časopisima (kategorije M21) i četiri rada saopštena na skupovima nacionalnog značaja.

Na osnovu svega navedenog, Komisija predlaže Nastavno-naučnom veću Tehnološko-metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju kandidata Violete Arsovski, dipl. inž. tehnologije pod nazivom „Eksperimentalna i kvantno-hemijska proučavanja hinolonskih azo boja i njihovih prekursora“ i odobri njenu odbranu pred komisijom u istom sastavu.

Beograd, 09.12.2016.

Članovi komisije za ocenu i odbranu doktorske disertacije:

Dr Dušan Ž. Mijin, redovni profesor
Univerzitet u Beogradu, Tehnološko-metalurški
fakultet

Dr Gordana S. Ušćumlić, redovni profesor
Univerzitet u Beogradu, Tehnološko-metalurški
fakultet

Dr Slobodan D. Petrović, profesor emeritus
Univerzitet u Beogradu, Tehnološko-metalurški
fakultet

Dr Bojan Đ. Božić, naučni saradnik
Univerzitet u Beogradu, Tehnološko-metalurški
fakultet

Dr Željko J. Vitnik, viši naučni saradnik
Univerzitet u Beogradu, Institut za hemiju,
tehnologiju i metalurgiju