

UNIVERZITET U BEOGRADU

HEMIJSKI FAKULTET

Ivanka Ž. Ivanović

**Sinteza, karakterizacija i citotoksična aktivnost
rutenijum(II)–arenskih kompleksa sa piridinskim
derivatima**

doktorska disertacija

Beograd, 2014

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF CHEMISTRY

Ivanka Ž. Ivanović

**Synthesis, characterization and cytotoxic
activity of ruthenium(II)–arene complexes
with pyridine derivatives**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2014

DOKTORSKA DISERTACIJA HEMIJSKIH NAUKA

Mentori: dr Sanja Grgurić Šipka
Vanredni profesor
Hemijski fakultet
Univerzitet u Beogradu

dr Živoslav Tešić
Redovni profesor
Hemijski fakultet
Univerzitet u Beogradu

Član komisije: dr sci. med. Siniša Radulović
Naučni savetnik
Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Datum odbrane doktorske disertacije: _____

ZAHVALNICA

Ova doktorska disertacija urađena je pri Katedrama za opštu i neorgansku i analitičku hemiju Hemijskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu.

Temu za izradu ove doktorske disertacije predložila je dr Sanja Grgurić–Šipka, vanredni profesor Hemijskog fakulteta, koja je zajedno sa dr Živoslavom Lj. Tešićem, rukovodila ovim radom. Ovom prilikom želela bih da im se oboma zahvalim pre svega, na ukazanom poverenju, na svestranoj pomoći tokom izrade i pisanja ove disertacije i nadam se obostranoj, uspešnoj saradnji tokom svih ovih godina.

Posebno se zahvaljujem dr Siniši Raduloviću, naučnom savetniku Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije na ostvarenoj zajedničkoj saradnji i rezultatima koji su značajni deo ovog rada. Zahvalnost dugujem i Nevenki Gligorijević i Katarini Jovanović, saradnicama dr Siniše Radulovića, koje su bile deo tima čijom su zaslugom dobijeni rezultati biološke aktivnosti.

Profesor dr Vladimir Arion i profesor dr Bernhard Keppler kao i Alexander Roller sa Instituta za Neorgansku Hemiju Univerziteta u Beču su svojim angažovanjem oko snimanja i tumačenja rendgeno–strukturne analize značajno unapredili ovaj rad i ovim putem im se zahvaljujem.

Zahvaljujem se svim kolegama zaposlenim na Katedrama za analitičku i opštu i neorgansku hemiju na pomoći i druženju tokom prethodnih godina. Izdvojila bih kolege iz laboratorija 519 i 525 koji su bili uz mene sve ovo vreme, zahvaljujem im na nesebičnoj podršci i divnim trenucima koje smo zajedno proveli.

Najzad, zahvaljujem se svojoj porodici na podršci, ljubavi i razumevanju.

Sinteza, karakterizacija i citotoksična aktivnost rutenijum(II)–arenskih kompleksa sa piridinskim derivatima

IZVOD

Sposobnost rutenijum(II)–arenskih vrsta da koordinuju različite klase liganada, čini ih pogodnim za fino podešavanje hemijskih i farmaceutskih svojstava. Novosintetisani rutenijum(II)–arenski kompleksi dobijeni su u reakciji polaznog jedinjenja $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]_2$ sa odgovarajućim ligandom u 1 : 2 ili 1 : 2,2 molskom odnosu u metanolu, etanolu ili izopropanolu uz blago zagrevanje. Komercijalno dostupni ligandi korišćeni za pripremu kompleksa mogu se smatrati piridinskim derivatima sa acetil grupama, amino i hlor supstituentima ili sa jednom ili dve karboksilne grupe. Druga grupa liganada uključivala je kaprilni hidrazid (hidrazid sa dugim ugljovodoničnim lancem), hidrazid izonikotinske kiseline (hidrazid sa aromatičnim piridinskim prstenom), tiosemikarbazone i semikarbazone (dobijene u reakciji 3– i 4–acetilpiridina sa tiosemikarbazidom ili kaprilnim hidrazidom). Treća grupa liganada može se smatrati derivatima pikolinske kiseline sa fluor, hlor, brom ili metil supstituentima ili pripojenom fenil grupom dajući izohinolin–3–karboksilnu kiselinu. Sintetisana jedinjenja okarakterisana su elementalnom analizom, masenom spektrometrijom, IC i NMR spektroskopijama. Na osnovu dobijenih spektroskopskih podataka zaključeno je da molekuli imaju takozvanu „three–leg piano–stool“ geometriju koja je uobičajena za ovaj tip jedinjenja, sa bidentatno ili monodentatno koordinovanim ligandima. Strukture rutenijum(II)–arenskih jedinjenja sa 3–acetilpiridinom, 2,4–piridindikarboksilnom kiselinom, 2,6–piridindikarboksilnom kiselinom, pikolinskom kiselinom, kaprilnim hidrazidom, 6–fluorpikolinskom i 6–brompikolinskom kiselinom potvrđene su rendgenskom strukturnom analizom. Ispitivanjem citotoksične aktivnosti otkriven je slab antiproliferativni efekat kompleksa na ispitivane tumorske ćelijske linije, sa izuzetkom dva jedinjenja, prvog sa pikolinskom kiselinom i drugog sa izohinolin–3–karboksilnom kiselinom. Poslednje pomenuto jedinjenje pokazalo je značajno nižu citotoksičnu aktivnost prema normalnim ćelijama (MRC–5) u odnosu na visoku aktivnost primećenu na linijama tumorskih ćelija, kao i značajnu selektivnost među ispitivanim ćelijama tumora. Hidroliza $[\text{RuCl}(\text{2,3–piridindikarboksilato})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$ kompleksa i njegova interakcija sa 9–metiladeninom proučavana je ^1H NMR, ^1H – ^1H

COSY and ^1H - ^1H NOESY spektroskopijom. Interakcija kompleksa $[\text{RuCl}(\text{izohinolin-3-karboksilato})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$ sa DNK izolovanom iz grudne žlezde govečeta praćena je UV spektroskopijom.

Ključne reči: rutenijum(II)-aren, piridinski derivati, hidrazidi, tiosemikarbazoni, semikarbazoni, derivati pikolinske kiseline, rendgenska strukturna analiza, antiproliferativna aktivnost.

Naućna oblast: Hemija

Uža naućna oblast: Opšta i neorganska hemija

UDK: 546.96

Synthesis, characterization and cytotoxic activity of ruthenium(II)–arene complexes with pyridine derivatives

ABSTRACT

Ability of ruthenium(II)–arene species to coordinate to different classes of ligands, makes them suitable for fine–tuning chemical and pharmaceutical properties. Novel synthesized ruthenium(II)–arene complexes were obtained in the reaction of starting compound $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})]_2$ with the corresponding ligand in a 1 : 2 or 1 : 2.2 molar ratio in methanol, ethanol or isopropanol with mild heating. Commercially available ligands used for preparation of complexes could be considered as pyridine derivatives with acetyl groups, amino and chloro substituents, or with one or two carboxylic groups. Second group of ligands included caprylic hydrazide (hydrazide with long hydrocarbon chain), isonicotinic acid hydrazide (hydrazide with aromatic pyridine ring), thiosemicarbazones and semicarbazones (derived from reaction of 3– and 4–acetylpyridine with thiosemicarbazide or caprylic hydrazide). Third group of ligands could be considered as derivatives of picolinic acid with fluoro, chloro, bromo and methyl substituents or fused phenyl group giving isoquinoline–3–carboxylic acid. Synthesized compounds were characterized by elemental analysis, mass spectrometry, IR and NMR spectroscopies. According to the obtained spectroscopic data the molecules adopt the usual „three–leg piano–stool“ geometry which is common for this type of complexes, with ligands coordinated in a bidentate or monodentate manner. The structures of ruthenium(II)–arene compounds with coordinated 3–acetylpyridine, 2,4–pyridinedicarboxylic acid, 2,6–pyridinedicarboxylic acid, picolinic acid, caprylic hydrazide, 6–fluoropicolinic acid and 6–bromopicolinic acid were determined by X–ray crystallography. Examination of the cytotoxic activity revealed low antiproliferative effect of complexes in investigated tumor cell lines, with exception of two compounds, the one with picolinic acid and the other with isoquinoline–3–carboxylic acid. Later compound exhibited significantly lower cytotoxic activity in normal cells (MRC–5) against high activity observed in panel of tumor cells and prominent cell type selectivity among tumor cells. Hydrolysis of $[\text{RuCl}(2,3\text{-pyridinedicarboxylato})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$ complex and its interaction with 9–methyladenin was studied by ^1H NMR, $^1\text{H}\text{-}^1\text{H}$ COSY and $^1\text{H}\text{-}^1\text{H}$ NOESY spectroscopy. Interaction of complex

[RuCl(isoquinoline-3-carboxylato)(η^6 -*p*-cimen)] with calf thymus DNA was studied by means of UV spectroscopy.

Keywords: ruthenium(II)-arene, pyridine derivatives, hydrazides, thiosemicarbazones, semicarbazones, picolinic acid derivatives, X-ray structural analysis, antiproliferative activity

Academic expertise: Chemistry

Narrow academic expertise: General and Inorganic Chemistry

UDK: 546.96

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. OPŠTI DEO	4
2.1. Kompleksi Pt i Ru u kliničkim ispitivanjima	5
2.2. Kompleksi rutenijuma "piano-stool" geometrije	11
2.3. Ligandi, strukture i biološke osobine	15
2.4. Kompleksi drugih metala sa piridinskim ligandima	18
2.5. Kompleksi metala sa tiosemikarbazonkim ligandima	22
2.6. Ispitivanje biološke aktivnosti	24
3. EKSPERIMENTALNI DEO	26
3.1. Sinteze liganada i kompleksa	27
3.1.1. Sinteza polaznog kompleksa $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-p-cimen})]_2$	27
3.1.2. Sinteza kompleksa $[\text{RuCl}_2(\text{L}^1)(\eta^6\text{-p-cimen})]$	28
3.1.3. Sinteza kompleksa $[\text{RuCl}_2(\text{L}^2)(\eta^6\text{-p-cimen})]$	29
3.1.4. Sinteza kompleksa $[\text{RuCl}_2(\text{L}^3)(\eta^6\text{-p-cimen})]$	30
3.1.5. Sinteza kompleksa $[\text{RuCl}_2(\text{HL}^4)(\eta^6\text{-p-cimen})]$	31
3.1.6. Sinteza kompleksa $[\text{RuCl}_2(\text{HL}^5)(\eta^6\text{-p-cimen})]$	32
3.1.7. Sinteza kompleksa $[\text{RuCl}(\text{HL}^6)(\eta^6\text{-p-cimen})]$	33
3.1.8. Sinteza kompleksa $[\text{RuCl}(\text{HL}^7)(\eta^6\text{-p-cimen})]$	34
3.1.9. Sinteza kompleksa $[\text{RuCl}(\text{HL}^8)(\eta^6\text{-p-cimen})]$	35
3.1.10. Sinteza kompleksa $[\text{RuCl}(\text{HL}^9)(\eta^6\text{-p-cimen})]$	36
3.1.11. Sinteza kompleksa $[\text{RuCl}(\text{HL}^{10})(\eta^6\text{-p-cimen})]$	37
3.1.12. Sinteza kompleksa $[\text{RuCl}(\text{L}^{11})(\eta^6\text{-p-cimen})]$	38
3.1.13. Sinteza liganda L^{12} N'-(1-piridin-3-il)etiliden)oktanhidrazida	39
3.1.14. Sinteza kompleksa $[\text{RuCl}_2(\text{L}^{12})(\eta^6\text{-p-cimen})]$	40
3.1.15. Sinteza liganda L^{13} N'-(1-(piridin-4-il)etiliden)oktanhidrazida	41
3.1.16. Sinteza kompleksa $[\text{RuCl}_2(\text{L}^{13})(\eta^6\text{-p-cimen})]$	42
3.1.17. Sinteza liganda L^{14} 2-(1-(piridin-3-il)etiliden)hidrazinkarbotioamida	43
3.1.18. Sinteza kompleksa $[\text{RuCl}_2(\text{L}^{14})(\eta^6\text{-p-cimen})]$	44
3.1.19. Sinteza liganda L^{15} 2-(1-(piridin-4-il)etiliden)hidrazinkarbotioamida ...	45
3.1.20. Sinteza kompleksa $[\text{RuCl}_2(\text{L}^{15})(\eta^6\text{-p-cimen})]$	46
3.1.21. Sinteza kompleksa $[\text{RuCl}_2(\text{L}^{16})(\eta^6\text{-p-cimen})]$	47
3.1.22. Sinteza kompleksa $[\text{RuCl}(\text{L}^{17})(\eta^6\text{-p-cimen})]$	48
3.1.23. Sinteza kompleksa $[\text{RuCl}(\text{L}^{18})(\eta^6\text{-p-cimen})]$	49
3.1.24. Sinteza kompleksa $[\text{RuCl}(\text{L}^{19})(\eta^6\text{-p-cimen})]$	50
3.1.25. Sinteza kompleksa $[\text{RuCl}(\text{L}^{20})(\eta^6\text{-p-cimen})]$	51
3.1.26. Sinteza kompleksa $[\text{RuCl}(\text{L}^{21})(\eta^6\text{-p-cimen})]$	52
3.1.27. Sinteza kompleksa $[\text{RuCl}(\text{L}^{22})(\eta^6\text{-p-cimen})]$	53
3.1.28. Sinteza kompleksa $[\text{RuCl}(\text{L}^{23})(\eta^6\text{-p-cimen})]$	54
3.2. Metode određivanja sastava i strukture kompleksa	55
3.2.1. Elementalna analiza	55
3.2.2. Infracrvena spektroskopija	55
3.2.3. NMR spektroskopija (^1H , ^{13}C , ^1H - ^1H COSY i ^1H - ^1H NOESY)	55
3.2.4. Masena spektrometrija	55
3.2.5. Rendgenska strukturna analiza	55

3.3.	Ispitivanje antiproliferativne aktivnosti	59
3.4.	Proučavanje vezivanja kompleksa za DNK	61
4.	REZULTATI I DISKUSIJA	62
4.1.	Infracrveni spektri.....	63
4.2.	Nuklearno–magnetni rezonancijski spektri	65
4.3.	Masena spektrometrija	72
4.4.	Rendgenska strukturna analiza	73
4.5.	Hidroliza kompleksa [RuCl(HL ⁶)(η^6 - <i>p</i> -cimen)] i njegova reakcija sa 9–metiladeninom	81
4.6.	Rezultati ispitivanja interakcija kompleksa 23 sa DNK	83
4.7.	Rezultati ispitivanja antiproliferativne aktivnosti.....	84
5.	ZAKLJUČAK	88
6.	LITERATURA	92
7.	PRILOG	103

1. UVOD

Ispitivanje metala u biologiji je polje koje se brzo razvija, posebno bioorganometalna hemija, koja proučava biološku ulogu kompleksa kod kojih je metalni jon direktno vezan za ugljenikov atom. Organometalna hemija pruža veliki izbor mogućnosti za razvoj novih lekova sa raznovrsnim mehanizmima delovanja [1–4]. Prednosti su brojne, od raznovrsnih struktura molekula koje se mogu dobiti, preko različitih koordinacionih brojeva i geometrija, do mogućnosti izbora centralnog metalnog jona i liganada, oksidacionih stanja, ukupne reaktivnosti i naelektrisanja. Organometali se intenzivno ispituju kao mogući hemoterapeutski agensi u borbi protiv kancera. Izborom odgovarajućih liganada i koordinacione geometrije moguće je "fino podešavanje" hemijske reaktivnosti i farmakoloških osobina kao što su rastvorljivost u vodi, stabilnost, farmakokinetičko ponašanje [5]. Među kompleksima metala, pokazalo se da su kompleksi rutenijuma najpodesniji za ovakva "fina podešavanja". Opšta karakteristika kompleksa rutenijuma su male brzine izmene liganada, mala opšta toksičnost, fizičko-hemijske osobine slične gvožđu kao i afinitet prema transportnim proteinima iz seruma [6,7].

Prvi koncept primenjen u sintezi organorutenijum kompleksa kao antikancerogenih lekova bio je da se poveže metal–arenski deo sa biološki aktivnim ligandima, npr. metronidazolom, koji ima antibakterijsko dejstvo. Ovako dobijeno jedinjenje $[\text{RuCl}_2(\text{metronidazol})(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)]$ bilo je prvo jedinjenje rutenijuma testirano na antikancerogenu aktivnost [8]. Daljim ispitivanjem potvrđeno je da se povezivanjem metala sa ligandima koji nemaju citotoksičnu aktivnost, kao što su etilendiamin, paulonski derivati, 1,3,5–triaz–7–fosfatriciklo[3.3.1.1]dekan (pta), takođe mogu dobiti jedinjenja sa značajnom aktivnošću [9–12].

Mnogo je pažnje usmereno na tzv. "polu–sendvič" (half–sandwich) Ru(II) aromatične komplekse tipa $[\text{Ru}(\text{X})(\text{YZ})(\eta^6\text{-aren})]$ (gde je YZ bidentatni helatni ili dva monodentatna liganda, a X dobra odlazeća grupa, npr Cl^-) čija *in vitro* i *in vivo* antikancerogena aktivnost može da se poredi sa aktivnošću cisplatinе [10].

Istraživanja sprovedena u okviru ove doktorske disertacije bila su usmerena na dizajn citotoksičnih organorutenijumovih kompleksa sa arenskim p–cimenskim jezgrom. Arenski deo kompleksa pored toga što stabilizuje rutenijum u +2 oksidacionom stanju, predstavlja hidrofobni deo kompleksa koji može da olakša prolazak kroz ćelijsku membranu. Sintetisani su kompleksi sa piridinskim derivatima

koji se monodentatno ili bidentatno koordinuju za rutenijum(II) jon, a mogu se predstaviti opštim formulama $[\text{RuCl}_2\text{L}(\eta^6\text{-p-cimen})]$ odnosno $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-p-cimen})]$. Spektroskopski su okarakterisana 23 novosintetisana jedinjenja, a strukutra 7 jedinjenja potvrđena je difrakcijom X-zracima. Ispitivan je uticaj ovih jedinjenja na preživljavanje različitih tumorskih ćelijskih linija.

Da bi se objasnila aktivnost koju su sintetisani kompleksi pokazali, ispitivana je hidroliza kompleksa u vodenom rastvoru i rastvorima sa različitim koncentracijama hloridnih jona, zatim vezivanje za 9-metiladenin, kao model sistemom nukleinskih baza, a nakon toga i interakcije sa DNK izolovanom iz grudne žlezde govečeta.

2. OPŠTI DEO

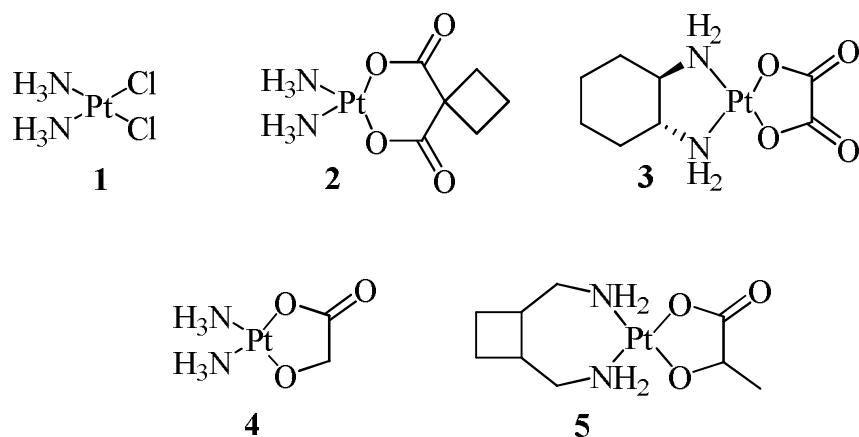
2.1. Kompleksi Pt i Ru u kliničkim ispitivanjima

Primena metala i metalnih kompleksa u kliničkom lečenju postala je jako značajna, a shodno tome povećan je i njihov komercijalni značaj. Neorganska hemija u medicini može se podeliti na dve glavne oblasti. Prvu čine ligandi kao lekovi koji se ciljano vezuju za metalne jone, bilo da su ovi slobodni ili vezani za protein. Drugoj grupi pripadaju sredstva za različita dijagnostička snimanja i lekovi u čijem se sastavu nalaze metalni joni, koji imaju presudnu ulogu u mehanizmu delovanja [13]. Spisak jedinjenja koji se koriste u kliničkom lečenju može se naći u farmakopejama [14], dok se za novim jedinjenjima i dalje traga [14,15]. *Rosenberg* je sa saradnicima objavio rezultate svog istraživanja u časopisu *Nature* još 1969. godine pod naslovom "Jedinjenja platine: nova klasa moćnih antitumorskih lekova". Pokazao je da osnovna istraživanja mogu biti od presudne važnosti i time ostvario veliki uticaj na neogransku i koordinacionu hemiju. Uspeh cisplatine predstavlja odličan primer saradnje neorganske hemije sa drugim naučnim disciplinama: medicinom, farmakologijom, molekularnom biologijom, biohemijom [16].

Cisplatina, **Slika 1. (1)**, je kvadratno–planarni kompleks Pt(II) sa po dva koordinovana molekula amonijaka i hloridna liganda u *cis* položaju, $cis\text{-}[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$. Citotoksičnost cisplatine prema ćelijskim linijama kancera u odnosu na transplatinu je nekoliko redova veličine viša [17], što pokazuje da izomeri sa istim setom donorskih liganada mogu da imaju potpuno drugačiju aktivnost. Sama istorija cisplatine, njeno otkriće i razvoj, izuzetna je i inspirativna. Njena aktivnost je otkrivena slučajno, u eksperimentu u kom je praćen uticaj električnog polja na rast bakterija koristeći platinske elektrode. Zahvaljujući upornosti *Rosenberg*–a i saradnika, slučajno opažanje dovelo je do otkrića vrlo moćnog leka [16]. Upotreba i efikasnost u hemoterapiji kancera od samog uvođenja u kliničku upotrebu kasnih sedamdesetih godina prošlog veka do danas, temeljno su dokumentovane [18,19]. Pod fiziološkim uslovima relativno labilni hloridni ligandi izmenjuju se u roku od nekoliko sati hidrokso/akva ligandima, pa nastaju delimično hidrolizovane vrste koje imaju tendenciju da se vezuju za različite biološke makromolekule [20]. Da bi ovako nastale vrste ispoljile citotoksičnu aktivnost, molekul cisplatine mora nepromenjen da procesom difuzije dospe do ćelijskog jedra, gde se nakon završene hidrolize ostvaruje interakcija sa DNK [21,22]. Vezivanje za dve

susedne baze guanina u lancu DNK može da dovede do ozbiljne iskrivljenosti strukture DNK, koja ne može da se popravi postojećim mehanizmima reparacije i izaziva ćelijsku smrt procesom apoptoze [21,22]. Prevremena hidroliza cisplatine u ekstracelularnom prostoru vodi do formiranja adukta Pt sa proteinima, kao što je serum albumin [23]. Ovakvi neželjeni procesi deaktiviraju do 98% intravenozno primenjene cisplatine, uprkos većoj koncentraciji hloridnih jona u venćelijskom prostoru u odnosu na koncentraciju unutar ćelija [21,22,24]. Deaktivacija unutar ćelije nastaje kada se cisplatina veže za S–donorske molekule kao što je glutation [21,24].

Cisplatina se koristi, obično kao glavna komponenta u kombinaciji sa drugim lekovima, za lečenje raka testisa i u terapiji raka jajnika i bešike. Uprkos ovom uspehu, postoji mali broj tumora koji su osetljivi na dejstvo cisplatine, a neki tumori su urođeno rezistentni [25,26]. Nedostatak je i pojava stečene rezistentnosti posle lečenja. Na osnovu ispitivanja koja su izvršena na ćelijskim linijama, došlo se do zaključka da cisplatina dospeva unutar ćelija putem aktivnog transporta koji uključuje transporter bakra CTR1 [27]. Nažalost, cisplatina se takođe izbacuje iz ćellija aktivnim transportom koji uključuje multirezistentne proteine (MRP2 i verovatno MRP3) kao i transportere bakra (ATP7B i verovatno ATP7A) [28,29]. Smanjeno preuzimanje (*cellular uptake*) bilo da je posledica smanjenog unošenja u ćeliju ili povećanog izbacivanja iz ćelije, ima za posledicu rezistentnost tumora prema cisplatinu [30,31]. Poznato je da efikasan antikancerogeni agens mora da dospe do svih živih ćelija tumora, da se zadrži u dovoljnoj koncentraciji određeni vremenski period kako bi inhibirao svoju unutarćelijsku metu i izazvao smrt ćelije. Neželjeni efekti lečenja cisplatinom su ozbiljni i obuhvataju nefrotoksičnost, neurotoksičnost, ototoksičnost i emetogenezu. "Druga generacija" platinskih lekova razvijena je kako bi se poboljšala toksičnost i/ili proširio spektar dejstva antikancerogene aktivnosti. Platinski kompleksi koji se koriste u kliničkom lečenju prikazani su na **Slici 1**.



Slika 1. Strukture platinskih antikancerogenih lekova koji se koriste u lečenju: (1) cisplatina; (2) karboplatina; (3) oksaliplatina; (4) nedaplatina i (5) lobaplatina

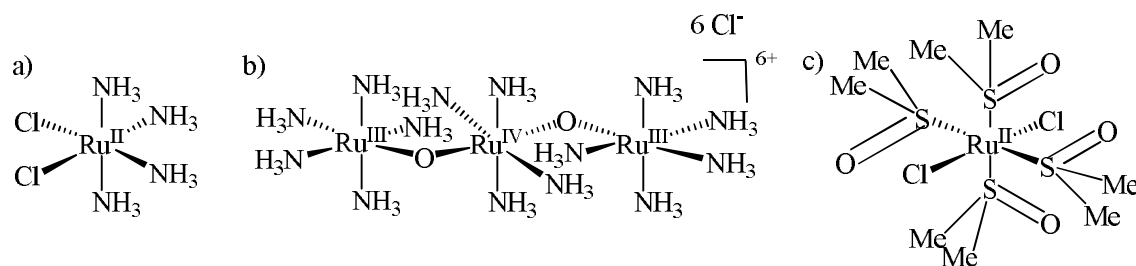
Klinička ispitivanja karboplatine (2) na **Slici 1.** počela su 1998. godine uglavnom zbog potrebe da se smanje neželjeni efekti cisplatine. Iako ima manju toksičnost, karboplatina je uglavnom aktivna prema istim vrstama tumora kao cisplatina [32]. Ulaskom cisplatine u klinička ispitivanja, počeli su napori u cilju dobijanja novih lekova koji bi imali manju toksičnost, isključivali mogućnost razvoja rezistentnosti i imali širi spektar dejstva u odnosu na cisplatinu. Kompleks "druge generacije" koji sadrži 1,2–diaminocikloheksan, oksaliplatina (3) na **Slici 1.** je korišćen najpre u Evropi, a od 2002. godine i u Americi za lečenje kolorektalnih tumora u kombinaciji sa 5–fluorouracilom [33,34]. Nedaplatina (4) na **Slici 1.** odobrena je za korišćenje u Japanu, a lobaplatina (5) u Kini.

Cisplatina i njeni derivati obeležili su prethodne tri decenije lečenja kancera hemoterapijom. Shodno tome, dizajn lekova koji u sebi sadrže metalni jon podrazumevao je sinteze kompleksa analognih *cis*–diamminplatina(II) kompleksu. Direktni analozi platinskih kompleksa, kompleksi nikla i paladijuma suviše su kinetički reaktivni da bi se koristili kao lekovi, dok su aaminski kompleksi iridijuma i osmijuma suviše inertni. Rutenijum i rodijum su metali čiji kompleksi najviše obećavaju. Ova oblast se razvija velikom brzinom i sada obuhvata ogroman broj jedinjenja različitih struktura. Nije iznenađujuće što je veliki broj jedinjenja prelaznih metala kao mogućih lekova u fazi ispitivanja [35–38]. Razlozi zbog kojih se istražuju jedinjenja drugih prelaznih metala osim platine su brojna: drugačija geometrija kompleksa i dodatna koordinaciona mesta, različita oksidaciona stanja, drugačiji afiniteti ka različitim

ligandima i drugačije kinetike supstitucionih reakcija. Organometalna jedinjenja sa osobinama između klasičnih neorganskih i organskih lekova, zauzimaju posebno mesto u medicinskoj hemiji kao obećavajući agensi [39–45]. U ovim jedinjenjima kombinuju se osobine metalnog centra i za njega koordinovanog liganda, tako da se dobijaju kompleksi raznovrsnih geometrija, od linearne do oktaedarske, mnogo mogućih stereoizomera, različitih oksido–redukcionih svojstava, a sve ovo utiče i na sposobnost da se veže za biomolekule u organizmu [46].

Najviše pažnje u pomenutom smislu privlače kompleksi rutenijuma. Sa koordinacione tačke gledišta rutenijum je veoma interesantan metal: ima mogućnost da koordinuje veći broj liganada i nagradi komplekse različitih geometrija. Takođe, različiti ligandi daju komplekse specifičnih reaktivnosti. Kompleksi rutenijuma imaju veći afinitet vezivanja za biološki važne proteine i manju toksičnost prema zdravim tkivima pa su favorizovani u odnosu na cisplatinu [47]. Rutenijum se specifično akumulira u ćelijama koje se brzo razmnožavaju (ćelije tumora), jer zbog sličnih osobina rutenijum zauzima mesta za vezivanje Fe(III) u transferinu [48]. Transferin, inače, transportuje Fe(III) u krvi, ali je samo jedna trećina mesta za vezivanje zauzeta, pa su ta prazna mesta pogodna za vezivanje rutenijuma. Receptori transferina su naročito izraženi u ćelijama kancera, zato se veruje da je upravo transferin odgovoran za dostavljanje rutenijuma ćelijama kancera. Cisplatina je podložna razvijanju rezistentnosti, dok se kod kompleksa rutenijuma očekuje da se rezistentnost ređe razvija.

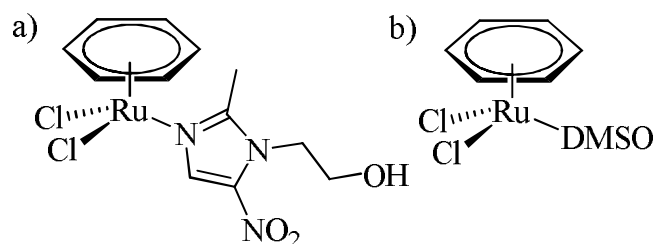
Među prvim kompleksima rutenijuma sintetisanim još osamdesetih godina prošlog veka od strane Klarka i saradnika, bili su kompleksi Ru(II) i Ru(III) sa amonijakom i hloridnim jonima kao ligandima [49–51]. Struktura jednog kompleksa za koji se mislilo da deluje vezivanjem za DNK prikazana je na **Slici 2. (a)** i može se videti da jako podseća na strukturu cisplatine. Još jedan primer rutenijum–aminskog kompleksa je citološka boja, "rutenijum crveno" čija je struktura prikazana na **Slici 2. (b)**, za koju se smatra da deluje vezujući se za Ca(II)–transportne proteine i na taj način inhibira transport Ca(II) u ćelije [49,51,52].



Slika 2. Strukture kompleksa rutenijuma: **a)** tetraammindihloridorutenijum(II) **b)** 'rutenijum crveno' **c)** *trans*-dihloridotetradimetilsulfoksidrutenijum(II)

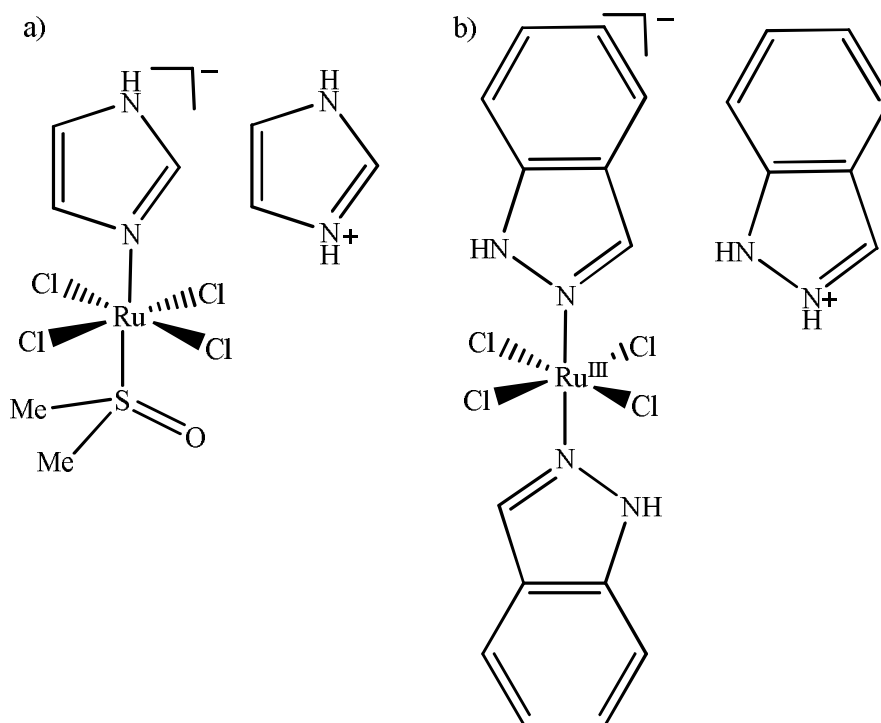
Kako bi poboljšali rastvorljivost kompleksa rutenijuma Alesio, Sava i saradnici su sintetisali komplekse sa dimetilsulfoksidom gde je on vezan preko sumpora [53–55]. Oktaedarski kompleks *trans*- $[\text{RuCl}_2(\text{dms})_4]$ prikazan na **Slici 2. (c)** pokazao je bolju aktivnost u odnosu na *cis* izomer [53,56], što je suprotno diammindihloridoplatinskim kompleksima [17]. Ovi rezultati ukazali su na verovatno drugačiji mehanizam delovanja rutenijumskih kompleksa [56].

Prvo kompleksno jedinjenje prelaznog metala sa arenskim ligandom čija je antiproliferativna aktivnost ispitivana, bilo je $[\text{RuCl}_2(\text{metronidazol})(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)]$ (metronidazol = 1- β -hidroksietil-2-metil-5-nitroimidazol). Struktura ovog jedinjenja prikazana je na **Slici 3. (a)** [57]. Citotoksičnost kompleksa je veća i kompleks je selektivniji u odnosu na sam metronidazol, koji se koristi i kao antibiotik, ali i u lečenju malignih tumora. Dalja ispitivanja biološke aktivnosti ovog organometalnog jedinjenja nisu objavljena [58]. Ispitivanje rutenijum-arenskog kompleksa $[\text{RuCl}_2(\text{dms})](\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)]$ čija je struktura prikazana na **Slici 3. (b)** pokazalo je inhibitorno dejstvo na topoizomerazu II (enzim koji reguliše uvijanje lanaca DNK) i predstavlja važnu metu delovanja antitumorskih lekova [59,60].



Slika 3. Struktura kompleksa **a)** $[\text{RuCl}_2(\text{metronidazol})(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)]$, **b)** $[\text{RuCl}_2(\text{dms})(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)]$

Dva potencijalna rutenijumska leka, koji su uspešno završili prvu fazu kliničkog ispitivanja, a trenutno su u drugoj fazi [44] prikazana su na **Slici 4**.



Slika 4. Anjonski metalni kompleksi rutenijumskih lekova: **a)** NAMI-A i **b)** KP1019

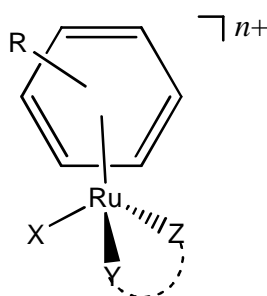
Prvi rutenijumski kompleks koji je započeo klinička ispitivanja bio je NAMI-A [61–63], imidazol *trans*-[tetrahloridodimetilsulfoksidimidazolrutenat(III)]. Ru(III) se nalazi u oktaedarskom okruženju, koordinovan za N atom imidazola i S atom dimetilsulfoksida međusobno u *trans* položaju i četiri hloridna jona. Struktura ovog kompleksa prikazana je na **Slici 4. (a)**. Važno je pomenuti da je ovo jedinjenje trenutno u fazi kliničkih ispitivanja, iako ne deluje na primarne tumore. Njegov značaj je u antimetastatskom delovanju, koje se ne može uočiti prilikom osnovnih ispitivanja aktivnosti nekog jedinjenja na različitim ćelijskim linijama. Primarni tumori leče se operacijama, hemioterapijom i radioterapijom, dok lečenje sekundarnih metastaza predstavlja veliki problem. Veruje se da je mehanizam delovanja NAMI-A antiangiogen i antiinvazivan [64].

Drugi rutenijumski kompleks koji se ispituje je indazol *trans*-[tetrahloridobis(1H-indazol)rutenat(III)] KP1019 prikazan na **Slici 4. (b)** [65]. Pripada seriji kompleksa koja je sintetisana od strane B.K. Kepplera i saradnika u Hajdelbergu, a

kasnije razvijena u Beču. Seriji pripadaju kompleksi koji sadrže četiri ekvatorijalna hloridna jona i dva aksijalna N-donorska heterociklična liganda [66]. Iako su ova dva kompleksa, KP1019 i NAMI-A, strukturno slična, imaju različito delovanje, prvi ima citotoksično dejstvo na ćelije primarnih tumora, a drugi pomenuti antimetastatsko delovanje. Mehanizam delovanja je apoptoza, programirana ćelijska smrt, međutim oblik leka koji ispoljava aktivnost još nije identifikovan. Ipak, pretpostavlja se da pre delovanja dolazi do *in vivo* redukcije do reaktivnije Ru(II) vrste. Zbog toga se sve više pažnje pridaje pseudo-oktaedarskim organometalnim rutenijum(II)-arenskim kompleksima u kojima aromat stabilizuje rutenijum u +2 oksidacionom stanju [67,68].

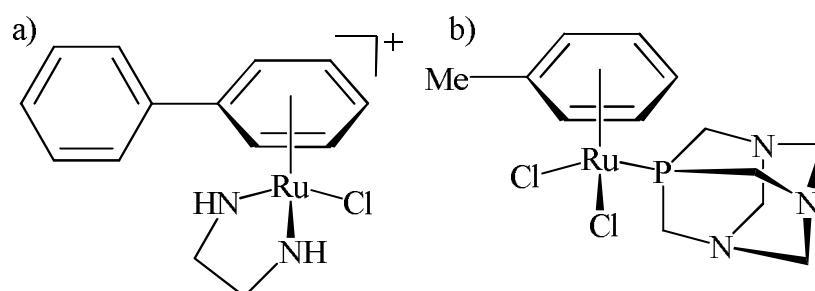
2.2. Kompleksi rutenijuma "piano-stool" geometrije

Rutenijum(II)-arenski kompleksi "piano-stool" geometrije koji se uopšteno mogu prikazati strukturom kao na **Slici 5.** su odlična osnova za razvijanje novih jedinjenja. To se postiže promenom aromatičnog dela i njegovih supstituenata (R), monodentatne odlazeće grupe (X) ili helatnog liganda (YZ), a samim tim i promenom ukupnog naelektrisanja kompleksnog jona ($n+$). Na ovaj način kontrolišu se termodinamička i kinetička svojstva jedinjenja, ali i ukupna strukturna arhitektura novodizajniranih jedinjenja. Moguće je i fino podešavanje hemijske reaktivnosti kompleksa, što za posledicu može imati kontrolisane farmakološke osobine npr. smanjeno preuzimanje (*cellular uptake*), interakcije sa biomolekulima, neželjene toksične efekte, mehanizme detoksifikacije [69].



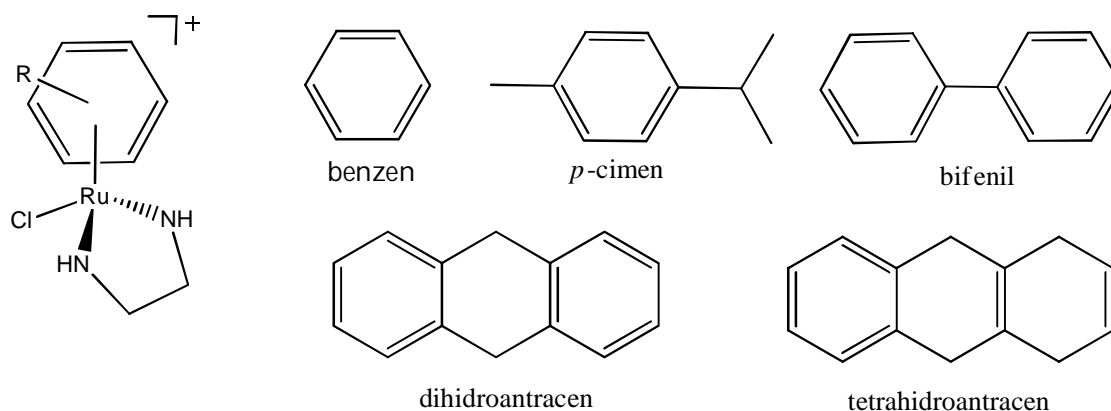
Slika 5. Opšta strukturna formula rutenijum(II)-arenskih "piano-stool" kompleksa

Sadler je sintetisao grupu jedinjenja rutenijuma sa "piano stool" geometrijom, gde aromatični ligand zauzima mesto "sedišta", dok tri "noge" zauzimaju bidentatno koordinovan etilendiamin i hloridni jon. Ova jedinjenja su pokazala visoku citotoksičnost prema ćelijama kancera, uključujući i ćelijske linije koje su rezistentne prema cisplatinu [40,69,70]. Iako je poznato da se kompleks kovalentno vezuje za DNK uz građenje vodoničnih veza [70], sam mehanizam vezivanja nije do kraja razjašnjen [69,71]. Kompleks $[\text{RuCl}(\text{en})(\eta^6\text{-bip})]^+$ prikazan na **Slici 6. (a)** se aktivira *in vivo* zamenom hloridnog jona molekulom vode. Ova hidroliza je suzbijena u krvi gde je visoka koncentracija hloridnih jona (oko 100 mM), dok je u jedru gde je koncentracija 4 mM, kompleks uglavnom hidrolizovan i u obliku $[\text{Ru}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})(\eta^6\text{-aren})]^{2+}$ [72]. Uprkos sličnostima u pretpostavljenom načinu delovanja, postoje i očigledne razlike u odnosu na cisplatinu: najpre drugačiji način vezivanja za DNK – rutenijum–arenski kompleksi grade monofunkcionalne adukte za razliku od bifunkcionalnog vezivanja cisplatine. Takođe, DNK za koju je vezan kompleks $[\text{RuCl}(\text{en})(\eta^6\text{-aren})]^+$ se teže reparira enzimima u odnosu na DNK za koju je vezana cisplatina [73,74].



Slika 6. Strukture rutenijum–arenskih kompleksa "piano stool" geometrije **(a)** Sadler–ove grupe i **(b)** antimetastatskog RAPTA kompleksa Dyson–ove grupe

Pokazano je da je aktivnost rutenijum(II)–arenskih kompleksa $[\text{RuCl}(\text{en})(\eta^6\text{-aren})]^+$ zavisi od prirode vezanog aromatičnog molekula [75]. Povećana hidrofobnost ima za posledicu povećanu citotoksičnost. Ispitivano je dejstvo ovih kompleksa na ćelijskoj liniji A2780 humanog kancera jajnih ćelija. IC_{50} vrednosti posle 24 h izloženosti kompleksima, opadaju od 17 do 0,5 μM , od benzena ka tetrahidroantracenu [75].

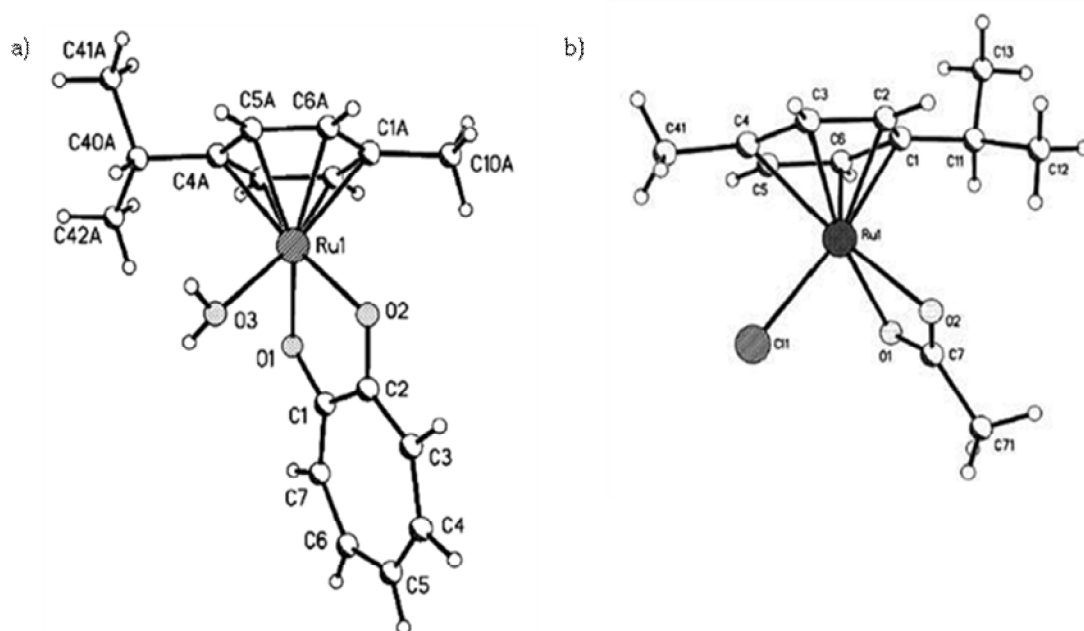


Slika 7. Rutenijum(II) kompleksi $[\text{RuCl}(\text{en})(\eta^6\text{-aren})]^+$ sa različitim aromatičnim ligandima

Aromatični ligand pored toga što stabilizuje rutenijum u +2 oksidacionom stanju, predstavlja hidrofobni deo molekula, koji može pomoći u prolasku kroz ćelijsku membranu i imati ulogu u procesima ćelijskog prepoznavanja. Povećanje aktivnosti sa povećanjem hidrofobnosti je povezivano sa mogućnostima većih aromata da se lakše interkaliraju između baza DNK. Dalje, uočeno je da koordinovan aromatični ligand utiče na stepen hidrolize Ru–Cl veze i kiselost molekula vode koji se veže umesto hloridnog jona. Hidroliza je duplo brža kada je aromat tetrahidroantracen u poređenju sa bipiridinom, a pK_a vrednosti H_2O liganda se smanjuju sa 8,01 na 7,71 [72]. Određivanjem kiselosti koordinovanog molekula vode, može se zaključiti koja je vrsta prisutna na fiziološkoj pH vrednosti $[\text{Ru}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})(\eta^6\text{-aren})]^{2+}$ ili $[\text{Ru}(\text{en})\text{OH}(\eta^6\text{-aren})]^+$. Smatra se da je kompleks koji sadrži hidrokso ligand manje reaktivan od akva analoga [69].

Organorutenijumova jedinjenja razvijena od strane Dyson-a i saradnika **Slika 6. (b)** imaju takođe "piano stool" geometriju u kojoj pored aromatičnog liganda, tri koordinaciona mesta zauzimaju dva hloridna jona i monodentatno vezan 1,3,5-triaza-7-fosfatriciklo[3.3.1]dekan (pta) [76]. Ova jedinjenja pokazuju malu toksičnost prema ćelijskim linijama raka. Slično kao NAMI-A, imaju antimetastatsko dejstvo, koje je nešto manje efikasno, ali je selektivno prema metastazama kancera [41,77,78]. Kao i kod NAMI-A postoje indikacije da im se dejstvo ispoljava u reakciji sa proteinima, a ne sa DNK.

N,O- i *O,O*- helati: glicinato, L-alaninato, L-prolinato, 8-oksihinolinato, (tropolonato) **Slika 8. (a)** ili acetilacetonato **Slika 6. (b)**, sa rutenijum(II)-arenima daju jedinjenja umerene citotoksičnosti [79].



Slika 8. Kristalne strukture kompleksa sa *O,O*- ligandima: **a)** tropolonato
b) acetilacetonato [80]

Anjonski *O,O*- helatni ligandi u poređenju sa neutralnim etilendiaminskim ligandom, povećavaju brzinu i stepen hidrolize, toliko da se ne mogu pratiti NMR spektroskopijom [80]. Povećana elektronska gustina na rutenijumovom jonu od acetato i tropolonato liganada značajno povećava pKa vrednost koordinovanog molekula vode na 9,41 odnosno 9,12 što je značajno više u poređenju sa pKa = 8,25 od odgovarajućeg kompleksa sa etilendiaminom. Helatni ligand samim tim utiče na brzinu i selektivnost vezivanja za baze DNK [80].

Izbor, kako helatnog liganda YZ, tako i odlazeće grupe X određuje ukupno naelektrisanje ovog tipa kompleksa. Pozitivno naelektrisani kompleksi će biti elektrostatički privučeni negativno naelektrisanim molekulima DNK. Ipak, veće naelektrisanje može da oteža prolazak kroz ćelijske membrane. Neutralni kompleksi sa aromatičnim ligandima brže prolaze kroz ćelijsku membranu, ali unutar ćelije kancera zahtevaju aktivaciju, tj zamenu negativno naelektrisanog hloridnog liganda neutralnim

molekulom vode, da bi postigli pozitivno naelektrisanje. Tako aktiviran kompleks biva privučen elektrostatičkim silama za DNK [69].

2.3. Ligandi, strukture i biološke osobine

Piridindikarboksilne kiseline poznate su po svojim različitim biološkim osobinama, takođe štite određene enzime od inaktivacije toplotom [81,82]. 2,4-piridindikarboksilna kiselina pokazala je imuno-supresivne i fibro-supresivne osobine [83], a zajedno sa 2,5- i 2,6-dikarboksilnom kiselinom, inhibiraju ili aktiviraju neke metaloenzime [84,85]. Bis(2,6-piridindikarboksilato)ferat(II) učestvuje u prenosu elektrona u nekim modelima bioloških sistema [86,87]. 2,6-piridindikarboksilna kiselina ili dipikolinska kiselina vezana za 5'-kraj oligonukleotida specifično cepa lanac DNK [88]. Pošto uloga piridindikarboksilnih kiselina u ovim procesima nije potpuno objašnjena, proučavanje njihovog koordinovanja za biološki važne metalne jone je od posebnog značaja.

2,3-piridindikarboksilna kiselina se koristi kao ligand u kompleksima metala iz dva razloga. Može da se ponaša slično kao pikolinska kiselina, odnosno vezuje se bidentatno preko piridinskog azota i jednog atoma kiseonika karboksilne grupe u orto položaju, dok druga karboksilna grupa ostaje nekoordinovana [89]. U uslovima solvothermalnih sinteza može doći do dekarboksilacije karboksilne grupe u orto položaju što dovodi do nastanka nikotinske kiseline [90,91].

Pikolinska kiselina (2-piridinkarboksilna kiselina) je biološki važan ligand, ugrađen u neke enzime, a aktivan je agens i nekih lekova [92-97]. Katabolit je L-triptofana koji se nalazi u ljudskom telu [98,99]. Pikolinato-hrom(III) kompleks smanjuje rizik od pojave dijabetesa, pa se koristi kao dodatak ishrani ljudi koji imaju prekomernu težinu [100]. Pikolinati alkalnih metala sprečavaju rast bakterije *Escherichia coli* [101,102]. Takođe je ispitivana je citotoksična aktivnost sintetisanih kompleksa platine sa pikolinskom kiselinom [103].

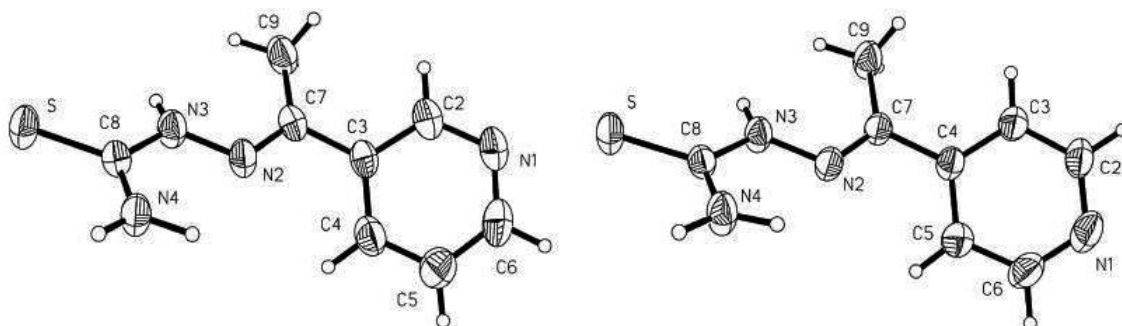
Supstituenti na pikolinato ligandu osmijum(II) kompleksa tipa $[\text{OsCl}(\text{YZ})(\eta^6\text{-bip})]$ imaju značajan efekat na stepen hidrolize, obim vezivanja za nukleobaze i samu citotoksičnost [104]. Uvođenje elektron-privlačnog halogenog

atoma ili elektron-donorske alkil grupe na aromatični prsten pikolinske kiseline poboljšava insulinsku aktivnost *cis*-[VO(pikonilato)₂(H₂O)] [105]. Ligandi metil-, fluor-, hlor- i brom- derivati pikolinske kiseline upotrebljeni su za sintezu naših kompleksa rutenijuma, kako bi ispitali njihov uticaj na biološku aktivnost. Izohinolin-3-karboksilna kiselina može se smatrati derivatom pikolinske kiseline sa pripojenom fenil grupom, koja povećava hidrofobni karakter u odnosu na samu pikolinsku kiselinu.

Hidrazidi sami ili u smeši sa drugim lekovima koriste se u medicini i veterini kao antibakterijski agensi. Hidrazidi stvaraju kiseonične radikale, zato mogu da dovedu do oštećenja prostetičke grupe proteina i degradacije polipeptidnih lanaca citohroma *c* [106]. Hidrazid izonikotinske kiseline, izoniazid je do sad najčešće korišćen i proučavan lek protiv tuberkuloze [107]. Za proučavanje biološke aktivnosti bilo je važno odrediti preko kojih se atoma izoniazid koordinuje. Azotov atom piridinskog prstena ima pK_a vrednost od 3,56 [108], što je znatno više u odnosu na N¹ atom hidrazidne grupe sa pK_a vrednošću od 1,91 [109].

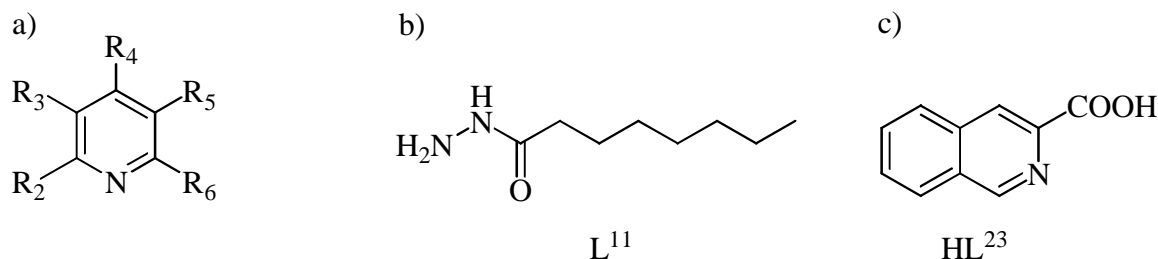
Moguća upotreba tiosemikarbazona u terapiji kancera istraživana je prethodnih decenija [110]. Tiosemikarbazoni predstavljaju važnu klasu N,S-donorskih liganada sa širokim spektrom delovanja: antitumorskim, antivirusnim, antimalarijskim, antibakterijskim, anti-inflamatornim i anti-HIV delovanjem [111,112]. Jedinjenje 3-aminopiridin-2-karboksaldehid tiosemikarbazon, poznato kao triapin, ušlo je u drugu fazu kliničkih ispitivanja hemoterapeutskih lekova [113-115]. Enzim ribonukleotid reduktaza je identifikovana kao meta delovanja inhibitornog dejstva α -N-heterocikličnih tiosemikarbazona [116,117]. Glavna uloga ribonukleotid reduktaze u sintezi DNK i izuzetno izraženo prisustvo u ćelijama tumora, učinilo ju je pogodnom metom u hemoterapiji kancera [118]. Ribonukleotid reduktaza sastoji se od dve subjedinice R1 i R2 koje vezuju substrate i alosterne efektore, ali i gvožđe koje stabilizuje aktivne centre enzima. Inhibitorna aktivnost α -N-heterocikličnih karboksaldehid tiosemikarbazona prema ribonukleotid reduktazi pretpostavljena je zbog njihove osobine da se helatno vezuju za gvožđe. Tiosemikarbazoni helatno vezuju gvožđe ili ga oduzimaju R2 subjedinici enzima, u svakom slučaju nastaje kompleks koji inhibira dejstvo enzima [117, 119]. Pored načina helatnog vezivanja tiosemikarbazona ispitivan je i uticaj određenih metalnih jona na njihovu antitumorsku aktivnost

[120–122]. Sinteza tiosemikarbazona dobijenih iz 3- i 4-acetilpiridina čija je kristalna struktura prikazana na **Slici 9**. može se naći u literaturi [123]. Analogno ovim ligandima sintetisani su i odgovarajući semikarbazoni u reakciji 3- i 4-acetilpiridina sa kaprilnim hidrazidom.



Slika 9. Strukture tiosemikarbazona sa 3- i 4-acetilpiridinom

Na **Slici 10**. prikazane su strukture liganada korišćenih u sintezama polazeći od $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]_2$ kompleksa. Svi ligandi osim L^{11} mogu se smatrati piridinskim derivatima. Ligand L^{16} je izonikotinskih hidrazid, a L^{12} – L^{15} su kondenzacioni proizvodi 3- i 4-acetilpiridina sa kaprilnim hidrazidom, odnosno tiosemikarbazidom.



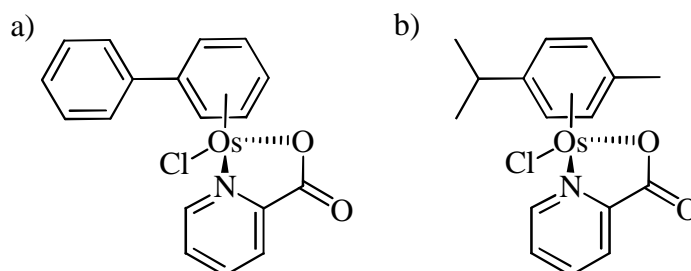
- L^1 : $R_2 = R_4 = R_5 = R_6 = H$; $R_3 = COCH_3$
 L^2 : $R_2 = R_3 = R_5 = R_6 = H$; $R_4 = COCH_3$
 L^3 : $R_2 = NH_2$; $R_3 = R_4 = R_6 = H$; $R_5 = Cl$
 HL^4 : $R_2 = R_3 = R_5 = R_6 = H$; $R_4 = COOH$
 HL^5 : $R_2 = R_4 = R_5 = R_6 = H$; $R_3 = COOH$
 H_2L^6 : $R_2 = R_3 = COOH$; $R_4 = R_5 = R_6 = H$
 H_2L^7 : $R_2 = R_4 = COOH$; $R_3 = R_5 = R_6 = H$
 H_2L^8 : $R_2 = R_5 = COOH$; $R_3 = R_4 = R_6 = H$
 H_2L^9 : $R_2 = R_6 = COOH$; $R_3 = R_4 = R_5 = H$
 HL^{10} : $R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = H$; $R_2 = COOH$
 L^{12} : $R_2 = R_4 = R_5 = R_6 = H$; $R_3 = C(CH_3)NNHCO(CH_2)_6CH_3$
 L^{13} : $R_2 = R_3 = R_5 = R_6 = H$; $R_4 = C(CH_3)NNHCO(CH_2)_6CH_3$
 L^{14} : $R_2 = R_4 = R_5 = R_6 = H$; $R_3 = C(CH_3)NNHCSNH_2$
 L^{15} : $R_2 = R_3 = R_5 = R_6 = H$; $R_4 = C(CH_3)NNHCSNH_2$
 L^{16} : $R_2 = R_3 = R_5 = R_6 = H$; $R_4 = CONHNH_2$
 HL^{17} : $R_3 = R_4 = R_5 = H$; $R_2 = COOH$; $R_6 = F$
 HL^{18} : $R_3 = R_4 = R_5 = H$; $R_2 = COOH$; $R_6 = Cl$
 HL^{19} : $R_3 = R_4 = R_5 = H$; $R_2 = COOH$; $R_6 = Br$
 HL^{20} : $R_3 = R_4 = R_5 = H$; $R_2 = COOH$; $R_6 = CH_3$
 HL^{21} : $R_3 = R_4 = R_6 = H$; $R_2 = COOH$; $R_5 = Br$
 HL^{22} : $R_4 = R_5 = R_6 = H$; $R_2 = COOH$; $R_3 = CH_3$

Slika 10. Strukture liganada: a) piridinskih derivata b) kaprilnog hidrazida c) izohinolin-3-karboksilne kiseline

2.4. Kompleksi drugih metala sa piridinskim ligandima

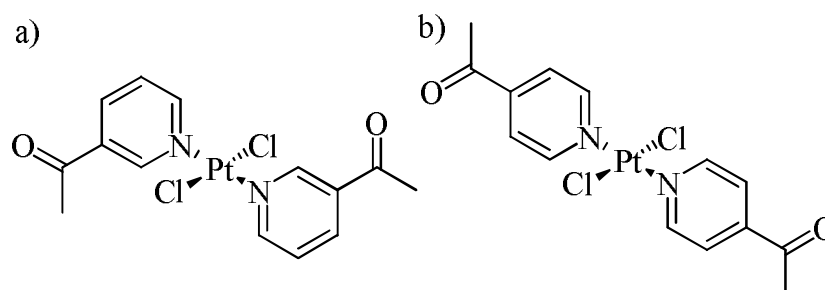
Kompleksi osmijuma(II) karakteristične „piano–stool“ geometrije sa aromatičnim ligandima i anjonskim N,O-helatima imaju reaktivnost između odgovarajućih kompleksa sa N,N- i O,O-helatnim ligandima. Izbor N,O-liganda značajno utiče na svojstva kompleksa. U kompleksu $[OsCl(pikolinato)(\eta^6-p\text{-cimen})]$ koordinovana pikolinska kiselina jača Os–N vezu što održava stabilnost kompleksa prema građenju inertnih hidroksomostnih dinuklearnih vrsta koje mogu da deaktiviraju

komplekse osmijuma [124]. Kompleksi osmijuma sa bidentatno vezanom pikolinskom kiselinom: $[\text{OsCl}(\text{pikolinato})(\eta^6\text{-bifenil})]$ i $[\text{OsCl}(\text{pikolinato})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$ čije su strukturne formule prikazane na **Slici 11**. pokazuju izuzetnu citotoksičnost prema humanim ćelijama kancera jajnika osetljivim (A2780), ali i rezistentnim (A2780cisR) prema dejstvu cisplatinine. IC_{50} vrednosti ovih jedinjenja mogu se uporediti sa cisplatinom [125].



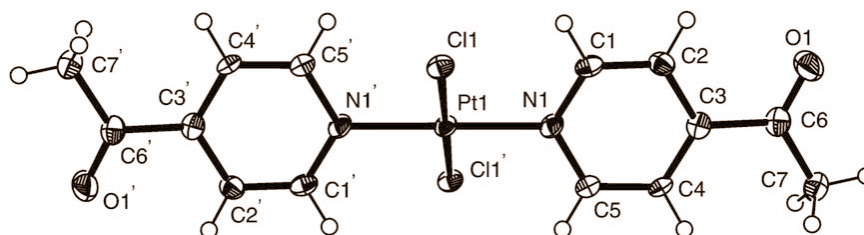
Slika 11. Strukture osmijum(II) kompleksa **a)** $[\text{OsCl}(\text{pikolinato})(\eta^6\text{-bifenil})]$
b) $[\text{OsCl}(\text{pikolinato})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$

U reakciji $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ sa 3- i 4-acetilpiridinom u molarnom odnosu 1:2 u vodenom rastvoru, nastaju kompleksi čije su strukture prikazane na **Slici 12**.



Slika 12. Kompleksi: **a)** $\text{trans-}[\text{PtCl}_2(3\text{-acetilpiridin})_2]$,
b) $\text{trans-}[\text{PtCl}_2(4\text{-acetilpiridin})_2]$

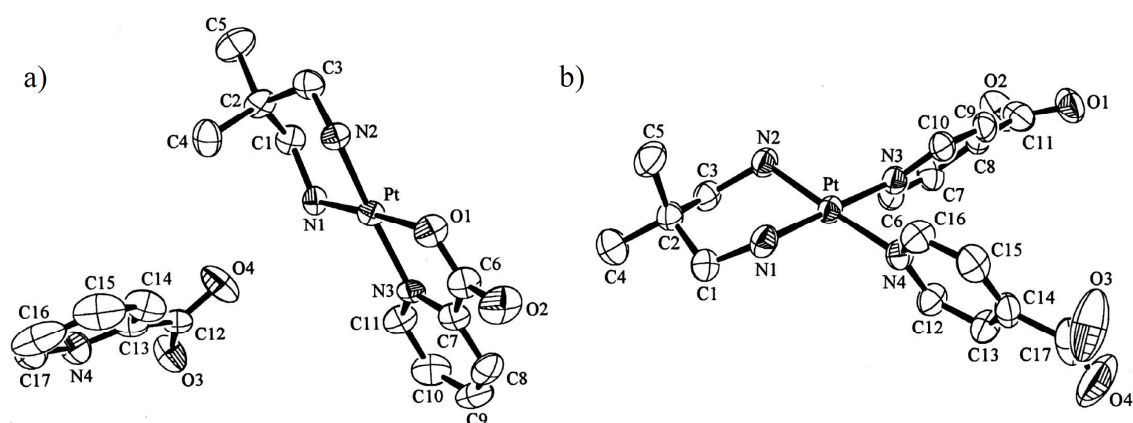
Struktura kompleksa sa 4-acetilpiridinom potvrđena je i difrakcijom X-zracima [126], čiji je ORTEP dijagram prikazan je na **Slici 13**.



Slika 13. ORTEP dijagram kompleksa $\text{trans-}[\text{PtCl}_2(4\text{-acetilpiridin})_2]$

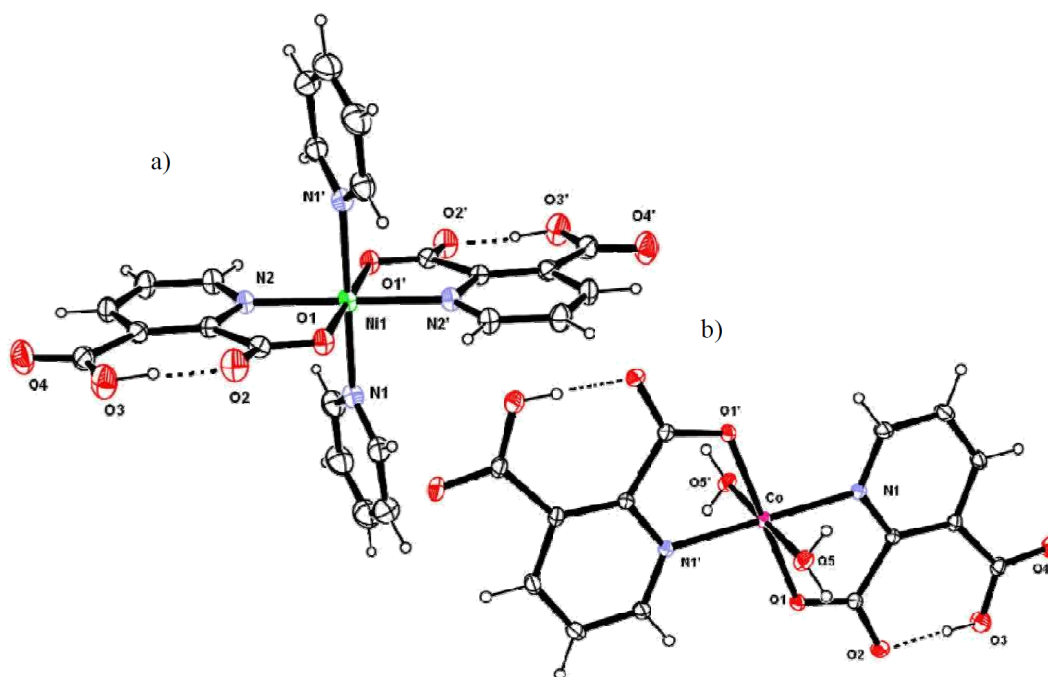
Kompleks je pokazao umerenu do izraženu aktivnost na različitim ćelijskim linijama, sa izuzetkom LS-174 linije. Na osnovu dobijenih rezultata došlo se do zaključka da položaj acetil grupe na piridinskom prstenu bitno utiče na osobine odgovarajućih kompleksa. Naime, kompleks sa 4-acetilpiridinom pokazuje bolju aktivnost od kompleksa sa 3-acetilpiridinom prema ćelijskoj liniji ljudskog osteosarkoma (U2OScisR) koja je rezistentna prema dejstvu cisplatine [126].

Antitumorske aktivnosti kompleksa platine sa izonikotinskom i pikolinomskom kiselinom $[\text{Pt}(\text{dmpda})(\text{izonikotinska kiselina})_2]$ odnosno $[\text{Pt}(\text{dmpda})(\text{pikolinato})^+](\text{pikolinato})^-$ mogu se porediti sa aktivnošću karboplatine [127]. Kristalne strukture kompleksa prikazane su na **Slici 14**.



Slika 14. ORTEP dijagrami kompleksa a) $[\text{Pt}(\text{dmpda})(\text{pikolinato})](\text{pikolinato})$ i b) $[\text{Pt}(\text{dmpda})(\text{izonikotinska kiselina})_2]$

Prelazni metali, nikal i kobalt reaguju sa anhidridom 2,3-piridindikarboksilne kiseline u metanolnom rastvoru dajući odgovarajuće dikarboksilatne komplekse [128]. Otkriveno je da proizvod reakcije zavisi od prirode metala i moluskog odnosa metala i liganda, pa se mogu koordinovati od jednog do tri molekula liganda zavisno od koordinacionih mogućnosti centralnog jona. Piridindikarboksilne kiseline se vezuju preko piridinskog azota i kiseonika deprotonovane α -karboksilne grupe, dok druga grupa ostaje nepromenjena. Strukture kompleksa prikazane su na **Slici 15**.



Slika 15. Strukture kompleksa sa piridin dikarboksilnim kiselinama:
a) $[\text{Ni}(2,3\text{-pydc})_2(\text{py})_2]$, **b)** $[\text{Co}(2,3\text{-pydc})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$

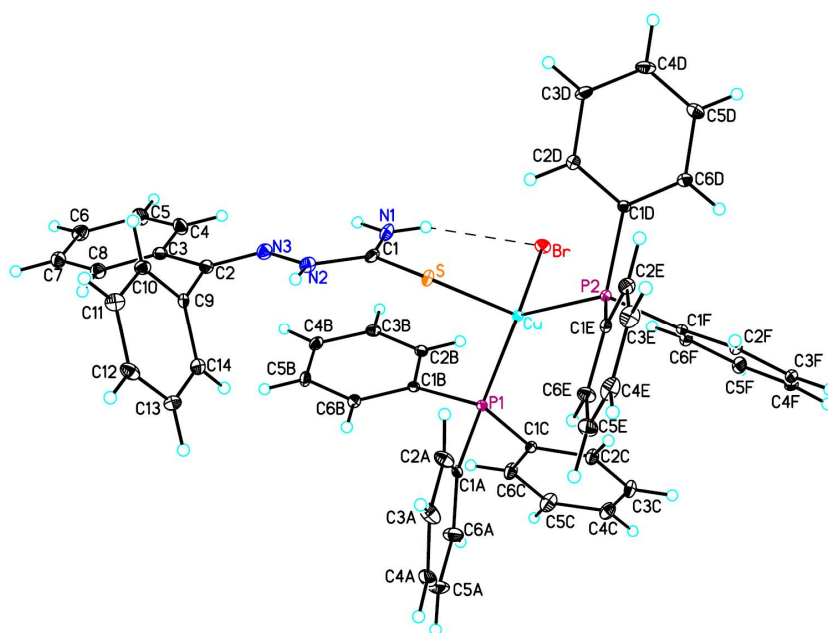
Difrakcijom X-zracima utvrđeno je da se CuCl_2 i $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3$ koordinuju za hidrazinokarbonilnu grupu (CONHNH_2) izonikotinskog hidrazida, dok MnCl_2 može da se veže i preko piridinskog azota i preko hidrazinokarbonilne grupe [129]. Estri izonikotinske kiseline sa dugim ugljovodoničnim nizovima vezuju se za rutenijumov jon preko piridinskog azota gradeći komplekse opšte formule $[\text{RuCl}_2(\text{L})(\text{aren})]$. Neki od ovih kompleksa pokazali su značajnu antiproliferativnu aktivnost na ispitivanim ćelijskim linijama, sa IC_{50} vrednostima sličnim kao kod cisplatine [130].

Metalni joni poput $\text{Ce}(\text{III})$, $\text{Nd}(\text{III})$, $\text{Sm}(\text{III})$, $\text{Eu}(\text{III})$, $\text{Gd}(\text{III})$, $\text{Dy}(\text{III})$, $\text{Er}(\text{III})$ i $\text{Lu}(\text{III})$ u reakciji sa kaprilnim hidrazidom daju koordinaciona jedinjenja opšte formule $[\text{ML}_3]\text{AsO}_4 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (n može biti 0, 1 ili 2). Podaci dobijeni IC spektroskopijom ukazuju da se molekuli hidrazida vezuju kao helatni ligandi, dok se joni AsO_4^{3-} nalaze u spoljašnjoj sferi kompleksa [131,132]. U reakciji $\text{Ln}(\text{NO}_3)_3$ sa kaprilnim hidrazidom i Na_3AsS_4 nastaje kompleks $\text{LnL}_4(\text{AsS}_4) \cdot n\text{H}_2\text{O}$. Četiri hidrazidna liganda se bidentatno koordinuju, a AsS_4^{3-} je u spoljašnjoj sferi [133,134]. Joni Cd^{2+} , Co^{2+} i Ni^{2+} sa hidrazidom kaprilne kiseline daju jedinjenja oktaedarske geometrije koja se mogu predstaviti formulama $\text{ML}_3\text{X}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (gde X može biti Cl^- ili NO_3^- , a $n = 1, 2$) i $\text{ML}_2(\text{NCS})_2$ sa tiocijanatnim grupama vezanim preko azota. Hidrazidi su u ovim

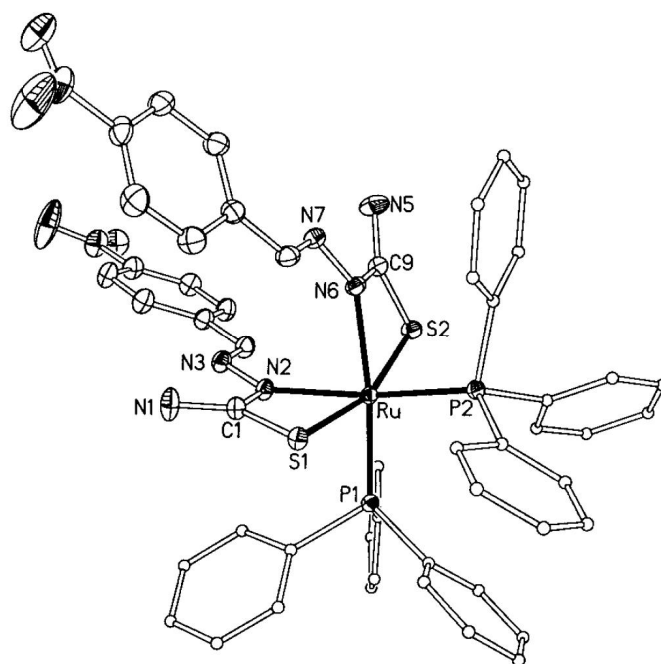
slučajevima bidentatno vezani za metal preko azota primarne amino grupe i kiseonika karbonilne grupe [135,136].

2.5. Kompleksi metala sa tiosemikarbazonim ligandima

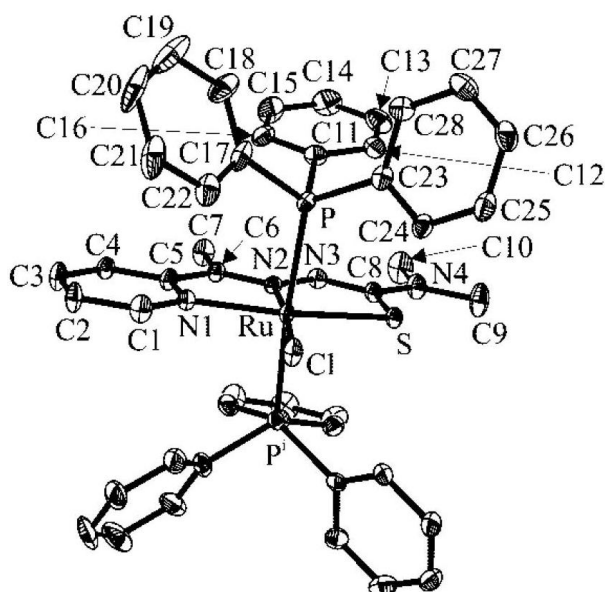
Tiosemikarbazoni imaju mogućnost da se koordinuju na različite načine. Benzofenon tiosemikarbazon vezuje se za jon bakra monodentatno preko sumpora što je prikazano na **Slici 16**. [137]. Tiosemikarbazoni kao ligandi mogu se bidentatno vezati preko sumpora i jednog azota iz hidrazinskog dela, gradeći na taj način četvoročlane ili petočlane prstenove [138,139]. Struktura kompleksa rutenijuma sa bidentatno vezanim tiosemikarbazonom *p*-nitro-benzaldehida koji gradi četvoročlani prsten prikazana je na **Slici 17**. Koordinacione mogućnosti tiosemikarbazona mogu se povećati ako se za njihovu sintezu koriste aldehidi i ketoni koji imaju dodatne funkcionalne grupe u položajima koji pogoduju helatnom koordinovanju [140]. Ovo je razlog intenzivnih ispitivanja 2-heterocikličnih tiosemikarbazona [118]. Struktura kompleksa rutenijuma sa tridentatno vezanim tiosemikarbazonom prikazana je na **Slici 18**. Ako se tiosemikarbazona grupa pomeri u položaj 3- ili 4- heterocikličnog prstena mogućnosti za koordinaciju se smanjuju, a često i aktivnost [141].



Slika 16. Struktura kompleksa bakra sa monodentatno vezanim benzofenon tiosemikarbazonom



Slika 17. Struktura kompleksa rutenijuma sa N,S–bidentatno koordinovanim tiosemikarbazonom koji gradi četvoročlani prsten



Slika 18. Struktura kompleksa $[\text{Ru}^{\text{II}}\text{Cl}(\text{N}^4, \text{N}^4\text{-dimetiltiosemikarbazon})(\text{PPh}_3)_2]$ kao primer tridentatnog koordinovanja tiosemikarbazona

Tiosemikarbazoni u reakciji sa platinskim i paladijumovim solima daju mononuklearne i polinuklearne komplekse koji mogu imati antitumorsko delovanje [142–144]. Kompleksi rutenijuma(II) sa tiosemikarbazonima pokazali su citotoksičnu aktivnost [140,145–147].

2.6. Ispitivanje biološke aktivnosti

Primena neorganskih jedinjenja u medicini zahteva detaljno ispitivanje najpre reakcija u vodenoj sredini, farmakokinetike, metaboličkih puteva u krvi i unutar ćelije, kao i efekat leka na izabranu ćelijsku metu. Koordinaciona i organometalna jedinjenja imaju različite koordinacione sfere, raznovrsne ligande, oksidaciona stanja i redoks potencijale, što pruža mogućnost da se sistematično menjaju njihove kinetičke i termodinamičke osobine. Istraživanja se rade u pravcu smanjenja neželjenih, toksičnih dejstava, istovremeno vodeći računa da se aktivnost zadrži na određenom nivou. Toksičnost leka potiče od njegovog metabolizma i neželjenih nasumičnih interakcija sa proteinima. Humani serum albumin ima izuzetan značaj za transport lekova [148]. Mali peptidni molekuli sa visokim sadržajem cisteina, kao što je glutation, vezuju se za organometalna jedinjenja i smanjuju njihovu toksičnost, ali ih na taj način i deaktiviraju. Protein transferin takođe je dostupan za interakcije sa metalnim jonima poput Ru^{2+} , Ga^{3+} i Al^{3+} čiji su jonski radijusi i naelektrisanja slični gvožđu [149]. Kristalna struktura novosintetisanih jedinjenja zajedno sa fizičkim i biofizičkim ispitivanjima pružaju informacije o mogućim mestima vezivanja za biološki važne ligande [150]. Mnogi kompleksi metala imaju za metu delovanja lance DNK zbog njihove uloge u replikaciji i održavanju života ćelija. Načini vezivanja koordinacionih jedinjenja za polinukleotide su različiti, od nekovalentnog vezivanja do koordinacije metala za nukleobaze i fosfatne ostatke. Prelazni metali platina i rutenijum vezuju se za elektron-donorske atome azota u purinskim i pirimidinskim bazama, naročito za N7 atom iz guanina.

Mora se napraviti razlika između lekova sa hemoterapeutskim dejstvom čija je funkcija da ubiju ćelije i lekova koji deluju reverzibilno i u kratkom periodu i to farmakodinamičkim mehanizmom. Terapeutski lekovi će najpre biti ispitivani u kulturi tkiva u odgovarajućem modelu sistema. Za antikancerogene lekove, *in vitro* podaci dobijeni ispitivanjem npr. proliferacije daju početne informacije o citotoksičnosti datog leka. Korišćenje humanih ćelijskih linija sa definisanim genetičkim sastavom je u prednosti u odnosu na ranije korišćene murin ćelijske linije (dobijene iz miševa), koje sada služe za preliminarna ispitivanja i eventualno poređenje dejstva. *In vivo* ispitivanja su se takođe bazirala na murin modelima za određivanje farmakoloških osobina. Korišćenje humanih ksenograft tumora (transplantacija organa ili tkiva sa jednog živog

bića na drugo), iako je značajno skuplje od murin modela, smatra se da je više relevantno stvarnoj situaciji. Kod ispitivanja efikasnosti leka, mora se uzeti u obzir i način primene. Opšteprihvaćen metod za ispitivanje obuhvata intraperitonealnu aplikaciju leka na tumor koji raste u intraperitonealnoj šupljini, ali ovaj metod nije relevantan kliničkoj situaciji, gde se lek primenjuje intravenozno i treba da deluje na tumor koji raste. Stoga bi pojam "antitumorska aktivnost" trebalo da se odnosi na podatke dobijene delovanjem leka na tumore kod životinja, a ne na citotoksičnu aktivnost prema različitim ćelijskim linijama [151].

Faza I kliničkih ispitivanja potencijalnih lekova uključuje procenu bezbednosti i toksičnosti primenjenih doza i može se postići sa relativno malim brojem pacijenata. Faza II kliničkih ispitivanja obično procenjuje efikasnost pojedinačnih agenasa na tačno definisane bolesti, rak jajnika koji se prvi put javlja ili rak jajnika posle neuspelog lečenja. U ovu fazu uljučen je veći broj pacijenata i može proći dosta vremena pre nego se dobiju statistički značajni podaci. Treća faza kliničkih ispitivanja daje procene efikasnosti različitih kombinacija lekova, pošto se hemoterapija većine kancera zasniva na ovom principu [151].

3. EKSPERIMENTALNI DEO

3.1. Sinteze liganada i kompleksa

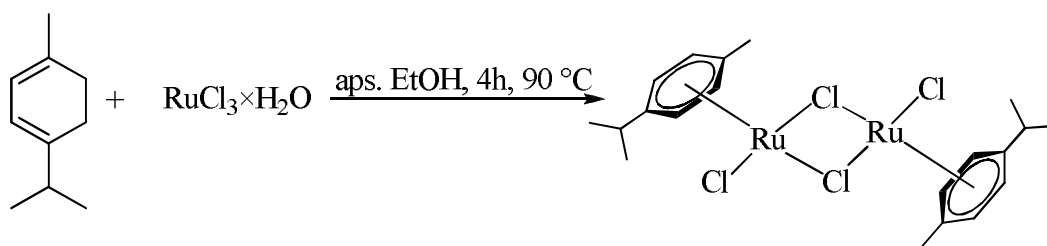
3.1.1. Sinteza polaznog kompleksa $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]_2$

Polazni kompleks je sintetisan po metodi koju su prvi put objavili Winkhaus i Singer (1967), a kasnije je usavršili Iwata i Ogata (1973), Bennett i Smith (1974), Bennett (1982). U reakciji reduktivne dehidrogenacije $\text{RuCl}_3 \times \text{H}_2\text{O}$ sa cikloheksa-1,3-dienima u smeši rastvarača EtOH – H_2O , dobija se na vazduhu stabilan dimerni kompleks

$[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-aromat})]_2$ u kome su dva metalna jona povezana mostnim hloridnim anjonima.

Sinteza je izvršena po metodi Bennett-a [152], sa malim izmenama. $\text{RuCl}_3 \times \text{H}_2\text{O}$ (1,77 g, 8,50 mmol) i α -terpinen (15 cm^3 , 85%, tehničke čistoće) rastvoreni su u 100 cm^3 apsolutnog etanola i refluktovani 4 sata. Nakon završenog refluktovanja, reakciona smeša je uparena na vakuum uparivaču i ostavljena preko noći u frižideru. Za to vreme formirao se talog koji je proceden preko levka od sinterovanog stakla. Prinos je 1,70 g.

Reakcija sinteze može se predstaviti na sledeći način:



Elementalna analiza kompleksa

Molekulska formula: $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{Cl}_4\text{Ru}_2$

$M_r = 612,20$

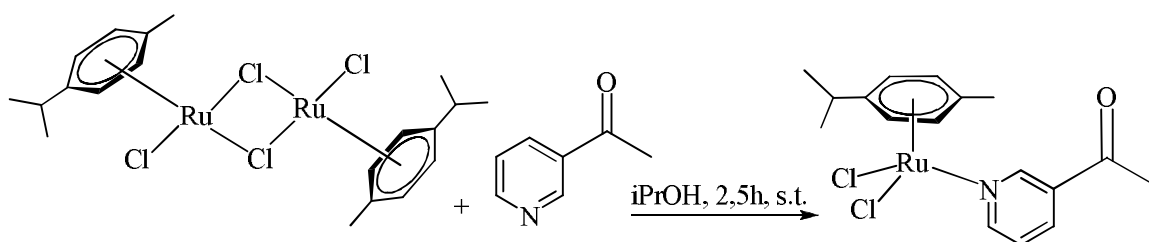
%	C	H
Izračunato:	39,23	4,61
Nađeno:	39,15	4,52

3.1.2. Sinteza kompleksa $[\text{RuCl}_2(\text{L}^1)(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$ (1)

0,12 g (0,20 mmol) $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]_2$ kompleksa suspendovano je u 15 cm³ izopropanola. Odmerenih 0,05 cm³ (0,43 mmol) 3-acetilpiridina (L^1) razblaženo je sa 1 cm³ izopropanola i dodato u rastvor polaznog kompleksa. Reakciona smeša je mešana na magnetnoj mešalici bez zagrevanja. Posle 5 minuta rastvor crvene boje se izbistrio, da bi se nakon 15 minuta formirao žut voluminozan talog. Nakon 30 minuta od početka reakcije boja taloga se promenila u narandžasto-žutu. Mešanje je nastavljeno i dalje, a prekinuto je nakon ukupno 2 sata i 15 minuta. Dobijen narandžasto-žuti talog je proceden i ispran izopropanolom, a zatim etrom i osušen. Masa taloga je bila 0,13 g. Prinos 76,05%.

Kristali pogodni za rendgensku strukturnu analizu dobijeni su sporim isparavanjem filtrata nakon ceđenja taloga.

Sinteza kompleksa predstavljena je sledećom reakcijom:



Elementalna analiza kompleksa

Molekulska formula: $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NORu}$

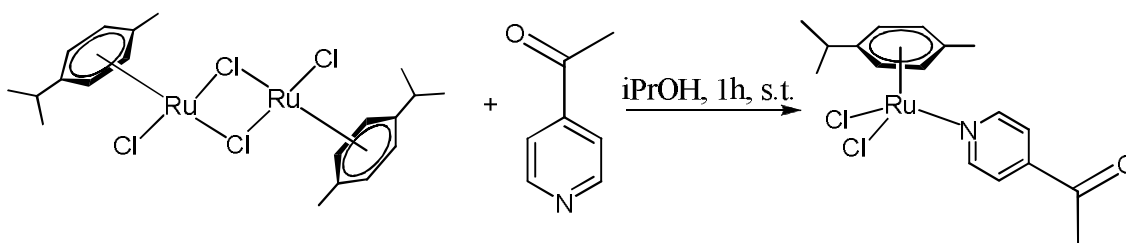
$M_r = 427,36$

%	N	C	H
Izračunato:	3,28	47,77	4,96
Nađeno:	3,62	47,63	4,99

3.1.3. Sinteza kompleksa $[\text{RuCl}_2(\text{L}^2)(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$ (2)

0,12 g polaznog kompleksa $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]_2$ rastvoreno je uz zagrevanje do $50\text{ }^\circ\text{C}$ u 35 cm^3 izopropanola. $0,05\text{ cm}^3$ liganda, 4-acetilpiridina (L^2) rastvoreno je u 3 cm^3 izopropanola. Rastvor liganda je u porcijama dodavan u rastvor polaznog kompleksa. Boja rastvora se odmah promenila u narandžastu. Talog se formirao posle par minuta. Mešanje je nastavljeno još 40 minuta. Talog je proceden i ispran najpre izopropanolom, zatim etrom. Posle sušenja izmereno je 0,15 g sintetisanog kompleksa. Prinos 89,56%.

Sinteza kompleksa se predstavlja sledećom reakcijom:



Elementalna analiza kompleksa

Molekulska formula: $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NORu}$

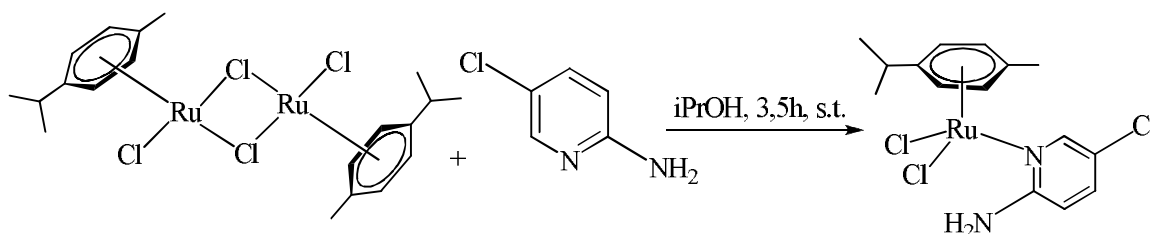
$M_r = 427,36$

%	N	C	H
Izračunato:	3,28	47,77	4,96
Nađeno:	3,21	47,42	4,91

3.1.4. Sinteza kompleksa $[\text{RuCl}_2(\text{L}^3)(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$ (3)

0,10 g (0.16 mmol) $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]_2$ rastvoreno je u 25 cm³ izopropanola, na magnetnoj mešalici uz zagrevanje do 50 °C. Ligand, 2-amino-5-hlorpiridin (L^3) 0,05 g (0,35 mmol) rastvoren je u 8 cm³ izopropanola, takođe uz zagrevanje. Grejanje je prekinuto nakon što su rastvori pomešani. Nakon 20 minuta mešanja boja rastvora je počela da se menja i postajala je sve tamnija. Reakciona smeša se zamutila 2 sata posle početka reakcije, a 10 minuta od zamućenja formirao se talog. Mešanje na magnetnoj mešalici je trajalo ukupno 3 sata i 35 minuta. Talog je proceden, ispran najpre izopropanolom, pa etrom i osušen. Masa taloga je bila 0,12 g. Prinos 86,27%.

Sinteza kompleksa se može predstaviti sledećom reakcijom:



Elementalna analiza kompleksa

Molekulska formula: $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{Ru}$

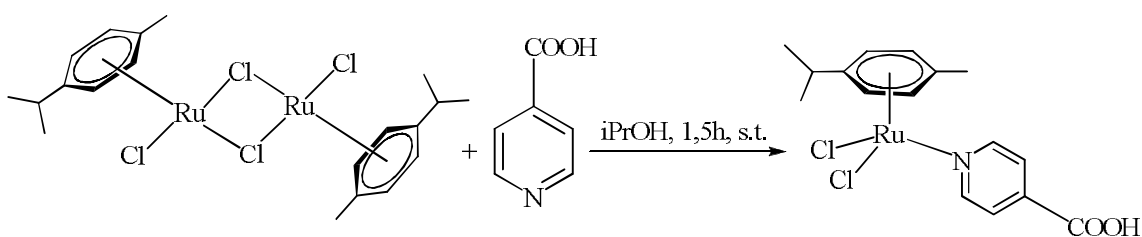
$M_r = 434,78$

%	N	C	H
Izračunato:	6,44	41,43	4,41
Nađeno:	6,38	41,38	4,58

3.1.5. Sinteza kompleksa $[\text{RuCl}_2(\text{HL}^4)(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$ (4)

U poklopljenoj čaši 0,10 g (0,16 mmol) $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]_2$ kompleksa rastvoreno je u 25 cm³ izopropanola na magnetnoj mešalici uz zagrevanje do 50 °C. Izonikotinska kiselina (HL^4) 0,04 g suspendovana je u 8 cm³ izopropanola pa je dodata rastvoru polaznog kompleksa. Posle 20 minuta pojavilo se zamućenje, a kasnije se formirao i talog. Nakon 1 h i 45 minuta mešanje na magnetnoj mešalici je prekinuto. Talog je proceden, ispiran najpre izopropanolom, zatim etrom i osušen. Masa taloga je bila 0,10 g. Prinos 72,78%.

Sinteza kompleksa se predstavlja sledećom reakcijom:



Elementalna analiza kompleksa

Molekulska formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NO}_2\text{Ru}$

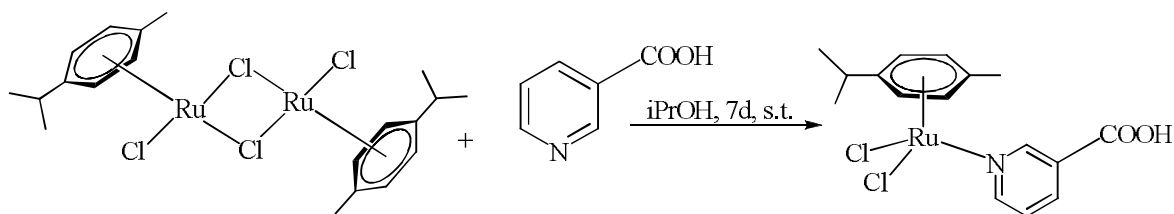
$M_r = 429,33$

%	N	C	H
Izračunato:	3,26	44,76	4,47
Nađeno:	2,97	45,07	5,05

3.1.6. Sinteza kompleksa $[\text{RuCl}_2(\text{HL}^5)(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$ (5)

0,10 g (0,16 mmol) $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]_2$ kompleksa rastvoreno je u 30 cm^3 izopropanola na magnetnoj mešalici uz zagrevanje do $50 \text{ }^\circ\text{C}$. Istovremeno je rastvaran i ligand, nikotinska kiselina (HL^5) i to 0,04 g u 8 cm^3 izopropanola. Rastvorene supstance su pomešane, pri čemu se boja promenila iz crvene u narandžastu. Zagrevanje je prekinuto, a mešanje je nastavljeno 7 dana. Pošto se talog nije formirao, prekinuto je mešanje i rastvor je ostavljen da stoji. Posle 3 dana pojavili su se prvi kristali na zidovima čaše, a nakon 3 nedelje pojavio se talog. Talog je proceden, ispiran najpre izopropanolom, pa etrom. Posle sušenja masa taloga je bila 0,12 g. Prinos 90,97%.

Sinteza kompleksa se predstavlja sledećom reakcijom:



Elementalna analiza kompleksa

Molekulska formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NO}_2\text{Ru}$

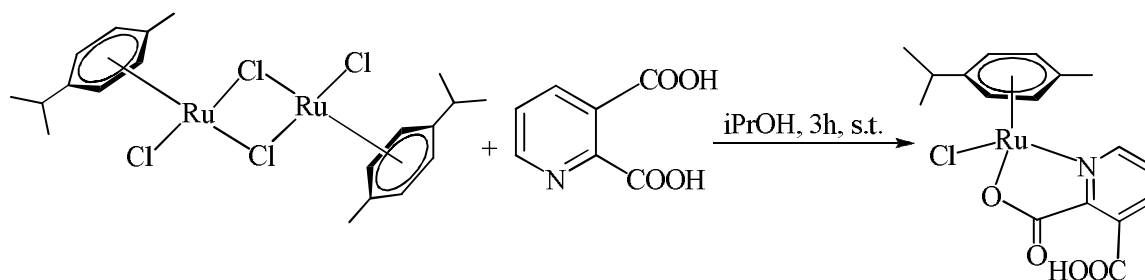
$M_r = 429,33$

%	N	C	H
Izračunato:	3,26	44,76	4,47
Nađeno:	3,28	44,50	4,41

3.1.7. Sinteza kompleksa $[\text{RuCl}(\text{HL}^6)(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$ (6)

0,10 g (0,16 mmol) $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]_2$ kompleksa suspendovano je u 15 cm^3 izopropanola uz mešanje na magnetnoj mešalici bez zagrevanja. Odmerenih 0,06 g 2,3-piridindikarboksilne kiseline (H_2L^6) suspendovano u 5 cm^3 izopropanola, dodato je polaznom kompleksu. Nakon 5 minuta od trenutka kada su rastvori pomešani, boja se promenila iz crvene u narandžastu. Posle 45 minuta dodato je 10 cm^3 izopropanola, pa je još nekoliko puta u toku reakcije dodavan izopropanol u malim količinama. Posle 3 sata reakcija je završena, tj prekinuto je mešanje. Kompleks je proceden, ispran izopropanolom, pa etrom. Nakon sušenja masa taloga je bila 0,13 g. Prinos 92,99%.

Reakcija sinteze može se predstaviti na sledeći način:



Elementalna analiza kompleksa

Molekulska formula: $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClNO}_4\text{Ru}$

$M_r = 436,84$

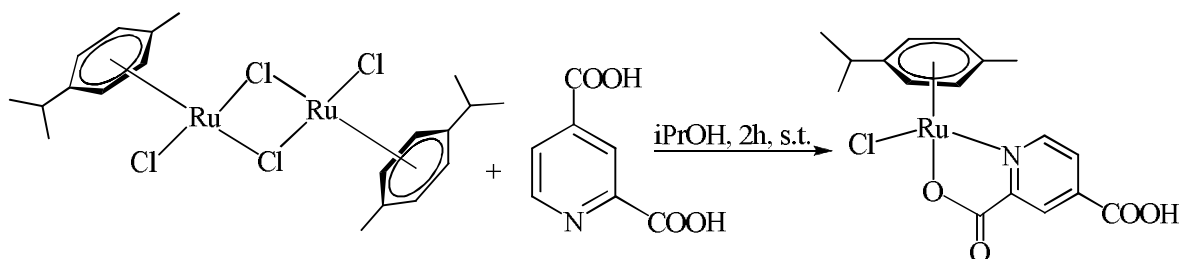
%	N	C	H
Izračunato:	3,21	46,73	4,16
Nađeno:	3,20	46,74	4,20

3.1.8. Sinteza kompleksa $[\text{RuCl}(\text{HL}^7)(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$ (7)

0,10 g (0,16 mmol) $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]_2$ kompleksa rastvoreno je u 25 cm³ izopropanola na magnetnoj mešalici uz zagrevanje do 50 °C. Istovremeno je rastvaran i ligand 2,4-piridindikarboksilna kiselina (H_2L^7) 0,06 g (3,6 mmol) u 8 cm³ izopropanola, takođe uz zagrevanje do potpunog rastvaranja. Dobijeni rastvori su pomešani pri čemu se boja reakcione smeše promenila u narandžastu. Posle 1 h i 10 min mešanja formirao se talog. Mešanje na magnetnoj mešalici je ukupno trajalo 2 h. Talog je proceden, ispiran najpre izopropanolom, pa etrom. Posle sušenja, masa sirovog proizvoda je bila 0,10 g.

Kristali pogodni za rendgensku strukturnu analizu dobijeni su sporim isparavanjem filtrata nakon ceđenja taloga.

Reakcija sinteze može se predstaviti na sledeći način:



Kako kompleks nije bio zadovoljavajuće čistoće ispran je malom količinom izopropanola, pa onda etrom. Posle sušenja masa taloga je bila 0,05 g. Prinos 35,05%. Sa tako ispranim kompleksom je urađena mikroanaliza čiji su rezultati prikazani u tabeli.

Elementalna analiza kompleksa

Molekulska formula: $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClNO}_4\text{Ru}$

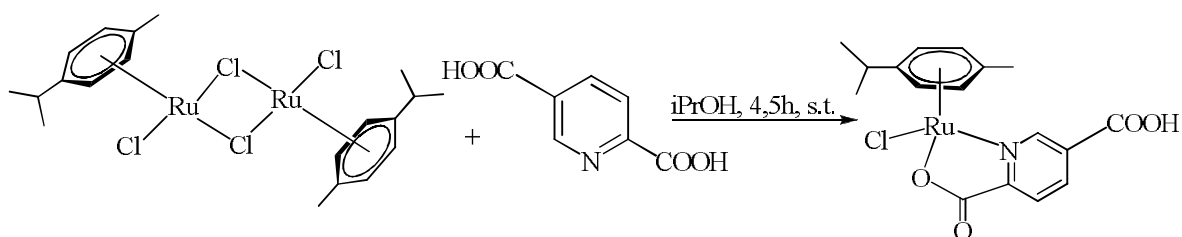
$M_r = 436,84$

%	N	C	H
Izračunato:	3,21	46,73	4,16
Nađeno:	3,16	46,28	4,17

3.1.9. Sinteza kompleksa $[\text{RuCl}(\text{HL}^8)(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$ (8)

0,12 g (0,20 mmol) $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]_2$ kompleksa rastvoreno je u 35 cm^3 izopropanola na magnetnoj mešalici uz zagrevanje do $50 \text{ }^\circ\text{C}$. Istovremeno je rastvaran i ligand 2,5-piridindikarboksilna kiselina (H_2L^8) i to 0,07 g (0,43 mmol) u 5 cm^3 izopropanola. Nakon što su rastvori pomešani, reakcija uz mešanje je trajala ukupno 4 h i 15 minuta. Talog je proceden, ispiran najpre izopropanolom, pa sa malom količinom etra. Masa osušenog taloga je bila 0,14 g. Prinos 81,75%.

Reakcija sinteze može se predstaviti na sledeći način:



Elementalna analiza kompleksa

Molekulska formula: $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClNO}_4\text{Ru}$

$M_r = 436,84$

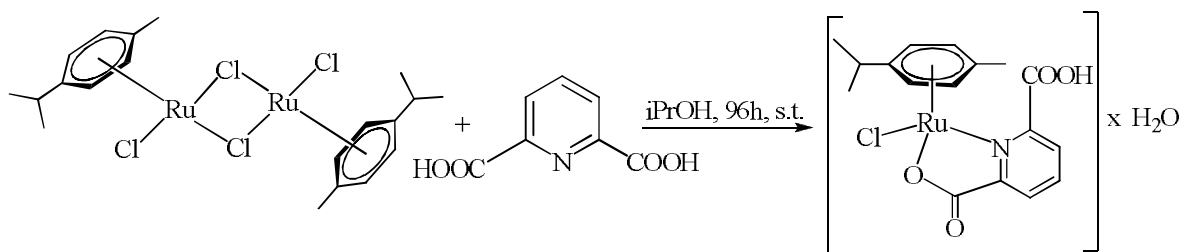
%	N	C	H
Izračunato:	3,20	46,67	4,16
Nađeno:	3,96	46,53	4,28

3.1.10. Sinteza kompleksa $[\text{RuCl}(\text{HL}^9)(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$ (9)

0,10 g (0,16 mmol) $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]_2$ kompleksa rastvoreno je u 25 cm³ izopropanola na magnetnoj mešalici uz zagrevanje do 50 °C. Istovremeno je rastvaran i ligand 2,6-piridindikarboksilna kiselina (H_2L^9) 0,06 g (3,6 mmol) u 8 cm³ izopropanola, takođe uz zagrevanje. Posle 15 minuta zagrevanja, dobijeni rastvori su pomešani. Reakcija se odvijala uz mešanje, a nakon 1 h i 15 minuta pojavilo se zamućenje. Mešanje je trajalo ukupno 4 dana, pri čemu se poslednjeg dana boja promenila iz crvene u žutu. Talog je proceden, ispiran najpre sa malo izopropanola, pa etrom. Masa osušenog taloga je bila 0,12 g.

Kristali pogodni za rendgensku strukturnu analizu dobijeni su sporim isparavanjem filtrata nakon ceđenja taloga.

Reakcija sinteze kompleksa se prikazuje na sledeći način:



Kako kompleks nije bio zadovoljavajuće čistoće ispran je malom količinom izopropanola, pa onda etrom. Posle sušenja masa taloga je bila 0,09 g. Prinos 60,58%. Sa tako ispranim kompleksom je urađena mikroanaliza čiji su rezultati prikazani u tabeli.

Elementalna analiza kompleksa

Molekulska formula: $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClNO}_4\text{Ru}\times\text{H}_2\text{O}$

$M_r = 454,87$

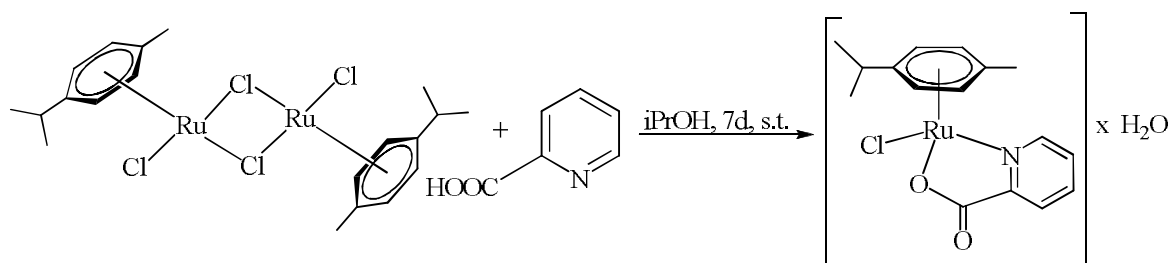
%	N	C	H
Izračunato:	3,08	44,89	4,43
Nađeno:	3,08	44,37	4,30

3.1.11. Sinteza kompleksa $[\text{RuCl}(\text{HL}^{10})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$ (10)

Toplom rastvoru kompleksa $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]_2$ (0,10 g (0,16 mmol)) u 25 cm^3 izopropanola dodat je rastvor pikolinske kiseline (HL^{10}) i to 0,046 g (0,35 mmol) u 5 cm^3 izopropanola. Rastvor je mešan na sobnoj temperaturi 7 dana, a potom ostavljen u frižideru dok nije dobijen proizvod u vidu taloga. Žuto narandžasti proizvod je proceden, ispran sa nekoliko kapi izopropanola, pa etrom i sušen na vazduhu. Masa osušenog taloga je bila 0,1 g. Prinos 76,9%.

Kristali pogodni za rendgensku strukturnu analizu dobijeni su sporim isparavanjem filtrata nakon ceđenja taloga.

Reakcija sinteze kompleksa se prikazuje na sledeći način:



Elementalna analiza kompleksa

Molekulska formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2\text{Ru} \times \text{H}_2\text{O}$

$M_r = 410,86$

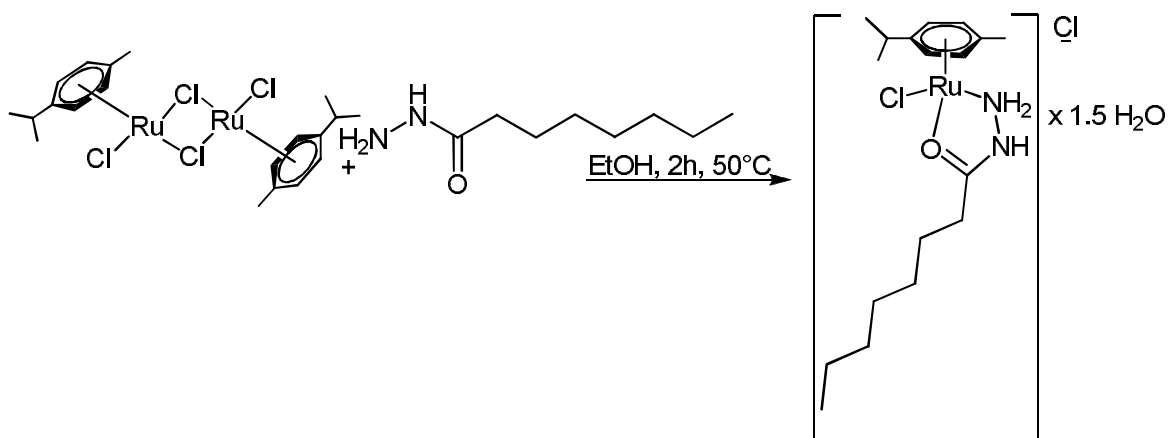
%	N	C	H
Izračunato:	3,41	46,77	4,91
Nađeno:	3,39	46,70	4,98

3.1.12. Sinteza kompleksa $[\text{RuCl}(\text{L}^{11})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]\text{Cl}$ (11)

0,10 g (0,16 mmol) $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]_2$ kompleksa rastvoreno je u 10 cm^3 etanola uz blago zagrevanje i mešanje. Rastvor kaprlnog hidrazida (L^{11}) (0,057 g (0,36 mmol) u 5 cm^3 etanola) dodat je rastvoru polaznog kompleksa. Neposredno nakon mešanja, boja reakcione smeše se promenila iz crvene u žuto narandžastu. Reakcija se odvijala 2 h na temperaturi do 50 °C. Rastvarač je uparen na vakuum uparivaču do zapremine od 2 cm^3 . Po dodatku vode rastvor se zamutio, a stajanjem reakcione smeše u frižideru u toku noći proizvod je dobijen u vidu taloga. Kompleks je proceden i osušen. Masa osušenog taloga je bila 0,1 g. Prinos 64,77%.

Kristali pogodni za rendgensku strukturnu analizu dobijeni su sporim isparavanjem filtrata nakon ceđenja taloga.

Sinteza kompleksa se predstavlja sledećom reakcijom:



Elementalna analiza kompleksa

Molekulska formula: $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{ORu} \times 1,5\text{H}_2\text{O}$

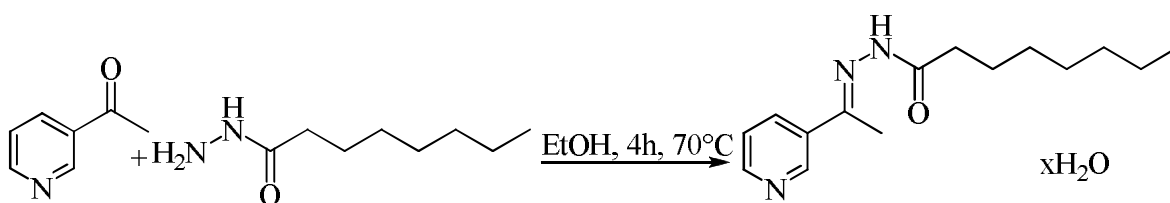
$M_r = 491,45$

%	N	C	H
Izračunato:	5,70	43,99	7,18
Nađeno:	5,79	44,40	6,86

3.1.13. Sinteza liganda L¹² N'-(1-piridin-3-il)etiliden)oktanhidrazida

0,08 g (0,5 mmol) kaprilnog hidrazida rastvoreno je u 10 cm³ etanola uz blago zagrevanje do 50 °C. Dodato je 0,056 cm³ (0,5 mmol) 3-acetilpiridina, 1 cm³ 0,1 M rastvora HCl i rastvor je refluktovan na 70 °C u toku 4 h. Višak rastvarača je uparen na vakuum uparivaču, a zaostali talog prebačen na sahatno staklo i ostavljen da se suši. Masa taloga je 0,08 g. Prinos 59,17%.

Sinteza kompleksa se predstavlja sledećom reakcijom:



Elementalna analiza liganda

Molekulska formula: C₁₅H₂₃N₃O×H₂O

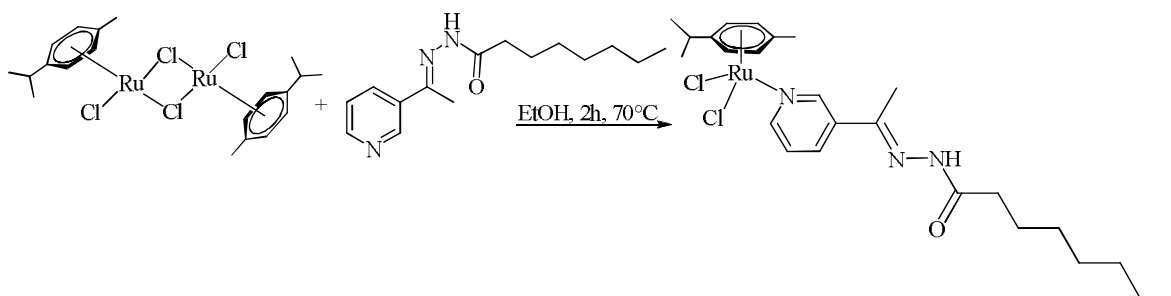
M_r = 279,38

%	N	C	H
Izračunato:	15,04	64,49	9,02
Nađeno:	15,15	64,67	8,79

3.1.14. Sinteza kompleksa $[\text{RuCl}_2(\text{L}^{12})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$ (12)

0,04 g (0,25 mmol) kaprilnog hidrazida rastvoreno je u 5 cm³ etanola uz blago zagrevanje, a zatim dodato 0,028 cm³ (0,25 mmol) 3-acetilpiridina i 0,5 cm³ 0,1 M rastvora HCl. Reakciona smeša je refluktovana na 70°C u toku 4 sata. Polazni kompleks $[(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})\text{RuCl}_2]_2$ 0,08 g (0,13 mmol) dodat je rastvoru i mešanje nastavljeno još 2 sata. Talog koji se formirao proceden je i osušen na vazduhu. Masa taloga je 0,06 g. Prinos 44,05%.

Sinteza kompleksa se predstavlja sledećom reakcijom:



Elementalna analiza kompleksa

Molekulska formula: $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{ORu}$

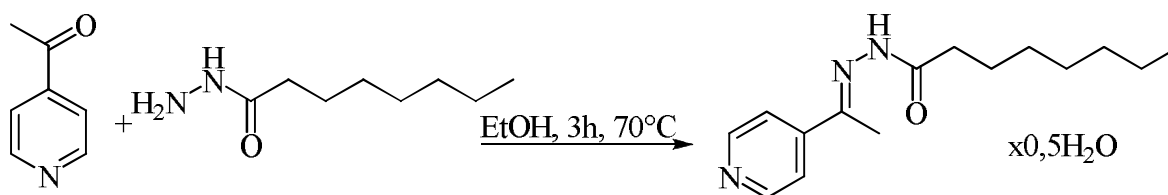
$M_r = 567,56$

%	N	C	H
Izračunato:	7,40	52,91	6,57
Nađeno:	7,34	53,27	6,74

3.1.15. Sinteza liganda L¹³ N'-(1-(piridin-4-il)etiliden)oktanhidrazida

0,16 g (1 mmol) kaprilnog hidrazida rastvoreno je u 20 cm³ etanola uz blago zagrevanje do 50 °C. Dodato je 0,112 cm³ (1 mmol) 4-acetilpiridina, 2 cm³ 0,1 M rastvora HCl i rastvor je refluktovan na 70 °C u toku 3 h. Višak rastvarača je uparen na vakuum uparivaču, a zaostali talog prebačen na sahatno staklo i ostavljen da se suši. Masa taloga je 0,15 g. Prinos 55,48%.

Sinteza kompleksa se predstavlja sledećom reakcijom:



Elementalna analiza liganda

Molekulska formula: C₁₅H₂₃N₃O×0,5H₂O

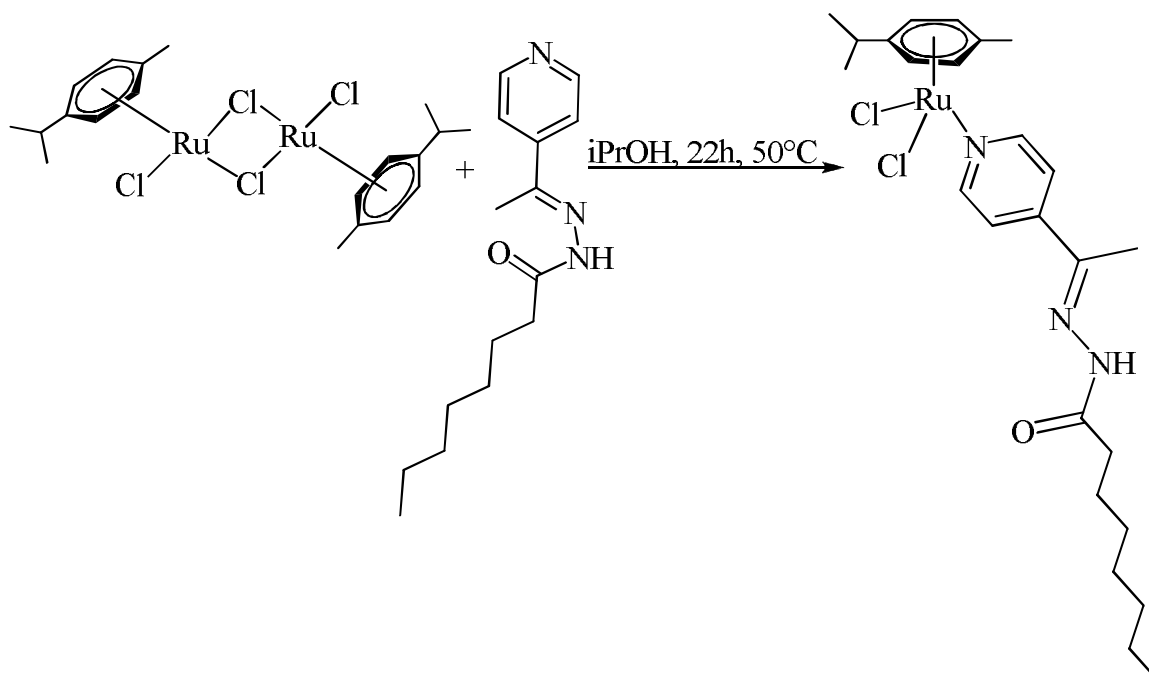
M_r = 270,38

%	N	C	H
Izračunato:	15,54	66,64	8,95
Nađeno:	15,64	66,25	8,73

3.1.16. Sinteza kompleksa $[\text{RuCl}_2(\text{L}^{13})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$ (13)

0,07 g (0,265 mmol) liganda L^{14} N' -(1-(piridin-4-il)etiliden)oktanhidrazida rastvoreno je u 5 cm^3 izopropanola bez zagrevanja. 0,07 g (0,12 mmol) $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]_2$ kompleksa rastvoreno je u 10 cm^3 izopropanola uz blago zagrevanje do 50 °C. Rastvori su pomešani, pri čemu se boja promenila iz crvene u narandžastu. Mešanje je nastavljeno u toku 22 h, a onda rastvor ostavljen u frižideru. Talog koji se formirao proceden je posle 2 dana i osušen. Masa dobijenog taloga je 0,06 g. Prinos 44,05%.

Sinteza kompleksa se predstavlja sledećom reakcijom:



Elementalna analiza kompleksa

Molekulska formula: $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{ORu}$

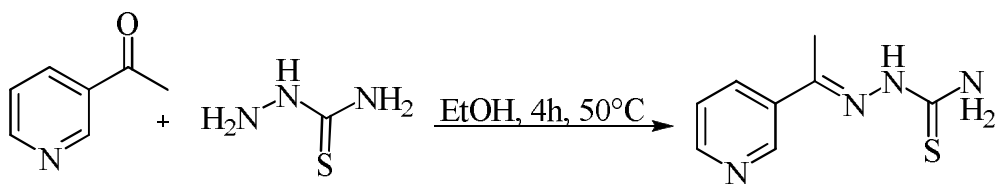
$M_r = 567,56$

%	N	C	H
Izračunato:	7,40	52,91	6,57
Nađeno:	7,29	52,67	6,53

3.1.17. Sinteza liganda L¹⁴ 2-(1-(piridin-3-il)etiliden)hidrazinkarbotioamid

0,09 g (1 mmol) tiosemikarbazida rastvoreno je u 10 cm³ etanola uz blago zagrevanje do 50 °C. Dodato je 112 µl (1 mmol) 3-acetilpiridina, 1 cm³ 0,1 M rastvora HCl i rastvor je refluktovan u toku 4 sata. Dobijeni proizvod je proceden i ostavljen da se suši. Masa taloga je 0,15 g. Prinos 77,32%.

Sinteza liganda se predstavlja sledećom reakcijom:

**Elementalna analiza liganda**

Molekulska formula C₈H₁₀N₄S

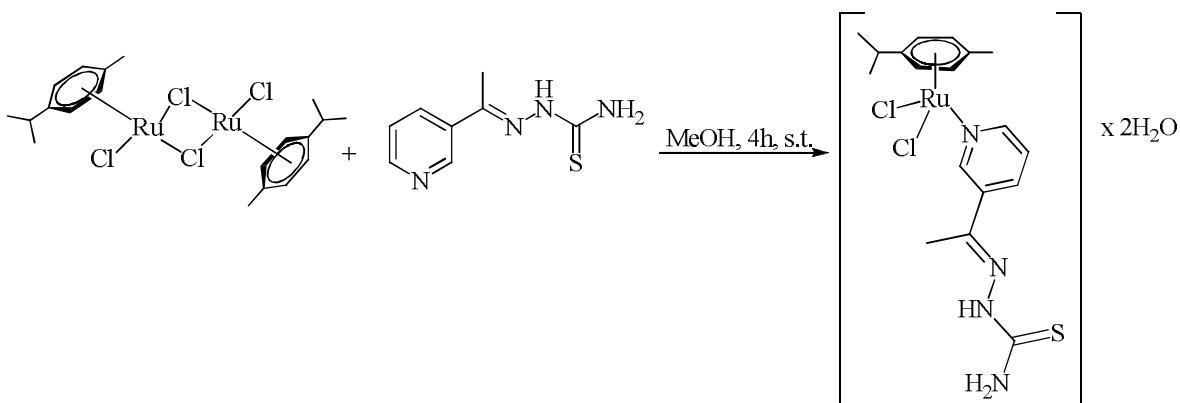
M_r = 194,26

%	N	C	H	S
Izračunato:	28,84	49,46	5,19	16,51
Nađeno:	29,06	49,63	5,01	16,22

3.1.18. Sinteza kompleksa $[\text{RuCl}_2(\text{L}^{14})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$ (14)

0,03 g (0,155 mmol) liganda L^{14} 2-(1-(piridin-3-il)etiliden)hidrazinkarbotioamida dodato je rastvoru od 0,05 g (0,08 mmol) $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]_2$ kompleksa u 10 cm^3 metanola. Reakcija se odvijala tokom 4 h, nakon čega je rastvor ostavljen u frižideru da kristališe. Masa dobijenog taloga je 0,06 g. Prinos 72,29%.

Sinteza kompleksa se predstavlja sledećom reakcijom:



Elementalna analiza kompleksa

Molekulska formula:

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{RuS}\times 2\text{H}_2\text{O}$

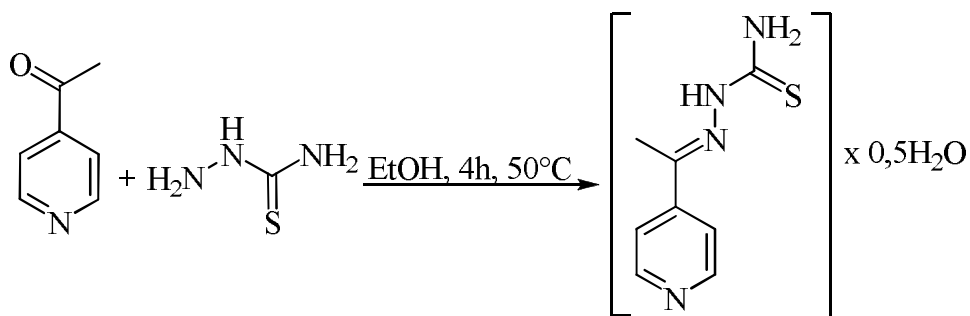
$M_r = 536,45$

%	N	C	H	S
Izračunato:	10,44	40,29	5,26	5,97
Nađeno:	10,28	40,87	5,37	6,28

3.1.19. Sinteza liganda L¹⁵ 2-(1-(piridin-4-il)etiliden)hidrazinkarbotioamid

0,09 g (1 mmol) tiosemikarbazida rastvoreno je u 10 cm³ etanola uz blago zagrevanje do 50 °C. Dodato je 0,112 cm³ (1 mmol) 4-acetilpiridina, 1 cm³ 0,1 M rastvora HCl i rastvor je refluktovan u toku 4 sata. Dobijeni proizvod je proceden i ostavljen da se suši. Masa taloga je 0,16 g. Prinos 78,72%.

Sinteza liganda se predstavlja sledećom reakcijom:



Elementalna analiza liganda

Molekulska formula:

C₈H₁₀N₄S×0,5H₂O

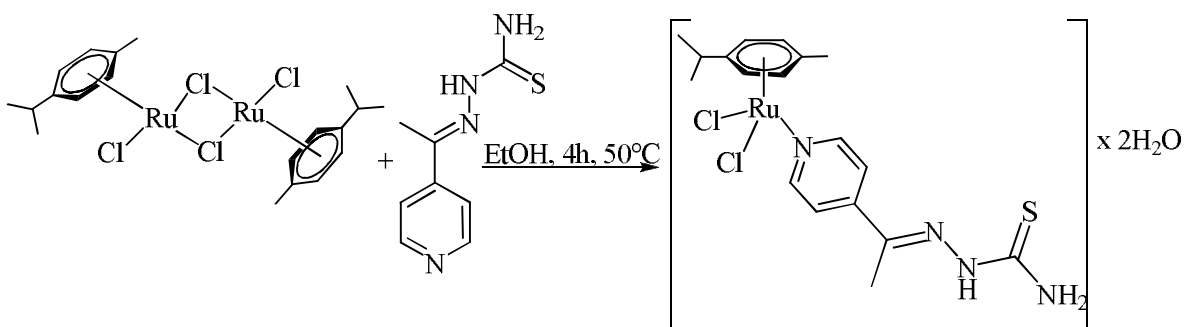
M_r = 203,26

%	N	C	H	S
Izračunato:	27,56	47,27	4,96	15,77
Nađeno:	28,05	47,89	5,11	16,00

3.1.20. Sinteza kompleksa $[\text{RuCl}_2(\text{L}^{15})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$ (15)

0,03 g (0,155 mmol) liganda L^{15} 2-(1-(piridin-4-il)etiliden)hidrazinkarbotioamida dodato je rastvoru od 0,05 g (0,08 mmol) $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]_2$ kompleksa u 10 cm^3 metanola. Reakcija se odvijala tokom 4 h, nakon čega je rastvor ostavljen u frižideru da kristališe. Masa dobijenog taloga je 0,06 g. Prinos 72,29%.

Sinteza kompleksa se predstavlja sledećom reakcijom:



Elementalna analiza kompleksa

Molekulska formula:

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{RuSx}2\text{H}_2\text{O}$

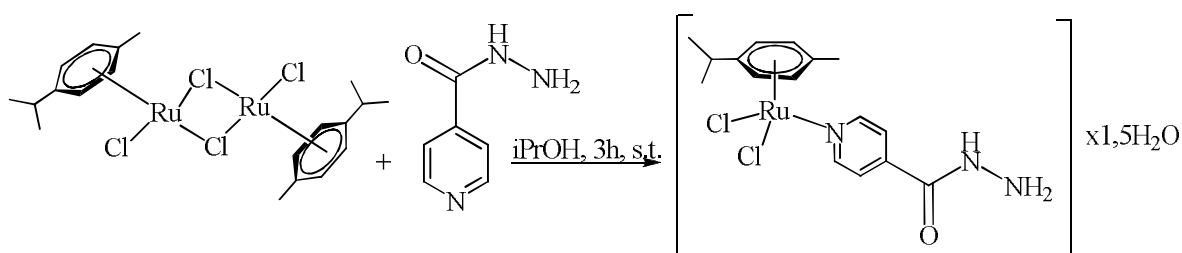
$M_r=536,45$

%	N	C	H	S
Izračunato:	10,44	40,30	5,26	5,98
Nađeno:	10,50	39,82	5,08	5,24

3.1.21. Sinteza kompleksa $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-p-cimen})](\text{L}^{16})$ (16)

0,10 g (0,16 mmol) $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-p-cimen})]_2$ kompleksa rastvoreno je u 11 cm^3 izopropanola uz blago zagrevanje i mešanje. Ligand, izonikotinski hidrazid (L^{16}) 0,048 g (0,36 mmol) rastvoren je u 5 cm^3 izopropanola. Rastvori su spojeni, a mešanje je nastavljeno na temperaturi do $50 \text{ }^\circ\text{C}$ u toku 3 h. Reakciona smeša je ostavljena u frižideru, a posle 10 dana, talog koji se formirao je proceden. Masa osušenog taloga je bila 0,05 g. Prinos 33,22%.

Sinteza kompleksa se predstavlja sledećom reakcijom:



Elementalna analiza kompleksa

Molekulska

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{ORu} \times 1,5\text{H}_2\text{O}$

$M_r = 470,33$

formula:

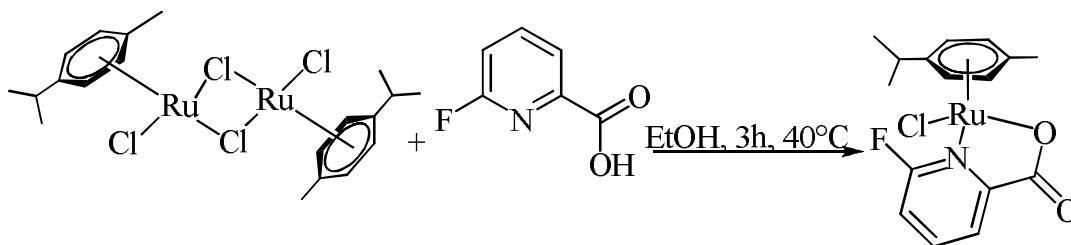
%	N	C	H
Izračunato:	8,93	40,85	5,14
Nađeno:	8,62	40,89	5,12

3.1.22. Sinteza kompleksa $[\text{RuCl}(\text{L}^{17})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$ (17)

0,02822 g (0,2 mmol) 6-fluoropikolinske (6-fluoropiridin-2-karboksilne) kiseline rastvoreno je u 3 cm³ EtOH. 0,06124 g (0,1 mmol) polaznog kompleksa $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]_2$ rastvoreno je uz zagrevanje u 5 cm³ EtOH. Rastvori su pomešani, a boja se promenila iz crvene u žutu. Vreme trajanja reakcije 3 h uz blago zagrevanje (do 40 °C). Rastvarač je uparen na polovinu zapremine i reakciona smeša ostavljena u frižideru da kristališe. Masa procedenog i osušenog taloga 0,0677 g (prinos 82,3%).

Kristali pogodni za rendgensku strukturnu analizu dobijeni su sporim isparavanjem filtrata nakon ceđenja taloga.

Sinteza kompleksa se može predstaviti sledećom reakcijom:



Elementalna analiza kompleksa

Molekulska formula: C₁₆H₁₇ClFNO₂Ru

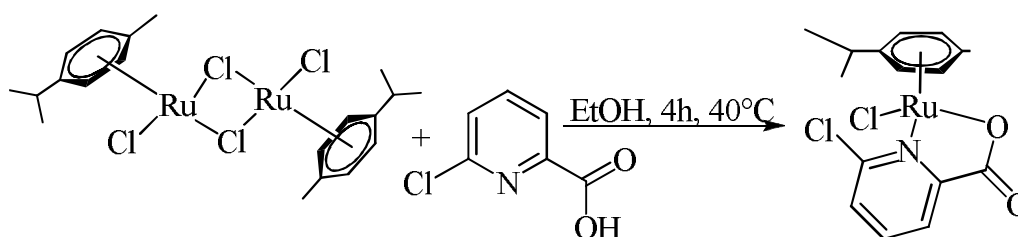
M_r = 410,83

%	N	C	H
Izračunato:	3,41	46,78	4,17
Nađeno:	3,45	46,41	3,91

3.1.23. Sinteza kompleksa $[\text{RuCl}(\text{L}^{18})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$ (18)

0,0325 g (0,2 mmol) 6-hlorpikolinske (6-hlorpiridin-2-karboksilne) kiseline rastvoreno je u 3 cm³ EtOH. 0,06124 g (0,1 mmol) polaznog kompleksa $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]_2$ rastvoreno je uz zagrevanje u 5 cm³ EtOH. Rastvori su pomešani, a boja se promenila iz crvene u narandžastu. Vreme trajanja reakcije 4 h uz blago zagrevanje (do 40 °C). Reakciona smeša je ostavljena u frižideru da kristališe. Masa procedenog i osušenog taloga 0,0463 g (prinos 54,2%).

Sinteza kompleksa se može predstaviti sledećom reakcijom:



Elementalna analiza kompleksa

Molekulska formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_2\text{Ru}$

$M_r = 427,29$

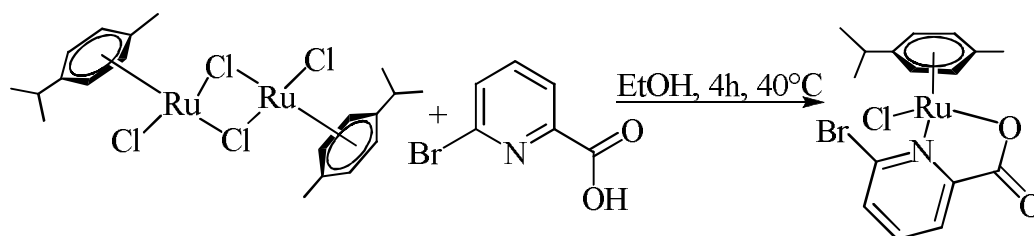
%	N	C	H
Izračunato:	3,28	44,97	4,01
Nađeno:	3,33	44,74	3,79

3.1.24. Sinteza kompleksa $[\text{RuCl}(\text{L}^{19})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$ (19)

0,0412 g (0,2 mmol) 6–brompikolinske (6–brompiridin–2–karboksilne) kiseline rastvoreno je u 3 cm³ EtOH. 0,06124 g (0,1 mmol) polaznog kompleksa $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]_2$ rastvoreno je uz zagrevanje u 5 cm³ EtOH. Rastvori su pomešani, a boja se promenila iz crvene u narandžastu. Vreme trajanja reakcije 4 h uz blago zagrevanje (do 40 °C). Reakciona smeša je ostavljena u frižideru da kristališe. Masa procedenog i osušenog taloga 0,0589 g (prinos 62,4%).

Kristali pogodni za rendgensku strukturnu analizu dobijeni su sporim isparavanjem filtrata nakon ceđenja taloga.

Sinteza kompleksa se može predstaviti sledećom reakcijom:



Elementalna analiza kompleksa

Molekulska formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{BrClNO}_2\text{Ru}$

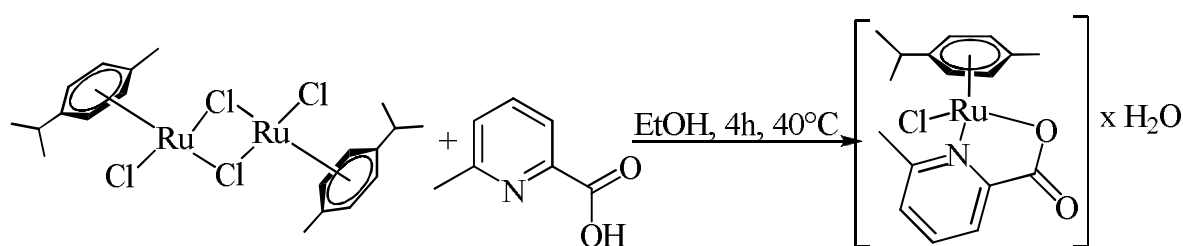
$M_r = 471,74$

%	N	C	H
Izračunato:	2,97	40,74	3,63
Nađeno:	2,98	40,43	3,57

3.1.25. Sinteza kompleksa $[\text{RuCl}(\text{L}^{20})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$ (20)

0,0283 g (0,2 mmol) 6-metilpikolinske (6-metilpiridin-2-karboksilne) kiseline rastvoreno je u 3 cm³ EtOH. 0,06124 g (0,1 mmol) polaznog kompleksa $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]_2$ rastvoreno je uz zagrevanje u 5 cm³ EtOH. Rastvori su pomešani, a boja se promenila iz crvene u narandžastu. Vreme trajanja reakcije 4 h uz blago zagrevanje (do 40 °C). Reakciona smeša je uparena na polovinu zapremine i ostavljena u frižideru da kristališe. Masa procedenog i osušenog taloga 0,0218 g (prinos 26,8%).

Sinteza kompleksa se može predstaviti sledećom reakcijom:



Elementalna analiza kompleksa

Molekulska formula: $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2\text{Ru}\times\text{H}_2\text{O}$

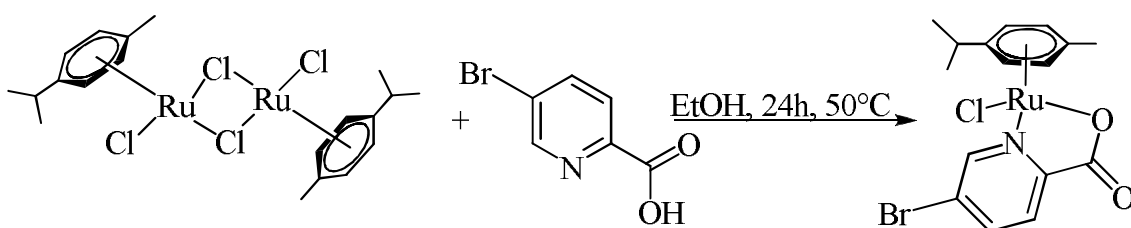
$M_r = 424,88$

%	N	C	H
Izračunato:	3,30	48,06	5,22
Nađeno:	3,44	47,79	4,83

3.1.26. Sinteza kompleksa $[\text{RuCl}(\text{L}^{21})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$ (21)

0,0417 g (0,2 mmol) 5-brompikolinske (5-brompiridin-2-karboksilne) kiseline rastvoreno je u 4 cm³ EtOH. 0,06124 g (0,1 mmol) polaznog kompleksa $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]_2$ rastvoreno je uz zagrevanje u 5 cm³ EtOH. Rastvori su pomešani, a boja se promenila iz crvene u žutu. Vreme trajanja reakcije 24 h uz zagrevanje do 50 °C. Reakciona smeša je ostavljena u frižideru da kristališe. Nastali talog je proceden i osušen. Masa taloga je 0,0699 g (prinos 74,1%).

Sinteza kompleksa se može predstaviti sledećom reakcijom:



Elementalna analiza kompleksa

Molekulska formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{BrClNO}_2\text{Ru}$

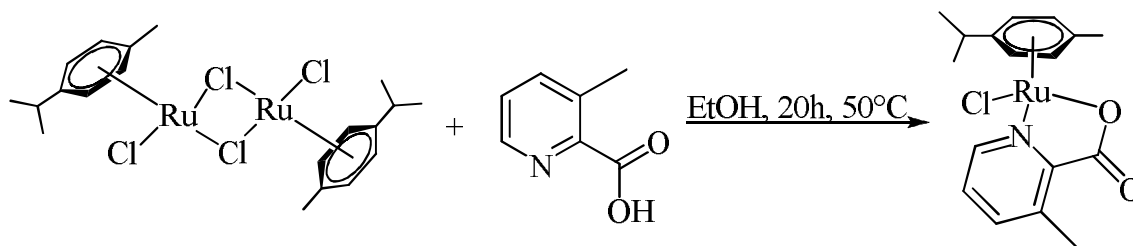
$M_r = 471,74$

%	N	C	H
Izračunato:	2,97	40,74	3,63
Nađeno:	2,90	40,40	3,52

3.1.27. Sinteza kompleksa $[\text{RuCl}(\text{L}^{22})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$ (22)

0,0280 g (0,2 mmol) 3-metilpikolinske (3-metilpiridin-2-karboksilne) kiseline rastvoreno je u 2 cm³ EtOH. 0,06124 g (0,1 mmol) polaznog kompleksa $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]_2$ rastvoreno je uz zagrevanje u 5 cm³ EtOH. Rastvori su pomešani, a boja se promenila iz crvene u narandžastu. Vreme trajanja reakcije 20 h uz zagrevanje do 50°C. Reakciona smeša je uparena na polovinu zapremine i ostavljena u frižideru da kristališe. Nastali talog je proceden i osušen. Masa taloga je 0,0574 g (prinos 70,5%).

Sinteza kompleksa se može predstaviti sledećom reakcijom:



Elementalna analiza kompleksa

Molekulska formula: $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClNO}_2\text{Ru}$

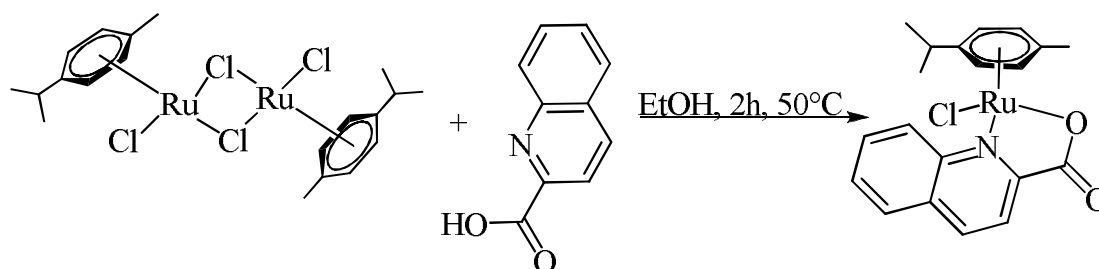
$M_r = 406,87$

%	N	C	H
Izračunato:	3,44	50,18	4,95
Nađeno:	3,40	49,80	4,93

3.1.28. Sinteza kompleksa $[\text{RuCl}(\text{L}^{23})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$ (23)

0,0382 g (0,2 mmol) izohinolin-3-karboksilne kiseline rastvoreno je u 3 cm³ EtOH. 0,06124 g (0,1 mmol) polaznog kompleksa $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]_2$ rastvoreno je uz zagrevanje u 5 cm³ EtOH. Rastvori su pomešani, a boja se promenila, a ubrzo se rastvor zamutio. Vreme trajanja reakcije 2 h uz zagrevanje (50°C). Nastali talog je proceden i osušen. Masa taloga je 0,0574 g (prinos 61,8%).

Sinteza kompleksa se može predstaviti sledećom reakcijom:



Elementalna analiza kompleksa

Molekulska formula: $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2\text{Ru}$

$M_r = 442,90$

%	N	C	H
Izračunato:	3,16	54,24	4,55
Nađeno:	3,14	53,78	4,53

3.2. Metode određivanja sastava i strukture kompleksa

3.2.1. Elementalna analiza

Sadržaj C, H i N određivan je pomoću uređaja Elemental Vario EL III.

3.2.2. Infracrvena spektroskopija

Infracrveni spektri snimljeni su pomoću uređaja Nicolet 6700 FR-IR. Uzorci su snimani ATR ili KBR tehnikom.

3.2.3. NMR spektroskopija (^1H , ^{13}C , ^1H - ^1H COSY i ^1H - ^1H NOESY)

NMR spektri snimani su pomoću Varian Gemini 200, na 199,97 MHz, i Bruker Avance III 500 spektrometra na 500,26 MHz. Kao rastvarač korišćen je d^6 -dmsO. Za reakciju hidrolize kompleksa **6** i reakciju ekvimolarnih količina kompleksa **6** i 9-metiladenina rastvarač je bio D_2O , a pH* podešavan na 7,4 pomoću razblaženog NaOD, na temperature od 310 K. Rastvori su pre mešanja termostatirani na 310 K, a reakcija hidrolize je praćena tokom 24h.

3.2.4. Masena spektrometrija

Maseni spektri snimani su pomoću 6210 Time-of-Flight LC/MS (G1969A, Agilent Technologies) masenog spektrometra u metanolnim i vodenim rastvorima.

3.2.5. Rendgenska strukturna analiza

Sva merenja su urađena na Bruker X8 APEXII CCD difraktometru. Obrada podataka je urađena u programu SAINT [153,154]. Korišćeni su kompjuterski programi i komponente: SHELXS-97 [155,156], SHELXL-97 [156,157], molekularni dijagrami ORTEP [158,159], kompjuteri Pentium IV ili Intel CoreDuo, Tabele 4.2.6.8 i 6.1.1.4 za faktore rasejanja [160].

Monokristali **1** i **7** postavljeni su na 35 odnosno 40 mm od detektora i izvršeno je 1185 odnosno 2076 merenja, svako za 50 i 20 s za 1° širine snimanja. Osnovni kristalografski podaci kompleksa **1** i **7** prikazani su u **Tabeli 1**. Rešenje strukture dobijeno je direktnim metodama i određeno tehnikom cele matrice najmanjih kvadrata. Atomi različiti od vodonika određeni su parametrima anizotropnog premeštanja. H atomi su postavljeni na izračunatim pozicijama i određeni kao pokretni atomi u naknadnim modelima najmanjih kvadrata.

Tabela 1. Kristalografski podaci kompleksa **1** i **7**

Kompleks	1	7
Empirijska formula	C ₁₇ H ₂₁ Cl ₂ NORu	C ₁₇ H ₁₈ ClNO ₄ Ru
Mr	427,32	436,84
Prostorna grupa	<i>Cc</i>	<i>Pca2</i> ₁
a, Å	9,6983(6)	25,7032(6)
b, Å	29,152(2)	6,1267(1)
c, Å	7,0000(4)	10,7704(3)
V, Å ³	1714,17(19)	1696,08(7)
Z	4	4
λ, Å	0,71073	0,71073
ρ _{izračunato} , gcm ⁻³	1,656	1,711
Veličina kristala, mm ³	0,35 x 0,05 x 0,03	0,25 x 0,20 x 0,20
Temperatura, K	100	100
μ, cm ⁻¹	12,27	11,02
Flack-ov parametar	-0,05(2)	-0,01(3)
R1 ^a	0,0285	0,0263
wR2 ^b	0,0535	0,0731
GOF ^c	0,973	1,067

$$^a R1 = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_o|}$$

$$^b wR2 = \left\{ \frac{\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2]}{\sum [w(F_o^2)^2]} \right\}^{1/2}$$

^cGOF = $\left\{ \frac{\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2]}{(n - p)} \right\}^{1/2}$, gde je *n* broj refleksija, a *p* ukupan broj parametara

Monokristal kompleksa **10** postavljen je na 35 mm od detektora i izvršeno je 941 merenje, po jedno na svakih 30 s za 1° širine snimanja. Dobijeni podaci obrađeni su u SAINT-Plus programu [154]. Osnovni kristalografski podaci kompleksa **10** prikazani su u **Tabeli 2**.

Tabela 2. Kristalografski podaci kompleksa **10**

Kompleks	10
Empirijska formula	C ₁₆ H ₂₀ ClNO ₃ Ru
Mr	410,85
Prostorna grupa	<i>Pn</i>
a, Å	8,9150(4)
b, Å	8,6498(4)
c, Å	10,6539(4)
β , °	91,853(3)
V, Å ³	821,12(6)
Z	2
λ , Å	0,71073
ρ izračunato, gcm ⁻³	1,662
Veličina kristala, mm ³	0,50 x 0,05 x 0,01
Temperatura, K	100
μ , mm ⁻¹	1,128
Flack-ov parametar	-0,05(2)
R1 ^a	0,0381
wR2 ^b	0,0687
GOF ^c	0,979

$$^a R1 = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_o|}$$

$$^b wR2 = \left\{ \frac{\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2]}{\sum [w(F_o^2)^2]} \right\}^{1/2}$$

$$^c GOF = \left\{ \frac{\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2]}{(n - p)} \right\}^{1/2}, \text{ gde je } n \text{ broj refleksija, a } p \text{ ukupan broj parametara}$$

Kristal kompleksa **11** postavljen je na oko 40 mm od detektora, izvršeno je 1089 snimanja, po jedno na svake 2 s za 1° širine snimanja. Osnovni kristalografski podaci kompleksa **11** prikazani su u **Tabeli 3**. Poremećaj u alifatičnom lancu rešen je koristeći SADI, EADP i u nekim slučajevima ISOR komande unutar programa SHELXL [157].

Tabela 3. Kristalografski podaci kompleksa **11**

Kompleks	11
Empirijska formula	C ₁₈ H ₃₅ Cl ₂ N ₂ O _{2.5} Ru
Mr	491,45
Prostorna grupa	<i>Pccn</i>
a, Å	21,0526(8)
b, Å	24,3334(9)
c, Å	8,7680(31)
V, Å ³	4491,7(3)
Z	8
λ, Å	0,71073
ρ _{izračunato} , gcm ⁻³	1,453
Veličina kristala, mm ³	0,20 x 0,20 x 0,17
Temperatura, K	100(2)
μ, mm ⁻¹	0,952
R1 ^a	0,0693
wR2 ^b	0,1492
GOF ^c	1,084

$$^a R1 = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_o|}$$

$$^b wR2 = \left\{ \frac{\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2]}{\sum [w(F_o^2)]} \right\}^{1/2}$$

^cGOF = $\left\{ \frac{\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2]}{(n - p)} \right\}^{1/2}$, gde je *n* broj refleksija, a *p* ukupan broj parametara

Monokristali kompleksa **17** i **19** postavljeni su na 35 odnosno 40 mm od detektora, izvršeno je 1067 odnosno 1050 merenja, svako na 2 odnosno 5 s za 2 odnosno 1° širine snimanja. Osnovni kristalografski podaci kompleksa **17** i **19** prikazani su u **Tabeli 4**.

Tabela 4. Kristalografski podaci kompleksa **17** i **19**

Kompleks	17	19
Empirijska formula	C ₁₆ H ₁₇ ClFNO ₂ Ru	C ₁₆ H ₁₇ BrClNO ₂ Ru
Mr	410,83	471,74
Prostorna grupa	<i>P2₁/c</i>	<i>P2₁/c</i>
a, Å	12,0909(6)	13,6091(7)
b, Å	10,5649(5)	7,6006(4)
c, Å	12,0724(6)	15,7136(8)
β, °	90,865(2)	105,709(2)
V, Å ³	1541,94(13)	1564,66(14)
Z	4	4
λ, Å	0,71073	0,71073
ρ _{izračunato} , gcm ⁻³	1,770	2,003
Veličina kristala, mm ³	0,22 x 0,22 x 0,22	0,13 x 0,13 x 0,05
Temperatura, K	100(2)	100(2)
μ, cm ⁻¹	1,206	3,732
R1 ^a	0,0213	0,0217
wR2 ^b	0,0558	0,0522
GOF ^c	1,030	1,007

$$^a R1 = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$$

$$^b wR2 = \{ \sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \sum [w(F_o^2)^2] \}^{1/2}$$

$$^c GOF = \{ \sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / (n - p) \}^{1/2}, \text{ gde je } n \text{ broj refleksija, a } p \text{ ukupan broj parametara}$$

3.3. Ispitivanje antiproliferativne aktivnosti

Ćelijske linije. Kompleksi **1** – **9** ispitivani su na šest ćelijskih linija: na ćelijama humanog karcinoma grlića materice (HeLa), ćelijama mišjeg melanoma (B16), ćelijskoj liniji humanog melanoma (FemX), na dva tipa humanih ćelijskih linija karcinoma dojke (MDA–MB–361 i MDA–MB–453) i na ćelijama kolorektalnog karcinoma (LS–174). Kompleks **10** ispitivan je na dve ćelijske linije: HeLa i FemX, a kompleksi **11** – **16** na tri ćelijske linije: HeLa, LS–174 i ćelijskoj liniji humanog adenokarcinoma pluća A549. Na četiri ćelijske linije, tri tumorske: HeLa, FemX i A549, i jednoj normalnoj MRC–5 (zdrava ćelijska linija fetalnih humanih fibroblasta pluća) ispitivana je aktivnost kompleksa **17** – **23**. Navedena ispitivanja obavljena su na Institutu za Onkologiju i Radiologiju Srbije, Odeljenju za eksperimentalnu onkologiju.

Pomenute ćelijske linije održavane su kao monoslojevi u hranljivoj podlozi RPMI 1640 (Roswell Park Memorial Institute) na pH 7,2. Podloga je pripremljena rastvaranjem RPMI 1640 u sterilnoj dejonizovanoj vodi sa dodatkom penicilina (192 IU/cm³), streptomicina (200 µg/cm³), 4-(2-hidroksietil)piperazin-1-etansulfonske kiseline (25 mM), L-glutamina (3mM) i 10% fetalnog goveđeg seruma (Fetal Calf Serum) termički inaktiviranog na 56 °C 30 minuta. Ćelije su gajene na 37 °C u atmosferi zasićenoj vodenom parom sa 5% CO₂.

Postupak ispitivanja. Aktivnost kompleksa utvrđena je kolorimetrijskim testom koristeći 3-(4,5-dimetiltioazol-1-il)-2,5-difeniltetrazolijum bromid (MTT) [161]. Ćelije su zasejane na 96 mesta u mikropločama u hranljivoj podlozi u različitom broju (1500 – 7000 ćelija/mestu) i gajene u roku od 24 h. Jedinjenja su rastvarana u dimetilsulfoksidu (DMSO), a potom razblaživana hranljivom podlogom do odgovarajućih koncentracija (do 300 µM). Sadržaj DMSO-a u konačnom razblaženju bio je ispod 1%. Rastvori sa različitim koncentracijama ispitivanih jedinjenja dodavani su mestima zasejanim ćelijama, sa izuzetkom kontrolnih mesta gde je samo hranljiva podloga dodavana. Svi testovi rađeni su kao triplikati. Hranljiva podloga sa odgovarajućim koncentracijama ispitivanih jedinjenja, samo bez zasejanih ćelija korišćena je kao slepa proba, takođe u triplikatima. Ćelije su tretirane različitim koncentracijama ispitivanih jedinjenja i inkubirane u roku od 48 odnosno 72 h, na 37 °C u atmosferi vazduha zasićenoj vodenom parom, sa 5% CO₂. Posle inkubacije svakom mestu sa zasejanim ćelijama dodato je 20 µL rastvora MTT koncentracije 5 mg/cm³ fosfatnog pufera pH 7,2. Tako tretirani uzorci su dalje inkubirani 4 h pod istim uslovima. Za rastvaranje formazan kristala korišćeno je po 100 µL 10% natrijum-dodecilsulfata (SDS) u 0,01 M HCl. Apsorbanca na 570 nm očitana je posle 24 h pomoću ELISA čitača. Apsorbanca na kraju testa predstavlja broj metabolički aktivnih, živih ćelija u uzorcima. Procenat preživelih ćelija dobija se iz odnosa apsorbanci tretiranih ćelija ispitivanim jedinjenjem (A) i kontrolnih uzoraka (A_{kont}), po formuli:

$$\% \text{ preživelih ćelija} = \frac{A}{A_{\text{kont}}} \times 100$$

Apsorbance su dobijene oduzimanjem vrednosti apsorbance slepe probe od eksperimentalno dobijenih vrednosti. IC₅₀ vrednosti (µM) definisane su kao koncentracija agensa koja smanjuje preživljavanje ispitivanih ćelijskih kultura za 50 %,

a određene su na osnovu dijagrama preživljavanja ćelija. Dobijene vrednosti predstavljaju srednju vrednost 2 do 3 nezavisna eksperimenta, pri čemu je svaki eksperiment rađen u triplikatu.

3.4. Proučavanje vezivanja kompleksa za DNK

Fosfatni pufer, koncentracije 10^{-3} mol/dm³ pripremljen je rastvaranjem 0,3404 g KH₂PO₄ u 200 cm³ ultračiste vode, dodato je 0,73035 g NaCl, pa je pH podešen na 7,01 dodavanjem razblaženog rastvora NaOH i dopunjen vodom do 250 cm³. Ovako pripremljen pufer korišćen je za rastvaranje kompleksa **23** i CT DNK. Koncentracija kompleksa u osnovnom rastvoru bila je $2,269 \cdot 10^{-3}$ mol/dm³. Sva ispitivanja su rađena na 20 °C. Osnovni rastvor CT DNK pripremljen je rastvaranjem 0,5 mg CT DNK u 300 µl pufera. Alikvot od 30 µl osnovnog rastvora DNK razblažen je od puferom do 680 µl i apsorbancija je očitana na 260 nm. Koristeći molarni apsorpcioni koeficijent $\epsilon = 6600 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ izračunata je koncentracija DNK po nukleotidu [162]. Odnos apsorbanci na 260 i 280 nm bio je veći od 1,8 što je ukazivalo da je DNK dovoljno očišćena od proteina [163]. Osnovni rastvor DNK čuvan je na 4 °C i iskorišćen u roku od 5 dana.

Apsorpcione titracije su urađene najpre pri konstantnoj koncentraciji DNK (10^{-4} mol/dm³) uz dodavanje koncentrovanog rastvora kompleksa tako da je r , odnos koncentracija kompleksa i DNK, bio u opsegu 0,05 do 0,2. Drugi deo eksperimenta podrazumevao je titraciju rastvora kompleksa ($c = 1,5 \times 10^{-5}$ mol/dm³) koncentrovanim rastvorom DNK. Na osnovu apsorbanci samog kompleksa i kompleksa u prisustvu rastućih količina DNK dobijeni su podaci potrebni za izračunavanje konstante vezivanja K_b [164]. Prividni apsorpcioni koeficijent ϵ_A za svaku tačku odgovara odnosu $A_{\text{očitano}}/[\text{kompleks}]$, dok su ϵ_f i ϵ_b ekstinkcioni koeficijent slobodnog i potpuno vezanog kompleksa. Podaci su uvršteni u jednačinu:

$$\frac{[DNK]}{(\epsilon_A - \epsilon_f)} = \frac{[DNK]}{(\epsilon_b - \epsilon_f)} + \frac{1}{K_b (\epsilon_b - \epsilon_f)}$$

4. REZULTATI I DISKUSIJA

4.1. Infracrveni spektri

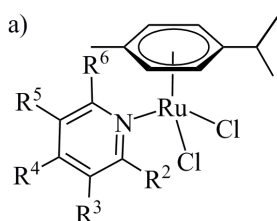
Infracrveni spektri slobodnih liganada i odgovarajućih kompleksa rutenijuma(II) upoređivani su kako bi se dobili polazni podaci o načinu vezivanja liganada za centralni metalni jon. U **Tabeli 5.** date su frekvencije najvažnijih traka u IC spektrima sintetisanih jedinjenja, a sami spektri dati su u Prilogu (**Slika P1 – P23**). Spektri svih kompleksa imaju trake u oblasti između $1600 - 1450 \text{ cm}^{-1}$ karakteristične za ar(C–C) valencione vibracije, a u oblasti $1300 - 1000 \text{ cm}^{-1}$ ar(C–H) vibracije. IC spektri kompleksa **6 – 9** pokazuju istežuće vibracije oko 1650 cm^{-1} koje potiču od koordinovane karboksilne grupe, kao i analogne vibracije slobodne karboksilne grupe ($1725 - 1715 \text{ cm}^{-1}$) što ukazuje da se samo jedna karboksilna grupa iz piridindikarboksilnih kiselina vezuje za rutenijumov jon. Potvrdu ovakvog načina vezivanja dale su kristalne strukture kompleksa **7 i 9**. Infracrveni spektri kompleksa **10 i 17 – 23** pokazuju asimetrične istežuće vibracije $\nu_{as}(\text{COO}^-)$ na oko 1650 cm^{-1} , dok odgovarajući ligandi pokazuju analogne vibracije slobodnih karboksilnih grupa oko 1700 cm^{-1} . Razlika u frekvenciji od 50 cm^{-1} je posledica koordinacije liganada preko deprotonovanog kiseonika karboksilne grupe pikolinske kiseline odnosno njenih derivata. Ovi podaci su u saglasnosti sa rešenim kristalnim strukturama kompleksa **10, 17 i 19**. IC spektri kompleksa **1, 2, 12 i 13** pokazuju C=O istežuće vibracije u oblasti oko 1690 cm^{-1} , dok spektri kompleksa **11** (sa koordinovanim kaprilnim hidrazidom) i **16** (sa izonikotinskim hidrazidom) istu traku imaju na nešto nižim talasnim brojevima: na 1641 cm^{-1} i 1653 cm^{-1} . N^1H_2 simetrične i asimetrične istežuće vibracije u spektrima liganada **L¹⁴ – L¹⁶** su u oblasti $3301 - 3383 \text{ cm}^{-1}$, a u spektrima kompleksa **14 – 16** u oblasti $3358 - 3408 \text{ cm}^{-1}$ što potvrđuje bidentatnu koordinaciju liganada u neutralnom obliku [165]. NH istežuće vibracije u spektrima liganada **L¹¹ – L¹⁶** i kompleksa **11 – 16**, su u oblasti $3090 - 3218 \text{ cm}^{-1}$ odnosno $3054 - 3218 \text{ cm}^{-1}$. Infracrveni spektri kompleksa **14 i 15** (sa koordinovanim tiosemikarbazonima) sadrže traku na 1096 cm^{-1} koja odgovara C=S istežućim vibracijama. Tioamid IV traka u spektrima liganada **L¹⁴ i L¹⁵** nalazi se na 807 i 821 cm^{-1} , dok je u spektrima kompleksa na 816 i 803 cm^{-1} . Ovako male razlike u pomeranjima ($10-13 \text{ cm}^{-1}$) ukazuju na koordinaciju preko piridinskog azota [166].

Tabela 5. Frekvencije apsorpcionih vibracija (cm^{-1}) u IC spektrima sintetisanih jedinjenja

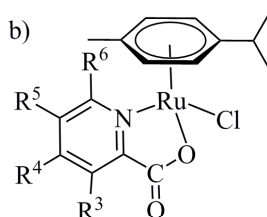
	ν (C–H)	C=O st	ν (C=C)	δ (C–H)
1	3074,0 3051,3	1690,4	1593,3 1499,0 1467,3	1264,3 1191,2 1128,1 1087,7 1050,5
2	3061,4	1696,1	1150,1 1498,9 1468,8	1258,9 1230,8 1160,1 1139,5 1119,1 1089,1 1058,3 1033,7
3	3056,1		1591,3 1554,7 1485,1	1258,6 1145,5 1119,9 1087,7 1057,2 1040,6
4	3066,2	1706,6	1556,1 1497,8 1467,2	1278,0 1227,1 1160,0 1126,6 1089,8 1058,1 1032,6
5	3056,7	1724,7	1599,8 1493,8 1472,6	1296,9 1279,5 1247,0 1217,9 1192,6 1115,4 1055,3 1034,0
6	3058,6	1725,6 1663,7	1541,1	1296,6 1270,0 1226,2 1138,2 1106,3 1056,8 1031,1
7	3058,1	1715,1 1653,1	1532,0 1472,4	1250,8 1174,0 1160,7 1103,2 1056,7 1035,0
8	3066,3	1712,8	1571,2 1501,9	1285,1 1138,1 1027,8
9	3056,4	1657,3	1598,8 1500,6 1470,6	1257,9 1178,5 1162,6 1091,0 1013,3
10	3069,6	1637,0	1471,2	1298,2 1244,5 1171,4 1094,6 1059,6
11	3043,5	1641,4	1569,2 1497,0 1463,9	1260,6
12	3097,2	1689,4	1580,0 1467,1	1274,1 1240,7 1200,6 1116,0 1057,5
13	3061,1	1696,6	1546,7 1499,1 1468,1	1259,7 1057,9
14	3054,6		1524,6 1500,6 1469,0	1252,7 1099,8 1055,0 1032,2
15	3037,7		1526,5 1494,1 1467,3	1253,2 1156,0 1097,0 1058,3 1030,2
16	3054,1	1652,7	1580,4 1535,9 1502,0 1469,0	1275,7 1230,3 1058,0
17	3049,3 3020,1	1650,4	1570,7 1502,0	1285,8 1151,4 1081,9 1046,9 1024,1
18	3091,4 3067,3 3023,9	1646,9	1595,6 1555,6 1501,3 1467,6	1247,4 1166,2 1143,3 1086,4 1036,9
19	3089,1 3065,8	1644,5	1590,0 1472,5 1552,9	1281,1 1240,1 1158,6 1131,5 1088,0 1042,4 1014,4
20	3072,3	1652,0	1531,1 1470,8	1258,7 1165,3 1096,3 1038,0
21	3037,1	1654,8	1591,6 1555,1 1498,4 1465,6	1277,5 1241,7 1161,6 1114,5 1092,3 1041,6
22	3028,8	1652,3	1583,6 1511,5 1477,6	1269,4 1239,8 1200,7 1154,0 1123,2 1056,9 1035,0
23	3032,7	1657,8	1494,5 1466,3	1250,9 1105,3 1057,7

4.2. Nuklearno–magnetni rezonancijski spektri

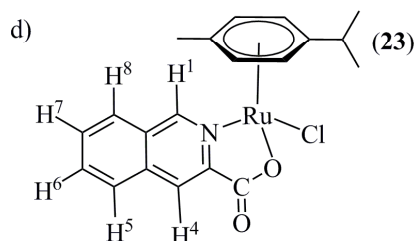
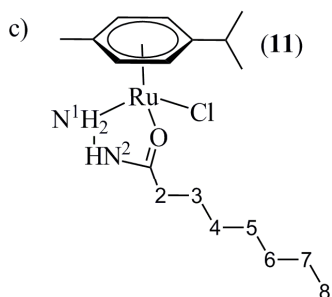
Sintetisani kompleksi rutenijuma okarakterisani su metodom nuklearno–magnetne rezonancione spektroskopije. U **Tabelama 6, 7 i 8** data su hemijska pomeranja u ^1H NMR spektrima kompleksa snimljenih u d^6 -DMSO (deuterisani dimetilsulfoksid), a spektri kompleksa **1–23** dati su u Prilogu (**Slika P24 – P36**). Na **Slici 19** prikazane su strukturne formule kompleksa sa numerisanim supstituentima (numeracija supstituenata odgovara numeraciji H- i C-atoma).



- $\text{R}^3 = \text{COCH}_3, \text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{R}^6 = \text{H}$ (1)
 $\text{R}^4 = \text{COCH}_3, \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^5 = \text{R}^6 = \text{H}$ (2)
 $\text{R}^2 = \text{NH}_2, \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{R}^6 = \text{H}; \text{R}^5 = \text{Cl}$ (3)
 $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^5 = \text{R}^6 = \text{H}, \text{R}^4 = \text{COOH}$ (4)
 $\text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{R}^6 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{COOH}$ (5)



- $\text{R}^3 = \text{COOH}, \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{R}^6 = \text{H}$ (6)
 $\text{R}^4 = \text{COOH}, \text{R}^3 = \text{R}^5 = \text{R}^6 = \text{H}$ (7)
 $\text{R}^5 = \text{COOH}, \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{R}^6 = \text{H}$ (8)
 $\text{R}^6 = \text{COOH}, \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$ (9)
 $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{R}^6 = \text{H}$ (10)
 $\text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{R}^6 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{C}(\text{CH}_3)\text{NN}^2\text{HCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$ (12)
 $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^5 = \text{R}^6 = \text{H}, \text{R}^4 = \text{C}(\text{CH}_3)\text{NN}^2\text{HCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$ (13)
 $\text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{R}^6 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{C}(\text{CH}_3)\text{NN}^2\text{HCSN}^1\text{H}_2$ (14)
 $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^5 = \text{R}^6 = \text{H}, \text{R}^4 = \text{C}(\text{CH}_3)\text{NN}^2\text{HCSN}^1\text{H}_2$ (15)
 $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^5 = \text{R}^6 = \text{H}, \text{R}^4 = \text{CON}^2\text{HN}^1\text{H}_2$ (16)
 $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}, \text{R}^6 = \text{F}$ (17)
 $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}, \text{R}^6 = \text{Cl}$ (18)
 $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}, \text{R}^6 = \text{Br}$ (19)
 $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}, \text{R}^6 = \text{CH}_3$ (20)
 $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{R}^6 = \text{H}, \text{R}^5 = \text{Br}$ (21)
 $\text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{R}^6 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{CH}_3$ (22)



Slika 19. Strukturne formule kompleksa sa: **a)** monodentatno koordinovanim piridinskim derivatima, **b)** bidentatno koordinovanim piridinskim derivatima, **c)** kaprilnim hidrazidom i **d)** izohinolin–3–karboksilnom kiselinom

Tabela 6. Hemijska pomeranja (ppm) u ^1H NMR spektrima kompleksa **1** – **10**

H atom	Kompleks									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
CH(CH ₃) ₂	1,21	1,19	1,19	1,12	1,19	1,15	1,13	1,14	1,14	1,12
CH ₃	2,08	2,09	2,08	2,09	2,09	2,15	2,16	2,15	2,16	2,15
CH(CH ₃) ₂	2,83	2,84	2,83	2,84	2,84	2,74	2,74	2,75	2,68	2,72
CH(aromat)	5,79	5,80	5,80	5,80	5,81	5,68 5,88	5,70 5,92	5,70 5,96	5,63 5,79	5,65 5,88
COCH ₃	2,63	2,63								
C(2)piridinH	9,12	8,82		8,78	9,08					
C(3)piridinH		7,82	6,44	7,82			8,06	7,89	7,90	7,79
C(4)piridinH	8,27		7,40		8,28	8,14		8,51	8,18	7,74
C(5)piridinH	7,57	7,82		7,82	7,56	7,80	8,10		7,90	8,09
C(6)piridinH	8,79	8,82	7,87	8,78	8,79	9,33	9,45	9,49		9,26
NH ₂			6,13							
COOH					13,50	13,80			13,50	

Tabela 7. Hemijska pomeranja (ppm) u ^1H NMR spektrima kompleksa **11** – **16**

H atom	Kompleks					
	11	12	13	14	15	16
CH(CH ₃) ₂	1,19	1,21	1,19	1,21	1,18	1,19
CH ₃	2,08	2,09	2,09	2,08	2,08	2,08
CH(CH ₃) ₂	2,72	2,83	2,83	2,83	2,83	2,80
CH(aromat)	5,62 5,71 5,87 5,98	5,79	5,82	5,79	5,79	5,79
C(2)H ₂ (kaprilni hidrazid)	2,25	2,26	2,25			
C(3)H ₂ (kaprilni hidrazid)	1,44	1,58	1,58			
C(4–7)H ₂ (kaprilni hidrazid)	1,19	1,21	1,24			
C(8)H ₃ (kaprilni hidrazid)	0,83	0,85	0,85			
N ¹ H ₂	7,40			7,65	8,21	2,15
N ² H	10,20	10,52	10,64	10,45	10,59	9,95
C(2)piridinH		8,94	8,81	8,41	8,71	8,77
C(3)piridinH			7,81		7,10	7,80
C(4)piridinH		8,10		8,20		
C(5)piridinH		7,43	7,75	7,65	7,10	7,76
C(6)piridinH		8,56	8,62	9,24	8,71	8,73
CNCH ₃		2,50	2,63	2,35	2,35	

Tabela 8. Hemijska pomeranja (ppm) u ^1H NMR spektrima kompleksa **17** – **23**

H atom	Kompleks						
	17	18	19	20	21	22	23
$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	1,14	1,05	1,03	0,98	0,91	0,92	1,12
		1,14	1,13	1,10			1,13
CH_3	2,16	2,20	2,21	2,17	1,94	1,93	2,19
$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	2,74	2,70	2,69	2,59	2,50	2,33	2,74
	5,67	5,64	5,61	5,51			5,70
$\text{CH}(\text{aromat})$	5,77	5,75	5,74	5,73	5,49	5,39	5,91
	5,93	5,94	5,93	5,86	5,74	5,62	5,95
	5,99	6,07	6,08	6,03			
C(3)piridin H	7,73	8,00	8,12	7,71	7,46		
C(4)piridin H	8,27	8,11	7,98	7,95	8,12	7,68	
C(5)piridin H	7,73	7,81	7,85	7,66		7,38	
C(6)piridin H					9,20	8,95	
Piridin- CH_3				2,98		2,50	
C(1)izohinolin H							10,11
C(4)izohinolin H							8,37
C(5)izohinolin H							8,23
C(6)izohinolin H							7,95
C(7)izohinolin H							7,95
C(8)izohinolin H							8,33

Karakteristična hemijska pomeranja protona kompleksa **1** – **10** i **12** – **23** koja potiču od *p*-cimena su singlet metil grupe (1,93 – 2,20 ppm), multiplet $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ grupe (2,33 – 2,84 ppm), dublet $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ grupe (0,91 – 1,21 ppm) iz izopropil grupe, kao i signali aromatičnih protona sa pomeranjima u opsegu 5,39 – 6,07 ppm. Pomeranja protona piridinskog prstena su 7,40 do 9,49 ppm. U spektrima kompleksa **1** i **2** na 2,63 ppm javlja se signal metil grupe vezane za karbonilni ugljenik. U spektru kompleksa **3** signal na 6,13 ppm potiče od protona NH_2 grupe. U spektrima kompleksa **5**, **6** i **9** signal nekoordinovane COOH grupe javlja se na pomeranju 13,50 ppm. Kada se uporede ^1H NMR spektri kompleksa **10** i odgovarajućeg liganda odnosno pikolinske kiseline, signali piridinskih protona su na različitim pomeranjima, kao posledica koordinacije liganda za rutenijumov jon. Protoni H_3 i H_4 pomereni su ka višim pomeranjima za oko 0,3 ppm, dok su protoni H_5 i H_6 pomereni ka nižim vrednostima za oko 0,45 ppm u odnosu na pomeranja iz spektra slobodne pikolinske kiseline. ^1H NMR spektri kompleksa **12** – **15** imaju dublete H_6 protona na značajno drugačijem pomeranju u

odnosu na spektre odgovarajućih liganada, što dovodi do zaključka da se ligandi koordinuju preko piridinskog azota. Signali N^2H protona u spektrima slobodnih liganada $L^{11} - L^{16}$ nalaze se u opsegu 8,91 – 10,82 ppm, a u spektrima kompleksa **11** – **16** javljaju se na pomeranjima od 9,95 do 10,64 ppm, što znači da se ligandi koordinuju u neutralnom obliku [167]. U spektrima kompleksa **14** i **15** sa tiosemikarbazonima kao ligandima signal N^1H_2 protona je u opsegu 8,31 – 8,67 ppm, slično kao i u slučaju slobodnih liganada 8,31 – 8,67 ppm, što ukazuje da u koordinaciji ne učestvuju S atomi. U spektru kompleksa **16** signal N^1H_2 protona je na 2,15 ppm. Dublet protona N^1H_2 u spektru kompleksa **11** je na $\delta = 7,40$ što je veće hemijsko pomeranje u odnosu na slobodni ligand ($\delta = 4,14$) na osnovu čega se može zaključiti da se ligand koordinuje za rutenijum(II). U spektrima kompleksa **14** i **15** protoni acetil grupe su na istom pomeranju kao u spektrima slobodnih liganada, što nagoveštava da u koordinaciji ne učestvuje N^1 atom, što je u saglasnosti sa literaturnim podacima [168]. U 1H NMR spektrima kompleksa **11** – **13** koji sadrže ugljovodonični niz kaprilnog hidrazida signali $C(2)H_2$ protona su na 2,25 ppm, $C(3)H_2$ 1,58 ppm, a multiplet koji potiče od $C(4-7)H_2$ je na 1,20 ppm, dok $C(8)H_3$ daje signal na 0,85 ppm. U spektrima kompleksa **17** – **23** piridinski i izohinolinski protoni imaju pomeranja od 7,46 do 9,20 ppm. Kompleksi **17** – **20** sa supstituentima u položaju 6 (**Slika 19.**) daju signale za H^3 protone od 7,71 do 8,12 ppm, za H^4 od 7,95 do 8,27 ppm i H^5 od 7,66 do 7,83 ppm. Spektar kompleksa **20** ima i signal na 2,98 ppm koji potiče od metil grupe vezane za piridinski prsten. 1H NMR spektar kompleksa **21** ima tri pomeranja: 7,46 (H^3), 8,12 (H^4) i 9,20 (H^6). Piridinski protoni kompleksa **22** nalaze se na sledećim pomeranjima: H^4 na 7,68 ppm, H^5 na 7,38 i H^6 na 8,95 ppm, dok je signal protona metil grupe sa piridina na 2,33 ppm. U 1H NMR spektru kompleksa **23** signal na 7,95 ppm potiče od H^6 i H^7 protona, delimično preklapljeni signali na 8,23 zatim 8,33 i 8,37 potiču od H^4 , H^5 i H^8 protona, dok se signal koji potiče od H^1 protona nalazi na 10,11 ppm.

U **Tabelama 9, 10 i 11** prikazana su hemijska pomeranja ugljenikovih atoma kompleksa **1** – **23**. U spektrima kompleksa **1** – **10** i **12** – **23** pomeranja u opsegu 17,81 do 18,71 ppm pripisuju se metil grupama iz *p*-cimenskog dela kompleksa, dok metil grupe iz izopropil grupe *p*-cimena daju signale u opsegu 20,57 do 22,26 ppm. Metinski ugljenici iz izopropil grupe nalaze se oko 30 ppm, dok se signali aromatičnih ugljenika iz *p*-cimenskog dela u spektrima svih kompleksa javljaju u opsegu 77,66 – 106,60 ppm.

Piridinski protoni u spektrima kompleksa **1** – **8** nalaze se od 109,49 do 158,76 ppm. Spektri kompleksa **1** i **2** sadrže i signale karbonilnih ugljenika i ugljenika metil grupa koja su vezane za karbonilne ugljenike i oni se nalaze na 197,69 i 180,41 ppm, odnosno oko 27 ppm. U spektrima kompleksa **4** i **5** karboksilni ugljenici imaju pomeranja na oko 166 ppm, koje odgovaraju slobodnim karboksilnim grupama, što potvrđuje da su nikotinska i izonikotinska kiselina koordinovane samo preko azota iz piridinskog prstena. U spektrima kompleksa **6** – **9** sa koordinovanim dikarboksilnim kiselinama, nalazi se signal ispod 165 ppm koji potiče od slobodne karboksilne grupe i signal na hemijskom pomeranju višem od 165 ppm koji potiče od ugljenika deprotonovane karboksilne grupe. Piridindikarboksilne kiseline u kompleksima **6** – **9** se koordinuju bidentatno za rutenijum i to preko piridinskog azota i kiseonika deprotonovane karboksilne grupe. Piridinski protoni u spektrima kompleksa **12** – **16** nalaze se od 121,27 do 160,98 ppm. ^{13}C NMR spektri kompleksa **11** – **13** sadrže signale ugljenikovih atoma koji potiču od kaprilnog hidrazida, kao i signal karbonilnog ugljenika C=O u opsegu 154,66 – 179,56 ppm. Spektri kompleksa **12** i **13** imaju signale na 175,66 odnosno 198,28 ppm koji se pripisuju C=N ugljenicima. Kompleksi **14** i **15** u ^{13}C NMR spektrima daju signale C=N i C=S ugljenika u opsegu 134,57 – 146,10 odnosno 179,50 – 206,21 ppm. ^{13}C NMR spektar kompleksa **16** ima signal karbonilnog ugljenika na 150,86 ppm. U spektrima kompleksa **12** – **15** pomeranja u opsegu 13,34 – 26,87 ppm pripisuju se ugljeniku metil grupe vezane za C=N. U spektrima kompleksa **20** i **22** pomeranja na 18,78 i 27,14 ppm pripisuju se metil grupama vezanim za piridinski prsten. Pomeranja piridinskih ugljenika zavise od supstituenata na samom prstenu. ^{13}C NMR spektar kompleksa **22** ima signale ugljenika C2 i C3 na 152,41 ppm, C4 na 137,91 ppm, C5 na 127,11 i C6 na 142,74 ppm. U ^{13}C NMR spektru kompleksa **21** signali ugljenika C2 i C4 su na 142,58 ppm, C3 na 126,53 ppm, C5 na 123,26 ppm i C6 na 153,94 ppm. U spektrima kompleksa **21** i **22** nedostaje signal ugljenika karbonilne grupe. ^{13}C NMR spektri kompleksa **17** – **20** sa supstituentima u položaju 6 na piridinskom prstenu imaju signale koji potiču od ugljenika C2 od 145,42 do 154,14 ppm, signal ugljenika C3 nalazi se u opsegu 122,66 – 124,86 ppm, C4 u opsegu 139,46 – 145,23 ppm, signal ugljenika C5 se nalazi od 113,92 do 133,85 ppm, dok se C6 nalazi od 147,22 do 162,09 ppm. ^{13}C NMR spektri kompleksa **17** – **23** imaju signale u opsegu 165,88 – 170,72 ppm koji odgovaraju ugljenicima koordinovane karboksilne grupe. U

^{13}C NMR spektru kompleksa **23** nalazi se dodatnih devet signala koji potiču od izohinolinskih ugljenika. Pomeranja ugljenika C4 – C8 su u opsegu 126,9 do 131,2 ppm, dok su signali ugljenika C4' i C8' na 135,3 odnosno 130,4 ppm.

Tabela 9. Hemijska pomeranja (ppm) u ^{13}C NMR spektrima kompleksa **1** – **8**

C atom	Kompleks							
	1	2	3	4	5	6	7	8
CH(CH ₃) ₂	21,66	21,67	21,67	21,67	21,69	22,06	21,95	22,06
CH ₃	18,03	18,05	18,05	18,05	18,07	18,25	18,27	18,32
CH(CH ₃) ₂	30,14	30,16	30,16	30,16	30,18	30,70	30,65	30,70
	81,56	81,67				80,47	80,49	80,03
	82,98	83,25	85,73	85,71	85,73	81,32	81,49	80,67
CH(aromat)	85,69	85,73	86,57	86,57	86,58	82,68	82,82	83,11
	86,55	86,57	100,30	100,30	100,31	82,69	83,04	83,20
	100,30	100,30	106,56	106,58	106,60	98,44	98,75	99,11
	106,60	106,58				101,55	101,72	101,15
COCH ₃	27,10	27,08						
C(2)piridin	149,71	151,06	158,76	150,88	150,46	146,29	151,86	153,28
C(3)piridin	132,15	121,53	109,49	122,98	127,03	128,15	127,04	125,60
C(4)piridin	135,78	142,78	136,95	137,70	137,24	138,02	141,21	140,55
C(5)piridin	124,08	121,53	117,54	122,98	124,08	134,14	124,06	130,98
C(6)piridin	153,64	151,06	145,89	150,88	153,55	154,81	155,16	154,26
COCH ₃	197,69	180,41						
COOH				166,44	166,54	154,82	164,95	164,70
COO-						167,32	170,01	169,85

Tabela 10. Hemijska pomeranja (ppm) u ^{13}C NMR spektrima kompleksa **9** – **16**

C atom	Kompleks							
	9	10	11	12	13	14	15	16
CH(CH ₃) ₂	21,67	22,00	21,67 21,99	21,71	21,47	21,69	20,57 21,50	21,73
CH ₃	18,05	18,27	17,81	18,07	17,84	18,07	17,87	18,11
CH(CH ₃) ₂	30,58	30,65	30,31	31,40	31,14	30,16	29,98	30,21
CH(aromat)	79,52	80,23	78,76				79,18	
	81,30	81,21	80,09	85,75	85,48	85,73	85,51	
	85,73	82,60	81,11	86,60	86,33	86,59	86,36	85,77
	86,57	82,78	83,62	100,33	100,06	100,31	100,11	86,62
	100,30	98,38	96,31	106,60	106,35	106,58	106,41	
	106,60	101,17	99,86					
C(2)piridin	148,36	150,73		147,34	150,77	146,10	145,85	138,93
C(3)piridin	127,74	125,59		133,54	120,25	126,33	122,01	123,07
C(4)piridin	139,48	139,86		134,14	149,30	129,06	128,82	131,10
C(5)piridin	127,74	128,30		123,69	121,27	124,86	126,09	123,07
C(6)piridin	148,36	154,01		149,77	150,77	160,98	145,32	138,93
COOH	165,72							
COO–	165,72	170,70						
C(2)H ₂ (kaprilni hidrazid)			31,04	32,58	32,34			
C(3)H ₂ (kaprilni hidrazid)			24,92	24,50	24,22			
C(4)H ₂ (kaprilni hidrazid)			27,87	28,70	28,46			
C(5)H ₂ (kaprilni hidrazid)			28,21	28,96	28,70			
C(6)H ₂ (kaprilni hidrazid)			29,76	30,18	29,94			
C(7)H ₂ (kaprilni hidrazid)			22,36	22,28	22,03			
C(8)H ₃ (kaprilni hidrazid)			13,92	14,15	13,91			
C(1)=O(kaprilni hidrazid)			179,56	169,67	154,66			
CNCH ₃				25,35	26,87	13,92	13,34	
CNCH ₃				175,66	198,28	179,46	134,57	
C=S						206,21	179,50	
C=O								150,86

Tabela 11. Hemijska pomeranja (ppm) u ^{13}C NMR spektrima kompleksa **17** – **23**

C atom	Kompleks						
	17	18	19	20	21	22	23
CH(CH ₃) ₂	21,87	21,91	21,87	21,69		21,91	
	22,11	22,18	22,18	22,26	22,02	22,04	21,97
CH ₃	18,45	18,69	18,71	18,52	18,29	18,22	18,32
CH(CH ₃) ₂	30,76	30,76	30,74	30,58	30,61	30,58	30,60
	79,61	78,23	77,66	78,83	80,03	80,56	80,30
CH(aromat)	80,54	80,65	80,92	79,89	80,85	81,14	81,40
	80,96	80,80	81,14	80,41	82,36	82,65	82,54
	82,82	85,68	86,11	86,13	83,16	83,00	82,98
	98,60	100,59	100,92	100,62	98,93	98,38	98,48
	102,17	101,97	101,84	101,01	101,48	101,02	101,24
C(2)piridin	149,55	154,14	153,32	150,91	142,58	152,41	
C(3)piridin	122,66	124,50	124,86	123,26	126,53	152,41	
C(4)piridin	145,23	142,34	141,70	139,46	142,58	137,91	
C(5)piridin	113,92	129,61	133,85	128,96	123,26	127,11	
C(6)piridin	145,42	152,55	147,22	162,09	153,94	142,74	
COO ⁻	165,88		169,98	170,72			171,05
Piridin-CH ₃				27,14		18,78	
C(1)izohinolin							157,38
C(3)izohinolin							143,29
C(4)izohinolin							123,53
C [^] (4)izohinolin							135,58
C(5)izohinolin							128,25
C(6)izohinolin							133,25
C(7)izohinolin							129,94
C(8)izohinolin							128,12
C [^] (8)izohinolin							130,28

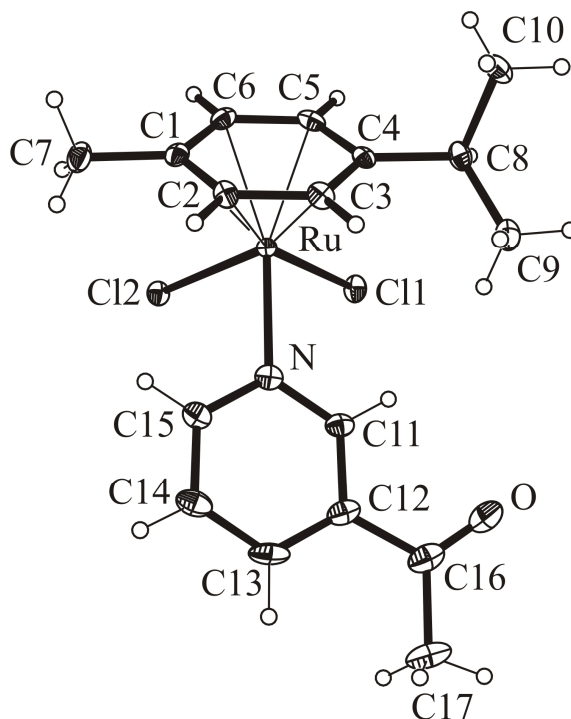
4.3. Masena spektrometrija

Maseni spektri kompleksa **6** – **8**, **11** – **13** i **15** – **23** dati su u Prilogu, **Slike P70** – **P84**. Kompleksi **6** – **8**, rastvoreni u metanolu i snimljeni u pozitivnom modu daju signale na 438,00 m/z koji potiču od $[\text{M}+\text{H}]^+$ jona. Kompleksi **11** – **13**, rastvoreni u metanolu i snimljeni u pozitivnom modu imaju signale koji se mogu pripisati $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ jonima, i to u spektru kompleksa **11** signal je na 429,12 m/z , a u spektrima **12** i **13** na 532,17 m/z . Maseni spektar kompleksa **15** ima signale na 214,09 i 429,07 m/z koji se mogu pripisati $[\text{M}-2\text{Cl}+2\text{H}]^{2+}$ odnosno $[\text{M}-2\text{Cl}+\text{H}]^+$ jonima. U spektru kompleksa **16**

signal na 435,04 m/z odgovara $[M-Cl]^+$ jonu. Kompleksi **21** – **23** rastvoreni u acetonitrilu daju masene spektre sa signalima koji potiču od $[M-Cl]^+$ jona na 435,95 (**21**), 372,04 (**22**), odnosno 408,05 (**23**) m/z . Maseni spektri kompleksa **17**, **18** i **23** imaju signale koji odgovaraju $[M+Na]^+$ jonima na m/z 433,99 (**17**), 449,96 (**18**) i 446,01 (**23**). U spektru kompleksa **23** takođe se može uočiti signal na 887,05 m/z koji potiče od $[2M+H]^+$ jona. Maseni spektri kompleksa **21** i **22** na m/z 779,05 i 906,39 imaju signale koji potiču od $[2M-Cl]^+$ jona. Kompleksi **17** – **19** i **23** daju signale $[M+H]^+$ jona na m/z 412,00 (**17**), 247,97 (**18**), 471,92 (**19**) i 444,03 (**23**). Signali jona $[M+Na]^+$ i $[M+H]^+$ u masenom spektru kompleksa **20** nalaze se na m/z 430,01 i 408,03.

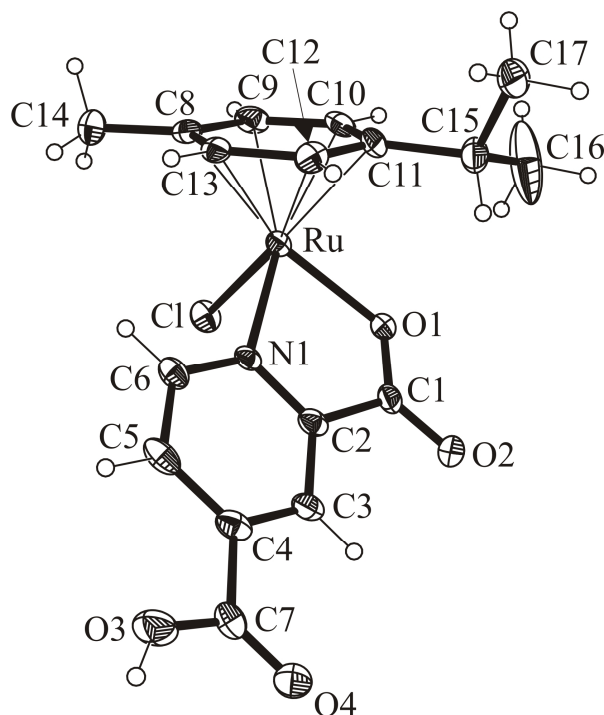
4.4. Rendgenska strukturna analiza

Odgovarajući monokristali kompleksa **1**, **7**, **9**, **10**, **11**, **17** i **19** dobijeni su sporim isparavanjem reakcionih smeša. Njihove strukture određene su difrakcijom X-zracima. Kompleks **1** kristališe u monokliničnom kristalnom sistemu i pripada Cc prostornoj grupi. Kompleks **7** kristališe u ortorombičnom kristalnom sistemu i pripada $Pca2_1$ prostornoj grupi. Jedinjenja imaju karakterističnu „piano–stool“ geometriju koja se javlja kod velikog broja rutenijum(II) arenkih kompleksa. Aromatični prsten p -cimena zauzima sedište, dok su preostala tri mesta u slučaju kompleksa **1** zauzeta monodentatnim ligandom zajedno sa dva hloridna jona. Kompleksi **7**, **9**, **10**, **11**, **17** i **19** imaju ligande koji se bidentatno koordinuju i zauzimaju dva mesta za vezivanje, dok je treće zauzeto hloridnim jonom. Monodentatno koordinovan ligand 3-acetilpiridin vezuje se samo preko azotovog atoma iz piridinskog prstena, dok se bidentatno koordinovani ligandi u kompleksima **7**, **9**, **10**, **17** i **19** vezuju za rutenijum(II) preko piridinskog azota i deprotonovanog kiseonika karboksilne grupe. Kompleks **11** ima hloridni jon i bidentatno koordinovan kaprilni hidrazid preko azota N^1 i kiseonika acil grupe. Odabrane dužine veza i uglovi dati su u objašnjenjima **Slika 20–27**.



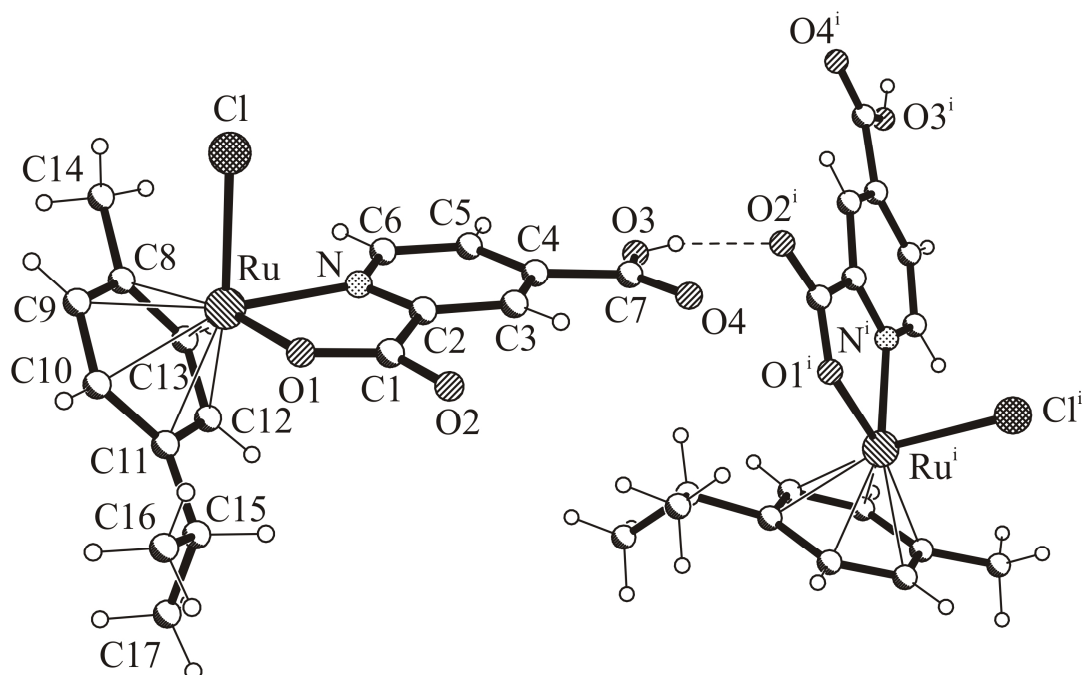
Slika 20. ORTEP dijagram kompleksa **1**. Odabrane dužine veza (Å) i uglovi (°): Ru–N1 2,130(2), Ru–Cl1 2,4029(7), Ru–Cl2 2,3986(7), Ru–C1 2,197(3), Ru–C2 2,178(3), Ru–C3 2,183(3), Ru–C4 2,209(3), Ru–C5 2,154(3), Ru–C6 2,161(3), N1–Ru–Cl1 87,61(6), N1–Ru–Cl2 84,50(6), Cl1–Ru–Cl2 87,00(2)

Molekul kompleksa **1** ne sadrži elektronegativne elemente koji mogu da deluju kao proton donori i učestvuju u vodoničnom vezivanju u kristalu. Dva hlorido liganda Cl1 i Cl2 kao proton akceptori učestvuju u slabim interakcijama tipa Cl \cdots H–C sa susednim molekulima, na primer Cl1 \cdots H–C3ⁱ ($x - 1, y, z$) gde je Cl1 \cdots H 2,834 Å, H–C3ⁱ 0,95 Å, Cl1 \cdots C3ⁱ 3,618(3) Å, Cl1 \cdots H–C3ⁱ 140,48°, Cl1 \cdots H–C9ⁱ gde je Cl1 \cdots H 2,897 Å, H–C9ⁱ 0,95 Å, Cl1 \cdots C9ⁱ 3,831(3) Å, Cl1 \cdots H–C9ⁱ 159,78°, zatim Cl2 \cdots H–C2ⁱ gde je Cl2 \cdots H 2,729 Å, H–C2ⁱ 0,95 Å, Cl2 \cdots C2ⁱ 3,367(3) Å, Cl2 \cdots H–C2ⁱ 125,20°, Cl2 \cdots H–C14ⁱⁱ ($x, 2 - y, z - 0,5$) gde je Cl2 \cdots H 2,800 Å, H–C14ⁱⁱ 0,95 Å, Cl2 \cdots C14ⁱⁱ 3,572(3) Å, Cl2 \cdots H–C14ⁱⁱ 139,09°, Cl2 \cdots H–C17ⁱⁱⁱ ($x + 1, 2 - y, z + 0,5$) gde je Cl2 \cdots H 2,840 Å, H–C17ⁱⁱⁱ 0,95 Å, Cl2 \cdots C17ⁱⁱⁱ 3,618(3) Å, Cl2 \cdots H–C17ⁱⁱⁱ 146,25°.

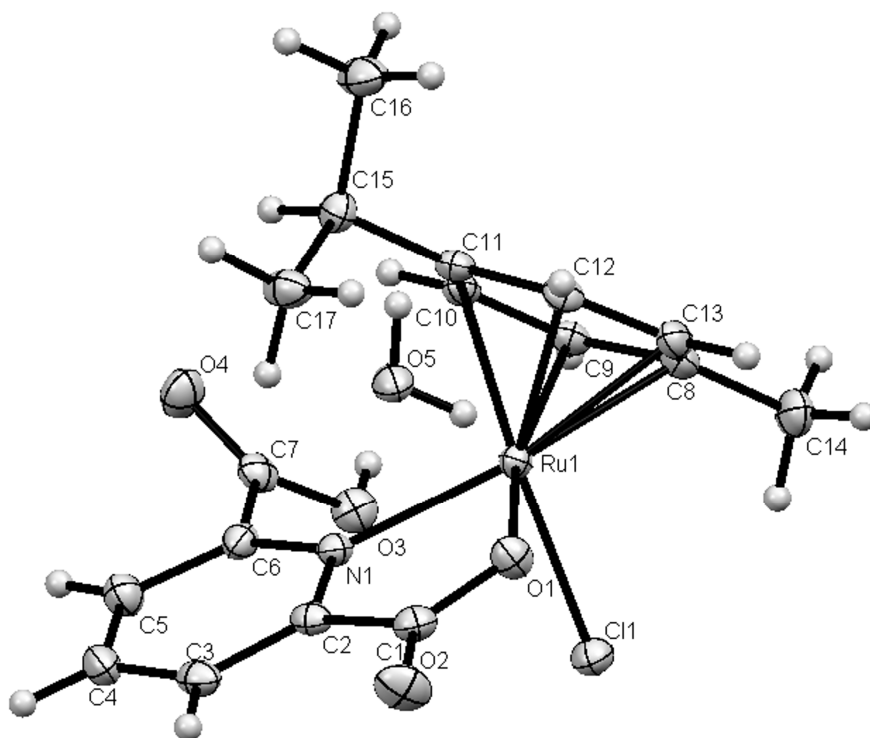


Slika 21. ORTEP dijagram kompleksa **7**. Odabrane dužine veza (Å) i uglovi (°): Ru–O1 2,099(2), Ru–N1 2,101(3), Ru–C1 2,4049(9), Ru–C8 2,203(3), Ru–C9 2,178(3), Ru–C10 2,186(3), Ru–C11 2,187(3), Ru–C12 2,145(3), Ru–C13 2,166(3), O1–Ru–N1 77,97(10).

Jake vodonične veze između nekoordinovane COOH grupe kao proton donora i atoma kiseonika O2ⁱ koordinovane COO⁻ grupe susednog molekula kao proton akceptora su uočene u kristalnoj strukturi jedinjenja **7** (**Slika 22**). Primer jakih interakcija ovog tipa je O3–Hⁱⁱⁱ⋯O2ⁱ (1,5 – x, y – 1, z – 0,5) gde je O3–H 0,76 Å, Hⁱⁱⁱ⋯O2ⁱ 1,83 Å, O3ⁱⁱⁱ⋯O2ⁱ 2,569(4) Å, O3–Hⁱⁱⁱ⋯O2ⁱ 163,6°. Postoje i dodatne slabe interakcije tipa C11ⁱⁱⁱ⋯H–C6ⁱⁱ (x, y + 1, z) gde je C11ⁱⁱⁱ⋯C6ⁱⁱ 3,757(4) Å, zatim C11ⁱⁱⁱ⋯H–C10ⁱⁱⁱ (x + 1, –y + 2, z – 0,5) gde je C11ⁱⁱⁱ⋯C10ⁱⁱⁱ 3,508(4) Å, kao i O4^{iv}⋯H–C15^{iv} (1,5 – x, y, z – 0,5) sa rastojanjem O4^{iv}⋯C15^{iv} 3,340(5) Å.

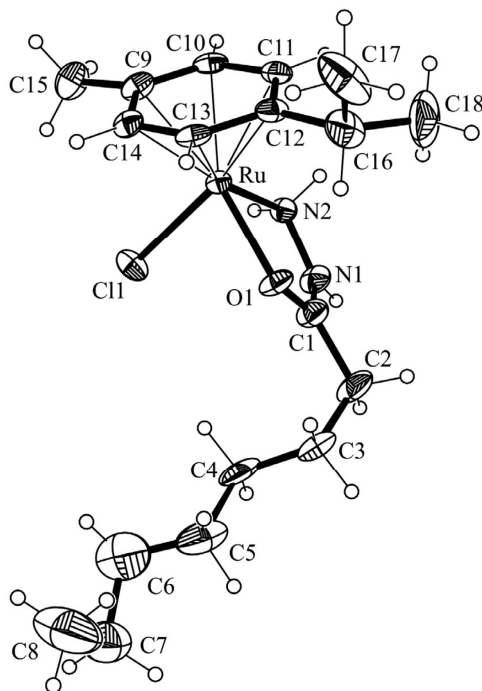


Slika 22. Deo kristalne strukture kompleksa **7** sa naznačenim intermolekulskim vodoničnim interakcijama



Slika 23. ORTEP dijagram kompleksa **9**. Odabrane dužine veza (Å) i uglovi (°): Ru1–Cl1 2,404; Ru1–O1 2,090; Ru1–N1 2,157; Ru1–C8 2,236; Ru1–C9 2,188; Ru1–C10 2,176; Ru1–C11 2,211; Ru1–C12 2,161; Ru1–C13 2,189; N1–Ru1–O1 76,93; Cl1–Ru1–N1 85,25; O1–Ru1–Cl1 83,71.

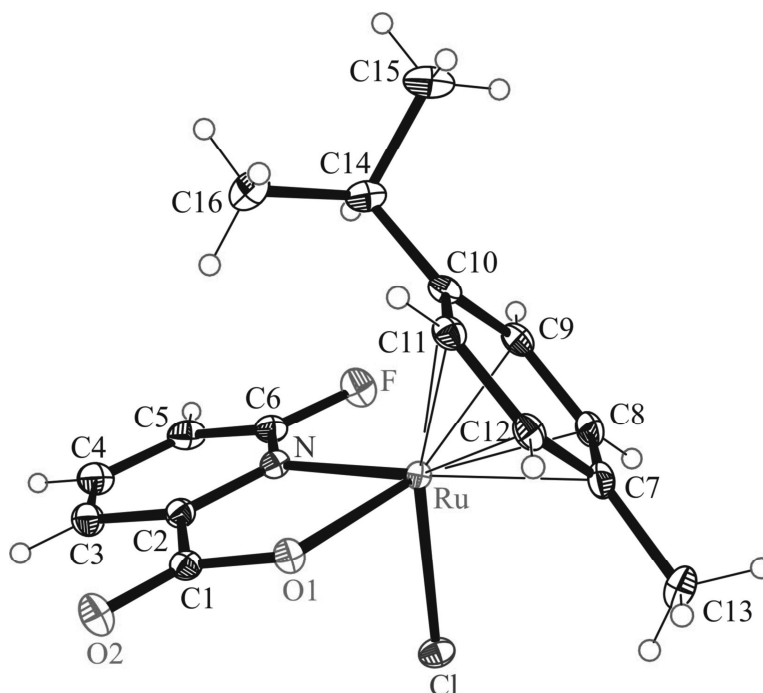
Kompleks **10** kristališe u monokliničnom kristalnom sistemu i pripada prostornoj grupi *Pn*. Geometrija kompleksa je „piano–stool“ karakteristična za veliki broj rutenijum(II) i osmijum(II) arenskih kompleksa. Strukturno slična jedinjenja koja su do sada publikovana su, između ostalih [RuCl(pico)(η^6 -1,3,5-Me₃C₆H₃)] [169] i [OsCl(pico)(η^6 -*p*-cymene)] [170] sa π -vezanim η^6 aromatičnim prstenom koji predstavlja sedište i pikolinskom kiselinom vezanom preko azota, jednog karboksilnog kiseonika, zajedno sa hloridnim ligandom čine noge stolice za klavir. Odabrane dužine veza i uglovi dati su u objašnjenju **Slike 24**. Dužine veza Ru–aromat, Ru–Cl, Ru–O1 i Ru–N1 u kompleksu **10** su 1,665(9), 2,4225(9), 2,085(2) i 2,101(3) Å i nešto su duže nego slične veze u [(η^6 -*p*-cymene)OsCl(pico)] [170] sa dužinama 1,652(2), 2,4048(13), 2,080(3) i 2,090(4) Å. Skraćenje veza Ru–N (2,052(3), 2,064(3) i 2,052(3)) i Ru–O (2,002(3), 2,024(3) i 1,996(2)) je još više izraženo u kompleksu *mer*-[Ru^{III}(pico)₃] \times H₂O [171]. Dužine veza Ru–Cl Ru–N1 i Ru–O1 u strukturno vrlo sličnom kompleksu [(η^6 -1,3,5-Me₃C₆H₃)RuCl(pico)] [169] su 2,420(1), 2,102(4) odnosno 2,101(4) Å. U kristalnoj strukturi kompleksa **10** \times H₂O mogu se uočiti dve slabe interakcije vodoničnog vezivanja između kiseonika O3 iz molekula vode i kiseonika O2 odnosno hlorido liganda Cl1 iz samog kompleksa. Pomenute interakcije se mogu predstaviti kao O3–H...O2 (O3–H 0,86 Å, H...O2 1,94 Å, O3...O2 2,78 Å, O3–H...O2 168,5°) odnosno O3–H...Cl1ⁱ (0,5 + x, 1 – y, z + 0,5) (O3–H 0,87 Å, H...Cl1ⁱ 1,94 Å, O3...Cl1ⁱ 2,78 Å, O3–H...Cl1ⁱ 172,6°).



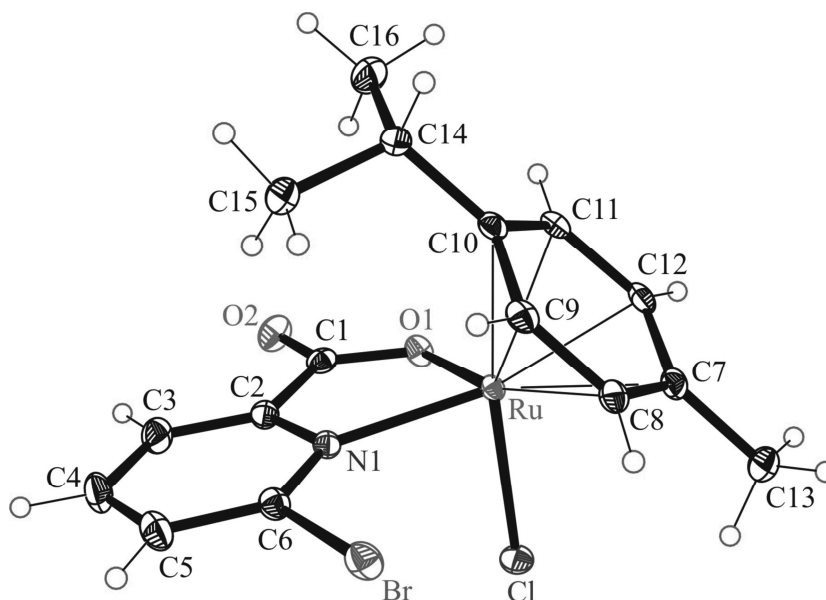
Slika 25. ORTEP dijagram kompleksa **11**. Odabrane dužine veza (Å) i uglovi (°): Ru–O1 2,106; Ru–N2 2,110; Ru–Cl1 2,3901; Ru–C9 2,184; Ru–C10 2,144; Ru–C11 2,165; Ru–C12 2,176; Ru–C13 2,180; Ru–C14 2,173; O1–Ru–N2 77,4; O1–Ru–Cl1 85,20; N2–Ru–Cl1 82,83.

Rezultati rendgenske strukturne analize odgovarajućih monokristala kompleksa **17** i **19** prikazani su na **Slikama 26** i **27**. Oba kompleksa kristališu u monokliničnom centrosimetričnom sistemu i pripadaju prostornoj grupi $P2_1/c$ sa po jednim neutralnim kompleksom u asimetričnoj jedinici. Rutenijumov jon u oba kompleksa je stereocentar, tako da su kristali dobijeni kao racemske smeše. Za oba jedinjenja je karakteristična „piano–stool“ geometrija sa jednim hlorido ligandom i bidentatno vezanim derivatom pikolinske kiseline. Prilikom koordinovanja N,O–bidentatnog liganda formira se planarni, petočlani helatni prsten. Strukture oba kompleksa su slične, razlika je u orijentaciji prstena *p*-cimena, tako da su vrednosti torzionih uglova $\Theta_{C10\text{-centroid}(p\text{-cym})\text{-Ru-Cl}}$ za komplekse **17** i **19** $-146,7^\circ$ odnosno $-173,5^\circ$. Geometrijski parametri koordinacionih sfera ova dva kompleksa su u saglasnosti sa vrednostima tih parametara za strukturno vrlo slična jedinjenja: dužine veza i uglovi u već okarakterisanom kompleksu **10**, ali i kompleks $[\text{RuCl}(\text{L})(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})]$ gde L predstavlja pikolinamid. (Ru–Cl 2,4133; Ru–O1 2,0809; Ru–N 2,096; Ru–C(aromat) 2,186 Å) [172]. Molekuli

kompleksa **17** i **19** ne sadrže proton donorske grupe stoga su intermolekulske interakcije Van der Waals–ovog tipa.



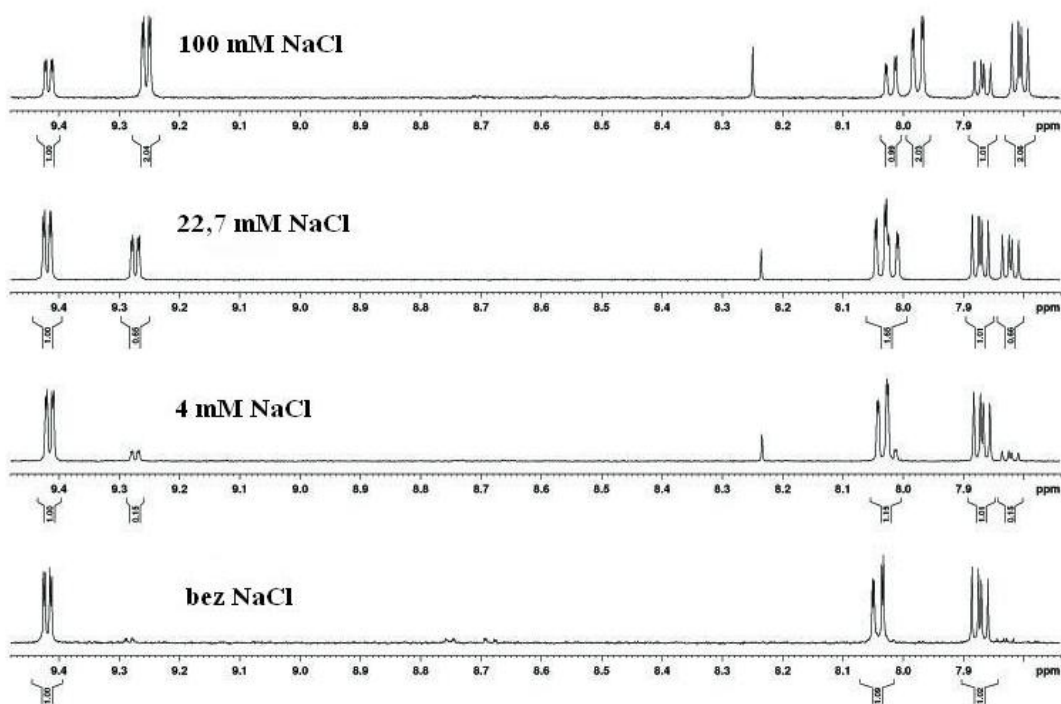
Slika 26. ORTEP dijagram kompleksa **17**. Odabrane dužine veza (Å), uglovi(°) i torzioni uglovi (°): Ru–Cl 2,4098; Ru–N 2,1226; Ru–O1 2,0708; Ru–C7 2,2065; Ru–C8 2,1813; Ru–C9 2,1857; Ru–C10 2,1845; Ru–C11 2,1731; Ru–C12 2,1733; C1–O1 1,2872; C1–O2 1,2283; C6–F 1,3431; N–Ru–O1 77.19; $\Theta_{O1-C1-C2-N} = 1,23$.



Slika 27. ORTEP dijagram kompleksa **19**. Odabrane dužine veza (Å), uglovi(°) i torzioni uglovi (°): Ru–Cl 2,3988; Ru–N 2,1372; Ru–O1 2,0718; Ru–C7 2,2244; Ru–C8 2,1968; Ru–C9 2,1760; Ru–C10 2,2060; Ru–C11 2,1460; Ru–C12 2,1789; C1–O1 1,284; C1–O2 1,224; C6–Br 1,8843; N–Ru–O1 77,86; $\Theta_{O1-C1-C2-N1} = 2,9$.

4.5. Hidroliza kompleksa 6 i njegova reakcija sa 9–metiladeninom

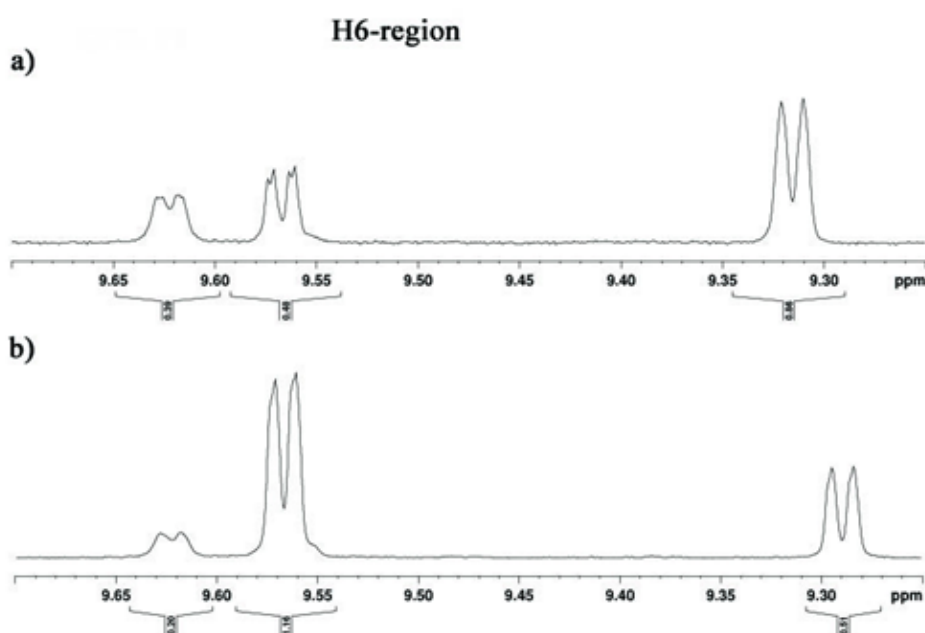
Hidroliza ovog kompleksa praćena je ^1H NMR spektroskopijom. Kompleks je rastvoren u D_2O , pH je podešen na 7,4 dodavanjem NaOD. Deo ^1H NMR spektra ovog rastvora prikazan je na **Slici 28**. Za praćenje reakcije hidrolize odabran je signal piridinskog protona H6, jer nema preklapanja sa drugim signalima. Prvi spektar bez prisustva NaCl ukazuje da je hidroliza brza i završena pre snimanja spektra (u roku od par minuta). Kompleks je potom rastvaran u rastvorima koji su sadržavali 100, 22,7 i 4 mmol NaCl u D_2O . Ove koncentracije hlorida nalaze se u krvnoj plazmi, citoplazmi i ćelijskom jedru. Pri sadržaju od 2 mmol kompleksa u rastvorima različitim koncentracijama hloridnih jona, hidroliza je delimično suzbijena, što se zaključuje na osnovu prisustva još jednog seta signala koji potiče od nehidrolizovanog kompleksa. Odnos hlorido i akva oblika, određen na osnovu odnosa signala, bio je 67:33, 40:60 odnosno 13:87 za koncentracije 100, 22,7 odnosno 4 mM NaCl. Nije bilo razlike u spektrima snimljenim 30 minuta od pripreme uzorka i nakon termostatiranja na 310 K u toku 24 h.



Slika 28. Deo ^1H NMR spektra kompleksa 6 u D_2O i pri različitim koncentracijama NaCl

Na osnovu ovako dobijenih rezultata zaključili smo da je kompleks u čistoj D_2O potpuno hidrolizovan, dok je u rastvoru Cl^- jona hidroliza delimično suzbijena.

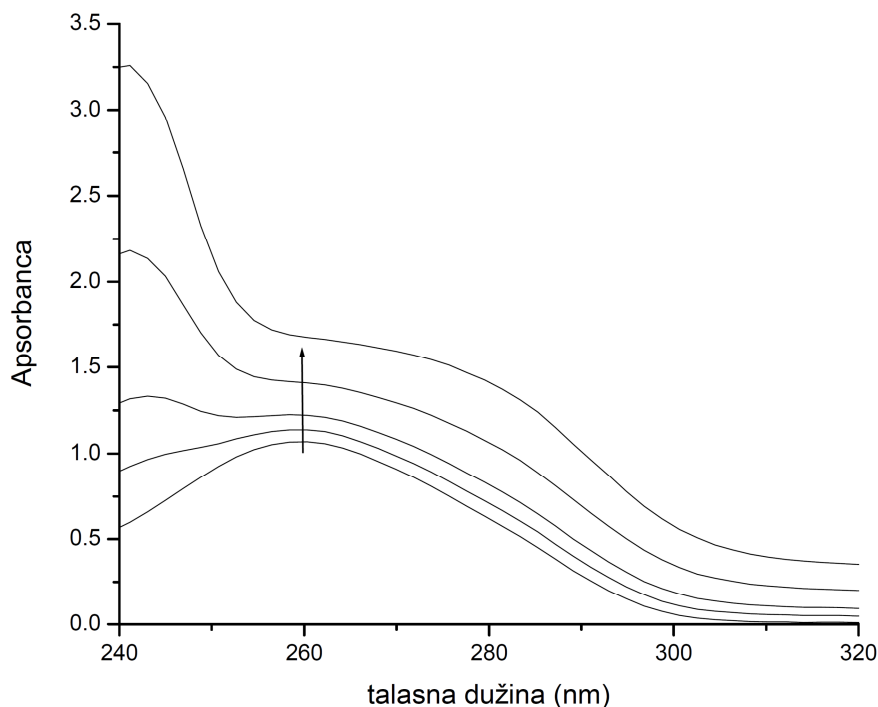
Sledeći zadatak bio je da ispitamo interakcije hidrolizovanog kompleksa sa 9–metiladeninom. Napravljen je rastvor ekvimolarnih količina kompleksa i 9–metiladenina u D₂O. Prvi spektar snimljen je 10 minuta nakon mešanja rastvora. Na tom spektru mogu se uočiti signali koji potiču od polaznih jedinjenja (hidrolizovanog kompleksa i 9–metiladenina), adukta kompleksa sa 9–metiladeninom i treće vrste koja nastaje u najmanjoj količini. Spektar snimljen nakon 10 minuta i onaj nakon 3 sata prikazani su na **Slici 29**. Spektri simljeni od 3 h do 24 h nakon mešanja se ne razlikuju, pa se može zaključiti da je ravnoteža postignuta u toku 3 h. Dublet na 9,62 ppm potiče od sporednog proizvoda, onaj na 9,57 ppm potiče od adukta kompleksa sa 9–metiladeninom, dok dublet na 9,33 ppm potiče od početnog jedinjenja. Poređenjem odnosa ovih signala, pratili smo tok reakcije. Odnos integrala H₆ protona sporednog proizvoda, glavnog adukta i hidrolizovanog kompleksa na spektrima merenim 10 minuta i onim merenim nakon 3 sata posle mešanja, postupno se menja od 0,4:0,5:0,9 do 0,2:1,0:0,5. Količina početnog kompleksa i sporednog proizvoda smanjuje se na polovinu, dok se količina glavnog adukta povećava u vremenskom intervalu od 3 h, kad reakcija dostiže ravnotežu. Prinos glavnog adukta je oko 60%. Snimljen je i 2D NMR spektar ove reakcije smeše 24 h nakon mešanja i na osnovu NOE korelacija može se zaključiti da je nastali proizvod kompleks–9–metiladenin adukt.



Slika 29. Deo ¹H NMR spektra rastvora kompleksa **6** i 9–metiladenina a) 10 minuta nakon mešanja; b) 3 h nakon mešanja

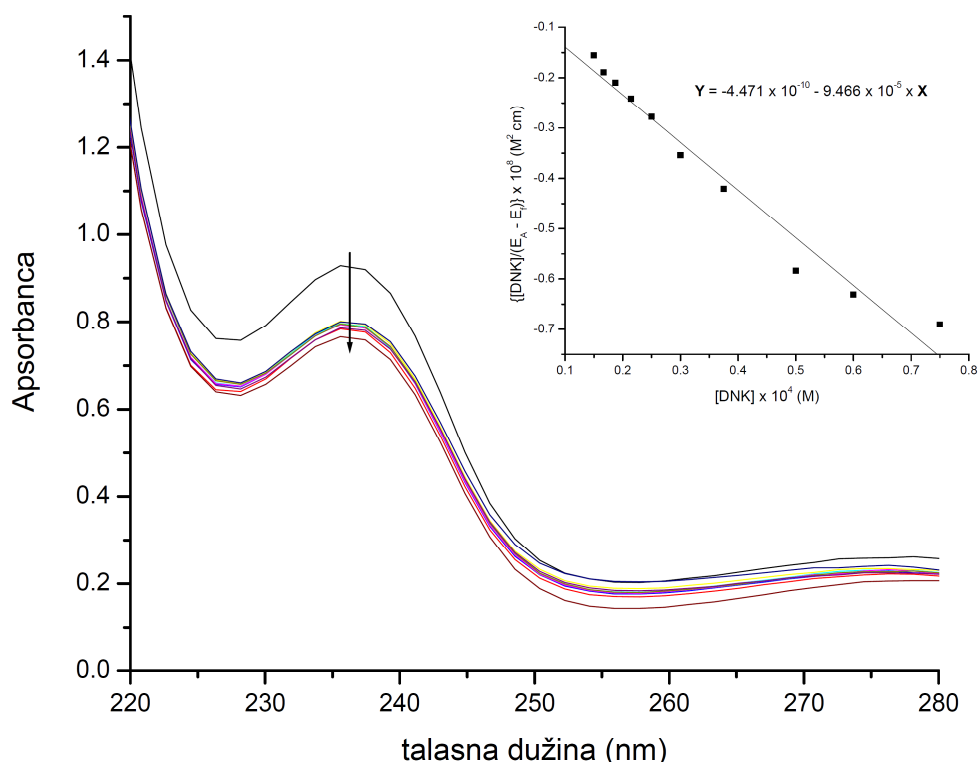
4.6. Rezultati ispitivanja interakcija kompleksa **23** sa DNK

Interakcije između kompleksa **23** i DNK izolovane iz grudne žlezde govečeta (CT DNK) praćene su UV spektroskopijom. Snimljen je UV spektar rastvora CT DNK, a potom spektri istog rastvora u koji su dodavane određene kolićine rastvora kompleksa **23** u fosfatnom puferu. UV spektri rastvora CT DNK u prisustvu kompleksa **23** u kojima je razlićit odnos koncentracija kompleksa i DNK prikazani su na **Slici 30**.



Slika 30. UV spektri rastvora samog CT DNK ($c = 1 \times 10^{-4} \text{ mol/dm}^3$) u 10 mM fosfatnom puferu sa 50 mM NaCl na pH 7,01 i po dodatku razlićitih koncentracija kompleksa **23** ($c = 5 \times 10^{-6} \text{ mol/dm}^3$ do $3 \times 10^{-5} \text{ mol/dm}^3$). Strelica pokazuje promene koje nastaju sa povećanjem koncentracije kompleksa.

Na osnovu vrednosti apsorbanci dobijenih spektroskopskim praćenjem titracije kompleksa **23** rastvorom CT DNK, dobijena je vrednost konstante vezivanja K_b . Promene u UV spektru rastvora kompleksa **23** koncentracije $1,5 \times 10^{-5} \text{ mol/dm}^3$ koje nastaju sa povećanjem koncentracije DNK prikazane su na **Slici 31**. Izračunata K_b vrednost je $(2,12 \pm 0,25) \times 10^5$ i dobijena je kao odnos nagiba i odsećka sa grafika zavisnosti $[\text{DNK}]/(\epsilon_A - \epsilon_f)$ od $[\text{DNK}]$. Taćan naćin vezivanja kompleksa i DNK ne moće se pretpostaviti samo na osnovu UV spektroskopskih titracija [173]. Ipak, hiperhromni efekat koji se uoćava na **Slici 31**, moće se smatrati dokazom da se kompleks **23** interkalira između baza DNK [173,174].



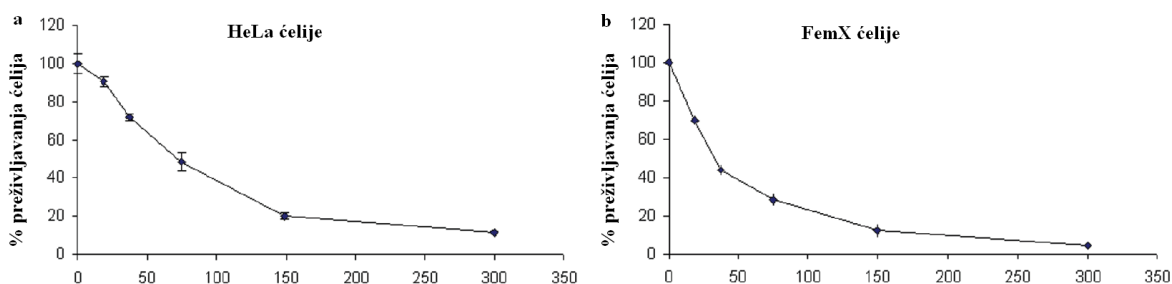
Slika 31. UV spektri samog kompleksa **23** i uz povećanje koncentracije CT DNK. Strelica pokazuje promene koje nastaju uz povećanje koncentracije. Dodatak slici je grafik zavisnosti $[DNK]/(\epsilon_A - \epsilon_f)$ od $[DNK]$.

4.7. Rezultati ispitivanja antiproliferativne aktivnosti

Citotoksičnost kompleksa **1–9** sa piridinskim derivatima kao ligandima, ispitivana je na šest tumorskih ćelijskih linija: HeLa, B16, MDA–MB–361, MDA–MB–453, FemX I LS–174. Aktivnost je određivana nakon inkubacije od 48 i 72 h. Dobijeni rezultati ukazuju da kompleksi nakon inkubacionog perioda od 48 h pokazuju slabu citotoksičnu aktivnost na svim ispitivanim ćelijskim linijama i u opsegu primenjenih koncentracija (do 300 μM) nisu dostigli IC_{50} vrednosti. Izuzetak je kompleks **1** koji je na HeLa ćelijama pokazao IC_{50} od $275,71 \pm 1,57 \mu\text{M}$. Nakon produženja inkubacionog perioda na 72 h ispitivani kompleksi nisu dostigli IC_{50} vrednosti na B16, LS–174 i MDA–MB–453 ćelijskim linijama. Na HeLa ćelijama posle 72 h inkubacije kompleksi **1 – 3** imali su IC_{50} vrednosti u opsegu 244 – 296 μM . Posle produženog inkubacionog perioda na FemX ćelijama kompleksi **1** i **7** dostigli su IC_{50} vrednosti od $220,50 \pm 6,36$

odnosno $269,86 \pm 8,53 \mu\text{M}$. Nedostatak citotoksične aktivnosti *in vitro* je i očekivan za jedinjenja rutenijuma, koja su ipak u velikom broju slučajeva pokazala antitumorsku čak i antimetastatsku aktivnost [175–177].

Antiproliferativna aktivnost kompleksa **10** ispitivana je na dve ćelijske linije HeLa i FemX koje su inkubirane tokom 48 h. Rezultati ovih ispitivanja pokazuju da kompleks ima citotoksičnu aktivnost sa IC_{50} vrednošću od $81,97 \mu\text{M}$ na HeLa ćelijama odnosno $36,23 \mu\text{M}$ na FemX ćelijama. Ove vrednosti predstavljaju srednju vrednost dva do tri nezavisna eksperimenta, sa standardnim devijacijama manjim od 15%. Rezultati reprezentativnih eksperimenata prikazani su na **Slici 32**.



Slika 32. Dijagrami preživljavanja ćelija (a) HeLa i (b) FemX posle 48 h kontinuiranog delovanja kompleksa **10**. Prikazani podaci su reprezentativni od dva ili tri nezavisna eksperimenta sa standardnim devijacijama.

Rezultati ispitivanja antiproliferativne aktivnosti kompleksa **11** – **16** prema ćelijskim linijama HeLa, A549 i LS-174 prikazani su u **Tabeli 12**. Rezultati su izraženi kao srednje vrednosti IC_{50} dobijene na osnovu dva do tri nezavisna eksperimenta. Visoke IC_{50} vrednosti ($>100 \mu\text{M}$ odnosno $>300 \mu\text{M}$) za 48 h izloženosti delovanju kompleksa ukazuju na nisku aktivnost ispitivanih kompleksa prema ćelijama tumora. Produženje inkubacionog perioda sa 48 h na 72 h, doprinelo je postizanju IC_{50} vrednosti u ispitivanom opsegu koncentracija za komplekse **12** i **13**. Pomeranje acetil grupe piridinskog prstena iz položaja **3** u položaj **4** što je slučaj sa kompleksima **12** i **13** nije bitno uticalo na promenu aktivnosti ovih kompleksa. Produženje inkubacionog perioda na 72 h za komplekse **14** – **16** nije doprinelo poboljšanju antiproliferativne aktivnosti ($\text{IC}_{50} > 100$).

Tabela 12. Rezultati MTT testa za komplekse **11** – **16** izraženi kao IC₅₀ vrednosti, određeni na osnovu dva do tri nezavisna eksperimenta. Znak (>) nagoveštava da IC₅₀ vrednost nije dostignuta u ispitivanom opsegu koncentracija

kompleks	IC ₅₀ (μM)		
	HeLa(grlić materice)	A549 (pluća)	LS-174 (kolon)
11	>100	>100	>100
12	85,38±4,32	90,67±8,07	>100
13	87,43±8,60	87,82±5,05	>100
14	>100	n.o.	>100
15	241,33±12,13	243,06±18,15	>300
16	>300	>300	>300

Rezultati ispitivanja antiproliferativne aktivnosti kompleksa **17** – **23** prikazani su u **Tabeli 13**. Kompleksi **17** – **20** koji imaju koordinovane fluor, hlor, brom ili metil derivate pikolinske kiseline, sa supstituentima u položaju 6 piridinskog prstena, nisu pokazali antiproliferativnu aktivnost prema ispitivanim ćelijskim linijama. Nisu dostignute IC₅₀ vrednosti u ispitivanom opsegu koncentracija do 300 μM. Kompleksi **21** sa brom supstituentom u položaju 5 piridinskog prstena i **22** sa metil grupom u položaju 3, pokazali su slabu antiproliferativnu aktivnost sa IC₅₀ vrednostima do 190 μM. Kompleks **23** sa izohinolin-3-karboksilnom kiselinom kao ligandom, pokazao je značajnu citotoksičnu aktivnost na svim ispitivanim ćelijskim linijama. Dostignute IC₅₀ vrednosti za kompleks **23** bile su u opsegu od 18 μM na ćelijskoj liniji humanog melanoma (FemX) do 84 μM na normalnoj ćelijskoj liniji (MRC-5). Značajna selektivnost uočena je kod kompleksa **23**, sa manjom citotoksičnošću prema normalnim ćelijama (MRC-5) u odnosu na ispitivane tumorske ćelijske linije. Može se pomenuti i selektivnost prema ispitivanim tumorskim ćelijskim linijama, sa većom osetljivošću ćelija humanog melanoma (FemX) i adenokarcinoma pluća (A549) u poređenju sa ćelijama grlića materice (HeLa). Treba posebno naglasiti aktivnost kompleksa **23** na ćelijskoj liniji A549, koja je pogodna za ispitivanje efikasnosti potencijalnih antikancerogenih agenasa prema tumorima tipa NSCLC (nesitnoćelijski karcinom pluća) koji predstavljaju grupu tumora slabo osetljivih na dejstvo lekova.

Tabela 13. Rezultati MTT testa za komplekse **17** – **23** za inkubacioni period od 48 h izraženi kao IC₅₀ vrednost. Znak (>) nagoveštava da IC₅₀ vrednost nije dostignuta u ispitivanom opsegu koncentracija

kompleks	IC ₅₀ (μM)			
	HeLa (3000ćel/mes)	FemX (4000ćel/mes)	A549 (5000ćel/mes)	MRC-5 (5000ćel/mes)
17	>300	219,46±12,52	>300	>300
18	>300	>300	>300	>300
19	>300	>300	>300	>300
20	278,36±13,51	168,7±19,94	>300	>300
21	114,31±16,06	73,83±3,65	141,25±16,06	144,02±17,12
22	119,93±13,67	36,47±1,27	128,33±12,70	190,12±7,73
23	45,35±3,02	18,48±1,89	25,76±1,25	84,18±5,71

5. ZAKLJUČAK

U ovoj doktorskoj disertaciji opisane su sinteze i karakterizacija 23 kompleksa rutenijuma sa različitim piridinskim i pikolinskim derivatima, kaprilnim i izonikotinskim hidrazidom, semikarbazonima i tiosemikarbazonima i izohinolin-3-karboksilnom kiselinom. Od piridinskih derivata korišćeni su 3- i 4-acetilpiridin, 2-amino-5-hlorpiridin, dikarboksilne kiseline, nikotinska, izonikotinska, pikolinska kiselina i njeni derivati (fluor, hlor, brom i metil). Semikarbozoni i tiosemikarbozoni dobijeni su u reakciji kondenzacije 3- i 4-acetilpiridina sa kaprilnim hidrazidom odnosno tiosemikarbazidom.

Kompleksi su karakterisani IC i NMR spektroskopijom i masenom spektrometrijom, a stehiometrijski sastav pretpostavljen je na osnovu rezultata elementalne analize. Struktura kompleksa sa 3-acetilpiridinom, 2,4- i 2,6-piridindikarboksilnom kiselinom, kaprilnim hidrazidom, pikolinskom kiselinom, 6-fluoropikolinskom kiselinom i 6-brompikolinskom kiselinom određena je rendgenskom strukturnom analizom. Ispitivana je hidroliza kompleksa u D₂O i različitim koncentracijama hloridnih jona, interakcija sa 9-metiladeninom i DNK izolovanom iz grudne žlezde govečeta. Aniproliferativna aktivnost ispitivana je na različitim tumorskim i jednoj normalnoj ćelijskoj liniji.

Na osnovu dobijenih rezultata utvrđeno je sledeće:

- Sintetisani kompleksi dobijeni su kao proizvodi reakcija polaznog kompleksa $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})]_2$ sa odgovarajućim ligandima u 1 : 2 ili 1 : 2,2 molskim odnosima u metanolu, etanolu ili izopropanolu uz blago zagrevanje.
- Rezultati elementalnih analiza kompleksa su u saglasnosti sa pretpostavljenim stehiometrijama jedinjenja
- U infracrvenim spektrima kompleksa sa piridindikarboksilnim kiselinama javljaju se dve trake karakteristične za koordinovane i slobodne karboksilne grupe, što ukazuje da se ovi ligandi vezuju samo preko jedne karboksilne grupe dok druga ostaje nekoordinovana. IC spektri kompleksa sa nikotinskom, izonikotinskom, pikolinskom kiselinom, derivatima pikolinske kiseline i izohinolin-3-karboksilnom

kiselinom potvrdili su koordinaciju preko karboksilnih grupa datih liganada.

- ^1H NMR spektri svih kompleksa imaju karakteristična pomeranja protona iz *p*-cimenskog dela molekula, kao i pomeranja piridinskih protona, osim kompleksa sa kaprilnim hidrazidom koji ima pomeranja u delu spektra koji je karakterističan za alifatična jedinjenja. ^1H NMR spektri kompleksa sa semikarbazonima i tiosemikarbazonima kao ligandima imaju dublete H6 protona iz piridinskog prstena na značajno drugačijem pomeranju u odnosu na same ligande, što ukazuje da se ovi ligandi koordinuju preko piridinskog azota. U ^1H NMR spektrima kompleksa sa tiosemikarbazonima, signali protona NH_2 grupe su na sličnom pomeranju kao u spektru samog liganda pa se može zaključiti da atom S atom ne učestvuje u koordinaciji. U ^1H NMR spektru kaprilnog hidrazida NH_2 proton je na drastično manjem pomeranju u odnosu na spektar kompleksa sa ovim ligandom što dovodi do zaključka da je koordinacija za rutenijumov jon ostvarena upravo preko ovog azota.
- ^{13}C NMR spektri svih kompleksa imaju karakteristična pomeranja ugljenikovih atoma iz *p*-cimenskog dela molekula i piridinskog prstena, sa izuzetkom kompleksa sa kaprilnim hidrazidom koji ima karakteristična pomeranja ugljenika alifatičnog niza.
- U masenim spektrima javljaju se pikovi koji odgovaraju masama molekulskih jona, odnosno masama molekulskih jona umanjenim za hloridni jon što potvrđuje stehiometrijski sastav jedinjenja, kao i to da su kompleksi dobijeni kao monomeri i da je hloridni jon lako odlazeća grupa.
- Rezultati rendgenske strukturne analize 7 jedinjenja potvrđuju pseudo-oktaedarsku, tzv. "piano-stool" geometriju karakterističnu za ovaj tip jedinjenja, sa *p*-cimenskim jezgrom u ravni iznad rutenijumovog jona i sa tri preostala mesta za vezivanje liganada. Monodentatno se koordinuje 3-acetilpiridin, preko piridinskog azota, dok druga dva mesta zauzimaju

dva hloridna jona. Kaprilni hidrazid koordinovan je bidentatno, preko kiseonika karbonilne grupe i azota NH₂ grupe, dok treće mesto zauzima hloridni jon. Preostalih 5 liganada koordinuje se bidentatno preko piridinskog azota i kiseonika deprotonovane karboksilne grupe, a treće mesto takođe zauzima hloridni jon.

- Hidroliza kompleksa sa 2,3-piridindikarboksilnom kiselinom praćena je ¹H NMR spektroskopijom. Snimljeni spektri pokazuju da je kompleks potpuno hidrolizovan u čistoj D₂O i da je hidroliza suzbijena sa povećanjem koncentracije hloridnih jona.
- Na osnovu rezultata ispitivanja reaktivnosti kompleksa prema 9-metiladeninu može se zaključiti da kao proizvod interakcije nastaje kompleks-adenin adukt.
- Spektroskopski je praćena interakcija kompleksa sa izohinolin-3-karboksilnom kiselinom i DNK izolovanom iz grudne žlezde govećeta. Podaci ukazuju da se kompleks interkalira između baza DNK.
- Ispitivanje antiproliferativne aktivnosti pokazalo je značajnu aktivnost kompleksa **10** (sa koordinovanom pikolinskom kiselinom) prema humanim ćelijama tumora grlića materice i melanoma. Značajnu selektivnost pokazao je kompleks **23** (sa koordinovanom izohinolin-3-karboksilnom kiselinom) prema ispitivanim tumorskim ćelijskim linijama, sa znatno manjom citotoksičnošću prema normalnim ćelijama. Ova dva jedinjenja biće predmet daljih ispitivanja.

6. LITERATURA

1. Y.K. Yan, M. Melchart, A. Habtemariam, P.J. Sadler, *Chem. Commun.* 38 (2005) 4764-4776.
2. P.C.A. Bruijninx, P.J. Sadler, *Curr. Opin. Chem. Biol.* 12 (2008) 197-206.
3. L. Ronconi, P.J. Sadler, *Coord. Chem. Revs.* 251 (2007) 1633-1648.
4. T. Storr, K.H. Thompson, C. Orvig, *Chem. Soc. Rev.* 35 (2006) 534-544.
5. C.G. Hartinger, P.J. Dyson, *Chem. Soc. Rev.* 38 (2009) 391-401.
6. A.R. Timerbaev, C.G. Hartinger, S.S. Aleksenko, B.K. Keppler, *Chem. Rev.* 106 (2006) 2224-2248.
7. M.A. Jakupec, M. Galanski, V.B. Arion, C.G. Hartinger, B.K. Keppler, *Dalton Trans.* (2008) 183-194.
8. L.D. Dale, T.M. Dyson, D.A. Tocher, J.H. Tocher, D.I. Edwards, *Anti-Cancer Drug Des.* 4 (1989) 295-302.
9. R.E. Morris, R.E. Aird, P.d.S. Murdoch, H. Chen, J. Cummings, N.D. Hughes, S. Parsons, A. Perkin, G. Boyd, D.I. Jodrell, P.J. Sadler, *J. Med. Chem.* 44 (2001) 3616-3621.
10. R.E. Aird, J. Cummings, A.A. Ritchie, M. Muir, R.E. Morris, H. Chen, P.J. Sadler, D.I. Jodrell, *Br. J. Cancer* 86 (2002) 1652-1657.
11. W.F. Schmid, R.O. John, V.B. Arion, M.A. Jakupec, B.K. Keppler, *Organometallics* 26 (2007) 6643-6652.
12. C. Scolaro, A. Bergamo, L. Brescacin, R. Delfino, M. Cocchietto, G. Laurency, T.J. Geldbach, G. Sava, P.J. Dyson, *J. Med. Chem.* 48 (2005) 4161-4171.
13. J.E.F. Reynolds, Ed., *Martindale The Extra Pharmacopoeia*, 31sted., The Royal Pharmaceutical Society, London, **1996**, *Martindales Pharmacopoeia*
14. O. Andersen, *Chem Rev.* 99 (1999) 2683-2710.
15. Z.D. Liu, R.C. Hider, *Coord. Chem. Rev.* 232 (2002) 151-172.
16. B. Rosenberg, *Platinum Complexes for the Treatment of Cancer. Why the Search goes on.* In *Cisplatin: Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer drug*, B. Lippert, Ed., Wiley-VCH: New York (1999) 3-30.
17. M.J. Cleare, J.D. Hoeschele, *Platinum Met. Rev.* 17 (1973) 2-13.
18. L.R. Kelland, N.P. Farrell, *Platinum-based Drugs in Cancer Therapy*, Humana Press, Totawa, New Jersey (2000).
19. E. Wong, C.M. Giandomenico, *Chem. Rev.* 99 (1999) 2451-2466.

20. J. Reedijk, *Platinum Met. Rev.* 52 (2008) 2-11.
21. R.A. Alderden, M.D. Hall, T.W. Hambley, *J. Chem. Educ.* 83 (2006) 728-734.
22. J. Reedijk, *Eur. J. Inorg. Chem.* (2009) 1303-1312.
23. J. Reedijk, *Macromol. Symp.* 270 (2008) 193-201.
24. A.F.A. Peacock, P.J. Sadler, *Chem.-Asian J.* 3 (2008) 1890-1899.
25. P.J. O'Dwyer, J.P. Stevenson, S.W. Johnson, *Clinical Status of Cisplatin, Carboplatin, and Other Platinum-based Antitumor Drugs*. In *Cisplatin: Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer drug*, B. Lippert, Ed., Wiley-VCH: New York (1999) 31-72.
26. M.S. Highley, A.H. Calvert, *Clinical Experience with Cisplatin and Carboplatin*, L.R. Kelland, N.P. Farrell, Eds., Humana Press: Totowa NJ (2000) 89-113.
27. D. Wang, S.J. Lippard, *Nat. Rev. Drug Discovery* 4 (2005) 307-320.
28. P. Borst, R. Evers, M. Kool, J. Wijnholds, *J. Natl. Cancer Inst.* 92 (2000) 1295-1302.
29. R. Safaei, S.B. Howell, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 53 (2005) 13-23.
30. A.V. Klein, T.W. Hambley, *Chem. Rev.* 109 (2009) 4911-4920.
31. C.A. Rabik, M.E. Dolan, *Cancer Treat. Rev.* 33 (2007) 9-23.
32. M.C. Christian, *Semin. Oncol.* 19 (1992) 720-733.
33. J.S. Macdonald, A.B. Astrow, *Semin. Oncol.* 28 (2001) 30-40.
34. R.J. Pelley, *Curr. Oncol. Rep.* 3 (2001) 147-155.
35. C. Gabbiani, L. Messori, *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* 11 (2011) 929-939.
36. A. Casini, L. Messori, *Curr. Top. Med. Chem.* 11 (2011) 2647-2660.
37. F. Guidi, A. Modesti, I. Landini, S. Nobili, E. Mini, L. Bini, M. Puglia, A. Casini, P.J. Dyson, C. Gabbiani, L. Messori, *J. Inorg. Biochem.* 118 (2013) 94-99.
38. S.J. Berners-Price, A. Filipovska, *Metallomics* 3 (2011) 863-873.
39. G. Gasser, I. Ott, N. Metzler-Nolte, *J. Med. Chem.* 54 (2011) 3-25.
40. A.L. Noffke, A. Habtemariam, A.M. Pizarro, P.J. Sadler, *Chem. Commun.* 48 (2012) 5219-5246.
41. C.G. Hartinger, N. Metzler-Nolte, P.J. Dyson, *Organometallics* 31 (2012) 5677-5685.
42. L. Oehninger, R. Rubbiani, I. Ott, *Dalton Trans.* 42 (2013) 3269-3284.
43. W. Liu, R. Gust, *Chem. Soc. Rev.* 42 (2013) 755-773.

44. W.H. Ang, A. Casini, G. Sava, P.J. Dyson, *J. Organomet. Chem.* 696 (2011) 989-998.
45. A. Bergamo, C. Gaiddon, J.H.M. Schellens, J.H. Beijnen, G. Sava, *J. Inorg. Biochem.* 106 (2012) 90-99.
46. E. Meggers, *Curr. Opin. Chem.* 11 (2007) 287-292.
47. G. Sava, A. Bergamo, P.J. Dyson, *Dalton Trans.* 40 (2011) 9069-9075.
48. E. Musgrove, C. Rugg, I. Taylor, D. Hedley, *J. Cell. Physiol.* 118 (1984) 6-12.
49. M.J. Clarke, *Coord. Chem. Rev.* 236 (2003) 209-233.
50. M.J. Clarke, *Met. Ions Biol. Syst.* 11 (1980) 231-283.
51. M.J. Clarke, *Coord. Chem. Rev.* 232 (2002) 69-93.
52. Y.-J. Chang, H.-L. Kim, S.J. Sacket, K. Kim, M. Han, J.-Y. Jo, D.-S. Im, *Appl. Pharmacol.* 15 (2007) 150-155.
53. E. Alessio, G. Mestroni, G. Nardin, W.M. Attia, M. Calligaris, G. Sava, S. Zorzet, *Inorg. Chem.* 27 (1988) 4099-4106.
54. G. Mestroni, E. Alessio, G. Sava, S. Pacor, M. Coluccia, A. Boccarelli, *Met-Based. Drugs* 1 (1994) 41-63.
55. I. Bratsos, A. Bergamo, G. Sava, T. Gianferrara, E. Zangrando, E. Alessio, *J. Inorg. Biochem.* 102 (2008) 606-617.
56. M. Coluccia, G. Sava, F. Loseto, A. Nassi, A. Boccarelli, D. Giordano, E. Alessio, G. Mestroni, *Eur. J. Cancer* 29 (1993) 1873-1879.
57. L.D. Dale, J.H. Tocher, T.M. Dyson, D.I. Edwards, D.A. Tocher, *Anti-Cancer Drug Des.* 7 (1992) 3-14.
58. C.G. Hartinger, N. Metzler-Nolte, P.J. Dyson, *Organometallics* 31 (2012) 5677-5685.
59. Y.N.V. Gopal, D. Jayaraju, A.K. Kondapi, *Biochemistry* 38 (1999) 4382-4388.
60. Y. Pommier, E. Leo, H. Zhang, C. Marchand, *Chem. Biol.* 17 (2010) 421-433.
61. T. Storr, K.H. Thompson, C. Orvig, *Chem. Soc. Rev.* 35 (2006) 534-544.
62. E. Alessio, G. Mestroni, A. Bergamo, G. Sava, *Curr. Top. Med. Chem.* 4 (2004) 1525-1535.
63. E. Alessio, G. Mestroni, A. Bergamo, G. Sava, *Metal Ions Biol. Sys.* 42 (2004) 323-351.
64. M.J. Hannon, *Pure Appl. Chem.* 79 (2007) 2243-2261.

65. C.G. Hartinger, S. Zorbas-Selfried, M.A. Jakupec, B. Kynast, H. Zorbas, B.K. Keppler, *J. Inorg. Biochem.* 100 (2006) 891-904.
66. A. Galeano, M.R. Berger, B.K. Keppler, *Arzneimittel-Forschung* 42 (1992) 821-824.
67. L.A. Huxham, E.L.S. Cheu, B.O. Patrick, B.R. James, *Inorg. Chim. Acta* 352 (2003) 238-246.
68. C. Scolaro, A. Bergamo, L. Brescacin, R. Delfino, M. Cocchietto, G. Laurency, T.J. Geldbach, G. Sava, P.J. Dyson, *J. Med. Chem.* 48 (2005) 4161-4171.
69. A.F.A. Peacock, P.J. Sadler, *Chem. Asian J.* 3 (2008) 1890-1899.
70. R.E. Aird, J. Cummings, A.A. Ritchie, M. Muir, R.E. Morris, H. Chen, P.J. Sadler, D.I. Jodrell, *Br. J. Cancer* 86 (2002) 1652-1657.
71. L.D. Dale, T.M. Dyson, D.A. Tocher, J.H. Tocher, D.I. Edwards, *Anti-Cancer Drug Des.* 4 (1989) 295-302.
72. F. Wang, H. Chen, S. Parsons I.D.H. Oswald, J.E. Davidson, P.J. Sadler, *Chem. Eur. J.* 9 (2003) 5810-5820.
73. O. Novakova, J. Kasparikova, V. Bursova, C. Hofr, M. Vojtiskova, H. Chen, P.J. Sadler, V. Brabec, *Chem. Biol.* 12 (2005) 121-129.
74. H. Chen, J.A. Parkinson, O. Novakova, J. Bella, F. Wang, A. Dawson, R. Gould, S. Parsons, V. Brabec, P.J. Sadler, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100 (2003) 14623-14628.
75. R.E. Aird, J. Cummings, A.A. Ritchie, M. Muir, R.E. Morris, H. Chen, P.J. Sadler, D.I. Jodrell, *Br. J. Cancer* 86 (2002) 1652-1657.
76. W.H. Ang, P.J. Dyson, *Eur. J. Inorg. Chem.* 20 (2006) 4003-4018.
77. C. Scolaro, A. Bergamo, L. Brescacin, R. Delfino, M. Cocchietto, G. Laurency, T.J. Geldbach, G. Sava, P.J. Dyson, *J. Med. Chem.* 48 (2005) 4161-4171.
78. P. Nowak-Sliwinska, J.R. van Beijnum, A. Casini, A.A. Nazarov, G. Wagnières, H. Van den Bergh, P.J. Dyson, A.W. Griffioen, *J. Med. Chem.* 54 (2011) 3895-3902.
79. A. Habtemariam, M. Melchart, R. Fernandez, S. Parsons, I.D.H. Oswald, A. Parkin, F.P.A. Fabbiani, J.E. Davidson, A. Dawson, R.E. Aird, D.I. Jodrell, P.J. Sadler, *J. Med. Chem.* 49 (2006) 6858-6868.
80. M. Melchart, A. Habtemariam, S. Parsons, S.A. Moggach, P.J. Sadler, *Inorg. Chim. Acta* 359 (2006) 3020-3028.
81. K. Tochikubo, Y. Hachisuka, T. Murachi, *Jpn. J. Microbiol.* 12 (1968) 435-440.

82. Y. Hachisuka, K. Tochikubo, Y. Yokoi, T. Murachi, *J. Biol. Chem.* 61 (1967) 659-661.
83. C. Dette, H. Waertzig, H. Uhl, *Pharmazie* 48 (1993) 276-280.
84. D.L. Griggs, P. Heden, K.E. Temple Smith, W. Rademacher, *Phytochemistry* 30 (1991) 2513-2517.
85. B.L. Martin, *Arch. Biochem. Biophys.* 345 (1997) 332-338.
86. P. Laine, A. Gourdon, J.P. Launay, *Inorg. Chem.* 34 (1995) 5129-5137.
87. A.G. Mauk, C.L. Coyle, E. Bordignon, H.B. Gray, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 5054-5056.
88. J.T. Groves, I.O. Kady, *Inorg. Chem.* 32 (1993) 3868-3872.
89. P. Sengupta, S. Ghosh, T.C.W. Mark, *Polyhedron* 20 (2001) 975-980.
90. W. Chen, H.M. Yuan, J.Y. Wang, Z.Y. Liu, J.J. Xu, M. Yang, J.S. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* 125 (2003) 9266-9267.
91. L.A. Gerrard, P.T. Wood, *Chem. Commun.* (2000) 2107-2108.
92. H. Ding, L.K. Olson, J.A. Caruso, *Spectrochim. Acta B* 51 (1996) 1801-1812.
93. G.S. Morris, K.A. Guindry, M. Hegsted, D.L. Hasten, *Nutr. Res.* 15 (1995) 1045-1052.
94. N.E. Chakov, R.A. Collins, J.B. Vincent, *Polyhedron* 18 (1999) 2891-2897.
95. Y. Liang, L.K. Noda, O. Sala, *J. Mol. Struct.* 554 (2000) 271-277.
96. D.M. Stearns, S.M. Silveira, K.K. Wolf, A.M. Luke, *Mutat. Res.* 513 (2002) 135-142.
97. D.D. Hepburn, J.M. Burney, S.A. Woski, J.B. Vincent, *Polyhedron* 2 (2003) 455-463.
98. M. Hidalgo, S.G. Eckhardt, *J. Natl. Cancer Inst.* 93 (2001) 178-193.
99. S. Cai, K. Sato, T. Shimizu, S. Yamabe, M. Hiraki, C. Sano, H. Tamioka, *J. Antimicrob. Chemother.* 57 (2006) 85-93.
100. J.R. Komorowski, D. Greenberg, V. Juturu, *Toxicol. In Vitro* 22 (2008) 819-826.
101. P. Koczoń, J. Piekut, M. Borawska, R. Swislocka, W. Lewandowski, *Spectrochim. Acta A* 61 (2005) 1917-1922.
102. P. Koczoń, J. Piekut, M. Borawska, R. Swislocka, W. Lewandowski, *Anal. Bioanal. Chem.* 384 (2006) 302-308.
103. R. Song, K.M. Kim, Y.S. Sohn, *Inorg. Chim. Acta* 292 (1999) 238-243.

104. S.H. van Rijt, A.F.A. Peacock, R.D.L. Johnstone, S. Parsons, P.J. Sadler, *Inorg. Chem.* 48 (2009) 1753-1762.
105. E. Lodyga-Chruscinska, G. Micera, E. Garribba, *Inorg. Chem.* 50 (2011) 883-899.
106. A.M. Timperio, S. Rinalducci, L. Zolla, *Bioorg. Chem.* 33 (2005) 459-469.
107. C. Hoose, K. Eberhardt, W. Hartmann, W. Wosniok, *Pneumologie* 44 (1990) 458-459
108. V.P. Andreev, V.V. Vapirova, Ya.P. Nizhnik, S.G. Tunina, P.S. Sobolev, *Russ. J. Org. Chem.* 46 (2010) 1563-1570.
109. G.V. Afanas'eva, T.I. Bychkova, V.G. Shtyrlin, A.R. Shakirova, R.R. Garipov, Yu.I. Zyavkina, A.V. Zakharov, *Russ. J. Gen. Chem.* 76 (2006) 346-355.
110. R.W. Brockman, J.R. Thomson, M.J. Bell, H.E. Skipper, *Cancer Res.* 16 (1956) 167-170.
111. D.X. West, S.B. Padhye, P.B. Sonawane, *Struct. Bond.* 76 (1991) 1-50.
112. A.K. El-Sawaf, D.X. West, F.A. El-Saied, R.M. El-Bahnasawy, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.* 27 (1997) 1127-1147.
113. S. Attia, J. Kolesar, M.R. Mahoney, H.C. Pitot, D. Laheru, J. Heun, W. Huang, J. Eickhoff, C. Erlichman, K.D. Holen, *Invest. New Drugs* 26 (2008) 369-379.
114. C.M. Nutting, C.M.L. van Herpen, A.B. Miah, S.A. Bhide, J.-P. Machiels, J. Butter, C. Kelly, D. De Raucourt, K.J. Harrington, *Ann. Oncol.* 20 (2009) 1275-1279.
115. A.M. Traynor, J.W. Lee, G.K. Bayer, J.M. Tate, S.P. Thomas, M. Mazurczak, D.L. Graham, J.M. Kolesar, J.H.A. Schiller, *Invest. New Drugs* 28 (2010) 91-97.
116. E.C. Moore, A. Sartorelli, *Pharm. Ther.* 24 (1984) 439-447.
117. E.C. Moore, A.C. Sartorelli, in *Inhibitors of ribonucleoside diphosphate reductase activity*, Eds.: J.G. Cory, A.H. Cory, Pergamon Press, Oxford (1989) 203-215.
118. J. Shao, B. Zhou, B. Chu, Y. Yen, *Curr. Cancer Drug Targets* 6 (2006) 409-431.
119. L.A. Saryan, E. Ankel, C. Krishnamurti, D.H. Petering, *J. Med. Chem.* 22 (1979) 1218-1221.
120. S. Grgurić-Šipka, M.A.A.M. Alshtew, D. Jeremić, G.N. Kaluđerović, S. Gómez-Ruiz, Ž. Žižak, Z. Juranić, T.J. Sabo, *J. Serb. Chem. Soc.* 73 (2008) 619-630.
121. J.S. Casas, M.S. García-Tasende, J. Sordo, *Coord. Chem. Rev.* 209 (2000) 197-261.

122. D.C. Greenbaum, Z. Mackey, E. Hensell, P. Doyle, J. Gut, C.R. Caffrey, J. Lehrman, P.J. Rosenthal, J.H. McKerrow, K. Chibale, *J. Med. Chem.* 47 (2004) 3212-3219.
123. I.C. Mendes, L.R. Teixeira, R. Lima, H. Beraldo, N.L. Speziali, D.X. West, *J. Mol. Struct.* 559 (2001) 355-360.
124. A.F.A. Peacock, A. Habtemariam, R. Fernández, V. Walland, F.P.A. Fabiani, S. Parsons, R.E. Aird, D.I. Jodrell, P.J. Sadler, *J. Am. Chem. Soc.* 128 (2006) 1739-1748.
125. H. Kosthunova, J. Florian, O. Novakova, A.F.A. Peacock, P.J. Sadler, V. Brabec, *J. Med. Chem.* 51 (2008) 3635-3643.
126. G.M. Rakić, S. Grgurić-Šipka, G.N. Kaluđerović, S. Gómez-Ruiz, S.K. Bjelogrić, S. Radulović, Ž.Lj. Tešić, *Eur. J. Med. Chem.* 44 (2009) 1921-1925.
127. R. Song, K.M. Kim, Y.S. Sohn, *Inorg. Chim. Acta* 292 (1999) 238-243.
128. A.M. Baruah, A. Karmakar, J.B. Baruah, *Polyhedron* 26 (2007) 4518-4524.
129. Cambridge Structural Database: <http://www.ccdc.cam.ac.uk>.
130. G. Süss-Fink, F.-A. Khan, L. Juillerat-Jeanneret, P.J. Dyson, A.K. Renfrew, *J. Cluster Sci.* 21 (2010) 313-324.
131. R. Machkhoshvili, P. Machkhoshvili, D. Gogitidze, G. Razmadze, M. Gogilashvili, *Izv. Akad. Nauk. Gruz. SSR, Ser. Khim* 26 (2000) 50-54.
132. R.I. Machkhoshvili, N.G. Didmanidze, P.R. Machkhoshvili, *Russ. J. Coord. Chem.* 26 (2000) 667-669.
133. R.I. Machkhoshvili, D.A. Gogitidze, N.I. Digmanidze, G.B. Razmadze, D.M. Mirvelashvili, *Zh. Neorg. Khim.* 46 (2001) 420-422.
134. R. Machkhoshvili, D. Mirvelashvili, D. Gogitidze, G. Razmadze, M. Gogilashvili, *Izv. Akad. Nauk. Gruz. SSR, Ser. Khim.* 26 (2000) 45-49.
135. R.I. Machkhoshvili, T.V. Shalamberidze, R.N. Shchelokov, *Zh. Neorg. Khim.* 28 (1983) 1999-2007.
136. R.I. Machkhoshvili, T.V. Shalamberidze, R.N. Shchelokov, *Zh. Neorg. Khim.* 27 (1982) 1725-1729.
137. T.S. Lobana, S. Khanna, R.J. Butcher, A.D. Hunter, M. Zeller, *Polyhedron* 25 (2006) 2755-2763.
138. F. Basuli, M. Ruf, C.G. Pierpont, S. Bhattacharya, *Inorg. Chem.* 37 (1998) 6113-6116.

139. G. Dessy, V. Fares, L. Scaramuzza, A.A.G. Tomlinson, G. De Munno, J. Chem. Soc., Dalton Trans. (1978) 1549-1554.
140. S. Grguric-Šipka, C.R. Kowol, S.-M. Valiahdi, R. Eichinger, M.A. Jakupec, A. Roller, S. Shova, V.B. Arion, B.K. Keppler, Eur. J. Inorg. Chem. 18 (2007) 2870-2878.
141. J.P. Scovili, D. Klayman, C. Lambros, G.E. Childs, J.D. Notsch, J. Med. Chem. 27 (1984) 87-91.
142. A.G. Quiroga, C. Navarro-Ranninger, Coord. Chem. Rev. 248 (2004) 119-133.
143. A.G. Quiroga, L. Cubo, P.J. Sanz Miguel, V. Moneo, A. Carnero, C. Navarro-Ranninger, Eur. J. Inorg. Chem. (2008) 1183-1187.
144. E. Ramachandran, D.S. Raja, N.P. Rath, K. Natarajan, Inorg. Chem. 52 (2013) 1504-1514.
145. S. Grgurić-Šipka, M.Al. Arbi, M. Alshtewi, D. Jeremić, G.N. Kaluđerović, S. Gómez-Ruiz, Ž. Žižak, Z. Juranić, T.J. Sabo, J. Serb. Chem. Soc. 73 (2008) 619-630.
146. U.K. Mazumder, M. Gupta, S.S. Karki, S. Bhattacharya, S. Rathinasamy, S. Thangavel, Chem. Pharm. Bull. 52 (2004) 178-185.
147. F. Bregant, S. Pacor, S. Ghosh, S.K. Chattopadhyah, G. Sava, Anticancer Res. 13 (1993) 1011-1017.
148. C. Bertucci, E. Domenici, E. Curr. Med. Chem. 9 (2002) 1463-1481.
149. H. Sun, H. Li, P.J. Sadler, Chem. Rev. 99 (1999) 2817-2842.
150. X.M. He, D.C. Carter, Nature 358 (1992) 209-215.
151. N. Farrell, Metal complexes as drugs and chemotherapeutic agents, In: Comprehensive Coordination Chemistry II, Eds: J. A. McCleverty and T. J. Meyer, Elsevier, 9 (2003) 809-840.
152. M.A. Bennett, T.-N. Huang, T.W. Matheson, A.K. Smith, Inorg. Synth. 21 (1982) 74-78.
153. *SAINT-Plus*, version 7.06a and APEX2; Bruker-Nonius AXS Inc.: Madison, WI, (2004).
154. *SAINT-Plus*, version 7.56a, Bruker AXS Inc., Madison, WI, (2008).
155. G.M. Sheldrick, SHELXS-97, Program for Crystal Structure Solution, University Göttingen, Göttingen, (1997).
156. G.M. Sheldrick, Acta Crystallogr. A. 64 (2008) 112-122.

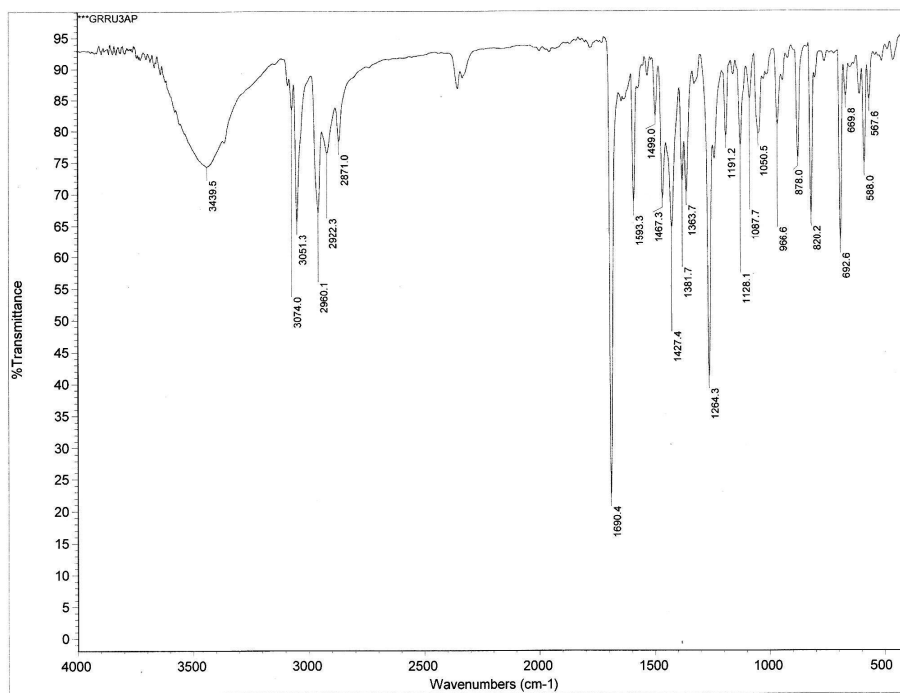
157. G.M. Sheldrick, SHELXL-97, Program for Crystal Structure Refinement, University Göttingen, Göttingen, (1997).
158. M.N. Burnett, G.K. Johnson, ORTEPIII. Report ORNL-6895. OAK Ridge National Laboratory; Tennessee, USA, (1996).
159. G.K. Johnson, Report ORNL-5138, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, Tennessee, USA, (1976).
160. International Tables for X-ray Crystallography; Vol. C, A.J.C. Wilson, Ed., Kluwer Academic Press: Dodrecht, The Netherlands (1992) Tables 4.2.6.8. and 6.1.1.4.
161. R. Supino, in: S. O'Hare, C.K. Atterwill (Eds.), Methods in Molecular Biology, In Vitro Toxicity Testing Protocols, Humana Press, New Jersey (1995) 137-149.
162. M.E. Reichmann, S.A. Rice, C.A. Thomas, P. Poty, J. Am. Chem. Soc. 76 (1954) 3047-3053.
163. J. Zhou, L.F. Wang, J.Y. Wang, N. Tang, J. Inorg. Biochem. 83 (2001) 41-48.
164. A. Wolfe, G.H. Shimer, T. Meehan, Biochemistry 26 (1987) 6392-6396.
165. V. Mahalingam, N. Chitrapriya, M. Zeller, K. Natarajan, Polyhedron 28 (2009) 1532-1540.
166. I.C. Mendes, L.R. Teixeira, R. Lima, H. Beraldo, N.L. Speziali, D.X. West, J. Mol. Struct. 559 (2001) 355-360.
167. C. Fernandez-Patron, C. Zouki, R. Whittal, J.S.D. Chan, S.T. Davidge, J.G. Filep, Biol. Proced. Online 4 (2002) 38-48.
168. D. Kovala-Demertzi, A. Domopoulou, A. Demetzi, J. Valdez-Martinez, S. Hernandez-Ortega, G. Espinoza-Perez, D.X. West, M. Salberg, G. Bain, P.D. Bloom, Polyhedron 15 (1996) 2587-2596.
169. L. Carter, D.L. Davies, J. Fawcett, D.R. Russell, Polyhedron 12 (1993) 1599-1602.
170. A.F.A. Peacock, S. Parsons, P.J. Sadler, J. Am. Chem. Soc. 129 (2007) 3348-3357.
171. M.C. Barrel, R. Jimenez-Aparicio, E.C. Royer, M.J. Sancedo, F.A. Urbanos, E. Gutierrez-Pueblo, C. Ruiz-Valero, J. Chem. Soc. Dalton Trans (1991) 1609-1613.
172. K.D. Camm, A. El-Sokkary, A.L. Gott, P.G. Stockley, T. Belyaeva, P.C. McGowan, Dalton Trans. (2009) 10914-10925.
173. A. Tarushi, E. Polatoglou, J. Kljun, I. Turel, G. Psomas, D.P. Kessissoglou, Dalton Trans. 40 (2011) 9461-9473.

174. J. Ljun, I. Bratsos, E. Alessio, G. Psomas, U. Repnik, M. Butinar, B. Turk, I. Turel, *Inorg. Chem.* 52 (2013) 9039-9052.
175. I. Costova, *Curr. Med. Chem.* 13 (2006) 1085-1107.
176. S. Komeda, A. Casini, *Curr. Top. Med. Chem.* 12 (2012) 219-235.
177. E.S. Antonarakis, A. Emadi, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 66 (2010) 1-9.

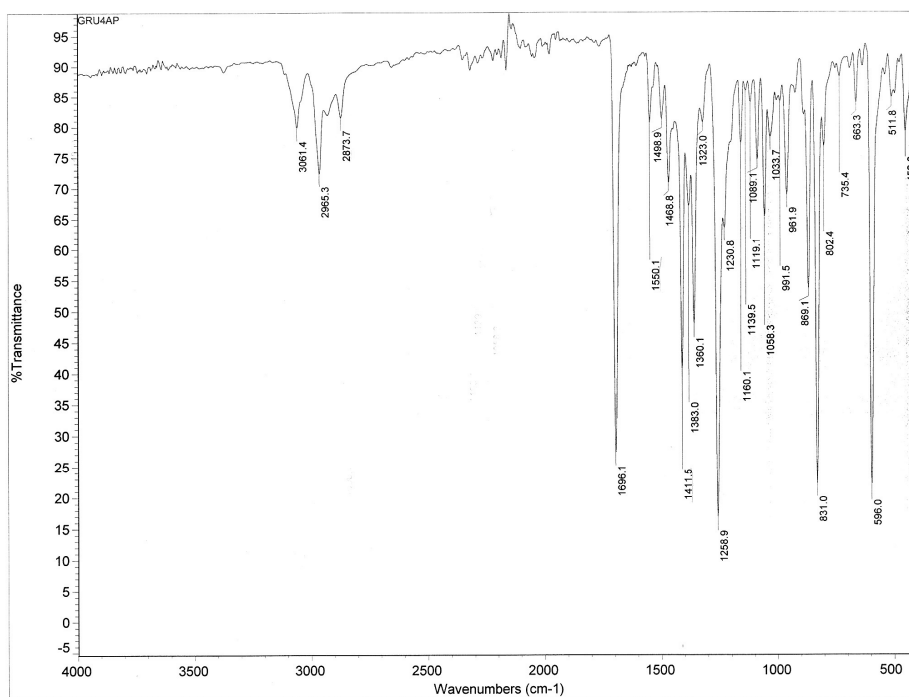
- Slika P1.** Infracrveni spektar kompleksa 1
Slika P2. Infracrveni spektar kompleksa 2
Slika P3. Infracrveni spektar kompleksa 3
Slika P4. Infracrveni spektar kompleksa 4
Slika P5. Infracrveni spektar kompleksa 5
Slika P6. Infracrveni spektar kompleksa 6
Slika P7. Infracrveni spektar kompleksa 7
Slika P8. Infracrveni spektar kompleksa 8
Slika P9. Infracrveni spektar kompleksa 9
Slika P10. Infracrveni spektar kompleksa 10
Slika P11. Infracrveni spektar kompleksa 11
Slika P12. Infracrveni spektar kompleksa 12
Slika P13. Infracrveni spektar kompleksa 13
Slika P14. Infracrveni spektar kompleksa 14
Slika P15. Infracrveni spektar kompleksa 15
Slika P16. Infracrveni spektar kompleksa 16
Slika P17. Infracrveni spektar kompleksa 17
Slika P18. Infracrveni spektar kompleksa 18
Slika P19. Infracrveni spektar kompleksa 19
Slika P20. Infracrveni spektar kompleksa 20
Slika P21. Infracrveni spektar kompleksa 21
Slika P22. Infracrveni spektar kompleksa 22
Slika P23. Infracrveni spektar kompleksa 23
Slika P24. ^1H NMR spektar kompleksa 1
Slika P25. ^1H NMR spektar kompleksa 2
Slika P26. ^1H NMR spektar kompleksa 3
Slika P27. ^1H NMR spektar kompleksa 4
Slika P28. ^1H NMR spektar kompleksa 5
Slika P29. ^1H NMR spektar kompleksa 6
Slika P30. ^1H NMR spektar kompleksa 7
Slika P31. ^1H NMR spektar kompleksa 8
Slika P32. ^1H NMR spektar kompleksa 9

Slika P33.	¹H NMR spektar kompleksa 10
Slika P34.	¹H NMR spektar kompleksa 11
Slika P35.	¹H NMR spektar kompleksa 12
Slika P36.	¹H NMR spektar kompleksa 13
Slika P37.	¹H NMR spektar kompleksa 14
Slika P38.	¹H NMR spektar kompleksa 15
Slika P39.	¹H NMR spektar kompleksa 16
Slika P40.	¹H NMR spektar kompleksa 17
Slika P41.	¹H NMR spektar kompleksa 18
Slika P42.	¹H NMR spektar kompleksa 19
Slika P43.	¹H NMR spektar kompleksa 20
Slika P44.	¹H NMR spektar kompleksa 21
Slika P45.	¹H NMR spektar kompleksa 22
Slika P46.	¹H NMR spektar kompleksa 23
Slika P47.	¹³C NMR spektar kompleksa 1
Slika P48.	¹³C NMR spektar kompleksa 2
Slika P49.	¹³C NMR spektar kompleksa 3
Slika P50.	¹³C NMR spektar kompleksa 4
Slika P51.	¹³C NMR spektar kompleksa 5
Slika P52.	¹³C NMR spektar kompleksa 6
Slika P53.	¹³C NMR spektar kompleksa 7
Slika P54.	¹³C NMR spektar kompleksa 8
Slika P55.	¹³C NMR spektar kompleksa 9
Slika P56.	¹³C NMR spektar kompleksa 10
Slika P57.	¹³C NMR spektar kompleksa 11
Slika P58.	¹³C NMR spektar kompleksa 12
Slika P59.	¹³C NMR spektar kompleksa 13
Slika P60.	¹³C NMR spektar kompleksa 14
Slika P61.	¹³C NMR spektar kompleksa 15
Slika P62.	¹³C NMR spektar kompleksa 16
Slika P63.	¹³C NMR spektar kompleksa 17
Slika P64.	¹³C NMR spektar kompleksa 18

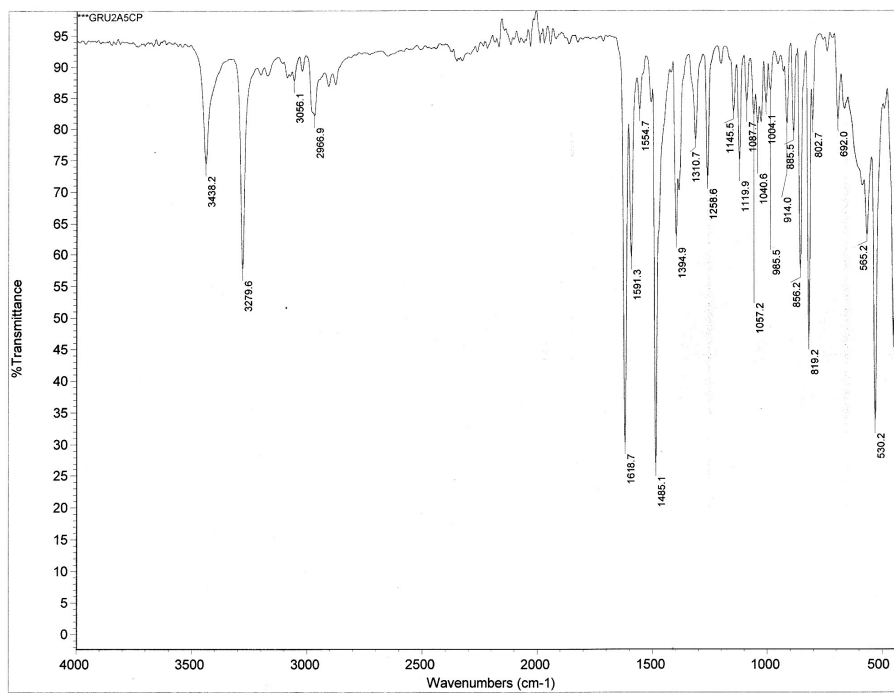
- Slika P65.** ^{13}C NMR spektar kompleksa **19**
- Slika P66.** ^{13}C NMR spektar kompleksa **20**
- Slika P67.** ^{13}C NMR spektar kompleksa **21**
- Slika P68.** ^{13}C NMR spektar kompleksa **22**
- Slika P69.** ^{13}C NMR spektar kompleksa **23**
- Slika P70.** Maseni spektar kompleksa **6**
- Slika P71.** Maseni spektar kompleksa **7**
- Slika P72.** Maseni spektar kompleksa **8**
- Slika P73.** Maseni spektar kompleksa **11**
- Slika P74.** Maseni spektar kompleksa **12**
- Slika P75.** Maseni spektar kompleksa **13**
- Slika P76.** Maseni spektar kompleksa **15**
- Slika P77.** Maseni spektar kompleksa **16**
- Slika P78.** Maseni spektar kompleksa **17**
- Slika P79.** Maseni spektar kompleksa **18**
- Slika P80.** Maseni spektar kompleksa **19**
- Slika P81.** Maseni spektar kompleksa **20**
- Slika P82.** Maseni spektar kompleksa **21**
- Slika P83.** Maseni spektar kompleksa **22**
- Slika P84.** Maseni spektar kompleksa **23**



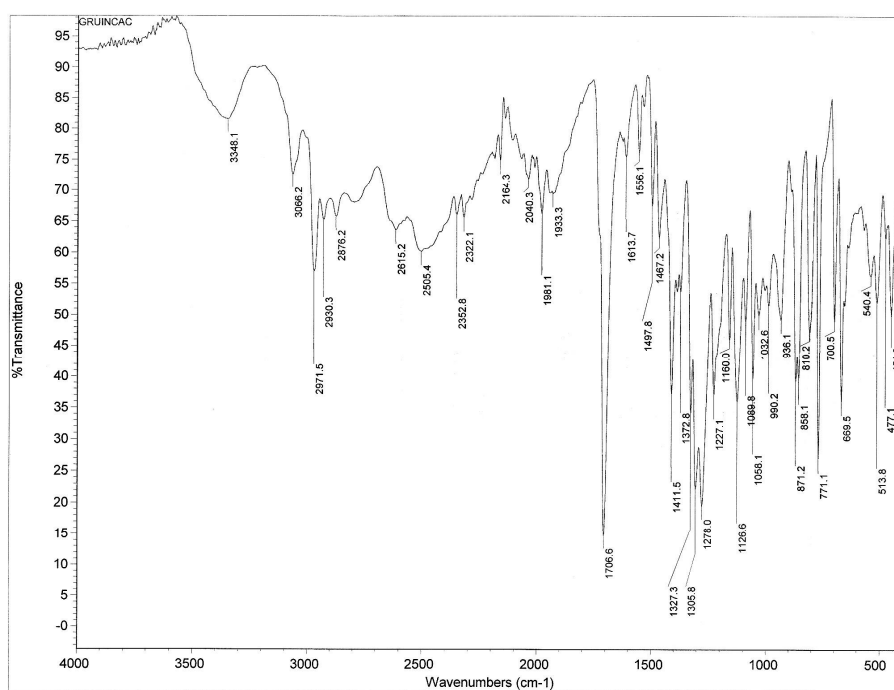
Slika P1. Infracrveni spektar kompleksa 1



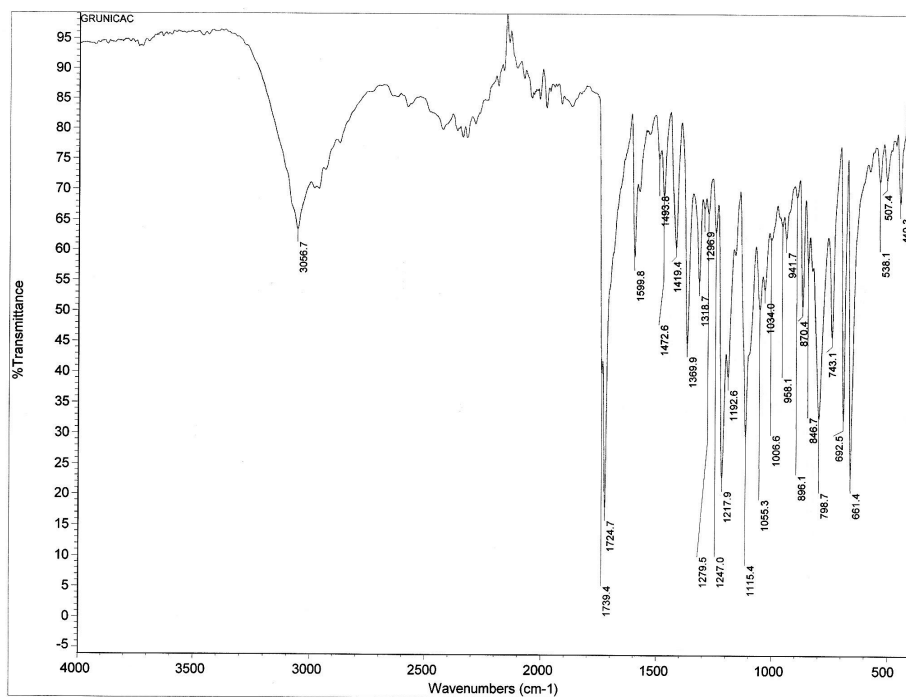
Slika P2. Infracrveni spektar kompleksa 2



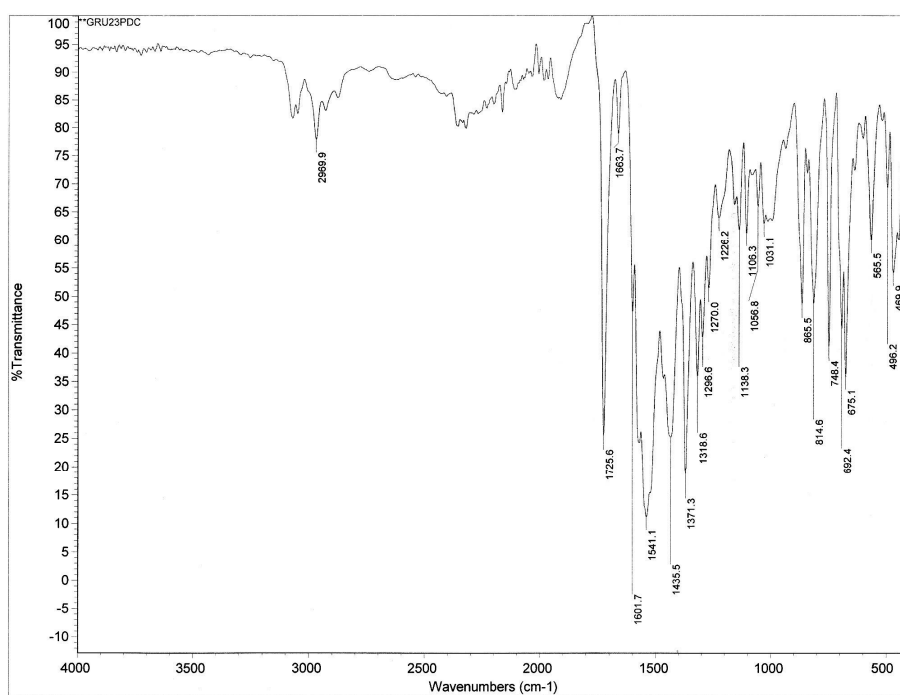
Slika P3. Infracrveni spektar kompleksa 3



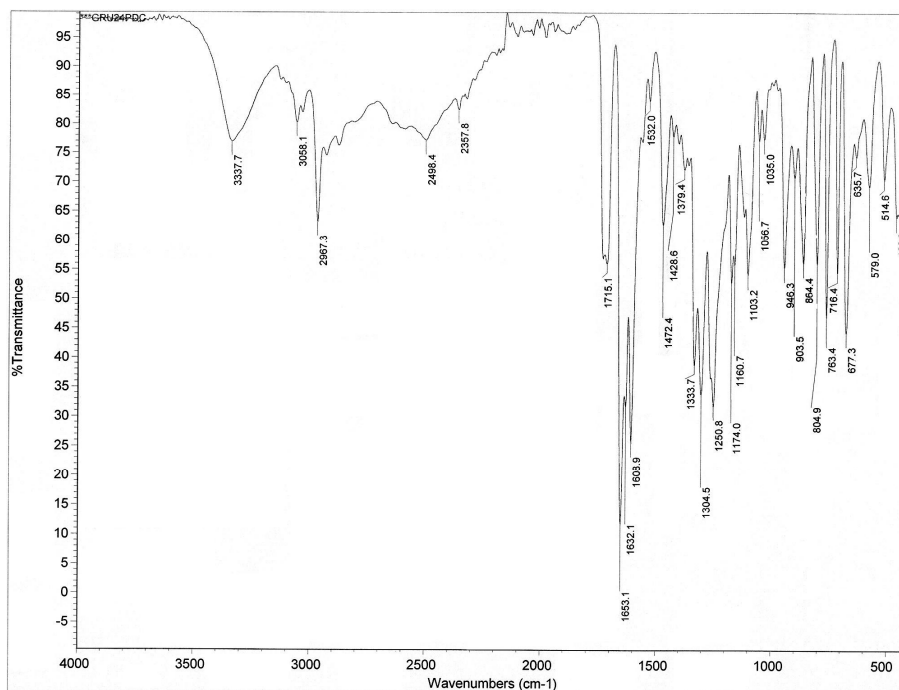
Slika P4. Infracrveni spektar kompleksa 4



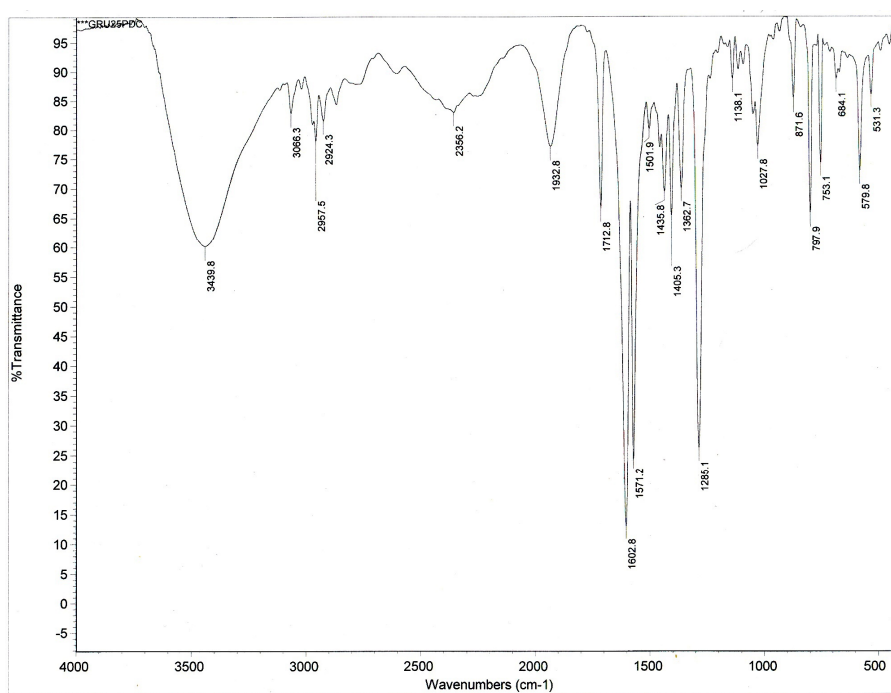
Slika P5. Infracrveni spektar kompleksa 5



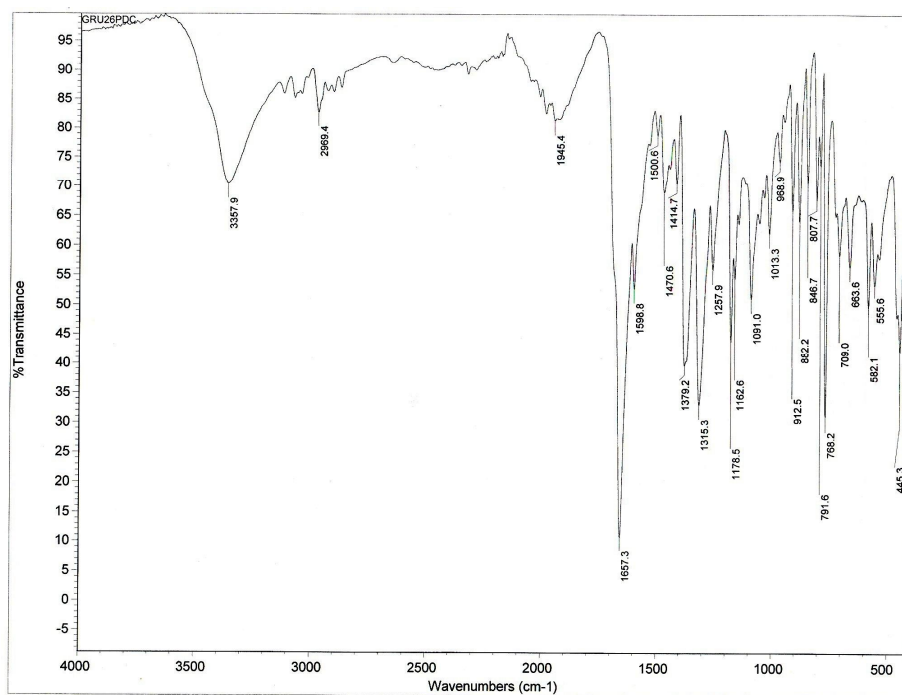
Slika P6. Infracrveni spektar kompleksa 6



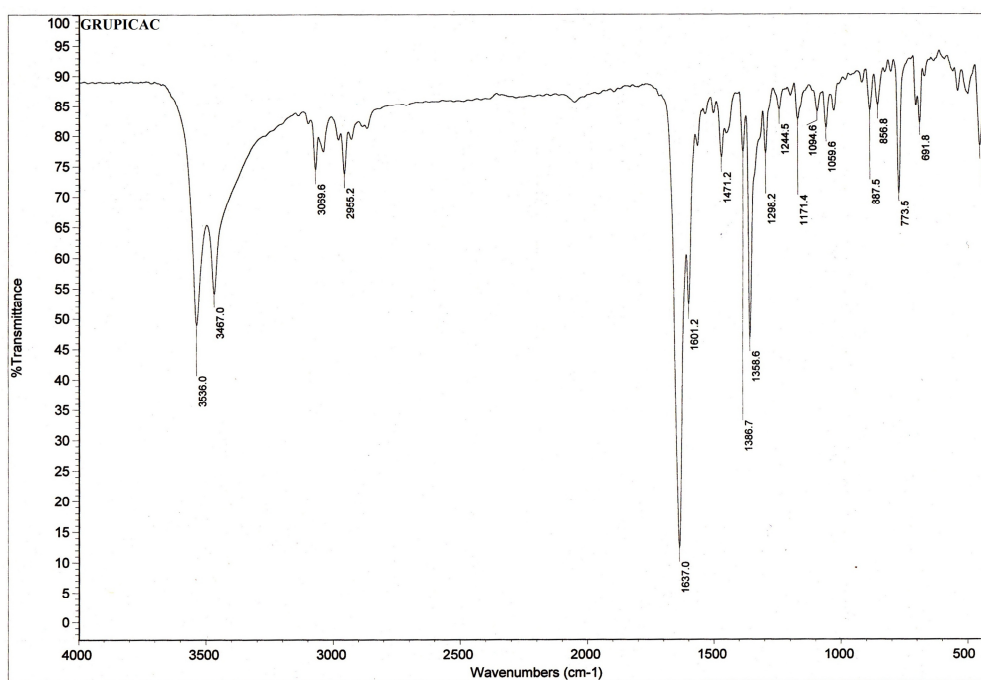
Slika P7. Infracrveni spektar kompleksa 7



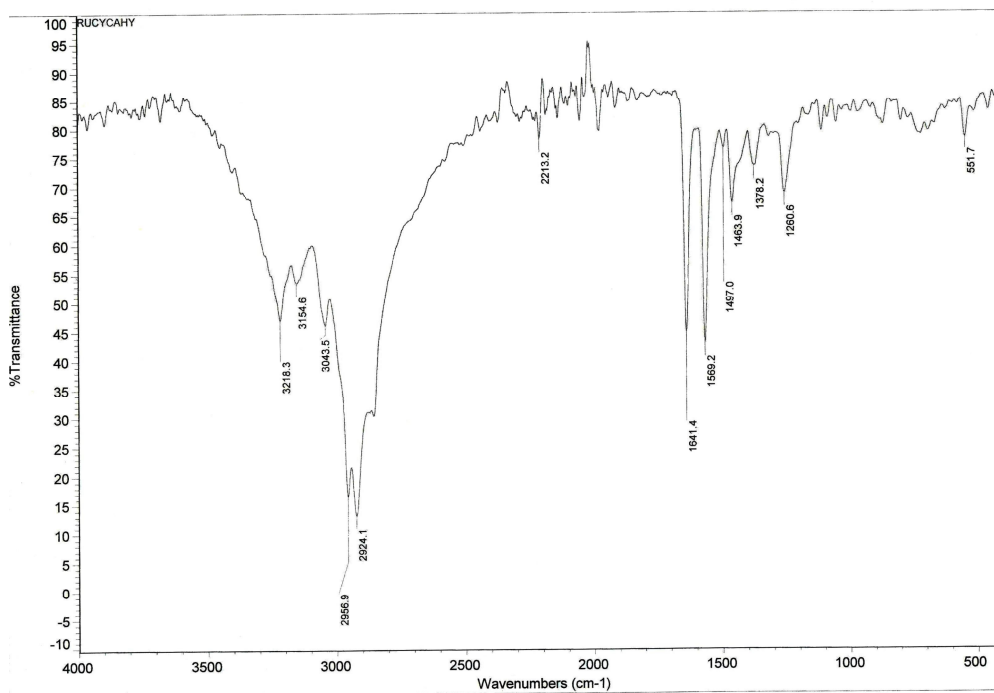
Slika P8. Infracrveni spektar kompleksa 8



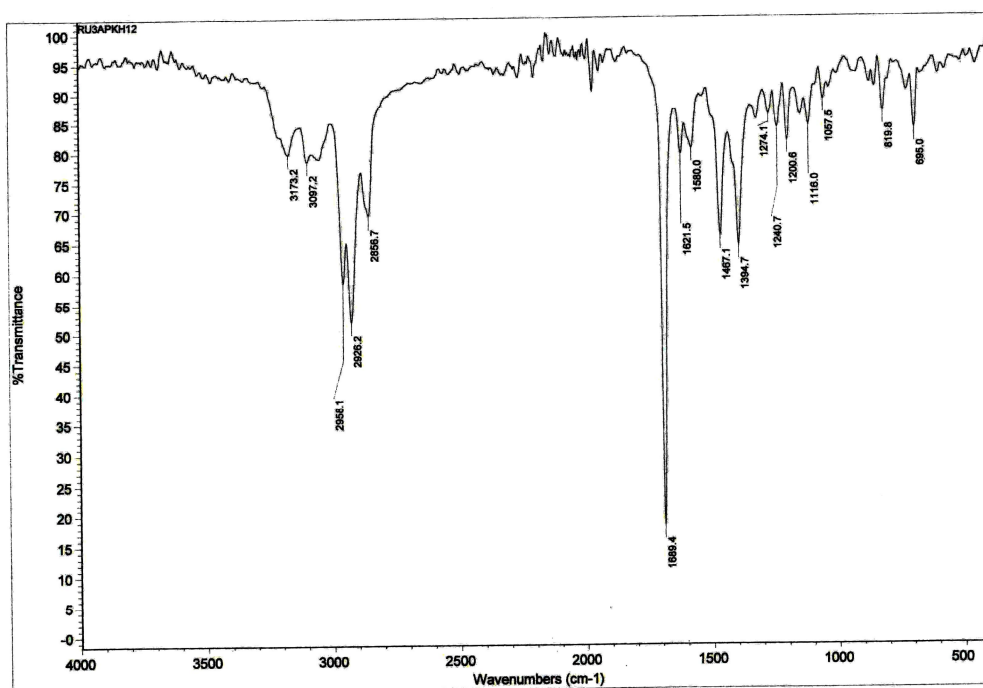
Slika P9. Infracrveni spektar kompleksa 9



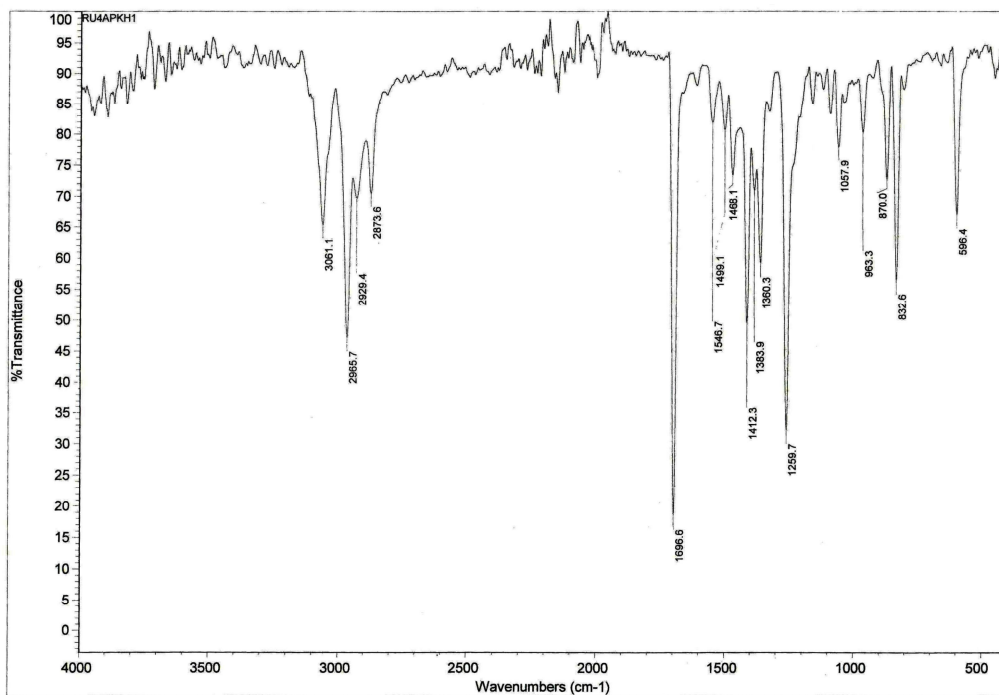
Slika P10. Infracrveni spektar kompleksa 10



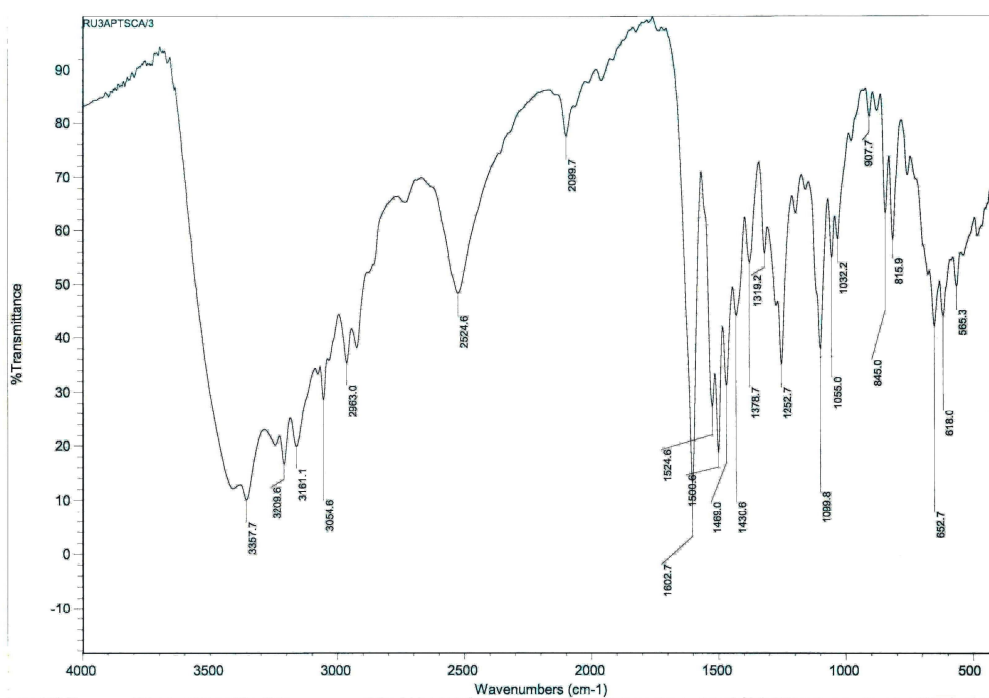
Slika P11. Infracrveni spektar kompleksa 11



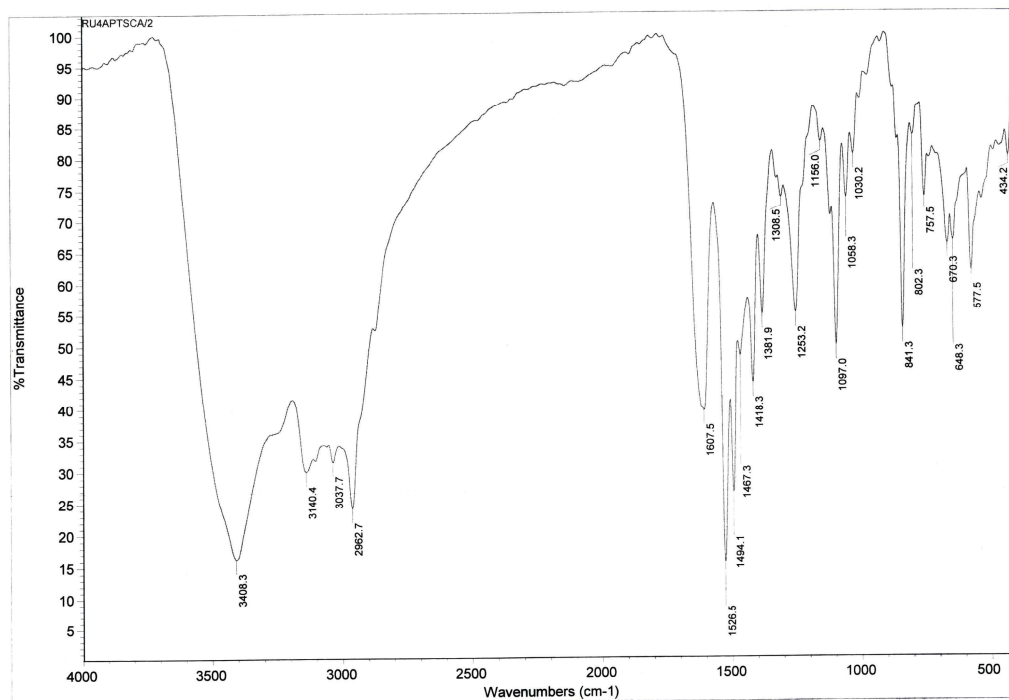
Slika P12. Infracrveni spektar kompleksa 12



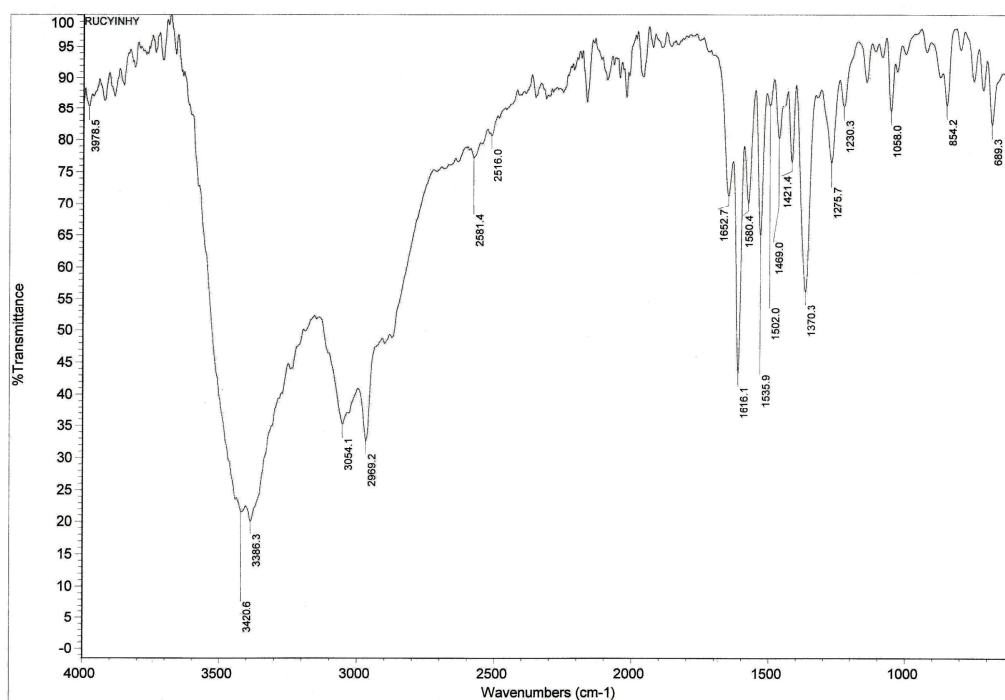
Slika P13. Infracveni spektar kompleksa 13



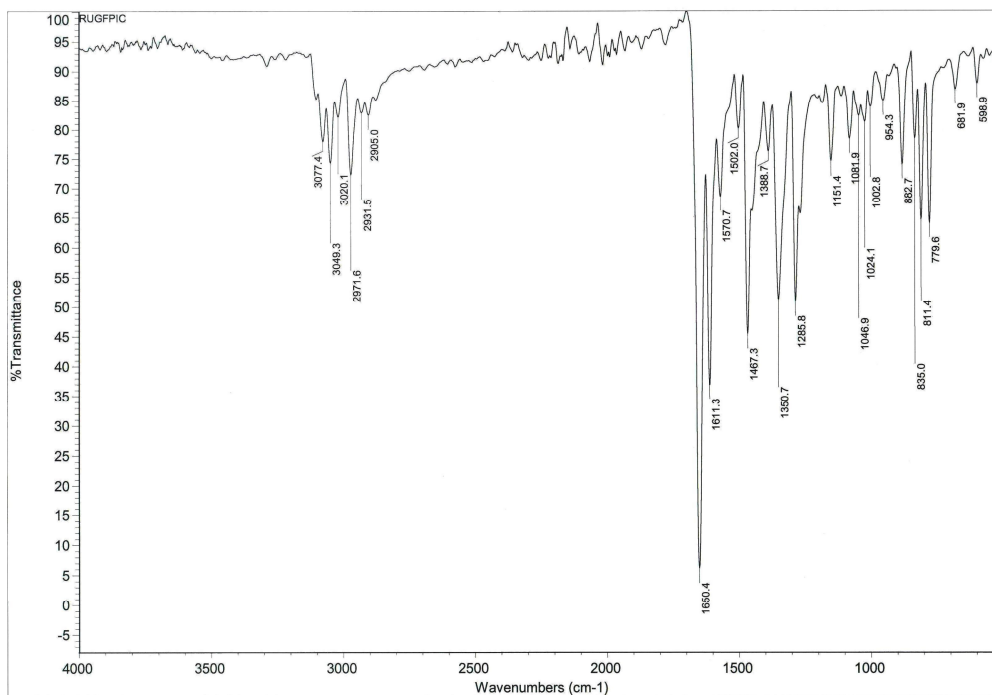
Slika P14. Infracveni spektar kompleksa 14



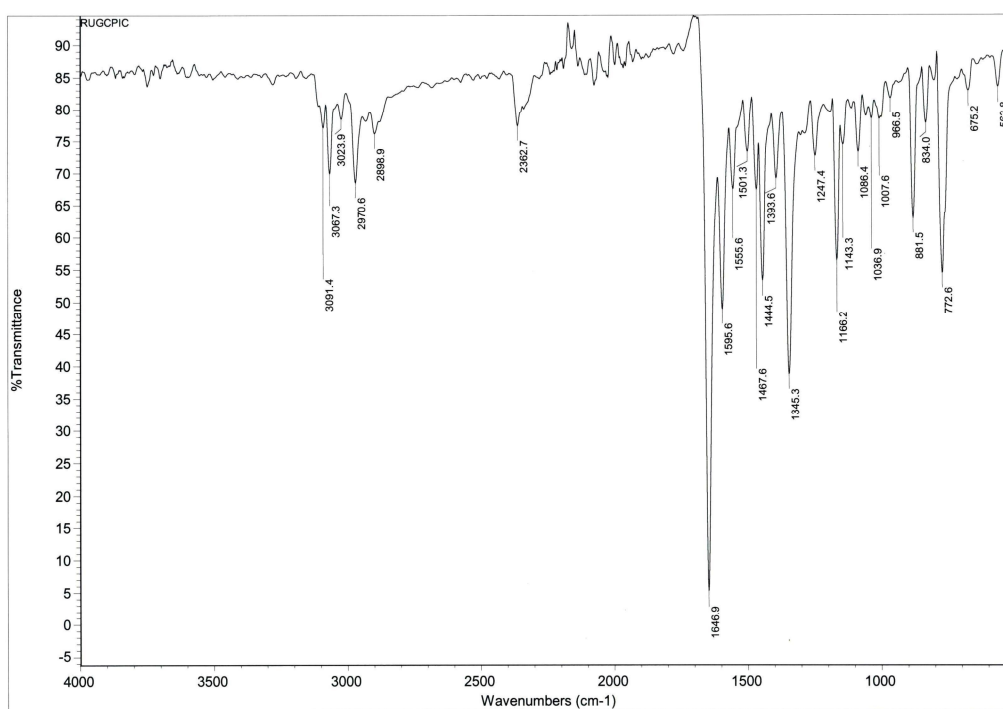
Slika P15. Infracveni spektar kompleksa 15



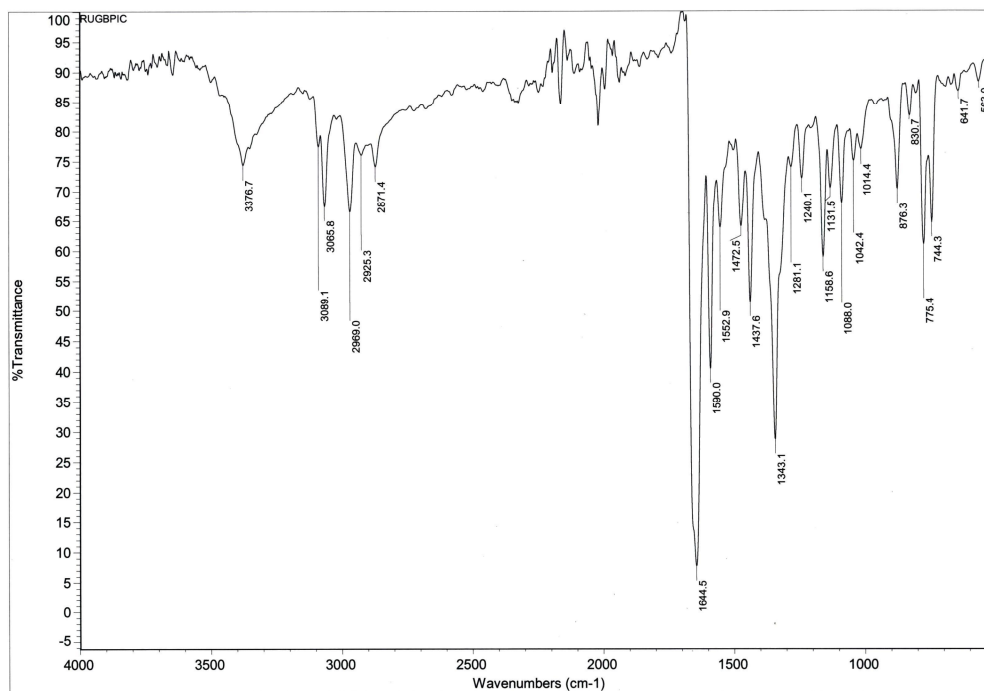
Slika P16. Infracveni spektar kompleksa 16



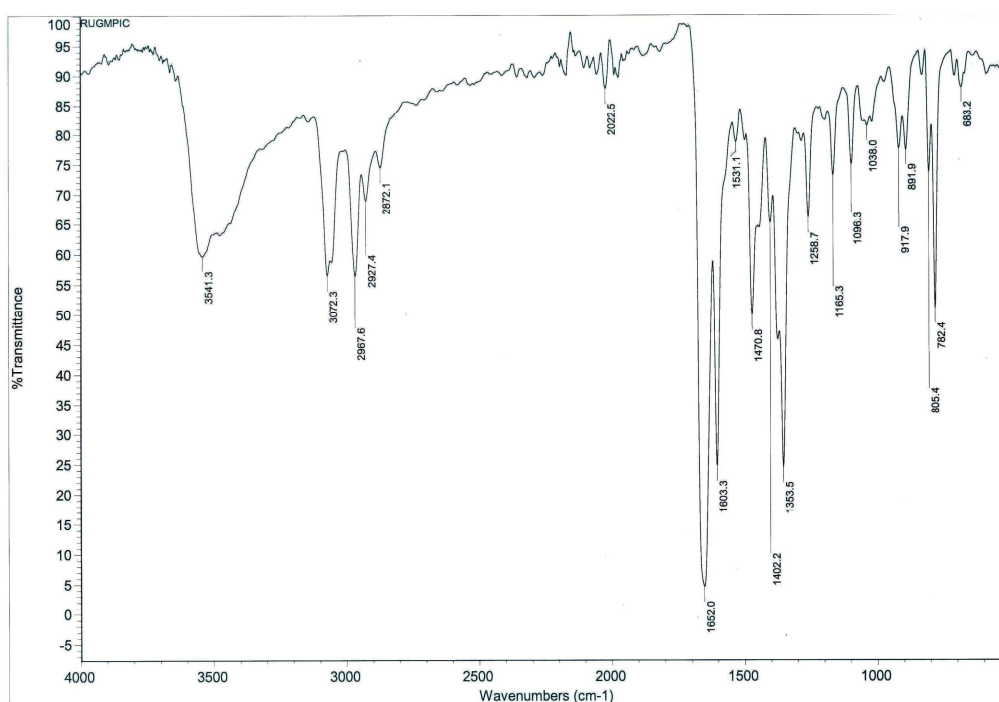
Slika P17. Infracveni spektar kompleksa 17



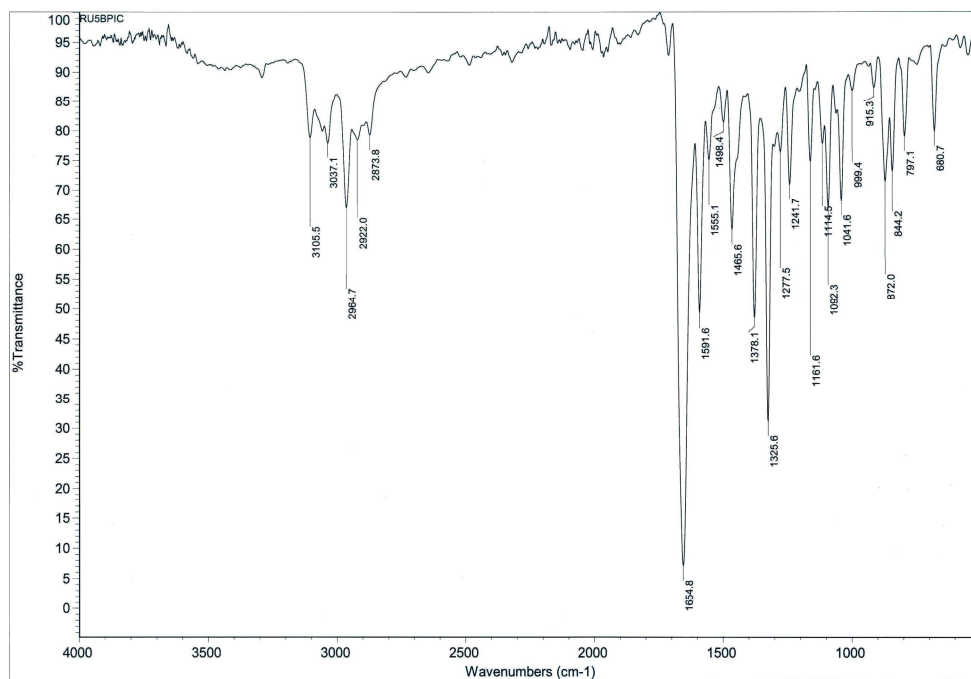
Slika P18. Infracveni spektar kompleksa 18



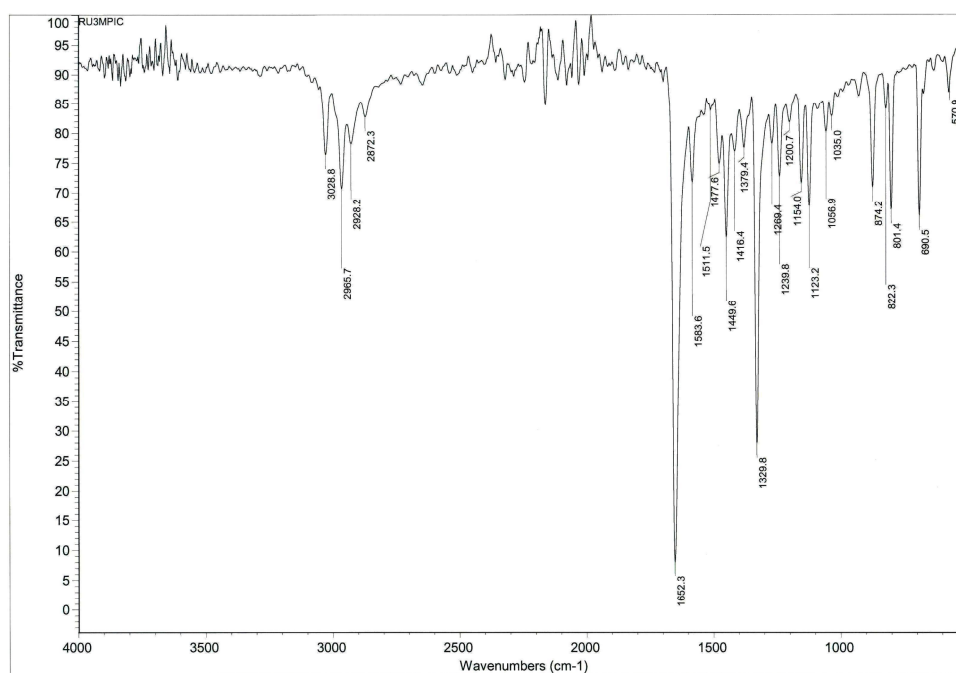
Slika P19. Infracrveni spektar kompleksa 19



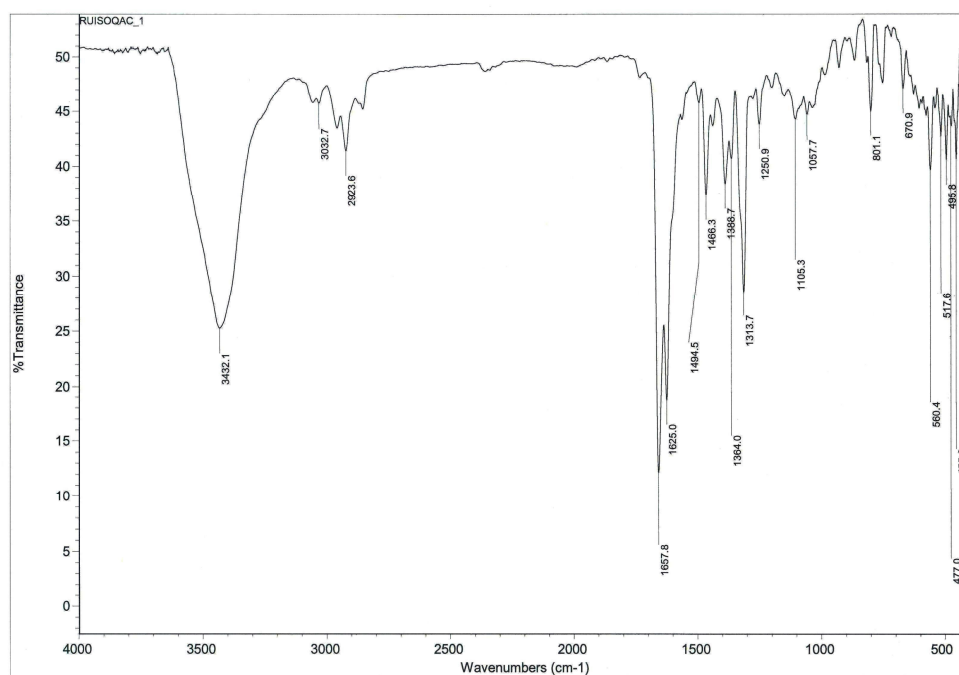
Slika P20. Infracrveni spektar kompleksa 20



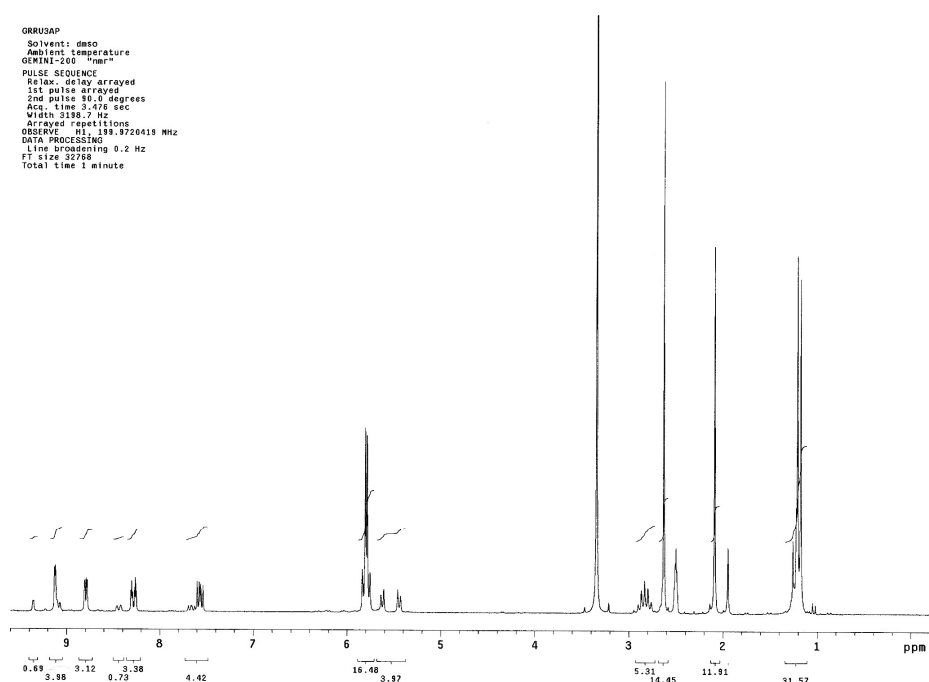
Slika P21. Infracrveni spektar kompleksa 21

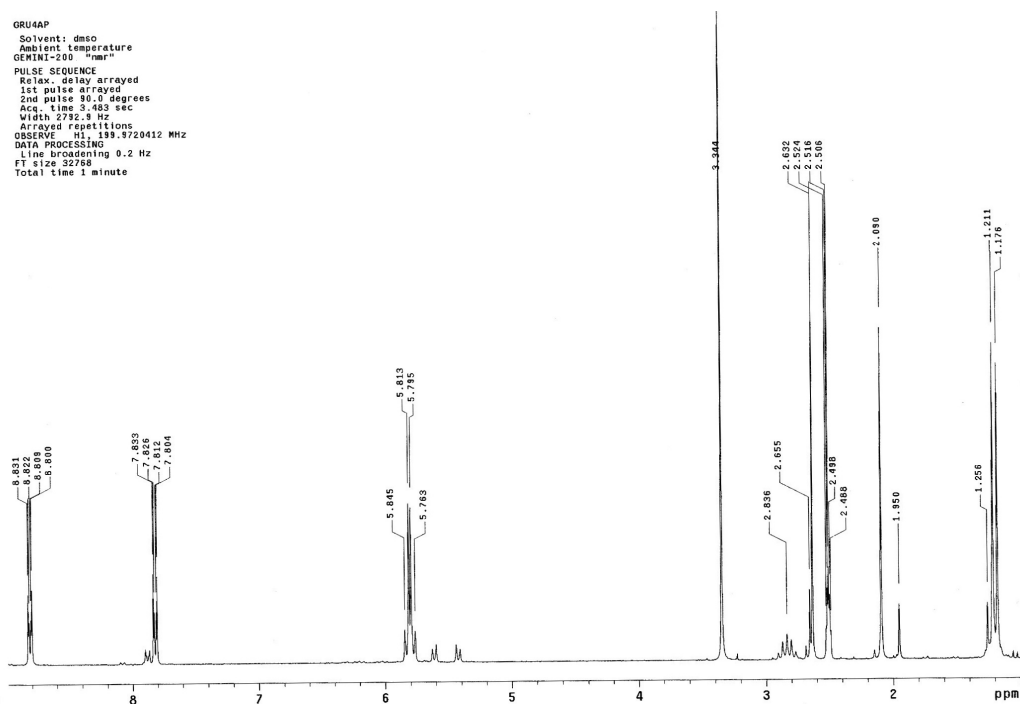
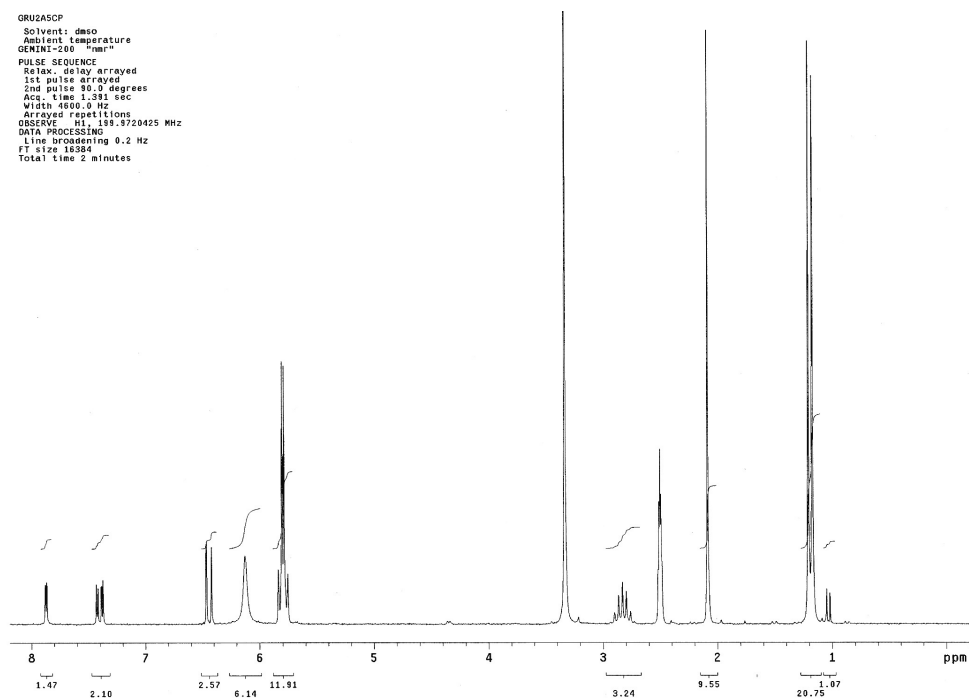


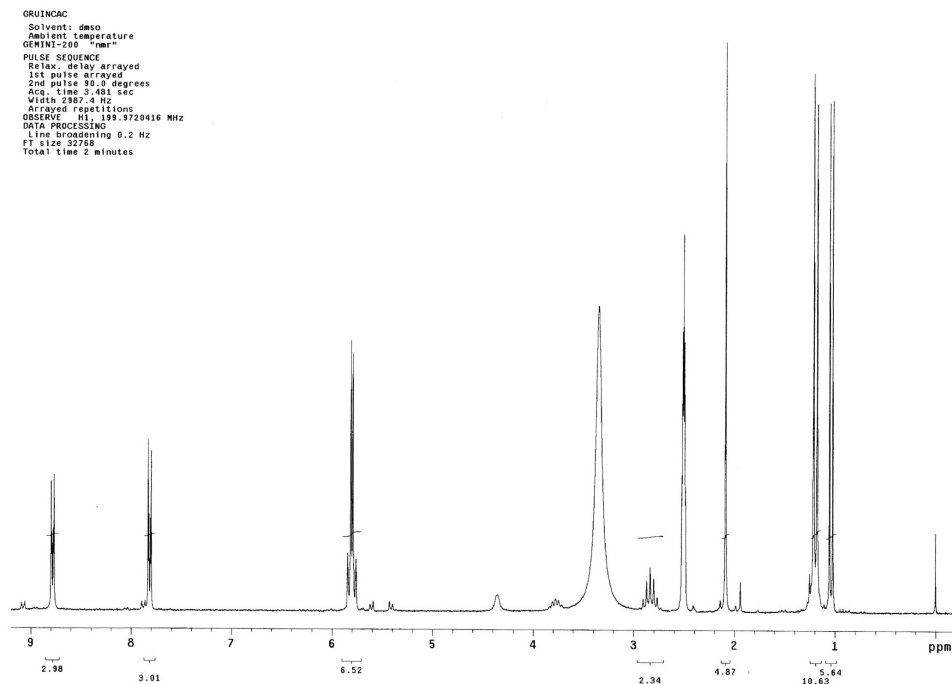
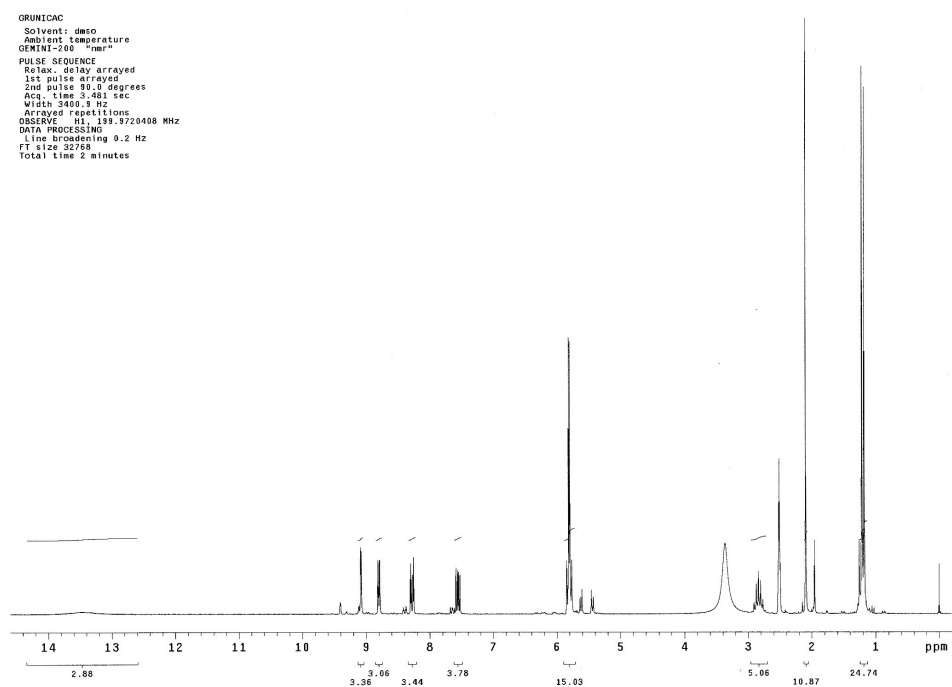
Slika P22. Infracrveni spektar kompleksa 22

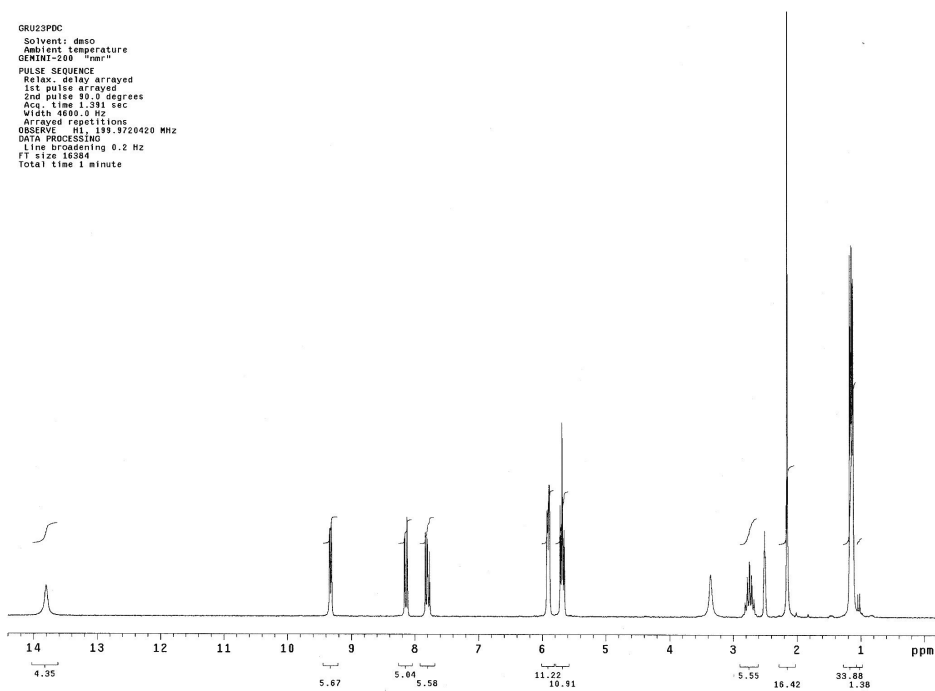
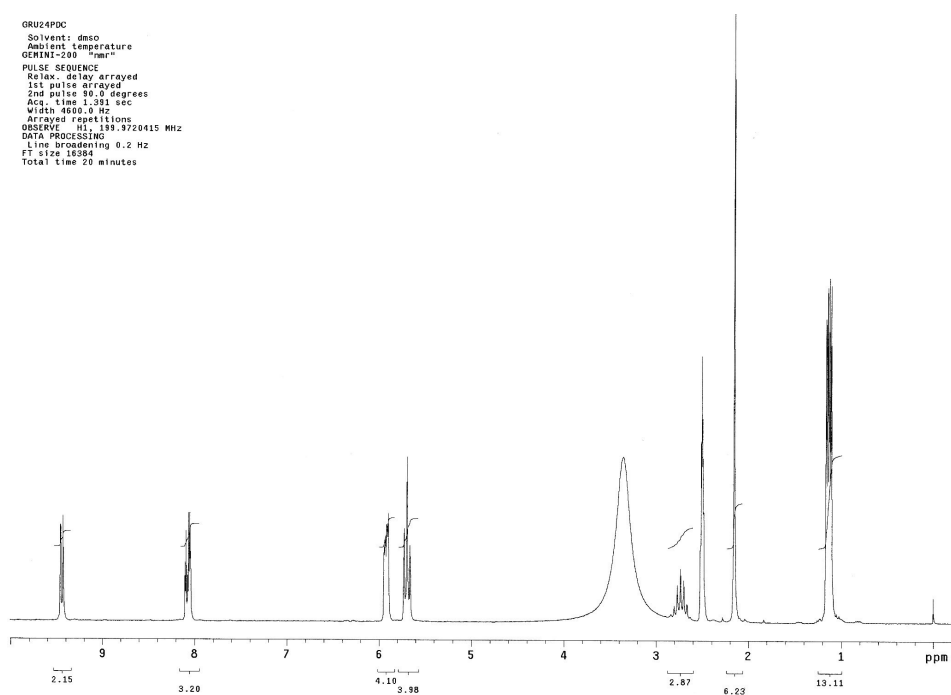


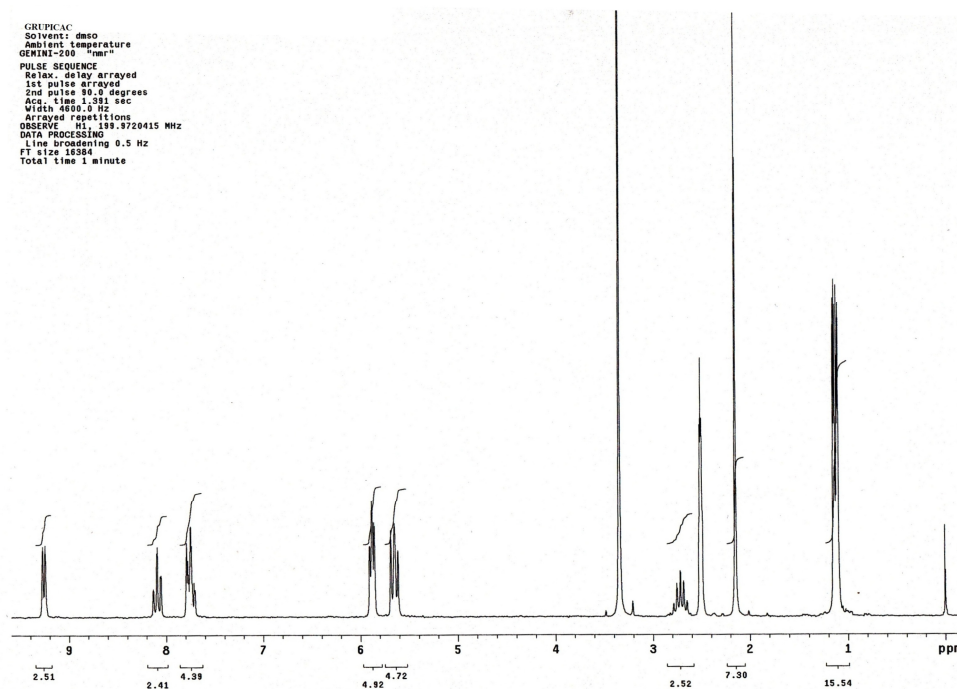
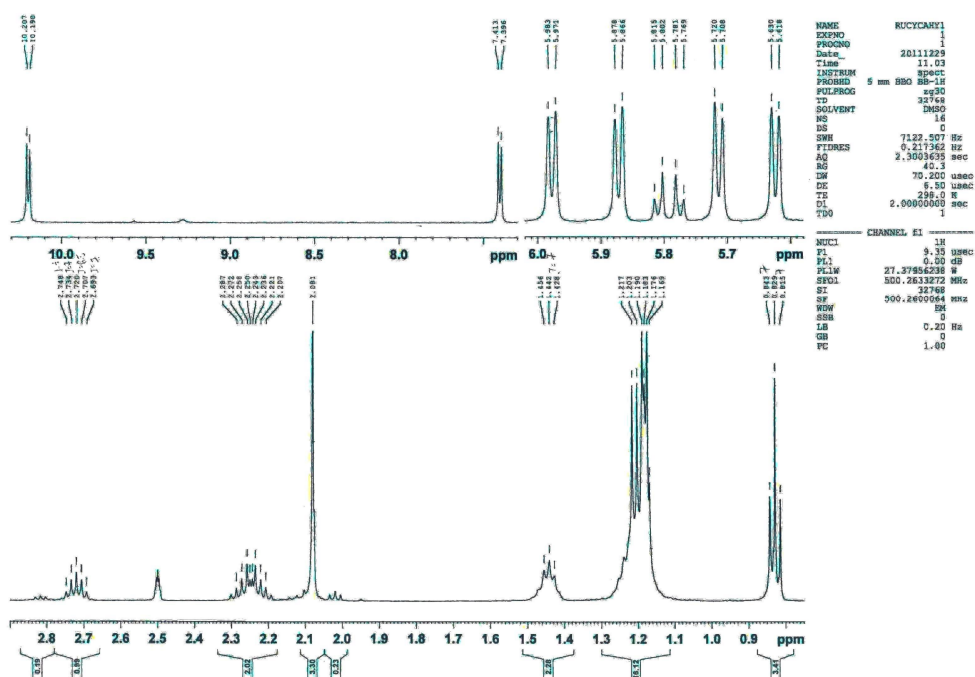
Slika P23. Infracrveni spektar kompleksa 23

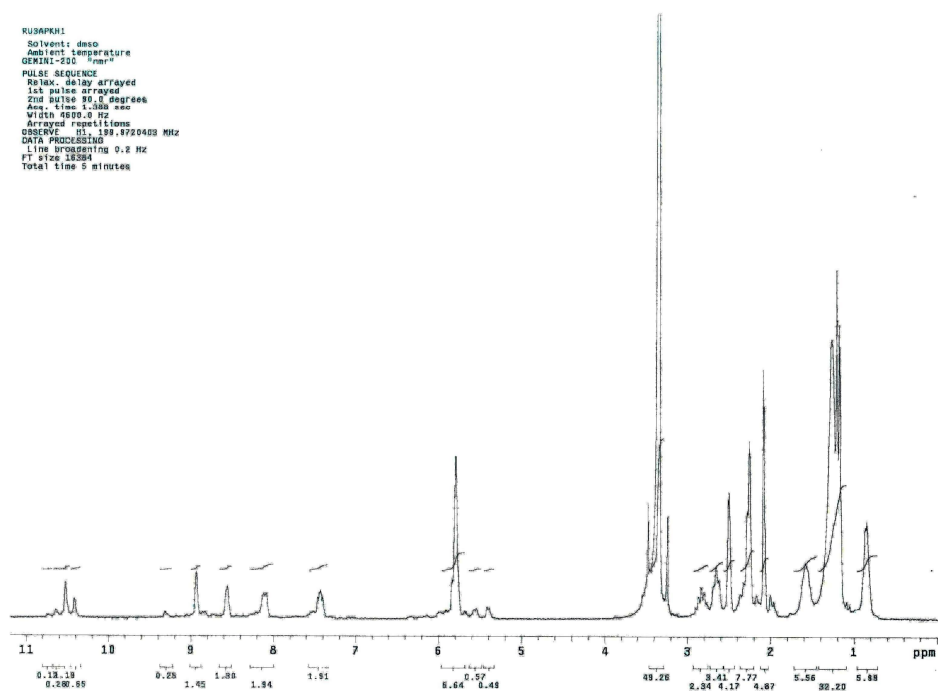
Slika P24. ^1H NMR spektar kompleksa 1

Slika P25. ^1H NMR spektar kompleksa 2Slika P26. ^1H NMR spektar kompleksa 3

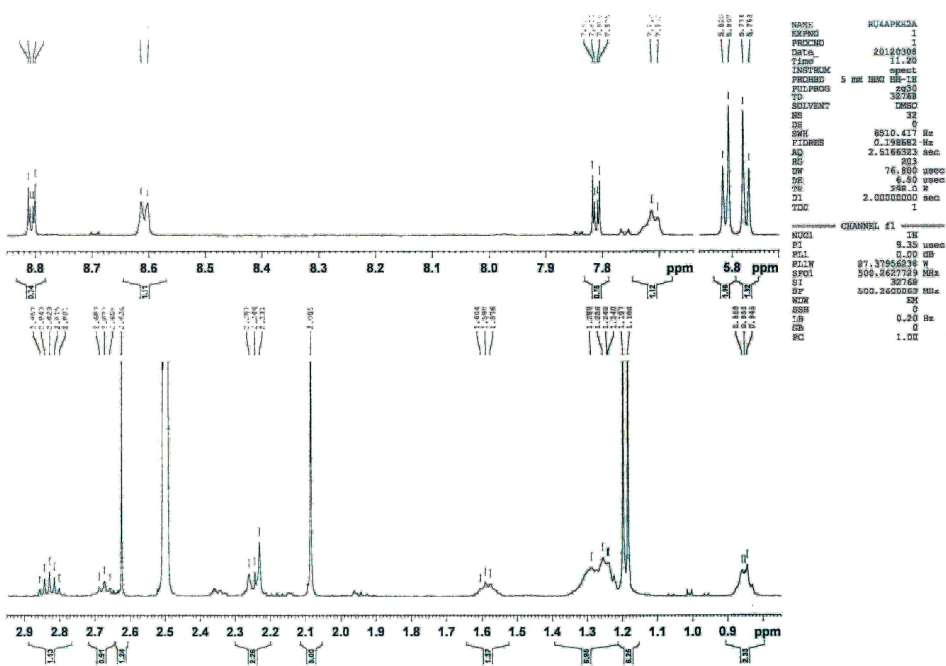
Slika P27. ^1H NMR spektar kompleksa 4Slika P28. ^1H NMR spektar kompleksa 5

Slika P29. ^1H NMR spektar kompleksa 6Slika P30. ^1H NMR spektar kompleksa 7

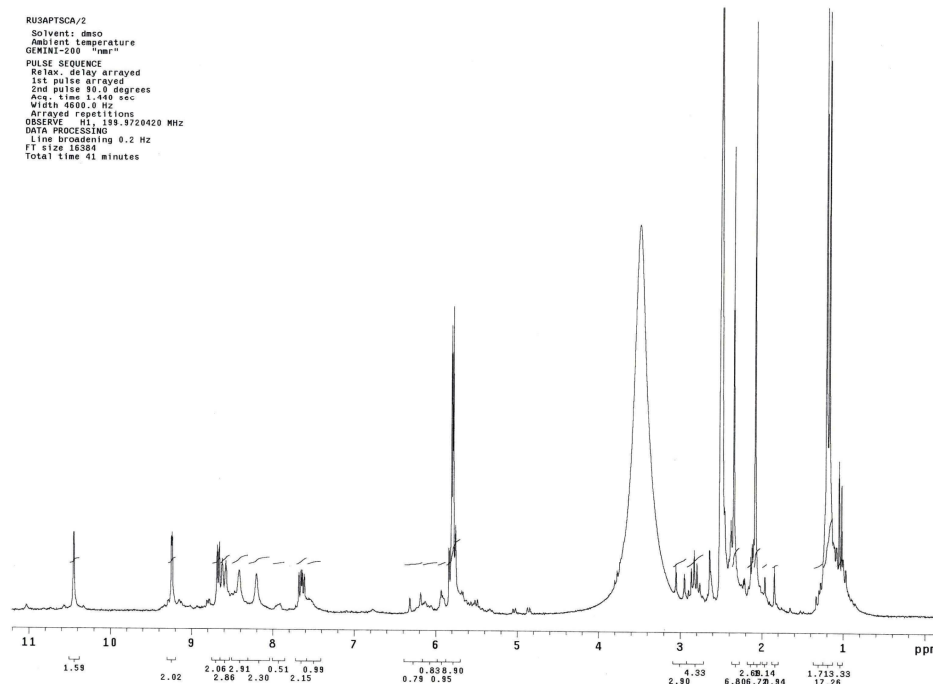
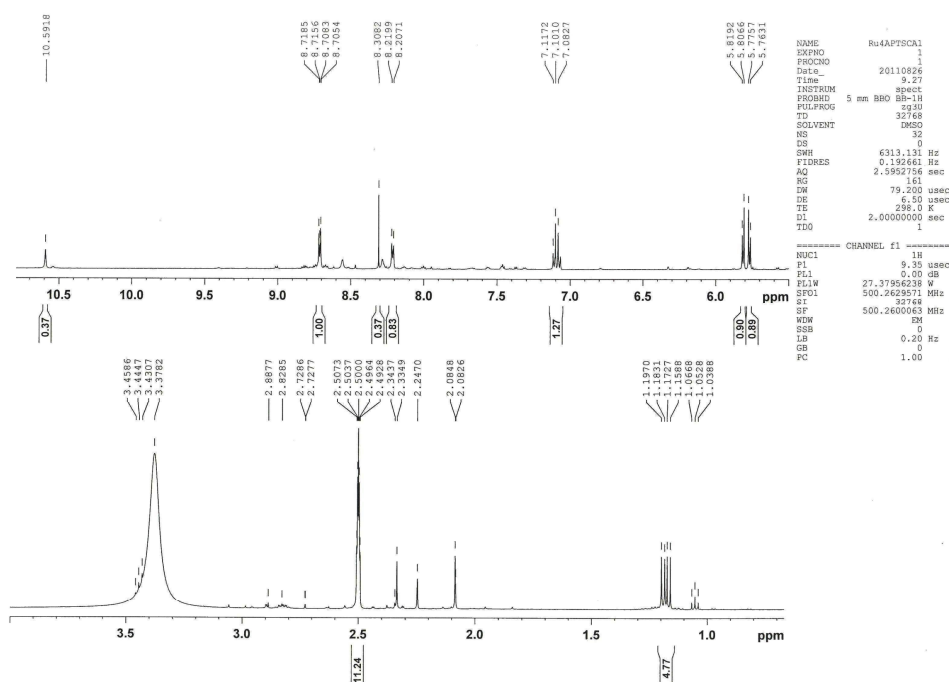
Slika P33. ^1H NMR spektar kompleksa 10Slika P34. ^1H NMR spektar kompleksa 11

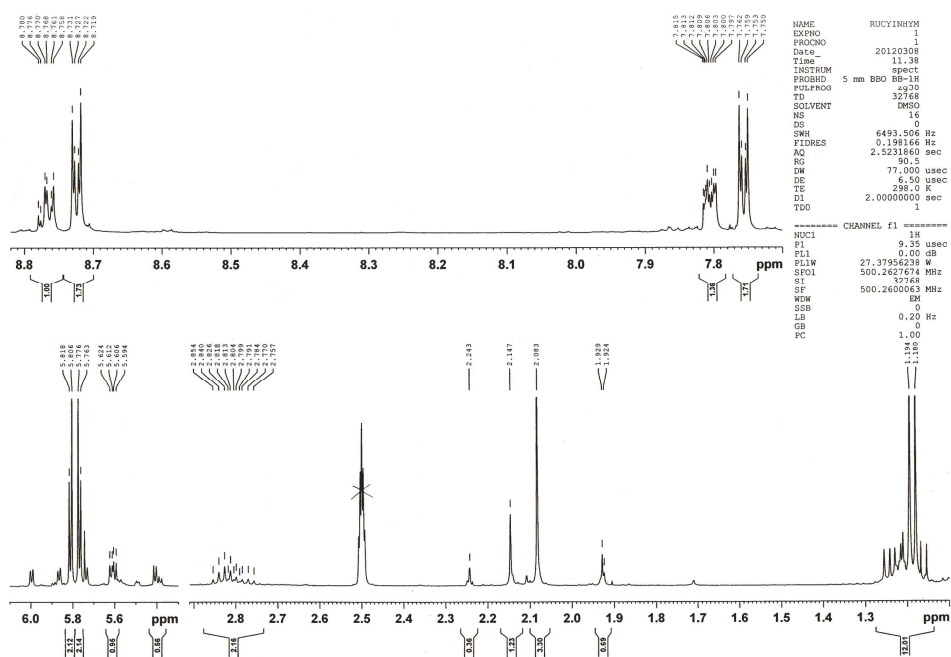
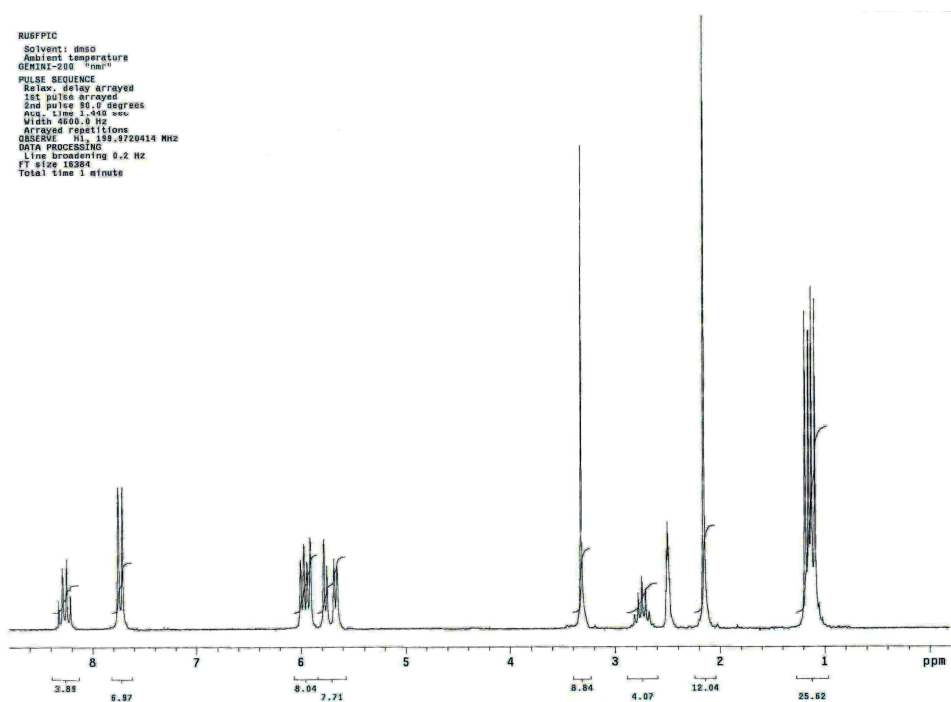


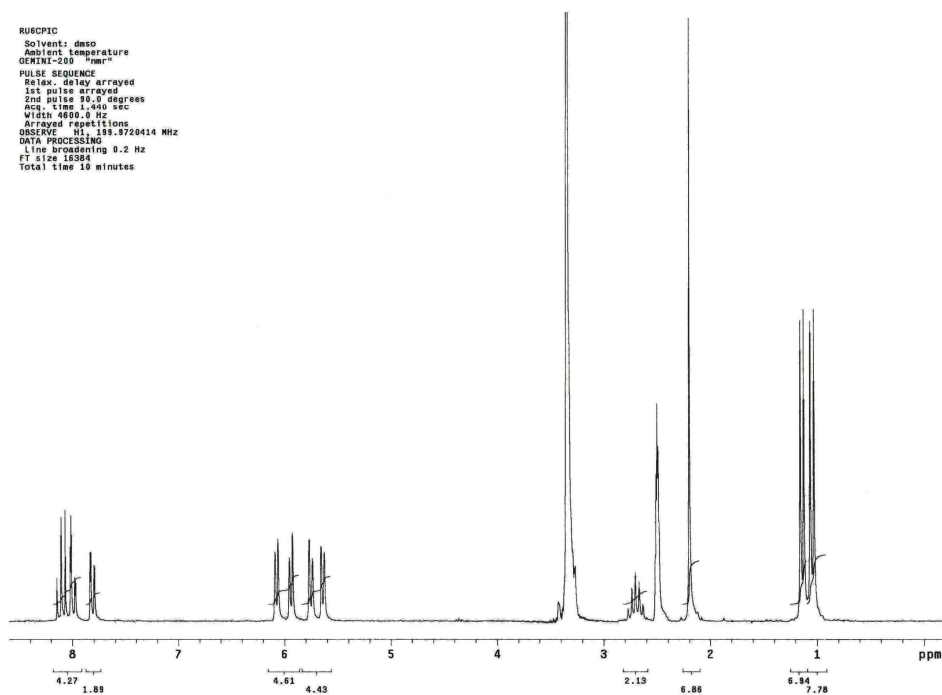
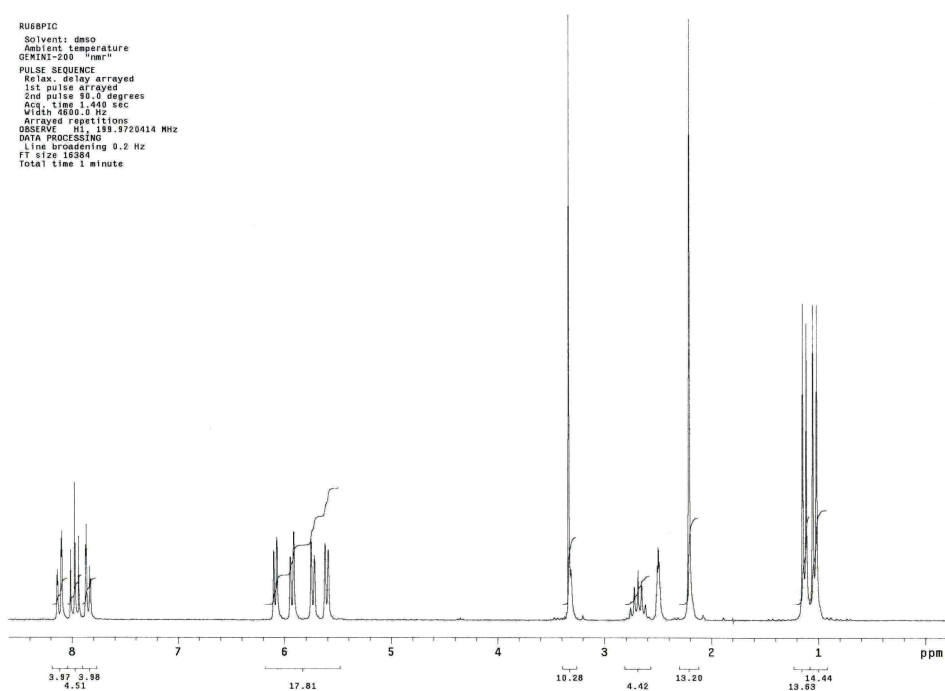
Slika P35. ^1H NMR spektar kompleksa 12

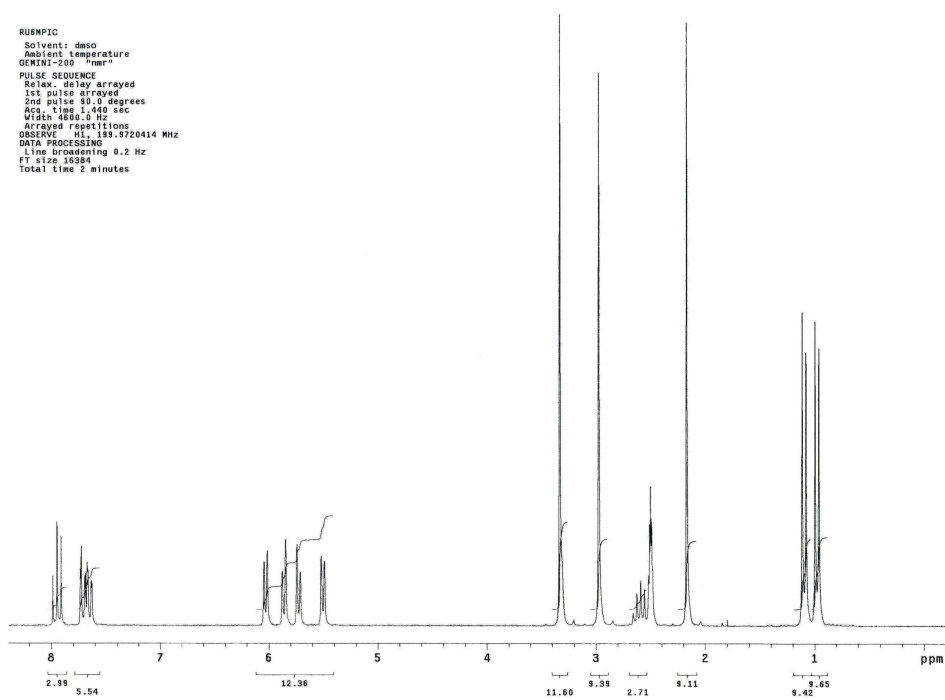
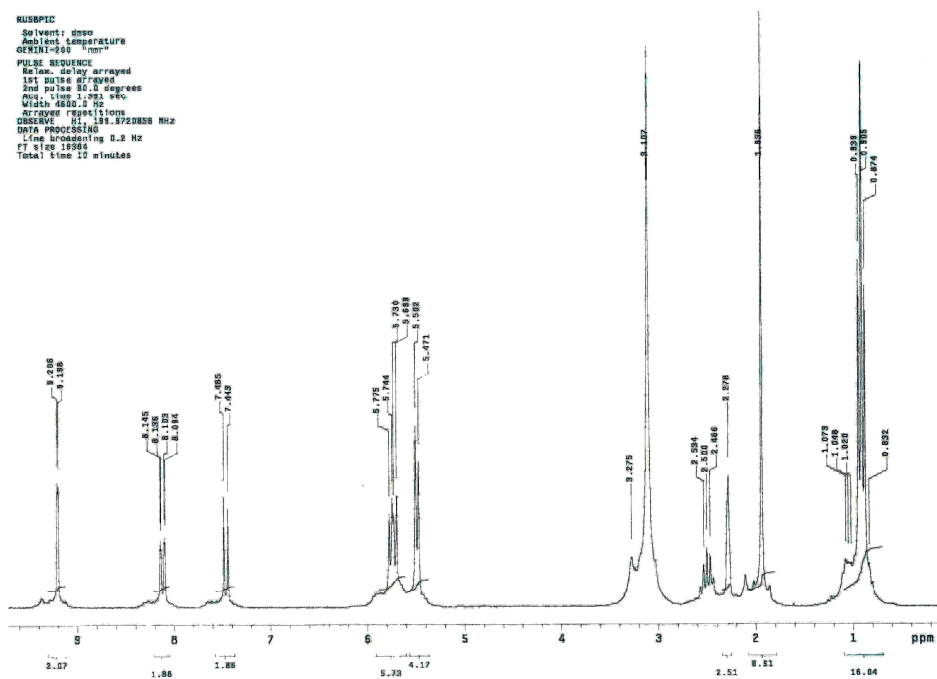


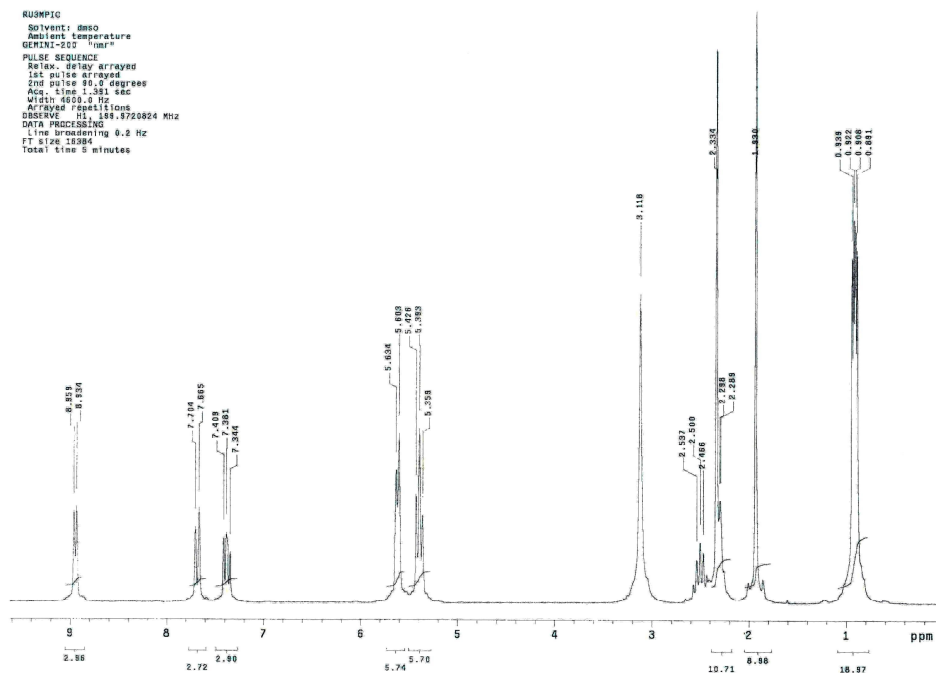
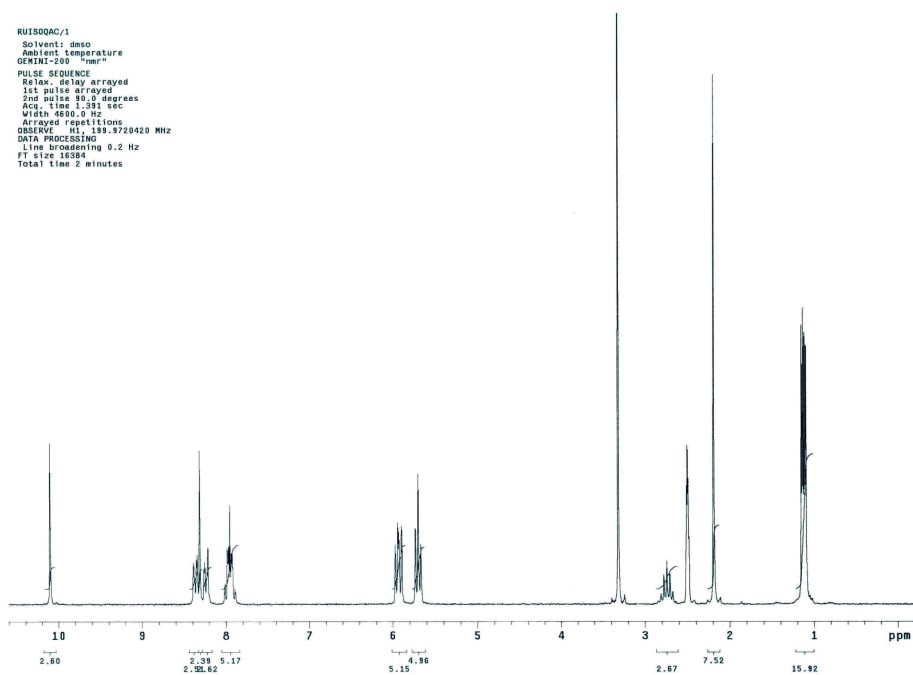
Slika P36. ^1H NMR spektar kompleksa 13

Slika P37. ^1H NMR spektar kompleksa 14Slika P38. ^1H NMR spektar kompleksa 15

Slika P39. ^1H NMR spektar kompleksa 16Slika P40. ^1H NMR spektar kompleksa 17

Slika P41. ^1H NMR spektar kompleksa 18Slika P42. ^1H NMR spektar kompleksa 19

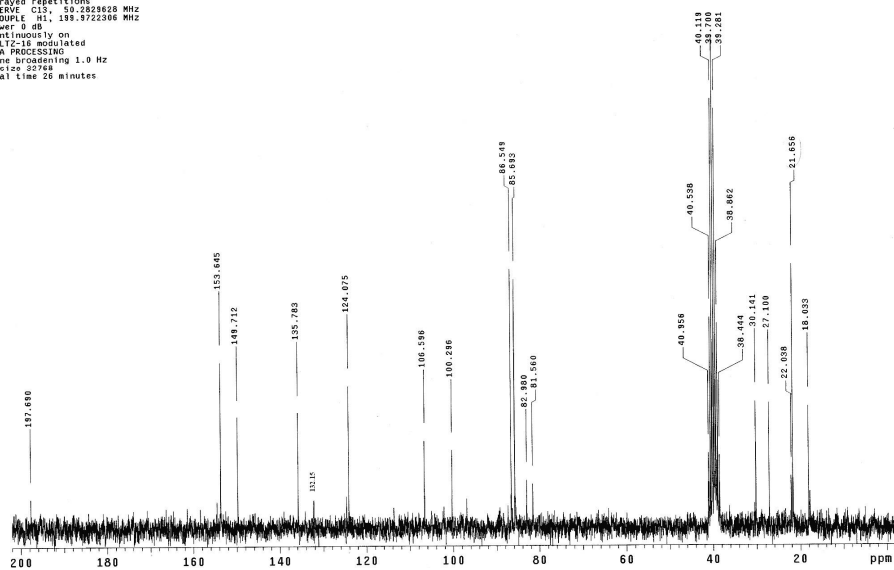
Slika P43. ^1H NMR spektar kompleksa 20Slika P44. ^1H NMR spektar kompleksa 21

Slika P45. ^1H NMR spektar kompleksa **22**Slika P46. ^1H NMR spektar kompleksa **23**

```

GRUSAP
Solvent: dms0
Ambient temperature
GEMINI-200 "nmr"
PULSE SEQUENCE
Relax. delay arrayed
1st pulse arrayed
2nd pulse 73.5 degrees
Acq. time 1.067 sec
Width 15000.0 Hz
Arrayed repetitions
DESSOLVE C15, 19.2823608 MHz
DECOUPLE H1, 199.8722306 MHz
Power 0 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 32768
Total time 26 minutes

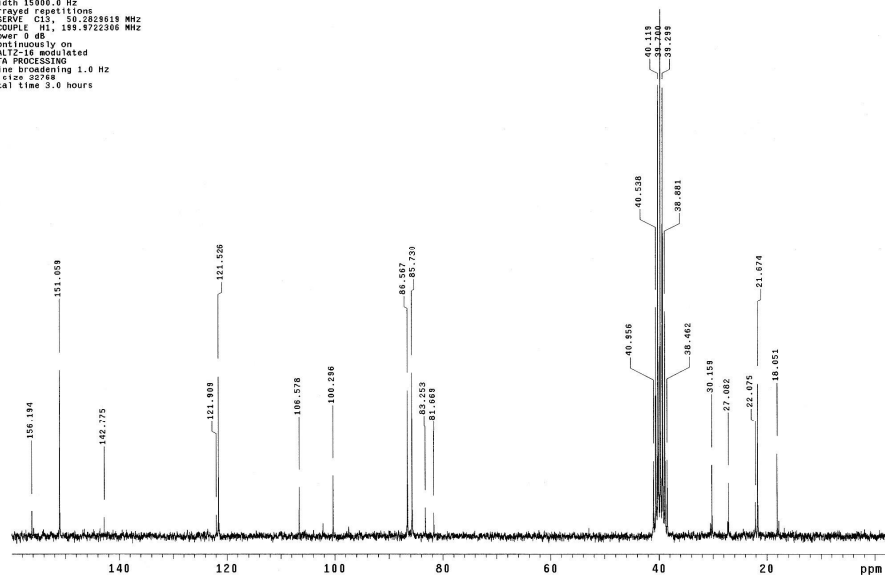
```

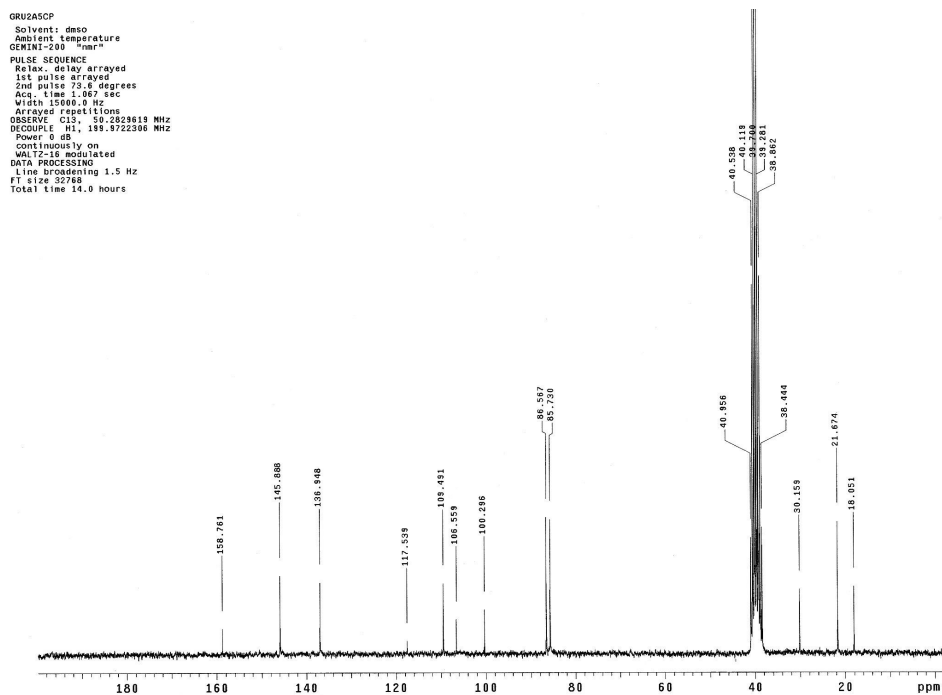
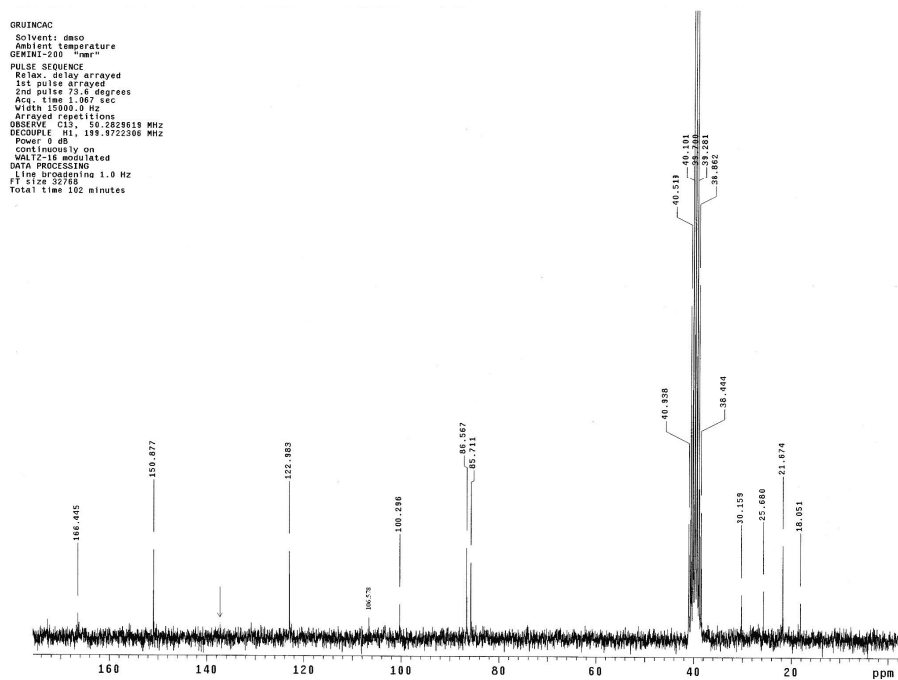
Slika P47. ^{13}C NMR spektar kompleksa 1

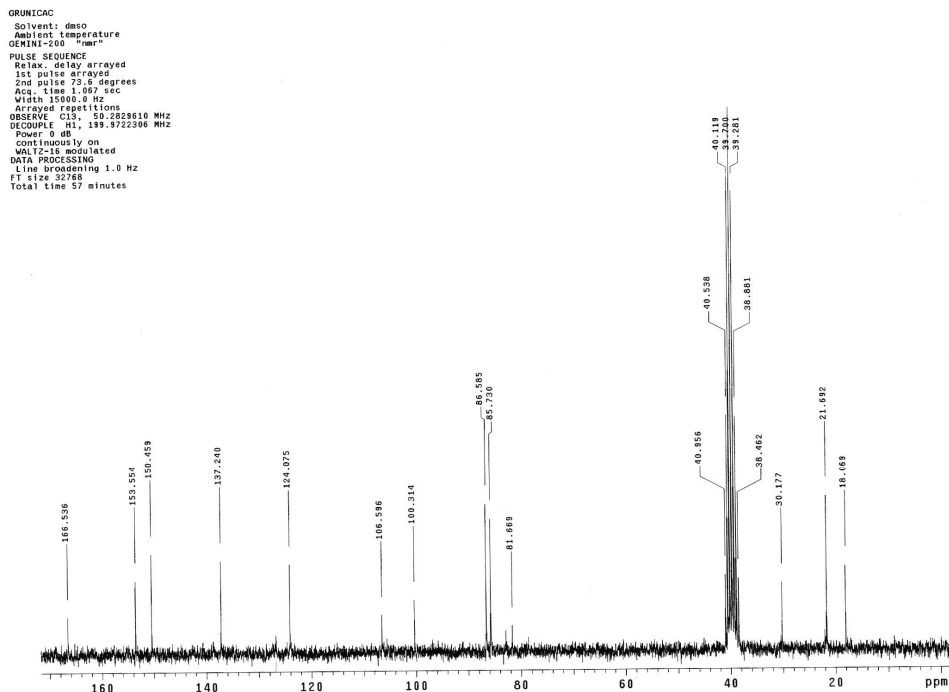
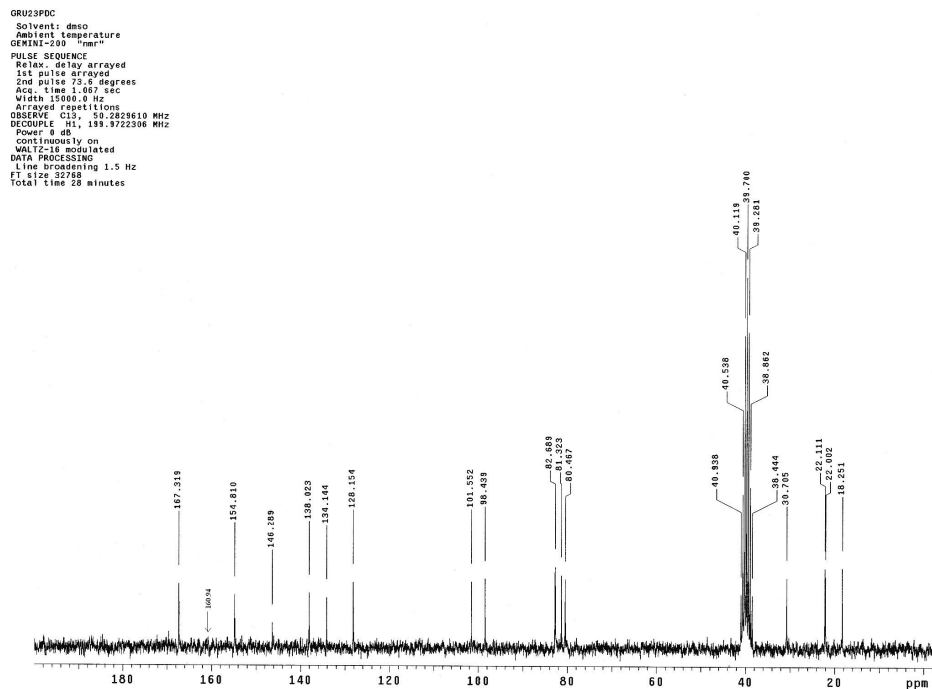
```

GRUAP
Solvent: dms0
Ambient temperature
GEMINI-200 "nmr"
PULSE SEQUENCE
Relax. delay arrayed
1st pulse arrayed
2nd pulse 73.5 degrees
Acq. time 1.067 sec
Width 15000.0 Hz
Arrayed repetitions
DESSOLVE C15, 19.2823618 MHz
DECOUPLE H1, 199.8722306 MHz
Power 0 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 32768
Total time 3.0 hours

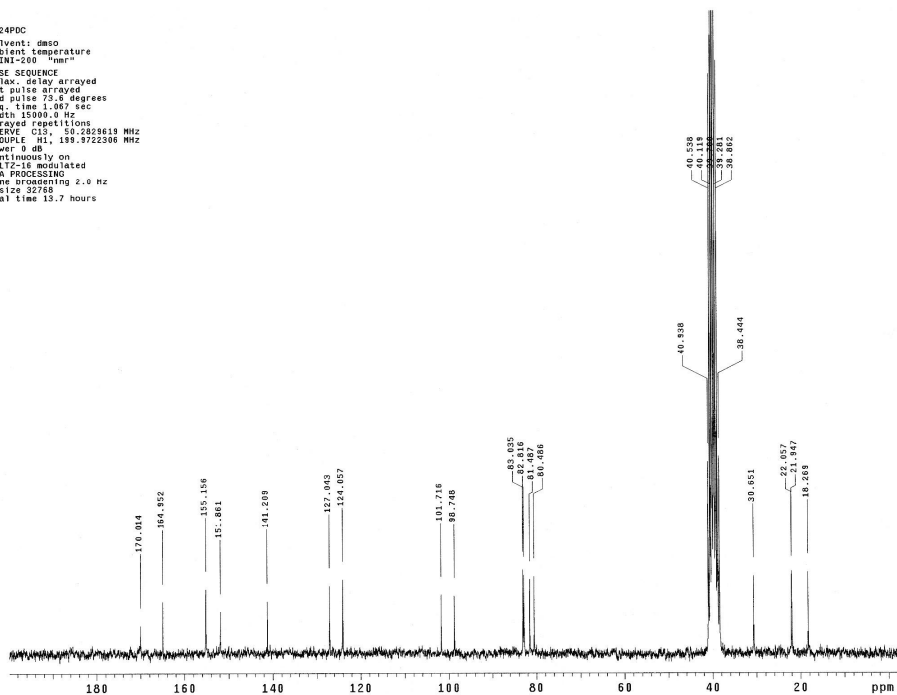
```

Slika P48. ^{13}C NMR spektar kompleksa 2

Slika P49. ^{13}C NMR spektar kompleksa 3Slika P50. ^{13}C NMR spektar kompleksa 4

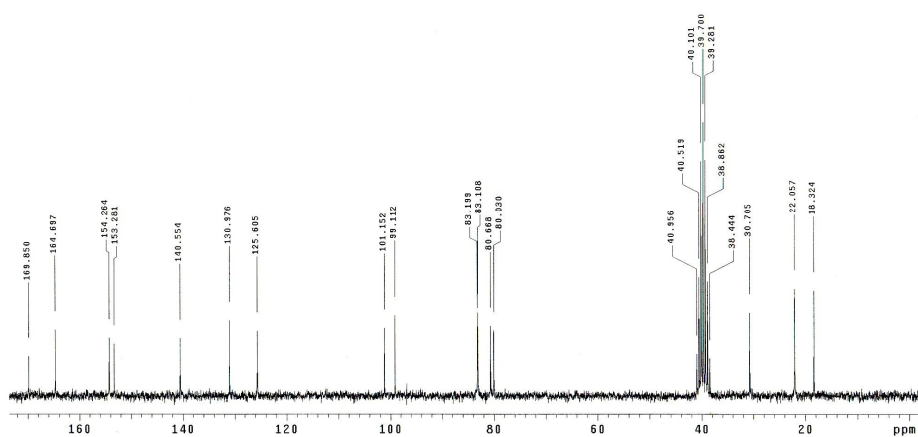
Slika P51. ^{13}C NMR spektar kompleksa 5Slika P52. ^{13}C NMR spektar kompleksa 6

GRU24PDC
 Solvent: dmsd
 Ambient temperature
 GEMINI-200 "nmr"
 PULSE SEQUENCE
 Relax: delay arrayed
 1st pulse arrayed
 2nd pulse 73.6 degrees
 Acq. time 1.067 sec
 Width 15300.0 Hz
 Arrayed repetitions
 OBSERVE C13, 50.2828619 MHz
 DECOUPLE H1, 199.9722306 MHz
 Power: 0 dB
 Continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 2.0 Hz
 FT size 32768
 Total time 13.7 hours

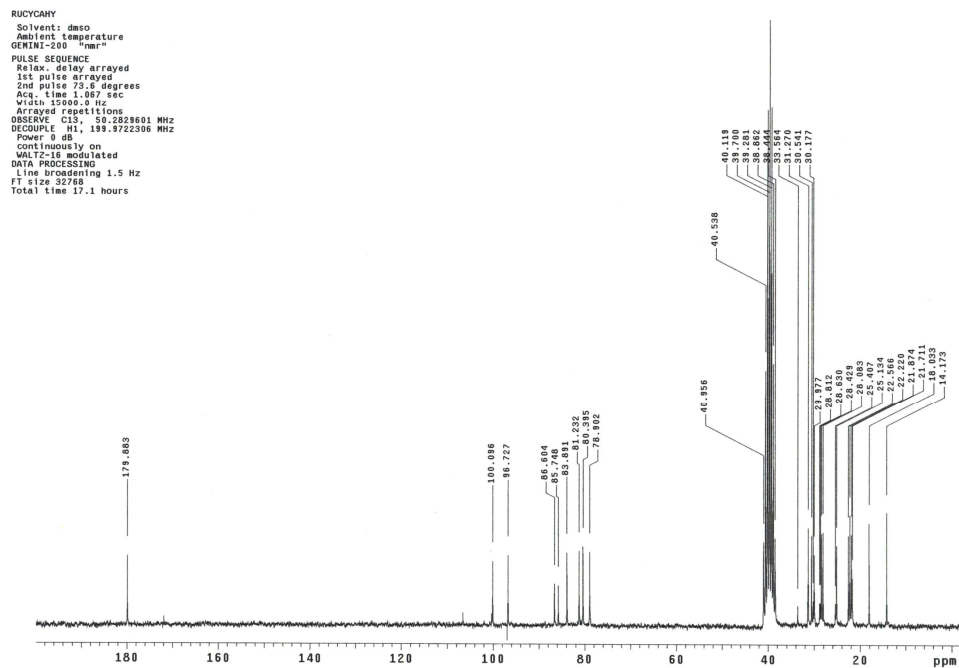
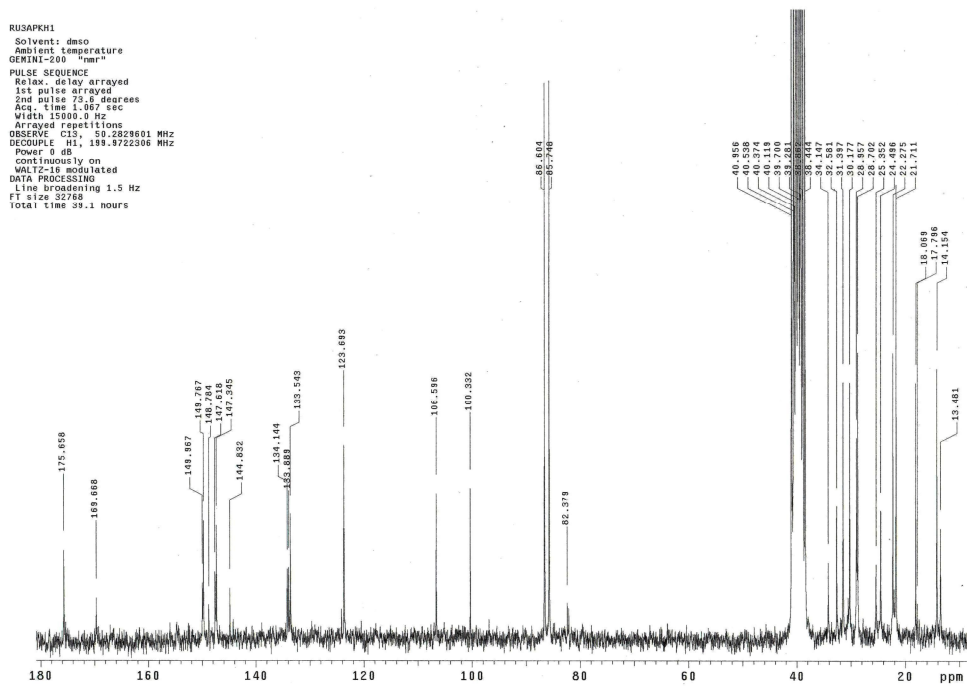


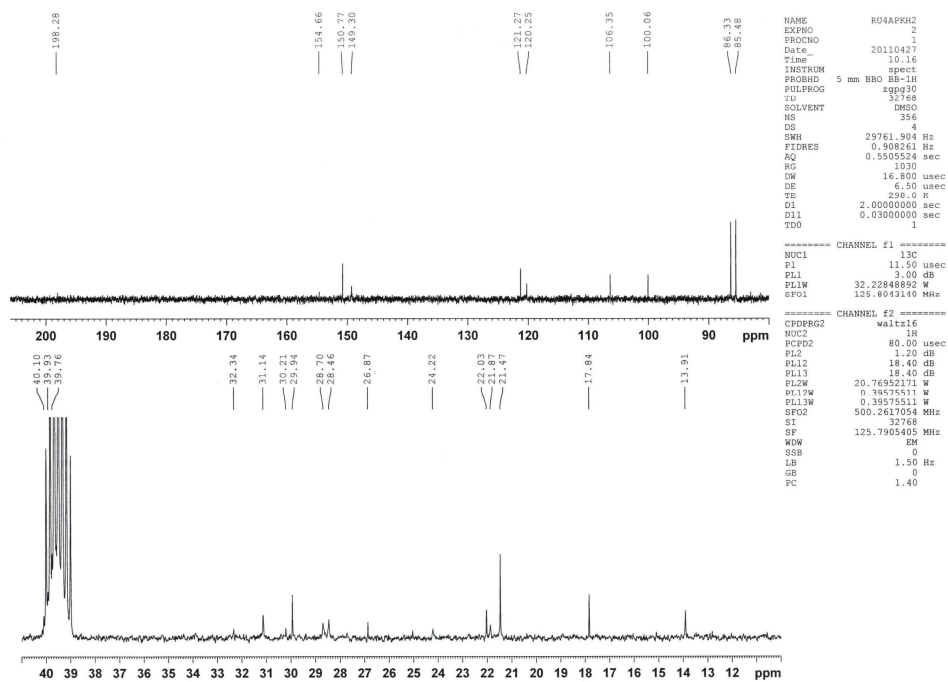
Slika P53. ^{13}C NMR spektar kompleksa 7

GRU25PDC
 Solvent: dmsd
 Ambient temperature
 GEMINI-200 "nmr"
 PULSE SEQUENCE
 Relax: delay arrayed
 1st pulse arrayed
 2nd pulse 73.6 degrees
 Acq. time 1.067 sec
 Width 15300.0 Hz
 Arrayed repetitions
 OBSERVE C13, 50.2828610 MHz
 DECOUPLE H1, 199.9722306 MHz
 Power: 0 dB
 Continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 32768
 Total time 34 minutes

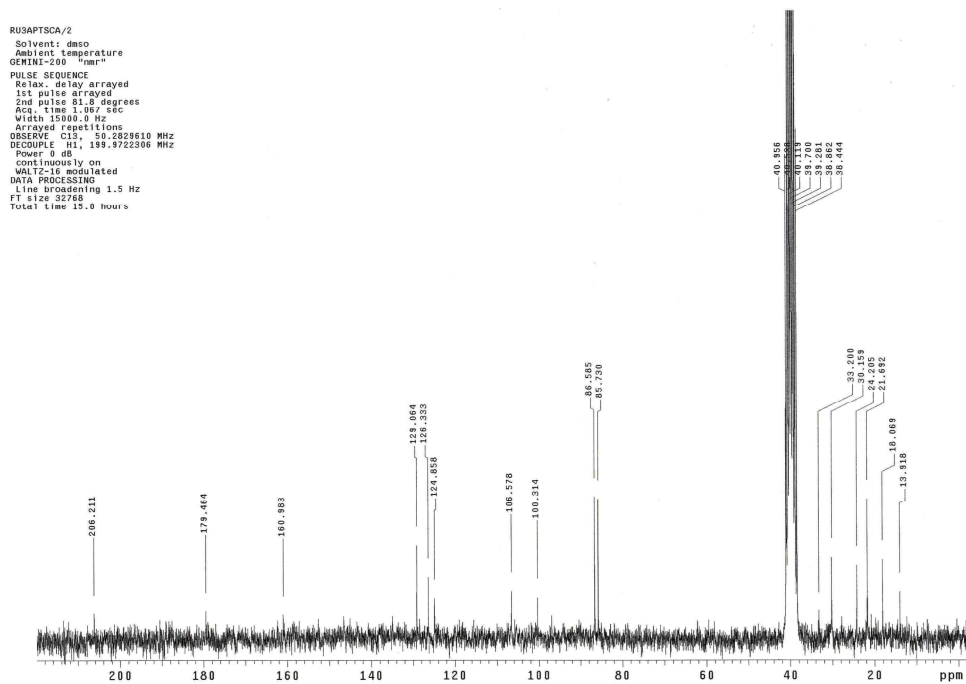


Slika P54. ^{13}C NMR spektar kompleksa 8

Slika P57. ^{13}C NMR spektar kompleksa 11Slika P58. ^{13}C NMR spektar kompleksa 12

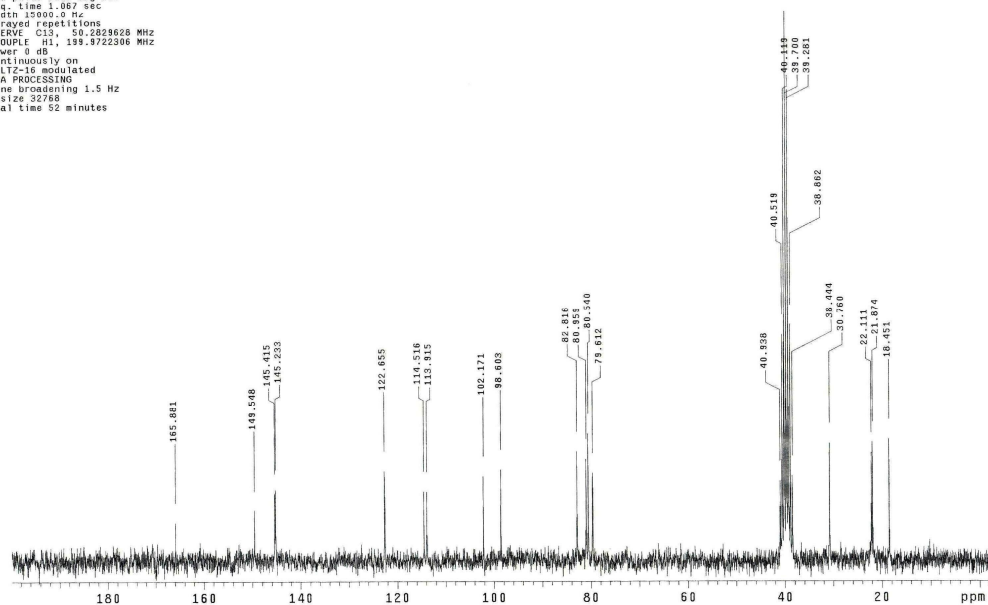


Slika P59. ^{13}C NMR spektar kompleksa 13

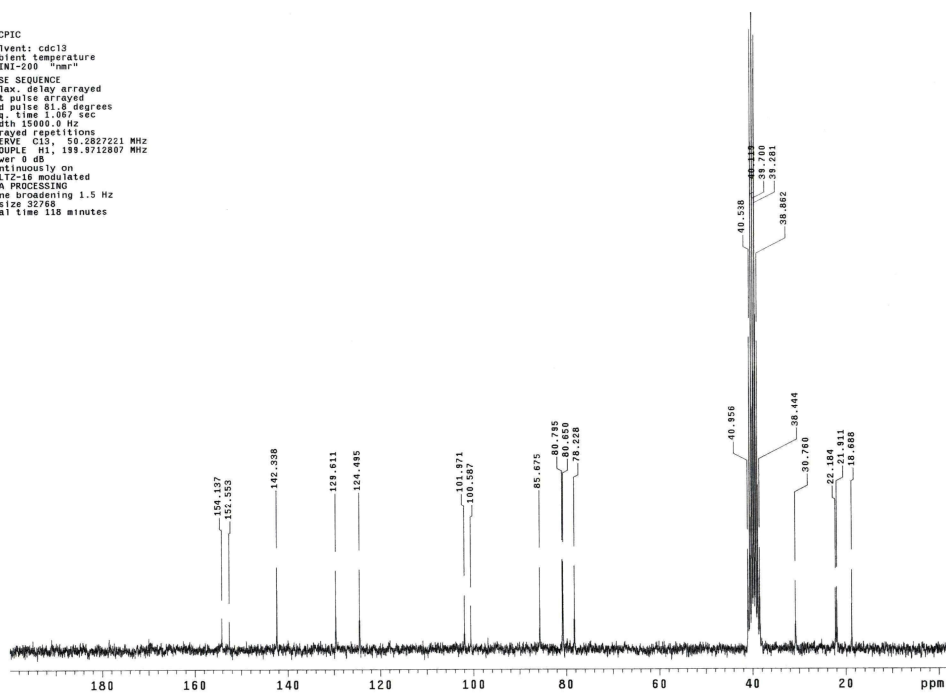


Slika P60. ^{13}C NMR spektar kompleksa 14

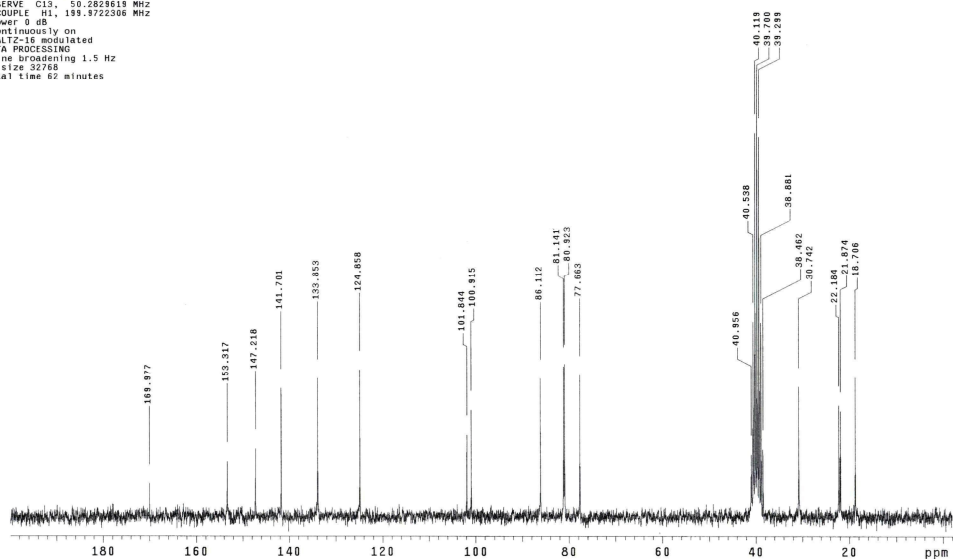
RU6FPIC
Solvent: dmsd
Ambient temperature
GEMINI-200 "nmr"
PULSE SEQUENCE
Relax. delay arrayed
1st pulse arrayed
2nd pulse 81.8 degrees
Acq. time 1.087 sec
Width 15000.0 Hz
Arrayed repetitions
OBSERVE C13, 50.2828628 MHz
DECOUPLE H1, 199.9722306 MHz
Power 0 dB
continuous ly on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.5 Hz
FT size 32768
Total time 52 minutes

Slika P63. ^{13}C NMR spektar kompleksa 17

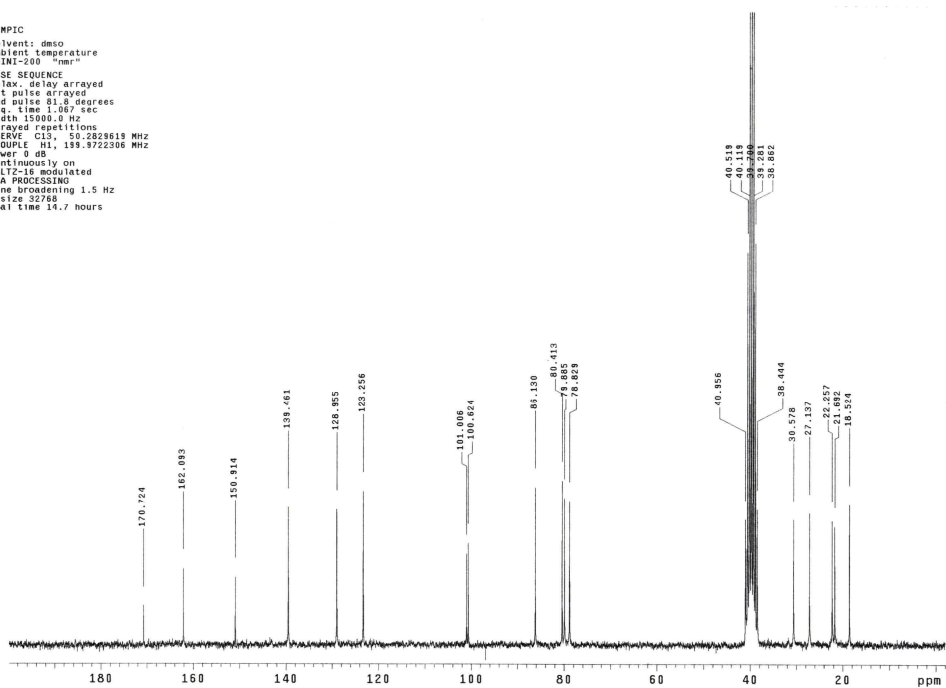
RU6CPIC
Solvent: cdcl3
Ambient temperature
GEMINI-200 "nmr"
PULSE SEQUENCE
Relax. delay arrayed
1st pulse arrayed
2nd pulse 81.8 degrees
Acq. time 1.087 sec
Width 15000.0 Hz
Arrayed repetitions
OBSERVE C13, 50.2827221 MHz
DECOUPLE H1, 199.9712807 MHz
Power 0 dB
continuous ly on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.5 Hz
FT size 32768
Total time 118 minutes

Slika P64. ^{13}C NMR spektar kompleksa 18

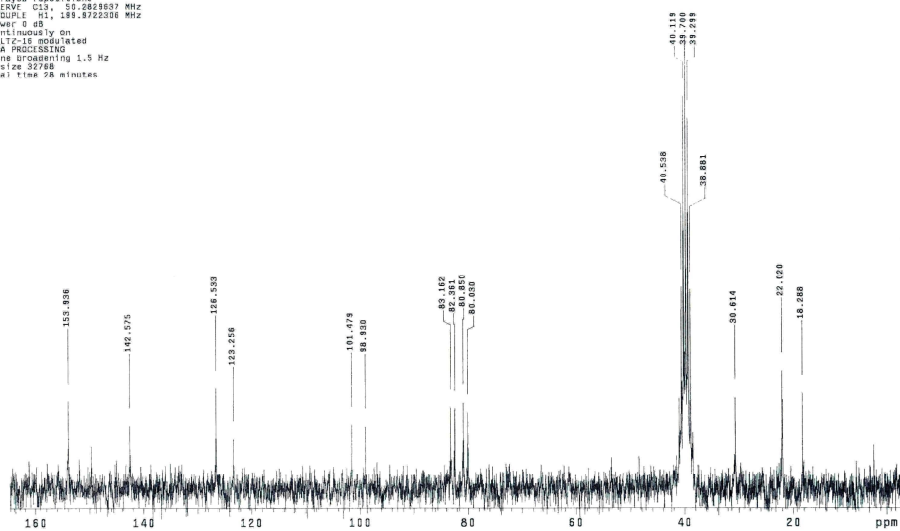
RUG6PIC
Solvent: dmsd
Ambient temperature
GEMINI-200 "nmr"
PULSE SEQUENCE
Relax. delay arrayed
1st pulse arrayed
2nd pulse 81.8 degrees
Acq. time 1.067 sec
Width 15000.0 Hz
Arrayed repetitions
OBSERVE C13, 50.2829619 MHz
DECOUPLE H1, 199.9722306 MHz
Power 0 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.5 Hz
FT size 32768
Total time 62 minutes

Slika P65. ^{13}C NMR spektar kompleksa 19

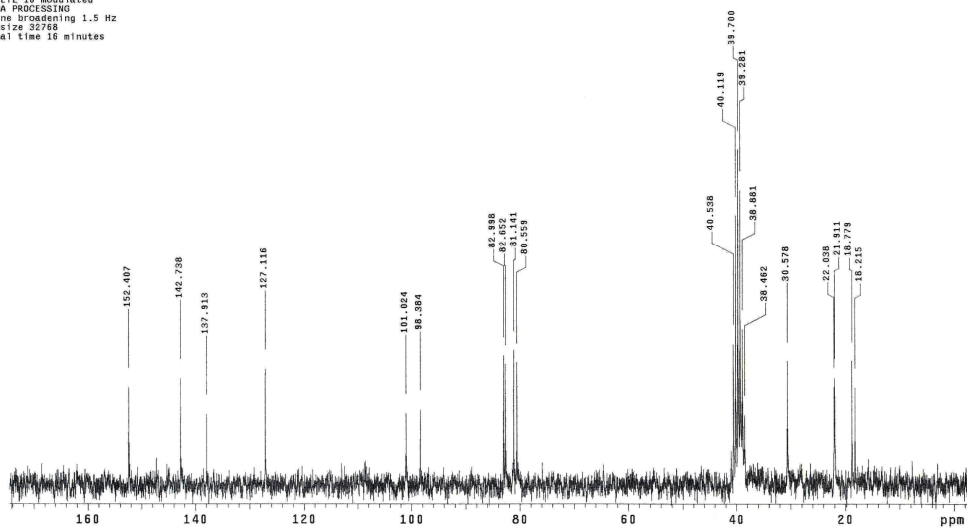
RUG6PIC
Solvent: dmsd
Ambient temperature
GEMINI-200 "nmr"
PULSE SEQUENCE
Relax. delay arrayed
1st pulse arrayed
2nd pulse 81.8 degrees
Acq. time 1.067 sec
Width 15000.0 Hz
Arrayed repetitions
OBSERVE C13, 50.2829619 MHz
DECOUPLE H1, 199.9722306 MHz
Power 0 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.5 Hz
FT size 32768
Total time 14.7 hours

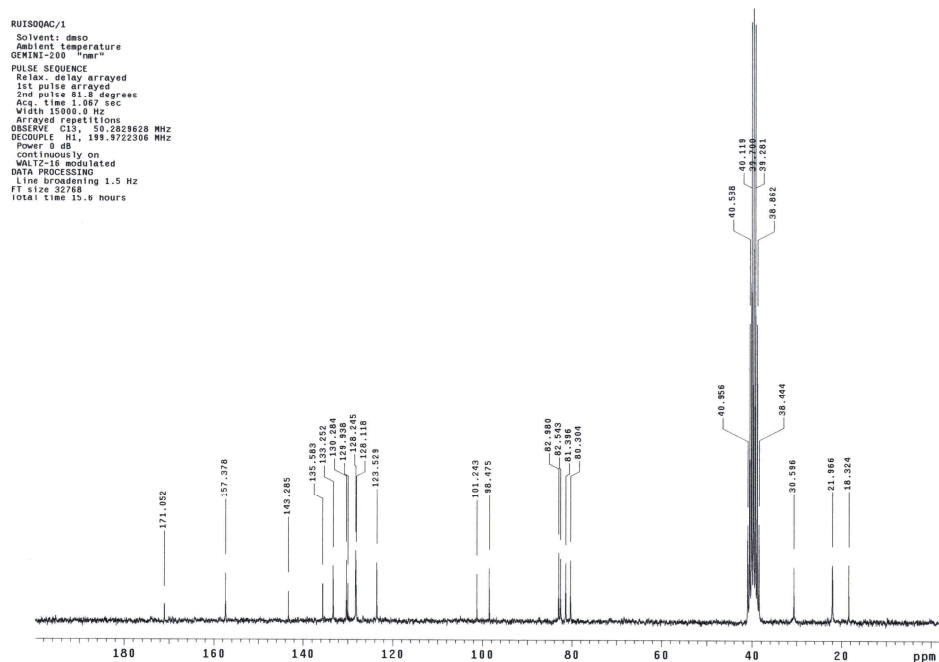
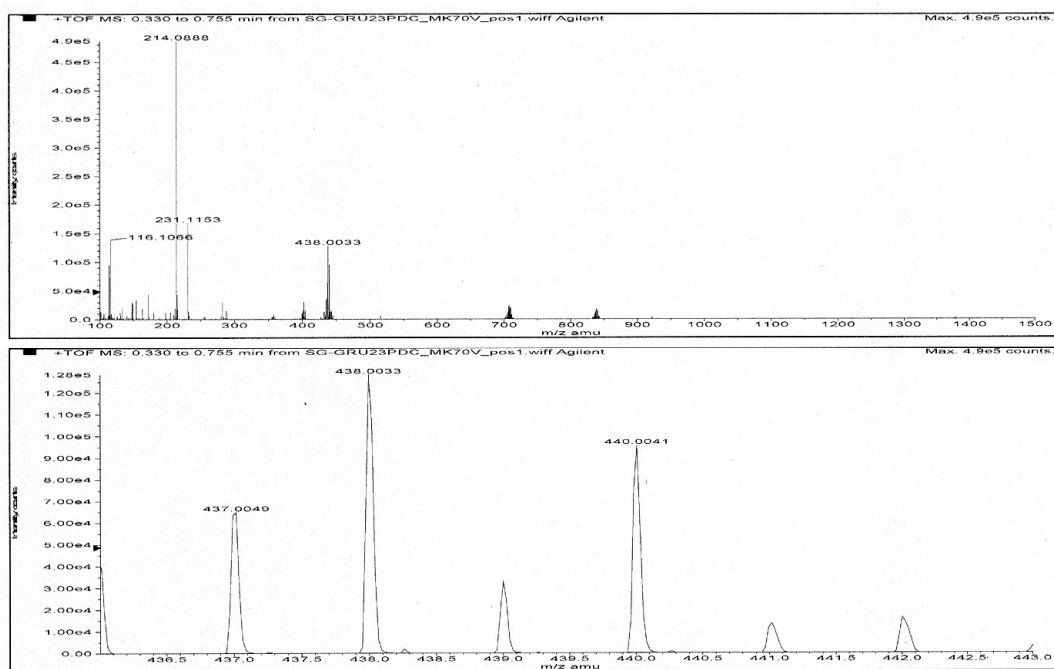
Slika P66. ^{13}C NMR spektar kompleksa 20

```
RU3BPIC
Solvent: dmsd
Ambient temperature
GEMINI-200 "nar"
PULSE SEQUENCE
Relax. delay arrayed
1st pulse arrayed
2nd pulse 81.8 degrees
Acq. time 1.067 sec
Width 15000.0 Hz
Arrayed repetitions
OBSERVE C13, 50.2829637 MHz
DECOUPLE H1, 199.8722306 MHz
Power 0 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.5 Hz
FT size 32768
Total time 28 minutes
```

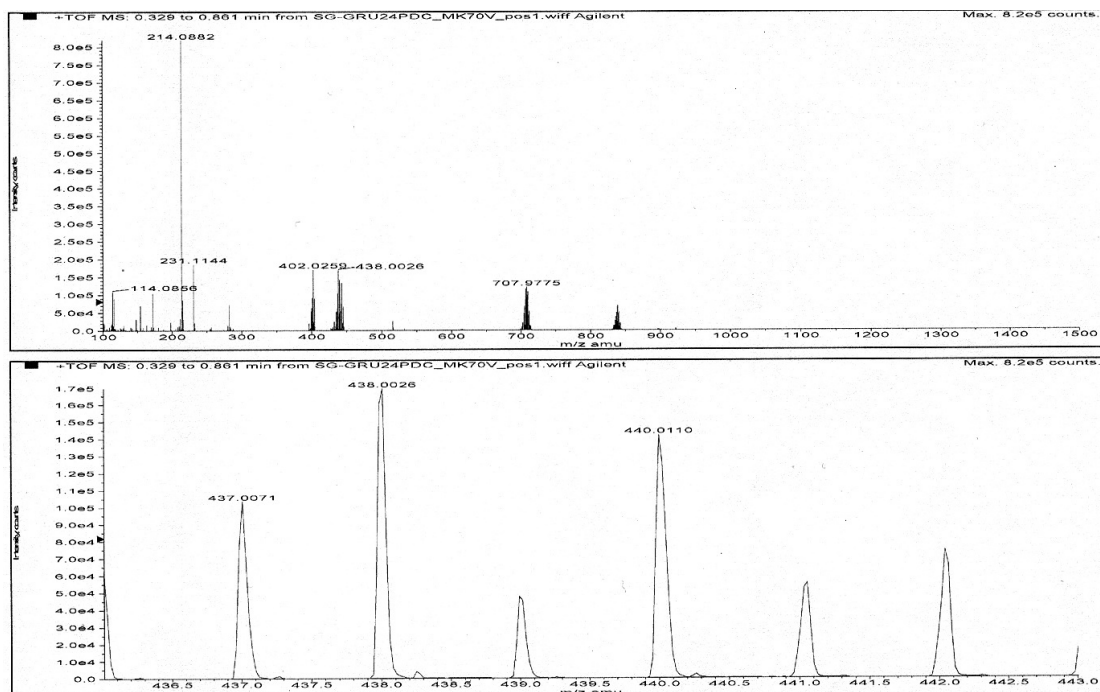
Slika P67. ¹³C NMR spektar kompleksa 21

```
RU3BPIC
Solvent: dmsd
Ambient temperature
GEMINI-200 "nar"
PULSE SEQUENCE
Relax. delay arrayed
1st pulse arrayed
2nd pulse 81.8 degrees
Acq. time 1.067 sec
Width 15000.0 Hz
Arrayed repetitions
OBSERVE C13, 50.2829637 MHz
DECOUPLE H1, 199.8722306 MHz
Power 0 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.5 Hz
FT size 32768
Total time 16 minutes
```

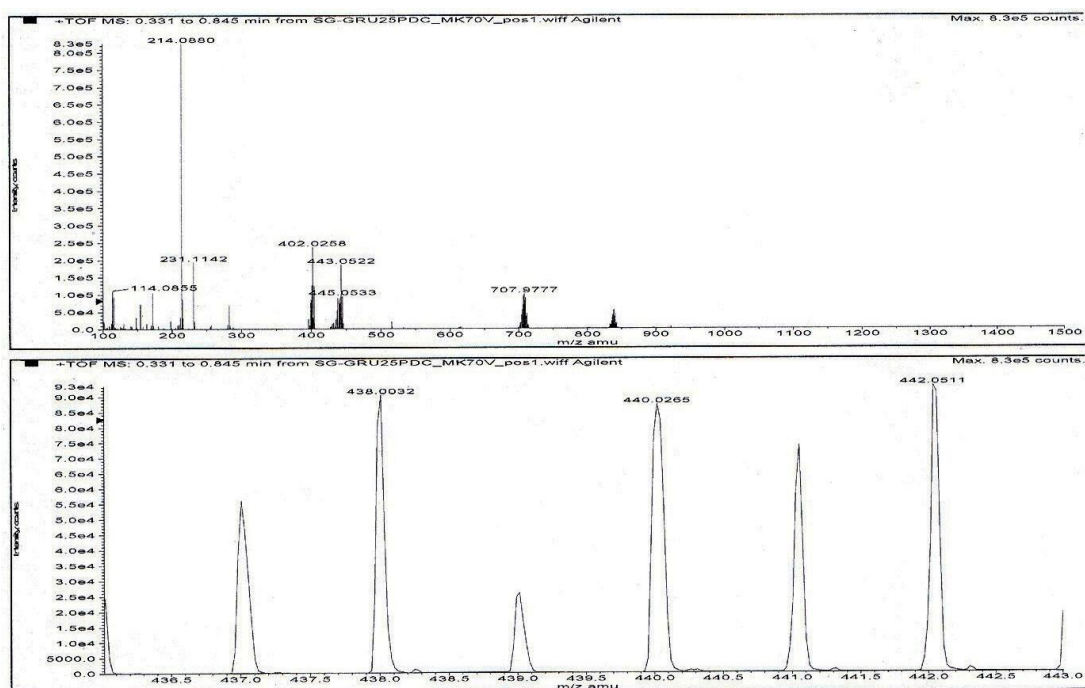
Slika P68. ¹³C NMR spektar kompleksa 22

Slika P69. ^{13}C NMR spektar kompleksa 23

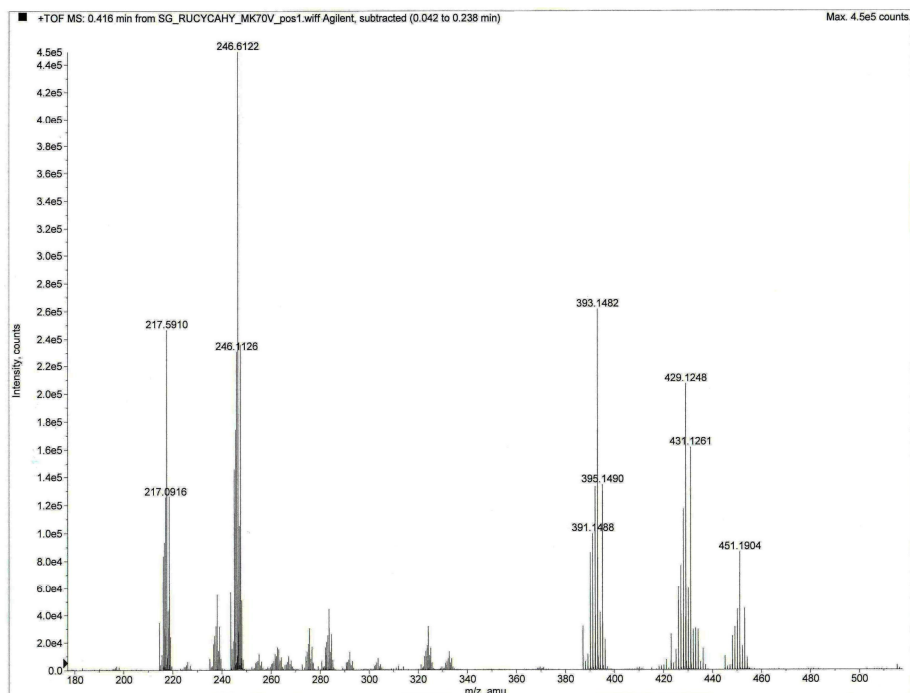
Slika P70. Maseni spektar kompleksa 6



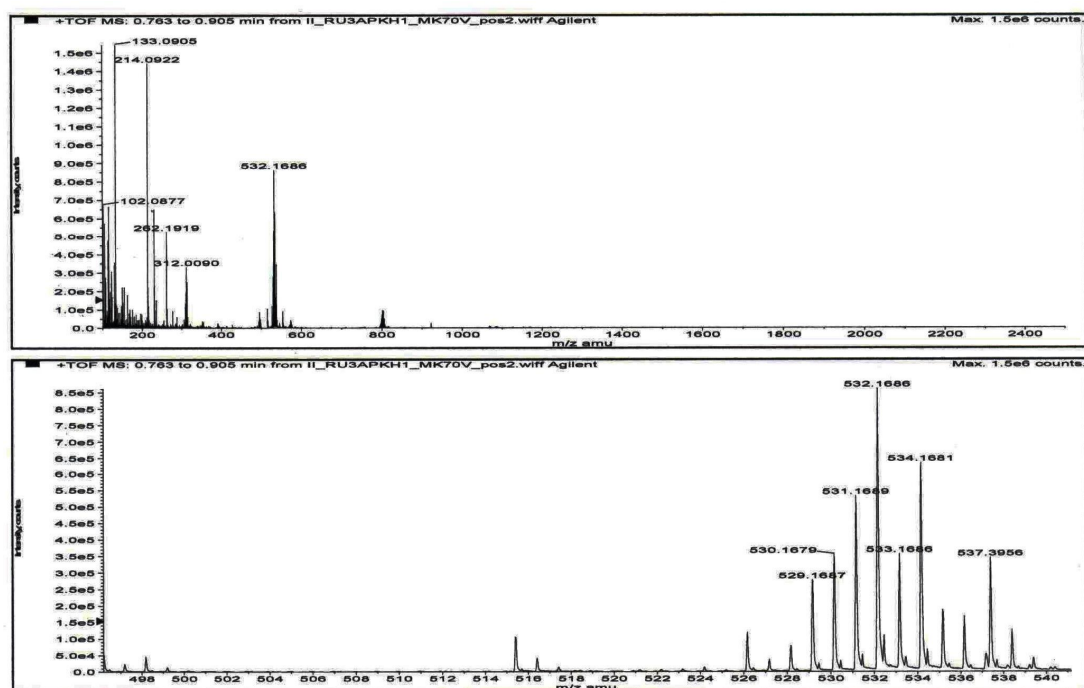
Slika P71. Maseni spektar kompleksa 7



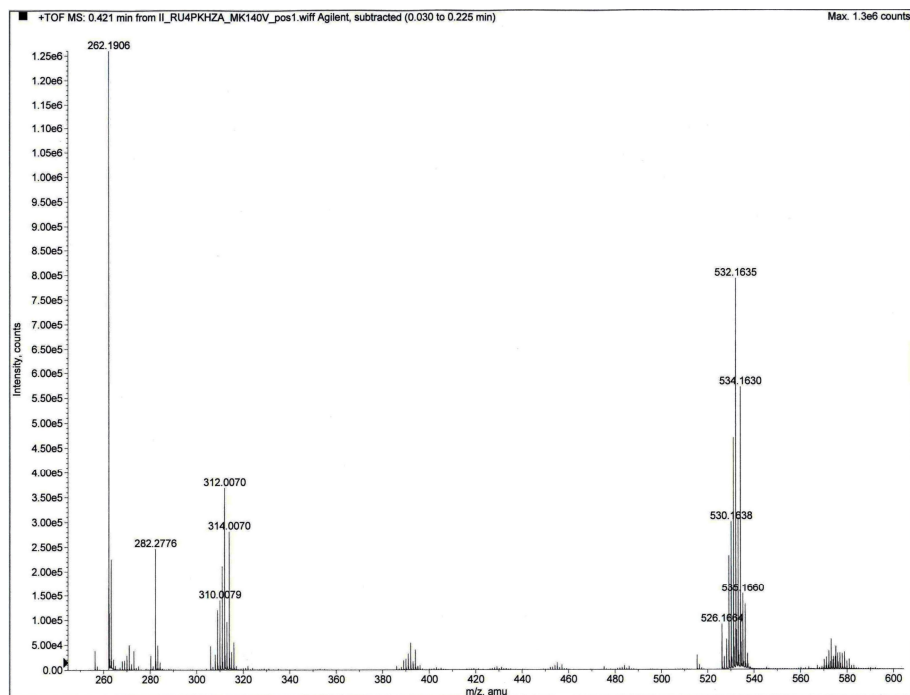
Slika P72. Maseni spektar kompleksa 8



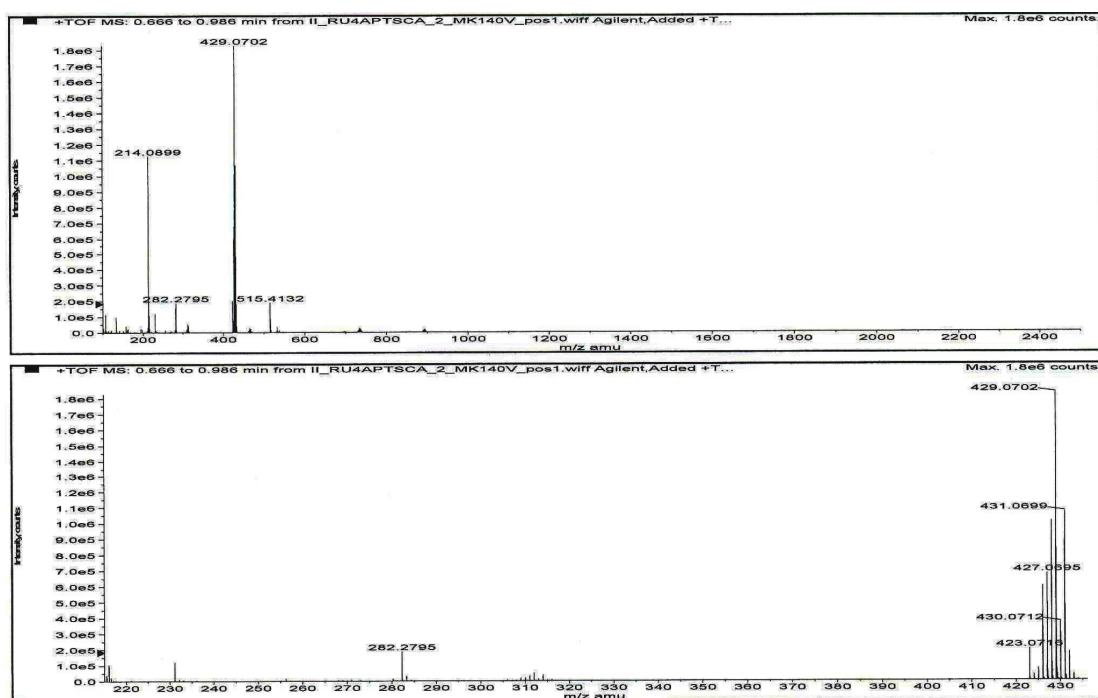
Slika P73. Maseni spektar kompleksa 11



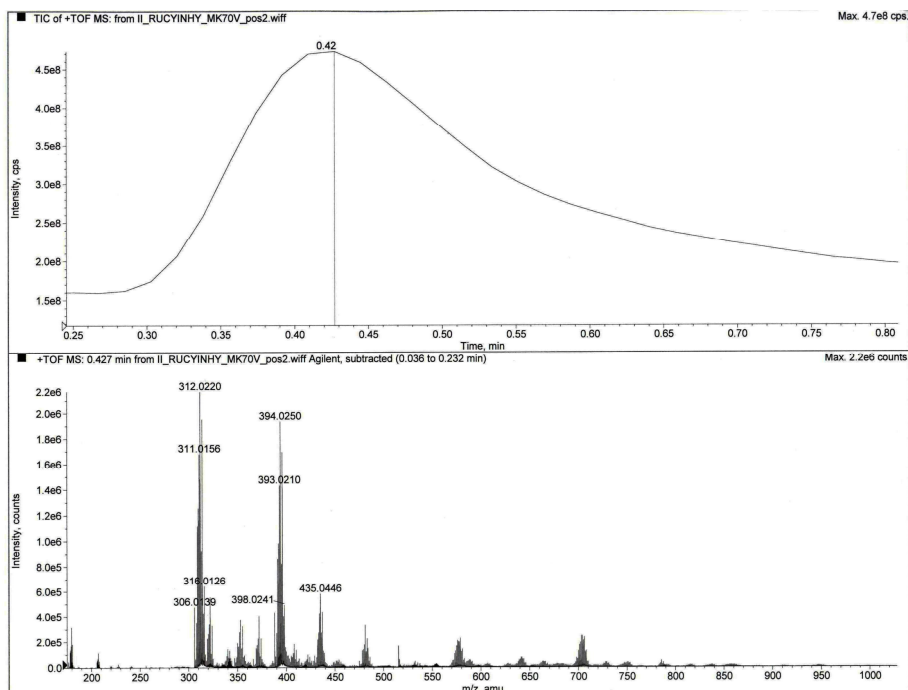
Slika P74. Maseni spektar kompleksa 12



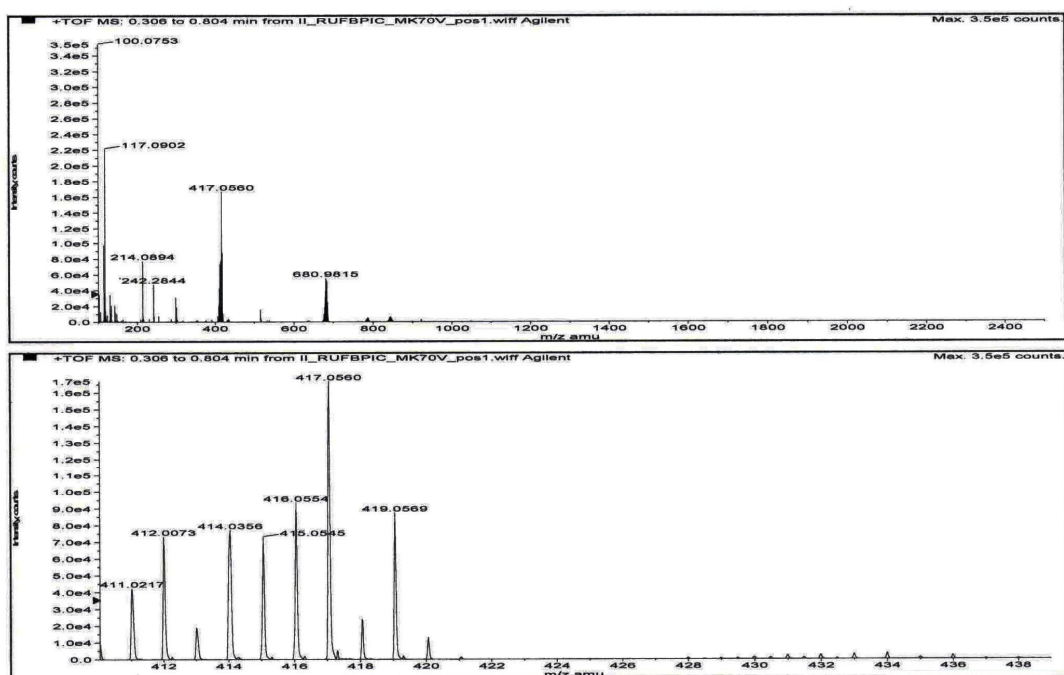
Slika P75. Maseni spektar kompleksa 13



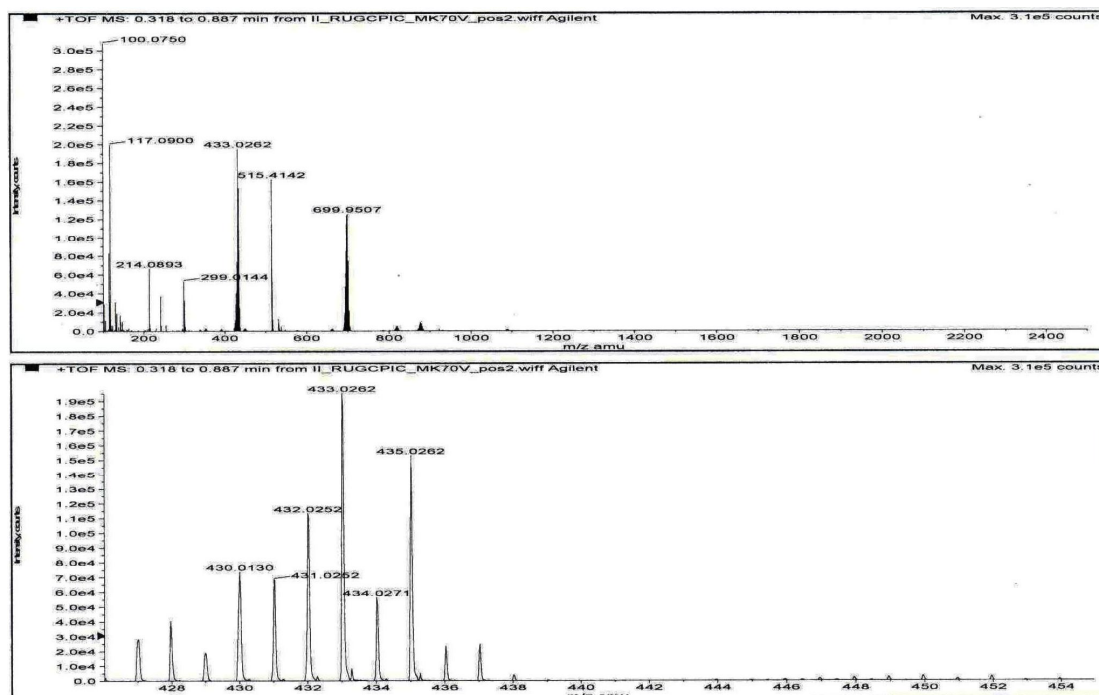
Slika P76. Maseni spektar kompleksa 15



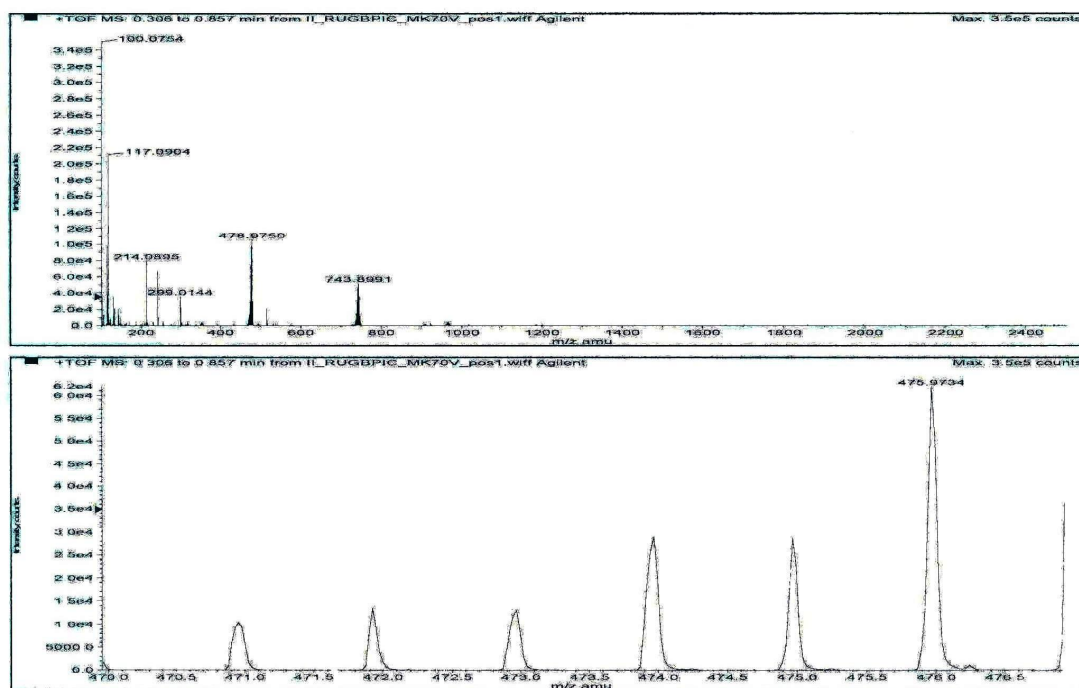
Slika P77. Maseni spektar kompleksa 16



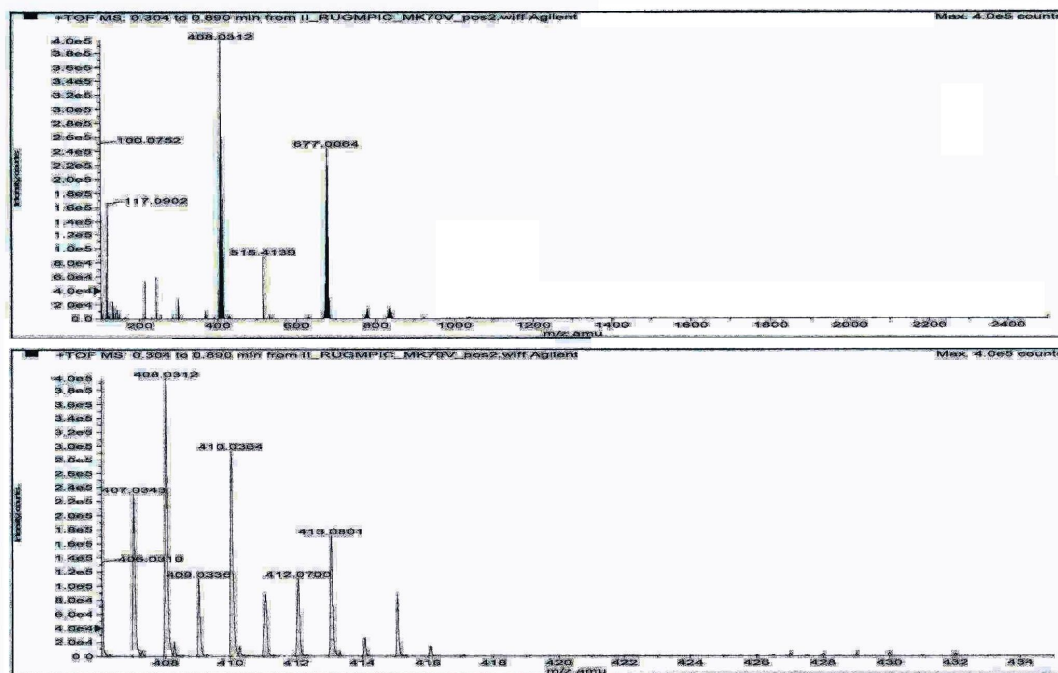
Slika P78. Maseni spektar kompleksa 17



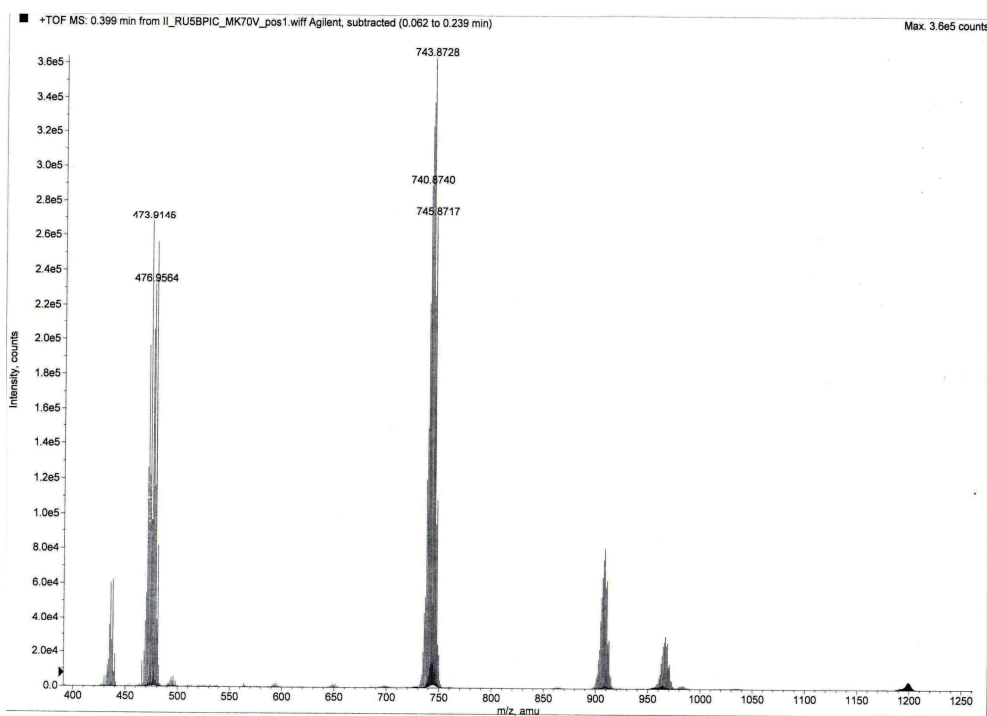
Slika P79. Maseni spektar kompleksa 18



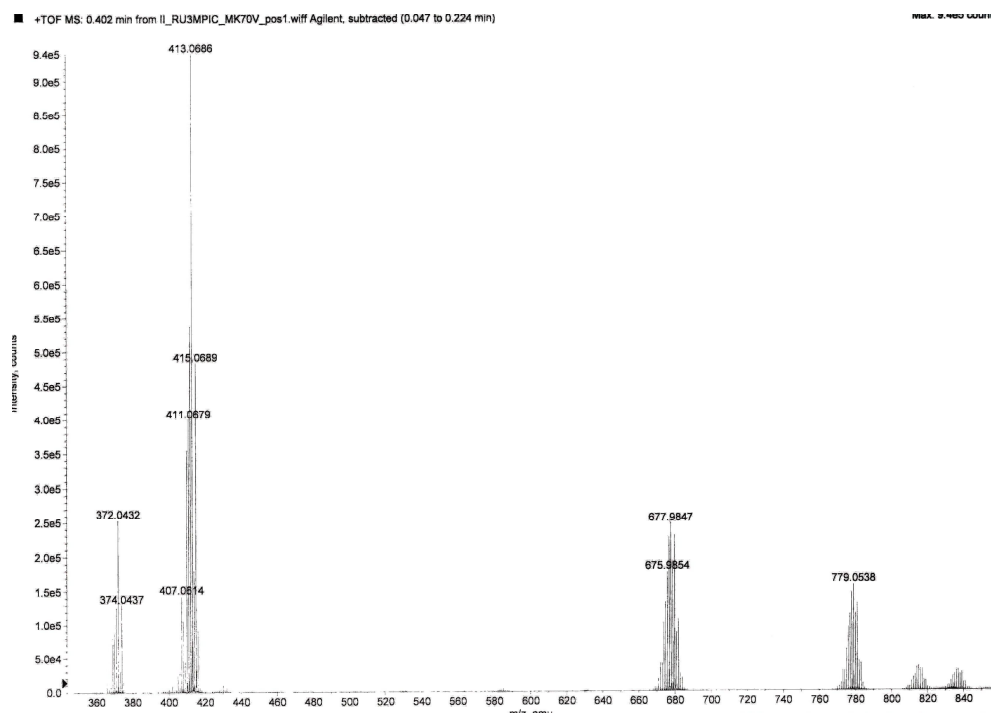
Slika P80. Maseni spektar kompleksa 19



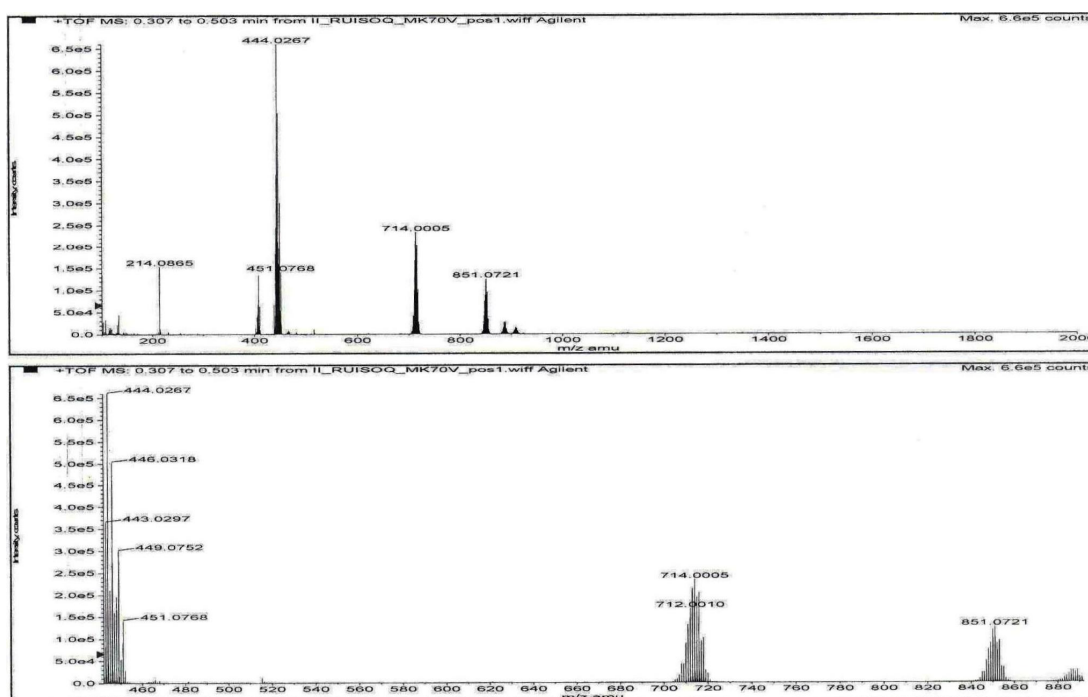
Slika P81. Maseni spektar kompleksa 20



Slika P82. Maseni spektar kompleksa 21



Slika P83. Maseni spektar kompleksa 22



Slika P84. Maseni spektar kompleksa 23

Biografija

Ivanka Ivanović rođena je 29. decembra 1983. godine u Petrovcu na Mlavi, Republika Srbija. Osnovnu školu završila je u Petrovcu na Mlavi, a srednju školu u Požarevcu. Hemijski fakultet Univerziteta u Beogradu upisala je školske 2002/03. godine, a diplomirala 29. maja 2008. godine sa prosečnom ocenom 8,40. Master rad pod nazivom „Rutenijum(II)-arenski kompleksi sa piridinskim derivatima: sinteza, karakterizacija i ispitivanje citotoksičnosti“ odbranila je 29. septembra 2009. Master studije završila je sa ukupnom prosečnom ocenom 8,59. Doktorske studije pri Katedri za analitičku hemiju Hemijskog fakulteta Univerziteta u Beogradu upisala je oktobra 2009. godine.

Od 01.10.2008. godine zaposlena je kao istraživač-pripravnik preko Ministarstva za nauku i tehnološki razvoj na Hemijskom fakultetu Univerziteta u Beogradu. Od 01.01.2010. godine zaposlena je kao istraživač-pripravnik na Inovacionom centru Hemijskog fakulteta u Beogradu. U zvanje istraživača-saradnika, u kojem se i sada nalazi, izabrana je 01.01.2011. godine.

U toku svog istraživačkog rada Ivanka Ivanović bila je angažovana na projektu broj 142062 od 2008. do 2010. godine. Od 2011. godine je angažovana na projektu 172017 finansiranom od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije. Tokom doktorskih studija honorarno je bila angažovana u izvođenju vežbi u okviru nastave iz Analitičke hemije 1 i 2 za studente osnovnih studija na studijskim programima: Hemičar, Profesor hemije, Hemičar za životnu sredinu, Fizikohemičar.

Ivanka Ivanović je koautor šest naučnih radova koji su publikovani u međunarodnim časopisima. Koautor je osam naučnih saopštenja na međunarodnim naučnim skupovima i na skupovima nacionalnog značaja.

Naučni radovi

1. Sanja Grgurić-Šipka, **Ivanka Ivanović**, Gordana Rakić, Nina Todorović, Nevenka Gligorijević, Siniša Radulović, Vladimir B. Arion, Bernhard K. Keppler, Živoslav Lj. Tešić, Ruthenium(II)-arene complexes with functionalized pyridines: Synthesis, characterization and cytotoxic activity, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(3), **2010**, 1051-1058.
2. **Ivanović Ivanka**, Grgurić-Šipka Sanja R., Gligorijević Nevenka, Radulović Siniša, S. Roller Alexander, Tešić Živoslav Lj., Keppler Bernhard K., X-Ray structure and cytotoxic activity of a picolinate ruthenium(II)-arene complex, *Journal of the Serbian Chemical Society*, 76(1), **2011**, 53-61.
3. Nevenka Gligorijević, Sandra Arandžević, Lana Filipović, Ksenija Jakovljević, Radmila Janković, Sanja Grgurić-Šipka, **Ivanka Ivanović**, Siniša Radulović, Živoslav Lj. Tešić, Picolinate ruthenium(II)-arene complex with in vitro antiproliferative and antimetastatic properties: Comparison to a series of ruthenium(II)-arene complexes with similar structure, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 108, **2012**, 53-61.
4. Dražić Branka, Grgurić-Šipka Sanja, **Ivanović Ivanka**, Tešić Živoslav Lj., Popović Gordana: Acid-base equilibria of the aqua adducts of Ru(II) arene complexes with functionalised pyridines, *Journal of the Iranian Chemical Society*, 9(1), **2012**, 7-12.
5. **Ivanka Ivanović**, Nevenka Gligorijević, Sandra Arandžević, Siniša Radulović, Alexander Roller, Bernhard K. Keppler, Živoslav Lj. Tešić, Sanja Grgurić-Šipka: New ruthenium(II)-arene complexes bearing hydrazides and the corresponding (thio)semicarbazones of 3- and 4-acetylpyridine: Synthesis, characterization, crystal structure determination and antiproliferative activity, *Polyhedron*, 61, **2013**, 112-118.
6. **Ivanka Ivanović**, Katarina K. Jovanović, Nevenka Gligorijević, Siniša Radulović, Vladimir B. Arion, Khalil Salem A.M. Sheweshein, Živoslav Lj. Tešić: Ruthenium(II)-arene complexes with substituted picolinate ligands: Synthesis, structure, spectroscopic properties and antiproliferative activity, *Journal of Organometallic Chemistry*, 749, **2014**, 343-349.

Saopštenja

1. Tijana Tomašević, **Ivanka Ivanović**, Gordana Rakić, Dušanka M. Milojković-Opšenica, Maja M. Natić and Živoslav Lj. Tešić, Hydrophilic interaction planar chromatography of Ru(II)-arene complexes, *6th Aegean Analytical Chemistry Days (ACCD), Denizli, TURKEY* 9-12 October **2008**, Book of abstracts, p 209.
2. Nevenka Gligorijević, Sandra Arandelović, Lana Filipović, Ksenija Jakovljević, Radmila Janković, Siniša Radulović, **Ivanka Ivanović**, Sanja Grgurić-Šipka, Biljana Dojčinović, Živoslav Tešić, Antiproliferative and in vitro antimetastatic properties of several ruthenium(II)-p-cymene complexes, *EACR Anticancer Agents Research Congress, 13-16 October, 2011. Antalya, Turkey*, Abstract book, p 75.
3. Nevenka Gligorijević, Sandra Arandelović, Lana Filipović, Ana Krivokuća, Radmila Janković, Siniša Radulović, **Ivanka Ivanović**, Sanja Grgurić-Šipka, Živoslav Tešić, Sensitivity of human melanoma cells on the activity of picolinate ruthenium(II)-p-cimene complex alone or in combination with PARP inhibitor, *9th International Symposium on Targeted Anticancer Therapies, Paris, France, March 7-9, 2012*, Annals of Oncology, vol. 23, Supplement 1 (**2012**) p2.18
4. **Ivanka Ivanović**, Alexander Roller, Živoslav Lj. Tešić, Sanja Grgurić-Šipka Ruthenium(II)-arene complex with 6-fluoropicolinic acid: synthesis and characterization ICOSECS8: *8th International Conference of the Chemical Societies of the South-East European Countries*, Belgrade, Serbia, June 27-29, **2013**. Book of abstracts p 212.
5. Ana Rilak, Biljana Petrović, Sanja Grgurić, **Ivanka Ivanović**, Kinetika supstitucionih reakcija nekih Ru(III) kompleksa sa biološki značajnim N-donorskim nukleofilima. *XLVIII Savetovanje srpskog hemijskog društva*, 17. i 18. april **2010**. Novi Sad, Srbija. Book of abstracts p76.
6. B. Dražić, G. Popović, S. Grgurić-Šipka, Ž. Tešić, **I. Ivanović**, Određivanje kiselinskih konstanti piridin-dikarboksilnih kiselina, *5. Kongres farmaceuta Srbije* 13-17 oktobar **2010**, *Arh. farm.* (2010) 60, 958.

7. **Ivanka Ivanović**, Sanja Grgurić-Šipka, Nevenka Gligorijević, Sandra Arandelović, Siniša Radulović, Vladimir B. Arion, Bernhard K. Keppler, Živoslav Lj. Tešić. Novi rutenijum(II)-cimenski kompleksi sa hidrazidima i odgovarajućim (tio)semikarbazonima 3- i 4-acetilpiridina: Sinteze, karakterizacija, određivanje kristalne strukture i citotoksična aktivnost, 50. *Savetovanje srpskog hemijskog društva*, 14. i 15. jun **2012**. Beograd, Srbija. Book of abstracts p 78.
8. **Ivanka Ivanović**, Rutenijum(II)-arenski kompleksi sa metil-pikolinskim ligandima: sinteza i karakterizacija, *Prva konferencija mladih hemičara Srbije*, 19. i 20. oktobar **2012**. Beograd, Srbija, Book of abstracts p 51.

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а Иванка Ж. Ивановић

број уписа ДХ 10/2009

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Синтеза, карактеризација и цитотоксична активност рутенијум(II)-аренских
комплекса

са пиридинским дериватима

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

У Београду, 20.03.2014. год.

Иванка Ж. Ивановић

Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Иванка Ж. Ивановић

Број уписа ДХ 10/2009

Студијски програм Доктор хемијских наука

Наслов рада Синтеза, карактеризација и цитотоксична активност
рутенијум(II)-аренских комплекса са пиридинским дериватима

Ментори др Сања Гргурић-Шипка и др Живослав Тешић

Потписани Иванка Ивановић

изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанда

У Београду, 20.03.2014. год.

Иванка Ивановић

Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Синтеза, карактеризација и цитотоксична активност рутенијум(II)-аренских комплекса
са пиридинским дериватима

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанда

У Београду, 20.03.2014. год.

Миланка Милошевић