



UNIVERZITET U NOVOM SADU  
PRIRODNO-MATEMATIČKI FAKULTET  
DEPARTMAN ZA HEMIJU, BIOHEMIJU  
I ZAŠTITU ŽIVOTNE SREDINE



**SINTEZA, STRUKTURNA, FIZIČKO-HEMIJSKA I BIOLOŠKA  
KARAKTERIZACIJA NOVIH N-HETEROCIKLIČNIH LIGANADA I NJIHOVIH  
KOMPLEKSA SA JONIMA PRELAZNIH METALA**

- doktorska disertacija -

Mentor:

Prof. dr Katalin Mesaroš Sečenji  
(Prof. Dr. Mészáros Szécsényi Katalin)

Kandidat:

Jožef Mađari  
(Magyari József)

Novi Sad, 2018

*“An expert is a person who has made all the mistakes that can be made in a very narrow field.”*

Niels Bohr

## *Zahvalnica*

Ova doktorska disertacija je urađena u Laboratoriji za koordinacionu hemiju i Laboratoriji za termičku analizu Departmana za hemiju, biohemiju i zaštitu životne sredine Prirodno-matematičkog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu.

Najiskrenije se zahvaljujem mentorki prof. dr Katalin Mészáros Szécsényi na pomoći i na dragocenim savetima prilikom termičkih merenja, interpretacije rezultata, pisanja naučnih radova kao i doktorske disertacije. Posebno se zahvaljujem na iskrenosti pokazanoj tokom 14 godina saradnje.

Profesoru emeritusu, dr Vukadinu Leovcu se zahvaljujem na praktičnim savetima koji su doprineli uspehu istraživačkog rada.

Zahvalnost dugujem dr Berti Barta Holló na saradnji, pomoći, podršci, stručnim i drugarskim savetima i motivaciji tokom istraživanja i studija.

Veliko hvala prof. dr Ljiljani Vojinović Ješić na podršci i korisnim savetima tokom pisanja disertacije.

Zahvaljujem se dr Marku Rodiću za određivanje strukture jedinjenja, kao i za dragocene sugestije prilikom tumačenja struktura.

Želim da izrazim zahvalnost prof. dr Milanu Vranešu i prof. dr Sanji Podunavac Kuzmanović na sugestijama i korisnim kritikama prilikom pisanja ove disertacije.

Biolozima dr Gabriella Spengler i Annamária Juhász sa Univerziteta u Segedinu se takođe zahvaljujem na stručnim savetima, kao i za određivanje biološke aktivnosti jedinjenja, koje je uključeno u disertaciju.

Zahvaljujem se dr Stevanu Armakoviću za DFT proračune kao i Branku Kordiću za snimanje IR spektara.

Prof. dr Mirjani Popsavin se zahvaljujem na snimanju NMR spektara kao i za korišćenje laboratorijske opreme.

Posebno se zahvaljujem dr Mirjani Radanović za podršku i nesebičnu pomoć tokom istraživanja i studija.

Zahvaljujem se Desanki Nikitović za prijateljsku podršku tokom laboratorijskog rada.

Na kraju se zahvaljujem mojoj ženi Tamari i svim mojim prijateljima na moralnoj podršci.



# Sadržaj

1. Uvod .....	1
2. Osnovne karakteristike Šifovih baza .....	2
2.1 Amino i hidrazino prekursori za sintezu Šifovih baza.....	3
2.1.1 Primarni amini kao prekursori.....	3
2.1.2. Hidroksilamin.....	4
2.1.3 Hidrazinski prekursori.....	5
3. Osnovne karakteristike diazina .....	7
3.1 Sinteza diazina .....	7
4. Primena Šifovih baza .....	10
4.1 Antimikrobno dejstvo .....	10
4.1.1 Antibakterijsko i antifungalno dejstvo .....	10
4.1.2 Antivirusno dejstvo.....	13
4.2 Citostatička aktivnost.....	14
4.3 Katalitička svojstva .....	16
5. Primena diazina .....	18
5.1 Farmakološki aktivni diazini .....	18
5.2 Antibakterijsko i antifungalno dejstvo .....	19
5.3 Katalitička svojstva .....	20
6. Termička analiza.....	22
7. Eksperimentalni deo.....	26
7.1 Sinteza liganada.....	26
7.2 Sinteza koordinacionih jedinjenja .....	28
7.2.1 Kompleksi sa ligandom $H_z_2DAP \cdot 2HCl$ .....	28
7.2.2 Kompleksi sa ligandom $H_p_2DAP$ .....	29
7.2.3 Kompleksi sa ligandom $H_pDPK$ .....	29
7.2.4 Kompleksi sa ligandom $H_zDPK$ .....	30
7.2.5 Kompleksi sa ligandom $H_zPY$ .....	31
7.3 Metode karakterizacije.....	32
8. Diskusija rezultata .....	36
8.1 Kompleksi sa ligandom $H_z_2DAP \cdot 2HCl$ .....	36
8.1.1 Kristalne i molekulske strukture .....	37

8.1.2 IR spektri .....	41
8.1.3 Antimikrobna aktivnost jedinjenja.....	42
8.1.4 Termička svojstva jedinjenja .....	42
8.2 Kompleksi sa ligandom Hp <sub>2</sub> DAP.....	46
8.2.1 Kristalna i molekulska struktura kompleksa Co(III), 5 .....	47
8.2.2 IR i Raman spektri .....	49
8.2.3 DFT kalkulacije: MEP i ALIE površine.....	50
8.2.4 Termička svojstva jedinjenja .....	53
8.2.5 Biološka aktivnost jedinjenja.....	57
8.3 Interakcija Hz <sub>2</sub> DAP·2HCl, Hp <sub>2</sub> DAP i njihovih kompleksa sa cisplatinom .....	59
8.4 Kompleksi sa ligandom HpDPK .....	61
8.4.1 Kristalne i molekulske strukture .....	62
8.4.2 <sup>1</sup> H i <sup>13</sup> C NMR spektar liganda .....	64
8.4.3 IR spektri .....	65
8.4.4 Termička svojstva jedinjenja .....	66
8.5 Kompleksi sa ligandom HzDPK.....	71
8.5.1 Kristalne i molekulske strukture .....	72
8.5.2 IR spektri .....	78
8.5.3 Termička svojstva jedinjenja .....	78
8.6 Kompleksi sa ligandom HzPY .....	82
8.6.1 Kristalna i molekulska struktura kompleksa Co(II),15 .....	82
8.6.2 IR spektri .....	84
8.6.3 Termička svojstva jedinjenja .....	84
8.7 Biološko dejstvo liganada HpDPK, HzDPK, HzPY i njihovih koordinacionih jedinjenja.....	88
8.7.1 Rezultati biološke aktivnosti liganada i kompleksa.....	88
9. Izvod.....	94
10. Summary.....	98
11. Literatura.....	102
Prilog 1. Kristalografski podaci .....	112
Prilog 2. Infracrveni spektri.....	117
Hz <sub>2</sub> DAP·2HCl i njegovi kompleksi 1-4 .....	117
Hp <sub>2</sub> DAP i njegovi kompleksi 5-8.....	119
HpDPK i njegovi kompleksi 9-11 .....	122

HzDPK i njegovi kompleksi 12-14.....	124
HzPY i njegovi kompleksi 15-17 .....	126
Prilog 3. Kompleksi Fe sa ligandima HpDPK i HzDPK.....	128
Kompleksi Fe(II)/Fe(III) sa HpDPK .....	128
Nisko- i viskospinski kompleks Fe(II) sa HzDPK.....	129
Biografija.....	131
Spisak naučnih radova i saopštenja .....	132





# 1. Uvod

Prva sinteza imina je objavljena 1864. godine od strane nemačko-italijanskog naučnika Hugo Šifa i zato, ova klasa jedinjenja nosi naziv Šifove baze. Za njih je karakteristično da sadrže azometinsku funkcionalnu grupu koja se ponaša kao Luisova (Lewis) baza. Njihovo istraživanje, prvenstveno zbog jednostavne sinteze, je vrlo dinamično. Dobijaju se reakcijom jedinjenja koje sadrže karbonilnu i slobodnu amino grupu. Modifikacija strukture supstrata nudi mogućnost za dizajniranje novih jedinjenja sa ciljanim sternim karakteristikama, što igra važnu ulogu u slučaju primene u biološkim sistemima. Ova klasa jedinjenja je poznata po tome da sa jonima metala grade koordinaciona jedinjenja što dodatno proširuje potencijalnu primenu u raznim granama industrije. Neki od njih su biološki aktivni, poznata su jedinjenja sa katalitičkom aktivnošću, koriste se kao boje itd.

Diazini pripadaju heterocikličnim jedinjenjima sa šestočlanim prstenom koji sadrži dva atoma azota. Jedan od najvažnijih jedinjenja diazina koji se sintetišu biohemijskim putem i sadrže pirimidinsko jezgro (1,3-diazin) su pirimidinske baze nukleinskih kiselina koje učestvuju u izgradnji DNK i RNK. Jedinjenja sa piridazinskim prstenom (1,2-diazin), zbog biološke, katalitičke i ostalih aktivnosti, imaju važnu ulogu u istraživanjima. Koordinaciona hemija diazina, zbog prisustva azotovih donornih atoma, je takođe vrlo raznovrsna.

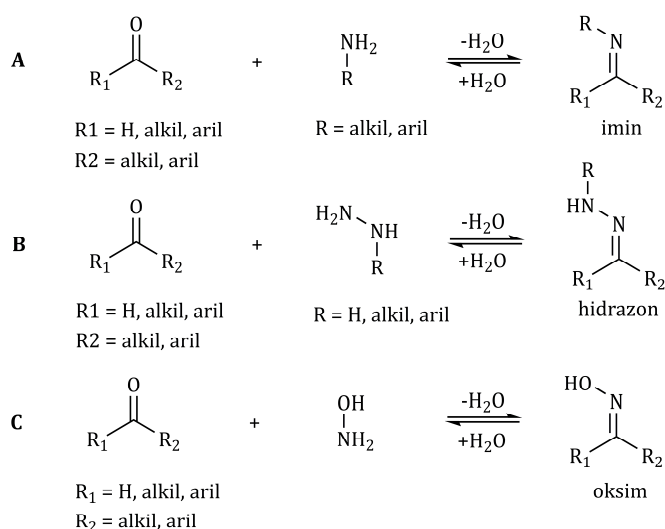
Cilj ove doktorske disertacije je sinteza biološki aktivnih koordinacionih jedinjenja koja, kao ligand, sadrže Šifove baze sa diazinskim prstenom. Razlog za izbor ovih liganada je da se Šifove baze stvaraju i u prirodnim biohemijskim procesima, što ukazuje na to da i sintetska jedinjenja koji pripadaju ovoj grupi poseduju potencijalnu biološku aktivnost. Neki derivati diazina su primenjeni u aktuелnoj medicinskoj praksi zbog čega ugradnja diazinskog prstena u molekul Šifove baze može da pokaže sinergistički efekat. Može se postaviti pitanje: Zašto koordinaciona jedinjenja, zar ne bi bilo lakše sintetizovati i ispitivati samo organske molekule? Pitanje je logično i stvarno je lakše ostati kod sinteze same organske supstance, međutim, koordinacija istih sa različitim metalima dovodi do nastanka novog jedinjenja, a pored toga prouzrokuje i fizičko-hemijsku promenu u organskom molekulu tj. ligandu (može da se menja lipofilni karakter, gustina naelektrisanja fragmenata, dužina veza itd.), što može da ima efekat na biološku aktivnost. Kompleksi, zbog koordinovanog metala, mogu da deluju efikasnije i bolje od samog liganda, što nam predstavlja jedan od najvažnijih razloga za sintezu i ispitivanje novih kompleksnih jedinjenja.

Heterociklični ligandi tipa hidrazona sintetizovani u okviru doktorske disertacije sadrže samo azotove heteroatome. Hidrazinski prekursori služe kao izvori diazinskih fragmenata, dok karbonilna jedinjenja kao izvor piridinskog fragmenta liganda. Za sintezu koordinacionih jedinjenja isključivo su korišćeni neki od biogenih (Co, Ni, Cu, i Zn) metala. Ispitivani su i uticaji pojedinih faktora, kao što su temperatura, vrsta rastvarača i vrsta anjona na stvaranje i strukturu ciljnih jedinjenja. Glavne fizičko-hemijske karakterizacije kompleksa i liganada uključuju metode kao što su elementalna analiza, infracrvena spektroskopija (FT-IR), molarna provodljivost, termogravimetrija kuplovana sa masenim spektrometrom (TG-MS) i diferencijalno-skenirajuća kalorimetrija (DSC). Jedinjenja dobijena u obliku monokristala su okarakterisana metodom rendgenske strukturne analize.

Biološka aktivnost jedinjenja je ispitivana na Gram-pozitivnim i Gram-negativnim sojevima bakterija, gljivicama i T-limfocitnim tumorskim ćelijama. U slučaju tumorskih ćelija antiproliferativno, citotoksično, inhibitorno, kao i sinergističko dejstvo sa kliničkim citostaticima su bili najvažniji faktori.

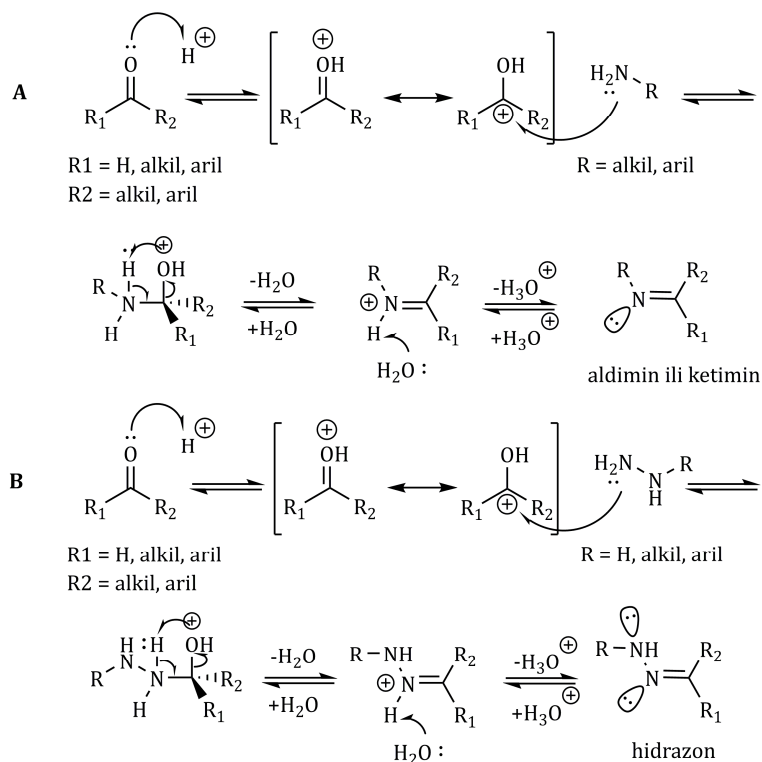
## 2. Osnovne karakteristike Šifovih baza

Reakcijom između jedinjenja sa karbonilnom i amino (A), odnosno hidrazino (B) funkcionalnom grupom dobijaju se imini i hidrazoni, respektivno (slika 2.1). Hidroksilamin daje oksime (C, slika 2.1). Imini, u zavisnosti od tipa karbonilnog jedinjenja, se mogu još podeliti na aldimine i ketimine. Sva ova jedinjenja zajedno čine grupu Šifovih baza i za njih je karakteristično da sadrže azometinsku funkcionalnu grupu i zbog toga, u slučaju imina, uslov je da  $R \neq H$ . Sam amonijak reaguje sa karbonilnim jedinjenjima ali dobijeni imin ne sadrži azometinsku funkcionalnu grupu ( $R = H$ ) i zbog toga ne može da se tretira kao Šifova baza.

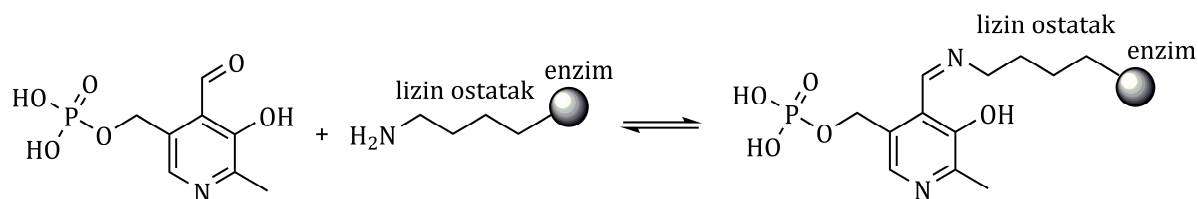


Slika 2.1. Formiranje Šifovih baza

Stvaranje Šifovih baza je nukleofilna adiciona reakcija za koju je, u katalitičkim količinama, neophodno prisustvo kiseline ili baze. Uprošćeni mehanizam reakcije stvaranja imina (A) i hidrazona (B) u prisustvu protona je prikazano na slici 2.2. Reakcija je reverzibilna i ravnoteža može da se pomera i ka stvaranju prekursora (hidroliza) što je važan proces u biohemijskim sistemima - npr. stvaranje Šifove baze između butilamino fragmenta lizina (enzim ili sintetski poli-lizin) i piridoksal-fosfata (slika 2.3)[1, 2].



Slika 2.2. Mehanizam nastajanja iminskih (A) hidrazonskih (B) Šifovih baza



Slika 2.3. Reakcija piridoksal fosfata sa lizinskim ostatkom enzima

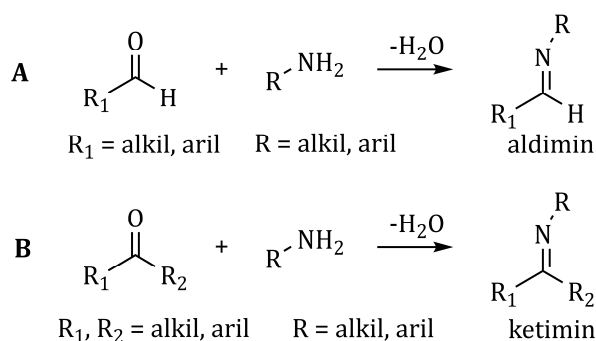
Zbog slobodnog elektronskog para na atomu azota kod imina, odnosno na atomima azota u slučaju hidrazona (slika 2.2), ova grupa jedinjenja mogu da se koriste kao ligandi u koordinacionoj hemiji. Dentatnost liganada zavisi od supstituenata na grupama R, R<sub>1</sub> i R<sub>2</sub>, što pruža mogućnost za sintezu novih jedinjenja sa ciljanim strukturnim karakteristikama.

## 2.1 Amino i hidrazino prekursori za sintezu Šifovih baza

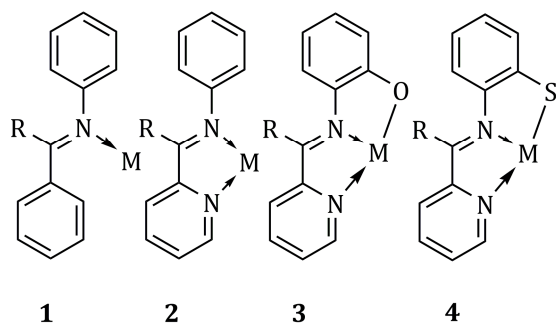
Generalno uzevši, sinteza Šifovih baza je prilično jednostavna. Reakcija je u većini slučajeva skoro kvantitativna i proizvod se uglavnom dobija u kristalnom obliku koji se filtracijom lako odvaja od matičnog rastvora. Sve ovo predstavlja razlog zainteresovanosti velikog broja istraživača za ovu grupu jedinjenja.

### 2.1.1 Primarni amini kao prekursori

Tokom reakcija primarnih amina sa aldehidima i ketonima dobijaju se aldimini i ketimini, respektivno (slika 2.4). Stvaranje aldimina, zbog veće reaktivnosti aldehida u odnosu na ketone, je uglavnom brže. U većini slučajeva prilikom sinteze u laboratorijskim uslovima proizvod je stabilan, međutim, neki od njih mogu da budu osetljivi na hidrolizu [3], pa zbog toga reakciju treba izvoditi primenom nevodjenih rastvarača i/ili hemijskim putem ukloniti izdvojenu vodu. Aldimini i ketimini se sintetišu i regularnim biohemijskim putem [4]. Na slici 2.5 prikazane su strukturne formule Šifovih baza aldimina i ketimina sa hipotetičkim načinima koordinacije. Postepena strukturna modifikacija može da ima direktan uticaj na njihovu dentatnost. **1** je teorijski monodentatni ligand sa jednim donorskim atomom azota. **2** se ponaša kao bidentatni helatni ligandi sa dva donorska atoma azota čijom koordinacijama se formira jedan petočlani metalocikl. **3** imaju tridentatni karakter i koordinacija se ostvaruje preko dva atoma azota i jednog atoma kiseonika (NNO), dok u **4** koordinacija se ostvaruje preko dva azota i jednog sumpora (NNS). U ovim slučajevima (**3** i **4**) formiraju se dva petočlana metalocikla.

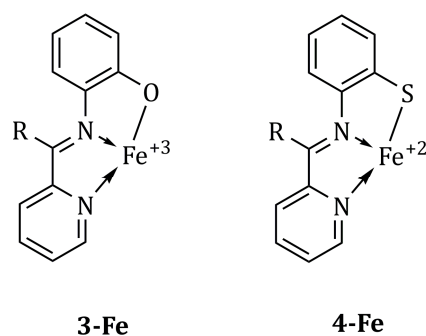


Slika 2.4. Dobijanje aldimina i ketimina



aldimin, R = H  
ketimin, R = alkil, aril

Slika 2.5. Načini koordinacije odabranih aldimina i ketimina

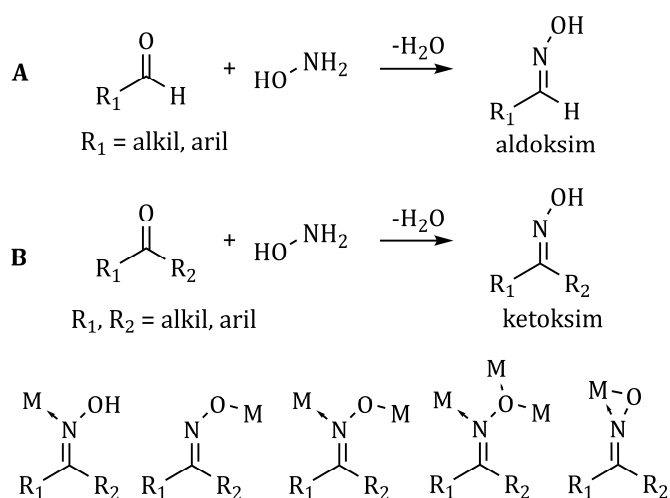


Slika 2.6. Oksidaciono stanje gvožđa u kompleksima liganada **3** i **4**

Nastajanje jedinjenja **3** i **4** može da se objasni primenom Pirsonove (Pearson) teorije o tvrdim-mekim Luisovim (Lewis) kiselinama i bazama (HSAB). Prema HSAB principu „tvrdo” se odnosi na čestice sa velikom gustinom naelektrisanja (imaju mali jonski radijus i visoko oksidaciono stanje kod katjona) i male polarizabilnosti, a „meko” znači malu gustinu naelektrisanja i veliku polarizabilnost. Tvrde kiseline imaju veći afinitet prema tvrdim bazama (anioni/donorski atomi sa malim radijusom i malom polarizabilnošću) i obrnuto, meke kiseline lakše reaguju sa mekim bazama. Primenom ovog principa može da se objasni reakcija nastajanja kompleksa liganada **3** i **4** sa jonom gvožđa(III) (slika 2.6). Kiseonik u -OH grupi je tvrda baza u ligandima **3**, a Fe(III) je tvrda kiselina. Prema tome, velika je verovatnoća da će ligand **3** graditi kompleks sa gvožđem u kojima će oksidacioni broj centralnog atoma ostati nepromenjen, tj. +3 (**3-Fe**, slika 2.6). Ligand **4** sadrži -SH, umesto -OH grupe. Sumpor je relativno meka baza i zbog toga ima mali afinitet prema Fe(III), međutim, poseduje relativno veliku polarizabilnost što može da dovodi do redukcije Fe(III) do Fe(II) koja je, kao mekša kiselina, pogodnija za izgradnju hemijske veze (**4-Fe**, slika 2.6).

## 2.1.2. Hidroksilamin

Hidroksilamin reaguje sa karbonilnim jedinjenjima pri čemu sa aldehidima nastaju aldoksimi a sa ketonima nastaju ketoksimi. (slika 2.7). N-supstituisani hidroksilamin ne sadrži slobodnu amino grupu i zbog toga ne daje Šifove baze. Mogući načini koordinacije oksima su prikazani na slici 2.7 [5].



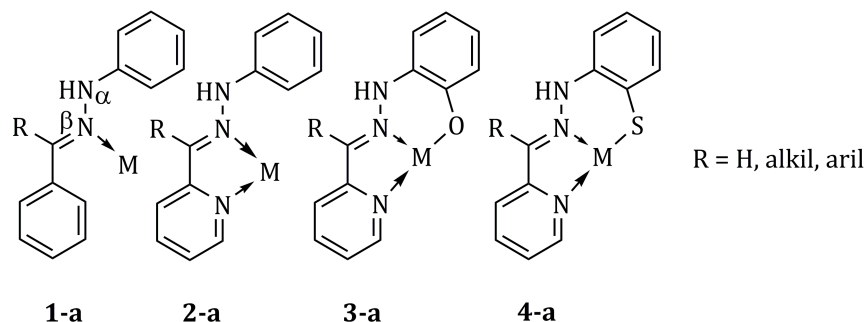
Slika 2.7. Opšta sinteza i pojedini načini koordinacije oksima

### 2.1.3 Hidrazinski prekursori

Hidrazinski prekursori predstavljaju raznovrsniju grupu od amina. Hidrazoni se razlikuju od imina jer sadrže susedne N atome od kojih jedan učestvuje u stvaranju azometinske funkcionalne grupe.

#### 1-supstituisani hidrazini

Na slici 2.8 su prikazani hidrazoni dobijeni od karbonilnih jedinjenja kao kod analognih amina.

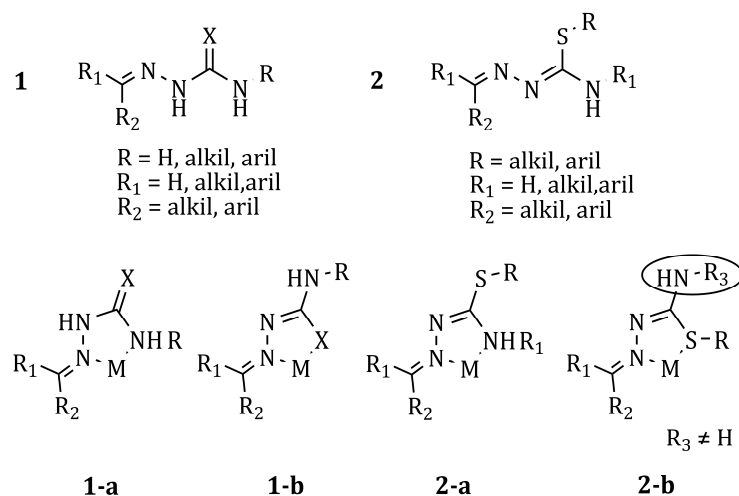


Slika 2.8. Načini koordinacije odabranih hidrazona

Poređenjem slika 2.6 i 2.8, može se zapaziti da se dentatnost liganada ne menja primenom hidrazino supstrata. **1-a** je potencijalno bidentatni, međutim, praktično je monodentatni ligand i koordinacija može da se ostvaruje preko azometinskog  $\beta$ N, pošto bi koordinacija preko  $\alpha$ N, zbog sternih uticaja fenilne grupe, bila otežana. Glavnu razliku u strukturama **3-3a** i **4-4a**, predstavlja činjenica stvaranja jednog petočlanog i jednog šestočlanog, umesto dva petočlana metalocikla. U šestočlanim prstenovima, u poređenju sa petočlanim, ugaoni napon je manji i zbog toga je njihovo stvaranje energetski povoljnije, što teorijski znači da su stabilniji, međutim, zbog uticaja sternih i drugih faktora ove predikcije su samo približne.

#### Semi-, tiosemi- i izotiosemikarbazid

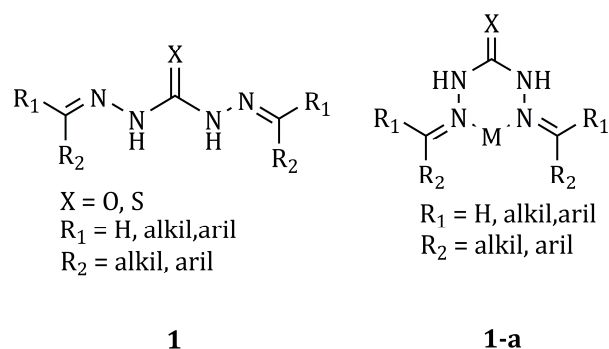
Semi-, tiosemi- (**1**) i izotiosemikarbazoni (**2**) fragmenti u Šifovim bazama se ponašaju kao bidentatni helatni ligandi (**1a - 2b**, slika 2.9). Kod izotiosemikarbazona, u ređim slučajevima, slobodni elektronski par sumpora (**2-b**) može da se koordinuje [6, 7]. U zavisnosti od strukture supstituenata R, R<sub>1</sub> i R<sub>2</sub>, celokupni molekul može da se ponaša kao polidentatni ligand.



Slika 2.9. Semi-, tiosemi- i izotiosemikarbazoni i bidentatni načini koordinacije liganada

### Karbohidrazid i tiokarbohidrazid

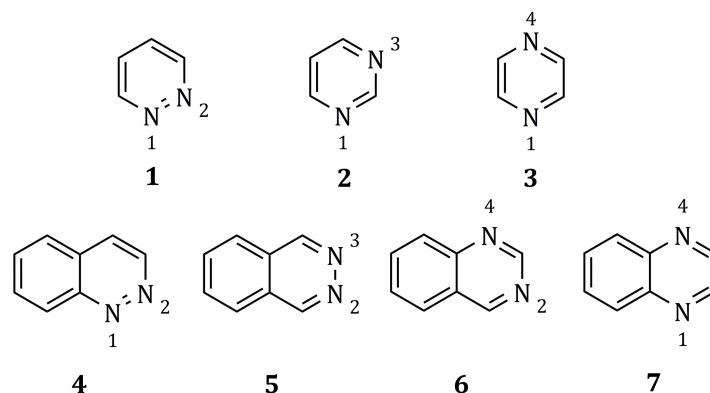
Karbohidrazid i tiokarbohidrazid se mogu smatrati derivatima semikarbazida i tiosemikarbazida, respektivno. Izotiokarbohidrazidi su podložni ciklizacionim reakcijama [8, 9]. Sadrže dve hidrazinske funkcionalne grupe što teorijski pruža mogućnost za sukcesivne adicione reakcije. tj. dobijanje mono- i dihidrazona. Reakcija dobijanje dihidrazona se brže odigrava, dok sinteza mono-hidrazona u nekim slučajevima zahteva specijalne reakcione uslove [10]. Dalje, sinteza monokarbohidrazona je lakše izvodljiva od monotiokarbohidrazona. Monokarbohidrazoni mogu da reaguju da karbonilnim jedinjenjem dajući asimetrične dikarbohidrazone [10].



Slika 2.10. Dihidrazon karbo- i tiokarbohidrazida (**1**) i bidentatni način koordinacija liganda (**1-a**)

### 3. Osnovne karakteristike diazina

Diazini su heterociklična jedinjenja sa kondenzovanim ili samostalnim šestočlanim prstenom sa dva atoma azota (slika 3.1) koji imaju iminski karakter [11].



Slika 3.1. Diazini i kondenzovani (benzo)diazini. **1**-piridazin, **2**-pirimidin, **3**-pirazin, **4**-cinolin, **5**-ftalazin, **6**-hinazolin, **7**-hinokslain

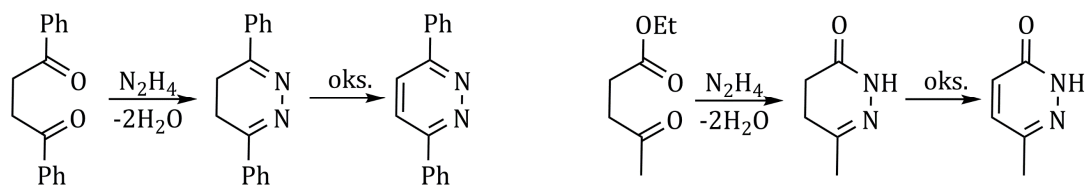
$pK_a$  vrednosti konjugovane kiseline odgovarajućeg diazina (piridazin 2,3; pirimidin 1,3; pirazin 0,65), zbog induktivnog i mezomernog efekta drugog atoma azota, pokazuju manju baznost od piridina<sup>1</sup> ( $pK_a = 5,2$ )[11]. Piridazin, zbog destabilizacionih interakcija slobodnih elektronskih parova susednih N atoma, je najjača baza u nizu. Za protonaciju oba atoma azota, potrebno je primeniti jake kiseline. Prisustvo dva atoma azota u diazinskom prstenu povećava elektron-deficitarnost ugljenikovih atoma što povećava afinitet prema nukleofilnoj adiciji, dok prema elektrofilnog supstrata imaju suprotan efekat [11].

#### 3.1 Sinteza diazina

Generalno primenjen sintetski put za dobijanje diazina se bazira na reakciju između dikarbonilnih jedinjenja i raznih nukleofila koji sadrže atome azota [11].

##### *Sinteza piridazina od 1,4-dikarbonilnih jedinjenja*

Reakcijom 1,4-dikarbonilnih jedinjenja sa hidrazinom se dobijaju piridazini (slika 3.2)

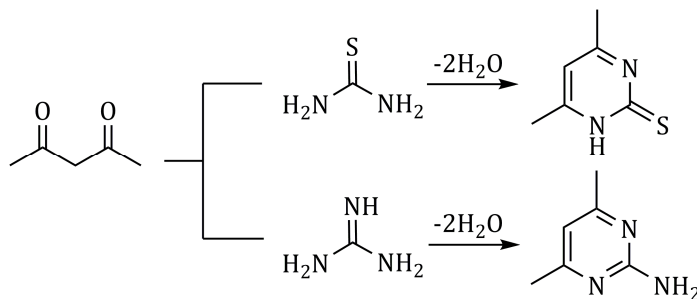


Slika 3.2. Dobijanje piridazina

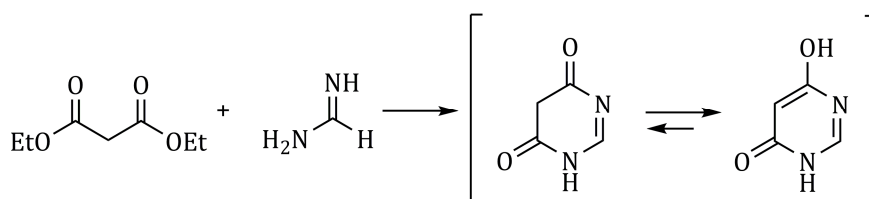
<sup>1</sup> Sva navedena jedinjenja su baze, međutim, zbog uniformnog prikazivanja dati su negativni logaritmi kiselinske konstante konjugovane kiseline. Prema tome vrednost  $pK_a = 5,2$  se odnosi na kiselinsku konstantu  $HPy^+$ . Bazna konstanta piridina iznosi  $pK_b = 8,8$ .

### Sinteza pirimidina od 1,3-dikarbonilnih jedinjenja

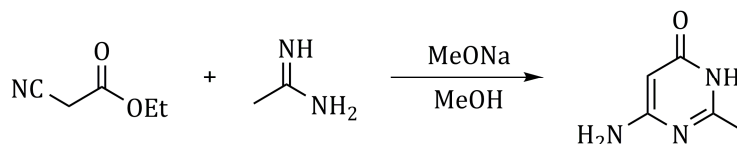
Kondenzacijom tioureje ili gvanidina sa 1,3-dikarbonilnim jedinjenjima dobijaju se pirimidini (slika 3.3) [11]. Koristeći estre, nastaju okso/hidroksoderivati pirimidina (slika 3.4) [11]. Primenom nitrila dobijaju se aminopirimidini (slika 3.5) [11].



Slika 3.3. Sinteza nekih pirimidina iz tioureje i gvanidina



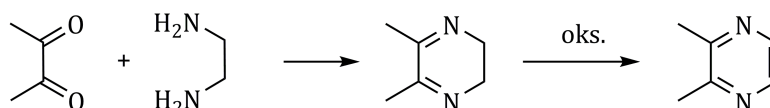
Slika 3.4. Sinteza okso/hidroksoderivata pirimidina



Slika 3.5. Dobijanje amino derivata pirimidina

### Sinteza pirazina od $\alpha$ -amino-karbonilnih jedinjenja

Reakcijom 1,2-dikarbonilnih jedinjenja sa 1,2-diaminima dobijaju se pirazini (slika 3.6)

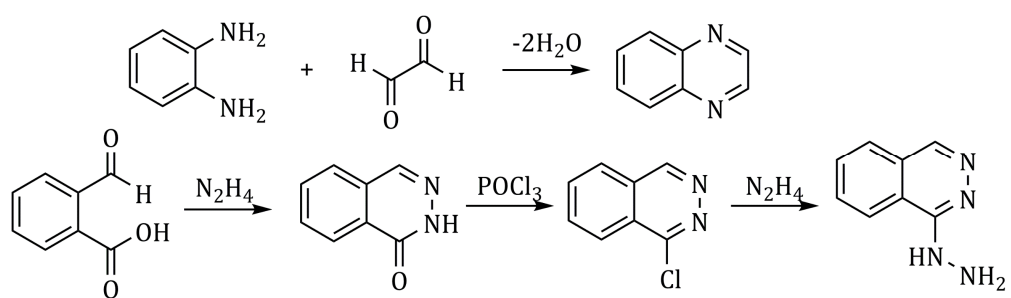


Slika 3.6. Sinteza derivata pirazina

### Sinteza kondenzovanih diazina (benzodiazina)

Reakcija 1,2-diaminobenzena sa gliksalom daje hinoksalin. Jedinjenje sa ftalazinskim jezgrom se dobija reakcijom 2-karbaldhida benzoeve kiseline sa hidrazinom. Dobijeni ftalazin-1-on reakcijom sa  $\text{POCl}_3$  daje hlor-derivat [11], koji dalje podleže nukleofilnim supstitucionim reakcijama (slika 3.7).





Slika 3.7. Sinteza benzodiazina

## 4. Primena Šifovih baza

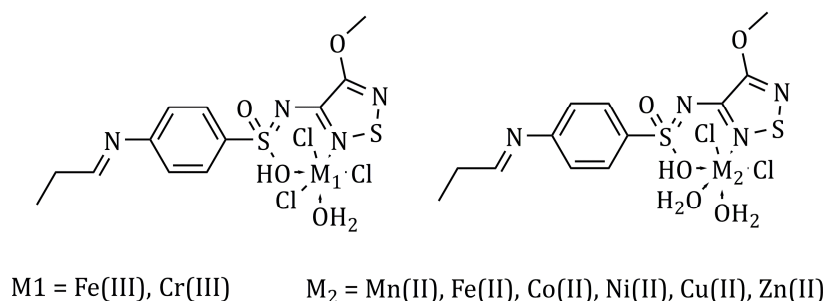
### 4.1 Antimikrobno dejstvo

Lečenje raznih humanih, životinjskih i biljnih bolesti jedno je od najznačajnijih ciljeva u oblasti hemijskih, bioloških i medicinskih nauka. Ova istraživanja imaju multidisciplinarni karakter sa različitim načinima dobijanja aktivnih supstanci koja uključuju sintetske i polusintetske puteve, kao i izolaciju već postojećeg biomolekula iz raznih izvora. Pri totalnoj sintezi kao supstrat uglavnom se primenjuje jedinjenje sa već poznatom aktivnošću na kojem se radi sistematska strukturna modifikacija i izučava dejstvo tako dobijenog derivata. Teorijska hemija/fizika služi kao dobar primer za multidisciplinarnost istraživanja, kao i za jednim od „pomoćnika“ hemičara, pošto primenom raznih tehnika, kao što je npr. modeliranje vezivanja receptor-ligand, može se doći do željene strukture jedinjenja. Međutim, ove tehnike imaju i ograničenja, pošto za modeliranje mora da se zna patobiohemija bolesti, npr. koji deo sekvence proteina/enzima treba da služi za vezivanje liganda. Postoje razne datoteke biomolekula čije su strukture određene rendgenskom strukturnom analizom i koji služe kao pogodne receptorske osnove za modeliranje.

Razna ispitivanja potvrđuju da Šifove baze i njeni kompleksi efikasno deluju protiv rasta mikroba. Azometinski fragment u Šifovim bazama igra važnu ulogu prilikom biološkog delovanja [12].

#### 4.1.1 Antibakterijsko i antifungalno dejstvo

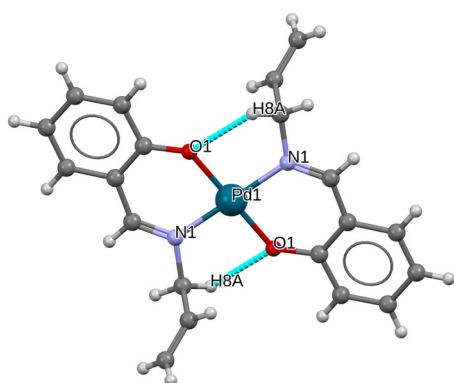
*Mohamed i sar.* [13] su reakcijom 2-tiofenkarbaldehida i 2-aminobenzojeve kiseline sintetisali imin i njegove komplekse sa Fe(III), Co(II), Ni(II) i UO<sub>2</sub>(II) koji su pokazali inhibiciju rasta Gram-negativne (GM-) bakterije *Escherichia coli*, i Gram-pozitivnih (GM+) bakterija *Pseudomonas aeruginosa* i *Staphylococcus pyogenes*. Interesantno je napomenuti da kompleksi Fe(III), Co(II), Cu(II), Zn(II) i UO<sub>2</sub>(II) su delovali specifično, samo na GM+ *Pseudomonas aeruginosa* i *Staphylococcus pyogenes*, što predstavlja važnu činjenicu u budućoj primeni. Kompleksi dobijeni kondenzacijom antibakterijske supstance sulfametrola i propanala (slika 4.1) su bili ispitivani na bakterije (GM-) *E. coli* i (GM+) *S. aureus*, kao i na gljivice *Aspergillus flavus* i *Candida albicans*. Ligand, kao i kompleksi su bili manje efektivni na gljivicama dok su inhibirali rast bakterija tako, što su pokazali veći toksični efekat prema (GM+) *S. aureus* nego na (GM-) *E. coli*. Poznato je da gram-negativne bakterije, između unutrašnje (citoplazmene) i spoljašnje membrane, imaju dodatnu lipopolisaharidnu membranu koja pokazuje veću permeabilnost prema lipofilnim supstancama. Pošto ligand sadrži polarne kao i nepolarne fragmente, u ovom slučaju polarni su došli do većeg izražaja [14]. Povećanjem dužine nepolarnog lančanog niza (koji je sačinjen od 3 ugljenikovih atoma) povećava se lipofilnost a samim tim i potencijal delovanja na GM- bakterije.



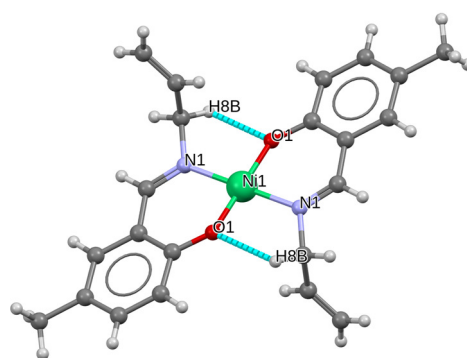
Slika 4.1. Kompleksi Šifove baze sulfametrola

Alilamin, koji sadrži nepolarni (lipofilni) supstituent sa malim brojem (tri) ugljenikovih atoma u apsolutnom metanolu ili hloroformu već na sobnoj temperaturi reaguje sa salicilaldehidom,

odnosno 2-hidroksi-5-metil-benzaldehidom dajući HL<sup>1</sup> i HL<sup>2</sup>, respektivno [15]. Koristeći HL<sup>1</sup> sintetizovane su serije koordinacionih jedinjenja sa Pd(II), Ni(II), Zn(II), VO(II), Co(II) i Cu(II), dok sa HL<sup>2</sup> dobijeni su kompleksi sa Pd(II), Zn(II) i Ni(II) koji su bili ispitivani prema toksičnosti na GM+ *S. aureus* i GM- *E. coli*. Kompleksi ML<sup>1</sup> su pokazali veću toksičnost na oba sojeva od liganda HL<sup>1</sup>, dok u slučaju druge serije, HL<sup>2</sup> je pokazao veću toksičnost od kompleksa ML<sup>2</sup>. Osim CoL<sup>1</sup><sub>3</sub>, CuL<sup>1</sup><sub>2</sub> i <sup>2</sup>PdL<sup>1</sup><sub>2</sub>, svi kompleksi su pokazali biološku aktivnost prema *E. coli*. Osim CoL<sup>1</sup><sub>3</sub> i PdL<sup>1</sup><sub>2</sub>, svi kompleksi su pokazali biološku aktivnost prema *S. aureus*. Od svih kompleksa, NiL<sup>1</sup><sub>2</sub> je pokazao najveću aktivnost. Vidi se ka kompleksi kobalta(III) i paladijuma(II) liganda HL<sup>1</sup> nisu značajno delovali na bakterije, međutim kompleksi liganda HL<sup>2</sup> su pokazali aktivnost. Razlika u strukturi liganada je jedna metilna grupa (na HL<sup>2</sup>). Pored strukture liganada i centralni atom igra važnu ulogu prilikom interakcija na molekulskom nivou.

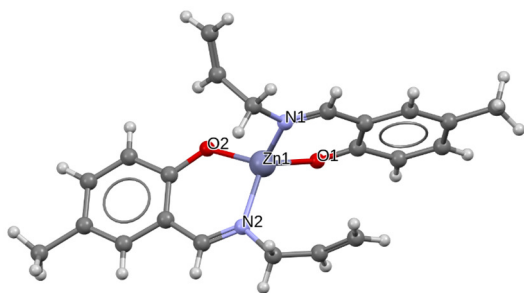


Slika 4.2. Struktura kompleksa PdL<sup>1</sup><sub>2</sub> [15]

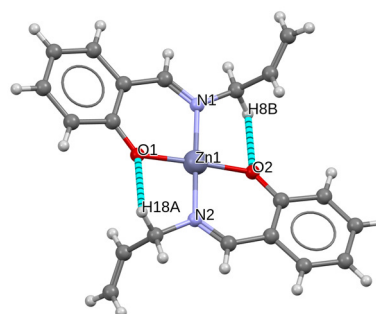


Slika 4.3. Struktura kompleksa NiL<sup>2</sup><sub>2</sub> [15]

U strukturi kompleksa PdL<sup>1</sup><sub>2</sub> (slika 4.2) i NiL<sup>2</sup><sub>2</sub> (slika 4.3) geometrijsko okruženje centralnog atoma je kvadratno-planarno, dok u ZnL<sup>2</sup><sub>2</sub> (slika 4.4) okruženje je tetraedarsko [15]. Interesantno je napomenuti da kompleks Zn(II) dobijen od Šifove baze salicilaldehida (ZnL<sup>1</sup><sub>2</sub>) ima kvadratno-planarnu strukturu (slika 4.5) [16], dok upotreba cink(II) acetata umesto nitrata pri istim reakcionim uslovima daje binuklearni kompleks Zn<sub>2</sub>L<sup>1</sup><sub>4</sub> (slika 4.6) [17, 17]. Navedeni fenomeni mogu da služe kao primer kako jedna metilna grupa i vrsta anjona, kao i reakcioni uslovi mogu da utiču na strukturu proizvoda.

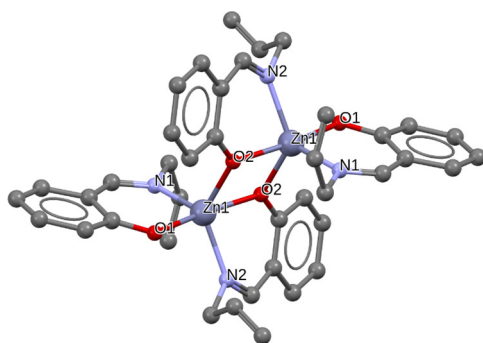


Slika 4.4. Struktura kompleksa ZnL<sup>2</sup><sub>2</sub> [15]



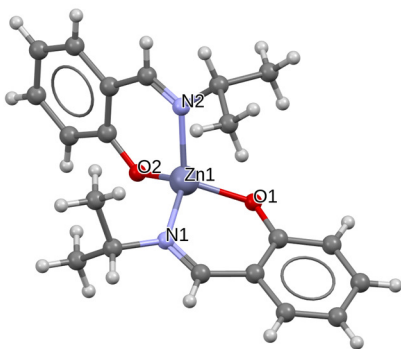
Slika 4.5. Struktura kompleksa ZnL<sup>1</sup><sub>2</sub> [16]

<sup>2</sup> Formule kompleksa čije su strukture prikazane na slikama su obeležene masnim slovima

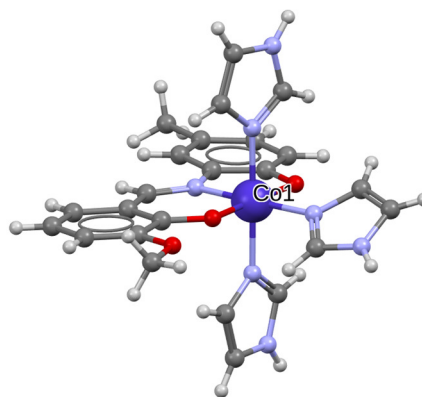


Slika 4.6. Struktura kompleksa  $Zn_2L_4$  [17]

Sa prethodno spomenutim ligandima strukturno slično jedinjenje, koje se dobija kondenzacijom salicilaldehida i izopropilamina, kao i njegovi kompleksi Ni(II), Co(III), Cu(II) i Zn(II) su eksperimentalno i softverskim modeliranjem bili ispitivani na afinitet vezivanja na FS-DNK i HSA (albumin iz humanog seruma)[18]. Afinitet vezivanje na HSA je važno, pošto biološki aktivna jedinjenja uobičajeno se transportuju do (ciljanih) ćelija preko krvotoka i afinitet/način vezivanja može da smanjuje brzinu eliminacije aktivne supstance, može da povećava njenu koncentraciju u plazmi, da smanji eventualno toksično dejstvo, da zaštiti od oksidacije i da povećava poluvreme eliminacije itd. Afinitet prema vezivanju kompleksa na DNK se smanjuje u nizu  $CuL_2 > ZnL_2 > CoL_2 > NiL_2$  dok na HSA afinitet se smanjuje redom  $NiL_2 > ZnL_2 > CuL_2 > CoL_2$  [18]. Iz ovih *in vitro* rezultata se uočava da jak afinitet prema vezivanju na albuminu, HSA, uglavnom odgovara obrnutim redosledu afiniteta prema vezivanju na DNK što je korisna informacija prilikom budućih *in vivo* ispitivanja. Okruženje centralnih atoma u svim kompleksima je deformisano-tetraedarsko, što je utvrđeno na osnovu rendgenske strukturne analize (slika 4.7). Alil grupa kao N-supstituent u prethodnom slučaju (slika 4.2 i 4.5) dala kvadratno planarnu geometriju dok voluminoznija izopropilna grupa tetraedarsku, što se može objasniti Van der Waals-ovim interakcijama između kiseonika i alilnog  $sp^3$  hidridizovanog CH vodonika koji stabilizuju kvadratno-planarnu geometriju struktura [16].



Slika 4.7. Struktura kompleksa Zn (II) sa saliciliden-izopropilaminom [18]



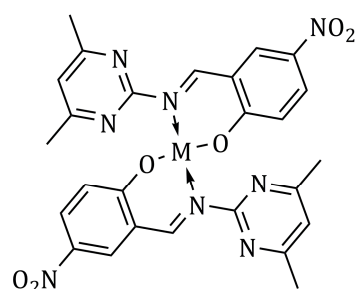
Slika 4.8. Struktura kompleksa  $[CoL(Imi)_3]Cl$  [19]

*Y. Ebrahimipour i sar.* [19] su eksperimentalno kao i računskim putem (modeliranjem) ispitivali biološko dejstvo mešovitog kompleksa  $[CoL(Imi)_3]Cl$  (slika 4.8), gde je  $L = 2-((3\text{-metoksi-2-hidroksobenziliden) amino})-4\text{-metilfenola}$  i  $Imi$  označava imidazol, na bakterije *S. aureus* PTCC 1112, *M. luteus* PTCC 1110, *E. coli* PTCC1330 i *P. aeruginosa* PTCC 1214 kao i na gljivici *C. albicans* PTCC 5027. Kao referentni materijal za bakterije su koristili Ciprofloksacin a za *C. albicans* Flukonazol. Za modeliranje su koristili enzim Glukozamin-6-fosfat sintazu (GlcN-6-P sintazu, 2VF5) koja igra ključnu ulogu u mikroorganizmima, jer čak i kratkotrajna inhibicija ovog enzima prouzrokuje morfološke i ostale promene i ima letalne posledice na

iste. Kompleks je prema bakterijama pokazao skoro identičnu aktivnost kao i referentni materijal, a bio je aktivan i prema *C. albicans*.

*Revathi i sar.* [20] su sintetisali Šifovu bazu koja sadrži pirimidinski prsten (slika 4.9) i ispitivali su na GM+ *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *Stap. pneumoniae*, *B. subtilis* i GM- *S. flexneri*, *S. thypi*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*. Kao referentni materijal je korišćen streptomycin. Većina kompleksa je pokazalo umereno antimikrobno dejstvo, dok najizraženiju dejstvo je imao kompleks Cu(II) na *B. subtilis*. Rezultat se mogao i očekivati pošto GM+ bakterije, uglavnom, nisu rezistentne na jedinjenja i jone bakra(II) i bakra(I).

GM- bakterije mogu da ispolje rezistentnost prema bakru koji u aerobnim organizmima, kao biogeni mikroelement, može da bude prisutan u oksidacionom stanju +1 ili +2. U skladu sa Pirsonovom teorijom, Cu<sup>+</sup> je mekša kiselina i zbog toga je vezan za sumporove donorne atome (cistein, metionin) aminokiselinskih ostataka, dok za Cu<sup>2+</sup> koordinuju se tvrđe baze kao što je azot (histidin). Proteini koji vezuju bakar kao kofaktor igraju ulogu u elektron transferu, transportu kiseonika kao i u redoks sistemima sa višestrukim supstratom [21]. Mikorelementi su neophodni za normalno funkcionisanje ćelije. Mehanizam unosa i uklanjanja mikroelemenata je vrlo precizno kontrolisan proces, jer čak i malo predoziranje može da dovodi do disfunkciju biohemijskih procesa ćelije. Kod većine GM- bakterija, u genetskom materijalu je kodirana barem jedna vrsta Cu<sup>+</sup>-ATPaze koja je odgovorna za detoksifikaciju bakra u citoplazmi [21]. ATPaze su neophodni za život bakterija i zato genom patogenih i simbiotskih baterija sadrži dodatne kopije Cu<sup>+</sup>-ATPaze. Na primer, *Pseudomonas aeruginosa* poseduje dve homologne Cu<sup>+</sup>-ATPaze, CopA1 i CopA2 koji, bez obzira da su odgovorni za transport bakra u periplazmu, nemaju istovetnu funkcionalnu ulogu. Pretpostavljena uloga CopA1 je kontrola koncentracije bakra(I) u citoplazmi, dok CopA2 omogućava dostupnost bakra za citohrom c oksidazu. Dosadašnja istraživanja ukazuju na to, da je najverovatnije ATPazno-vođen efluks bakra odgovoran za detoksifikaciju, a samim tim i za rezistentnost [21].



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

Slika 4.9 Predviđene strukture kompleksa Šifove baze sa pirimidinskim prstenom [20]

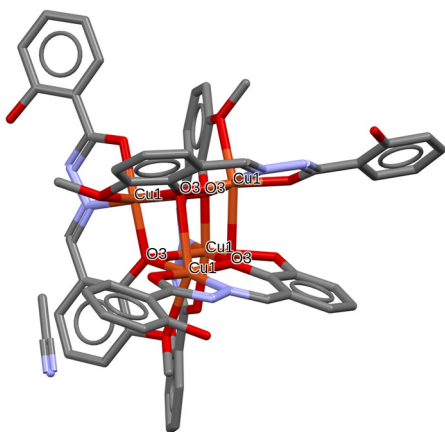
#### 4.1.2 Antivirusno dejstvo

Generalno uzevši, jedinjenja mogu da pokazuju antiviralna svojstva ukoliko inhibiraju nekog od ciklusa replikacije[22]. Mogući načini delovanja antiviralnih agenasa su:

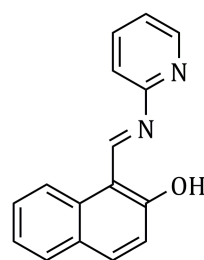
- inaktivacija ekstracelularnih virusa
- sprečavanje interakcije virusa sa ciljnim ćelijama
- sprečavanje replikacije genoma virusa
- sprečavanje sinteze virus-specifičnih proteina
- sprečavanje stvaranja novih zaraznih viriona.

*Abdel-Rahman i sar.* [22] su ispitivali antiviralna svojstva koordinacionih jedinjenja bakra(II) sa Šifovim bazama dobijenim reakcijom između 3-metoksisalicilaldehida (MST) ili 4-(NN-dietilamino)salicilaldehida (DS) sa L-fenilalaninom(P), L-histidinom (H) i DL- triptofanom (T). Antiviralna aktivnost prema virusima Herpes simplex virus-1 (KOS), Herpes simplex virus-2 (G), Herpes simplex virus-1 TKVMW1837 i virusu mozaika duvana je određen na osnovu minimalne inhibicione- i minimalne citotoksične koncentracije. Aktivnost kompleksa je sledeća: DSPCu > MSTCu > DSHCu, što se može objasniti različitim jačinama interakcija sa genomom.

D. Rogolino i sar. [23] su ispitali antiviralno dejstvo kompleksa Mg(II), Mn(II), Co(III), Ni(II), Cu(II) i Zn(II) sa N'-(2-hidroksi-3-metoksibenziliden)-2-hidroksibenzoilhidrazonom na viruse. Kompleksi su pokazali interesantno dejstvo na DNK viruse kao što je herpes simplex virus-1 (HSV-1), herpes simplex virus-2 (HSV-2), Acyclovir-rezistentne HSV-1 kao i vaccina virus (VV). Kompleksi Co(III) i Cu(II) su bili neaktivni, dok ligand i njegovi kompleksi Mg(II), Mn(II), Ni(II) i Zn(II) su pokazali određenu aktivnost. Kompleksi Mg(II), Mn(II) i Zn(II) su pokazali izrazitu aktivnost protiv VV. Inaktivnost kompleksa Co(III) i Cu(II) se može objasniti otežanim unosom u ćelije. Kompleks Co(III) ima jonski karakter, elektrolit tipa 1 : 1, dok su ostali kompleksi neutralni, a tetranuklearni kompleks bakra(II),  $[\text{Cu}_4\text{L}_4]\cdot\text{CH}_3\text{CN}$  (slika 4.10), ima veliku molarnu masu i voluminoznu strukturu.



Slika 4.10. Struktura kompleksa  $[\text{Cu}_4\text{L}_4]\cdot\text{CH}_3\text{CN}$  [23]



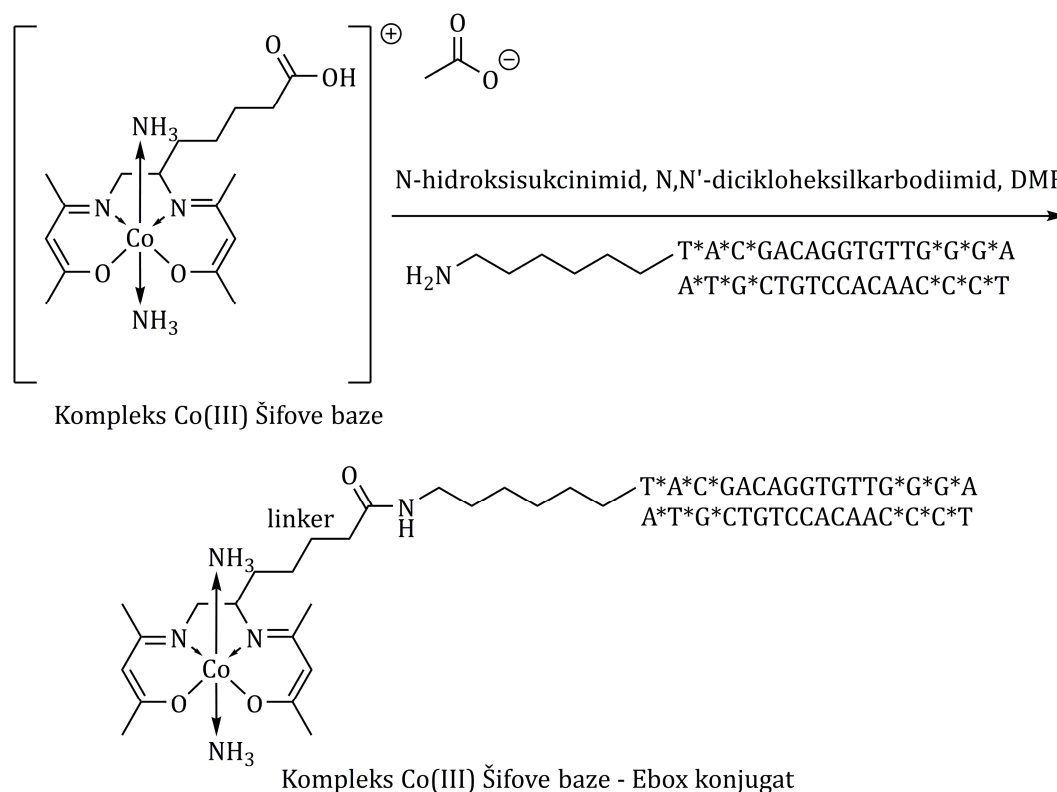
Slika 4.11. Struktura liganda 2-((piridin-2-ilimino) metil)naftalen-1-ol [24]

Abdel-Rahman i sar. [24] su kondenzacijom 2-aminopiridina i 2-hidroksinaftaldehida dobili 2-((piridin-2-ilimino) metil)naftalen-1-ol (Slika 4.11) i koristeći ovaj ligand sintetisali su komplekse Cr(III), Fe(II), Co(II) i Ni(II) čija su antiviralna svojstva bila ispitivana, koristeći humane ćelije, na herpes simplex virus-1 (KOS), herpes simplex virus-2 (G) i herpes simplex virus-1 TK-VMW1837 a takođe i na virus mozaika duvana (TMV) koristeći biljku *Brassica pekinensis*. Rezultati su pokazali da je kompleks Cr(III) najjače inhibirao aktivnost simplex virus-2 (G), dok je kompleks Fe(II) imao isti efekat na TVM. Kompleksi su pokazali veću aktivnost od liganda što je jedan od primera kako koordinacija metalnog jona može da utiče na biološku aktivnost.

## 4.2 Citostatička aktivnost

Citostaza je inhibicija rasta i razmnožavanja ćelija i, kao prirodan proces, igra važnu ulogu u multićelijskim organizmima. Citostatici su jedinjenja koja inhibiraju rast ćelija. Prvi kompleks koji je bio korišćen kao citostatik je cisplatin (*cis*-diamminplatina(II) hlorid) koji se veže za DNK i onesposobljava njegovu transkripciju [25]. Grupa istraživača sa Univerziteta Northwest u SAD [26] je sintetizovalo kompleks Šifove baze koja je konjugovana preko linkera na oligonukleotid Ebox (5'-T\*A\*C\*ACAGGTGTTG\*G\*G\*A-3'). Konjugat je bio primenjen kao inhibitor transkripcionog faktora cinkove prsti (iz SNAI1 familije) koji je uključen u procesu metastaze, i zbog toga predstavlja važan ciljni biolomekul u terapiji kancera kostiju, pluća, jetre i mozga [27]. Cinkove prsti su mali proteini sa više prstolikih projekcija koje sadrže više atoma cinka(II). Svaki centralni atom je koordinovan preko dva histidinska i dva cisteinska aminokiselinska ostatka. Centralni atomi u koordinacionim jedinjenjima Šifovih baza imaju visok afinitet prema aminokiselinskim ostacima histidin i cistein [28] u cinkovom prstu koji, zbog izmene cinka sa drugim metalom, ne može više da se veže za DNK. Za proveravanje specifičnosti prema transkripcionog faktora iz SNAI1 familije,

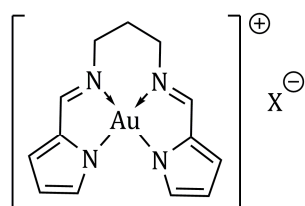
sintetizovan je kompleks Co(III) Šifove baze koji je bio vezan za CAGGTC sekvencu Ebox-a koji prilikom dejstva nije izmenio sekundarnu strukturu DNK. Važno je istaknuti da kompleks Co(III) - Ebox pokazao višestruko specifičnije dejstvo od oligonukleotida kao i od samog kompleksa Co(III) Šifove baze (slika 4.12).



Slika 4.12. Struktura patentiranog citostatika Co(III)-Ebox konjugata [26]

Au(III) je izoeletričan sa Pt(II) i zbog toga favorizovano geometrijsko okruženje oko centralnog atoma je kvadratno-planarno. Kompleksi Au(I) su uglavnom manje stabilni od Au(III) što, prema dosadašnjim istraživanjima, je glavni uzrok kardio-toksičnosti istih. Koordinaciono jedinjenje Au(III) sa Šifovom bazom dobijeno kondenzacijom 1H-pirol-2-karbaldehida sa 1,3-diaminopropanom, upoređujući sa cisplatinom, pokazalo je veću aktivnost prema raku debelog creva, raku dojke i leukemije i ima bolje  $IC_{50}^3$  vrednosti od referentnog cisplatina, a pored toga nije pokazao genotoksičnost (slika 4.13)[27, 29]. Pretpostavljen mehanizam delovanja kompleksa je inhibicija topoizomeraze II. Relativno brz metabolizam se odigrava preko CYP450 iz jetre, isključujući hepatotoksičnost. Međutim, nije bilo znakova za vezivanje na proteine plazme. Jedan od mogućih razloga za ovaj fenomen je hidroliza pomoću enzima plazme, i zbog toga planirano je da se vodeni rastvor aktivne supstance kapsulira u ciklodekstrin ili kukrubituril koji bi štitili komplekse od neželjenih dejstva enzima [27].

<sup>3</sup>IC<sub>50</sub> je najniža koncentracija supstance koja izaziva smrt 50 % ispitanih ćelija.



X= halid, nitrat, triflat, heksafluorofosfat

Slika 4.13. Struktura kompleksa Au(III) sa (N,N'-(propan-1,3-diil) bis(1-(1H-pirol-2-il) metaniminom)[29]

Kompleksi Cu(I) sa Šifovim bazama dobijeni reakcijom različitih 2' supstituisanih piridilketona sa S-metilditiokarbazatom (slika 4.14) su pokazali reverzibilno alosteričnu inhibiciju enzima kapsaze (kapsazu 9 i 3) koja ima sposobnost za poremećaj faktora nekroze tumora- $\alpha$  (eng. tumor necrosis factor- $\alpha$ , **TNAF $\alpha$** ), prouzrokujući na taj način apoptozu (programiranu ćelijsku smrt) i ostale infalamcione odzive koji mogu nastati kao rezultat prekomerne ekspresije TNAF $\alpha$ . Kapsaze pripadaju porodici cistein proteazama koji, kao modulatori, igraju ključnu ulogu u inflamaciji, apoptazi kao i u ostalim procesima koji uključuju smrt ćelija - nekrozu i piroptozu [27].



R = Me, Et, n-Pr, izo-Pr, ciklopropil, n-butil, sek-butil, izobutil, terc-butil, ciklobutil, neopentil, ciklopentil, cikloheksil, cikloheksilmetil, adamant-1-il, adamant-2-il, fenil

R<sub>1</sub> = halid ili molekul liganda (bis-ligand kompleks)

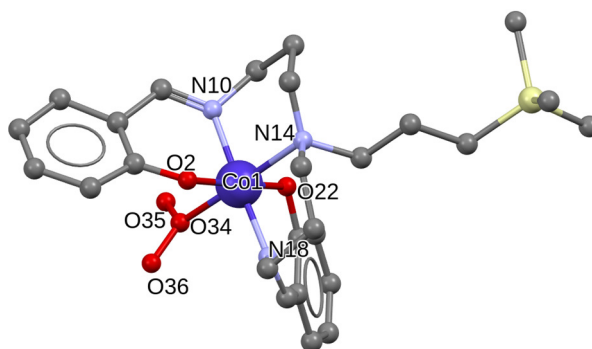
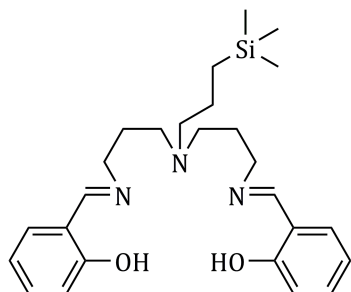
Slika 4.14. Generalna struktura kompleksa Cu(I) koji inhibira kapsazu [30]

### 4.3 Katalitička svojstva

Pojedini kompleksi Šifovih baza su sposobni da vezuju molekularni kiseonik i zbog toga mogu da služe kao potencijalni katalizatori u oksidativnim reakcijama nezasićenih ugljovodonika [31]. Posebno su interesantni kompleksi koji sadrže centralni atom čiji oksidacioni broj može da varira. Jedan od takvih je kobalt. Neki kompleksi kobalta u aprotičnim rastvaračima pokazuju aktivnost sličnu enzimu dioksidgenaza [31]. Ovde treba navesti da katalizatori uglavnom sadrže plemenite, retke, pa i skupe metale i zato istraživanja koja se baziraju na katalitičkom svojstvu jedinjenja relativno jeftinih prelaznih metala su od velikog komercijalnog značaja. *Emara i sar.* [32] su ispitivali reverzibilnu apsorpciju gasovitog kiseonika na molekulima kompleksa Co(III), Ni(II) i Mn(II) liganada N,N'-etilen-bis(salicilidenimina), N,N'-etilen-bis(o-hidroksiacetofenonimina) i N,N'-etilen-bis(acetilacetanimina) u aprotičnim rastvaračima N,N-dimetilformamidu (DMF) i hloroformu. Sintaza kompleksa je bila izvedena u ekstremno inertnim uslovima (bez kiseonika, vlage i CO<sub>2</sub>). Ligandi su tetradentatni i centralni atomi su imali kvadratno-planarno geometrijsko okruženje u kompleksima. Prilikom ispitivanja je primećeno da ekvimolarno primenjen piridin, koji se koordinuje u aksijalnom položaju, pospešuje vezivanje kiseonika kao i da rastvori menjaju boju prilikom apsorpcije i desorpcije. U fazi apsorpcije rastvori kompleksa su bili hladeni na -10 °C dok prilikom desorpcije postepeno zagrevani sve do 100 °C. Ciklusi apsorpcije i desorpcije su bili ponovljeni sa reproduktivnim rezultatima. Rezultati su bili daleko bolji u rastvorima DMF.



U prethodno spomenutim rezultatima istraživanja nije razjašnjen način apsorpcije/vezivanja kiseonika, međutim, *Carré i sar.* [33] koristeći drugi ligand (**2b**, slika 4.15), su uspeli da odrede strukturu dioksigen-kompleksa **2b[Co]O<sub>2</sub>** pomoću rendgenske strukturne analize (slika 4.16).

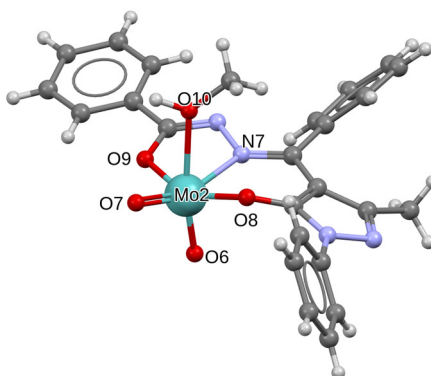


Slika 4.15. Struktura liganda **2b** [33]      Slika 4.16. Struktura kompleksa **2b[Co]O<sub>2</sub>** [33]

*Emara i sar.* [32] navode da upotreba piridina (tercijarni azot) kao aksijalnog liganda pozitivno utiče na apsorpciju kiseonika, što je u korelaciji sa činjenicom da u kompleksu **2b[Co]O<sub>2</sub>** u aksijalnom položaju se nalazi koordinovani tercijarni azot, zbog čega se može zaključiti da igra važnu ulogu prilikom vezivanju molekuskog kiseonika pomoću centralnog atoma. Kompleksi koji su sposobni da vežu kiseonik su pogodni za katalizu oksidacione konverzije organskih jedinjenja.

*Halim i sar.* [34] su sintetisali komplekse Co(II) i Mn(II) sa Šifovom bazom dobijenom reakcijom između hinoksalin-2-karbaldehida i 2-hidroksibenzilamina, pri čemu su ispitivali katalitičko svojstvo kompleksa na oksidacione konverzije cikloheksana u cikloheksanol i cikloheksanon, kao i benzil-alkohola u benzaldehid. Kao izvor kiseonika koristili su vodonik peroksid. Kompleks kobalta je pokazao bolje rezultate od kompleksa mangana.

*Maurya i sar.* [35] su ispitivali katalitičko svojstva MoO<sub>2</sub>(II) kompleksa prilikom oksidacije sekundarnih alkohola vodonik peroksidom. Kao ligand korišćen je kondenzacioni proizvod hidrazida aromatičnih karboksilnih kiselina sa 4-benzoil-3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-onom. Kompleks **[MoO<sub>2</sub>(bp-bhz)(MeOH)]** (slika 4.17), **bp-bhz** je benzoilhidrazon 4-benzoil-3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona, je pokazala katalitičku aktivnost. Ostali kompleksi su takođe imali sposobnost da katalizuju reakciju oksidacije. Dodatkom trietilamina (Et<sub>3</sub>N) je primećeno da vreme potrebno za konverziju se smanjilo barem na polovinu [35], što je u skladu sa prethodno spomenutim rezultatima o aktivacionom sposobnošću tercijarnog atoma azota kao ligatora.

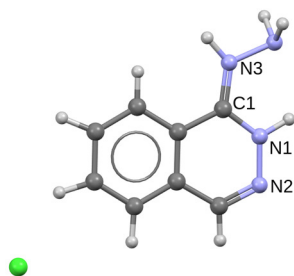


Slika 4.17. Struktura **[MoO<sub>2</sub>(bp-bhz)(MeOH)]**[35]

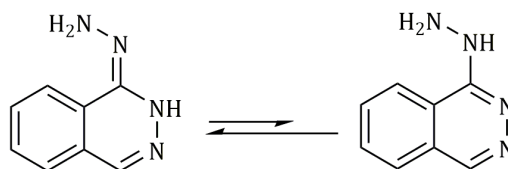
## 5. Primena diazina

### 5.1 Farmakološki aktivni diazini

1-hidrazinoftalazin u obliku hidrohloridne soli (**H<sub>z</sub>·HCl**), Hydralazine®, je bio među prvim lekovima za snižavanje visokog krvnog pritiska. Danas se manje koristi za dugotrajnu primenu zbog sporednih efekata ali u hitnim slučajevima u kombinaciji sa beta blokatornim diureticima se primenjuje zbog brzog i snažnog delovanja [36]. Deluje tako što relaksira arterijalne glatke mišiće. Nije poznat tačan mehanizam delovanja ali se pretpostavlja da dolazi do izmene intercelularne koncentracije jona kalcijuma. Pripada lekovima koje sadrže monosupstituisanu hidrazinsku grupu. Azolski (N1-H) vodonik se ponaša kao kiselina, dok hidrazinski i piridinski azinski atomi azota imaju bazni karakter. Kao rezultat ukupnog efekta je bazni karakter hidrazinoftalazina. Struktura **H<sub>z</sub>·HCl** je prikazana na slici 5.1 [37]. Prema podacima rendgenske strukturne analize, u molekulu se pojavljuje prototropna tautomerija (slika 5.2), pošto N1 ima azolski umesto azinskog karaktera, a dužina veze od 1,316 Å između hidrazinskog N3 i C1 više odgovara dvostrukoj, nego jednostrukoj vezi. N3 je u protonovanom obliku. Na osnovu navedenih se može zaključiti da je azolski oblik stabilniji od azinskog.

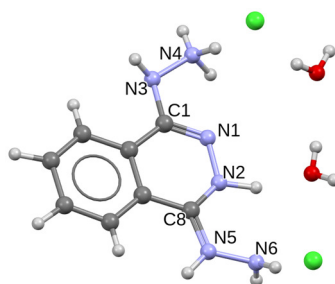


Slika 5.1. Struktura **H<sub>z</sub>·HCl** [37]



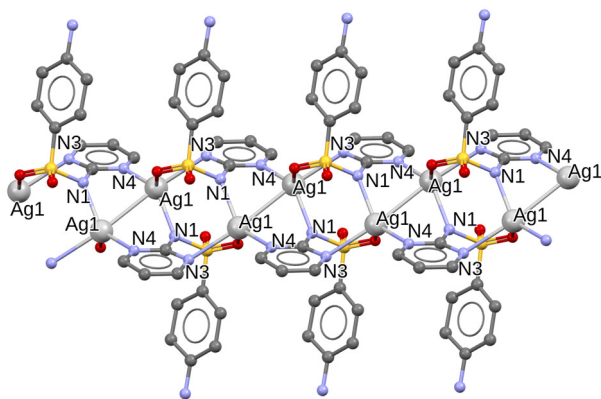
Slika 5.2. Prototropna tautomerija **H<sub>z</sub>**

Dvostruko protonovani 1,4-dihidrazinoftalazin, **DH<sub>z</sub>·2HCl** (slika 5.3), takođe favorizuje nearomatičnu formu. Glavna i interesantna razlika između 1-hidrazinoftalazina i 1,4-dihidrazinoftalazina je u načinu protonacije. Druga hidrazino grupa u molekulu 1,4-dihidrazinoftalazina se protonuje na atomu N4, veza između C1-N3 je jednostruka tako da atom N1 ima azinski, a ne azolski karakter [38]. Sam **H<sub>z</sub>** gradi helatne komplekse sa metalima pri kojoj se stvara petočlani metalocikl [39].

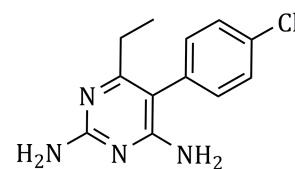


Slika 5.3. Struktura **DH<sub>z</sub>·2HCl** [38]

Na slici 5.4 je prikazana polimerna struktura kompleksa Ag(I) sulfadiazina (N<sup>1</sup>-pirimidin-2-ilsulfanilamid) [40], koji se koristi u terapiji opekotina. Sulfadiazin pripada grupi sulfonamidskih antibiotika, a srebro je poznato po tome da poseduje antimikrobno - antiseptično svojstvo i zajedno ispoljavaju sinergistički efekat. Sulfadiazin zajedno sa pirimetaminom (slika 5.5) se koristi prilikom lečenja toksoplazmoze [41].



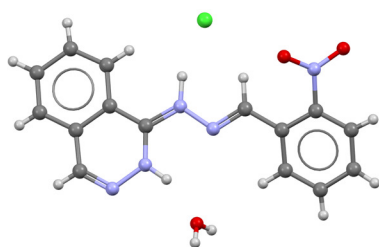
Slika 5.4. Struktura Ag(I) sa sulfadiazinom [40]



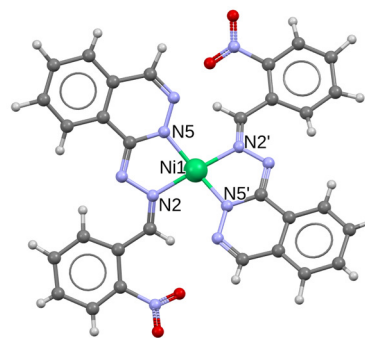
Slika 5.5. Struktura pirimetamina

## 5.2 Antibakterijsko i antifungalno dejstvo

*Bakale i sar.* [42] su dobili šifovnu bazu **HL** (slika 5.6) kondenzacijom 1-hidrazinoftalazina sa 2-nitrobenzaldehydom, pored toga i bis(ligand) komplekse Co(II), Zn(II), Cu(II) kao i Ni(II), **[Ni(L<sub>2</sub>)]**, koji imaju deformisano kvadratno-planarno okruženje oko centralnog atoma (slika 5.7).



Slika 5.6. Struktura liganda **HL** [42]



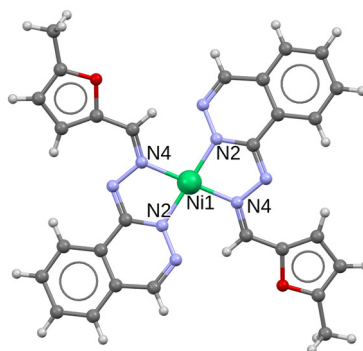
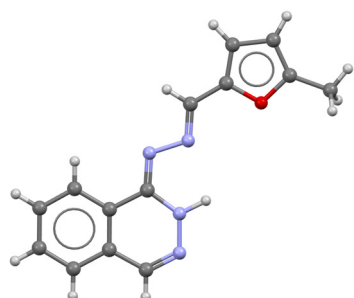
Slika 5.7 Struktura kompleksa **[Ni(L<sub>2</sub>)]** [42]

Antimikrobna svojstva liganda **HL** [42], kao i kompleksa su ispitivana na GM+ *E. faecalis*, *S. mutans* i *S. aureus*, na GM- *E. coli* *P. aeruginosa* *K. pneumoniae*, kao i na gljivicama *C. albicans*, *A. fumigatus* i *A. niger*. Kao referentna supstanca za bakterije je bio ciprofloksacin, dok je za gljivice uzet ketokonazol. Na osnovu rezultata <sup>4</sup>MIC (eng. Minimum Inhibitory Concentration) je dokazano da **HL** deluje protiv *P. aeruginosa*, a dejstvo na gljivicu *C. albicans* je bilo na nivou referentnog materijala. Od koordinacionih jedinjenja, kompleks Cu(II) je pokazao izuzetno jako dejstvo protiv *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *A. fumigatus* i *C. albicans*. Kompleks Zn(II) ne bio najaktivniji protiv *C. albicans*, *E. faecalis* i *A. niger*. Kompleks Co(II) je pokazao najizraženiji efekat na *S. mutans*, dok **[Ni(L<sub>2</sub>)]** delovao najviše na *E. faecalis*. Kao najvažniji rezultat istraživanja je delovanje **HL**, kompleksa Cu(II) i Zn(II) na *C. albicans* zbog čega navedena jedinjenja predstavljaju potencijalne antifungalne agense.

Takođe, koristeći 1-hidrazinoftalazina, *Nfor i sar.* [43] su sintetisali šifovnu bazu karbonilnog jedinjenja 5-metilfuran-2-karbaldehida **HLHz** (slika 5.8) i njegovog bis(ligand) kompleksa **[Ni(LHz)<sub>2</sub>]** (slika 5.9) čija aktivnost protiv *A. flavus*, *A. niger* i *C. albicans* je bila ispitivana. Kao

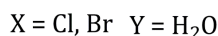
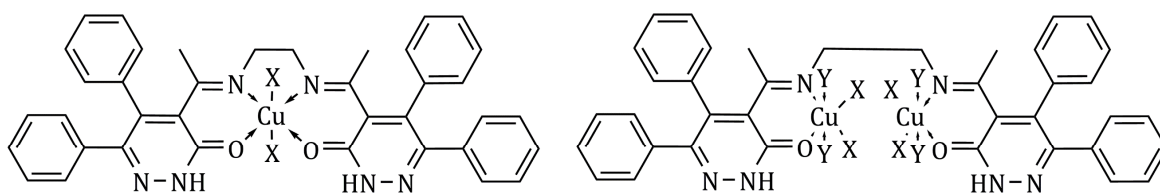
<sup>4</sup> minimalna inhibitorna koncentracija (eng. Minimum Inhibitory Concentration)

referentni materijal je korišćen ampotericin. Ligand je pokazao umerenu, dok kompleks izrazitu inhibiciju rasta navedenih mikroorganizama u odnosu na referentni materijal.



Slika 5.8. Struktura Šifove baze **HLHz** [43] Slika 5.9. Struktura kompleksa **[Ni(LHz)<sub>2</sub>]** [43]

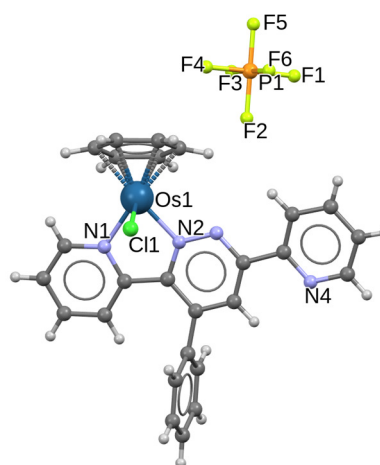
*Shebl i sar.* [44] su sintetisali devet vrsta kompleksa bakra(II) od kojih su dva prikazana na slici 5.10. Ispitivanja su vršena na GM+ *S. aureus* i *B. subtilis* na GM- *E. coli* i *S. typhimurium* kao i na gljivice *C. albicans* i *A. fumigatus*. Kao referentni materijal za GM+ sojeve je bio korišćen hloramfenikol, u slučaju GM- cefalotin, dok kod gljivica cikloheksimid. Kompleksi su pokazali bolji efekat od liganda na bakterijama ali nisu imali značajno bakteriostatično dejstvo, međutim, pokazali su veliku antifungalnu aktivnost protiv *C. albicans*.



5.10. Neke strukture kompleksa Cu(II) sa antifungalnim dejstvom [44]

### 5.3 Katalitička svojstva

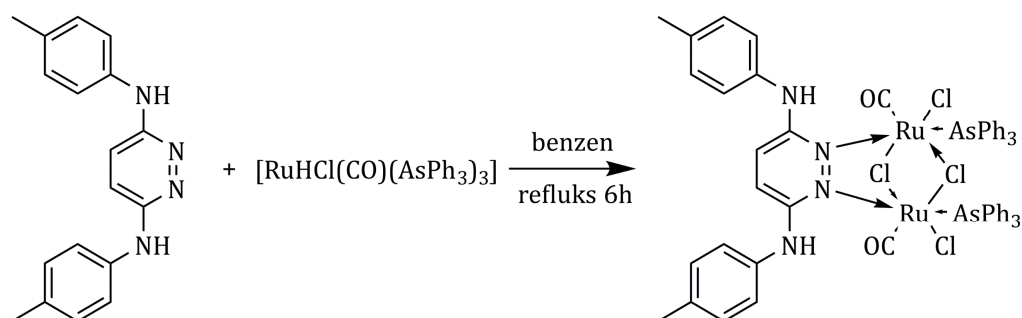
*Gichumbi i sar.* [45] koristeći različite liganade koji sadrže azinske ili mešovite diazinske-azinske prstenove, su sintetisali metalocenske (half-sandwich) komplekse Os(II). Struktura koordinacionog jedinjenja koji sadrži piridazinski fragment je prikazana na slici 5.11. Prsten u metalocenskom fragmentu je benzen, dok osmijum(II) se koordinuje preko N1 i N2 na helatni azinski ligand. Katalitičke aktivnosti kompleksa, u prisustvu baze NaOH, su bile ispitivane prilikom redukcije raznih cikličnih, acikličnih i aromatičnih ketona u 2-propanolu kao rastvaraču na 82 °C bez korišćenja gasovitog vodonika. Baza igra važnu ulogu pošto na osnovu rezultata merenja je verovatno, da izopropoksid koji se stvara reakcijom baze i 2-propanola zamenjuje hlorid i direktno se veže za centralni atom u kompleksu, pri čemu se dešava hidridni transfer sa izopropoksidne grupe na osmijum koji, kao vrlo reaktivan intermedijer reaguje sa ketonima dajući sekundarne alkohole. Prinos u slučaju



Slika 5.11. Struktura kompleksa Os(II) sa ligandom koji sadrži piridazinski fragment [45]

aromatskih, alifatičnih ketona, cikloheksanona i 4-metilcikloheksanona je bilo preko 90 %, dok u slučaju 2-metilcikloheksanona, zbog sternih smetnji, je 55 % [45]. Navedeno koordinaciono jedinjenje, zbog visoke cene jedinjenja osmijuma, moglo bi da bude korisno pri redukcijama gde je supstrat dostupan u malim količinama i gde se običnim tehnikama redukcije ne bi mogao dobiti sekundarni alkohol u prihvatljivom prinosu.

*Raja i sar.* [46] koristeći ligand sa piridazinskim jezgrom su sintetisali kompleks Ru(II) (slika 5.12). Princip istraživanja je sličan sa prethodnim sa tom razlikom da u ovom slučaju je ispitivan i uticaj raznih rastvarača kao i baza. Mehanizam je isti sa prethodnim - stvara se alkoksid koji se vezuje na centralni atom predajući mu hidrid koji služi za redukciju ketona. Od ketona su korišćeni alifatični, ciklični i aromatični. Od rastvarača metanol, etanol i 2-propanol, a od baza NaOH, KOH, LiOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N, <sup>t</sup>BuOK i NaOAc. Merjenja su izvršena na 82 °C.



Slika 5.12. Sinteza katalitički aktivnog kompleksa Ru(II) [46]

Uzimajući acetofenon kao referenti materijal, redukcija u metanolu u trajanju od 5 sati je bila svega 5 %, u etanolu 24 %, dok u 2-propanolu 90 %. Od baza NaOH i KOH su omogućili najveću konverziju ketona. Generalno, ispitivanja su pokazala da je 2-propanol najefikasniji rastvarač, a od baza NaOH i KOH. U većini slučajeva konverzija, osim nekih alifatičnih ketona sa kratkim lancem, je bila preko 80 %.

## 6. Termička analiza

Termička analiza (TA) predstavlja analizu promene svojstva uzorka koja je prouzrokovana promenom temperature. Najčešće korišćene tehnike termičke analize su termogravimetrija (TG) i diferencijalna termička analiza (DTA)/diferencijalna skenirajuća kalorimetrija (DSC). Ove tehnike mogu da daju kako kvalitativne tako i kvantitativne podatke o sastavu jedinjenja/materijala. Termogravimetrijom mogu se pratiti procesi kod kojih promenom temperature dolazi do promene mase, dok diferencijalnom termičkom analizom/diferencijalnom skenirajućom kalorimetrijom se određuje toplotni efekat fizičke ili hemijske promene koja počinje na određenoj temperaturi.

Termička stabilnost novih jedinjenja ponekad je presudna za njihovu potencijalnu primenu. Naime, jedinjenja/materijali ne smeju pretrpeti ni fizičku ni hemijsku promenu u temperaturskom intervalu koja je predviđena za njihovu uobičajenu primenu. Izuzetak čine materijali čija primenljivost upravo zavisi od fazne promene koja se odigrava na određenoj temperaturi.

S obzirom na potencijalnu praktičnu primenu jedinjenja sintetizovanih u okviru ove doktorske disertacije, jedinjenja osim uobičajenih metoda, detaljno su termički okarakterisana. Termoanalitički podaci su služili kako za određivanje termičke stabilnosti tako i za dobijanje nekih strukturnih podataka, odnosno za korelaciju termičkih osobina i određenih fizičko-hemijskih svojstva jedinjenja.

### Termogravimetrija (TG)

U termogravimetriji se prati promena mase u funkciji temperature ili vremena u odabranoj atmosferi. Temperaturski program u funkciji vremena može da bude linearan ( $\beta = \text{const.}$ ) i izotermalni ( $T = \text{const.}$ ) [47]:

$$\beta = \frac{dT}{dt}, \quad \beta - \text{brzina zagrevanja, } dT - \text{promena temperature, } dt - \text{promena vremena}$$

Prilikom merenja uzorka sa nepoznatim termičkim karakteristikama, koristi se linearni program u celom temperaturskom opsegu. Ukoliko je potrebno, sledeće merenje istog uzorka može da se izvede primenom kombinacije linearnog i izotermnog programa. Na osnovu temperaturskog programa možemo razlikovati krive zagrevanja i krive hlađenja. Kriva zagrevanja služi informacijama o termičkom, oksidacionom ili redukcionom sposobnošću, čistoći i mehanizmu razlaganja analita. Kriva hlađenja, zbog veće termičke stabilnosti, se snimi uglavnom u slučaju analita neorganskog porekla pre svega u cilju detekcije reverzibilnih fizičkih promena u određenom temperaturskom intervalu. Uvek treba uzeti u obzir tip atmosfere u kome je merenje rađeno, pošto može bitno da utiče na termičko ponašanje materijala [47].

TG kriva ima integralni karakter, stoga male promene signala se teže uočavaju. Derivativna termogravimetrijska kriva (DTG) pokazuje brzinu date promene i predstavlja prvi izvod TG krive u odnosu na vreme/temperaturu. DTG daje precizniju informaciju o promeni signala i vrlo često je pogodniji za interpretaciju mehanizma termičkog razlaganja od TG krive.

### Termička analiza sa kontrolisanom brzinom zagrevanja (eng. controlled rate thermal analysis, CRTA)

CRTA služi za praćenje odabranih procesa u izotermnom režimu. Merenje se realizuje praćenjem brzine termički indukovane promene osobine uzorka koja je proporcionalna

brzini reakcije. U postepenoj izotermnoj analizi podešena je gornja i donja granica za promenu. Kada određeni proces počinje, temperatura se ne menja sve dok vrednost signala ne dostiže zadatu vrednost (obično šuma). Nakon toga temperatura se menja prema zadatom programu sve do sledeće promene. Ova tehnika se najčešće se koristi kod promene mase uzorka. Naime, kada termovaga detektuje promenu mase, temperaturski program se zadržava na toj temperaturi sve do završetka procesa, ili kada vrednost promene mase dostiže zadatu vrednost. Na ovaj način može se postići bolje razdvajanje sukcesivnih procesa. U idealnim uslovima može da se izoluje intermedijer koji je stabilan u vrlo uskom temperaturskom intervalu. Struktura/sastav intermedijera se može odrediti drugim tehnikama analize, npr. FT-IR spektrometrijom, elementalnom analizom, itd. [47].

### **Diferencijalna skenirajuća kalorimetrija (DSC)**

Diferencijalna skenirajuća kalorimetrija je tehnika koja registruje promenu entalpije koja prati određenu promenu. Toplotni fluks se meri prema praznoj posudi za merenje. DSC kriva je funkcija protoka toplote i temperature ili vremena. Termički procesi u uzorku se javljaju kao odstupanja (pikovi) signala u odnosu na baznu liniju. Endotermna i egzotermna promena ima suprotno usmerenje u odnosu na baznu liniju. Za razliku od termogravimetrije, DSC detektuje i entalpijske promene fizičkih procesa koji se odigravaju bez promene mase. Najčešći endotermni procesi su topljenje, isparavanje, sublimacija dok su procesi kristalizacije ili sagorevanje uvek egzotermni. Ostali procesi (preuređivanje kristalne strukture, razlaganje, adsorpcija, hemisorpcija, solvatacija, redoks reakcije, itd.) mogu biti i endotermni i egzotermni. Neke fazne promene se dešavaju na niskim temperaturama, zbog čega na DSC krivoj dobijenom zagrevanjem se ne uočavaju. Za razliku od TG, uzorak u slučaju DSC merenja može i da se hladi, uglavnom tečnim azotom, što omogućuje detekciju faznih promena pri niskim temperaturama. Preuređivanje kristalne strukture, polimorfizam, se može da javlja u vrlo širokom temperaturskom opsegu, čak i pri veoma niskim temperaturama. Pošto polimorfi imaju isti hemijski sastav ali drugačije parametre jedinične ćelije, mogu da imaju i različitu tačku topljenja, termičku stabilnost, rastvorljivost itd. [48]. Razlika u osobinama polimorfa može da ograničava upotrebu materijala kao i uslove skladištenja [49].

### **Primena DSC u farmaciji**

Stabilnost lekova je ključni faktor pri odabiru oblika formulacije kao i pri skladištenju gotovog leka, stoga termičko svojstvo jedinjenja sa potencijalnom biološkom aktivnošću od izuzetnog značaja. Aktivnost lekova zavisi od formulacije, zbog čega tehnologija proizvodnje zahteva sirovine sa tačno definisanim morfološkim osobinama. Izbor polimorfa poznate stabilnosti je od posebnog značaja pri izradi formulacije leka. DSC može da se koristi i za kontrolu čistoće lekova [49]. Čiste supstance imaju dobro definisanu tačku topljenja koja se lako može prepoznati na DSC krivoj, pošto se javlja kao oštar endotermni pik. U prisustvo nečistoća, tačka topljenja odstupa od standardnog i dolazi do proširenja pika. Karakteristične fazne promene čistih supstanci se odigravaju na određenim temperaturama. Nečistoće mogu da pomeraju temperaturu karakteristične fazne promene, pored toga nečistoće mogu da imaju fazne promene koje se odigravaju na različitim temperaturama u odnosu na čisto jedinjenje.

### **Simultani TG/DSC**

TG/DSC omogućuje istovremeno praćenje razliku mase i promenu entalpije. Prednost ove tehnike je što jednoznačno povezuje promenu mase sa odgovarajućom promenom entalpije. Naime, kod termičkih metoda analize rezultati merenja u velikoj meri zavise od eksperimentalnih uslova što otežava njihovu analizu. Pored toga, simultano određivanje promene mase i entalpije značajno smanjuje vreme potrebno za analizu s obzirom da u jednom eksperimentu se dobija informacija o promeni mase i o promeni entalpije odabranoj

temperaturskoj oblasti. Međutim, merenja promene mase i promene entalpije su obično manja u odnosu na onih merenih na posebnim uređajima. Sva merenja prikazana u ovoj disertaciji su rađena pomoću simultane tehnike.

Koordinaciona jedinjenja vrlo često sadrže kristalni ili koordinovani rastvarač, a i neki ligandi se kristališu kao solvati. Rastvarači, bez obzira na njihovu ulogu u kristalu (kristalni ili koordinovani rastvarač) mogu lako da isparavaju. Stoga podaci elementalne analize se mogu razlikovati od očekivanih (izračunatih) vrednosti i kod onih jedinjenja za koje je struktura određena rendgenskom strukturnom analizom. Podaci elementalne analize, osim da potvrđuju pretpostavljenu strukturu, služe i za procenu čistoće proizvoda reakcije. Za dobijanje upotrebljivih rezultata elementalne analize neophodno je poznavati kako vrstu tako i tačnu količinu rastvarača u uzorku. Kada se rastvarač delimično isparava već na sobnoj temperaturi, potrebno je poznavati na kojoj temperaturi se može rastvarač odstraniti da bi podaci elementalne analize bili upotrebljivi i za procenu čistoće proizvoda.

Ukoliko jedinjenje koja se ispituje je prisutan u obliku solvata, prva promena mase najčešće odgovara količini solvata u jedinjenju. Ovaj podatak može da služi kao važna informacija kod određivanja strukture jedinjenja pomoću rendgenske strukturne analize (ukoliko se merenje vrši na sobnoj temperaturi). Odlazak rastvarača je uvek praćena endotermnom entalpijskom promenom. Kod simultanih TG-DSC merenja oblik DTG krive praćena endotermnom promenom na DSC krivoj povećava pouzdanost detekcije rastvarača. Međutim, dešava se da rastvarač odlazi čak i na sobnoj temperaturi. Tada termogravimetrijski određena vrednost količine rastvarača ne odgovara stehiometrijskom sastavu. U takvim slučajevima, međutim, pruža informaciju o fizičko-hemijskom ponašanju jedinjenja kao što je higroskopnost i adsorpciona (hemi- i fizisorpcija) sposobnost. Kada je rastvarač u kompleksu vezana jakom koordinacionom vezom za centralni jon ili ako kristalna struktura i sastav kompleksa (npr. mogućnost ostvarivanja vodonične veze između odlazećeg rastvarača i desolvatisanog jedinjenja) usporava njegovu difuziju kroz kristalnu rešetku, temperatura odlaska čak i dobro isparljivih rastvarača može biti daleko veća nego tačka ključanja istog [50, 51]. U tim slučajevima, naročito ako je u pitanju spora difuzija, pre nego što rastvarač odlazi, može doći i do termičke dekompozicije samog kompleksa. Tada je neophodno ispitati mogućnost da li se rastvarač može odstraniti u potpunosti izotermnim zagrevanjem na temperaturi nižoj od temperature termičkog raspada desolvatisanog kompleksa.

Fazna promena koja nije praćena promenom mase, na primer topljenje, se lako može dokazati diferencijalnom skenirajućom kalorimetrijom, međutim, ako topljenje (endotermna) i preuređivanja kristalne strukture (može da bude endotermna) odigravaju na bliskim temperaturama, teško se mogu razlikovati na osnovu DSC krivih. U takvim slučajevima može se oslanjati na vizuelno ispitivanje. Naime, topljenje uzorka se lepo vidi pod termomikroskopom, a i bez nje, običnim posmatranjem. DSC rezultati mogu da služe podacima i o redoks svojstvu centralnog atoma, liganda ili kontrajona. Naime, metali sa velikim oksidacionim brojem, kao i okso-anjoni kao što je  $\text{NO}_3^-$  i  $\text{ClO}_4^-$  mogu da oksiduju ligand, što je egzotermni proces [52]. U prisustvu oksidirajućih anjona termička merenja treba izvoditi pod strogo kontrolisanim uslovima, u inertnoj atmosferi, sa malom količinom uzorka i sporim zagrevanjem.

Za određivanje mehanizma termičke dekompozicije TG/DSC sam po sebi nije dovoljan ali zajedno sa ostalim tehnikama kao što je elementalna analiza i IR-spektroskopija predstavlja važan izvor informacija. Analiza odlazećih gasova masenim spektrometrom je moćna tehnika i daje ključne informacije o uzorku.



## Uticaj atmosfere na rezultate merenja

Termičko svojstvo uzoraka zavisi od primenjene atmosfere. Atmosfera prema redoks svojstvu može biti inertna, oksidativna i reduktivna. Najčešće korišćeni inertni gasovi su azot, argon i helijum, za oksidativnu atmosferu se koristi kiseonik, sintetički vazduh ili smeša Ar-O<sub>2</sub>, dok za reduktivnu atmosferu smeša internih gasova i vodonika.

Primenjena atmosfera igra važnu ulogu u termičkom ponašanju kompleksnih jedinjenja. Ukoliko se merenje vrši u atmosferi vazduha, krajnji proizvod uglavnom predstavlja stehiometrijski oksid metala i preko njegove mase može da se odredi procentualni sastav metala, pa i broj centralnog atoma po ligandu.

Količina lako isparljivog kristalnog rastvarača ne zavisi od primenjene atmosfere. U inertnoj atmosferi u većini slučajeva ne dolazi do nastajanja stehiometrijskog proizvoda pri kraju merenja, međutim dolazi do fragmentacije liganda koje se mogu analizirati primenom masene spektrometrije, FT-IR spektrometrijom i drugim tehnikama i na taj način dobiti indirektnu informaciju i o sastavu, a ponekad i o strukturi jedinjenja.

## Termovaga kuplovana sa masenim spektrometrom (TG-MS)

Pomoću kuplovanih tehnika, kao što je TG-MS (termogravimetrija - masena spektrometrija) može se doći, pored kvantitativnih, i do kvalitativnih zaključaka o sastavu ispitivane supstance. Da bi se izbegli oksidacioni procesi na višim temperaturama u vazduhu, TG-MS merenja se najčešće izvode u internoj atmosferi, zbog čega je neophodno odstranjivanje vazduha pre početka merenja „ispiranjem” sistema inertnim gasom 10-15 minuta. U idealnom slučaju, zagrevanjem kompleksa koji je u obliku solvata prvi gubitak mase, ukoliko ne dolazi do istovremene razgradnje liganda, odgovara količini rastvarača (TG). Shodno tome, prvi detektovani signali u masenom spektrometru (MS) potiču od rastvarača što omogućuje kvalitativnu analizu istog. U nekim slučajevima se dešava da solvat sadrži više vrsta rastvarača. Ukoliko nije poznata kristalna i molekulska struktura solvatisanog jedinjenja, na osnovu gubitka mase može se odrediti ukupna količina rastvarača, dok na osnovu masenih spektara se može ustanoviti koji rastvarači su u pitanju. Koristeći podataka elementalne analize može se izračunati molski odnos, pa i broj rastvarača po molekulu kompleksa.

U nekim slučajevima kristalni rastvarač odlazi već na sobnoj temperaturi, zbog čega merena količina ne odgovara stehiometrijskom sastavu. Kako se pre početka merenja peć „ispira” azotom, rastvarači koji odlaze već na sobnoj temperaturi mogu čak i u potpunosti da odlaze, što onemogućuje njihovu detekciju. Odlazak kristalnog rastvarača ne zavisi samo od sopstvenog fizičko-hemijskog svojstva, već od kristalne strukture jedinjenja. Naime, metanol ima prilično nisku tačku ključanja (64,7 °C), međutim, ukoliko je ugrađena u kristalnu rešetku, zbog eventualno izgrađenih vodoničnih veza kao i otežane difuzije preko kristalne rešetke, može da odlazi i na mnogo višim temperaturama (~ 190 °C) [53]. Hloroform, sa tačkom ključanja od 61,2 °C može da odlazi već na sobnoj temperaturi, a može i da napušta čvrstu fazu na ~ 140 °C [54].

Tokom stajanja, kristalni rastvarač delimično ili u potpunosti može da se zameni vodom iz vazduha, što se može dokazati pomoću MS merenja [55].

Na višim temperaturama u kompleksima dolazi do fragmentacije liganda. Analizom fragmenata liganda detektovanih masenim spektrometrom (MS) zajedno sa podacima elementalne analize i IR-spektrometrije mogu se dobiti vrlo značajni strukturni podaci koji omogućuju određivanje strukture i onih jedinjenja za koja molekulska struktura nije bila određena rendgenskom strukturnom analizom. Pojava identičnih masenih fragmenata pri sličnim temperaturama kod različitih jedinjenja iz iste serije pokazuje na strukturnu sličnost [56].

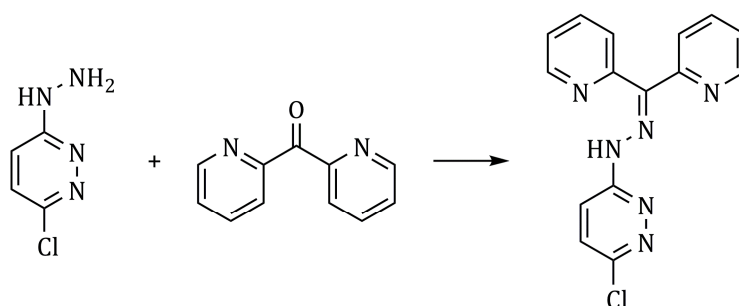
## 7. Eksperimentalni deo

### 7.1 Sinteza liganada

Korišćene hemikalije, 1-hidrazinoftalazin hidrohlorid (**Hz·HCl**), 3-hlor-6-hidrazinopiridazin (**Hp**), di(2-piridil) keton (**DPK**), 2,6-diacetilpiridin (**DAP**), piridin-2-karbaldehid (**PY**), hloroform ( $\text{CHCl}_3$ ) i acetonitril (MeCN) su komercijalne proizvodnje Sigma-Aldrich. Metanol (MeOH), etanol (EtOH) i aceton su proizvedeni od strane Centrohem-a.

#### 3-hlorpiridazin-6-hidrazon di(2-piridil) keton (**HpDPK**)

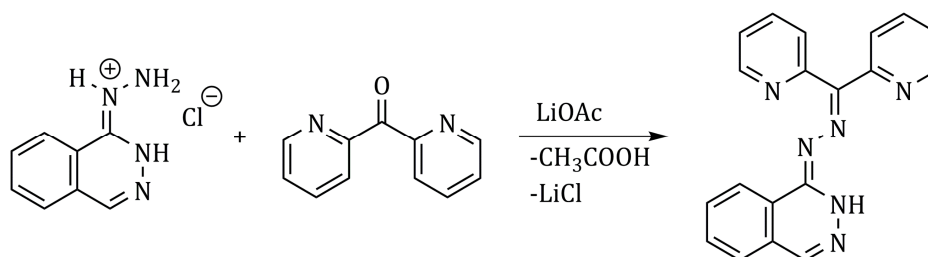
Smeša 5 mmol (723 mg) **Hp** i 5 mmol (921 mg) **DPK** prelije se sa 10  $\text{cm}^3$  acetonitrila i refluktuje 2,5 sata na 80 °C. Hlađenjem se izdvajaju blede žuti igličasti kristali liganada **HpDPK** (slika 7.1) koji se odvoje filtracijom, isperu acetonitrilom (3  $\text{cm}^3$ ) i osuše na vazduhu. Prinos i podaci elementalne analize su prikazani u tabeli 7.1.



Slika 7.1. Sinteza liganada **HpDPK**

#### Ftalazin-1-hidrazon di(2-piridil) keton (**HzDPK**)

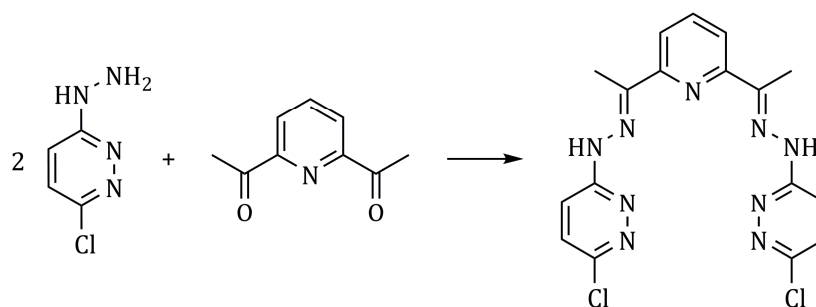
Smeša 7 mmol (1,38 g) **Hz·HCl** i 7 mmol (1,29g) **DPK** prelije se sa 30  $\text{cm}^3$  EtOH : H<sub>2</sub>O = 1 : 1, refluktuje 1,5 sata i doda 7,35 mmol LiOAc·2H<sub>2</sub>O (0,75 g) pri čemu dolazi do izdvajanja žutog taloga. Zagrevanje se nastavlja dodatnih 30 minuta. Nakon hlađenja izdvojeni talog **HzDPK** (slika 7.2) se odvoji filtracijom, ispere etanolom (3  $\text{cm}^3$ ) i vodom (5  $\text{cm}^3$ ) i osuši na vazduhu. Prinos i podaci elementalne analize su prikazani u tabeli 7.1.



Slika 7.2. Sinteza liganada **HzDPK**

#### Bis(3-hlorpiridazin-6-hidrazon) -2,6-diacetilpiridin (**Hp<sub>2</sub>DPK**)

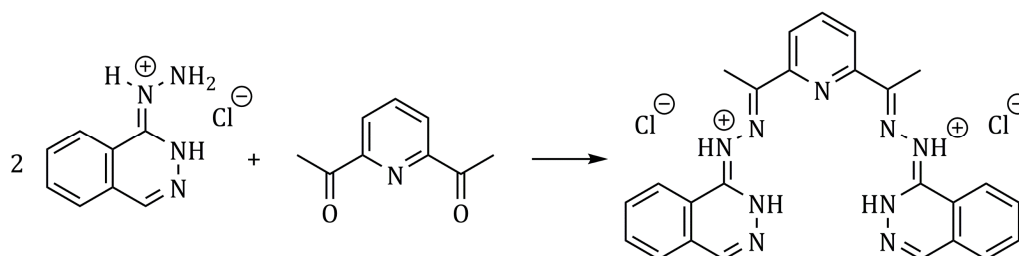
Smeša 5 mmol (726 mg) **Hp** i 2,5 mmol (410 mg) **DAP** prelije se sa 17  $\text{cm}^3$  acetonitrila i refluktuje 30 minuta na 60 °C. Nakon 24 sata izdvojeni talog **Hp<sub>2</sub>DPK** (slika 7.3) se odvaja filtracijom, ispere acetonitrilom (3  $\text{cm}^3$ ) i suši na vazduhu. Prinos i podaci elementalne analize su prikazani u tabeli 7.1.



Slika 7.3. Sinteza liganda **Hp<sub>2</sub>DAP**

*Bis(ftalazin-1-hidrazon) 2,6-diacetilpiridin, dihidrochloridna so (**H<sub>z2</sub>DAP·2HCl**)*

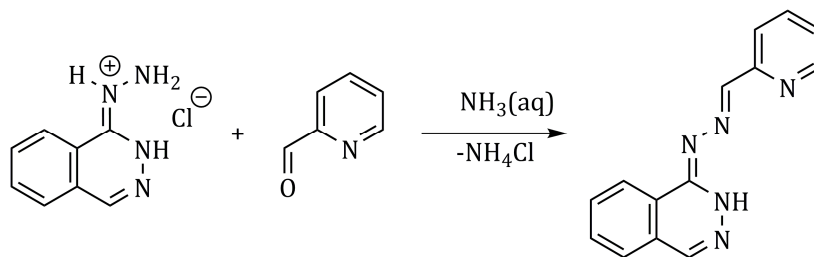
Smeša 5 mmol (1,00 g) **H<sub>z</sub>·HCl** i 2,5 mmol (410 mg) **DAP** prelije se sa smešom metanola i vode (40 + 5 cm<sup>3</sup>) i refluktuje 30 minuta. Nakon hlađenja narandžasti talog **H<sub>z2</sub>DAP·2HCl** (slika 7.4) se odvoji filtracijom, ispere metanolom (5 cm<sup>3</sup>) i suši na vazduhu. Prinos i podaci elementalne analize su prikazani u tabeli 7.1.



Slika 7.4 Sinteza liganda **H<sub>z2</sub>DAP·2HCl**

*Ftalazin-1-hidrazon piridin-2-karbaldehid (**H<sub>z</sub>PY**)*

Smeša 6 mmol (1,18 g) **H<sub>z</sub>·HCl** i 6,06 mmol (576 μl) **PY** prelije se sa 30 cm<sup>3</sup> EtOH : H<sub>2</sub>O = 1 : 1, refluktuje 2 sata i doda se 15 cm<sup>3</sup> cc. NH<sub>3(aq)</sub> pri čemu dolazi do izdvajanja žutog taloga. Reakciona smeša se meša 30 minuta. Talog **H<sub>z</sub>PY** (slika 7.5) se odvaja filtracijom, i prekrystalizuje iz etanola. Prinos i podaci elementalne analize su prikazani u tabeli 7.1.



Slika 7.5. Sinteza liganda **H<sub>z</sub>PY**

Tabela 7.1. Oznake, boja, prinosi i elementalna analiza liganada

Oznaka, sumarna formula, $M_r$	boja	Prinos	C <sub>eksp</sub> /C <sub>rač</sub> (%)	H <sub>eksp</sub> /H <sub>rač</sub> (%)	N <sub>eksp</sub> /N <sub>rač</sub> (%)
<b>HpDPK</b> , C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>6</sub> $M_r = 310,75$	bledožuta	77	57,8/57,98	3,4/3,57	27,1/27,05
<b>H<sub>z</sub>DPK</b> , C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub> $M_r = 326,36$	žuta	88	70,0/69,92	4,4/4,32	25,6/25,75
<b>Hp<sub>2</sub>DAP</b> , C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>9</sub> $M_r = 416,27$	bledožuta	94	49,1/49,10	3,6/3,82	30,3/30,00
<b>H<sub>z</sub><sub>2</sub>DAP·2HCl</b> , C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>9</sub> $M_r = 520,42$	žuta	90	57,2/57,70	4,7/4,45	24,5/24,22
<b>H<sub>z</sub>PY</b> , C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> $M_r = 249,28$	žuta	87	68,8/67,46	4,7/4,45	26,5/28,10

## 7.2 Sinteza koordinacionih jedinjenja

### 7.2.1 Kompleksi sa ligandom H<sub>z</sub><sub>2</sub>DAP·2HCl

Molski odnos pri dobijanju kompleksa je  $n(\text{ligand}) : n(\text{metalna so}) = 1 : 1$ . Podaci o kompleksima su prikazani na tabeli 7.2.

Toploj metanolnoj (15 cm<sup>3</sup>) suspenziji **H<sub>z</sub><sub>2</sub>DAP·2HCl** (0,2 mmol, 104 mg) se dodaje topla suspenzija odgovarajućeg acetata Co(II), Ni(II) i Cu(II) (0,25 mmol) u metanolu (10 cm<sup>3</sup>). Smeša se zagreva uz mešanje do ključanja dok se komponente ne rastvaraju. Nakon 3 dana iskristalisani kompleksi se odvajaju filtracijom, isperu metanolom i suše na vazduhu.

Za sintezu kompleksa Zn(II) korišćen je Zn(II) hlorid (0,2 mmol), koji se rastvara u metanolu (10 cm<sup>3</sup>) i dodaje se metanolnoj (15 cm<sup>3</sup>) suspenziji liganda **H<sub>z</sub><sub>2</sub>DAP·2HCl**. Reakciona smeša se zagreva do ključanja. Posle hlađenja reakcione smeše dodaje se 3 cm<sup>3</sup> cc. NH<sub>3(aq)</sub>. Nakon 24 sata izdvojeni mikrokristalni talog se profiltrira i suši na vazduhu.

Tabela 7.2. Oznake, boja, prinosi i rezultati elementarne analize kompleksa

Kompleksi, oznaka, sumarna formula, $M_r$	boja	Prinos (%)	C <sub>eksp</sub> /C <sub>rač</sub> (%)	H <sub>eksp</sub> /H <sub>rač</sub> (%)	N <sub>eksp</sub> /N <sub>rač</sub> (%)
[Co(H <sub>z</sub> <sub>2</sub> DAP-H)Cl <sub>2</sub> ]·MeOH, (1) C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>9</sub> Co·MeOH $M_r = 610,40$	mrka	53	50,04/51,16	4,40/4,29	21,08/20,65
[Ni(H <sub>z</sub> <sub>2</sub> DAP-2H)]Cl·MeOH, (2) C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> N <sub>9</sub> ClNi·MeOH $M_r = 574,70$	mrka	48	53,00/54,34	4,65/4,56	22,12/21,94
[Cu(H <sub>z</sub> <sub>2</sub> DAP-2H)Cl], (3) C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> N <sub>9</sub> ClCu $M_r = 547,51$	mrka	51	53,93/54,84	4,16/4,05	23,44/23,02
[Zn(H <sub>z</sub> <sub>2</sub> DAP-2H)]·H <sub>2</sub> O, (4) C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> N <sub>9</sub> Zn·H <sub>2</sub> O $M_r = 531,91$	naran- džasta	66	57,30/56,45	5,12/4,55	24,11/23,70

## 7.2.2 Kompleksi sa ligandom Hp<sub>2</sub>DAP

Molski odnos pri dobijanju kompleksa je  $n(\text{ligand}) : n(\text{metalna so}) = 1 : 1$ . Podaci o kompleksima su prikazani u tabeli 7.3.

Toploj metanolnoj (15 cm<sup>3</sup>) suspenziji **Hp<sub>2</sub>DAP** (0,25 mmol, 104 mg) se doda topla suspenzija odgovarajućeg acetata Co(II), Ni(II) i Cu(II) (0,25 mmol) u metanolu (5 cm<sup>3</sup>). Smeša se zagreva uz mešanje do rastvaranja komponenata. Nakon 4 dana iskristalisani kompleksi se odvajaju filtracijom i suše na vazduhu.

Za sintezu kompleksa Zn(II) korišćen je Zn(II) hlorid (0,2 mmol), koji se rastvara u metanolu (5 cm<sup>3</sup>) i dodaje se metanolnoj (15 cm<sup>3</sup>) suspenziji liganda **Hp<sub>2</sub>DAP**. Reakciona smeša se zagreva do ključanja pri čemu se dobija bistar rastvor. Posle hlađenja reakcione smeše dodaje se 3 cm<sup>3</sup> cc. NH<sub>3(aq)</sub>. Nakon 24 sata izdvojeni mikrokristalni talog se profiltrira i suši na vazduhu.

Tabela 7.3. Oznake, boja, prinosi i rezultati elementale analize kompleksa

Kompleksi, oznaka, sumarna formula, $M_r$	boja	Prinos (%)	$C_{\text{eksp}}/C_{\text{rač}}$	$H_{\text{eksp}}/H_{\text{rač}}$	$N_{\text{eksp}}/N_{\text{rač}}$
[Co <sub>2</sub> (μ-Hp <sub>2</sub> DAP-2H) <sub>2</sub> (μ-O <sub>2</sub> )·4H <sub>2</sub> O, (5) C <sub>34</sub> H <sub>26</sub> Cl <sub>4</sub> Co <sub>2</sub> N <sub>18</sub> O <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O $M_r = 1050,44$	tamno crvena	32	38,90/38,45	3,30/3,20	24,00/23,66
[Ni(Hp <sub>2</sub> DAP-2H)], (6) C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>9</sub> Ni $M_r = 474,97$	mrka	80	43,00/42,00	3,20/2,89	26,50/25,63
[Cu(Hp <sub>2</sub> DAP-2H)]·H <sub>2</sub> O, (7) C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>9</sub> Cu·H <sub>2</sub> O $M_r = 497,83$	mrka	72	41,00/41,78	3,40/3,10	25,30/25,07
[Zn(Hp <sub>2</sub> DAP-2H)]·H <sub>2</sub> O, (8) C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>9</sub> Zn·H <sub>2</sub> O $M_r = 499,68$	crvena	75	40,90/41,26	3,40/3,11	25,20/25,35

## 7.2.3 Kompleksi sa ligandom HpDPK

Molski odnos pri dobijanju kompleksa je  $n(\text{ligand}) : n(\text{metalna so}) = 2 : 1$ . Podaci o kompleksima su prikazani u tabeli 7.4.

### [Co(HpDPK-H)<sub>2</sub>]NO<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (9) i [Ni(HpDPK-H)<sub>2</sub>]·H<sub>2</sub>O (10)

Uz zagrevanje, rastvori se **HpDPK** (0,6 mmol, 186 mg) u etanolu (15 cm<sup>3</sup>), zatim se doda trietilamin (0,6 mmol, 83 μl) i etanolni (4 cm<sup>3</sup>) Co(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (0,3 mmol, 87 mg), odnosno vodeni (3 cm<sup>3</sup>) rastvor NiSO<sub>4</sub>·6H<sub>2</sub>O (0,3 mmol, 78,9 mg). Smeša se zagreva uz refluks sat vremena. Nakon hlađenja izdvojeni mikrokristalni talog kompleksa se profiltrira i suši na vazduhu.

### [Zn(HpDPK-H)<sub>2</sub>]·CHCl<sub>3</sub> (11)

Uz zagrevanje, rastvori se **HpDPK** (1 mmol, 311 mg) u MeCN (10 cm<sup>3</sup>), zatim se doda trietilamin (1 mmol, 140 μl) i rastvor Zn(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (0,5 mmol, 149 mg) u MeCN (3 cm<sup>3</sup>). Reakciona smeša se zagreva uz refluks sat vremena. Nakon hlađenja izdvojeni narandžasti mikrokristalni talog se profiltrira i rastvori u smeši MeCN i CHCl<sub>3</sub> (1:2). Posle 7 dana stajanja na sobnoj temperaturi izdvojeni kristali se profiltriraju i suše na vazduhu.

### Kompleks Fe(II)

Uz zagrevanje rastvara se **HpDPK** (1 mmol, 311 mg) u MeCN (15 cm<sup>3</sup>), zatim se doda trietilamin (1 mmol, 140 µl) i čvrsti FeSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O (0,5 mmol, 139 mg). Reakciona smeša se zagreva uz refluks sat vremena. Nakon hlađenja, izdvojeni tamnozeleni mikrokristalni talog se odvoji filtracijom, ispere MeCN (2 cm<sup>3</sup>) i suši na vazduhu.

Tabela 7.4. Oznake, boja, prinosi kompleksa

Kompleksi, oznaka, sumarna formula, $M_r$	boja	Prinos (%)	$C_{\text{eksp.}}/C_{\text{rač.}}$ (%)	$H_{\text{eksp.}}/H_{\text{rač.}}$ (%)	$N_{\text{eksp.}}/N_{\text{rač.}}$ (%)
[Ni(HpDPK-H) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O, ( <b>10</b> ) C <sub>30</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>12</sub> Ni·H <sub>2</sub> O $M_r = 696,18$	mrka	42	49,31/51,76	2,99/3,19	23,41/24,14
[Zn(HpDPK-H) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> ·CHCl <sub>3</sub> , ( <b>11</b> ) C <sub>30</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>12</sub> Zn·CHCl <sub>3</sub> $M_r = 804,22$	naran- džasta	35	52,10/46,30	2,92/2,63	24,73/20,90
[Co(HpDPK-H) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> ·H <sub>2</sub> O, ( <b>9</b> ) C <sub>30</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>13</sub> OC <sub>o</sub> ·H <sub>2</sub> O $M_r = 696,42$	mrka	30	46,08/47,51	3,4/2,92	22,85/24,01
[Fe(HpDPK-H) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> C <sub>30</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>12</sub> Fe $M_r = 675,32$	tamno- zelena	35	48,03/53,36	2,99/2,79	24,89/22,70

### 7.2.4 Kompleksi sa ligandom HzDPK

Molski odnos pri dobijanju kompleksa Ni(II), **12**, Zn(II), **14** i Fe(II) je  $n(\text{ligand}) : n(\text{metalna so}) = 2 : 1$ . Podaci o kompleksima su prikazani u tabeli 7.5.

#### [Ni(HzDPK-H)<sub>2</sub>] (**12**)

Napravi se suspenzija **H<sub>z</sub>DPK** (1 mmol, 326 mg) u MeCN (20 cm<sup>3</sup>), zatim se doda trietilamin (1 mmol, 140 µl) i rastvor Ni(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (0.5 mmol, 145 mg) u MeCN (5 cm<sup>3</sup>). Reakciona smeša se zagreva uz refluks 2 sata do rastvaranja komponenata. Nakon hlađenja izdvojeni mikrokristalni talog se odvoji filtracijom, ispira acetonitrilom (3 cm<sup>3</sup>) i suši na vazduhu.

#### [(HzDPK-H)Cu(μ-HzDPK-H)Cu(HzDPK-H)(NO<sub>3</sub>)]<sub>2</sub>·nH<sub>2</sub>O (**13**)

Molski odnos pri dobijanju kompleksa Cu(II) je  $n(\text{ligand}) : n(\text{metalna so}) = 3 : 2$ .

Uz zagrevanje rastvori se **H<sub>z</sub>DPK** (1 mmol, 326 mg) u MeCN (60 cm<sup>3</sup>), zatim se doda trietilamin (1 mmol, 140 µl) i rastvor Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·3H<sub>2</sub>O (0.666 mmol, 162 mg) u MeCN (5 cm<sup>3</sup>). Reakciona smeša se zagreva uz refluks sat vremena i ostavi na sobnoj temperaturi da stoji. Nakon 10 dana profiltrirani su monokristali.

#### [Zn(HzDPK-H)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>·CHCl<sub>3</sub>, (**14**)

Uz zagrevanje rastvori se **H<sub>z</sub>DPK** (1 mmol, 326 mg) u MeCN (30 cm<sup>3</sup>), zatim se doda trietilamin (1 mmol, 140 µl) i rastvor Zn(OAc)<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (0.5 mmol, 110 mg) u MeCN (5 cm<sup>3</sup>). Reakciona smeša se zagreva uz refluks 2 sata. Nakon hlađenja izdvojeni mikrokristalni talog se odvoji filtracijom i rastvara se u smeši 15 cm<sup>3</sup> MeCN + 25 cm<sup>3</sup> CHCl<sub>3</sub>. Posle 7 dana izdvojeni kristali se odvajaju filtracijom.

### Kompleks Fe(II)

Napravi se suspenzija **HzDPK** (1 mmol, 326 mg) u MeCN (20 cm<sup>3</sup>), zatim se dodaje voda (3 cm<sup>3</sup>), trietilamin (1 mmol, 140 µl) i čvrst FeSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O (0,5 mmol, 139 mg) u MeCN (5 cm<sup>3</sup>). Reakciona smeša se zagreva uz refluks 2 sata do rastvaranja komponenata. Nakon hlađenja izdvojeni mikrokristalni talog se odvoji filtracijom, ispira acetonitrilom (3 cm<sup>3</sup>) i suši na vazduhu.

Tabela 7.5. Oznake, boja, prinosi i rezultati elementale analize kompleksa

Kompleksi, oznaka, sumarna formula, $M_r$	boja	Prinos (%)	Ceksp./Crač.	Hejsp./Hrač	Neksp./Nrač
[Ni(HzDPK-H) <sub>2</sub> ], ( <b>12</b> ) C <sub>38</sub> H <sub>30</sub> N <sub>12</sub> Ni $M_r = 713,44$	mrka	60	64,34/63,52	3,69/3,73	23,68/24,02
[(HzDPK-H)Cu(μ-HzDPK-H)Cu (HzDPK-H)(NO <sub>3</sub> )]·nH <sub>2</sub> O ( <b>13</b> ) C <sub>57</sub> H <sub>45</sub> N <sub>19</sub> O <sub>3</sub> Cu <sub>2</sub> ·nH <sub>2</sub> O $M_r = 1165,16$ (bez krist. vode)	mrka	37	-	-	-
[Zn(HzDPK-H) <sub>2</sub> ]-CHCl <sub>3</sub> , ( <b>14</b> ) C <sub>38</sub> H <sub>30</sub> N <sub>12</sub> Zn-CHCl <sub>3</sub> $M_r = 839,49$	naran- džasta	37	63,00/56,07	3,65/3,26	23,93/20,12
[Fe(HzDPK-H) <sub>2</sub> ] C <sub>38</sub> H <sub>30</sub> N <sub>12</sub> Fe $M_r = 787,67$ g·mol <sup>-1</sup>	tamno- zelena	65	57,76/64,60	3,71/3,91	22,35/23,79

### 7.2.5 Kompleksi sa ligandom HzPY

Molski odnos pri dobijanju kompleksa Co(II), **15**, Ni(II), **16** i Zn(II), **17**, je  $n(\text{ligand}) : n(\text{metalna so}) = 2 : 1$ . Podaci o kompleksima su prikazani u tabeli 7.6.

#### [Co(HzPY-H)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>·nH<sub>2</sub>O (**15**)

Napravi se suspenzija **HzPY** (1 mmol, 249 mg) u EtOH (25 cm<sup>3</sup>), zatim se doda trietilamin (1 mmol, 140 µl) i čvrst Co(OAc)<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O (0,5 mmol, 125 mg). Reakciona smeša se zagreva uz refluks 30 minuta do rastvaranja komponenata i ostavi na sobnoj temperaturi da stoji. Nakon 5 dana profiltrirani su monokristali.

#### [Ni(HzPY-H)<sub>2</sub>] (**16**)

Napravi se suspenzija **HzPY** (1 mmol, 249 mg) u EtOH (25 cm<sup>3</sup>), zatim se doda trietilamin (1 mmol, 140 µl) i čvrst Ni(OAc)<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O (0,5 mmol, 124 mg). Reakciona smeša se zagreva uz refluks 30 minuta do rastvaranja komponenata. Nakon hlađenja izdvojeni mikrokristalni talog se odvaja filtracijom, ispira etanolom (10 cm<sup>3</sup>) i suši na vazduhu.

#### [Zn(HzPY-H)<sub>2</sub>] (**17**)

Napravi se suspenzija **HzPY** (1 mmol, 249 mg) u EtOH (25 cm<sup>3</sup>), zatim se doda trietilamin (1 mmol, 140 µl) i čvrst Zn(OAc)<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (0,5 mmol, 110 mg). Reakciona smeša se zagreva uz refluks 30 minuta do rastvaranja komponenata. Nakon hlađenja, izdvojeni mikrokristalni talog se odvaja filtracijom, ispira etanolom (10 cm<sup>3</sup>) i suši na vazduhu.

Tabela 7.6. Oznake, boja, prinosi i rezultati elementale analize kompleksa

Kompleksi, oznaka, sumarna formula, $M_r$	boja	Prinos (%)	$C_{\text{eksp.}}/C_{\text{rač.}}$ (%)	$H_{\text{eksp.}}/H_{\text{rač.}}$ (%)	$N_{\text{eksp.}}/N_{\text{rač.}}$ (%)
[Co(HzPY-H) <sub>2</sub> ] $\cdot n$ H <sub>2</sub> O ( <b>15</b> ) C <sub>28</sub> H <sub>20</sub> N <sub>10</sub> Co $\cdot$ 2H <sub>2</sub> O $M_r = 591,50$	mrka	55	-	-	-
[Ni(HzPY-H) <sub>2</sub> ] ( <b>16</b> ) C <sub>28</sub> H <sub>20</sub> N <sub>10</sub> Zn $M_r = 555,23$	mrka	73	60,57/59,95	3,63/3,59	25,23/25,64
[Zn(HzPY-H) <sub>2</sub> ] ( <b>17</b> ) C <sub>28</sub> H <sub>20</sub> N <sub>10</sub> Zn $M_r = 561,92$	žuta	77	58,85/59,59	3,59/3,60	24,93/25,2

### 7.3 Metode karakterizacije

Elementalna (C, H, N) analiza vršena je standardnim mikrometodama u Centru za instrumentalnu analizu IHTM Beograd.

Molarna provodljivost sveže pripremljenih rastvora koncentracije  $1 \cdot 10^{-3}$  mol $\cdot$ dm<sup>-3</sup> je merena konduktometrom Jenway 4050.

Kristalna i molekulska struktura jedinjenja je određena difraktometrom Gemini S (Oxford Diffraction) opremljenom sa Sapphire CCD detektorom. Merenja su izvedena na sobnoj temperaturi primenom monohromatskog MoK $\alpha$  zračenja ( $\lambda = 0,71073$  Å). Kristalografski podaci su dati u Prilogu 1. Slike struktura kompleksa su napravljene pomoću programa Mercury CSD [57]. Određivanje jedinične ćelije, integracija intenziteta i redukcija podataka su vršeni pomoću softvera CRYCALISPRO [58]. Empirijska korekcija na apsorpciju pomoću sfernih harmonika je primenjena pomoću SCALE3 i ABSPACK algoritmima u CRYCALISPRO [58]. Kristalne strukture su rešene primenom SIR92 [59] i SHELXT [60] implementiranim u WinGX [61] i utačnjene pomoću SHELXL [62]. Atomi vodonika vezani za atome ugljenika su postavljeni u idealizovane položaje i utačnjavani koristeći model jašućeg atoma. Atomi vodonika vezani za heteroatome su tretirani na različite načine u zavisnosti od kvaliteta eksperimentalnih podataka. U povoljnim slučajevima su utačnjavani sa blagim ograničenjima X-H veza, dok su u ostalim slučajevima postavljeni u idealizovane položaje i utačnjavani modelom jašućeg atoma. Izotropni parametri pomeranja atoma vodonika su aproksimirani pomoću parametara pomeranja atoma nosača.

Infracrveni spektri jedinjenja su snimljeni spektrometrom Thermo Nicolet NEXUS 670 FT-IR primenom KBr tehnike u opsegu od 4000 cm<sup>-1</sup> do 400 cm<sup>-1</sup>. Rezolucija spektara je 4 cm<sup>-1</sup>. Snimljeni IR-spektri jedinjenja su prikazani u Prilogu 2.

Raman spektri su snimljeni LabRAM sistemom (Horiba Jobin-Ivon, Lion, Francuska) sa kuplovanim 532 nm Nd-YAG laserskim izvorom (Sacher Lasertechnik, Marburg, Nemačka) i optičkim mikroskopom Olympus BKS-40 (Olympus, Hamburg, Nemačka). Rezolucija instrumenta je ca. 3 cm<sup>-1</sup> u spektralnom opsegu od 4000 - 200 cm<sup>-1</sup>.

Termička merenja su izvedena uređajem TA Instruments SDT Q600 SDT kuplovano sa Hiden Analytical HPR-20/QIC masenim spektrometrom. Merenja su vršena u atmosferi azota, a za odabrane uzorke u vazduhu (protok 50 cm<sup>3</sup>/min) sa oko 4 mg uzoraka. Posuda za uzorak je



od aluminijum oksida. Kao referentni materijal korišćena je prazna posuda od aluminijum oksida. Ukoliko nije drugačije navedeno, termoanalitički podaci su dobijeni merenjima u struji azota. Joni u opsegu od  $m/z = 1-120$  su praćeni MID načinom (eng. multiple ion detection mode) detekcije.

Svi proračuni u okvirima teorije funkcionala gustine (eng. Density Functional Theory, DFT) su sprovedeni upotrebom programa Jaguar 8.7 [63], koji je ugrađen u Schrödinger Materials Science Suite 2015-1 (Schrödinger, LLC, New York, NY, 2015). Kod DFT proračuna za strukture koje sadrže prelazne metale, primenjen je B3LYP izmensko-korelacioni funkcional sa LACV3P+(d,p) bazisnim skupom, dok je struktura liganda ispitivana istim funkcionalom, ali sa 6-31+G(d,p) bazisnim skupom. Tokom geometrijske optimizacije binuklearnog kompleksa Co(III), **5**, korišćeno je  $C_2$  simetrično ograničenje, dok je kod drugih pretpostavljenih struktura geometrijska optimizacija sprovedena bez ograničenja simetrije. Detaljnije opisane metode za proračune se nalaze u radu [64]. Nakon geometrijske optimizacije, na ravnotežnim geometrijama, sprovedeni dalji proračuni radi dobijanja informacija o molekulskom elektrostatičkom potencijalu (eng. Molecular Electrostatic Potential, MEP) i srednjoj lokalnoj energiji jonizacije (eng. Average Local Ionization Energy, ALIE). Vizuelizacija MEP i ALIE deskriptora je dobijena mapiranjem njihovih vrednosti na površine elektronske gustine, čime su dobijene tzv. MEP i ALIE površine. MEP može da pokazuje koje oblasti molekula su sklone prema elektrofilnim ili nukleofilnim reakcijama. MEP je povezan sa raspodelom naelektrisanja i pomoću njega se može odrediti način interakcije ispitivanog molekula sa drugim molekulima ili radikalima. Drugi, takođe koristan, deskriptor reaktivnosti molekula je ALIE površina koja je definisana kao suma orbitalnih energija ponderisana gustinama orbitala. Ova veličina zapravo predstavlja energetska meru koliko je lako ili teško ukloniti elektrone iz određenih oblasti molekula.

Analiza Hiršfeldove površine [65–67] je vršena pomoću programa *CrystalExplorer17* [68]. Za proračun energija molekulskih interakcija primenjen je CE-B3LYP energetska model, koji koristi B3LYP/6-31G(d,p) molekulsku talasnu funkciju i energiju interakcije izražava preko četiri komponente: elektrostatičke ( $E_{ele}$ ), polarizacione ( $E_{pol}$ ), disperzione ( $E_{dis}$ ) i repulzivne ( $E_{rep}$ ) [69]. U cilju dobijanja pouzdanih vrednosti energija, primenjeni su faktori skaliranja za svaki energetska term [70]. Broj najbližih suseda molekula liganda **H<sub>2</sub>DPK** u kristalnoj strukturi je određen mapiranjem Hiršfeldove površine pomoću parcijalnih površina. Energije interakcije po parovima su računane za sve dimere koji obuhvataju centralni molekul i jedan susedni molekul (ukupno 20 parova).

## Detalji ispitivanja biološke aktivnosti jedinjenja

### *Ćelijske linije i kulture*

L5178Y roditeljske (PAR) ćelije T-ćelijskog limfoma miša su transfektovane pomoću pHa MDR1/A retrovirusa [71]. Ćelijska linija sa ekspresijom ABCB1 glikoproteina (MDR) je izabrana kultivacijom transfektovanih ćelija pomoću kolhicina (Colchicine) koncentracije 60 ng/cm<sup>3</sup>, radi održavanja MDR fenotipa. Radna temperatura je 37 °C u atmosferi vazduha sa 5 % CO<sub>2</sub>, korišćenjem McCoy-ovog 5A medijuma sa suplementima L-glutamin i antibioticima (rastvor penicilina / streptomocina).

### *Mikrobi korišćeni za ispitivanje*

Antimikrobna aktivnost liganda **H<sub>2</sub>DAP·HCl** i njegovih kompleksa u *in-vitro* uslovima je testirana na Gram(-) bakteriji *Escherichia coli* ATCC 25922, i na Gram(+) bakterijama *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Bacillus cereus* ATCC 14579, *Micrococcus lysodeikticus* ATCC 4698, odnosno na gljivicama (kvasca) *Candida albicans* ATCC 24433 i (plesni) *Aspergillus niger* ATCC 12066. Bakterije su kultivisane na agar podlozi sa

ekstraktom slada LAB37 (Lab M, Bury, Ujedinjeno Kraljevstvo). Bakterije su termostirane na 37 °C tokom 24 h, a gljivice na 28 °C tokom 48 h. Za rastvaranje uzoraka korišćen je DMSO.

Antimikrobna aktivnost liganada **HpDPK**, **HzDPK**, **HzPY** i njihovih kompleksa je ispitivana na *Escherichia coli* K-12 AG100 linija [argE3 thi-1 rpsL xyl mtl Δ(gal-uvrB) supE44] sa ekspresijom AcrAB-TolC efluks pume i njegova mutantna linija *E. coli* AG100A bez aktivne efluks pumpe. *E. coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *S. epidermidis* ATCC 12228, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 49619 i klinički izoliran, meticilin i ofloksacin rezistentni *S. aureus* 272123.

#### *Važniji detalji o određivanju antiproliferativne i citotoksične aktivnosti*

Efekat rastuće koncentracije ispitivanih jedinjenja na rast ćelija je ispitivan na mikrotitarskoj ploči sa 96 bunarića. Ispitivana jedinjenja su rastvorena u DMSO. Rastvarač nije imao efekat na rast ćelija. Inkubacija je izvedena na 37 °C i trajala 72 h. Na kraju inkubacionog perioda doda se 20 μl 3-(4,5-dimetil-2-tiazolil) -2,5-difenil-2H-tetrazolijum bromida (MTT). Posle inkubacije 4 sati na 37 °C, doda se 0,1 cm<sup>3</sup> 10% rastvora (u 0,01 mol / dm<sup>3</sup> HCl) natrijum dodecil sulfata (SDS) i inkubacija se nastavlja preko noći na 37 °C. Rast ćelija je određena merenjem optičke gustine (OD) na 550 nm (ref. 630 nm) sa Multiscan EKS ELISA čitačem. Kao referentni materijal primenjen je cisplatin. Detalji merenja su navedeni u radu [72].

Citotoksičnost i antiproliferativni (inhibicija deobe ćelije) efekat se izražava preko IC<sub>50</sub> vrednosti koja se dobija pomoću formule:

$$IC_{50} = 100 - \left[ \frac{OG \text{ uzorak} - OG \text{ kontrolni medijum}}{OG \text{ kontrolna ćelija} - OG \text{ kontrolni medijum}} \right] \times 100$$

OG - optička gustina

#### *Antiklamidijsko dejstvo*

Elementarne ćelije *Chlamydia trachomatis* D (1000 IFU<sup>5</sup>/ml) se inkubiraju sa ispitivanim jedinjenjima u puferu saharoza-fosfat-glutaminska kiselina (SPG) tokom 1 h na 37 °C. Za pripremu kontrole, *C. trachomatis* D inkubiran samo u SPG. Za kvantifikaciju delovanja jedinjenja protiv *C. trachomatis*, HeLa ćelije su zasejane na ploči sa 24 bunarčića sa poklopcima od 13 mm. Posle 24 h, HeLa ćelije se zaražu sa *C. trachomatis* D koje su tretirane ispitivanim jedinjenjima. Za kontrolu se koriste HeLa ćelije zaraženi sa netretiranim *C. trachomatis* D. Nakon 48 h, ćelije se fiksiraju acetonom na -20 °C tokom 10 min, nakon čega ćelije se tretiraju (obe) monoklonskim anti-*Chlamydia* LPS antitelima i FITC-označenim anti-mouse IgG. Broj inkluzija *C. trachomatis* D se prebrojava pod UV-mikroskopom. Titar je izražen u jedinicama za formiranje inkluzije/ml (IFU/ml).

#### *Određivanje MIC - antibakterijsko dejstvo*

Efekat rastuće koncentracije ispitivanih jedinjenja na rast ćelija je ispitivan na mikrotitarskoj ploči sa 96 bunarčića. Jedinjenja su razblažena do 100 μl sa Mueller-Hinton medijumom. Sa izuzetkom kontrolnog medijuma, u svaki bunarčić je dodat 10.000 bakterijskih ćelija u 100 μl medijumu. Inkubacija traje 18 h na 37 °C. MIC vrednosti su određeni vizuelno, prema smernicama Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI).

#### *Analiza inhibicije efluks pumpe ABCB1 na multirezistentne <sup>6</sup>MDR tumorske ćelije primenom protočne citometrije*

---

<sup>5</sup> jedinica za formiranje inkluzije (eng. inclusion-forming units)

<sup>6</sup> višestruka rezistencija na lekove (eng. multidrug - resistance; MDR)

L5178Y roditeljske (PAR) ćelije T-ćelijskog limfoma miša su transfektovane pomoću pHa MDR1/A retrovirusa [71]. Ćelijska linija sa ekspresijom ABCB1 glikoproteina (MDR) je izabrana kultivacijom transfektovanih ćelija pomoću kolhicina (Colchicine) koncentracije 60 ng/ml, radi održavanja MDR fenotipa. Radna temperatura je 37 °C u atmosferi vazduha sa 5 % CO<sub>2</sub>, korišćenjem McCoy 5A medijuma sa suplementima L-glutamin i antibioticima (rastvor penicilina/streptomicina).

PAR i MDR ćelije T-ćelijskog limfoma se inkubira u prisustvu uzoraka tokom 10 minuta na sobnoj temperaturi. Nakon toga se dodaje fluorescentni Rodamin 123 ABCB1 supstrat, i inkubacija se nastavlja 20 minuta na 37 °C. Fluorescencija populacije ćelija je merena pomoću protočnog citometra Partec CiFlov. Verapamil hidrohlorid je korišćena kao pozitivna kontrola na MDR ćelijama pri konačnoj koncentraciji od 10 µg/ml.

Odnos aktivnosti fluorescencije (FAR) za L5178Y/PAR i L5178Y/MDR ćelijske linije izračunava se pomoću sledeće jednačine:

$$FAR = \frac{MDR_{\text{tretirano}}/MDR_{\text{kontrola}}}{PAR_{\text{tretirano}} / PAR_{\text{kontrola}}}$$

Rezultati su dobijeni iz reprezentativnog protočnog citometrijskog eksperimenta u kojima je bilo uključeno 10.000 ćelija po merenju. Detalji određivanja su isti sa opisanim u radu [64].

#### *Detalji ispitivanja dejstva jedinjenja na Chlamydia trachomatis D*

*Chlamydia trachomatis D* je intracelularna GM- bakterija, stoga određivanje antiklamidijske aktivnosti je odvija drugačije od ekstracelularnih baterija.

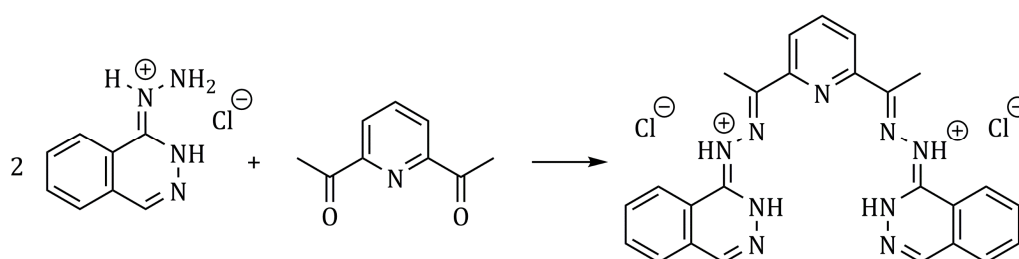
IC<sub>50</sub> vrednosti se određuju na ranije opisan način. Na osnovu citotoksične aktivnosti određuju se koncentracije (koje moraju da budu niže od toksične) jedinjenja koja će biti primenjena za ispitivanje antiklamidijskog dejstva.

## 8. Diskusija rezultata

### 8.1 Kompleksi sa ligandom Hz<sub>2</sub>DAP·2HCl

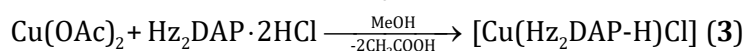
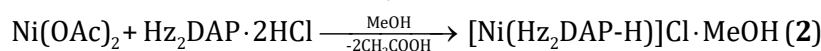
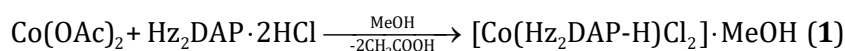
Ligand je dobijen u obliku dihidrohloridne soli **Hz<sub>2</sub>DAP·2HCl** (slika 8.1.1.). Strukturna ispitivanja drugih ftalazin-1-hidrazona [73–76], kao i kalkulacije (uzimajući uslove pH = 1 i pH = 2 ) pomoću ChemAxon Marvin [77], ukazuju da je ligand najverovatnije prisutan u protonovanom obliku prikazanom na slici 8.1.1. Kako je ligand u obliku dihidrohloridne soli, poželjno je reakciju kompleksiranja izvesti u prisustvu baze. Pored toga, molekul **Hz<sub>2</sub>DAP·2HCl** sadrži i azolske atome azota na kojima atomi vodonika imaju slabo izraženi kiseli karakter, zbog čega je za podsticanje reakcije nastajanja kompleksa takođe važno prisustvo baze.

Molski odnos reaktanata pri dobijanju koordinacionih jedinjenja je  $n(\text{Hz}_2\text{DAP}\cdot 2\text{HCl}) : n(\text{metalna so}) = 1 : 1$ .



Slika 8.1.1. Dobijanje i predviđena struktura liganda **Hz<sub>2</sub>DAP·2HCl**

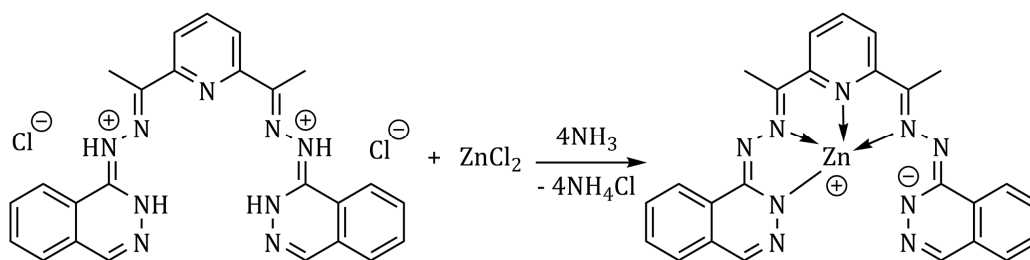
Kompleksi Co(III), **1**, Ni(II), **2**, Cu(II), **3**, su dobijeni reakcijom liganda i odgovarajućih acetatnih soli metala u metanolu. Ligand (slika 8.1.1) sadrži devet potencijalnih donorskih atoma azota. Posедуje azolske NH grupe koje se ponašaju kao proton donori. Strukturna analiza pokazuje da korišćenjem acetatne soli Co(II), Ni(II) i Cu(II), dolazi do deprotonacije tri atoma azota, pri čemu se formiraju odgovarajući kompleksi metalnog jona i monoanjonskog liganda u obliku monokristala. Prilikom koordinacije, Co(II) se oksiduje do stabilnijeg Co(III).



Prema podacima molarne provodljivosti u rastvaraču DMF, kompleks Co(III), **1**, je tipa neelektrolita ( $\lambda_M = 5,3 \text{ S}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{mol}^{-1}$ ), kompleks Ni(II), **2**, je elektrolit tipa 1 : 1 ( $\lambda_M = 95,0 \text{ S}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{mol}^{-1}$ ), dok je kompleks Cu(II), **3**, tipa neelektrolita ( $\lambda_M = 14,0 \text{ S}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{mol}^{-1}$ ).

#### *Predložena struktura kompleksa Zn(II), **4***

Struktura kompleksa Zn(II), **4**, predložena je na osnovu podataka elementalne analize, molarne provodljivosti, IR spektralnih i termoanalitičkih podataka. Kristali kompleksa Zn(II), **4**, dobijenih primenom acetatne soli, kao i primenom ZnCl<sub>2</sub> uz dodatak vodenog rastvora amonijaka, nisu bili pogodni za rendgensku strukturnu analizu. Prema IR spektrima, obe metode daju isti proizvod (slika 8.1.2), međutim, prinos i čistoća kompleksa je veća ako se sinteza izvodi primenom amonijaka. Vrednost molarne provodljivosti  $\lambda_M = 7,6 \text{ S}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{mol}^{-1}$  potvrđuje da je dobijeno jedinjenje tipa neelektrolita, na osnovu čega se može zaključiti da je ligand četverostruko deprotonovan, tj. koordinovan je u dianjonskom obliku.



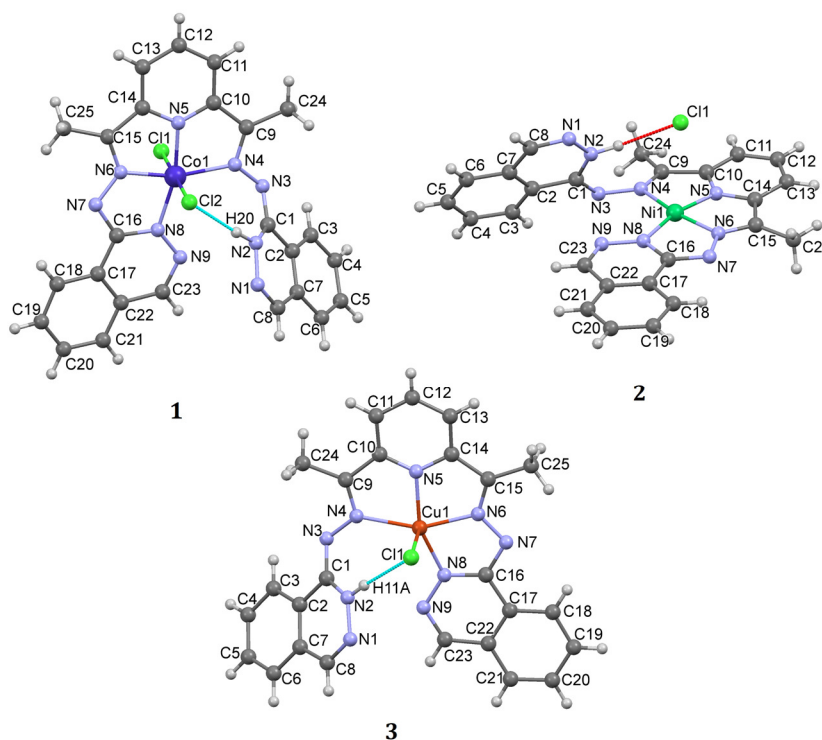
Slika 8.1.2. Dobijanje i predložena struktura kompleksa Zn(II), **4**

Usled sternih ograničenja, sa navedenim metalima **H<sub>z</sub>2DAP** se ponaša kao tetradentatni ligand.

### 8.1.1 Kristalne i molekulske strukture

Struktura kompleksa Co(III), **1** i Ni(II), **2** je određena rendgenskom strukturnom analizom. Ispitivanje utajenih struktura ukazuje na prisustvo šupljina sa difuznom rezidualnom elektronskom gustinom. Oba kristala za rendgensku analizu su dobijena iz metanola, čije je prisustvo u kristalnoj strukturi dokazano tehnikom TG-MS. Međutim, pokušaji utajavanja položaja molekula rastvarača su bili neuspešni. Kristalografski podaci kompleksa su dati tabeli P.1.1 (Prilog 1). Detaljnije opisana metoda merenja se nalazi u radu [53].

Molekulske strukture kompleksa Co(III), **1**, Ni(II), **2**, i Cu(II), **3**, su prikazane na slici 8.1.3. U sva tri kompleksa ligand je u monodeprotonovanom obliku (**H<sub>z</sub>2DAP-H**) i koordinovan na isti način, preko piridinskog azota (N5), dva hidrazonska azota (N6, N4) i deprotonovanog azolskog azota iz ftalazinskog prstena (N8). Odabrane dužine i uglovi veza su dati u tabeli 8.1.1. Centralni atomi u kompleksima Co(III), **1**, Ni(II), **2** i Cu(II), **3**, odstupaju od ove helatne ravni za 0,0180(7) Å, 0,0671(4) Å i 0,2095(5) Å, respektivno. U kompleksu Co(III), **1**, oktaedarsko okruženje centralnog atoma se ostvaruje pored koordinacije helatnog liganda i koordinacijom hloridnih jona u aksijalnim položajima. Dužine veza Co-Cl su 2,234(1) Å i 2,264(2) Å.



Slika 8.1.3. Struktura kompleksa Co(III), **1**, Ni(II), **2**, i Cu(II), **3**

U kompleksu Ni(II), **2**, koordinacijom četiri N atoma ligatora ostvaruje se kvadratno-planarno okruženje oko centralnog atoma. Udaljenost Ni-Cl je 3,080(2) Å, što je iznad prihvatljive vrednosti od 2,841 Å [78, 79] za Ni-Cl vezu. U kompleksu Cu(II), **3**, geometrijsko okruženje oko centralnog atoma je kvadratno-piramidalno. U bazalnoj ravni se nalaze N atomi ligatora, dok apikalnu poziciju zauzima hlorid.

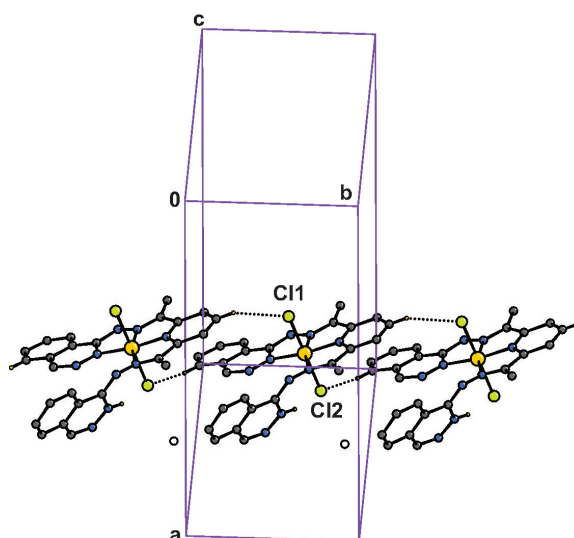
Tabela 8.1.1 Odabrane dužine veza i uglovi u kompleksima Co(III), **1**, Ni(II), **2** i Cu(II), **3**

Veza	Dužina veze (Å)		
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
M-N4	1,996(4)	1,938(2)	2,088(3)
M-N5	1,854(4)	1,818(2)	1,926(3)
M-N6	1,853(4)	1,839(3)	1,949(3)
M-N8	1,918(3)	1,880(2)	1,955(3)
N4-C9	1,309(6)	1,312(4)	1,295(5)
C10-C9	1,472(7)	1,474(4)	1,484(6)
N5-C10	1,322(6)	1,328(4)	1,319(5)
N5-C14	1,341(6)	1,348(4)	1,341(5)
C14-C15	1,464(7)	1,474(5)	1,467(6)
N6-C15	1,321(6)	1,298(4)	1,304(6)
N7-N6	1,335(5)	1,377(3)	1,352(4)
N7-C16	1,348(5)	1,350(4)	1,345(5)
N8-C16	1,371(6)	1,352(4)	1,352(5)
N8-N9	1,341(5)	1,359(3)	1,360(5)
N9-C23	1,310(6)	1,296(4)	1,307(6)
N4-N3	1,398(5)	1,391(3)	1,390(4)
N3-C1	1,301(6)	1,311(3)	1,302(5)
C2-C1	1,476(7)	1,461(4)	1,463(5)
C1-N2	1,345(7)	1,352(3)	1,351(5)
N1-N2	1,378(6)	1,370(3)	1,367(5)
N1-C8	1,303(7)	1,284(4)	1,301(6)
M-Cl1	2,234(1)		2,539(1)
M-Cl2	2,264(2)		
Veza	Ugao (°)		
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
N6-M-N4	164,06(16)	164,66(11)	156,34(13)
N5-M-N8	165,53(16)	165,42(11)	156,14(13)
N5-M-N4	80,55(17)	81,95(11)	78,55(13)
N6-M-N5	83,52(19)	83,12(12)	79,58(14)
N6-M-N)	82,07(16)	82,76(11)	79,24(14)
N8-M-N4	113,84(14)	111,87(11)	119,93(13)
N6-M-Cl1	91,19(13)	97,47(8)	97,39(10)
N5-M-Cl1	89,74(12)	79,63(8)	92,88(10)
N8-M-Cl1	89,25(11)	105,85(8)	100,64(9)
N4-M-Cl1	88,22(12)	83,33(7)	92,60(9)
N6-M-Cl2	88,78(13)		
N5-M-Cl2	90,65(13)		
N8-M-Cl2	90,35(11)		
N4-M-Cl2	91,91(12)		
Cl1-M-Cl2	179,60(6)		

Torzioni uglovi N4-N3-C1-C2 u kompleksima Co(III), **1**, Ni(II), **2** i Cu(II), **3**, imaju dosta slične vrednosti; 171,8(4)°, 170,4(3)° i 172,1(3)°, respektivno, što je posledica izgradnje vodonične veze između hloridnog jona i azolskog atoma vodonika iz nekoordinovanog ftalazinskog prstena. Što se tiče koordinacionog ponašanja **H<sub>z</sub>2DAP**, u sva tri kompleksa se primećuje isti trend u raspodeli dužine M-N veza, pri čemu je M-N4 najduža, M-N8 je druga najduža, dok M-N5 je najkraća veza (tabela 8.1.1). Ugao veze N4-M-N8 pokazuje veliko odstupanje od idealne vrednosti.

Dužine dvostrukih veza između atoma N1-C8, N3-C1, N4-C9, C10-N5, N6-C15 i N9-C23 u sva tri kompleksa se mogu uporediti sa odgovarajućim vrednostima nađenih u binuklearnom kompleksu Ni(II) sa istim ligandom [80]. U kompleksima **1-3**, raspon metal-N (piridin) veze je 1.818(2) Å - 1.926(3) Å, koji su značajno kraći od odgovarajućih u binuklearnom kompleksu Ni(II) [2.299(6) Å-2.348(6) Å] [80].

Sva tri kompleksa poseduju proširene π-sisteme, što omogućuje steking interakcije koje se, pošto zavise od sternih svojstava molekula, drugačije manifestuju u jedinjenjima. U kompleksu Co(III), **1**, preko vodonične veze C-H...Cl (tabela 8.1.2) molekuli kompleksa su raspoređeni u lanac duž *b* ose (slika 8.1.4). Prostor dostupan rastvaraču se nalazi između dva lanca. Zbog neuspešnog utajavanja molekula rastvarača u kristalnoj strukturi, nije moguće analizirati interakcije vodoničnih veza rastvarača. Međutim, položaj prostora koji je pristupačan rastvaraču ukazuje na to, da metanol nema ulogu u formiranju molekulskih lanaca, već služi kao most između susjednih lanaca.



Slika 8.1.4. Deo kristalne strukture kompleksa Co(III), **1**, sa asocijativom molekula preko C-H...Cl vodonične veze i formiranog molekularnog lanca uzduž *b* ose. Prostor koji je pristupačan rastvaraču se nalazi između susjednih lanaca i centriodi iste su oblašeni krugovima.

Tabela 8.1.2 Odabrane vodonične veze u kompleksima Co(III),**1** i Ni(II), **2**

Jedinjenje	D-H... A	H...A (Å)	D-H...A (°)	Simetrijska operacija
<b>1</b>	C21-H7...Cl(2) <sup>i</sup>	2,7315(9)	159	$i = x, 1+y, z$
	C12-H12...Cl(1) <sup>ii</sup>	2,80	150	$ii = x, -1+y, z$
<b>2</b>	C19-H9...N(1) <sup>i</sup>	2,4916(5)	165	$i = -x, -y, 1-z;$
	C25-H15...N(3) <sup>ii</sup>	2,4317(4)	174	$ii = 1-x, -y, 1-z$

Najznačajnija strukturna razlika između kompleksa Ni(II), **2**, i Cu(II), **3**, je u položaju hloridnog jona prema centralnom atomu. Naime, u kompleksu **2** hloridni jon je značajno udaljeniji [3,080(2) Å] od centralnog atoma nego u kompleksu **3** [2,539(1) Å], tj. može se smatrati da nije koordinovan. U kompleksu Cu(II), **3**, zbog sternih razloga, mogućnost

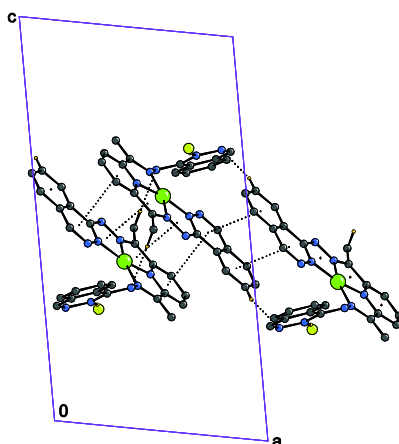
pakovanja u kristalnoj rešetki koja uključuje disperzione  $\pi$  interakcije između dva molekula je ograničena, dok je u kompleksu Ni(II), **2**, pakovanje molekula određeno pomoću proširenog  $\pi$ -sistema, što ukazuje na odsustvo značajnih sternih ograničenja. U kompleksu **2**, se pojavljuju dva tipa interakcija. Jedna između prstenova metalocikla (helat-helat) i dovodi do stvaranja molekulskog dimera sa Ni...Ni rastojanjem od 3.964 Å. Drugi tip interakcije se javlja između susjednih ftalazinskih fragmenata, formirajući lanac duž *a* ose.

Tabela 8.1.3 Geometrijski parametri disperzivnih interakcija u kompleksima Ni(II), **2**, i Cu(II), **3**

Kompleks	(Prsten 1), (Prsten 2)	<i>Cg-Cg</i> rastojanje (Å)	Diedarski ugao (°)	Simetrijska operacija
<b>2</b>	(Ni1-N5-N6-C14-C15), (Ni1-N6-N7-N8-C16) <sup>i</sup>	3,459(2)	1,9(1)	<i>i</i> = 1- <i>x</i> , - <i>y</i> , 1- <i>z</i> <i>ii</i> = - <i>x</i> , - <i>y</i> , 1- <i>z</i>
	(N5-C10-C11-C12-C13 C14), (N8-N9-C16-C17-C22 C23) <sup>i</sup>	3,481(2)	2,1(2)	
	(N8-N9-C16-C17-C22 C23), (C17-C18-C19-C20-C21 C22) <sup>ii</sup>	3,677(3)	0,4(2)	
	(C17-C18-C19-C20-C21 C22), (C17-C18-C19-C20-C21 C22) <sup>ii</sup>	3,659(3)	0	
<b>3</b>	(Cu1-N5-N6-C14-C15), (N8-N9-C16-C17-C22-C23) <sup>i</sup>	3,499(2)	3,60(19)	<i>i</i> = 2- <i>x</i> , - <i>y</i> , - <i>z</i>
	(Cu1-N6-N7-N8-C16), (Cu1-N6-N7-N8-C16) <sup>i</sup>	3,492(2)	0	
	(N5-C10-C11-C12-C13-C14), (N8-N9-C16-C17-C22-C23) <sup>i</sup>	3,643(3)	3,8(2)	

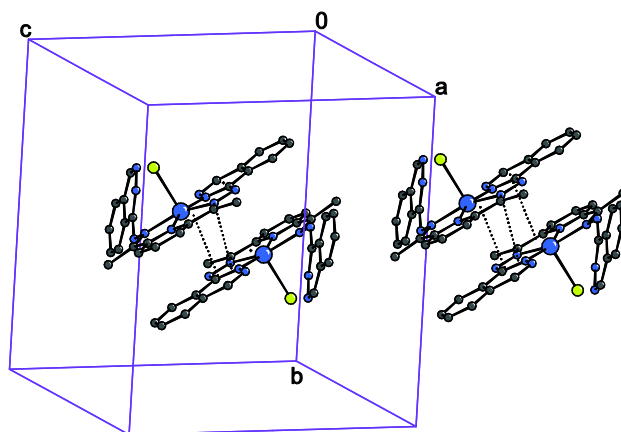
Geometrijski parametri koji se odnose na složene interakcije i slabe vodonične veze u kristalnoj strukturi kompleksa Ni(II), **2**, su dati u tabelama 8.1.2 i 8.1.3. U kristalnoj strukturi kompleksa Cu(II), **3**, molekuli su povezani u dimere preko helat-helat interakcije [81], sa rastojanjem susjednih atoma Cu(II) od 4,49 Å. Dimeri su raspoređeni u lanac duž *b* ose. Područje dostupno solventu i u ovom slučaju se nalazi u prostoru između lanaca. Kristalne strukture kompleksa Ni(II), **2**, i Cu(II), **3**, sa navedenim interakcijama su prikazani na slikama 8.1.5 i 8.1.6, respektivno.

Vrednost  $\mu_{\text{eff}} = 1.94$  B.M. se slaže sa kvadratno-piramidalnim okruženjem oko Cu(II) [31], dok je najbliže Cu...Cu rastojanje od 4,487 Å preveliko za magnetnu razmenu između jona Cu(II). Dijamagnetski karakter dokazuje kvadratno-planarno okruženje oko centralnog atoma Ni(II).



Slika 8.1.5 Molekulski lanac kompleksa Ni(II), **2**, uzduž *a* ose sa međumolekulskim disperzionim helat-helat i ftalazin-ftalazin interakcijama





Slika 8.1.6. Molekulski lanac kompleksa Cu(II), **3**, uzduž *b* ose sa međumolekulskim helat-helat disperzionim interakcijama.

## 8.1.2 IR spektri

FT-IR spektralni podaci (tabela 8.1.4) kompleksa **1-3** su u skladu sa njihovim molekulskim strukturama. Široke preklapajuće trake oko  $3408\text{ cm}^{-1}$  i  $3033\text{ cm}^{-1}$  u spektru liganda **H<sub>z</sub><sub>2</sub>DAP·2HCl** potiču od  $\nu\text{NH}$  vibracije [32] protonovane -NH grupe. U spektru kompleksa **1-3**,  $\nu\text{N}=\text{C}-\text{NH}$  vibracija se javlja u obliku oštre trake na  $3144$ ,  $3148$  i  $3150\text{ cm}^{-1}$ , respektivno. U ovom regionu pomena oblika i položaja traka u spektru kompleksa u odnosu na ligand se može objasniti deprotonacijom jedne NH grupe prilikom koordinacije. Za razliku od kompleksa Co(III), **1**, Ni(II), **2**, i Cu(II), **3**, gde je ligand koordinovan u monodeprotonovanom obliku, u slučaju kompleksa Zn(II), **4**, dobija se neutralni kompleks sa dvostruko deprotonovanim molekulom liganda, što isključuje prisustvo hlorida u unutrašnjoj ili spoljašnjoj koordinacionoj sferi. Na osnovu strukture liganda u ostalim kompleksima, geometrijsko okruženje oko Zn(II), **4**, je najverovatnije kvadratno-planarno. U spektru kompleksa Zn(II), **4**, jedna od dveju traka oko  $1500\text{ cm}^{-1}$  verovatno potiče od vibracije savijanja NH, što ukazuje na navedenu geometriju. Intenzitet trake na  $1586\text{ cm}^{-1}$  je manji, i umesto dve vibracije na  $1500$  i  $1473\text{ cm}^{-1}$  u spektru slobodnog liganda, u kompleksu Zn(II), **4**, se javlja vrlo intenzivna traka na  $1488\text{ cm}^{-1}$ , što je skladu sa prisustvom liganda u dvostruko deprotonovanom obliku. Trake u spektrima kompleksa su blago pomerene u odnosu na odgovarajuće u ligandu. Rame u spektru liganda na  $1562\text{ cm}^{-1}$  u spektrima kompleksa **1-4** se javlja kao posebna traka i, zbog koordinacije, pomerena je ka na nižim talasnim brojevima [82].

Tabela 8.1.4. Karakteristične vibracije u opsegu  $1600\text{-}1400\text{ cm}^{-1}$ \*

Jedinjenje	C=C ( $\text{cm}^{-1}$ )	C=N ( $\text{cm}^{-1}$ )	ftalazin ( $\text{cm}^{-1}$ )	piridin ( $\text{cm}^{-1}$ )
<b>H<sub>z</sub><sub>2</sub>DAP·2HCl</b>	1584 vs	1562 sh	1500 m	1473 sh
<b>1</b>	1589 vs	1541 m	1504 s	1467 s
<b>2</b>	1587 vs	1548 w	518 vs	1463 s
<b>3</b>	1589 vs	1547 w	1514 s	1467 s
<b>4</b>	1586 m	1541 m		1488 vs

\* Skraćenice: vs, s, m i w označuju vibracije vrlo jakog-, jakog-, srednjeg- i slabog intenziteta, respektivno, sok sh označuje ramena.

### 8.1.3 Antimikrobna aktivnost jedinjenja

Za ispitivanje dejstva samih jona metala korišćeni su hloridi metala. Pretpostavljeno je da kristalni metanol, zbog niske koncentracije, ne utiče na rezultate. Jedinjenja su nerastvorna u vodi, stoga su rastvorena u DMSO. Kako i sam DMSO može da pokazuje fungistatičnu i bakteriostatičnu aktivnost (naročito na vrstama *Bacillus*) [83], prvi kvalitativni testovi su urađeni korišćenjem  $1 \cdot 10^{-3}$  mol/L rastvora kompleksa u čistom DMSO. Isti testovi su ponovljeni u deset puta razblaženijim rastvorima koji su razblaženi dejonizovanom vodom. Nakon rastvaranja liganda (**H<sub>z</sub>2DAP**) kao i odgovarajućeg hlorida metala u smeši rastvarača DMSO : H<sub>2</sub>O = 1 : 9, isti su bili neaktivni prema ispitivanim sojevima bakterijama i gljivica. Za razliku od liganda koji je praktično neaktivan, njegovi kompleksi **1-3** su pokazali značajnu antimikrobnu aktivnost prema većini sojeva bakterija. Antifungalna aktivnost liganda i **1-3** je niska ili zanemarljiva, međutim, ZnCl<sub>2</sub> i kompleks Zn(II), **4**, pospešuju rast *Candida albicans*, što nije iznenađujuće, jer ćelije kvasca i u kultivacionim podlogama zahtevaju mikroelemente (npr. Cu, Fe, Mn, Zn) [84]. Pored toga, *Candida albicans* je razvila mehanizam za specifičnu resorpciju cinka [85]. Antibakterijska aktivnost **4** je zanemarljiva. Minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) kompleksa, određene u smeši DMSO/voda su prikazane u tabeli 8.1.5. Prečnici zona u milimetrima su dati u tabeli 8.1.6. Od svih jedinjenja kompleks Co(III), **1**, pokazuje najveću aktivnost, i u slučaju *Staphylococcus aureus* i *Micrococcus lysodeikticus* MIC čak dostiže i vrednost od  $5 \cdot 10^{-6}$  mol/L (3 µg/mL) što je uporedivo sa MIC vrednostima standardnih antibiotika.

Tabela 8.1.5 Minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) za komplekse **1-3** u mol/L

Mikroorganizam	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<i>Escherichia coli</i> , ATCC 25922	$9 \cdot 10^{-6}$	$7 \cdot 10^{-5}$	$1 \cdot 10^{-5}$
<i>Staphylococcus aureus</i> , ATCC 25923	$5 \cdot 10^{-6}$	$5 \cdot 10^{-5}$	$1 \cdot 10^{-5}$
<i>Bacillus subtilis</i> , ATCC 6633	$1 \cdot 10^{-5}$	-	$5 \cdot 10^{-5}$
<i>Bacillus cereus</i> , ATCC 14579	$1 \cdot 10^{-5}$	-	$5 \cdot 10^{-5}$
<i>Micrococcus lysodeikticus</i> , ATCC 4698	$5 \cdot 10^{-6}$	$5 \cdot 10^{-5}$	$5 \cdot 10^{-5}$

Tabela 8.1.6. Prečnici zona\* u mm, određeni metodom za difuziju u agaru pri koncentraciji supstanci od  $1 \cdot 10^{-4}$  mol·L<sup>-1</sup> u zapreminskom odnosu DMSO : H<sub>2</sub>O = 1 : 9

Mikroorganizam	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	ZnCl <sub>2</sub>
<i>Escherichia coli</i> , ATCC 25922	22	12	14	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i> , ATCC 25923	25	16	24	-	-
<i>Bacillus subtilis</i> , ATCC 6633	20	-	13	-	-
<i>Bacillus cereus</i> , ATCC 14579	21	-	16	-	-
<i>Micrococcus lysodeikticus</i> , ATCC 4698	25	14 s	14	-	-
<i>Candida albicans</i> , ATCC 24433	-	-	-	20 pg	25 pg
<i>Aspergillus niger</i> , ATCC12066	-	-	-	-	-

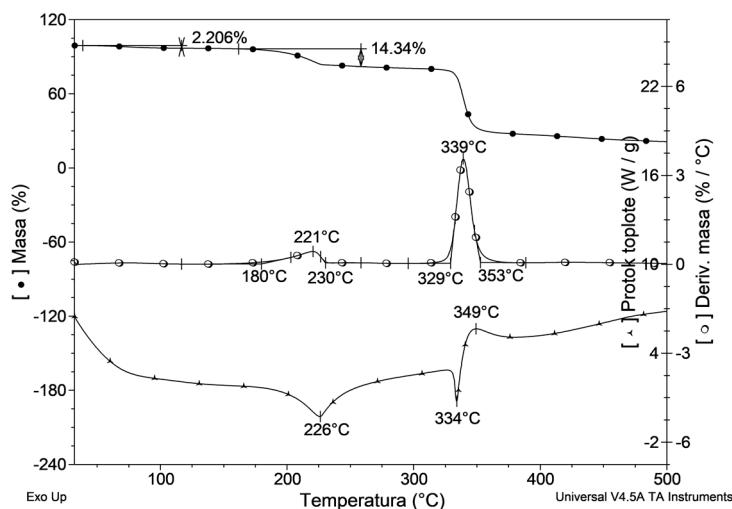
\* s - statično; pg - pospešuje rast

Na osnovu eksperimentalnih podataka može se zaključiti da antifungalna i antibakterijska aktivnost liganda se povećava koordinacijom. Antibakterijska aktivnost prema *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* i *Micrococcus lysodeikticus* opada u nizu kompleksa Co(III) > Cu(II) > Ni(II) > Zn(II).

### 8.1.4 Termička svojstva jedinjenja

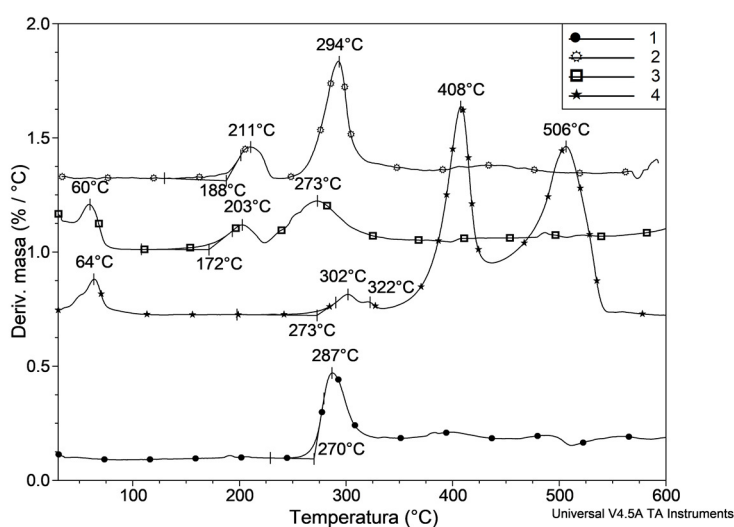
Ligand je higroskopan i, na osnovu TG krive, voda odlazi do ~120 °C, pri čemu ligand gubi 2,2 % od svoje mase (slika 8.1.7). Nakon isparavanja vode formira se anhidrovani **H<sub>z</sub>2DAP·2HCl**. Na 180 °C DTG onset počinje endotermna razgradnja **H<sub>z</sub>2DAP·2HCl** koja postiže maksimalnu vrednost na DTG<sub>pik</sub> = 221 °C. Gubitak mase odgovara odlasku HCl (nađeno 14,3 %, računato 14,00 %). Nakon odlaska HCl, dobija se intermedijer **H<sub>z</sub>2DAP** koji je stabilan u temperaturskoj

oblasti 230 - 330 °C. Oštri endotermni DSC pik na 334 °C ukazuje na topljenje intermedijera što je potvrđeno i vizuelnim putem. Kako endotermna promena odmah nakon postizanja minimalne vrednosti (tačka topljenja) prelazi u egzotermnu sa maksimumom na  $DSC_{pik} = 339$  °C, može se ustanoviti da je topljenje povezano sa istovremenom razgradnjom **H<sub>z</sub>DAP**. Iznad 360 °C razgradnja konstantom brzinom teče veoma sporo i ne završava se do kraja merenja (500 °C).



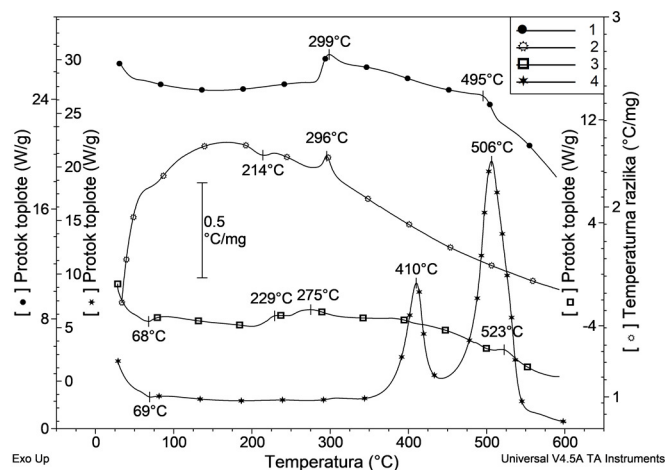
Slika 8.1.7. TG, DTG is DSC krive liganda, **H<sub>z</sub>DAP·2HCl**, u azotu pri brzini zagrevanja od 20 °C min<sup>-1</sup>

Osim **3**, svi kompleksi su u obliku solvata. Kompleksi **1** i **2** sadrže MeOH, dok **4** vodu (slika 8.1.8). Prema TG merenjima, **3** je jako higroskopan, prema tome, prvi gubitak mase u slučaju svih jedinjenja pripada isparavanju rastvarača. U **1**, kristalni MeOH delimično se isparava tokom skladištenja (nađeno ~1%, računato 5,27%). Za razliku od **1**, MeOH iz **2** se isparava na iznenađujuće visokoj temperaturi (188 °C, nađeno 5,1 % ± 0,5 %, računato 5,59 %). U kompleksu **3**, higroskopna voda odlazi ispod 100 °C (nađeno 6,3 %) kome odgovara dva molekula kristalne vode (računato 6,61%). Količina vode (nađeno 3,9 %, računato 3,41 %) u kompleksu **4** odgovara jednom molekulu kristale vode koji se takođe potpuno ispari do 100 °C.



Slika 8.1.8. DTG krive kompleksa **1-4** u azotu pri brzini zagrevanja od 10 °C min<sup>-1</sup>

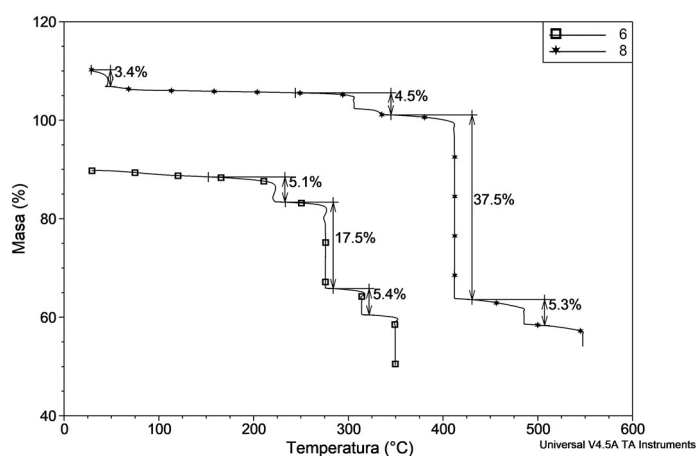
Isparavanje rastvarača je praćen endoternim efektom na DSC krivoj (slika 8.1.9). Na DTG krivinama jedinjenja **2-4** (slika 8.1.8) u temperaturnom intervalu od 230 - 350 °C, može da se uočava dva, manje-više odvojena procesa razlaganja koji su praćeni egzoternom entalpijskom promenom. Iznad 400 °C brzina razlaganja se znatno smanjuje i u azotu, osim kod kompleksa **4**, se ne završava do kraja merenja (700 °C). Razlaganje kompleksa **4**, izuzev isparavanja kristalne vode, je egzotermna u celom temperaturnom opsegu i njegov proizvod dekompozicije u vazduhu je ZnO (nađeno 14,6%, izračunato: 15,39%) ili Zn u azotu (nađeno 9,4%, izračunato 12,37%). Za razliku od ostalih kompleksa, razgradnja **4** se završava oko 550 °C. Količina ostatka kompleksa **4** u vazduhu i azotu je nešto manja od teorijske vrednosti što je verovatno posledica intenzivnog razlaganja (struja gasa odnosi nepoznatu količinu uzorka).



Slika 8.1.9. DSC krive kompleksa **1-4**

Za dobijanje pouzdanijih strukturnih informacija, primenjena je termička analiza sa kontrolisanom brzinom zagrevanja (CRTA) kao i TG-MS merenje kompleksa Ni(II), **2** i Zn(II), **4**.

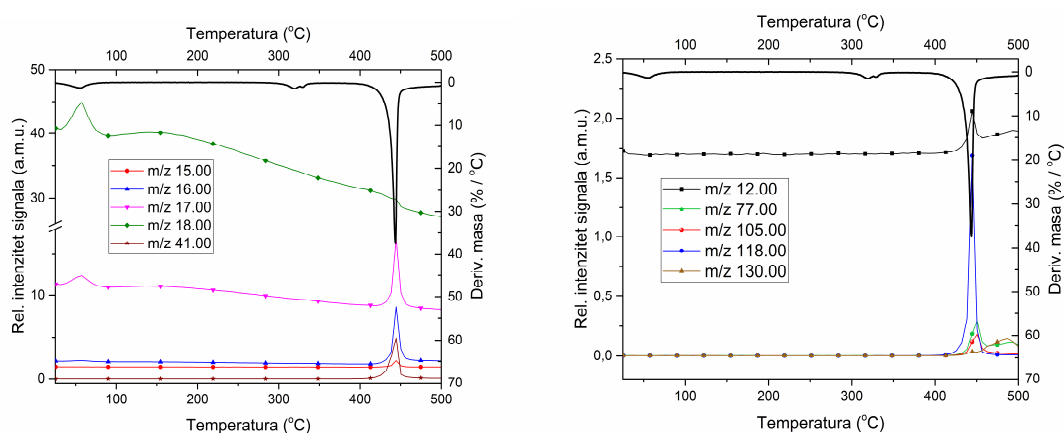
Krive dobijene pomoću CRTA za komplekse Ni(II), **2**, i Zn(II), **4**, su prikazane na slici 8.1.10. Prvom gubitku mase u kompleksu Ni(II), **2**, odgovara odlazak kristalnog MeOH (eksp. 5,1 %, izračunato: 5,59 %). Gubitku mase od 17,5 % odgovara fragment sa molekulskom masom od  $M_r \sim 100$ , dok sledećem koraku  $M_r \sim 28$ . Prema strukturi liganda, ova dva fragmenta se slažu sa odlaskom jednog molekula ftalazina koji se pod izoternim uslovima raspada na  $C_8H_6$  i  $N_2$ .



Slika 8.1.10. CRTA krive **2** i **4** u azotu

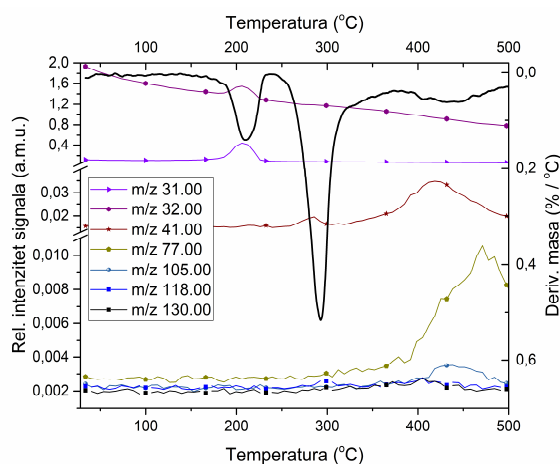
Nakon isparavanja kristalne vode, kompleks Zn(II), **4**, je stabilan do 250 °C. Molekulska masa odlazećih fragmenata sa gubitkom mase od 4,5 %, izračunato na osnovu predložene strukture, odgovara izdvajanju N<sub>2</sub>, dok u koraku sa promenom mase od 37,5 % daje fragment sa  $M_r \sim 200$ , što može da odgovara odlasku dva molekula ftalazina koji, slično kao i kod kompleksa Ni(II), **2**, u atmosferi azota se raspada na N<sub>2</sub> i C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>. Istovremeni odlazak fragmenata ftalazina, u poređenju sa kompleksom Ni(II), **2**, ukazuje na simetričniju strukturu kompleksa Zn(II), **4**.

Mehanizam razlaganja kompleksa Zn(II), **4**, može da se procenjuje na osnovu analize izdvojenih gasova pomoću masene spektrometrije (TG-MS). Rezultati merenja kompleksa Zn(II), **4**, su prikazani na slici 8.1.11. Prvi detektovani signali sa  $m/z = 17$  i 18 odgovaraju isparavanju vode [86], predloženom i na osnovu TG podataka. Kako je merenje vršeno u atmosferi azota, izdvajanje N<sub>2</sub> oko 300 °C na osnovu TG-MS podataka se ne može jednoznačno dokazati. Do 450 °C nađeni su uglavnom fragmenti sa niskim molekulskim masama koji odgovaraju izdvajanju NH<sub>3</sub> ( $m/z = 16, 17$ ) [87] ili metil grupe ( $m/z = 15$ ). Intenzitet signala za CH<sub>3</sub><sup>+</sup> sa  $m/z = 15$  je nekoliko puta manji nego za  $m/z = 16$ , dok je intenzitet signala  $m/z = 17$  (NH<sub>3</sub>) nešto veći od intenziteta  $m/z = 16$  (CH<sub>4</sub><sup>+</sup> i NH<sub>2</sub><sup>+</sup>). Grupa signala koji se javljaju kod oštrog DTG pika se nalaze u opsegu  $m/z = 38-42$  sa najintenzivnijim signalom od  $m/z = 41$  koji odgovara fragmentu C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>N (acetonitril) [88]. Acetonitril najverovatnije se formira cepanjem veze između atoma azota hidrazinske grupe ili cepanjem piridinskog prstena. Pojava pika  $m/z = 12$  (ugljenik) jasno pokazuje visokostepenu razgradnju liganda. Pik od  $m/z = 118$  se može pripisati ftalazinskom fragmentu, uprkos tome što nije otkriven u masenom spektru samog molekula ftalazina, dok u spektru 1-hidrazinoftalazina se javlja sa vrlo niskim intenzitetom [89]. Međutim,  $m/z = 118$  može da odgovara 1H-indazolu [90], koji može da se formira iz ftalazinskog prstena tokom termičkog raspada. Neki fragmenti, poput  $m/z = 77$  (benzen, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>) i 130 (ftalazin, C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>) imaju dva maksimuma i potiču od fragmentovanog ili samog ftalazinskog prstena.



Slika 8.1.11. TG-MS krive kompleksa Zn(II), **4**, u azotu

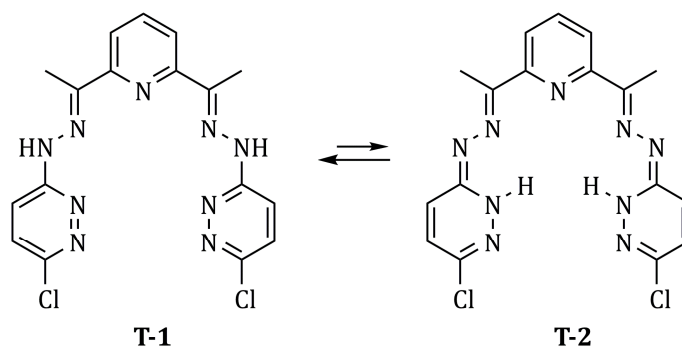
Kako je temperatura isparavanja kristalnog MeOH u kompleksu Ni(II), **2**, previsoka, primenjeno je TG-MS merenje da bi se potvrdilo njegovo prisustvo (slika 8.1.12). Maseni fragmenti  $m/z = 31$  i  $m/z = 32$  sa pikovima na ~200 °C, detektovane pri relativnom intenzitetu od oko 100/60, nedvosmisleno potvrđuju isparavanje MeOH [91]. Fragmenti tokom razlaganja kompleksa Ni(II), **2** su slični onima koji su primećeni tokom razlaganja kompleksa Zn(II), **4**. Međutim, odnos intenziteta ovih pikova značajno se razlikuje od onih u masenom spektru termičkog razlaganja kompleksa Zn(II), **4**, što se može objasniti različitoj koordinaciji liganda sa metalnim centrom. Asignacija masenih fragmenata za oba jedinjenja je ista.



Slika 8.1.12. TG-MS krive kompleksa Ni(II), **2**, u azotu

## 8.2 Kompleksi sa ligandom Hp<sub>2</sub>DAP

Strukturalna ispitivanja jedinjenja sličnim ligandu **Hp<sub>2</sub>DAP** [92, 93] ukazuju da u slobodnom obliku tautomerni oblik liganda **T-1** je dominantan. Oblik **T-2** sadrži azolske atome azota na kojima atomi vodonika imaju vrlo slabo izraženi kiseli karakter (slika 8.2.1).

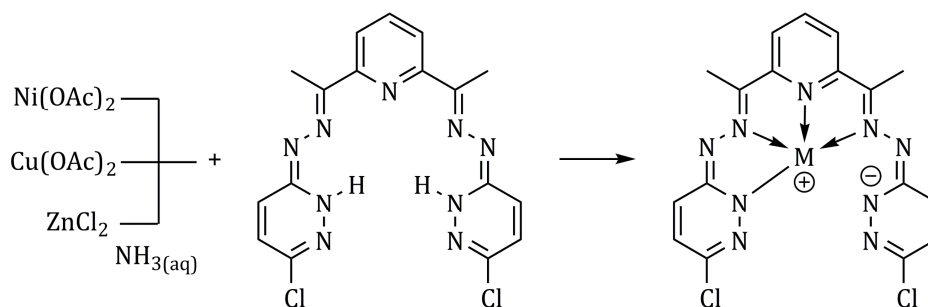


Slika 8.2.1 Prototropna tautomerija u ligandu **Hp<sub>2</sub>DAP**

Reakcijom kobalt(II) acetata sa **Hp<sub>2</sub>DAP** u metanolu dobija se binuklearni dimerni kompleks Co(III) koordinacione formule  $[\text{Co}_2(\mu\text{-Hp}_2\text{DAP-2H})_2(\mu\text{-O}_2)] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (**5**) (slika 8.2.3 i 8.2.4). Naime, kako je strukturalna analiza pokazala (vide infra) dva centralna jona povezana su perokso-mostom. Neutralni kompleksi Ni(II), **6**, Cu(II), **7**, su dobijeni reakcijom liganda i odgovarajućih acetatnih soli metala, dok je kompleks Zn(II), **8**, dobijen reakcijom liganda i  $\text{ZnCl}_2$  u prisustvu vodenog rastvora amonijaka (slika 8.2.2).

### *Predložene strukture kompleksa Ni(II), **6**, Cu(II), **7**, i Zn(II), **8***

Struktura navedenih kompleksa je predložena na osnovu podataka elementalne analize, molarne provodljivosti, IR spektralnih i termoanalitičkih podataka.

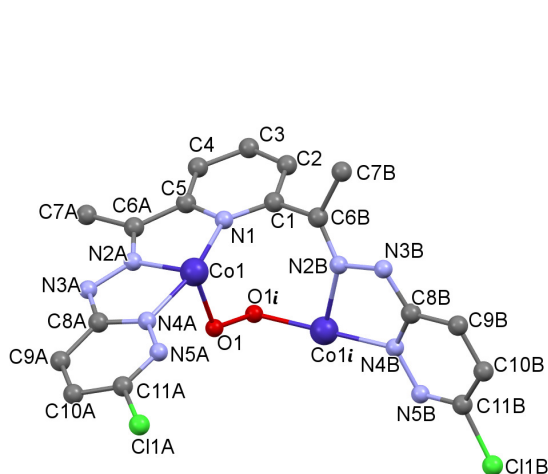


Slika 8.2.2 Sinteza i predviđena struktura kompleksa Ni(II), **6**, Cu(II), **7**, i Zn(II), **8**

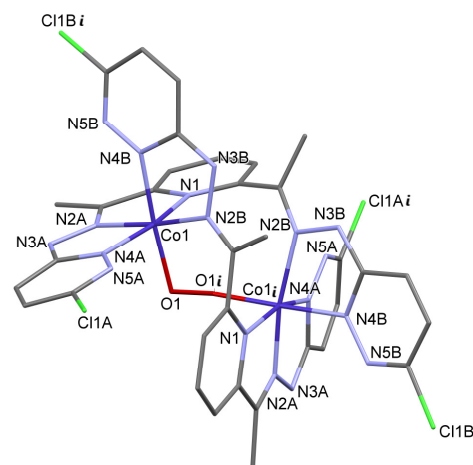
Na osnovu rezultata molarne provodljivosti u DMF može se zaključiti da su svi kompleksi tipa neelektrolita [ $\lambda_M$  (**6**) = 7,5 S·cm<sup>2</sup>·mol<sup>-1</sup>,  $\lambda_M$  (**7**) = 5,4 S·cm<sup>2</sup>·mol<sup>-1</sup>,  $\lambda_M$  (**8**) = 8,8 S·cm<sup>2</sup>·mol<sup>-1</sup>] što ukazuje na neutralni karakter kompleksa kao i na to, da je ligand koordinovan u dianjonskom (**Hp**<sub>2</sub>**DAP-2H**) obliku.

### 8.2.1 Kristalna i molekulska struktura kompleksa Co(III), **5**

Kristalografski podaci kompleksa su navedeni u tabeli P.1.2 (Prilog 1). Dimerni kompleks Co(III), **5**, se sastoji od dve podjedinice koje sadrže po dva molekula vode. Na piridinskom prstenu, na položajima 2- i 6-, nalaze se molekulsko analogni fragmenti, A i B, sa piridazinskim prstenom (slika 8.2.3). Strukturna orijentacija fragmenata je, međutim, različita u odnosu na piridinski prsten. Dok je fragment A otprilike koplanaran sa centralnim piridinskim prstenom, fragment B, zahvaljujući rotaciji oko C1-C6B veze, značajno odstupa od ravni centralnog prstena. Odstupanja se broičano mogu iskazati preko torzionih uglova N1-C1-C6-N2 sa vrednostima od -1,4(3)<sup>o</sup> za A i 71,1(3)<sup>o</sup> za B, kao i preko diedarskih uglova između ravni piridinskog i terminalnih N4-N5 prstenova [10,36(15)<sup>o</sup> za A i 79,29(9)<sup>o</sup> za B].



Slika 8.2.3 Asimetrična jedinica kompleksa Co(III), **5**. Co1*i* kao i O1*i* ne pripadaju istoj asimetričnoj jedinici.



Slika 8.2.4. Struktura kompleksa Co(III), **5**.

Navedene razlike između fragmenata A i B se mogu objasniti njihovom različitom koordinacijom. Naime, fragment A zajedno sa atomom N1 se koordinuje za Co1, dok fragment B je koordinovan na drugi Co1*i*, formirajući most između dva centralna atoma. Koordinacijom fragmenta A i piridinskog atoma azota N1 dolazi do formiranja dva kondenzovana petočlana metalocikla koja su skoro idealno koplanarna (2,11(13)<sup>o</sup>). Fragment B, kao i fragment A, je koordinovan za centralni atom preko atoma N2 i N4. Veza Co-N2, međutim, u fragmentu B je duža skoro za 0,13 Å od odgovarajuće veze u fragmentu A što je iznenađujuće, pošto su N2A i N2B hemijski identični i (međusobno) nalaze se u *trans* poziciji u odnosu na Co1. Nastajanje

duže veze može se objasniti orijentacijom slobodnog elektronskog para N2A u odnosu na centralni atom. N2 je  $sp^2$  hibridizovan i slobodni elektronski par se nalazi na istoj ravni kao i atomi C6-N2-N3. U slučaju fragmenta A, kobalt se nalazi tačno u ravni atoma C6-N2-N3, stoga položaj centralnog atoma i orijentacija slobodnog elektronskog para azota stvaraju pogodne uslove za izgradnju relativno jake Co-N2A koordinacione veze. U slučaju fragmenta B, položaj atoma Co značajno odstupa od ravni C6-N2-N3 (0,205(7) Å) stoga je veza Co1-N2B slabija i duža u odnosu na komplementarnu vezu u fragmentu A (1,8691(18) Å u slučaju A, i 1,9945(17) Å u slučaju B). Inače, veza Co-N2A je najkraća, dok je Co-N2B najduža u celoj kristalnoj strukturi kompleksa Co(III), **5** (tabela 8.2.1).

Interesantan način koordinacije liganda **Hp<sub>2</sub>DAP** kao i različito strukturno ponašanje A i B fragmenata su usko povezani sa geometrijskim okruženjem oko Co(III), koji je deformisano oktaedarsko, i ostvaruje se preko N<sub>5</sub>O seta donorskih atoma (slika 8.2.4). Ugao N2A-Co1-N4A, N1-Co1-N2A i N2B-Co-N4B (tabela 8.2.1) značajno odstupa o teorijske vrednosti (90°). Ugao N1-Co1-N4A od 162° takođe odstupa od teorijske vrednosti (180°). Devijacije, zbog formiranja kondenzovanih petočlanih metalocikla, su i očekivane, međutim, u strukturi se pojavljuju i odstupanja drugih koordinacionih ravni. Atomi Co1, N1, N2A, N4A su skoro koplanarni (kvadratna sredina odstupanja je 0,012 Å), dok 2NB<sup>i</sup> koji se nalazi na istoj koordinacionoj ravni, odstupa od glavne Co1-N1A-N2A-N4A ravni sa vrednosti od 0,286(3) Å. Ekvivalentni uglovi C1-N1-Co1 i C5-N1-Co1 bi trebalo da imaju slične vrednosti, međutim merene vrednosti odstupaju, 130,19(16)° i 111,15(15)°, respektivno, što znači da veza Co1-N1 se ne poklapa dobro sa smerom slobodnog elektronskog para na atomu N1.

Tabela 8.2.1 Odabrane dužine veza i uglovi u kristalnoj strukturi kompleksa Co(III), **5**

Veza	Dužina (Å)	Ugao	(°)
Co1-N2A	1,8691(18)	N2a-Co1-N4A	80,52(8)
Co1-O1	1,8843(14)	O1-Co1-N4A	88,49(7)
Co1-N4A	1,9187(18)	N2a-Co1-N4B <sup>i</sup>	93,04(8)
Co1-N4B <sup>i*</sup>	1,9399(19)	O1-Co1-N4B <sup>i</sup>	176,30(7)
Co1-N1	1,9685(18)	N4A-Co1-N4B <sup>i</sup>	94,73(8)
Co1-N2B <sup>i</sup>	1,9945(17)	N2A-Co1-N1	82,17(8)
O1-O1 <sup>i</sup>	1,416(3)	O1-Co1-N1	89,66(7)
N1-C1	1,339(3)	N4A-Co1-N1	162,62(8)
N1-C5	1,369(3)	N4B <sup>i</sup> -Co1-N1	87,81(8)
N2A-C6	1,290(3)	N2A-Co1-N2B <sup>i</sup>	170,29(8)
N2A-N3A	1,357(3)	O1-Co1-N2B <sup>i</sup>	97,88(7)
N3A-C8A	1,331(3)	N4A-Co1-N2B <sup>i</sup>	93,06(7)
N4A-N5A	1,343(3)	N4B <sup>i</sup> -Co1-N2B <sup>i</sup>	80,16(8)
N4A-C8A	1,362(3)	N1-Co1-N2B <sup>i</sup>	104,32(7)
N2B-C6B	1,296(3)		
N2B-N3B	1,391(3)		
N3B-C8B	1,336(3)		
N4B-C8B	1,350(3)		
N4B-N5B	1,350(3)		
C1-C6B	1,479(3)		
C5-C6A	1,446(4)		

\*  $i = -x, y, -z + 0,5$



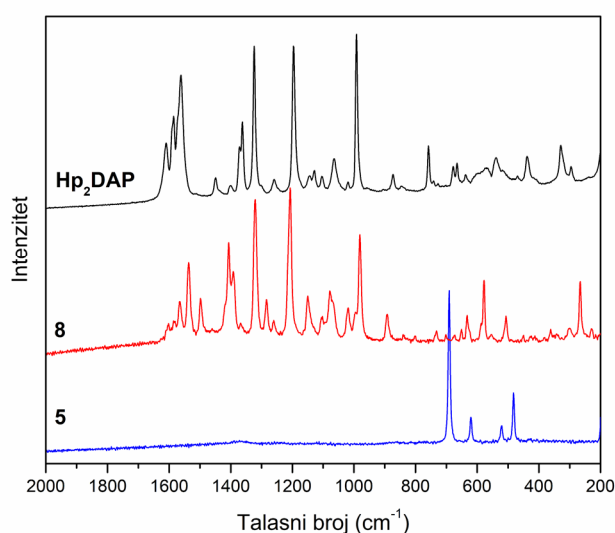
## 8.2.2 IR i Raman spektri

Karakteristične FT-IR vibracione trake jedinjenja su date u tabeli 8.2.2. U spektru liganda se karakteristične  $\nu_{\text{NH}}$  trake javljaju na oko  $3400 \text{ cm}^{-1}$  koje, usled deprotonacije, nestaju u spektrima kompleksa. U kompleksima Ni(II), **6**, Cu(II), **7**, i Zn(II), **8**, intenziteti skeletnih vibracionih traka u regiji  $\sim 1400 - 1500 \text{ cm}^{-1}$  i  $\sim 1100-1200 \text{ cm}^{-1}$  se poklapaju i pokazuju povećan intenzitet u odnosu na ligand. Prilikom formiranja kompleksa dolazi do promene međusobne orijentacije metil grupa što dovodi do pojave dodatnih  $\nu_{\text{CH}}$  traka u spektrima, pogotovo u slučaju kompleksa Co(III), **5**. U spektru kompleksa Co(III), **5**, zbog dimerne strukture, pojavljuje se i dodatno razdvajanje traka. Rezultati dokazuju koordinaciju liganda preko N atoma i ukazuju na strukturnu razliku između kompleksa Co(III), **5**, i ostalih kompleksa.

Tabela 8.2.2 Karakteristične FT-IR trake jedinjenja

Vibracija	Hp <sub>2</sub> DAP	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>
			[cm <sup>-1</sup> ]		
$\nu$ C-H	3430-2850	3410-2840	3430-2850	3435-2850	3425-2845
$\nu$ ring	1590-1500	1590-1500	1580-1495	1580-1495	1585-1495
$\nu$ C=N	1450-1400	1465-1395	1465-1385	1460-1390	1450-1395
$\nu$ C <sub>Ar</sub> -N	1370	1335-1285	1325-1285	1330-1265	1325-1285
$\delta$ ring, $\delta$ C=N, $\nu$ C=N, $\delta$ CH <sub>3</sub>	1130-1020	1160-1040	1165-1025	1145-1025	1150-1025
$\tau$ N-H	875-805	-	-	-	-
$\nu$ C-Cl	730-675	750-645	730-635	730-635	730-630

Ligand kao i kompleksi Co(III), **5** i Zn(II), **8**, su okarakterisani i pomoću Raman spektroskopije (slika 8.2.5) dok ostala dva jedinjenja nisu bila pogodna za merenje. Raman traka od  $\mu\text{-O}_2$  se javlja na nižim energijama od bočnih peroksido-grupa koji se uglavnom javljaju preko  $850 \text{ cm}^{-1}$  [64]. U spektru kompleksa Co(III), **5**, najintenzivnija oštra traka na  $691 \text{ cm}^{-1}$  i sledeća na  $621 \text{ cm}^{-1}$  se može dodeliti peroksidnim vibracijama, dok ostala dva pika pripadaju Co-O vibracijama. Upoređujući Raman spektre, može se zaključiti da kompleks Zn(II), **8**, daje signale sličnim ligandu i da ne sadrži karakteristične trake za peroksidno-grupu.



Slika 8.2.5 Raman spektri liganda, kompleksa Co(III), **5** i Zn(II), **8**

### 8.2.3 DFT kalkulacije: MEP i ALIE površine

#### Rezultati DFT proračuna

Oblasti molekula gde ALIE ima najmanje vrednosti predstavljaju oblasti najslabije vezanih elektrona i lokacija koje su najosetljivije prema elektrofilnim napadima [64]. Ravnotežne geometrije, MEP i ALIE površine **5** i **Hp<sub>2</sub>DAP** su prikazane na slici 8.2.6. MEP površina **Hp<sub>2</sub>DAP** pokazuje da se najmanji elektrostatički potencijal nalazi u neposrednoj blizini N2. Međutim, ALIE površina liganda identifikuje lokacije atoma azota kao centre pogodne za elektrofilni napad. Naime, elektronska gustina obeležena crvenom bojom se nalazi u okolini ili na ovim atomima. MEP i ALIE površine kompleksa **5** ukazuju na to da sa aspekta elektrofilnog napada važna lokacija može biti centralni deo kompleksa, gde se nalaze atomi kiseonika. Prema MEP površini, atomi kiseonika treba smatrati najvažnijim reakcionim mestima, dok ALIE površina ukazuje na činjenicu da atomi azota takođe predstavljaju potencijalno reaktivna mesta, pošto su na ovim lokacijama elektroni slabije vezani.

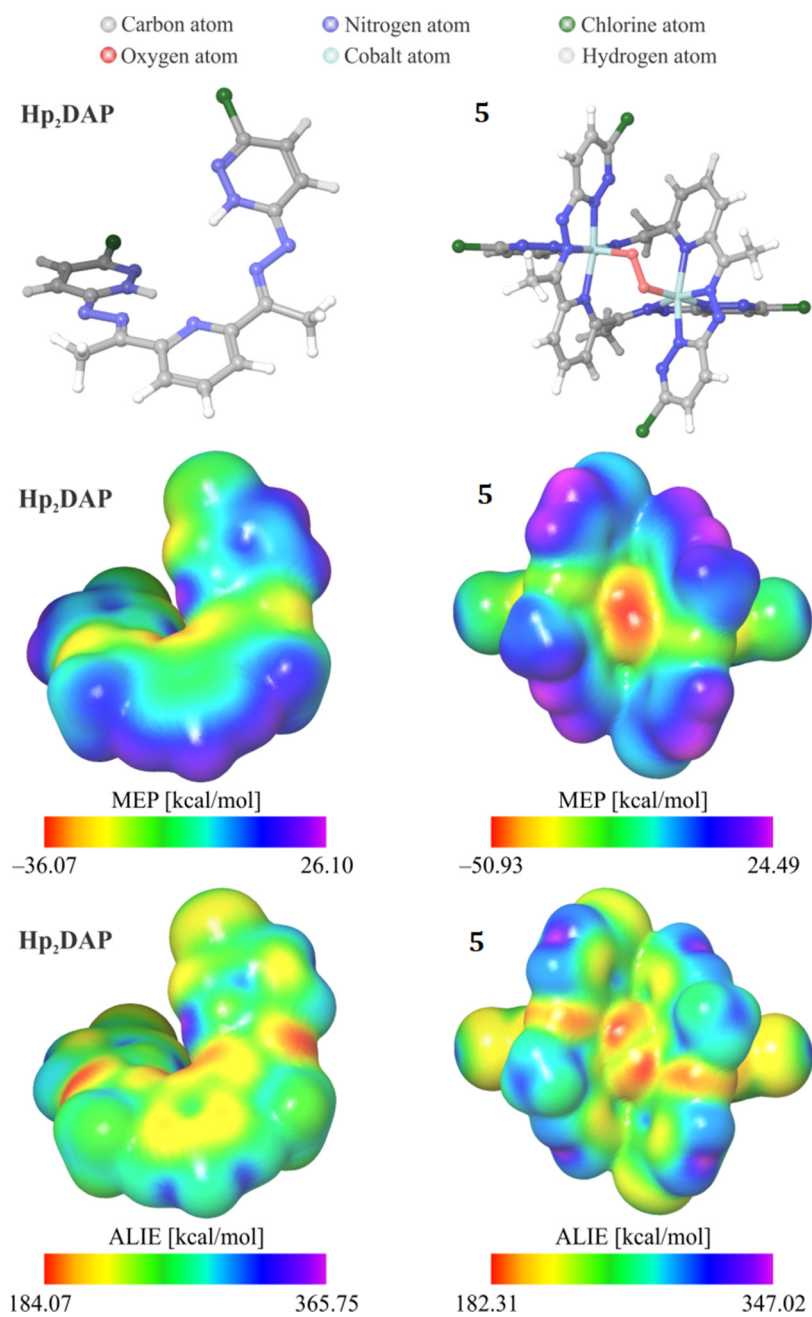
Predložene strukture jedinjenja **6-8** su prikazane na slici 8.2.7. Najniže vrednosti MEP za predložene strukture **6-8** praktično su jednake. Sa druge strane, maksimalna vrednost MEP za strukturu koja sadrži Zn(II), **8**, je dva puta veća od **6** i **7**, dok poslednja dva imaju skoro identičnu maksimalnu vrednost. Što se tiče raspodele naelektrisanja na osnovu MEP površine može se primetiti da u svim slučajevima nekoordinovani atomi azota liganda predstavljaju značajne reaktivne oblasti (na ovim mestima MEP ima najmanju vrednost, što je označeno crvenom bojom). Najniže vrednosti MEP mogu se naći u „džepu“ oko centralnih atoma u **6-8**. Najveću vrednost MEP među svim kompleksima poseduje **8** i lokalizuje se praktično na atomu Zn(II) (slika 8.2.7).

ALIE površine takođe ukazuju na reaktivna svojstva atoma azota i susednih metalnih centara, pošto su na ovim mestima elektroni najslabije vezane (označeno crvenom bojom na slici 8.2.7), što je u saglasnosti sa MEP površinama. U slučaju **6**, crvena boja se nalazi upravo na atomu Ni(II). Žuto-crvena boja ALIE površina kod **6-8** se nalazi u blizini nekoordinovanih atoma azota, ukazujući da su ova mesta pogodna za elektrofilni napad.

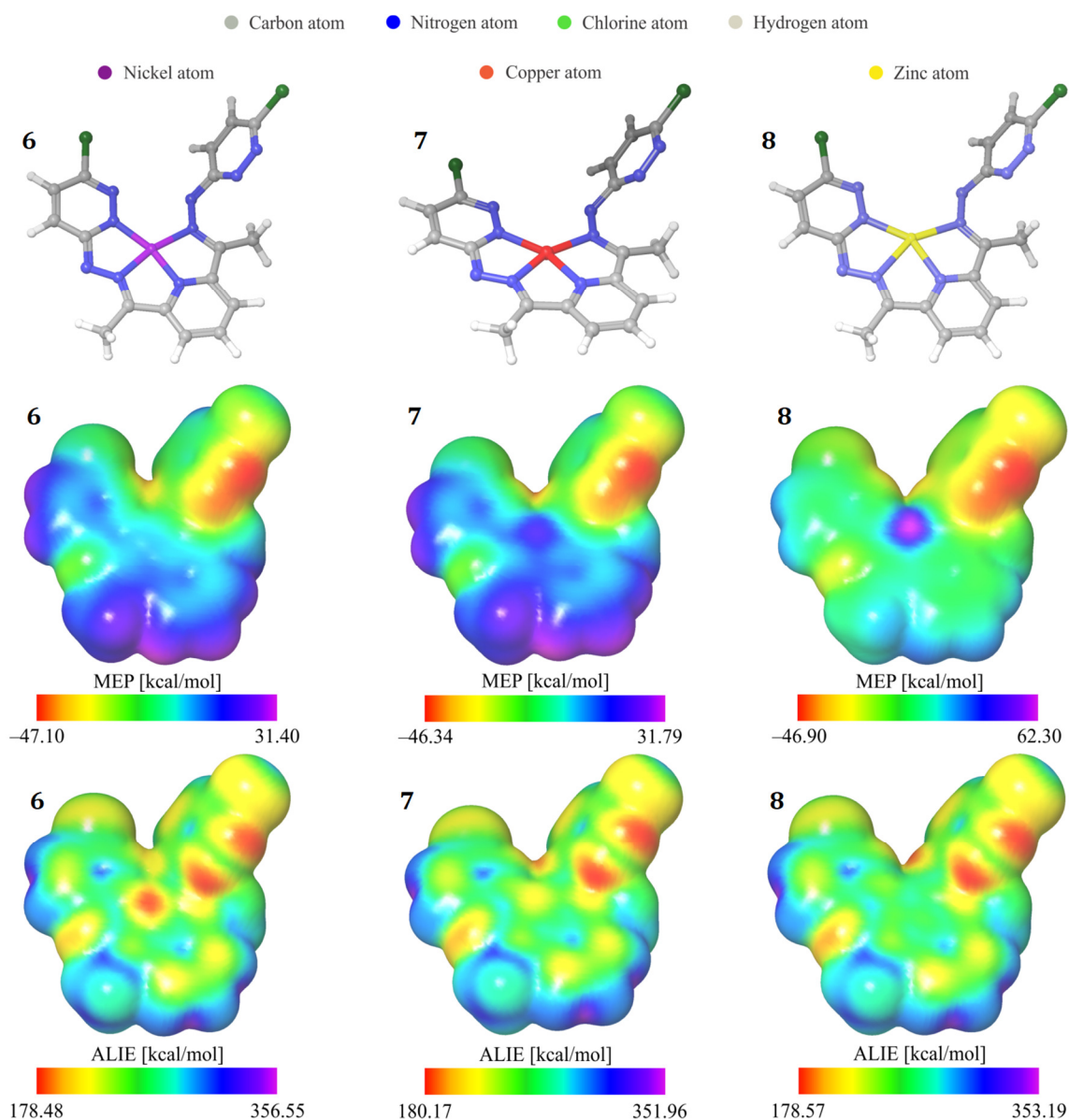
U tabeli 8.2.3 prikazane su vrednosti dipolnog momenta  $\mu$  (dobijenog DFT proračunima), polarna površina (PSA) i ukupna površina (TSA), zajedno sa molekularnom lipofiličnošću. Mera molekularne lipofilnosti je logP (logaritam koeficijenta raspodele 1-oktanol/voda) i postoje više različitih metoda računanja ovog parametra. Za potrebe ove disertacije logP je računat u skladu sa radom [64], prema kojem se u opštem slučaju u literaturi ovaj parametar obeležava sa AlogP.

Tabela 8.2.3 Vrednost dipolnog momenta, polarne površine, ukupne površine i lipofilnosti liganda i kompleksa

Jedinjenje	$\mu$ [D]	PSA [Å <sup>2</sup> ]	TSA [Å <sup>2</sup> ]	AlogP
<b>Hp<sub>2</sub>DAP</b>	2,23	119,69	664,73	3,22
<b>5</b>	0,24	147,10	924,91	3,70
<b>6</b>	8,56	76,00	617,12	0,33
<b>7</b>	8,56	76,00	631,31	0,33
<b>8</b>	8,84	76,00	642,65	0,33

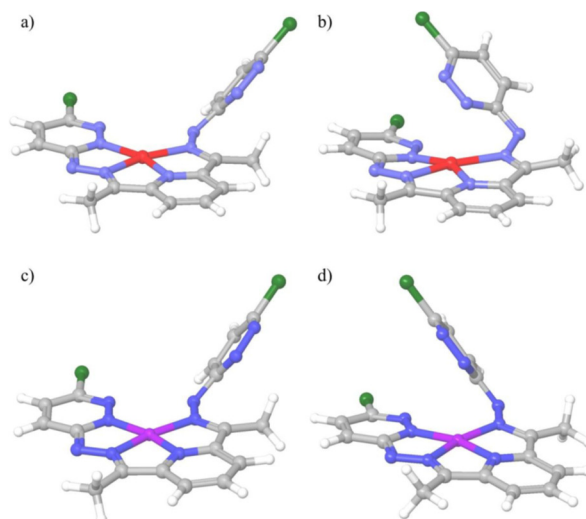


Slika 8.2.6 Ravnotežne geometrije, MEP i ALIE površine **5** i **Hp<sub>2</sub>DAP**



Slika 8.2.7. Predložene strukture, MEP i ALIE površine kompleksa Ni(II), **6**, Cu(II), **7**, i Cu(II), **8**

Uticaj rastvarača dimetil sulfoksida (DMSO) na geometriju kompleksa takođe je ispitivan pomoću DFT proračuna (slika 8.2.8). Utvrđeno je da, bez obzira što je rastvarač značajno rotira piridazinski prsten oko hidrazinske N-N veze, kompleksi **6** i **7** očuvavaju inicijalno kvadratno-planarnu geometriju. U slučaju **8**, geometrijska optimizacija u prisustvu DMSO je dovela do neracionalnih geometrija, što najverovatnije uzrokuje sama inicijalna, kvadratno-planarna, geometrija oko cinka.



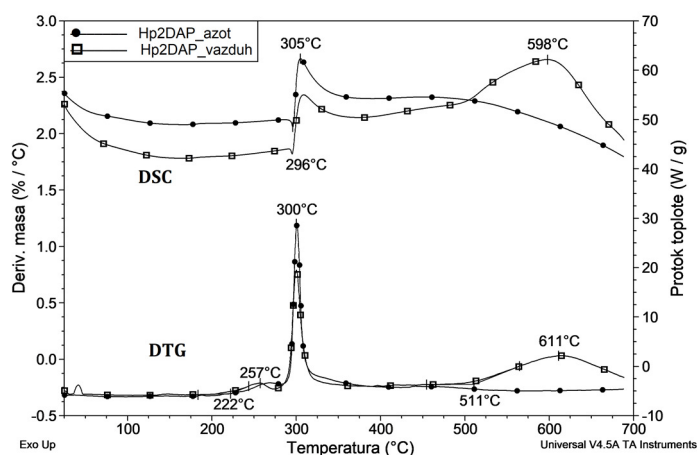
Slika 8.2.8. Molekularne geometrije kompleksa **6** i **7** bez uticaja DMSO (a i c, respektivno) i uticajem DMSO (b i d, respektivno).

## 8.2.4 Termička svojstva jedinjenja

Sva jedinjenja su okarakterisana spektroskopskim merenjima, podacima elementalne analize, molarne provodljivosti, kao i pomoću TG-MS/DSC merenja.

Termička razgradnja jedinjenja do 200 °C - 300 °C obično ne zavisi od primenjene atmosfere. Tako ni razgradnja liganda **Hp<sub>2</sub>DAP** sve do ~ 400 °C ne zavisi od primenjene atmosfere. Na slici 8.2.9 su prikazane DTG i DSC krive liganda u azotu i u vazduhu. DTG krive pokazuju da ligand **Hp<sub>2</sub>DAP** ne sadrži rastvarač. Razgradnja počinje na 222 °C DTG onset, i teče sporo (DTG<sub>pik</sub> = 257 °C) sve do ~ 280 °C, gde počinje intenzivna egzotermna razgradnja liganda sa DTG i DSC maksimalnim vrednostima od 300 i 305 °C, respektivno, u obe atmosfere. U vazduhu na 511°C (DTG onset) počinje razgradnja preostalih delova liganda koja postiže maksimalnu vrednost na 611°C, dok u azotu ne dolazi do ove pojave.

Na DSC krivama oštri endotermni pik na 296 °C pokazuje da na početku intenzivnog razlaganja dolazi do topljenja uzorka što je i vizuelno potvrđeno. Iznad 350 °C dekompozicija se usporava i u atmosferi azota postaje endotermna sve do kraja merenja (700 °C), dok u vazduhu praćena je intenzivnim oksidacionim procesima sa maksimalnom vrednošću od DSC<sub>pik</sub> = 598 °C i, bez obzira na oksidativnu atmosferu, ne završava se do kraja merenja.



Slika 8.2.9 DTG i DSC krive liganda **Hp<sub>2</sub>DAP** u atmosferi azota i vazduha

Upoređujući DTG krivih kompleksa dobijenih u vazduhu (8.2.10) i azotu (8.2.11) uočava se da brzina zagrevanja kao i različita atmosfera ne utiču značajno na mehanizam dekompozicije. U azotu intenziteti procesa razlaganja na višim temperaturama su manje izraženi i, sa izuzetkom kompleksa Zn(II), **8**, ne završavaju se do 800 °C. Međutim, vidi se da centralni atom ima direktan uticaj na tok razgradnje. Od svih kompleksa, verovatno zbog velike vrednosti MEP oko centralnog atoma, termički najstabilniji je kompleks Zn(II), **8**, dok kompleks Co(III), **5**, zbog peroksidne grupe, pokazuje najmanju termičku stabilnost.

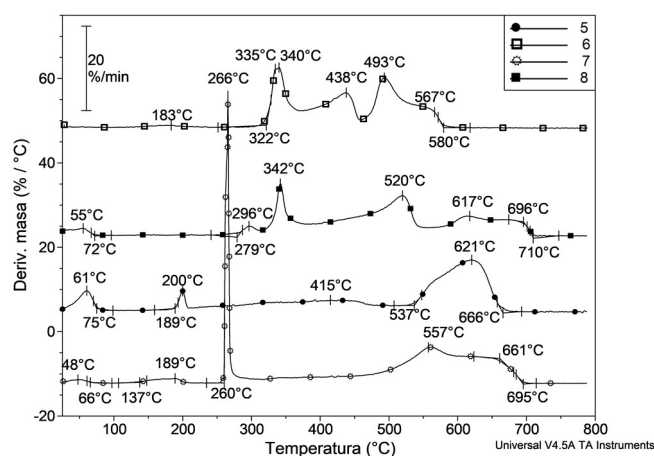
Na DTG krivama kompleksa **5-8** (slika 8.2.10) se vidi da su kompleksi **5**, **7** i **8** u obliku solvata. U kompleksu Co(III), **5**, nađena količina rastvarača (6,2 %) je nešto niža od stehiometrijske (6,86 %). U kompleksu Ni(II), **6**, rastvarač je prisutan u tragovima, u kompleksu Cu(II), **7**, nađena količina iznosi 2 % (rač. 2,8 %), a u kompleksu Zn(II), **8**, procenat rastvarača je 3,4 % (rač. 3,60 %). Kao što se vidi na DTG/DSC krivama, smanjena količina rastvarača je posledica njegovog isparavanja već na sobnoj temperaturi.

Termogravimetrijska merenja kompleksa u vazduhu mogu da služe informacijama o sadržaju metala u kompleksu. Naime, oksidacijom liganda nastanu gasovi, a od metala se stvaraju oksidi (ostatak). Na osnovu mase uzorka i količine oksida nakon završetka merenja može se izračunati približna vrednost molekulske mase jedinjenja. Izračunavanja se zasnivaju na pretpostavci da je ostatak za jedinjenja **5-8** u vazduhu je Co<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, NiO, CuO i ZnO, redom. Rezultati termogravimetrijskih merenja su prikazani u tabeli 8.2.4. Relativna molekulska masa kompleksa **5**, izračunata na osnovu količine ostatka ( $M_{r, \text{eksp.}} = 1019,7$ ) pokazuje dobro slaganje sa stehiometrijskom vrednošću ( $M_{r, \text{rač.}} = 1050,44$ ). U slučaju kompleksa **6-8**, uzimajući u obzir sadržaj isparljivih rastvarača, računate molarne mase u okviru eksperimentalne greške određivanja odgovaraju pretpostavljenom sastavu ali nisu dovoljno tačne da bi se na osnovu njih utvrdila struktura istih.

Tabela 8.2.4. Količina rastvarača, prva promena mase, ostatak i izračunata molekulska masa **5-8**

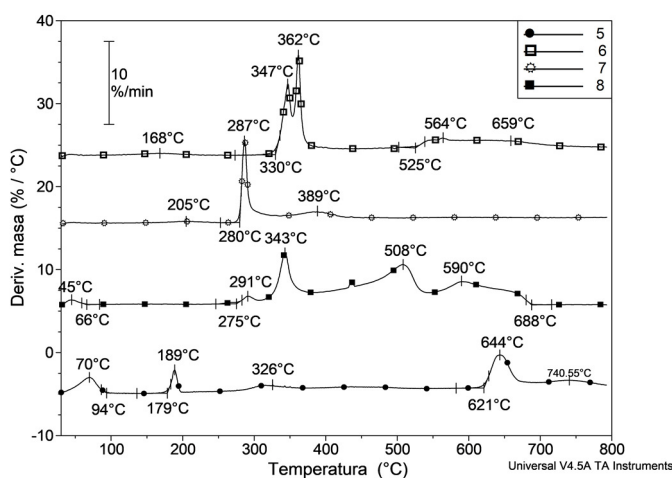
Promena mase, %	Oznaka uzorka			
	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>
Rastvarač (rač.)	6,2 (6,86)	-	2,0 (3,62)	3,4 (3,60)
Prva promena mase	3,0	1,7	2,8	3,9
Ostatak (rač.)	14,7 (15,79)	20,7 (15,73)	10,5 (15,98)	15 (17,29)
Molarna masa (rač.)	1019,7 (1050,4)	360,8 (475,0)	757,6 (497,8)	542,6 (499,7)

Toplotni efekti koji prate razgradnju kompleksnih jedinjenja u atmosferi azota su prikazani na slici 8.2.12. Uticaj centralnih atoma se jasno vidi na DSC krivinama. U kompleksu Co(III), **5**, koji ima dimernu strukturu sa peroksidnim mostom Co(III) ima oktaedarsko okruženje.



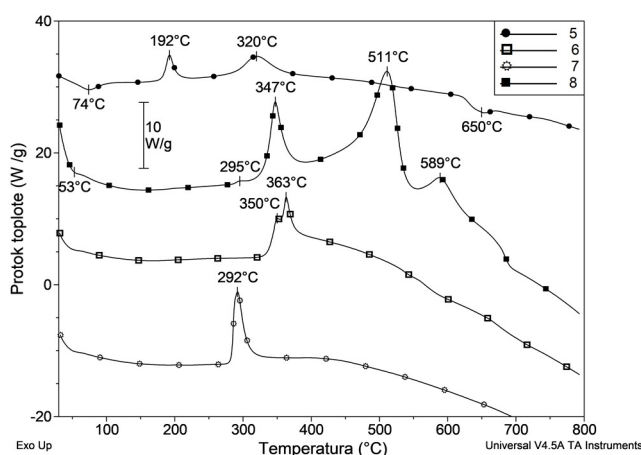
### 8.2.10. DTG krive kompleksa **5-8** u atmosferi vazduha pri brzini zagrevanja od 20 °C min<sup>-1</sup>

Pored toga, dva deprotonovana ( $\text{Hp}_2\text{DAP-2H}$ )<sup>2-</sup> liganda su mostovno koordinovani za oba centralna atoma. Ovaj način koordinacije daje strukturu sa relativno malim međuligandskim sternim smetnjama.



Slika 8.2.11. DTG krive kompleksa **5-8** u atmosferi azota pri brzini zagrevanja od 10 °C min<sup>-1</sup>

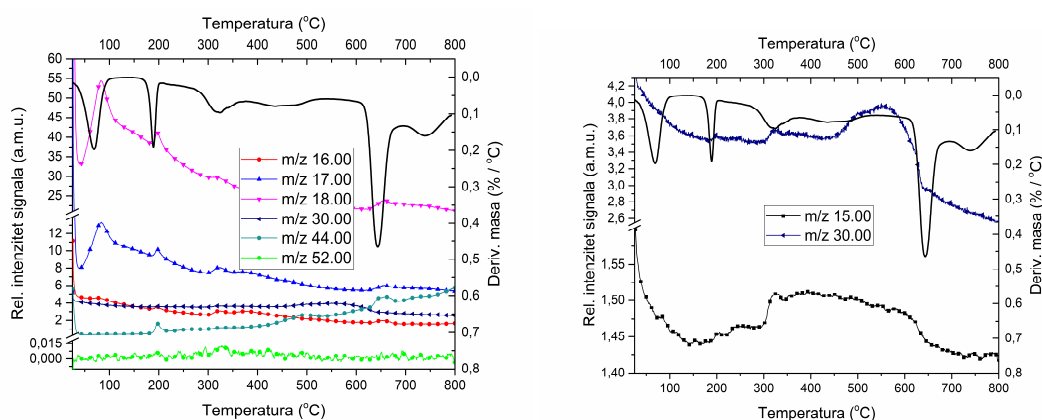
Peroksidna grupa ima veliku reaktivnost i pri nižim temperaturama, stoga razgradnja anhidrovanog kompleksa Co(III), **5**, usled auto-redoks reakcije počinje na relativno niskoj temperaturi egzotermnim procesima (DSC<sub>pik</sub> = 192 °C) u poređenju sa razlaganjem drugih kompleksa sa istim ligandom. Ovaj egzotermni pik se ne javlja tokom dekompozicije ostalih jedinjenja **6-8** (slika 8.2.12). Najintenzivniji egzotermni procesi (DSC<sub>pik</sub> = 347 °C, 511 °C i 589 °C) se javljaju tokom termičke razgradnje kompleksa Zn(II), **8**. To se može objasniti geometrijskim okruženjem centralnog atoma (kvadratno-planarno) koje je energetski nepovoljno u odnosu na Zn(II). Kompleks Cu(II), **7**, ima svega jedan značajan egzotermni maksimum na 292 °C i posle toga razgradnja sve do kraja merenja se odvija endotermno, bez jasno razdvojenih procesa. Na DSC krivoj kompleksa Ni(II), **6**, dominira intenzivi složeni egzotermni proces, sa dva maksimuma koji se javljaju na bliskim temperaturama, na 350 °C i 363 °C.



Slika 8.2.12. DSC krive kompleksa **5-8** u azotu

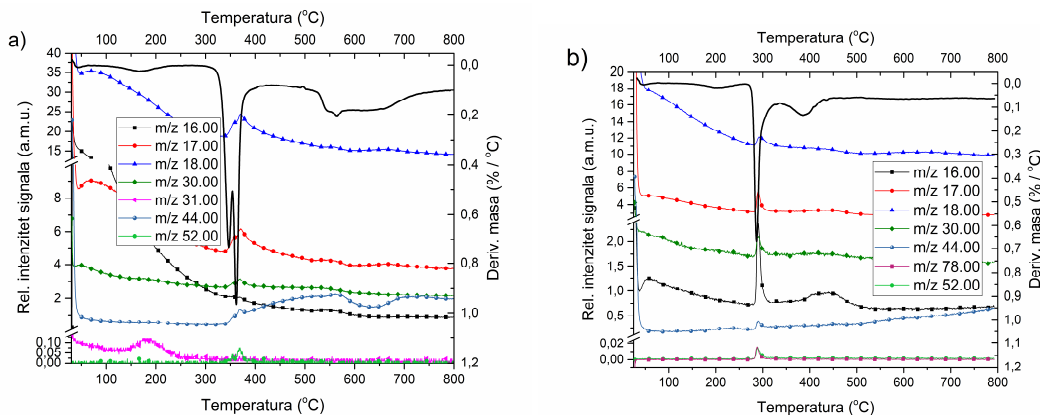
Sva TG-MS merenja su vršena u azotu. Na osnovu rendgenske strukturne analize nađeno je da kompleks Co(III), **5**, sadrži kristalnu vodu što je potvrđeno i metodom TG-MS (slika 8.2.13). Naime, prvi gubitak mase do ~ 100 °C odgovara fragmentima vode,  $m/z = 17$  i  $18$  sa odnosom intenziteta koji odgovara vrednošću u bazi podataka NIST [86]. Anhidrovani kompleks sadrži reaktivnu peroksidnu grupu, zbog čega se u nastavku dekompozicije očekuje razlaganje

peroksidne grupe koji prouzrokuje oksidaciju liganda. U skladu sa ovom pretpostavkom piku na DTG krivoj na 189 °C odgovara egzotermni pik na DSC krivoj na temperaturi od 192 °C. Posledica oksidacionih procesa je izdvajanje vode ( $m/z = 17$  i  $18$ ) kao i  $m/z = 44$  koji odgovara molekulskom jonu  $\text{CO}_2^+$  [94]. U nastavku dekompozicije javljaju se pikovi sa  $m/z = 30$  i  $m/z = 15$  kojima odgovaraju DTG maksimumi na oko 200 °C i 326 °C a koji mogu da potiču od fragmenata  $\text{N}_2\text{H}_2^+$  i  $\text{NH}^+$ , odnosno  $\text{C}_2\text{H}_6^+$  i  $\text{CH}_3^+$ . Kako do oko 330 °C krive imaju isti oblik, pretpostavlja se da fragmenti nastaju iz istog izvora, što je u ovoj oblasti najverovatnije bočna metil grupa, a iznad 330 °C oblik krivih je različit, što znači da fragment  $m/z = 15$  pored metilne grupe potiče i od NH-grupe. Između 200-620 °C termička razgradnja je manje intenzivna i mogu se detektovati fragmenti koji na početku potiču od prethodno spomenute oksidacione, a kasnije od neoksidativne razgradnje liganda;  $m/z = 16, 17$  i  $18$  ( $\text{NH}_2\text{-NH}_4^+$ ) [87],  $m/z = 30$  (hidrazin,  $\text{NH-NH}^+$ ) [95],  $m/z = 44$  (etilamin,  $\text{C}_2\text{H}_6\text{N}^+$ ) i  $m/z = 52$  (piridin) [96]. Trećem, najintenzivnijem DTG signalu sa maksimumom od 644 °C odgovaraju fragmenti  $m/z = 16, 17$  i  $18$  ( $\text{NH}_2\text{-NH}_4^+$ ) i  $m/z = 44$  (etilamin,  $\text{C}_2\text{H}_6\text{N}^+$ ) koje, rastućim trendom, prate oblik DTG krive. Dekompozicija kompleksa u azotu se ne završava do 800 °C.



Slika 8.2.13. DTG-MS krive kompleksa Co(III), 5

Kompleks Ni(II), 6, (slika 8.2.14, a) sadrži kristalnu vodu ( $m/z = 18$  i  $17$ ), koja odlazi već i na sobnoj temperaturi, i javlja se na samom početku merenja. Malom gubitku mase u temperaturnom opsegu 140-200 °C, čiji toplotni efekat nije moguće detektovati na DSC krivoj, odgovaraju fragmenti  $m/z = 30$  i  $31$  koji verovatno potiču od hidrazina ( $\text{NH-NH}^+$ ,  $\text{NH}_2\text{-NH}^+$ ) a prisustvo peroksidne grupe, zbog odsustva egzotermne promene, se može isključiti. Iznad 330 °C, počinje intenzivna razgradnja uz fragmente sa  $m/z = 16, 17$  i  $18$  koji u ovom slučaju najverovatnije potiču od  $\text{NH}_3\text{-NH}_4^+$  i fragmenta  $m/z = 44$ , čiji intenziteti prate DTG krivu, i koji verovatno potiče od heterocikličnih prstenova (etilamin,  $\text{C}_2\text{H}_6\text{N}^+$ ). Fragment  $m/z = 52$  [96] odgovara piridinu koji je detektovan pri prvom većem gubitku mase na TG krivoj ~370 °C.

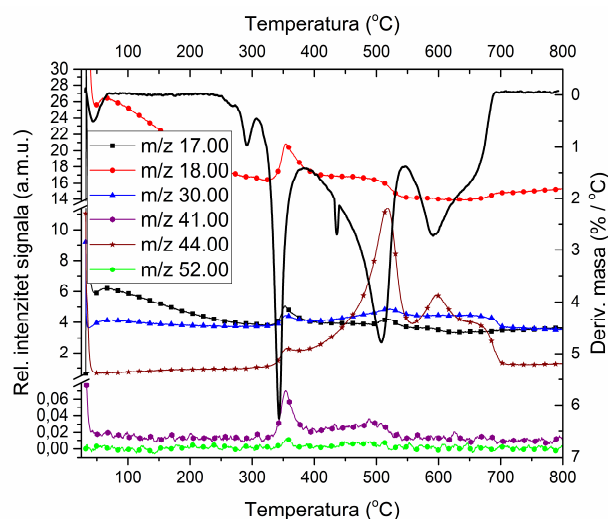


Slika 8.2.14 DTG-MS krive kompleksa Ni(II), 6 (a) i Cu(II), 7 (b)



Kompleks Cu(II), **7** (slika 7.2.14, b) ne sadrži rastvarač. Kao i u slučaju kompleksa Ni(II), **6**, i ovde se javlja mali gubitak mase u temperaturskom intervalu oko 150-260 °C, međutim, u ovom slučaju ni jedan praćeni fragment nije dao signal. Od 280 °C DTG onset počinje nagli gubitak mase i tumačenje detektovanih fragmenata je isto kao u slučaju kompleksa Ni(II), **6**, sa razlikom da se ovde može detektovati i fragment sa  $m/z = 78$ , koji, zajedno sa  $m/z = 52$ , najverovatnije potiču od piridina.

Kompleks Zn(II), **8**, sadrži kristalnu vodu koja odlazi već i na sobnoj temperaturi. Mehanizam dekompozicija kompleksa Zn(II), **8** (slika 8.2.15) se razlikuje od kompleksa Ni(II), **6**, i Cu(II), **7**, mada, na osnovu prethodnih merenja, strukturno bi trebalo da budu slični. Ovo se može objasniti nepovoljnom geometrijom oko centralnog atoma. Fragment  $m/z = 41$  odgovara odlasku  $C_2H_2N$ , dok  $m/z = 44$  (etilamin) prati oblik DTG krive posle 400 °C. Pretpostavljeno poreklo ostalih fragmenata je opisano kod kompleksa Ni(II), **6**, i Cu(II), **7**. Važno je napomenuti, da za razliku od prethodnih kompleksa čija razgradnja se ne završava do kraja merenja, kompleks Zn(II), **8**, ima DTG endset na 688 °C. Masa ostatka je 13,0 % od ukupne mase i, ukoliko se uzima elementarni cink kao krajnji proizvod, mereni podatak se slaže sa računatom vrednošću (13,08 %).



Slika 8.2.15 TG-MS krive kompleksa Zn(II), **8**

### 8.2.5 Biološka aktivnost jedinjenja

Biološka aktivnost **Hp<sub>2</sub>DAP** i njegovih koordinacionih jedinjenja sa Co(III), **5**, Ni(II), **6**, Cu(II), **7** i Zn(II), **8**, na tumorskim ćelijama je ispitivana preko antiproliferativnog, citotoksičnog i inhibitornog efekta ABC transportera P-glikoproteina koji je kodiran MDR1 humanim genom. Navedeni transporter protein je odgovoran za prenos antitumorskih lekova preko ćelijske membrane iz ćelija kancera, što čini hemoterapiju manje efikasnom ili neuspešnom. Za *in vitro* eksperimente primenjen je T-ćelijski limfom miša koji je transfektovan humanim MDR1 genom. Pomoću metode protočne citometrije, efikasnost jedinjenja je ispitivana preko akumulacije istih u MDR ćelijama u kratkom vremenskom periodu od 20 minuta. Akumulacija rodamina 123 u ćelijama trasinfektovanim MDR1 genom je značajno smanjena u prisustvu **Hp<sub>2</sub>DAP** i kompleksa Co(III), **5**, umereno u slučaju kompleksa Zn(II), **8**, dok su kompleksi Ni(II), **6**, i Cu(II), **7**, čak i pri koncentraciji od 8 µg/cm<sup>3</sup>, bili neefikasni. Rezultati su prikazani u tabeli 8.2.5. i 8.2.6.

Ispitivana jedinjenja ne pokazuju značajnu razliku u citotoksičnom delovanju na roditeljskim ćelijama osetljivim na lekove (PAR) i ćelijama otpornim za lekove (MDR). Ispitivana jedinjenja pokazuju veću toksičnost i antiproliferativni efekat prema osetljivim PAR ćelijama, što je i očekivano (tabela 8.2.6).

Tabela 8.2.5. Citotoksičnost i antiproliferativni efekat **Hp<sub>2</sub>DAP** i njegovih kompleksa **5-8**

Jedinjenje	Citotoksična aktivnost		Antiproliferativni efekat	
	PAR	MDR	PAR	MDR
<b>Hp<sub>2</sub>DAP</b>	0,3	0,65	0,34	0,76
<b>5</b>	>10	>10	6,57	1,94
<b>6</b>	1,07	3,2	0,57	0,65
<b>7</b>	1,49	1,89	0,13	0,48
<b>8</b>	0,81	2,04	0,13	4,72

Značajne razlike su nađene u antiproliferativnim efektima (tabela 8.2.5) i inhibicionom svojstvu (tabela 8.2.6) jedinjenja u MDR ćelijama. Naime, kompleks Co(III), **5**, ima umereni antiproliferativni efekat, dok rezultati inhibicije ABCB1 glikoproteina pokazuju da je isti najefikasniji inhibitor navedenog glikoproteina, koji je inače odgovoran za prenos lekova protiv raka iz ćelija karcinoma u *in vitro* ispitivanjima. Kompleks Zn(II), **8**, pokazao upola manjeg inhibitornog efekta od kompleksa Co(III), **5**. Jedinjenja Ni(II), **6**, i Cu(II), **7**, imaju jako antiproliferativno svojstvo, dok inhibitorno dejstvo istih je vrlo slabo. Interesantno je napomenuti da inhibitorni efekat liganda, **Hp<sub>2</sub>DAP**, je samo malo niži od kompleksa Co(III), **5**, ali značajno veći od kompleksa Zn(II), **8**. Inhibitorno svojstvo MDR1 genom transfektovanim ćelijama, u prisustvu ispitivanih jedinjenja, raste u nizu **8** < **Hp<sub>2</sub>DAP** < **5**. Očigledno je da postoji zavisnot između strukture jedinjenja i aktivnosti prilikom inhibicije PGP-170 (P-glikoprotein, PGP, ABCB1, MDR1,  $M_r \sim 170$ ) posredovane, višestruke rezistencije ćelija karcinoma na lekove.

Tabela 8.2.6. Inhibicija ABC transportera P-glikoproteina (ABCB1) u MDR T-limfomnim ćelijama

Jedinjenje	Konc. ( $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ )	FSC <sup>7</sup>	SSC <sup>8</sup>	FL-1 <sup>9</sup>	FAR
<i>Verapamil</i>	10	2525	1279	5.86	7.38
<b>Hp<sub>2</sub>DAP</b>	2	2524	1346	6.78	8.53
<b>5</b>	2	2476	1245	8.49	10.69
<b>6</b>	2	2463	1248	1.65	2.08
<b>7</b>	2	2527	1248	1.50	1.89
<b>8</b>	2	2499	1302	3.98	5.01

Poznato je da koordinacija metala utiče na toksičnost i penetracionu moć ciljnog jedinjenja (liganda) prema ćelijama. Koordinacijom jona metala promeni se i ukupna gustina naelektrisanja kao dolazi i do deformacije liganda, zbog čega helatni kompleksi Šifovih baza mogu da deluju kao PGP inhibitori [97]. *Clède i sar.* [98] su pronašli direktnu vezu između lipofilnosti, citotoksične aktivnosti i celularnog unosa sa dužinom bočnog lančanog niza primenom derivata *tris*(karbonil) kompleksa renijuma. Naime, povećavanje lipofilnosti dovede do povećanja penetracione moći, što povećava ukupnu toksičnost. Veličina molekula takođe može da bude ključni faktor kod biodostupnosti [99]. Rezistencija na lekove je uzrokovan različitim reakcionim mehanizmima od kojih jedan je posredovan PGP efluks pumpom [100].

Uzimajući u obzir navedene efekte i izračunate MEP i ALIE površine koje služe kao mera reaktivnosti molekula, očigledno je da specifična simetrija, relativno reaktivna površina i kompaktna struktura kompleksa Co(III), **5**, poboljšava njegovu biološku dostupnost. Pored

<sup>7</sup> prednje rasipanje svetlosti

<sup>8</sup> bočno rasipanje svetlosti pod uglom 90°

<sup>9</sup> zelena fluorescencija

toga, najreaktivniji deo molekula je fragment sa peroksidnim mostom koji može biti izvor za singletnog kiseonika  $^1O_2$ . Reaktivne vrste kiseonika (eng. Reactive Oxygen Species, ROS) igraju važne uloge u funkcionisanju ćelija raka ali njihova uloga još nije u potpunosti razjašnjena. U poređenju sa kompleksima, u ligandu, **Hp<sub>2</sub>DAP**, raspodela naelektrisanja je konzistentnija, bez naglašenih reakcionih centara, i slobodni ligand je fleksibilniji od koordinovanog oblika koji je prisutan u kompleksima. Za razliku od ostalih kompleksa, kod kompleksa Zn(II), **8**, maksimalni elektrostatički potencijal se nalazi na unutrašnjem delu molekula, praktično na centralnom atomu.

Eksperimentalno određene aktivnosti su u korelaciji sa izračunatim dipolnim momentom, polarnom površinom (PSA), ukupnom površinom (TSA) i molekularne lipofilnosti (Alog P) (tabela 8.2.3). Dipolni moment kompleksa Co(III), **5**, je daleko najniži (0,24 D) među jedinjenjima. Ovaj kompleks ima najveću PSA (147 Å<sup>2</sup>) i TSA (925 Å<sup>2</sup>), pa shodno tome i najveću lipofilnost (Alog P = 3,70). Parametri pokazuju sličan trend i kod liganda **Hp<sub>2</sub>DAP** koji, međutim, ima značajno viši dipolni moment (2,23 D), relativno visoku PSA i TSA (120 Å<sup>2</sup> i 665 Å<sup>2</sup>, respektivno), stoga lipofilnost ima nižu vrednost (Alog P = 3,22), koja je i dalje značajno veća od onih za odgovarajuće komplekse **6-8**, koji svi imaju vrlo visoke ali slične vrednosti dipolnog momenta (>8 D) i mali PSA (76 Å<sup>2</sup>). Njihove ukupne površine (TSA) su uporedive sa ligandom (< 650 Å<sup>2</sup>). Među **6-8**, najveću vrednost TSA pokazuje kompleks Zn(II), **8**.

### 8.3 Interakcija H<sub>2</sub>DAP·2HCl, Hp<sub>2</sub>DAP i njihovih kompleksa sa cisplatinom

#### Određivanje indeksa kombinacije (CI)

Preko indeksa kombinacije se izražava zajedničko dejstvo dva ili više aktivnih jedinjenja dobijene u *in vitro* testovima kombinacije datih jedinjenja [102]. Da bi se videlo kako ligandi **Hp<sub>2</sub>DAP** i **H<sub>2</sub>DAP** i njihovi kompleksi utiču na efekat standardnog citostatika cisplatina (**cisp**), rastvor koji sadrži ispitivano jedinjenje i **cisp** je ispitivan na T-limfocitnim ćelijama miša sa ekspresijom ABCB1 transportera (MDR ćelijama).

Po metodi Chou-Talalay vrednost CI<1 označava sinergizam, CI=1 aditivni efekat, dok CI>1 označava antagonizam [72].

#### CI rezultati

Tabela 8.3 Indeksi kombinacije **H<sub>2</sub>DAP·2HCl** i **Hp<sub>2</sub>DAP** i njihovih kompleksa sa cisplatinom

Jedinjenje	CI (ED50)	Tip inerakcije sa cisplatinom
<b>H<sub>2</sub>DAP·2HCl</b>	0,37	sinergizam
<b>1</b>	2,52	antagonizam
<b>2</b>	0,47	sinergizam
<b>3</b>	1,02	aditivni efekat
<b>4</b>	0,26	jak sinergizam
<b>Hp<sub>2</sub>DAP</b>	0,78	umereni sinergizam
<b>5</b>	1,79	antagonizam
<b>6</b>	1,51	antagonizam
<b>7</b>	0,84	umereni sinergizam
<b>8</b>	0,31	jak sinergizam

Na onsovu CI vrednosti (tabela 8.3), ligand **H<sub>z</sub>2DAP·2HCl** pokazuje sinergizam, njegov kompleks Co(III), **1**, antagonizam, kompleks Ni(II), **2**, sinergizam, kompleks Cu(II), **3**, aditivni efekat, dok kompleks Zn(II), **4**, pokazuje jak sinergizam sa **cisp**.

Za razliku od **H<sub>z</sub>2DAP·2HCl**, ligand **Hp<sub>2</sub>DAP** pokazuje umereni sinergizam sa **cisp**. Njegovi kompleksi Co(III), **5**, i Ni(II), **6**, pokazuju antagonizam, kompleks Cu(II), **7**, umereni sinergizam, dok kompleks Zn(II), **8**, pokazuje jak sinergizam sa **cisp**, kao i kompleks Zn(II), **4** sa ligandom **H<sub>z</sub>2DAP·2HCl**.

Aktivnost cisplatina zavisi od hidrolize njegovih hlorido liganada. Hidroliza *in vivo* je regulisana stabilnom koncentracijom hlorida od 100 mM u krvi. Unutar ćelije, međutim, koncentracija Cl<sup>-</sup> a je znatno niža (4-20 mM), što omogućuje veći stepen hidrolize **cisp** [101]. Jedinjenja koja sadrže hloridni jon mogu da utiču na promenu koncentracije hlorida u ćeliji, stoga i na dejstvo cisplatina. **H<sub>z</sub>2DAP** je dobijen u obliku dihidrohloridne soli (**H<sub>z</sub>2DAP·2HCl**). Pored toga, u njegovom kompleksu **2** hlorid igra ulogu kontra jona, dok u kompleksima **1** i **3** hloridni jon je koordinovan, zbog čega u kombinaciji kompleksa i **cisp**, hlorid može da utiče na dejstvo cisplatine.

Vezivanje metalnih kompleksa u *in vivo* okruženju je raznovrsna. Primarni targeti su nukleinske kiseline, redoks procesi, mitohondrije i proteini [102]. Vezivanje **cisp** za proteine *in vivo* je oko 95 %. Bilo koje jedinjenje koje se vezuje za proteine u plazmi (npr. albumin) proporcionalno povećava količinu slobodnog (farmakološki aktivnog) oblika **cisp** [103].

Cisplatin svoju aktivnost ispoljava platinacijom, tj. izgradnjom intra- i inter ukrštene (crosslink) kovalentne veze sa nukleofilnim mestima DNK (atom N7 adenina i guanin-purin nukleozidi). Istraživanja pokazuju da tokom terapije oko 1 % cisplatina prodire u jezgro ćelije, od kojeg oko 5-10 % reaguje sa DNK, i da veći deo cisplatina je vezan za druge biomolekule (npr. protein- platina kompleksi) [102]. Neke hipoteze predlažu korišćenje kombinacionih sredstava sa cisplatinom koji mogu da utiču na stabilnost spomenutih ukrštenih DNK-platina veza, da povećaju ili smanjuju osetljivost biomolekula prema leku, kao i da povećaju koncentraciju cisplatina u jezgru ćelije, čime se povećava antikancerogeni efekat [104].

Ukrštene veze u DNK dovode do prekida transkripcionih procesa a samim tim i do smrti ćelije. Međutim, prema novijim literaturnim podacima, delovanje citostatika na bazi platine se ostvaruje preko više od jednog mehanizma. Nov mehanizam smrti ćelije izazvana kompleksima platine je ferroptaza. Ferroptaza je vrsta regulisane ćelijske smrti (RCD) koja je najčešće izazvana proizvodnjom gvožđe-zavisnog ROS i naknadnom peroksidacijom lipida [105]. Prema ovoj teoriji, cisplatin negativno utiče na metabolizam gvožđa unutar ćelija. Pošto joni metala iz kompleksa verovatno utiču na homeostazu unutar ćelija, njihova aktivnost može da utiče i na aktivnost **cisp**.

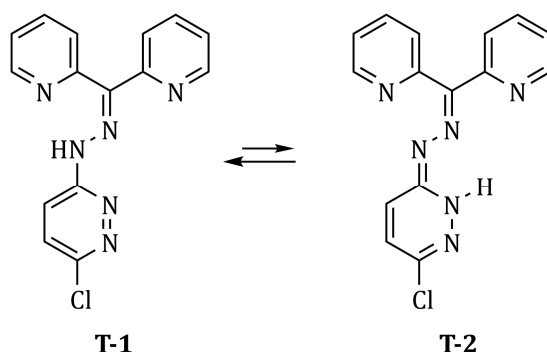
Istraživanja ukazuju na to da cisplatin utiče na proteine pretvarača signala i aktivaciju putanja transkripcije (STAT), naročito STAT3, što se odražava u direktnoj inhibiciji signalnog puta STAT [106]. Lekovi na bazi platine inhibiraju *de novo* STAT proteinsku fosforilaciju. Ukoliko i Šifove baze pokazuju aktivnost prema modulaciji STAT proteina, onda ovo polje predstavlja oblast za njihove potencijalne farmakološke interakcije. Prekomerna regulacija fosfo-p53 je takođe primećena u ćelijama koje su tretirane cisplatinom [107].

Cisplatin može da ulazi u ciljne ćelije pasivnim transportom, kao i preko bakar transporterom CTR1. Jedinjenja sa sposobnošću regulisanja ekspresije i/ili aktivnosti transportera mogu promeniti farmakološki potencijal leka [108].

Cisplatin inter-reaguje na mnogo načina sa farmakološki aktivnim jedinjenjima. Pored sternih interakcija između molekula [72] u *in vivo* okruženju, asocijacijom je moguće stvaranje novih molekula ili makrostrukura [109]. Makrostrukture mogu da imaju fizičko-hemijske osobine koje razlikuju od sastavnih molekula a samim tim i mogu da pokazuju i drugačije biološko dejstvo.

## 8.4 Kompleksi sa ligandom HpDPK

U kristalnom stanju, diazinski prsten **HpDPK** se nalazi u prototropnom obliku **T-1**, što je nedvosmisleno potvrđeno rendgenskom strukturnom analizom (slika 8.4.1). Kristali liganda su dobijeni sporim uparavanjem rastvora aceton : metanol = 1 : 1.



Slika 8.4.1. Prototropna tautomerija u molekulu liganda **HpDPK**

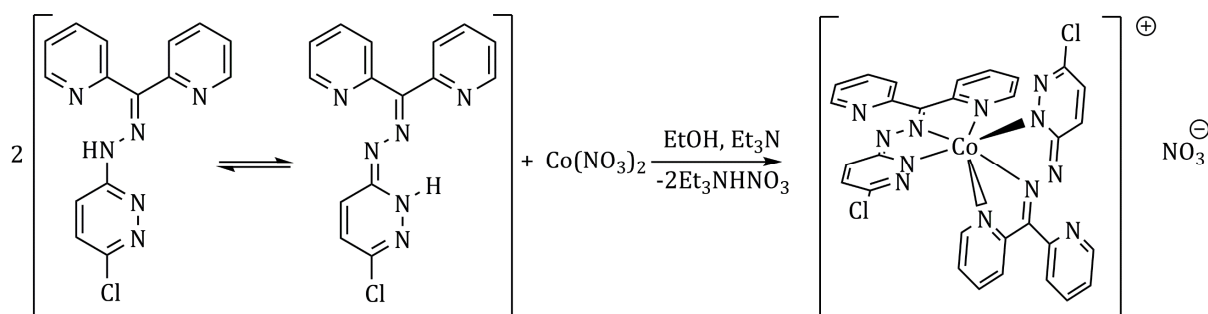
Kod sinteze koordinacionih jedinjenja korišćene su različite soli metala u molskom odnosu  $n(\text{HpDPK}) : n(\text{metalna so}) = 1 : 2$ . Od rastvarača primenjeni su acetonitril, aceton, etanol, metanol, propanol, toluen ili njihova smeša. Za deprotonaciju liganda tokom sinteze kompleksa, primenjen je trietilamin u ekvimolarnom molskom odnosu sa ligandom.

Primena cink(II) nitrata u acetonitrilu, zbog dobre rastvorljivosti kompleksa Zn(II), **11**, na tački ključanja rastvarača, se pokazalo pogodnom kombinacijom za sintezu. Nakon hlađenja reakcione smeše, zbog umerene rastvorljivosti, kompleks se izdvojio u mikrokristalnom obliku. Za dobijanje monokristala, isti je prekrizalizovan iz smeše acetonitril/hloroform. Sintaza kompleksa Co(III), **9**, i Ni(II), **10**, koristeći Co(II) nitrat i Ni(II) sulfat, je vršena u etanolu, međutim, veličine kristala nisu bile pogodne za rendgensku strukturnu analizu. Strukture kompleksa, osim kompleksa cinka(II), su stoga predložene na osnovu rezultata elementalne analize, molarne provodljivosti, IR spektralnih i TG-MS merenja.

U reakciji  $\text{FeSO}_4$  sa ligandom se očekivala slična struktura kao za kompleks Ni(II). Međutim, podaci elementalne analize nisu se dobro slagali sa izračunatim vrednostima. Osim toga, TA krive kompleksa su se tokom vremena promenile. Na osnovu toga je pretpostavljeno da tokom stajanja na vazduhu dolazi do delimične oksidacije Fe(II) u Fe(III). Rezultati Mesbauer spektroskopije su potvrdili pretpostavku o delimičnoj oksidaciji Fe(II) u Fe(III). Prema tome, kompleks gvožđa nema poznat stehiometrijski sastav. Zbog toga rezultati dobijeni za njihovu preliminarnu biološku aktivnost ne mogu biti predmet daljih ispitivanja.

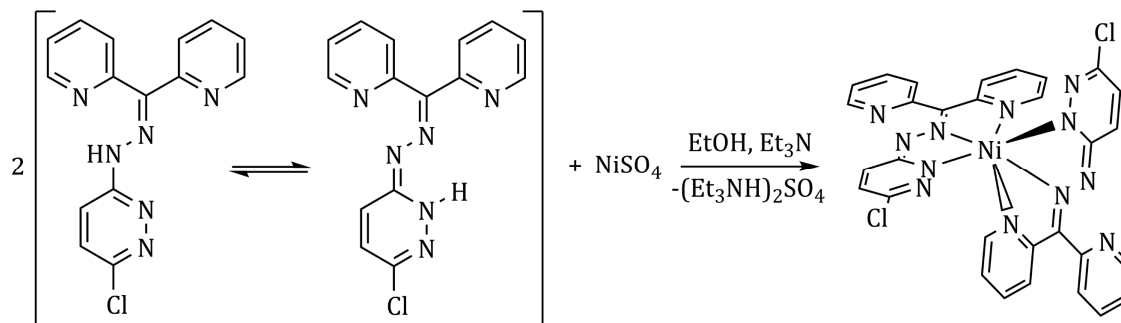
### *Predložena struktura kompleksa Co(III), **9**, i Ni(II), **10***

Kompleks kobalta je dijamagnetičan, prema tome centralni atom ima oksidaciono stanje +3 (niskospinski,  $d^6$ ). Vrednost molarne provodljivosti kompleksa u metanolu ( $\lambda_M = 93,0 \text{ S cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ ) potvrđuje da je dobijeno jedinjenje elektrolit tipa 1 : 1. Na osnovu navedenih podataka, kao i rezultata elementalne analize, predložena struktura kompleksa je  $[\text{Co}(\text{HpDPK-H})_2]\text{NO}_3$ , **9**, kao što je prikazana na slici 7.3.2. U bis(ligand) kompleksu **9**, oba liganda su deprotonovana, i okruženje oko centralnog atoma je oktaedarsko sa NNN setom donorskih atoma. Nitratni anjon se nalazi u spoljašnjoj koordinacionoj sferi.



8.4.2. Sinteza i predviđena struktura kompleksa Co(III), **9**

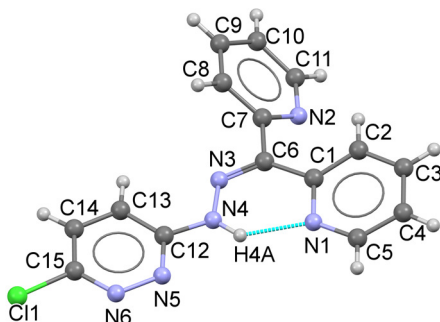
Vrednost efektivnog magnetnog momenta kompleksa nikla(II) ( $\mu_{\text{eff.}} = 2,80$  B.M.) ukazuje na oktaedarsko okruženje oko Ni(II). Molarna provodljivost u DMF ( $\lambda_M = 3,4$  S $\cdot$ cm $^2$  $\cdot$ mol $^{-1}$ ) ukazuje na to da je kompleks tipa neelektrolita. Na osnovu navedenih, kao i podataka elementalne analize predložena struktura kompleksa je [Ni(HpDPK-H) $_2$ ], **10**, (slika 8.4.3). U bis(ligand) kompleksu **10**, oba liganda su deprotonovana i geometrijsko okruženje oko centralnog atoma je oktaedarsko sa NNN setom donorskih atoma.



Slika 8.4.3. Sinteza i predviđena struktura kompleksa Ni(II), **10**

### 8.4.1 Kristalne i molekulske strukture

Kristalografski podaci kompleksa su navedeni u tabeli P.1.3 (Prilog 1). Molekul **HpDPK** (slika 8.4.4), zbog sternih razloga, odstupa od planarnosti usled rotacije ravni piridinskih prstenova. Veličina rotacije se najbolje vidi preko torzionih uglova  $\tau(\text{N3-C6-C1-N1}) = 10.2(2)^\circ$  i  $\tau(\text{N3-C6-C7-N2}) = -138.41(13)^\circ$ . Razlog za različitim vrednostima rotacija je učesće atoma N1 u izgradnji vodonične veze sa N4-H4A fragmentom hidrazonske grupe (tabela 8.4.1). Geometrijski parametri vodonične veze su:  $\text{N4} \cdots \text{N1} = 1.946(18)$  Å,  $\text{N4-H4A} = 0.888(18)$  Å,  $\text{H4A} \cdots \text{N1} = 2.6263(18)$  Å,  $\text{N4-H4A} \cdots \text{N1} = 132.1(16)^\circ$ . Pored toga, valentni uglovi oko C6 znatno odstupaju od idealnih vrednosti,  $\text{N3-C6-C1} = 127.21(12)^\circ$  i  $\text{N3-C6-C7} = 111.68(11)^\circ$ . Ovi specifični geometrijski parametri primećeni su i kod nekih, strukturno sličnih hidrazona di-(2-piridil)-ketona [110–112].



Slika 8.4.4. Struktura liganda HpDPK. Vodonična veza je naznačena isprekidanom linijom.

Tabela 8.4.1. Geometrijski parametri liganda **HpDPK** i kompleksa Zn(II), **11**

Veza	Dužina veze (Å)	Veza	Ugao veze (°)
<b>11</b>	<b>HpDPK</b>	<b>11</b>	
Zn1-N1A	2,223(3)	N1A-Zn1-N5A	147,52(10)
Zn1-N1B	2,168(2)	N1B-Zn1-N5B	148,19(9)
Zn2-N1C	2,153(3)	N1C-Zn2-N5C	146,62(11)
Zn2-N1D	2,185(3)	N1D-Zn2-N5D	147,74(10)
Zn1-N3A	2,145(2)	N3A-Zn1-N3B	164,78(10)
Zn1-N3B	2,137(2)	N3C-Zn2-N3D	166,72(10)
Zn2-N3C	2,159(3)		
Zn2-N3D	2,145(3)		
Zn1-N5A	2,110(3)		
Zn1-N5B	2,105(2)		
Zn2-N5C	2,096(3)		
Zn2-N5D	2,114(3)		
N3A-C6A	1,290(4)	1,2989(17)	
N3B-C6B	1,301(4)	-	
N3C-C6C	1,301(4)	-	
N3D-C6D	1,298(4)	-	
N3A-N4A	1,355(4)	1,3442(16)	
N3B-N4B	1,355(3)	-	
N3C-N4C	1,352(4)	-	
N3D-N4D	1,353(4)	-	
N4A-C12A	1,356(4)	1,3737(18)	
N4B-C12B	1,358(4)	-	
N4C-C12C	1,364(5)	-	
N4D-C12D	1,362(4)	-	
N5A-C12A	1,347(4)	1,3266(18)	
N5B-C12B	1,339(4)	-	
N5C-C12C	1,342(4)	-	
N5D-C12D	1,344(4)	-	
N5A-N6A	1,361(4)	1,3465(17)	
N5B-N6B	1,358(3)	-	
N5C-N6C	1,353(4)	-	
N5D-N6D	1,361(3)	-	
N6A-C15A	1,294(5)	1,3072(19)	
N6B-C15B	1,298(4)	-	
N6C-C15C	1,305(4)	-	
N6D-C15D	1,298(4)	-	
Cl1A-C15A	1,737(4)	1,7323(14)	
Cl1B-C15B	1,739(3)	-	
Cl1C-C15C	1,736(4)	-	
Cl1D-C15D	1,736(3)	-	

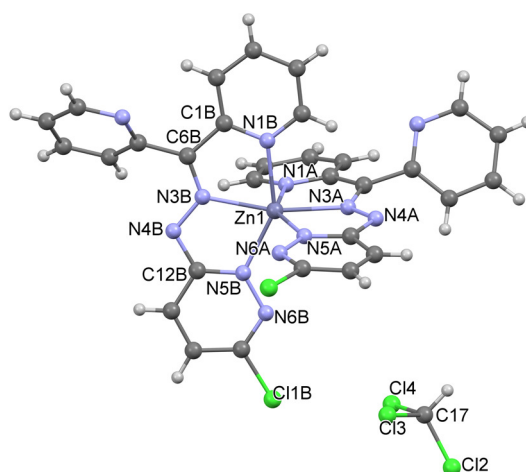
Molekulska struktura kompleksa Zn(II), **11**, je prikazana na slici 8.4.5, dok su izabrani strukturni parametri dati u tabeli 8.4.1. Asimetrična jedinica **11** sadrži dva nezavisna kompleksna molekula i dva CHCl<sub>3</sub> molekula. Atom cinka se nalazi u deformisanom oktaedarskom okruženju, koje je formirano od strane dva meridijalno koordinovanog liganda sa NNN setom donorskih atoma. Odstupanje od idealnog oktaedarskog okruženja se može izraziti merenjem diedarskih uglova između dve helatnih ravni (koje su definisane kao ravni kroz tri donorna atoma koji pripadaju jednom ligandu), koji iznose 85,72(11)° i 86,41(11)°, za dva nezavisna molekula, respektivno. Pored toga, na deformisanu oktaedarsku geometriju

ukazuju i uglovi unutar koordinacione sfere, pošto svi odstupaju od idealnih vrednosti (transvalentni uglovi su dati u tabeli 8.4.1).

Oba liganda se koordinuje preko piridinskog (N1), azometinskog (N3) i diazinskog (N5) atoma azota, čime se formiraju petočlani kondenzovani metalocikli, koji pokazuju visok stepen planarnosti, osim prstena Zn1-N1A-C1A-C6A-N3A, koji ima konformaciju koverte.

Dužine veza između metala i atoma azota su u opsegu očekivanih vrednosti. Zn-N5 je najkraća, dok je Zn-N1 najduža unutar koordinacione sfere. Dužine hemijski ekvivalentnih veza između cinka i atoma liganda, izuzev veza koje uključuju piridinski azot N1, su u saglasnosti unutar 0.02 Å. Naime, razlika između dužine veza Zn1-N1A i Zn1-N1B je oko 0.03 Å [2.223(3) i 2.168(2) Å], dok je razlika između dužine veza Zn2-N1D i Zn2-N1C je oko 0.05 Å [2.185(3) i 2.153(3) Å]. Prema tome veze Zn1-N1A i Zn2-N1D su znatno duže od ostalih u koordinacionom poliedru.

Kembrička banka strukturnih podataka [113] sadrži dva kompleksa Zn(II) sa Šifovim bazama 3-hloro-6-hidrazinopiridazina, koji su strukturno slični kompleksu **11**: DITQOO [114] i FARCEI [115]. U strukturama DITQOO i FARCEI, način koordinacije tridentatnih liganada je analogni sa onim u **HpDPK**.



Slika 8.4.5. Struktura kompleksa Zn(II), **11**

Dužine intra-ligandnih veza imaju tipične vrednosti za  $sp^2$  hibridizovane atome i u skladu su sa literaturnim podacima [24-26]. Veze N3-C6 i N6-C15 imaju dužine koje odgovaraju lokalizovanim dvostrukim vezama. Pregledom strukturno sličnih jedinjenja u Kembričkoj banci strukturnih podataka, očigledno je da se u 3-hloropiridazin-6-hidrazonima atom vodonika nalazi na hidrazonskoj grupi na atomu azota N4 (što je u skladu sa strukturom **HpDPK**). Ligand je koordinovan u monoanjonskom obliku i negativno naelektrisanje se delokalizuje na vezama C12-N5 i C12-N4. Upoređenjem intra-ligandnih veza u **11** i **HpDPK**, uočava se da usled koordinacije liganda u monoanjonskom obliku, dolazi do skraćivanja N4-C12 i produženja N5-C12, odnosno N5A-N6 veze.

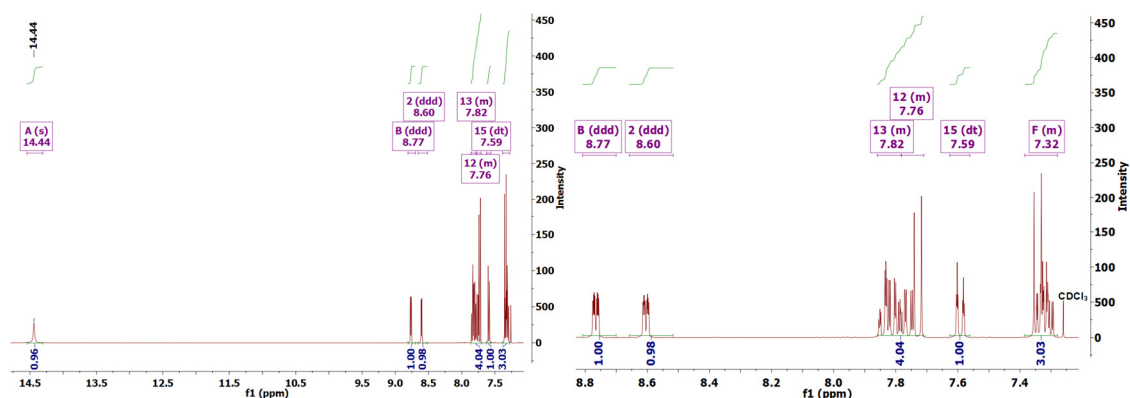
Vrednost molarne provodljivosti **11** u DMF ( $\lambda_M = 11,35 \text{ S}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{mol}^{-1}$ ) ukazuje na kompleks tipa neelektrolita, što je u saglasnosti sa strukturom.

#### 8.4.2 $^1\text{H}$ i $^{13}\text{C}$ NMR spektar liganda

$^1\text{H}$  NMR spektar **HpDPK** u  $\text{CDCl}_3$  je prikazan na slici 8.4.6. Vrednosti integrala pikova odgovaraju broju atoma vodonika u ligandu. Pik na 14,44 ppm odgovara hidrazonskom N-H vodoniku koji učestvuje u izgradnji vodonične veze.  $^1\text{H}$  NMR spektar je u skladu sa molekulskom strukturom i intramolekulskom vodičnom vezom u **HpDPK**.



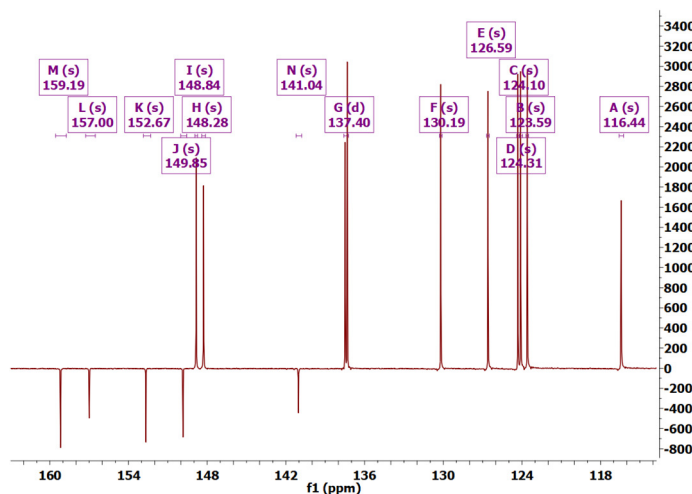
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14,44 (s, 1H), 8,72 (ddd,  $J = 4,9; 1,8; 0,9$  Hz, 1H), 8,56 (ddd,  $J = 4,9; 1,7; 1,0$  Hz, 1H), 7,81 - 7,66 (m, 4H), 7,54 (dt,  $J = 8,2; 1,0$  Hz, 1H), 7,34 - 7,23 (m, 3H).



Slika 8.4.6.  $^1\text{H}$  NMR spektar **HpDPK**

U  $^{13}\text{C}$  NMR spektru (slika 8.4.7), signali se nalaze u oblasti karakteristične za aromatične C atome. Broj terciarnih (usmerenje nadole od bazne linije) i ostalih  $\text{sp}^2$  hibridizovanih C atoma (usmerenje nagore od bazne linije) podržava strukturu liganda (slika 8.3.4).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159,19 (s), 157,00 (s), 152,67 (s), 149,85 (s), 148,84 (s), 148,28 (s), 137,40 (d,  $J = 16,3$  Hz), 130,19 (s), 126,59 (s), 124,31 (s), 124,10 (s), 123,59 (s), 116,44 (s).



Slika 8.4.7.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar **HpDPK**

### 8.4.3 IR spektri

U spektru liganda vibracija  $\tau\text{NH}$  se javlja u obliku oštne trake (tabela 8.4.2). Ove trake, usled deprotonacije, u spektrima kompleksa nema. U spektrima kompleksa, zbog koordinacije,  $\nu\text{C}=\text{N}$  i  $\nu\text{C}_{\text{Ar}}-\text{N}$  trake su pomerene u odnosu na spektar liganda. Kompleks **11** je u obliku hloroform solvata, međutim, verovatno usled velike isparljivosti tokom sitnjenja uzorka (KBr tehnika), rastvarač ne može jasno da se detektuje u IR spektru. Detekcija nitrata u kompleksu **9** nije jednostavna, pošto  $\nu\text{NO}_2$  apsorbuje u oblasti talasnih brojeva  $1300\text{-}1400\text{ cm}^{-1}$  [116], što se poklapa sa trakama **HpDPK**. Međutim, vrlo intenzivna traka koja se javlja na  $1384\text{ cm}^{-1}$  (ligand u blizini ima traku malog intenziteta) zajedno sam oštom trakom malog intenziteta

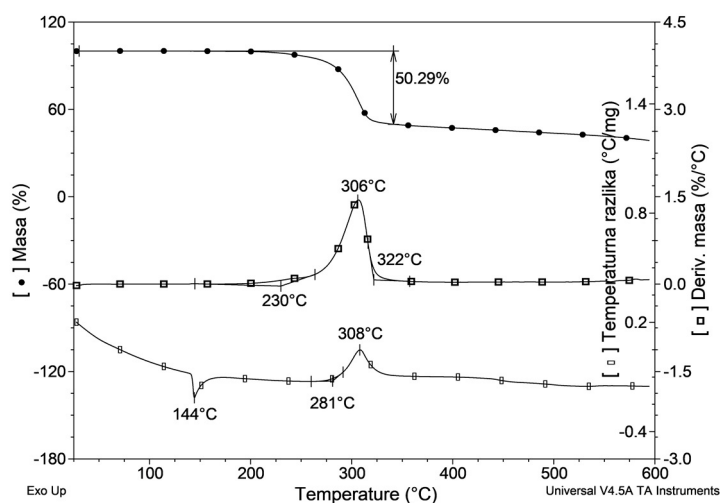
na  $2426\text{ cm}^{-1}$  ukazuje na prisustvo nitrata koji, usled nedostatka vibracije oko  $1050\text{ cm}^{-1}$ , nije u koordinovanom obliku [116, 117].

Tabela 8.4.2. IR spektralni podaci liganda **HpDPK** i kompleksa **9-11**

Vibracija	Talasni broj ( $\text{cm}^{-1}$ )			
	<b>HpDPK</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>
$\nu\text{ C=N}$	1581-1426	1586-1435	1588-1431	1588-1400
$\nu\text{ C}_{\text{Ar}}\text{-N}$	1321	1329	1311	1311
$\delta\text{ prsten, } \delta\text{ C=N}$	1130-1021	1132-1047	1130-1025	1118-1023
$\tau\text{ NH}$	806	-	-	-
$\nu\text{ NO}_2$	-	1384	-	-

#### 8.4.4 Termička svojstva jedinjenja

Na osnovu TG i DTG krive ligand **HpDPK** ne sadrži kristalni rastvarač (slika 8.4.8). Prividno jednostepeno razlaganje počinje na  $230\text{ }^\circ\text{C}$  DTG onset, postiže maksimalnu vrednost na  $\text{DTG}_{\text{pik}} = 306\text{ }^\circ\text{C}$ , usporava se na  $322\text{ }^\circ\text{C}$ , i ne završava se do kraja temperaturnog programa. Od svih liganada, jedino **HpDPK** se topi bez simultanog razlaganja. Na DSC krivoj se vidi da je tačka topljenja  $144\text{ }^\circ\text{C}$ . Rastop je stabilan do oko  $230\text{ }^\circ\text{C}$  (onset na DTG). Međutim, endotermna promena za prve reakcije razlaganja liganda su veoma male i tek sa početkom od  $281\text{ }^\circ\text{C}$  se vidi relativno intenzivni egzotermni proces sa pikom na  $308\text{ }^\circ\text{C}$  koji takođe odgovara intenzivnom procesu na DTG krivoj ( $\text{DTG}_{\text{pik}} = 306\text{ }^\circ\text{C}$ ).



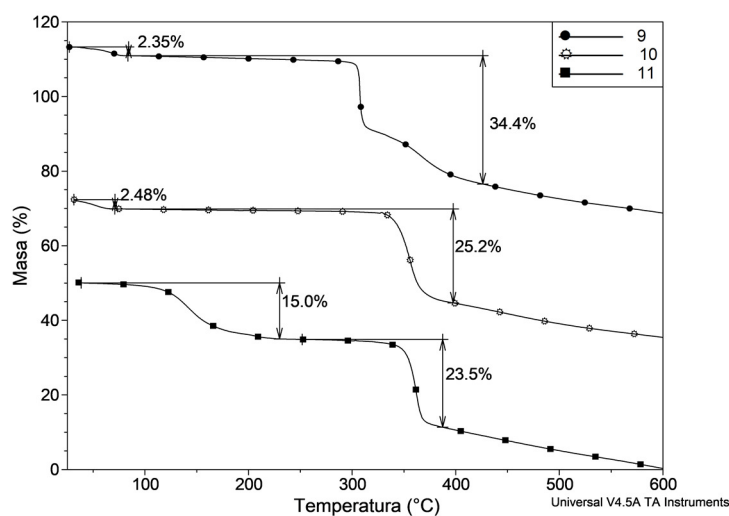
Slika 8.4.8. TG, DTG i DSC krive **HpDPK**

TG krive kompleksa **9-11** su prikazane na slici 8.4.9. Na osnovu rendgenske strukturne analize, kompleks **11** je u obliku hloroformnog solvata,  $[\text{Zn}(\text{HpDPK-H})_2]\cdot\text{CHCl}_3$ . Termogravimetrijska kriva kompleksa **11** pokazuje prisustvo rastvarača. Desolvatacija kompleksa **9** i **10** se počinje već na sobnoj temperaturi, međutim, u kompleksu **11** najverovatnije usled otežane difuzije rastvarača preko kristalne rešetke, desolvatacija se završava tek iznad  $200\text{ }^\circ\text{C}$ . (tabela 8.4.3).

Vrednosti masenih promena na oko  $350\text{ }^\circ\text{C}$  kao i oblik TG krivih neutralnih kompleksa **10** i **11** ukazuju na sličan mehanizam razlaganja. Gubici mase (tabela 8.4.3) mogu da odgovaraju odlasku dva molekula piridina ( $M_r = 79,10\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ). TG kriva katjonskog kompleksa **9** pokazuje različiti mehanizam razlaganja od ostalih kompleksa.

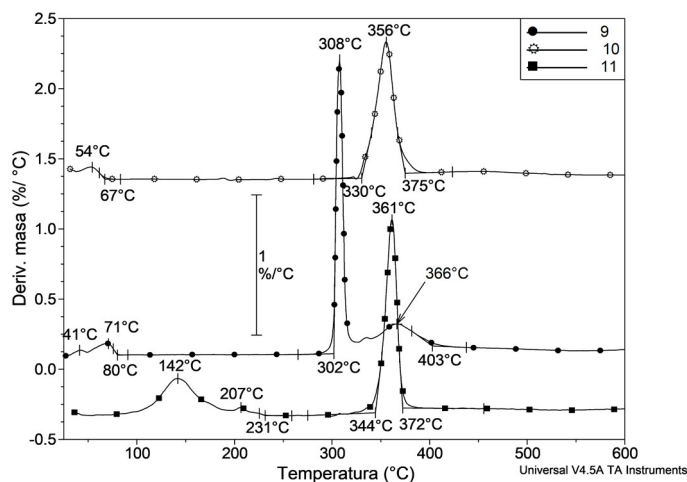
Tabela 8.4.3. Termogravimetrijski podaci **9**, **10** i **11** u azotu

Jedinjenje	Gubitak mase (nađeno %)	Gubitak mase (računato %)	Proces
<b>9</b>	2,35	2,37	odlazak kristalne vode
	34,4	-	oksidacija/razlaganje liganda
<b>10</b>	2,48	2,58	odlazak kristalne vode
	25,2	23,3	odlazak 2 mol. piridina
<b>11</b>	15,0	14,84	odlazak kristalnog hloroforma
	23,5	23,1	odlazak 2 mol. piridina

Slika 8.4.9. TG krive kompleksa **9**, **10** i **11**

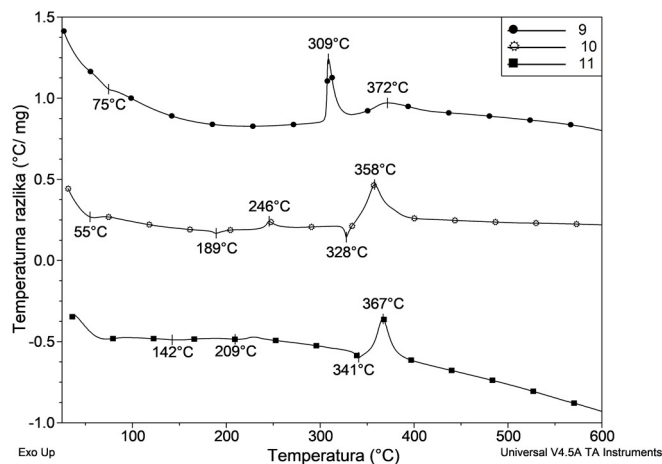
DTG i DSC krive **9**, **10** i **11** su prikazani na slici 8.4.10 i 8.4.11, respektivno. Isparavanje kristalnog rastvarača iz katjonskog kompleksa Co(III), **9**, se odvija u dva delimično preklapajuća procesa ( $DTG_{pik} = 41$  i  $71$  °C) i završava se do  $80$  °C DTG endset. Endotermna promena ( $DSC_{pik} = 75$  °C) odgovara isparavanju rastvarača. Od svih kompleksa desolvatisani kompleks **9** pokazuje najnižu termičku stabilnost, pošto njegovo razlaganje počinje na  $302$  °C DTG onset. Oštri maksimum ( $DTG_{pik} = 308$  °C) ukazuje na naglu promenu mase kojoj odgovara egzotermna promena na DSC krivoj ( $DSC_{pik} = 309$  °C), što može biti posledica oksidacije izazvane nitratnim kontra-jonom. Pored toga, na DSC krivoj kompleksa **9** nema znakova topljenja uzorka. U sledećem koraku, brzina promene mase sa maksimalnom vrednošću od  $366$  °C je sporija od prethodne i praćena je manje izraženom egzotermnom promenom ( $DSC_{pik} = 309$  °C). Brzina razlaganja postiže minimalnu vrednost na  $403$  °C i proces se ne završava do kraja temperaturnog programa ( $600$  °C).

Kristalni rastvarač iz neutralnog kompleksa nikla(II), **10**, odlazi do  $67$  °C DTG endset, što je praćeno endotermnom promenom ( $DSC_{pik} = 55$  °C). Desolvatisani kompleks **10** je stabilan do  $330$  °C DTG onset, gde počinje prividno jednostepena razgradnja, koja postiže maksimalnu vrednost na  $356$  °C i kome odgovara egzotermna promena ( $DSC_{pik} = 358$  °C). Brzina razlaganja se značajno smanjuje na  $375$  °C i ne završava do kraja merenja ( $600$  °C). Dve entalpijske promene,  $DSC_{pik} = 189$  °C i  $DSC_{pik} = 246$  °C, nisu praćene gubitkom mase. Naime, endotermna promena na  $DSC_{pik} = 189$  °C odgovara faznoj promeni, koja je stabilna do egzotermnog DSC pika na  $246$  °C, gde se verovatno odigrava kristalizacija. Na  $DSC_{pik} = 328$  °C dolazi do topljenja uzorka koja je povezana sa simultanom, egzotermnom dekompozicijom ( $DSC_{pik} = 358$  °C).



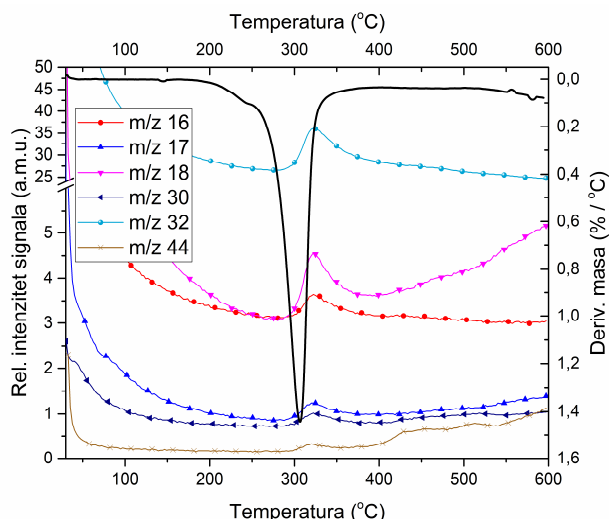
Slika 8.4.10. DTG krive kompleksa **9,10 i 11**

Kristalni rastvarač iz **11** isparava u dva delimično preklapajuća procesa ( $DTG_{pik} = 142$  i  $207$  °C) što je posledica otežane difuzije preko kristalne rešetke. Endotermni procesi potvrđuju sukcesivno isparavanje ( $DSC_{pik} = 142$  i  $209$  °C). Desolvatisano jedinjenje **11** je termički najstabilniji od svih kompleksa. Iznad  $340$  °C razlaganje se odigrava u uskom temperaturnom intervalu od  $\Delta T = 28$  °C. Naime, dekompozicija počinje na  $344$  °C DTG onset sa maksimalnom vrednošću od  $DTG_{pik} = 361$  °C, kome odgovara egzotermna promena na  $DSC_{pik} = 367$  °C. Oštri endotermni pik na  $341$  °C ukazuje na topljenje uzorka uz dekompoziciju. Razlaganje se usporava preko  $370$  °C i ne završava se do kraja merenja ( $600$  °C).



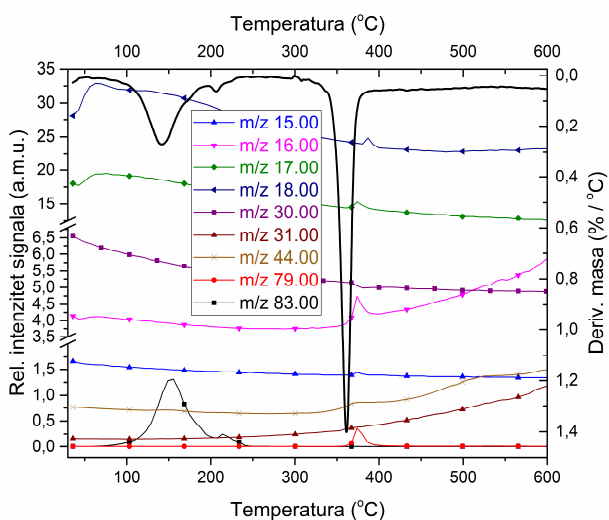
Slika 8.4.11. DSC krive kompleksa **9,10 i 11**

Maseni spektar liganda **HpDPK** (slika 8.4.12) pokazuje da u temperaturnom intervalu oko  $250$ - $350$  °C dolazi do izdvajanja amonijaka/amonijum jona kao rezultat razlaganja liganda s obzirom da su detektovani fragmenti sa  $m/z = 16$ ,  $17$  i  $18$  koji odgovaraju jonima  $NH_2^+$  -  $NH_4^+$  [87], odnosno hidrazina ( $NH_2-NH_2^+$ ,  $m/z = 32$ ) [95] i do izdvajanja metilamina ( $CH_3NH^+$   $m/z = 30$ ) [118], odnosno etilamina ( $C_2H_5NH^+$   $m/z = 44$ ) [119]. Posle  $350$  °C signal  $m/z = 17$  i  $18$  (amonijak-amonijum jon),  $m/z = 30$  (metilamin) i  $m/z = 44$  (etilamin) pokazuje stalno rastući trend sve do kraja merenja ( $600$  °C). Signal za piridin ( $C_5H_5N$ ,  $m/z = 79$ ) [96] se ne može detektovati zbog intenzivne dekompozicije.



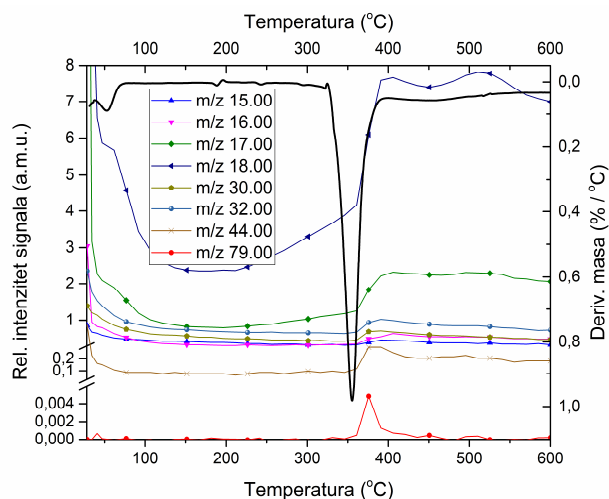
Slika 8.4.12. TG-MS krive liganda **HpDPK**

U kompleksu **11**, MS kriva  $m/z = 83$  [120] potvrđuje prisustvo kristalnog hloroforma (slika 8.4.13). MS krive fragmenta sa  $m/z = 17$  i  $18$  [86] na samom početku merenja ukazuju na adsorbovanu vodu iz atmosfere tokom skladištenja. Termičko razlaganje kompleksa na oko  $350\text{ }^{\circ}\text{C}$  je praćena različitim MS signalima. Naime,  $m/z = 16, 17$  i  $18$  odgovaraju oštrm DTG maksimumu u ovom slučaju potiču od izdvajanja fragmenata  $\text{NH}_2^+ - \text{NH}_4^+$  [87]. Signal  $m/z = 15$  odgovara  $-\text{CH}_3$  grupi ili  $\text{NH}^+$  jonu [87]. Hidrazonska grupa i piridazinski prsten sadrže vicinalne N atome, zbog čega  $m/z = 30$  i  $31$  mogu da odgovaraju hidrazinu ( $\text{NH}^+ - \text{NH}^+$ ,  $\text{NH}_2^+ - \text{NH}^+$ ) [95]. Fragmentacijom heterocikličnih prstenova izdvaja se etilamin ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}^+$ ,  $m/z = 44$ ) [119] čiji intenzitet se konstantno povećava do kraja temperaturnog programa. U ligandu na osnovu TG rezultata ne može da se vidi odlazak molekula piridina, niti je nađen u MS spektru fragmenata termičke dekompozicije. Za razliku od njega, u MS spektru kompleksa **11** javlja se fragment za piridin ( $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ ,  $m/z = 79$ ) [96], što je i predviđeno na osnovu TG merenja. U kompleksu **11**, ligand sadrži dva piridinska prstena od kojih jedan učestvuje u koordinaciji izgrađujući petočlani metalocikl. Nekoordinovani piridin ima veći stepen slobode (npr. rotacija), zbog čega njegovo odcepanje usled zagrevanja je više verovatno. Rezultati su u skladu sa strukturom kompleksa **11**.



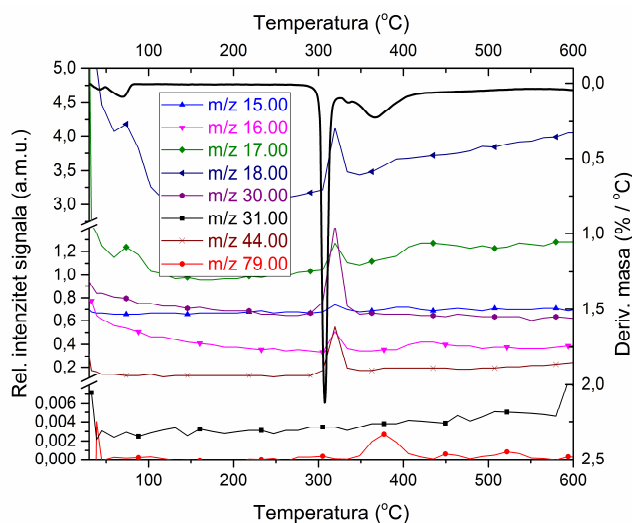
Slika 7.3.13. TG-MS krive kompleksa **11**

U kompleksu **10** (8.4.14), na samom početku merenja signali  $m/z = 17$  i  $18$  ukazuju na vodu, što potvrđuje da prva promena mase na TG krivoj odgovara odlasku kristalne vode. Asignacija i interpretacija MS signala kompleksa **10** je slična kao kod kompleksa **11**, sa razlikom da fragmenti hidrazina u ovom slučaju su  $m/z = 30$  i  $32$  ( $\text{NH}^+\text{-NH}\cdot$  i  $\text{N}_2\text{H}_4^+$ ). TG-MS podaci potvrđuju sličan mehanizam razgradnje **10** i **11**.



Slika 8.4.14. TG-MS krive kompleksa **10**

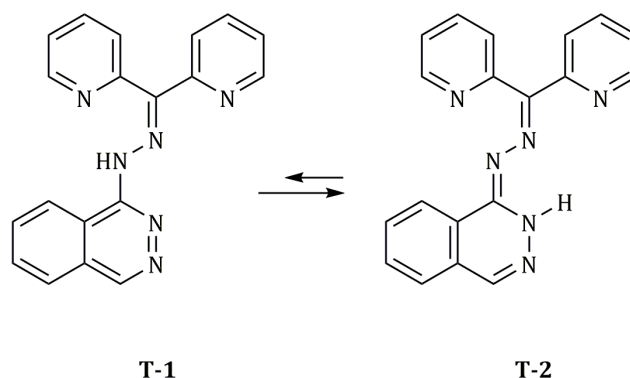
Kompleks **9** (slika 8.4.15), sadrži kristalnu vodu ( $m/z = 17$  i  $18$ ). Za razliku od ostalih kompleksa, u temperaturnom opsegu oštrog DTG maksimuma, pojava  $m/z = 30$  nije praćena drugim karakterističnim signalom za hidrazin kao što je  $m/z = 31$ , zbog čega je verovatno da potiče od azot(II)-oksida kao redoks proizvoda nitrata što je u skladu sa egzotermnom promenom na DSC krivoj kompleksa (slika 8.4.11), a kojeg nema kod kompleksa **10** i **11**. Oksidacijom liganda nastaje voda i ugljen dioksid [MS pikovi  $m/z = 17$  i  $18$  odgovaraju vodi,  $m/z = 44$  pripada ugljen dioksidu]. Oštri signal za  $m/z = 16$  ( $\text{NH}_2^+$ ), zajedno sa  $m/z = 15$  ( $\text{NH}^+$ ) ukazuju na neoksidativno razlaganje liganda. MS krive koje odgovaraju drugim, manje intenzivnim DTG maksimumu ukazuju na odlazak fragmenata  $\text{NH}_2^+ - \text{NH}_4^+$ ,  $m/z = 16$ ,  $17$  i  $18$  čiji intenziteti se povećavaju do kraja merenja ( $600\text{ }^\circ\text{C}$ ). Kao i u slučaju ostalih kompleksa, kod kompleksa **9** takođe može da se detektuje piridin ( $m/z = 79$ ) koja se javlja samo kod drugog, manje intenzivnog DTG maksimuma, gde se po ostalim MS podacima, odigrava se neoksidativna razgradnja. TG-MS podaci su u skladu sa predloženom strukturom.



Slika 8.4.15. TG-MS krive kompleksa

## 8.5 Kompleksi sa ligandom HzDPK

Monokristali liganda su dobijeni sporim uparavanjem rastvora aceton/metanol u zapreminskom odnosu 1 : 1. Ligand **HzDPK** se nalazi u prototropnom obliku **T-2**, što je potvrđeno rendgenskom strukturnom analizom.



Slika 8.5.1. Prototropna tautomerija u molekulu liganda **HzDPK**

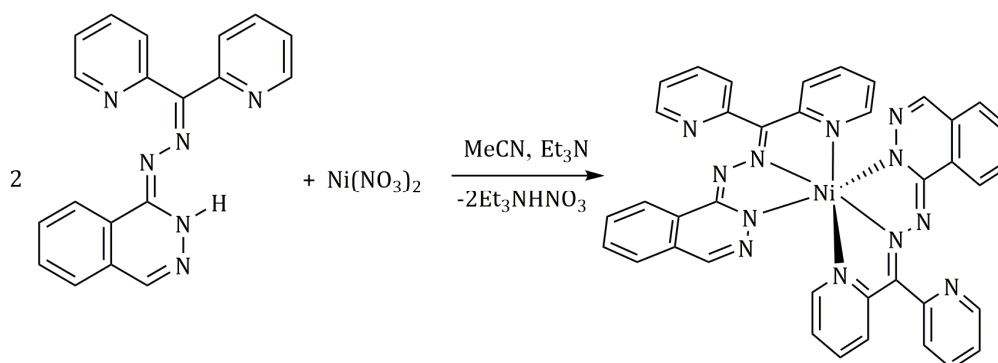
Za sintezu koordinacionih jedinjenja korišćene su različite metalne soli u molskom odnosu  $n(\text{HpDPK}) : n(\text{metalna so}) = 1 : 2$  u rastvaraču MeCN. Za deprotonaciju azolskog atoma azota u ligandu primenjen je trietilamin u ekvimolarnom molskom odnosu sa ligandom.

Primena nitratnih soli metala Cu(II) Ni(II) u acetonitrilu, zbog zadovoljavajuće rastvorljivosti proizvoda na tački ključanja rastvarača, se pokazalo pogodnom kombinacijom za sintezu kompleksa. Kristali kompleksa Ni(II), **12**, nisu bili pogodni za rendgensku strukturnu analizu. Monokristali kompleksa Cu(II), **13**, su dobijeni iz matičnog rastvora. Monokristali kompleksa Zn(II), **14**, su dobijeni prekrizacijom kompleksa iz smeše rastvarača MeCN/CHCl<sub>3</sub>.

Na osnovu Mesbauer spektroskopije, proizvod koji nastaje u reakciji FeSO<sub>4</sub> i **HzDPK** se sastoji od nisko- i visokospinskog kompleksa Fe(II) (tabela P.3.2 i slika P.3.3 u Prilogu 3) i zbog toga, bez obzira na njegovu izvanrednu biološku aktivnost, ne može se primeniti u daljim ispitivanjima.

### Predložena struktura kompleksa Ni(II), **12**

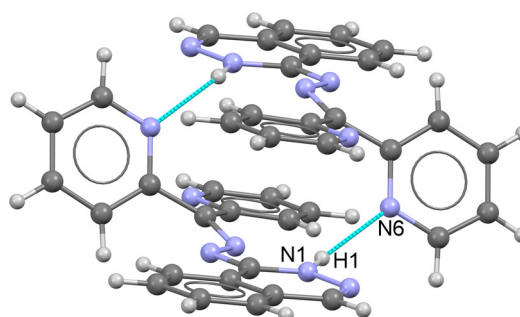
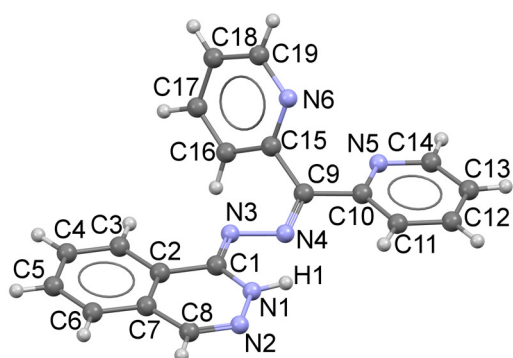
Kompleks Ni(II) je paramagnetičan i vrednost efektivnog magnetnog momenta  $\mu_{\text{eff.}} = 2,97$  B.M. odgovara oktaedarskom okruženju oko centralnog atoma [121]. Vrednost molarne provodljivosti u DMF ( $\lambda_M = 6,4$  S·cm<sup>2</sup>·mol<sup>-1</sup>) potvrđuje da je dobijen kompleks tipa neelektrolita. Na osnovu navedenih podataka, kao i rezultata elementalne analize i IR spektra, predložena struktura [Ni(HzDPK-H)<sub>2</sub>], **12**, je prikazana na slici 7.4.2. U bis(ligand) kompleksu **12**, oba liganda su deprotonovana, a okruženje oko centralnog atoma je oktaedarsko sa NNN setom donorskih atoma.



Slika 8.5.2. Predložena struktura kompleksa Ni(II), **12**

## 8.5.1 Kristalne i molekulske strukture

Ftalazin-1-hidrazon di(2-piridil)ketona (**H<sub>z</sub>DPK**) kristališe u  $P2_1/n$  prostornoj grupi sa jednim molekulom u asimetričnoj jedinici. Molekulska struktura liganda je prikazana na slici 8.5.3, dok su geometrijski podaci navedeni u tabeli 8.5.2. Konformacija di(2-piridil)ketonskog fragmenta **H<sub>z</sub>DPK** je različita u odnosu na 3-hloropiridazin-6-hidrazon di(2-piridil)ketona (**H<sub>p</sub>DPK**). Naime, za razliku od **H<sub>p</sub>DPK**, u **H<sub>z</sub>DPK** samo jedan piridinski prsten je značajno izvrnut u odnosu na srednje ravni molekula i, što je još važnije, orijentacija piridinskog azota manje izvrnutog prstena je anti-periplanarna u odnosu sa C9. To znači da je za postizanje konformacije pogodne za koordinaciju (*vide infra*), potrebno preuređivanje prstenova. Takođe, konformacija ftalazin-1-hidrazonskog fragmenta u **H<sub>z</sub>DPK** se razlikuje od 3-hloropiridazin-6-hidrazonskog fragmenta u **H<sub>p</sub>DPK**. Naime, u **H<sub>z</sub>DPK** atomi N1 i N4 su u anti-periplanarnoj orijentaciji, za razliku od **H<sub>p</sub>DPK** gde su isti u sin-periplanarnoj orijentaciji. Pored toga, u ftalazin-1-hidrazonskim i u 3-hloropiridazin-6-hidrazonskim fragmentima položaj atoma vodonika na atomu azota se razlikuje. Naime, u ligandu **H<sub>z</sub>DPK** atom vodonika se nalazi na ftalazinskom atomu N1, dok u **H<sub>p</sub>DPK** isti se nalazi na hidrazonskom N2 atomu.

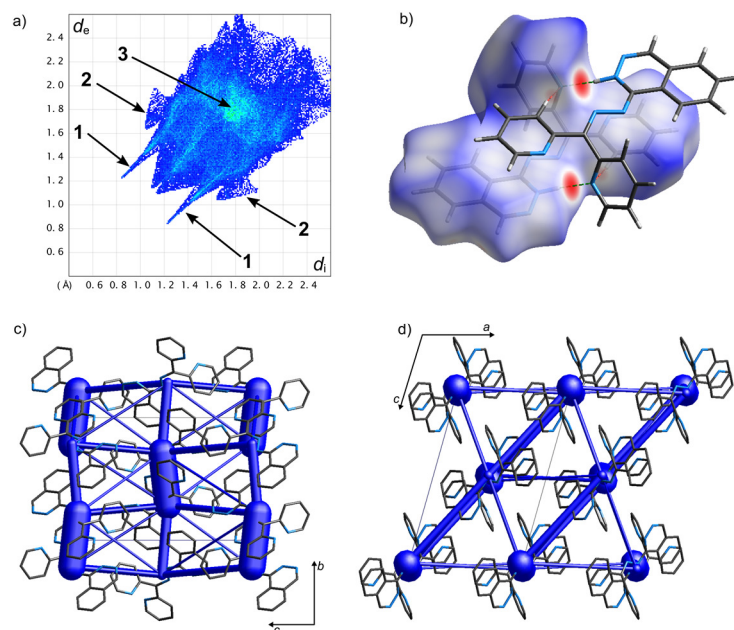


Slika 8.5.3. Struktura **H<sub>z</sub>DPK**    Slika 8.5.4. Intermolekulske vodonične veze u **H<sub>z</sub>DPK**

Ftalazinski atom azota (N1) ima ulogu donora vodonika pri izgradnji intermolekulske vodonične veze sa piridinskim atomom azota N6, pri čemu se dobija dimer **H<sub>z</sub>DPK** (slika 8.5.4). Stereoheмиjska analiza potvrđuje da ne postoji mogućnost formiranja intramolekulske vodonične veze. Dužine veza unutar molekula odgovaraju  $sp^2$  hibridizovanim C i N atomima, sa lokalizovanim dvostrukim vezama C1-N3 i C9-N4.

Intermolekulske interakcije **H<sub>z</sub>DPK** u kristalnoj strukturi su geometrijski opisane pomoću analize Hiršfeldove površine (HS). 2D histogram (slika 8.5.5 a), sadrži odlike karakteristične za  $NH\cdots N$  vodonične veze, kao i  $CH\cdots\pi$  i  $\pi\cdots\pi$  interakcije. Razlaganjem HS na specifične intermolekulske atom-atom kontakte (tabela 8.5.1) i izračunavanjem količnika obogaćivanja površine specifičnim atom-atom intermolekulskim kontaktima [122] pokazuju da je Hiršfeldova površina obogaćena  $N\cdots H$  i  $C\cdots C$  intermolekulskim kontaktima ( $E_{NH} = 1,27$ ;  $E_{CC} = 1,19$ , respektivno), što je u skladu sa opaženim  $N\cdots H$  vodoničnim vezama i  $\pi\cdots\pi$  steking interakcijama.





Slika 8.5.5. Analiza Hiršfeldove površine liganda **HzDPK**. 2D histogram (a), molekulski par u kristalnoj strukturi sa najvećom stabilizacionom energijom (b), energetska mreža za kristalnu strukturu **HzDPK** (c i d)

Za pravilnu identifikaciju najznačajnijih strukturnih determinanti molekulskog pakovanja u kristalnoj strukturi **HzDPK** urađena je kvalitativna analiza energija intermolekulskih interakcija po parovima molekula. Rezultati analize su prikazani u tabeli 8.5.2. Opšti zaključak je da nespecifične disperzione interakcije dominiraju nad elektrostatičkim. U kristalu, u prvoj koordinacionoj sferi koju čini 20 molekulskih parova **HzDPK**, pet najjačih interakcija čine 2/3 ukupne energije interakcije.

Tabela 8.5.1. Udeo specifičnih intermolekulskih atom-atom kontakata na Hiršfeldovoj površini i količnici obogaćivanja u kristalnoj strukturi **HzDPK**

Unutrašnji atom	Spoljašnji atom		
	C	H	N
Opaženi kontakti (%)			
C	4,7	16,1	1,7
H	10,9	40,8	10,5
N	1,6	13,0	0,6
Slučajni kontakti (%)			
C	3,9	-	-
H	26,2	43,6	-
N	5,6	18,5	2,0
Količnik obogaćivanja			
C	1,19	-	-
H	1,03	0,94	-
N	0,59	1,27	0,31

Daleko najjača stabilizujuća interakcija ( $-117 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) je ostvarena između najgušće pakovanih, centrosimetrično orijentisanih molekulskih parova na rastojanju  $Cg\cdots Cg = 4,40 \text{ \AA}$  ( $Cg$  predstavlja geometrijski centar molekula). U okviru navedenog molekulskog para (slika 8.5.5 b) dominantni kontakti su  $N1-H1\cdots N6^i$ ,  $C11-H11\cdots N6^i$  i  $\pi\cdots\pi$  interakcije između  $N5-C10>C14$  piridinskog prstena i  $(N1-N2-C8-C7-C2-C1)^i$  ftalazinskog prstena [operacija simetrije,  $i = -x+1, -y+1, -z+1$ ]. Parcijalna površina koja pripada ovom molekulskom paru

iznosi 24 % ukupne Hiršfeldove površine molekula, i najveća je od svih parcijalnih površina. Shodno tome, molekulski dimer **H<sub>z</sub>DPK** se može smatrati kao gradivna jedinica kristalne strukture.

Drugu najjaču interakciju (-44 kJ·mol<sup>-1</sup>) čine centrosimetrično orijentisani molekuli na udaljenosti  $Cg \cdots Cg = 6,07 \text{ \AA}$ . Parcijalna površina koja odgovara ovom molekulskom paru čini 11 % Hiršfeldove površine. Između ovog molekulskog para uočavaju se bliski CH $\cdots\pi$  kontakti između C16-H16 i (C2>C7)<sup>ii</sup> ftalazinskog prstena (operacija simetrije, ii = -x+1, -y, -z+1).

Sledeća dva molekulska para na odstojanju od  $Cg \cdots Cg = 10,53 \text{ \AA}$  imaju ekvivalentne energije interakcije (-29 kJ·mol<sup>-1</sup>) sa prepoznatljivim C18-H18 $\cdots$ N4<sup>iii</sup> i N4 $\cdots$ H18-C18<sup>iv</sup> kontaktima [operacija simetrije ii = -x+1, -y, -z+1]. Peti molekulski par na  $Cg \cdots Cg = 10,95 \text{ \AA}$  ima istaknute disperzione  $\pi \cdots \pi$  kontakte između piridinskih prstenova N5-C10>C14 povezanih operacijom simetrije -x+2, -y+1, -z+1. Energija ove interakcije iznosi -17 kJ·mol<sup>-1</sup>.

Energije interakcija za preostale molekulске parove su u opsegu od -15 do -2 kJ·mol<sup>-1</sup>, bez jasno prepoznatljivog 'tipa interakcije' i zajedno čine 1/3 ukupne energije stabilizacije. Trodimenzionalni prikaz topologije svih interakcija u kristalnoj strukturi u obliku energetske mreže [70, 123] je za kristalnu strukturu **H<sub>z</sub>DPK** prikazan na slici 8.5.5 (c) i 8.5.5 (d). Izgled energetske mreže ukazuje na to da kristalna struktura pokazuje anizotropiju u energijama interakcija. Najjače vezani molekuli raspoređeni duž ose *b*, a interakcije duž ose *c* su značajno slabije. Takođe, vidi se da energetska mreža ima pseudo-heksagonalnu simetriju u ravni *ac* koja je normalna na osu *b*.

Tabela 8.5.2 CE-B3LYP energije interakcije molekulskih parova prve koordinacione sfere **H<sub>z</sub>DPK**

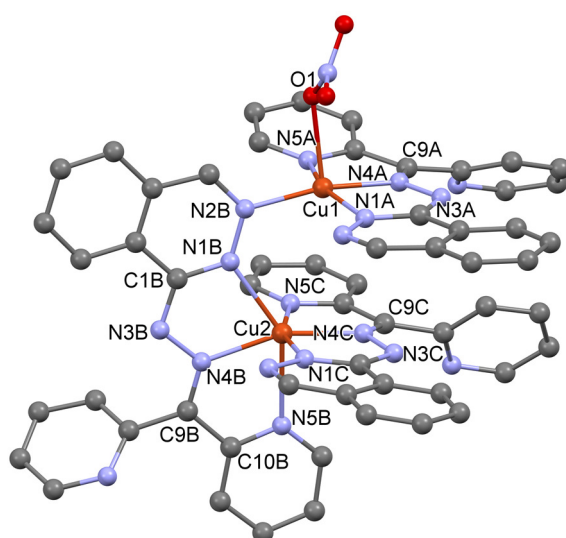
$Cg(I) \cdots Cg(J) / \text{ \AA}$	Operacija simetrije za $Cg(J)$	Energija interakcije / kJ·mol <sup>-1</sup>					S / %	Dominantni kontakt
		$E_{ele}$	$E_{pol}$	$E_{dis}$	$E_{rep}$	$E_{tot}$		
4,40	-x+1, -y+1, -z+1	-73,1	-21,0	-117,1	125,3	-117,3	23,6	XH $\cdots$ N / N $\cdots$ HX, $\pi \cdots \pi$
6,07	-x+1, -y, -z+1	-12,2	-1,8	-54,0	28,0	-44,0	11,3	CH $\cdots\pi$ / $\pi \cdots$ HC
10,53	x-1/2, -y+1/2, z+1/2	-17,0	-4,7	-23,7	20,5	-29,4	5,8	CH $\cdots$ N
10,53	x+1/2, -y+1/2, z-1/2	-17,0	-4,7	-23,7	20,5	-29,4	6,5	N $\cdots$ HC
10,95	-x+2, -y+1, -z+1	-3,9	-0,9	-23,2	13,4	-16,7	5,0	$\pi \cdots \pi$
8,24	x-1/2, -y+1/2, z-1/2	-5,6	-1,3	-19,6	13,6	-15,5	4,6	H $\cdots$ H, N $\cdots$ H
8,24	x+1/2, -y+1/2, z+1/2	-5,6	-1,3	-19,6	13,6	-15,5	5,6	H $\cdots$ H, H $\cdots$ N
11,87	-x+1/2, y+1/2, -z+3/2	-5,3	-1,2	-11,2	8,4	-11,1	3,0	N $\cdots$ H
11,87	-x+1/2, y-1/2, -z+3/2	-5,3	-1,2	-11,2	8,4	-11,1	2,8	H $\cdots$ N
9,45	-x+1/2, y-1/2, -z+1/2	-2,5	-0,7	-14,5	7,7	-11,0	5,6	H $\cdots$ H, C $\cdots$ H, H $\cdots$ C
9,45	-x+1/2, y+1/2, -z+1/2	-2,5	-0,7	-14,5	7,7	-11,0	5,6	H $\cdots$ H, C $\cdots$ H, H $\cdots$ C
11,54	-x, -y, -z+1	-2,6	-0,5	-13,4	6,5	-10,8	3,3	CH $\cdots$ C / C $\cdots$ HC
10,01	-x+3/2, y-1/2, -z+3/2	-2,5	-0,4	-6,4	2,8	-6,9	2,2	N $\cdots$ H, H $\cdots$ H
10,01	-x+3/2, y+1/2, -z+3/2	-2,5	-0,4	-6,4	2,8	-6,9	1,8	H $\cdots$ N, H $\cdots$ H
11,59	-x+3/2, y-1/2, -z+1/2	-0,2	-0,3	-7,1	3,3	-4,7	2,4	H $\cdots$ H,
11,59	-x+3/2, y+1/2, -z+1/2	-0,2	-0,3	-7,1	3,3	-4,7	3,1	H $\cdots$ H, C $\cdots$ H
14,41	x-1, y-1, z	0,7	-0,6	-9,0	6,8	-3,3	3,5	H $\cdots$ H
14,41	x+1, y+1, z	0,7	-0,6	-9,0	6,8	-3,3	3,9	H $\cdots$ H
12,64	x-1/2, -y+3/2, z-1/2	-0,7	-0,1	-1,1	0,0	-1,7	0,2	-
12,64	x+1/2, -y+3/2, z+1/2	-0,7	-0,1	-1,1	0,0	-1,7	0,2	-

$Cg(I) \cdots Cg(J)$  je udaljenost između centroida molekula u interakciji.

Ukupne energije za CE-HF energetskog modela su zbrovi četiri komponentata energije, skaliranih kao:  $E_{tot} = k_{ele}E_{ele} + k_{pol}E_{pol} + k_{dis}E_{dis} + k_{rep}E_{rep}$ . Vrednosti faktora skaliranja:  $k_{ele} = 1,057$ ,  $k_{pol} = 0,740$ ,  $k_{dis} = 0,871$ ,  $k_{rep} = 0,618$ .

S je odnos parcijalne i ukupne Hirshfeld površine.

Prilikom nastajanja binuklearnog kompleksa bakra(II),  $[(\text{HzDPK-H})\text{Cu}(\mu\text{-HzDPK-H})\text{Cu}(\text{HzDPK-H})(\text{NO}_3)] \cdot n\text{H}_2\text{O}$  (**13**) dolazi do deprotonacije liganda. Molekulska struktura **13** je prikazana na slici 8.5.6, dok su odabrani geometrijski parametri navedeni u tabeli 8.5.3. Atomi bakra(II) u dinuklearnom kompleksu imaju različito koordinaciono okruženje. Udaljenost između centralnih atoma je 3,6697(4) Å. U zavisnosti od položaja u odnosu na centralne atome, deprotonovani helatni ligand **H<sub>z</sub>DPK-H** je obeležen slovima *A*, *B* i *C*. Ligandi *A* i *C* pokazuju tridentatnu koordinaciju na očekivani način, dok je ligand *B* koordinovan kao tetradentatni sa ulogom mosta. Koordinacioni poliedar oko Cu1 je deformisana kvadratna piramida, sudeći po indeksu trigonalnosti  $\tau_5$  koji ima vrednost 0,15 [124]. Bazu kvadratne piramide sačinjava ligand *A* koordinovan preko atoma N5A, N4A i N1A, i N2B atoma drugog liganda *B*. Apikalni položaj zauzima atom kiseonika nitratnog jona O1. Atom bakra(II) je izdignut 0,1672(11) Å iznad bazalne ravni koordinacionog poliedra. Apikalna veza Cu1-O1 je najduža u koordinacionom poliedru atoma Cu1 [2,289(2) Å], dok dužine veza u bazalnoj ravni imaju dosta slične vrednosti i variraju u rasponu od 1,960(2) do 1,9898(19) Å.



Slika 8.5.6 Struktura kompleksa Cu(II), **13**

Koordinacioni poliedar oko atoma Cu2 je deformisani oktaedar i sačinjavaju ga dva meridijalno koordinovana liganda *B* i *C*. Iako su oba liganda koordinovana preko istih atoma azota za Cu2, dužine metal-ligand veza pokazuju visoku anizotropiju, pošto su sve dužine veza između Cu2 i liganda *C* kraće od onih između Cu2 i liganda *B*. Oktaedar je aksijalno izdužen tako da su veze Cu2-N5B [2,465(2) Å] i Cu2-N1B [2,2203(18) Å] najduže u koordinacionoj sferi atoma Cu2. Ovo može biti posledica mostovne uloge liganda *B*, jer isti povezuje dva centralna atoma pri čemu se koordinuje na tetradentatni način. Kao posledica različitih dužina veza između Cu2 i atoma azota iz liganada *B* i *C*, uglovi metalocikla u ligandu *B* su znatno manji [71,99(7)° i 74,40(7)°] u poređenju sa metalociklima liganda *C* [79,87(9)° i 78,74(9)°]. Dva **H<sub>z</sub>DPK-H** liganda koordinovana za Cu1 pokazuju visok stepen planarnosti, sa kvadratnom sredinom odstupanja atoma od srednje ravni od 0,037 Å za ligand *B* (maksimalno odstupanje -0,069(2) Å, C9B) i 0,040 Å za ligand *C* (maksimalno odstupanje -0,074(3) Å, C12C). Sa druge strane, ligand *A* koordinovan za Cu2, značajno odstupa od srednje ravni (kvadratna sredina odstupanja iznosi 0,141 Å, maksimalno odstupanje iznosi 0,278(3) Å za atom C12A). Koordinacija liganda u monoanjonskom obliku (**H<sub>z</sub>DPK-H**) dovodi do relativno malih promena dužine veza, a među njima najznačajnije je istežanje veze C1-N3 za 0,04 Å. Pored toga, u poređenju sa slobodnim ligandom, primećuje se značajno smanjenje unutrašnjih uglova metalocikla tridentatnih liganada *A* i *C*. Sa druge strane, odgovarajući uglovi tetradentatnog mostovnog liganda *B* su samo u maloj meri promenjeni. Pakovanje

molekula u kristalnoj strukturi jedinjenja **13** ostavlja šupljine pristupačne rastvaraču, koje sadrže visoko neuređene molekule vode.

Vrednost molarne provodljivosti kompleksa Cu(II), **13**, u DMF ( $\lambda_M = 65,0 \text{ S}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{mol}^{-1}$ ) ukazuje na kompleks tipa elektrolita 1:1, što se može objasniti disocijacijom neutralnog kompleksa tokom solvatacije na  $[(\text{HzDPK-H})\text{Cu}(\mu\text{-HzDPK-H})\text{Cu}(\text{HzDPK-H})]^+$  katjon i  $\text{NO}_3^-$  anjon.

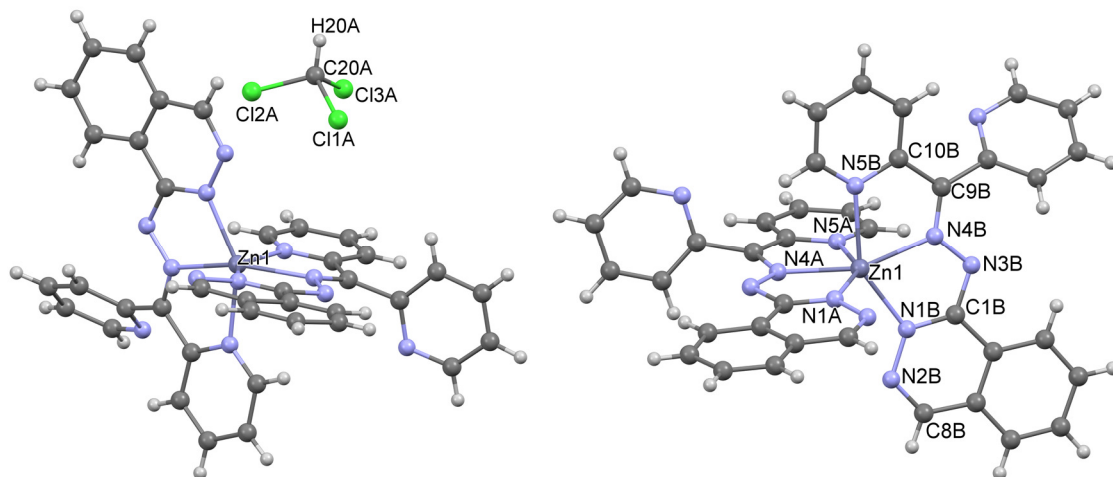
Tabela 8.5.3. Odabrane dužine veza i uglovi u ligandu **HzDPK** i kompleksu **13**

[(HzDPK-H)Cu( $\mu$ -HzDPK-H)Cu(HzDPK-H)(NO <sub>3</sub> )]·nH <sub>2</sub> O ( <b>13</b> )				HzDPK
Metal - ligand veza	Dužina (Å)	Metal - ligand veza	Dužina (Å)	
Cu1-N1A	1,966(2)	Cu2-N1B	2,2203(18)	
Cu1-N4A	1,960(2)	Cu2-N4B	2,0539(19)	
Cu1-N5A	2,024(2)	Cu2-N5B	2,465(2)	
Cu1-O1	2,289(2)	Cu2-N1C	1,963(2)	
Cu1-N2B	1,9898(19)	Cu2-N4C	1,961(2)	
		Cu2-N5C	2,041(2)	

Intraligand veza	Dužina (Å)			Dužina (Å)
	A	B	C	
N1-N2	1,363(3)	1,367(3)	1,360(3)	1,3676(13)
N1-C1	1,338(3)	1,347(3)	1,346(3)	1,3619(14)
C1-N3	1,351(3)	1,342(3)	1,350(3)	1,3086(13)
N3-N4	1,348(3)	1,360(3)	1,346(3)	1,3881(13)
N4-C9	1,308(3)	1,299(3)	1,302(3)	1,2893(13)
C9-C10	1,480(4)	1,465(3)	1,463(4)	1,4822(14)
C10-N5	1,348(3)	1,331(3)	1,342(3)	1,3404(13)

Intraligand ugao	Ugao (°)			Ugao (°)
	A	B	C	
N1-C1-N3	121,1(2)	122,1(2)	120,6(2)	124,43(10)
C1-N3-N4	109,6(2)	112,83(18)	109,5(2)	112,05(9)
N3-N4-C9	123,0(2)	116,53(19)	123,0(2)	115,97(9)
N4-C9-C10	112,2(2)	118,6(2)	113,8(2)	116,74(9)
C9-C10-N5	114,9(2)	116,2(2)	115,5(2)	116,33(9)

Molekulska struktura  $[(\text{ZnHzDPK-H})_2]\cdot\text{CHCl}_3$ , **14**, prikazana je na slici 8.5.7, dok su izabrani strukturni parametri dati u tabeli 8.5.4. Asimetrična jedinica sadrži jedan molekul  $[(\text{ZnHzDPK-H})_2]$  i jedan neuređeni molekul hloroforma. Atom cinka se nalazi u deformisanom oktaedarskom okruženju, koje je formirano od strane dva meridijalno koordinovana liganda sa NNN setom donorskih atoma. Odstupanje od idealnog oktaedarskog okruženja se može izraziti merenjem diedarskog ugla između helatnih ravni koje definišu tri donorna atoma liganda, a koji iznosi  $83,80(10)^\circ$ .



Slika 8.5.7 Struktura kompleksa Zn(II), **14**, sa (A) i bez (B) kristalnog hloroforma

Pored toga, na deformisanu oktaedarsku geometriju ukazuju i uglovi unutar koordinacione sfere, pošto svi odstupaju od idealnih vrednosti (trans-valentni uglovi su dati u tabeli 8.5.4).

Oba liganda se koordinuje preko piridinskog (N5), azometinskog (N4) i diazinskog (N1) atoma azota, čime se formiraju petočlani kondenzovani metalocikli, koji pokazuju visok stepen planarnosti. Dužine veza metal - ligand su u opsegu očekivanih vrednosti. Veza Zn-N1 je najkraća, dok su veze Zn1-N5A i Zn1-N5B daleko najduže u koordinacionom poliedru [2,281(3) i 2,258(3) Å, respektivno].

Kembrička banka strukturnih podataka sadrži kompleks Zn(II) sa Šifovom bazom ftalazin-1-hidrazona (CAJJAB) [125], koji je strukturno sličan kompleksu Zn(II), **14**, pošto oba ftalazinska atoma azota ulaze u koordinaciju, formirajući most između dva atoma metala.

Tabela 8.5.4. Odabrane dužine veza i uglovi u ligandu **H<sub>z</sub>DPK** i kompleksu **14**

Veza	Dužina veze (Å)	Veze	Ugao veze (°)
	<b>14</b>	<b>H<sub>z</sub>DPK</b>	<b>14</b>
Zn1-N5A	2,281(3)	N1A-Zn1-N5A	146,15(10)
Zn1-N5B	2,258(3)	N1B-Zn1-N5B	147,22(10)
Zn1-N4A	2,138(3)	N4A-Zn1-N4B	156,28(10)
Zn1-N4B	2,136(2)		
Zn1-N1A	2,083(2)		
Zn1-N1B	2,102(3)		
N4A-C9A	1,297(4)	1,2893(13)	
N4B-C9B	1,297(4)	-	
N3A-N4A	1,355(4)	1,3881(13)	
N3B-N4B	1,344(3)	-	
N3A-C1A	1,359(4)	1,3086(13)	
N3B-C1B	1,357(4)	-	
N1A-C1A	1,336(4)	1,3619(14)	
N1B-C1B	1,342(4)	-	
N1A-N2A	1,371(4)	1,3676(13)	
N1B-N2B	1,369(4)	-	
N2A-C8A	1,289(5)	1,2904(16)	
N2B-C8B	1,303(5)	-	

Dužine intra-ligandnih veza imaju tipične vrednosti za sp<sup>2</sup> hibridizovane atome i u skladu su sa literaturnim podacima [125]. Veze N4-C9 i N2-C8 imaju dužine koje odgovaraju lokalizovanim dvostrukim vezama. Ligand je koordinovan u monoanjonskom obliku i

deprotonacija se odigrava na atomu N1. Međutim, negativno naelektrisanje se delokalizuje na vezama C1-N1 i C1-N3. Upoređenjem intraligandnih veza u kompleksu Zn(II), **14**, i **HzDPK**, uočava se da usled koordinacije liganda u monoanjonskom obliku, dolazi do produženja N3-C1 i skraćanja N1-C1, odnosno N3-N4 veze.

Vrednost molarne provodljivosti kompleksa Zn(II), **14**, u DMF ( $\lambda_M = S \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$ ) ukazuje na kompleks tipa neelektrolita, što je u saglasnosti sa strukturom molekula u kristalu.

## 8.5.2 IR spektri

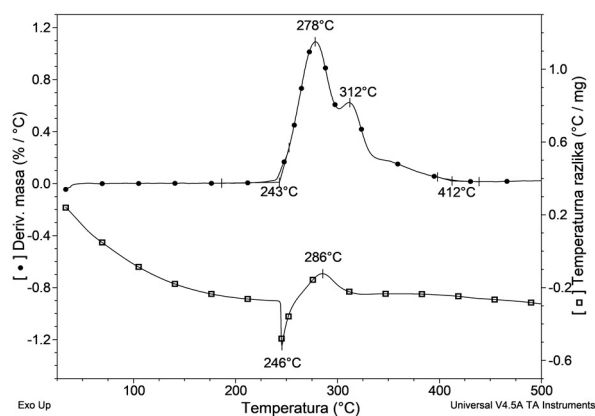
Odabrane trake u spektrima kompleksa (tabela 8.5.5) u odnosu na iste u spektru liganda, su pomerane su ka nižim talasnim brojevima, što ukazuje na koordinaciju liganda. Kompleks Zn(II), **14**, je u obliku hloroformskog solvata, međutim, verovatno usled lake isparljivosti  $\text{CHCl}_3$  tokom sitnjenja uzorka, isti se ne može detektovati u IR spektru. Kompleks Cu(II), **13**, sadrži monodentatno koordinovani nitrat čija detekcija u IR spektru je otežana usled poklapajućih traka sa ligandom. Nitratnom anjonu u nekoordinovanom obliku odgovaraju trake  $\nu_1(A_1') = 1050 \text{ cm}^{-1}$  (N-O istezanje, IR inaktivno)  $\nu_2(A_2'') = 831 \text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NO}_2$  deformacija),  $\nu_3(E')$  =  $1390 \text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NO}_2$  asimetrično istezanje) i  $\nu_4(E')$  =  $720 \text{ cm}^{-1}$  (savijanje). Koordinacijom dolazi do pomeranja i razdvajanja trake asimetričnog  $\text{NO}_2$  istezanja, s tim da N-O istezanje na  $1050 \text{ cm}^{-1}$  postaje IR aktivno [117]. Naime, navedene frekvence nitrata se preklapaju sa frekvencama liganda, sa izuzetkom N-O istezanja, koji se u kompleksu javlja kao traka srednjeg intenziteta na talasnom broju  $1039 \text{ cm}^{-1}$  i pokazuje da je nitrat u koordinovanom obliku što je u skladu sa strukturom kompleksa.

Tabela 8.5.5. IR spektralni podaci liganda **HzDPK** i kompleksa **12-14**

Vibracija	Talasni broj ( $\text{cm}^{-1}$ )			
	<b>HzDPK</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>
$\nu \text{ C=N}$	1428-1409	1397-1391	1403-1387	1395-1376
$\nu \text{ C}_{\text{Ar}}\text{-N}$	1327-1282	1319-1275	1323	1317-1275
$\delta \text{ ring, } \delta \text{ C=N}$	1153-1048	1122-1057	1124-1065	1154-1045
$\nu \text{ NO}_2$	-	-	1039	-

## 8.5.3 Termička svojstva jedinjenja

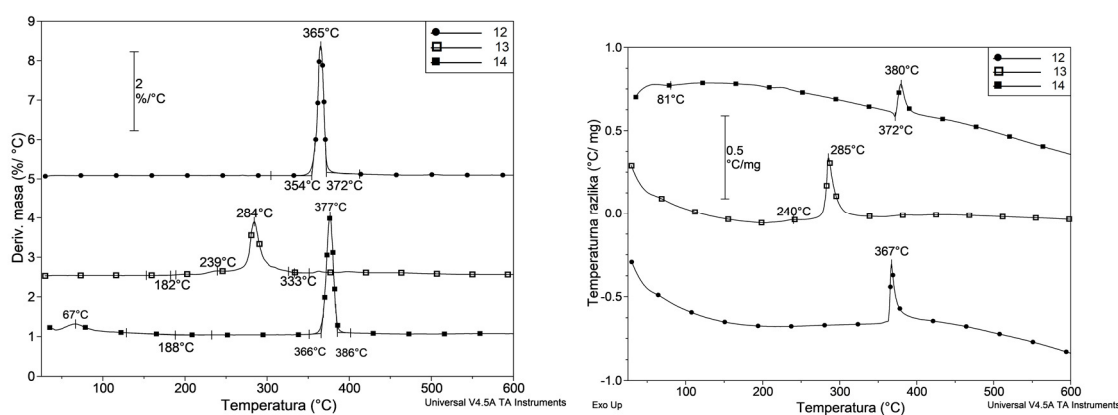
Ligand **HzDPK** je stabilan do  $243 \text{ }^\circ\text{C}$  DTG onset (slika 8.5.8). Razlaganje se odvija u dva delimično preklapljen procesa od kojih prvi postiže maksimalnu vrednost na  $\text{DTG}_{\text{pik}} = 278 \text{ }^\circ\text{C}$ , dok drugi na  $\text{DTG}_{\text{pik}} = 312 \text{ }^\circ\text{C}$ . Brzina razlaganja se usporava iznad  $400 \text{ }^\circ\text{C}$  i ne završava se do kraja merenja. Oštri endotermni  $\text{DSC}_{\text{pik}} = 246 \text{ }^\circ\text{C}$  odgovara topljenju uzorka uz istovremenu egzotermnu dekompoziciju ( $\text{DSC}_{\text{pik}} = 286 \text{ }^\circ\text{C}$ ).



Slika 8.5.8. DTG/DSC krive liganda **HzDPK**

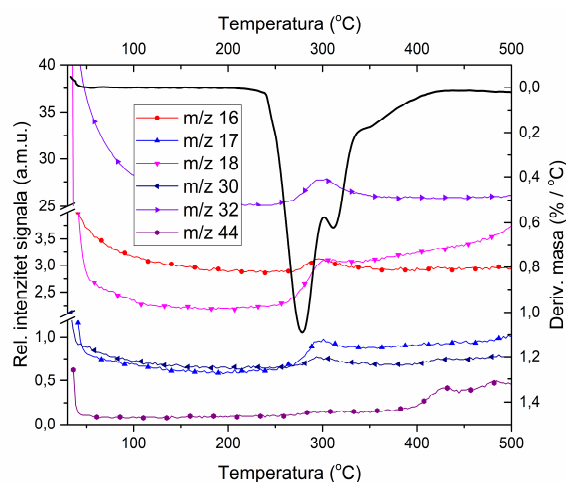
DTG krive kompleksa **12-14** su prikazane na slici 8.5.9, a odgovarajuće DSC krive na slici 8.5.10. Kompleks Ni(II), **12**, ne sadrži kristalnog rastvarača i stabilan je do 354 °C DTG onset, nakon čega počinje intenzivno, egzotermno razlaganje ( $DSC_{pik} = 367\text{ °C}$ ) koja postiže maksimalnu vrednost na  $DTG_{pik} = 365\text{ °C}$ . Iznad 370 °C razlaganje je usporeno i ne završava se do kraja merenja (600 °C). DSC kriva ne pokazuje topljenje kompleksa Ni(II), **12**.

Na osnovu rendgenske strukturne analize kompleksa Zn(II), **14**, se kristališe u obliku hloroformnog solvata. Gubitak mase na samom početku merenja pokazuje da kompleks Zn(II), **14**, već na sobnoj temperaturi gubi kristalni rastvarač. Međutim isparavanje rastvarača se završava tek iznad 188 °C (DTG endset) što se može objasniti ograničenom difuzijom preko kristalne rešetke. Izmereni gubitak mase  $CHCl_3$  (15,7 %) je nešto veći od izračunate vrednosti (14,29 %). Desolvatisani kompleks Zn(II), **14**, je stabilan do 366 °C DTG onset. Razlaganje postiže maksimalnu vrednost na 377 °C, a kao i kod prethodnih kompleksa razlaganje se usporava blizu 400 °C i ne završava se do kraja merenja. Termička stabilnost kompleksa Ni(II), **12**, pokazuje zajedničke termičke karakteristike sa kompleksom Zn(II), **14**, čija struktura je poznata. Intenziteti i oblici DTG signala, kao i temperaturni opsezi su veoma slični, zbog čega je verovatno da imaju i sličnu molekulsku strukturu, što je i predviđeno na osnovu ostalih eksperimentalnih podataka.



Slika 8.5.9. DTG krive kompleksa **12-14** u azotu 8.5.10. DSC krive kompleksa **12-14** u azotu

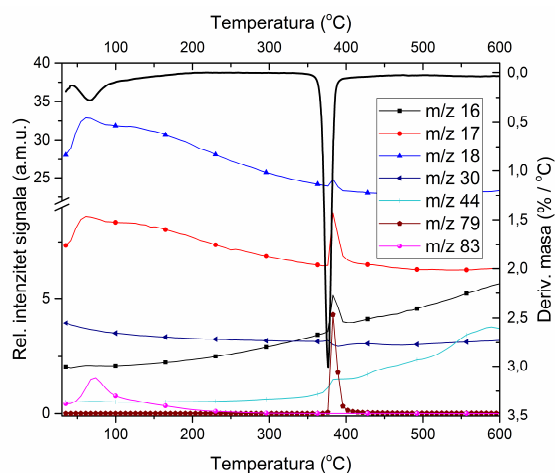
Prema rezultatu rendgenske strukturne analize, kompleks Cu(II), **13**, sadrži kristalnu vodu. Na osnovu TG/DTG podataka, međutim, količina rastvarača je zanemarljivo mala, što pokazuje da se voda isparava već na sobnoj temperaturi. Na osnovu oblika DTG krive, mehanizam razlaganja kompleksa Cu(II), **13**, se razlikuje od ostalih kompleksa. Naime, dekompozicija počinje već na 182 °C DTG onset i brzina razlaganja je mnogo manja od ostalih kompleksa. Razlaganje se odvija u dva delimično preklapljenim procesima, sa DTG pikovima na 239 °C i 284 °C, i kojima odgovaraju egzotermni maksimumi na 240 °C i 285 °C. Na DSC krivoj nema znaka za topljenje. Brzina razlaganja se smanjuje iznad 330 °C i ne završava se do kraja merenja (600 °C). Zbog prisustva nitrata bi se očekivala intenzivnija dekompozicija, međutim, u ovom slučaju treba uzeti u obzir da molski udeo nitrata je svega 5,3 % (molekulska masa desolvatisanog kompleksa je  $1165,16\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ). Na prisustvo nitrata ukazuje daleko niža termička stabilnost kompleksa u odnosu na ostala dva kompleksa.



Slika 8.5.11. TG-MS krive liganda **HzDPK**

TG-MS krive liganda **HzDPK** su prikazani na slici 8.5.11. Razlaganju u temperaturnom intervalu od oko 240 - 350 °C odgovaraju signali  $m/z = 16, 17$  i  $18$  koji potiču od fragmenata  $\text{NH}_2^+ - \text{NH}_4^+$ . MS krive sa  $m/z = 32, 30$  i  $16$  su karakteristični za hidrazin ( $\text{NH}_2\text{-NH}_2, \cdot\text{NH-NH}^+$  i  $\text{NH}_2^+$ ) [95], međutim,  $m/z = 30$  može da potiče i od metilaminskog fragmenta ( $\text{CH}_3\text{NH}^+$ ) [118]. Izdvajanje etilamina ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}^+$   $m/z = 44$  se odigrava pri višim temperaturama i intenzitet signala pokazuje stalno rastući trend do kraja merenja (500 °C). Kao i u slučaju liganda **HpDPK**, MS krive **HzDPK** pokazuju na visokostepenu razgradnju, pri čemu dolazi do kidanja veza u piridinu, zbog čega se fragment karakterističan za piridin ( $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ ,  $m/z = 79$ ) [96] ne može detektovati. TG-MS podaci su u skladu sa strukturom liganda **HzDPK**.

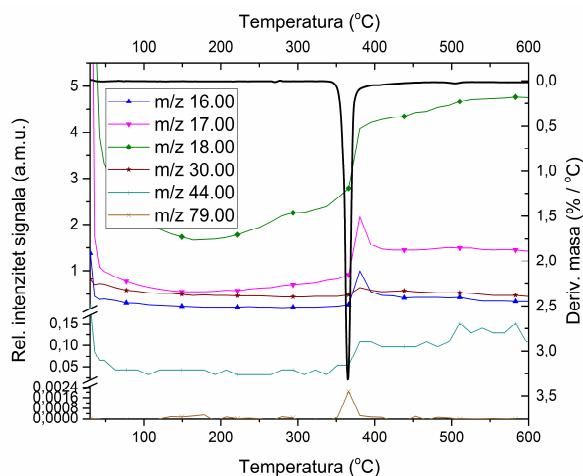
TG-MS krive kompleksa  $\text{Zn(II)}$ , **14**, su prikazane na slici 8.5.12. Na samom početku merenja signal sa  $m/z = 83$  potvrđuje prisustvo hloroforma [120], što je u skladu sa strukturom. Signali tipični za vodu ( $m/z = 16$  i  $17$ ) se takođe javljaju na početku merenja, što je znak da je došlo do parcijalne izmene hloroforma i vode iz atmosfere tokom skladištenja. U temperaturnom opsegu od oko 350 - 400 °C izdvajaju se fragmenti karakteristični za ligand:  $\text{NH}$ -veza ( $\text{NH}_2^+ - \text{NH}_4^+$ ,  $m/z = 16, 17$  i  $18$ ), metilamin ( $\text{CH}_3\text{NH}^+$ ,  $m/z = 30$ ) ili hidrazin ( $\cdot\text{NH-NH}^+$ ,  $m/z = 30$ ;  $\text{NH}_2^+$ ,  $m/z = 16$ ). Intenzitet izdvajanja etilamina ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}^+$ ,  $m/z = 44$ ) [119] se kontinualno povećava do kraja merenja (600 °C). Za razliku od liganda, u MS spektru kompleksa  $\text{Zn(II)}$ , **14**, detektovan je piridin. U kompleksu  $\text{Zn(II)}$ , **14**, jedan piridinski prsten ostaje nekoordinovano, zbog čega ima veći stepen slobode što olakšava cepanje veze (signal  $m/z=79$ ). TG-MS podaci su u skladu sa strukturom kompleksa  $\text{Zn(II)}$ , **14**.



Slika 8.5.12. TG-MS krive kompleksa  $\text{Zn(II)}$ , **14**

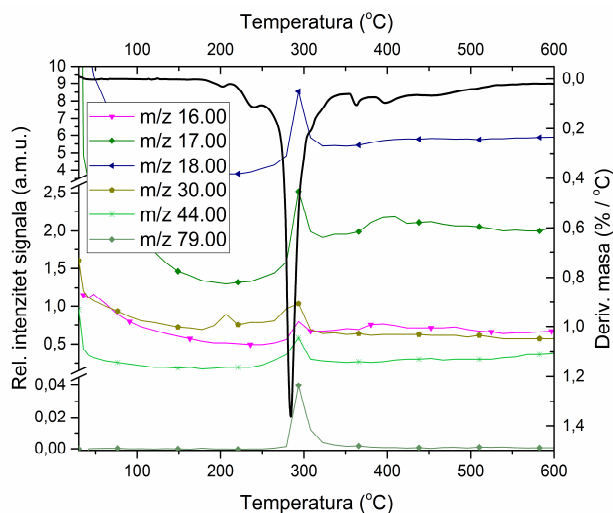


Kompleks Ni(II), **12**, ne sadrži kristalnog rastvarača, niti adsorbovanu vodu (slika 8.5.13). Na osnovu TG-MS krivih, mehanizam dekompozicije kompleksa Ni(II), **12**, je sličan kompleksu Zn(II), **14**. Glavan razlika je u signalu  $m/z = 18$  ( $\text{NH}_4^+$ ), čiji intenzitet u kompleksu Ni(II), **12**, se stalno povećava do kraja merenja, što može da bude rezultat drugačijeg centralnog atoma. Asignacija masenih signala je identična kompleksu Zn(II), **14**.



Slika 8.5.13. TG-MS krive kompleksa Ni(II), **12**

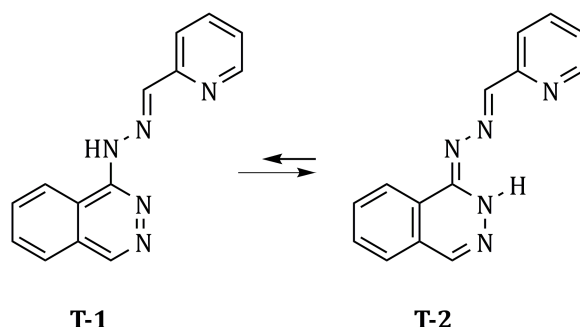
Struktura kompleksa Cu(II), **13**, se razlikuje od ostalih kompleksa, pošto sadrži dva centralna atoma koji imaju različito geometrijsko okruženje, a pored toga sadrži i nitrat koji na povišenim temperaturama se ponaša kao oksidaciono sredstvo, usled čega se i očekuje drugačije termičko ponašanje (slika 8.5.14). Shodno tome, prvi signal sa  $m/z = 30$  na oko 200 °C, za razliku od ostalih kompleksa, ne može da potiče od hidrazina ( $\cdot\text{NH}-\text{NH}^+$ ) jer nije praćena masenim fragmentom  $m/z = 16$  ( $\text{NH}_2^+$ ) [95]. Pored toga mali egzotermni pik na DSC krivoj kompleksa (slika 8.5.10) ukazuje na oksidacione procese zbog prisustva nitrata. Prema tome fragment sa  $m/z = 30$  najverovatnije odgovara  $\text{NO}^+$  koji nastaje redukcijom nitrata. U temperaturnom opsegu od 250 - 350 °C,  $m/z = 16, 17$  i  $18$  odgovara jonima  $\text{NH}_2^+$  -  $\text{NH}_4^+$ ,  $m/z = 30$ , pošto je praćena signalom sa  $m/z = 16$ , pripada hidrazinu ( $\cdot\text{NH}-\text{NH}^+$ ). Piridin,  $m/z = 79$ , slično ostalim kompleksima, daje oštar signal. U intervalu od oko 350 - 450 °C dolazi do izdvajanja fragmenata  $\text{NH}_2^+$  i  $\text{NH}_3^+$  ( $m/z = 16$  i  $17$ ). Fragment za etilamin ( $m/z = 44$ ) u kompleksu Cu(II), **13**, se javlja na višim temperaturama u odnosu na ostale komplekse i pokazuje blagi rastući trend. TG-MS podaci su u skladu sa strukturnom kompleksa Cu(II), **13**.



Slika 8.5.14. TG-MS krive kompleksa Cu(II), **13**

## 8.6 Kompleksi sa ligandom HzPY

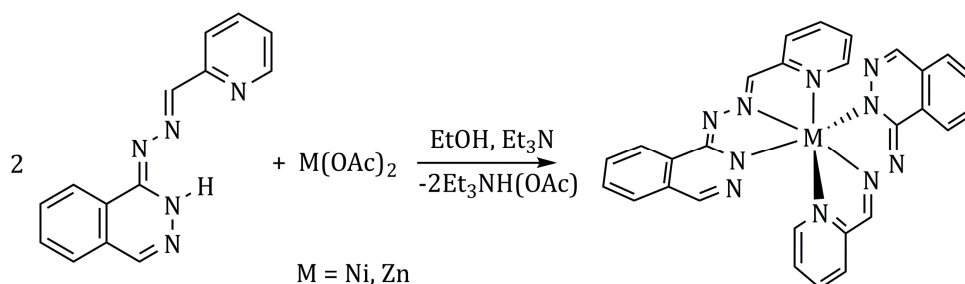
Na osnovu difrakcije rendgenskih zraka na monokristalu potvrđeno [126] je da se ligand nalazi u prototropnom obliku **T-2** (slika 8.6.1). Reakcijom acetatnih soli Co(II), Ni(II) i Zn(II) u EtOH sa **HzPY** dobijaju se odgovarajući bis(ligand) kompleksi. Kompleks Co(II) se izdvaja u obliku monokristala. Veličina kristala kompleksa Ni(II) i Zn(II) nije pogodna za rendgensku strukturu analizu, zbog toga njihova struktura je predložena na osnovu rezultata elementarne analize, molarne provodljivosti, IR-spektralnih i termičkih merenja.



Slika 8.6.1. Prototropna tautomerija u molekulu liganda **HzPY**

### Predložena struktura kompleksa Ni(II), **16**, i Zn(II), **17**

Molarna provodljivost kompleksa Ni(II), **16**, u DMF ( $\lambda_M = 8,5 \text{ S}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{mol}^{-1}$  ukazuje na njegovu neelektrolitnu prirodu. Na osnovu rezultata elementarne analize, molarne provodljivosti, IR spektralnih i TG-MS merenja predložena struktura kompleksa **16** je prikazana na slici 8.6.2.



Slika 8.6.2. Sintaza i predviđena struktura kompleksa Ni(II), **16**, i Zn(II), **17**

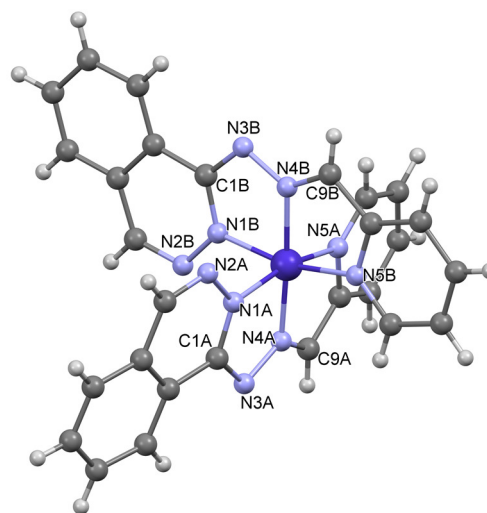
Molarna provodljivost kompleksa Zn(II), **17**, u DMF ( $\lambda_M = 13,0 \text{ S}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{mol}^{-1}$ ) potvrđuje da je dobijeno jedinjenje tipa neelektrolita. Na osnovu rezultata elementarne analize, molarne provodljivosti i IR spektralnih podataka predložena struktura kompleksa **17** je prikazana na slici 8.6.2.

### 8.6.1 Kristalna i molekulska struktura kompleksa Co(II), **15**

Kompleks  $[\text{Co}(\text{HzPY-H})_2]\cdot n\text{H}_2\text{O}$ , **15**, je izostrukturan sa  $[\text{Co}(\text{HzPY-H})_2]\text{NO}_3\cdot n\text{H}_2\text{O}$  i  $[\text{Co}(\text{HzPY-H})_2]\text{Cl}\cdot n\text{H}_2\text{O}$  koje je opisao *Soliman i sar.* [126] s tim da je u kompleksima oksidaciono stanje centralnog atoma je +3. Glavna strukturalna razlika je u tome što u kristalnoj strukturi, kanale, koji se formiraju pakovanjem molekula **15**, zauzimaju veoma neuređeni molekuli vode, dok su u spomenutim izostrukturiranim kompleksima u kanalima, pored molekula vode, prisutni nitratni ili hloridni joni. Za razliku od izostrukturiranih kompleksa Co(III), vrednost magnetnog momenta kompleksa **15**,  $\mu_{\text{eff}} = 1,73 \text{ B.M.}$ , odgovara jednom nesparenom elektronu i niskospinkom stanju Co(II). Asimetrična jedinica kompleksa **15** se sastoji od dva kristallografski nezavisna molekula, od kojih je jedan prikazan na slici 8.6.3. U oba molekula kompleksa, Co(II) atomi se nalaze u deformisanom oktaedarskom okruženju dva

monodeprotonovana, meridijalno koordinovana **H<sub>z</sub>PY-H** liganada. Odabrane dužine veza su navedene u tabeli 8.6.1.

Dužine veza između Co(II) i liganda se nalaze u prilično uskom opsegu od 1,899(2) - 1,954(3) Å, i kod oba molekula kompleksa atom N1 formira najkraću, dok N5 najdužu metal-ligand vezu. Deformaciju koordinacionih poliedra pokazuju vrednosti *cis*-N-Co-N valentnih uglova koji se nalaze u opsegu od oko 80° do 101°. Vrednosti ovih uglova određuju helatni uglovi dva spojena petočlana metalocikla kao i helatne ravni čiji ugao je približno 90°. Ova strukturna svojstva su takođe opisana kod prethodno navedenih katjonskih kompleksa Co(III), [Co(H<sub>z</sub>PY-H)<sub>2</sub>]Cl i [Co(H<sub>z</sub>PY-H)<sub>2</sub>]NO<sub>3</sub> [126]. Deprotonacija atoma N1 prilikom koordinacije dovodi do preraspodele elektronske gustine, međutim, razlika se javlja samo kod veze C1-N1 koja se skraćuje za oko 0,15 Å. Odgovarajuća dužina veze u ligandu **H<sub>z</sub>PY** je 1,364(3) Å [126], dok u kompleksu Co(II), **15**, opseg vrednosti je 1.341(3) Å - 1.352(4) Å. U dva nezavisna molekula kompleksa, između ftalazinskih prstenova se javljaju intermolekulske π···π interakcije sa centroid - centroid udaljenošću od  $Cg(C2A>C7A) \cdots Cg(C2C>C7C) = 3,677(2)$  Å i  $Cg(C2B>C7B) \cdots Cg(C2D>C7D) = 3,966(19)$  Å [operacija simetrije: (i) x, -1+y, z].



Slika 8.6.3. Struktura kompleksa Co(II), **15**

Molarna provodljivost kompleksa Co(II), **15**, u MeOH ( $\lambda_M = 35 \text{ S}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{mol}^{-1}$ ) ukazuje na tip neelektrolita, što je u skladu sa strukturom.

Tabela 8.6.1. Odabrane dužine veza u kompleksu Co(II), **15**

Veza	Dužina veze (Å)	Veza	Dužina veze (Å)
Co1-N1A	1,899(2)	C9A-N4A	1,309(3)
Co1-N4A	1,860(2)	C9B-N4B	1,296(4)
Co1-N5A	1,953(2)	C9C-N4C	1,298(4)
Co1-N1B	1,899(2)	C9D-N4D	1,300(4)
Co1-N4B	1,863(3)	N3A-N4A	1,367(3)
Co1-N5B	1,937(2)	N3B-N4B	1,364(3)
Co2-N1C	1,902(3)	N3C-N4C	1,359(3)
Co2-N4C	1,868(3)	N3D-N4D	1,363(3)
Co2-N5C	1,954(2)	C1A-N3A	1,341(3)
Co2-N1D	1,901(3)	C1B-N3B	1,342(4)
Co2-N4D	1,864(3)	C1C-N3C	1,343(4)
Co2-N5D	1,954(3)	C1D-N3D	1,352(4)
		C1A-N1A	1,349(4)
		C1B-N1B	1,355(4)
		C1C-N1C	1,357(4)
		C1D-N1D	1,359(4)
		N1A-N2A	1,367(3)
		N1B-N2B	1,346(3)
		N1C-N2C	1,359(3)

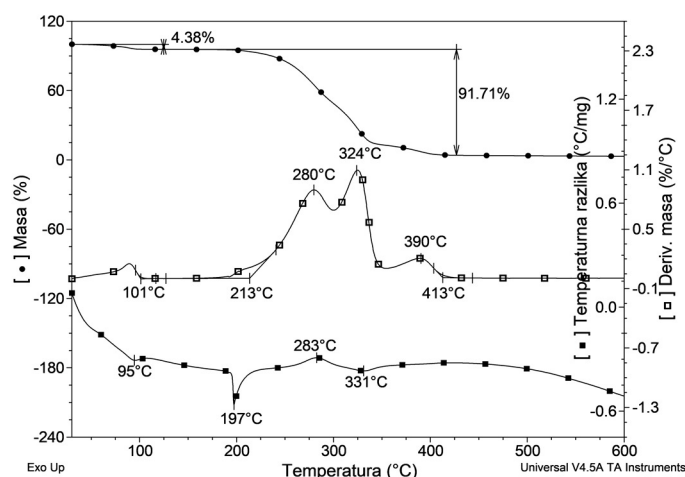
## 8.6.2 IR spektri

Odabrane trake kompleksa (tabela 8.6.2) u odnosu na ligand, su pomerane su ka nižim talasnim brojevima što ukazuje na njihovu koordinaciju u kompleksima. Najveće pomeranje (oko  $40\text{ cm}^{-1}$ ) se primećuje kod  $\nu\text{ C=N}$  vibracije. Kompleksi apsorbuju na vrlo sličnim frekvencijama, što ukazuje na sličnu strukturu. IR spektar Co(II), **15**, je u skladu sa strukturnom kompleksa.

Tabela 8.6.2. IR spektralni podaci liganda **HzDPK** i kompleksa **15-17**

Vibracija	Talasni broj ( $\text{cm}^{-1}$ )			
	<b>HzPY</b>	<b>15</b>	<b>16</b>	<b>17</b>
$\nu\text{ C=N}$	1529	1490	1487	1487
$\nu\text{ C}_{\text{Ar}}\text{-N}$	1435-1253	1408-1252	1397-1247	1396-1247
$\delta\text{ ring, } \delta\text{ C=N}$	1151-1006	1126-1023	1124-1006	1120-1003

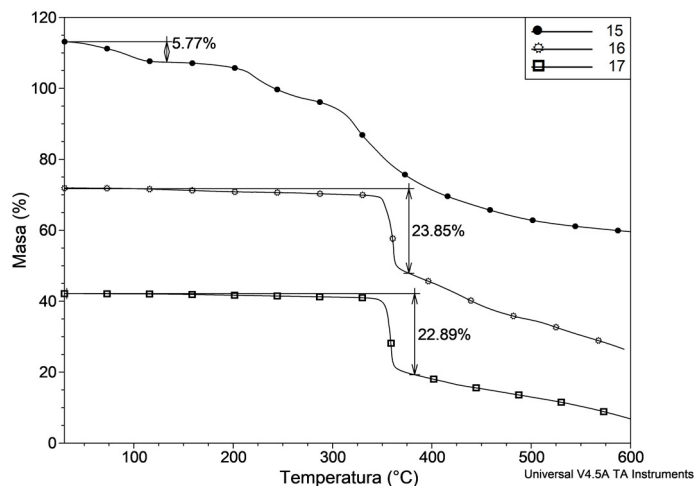
## 8.6.3 Termička svojstva jedinjenja



Slika 8.6.4. TG, DTG i DSC krive liganda **HzPY**

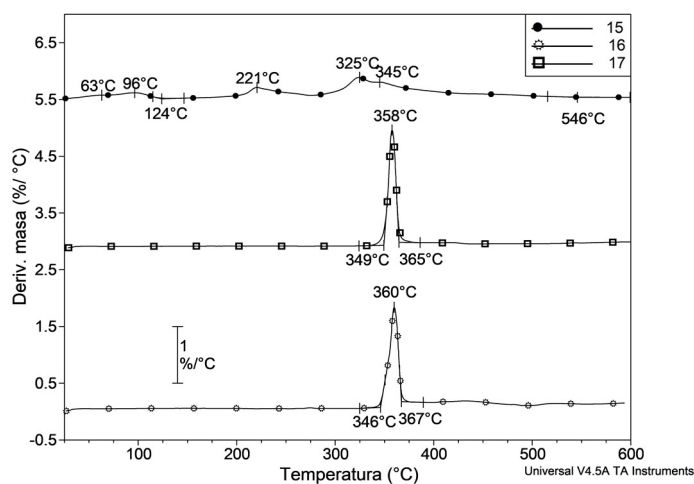
TG, DTG i DSC krive liganda **HzPY** su prikazani na slici 8.6.4. Ligand **HzPY** sadrži rastvarač, koji odlazi do  $101\text{ }^{\circ}\text{C}$  DTG endset i kojoj odgovara endotermna promena ( $\text{DSC}_{\text{pik}} = 95\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). **HzPY** se topi na  $197\text{ }^{\circ}\text{C}$  uz razlaganje. **DTG** krive pokazuju da se razlaganje odvija u najmanje tri delimično preklapljenog procesa. Naime, prvom DTG maksimumu na  $280\text{ }^{\circ}\text{C}$  odgovara egzotermna promena ( $\text{DSC}_{\text{pik}} = 283\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Sledeći proces razlaganja sa DTG maksimumom na  $324\text{ }^{\circ}\text{C}$ , za razliku od prvog, se odvija endotermno ( $\text{DSC}_{\text{pik}} = 331\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Treći, a ujedno i najmanji DTG maksimumu na  $390\text{ }^{\circ}\text{C}$  je praćena slabo izraženom egzotermnom promenom. Preko  $400\text{ }^{\circ}\text{C}$  brzina razlaganja se smanjuje i ne završava se do kraja merenja.

TG krive kompleksa su prikazane na slici 8.6.5. Kompleks Co(II), **15**, sadrži kristalni rastvarač, što je u skladu sa rezultatima difrakcije rendgenskih zraka na monokristalu. Termičko svojstvo kompleksa Co(II), **15**, se razlikuje od kompleksa Ni(II), **16**, i Zn(II), **17** što se može objasniti različitim redoks svojstvom centralnog atoma. Kompleksi Ni(II), **15**, i Zn(II), **17**, ne sadrže rastvarač i tok razlaganja im je jako slična, što ukazuje na strukturne sličnosti.

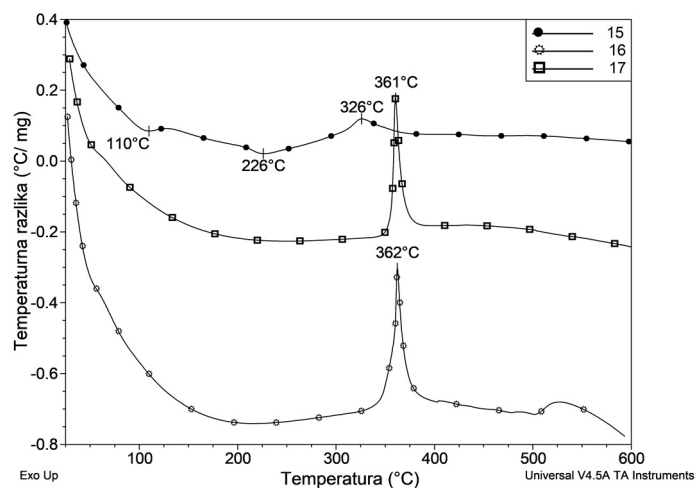


Slika 8.6.5. TG krive kompleksa **15-17**

DTG i DSC krive kompleksa su prikazane na slici 8.6.6 i 8.6.7. Kristalni rastvarač iz kompleksa Co(II), **15**, odlazi u dva koraka koji su delimično preklapljeni ( $DTG_{pik} = 63\text{ °C}$  i  $96\text{ °C}$ ) do  $124\text{ °C}$  DTG endset. Desolvatisano jedinjenje nije stabilno i ubrzo počinje da se razlaže. Dekompozicija kompleksa Co(II), **15**, u odnosu na kompleks Ni(II), **16** i Zn(II), **17**, odigrava se u najmanje tri preklapajuća procesa u širokom temperaturnom intervalu (oko  $130\text{ °C}$  -  $546\text{ °C}$ ). Prvi DTG maksimum ( $221\text{ °C}$ ) je praćena endotermnom promenom ( $DSC_{pik} = 226\text{ °C}$ ). DTG maksimumi na  $325\text{ °C}$  i  $345\text{ °C}$  su praćeni egzotermnom promenom ( $DSC_{pik} = 326\text{ °C}$ ). Kompleks Ni(II), **16** je termički mnogo stabilniji od kompleksa Co(II), **15**, pošto njegovo razlaganje počinje na  $346\text{ °C}$  DTG onset. Brzina razlaganja postiže maksimalnu vrednost na  $360\text{ °C}$  i smanjuje se na  $367\text{ °C}$ . Dekompozicija se odigrava egzotermno ( $DSC_{pik} = 362\text{ °C}$ ) u uskom temperaturnom opsegu od oko  $\Delta T = 20\text{ °C}$ . Termička stabilnost kompleksa Zn(II), **17**, slična je kompleksu Ni(II), **16**. Naime, dekompozicija počinje na  $349\text{ °C}$  DTG onset, brzina razlaganja postiže maksimalnu vrednost na  $358\text{ °C}$  i usporava se iznad  $370\text{ °C}$ . Ovaj egzotermni proces ( $DSC_{pik} = 361\text{ °C}$ ) se takođe odigrava u uskom temperaturnom intervalu od  $\Delta T = 16\text{ °C}$ .

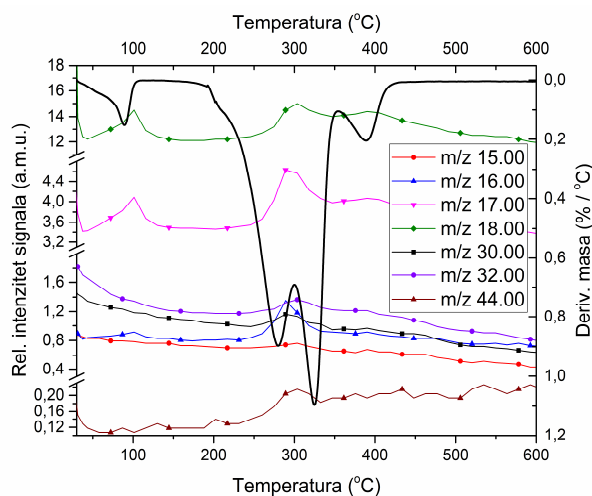


Slika 8.6.6. DTG krive kompleksa **15-17**



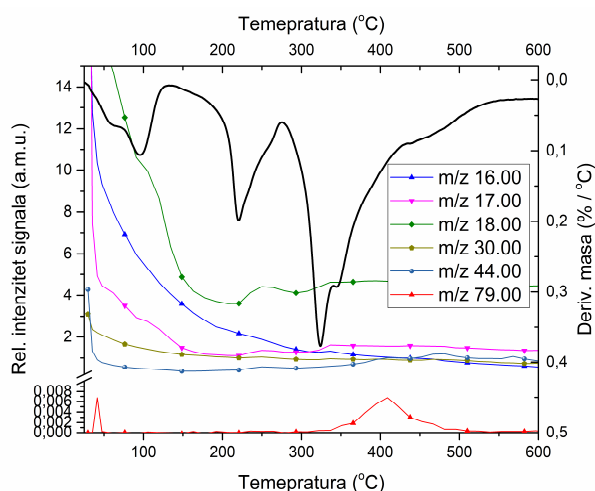
Slika 8.6.7. DSC krive kompleksa **15-17**

TG-MS krive liganda **H<sub>z</sub>PY** (slika 8.6.8) pokazuju da isti sadrži adsorbovanu ili kristalnu vodu ( $m/z = 17$  i  $18$ ). Pri dekompoziciji u temperaturskom intervalu oko  $200\text{ °C} - 400\text{ °C}$ , signali od  $m/z = 15, 16, 17$  i  $18$  potiču od fragmenata  $\text{NH}^+ - \text{NH}_4^+$ . MS krive sa  $m/z = 32, 30$  i  $16$  su karakteristične za hidrazin ( $\text{NH}_2\text{-NH}_2, \cdot\text{NH-NH}^+$  i  $\text{NH}_2^+$ ) [95], međutim,  $m/z = 30$  može da potiče i od metilaminskog fragmenta ( $\text{CH}_3\text{NH}^+$ ) [118]. Izdvajanje etilamina ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}^+$   $m/z = 44$ ) [119] se odigrava pri višim temperaturama i intenzitet signala pokazuje stalno rastući trend do kraja merenja ( $600\text{ °C}$ ). Kao i u slučaju liganada **H<sub>p</sub>DPK** i **H<sub>z</sub>DPK**, MS krive **H<sub>z</sub>PY** pokazuju na razgradnju u više stupnjeva, pri čemu dolazi do kidanja veza u piridinskom prstenu, zbog čega se fragment karakterističan za piridin ( $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ ,  $m/z = 79$ ) [96] ne može detektovati. TG-MS podaci su u skladu sa strukturom liganda **H<sub>z</sub>PY**.



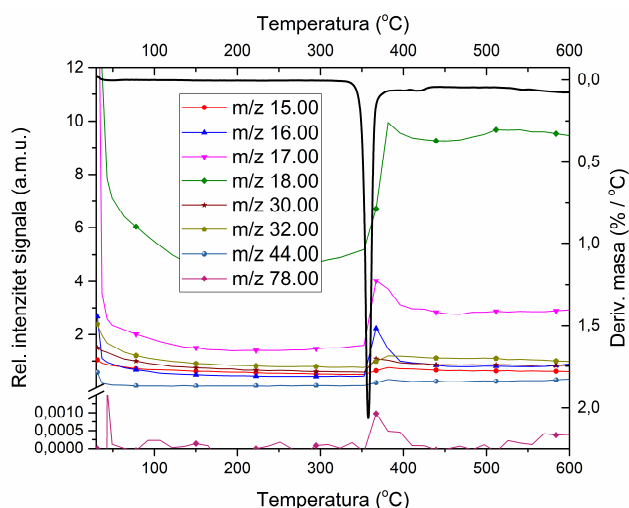
Slika 8.6.8. TG-MS krive liganda **H<sub>z</sub>PY**

U kompleksu  $\text{Co(II)}$ , **15**, TG-MS podaci (slika 8.6.9) potvrđuju prisustvo kristalne vode ( $m/z = 17$  i  $18$ ). Kao što se vidi na TG krivoj kompleksa  $\text{Co(II)}$ , **15**, voda odlazi već na sobnoj temperaturi, prema tome količina rastvarača se menja tokom skladištenja uzorka. Asignacija  $m/z$  fragmenata je istovetna sa ligandom **H<sub>z</sub>PY**. Slično kompleksima liganada **H<sub>z</sub>DPK** i **H<sub>p</sub>DPK**, u MS spektru kompleksa  $\text{Co(II)}$ , **15**, javlja se signal piridina ( $m/z = 79$ ). TG-MS podaci su u skladu sa strukturom kompleksa  $\text{Co(II)}$ , **15**.



Slika 8.6.9. TG-MS krive kompleksa Co(II), **15**

Asignacija masenih fragmenata u kompleksu Zn(II), **17**, (slika 8.6.10) je istovetna sa ligandom **H<sub>2</sub>PY**. Pošto kompleks Zn(II), **17** ne sadrži kristalnu vodu, maseni fragmenti  $m/z = 15 - 18$  potiču od  $\text{NH}^+ - \text{NH}_4^+$ . U masenom spektru kompleksa Zn(II), **17**, slično kompleksu Co(II), **15**, detektovan je fragment piridina ( $m/z = 78$ ). Prisustvo fragmenta piridina u kompleksima pokazuje da koordinacijom metalni jon stabilizuje ligand, koji se u nekoordinovanom obliku lakše raspada.



Slika 8.6.10. TG-MS krive kompleksa Zn(II), **17**

Kompleksi Ni(II), **16**, i Zn(II), **17**, imaju vrlo sličan mehanizam razlaganja (slika 8.6.7), zbog toga se može pretpostaviti slična fragmentacija i za kompleks Ni(II)

## 8.7 Biološko dejstvo liganada HpDPK, HzDPK, HzPY i njihovih koordinacionih jedinjenja

Jedna od mogućih budućih primena sintetizovanih jedinjenja zavisi od njihove biološke aktivnosti. Stoga je aktivnost jedinjenja na T-ćelijski limfom ispitivana preko njihovog citotoksičnog i antiproliferativnog dejstva kao i inhibitornog efekta ABC transportera P-glikoproteina (ABCB1) koji je kodiran MDR1 humanim genom. Navedeni transporter protein je odgovoran za prenos antitumorskih lekova preko ćelijske membrane iz ćelija kancera i njegovo prisustvo u ćelijama kancera čini hemoterapiju manje efikasnom ili čak neuspešnom.

Ispitivana jedinjenja:

- **HpDPK** i njegovi kompleksi Co(III), **9**, Ni(II), **10**, i Zn(II), **11**
- **HzDPK** i njegovi kompleksi Ni(II), **12**, Cu(II), **13**, i Zn(II), **14**
- **HzPY** i njegovi kompleksi Co(II), **15**, i Zn(II), **17**

### 8.7.1 Rezultati biološke aktivnosti liganada i kompleksa

U principu roditeljska (PAR) tumorska ćelija pokazuje veću osetljivost prema farmakološko aktivnim supstancama pošto nema prekomernu ekspresiju ABCB1 glikoproteina (efluks pumpe) koji je odgovoran za smanjeno dejstvo lekova. Kod ćelije sa MDR, kao mehanizam odbrane, javlja je prekomerna ekspresija ABCB1 glikoproteina, stoga ćelija postaje rezistentna na lekove.

#### *Toksično i antiproliferativno dejstvo ispitivanih jedinjenja na tumorskim ćelijama*

Delovanje jedinjenja na PAR i MDR ćelijama je prikazano u tabeli 8.7.1. Prikazane IC<sub>50</sub> su prosečne vrednosti tri merenja. Sva jedinjenja pokazuju jak citotoksični i antiproliferativni efekat, čak i kompleksi **10** i **12**, koji u odnosu na ostala jedinjenja imaju mnogo veće IC<sub>50</sub> vrednosti. Osim liganda **HzDPK** i kompleksa Ni(II), **10**, jedinjenja pokazuju neočekivano veliku toksičnost prema rezistentnim MDR ćelijama, prema tome mogu efikasno da inhibiraju PGP-170 transportnog (ABCB1) proteina. Tačan mehanizam delovanja nije poznat: jedinjenja mogu da budu supstrati navedenog proteina, mogu da interreaguju sa proteinom ili da destabilizuju ćelijsku membranu.

Tabela 8.7.1. Citotoksičnost/antiproliferativni efekat jedinjenja izraženo u IC<sub>50</sub> (µg/ml) sa početnom koncentracijom od 100 µg/ml na PAR (osetljivim) i MDR (rezistentnim) ćelijama limfoma

Jedinjenje	Citotoksična aktivnost		Antiproliferativni efekat	
	PAR	MDR	PAR	MDR
<b>HpDPK</b>	4,03	0,04	0,40	0,38
<b>9 - Co(III)</b>	N/A	N/A	N/A	N/A
<b>10 - Ni(II)</b>	16,03	42,75	11,21	18,12
<b>11 - Zn(II)</b>	0,77	0,42	0,41	0,46
<b>HzDPK*</b>	0,46	0,64	0,02	0,05
<b>12* - Ni(II)</b>	7,39	5,22	0,0333	0,76
<b>13* - Cu(II)</b>	0,24	0,05	0,0002	0,039
<b>14* - Zn(II)</b>	0,14	0,04	0,007	0,095
<b>HzPY</b>	1,18	0,52	0,44	0,39
<b>15 - Co(II)</b>	N/A	N/A	N/A	N/A
<b>16 - Ni(II)</b>	-	-	-	-
<b>17 - Zn(II)</b>	8,67	4,73	3,48	4,57

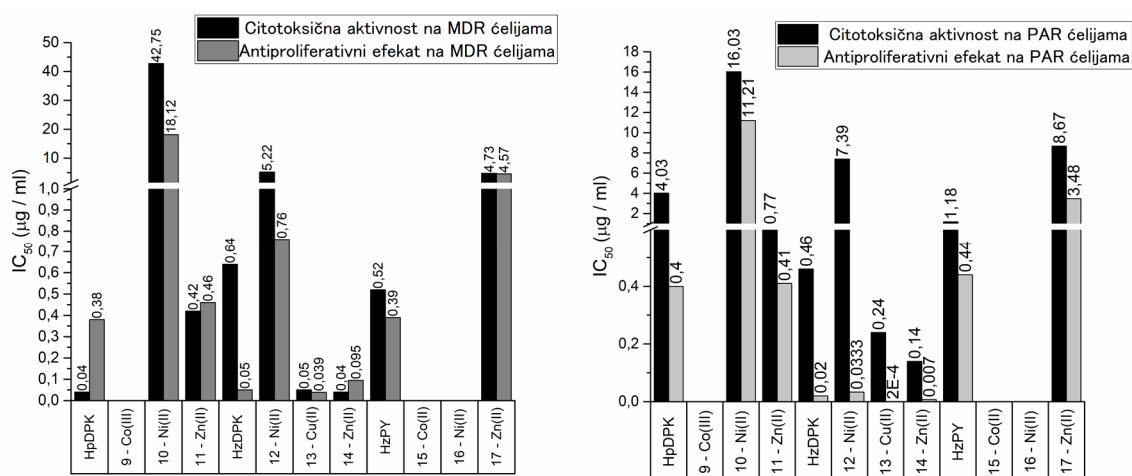
\* početna koncentracija 10 µg/ml



Od svih sintetizovanih liganada **HpDPK** (tabela 8.7.1) pokazuje najveći toksični efekat prema multirezistentnim (MDR) tumorskim ćelijama. Važno je napomenuti da **HpDPK** ispoljava oko sto puta veću toksičnost na MDR ćelijama nego na osetljivim PAR ćelijama (slika 8.7.1). Uticaj njegovog kompleksa Co(III), **9**, zbog vrlo intenzivne boje čak i pri niskim koncentracijama nije mogao biti ispitivan. Od svih dobijenih jedinjenja kompleks Ni(II), **10**, ima najmanju toksičnost i najmanje antiproliferativno dejstvo na PAR i MDR ćelijama. Citotoksično i antiproliferativno dejstvo kompleksa Zn(II), **11**, bez obzira na strukturne sličnosti sa **10**, je znatno veća nego kompleks Ni(II), **10**. Ovo ukazuje na činjenicu da kod ovih jedinjenja biološko dejstvo kompleksa u znatnoj meri zavisi od centralnog atoma i da sterne osobine kompleksa imaju daleko manjeg uticaja. Dejstvo liganada **HpDPK** se smanjuje koordinacijom (slika 8.7.1).

Ligand **HzDPK** toksično deluje na tumorske ćelije, pored toga  $IC_{50}$  vrednosti antiproliferativnog svojstva su mnogo niži od toksičnih (slika 8.7.1). Kompleks nikla(II), **12**, i u ovoj seriji ima najslabiju citotoksičnu aktivnost, što ukazuje na to da nikel(II) kao centralni atom smanjuje toksično dejstvo liganada **HzDPK**, međutim, ima vrlo nizak  $IC_{50}$  vrednost za antiproliferativno svojstvo.  $IC_{50}$  vrednosti toksičnosti kompleksa Cu(II), **13** i Zn(II), **14** su slični i imaju najširi spektar citotoksičnog delovanja od svih ispitivanih jedinjenja, mada, kompleksi **13** i **14** strukturno nisu slični. Naime, u molekulu binuklearnog kompleksa **13**, geometrijsko okruženje oko jednog atoma Cu(II) je oktaedarsko, formiran od strane dva monodeprotonova liganda **HzDPK-H**, dok koordinacioni poliedar oko drugog centralnog atoma Cu(II) je tetragonalna piramida gde bazalnu ravan sačinjava jedan mostvono- i jedan meridijalno koordinovani **HzDPK-H** ligand i nitrati jon je koordinovan u apikalnom položaju. Kompleks Zn(II), **14** sadrži dva meridijalno koordinovanog liganda **HzDPK-H** koji formiraju oktaedarsko okruženje oko centralnog atoma. U rastvorenom obliku (DMSO), kompleks Cu(II), **13**, zbog koordinovanog nitrata, prelazi u katjonski kompleks, dok kod neutralnog kompleksa **14** ova mogućnost je daleko manja. Pored toga, kompleksi **13** i **14** imaju vrlo niske  $IC_{50}$  vrednosti za antiproliferativnu aktivnost. Strukture kompleksa Ni(II), **12** i Zn(II), **14** su slične ali citotoksično dejstvo im je različito. Navedeni podaci za citotoksičnost i antiproliferativni efekat ukazuju na činjenicu da dejstvo kompleksa u najvećoj meri zavisi od centralnog atoma i manje od sternih osobina kompleksnog molekula.

**HzPY** od svih dobijenih liganada ima najniži toksični efekat (slika 8.7.1). Njegov kompleks Co(II), **15**, u rastvorenom obliku je jako obojen, zbog čega toksično delovanje se nije moglo ispitivati. Kompleks Ni(II), **16**, nije ispitivan. Kompleks Zn(II), **17**, ima skoro identične vrednosti toksičnog i antiproliferativnog dejstva, međutim, na osnovu  $IC_{50}$  vrednosti može se ustanoviti da aktivnost liganada **HzPY** se smanjuje koordinacijom.



Slika 8.7.1 Citotoksični i antiproliferativni efekat jedinjenja na PAR i MDR T-limfocitnim ćelijama

### **Inhibicija efluks pumpe ABCB1 u MDR tumorskim ćelijama**

Inhibitorno dejstvo jedinjenja je ispitivano na ćelijama T-ćelijskog limfoma miša sa prekomernom ekspresijom ABC transportera P-glikoproteina (ABCB1) koji je kodiran MDR1 humanim genom *in vitro*. Pomoću metode protočne citometrije, efikasnost jedinjenja je ispitivano preko akumulaciji istih u MDR ćelijama u kratkom vremenskom periodu od 20 minuta. Akumulacija rodamina 123 u ćelijama trasinfektovanim MDR1 genom je značajno smanjena (FAR ima povećane vrednosti) u prisustvu kompleksa **13 i 14**, umerena u slučaju **12**, i slaba kod ostalih kompleksa. Rezultati su prikazani u tabeli 8.7.2.

Tabela 8.7.2. Inhibicija ABC transportera P-glikoproteina (ABCB1) u MDR T-limfomnim ćelijama

Jedinjenje	Konc. (µg/ml)	FSC	SSC	FL-1	FAR
<i>Verapamil</i>	10	1925	1053	2,95	3,818
<b>HpDPK</b>	2	1952	1045	0,907	1,174
<b>9 - Co(III)</b>	2	1987	972	0,693	0,897
<b>10 - Ni(II)</b>	2	1991	977	0,854	1,105
<b>11 - Zn(II)</b>	2	1902	844	1,07	1,385
<b>HZDPK</b>	2	2035	978	1,06	1,372
Jedinjenje	Konc. (µg/ml)	FSC	SSC	FL-1	FAR
<i>Verapamil</i>	10	2051	978	3,63	4,069
<b>12 - Ni(II)</b>	2	2077	1004	1,96	2,197
<b>13 - Cu(II)</b>	2	1961	947	3,82	4,282
<b>14 - Zn(II)</b>	2	1905	782	8,13	9,114
<b>HZPY</b>	2	2098	938	0,901	1,010
<b>15 - Co(III)</b>	2	2080	955	0,829	0,929
<b>16 - Ni(II)</b>	-	-	-	-	-
<b>17 - Zn(II)</b>	2	2089	972	0,82	0,919

Inhibitorno dejstvo kompleksa opada u nizu **14** > **13** > **12**. Kompleks Zn(II), **14** je dva puta aktivniji od referentnog Verapamila. Kompleks Cu(II), **13**, je na nivou referentnog materijala, dok kompleks Ni(II), **10**, ima upola manji efekat nego Verapamil.

Antiproliferativno dejstvo kompleksa **12**, **13** i **14** i liganda **HZDPK** na MDR ćelijama je najveća u ovoj seriji i opada u nizu **13** > **HZDPK** > **14** > **12**. Razlike između inhibitornog i antiproliferativnog efekta su značajne. Citotoksično dejstvo kompleksa **13** i **14** i liganda **HpDPK** na MDR ćelijama je najveća od svih ispitivanih jedinjenja (**HpDPK**, **HZDPK**, **HZPY** i **9-17**) i opada u nizu **14** = **HpDPK** > **13**. Kompleks Ni(II), **12**, se nalazi među jedinjenja sa najslabijom citotoksičnom aktivnošću, međutim ima umereno inhibitorno dejstvo, stoga i u ovom slučaju se može zaključiti da ima značajnih razlika između citotoksične aktivnosti i inhibitornog efekta.

Poznato je da koordinacija metala utiče na toksičnost i penetracionu moć ciljnog jedinjenja prema ćelijama. Koordinacijom jona metala promeni se ukupna gustina naelektrisanja i dolazi do deformacije slobodnog liganda, zbog čega helatni kompleksi Šifovih baza mogu da deluju kao ABCB1 inhibitori [97]. U poglavlju "8.2.5 Biološka aktivnost jedinjenja" su opisani najvažniji faktori koji utiču na biodostupnost jedinjenja. Uzimajući u obzir te faktore delimično se mogu objasniti razlike u citotoksičnosti u serijama jedinjenja sa različitim ligandima kao i između liganada. Kompleksi **12**, **13** i **14** liganda **HZDPK** sadrže ftalazinski prsten koji je hidrofobiji od 3-hlorpiridazinkog prstena u ligandu **HpDPK** i njegovim kompleksima. Veća hidrofobnost ftalazinskog prstena najverovatnije omogućuje bolju penetraciju, tako i veću inhibitornu aktivnost jedinjenja sa **HZDPK**. Molekul najaktivnijeg kompleksa Zn(II), **14**, je manji od kompleksa Cu(II), **13**, što znači da povećavanje veličine molekula negativno utiče na inhibitornu aktivnost. Kompleksi Ni(II), **10**, i Zn(II), **14**, sadrže

dva meridijalno koordinovana **HzDPK-H** liganda, stoga očekivano je slično biološko dejstvo. Kompleks nikla(II), **10**, međutim, ima mnogo niži inhibitorni efekat što ukazuje na činjenicu da centralni atom igra glavnu ulogu i da sterne osobine, kao i u slučaju citotoksične i antiproliferativne aktivnosti, su od manjeg značaja kada je u pitanju inhibitorno svojstvo.

### Antibakterijsko dejstvo jedinjenja

Antibakterijsko dejstvo sintetizovanih jedinjenja je prikazano u tabeli 8.7.3.

Ligand **HpDPK** nema izraženi antibakterijski efekat, dok njegov kompleks Co(III), **9**, je jedino ali izrazito aktivan na *S. aureus* ATCC, dok je neaktivan prema ostalim sojevima. Kompleks Ni(II), **10**, ne deluje na ispitivane bakterijske linije. Kompleks Zn(II), **11**, je aktivan prema *S. aureus* ATCC i *E. coli* AG100A. Kompleksi **9** i **11** imaju veću aktivnost od liganda **HpDPK**.

Ligand **HzDPK** izrazito aktivno deluje na *S. aureus* ATCC i *S. epidermidis*, dok pokazuje umereniju aktivnost prema *S. aureus* MRSA i *E. coli* AG100A. Kompleks Ni(II), **12**, deluje samo na GM+ bakterije. Kompleks Zn(II), **14**, slično kompleksu Ni(II), **12**, deluje samo na GM+ bakterije, i pokazuje izuzetno veliku toksičnost prema *S. aureus* ATCC i *S. epidermidis*. Najširi antibakterijski spektar od svih ispitivanih kompleksa (**9-17**) ima kompleks Cu(II), **13**. Naime kompleks **13** deluje na sve GM+ bakterija kao i na GM- *E. coli* ATCC i *E. coli* AG100A. Aktivnost kompleksa Cu(II), **13**, je veća od samog liganda **HzDPK**.

Od liganada **HzPY** ima najširi spektar delovanja, pošto deluje na oba tipa (GM+ i GM-) bakterija. Njegov kompleks Co(II), **15**, od svih ispitivanih jedinjenja (**HpDPK**, **HzDPK**, **HzPY** i **9 - 17**) deluje najjače na GM- *E. coli* AG100A, dok kompleks Zn(II), **17**, uopšte ne pokazuje aktivnost.

Ispitivana jedinjenja ispoljavaju veću antibakterijsku aktivnost na GM+ bakterijama. Povećana aktivnost jedinjenja prema GM- *E. coli* AG100A se može objasniti činjenicom da ova mutantna ćelijska linija, usled nedostatka AcrAB-TolC efluks pumpe, je osetljivija na uticaj biološko aktivnih supstanci.

Tabela 8.7.3. Antibakterijska aktivnost jedinjenja izraženo u **MIC** (µg/ml) sa početnom koncentracijom ispitivanih jedinjenja od 100 µg/ml. GM+ bakterije su naznačene sivom bojom.

Jedinjenje	Bakterijska linija							
	<i>S. aureus</i> ATCC	<i>S. aureus</i> MRSA	<i>S. epidermidis</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. coli</i> ATCC	<i>E. coli</i> AG100	<i>E. coli</i> AG100A	<i>K. pneumoniae</i>
<b>HpDPK</b>	25	>100	50	>100	>100	>100	25	>100
<b>9 - Co(III)</b>	0,39	>100	100	>100	>100	>100	>100	>100
<b>10 - Ni(II)</b>	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<b>11 - Zn(II)</b>	12,5	25	>100	>100	>100	>100	12,5	>100
<b>HzDPK</b>	0,78	25	1,56	>100	>100	>100	12,5	>100
<b>12 - Ni(II)</b>	3,125	>100	6,25	25	>100	>100	>100	>100
<b>13 - Cu(II)</b>	<0,19	1,56	0,78	6,25	25	>100	12,5	>100
<b>14 - Zn(II)</b>	<0,19	>100	<0,19	>100	>100	>100	>100	>100
<b>HzPY</b>	12,5	25	6,25	>100	25	50	6,25	100
<b>15 - Co(II)</b>	0,39	50	12,5	>100	>100	>100	1,56	>100
<b>16 - Ni(II)</b>	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>17 - Zn(II)</b>	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100

### Aktivnost jedinjenja protiv *Chlamydia trachomatis* D

Rezultati citotoksičnosti jedinjenja na HeLa ćelijama su prikazana u tabeli 8.7.4. Kompleks Cu(II), **13**, pokazuje vrlo jako dejstvo, što se može primetiti i kod limfomnih tumorskih ćelija, a takođe i kod bakterija. Umereno dejstvo ima kompleks Zn(II), **11**, dok ligand **H<sub>z</sub>DPK** i njegovi kompleksi Ni(II), **12**, i Zn(II), **14** su manje aktivni. Ostala jedinjenja su inaktivna. Generalno uzevši, ligand **H<sub>z</sub>DPK** i njegovi kompleksi, kao i u prethodnim ispitivanjima, ispoljavaju veći citotoksični efekat od ostalih jedinjenja.

Tabela 8.7.4. Citotoksični efekat jedinjenja na HeLa ćelije

Jedinjenje	IC <sub>50</sub> (µg/ml)
<b>H<sub>p</sub>DPK</b>	>100
<b>9 - Co(III)</b>	>100
<b>10 - Ni(II)</b>	>100
<b>11 - Zn(II)</b>	20,058
<b>H<sub>z</sub>DPK</b>	59,056
<b>12 - Ni(II)</b>	38,838
<b>13 - Cu(II)</b>	0,9193
<b>14 - Zn(II)</b>	58,059
<b>H<sub>z</sub>PY</b>	>100
<b>15 - Co(II)</b>	>100
<b>16 - Ni(II)</b>	-
<b>17 - Zn(II)</b>	>100

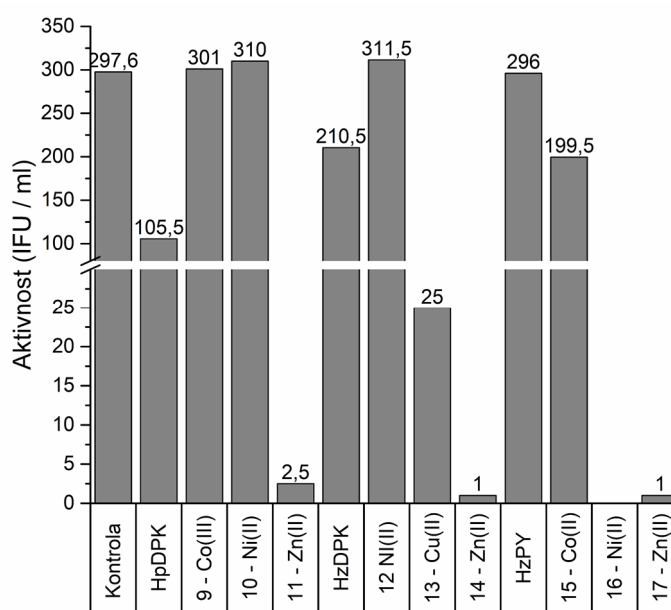
Na osnovu rezultata citotoksičnosti, podešene su odgovarajuće koncentracije za određivanje aktivnosti jedinjenja protiv *C. trachomatis* D (tabela 8.7.5).

*C. trachomatis* D je intracelularna bakterija i ispitivanje aktivnosti jedinjenja protiv njega mora da se izvodi u inkluzionom stanju, tj. kada se *C. trachomatis* D nalazi u citoplazmi druge ćelije, u našem slučaju u HeLa ćeliji.

Najveću toksičnost na *C. trachomatis* D imaju kompleksi Zn(II) (tabela 8.7.4 i slika 8.7.2). Naime, kompleksi **11**, **14** i **17** su izuzetno toksični, bez obzira na strukturne razlike liganada, što ponovo ukazuje na to da centralni atom ima najveću ulogu u ovakvim biološkim procesima. U odnosu na kontrolu, kompleks Cu(II), **13**, je takođe vrlo aktivan, što pokazuje da isti ima najširi spektar biološkog dejstva. Ligandi **H<sub>p</sub>DPK** i **H<sub>z</sub>DPK** su umereno aktivni. **H<sub>z</sub>PY** nije aktivan, međutim, na prethodno ispitivanim bakterijama je imao najširi spektar od svih dobijenih liganada. Kompleks Co(II), **15**, je umereno aktivan. Ostala jedinjenja ne pokazuju aktivnost na *C. trachomatis* D.

Tabela 8.7.5. Aktivnost jedinjenja protiv *Chlamydia trachomatis* D (IFU/ml) i koncentracija jedinjenja pri određivanju ( $\mu\text{g/ml}$ )

Jedinjenje	Konc. ( $\mu\text{g/ml}$ )	IFU/ml
<i>Kontrola</i>	-	297,6
<b>HpDPK</b>	10	105,5
<b>9 - Co(III)</b>	10	301
<b>10 - Ni(II)</b>	10	310
<b>11 - Zn(II)</b>	2	2,5
<b>HzDPK</b>	5	210,5
<b>12 - Ni(II)</b>	2	311,5
<b>13 - Cu(II)</b>	0,1	25
<b>14 - Zn(II)</b>	5	1
<b>HzPY</b>	10	296
<b>15 - Co(II)</b>	10	199,5
<b>16 - Ni(II)</b>	-	-
<b>17 - Zn(II)</b>	10	1



Slika 8.7.2. Aktivnost jedinjenja protiv *Chlamydia trachomatis* D u HeLa ćelijama

## 9. Izvod

U ovoj doktorskoj disertaciji, shodno ciljevima rada, prikazane su sinteze, fizičko-hemijske karakteristike i biološka aktivnost različitih kompleksa sa sledećim Šifovim bazama:

1. dihidrohloridne soli bis(ftalazin-1hidrazon)-2,6-diacetilpiridna (**H<sub>z</sub>2DAP·2HCl**),
2. bis(3-hlorpiridazin-6-hidrazon)-2,6-diacetilpiridina (**Hp<sub>2</sub>DAP**),
3. 3-hlorpiridazin-6-hidrazon di(2-piridil) ketona (**HpDPK**),
4. ftalazin-1-hidrazon di(2-piridil) ketona (**H<sub>z</sub>DPK**) i
5. ftalazin-1-hidrazon piridin-2-karbaldehida (**H<sub>z</sub>PY**).

Zajedničko svojstvo dobijenih liganada je što sadrže piridinski i diazinski prsten. Svi ligandi tokom nastajanja kompleksa se deprotonuju.

U molekulima liganada, usled prototropne tautomerije, atom vodonika iz hidrazinske NH-grupe se premešta na atom azota diazinskog prstena. Azolski vodonik ima slabo kiseli karakter i dejstvom baze ili usled koordinacije može da se deprotonuje.

Reakcijom **H<sub>z</sub>2DAP·2HCl** sa acetatima Co(II), Ni(II) i Cu(II), odnosno ZnCl<sub>2</sub> u prisustvu vodenog rastvora amonijaka, dobijeni su kompleksi [Co(H<sub>z</sub>2DAP-H)Cl<sub>2</sub>]·MeOH, **1**, [Ni(H<sub>z</sub>2DAP-H)]Cl·MeOH, **2**, [Cu(H<sub>z</sub>2DAP-H)Cl], **3**, i [Zn(H<sub>z</sub>2DAP-2H)]·H<sub>2</sub>O, **4**.

Ligand **Hp<sub>2</sub>DAP** sa acetatima Co(II), Ni(II) i Cu(II), odnosno ZnCl<sub>2</sub> u prisustvu vodenog rastvora amonijaka daje komplekse [Co<sub>2</sub>(μ-Hp<sub>2</sub>DAP-2H)<sub>2</sub>(μ-O<sub>2</sub>)]·4H<sub>2</sub>O, **5**, [Ni(Hp<sub>2</sub>DAP-2H)], **6**, [Cu(Hp<sub>2</sub>DAP-2H)]·H<sub>2</sub>O, **7**, i [Zn(Hp<sub>2</sub>DAP-2H)]·H<sub>2</sub>O, **8**.

Reakcijom **HpDPK** sa nitratnim solima Co(II) i Zn(II), odnosno Ni(II) sulfatom se dobijaju kompleksi [Co(HpDPK-H)<sub>2</sub>]NO<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O, **9**, [Ni(HpDPK-H)<sub>2</sub>]·H<sub>2</sub>O, **10**, i [Zn(HpDPK-H)<sub>2</sub>]·CHCl<sub>3</sub>, **11**.

Ligand **H<sub>z</sub>DPK** sa nitratnim solima Ni(II) i Cu(II), odnosno Zn(II) acetatom daje komplekse [Ni(H<sub>z</sub>DPK-H)<sub>2</sub>], **12**, [(H<sub>z</sub>DPK-H)Cu(μ-H<sub>z</sub>DPK-H)Cu(H<sub>z</sub>DPK-H)(NO<sub>3</sub>)]·nH<sub>2</sub>O, **13** i [Zn(H<sub>z</sub>DPK-H)<sub>2</sub>]·CHCl<sub>3</sub>, **14**.

Reakcijom **H<sub>z</sub>PY** sa acetatima Co(II), Ni(II) i Zn(II) nastaju kompleksi [Co(H<sub>z</sub>PY-H)<sub>2</sub>]·nH<sub>2</sub>O, **15**, [Ni(H<sub>z</sub>PY-H)<sub>2</sub>], **16**, i [Zn(H<sub>z</sub>PY-H)<sub>2</sub>], **17**.

Koordinaciona jedinjenja gvožđa liganada **HpDPK** i **H<sub>z</sub>DPK** su takođe dobijena, međutim, podaci Mesbauer spektroskopije ukazuju na to da kompleksi nisu čiste supstance, nego su smeše različitih kompleksa Fe(II) i Fe(III) i stajanjem na vazduhu se menja sastav jedinjenja. Zbog nestabilnosti, jedinjenja gvožđa ne mogu biti kandidati u daljim ispitivanjima biološke aktivnosti, iako smeša kompleksa Fe(II) sa **H<sub>z</sub>DPK** od svih dobijenih kompleksa pokazuje najjači inhibitorski efekat na T-limfocitnim ćelijama kancera.

U disertaciji je prvi put urađena strukturna karakterizacija difrakcijom rendgenskih zraka na monokristalu liganada **HpDPK** i **H<sub>z</sub>DPK**, i kompleksa [Co(H<sub>z</sub>2DAP-H)Cl<sub>2</sub>]·MeOH, **1**, [Ni(H<sub>z</sub>2DAP-H)]Cl·MeOH, **2**, [Cu(H<sub>z</sub>2DAP-H)Cl], **3**, dinuklearnog [Co<sub>2</sub>(μ-Hp<sub>2</sub>DAP-2H)<sub>2</sub>(μ-O<sub>2</sub>)]·4H<sub>2</sub>O, **5**, [Zn(HpDPK-H)<sub>2</sub>]·CHCl<sub>3</sub>, **11**, dinuklearnog [(H<sub>z</sub>DPK-H)Cu(μ-H<sub>z</sub>DPK-H)Cu(H<sub>z</sub>DPK-H)(NO<sub>3</sub>)]·nH<sub>2</sub>O, **13**, [Zn(H<sub>z</sub>DPK-H)<sub>2</sub>]·CHCl<sub>3</sub>, **14**, i [Co(H<sub>z</sub>PY-H)<sub>2</sub>]·2H<sub>2</sub>O, **15**. Strukture ostalih novih kompleksnih jedinjenja su predložene na osnovu podataka elementarne analize, molarne provodljivosti, magnetnih, IR spektralnih i termičkih, odnosno TG-MS podataka.

Ligand bis(ftalazin-1-hidrazon)-2,6-diacetilpiridin, **H<sub>z</sub>2DAP**, u sva četiri kompleksa se koordinuje tetradentatno sa 4N setom donorskih atoma koji čine bazalnu ravan u koordinacionim poliedrima. U kompleksima Co(III), Ni(II) i Cu(II) ligand se koordinuje u monoanjonskom obliku. U kompleksu [Co(H<sub>z</sub>2DAP-H)Cl<sub>2</sub>]·MeOH, **1**, oko centralnog atoma formira se oktaedarsko okruženje, sa dva hloridna jona u aksijalnim položajima. Geometrija oko centralnog atoma u kompleksu [Ni(H<sub>z</sub>2DAP-H)]Cl·MeOH, **2**, je kvadratno-planarna. U

kompleksu  $[\text{Cu}(\text{Hz}_2\text{DAP-H})]\text{Cl}$ , **3**, ostvaruje se kvadratno-piramidalna koordinacija sa hloridnim jonom u apikalnom položaju. Struktura kompleksa Zn(II), **4**, je određena na osnovu IR spektralnih podataka i vrednosti molarne provodljivosti odnosno termoanalitičkih rezultata. Svi rezultati ukazuju na to da je ligand koordinovan u dvostruko deprotonovanom obliku, formirajući neutralni kompleks  $[\text{Zn}(\text{Hz}_2\text{DAP-2H})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ , **4**.

Ligand bis(3-hlorpiridazin-6-hidrazon)-2,6-diacetilpiridin, **Hp<sub>2</sub>DAP**, u dinuklearnom kompleksu  $[\text{Co}_2(\mu\text{-Hp}_2\text{DAP-2H})_2(\mu\text{-O}_2)]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ , **5**, igra ulogu mosta i koordinuje se u dianjonskom obliku sa 5N setom donorskih atoma. Centralni atomi su povezani dodatnim peroksidnim mostom pri čemu se izgrađuje oktaedarsko okruženje oko centralnih atoma. Za razliku od kompleksa Co(III), **5**, u ostalim kompleksima  $[\text{Ni}(\text{Hp}_2\text{DAP-2H})]$ , **6**,  $[\text{Cu}(\text{Hp}_2\text{DAP-2H})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ , **7**, i  $[\text{Zn}(\text{Hp}_2\text{DAP-2H})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ , **8**, oko centralnih atoma se ostvaruje kvadratno-planarna geometrija koordinacijom liganda u monoanjonskom obliku preko 4N donorska atoma.

Ligand 3-hlorpiridazin-6-hidrazon di(2-piridil) keton, **HpDPK**, je koordinovan u monoanjonskom obliku sa 3N setom donorskih atoma u kompleksima sa oktaedarskim okruženjem oko centralnog atoma  $[\text{Co}(\text{HpDPK-H})_2]\text{NO}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ , **9**,  $[\text{Ni}(\text{HpDPK-H})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ , **10**, i  $[\text{Zn}(\text{HpDPK-H})_2]\cdot\text{CHCl}_3$ , **11**. Reakcijom  $\text{FeSO}_4$  sa **HpDPK** u acetonitrilu vremenom se dobija smeša koja sadrži komplekse Fe(II) i Fe(III).

Ligand ftalazin-1-hidrazon di(2-piridil) ketona, **H<sub>z</sub>DPK**, se takođe koordinuje u monoanjonskom obliku sa 3N setom donorskih atoma i daje komplekse sa oktaedarskim okruženjem oko centralnih atoma  $[\text{Ni}(\text{H<sub>z</sub>DPK-H})_2]$ , **12**, i  $[\text{Zn}(\text{H<sub>z</sub>DPK-H})_2]\cdot\text{CHCl}_3$ , **14**. U dinuklearnom kompleksu  $[(\text{H<sub>z</sub>DPK-H})\text{Cu}(\mu\text{-H<sub>z</sub>DPK-H})\text{Cu}(\text{H<sub>z</sub>DPK-H})(\text{NO}_3)]\cdot n\text{H}_2\text{O}$ , **13**, jedan centralni atom ima oktaedarsko okruženje koje nastaje koordinacijom dva liganda u monoanjonskom obliku. Okruženje oko drugog centralnog atoma je kvadratno-piramidalno gde bazalnu ravan sačinjavaju dva liganda koordinovana u monoanjonskom obliku od kojih jedan ima ulogu mosta između dva metalna centra i koordinovan je na tetradentatni način sa 4N setom donorskih atoma, pri čemu oba diazinska atoma azota učestvuje u koordinaciji. Apikalni položaj zauzima kiseonik nitratnog jona. Mesbauer spektar jedinjenja nastalih reakcijom  $\text{FeSO}_4$  i **H<sub>z</sub>DPK** u acetonitrilu nakon nekoliko meseci stajanja pokazuje smešu nisko- i visokospinske kompleksa Fe(II). Treba napomenuti da smeša kompleksa gvožđa sa ligandom **H<sub>z</sub>DPK** pokazuje osam puta veću inhibitornu aktivnost od leka Verapamil (kontrolnog materijala) na T-limfocitnim ćelijama kancera, i nadmašuje inhibitorno dejstvo svih ispitivanih jedinjenja u okviru doktorske disertacije. Međutim, zbog promene sastava tokom stajanja ne može biti primenjen u daljim istraživanjima.

Ligand ftalazin-1-hidrazon piridin-2-karbaldehida, **H<sub>z</sub>PY**, u kompleksima sa oktaedarskim okruženjem oko centralnog atoma  $[\text{Co}(\text{H<sub>z</sub>PY-H})_2]\cdot n\text{H}_2\text{O}$ , **15**,  $[\text{Ni}(\text{H<sub>z</sub>PY-H})_2]$ , **16**, i  $[\text{Zn}(\text{H<sub>z</sub>PY-H})_2]$ , **17**, koordinovan je u monoanjonskom obliku sa 3N setom donorskih atoma.

IR spektralni podaci dobijenih kompleksa potvrđuju predloženu koordinaciju liganada. Naime, karakteristične trake liganada u spektrima kompleksa su pomerane prema nižim ili višim talasnim brojevima. U IR spektrima liganada **Hp<sub>2</sub>DAP** i **HpDPK** sa piridazinskim prstenom  $\tau\text{NH}$  se javlja u obliku oštre trake na oko  $800\text{ cm}^{-1}$ . Odsustvo  $\tau\text{NH}$  trake u spektrima kompleksa ovih liganada je znak za deprotonaciju NH-grupe, pa samim tim i za koordinaciju liganada. Ligandi sa ftalazinskim prstenom **H<sub>z</sub><sub>2</sub>DAP**, **H<sub>z</sub>DPK** i **H<sub>z</sub>PY** nemaju lako prepoznatljivu NH traku u oblasti „otiska prsta“, dok pri višim talasnim brojevima voda kao smetajući faktor onemogućava detekciju nestanka NH-trake. Zbog toga u ovim slučajevima pomeranje traka je uzeta kao potvrda za koordinaciju liganada.

Termoanalitički rezultati su korišćeni kako za određivanje termičke stabilnosti jedinjenja tako i za utvrđivanje mehanizma razlaganja kompleksa. Naime, na osnovu „termičkog otiska“ mogu se dobiti podaci o jedinjenjima koji ukazuju na neke njihove strukturne karakteristike. Utvrđeno je da atmosfera i brzina zagrevanja ne utiču značajno na mehanizam razlaganja

liganda **HpDPK** njegovih kompleksa. Termička merenja ostalih liganada i kompleksa su izvedena u atmosferi azota.

Ligand **H<sub>z</sub>2DAP·2HCl** je higroskopian. Na osnovu TG-MS krive, voda odlazi do ~120 °C. U atmosferi azota, nakon odlaska HCl, dobija se slobodna baza **H<sub>z</sub>2DAP** koja je stabilna do 329 °C. Termogravimetrijski podaci ukazuju na prisustvo rastvarača u kompleksu Co(III), **1**, Ni(II), **2**, i Zn(II), **4**. TG-MS merenja pokazuju da se kompleksi Co(III), **1**, i Ni(II), **2**, kristališu u obliku metanolskog solvata [Ni(H<sub>z</sub>2DAP-H)]Cl·MeOH i [Co(H<sub>z</sub>2DAP-H)Cl<sub>2</sub>]·MeOH, dok [Zn(H<sub>z</sub>2DAP-2H)]·H<sub>2</sub>O, **4**, sadrži kristalnu vodu. Desolvatacija kompleksa [Ni(H<sub>z</sub>2DAP-H)]Cl·MeOH, **2**, se odigrava pri relativnim visokoj temperaturi (~200 °C). Kod ostalih kompleksa desolvatacija se odigrava pri nižim temperaturama (do ~100 °C). Kod kompleksa [Ni(H<sub>z</sub>2DAP-H)]Cl·MeOH, **2**, i [Zn(H<sub>z</sub>2DAP-2H)]·H<sub>2</sub>O, **4**, detektovani su maseni fragmenti ftalazina, međutim, kao rezultat različite strukture pa samim tim i termičke fragmentacije, odnosi intenziteta signala su veoma različiti.

**Hp<sub>2</sub>DAP** je stabilan do 222°C. Kod razlaganja kompleksa centralni atom ima direktan uticaj na tok razgradnje. Od svih dobijenih kompleksa sa **Hp<sub>2</sub>DAP** termički je najstabilniji kompleks Zn(II), **8**, dok kompleks Co(III), **5**, zbog prisustva reaktivne peroksidne grupe, pokazuje najmanju termičku stabilnost. TG-MS merenjima je utvrđeno prisustvo kristalne vode u kompleksima [Co<sub>2</sub>(μ-Hp<sub>2</sub>DAP-2H)<sub>2</sub>(μ-O<sub>2</sub>)]·4H<sub>2</sub>O, **5**, [Cu(Hp<sub>2</sub>DAP-2H)]·H<sub>2</sub>O, **7**, i [Zn(Hp<sub>2</sub>DAP-2H)]·H<sub>2</sub>O, **8**.

Od svih dobijenih liganada, jedino **HpDPK** se topi bez razlaganja na temperaturi od 144 °C i stabilan je do 230 °C. Termogravimetrijski podaci pokazuju da su svi kompleksi solvati. Desolvatacija kompleksa se odigrava do ~90 °C. TG-MS merenja potvrđuju kristalnu vodu u [Co(HpDPK-H)<sub>2</sub>]NO<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O, **9**, i [Ni(HpDPK-H)<sub>2</sub>]·H<sub>2</sub>O, **10**, kao i kristalni hloroform u kompleksu [Zn(HpDPK-H)<sub>2</sub>]·CHCl<sub>3</sub>, **11**. Nakon desolvatacije kompleksi su stabilni do ~300 °C. Kompleksi [Ni(HpDPK-H)<sub>2</sub>]·H<sub>2</sub>O, **10**, i [Zn(HpDPK-H)<sub>2</sub>]·CHCl<sub>3</sub>, **11**, verovatno usled odsustva oksidujućeg anjona, pokazuju veću termičku stabilnost od [Co(HpDPK-H)<sub>2</sub>]NO<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O, **9**. Mehanizam razlaganja kompleksa [Ni(HpDPK-H)<sub>2</sub>]·H<sub>2</sub>O, **10**, i [Zn(HpDPK-H)<sub>2</sub>]·CHCl<sub>3</sub>, **11**, vrlo je sličan.

Ligand **H<sub>z</sub>DPK** se topi uz razlaganje koja se odvija u dva delimično preklapljen procesa. U kompleksu [Zn(H<sub>z</sub>DPK-H)<sub>2</sub>]·CHCl<sub>3</sub>, **14**, TG-MS merenja potvrđuju prisustvo kristalnog hloroforma. Dinuklearni kompleks [(H<sub>z</sub>DPK-H)Cu(μ-H<sub>z</sub>DPK-H)Cu(H<sub>z</sub>DPK-H)(NO<sub>3</sub>)]·nH<sub>2</sub>O, **13**, prema rendgenskoj strukturalnoj analizi sadrži kristalnu vodu. Međutim, kako voda odlazi već na sobnoj temperaturi, količina rastvarača ne može da se odredi termogravimetrijskim merenjima. Kompleksi [Ni(H<sub>z</sub>DPK-H)<sub>2</sub>], **12**, i [Zn(H<sub>z</sub>DPK-H)<sub>2</sub>]·CHCl<sub>3</sub>, **14** imaju sličan mehanizam razlaganja. Dinuklearni kompleks bakra(II), **13**, verovatno zbog prisustva oksidujućeg koordinovanog nitrata, termički je najmanje stabilan.

Ligand **H<sub>z</sub>PY** sadrži kristalnu vodu, koja odlazi do ~100 °C. **H<sub>z</sub>PY** se topi uz razlaganje na 197 °C. Kompleksi [Ni(H<sub>z</sub>PY-H)<sub>2</sub>], **16**, i [Zn(H<sub>z</sub>PY-H)<sub>2</sub>], **17**, liganda **H<sub>z</sub>PY** imaju vrlo sličan mehanizam razlaganja. Kompleks [Co(H<sub>z</sub>PY-H)<sub>2</sub>]·nH<sub>2</sub>O, **15**, prema rendgenskoj strukturalnoj analizi sadrži kristalnu vodu. Međutim, kako voda odlazi već na sobnoj temperaturi, količina rastvarača ne može da se odredi termogravimetrijskim merenjima. Mehanizam dekompozicije [Co(H<sub>z</sub>PY-H)<sub>2</sub>]·nH<sub>2</sub>O, **15**, se razlikuje od ostalih kompleksa što se može objasniti različitim rekods svojstvom centralnog atoma.

Ispitivanja antibakterijskog dejstva liganda **H<sub>z</sub>2DAP·2HCl** i njegovih kompleksa pokazuju da [Co(H<sub>z</sub>2DAP-H)Cl<sub>2</sub>]·MeOH, **1**, [Ni(H<sub>z</sub>2DAP-H)]Cl·MeOH, **2**, [Cu(H<sub>z</sub>2DAP-H)Cl], **3**, imaju značajan efekat protiv *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* i *Micrococcus lysodeikticus*. Naprotiv ostalim jedinjenjima, kompleks [Zn(H<sub>z</sub>2DAP-2H)]·H<sub>2</sub>O, **4**, nema antibakterijsko dejstvo, međutim pospešuje rast gljivice *Candida albicans*. Može se ustanoviti da centralni atom, kao i geometrija kompleksa utiče na biološku aktivnost.



Antibakterijsko dejstvo liganada **HpDPK**, **H<sub>z</sub>DPK**, **H<sub>z</sub>PY** i njihovih kompleksa je ispitivano na *Escherichia coli* AG100, *E. coli* AG100A, *E. coli* ATCC, *Staphylococcus aureus* ATCC, *S. aureus* MRSA, *S. epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae* i *Chlamydia trachomatis* D. Antibakterijsko dejstvo navedenih liganada i njihovih kompleksa je više izraženo prema GM+ bakterijama. Ligandi **HpDPK** i **H<sub>z</sub>DPK** pokazuju umerenu aktivnost prema *Chlamydia trachomatis* D. **H<sub>z</sub>PY** ne utiče na rast bakterije *Chlamydia trachomatis* D, međutim, na ostalim bakterijama od svih dobijenih liganada ispoljava najširi spektar delovanja. Kompleksi Zn(II), [Zn(H<sub>z</sub>DPK-H)<sub>2</sub>].CHCl<sub>3</sub>, **11**, [Zn(H<sub>z</sub>DPK-H)<sub>2</sub>].CHCl<sub>3</sub>, **14** i [Zn(H<sub>z</sub>PY-H)<sub>2</sub>], **17**, bez obzira na strukturne razlike liganada, imaju izuzetno jako dejstvo protiv intracelularne bakterije *Chlamydia trachomatis* D u HeLa ćeliji. Kompleks [(H<sub>z</sub>DPK-H)Cu(μ-H<sub>z</sub>DPK-H)Cu(H<sub>z</sub>DPK-H)(NO<sub>3</sub>)]·nH<sub>2</sub>O, **13**, je vrlo aktivan čak i prema *Chlamydia trachomatis* D, stoga se može zaključiti da isti ima najširi spektar biološkog dejstva. Rezultati ispitivanja različitih bioloških aktivnosti kompleksnih jedinjenja ukazuju na ključnu ulogu centralnog atoma na aktivnost istih, i da su sterne osobine kompleksnog molekula od sekundarnog značaja.

Interakcija liganada **H<sub>z</sub><sub>2</sub>DAP·2HCl** i **Hp<sub>2</sub>DAP**, kao i njihovih kompleksa sa lekom cisplatin je određena eksperimentalno. Ligand **H<sub>z</sub><sub>2</sub>DAP·2HCl** pokazuje sinergizam, njegov kompleks [Co(H<sub>z</sub><sub>2</sub>DAP-H)Cl<sub>2</sub>].MeOH, **1**, antagonizam, [Ni(H<sub>z</sub><sub>2</sub>DAP-H)]Cl·MeOH, **2**, sinergizam, kompleks [Cu(H<sub>z</sub><sub>2</sub>DAP-H)Cl], **3**, aditivni efekat, dok [Zn(H<sub>z</sub><sub>2</sub>DAP-2H)].H<sub>2</sub>O, **4**, pokazuje jak sinergizam sa cisplatinom. Za razliku od **H<sub>z</sub><sub>2</sub>DAP·2HCl**, ligand **Hp<sub>2</sub>DAP** pokazuje umereni sinergizam sa cisplatinom. Njegovi kompleksi [Co<sub>2</sub>(μ-Hp<sub>2</sub>DAP-2H)<sub>2</sub>(μ-O<sub>2</sub>)]·4H<sub>2</sub>O, **5**, i [Ni(Hp<sub>2</sub>DAP-2H)], **6**, pokazuju antagonizam, kompleks [Cu(Hp<sub>2</sub>DAP-2H)].H<sub>2</sub>O, **7**, umereni sinergizam, dok kompleks [Zn(Hp<sub>2</sub>DAP-2H)].H<sub>2</sub>O, **8**, pokazuje jak sinergizam sa cisplatinom. Vidi se da kompleksi Zn(II) u oba slučaja pokazuju jak sinergistički efekat, pri čemu se može zaključiti da centralni atom ima ključnu ulogu u interakcijama jedinjenja i biomolekula.

Ligandi **HpDPK**, **H<sub>z</sub>DPK** i **H<sub>z</sub>PY** kao i svi njihovi kompleksi ispoljavaju citotoksičnost i antiproliferativni efekat na osetljivim roditeljskim (PAR) ćelijama a takođe i na multirezistentnim (MDR) ćelijama T-ćelijskog limfoma. Od svih sintetizovanih jedinjenja, ligand **HpDPK** i kompleksi [(H<sub>z</sub>DPK-H)Cu(μ-H<sub>z</sub>DPK-H)Cu(H<sub>z</sub>DPK-H)(NO<sub>3</sub>)]·nH<sub>2</sub>O, **13**, i [Zn(H<sub>z</sub>DPK-H)<sub>2</sub>].CHCl<sub>3</sub>, **14**, pokazuju najveću toksičnost. Najjače antiproliferativno dejstvo na MDR ćelijama ima ligand **H<sub>z</sub>DPK** i njegovi kompleksi [(H<sub>z</sub>DPK-H)Cu(μ-H<sub>z</sub>DPK-H)Cu(H<sub>z</sub>DPK-H)(NO<sub>3</sub>)]·nH<sub>2</sub>O, **13**, i Zn(H<sub>z</sub>DPK-H)<sub>2</sub>·CHCl<sub>3</sub>, **14**. Osim kompleksa [Ni(HpDPK-H)<sub>2</sub>].H<sub>2</sub>O, **10**, i **H<sub>z</sub>DPK**, jedinjenja pokazuju veću toksičnost prema multirezistentne ćelije, i mogu efikasno da inhibiraju PGP-170 transportnog (ABCB1) proteina.

Ispitivanja inhibitorne aktivnosti liganda **Hp<sub>2</sub>DAP** i njegovih kompleksa na ABC transporter MDR1 efluks pumpu T-limfomnih ćelija pokazuju da kompleksi [Co<sub>2</sub>(μ-Hp<sub>2</sub>DAP-2H)<sub>2</sub>(μ-O<sub>2</sub>)]·4H<sub>2</sub>O, **5**, i [Zn(Hp<sub>2</sub>DAP-2H)].H<sub>2</sub>O, **8**, zajedno sa ligandom **Hp<sub>2</sub>DAP** imaju povećan inhibitorski efekat koji raste u nizu [Zn(Hp<sub>2</sub>DAP-2H)].H<sub>2</sub>O < Hp<sub>2</sub>DAP < [Co<sub>2</sub>(μ-Hp<sub>2</sub>DAP-2H)<sub>2</sub>(μ-O<sub>2</sub>)]·4H<sub>2</sub>O, dok su kompleksi Ni(Hp<sub>2</sub>DAP-2H)], **6**, i [Cu(Hp<sub>2</sub>DAP-2H)].H<sub>2</sub>O, **7**, neefikasni u inhibiciji rezistencije MDR ćelija karcinoma. Navedeni redosled aktivnosti jedinjenja može biti povezan sa njihovim fizičko-hemijskim i strukturnim karakteristikama.

Od svih dobijenih jedinjenja kompleksi liganda **H<sub>z</sub>DPK** pokazuju najizraženiju inhibitornu aktivnost prema ABCB1 efluks pumpi. Sam ligand **H<sub>z</sub>DPK** ima slab inhibitorski efekat. Kompleks [Zn(H<sub>z</sub>DPK-H)<sub>2</sub>].CHCl<sub>3</sub>, **14**, je najaktivniji i ima dva puta veću vrednost inhibicije od referentnog Verapamila. Inhibicioni efekat kompleksa [(H<sub>z</sub>DPK-H)Cu(μ-H<sub>z</sub>DPK-H)Cu(H<sub>z</sub>DPK-H)(NO<sub>3</sub>)]·nH<sub>2</sub>O, **13**, je na nivou referentnog materijala, dok [Ni(H<sub>z</sub>DPK-H)<sub>2</sub>], **12**, ima upola manji efekat od Verapamila

## 10. Summary

In this PhD thesis, accordingly to the set goals, the synthesis, physico-chemical characteristics and biological activity of the following Schiff-bases and their metal complexes are discussed:

1. dihydrochloride salt of 2,6-diacetylpyridine bis(phthalazine-1-hydrazone) (**H<sub>2</sub>DAP·2HCl**),
2. 2,6-diacetylpyridine bis(3-chloropyridazine-6-hydrazone)- (**Hp<sub>2</sub>DAP**),
3. di(2-pyridyl)ketone 3-chloropyridazine-6-hydrazone (**HpDPK**),
4. di(2-pyridyl)ketone phthalazine-1-hydrazone (**H<sub>2</sub>DPK**) and
5. pyridine-2-carbaldehyde phthalazine-1-hydrazone (**H<sub>2</sub>PY**)

The common characteristics of the ligands that they contain pyridine and pyridazine core. All the ligands deprotonate during the complex formation.

In some ligand molecules, due to the prototropic tautomerism, the hydrogen atom of the hydrazine NH- migrates to the nitrogen atom of the diazine-ring. Azole hydrogen has weak acidic character so, it can be deprotonated by a base or by coordination.

By the reaction of **H<sub>2</sub>DAP·2HCl** with Co(II)-, Ni(II)- and Cu(II) acetate, and with ZnCl<sub>2</sub> in the presence of aqueous ammonia, complexes of [Co(H<sub>2</sub>DAP-H)Cl<sub>2</sub>]·MeOH, **1**, [Ni(H<sub>2</sub>DAP-H)]Cl·MeOH, **2**, [Cu(H<sub>2</sub>DAP-H)Cl], **3**, and [Zn(H<sub>2</sub>DAP-2H)]·H<sub>2</sub>O, **4**, have been obtained.

The ligand **Hp<sub>2</sub>DAP** reacts with Co(II)-, Ni(II)- and Cu(II) acetate and with ZnCl<sub>2</sub> in the presence of aqueous ammonia, by formation of [Co<sub>2</sub>(μ-Hp<sub>2</sub>DAP-2H)<sub>2</sub>(μ-O<sub>2</sub>)]·4H<sub>2</sub>O, **5**, [Ni(Hp<sub>2</sub>DAP-2H)], **6**, [Cu(Hp<sub>2</sub>DAP-2H)]·H<sub>2</sub>O, **7**, and [Zn(Hp<sub>2</sub>DAP-2H)]·H<sub>2</sub>O, **8**, complexes.

**HpDPK** with Co(II)- and Zn(II) nitrate and Ni(II) sulfate, forms complexes of [Co(HpDPK-H)<sub>2</sub>]NO<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O, **9**, [Ni(HpDPK-H)<sub>2</sub>]·H<sub>2</sub>O, **10**, and [Zn(HpDPK-H)<sub>2</sub>]·CHCl<sub>3</sub>, **11**.

The ligand **H<sub>2</sub>DPK** reacts with Ni(II)- and Cu(II) nitrate and Zn(II) acetate by the formation of complexes [Ni(H<sub>2</sub>DPK-H)<sub>2</sub>], **12**, [(H<sub>2</sub>DPK-H)Cu(μ-H<sub>2</sub>DPK-H)Cu(H<sub>2</sub>DPK-H)(NO<sub>3</sub>)]·nH<sub>2</sub>O, **13** and [Zn(H<sub>2</sub>DPK-H)<sub>2</sub>]·CHCl<sub>3</sub>, **14**.

**H<sub>2</sub>PY** with Co(II)-, Ni(II)- and Zn(II) acetate gives complexes of [Co(H<sub>2</sub>PY-H)<sub>2</sub>]·nH<sub>2</sub>O, **15**, [Ni(H<sub>2</sub>PY-H)<sub>2</sub>], **16**, and [Zn(H<sub>2</sub>PY-H)<sub>2</sub>], **17**.

The coordinational compounds of iron with **HpDPK** and **H<sub>2</sub>DPK** ligands have also been obtained. However, a Mössbauer spectroscopy measurements, both products are mixtures of various Fe(II) and Fe(III) complexes so, they cannot be involved into the further investigations, although the Fe(II) complex mixture of **H<sub>2</sub>DPK** from all the tested compounds shows the highest inhibitory effect on T-lymphoma cancer cells.

The X-ray structural characterization of **HpDPK** and **H<sub>2</sub>DPK** ligands and the complexes of [Co(H<sub>2</sub>DAP-H)Cl<sub>2</sub>]·MeOH, **1**, [Ni(H<sub>2</sub>DAP-2H)]Cl·MeOH, **2**, [Cu(H<sub>2</sub>DAP-2H)Cl], **3**, dinuclear [Co<sub>2</sub>(μ-Hp<sub>2</sub>DAP-2H)<sub>2</sub>(μ-O<sub>2</sub>)]·4H<sub>2</sub>O, **5**, [Zn(HpDPK-H)<sub>2</sub>]·CHCl<sub>3</sub>, **11**, dinuclear [(H<sub>2</sub>DPK-H)Cu(μ-H<sub>2</sub>DPK-H)Cu(H<sub>2</sub>DPK-H)(NO<sub>3</sub>)]·nH<sub>2</sub>O, **13**, [Zn(H<sub>2</sub>DPK-H)<sub>2</sub>]·CHCl<sub>3</sub>, **14**, [Co(H<sub>2</sub>PY-H)<sub>2</sub>]·2H<sub>2</sub>O, **15**, complexes have been for the first time described. The structure of the other compounds is predicted based on the results of elemental analysis, molar conductivity-, magnetic-, IR spectral-, thermal- and TG-MS measurements.

The 2,6-diacetylpyridine bis(phthalazine-1-hydrazone), **H<sub>2</sub>DAP**, ligand coordinates in 4N mode in all four complexes, creating the basal plane of the coordinational polyhedra. In the complexes of Co(III), Ni(II) and Cu(II) the ligand is coordinated in its monoanionic form. In the complex [Co(H<sub>2</sub>DAP-H)Cl<sub>2</sub>]·MeOH, **1**, the geometry around the central atom is octahedral with two chlorides in axial position. The geometry around Ni(II) in [Ni(H<sub>2</sub>DAP-H)]Cl·MeOH, **2** is square-planar with the chloride counter-ion. In [Cu(H<sub>2</sub>DAP-H)Cl], **3**, the geometry around the metal centre is square pyramidal with the chloride ion in apical position. The

structure of the Zn(II), **4**, complex has been determined using the molar conductivity, IR spectral and thermoanalytical data. The 4N coordination mode of the ligand is characteristic for Zn complex, too, but it is coordinated in bisdeprotonated form, thus giving the neutral complex of  $[\text{Zn}(\text{Hz}_2\text{DAP}-2\text{H})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ , **4**.

The ligand 2,6-diacetylpyridine bis(3-chloropyridazine-6-hydrazone), **Hp<sub>2</sub>DAP**, in the dinuclear complex  $[\text{Co}_2(\mu\text{-Hp}_2\text{DAP}-2\text{H})_2(\mu\text{-O}_2)]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ , **5**, is coordinated in its dianionic form with 5N donor atoms bridging the metal centres. The Co(III) atoms are additionally linked by a peroxide bridge, forming an octahedral environment around the metal centres. Contrary to the Co(III) complex, **5**, in other complexes  $[\text{Ni}(\text{Hp}_2\text{DAP}-2\text{H})]$ , **6**,  $[\text{Cu}(\text{Hp}_2\text{DAP}-2\text{H})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ , **7**, and  $[\text{Zn}(\text{Hp}_2\text{DAP}-2\text{H})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ , **8**, the geometrical environment around the central atoms is square-planar and the ligand is coordinated in its monoanionic form via 4N donor atoms.

The ligand di(2-pyridyl)ketone 3-chloropyridazine-6-hydrazone, **HpDPK**, is coordinated in its monoanionic form with 3N donor atoms. The coordinational polyhedron around the metal centres in  $[\text{Co}(\text{HpDPK}-\text{H})_2]\text{NO}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ , **9**,  $[\text{Ni}(\text{HpDPK}-\text{H})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ , **10**, and  $[\text{Zn}(\text{HpDPK}-\text{H})_2]\cdot\text{CHCl}_3$ , **11**, is octahedral. **HpDPK** reacts with  $\text{FeSO}_4$  giving a compound which with time transforms to the mixture of Fe(II) and Fe(III) complexes.

The di(2-pyridyl)ketone phthalazine-1-hydrazone, **HzDPK**, ligand is coordinated in its monoanionic form with 3N donor atoms. In neutral complexes  $[\text{Ni}(\text{HzDPK}-\text{H})_2]$ , **12**, and  $[\text{Zn}(\text{HzDPK}-\text{H})_2]\cdot\text{CHCl}_3$ , **14**, the coordination polyhedron around the metal centres is octahedral. In the dinuclear complex of  $[(\text{HzDPK}-\text{H})\text{Cu}(\mu\text{-HzDPK}-\text{H})\text{Cu}(\text{HzDPK}-\text{H})(\text{NO}_3)]\cdot n\text{H}_2\text{O}$ , **13**, one metal centre has octahedral surrounding formed by the coordination of two monoanionic 3N ligands. The other metal centre has square-pyramidal geometry in which the basal plane is formed by two anionic ligands. One of them acts as a bridge between the central atoms so, it coordinates as a tetradentate 4N ligand. The apical position is occupied by the oxygen atom of the nitrate ion. The product formed by the reaction of  $\text{FeSO}_4$  and **HzDPK** was stored a couple of months and analysed by Mössbauer spectroscopy which showed that it consists of low- and high-spin Fe(II) complexes. It should be noted that the mixture of Fe(II) complexes has eight times higher inhibitory activity on T-lymphoma cells than the Verapamil control and it exceeds the inhibitory activity of all the compounds characterized in the PhD thesis. However, due to its instability, it cannot be applied to further research.

The ligand pyridine-2-carbaldehyde phthalazine-1-hydrazone, **HzPY**, in the complexes with octahedral geometry around the central atoms  $[\text{Co}(\text{HzPY}-\text{H})_2]\cdot n\text{H}_2\text{O}$ , **15**,  $[\text{Ni}(\text{HzPY}-\text{H})_2]$ , **16**, and  $[\text{Zn}(\text{HzPY}-\text{H})_2]$ , **17**, is coordinated with 3N donor atoms in its monoanionic form.

IR spectral data of the obtained complexes support the predicted coordination of the ligands. Namely, the characteristic bands of the ligand in the spectra of the complexes are shifted to lower or higher energies. In the spectra of the ligands with pyridazine core **Hp<sub>2</sub>DAP** and **HpDPK**,  $\tau\text{NH}$  appears as a sharp band at about  $800\text{ cm}^{-1}$ . The absence of the  $\tau\text{NH}$  band in the spectra of their complexes show the deprotonation and the coordination of the ligands. Ligands with phthalazine core **Hz<sub>2</sub>DAP**, **HzDPK** and **HzPY** have no easily recognizable NH band in the fingerprint region, nor at higher wavenumbers since water as a disturbing factor does not allow to detect the disappearance of the NH- band. Therefore, the shift of the characteristic bands is used to prove the coordination of the ligand.

Thermoanalytical results have been used to determine the thermal stability and the decomposition mechanism of the complexes. Namely, the "thermal fingerprint" data refer to some structural characteristics of the compounds. It was found that that the atmosphere and the heating rate have no significant effect on the decomposition mechanism of **Hp<sub>2</sub>DAP** and its complexes. Accordingly, the thermal measurements of the other compounds have been done under a nitrogen atmosphere.

The ligand **H<sub>z</sub>2DAP·2HCl** is hygroscopic. Based on the TG-MS curves, the water evaporates up to 120 °C. In a nitrogen atmosphere, after the HCl evolution, the free base **H<sub>z</sub>2DAP** is stable up to 329 °C. Thermogravimetric data show the presence of solvents in the complexes of Co(III), **1**, Ni(II), **2**, and Zn(II), **4**. TG-MS measurements proved that complexes Co(III), **1**, and Ni(II), **2**, crystallise as methanol solvates [Ni(Hz<sub>2</sub>DAP-H)]Cl·MeOH and [Co(Hz<sub>2</sub>DAP-H)Cl<sub>2</sub>]·MeOH, while [Zn(Hz<sub>2</sub>DAP-2H)]·H<sub>2</sub>O, **4**, contains crystal water. The desolvation of [Ni(Hz<sub>2</sub>DAP-H)]Cl·MeOH, **2**, takes place at a relatively high temperatures (~200 °C), while in other complexes it occurs at lower temperatures (up to ~100 °C). The mass fragments of the phthalazine ring have been detected during the decomposition of [Ni(Hz<sub>2</sub>DAP-H)]Cl·MeOH, **2**, and [Zn(Hz<sub>2</sub>DAP-2H)]·H<sub>2</sub>O, **4**, however, as a result of the different structures, the intensity ratio of the signals is very different.

**Hp<sub>2</sub>DAP** is stable up to 222°C. Central atom has a direct influence on decomposition process of the complexes. From all the complexes, the thermally most stable is Zn(II) complex, **8**, while complex Co(III), **5**, due to the reactive peroxido group, is the lowest. The TG-MS measurements proved the presence of crystal water in the complexes [Co<sub>2</sub>(μ-Hp<sub>2</sub>DAP-2H)<sub>2</sub>(μ-O<sub>2</sub>)]·4H<sub>2</sub>O, **5**, [Cu(Hp<sub>2</sub>DAP-2H)]·H<sub>2</sub>O, **7**, and [Zn(Hp<sub>2</sub>DAP-2H)]·H<sub>2</sub>O, **8**.

From all of the ligands, only **HpDPK** melts (144 °C) without decomposition and remains stable up to 230 °C. Thermogravimetric data show that all the complexes are solvates and their desolvation take place up to ~90 °C. TG-MS data prove the presence of the crystal water in [Co(HpDPK-H)<sub>2</sub>]NO<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O, **9**, and [Ni(HpDPK-H)<sub>2</sub>]·H<sub>2</sub>O, **10**, and chloroform in [Zn(HpDPK-H)<sub>2</sub>]·CHCl<sub>3</sub>, **11**. After desolvation, the complexes are stable to 300 °C. Complexes of [Ni(HpDPK-H)<sub>2</sub>]·H<sub>2</sub>O, **10**, and [Zn(HpDPK-H)<sub>2</sub>]·CHCl<sub>3</sub>, **11**, possibly due to the absence of oxidizing anion, show a higher thermal stability than [Co(HpDPK-H)<sub>2</sub>]NO<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O, **9**. The decomposition mechanism of the complexes of [Ni(HpDPK-H)<sub>2</sub>]·H<sub>2</sub>O, **10**, and [Zn(HpDPK-H)<sub>2</sub>]·CHCl<sub>3</sub>, **11**, is very similar.

The ligand **H<sub>z</sub>DPK** melts with decomposition, which takes place in two partially overlapping steps. TG-MS measurement prove the presence of chloroform in [Zn(HzDPK-H)<sub>2</sub>]·CHCl<sub>3</sub>, **14**. Based on X-ray structure analysis, the dinuclear complex of [(HzDPK-H)Cu(μ-HzDPK-H)Cu(HzDPK-H)(NO<sub>3</sub>)]·nH<sub>2</sub>O, **13**, contains crystal water however, as it evaporates at room temperature, its quantitative determination with thermogravimetry is not possible. The decomposition mechanism of the complexes of [Ni(HzDPK-H)<sub>2</sub>], **12**, and [Zn(HzDPK-H)<sub>2</sub>]·CHCl<sub>3</sub>, **14**, is similar. The dinuclear complex of Cu(II), **13**, possibly due to the presence of the coordinated nitrate, is thermally the less stable complex.

The ligand **H<sub>z</sub>PY** contains crystal water which evaporates up to 100 °C. **H<sub>z</sub>PY** melts with decomposition at 197 °C. The decomposition mechanism of the complexes of [Ni(HzPY-H)<sub>2</sub>], **16**, and [Zn(HzPY-H)<sub>2</sub>], **17**, is very similar. According to the X-ray structure analysis, [Co(HzPY-H)<sub>2</sub>]·nH<sub>2</sub>O, **15**, contains crystal water however, it evaporates at room temperature so, its quantity cannot be determined by thermogravimetry. The decomposition mechanism of [Co(HzPY-H)<sub>2</sub>]·nH<sub>2</sub>O, **15**, differs from the others, which can be explained by the different redox properties of the central atom.

The antibacterial activity of **H<sub>z</sub>2DAP·2HCl** and its complexes shows that [Co(Hz<sub>2</sub>DAP-H)Cl<sub>2</sub>]·MeOH, **1**, [Ni(Hz<sub>2</sub>DAP-H)]Cl·MeOH, **2**, [Cu(Hz<sub>2</sub>DAP-H)Cl], **3**, displays a significant effect on *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* and *Micrococcus lysodeikticus*. Contrary to the other compounds, [Zn(Hz<sub>2</sub>DAP-2H)]·H<sub>2</sub>O, **4**, has no antibacterial activity, however, it promotes the growth of fungus *Candida albicans*. It can be concluded that both the central atom and the geometry of the complexes play key role in biological activity.

The antibacterial effect of **HpDPK**, **H<sub>z</sub>DPK**, **H<sub>z</sub>PY** and their complexes on *Escherichia coli* AG100, *E. coli* AG100A, *E. coli* ATCC, *Staphylococcus aureus* ATCC, *S. aureus* MRSA, *S. epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae* and *Chlamydia trachomatis* D show that the ligands and their complexes exhibit higher activity against GM+ bacteria. Ligands

**HpDPK** and **HzDPK** show moderate antibacterial activity against *Chlamydia trachomatis* D. in HeLa cell. The ligand **HzPY** has no activity toward *Chlamydia trachomatis* D., however, from all of the ligands it has the widest spectrum of antibacterial activity. Regardless to the structural differences, Zn(II) complexes  $[\text{Zn}(\text{HzDPK-H})_2] \cdot \text{CHCl}_3$ , **11**,  $[\text{Zn}(\text{HzDPK-H})_2] \cdot \text{CHCl}_3$ , **14** and  $[\text{Zn}(\text{HzPY-H})_2]$ , **17**, display extremely strong activity toward *Chlamydia trachomatis* D.  $[(\text{HzDPK-H})\text{Cu}(\mu\text{-HzDPK-H})\text{Cu}(\text{HzDPK-H})(\text{NO}_3)] \cdot n\text{H}_2\text{O}$ , **13**, shows outstanding activity even toward *Chlamydia trachomatis* D so, from all of the obtained compounds it has the widest spectrum of antibacterial activity. The results of the antibacterial tests of the complexes show that the central atoms play a key role in the activity, while the steric properties of the complexes are of less importance.

The interaction of the ligands **H<sub>z</sub>2DAP·2HCl** and **H<sub>p</sub>2DAP**, as well as their complexes with the anticancer drug cisplatin have experimentally been determined. **H<sub>z</sub>2DAP·2HCl** shows synergism,  $[\text{Co}(\text{H}_2\text{DAP-H})\text{Cl}_2] \cdot \text{MeOH}$ , **1**, antagonism,  $[\text{Ni}(\text{H}_2\text{DAP-H})]\text{Cl} \cdot \text{MeOH}$ , **2**, synergism,  $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{DAP-H})\text{Cl}]$ , **3**, additive effect, while  $[\text{Zn}(\text{H}_2\text{DAP-2H})] \cdot \text{H}_2\text{O}$ , **4**, shows strong synergism with cisplatin. Contrary to **H<sub>z</sub>2DAP·2HCl**, the ligand **H<sub>p</sub>2DAP** shows moderate synergism with cisplatin. Its complexes of  $[\text{Co}_2(\mu\text{-Hp}_2\text{DAP-2H})_2(\mu\text{-O}_2)] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ , **5**, and  $[\text{Ni}(\text{Hp}_2\text{DAP-2H})]$ , **6**, show antagonism,  $[\text{Cu}(\text{Hp}_2\text{DAP-2H})] \cdot \text{H}_2\text{O}$ , **7**, moderate synergism, while  $[\text{Zn}(\text{Hp}_2\text{DAP-2H})] \cdot \text{H}_2\text{O}$ , **8**, shows strong synergism with cisplatin. It is seen that the Zn(II) complexes of both ligands show strong synergistic effect. Therefore, it can be concluded that the central atom plays a key role in the interactions of compounds and biomolecules, in this series of compounds, too.

The ligands **HpDPK**, **H<sub>z</sub>DPK** and **H<sub>z</sub>PY** as well as their complexes exhibit cytotoxic and antiproliferative activity toward the sensitive parent (PAR) and the multiresistant (MDR) T-lymphoma cells, too. From all of the synthesized compounds, **HpDPK**,  $[(\text{HzDPK-H})\text{Cu}(\mu\text{-HzDPK-H})\text{Cu}(\text{HzDPK-H})(\text{NO}_3)] \cdot n\text{H}_2\text{O}$ , **13**, and  $[\text{Zn}(\text{HzDPK-H})_2] \cdot \text{CHCl}_3$ , **14**, are the most toxic ones. The ligand **H<sub>z</sub>DPK** and their complexes of  $[(\text{HzDPK-H})\text{Cu}(\mu\text{-HzDPK-H})\text{Cu}(\text{HzDPK-H})(\text{NO}_3)] \cdot n\text{H}_2\text{O}$ , **13**, and  $[\text{Zn}(\text{HzDPK-H})_2] \cdot \text{CHCl}_3$ , **14**, show the strongest antiproliferative effect toward the MDR cells. Except of  $[\text{Ni}(\text{HpDPK-H})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ , **10**, and **H<sub>z</sub>DPK**, the tested compounds show higher toxicity toward the multiresistant (MDR) cells.

The inhibitory activity of the ligand **H<sub>p</sub>2DAP** and their metal complexes toward ABCB transporter MDR1 efflux pump of T-lymphoma cells show that complexes of  $[\text{Co}_2(\mu\text{-Hp}_2\text{DAP-2H})_2(\mu\text{-O}_2)] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ , **5**, and  $[\text{Zn}(\text{Hp}_2\text{DAP-2H})] \cdot \text{H}_2\text{O}$ , **8**, together with the ligand **H<sub>p</sub>2DAP** display increased activity with increasing order of  $[\text{Zn}(\text{Hp}_2\text{DAP-2H})] \cdot \text{H}_2\text{O} < \text{Hp}_2\text{DAP} < [\text{Co}_2(\mu\text{-Hp}_2\text{DAP-2H})_2(\mu\text{-O}_2)] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ . The complexes of  $[\text{Ni}(\text{Hp}_2\text{DAP-2H})]$ , **6**, and  $[\text{Cu}(\text{Hp}_2\text{DAP-2H})] \cdot \text{H}_2\text{O}$ , **7**, are ineffective. The activity order can be related to the physico-chemical and structural characteristics of the compounds.

From all of the synthesized compounds, complexes of **H<sub>z</sub>DPK** show the most prominent inhibitory activity toward ABCB1 transporter MDR1 efflux pump of T-lymphoma cells. The ligand **H<sub>z</sub>DPK** shows weak inhibitory effect.  $[\text{Zn}(\text{HzDPK-H})_2] \cdot \text{CHCl}_3$ , **14**, is the most effective compound in the inhibition of MDR which is twice as high as of the Verapamil control. The inhibitory effect of  $[(\text{HzDPK-H})\text{Cu}(\mu\text{-HzDPK-H})\text{Cu}(\text{HzDPK-H})(\text{NO}_3)] \cdot n\text{H}_2\text{O}$ , **13**, is at the level of the control, while the  $[\text{Ni}(\text{HzDPK-H})_2]$ , **12**, is as half of that of the control.

## 11. Literatura

1. Sevilla JM, Blazquez M, Dominguez M, García-Blanco F. A study of the Schiff base formed between pyridoxal-5'-phosphate and poly- L -lysine of low polymerization degree. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* 1992;112:921–6. doi:10.1039/P29920000921.
2. Vázquez MA, Muñoz F, Donoso J, García Blanco F. Stability of Schiff bases of amino acids and pyridoxal-5'-phosphate. *Amino Acids.* 1992;3:81–94. doi:10.1007/BF00806010.
3. Kim WY, Shi H, Jung HS, Cho D, Verwilt P, Lee JY, Kim JS. Coumarin-decorated Schiff base hydrolysis as an efficient driving force for the fluorescence detection of water in organic solvents. *Chem Commun (Camb ).* 2016;52:8675–8. doi:10.1039/c6cc04285f.
4. Honig B, Greenberg AD, Dinur U, Ebrey TG. Visual-pigment spectra: Implications of the protonation of the retinal Schiff base. *Biochemistry.* 1976;15:4593–9. doi:10.1021/bi00666a008.
5. Milios CJ, Stamatatos TC, Perlepes SP. The coordination chemistry of pyridyl oximes. *Polyhedron.* 2006;25:134–94. doi:10.1016/j.poly.2005.07.022.
6. Revenco MD, Simonov YA, Duca GG, Bourosh PN, Bulmaga PI, Kukushkin VY, et al. Versatility and reactivity of salicylaldehyde S-methylisothiosemicarbazone in palladium(II) complexes. *Russ. J. Inorg. Chem.* 2009;54:698–707. doi:10.1134/S0036023609050076.
7. Revenco M, Bulmaga P, Jora E, Palamarciuc O, Kravtsov V, Bourosh P. Specificity of salicylaldehyde S-alkylisothiosemicarbazones coordination in palladium(II) complexes. *Polyhedron.* 2014;80:250–5. doi:10.1016/j.poly.2014.05.006.
8. Dobrov A, Arion VB, Shova S, Roller A, Rentschler E, Keppler BK. Spontaneous resolution of a triple-stranded dinickel(II) helicate generated via intermolecular transamination reaction of S -methylisothiocarbohydrazide in the presence of Ni(II). *Eur. J. Inorg. Chem.* 2008;2008:4140–5. doi:10.1002/ejic.200800605.
9. Fields SC, Parker MH, Erickson WR. A Simple Route to Unsymmetrically Substituted 1,2,4,5-Tetrazines. *J. Org. Chem.* 1994;59:8284–7. doi:10.1021/jo00105a059.
10. Kurzer F, Wilkinson M. Chemistry of carbohydrazide and thiocarbohydrazide. *Chem. Rev.* 1970;70:111–49. doi:10.1021/cr60263a004.
11. Joule JA, Mills K. *Heterocyclic Chemistry at a Glance.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012.
12. Pradhan A, Kumar A. A Review: An overview on synthesis of some Schiff bases and their metal complexes with anti-microbial Activity. *Chemical and Process Engineering Research.* 2015;35:84–6.
13. Mohamed GG, Omar MM, Hindy AMM. Synthesis, characterization and biological activity of some transition metals with Schiff base derived from 2-thiophene carboxaldehyde and aminobenzoic acid. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* 2005;62:1140–50. doi:10.1016/j.saa.2005.03.031.

14. Mohamed GG, Zayed MA, Abdallah SM. Metal complexes of a novel Schiff base derived from sulphametrole and varelaldehyde. Synthesis, spectral, thermal characterization and biological activity. *Journal of Molecular Structure*. 2010;979:62–71. doi:10.1016/j.molstruc.2010.06.002.
15. Amiri Rudbari H, Irvani MR, Moazam V, Askari B, Khorshidifard M, Habibi N, Bruno G. Synthesis, characterization, X-ray crystal structures and antibacterial activities of Schiff base ligands derived from allylamine and their vanadium(IV), cobalt(III), nickel(II), copper(II), zinc(II) and palladium(II) complexes. *Journal of Molecular Structure*. 2016;1125:113–20. doi:10.1016/j.molstruc.2016.06.055.
16. Khorshidifard M, Amiri Rudbari H, Kazemi-Delikani Z, Mirkhani V, Azadbakht R. Synthesis, characterization and X-ray crystal structures of Vanadium(IV), Cobalt(III), Copper(II) and Zinc(II) complexes derived from an asymmetric bidentate Schiff-base ligand at ambient temperature. *Journal of Molecular Structure*. 2015;1081:494–505. doi:10.1016/j.molstruc.2014.10.071.
17. Poulter N, Donaldson M, Mulley G, Duque L, Waterfield N, Shard AG, et al. Plasma deposited metal Schiff-base compounds as antimicrobials. *New J. Chem*. 2011;35:1477. doi:10.1039/c1nj20091g.
18. Dehkhodaei M, Khorshidifard M, Amiri Rudbari H, Sahihi M, Azimi G, Habibi N, et al. Synthesis, characterization, crystal structure and DNA, HSA-binding studies of four Schiff base complexes derived from salicylaldehyde and isopropylamine. *Inorganica Chimica Acta*. 2017;466:48–60. doi:10.1016/j.ica.2017.05.035.
19. Yousef Ebrahimipour S, Machura B, Mohamadi M, Khaleghi M. A novel cationic cobalt(III) Schiff base complex: Preparation, crystal structure, Hirshfeld surface analysis, antimicrobial activities and molecular docking. *Microb Pathog*. 2017;113:160–7. doi:10.1016/j.micpath.2017.10.034.
20. Revathi N, Sankarganesh M, Rajesh J, Raja JD. Biologically Active Cu(II), Co(II), Ni(II) and Zn(II) Complexes of Pyrimidine Derivative Schiff Base: DNA Binding, Antioxidant, Antibacterial and In Vitro Anticancer Studies. *J Fluoresc* 2017. doi:10.1007/s10895-017-2118-y.
21. Bondarczuk K, Piotrowska-Seget Z. Molecular basis of active copper resistance mechanisms in Gram-negative bacteria. *Cell Biol Toxicol*. 2013;29:397–405. doi:10.1007/s10565-013-9262-1.
22. Abdel-Rahman LH, Abu-Dief AM, Ismael M, Mohamed MAA, Hashem NA. Synthesis, structure elucidation, biological screening, molecular modeling and DNA binding of some Cu(II) chelates incorporating imines derived from amino acids. *Journal of Molecular Structure*. 2016;1103:232–44. doi:10.1016/j.molstruc.2015.09.039.
23. Rogolino D, Carcelli M, Bacchi A, Compari C, Contardi L, Fiscaro E, et al. A versatile salicyl hydrazonic ligand and its metal complexes as antiviral agents. *J Inorg Biochem*. 2015;150:9–17. doi:10.1016/j.jinorgbio.2015.05.013.
24. Abdel-Rahman LH, Abu-Dief AM, Newair EF, Hamdan SK. Some new nano-sized Cr(III), Fe(II), Co(II), and Ni(II) complexes incorporating 2-((E)-(pyridine-2-ylimino)methyl)naphthalen-1-ol ligand: Structural characterization, electrochemical, antioxidant, antimicrobial, antiviral assessment and DNA

- interaction. *J Photochem Photobiol B, Biol.* 2016;160:18–31. doi:10.1016/j.jphotobiol.2016.03.040.
25. Dasari S, Tchounwou PB. Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol.* 2014;740:364–78. doi:10.1016/j.ejphar.2014.07.025.
  26. Harney AS, Lee J, Meade TJ, Labonne CB. Targeted schiff base complexes: WO2010111257 A2 2010: Google Patents.
  27. Hameed A, Al-Rashida M, Uroos M, Abid Ali S, Khan KM. Schiff bases in medicinal chemistry: A patent review (2010-2015). *Expert Opin Ther Pat.* 2017;27:63–79. doi:10.1080/13543776.2017.1252752.
  28. Hartwig A. Zinc finger proteins as potential targets for toxic metal ions: Differential effects on structure and function. *Antioxid Redox Signal.* 2001;3:625–34. doi:10.1089/15230860152542970.
  29. Munro OQ, Akerman KJ, Akerman P. Gold complexes for use in the treatment of cancer: Google Patents; 2016.
  30. Djaballah H, Wu H, FELDMAN T, Jiang X. Allosteric reversible pan-caspase inhibitors: Google Patents; 2012.
  31. Al Zoubi W, Ko YG. Schiff base complexes and their versatile applications as catalysts in oxidation of organic compounds: Part I. *Appl. Organometal. Chem.* 2017;31:e3574. doi:10.1002/aoc.3574.
  32. Emara AAA, Ali AM, El-Asmy AF, Ragab E-SM. Investigation of the oxygen affinity of manganese(II), cobalt(II) and nickel(II) complexes with some tetradentate Schiff bases. *Journal of Saudi Chemical Society.* 2014;18:762–73. doi:10.1016/j.jscs.2011.08.002.
  33. Carré F, Corriu RJP, Lancelle-Beltran E, Mehdi A, Reyé C, Guillard R, et al. X-Ray crystal structures of copper(ii) and cobalt(ii) complexes with Schiff base ligands. Reactivity towards dioxygen. *Dalton Trans.* 2003;79:3211–5. doi:10.1039/B304032A.
  34. Halim. Synthesis of Schiff Base Complexes of Mn(II) and Co(II) and their Catalytic Oxidation towards Olefins and Alcohols. *Can Chem Trans.* 2015:65–71. doi:10.13179/canchemtrans.2015.03.01.0166.
  35. Maurya MR, Saini N, Avecilla F. Catalytic oxidation of secondary alcohols by molybdenum complexes derived from 4-acyl pyrazolone in presence and absence of an N-based additive: Conventional versus microwave assisted method. *Inorganica Chimica Acta.* 2015;438:168–78. doi:10.1016/j.ica.2015.09.013.
  36. Kandler MR, Mah GT, Tejani AM, Stabler SN, Salzwedel DM. Hydralazine for essential hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011:CD004934. doi:10.1002/14651858.CD004934.pub4.
  37. Stadnicka KM, Lebioda L. 1-Hydrazinophthalazine hydrochloride. *Acta Crystallographica Section B.* 1978;34:1747–9. doi:10.1107/S0567740878006585.
  38. Carugo O, Castellani CB, Perotti A. Mono- and Diprotonated 1,4-Dihydrazinophthalazine: C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>6</sub><sup>+</sup>.Cl<sup>-</sup> and C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>6</sub><sup>2+</sup>.2Cl<sup>-</sup>.2H<sub>2</sub>O.



39. Al-Falahi H, May PM, Roe AM, Slater RA, Trott WJ, Williams DR. Metal binding by pharmaceuticals. Part 4. A comparative investigation of the interaction of metal ions with hydralazine, prizidilol and related compounds. *Agents Actions*. 1984;14:113–20.
40. Cook DS, Turner MF. Crystal and molecular structure of silver sulphadiazine (N 1-pyrimidin-2-ylsulphanilamide). *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*. 1975:1021. doi:10.1039/p29750001021.
41. Stuart MC, Kouimtzi M, Hill S, editors. WHO model formulary 2008. Geneva: World Health Organization; 2009.
42. Bakale RP, Naik GN, Machakanur SS, Mangannavar CV, Muchchandi IS, Gudasi KB. Structural characterization and antimicrobial activities of transition metal complexes of a hydrazone ligand. *Journal of Molecular Structure*. 2018;1154:92–9. doi:10.1016/j.molstruc.2017.10.035.
43. Nfor EN, Husian A, Majoumo-Mbe F, Njah IN, Offiong OE, Bourne SA. Synthesis, crystal structure and antifungal activity of a Ni(II) complex of a new hydrazone derived from antihypertensive drug hydralazine hydrochloride. *Polyhedron*. 2013;63:207–13. doi:10.1016/j.poly.2013.07.028.
44. Shebl M, Adly OMI, Abdelrhman EM, El-Shetary BA. Binary and ternary copper(II) complexes of a new Schiff base ligand derived from 4-acetyl-5,6-diphenyl-3(2H)-pyridazinone: Synthesis, spectral, thermal, antimicrobial and antitumor studies. *Journal of Molecular Structure*. 2017;1145:329–38. doi:10.1016/j.molstruc.2017.05.064.
45. Gichumbi JM, Omondi B, Friedrich HB. Half-Sandwich Osmium(II) Complexes with Bidentate N,N-Chelating Ligands and Their Use in the Transfer Hydrogenation of Ketones. *Eur. J. Inorg. Chem*. 2017;2017:915–24. doi:10.1002/ejic.201601249.
46. Raja N, Ramesh R. Binuclear ruthenium(II) pyridazine complex catalyzed transfer hydrogenation of ketones. *Tetrahedron Letters*. 2012;53:4770–4. doi:10.1016/j.tetlet.2012.06.119.
47. Brown ME. Introduction to thermal analysis: Techniques and applications / edited by Michael E. Brown. 2nd ed. Dordrecht, London: Kluwer Academic; 2001.
48. Barta Holló B, Mészáros Szécsényi K, Deli M, Kiss L, Kállay-Menyhárd A, Živković-Radovanović V, Tomić ZD. Anion-/cation-directed reaction routes to polymorphic forms of a pyrazole-type ligand and its coordination compounds with zinc. Key structural differences between polymorphs'. *Struct Chem*. 2016;27:1121–33. doi:10.1007/s11224-015-0734-1.
49. Clas S-D, Dalton CR, Hancock BC. Differential scanning calorimetry: Applications in drug development. *Pharmaceutical Science & Technology Today*. 1999;2:311–20. doi:10.1016/S1461-5347(99)00181-9.
50. Vojinović-Ješić LS, Rodić MV, Barta Holló B, Ivković SA, Leovac VM, Mészáros Szécsényi K. Synthesis, characterization and thermal behavior of copper(II) complexes with pyridoxal thiosemi (PLTSC)- and S-methylisothiosemicarbazone (PLITSC). *J Therm Anal Calorim*. 2016;123:2069–79. doi:10.1007/s10973-015-4891-7.

51. Holló B, Rodić MV, Vojinović-Ješić LS, Živković-Radovanović V, Vučković G, Leovac VM, Szécsényi KM. Crystal structure, thermal behavior, and microbiological activity of a thiosemicarbazide-type ligand and its cobalt complexes. *J Therm Anal Calorim.* 2014;116:655–62. doi:10.1007/s10973-013-3489-1.
52. Martynova SA, Plyusnin PE, Asanova TI, Asanov IP, Pishchur DP, Korenev SV, et al. Exothermal effects in the thermal decomposition of  $[\text{IrCl}_6]^{2-}$ -containing salts with  $[\text{M}(\text{NH}_3)_5\text{Cl}]^{2+}$  cations:  $[\text{M}(\text{NH}_3)_5\text{Cl}][\text{IrCl}_6]$  (M = Co, Cr, Ru, Rh, Ir). *New J. Chem.* 2018;42:1762–70. doi:10.1039/C7NJ04035K.
53. Holló B, Magyari J, Živković-Radovanović V, Vučković G, Tomić ZD, Szilágyi IM, et al. Synthesis, characterisation and antimicrobial activity of bis(phthalazine-1-hydrazone)-2,6-diacetylpyridine and its complexes with  $\text{Co}^{\text{III}}$ ,  $\text{Ni}^{\text{II}}$ ,  $\text{Cu}^{\text{II}}$  and  $\text{Zn}^{\text{II}}$ . *Polyhedron.* 2014;80:142–50. doi:10.1016/j.poly.2014.03.007.
54. Magyari J, Barta Holló B, Rodić MV, Szilágyi IM, Mészáros Szécsényi K. Synthesis and characterization of diazine-ring containing hydrazones and their  $\text{Zn}^{\text{(II)}}$  complexes. *J Therm Anal Calorim.* 2017;6:1769. doi:10.1007/s10973-017-6908-x.
55. Jaćimović ŽK, Giester G, Kosović M, Bogdanović GA, Novaković SB, Leovac VM, et al. Pyrazole-type complexes with  $\text{Ni}^{\text{(II)}}$  and  $\text{Cu}^{\text{(II)}}$ : Solvent exchange reactions in coordination compounds. *J Therm Anal Calorim.* 2017;127:1501–9. doi:10.1007/s10973-016-5549-9.
56. Czakis-Sulikowska D, Radwańska-Doczekalska J, Czyłkowska A, Gołuchowska J. TG-MS, TG, DTG and DTA methods in study of thermal decomposition of some d-metal complexes with 4,4'-bpy and propionates. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry.* 2004;78:501–11. doi:10.1023/B:JTAN.0000046114.02441.c3.
57. Macrae CF, Bruno IJ, Chisholm JA, Edgington PR, McCabe P, Pidcock E, et al. Mercury CSD 2.0 - new features for the visualization and investigation of crystal structures. *J. Appl. Crystallogr.* 2008;41:466–70. doi:10.1107/S0021889807067908.
58. Diffraction RO. CrysAlisPro Software system, version 1.171.38.46 2015. Rigaku Corporation.
59. Altomare A, Cascarano G, Giacovazzo C, Guagliardi A, Burla MC, Polidori G, Camalli M. SIR 92 - a program for automatic solution of crystal structures by direct methods. *J Appl Crystallogr.* 1994;27:435. doi:10.1107/S002188989400021X.
60. Sheldrick GM. SHELXT - Integrated space-group and crystal-structure determination. *Acta Crystallogr. Sect. A Found. Adv.* 2015;71:3–8. doi:10.1107/S2053273314026370.
61. Farrugia LJ. WinGX and ORTEP for Windows: An update. *J Appl Crystallogr.* 2012;45:849–54. doi:10.1107/S0021889812029111.
62. Sheldrick GM. Crystal structure refinement with *SHELXL*. *Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.* 2015;71:3–8. doi:10.1107/S2053229614024218.
63. Bochevarov AD, Harder E, Hughes TF, Greenwood JR, Braden DA, Philipp DM, et al. Jaguar: A high-performance quantum chemistry software program with

- strengths in life and materials sciences. *Int. J. Quant. Chem.* 2013;113:2110–42. doi:10.1002/qua.24481.
64. Barta Holló B, Magyari J, Armaković S, Bogdanović GA, Rodić MV, Armaković SJ, et al. Coordination compounds of a hydrazone derivative with Co(III), Ni(II), Cu(II) and Zn(II): Synthesis, characterization, reactivity assessment and biological evaluation. *New J. Chem.* 2016;40:5885–95. doi:10.1039/C6NJ00560H.
  65. Spackman MA, McKinnon JJ. Fingerprinting intermolecular interactions in molecular crystals. *CrystEngComm.* 2002;4:378–92. doi:10.1039/B203191B.
  66. McKinnon JJ, Jayatilaka D, Spackman MA. Towards quantitative analysis of intermolecular interactions with Hirshfeld surfaces. *Chem. Commun.* 2007;267:3814. doi:10.1039/b704980c.
  67. Spackman MA, Byrom PG. A novel definition of a molecule in a crystal. *Chemical Physics Letters.* 1997;267:215–20. doi:10.1016/S0009-2614(97)00100-0.
  68. Turner MJ, McKinnon JJ, Wolff SK, Grimwood DJ, Spackman PR, Jayatilaka D, Spackman MA. *CrystalExplorer17*; 2017.
  69. Turner MJ, Grabowsky S, Jayatilaka D, Spackman MA. Accurate and Efficient Model Energies for Exploring Intermolecular Interactions in Molecular Crystals. *J Phys Chem Lett.* 2014;5:4249–55. doi:10.1021/jz502271c.
  70. Mackenzie CF, Spackman PR, Jayatilaka D, Spackman MA. *CrystalExplorer* model energies and energy frameworks: Extension to metal coordination compounds, organic salts, solvates and open-shell systems. *IUCrJ.* 2017;4:575–87. doi:10.1107/S205225251700848X.
  71. Gottesman MM, Pastan I. Biochemistry of multidrug resistance mediated by the multidrug transporter. *Annu Rev Biochem.* 1993;62:385–427. doi:10.1146/annurev.bi.62.070193.002125.
  72. Szecsenyi KM, Magyari J, Hollo B, Vojinovic-Ješić LS, Radanović M, Armaković S, et al. Interactions of Schiff base type compounds and their coordination complexes with the anticancer drug cisplatin. *New J. Chem.* 2018. doi:10.1039/C8NJ00357B.
  73. Trzesowska-Kruszynska A. Solid-state studies of phthalazinylhydrazones and triazolophthalazines: The role of the nitro group. *CrystEngComm.* 2015;17:7702–16. doi:10.1039/C5CE00846H.
  74. Buzykin BI, Stolyarov AP, Bystrykh NN. The structure of the protonated forms of 1-hydrazinophthalazine and phthalazone hydrazone derivatives. *Tetrahedron Letters.* 1980;21:209–10. doi:10.1016/S0040-4039(00)71415-8.
  75. Kogan VA, Levchenkov SI, Popov LD, Shcherbakov IA. 1-Hydrazinophthalazine based hydrazones and their transition metal complexes: Structure and biological activity. *Russ J Gen Chem.* 2009;79:2767–75. doi:10.1134/S1070363209120354.
  76. Bakale RP, Naik GN, Machakanur SS, Mangannavar CV, Muchchandi IS, Gudasi KB. Structural characterization and antimicrobial activities of transition metal complexes of a hydrazone ligand. *Journal of Molecular Structure.* 2018;1154:92–9. doi:10.1016/j.molstruc.2017.10.035.
  77. ChemAxon. *Marvin: ChemAxon*; 2018.

78. Suzuki T, Morikawa A, Kashiwabara K. Preparation and Characterization of Nickel(II), Palladium(II), and Platinum(II) Complexes Containing (2-Aminoethyl)dimethylphosphine or the Related Didentate Phosphine Ligands. *BCSJ*. 1996;69:2539–48. doi:10.1246/bcsj.69.2539.
79. Allen FH. The Cambridge Structural Database: A quarter of a million crystal structures and rising. *Acta Crystallogr, B*. 2002;58:380–8.
80. Paolucci G, Stelluto S, Sitran S, Ajò D, Benetollo F, Polo A, Bombieri G. Polynuclear transition metal complexes. The reactivity of the new potentially binucleating ligand 2, 6-diacetylpyridine-bis(1'-phthalazinyldiazonate) towards Ni(II), Cu(II) and Zn(II) salts, and crystal and molecular structure of {bis[2,6-diacetylpyridine-bis(1'-phthalazinyldiazonato)nickel(II)]} dimethylformamide and water solvate. *Inorganica Chimica Acta*. 1992;193:57–75. doi:10.1016/S0020-1693(00)83797-4.
81. Sredojević DN, Tomić ZD, Zarić SD. Evidence of Chelate–Chelate Stacking Interactions in Crystal Structures of Transition-Metal Complexes. *Crystal Growth & Design*. 2010;10:3901–8. doi:10.1021/cg100312r.
82. Paolucci G, Marangoni G, Bandoli G, Clemente DA. Reactivity of uranyl ion with quinquedentate chelating hydrazine derivatives. Part 1. 2,6-Diacetylpyridine bis(2'-pyridylhydrazonate). *J. Chem. Soc., Dalton Trans*. 1980:459–66. doi:10.1039/DT9800000459.
83. Hazen KC. Influence of DMSO on antifungal activity during susceptibility testing in vitro. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;75:60–3. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2012.09.002.
84. Schaechter M, editor. Desk encyclopedia of microbiology. 2nd ed. Amsterdam, Boston: Elsevier/Academic Press; 2009.
85. Citiulo F, Jacobsen ID, Miramón P, Schild L, Brunke S, Zipfel P, et al. *Candida albicans* scavenges host zinc via Pra1 during endothelial invasion. *PLoS Pathog*. 2012;8:e1002777. doi:10.1371/journal.ppat.1002777.
86. Water. <http://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=C7732185&Mask=200>.
87. Ammonia. <http://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=C7664417&Mask=200>.
88. Acetonitrile. <http://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=C75058&Mask=200>.
89. 1-hydrazinophthalazine. <http://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=C86544&Mask=200>.
90. 1H-indazol. <http://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=C271443&Mask=200>.
91. Methanol. <http://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=C67561&Mask=200>.
92. Ather AQ, Tahir MN, Khan MA, Athar MM. 3-Chloro-6-(E)-2-(1-phenyl-ethylidene)hydrazin-ylpyridazine. *Acta Crystallogr E Struct Rep Online*. 2010;66:o2107. doi:10.1107/S1600536810024402.
93. Rafi UM, Mahendiran D, Haleel AK, Nankar RP, Doble M, Rahiman AK. New pyridazine-based binuclear nickel(ii ), copper(ii ) and zinc(ii ) complexes as prospective anticancer agents. *New J. Chem*. 2016;40:2451–65. doi:10.1039/C5NJ02739J.

94. Carbon dioxide.  
<http://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=C124389&Mask=200>.
95. Hydrazine. <http://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=C302012&Mask=200>.
96. Pyridine. <http://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=C110861&Mask=200>.
97. Ganguly A, Chakraborty P, Banerjee K, Choudhuri SK. The role of a Schiff base scaffold, N-(2-hydroxy acetophenone) glycinate-in overcoming multidrug resistance in cancer. *Eur J Pharm Sci.* 2014;51:96–109. doi:10.1016/j.ejps.2013.09.003.
98. Clède S, Lambert F, Saint-Fort R, Plamont M-A, Bertrand H, Vessières A, Policar C. Influence of the side-chain length on the cellular uptake and the cytotoxicity of rhenium triscarbonyl derivatives: A bimodal infrared and luminescence quantitative study. *Chemistry.* 2014;20:8714–22. doi:10.1002/chem.201402471.
99. Meker S, Margulis-Goshen K, Weiss E, Braitbard O, Hochman J, Magdassi S, Tshuva EY. Anti-proliferative activity of nano-formulated phenolato titanium(IV) complexes against cancer cells. *ChemMedChem.* 2014;9:1294–8. doi:10.1002/cmdc.201400038.
100. Stavrovskaya AA. Cellular mechanisms of multidrug resistance of tumor cells. *Biochemistry Mosc.* 2000;65:95–106.
101. Lazarević T, Rilak A, Bugarčić ŽD. Platinum, palladium, gold and ruthenium complexes as anticancer agents: Current clinical uses, cytotoxicity studies and future perspectives. *Eur J Med Chem.* 2017;142:8–31. doi:10.1016/j.ejmech.2017.04.007.
102. Marloye M, Berger G, Gelbcke M, Dufrasne F. A survey of the mechanisms of action of anticancer transition metal complexes. *Future Med Chem.* 2016;8:2263–86. doi:10.4155/fmc-2016-0153.
103. Ndagi U, Mhlongo N, Soliman ME. Metal complexes in cancer therapy - an update from drug design perspective. *DDDT.* 2017;11:599–616. doi:10.2147/DDDT.S119488.
104. Davila-Manzanilla SG, Figueroa-de-Paz Y, Mejia C, Ruiz-Azuara L. Synergistic effects between a copper-based metal Casiopeína III-ia and cisplatin. *Eur J Med Chem.* 2017;129:266–74. doi:10.1016/j.ejmech.2017.01.045.
105. Guo J, Xu B, Han Q, Zhou H, Xia Y, Gong C, et al. Ferroptosis: A Novel Anti-Tumor Action for Cisplatin. *Cancer Res Treat* 2017. doi:10.4143/crt.2016.572.
106. Hato SV, Figdor CG, Takahashi S, Pen AE, Halilovic A, Bol KF, et al. Direct inhibition of STAT signaling by platinum drugs contributes to their anti-cancer activity. *Oncotarget* 2017. doi:10.18632/oncotarget.17661.
107. Chen S, Hu H, Miao S, Zheng J, Xie Z, Zhao H. Anti-tumor effect of cisplatin in human oral squamous cell carcinoma was enhanced by andrographolide via upregulation of phospho-p53 in vitro and in vivo. *Tumour Biol.* 2017;39:101042831770533. doi:10.1177/1010428317705330.

108. Akerfeldt MC, Tran CM-N, Shen C, Hambley TW, New EJ. Interactions of cisplatin and the copper transporter CTR1 in human colon cancer cells. *J Biol Inorg Chem*. 2017;22:765–74. doi:10.1007/s00775-017-1467-y.
109. Tan Y-X, Zhang Z-J, Liu Y, Yu J-X, Zhu X-M, Kuang D-Z, Jiang W-J. Synthesis, crystal structure and biological activity of the Schiff base organotin(IV) complexes based on salicylaldehyde- *o* -aminophenol. *Journal of Molecular Structure*. 2017;1149:874–81. doi:10.1016/j.molstruc.2017.08.058.
110. Bakir M, Conry RR, Green O. Polymorphic di-2-pyridyl ketone 4-nitrophenylhydrazone (dpknph): The structure of beta-dpknph. *Acta Crystallogr C Cryst Struct Commun*. 2005;61:o607-9. doi:10.1107/S0108270105027320.
111. Bakir M, Green O. Di-2-pyridyl ketone *p*-aminobenzoyl-hydrazone hydrate. *Acta Crystallogr C Cryst Struct Commun*. 2002;58:o263-o265. doi:10.1107/S0108270102004511.
112. Swearingen JK, Kaminsky W, West DX. Structural and spectral studies of di-2-pyridyl ketone 3-piperidyl- and 3-hexamethyleneiminylthiosemicarbazone and their cobalt(II), nickel(II) and copper(II) complexes. *Transition Metal Chemistry*. 2002;27:724–31. doi:10.1023/A:1020311408821.
113. Groom CR, Bruno IJ, Lightfoot MP, Ward SC. The Cambridge Structural Database. *Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Sci. Cryst. Eng. Mater*. 2016;72:171–9. doi:10.1107/S2052520616003954.
114. Deng W-T, Liu J-C, Cao J. Syntheses, crystal structures and properties of four new coordination polymers involving a schiff base ligand bearing an easily abstracted proton in the hydrazone backbone. *Inorg. Chem. Commun*. 2013;35:315–7. doi:10.1016/j.inoche.2013.07.018.
115. Grünwald KR, Saischek G, Volpe M, Belaj F, Mösch-Zanetti NC. Pyridazine-Based Ligands and Their Coordinating Ability towards First-Row Transition Metals. *Eur. J. Inorg. Chem*. 2010;2010:2297–305. doi:10.1002/ejic.201000120.
116. Lever ABP, Mantovani E, Ramaswamy BS. Infrared Combination Frequencies in Coordination Complexes containing Nitrate Groups in various Coordination Environments. A Probe for the Metal–Nitrate Interaction. *Can. J. Chem*. 1971;49:1957–64. doi:10.1139/v71-315.
117. Wheeler MT, Walmsley F. Transition metal nitrate complexes of 1,4,5-triazanaphthalene. *Thermochimica Acta*. 1986;108:325–36. doi:10.1016/0040-6031(86)85101-2.
118. Methylamine. <http://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=C74895&Mask=200>.
119. Ethylamine. <http://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=C75047&Mask=200>.
120. Chloroform. <http://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=C67663&Mask=200>.
121. Dojer B, Pevec A, Jagličić Z, Drogenik M, Kristl M. Nickel(II) pyridinecarboxamide complexes: Solvothermal synthesis, crystal structures and magnetic properties. *Inorganica Chimica Acta*. 2016;446:124–31. doi:10.1016/j.ica.2016.03.002.

122. Jelsch C, Ejsmont K, Huder L. The enrichment ratio of atomic contacts in crystals, an indicator derived from the Hirshfeld surface analysis. *IUCrJ*. 2014;1:119–28. doi:10.1107/S2052252514003327.
123. Turner MJ, Thomas SP, Shi MW, Jayatilaka D, Spackman MA. Energy frameworks: Insights into interaction anisotropy and the mechanical properties of molecular crystals. *Chem Commun (Camb)*. 2015;51:3735–8. doi:10.1039/C4CC09074H.
124. Addison AW, Rao TN, Reedijk J, van Rijn J, Verschoor GC. Synthesis, structure, and spectroscopic properties of copper(II) compounds containing nitrogen–sulphur donor ligands; the crystal and molecular structure of aqua[1,7-bis(N-methylbenzimidazol-2'-yl)-2,6-dithiaheptane]copper(II) perchlorate. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1984:1349–56. doi:10.1039/DT9840001349.
125. Goldberg AE, Kiskin MA, Popov LD, Levchenkov SI, Shcherbakov IN, Tupolova YP, Kogan VA. Crystal structure of a trinuclear complex of zinc(II) with 2,6-Di-tert-butyl-p-quinone 1'-phthalazinyldihydrazone. *J. Struct. Chem.* 2014;55:475–80. doi:10.1134/S0022476614030123.
126. Soliman SM, Albering JH, Farooq M, Wadaan MAM, El-Faham A. Synthesis, structural and biological studies of two new Co(III) complexes with tridentate hydrazone ligand derived from the antihypertensive drug hydralazine. *Inorganica Chimica Acta*. 2017;466:16–29. doi:10.1016/J.ICA.2017.05.045.

## Prilog 1. Kristalografski podaci

Tabela P 1.1. Kristalografski podaci kompleksa [Co(Hz<sub>2</sub>DAP-H)Cl<sub>2</sub>]·MeOH (**1**), [Ni(Hz<sub>2</sub>DAP-H)]Cl·MeOH (**2**) i [Cu(Hz<sub>2</sub>DAP-H)Cl] (**3**)

	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Empirijska formula	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> CoN <sub>9</sub>	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> ClNiN <sub>9</sub>	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> ClCuN <sub>9</sub>
Molekulska masa	576,33	540,64	545,50
Boja kristala	tamno crvena	braon	braon
Kristalni sistem	ortorombični	monoklinični	monoklinični
Prostorna grupa	<i>Pna</i> 2 <sub>1</sub>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>n</i>
<i>a</i> (Å)	20.4039(15)	11.236(5)	10.7284(6)
<i>b</i> (Å)	8.6459(5)	11.387(5)	16.5948(7)
<i>c</i> (Å)	15.0613(13)	21.227(5)	14.2276(8)
$\alpha$ (°)	90	90	90
$\beta$ (°)	90	100.420(5)	108.010(6)
$\gamma$ (°)	90	90	90
<i>V</i> (Å <sup>3</sup> )	2657.0(3)	2671.1(18)	2408.9(2)
<i>Z</i>	4	4	4
$\mu$ (mm <sup>-1</sup> )	0,880	0,857	1,052
Veličina kristala	0,22 x 0,16 x 0,19	0,2 x 0,2 x 0,2	0,26 x 0,22 x 0,18
Korekcija na apsorpciju	multiskan	multiskan	multiskan
<i>T</i> <sub>min</sub>	0,73	0,80	0,96
<i>T</i> <sub>max</sub>	1,00	1,00	1,00
Izmerenih refleksija	5524	5312	17075
Nezavisnih refleksija	5524	5312	4782
Opaženih refleksija	3504	3219	3784
$\theta_{\max}$ / °	29,0	29,2	29,4
<i>R</i> [ <i>F</i> <sup>2</sup> > 2σ( <i>F</i> <sup>2</sup> )]	0,0523	0,0432	0,0483
<i>wR</i> ( <i>F</i> <sup>2</sup> )	0,109	0,1209	0,1645
<i>S</i>	1,00	0,94	1,15
Broj parametara	336	327	331
Broj ograničenja	1	0	0
Utačnjavanje H-atoma	ograničeno	ograničeno	ograničeno
$\Delta\rho_{\max}$ (e Å <sup>-3</sup> )	0,35	0,41	0,68
$\Delta\rho_{\min}$ (e Å <sup>-3</sup> )	-0,28	-0,22	-1,08



Tabela P 1.2. Kristalografski podaci kompleksa  
 $[\text{Co}_2(\mu\text{-Hp}_2\text{DAP-2H})_2(\mu\text{-O}_2)] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (5)

Empirijska formula	$\text{C}_{34}\text{H}_{26}\text{Cl}_4\text{Co}_2\text{N}_{18}\text{O}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$
Molekulska masa	1050,45
Boja kristala	tamno crvena
Kristalni sistem	monoklinični
Prostorna grupa	$C2/c$
$a$ (Å)	12.7108(4)
$b$ (Å)	22.8673(5)
$c$ (Å)	14.7326(3)
$\alpha$ (°)	90
$\beta$ (°)	94.369(2)
$\gamma$ (°)	90
$V$ (Å <sup>3</sup> )	4269.76(19)
$Z$	4
$\mu$ (mm <sup>-1</sup> )	1,10
Veličina kristala	0,52 × 0,13 × 0,05
Korekcija na apsorpciju	multi-scan
$T_{\text{min}}, T_{\text{max}}$	0,9; 1,0
Izmerenih refleksija	16829
Nezavisnih refleksija	5072
Opaženih refleksija	291
$R_{\text{int}}$	0,0275
$\theta_{\text{max}} / ^\circ$	29,1
$R [F^2 > 2\sigma(F^2)]$	0,0375
$wR (F^2)$	0,100
$S$	1,053
Broj parametara	291
Broj ograničenja	0
Utačnjavanje H-atoma	ograničeno
$\Delta\rho_{\text{max}}, \Delta\rho_{\text{min}}$ (e Å <sup>-3</sup> )	0,402; -0,241

Tabela P 1.3. Kristalografski podaci **HpDPK** i  $[\text{Zn}(\text{HpDPK-H})_2] \cdot \text{CHCl}_3$  (**11**)

	<b>HpDPK</b>	<b>11</b>
Empirijska formula	$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClN}_6$	$\text{C}_{30}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_{12}\text{Zn} \cdot \text{CHCl}_3$
Molekulska masa	310,75	804,22
Boja kristala	bezbojna	narandžasta
Kristalni sistem	ortorombični	monoklinični
Prostorna grupa	<i>Pbca</i>	<i>P2<sub>1</sub>/c</i>
<i>a</i> (Å)	14,4624(5)	13,7149(2)
<i>b</i> (Å)	11,4369(3)	25,1743(7)
<i>c</i> (Å)	17,2563(5)	20,0693(5)
$\alpha$ (°)	90	90
$\beta$ (°)	90	95,2972(18)
$\gamma$ (°)	90	90
<i>V</i> (Å <sup>3</sup> )	2854,27(15)	6899.6(3)
<i>Z</i>	8	8
$\mu$ (mm <sup>-1</sup> )	0,273	1,14
Veličina kristala	0,68 × 0,22 × 0,14	0,69 × 0,21 × 0,13
Korekcija na apsorpciju	multi-scan	analitička
<i>T</i> <sub>min</sub> , <i>T</i> <sub>max</sub>	0,92; 1	0,716; 0,863
Izmerenih refleksija	16572	45514
Nezavisnih refleksija	3521	15996
Opaženih refleksija	2686	10994
<i>R</i> <sub>int</sub>	0,025	0,031
$\theta_{\text{max}}$ / °	29,0	29,0
$(\sin \theta / \lambda)_{\text{max}}$ (Å <sup>-1</sup> )	0,683	0,682
<i>R</i> [ <i>F</i> <sup>2</sup> > 2σ( <i>F</i> <sup>2</sup> )]	0,038	0,053
<i>wR</i> ( <i>F</i> <sup>2</sup> )	0,092	0,137
<i>S</i>	1,03	1,02
Broj parametara	203	883
Broj ograničenja	0	0
Utačnjavanje H-atoma	ograničeno	ograničeno
$\Delta\rho_{\text{max}}, \Delta\rho_{\text{min}}$ (e Å <sup>-3</sup> )	0,21; -0,21	1,03; -0,79

Tabela P 1.4. Kristalografski podaci **H<sub>z</sub>DPK**, [(H<sub>z</sub>DPK-H)Cu(μ-H<sub>z</sub>DPK-H)-Cu(H<sub>z</sub>DPK-H)(NO<sub>3</sub>)]·*n*H<sub>2</sub>O (**13**) i [Zn(H<sub>z</sub>DPK-H)<sub>2</sub>]·CHCl<sub>3</sub> (**14**)

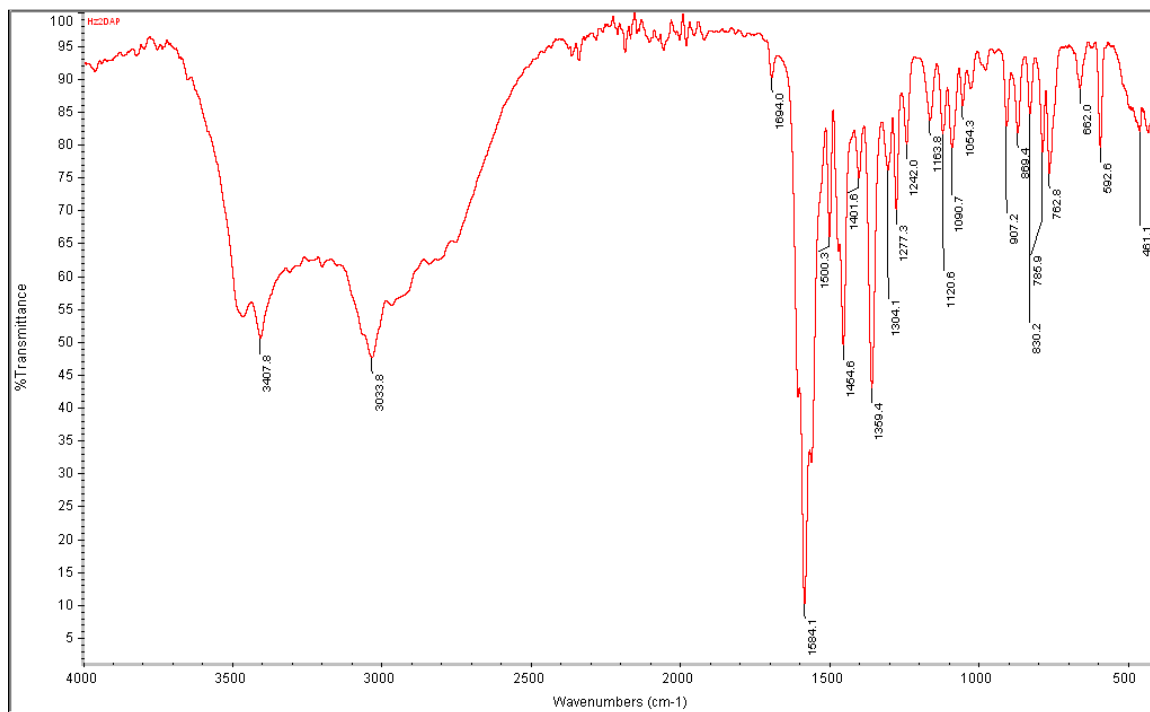
	<b>H<sub>z</sub>DPK</b>	<b>13</b>	<b>14</b>
Empirijska formula	C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub>	C <sub>57</sub> H <sub>39</sub> Cu <sub>2</sub> N <sub>19</sub> O <sub>3</sub> · <i>n</i> H <sub>2</sub> O	C <sub>38</sub> H <sub>26</sub> N <sub>12</sub> Zn·CHCl <sub>3</sub>
Molekulska masa	326,36	1165,15	835,44
Boja kristala	bezbojna	tamno-zelena	narandžasta
Kristalni sistem	monoklinični	monoklinični	triklinični
Prostorna grupa	P2 <sub>1</sub> / <i>n</i>	P2 <sub>1</sub> / <i>n</i>	<i>P</i> $\bar{1}$
<i>a</i> (Å)	9,9166 (2)	18,3710 (4)	10,4401(5)
<i>b</i> (Å)	10,4566 (2)	13,5648 (3)	11,0460(6)
<i>c</i> (Å)	16,0111 (3)	21,6588 (4)	17,2978(10)
α (°)	90	90	81,733(5)
β (°)	105,644 (2)	95,937 (2)	85,159(4)
γ (°)	90	90	70,045(5)
<i>V</i> (Å <sup>3</sup> )	1598,75 (6)	5368,40 (19)	1854,22(18)
<i>Z</i>	4	4	2
μ (mm <sup>-1</sup> )	0,09	0,86	0,93
Veličina kristala	0,56 × 0,27 × 0,11	0,53 × 0,40 × 0,30	0,57 × 0,33 × 0,13
Korekcija na apsorpciju	analitička	multi-scan	analitička
<i>T</i> <sub>min</sub> , <i>T</i> <sub>max</sub>	0,969, 0,992	0,878, 1	0,697; 0,894
Izmerenih refleksija	22544	38416	29574
Nezavisnih refleksija	5255	12455	11935
Opaženih refleksija	3832	9180	9909
<i>R</i> <sub>int</sub>	0,025	0,029	0,034
θ <sub>max</sub> / °	29,0	29,0	29,1
(sin θ/λ) <sub>max</sub> (Å <sup>-1</sup> )	0,735	0,686	0,685
<i>R</i> [ <i>F</i> <sup>2</sup> > 2σ( <i>F</i> <sup>2</sup> )]	0,048	0,047	0,038
<i>wR</i> ( <i>F</i> <sup>2</sup> )	0,122	0,132	0,098
<i>S</i>	1,02	1,01	1,06
Broj parametara	282	777	534
Broj ograničenja	0	154	56
Utačnjavanje H-atoma	utačnjavano	ograničeno	ograničeno
Δρ <sub>max</sub> , Δρ <sub>min</sub> (e Å <sup>-3</sup> )	0,28; -0,21	0,96; -0,48	0,31; -0,35

Tabela P 1.5. Kristalografski podaci [Co(HzPY-H)<sub>2</sub>] $\cdot$ *n*H<sub>2</sub>O (15)

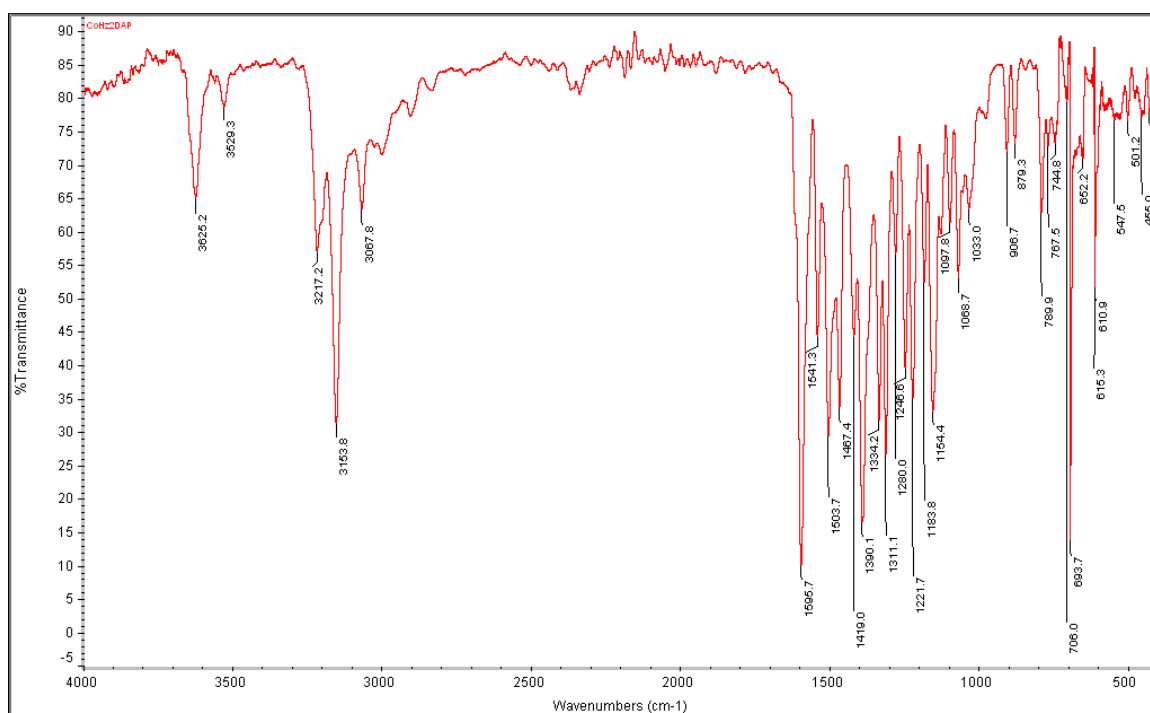
	<b>15</b>
Empirijska formula	C <sub>28</sub> H <sub>20</sub> CoN <sub>10</sub>
Molekulska masa (g $\cdot$ mol <sup>-1</sup> )	555,47
Boja kristala	smeđa
Kristalni sistem	triklinični
Prostorna grupa	<i>P</i> -1
<i>a</i> (Å)	12,2778 (5)
<i>b</i> (Å)	15,6796 (9)
<i>c</i> (Å)	17,1573 (8)
$\alpha$ (°)	68,320 (5)
$\beta$ (°)	84,620 (3)
$\gamma$ (°)	79,131 (4)
<i>V</i> (Å <sup>3</sup> )	3013,2 (3)
<i>Z</i>	4
$\mu$ (mm <sup>-1</sup> )	0,60
Veličina kristala	0,74 $\times$ 0,09 $\times$ 0,08
Korekcija na apsorpciju	analitička
<i>T</i> <sub>min</sub> , <i>T</i> <sub>max</sub>	0,769; 0,958
Izmerenih refleksija	23457
Nezavisnih refleksija	13673
Opaženih refleksija	7897
<i>R</i> <sub>int</sub>	0,042
$\theta_{\max}$ / °	29,1
( $\sin \theta / \lambda$ ) <sub>max</sub> (Å <sup>-1</sup> )	0,684
<i>R</i> [ <i>F</i> <sup>2</sup> > 2 $\sigma$ ( <i>F</i> <sup>2</sup> )]	0,057
<i>wR</i> ( <i>F</i> <sup>2</sup> )	0,132
<i>S</i>	0,97
Broj parametara	703
Broj ograničenja	0
Utačnjavanje H-atoma	ograničeno
$\Delta\rho_{\max}, \Delta\rho_{\min}$ (e Å <sup>-3</sup> )	0,31, -0,36

## Prilog 2. Infracrveni spektri

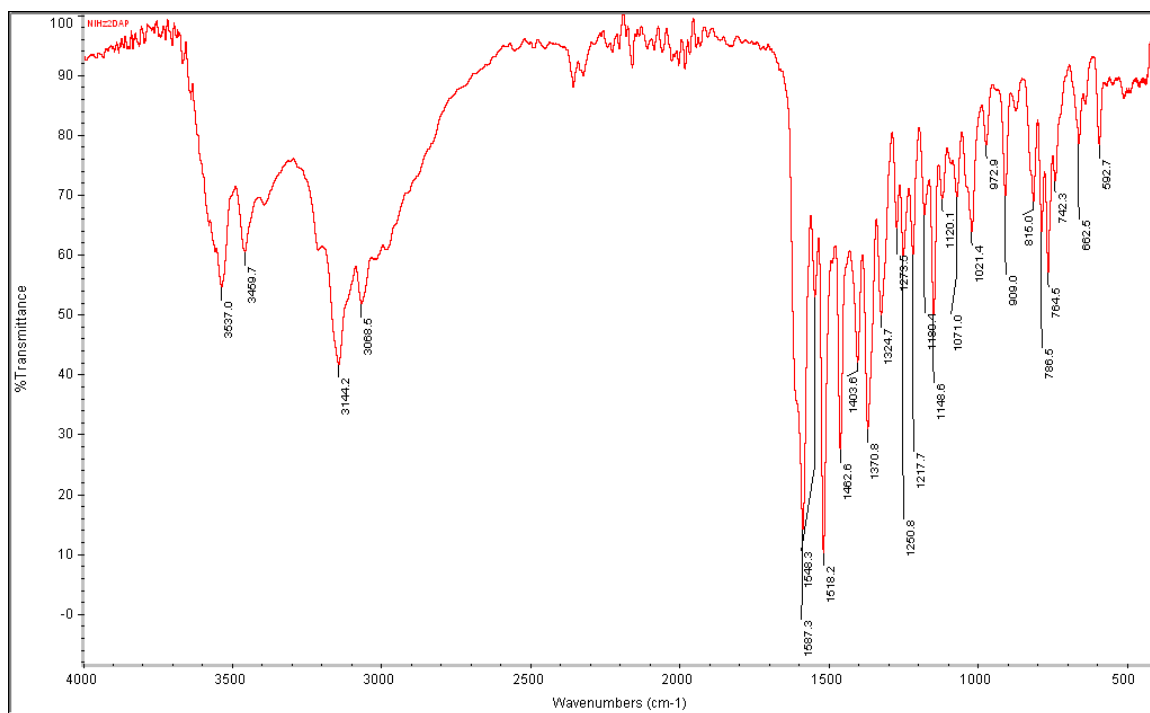
### H<sub>2</sub>DAP·2HCl i njegovi kompleksi 1-4



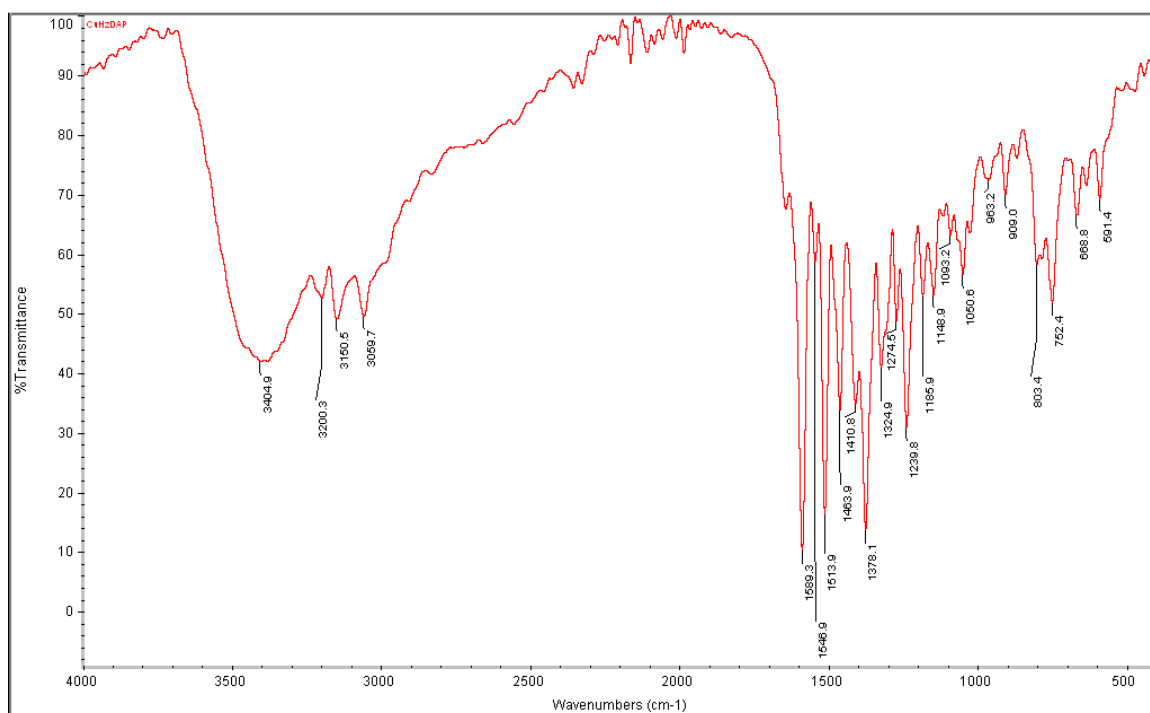
P 2.1. IR spektar liganda H<sub>2</sub>DAP



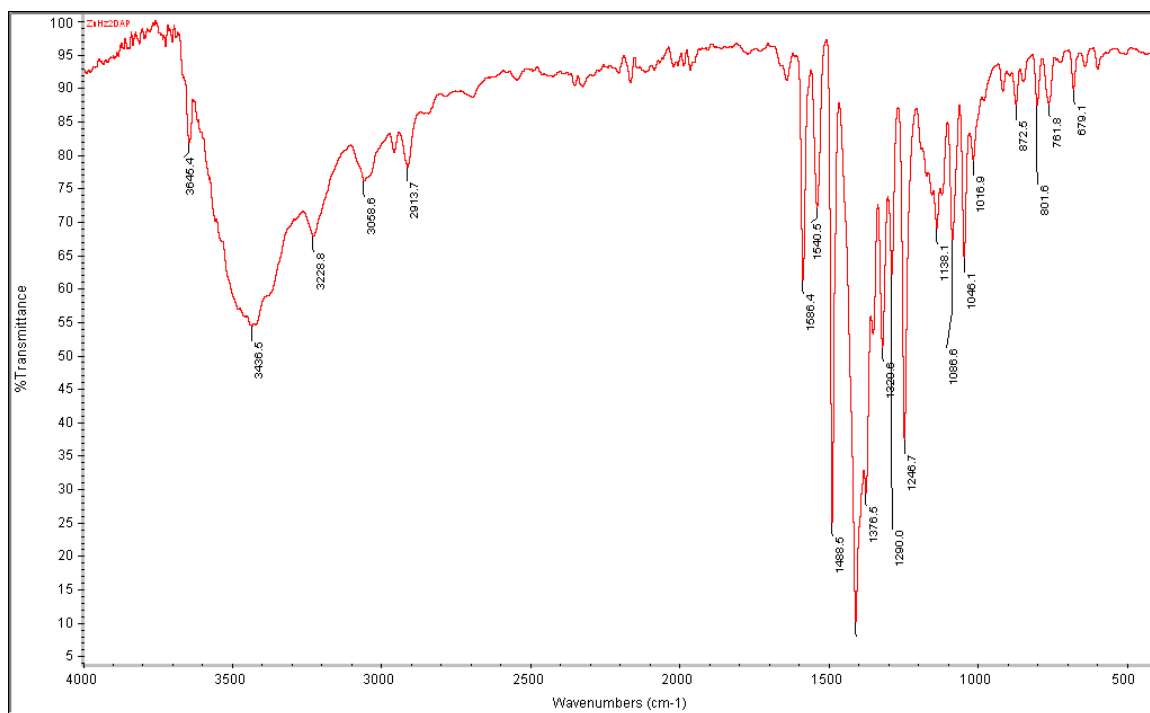
P 2.2. IR spektar kompleksa [Co(H<sub>2</sub>DAP-H)Cl<sub>2</sub>]·MeOH, 1



P 2.3. IR spektar kompleksa [Ni(Hz<sub>2</sub>DAP-2H)]Cl·MeOH, 2

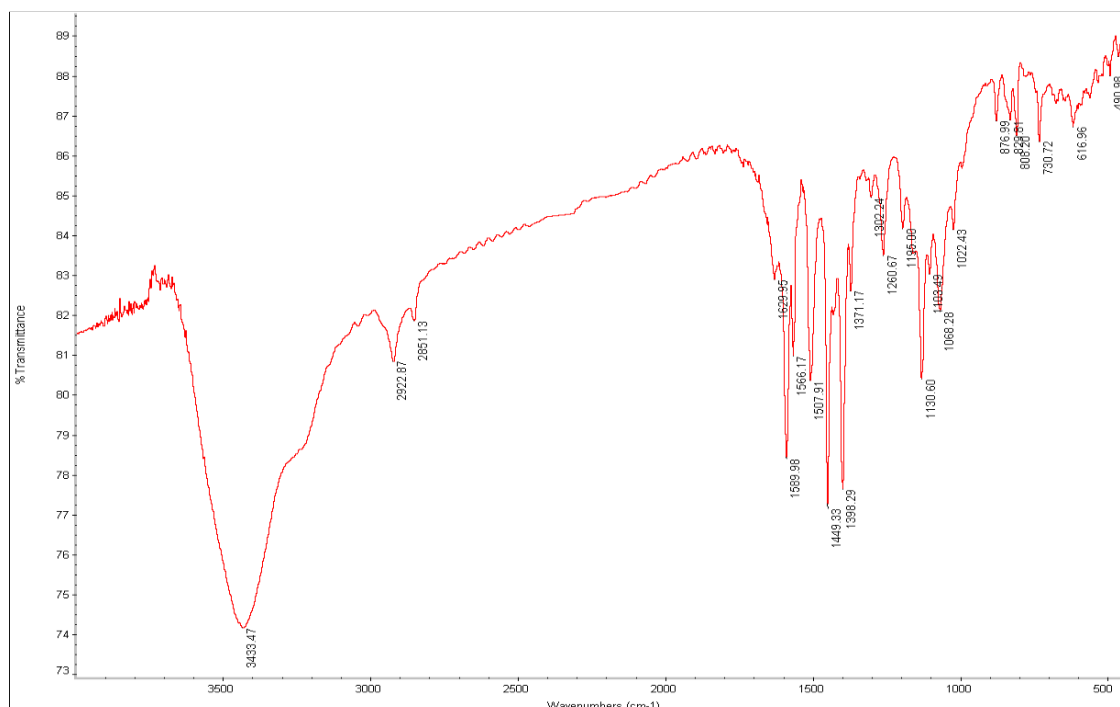


P 2.4. IR spektar kompleksa [Cu(Hz<sub>2</sub>DAP-2H)]Cl, 3

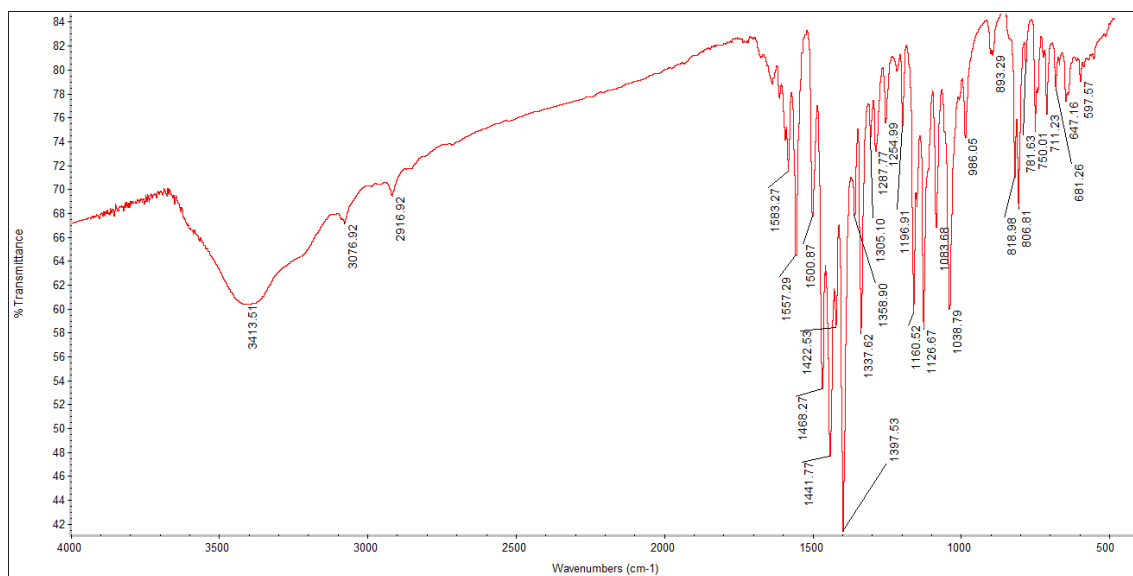


P 2.5. IR spektar kompleksa  $[Zn(Hz_2DAP-2H)] \cdot H_2O$ , 4

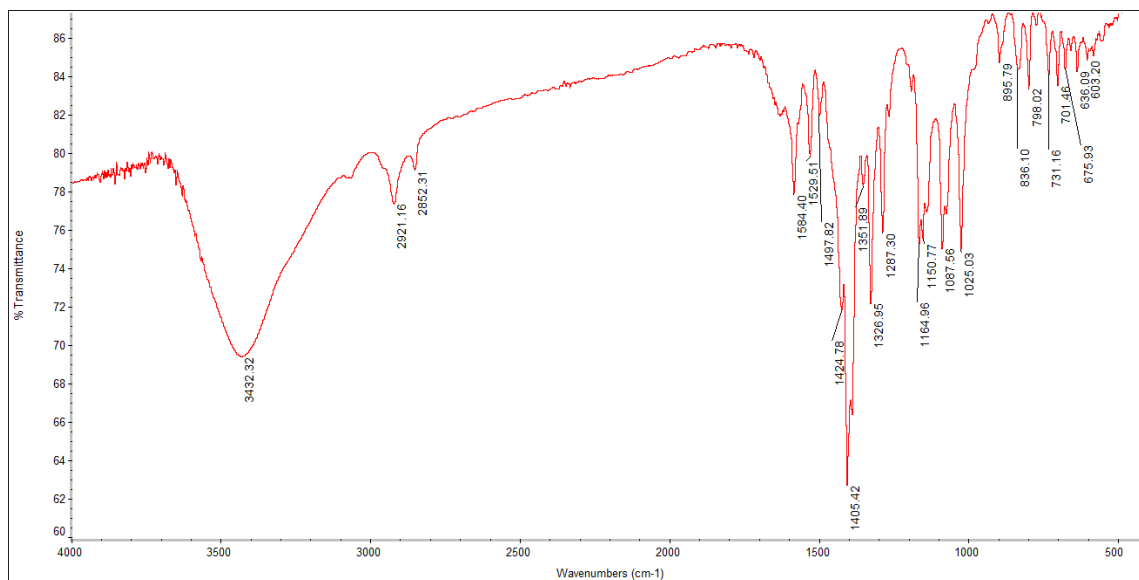
### Hp<sub>2</sub>DAP i njegovi kompleksi 5-8



P 2.6. IR spektar liganda **Hp<sub>2</sub>DAP**

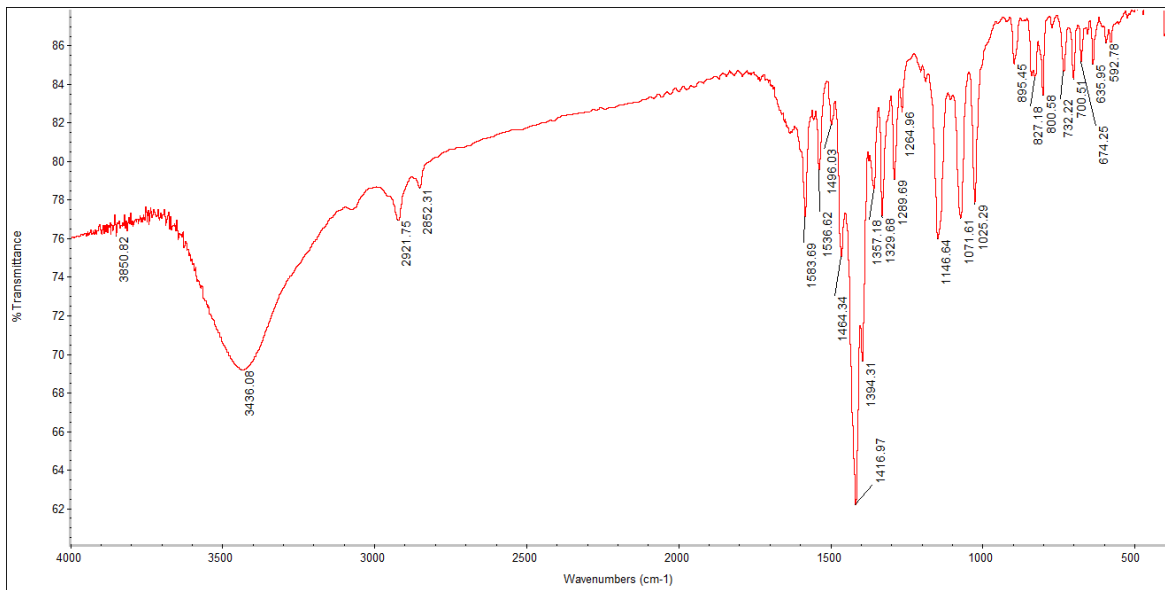


P 2.7. IR spektar kompleksa  $[\text{Co}_2(\mu\text{-Hp}_2\text{DAP-2H})_2(\mu\text{-O}_2)] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ , 5

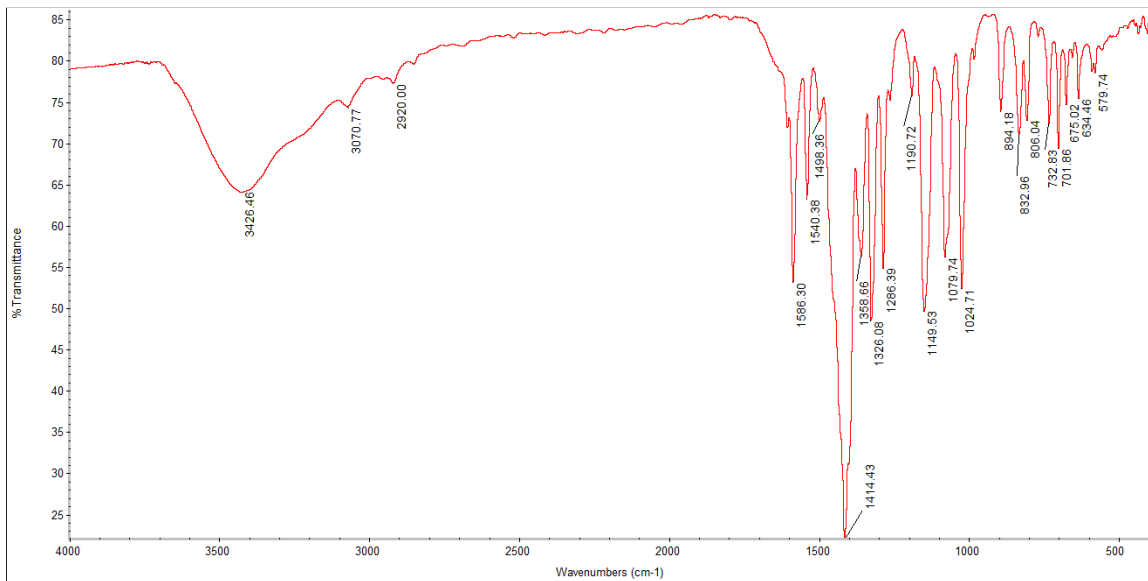


P 2.8. IR spektar kompleksa  $[\text{Ni}(\text{Hp}_2\text{DAP-2H})]$ , 6



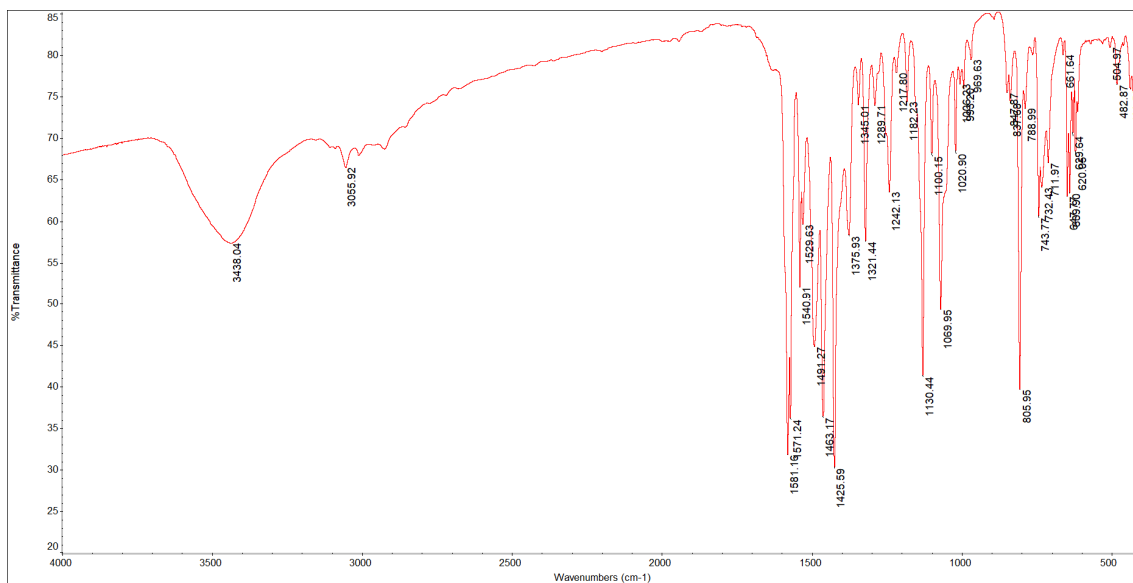


P 2.9. IR spektar kompleksa  $[\text{Cu}(\text{Hp}_2\text{DAP}-2\text{H})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ , 7

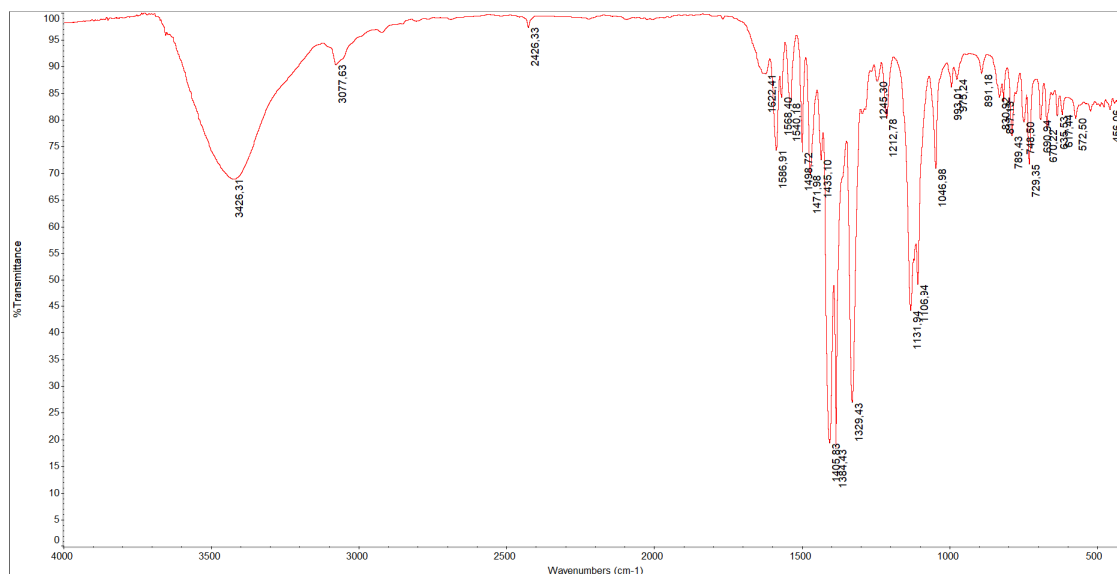


P 2.10. IR spektar kompleksa  $[\text{Zn}(\text{Hp}_2\text{DAP}-2\text{H})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ , 8

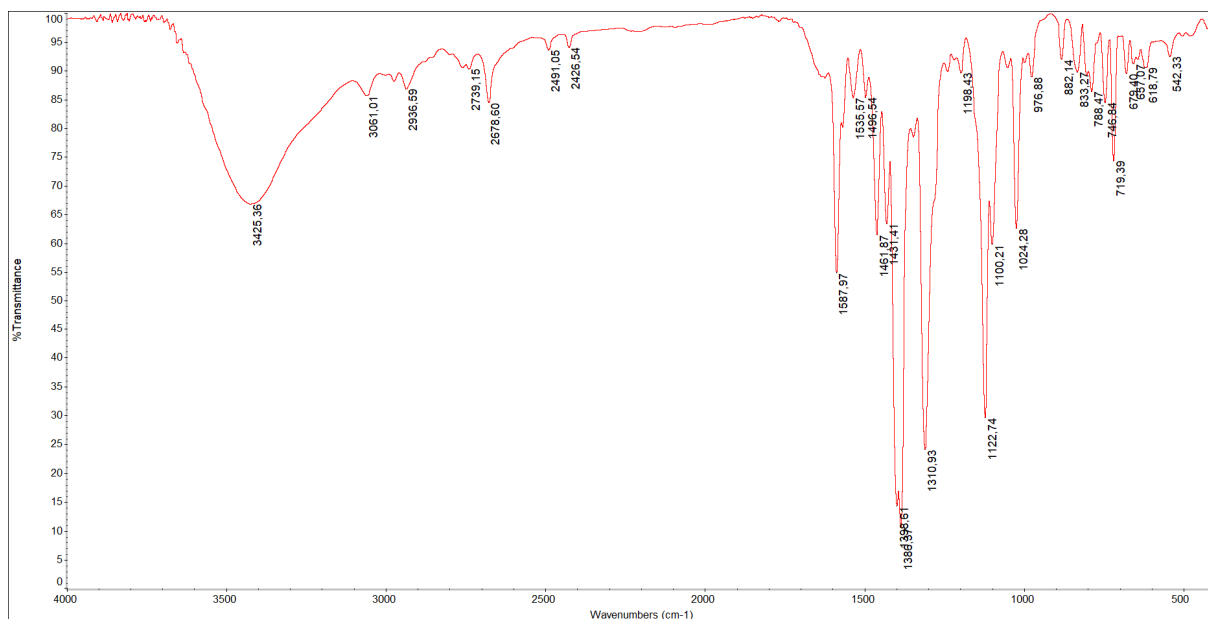
## HpDPK i njegovi kompleksi 9-11



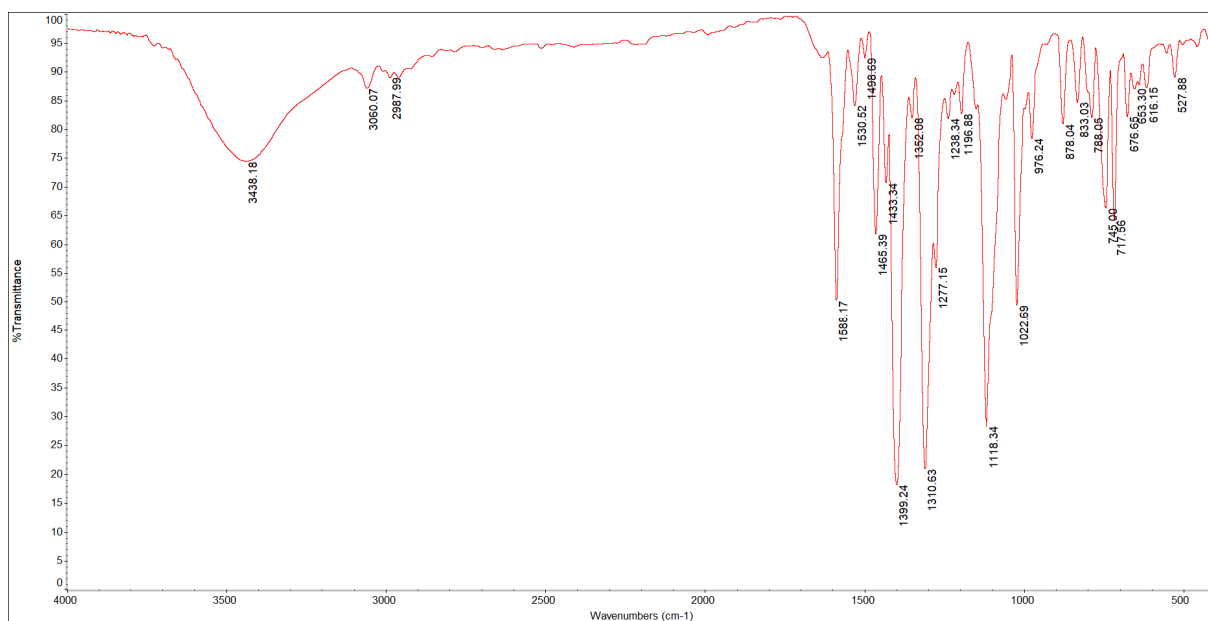
P 2.11. IR spektar liganda **HpDPK**



P 2.12. IR spektar kompleksa  $[Co(HpDPK-H)_2]NO_3 \cdot H_2O$ , **9**

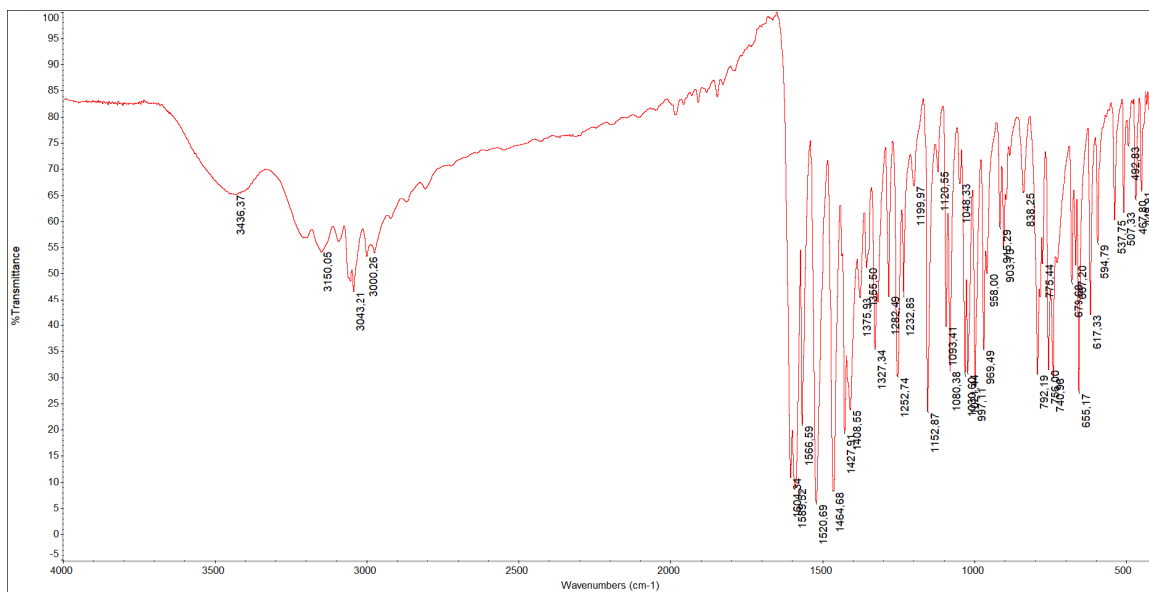


P 2.13. IR spektar kompleksa  $[\text{Ni}(\text{HpDPK-H})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ , **10**

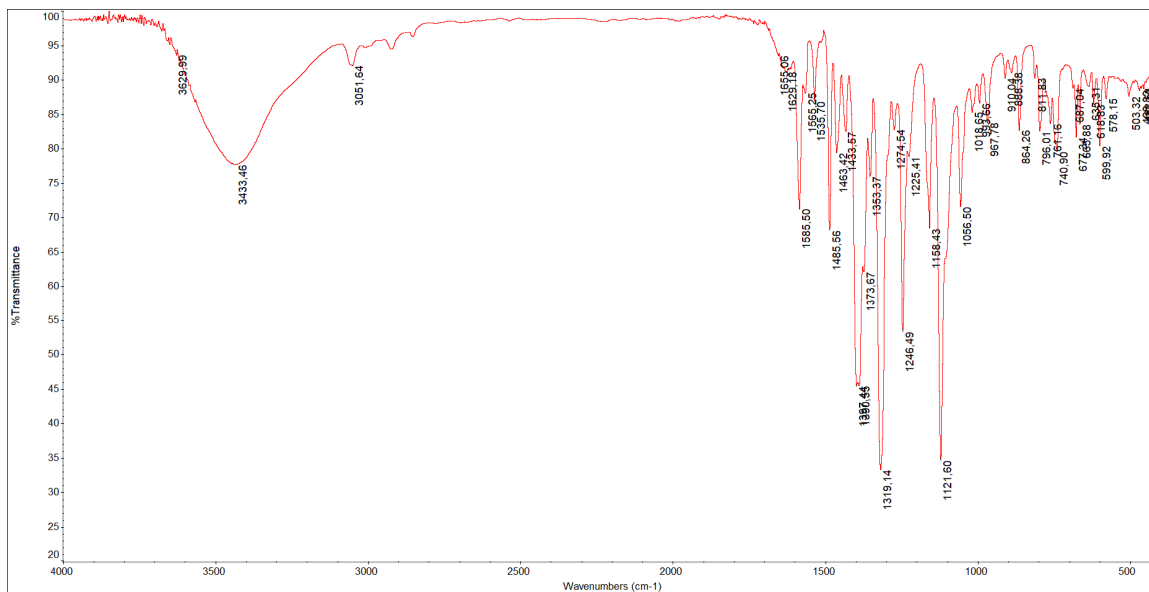


P 2.14. IR spektar kompleksa  $[\text{Zn}(\text{HpDPK-H})_2] \cdot \text{CHCl}_3$ , **11**

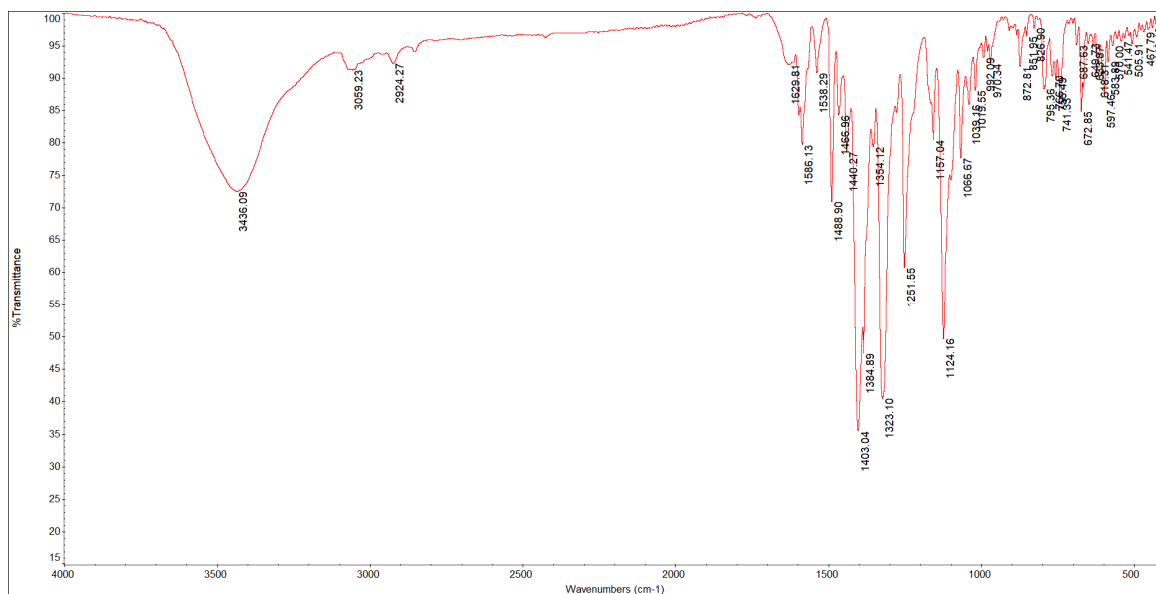
## HzDPK i njegovi kompleksi 12-14



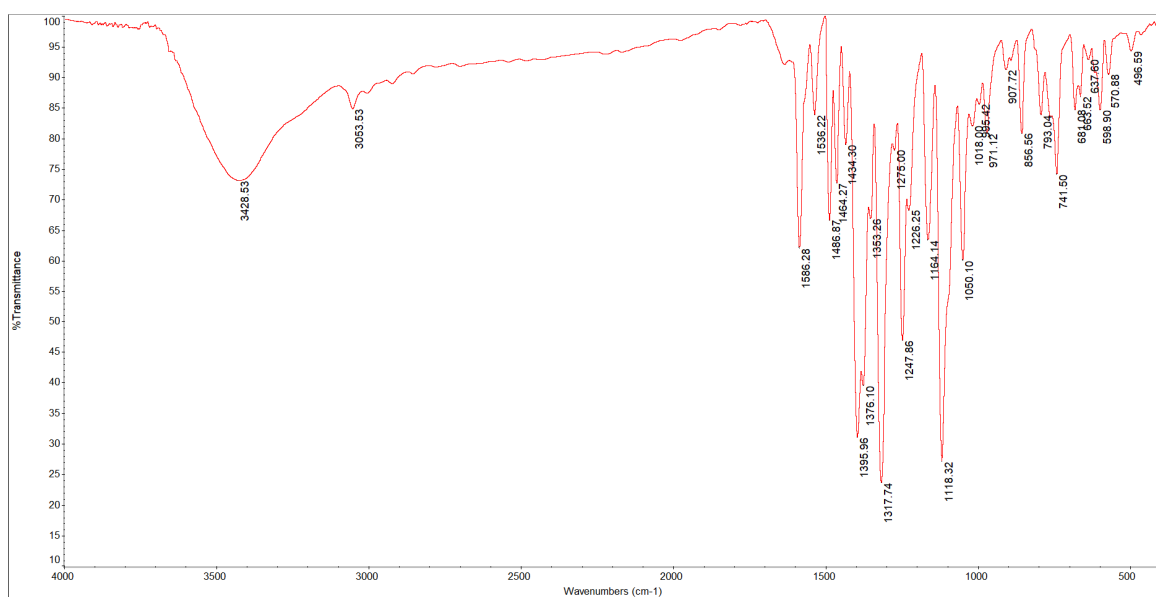
P 2.15. IR spektar liganda **HzDPK**



P 2.16. IR spektar kompleksa **[Ni(HzDPK-H)<sub>2</sub>], 12**

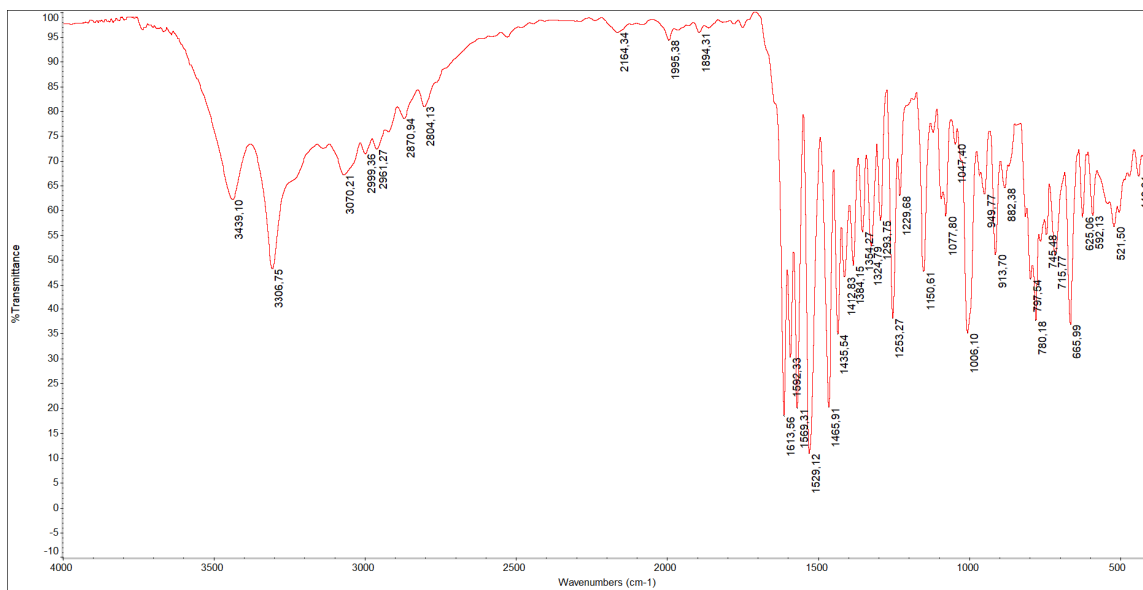


P 2.17. IR spektar kompleksa  $[(\text{HzDPK-H})\text{Cu}(\mu\text{-HzDPK-H})\text{Cu}(\text{HzDPK-H})(\text{NO}_3)] \cdot n\text{H}_2\text{O}$ , **13**

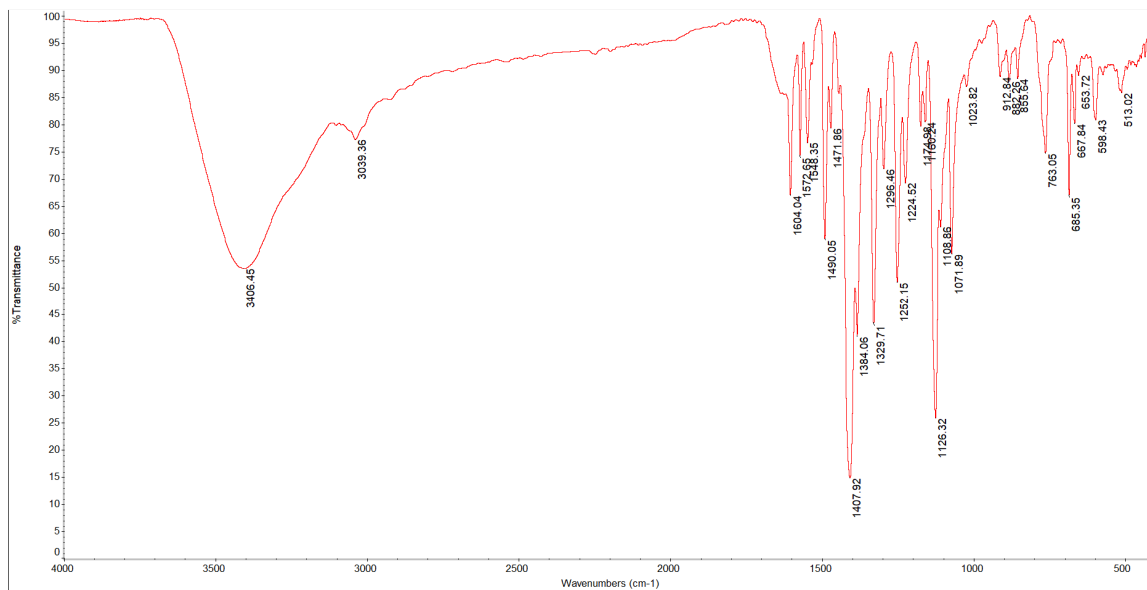


P 2.18. IR spektar kompleksa  $[\text{Zn}(\text{HzDPK-H})_2] \cdot \text{CHCl}_3$ , **14**

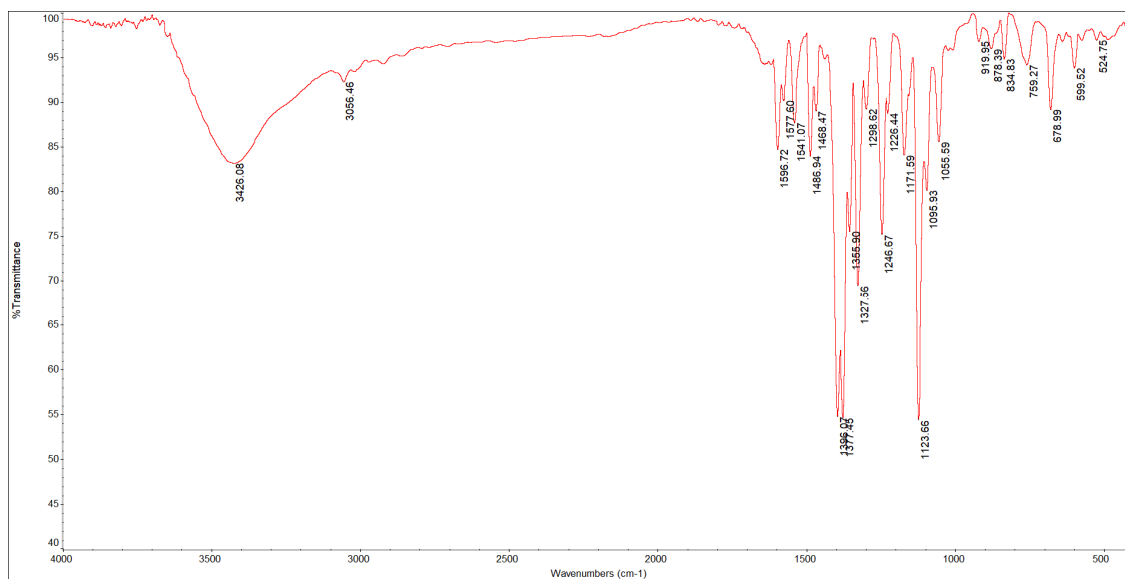
## HzPY i njegovi kompleksi 15-17



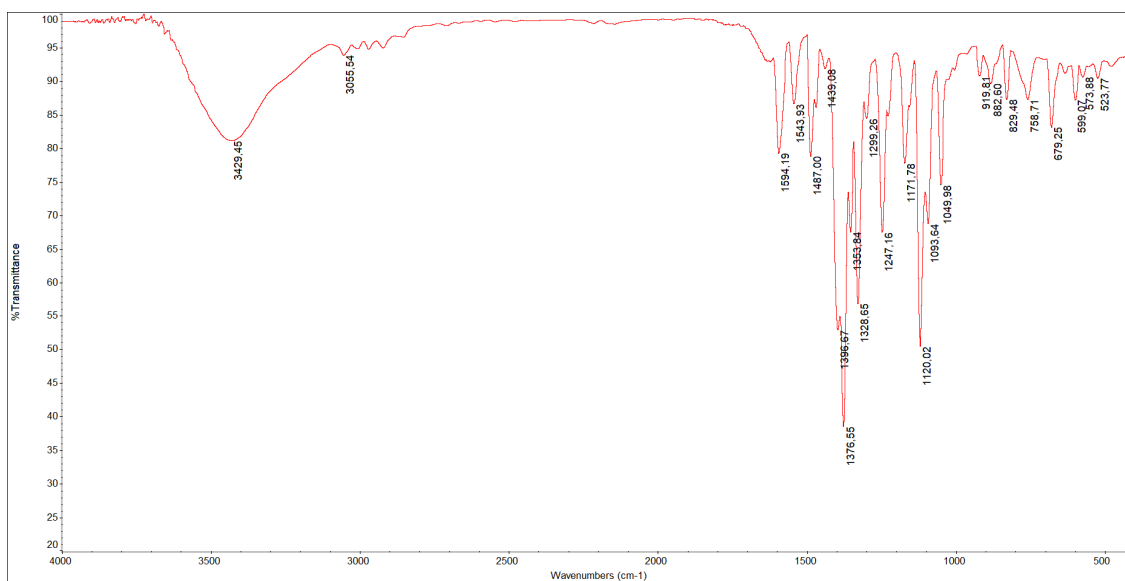
P 2.19. IR spektar liganda **HzPY**



P 2.20. IR spektar kompleksa  $[Co(HzPY-H)_2] \cdot nH_2O$ , **15**



P 2.21. IR spektar kompleksa  $[\text{Ni}(\text{HzPY-H})_2]$ , **16**



P 2.22. IR spektar kompleksa  $[\text{Zn}(\text{HzPY-H})_2]$ , **17**

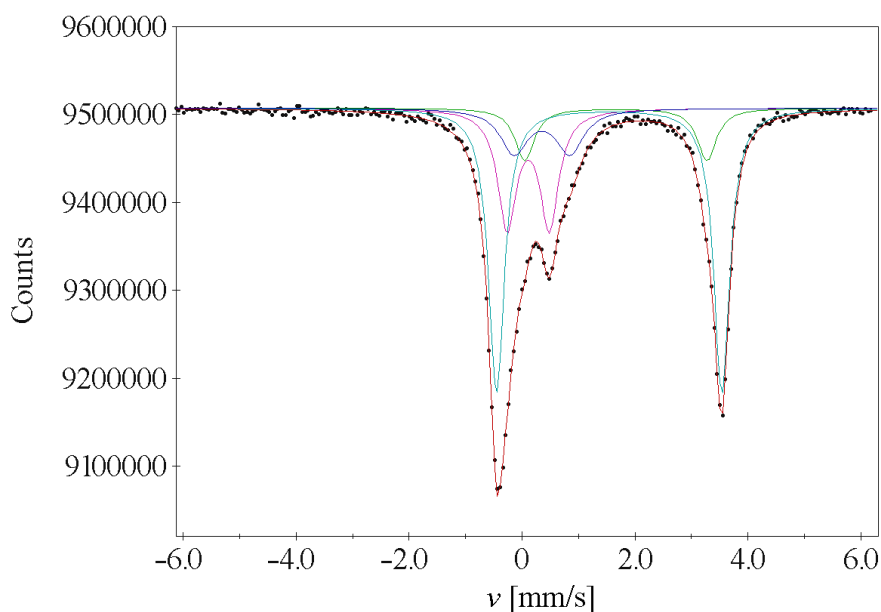
## Prilog 3. Kompleksi Fe sa ligandima HpDPK i HzDPK

### Kompleksi Fe(II)/Fe(III) sa HpDPK

Reakcijom  $\text{FeSO}_4$  i liganda **HpDPK** u molskom odnosu  $n(\text{FeSO}_4) : n(\text{HpDPK}) = 1 : 2$ , u MeCN u prisustvu trietilamina kao baze, prema podataka Mesbauer spektroskopije (tabela P.3.1 i slika P.3.1), dobija se smeša nisko- i visokospinskih kompleksa Fe(II) kao i kompleks Fe(III). Prisustvo kompleksa Fe(III) se može objasniti oksidacijom Fe(II) u prisustvu kiseonika iz vazduha.

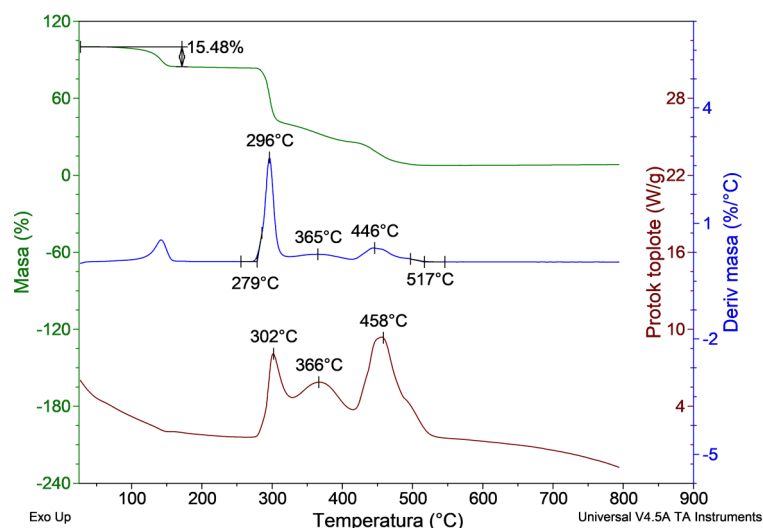
Tabela P.3.1 Rezultati Mesbauer spektroskopskog merenja proizvoda reakcije  $\text{FeSO}_4$  sa **HpDPK**

	Visokospinski Fe(III) (doublet)	Niskospinski Fe(II)(doublet)	Visokospinski Fe(II)(doublet)	Visokospinski Fe(II)(doublet)
%	13,63	24,48	50,57	11,33
Amplitude	46475,48	83473,90	172455,80	38644,99
Isomer shift	0,3554	0,1117	1,5448	1,6629
Q. splitting	0,9869	0,7458	3,9906	3,2267
Line width	0,5898	0,3977	0,3374	0,4111



Slika P.3.1. Mesbauer spektar proizvoda reakcije  $\text{FeSO}_4$  sa **HpDPK**



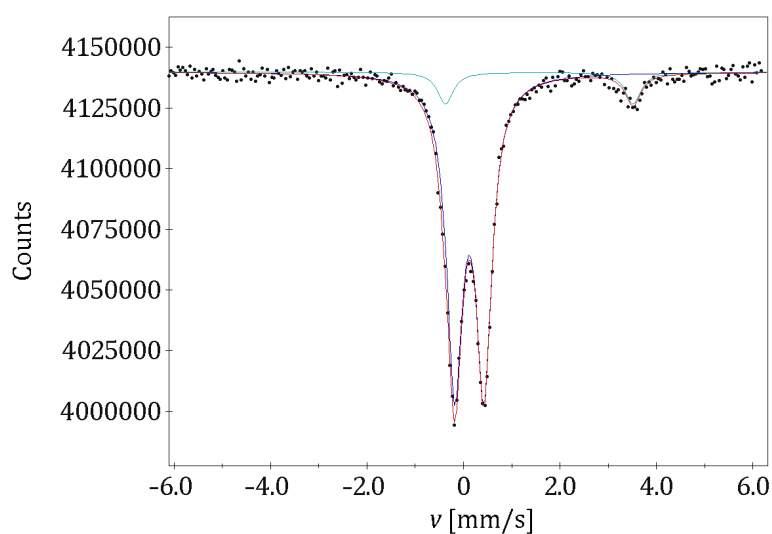


P.3.2. TG, DTG i DSC kriva proizvoda reakcije  $\text{FeSO}_4$  sa **HpDPK** snimljeno u azotu  
**Nisko- i viskospinski kompleks Fe(II) sa HzDPK**

Reakcijom  $\text{FeSO}_4$  i liganda **HzDPK** u molskom odnosu  $n(\text{FeSO}_4) : n(\text{HzDPK}) = 1 : 2$ , u MeCN u prisustvu trietilamina kao baze, prema podataka Mesbauer spektroskopije (tabela P.3.2 i slika P.3.2), dobija se smeša nisko- i viskospinskih kompleksa Fe(II).

Tabela P.3.2. Rezultati Mesbauer spektroskopskog merenja kompleksa Fe(II) liganda **HzDPK**

	Niskospinski Fe(II) - 90,6 % (dublet)	Viskospinski Fe(II) - 9,40 % (dublet)
Amplitude	78035,78	8097,63
Isomer shift	0,1145	1.5682
Q. splitting	0,6052	3.8962
Line width	0,3956	0.3895

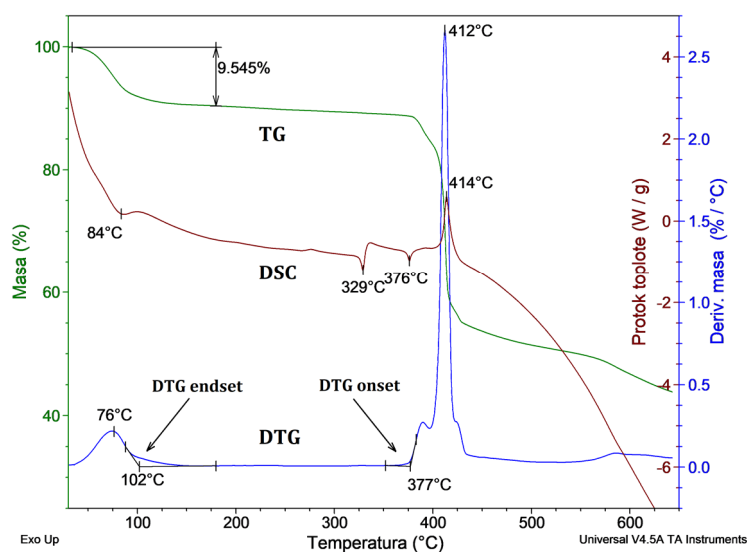


Slika P.3.3. Mesbauer spektar proizvoda reakcije  $\text{FeSO}_4$  sa **HzDPK**

Rezultat ispitivanja inhibitorne aktivnosti smeše **kompleksa Fe(II)** liganda **H<sub>z</sub>DPK** prema ABCB1 glikoproteinu pokazuje da ista ima skoro osam puta veću aktivnost od referentnog materijala Verapamil (tabela P.3.3).

Tabela P.3.3. Inhibicija ABC transportera P-glikoproteina (ABCB1) u MDR T-limfocitnim ćelijama

Jedinjenje	Konc. ( $\mu\text{g/ml}$ )	FSC	SSC	FL-1	FAR
<i>Verapamil</i>	10	1925	1053	2,95	3,818
<b>Smeša kompleksa Fe(II) sa H<sub>z</sub>DPK</b>	2	2064	943	25,7	28,811



P.3.4. TG, DTG i DSC kriva proizvoda reakcije  $\text{FeSO}_4$  sa **H<sub>z</sub>DPK** snimljeno u azotu

## Biografija



Jožef Mađari (Magyari ) je rođen u Novom Kneževcu 01.01.1983. godine. Hemijsko-prehrambenu srednju školu je završio u Čoki. Diplomirao je 2009. godine na Departmanu za hemiju, biohemiju i zaštitu životne sredine Prirodno–matematičkog fakulteta u Novom Sadu. Tokom osnovnih studija bio je stipendista Kolegijuma za Visoko Obrazovanje Vojvođanskih Mađara i aktivno se bavio istraživačkim radom. Redovno je učestvovao na studentskim naučnim konferencijama. Odmah posle završetka studija privremeno se zaposlio kao nastavnik u Gimnaziji u Novom Kneževcu gde je predavao hemiju. Posle toga se zaposlio u Linde Gasu kao koordinator u prodaji gasova. Nakon nekoliko godina rada napustio je posao i odlučio je da će se posvetiti naučnom radu. Nakon upisa doktorskih studija 2014/2015 školske godine dobio je stipendiju projekta Erasmus Mondus Action II – Join EuSee i boravio je 6 meseci na Institutu za hemiju Univerziteta u Gracu, Austrija, gde se usavršavao iz oblasti tehnike sinteze organskih, organometalnih i koordinacionih jedinjenja kao i iz oblasti NMR spektroskopije.

U okviru izrade doktorske disertacije bavio se sintezom, fizičko-hemijskom i strukturnom karakterizacijom kompleksa prelaznih metala sa potencijalno biološki aktivnim ligandima. Koautor je 5 naučnih radova i većeg broja saopštenja.

18.06.2018.

---

Jožef Mađari

## Spisak naučnih radova i saopštenja

Rezultati ove doktorske disertacije publikovani su u istaknutim međunarodnim časopisima (**3 rada kategorije M22**) i u vrhunskom međunarodnom časopisu (**1 rad kategorije M21**):

### **RADOVI OBJAVLJENI U VRHUNSKIM MEĐUNARODNIM ČASOPISIMA (M21)**

B. Barta Holló; **J. Magyari**; S. Armaković; G.A. Bogdanović; M. V. Rodić; S. Armaković; M. Rodić; S.J. Armaković; J. Molnár; G. Spengler; V. M. Leovac (2016): Coordination compounds of a hydrazone derivative with Co(III), Ni(II), Cu(II) and Zn(II). Synthesis, characterization, reactivity assessment and biological evaluation. *New J. Chem.* 40 (7), pp.5885–5895. DOI: 10.1039/C6NJ00560H.

**(IF 3,269)**

### **RADOVI OBJAVLJENI U ISTAKNUTIM MEĐUNARODNIM ČASOPISIMA (M22)**

**J. Magyari**; B. Barta Holló; Lj. Vojinovic-Ješić.; M. Radanović; S. Armaković; S. J. Armaković; J. Molnár; A. Kincses; M. Gajdács; G. Spengler; K. Mészáros Szécsényi (2018): Interactions of Schiff base type compounds and their coordination complexes with the anticancer drug cisplatin. *New J. Chem.* 42, pp. 5834-5843. DOI: 10.1039/C8NJ00357B

**(IF 3,269)**

**J. Magyari**; B. Holló Barta; M. Rodić; I. M. Szilágyi; K. Mészáros-Szécsényi (2017): Synthesis and characterization of diazine-ring containing hydrazones and their Zn(II) complexes. *J. Therm. Anal. Calorim.* 133 (1), pp. 443–452. DOI: 10.1007/s10973-017-6908-x.

**(IF 2,042)**

B. Holló; **J. Magyari**; V. Živković-Radovanović; G. Vučković; Z. Tomić, I. M. Szilágyi, Gy. Pokol; K. Mészáros Szécsényi (2014): Synthesis, characterisation and antimicrobial activity of bis(phthalazine-1-hydrazone)-2,6-diacetylpyridine and its complexes with Co(III), Ni(II), Cu(II) and Zn(II). *Polyhedron* 80, pp. 142–150. DOI: 10.1016/j.poly.2014.03.007.

**(IF 1,926)**

## Saopštenja na međunarodnim naučnim skupovima

### **SAOPŠTENJA SA SKUPOVA MEĐUNARODNOG ZNAČAJA (M34)**

**J. Magyari**, B. Holló, I. M. Szilágyi, K. Mészáros Szécsényi, Synthesis and characterization of diazine-ring containing hydrazones and their Zn(II) complexes, 1<sup>st</sup> Journal of Thermal Analysis and Calorimetry Conference and 6<sup>th</sup> V4 (Joint Czech-Hungarian-Polish-Slovakian) Thermoanalytical Conference, Budapest, Hungary, 2017. June 18-21.

**J. Magyari**, B. Holló, V. M. Leovac, K. Mészáros Szécsényi, V. Divjaković, Synthesis and characterization of Co(II) Ni(II) and Cu(II) complexes with 1-hydrazinophthalazine based ligand, Thirteenth Annual Conference “YUCOMAT 2011”, Herceg Novi, September 5-9, 2011, The Book of Abstracts, p. 100, P.S.A.43.

**J. Magyari**, V. Divjaković, V. Leovac, K. M. Szécsényi, B. Holló, Synthesis and structure of Co(III) and Ni(II) complexes with bis(phthalazine-1-hydrazone)-2,6-diacetylpyridine dihydrochloride. 11<sup>th</sup> International Symposium Interdisciplinary Regional Research, ISBN: 978-963508-600-9, Szeged, Hungary, 2010. October 13-15.

**Rad objavljen van oblasti doktorske disertacije:**

T. Kocsis; J. Magyari; I. Sajó; T.Pasinszki; Z. Homonnay; I.M. Szilágyi; A. Farkas; Z. May; H. Effenberger; S. Szakáll; R. P. Pawar; L. Kótai (2017): Evidence of quasi-intramolecular redox reactions during thermal decomposition of ammonium hydroxodisulfitoferriate(III),  $(\text{NH}_4)_2[\text{Fe}(\text{OH})(\text{SO}_3)_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ . J Therm Anal Calorim 132 (1), pp. 493–502. DOI: 10.1007/s10973-017-6901-4.

**(IF 2,042)**

**UNIVERZITET U NOVOM SADU**  
**PRIRODNO-MATEMATIČKI FAKULTET**  
**KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA**

Redni broj:

RBR

Identifikacioni broj:

IBR

Tip dokumentacije: Monografska dokumentacija

TD

Tip zapisa: Tekstualni štampani materijal

TZ

Vrsta rada: Doktorska disertacija

VR

Ime i prezime autora: Jožef Mađari

AU

Mentor: Prof. dr Katalin Mesaroš Sečenji

MN

Naslov rada: Sinteza, strukturna, fizičko-hemijska i biološka karakterizacija novih N-heterocikličnih liganada i njihovih kompleksa sa jonima prelaznih metala

NR

Jezik publikacije: JP	Srpski (latinica)
Jezik izvoda JI	Srpski i engleski
Zemlja publikovanja: ZP	Republika Srbija
Uže geografsko područje: UG	Vojvodina
Godina: GO	2018.
Izdavač: IZ	Autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Prirodno-matematički fakultet, Novi Sad, Trg D. Obradovića 3
Fizički opis rada: FO	Broj poglavlja: 11 / broj strana: 141 / broj lit. citata: 126 / broj tabela: 34 / broj slika: 119 / Broj priloga: 3
Naučna oblast: NO	Hemija
Naučna disciplina: ND	Neorganska hemija

Predmetna odrednica, ključne reči:	kobalt, nikal, bakar, cink, sinteza kompleksa, diazini, piridazin, ftalazin, hidrazoni, fizičko-hemijska karakterizacija, termička analiza, rendgenska UDK: strukturna analiza, biološka aktivnost, limfomne ćelije, bakterije
Čuva se: ČU	Prirodno-matematički fakultet, Biblioteka Departmana za hemiju, biohemiju i zaštitu životne sredine, Trg Dositeja Obradovića 3, Novi Sad
Važna napomena: VN	-
Izvod: IZ	<p>Opisane su sinteze novih liganada bis(ftalazin-1hidrazon)-2,6-diacetilpiridna (<math>\text{Hz}_2\text{DAP}\cdot 2\text{HCl}</math>), bis(3-hlorpiridazin-6-hidrazon)-2,6-diacetilpiridina (<math>\text{Hp}_2\text{DAP}</math>), 3-hlorpiridazin-6-hidrazon di(2-piridil) ketona (<math>\text{HpDPK}</math>), ftalazin-1-hidrazon di(2-piridil) ketona (<math>\text{HzDPK}</math>) i ftalazin-1-hidrazon piridin-2-karbaldehida (<math>\text{HzPY}</math>). Zajedničko svojstvo dobijenih liganada je što sadrže piridinski i diazinski prsten i sadrže samo donorne atome azota. Tokom nastajanja kompleksa dolazi do deprotonacije liganada. Svi ligandi su okarakterisani elementalnom analizom, termoanalitičkim metodama i metodom IR spektroskopije, dok neki i metodom NMR spektroskopije kao i rendgenskom strukturnom analizom.</p> <p>Za sintezu koordinacionih jedinjenja primenjeni soli <math>\text{Co(II)}</math>, <math>\text{Ni(II)}</math>, <math>\text{Cu(II)}</math> i <math>\text{Zn(II)}</math>. Dobijeni kompleksi su okarakterisani elementalnom analizom, konduktometrijskim i magnetnim merenjima, IR spektroskopijom i termoanalitičkim metodama. Barem jedan kompleks iz svake serije je okarakterisan i rendgenskom strukturnom analizom.</p> <p>Urađena su i ispitivanja antimikrobne aktivnosti odabranih jedinjenja prema predstavnicima gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija i kulturu kvasca. Pored toga, urađena su i ispitivanja citotoksične, antiproliferativne i inhibitorne aktivnosti jedinjenja prema roditeljskim i multirezistentnim T-limfomnim ćelijama kancera. Utvrđeno je da neka jedinjenja pokazuju izrazito mikrobicidno, citotoksično, antiproliferativno i inhibitorno dejstvo.</p>



Datum prihvatanja teme od strane NN veća: 13.07.2017. (senat 14.09.2017.)  
DP

Datum odbrane: 2018.  
DO

Članovi komisije:  
KO  
Predsednik: Dr Ljiljana Vojinović Ješić, redovni profesor Prirodno-matematičkog fakulteta u Novom Sadu

Član: Dr Katalin Mesaroš Sečenji, redovni profesor Prirodno-matematičkog fakulteta u Novom Sadu, mentor

Član: Dr Sanja Podunavac Kuzmanović, redovni profesor Tehnološkog fakulteta u Novom Sadu

Član: Dr Milan Vraneš, vanredni profesor Prirodno-matematičkog fakulteta u Novom Sadu

Član: Dr Marko Rodić, docent Prirodno-matematičkog fakulteta u Novom Sadu

**UNIVERSITY OF NOVI SAD**  
**FACULTY OF SCIENCES**  
**KEYWORDS DOCUMENTATION**

Accession number:

ANO

Identification number:

INO

Document type:

DT

Monograph type

Type of record:

TR

Printed text

Contents Code:

CC

PhD thesis

Author:

AU

Jožef Mađari

Mentor:

MN

Mesaroš Sečenji Katalin, Ph.D.

Full professor

Title: Synthesis, structural, physico-chemical and biological  
TI characterization of N-heterocyclic ligands and their  
complexes with transition metal ions

Language of text: Serbian (latin alphabet)  
LT

Language of abstract: Serbian/ English  
LA

Country of publication: Republic of Serbia  
CP

Locality of publication: Vojvodina  
LP

Publication year: 2018.  
PY

Publisher: Autor's reprint  
PU

Publ. place: Faculty of Sciences, Department of Chemistry, Novi  
PP Sad, Trg Dositeja Obradovića 3

Physical description: Chapters 11 / Pages 141 / Literature 126 / Tables 34  
PD / Figures 119 / Appendix 3

Scientific field: Chemistry  
SF

Scientific discipline: Inorganic chemistry

SD

Subject/Keywords: cobalt, nickel, copper, zinc, synthesis of complexes,  
SKW diazines, pyridazine, phthalazine, hydrazones,  
physico-chemical characterization, thermal analysis,  
X-ray structural analysis, biological activity,  
lymphoma cells, bacteria

Holding data: Faculty of Science, Library of the Department of  
HD Chemistry, Biochemistry and Environmental  
Protection, Novi Sad, Trg Dositeja Obradovića 3

Note: -  
N

Abstract: The synthesis of new ligands dihydrochloride salt of  
A 2,6-diacetylpyridine bis(phthalazine-1-hydrazone)  
(Hz<sub>2</sub>DAP·2HCl), 2,6-diacetylpyridine bis(3-  
chloropyridazine-6-hydrazone) (Hp<sub>2</sub>DAP), di(2-  
pyridyl)ketone 3-chloropyridazine-6-hydrazone  
(HpDPK), di(2-pyridyl)ketone phthalazine-1-  
hydrazone (HzDPK) and pyridine-2-carbaldehyde  
phthalazine-1-hydrazone (HzPY) have been  
described.

All the ligands contain pyridine and diazine core and all of them have only nitrogen donor atoms. During the complex formation the deprotonation of ligands takes places. All of the ligands have been characterized by elemental analysis, thermoanalytical methods and IR spectroscopy. In some cases also by NMR spectroscopy and X-ray structural analysis.

Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) salts were used for the synthesis of the coordinational compounds. The obtained complexes were characterized by elemental analysis, molar conductivity and magnetic measurements, IR spectroscopy and thermoanalytical methods. At least one complex of each series were characterized by X-ray structural analysis.

The antimicrobial activity of some of the compounds toward Gram-positive/Gram-negative bacteria furthermore, the cytotoxic, antiproliferative and inhibitory activity toward sensitive parental and

multiresistant T-lymphoma cancer cells have also been carried out.

It can be concluded that some of the compounds exhibit outstanding antimicrobial, cytotoxic, antiproliferative, and inhibitory activity.

Accepted by the Scientific Board on: 13.07.2017. (Senate 14.09.2017.)

ABS

Defended: 2018

DE

Thesis defended board:

President: Ljiljana Vojinović Ješić, PhD, Full Professor, Faculty of Sciences, Novi Sad

Member: Katalin Mesaroš Sečenji, PhD, Full professor, Faculty of Sciences, Novi Sad - supervisor

Member: Sanja Podunavac Kuzmanović, PhD, Full Professor, Faculty of Technology, Novi Sad

Member: Milan Vraneš, PhD, Associate Professor, Faculty of Sciences, Novi Sad

Member: Marko Rodić, PhD Assistant Professor, Faculty of Sciences, Novi Sad