



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ

Едина Х. Авдовић

**СИНТЕЗА, КАРАКТЕРИЗАЦИЈА И БИОЛОШКА АКТИВНОСТ НЕКИХ
ДЕРИВАТА КУМАРИНА И ОДГОВАРАЈУЋИХ Pd(II) КОМПЛЕКСА**

Докторска дисертација

Ментор: др Срећко Р. Трифуновић, редовни професор

Крагујевац, 2018. године

ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

<i>I. Аутор</i>	
Име и презиме:	Едина Х. Авдовић
Датум и место рођења:	10. 09. 1979. године, Нови Пазар
Садашње запослење:	Истраживач-сарадник, Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу
Наслов:	Синтеза, карактеризација и биолошка активност неких деривата кумарина и одговарајућих Pd(II) комплекса
<i>II. Докторска дисертација</i>	
Број страница:	124
Број слика:	48
Број библиографских података:	163
Установа и место где је рад израђен	Природно-математички факултет, Крагујевац
Научна област (УДК) :	Хемија(54) – Неорганска хемија(546)
Ментор:	Проф. др Срећко Р. Трифуновић
<i>III. Оцена и одбрана</i>	
Датум и пријава теме:	22. 12. 2017. године
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације:	ННВ природно-математичког факултета: 130/X-1, 14. 02. 2018. године. Стручно Веће за природно-математичке науке: IV-01-186/5, 13. 03. 2018. године
Комисија за оцену подобности теме и кандидата:	<ol style="list-style-type: none"> 1. Др Срећко Трифуновић, редовни професор, Природно-математички факултет, Крагујевац Ужа научна област: Неорганска хемија 2. Др Зоран Марковић, редовни професор, Департман за хемијско-технолошке науке, Државни универзитет у Новом Пазару Научна област: Органска хемија 3. Др Верица Јевтић, доцент Природно-математички факултет, Крагујевац Ужа научна област: Неорганска хемија 4. Др Ненад Вуковић, доцент

	<p>Природно-математички факултет, Крагујевац Ужа научна област: Биохемија</p> <p>5. Др Дејан Миленковић, научни сарадник, Истраживачко развојни центар за Биоинжењеринг, Крагујевац Научна област: Хемија</p>
<p>Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације:</p>	<p>1. Др Зоран Марковић, редовни професор, Депарتمان за хемијско-технолошке науке, Државни универзитет у Новом Пазару Ужа научна област: Органска хемија</p> <p>2. Др Верица Јевтић, доцент Природно-математички факултет, Крагујевац Ужа научна област: Неорганска хемија</p> <p>3. Др Ненад Вуковић, доцент Природно-математички факултет, Крагујевац Ужа научна област: Биохемија</p> <p>4. Др Дејан Миленковић, научни сарадник, Истраживачко развојни центар за Биоинжењеринг, Крагујевац Научна област: Хемија</p> <p>5. Ивана Радојевић, Виши научни сарадник Природно-математички факултет, Крагујевац Научна област: Биологија</p>
<p>Датум одбране дисертације:</p>	<p>.12.2018. године</p>

Захвалница

Експериментални део ове дисертације урађен је у Институту за хемију, Природно-математичког факултета у Крагујевцу и део је пројекта који финансира Министарство просвете и науке Републике Србије (Пројекат: 172016).

Тему докторске дисертације предложио је ментор др Срећко Трифуновић, редовни професор Природно-математичког факултета, Универзитета у Крагујевцу, који је руководио овим радом и све време ми пружао свестрану помоћ, на чему му се најтоплије захваљујем.

Посебно се захваљујем др Зорану Марковићу, редовном професору, Департмана за хемијско-технолошке науке, Универзитета у Новом Пазару, на великом ангажовању и безграничној подршци током израде и писања ове тезе.

Захваљујем се колегама др Дејану Миленковићу и др Верици Јевтић на несебичној помоћи, колегијалности и великој подршци у тренуцима када је било тешко.

Такође, захваљујем се др Ненаду Вуковићу и Ивани Радојевић на доприносу који су дали својим сугестијама и саветима приликом израде докторске дисертације.

Захваљујем се колегама Природно-математичког факултета, Универзитета у Крагујевцу, Истраживачко-развојног центра за биоинжењерниг - БиоИРЦ и Факултета за физичку хемију, Универзитета у Београду на успешној сарадњи и лепим тренуцима током израде дисертације.

Дугујем захвалност свим пријатељима на подршци и разумевању, а нарочито једно велико хвала Аиди Љуљановић и Жики Милановићу за искрено пријатељство и дружење.

На крају, бескрајно се захваљујем својим родитељима, Емиру и Адмиру, као и осталим члановима породице на стрпљењу и подршци коју ми несебично пружају у свим аспектима живота.

Мојој мајци

САДРЖАЈ

СКРАЋЕНИЦЕ

СЛИКЕ

ШЕМЕ

ТАБЕЛЕ

1.	ОПШТИ ДЕО	1
1.1.	Кумарини.....	2
1.2.	Добијање кумарина.....	4
1.2.1.	Биосинтеза кумарина.....	4
1.2.2.	Лабораторијско добијање кумарина.....	6
1.2.2.1.	Перкинова реакција.....	6
1.2.2.2.	Кневенагелова реакција.....	7
1.2.2.3.	Пекманова реакција.....	7
1.3.3.	4-Хидроксикумарин.....	8
1.3.1.	Методe синтезе 4-хидроксикумарина.....	8
1.3.1.1.	Аншуцова синтеза.....	8
1.3.1.2.	Бојд-Робертсонова синтеза.....	9
1.3.1.3.	Циглер-Јунекова синтеза.....	9
1.4.	3-Ацетил-4-хидроксикумарин.....	10
1.4.1.	Методe синтезе 3-ацетил-4-хидроксикумарина.....	10
1.4.1.1.	Синтеза I.....	10
1.4.1.2.	Синтеза II.....	11

1.4.1.3.	Синтеза III.....	11
1.4.2.	Реакције 3-ацетил-4-хидроксикумарина.....	12
1.4.2.1.	Реакција бромавања 3-ацетил-4-хидроксикумарина.....	12
1.4.2.2.	Редукција 3-ацетил-4-хидроксикумарина.....	13
1.4.2.3.	Реакција диацетиловања 3-ацетил-4-хидроксикумарина.....	13
1.4.2.4.	Реакција кондензовања 3-ацетил-4-хидроксикумарина са аминима...	14
1.5.	Биолошка активност кумарина.....	15
1.5.1.	Антибактеријска активност.....	15
1.5.2.	Антикоагулантна активност.....	16
1.5.3.	Антиканцерогена активност.....	17
1.5.4.	Антивирусна активност.....	18
1.5.5.	Ензимска инхибиција.....	19
1.5.6.	Антиоксидантна активност.....	20
1.6.	Хемотерапеутски агенси.....	21
1.6.1.	Комплекси платине(II) као антитуморски агенси.....	23
1.6.1.1.	Механизам антитуморског и токсичног деловања <i>cis</i> -платине.....	24
1.6.2.	Комплекси паладијума(II) као антитуморски агенси.....	28
1.6.3.	Антимикробни агенси.....	31
1.6.3.1.	Механизам дејства антимикробних агенаса.....	32
1.6.4.	Комплекси паладијума(II) као антимикробни агенси.....	35
1.7.	Теорија функционала густине (DFT).....	36
1.7.1.	Хибридни функционали.....	39

2.	ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ ДЕО.....	42
2.1.	Синтеза лиганада.....	43
2.2.	Синтеза паладијум(II) комплекса.....	44
2.3.	Одређивање структуре деривата кумарина и одговарајућих паладијум(II) комплекса.....	45
2.3.1.	Рендгенска структурна анализа.....	45
2.3.2.	Спектроскопске методе.....	49
2.3.2.1.	3-(1-(2-меркаптоетиламино)етилиден)-хроман-2,4-дион (L1).....	49
2.3.2.2.	3-(1-(2-хидроксипропиламино)етилиден)-хроман-2,4-дион (L2).....	50
2.3.2.3.	3-(1-(3-хидроксипропиламино)етилиден)-хроман-2,4-дион (L3).....	50
2.3.2.4.	3-(1-фениламино)етилиден)-хроман-2,4-дион (L4).....	51
2.3.2.5.	3-(1-(2-метилфениламино)етилиден)-хроман-2,4-дион (L5).....	51
2.3.2.6.	3-(1-(3-метилфениламино)етилиден)-хроман-2,4-дион (L6).....	52
2.3.2.7.	3-(1-(2-хидроксифениламино)етилиден)-хроман-2,4-дион (L7).....	52
2.3.2.8.	3-(1-(3-хидроксифениламино)етилиден)-хроман-2,4-дион (L8).....	53
2.3.2.9.	3-(1-(4-хидроксифениламино)етилиден)-хроман-2,4-дион (L9).....	53
2.3.2.10.	Хлоридо-[3-(1-(2-меркаптоетиламино)етилиден)-хроман-2,4-дион]-паладијум (II) комплекс (C1).....	54
2.3.2.11.	Хлоридо-[3-(1-(2-хидроксипропиламино)-етилиден)хроман-2,4-дион]-паладијум (II) комплекс (C2).....	54
2.3.2.12.	Хлоридо-[3-(1-(3-хидроксипропиламино)етилиден)-хроман-2,4-дион]-паладијум(II) комплекс (C3).....	55
2.3.2.13.	<i>bis</i> [3-(1-фениламино)етилиден)-хроман-2,4-дион]-паладијум(II) комплекс (C4).....	55

2.3.2.14.	<i>bis</i> [3-(1-(2-метилфениламино)етилиден)-хроман-2,4-дион]-паладијум(II) комплекс (C5).....	56
2.3.2.15.	<i>bis</i> [3-(1-(3-метилфениламино)етилиден)-хроман-2,4-дион]-паладијум(II) комплекс (C6).....	56
2.3.2.16.	<i>bis</i> [3-(1-(3-хидроксифениламино)етилиден)-хроман-2,4-дион]-паладијум(II) комплекс (C8).....	57
2.3.2.17.	<i>bis</i> [3-(1-(4-хидроксифениламино)етилиден)-хроман-2,4-дион]-паладијум(II) комплекс (C9).....	57
2.4.	БИОЛОШКА МЕРЕЊА.....	58
2.4.1.	<i>In vitro</i> антимикробни тест.....	58
2.4.1.1.	Тестирани микроорганизми.....	58
2.4.1.2.	Микродилуциона метода.....	58
2.4.1.3.	Диск дифузиона метода.....	59
2.4.2.	<i>In vitro</i> антитуморска активност.....	61
2.4.2.1.	Испитиване ћелијске линије, припрема и култивација.....	61
2.4.2.2.	МТТ колориметријски тест.....	
3.	РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА.....	63
3.1.	Одређивање структуре синтетисаних једињења.....	64
3.1.1.	Структура лиганда 3-(1-(3-хидроксипропиламино)етилиден)-хроман-2,4-диона (L3) и одговарајућег хлоридо-[3-(1-(3-хидроксипропиламино)етилиден)-хроман-2,4-дион]-паладијум(II) комплекса (C3).....	64
3.1.2.	Структура лиганда 3-(1-(2-меркаптоетиламино)етилиден)-хроман-2,4-диона (L1) и 3-(1-(2-хидроксипропиламино)етилиден)-хроман-2,4-диона (L2) и одговарајућих хлоридо-[3-(1-(2-меркаптоетиламино)етилиден)-хроман-2,4-дион]-паладијум(II) (C1) и хлоридо-[3-(1-(2-хидроксипропиламино)етилиден)-хроман-2,4-дион]-паладијум(II) (C2) комплекса.....	81

3.1.3.	Структура 3-(1-фениламино)етилиден)-хроман-2,4-диона (L4) и одговарајућег <i>bis</i> [3-(1-фениламино)етилиден)-хроман-2,4-дион]-паладијум(II) комплекса (C4).....	85
3.1.4.	Структуре лиганада 3-(1-(2-метилфениламино)етилиден)-хроман-2,4-диона (L5) и 3-(1-(3-метилфениламино)етилиден)-хроман-2,4-диона (L6), и одговарајућих <i>bis</i> [3-(1-(2-метилфениламино)етилиден)-хроман-2,4-дион]-паладијум(II) (C5) и <i>bis</i> [3-(1-(3-метилфениламино)етилиден)-хроман-2,4-дион]-паладијум(II) (C6) комплекса..	89
3.1.5.	Структура 3-(1-(2-хидроксифениламино)етилиден)-хроман-2,4-диона (L7).....	95
3.1.6.	Структура 3-(1-(3-хидроксифениламино)етилиден)-хроман-2,4-диона (L8) и 3-(1-(4-хидроксифениламино)етилиден)-хроман-2,4-диона (L9) и одговарајућих <i>bis</i> [3-(1-(3-хидроксифениламино)етилиден)-хроман-2,4-дион]-паладијум(II) (C8) и <i>bis</i> [3-(1-(4-хидроксифениламино)етилиден)-хроман-2,4-дион]-паладијум(II) (C9) комплекса.....	98
3.2.	Резултати биолошких испитивања.....	102
3.2.1.	Микробиолошка активност испитиваних једињења.....	102
3.2.2.	Цитотоксичност испитиваних једињења.....	107
4.	ЗАКЉУЧАК	113
5.	ЛИТЕРАТУРА	116

**ПРИЛОГ
БИОГРАФИЈА
ОБЈАВЉЕНИ РАДОВИ**

СКРАЋЕНИЦЕ

DNA	Deoxyribonucleic acid (Дезоксирибонуклеинска киселина)
^1H NMR	Proton nuclear magnetic resonance (Протонска нуклеарна магнетна резонанца)
^{13}C NMR	Carbon-13 nuclear magnetic resonance (Угљеник-13 нуклеарна магнетна резонанца)
MT	Metallothionein (Металотионен)
DACH	1,2-Diaminocyclohexane (1,2-Диаминциклохексан)
RNA	Ribonucleic acid (Рибонуклеинска киселина)
PABA	<i>para</i> -Aminobenzoic acid (<i>para</i> -Аминобензоева киселина)
DHFA	Dihydrofolic acid (Дихидрофолна киселина)
THFA	Tetrahydrofolic acid (Тетрахидрофолна киселина)
DFT	Density functional theory (Теорија функционала густине)
DPPH	2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl radical (2,2-дифенил-1-пикрилхидразил радикал)
ROS	Reactive oxygen species (Реактивне кисеоникове врсте)
RNS	Reactive nitrogen species (Реактивне азотове врсте)
MAO	Monoamine oxidases (Моноамин оксидазе)
MPTP	1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine(1-Метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрахидропиридин)
AD	Alzheimer's disease (Алцајхмерова болест)
PD	Parkinson's disease (Паркинсонова болест)
Ach	Acetylcholine (Ацетилхолин)
AChE	Acetylcholinesterase (Ацетилхолинестераза)

TMS	Tetramethylsilane (Тетраметилсилан)
DMSO	Dimethyl sulfoxide (Диметилсулфоксид)
IR	Infrared (Инфра-црвени)
AAE	Average absolute error (Средња апсолутна грешка)
ARE	Average relative error (Средња релативна грешка)
PED	Potential Energy Distribution (Потенцијана дистрибуција енергије)
MIC	Minimal inhibitory concentration (Минимална инхибиторна концентрација)
MMC	Minimum microbicidal concentration (Минимална микробицидна концентрација)
ZI	Zone of inhibition (Зона инхибиције)
TLC	Thin layer chromatography (Танкослојна хроматографија)
IC50	Концентрација једињења која доводи до смањења преживљавања ћелија за 50%
K ₂ [PdCl ₄]	Калијум-тетрахлоридопаладат(II)
MRC-5	Хумана здрава ћелијска линија плућног ткива
U251	Хумана ћелијска линија глиобластома
B16	Ћелијска линија меланома миша
HCT-116	Хумана ћелијска линија карцинома колона
MDA-MB-231	Ћелијска линија карцинома дојке

СЛИКЕ

Слика 1.1.	Кумарин (а) и хромон (б).....	2
Слика 1.2.	Дрво <i>Dipetryx odorata</i> и његов плод.....	2
Слика 1.3.	Дафнин.....	3
Слика 1.4.	4-Хидроксикумарин.....	8
Слика 1.5.	3-ацетил-4-хидроксикумарин.....	10
Слика 1.6.	Новобиоцин (а), аморесинол (б) и острухин (в).....	16
Слика 1.7.	Варфарин (а) и дикумарол (б).....	17
Слика 1.8.	Геипарварин.....	18
Слика 1.9.	(+)-Каланолид А (а) и (-)-каланолид Б (б).....	18
Слика 1.10.	Скополетин (а) и декусинол (б).....	19
Слика 1.11.	Хемијске структуре кумарина који делују као инхибитори МАО.....	20
Слика 1.12.	Ескулетин (а) и 4-метилескулетин (б).....	21
Слика 1.13.	<i>cis</i> -диамминдихлоридоплатина(II).....	24
Слика 1.14.	Начини координовања комплекса платине за молекул DNK.....	25
Слика 1.15.	Механизми дејства комплекса <i>cis</i> -платине у организму.....	26
Слика 1.16.	Апоптоза и некроза.....	27
Слика 1.17.	Карбоплатина (а), оксалиплатина (б) и лабоплатина (в).....	28
Слика 1.18.	<i>cis</i> -[PdCl ₂ (DACH)].....	29
Слика 1.19.	Комплекси паладијума(II) са 1,10-фенантролином (а) и <i>trans</i> - изомер паладијум(II) комплекса са волуминозним N-донорским лигандом (б).....	30

Слика 1.20.	Комплекс паладијума(II) са дериватом кумарина.....	31
Слика 1.21.	Места дејства антимикиробних агенаса.....	34
Слика 1.22.	Места дејства антигљивичних агенаса.....	35
Слика 1.23.	Паладијум(II)-јон координован за антибиотике из групе тетра- -циклина.....	36
Слика 1.24.	Паладијум(II) комплекс са флуорохинолином као лигандом.....	36
Слика 3.1.	Кристална структура L3 (а), оптимизована структура L3 (б) и оптимизована структура C3 (в).....	64
Слика 3.2.	Начин формирања интра и интер молекулских водоничних веза молекула L3	68
Слика 3.3.	Експериментални и симулирани IR спектри за L3 и C3	80
Слика 3.4.	Оптимизоване структуре једињења L1 (а), L2 (б), C1 (в) и C (г).	81
Слика 3.5.	Експериментални и симулирани IR спектри за L1 и C1	84
Слика 3.6.	Експериментални и симулирани IR спектри за L2 и C2	84
Слика 3.7.	Кристална структура L4 (а), оптимизована структура L4 (б) и оптимизована структура C4 (в).....	85
Слика 3.8.	Начин формирања интра и интер молекулских водоничних веза молекула L4	86
Слика 3.9.	Експериментални и симулирани IR спектри за L4 и C4	88
Слика 3.10.	Кристална структура L5 (а), оптимизована структура L5 (б) и оптимизована структура C5 (в).....	89
Слика 3.11.	Кристална структура L6 (а), оптимизована структура L6 (б) и оптимизована структура C6 (в).....	90
Слика 3.12.	Начин формирања интра и интермолекулских водоничних веза молекула L5	91
Слика 3.13.	Начин формирања интра и интермолекулских водоничних веза молекула L6	92

Слика 3.14.	Експериментални и симулирани IR спектри за L5 и C5	94
Слика 3.15.	Експериментални и симулирани IR спектри за L6 и C6	94
Слика 3.16.	Кристална структура L7 (а) и оптимизована структура L7 (б)....	95
Слика 3.17.	Симулирани и експериментални IR спектри за L7	98
Слика 3.18.	Оптимизоване структуре молекула L8 (а), L9 (б), C8 (в) и C9 (г)	98
Слика 3.19.	Експериментални и симулирани IR спектри за L8 и C8	100
Слика 3.20.	Експериментални и симулирани IR спектри за L9 и C9	101
Слика 3.21а.	<i>In vitro</i> цитотоксичност једињења L7–L9 , C8 и C9 на ћелијској линији НСТ–116.....	109
Слика 3.21б.	<i>In vitro</i> цитотоксичност једињења L7–L9 , C8 , C9 и <i>cis</i> -Pt на ћелијској линији НСТ–116.....	109
Слика 3.22а.	<i>In vitro</i> цитотоксичност једињења L7–L9 , C8 и C9 на ћелијској линији MRC–5.....	110
Слика 3.22б.	<i>In vitro</i> цитотоксичност једињења L7–L9 , C8 , C9 и <i>cis</i> -Pt на ћелијској линији MRC–5.....	110
Слика 3.23а.	<i>In vitro</i> цитотоксичност једињења L7–L9 , C8 и C9 на ћелијској линији MDA–MB–231.....	111
Слика 3.2б.	<i>In vitro</i> цитотоксичност једињења L7–L9 , C8 , C9 и <i>cis</i> -Pt на ћелијској линији MDA–MB–231.....	111
Слика 3.24.	<i>In vitro</i> цитотоксичност комплекса C3 и L3 према ћелијским линијама U251 и B16.....	112

ШЕМЕ

Шема 1.1.	Биосинтеза кумарина.....	5
Шема 1.2.	Биосинтеза умбелиферона.....	5
Шема 1.3.	Синтеза кумарина Перкинова реакција, 1969.....	6
Шема 1.4.	Синтеза кумарина (Кневенагелова реакција, 1891).....	7
Шема 1.5.	Синтеза деривата кумарина (Фон Пекманова реакција, 1884).....	8
Шема 1.6.	Аншцова синтеза 4-хидроксикумарина.....	8
Шема 1.7.	Бојд-Робертсонова синтеза 4-хидроксикумарина.....	9
Шема 1.8.	Циглер-Јунекова синтеза 4-хидроксикумарина.....	9
Шема 1.9.	Ацетилација 4-хидроксикумарина са ацетилхлоридом уз пиридин или пиперидин као катализатор.....	11
Шема 1.10.	Синтеза 3-ацетил-4-хидроксикумарина из 4-хидроксикумарина са киселином или анхидридом сирћетне киселине уз фосфор-оксихлорид као катализатор	11
Шема 1.11.	Синтеза 3-ацетил-4-хидроксикумарина диацетилацијом 4-ацетокси-3-ацетил кумарина.....	12
Шема 1.12.	Реакција брмовања 3-ацетил-4-хидроксикумарина помоћу фенил триметил-амонијум трибромида.....	12
Шема 1.13.	Реакција брмовања 3-ацетил-4-хидроксикумарина помоћу брома и сирћетне киселине.....	13
Шема 1.14.	Редукција 3-ацетил-4-хидроксикумарина помоћу Zn/AcOH/HCl....	13
Шема 1.15.	Реакција деацетилације помоћу концентроване сумпорне киселине	14
Шема 1.16.	Кондензовање 3-ацетил-4-хидроксикумарина са аминима.....	14
Шема 2.1.	Синтеза лиганата L1–L9	43

Шема 2.2.	Синтеза комплекса C4–C6, C8–C9	44
Шема 2.3.	Синтеза комплекса C2, C3	44
Шема 2.4.	Синтеза комплекса C1	45

ТАБЕЛЕ

Табела 2.1.	Основни кристалографски подаци, као и подаци за L3 и L4	46
Табела 2.2.	Основни кристалографски подаци за L5 и L6	47
Табела 2.3.	Основни кристалографски подаци за L7	48
Табела 2.4.	Тестирани микроорганизми L1, L2, L4-L6 и C1, C2, C4-C6	60
Табела 2.5.	Тестирани микроорганизми узорцима L7-L9 и C8, C9	60
Табела 3.1.	Експериментално одређене дужине веза за једињења L3-L7	61
Табела 3.2.	Експериментално одређене вредности углова веза за лиганде L3-L7	67
Табела 3.3.	Водоничне везе за L3 [Å и $^\circ$].....	68
Табела 3.4.	Израчунате вредности дужина веза за лиганде L1-L9	69
Табела 3.5.	Израчунате вредности углови веза за лиганде L1-L9	70
Табела 3.6.	Израчуната и експериментална ^1H NMR хемијска померања за лиганде L1-L9	73
Табела 3.7.	Израчуната и експериментална ^1H NMR хемијска померања за комплексе C1-C9	74
Табела 3.8.	Израчуната и експериментална ^{13}C NMR хемијска померања за лиганде L1-L9	75
Табела 3.9.	Израчуната и експериментална ^{13}C NMR хемијска померања за комплексе C1-C9	76
Табела 3.10.	Израчунате вредности дужина веза за комплексе C1-C9	77
Табела 3.11.	Израчунате вредности углова веза за комплексе C1-C9	78
Табела 3.12.	Водоничне везе молекула L4 [Å и $^\circ$].....	86
Табела 3.13.	Водоничне везе молекула L5 и L6 [Å и $^\circ$].....	91

Табела 3.14.	Антимикробна активност лиганада (L1, L2, L4) и одговарајућих комплекса (C1, C2, C4).....	104
Табела 3.15.	Антимикробна активност лиганада (L5, L6) и одговарајућих комплекса (C5, C6) и позитивна контрола.....	105
Табела 3.16.	Антимикробна активност лиганада (L7-L9) и одговарајућих комплекса (C8, C9) и позитивна контрола.....	106
Табела 3.17.	IC ₅₀ (μM) вредности након 24h и 72h.....	108
Табела 3.18.	IC ₅₀ (μM) вредности након 24h и 48h.....	108

ИЗВОД

Биљни екстракти који садрже деривате кумарина су се често користили као биљни лекови. Из тих разлога деривати кумарина су интензивно проучавани и утврђено је да ова једињења показују значајне биолошке особине као што су: антиоксидативне, антикоагулационе, антимикробне, антитуморске итд.

С друге стране комплексна једињења сама или у комбинацији са другим једињењима, већ дужи низ година се користе у медицини за лечење бројних болести. Ова једињења имају примену у медицини као антимикробни агенси, за лечење малигнух болести, реуматског артритиса итд. Због широког спектра биолошке активности како деривата кумарина тако и комплексних једињења у оквиру ове докторске дисертације синтетисано је девет нових деривата кумарина и осам одговарајућих паладијума(II) комплекса и испитивана је њихова *in vitro* биолошка активност. Деривати кумарина су коришћени као лиганди у синтези паладијума(II) комплекса. Карактеризација синтетисаних једињења је извршена помоћу: рендгенске структурне анализе, спектроскопских (IR, ^1H NMR и ^{13}C NMR) и DFT метода.

Структурна анализа је показала да сва једињења формирају шесточлани прстен преко интрамолекулске водоничне везе $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$, што омогућава да се молекули јављају у кето-енолној таутомерној форми. Сва добијена једињења имају *E* геометрију на егзоцикличној двострукој $\text{C3}=\text{C1}'$ вези. Рендгентска структурна анализа и DFT метода су потврдиле да су **L1–L3** молекули планарни, док је за остале молекуле **L4–L9** нађено да кумарински и анилински делови молекула нису планарни.

In vitro антимикробна активност синтетисаних лиганата и одговарајућих комплекса паладијума(II) тестирана је микродилуционом и диск дифузионом методом. Микродилуционом методом одређене су минималне инхибиторне (MIC) и минималне микробицидне концентрације (MMC), док диск дифузионом методом је одређена зона инхибиције (ZI) испитиваних једињења. На основу резултата антимикробне анализе утврђено је да једињења **L1–L6** и **C1–C6** показују слабу до умерене антимикробну активност. С друге стране лиганди и комплекси **L7–L9** и **C8** и **C9** су показали веома добру антимикробну и антифунгалну активност.

In vitro цитотоксичност је испитивана МТТ тестом. Овом методом је одређена вредност IC_{50} (концентрација једињења која доводи до смањења преживљавања ћелија за 50%). Цитотоксичност **L7–L9**, **C8** и **C9** је испитивана на ћелијским линијама колоректалног карцинома НСТ-116, карцинома дојке MDA-MB-231 и здраве ћелијске линије из плућног ткива MRC-5, након 24h и 72h, док цитотоксичност **L3** и **C3** је испитивана на хуманој ћелијској линији глиобластома U251 и ћелијској линији меланома миша B16 након 24h и 48h. Резултати МТТ теста испитиваних једињења су обећавајући.

SUMMARY

Herbal extracts, which contains coumarin derivatives, were often used as herbal remedies. For these reasons, the coumarin derivatives have been intensively studied and it has been found that these compounds indicate significant biological properties such as: antioxidant, anticoagulant, antimicrobial, antitumor, etc.

On the other hand, complex compounds, alone or in combination with other compounds, have been used for many years in medicine for the treatment of many diseases. These compounds are used in medicine as antimicrobial agents, for the treatment of malignant diseases, rheumatoid arthritis, etc. Because of the wide range of biological activity, both coumarin derivatives and complex compounds, nine new coumarin derivatives and eight corresponding palladium(II) complexes were synthesized. For all of these compounds biological activity was tested *in vitro*. Coumarin derivatives were used as ligands in the synthesis of the palladium(II) complexes. The characterization of the synthesized compounds was determinate using X-ray structural analysis, spectroscopic (IR, ^1H NMR and ^{13}C NMR) and DFT methods.

Structural analysis has shown that all compounds form a six-membered ring through the intramolecular hydrogen bond $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$, which allows the molecules to appear in the keto-enol tautomeric forms. For all compounds it was found *E* geometry on the exocyclic double $\text{C}3 = \text{C}1'$ bond. X-ray structural analysis and DFT method confirmed that **L1-L3** molecules are planar, while for other molecules **L4-L9** it was found that coumarin and aniline moieties are not planar.

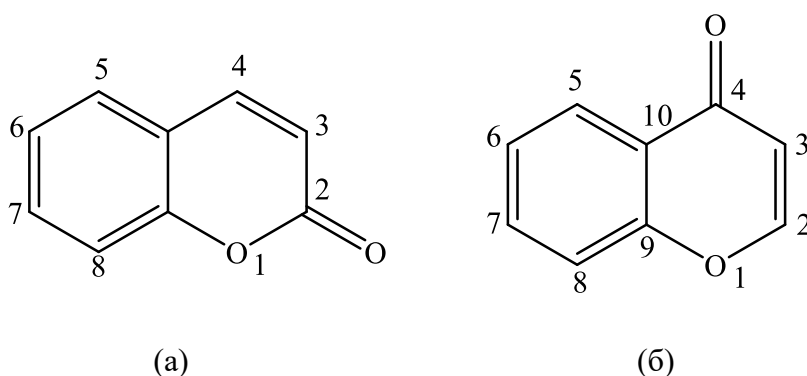
In vitro antimicrobial activity of synthesized ligands and corresponding palladium(II) complexes was tested with microdilution and disc diffusion method. The microdilution method has determined the minimum inhibitory (MIC) and minimum microbicidal concentrations (MMC), while the disc diffusion method has determined the inhibition zone (ZI) of the investigated compounds. Based on the results of the antimicrobial analysis, it has been found that the compounds **L1-L6** and **C1-C6** have shown a low to moderate antimicrobial activity. On the other hand, ligands **L7-L9** and complexes **C8** and **C9** have shown very good antimicrobial and antifungal activity.

In vitro cytotoxicity was tested by MTT assay. The value IC_{50} was determined (concentration of the compound which leads to a decrease in cell survival by 50%) using this method. Cytotoxicity **L7-L9**, **C8** and **C9** was examined on cell lines of colorectal carcinoma HCT-116, breast cancer MDA-MB-231 and healthy pulmonary cell MRC-5, after 24h and 72h, while the cytotoxicity of **L3** and **C3** was examined on the human cell line of glioblastom U251 and the melanom cell line of a mouse B16 after 24h and 48h. The results of the MTT test of the examined compounds are promising.

1. ОПШТИ ДЕО

1.1. Кумарини

Кондензовањем пиронског и бензеновог прстена настаје нова класа хетероцикличних једињења која је позната под именом бензопирони. Бензопирони се деле на α -пироне и γ -пироне. Први су познати под називом кумарини, а други као хромони. Они се међусобно разликују једино према положају карбонилне групе у пиронском прстену (Слика 1.1).



Слика 1.1. Кумарин (а) и хромон (б)

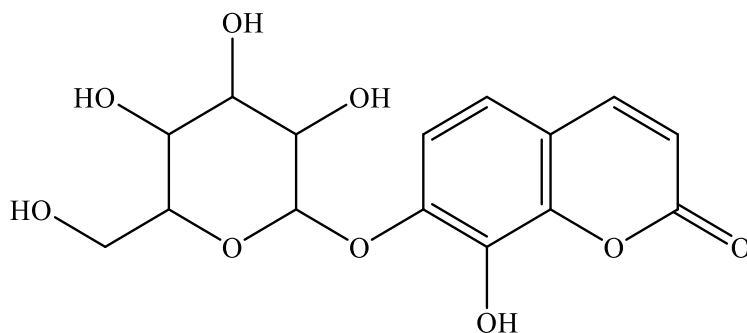
Вогел (A. Vogel) је први пут изоловао кумарин 2*H*-хромен-2-он (Слика 1.1(а)) 1820. године, који је познат по мирису ваниле или свеже покошене траве, из биљке *Coumarouna odorata Aube (Dipetryx odorata)*, по којој је и добио име *Coumarou*, што на језику јужноамеричких индијанаца из Француске Гвајане значи дрво (Слика 1.2). Ово дрво је распрострањено у Венецуели, Колумбији, Гвајани и Бразилу, где достиже висину од 30-45 m [1].



Слика 1.2. Дрво *Dipetryx odorata* и његов плод

Још пре изоловања кумарина 1812. године, изолован је дафнин (Слика 1.3) из цветне биљке *Daphne alpine* која припада породици *Thymelaeaceae*. Нажалост, његова

структура у то време није била позната. Тек 1930. године она је детаљно описана као 8-хидрокси-7-0- β -D-глюкозилкумарин [2-6]. Данас можемо рећи да је то у ствари био први откривени дериват кумарина.



Слика 1.3. Дафнин

Кумарини и његови деривати су веома распрострањени у природи, нарочито у биљном свету, одакле је до данас изоловано више од 1300 деривата кумарина. Ова једињења су локализована у различитим деловима биљака (корену, кори, стаблу, плоду и листу) које припадају фамилијама *Rutaceae*, *Umbelliferae* (*Apiaceae*), *Compositae* (*Asteraceae*), *Leguminosae*, *Moraceae* [7]. Њихова улога у биљкама је веома разноврсна, али још увек није потпуно разјашњена. Неки кумарински деривати су укључени у регулацију раста, фотосинтезу и контролу дисања [8], док други делују као инхибитори раста [9,10], а такође се може рећи и да су фитоалексини, јер их биљке синтетишу услед патогене инфекције [11]. Кумарини нису пронађени само у биљкама, већ и у производима метаболизма неких микроорганизама и животиња [12-16].

Деривати кумарина су показали широк спектар физиолошког деловања, због чега се биљни екстракти који их садрже често користе против цревних обољења, парализе, тифуса [17], као антикоагуланти [18-21], за лечење леукодермије [22] итд. Ова једињења су због свих особина, од самог почетка њиховог проучавања, привукла пажњу многих хемичара. Тако да поред испитивања биолошке активности природних кумарина, радило се и на открићима нових путева и метода за синтезу нових кумаринских деривата.

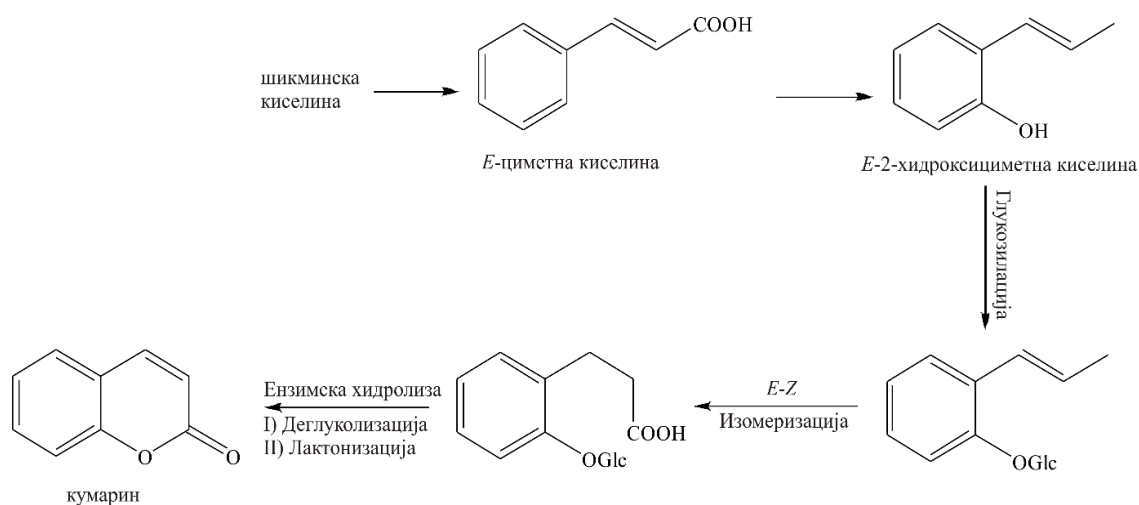
Већину биолошких активности природних кумарина описали су Фон Вердер (Fon Verder) 1936. године и Бозе (Bose) 1958. године [23,24], док је 1964. године Соине (Soine) дошао, до за то време, потпуно нових сазнања о биолошким и фармаколошким особинама, како природних, тако и синтетичких кумарина [25].

1.2. Добијање кумарина

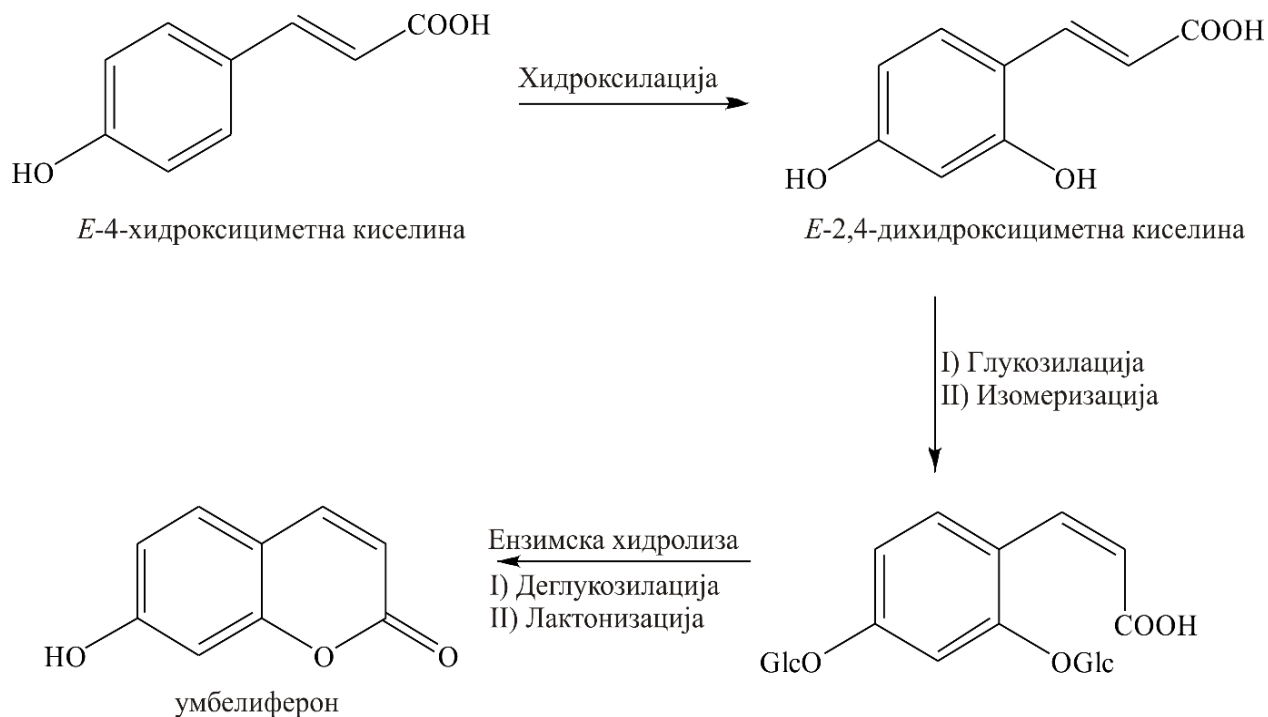
Добијање ове класе једињења можемо поделити у две групе: биоситезу која се одвија у биљном и животињском свету и лабораторијско добијање, које је резултирало бројним синтетичким методама које су хемичари развили у циљу њиховог добијања.

1.2.1. Биосинтеза кумарина

Биосинтеза кумарина се врши у биљакама из циметне киселине која се формира у метаболичком циклусу шикминске киселине. Биолошки кораци потребни за конверзију су следећи: прво се одвија хидроксилација бензена у *ortho* положају, затим се на кисеоник у *ortho* положају веже глукоза, онда долази до (*E-Z*) изомеризације двоструке везе бочног низа помоћу ензима изомеразе. На овај начин се добија *o*-кумаринска киселина која садржи молекул глукозе. У следећем кораку долази до откидања глукозе и до затварања пиронског прстена уз формирање кумарина. Глукоза је овде помоћни молекул који помаже при *cis-trans* изомерији (Шеме 1.1 и 1.2) [7]



Шема 1.1. Биосинтеза кумарина



Шема 1.2. Биосинтеза умбелиферона

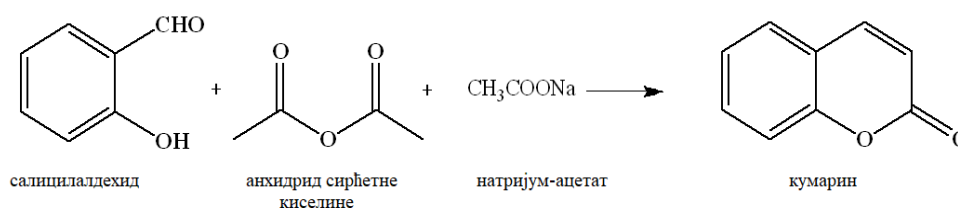
1.2.2. Лабораторијско добијање кумарина

Када је у питању лабораторијско добијање, познато је неколико општих метода у којима се кумарински прстен може класично синтетисати:

1. Перкинова реакција (Sir William Henry Perkin, британски хемичар, 1838-1907);
2. Кневенагелова реакција (Emil Knoevenagel, немачки хемичар, 1865-1921);
3. фон Пекманова реакција (Han von Pechmann, немачки хемичар, 1850-1902).

1.2.2.1. Перкинова реакција

Перкинова реакција је кондензација ароматичних алдехида с анхидридима алифатичних киселина као активних метиленских једињења у присуству алкалних соли органских киселина или терцијерних амина као базних катализатора. Активна метиленска једињења су једињења која имају две електрон-привлачне групе које су везане за исту метиленску групу као нпр. 1,3-дикарбонилна једињења и њима слична једињења типа X-CH₂-X (X = NO₂, COOH, COOR, CN) и малонска киселина и њени деривати. Кумарин (Слика 1.1(a)) је први пут синтетисао Перкин користећи салицилалдехид и анхидрид сирћетне киселине у присуству натријум-ацетата. Ова реакција је пример алдолне кондензације и позната је као Перкинова реакција (Шема 1.3) [26].

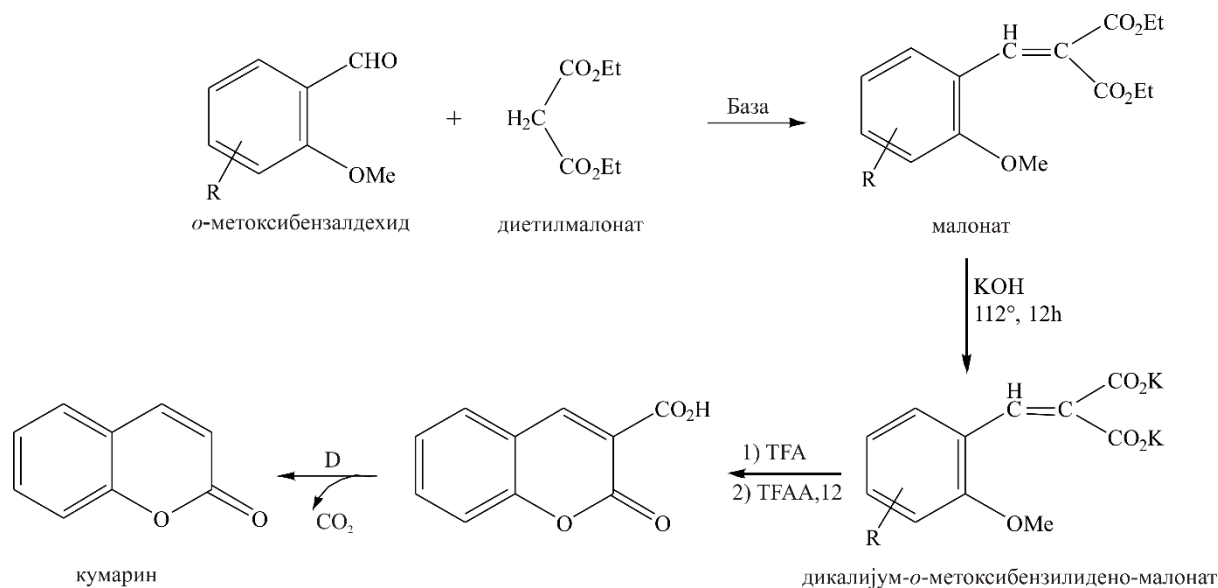


Шема 1.3. Синтеза кумарина (Перкинова реакција)

1.2.2.2. Кневенагелова реакција

Кневенагелове реакције су базно-катализоване кондензације алдехида и кетона с активним метиленским једињењима. Ове реакције се обично изводе у присуству

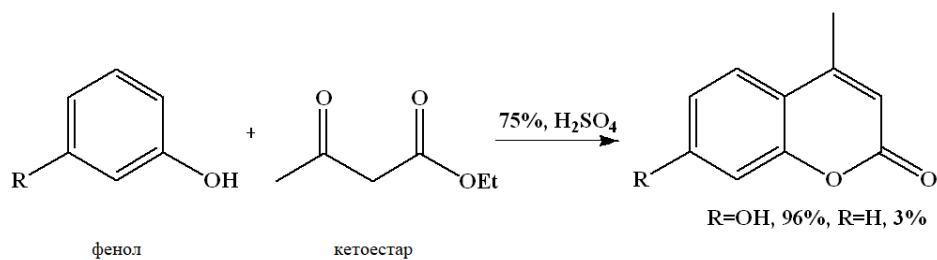
каталитичких количина амонијака или примарних и секундарних амина (пиперидина и диетил-амина). Поред базних катализатора могу се употребити и Луисове киселине (бор-трифлуорид и алуминијум-трихлорид) као катализатори. Једноставна синтеза кумарина је извршена коришћењем дикалијум-*o*-метоксибензилидено-малоната у приносу од 60-80% [27]. Малонати се добијају из одговарајућег *o*-метоксибенз-алдехида и диетилмалоната под Кневенагеловим условима (Шема 1.4).



Шема 1.4. Синтеза кумарина (Кневенагелова реакција)

1.2.2.3. Пекманова реакција

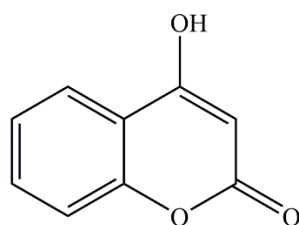
Синтезу кумаринског прстена кондензовањем фенола са β -кетоестрима у присуству сумпорне киселине, објавили су 1883. године Пекман и Дуизберг (Pechmann и Duisberg) (Шема 1.5). Принос реакције зависи од супституисаности фенола као и од структуре β -кетоестра [28]. Пекманова синтеза доживела је широку примену у синтези кумарина због своје једноставности и јефтених полазних реагенаса.



Шема 1.5. Синтеза деривата кумарина (фон Пекманова реакција)

1.3. 4-Хидроксикумарин

4-хидроксикумарин (Слика 1.4) се разликује по хемијским особинама како од самог кумарина тако и од других хидроксидеривата. Разлог је присуство β-кетоестарског система који битно стабилизује кумаринску основу повећавајући му ароматичност. Бензенов прстен 4-хидроксикумарина је мање реактиван од обичног бензеновог прстена, док α-пиронов прстен врло лако ступа у реакције супституције, при којим настају 3-супституисани деривати 4-хидроксикумарина. Ово једињење подлеже како електрофилним, тако и нуклеофилним супституцијама најчешће у положају 3 [9,29].

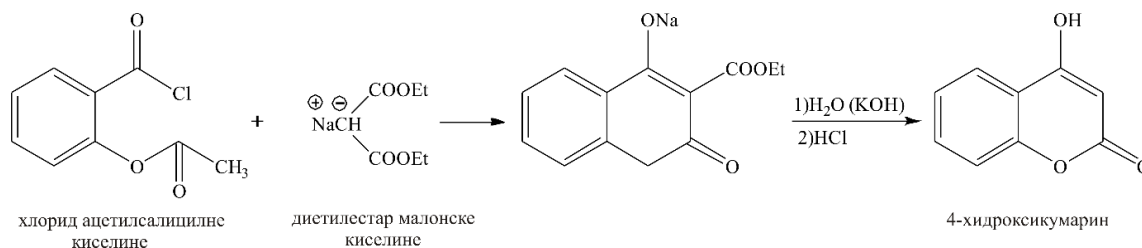


Слика 1.4. 4-хидроксикумарин

1.3.1. Методе синтезе 4-хидроксикумарина

1.3.1.1. Анишцовова (R. Anschutz) синтеза

4-хидроксикумарин се може добити Анишцовом синтезом у реакцији хлорида ацетсалицилне киселине и диетилестра малонске киселине (Шема 1.6) [30].



Шема 1.6. Аншуцова синтеза 4-хидроксикумарина

1.3.1.2. Бојд-Робертсонова (J. Boyd-A. Robertson) синтеза

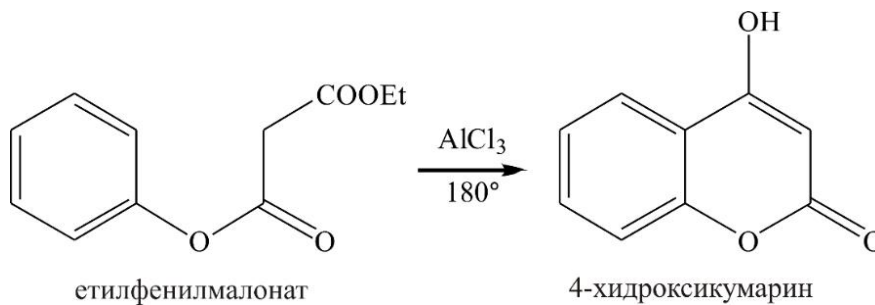
У овој реакцији 4-хидроксикумарин се добија кондензацијом *o*-хидрокси-ацетофенона са диетилестром угљене киселине уз присуство елементарног натријума (Шема 1.7) [31].



Шема 1.7. Бојд-Робертсонова синтеза 4-хидроксикумарина

1.3.1.3. Циглер-Јунекова (E. Ziegler-A. Junek) синтеза

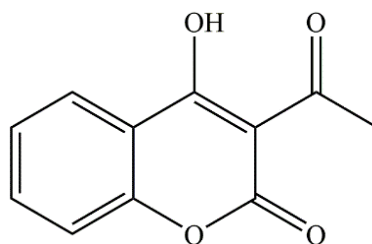
Деловањем безводног алуминијум-трихлорида на етил-фенилмалонат при температури од 180°C настаје 4-хидроксикумарин (Шема 1.8) [32].



Шема 1.8. Циглер-Јунекова синтеза 4-хидроксикумарина

1.4. 3-Ацетил-4-хидроксикумарин

3-ацетил-4-хидроксикумарин (Слика 1.5) је једињење са израженом антибактеријском, антифунгалном и антиоксидативном активношћу. Ово једињење инхибира раст неких бактерија као што су: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Micrococcus lysodeikticus*, *Bacillus subtilis* и *Klebsiella pneumoniae*, као и неких гљива нпр. *Candida albicans*, *Fusarium oxysporum*, *Fusarium solani* и *Fusarium verticillioides* [33,34]. Захваљујући овим особинама 3-ацетил-4-хидроксикумарин је постао интересантан за истраживаче због чега су развијене бројне методе за његову синтезу, испитивана његова реактивност, као и биолошка активност како самог 3-ацетил-4-хидроксикумарина тако и његових деривата.



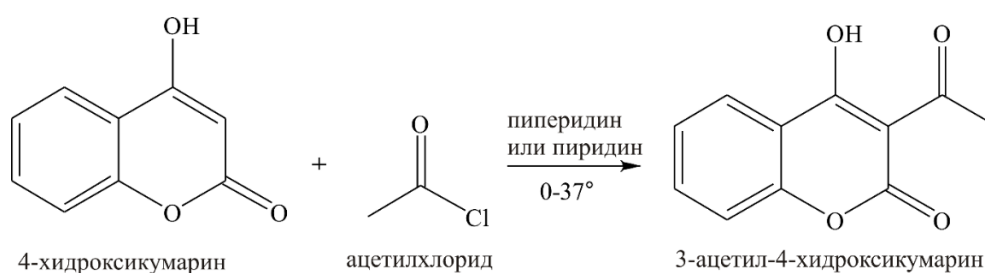
Слика 1.5. 3-ацетил-4-хидроксикумарин

1.4.1. Методе синтезе 3-ацетил-4-хидроксикумарина

3-ацетил-4-хидроксикумарин као важан производ и интермедијер у аналитичкој, фармацеутској и биохемији, може се синтетисати на неколико начина, при чему се као полазни реагенти углавном користе 4-хидроксикумарин или фенол.

1.4.1.1. Синтеза I

Директним ациловањем 4-хидроксикумарина са ацетил хлоридом помоћу пиридина или пиперидина као катализатора, настаје 3-ацетил-4-хидроксикумарин (Шема 1.9) [35].



Шема 1.9. Ацетилација 4-хидроксикумарина са ацетилхлоридом уз пиридин или пиперидин као катализатор

1.4.1.2. Синтеза II

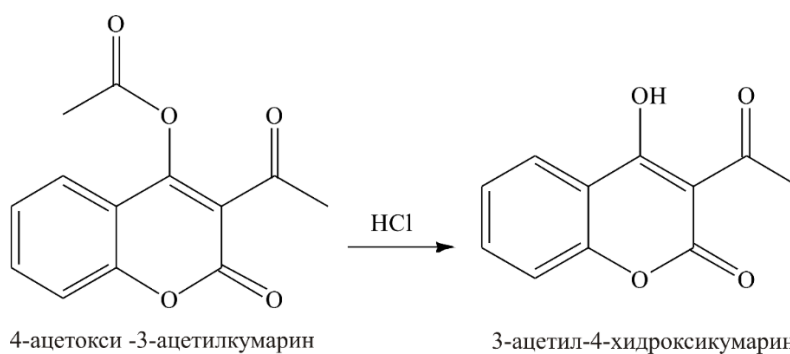
У реакцији 4-хидроксикумарина са сирћетном киселином или анхидридом сирћетне киселине у присуству фосфороксихлорида као катализатора добија се 3-ацетил-4-хидроксикумарин (Шема 1.10) [36].



Шема 1.10. Синтеза 3-ацетил-4-хидроксикумарина из 4-хидроксикумарина са сирћетном киселином или анхидридом сирћетне киселине уз фосфороксихлорид као катализатор

1.4.1.3. Синтеза III

3-ацетил-4-хидроксикумарин је могуће синтетисати и путем киселинско катализоване диацетилације 4-ацетокси-3-ацетилкумарина (Шема 1.11) [37].

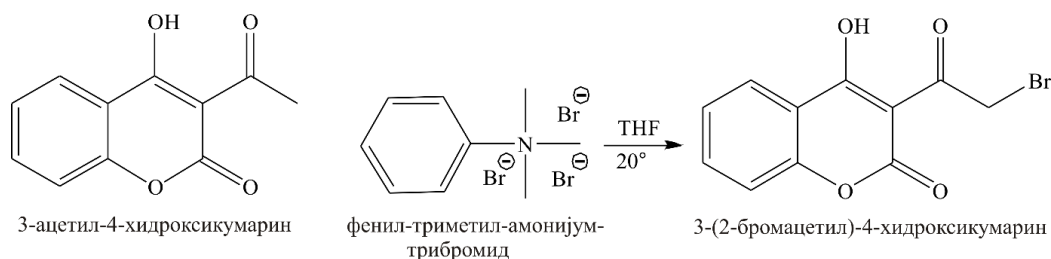


Шема 1.11. Синтеза 3-ацетил-4-хидроксикумарина диацетилацијом
4-ацетокси-3-ацетил кумарина

1.4.2. Реакције 3-ацетил-4-хидроксикумарина

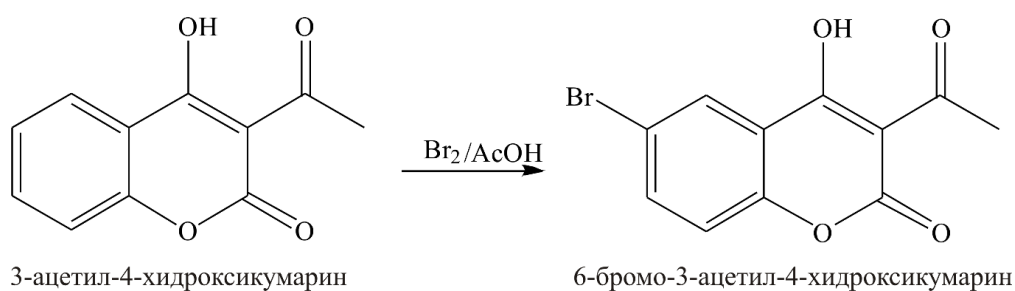
1.4.2.1. Реакција бромавања 3-ацетил-4-хидроксикумарина

Бромавање 3-ацетил-4-хидроксикумарина са фенил-триметил-амонијум-три-бромидом у тетрахидрофурану даје висок принос 3-(2-бромацетил)-4-хидроксикумарина (Шема 1.12) [36].



Шема 1.12. Реакција бромавања 3-ацетил-4-хидроксикумарина помоћу
фенилтриметил-амонијум трибромида

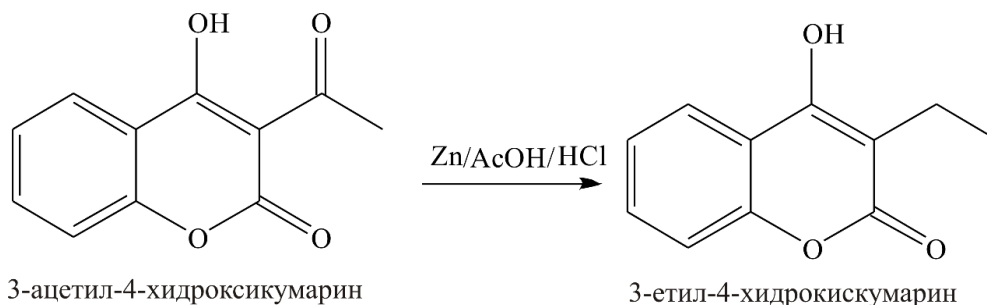
Када се бромавање врши помоћу брома и сирћетне киселине настаје 6-бром-3-ацетил-4-хидроксикумарин (Шема 1.13) [38].



Шема 1.13. Реакција бромавања 3-ацетил-4-хидроксикумарина помоћу брома и сирћетне киселине

1.4.2.2. Редуција 3-ацетил-4-хидроксикумарина

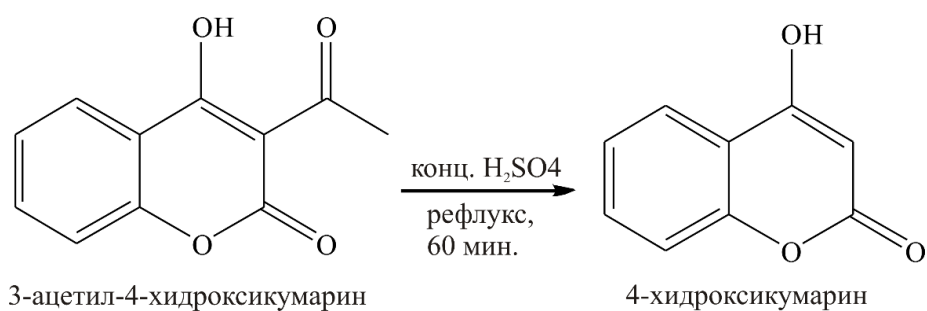
Редукијом 3-ацетил-4-хидроксикумарина добија се 3-етил-4-хидроксикумарин. Реакција се изводи тако што се додаје цинк у праху у малим порцијама у раствор етанола и глацијалне сирћетне киселине која садржи малу количину хлороводоничне киселине, како би се задржале соли цинка које настају током реакције у раствору (Шема 1.14) [39].



Шема 1.14. Редуција 3-ацетил-4-хидроксикумарина помоћу Zn/AcOH/HCl

1.4.2.3. Реакција диацетиловања 3-ацетил-4-хидроксикумарина

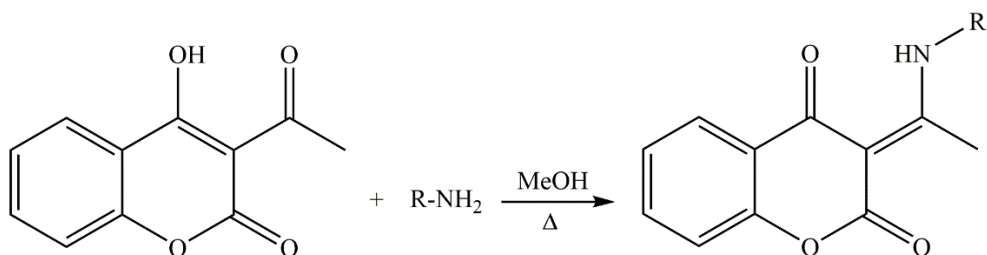
Јунг (J. C. Jung) и сарадници су показали да третман 3-ацетил-4-хидроксикумарина са концентрованом сумпорном киселином даје 4-хидроксикумарин са приносом 90,2% (Шема 1.15) [40].



Шема 1.15. Реакција деацетилације помоћу концентроване сумпорне киселине

1.4.2.4. Реакција кондензовања 3-ацетил-4-хидроксикумарина са аминима

3-ацетил-4-хидроксикумарин се може кондензовати са аминима конвенционалном методом при чему настају енамини. У оквиру ове докторске дисертације су управо рађене синтезе деривата кумарина у енаминском облику и испитивана њихова биолошка активност (Шема 1.16).



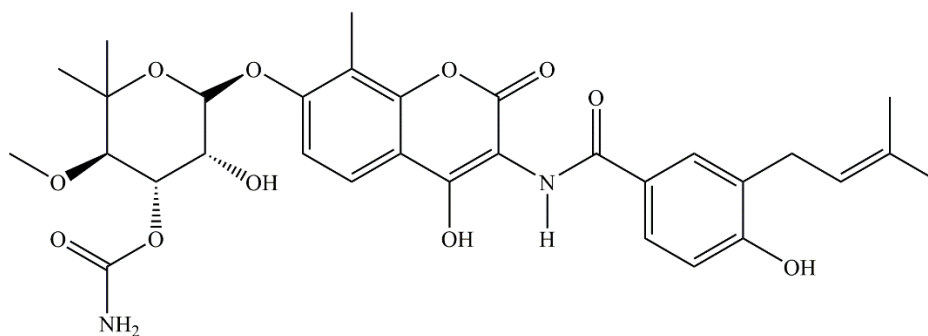
Шема 1.16. Кондензовање 3-ацетил-4-хидроксикумарина са аминима

1.5. Биолошка активност кумарина

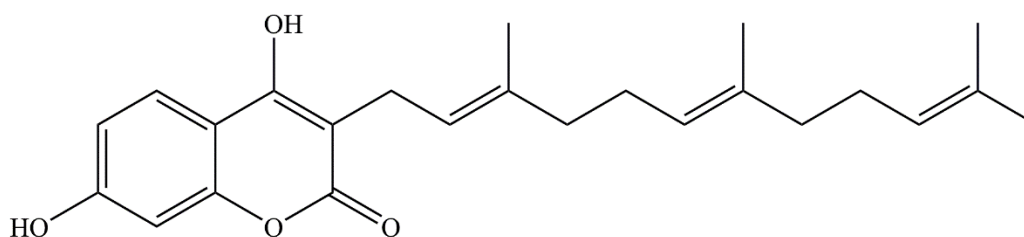
Бројне биолошке активности се могу приписати кумаринима и њиховим дериватима. Њихова биолошка својства се могу повезати са њиховом структуром, односно постојањем лактонског прстена, двоструке везе у положају 3-4 и присуством различитих супституената на прстеновима. Важне биолошке активности кумарина су: антибактеријска, антикоагулантна, антиканцерогена, антивирусна, антиоксидативна и ензимска инхибиција.

1.5.1. Антибактеријска активност

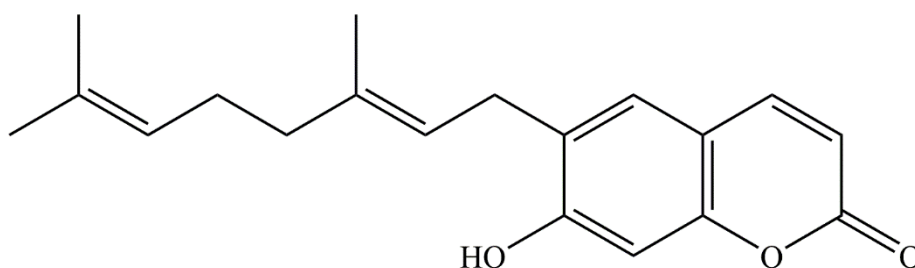
Кумарини показују значајну активност против различитих врста микроорганизама. Сам кумарин нема изражену антибактеријску активност, али деривати који садрже различите дуголанчане угљоводоничне супституенте у својој структури имају снажан ефекат на широк спектар грам-позитивних и грам-негативних бактерија [41]. Најактивнији природни антибиотик из кумаринске групе је новобиоцин (Слика 1.6). Антибактеријски спектар новобиоцина је прилично другачији од других познатих антибиотика, јер делује како против грам-позитивних (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*) тако и против грам-негативних (*Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella*) бактерија [42-44]. Кумермицин као природни антибиотик је сличан новобиоцину, али је 50 пута активнији против неких бактерија као што су: *Staphylococcus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* [45]. Ови кумарински антибиотици су снажни инхибитори репликације DNA [46]. Такође, и неки други једноставни природни деривати кумарина као што су: аморесинол и острухин (Слика 1.6) су активни против широког спектра бактерија (*Staphylococcus aureus*, *Micrococcus luteus*, *Bacillus megaterium*) [41], док синтетички 3-ацетил-4-хидроксикумарин што је већ и поменуто инхибира раст неких бактерија и гљива [33].



(a)



(б)

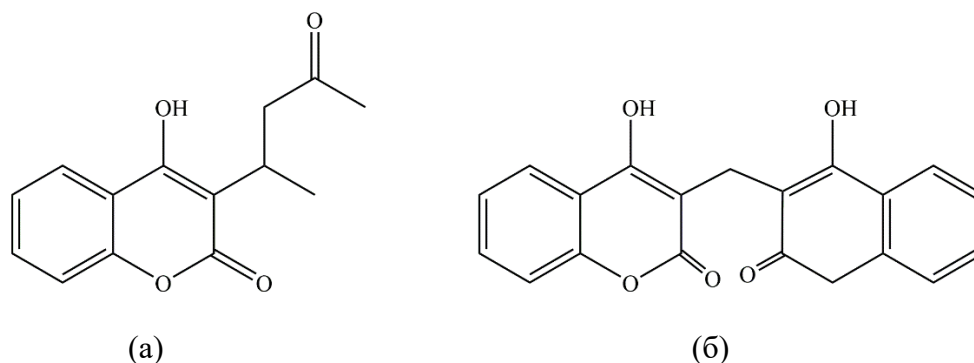


(в)

Слика 1.6. Новобиоцин (а), аморесиол (б) и острухин (в)

1.5.2. Антикоагулантна активност

Кумарини се широко примењују као орални антикоагуланти. Они показују терапеутске ефекте тако што делују као конкуритивни инхибитори витамина К, што је битно за биосинтезу протромбина, чиме се контролише флуидност крви и елиминише токсични ефекат крварења. Они се апсорбују релативно брзо, али њихов ефекат је спор. Главни кумарински антикоагуланти су варфарин и дикумарол (Слика 1.7) [47,48].



Слика 1.7. Варфарин (а) и дикумарол (б)

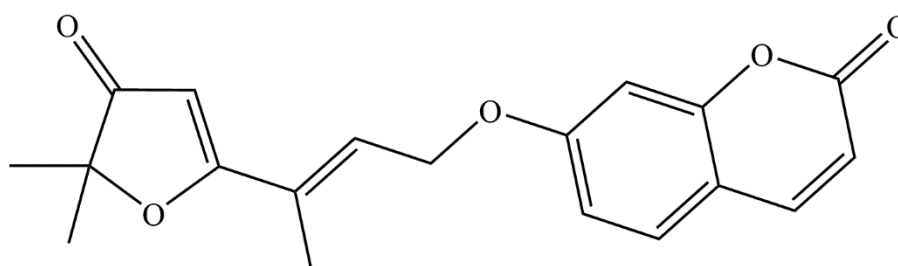
Добра антикоагулациона својства показују и други кумарини нпр: циклокумарол, тромексан, аценокумарол [49,50].

1.5.3. Антиканцерогена активност

Кумарини су се показали изузетно ефикасни у лечењу канцера, као и у ублажавању нежељених ефеката узрокованих радиотерапијом [51]. Активност ових једињења се заснива на регулацији различитих ћелијских путева који су укључени у карциногенезу [52,53]. Главни представник кумарина са израженом *in vitro* цитостатском активношћу је природни дериват кумарина геипарварин, изолован из биљке *Geijera parviflora* Lindl (Слика 1.8) [54]. Због ових особина геипарварин је постао интересантан за синтезу нових аналога који обећавају добру антитуморску активност.

In vitro испитивања цитотоксичности 4-хидроксикумарина према меланому и немалигним ћелијама показала су да се он може користити као ефикасни помоћни агенс у терапији меланома [55]. Хидроксикумарини са нитро групама на ароматичном прстену су се показали као селективни антипролиферативни агенси, односно као једињења која селективно уништавају малигне ћелије бубрега [56,57].

Генерално, деривати кумарина показују антитуморску активност на неколико линија туморских ћелија код људи. Доказано је да инхибирају ћелијску пролиферацију ћелија рака желуца, рака простате, малигног меланома и карцинома бубрега [58].

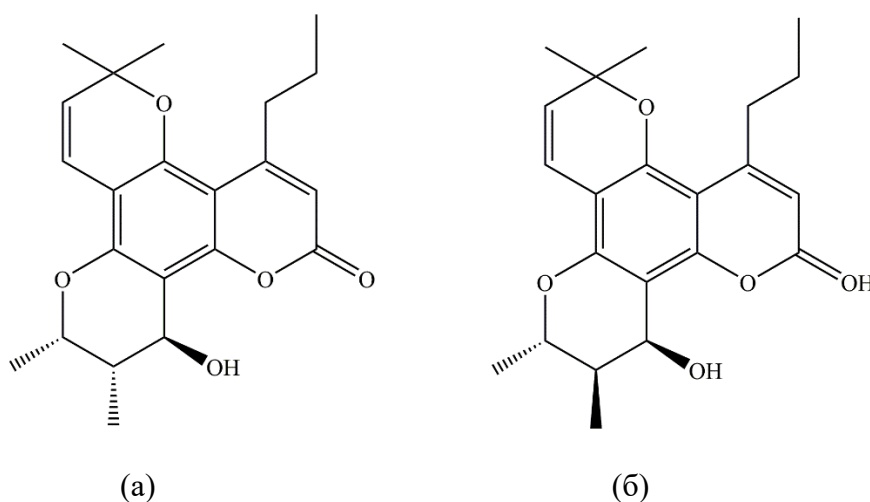


Слика 1.8. Геипарварин

1.5.4. Антивирусна активност

Антивирусна активност кумарина се у суштини заснива на инхибицији HIV-1 протеазе (HIV-PR) и HIV-1 интегразе [59-62]. Потенцијалну анти-HIV активност показали су (+)-каланолид А и (-)-каланолид Б (Слика 1.9) који су изоловани из биљака *Calophyllum cerasiferum* Vesque и *Calophyllum inophyllum* Linn из породице *Clusiaceae* [63].

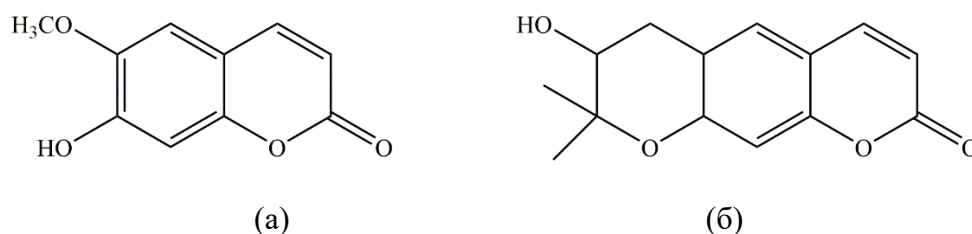
Из породице биљака *Clusiaceae* изоловани су и други кумарини са потенцијалном анти-HIV активношћу као што су: инофилолид, инофилум Б, инофилум Ц, инофилум П и инофилум Е [64].



Слика 1.9. (+)-Каланолид А (а) и (-)-каланолид Б (б)

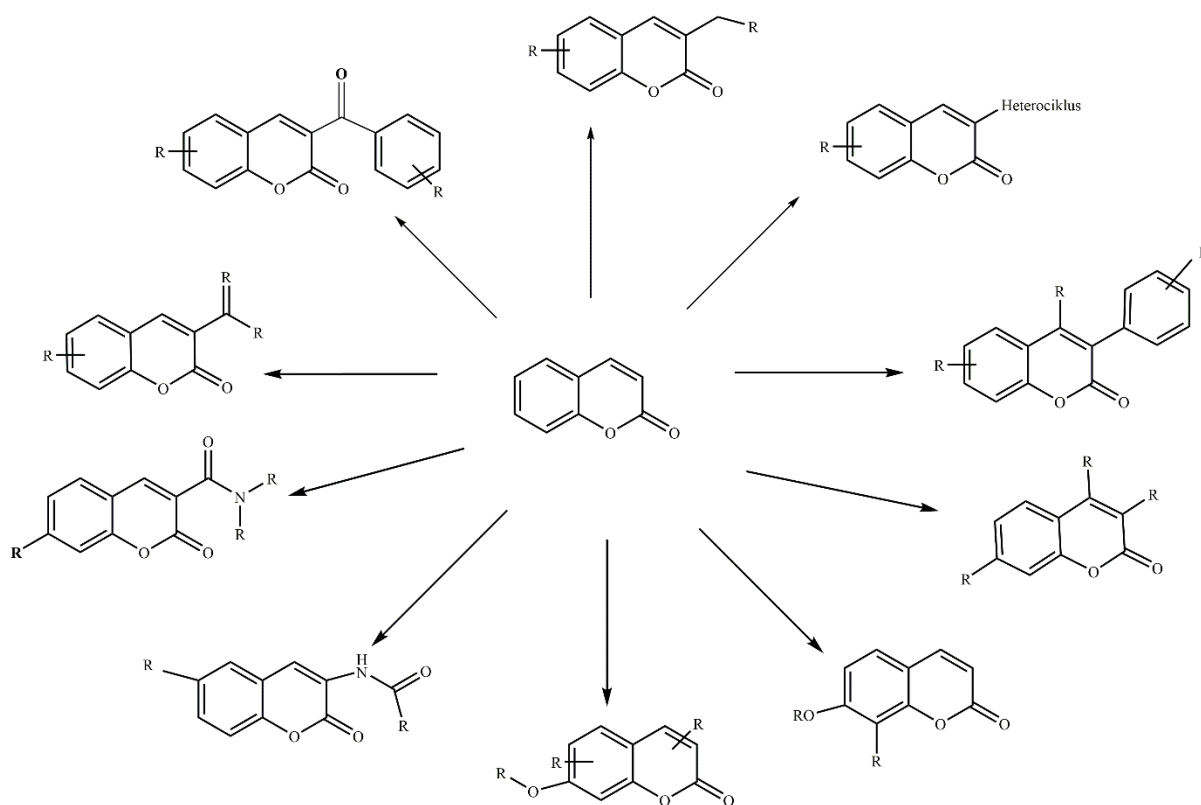
1.5.5. Ензимска инхибиција

Неки природни и синтетички деривати кумарина су добри инхибитори ензима који су одговорни за неке неуродегенеративне болести као што су Алцхајмерова болест (*Alzheimer disease (AD)*) и Паркинсонова болест (*Parkinson disease (PD)*). Сматра се да AD настаје због ниског нивоа холина, нарочито ацетилхолина (ACh) у мозгу, а одржавање или регенерација ACh може ублажити симптоме болести. Скополетин и декусинол (Слика 1.10) су добри инхибитори ацетилхолинестеразе (AChE) ензима који је одговоран за хидролизу неуротрансмитера ACh у сирћетну киселину и холин [65,66].



Слика 1.10. Скополетин (а) и декусинол (б)

Бројни синтетички кумарински деривати (Слика 1.11) делују и као инхибитори ензима моноамин-оксидазе (MAO) и на тај начин представљају могуће терапеутске агенсе у лечењу Паркинсонове болести [67]. MAO је одговоран за биотрансформацију 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрахиdropиридина (MPTP) у 1-метил-4-фенилпиридин неуротоксин који је продукт Паркинсонове болести [68].



Слика 1.11. Хемијске структуре кумарина који делују као инхибитори MAO

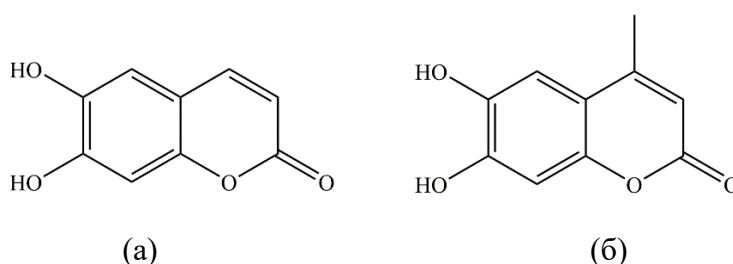
1.5.6. Антиоксидантна активност

Истраживања су показала да су кумарини са хидроксиломним групама на бененовом прстену добри антиоксиданти. Ова једињења имају способност хватања реактивних кисеоникових (ROS) и азотових (RNS) врста [69,70] и често се користе као инхибитори циклооксигеназе и липооксигеназе у запаљенском циклусу [71]. Они своје антиоксидативно дејство могу испољавати преко неколико различитих механизма као нпр. трансфер атома водоника, трансфер протона праћен трансфером електрона и трансфер електрона праћен трансфером протона. Ови механизми деловања су последица њихове структурне сличности са флавоноидима и бензофенонима [72]. Досадашња *in vitro* испитивања кумарина и његових деривата су показала да ескулетин има највећу способност „хватања“ слободних радикала, а да нешто слабију активност има 4-метилескулетин (Слика 1.12) [73].

Испитивања дихидрокси деривата 4-метилкумарина су потврдила да је *ortho* положај хидроксиломних група одговоран за одличну антиоксидативну активност.

ortho-дихидрокси распоред је у стању да формира радикал који је стабилизован резонанцијом, односно делокализацијом неспареног електрона и да награди интрамолекуларске водоничне везе [74].

Треба истаћи да 3-ацетил-4-хидроксикумарин показује значајан антиоксидативни капацитет. За њега је измерена инхибиторна концентрација IC_{50} 2,35 mM по DPPH есеју, што је знатно ниже од познато добрих антиоксиданаса као што су кверцетин 4,6 mM и гална киселина 3,92 mM, односно на нивоу је најбољих антрахинонских антиоксиданаса пурпурина 2,0 mM и псеудопурпурина 1,7 mM [34,75,76].



Слика 1.12. Ескулетин (а) и 4-метилескулетин (б)

1.6. Хемотерапеутски агенси

Инфективне болести су некада биле највећи узрочник смрти у свету. Деца су масовно умирала недуго након рођења, туберкулоза је била велика претња за сиромашне, а и сифилис је такође био проблем многих. Треба истаћи у то време природних антибиотика као што су еметин и хинин је било веома мало, а и деловали су на мали број микроорганизама. Осим ових природних антибиотика, као антимикуробни лекови користила су се и једињења неких метала. На пример, једињења сребра су се користила за дезинфекцију, а једињења бизмута и арсена за лечење сифилиса и других полних болести.

Открићем сулфамидских једињења (пронтосил и пронтаблин) 1935. године почиње ера антимикуробне терапије. Александар Флеминг (Alexander Fleming) је 1929. године открио пеницилин, који су десет година касније Чен и Флори (Chain и Florey) пречистили и утврдили да је изразито мало токсичан, а да је врло ефикасан у борби против инфекција у експерименталним условима. Већ 1940. године пеницилин је први пут употребљен код болесника који је имао бројне апсцесе на кожи и у плућима, као антимикуробни агенс.

Његово коришћење је довело до повлачења апсцеса и пада температуре. Открићем сулфамидских једињења, пеницилина и других антибиотика у периоду од 1900-1980. године стопа смртности од инфективних болести опала је 20 пута. Нажалост, стопа смртности се удвостручила у периоду 1980-2000. године [77], због ширења HIV инфекција и резистентних бактеријских патогена, као што су метицилин-резистентни сојеви *Staphylococcus aureus* (MRSA), ванкомицин-резистентне ентерококе, мултирезистентне грам-негативне бактерије и мултирезистентни сојеви *Mycobacterium tuberculosis*.

Поред инфективних болести, данас се и канцери убрајају у водеће узроке глобалне смртности. Канцер је болест коју карактерише неконтролисана деоба малигнух ћелија у одређеном делу организма са потенцијалном могућношћу да се прошире на остале делове тела. Осим тога, малигне ћелије, карактерише и смањење или губитак диференцијације, односно губљење фенотипских одлика ткива из ког су потекле, што представља примарну разлику између малигнух и бенигнух тумора [78]. Према подацима Светске здравствене организације од канцера је у 2012. години оболело око 14,1 милиона људи, где је чак код 8,2 милиона људи исход био смртоносан [79].

Данас је познато више од 100 различитих врста рака који су заступљени у људској популацији. Најчешће дијагностиковани типови рака су код мушкараца рак плућа, рак простате, колоректални рак и рак желуца, док се код жена најчешће јављају рак дојке, колоректални рак, рак плућа и рак грлића материце. Обзиром да су главни узрочници рака дуван, стрес, гојазност, недовољна физичка активност, радијација, загађена животна средина, сматра се да чак 30% канцера се може спречити избегавањем фактора ризика. Такође, бројни карциноми су узроковани инфективним болестима. Узрочник ових инфективних болести могу бити вируси као што су: хумани папилома вирус (рак грлића материце), хепатитис Б и Ц (хепатоцелуларни карцином), *Epstein-Barr* вирус (EBV) (лимфопрлиферативни поремећаји и рак назофаринкса). Осим тога, и бактеријске инфекције могу да повећају ризик од канцера као што је случај са *Helicobacter pylori* која узрокује рак желуца.

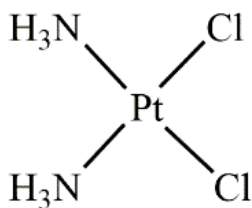
За третман лечења инфективних болести и канцера користе се разноврсни природни и синтетички хемотерапеутски агенси, а медицински третман овим агенсима је познат под именом хемиотерапија. Примена хемиотерапије има за главни циљ да заустави виталне функције инвазивних биолошких агенаса микроорганизама, паразита или канцерских ћелија, као и њихову елиминацију из организма. Треба истаћи да је

изузетно важно да се хемиотерапијом не оштете здраве ћелије, што се у пракси изузетно ретко постиже. Обично се јављају бројни нежељени ефекати, међу којима је свакако и оштећење здравих ћелија. Да би се они избегли, основни циљ је да се постигне селективна токсичност, односно, да је токсично дејство израженије на болесним него на здравим ћелијама. Селективна токсичност постиже се деловањем на специфичне осетљиве мете које не постоје у ћелијама домаћина или су, уколико постоје ове мете недоступне и значајно различите. Као осетљиве мете могу послужити различите ћелијске структуре, метаболички путеви, ензими, гени и генски производи. Већа различитост између ћелија домаћина и инвазивног биолошког агенса олакшава проналажење расположивих хемотерапеутских мета и обезбеђује већу селективну токсичност.

Водећи проблеми у третманима инфективних и канцерогених болести је појава резистенције на примењене хемотерапеутске лекове, као и њихова токсичност. Из тих разлога хемичари интензивно раде на изоловању и синтези нових једињења у циљу открића лекова који се могу ефикасно применити у борби против ових болести.

1.6.1. Комплекси платине(II) као антитуморски агенси

Интезивно интересовање за развој нових антитуморских агенаса почело је након открића антитуморских особина квадратно-планарног комплекса (*cis*-[PtCl₂(NH₂)]) *cis*-диамминдихлоридоплатина(II) (Слика 1.13) од стране Розенберга (Rosenberg) и његових сарадника 1964. године [80,81]. Овај комплекс је први пут синтетисан 1845. године као Пајронов хлорид (*Peyrone's chloride*). Међутим, његова антитуморска активност није била позната до 1964. године када су Розенберг и његови сарадници испитујући утицај електричног поља на раст и развој бактерије *Escherichia coli* дошли до закључка да се у току експеримента формира комплекс *cis*-[PtCl₂(NH₂)] који блокира деобу ове бактерије. Комплекс је настао у реакцији платинске електроде и амонијачног пуфера који су употребљени у експерименту. Овај комплекс је први пут клинички тестиран 1971. године (U.S.A. Nacional Cancer Institute), а обзиром да је показао добру антитуморску активност од 1979. године се користи у хемиотерапији као цитостатик у лечењу тумора тестиса [82-84], јајника [85-87], главе и врата [88,89].

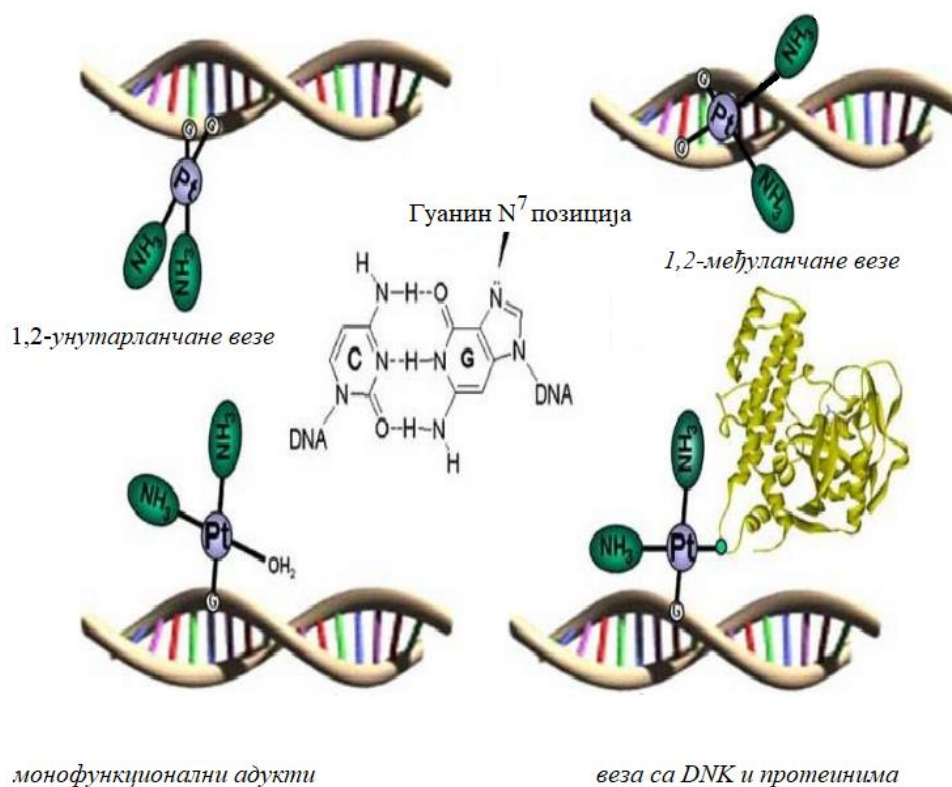


Слика 1.13. *cis*-диамминдихлоридоплатина(II)

Важно је нагласити да *trans*-геометријски изомер није показао антитуморску активност [90,91]. Главни разлог зашто је *trans*-платина инактивна лежи у чињеници да овај комплекс четири пута брже хидролизује од одговарајућег *cis*-изомера, што има за последицу да не показује селективност у антитуморском деловању [90,91].

1.6.1.1. Механизам антитуморског и токсичног деловања *cis*-платине

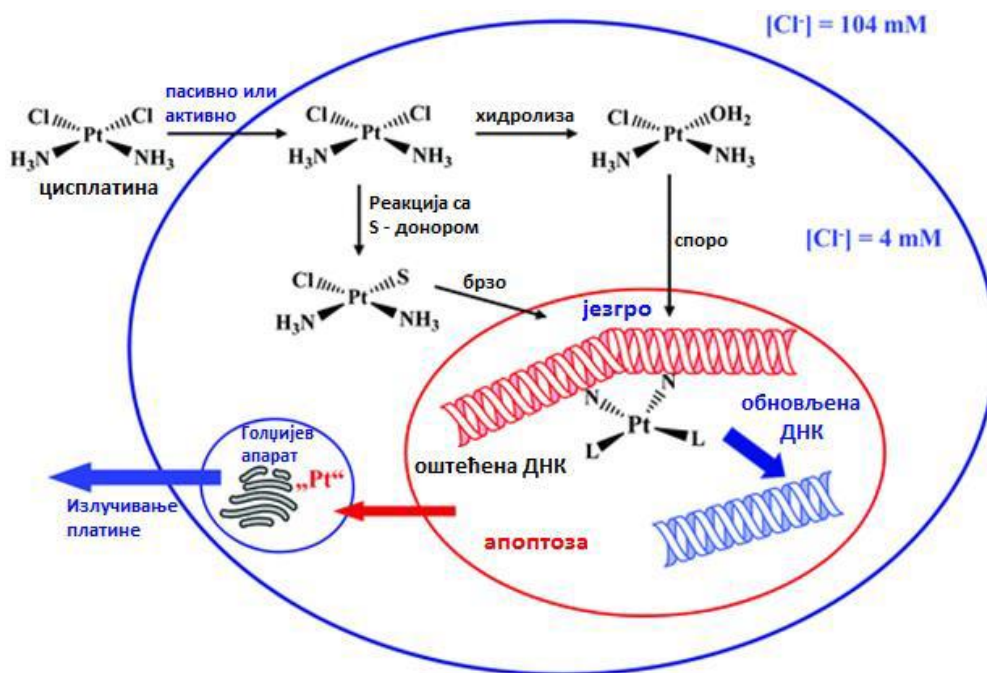
Механизам антитуморског деловања *cis*-платине заснива се на интеракцији комплекса са молекулом DNA заустављајући репликацију DNA [92-97]. Због ниске концентрације Cl⁻ јона у ћелији (око 4 mM) комплекс у првом кораку подлеже хидролизи, то јест један хлоридо лиганд се супституише молекулом воде. Овај корак је кинетички спор и он одређује брзину хемијске реакције комплекса платине(II) са молекулом DNA. У другом кораку новонастали комплекс *cis*-[PtCl(H₂O)(NH₃)₂]⁺ подлеже супституцији, где се молекул воде супституише атомом азота из DNA хеликса. На основу резултата добијених помоћу NMR спектроскопије утврђено је да у координацији хидролизованог комплекса платине(II) учествују само азотови атоми из DNA. На слици 1.14 су приказани различити начини координовања комплекса платине за молекул DNA.



Слика 1.14. Начини координовања комплекса *cis*-платине за молекул DNA. Преузето са изменама [98].

Осим реакције са молекулом DNA, платина(II)-јон као мека Луисова киселина, може реаговати са бројним биомолекулима у организму који у својој структури садрже електрон донорске атоме сумпора као што су: *S*-цистеин, *S*-метионин, *S*-аденозил-*S*-хомоцистеин итд. Интеракција *cis*-платине са сумпор-везивним биомолекулима спречава координацију овог комплекса за DNA чиме се спречава ефекат антитуморског деловања и нажалост доводи до појаве токсичних ефеката овог комплекса као што су: нефротоксичност, кардиотоксичност, неуротоксичност и појаве резистенције. Један од главних инхибитора интеракције *cis*-платине са молекулом DNA је трипептид глутатион чија је концентрација у крви око 10 mM/dm³ [99,100]. Осим тога, металопротеини, односно металотионени (MT) који су присутни у веома високом проценту у живим организмима имају изражен афинитет према катјонима тешких метала, такође због присуства електрон донорских атома сумпора. Истраживања су показала да су MT инхибитори нефротоксичног деловања *cis*-платине управо због њиховог израженог

афинитета за формирање везе са комплексом платине [101], док се резистенција на *cis*-платину приписује присуству МТ у ћелијама тумора [102-104]. Због токсичних ефеката комплекса (цитостатика) ограничена је његова употреба. На слици 1.15 су приказани механизми дејства комплекса *cis*-платине са молекулом DNA као и биомолекулима које садрже електрон донорске атоме сумпора.



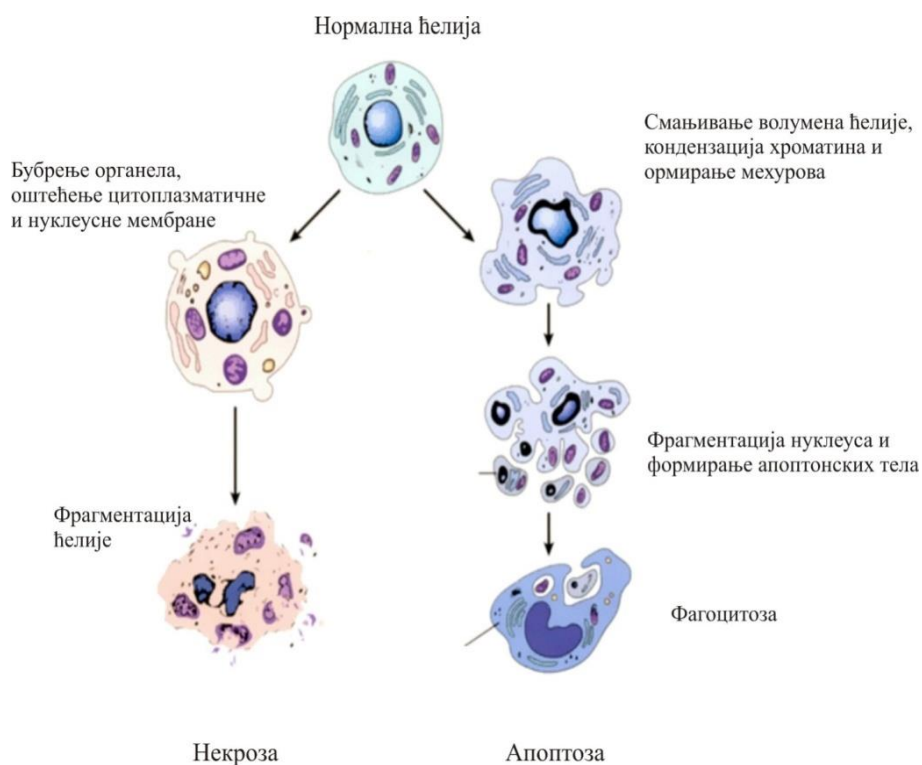
Слика 1.15. Механизми дејства комплекса *cis*-платине у организму. Преузето са изменама [105]

Иако се зна да се већи број молекула *cis*-платине везује за протеине постоје и експериментални докази да ове врсте интеракција имају важну улогу при покретању апоптозе и некрозе (Слика 1.16).

Апоптоза је пожељна, јер представља “програмирану ћелијску смрт”, прати је низ догађаја где долази до елиминације ћелија без испуштања штетних једињења у околна ткива, самим тим нема ни инфламаторног (запаљенског) одговора. Аптозоа је активан, уређен и генетски регулисан процес. При овом процесу ћелија пролази кроз препознатљив след морфолошких промена које укључују кондензацију хроматина у ћелијском једру и смањење волумена читаве ћелије, компакцију органела без видљивих морфолошких промена, промене на нивоу плазма мембране када се на мембрани јављају

избочења, нестају микровили и ћелија губи контакт са околним ћелијама и на крају фрагментација ћелије и формирање апоптонских тела која околне ћелије и макрофаги (крупне, покретне ћелије амебоидног облика које врше фагоцитозу страних честица или дотрајалих ћелија) брзо ресорбују фагоцитозом. На крају процеса апоптозе нема инфламаторне реакције [106,107].

Некроза је непожељна, јер је то пасиван тип ћелијске смрти, тзв. “убиство ћелије” при чему долази до оштећења ћелијске мембране и истицања ћелијског садржаја у околно ткиво. Некроза отпочиње бубрењем органела и читаве ћелије, плазма и нуклеусна мембрана се дезинтегришу, а цитоплазматски садржај се заједно са лизозомским ензимима ослобађа у ванћелијску течност. Ослобођени садржај привлачи инфламаторне ћелије што резултује деструкцијом ткива и запаљенским реакцијама. Некроза се испољава у нефизиолошким условима, односно када су ћелије изложене екстремним варијацијама физиолошких услова [106,107].

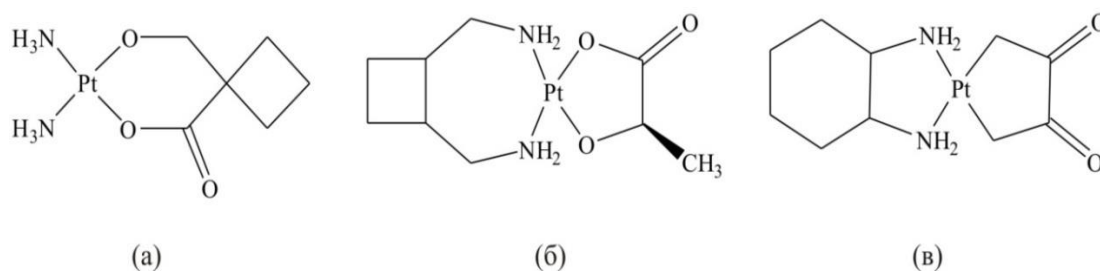


Слика 1.16. Апоптоза и некроза. Преузето са изменама [108]

Осим комплекса *cis*-платине, синтетисани су и други комплекси платине(II) и испитивано њихово антитуморско и токсично деловање. Међу комплексима платине(II)

са израженом антитуморском активношћу су карбоплатина, оксалиплатина и лабоплатина (Слика 1.17) [109, 110].

Генерално, комплекси палтине(II) са израженом антитуморском активношћу могу се представити општом формулом $cis-[PtA_2X_2]$, где X представља анјонске одлазеће лиганде са умерено јаком координацијом за метал, док А представља инертни бидентатни или монодентатни амински лиганд са бар једном NH групом.



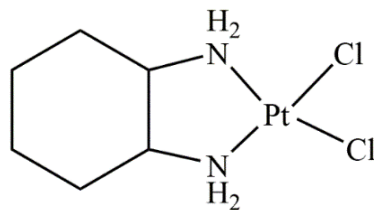
Слика 1.17. Карбоплатина (а), оксалиплатина (б) и лабоплатина (в)

1.6.2. Комплекси паладијума(II) као антитуморски агенси

Паладијум је прелазни метал који припада платинској групи метала. Најчешће се у једињењима јавља са оксидационим стањем +2 и гради квадратно-планарне комплексе, чија се структура објашњава dsp^2 хибридизацијом. Паладијум се у једињењима ретко јавља у оксидационом стању +4, јер су једињења са овим оксидационим стањем врло лабилна. Хемијске особине платине(II) и паладијума(II) су јако сличне, првенствено због њихове d^8 електронске конфигурације, што значи да су паладијум(II) комплекси структурни аналози комплекса платине(II). За разлику од комплекса платине(II) који су веома стабилни, комплекси паладијума(II) су знатно лабилнији, а самим тим и реактивнији.

Обзиром да лекови против рака базирани на платини имају штетне ефекте који ограничавају њихову употребу, а тумори постају резистентни на њих, истраживачи су дошли на идеју да синтетишу аналогна једињења паладијума(II). Лекови на бази Pd(II) на почетку нису били толико обећавајући, јер су показали знатно слабији ефекат од cis -платине, вероватно због њихове лабилне природе. Међу првим синтетисаним паладијум(II) комплексима били су аналози комплекса Pt(II), то јест cis -

диамминдихлоридопаладијум(II) (cis -[PdCl₂(NH₃)₂]) и cis -1,2-диамминциклохексан-дихлоридопаладијум(II) (cis -[PdCl₂(DACH)]) комплекси (Слика 1.18).



Слика 1.18. cis -[PdCl₂(DACH)]

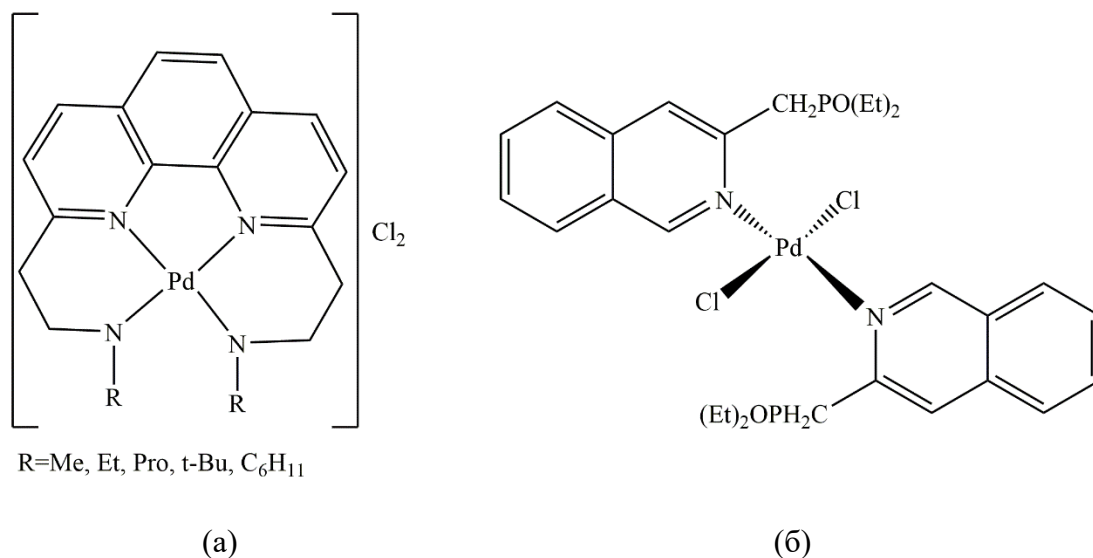
Обзиром да главни разлог лоше биолошке активности ових комплекса паладијума лежи у термодинамичкој и кинетичкој лабилности, било је неопходно при синтези направити добар избор лигананда, а самим тим и одлазеће групе. Добар избор лигананда подразумева одабир оних лигананда који ће координацијом стабилизovati централни метални јон, чиме ће се повећати стабилност комплекса, а самим тим и његова цитотоксичност. Са повећањем липофилности једињења, такође се повећава и цитотоксичност, зато што липофилнији молекули лакше пролазе кроз ћелијску мембрану и у већој концентрацији долазе до оболелог ткива. Одлазећа група не сме бити изразито лабилна, јер је неопходно да лек одржи свој структурни интегритет *in vivo* довољно дуго. Тако на пример, мононуклеарни и динуклеарни комплекси паладијума(II) са 1,10-фенантролином (Слика 1.19) као лигандом показују завидну антитуморску активност [111]. Претпоставља се да је један од главних разлога за добру цитотоксичност поред липофилности и присуство N-H везаног водониковог атома који је погодан за формирање водоничних веза. Ово омогућава ефективније координовање комплекса паладијума(II) са нуклеинским киселинама, јер садрже електрон донорске атоме азота.

Синтеза паладијум(II) комплекса са волуминозним N-донорским лигандима доводи до формирања *trans*-комплекса због стерних ефеката (Слика 1.19). *trans*-изомери паладијум(II) комплекса су показали бољу цитотоксичност у односу на *cis*-изомере. Присуство моноетилфосфонатних и диетилфосфонатних остатака, код првих *trans*-комплекса паладијума, допринело је да су добијени комплекси били боље растворни, а самим тим су и поседовали бољу антитуморску активност [112].

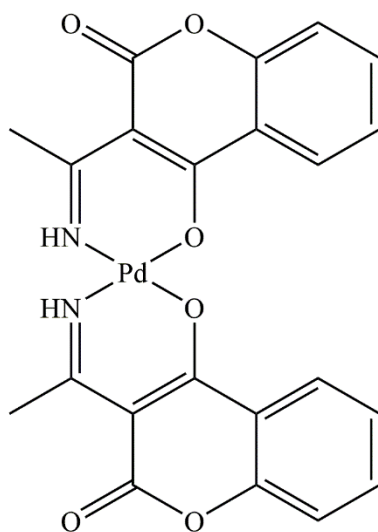
Синтетисан је и комплекс паладијума(II) са дериватом кумарина као лигандом (Слика 1.20). Добијени комплекс је показао завидну цитотоксичност, која се може поредити са *cis*-платином и карбоплатином. Овај комплекс паладијума(II) показује активност око 7800 већу у односу на карбоплатину на три хумане ћелијске линије карцинома плућа (A549), карцинома грлића материце (HeLa) и хроничне мијелоидне леукемије (K562) [113,114]. Овим је потврђена претпоставка да структура лиганата утиче на антитуморску активност комплекса паладијума, односно да су комплекси паладијума са волуминозним лигандима знатно активнији.

Такође је испитиван велики број паладијум(II) комплекса на бази пиридина, анилина, амина, лиганата природних производа и утврђено је да се њихова цитотоксичност такође, може поредити са *cis*-платином и њеним аналозима [112].

Значајну примену у медицини нашао је и радиоактивни изотоп паладијума (^{103}Pd) у лечењу брзорастућег канцера простате [115,116].



Слика 1.19. Комплекси паладијума(II) са 1,10-фенантролином (а) и *trans*-изомер паладијум(II) комплекса са волуминозним N-донорским лигандом (б)



Слика 1.20. Комплекс паладијума(II) са дериватом кумарина

1.6.3. Антимикробни агенси

Микроорганизми су хетерогена група организама микроскопских величина. Они имају бројне заједничке особине: величину, брз раст, брзо размножавање и широку географску распрострањеност. Упркос сличностима, микроорганизми се ипак међусобно разликују према морфолошким, физиолошким и биохемијским карактеристикама.

Бактерије су једноћелијски микоорганизми прокариотске грађе и спадају у најбројније организме на планети. Карактеристично за ове микроорганизме је да имају висок унутрашњи осмотски притисак, као и да поседују чврст зид који одржава њихов облик и интегритет, спречава оштећење ћелије у хипоосмотској и хиперосмотској средини, што омогућава бактерији преживљавање у различитим осмотским условима. Бактерије могу да се класификују на грам-позитивне и грам-негативне. Ћелијски зид грам-позитивних бактерија је дебео око 25 nm и састоји се од 20 слојева пептидогликана. Ћелијски зид грам-негативних бактерија је дебео 2-3 nm и састоји се од спољашњег липидног двослоја, који је преко уграђених хидрофобних протеина и амида повезан са пептидогликаном. Спољашња површина грам-позитивних бактерија је прекривена теихоинским киселинама. То су рибитол-фосфатни или глицерол-фосфатни полисахаридни ланци, који се често замењују аланином и гликозидно везаним

моносахаридима. Спољашња површина грам-негативних бактерија је знатно комплекснија и обавијена је липополисахаридима, који се већим делом састоје од дугих ланаца понављајућих олигосахаридних јединица, које су причвршћене за спољашњу страну мембране преко олигосахаридног језгра. Због сложености структуре, грам-негативне бактерије поседују генерално већу отпорност на дејство различитих антимикробних супстанци у односу на грам-позитивне бактерије [117].

Гљиве су еукариоти са хитином у ћелијском зиду. Хемијска структура и биохемија гљива слична је хуманој, што отежава дизајн лекова, јер антифунгални агенси токсично делују и на хумане ћелије. Деловање бројних антифунгалних лекова заснива се на инхибицији биосинтезе ергостерола.

1.6.3.1. Механизам дејства антимикробних агенаса

Бројне специфичности у грађи бактерија и гљива указују на мноштво расположивих антимикробних мета [118]. Механизам дејства ових агенаса се остварује на неколико различитих начина и то: инхибицијом биосинтезе бактеријског ћелијског зида (β -лактами), инхибицијом биосинтезе протеина (аминогликозиди, тетрациклини, макролиди, флуцитозин), променом пермеабилности ћелијске мембране или активног транспорта кроз мембрану (полимиксини, полиени), или путем инхибиције биосинтезе или метаболизма нуклеинских киселина (рифампицин, хинолони и др).

Инхибиција синтезе ћелијског зида. Присуство ћелијског зида као и његова биосинтеза код већине врста бактерија представља основу за селективно антибактеријско дејство β -лактамских антибиотика (пеницилин, цефалоспорини, карбапенем, монобактам). β -лактамски антибиотици су карактерисани четворочланим бета-лактамским прстеном. Они спречавају реакцију завршне транспептидације тако што се везују ковалентном везом за протеин (penicillin binding protein, PBP) и на тај начин спречавају умрежавање пептидних ланаца пептидогликана и формирање ригидне структуре ћелијског зида [119]. Смањена осетљивост грам-негативних бактерија на β -лактаме последица је структурне специфичности ћелијског зида ових бактерија и присуства липополисахаридног комплекса (LPS). Као антигљивични агенси новије генерације се користе ехинокандини (капсофунгин) као инхибитори синтезе 1,3- β -D-глюкана, есенцијалног полисахарида ћелијског зида гљива [120].

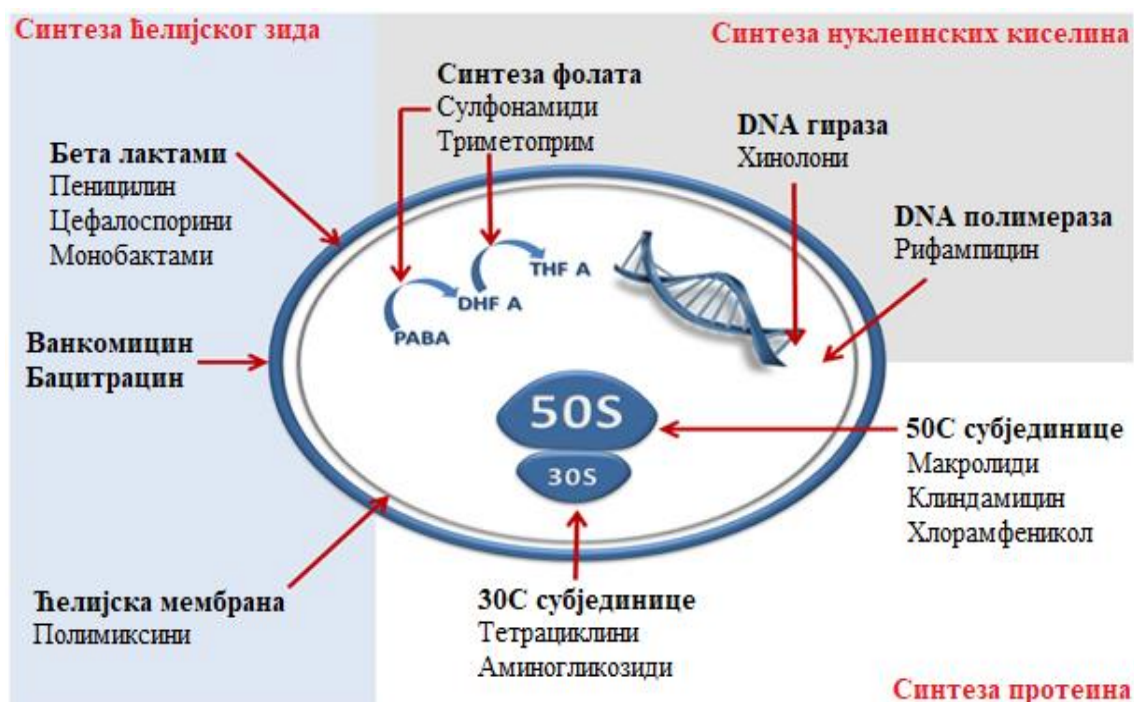
Инхибиција синтезе протеина. Циљно место антибактеријских лекова који инхибирају биосинтезу протеина су бактеријски рибозоми. Разлика између грађе рибозома бактерија и сисара омогућава овим једињењима селективност. *Аминогликозиди* иреверзибилно инхибирају синтезу протеина (коче функцију рибозома) и делују бактерицидно везујући се за 30С рибозомске подјединице везане уз цитоплазмину мембрану преко којих утичу на синтезу протеина. *Тетрациклини* за разлику од аминогликозида, се реверзибилно везују за 30С рибозомске подјединице и тај начин спречавају везивање аминоксилне tRNA на акцепторско место у рибозомима, што ремети изградњу пептидног ланца. *Макролиди* делују као инхибитори протеина везивањем на 50С подјединице рибозома, а место везања је 23С rRNA. Оваквим везивањем инхибирају активност ензима пептидилтрансферазе који је одговоран за формирање пептидне везе између аминокиселина. *Флуцитозин* је антимикотик који се у гљивичним ћелијама конвертује у 5-флуороурацил који инхибира синтезу DNA и тимидилат синтетазу, кључни ензим у биосинтези тимидина.

Инхибиција функције цитоплазматске мембране. Цитоплазма бактерија и гљива окружена је цитоплазматском мембраном кроз коју се врши активни транспорт и контролише унутрашњи састав ћелије. Уколико се поремети њен функционални интегритет, макромолекули и јони ће излазити из ћелије, што ће за последицу имати оштећење или смрт бактерија, односно гљива. Антибиотици који делују као инхибитори цитоплазматске мембране су: полимиксини код бактерија и полиени код гљива. *Полимиксини* су антибиотици који се понашају као катјони, површински активне компоненте које ремете пермеабилност цитоплазматичне мембране. Механизам дејства полимиксина се заснива на њиховој реакцији са фосфатним групама молекула фосфолипидног двослоја грам-негативних бактерија. *Полиени* су антимиотици чији се механизам дејства заснива на способности да вежу ергостерол, главни стерол у мембрани гљивичне ћелије. Везивањем полиена за ергостерол долази до стварања пора у мембрани и формирања трансмембранског јонског канала. Ефекат полиена је фунгицидан што за последицу има повећање пермеабилности цитоплазматске мембране и излазак садржаја цитоплазме и интрацелуларног K^+ јона и других катјона из ћелије гљива.

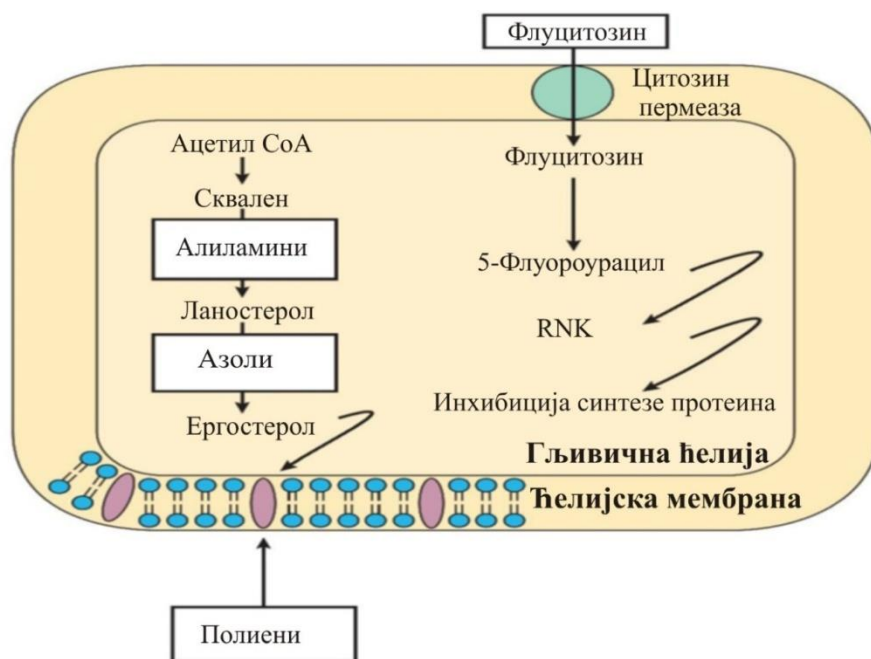
Инхибиција синтезе нуклеинских киселина. Антибиотици који делују на метаболизам и синтезу нуклеинских киселина бактерија су: сулфонамиди, триметоприм, рифампицин итд.

Сулфонамиди су структурно слични *p*-аминобензојој киселини (РАВА) неопходној за синтезу фолне киселине код бактерија. Они се компетитивно везују на активно место дихидриптеорат синтетазе, чиме се инхибира синтеза дихидрофолата. Као резултат, настаје нефункционални аналог фолне киселине, који спречава пролиферацију бактерија. *Триметоприм* инхибира други важан ензим у биосинтези фолне киселине у дихидрофолат. Ензим дихидрофолат редуктаза конвертује дихидрофолну (DHFA) киселину у тетраhydroфолну киселину (THFA), што је неопходан корак у синтези пурина и бактеријске DNA.

Рифампицин инхибира бактеријску RNA полимеразу, ензим одговоран за транскрипцију DNA, док механизам активности *хинолона* је усмерен на DNA гиразу, бактеријски ензим неопходан за репликацију DNA. Они такође делују бактерицидно инхибицијом синтезе. DNA циљна места антибактеријског и антигљивичног деловања су приказани на сликама 1.21 и 1.22.



Слика 1.21. Места дејства антимикуробних агенаса. Преузето са изменама [121].

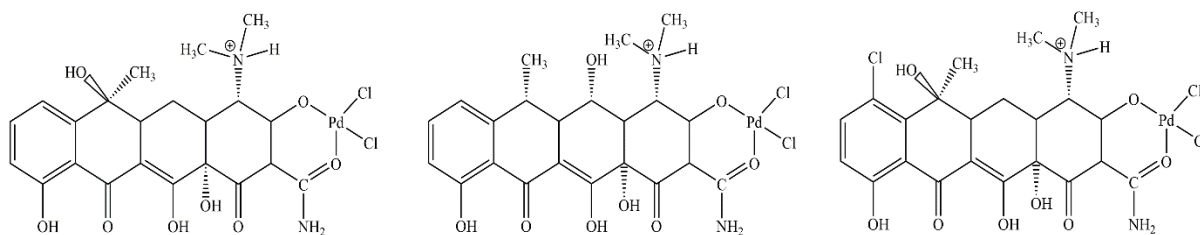


Слика 1.22. Места дејства антигљивичних агенаса. Преузето са изменама [122].

1.6.4. Комплекси паладијума(II) као антимикуробни агенси

Услед продужене употребе антибиотика и антимикутика, микроорганизми су развили одбрамбене механизме на многе антимикуробне агенсе, што је резултирало појавом резистенције, а самим тим и повећањем инфекција. Из наведених разлога, потреба за новим, ефикасним антимикуробним једињењима довела до интензивнијег и темељнијег проучавања како природних тако и новосинтетисаних једињења.

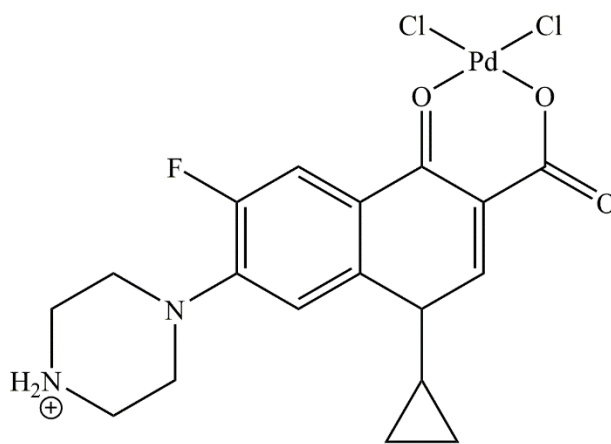
Данас у литератури постоје бројни радови комплекса паладијума(II) са различитим лигандима са завидном антибактеријском и антифунгалном активношћу [123-126]. Тако на пример, комплекси паладијума са антибиотцима из групе тетрациклина (Слика 1.23) су показали добра антимикуробна дејства. Потврђено је да они показују 16 пута бољу активност на резистентни сој *Echerichia coli* HB101/pBR322 у поређењу са тетрациклином, када су коришћени у испитивању њиховог утицаја на тетрациклин осетљиве и резистентне бактеријске сојеве [127].



Слика 1.23. Паладијум(II)-јон координан за антибиотике из групе тетрациклина

Комплекси паладијума(II) са флуорохинолином (Слика 1.24), су показали активност према бактерији *Mycobacterium tuberculosis* [128]. Такође треба истаћи да су флуорохинолин, као и друга биолошки активна једињења комплексирани са другим металима у циљу повећања њихове биолошке активности.

Значајно антибактеријско дејство показали су комплекси сребра, бизмута, паладијума итд.



Слика 1.24. Паладијум(II) комплекс са флуорохинолином као лигандом

1.7. Теорија функционала густине (DFT)

Генерално гледано, компјутерске хемијске методе могу се грубо поделити у две групе, и то на: молекулско механичке и квантно-механичке. Ове две групе метода се значајно међусобно разликују, како у приступу, тако и у теоријским основама.

Молекулска механика се заснива на законима класичне физике и њена примена се

одвија без експлицитног разматрања електрона. По молекулско механичком приступу молекула се описује као скуп повезаних куглица, које представљају атоме и њихова величина зависи од врсте хемијског елемента који представља, које су међусобно повезана опругама, које представљају хемијске везе [129]. Еластичност ових опруга је у директној зависности од типа везе који се описује, да ли је веза једнострука, двострука или трострука [129-132], као и од врсте атома који је граде посматране хемијске везе.

Кванто-механичке методе се деле у три групе, и то на аб иницио (*ab initio*), семиемпиријске и методе функционала густине (DFT). Све ове споменуте квантно-механичке методе у основи се заснивају се на решавању Шредингерове (Schrödinger) једначине. Решавање Шредингерове једначине није нимало лак посао и потребно је увођење бројних апроксимација у циљу добијања егзактних решења. То води до Хартри-Фокових (Hartree-Fock (HF)) и DFT метода. Увођење додатних апроксимација води директно до семиемпиријских метода. За разлику од молекулске механике квантна механика проучава како интеракције између електрона, тако и интеракције атомских језгара у молекулу [129-134]. Проучавање тих интеракција омогућава Шредингерова једначина која је основна једначина у нерелативистичкој квантној механици која описује кретање електрона и језгара [135]. Треба истаћи да поменута једначина кретање електрона описује искључиво таласним особинама. Ипак њено решење није једноставно и може се тачно решити само за једноелектронске системе, као што је атом водоника и катјон молекула водоника. У свим осталим случајевима мора се прибећи апроксимативним решењима.

Важан заокрет је урађен у теоријској хемији када су уведене методе функционала густине које се заснивају на густини електрона $\rho(r)$, величини која се може и експериментално измерити.

Две математичке теореме представљају основ теорије функционала густине. Њих су поставили Хоенберг и Кон (Hohenberg и Kohn) шездесетих година прошлог века. Прва од њих гласи: „Енергија основног стања из Шредингерове једначине представља јединствени функционал електронске густине“. То значи да постоји једнозначна веза између електронске густине и енергије коју треба израчунати и да решење Шредингерове једначине може да се представи помоћу три просторне варијабле.

Евидентно је да прва, Хоенберг-Коновна, теорема говори да се функционал електронске густине може користити за решавање Шредингерове једначине. Нажалост

ова теорема не говори ништа о томе шта је то функционал. Њихова друга теорема гласи „електронска густина која одговара минимуму енергије укупног функционала је тачна електронска густина која одговара решењу Шредингерове једначине“. То значи да ако је тачна вредност функционала позната, онда се мењањем електронске густине може наћи релевантна електронска густина [129-132, 136], и може се представити следећим изразом:

$$E[\rho(r)]=E \quad (1.1)$$

E је егзактна електронска енергија. Густина електрона се покорава варијационом принципу, што су доказали Хоенберг и Кон [137], што значи да је енергија која одговара датој густини електрона увек већа или једнака егзактној енергији. Главни недостатак њихове теореме је тај, што не даје облик функционала $E[\rho(r)]$. Због тога су до данас креирани многобројни апроксимативни функционали. Основни облик функционала који су предложили Кон и Шам (Kohn and Sham) дат је следећим изразом:

$$E[\rho(r)]=T_e(\rho)+V_{Ne}(\rho)+V_{ee}(\rho)+E_{xc}(\rho) \quad (1.2)$$

где је $T_e(\rho)$ кинетичка енергија која потиче од кретања електрона између којих не постоје интеракције. Треба истаћи да је њихова густина једнака густини стварних електрона. $V_{Ne}(\rho)$ је нуклеарно-електронски члан који описује потенцијалну енергију која је последица привлачења језгара и електрона. $V_{ee}(\rho)$ је потенцијална енергија која проистиче из међусобног одбијања између електрона. $E_{xc}(\rho)$ представља функционал измене/корелације и обухвата енергију измене која је последица антисиметричности таласне функције и корелациону енергију која је последица индивидуалних кретања електрона. Функционал измене/корелације поред доприноса потенцијалној енергији даје и мањи допринос кинетичкој енергији. Боље речено, у овом функционалу је садржано све што не знамо о испитиваном систему. Сви ови чланови из једначине (1.2) су функције густине електрона.

Генерално говорећи функционали измене/корелације могу се груписати у три класе: функционали засновани на апроксимацији локалне густине и локалне спинске густине, функционали засновани на апроксимацији генерализованог градијента и хибридни функционали. Функционали првог типа називају се локалне методе, док се функционали преостала два типа називају не локалне или градијент-кориговане методе [129-132, 138,139]. У изради ове тезе коришћени су хибридни функционали.

1.7.1. Хибридни функционали

Да би се добили значајни резултати помоћу теорије функционала густине, неопходно је имати тачан израз за функционал измене, јер је допринос од измене значајно већи од одговарајућег доприноса од корелације.

Беке (Axel D. Becke) је формулисао функционале код којих се допринос од измене заснива на мешавини Хартри-Фокове и DFT теорије, а допринос од корелације на DFT теорији, и то се може представити општим изразом:

$$E_{XC}^{hibrid} = c_{HF} E_X^{HF} + c_{DFT} E_{XC}^{DFT} \quad (1.3)$$

c_{HF} и c_{DFT} су константе. Овакав приступ уводи делимичан семиемпиријски карактер у DFT шему. Један од примера је тро-параметарски функционал B3LYP:

$$E_{XC}^{B3LYP} = E_{XC}^{LDA} + a_0 (E_X^{HF} - E_X^{LDA}) + a_X (E_X^{B88} - E_X^{LDA}) + a_C (E_X^{LYP} - E_X^{VWN}) \quad (1.4)$$

В у називу потиче од Бекеовог функционала измене, 3 од три емпиријска параметра (a_0 , a_X и a_C), а LYP од Лија, Јанга и Параовог (Lee, Yang и Parr) функционала корелације. Параметар a_0 дозвољава да се помешају Хартри-Фоков члан измене и функционал измене LDA. Бекеова корекција на функционал измене LDA је скалирана параметром a_X . Функционал корелације VWN коригован је функционалом корелације LYP. Параметре $a_0=0,20$, $a_X=0,72$ и $a_C=0,81$ у B3LYP функционалу Беке је одредио тако што их је подешавао у односу на енергије атомизације, јонизационе потенцијале, афинитете према протону и атомске енергије одређеног скупа молекула. Овај функционал спада у групу старих али и веома често коришћених функционала, јер се показао као ефикасна метода за израчунавање електронских особина (електронска енергија, енталпија дисоцијације везе, енергија јонизације, итд.) великог броја различитих молекула. Као и сви други функционали B3LYP има и своје недостатке, јер понекад даје лоше резултате у опису кинетике хемијске реакције.

Приступ коришћењем адитивних ефеката атомских парова (као што је DFT-D метода) за рачунање дисперзионе енергије доста је критикован због недовољног узимања у обзир анизотропије молекулске дисперзионе енергије. Молекулска поларизабилност и одговарајући коефицијенти дисперзије су тензорске величине и различити су у различитим просторним правцима. Ова анизотропија доводи до зависности интрамолекулске дисперзионе енергије у односу на релативну оријентацију

интерагујућих молекулских фрагмената. Познато је да DFT-D метода користе изотропске дисперзионе коефицијенте и према томе не могу коректно описати дисперзиону анизотропију [140]. У DFT-D и сродним методама, анизотропија је исправно узета у обзир, јер C_6 – коефицијенти су величине које су центриране на атомима. Њихов просторни распоред у основи одражава дисперзиону анизотропију целог система тако да DFT-D дисперзиона енергију између два молекула зависи од њихове међусобне оријентације.

Стефан Грим (Stefan Grimme) је развио DFT-D, DFT-D2 и DFT-D3 приступе који могу бити ефикасно комбинован са великим бројем постојећих DFT метода. Једна тако модификована метода је и B3LYP-D3 које су коришћене за израчунавања при изради ове дисертације. Треба истаћи да ово нису нови функционали, већ представљају мешавину конвенционалних функционала и израза за корекцију енергије. На пример, B3LYP-D3 означава прорачун са уобичајеним B3LYP функционалом у комбинацији са D3 дисперзионом корекцијом за енергију. Енергетски израз корекције дисперзије је релативно једноставна функција интератомских растојања. Подешавање параметара се врши за сваки функционал посебно.

Према Гриму и Бајаху (Bayach) емпиријски потенцијал облика $-f(R) C_6/R^6$ је коришћен да обухвати доприносе дисперзија на већим растојањима и узме у обзир у израчунавању укупне енергије на B3LYP [141,142] нивоу теорије:

$$E_{B3LYP-D2} = E_{B3LYP} - E_{Disp} \quad (1.5)$$

где је E_{Disp} емпиријски израз, а E_{B3LYP} је енергија која је добијена помоћу традиционалне B3LYP методе.

Као што је познато DFT-D и DFT-D2 корекције енергије узимају у обзир све парове атома, док DFT-D3 узима у обзир и триплете атома. Дисперзиона корекција је додатни израз, тако да она директно не мења таласну функцију нити било коју другу карактеристику молекула. Међутим, при оптимизацијама молекула са дисперзионим корекцијама настају другачије геометрије него при израчунавању без дисперзионих корекција, јер дисперзионе корекције утичу на силе које делују на атоме. Дисперзионе корекције могу довести до значајних побољшања у тачности прорачуна енергије.

У методи корекције енергије DFT-D3, Грим и сар. [143], користили су следећи израз:

$$E_{\text{disp}} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^{\text{Nat}} \sum_{j=1}^{\text{Nat}} \sum_L \left(f_{d,6}(r_{ij,L}) \frac{C_{6ij}}{r_{ij,L}^6} + f_{d,8}(r_{ij,L}) \frac{C_{8ij}}{r_{ij,L}^8} \right) \quad (1.6)$$

За разлику од DFT-D2 методе, коефицијенти дисперзије су у овом случају зависни и од геометрије, јер су прилагођени на основу локалне геометрије око атома i и j . У случају нултог пригушења DFT-D3 методе (DFT-D3 (нула)), користи се следећи израз за пригушење:

$$f_{d,n}(r_{ij}) = \frac{s_n}{1 + 6(r_{ij}/(s_{R,n} R_{0ij}))^{-\alpha_n}} \quad (1.7)$$

где је $R_{0ij} = \sqrt{\frac{C_{8ij}}{C_{6ij}}}$, параметри α_6 , α_8 , $s_{R,8}$ и s_6 имају константне вредности 14, 16, 1 и 1, док су s_8 и $s_{R,6}$ параметри који се подешавају и зависе од изабраног функционала измене-корелације.

Поред обичног DFT-D3 пригушења, може се користити Беке-Џонс (Becke-Jonson (BJ)) пригушење у DFT-D3 методи, ако се уместо горњег израза користи следећи:

$$f_{d,n}(r_{ij}) = \frac{s_n r_{ij}^n}{r_{ij}^n + (a_1 R_{0ij} + a_2)^n} \quad (1.8)$$

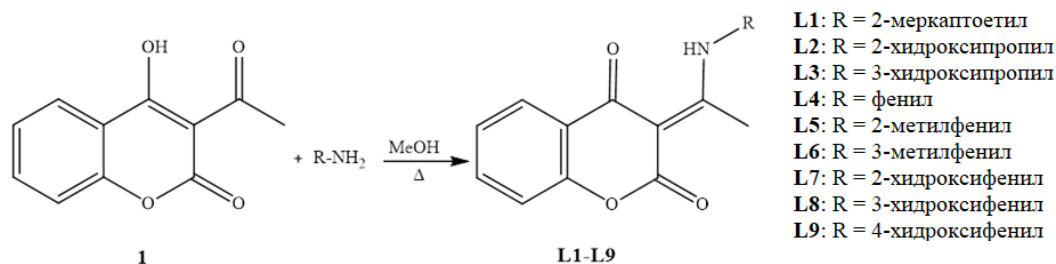
где је s_6 , док су a_1 , a_2 и s_6 параметри који се подешавају [144].

У оквиру ове тезе све геометрије лиганада и комплекса су оптимизоване помоћу DFT методе B3LYP-D3 и M06. У свим случајевима коришћен је 6-311++G(d,p) базисни скуп за све елементе осим за паладијум, за који је изабран def2-TZVPD базисни скуп. Структуре свих испитиваних једињења, како лиганада **L1-L9**, тако и комплекса **C1-C6**, **C8** и **C9** су одређене помоћу овог теоријског модела.

2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ ДЕО

2.1. Синтеза лиганда

Генерална шема за синтезу деривата кумарина **L1–L9** који су употребљени за синтезу комплекса дата је на шеми 2.1.



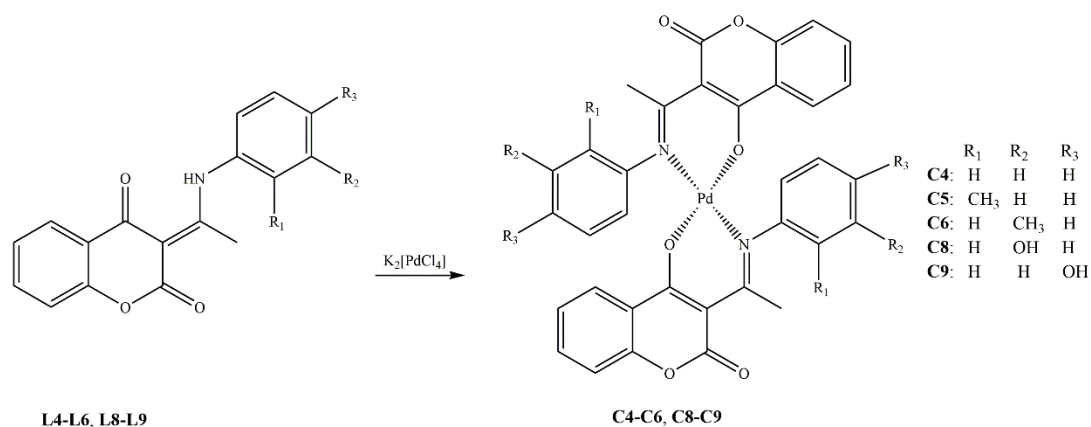
Шема 2.1. Синтеза лиганда **L1–L9**

3-ацетил-4-хидрокси-кумарин (**1**) је синтетисан по раније описаном поступку [36]. Лиганди **L2–L9** су синтетисани на следећи начин: реакциона смеша 3-ацетил-4-хидроксикумарина (0,5 g, 2,45 mmol), одговарајућег амина (2,45 mmol) (2-хидроксипропиламин (**L2**), 3-хидроксипропиламин (**L3**), анилин (**L4**), 2-метиланилин (**L5**), 3-метиланилин (**L6**), 2-хидроксианилин (**L7**), 3-хидроксианилин (**L8**), 4-хидроксианилин (**L9**)) и метанола (50 cm³) меша се 3 сата уз рефлуктовање. Ток реакције се прати танкослојном хроматографијом (TLC) коришћењем смеше толуен:ацетон = 7:3 као елуента. Када је реакција завршена, реакциона смеша се охлади до собне температуре. Добијени бели кристали се процеде, суше на ваздуху и прекристалишу се из метанола. Принос: 0,261 g, 40,78% (**L2**); 0,220 g, 42,00% (**L3**); 0,49 g, 87,5% (**L4**); 0,378 g 52,64% (**L5**); 0,338 g, 47,07% (**L6**); 0,643 g, 88,93% (**L7**); 0,643 g, 88,93% (**L8**), 0,621 g, 85,89% (**L9**).

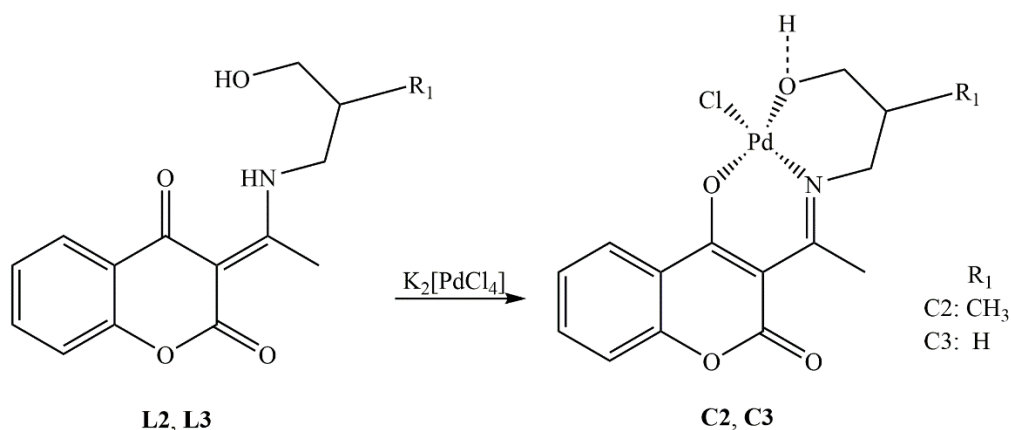
Лиганд **L1** је синтетисан модификованом методом у односу на претходних осам. Реакциона смеша од 3-ацетил-4-хидроксикумарин (0,5 g, 2,45 mmol), 2-меркапто-етанамина хидрохлорида (2,45 mmol) и Et₃N (2,45 mmol) у 50 cm³ метанола је мешана 3 сата уз рефлуктовање. Након пола сата појављује се бели талог. По завршетку реакције, запремина реакционе смеше се упари на вакуум упаривачу до трећине запремине и остави да стоји у фриџеру током 24 сата. Добијени бели кристали се одвајају цеђењем и прекристалишу се из метанола. Принос реакције је 0,142 g, 22,05%.

2.2. Синтеза паладијум(II) комплекса

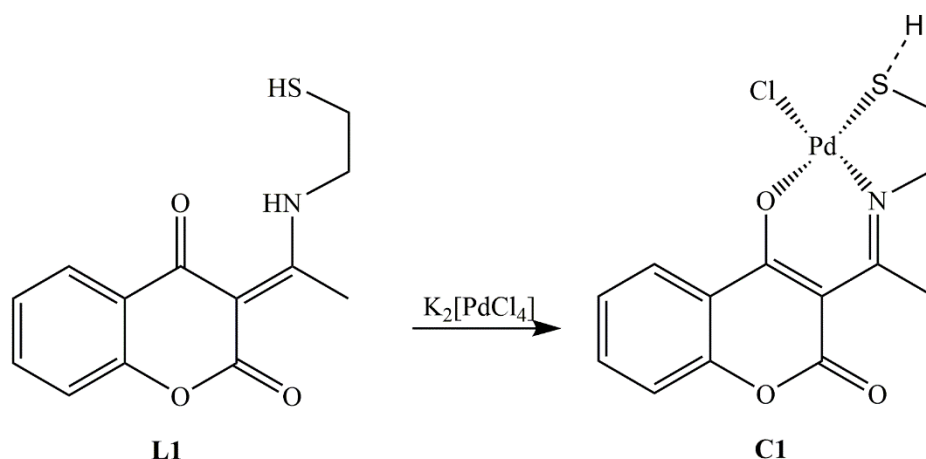
Паладијум(II) комплекси **C1–C6** и **C8–C9** (Шеме 2.2, 2.3 и 2.4), добијени су у реакцији раствора $K_2[PdCl_4]$ (0,15 mmol, 0,05 g) у 10 cm^3 воде и раствора еквимоларних количина лиганда **L1–L6** и **L8–L9** (0,15 mmol) у 15 cm^3 метанола уз непрекидно мешање. После 5 сати мешања добијени су жути (**C2–C6** и **C8–C9**) и наранџаст (**C1**) талог. Настали талози се процеде и суше на ваздуху. У реакцији лиганда **L7** са $K_2[PdCl_4]$ није дошло до формирања комплекса **C7**, највероватније због утицаја ОН групе која је у *o*-положају са атомом азота преко којег се врши координација лиганда.



Шема 2.2. Синтеза комплекса **C4–C6**, **C8–C9**



Шема 2.3. Синтеза комплекса **C2–C3**



Шема 2.4. Синтеза комплекса C1

Принос реакција синтеза комплекса је 0,030 g, 53,57 % (C1); 0,029 g, 47,54 % (C2); 0,025g, 45,9% (C3); 0,036 g, 39,56 % (C4); 0,027 g, 28,42% (C5); 0,036 g, 41,01% (C6); 0,048 g, 45,28% (C8) и 0,049 g, 46,22% (C9).

2.3. Одређивање структуре деривата кумарина и одговарајућих паладијум(II) комплекса

За одређивање структуре лиганата који су добијени кондензацијом 3-ацетил-4-хидроксикумарина, као и њихових паладијум(II) комплекса коришћене су експерименталне и теоријске технике. Од експерименталних метода коришћене су рендгенска структурна анализа и спектроскопске методе: нуклеарно-магнетна резонанца (NMR) и инфрацрвена спектроскопија (IR). Од теоријских метода коришћене су методе функционала густине (DFT).

2.3.1. Рендгенска структурна анализа

Монокристали L3, L4, L5, L6 и L7 погодни за рендгенску структурну анализу добијени су прекристализацијом из метанола. Дифракциони подаци су добијени на собној температури помоћу дифрактометра Oxford Diffraction Xcalibur2 Gemini S који је опремљен са Sapphire2 CCD детектором са графит-монохроматском X-ray лампом MoK α , која емитује зрачење на таласној дужини $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$.

Структуре су решаване помоћу SHELXT [145], а за накнадну Фуријерову трансформацију коришћен је SHELXL2 [146], који је имплементиран у програмски пакет WinGX [147]. Параметри анизотропских померања кориговани су за све атоме различите од водоника. Водоникови атоми аминокиселинских група пронађени су на Фуријеровим мапама и кориговани, угљеникови атоми везани за водоникове атоме постављени су у израчунате положаје и кориговани према изворним С атомима са одговарајућим C–H растојањима и $U_{iso}(H) = 1,2$ или $1,5 U_{eq}(C)$. Анализа дужина веза и углова веза урађена је помоћу SHELXL и PLATON [148]; док је софтверски пакет DIAMOND [149] коришћен да би се молекул представио графички. Основни кристалографски подаци за **L3–L7** дати су у табелама 2.1–2.3.

Табела 2.1. Основни кристалографски подаци, као и подаци за **L3** и **L4**

Једињења	L3	L4
Емпиријска формула	C ₂₈ H ₃₀ N ₂ O ₈	C ₁₇ H ₁₃ NO ₃
М	279,28	279,28
Температура (К)	173(2)	173(2)
Таласна дужина (Å)	0,71073	0,71073
Кристални систем	Моноклинични	Моноклинични
Просторна група	P2 ₁ /c	P2 ₁ /c
Димензије елементарне ћелије	$a = 9,7682(6) \text{ \AA}$ $b = 13,7768(11) \text{ \AA}$ $c = 18,2977(13) \text{ \AA}$ $\beta = 95,508(6)$	$a = 11,2682(6) \text{ \AA}$ $b = 16,5276(11) \text{ \AA}$ $c = 7,2379(4) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $\beta = 102,323(5)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$
V (Å ³)	2451,0(3)	1316,90(14)
Z; густина (g·cm ⁻³)	4; 1,416	4; 1,409
Апсорпциони коефицијент (mm ⁻¹)	0,104	0,097
F(000)	1104	584
Величина кристала (mm)	0,5082 × 0,1803 × 0,0429	0,6068 × 0,1345 × 0,1088
θ (°)	2,914–25,997°	3,133–26,500°
Индексни опсег	-12 ≤ h ≤ 8, -15 ≤ k ≤ 16, -18 ≤ l ≤ 22	-14 ≤ h ≤ 13, -20 ≤ k ≤ 18, -9 ≤ l ≤ 9
Скупљене рефлексије/независне	10474/4795 [R(int) = 0,0208]	5423/2712 [R(int) = 0,0154]
Крајњи R индекси [I > 2σ(I)]	R1 = 0,0467, wR2 = 0,1096	R1 = 0,0422, wR2 = 0,0948
R индекси (сви подаци)	R1 = 0,0864, wR2 = 0,1286	R1 = 0,0635, wR2 = 0,1081

Табела 2.2. Основни кристалографски подаци за **L5** и **L6**

Једињења	L5	L6
Емпиријска формула	C ₁₈ H ₁₅ NO ₃	C ₁₈ H ₁₅ NO ₃
М	293,31	293,31
Температура (К)	173(2)	173(2)
Таласна дужина (Å)	0,71073 Å	0,71073 Å
Кристални систем	Моноклинични	Моноклинични
Просторна група	<i>P2₁/c</i>	<i>C2/c</i>
Димензије елементарне ћелије	$a = 8,3323(3) \text{ \AA}$ $b = 21,8044(7) \text{ \AA}$ $c = 8,3954(4) \text{ \AA}$ $\beta = 111,054(4)^\circ$	$a = 14,1098(12) \text{ \AA}$ $b = 10,1504(8) \text{ \AA}$ $c = 20,1996(15) \text{ \AA}$ $\beta = 94,829(7)^\circ$
V (Å ³)	1423,46(10)	2882,5(4)
Z; густина (g·cm ⁻³)	4; 1,369	8; 1,352
Апсорпциони коефицијент (mm ⁻¹)	0,094	0,093
<i>F</i> (000)	616	1232
Величина кристала (mm)	0,5011 × 0,2661 × 0,1141	0,3933 × 0,2478 × 0,1680
θ (°)	3,099 – 26,499°	3,119 – 26,497°
Индексни опсег	-10 ≤ <i>h</i> ≤ 10, -27 ≤ <i>k</i> ≤ 27, -10 ≤ <i>l</i> ≤ 10	-17 ≤ <i>h</i> ≤ 17, -9 ≤ <i>k</i> ≤ 12, -25 ≤ <i>l</i> ≤ 16
Скупљене рефлексије/независне	15092/2943 [<i>R</i> (int) = 0,0253]	6342/2974 [<i>R</i> (int) = 0,0177]
Крајњи <i>R</i> индекси [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> 1 = 0,0355, w <i>R</i> 2 = 0,0864	<i>R</i> 1 = 0,0395, w <i>R</i> 2 = 0,0951
<i>R</i> индекси (сви подаци)	<i>R</i> 1 = 0,0476, w <i>R</i> 2 = 0,0935	<i>R</i> 1 = 0,0582, w <i>R</i> 2 = 0,1072

Табела 2.3. Основни кристалографски подаци за L7

Једињења	L7
Емпиријска формула	C ₁₇ H ₁₃ NO ₄
M	295,29
Температура (K)	293
Таласна дужина (Å)	0,71073
Кристални систем	Моноклинични
Просторна група	P2 ₁ /n
Димензије елементарне ћелије	a = 12,5596 (4) Å b = 7,5870 (3) Å c = 14,3433 (6) Å β = 94,660 (2)
V (Å ³)	1362,25 (9)
Z; густина (g·cm ⁻³)	4; 1,440
Апсорпциони коефицијент (mm ⁻¹)	0,10
F(000)	616
Величина кристала (mm)	0,16 × 0,13 × 0,10
θ (°)	2,1–29,8
Индексни опсег	-14 ≤ h ≤ 17, -10 ≤ k ≤ 10, -19 ≤ l ≤ 20
Крајњи R индекси [I > 2σ(I)]	R = 0,053
R индекси (сви подаци)	R1 = 0,058, wR2 = 0,194

2.3.2 Спектроскопске методе

Инфрацрвени спектри су снимљени помоћу спектрофотометра Perkin–Elmer FT–IR користећи стандардну KBr технику у интервалу од 4000–400 cm^{-1} .

^1H и ^{13}C NMR спектри синтетисаних лиганада и комплекса снимљени су помоћу Varian Gemini–200 NMR спектрофотометра, користећи хлороформ (CDCl_3) и диметилсулфоксид (DMSO) као раствараче. Хемијска померања су одређена у односу на тетраметилсилан (TMS), као интерни стандард.

Елементне анализе (C, H, O, N, S) урађене су на инструменту Vario EL III C, H, O, N, S стандардним методама.

У оквиру ове тезе све геометрије лиганада и комплекса су оптимизоване помоћу DFT методе B3LYP-D3 и M06. У свим случајевима коришћен је 6–311++G** базисни скуп за све елементе осим за паладијум, за који је изабран def2-TZVPD базисни скуп. Структуре свих испитиваних једињења, како лиганада **L1–L9**, тако и комплекса **C1–C6**, **C8–C9** су одређене помоћу овог теоријског модела.

2.3.2.1. 3-(1-(2-меркаптоетиламино)етилиден)-хроман-2,4-дион (L1)

IR (KBr, cm^{-1}): 3431 (NH), 3047 (=CH), 2917, 2930, 2849 (CH), 1696 (C=O), 1609, 1571 и 1468 (C=C), 1231 и 1137 (C–O).

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 1,76 (1H, bs, SH), 2,76 (3H, s, C2'), 2,89 (2H, m, C2''), 3,04 (2H, t, $^3J_{\text{H-2'}}$, $^3J_{\text{H-1''}}$ =6,00 Hz, C1'''), 7,21 (2H, m, C6, C7), 7,52 (1H, m, C8), 8,02 (1H, m, C5), 14,28 (1H, bs, NH).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 50 MHz) δ (ppm): 18,56 (C2'), 29,64 (C2''), 42,74 (C1'''), 97,46 (C3), 116,39 (C8), 120,38 (C5), 123,56 (C6), 125,99 (C10), 133,90 (C7), 153,61 (C9), 162,38 (C2), 176,76 (C4), 181,35 (C1').

Резултати елементалне микроанализе: $\text{M}(\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{NS}) = 263,20 \text{ g/mol}$

	C(%)	N(%)	H(%)	S (%)
Израчунато:	59,32	5,32	4,98	12,18
Нађено:	59,77	5,25	5,21	11,90

2.3.2.2. 3-(1-(2-хидроксипропиламино)етилиден)-хроман-2,4-дион (L2)

IR (KBr, cm^{-1}): 3340 (NH), 3047 (=CH), 2960, 2930, 2872 (CH), 1671 (C=O), 1611, 1571 и 1469 (C=C), 1237 и 1192 (C–O).

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 1,35 (3H, d, $^3J_{\text{H-3"}}$, H-2" =6,00, C3"), 2,68 (3H, s, C2'), 3,52 (2H, m, C1"), 3,81 (1H, bs, OH), 4,19 (1H, m, C2"), 7,16 (2H, m, C6, C7), 7,50 (1H, m, C8), 7,91 (1H, dd, $^3J_{\text{H-5, H-6}}$ =8.00 Hz, $^4J_{\text{H-5, H-7}}$ =2.00 Hz, C5), 14,06 (1H, bs, NH).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 50 MHz) δ (ppm): 18,78 (C2'), 21,01 (C3"), 51,26 (C1"), 65,72 (C2"), 97,06 (C3), 116,36 (C8), 120,34 (C5), 123,45 (C6), 125,77 (C10), 133,66 (C7), 153,37 (C9), 163,23 (C2), 176,70 (C4), 180,82 (C1').

Резултати елементалне микроанализе: $\text{M}(\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}) = 261,27 \text{ g/mol}$

	C(%)	N(%)	H(%)
Израчунато:	64,35	5,36	5,79
Нађено:	63,93	5,29	5,95

2.3.2.3. 3-(1-(3-хидроксипропиламино)етилиден)-хроман-2,4-дион (L3)

IR (KBr, cm^{-1}): 3485 (OH и NH), 3067 (=CH), 2932, 2886 и 2853 (CH), 1679 (C=O), 1615, 1597, 1575 и 1486 (C=C), 1164(C–O).

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 1,81 (m, 2H, C2"), 2,62 (s, 3H, C2'), 3,54 (t, 2H, C1" , $^3J_{\text{H-2"}}$, H1" = 6.1 Hz), 3,63 (t, 2H, C", $^3J_{\text{H-200}}$, H3" = 7,9 Hz), 4,55 (br s, 1H, OH), 7,23 (2H, m, C6, C7), 7,59 (1H, m, C8), 7,88 (1H, dd, $^3J_{\text{H-5}}$, H-6 = 6,79 Hz, $^4J_{\text{H-5}}$, H7 = 1,83 Hz, C5), 13,71 (br s, 1H, NH).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 50 MHz) δ (ppm): 18,30 (C2'), 31,61 (C2"), 41,2 (C1"), 57,9 (C3"), 96,1 (C3), 116,3 (C8), 120,4 (C6), 123,7(C5), 125,7 (C10), 134,0 (C7), 153,2 (C9), 162,0 (C2), 176,2 (C1), 179,7 (C4).

Резултати елементалне микроанализе: $\text{M}(\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}) = 261,27 \text{ g/mol}$

	C(%)	N(%)	H(%)
Израчунато:	64,35	5,36	5,79
Нађено:	64,32	5,43	5,68

2.3.2.4. 3-(1-фениламино)етилиден)-хроман-2,4-дион (L4)

IR (KBr, cm^{-1}): 3425 (NH), 3046 (=CH), 2925, 2852 (CH), 1718 (C=O), 1609, 1590, 1561 и 1467 (C=C), 1192 (C–O).

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2,69 (3H, s, C2'), 7,24 (2H, m, C2'', C6''), 7,40 (1H, m, C4''), 7,45 (2H, m, C3'', C5''), 7,51 (2H, m, C6, C7), 7,57 (1H, m, C8), 8,07 (1H, dd, $^3\text{J}_{\text{H-5, H-6}}$, H-6 =7,99 Hz, $^4\text{J}_{\text{H-5, H-7}}$, H-7 =1,98 Hz, C5–H), 15,87 (br s, 1H, NH).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 50 MHz) δ (ppm): 20,67 (C2'), 97,88 (C3), 116,52 (C8), 120,01 (C6), 123,53 (C5), 125,54 (C10), 125,99 (C4''), 128,18 (C3'' и C5''), 129,57 (C2'' и C6''), 134,05 (C7), 136,17 (C1''), 153,78 (C9), 162,26 (C2), 175,92 (C1'), 181,74 (C4).

Резултати елементалне микроанализе: $\text{M}(\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}) = 279,28 \text{ g/mol}$

	C(%)	N(%)	H(%)
Израчунато:	73,10	5,02	4,69
Нађено:	72,70	5,03	4,67

2.3.2.5. 3-(1-(2-метилфениламино)етилиден)-хроман-2,4-дион (L5)

IR (KBr, cm^{-1}): 3405 (NH), 3107 и 3048 (=CH), 2931 и 2854 (CH), 1709 (C=O), 1610, 1558 и 1467 (C=C), 1244 и 1136 (C–O).

^1H NMR (CDCl_3 , 50 MHz) δ (ppm): 2,31 (3H, s, C7''), 2,62 (3H, s, C2'), 7,14 (1H, m, C6''), 7,28 (3H, m, C3'', C4'', C5''), 7,35 (2H, m, C6, C7), 7,55 (1H, m, C8), 8,09 (1H, dd, C5), 15,72 (br s, 1H, NH).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 50 MHz) δ (ppm): 17,85 (C7''), 20,51 (C2'), 97,59 (C3), 116,59 (C8), 123,61 (C5), 126,10 (C5''), 126,28 (C6), 126,99 (C4''), 128,62 (C6''), 130,79 (C10), 131,28 (C3''), 133,82 (C7), 134,05 (C2''), 135,27 (C1''), 153,75 (C9), 167,49 (C2), 176,43 (C4), 182,06 (C1').

Резултати елементалне микроанализе: $\text{M}(\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}) = 293,31 \text{ g/mol}$

	C(%)	N(%)	H(%)
Израчунато:	73,70	4,77	5,15
Нађено:	73,39	4,79	5,06

2.3.2.6. 3-(1-(3-метилфениламино)етилиден)-хроман-2,4-дион (L6)

IR (KBr, cm^{-1}): 3386 (NH), 3063 (=CH), 2927 (CH), 1695 (C=O), 1605, 1564 и 1484 (C=C), 1214 и 1137 (C–O).

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2,41 (3H, s, C7"), 2,69 (3H, s, C2'), 7,24 (2H, m, C2", C6"), 7,40 (1H, m, C4"), 7,45 (1H, m, C5"), 7,51 (2H, m, C6, C7), 7,57 (1H, m, C8), 8,08 (1H, dd, $^3\text{J}_{\text{H-5, H-6}}$, H–6=8,00 Hz, $^4\text{J}_{\text{H-5, H-7}}$, =2,00 Hz, C5-H), 15,82 (br s, 1H, NH).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 50 MHz) δ (ppm): 20,74 (C7"), 21,24 (C2'), 97,87 (C3), 116,58 (C8), 120,11 (C5), 122,57 (C6"), 123,56 (C6), 126,07 (C10), 128,99 (C5"), 129,37 (C2"), 134,06 (C7), 136,25 (C4"), 139,02 (C1"), 139,85 (C3"), 153,76 (C9), 162,23 (C2), 175,93 (C4), 181,76 (C1').

Резултати елементалне микроанализе: $\text{M}(\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}) = 293,31 \text{ g/mol}$

	C(%)	N(%)	H(%)
Израчунато:	73,70	4,77	5,15
Нађено:	73,28	4,74	5,02

2.3.2.7. 3-(1-(2-хидроксифениламино)етилиден)-хроман-2,4-дион (L7)

IR (KBr, cm^{-1}): 3150 (OH, NH), 3058 (=CH), 2974, 2884 и 2739 (CH), 1666 (C=O), 1609, 1558, 1513 и 1485 (C=C), 1154 (C–O).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz,) δ (ppm): 2,56 (s, 3H, C2'), 6,92 (m, 1H, C3"), 7,05 (m, 1H, C6"), 7,22 (m, 1H, C5"), 7,24 (m, 1H, C4"), 7,30 (m, 1H, C7), 7,65 (m, 1H, C5), 7,26 (m, 1H, C6), 7,80 (dd, 1H, $^3\text{J}_{\text{H8, H7}}$ =10,7 Hz, $^4\text{J}_{\text{H8, H6}}$ =1,63 Hz, C8–H), 10,40 (bs, 1H, OH), 15,22 (bs, 1H, NH).

^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 50 MHz,) δ (ppm): 20,6 (C2'), 90,4 (C3), 116,5 (C8), 116,7 (C6"), 119,6 (C3"), 120,1 (C5), 123,4 (C5"), 123,9 (C4"), 125,9 (C6), 127,0 (C10), 129,7 (C1"), 134,5 (C7), 151,7 (C2"), 153,4 (C9), 161,8 (C2), 176,1 (C4), 180,4 (C1').

Резултати елементалне микроанализе: $\text{M}(\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{N}) = 295,28 \text{ g/mol}$

	C(%)	N(%)	H(%)
Израчунато:	69,15	4,74	4,44
Нађено:	68,71	4,73	4,33

2.3.2.8. 3-(1-(3-хидроксифениламино)етилиден)-хроман-2,4-дион (L8)

IR (KBr, cm^{-1}): 3228 (OH, NH), 3064 (=CH), 2992, 2934 и 2724 (CH), 1675 (C=O), 1607, 1599, 1564 и 1488 (C=C), 1147 (C–O).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz) δ (ppm): 2,57 (s, 3H, C2'), 6,77 (m, 1H, C6''), 6,79 (m, 1H, C4''), 6,87 (m, 1H, C5''), 7,28 (m, 1H, C6), 7,31 (m, 1H, C7), 7,35 (s, 1H, C2''), 7,65 (m, 1H, C5), 7,95 (dd, 1H, $^3J_{\text{H}_8, \text{H}_7}=6$ Hz, $^4J_{\text{H}_8, \text{H}_6}=2$ Hz, C8), 9,99 (bs, 1H, OH), 15,42 (bs, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 50 MHz) δ (ppm): 20,6 (C2'), 97,3 (C3), 112,5 (C2''), 115,5 (C4''), 116,2 (C5''), 116,5 (C8), 119,9 (C5), 124,0 (C6''), 126,0 (C6), 130,6 (C10), 134,6 (C7), 137,0 (C1''), 153,4 (C3''), 158,5 (C9), 161,7 (C2), 175,8 (C4), 180,5 (C1').

Резултати елементалне микроанализе: $\text{M}(\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{N}) = 295,28$ g/mol

	C(%)	N(%)	H(%)
Израчунато:	69,15	4,74	4,44
Нађено:	68,75	4,76	4,24

2.3.2.9. 3-(1-(4-хидроксифениламино)етилиден)-хроман-2,4-дион (L9)

IR (KBr, cm^{-1}): 3345 (OH), 3259 (NH), 3068 (=CH), 2934, 2826 и 2696 (CH), 1687 (C=O), 1611, 1564, 1513 и 1484 (C=C), 1198 (C–O).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz) δ (ppm): 2,55 (s, 3H, C2'), 6,89 (m, 2H, C2''', C6''), 7,20 (m, 2H, C3'', C5''), 7,28 (m, 1H, C6), 7,30 (m, 1H, C7), 7,64 (m, 1H, C5), 7,94 (dd, 1H, $^3J_{\text{H}_8, \text{H}_7}=12$ Hz, $^4J_{\text{H}_8, \text{H}_6}=2,1$ Hz, C8), 9,91 (bs, 1H, OH), 15,28 (bs, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 50 MHz) δ (ppm): 20,5 (C2'), 97,1 (C3), 116,2 (C3'', C5''), 116,5 (C8), 120,0 (C5), 123,9 (C2'', C6''), 125,9 (C6), 126,9 (C10), 127,2 (C1''), 134,5 (C7), 153,4 (C4''), 157,5 (C9), 161,8 (C2), 175,7 (C4), 180,3 (C1').

Резултати елементалне микроанализе: $\text{M}(\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{N}) = 295,28$ g/mol

	C(%)	N(%)	H(%)
Израчунато:	69,15	4,74	4,44
Нађено:	68,76	4,72	4,37

2.3.2.10. Хлоридо-[3-(1-(2-меркаптоетиламино)етилиден)-хроман-2,4-дион]-палад-ијум (II) комплекс (C1)

IR (KBr, cm^{-1}): 3035 (=CH), 2919 и 2850 (CH), 1698 (C=O), 1602, 1558 и 1484 (C=C), 1249 и 1076 (C–O), 457 (Pd–N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz) δ (ppm): 2,69 (3H, s, C2'), 3,16 (2H, m, C1''), 3,94 (2H, m, C2''), 7,24 (2H, m, C6, C7), 7,60 (1H, m, C8), 7,91 (1H, dd, $^3J_{\text{H-5, H-6}}=8,00$ Hz, $^4J_{\text{H-5, H-6}}=2,00$ Hz, C5).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 50 MHz,) δ (ppm): 18,52 (C2'), 35,84 (C2''), 42,34 (C1''), 96,28 (C3), 116,33 (C8), 119,88 (C5), 123,51 (C6), 125,48 (C10), 134,02 (C7), 152,98 (C9), 162,04 (C2), 176,57 (C4), 179,68 (C1').

Резултати елементалне микроанализе: $\text{M}(\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{NSClPd}) = 403,12$ g/mol

	C(%)	N(%)	H(%)	S(%)
Израчунато:	38,73	3,47	2,75	7,95
Нађено:	39,00	3,39	3,15	7,55

2.3.2.11. Хлоридо-[3-(1-(2-хидроксипропиламино)-етилиден)хроман-2,4-дион]-паладијум (II) комплекс (C2)

IR (KBr, cm^{-1}): 3439 (OH), 3032 (=CH), 2986 и 2936 (CH), 1641 (C=O), 1606 и 1485 (C=C), 1213 и 1084 (C–O), 528 (Pd–O), 458 (Pd–N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz) δ (ppm): 1,45 (3H, d, $^3J_{\text{H-3''}, \text{H-2''}}=6,00$, C3''), 2,65 (3H, s, C2'), 3,66 (2H, m, C2''), 4,03 (1H, m, C1''), 7,30 (2H, m, C6, C7), 7,62 (1H, m, C8), 7,85 (1H, m, C5), 10,21 (1H, bs, OH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 50 MHz) δ (ppm): 18,61 (C2'), 21,08 (C3''), 51,15 (C1''), 64,41 (C2''), 96,34 (C3), 116,27 (C8), 120,42 (C5), 123,67 (C6), 125,75 (C10), 133,97 (C7), 153,14 (C9), 162,11 (C2), 176,16 (C4), 179,56 (C1').

Резултати елементалне микроанализе: $\text{M}(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{NClPd}) = 402,11$ g/mol

	C(%)	N(%)	H(%)
Израчунато:	41,81	3,48	3,51
Нађено:	41,64	3,50	3,50

2.3.2.12. Хлоридо-[3-(1-(3-хидроксипропиламино)етилиден)-хроман-2,4-дион]-паладијум(II) комплекс (C3)

IR (KBr, cm^{-1}): 3474 (OH), 3070 (=CH), 2935, 2850 (CH), 1695 (C=O), 1609, 1597, 1575 и 1486 (C=C), 1163 (C–O), 527 (Pd–O), 450 (Pd–N) .

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2,50 (m, 2H, C2'), 3,37 (s, 3H, C2'), 3,51 (t, 2H, ^3J H2", H–1" = 5,0 Hz C1"), 3,89 (t, 2H, ^3J H2" , H3" = 6,8 Hz C3"), 4,69 (br s, 1H, OH), 7,3 (m, 2H, C6, C7), 7,66 (m, 1H, C8), 7,96 (dd, 1H, ^3J H5, H6 = 7,6 Hz, ^4J H5, H7 = 1,4 Hz C–H–5).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 50 MHz) δ (ppm): 18,3 (C2'), 31,6 (C2''), 40,2 (C1''), 57,6 (C3''), 96,1 (C3), 116,7 (C8), 120,3 (C6), 123,5 (C5), 125,9 (C10), 134,1 (C7), 152,9 (C9), 161,9 (C2), 176,2 (C1'), 179,6 (C4).

Резултати елементалне микроанализе: $\text{M}(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{NClPd}) = 402,11 \text{ g/mol}$

	C(%)	N(%)	H(%)
Израчунато:	41,81	3,48	3,51
Нађено:	42,06	3,63	3,49

2.3.2.13. bis[3-(1-фениламино)етилиден)-хроман-2,4-дион]-паладијум(II) комплекс (C4)

IR (KBr, cm^{-1}): 3053 (=CH), 2922, 2854 и 2720 (CH), 1718 (C=O), 1609, 1560 и 1467 (C=C), 1193 (C–O), 543 (Pd–O), 453 (Pd–N).

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2,25 (3H, s, C2'), 6,55 (2H, m, C2'', C6''), 6,95 (1H, m, C4''), 7,37 (2H, m, C3'', C5''), 7,48 (2H, m, C6, C7), 7,52 (1H, m, C8), 7,54 (1H, m, C5).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 50 MHz) δ (ppm): 24,59 (C2'), 105,72 (C3), 115,81 (C8), 117,89 (C6), 122,95 (C5), 125,54 (C10), 125,01 (C4''), 126,43 (C3'' и C5''), 126,69 (C2'' и C6''), 129,32 (C7), 133,18 (C1''), 147,15 (C9), 152,73 (C2), 162,74 (C1'), 169,92 (C4).

Резултати елементалне микроанализе: $\text{M}(\text{C}_{34}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{N}_2\text{Pd}) = 662,94 \text{ g/mol}$

	C(%)	N(%)	H(%)
Израчунато:	61,60	4,22	3,65
Нађено:	61,93	4,61	4,10

2.3.2.14. bis[3-(1-(2-метилфениламино)етилиден)-хроман-2,4-дион]-паладијум(II) комплекс (C5)

IR (KBr, cm^{-1}): 3049 и 3016 (=CH), 2988, 2915 и 2852 (CH), 1702 (C=O), 1600, 1552 и 1478 (C=C), 1249 и 1182 (C–O), 564 (Pd–O), 462 (Pd–N).

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2,17 (3H, s, C7"), 2,42 (3H, s, C2'), 6,66 (1H, m, C6"), 7,12 (3H, m, C3", C4", C5"), 7,32 (2H, m, C6, C7), 7,34 (1H, m, C8), 7,47 (1H, m, C5).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 50 MHz) δ (ppm): 18,53 (C7"), 23,59 (C2'), 105,28 (C3), 115,78 (C8), 117,86 (C5), 122,89 (C5"), 124,85 (C6), 126,57 (C4"), 126,80 (C6"), 127,19 (C10), 131,13 (C3"), 133,17 (C7), 145,90 (C2"), 152,65 (C1"), 162,60 (C9), 169,70 (C2), 172,85 (C4), 178,18 (C1').

Резултати елементалне микроанализе: $\text{M}(\text{C}_{36}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{N}_2\text{Pd}) = 691,14 \text{ g/mol}$

	C(%)	N(%)	H(%)
Израчунато:	62,50	4,05	4,08
Нађено:	62,17	4,06	3,97

2.3.2.15. bis[3-(1-(3-метилфениламино)етилиден)-хроман-2,4-дион]-паладијум(II) комплекс (C6)

IR (KBr, cm^{-1}): 3015 (=CH), 2915 и 2854 (CH), 1698 (C=O), 1599, 1565 и 1479 (C=C), 1207 и 1035 (C–O), 537 (Pd–O), 479 (Pd–N).

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2,25 (3H, s, C7"), 2,42 (3H, s, C2'), 6,63 (1H, dd, $^3J_{\text{H-4"}}$, H-5" =8,00 Hz, $^4J_{\text{H-4"}}$, H-6" =2,00 Hz, C6"), 6,98 (1H, m, C2"), 7,17 (2H, m, C4", C5"), 7,51 (2H, m, C6, C7), 7,20 (1H, m, C8), 7,47 (1H, dd, C5).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 50 MHz) δ (ppm): 21,31 (C7"), 24,47 (C2'), 105,80 (C3), 115,87 (C8), 118,03 (C5), 121,89 (C6"), 123,00 (C6), 125,58 (C10), 126,34 (C5"), 127,48 (C2"), 129,22 (C7), 133,14 (C4"), 139,33 (C1"), 147,05 (C3"), 152,82 (C9), 162,79 (C2), 169,74 (C4), 172,85 (C1').

Резултати елементалне микроанализе: $\text{M}(\text{C}_{36}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{N}_2\text{Pd}) = 691,14 \text{ g/mol}$

	C(%)	N(%)	H(%)
Израчунато:	62,50	4,05	4,08
Нађено:	62,19	3,92	3,94

2.3.2.16. bis[3-(1-(3-хидроксифениламино)етилиден)-хроман-2,4-дион]-паладијум(II) комплекс (C8)

IR (KBr, cm^{-1}): 3415 (OH), 3048 (=CH), 2939 (CH), 1681 (C=O), 1602 (C=N), 1560, 1479 и 1428 (C=C), 1161(C–O), 526 (Pd–O), 457 (Pd–N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz,) δ (ppm): 2,59 (s, 3H, C2'), 6,78 (m, 1H, C6''), 6,80 (m, 1H, C4''), 6,82 (m, 1H, C5''), 7,10 (m, 1H, C6), 7,23 (m, 1H, C7), 7,3 (s, 1H, C2''), 7,59 (m, 1H, C5), 7,99 (dd, 1H, $^3J_{\text{H}_8, \text{H}_7}=7,8$ Hz, $^4J_{\text{H}_8, \text{H}_6}=3,2$ Hz, C8–H), 9,98 (bs, 1H, OH), 9,81 (bs, 1H, OH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 50 MHz,) δ (ppm): 24,0 (C2'), 105,1 (C3), 111,9 (C2''), 113,9 (C4''), 115,5 (C5''), 115,7 (C8), 117,4 (C5), 123,5 (C6''), 126,4 (C6), 130,2 (C10), 13,39 (C7), 147,7 (C1''), 152,3 (C3''), 158,4 (C9), 161,5 (C2), 171,9 (C4), 180,5 (C1').

Резултати елементалне микроанализе: $\text{M}(\text{C}_{34}\text{H}_{24}\text{O}_8\text{N}_2\text{Pd}) = 694,53$ g/mol

	C(%)	N(%)	H(%)
Израчунато:	587,9	40,3	3,48
Нађено:	58,34	3,80	3,75

2.3.2.17. bis[3-(1-(4-хидроксифениламино)етилиден)-хроман-2,4-дион]-паладијум(II) комплекс (C9)

IR (KBr, cm^{-1}): 3345 (OH), 3028 (=CH), 2938 (CH), 1670 (C=O), 1602 (C=N), 1547, 1508, 1477 и 1487 (C=C), 1199 (C–O), 527 (Pd–O), 462 (Pd–N).

^1H NMR(DMSO- d_6 , 200 MHz) δ (ppm): 2,58 (s, 3H, C2'), 6,71 (m, 2H, C2'', C6''), 6,87 (m, 2H, C3'', C5''), 7,07 (m, 1H, C6), 7,25 (m, 1H, C7), 7,63 (m, 1H, C5), 7,99 (dd, 1H, $^3J_{\text{H}_8, \text{H}_7}=12$ Hz, $^4J_{\text{H}_8, \text{H}_6}=2,1$ Hz, C8–H), 9,65 (bs, 1H, OH), 9,90 (bs, 1H, OH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 50 MHz) δ (ppm): 24,3 (C2'), 105,1 (C3), 115,8 (C3'', C5''), 116,5 (C8), 117,5 (C5), 123,3 (C2'', C6''), 126,3 (C6), 126,9 (C10), 127,1 (C1''), 134,5 (C7), 152,3 (C4''), 157,4 (C9), 161,2 (C2), 175,7 (C4), 180,3 (C1').

Резултати елементалне микроанализе: $\text{M}(\text{C}_{34}\text{H}_{24}\text{O}_8\text{N}_2\text{Pd}) = 694,53$ g/mol

	C(%)	N(%)	H(%)
Израчунато:	58,79	4,03	3,48
Нађено:	59,00	4,3	3,51

2.4. БИОЛОШКА МЕРЕЊА

2.4.1. *In vitro* антимикробни тест

2.4.1.1. Тестирани микроорганизми

Антимикробна активност деривата кумарина (**L1, L2, L4–L6**) и одговарајућих паладијум(II) комплекса (**C1, C2, C4–C6**) је одређена микродилуционом методом тестирањем 17 врста микроорганизама. Експерименти су извођени на 6 врста патогених бактерија, укључујући 4 стандардне врсте и 2 клиничка изолата. Такође, су тестиране три врсте пробиотских бактерија, шест врста филаментозних гљива и две врсте квасаца. Осим тога, овом методом је одређена антимикробна активност деривата кумарина **L7–L9** и одговарајућих паладијум(II) комплекса **C8** и **C9**. Сви тестирани микроорганизми приказани су у табелама 2.4 и 2.5.

Бактеријске суспензије и суспензије квасаца су припремљене тако што су колоније узимане директно са подлоге и суспендоване у 5 cm³ стерилног физиолошког раствора. Густина почетне суспензије подешавана је упоређивањем са 0,5 Mc Farland стандардом [150]. Густина стандарда 0,5 Mc Farland одговара бактеријској суспензији која садржи око 10⁸ CFU/cm³ и суспензији квасца од 10⁶ CFU/cm³. Почетне суспензије бактерија и квасаца су разблажене у односу 1:100 стерилним 0,85% физиолошким раствором. Суспензија спора гљива је припремљена пажљивим скидањем спора са мицелије. Таква суспензија је потом разблажена у односу 1:100 стерилним физиолошким раствором.

2.4.1.2. Микродилуциона метода

Антимикробна активност је одређена читавањем минималне инхибиторне концентрације (MIC) и минималне микробицидне концентрације (MMC) помоћу микродилуционе методе са ресазурином као индикатором раста микроорганизама [151]. У микротитарске плоче са 96 бунарића стављено је по 100 mm³ хранљиве подлоге, Mueller-Hinton бујон за бактерије и Sabouraud dextrose бујон за гљиве. У првом реду микротитрационе плоче додато је 100 mm³ основног раствора тестираног једињења концентрације 2000 µg/cm³. Двоструким разблажењем користећи мултиканалну пипету добијени су раствори концентрација у области од 1000 до 7,8 µg/cm³. Затим је додавано

по 10 mm^3 суспензија бактерија или гљива. Коришћена суспензија била је за бактерије концентрације од 10^5 CFU/cm^3 , а за гљиве од 10^3 CFU/cm^3 . Коначно, у сваки бунарић додат је ресазурин. У периоду инкубације, ресазурин плаво-љубичасте боје под утицајем оксидоредуктаза живе ћелије прелази у резорурфин розе флуоросцентне боје [152]. Тако припремљене плоче су инкубирани на 37°C 24h за бактерије, на 28°C 48h за квасце и на 28°C 72h за филаментозне гљиве. МИС је дефинисана као најнижа концентрација испитиваних супстанци на којој није дошло до промене боје ресазурина из плаве у ружичасту. Код гљива МИС представља најнижу концентрацију испитиваних једињења која спречава раст мицелије. Резултати су читавани визуелно.

Минимална микробицидна концентрација (ММС) је одређена пресејавањем 10 mm^3 узорка из бунарића у којима није уочен раст мицелије или промена боје ресазурина, на одговарајући плочасти агар. Концентрација на којој после периода инкубације није уочен раст дефинисана је као минимална микробицидна концентрација.

Доксициклин и флуконазол су коришћени као позитивне контроле. Такође праћен је и утицај 10% DMSO (као растварача) на раст микроорганизама. Установљено је експериментално да поменуте концентрације растварача не делује на раст микроорганизама. Сваки тест је садржао контролу стерилности и контролу раста микроорганизама. Сви тестови су изведени у дупликату и МИС и ММС су биле константне.

2.4.1.3. Диск дифузиона метода

За одређивање антимицробне активности деривата кумарина **L7-L9** и одговарајућих паладијум(II) комплекса **C8** и **C9** поред микродилуционе коришћена је и диск дифузиона метода [153,154]. Сви тестирани микроорганизми приказани су у табели 2.5. Запремина од 1 cm^3 суспензије микроорганизама у физиолошком раствору је нанета на готову Mueller–Hinton или Sabouraud dextrose агар подлогу у Петри плоче. За испитивања су коришћени стерилни дискови пречника 4 mm са 50 mm^3 раствора различитих познатих концентрација испитиваних узорака растворених у DMSO. Петри плоче су пренешене у термостат и инкубирани на 27°C у трајању од 96h (гљивице) или 37° у трајању 48h (бактерије). После инкубације, пречници зоне инхибиције (ZI), укључујући и диск су измерени и изражени у mm. Величина зоне инхибиције указује на

активност тестиране супстанце против микроба. Тестови су извршени у трипликату. Позитивне контроле су хлорамфеникол и флуконазол.

Табела 2.4. Тестирани микроорганизми L1, L2, L4-L6 и C1, C2, C4-C6

Бактерије	Гљиве/ Квасци
<i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i>	<i>Saccharomyces boulardii</i>
<i>Lactobacillus plantarum</i>	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231
<i>Bacillus subtilis</i> IP 5832	<i>Penicillium chrysogenum</i>
<i>Bacillus cereus</i>	<i>Penicillium italicum</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	<i>Trichoderma viridae</i> ATCC 13233
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Aspergillus flavus</i> ATCC 9170
<i>Proteus mirabilis</i> ATCC 12453	<i>Aspergillus fumigatus</i> ATCC 204305
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Aspergillus niger</i> ATCC 16404
<i>Salmonella enterica</i>	/

Табела 2.5. Тестирани микроорганизми узорцима L7-L9 и C8, C9

Бактерије	Гљиве
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 13709	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231
<i>Bacillus cereus</i> ATCC 11778	<i>Aspergillus flavus</i> ATCC15517
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Fusarium oxysporum</i> ATCC 695
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 27736	/

2.4.2. *In vitro* антитуморска активност

2.4.2.1. Испитиване ћелијске линије, припрема и култивација

Цитотоксичност лиганада **L7-L9** и паладијум(II) комплекса **C8** и **C9** је испитивана на хуманим ћелијским линијама колоректалног карцинома HCT-116, ћелијска линија карцинома дојке MDA-MB-231 и здраве ћелијске линије из плућног ткива MRC-5, док цитотоксичност **L3** и **C3** је испитивана на хуманој ћелијској линији глиобластома U251 и ћелијској линији меланома миша B16. Цитотоксичност свих једињења је испитивана МТТ тестом. Туморске ћелије су култивисане у комплетном DMEM медијуму (Dulbecco's Modified Eagles Medium) који садржи: 4,5 g/dm³ глукозе, 10% феталног говеђег серума (FBS), 2 mmol/dm³ S-глутамина, 1 mmol/dm³ натријум пирувата, 10 mmol/dm³ HEPES-а, 100 U/cm³ пеницилина, 100 µg/cm³ стрептомицина и 1 mmol/dm³ мешаних неесенцијалних аминокиселина (Sigma, USA).

Ћелије су култивисане у фласковима-T25 (BD Falcon) у стандардним стерилним условима у инкубатору под контролисаном температуром 37°C и 5% угљен-диоксида, CO₂. Једнослојне субконфлуенте ћелијске културе су пасажиране сваког трећег дана. Укратко, ћелије су након прања у PBS (енгл. Phosphate Buffered Saline-Сони фосфатни пуфер, PAA Laboratories GmbH) прикупљене из флашка третирањем трипсином (0,25% трипсин са хелатором 0,02% EDTA који су растворени у PBS) 2 до 5 минута у инкубатору, како би се одлепиле. Ћелије су после одлепљивања пребачене у епрувету која садржи комплетни медијум, а затим ресуспендоване и пребачене у 3 нова T25 флашка (по 5 cm³ у сваки).

2.4.2.2. МТТ колориметријски тест

Ефекат испитиване супстанце одређује се поређењем интензитета боје који дају ћелије излагане само медијуму и интензитета који дају ћелије излагане испитиваној супстанци. Проуковани формазан се раствара у органским рстварачима (DMSO) и интензитет боје се одређује спектрофотометријски на таласној дужини од 570 nm.

Цитотоксичност лиганада и комплекса је одређивана МТТ тестом [155]. Ћелије у експоненцијалној фази раста прикупљене су из флашка на претходно описани начин. Број ћелија је одређен коришћењем Neubauer-ове коморе уз искључење мртвих ћелија тј.

ћелија обојених трипан плавим. Трипан плаво је боја која може да прође само кроз оштећену ћелијску мембрану невијабилних ћелија и боји цитоплазму, док је код вијабилних ћелија ова могућност искључена. Ћелије су разблажене до густине 3×10^4 ћелија/ cm^3 . У микротитар плоче са 96 отвора је сипано 100 mm^3 (10.000 ћелија) суспензије по отвору микротитар плоче. У посебне отворе је сипан медијум без ћелија како би се одредила оптичка густина самог медијума, бленк. Плоча се преко ноћи инкубирала на температури од 37°C и у присуству $5\% \text{ CO}_2$. Након 24 сата су се ћелије полепиле па је медијум одливен и замењен са 100 mm^3 испитиваних једињења растворених у комплетном медијуму у концентрацијама 500; 100; 50; 10; 1; 0,1 $\mu\text{mol}/\text{dm}^3$. Тестирана једињења у штоку су растварана у диметилсулфоксиду. За свако разблажење рађен је трипликат. У контролне отворе је поново сипан чист медијум. Плоча је инкубирана на 24 и 72 сата под истим условима. По истеку 24 или 72 сата, из свих бунарчића је уклоњена течност и додато је по 100 mm^3 чистог DMEM-а са 15% МТТ раствора ($5 \text{ mg}/\text{cm}^3$ у PBS, Phosphate buffer saline - сони фосфатни пуфер). Плоче су инкубиране још 2 до 4 сата. По истеку инкубације медијум је одливен и у сваки отвор је сипано по 150 mm^3 диметилсулфоксида (Sigma Aldrich, Немачка) и 20 mm^3 глицинског пуфера (pH-10,5). Плоче су вортексоване до растварања кристала формазана и оптичка густина узорака је мерена мултифункционалним читачем микротитар плоча, Rayto RT-6100. Процент мртвих ћелија је израчунат на основу формуле:

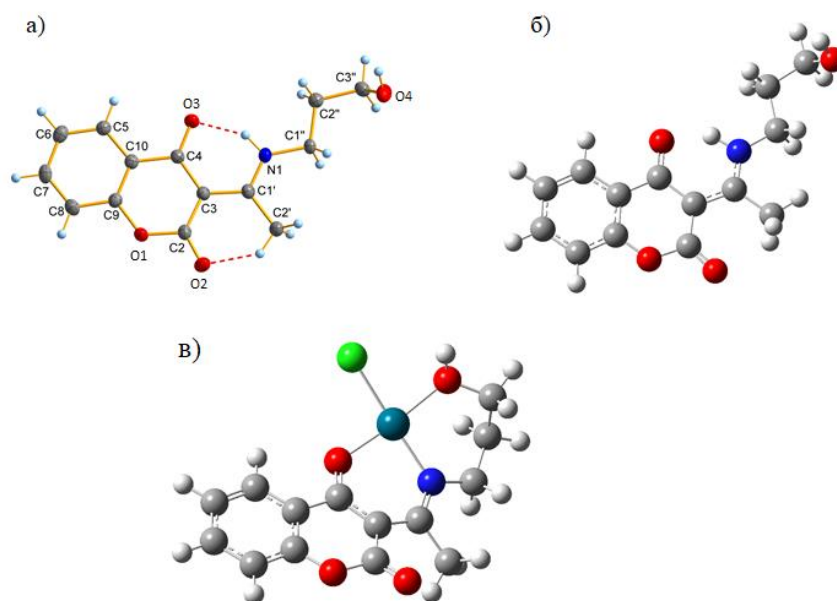
$$\% \text{ цитотоксичности} = 100 - ((E - B) / (K - B) \times 100);$$

Е-означава отвор са испитиваним супстанцама; Б-бленк; К-отвор са нетретираним ћелија.

3. РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА

3.1. Одређивање структуре синтетисаних једињења

3.1.1. Структура лиганда 3-(1-(3-хидроксипропиламино)етилиден)-хроман-2,4-диона (L3) и одговарајућег хлоридо-[3-(1-(3-хидроксипропиламино)етилиден)-хроман-2,4-дион]-паладијум(II) комплекса (C3)



Слика 3.1. Кристална структура L3 (а), оптимизована структура L3 (б) и оптимизована структура C3 (в)

Структура молекула L3 утврђена је на бази резултата рендгентске структурне анализе и DFT метода. Основни кристалографски подаци су дати у табели 2.1. Планарност овог молекула потврђена је помоћу обе методе, јер обе дају сличну вредност за диједарски угао C4–C3–C1'–N1, 1,73° и 0,32°, што потврђује да су хромански део молекула и супституент у положају 3 у истој равни. Та чињеница говори да је могућа проширена делокализација између хроманског дела и супституента, што омогућава претпоставку да овај молекул може бити потенцијални биоактивни агенс, нпр. антикацерогени, антиинфламаторни или антиоксидативни. На основу рендгенске структурне анализе утврђено је формирање интрамолекуларске водоничне везе N–H···O, која формира шесточлани прстен, као што је приказано на слици 3.1(а) и даје могућност

да се молекула јавља у кето-енолној таутомерној форми [156]. Посматрајући $O3=C4-C3=C1'-N1-H1$ конјуговани систем, који настаје формирањем шесточланог прстена, пада у очи да су дужине $C3-C4$ (1,442(2) Å) и $C3=C1'$ (1,441(2) Å) веза скоро међусобно једнаке, иако се оне формално представљају као проста и двострука. Ово се може објаснити делокализацијом π -електрона унутар шесточланог прстена [157]. Примећено је и значајно продужење $C4=O3$ (1,256(2) Å) у поређењу са $C2=O2$ (1,218(2) Å) везом, што је последица формирања релативно јаке водоничне везе. Осим тога, примећено је скраћење $C1'-N$ везе (1,314(2) Å). Остале дужине и углови веза су у оквиру нормалних и очекиваних вредности (табеле 3.1 и 3.2) [158]. Поред горе поменуте јаке интрамолекуларске водоничне везе $N1-H\cdots O3$, због које егзоциклична двострука веза $C3=C1'$ има E геометрију, овај молекул је стабилизован и slabим интермолекуларским водоничним везама $C-H\cdots O$ у чврстом стању (Табела 3.3 и Слика 3.2).

Да би се креирала геометрија за једињење **L3** неопходна за оптимизацију, коришћена је постојећа геометрија добијена дифракцијом рендгенских зрака [159]. Ова структура је реоптимизирана коришћењем B3LYP-D3BJ DFT методе заједно са 6-311+G(d,p) базисним скупом. Оптимизирана геометрија помоћу овог теоријског модела представљена је на слици 3.1(б). Предложени DFT модел (B3LYP-D3BJ/6-311++G(d,p)) одлично описује дужине и углове веза, што је потврђено вредностима коефицијента корелације и средње апсолутне грешке за дужине веза 0,99 и 0,007 Å и за углове веза 0,98 и 0,6° (табеле 3.4 и 3.5).

Табела 3.1. Експериментално одређене вредности дужина веза за лиганде L3–L7

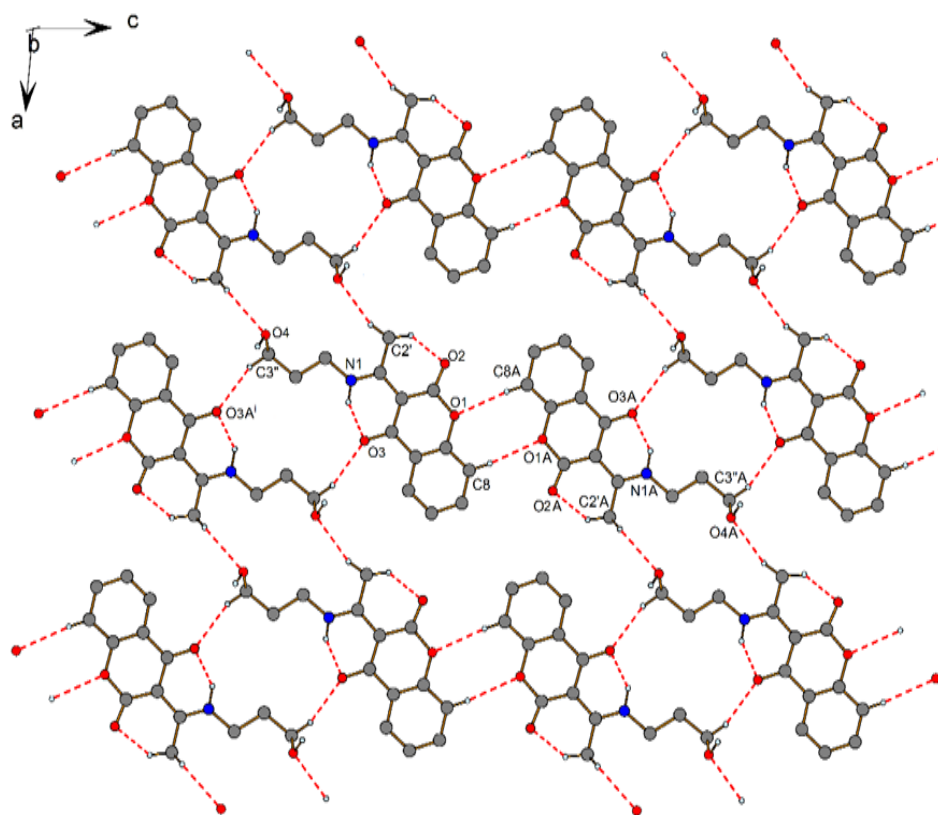
Веза	Експерименталне вредности дужина веза (Å)				
	L3	L4	L5	L6	L7
D(O1–C2)	1,442(2)	1,3884(19)	1,3894(14)	1,3921(18)	1,370(3)
D(C2–C3)	1,446(3)	1,453(2)	1,4472(16)	1,4480(19)	1,441(3)
D(C3–C4)	1,442(2)	1,435(2)	1,4384(16)	1,434(2)	1,437(3)
D(C4–C10)	1,477(3)	1,466(2)	1,4677(16)	1,468(2)	1,469(3)
D(C10–C5)	1,405(2)	1,390(2)	1,3979(16)	1,397(2)	1,388(3)
D(C5–C6)	1,387(3)	1,379(2)	1,3783(17)	1,378(2)	1,373(4)
D(C6–C7)	1,397(3)	1,378(3)	1,3908(19)	1,391(2)	1,393(4)
D(C7–C8)	1,377(3)	1,371(3)	1,3765(18)	1,375(2)	1,369(4)
D(C8–C9)	1,394(3)	1,387(2)	1,3893(17)	1,392(2)	1,388(4)
D(C9–C10)	1,386(3)	1,378(2)	1,3854(17)	1,379(2)	1,381(3)
D(C9–O1)	1,381(2)	1,370(2)	1,3721(14)	1,3751(18)	1,374(3)
D(C3–C1')	1,441(2)	1,425(2)	1,4300(16)	1,436(2)	1,429(3)
D(C1'–C2')	1,498(2)	1,487(2)	1,4950(16)	1,489(2)	1,498(3)
D(C1'–N1)	1,314(2)	1,3218(18)	1,3224(16)	1,3224(17)	1,316(3)
D(N1–C1'')	1,474(2)	1,4342(18)	1,4296(15)	1,4329(18)	1,419(3)
D(C1''–C2'')	1,520(3)	1,383(2)	1,3963(18)	1,385(2)	1,396(3)
D(C2''–C3'')	1,522(3)	1,382(2)	1,3973(17)	1,3927(19)	1,379(3)
D(C3''–C4'')	/	1,381(2)	1,379(2)	1,384(2)	1,376(4)
D(C4''–C5'')	/	1,382(2)	1,381(2)	1,385(2)	1,376(4)
D(C5''–C6'')	/	1,383(2)	1,3860(19)	1,390(2)	1,376(4)
D(C6''–C1'')	/	1,384(2)	1,3862(19)	1,383(2)	1,382(3)
D(C2–O2)	1,218(2)	1,2043(18)	1,2074(15)	1,2113(18)	1,223(3)
D(C4–O3)	1,256(2)	1,2585(17)	1,2572(14)	1,2583(17)	1,252(3)
D(C2''–O4)	/	/	/	/	/
D(C2''–S)	/	/	/	/	/
D(C2''–C7'')	/	/	1,5041(19)	/	/
D(C3''–C7'')	/	/	/	1,509(2)	/
D(C3''–O4)	1,427(2)	/	/	/	/
D(C4''–O4)	/	/	/	/	/

Табела 3.2. Експериментално одређене вредности углова веза за лиганде L3–L7

Углови	Експерименталне вредности углова веза (°)				
	L3	L4	L5	L6	L7
A(C9–O1–C2)	122,17(15)	122,60(13)	122,39(9)	122,38(11)	117,2(2)
A(O1–C9–C10)	121,66(16)	122,07(14)	121,86(10)	121,71(13)	121,7(2)
A(O1–C2–C3)	118,71(15)	117,96(14)	118,37(10)	118,21(13)	119,4(2)
A(O1–C2–O2)	113,01(17)	127,81(15)	113,89(11)	113,80(12)	113,1(2)
A(C3–C2–O2)	128,28(17)	127,81(15)	127,73(11)	127,99(14)	127,5(2)
A(C2–C3–C4)	120,39(16)	120,10(13)	120,32(10)	120,12(13)	119,6(2)
A(C2–C3–C1')	119,38(16)	119,07(13)	118,99(11)	119,46(13)	119,9(2)
A(C4–C3–C1')	120,18(18)	120,80(13)	120,67(11)	120,41(12)	120,5(2)
A(C3–C4–C10)	117,00(17)	117,88(13)	117,52(10)	118,41(14)	117,7(2)
A(C3–C4–O3)	124,08(17)	123,64(13)	123,62(11)	123,83(13)	123,5(2)
A(C10–C4–O3)	118,91(16)	118,47(14)	118,86(10)	118,41(14)	118,8(2)
A(C4–C10–C5)	121,80(18)	122,07(15)	122,01(11)	121,84(13)	122,0(2)
A(C4–C10–C9)	119,76(16)	119,25(15)	119,47(10)	119,56(14)	119,3 (2)
A(C5–C10–C9)	118,44(17)	118,63(15)	118,52(11)	118,59(13)	118,6(2)
A(C10–C5–C6)	120,00(19)	120,42(17)	120,65(12)	120,59(15)	121,0(3)
A(C5–C6–C7)	119,88(18)	119,78(18)	119,45(11)	119,65(17)	119,3(3)
A(C6–C7–C8)	121,21(18)	120,85(17)	121,14(12)	120,73(15)	120,7(3)
A(C7–C8–C9)	118,10(19)	118,93(18)	118,66(12)	118,91(15)	119,2(3)
A(C8–C9–C10)	122,37(17)	121,36(17)	121,56(11)	121,51(15)	121,1(2)
A(C8–C9–O1)	117,0(16)	116,57(16)	116,57(11)	116,78(14)	117,2(2)
A(C3–C1'–N1)	118,2(15)	116,68(13)	117,57(11)	117,03(13)	118,2(2)
A(C3–C1'–C2')	123,3(18)	123,27(13)	123,51(11)	123,89(12)	117,4(2)
A(N1–C1'–C2')	118,5(17)	119,20(14)	118,85(11)	119,01(13)	118,7(2)
A(C1'–N1–C1'')	128,4(15)	129,78(14)	127,87(11)	129,70(13)	127,4(2)
A(N1–C1''–C2'')	110,42(14)	116,68(13)	118,71(11)	117,02(13)	118,8(2)
A(C1''–C2''–O4)	/	/	/	/	123,5(2)
A(C1''–C2''–C3'')	111,53(15)	119,88(15)	117,42(12)	121,02(14)	119,1(2)
A(C2''–C3''–C4'')	/	120,23(16)	121,53(13)	118,06(14)	120,1(2)
A(C3''–C4''–C5'')	/	119,58(15)	120,12(12)	120,95(14)	121,0(3)
A(C4''–C5''–C6'')	/	120,66(16)	119,73(13)	120,84(15)	119,3(2)
A(C5''–C6''–C1'')	/	119,37(16)	119,90(13)	118,42(14)	120,4(2)
A(C6''–C1''–N1)	/	122,88(14)	119,85(11)	122,08(13)	121,1(2)
A(C3''–C2''–C7'')	/	/	121,72(12)	/	/
A(C4''–C3''–C7'')	/	/	/	120,98(14)	/
A(C2''–C3''–C7'')	/	/	/	120,96(15)	/
A(C1''–C2''–C7'')	/	/	120,86(11)	/	/
A(C3''–C2''–C7'')	/	/	121,72(12)	/	/
A(C6''–C1''–C2'')	/	120,27(14)	121,27(12)	120,71(13)	/
A(C2''–C3''–O4)	111,81(16)	/	/	/	/
A(O4–C2''–C3'')	/	/	/	/	123,5(2)

Табела 3.3. Водоничне везе молекула **L3** [\AA и $^\circ$]

D–H...A	$d(\text{D–H})$	$d(\text{H...A})$	$d(\text{D...A})$	$\angle(\text{DHA})$
N1–H1...O3	0,90(2)	1,76(2)	2,5668(19)	148(2)
C2'–H2'1...O2	0,98	1,96	2,762(2)	136,8
C8–H8...O1A	0,95	2,55	3,486(3)	167,9

Слика 3.2. Начин формирања интра и интермолекулских водоничних веза молекула **L3**

Табела 3.4. Израчунате вредности дужина веза за лиганде L1–L9

Везе	Израчунате вредности дужина веза лиганда (Å)								
	L1	L2	L3	L4	L5	L6	L7	L8	L9
D(O1–C2)	1,391	1,393	1,393	1,391	1,392	1,392	1,393	1,392	1,392
D(C2–C3)	1,457	1,456	1,457	1,459	1,459	1,459	1,458	1,459	1,459
D(C3–C4)	1,449	1,451	1,450	1,452	1,451	1,452	1,451	1,452	1,451
D(C4–C10)	1,468	1,471	1,470	1,468	1,468	1,469	1,469	1,468	1,469
D(C10–C5)	1,402	1,402	1,402	1,402	1,402	1,402	1,402	1,402	1,402
D(C5–C6)	1,384	1,385	1,384	1,384	1,384	1,384	1,384	1,384	1,384
D(C6–C7)	1,402	1,401	1,401	1,401	1,402	1,401	1,401	1,401	1,402
D(C7–C8)	1,387	1,387	1,387	1,387	1,387	1,387	1,387	1,387	1,387
D(C8–C9)	1,395	1,395	1,395	1,395	1,395	1,395	1,395	1,395	1,395
D(C9–C10)	1,394	1,394	1,394	1,394	1,394	1,394	1,394	1,394	1,394
D(C9–O1)	1,362	1,362	1,362	1,363	1,352	1,362	1,362	1,363	1,362
D(C3–C1')	1,427	1,427	1,427	1,422	1,424	1,423	1,422	1,422	1,423
D(C1'–C2')	1,498	1,500	1,499	1,499	1,499	1,499	1,496	1,499	1,499
D(C1'–N1)	1,325	1,325	1,326	1,334	1,333	1,333	1,333	1,335	1,333
D(N1–C1'')	1,457	1,456	1,460	1,419	1,421	1,420	1,418	1,417	1,420
D(C1''–C2'')	1,525	1,526	1,526	1,397	1,404	1,396	1,403	1,393	1,398
D(C2''–C3'')	/	1,527	1,526	1,391	1,396	1,396	1,394	1,393	1,397
D(C3''–C4'')	/	/	/	1,394	1,393	1,399	1,392	1,396	1,396
D(C4''–C5'')	/	/	/	1,394	1,392	1,392	1,393	1,393	1,395
D(C5''–C6'')	/	/	/	1,392	1,390	1,391	1,391	1,390	1,391
D(C6''–C1''')	/	/	/	1,396	1,395	1,395	1,394	1,398	1,394
D(C2–O2)	1,209	1,210	/	1,209	1,209	1,209	1,208	1,208	1,209
D(C4–O3)	1,253	1,249	/	1,250	1,251	1,250	1,250	1,250	1,250
D(C2''–O4)	/	1,429	/	/	/	/	1,363	/	/
D(C2''–S)	1,838	/	/	/	/	/	/	/	/
D(C2''–C7'')	/	/	/	/	1,506		/	/	/
D(C3''–C7'')	/	/	/	/	/	1,508	/	/	/
D(C3''–O4)	/	/	1,428	/	/	/	/	1,366	/
D(C4''–O4)	/	/	/	/	/	/	/	/	1,365
R	/	/	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	/	/
AAE	/	/	0,007	0,01	0,007	0,008	0,003	/	/

Табела 3.5. Израчунате вредности углова веза за лиганде L1–L9

Углови	Израчунате вредности углова веза (°)								
	L1	L2	L3	L4	L5	L6	L7	L8	L9
A(C9–O1–C2)	123,0	123,1	123,1	123,1	123,1	123,1	123,11	123,1	123,1
A(O1–C9–C10)	122,0	121,9	122,0	122,0	122,0	122,0	121,98	122,0	122,0
A(O1–C2–C3)	117,7	117,7	117,7	117,6	117,6	117,6	117,59	117,6	117,6
A(O1–C2–O2)	115,3	115,0	115,1	115,2	115,2	115,2	115,15	115,2	115,1
A(C3–C2–O2)	127,1	127,3	127,2	127,1	127,2	127,2	127,25	127,1	127,2
A(C2–C3–C4)	120,8	120,7	120,7	120,6	120,6	120,6	120,70	120,6	120,6
A(C2–C3–C1')	119,0	119,0	119,0	119,0	119,0	119,0	118,94	119,0	119,0
A(C4–C3–C1')	120,3	120,3	120,3	120,4	120,4	120,4	120,36	120,5	120,4
A(C3–C4–C10)	117,0	116,8	117,0	117,0	117,0	117,0	116,95	117,0	117,0
A(C3–C4–O3)	123,8	123,7	123,7	123,6	123,6	123,6	123,66	123,6	123,6
A(C10–C4–O3)	119,3	119,4	119,4	119,4	119,4	119,4	119,39	119,4	119,4
A(C4–C10–C5)	121,3	121,3	121,3	121,3	121,3	121,3	121,34	121,3	121,3
A(C4–C10–C9)	119,0	119,7	119,7	119,6	119,6	119,6	119,63	119,6	119,6
A(C5–C10–C9)	119,2	119,0	119,0	119,0	119,0	119,0	119,03	119,0	119,0
A(C10–C5–C6)	120,4	120,5	120,5	120,4	120,4	120,4	120,44	120,4	120,4
A(C5–C6–C7)	119,7	119,7	119,7	119,7	119,7	119,7	119,68	119,7	119,7
A(C6–C7–C8)	120,7	120,7	120,7	120,7	120,7	120,7	120,72	120,7	120,7
A(C7–C8–C9)	119,0	119,0	119,0	119,0	119,0	119,0	119,04	119,0	119,0
A(C8–C9–C10)	121,1	121,1	121,1	121,1	121,1	121,1	121,09	121,1	121,1
A(C8–C9–O1)	117,0	116,9	116,9	116,9	116,9	116,9	116,93	116,9	116,9
A(C3–C1'–N1)	118,2	118,9	118,7	118,1	118,1	118,1	118,17	118,0	118,2
A(C3–C1'–C2')	123,3	122,8	123,0	123,2	123,2	123,2	123,56	123,2	123,2
A(N1–C1'–C2')	118,5	118,4	118,3	118,6	118,6	118,7	118,23	118,8	118,6
A(C1'–N1–C1'')	128,4	127,8	127,8	128,6	128,5	128,7	127,61	129,1	128,3
A(N1–C1''–C2'')	118,5	110,1	109,5	121,5	119,6	118,1	120,88	121,3	121,7
A(C1''–C2''–O4)	/	105,9	/	/	/	/	117,49	/	/
A(C2''–C3''–O4)	/	/	/	/	/	/	/	116,8	/
A(C3''–C4''–O4)	/	/	/	/	/	/	/	/	117,3
A(C1''–C2''–C3'')	/	113,5	112,1	119,8	117,8	120,9	119,66	119,5	120,5
A(C2''–C3''–C4'')	/	/	/	120,3	121,5	118,4	120,31	120,4	119,9
A(C3''–C4''–C5'')	/	/	/	119,7	119,9	120,7	120,26	119,4	119,9
A(C4''–C5''–C6'')	/	/	/	120,3	119,7	120,5	119,46	120,8	120,0
A(C5''–C6''–C1'')	/	/	/	119,9	120,1	119,1	120,86	119,2	120,4
A(C6''–C1''–N1)	/	/	/	118,4	120,7	121,6	/	118,0	118,8
A(C1''–C2''–S)	114,6	/	/	/	/	/	/	/	/
A(C2''–C3''–O4)	/	/	112,8	/	/	/	/	/	/
A(O4–C2''–C3'')	/	/	/	/	/	/	122,84	/	/
A(O4–C3''–C4'')	/	/	/	/	/	/	/	122,8	/
A(O4–C4''–C5'')	/	/	/	/	/	/	/	/	122,8
R	/	/	0,98	0,98	0,98	0,98	0,98	/	/
AAE	/	/	0,60	0,47	0,37	0,45	0,31	/	/

Једињење **L3** је такође окарактерисано помоћу ^1H и ^{13}C NMR спектра, као и једињење **C3**. NMR спектри ових једињења су снимљени у диметилсулфоксиду (DMSO), док је тетраметилсилан (TMS) коришћен као интерни стандард. Вредности хемијског померања су израчунате коришћењем GIAO методе, а одговарајућа хемијска померања за ^1H и ^{13}C NMR су одређена у односу на TMS. Сви прорачуни су урађени коришћењем модела B3LYP-D3BJ/6-311++G(d,p) за све атоме осим за паладијум за који је коришћен def2-TZVPD базисни скуп. Експерименталне и израчунате вредности хемијских померања ^1H NMR и ^{13}C NMR су дате у табелама 3.6–3.9.

Познато је да се ^1H NMR спектри органских молекула значајно разликују у зависности од електронског окружења одговарајућег протона. Протон близу нуклеофилног атома или групе је више заштићен, док је протон близу електрофилног атома или групе мање заштићен. То значи да ће вредности хемијских померања (δ) бити померене на ниже односно више вредности, респективно. Вредности хемијског померања за ароматичне протоне обично су у интервалу између 7–8 ppm. Ароматични протони за **L3** у експерименталном ^1H NMR спектру леже у интервалу од 7,2–7,9 ppm, док су одговарајуће израчунате вредности у региону од 7,6–8,5 ppm. Експерименталне вредности хемијских померања протона метиленских група 3-хидроксипропиламинског дела молекула забележена су између 1,8–3,6 ppm, што је у доброј сагласности са израчунатим вредностима (2,1–4,0 ppm). Сигнали протона из C2'-H су идентификовани на 2,6 ppm, што је идентично са израчунатом вредношћу. Добро слагање експерименталних и теоријских вредности хемијског померања (13,7 и 13,9 ppm) за енаминску NH групу, такође је потврђено.

^{13}C NMR спектар за **L3** показује сигнале за атоме угљеника C1", C2" и C3", који припадају 3-хидроксипропиламинској групи, између 31,6–57,9 ppm. С друге стране израчунате вредности за ове угљеникове атоме се налазе у интервалу од 31,4–61,1 ppm. Знатно ниже вредности хемијског померања добијене су за атом угљеника метил групе C2' чија је експериментална вредност 18,3, а израчуната 17,1. Хемијска померања за атоме угљеника који припадају ароматичном прстену леже у опсегу од 116,3–153,2 ppm, док одговарајуће израчунате вредности леже у распону од 117,1–156,7 ppm. Нешто веће експерименталне вредности хемијских померања су уочена за угљеникове атоме C2 и C4 и то 162,0 и 179,7 ppm, то је последица присуства естарске и кето групе. И у овом случају израчунате вредности (162,0 и 182,4 ppm) су у одличној сагласности са експерименталним вредностима.

Поређењем ^1H NMR спектара комплекса **C3** са одговарајућим спектрима лиганда **L3** уочава се одсуство сигнала који потичу од протона енаминске N–H групе, што указује да се координација лиганда врши преко атома азота. Сигнали метиленских протона су у интервалу 2,5–3,9 ppm. Већа хемијска померања ових протона у комплексу је последица координације лиганда за паладијум(II)-јон. Хемијска померања ароматичних протона леже у интервалу од 7,3–8,0 ppm, и већа су од хемијских померања ароматичних протона лиганда, што је свакако последица формирања паладијум(II) комплекса.

Поређењем ^{13}C NMR спектара лиганда **L3** и комплекса **C3** могу се уочити разлике у хемијским померањима неких атома угљеника. Хемијско померање C4 код комплекса је 179,6 ppm, што је мање од хемијског померања истог угљениковог атома код лиганда. Мање хемијско померање овог атома угљеника је последица природе C=O групе, односно због процеса повратне донације, где услед формирања Pd–O везе долази до повећања густине електронског облака око атома угљеника, чиме се доказује координација лиганда преко кисеониковог атома O3. Осим тога уочене су разлике у хемијским померањима за угљеников атом C1" за који је везан атом азота, као и C3", што је свакако последица координације лиганда преко атома азота и атома кисеоника O4 (Табела 3.9). На основу ових вредности хемијских померања у комплексу, може се закључити да се координација лиганда за паладијум(II) јон врши преко два атома кисеоника (O3 и O4) и једног атома азота као што је приказано на слици 3.1, односно да је **L3** тридентатни лиганд. Вредности израчунатих дужина веза и углова веза комплекса **C3** су дате у табелама 3.10 и 3.11.

Табела 3.6. Израчуната и експериментална ^1H NMR хемјиска померања за лиганде L1–L9

^1H NMR	Експерименталне вредности (ppm)									Израчунате вредности (ppm)								
	L1	L2	L3	L4	L5	L6	L7	L8	L9	L1	L2	L3	L4	L5	L6	L7	L8	L9
Једњење																		
C2'-H	2,8	2,7	2,6	2,7	2,3	2,7	2,6	2,6	2,6	2,6	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,6	2,8	2,6
C1"-H	3,0	4,2	3,5	/	/	/	/	/	/	3,8	4,5	3,8	/	/	/	/	/	/
C2"-H	2,9	3,5	1,8	7,2	/	7,2	/	7,4	6,9	3,0	3,7	2,1	7,7	/	7,6	/	7,2	7,6
C3"-H	/	1,4	3,6	7,5	7,3	/	6,9	/	7,2	/	1,5	4,0	7,5	7,6	/	7,4	/	7,3
C4"-H	/	/	/	7,4	7,3	7,4	7,2	6,8	/	/	/	/	7,4	7,6	7,5	7,7	7,1	/
C5"-H	/	/	/	7,5	7,3	7,5	7,2	6,9	7,2	/	/	/	7,5	7,6	7,7	7,4	7,7	7,2
C6"-H	/	/	/	7,2	7,7	7,2	7,1	6,8	6,9	/	/	/	7,2	7,1	7,5	7,7	7,2	7,6
C2"-CH ₃	/	/	/	/	2,3	/	/	/	/	/	/	/	/	2,3	/	/	/	/
C3"-CH ₃	/	/	/	/	/	2,4	/	/	/	/	/	/	/	/	2,6	/	/	/
C5-H	8,0	7,9	7,9	8,1	8,1	8,1	7,7	7,7	7,6	8,5	8,1	8,5	8,5	8,1	8,5	8,5	8,5	8,5
C6-H	7,2	7,2	7,9	7,5	7,4	7,5	7,3	7,3	7,3	7,7	7,7	7,6	7,5	7,4	7,5	7,6	7,6	7,6
C7-H	7,2	7,2	7,2	7,5	7,4	7,5	7,3	7,3	7,3	7,7	7,5	8,0	7,9	7,4	7,9	7,7	8,0	8,0
C8-H	7,6	7,5	7,2	7,6	7,6	7,6	7,8	8,0	7,9	7,5	7,5	7,6	7,4	7,4	7,5	7,5	7,5	7,6
N1-H	14,3	14,1	13,7	15,9	15,7	15,8	15,2	15,4	15,3	14,3	14,0	13,9	15,8	15,8	15,9	15,4	15,9	15,6
R										0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99

Табела 3.7. Израчуната и експериментална ^1H NMR хемијска померања за комплексе С1-С9

^1H NMR	Експерименталне вредности (ppm)									Израчунате вредности (ppm)								
	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9
Једињење	2,7	2,7	3,4	2,3	2,4	2,4	/	2,6	2,6	2,5	2,5	2,2	2,2	2,1	2,1	/	2,1	2,1
C2'-H	3,2	4,0	3,5	/	/	/	/	/	/	4,1	4,3	/	/	/	/	/	/	/
C1"-H	3,9	3,7	2,5	6,6	/	7,0	/	7,3	6,7	3,6	3,7	7,8	7,8	/	7,5	/	7,1	7,5
C2"-H	/	/	3,9	7,4	7,1	/	/	/	6,9	/	/	3,8	7,9	7,8	/	/	/	7,2
C3"-H	/	/	/	7,0	7,1	7,2	/	6,8	/	/	/	7,9	7,8	7,8	/	7,4	/	/
C4"-H	/	/	/	7,4	7,1	7,2	/	6,8	6,9	/	/	7,9	7,8	7,8	/	7,8	7,4	/
C5"-H	/	/	/	6,6	6,7	6,6	/	6,8	6,7	/	/	7,8	7,6	7,4	/	7,2	7,5	/
C6"-H	/	/	/	/	2,2	2,3	/	/	/	/	/	/	2,5	2,5	/	/	/	/
C7"-H	7,9	7,9	8,0	7,5	7,5	7,5	/	7,6	7,6	8,5	8,4	7,5	6,1	6,2	/	6,6	6,6	/
C5-H	7,2	7,3	7,3	7,5	7,3	7,5	/	7,1	7,1	7,8	7,8	7,5	7,5	7,6	/	7,5	7,5	/
C6-H	7,2	7,3	7,3	7,5	7,3	7,5	/	7,1	7,1	7,8	7,8	7,5	7,5	7,6	/	7,5	7,5	/
C7-H	7,6	7,6	7,7	7,5	7,3	7,2	/	8,0	8,0	7,6	7,6	7,5	7,6	7,4	/	7,4	7,4	/
C8-H							/			0,98	0,99	0,99	0,94	0,95	0,96	/	0,93	0,91
R							/											

Табела 3.8. Израчуната и експериментална ^{13}C NMR хемичка померања за лиганде L1–L9

^{13}C NMR	Експерименталне вредности (ppm)									Израчунате вредности (ppm)								
	L1	L2	L3	L4	L5	L6	L7	L8	L9	L1	L2	L3	L4	L5	L6	L7	L8	L9
Једињење	18,6	18,8	18,3	20,7	20,51	21,2	20,6	20,6	20,5	16,0	16,3	17,1	17,3	17,9	17,7	18,1	18,1	17,8
C2'	42,7	51,3	41,2	136,2	135,3	139,0	129,7	137,0	127,2	46,1	47,0	41,1	138,6	137,6	138,7	124,8	140,6	130,9
C2''	29,6	65,7	31,6	129,6	134,1	129,4	151,7	112,5	123,9	26,6	66,0	31,4	125,7	137,2	125,5	153,8	113,0	129,7
C3''	/	21,0	57,9	128,2	131,3	139,9	119,6	153,4	116,2	/	15,4	61,1	130,4	130,8	143,2	115,2	159,3	114,7
C4''	/	/	/	126,0	127,0	136,3	123,9	115,5	143,4	/	/	/	127,5	128,3	128,0	130,9	112,3	158,8
C5''	/	/	/	128,2	126,1	129,0	123,4	116,2	116,2	/	/	/	129,1	126,1	128,9	121,5	131,6	114,6
C6''	/	/	/	129,6	128,6	122,6	116,7	124,0	123,9	/	/	/	126,9	127,4	123,8	129,0	117,0	127,1
C2''-CH ₃	/	/	/	/	17,9	/	/	/	/	/	/	/	/	15,3	/	/	/	/
C3''-CH ₃	/	/	/	/	/	20,7	/	/	/	/	/	/	/	/	16,3	/	/	/
C1'	181,4	180,8	176,2	175,9	176,4	175,9	180,4	180,5	180,3	179,9	178,9	180,7	177,1	177,8	177,6	180,4	180,5	180,3
C2	162,4	163,2	162,0	162,3	167,5	162,2	161,8	161,7	161,8	161,2	161,6	162,0	161,6	161,6	161,7	162,0	161,9	162,0
C3	97,5	97,1	96,1	97,9	97,6	97,9	90,4	97,3	97,1	98,3	97,2	97,6	98,2	99,1	98,8	97,9	99,0	98,2
C4	176,8	176,7	179,7	181,7	182,1	181,8	176,1	175,8	175,7	181,9	181,5	182,4	182,8	182,4	182,3	183,0	182,8	182,8
C5	120,4	120,3	123,7	123,5	123,6	120,1	120,1	119,9	120,0	127,6	127,3	127,6	126,9	126,9	127,1	127,3	127,3	127,1
C6	123,6	123,5	120,4	120,0	126,3	123,6	125,9	126,0	125,9	122,9	122,6	123,8	123,0	122,9	122,9	123,7	123,8	123,7
C7	133,9	133,7	134,0	134,1	133,8	134,1	134,5	134,6	134,5	135,0	134,5	135,7	135,1	135,0	135,1	135,9	134,6	134,5
C8	116,4	116,4	116,3	116,5	116,6	116,6	116,5	116,5	116,5	116,5	116,4	117,1	116,3	116,4	116,3	116,9	116,9	116,8
C9	153,6	153,4	153,2	153,8	153,8	153,8	153,4	158,4	157,4	156,1	156,0	156,7	156,8	156,6	156,5	157,2	158,5	157,5
C10	126,0	125,8	125,7	125,5	130,8	126,1	127,0	130,6	126,9	120,2	120,4	121,4	120,0	120,1	120,2	120,4	120,3	120,6
R										0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99

Табела 3.9. Израчуната и експериментална ¹³C NMR хемјиска померања за комплексе С1-С9

¹³ C NMR	Експерименталне вредности (ppm)									Израчунате вредности (ppm)								
	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9
Једливење	18,5	18,6	19,2	24,6	23,6	24,5	/	24	24,3	18,6	18,6	19,2	23,9	22,1	23,6	/	23,8	24,3
C2'	/	21,1	57,6	126,4	131,1	147,1	/	152,3	115,8	/	13,9	62,6	129,7	131,8	142,8	/	160,0	114,2
C3"	42,3	51,2	40,2	133,2	152,7	139,3	/	147,7	127,1	43,0	58,7	50,5	152,2	151,2	151,6	/	153,5	144,3
C1"	35,8	64,4	31,6	126,7	145,9	127,5	/	111,9	123,3	36,1	58,7	27,9	126,6	137,3	127,8	/	113,1	128,9
C2"	/	/	/	126,7	126,8	121,9	/	123,5	123,3	/	/	/	126,6	126,7	123,6	/	118,7	129,4
C3	96,3	96,3	96,1	105,7	105,3	105,8	/	105,1	105,1	86,0	105,2	109,6	105,5	105,3	104,9	/	105,5	104,8
C8	116,3	116,3	116,7	115,8	115,8	115,9	/	115,7	116,5	116,4	116,5	119,4	115,3	115,3	115,0	/	116,0	116,0
C5	119,9	120,4	123,5	123,0	117,9	118,0	/	117,4	117,5	127,8	128,3	127,5	127,7	128,2	127,9	/	128,6	128,9
C6	123,5	123,7	120,3	117,9	124,9	123,0	/	126,4	126,3	124,0	124,1	123,6	121,4	121,7	122,4	/	123,3	123,1
C10	125,5	125,8	125,9	125,5	127,2	125,6	/	130,2	126,9	119,8	119,9	119,4	118,7	119,3	119,6	/	119,9	120,0
C7	134,0	134,0	134,1	129,3	133,2	129,2	/	133,9	134,5	135,5	135,4	134,7	134,2	134,2	134,0	/	135,2	135,0
C9	153,0	153,1	152,9	147,2	162,6	152,8	/	158,4	158,4	155,9	155,2	155,5	154,8	154,9	155,2	/	155,6	155,5
C2	162,0	162,1	161,9	152,7	169,7	162,8	/	161,5	161,5	162,7	162,4	161,9	162,2	162,3	162,1	/	162,5	162,5
C4	176,6	176,2	179,6	169,9	172,9	169,7	/	171,9	171,9	171,0	171,0	172,6	172,5	172,9	172,1	/	172,8	172,3
C1'	179,7	179,6	176,2	162,7	178,2	172,8	/	180,5	176,1	176,5	173,0	175,3	175,6	175,2	175,0	/	176,1	176,4
C5"	/	/	/	126,4	122,9	126,3	/	115,5	115,8	/	/	/	129,7	127,1	129,8	/	131,3	114,8
C4"	/	/	/	125,0	126,6	133,1	/	113,9	152,3	/	/	/	120,2	126,6	127,1	/	112,8	158,0
C7"	/	/	/	/	18,5	21,3	/	/	/	/	/	/	/	14,5	17,0	/	/	/
R							/			0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	/	0,98	0,98

Табела 3.10. Израчунате вредности дужина веза за комплексе C1–C9

Веза	Израчунате вредности дужина веза (Å)								
	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9
D(O1–C2)	1,379	1,378	1,390	1,383	1,383	1,383	/	1,393	1,394
D(C2–C3)	1,459	1,462	1,459	1,456	1,455	1,457	/	1,460	1,460
D(C3–C4)	1,417	1,417	1,410	1,408	1,407	1,408	/	1,411	1,410
D(C4–C10)	1,460	1,460	1,459	1,458	1,458	1,459	/	1,461	1,461
D(C10–C5)	1,398	1,399	1,404	1,397	1,398	1,398	/	1,403	1,402
D(C5–C6)	1,378	1,378	1,384	1,378	1,379	1,379	/	1,384	1,384
D(C6–C7)	1,396	1,396	1,402	1,396	1,396	1,396	/	1,402	1,401
D(C7–C8)	1,381	1,381	1,387	1,382	1,381	1,382	/	1,397	1,398
D(C8–C9)	1,389	1,389	1,394	1,390	1,390	1,391	/	1,395	1,395
D(C9–C10)	1,389	1,388	1,396	1,390	1,390	1,389	/	1,395	1,395
D(C9–O1)	1,352	1,351	1,361	1,350	1,351	1,350	/	1,359	1,359
D(C3–C1')	1,445	1,448	1,452	1,448	1,448	1,448	/	1,452	1,451
D(C1'–C2')	1,504	1,502	1,513	1,504	1,503	1,505	/	1,514	1,514
D(C1'–N1)	1,309	1,304	1,311	1,307	1,305	1,307	/	1,311	1,311
D(N1–C1'')	1,465	1,464	1,474	1,425	1,426	1,426	/	1,431	1,432
D(C1''–C2'')	1,511	1,519	1,528	1,389	1,398	1,388	/	1,393	1,394
D(C2''–C3'')	/	1,510	1,519	1,387	1,392	1,392	/	1,394	1,389
D(C3''–C4'')	/	/	/	1,390	1,388	1,394	/	1,395	1,395
D(C4''–C5'')	/	/	/	1,389	1,388	1,389	/	1,390	1,395
D(C5''–C6'')	/	/	/	1,387	1,386	1,386	/	1,393	1,390
D(C6''–C1'')	/	/	/	1,390	1,389	1,389	/	1,392	1,392
D(C2–O2)	1,202	1,202	1,209	1,201	1,201	1,201	/	1,208	1,208
D(C4–O3)	1,263	1,268	1,279	1,269	1,269	1,269	/	1,278	1,277
D(Pd–N1)	2,040	2,006	2,046	2,049	2,053	2,047	/	2,041	2,042
D(Pd–O3)	2,015	1,975	1,930	2,011	2,014	2,010	/	2,000	1,998
D(Pd–O4)	/	2,088	2,079	/	/	/	/	/	/
D(C2''–O4)	/	1,448	/	/	/	/	/	/	/
D(C3''–O4)	/	/	/	/	/	/	/	1,366	/
D(C4''–O4)	/	/	/	/	/	/	/	/	1,369
D(Pd–Cl)	2,316	2,314	2,327	/	/	/	/	/	/
D(S–Pd)	2,309	/	/	/	/	/	/	/	/
D(C2''–S)	1,845	/	/	/	/	/	/	/	/

Табела 3.11. Израчунате вредности угла веза за комплексе C1–C9

Углови	Израчунате вредности угла веза (°)								
	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9
A(C9–O1–C2)	122,6	122,7	122,5	122,8	122,7	122,7	/	122,5	122,5
A(O1–C9–C10)	121,4	121,4	121,5	121,6	121,6	121,6	/	121,5	121,4
A(O1–C2–C3)	117,9	118,1	117,8	117,7	117,7	117,7	/	117,9	118,0
A(O1–C2–O2)	115,7	115,6	115,8	115,8	115,8	115,8	/	115,7	115,5
A(C3–C2–O2)	126,3	126,3	126,3	126,4	126,5	126,4	/	126,4	126,5
A(C2–C3–C4)	118,8	118,6	119,4	119,9	119,7	119,8	/	119,5	119,3
A(C2–C3–C1')	117,4	117,1	118,0	117,6	117,7	117,8	/	117,8	117,8
A(C4–C3–C1')	123,8	124,2	122,6	122,5	122,6	122,4	/	122,7	123,0
A(C3–C4–C10)	117,5	117,8	118,5	117,8	117,8	117,8	/	118,1	118,3
A(C3–C4–O3)	127,4	128,2	125,8	126,6	126,6	126,6	/	126,2	126,3
A(C10–C4–O3)	115,1	114,0	115,6	115,5	115,5	115,6	/	115,6	115,4
A(C4–C10–C5)	121,5	121,6	121,9	121,8	121,8	121,8	/	121,8	121,8
A(C4–C10–C9)	119,4	119,4	118,9	119,1	119,1	119,1	/	119,1	119,1
A(C5–C10–C9)	119,1	119,0	119,2	119,1	119,2	119,1	/	119,1	119,1
A(C8–C9–C10)	121,2	121,2	121,1	121,0	121,0	121,0	/	121,1	121,1
A(C8–C9–O1)	117,4	117,4	117,4	117,4	117,5	117,5	/	117,4	117,5
A(C3–C1'–N1)	123,0	122,2	123,0	122,7	122,9	122,6	/	122,5	122,9
A(C3–C1'–C2')	118,9	119,7	118,0	118,3	118,5	118,3	/	118,4	118,8
A(N1–C1'–C2')	118,0	118,2	118,8	118,9	118,6	118,9	/	119,9	118,7
A(C1'–N1–C1'')	120,5	123,3	118,0	120,1	119,9	120,3	/	119,9	119,2
A(N1–C1'–C2'')	112,2	111,5	115,9	119,9	119,6	120,0	/	119,4	119,9
A(C1'–C2'–O4)	/	105,1	106,2	/	/	/	/	/	/
A(C2'–C3'–O4)	/	/	/	/	/	/	/	122,3	/
A(C3'–C4'–O4)	/	/	/	/	/	/	/	/	122,6
A(C1'–C2'–O4)	/	111,5	/	/	/	/	/	/	/
A(O4–Pd–Cl)	/	90,1	83,9	/	/	/	/	/	/
A(Cl–Pd–O3)	91,5	94,2	91,3	/	/	/	/	/	/
A(N1–Pd–O4)	/	82,9	95,1	/	/	/	/	/	/
A(O3–Pd–N1)	90,7	92,5	89,9	88,3	88,65	88,2	/	88,6	89,1
A(C1'–C2'–C3'')	/	114,1	115,6	119,8	117,6	120,8	/	119,6	120,4
A(C3'–C4'–C5'')	/	/	/	119,7	119,8	120,7	/	119,3	120,0
A(C5'–C6'–C1'')	/	/	/	119,9	120,2	119,3	/	119,1	120,5
A(C6'–C1'–N1)	/	/	/	119,9	119,3	119,7	/	119,9	120,6
A(C1'–C2'–S)	108,4	/	/	/	/	/	/	/	/
A(C2'–S–Pd)	90,6	/	/	/	/	/	/	/	/
A(S–Pd–Cl)	90,5	/	/	/	/	/	/	/	/
A(S–Pd–N1)	87,2	/	/	/	/	/	/	/	/
A(Cl–Pd–N)	176,4	/	175,6	/	/	/	/	/	/

Геометрија за **L3** је оптимизирана у гасној фази, помоћу B3LYP-D3BJ/6-311++G(d,p) теоријског модела, користећи исти ниво теорије, и на тај начин су израчунате IR фреквенце. Експериментални и симулирани таласни бројеви, заједно са асигнацијом су приказани у Табели П3. Корелација између експерименталних и теоријских таласних бројева у IR спектрима коришћена је за одређивање корективног фактора. Овај фактор корекције описује разлику у структури молекула у гасној и чврстој фази, која се јавља због интрамолекуларних интеракција. Због тога су све теоријске вредности кориговане фактором скалирања (Табела П3).

Испитана је и корелација између експерименталних и теоријских вредности вибрационих фреквенци. Добијене вредности коефицијента корелације (R), средње апсолутне грешке (AAE) и средње релативне грешке (ARE) потврђују да коришћени теоријски модел добро описује вибрационо кретање и структуру молекула (Табела П3).

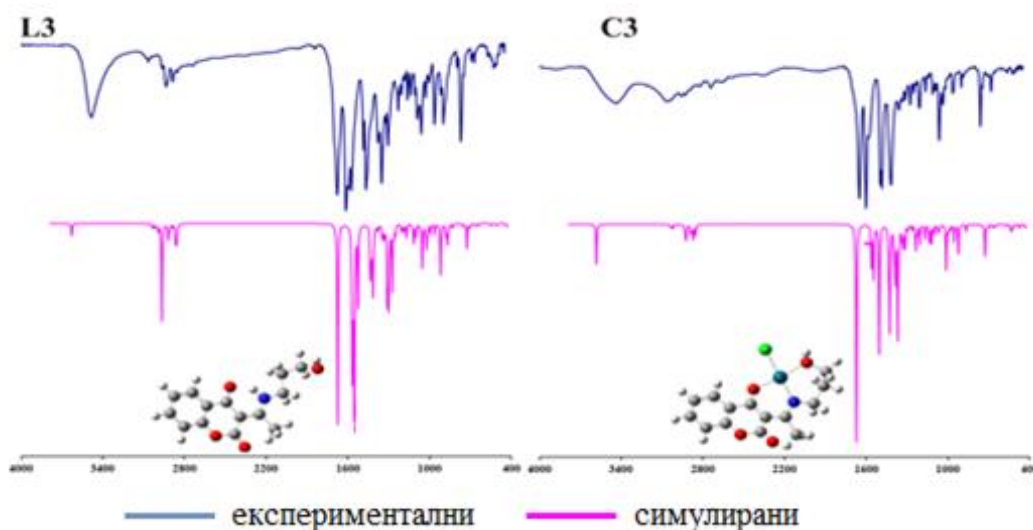
Најизраженије траке у IR спектру за **L3**, које се појављују у региону високих фреквенци, додељују се различитим вибрационим модовима O–H и N–H група. У овом региону доминирају веома интензивне траке. Узимајући у обзир структуру **L3**, интензивна трака позиционирана на 3485 cm^{-1} (Табела П3) може се посматрати као апсорпција за интрамолекуларску водоничну везу (N1–H---O3=C4). Овакав резултат је потврђен са теоријским предвиђањем, која потврђују да у овој области постоји вибрација која је последица водоничне везе. У области високих фреквенци јављају се такође карактеристичне вибрације истезања C–H везе (метилених група) ($3067, 2935, 2887\text{ cm}^{-1}$). Вибрациони доприноси за нормалне истежуће модове (PED вредности Табела П3), у области $3708\text{--}2887\text{ cm}^{-1}$, додељени су искључиво истежућим модовима O–H, N–H и C–H, док су остали модови представљени као комбинација различитих доприноса.

Већина интензивних трака у IR могу се наћи у области од $1700\text{--}500\text{ cm}^{-1}$. Подручје ниске фреквенције обухвата доприносе истезања C=O везе (трака врло јаког интензитета на 1679 cm^{-1}), C–C везе (истежућа трака јаког интензитета на 1597 cm^{-1}) и H–C–H савијајуће вибрације (две траке веома јаког интензитета на 1468 и 1486 cm^{-1}). Траке између 1500 и 1000 cm^{-1} углавном обухватају истежуће (C–C, C–O, N–C) и савијајуће (H–C–H, H–C–C, H–C–O, H–N–C и H–O–C) вибрације (Табела П3).

Траке које се појављују испод 1000 cm^{-1} , средњег до ниског интензитета, приписују се модовима савијања (C–C–C, H–C–C, C–N–C и O–C–O) бензена, пирона и

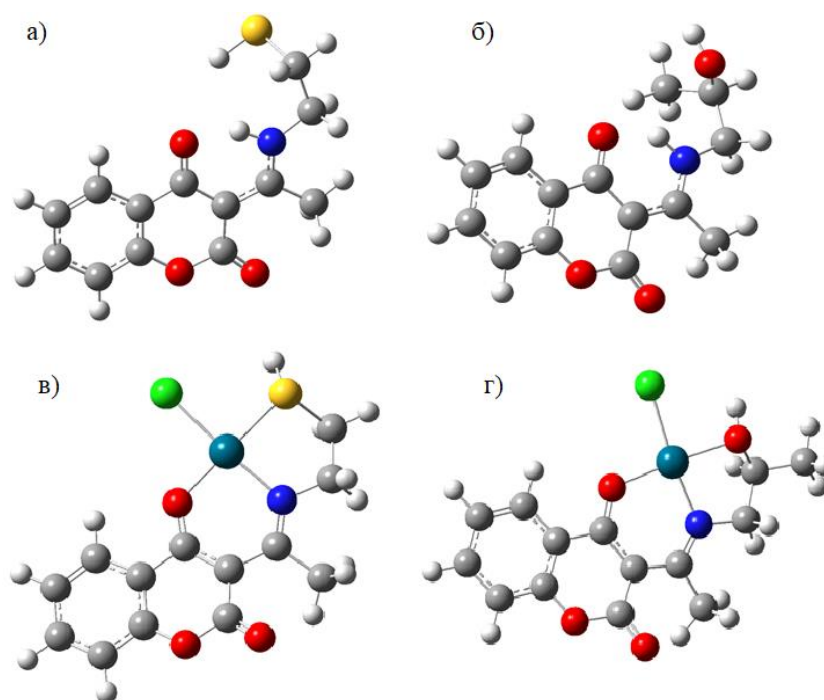
ацикличних делова молекула, као и комбинацији различитих торзионих модова у равни (Н–С–С–С, Н–С–С–Н, С–С–С–С) и ван равни (Н–Н–С–С) ацикличних делова молекула.

Поређењем IR спектара **L3** и **C3** уочавају се знатне разлике. Трака на 3474 cm^{-1} код **C3** додељује се О–Н вибрацијама, на основу чега се закључује да се лиганд координује у протонском облику, односно атом водоника остаје везан за кисеоник О4 у комплексу. Осим тога, карактеристичне вибрације код комплекса јављају се на 527 и 450 cm^{-1} које потичу од Pd–О и Pd–N веза, што је доказ да је дошло до формирања комплекса. Такође, у комплексу није примећена трака од N–H вибрација, чиме се потврђује претпоставка да се лиганд координује преко атома азота из N–H групе. На слици 3.3 су приказани експериментални и симулирани IR спектри за **L3** и **C3**.



Слика 3.3. Експериментални и симулирани IR спектри за **L3** и **C3**

3.1.2. Структура лиганда 3-(1-(2-меркаптоетиламино)етилиден)-хроман-2,4-диона (L1) и 3-(1-(2-хидроксипропиламино)етилиден)-хроман-2,4-диона (L2) и одговарајућих хлоридо-[3-(1-(2-меркаптоетиламино)етилиден)-хроман-2,4-дион]-паладијум(II) (C1) и хлоридо-[3-(1-(2-хидроксипропиламино)етилиден)-хроман-2,4-дион]-паладијум(II) (C2) комплекса



Слика 3.4. Оптимизоване структуре једињења L1 (а), L2 (б), C1 (в) и C2 (г)

Испитивана једињења L1, L2, C1 и C2 су окарактерисана под истим експерименталним и теоријским условима као и L3 и C3. Оптимизоване геометрије су представљене на слици 3.4, одговарајуће вредности геометријских параметара (дужине и углови веза) дате су у табелама 3.4, 3.5, 3.10 и 3.11. Диедарски углови C4–C3–C1'–N1, за једињења L1 и L2 износе $2,46^\circ$ и $0,58^\circ$, што потврђује да су оба молекула планарна, као што је био случај и са L3. Та чињеница нам говори да је и у случају ова два једињења могућа проширена делокализација између хроманског дела и супституента, што омогућава претпоставку да и ови молекули могу бити потенцијални биоактивни агенси. Експерименталне и израчунате вредности хемијских померања у ^1H и ^{13}C NMR спектрима су дате у табелама 3.6–3.9. Експерименталне вредности за атоме водоника

који припадају ароматичним деловима једињења **L1** и **L2** показују хемијско померање у региону од 7,2–8,0 ppm. Хемијска померања метилених протона меркаптоетил-аминског дела **L1** забележена су на 3,0 ppm за C1''–H и 2,9 ppm C2''–H, док протони 2–хидроксипропиламинског дела молекула **L2** показују нешто већа хемијска померања на 4,2 ppm за C1''–H и 3,5 ppm за C2''–H, што је последица присуства OH групе у положају C2''. Сигнали протона из C2'–H су идентификовани на 2,8 ppm (**L1**) и 2,7 ppm (**L2**), док сигнали протона енаминске N–H групе су идентификовани на 14,3 ppm (**L1**) и 14,1 ppm (**L2**) (Табела 3.6).

У ^{13}C NMR спектрима за **L1** и **L2** уочавају се сигнали који потичу од C1'' и C2'', који припадају меркаптоетиламино (42,7 и 29,6 ppm) односно, 2–хидроксипропиламино групи (51,3 и 65,7 ppm). Знатно ниже експерименталне и израчунате вредности хемијског померања добијене су за атом угљеника метил групе C2' (Табела 3.8). Хемијска померања за атоме угљеника који припадају ароматичном прстену леже у опсегу од 116,4–153,6 ppm за **L1** и **L2**. Нешто већа хемијска померања су уочена за угљеникове атоме C2 и C4 и то 162,4 и 176,8 ppm (**L1**) односно, 163,2 и 176,7 ppm (**L2**), што је и код ових једињења последица присуства естарске и кето групе.

Поређењем протонских NMR спектра комплекса **C1** и **C2** са одговарајућим спектрима лиганда **L1** и **L2** уочава се одсуство сигнала који потичу од протона N–H група, као и у случају **C3**, што указује да се координација лиганда врши преко атома азота енаминске групе. Хемијска померања ароматичних протона су у интервалу од 7,2–7,9 ppm, док сигнали протона меркаптоетиламинског дела **C1** и 2–хидроксипропиламинског дела **C2** су у интервалу 3,2–4,0 ppm. Нешто већа хемијска померања која су нађена за C2''–H у комплексима су последица формирања Pd–S односно, Pd–O4 везе (Табела 3.7).

У ^{13}C NMR експерименталним спектрима **C1** и **C2** комплекса могу се уочити разлике у хемијским померањима неких атома угљеника у поређењу са спектрима одговарајућих лиганда. Хемијска померања C4 код комплекса је 176,6 ppm (**C1**) и 176,2 ppm (**C2**), што је мање од хемијског померања истих угљеникових атома код лиганда **L1** и **L2**, што се такође објашњава природом карбонилне C=O групе. Осим тога, уочавају се разлике у хемијским померањима C1' и C1'', што се и очекивало уколико се формира комплекс преко атома азота. Хемијско померање угљениковог атома C2'' износи 35,8 ppm у **C1**, што је знатно веће од хемијског померања у **L1**, с друге стране хемијско померање за исти атом у **C2** (64,4 ppm) је нешто мање него у **L2**. Ове разлике

у хемијским померањима C4, C1', C1'' и C2'' су свакако последица формирања квадратно-планарног паладијум(II) комплекса преко атома O3, N, S у C1 и атома O3, N, O4 у C2.

Код свих испитиваних једињења L1–L3 и C1–C3 коефицијенти корелације за теоријске и експерименталне вредности хемијских померања за ^1H NMR и ^{13}C NMR спектре потврђују да су теоријски предложене геометрије у одличној сагласности са одговарајућим експерименталним структурама (Табела 3.6–3.9).

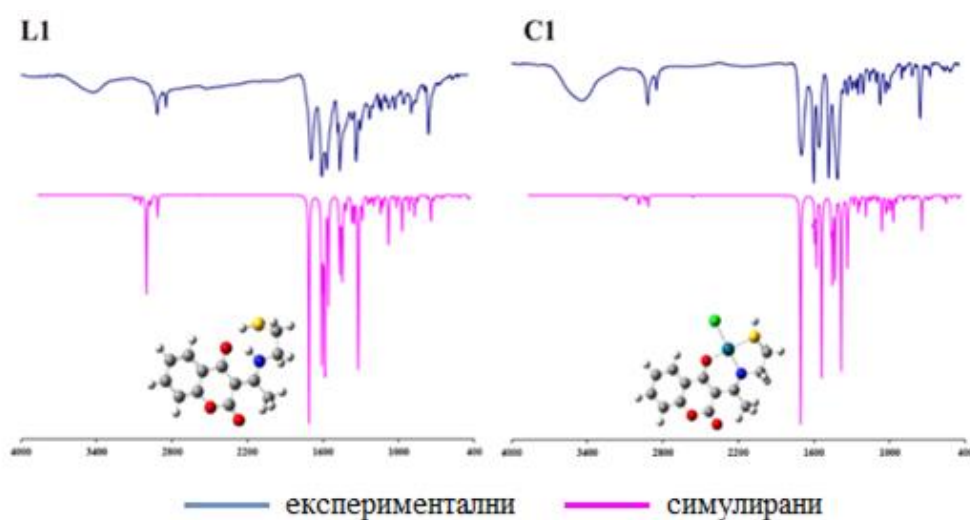
Геометрије L1 и L2 су оптимизоване у гасној фази, користећи исти ниво теорије као код L3. Помоћу истих модела су израчунате IR фреквенце. Добијени таласни бројеви за L1 и L2 су кориговани помоћу вибрационог фактора скалирања (0,9670).

Најизраженије траке у IR спектру за L2 се појављују на фреквенцијама 3855 cm^{-1} која потиче од O–H везе и на 3344 cm^{-1} која се може приписати N–H вибрацијама, док у случају L1 најизраженија трака у IR спектру позиционирана је на фреквенци 3431 cm^{-1} и припада N–H вибрацијама (Табеле П1 и П2). Узимајући у обзир структурне сличности једињења L1, L2 и L3, интензивна трака која потиче од N–H вибрација се може посматрати као апсорпција за интрамолекулску водоничну везу (N1–H---O3=C4).

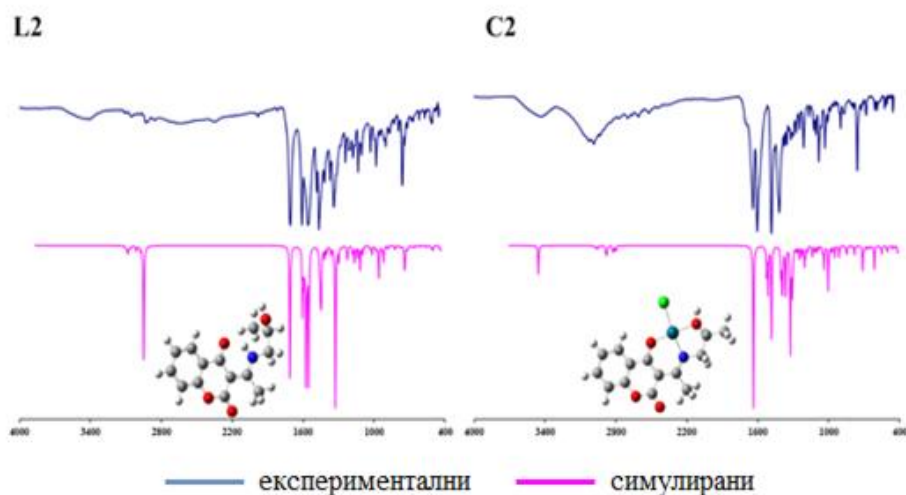
У области високих фреквенци јављају се такође карактеристичне вибрације истезања C–H везе метиленских група L1, метил и метиленске групе L2, као и вибрације истезања S–H везе L1. Вибрациони доприноси за нормалне истежуће модове (PED вредности Табеле П1 и П2), у области $2849\text{--}3855\text{ cm}^{-1}$, додељени су готово искључиво истежућим модовима N–H и C–H за оба једињења, док остали модови представљају комбинацију различитих доприноса. Већина интензивних трака у IR спектрима L1 и L2 могу се наћи у области од $1700\text{--}500\text{ cm}^{-1}$. Подручје ниске фреквенце обухвата доприносе истезања C=O везе (трака врло јаког интензитета на 1697 cm^{-1} (L1) и 1671 cm^{-1} (L2)), C=C истежуће вибрација (траке јаког интензитета на 1571 cm^{-1} (L1), и 1341 и 1235 cm^{-1} (L2)). Траке у интервалу између 1500 и 1000 cm^{-1} углавном обухватају истежуће (C–C, C–O) и савијајуће модове (H–C–H, H–C–C, H–N–C и H–O–C) ацикличног дела молекула, бензеновог и пириновог прстена.

Траке код оба једињења, средњег до ниског интензитета, које се појављују испод 1000 cm^{-1} , приписују се истезању веза (C–C), савијању углова (C–C–C, H–C–C, C–N–C), као и комбинације разних торзионих модова у равни (H–C–C–C, H–C–C–H, C–C–C–C) и ван равни (O–C–O–C) и (H–N–C–C) (Табеле П1 и П2).

У IR спектрима за **C1** и **C2** уочавају се значајне разлике у поређењу са спектрима одговарајућих лиганата. Једна од најзначајнијих разлика јесте присуство нових трака које потичу од Pd–O и Pd–N вибрација на око 528 и 458 cm^{-1} , као и изостајање трака од N–H вибрација, чиме се код оба комплекса потврђује координација лиганда преко атома азота из N–H групе и атома кисеоника O3. Такође, код **C2** је значајна трака на 3439 cm^{-1} која потиче од O–H вибрација, што указује као и у случају **C3**, да се лиганд координује у протонаном облику. На сликама 3.5 и 3.6 су приказани експериментални и симулирани IR спектри за **L1**, **C1** и **L2**, **C2**.



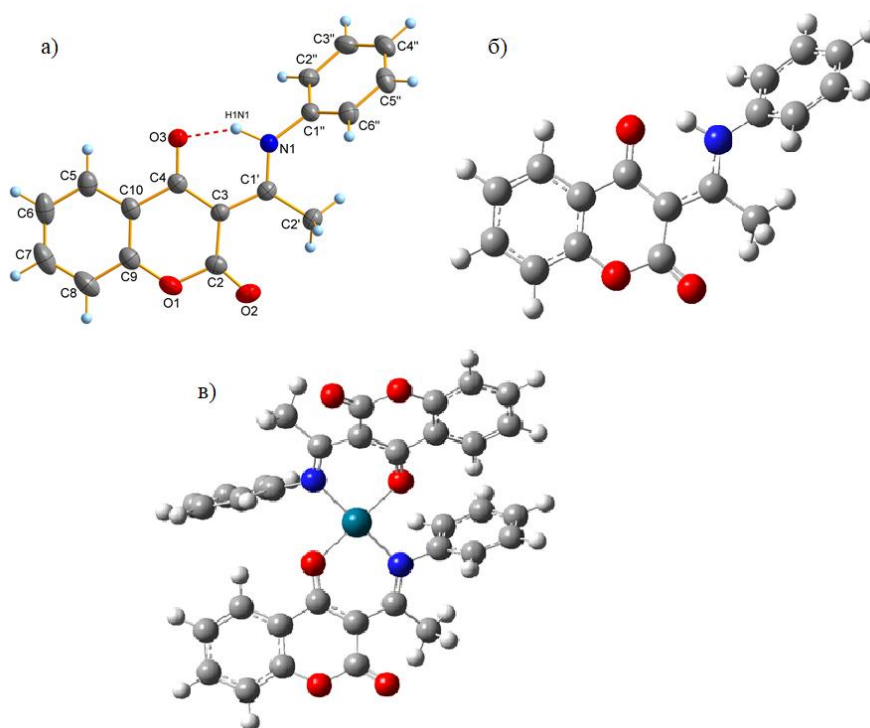
Слика 3.5. Експериментални и симулирани IR спектри за **L1** и **C1**



Слика 3.6. Експериментални и симулирани IR спектри за **L2** и **C2**

Из ових слика јасно се види да постоји одлична међусобна сагласност између експерименталних и симулираних спектра. То потврђују и вредности коефицијента корелације, просечне апсолутне грешке и просечне релативне грешке лигананда (Табеле П1 и П2).

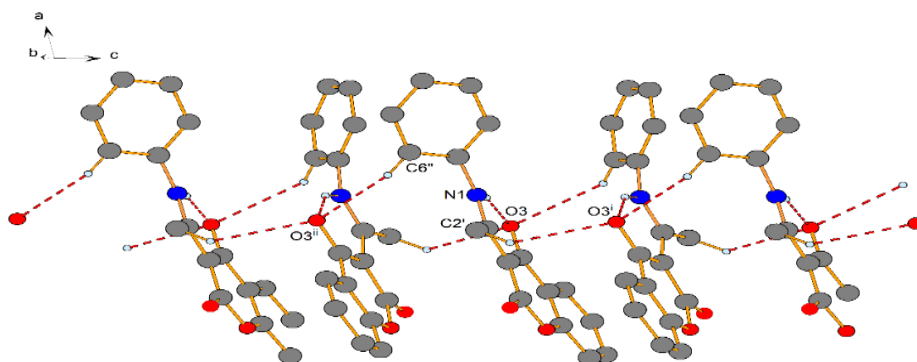
3.1.3. Структура 3-(1-фениламино)етилиден)-хроман-2,4-диона (L4) и одговарајућег bis[3-(1-фениламино)етилиден)-хроман-2,4-дион]-паладијум(II) комплекса (C4)



Слика. 3.7. Кристална структура L4 (а), оптимизована структура L4 (б) и оптимизована структура C4 (в)

Основни кристалографски подаци испитиваног једињења L4 су дати у табели 2.1. Дужине и углови веза су дати у табелама 3.1 и 3.2. Као што се види са слике 3.7 овај молекул се састоји од бицикличног кумаринског фрагмента и ароматичног прстена који је са њим повезан преко аминокетилenske групе. Ова два фрагмента су међусобно повезана диедарским углом $45,62(3)^\circ$, што значи да молекул није планаран, што има за последицу да је отежана делокализација између хроманског дела и ароматичног прстена, што евентуално може утицати на смањење биолошке активности овог једињења.

Као и код једињења **L3** и овај лиганд формира јаку интрамолекулу водоничну везу N(1)–H(N1)...O(3) преко шесточланог прстена, где је омогућена делокализација π -електрона (Слика 3.7(a)). Због тога су дужине веза C3–C4 (1,435(2) Å) и C3=C1' (1,425(2) Å) скоро међусобно једнаке. Слично као и код **L3**, и код овог једињења долази до продужења C4=O3 и скраћења C1'–N везе, као и стабилизације молекула слабир интермолекуларним водоничним везама у чврстом стању (Слика 3.8 и табеле 3.1 и 3.12).



Слика 3.8. Начин формирања интра и интермолекуларних водоничних веза молекула **L4**

Табела 3.12. Водоничне везе молекула **L4** [Å и °]

D–H...A	$d(\text{D–H})$	$d(\text{H...A})$	$d(\text{D...A})$	$\angle(\text{DHA})$
C(2')–H(2'C)...O(3) ⁱ	0,98	2,58	3,2501(18)	126,0
C(6'')–H(6'')...O(3) ⁱⁱ	0,95	2,60	3,2968(19)	130,2
N(1)–H(N1)...O(3)	1,000(18)	1,631(18)	2,5295(17)	147,0(16)

Геометрија **L4** оптимизована је помоћу модела B3LYP-D3BJ/6–311+G(d,p), а резултат је приказан на слици 3.7. Израчунате вредности за дужине и углове веза **L4** и **C4** су дате у табелама 3.4 и 3.5. Теоријски подаци такође показују да је молекул **L4** непланаран. Диедарски угао C6''–C1''–N1–C1' (τ) који је одређен помоћу рендгенске студије и DFT метода даје сличне вредности 52,5° и 52,4°. Очигледно је да овај ниво теорије одлично репродукује дужине и углове веза молекула, што потврђују и вредности

добијене за коефицијент корелације и средње апсолутне грешке за дужине веза 0,99 и 0,01 Å и углове веза 0,98 и 0,47°.

Експериментални ^1H и ^{13}C NMR спектри су снимљени у хлороформу у циљу потврђивања молекулске структуре **L4** у раствору. Вредности хемијских померања експерименталних ^1H NMR и ^{13}C NMR спектра, као и теоријски израчунатих вредности су дате у табелама 3.6 и 3.8.

Експерименталне вредности хемијских померања за девет ароматичних протона **L4** су у интервалу од 7,2–8,1 ppm. Широки синглетни пик на 15,9 ppm указује на енаминску N–H групу. Експериментална вредност хемијских померања протона C2'–H је 2,7 ppm (Табела 3.6).

Експерименталне вредности хемијског померања у ^{13}C NMR спектру **L4** за ароматичне угљеникове атоме су у опсегу 116,5–153,8 ppm. Ове вредности се добро уклапају са теоријски израчунатим вредностима. Већа вредност хемијског померања за C9 је очекивана због суседног O1 атома. Разлика у вредностима хемијских померања за угљеникове атоме: C1', C2 и C4 је због положаја ових угљеникових атома у односу на суседне електронегативне атоме N и O (Табела 3.8).

На основу елементалне микроанализе утврђено је да код квадратно-планарног комплекса **C4** однос метал : лиганд = 1 : 2. Поређењем ^1H NMR спектра комплекса **C4** са спектром одговарајућим лиганда **L4** уочава се одсуство сигнала који потиче од протона енаминске N–H групе, што указује да се координација врши преко атома азота. Вредности хемијских померања девет ароматичних протона **C4** леже у интервалу 6,6–7,5 (Табела 3.7).

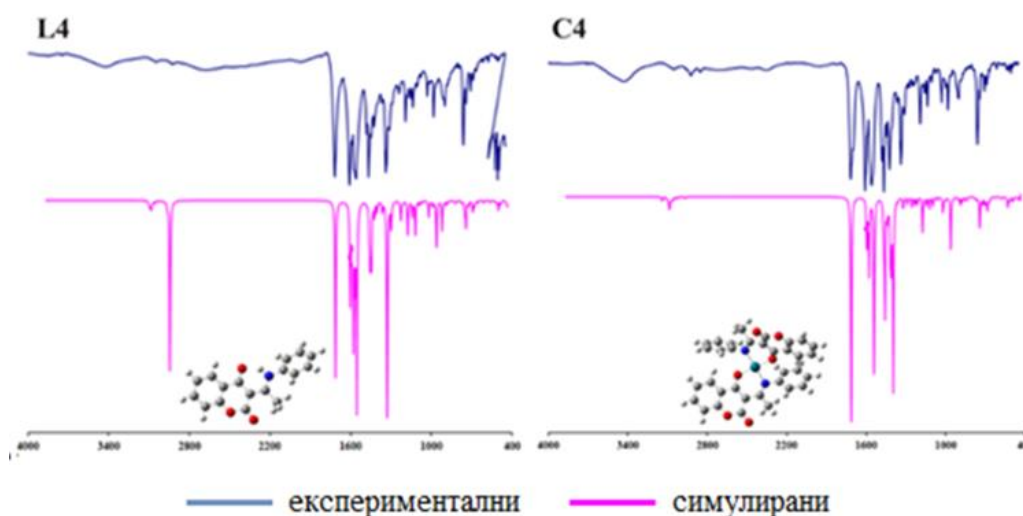
У ^{13}C NMR спектрима комплекса **C4** могу се уочити разлике у хемијским померањима неких атома угљеника у поређењу са одговарајућим лигандом. Хемијско померање угљениковог атома C4 код комплекса је на 169,9 ppm, што је знатно мање од хемијског померања истог атома код **L4**. Ово се такође објашњава природом C=O групе, односно процесом повратне донације при формирању Pd–O везе, где долази до повећања густине електронског облака око C4, па је самим тим хемијско померање овог атома угљеника мање. Такође, хемијска померања угљеникових атома C1' и C1'', се знатно разликују од истих атома у лиганду што је последица координације лиганда преко атома азота за паладијум(II)-јон (Табела 3.9). Вредности израчунатих дужина веза и углова веза комплекса **C4** су дате у табелама 3.10 и 3.11

Коефицијенти корелације експерименталних и израчунатих вредности хемијских померања ^1H NMR и ^{13}C NMR спектра показују да предложени теоријски модел успешно описује геометрију овог молекула, што значи да се може користити и за описивање структуре као и за симулацију NMR спектра и других сличних једињења (Табеле 3.6–3.9).

IR спектри су симулирани помоћу претходно поменутог теоријског модела. У региону високих фреквенци IR спектра, траке су додељене различитим модовима истезања C–H веза оба ароматична прстена (Табела П4). Према PED вредностима регион између $3070\text{--}2900\text{ cm}^{-1}$ додељен је искључиво модовима истезања C–H и N–H веза. У области између $2000\text{--}1500\text{ cm}^{-1}$, јављају се јаке траке по интензитету које припадају C=O и C–C модовима истезања и C–N–H моду савијања (Табела П4).

Траке у области између $1500\text{--}1000\text{ cm}^{-1}$, које спадају у средње до јаких по интензитету припадају како модовима савијања (H–C–C, C–C–C, C–N–H и C–C–O) оба ароматична прстена (А и Б) и алкил ланца, тако и модовима истезања (C–C и C–N) и торзије (C–C–N–H). У области ниске фреквенције, испод 1000 cm^{-1} , углавном су слабе фреквенце које припадају торзионим модовима (H–C–C–H, O–C–C–C, C–C–C–C и C–C–N–H) оба ароматична прстена (Табела П4).

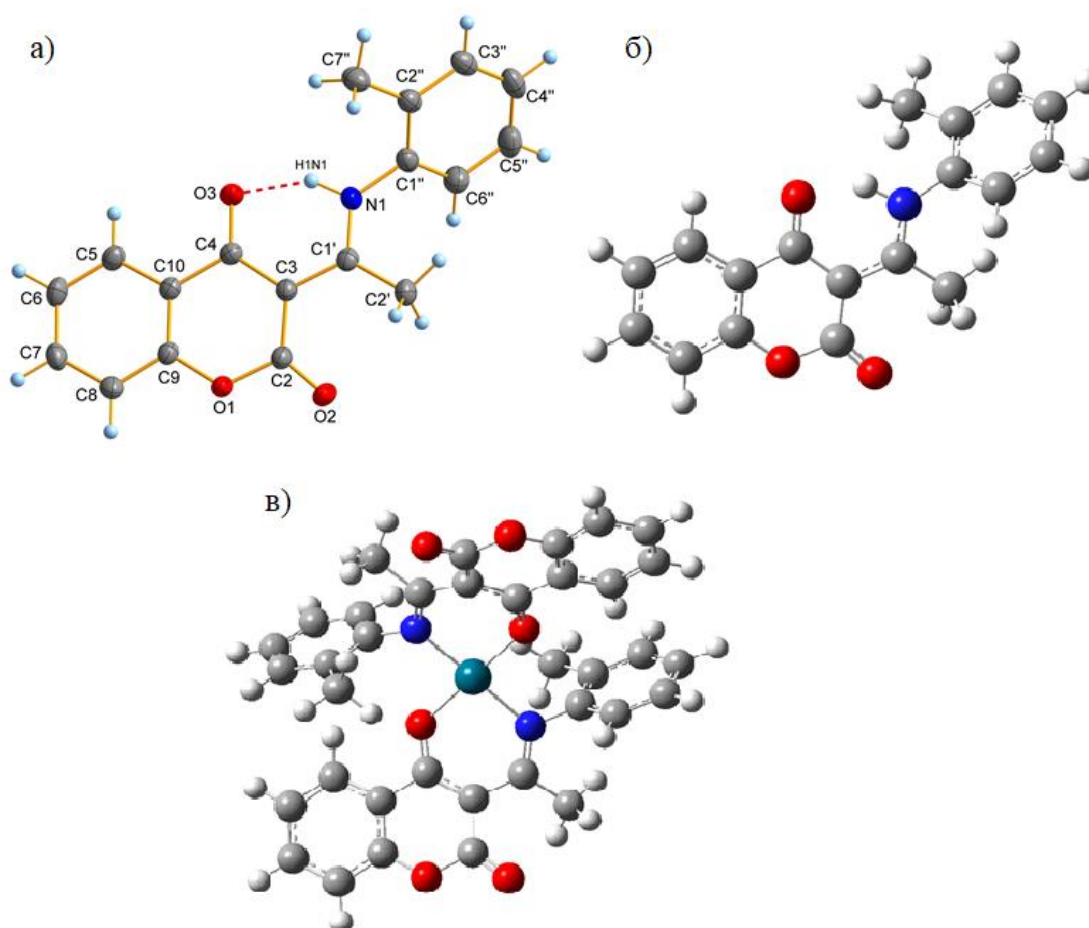
Поређењем IR спектра **L4** и **C4** уочавају се нове траке код комплекса на 543 и 453 cm^{-1} које припадају Pd–O и Pd–N вибрацијама, као и изостајање трака од N–H вибрација, што смо и констатовали код претходних комплекса. На слици 3.9 су приказани експериментални и симулирани IR спектри.



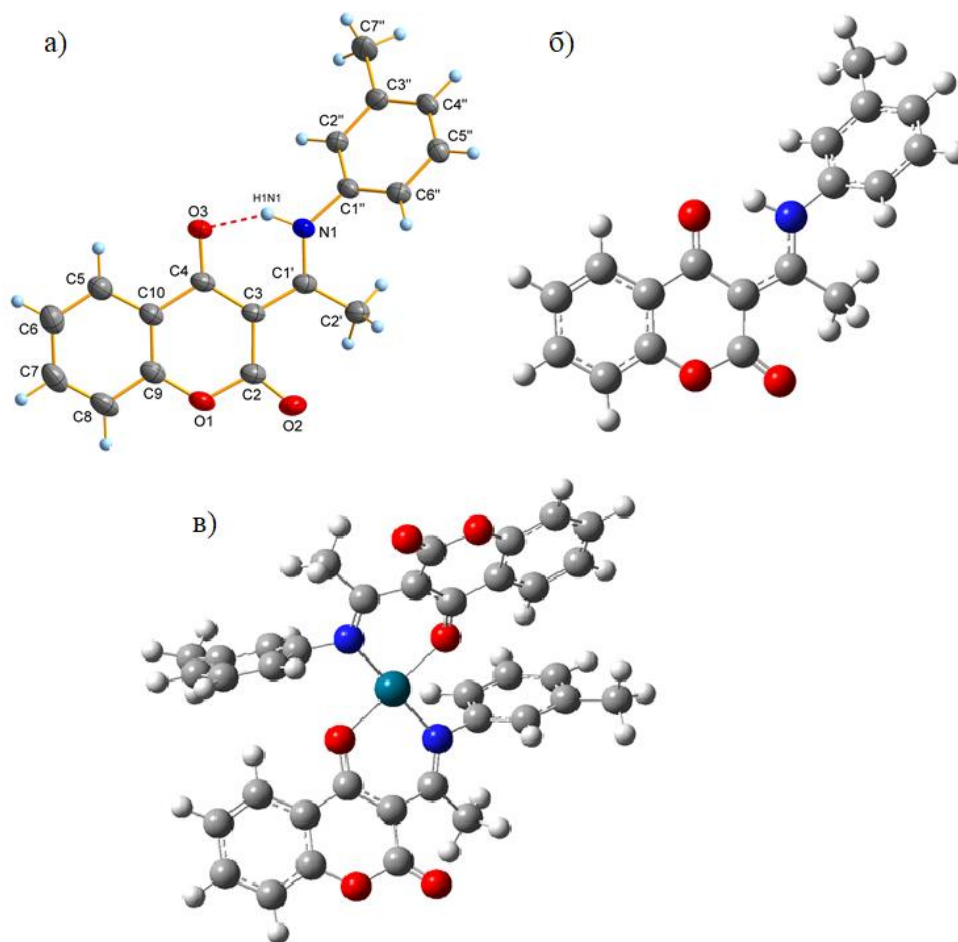
Слика 3.9. Експериментални и симулирани IR спектри за **L4** и **C4**

Анализа резултата из табеле П4 показује да постоји линеарна зависност између експерименталних и израчунатих таласних бројева **L4**. Квалитет ове линеарне корелације се процењује помоћу коефицијента корелације, средње апсолутне и средње релативне грешке.

3.1.4. Структуре 3-(1-(2-метилфениламино)етилиден)-хроман-2,4-диона (L5) и 3-(1-(3-метилфениламино)етилиден)-хроман-2,4-диона (L6), и одговарајућих bis[3-(1-(2-метилфениламино)етилиден)-хроман-2,4-дион]-паладијум(II) (C5) и bis[3-(1-(3-метилфениламино)етилиден)-хроман-2,4-дион]-паладијум(II) (C6) комплекса



Слика 3.10. Кристална структура **L5** (а), оптимизована структура **L5** (б) и оптимизована структура **C5** (в)



Слика 3.11. Кристална структура **L6** (а), оптимизована структура **L6** (б) и оптимизована структура **C6** (в)

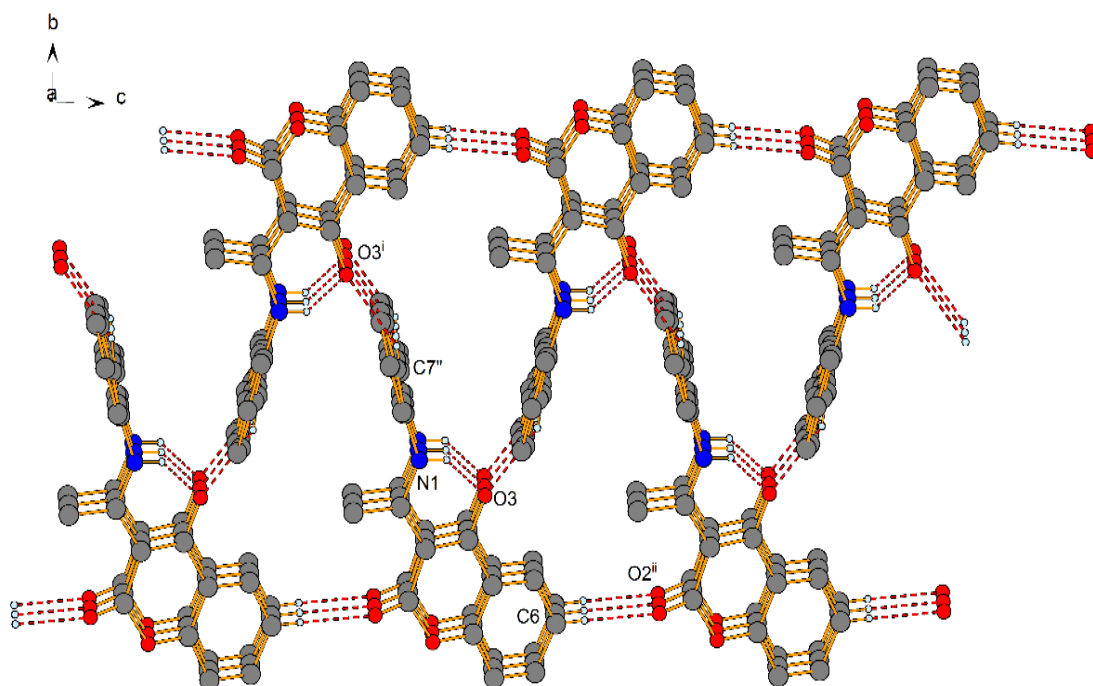
Основни кристалографски подаци испитиваних једињења **L5** и **L6** су дати у табели 2.2, дужине и углови веза су у табелама 3.1 и 3.2. Као што се види са слика 3.10(а) и 3.11(а) ови молекули се састоје од бицикличног хроманског фрагмента који је повезан преко аминокетилске групе са *ortho*-толил (**L5**), односно *meta*-толил (**L6**) групом. Диедарски углови између кумаринског фрагмента и толуидиновог прстена износи $53,80^\circ$ (**L5**) односно, $45,43^\circ$ (**L6**). На основу вредности диедарских углова јасно је да ни ови молекули нису планарни. Анализа рендгенске структуре показала је да иако **L5** и **L6** су врло слични изомери, ипак кристалишу у различитим моноклиничним групама и то: **L5** у $P2_1/c$, док је **L6** у $C2/c$.

Ова једињења, као и **L4** имају могућност формирања интрамолекулских водоничних веза $N-H \cdots O$ (Табела 3.13), које формирају шесточлане прстенове, као што је приказано на сликама 3.10 и 3.11. Као и код предходних једињења **L3** и **L4** последица формирања

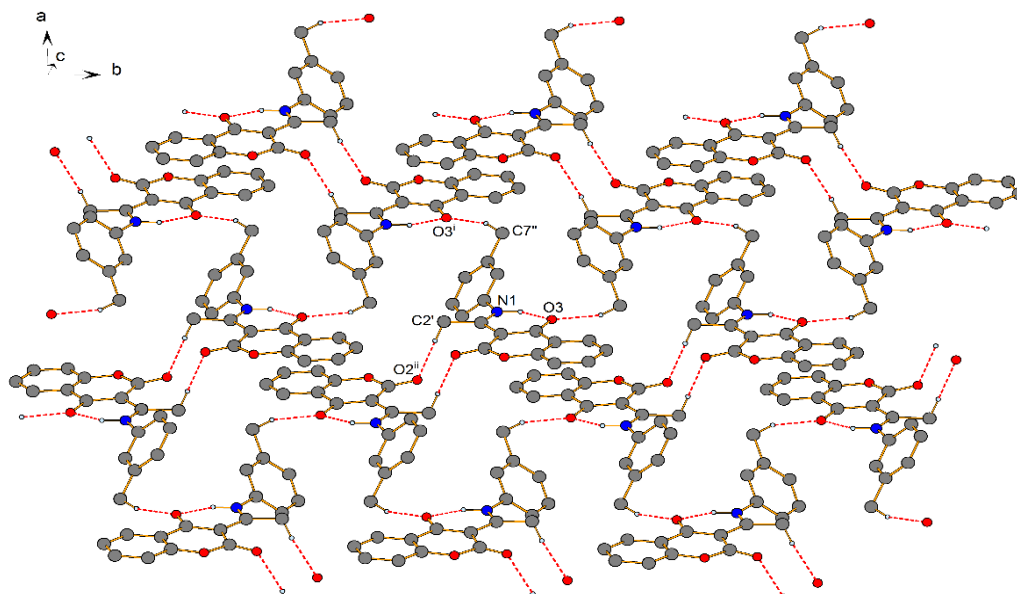
шесточланог прстена и код ових једињења се огледа у промени дужина веза: C3–C4, C3=C1', C4=O3, C1'–N, односно њиховом одступању од стандардних вредности (Табела 3.1). Такође, и код ових молекула су запажене слабе интермолекулске водоничне везе C–H⋯O у чврстом стању (Табела 3.13 и слике 3.12 и 3.13).

Табела 3.13. Водоничне везе молекула **L5** и **L6** [Å и °]

D–H⋯A	<i>d</i> (D–H)	<i>d</i> (H⋯A)	<i>d</i> (D⋯A)	∠(DHA)
L5				
N1–H1N1⋯O3	0,94(2)	1,70(2)	2,534(2)	146,2(15)
C7''–H7''C⋯O3 ⁱ	0,98	2,46	3,351(2)	151,4
C6–H6⋯O2 ⁱⁱ	0,95	2,37	3,322(2)	176,2
L6				
N1–H1N1⋯O3	0,95(2)	1,67(2)	2,519(2)	146,8(15)
C2'–H2'C⋯O2 ⁱ	0,98	2,55	3,463(2)	154,6
C7''–H7''A⋯O3 ⁱⁱ	0,98	2,40	3,330(2)	157,9



Слика 3.12. Начин формирања интра и интермолекулских водоничних веза молекула **L5**



Слика 3.13. Начин формирања интра и интермолекуларних водоничних веза молекула **L6**

Геометрије **L5** и **L6** су оптимизоване помоћу истог модела као и **L4** и резултати су приказани на сликама 3.10 и 3.11. Израчунате вредности за дужине и углове веза су дате у табелама 3.4 и 3.5. Теоријски као и експериментални подаци показују да молекули **L5** и **L6** нису планарани. Диедарски углови (τ) $C6''-C1''-N1-C1'$ одређени помоћу DFT метода имају сличне вредности ($52,75^\circ$ и $52,95^\circ$) као и они добијени рендгенским студијама.

Експериментални 1H и ^{13}C NMR спектри су снимљени у хлороформу у циљу потврђивања молекулских структура **L5** и **L6** у раствору. Вредности хемијских померања како експерименталних тако и теоријски израчунатих 1H NMR и ^{13}C NMR спектра, су дате у табелама 3.6 и 3.8.

Из 1H NMR спектра ових једињења јасно се могу уочити сигнали који потичу од ароматичних протона. Експерименталне вредности хемијских померања истих су у интервалу од 7,2–8,1 ppm, док знатно нижа хемијска померања имају протони метил група везаних за $C2''$ (**L5**) односно, $C3''$ (**L6**) чије експерименталне вредности износе 2,3 и 2,4 ppm. И код ових једињења широки синглети на 15,7 ppm (**L5**) и 15,8 ppm (**L6**) указују на присуство енаминских N–H група, као и одлична слагања експерименталних и теоријских вредности.

Експерименталне вредности хемијских померања у ^{13}C NMR спектру за ароматичне угљеникове атоме једињења **L5** и **L6** су у опсегу 116,6–153,8 ppm. Већа вредност хемијских померања за C9 атоме ова два једињења је очекивана из истих разлога као и код **L4**. Разлика у вредностима хемијских померања за друге угљеникове атоме: C1', C2 и C4 је такође због положаја ових угљеникових атома у односу на суседне електронегативне атоме N и O, као и у случају **L4** (Табела 3.8).

На основу елементалне микроанализе квадратно-планарних комплекса **C5** и **C6** је такође утврђен однос метал : лиганд = 1 : 2, што значи да су и ови лиганди бидентатни. Поређењем ^1H NMR спектра комплекса **C5** и **C6** са спектрима одговарајућих лиганата **L5** и **L6** уочава се одсуство сигнала који потичу од протона енаминске N–H група, што је и у овом случају доказ да се координација врши преко атома азота. Хемијска померања шеснаест ароматичних протона комплекса су у интервалу од 6,6–7,5 ppm (Табела 3.7).

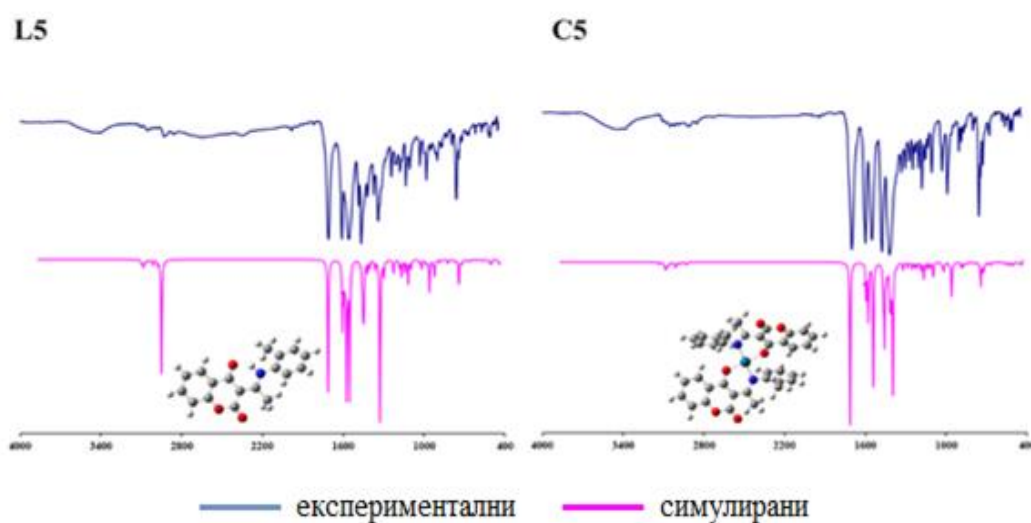
У ^{13}C NMR спектрима комплекса **C5** и **C6** се уочавају разлике у хемијским померањима C4, C1' и C1'' у поређењу са одговарајућим лигандима. Ове разлике су из истих разлога као и код претходно описаног комплекса **C4**, на основу чега се може закључити да се координација лиганата и код ових комплекса врши преко атома O4 и N (Табела 3.9).

Симулирани ^1H NMR и ^{13}C NMR спектри за **L4–L6** и **C4–C6** су у одличној сагласности са експерименталним што потврђују умерено велики коефицијенти корелације (Табеле 3.6–3.9).

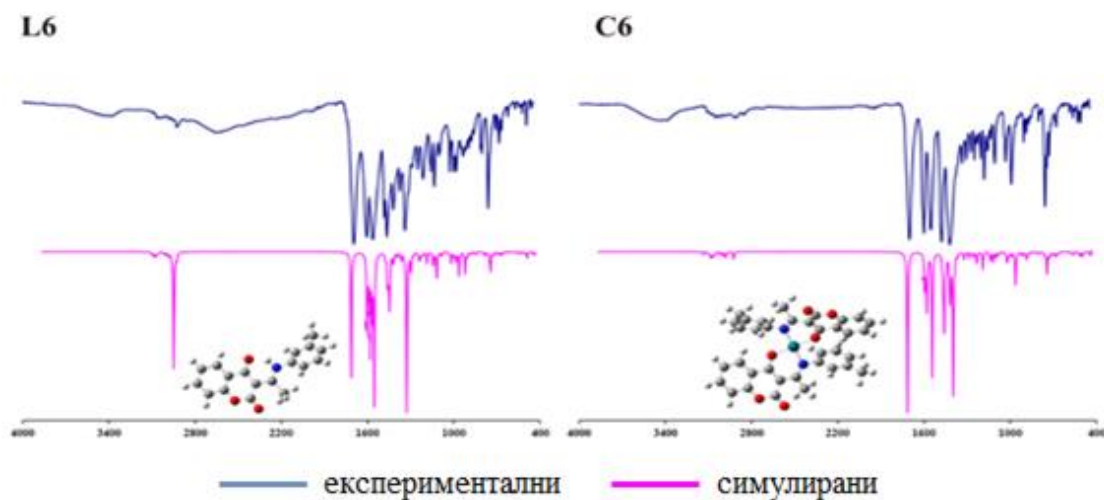
У региону високих фреквенци за **L5** и **L6** (Табеле П5 и П6), траке су додељене различитим модовима истезања C–H веза оба прстена. Према PED вредностима (Табеле П5 и П6) регион између 3400–2500 cm^{-1} додељен је искључиво C–H и N–H модовима истезања. Остали режими су представљени као комбинација различитих доприноса. У области између 2000–1000 cm^{-1} јављају се траке јаке по интензитету (на 1710 cm^{-1} за **L5** и 1696 cm^{-1} за **L6**) које припадају модовима истезања (C=O) пиронског прстена, као и (C–C) веза бензеновог А прстена и модовима савијања ароматичних прстенова (H–C–C и H–C–H). У овом истом опсегу постоје и слаби модови који углавном припадају модовима савијања и истезања оба ароматична прстена.

У области ниске фреквенције, испод 1000 cm^{-1} , у IR спектрима ових једињења углавном су слабе фреквенце које припадају торзионим модовима и модовима савијања (Табеле П5 и П6).

Као и у случају предходних комплекса у IR спектрима **C5** и **C6** уочавају се нове траке код оба комплекса на 564 и 564 cm^{-1} које припадају Pd–O и на 462 и 479 cm^{-1} које припадају Pd–N вибрацијама, као и изостајање трака од N–H вибрација. На сликама 3.14 и 3.15 су приказани симулирани и експериментални IR спектри једињења **L5**, **C5** и **L6**, **C6**. Анализа резултата указује да и код ових једињења постоји добра линеарна зависност између експерименталних и симулираних спектра (Табеле П4–П6).

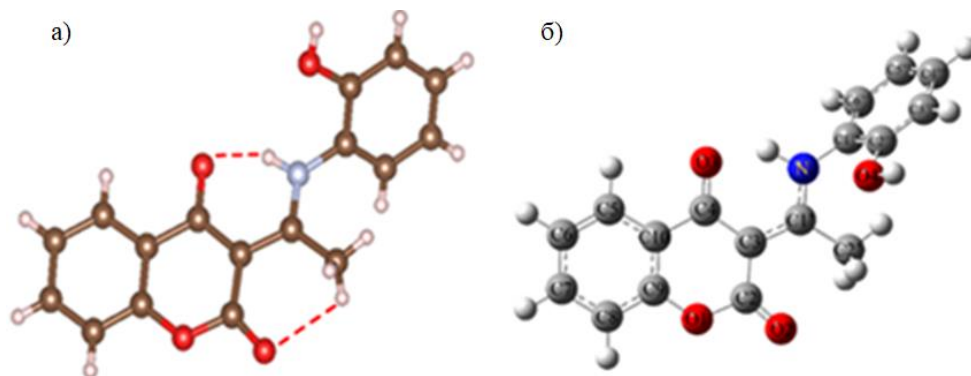


Слика 3.14. Експериментални и симулирани IR спектри за **L5** и **C5**



Слика 3.15. Експериментални и симулирани IR спектри за **L6** и **C6**

3.1.5. Структура 3-(1-(2-хидроксифениламино)етилиден)-хроман-2,4-диона (L7)



Слика 3.16. Кристална структура L7 (а) и оптимизована структура L7 (б)

Кристална и оптимизована структура испитиваног једињења приказана је на слици 3.16, док су дужине и углови веза дате у табелама 3.1 и 3.2. Као што се види са слике 3.16 и овај молекул се састоји од бицикличног кумаринског фрагмента и ароматичног прстена који су међусобно повезани преко аминоетиленске групе. Ароматични прстен за разлику од једињења L4–L6 садржи хидроксилну групу у *орто* положају. Ова два фрагмента међусобно су повезана диедарским углом $53,3(2)^\circ$, што показује да ни овај молекул није планаран. То би могло да има за последицу слабију делокализацију електрона између хроманског и ароматичног дела молекула.

На основу кристалографских података, ово једињење показује велику структурну сличност са једињењима L3–L6, пре свега у формирању интрамолекулске водоничне везе N–H...O, која формира шесточлани прстен, као што је приказано на слици 3.16(a) [156]. Такође, и код овог једињења је примећено значајно продужење C4=O3 везе у поређењу са C2=O2 везом и скраћење C1'–N1 везе, као и скоро међусобно једнаке, C3–C4 и C3=C1' везе. Све ове карактеристике су последица формирања шесточланог прстена преко јаке водоничне везе. Остале дужине и углови веза су у оквиру нормалних и очекиваних вредности (Табела 3.1) [158].

Геометрија L7 оптимизована је помоћу B3LYP-D3BJ DFT методе заједно са 6–311+G(d,p) базисним скупом, а резултат је приказан на слици 3.16(б). Вредности израчунатих дужина веза и углова веза су дате у табелама 3.4 и 3.5. Теоријски и

експериментални подаци су углавном у доброј сагласности. У случају диедарског угла $C6''-C1''-N1-C1'$, обе методе потврђују да је молекул **L7** непланаран, измерена вредност је $48,2^\circ$, док израчуната износи $61,7^\circ$. Да би се испитала разлика између енергетски најповољније непланарне структуре и енергетски најнеповољније планарне, која би омогућила проширену делокализацију преко ароматичног прстена, испитана је енергетска баријера за ротацију ароматичног прстена око $N-C1''$ везе. Прорачун је показао да та баријера износи око $50,2 \text{ kJ mol}^{-1}$. Ова вредност очигледно указује да је она енергетски захтевнија од ротације око $C-C$ везе алкана, што је последица већег учешћа p орбитала у σ -вези, јер су и угљеник и азот sp^2 хибридизовани ($N(sp^{1.84})-C(sp^{2.59})$). Други разлог лежи у чињеници да током ротације око $C1'-N$ везе се јављају стерна одбијања између OH и CH_3 групе (растојање између ове две групе је само $2,17 \text{ \AA}$) када се ароматични прстен и кумарински фрагмент налазе у једној равни (диедарски угао $8,6^\circ$).

Разлика између дужина и углова веза за **L7**, које су добијене кристалографском анализом и теоријским прорачунима су занемарљиве. То потврђују добијене вредности коефицијента корелације и средње апсолутне грешке које износе $0,99$ и $0,003 \text{ \AA}$ за дужине веза и $0,98$ и $0,31^\circ$ за углове веза (табеле 3.4 и 3.5).

Да бисмо потврдили структуру молекула **L7** у раствору, снимљени су 1H и ^{13}C NMR спектри у DMSO. Вредности хемијских померања како експерименталних 1H и ^{13}C NMR спектра, тако и теоријски израчунатих су дате у табелама 3.6 и 3.8.

Експериментална и израчуната вредност хемијског померања протона метил групе је $2,6$ ppm, док се експерименталне вредности за осам ароматичних протона налазе у интервалу од $6,9-7,8$ ppm. И овде је уочен широки синглетни пик на $15,2$ ppm, који потврђује присуство енаминске $N-H$ групе. Треба истаћи да су све вредности експерименталних хемијских померања у одличној сагласности са израчунатим вредностима.

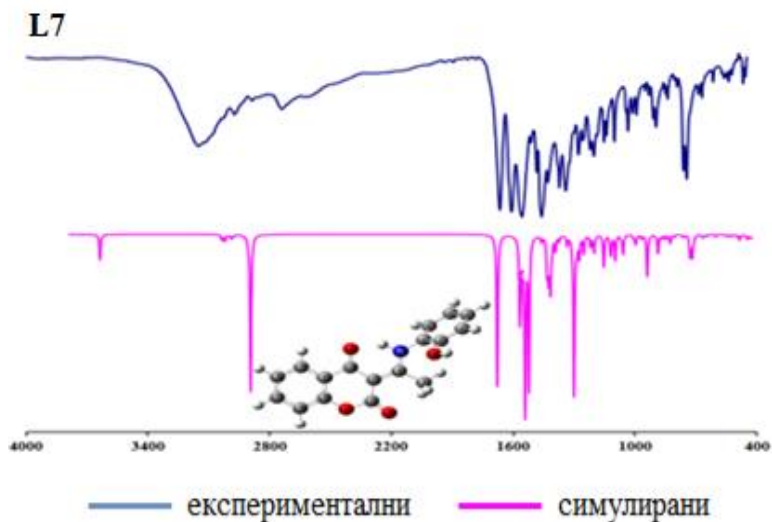
Као што је се и могло очекивати експерименталне вредности хемијског померања у ^{13}C NMR спектру за ароматичне угљеникове атоме су у опсегу $116,5-153,4$ ppm. Већа вредност хемијског померања за $C9$ у поређењу са $C10$ је очекивана због суседног $O1$ атома. Због присуства електронегативних N и O атома у суседству уочене су високе вредности хемијских померања и за друге угљеникове атоме: $C1'$, $C2$ и $C4$ у поређењу са $C3$ атомом (Табела 3.8). Због OH групе која је везана за $C2''$, нађено је и нешто веће хемијско померање за овај атом угљеника у поређењу са осталим ароматичним

С атомима. И у овом случају је још једном потврђено да коришћени теоријски модел одлично описује хемијска померања деривата кумарина (Табеле 3.6 и 3.8).

У симулираном IR спектру **L7** у региону између 3200 и 2900 cm^{-1} најупечатљивија је вибрација на 3150 cm^{-1} која потиче од ОН истежућих вибрација и која се у експерименталном спектру манифестује као веома широк пик. Ово одступање је резултат чињенице да постоје водоничне везе између хидроксилне групе и атома азота, као и између различитих молекула. Овај део спектра различит је за ово једињење у односу на раније описан **L4**. Остали вибрациони модови припадају углавном С–Н истезањима, по РЕД анализи. Сви делови молекула се налазе у овој вибрационој области (пиронски прстен, два бензенова прстена и алифатични низ).

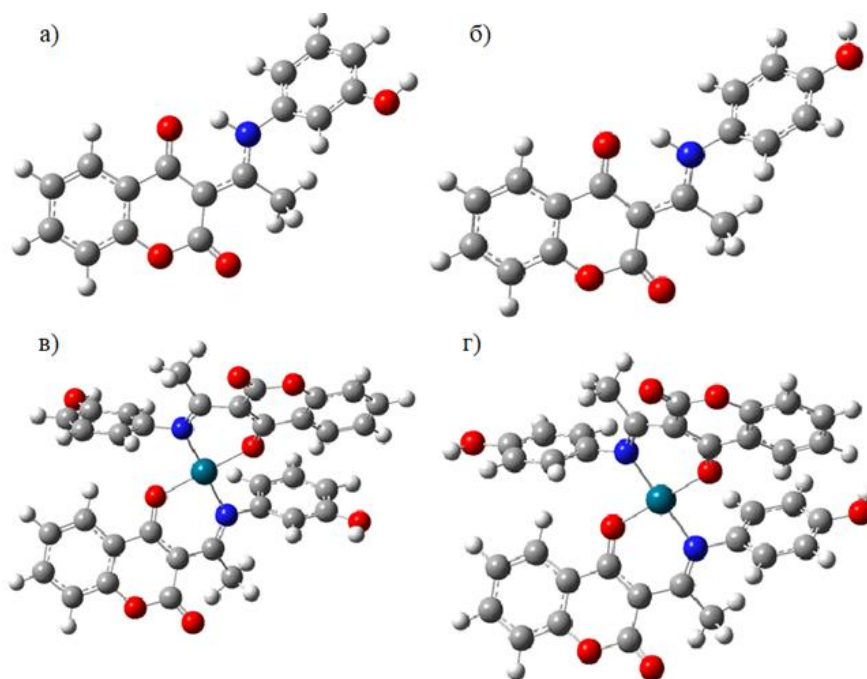
Други регион може се поделити на два подрегиона. Први подрегион се састоји од трака изнад 1400 cm^{-1} јаког до средњег интензитета, које припадају мешовитим модовима истезања и савијања. Најинтензивније траке у IR спектру укључују модове истезања (С–О, С–С) и модове савијања (С–Н–Н, С–С–Н, О–С–О, С–С–О). Вибрације са средњим и slabим интензитетом налазе се испод 1400 cm^{-1} представљају савијајуће вибрација бензенових прстенова, алифатичног ланца и пиронског прстена (Табела П7). Последњи део анализираниог спектра описује доприносе који се јављају у нискофреквентној области испод 1000 cm^{-1} . Нормални режими укључују вибрације ван равни и торзионе вибрације. Постоје две врло изражене траке на 760 и 750 cm^{-1} које припадају Н–С–С–С торзионом моду за два ароматична прстена у молекулу. Средње траке су последица торзионих модова (Н–Н–С–С, С–С–С–О, С–С–С–С, Н–С–С–С, С–С–С–Н, Н–Н–О–С) (Табела П7).

На слици 3.17 су приказани експериментални и симулирани IR спектри. Као што се види на слици, постоји одлично слагање између експерименталних и теоријских спектра, што потврђују и вредности коефицијента корелације, средње апсолутне грешке и средње релативне грешке (Табела П7). За разлику од осталих једињења где су приказани и IR спектри одговарајућих комплекса, то овде није случај, јер нисмо успели добити комплекс **C7**. Главни разлог томе је *ortho* ОН група, која очигледно има стерне сметње са СН₃ групом, као и могућност формирања слабе водоничне везе са азотом, а не треба занемарити и њен индуктивни и резонанциони ефекат.



Слика 3.17. Симулирани и експериментални IR спектри за L7

3.1.6. Структура лигананда 3-(1-(3-хидроксифениламино)етилиден)-хроман-2,4-диона (L8) и 3-(1-(4-хидроксифениламино)етилиден)-хроман-2,4-диона (L9) и одговарајућих bis[3-(1-(3-хидроксифениламино)етилиден)-хроман-2,4-дион]-паладијум(II) (C8) и bis[3-(1-(4-хидроксифениламино)етилиден)-хроман-2,4-дион]-паладијум(II) (C9) комплекса



Слика 3.18. Оптимизоване структуре молекула L8 (а), L9 (б), C8 (в) и C9 (г)

Геометрије **L8**, **L9**, **C8** и **C9** су оптимизоване помоћу истог теоријског модела као и предходна једињења, а резултати су приказани на слици 3.18. Вредности израчунатих дужина веза и углова веза за дата једињења су дате у табелама 3.4, 3.5, 3.10 и 3.11. Израчунате вредности за диедарски угао C6"-C1"-N1-C1' које износе 50,12° и 54,7° за **L8** и **L9** потврђују да ни ови молекули нису планарни.

Експерименталне вредности хемијског померања протона C2'-H за једињења **L8** и **L9** је 2,6 ppm (Табела 3.6). Вредности за ароматичне протоне ових једињења су у интервалу од 6,8–8,0 ppm. Широки синглет на 15,4 (**L8**) односно, 15,3 ppm (**L9**) указује на присуство енаминских N-H група. Треба истаћи да су експерименталне вредности хемијских померања протона у одличној сагласности са израчунатим вредностима (Табела 3.6).

Експерименталне вредности хемијских померања у ¹³C NMR спектрима једињења **L8** и **L9** за ароматичне атоме угљеника су у опсегу 112,5–158,4 ppm. Већа вредност хемијског померања за C9 у поређењу са C10, као и за угљеникове атоме: C1', C2 и C4 у поређењу са C3 је очекивана, из истих разлога као и код **L7**. Нешто веће хемијско померање је нађено и експериментално и теоријски за C3" (**L8**) односно, C4" (**L9**), што се и очекивало имајући у виду да су за ове угљеникове атоме везане OH групе (Табела 3.8).

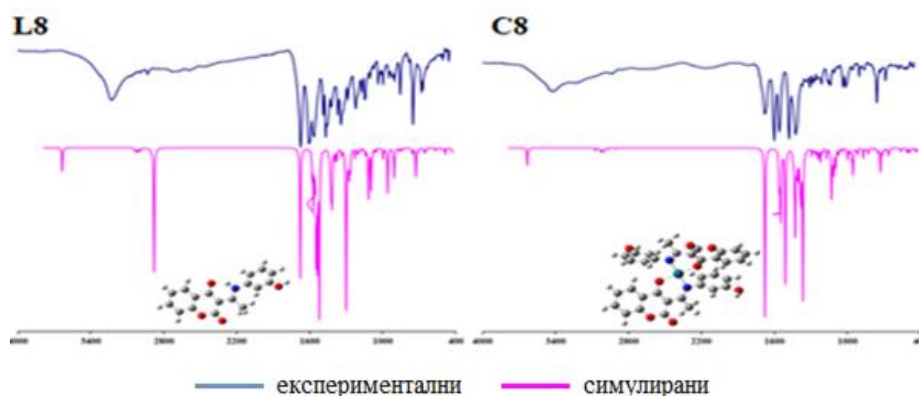
На основу елементалне микроанализе квадратно-планарних комплекса **C8** и **C9** утврђен је однос метал : лиганд = 1 : 2. Поређењем протонских спектра комплекса **C8** и **C9** са одговарајућим спектрима лиганда **L8** и **L9** изостају сигнали који потичу од протона N-H групе, што указује да се координација и ових лиганда врши преко атома азота. Експерименталне вредности хемијских померања шеснаест ароматичних протона комплекса су у интервалу од 6,8–8,0 ppm (Табела 3.7).

У ¹³C NMR спектрима комплекса **C8** и **C9** могу се уочити разлике у хемијским померањима неких атома угљеника у поређењу са одговарајућим лигандима, што је последица формирања комплекса. Хемијско померање угљеникових атома C4 код оба комплекса је на 171,9 ppm, што је знатно мање од хемијских померања истих атома одговарајућих лиганда. Такође, хемијско померања угљеникових атома C1' и C1" за које је везан атом азота се знатно разликује од истих атома угљеника код лиганда, што је последица формирања Pd-N везе (Табела 3.4).

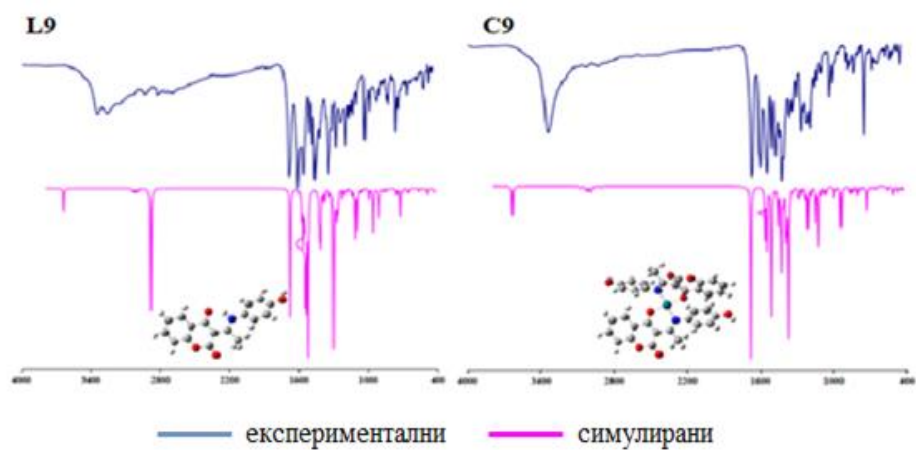
Из свега горе изложеног, као што се и очекивало, показало се да раније коришћени теоријски модел одлично репродукује ^1H и ^{13}C NMR спектре и ових једињења. У прилогу овој тврдњи иду умерено велике вредности коефицијената корелације (Табеле 3.6–3.9).

У IR спектрима **L8** и **L9** постоје два различита региона: између 4000 и 2720 cm^{-1} и испод 1750 cm^{-1} . У региону између 4000 и 2720 cm^{-1} симулираних спектра најупечатљивије су вибрације на 3836 cm^{-1} (**L8**) и 3835 cm^{-1} (**L9**) које потичу од ОН истежућих вибрација и које се у експерименталним спектрима манифестују као веома широки пикови. Ово одступање је последица интер и интрамолекулских водоничних веза које су већ објашњене код **L7**. Остали вибрациони модови припадају углавном С–Н и N–H истезањима. Сви делови молекула су укључени у овој области, наиме пиронски прстен, два бензенова прстена и алифатични низ (Табеле П8 и П9). Други регион може се поделити на два подрегиона. Први подрегион се састоји од трака јаког до средњег интензитета које се налазе изнад 1400 cm^{-1} , које припадају мешовитим модовима истезања и савијања. Други подрегион испод 1400 cm^{-1} се састоји од трака средњег и слабог интензитета и представљају истежуће, савијајуће и торзионе модове првог и другог бензеновог прстена, алифатичног ланца и пиронског прстена (Табеле П8 и П9).

У IR спектрима **C8** и **C9** уочавају се нове траке код оба комплекса на 526 и 527 cm^{-1} које припадају Pd–O и 457 и 462 cm^{-1} које припадају Pd–N вибрацијама. Као што је и уобичајено за овај тип комплекса у овим спектрима изостају траке од N–H вибрација. На сликама 3.19 и 3.20 су приказани симулирани и експериментални IR спектри **L8**, **C8** и **L9**, **C9**. И у случају ових лиганата и комплекса види се да постоји одлично слагање између експерименталних и теоријских спектра.



Слика 3.19. Експериментални и симулирани IR спектри за **L8** и **C8**



Слика 3.20. Експериментални и симулирани IR спектри за L9 и C9

3.2. Резултати биолошких испитивања

3.2.1. Микробиолошка активност испитиваних једињења

Резултати *in vitro* тестирања антимикуробних активности за пет нових деривата кумарина (**L1**, **L2**, **L4–L6**) и одговарајућих паладијум(II) комплекса (**C1**, **C2**, **C4–C6**) приказани су у табелама 3.14 и 3.15. Вредности МИС и ММС доксициклина и флуконазола наведене су у табели 3.15 ради поређења. Експериментално је потврђено да растварач (10% DMSO) не делује на раст испитиваних микроорганизама. Интензитет антимикуробног деловања варира у зависности од врсте микроорганизама и типа тестираног једињења. Све испитиване супстанце показале су селективну, умерену или ниску антимикуробну активност. Вредности МИС и ММС за испитивана једињења биле су у распону од 62,50 до 1000 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$.

Уопштено гледано, активност комплекса била је слична или већа од активности одговарајућих лиганда. Изузетак су лиганди који показују већу активност према бактеријама *Bacillus cereus* (**L4** и **L5**), *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (**L2**) и *Salmonella enterica* (**L5**). Грам-позитивне бактерије показале су нешто већу осетљивост од грам-негативних бактерија. Међу грам-позитивним бактеријама, пробиотик, *Lactobacillus plantarum* показао је најмању осетљивост (MICs/MMCs су 500/>1000 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$).

Међу паладијум(II) комплексима, на основу вредности МИС мође се закључити да је само комплекс **C2** испољио нешто већу антифунгалну активност. МИС која је у рангупозитивне контроле, овај комплекс је показао према *Aspergillus flavus* ATCC 9170, док је на *Aspergillus fumigatus* ATCC 204305 деловао и јаче од исте.

Резултати *in vitro* тестирања антимикуробних активности за лиганде **L7–L9** и паладијум(II) комплексе **C8** и **C9** приказани су у табели 3.16. Вредности ZI и МИС хлорамфеникола и флуконазола наведене су такође у табели 3.16 ради поређења [160].

Као што се може видети, једињење **L7** показује активност која је боља од активности позитивних контрола. Поређењем литературних података о антимикуробној активности комерцијалних лекова (хлорамфеникола и флуконазола) и тестираног узорка уочавају се ниже вредности ZI за **L7**, док је МИС за ово једињење већа. Изузетак је вредност МИС за **L7** према *Candida albicans* ATCC 10231, која је нижа од позитивне контроле МИС флуконазола.

Анализирајући вредности ZI и MIC за једињења **L8**, **L9**, **C8** и **C9** (Табела 3.16), може се закључити да су сва једињења показала значајну антимикуробну активност, као и да су гљиве отпорније на употребљене концентрације испитиваних једињења, што се повезује са комплекснијом грађом хелијског зида гљива.

Упоредном анализом лиганд-комплекс за **L8** и **C8**, може се уочити да су вредности MIC исте за све испитиване бактерије и гљиве, што говори да оба једињења имају подједнако антимикуробно дејство. Поређењем ових вредности са позитивном контролом указује да су испитивана једињења мање активна од стандарда, једино је разлика уочена у случају *Candida albicans* за коју испитивана једињења дају скоро исте MIC вредности као и флуконазол. С друге стране, анализа ZI вредности за испитивана једињења показује да су комплекси генерално нешто активнији од лиганада. Када се упореде добијене вредности комплекса са позитивном контролом видимо да су вредности међусобно упоредиве. То говори да испитивана једињења показују значајну биолошку активност.

У случају једињења **L9** и **C9** све MIC вредности су веће од одговарајућих вредности позитивних контрола. Као и код претходног пара лиганд комплекс вредности ZI за испитивана једињења **L9** и **C9** показује да су комплекси генерално нешто активнији од лиганада. Треба истаћи да и лиганд **L9** и комплекс **C9** имају нешто бољу активност према гљивама у поређењу са стандардом флуконазолом (Табела 3.16). У случају бактерија све вредности ZI су нешто ниже од стандарда. Изузетак је **C9** код којег је потврђена већа вредност ZI према *Bacillus cereus* ATCC 11778.

Генерално гледано, деривати кумарина показују различиту антимикуробну активност. Неки деривати кумарина показују малу или никакву активност против грам-позитивних и грам-негативних бактерија од клиничког значаја као и против различитих врста патогених гљива [161]. С друге стране Кан и сарадници [162] су доказали да неки деривати кумарина делују значајно или умерено на грам-негативне бактерије, док су неактивни на грам-позитивне бактерије.

Наша истраживања су показала да антимикуробна активност деривата кумарина и одговарајућих паладијум(II) комплекса зависи од структуре лиганада. У зависности од структуре лиганада нека испитивана једињења су показала већу активност од позитивне контроле, док нека су показала исту или нижу активност у поређењу са позитивном контролом.

Табела 3.14. Антимикробна активност лиганата (L1, L2, L4) и одговарајућих комплекса (C1, C2, C4)

Species	L1		C1		L2		C2		L4		C4	
	MIC	MMC	MIC	MMC	MIC	MMC	MIC	MMC	MIC	MMC	MIC	MMC
<i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i>	1000	> 1000	500	500	500	500	250	500	1000	1000	1000	1000
<i>Lactobacillus plantarum</i>	> 1000	> 1000	1000	> 1000	> 1000	> 1000	500	1000	1000	> 1000	> 1000	> 1000
<i>Bacillus subtilis</i> IP 5832	62,5	> 1000	1000	> 1000	62,5	> 1000	62,5	500	62,5	> 1000	62,5	> 1000
<i>Bacillus cereus</i>	250	> 1000	62,5	> 1000	62,5	1000	62,5	500	62,5	500	250	> 1000
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	> 1000	> 1000	1000	> 1000	125	1000	500	> 1000	1000	> 1000	500	> 1000
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	> 1000	> 1000	1000	> 1000	1000	> 1000	500	1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
<i>Proteus mirabilis</i> ATCC 12453	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	500	1000	1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	> 1000	> 1000	1000	> 1000	1000	> 1000	500	1000	1000	> 1000	1000	> 1000
<i>Salmonella enterica</i>	> 1000	> 1000	500	> 1000	500	1000	500	500	1000	> 1000	500	> 1000
<i>Saccharomyces boulardii</i>	1000	> 1000	500	1000	500	1000	250	500	1000	> 1000	1000	> 1000
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	1000	1000	500	500	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
<i>Penicillium chrysogenum</i>	500	> 1000	500	1000	500	1000	250	500	500	1000	1000	1000
<i>Penicillium italicum</i>	250	1000	500	1000	500	1000	250	1000	500	> 1000	250	1000
<i>Trichoderma viridae</i> ATCC 13233	1000	1000	1000	1000	1000	1000	500	1000	1000	1000	1000	1000
<i>Aspergillus flavus</i> ATCC 9170	1000	1000	1000	1000	125	500	62,5	500	1000	1000	1000	1000
<i>Aspergillus fumigatus</i> ATCC 204305	1000	1000	1000	1000	250	500	125	250	1000	1000	1000	1000
<i>Aspergillus niger</i> ATCC 16404	1000	> 1000	1000	> 1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000

MIC - минимална инхибиторна концентрација (µg/cm³)

MMC - минимална микробицидна концентрација (µg/cm³)

Табела 3.15. Антимикробна активност лиганда (L5, L6) и одговарајућих комплекса (C5, C6) и позитивна контрола

Species	L5			C5			L6			C6			Doxycycline			Fluconazole		
	MIC	MMC	MIC	MMC	MIC	MMC	MIC	MMC	MIC	MMC	MIC	MMC	MIC	MMC	MIC	MMC	MIC	MMC
<i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i>	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	> 1000	> 1000	> 1000	31,25	62,5	62,5	/	/	/	/	/
<i>Lactobacillus plantarum</i>	500	1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	0,448	7,81	7,81	/	/	/	/	/
<i>Bacillus subtilis</i> IP 5832	1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	1,953	15,63	15,63	/	/	/	/	/
<i>Bacillus cereus</i>	62,5	> 1000	> 1000	> 1000	62,5	> 1000	62,5	> 1000	62,5	> 1000	0,977	7,81	7,81	/	/	/	/	/
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	1000	> 1000	> 1000	> 1000	1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	0,22	3,75	3,75	/	/	/	/	/
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	62,5	125	125	/	/	/	/	/
<i>Proteus mirabilis</i> ATCC 12453	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	15,63	62,5	62,5	/	/	/	/	/
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	1000	> 1000	1000	> 1000	1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	15,63	31,25	31,25	/	/	/	/	/
<i>Salmonella enterica</i>	250	1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	15,63	31,25	31,25	/	/	/	/	/
<i>Saccharomyces boulardii</i>	500	> 1000	1000	> 1000	1000	> 1000	1000	> 1000	1000	1000	/	/	/	31,25	1000	31,25	1000	1000
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	/	/	/	31,25	1000	31,25	1000	1000
<i>Penicillium chrysogenum</i>	1000	> 1000	1000	> 1000	1000	> 1000	1000	> 1000	1000	1000	/	/	/	62,5	500	62,5	500	500
<i>Penicillium italicum</i>	250	1000	500	> 1000	1000	> 1000	1000	> 1000	500	1000	/	/	/	1000	1000	1000	1000	1000
<i>Trichoderma viridae</i> ATCC 13233	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	/	/	/	500	1000	500	1000	1000
<i>Aspergillus flavus</i> ATCC 9170	1000	> 1000	1000	> 1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	/	/	/	62,5	125	62,5	125	125
<i>Aspergillus fumigatus</i> ATCC 204305	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	/	/	/	1000	1000	1000	1000	1000
<i>Aspergillus niger</i> ATCC 16404	1000	> 1000	1000	> 1000	1000	> 1000	1000	> 1000	1000	> 1000	/	/	/	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5

MIC - минимална инхибиторна концентрација (µg/cm³)
 MMC - минимална микробицидна концентрација (µg/cm³)
 "/ " - није испитивана

Табела 3.16. Антимикробна активност лиганада (L7-L9) и одговарајућих комплекса (C8, C9) и позитивна контрола

Bacteria	L7		L8		C8		L9		C9		Chloramphenicol	
	ZI	MIC	ZI	MIC	ZI	MIC	ZI	MIC	ZI	MIC	ZI	MIC
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 13709	18,00±0,06	39	17,4±0,10	104	17,5±0,33	104	15,2±0,17	156	16,6±0,40	156	23,00±0,17	30
<i>Bacillus cereus</i> ATCC 1177	13,10±0,06	78	17,1±0,01	104	18,1±0,23	104	15,8±0,17	156	16,2±0,23	78	15,20±0,10	51
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	15,10±0,10	78	19,1±0,10	78	24,0±0,97	78	14,2±0,23	104	14,9±0,23	78	18,00±0,06	50
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 27736	10,00±0,20	78	11,0±0,20	78	13,8±0,27	78	11,7±0,20	104	12,0±0,17	104	15,10±0,2	62
Fungi	L7		L8		C8		L9		C9		Fluconazole	
	ZI	MIC	ZI	MIC	ZI	MIC	ZI	MIC	ZI	MIC	ZI	MIC
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	7,10±0,13	39	12,1±0,10	52	13,8±0,27	52	11,9±0,23	78	12,3±0,30	104	11±0,10	50
<i>Aspergillus flavus</i> ATCC15517	9,10±0,23	39	10,6±0,10	78	11,4±0,37	78	12,4±0,30	156	12,7±0,40	156	12±0,10	29
<i>Fusarium oxysporum</i> ATCC 695	7,00±0,16	39	8,7±0,17	52	12,8±0,17	52	13,7±0,17	156	14,9±0,37	104	14±0,20	18

MIC - минимална инхибиторна концентрација (µg/cm³)

ZI - зона инхибиције (mm)

3.2.2. Цитотоксичност испитиваних једињења

Цитотоксичност синтетисаних деривата кумарина **L7–L9** и одговарајућих палладијум(II) комплекса **C8–C9** одређена је МТТ тестом на хуманим ћелијским линијама колоректалног карцинома (HCT-116), карцинома дојке (MDA-MB-231) и здравим ћелијском линијама плућног ткива (MRC-5). Резултати ових експеримената приказани су у табели 3.17 као IC₅₀ вредности (концентрација једињења која доводи до смањења преживљавања ћелија за 50%).

Једињење **L7** на ћелијским линијама MRC-5 и MDA-MB-231 показује IC₅₀>500 µM након 24h и 72h од третмана. Слично томе, дејство на ћелијама колоректалног карцинома HCT-116, 24h након третмана показује IC₅₀>500 µM, док је 72h након третмана вредност IC₅₀ знатно нижа (10,33 µM).

Једињење **L8** на ћелијским линијама HCT-116, MRC-5 и MDA-MB-231 након 24h од третмана показује вредност IC₅₀ = 70,35, 157,95 и 101,06 µM, респективно. 72h након третмана ова вредност на ћелијској линији HCT-116 се повећала на IC₅₀ = 137,87 µM, док на ћелијским линијама MRC-5 и MDA-MB-231 ова вредност се смањила на IC₅₀ = 27,12 односно IC₅₀ = 60,24 µM, што је скоро у нивоу *cis*-платине (Табела 3.17) [163].

Једињење **L9** на ћелијским линијама HCT-116, MRC-5 и MDA-MB-231 након 24h од третмана показује вредност IC₅₀>500 µM, док 72h након третмана ово једињење показује већу активност, односно вредности IC₅₀ су знатно ниже и то: 24,63 µM (HCT-116), 61,7 µM (MRC-5) и 234,31 µM (MDA-MB-231).

Комплекси **C8** и **C9** су показали одличну цитотоксичност према целијској линији HCT-116, док према ћелијској линији MRC-5 и MDA-MB-231 нису показали активност, што значи да показују изузетну селективност у поређењу са одговарајућим лиганацима (**L8** и **L9**) и *cis*-платином према истим ћелијским линијама. Имајући у виду да су вредности IC₅₀ *cis*-платине на овим ћелијским линијама у распону од 26,9 до >500 µM, резултати испитиваних једињења су веома обећавајући (Табела 3.17). На сликама 3.21(а), 3.21(б), 3.22(а), 3.22(б), 3.23(а) и 3.23(б) су приказани репрезентативни графикони преживљавања HCT-116, MRC-5 и MDA-MB-231 ћелијских линија након 24h и 72h дејства испитиваних лиганата и комплекса.

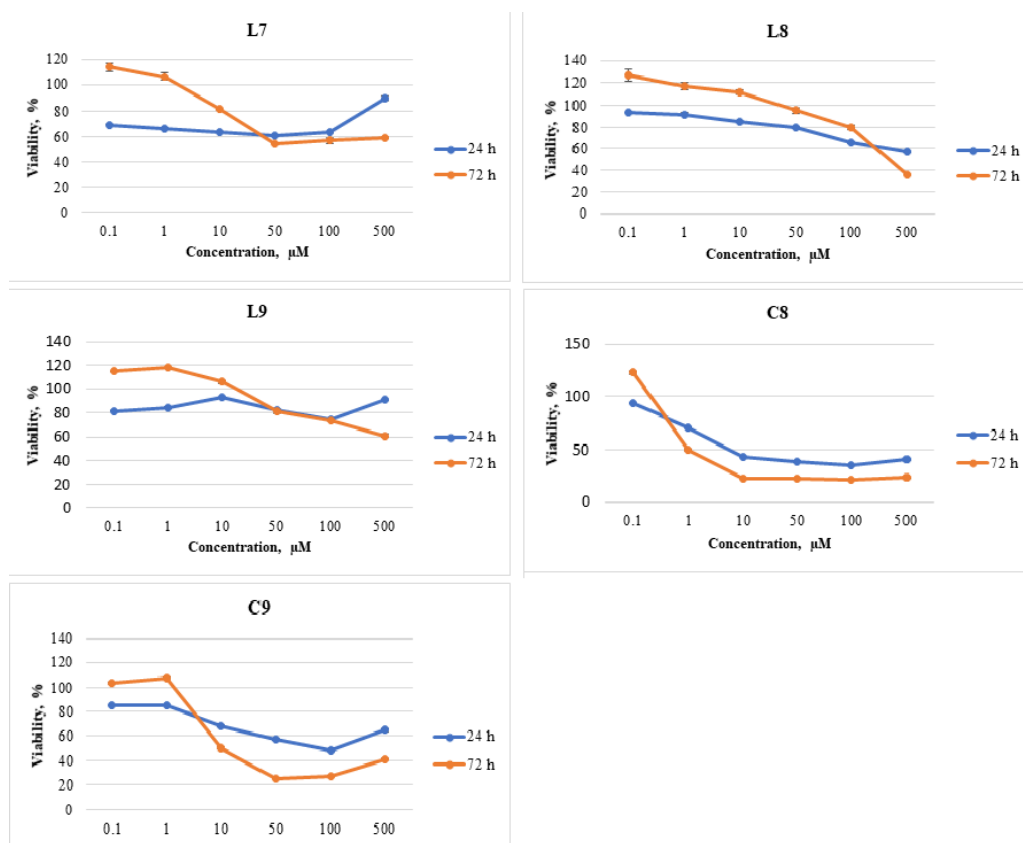
In vitro цитотоксична активност лиганда **L3** и одговарајућег паладијум(II) комплекса **C3** је испитана помоћу МТТ теста цитотоксичности (Слика 3.23). Коришћене ћелијске линије U251 и B16 су инкубирани у присуству различитих концентрација ових једињења (0–500 μM) у току 24h и 48h. Антитуморска активност **C3** на обе ћелијске линије је знатно већа од активности одговарајућег лиганда **L3**. **C3** показује већу цитотоксичност чак и од *cis*-платине (Табела 3.18). На слици 3.24 су приказани репрезентативни графони преживљавања U251 и B16 ћелијских линија након 24h и 48h дејства лиганда **L3** и комплекса **C3**.

Табела 3.17. IC_{50} (μM) вредности након 24h и 72h

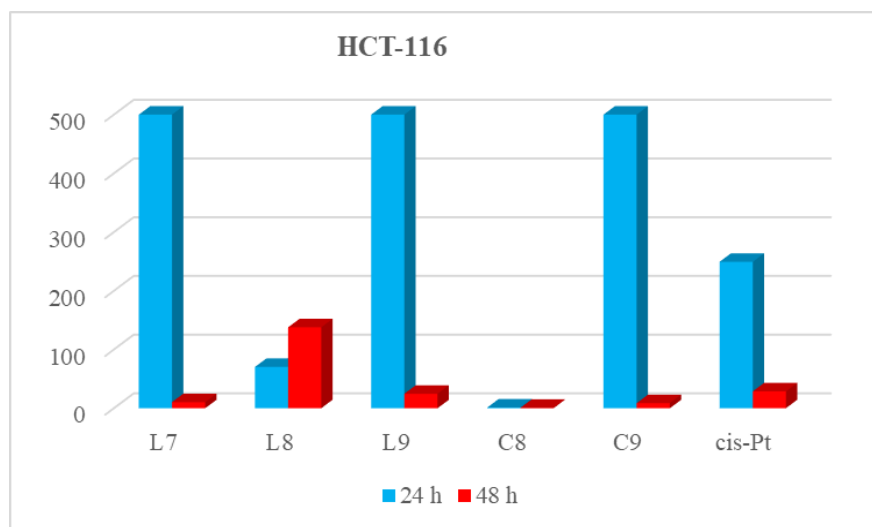
Једињење	IC_{50} (μM)					
	HCT-116		MRC-5		MDA-MB-231	
	24h	72h	24h	72h	24h	72h
L7	>500	10,33	>500	>500	>500	>500
L8	70,35	137,87	157,95	27,12	101,6	60,24
L9	>500	24,63	>500	61,7	>500	234,31
C8	1,27	0,74	>500	>500	>500	>500
C9	>500	8,68	>500	>500	>500	>500
<i>cis</i> -Pt	254,9	28,7	200,4	26,9	>500	57,7

Табела 3.18. IC_{50} (μM) вредности након 24h и 48h

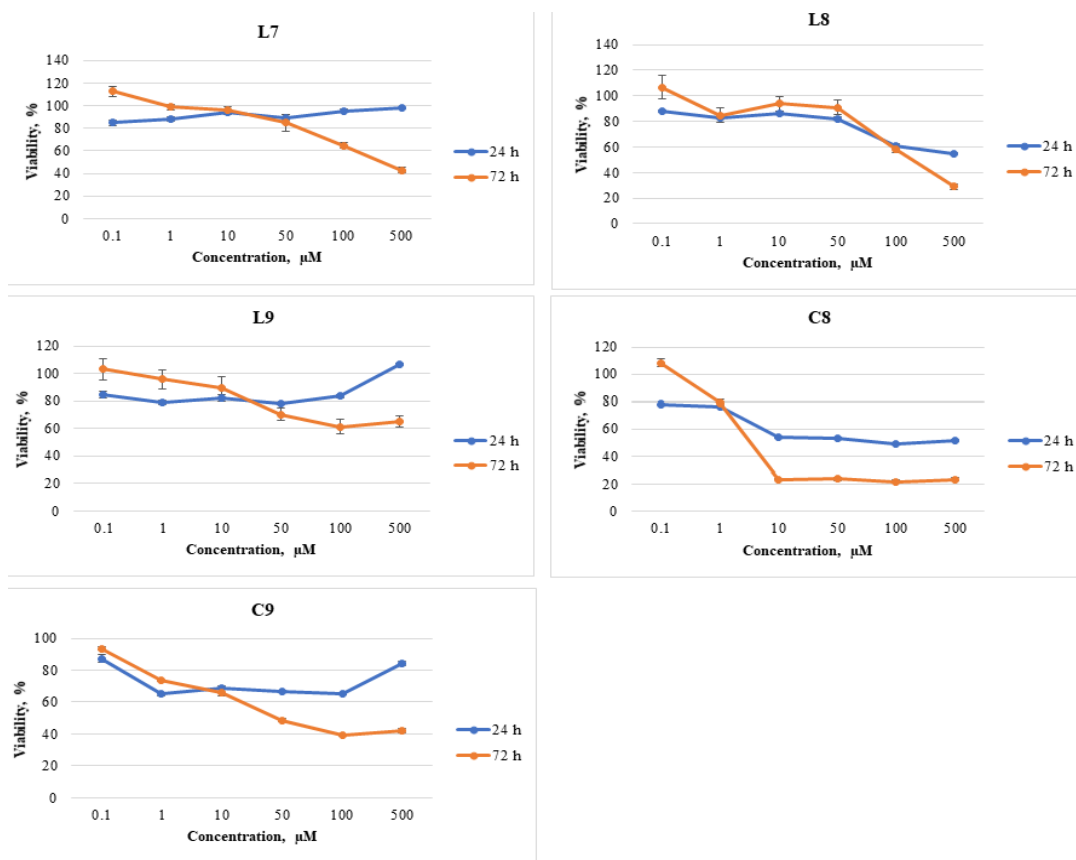
Једињење	IC_{50} (μM)			
	U251		B16	
	24h	48h	24h	48h
C3	137,8 \pm 10,2	27,5 \pm 3,6	107,1 \pm 6,2	16,5 \pm 2,4
<i>cis</i> -Pt		40		25



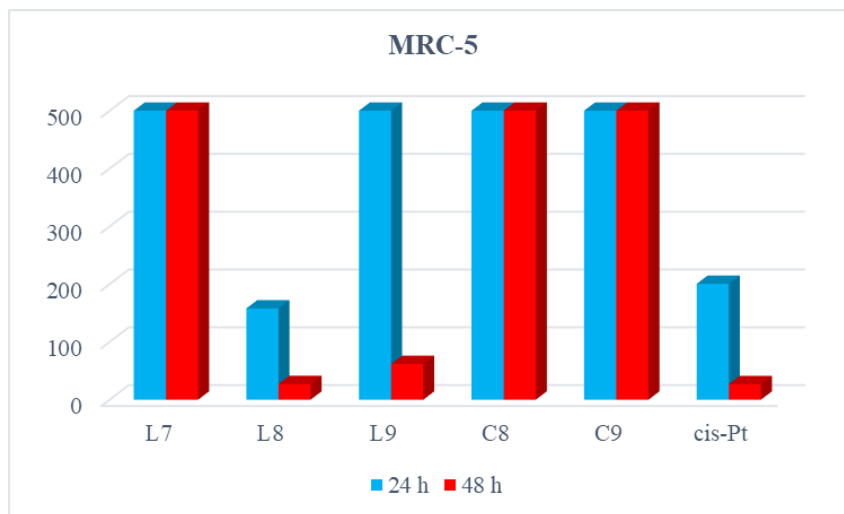
Слика 3.21a. *In vitro* цитотоксичност једињења L7–L9, C8 и C9 на ћелијској линији HCT-116



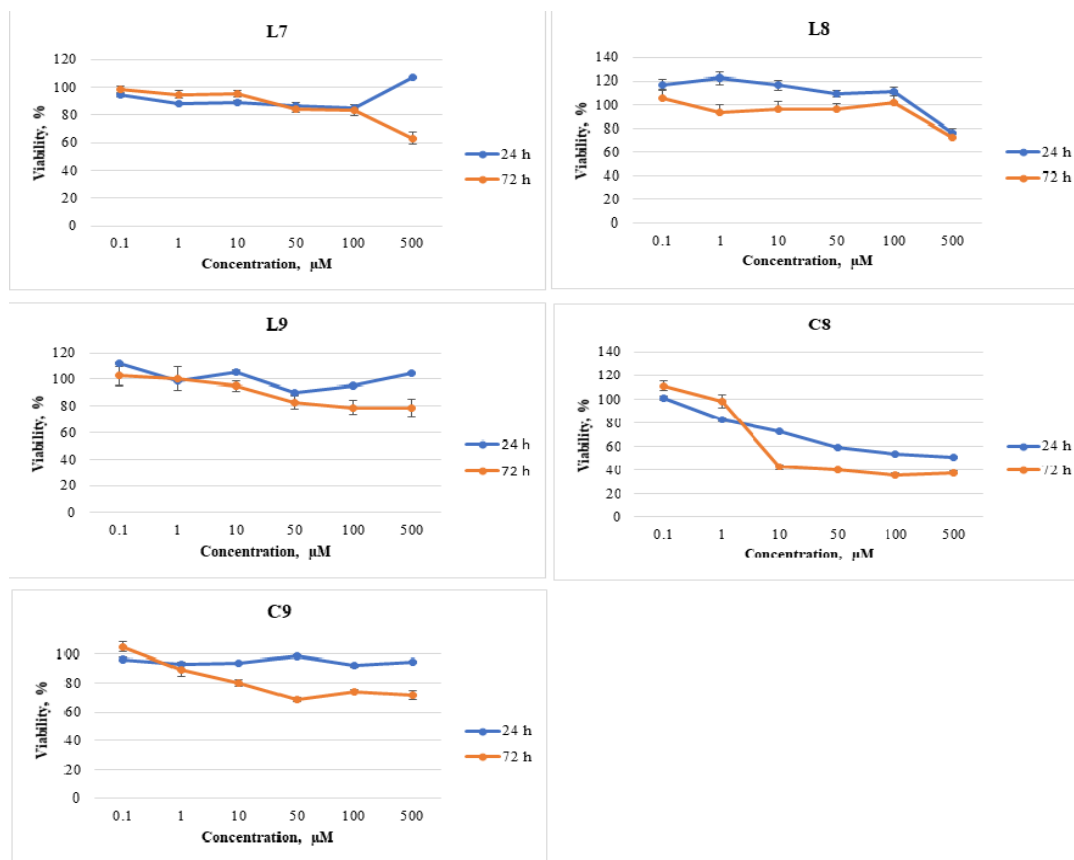
Слика 3.21б: *In vitro* цитотоксичност једињења L7–L9, C8, C9 и cis-Pt на ћелијској линији HCT-116



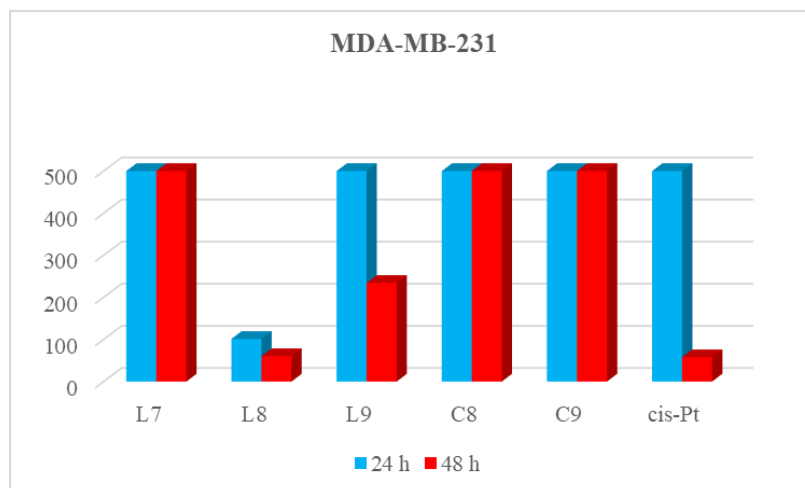
Слика 3.22a. *In vitro* цитотоксичност једињења L7–L9, C8 и C9 на ћелијској линији MRC–5



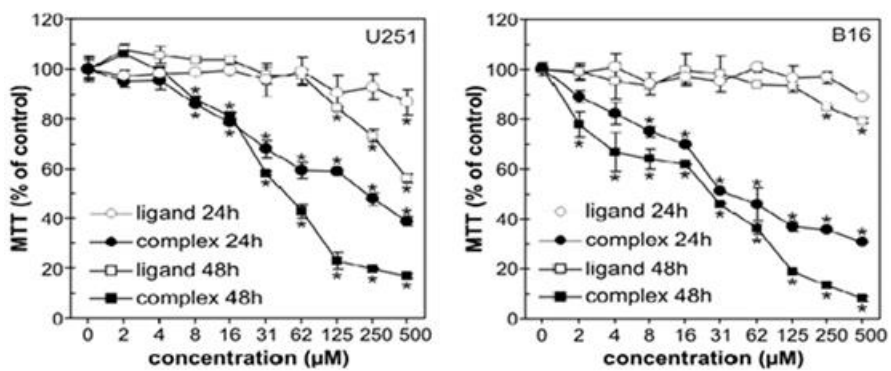
Слика 3.22б. *In vitro* цитотоксичност једињења L7–L9, C8, C9 и cis-Pt на ћелијској линији MRC–5



Слика 3.23а. *In vitro* цитотоксичност једињења L7–L9, C8 и C9 на ћелијској линији MDA–MB–231



Слика 3.23б. *In vitro* цитотоксичност једињења L7–L9, C8, C9 и cis-Pt на ћелијској линији MDA–MB–231



Слика 3.24. *In vitro* цитотоксичност комплекса С3 и L3 према ћелијским линијама U251 и B16

4. ЗАКЉУЧАК

4. ЗАКЉУЧАК

У оквиру ове докторске дисертације синтетисано је седамнаест једињења, од тога девет деривата кумарина и осам одговарајућих комплекса паладијума(II). Једињења су окарактерисана применом спектроскопских и DFT метода, а у случају пет лиганда структура је потврђена и рендгенском структурном анализом.

У свим лигандима утврђено је формирање шесточланог прстена преко интрамолекуларске водоничне везе N–H···O, која омогућава да се молекули јављају у кето-енолној таутомерној форми. У свим лигандима су дужине C3–C4 и C3=C1' веза скоро међусобно једнаке и њихове дужине су између просте и двоструке, што је последица делокализације π -електрона унутар шесточланог прстена, што доводи до закључка да N–H···O веза је водонична веза која настаје уз помоћ резонанце. Због њеног формирања долази до значајног продужење карбонилне C4=O3 везе у односу на C2=O2 везу. Такође је уочено да егзоциклична двострука веза C3=C1' има *E* геометрију у свим лигандима. Планарност молекула L1–L3 је потврђена помоћу рендгентске структурне анализе и DFT метода. У свим осталим молекулима L4–L9 уочена је непланарност између кумаринског и анилинског дела молекула.

За све комплексе C1–C6, C8 и C9 потврђено је помоћу ¹H NMR спектра да се координују преко атома азота, јер је уочено одсуство сигнала који потиче од протона енаминске N–H групе.

Испитана је биолошка активност синтетисаних једињења (антитуморско и антимикуробно деловање у циљу утврђивања примене ових једињења у лечењу неких болести). Сумирајући експерименталне и теоријске резултате добијена једињења се могу поделити у три групе. Свака група се разликује не само по структури добијених деривата кумарина и одговарајућих паладијум(II) комплекса, већ и по биолошкој активности.

✓ Прву серију једињења чине деривати кумарина који као супституент садрже алифатични низ (L1–L3) и њихови одговарајући паладијум(II) комплекси (C1–C3). Што се тиче биолошке активности ових једињења може се констатовати да нису показали значајану

атимикробну и антитуморску активност. Изузетак је један комплекс **C3**, који је показао активност према ћелијским линијама U251 и V16.

- ✓ Другу серију једињења чине деривати кумарина који који у својој структури садрже фенил и толил групе (**L4–L6**) и њихови одговарајући паладијум(II) комплекси (**C4–C6**). Ова једињења нису показала значајну биолошку активност (атимикробну и антитуморску).
- ✓ Трећу серију једињења чине деривати кумарина који у својој структури садрже хидроксифенил групу као супституент. У оквиру ове дисертације синтетисана су три таква кумаринска деривата (**L7–L9**) и два паладијум(II) комплекса (**C8** и **C9**). Антимикробна активност ових једињења испитана је на различитим бактеријама и гљивама, помоћу микродилуционе и диск дифузионе методе. За разлику од горе описаних једињења, ови лиганди и комплекси показују значајну антимикробну активност, која је упоредива са позитивним контролама. Треба истаћи да **L8** и **C8** показују већу зону инхибиције у случају *Bacillus cereus* и *Escherichia coli* него антибиотик Chloramphenicol. У случају гљива такође **L8** и **C8** показују већу зону инхибиције према *Candida albicans*, док **L9** и **C9** је активнији према *Aspergillus flavus* и *Fusarium oxysporum* него антимикотик Fluconazol. Све ово указује на чињеницу да сва ова једињења су потенцијални антибактеријски медикаменти. Цитотоксичност ових једињења је испитана према ћелијским линија на HCT-116, MDA-MB-231 и MRC-5. Резултати показују да **L7–L9** једињења имају значајну антитуморску активност према испитиваним ћелијским линијама. С друге стране одговарајући комплекси су показали значајну активност према ћелијској линији HCT-116, док према осталим ћелијским линијама нису показали активност, што значи да су изузетно селективни.

5. ЛИТЕРАТУРА

ЛИТЕРАТУРА

- [1] J. L. Abernethy, *J. Chem. Educ.* **46** (1969) 561.
- [2] R. D. H. Murray, *Fortschr. Chem. org. Naturstoffe.* **35** (1978)199.
- [3] R. D. H. Murray, *Fortschr. Chem. org. Naturstoffe.* **58** (1991) 83.
- [4] R. D. H. Murray, *Fortschr. Chem. org. Naturstoffe.* **72** (1997) 2.
- [5] R. D. H. Murray, *Fortschr. Chem. org. Naturstoffe.* **83** (2002) 1.
- [6] R. D. H. Murray, J. Mendez, S. A. Brown, *Occurrence, Chemistry and Biochemistry*, Wiley, New York, USA, (1982).
- [7] S. K.Talapatra, B.Talapatra, *Chemistry of Plant Natural Products*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin, Germany (2015).
- [8] T. Hatano, T. Yasuhara, T. Fukuda, T. Noro, T. Okuda, *Chem. Pharm. Bull.* **37** (1989) 3005.
- [9] G. A. Denisova, *Rastit. Resursi.* **3** (1965) 425.
- [10] G. Graillot, *Bull. Soc. Chem. Biol.* **33** (1951) 1584.
- [11] R. O'Kennedy, R. D. Thornes, *History of the development and applications of coumarin and coumarin-related compounds*, John Wiley & Sons, New York, USA (1997).
- [12] T. Asao, G. Buchi, M. M. Abdel-Kader, S. B. Chang, E. L. Wick, G. N. Wogan, *J. Am. Chem. Soc.* **85** (1963) 1706.
- [13] J. W. Hinman, E. L. Caron, H. Hoeksema, *J. Am. Chem. Soc.* **79** (1957) 3789.
- [14] H. Raistrick, C. E. Stickings, R. Thomas, *Biochem. J.* **55** (1953) 421.
- [15] E. Lederer, *J. Chem. Soc.* (1949) 2115.
- [16] B. P. Moore, *Nature* **195** (1962) 1101.
- [17] A. Butenendit, A. Marten, *Ann. Chem.* **188** (1932) 495.
- [18] M. A. Stahmann, C. F. Huebner, K. P. Link, *J. Biol. Chem.* **138** (1941) 513.
- [19] H. A. Campbell, K. P. Link, *J. Biol. Chem.* **138** (1941) 21.
- [20] O. Danak, *Collech. Czeh. Comunn.* **29** (1964) 1035.
- [21] J. F. Garden, N. F. Hayes, R. H. Thompson, *J. Chem. Soc.* (1956) 3315.
- [22] H. S. Iois, B. L. Maujunoth, S. V. Rao, *J. Indian Chem. Soc.* **10** (1933) 41.

- [23] F. von Werder, *Merck's Jahresber.* **50** (1938) 88.
- [24] P. K. Bose, *J. Indian Chem. Soc.* **35** (1958) 367.
- [25] T. O. Soine, *J. Pharm. Sci.* **53** (1964) 231.
- [26] H. Perkin, *J. Chem. Soc.* **31** (1877) 388.
- [27] O. E. O. Hormi, C. Peltonen, R. Bergström (née Moisiso), *J. Chem. Soc. Perkin Tran I.* **0** (1991) 219.
- [28] H. von Pechmann, C. Duisberg, *Eur. J. I.C.* **16** (1883) 2119.
- [29] Г. А Кузнецова, *Природные кумарины и фуурокумарины*, Наука, Ленинград (1967).
- [30] R. Anschutz, *Ber. Deutsch. Chem. Gez.* **36** (1903) 465.
- [31] J. Boyd, A. Robeertson, *J. Chem. Soc.* (1948) 174.
- [32] E. Zeigler, H. Junek, *Monatsh. Chem.* **88** (1955) 29.
- [33] M. M. Abdou, *Arab. J. Chem.* **10** (2017) S3664.
- [34] A. S. Al-Ayed, *Molecules*, **16** (2011) 10292.
- [35] W. Stadlbauer, G. Hojas, *J. Heterocycl. Chem.* **41** (2004) 681.
- [36] S. Sukdolak, S. Solujić, N. Manojlović, N. Vuković, Lj. Krstić, *J. Heterocycl. Chem.* **41** (2004) 593.
- [37] A. G. Al-Sehemi, S. R. El-Gogary, *Chin. J. Chem.* **30** (2012) 316.
- [38] Z. H. Li, Z. T. Jin, B. Z. Yin, K. Imafuku, *J. Heterocycl. Chem.* **24** (1987) 779.
- [39] T. Kappe, R. Aigner, P. Roschger, B. Schnell, W. Stadlbauer, *Tetrahedron* **51** (1995) 12923.
- [40] J. C. Jung, J. C. Kim, O. S. Park, *Synthetic. Commun.* **29** (1999) 3587.
- [41] K. Hodák, V. Jakesová, V. Dadák, *Cesk. Farm.* **16** (1967) 86.
- [42] W. F. Jones, R. L. Nichols, M. Finland, *J. Lab. Clin. Med.* **47** (1956) 783.
- [43] B. M. Frost, M. E. Valiant, L. McClelland, M. Solotorovsky, A. C. Cuckler, *Antibiotics Ann. (1956)* 918.
- [44] S. S. Schneierson, D. Amsterdam, *Antibiot. Chemotherapy* **7** (1957) 251.
- [45] K. Okumura, *J. Pharm. SOC. Japan* **80** (1960) 525.
- [46] R. J. Smith, *Drug Discov Today.* **10** (2005) 1598.
- [47] G. Cravoto, G. M. Nano, G. Palmisano, S. Tagliapietra, *Tetrahedron: Assymetr.* **12** (2001) 707.
- [48] H. A. Campbell, W. L. Roberta, W. K. Smith, K. P. Link, *J. Biol. Chem.* **47** (1940)

- 136.
- [49] W. C. Cutting, *Handbook of Pharmacology*, Meredith Publishing Corporation, New York, USA (1969).
- [50] L. S. Goodman, A. Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, MacMiLLan Co., New York, USA (1967).
- [51] R. Agarwal, *Biochem Pharmacol.* **6** (2000) 1042.
- [52] C. Chia-Hsiung, L. Ku-Chung, W. Wai-Theng, X. Yen-Fang, C. Lin, *Chem-Biol Interact.* **218** (2014) 42.
- [53] N. Saidu, S. Valente, B. Emilie, K. Gilbert, B. Denyse, M. Mathias. *Bioorg. Med. Chem.* **4** (2012) 1584.
- [54] P. Valenti, *Fitoterapia* **68** (1996) 115.
- [55] M. A. Velasco-Velazquez, J. Agramonte-Hevia, D. Barrera, A. Jimenez-Orozco, M. J. Garcia-Mondragon, N. Mendoza-Patiño, A. Landa, J. Mandoki, *Cancer Lett.* **198** (2003) 179.
- [56] D. Egan, P. James, D. Cooke, R. O'Kennedly, *Cancer Lett.* **118** (1997) 201.
- [57] G. Finn, B. Creaven, D. Egan, *Eur. J. Pharmacol.* **481** (2003) 159.
- [58] I. Kostova, *Curr. Med. Chem. Anti-Cancer Agents* **5** (2005) 29.
- [59] L. Xie, Y. Takeuchi, L. M. Cosentino, K. H. Lee, *J. Med. Chem.* **42** (1999) 2662.
- [60] D. Clercq, *Med. Res. Rev.* **20** (2000) 323.
- [61] M. T. Makhija, V. M. Kulkarni, *J. Comput. Aid. Mol. Des.* **15** (2001) 961.
- [62] D. Yu, M. Suzuki, L. Xie, S. L. Morris-Natschke, K. H. Lee, *Med. Res. Rev.* **23** (2003) 322.
- [63] C. Spino, M. Dodier, S. Sotheeswaran, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **8** (1998) 3475.
- [64] W. R. Fuller, H. R. Bokesch, K. R. Gustafson, T. C. McKee, J. H. Cardellina II, J. B. McMahon, G. M. Cragg, D. D. Soejarto, M. R. Boyd, *Bioorg. Med. Cham. Lett.* **4** (1994) 1961.
- [65] S. Y. Kang, K. Y. Lee, S. H. Sung, M. J. Park, Y. C. Kim, *J. Nat. Prod.* **64** (2001) 683.
- [66] J. M. Rollinger, A. Hornick, T. Langer, H. Stuppner, H. Prast, *J. Med. Chem.* **47** (2004) 6248.

- [67] M. J. Matos, D. Vina, S. Vazquez-Rodriguez, E. Uriarte, L. Santana, *Curr. Top Med. Chem.* **12** (2012) 2210.
- [68] G. Appendino, S. Tagliapietra, G. Cravotto, G. M. Nano, *Gazz. Chim. Ital.* **119** (1989) 385.
- [69] M. Čačić, M. Molnar, *Z. Naturforsch* **66b** (2011) 177.
- [70] M. Čačić, M. Molnar, B. Šarkanj, E. Has-Schön, V. Rajković, *Molecules* **15** (2010) 6795.
- [71] R. G. Kalkhambkar, *Monatsh. Chem.* **142** (2011) 305.
- [72] S. Ćavar, F. Kovač, M. Maksimović, *Food Chem.* **117** (2009) 135.
- [73] H. C. Lin, S. H. Tsai, C. S. Chen, Y. C. Chang, C. M. Lee, Z. Y. Lai, C. M. Lin, *Biochem Pharmacol.* **75** (2008) 1416.
- [74] A. Barzegar, M. D. Davari, N. Chaparzadeh, N. Zarghami, J. Z. Pedersen, S. Incerpi, L. Saso, A. A. Moosavi-Movahedi. *J. Iran. Chem. Soc.* **8** (2011) 973.
- [75] A. S. Al-Ayed, N. Hamdi, *Molecules* **19** (2014) 911.
- [76] Y. Z. Cai, M. Sun, J. Xing, Q. Luo, H. Corke, *Life Sci.* **78** (2006) 2872.
- [77] M. L. Cohen, *Nature* **406** (2000) 762.
- [78] S. L. Floor, J. E. Dumont, C. Maenhaut, E. Raspe, *Trends Mol Med.* **18** (2012) 509.
- [79] GLOBOCAN 2012. *International Agency for Research on Cancer. World Health Organization 2012.* http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
- [80] B. Rosenberg, L. Van Camp, T. Krigas, *Nature* **205** (1965) 698.
- [81] B. Rosenberg, L. Van Camp, J. E. Trosko, V. H. Mansour, *Nature.* **222** (1969) 385.
- [82] I. J. Piel, D. Meyer, C. P. Perlia, V. I. Wolf, *Cancer Chemother. Rep., part 1.* **58** (1974) 871.
- [83] F. Cavelli, R. Sonntag, H. Ryssel, L. Tschopp, K. Brunner, *Schweiz. Med. Wochenscher.* **106** (1976) 754.
- [84] C. Merrin, *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* **17** (1976) 243.
- [85] H. W. Bruckner, C. J. Cohen, R. Wallach, B. Kabakow, G. Deppe, E. M. Greenspan, S. B. Gusberg, J. F. Holland, *Cancer Treat. Rep.* **62** (1978) 555.
- [86] K. Briscoe, M. Pasmanteir, J. Brown, B. Kennedy, *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* **19** (1978) 378.

- [87] R. C. Young, B. A. Chabner, S. Hubbard, R. I Fisher, R. A. Bender, T. Anderson, V. T. De Vita, *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* **19** (1978) 393.
- [88] J. M. Hill, E. Loeb, A. MacLellan, N. Hill, A. Khan, *Cancer Chemother. Rep.* **59** (1975) 647.
- [89] W. Hong, S. Shapshay, R. Bhutani, M. Craft, V. Alptekin, K. Yamaguchi, C. Vaughan, M. Strong, *Cancer Res.* **44** (1979) 19.
- [90] M. Tucker, C. Colvin, D. Martin, *J. Inorg. Chem.* **3** (1964) 1373.
- [91] B. Rosenberg, D. Tucket, *Cancer Res.* **42** (1982) 356.
- [92] D. Lebowitz, R. Canetta, *Eur. J. Cancer* **34** (1998) 1522.
- [93] D. P. Gately, S. B. Howell, *Brit. J. Cancer* **67** (1993) 1171.
- [94] G. Chu, *J. Biol. Chem.* **269** (1994) 787.
- [95] K. Wang, J. Lu, R. Li, *Coordin Chem Rev.* **151** (1996) 53.
- [96] E. R. Jamieson, S. J. Lippard, *Chem. Rev.* **99** (1999) 2467.
- [97] P. Jordan, M. Carmo-Fonseca, *Cell. Mol. Life. Sci.* **57** (2000) 1299.
- [98] V. Cepeda, M.A. Fuertes, J. Castilla, C. Alonso, C. Quevedo, J.M. Pérez, *Anti-Cancer Agent. Me.* **7** (2007) 3.
- [99] P. A. Andrews, M. P. Murphy, S. B. Howell, *Mol. Pharmacol.* **30** (1986) 643.
- [100] P. C. Dedon, R. F. Borch, *Biochem. Pharmacol.* **36** (1987) 1955.
- [101] F. M. Sunderman, C. B. Fraser, *Ann. Clin. Lab. Sci.* **13** (1983) 489.
- [102] P. J. Sadler, *Adv. Inorg. Chem.* **36** (1991) 1.
- [103] B. L. Zhang, H. Huang, W. X. Tang, *J. Inorg. Biochem.* **58** (1995) 1.
- [104] W. Q. Zhong, Q. Zhang, Y. Yan, S. Yue, B. L. Zhang, W. X. Tang, *J. Inorg. Biochem.* **66** (1997) 159.
- [105] <https://pharmaceuticalintelligence.files.wordpress.com/2015/10/mechptresistance.gif>
- [106] U. Thattai, S. Dahanukar, *Drugs* **54** (1997) 511.
- [107] S. Van Cruchten, W. Van den Broeck, *Anat. Histol. Embryol.* **31** (2002) 214.
- [108] <http://drrajivdesaimd.com/apoptosis-vs-necrosis-4/>
- [109] M. Hartmann, B. K. Keppler, *Comment. Inorg. Chem.* **16** (1995) 339.
- [110] C. P. Saris, P. J. M. van de Vaart, F. A. Blommert, R. Rietbroek, A. C. Begg, *Proceedings of 7th International Symposium on Platinum and other metal coordination compounds in Cancer Chemotherapy (ISPC), Amsterdam, Netherlands (1995).*

- [111] G. Zhao, H. Sun, H. Lin, S. Zhu, X. Su, Y. Chen, *J. Inorg. Biochem.* **72** (1998) 173.
- [112] A. R. Kapdi, I. J. S. Fairlamb, *Chem. Soc. Rev.* **43** (2014) 4751.
- [113] E. Budzisz, B. K. Keppler, G. Giester, M. Woźniczka, A. Kufelnicki, B. Nawrot, *Eur. J. Inorg. Chem.* (2004) 4412.
- [114] E. Budzisz, U. Krajewska, M. Rozalski, *Pol. J. Pharmacol.* **56** (2004) 473.
- [115] L. Potters, Y. Cao, E. Calugaru, T. Torre, P. Fearn, X. H. Wang, *Int. J. Radiat. Oncol.* **50** (2001) 605.
- [116] N. N. Stone, P. G. Stock, *Eur. Urol.* **41** (2002) 427.
- [117] M. Nevas, A. Korhonen, M. Lindstrom, P. Turkki, H. Korkeala, *J. Food. Protect.* **67** (2004) 199.
- [118] G. M. Brenner, C. W. Stevens, *Chemotherapy. In: Pharmacology*, Saunders, Elsevier, Philadelphia, USA (2013).
- [119] D. W. Green, *Expert. Opin. Ther. Tar.* **6** (2002) 1.
- [120] N. H. Georgopapadakou, *Expert. Opin. Inv. Drug* **10** (2001) 269.
- [121] <https://www.orthobullets.com/basic-science/9059/antibiotic-classification>
- [122] <https://basicmedicalkey.com/antifungal-drugs-2/>.
- [123] M. Ali, M. Aminul, R. Butcher, C. Karen, *Transit Metal Chem.* **31** (2006) 79.
- [124] I. Kizilcikli, Y. D. Kurt, B. Akkurt, A.Y. Genel, S. Birteksöz, G. Ötük, B. Ülküseven, *Folia. Microbio.* **52** (2007) 15.
- [125] N. M. Aghatabay, M. Somer, M. Senel, B. Dulger, F. Gucin, *Eur. J. Med. Chem.* **42** (2007) 1069.
- [126] M. K. Biyala, K. Sharma, S. Swami, N. Fahmi, R. Vir Singh, *Transit. Metal Chem.* **33** (2008) 377.
- [127] W. Guerra, E. De Andrade Azevedo, A. R. de Souza Monteiro, M. Becciarelli-Rodriguz, E. Chartone-Souza, A. M. Amaral Nascimento, A. P. Soares Fontes, I. L. Moyes, E. C. Pereira-Maia, *J. Inorg. Biochem.* **99** (2005) 2348.
- [128] L. M. M. Vieira, M. V. de Almeida, M. C. S. Lourenco, F. A. F. M. Bezerra, A. P. S. Fontes, *Eur. J. Med. Chem.* **44** (2009) 4107.
- [129] S. Marković, Z. Marković, *Molekulsko modeliranje*, Centar za naučno-istraživački rad Srpske akademije nauka i umetnosti i Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac, Srbija (2012).

- [130] J. B. Foresman, E. Frisch, *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods: A Guide to Using Gaussian*, Third Edition, Gaussian Inc., Pittsburg, USA (2015).
- [131] W. J. Hehre, J. Yu, P. E. Klunzinger, L. Lou, *A Brief Guide to Molecular Mechanics and Quantum Chemical Calculations*, Wavefunction Inc., Irvine, California (1998).
- [132] E. G. Lewars, *Computational Chemistry: Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics*, Kluwer Academic Publishers, New York, USA (2003).
- [133] S. Marković, Z. Marković, *Računari i hemija*, Univerzitet u Kragujevcu, Prirodno-matematički fakultet, Kragujevac, Srbija (2003).
- [134] E. Schrodinger, *Phys. Rev.* **28** (1926) 1049.
- [135] S. M. Bachrach, *Computational Organic Chemistry*, John Wiley & Sons Inc., Hoboken, New Jersey, USA (2001).
- [136] P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev.* **136** (1964) 864.
- [137] L. Hedin, B.I. Lundqvist, *J. Phys. C.* **4** (1971) 2064.
- [138] K. Burke, J. P. Perdew, M. Ernzerhof, *Int. J. Quantum. Chem.* **61** (1997) 287.
- [139] Y. Zhao, D.G. Truhlar, *J. Phys. Chem. A* **108** (2004) 6908.
- [140] M. Zgarbova, M. Otyepka, J. Sponer, P. Hobza, P. Jurecka, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **12** (2010) 10476.
- [141] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **98** (1993) 5648.
- [142] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev.* **B37** (1988) 785.
- [143] S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, S. Krieg, *J. Chem. Phys.* **132** (2010) 154104
- [144] S. Grimme, S. Ehrlich, L. Goerigk, *J. Comput. Chem.* **32** (2011) 1456.
- [145] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr A*, **A71** (2015) 3.
- [146] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr C*. **C71** (2015) 3.
- [147] L. J. Farrugia, *J Appl Crystallogr.* **32** (1999) 837.
- [148] A. L. Spek, *Acta Crystallogr D*. **D65** (2009) 148.
- [149] K. Brandenburg, *Diamond 2007*, Crystal Impact GbR, Bonn, Germany (2012).
- [150] J. M. Andrews, *J Antimicrob Chemoth.* **56** (2005) 60.
- [151] S. D. Sarker, L. Naher, Y. Kumarasamy, *Methods* **42** (2007) 321.
- [152] E. Banfi, G. Scialino, C. Monti-Bragadin, *J. Antimicrob. Chemoth.* **52** (2003) 796.

- [153] A. Turkoglu, M. E. Duru, N. Mercan, I. Kivrak, K. Gezer, *Food Chem.* **101** (2007) 267.
- [154] C. Papadopoulou, K. Soulti, I. G. Roussis, *Food Technol Biotech.* **43** (2005) 41.
- [155] T. Mosmann, *J. Immunol Methods* **65** (1983) 55.
- [156] J. Bernstein, R. E. Davis, L. Shimoni, N. L. Chang, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **34** (1995) 1555.
- [157] G. Gilli, F. Bellucci, V. Ferretti, V. Bertolasi, *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 1023.
- [158] C. R. Groom, I. J. Bruno, M. P. Lightfoot, S. C. Ward, *Acta Crystallogr B.* **B72** (2016) 171.
- [159] E. H. Avdović, D. L.J. Stojković, V. V. Jevtić, M. Kosić, B. Ristić, L. Harhaji-Trajković, M. Vukić, N. Vuković, Z. S. Marković, I. Potočňák, S. R. Trifunović, *Inorg. Chim. Acta* **466** (2017) 188.
- [160] S. Zukić, E. Veljović, S. Špirtović-Halilović, S. Muratović, A. Osmanović, S. Trifunović, I. Novaković, D. Završnik, *Croat Chem Acta.* **91** (2018) 1.
- [161] F. Chimenti, B. Bizzarri, A. Bolasco, D. Secci, P. Chimenti, S. Carradori, A. Granese, D. Rivanera, D. Lilli, M. M. Scaltrito, M. I. Brenciaglia, *Eur. J. Med. Chem.* **41** (2006) 208.
- [162] K. M. Khan, Z. S. Saify, M. Z. Khan, Zia-Ullah, M. I. Choudhary, Atta-ur-Rahman, S. Pfrveen, Z. H. Chohan, C. T. Supuran, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **19** (2004) 373.
- [163] V. P. Petrović, M. N. Živanović, D. Simijonović, J. Đorović, Z. D. Petrović, S. D. Marković, *RSC Adv.* **5** (2015) 86274.

6. ПРИЛОГ

Табела III: Експериментални и теоријски положаји трака у IR спектру L1, асигнација и интензитети нормалних модова (скајлинг фактор 0,9670).

Мод	Асигнација за L1	Експеримен. вредности	B3LYP-D3BJ/6-311+g(d,p)		
		IR (cm ⁻¹)	L1 (cm ⁻¹)/нескалиран	L1 (cm ⁻¹)/скалиран	PED (%) за L1
80	NH истежућа	3431	3105	3003	$\nu_{\text{NH}}(93)$
77	CH истежућа (=CH ₂)	2917	3062	2961	$\nu_{\text{CH}}(90)$
76	CH истежућа (=CH ₂)	2849	3013	2914	$\nu_{\text{CH}}(90)$
75	SH истежућа	2527	2662	2574	$\nu_{\text{SH}}(85)$
74	C=O истежућа (п)	1697	1770	1712	$\nu_{\text{CH}}(95)$
71	C=C истежућа (б)	1571	1640	1586	$\nu_{\text{CC}}(74)$
69	HCH савијајућа (=CH ₂)	1483	1519	1469	$\delta_{\text{HCH}}(40) + \nu_{\text{CC}}(45)$
68	HNC савијајућа (б) C=O истежућа (п)	1468	1509	1459	$\nu_{\text{CO}}(35) + \delta_{\text{HCC}}(20)$
62	HCH савијајућа (=CH ₂)	1372	1417	1370	$\delta_{\text{HCH}}(70)$
61	HCH савијајућа (-CH ₃)	1340	1400	1354	$\delta_{\text{HCH}}(75)$
58	HCH савијајућа (-CH ₃)	1305	1340	1295	$\delta_{\text{HCH}}(45) + \delta_{\text{HNC}}(20)$
55	CC истежућа (б, п)	1232	1274	1232	$\nu_{\text{CC}}(65)$
53	HCC савијајућа (=CH ₂)	1206	1239	1198	$\delta_{\text{HCC}}(30) + \delta_{\text{HNC}}(10)$
51	HOC савијајућа	1157	1182	1143	$\delta_{\text{HOC}}(45) + \delta_{\text{HCC}}(34)$
50	CC истежућа (б, п)	1138	1163	1124	$\nu_{\text{CC}}(24) + \delta_{\text{HCC}}(15) + \delta_{\text{HNC}}(24)$
49	HNC савијајућа	1101	1130	1093	$\delta_{\text{HCO}}(17) + \delta_{\text{HNC}}(22)$
48	HCO савијајућа	1075	1117	1080	$\delta_{\text{HCO}}(36) + \delta_{\text{HCC}}(30)$
47	HNC савијајућа	1030	1076	1040	$\delta_{\text{HNC}}(20) + \nu_{\text{CO}}(18) + \nu_{\text{CC}}(12)$
42	NC истежућа	961	1002	969	$\nu_{\text{NC}}((11) + \tau_{\text{HCCH}}(27)$
39	HCC савијајућа (-CH ₃)	900	947	915	$\delta_{\text{HCC}}(50)$
37	NC истежућа	864	903	873	$\nu_{\text{NC}}(40)$
34	HCCC торзиона (б)	793	799	773	$\tau_{\text{HCCC}}(94)$
33	CO истежућа	763	772	746	$\nu_{\text{CO}}(28) + \gamma_{\text{CCCO}}(14)$
30	CCC савијајућа (б)	690	710	687	$\delta_{\text{CCC}}(35)$
28	CC истежућа	670	694	671	$\nu_{\text{CC}}(55)$

25	HCCH торзиона	575	582	563	$\tau_{HCCH}(63)$
23	OCOC о.р. торзиона	529	534	516	$\gamma_{OCOC}(87)$
R				0,999	
AAE				4,27	
ARE				0,44	

б–бензенов прстен.

п–пионов прстен.

ν – истежући модови; δ – савијајући модови; τ – торзиони модови; о.р – изван прстена модови.

Табела П2: Експериментални и теоријски положаји трака у IR спектру **L2**, асигнација и интензитети нормалних модова

(скајлинг фактор 0,9670)

Мод	Асигнација за L2	Експеримент.	B3LYP-D3BJ/6-311+g(d,p)		
		вредности	L2 (cm ⁻¹)/нескалиран	L2 (cm ⁻¹)/скалиран	PED (%) за L2
		IR (cm ⁻¹)			
96	ОН истежућа	3855	3844	3717	$\nu_{\text{OH}}(99)$
90	NH истежућа	3344	3157	3053	$\nu_{\text{NH}}(97)$
88	CH истежућа (-CH ₃)	3047	3113	3010	$\nu_{\text{CH}}(98)$
85	CH истежућа (-CH ₃)	2931	3070	2969	$\nu_{\text{CH}}(99)$
84	CH истежућа (=CH ₂)	2873	3034	2934	$\nu_{\text{CH}}(98)$
81	C=O истежућа (π)	1671	1767	1709	$\nu_{\text{CO}}(90)$
80	HNC савијајућа	1612	1655	1600	$\nu_{\text{CC}}(22) + \delta_{\text{HNC}}(43)$
77	C=O истежућа (π)	1571	1614	1561	$\nu_{\text{CC}}(50) + \nu_{\text{NC}}(15)$
76	HCH савијајућа (=CH ₂)	1489	1516	1466	$\delta_{\text{HCH}}(91)$
75	HCH савијајућа (-CH ₃)	1470	1509	1459	$\delta_{\text{HCH}}(72)$
68	НОС савијајућа	1378	1429	1382	$\delta_{\text{HCC}}(19) + \delta_{\text{HOC}}(40)$
66	HCH савијајућа (=CH ₂)	1365	1414	1367	$\delta_{\text{HCH}}(55)$
64	СС истежућа (σ , π)	1341	1374	1329	$\nu_{\text{CC}}(20) + \delta_{\text{HCC}}(36)$
62	HCC савијајућа (=CH ₂)	1311	1363	1318	$\delta_{\text{HCC}}(35) + \delta_{\text{HNC}}(10)$
61	HCC савијајућа (=CH ₂)	1288	1337	1293	$\delta_{\text{HCC}}(56)$
59	СС истежућа (σ , π)	1235	1276	1234	$\nu_{\text{CC}}(24) + \delta_{\text{HCC}}(15)$
57	HCO савијајућа	1209	1252	1211	$\delta_{\text{HCO}}(36) + \delta_{\text{HCC}}(30)$
55	НОС савијајућа	1166	1182	1143	$\delta_{\text{HOC}}(25) + \delta_{\text{HCC}}(20)$
54	HCC савијајућа (σ)	1143	1164	1126	$\delta_{\text{HCC}}(61)$
53	HCC савијајућа (σ)	1105	1141	1103	$\delta_{\text{HCC}}(23)$
49	НОС савијајућа	1033	1053	1019	$\delta_{\text{HOC}}(65)$
47	HCC савијајућа (-CH ₃)	1009	1039	1004	$\delta_{\text{HCC}}(58)$
45	HCC савијајућа (-CH ₃)	977	1001	968	$\delta_{\text{HCC}}(35)$
44	HCCC торзиона (σ)	957	980	947	$\tau_{\text{HCCC}}(94)$
41	СО истежућа (π)	903	942	911	$\nu_{\text{CO}}(40) + \gamma_{\text{HCH}}(20)$
39	ССС савијајућа (σ)	867	913	883	$\delta_{\text{CCC}}(35) + \delta_{\text{OCO}}(20)$

38	HCCC торзиона (б)	847	881	852	$\tau_{HCCC}(93)$
36	CC истежућа	795	833	805	$\nu_{CC}(36) + \delta_{HOC}(30)$
35	HCCC торзиона (б)	769	797	771	$\tau_{HCCC}(71)$
34	HCCN торзиона	749	767	742	$\tau_{HCCN}(63)$
32	OCOC о.р. торзиона	694	719	695	$\gamma_{OCOC}(87)$
31	HCC савијајућа (-CH ₃)	671	701	677	$\delta_{HCC}(40)$
28	CCC савијајућа (б, п)	608	620	600	$\delta_{CCC}(45)$
27	HNCC торзиона	577	584	564	$\gamma_{HNCC}(74)$
26	CNC савијајућа	547	572	553	$\delta_{CNC}(50)$
25	CCCC торзиона (б)	529	533	516	$\tau_{CCCC}(40)$
23	HCC савијајућа (=CH ₂)	457	459	444	$\delta_{HCC}(40)$
R				0,999	
AAE				5,41	
ARE				0,57	

б–бензенов прстен.

п–пиринов прстен.

ν –истежући модови; δ – савијајући модови; τ – торзиони модови; о.р – изван прстена модови.

Табела ПЗ: Експериментални и теоријски положаји трака у IR спектру **L3**, асигнација и интензитети нормалних модова (скајлинг фактор 0,9471).

Мод	Асигнација за L3	Експеримет. вредности	B3LYP-D3BJ/6-311+g(d,p)		
		IR (cm ⁻¹)	L3 (cm ⁻¹)/нескалиран	L3 (cm ⁻¹)/скалиран	PED (%) за L3
96	ОН истежућа	3708	3831	3629	$\nu_{\text{OH}}(100)$
90	NH истежућа	3485	3132	2966	$\nu_{\text{NH}}(97)$
89	CH истежућа (-CH ₂)	3067	3122	2957	$\nu_{\text{CH}}(100)$
88	CH истежућа (=CH ₂)	2935	3084	2921	$\nu_{\text{CH}}(98)$
85	CH истежућа (=CH ₂)	2887	3052	2890	$\nu_{\text{CH}}(99)$
81	C=O истежућа (p)	1679	1769	1676	$\nu_{\text{CO}}(85)$
80	HNC савијајућа	1616	1656	1568	$\nu_{\text{CO}}(31) + \delta_{\text{HNC}}(43)$
79	C=C истежућа (b)	1597	1652	1565	$\nu_{\text{CC}}(53) + \delta_{\text{HNC}}(15)$
77	C=O истежућа (p)	1575	1612	1527	$\nu_{\text{CO}}(35) + \nu_{\text{CC}}(15) + \nu_{\text{NC}}(15)$
76	HCH савијајућа (=CH ₂)	1486	1519	1438	$\delta_{\text{HCH}}(91)$
75	HCH савијајућа (-CH ₃)	1468	1515	1435	$\delta_{\text{HCH}}(41) + \delta_{\text{HNC}}(31)$
69	HCH савијајућа (-CH ₃)	1381	1457	1380	$\delta_{\text{HCH}}(50) + \nu_{\text{NC}}(15)$
68	НОС савијајућа	1353	1424	1348	$\delta_{\text{НОС}}(45) + \delta_{\text{HCC}}(26)$
66	HCH савијајућа (=CH ₂)	1323	1406	1332	$\delta_{\text{HCH}}(67)$
64	CC истежућа (b, p)	1307	1375	1302	$\nu_{\text{CC}}(30) + \delta_{\text{HCC}}(36)$
60	НОС савијајућа	1231	1321	1251	$\delta_{\text{НОС}}(45) + \delta_{\text{HCC}}(34)$
59	CC истежућа (b, p)	1209	1275	1207	$\nu_{\text{CC}}(24) + \delta_{\text{HCC}}(15) + \delta_{\text{HNC}}(24)$
57	HCO савијајућа	1184	1256	1190	$\delta_{\text{HCO}}(36) + \delta_{\text{HCC}}(30)$
56	HNC савијајућа	1164	1236	1171	$\delta_{\text{HNC}}(20) + \nu_{\text{CO}}(18) + \nu_{\text{CC}}(12)$
55	НОС савијајућа	1140	1194	1131	$\delta_{\text{НОС}}(25) + \delta_{\text{HCC}}(20) + \delta_{\text{HCN}}(19)$
53	HCC савијајућа (b)	1109	1163	1101	$\delta_{\text{HCC}}(23)$
52	HCC савијајућа (b)	1092	1129	1069	$\delta_{\text{HCC}}(44) + \nu_{\text{CC}}(12)$
51	NC истежућа	1062	1114	1055	$\nu_{\text{NC}}((11) + \tau_{\text{HCCH}}(27)$
50	CO истежућа	1030	1090	1032	$\nu_{\text{CO}}(30) + \nu_{\text{NC}}(22)$
47	HCC савијајућа (-CH ₃)	1005	1051	996	$\delta_{\text{HCC}}(55) + \tau_{\text{HNCC}}(13)$
45	HCC савијајућа (-CH ₃)	965	1017	963	$\delta_{\text{HCC}}(40) + \nu_{\text{CO}}(35)$

42	CO истежућа	919	972	920	$\nu_{CO}(28) + \gamma_{CCCO}(14)$
41	CO истежућа (p)	900	930	881	$\nu_{CO}(25) + \gamma_{HNCH}(15) + \gamma_{HNCH}(10)$
36	CC истежућа	800	878	832	$\nu_{CC}(36) + \delta_{HOC}(30)$
35	HCCC торзиона (b)	772	798	756	$\tau_{HCCC}(71)$
34	HCCН торзиона	751	791	749	$\tau_{HCCН}(63)$
32	OCOC о.р. торзиона	693	745	706	$\gamma_{OCOC}(87)$
30	CCCC торзиона (b, p)	671	701	664	$\tau_{CCCC}(90)$
28	CCC савијајућа (b, p)	616	679	643	$\delta_{CCC}(40) + \delta_{COC}(35)$
27	HNCC торзиона	573	582	551	$\gamma_{HNCC}(74)$
26	CNC савијајућа	530	581	551	$\delta_{CNC}(30) + \delta_{CCC}(27)$
24	CCCC торзиона (b)	511	532	504	$\tau_{CCCC}(58)$
23	HCC савијајућа (=CH ₂)	475	524	496	$\delta_{HCC}(30) + \delta_{CCC}(30)$
22	HCC савијајућа (b, p)	455	459	435	$\delta_{CCO}(67)$
R				0,999	
AAE				8,92	
ARE				0,97	

б–бензенов прстен.

п–пиринов прстен.

ν– истежући модови; δ– савијајући модови; τ – торзиони модови; о.р – изван прстена модови.

Табела П4: Експериментални и теоријски положаји трака у IR спектру **L4**, асигнација и интензитети нормалних модова

(скајлинг фактор 0,9670)

Мод	Асигнација за L4	Експеримент. вредности	B3LYP-D3BJ/6-311+g(d,p)		
		IR (cm ⁻¹)	L4 (cm ⁻¹)/несклиран	L4 (cm ⁻¹)/скалиран	PED (%) за L4
87	CH истежућа (-CH ₃ (a))	3051	3159	3055	$\nu_{CH}(92)$
84	NH истежућа (a)	2923	3046	2945	$\nu_{NH}(83) + \delta_{NHO}(10)$
83	C=O истежућа (п)	1719	1771	1713	$\nu_{C=O}(82)$
82	CNH савијајућа (a) C=O истежућа (п)	1609	1660	1605	$\delta_{CNH}(40) + \nu_{C=O}(16)$
80	CC истежућа (б-А, б-Б)	1591	1645	1591	$\nu_{CC}(37)$
76	CC истежућа (b-Б)	1482	1531	1481	$\delta_{C=C}(36)$
73	HCC савијајућа (б-А)	1450	1496	1447	$\delta_{HCC}(39)$
71	HCH савијајућа (-CH ₃ (a))	1427	1473	1424	$\delta_{HCH}(59) + \tau_{HCC}(9)$
69	HCH савијајућа (-CH ₃ (a))	1368	1412	1366	$\delta_{HCH}(49) + \delta_{HCC}(34)$
68	CCNH торзиона CCC савијајућа	1339	1373	1328	$\nu_{CC}(21) + \nu_{CO}(17)$
66	HCC савијајућа (б-Б)	1314	1356	1311	$\delta_{HCC}(50)$
63	HCC савијајућа (б-А) CNH савијајућа	1240	1273	1231	$\delta_{HCC}(29) + \nu_{C=C}(17)$
61	CN истежућа (a) CNH савијајућа CCC савијајућа (б-Б)	1192	1255	1214	$\nu_{CN}(13) + \nu_{CC}(11)$
60	CC истежућа (п) HCC савијајућа (б-А, Б) CCO савијајућа (п)	1178	1216	1176	$\nu_{CC}(25) + \nu_{CC}(10)$
58	HCC савијајућа (б-Б)	1155	1184	1145	$\delta_{HCC}(56)$
57	HCC савијајућа (б-А)	1139	1180	1142	$\delta_{HCC}(41)$
55	HCC савијајућа (б-А)	1107	1129	1091	$\delta_{HCC}(28) + \delta_{CCC}(19)$
53	HCC савијајућа (-CH ₃ (a))	1030	1056	1021	$\delta_{HCC}(53) + \tau_{HCC}(14)$
51	CC истежућа (б-Б)	1013	1050	1015	$\nu_{CC}(30) + \delta_{HCC}(14)$

	НСС савијајућа (б-Б)				
49	НСС савијајућа (-CH ₃ (a)) НСС савијајућа (б-Б)	984	1020	986	$\delta_{\text{HCC}}(18)$
42	НССН торзиона (б-Б)	901	932	901	$\tau_{\text{HCCN}}(32)$
36	ОССС торзиона (б-А, п)	797	801	775	$\tau_{\text{OCCC}}(17, \text{o.p.}) + \tau_{\text{CCCC}}(15)$
34	НССС торзиона (б-А)	743	768	743	$\tau_{\text{HCCC}}(23)$
33	ОСС савијајућа (п) ОССС торзиона (п, а)	709	748	723	$\tau_{\text{OCCC}}(45, \text{o.p.})$
32	НССС торзиона (б-Б) НССН торзиона (б-Б) НСС савијајућа (-CH ₃ (a))	690	716	693	$\tau_{\text{HCCC}}(12)$
31	ССНН торзиона	683	705	681	$\delta_{\text{CCN}}(15) + \delta_{\text{CCC}}(6) (b)$
28	ССС савијајућа (б-А) НССН торзиона (б-А) ССО савијајућа (п)	667	679	657	$\delta_{\text{CCC}}(25)$
27	ССС савијајућа (б -Б)	616	634	614	$\delta_{\text{CCC}}(44)$
26	ССС савијајућа (б -Б)		632	611	$\delta_{\text{CCC}}(29)$
25	НССС торзиона (-CH ₃ (a)) ССНН торзиона	577	584	564	$\tau_{\text{HCCC}}(17, \text{o.p.}) + \tau_{\text{CCCN}}(8)$
24	ССС савијајућа (п) ССО савијајућа (п) НССН торзиона (б-А)	527	546	528	$\delta_{\text{CCC}}(16) + \nu_{\text{CC}}(15)$
23	СССС торзиона (б-Б)	507	534	516	$\tau_{\text{CCCC}}(25) + \tau_{\text{HCCC}}(17)$
R				0,999	
AAE				3,77	
ARE				0,41	

а– алкил остатак.

б-А–бензенев прстен кумаринске основе.

б-Б–бенезенов прстен везан за N атом.

п–пионов прстен.

ν – истежући модови; δ – савијајући модови; τ – торзиони модови; о.р – изван прстена модови.

Табела П5: Експериментални и теоријски положаји трака у IR спектру **L5**, асигнација и интензитети нормалних модова (скајлинг фактор 0,9670).

Мод	Асигнација за L5	Експеримент. вредности	B3LYP-D3BJ/6-311+g(d,p)		
		IR (cm ⁻¹)	L5 (cm ⁻¹)/нескалиран	L5 (cm ⁻¹)/скалиран	PED (%) за L5
105	CH истежућа (б-А) NH истежућа	3107	3207	3101	ν_{CH} (99)
97	CH истежућа (-CH ₃ (a))	3048	3158	3054	ν_{CH} (90)
95	CH истежућа (б-Б))	2854	3115	3013	ν_{CH} (90)
93	CH истежућа (-CH ₃ (a))	2350	3064	2963	ν_{CH} (85)
92	NH истежућа (a)	1982	3050	2949	ν_{CH} (95)
91	CH истежућа (б-Б))	1819	3030	2930	ν_{CH} (50)
90	C=O истежућа (п)	1710	1771	1713	$\nu_{\text{C=O}}$ (90)
89	CNH савијајућа (a)	1610	1662	1607	δ_{CNH} (50)
84	C=O истежућа (п) CC истежућа (б-А)	1558	1606	1553	$\nu_{\text{C=O}}$ (50)
83	HCC савијајућа (б-Б)	1486	1528	1477	δ_{HCH} (40)
76	HCH савијајућа (CH ₃ (a))	1421	1470	1421	ν_{CC} (59)
72	HCC савијајућа (б-А) CNH савијајућа	1341	1373	1328	δ_{HCC} (29) + $\nu_{\text{C=C}}$ (17)
65	CNH савијајућа	1215	1262	1220	δ_{HCC} (30)
64	CC истежућа (п)	1179	1225	1184	ν_{CC} (48)
61	HCC савијајућа (б-А)	1136	1181	1142	δ_{HCC} (32)
59	HCC савијајућа (CH ₃ (a))	1107	1136	1099	δ_{HCC} (40)
57	HCC савијајућа (б-Б)	1032	1070	1035	δ_{HCC} (35)
48	HCCN торзиона (б-А)	951	982	949	τ_{HCC} (30)
46	CNH савијајућа HCCN торзиона (б-А)	915	953	922	δ_{CNH} (18)
45	CCC савијајућа (б-Б) CCO савијајућа (п)	904	917	887	δ_{CCC} (20) + ν_{CO} (30)

44	CNH савијајућа	875	894	864	$\delta_{\text{CNH}}(40)$
43	HCCC торзиона (б-А, б-Б)	866	882	853	$\tau_{\text{HCCC}}(25)$
41	HCC савијајућа (б-Б) CC истежућа (-CH ₃ (a))	832	851	823	$\delta_{\text{HCC}}(20)$
40	HCCN торзиона (б-Б) HCC савијајућа (б-Б)	795	810	784	$\tau_{\text{HCCC}}(25) + \delta_{\text{HCC}}(10) (b)$
39	HCCN торзиона (б-А)	762	801	774	$\tau_{\text{HCCN}}(40)$
38	HCCN торзиона (б-А)	743	770	744	$\tau_{\text{HCCN}}(20)$
36	HCCN торзиона (б-Б) CCCO торзиона (п)	721	748	723	$\tau_{\text{HCCN}}(30) + \tau_{\text{OCCC}}(35)$
34	HCCN торзиона (б-Б) HCH савијајућа (-CH ₃ (a))	689	707	683	$\tau_{\text{HCCN}}(20)$
33	HCCN торзиона (б-А) CCCO торзиона (п)	680	700	677	$\tau_{\text{HCCN}}(40)$
32	OCO савијајућа (п)	669	694	671	$\delta_{\text{CCC}}(25)$
30	CCC савијајућа (б-А, Б)	620	637	616	$\delta_{\text{CCC}}(20)$
29	HCH савијајућа (-CH ₃ (a))	574	584	565	$\delta_{\text{HCH}}(30)$
28	CCC савијајућа (б-Б)	558	569	550	$\delta_{\text{CCC}}(23)$
27	OCO савијајућа (п)	526	548	530	$\delta_{\text{CCC}}(23)$
25	CCC савијајућа (б-Б)	509	529	512	$\delta_{\text{CCC}}(25)$
23	CCO савијајућа (п)	475	461	446	$\delta_{\text{CCO}}(40)$
22	HCCN торзиона (б-Б)	465	458	443	$\tau_{\text{HCCN}}(25)$
21	HCC савијајућа (б-Б)	456	452	437	$\Delta_{\text{HCC}}(30) + \delta_{\text{CCO}}(10)$
R				0,999	
AAE				4,26	
ARE				0,60	

a– алкил остатак.

б-А–бензенов прстен кумаринске основе.

б-Б–бензенов прстен везан за N атом.

п–пиринов прстен.

v– истежући модови; δ – савијајући модови; τ – торзиони модови; o.p – изван прстена модови.

Табела П6: Експериментални и теоријски положаји трака у IR спектру **L6**, асигнација и интензитети нормалних модова (скајлинг фактор 0,9670)

Мод	Асигнација за L6	Експерим. вредности	B3LYP-D3BJ/6-311+g(d,p)		
		IR (cm ⁻¹)	L6 (cm ⁻¹)/несклиран	L6(cm ⁻¹)/скалиран	PED (%) за L6
105	CH истежућа (б-А)	3380	3207	3101	ν_{CH} (100)
99	CH истежућа (б-Б) NH истежућа	3064	3173	3068	ν_{CH} (95)
95	CH истежућа (-CH ₃ (б-Б))	2928	3110	3007	ν_{CH} (96)
92	NH истежућа (а)	1937	3049	2949	ν_{NH} (90)
91	CH истежућа (-CH ₃ (б-Б))	1818	3028	2928	ν_{CH} (90)
90	C=O истежућа (п)	1696	1771	1713	$\nu_{\text{C=O}}$ (80)
84	C=O истежућа (п) CC истежућа (б-А)	1564	1606	1553	$\nu_{\text{C=O}}$ (55)
83	HCC савијајућа (б-Б)	1484	1526	1476	δ_{HCH} (42)
82	HCC савијајућа (б-А)	1466	1514	1464	δ_{HCC} (25)
81	HCH савијајућа (-CH ₃ (б-Б))	1422	1506	1457	δ_{HCH} (40)
76	HCH савијајућа (-CH ₃ (а))	1421	1465	1417	ν_{CC} (60)
72	HCC савијајућа (б-А) CNH савијајућа	1341	1373	1328	δ_{HCC} (45)
68	HCC савијајућа (б-Б)	1291	1326	1282	δ_{HCC} (35) + δ_{CCC} (15)
67	HCC савијајућа (б-Б)	1252	1284	1242	δ_{HCC} (40) + δ_{CCC} (10)
65	HCC савијајућа (б-Б) CNH савијајућа	1215	1262	1220	δ_{HCC} (30)
63	HCC савијајућа (б-Б)	1160	1195	1156	δ_{HCC} (35)
61	HCC савијајућа (б-А)	1137	1180	1141	δ_{HCC} (42)
59	HCC савијајућа (-CH ₃ (а)) HCC савијајућа (б-Б)	1104	1129	1092	δ_{HCC} (55)
53	HCH савијајућа (-CH ₃ (а))	984	1022	988	δ_{HCH} (25)
49	CO истежућа (п)	953	994	961	ν_{CO} (35)

	ССО савијајућа (п)				
48	НССН торзиона (б-А)	937	981	949	$\tau_{\text{HCCC}}(32)$
47	НССН торзиона (б-Б)	921	954	923	$\tau_{\text{HCCC}}(47)$
45	ССС савијајућа (б-Б) СО истежућа (п) ССО савијајућа (п)	898	924	893	$\delta_{\text{CCC}}(27) + \nu_{\text{CO}}(32) + \delta_{\text{CNH}}(30)$
44	CNH савијајућа	879	913	882	$\delta_{\text{CNH}}(30)$
43	НССС торзиона (б-А, б-Б)	862	895	866	$\tau_{\text{HCCC}}(35)$
41	НСС савијајућа (б-Б)	814	875	846	$\delta_{\text{HCC}}(20)$
40	НССН торзиона (б-Б) НСС савијајућа (б-Б)	806	812	785	$\tau_{\text{HCCC}}(55)$
38	НССН торзиона (б-А)	762	776	750	$\tau_{\text{HCCN}}(40)$
35	НССН торзиона (б-Б)	709	723	699	$\tau_{\text{HCCN}}(45)$
34	НСН савијајућа (-CH ₃ (а))	686	701	678	$\tau_{\text{HCCN}}(40)$
30	ССС савијајућа (б-А, б-Б)	626	641	620	$\delta_{\text{CCC}}(52)$
29	НСН савијајућа (-CH ₃ (а))	574	585	566	$\delta_{\text{HCH}}(40)$
28	ССС савијајућа (б-Б)	539	562	543	$\delta_{\text{CCC}}(23)$
27	ССС савијајућа (б-А, п) ОСО савијајућа (п)	525	548	530	$\delta_{\text{CCC}}(25)$
26	НССН торзиона (б-А)	497	535	517	$\tau_{\text{HCCN}}(33)$
24	НСН савијајућа (-CH ₃ (а))	474	507	491	$\delta_{\text{CCC}}(33)$
23	ССО савијајућа (п)	4464	461	446	$\delta_{\text{CCO}}(47)$
22	НССН торзиона (б-Б)	457	456	441	$\tau_{\text{HCCN}}(20)$
R				0,999	
AAE				6,06	
ARE				0,73	

а– алкил остатак.

б-А–бензенов прстен кумаринске основе.

б-Б–бензенов прстен везан за N атом.

п–пионов прстен.

ν –истежући модови; δ – савијајући модови; τ – торзиони модови; о.р – изван прстена модови.

Табела П7. Експериментални и теоријски положаји трака у IR спектру **L7**, асигнација и интензитети нормалних модова (скајлинг фактор 0,9471).

Мод	Асигнација за L7	Експеримент. вредности	B3LYP-D3BJ/6-311+g(d,p)		
		IR (cm ⁻¹)	L7(cm ⁻¹)/нескалиран	L7(cm ⁻¹)/скалиран	PED (%) за L7
91	CH истежућа (б-Б) OH истежућа	3150	3157	2990	$\nu_{CH}(95)$
90	CH истежућа (=CH)	3058	3152	2985	$\nu_{CH}(92)$
87	NH истежућа (а) NHO савијајућа (а) НОН савијајућа (а)	2739	3055	2894	$\nu_{NH}(83) + \delta_{NHO}(10)$
86	CO истежућа (п) CC истежућа (п) ССО савијајућа (а) ОСО савијајућа (п)	1666	1772	1679	$\nu_{C=O}(82)$
85	OC истежућа (б-А) CNH савијајућа (а)	1610	1656	1568	$\delta_{CNH}(40) + \nu_{C=O}(16)$
84	CC истежућа (б-А)	1561	1651	1564	$\nu_{C=C}(51)$
79	CCH савијајућа (б-Б)	1465	1543	1461	$\delta_{C=C}(36)$
73	HCH савијајућа (б-Б) CCH савијајућа (б-Б)	1371	1451	1374	$\delta_{HCH}(22) + \delta_{CCH}(11) + \nu_{CN}(11)$
72	CCH савијајућа (б-А)	1341	1410	1335	$\delta_{HCH}(49) + \delta_{HCC}(34)$
66	CCH савијајућа (б-Б)	1223	1289	1220	$\delta_{HCC}(29) + \nu_{C=C}(17)$
64	CN истежућа (а) CO истежућа (п) СОН савијајућа (б-А)	1200	1269	1202	$\nu_{CN}(13) + \nu_{CC}(11)$
62	CC истежућа (б-А)	1153	1219	1154	$\delta_{HCC}(41)$
61	СОН савијајућа (п) CCH савијајућа (б-Б)	1140	1186	1123	$\delta_{HCC}(56)$
58	CC истежућа (б-А)	1101	1159	1098	$\delta_{HCC}(28) + \delta_{CCC}(19)$
56	CCC савијајућа (б-А)	1035	1118	1059	$\delta_{HCC}(53) + \tau_{HCCN}(14)$

	СОН савијајућа (а)				
53	ССН савијајућа (-CH ₃)	998	1053	997	δ _{НСС} (24)
48	НССС ван прстена (б-Б)	911	978	926	τ _{НССН} (55)
47	НССС ван прстена (б-А)	898	950	900	τ _{НССН} (40) + τ _{НССС} (17)
45	ССС савијајућа (б-Б) СОС савијајућа (б-Б)	874	917	869	τ _{НССН} (32)
40	НССС ван прстена (б-Б) СССС ван прстена (б-Б)	760	805	762	ν _{СС} (19) + ν _{СН} (8)
39	СС истежућа (б-Б) СО истежућа (а) НССС ван прстена (б-Б)	750	801	759	τ _{ОССС} (17, о.р.) + τ _{СССС} (15)
34	СССО ван прстена (б-А) СССС торзиона (б-А)	688	703	666	δ _{ССН} (15) + δ _{ССС} (6) (b)
33	СССО ван прстена (б-А)	673	700	663	τ _{СССС} (26)
31	ССС савијајућа (б-Б)	616	679	643	δ _{ССС} (25)
29	ССН савијајућа (-CH ₃) СССН ван прстена (А) ННОС торзиона (А)	563	592	561	δ _{ССС} (29)
28	ССС савијајућа (б-Б)	540	575	545	τ _{НССС} (17, о.р.)
27	СССО ван прстена (б-Б) СССС торзиона (б-Б)	525	562	532	δ _{ССС} (16) + ν _{СС} (15)
24	ССО савијајућа (-ОН)	470	514	486	δ _{ССО} (14) + δ _{НСС} (12)
23	ССН савијајућа (б-Б) ССО савијајућа (б-Б)	455	482	456	ν _{СС} (10) + δ _{ССО} (22) + δ _{НСН} (9)
	МАЕ			4,50	
	R			0,999	

а– алкил остатак.

б-А–бензенов прстен кумаринске основе.

б-Б–бензенов прстен везан за N атом.

п–пиринов прстен.

ν–истежући модови; δ– савијајући модови; τ – торзиони модови; о.р – изван прстена модови.

Табела П8. Експериментални и теоријски положаји трака у IR спектру **L8**, асигнација и интензитети нормалних модова (скајлинг фактор 0,9471).

Мод	Асигнација L8		Експеримент.	B3LYP-D3BJ/6-311+g(d,p)		
			вредности	L8(cm ⁻¹)/нескалиран	L8(cm ⁻¹)/скалиран	PED (%) за L8
			IR (cm ⁻¹)			
99	ОН	истежућа	3836	3849	3706	$\nu_{\text{OH}}(95)$
98	СН	истежућа (б-Б)	3064	3212	3042	$\nu_{\text{CH}}(99)$
91	СН	истежућа (б-Б)	2992	3162	2995	$\nu_{\text{CH}}(97)$
89	СН	истежућа (-CH ₃)	2934	3126	2960	$\nu_{\text{CH}}(99)$
88	СН	истежућа (-CH ₃)	2724	3064	2902	$\nu_{\text{CH}}(98)$
86	C=O	истежућа (π)	1675	1772	1678	$\nu_{\text{C=O}}(82)$
85	CNH	савијајућа	1607	1668	1579	$\delta_{\text{CNH}}(40) + \nu_{\text{C=O}}(16)$
84	CC C=O	истежућа (б-А) истежућа (π)	1561	1655	1567	$\nu_{\text{C=C}}(51)$
83	CC	истежућа (б-А)	1599	1650	1563	$\nu_{\text{CC}}(37)$
79	CCH	савијајућа (б-А)	1469	1527	1446	$\delta_{\text{HCC}}(38)$
72	HCH CCH	савијајућа савијајућа (б-А)	1344	1414	1339	$\delta_{\text{HCH}}(55)$
66	CO	истежућа (б-Б)	1223	1298	1229	$\nu_{\text{CC}}(45)$
61	COH CCH	савијајућа (б-Б) савијајућа (б-Б)	1147	1187	1124	$\delta_{\text{HCC}}(56)$
58	CCH	савијајућа (б-А)	1105	1156	1095	$\delta_{\text{HCC}}(47)$
56	CC CCH	истежућа (б-Б) савијајућа (б-А)	1038	1110	1051	$\delta_{\text{HCC}}(52)$
53	CCH	савијајућа (-CH ₃)	997	1026	972	$\delta_{\text{HCC}}(24)$
51	CO CC	истежућа (π) истежућа (б-Б)	948	1014	960	$\nu_{\text{CO}}(23) + \nu_{\text{CC}}(11)$
48	HCC	торзиона (б-Б)	902	979	928	$\tau_{\text{HCC}}(67)$
47	CO	истежућа (б-Б)	898	968	916	$\nu_{\text{CO}}(26)$
45	OCO	савијајућа (π)	856	915	867	$\delta_{\text{CC=O}}(26)$
39	CC	истежућа (б-Б)	752	797	755	$\tau_{\text{OCC}}(18, \text{o.p.})$

	CO истежућа HCCC ван прстена (б-Б)				
35	OCCO ван прстена (б-Б) CCCC ван прстена (б-Б) COCO торзиона CCCC торзиона (б-Б)	681	728	689	$\tau_{HCCC}(12)$
25	CCCC ван прстена (р) CCCC торзиона (п) CCCC торзиона (б-Б)	505	534	506	$\tau_{CCCC}(35)$
23	CCN савијајућа (б-Б) CCO савијајућа (б-Б) CCCC торзиона	457	472	447	$\delta_{CCN}(31)$
R				0,999	
AAE				4,20	
ARE				0,37	

а– алкил остатак.

б-А–бензенев прстен кумаринске основе.

б-Б–бензенев прстен везан за N атом.

п–пиринов прстен.

v–истежући модови; δ – савијајући модови; τ – торзиони модови; о.р – изван прстена модови.

Табела П9. Експериментални и теоријски положаји трака у IR спектру **L9**, асигнација и интензитети нормалних модова (скајлинг фактор 0,9471).

Мод	Асигнација за L9		Експеримент. вредности	B3LYP-D3BJ/6-311+g(d,p)		
			IR (cm ⁻¹)	L9(cm ⁻¹)/нескалиран	L9(cm ⁻¹)/скалиран	PED (%) за L9
99	OH	истежућа	3835	3894	3732	$\nu_{OH}(90)$
97	CH	истежућа (б-Б)	3068	3205	3035	$\nu_{CH}(98)$
89	CH	истежућа (-CH ₃)	2934	3124	2959	$\nu_{CH}(99)$
88	CH	истежућа (-CH ₃)	2826	3064	2902	$\nu_{CH}(91)$
87	NH	истежућа	2996	3058	2897	$\nu_{NH}(78) + \delta_{NHO}(13)$
86	C=O	истежућа (π)	1687	1771	1677	$\nu_{C=O}(82)$
85	CNH C=O	савијајућа истежућа (π)	1611	1658	1570	$\delta_{CNH}(25) + \nu_{C=O}(15)$
83	CC	истежућа (б-А)	1564	1651	1564	$\nu_{CC}(51)$
80	C=O CN CC	истежућа (ρ) истежућа истежућа (б-А)	1513	1607	1522	$\nu_{C=O}(32) + \nu_{CC}(14) + \nu_{CN}(13)$
79	CCH	савијајућа (б-Б)	1484	1548	1466	$\delta_{HCC}(32)$
78	CCH	савијајућа (б-А)	1466	1513	1433	$\delta_{HCC}(23)$
72	HCH CCH	савијајућа (-CH ₃) савијајућа (б-А)	1344	1412	1337	$\delta_{HCH}(49) + \delta_{CCH}(34)$
69	COH CCH	савијајућа (б-Б) савијајућа (б-Б)	1286	1363	1291	$\delta_{COH}(20) + \delta_{CCH}(16)$
64	CO CC CN	истежућа (π) истежућа (б-А) истежућа	1198	1268	1201	$\nu_{CO}(22) + \nu_{CC}(13)$
58	CCH	савијајућа (б-А)	1109	1157	1096	$\delta_{HCC}(24)$
56	CCH	савијајућа (б-Б)	1034	1127	1067	$\delta_{HCC}(47)$
54	CC	истежућа (б-Б)	995	1053	997	$\nu_{CC}(45)$
49	HCCN	торзиона (б-А)	931	981	929	$\tau_{HCCN}(49)$
44	HCCN	торзиона (б-Б)	833	894	847	$\tau_{HCCN}(35)$

	ОСН торзиона (б-Б)				
39	СС истежућа (б-Б) СО истежућа НССС ван прстена (б-Б)	765	801	759	$\tau_{\text{OCCC}}(18, \text{o.p.})$
34	СС истежућа СССО ван прстена (б-А) СССС торзиона (б-А)	668	702	665	$\delta_{\text{CCN}}(15)$
29	ССН савијајућа (-CH ₃) СССН ван прстена NHOC торзиона	589	598	566	$\delta_{\text{CCN}}(35)$
27	СССО ван прстена (б-Б) СССС торзиона (б-Б)	525	543	514	$\tau_{\text{CCCO}}(16) + \nu_{\text{CC}}(15)$
24	ССО савијајућа (-OH) ССН савијајућа СССО ван прстена (п) СССС торзиона	479	487	461	$\delta_{\text{CCO}}(39)$
R				0,999	
AAE				3,99	
ARE				0,39	

а– алкил остатак.

б-А–бензенов прстен кумаринске основе.

б-Б–бензенов прстен везан за N атом.

п–пиринов прстен.

ν –истежући модови; δ – савијајући модови; τ – торзиони модови; о.р – изван прстена модови.

БИОГРАФИЈА



Едина Х. Авдовић рођена је 10. 09. 1979. године у Новом Пазару. Основну школу и Гимназију природно-математички смер завршила је у Новом Пазару. Године 1998. уписала је Факултет за трговину и банкарство, смер трговински, Универзитет „Браћа Карић“ у Београду, где је 2003. године дипломирала. На студијски програм Хемија, Департман за хемијско-технолошке науке на Државном универзитету у Новом Пазару уписала се 2009/10. године, где је и дипломирала у септембру 2013. године, са просечном оценом 9,13. Дипломски рад под називом „Синтеза и карактеризација комплексних једињења неких прелазних метала са антибиотицима” одбранила је септембра 2013. године код професора др Тађе Солдатовић са оценом 10. Мастер студије је уписала 2013. године на Природно-математичком факултету Универзитета у Приштини, са седиштем у Косовској Митровици, где је и дипломирала са просечном оценом 9,70. Мастер рад под називом „Синтеза и потпуна асигнација ^1H и ^{13}C спектра етил 2-[(3-нитро-2-оксо-2Н-хромен-4-ил)амино]ацетата“ одбранила је октобра 2014. године код професора др Видослава Декића са оценом 10. Од октобра 2012. године до новемра 2014. године је ангажована као студент демонстратор на Државном универзитету у Новом Пазару. Докторске академске студије уписала је 2014. године на Природно-математичком факултету у Крагујевцу. Бави се истраживачким радом из области органометалне хемије, медицинске хемије и биохемије. Предмет њеног истраживања су синтеза, карактеризација и биолошка активност деривата кумарина и њихових одговарајућих комплекса. У Институту за хемију на Природно-математичком факултету у Крагујевцу марта 2017. године је изабрана у звање истраживача-приправника, а од априла 2018. године је изабрана у звање истраживача-сарадника за научну област Хемија. Од фебруара 2018. године ангажована је на пројекту (ОИ172016) које финансира Министарство просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије.

СПИСАК ОБЈАВЉЕНИХ РАДОВА

1. *Објављени радови кандидата из дисертације у међународним часописима*

- 1.1. **Edina H. Avdović**, Dejan Milenković, Jasmina M. Dimitrić Marković, Jelena Đorović, Nenad Vuković, Milena D. Vukić, Verica V. Jevtić, Srećko R. Trifunović, Ivan Potočňák, Zoran Marković, Synthesis, spectroscopic characterization (FT-IR, FT-Raman, and NMR), quantum chemical studies and molecular docking of 3-(1-(phenylamino)ethylidene)-chroman-2,4-dione, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 195 (2018) 31–40, IF₂₀₁₇=2.88, ISSN:1386-1425, DOI: 10.1016/j.saa.2018.01.023, **M21**.
- 1.2. **Edina H. Avdović**, Danijela LJ. Stojković, Verica V. Jevtić, Milica Kosić, Biljana Ristić, Ljubica Harhaji-Trajković, Milena Vukić, Nenad Vuković, Zoran S. Marković, Ivan Potočňák, Srećko R. Trifunović; Synthesis, Characterization and Cytotoxicity of a new Palladium(II) Complex with a Coumarin-Derived ligand 3-(1-(3-hydroxypropylamino) ethylidene) chroman-2,4-dione. Crystal structure of the 3-(1-(3-hydroxypropylamino) ethylidene) chroman-2,4-dione; *Inorganica Chimica Acta*, 466, (2017) 188–196, IF₂₀₁₇=2.264, ISSN: 0020-169, DOI: 10.1016/j.ica.2017.06.015 **M22**.
- 1.3. **Edina H. Avdović**, Dejan Milenković, Jasmina M. Dimitrić-Marković, Nenad Vuković, Srećko R. Trifunović and Zoran S. Marković; Structural, spectral and NBO analysis of 3-(1-(3-hydroxypropylamino) ethylidene) chroman-2,4-dione; *Journal of Molecular Structure*, 1147 (2017) 69-75, IF₂₀₁₇=2.011, ISSN: 0022-2860, **M22**.
- 1.4. **Edina H. Avdović**, Dušan S. Dimić, Jamina Dimitrić Marković, Nenad Vuković, Milanka Đ. Radulović, Marko N. Živanović, Nenad D. Filipović, Jelena R. Đorović, Srećko R. Trifunović, Zoran S. Marković, Spectroscopic and theoretical investigation of the potential anti-tumor and anti-microbial agent, 3-(1-((2-hydroxyphenyl)amino) ethylidene) chroman-2,4-dione, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 206 (2019) 421–429, IF₂₀₁₇=2.88, ISSN:1386-1425, DOI: 10.1016/j.saa.2018.01.023, **M21**.
- 1.5. **Edina H. Avdović**, Danijela Lj. Stojković, Verica V. Jevtić, Dejan Milenković, Zoran S. Marković, Nenad Vuković, Ivan Potočňák, Ivana D. Radojević, Ljiljana R. Čomić, Srećko R. Trifunović, Preparation and antimicrobial activity of a new palladium(II) complexes with a coumarin-derived ligands. Crystal structures of the 3-(1-(*o*-toluidino)ethylidene)-chroman-2,4-dione and 3-(1-(*m*-toluidino)ethylidene)-chroman-2,4-dione, *Inorganica Chimica Acta*, 484 (2019) 52-59, IF₂₀₁₇=2.264, ISSN: 0020-169, DOI: 10.1016/j.ica.2018.09.014, **M22**.

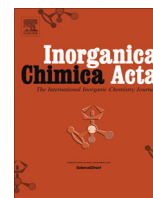
2. *Остали објављени радови кандидата у међународним часописима*

- 2.1. D. Milenković, J. Đorović, S. Jeremić, J. M. Dimitrić Marković, **E. H. Avdović**, Z. Marković; Free radical scavenging potency of dihydroxybenzoic acids; *Journal of Chemistry*, 2017 (2017) 1–9, IF₂₀₁₇= 1,726, ISSN: 0973-4945, DOI: 10.1155/2017/5936239, **M22**.
- 2.2. Dejan Milenković, **Edina H. Avdović**, Dušan Dimić, Nenad Vukovoć, Srećko R. Trifunović and Zoran S. Marković; Reactivity of the Novel Coumarine Derivative towards Cartilage Proteins: Combined NBO, QTAIM and Molecular Docking study. *Monatshefte Fur Chemie - Chemical Monthly* 149 (2018) 159–166. IF₂₀₁₇= 1.285, ISSN: 0026-9247, DOI: 10.1007/s00706-017-2051-4, **M23**.
- 2.3. Dejan Milenković, Jelena Đorović, Vladimir Petrović, **Edina H. Avdović** and Zoran Marković; Hydrogen atom transfer versus proton coupled electron transfer mechanism of gallic acid with different peroxy radicals. *Reac Kinet Mech Cat.* 123 (2018) 215-230, IF₂₀₁₇=1,515, ISSN: 1878-5190, DOI 10.1007/s11144-017-1286-8, **M23**.

3. *Списак саопштења на међународним и националним конференцијама*

- 3.1. D. Milenković, S. Trifunović, **E. Avdović**, N. Vuković, M. Vukić, J. Dimitrić-Marković, Z. Marković, *Experimental and theoretical study of the UV-Vis spectrum of a new coumarine-derived ligand*, 2nd EAI International Conference on Future Access Enablers of Ubiquitous and Intelligent Infrastructures (Fabulous 2016), Belgrade 2016, **M33**.
- 3.2. **Edina H. Avdović**, Srećko Trifunović, Dejan Milenković, Zana Dolićanin, Marijana Stanojević Pirković, Zoran Marković, Computational molecular docking studies of the Novel Coumarine Derivative towards Ubiquinol-Cytochrome C Reductase Binding Protein and Methylenetetrahydrofolate reductase, *4th South-East European Conference on Computational Mechanics* (SEECCM 2017), Kragujevac 2017, p. 25. ISBN: 978-86-921243-0-3, **M34**.
- 3.3. Jelena Đorović, Svetlana Jeremić, **Edina Avdović**, Ana Amić, Jamina M. Dimitrić Marković, Antioxidant activity of the Carboxylate anions of the selected dihydroxybenzoic acids, *4th South-East European Conference on Computational Mechanics* (SEECCM 2017), Kragujevac 2017, p. 24, ISBN: 978-86-921243-0-3, **M34**.
- 3.4. **Edina Avdović**, Dejan Milenković, Jasmina M. Dimitrić Marković, Srećko R. Trifunović, and Zoran Marković, Molecular docking study on the interaction of human

- procalcitonin with 3-(1-(2-mercaptoethylamino) ethylidene)-chroman-2,4-dione, *Belgrade BioInformatics Conference 2018*, Beograd, p.100, ISSN 2334-6590 **M34**.
- 3.5. D. Stojković, V. Jevtić, S. R. Trifunović, N. Vuković, M. Vukić, I. Potočňák, **E. Avdović**, S. Jovičić; Synthesis and crystal structure of 3-(1-(3-hydroxypropylamino) ethylidene)chroman-2,4-dione; *XXIII konferencija Srpskog kristalografskog društva*, Andrievlje, 2016, p.85. ISBN:978-86-912959-3-6, **M64**.
- 3.6. **E. Avdović**; V. Jevtić, N. Vuković, M. Vukić S. R. Trifunović, Z. Marković, I. Potočňák, S. Trifunović; Synthesis and crystal structure of 3-(1-o-toluidinoethylidene)-chromane-2,4-dione; *XXIV konferencija Srpskog kristalografskog društva*, Vršac, 2017, p.31. ISBN:978-86-912959-3-6, **M64**.
- 3.7. D. Stojković, V. Jevtić, S. Trifunović, N. Vuković, M. Vukić, O. Klisurić, **E. Avdović**, S. Jovičić; Synthesis and crystal structure of methyl ester of 3-phenyl-2-thioureido-propanoic acid; *XXIV konferencija Srpskog kristalografskog društva*, Vršac, 2017, p.27. ISBN:978-86-912959-3-6, **M64**.
- 3.8. **Edina Avdović**, Svetlana Jeremić, Ana Amić, Marijana Pirković, Dejan Milenković, Jelena Đorović, Zoran Marković; Antioksidativna i inhibitoriska aktivnost alizarin-2-glikozida; *XXIII Savetovanje o biotehnologiji*, Čačak, 2018, p.409, ISBN 978-86-87611-55-9, **M63**.
- 3.9. **Edina Avdović**, Dejan Milenković, Svetlana Jeremić, Jelena Đorović, Nenad Vuković, Zana Dolićanin, Srećko Trifunović, Zoran Marković; Ligand-protein interakcije 3-(1-(3-hidroksipropilamin)etiliden)hroman-2,4-diona sa humanim C reaktivnim proteinom; *XXIII Savetovanje o biotehnologiji*, Čačak, 2018, p.403, ISBN 978-86-87611-55-9, **M63**.
- 3.10. **E. H. Avdović**, V. V. Jevtić, Marijana P. Kasalović, Danijela Lj. Stojković, Sandra Jovičić, N. Vuković, Z. Marković, I. Potočňák, S. R. Trifunović, Synthesis and crystal structure of 3-(1-m-toluidinoethylidene)-chromane-2,4-dione, *XXV konferencija Srpskog kristalografskog društva*, Bajina Bašta, 2018, p.46, ISBN 978-86-912959-4-3, **M64**.
- 3.11. Ana Amić, Zoran Marković, **Edina Avdović**, Bono Lučić, Dragan Amić, DFT and pm7 study of radical inactivation by selected heterocyclic compounds with coumarin core, 2018, 30th MC² Conference, Dubrovnik, 2018.



Research paper

Synthesis, characterization and cytotoxicity of a new palladium(II) complex with a coumarin-derived ligand 3-(1-(3-hydroxypropylamino)ethylidene)chroman-2,4-dione. Crystal structure of the 3-(1-(3-hydroxypropylamino)ethylidene)-chroman-2,4-dione



Edina H. Avdović^{a,d}, Danijela L.J. Stojković^a, Verica V. Jevtić^a, Milica Kosić^b, Biljana Ristić^b, Ljubica Harhaji-Trajković^c, Milena Vukić^a, Nenad Vuković^a, Zoran S. Marković^d, Ivan Potočňák^e, Srećko R. Trifunović^{a,*}

^aUniversity of Kragujevac, Faculty of Science, Department of Chemistry, Radoja Domanovića 12, 34000 Kragujevac, Serbia

^bUniversity of Belgrade, Institute of Microbiology and Immunology, School of Medicine, Dr. Subotica 1, 11000 Belgrade, Serbia

^cUniversity of Belgrade, Institute for Biological Research, Despota Stefana Blvd. 142, 11000 Belgrade, Serbia

^dState University of Novi Pazar, Department of Chemical-Technological Sciences, Vuka Karadžića bb, 36300 Novi Pazar, Serbia

^eDepartment of Inorganic Chemistry, Institute of Chemistry, P. J. Šafárik University in Košice, Moyzesova 11, SK-04154 Košice, Slovak Republic

ARTICLE INFO

Article history:

Received 1 February 2017

Received in revised form 25 May 2017

Accepted 7 June 2017

Available online 9 June 2017

Keywords:

Coumarine-derived ligand

Palladium(II) complex

Cytotoxicity

Crystal structure

Apoptosis

Oxidative stress

ABSTRACT

The new coumarine derivative, 3-(1-(3-hydroxypropylamino)ethylidene)chroman-2,4-dione, and corresponding palladium(II) complex have been synthesized and characterized by microanalysis, infrared, ¹H and ¹³C NMR spectroscopy. The structure of the ligand, solved using a monocystal X-ray structural analysis, consists of two crystallographic different pseudocentrosymmetrically related molecules of 3-(1-(3-hydroxypropylamino)ethylidene)chroman-2,4-dione, while the structure of the square-planar palladium(II) complex was proposed on the basis of DFT calculations. The palladium(II) complex decreased viability of U251 human glioma and B16 mouse melanoma cells in a dose and time dependent manner, while its ligand exhibited only moderate cytotoxicity.

© 2017 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Coumarine and its derivatives are natural compounds with high and significant biological activities like spasmolytic, antiarrhythmic, cardiogenic and photodynamic properties [1]. Also, coumarine and its derivatives were tested against several tumor cell lines [2–4]. Some metal complexes with coumarine derivatives showed significant anticoagulant [5,6] and antitumor activity [1,7]. Also, some cerium(III), zirconium(IV), copper(II), zinc(II), bismuth(III) and cadmium(II) were significantly cytotoxic *in vitro* [8,9].

A large number of palladium(II) complexes has also been prepared and their biological activities have been investigated because of their structural analogy with platinum(II) complexes. The palladium(II) complexes generally showed lower antitumor

activity than cisplatin, due to their more labile nature in comparison to the corresponding platinum(II) complexes [10]. However, Budzisz et al. have found that palladium(II) complex with 4-hydroxy-3-(1-iminoethyl)-2H-chromen-2-one was 7800 times more active than carboplatin [11].

Herein we describe the synthesis and characterization of the 3-(1-(2-hydroxyethylamino)ethylidene)chroman-2,4-dione and corresponding palladium(II) complex. The crystal structure of 3-(1-(2-hydroxyethylamino)ethylidene)chroman-2,4-dione as well as DFT-calculated structure of 3-(1-(2-hydroxyethylamino)ethylidene)chroman-2,4-dione-palladium(II) complex are also reported. In addition, antitumor activities of both 3-(1-(2-hydroxyethylamino)ethylidene)chroman-2,4-dione and corresponding palladium(II) complex were tested.

* Corresponding author.

E-mail address: srecko@kg.ac.rs (S.R. Trifunović), srecko@kg.ac.rs (S.R. Trifunović).



Synthesis, spectroscopic characterization (FT-IR, FT-Raman, and NMR), quantum chemical studies and molecular docking of 3-(1-(phenylamino)ethylidene)-chroman-2,4-dione

Edina H. Avdović^a, Dejan Milenković^b, Jasmina M. Dimitrić Marković^c, Jelena Đorović^b, Nenad Vuković^a, Milena D. Vukić^a, Verica V. Jevtić^a, Srećko R. Trifunović^a, Ivan Potočnjak^d, Zoran Marković^{b,e,*}

^a University of Kragujevac, Faculty of Science, Department of Chemistry, Radoja Domanovića 12, 34000 Kragujevac, Serbia

^b Bioengineering Research and Development Center, Prvoslava Stojanovića 6, 34000 Kragujevac, Serbia

^c Faculty of Physical Chemistry, University of Belgrade, Studentski trg 12-16, 11000 Belgrade, Serbia

^d Institute of Chemistry, P. J. Šafárik University in Košice, Moyzesova 11, 04154 Košice, Slovak Republic

^e Department of Chemical-Technological Sciences, State University of Novi Pazar, Vuka Karadžića bb, 36300 Novi Pazar, Serbia

ARTICLE INFO

Article history:

Received 21 October 2017

Received in revised form 6 January 2018

Accepted 9 January 2018

Available online 10 January 2018

Keywords:

Coumarin

NBO

Electrostatic potential

FTIR

NMR

Molecular docking

ABSTRACT

The experimental and theoretical investigations of structure of the 3-(1-(phenylamino)ethylidene)-chroman-2,4-dione were performed. X-ray structure analysis and spectroscopic methods (FTIR and FT-Raman, ¹H and ¹³C NMR), along with the density functional theory calculations (B3LYP functional with empirical dispersion corrections D3BJ in combination with the 6-311 + G(d,p) basis set), were used in order to characterize the molecular structure and spectroscopic behavior of the investigated coumarin derivative. Molecular docking analysis was carried out to identify the potency of inhibition of the title molecule against human's Ubiquinol-Cytochrome C Reductase Binding Protein (UQCRB) and Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). The inhibition activity was obtained for ten conformations of ligand inside the proteins.

© 2018 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Coumarin (benzopyran-2-one, or chromen-2-one) is naturally occurring substance with pleasant odor and bitter taste [1]. It was first isolated by A. Vogel from Tonka beans as early as 1820 [2]. A large number of coumarin derivatives are isolated from natural sources while some are synthesized in laboratories [3]. Coumarin and its derivatives are widespread in nature, especially in the world of plants [4,5]. Also, these compounds are found in the products of metabolism of microorganisms [6–8] and animals [9,10].

The coumarin is the simplest naturally occurring phenolic compound consisting of fused α -pyrone and benzene rings along with the carbonyl group on the pyrone ring at position 2 (Fig. 1) [11]. The chemical behavior of coumarin products is influenced by the presence of the lactone structure, the double bond of the α -pyrone and the aromatic ring. For example, under various conditions C3=C4 bond undergoes reduction to give chroman-2-ones [12]. Also, coumarin undergoes addition

reactions, for example addition of Br₂ at C3=C4 bond, while in reaction with a Grignard reagent coumarin behaves as an electrophile.

Because of their different chemical properties coumarin derivatives are important class of compounds and they have broad spectrum of pharmacological functions which include antibacterial [13, 14], antitumor [15], antioxidant [16], anti-inflammatory [17], anti-HIV [18], antifungal [3], antimutagenic [19] and inhibitory effects [20]. These compounds are also interesting for chemists because they are widely used: in fragrances and perfumes [21], as fluorescent probes [22], coumarin dyes [23], optical brighteners [24], molecular photonic devices [25], and as additives in food and cosmetics [26].

In accordance to above mentioned, the synthesis of coumarin derivatives attracts considerable attention and numerous techniques have been developed for their synthesis [22]. In our previously published paper [27], a coumarin derivative of 3-(1-(2-hydroxyethylamino)ethylidene)-chroman-2,4-dione was synthesized and its Pd complex showed good antitumor activity [27]. The 3-(1-(phenylamino)ethylidene)-chroman-2,4-dione (**1**) (Scheme 1) [28], was previously synthesized without spectroscopic and crystallographic details. In this paper the structure of the molecule is elucidated by using different spectroscopic methods (IR, ¹H NMR and ¹³C NMR) in conjunction with the corresponding quantum chemical calculations at B3LYPD3BJ/6-311+G(d,

* Corresponding author at: Department of Chemical-Technological Sciences, State University of Novi Pazar, Vuka Karadžića bb, 36300 Novi Pazar, Serbia.
E-mail address: zmarkovic@np.ac.rs (Z. Marković).



Spectroscopic and theoretical investigation of the potential anti-tumor and anti-microbial agent, 3-(1-((2-hydroxyphenyl)amino)ethylidene) chroman-2,4-dione

Edina H. Avdović^a, Dušan S. Dimić^b, Jamina M. Dimitrić Marković^b, Nenad Vuković^a, Milanka Đ. Radulović^e, Marko N. Živanović^{a,c}, Nenad D. Filipović^{c,d}, Jelena R. Đorović^c, Srećko R. Trifunović^a, Zoran S. Marković^{c,e,*}

^a University of Kragujevac, Faculty of Science, Radoja Domanovića 12, 34000 Kragujevac, Serbia

^b University of Belgrade, Faculty of Physical Chemistry, Studentski trg 12-16, 11000 Belgrade, Serbia

^c BioIRC, Bioengineering R&D Center, Prvoslava Stojanovića 6, 34000 Kragujevac, Serbia

^d University of Kragujevac, Faculty of Engineering, Sestre Janjic 6, 34000 Kragujevac, Serbia

^e Department of Chemical-Technological Sciences, State University of Novi Pazar, Vuka Karadžića bb, 36300 Novi Pazar, Serbia

ARTICLE INFO

Article history:

Received 13 June 2018

Received in revised form 12 August 2018

Accepted 19 August 2018

Available online 21 August 2018

Keywords:

Coumarin

FTIR

NMR

Cell cytotoxicity

Antimicrobial activity

Molecular docking

ABSTRACT

The coumarin–orthoaminophenol derivative was prepared under mild conditions. Based on crystallographic structure, IR and Raman, ¹H and ¹³C NMR spectra the most applicable theoretical method was determined to be B3LYP-D3BJ. The stability and reactivity parameters were calculated, in the framework of NBO, QTAIM and Fukui functions, form the optimized structure. This reactivity was then probed in biological systems. The antimicrobial activity towards four bacteria and three fungi species was examined and activity was proven. *In vitro* cytotoxic effects, against human epithelial colorectal carcinoma HCT-116 and human healthy lung MRC-5 cell lines, of the investigated substance are also tested. Compound showed significant cytotoxic effects on HCT-116 cells, while on MRC-5 cells showed no cytotoxic effects. The effect of hydroxy group in *ortho*-position on the overall reactivity of molecule was examined through molecular docking with Glutathione-S-transferases.

© 2018 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

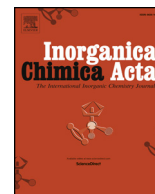
Coumarin (2H-1-benzopyran-2-one) and its derivatives represent a large family of secondary metabolites existent in nature. Literature data shows that more than a thousand of these heterocyclic compounds have been isolated from higher plants, especially from families of *Umbelliferae*, *Oleaceae*, *Clusiaceae* and *Rutaceae* [1–7]. Previous investigations have revealed that higher plants mainly accumulate coumarins in fruits, vegetables, roots, flowers and leaves, while smaller quantities were found in bark and stems, with the fact that these molecules are involved in defense response against herbivores and microorganisms [8]. Also, simple coumarins acts as hormones and signaling molecules [9]. Some previous investigations have showed that fungi are capable to biosynthesized coumarin metabolites [10,11]. Many natural coumarins exert variety of pharmacological properties such as antibacterial,

antifungal, anticoagulant, antioxidant and cytotoxic activities [5,6,12,13]. Also, some of them have been used as industrial additives, as well as constituents of perfumes and cosmetics [14]. The first synthetic coumarin has been used in the pharmaceutical industry as a precursor for preparation of synthetic anticoagulant drugs [15,16]. Some synthetic coumarins have great potential in a treatment of neurodegenerative diseases, since they are strong inhibitors of monoamine oxidase, acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase [17,18]. On the other hand, in recent years, there have been many observed biological activities such as antitumor [19–22], antimicrobial [23,24], anti-inflammatory [25–27], antioxidant [25,26] and anti-HIV [38–30] for synthesized 1,2-benzopyrones. One previous research has showed that treatment of hyperlipidemic rats with coumarin-chalcone derivatives inhibited the biosynthesis of cholesterol, as well as down-regulate phospholipids and triglycerides [31]. From the point of technical application, many synthetic routes have been developed for preparation of optical brighteners [32], molecular photonic devices [33], coumarin dyes and coumarin based light-emitting materials [34–36].

The starting compound for the synthesized derivative was 4-hydroxycoumarin. This substance showed very low cytotoxicity towards HepG2 [37], although moderate activity was observed for gastric carcinoma cell lines [22,38]. It is expected that the introduction of

* Corresponding author at: BioIRC, Bioengineering R&D Center, Prvoslava Stojanovića 6, 34000 Kragujevac, Serbia.

E-mail address: zmarkovic@np.ac.rs (Z.S. Marković).



Research paper

Preparation and antimicrobial activity of a new palladium(II) complexes with a coumarin-derived ligands. Crystal structures of the 3-(1-(*o*-toluidino) ethylidene)-chroman-2,4-dione and 3-(1-(*m*-toluidino) ethylidene)-chroman-2,4-dione



Edina H. Avdović^a, Danijela Lj. Stojković^a, Verica V. Jevtić^a, Dejan Milenković^b, Zoran S. Marković^{b,c}, Nenad Vuković^a, Ivan Potočňák^d, Ivana D. Radojević^e, Ljiljana R. Čomić^e, Srećko R. Trifunović^{a,*}

^a University of Kragujevac, Faculty of Science, Department of Chemistry, Radoja Domanovića 12, 34000 Kragujevac, Serbia

^b Bioengineering Research and Development Center, 34000 Kragujevac, Serbia

^c Department of Chemical-Technological Sciences, State University of Novi Pazar, Vuka Karadžića bb, 36300 Novi Pazar, Serbia

^d Department of Inorganic Chemistry, Institute of Chemistry, P. J. Šafárik University in Košice, Moyzesova 11, SK-04154 Košice, Slovak Republic

^e University of Kragujevac, Faculty of Science, Department of Biology and Ecology, Radoja Domanovića 12, 34000 Kragujevac, Serbia

ARTICLE INFO

Keywords:

Coumarin-derived ligands

Palladium(II) complexes

X-ray

DFT calculations: antimicrobial activity

ABSTRACT

The five coumarin derivatives 3-(1-(2-hydroxypropylamino)ethylidene)-chroman-2,4-dione (L1), 3-(1-(phenylamino)ethylidene)-chroman-2,4-dione (L2), 3-(1-(*o*-toluidino)ethylidene)-chroman-2,4-dione (L3), 3-(1-(*m*-toluidino)ethylidene)-chroman-2,4-dione (L4), 3-(1-(2-mercaptoethylamino)ethylidene)-chroman-2,4-dione (L5) and its corresponding complexes 3-(1-(2-hydroxypropylamino)-ethylidene)-chroman-2,4-dione-palladium(II) (C1), 3-(1-(phenylamino)-ethylidene)-chroman-2,4-dione-palladium(II) (C2), 3-(1-(*o*-toluidino)-ethylidene)-chroman-2,4-dione-palladium(II) (C3), 3-(1-(*m*-toluidino)ethylidene)-chroman-2,4-dione-palladium(II) (C4), 3-(1-(2-mercaptoethylamino)ethylidene)-chroman-2,4-dione-palladium(II) (C5), were synthesized and characterized with microanalysis, infrared, ¹H and ¹³C NMR spectroscopy. The proposed structures of ligands L3 and L4 were confirmed on the basis of the X-ray structural study. The ligands and their complexes were tested for their *in vitro* antimicrobial activity against 17 species of bacteria and fungi. Testing is performed by the microdilution method, with the minimum inhibitory concentration (MIC) and the minimum microbicidal concentration (MMC) being determined.

1. Introduction

Coumarins are large and important group of 1-benzopyran derivatives and are among the best-known oxygen heterocycles which occupy an important place in the field of natural products. The chemical structure of basic coumarin ring (IUPAC name: *2H-1-benzopyran-2-one*) consists of fused benzene and α -pyrone rings with the pyrone carbonyl group at the position 2 [1–3].

Coumarins act as inhibitors of the growth, as well as defense compounds in plants and they are found in almost every family of plants. Many coumarins are isolated from natural sources while some are synthesized in laboratories [2,3]. It was found that these compounds have broad pharmacological functions including anticancer [4,5], antioxidant [6], anti-HIV [7], anti-inflammatory [8], antimicrobial

activity [9–12]. Because of the wide range of their pharmacological functions the coumarin derivatives have found application in medicine. Moreover, these compounds are widely used as additives in food [13], in fragrances and perfumes [14], as well as in optical brighteners [15] and agrochemicals [16,17].

Many natural compounds with coumarin moiety show good antimicrobial activity, while coumarin *2H*-chroman-2-on itself shows low activity. Some 4-hydroxycoumarin derivatives, such as novobiocin and chlorobiocin, are also known as natural antibiotics [18].

The use of these antibiotics has been limited due to toxicity and the emergence resistance of microorganisms on them. Due to the limited use of these antibiotics, new hydroxyl coumarin derivatives have been intensively synthesized. It has been established that synthetic 3-acetyl-4-hydroxycoumarin possess potent antibacterial activity against

* Corresponding author.

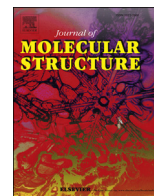
E-mail address: srecko@kg.ac.rs (S.R. Trifunović).

<https://doi.org/10.1016/j.ica.2018.09.014>

Received 24 May 2018; Received in revised form 6 September 2018; Accepted 6 September 2018

Available online 07 September 2018

0020-1693/ © 2018 Elsevier B.V. All rights reserved.



Structural, spectral and NBO analysis of 3-(1-(3-hydroxypropylamino) ethylidene)chroman-2,4-dione



Edina H. Avdović^a, Dejan Milenković^b, Jasmina M. Dimitrić-Marković^c, Nenad Vuković^a, Srećko R. Trifunović^a, Zoran Marković^{b, d, *}

^a University of Kragujevac, Faculty of Science, Department of Chemistry, Radoja Domanovića 12, 34000, Kragujevac, Serbia

^b Bioengineering Research and Development Center, 34000, Kragujevac, Serbia

^c Faculty of Physical Chemistry, University of Belgrade, Studentski trg 12-16, 11000, Belgrade, Serbia

^d Department of Chemical-Technological Sciences, State University of Novi Pazar, Vuka Karadžića bb, 36300, Novi Pazar, Serbia

ARTICLE INFO

Article history:

Received 31 March 2017

Received in revised form

17 May 2017

Accepted 20 June 2017

Available online 21 June 2017

Keywords:

Coumarine

NBO

Electrostatic potential

FTIR

NMR

Molecular docking

ABSTRACT

The structure of the newly synthesized coumarin derivative, 3-(1-(3-hydroxypropylamino)-ethylidene)-chroman-2,4-dione, was investigated experimentally and theoretically. FTIR, ¹H and ¹³C NMR spectroscopic methods along with the density functional theory calculations, with B3LYP functional (and with empirical dispersion corrections D3BJ) in combination with the 6–311+G(d,p) basis set, are performed in order to characterize the molecular structure and spectroscopic behavior of the investigated coumarin derivative. Molecular docking analysis was carried out in order to identify the potency of inhibition of the title molecule against human C-reactive protein. The inhibition activity was obtained for ten conformations of ligand inside protein.

© 2017 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Coumarine and its derivatives are molecules containing the coumarin nucleus (2H-1-benzopyran-2-one). Coumarin was first isolated in 1822 from the Tonka bean [1]. Its structure consists of the fused pyrone and benzene rings with the pyrone carbonyl group at position 2 (Fig. 1) [2,3].

They are important class of heterocycles, which occupy an important place in the field of natural products [4–6]. A lot of coumarins are found in seeds, roots and leaves of many plant species, and some of them have been synthesized in laboratories [5–7]. They play significant role in the biochemistry and physiology of plants. These compounds are involved in the defense mechanisms of the plants against infections, photosynthesis, hormonal plant growth, and control of respiration [8].

Coumarins also have a broad spectrum of the biological activities which include antifungal [6], anticancer [8–10], antibacterial

[11–13], antioxidant [14,15], analgesic [16], anti-inflammatory [17,18], antimutagenic [17], and anticoagulant activities [19,20]. Because of their wide range of biological activities, these compounds have found application in medicine to improve the treatment of various diseases. In addition, coumarin and its derivatives are used as food additives [21], in cosmetic industry [22], coumarin dyes [23–26], and fluorescent probes [27]. However, some of these compounds cannot be used for therapeutic purposes because of their toxic, carcinogenic and mutagenic properties [28].

In accordance with the above to aforementioned, synthesis of new coumarin derivatives is interesting for researchers chemists and numerous techniques have been developed for their synthesis [29]. In our previously published paper 3-(1-(2-hydroxyethylamino)-ethylidene)-chroman-2,4-dione was synthesized. The palladium(II) complexes of the synthesized compounds expose good antitumor activity [30]. For that reason the new coumarin derivative, 3-(1-(3-hydroxypropylamino)-ethylidene)-chroman-2,4-dione (**1**), has been synthesized and its structure elucidated by using different spectroscopic methods (IR, ¹H NMR and ¹³C NMR) in conjunction with the corresponding quantum chemical calculations at B3LYP-D3BJ/6–311+G(d,p) level of theory. The structure of this compound

* Corresponding author. Bioengineering Research and Development Center, 34000, Kragujevac, Serbia.

E-mail address: zmarkovic@np.ac.rs (Z. Marković).

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Едина Авдовић, изјављујем да докторска дисертација под насловом:


„Синтеза, карактеризација и биолошка активност неких деривата кумарина и одговарајућих Pd(II) комплекса”

која је одбрањена на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам једини аутор наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији нисам извршио/ла повреду ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,
- да умножени примерак докторске дисертације у штампаној и електронској форми у чијем се прилогу налази ова Изјава садржи докторску дисертацију истоветну одбрањеној докторској дисертацији.

У Крагујевцу, 18.09.2018. године



потпис аутора

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Едина Авдовић,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

„Синтеза, карактеризација и биолошка активност неких деривата кумарина и одговарајућих Pd(II) комплекса”

која је одбрањена на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу, и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

дозвољавам

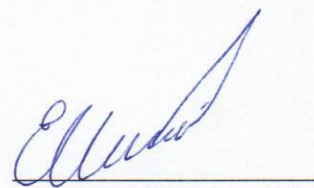
не дозвољавам¹

¹ Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од Creative Commons лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих Creative Commons лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- ⑤) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада²

У Крагујевцу, 18.09.2018. године.



потпис аутора

² Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од Creative Commons лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>