



**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ**

**Мирјана Д. Ђуровић**

**КИНЕТИКА, КАТАЛИЗА И РЕДОКС РЕАКЦИЈЕ  
КОМПЛЕКСНИХ ЈЕДИЊЕЊА ЗЛАТА(I) И ЗЛАТА(III)**

**Докторска дисертација**

**Крагујевац, 2015.**

---

---



## I Аутор

Име и презиме: **Мирјана Ђуровић**

Датум и место рођења: **19.05.1987, Вишеград, Република Српска**

Садашње запослење: **Природно-математички факултет, Крагујевац**

## II Докторска дисертација

Наслов: **Кинетика, катализа и редокс реакције комплексних једињења злата(I) и злата(III)**

Број страница: **213**

Број слика: **88**

Број библиографских јединица: **381**

Установа и место где је рад израђен: **Природно-математички факултет, Крагујевац**

Научна област(УКД): **Хемија(54)-Неорганска хемија(546)**

Ментор: **др Живадин Д. Бугарчић**

## III Оцена и одбрана

Датум пријаве теме: **14.02.2015**, број одлуке: **IV-01-50/7**

Комисија за оцену подобности теме и кандидата:

1. **Др Живадин Д. Бугарчић, ментор, редовни професор, ПМФ, Крагујевац, Ужа научна област: Неорганска хемија**
2. **Др Милош И. Ђуран, редовни професор, ПМФ, Крагујевац, Ужа научна област: Неорганска хемија**
3. **Др Живослав Љ. Тешић, редовни професор, Хемијски факултет, Београд, Ужа научна област: Аналитичка хемија**
4. **Др Биљана Петровић, ванредни професор, ПМФ, Крагујевац, Ужа научна област: Неорганска хемија**

Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације:

Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације:

1. **Др Живадин Д. Бугарчић, ментор, редовни професор, ПМФ, Крагујевац, Ужа научна област: Неорганска хемија**
2. **Др Милош И. Ђуран, редовни професор, ПМФ, Крагујевац, Ужа научна област: Неорганска хемија**
3. **Др Живослав Љ. Тешић, редовни професор, Хемијски факултет, Београд, Ужа научна област: Аналитичка хемија**
4. **Др Биљана Петровић, ванредни професор, ПМФ, Крагујевац, Ужа научна област: Неорганска хемија**

Датум одбране докторске дисертације:

## Списак радова и саопштења Мирјане Д. Ђуровић

### 1. Научни радови објављени у међународним научним часописима

1.1 **Mirjana Đurović, Jovana Bogojeski, Biljana Petrović, Dejan Petrović, Frank W. Heinemann and Živadin D. Bugarčić**

*Ligand substitution reactions of some sterically hindered Pt(II) complexes. The crystal structures of  $[TL^{tBu}H_2](ClO_4)_2 \cdot 0.5H_2O$ ;*

*Polyhedron*, 2012, **41**, 70-76

ISSN 0277-5387

DOI: 10.1016/j.poly.2012.04.024

IF: 1.813;

M22

1.2 **Mirjana D. Đurović, Živadin D. Bugarčić, Frank W. Heinemann and Rudi van Eldik**

*Substitution versus redox reactions of gold(III) complexes with L-cysteine, L-methionine and glutathione*

*Dalton Trans.*, 2014, **43** (10), 3911-3921

ISSN 1477-9226

DOI: 10.1039/C3DT53140F

IF: 4.097;

M21

1.3 **Mirjana D. Đurović, Ralph Puchta, Živadin D. Bugarčić and Rudi van Eldik**

*Studies on the reactions of  $[AuCl_4]^-$  with different nucleophiles in aqueous solution*

*Dalton Trans.*, 2014, **43**, 8620-8632

ISSN 1477-9226

DOI: 10.1039/C4DT00247D

IF: 4.097;

M21

1.4 **Mirjana D. Đurović, Živadin D. Bugarčić, Ralph Puchta and Rudi van Eldik**  
*Studies on the reactivity and redox stability of gold(I/III)-carbene complexes.*  
*Unexpected inertness of a gold(I)-bis-carbene complex*  
*Dalton Trans.*, 2015, under review  
DT-ART-06-2015-002173;

1.5 **Mirjana D. Đurović, Matthias Rudolph, Frank Rominger, A. Stephen K. Hashmi and Živadin D. Bugarčić**  
*Direct synthesis of new symmetric and asymmetric gold(I) bis-NHC and bis-NHOC complexes and initial application of their gold(III) analogues in catalysis*  
To be submitted;

## 2. Радови саопштени на међународним научним конференцијама

2.1 **Jovana Bogojeski, Mirjana Đurović, Aleksandar Mijatović, Biljana Petrović and Živadin D. Bugarčić**  
*Kinetics and the mechanism of the substitution reactions of some Pt(II) and Pd(II) complexes*  
First EuCheMS Inorganic Chemistry Conference (EICC-1), 2011, University of Manchester, UK, April 11-14, Abstract 0312

M64

2.2 **Mirjana D. Đurović, Živadin D. Bugarčić and Rudi van Eldik;**  
*Is the reduction of gold(III) “culprit” for its biological activity?*  
8<sup>th</sup> International Conference of the Chemical Societies of the South-East European Countries, Belgrade, Serbia, June 27-29, 2013, Abstract p. 13.,  
O 03 BS-Sy

M64

2.3 **Mirjana D. Đurović, Živadin D. Bugarčić and Rudi van Eldik;**

*An investigation on the potential biological activity of gold(I/III) complexes based on their interaction with biologically relevant molecules*

22<sup>nd</sup> Young Research Fellow Meeting, Chemistry and Biology: A permanent dialogue; Paris – Biotech, Paris, France, February 4-6, 2015, Abstract PO-089

**M64**

**3. Радови саопштени на националним научним конференцијама**

3.1 **Mirjana D. Đurović, Jovana V. Bogojeski, Biljana V. Petrović and Živadin D. Bugarčić;**

*Kinetics and the mechanism of the substitution reactions of monofunctional Pt(II) complexes,  $[(TL^{tBu})PtCl]ClO_4$  and  $[PtCl(tpdm)]^+$*

49<sup>th</sup> Meeting of the Serbian Chemical Society, 2011, Kragujevac, Serbia, May 13-14, Abstract p. 55., NH 03

**M34**

**4. Стручни радови објављени у националним часописима**

4.1 **Мирјана Д. Ђуровић, Живадин Д. Бугарчић**

*Златна катализа (Golden Catalysis)*

*Хемијски преглед*, 2015, 2(56), 41-49

ISSN 0440-6826

**M53**

*~ Посвећено мојим родитељима*

*и њиховој неисцрпној снази и борби ~*

*„If anything can go wrong, it will.“*

*~Murphy~*



*Злато, Aurum, Gold, Oro, Zloto или 金 су имена у разним језицима за метал који је фасцинирао, инспирисао и пратио човечанство хиљадама година. Иако је најплеменитији метал, има много особености и веома богату хемију. Једна унца (28,35 g) злата се може изваљати у провидан лист дебљине 0,000018 cm који покрива 9 квадратних метара; или извајати у жицу дужине 80 km. Са 5 микрона у пречнику, жица би била 20 пута тање од људске длаке. Осим ових јединствених особина, забележена је значајна примена злата у науци о материјалима, медицини, и недавно у хетерогеној и хомогеној катализи, електроници и наноструктурама за израду напредне технологије. Тако на пример, NASA слојем злата штити своје астронауте и опрему од зрачења и топлоте. Затим, његова рефлексија је искоришћена за уштеду енергије у Торонту, где су прозори пресвучени танкослојним премазом на бази злата (за које је утрошено 70 kg чистог злата за свих 14000 прозора). Ипак, јединствене особине злата су под јаким утицајем релативистичких ефеката. Због свега тога и многих других чињеница које злато чине јединственим, али још увек недовољно испитаним, оно је предмет бројних истраживања, па и нашег.*



*Ова докторска дисертација је рађена на Институту за хемију Природно-математичког факултета, Универзитета у Крагујевцу, под менторским руководством професора др Живадина Д. Бугарчића.*

*Свом ментору, професору др. Живадину Д. Бугарчићу, захваљујем се на указаној прилици, поверењу и неизмерној подршци током израде, писања и прегледа ове докторске дисертације.*

*Желим истаћи да сам у животу била изузетно почастиована и срећна упознати се и сарађивати са емеритус професором др. Rudi van Eldik-ом, са Института за хемију и фармацију, Универзитета Erlangen-Nürnberg, у Немачкој, коме дугујем неизмерну захвалност и дивљење за сву указану срдачност, професионалност, стрпљење и сусретљивост при решавању најделикатнијих проблема у хемији злата. Његовој породици и истраживачкој групи, посебно др. Matthias Shmeisser-у, захваљујем се на јединственој енергији, тимском раду и непосредности коју су изразили током вишемесечних боравака у њиховој лабораторији у циљу израде већег дела ове докторске дисертације.*

*Професору др Милошу И. Бурану са Природно-математичког факултета у Крагујевцу и проф. др Живославу Љ. Тешићу са Хемијског факултета у Београду се захваљујем на учешћу у комисији за преглед, оцену и одбрану тезе.*

*Захваљујем се професору др Биљани В. Петровић и др Јовани Богојески за, на првом месту пријатељство и јак ослонац, а затим и сву професионалну подршку током целог процеса рада, писања и кориговања ове дисертације.*

*Целој истраживачкој групи професора др Живадина Бугарчића, Снежани Јовановић Стевић, Ани Рилак Симовић и Милану Милутиновићу се захваљујем на сјајној радној атмосфери, подршци, помоћи и свему што смо делили ових година.*

*Желим поменути да је проф. др Ralph Puchta увек износио корисне сугестије и изузетно залагање за *ab-initio* (RMP2(full)/LANL2DZp) прорачуне који су значајно допринели интерпретацији резултата. За све то, за помоћ и искрено пријатељство му дугујем велику захвалност.*

*Један део ове дисертације подржан је од стране немачке DAAD фондације за академску размену, а рађен је на Институту за органску хемију, Универзитета у*

*Heidelberg-у, Немачка, у групи професора др А. Stephen K. Hashmi-ја. Искрено се захваљујем својим пријатељима и колегама из ове истраживачке групе, нарочито Verena-и Göker, Sabrina-и Gatzweiler и Sascha-и Keller, на незаборавном искуству и постигнутим сјајним резултатима као и за савете и сугестије током експерименталног рада и израде дела ове дисертације.*

*За сву материјалну и техничку подршку неопходну за израду експерименталног дела ове докторске дисертације захваљујем се Министарству просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије (Пројекат бр. 172011), the Deutsche Forschungsgemeinschaft-у и Deutscher Akademischer Austauschdienst-у (DAAD). Затим др Achim Zahl-у (Универзитет Erlangen-Nürnberg) и др Биљани Шмит (Универзитет у Крагујевцу) за помоћ приликом NMR мерења и презентације резултата. Додатно се захваљујем Regionales Rechenzentrum Erlangen (RRZE) за расположивост рачунара, као и члановима групе проф. др Зорице Бугарчић на гостопримству, сарадњи и подршци.*

*И најзад, не мање важну захвалност дигујем људима од којих је ова прича и почела, мојим рођењем, и управо њима који су увек били и остали ту, који су веровали много пута кад ја нисам и који су све на овом свету дали да ми пруже подршку, ослонац, несебичну помоћ и разумевање за сва моја интересовања и борбе. Знам да ћу њима, својим родитељима - мајци Ради, оцу Драгану, сестри Јадранки, сестрићу Марку, зету Горану, мојој другој мајци-тетки Анђи, сестри-мајци-пријатељу-гласу разума-највећој подршци Верици, и искреним пријатељима (Јелени Милошевић, Бранки Анђић, Бојану Вујовићу, Агианна-и Falco) увек остати захвална и дужна, али се надам да бар сад осећају да сав наш труд није био узалудан. Ово је наш мали, али заједнички успех.*

*Хвала вам још једном свима, од срца.*

*Искрено,*

*Мирјана Д. Ђуровић*

*Крагујевац, 2015*



## САДРЖАЈ

СКРАЋЕНИЦЕ И ОЗНАКЕ	1
ИЗВОД	5
SUMMARY	10
<b>1. УВОД</b>	<b>15</b>
<b>2. ОПШТИ ДЕО</b>	<b>20</b>
2.1 Злато кроз историју	20
2.2 Физичко-хемијске особине злата	21
2.3 Комплексна једињења злата	23
2.3.1 <i>Комплекси злата са азот-донорским лигандима</i>	26
2.3.2 <i>Комплекси злата са хетероцикличним карбенима</i>	27
2.4 Хемијска кинетика и механизам супституционих реакција	31
2.4.1 <i>Супституција код квадратно-планарних комплекса</i>	35
2.4.2 <i>Супституција код линеарних комплекса</i>	37
2.4.3 <i>Утицај улазног лиганда</i>	38
2.4.4 <i>trans-Ефекат и trans-утицај</i>	39
2.4.4.1 <i><math>\sigma</math>-trans Ефекат</i>	40
2.4.4.2 <i><math>\pi</math>-trans Ефекат</i>	42
2.5 Хемијска катализа	43
2.5.1 <i>Хомогена катализа</i>	47
2.5.2 <i>Хетерогена катализа</i>	52
2.6 Електрохемија	55
2.7 Биолошка активност једињења злата	56
2.7.1 <i>Лекови на бази злата у лечењу реуматоидног артритиса</i>	58
2.7.2 <i>Антитуморска једињења злата</i>	59
2.7.3 <i>Једињења злата у лечењу AIDS-а</i>	62
2.7.4 <i>Антипаразитско дејство једињења злата</i>	62
2.7.5 <i>Злато-протеин интеракције и комплекси</i>	63



2.7.5.1 Серум албумин	63
<b>3. ЗАДАТАК РАДА</b>	<b>65</b>
<b>4. ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ ДЕО</b>	<b>67</b>
4.1 Реагенси	67
4.2 Методе и инструменти	68
4.2.1 Елементарна анализа	68
4.2.2 Тачка топљења	68
4.2.3 Масена спектрометрија	68
4.2.4 Инфра-црвена спектроскопија	68
4.2.5 рН мерења	68
4.2.6 Спектрофотометрија	69
4.2.7 Циклична волтаметрија, CV	69
4.2.8 Нуклеарна магнетна резонанца, NMR	70
4.2.9 Одређивање кристалне структуре, X-Ray	70
4.2.10 Луминисценција	70
4.3 Синтезе и карактеризација	71
4.3.1 Синтеза лиганда и комплекса платине(II), <b>1-3</b>	71
4.3.2 Синтеза монофункционалних комплекса злата(III), <b>4-6</b>	72
4.3.3 Опште процедуре синтезе карбенских комплекса злата(I/III) и полазних једињења	73
4.3.3.1 Синтезе прекурсора лиганда, <b>7-10</b>	73
4.3.3.2 Општи поступак за синтезу топо-карбенских и bis-карбенских злато(I) комплекса (ОП), <b>11-19</b>	76
4.3.3.3 Општи поступак за припрему [(карбен) <sub>2</sub> AuCl <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> Cl <sup>-</sup> комплекса – катализатора, <b>20-25</b>	87
4.4 Раствори и мерења	88
4.4.1 Кинетичка мерења	88
4.4.2 Циклична волтаметрија	90
4.4.3 <sup>1</sup> H NMR	90
4.4.4 ESI-MS анализа	91
4.4.5 Кристална структурна анализа	91



4.4.5.1 Одређивање структуре лиганда $[TL^{tBu}H_2](ClO_4)_2 \times 0,5 H_2O$ , <b>1</b>	91
4.4.5.2 Одређивање структуре комплекса $[Au(terpy)Cl](ClO_4)_2$	94
4.4.5.3 Одређивање структуре <i>bis</i> -карбенског комплекса злата(I), <b>14</b>	96
4.5 Квантне хемијске методе	98
4.6 Каталитичка мерења	98
<b>5. РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА</b>	<b>99</b>
5.1 Испитивање реакције комплексних једињења платине(II), $[(TL^{tBu})PtCl]^+$ и $[Pt(tpdm)Cl]^+$ , са тиоуреом, јодидом, бромидом, нитритом, пиридином и диметил сулфоксидом	99
5.2 Изучавање реакција $[AuCl_4]^-$ са различитим нуклеофилима у воденом раствору	107
5.2.1 Реакција са тиоуреом	108
5.2.2 Реакција са бромидом	111
5.2.3 Реакција са јодидом	113
5.2.4 Реакција са нитритом	116
5.2.5 Реакција са пиридином	118
5.2.6 Реакција са диметил сулфоксидом	120
5.2.6.1 <i>Ab-initio</i> прорачуни	121
5.2.7 Кинетичка мерења	125
5.3 Испитивање реакција супституције и редукције комплекса злата(III), $[Au(terpy)Cl]^{2+}$ , $[Au(bprma)Cl]^{2+}$ , $[Au(dien)Cl]^{2+}$ , $[AuCl_4]^-$ , са L-метионином, L-цистеином и глутатионом	133
5.3.1 Реакција са L-метионином	146
5.3.2 Реакција са L-цистеином	150
5.3.3 Реакција са глутатионом	155
5.4 Синтеза нових симетричних и асиметричних карбенских комплекса злата и испитивање каталитичке активности <i>bis</i> -карбенских комплекса злата(III)	158
5.4.1 Директна синтеза нових симетричних и асиметричних	



---

<i>злато(I) топо/bis-NHC и топо/bis-NHOC комплекса и злато(III) аналога bis-карбенских комплекса</i>	158
<i>5.4.2 Примена карбенских комплекса злата(III) у реакцији синтезе оксазола</i>	166
<b>5.5 Испитивање реактивности и редокс стабилности карбенских комплекса злата(I/III)</b>	170
<i>5.5.1 Општа запажања</i>	170
<i>5.5.2 Тумачење кинетичких резултата</i>	173
<i>5.5.2.1 AuCl</i>	173
<i>5.5.2.2 Злато(I)-топо-карбенски комплекси</i>	173
<i>5.5.2.3 Злато(I)-bis-карбенски комплекси</i>	186
<i>5.5.2.4 Злато(III)-bis-карбенски комплекси</i>	187
<i>5.5.3 Луминисценција као метод будућих истраживања</i>	191
<b>6. ЗАКЉУЧАК</b>	192
<b>7. ЛИТЕРАТУРА</b>	196
<b>БИОГРАФИЈА</b>	
<b>ПРИЛОГ</b>	



## СКРАЋЕНИЦЕ И ОЗНАКЕ

$^1\text{H NMR}$	протонска нуклеарна магнетна резонанца
$^{13}\text{C NMR}$	угљеник-13 нуклеарна магнетна резонанца
5'-GMP	гуанозин-5'-монофосфат
A	асоцијативни механизам
Abs	апсорбанца
A2780	ћелијска линија људског тумора јајника
$\text{Br}^-$	бромид
biru	2,2'-бипиридин
brma	<i>bis</i> (пиридил-метил)амин
B3LYP/Def2-TZVP	хибридна теорија функционала густине
CV	циклична волтаметрија
cyclam	1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан
$\text{Cys}^-$	цистеинато јон
CQ	хлорохинин
D	дисоцијативни механизам
DCM	дихлорметан
dien	дитилентриамин
damp	2-[(диметиламино)метил]-фенил
d2pypp	пропил-премошћени 2-пиридил фосфин
DFT	теорија функционала густине
DMDT	N,N-диметилтиокарбамат
DMSO	диметилсулфоксид
DPQ	дипиридо[3,2-f:2',3'-h]хиноксалин
DPPZ	дипиридо[3,2-a:2',3'-c]феназин
DPQC	дипиридо[3,2-a:2',3'-c](6,7,8,9-тетрахидро)феназин
$E^0$	стандардни електродни потенцијал
$E_a$	енергија активације
en	1,2-етилендиамин



ESDT	етилсаркозиндитиокарбамат
ESI-MS	електроспреј јонизација - масена спектрометрија
Et <sub>3</sub> PAuSAtg = Auranofin	2,3,4,6-тетра-О-ацетил-1-тио-β-D-пиранозато-S-(триетилфосфин)злато(I)
GC	електрода од стакластог угљеника
GR	глутатион редуктаза
GSH, γ-Glu-L-Cys-Gly	глутатион (γ-глутамил-цистеинил-глицин)
GSSG	оксидовани глутатион
h	<i>Planck</i> -ова константа ( $6,626 \times 10^{-34}$ Js)
HEPES	4-(2-хидроксиетил)-1-пиперазин-етан-сулфонска киселина
HIV	синдром стечене имунодефицијенције
I	механизам измене
I <sub>a</sub>	асоцијативна измена
I <sub>d</sub>	дисоцијативна измена
I	јачина струје у амперима (A)
Γ	јодид
IC <sub>50</sub>	концентрација која инхибира 50% процеса
iPr	изопропил
IR спектроскопија	инфрацрвена спектроскопија
K <sub>a</sub>	константа дисоцијације киселине
k <sub>1</sub>	константа брзине солволитичке/повратне реакције
k <sub>2</sub>	константа брзине реакције другог реда (директне супституције)
k <sub>B</sub>	<i>Boltzmann</i> -ова константа ( $1,3806488(13) \times 10^{-23}$ J/K)
k <sub>obsd</sub>	константа брзине реакције <i>pseudo</i> -првог реда
K <sub>TD</sub>	термодинамичка константа формирања комплекса
L-Cys	L-цистеин
L-His	L-хистидин
L-Met	L-метионин
LFER	линеарна промена слободне енергије
MDA-MB-231	ћелијска линија људског тумора дојке
MeOH	метанол





MeOPhterpy	4'-(4-метоксифенил)-2,2',6',6''-терпиридин
MO	молекулска орбитала
MTT assay	колориметријски тест
N	Avogadro-в број ( $6,022 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$ )
NAC-	N-ациклични карбен
NHC-	N-хетероциклични карбен
NHOC-	N-хетероциклични-оксо-карбен
NO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	нитрит
NHE	стандардна водонична електрода
PE:EA	петрол-етар:етил-ацетат
py	пиридин
phen	фенантролин
R	гасна константа ( $8,314 \text{ JK}^{-1}\text{M}^{-1}$ )
RT	собна темпратура
rapid-scan	метода узастопног снимања
SCE	засићена каломелова електрода
stopped-flow	метода заустављеног тока
t	време у секундама (s)
T	температура у Келвиновим степенима (K)
terpy	2,2':6'2''-тепиридин
TON - Turn Over Number	број молекула производа по молу катализатора
TOF - Turn Over Frequency	број молекула производа по јединици времена
TL <sup>tBu</sup>	2,6-bis[(1,3-ди- <i>terc</i> -бутилимидазолин-2-имино)метил]пиридин
tpdm	терпиридиндиметан
tu	тиоуреа
Trx	тиоредоксин
TrxR	селенопротеин тиоредоксин редуктазе
TGR	тиоредоксин глутатион редуктаза
TLC	танкослојна хроматографија
TSP	натријум триметилсилилпропан-3-сулфонат
THF	тетрахидрофуран
U87 MG	ћелијска линија људског примарног глиобластома



---

UV-Vis спектрофотометрија	ултраљубичаста-видљива спектрофотометрија
$\Delta H^\ddagger$	промена активационе енталпије
$\Delta S^\ddagger$	промена активационе ентропије
$\Delta G^\ddagger$	промена слободне (Gibbs-ове) енергије
$\Delta V^\ddagger$	промена запремине активирања
ДНК	дезоксирибонуклеинска киселина
РНК	рибонуклеинска киселина
цисплатина	<i>cis</i> -диаминдихлоридоплатина(II)
$\lambda$	таласна дужина

*Напомена:* из техничких разлога у графичким приказима резултата коришћена је тачка (.) као децимални сепаратор, док је у тексту коришћен зарез (,).



## ИЗВОД

У оквиру ове дисертације спроведено је свеобухватно изучавање стабилности и реактивности различитих комплекса злата, у циљу утврђивања утицаја координованих лиганата на редокс стабилност злата и реактивност према биолошки релевантним молекулима, као и каталитичку активност. Хемијско понашање ових једињења детаљно је испитивано у воденом раствору, али и у метанолу, у циљу постизања комплетнијих кинетичких података. Додатно је извршено и поређење неких резултата са резултатима добијеним за комплексе платине(II), као структурних аналога и представника метала  $d^8$  електронске конфигурације.

Способност злата да формира стабилне комплексе од највећег је значаја за побољшање његове стабилности при физиолошким условима. Напредак у области синтезе злато(III) комплекса је подстакнут чињеницом да повећање броја азот-донорских атома у координационој сфери јона злата(III) доводи до значајног смањења редукционог потенцијала. Будући да једињења злата(III) и поред редокс нестабилности показују изванредне цитотоксичне способности на различитим линијама канцера,<sup>1,2</sup> проучавали смо реакције низа монофункционалних злато(III) комплекса и једноставне злато(III) соли, у биолошки релевантним условима.

Кинетичка испитивања обухватају реакције супституције комплекса злата са различитим нуклеофилима, као што су јодид ( $I^-$ ), бромид ( $Br^-$ ), нитрит ( $NO_2^-$ ), тиоуреа (tu), пиридин (py), диметил сулфоксид (DMSO), као и биолошки релевантним молекулима: L-цистеином (L-Cys), L-метионином (L-Met), глутатионом (GSH,  $\gamma$ -Glu-L-Cys-Gly), L-хистидином (L-His). Посебан акценат дат је могућности детектовања супституционог корака у реакцијама у којима доминира редокс процес. Утврђено је да спори редокс процес има изражен утицај на константу брзине веома брзе иницијалне реакције супституције.

У циљу изучавања утицаја карбенских лиганата на стабилност и реактивност јона



злата, синтетисан је низ злато(I) и злато(III) комплекса који садрже N-хетероцикличне-карбенске (NHC-) и N-хетероцикличне-оксо-карбенске (NHOС-) лиганде. Ово истраживање даје комплетан преглед и поређење злато(I)-*mono*-карбенских, злато(I)-*bis*-карбенских и злато(III)-*bis*-карбенских комплекса, у погледу стабилности и реактивности. Додатно је испитан и утицај различитих карбенских супституената на каталитичку активност злата(III).

Сажетак свих истраживања и редослед њиховог приказивања дат је у наставку:

- ◆ Испитивања комплексних једињења платине(II) вршена су у циљу повезивања структуре и реактивности комплекса са тридентатним, стерно заклоњеним лигандима, као и поређења стабилности и реактивности са комплексима злата(III). Супституционе реакције комплекса платине(II),  $[(TL^{tBu})PtCl]^+$  и  $[Pt(tpdm)Cl]^+$ , где је  $TL^{tBu} = 2,6-bis[(1,3-ди-tert-бутилимидазолин-2-имино)метил]пиридин$  и  $tpdm = терпиридиндиметан$ , са нуклеофилима: тиоуреа, јодид, бромид, нитрит, пиридин и диметил сулфоксид, испитиване су у воденом раствору 0,1 M NaClO<sub>4</sub>, у присуству 10 mM NaCl. Реакције су праћене на три различите температуре (288, 298 и 308 K) применом UV-Vis спектрофотометра са термостатираном хелијом. Супституционе реакције праћене су под условима реакције *pseudo*-првог реда, у присуству великог вишка нуклеофила. Нешто већа реактивност комплекса са  $tpdm$  лигандом приписује се утицају волуминозности *tert*-бутил група у комплексу  $[(TL^{tBu})PtCl]^+$ . Ред реактивности добијених нуклеофила је: тиоуреа > јодид > бромид > нитрит > пиридин > диметил сулфоксид. Негативна вредност ентропије активирања потврдила је присуство асоцијативног механизма супституције. За разлику од злата, комплекси платине показали су потпуну стабилност услед координације карбенског лиганда, и нешто другачији ред реактивности примењених нуклеофила, с обзиром на потпуно одсуство редокс реакције.
- ◆ Да би се утврдио тип реакције који доминира између злата(III) и једноставних нуклеофила, као нпр. тиоуреа, јодида, бромид, нитрита, пиридина и диметил сулфоксида, примењене су спектрофотометријске методе укључујући



„*stopped-flow*“ (методу заустављеног тока) и „*rapid-scan*“ (узаустопно снимање спектра), под специфичним реакционим условима. Сва испитивања извођена су у воденом раствору 0,4 М NaCl у циљу обезбеђивања високе концентрације хлорида и константне јонске јачине. Добијени резултати температурске зависности реакционих константи потврђују асоцијативан механизма супституције лиганда. Редокс реакције злата(III) испитиване су применом цикличне волтаметрије (CV) и запажен је реверзибилни редокс прелаз на 0,38 V (SCE,  $E = 0,1 \text{ Vs}^{-1}$ ). Резултати добијени у даљем току реакције указују на формирање  $\text{Au}^0$ , што је запажено за реакције са тиоуреом, јодидом и нитритом, док реакција са пиридином само показује померање потенцијала у смеру формирања злата(I), а бромид показује померање поенцијала карактеристично за супституциони процес. Реакција са диметил сулфоксидом додатно је испитивана применом  $^1\text{H NMR}$  и *ab-initio* (RMP2(full)/LANL2DZp) техника, којима је показано зашто злато(III) не реагује са сулфоксидом. Резултати су дискутовани у светлу значаја стабилности злато(III) јона у воденом раствору изабраних соли и база. На овај начин је утврђено да ли се реакција одвија као троелектронски редокс процес унутрашње сфере и/или као супституциони процес, у току самог, веома брзог, иницијалног корака реакције.

- ◆ Даља истраживања базирала су се на утицају тридентатних, азот-донорских лиганда, на стабилност злато(III) комплекса. Интеракција  $[\text{Au}(\text{terpy})\text{Cl}]^{2+}$  ( $\text{terpy} = 2,2':6'2''$ -тепиридин),  $[\text{Au}(\text{bpma})\text{Cl}]^{2+}$  ( $\text{bpma} = \text{bis}$ (пиридил-метил)амин),  $[\text{Au}(\text{dien})\text{Cl}]^{2+}$  ( $\text{dien} = \text{дитилентриамин}$ ) и  $[\text{AuCl}_4]^-$  са биолошки релевантним тиолима, L-цистеином и глутатионом, и тиоетром, L-метионином, испитивана је применом UV-Vis спектрофотометрије, цикличне волтаметрије,  $^1\text{H NMR}$  и ESI-MS спектроскопије. Реакционе константе за супституционе реакције, између монофункционалних злато(III) комплекса и сумпор-донорских лиганда у воденом раствору, одређене су за различите иницијалне концентрације реактанта, рН вредности, концентрације хлорида при константној јонској јачини. Добијене вредности константе реакције другог реда за реакцију са L-метионином у одсуству вишка хлорида, на рН 2,5 и 25 °C прате редослед  $(7,5 \pm 0,4) \times 10^3 > (4,5 \pm 0,1) \times 10^2 > 88,3 \pm 0,8 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  за  $\text{terpy}$ ,  $\text{bpma}$  и  $\text{dien}$ -ски комплекс, показујући овим низом



једноставност детекције супституционог корака пре редукционог корака. Овакав резултат је био очекиван узимајући у обзир утицај смањења  $\pi$ -донорске способности хелатних лиганата, у поменутом редоследу, што супституциони корак чини спорим дуж серије испитиваних комплекса. Ово темељно истраживање интеракције поменутих тиола и тиоетара са комплексима злата(III) је од значаја за утврђивање механизма биолошке активности једињења злата(III).

- ◆ С обзиром на уочену нестабилност јона злата(III) при физиолошким условима, чак и у случају координације полидентатних лиганата, синтетисани су различити карбенски комплекси у циљу провере утицаја карбена на редокс стабилност и даљу реактивност злата(I/III). Комплекси злата(I) са различитим ННС-лигандима успешно су синтетисани директним путем, избегавајући сребро-карбен методу електрофилне супституције. Применом до четири корака у самом процесу синтезе добијен је широк спектар петочланих и шесточланих ННС прстенова и ННОС-комплекса, засићених и незасићених, укључујући симетрично и асиметрично супституисане *bis*-карбенске комплексе злата(I), а све то полазећи од соли метала или прекурсора. Конверзија комплекса злата(I) у злато(III) аналоге постигнута је оксидацијом, применом јодобензен дихлорида. Добијени бискарбенски комплекси злата(III) примењени су као катализатори у реакцији синтезе оксазола, показујући јак утицај природе карбена на каталитичку активност злата. Реакције катализе праћене су  $^1\text{H}$  NMR техником уз примену 2 mol % катализатора.
- ◆ Изучавање кинетике и редокс стабилности спроведено је за репрезентативне комплексе злата претходно добијене карбенске серије, као што су: злато(I) петочлани ННОС, **17**, злато(I) шесточлани засићени ННС, **13a**, злато(I) петочлани незасићени ННС, **15b**, злато(I) NAC (N-ациклични карбен), **14a**, симетрични злато(I)-*bis*-ННС, **14**, и асиметрични злато(III)-*bis*-ННС, **21**. Њихова реактивност према L-цистеину, L-метионину, глутатиону, L-хистидину и јодиду испитивана је у смеши метанол/вода (95:5 %, v/v), применом конвенционалних UV-Vis,



„*stopped-flow*“ и  $^1\text{H}$  NMR техника. Поређење реактивности злато(I)-*mono*-NHC комплекса показује утицај природе и величине карбенског прстена на јачину Au-C<sub>карбен</sub> везе, при чему је добијен следећи ред нуклеофилности: јодид > L-метионин > L-цистеин > глутатион > L-хистидин. Занимљиво је да су само у случају реакције комплекса **156** са L-хистидином уочена два корака, први у ком се L-хистидин координује за **156** преко кисеоника, и други, где се првобитни производ замењује термодинамички стабилнијим, координованим преко имидазоловог азота (N3), што је и додатно потврђено теоријом функционала густине - DFT (B3LYP/Def2-TZVP). Сасвим неочекивано, злато(I)-*bis*-карбенски комплекс, **14**, показао је потпуну супституциону инертност и велику хемијску стабилност, за разлику од претходно испитиваних злато(I)-*bis*-NHC комплекса. Стога су даља испитивања била усмерена ка злато(III)-*bis*-NHC комплексу очекујући значајан утицај координованог карбена на редокс стабилност злато(III) аналога. Овим истраживањем потврђена је стабилност злато(I) комплекса, док карбени као нуклеофили нису успели стабилизovati злато(III) центар према редукцији „*меким*“ сумпор-донорским нуклеофилима.



## SUMMARY

In the framework of this thesis a comprehensive study of the stability and reactivity of various complexes of gold was carried out in order to determine the impact of the coordinated ligands on the redox stability and reactivity toward biologically relevant molecules, and further on catalytic activity. Chemical behavior of these compounds has been thoroughly investigated in an aqueous solution, but also in methanol, in order to achieve more complete kinetic data. An additional comparison of some results was made with those obtained for the platinum(II) complexes, as they are structural analogs and representatives metals with  $d^8$  electronic configuration.

It is known that the ability of gold to form stable complexes is of the most importance in order to improve its stability under physiological conditions. The development of gold(III) complexes has been encouraged by the fact that an increase in the number of nitrogen-donor atoms in the coordination sphere of gold(III) leads to a significant decrease in the reduction potential. Motivated by the observation that gold(III) compounds despite redox instability show outstanding cytotoxic properties on different cancer lines,<sup>1,2</sup> we have studied the reactions of a series of gold(III) complexes and a simple gold(III) salt, within biologically relevant conditions.

Kinetic studies have been focused on examination of the substitution reactions of the gold complexes with a variety of nucleophiles, such as iodide ( $I^-$ ), bromide ( $Br^-$ ), nitrite ( $NO_2^-$ ), thiourea (tu), pyridine (py), dimethyl sulfoxide (DMSO), as well as with the biologically relevant molecules: L-cysteine (L-Cys), L-methionine (L-Met), glutathione (GSH,  $\gamma$ -Glu-L-Cys-Gly), L-histidine (L-His). Special emphasis is given to the opportunities of detecting the substitution step within reaction where the redox process is dominant. It is shown that the slow redox processes have a strong influence on the rate constant of a very quick initial substitution reaction.

Additionally, in order to study the influence of carbene ligands on the stability and reactivity of gold ions, a series of gold(I) and gold(III) complexes containing N-heterocyclic-carbene (NHC-) and N-heterocyclic-oxo-carbene (NHOC) ligands has been





synthesized. This study includes a complete overview and comparison of gold(I)-*mono*-carbene, gold(I)-*bis*-carbene and gold(III)-*bis*-carbene complexes, in terms of stability and reactivity. Additionally, we tested the effect of different carbene substituents on the catalytic activity of gold(III).

Summary of research and the order of their presentation is given below:

- ◆ Investigation of the platinum(II) complexes was carried out in order to find the connection between the structure and reactivity of the complexes with tridentate sterically hindered ligands, and to compare stability and reactivity with the gold(III) complexes. Substitution reactions of the complexes  $[(\text{TL}^{\text{tBu}})\text{PtCl}]^+$  and  $[\text{Pt}(\text{tpdm})\text{Cl}]^+$ , where  $\text{TL}^{\text{tBu}} = 2,6\text{-Bis}[(1,3\text{-di-tert-butylimidazolin-2-imino)methyl}]\text{pyridine}$  and  $\text{tpdm} = \text{terpyridinedimethane}$ , with nucleophiles thiourea, iodide, bromide, nitrite, pyridine and dimethyl sulfoxide, were studied in 0.1 M  $\text{NaClO}_4$  aqueous solution in the presence of 10 mM NaCl. The reactions were carried out at three different temperatures (288, 298 and 308 K) using variable-temperature UV-Vis spectrophotometer. The substitutions were followed under the *pseudo*-first-order conditions with a large excess of nucleophiles. The slightly higher reactivity of the complex with  $\text{tpdm}$  ligand can be attributed to the influence of the bulkiness of the *tert*-butyl groups from  $[(\text{TL}^{\text{tBu}})\text{PtCl}]^+$  complex. The order of reactivity of studied ligands is: thiourea > iodide > bromide > nitrite > pyridine > dimethyl sulfoxide. The negative values reported for the entropy of activation confirmed the associative substitution mode. Unlike gold, platinum complexes showed complete stability upon coordination of carbene ligand, and a slightly different order of the reactivity of the applied nucleophiles, due to the complete absence of redox reaction.
- ◆ In order to distinguish between the different type of reactions that can occur between gold(III) species and simple nucleophiles, including iodide, bromide, nitrite, thiourea, pyridine and dimethyl sulfoxide, spectrophotometric techniques including stopped-flow and rapid-scan measurements were employed under specific reaction conditions. All experiments were performed in a 0.4 M NaCl aqueous solution to maintain a high chloride concentration and a constant ionic strength. The temperature dependence of the observed rate constants confirmed the associative nature of the



ligand substitution reactions. The redox behavior of the gold(III) species was studied by cyclic voltammetry (CV) and confirmed the reversible redox transitions at ca. 0.38 V (SCE,  $E = 0.1 \text{ Vs}^{-1}$ ). The results obtained during the reaction progress were attributed to the formation of  $\text{Au}^0$ . This oxidation state was observed for the reactions with thiourea, iodide and nitrite, whereas pyridine showed a potential shift only to gold(I) formation, while bromide showed potential shifts typical for ligand substitution reactions. The reaction with dimethyl sulfoxide was studied using  $^1\text{H}$  NMR and *ab-initio* (RMP2(full)/LANL2DZp) techniques, which revealed why gold(III) does not react with sulfoxide. The results are discussed in terms of the importance of the stability of the gold(III) species in aqueous solutions of the selected salts and bases. In this way, between a possible three-electron inner-sphere redox process and/or a substitution process during the rapid initial step of the reactions, could be differentiated.

- ◆ The influence of tridentate, nitrogen-donor ligands, on the stability of gold(III) complexes under physiological conditions was investigated. The interaction of  $[\text{Au}(\text{terpy})\text{Cl}]^{2+}$  (terpy = 2,2':6'2'' terpyridine),  $[\text{Au}(\text{bpma})\text{Cl}]^{2+}$  (bpma = bis(pyridyl-methyl)amine),  $[\text{Au}(\text{dien})\text{Cl}]^{2+}$  (dien = diethylenetriamine) and  $[\text{AuCl}_4]^-$  with biologically relevant thiols, L-cysteine and glutathione, and thioether, L-methionine, was studied using UV-Vis spectroscopy, cyclic voltammetry,  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy and ESI-MS. In this study, the rate constants for substitution reactions between monofunctional gold(III) complexes and sulphur-donor ligands in aqueous solution were determined at different initial concentrations of reactants, pH, chloride ions and constant ionic strength. The obtained second-order rate constants for the reaction with L-methionine in the absence of added chloride at pH 2.5 and 25 °C follow the sequence  $(7.5 \pm 0.4) \times 10^3 > (4.5 \pm 0.1) \times 10^2 > 88.3 \pm 0.8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$  for the terpy, bpma and dien complexes, respectively, demonstrating that the substitution step could be easily detected prior to the reduction step. This behaviour was expected due to the influence of a decreasing  $\pi$ -donor ability of the chelate ligands, which makes the substitution reactions slower along the series of complexes studied. In order to throw more light on the mechanism of the biological activity of gold(III) compounds, such a systematic study was performed for all mentioned thiols and thioether.



- ◆ Due to the perceived instability of gold(III) ions under physiological conditions, eventhough in case of coordination of the polydentate ligands, the synthesis of various carbene complexes is carried out in order to check the influence of carbenes on the redox stability and further gold(I/III) reactivity. Gold(I) complexes bearing different NHC ligands, has been successfully synthesized *via* direct pathway, avoiding a silver-carbene transfer method. Employing up to four steps from single metal salt or precursors a broad variety of five- and six-member expanded ring NHC and NHOC complexes, saturated and unsaturated once, became available, involving symmetrically and asymmetrically substituted *bis*-carbene complexes of gold(I). Conversion of gold(I) into gold(III) analogues was achieved by oxidation reaction applying iodobenzene dichloride. Obtained gold(III) *bis*-carbene complexes have been employed in the reaction of oxazole synthesis showing a strong impact of carbene nature on the catalytic activity of the gold center.
- ◆ Representative gold complexes from the obtained carbene series, viz. gold(I) five-membered NHOC, **17**, gold(I) six-membered saturated NHC, **13a**, gold(I) five-membered unsaturated NHC, **15b**, gold(I) NAC (N-acyclic carbene), **14a**, symmetrical gold(I)-*bis*-NHC, **14**, and unsymmetrical gold(III)-*bis*-NHC, **21**, were applied in the tests of redox stability and kinetic studies. Their reactivity toward L-cysteine, L-methionine, glutathione, L-histidine and iodide was studied in methanol/water (95:5 %, v/v), using conventional UV-Vis, stopped-flow and <sup>1</sup>H NMR techniques. A comparison of the reactivity of the gold(I)-*mono*-NHC complexes showed the influence of the nature and size of the carbene ring on the Au-C<sub>carbene</sub> bond strength, whereas the studied nucleophiles revealed the following order of nucleophilicity: iodide > L-methionine > L-cysteine > glutathione > L-histidine. An interesting two-step reaction was observed for the reaction of **15b** with L-histidine. In the first step L-histidine coordinates to **15b** through oxygen. In the second step it is displaced by the thermodynamically more stable product coordinated through the imidazolium nitrogen (N3) as supported by DFT (B3LYP/Def2-TZVP) calculations. Unexpectedly, the gold(I)-*bis*-carbene complex, **14**, showed complete substitution inertness and high chemical stability, in contrast with previous studies on gold(I)-*bis*-NHC complexes. Hence, further studies were directed toward the gold(III)-*bis*-NHC complex expecting an evident influence of coordinated carbene on



the redox stability of gold(III) analogues. The study confirms the stability of gold(I) complexes, while carbene did not stabilize the gold(III) center upon reduction by soft sulfur-donor nucleophiles.



## 1 УВОД

Злато је обележило целу историју човечанства, од древних до модерних времена. Његова употреба је почела 4000 година пре нове ере у производњи декоративних модних предмета, а затим је осим своје монетарне улоге добило и медицинску примену. Међутим, иако је злато познато као „краљ метала“, бројне несигурности и даље постоје у погледу његове хемијске реактивности и стабилности при физиолошким условима средине.

Према *Pearson*-овој теорији злато(I/III) је познато као „мека“ *Lewis*-ова киселина која тежи да везује „меке“ базе,<sup>3</sup> али се додатно јавља редукција јона злата(III) до злата(I) управо узрокована „меким“ нуклеофилима.<sup>4</sup> Координативна способност јона злата је, стога, условљена кумулативним ефектом бројних фактора. *Burrell*-ова публикација показује да је стабилност халогенидних комплекса злата условљена релативистичком теоријом и зависи од електронегативности лиганда, као на пример:  $[\text{AuF}_4]^- > [\text{AuCl}_4]^- > [\text{AuBr}_4]^- > [\text{AuI}_4]^-$ , што је такође подржано *Hartree-Fock* (HF) прорачунима.<sup>5</sup> Сличан тренд је недавно објашњен DFT прорачунима.<sup>6</sup> Због високе електронегативности злата(III) у односу на остале  $d^8$  јоне метала, треба очекивати да се редукција одвија много лакше него у случају платине(II).<sup>7</sup> Стога, један од највећих изазова у области реактивности је успостављање скале нуклеофилности која би помогла систематском разумевању фактора који врше допринос истој. С обзиром да су *Elding* и *Cattalini* изразили неслагање о томе да ли је корак који одређује брзину у реакцијама злата(III), супституција лиганда или директан процес редукције,<sup>8,9</sup> ми смо обавили низ истраживања у циљу расветљавања узajамног односа супституције и редокс процеса у реакцији злата(III) са различитим нуклеофилима. Овде су изнети нови резултати о вишестепеним реакцијама са јодидом, редокс реакцијама које се јављају са пиридином и нитритом (не само супституционе), док се диметил сулфоксид неочекивано не координује за злато(III), и све то је поткрепљено цикловолтаметријским мерењима. Студије сличних реакција датирају из средине 1970-их година, када се сматрало да се супституција одвија пребрзо да би била детектована,<sup>10-12</sup> да би 1980. године *Elding* и сарадници предложили да се реакција супституције уопште и не



дешава.<sup>13</sup> Наши резултати доказују постојање брзог супституционог процеса који се одвија пре редокс реакције.

Данас је познато да злато(I) показује антиартритијску, антиреуматску и антимикробну активност.<sup>1,14,15</sup> Насупрот томе, понашање злата(III) је недовољно разјашњено. Иако је изоелектронско и изоструктурно са платином(II),<sup>16</sup> ипак се не може са сигурношћу применити као антитуморски лек због своје способности да оксидује бројне биолошки релевантне молекуле. Тиолне и тиоетарске групе су део аминокиселина и њихова оксидација металним јонима проучавана је деценијама, због њихове важне улоге како у структури тако и у функцији протеина.<sup>17</sup> L-цистеин, L-метионин и трипептид глутатион садрже најмање три потенцијалне донорске групе, и то слободну  $\alpha$ -амино групу, карбоксилатну групу и једну редукујућу групу, тиолну или тиоетарску. На основу *Pearson*-ове теорије<sup>3</sup> и њихове „мекоће“, очекује се да група која садржи сумпор као донорски атом покаже највећи афинитет ка јонима злата(I) и злата(III). Иако тестови биолошке активности ових јона показују позитивне и обећавајуће резултате,<sup>2,18-20</sup> још увек се спроводе студије на расветљавању основних реакционих механизма таквих процеса.

С обзиром да претходно испитивани комплекси злата нису показали жељену стабилност, протеклих деценија развила се потреба за новим комплексима злата са карактеристикама веће стабилности при биолошким условима, рН независне растворљивости и мањим бројем споредних ефеката, што су и највеће препреке у практичној примени таквих комплекса у медицини. Истовремена стабилизација јона злата и обезбеђивање ефикасне супституције лабилног лиганда жељеним биолошки релевантним нуклеофилима, је прави изазов бионеорганске хемије.<sup>21</sup>

Последњих неколико година порасло је интересовање за каталитичка својства злата у синтетичкој хемији. Комплекси злата ефикасно катализују трансформацију  $C=C$  и  $C\equiv C$  веза у широком спектру реакција, укључујући и нуклеофилне супституције, хидратацију, циклоадицију, премештања, хидросилилацију, полимеризације, оксидације, пренос угљеника ( $C-H$  функционализација/активирање), епоксидације, хидроаминације, циклоизомеризације, и многе „*tandem*“ и домино процесе, и проналази примену у потпуној синтези природних производа биолошког значаја.<sup>22</sup> Недавно је показано да је извесно да



су злато(I)-NHC комплекси такође веома ефикасни катализатори за велики број органских трансформација.<sup>23,24</sup> Хемија карбенских једињења је позната још од 1968. године, када су први метал-карбенски комплекси независно синтетисани од стране *Wanzlick/Schönherr-a*<sup>25</sup> и *Öfele-a*.<sup>26</sup> Тренутно, многе истраживачке групе широм света истичу занимљивост метал-NHC комплекса са каталитичке тачке гледишта,<sup>27-31</sup> као веома погодних за високо селективне хемијске трансформације и органометалне синтезе лекова.<sup>31,32</sup> Међу различитим типовима катализатора злата, истраживање  $\alpha$ -оксо злато-карбен интермедијера значајно је допринело разноврсности хемије злата. Злато-карбенски интермедијери генерисани златом катализованом активацијом C-C вишеструке везе, а потом нападнути нуклеофилним реагенсом, као што су имински и алкокси реагенси, показала се као изузетна метода за изградњу нове C-C и C-N везе.<sup>33</sup> Примећен је јак утицај различитих карбенских лиганда на каталитичку активност комплекса.

Међу различитим хетероцикличним врстама биолошког и фармаколошког значаја, оксазолни прстен је стекао значајну пажњу у протеклој деценији.<sup>34</sup> Конкретно, 2,5-дисупституисани okazaли су важни скелети разних природних производа,<sup>35</sup> и показују активност против запаљења, дијабетеса,<sup>36,37</sup> бактеријских инфекција,<sup>38</sup> кардиоваскуларних болести,<sup>39</sup> и тумора.<sup>40</sup> Сходно томе, многе стратегије су развијене за њихову синтезу, где је злато заузело истакнуто место у улози катализатора.<sup>41</sup>

Осим тога, студије спроведене на тему антитуморског својства метало-NHC комплекса су потврдиле њихову вредност као лекова.<sup>42</sup> Идеја замене фосфина NHC лигандом као бољим  $\sigma$ -донорским супституентом развила је серију NHC аналога *Auranofin-a*. У светлу тих чињеница, деривати 1,3-диорганилимидазолидин-2-илидена,<sup>43-45</sup> 1-бензил-3-*tert*-бутилимидазол,<sup>46</sup> и других злато-NHC комплекса испитивани су у циљу побољшања антимикуробних, антимиохондријских и антитуморских тестова.<sup>47,48</sup> Након позитивних резултата антимикуробне активности злато(I)-NHC комплекса,<sup>46</sup> и антитуморске активности („*MTT assay*“) <sup>49</sup> злато(I)-NAC комплекса, главни циљ нашег садашњег рада је био да се фокусирамо на реактивност ових типова комплекса према биолошки релевантним нуклеофилима,<sup>49</sup> и истовремено проучимо редокс стабилност злато-комплекса под истим условима. Мотивисани чињеницом да карбенски лиганди делују као јаки  $\sigma$ -донори и могу да награде стабилне метал-NHC комплексе са стабилном



метал-угљеник везом, синтетисали смо и проучавали низ нових злато(I/III)- *mono*- и *bis*-NHC комплекса. С обзиром на чињеницу да се албумински цистеин-34 карактерише као центар за везивање злата(I),<sup>50,51</sup> кинетика интеракције комплекса типа злато(I)-NHC са цистеином и стабилности новоформиране везе, су део ове докторске дисертације. До сада су *Li*, *Shobert* и *Gautier* истраживачке групе развиле серију активних злато(I)-NHC комплекса који испољавају селективну цитотоксичност против U-87 MG ћелија и показују повољне IC<sub>50</sub> вредности за одређене линије туморских ћелија.<sup>52-54</sup> Осим тога, злато(I) може да инхибира лизозомални ензим познат да учествује у инфламаторним реакцијама и *antigen processing*-у.<sup>55</sup> Као што је *Guo* раније претпоставио,<sup>56</sup> ако се злато(I) снажно везује за тиол групе у ДНК-везивним протеинима (*Jun-Jun* и *Jun-Fos* фактори транскрипције), то даје наду да злато такође може регулисати и активност фактора транскрипције. *Che* је установио да *mono*-карбенски злато(III) комплекс, стабилизован терпиридинским типом лиганда, такође подлеже редукцији при физиолошким условима, дајући *mono*-карбенски злато(I) комплекс.<sup>57</sup> Стога је у нашем раду проучаван и утицај додатног карбенског лиганда на стабилност злато(III) јона.

Тренутно постоји мало информација из области реактивности и кинетике злато(I/III) карбенских комплекса у реакцијама како са једноставним нуклеофилима (јодид, бромид, нитрит, тиоуреа, пиридин, диметил сулфоксид), тако и са биолошки релевантним (L-цистеин, L-метионин, глутатион, L-хистидин). Осим тога, реактивност и стабилност ових комплекса у присуству јодида до сада није проучавана. Генерално, злато(III) комплекси се понашају као јака оксидациона средства и опште је веровање да се брзо редукују до злата(I) бочним протеинским ланцем. Наша испитивања показала су да се оксидациона својства злато(III) јона значајно смањују присуством јаких карбенских лиганда, у погледу успоравања редокс реакције и могућности једноставнијег уочавања свих корака испитиваних реакција. Међутим, рад на пољу њихове медицинске апликације још увек је у току и неће бити приказан у оквиру ове дисертације.

Очигледно, чак и чланови исте групе периодног система нису увек упоредиви, без обзира да ли се ради о  $d^8$  елементима, с обзиром да злато(III) реагује нешто другачије него платина(II),<sup>58</sup> или посматрајући групу бакра уочавамо да је злато неочекивано мањи катјон од сребра.<sup>59</sup> Приказани резултати нису корисни само у погледу механизма реаговања





таквих једињења, већ и за боље разумевање механизма интеракције злато-комплекса при потенцијалној примени у лечењу. Намера нам је да пружимо свеобухватно покриће тематике комплекса злата, које може да стимулише и побољша даљи рад на овој теми.

Резултати ове докторске дисертације приказани су у оквиру пет научних радова.



## 2 ОПШТИ ДЕО

### 2.1 Злато кроз историју

Према палеонтолошким подацима, злато је откривено као блештави, жути грумен, око 40 000 година пре н. е. у шпанским пећима које је користио палеолитски човек и несумњиво је први метал познат и најранијим цивилизацијама које су се развиле на Блиском Истоку. Златна Троја сведочи у прилог чињеници да је злато најпре било коришћено као орнамент (2500-2600 година пре н. е.). Најстарији комади златног накита су откривени у гробовима краљице Египта, Зер, и краљице Ура, Пу-аби, у Сумерији који датирају из трећег миленијума пре н. е. Прва употреба злата као новца забележена је око 700. године пре н. е., када су трговци западне Турске произвели прве кованице које су представљале смешу од 63% злата и 27% сребра, познатију као „*electrum*“. У монетарне сврхе почело се користити око 550. године пре н. е. у античкој Грчкој, мада су касније доминантну улогу у економском и културном напретку преузели гвожђе и бакар.<sup>60</sup>

Употреба злата у медицини датира још од 2500 године пре н. е., када је као терапија коришћено у Кини.<sup>43</sup> Модерна медицинска примена злата заснива се на пионирском раду немачког лекара и микробиолога *R. Koch-a* (добитник Нобелове награде за медицину, 1905. год.), који је доказао да злато цијанид поседује антибактеријска својства против бацила туберкулозе.<sup>61</sup> Данас је дизајн лекова на бази злата унапређен с циљем постизања бољих резултата у лечењу многих људских болести укључујући тумор, аутоимуне и паразитске болести.

Његова племенитост, мекоћа, златни сјај, отпорност на корозију и његова реткост, чине злато врло драгоцен и веома траженим материјалом. Жеља за већом количином злата била је покретачка снага за истраживање до тада непознатих крајева света, што је довело до открића Новог Света у потрази за „*El Dorado*“, као и до златне грознице у Калифорнији, Аљасци, Јужној Африци и Аустралији. Међутим, хемија овог елемента је била успавана током већег дела 19. и 20. века, када је напредовао развој хемије већине других елемента.

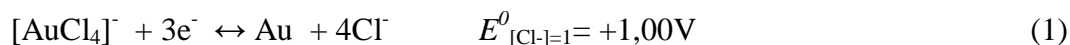


До сада је објављено неколико књига из области хемије злата: монографија *Richard Puddephatt*, 1978.,<sup>62</sup> затим 1999. године свеобухватан преглед хемије, биохемије и технологије злата, од стране *Hubert Schmidbaur-a*.<sup>63</sup> У последње три деценије, међутим, значајно расте број радова о хемији злата. Откривена је неочекивана активност честица злата у хетерогеној катализи, где се показало активним на собној температури као и на ниској температури, а у последњих неколико година се више користи у хомогеној катализи.<sup>64-76</sup> Затим су се развили комплекси са специфичним фотофизичким особинама, разни луминисцентни мононуклеарни и полинуклеарни комплекси злата, агрегати и кластери, као обећавајући извор компоненти за LED, OLED и друге уређаје. Затим следи развој течних кристала заснован на *meso*-фази, и нелинеарних оптичких материјала. Најбржи развој хемије злата тренутно је примећен у технологији наночестица, које се користе у многим областима, електрохемији и електроници, фотофизици, биохемији, биологији и медицини.

Вредност и цена злата условљене су реткошћу његовог налажења, јер досадашње ископине износе 20 m<sup>3</sup> (171,3 t). Монетарни систем уведен од стране Енглеске краљевине, у свим државама осим у Кини прихваћен је у 19. веку. Данас се 4581 t злата чува у Форт Ноксу, Кентаки, помоћу атомске бомбе, 22 t тешких заштитних врата, 300 тенкова и 30000 војника, док се у Федералној банци у Њујорку испод земље чува 6178 t, 80 стопа испод нивоа улице Менхетн.

## 2.2 Физичко-хемијске особине злата

Злато,<sup>77</sup> Au (симбол потиче од латинске речи *aurum*, што је у вези са богињом зоре, Аурора), заједно са бавром и сребром налази се у 11. групи прелазних метала периодног система елемената, редног броја 79. При нормалним условима је чврст, светло жут, мекан, и један од најмање реактивних метала. И злато и сребро су генерално инертни, не реагују са кисеоником нити са неоксидујућим киселинама, али се злато раствара у концентрованој HCl у присуству оксидујућег агенса уз стварање хлоридо комплекса, једначина (1).



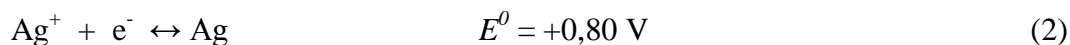


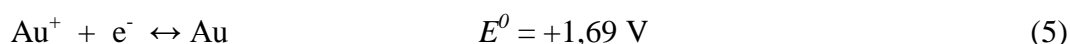
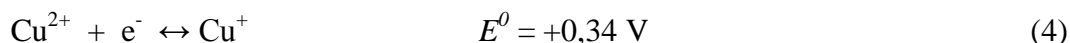
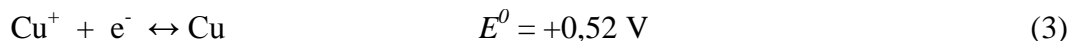
Осим тога раствара се још само у базном раствору цијанида (што се користи као метода екстракције из сирове руде) и у течном  $\text{BrF}_3$  градећи  $[\text{BrF}_2]^+[\text{AuF}_4]^-$ , док се у живи раствара градећи амалгам. Са халогенима реагује градећи  $\text{Au}^{3+}$  соли, једино са јодидом гради  $\text{Au}^+$  со. Најбрже реагује са бромом, у егзотермној реакцији на собној температури дајући  $\text{Au}_2\text{Br}_6$ .

Оно што злато чини корисним и привлачним су његове физичко-хемијске особине: поседује високу хемијску и термичку стабилност, електричну проводљивост, механичку мекоћу, није тешко, може се сећи ножем, извлачити у жице, обликовати, па спада и у највише дуктилне елементе на нашој планети. Злато је једини метал који се може наћи слободан у природи, а у једињењима се налази са телуrom и антимоном,  $\text{AuTe}_2$  и  $\text{AuSb}_2$ . Широко је распрострањено и готово увек праћено пиритом или кварцом. У једињењима злато је жуте боје, иако може бити црно, рубин, или љубичасто када је фино дисперговано. Његова трајност у веома корозивним условима довела је до његове широке примене у изради кованица и накита кроз векове, а данас и у медицини. Инертно је и добар рефлектор инфрацрвеног зрачења. Злато се често легира за побољшање особина. Због своје нетоксичности, користи се и као адитив у прехранбеној индустрији.

Прелазни метали имају непопуњене  $d$ -поднивоe, што условљава и формирање различитих оксидационих стања; код злата се јавља  $-1$  до  $+5$ , док су једињења са оксидационим стањем  $+1$  и  $+3$  најдоминантнија у хемији и у већини биолошких истраживања. Већина једињења за која се сматра да садрже злато(II) су заправо полимерна једињења злата различите валентности ( $\text{AuCl}_2$  је заправо тетрамер  $(\text{Au}^{+1})_2(\text{Au}^{+3})_2\text{Cl}_8$ , која садрже квадратно-планарно злато(III) и линеарно злато(I), и њихова тамна боја потиче од размене наелектрисања између злата(I) и злата(III), док је злато(V) пронађено само у  $\text{AuF}_5$  и  $[\text{AuF}_6]^-$ ).

Електрохемијски потенцијал злата је најнижи од свих метала, једначине (2)-(5), што значи да ће било који катјонски облик злата прихватити електроне из готово било ког редукционог агенса формирајући елементарно злато. То га чини најелектронегативнијим од свих метала у  $d$ -групи, што још једном потврђује његов племенити карактер.





Сходно попуњености  $d$ -орбитала, метали координују различит број лиганата градећи комплексе различите геометрије. Електронска конфигурација злата(0) је  $5d^{10}6s^1$ , злата(I) је  $5d^{10}6s^0$  и за злато(-1), анјонска, је  $5d^{10}6s^2$ . Ове конфигурације објашњавају релативну стабилност једињења злата(I) са 10 електрона у попуњеним  $5d$  орбиталама, или чак формирање ауратног анјона, што нам не омогућава разумевање доминације елементарног злата. Као последице овог ефекта јављају се:<sup>78</sup>

1. боја злата - злато има апсорпцију која почиње на 2,4 eV, која припада прелазу са попуњеног  $5d$  нивоа на следећи ниво (за 10-15  $\mu$ , у суштини  $6s$  ниво). То се стога одражава као црвена и жута боја, апсорбујући плаву и љубичасту;
2. смањење дужине ковалентне везе код атома злата, а нађено је да је ковалентни полупречник злата мањи него код сребра;
3. код злата, више него код сребра, оба облика су погодна за везивање. Попуњене  $5d^{10}$  орбитале више нису хемијски инертне и могу да интерагују са другим елементима, тј. са осталим атомима у молекулима или кластерима;
4. мала разлика у енергији између  $s$ ,  $p$  и  $d$  орбитала доводи до ефикасног формирања линеарних дво-координованих комплекса злата(I), док код сребра(I) преовлађује формирање три- и тетра-координованих деривата;
5. дестабилизација  $5d$  орбитала омогућава лако формирање оксидационог стања (+3) код злата (што готово да и не постоји код сребра); и стабилизација  $6s$  орбитала објашњава формирање злата(-1), што не постоји код сребра.

### 2.3 Комплексна једињења злата

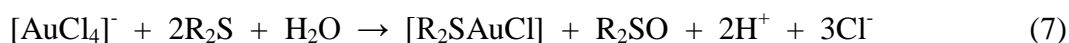
За злато(I), као представника  $d^{10}$  елемената, карактеристични су линеарни



комплекси (координациони број 2,  $sp$ -хибридизација), док злато(III),  $d^8$ , гради квадратно-планарне комплексе (координациони број 4,  $sp^2d$  хибридизација), што свеобухватно укључује формирање  $\sigma$ -везе или  $\pi$ - $\pi$  интеракције.<sup>79</sup>

Халоанјони  $[\text{AuX}_4]^-$  ( $X = \text{F}, \text{Cl}^-, \text{Br}^-$ ) граде се оксидацијом елементарног злата, док се нестабилни  $[\text{AuI}_4]^-$  добија реакцијом  $[\text{AuCl}_4]^-$  са анхидрованим течним HI. У раствору HCl,  $\text{AuCl}_3$  гради  $[\text{AuCl}_4]^-$  који реагује са бромидом градећи  $[\text{AuBr}_4]^-$ , док са јодидом даје  $\text{AuI}$  и  $\text{I}_2$ . Друга једноставна комплексна једињења су  $[\text{Au}(\text{CN})_4]^-$ ,  $[\text{Au}(\text{NCS-S})_4]^-$ ,  $[\text{Au}(\text{N}_3)_4]^-$ ,  $[\text{Au}(\text{NO}_3\text{-O})_4]^-$ ,  $\text{Ph}_3\text{PAuCl}$  се могу добити оксидативном адицијом или директном супституцијом.<sup>80</sup>

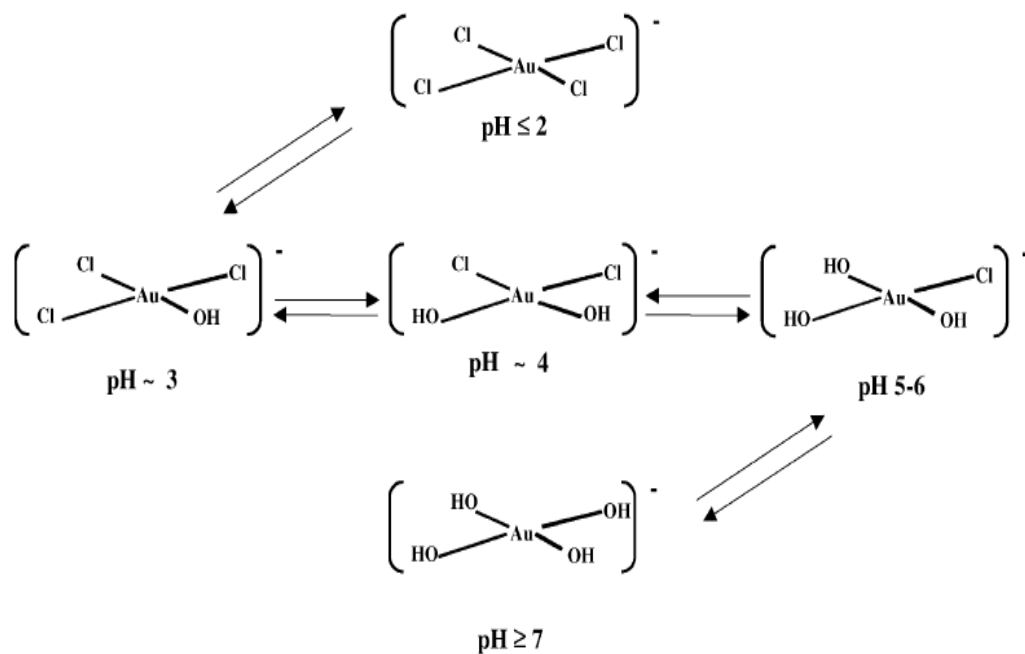
За злато(I) је најчешћа линеарна координација, а такође су пронађени и тригонални и тетраедарски комплекси. У воденом раствору, халогениди су нестабилни услед диспропорционисања (што се може спречити вишком халогенида):  $3[\text{AuX}_2]^- \leftrightarrow [\text{AuX}_4]^- + 2\text{Au} + 2\text{X}^-$ . Пут до злато(I) комплекса често укључује редукцију злата(III) као што је приказано за грађење честица  $\text{R}_3\text{PAuCl}$  и  $\text{R}_2\text{SAuCl}$ , (6)-(7):



Злато(I) фаворизује „меке“ доворске атоме, за разлику од злата(III) који је на прелазу „тврдо-меких“ карактеристика.<sup>80</sup> На стабилност комплекса злата директно утиче природа лиганда, тј. донора атома. Пошто су оба јона, злато(I) и злато(III) (делимично), јони метала Б-типа („меки“), стабилност њихових комплекса се смањује са порастом електронегативности доворског атома лиганда. То условљава следећу стабилност:  $\text{I}^- > \text{Br}^- > \text{Cl}^- > \text{F}^-$ , где је редослед електронегативности:  $\text{F}^- > \text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{I}^-$ .<sup>81</sup>

Екстракција злата зависи од снаге оксидационог агенса и стандардног редокс потенцијала за злато(I) или злато(III) у присуству одређеног лиганда. Такође, на стабилност комплекса утичу електронегативни „меки“ доворски атоми, на јоне метала ниске валентности, и „тврди“ доворски атоми на јоне метала високе валентности. Стога злато(I) облици граде стабилније комплексе са лигандима који садрже „меке“ доворске атоме, као што су S, C, Se и P, док злато(III) гради стабилније комплексе са

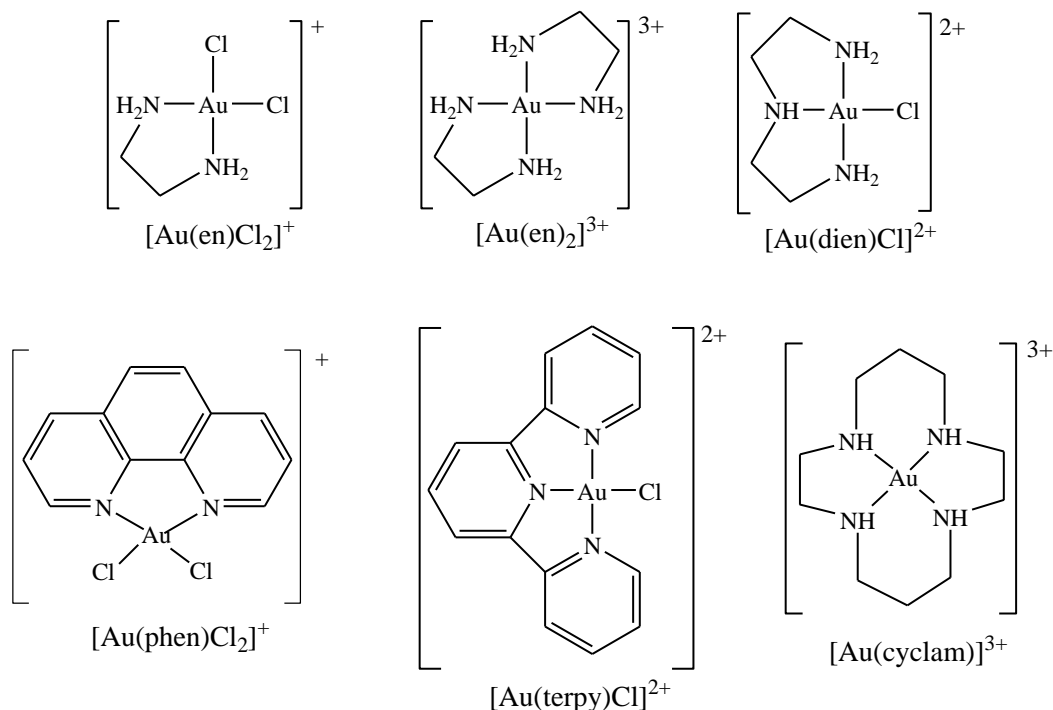
електронегативнијим или „тврдим“ донорима као што су N, O, F, Cl, итд. Ово указује да се комплекси злата(III) са „меким“ лигандима лако преводе у злато(I) облике, док комплекси злата(I) са „тврдим“ донорским лигандима ће се вероватно диспропорционисати у злато(III) и злато(0). То објашњава чињеницу да злато(I) преференцијално формира комплексе са лигандима као што су цијанид, тиоуреа, тиоцијанат и тиосулфат (који сви имају „мек“ донорски атом); за ову врсту је карактеристична  $4f^{14}5d^{10}$  електронска конфигурација, због чега су злато(I)-комплекси дијамагнетични. Сви познати комплекси злата(III) имају ниско-спинску  $4p^45d^8$  електронску конфигурацију и такође су дијамагнетични. Треба напоменути да се  $Au^+$  и  $Au^{3+}$  јони не јављају у раствору као слободни јони, већ као хидратни комплекси са бројем молекула воде који одговарају координацији датог оксидационог стања. Како је у сваком од ових комплекса атом кисеоника везан за јон злата, комплекси су ниске стабилности. Стога и једноставни јони имају тенденцију да реагују у раствору замењујући молекуле воде. Осим тога, доказано је да ни  $[AuCl_4]^-$  честице нису стабилне у воденом раствору и подлежу спонтаној хидратацији и хидролизи,<sup>82</sup> према Шеми 2.1, која и показује да слободне *aqua*-честице не постоје у воденом раствору.<sup>83</sup>



**Шема 2.1** Равнотежа између различитих честица злата успостављена према рН вредности

### 2.3.1 Комплекси злата са азот-донорским лигандима<sup>84</sup>

Хемија злата је знатно напредовала током протекле деценије и мотивисала многе истраживаче да синтетишу нове комплексе са специфичним својствима. Комплекси злата(III) са азот- и кисеоник-донорским лигандима заузимају доминантно место, Шема 2.2. Разноврсност азот-донорских лиганата,<sup>85,86</sup> нарочито хетероцикличних, је расла у корист ширења класе цикло-ауратних деривата,<sup>87</sup> од којих већина показује потенцијално антитуморско дејство. Упркос ниском афинитету везивања за кисеоник, добијени су алкокси, хидрокси, па чак и оксо комплекси злата(III).<sup>88,89</sup> Полидентатни азотни лиганди и њихови деривати се такође синтетишу за фармаколошке потребе и фотофизичке апликације.



**Шема 2.2** Репрезентативни комплекси злата(III) са азот-донорским лигандима

Данас се најчешће синтетишу комплекси са азот-донорским лигандима и детаљно се испитује њихова стабилност при физиолошким условима. Повећавање стабилности према редукцији разних полиаминских злато(III) комплекса је праћено њиховим





електрохемијским понашањем у воденом раствору.<sup>90,91</sup> Циклична волтаметрија показује да формални потенцијал  $\text{Au(III)/Au(0)}$  постаје негативнији у низу  $[\text{AuCl}_4]^-$ ,  $[\text{Au(en)Cl}_2]^+$ ,  $[\text{Au(dien)Cl}]^{2+}$ ,  $[\text{Au(en)}_2]^{3+}$ ,  $[\text{Au(cyclam)}]^{3+}$  (en = 1,2-етилендиамин; cyclam = 1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан).<sup>90,91</sup> Значајне цитотоксичне активности нађене су за комплексе  $[\text{Au(en)}_2]\text{Cl}_3$  и  $[\text{Au(dien)Cl}]\text{Cl}_2$ , тестиране на линијама туморских ћелија (A2780), осетљивим на цисплатину (A2780/S) или отпорним на цисплатину (A2780/R). Насупрот тим резултатима, инкапсулирани злато(III) дериват  $[\text{Au(cyclam)}](\text{ClO}_4)_2\text{Cl}$  је практично неактиван.<sup>90,92</sup> Цитотоксично својство ових једињења недвосмислено се приписује присуству злато(III) центра. Већу цитотоксичност на истим линијама туморских ћелија показали су комплекси  $[\text{Au(terpy)Cl}]\text{Cl}_2$  и  $[\text{Au(phen)Cl}]\text{Cl}_2$  (phen = фенантролин),<sup>93</sup> вероватно због присуства цитотоксичних лиганата.<sup>90</sup> Слабо и реверзибилно везивање ових комплекса за ДНК (деоксирибонуклеинску киселину) сугерише доминантан електростатички начин интеракције; али је ипак примећена извесна конформациона дисторзија двоструког хеликса.<sup>94</sup>

Студија о реактивности  $[\text{Au(en)Cl}_2]\text{Cl}$  и  $[\text{Au(en)}_2]\text{Cl}_3$  са гуанозин-5'-монофосфатом (5'-GMP) открива да се у воденом раствору само  $[\text{Au(en)Cl}_2]\text{Cl}$  везује врло слабо за 5'-GMP преко N7 азотовог атома, дајући 1:1 производ.<sup>91</sup> Осим тога, 4'-супституисани терпиридински комплекс злата(III),  $[\text{Au(4-MeOPterpy)Cl}](\text{ClO}_4)_2$  (4-MeOPterpy = 4'-(4-метоксифенил)-2,2',6',6''-терпиридин) формира стабилан производ са ДНК, уз константу везивања вредности  $2,1 \times 10^4 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1}$ ,<sup>95</sup> испољавајући висок степен базне специфичности ка аденин-тимин деловима.

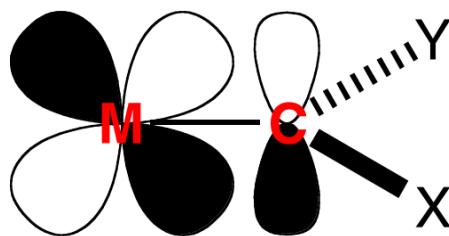
Важан степен цитотоксичности су такође показали квадратно-планарни комплекси злата(III) који садрже полипиридил лиганде дипиридо[3,2-f:2',3'-h]хиноксалин (DPQ), дипиридо[3,2-a:2',3'-c]феназин (DPPZ) и дипиридо[3,2-a:2',3'-c](6,7,8,9-тетрахидро)феназин (DPQC), са  $\text{IC}_{50}$  вредностима за A2780 упоредивим са цисплатином.<sup>96</sup>

### 2.3.2 Комплекси злата са хетероцикличним карбенима

Злато(I) N-хетероциклични карбени су познати од 1989. године, али онедавно

привлаче много веће интересовање због неких сличности са фосфинским комплексима, који се изучавају због антитуморских својстава.<sup>97</sup> Злато(I)-NHC комплекси се сада синтетишу и изучавају не само као алтернативни лиганди за злато(I)-фосфинске комплексе, већ и у циљу разумевања антитуморске активности која се додељује фосфинским комплексима.<sup>98</sup> Постоје различите методе за синтезу неутралних или катјонских комплекса, често директно из претходно синтетисаних имидазолијум соли дајући комплексе опште формуле  $(\text{NHC})\text{AuX}$  и  $(\text{NHC})_2\text{AuX}$ .<sup>97</sup> Као и код класе дифосфинских лиганата, могу се синтетисати и NHC лиганди са променљивим хидрофилним и липофилним својствима, у зависности од супституисаности лиганда.<sup>98,99</sup>

Карбенски комплекси се шематски могу представити Сликаом 2.1, одакле се види  $sp^2$  хибридизација угљеника, при чему слободна  $p$ -опбитала угљеника је нормална на тригоналну раван три атома; али уколико су то хетероатоми, могуће су и додатне резонантне структуре.

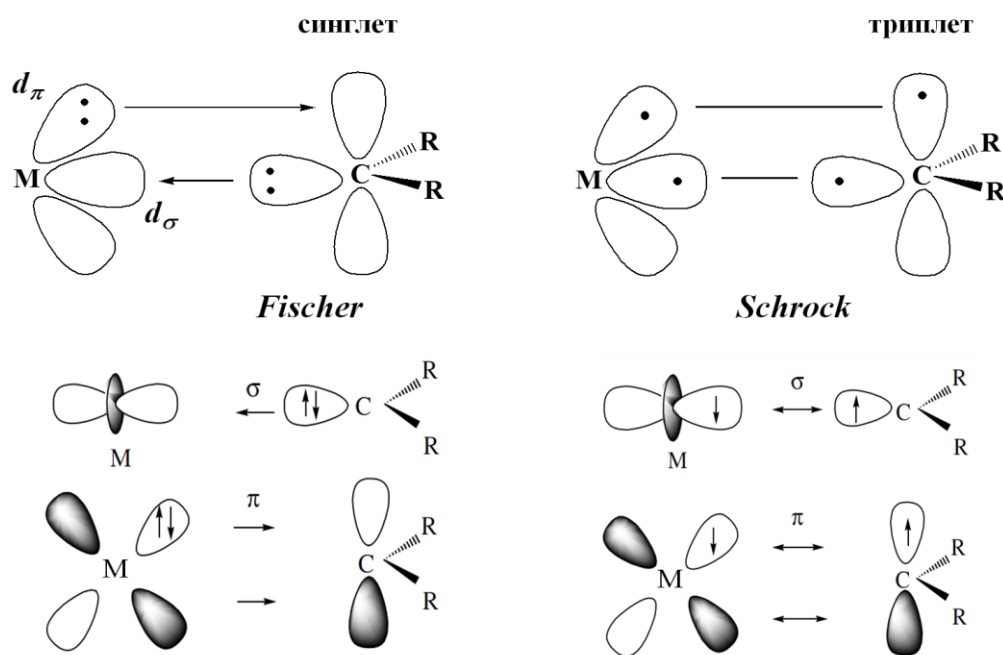


Слика 2.1 Општа структура карбенских комплекса

Метал-карбен комплекси се могу класификовати у две групе:<sup>100</sup>

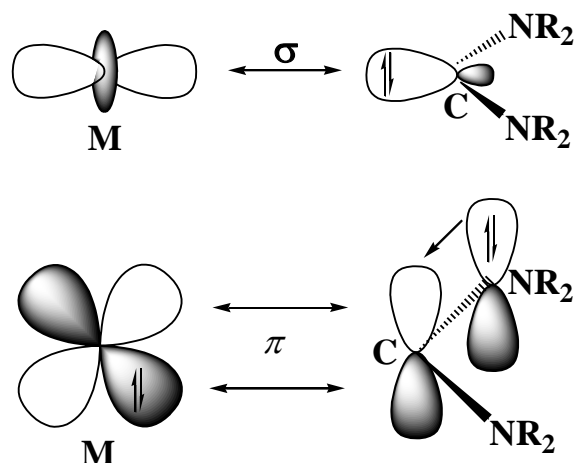
1. Фишер (*Fischer*) карбени, названи по *Ernst Otto Fischer*-у, које карактерише јак  $\pi$ -акцепторски јон метала и електрофилни карбенски атоми угљеника. Хемијска веза (Слика 2.2) је заснована на  $\sigma$ -типу електронске донације орбитале са усамљеним електронским паром карбенског атома празној  $d$ -орбитали метала, и повратној  $\pi$ -електронској донацији попуњене  $d$ -орбитале метала празној  $p$ -орбитали угљеника;

2. *Schrock*-карбени, названи по *Richard R. Schrock*-у, одликују се нуклеофилнијим угљениковим атомом, и обично су карактеристични за вишевалентне метале. Ова класа карбена нема  $\pi$ -акцепторске лиганде и ови комплекси су нуклеофилни. Везивање у овим комплексима може се посматрати као купловање једног триплет-стања метала и триплета карбена, Слика 2.2. Ове везе су поларизоване ка угљенику и стога је карбенски угљеник нуклеофил.



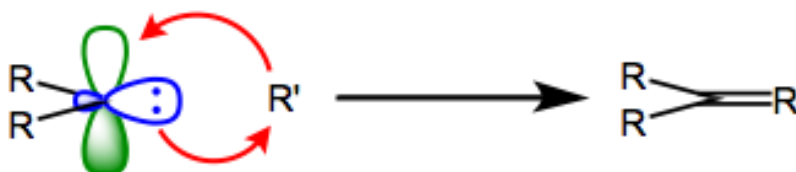
Слика 2.2 Шематски приказ орбиталних интеракције код *Fischer*- и *Schrock*-типа карбена<sup>100</sup>

N-хетероциклични карбени су популаризовани након што је *Arduengo* изоловао слободне стабилне карбене 1991.<sup>101</sup> Данас су познати карбенски комплекси са широким спектром различитих реактивности и различитих супституената, али их често није могуће класификовати према њиховој електрофилности или нуклеофилности.



Слика 2.3 Орбиталне интеракције код N-хетероцикличних карбена<sup>100</sup>

Слободни карбен је и нуклеофил (поседовањем усамљеног пара у свом  $\sigma$ -систему) и електрофил (преко своје празне  $2p_z$  орбитале), Слика 2.3, у чему лежи и основа грађења „двоструке“ везе, Слика 2.4. Карбени који су снажно стабилизовани  $\pi$ -донорским супституентом, моћни су  $\sigma$ -донори али је  $\pi$ -везивање са металом слабо.

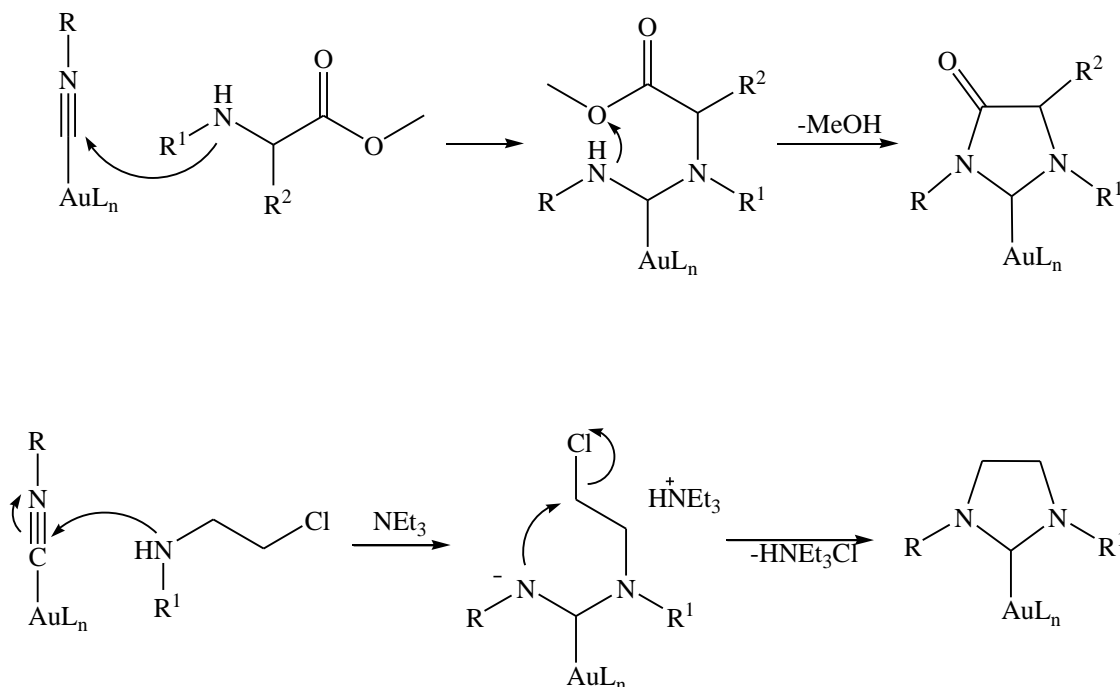


Слика 2.4 Донорско-акцепторски механизам грађења „двоструке“ везе код карбена

Из тог разлога се веза између угљеника и метала често представља једноструком везом, док је код *Schrock* и *Fischer* карбена обично представљена двоструком.<sup>102</sup>

Комплекси злата са N-хетероцикличним лигандима су већ испитивани у бројним експерименталним и теоријским студијама.<sup>75,103-106</sup> Према тренутном статусу, синтетисани су комплекси злата(I/III) са различитим ННС системима у распону од петочланих до седмочланих прстенова, укључујући имидазолијум, бензимидазолијум, имидазолинијум, триазолијум, пиримидинијум, пиразолијум, седмочлане амидинијум, и нафтимидазолијум делове, итд.<sup>107</sup> *Hashmi*-јева група је објавила једноставан начин синтезе карбенских

комплекса, у реакцији одговарајућег имидазол-2-илидена са  $[\text{Au}(\text{SMe}_2)\text{Cl}]$  комплексом. Општи приказ механизма дат је на Шеми 2.3.<sup>108-110</sup>



**Шема 2.3** Шематски приказ механизма синтезе неких класа карбенских комплекса злата<sup>109,110</sup>

Искуства показују да, иако су неки координовани лиганди стабилизовали злато(III) у условима високе рН вредности (7,4),<sup>111</sup> они су ипак били подложни редокс реакцији у контакту са сумпор-донорским биолошки релевантним нуклеофилима. *Che* је већ показао да *топо*-карбенски злато(III) комплекс, стабилизован терпиридинским типом лиганда, такође подлеже редукцији при физиолошким условима, дајући *топо*-карбенски комплекс злата(I).<sup>57</sup> Стога, равнотежа између стабилности и реактивности према биолошки релевантним молекулима код комплекса злата, је главни циљ данашњих истраживања.

## 2.4 Хемијска кинетика и механизам супституционих реакција

За одређивање кинетичких параметара хемијских реакција коришћене су спектрофотометријске методе. Карактеристика комплекса *d*-елемената је њихова боја која



потиче од апсорпције светлости у видљивој регији (300-800 nm). Анализа електронских спектра помаже у одређивању структуре и везивања, али не увек директно. Апсорпција се јавља као последица прелаза између електронских енергетских нивоа, и то: прелази између орбитала метала са  $d$ -карактером ( $d-d^*$  прелази), прелази између метала и молекулских орбитала лиганда са преносом наелектрисања са метала на лиганд или обратно. Пренос наелектрисања увећава интензитет апсорпције, док је  $d-d$  везивање доста слабијег интензитета. У неким спектрима апсорпција преноса наелектрисања модификује сигнале због  $d-d$  прелаза (као и  $n-\pi$  и  $\pi-\pi^*$  сигнали лиганда), иако преноси наелектрисања често условљавају апсорпцију у областима већих енергија него  $d-d$  апсорпције. Апсорпција фотона светлости јавља се у области  $10^{-18}$  s при чему се бележи само тренутак ротационог и вибрационог стања који се одвијају доста спорије. Апсорпциони сигнал се дефинише таласном дужином  $\lambda_{max}$ , која одговара апсорпционом максимуму  $A_{max}$ . Важно је истаћи чињеницу да апсорпциони спекти зависе од попуњености  $d$ -орбитале метала, при чему  $d^1$ ,  $d^4$ ,  $d^6$  и  $d^9$  комплекси дају једну апсорпциону траку,  $d^2$ ,  $d^3$ ,  $d^7$  и  $d^8$  три, а  $d^5$  комплекси садрже серију веома слабих али оштрих апсорпционих трака.<sup>112</sup> Промена вредности апсорпције на радној таласној дужини, директан је показатељ промене концентрације реагујућих врста, а самим тим и одвијања хемијске реакције у испитиваном систему. Познато је да брзина хемијске реакције, једначина (8), представља промену концентрације реактанта или производа реакције у јединици времена, једначине (9)-(10).



$$v = \pm \frac{1}{\nu_i} \frac{dc_i}{dt} \quad (9)$$

$$\text{тј. брзина} = k[A]^a[B]^b. \quad (10)$$

На брзину реакције утичу: физичка својства реактанта, концентрација реактанта, температура и присуство катализатора. На основу збира експонената,  $a+b$ , у изразу за брзину хемијске реакције, реакције могу бити првог, другог и вишег реда. Наша истраживања најчешће су заснивана на реакцијама *pseudo*-првог реда, које подразумевају велики вишак једног реактанта, и одвијају се према једначинама (11)-(12):



$$\frac{1}{[A]_t} = kt + \frac{1}{[A]_0} \quad (11)$$

$$\ln [A]_t = -kt + \ln [A]_0 \quad (12)$$

Комплекси метала који подлежу реакцији са полувременом мањим од 1 min ( $t_{1/2} \leq 1$  min) сматрају се кинетички лабилним, док они чија реакција захтева значајно више времена припадају групи кинетички инертних. При томе не постоји директна веза између термодинамичке стабилности комплекса и лабилности према супституцији.

За сваку геометрију координационих једињења постоји специфичан механизам по ком се одвија реакција супституције. Супституције се одвијају према дисоцијативном механизму,  $D$  (стварање интермедијера мањег координационог броја) и асоцијативном механизму,  $A$  (уз стварање интермедијера већег координационог броја). Оба подразумевају два корака, уз прелазна стања са енергетским максимумом и грађење интермедијера на енергетском минимуму, који се може детектовати, а некад и изоловати. За већину комплекса метала приликом супституције постоји конкурентна реакција цепања везе између метала и лиганда и формирања нове везе са улазним лигандом, што представља механизам измене,  $I$  (дисоцијативна  $I_d$  и асоцијативна измена  $I_a$ ). У овом случају не постоје интермедијери, али је могуће формирање бројних прелазних стања.

Промена енталпије активације,  $\Delta H^\ddagger$ , и ентропије активације,  $\Delta S^\ddagger$ , добијене из температурске зависности константе брзине реакције, указују на реакциони механизам. Утицај температуре је уско везан са термодинамичким параметрима, енергијом активације и запремином активирања, где је зависност константе брзине хемијске реакције дата преко *Arrhenius*-ове једначине, (13)-(14), и *Eyring*-ове једначине, (15), и *Eyring*-овог дијаграма, Слика 2.5.

$$k = Ae^{-Ea/RT} \quad (13)$$

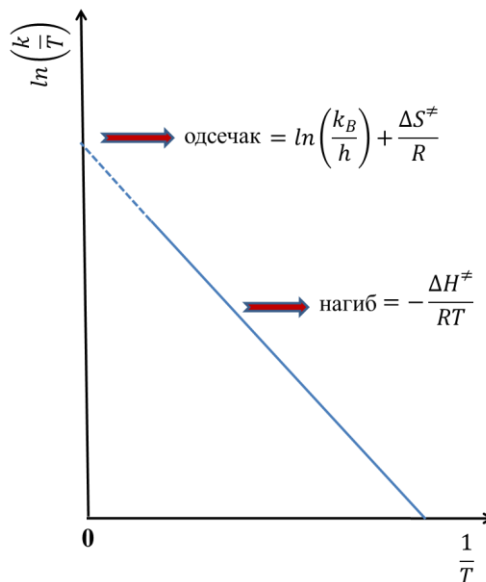
$$\ln k = \ln k_0 - \frac{Ea}{RT} \quad (14)$$

Једначина (15) даје релацију између константе брзине, температуре и активационих

параметара.

$$\ln\left(\frac{k}{T}\right) = \ln\left(\frac{k_B}{h}\right) + \frac{\Delta S^\ddagger}{R} - \frac{\Delta H^\ddagger}{RT} \quad (15)$$

Дијаграм зависности  $\ln(k/T)$  од  $1/T$  (*Eyring*-ов дијаграм) је линеаран, одакле се активациони параметри одређују као што је приказано на Слици 2.5.



**Слика 2.5** *Eyring*-ов дијаграм за одређивање активационих параметара из температурске зависности константе брзине хемијске реакције; испрекидани део линије представља екстраполацију

Вредност промене ентропије активирања указује на механизам супституције (негативна промена на асоцијативни, а позитивна на дисоцијативни механизам), с тим што премештање растварача може резултирати негативном вредношћу промене ентропије чак и за дисоцијативни механизам.

Осим тога, зависност притиска од константе брзине користи се за одређивање запремине активирања,  $\Delta V^\ddagger$ , где реакција у којој прелазно стање има већу вредност запремине него полазно стање, показује позитивну промену запремине активирања, и обратно. Елиминишући утицај растварача, предзнак вредности промене запремине



активирања указује на механизам супституције, и то  $\Delta V^\ddagger < 0$  се јавља код асоцијативног механизма, а  $\Delta V^\ddagger > 0$  код дисоцијативног механизма.

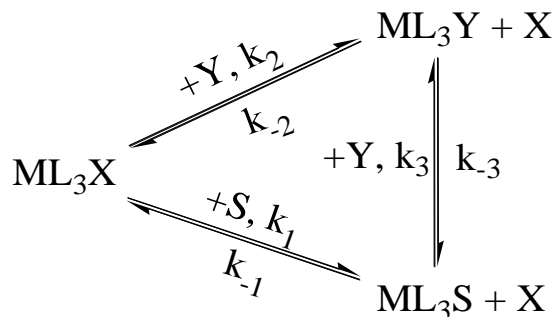
Сходно геометрији изучаваних комплекса злата и платине, овде ће детаљно бити описан механизам код квадратно-планарних и линеарних комплекса, које ови метали граде као представници метала  $d^8$  и  $d^{10}$  електронске конфигурације.

#### 2.4.1 Супституција код квадратно-планарних комплекса

Реакција (16) приказује супституцију координованог лиганда  $X$  улазним лигандом  $Y$ , у квадратно-планарном комплексу метала.



Код супституционих реакција квадратно-планарних комплексних једињења, ако подразумевамо асоцијативан механизам, морамо узети у обзир све путеве којима се генерално може одвијати супституција, према Шеми 2.4.



Шема 2.4 Могући путеви одвијања реакције супституције

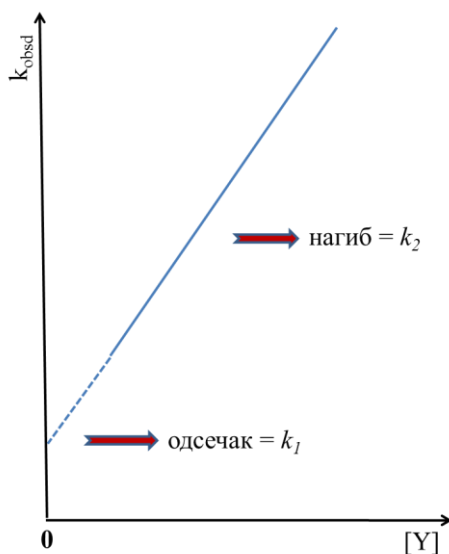
Као што показује Шема 2.4, супституција се може одвијати првобитно преко солволизе, што је окарактерисано константама  $k_1$  и  $k_3$ , или директно, окарактерисано константом  $k_2$ . Уколико постоји паралелан солволитички пут, и ако узмемо да је повратна реакција сузбијена, онда се израз за константу реакције *pseudo*-првог реда (17) упрошћава у израз (18).<sup>113</sup>

$$k_{obsd} = \frac{k_1 + k_1 k_2 [X] / (k_2 [Y])}{1 + k_{-1} [X] / (k_s [Y])} + k_{-2} [X] + k_2 [Y] \quad (17)$$

$$k_{obsd} = \frac{k_1}{1 + k_{-1} [X] / (k_s [Y])} + k_2 [Y] \quad (18)$$

Даље, ако је  $k_{-1}[X] \ll k_3[Y]$ , што је често случај када је концентрација одлазећег лиганда мала, једначина два се упрошћава до једноставнијег најчешће коришћеног израза, (19).

$$k_{obsd} = k_1 + k_2 [Y] \quad (19)$$



**Слика 2.6** График зависности  $k_{obsd}$  од концентрације улазног лиганда  $Y$ , за одређивање вредности константи  $k_1$  и  $k_2$

Пратећи серију реакција под истим условима, али са различитим концентрацијама  $Y$ , одређујемо степен утицај растварача, на основу вредности константе  $k_1$ , односно утицај улазног нуклеофила на основу константе  $k_2$ , као што је приказано на Слици 2.6.

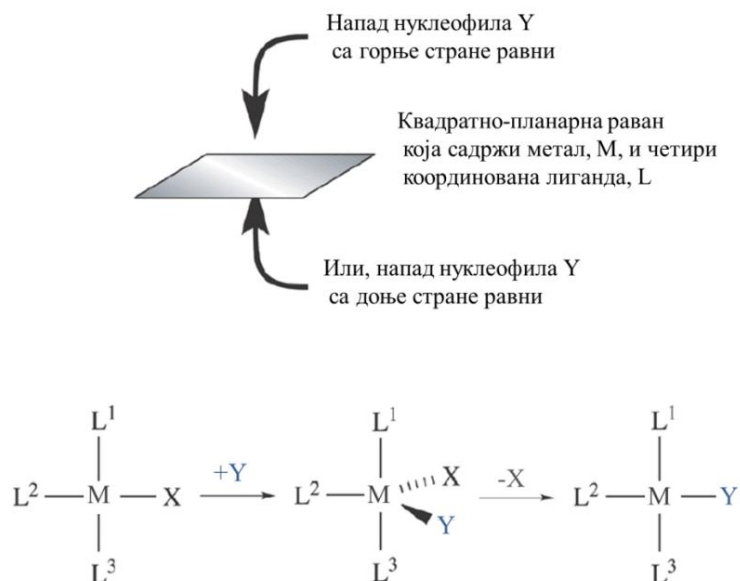
Сходно асоцијативном механизму који подразумева напад нуклеофила  $Y$  на  $ML_3X$  као корак који одређује брзину реакције,  $k_2$  се јавља као доминантна вредност. Вредност  $k_1$

може указивати и на конкурентан дисоцијативни пут. Експериментално је потврђено да је  $k_1$  доминантна у условима поларних растварача што указује на учешће растварача и захтева нови израз, једначина (20), када се растварач сматра потенцијалним лигандом, он се такмичи са улазним лигандом у преузимању корака који одређује брзину реакције.

$$k_1 = k_3[S] \quad (20)$$

Супституција растварача  $S$  улазним лигандом  $Y$  се затим јавља као брз корак који не утиче на константу брзине.

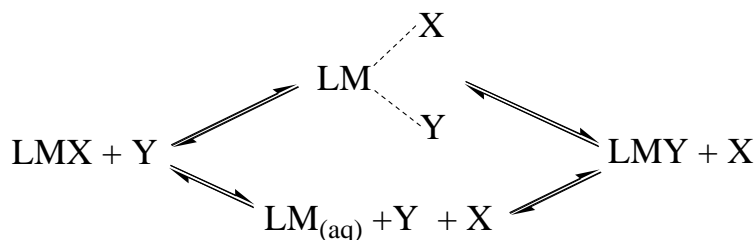
У већини реакција, супституција код квадратно-планарних комплекса се одвија уз очување стереохемије. Занемарујући утицај растварача, ретенција стереохемије се може представити и објаснити Сликаом 2.7, где уочавамо формирање тригоналне-бипирамиде.



**Слика 2.7** Могућност напада улазног лиганда на раван комплекса (изнад или испод равни), уз грађење тригоналне-бипирамиде

#### 2.4.2 Супституција код линеарних комплекса

Супституција лиганда код линеарних комплекса може бити представљена Шемом 2.5.



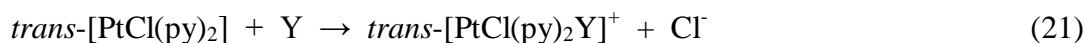
Шема 2.5 Механизам супституције код линеарних комплекса

Један од могућих путева подразумева супституцију која се одвија преко асоцијативног механизма формирањем прелазног стања. Други механизам је упоредив са солволитичким путем код квадратно-планарних комплекса, који укључује формирање прелазног *aqua*-комплекса (у случајевима када је вода растварач), а затим супституцију молекула растварача улазним лигандом.<sup>114</sup>

Супституција монодентатних лиганата координованих за злато(I) и злато(III) је генерално брза реакција и одвија се преко асоцијативног механизма, са негативном ентропијом активације, којим злато(I) пролази кроз трокоординовано, а злато(III) кроз петокоординовано прелазно стање. Понекад се формирају и интермедијери. Супституција лиганата код злата(III) је генерално бржа него код злата(I), у случају упоредивих лиганата. Реакције злата(III) су доказано неколико редова величине брже од аналогних комплекса платине(II) и снажно зависе од природе улазног нуклеофила.

### 2.4.3 Утицај улазног лиганда

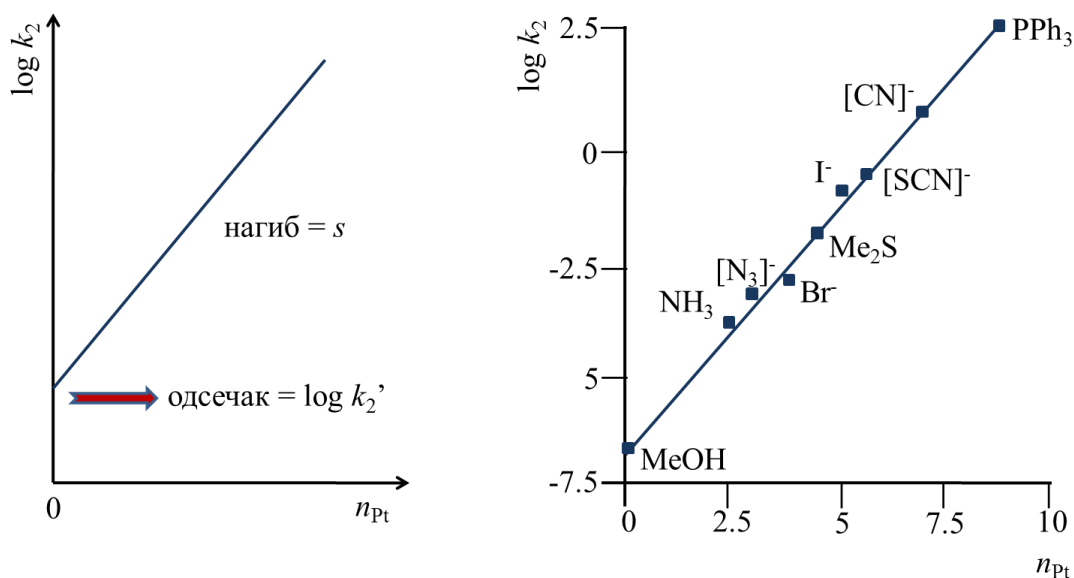
Ако говоримо о испитивању утицаја улазног лиганда на константу брзине супституције, онда за већину изучаваних комплекса можемо очекивати следећи ред реактивности:  $H_2O < NH_3 \approx Cl^- < py < Br^- < I^- < [CN^-] < PR_3$ , што се зове секвенца нуклеофилности која се односи на изучаване метале као представнике „меких” киселина. Параметар нуклеофилности,  $n_{Pt}$ , дефинисан је једначинама (22)-(23) (где је  $k_2'$  константа брзине за реакцију (21) (за  $S = \text{метанол}$ ,  $n_{Pt} = 0$ )) и описује зависност константе брзине супституције код квадратно-планарних комплекса платине(II) од нуклеофилности улазног лиганда.



$$n_{\text{Pt}} = \log \frac{k_2}{k_2'} \quad (22)$$

$$n_{\text{Pt}} = \log k_2 - \log k_2' \quad (23)$$

С тим у вези може се одредити и дискриминациони фактор нуклеофилности,  $s$ , као карактеристика датог комплекса платине(II) која описује осетљивост комплекса на различиту нуклеофилност улазних лигананда, Слика 2.8.

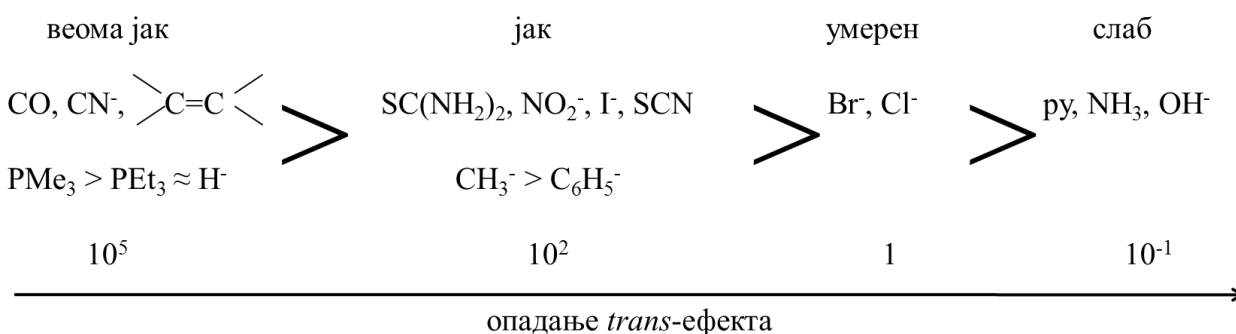


**Слика 2.8** График израчунавања нуклеофилног дискриминационог фактора,  $s$ , и пример вредности добијених за реакцију комплекса  $\text{trans-}[\text{PtCl}_2(\text{py})_2]$  са различитим нуклеофилима у метанолу на 298 или 303 K<sup>115</sup>

#### 2.4.4 *trans*-Ефекат и *trans*-утицај

Код ове врсте комплекса, у основи кинетике лежи избор одлазеће групе који је одређен је природом лиганда у *trans*-положају. Кинетички *trans*-ефекат при супституцији код квадратно-планарних комплекса, први пут је примећен као посебан ефекат

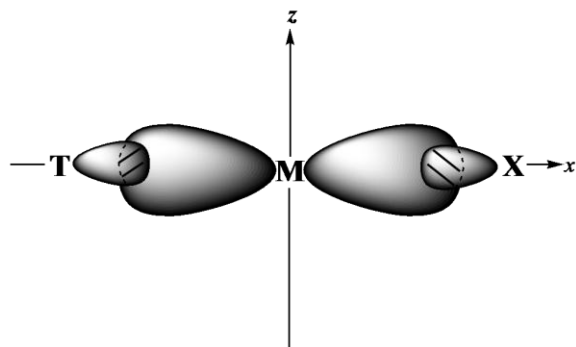
*trans*-супституената на лабилност одлазеће групе. Фактор повезан са овим ефектом је и *trans*-утицај, који представља утицај *trans*-лиганда на дужину везе метал–одлазећи лиганд. Следећи фактор у вези са кинетичком основом *trans*-ефекта је ефекат који потиче од подељене  $\pi$ -електронске густине код пента-координаног комплекса. Лиганд  $L_2$  је *trans* у односу на излазни и улазни лиганд, и ова три лиганда заједно са металом остварују електронску комуникацију кроз  $\pi$ -везивање, само ако сви леже у истој равни. Што указује на тригонално-бипирамидални облик овог прелазног стања (интермедијера). Уколико је  $L_2$  јак  $\pi$ -акцептор (као нпр. CO), стабилизоваће прелазно стање преузимањем електронске густине коју улазни лиганд донира металу, тиме условљавајући супституцију у *trans*-положају. Генерална способност нуклеофила да испоље *trans*-утицај (досежући утицај на константу брзине реда величине од  $10^6$ ) приказана је следећим низом, Слика 2.9:



Слика 2.9 *trans*-Ефекат лиганата<sup>116</sup>

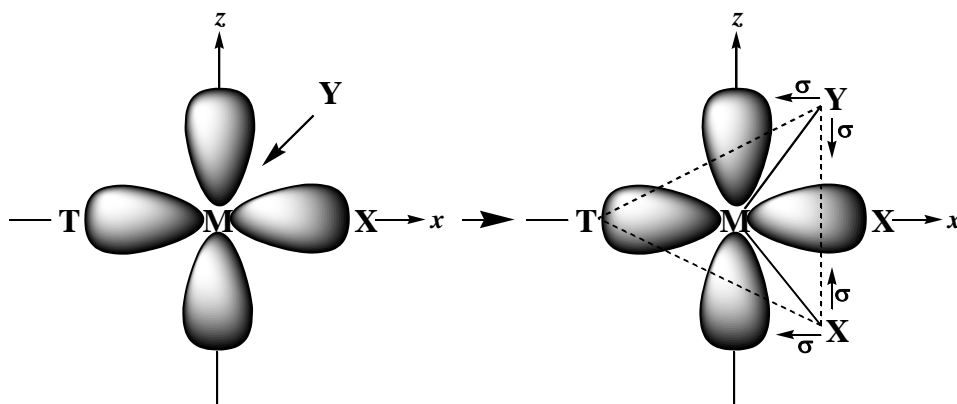
#### 2.4.4.1 $\sigma$ - *trans* Ефекат

Од четири валентне орбитале метала укључене у стварање  $\sigma$ -везе код квадратно-планарних комплекса, само *p*-орбитале имају својство *trans*-оријентације у односу на одлазећи лиганд. *trans*-Група и одлазећа група морају да деле исту *p*-орбиталу (у просеку  $\frac{1}{2}$  *p*-орбитале за сваки лиганд) у свим  $\sigma$ -МО дате структуре, као што је приказано на Слици 2.10.



Слика 2.10 Везивање *trans*-лиганда (*T*) и одлазећег лиганда (*X*) са  $p_\sigma$ -орбиталама

Уколико *trans*-група има посебно јаку интеракцију са  $p$ -орбиталама, веза са одлазећом групом може бити релативно слабија у основном стању. Тиме се подстиче удаљавање одлазеће групе изван регије јаког преклапања да се омогући већа расположивост  $p$ -орбитала *trans*-групи, као што је шематски приказано на Слици 2.11.

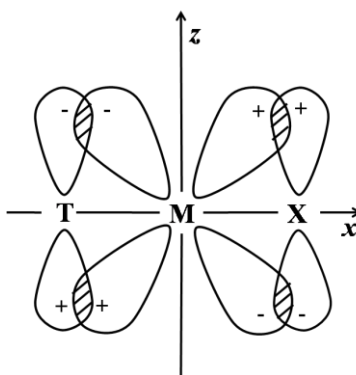


Слика 2.11 Промена у структури  $p_\sigma$ -орбитала при супституцији код квадратно-планарних комплекса

Доступна  $p_z$ -орбитала потпомаже везивање како улазног тако и одлазећег лиганда за централни јон метала у пента-координаном прелазном стању. Како у том случају улазни и одлазећи лиганд деле расположиву  $p_z$ -орбиталу, *trans*-група поседује много више од једне половине  $p$ -орбитале у прелазном стању. То значи да разлика у енергијама основног и прелазног стања треба да буде релативно мала за јаке  $\sigma$ -донорске лиганде.

2.4.4.2  $\pi$ -*trans* Ефекат

Код квадратно-планарних комплекса, три  $d$ -орбитале имају одговарајуће симетрије за  $\pi$ -интеракцију,  $xy$ ,  $xz$ ,  $yz$ . Од тога,  $xz$  и  $yz$  орбитале реагују истовремено са *trans*-лигандом и одлазећим лигандом. Под претпоставком да имамо координатни систем приказан на Слици 2.12, видимо да је  $d_{xz}$  орбитала подељена између *trans*-лиганда и одлазећег лиганда.



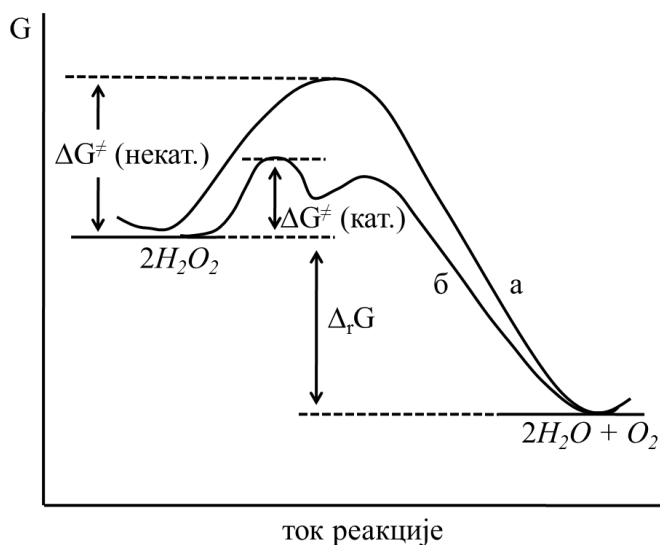
Слика 2.12  $\pi$ -Интеракција  $d_{xz}$  орбитале са *trans*-групом (T) и одлазећом групом (X)

У формирању тригоналне бипирамиде учествују четири  $d$ -орбитале симетрија погодних за  $\pi$  интеракцију, и то,  $xz$ ,  $yz$ ,  $x^2-y^2$  и  $xy$ . Значајно је да све учествују у  $\pi$ -интеракцији са лигандима у тригоналној равни, тј. са *trans*-, улазним и одлазећим лигандом. У  $d^8$  комплексима, чак, све  $d(\pi^*)$  орбитале су попуњене, стога, тригонално-бипирамидално прелазно стање је у великој мери стабилизовано ако *trans*-група поседује празне орбитале  $\pi$ -симетрије, јер интеракција празне  $\pi$ -орбитале лиганда са испуњеном  $d(\pi^*)$  орбиталом делокализује електроне на *trans*-лиганд смањујући енергију система. Сумирано, *trans*-лиганд помаже смештање вишка наелектрисања које централни атом метала прима од улазног лиганда. Стога, ефекат добрих  $\pi$ -акцепторских група у *trans*-положају је да сниже укупну енергију активације; то се назива  $\pi$ -*trans* ефекат. Треба напоменути да два *cis*-лиганда, која заузимају аксијалне положаје у тригоналној-бипирамиди, учествују у  $\pi$ -везивању са само две од четири  $d(\pi^*)$  орбитале ( $xz$ ,  $yz$ ), што говори да *cis*-лиганди не могу помоћи као *trans*-лиганди у смањењу енергије активације, путем метал-лиганд  $p$ -везивања.<sup>116</sup>



## 2.5 Хемијска катализа

Катализатори су супстанце које убрзавају реакцију без појављивања у облику било ког производа реакције; могу убрзати и успорити реакцију. За повратне реакције, катализатор утиче на брзину под којом се достиже равнотежа, не утичући при том на положај равнотеже. Катализатори који садрже *d*-метале су од неизмерног значаја за хемијску индустрију, јер омогућавају исплативе синтезе и селективност код реакција које би у супротном дале мешовите производе. Катализатори су подељени у две категорије, хомогене и хетерогене, зависно о њиховој вези са агрегатним стањем (фазом) реакције у којој учествују. Код хомогене катализе катализатори су истог агрегатног стања као компоненте реакције коју катализују, док супротно важи за хетерогену катализу.



**Слика 2.13** Енергетски профил (а) некатализованог и (б) јодидним јоном катализованог разлагања водоник-пероксида

Катализатори реагују тако што омогућавају да се реакција одвија другачијим путем него без учешћа катализатора, Слика 2.13. Ако се смањује активациона баријера онда се процес брже одвија. Као што је приказано на Слици 2.13, катализована реакција се одвија у два ступња, при чему је сваки корак окарактерисан слободном енергијом активације,  $\Delta G^\ddagger$ , али корак са већом енергетском баријером је од важности за одређивање брзине

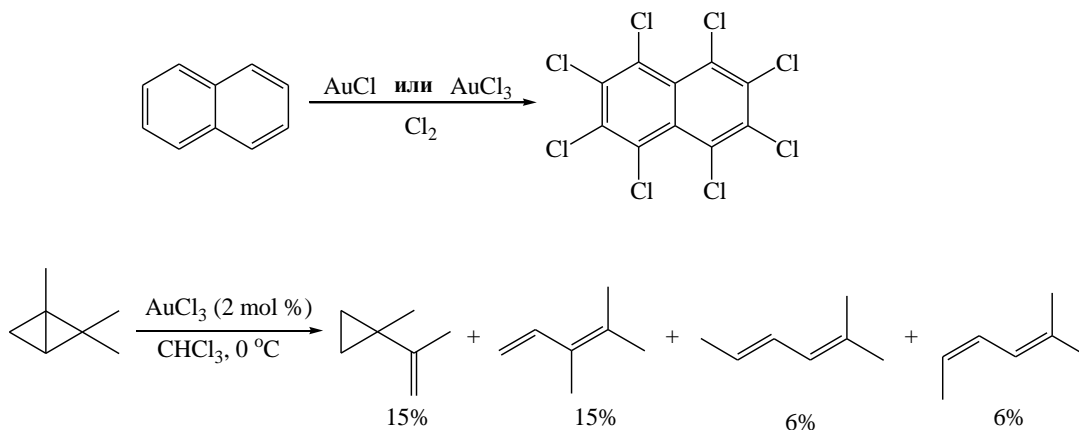


хемијске реакције (у овом случају, први корак). Круцијални аспект катализованог пута је да не пролази кроз енергетски минимум нижи од енергије производа, што би водило до формирања нежељених производа.

Избор катализатора зависи од више параметара, од којих су најзначајнији активна концентрација, каталитичке вредности *TON* – „*Turn Over Number*“ (број молекула производа по молу катализатора) и *TOF* – „*Turn Over Frequency*“ (број молекула производа по јединици времена), селективност ка жељеном производу и колико често постоји потреба за обнављањем катализатора.<sup>117</sup> Позитивна својства злата као катализатора су: значајно увећање молекуларне комплексности, благи реакциони услови, минимално коришћење адитива, изузетна селективност, могућност асиметричне контроле, ортогонална реактивност ка другим метал-катализованим процесима. Једна од медицински значајних примена злата је у катализи вештачке синтезе енглерина, антитуморског производа за лечење рака бубрега, са потенцијалом већим од претходно откривених медикамената у овој области.<sup>118</sup>

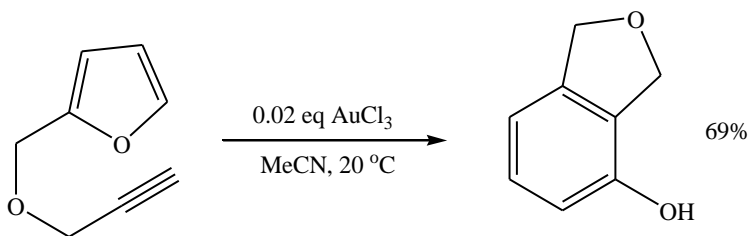
Данас се зачетником катализе златом сматра *Tales*-ова група, BASF, Немачка, која је 1998. године дошла до фундаменталног закључка да је злато најбољи постојећи катализатор хидратације и формирања С-О везе, у реакцији адиције воде на ацетилене. До сличног резултата, готово истовремено, дошла је и *Echavarren*-ова група (Каталонски Институт за хемијска истраживања (ICIQ), Tarragona, Шпанија). Они су очекујући сличан резултат у поређењу са платином, дошли до изненађујућег резултата о далеко већој реактивности и селективности злата. Касније су истраживања проширена и на учешће у формирању С-С везе.

Пре него што се и слутило колико су једињења злата ефикасни катализатори, забележене су прве реакције његове примене, које очигледно нису привукле већу пажњу научника, Слика 2.14.<sup>119,120</sup>



Слика 2.14 Прве документоване реакције катализоване златом

Затим су уследиле примене на реакцијама хидрогенације олефина,<sup>121</sup> превођења фенилацетилена у ацетофенон,<sup>122</sup> реакцији формирања хиралног оксазолина (асиметрична алдолна реакција).<sup>123</sup> Следећи важан корак у хомогеној катализи била је адиција нуклеофила на алкине, која је најпре била изучавана за алкохоле, воду и аminer од стране *Fukuda*-е и *Utimoto*-а,<sup>124</sup> да би десет година касније и *Tales*-ова група показала да катјонска једињења злата(I) имају одличну каталитичку продуктивност (*TON*) и каталитичку фреквенцију (*TOF*) за адицију алкохола на алкине.<sup>125</sup> Паралелна студија *Cai-Guang Yang*-а и *Chuan He*-а изучавала је интермолекулске реакције алкена са O-нуклеофилима и евидентирала да се реакције са електрон-богатим аренима одвијају иницијалном активацијом арил C-H везе.<sup>126,127</sup>

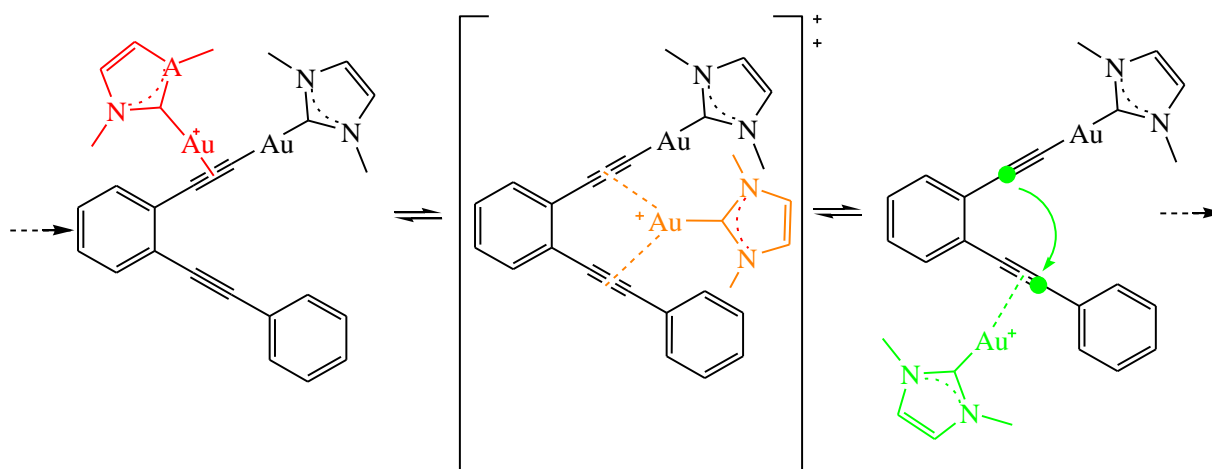


Слика 2.15 *Hashmi*-јева реакција, високо селективна златом катализована синтеза арена

Наредни корак круцијалан за хомогену катализу дала је *Hashmi*-јева група 2000. године проширујући нуклеофилну адицију са алкина на олефине, како за интрамолекулску адицију алкохола тако и за интермолекулску адицију арена.<sup>128</sup> Други пример катализе тровалентним златом је *Hashmi*-јева реакција, Слика 2.15, реакција неочекиваног стварања

фенола из алкина уз иницијалну хидроарилацију праћену бројним интрамолекулским трансформацијама, 6- $\pi$  електроциклизацијом и реароматизацијом.<sup>129</sup>

Данас, осамдесет година од првих радова, органска хемија се може похвалити успешно катализованим потпуним синтезама („*total synthesis*“),<sup>130</sup> као и „*dual*“-катализом која подразумева активацију органских супстрата помоћу два реакциона центра злата.<sup>131</sup> Нађено је да у том случају злато реагује на другачији начин, градећи  $\sigma$ -везу са терминалном алкинил групом супстрата, док је други активни центар  $\pi$ -координанан, Слика 2.16.



Слика 2.16 „*Dual*“-катализа<sup>131</sup>

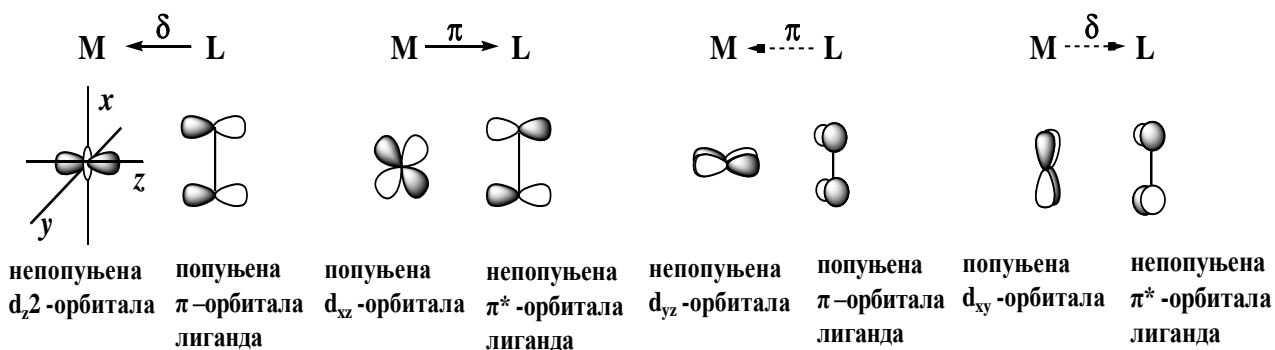
Злато је снажан електрофил и захваљујући малом пречнику његових орбитала и начину формирања веза условљава реакције са већим степеном контроле и селективности у поређењу са киселинским протонима. Покушај да се замени сребром, бакром или платином није дао резултате упоредиве реактивности.

Као што је претходно поменуто, област катализе (као и сами злато-катализатори) дели се на две групе: хомогену катализу (учешће једињења злата(I) и злата(III) у органским синтезама) и хетерогену катализу (која укључује наночестице и тиол-једнослојне златне подлоге).

## 2.5.1 Хомогена катализа

Хомогена катализа подразумева процес у ком су сви учесници реакције - реактанти, катализатор, интермедијери и производи, истог агрегатног стања (течног или гасовитог). Иако се ређе примењује у индустријским процесима, механизми хомогене катализе су релативно добро испитани, с обзиром да су каталитички центри дефинисани.

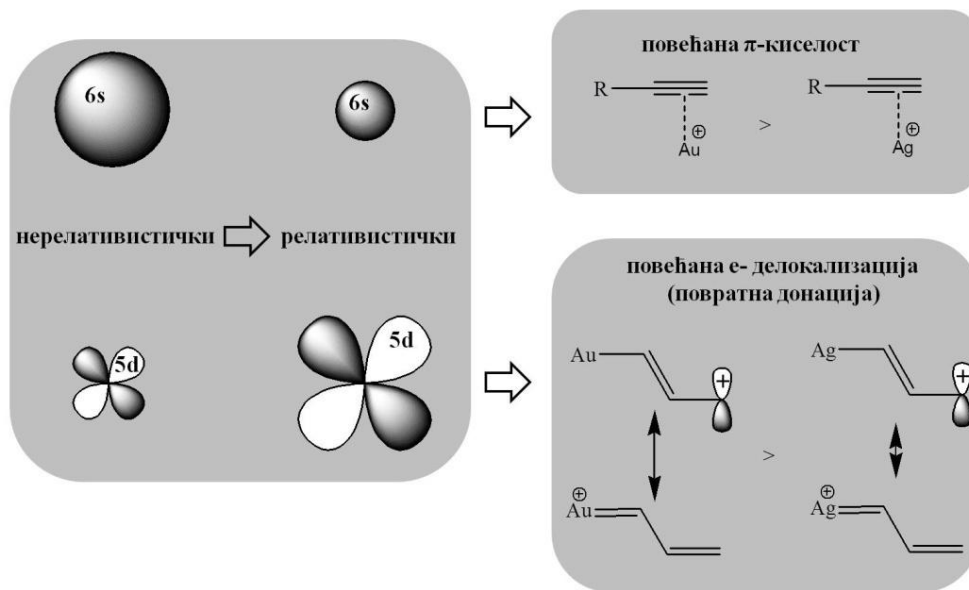
Катализа се заснива на активацији двоструке и троструке везе, Слика 2.17,<sup>132</sup> према *Dewar-Chatt-Duncanson*-овом моделу.



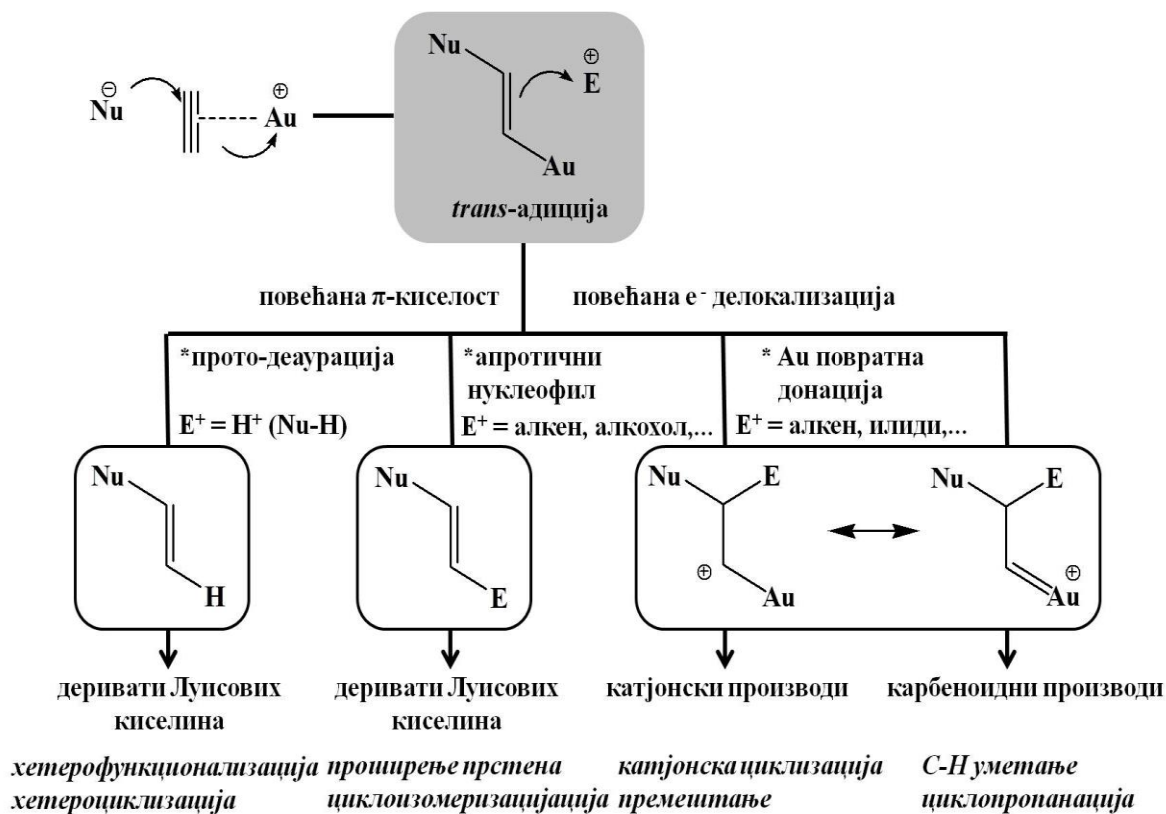
Слика 2.17 Орбитални дијаграм илустрације интеракције злата са алкинима као лигандима

Алкен донира електрон  $d$ -орбитали метала док метал врши повратну донацију електрона из различитих попуњених  $d$ -орбитала у празну антивезивну,  $\pi^*$ , орбиталу. Оба ова ефекта утичу на слабљење везе угљеник-угљеник, њено издужење и смањење њене вибрационе фреквенције. Додатно, ова интеракција изазива промену хибридизације атома угљеника из  $sp^2$  у  $sp^3$ , савијањем атома водоника на етилену и удаљавањем од метала.<sup>133</sup>

Према релативистичкој теорији, смањење *Bohr*-овог радијуса  $s$ -орбитале има за последицу повећање киселости, док истовремено увећање пречника  $d$ -орбитале омогућава већу електронску делокализацију, Слика 2.18.<sup>106</sup>



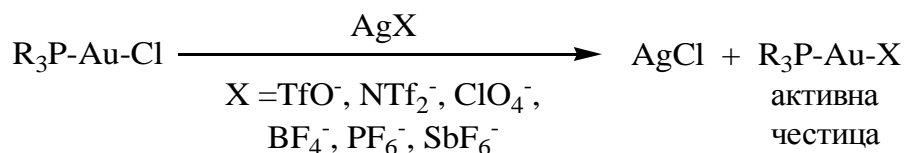
Слика 2.18 Релативистичко објашњење веће каталитичке активности злата



Шема 2.6 Различити облици реактивности при хомогеној катализи златом

Висока ефикасност злата(I) као катализатора објашњена је јединственом линеарном геометријом комплекса које гради, за разлику од бакра и сребра који граде и преобладајуће три- и тетра-координоване комплексе. Осим тога, органо-комплекс злата(I) показују смањену нуклеофилност у поређењу са одговарајућим комплексима бакра. Теоријска истраживања указују на то да су *5d* електрони злата јаче везани него *3d* електрони бакра, због смањеног електрон-електрон одбијања у дифузним *5d* орбиталама, што доводи до смањења нуклеофилности тих једињења метала, која стога не теже оксидативној адицији.<sup>106</sup> Све то резултира различитим облицима реактивности при хомогеној катализи златом, што за последицу има могућност грађења различитих крајњих производа реакције, Шема 2.6.

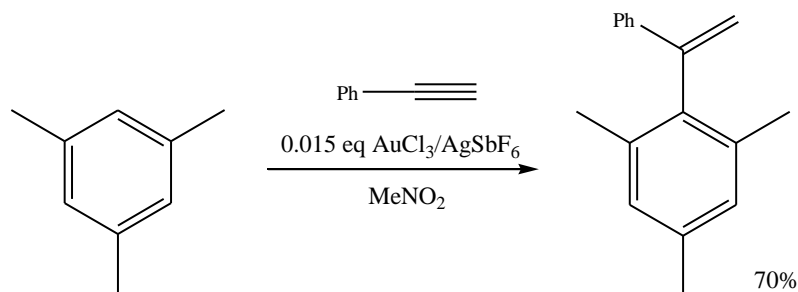
Комерцијално су данас доступна бројна једињења злата ( $\text{AuCl}$ ,  $\text{AuCl}_3$ ,  $\text{HAuCl}_4$  и серија фосфина као што је  $\text{Ph}_3\text{PAuCl}$ ), али у циљу повећања електрофилности злата грађењем боље дисосованог комплекса, реакционој смеши се често додаје сребро трифталат ( $\text{AgOTf}$ ) за екстракцију халогенида, Шема 2.7.



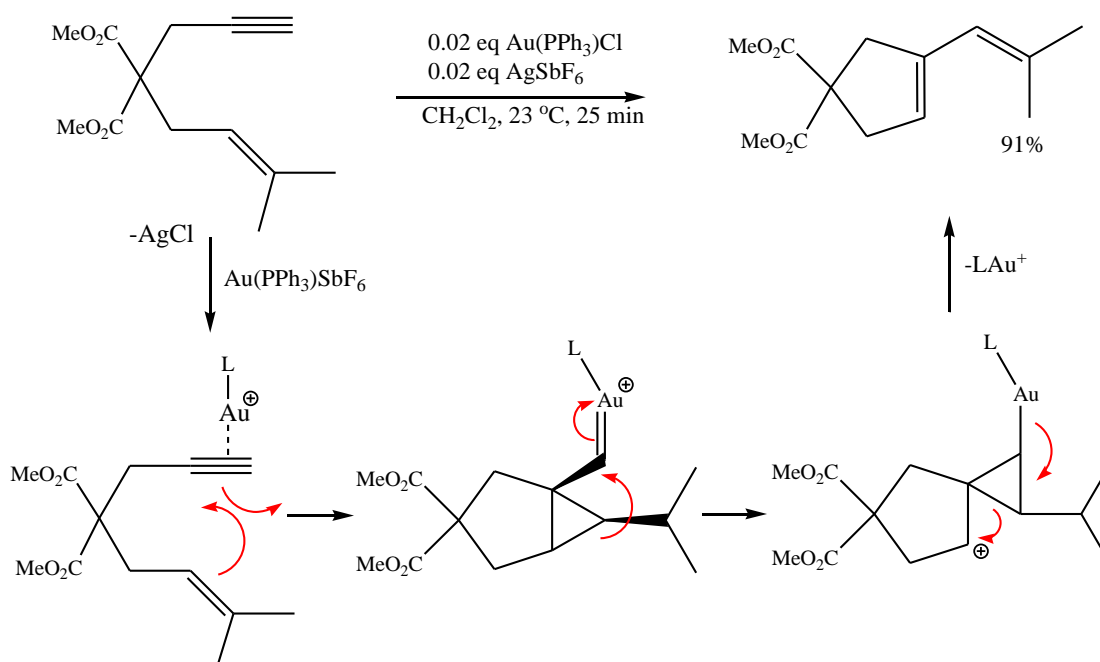
Шема 2.7 Активација златно-катализатора

Бројне реакције катализе златом могу се грубо груписати у реакције стварања C-C везе помоћу једновалентног и C-X ( $\text{X} = \text{O}, \text{N}$ ) везе уз учешће тровалентног злата. Формирање цикличних једињења уз злато као катализатор *Hong C. Shen* је поделио у четири групе:<sup>134</sup>

1. Хетероатомска нуклеофилна адиција на незасићене C-C везе, нарочито за формирање малих хетероцикла (фурана, пирила, тиофена)
2. Хидроариловање (Слика 2.19)<sup>135</sup>



Слика 2.19 Хидроарилација алкина катализована златом

3. Циклизација енина (Шема 2.8)<sup>136</sup>

Шема 2.8 Циклизација енина

4. Циклоадиционе реакције са примерима циклоадиције нитрил-оксида са алкинима<sup>137</sup>

Преостале реакције подразумевају учешће злата у активацији C-H везе, *Itoh*-алдол реакцијама и реакцијама купловања.

Комерцијално доступни катализатори злата имају способност лаке активације алкана, алкина, и алкена, убрзавања бројних регио-, диастерео-, а енантиселективних трансформација, и што је веома значајно за препаративну хемију омогућавају процесе



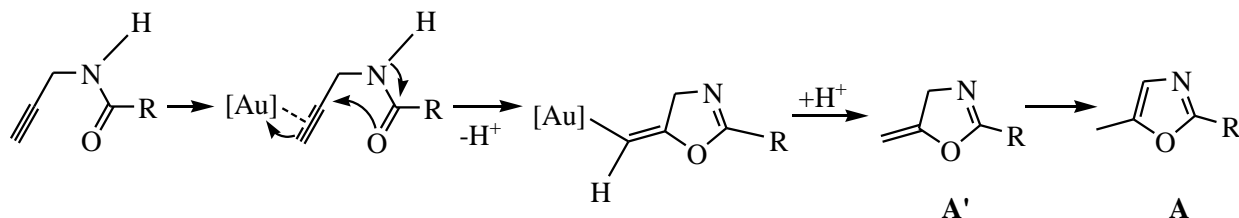
катализе стабилне у води и на ваздуху.

Репрезентативне реакције катализоване златом су:

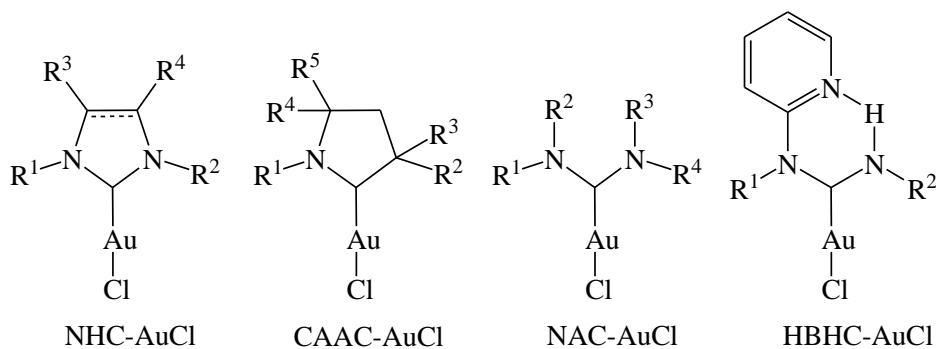
1. Премештање код алилних ацетата<sup>138</sup>
2. Изомеризација аленил карбинол естара<sup>139</sup>
3. Интрамолекулске [4 + 2] циклоадиције арилалкина или 1,3-енина на алкене<sup>140</sup>

Осим тога успешно су катализоване и бројне синтезе, као што су: циклопропанација, изомеризација енина, *Conia-Ene*-ова реакција, 5-ендо-диг карбоциклизације, *Claisen*-ово премештање, стереоселективна синтеза дихидропирана, хидроаминовање алкена и алкина, хидрофункционализација алена са С-, N-, и O- нуклеофилима, *Schmidt* реакција и многе друге.

Наше искуство се заснива на примени карбенских комплекса злата као катализатора реакције синтезе оксазола, Шема 2.9.



Шема 2.9 Предложени механизам за реакцију синтезе оксазола катализоване златом<sup>141</sup>



Слика 2.20 Основне групе карбенских злато(I) катализатора



Монокарбенски комплекси злата(I) су најчешће коришћени катализатори после фосфинских комплекса злата(I). Они могу бити подељени на четири главне подгрупе, зависно од структуре карбенског лиганда, Слика 2.20.

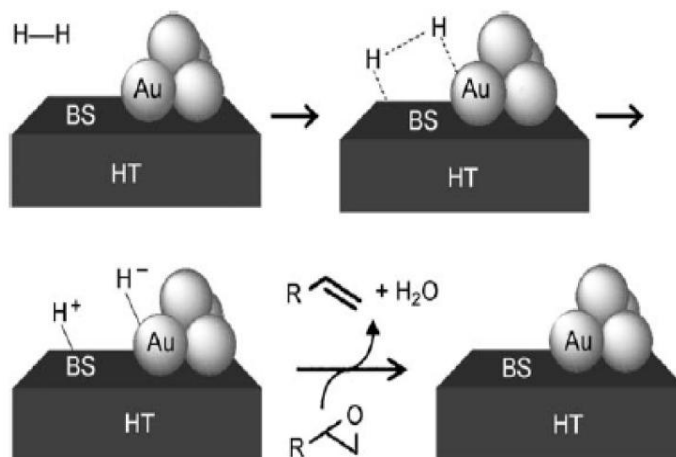
Данас су за многе истраживачке групе широм света комплекси метала са NHC лигандима интересантни са каталитичке тачке гледишта,<sup>27-31</sup> због високе стопе селективне хемијске трансформације и синтеза органометалних лекова.<sup>31,142</sup> Неки од карбенских комплекса злата(I) су и комерцијално доступни, што говори у прилог њиховој изузетној каталитичкој ефикасности.

### 2.5.2 Хетерогена катализа

У хетерогеном каталитичком процесу реакција се одвија између више фаза, тј. катализатор и реактанти нису истог агрегатног стања. У највећем броју случајева катализатор је чврста супстанца, док су реактанти у гасовитом или течном агрегатном стању.

Хетерогена катализа златом је једнако узбудљива и значајна, а налази примену у индустријској оксидацији угљен-моноксида и активацији малих молекула у хетерогеним фазама. Дуго се сматрало да злато није активно као катализатор, и тада се хетерогена катализа заснивала на примени легура платинске групе метала за хидрогенацију или оксидацију алкана и алкена.<sup>121,143</sup> Прича се знатно изменила у периоду од 1985-1989. године када се јављају узастопна али независна открића која предвиђају изузетну каталитичку активност злата. Прва од тих реакција, хидрохлоровање етина до винил-хлорида, забележена је од стране *Hutchings*-а. Потом, 1987. и 1989. године, *Naruta* и сарадници објављују радове који показују да је фино дисперговано злато на носачу веома активно за оксидацију CO при ниским температурама, и далеко испод нуле.<sup>144</sup> *Naruta* је представио процедуру припреме катализатора која је резултирала врло малим наночестицама, реда величине 2-3 nm, и показао је да је злато активан катализатор CO и H<sub>2</sub> оксидације при температурама до -70 °C. У литератури су предложени различити облици злата (Au<sup>δ-</sup>, Au<sup>0</sup> и Au<sup>δ+</sup>) као каталитички активни на ниским температурама. Потврђено је да експериментални услови директно утичу на облик злата присутан у

реакцији, и, у извесној мери, сви облици злата су каталитички активни. Један пример хетерогене катализе приказан је и на Слици 2.21., за реакцију хетеролитичке дисоцијације водоника на носачу и дехидрогенације еоксида преко наночестица злата.<sup>145,146</sup>

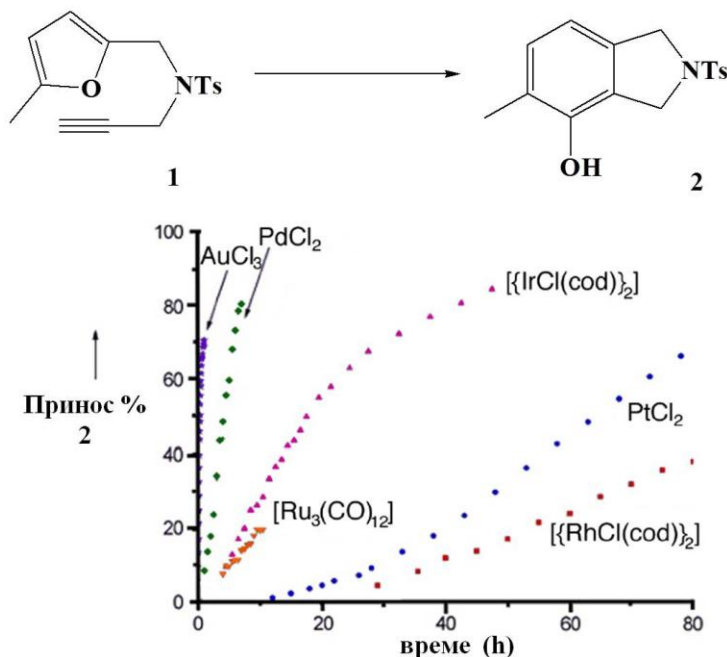


**Слика 2.21** Хетероциклична дисоцијација  $H_2$  и деоксигенација еоксида преко наночестица злата (BS - „basic site”- основа носача за контакт са катализатором, HT – „hydroxalite [HT:  $Mg_6Al_2(OH)_{16}CO_3 \cdot nH_2O$ ]”-хидроталцит (чврст носач катализатора), Au/HT може реаговати као високо ефикасан катализатор)<sup>145</sup>

Даљим испитивањима показано је да фино дисперговано злато на разним носачима има способност да активира многе реакције и нашло је примену у индустријској производњи. Неутрално злато је инертно, али је овим показано колико се дисперзијом у ситне честице мењају његове хемијске особине и постаје каталитички активно у многим хемијским реакцијама. Стога би честице мањег пречника засигурно отвориле и развиле потпуно нову грану хемије.

Злато се показало као једнако добар катализатор у обема претходно описаним пољима катализе, за које постоје потпуно различити хемијски аспекти интеракције злата.

Реакције катализоване златом су далеко бројније од горе наведених у прилог чему говоре и бројне публикације из ове области.<sup>75</sup> Оно што је злато учинило готово непрестижним је резултат поређења ефикасности са другим металима, као на примеру датом за реакцију на Слици 2.22.<sup>147</sup>



Слика 2.22 Поређење каталитичке ефикасности комплекса различитих метала за дату реакцију

Са експерименталне тачке гледишта, треба истаћи да једињења злата, у поређењу са великим бројем катализатора базираних на другим металима, су неосетљива на кисеоник. Генерално су применљиви у воденим условима и једноставни за употребу. Шта више, релативно су нетоксични, поређено са другим једињењима метала са карактером *Lewis*-ових киселина, као нпр. једињењима живе. Питање рециклирања злата на крају процеса се ретко поставља, јер остали трошкови који се тичу реагенаса, времена, радне снаге и молекула за стабилизацију самог злата су већи од злата утрошеног у катализи (у просеку се утроши један атом злата по молекулу катализатора, а и маса катализатора примењеног за добијање једног грама производа је занемарљива).

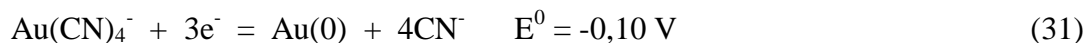
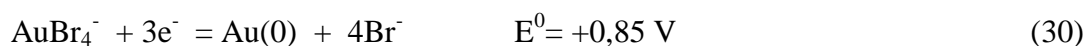
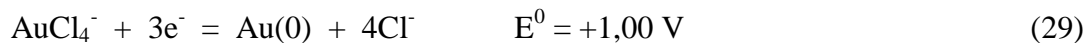
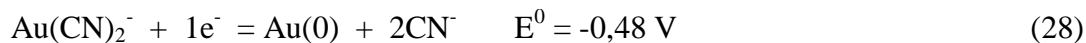
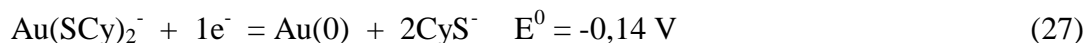
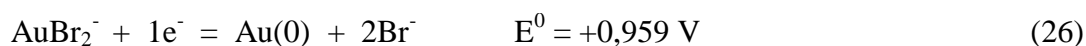
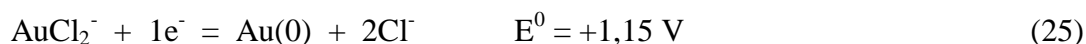
Јасно је да је велики део свакодневног живота директно и континуирано везан са каталитичким материјалима, дакле, мотивација за даље истраживање и развој ове области је очигледна. Ипак, упркос бројним и разноврсним до сада синтетисаним једињењима злата, и даље постоји потреба за новим каталитичким системима који би поседовали, на пример, већу термичку или редокс стабилност, омогућујући ефикасније или селективније хемијске трансформације.

## 2.6 Електрохемија

Ова грана хемије заснива се на испитивању односа између електро- и хемијских реакција, укључујући спонтане и индуковане процесе. Ако хемијску реакцију покреће примена спољашњег напона или ако напон настаје хемијском реакцијом, таква реакција се назива електрохемијском. Насупрот томе, хемијска реакција у којој се електрони преносе између молекула зове се оксидационо/редукциона (редокс) реакција, и представљена је *Nernst*-овом једначином електродног потенцијала, једначина (24):

$$E_{oks/red} = E_{oks/red}^0 + \frac{RT}{zF} \ln \frac{a_{oks}}{a_{red}} \quad (24)$$

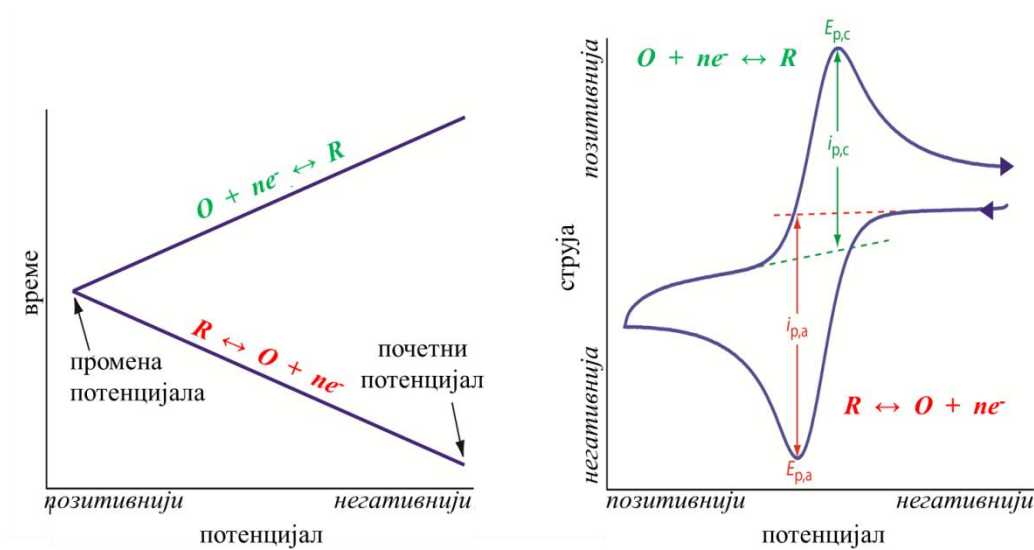
Оба оксидациона стања злата, (I) и (III), се лако редукују до елементарног злата ( $E^0_{Au+/Au} = +1,68 \text{ V}$ ;  $E^0_{Au^{3+}/Au} = +1,42 \text{ V}$ ). Због великих, позитивних вредности  $E^0$ , и злато(I) и злато(III) су способни да се редукују и благим редукционим агенсима. Злато(III) се редукује при биолошким условима до злата(I) или злата(0) помоћу многих природних редукујућих агенаса, као што су тиоли, тиоетри, и дисулфиди. Редукциони потенцијал зависи од лиганата координованих за јон злата, једначине (25)-(31):<sup>148,149</sup>



Халогени комплекси злата(I) и злата(III) имају велику позитивну вредност редукционог потенцијала али су и даље моћни оксиданси. Координација цијанида за злато(I) и злато(III) као и цистеинато лиганда за злато(I), стабилизује ова оксидациона стања. Једна од метода примењених на изучавање ове врсте реакција је циклична волтаметрија.

Циклична волтаметрија је једна од најчешће коришћених електро-аналитички техника за проучавање електрохемијских особина анализата у раствору, којом се мери струја настала у електрохемијској ћелији у условима у којима је напон већи од вредности предвиђене *Nernst*-овом једначином. Често се користи за проучавање различитих редокс процеса, за утврђивање стабилности производа реакције, присуства интермедијера у редокс реакцијама, кинетике трансфера електрона,<sup>150</sup> реверзибилности реакције<sup>151</sup> и за прелиминарно утврђивање механизма реакције.

Систем се састоји од три електроде (радне, помоћне и референтне; тро-електродни систем) уроњене у жељени електролит. Добијени резултати се приказују као струја ( $I$ ) у функцији потенцијала ( $E$ ). Пример цикличног волтамограма је приказан на Слици 2.23.



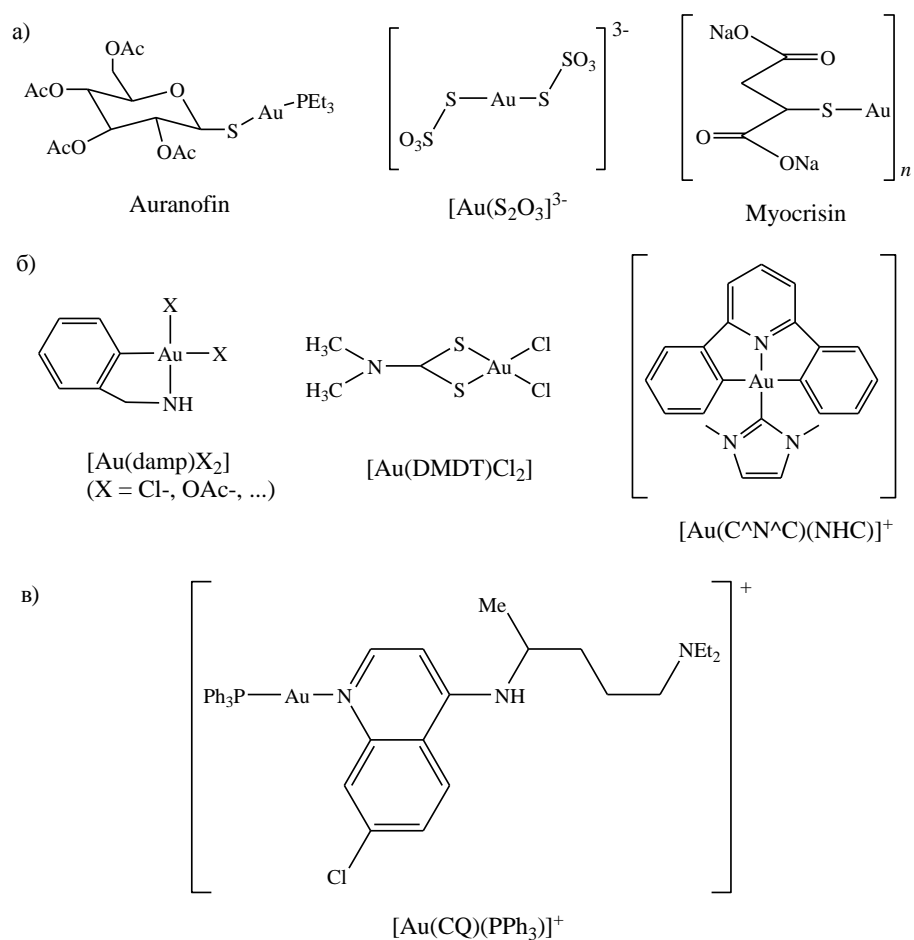
Слика 2.23 График промене потенцијала са временом и општег изгледа волтамограма код цикличне волтаметрије

## 2.7 Биолошка активност једињења злата

Примена злата у медицини бележи традицију од неколико хиљада година у лечењу широког спектра болести. Медицинска апликација злата се базира на његовој особини да не кородира, стога налази примену у стоматологији, а с обзиром на његову биокомпатибилност (ретко има било какве негативне ефекте у контакту са људским

телом) природан је избор за осетљиве импланте, попут оних у унутрашњем уху или очним капцима.

Прво модерно интересовање за медицинску примену једињења злата потиче од открића *R. Koch*-а, 1890. год., да злато-цијанид инхибира раст бацила туберкулозе.<sup>152</sup> Упркос токсичности тог једињења, током „Златне деценије“ (1925-1935. год.) злато(I) тиолат соли користиле су се интравенозно за лечење туберкулозе, упркос недостатку експерименталних доказа за анти-туберкулозну активност, али је пронађено да терапија златом значајно смањује болове у зглобовима.<sup>153</sup> 1960. Године резултати показују да лекови на бази злата имају благотворан ефекат.<sup>154</sup> Неки злато(I) тиолат лекови (Слика 2.24.), први пут су уведени 1920. год., и данас се клинички користе.<sup>155,156</sup>



Слика 2.24 Структуре неких биолошки активних комплекса злата: а) антиартритиски, б) антитуморски и в) антималяријски лекови<sup>157-160</sup>



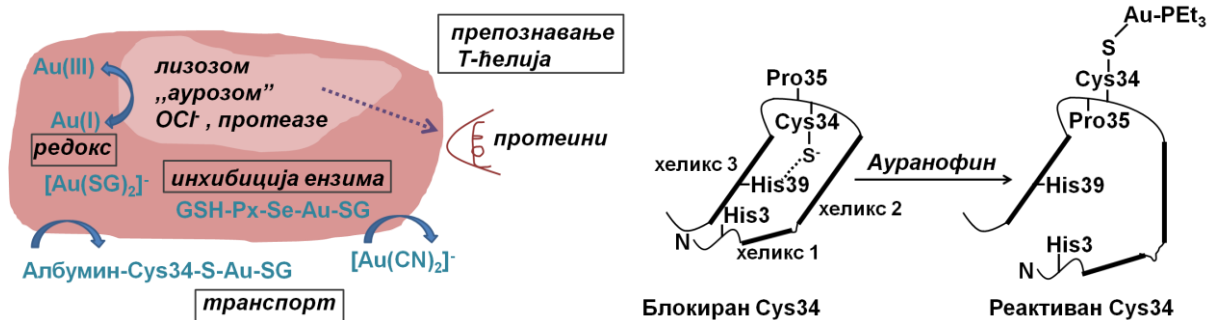
Сва до сад синтетисана једињења злата(I) и злата(III) изучавају се са циљем проналаска ћелијских компоненти које су директно везане за почетак или прогресију тумора, реуматоидног артритиса, вирусних и паразитских болести.<sup>19,161-163</sup> До сад није разјашњен механизам деловања ових једињења. Идентификацијом неколико заједничких циљних група на које делују лекови на бази злата, као што су селенопротеини, митохондрије, цистеин протеаза и транскрипциони фактори, указују на то да се ови лекови могу потенцијално користити у лечењу других болести где је функција ових циљних група нарушена. На пример, цистеин протеаза је укључена у патофизиологију инфламаторних обољења дисајних путева, поремећаје костију и зглобова, паразитске болести и рак.<sup>164</sup> Тиоредоксин систем,<sup>165</sup> који се састоји од селенопротеин тиоредоксин редуктазе (*TrxR*) и тиол протеина тиоредоксина (*Trx*), игра водећу улогу у интрацелуларној редокс регулацији и у хроничним болестима као што су неки тумори, реуматоидни артритис и *Sjögren*-ов синдром.<sup>166,167</sup> Када говоримо о интеракцији злата са биомолекулима не смеју се занемарити сложене реакције биотрансформације злата који су познате да се дешавају *in vivo*.<sup>21,168</sup>

Употреба једињења злата у лечењу води ка идентификацији нових реакционих центара, заједно са већим увидом у механизам дејства лекова, што доприноси развоју унапређених лекова за лечење многих људских болести укључујући тумор, аутоимуне и паразитске болести.

### 2.7.1 Лекови на бази злата у лечењу реуматоидног артритиса

Реуматоидни артритис је хронична запаљенска болест коју карактерише миграција активираних фагоцита и леукоцита у синовијалном ткиву, што доводи до прогресивног уништавања хрскавице и костију. Постоје докази да једињења злата имају неколико различитих начина деловања у овој сложеној болести,<sup>157</sup> и већина случајева укључује интеракције са цистеинским остатком протеина, Слика 2.25.





Слика 2.25 Биотрансформација антиартритијских једињења злата; реакције лекова на бази злата(I) са Cys34 серум албумина<sup>169</sup>

Током седамдесетих и почетком осамдесетих година прошлог века *Sutton* је са сарадницима развио орално активно злато(I) фосфинско једињење, *Auranofin* (Слика 2.24), за третман реуматоидног артритиса, што је 1985. одобрено и за клиничку употребу.<sup>170,171</sup> Међутим, *Auranofin* се касније показао мање ефикасним од инјекционих лекова злата и данас се орални лекови ретко користе.<sup>172</sup>

### 2.7.2 Антитуморска једињења злата

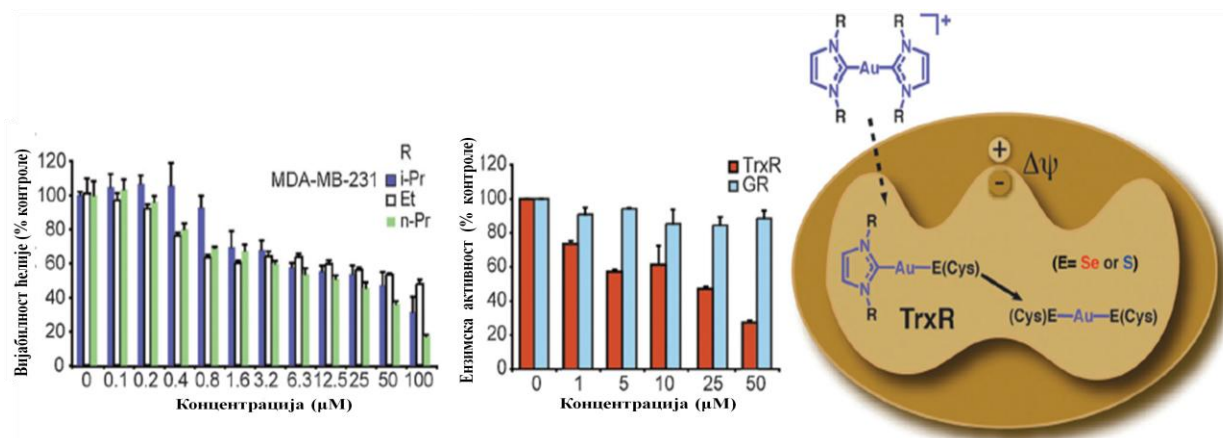
Комплекси злата(III) су већ 1980. године први пут испитани као потенцијални антитуморски агенси са идејом да квадратно-планарна злато(III) једињења (која су  $d^8$  електронске конфигурације, а тиме и изоелектронска са платином(II)) могу опонашати активност цисплатине. Међутим, злато(III) комплекси се нису показали као веома стабилни при физиолошким условима због високог потенцијала за редукцију и високе стопе хидролизе. У последње време развија се низ стратегија за стабилизацију злато(III) оксидационог стања и различите класе злато(III) једињења су показале цитотоксичност на туморским линијама у *in vitro* условима.<sup>19,161,173</sup> Међутим, врло мали број злато(III) једињења показују антиканцерогену активности *in vivo*.<sup>174</sup> Од ранијих истраживања<sup>175,176</sup> на комплексима типа  $[\text{AuX}_2(\text{damp})]$ , (где је  $\text{damp} = 2\text{-}[(\text{диметиламино)метил}]\text{-фенил}$ , X = малонат и ацетат), *in vivo* антиканцерогена активност је пронађена за само три врсте једињења злата(III).<sup>157</sup> Први су злато(III) комплекси дитиокарбамата објављени од стране *Fregon*-а и сарадника.<sup>177</sup> Комплекси  $[\text{Au}(\text{DMDT})\text{X}_2]$  и  $[\text{Au}(\text{ESDT})\text{X}_2]$  (DMDT = *N,N*-диметилтиокарбамат и ESDT = етилсаркозиндитиокарбамат; X = Cl, Br) су показали већу



токсичност *in vitro* него цисплатина.<sup>178</sup> Репрезентативно једињење из ове серије [Au(DMDT)Br<sub>2</sub>] је показало да значајно инхибира раст MDA-MB-231 ксенографтова рака дојке код мишева.<sup>178</sup> Друга серија злато(III) порфирина је објављена од стране *Che*-а и сарадника,<sup>179-187</sup> који имају потенцијалну *in vitro* антиканцерогену активност на хуманим ћелијским линијама тумора, са неким уделом селективности за ћелије рака у односу на нормалне ћелије.

Са друге стране, различити линеарно-координовани злато(I) фосфински комплекси показују инхибицију раста култивисаних туморских ћелија *in vitro*.<sup>160,188-197</sup> Ови комплекси обично укључују сумпор-донорске лиганде као што тиошећери,<sup>188</sup> тионуклеобазе и дитиокарбамати,<sup>160,190</sup> сулфанилпропеноати<sup>191</sup> и, у новијим студијама, биоактивне витамине К3,<sup>192</sup> азакумарин<sup>193</sup> и нафталимидне<sup>194</sup> деривате. Опсежне механистичке студије су показале да и *Auranofin* и Et<sub>3</sub>PAuCl утичу на митохондријалну функцију. У последњих неколико година антитуморску активност су показали и линеарни злато(I) комплекси са N-хетероцикличним карбенима,<sup>198-200</sup> циклодифосфазенима, фосфолима,<sup>201</sup> и другим лигандима попут N, N'-дисупституисане цикличне тиоурее.<sup>202</sup> Природа лиганата вероватно утиче на ћелијску апсорпцију комплекса, а самим тим и на њихову биолошку активност. Новија истраживања су показала да је [Au(d2rupp)<sub>2</sub>]Cl (d2rupp = пропил-премошћени 2-пиридил фосфин) селективно токсичан за ћелије тумора дојке, али не и за нормалне ћелије.<sup>203</sup> У оквиру ове класе липофилних катјонских злато(I)-фосфин комплекса је и злато-фосфин једињење [Au(dpp)(PPh<sub>3</sub>)Cl], које је токсично за ћелијске линије тумора у *in vitro* условима.<sup>204,205</sup> Неутрални комплекси се при том разлажу у раствору дајући неколико производа, укључујући [Au(dppp)<sub>2</sub>]<sup>+</sup>,<sup>206</sup> тако да фармаколошки активна врста може бити позитивно наелектрисан комплекс.

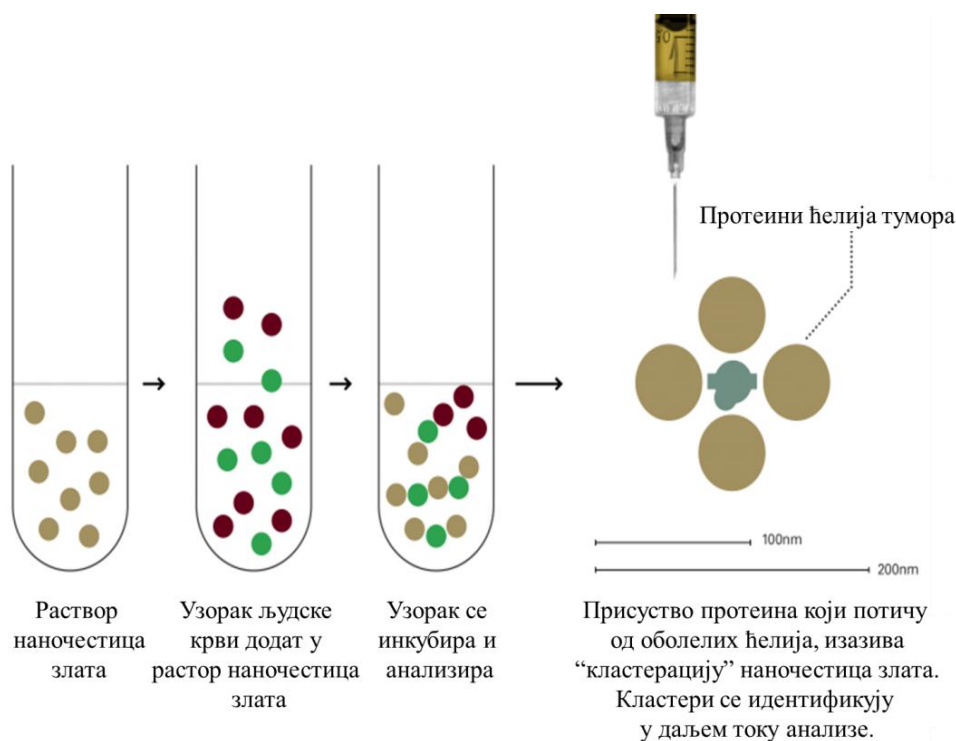
Злато(I) N-хетероциклични карбени одавно привлаче много веће интересовање и сада се синтетишу и изучавају не само као алтернатива за злато(I)-фосфинске комплексе, већ и у циљу разумевања антитуморске активности која се додељује фосфинским комплексима.<sup>96,97</sup> Осим тога, недавно су показали позитивне резултате антитуморске активности (МТТ тест).<sup>49</sup> *Li, Shobert* и *Gautier* група синтетисале су активне злато(I)-NHC комплексе који су показивали селективну цитотоксичност против U-87 MG ћелија и IC<sub>50</sub> на одређеном туморским ћелијским линијама, Слика 2.26.<sup>52-54</sup>



Слика 2.26 Резултати цитотоксичности серије карбенских комплекса злата(I) и предложени механизам активности унутар митохондрије ћелија тумора дојке

И бројна друга истраживања сведоче у корист активности ових комплекса.<sup>207-235</sup>

Истраживање у области рака простате базира се на производњи златних наночестица које везују протеине тумора, што их чини лакше видљивим, Слика 2.27.<sup>236</sup>



Слика 2.27 Принцип примене наночестица злата у лечењу тумора



### 2.7.3 Једињења злата у лечењу AIDS-а

Једињења злата могу играти улогу у свакој фази имуне реакције. У иницијалној фази злато инхибира обраду антигена, вероватно везивањем за пептиде антигене који садрже цистеин и метионин остатке.<sup>55,237</sup> Различити злато(I) и злато(III) комплекси се испитују као анти-HIV агенси.<sup>238-244</sup> Инхибиција HIV реверзне транскриптазе помоћу злато(I) алифатичних једињења први пут је објављена 1989. год.,<sup>245</sup> а затим су и антиартритијски лекови злата(I) (ауротиоглукоза, ауротиомалат и *Auranofin*) испитивани у лечењу оболелих од сиде.<sup>246</sup> Ауротиоглукоза (преко реактивних интермедијера *bis*(тиоглукозе) злата(I)) је показала ефикасну заштиту ћелије од инфекције HIV-ом и лизе (уништавања) ћелије преко супституције лиганда са цистеинским остатком вирусног протеина.<sup>240</sup> Занимљиво је да су злато(I) тиолати ефикаснији у инхибицији ћелијских протеина инфицираног домаћина, чиме се спречава ширење HIV вируса или симптома изазваних вирусом. Недавно је серија злато(I) фосфинских једињења<sup>238</sup> и злато(III) порфиринских комплекса<sup>241</sup> показала директан утицај на HIV, инхибишући активност реверзне транскриптазе, без токсичних ефеката на имуни систем ћелије. Коначно, наночестице злата коришћене су као ефикасни терапеутски агенси у спречавању повезивања са људским Т-ћелијама и инхибирању уласка вируса.<sup>247</sup>

### 2.7.4 Антипаразитско дејство једињења злата

Једињења на бази злата имају велики потенцијал у овој области, јер могу везати тиол и селенол протеине који су идентификовани као реакционо место лекова за трипаносоме (афричке болести спавања, Шагасова болест), плазмодију која изазива маларију, и шистосомијазу.<sup>248-250</sup> У недавној студији једно злато(III) једињење тестирано је на паразитске цистеин протеазе, али иако ово једињење није имало ефекта на раст *Trypanosoma cruzi*, отворило је пут истраживања других злато(I) једињења, као што је *Auranofin*, која су показала инхибицију цистеин протеаза. Истраживања иду и у смеру развоја лекова којима је циљна група антиоксидативни системи код патогена, који их штити од напада јаког антиоксиданса у људском организму.<sup>248</sup> На тај начин се разлике



између редокс метаболизма домаћина и паразита могу искористи за развој нових лекова.

Шистосомијаза је тропска болест код које је недавно откривено одсуство TrxR и GR код паразита *S. Mansoni*, који су замењени ензимом који садржи селен, тиоредоксин глутатион редуктаза (TGR).<sup>251</sup> Показано је да се TGR најефикасније инхибира *Auranofin*-ом као и ауротиоглукозом и ауротиомалатом.<sup>250</sup> Осим тога, *Auranofin* је показао способност брзог убијања паразита у култури, при физиолошкој концентрацији и делимичног ојачавања мишева заражених *S. mansoni*-ма.<sup>250</sup> Недавна студија показује да је хлорохинин (CQ) злато(I) комплекс  $[\text{Au}(\text{PPh}_3)(\text{CQ})]\text{PF}_6$  врло ефикасан против два хлорокин резистентна соја *P. falciparum*.<sup>15,252</sup> Откривено је да је овај комплекс ефикаснији у инхибирању селенопротеин TrxR (у поређењу са GR, глутатион редуктазом),<sup>253</sup> што сугерише да TGR може бити реакциони центар за  $[\text{Au}(\text{PPh}_3)(\text{CQ})]\text{PF}_6$ .

#### 2.7.5 Злато-протеин интеракције и комплекси

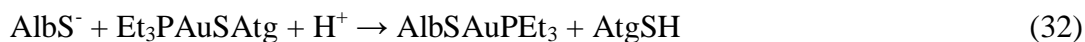
*In vivo*, злато(I) се претежно везује са протеинима и тиолима ниске молекулске масе. Такође су важне и реакције које укључују селеноле, присутне на пример у ензиму глутатион-пероксидази. Истраживања показују да злато(I) не интерагује значајно са ДНК или РНК. Са друге стране, злато(III) које се може везати за нуклеинске киселине *in vitro*, не може то учинити *in vivo* због његове редукције до злата(I) пре него што уђе у ћелијско језгро.

##### 2.7.5.1 Серум албумин

Серум албумин је најраспрострањенији плазма протеин код људи (и других сисара) са концентрацијом од око 600 mM код здраве особе. Око 80-90% од ванћелијског злата је везано за албумин и око 10-20% је везано за имуноглобулине.<sup>254-257</sup> Слободно злато је само у траговима присутно у серуму. Злато је везано на овај начин, јер је албумин примарни извор екстрацелуларних тиола у крви, уз концентрацију тиолата у крви од око 400 mM. Терцијарна структура протеина је стабилизована везом са 17 дисулфидом. Постоји укупно 35 цистеина али Cys34 је једини цистеин присутан у редукованом облику и ретко формира дисулфидну везу са било којим спољашњим лигандом.



Cys34 је блокиран формирањем дисулфидних веза, најчешће са глутатионом или цистеином,<sup>258</sup> при чему ови природни дисулфиди имају мали афинитет ка злату, који расте услед редукционог цепања везе. Механизам деловања комплекса злата у лечењу још није у потпуности разјашњен. Доказано је да једињења злата реагују са Cys34 у супституционим реакцијама, једначина (32):<sup>51,258-267</sup>



Ове супституционе реакције спречавају се претходним алкиловањем овог протеинског тиола. Албумин се веже за *Auranofin* супституишући тетраацетилтиогликозидни лиганд у комплексу и затим на тај начин комплекс доспева у еритроците где се даље веже за трипептид глутатион и хемоглобин.<sup>1</sup>

Један од главних метаболита код свих комплекса злата, откривен у урину пацијента, је дицијано комплекс злата(I),  $[\text{Au}(\text{CN})_2]^-$ , што потврђује да цијанид игра важну улогу у процесу антиреуматског деловања комплекса злата у организму.<sup>268</sup>



### 3 ЗАДАТАК РАДА

Задатак и циљ ове докторске дисертације била је детаљна студија редокс стабилности, реактивности и каталитичке активности комплекса злата(I/III). Ова истраживања покренута су као наставак постојећих, у циљу развоја нових једињења злата са регулисаном реактивношћу и контролисаним редокс способностима, и са тежњом да се објасни биолошки механизам деловања поменуте групе комплексних једињења. Истраживања која обухвата ова дисертација могу се поделити на неколико засебних области:

- ◆ Кинетичка студија реакција монофункционалних комплекса платине(II),  $[(TL^{tBu})PtCl]^+$  и  $[Pt(tpdm)Cl]^+$ , са нуклеофилима тиоуреа, јодид, бромид, нитрит, пиридин и диметил сулфоксид, у циљу поређења стабилности, реактивности и врсте реакције којој подлежу комплекси платине(II) као изоелектронски и изоструктурни комплекси са златом(III).
- ◆ Утврђивање врсте реакције (супституција/редукција) која се одвија између  $[AuCl_4]^-$  и простих нуклеофила (тиоуреа, јодид, бромид, нитрит, пиридин, диметил сулфоксид), применом UV-Vis, „*stopped-flow*“ спектрофотометрије, цикличне волтаметрије и DFT (B3LYP/Def2-TZVP) прорачуна. Одређивање кинетичких и термодинамичких параметара реакције супституције и утврђивање секвенце нуклеофилности примењених лиганата.
- ◆ Испитивање реакција монофункционалних комплекса злата(III), са сумпор-донорским аминокиселинама, L-цистеин, L-метионин, и трипептидом глутатионом, на рН 2,5 и 7,0. Утврђивање утицаја тридентатних лиганата на стабилност јона злата према редукцији; одређивање врсте реакције и механизма; одређивање кинетичких и термодинамичких параметара применом спектрофотометријских и електрохемијских метода; предвиђање механизма биолошког деловања комплекса злата(III).



- ◆ Синтеза и карактеризација нових *mono*- и *bis*-карбенских комплекса злата(I) и злата(III). Оксидација *bis*-карбенских комплекса злата(I) до злата(III) аналога. Иницијална примена *bis*-карбенских комплекса злата(III) у катализи реакције синтезе оксазола, праћена  $^1\text{H}$  NMR техником.
- ◆ Дефинисање стабилности, врсте реакције и механизма супституције репрезентативних карбенских комплекса злата(I/III) у интеракцији са биолошки релевантним молекулима L-цистеин, L-метионин, глутатион, L-хистидин и јодид, применом UV-Vis, „*stopped-flow*“ и  $^1\text{H}$  NMR технике.





## 4 ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ ДЕО

### 4.1 Реагенси

Сви коришћени реагенси и растварачи су аналитичке чистоће, набављени су од добављача, и коришћени су без претходног пречишћавања, као на пример: тиоуреа, литијум хлорид, калијум хлорид, натријум хлорид, калијум јодид (Fluka), натријум јодид, калијум бромид, натријум нитрит, пиридин (Acros Organic), 2-амино-2-(хидроксиметил)-1,3-пропандиол хидрохлорид (Trizma хидрохлорид), 4-(2-хидроксиетил)-1-пиперазин-етан-сулфонска киселина (HEPES) (Sigma-Aldrich), редуковани глутатион (GSH) (Acros Organic), L-метионин (L-Met) (Sigma-Aldrich), L-цистеин (L-Cys) (Fluka) и L-хистидин (L-His) (Merck). У току синтеза коришћена су претходно синтетисана или комерцијално доступна једињења: злато(I) хлорид, калијумтетрахлороаурат(III), диетилентриамин (dien), ди-(2-пиколил)амин (bpma), 2,2':6'2''-терпиридин (terpy) (Aldrich),  $(Me_2S)AuCl$ , Pr-злато(I) комплекс, 2,6-диметилфенилизоцијанид, амонијум хлорид, 2,6-диизопропилфенилизоцијанид, 2-(хлоропропил)циклододекан, метил-2-(циклододециламино)ацетат, N-(2,2-диметоксиетил)циклододеканамин. Коришћени растварачи су највећег степена чистоће, комерцијално доступни: диметил сулфоксид (DMSO), метанол (MeOH) и дихлорметан (DCM) (Sigma-Aldrich). Деутерисани растварачи коришћени у NMR мерењима набављени од Acros Organics и Euriso-Top. Апсолутни растварачи добијени су сушењем помоћу MB SPS-800, потпомогнуто колонама за сушење. Припрема материјала осетљивих на ваздух и влагу вршена је у балонима осушеним пламеном, у атмосфери азота коришћењем Schlenk-ове линије. За танкослојну хроматографију (TLC) коришћени су Polygram<sup>®</sup> пластифицирани листови SIL G/UV<sub>254</sub> (SiO<sub>2</sub>, 0,20 mm дебљине) (Macherey-Nagel). За хроматографију на колони коришћен је силика гел (40,0-63,0 nm величина честице) (Macherey-Nagel).



## 4.2 Методе и инструменти

### 4.2.1 Елементарна анализа

Елементарна микроанализа (C, H, N) синтетисаних једињења рађена је на Vario III C, H, N EuroEA Elemental Analyser и на Carlo Erba Elemental Analyser 1106, на Институту за хемију и фармацију, Универзитета Erlangen-Nürnberg, Немачка.

### 4.2.2 Тачка топљења

Одређивање тачке (температуре) топљења, т.т, вршено је коришћењем Buchi 510 апарата, на Институту за органску хемију, Универзитета Heidelberg, Немачка.

### 4.2.3 Масена спектрометрија

Масени спектрометри снимани су на Vacuum Generators ZAB-2F, Finnigan MAT TSQ 700 или JEOL JMS-700 спектрометру.

За потребе *електроспреј јонизације – масене спектрометрије (ESI-MS)* коришћен је UHR-TOF Bruker Daltonik (Bremen, Немачка) maXis, ESI-ToF MS погодне резолуције са најмање 40,000 FWHM, у групи проф. Иване Ивановић-Бурмазовић, Универзитет Erlangen-Nürnberg, Немачка.

### 4.2.4 Инфрацрвена спектроскопија

IR спектри ( $\text{u cm}^{-1}$ ) снимљени су на Bruker Vector 22 FT-IR спектрометру.

### 4.2.5 pH Merenja

pH вредност водених раствора одређена је помоћу Mettler Delta 350 дигиталног



pH-метра са комбинованом стакленом електродом. Електрода је калибрисана коришћењем стандардних пуферских раствора pH вредности 4, 7 и 9 добијених од Sigma и Merck-a. За потребе NMR мерења pH је подешена коришћењем Iskra MA 5704 pH-метра, калибрисаног помоћу Fischer-сертификованог пуферског раствора pH вредности 4.

#### 4.2.6 Спектрофотометрија

UV-Vis спектри снимљени су на Cary 5G, Hewlett-Packard 8452A и Perkin Elmer Lambda35 double-beam спектрофотометрима опремљеним термостатираним хелијским носачем и 0,88 cm дугим пролазом за „*tandem*“ кивете\* и 1,00 cm дугим пролазом за кварцне Suprasil хелије. Температура је била контролисана на  $\pm 0,1$  °C. Кинетика брзих реакција праћена је помоћу термостатираног ( $\pm 0,1$  °C) Applied Photophysics SX-18MV stopped-flow инструмента, са *online* системом за прикупљање података. Константе реакције првог реда,  $k_{obsd}$ , добијене су директно помоћу софтвера „*stopped-flow*“ инструмента.

Узастопно снимање спектра („*rapid scan*“) на собној температури вршено је на претходно поменутом „*stopped-flow*“ инструменту, спојеном на J&M TIDAS диодни детектор. Комплетни спектри су снимани у опсегу 280 и 650 nm са интегрисаним софтвером J&M TIDAS-DAQ 2.3.7.4. Програми коришћени за финалну обраду података укључују Excel 7, Specfit и OriginLab 6.

#### 4.2.7 Циклична волтаметрија, CV

Сва електрохемијска мерења вршена су на Autolab PGSTAT 30 уређају, на собној температури, коришћењем троелектродног система. Као радна, помоћна и референтна електрода коришћене су електрода од стакластог угљеника (GC) (Metrohm) (диск пречника  $2,0 \pm 0,1$  mm), платинска жица (Metrohm) и засићена каломелова електрода (SCE, 0,24 V у односу на стандардну водоникову электроду - NHE; Fisher Scientific). Радна

\* „*tandem*“ кивета представља кварцну кивету код које је хелија подељена да два физички спојива дела; реакција која се одвија у таквој кивети, и то мешањем раствора из две хелије, назива се „*tandem*“ реакција



површина електроде полирана је помоћу 0,05  $\mu\text{M}$  алуминијума (Buechler) на микротканини са водом као лубрикантом.

#### 4.2.8 Нуклеарна магнетна резонанца, NMR

Протонски спектри,  $^1\text{H}$ , и спектри угљеника,  $^{13}\text{C}$ , снимани су Bruker Avance 500, Bruker Avance 300, Bruker ARX-250, Bruker AVANCE DRX 400WB и Varian Gemini 2000 (200 MHz) спектрометрима. Мерења су спроведена у комерцијалним Bruker 5-mm пробама термостатираним Bruker B-VT 3300 (DPX)/3000 (DRX) јединицом. Натријум триметилсилилпропан-3-сулфонат (TSP) је коришћен као унутрашњи стандард. Сви NMR спектри обрађени су коришћењем NMRnotebook програма, а хемијска померања су приказана у ppm јединицама. Мултиплет сигнали су представљени као s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), quin (quintet), sex (sextet), sept (septet), m (multiplet). Одређивање положаја  $^{13}\text{C}$  сигнала постигнуто је преко DEPT90 и DEPT135 или HSQC спектра.

#### 4.2.9 Одређивање кристалне структуре, X-Ray

Кристална структурна анализа одређена је на Bruker SmartCCD, Bruker APEX или Bruker APEX-II CCD дифрактометру. Подаци о интензитету за појединачан кристал комплекса  $[\text{Au}(\text{terpy})\text{Cl}](\text{ClO}_4)_2$  и лиганда  $[\text{TL}^{\text{tBu}}\text{H}_2](\text{ClO}_4)_2 \times 0.5 \text{H}_2\text{O}$  добијени су на Bruker Карра APEX 2  $1\mu\text{S}$  Duo дифрактометру коришћењем  $\text{MoK}_\alpha$  зрачења (QUAZAR focussing Montel optics,  $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ ), при температури од 120 K. Подаци су усклађени према Lorentz и поларизацијским ефектима; примењена је и полу-емпиријска корекција апсорпције базирана на вишеструким снимањима (SADABS 2008/1).<sup>269</sup>

#### 4.2.10 Луминисценција

Емисија светлости изучаваних комплекса одређена је помоћу Shimadzu RF-1501 спектрофлуориметра (Kyoto, Јапан), опремљеног ксенон лампом (150 W) и кварцном ћелијом ( $1,0 \times 1,0 \text{ cm}$ ). Ширина пролаза подешена је на 10 nm на ексцитационом и



емисионом монохроматору.

### 4.3 Синтезе и карактеризација

#### 4.3.1 Синтеза лиганда и комплекса платине(II), 1-3

Синтеза лиганда  $[TL^{tBu}H_2](ClO_4)_2 \times 0.5H_2O$ , **1**. Поступак за синтезу тридентатног лиганда  $TL^{tBu}$  ( $TL^{tBu} = 2,6-bis[(1,3-ди-tert-бутилимидазолин-2-имино)метил]пиридин$ ) и лиганда *tpdm* (терпиридиндиметан) је претходно публикован.<sup>270,271</sup> Један од последњих корака у синтези лиганда  $TL^{tBu}$ <sup>270</sup> је добијање његове протонване форме,  $TL^{tBu}H_2$ , која је награђена додатком засићеног воденог раствора  $NaClO_4$  ( $20\text{ cm}^3$ ) и кристалисана из ацетон/етанол смеше.

Синтеза комплекса  $[(TL^{tBu})PtCl]ClO_4$ , **2**.  $10\text{ cm}^3$  воденог раствора  $TL^{tBu}$  (200 mg, 0,405 mmol) укапано је у суспензију  $[Pt(COD)Cl_2]$  у води ( $10\text{ cm}^3$ ; еквимоларна количина) на собној температури. рН вредност добијене смеше је подешена на 5 додатком 0,1 М раствора  $HClO_4$ . Смеша је загревана на  $50\text{ }^\circ\text{C}$  у току 48 сати, након чега је запремина растварача упарена на  $5\text{ cm}^3$ . Производ је исталожен додатком засићеног раствора  $NaClO_4$  ( $20\text{ cm}^3$ ). Након филтрације, испирања ацетоном ( $2 \times 10\text{ cm}^3$ ) и сушења у вакууму, производ је издвојен у облику жутог талога (210 mg, 72%).

Елем. анал.: израчунато за  $C_{29}H_{47}Cl_2N_7O_4Pt$ : Н, 6,54; С, 48,09; N, 13,54; нађено: Н, 6,40; С, 47,74; N, 13,47;

$^1H$ , NMR (200 MHz,  $D_2O$ ): 7,64 (2 H, d, *m*-Py), 7,72 (1 H, t, *p*-Py), 4,60 (4 H, s, Py- $CH_2$ ), 1,47 (36 H, s,  $CSH_3$ ).

Синтеза комплекса  $[Pt(tpdm)Cl]Cl$ , **3**. Наведени комплекс платине синтетисан је према претходно објављеној процедури.<sup>272</sup> Добијене вредности за карактеризацију су у складу са публикованим.



#### 4.3.2 Синтеза монофункционалних комплекса злата(III), 4-6

*Синтеза [Au(dien)Cl]Cl<sub>2</sub>, 4.*<sup>273</sup> Раствор лиганда, dien×3HCl, припремљен је растварањем dien лиганда ( $2,22 \times 10^{-3}$  mol) у води и додатком концентроване HCl ( $6,66 \times 10^{-3}$  mol), а затим загревањем на око 50 °C у току 30-40 min. Добијени раствор додат је постепено у водени раствор H[AuCl<sub>4</sub>] ( $8,50 \times 10^{-4}$  mol), уз мешање на 25 °C до формирања жутог талога. Затим је у порцијама додат NaOH (0,1488 g), при чему је дошло до растварања талога и формирања наранџастог раствора, рН вредности 3-4. Реакциони раствор се меша наредних 3 сата на температури од 0 °C. Управа се постепено у мраку.

Елем. анал.: израчунато за C<sub>4</sub>H<sub>13</sub>AuCl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>: C, 11,82; H, 3,22; N, 10,34; нађено: C, 11,80; H, 3,21; N, 10,29;

*Синтеза [Au(brta)Cl]Cl<sub>2</sub>, 5.*<sup>274</sup> У 20 mL воденог раствора NaAuCl<sub>4</sub> ( $1 \times 10^{-3}$  mol) додат је раствор лиганда, brta ( $1 \times 10^{-3}$  mol). Смеша је мешана 4 сата до добијања браон талога, који је издвојен филтрирањем, испран водом, етанолом, етром, пентаном и сушен под вакуумом.

Елем. анал.: израчунато за C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>AuCl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>: C, 28,68; H, 2,61; N, 8,36; нађено: C, 28,64; H, 2,58; N, 8,34;

*Синтеза [Au(terpy)Cl]Cl<sub>2</sub>, 6.*<sup>275</sup> У 75 mL воде растворени су и помешани HAuCl<sub>4</sub> (2,5 mol) и terpy (2,7 mol). рН вредност подешена је на 3 додатком 1N NaOH. Раствор је мешан цео дан уз загревање, а затим је процеђен. Рекристализација је извршена из воде, а сушење на ваздуху.

Елем. анал.: израчунато за C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>AuCl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>, C, 33,57; H, 2,07; N, 7,83; нађено: C, 33,51; H, 2,01; N, 7,78.

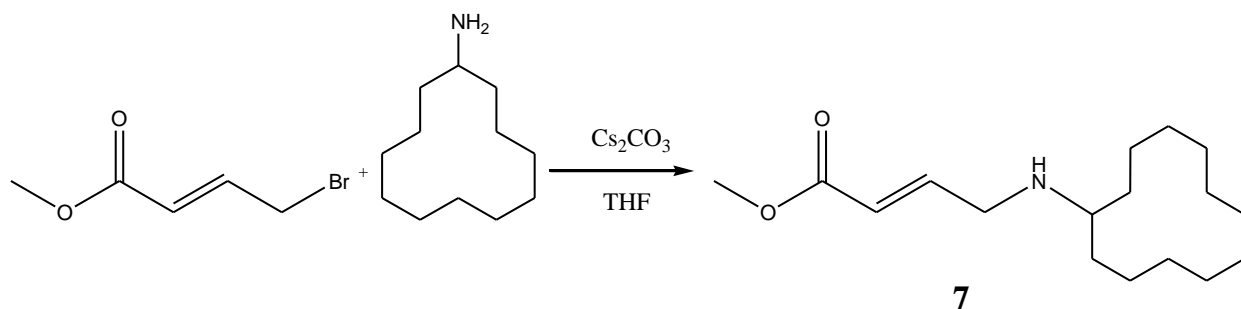
### 4.3.3 Опште процедуре синтезе карбенских комплекса злата(I/III) и полазних једињења

#### 4.3.3.1 Синтезе прекурсора лиганда, **7-10**

Синтеза прекурсора лиганда је урађена према постојећој литератури полазећи од комерцијално доступних амина. Неки поступци су модификовани како би се скратила дужина процеса.

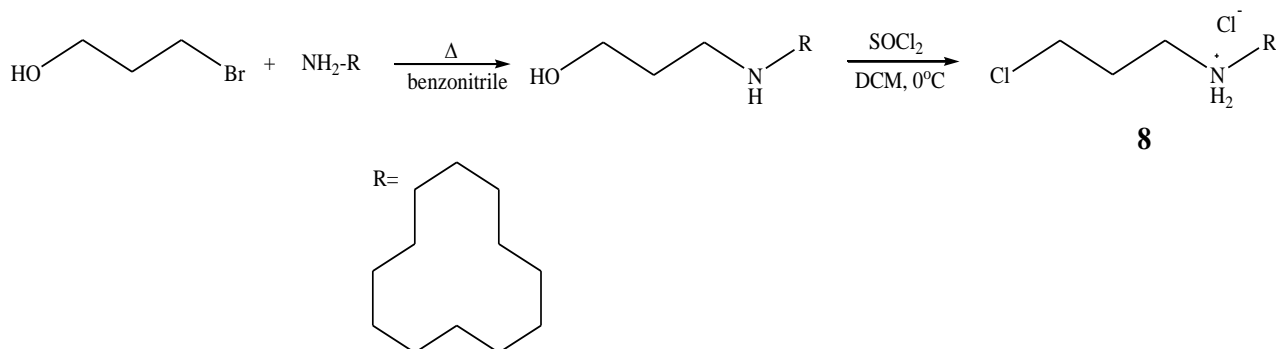
(*E*)-Метил-4-(циклододециламино)бут-2-еноат, **7**.<sup>108</sup> Користећи пламеном осушен реакциони балон, *E*-метил-4-бромобут-2-еноат (1 еквивалент) и додециламин (1,1 еквивалент) су растворени у апсолутном THF (концентрација *E*-метил-4-бромобут-2-еноата = 0,212 mol/l). У ову смешу додат је Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,5 еквивалент) и раствор је мешан и рефлуктован 24 сата. Затим је светло жута реакциона смеша охлађена до собне температуре и мешана додатних 6 сати. Након тога додата је вода (2 ml/mmol *E*-метил-4-бромобут-2-еноата) и вршена је екстракција три пута са DCM (3 ml/mmol *E*-метил-4-бромобут-2-еноата). Прикупљени органски слојеви су осушени преко анхидрованог Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и растварач је уклоњен под сниженим притиском дајући мрко вискозно уље. Добијени сирови производ је пречишћен хроматографијом на колони (SiO<sub>2</sub> PE:EA, 4: 1), дајући производ као безбојно вискозно уље; принос: 0,811g (26%).

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,26-1,4 (m, 22H, CH<sub>2</sub>), 1,44-1,54 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 2,85 (m, 1H, CHN), 3,42 (dd, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,66 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H, CH=CH), 3,706 (s, CH<sub>3</sub>O).



2-(Хлоропропил)циклододекан амонијум хлорид, **8**.<sup>276</sup> 5-10 mmol циклододециламина и 1,25 еквивалента 3-бромо-1-пропанола растворено је у 1-2 ml бензонитрила и загревано 12 сати у затвореној епрувети на 95 °C. Након тога, сирови производ је испран петрол-етром у циљу уклањања бензонитрила/алкохола. Добијени производ је поново растворен у дихлорметану и раствор је испран 3 пута са засићеним раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Органски слој је сушен помоћу Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и растварач је уклоњен под смањеним притиском да се добије вискозно уље. То је затим растворено у сувом дихлорметану (15,0 ml) и додат је SOCl<sub>2</sub> (3 екв). Смеша је загревана и рефлугована 12 сати. После овог временског периода, све испарљиве материје су уклоњене под вакуумом и сирови производ је рекристалисан из смеше EtOH/петрол-етар дајући насловљено једињење као жуту чврсту супстанцу; принос: 2,767 g (93%).

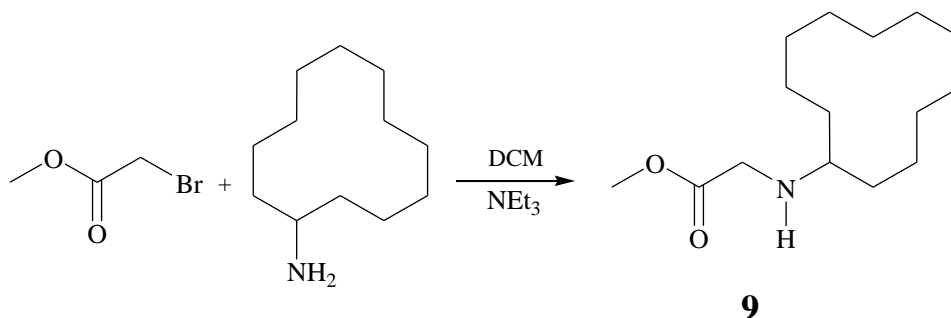
<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,24-1,39 (m, 13 H, CH<sub>2</sub>), 1,44-1,58 (m, 9H, CH<sub>2</sub>), 1,82 (m, 3H, CHN, NH<sub>2</sub>), 2,44 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 3,12 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,67 (t, J = 5,9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Cl).



Метил-2-(циклододециламино)ацетат, **9**.<sup>277</sup> У складу са општом процедуром, смеша циклододециламина (1 еквивалент), DCM (1,2 еквивалента) и триетиламина (1,2 еквивалента) је охлађена на 0 °C. Затим је додат метилбромоацетат (1 еквивалент) и раствор је мешан током ноћи на собној температури. Добијени раствор пречишћен је помоћу 2M HCl, екстрахован три пута помоћу DCM и осушен преко MgSO<sub>4</sub>. „Flash“ хроматографија (SiO<sub>2</sub> PE:EA, 4:1) дала је производ у виду безбојног вискозног уља; принос: 1,205 g (72%).

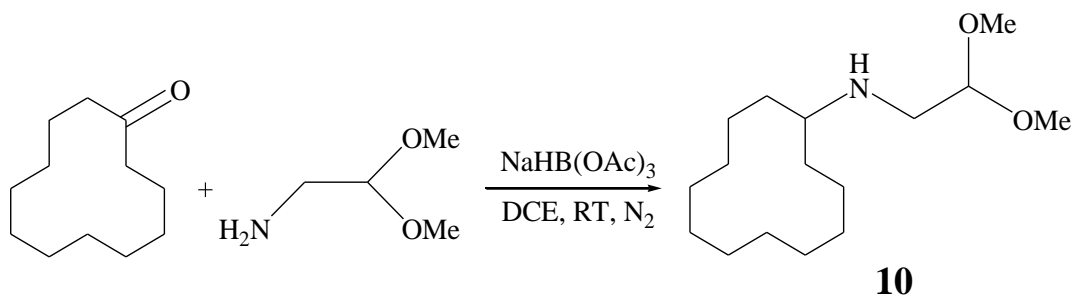


$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,22\text{-}1,53$  (m, 23H,  $\text{CH}_2$ , CH), 3,41 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 3,71 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ).



*N*-(2,2-диметоксиетил)циклододеканамин, **10**.<sup>278</sup> 1,1 еквивалент 2,2-диметоксиетил амина и 1,3 – 1,5 еквивалената натријум триацетоксиборохидрида су додати у 0,2 М раствор карбонилног једињења у сувом дихлоретану под атмосфером азота. Суспензија је мешана на собној температури 4 - 24 сата. После потпуног утрошка полазних супстанци, реакциона смеша је разблажена етил-ацетатом и испрана 3 пута zasiћеним раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Прикупљене органске фазе су осушене преко  $\text{MgSO}_4$ , а растварач и вишак амина су уклоњени под вакуумом. Жељено једињење је добијено *Kugelrohr*-дестилацијом у виду безбојног вискозног уља; принос: 1,091 g (61%).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,24\text{-}1,39$  (m, 21H,  $\text{CH}_2$ ), 1,41-1,51 (m, 3H,  $\text{CH}_2$ , CH), 2,59 (m, 1H, NH), 2,7 (d,  $J = 5,5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,36 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 4,43 (t,  $J = 5,5$  Hz, 1H, CHO).





#### 4.3.3.2 Општи поступак за синтезу топо-карбенских и bis-карбенских злато(I) комплекса (ОП), 11-19

##### Метода А

Најчешће се синтеза bis-карбенских комплекса одвија из два корака, најпре грађењем монокарбенског комплекса, који затим служи као прекурсор за грађење bis-карбенског комплекса.

**Корак 1:** Поступак за синтезу топо-карбенских злато(I) комплекса је сличан „one-pot“ процедури (у једном реакционом суду) која је већ објављена.<sup>108,109,279</sup> Смеша 1,0 еквивалента  $(Me_2S)AuCl$  и 1,05 еквивалента жељеног изонитрила у сувом дихлорметану мешана је 10 минута, у мраку, на собној температури. Након додавања 1,5 еквивалента жељеног амина мешање је настављено наредних 36 сати. Добијени раствор филтриран је кроз Celite и растварач је упарен под сниженим притиском. Додавање DCM/n-пентана и хлађење до 0 °C резултирало је издвајањем комплекса у облику талоба или кристала. Сирови производ је пречишћаван хроматографијом на колони (силика гел, DCM као елуент) да се добију ННС комплекси у облику кристалне чврсте супстанце, у квантитативном приносу.

**Корак 2:** Поступак за синтезу bis-карбенских злато(I) комплекса. Аналогни поступак може се такође спровести као „one-pot“ процедура, почевши од 1,0 еквивалента монокарбенског злато(I) комплекса у дихлорометану. После додавања 1,5 еквивалента изонитрила, смеша се меша на собној температури током 1 - 4 сата, уз накнадно додавање 2,0 еквивалента амина. Мешање је настављено наредних 3-7 дана под атмосфером азота, у мраку, и затим је раствор филтриран кроз Celite. Након упаравања свих испарљивих компоненти, додавањем DCM/n-пентана, на 0 °C добијено је жељено једињење као чврста супстанца. По потреби, сирови производ је пречишћен хроматографијом на колони (силика гел, елуенти: DCM/MeOH).

**Метода Б:**

У неким случајевима синтеза *bis*-карбенског злато(I) комплекса је успешна у оквиру „*one-pot*“ процедуре, описане у наставку. 1,0 еквивалент (Me<sub>2</sub>S)AuCl, 2,1 еквивалент изонитрила, 3 еквивалента амина се помешају у сувом дихлорметану. После 3-7 дана мешања у атмосфери азота, у мраку, врши се пречишћавање помоћу DCM/хладног *n*-пентана и жељено једињење се добија у облику талога. Пречишћавање се може спровести и на хроматографији на колони, на силика гелу, уз погодан систем елуената.

*Синтеза асиметрично супституисаног bis-карбенског злато(I) комплекса, 11 (ОП, Метода А, Корак 2):*

70,0 mg (113 μmol) комплекса iPrAuCl<sup>280</sup> растворено је у 6 ml сувог дихлорметана у атмосфери азота на собној температури и додато је 32 mg (169 μmol) комерцијално доступног 2,6-диизопропиленфенилзоцијанида. После сат времена, 63 mg (225 μmol) (Е)-метил-4-(циклододециламино)бут-2-еноата додато је и мешање је настављено у току 3 дана. Добијени раствор је филтриран кроз Celite и растварач је уклоњен под сниженим притиском. Добијени сирови производ је пречишћен хроматографијом на колони (Silica, DCM:MeOH, 1: 5) да се добије жељено једињење у облику жутог талога; принос: 123 mg (113 μmol, 100 %);

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,58 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0,89 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0,96 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>), 1,07-1,12 (m, 18H, CH<sub>2</sub>), 1,19 (d, *J* = 6,8, 9H, CH<sub>3</sub>), 1,25 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1,31 (d, *J* = 6,9 Hz, 15H, CH<sub>3</sub>), 2,38 (m, 6H, CH), 2,56 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,62 (m, 1H, CH), 3,38 (m, 1H, CH), 3,54 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,65 (d, 2H, CH), 6,96 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, =CH), 7,01 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, =CH), 7,18 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H, ArH), 7,22 (d, *J* = 7,6, 2H, ArH), 7,30 (d, 2H, ArH), 7,47 (tt, 3H, ArH);

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 22,96 (s), 24,07 (s), 24,51 (q), 25,33, 26,42 (s), 28,25 (s), 28,55 (s, 2C), 28,75 (d, 2C), 28,85 (s, 2C), 37,09 (s, 4C), 52,33 (s, 2C), 61,36 (s), 123,13 (s), 124,34



(d), 124,59 (d), 125,20 (d, 3C), 125,45 (s, 6C), 130,07 (s, 9C), 130,89 (d, 3C), 134,00 (d, 6C), 145,28 (s, 2C), 145,33 (s, 2C), 145,63 (s), 147,37 (s), 170,23 (s, 2C), 204,67 (s);

IR (KBr):  $\nu = 3443, 3162, 2963, 2868, 2143, 1737, 1628, 1558, 1470, 1417, 1385, 1364, 1330, 1257, 1211, 1179, 1117, 1058, 927, 804, 759, 730, 635, 452 \text{ cm}^{-1}$ ;

HR-MS (ESI): израчунато за  $\text{C}_{57}\text{H}_{84}\text{AuN}_4\text{O}_2 [\text{M}-\text{Cl}]^+$ : 1053,62598; нађено:  $m/z = 1053,62525$ .

*Синтеза асиметрично супституисаног bis-карбенског злато(I) комплекса, 12 (ОП, Метода А, Корак 2):*

Овај комплекс је синтетисан у складу са претходним поступком. Коришћено је 70,0 mg (113  $\mu\text{mol}$ )  $\text{iPrAuCl}$ , 32 mg (169  $\mu\text{mol}$ ) 2,6-диизопропилфенилизоцијанида и 67 mg (225  $\mu\text{mol}$ ) 2-(хлоропропил) циклододекан амонијум хлорида, 40  $\mu\text{l}$  триетиламина и 5 ml сувог дихлорометана. Пречишћавање је извршено хроматографијом на колони (Silica DCM:MeOH, 1: 1) и добијен је жут кристални талог; принос: 105 mg (102  $\mu\text{mol}$ , 90 %);

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,84$  (d,  $J = 6,7 \text{ Hz}$ , 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1,04 (d,  $J = 6,6 \text{ Hz}$ , 9H,  $\text{CH}_3$ ), 1,12 (d, 14H,  $\text{CH}_3$ ), 1,25-1,35 (m, 18H,  $\text{CH}_2$ ), 1,49 (m, 1H, CH), 1,86 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,98 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,39 (sept, 6H, CH), 2,53 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ , NHC), 3,65 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6,88 (d, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 7,20 (d, 6H, ArH), 7,46 (t,  $J = 7,8 \text{ Hz}$ , 3H, ArH);

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8,19$  (s), 8,79 (s, 2C), 19,93 (s, 2C), 20,75 (s), 21,37 (s), 22,00 (s, 3C), 22,38 (s), 23,19 (s, 2C), 24,18 (s), 24,68 (d, 2C), 24,96 (s), 25,92 (s, 2C), 26,30 (t), 28,09 (s, 2C), 28,39 (s, 2C), 28,95 (s, 2C), 42,12 (s), 45,94 (s, 2C), 50,50 (s, 4C), 52,84 (s, 2C), 65,60 (s, 3C), 124,73 (s), 124,85 (s), 125,09 (d), 129,17 (s, 3C), 130,73 (s, 3C), 134,30 (s, 3C), 144,82 (s, 2C), 144,95 (s, 2C), 185,62 (s, 2C);

IR (KBr):  $\nu = 3416, 2962, 2868, 2738, 2676, 2605, 2531, 2498, 1635, 1515, 1471, 1398, 1385, 1365, 1331, 1309, 1270, 1215, 1173, 1060, 1038, 926, 851, 805, 758, 731, 640 \text{ cm}^{-1}$ ;

HR-MS (ESI): израчунато за  $\text{C}_{55}\text{H}_{82}\text{AuN}_4 [\text{M}-\text{Cl}]^+$ : 995,62050; нађено:  $m/z = 995,61982$ .



Синтеза шесточланог ННС- злато(I) комплекса, **13** (ОП, Метода А):

Корак 1, 13а: 67 mg (356  $\mu\text{mol}$ ) 2,6-диизопропилфенилизоцијанид је додат у 0,08 М раствор  $(\text{Me}_2\text{S})\text{AuCl}$  комплекса<sup>281</sup> у сувом дихлорометану под атмосфером азота. Након једног сата, 151 mg (509  $\mu\text{mol}$ ) 2-(хлоропропил)циклододекан амонијум хлорида и 50  $\mu\text{l}$  триетиламина је додато и смеша је мешана 4 сата на собној температури. Након тога, растварач је уклоњен под сниженим притиском и сирови производ је растворен у дихлорометану и испран zasiћеним раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Органски слој је осушен преко  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , филтриран и све испарљиве супстанце су уклоњене под сниженим притиском. Сирови производ је пречишћен кроз кратку колону силицијум диоксида (елуент: дихлорометан), дајући насловљено једињење као жути талог; принос: 185 mg (288  $\mu\text{mol}$ , 85 %);

Корак 2: 100 mg (156  $\mu\text{mol}$ ) претходно синтетисаног **13а** је растворено у 5 ml сувог дихлорометана и 44 mg (235  $\mu\text{mol}$ ) 2,6-диизопропилфенилизоцијанида је додато. Реакциона смеша је мешана под атмосфером азота, у мраку, током 5 сати. Након тога додато је 92 mg (310  $\mu\text{mol}$ ) 2-(хлоропропил)циклододекан амонијум хлорида, па затим и 40  $\mu\text{l}$  триетиламина, и мешано је током 7 дана на собној температури. Добијени жути раствор је разблажен дихлорометаном, испран zasiћеним раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , а након сушења органског слоја на  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растварач је уклоњен под вакуумом. Рекристализацијом из DCM/*n*-пентана добијен је бледо жути талог који одговара комплексу **13**; принос: 133 mg (126  $\mu\text{mol}$ , 81 %).

**13а:**  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 1,23$  (d,  $J = 6,9$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1,32-1,4 (m, 12H,  $\text{CH}_2$ ), 1,37 (d,  $J = 6,9$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1,46-1,6 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ ), 1,71-1,87 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 2,13 (quin,  $J = 6,0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2$ , NHC), 2,9 (sept,  $J = 6,9$  Hz, 2H, CH), 3,24-3,35 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{N}$ , NHC), 5,11 (quin,  $J = 6,8$  Hz, 1H, CHN), 7,22 (d,  $J = 7,7$  Hz, 2H, ArH), 7,4 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H, ArH);

IR (KBr):  $\nu = 3414, 2926, 2864, 1635, 1590, 1521, 1471, 1412, 1383, 1362, 1332, 1307, 1264, 1204, 1170, 1104, 1055, 1018, 936, 805, 762, 721, 668, 649, 563, 543, 465$   $\text{cm}^{-1}$ ;

HR-MS (FAB<sup>+</sup>): израчунато за  $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{AuN}_2$   $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ : 607,3321; нађено:  $m/z = 607.3332$ ;



т.т. = 160 °C распадање

**13**:  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,19 (d,  $J$  = 6,9 Hz, 12H,  $\text{CH}_3$ ), 1,23 (d,  $J$  = 6,9 Hz, 12H,  $\text{CH}_3$ ), 1,29-1,35 (m, 44H,  $\text{CH}_2$ ), 2,00 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 2,12 (m, 1H, CH), 2,50 (m, 1H, CH), 2,75 (m, 4H,  $\text{CH}_2$  NHC), 2,9 (m, 4H, CH), 3,08 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ , NHC), 7,15 (d,  $J$  = 7,7 Hz, 4H, ArH), 7,34 (t,  $J$  = 7,6 Hz, 2H, ArH);

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14,11 (s, 4C), 20,43 (s), 20,66 (s), 20,90 (s), 21,41 (s), 22,18 (d, 2C), 22,35 (d), 22,65 (s), 22,79 (d, 2C), 23,23 (s), 24,14 (d, 2C), 24,33 (s), 24,55 (d), 24,65 (d, 4C), 25,02 (s), 25,95 (s), 26,40 (s), 26,76 (s), 28,12 (s), 28,26 (s), 28,39 (s), 28,73 (s), 28,93 (s), 34,15 (s), 41,97 (s), 42,72 (s), 43,62 (s), 46,06 (s), 48,67 (s), 50,98 (s), 53,13 (s), 56,91 (s), 63,34 (s), 63,83 (s), 65,25 (s), 124,60 s), 125,19 (s), 125,67 (s), 129,27 (s), 129,50 (s), 141,47 (s), 144,72 (s), 145,24 (s), 145,32 (s), 145,59 (s), 190,56 (s), 200,20 (s);

IR (KBr):  $\nu$  = 3428, 2929, 2863, 1634, 1521, 1471, 1413, 1384, 1362, 1308, 1265, 1205, 1170, 1104, 1055, 936, 805, 762, 721, 563, 465  $\text{cm}^{-1}$ ;

HR-MS (ESI): израчунато за  $\text{C}_{56}\text{H}_{92}\text{AuN}_4$   $[\text{M-Cl}]^+$ : 1017,69820; нађено:  $m/z$  = 1017,69644;

т.т. = 160 °C распадање

Комплекс **13** може такође бити успешно синтетисан применом Опште процедуре (ОП), Методе Б.

*Синтеза незасићеног ННС-злато(I) комплекса, 14 (слично ОП I, Метода А):*

Корак 1; припрема једињења **14a**: 133 mg (713  $\mu\text{mol}$ ) 2,6-диизопропилфенилзоцијанида у сувом DCM додато је у суспензију 200 mg (679  $\mu\text{mol}$ )  $(\text{Me}_2\text{S})\text{AuCl}$  у сувом DCM (4 ml), у атмосфери азота, на собној температури, уз одсуство светлости, и мешано 1 сат. Затим је додато 276 mg (1019  $\mu\text{mol}$ ) *N* - (2,2-диметоксиетил)циклододеканамина и смеша је мешана додатних 24 сата. Растварач је уклоњен под сниженим притиском и бела чврста супстанца је сакупљена након испирања DCM/*n*-пентаном; принос: 467 mg (676  $\mu\text{mol}$ , 100 %).



**Корак 2:** добијање **14б**: 2 ml HCl (4 N у диоксану) је додато у 0,05 M раствор ацикличног Au(I) комплекса, **14а**, 413 mg (598  $\mu\text{mol}$ ) у апсолутном дихлорометану, и смеша је мешана на собној температури, у мраку, 18 сати. Реакциона смеша је разблажена дихлорометаном и испрана два пута засићеним раствором NaHCO<sub>3</sub>. Органска фаза је осушена преко анхидрованог Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и растварач је уклоњен под сниженим притиском. Пречишћавањем помоћу DCM/п-пентана добијена је безбојна кристална супстанца; принос: 294 mg (425  $\mu\text{mol}$ , 71 %).

**Корак 3:** добијање **14в** (слично као Корак 1); полазећи од 100 mg (144  $\mu\text{mol}$ ) **14б** у 4 ml апсолутног дихлорометана, додато је 41 mg (220  $\mu\text{mol}$ ) 2,6-диизопропилфенилизотијанида и раствор је остављен да се меша током 4 сата. Затим, 79 mg (291  $\mu\text{mol}$ ) N-(2,2-диметоксициклододецил)amina је додато и мешање је настављено још 2 сата на собној температури и у мраку. Реакциони раствор је пречишћен како је претходно описано у *Кораку 2*; принос: 150 mg (138  $\mu\text{mol}$ , 96 %).

**Корак 4:** понављањем процедуре описане у *Кораку 2*, са 150 mg **14в** (138  $\mu\text{mol}$ ) и 0,7 ml HCl (4 N у диоксану) након 2 сата добијени су безбојни кристали који одговарају комплексу **14**; принос: 98 mg (96  $\mu\text{mol}$ , 70 %);

**14а:** <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1,16 (d,  $J$  = 6,9 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>), 1,19-1,60 (m, 18H), 1,35 (d,  $J$  = 6,9 Hz, 6 H, CH<sub>3</sub>), 1,81 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 3,04 (sept,  $J$  = 6,9 Hz, 2H, CH), 3,46 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3,54 (d,  $J$  = 4,8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N), 4,48 (t,  $J$  = 4,7 Hz, 1H, CH(OMe)<sub>2</sub>), 5,2 – 5,4 (m, 1H, CH), 7,15 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 2 H, ArH), 7,31 (t,  $J$  = 7,7 Hz, 1H, ArH), 8,45 (bs, 1H, NH);

IR (KBr):  $\nu$  = 3419, 2933, 2864, 1631, 1539, 1470, 1384, 1328, 1193, 1126, 1070, 973, 801, 756, 720, 648, 599, 451 cm<sup>-1</sup>;

HR-MS (FAB<sup>+</sup>): израчунато за C<sub>29</sub>H<sub>50</sub>AuN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [MCl]<sup>+</sup>: 655,3538; нађено:  $m/z$  = 655,3509;

t.t. = 149 °C.

**14:** <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  = 1,1 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 12H, CH<sub>3</sub>), 1,17 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 12H, CH<sub>3</sub>), 1,23-1,42 (m, 36H, CH<sub>2</sub>), 1,58-1,59 (m, 8H, CH<sub>2</sub>), 2,26 (sept,  $J$  = 6,9, 4H, CH), 3,97 (m, 2H, CH), 6,99 (d,  $J$  = 1,8 Hz, 2H, =CH), 7,22 (d,  $J$  = 1,9 Hz, 2H, =CH), 7,32 (d,  $J$  = 7,7 Hz, 4H,



ArH), 7,55 (t,  $J = 7,9$  Hz, 2H, ArH);

$^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): 20,80 (s, 8C), 22,82 (d), 24,09 (d, 2C), 24,68 (d, 2C), 28,51 (s, 12C), 30,31 (s, 4C), 59,84 (s, 2C), 120,65 (d, 4C), 123,28 (s, 4C), 124,32 (s, 3C), 130,69 (s, 4C), 134,83 (s, 2C), 145,83 (4C), 183,61 (s, 2C);

IR (KBr):  $\nu = 3429, 3037, 2960, 2932, 2865, 1647, 1605, 1558, 1470, 1426, 1385, 1363, 1348, 1309, 1247, 1204, 1181, 1036, 945, 805, 761, 712, 668, 603, 479$   $\text{cm}^{-1}$ ;

HR-MS (ESI): израчунато за  $\text{C}_{54}\text{H}_{84}\text{AuN}_4$   $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ : 985,63615; нађено:  $m/z = 985,63646$ ;

t.t. = 284 °C распадање

*Синтеза асиметричног bis-карбенског злато(I) комплекса, 15 (ОП, Метода А):*

Корак 1, Корак 2: исти поступак као за добијање **14a** – **14b** је примењен за синтезу **15a** – **15b** из 200,0 mg (679  $\mu\text{mol}$ )  $(\text{Me}_2\text{S})\text{AuCl}$ , 94,0 mg (713  $\mu\text{mol}$ ) 2,6-диметилфенилизоцијанида, 276 mg (1019  $\mu\text{mol}$ ) (E)-метил-4-(циклододециламино)бут-2-еноата и 12 ml апсолутног дихлорметана. Бела микрокристална чврста супстанца је изолована из безбојног раствора у приносу: 370 mg (648  $\mu\text{mol}$ , 95 %);

Корак 3: 690 mg (525  $\mu\text{mol}$ ) 2,6-диметилфенилизоцијанида је додато у раствор **15b** (200 mg, 350  $\mu\text{mol}$ ) у сувом дихлорметану, и мешано 1 сат. Затим је додато 63 mg (225  $\mu\text{mol}$ ) (E)-метил-4-(циклододециламино)бут-2-еноата и реакциона смеша је мешана додатна 3 сата на собној температури, и мраку, под атмосфером  $\text{N}_2$ . Уклањањем растварача под сниженим притиском и пречишћавање хроматографијом на колони (силика гел, DCM/MeOH као елуенти) добијена је светло браон чврста супстанца; принос: 308 mg (313  $\mu\text{mol}$ , 89 %);

**15b**:  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 1,34$ - $1,48$  (m, 16H,  $\text{CH}_2$ ),  $1,52$ - $1,56$  (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ),  $1,65$ - $1,79$  (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 2,06 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 5,02 (quin,  $J = 6,6$  Hz, 1H, CH), 6,95 (d,  $J = 1,4$  Hz, 1H, =CH), 7,17 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H, =CH), 7,22 (d,  $J = 6,9$  Hz, 2H, ArH), 7,35 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H, ArH);





IR (KBr):  $\nu = 3415, 3039, 2928, 2861, 1628, 1558, 1471, 1445, 1419, 1378, 1312, 1243, 1223, 1166, 1119, 1035, 957, 780, 707, 599 \text{ cm}^{-1}$ ;

HR-MS (FAB+): израчунато за  $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{AuN}_2 [\text{M-Cl}]^+$ : 535,2387; нађено:  $m/z = 535,2394$ ;

t.t. = 195 °C распадање

**15:**  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): 1,32-1,38 (m, 44H,  $\text{CH}_2$ ), 2,05 (s, 12H,  $\text{CH}_3$ ), 2,53 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ , NHC), 2,57 (m, 1H, CH, NHC), 3,50 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4,04 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,33 (m, 2H, CH), 6,99 (dd, 2H, =CH), 7,13 (d,  $J = 7,1$  Hz, 2H, ArH), 7,17 (d,  $J = 6,9$  Hz, 2H, ArH), 7,34 (t, 2H, ArH);

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): 13,86 (s), 17,43 (s), 17,49 (s), 17,91 (s), 18,75 (s), 21,42 (s), 21,47 (s), 22,07 (s), 22,36 (s, 2C), 23,06 (s), 23,26 (s), 23,36 (t, 4C), 23,80 (d), 29,00 (s), 29,11 (s), 31,20 (s), 31,30 (s), 34,14 (s), 37,44 (s), 52,04 (s), 52,20 (s), 56,43 (s, 2C), 58,97 (s, 2C), 120,52 (s), 122,29 (s, 4C), 128,56 (s, 2C), 129,03 (s), 129,27 (d, 2C), 129,80 (s), 135,16 (s), 135,85 (s), 136,56 (s), 137,09 (s), 137,43 (s), 169,97 (s, 2C), 182,19 (s, 2C), 204,41 (s);

IR (KBr):  $\nu = 3444, 2932, 2861, 1736, 1631, 1512, 1471, 1445, 1377, 1345, 1265, 1221, 1167, 1119, 1033, 774, 721, 576 \text{ cm}^{-1}$ ;

HR-MS (ESI): израчунато за  $\text{C}_{49}\text{H}_{74}\text{AuN}_4\text{O}_2 [\text{M-Cl}]^+$ : 947,54773; нађено:  $m/z = 947,54861$ .

*Синтеза асиметричног bis –карбенског злато(I) комплекса, 16 (ОП I, поступак А):*

**Корак 1:** за припрему једињења **16a** примењена је процедура за синтезу једињења **13a**. Коришћено је 200 mg (679  $\mu\text{mol}$ )  $(\text{Me}_2\text{S})\text{AuCl}$ , 90  $\mu\text{l}$  (713  $\mu\text{mol}$ ) циклохекилизацијанида, 302 mg (10185  $\mu\text{mol}$ ) 2-(хлорпропил)циклододекан амонијум хлорида, 1 ml триетиламина и 13 ml апсолутног дихлорметана. Талог који одговара монокарбенском злато(I) комплексу добијен је пречишћавањем помоћу DCM/n-пентана на 0 °C; принос: 358 mg (634  $\mu\text{mol}$ , 93%);

**Корак 2:** У раствор једињења **16a**, 100 mg (177  $\mu\text{mol}$ ) у дихлорметану (5 ml), додато је 33  $\mu\text{l}$  (265  $\mu\text{mol}$ ) циклохекилизацијанида. Раствор је мешан 1 сат на собној температури под



атмосфером азота, у мраку, и затим је додато 100 mg (355  $\mu\text{mol}$ ) (Е)-метил-4-(циклододециламино)бут-2-еноата. Реакциона смеша је мешана још 3 дана под истим условима. Растварач је затим уклоњен а добијени остатак који је пречишћен са DCM/*n*-пентан-ом. Добијени талог је сушен ради уклањања вишка  $\text{NEt}_3$ ; принос: 94 mg (98  $\mu\text{mol}$ , 56 %);

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): 1,30-1,39 (m, 44H,  $\text{CH}_2$ ), 1,47 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ ), 1,57 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ ), 1,76 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ ), 2,01 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 3,14 (d,  $J = 6,6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,15 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 3,42 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ ), 3,70 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,86 (m, 1H, CH);

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): 15,12 (s), 20,58 (s), 22,04 (s), 22,15 (d), 22,21 (s), 22,35 (s), 22,46 (s), 22,92 (s), 23,15 (s), 23,51 (s), 23,57 (s), 23,73 (s), 23,83 (s), 24,10 (s), 24,18 (d, 2C), 24,90 (s), 25,00 (s), 25,08 (s), 25,20 (t), 25,51 (s), 25,66 (d, 2C), 25,95 (d), 30,26 (s), 30,61 (s), 30,72 (s), 30,90 (s), 31,02 (s), 33,75 (s), 34,33 (s), 34,67 (s), 39,01 (s), 40,10 (d), 43,89 (s), 50,85 (s), 52,12 (s), 77,68 (s), 56,94 (s), 59,54 (s), 64,34 (s, 2C), 65,68 (s, 2C), 67,80 (s, 2C), 198,55 (s), 170,09 (s, 2C);

IR (KBr):  $\nu = 3435, 3193, 2927, 2852, 1738, 1670, 1634, 1550, 1523, 1469, 1447, 1360, 1306, 1264, 1247, 1204, 1162, 1119, 1054, 892, 720, 590$   $\text{cm}^{-1}$ ;

HR-MS (ESI): израчунато за  $\text{C}_{46}\text{H}_{82}\text{AuN}_4\text{O}_2$   $[\text{M-Cl}]^+$ : 919,61033; нађено:  $m/z = 919,61379$ .

*Синтеза топо-карбенског NHOC-злато(I) комплекса, 17 (ОП, Метода А, Корак 1):*

Одмерено је 120,0 mg (407  $\mu\text{mol}$ )  $(\text{Me}_2\text{S})\text{AuCl}$  и 80,0 mg (428  $\mu\text{mol}$ ) 2,6-диизопропилфенилизоцијанида у 7 ml апсолутног дихлорметана. После једног сата додато је 156 mg (611  $\mu\text{mol}$ ) метил-2-(циклододециламино)ацетата и реакциона смеша је остављена да се меша 2 дана под атмосфером азота, у мраку. Упаравањем је добијен жут талог који је пречишћен кроз кратку Silica колону (DCM) и прекристалисан из смеше DCM /*n*-пентан дајући жут талог; принос: 209 mg (325  $\mu\text{mol}$ , 80 %);

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,15$  ppm (d, 6H,  $J = 6,9$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1,18-1,26 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ ), 1,3 (d,  $J = 6,9$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1,35-1,38 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ ), 1,44-1,51 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ ), 1,59-1,70 (m,



4H,CH<sub>2</sub>), 1,93-2,01 (m, 1H, CH), 2,58 (sept,  $J = 6,8$  Hz, 2H, CH), 4,07 (s, 2H, CH<sub>2</sub>N), 7,24 (d, 2H,  $J = 7,9$  Hz, ArH), 7,45 (t, 1H,  $J = 7,9$  Hz, ArH);

IR (KBr):  $\nu = 3438, 2930, 2862, 1771, 1636, 1528, 1471, 1444, 1362, 1317, 1285, 1228, 1165, 1034, 958, 771, 744, 719, 647, 581$  cm<sup>-1</sup>;

HR-MS (FAB+): израчунато за C<sub>27</sub>H<sub>42</sub>AuN<sub>2</sub>O [M-Cl]<sup>+</sup>: 607,2957; нађено:  $m/z = 607,2986$ ;

t.t. = 94 °C

*Синтеза симетричног ННОС - злато(І) комплекса, 18 (ОП, Метода Б):*

Слично синтези једињења **17**, примењено је 70,0 mg (238  $\mu$ mol) (Me<sub>2</sub>S)AuCl и 66,0 mg (503  $\mu$ mol) 2,6-диметилфенилизоцијанида у 4 ml сувог дихлорметана. Након 30 минута мешања, 182 mg (713  $\mu$ mol) метил-2-(циклододециламино)ацетата је додато и реакциона смеша је остављена да се меша 7 дана под атмосфером азота, у мраку. Пречишћавање DCM/*n*-пентан-ом на 0 °C добија се светло браон талог. Рекристализацијом из DCM/диетилетра добијен је монокристал; принос: 219 mg (233  $\mu$ mol, 98 %);

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1,18$  (m, 2H, CH), 1,33-1,36 (m, 46H, CH<sub>2</sub>), 2,13 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 2,19 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,75 (s, 4H, CH<sub>2</sub>, NHC), 7,13 (d, 4H, ArH), 7,27 (t, 2H,  $J = 6,8$  Hz, ArH);

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14,12 (s), 17,98 (s), 18,18 (d), 18,30 (s), 18,55 (s), 18,87 (s), 20,94 (s), 21,88 (d), 22,22 (s), 22,38 (s), 22,48 (d), 22,85 (d), 23,13 (s), 23,44 (s), 23,57 (s), 23,73 (s), 23,96 (q), 24,21 (s), 24,46 (s), 24,96 (s), 27,53 (s), 28,03 (s), 28,90 (s), 29,34 (s), 34,16 (s), 46,30 (s), 48,44 (s), 52,66 (s), 53,49 (s), 55,27 (s), 55,78 (s), 60,04 (s), 127,17 (s), 128,21 (t), 128,79 (s), 129,03 (s), 130,29 (s), 132,04 (s), 133,70 (s), 135,00 (s), 135,73 (s), 136,36 (d), 164,23 (s), 167,65 (s), 171,02 (s), 201,26 (s);

IR (KBr):  $\nu = 3438, 2930, 2862, 1771, 1636, 1528, 1471, 1444, 1362, 1317, 1285, 1228, 1165, 1034, 958, 771, 744, 719, 647, 581$  cm<sup>-1</sup>;

HR-MS (ESI): израчунато за C<sub>46</sub>H<sub>68</sub>AuN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M-Cl]<sup>+</sup>: 905,50078; нађено:  $m/z = 905,49875$ ;



т.т. = 73 °C

*Синтеза симетричног NHC- злато(I) комплекса, 19 (ОП, Метода Б):*

У пламену осушеном *Schlenk* –балону, напуњеним азотом, 70,0 mg (238  $\mu\text{mol}$ )  $(\text{Me}_2\text{S})\text{AuCl}$  је растворено у 4 ml апсолутног дихлорметана и додато је 93,0 mg (497  $\mu\text{mol}$ ) 2,6-диметилфенилизотијанида. Након сат времена додато је 201 mg (714  $\mu\text{mol}$ ) (Е)-метил-4-(циклододециламино)бут-2-еноата. Добијена смеша је мешана 3 дана под атмосфером азота, у мраку и на собној температури. После овог времена све испарљиве компоненте су уклоњене под сниженим притиском. Добијени браон уљани талог је пречишћен помоћу DCM/*n*-пентан-а да се добије жељени комплекса као бледо браон чврста супстанца. Кристализација спором дифузијом ацетона у раствор комплекса 8 у диетил етру, на 4 °C, добијени су безбојни кристали; принос: 240 mg (205  $\mu\text{mol}$ , 86 %);

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,095 (d,  $J$  = 6,6 Hz, 4H,  $\text{CH}_3$ ), 1,12 (d,  $J$  = 6,9 Hz, 4H,  $\text{CH}_3$ ), 1,15 (d,  $J$  = 6,7 Hz, 4H,  $\text{CH}_3$ ), 1,18 (d,  $J$  = 6,9 Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1,22 (d, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1,24-1,43 (m, 44H,  $\text{CH}_2$ ), 2,51 (m, 6H, CH), 2,81 (m, 2H, CH), 3,2-3,29 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , NHC), 3,39-3,49 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , NHC), 3,52 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,53 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4,08 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,27 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7,16 (m, 4H, ArH), 7,37 (t, 2H, ArH);

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14,11 (s, 2C), 20,95 (s, 2C), 21,10 (s), 21,32 (d), 22,60 (t, 4C), 22,78 (d), 22,89 (d), 23,27 (d), 24,28 (d), 25,18 (d), 25,79 (m, 4H), 26,08 (s), 26,26 (s), 28,50 (d), 28,70 (s), 29,08 (s), 29,38 (s), 29,64 (s), 37,13 (d, 4C), 52,35 (d, 2C), 53,79 (s, 2C), 58,68 (d, 2C), 61,29 (s, 2C), 124,97 (d, 2C), 125,41 (d, 2C), 130,25 (d, 2C), 132,48 (d, 2C), 147,20 (d, 4C), 147,52 (d, 2C), 170,04 (d, 2C), 204,88 (d, 2C);

IR (KBr):  $\nu$  = 3421, 2934, 2863, 1738, 1628, 1509, 1470, 1444, 1384, 1344, 1261, 1206, 1178, 1054, 1004, 935, 884, 807, 767, 721, 622, 422  $\text{cm}^{-1}$ ;

HR-MS (ESI): израчунато за  $\text{C}_{60}\text{H}_{96}\text{AuN}_4\text{O}_4 [\text{M-Cl}]^+$ : 1133,70971; нађено:  $m/z$  = 1133,70759.



4.3.3.3 Општи поступак за припрему [(карбен)<sub>2</sub>AuCl<sub>2</sub>]<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> комплекса  
– катализатора, **20-25**

Под атмосфером азота раствор *bis*-карбенског комплекса злата(I) у дихлорметану је третиран јодобензен дихлоридом. Добијени раствор је мешан 48 сати на собној температури, у мраку. Растварач је уклоњен под вакуумом. После додавања дихлорметана и диетил етра, формиран је светло жут талог.

**20:** <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,32 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0,45 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,00 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>), 1,12 (d, *J* = 6,8, 12H, CH<sub>3</sub>), 1,39 (d, 18H, CH<sub>2</sub>), 1,58-1,72 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,40 (m, 6H, CH), 2,70 (m, 1H, CH<sub>2</sub>, NHC), 2,82 (m, 4H, CH<sub>2</sub>, NHC), 3,55 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,62-3,85 (m, 2H, CH), 4,12 (m, 1H, CH), 6,97 (dd, 1H, =CH), 7,07 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, ArH), 7,15 (dd, 1H, =CH), 7,16 (dd, 1H, ArH), 7,40 (d, 2H, ArH), 7,57-7,7 (m, 3H, ArH);

HR-MS (ESI): израчунато за C<sub>57</sub>H<sub>84</sub>AuCl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M-Cl]<sup>+</sup>: 1123,5617; нађено: *m/z* = 1123,5658;

**21:** <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,97 (d, *J* = 6,6 Hz, 9H, CH<sub>3</sub>), 1,08 (d, *J* = 6,6 Hz, 9H, CH<sub>3</sub>), 1,34-1,38 (m, 18H, CH<sub>2</sub>), 1,80 (d, 18H, CH<sub>3</sub>), 2,02 (q, 2H, CH<sub>2</sub>, NHC), 2,87 (m, 4H, CH<sub>2</sub>, NHC), 2,45 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 3,43 (m, 6H, CH), 3,95 (m, 1H, CH), 6,96 (s, 1H, CH=CH), 6,97 (s, 1H, CH=CH), 7,29 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H, CH), 7,12 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H, CH), 7,17 (m, 2H, CH), 7,42 (m, 2H, CH), 7,53 (m, 1H, CH), 7,65 (m, 1H, CH);

Full-MS (ESI): израчунато за C<sub>55</sub>H<sub>82</sub>AuCl<sub>2</sub>N<sub>4</sub> [M-Cl]<sup>+</sup>: 1065,4; нађено: *m/z* = 1065,4;

**22:** <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,09 (d, *J* = 6,8 Hz, 12H, CH<sub>3</sub>), 1,28-1,38 (m, 36H, CH<sub>2</sub>), 1,39 (d, *J* = 6,9 Hz, 12H, CH<sub>3</sub>), 2,12 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 3,11 (m, 8H, CH<sub>2</sub>), 3,48 (m, 8H, CH<sub>2</sub>, NHC), 3,49 (m, 4H, CH), 3,56 (m, 2H, CH), 7,25 (d, *J* = 7,0 Hz, 4H, ArH), 7,45 (t, 2H, ArH);

HR-MS (ESI): израчунато за C<sub>56</sub>H<sub>92</sub>AuCl<sub>2</sub>N<sub>4</sub> [M-Cl]<sup>+</sup>: 1087,6382; нађено: *m/z* = 1087,6370;

**23:** <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 1,01 (d, *J* = 6,9 Hz, 12H, CH<sub>3</sub>), 1,28 (d, *J* = 6,8 Hz, 12H, CH<sub>3</sub>), 1,34-1,79 (m, 44H, CH<sub>2</sub>), 2,55 (sept, *J* = 6,9, 4H, CH), 4,04 (m, 2H, CH), 7,10 (d, *J* = 1,9 Hz, 2H, =CH), 7,25 (d, *J* = 1,9 Hz, 2H, =CH), 7,37 (d, *J* = 7,1 Hz, 4H, ArH), 7,60 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H, ArH);



Full-MS (ESI): израчунато за  $C_{54}H_{84}AuCl_2N_4 [M-Cl]^+$ : 1055,6; нађено:  $m/z = 1055,6$ ;

**24:**  $^1H$ -NMR (500 MHz,  $CD_2Cl_2$ ): 1,31-1,44 (m, 44H,  $CH_2$ ), 1,59 (m, 2H, CH), 2,13 (s, 3H,  $CH_3$ ), 2,24 (s, 3H,  $CH_3$ ), 2,36 (s, 3H,  $CH_3$ ), 2,42 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3,56 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3,69 (d,  $J = 6,9$  Hz, 2H,  $CH_2$ ), 3,94 (m, 1H, CH), 4,28 (d, 2H,  $CH_2$ ), 6,96 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H, =CH), 7,01 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H, =CH), 7,19 (d,  $J = 7,1$  Hz, 2H, ArH), 7,22 (d,  $J = 6,9$  Hz, 2H, ArH), 7,38 (m, 2H, ArH);

Full-MS (ESI): израчунато за  $C_{49}H_{74}AuCl_2N_4O_2 [M-Cl]^+$ : 1017,4; нађено:  $m/z = 1017,4$ ;

**25:**  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CD_2Cl_2$ ):  $\delta = 0,86$  (m, 2H,  $CH_3$ ), 1,02 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H,  $CH_3$ ), 1,12 (m, 7H,  $CH_3$ ), 1,17 (dd, 12H,  $CH_3$ ), 1,31-1,41 (m, 44H,  $CH_2$ ), 2,56 (m, 4H,  $CH_2$ , NHC), 2,90 (m, 2H, CH, NHC), 3,47 (m, 4H, CH), 3,63 (d, 4H,  $CH_2$ ), 3,87 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3,89 (s, 3H,  $CH_3$ ), 7,29 (dd, 2H, ArH), 7,38 (d, 1H, ArH), 7,42 (d, 1H, ArH), 7,50 (t, 2H, ArH);

HR-MS (ESI), израчунато за  $C_{60}H_{96}AuCl_2N_4O_4 [M-Cl]^+$ : 1205,6571; нађено:  $m/z = 1205,6573$ .

## 4.4 Раствори и мерења

### 4.4.1 Кинетичка мерења

Сви раствори коришћени у претходно поменутих анализама припремани су свакодневно, непосредно пред свако мерење. Зависно од изучаваног система, коришћене су различите средине како би се обезбедили услови најбоље растворљивости, највеће стабилности реактаната и константне јонске јачине, и то:

- за реакције комплекса платине(II),  $[(TL^{tBu})PtCl]^+$  и  $[Pt(tpdm)Cl]^+$ : све супституционе реакције изучаване су у 0,1 М  $NaClO_4$ , јер је познато да се перхлоратни анјон не координује за платину(II) или палладијум(II) у воденом раствору. Раствору је додат 10 mM  $NaCl$  у циљу спречавања спонтане хидролизе хлоридо комплекса.



- за реакције тетрахлороаурата,  $[AuCl_4]^-$ : 0,4 М раствор NaCl (pH 6,13) коришћен је као средина за сва, спектроскопска, кинетичка и електрохемијска, мерења. Бидестилована вода је коришћена у припреми свих раствора.

- за реакције монофункционалних комплекса злата(III),  $[Au(terpy)Cl]^{2+}$ ,  $[Au(bpta)Cl]^{2+}$  и  $[Au(dien)Cl]^{2+}$ : супституционе реакције изучаване су у воденом раствору. За испитивања на pH 7 коришћени су раствори 0,1 М NaClO<sub>4</sub> и 25 mM HEPES пуфер. pH вредност раствора подешена је помоћу HClO<sub>4</sub> и HCl/DCl на 2,5, при чему је NaCl коришћен за подешавање концентрације хлорида. У реакцијама праћеним UV-Vis спектрофотометријски концентрација комплекса злата је била  $1 \times 10^{-4}$  М, док су веће концентрације (1 mM) коришћене у електрохемијским и <sup>1</sup>H NMR испитивањима. Раствори нуклеофила припремани су свакодневно, непосредно пред употребу да би се избегла оксидација аминокиселина током времена. За све растворе коришћена је бидестилована вода.

- за реакције карбенских комплекса злата(I/III): смеша метанол/вода (95:5 %, v/v) коришћена је у свим мерењима. Нуклеофили (јодид, L-цистеин, L-метионин, глутатион, L-хистидин) су иницијално растворени у води (до 5%) и затим разблажени метанолом до постизања жељене концентрације,  $1 \times 10^{-2}$  М.

Супституционе реакције испитиване су спектрофотометријски, праћењем промене апсорбанце на одговарајућој таласној дужини, у функцији времена. У циљу одређивања радне таласне дужине, UV-Vis спектри снимљени су пре и после мешања раствора у „tandem“ кивети, у случају брзих реакција, или праћењем спектралних промена реакционе смеше код спорих реакција. Ток реакције праћен је на „stopped-flow“ и UV-Vis уређајима, у прилагођеном временском интервалу (5 ms - 4 h). Реакција је иницирана мешањем комплекса и нуклеофила у комплекс/нуклеофил молском односу од 1/12,5 до 1/100, у циљу обезбеђивања услова реакције *pseudo*-првог реда ( $[Nu] \gg [комплекс]$ ). За све кинетичке криве, од којих свака садржи до 1000 забележених експерименталних тачака, снимање је поновљено од 4 до 10 пута. Из добијених кривих зависности промене апсорбанце од времена, израчунате су вредности за константу ( $k_{obsd}/s^{-1}$ ) применом „single/double“ експоненцијалне функције. Константа брзине реакције другог реда



( $k_1/M^{-1}s^{-1}$ ) добијена је из нагиба зависности  $k_{obs}/s^{-1}$  од концентрације нуклеофила/М. Температурска зависност константе брзине реакције другог реда испитивана је на више различитих температура, од 280 до 310 К, а резултати су сумирани у поглављу 5 *Резултати и дискусија*. Програми коришћени за обраду података су Excel 7 и Origin 8.

#### 4.4.2 Циклична волтаметрија

Реакције праћене цикличном волтаметријом испитиване су у 0,4 М раствору NaCl као проводног електролита, уз подешавање рН вредности на 2,5 и 7,0 додатком разблажених раствора HCl и NaOH. Раствори NaClO<sub>4</sub> и HEPES пуфера нису могли бити коришћени због могућности редокс реакције која може ометати мерење.

Из реакционог раствора запремине 10 ml, кисеоник је уклоњен пропуштањем струје азота високе чистоће, у току минимум 15 минута непосредно пред мерење, а затим је инертна атмосфера азота одржавана изнад раствора током мерења. Сви волтамограми снимљени су при брзини од 0,1 V s<sup>-1</sup> на 25 °C, у опсегу потенцијала од +1,5 до -1,5 V, односно +1,5 до 0 V, уз најмање два понављања.

Потребна количина нуклеофила и комплекса злата(III) мешана је у различитим молским односима (1:1, 2:1, 20:1), при чему је концентрација злато(III) комплекса била 1,00 mM. Експерименти су понављани најмање три пута на 25 °C. Све вредности потенцијала добијене су у односу на засићену каломелову електроду (SCE, 0,24 V у односу на NHE). Добијени подаци су прикупљени и анализирани коришћењем програма OriginPro8 и Microsoft Office Excel 2007. Познато је да нека органосумпорна једињења подлежу разграђивању на површини електроде уз формирање злато-сулфидног слоја који инхибира регенерацију активне електродне површине. Из тог разлога, радна електрода је полирана дневно или чешће, по потреби, непосредно пре мерења.

#### 4.4.3 <sup>1</sup>H NMR

Протонски NMR спектри снимани су за реакцију [AuCl<sub>4</sub>]<sup>-</sup> са диметил сулфоксидом, у D<sub>2</sub>O. Примењене су различите концентрације реактаната.





За реакцију  $[\text{AuCl}_4]^-$  са аминокиселинама,  $^1\text{H}$  NMR спектри снимани су у  $\text{D}_2\text{O}$  на две различите рН вредности (2,5 и 7,0), са и без присуства хлорида. Раствор 20 mM  $[\text{AuCl}_4]^-$  мешан је у различитом молском односу са нуклеофилима (1:1 и 1:3) на собној температури. Због велике брзине реакције супституције коју није могуће детектовати NMR техником, добијени подаци показују само процес редокс реакције.

#### 4.4.4 ESI-MS анализа

Реакција  $[\text{AuCl}_4]^-$  са L-Cys, у молском односу 1:20, резултирала је формирањем белог талога и бистрог безбојног раствора. Само је реакциони раствор испитиван, након декантовања, с обзиром да добијени талог није није био растворљив у води ни у метанолу. Детекција је вршена у области позитивног и негативног јона, а извор напона је био 5 kV. Брзина протока је подешена на 180  $\mu\text{L}/\text{h}$ . Гас за сушење ( $\text{N}_2$ ), који потпомаже одстрањивање растварача, одржаван је на 180  $^\circ\text{C}$ . Калибрација инструмента вршена је непосредно пред свако мерење директним убризгавањем Agilent ESI-TOF смеше ниске концентрације, која обезбеђује  $m/z$  опсег сигнала једнострукто наелектрисаних јона до 2700 Da у обе јонске области.

#### 4.4.5 Кристална структурна анализа

##### 4.4.5.1 Одређивање структуре лиганда $[\text{TL}^{\text{tBu}}\text{H}_2](\text{ClO}_4)_2 \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$ , **1**

Кристал  $[\text{TL}^{\text{tBu}}\text{H}_2](\text{ClO}_4)_2 \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$  погодан за анализу добијен је из ацетон/етанол смеше. Подаци о кристалној структури добијени су помоћу Bruker-SMART APEX2 дифрактометра на 100 K употребом MoK $\alpha$  зрачења ( $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ , графитни монохроматор). Добијени подаци кориговани су према Lorentz-овом и поларизационом ефекту, а полу-емпиријска корекција апсорпције извршена је на основу вишеструких снимања (SADABS, Bruker AXS, 2009). Структура је решена директним методама и дорађена методом најмањих квадрата,  $F^2$  SHELXTL NT 6.12 (Bruker AXS, 2002). Један од  $\text{ClO}_4^-$  анјона дао је неочекиване податке; установљене су две алтернативне оријентације које резултирају вредностима од 67,7(4) % и 32,3(4) % за положаје атома O22 – O24 и



O22A – O24A. Једињење кристалише са пола молекула воде. SAME ограничења су примењена у обради тог перхлоратног анјона. Обрада водоникових атома: сви атоми водоника су постављени на позицијама оптимизираних геометрија; параметри за њихову изотропну измену су повезани са вредностима одговарајућег атома носиоца за фактор од 1,2 или 1,5. Детаљи о рендгенској структурној анализи приказани су у Табели 4.1. CCDC-863835 за  $[\text{TL}^{\text{iBu}}\text{H}_2](\text{ClO}_4)_2 \times 0.5 \text{H}_2\text{O}$  садржи додатне кристалографске податке. Ови подаци се могу добити бесплатно код Кембриџ центра за кристалографске податке (The Cambridge Crystallographic Data Centre via [http://www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif)).

**Табела 4.1** Експериментални подаци, резултати рендгенске структурне анализе и други релевантни подаци за  $[\text{TL}^{\text{tBu}}\text{H}_2](\text{ClO}_4)_2 \times 0,5 \text{H}_2\text{O}$ 

Емпиријска формула	$\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{Cl}_2\text{N}_7\text{O}_{8,5}$
Молекулска маса	703,66 g/mol
Температура	100(2) К
Кристални систем, просторна група	Моноклиничан, $P2_1/c$
Параметри јединичне ћелије	$a = 9,5406(4) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 23,314(2) \text{ \AA}$ $\beta = 106,031(1)^\circ$ $c = 16,3582(7) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$
Запремина	$3497,1(3) \text{ \AA}^3$
Z, Израчуната густина	4, 1,337 Mg/m <sup>3</sup>
Апсорпциони коефицијент	$0,244 \text{ mm}^{-1}$
F(000)	1500
Величина кристала	0,55 x 0,22 x 0,18 mm
$\theta$ област прикупљања података	2,59 to 27,87°
Ограничавајући показатељи	$-12 \leq h \leq 12,$ $-30 \leq k \leq 30,$ $-19 \leq l \leq 21$
Број прикупљених рефлексија/узорак	43630 / 8321 [ $R(\text{int}) = 0,0479$ ]
Подударност са $\theta = 27,00$	99,6 %
Апсорпциона корекција	Семи-емпиријска из еквивалената
Мах. и min. трансмисија	0,746 и 0,684
Подаци / ограничења / параметри	8321 / 9 / 464
Квалитет фита према $F^2$	1,037
Коначан R показатељ [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R_1 = 0,0457, wR_2 = 0,1087$
R показатељ (сви подаци)	$R_1 = 0,0638, wR_2 = 0,1202$
$\Delta\rho_{\text{max}}$	$0,580 \text{ eA}^{-3}$
$\Delta\rho_{\text{min}}$	$-0,624 \text{ eA}^{-3}$



#### 4.4.5.2 Одређивање структуре комплекса $[Au(terpy)Cl](ClO_4)_2$

Кристали погодни за X-ray анализу добијени су растварањем синтетисаног комплекса,  $[Au(terpy)Cl]Cl_2$ , у 0,1 М раствору  $NaClO_4$  у присуству 10 mM  $Cl^-$ , и даљим спорим упаравањем. Структура је решена директним методама и боље слагање између израчунатих и нађених вредности постигнуто је применом методе најмањих квадрата,  $F^2$ , коришћењем програма SHELXTL NT 6.12.<sup>282</sup> Сви атоми различити од водоника су анизотропно обрађени. У току анализе испоставило се да кристал садржи и инвертни облик, при чему је приближан однос компоненти 70:30. Сви атоми водоника су постављени на позицијама оптимизираних геометрије; параметри за њихову изотропну измену су повезани са вредностима одговарајућег атома носиоца за фактор од 1,2 или 1,5. Детаљи о рендгенској структурној анализи монокристала сумирани су у Табели 4.2. CCDC-967806 садржи додатне кристалографске податке. Ови подаци се могу добити бесплатно код Кембриџ центра за кристалографске податке (The Cambridge Crystallographic Data Centre via [http://www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif)).

**Табела 4.2** Резултати рендгенске структурне анализе комплекса [Au(terpy)Cl](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>

Хемијска формула	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> AuCl <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub>
Молекулска маса	664,58
Температура	120(2) К
Таласна дужина	0,71073 Å
Кристални систем, просторна група	Моноклиничан, <i>P</i> 2 <sub>1</sub> (бр. 4)
Параметри јединичне ћелије	$a = 8,2269(8) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 13,7017(14) \text{ \AA}$ $\beta = 98,288(2)^\circ$ $c = 8,3555(8) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$
Запремина	932,02(16) Å <sup>3</sup>
Z, Израчуната густина	2, 2,368 Mg/m <sup>3</sup>
Апсорпциони коефицијент	8,376 mm <sup>-1</sup>
<i>F</i> (000)	632
Димензије кристала	0,12 x 0,05 x 0,03 mm
θ област прикупљања података	2,46 до 29,60 °
Гранични индекси	-11 ≤ <i>h</i> ≤ 11, -18 ≤ <i>k</i> ≤ 19, -11 ≤ <i>l</i> ≤ 11
Прикупљене рефлексије / узорак	18859 / 5201 [ <i>R</i> <sub>int</sub> = 0,0352]
Подударност са углом θ = 29,60	100,0 %
Апсорпциона корекција	Семи-емпиријска из еквивалената
Максимално и минимално расипање	0,746 и 0,605
Метода утачавања структуре	Метода најмањих квадрата на бази <i>F</i> <sup>2</sup> (пуна матрица)
Подаци / ограничења / параметри	5201 / 1 / 272
Слагање прорачуна са <i>F</i> <sup>2</sup>	0,990
Завршни <i>R</i> индекси [ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )]	<i>R</i> <sub>1</sub> = 0,0212, <i>wR</i> <sub>2</sub> = 0,0413
<i>R</i> индекси (сви подаци)	<i>R</i> <sub>1</sub> = 0,0259, <i>wR</i> <sub>2</sub> = 0,0429
Апсолутни структурни параметар	0,302(5)
Δρ <sub>max</sub> (e Å <sup>-3</sup> )	1,064
Δρ <sub>min</sub> (e Å <sup>-3</sup> )	-0,746 e·Å <sup>-3</sup>



#### 4.4.5.3 Одређивање структуре *bis*-карбенског комплекса злата(I), 14

Безбојни игличасти кристали добијени су из дихлорметана-D<sub>2</sub> и анализирани су на Bruker APEX-II CCD дифрактометру.<sup>283</sup> Добијени интензитети кориговани су према Lorentz-овом и поларизационом ефекту, а емпиријска корекција апсорпције је примењена користећи SADABS<sup>284</sup> на основу *Laue*-симетрије реципрочног простора,  $\mu=2,67\text{mm}^{-1}$ ,  $T_{\min}=0,53$ ,  $T_{\max}=0,90$ . Структура је решена путем директних метода и дорађена према F<sup>2</sup>, алгоритмом најмањих квадрата, применом SHELXTL (Version 2008/4) програмског пакета.<sup>282</sup> 1502 параметра су дорађена, атоми водоника су третирани употребом одговарајућих модела, квалитет фита 1,04 за посматране рефлексције, коначне вредности за посматране рефлексције  $R1(F)=0,056$ ,  $wR(F^2)=0,126$ , преостала електронска густина -1,23 до 1,31 eÅ<sup>-3</sup>. Добијене вредности сумиране су у Табели 4.3. Ови подаци се могу добити бесплатно код Кембриџ центра за кристалографске податке (The Cambridge Crystallographic Data Centre [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).)

Табела 4.3 Резултати рентгенске структурне анализе *bis*-карбенског комплекса злата(I)

Емпиријска формула	$C_{56}H_{88}AuCl_5N_4$	
Молекулска маса	1191,52	
Температура	200(2) К	
Таласна дужина	0,71073 Å	
Кристални систем	моноклиничан	
Просторна група	C2/c	
Z	16	
Параметри јединичне ћелије	$a = 44,638(4)$ Å	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 21,9878(17)$ Å	$\beta = 99,969(2)^\circ$
	$c = 25,206(2)$ Å	$\gamma = 90^\circ$
Запремина	$24366(3)$ Å <sup>3</sup>	
Густина (израчуната)	1,30 g/cm <sup>3</sup>	
Апсорпциони коефицијент	2,67 mm <sup>-1</sup>	
Облик кристала	игличаст	
Величина кристала	0,27 x 0,07 x 0,04 mm <sup>3</sup>	
Боја кристала	безбојан	
θ област анализе података	0,9° до 23,3°	
Индекс области	$-49 \leq h \leq 48, -24 \leq k \leq 24, -28 \leq l \leq 28$	
Број сакупљених рефлексија	110591	
Број независних рефлексија	17500 (R(int) = 0,1146)	
Број употребљених рефлексија	10912 (I > 2σ(I))	
Мах. и min. трансмисија	0,90 и 0,53	
Метода утачавања структуре	Метода најмањих квадрата на бази F <sup>2</sup> , пуна матрица	
Подаци/ограничење/параметри	17500 / 5927 / 1502	
Квалитет фита према F <sup>2</sup>	1,04	
Коначан R показатељ (I > 2σ(I))	R1 = 0,056, wR2 = 0,126	
Δρ <sub>max</sub>	1,31 eÅ <sup>-3</sup>	
Δρ <sub>min</sub>	- 1,23 eÅ <sup>-3</sup>	



#### 4.5 Квантне хемијске методе

Структуре су у потпуности оптимизоване помоћу RMP2(full)/LANL2DZp теорије<sup>285-288</sup> без икаквих ограничења, док је утицај растварача усклађен помоћу CPCM-форме,<sup>289,290</sup> која је применом основних подешавања и воде као растварача имплементирана у теорију као RMP2(full)(CPCM)/LANL2DZp. Комплекси су окарактерисани као локални минимум прерачунавајући вибрационе фреквенције RMP2(full)(CPCM)/LANL2DZp у програму Gaussian 09.<sup>291</sup> Треба имати на уму да су релативне енергије кориговане у целости за нулту тачку вибрационих енергија (ZPE) (RMP2(full)(CPCM)/LANL2DZp).

#### 4.6 Каталитичка мерења

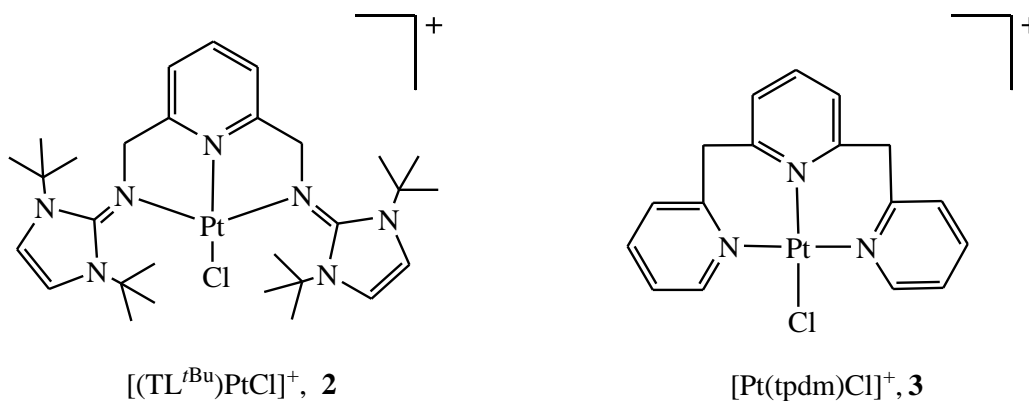
0,1 mmol 3,4-диметокси-N-(2-пропинил)бензамида и 0,008 mmol стандарда, 1,3,5-три-*tert*-бутилбензен, растворени су у 0,5 mL деутерисаног дихлорметана. Катализатор (2 mol %) је додат у једној порцији и реакција је праћена на различитим температурама и у различитом временском интервалу. Производ је идентификован применом протонске NMR спектроскопије. Каталитичка активност свих новосинтетисаних катализатора је испитана под најбољим реакционим условима потврђеним претходном анализом (према Табели 5.7, Редни број 3, поглавље 5 *Резултати и дискусија*). Принос жељеног једињења (A) добијен је интеграцијом растућег сигнала на 6,83 ppm (*doublet*), користећи *singlet* на 1,22 ppm као стандард (Слика 5.47, поглавље 5 *Резултати и дискусија*). Добијени резултати су приказани у Табели 5.8, поглавља 5 *Резултати и дискусија*.



## 5 РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА

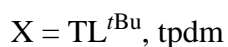
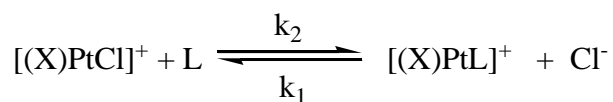
### 5.1 Испитивање реакције комплексних једињења платине(II), $[(TL^{tBu})PtCl]^+$ и $[Pt(tpdm)Cl]^+$ , са тиоуреом, јодидом, бромидом, нитритом, пиридином и диметил сулфоксидом

Супституционе реакције два различита монофункционална комплекса платине(II),  $[(TL^{tBu})PtCl]^+$  и  $[Pt(tpdm)Cl]^+$ , Слика 5.1, са тиоуреом, јодидом, бромидом, нитритом, пиридином и диметил сулфоксидом испитиване су спектрофотометријски у 0,1 М  $NaClO_4$  уз додатак 10 mM  $NaCl$ .



Слика 5.1. Структура испитиваних комплекса

Изучаване реакције шематски су представљене на Шеми 5.1.



Шема 5.1. Супституционе реакције испитиваних комплекса платине

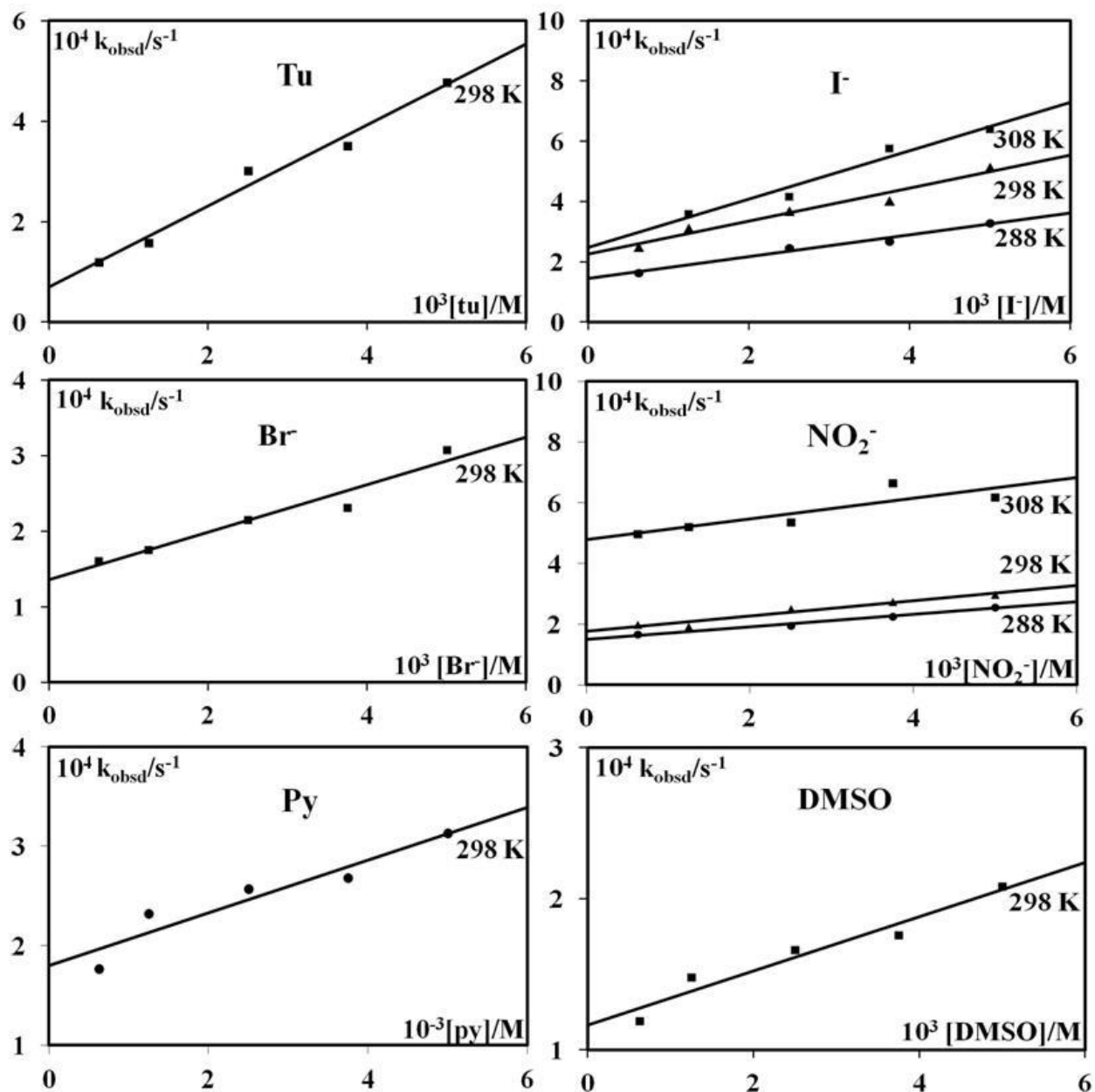
Опште је познато да се супституционе реакције код већине квадратно-планарних,



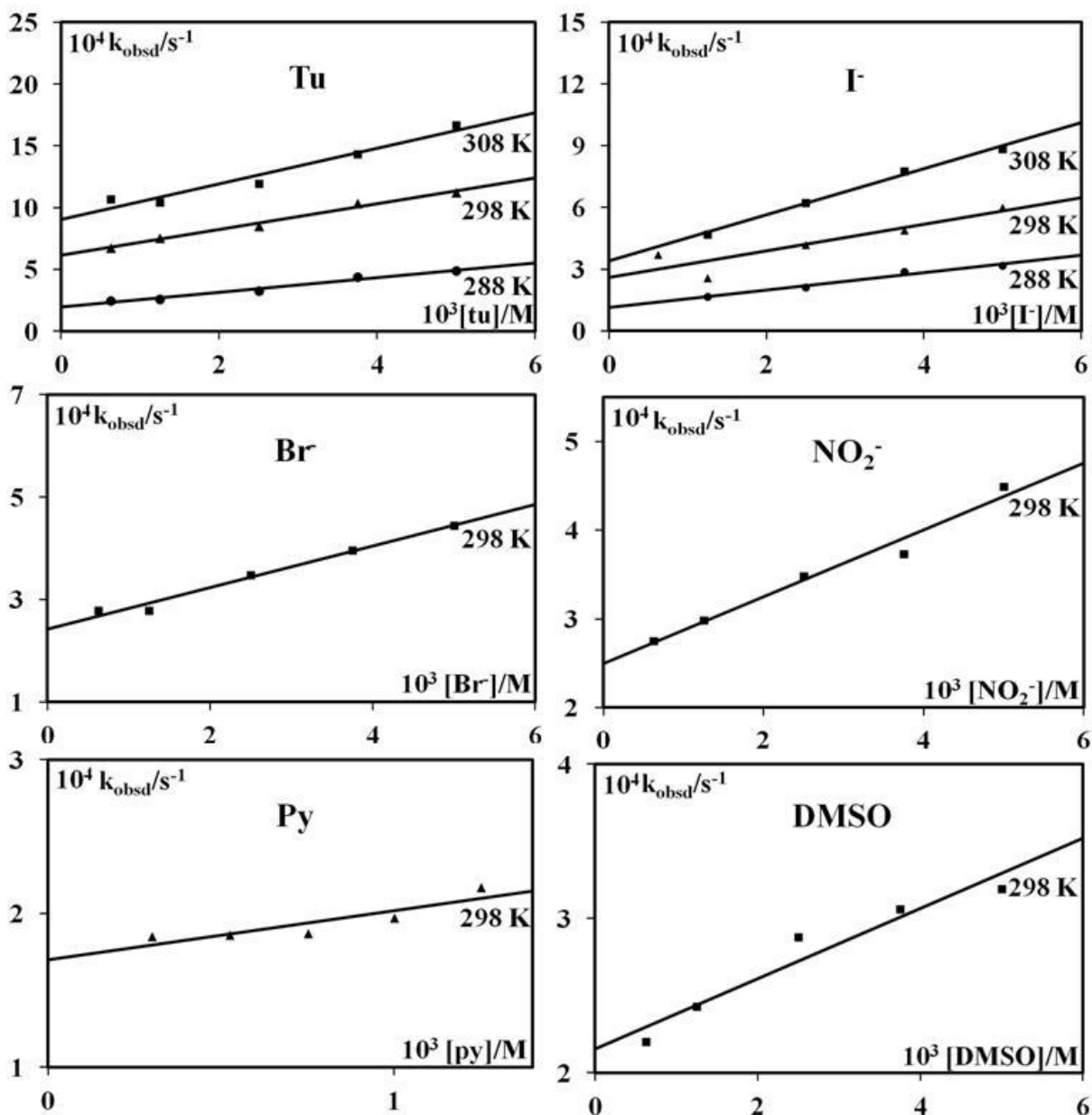
$d^8$ , комплекса одвијају према два паралелна реакциона пута,<sup>292</sup> солволитички пут и директна нуклеофилна супституција. Све реакције праћене су у присуству 10 mM NaCl у циљу сузбијања солволитичког пута, при чему директна нуклеофилна супституција подлеже реверзибилном процесу (Шема 5.1). У условима реакције *pseudo*-првог реда, константе брзине реакције одређене су из графика линеарне зависности  $k_{obsd}$  од укупне концентрације нуклеофила, према једначини (33),

$$k_{obsd} = k_1[Cl^-] + k_2[L] \quad (33)$$

где се из нагиба одређује константа  $k_2$ , а из одсечка константа  $k_1[Cl^-]$ . Сви добијени кинетички подаци сумирани су на Сликама 5.2 и 5.3, где је приказана добијена зависност  $k_{obsd}$  од концентрације нуклеофила за испитиване комплексе,  $[(TL^{tBu})PtCl]^+$  и  $[Pt(tpdm)Cl]^+$ . Уочљиво је да су све добијене зависности линеарне на све три температуре. Из резултата добијених за температурску зависност брзине реакције одређене су вредности активационих параметара, промене енталпије,  $\Delta H^\ddagger$ , и промене ентропије активирања,  $\Delta S^\ddagger$ . Добијени резултати сумирани су у Табели 5.1.



Слика 5.2 Вредности константе *pseudo*-првог реда у функцији концентрације нуклеофила за супституционе реакције комплекса  $[(\text{TL}^{\text{tBu}})\text{PtCl}]^+$  са тиюреом, јодидом, бромидом, нитритом, пиридином и диметил сулфоксидом, у 0,1 M NaClO<sub>4</sub> и 10 mM NaCl



Слика 5.3 Вредности константе *pseudo*-првог реда у функцији концентрације нуклеофила за супституционе реакције комплекса  $[\text{Pt}(\text{tpdm})\text{Cl}]^+$  са тиюреом, јодидом, бромидом, нитритом, пиридином и диметил сулфоксидом, у 0,1 М  $\text{NaClO}_4$  и 10 mM  $\text{NaCl}$



**Табела 5.1** Реакционе константе и активациони параметри добијени за супституционе реакције  $[(\text{TL}^{t\text{Bu}})\text{PtCl}]^+$  и  $[\text{Pt}(\text{tpdm})\text{Cl}]^+$  комплекса са различитим нуклофилима, у 0,1 М  $\text{NaClO}_4$  и 10 mM  $\text{NaCl}$

	$[(\text{TL}^{t\text{Bu}})\text{PtCl}]^+$					$[\text{Pt}(\text{tpdm})\text{Cl}]^+$				
	T K	$10^2k_2$ $\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$	$10^2k_1[\text{Cl}^-]$ $\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$	$\Delta H_2^\ddagger$ $\text{kJmol}^{-1}$	$\Delta S_2^\ddagger$ $\text{JK}^{-1}\text{mol}^{-1}$	T K	$10^2k_2$ $\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$	$10^2k_1[\text{Cl}^-]$ $\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$	$\Delta H_2^\ddagger$ $\text{kJmol}^{-1}$	$\Delta S_2^\ddagger$ $\text{JK}^{-1}\text{mol}^{-1}$
<b>Tu</b>	298,0	$8,1 \pm 0,1$	$0,70 \pm 0,02$	/	/	288,0	$5,9 \pm 05$	$2,0 \pm 0,2$		
						298,0	$10,4 \pm 0,7$	$6,1 \pm 0,2$	$30 \pm 4$	$-177 \pm 10$
						308,0	$14,4 \pm 2,0$	$9,0 \pm 0,6$		
<b>I</b>	288,0	$3,6 \pm 0,2$	$1,4 \pm 0,1$			288,0	$4,2 \pm 0,4$	$1,2 \pm 0,1$		
	298,0	$5,5 \pm 0,1$	$2,3 \pm 0,1$	$27 \pm 1$	$-194 \pm 3$	298,0	$6,5 \pm 2,0$	$2,6 \pm 0,6$	$34 \pm 3$	$-170 \pm 10$
	308,0	$8,0 \pm 0,2$	$2,5 \pm 0,2$			308,0	$11,2 \pm 0,6$	$3,4 \pm 0,2$		
<b>Br<sup>-</sup></b>	298,0	$3,1 \pm 0,4$	$1,4 \pm 0,1$	/	/	298,0	$4,0 \pm 0,3$	$2,4 \pm 0,1$	/	/
<b>DMSO</b>	298,0	$1,8 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,2$	/	/	298,0	$2,3 \pm 0,1$	$2,1 \pm 0,2$	/	/
<b>Py</b>	298,0	$2,6 \pm 0,2$	$1,8 \pm 0,1$	/	/	298,0	$3,2 \pm 0,3$	$1,7 \pm 0,1$	/	/
<b>NO<sub>2</sub><sup>-</sup></b>	288,0	$2,0 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,1$							
	298,0	$2,8 \pm 0,2$	$1,7 \pm 0,1$	$32 \pm 7$	$-180 \pm 20$	298,0	$3,8 \pm 0,1$	$2,5 \pm 0,1$	/	/
	308,0	$5,2 \pm 0,1$	$4,1 \pm 0,4$							



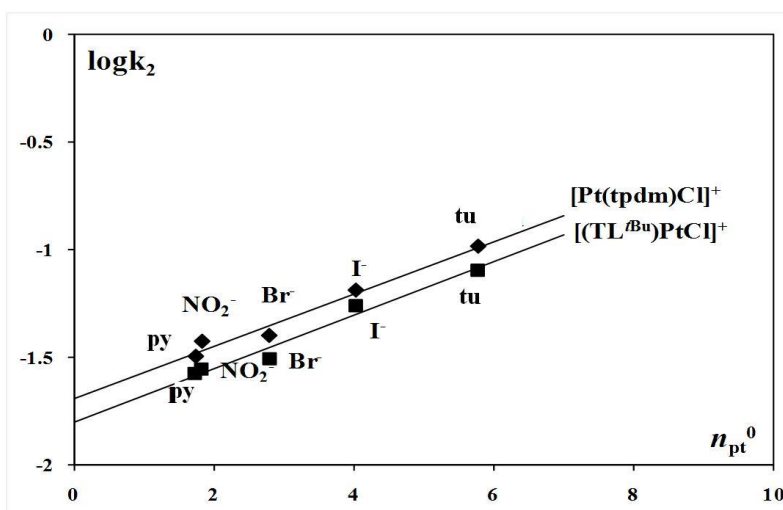
Поређењем реактивности испитиваних нуклеофила (Табела 5.1) примећено је да њихова реактивност опада према следећем низу: тиоуреа > јодид > бромид > нитрит > пиридин > диметил сулфоксид. Сумпор-донорски лиганди, као што је тиоуреа, имају веома висок афинитет према јону платине(II), јер припадају истој групи, тј. групи „меких“ киселина или база. Велика реактивност сумпор-донорских лиганата према комплексима платине(II) потврђена је у ранијим истраживањима.<sup>293-296</sup> Сходно томе, највећа реактивност тиоуреа у односу на остале изучаване лиганде сасвим је очекивана. Већа реактивност јодидног јона од бромида и нитрита може се објаснити поларизабилношћу нуклеофила. Јодидни јон је најполаризабилнији халогенидни јон ( $4,7 \times 10^{-24} \text{ cm}^3$ ) и може се класификовати као „најмекши“ јон халогена.<sup>297</sup> Познато је да „меки“ (поларизабилни) нуклеофили фаворизују „меке“ метале. Пошто платина(II) припада групи „меких“ киселина није изненађујућа њена висока реактивност према јодиду.<sup>298</sup> Поларизабилност бромида је  $3,05 \times 10^{-24} \text{ cm}^3$ <sup>297</sup> и он такође припада групи „меких“ база али је мање „мек“ од јодидног јона, па сходно томе и реагује спорије од јодида. За разлику од претходно анализираних нуклеофила, нитритни јон је на прелазу „тврдо–меких“ база, тако да је његова мања реактивност у односу на јодид и бромид јон била очекивана. Диметил сулфоксид се показао као веома лош улазни лиганд упркос својим добрим способностима повратне  $\pi$ -донације.<sup>299,300</sup> Могуће објашњење оваквог понашања диметил сулфоксида је да се координација најпре врши преко атома кисеоника, носиоца парцијално негативног наелектрисања. Затим долази до раскидања Pt(II)-O везе и формирања термодинамички стабилнијег производа координације преко сумпора. С друге стране, стерни ефекти такође играју важну улогу у реакцијама супституције испитиваних комплекса и лиганата.

Из Табеле 5.1 може се видети да константа реакције другог реда,  $k_2$ , за изучаване комплексе  $[(\text{TL}^{\text{tBu}})\text{PtCl}]^+$  и  $[\text{Pt}(\text{tpdm})\text{Cl}]^+$  има скоро исте вредности. Слаба реактивност испитиваног  $[(\text{TL}^{\text{tBu}})\text{PtCl}]^+$  комплекса резултат је волуминозности *tert*-бутил групе. Комплекс  $[\text{Pt}(\text{terpy})\text{Cl}]^+$ , иако структурно сличан претходно испитиваном комплексу  $[\text{Pt}(\text{tpdm})\text{Cl}]^+$ , реагује много брже дајући вредност константе другог реда за реакцију супституције  $[\text{Pt}(\text{terpy})\text{Cl}]^+$  са тиоуреом  $2797 \pm 42 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ .<sup>301</sup> За испитивани комплекс  $[\text{Pt}(\text{tpdm})\text{Cl}]^+$  константа другог реда износи  $(10,4 \pm 0,7) \times 10^{-2} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  (Табела 5.1). Ранијим

истраживањима је објашњено да је велика реактивност  $[\text{Pt}(\text{terpy})\text{Cl}]^+$  комплекса последица ефекта  $\pi$ -повратног везивања ароматичног, у равни координованог, пиридинског лиганда.<sup>302</sup> Међутим, у датом комплексу са  $\text{tpdm}$  хелатом, пиридински чланови координованог лиганда су приморани да буду ван равни у односу на центар метала, што је условљено тетраедарским распоредом око метилених група. Ово би требало да врши утицај на  $\pi$ -повратно везивање, а самим тим и реактивност изучаваног комплекса. Објављена кристална структура комплекса  $[\text{Pt}(\text{tpdm})\text{Cl}]\text{Cl}$ , јасно показује одступања од планарности забележене код терпиридинског комплекса.<sup>272</sup> Уз то је DFT прорачунима потврђена разлика у реактивности  $\text{tpdm}$  и терпиридинског комплекса.<sup>272</sup>

Већ је познато,<sup>303</sup> у реакцијама супституције комплекса платине(II) са различитим нуклеофилима, базност нуклеофила има мали утицај, док са друге стране поларизабилност нуклеофила игра водећу улогу. У овом истраживању одредили смо афинитет комплекса  $[(\text{TL}^{\text{tBu}})\text{PtCl}]^+$  и  $[\text{Pt}(\text{tpdm})\text{Cl}]^+$  ка различитим нуклеофилима, користећи график линеарне зависности слободне енергије (Linear Free Energy Relationship - LFER). Однос константе другог реда,  $k_2$ , и константе нуклеофилности,  $n_{\text{Pt}}^0$ , дат је једначином (34)<sup>304</sup> док је график зависности  $\log k_2$  од константе нуклеофилности,  $n_{\text{Pt}}^0$ , дат је на Слици 5.4.

$$\log k_2 = sn_{\text{Pt}}^0 + \log k_s \quad (34)$$



Слика 5.4 Линеарна зависност слободне енергије (Linear Free Energy Relationship - LFER) за комплексе  $[(\text{TL}^{\text{tBu}})\text{PtCl}]^+$  и  $[\text{Pt}(\text{tpdm})\text{Cl}]^+$  са различитим нуклеофилима



Добијене тачке приближно леже на правој линији, што је показатељ да се код изучаваних комплекса супституција хлорида испитиваним нуклеофилима одвија преко истог механизма (Слика 5.4). Из нагиба праве одређена је вредност  $s$ , која уколико је велика означава велику осетљивост комплекса на природу нуклеофила.<sup>304</sup> Вредности  $s$  за  $[(TL^{tBu})PtCl]^+$  ( $s = 0,123$ ) и  $[Pt(tpdm)Cl]^+$  ( $s = 0,122$ ), су ниже од вредности стандардног супстрата  $trans-[Pt(py)_2Cl_2]$  ( $s = 1,00$ ).<sup>304</sup>

Осетљивост константе реактивности на природу улазног лиганда и негативна вредност ентропије активирања указују на асоцијативан механизам одвијања реакције супституције.

Претходна истраживања,<sup>305</sup> бавила су се супституционим реакцијама одговарајућих паладијум(II) комплекса. Због сличности у хемијском понашању комплекса паладијума(II) и платине(II),<sup>306</sup> комплекси паладијума(II) се често користе као модели за проучавање интеракција са различитим нуклеофилима, иако много брже реагују у односу на комплексе платине(II) (103-105 пута брже). Резултати ових истраживања потврђују да паладијум(II) комплекси реагују брже него платина(II) комплекси (Табела 5.2).

**Table 5.2** Константе брзине супституционе реакције одговарајућих платина(II) и паладијум(II) комплекса у 0,1 М NaClO<sub>4</sub> и 10mM NaCl на 298 К

	$[Pd(tpdm)Cl]^+$ $k_2^a/M^{-1}s^{-1}$	$[(TL^{tBu})PdCl]^+$ $k_2^a/M^{-1}s^{-1}$	$[Pt(tpdm)Cl]^+$ $10^2k_2/M^{-1}s^{-1}$	$[(TL^{tBu})PtCl]^+$ $10^2k_2/M^{-1}s^{-1}$
<b>Tu</b>	$(5,8 \pm 0,2) \times 10^3$	$(1,3 \pm 0,3) \times 10^3$	$10,4 \pm 0,7$	$8,1 \pm 0,1$
<b>I<sup>-</sup></b>	$646 \pm 5$	$79 \pm 1$	$6,5 \pm 2,0$	$5,5 \pm 0,1$
<b>Br<sup>-</sup></b>	$90 \pm 2$	$22,1 \pm 0,4$	$4,0 \pm 0,3$	$3,1 \pm 0,4$
<b>NO<sub>2</sub><sup>-</sup></b>	$63,5 \pm 0,5$	$14 \pm 2$	$3,8 \pm 0,1$	$2,8 \pm 0,2$
<b>Py</b>	$47,5 \pm 0,2$	$13,6 \pm 0,5$	$3,2 \pm 0,1$	$2,65 \pm 0,20$
<b>DMSO</b>	$47 \pm 1$	$10,9 \pm 0,5$	$2,3 \pm 0,1$	$1,8 \pm 0,1$

<sup>a</sup>Реф. 306

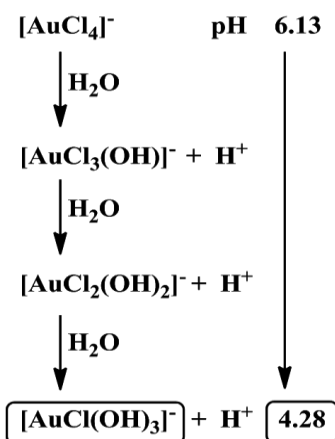


Поређењем реактивности комплекса метала јасно се види да платина(II) представља „мекшу“ киселину од паладијума(II) и стога су реакције супституције платина(II) комплекса 103 пута спорије. Из Табеле 5.2, може се видети да је редослед реактивности испитиваних лиганата исти у случају сва четири поменутог комплекса.

## 5.2 Изучавање реакција $[\text{AuCl}_4]^-$ са различитим нуклеофилима у воденом раствору

У циљу изучавања различитих типова реакција које се могу јавити између злата(III) и једноставних нуклеофила, као што су јодид, бромид, нитрит, тиоуреа, пиридин и диметил сулфоксид, примењене су различите спектрофотометријске технике, укључујући „*stopped-flow*“ и „*rapid-scan*“ мерења под специфичним реакционим условима.

Редокс реакције злата(III) испитиване су применом цикличне волтаметрије, а неке реакције детаљније су изучаване применом  $^1\text{H}$  NMR технике и *ab-initio* (RMP2(full)/LANL2DZp) прорачуна.



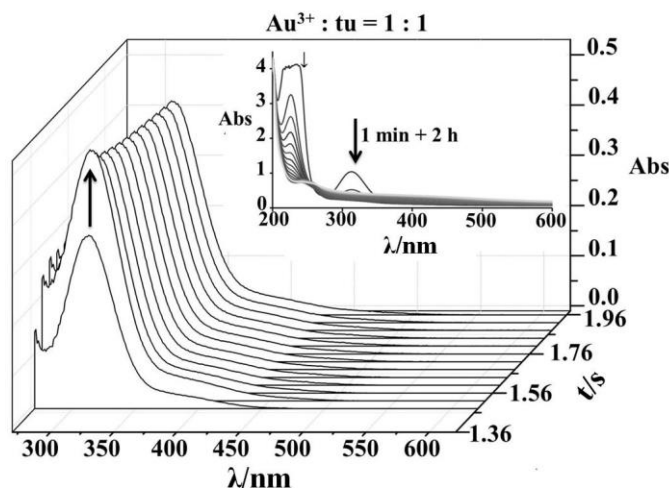
**Шема 5.2** Приказ формирања реактивних честица злато(III) јона при примењеним експерименталним условима

Будући да  $[\text{AuCl}_4]^-$  није стабилан у воденом раствору и подлеже спонтаној хидролизи,<sup>81</sup> претпоставили смо да у примењеним реакционим условима злато(III) јон

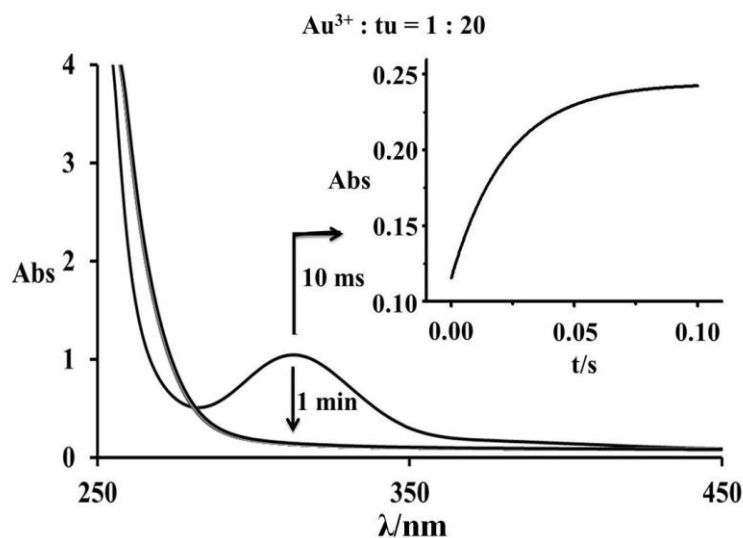
постоји као  $[\text{AuCl}(\text{OH})_3]^-$  чије формирање доводи до смањења рН вредности, према Шеми 5.2. Како је 0,4 М раствор  $\text{NaCl}$  примењен у циљу одржавања идентичних експерименталних услова за кинетичка и електрохемијска испитивања, растварање  $\text{K}[\text{AuCl}_4]$  у неутралном воденом раствору резултирало је смањењем рН до крајње вредности од 4,28 у реакционом медијуму.

### 5.2.1 Реакција са тиоуреом

Спектрофотометријска и цикловолтаметријска мерења за реакцију еквимоларних концентрација  $[\text{AuCl}_4]^-$  и тиоуреа показују промене које одговарају редукцији  $\text{Au}(\text{III})$  до  $\text{Au}(\text{I})$ , док вишак тиоуреа доводи да потпуне редукције и формирања елементарног злата. Током ових мерења почетна жута боја раствора бледела је уз формирање мрке суспензије. Међутим, на веома краткој временској скали (до 0,2 s), помоћу „*rapid-scan*“ спектра идентификован је иницијални супституциони корак праћен повећањем апсорпционог сигнала на 330 nm, погледајте Сliku 5.5. Исте спектралне промене уочене су и код реакције у условима *pseudo*-првог реда током типичних „*stopped-flow*“ мерења, као што је приказано на Слици 5.6. Добијени кинетички подаци биће разматрани касније.



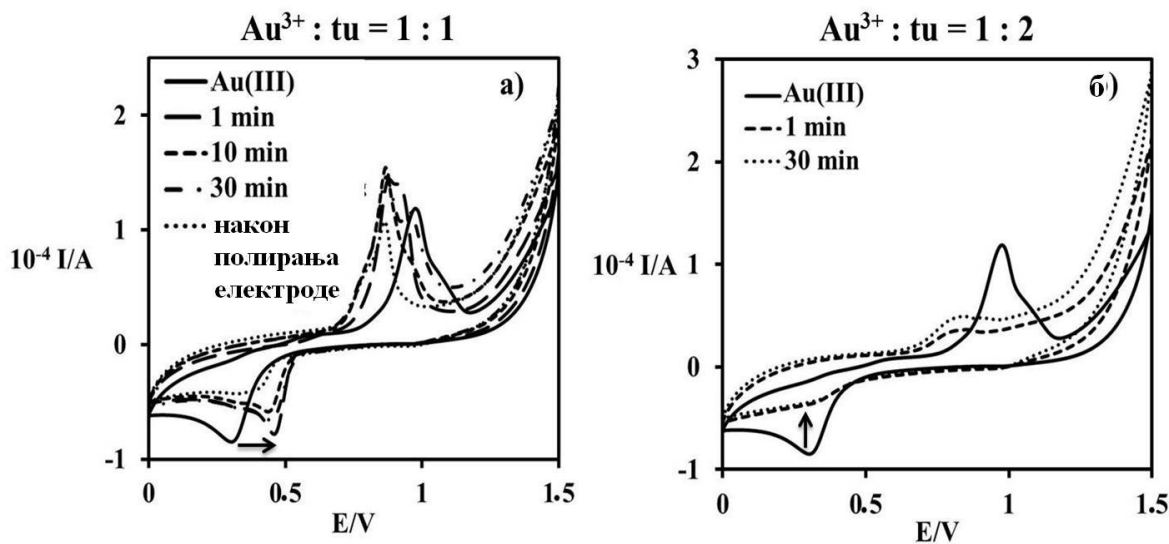
Слика 5.5 „*Rapid-scan*“ спектралне промене забележене током прве 2 s реакције између  $[\text{AuCl}_4]^-$  и тиоуреа у 1:1 молском односу; *уметнути график* – иста реакција праћена на дужој временској скали



**Слика 5.6** Спектралне промене добијене за реакцију  $1 \times 10^{-4}$  М  $[\text{AuCl}_4]^-$  и  $2 \times 10^{-3}$  М тиоурее у воденом раствору 0,4 М NaCl; уметнути график – кинетичка крива снимљена за иницијални супституциони корак забележен на временској скали у милисекундама;  $T = 298,3$  К;  $\lambda = 300$  nm

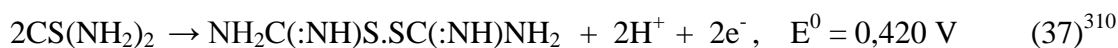
Коришћењем веће концентрације реактаната током електрохемијских испитивања, више није било могуће детектовати почетни супституциони корак. Циклична волтаметрија показала се као погодна метода за детекцију формирања злата(I). За катодни пик уочен на 0,32 V је познато да потиче од редукције злато(III) јона. За време реакције еквимоларних количина  $[\text{AuCl}_4]^-$  и тиоурее, нови сигнал уочен на 0,46 V у односу на SCE формиран је у току 30 минута, погледати Сliku 5.7а. Јон злата(III) више није било могуће детектовати, док је забележена промена ка позитивнијем потенцијалу карактеристична за формирање јона злата(I).<sup>307</sup>

Забележени нестанак свих струјних сигнала у реакцији при вишку тиоурее доказ је потпуне редукције злата(III), видети Сliku 5.7б. Истовремена оксидација тиоурее највероватније води до формирања дисулфидне везе.



Слика 5.7 Циклични волтамограми добијени за реакцију 1 mM  $[\text{AuCl}_4]^-$  са различитим концентрацијама тиоуреа: а) 1 mM, б) 2 mM; у 0,4 M NaCl;  $T = 298 \text{ K}$ ; GCE;  $E = 0,1 \text{ V s}^{-1}$

Према резултатима које су добили *Prudy* и сарадници, оксидација тиоуреа је рН-зависна реакција,<sup>308</sup> тако да се може очекивати формирање различитих производа. Пошто детекција таквих производа излази из оквира овог истраживања, предложили смо да се посматрана реакција представи у оквиру једначина (35)-(39), на основу доступних литературних података:<sup>309,310</sup>

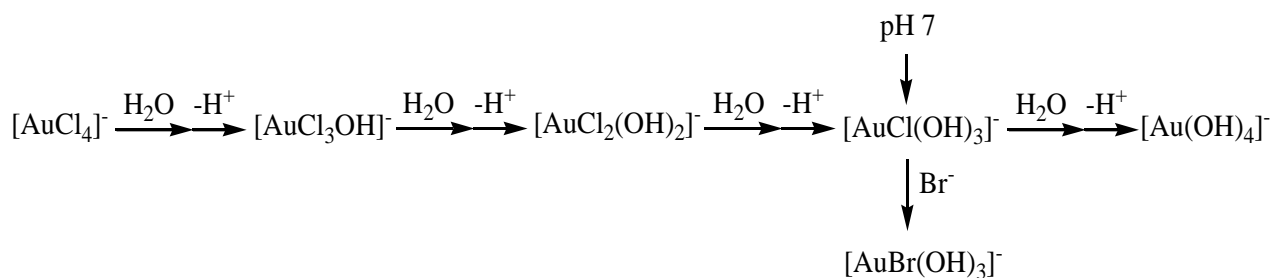


Требало би имати на уму да *in situ* произведен формаидин дисулфид може деловати као активан оксидант за даље растварање елементарног злата према збирној реакцији:<sup>311</sup>

$\text{Au}^0 + \frac{1}{2}(\text{SC}(\text{NH})\text{NH}_2)_2 + \text{SC}(\text{NH}_2)_2 + \text{H}^+ \rightarrow \text{Au}(\text{SC}(\text{NH}_2)_2)_2^+$ .<sup>311</sup> Слична реакција може се очекивати и у вишку тиоуреа,  $\text{Au}^0 + 2\text{tu} \rightarrow [\text{Au}(\text{tu})_2]^+ + \text{e}^-$ ,<sup>311</sup> док би даља оксидација тиоуреа довела до разлагања и формирања елементарног сумпора.<sup>311</sup>

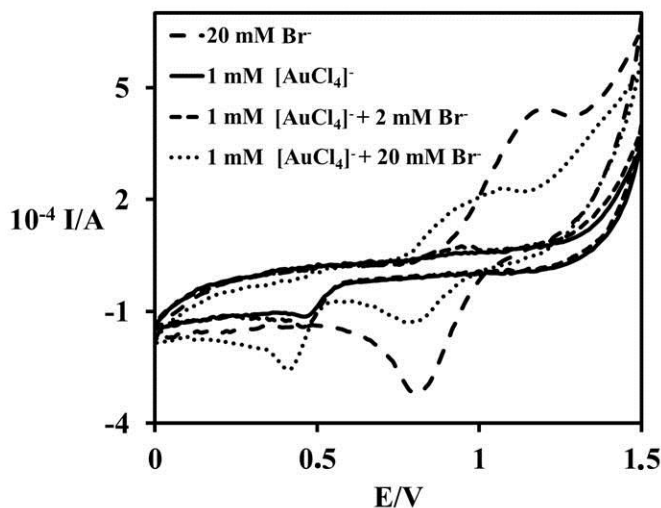
### 5.2.2 Реакција са бромидом

Слично резултатима претходно добијеним за ову реакцију,<sup>312</sup> забележене промене апсорбанце у реакцији  $[\text{AuCl}_4]^-$  са бромидом указују на присуство једног супституционог корака, који води до формирања  $[\text{AuBr}(\text{OH})_3]^-$  као резултат парцијалне хидролизе приказане на Шеми 5.3.<sup>81</sup>



**Шема 5.3** Предложене реактивне честице и производи реакције  $[\text{AuCl}_4]^-$  са  $\text{Br}^-$  у 0,4 М NaCl

Осим тога, цикловолтаметријска мерења нису показала никаква значајна померања током реакције злата(III) са мањим концентрацијама бромида (1 и 2 mM), услед утицаја великог вишка хлорида на положај равнотеже. У серији експеримената, додавање бромида изазвало је померање равнотеже у смеру стварања бромидног комплекса злата(III) (уочене су промене боје раствора од жуте до наранцасте), чија је електро-стабилност очигледно слична хлоридо комплексу, погледати Сliku 5.8. У реакцији са 20 mM бромидом уочено је померање електродног потенцијала ка негативнијим вредностима, од 0,48 до 0,43 V, и појава новог редукционог сигнала на 0,82 V, карактеристичног за слободан бромид у раствору (Слика 5.8).

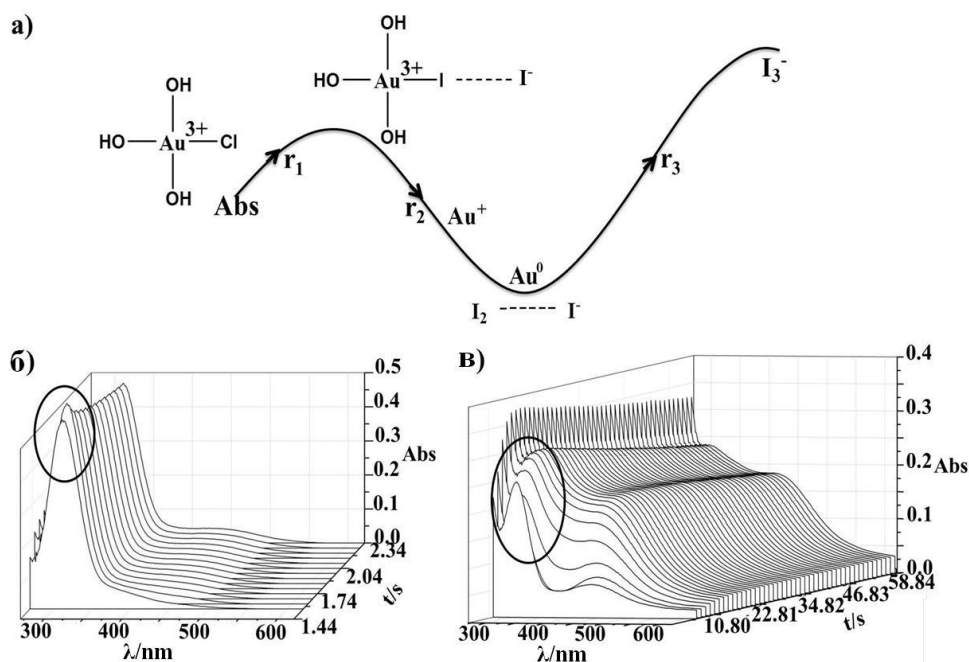


**Слика 5.8** Циклични волтамограм снимљен током првог минута реакције између 1 mM  $[\text{AuCl}_4]^-$  и различитих концентрација  $\text{Br}^-$ , у воденом раствору 0,4 M NaCl; GCE;  $E = 0,1 \text{ V s}^{-1}$

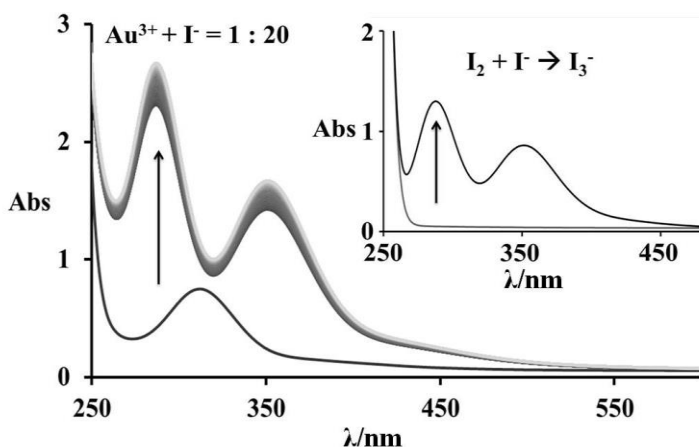
У погледу стабилности халогенидних комплекса, познато је правило да „тврди“ јони метала формирају нестабилне комплексе према низу  $\text{F}^- \gg \text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{I}^-$ , док „меки“ јони метала формирају стабилне халогенидне комплексе са стабилношћу према обрнутом реду:  $\text{F}^- \ll \text{Cl}^- < \text{Br}^- < \text{I}^-$ .<sup>313,314</sup> Код јона прелазних метала најважнију улогу игра *d*-електронска конфигурација.<sup>313</sup> Осим тога, поређењем реакције растварања елементарног злата, у случају бромида формира се стабилнији производ,  $[\text{AuBr}_4]^-$ , него у раствору хлорида.<sup>315</sup> Нижа електронегативност јодида у поређењу са осталим халогенидима даје разумно објашњење за његову редокс активност према злату(III). Осим тога, вредности стандардних редокс потенцијала према литератури објашњавају зашто бромид не формира редокс пар са златом(III).<sup>309</sup> Стандардни редокс потенцијал за реакцију  $\text{Br}_2 + 2\text{e}^- \rightarrow 2\text{Br}^-$  је 1,087 V, што је позитивније у поређењу са јодидом ( $\text{I}_2 + 2\text{e}^- \rightarrow 2\text{I}^-$ ,  $E^0 = 0,535 \text{ V}$ ) који може бити оксидован помоћу  $\text{Au}^{3+}$  јона ( $\text{AuCl}_4^- + 3\text{e}^- \rightarrow \text{Au}^0 + 4\text{Cl}^-$ ,  $E^0 = 0,994 \text{ V}$ ). Позитивнија вредност стандардног електродног потенцијала пара  $\text{Br}_2/\text{Br}^-$  показује његову тенденцију да буде редуован, што истовремено стабилизује злато у +3 оксидационом стању (његовом оксидацијом).

## 5.2.3 Реакција са јодидом

Реакција злата(III) са јодидом већ је изучавана као редокс реакција спољне сфере,<sup>316</sup> али овде је по први пут уочен иницијални супституциони корак. На Слици 5.9б може се уочити пораст апсорпције током прве две секунде реакције који указује на иницијалну супституцију ( $r_1$ ) праћен редукцијом ( $r_2$ ,  $r_3$ ), Слика 5.9в. Консекутивне апсорпционе промене показују неколико реакционих етапа и, према томе, формирање различитих производа, Слика 5.9а. Овде  $r_1$  представља предложену реакцију супституције:  $[\text{AuCl}(\text{OH})_3]^- + \text{I}^- \rightarrow [\text{AuI}(\text{OH})_3]^- + \text{Cl}^-$ , док  $r_2$  одговара реакцији редукције:  $[\text{AuI}(\text{OH})_3]^- + \text{I}^- \rightarrow [\text{Au}(\text{OH})_2]^- + \text{I}_2$  праћене реакцијом  $[\text{Au}(\text{OH})_2]^- + \text{I}^- \rightarrow \text{Au}^0 + \text{I}_2$ . Најзад, карактеристичне спектралне промене запажене после 10 секунди реакције ( $r_3$ ) одговарају реакцији  $\text{I}^-$  са *in situ* формираним  $\text{I}_2$ , Слика 5.9в. Овај корак укључује растварање јода до јодида уз пренос три електрона и формирање  $\text{I}_3^-$ ,<sup>317</sup> као последице првог редукционог корака ( $r_2$ ), погледати Слику 5.10.



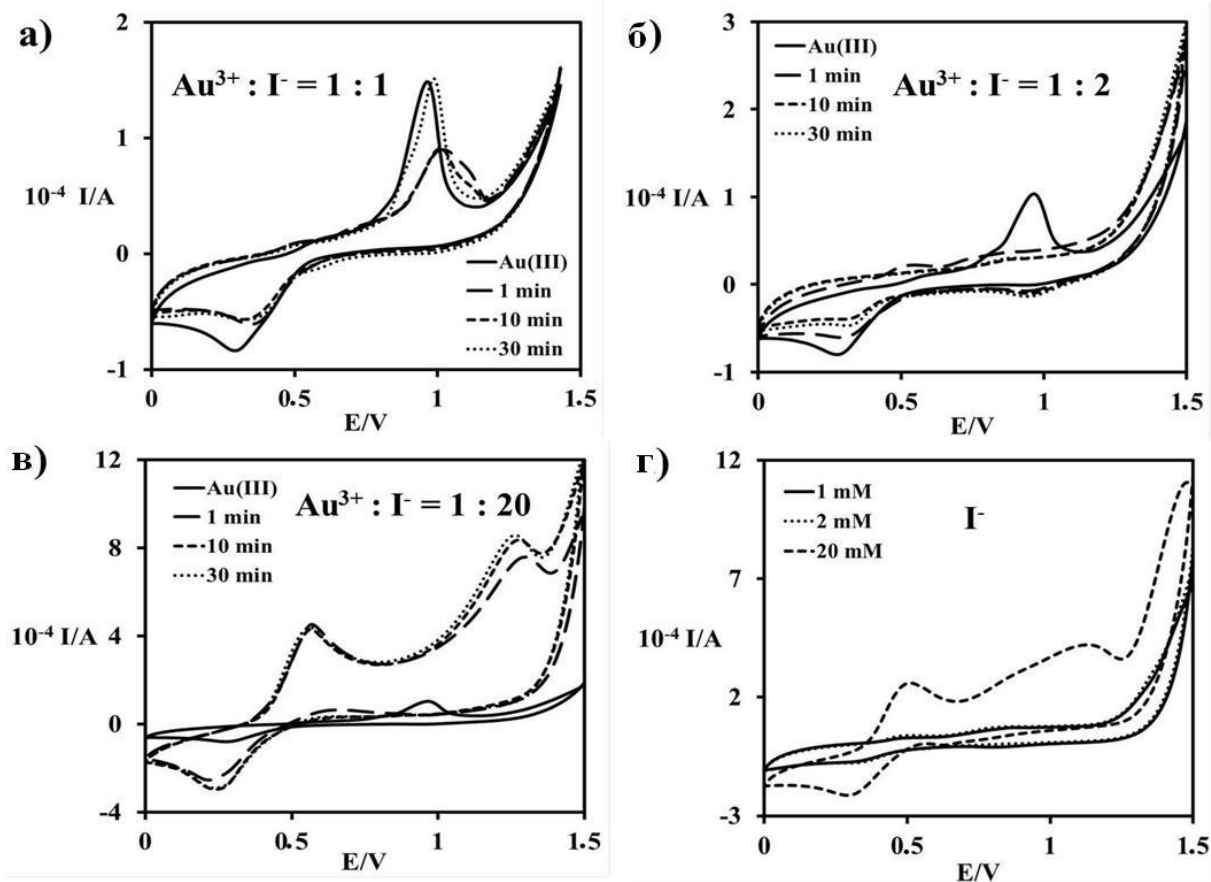
Слика 5.9 Спектралне промене снимљене током брзог мешања  $1 \times 10^{-4}$  М  $[\text{AuCl}_4]^-$  са еквимоларном концентрацијом јодида; а) смер апсорпционих промена услед формирања различитих реакционих производа,  $\lambda = 285$  nm, б) током прве 3s реакције, и в) наредних 60s



Слика 5.10 Апсорпциони спектри снимљени пре и после додатка  $2 \times 10^{-3}$  М јодида у  $1 \times 10^{-4}$  М  $[\text{AuCl}_4]^-$ ; уметнути график – карактеристичне спектралне промене за реакцију  $\text{I}_2$  и  $\text{I}^-$  уз формирање  $\text{I}_3^-$

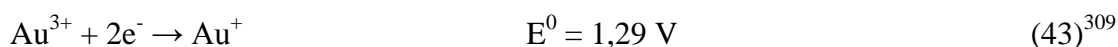
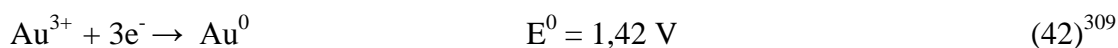
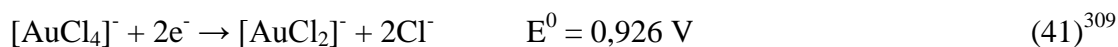
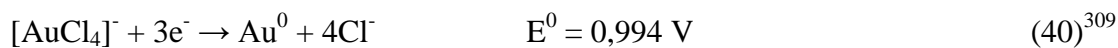
Даљи резултати добијени су из цикловолтаметријских мерења. Применом еквимоларне концентрације реактаната, добијени струјни сигнал сличан је оном добијеном за реакцију са тиоуреом, где се позитивни помак потенцијала јавио услед редокс реакције, Слика 5.11. У присуству вишка јодида, цикловолтаметријске криве показују добро дефинисане пикове, који указују на електро-каталитичку редукацију јодидних јона присутних у испитиваном раствору. Овим је показано формирање комплекса злата(I), али даље поређење са сигналом злата(III) није могуће због преклапања сигналом јодида. Осим тога, на крају електрохемијских мерења радна електрода била је покривена црним или жутиим талогом који се лако и успешно уклањао полирањем.

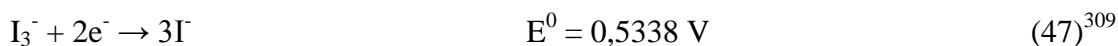
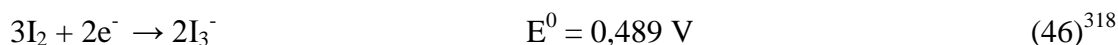
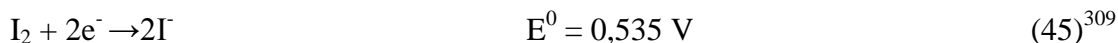
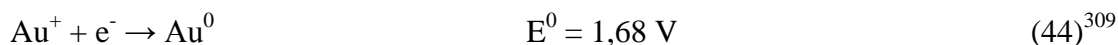




Слика 5.11 Циклични волтамограми снимљени за различите молске односе  $[\text{AuCl}_4]^-:\text{I}^-$  (а, б, в) у поређењу са слободним јодидом (г), у воденом раствору 0,4 М NaCl; GCE;  $E = 0,1 \text{ V s}^{-1}$

На основу вредности стандардних електроодних потенцијала,<sup>309</sup> може се очекивати да ће злато(III) оксидовати јодид. Све релевантне електрохемијске полуреакције представљене су једначинама (40)-(47):<sup>309,318</sup>

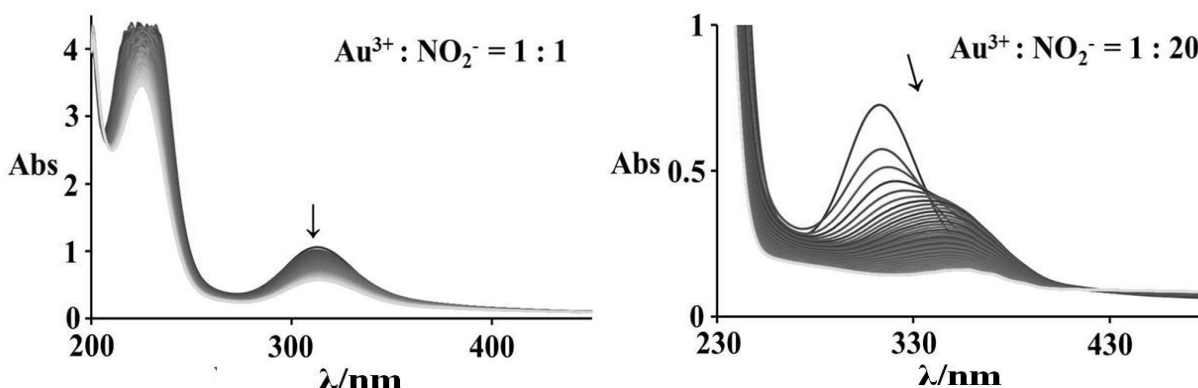




*Напомена:* јодид може реаговати као ефикасан нуклеофил али и као редукционо средство у реакцији са комплексима злата(III), док јод може учествовати у супротној реакцији оксидације злата(0), што заједно подстиче диспропорционисање злата(I) и формирање већег броја интермедијерних честица.<sup>319</sup> Као на пример,  $2\text{Au}^0 + 2\text{KI} + \text{I}_2 \rightarrow 2\text{KAuI}_2$ .<sup>320</sup>

#### 5.2.4 Реакција са нитритом

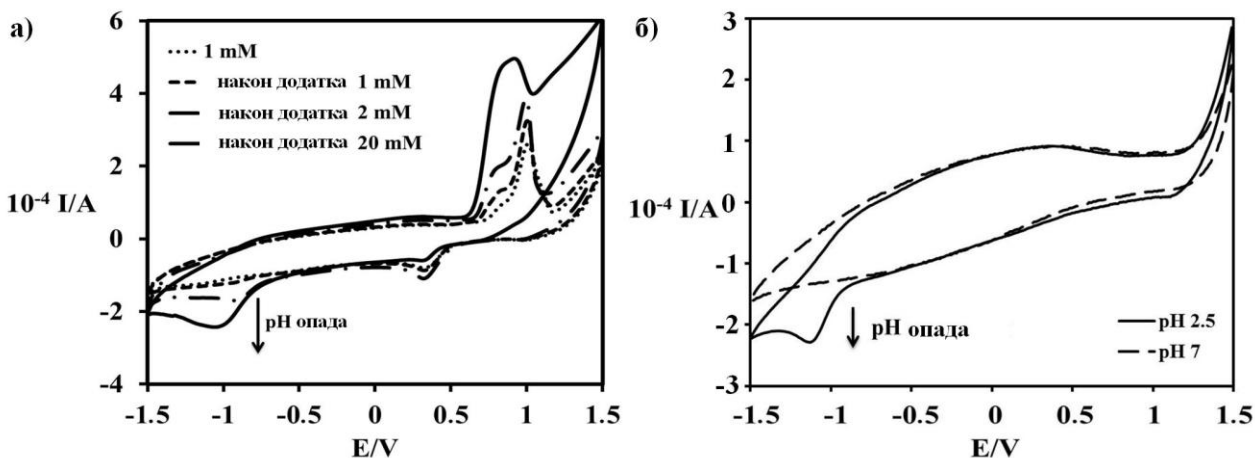
Спектрофотометријска мерења показују значајне промене при реакцији еквимоларне количине злата(III) и нитрита, што одговара спорој реакцији редукције, док примена вишка нуклеофила указује на постојање првог корака, супституције, праћеног спором редукцијом која води до потпуног нестанка свих апсорпционих максимума, погледати Сliku 5.12. Будући да се нитрит не понаша као довољно снажан нуклеофил према злату(III), супституција бива веома спора у случају примене еквимоларних концентрација злата(III) и нитрита. С друге стране, координован хлорид је способан да реагује као ефикасан електрон-трансфер мост,<sup>319</sup> и претпоставља се да је одговоран за доминантну редокс реакцију.



Слика 5.12 Спектралне промене забележене у реакцији  $2 \times 10^{-4}$  M  $[\text{AuCl}_4]^-$  са различитом концентрацијом нитрита, у 0,4 M NaCl воденом раствору; стрелице показују смер одвијања реакције током 2 сата (лево) и 1 сат (десно)

Резултати добијени CV мерењима нису релевантни због формирања жутог талоба на платинској жици. Чак и услед мешања и повратног снимања, примећено је присуство талоба. Како су веће концентрације реактанта биле примењене у електрохемијским мерењима, голим оком се могло уочити формирање тамног талоба елементарног злата.

Добијени резултати у складу су са вредностима стандардних електродних потенцијала. Злато(III) са нешто позитивнијим стандардним електродним потенцијалом ( $[\text{AuCl}_4]^- + 3e^- \rightarrow \text{Au}^0 + 4\text{Cl}^-$ ,  $E^0 = 0,994$  V), показује способност оксидације нитрита, окарактерисаног негативнијом вредношћу  $E^0$ ,  $\text{NO}_2^- + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{NO}_3^- + 2\text{H}^+ + 2e^-$ ,  $E^0 = -0,94$  V.<sup>321</sup> Осим тога, познато је да се нитрити диспропорционишу у воденом раствору,  $\text{HNO}_2(\text{aq}) \rightarrow \text{H}_3\text{O}^+ + \text{NO}_3^- + 2\text{NO}$ , чиме је реакција додатно подстакнута да се одвија у правцу формирања нитрата. Додатно, катодни пик који се током реакције формира на -1 V, Слика 5.13, карактеристичан је за смањење рН вредности,<sup>321</sup> што доказује учешће молекула воде у редукционом процесу и формирање  $\text{H}_3\text{O}^+$  јона. Смањење рН вредности такође је примећено током реакције 1 mM  $[\text{AuCl}_4]^-$  са 20 mM нитрита дајући коначну рН од апроксимативно 3,4.

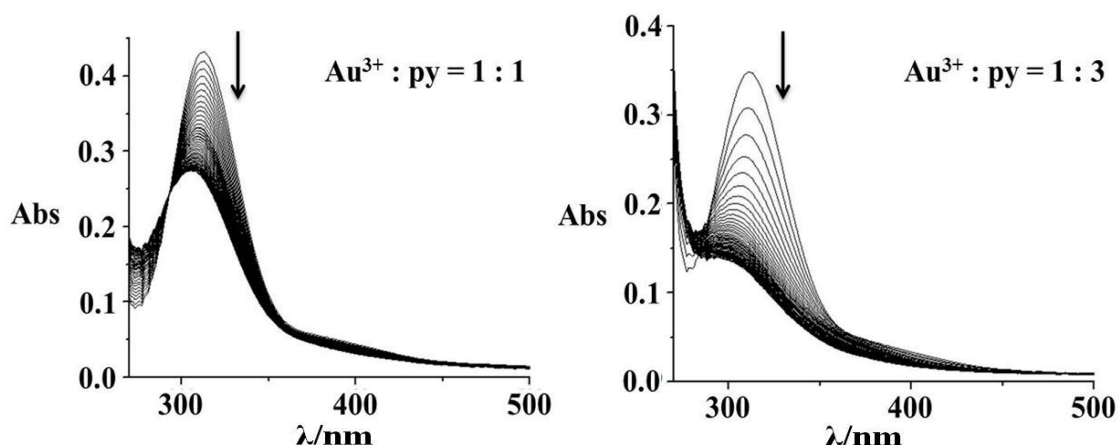


Слика 5.13 Циклични волтамограми снимљени за а) 1 mM  $[\text{AuCl}_4]^-$  и један минут по додатку различите концентрације нитрита у 0,4 М NaCl (доказ формирања  $\text{H}_3\text{O}^+$  јона као споредног производа редокс реакције); б) проводни електролит, водени раствор 0,4 М NaCl (pH 7) и у присуству 0,003 М HCl (pH 2,5); GCE,  $E = 0,1 \text{ V s}^{-1}$

У поређењу са другим примењеним нуклеофилима, нитрит се показао као најслабији у посматраној серији,  $t_{\text{u}} \approx \Gamma > \text{ru} > \text{Br}^- > \text{NO}_2^-$ , што се и може очекивати у погледу „тврдоће“ азот-донорских нуклеофила.

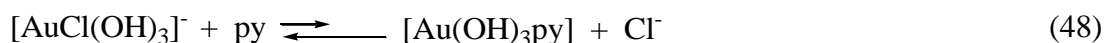
### 5.2.5 Реакција са пиридином

Изненађујући резултати су добијени за реакцију злата(III) са пиридином. Реакција еквимоларних количина  $[\text{AuCl}_4]^-$  и пиридина праћена је апсорпционим променама са израженом изобестичком тачком на 295 nm, што указује на реакцију супституције, погледати Сliku 5.14. Даљи експерименти у присуству вишка нуклеофила резултирали су одвијањем реакције у два корака. Првобитно уочена супституција у овом случају је праћена редукцијом, што се јасно види на Слици 5.14. Спектралне промене прате исту тенденцију смањења апсорбанце у области изнад 280 nm, али овај пут се односе на редукцију, без присуства изобестичке тачке.

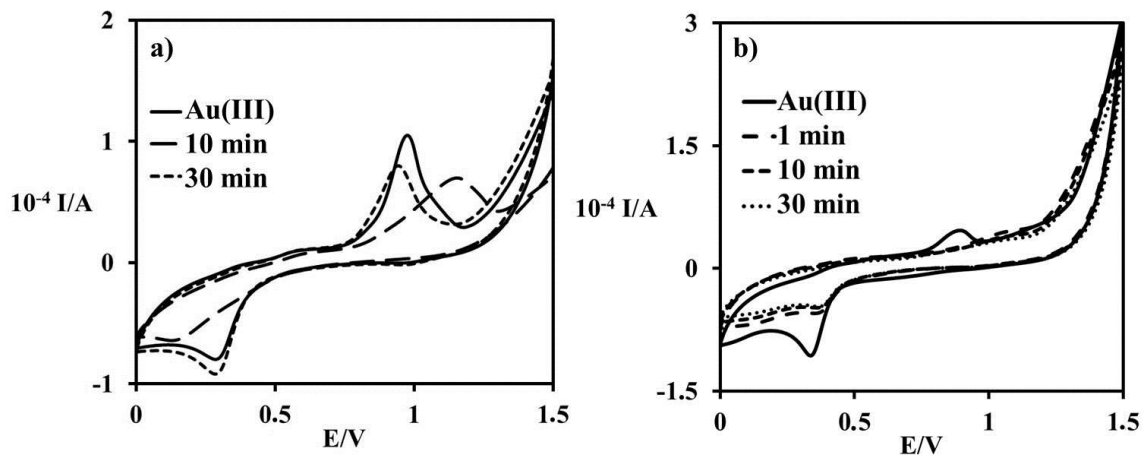


Слика 5.14 „Rapid-scan“ спектралне промене снимљене за реакцију  $[\text{AuCl}_4]^-$  са пиридином у различитим молским односима, у току 50 s; *лево* – реакција супституције, *десно* - супституциони корак праћен редокс реакцијом

Циклични волтамограми показали су сличан резултат. Почетни сигнал злата(III), од 0,31 V помера се ка много негативнијој вредности, 0,15 V, као последица формирања  $[\text{Au}(\text{OH})_3\text{py}]$ . Мерења поновљена након 30 мин показују успостављање равнотеже услед присуства великог вишка хлорида, једначина (48), Слика 5.15а:



Присуство вишка пиридина даје сличне резултате, као што је приказано на Слици 5.15б. Током реакције нестаје сигнал који потиче злато(III) јона, док новоформиране врсте дају иреверзибилне редукционе сигнале у области потенцијала изнад 0,35 V, што одговара редукцији злата према једначини:  $[\text{Au}(\text{OH})_3\text{py}] + \text{вишак py} \rightarrow [\text{Au}(\text{OH})_2]^- + \text{pyN-O}^- + 2\text{H}^+$ . Нашавши да сигнали који потичу од злата(III) (на 315 nm, детектовано UV-Vis спектроскопијом, и на 0,31 V, детектовано цикловолтаметријски) нестану током реакције, а формирање елементарног злата није забележено, можемо закључити да редукција злата(III) води до формирања злата(I).



Слика 5.15 Циклични волтамограми снимљени током првих 30 мин реакције између 1 mM  $[\text{AuCl}_4]^-$  и а) 1 mM пиридина; б) 20 mM пиридина, у воденом раствору 0,4 M NaCl; GCE;  $E = 0,1 \text{ V s}^{-1}$

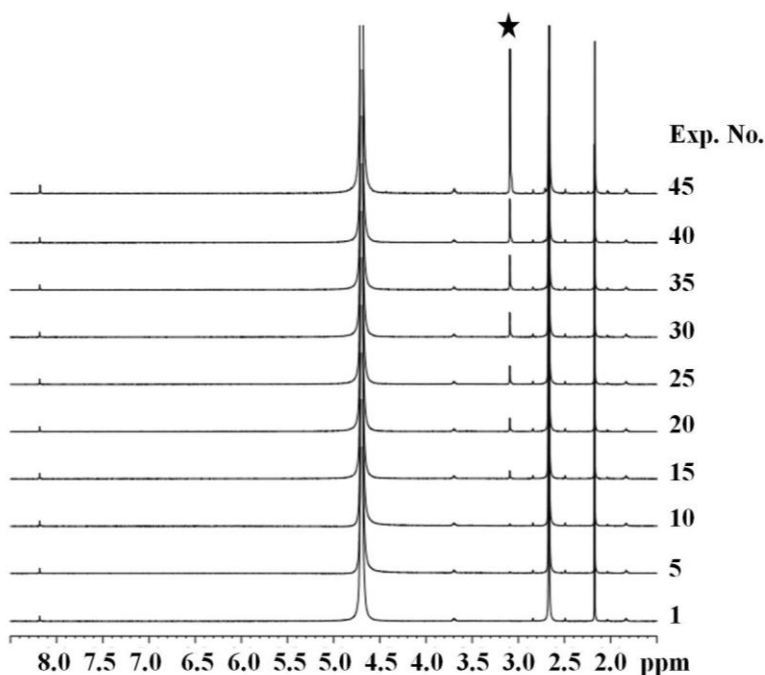
Важно је напоменути да у случају примене већих концентрација реактанта, формирање талоба онемогућавало је детекцију N-оксидованог пиридина применом NMR технике<sup>323</sup>

### 5.2.6 Реакција са диметил сулфоксидом

Иако су *Potts* и сарадници сугерисали да би диметил сулфоксид могао формирати мешовити комплекс са златом различите валентности (чак и са златом(II)),<sup>324</sup> током наших студија нису забележени никакви докази о супституционој реакцији између злата(III) и диметил сулфоксида; нити су апсорпционе промене биле индикативне за супституцију, нити су промене потенцијала указивале на редокс реакцију. Очигледно, злато(III) се не може координовати за сулфоксид и не формирају редокс пар.

Током првих 12 сати реакције  $[\text{AuCl}(\text{OH})_3]^-$  са диметил сулфоксидом (1:1), добијене спектралне промене указују на нестабилност злата(III) у воденом раствору (6% деградације и формирање Au(I)). Осим тога, ово индукује благу оксидацију диметил сулфоксида до симетил сулфона ( $\text{DMSO}_2$ ) забележену  $^1\text{H}$  NMR мерењима, погледати Слика 5.16. Синглет који се јавља на 3,1 ppm доказ је формирања диметил сулфона.<sup>325</sup>

Исти сигнал јавља се и у условима примене вишка злата(III), или вишка диметил сулфооксида. Осим тога, слично запажање је евидентирано и за реакцију  $[\text{AuBr}_4]^-$  са диметил сулфооксидом као растварачем.<sup>326</sup>

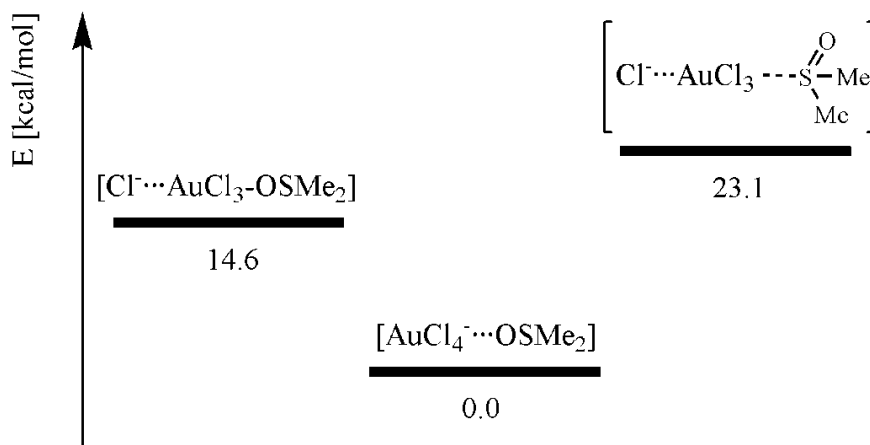


**Слика 5.16.**  $^1\text{H}$  NMR спектри снимљени за реакцију  $[\text{AuCl}_4]^-$  са диметил сулфооксидом у молском односу 10:1, у  $\text{D}_2\text{O}$ ; током 30 h;  $T = 298,2$  K; \* диметил сулфон

#### 5.2.6.1 *Ab-initio* прорачуни

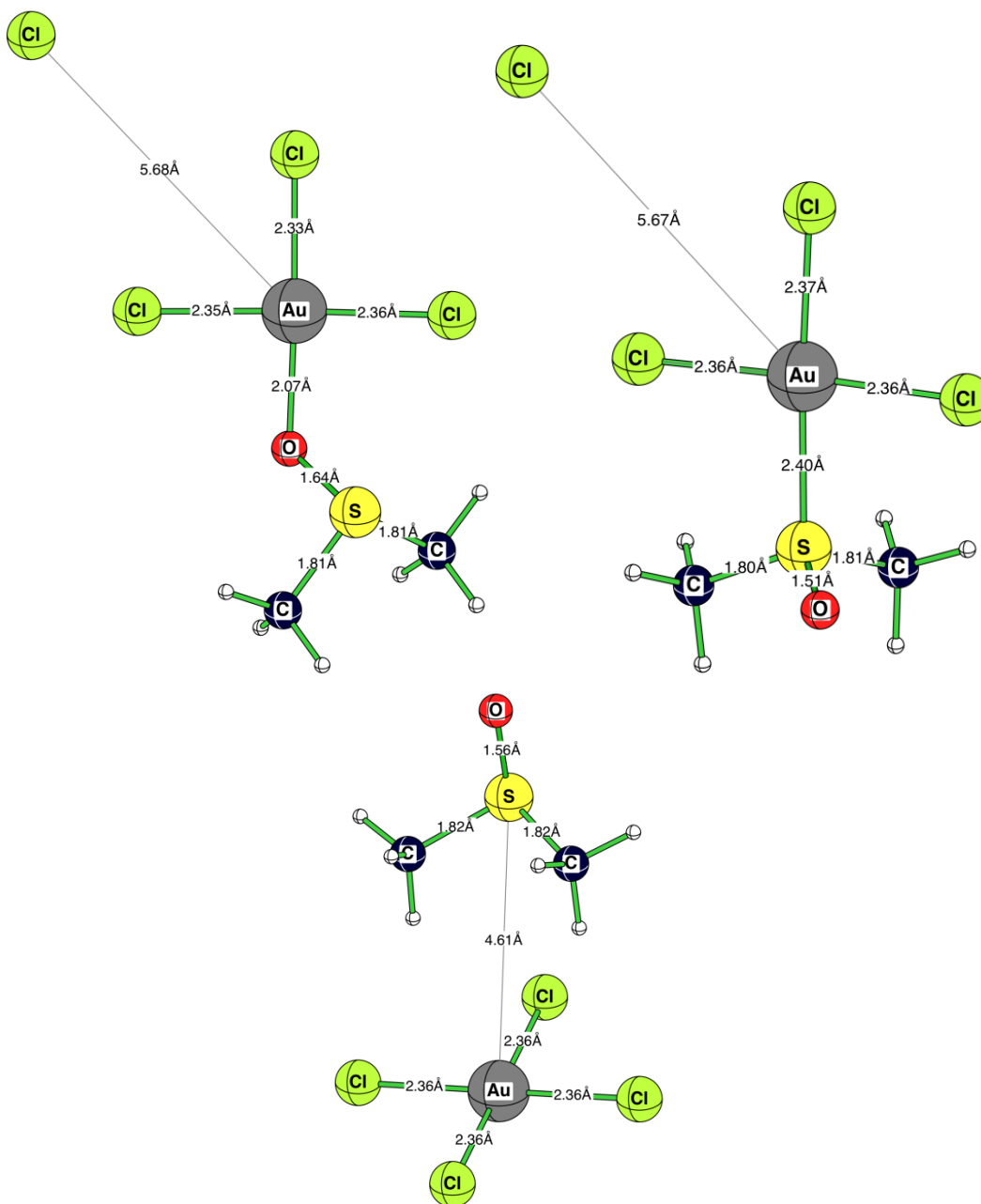
У циљу стицања бољег увида у понашање  $[\text{AuCl}_4]^-$  и диметил сулфооксида, испитивали смо три могућа сличаја: (1) случај где је диметил сулфооксид координанан преко O за  $\text{AuCl}_3$  са хлоридом у другој координационој сфери  $[\text{Cl}^- \cdots \text{AuCl}_3\text{-OSMe}_2]$ ; (2) где је диметил сулфооксид преко S везан за  $\text{AuCl}_3$  и са хлоридом у другој координационој сфери  $[\text{Cl}^- \cdots \text{AuCl}_3\text{-SOMe}_2]$ ; (3)  $[\text{AuCl}_4]^-$  одвојен од  $[\text{AuCl}_4^- \cdots \text{OSMe}_2]$ . Показало се да је најстабилнија врста  $[\text{AuCl}_4]^-$  одвојен од диметил сулфооксида  $[\text{AuCl}_4^- \cdots \text{OSMe}_2]$  (погледати Шему 5.4). У случају када су метил групе оријентисане ка  $[\text{AuCl}_4]^-$ , јон злата и атом сумпора из диметил сулфооксида су удаљени 4,6 Å. Производ координације преко

кисеоника  $[\text{Cl}^- \cdots \text{AuCl}_3\text{-OSMe}_2]$  има за око 15 kcal/mol већи садржај енергије, показујући велику стабилност везе Au-Cl.<sup>327</sup> Неочекивано, производ координације сумпора показао је за додатних 8 kcal/mol већи ниво енергије. Занимљиво је да је *cis*-утицај диметил сулфоксида занемарљив и независан од тога да ли се координација врши преко S- или O-, док је код *trans*-утицаја јасно уочљива разлика између координације диметил сулфоксида преко ненаелектрисаног S- и O-, и координаног хлорида (видети Слику 5.17).



**Шема 5.4** Енергетске разлике (RMP2(full)(CPCM)/LANL2DZp) за три различита производа реакције диметил сулфоксида и  $[\text{AuCl}_4]^-$

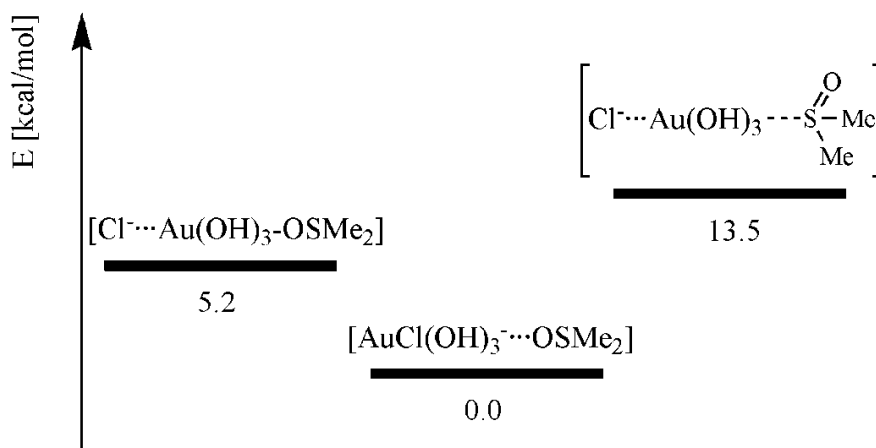




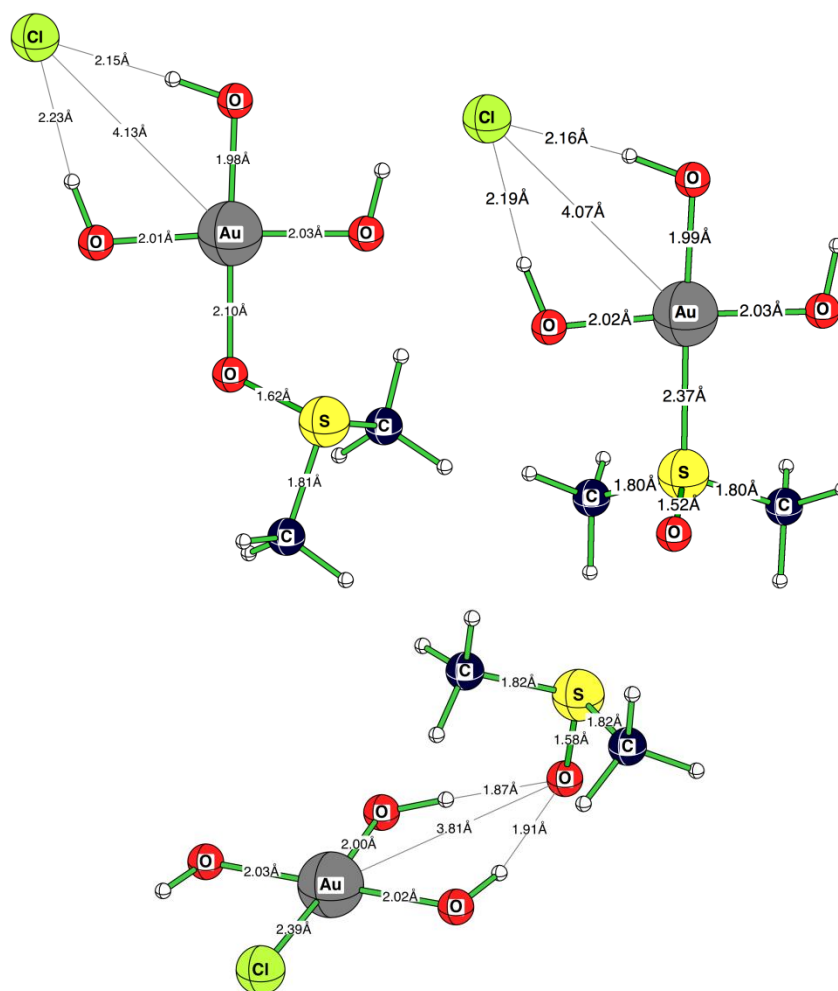
Слика 5.17 *Ab-initio* израчунате (RMP2(full)(CPCM)/LANL2DZp) структуре за три различита производа реакције диметил сулфооксида и  $[\text{AuCl}_4]^-$

С обзиром да је  $[\text{AuCl}(\text{OH})_3]^-$  доминантна врста у изучаваном раствору, испитивана је на исти начин, при чему смо били свесни чињенице да међумолекулске водоничне везе у озбиљној мери утичу на прорачуне. Свакако, начин формирања водоничне везе у

воденом раствору није исти као у прорачунима за гасну фазу. Добијен је следећи редослед за три испитиване врсте, идентичан претходно поменутом: најстабилније стање је  $[\text{AuCl}(\text{OH})_3]^-$  и водонично везан диметил сулфоксид, затим диметил сулфоксид везан преко кисеоника за  $\text{Au}(\text{OH})_3$  и  $\text{Cl}^-$  везан водоничном везом (+5,2 kcal/mol), и најзад диметил сулфоксид координован преко сумпора за  $\text{Au}(\text{OH})_3$  и водонично везан  $\text{Cl}^-$  (+13,5 kcal/mol). Апсолутне вредности енергије ових система су нешто мање у поређењу са  $[\text{AuCl}_4]^-$ , највероватније због присуства различитог водоничног везивања код хидрокси комплекса злата које значајно слабе  $\text{Au}-\text{Cl}$  везу,<sup>327</sup> (погледати Шему 5.5). Растојање нађено код најстабилније врсте,  $[\text{AuCl}(\text{OH})_3]^-$  и DMSO је 3,81 Å, што је значајно краће у односу на  $[\text{AuCl}_4]^-$  због водоничних веза формираних између диметил сулфоксида и  $\text{OH}^-$  лиганда, од 1,87 Å и 1,91 Å. Као што је очекивано, растојање  $\text{Au}-\text{S}$  (2.37 Å) је много дуже него код  $\text{Au}-\text{O}$  (2,10 Å) у комплексу  $\text{Au}-\text{DMSO}$ . Насупрот томе, дужине веза *trans*- $\text{OH}^-$  (1,98 Å и 1,99 Å) и *cis*- $\text{OH}^-$  лиганда (2,01 Å/2,02 Å и 2,01 Å/2,03 Å) су готово идентичне и не показују *cis*- или *trans*-ефекат. То смо поново приписали утицају водоничних веза. Насупрот томе, растојање између злато(III) катјона и хлоридног анјона значајно се разликује (4,13 Å у поређењу са 4,07 Å), видети Сliku 5.18.



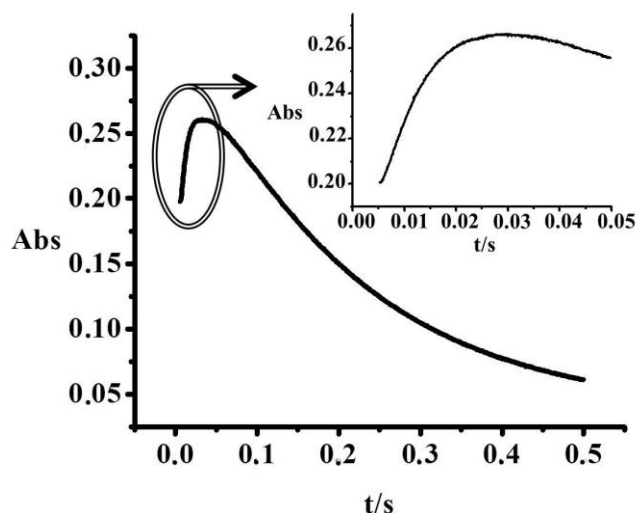
**Шема 5.5** Енергетске разлике (RMP2(full)(CPCM)/LANL2DZp) нађене за три могуће честице формиране у реакцији диметил сулфоксида и  $[\text{AuCl}(\text{OH})_3]^-$



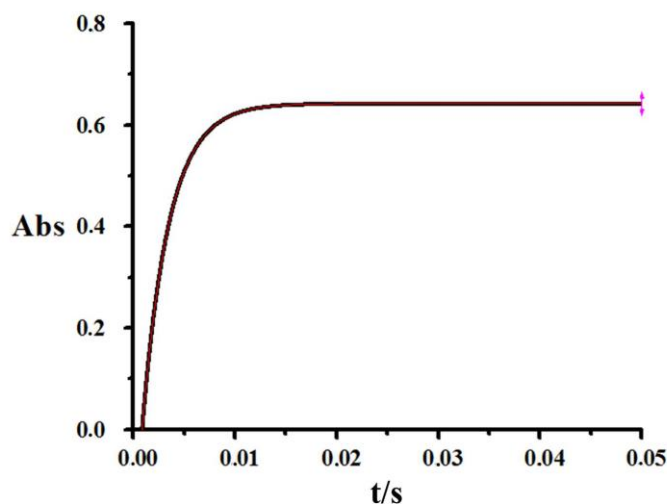
Слика 5.18 *Ab-initio* израчунате (RMP2(full)(CPCM)/LANL2DZp) структуре за три могуће честице формиране у реакцији диметил сулфооксида и  $[\text{AuCl}(\text{OH})_3]^-$

### 5.2.7 Кинетичка мерења

Кинетичке криве, графички представљене као апсорбанца у функцији реакционог времена, прерачунате су применом двоструке експоненцијалне функције због утицаја накнадне редокс реакције на иницијални супституциони процес (као пример видети Сliku 5.19). У оба случаја, било да редокс реакција мења смер апсорпционих промена као код тиоурее, Слика 5.19, или ако промена апсорбанце задржава исти смер као у случају јодида и нитрита, прорачуни за константе брзине хемијске реакције дали су одлична слагања са експерименталним вредностима (типичан пример дат је на Слици 5.20).

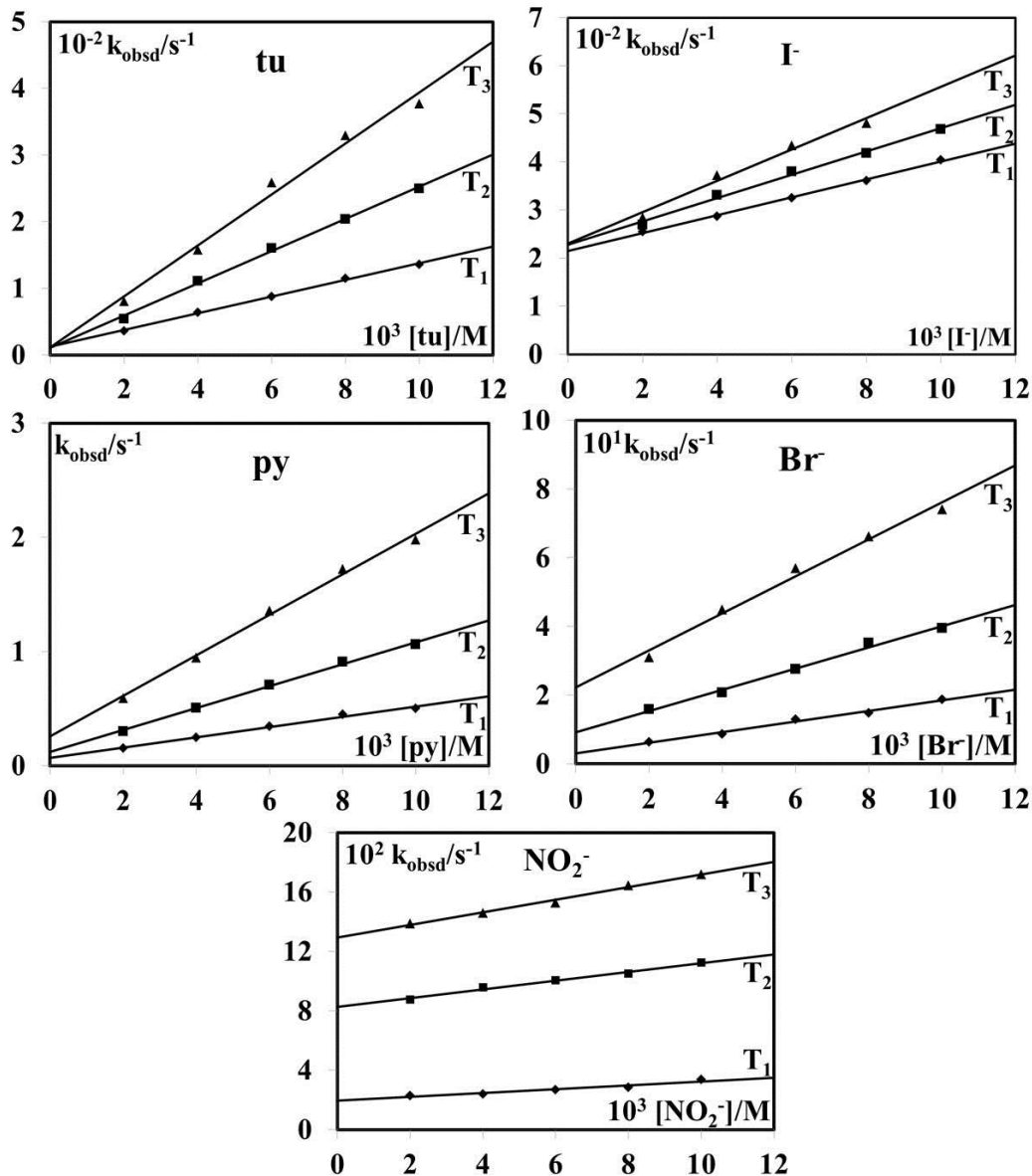


Слика 5.19 Кинетичка крива добијена за реакцију  $1 \times 10^{-4}$  М  $[\text{AuCl}_4]^-$  са тиоуреом у молском односу 1:100,  $T = 287,9$  К;  $\lambda = 300$  nm



Слика 5.20 Примена двоструке експоненцијалне функције на кинетичку криву реакције  $1 \times 10^{-4}$  М  $[\text{AuCl}_4]^-$  са  $2 \times 10^{-3}$  М Г;  $T = 298$  К;  $\lambda = 380$  nm

Добијене вредности константи реакције *pseudo*-првог реда за први реакциони корак,  $k_{obsd}$  графички су приказане као функција концентрације улазних лиганата, Слика 5.21, одакле се види добијена линеарна зависност са значајним одсечком, у већини случајева.



Слика 5.21 Константе реакције *pseudo*-првог реда у функцији концентрације нуклеофила, за реакцију  $[\text{AuCl}_4]^-$  са тиоуреом, јодидом, бромидом, пиридином и нитритом, у воденом раствору 0,4 М NaCl, на три различите температуре:  $T_1$ (288 К),  $T_2$ (298 К),  $T_3$ (310 К)

Константе брзине реакције сумиране у Табели 5.3, представљају одсечак,  $k_1$ , и нагиб,  $k_2$ , добијен на три различите температуре, 288, 298 и 310 К. Због различитих реакција које могу утицати на испитивани супституциони процес, не може се дефинисати опште правило по ком се одвијају све испитиване реакције. Температурска зависност



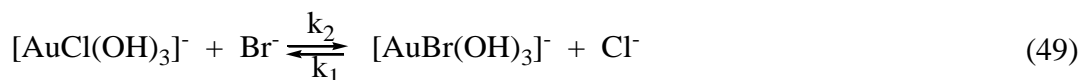
добијених константи омогућила је одређивање енталпије активирања ( $\Delta H^\ddagger$ ) и ентропије ( $\Delta S^\ddagger$ ) применом *Eyring*-ове једначине (вредности су такође приказане у Табели 5.3). Добијена негативна вредност ентропије активирања указује на присуство асоцијативног механизма супституције.

Табела 5.3 Вредности константи брзине и активационих параметара добијених за реакцију $[\text{AuCl}_4]^-$ са испитиваним нуклеофилима, у воденом раствору 0,4 М NaCl						
	$\lambda$ nm	$T$ К	$k_2$ $\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$	$\Delta H_2^\ddagger$ $\text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta S_2^\ddagger$ $\text{J K}^{-1}\text{mol}^{-1}$	$k_1$ $\text{s}^{-1}$
<b>Tu</b>		287,9	$(12,5 \pm 0,3) \times 10^3$			$(1,2 \pm 0,2) \times 10^1$
	300	298,3	$(24,2 \pm 0,7) \times 10^3$	$35 \pm 4$	$-60 \pm 15$	$(1,1 \pm 0,5) \times 10^1$
		310,0	$(38 \pm 3) \times 10^3$			$(1 \pm 2) \times 10^1$
<b>Г</b>		287,9	$(18,7 \pm 0,5) \times 10^3$			$(21,4 \pm 0,4) \times 10^1$
	380	298,2	$(24 \pm 1) \times 10^3$	$16,1 \pm 0,3$	$-122 \pm 1$	$(22,8 \pm 0,8) \times 10^1$
		310,1	$(33 \pm 3) \times 10^3$			$(23 \pm 2) \times 10^1$
<b>Py</b>		288,0	$(4,5 \pm 0,3) \times 10^1$			$(7 \pm 2) \times 10^{-2}$
	310	298,3	$(9,6 \pm 0,3) \times 10^1$	$43 \pm 4$	$-77 \pm 10$	$(12 \pm 2) \times 10^{-2}$
		310,2	$(17,8 \pm 0,8) \times 10^1$			$(26 \pm 5) \times 10^{-2}$
<b>Br<sup>-</sup></b>		288,2	$(1,5 \pm 0,1) \times 10^1$			$(3,0 \pm 0,7) \times 10^{-2}$
	350	298,2	$(3,1 \pm 0,2) \times 10^1$	$40 \pm 4$	$-100 \pm 10$	$(9 \pm 1) \times 10^{-2}$
		310,2	$(5,4 \pm 0,4) \times 10^1$			$(22 \pm 2) \times 10^{-2}$
<b>NO<sub>2</sub><sup>-</sup></b>		288,6	$1,3 \pm 0,2$			$(2,0 \pm 0,1) \times 10^{-2}$
	310	298,6	$2,9 \pm 0,2$	$40 \pm 10$	$-118 \pm 40$	$(8,3 \pm 0,1) \times 10^{-2}$
		310,0	$4,2 \pm 0,2$			$(12,9 \pm 0,2) \times 10^{-2}$

Једина реакција код које је несумњиво запажен само супституциони процес је реакција са вишком бромида. Будући да  $[\text{AuCl}_4]^-$  подлеже хидролизи и налази се у равнотежи са другим врстама (видети Шему 5.2), очекујемо да имамо  $[\text{AuCl}(\text{OH})_3]^-$  као доминантну реактивну врсту под овим реакционим условима (pH 6,13). Добијена константа *pseudo*-првог реда у функцији концентрације нуклеофила дата је једначином



(50), одакле су константе брзине реакције одређене из нагиба ( $k_2$ ) и одсечка ( $k_1$ ) добијене праве, Табела 5.3. Добијени одсечак указује на присуство повратне реакције, што се може очекивати с обзиром на сличну нуклеофилност хлорида и бромиди. Збирна реакција се може представити као (49):

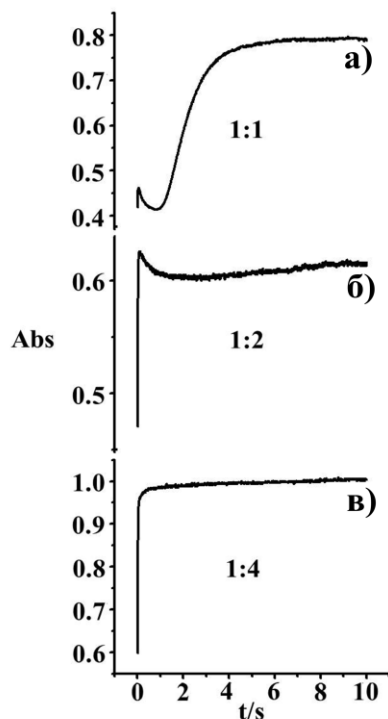


Израз за константу брзине реакције дат је једначином (50):

$$k_{\text{obsd}} = k_1[\text{Cl}^-] + k_2[\text{Br}^-] \quad (50)$$

Најслабији утицај пратеће редукције запажен је код реакције злата(III) са тиоуреом због јасно одвојеног првог корака, супституције (Слика 5.6). Слично реакцији са бромидом, константа брзине за почетну супституциону реакцију са тиоуреом може изразити као што је дато једначином (50). Поређења ради, типична вредност константе брзине супституционог корака, који се уочава као пораст апсорбанце (Слика 5.6), је  $k_{\text{obsd/супст}} = 245,51 \pm 0,01 \text{ s}^{-1}$ , док вредност добијена за пратећи редокс корак, забележен као смањење апсорбанце, износи  $k_{\text{obsd/редокс}} = 4,370 \pm 0,002 \text{ s}^{-1}$ . Тиме је утврђено да је супституција око 60 пута бржа од редокс реакције која следи.

За реакције са јодидом, апсорпциони спектри јасно показују да се реакција не дешава у једном кораку, већ као два узастопна корака, видети Сliku 5.9. Због великих апсорпционих промена које се јављају на 285 nm, у реакцији са вишком јодида, кинетичка испитивања вршена су на 380 nm. Из двоструке експоненцијалне функције, прва константа означена је као константа брзине реакције *pseudo*-првог реда за супституциони корак,  $k_{\text{obsd}}$ , погледати Сliku 5.20. Осим тога, Слика 5.22 јасно показује како са повећањем концентрације јодида, почетни супституциони корак постаје доминантан.

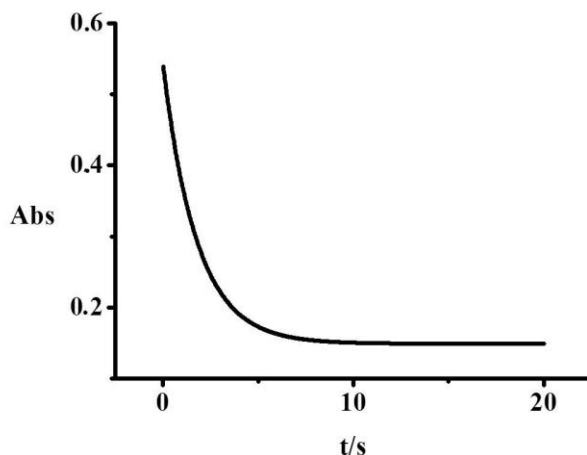


Слика 5.22 Кинетичке криве снимљене за реакцију  $1 \times 10^{-4}$  М  $[\text{AuCl}_4]^-$  са различитом концентрацијом јодида: а)  $1 \times 10^{-4}$ , б)  $2 \times 10^{-4}$ , в)  $4 \times 10^{-4}$  М на 298 К

Из чињенице да се бројне споредне реакције јављају истовремено, следи да интерпретација вредности за константу брзине  $k_I$  (видети Табелу 5.3) није једноставна као у случају реакције са бромидом. Осим раније описане електрохемијске основе за овај редокс процес, нестабилност  $[\text{AuI}_4]^-$  комплекса је у складу и са енергијом дисоцијације за реакцију  $[\text{AuI}_4]^- \rightarrow \text{Au}^0 + 3\text{I}^- + \text{I}^-$ , која је нижа у односу на  $[\text{AuCl}_4]^-$ .<sup>327</sup> Осим тога, *Hu* и *Hang* су показали путем DFT и *high-level ab initio* прорачуна да је енергија везивања лиганда у  $[\text{AuI}_4]^-$  за 63 kcal/mol нижа у односу на  $[\text{AuCl}_4]^-$ , док је дужина веза за 0,339 Å дужа у случају јодидо комплекса.<sup>328</sup> Јодидо комплекс  $[\text{AuI}_4]^-$  никада није изолован, што је у сагласношћу са негативном вредношћу добијеном на нерелативистичком и релативистичком теоријском нивоу. Овај комплекс је окарактерисан највећом дужином веза, најнижом енергијом дисоцијације, као и најнегативнијом вредношћу за  $\Delta U_0^{\text{SO}}$  за серију  $[\text{AuX}_4]^-$  ( $\text{X} = \text{F}^-, \text{Cl}^-, \text{Br}^-, \text{I}^-$ ) комплекса ( $\Delta U_0^{\text{SO}}$  је спин-орбитална корекција вредности  $\Delta U_0$ :  $[\text{AuX}_4]^- \rightarrow [\text{AuX}_2]^- + 2\text{X}^- + \Delta U_0$ ).<sup>327</sup>

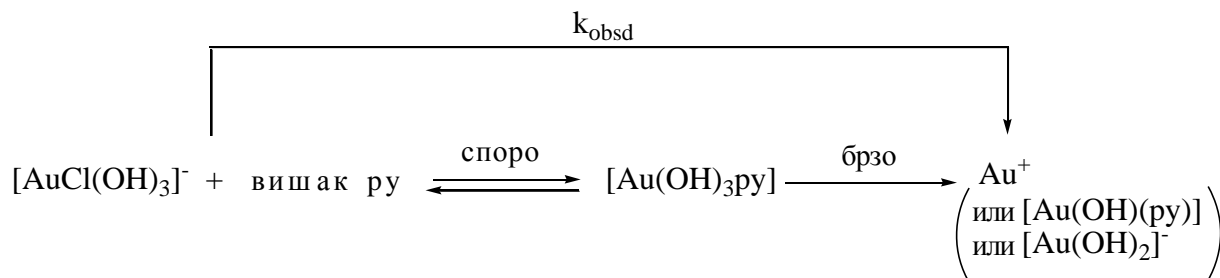


У случају реакције са пиридином, вредност апсорбанце на 310 nm опада током првог минута реакције, што је уједно и смер који прати редукција злата(III). Стога, како супституциони и редукциони процес прате промене апсорбанце у истом смеру,  $k_{obsd}$  вредност израчуната је на сличан начин као код претходно описаног јодида, и показују да је константа брзине редокс реакције контролисана супституцијом лигандом, погледати Сliku 5.23.



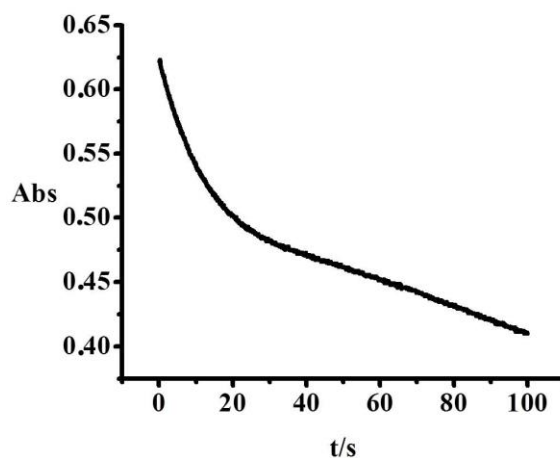
**Слика 5.23** Типична кинетичка крива за реакцију  $1 \times 10^{-4}$  M  $[\text{AuCl}_4]^-$  са  $6 \times 10^{-3}$  M пиридином,  $T = 298,3$  K,  $\lambda = 310$  nm

Како азот донорски нуклеофили нису довољно „меки“ у односу на злато(III), супституциони корак је спор и праћен брзим електрон-трансфером унутрашње сфере, Шема 5.6.



**Шема 5.6** Предложени реакциони пут за реакцију злата(III) са вишком пиридина

С освртом на све претходно дискутоване резултате, реакција са нитритом такође је окарактерисана као иницијална супституција са придруженом споријом електрон-трансфер реакцијом унутрашње сфере, погледати Сliku 5.24. Пошто нитрит није јак нуклеофил, примећена је конкурентна реакција супституције између нитрита и хлорида, тако да је велики одсечак интерпретиран као ефикасна повратна реакција, Слика 5.21.



**Слика 5.24** Типична реакциона крива добијена за реакцију of  $1 \times 10^{-4}$  M  $[\text{AuCl}_4]^-$  са вишком нитрита (1:40),  $T = 298,6$  K;  $\lambda = 310$  nm

Кинетички параметри добијени за реакцију супституције лиганда показују да нуклеофилност као ни поларизабилност не игра тако важну улогу у хемији злата(III), као што је случај код платине(II).<sup>58,273</sup> Очигледно, стандардни редокс потенцијал одређује да ли се реакција одвија као редокс процес или само као супституција. У светлу ове чињенице можемо разматрати утицај редокс процеса и његову зависност од нуклеофилности учесника реакције. На основу добијених резултата, може се формулисати следећи ред реактивности:  $\text{tu} \approx \text{I}^- > \text{py} > \text{Br}^- > \text{NO}_2^-$ . Упоредјујући вредности стандардних електродних потенцијала, 0,42 (tu), 0,535 (I<sup>-</sup>), 0,54 (py),<sup>329</sup> 1,087 (Br<sup>-</sup>) и 0,94 V (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>), најпозитивнија вредност омогућава бромиду да подлеже само реакцији супституције, док код нитрита слична  $E^0$  вредност у поређењу са златом(III) условљава веома спору редокс реакцију. С друге стране, тиоуреа, јодид и пиридин, изазивају брзу редукцију због најнегативније вредности и способности да буду најјача редукциона средства. Осим тога,

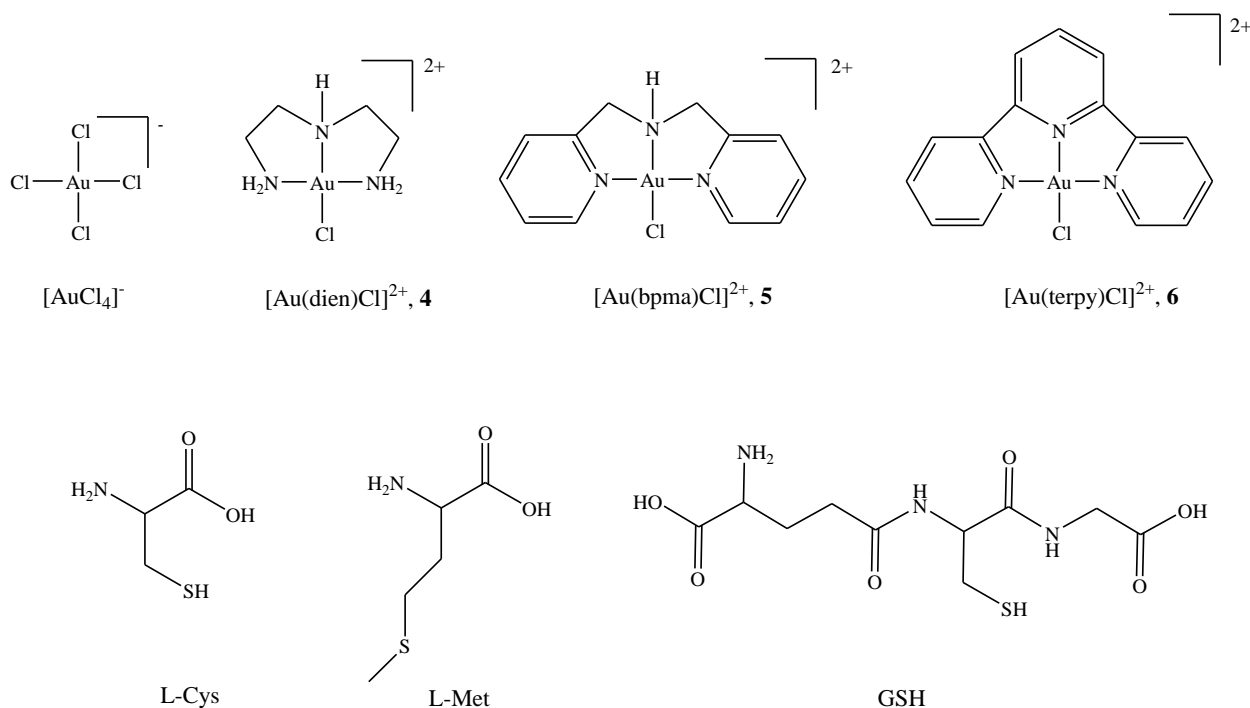


због њихове сличне  $E^0$  вредности, редослед реактивности ових нуклофила у реакцији супституције је под утицајем њихове „мекоће“ и поларизабилности. Највећа реактивност тиоурее је очекивана с обзиром да спада у групу „меких“ база које фаворизују „меке“ супстрате. Висока реактивност јодида је сасвим очекиван због његове веће поларизабилности у односу на бромид, и стога је он „мекши“ од бромида. Поред тога, брзина редокс реакције очигледно зависи од електронегативности,<sup>7</sup> где сумпор и јодид лако и брзо редукују злато(III) због њихове мање електронегативности у односу на велику вредност коју има азот (у пиридину и нитриту), што изазива спорију реакцију.

Сви горе изложени резултати несумњиво показују да је тешко успоставити скалу нуклеофилности због различитих оксидационих стања злата. Стога, није могуће извршити директно поређење платине и злата.<sup>273,330</sup>

### 5.3 Испитивање реакција супституције и редукције комплекса злата(III), $[\text{Au}(\text{terpy})\text{Cl}]^{2+}$ , $[\text{Au}(\text{bpma})\text{Cl}]^{2+}$ , $[\text{Au}(\text{dien})\text{Cl}]^{2+}$ , $[\text{AuCl}_4]^-$ , са L-метионином, L-цистеином и глутатионом

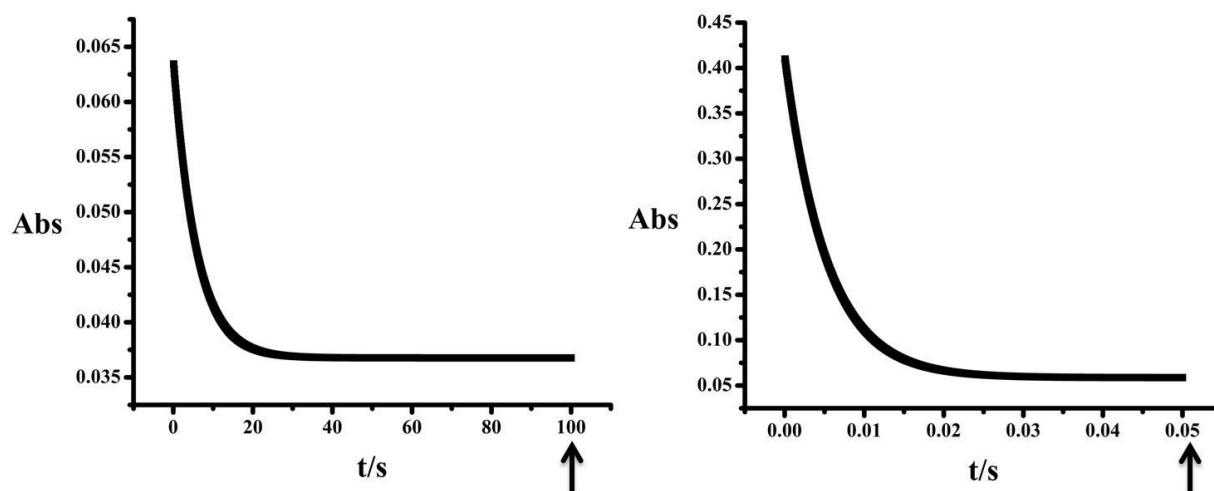
Комплекси злата(III),  $[\text{Au}(\text{terpy})\text{Cl}]^{2+}$ ,  $[\text{Au}(\text{bpma})\text{Cl}]^{2+}$ ,  $[\text{Au}(\text{dien})\text{Cl}]^{2+}$ ,  $[\text{AuCl}_4]^-$ , су синтетисани и испитивани у циљу изучавања утицаја јаког хелатног и  $\pi$ -донорског ефекта тридентатних азот-донорских лиганата на стабилност централног јона метала ( $\text{Au}^{3+}$ ). Реакције синтетисаних комплекса са L-метионином, L-цистеином и глутатионом, Слика 5.25, у 2 : 1, 1 : 1 и 1 : 20 метал:лиганд молском односу проучаване су различитим техникама како би се добило што је могуће више информација о њиховом механизму реаговања.



Слика 5.25 Структура испитиваних комплекса и нуклеофила

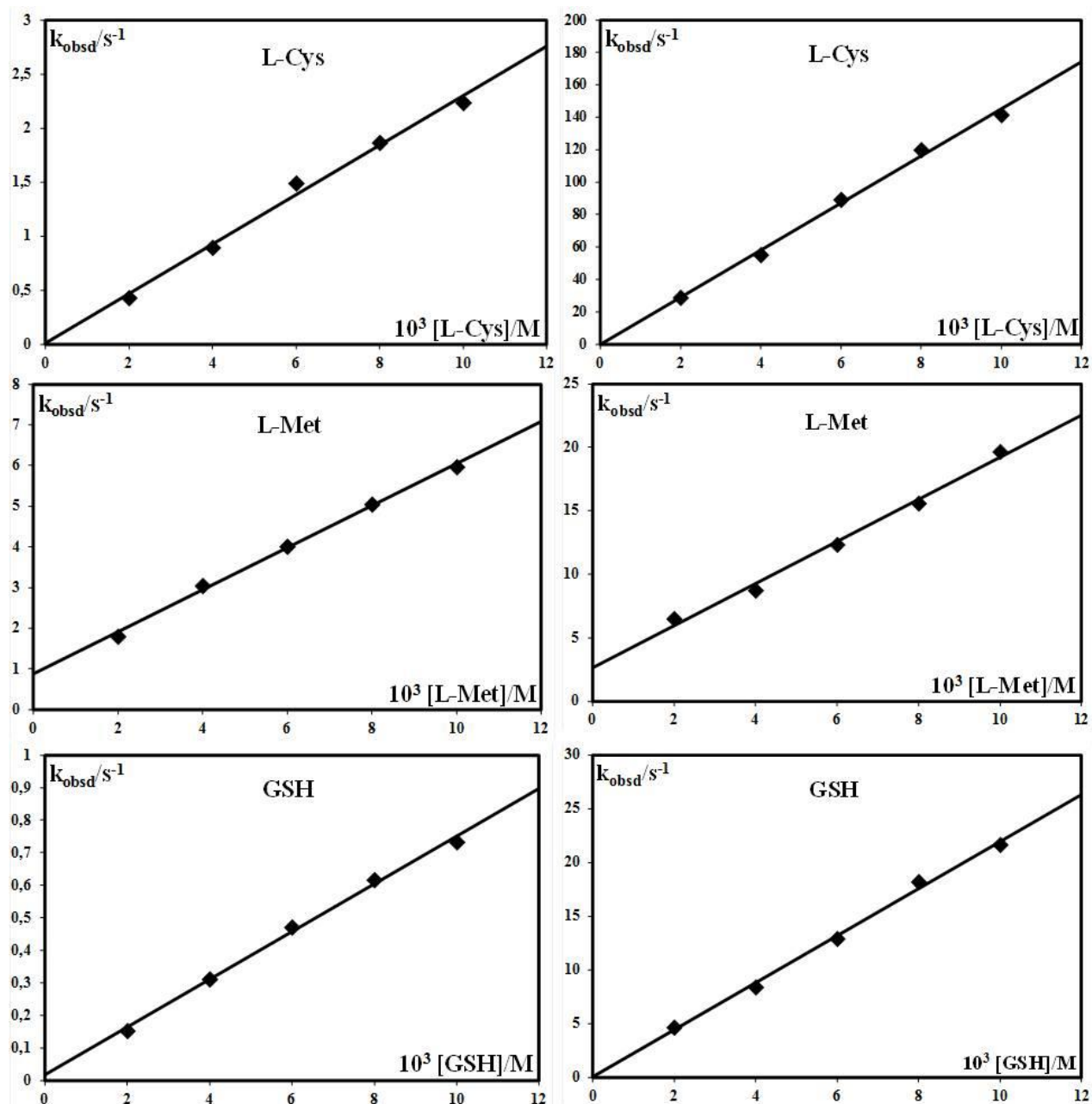
Реакције супституције између злато(III) комплекса и сумпор-донорских аминокиселина изучаване су применом UV-Vis спектрофотометрије, док је паралелни редокс процес праћен применом  $^1\text{H}$  NMR спектроскопије и цикловолтаметрије (CV).  $^1\text{H}$  NMR и ESI-MS спектри су коришћени у циљу детекције оксидационих продуката и праћења способности координовања испитиваних тиола и тиоетра. UV-Vis спектри снимљени у „*tandem*“ кивети пре и после мешањем раствора  $2 \times 10^{-4}$  M комплекса злата(III) и  $2 \times 10^{-2}$  M аминокиселине указују на веома брзу реакцију која је завршена већ током првог минута. Применом „*stopped-flow*“ технике било је могуће пратити супституциони корак лабилних злато(III) комплекса са временом полураспада у милисекундама, што је праћено паралелном реакцијом редукције (видети Сliku 5.26), за коју је равнотежна константа претходно утврђена.<sup>331</sup> Пример репрезентативних графика зависности  $k_{\text{obsd}} = f[\text{Nu}]$ , добијених за супституциони корак, дат је на Сликама 5.27-5.30.\*

\* Због обимности добијених резултата, један део графичког приказа резултата неће бити изложен у оквиру ове дисертације

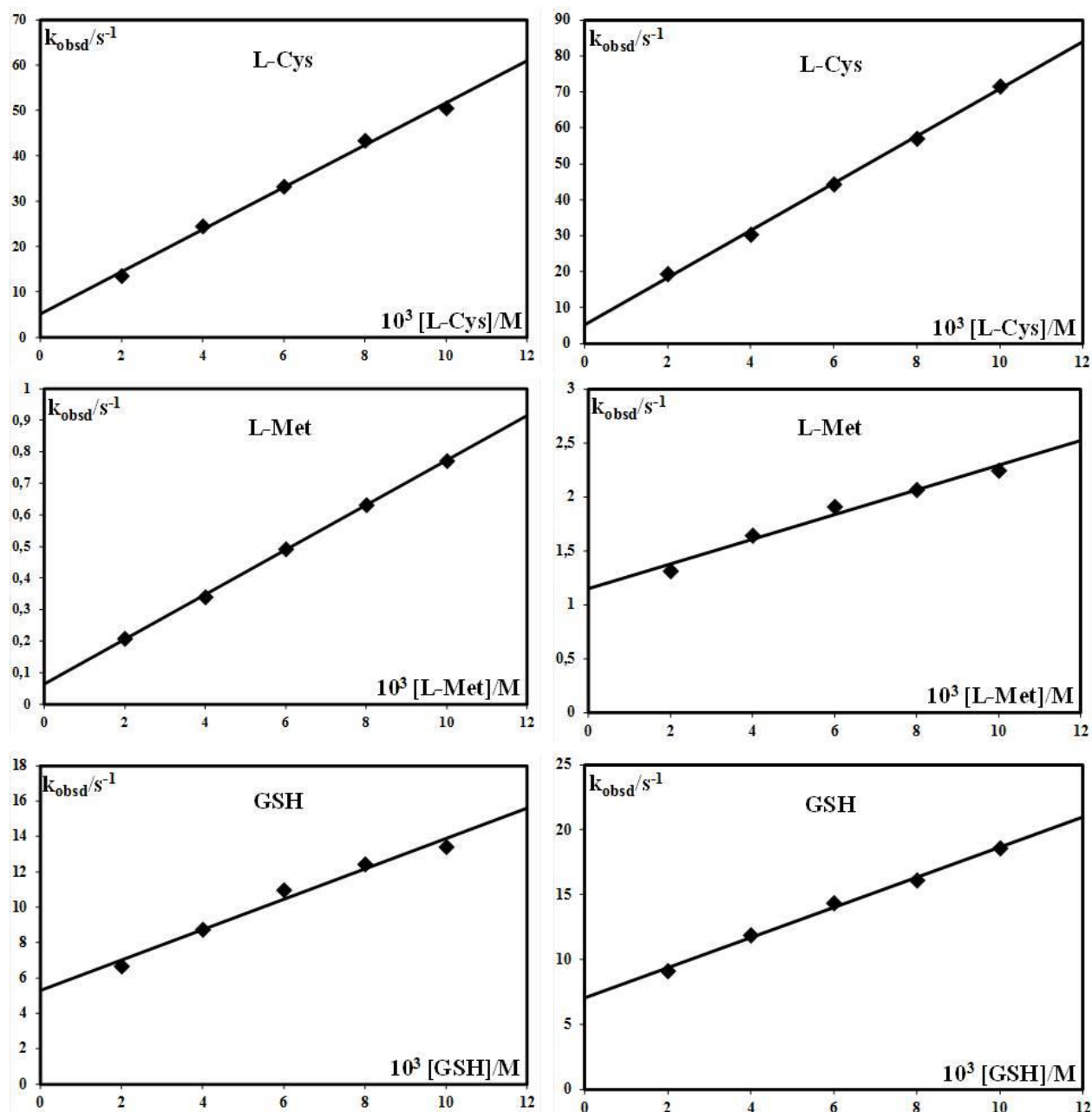


Слика 5.26 Типична реакциона крива добијена за реакцију комплекса  $[\text{Au}(\text{terpy})\text{Cl}]^{2+}$  са GSH, где је супституциони корак примећен је у временском интервалу до 50 ms, док је реакција потпуно завршена (супституција заједно са паралелном редукцијом) након 100 s

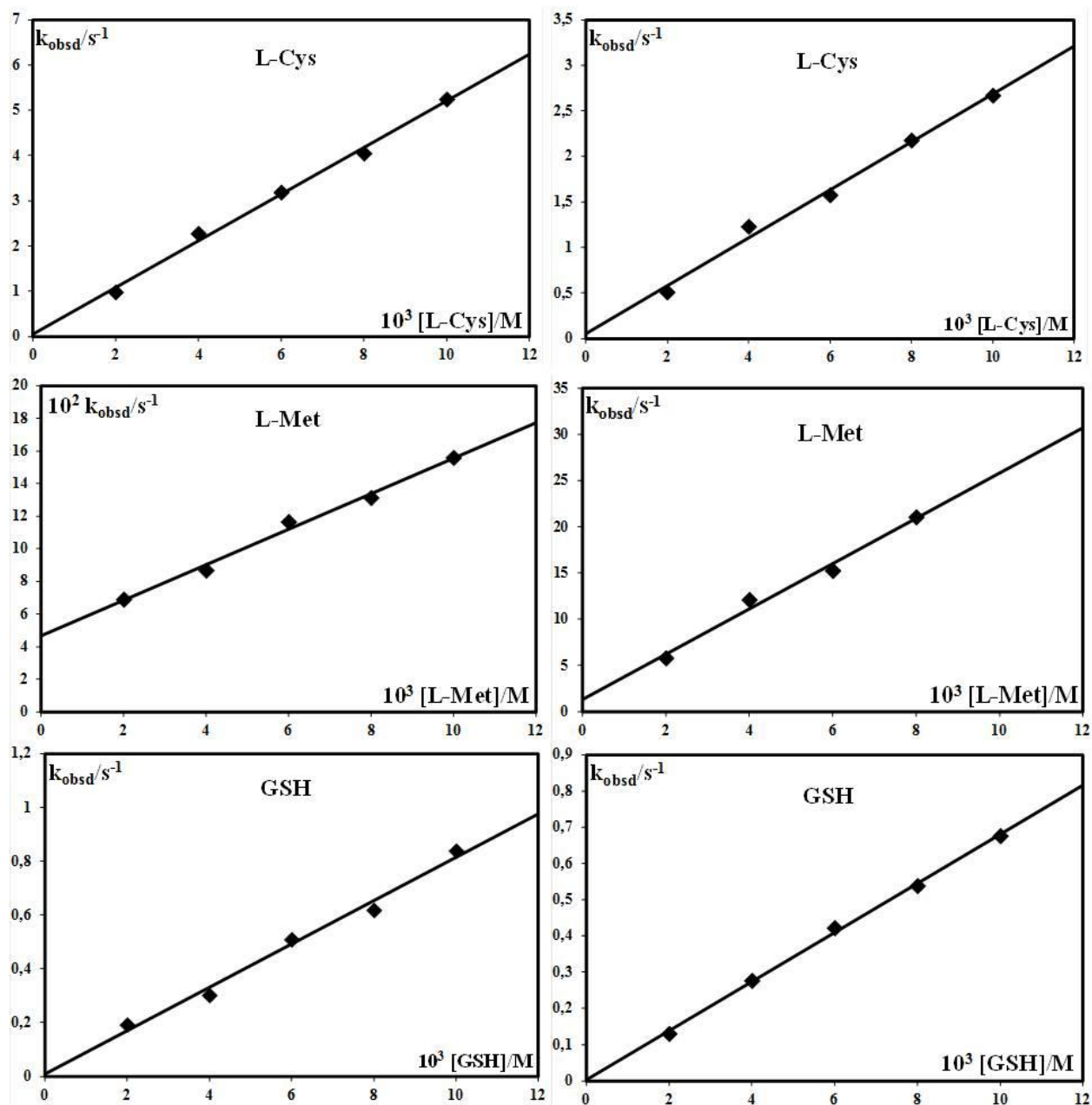
Вредности константе брзине добијене на различитим рН вредностима (2,5 и 7,0), у присуству различитих концентрација хлорида, дате су у Табели 5.4. Колико нам је познато, до сада није било кинетичких резултата везаних за формирање  $\text{Au}(\text{III})\text{-S}$  комплекса, осим резултата добијених нашим „*stopped-flow*“ мерењима.



Слика 5.27 Зависност константе *pseudo*-првог реда од концентрације нуклеофила за супституционе реакције  $[\text{AuCl}_4]^-$  са L-цистеином, L-метионином и глутатионом, на pH 7,0 (0,1 M  $\text{NaClO}_4$ ), без додатка хлорида (лево), и у присуству 10 mM хлорида (десно), 298 K

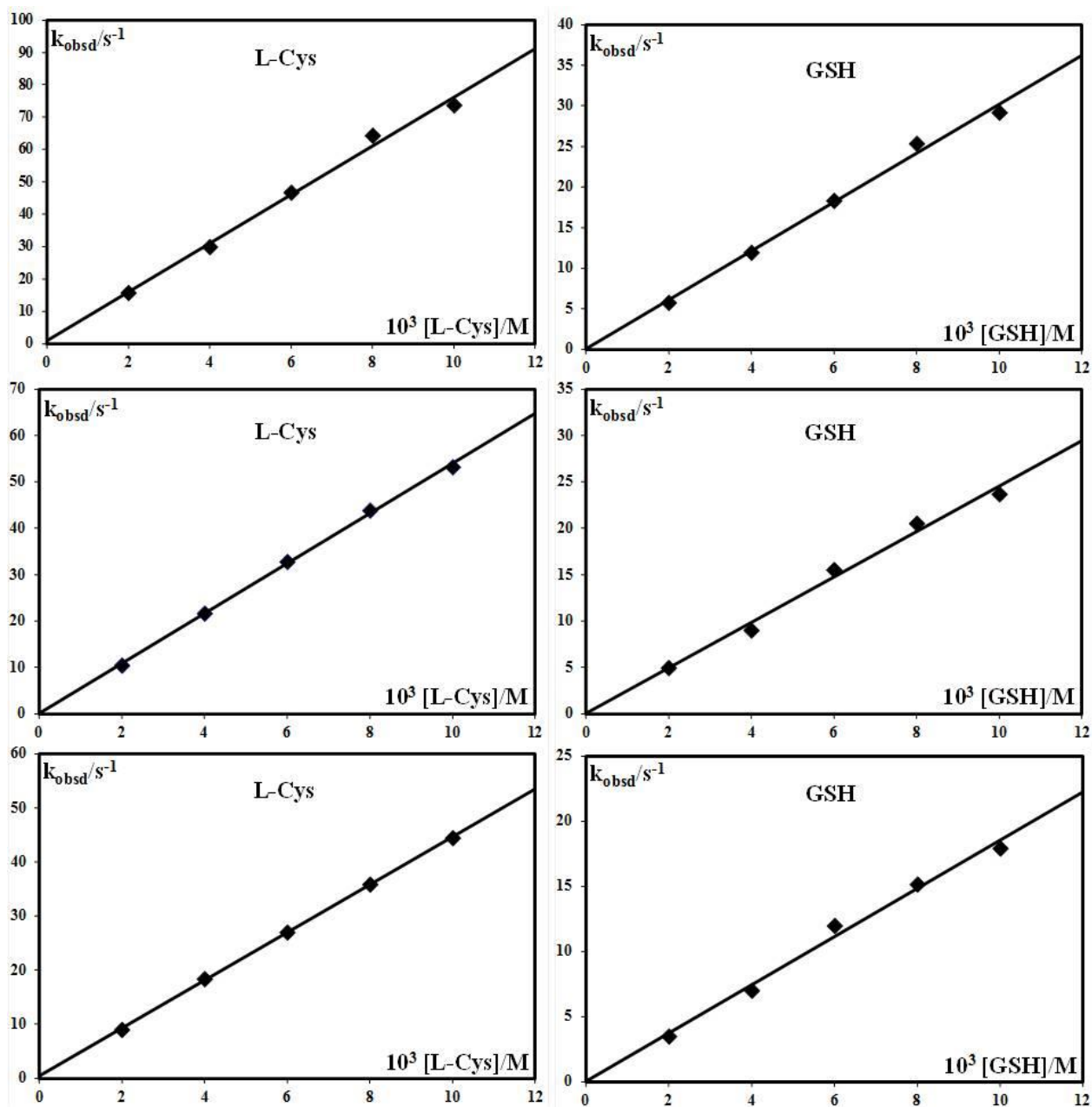


Слика 5.28 Зависност константе *pseudo*-првог реда од концентрације нуклеофила за супституционе реакције комплекса  $[\text{Au}(\text{dien})\text{Cl}]^{2+}$  са L-цистеином, L-метионином и глутатионом, на рН 7,0 (25 mM HEPES пуфер), без додатка хлорида (лево), у присуству 10 mM хлорида (десно), 298 К



Слика 5.29 Зависност константе *pseudo*-првог реда од концентрације нуклеофила за супституционе реакције комплекса  $[Au(bpta)Cl]^{2+}$  са L-цистеином, L-метионином и глутатионом, на pH 2,5 (0,003 M HClO<sub>4</sub>), у присуству 25 mM (лево ) и 100 mM хлорида (десно), 298 K





Слика 5.30 Константе брзине реакције *pseudo*-првог реда графички представљене у функцији концентрације нуклеофила за реакцију супституције комплекса  $[Au(terpy)Cl]^{2+}$  са L-цистеином и глутатионом на pH 2,5 (0,003 M  $HClO_4$ ), без додатка хлорида (први ред), у присуству 10 mM (други ред) и 100 mM хлорида (трећи ред), 298 K



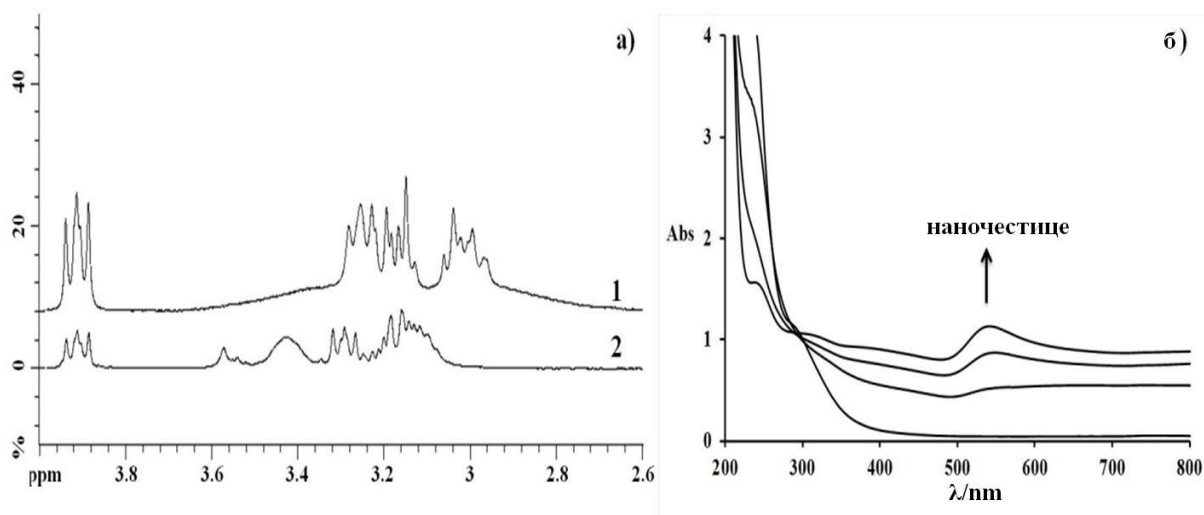
**Табела 5.4** Константе брзине реакције другог реда ( $k_1/M^{-1} s^{-1}$ ) за реакцију  $[AuCl_4]^-$  комплекса и монофункционалних злато(III) комплекса са тиолима (L-цистеин, глутатион) и тиоетром (L-метионин), на две рН вредности, у присуству различитих концентрација хлорида, на 298 К

	рН 2,5			рН 7,0		
	$k_1/M^{-1} s^{-1}$	$k_1/M^{-1} s^{-1}$	$k_1/M^{-1} s^{-1}$	$k_1/M^{-1} s^{-1}$	$k_1/M^{-1} s^{-1}$	$k_1/M^{-1} s^{-1}$
$[AuCl_4]^-$ <sup>(a)</sup>	<b>без Cl<sup>-</sup></b>	<b>10 mM Cl<sup>-</sup></b>		<b>без Cl<sup>-</sup></b>	<b>10 mM Cl<sup>-</sup></b>	
L-Cys	$206,2 \pm 0,6^{(c)}$	$(10,4 \pm 0,4) \times 10^2^{(c)}$	-	$(2,3 \pm 0,1) \times 10^2^{(c)}$	$(14,5 \pm 0,6) \times 10^3^{(c)}$	-
L-Met	$(39,3 \pm 0,8) \times 10^1^{(c)}$	$(2,8 \pm 0,2) \times 10^3^{(c)}$	-	$(5,2 \pm 0,2) \times 10^2^{(c)}$	$(16,6 \pm 0,9) \times 10^2^{(c)}$	-
GSH	$(6,8 \pm 0,5) \times 10^1^{(c)}$	$(10,5 \pm 0,4) \times 10^2^{(c)}$	-	$(7,3 \pm 0,3) \times 10^1^{(c)}$	$(21,9 \pm 0,8) \times 10^2^{(c)}$	-
$[Au(terpy)Cl]^{2+}$ <sup>(б)</sup>	<b>без Cl<sup>-</sup></b>	<b>10 mM Cl<sup>-</sup></b>	<b>100 mM Cl<sup>-</sup></b>	<b>без Cl<sup>-</sup></b>	<b>10 mM Cl<sup>-</sup></b>	<b>100 mM Cl<sup>-</sup></b>
L-Cys	$(7,5 \pm 0,4) \times 10^3^{(c)}$	$(5,4 \pm 0,1) \times 10^3^{(c)}$	$(44,2 \pm 0,4) \times 10^2^{(c)}$	$(14,8 \pm 0,9) \times 10^3^{(c)}$	$(20,5 \pm 0,6) \times 10^3^{(c)}$	-
L-Met	-	-	-	$(4,8 \pm 0,7) \times 10^{-4}$ <sup>(p)</sup>	-	-
GSH	$(3,0 \pm 0,1) \times 10^3^{(c)}$	$(2,4 \pm 0,2) \times 10^3^{(c)}$	$(1,85 \pm 0,1) \times 10^3^{(c)}$	$(2,6 \pm 0,1) \times 10^3^{(c)}$	$(6,7 \pm 0,3) \times 10^3^{(c)}$	$(6,2 \pm 0,6) \times 10^3^{(c)}$
$[Au(bpma)Cl]^{2+}$ <sup>(б)</sup>	<b>без Cl<sup>-</sup></b>	<b>25 mM Cl<sup>-</sup></b>	<b>100 mM Cl<sup>-</sup></b>	<b>без Cl<sup>-</sup></b>	<b>10 mM Cl<sup>-</sup></b>	<b>20 mM Cl<sup>-</sup></b>
L-Cys	$(4,5 \pm 0,1) \times 10^2^{(c)}$	$(5,2 \pm 0,2) \times 10^2^{(c)}$	$(2,6 \pm 0,1) \times 10^2^{(c)}$	-	$(32,8 \pm 0,9) \times 10^2^{(c)}$	$(4,0 \pm 0,3) \times 10^1^{(c)}$
L-Met	$10,2 \pm 0,3$ <sup>(p)</sup>	$10,9 \pm 0,6$ <sup>(p)</sup>	$(2,6 \pm 0,1) \times 10^3^{(c)}$	-	$2,6 \pm 0,1$ <sup>(p)</sup>	$(40,8 \pm 0,8) \times 10^1^{(c)}$
GSH	$(7,9 \pm 0,3) \times 10^1^{(c)}$	$(8,0 \pm 0,5) \times 10^1^{(c)}$	$(6,8 \pm 0,2) \times 10^1^{(c)}$	-	$(10,9 \pm 0,6) \times 10^1^{(c)}$	$(11,3 \pm 0,6) \times 10^1^{(c)}$
$[Au(dien)Cl]^{2+}$ <sup>(б)</sup>	<b>без Cl<sup>-</sup></b>	<b>25 mM Cl<sup>-</sup></b>	<b>100 mM Cl<sup>-</sup></b>	<b>без Cl<sup>-</sup></b>	<b>10 mM Cl<sup>-</sup></b>	
L-Cys	$88,3 \pm 0,8^{(c)}$	$(9,8 \pm 0,3) \times 10^1^{(c)}$	$(8,4 \pm 0,2) \times 10^1^{(c)}$	$(4,6 \pm 0,2) \times 10^3^{(c)}$	$(6,6 \pm 0,2) \times 10^3^{(c)}$	-
L-Met	-	-	-	-	-	-
GSH	$(3,4 \pm 0,2) \times 10^1^{(c)}$	$25,4 \pm 0,9^{(c)}$	$(2,9 \pm 0,1) \times 10^1^{(c)}$	$(8,6 \pm 0,8) \times 10^2^{(c)}$	$(11,6 \pm 0,5) \times 10^2^{(c)}$	-

(a) - у HClO<sub>4</sub> за рН 2,5; у 0,1 М NaClO<sub>4</sub> за рН 7; (б) - у HClO<sub>4</sub> за рН 2,5; у HEPES пуферу за рН 7;

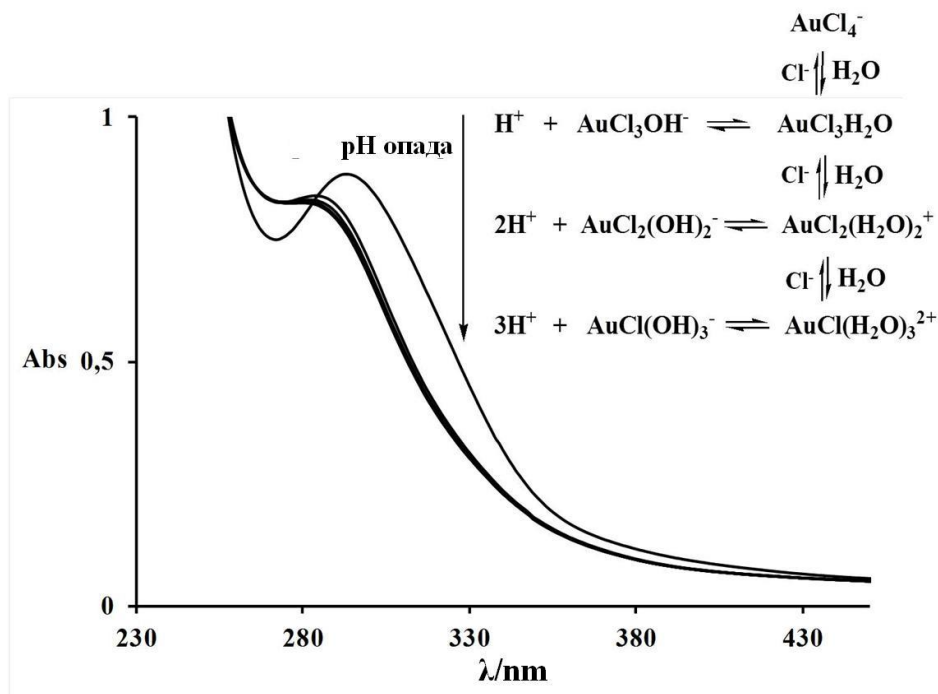
(p) - константа брзине реакције редуције; (c) - константа брзине супституционе реакције

Током овог истраживања установили смо да  $[\text{AuCl}_4]^-$  није стабилан у раствору 25 mM HEPES пуфера, па су стога при реакцијама на рН 7 коришћени раствори 0,1 M  $\text{NaClO}_4$  (за кинетичка мерења) и 0,4 M  $\text{NaCl}$  (за цикловолтаметријска мерења). UV-Vis спектралне промене запажене током првих 30 минута реакције у 25 mM HEPES пуферу, приказане на Слици 5.31, приписују се формирању наночестица злата, што је и доказ редукције злата(III) праћене оксидацијом HEPES-а.



**Слика 5.31** Спектри  $2 \times 10^{-4}$  M  $[\text{AuCl}_4]^-$  у 25 mM HEPES пуферу; а)  $^1\text{H}$  NMR спектри као индикација оксидације пуфера: 1- HEPES пуфер; 2- оксидовани HEPES пуфер, снимљен након 30 min; б) UV-Vis спектри као индикација формирања наночестица злата, снимано током 30 min

$^1\text{H}$  NMR спектри HEPES пуфера у одсуству и присуству  $[\text{AuCl}_4]^-$  дају карактеристична померања која могу потицати од оксидације HEPES пуфера, са вероватноћом настајања N-оксида, слично раније објављеној оксидацији помоћу  $\text{H}_2\text{O}_2$ .<sup>332</sup> Ово није примећено за друге изучаване комплексе. Иако је рН вредност 0,1 M  $\text{NaClO}_4$  такође 7, стабилност злата(III), приказана на Слици 5.32, може се објаснити падом рН вредности, као последицом спонтане реакције солволизе/хидролизе које се јављају под датим реакционим условима.<sup>83,333</sup>



Слика 5.32 UV-Vis спектри  $2 \times 10^{-4}$  М  $[\text{AuCl}_4]^-$  који подлеже реакцији хидролизе у неутралном воденом раствору (0,1 М  $\text{NaClO}_4$ ), током 1 h

У поређењу са  $[\text{AuCl}_4]^-$  сви синтетисани монодентатни комплекси,  $[\text{Au}(\text{dien})\text{Cl}]^{2+}$ ,  $[\text{Au}(\text{brpa})\text{Cl}]^{2+}$  и  $[\text{Au}(\text{terpy})\text{Cl}]^{2+}$ , показали су већу стабилност у физиолошким условима услед стабилизације злато(III) центра хелатним ефектом тридентатних лиганата који га окружују, спречавајући његову редукцију на рН 7.

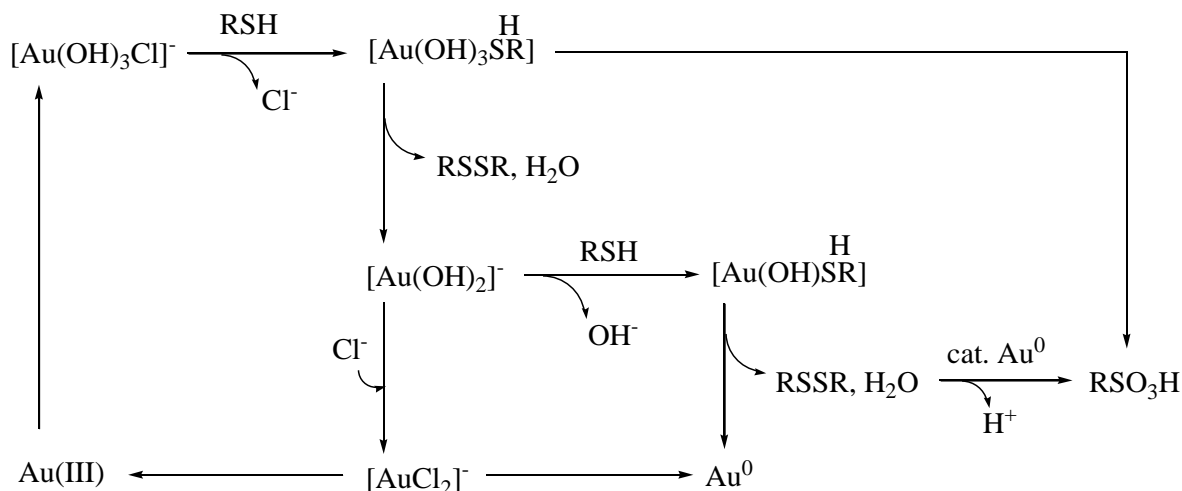
Иницијални, брз супституциони корак резултирао је формирањем нестабилних  $\text{Au}(\text{III})\text{-S}$  комплекса који су се затим редуковали до злата(I/0) у споријем електрон-трансфер процесу. Оба јона, злато(I) и злато(III), дефинисани су као „меке“ *Lewis*-ове киселине које имају склоност ка „меким“ сумпор-донорским лигандима. Чињеница да „меки“ лиганди граде стабилније комплексе са јонима метала ниске валентности, док „тврди“ лиганди показују тенденцију везивања за јоне метала више валентности,<sup>334</sup> сматра се разлогом из ког се злато(III) комплекси с „меким“ лигандима могу лако редуковати до злата(I). „Меки“ лиганди имају тенденцију да доирају већу електронску густину јону метала. Осим тога, супституција хлорида води формирању



позитивније наелектрисаног комплекса, који показује већу тенденцију ка оксидацији координованог лиганда.

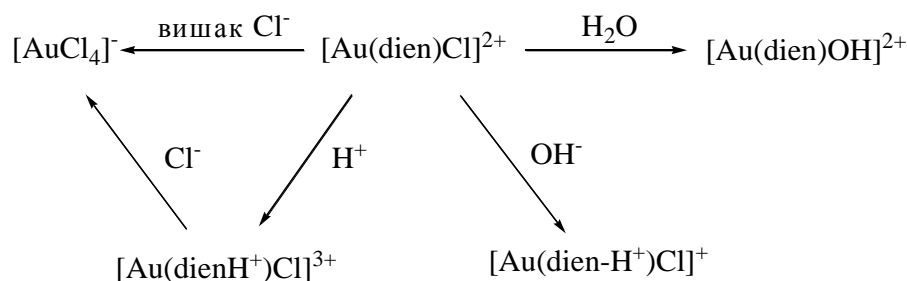
Како злато(III) хлорид комплексни јон егзистира у неколико облика услед рН-зависне хидролизе у воденом раствору,<sup>83,333</sup> разлике у константама брзине, приказане у Табели 5.4, су очекиване. У циљу провере утицаја присуства вишка хлорида на добијене константе брзине, различите почетне концентрације хлорида коришћене су у испитиваним системима. На пример, утицај хлорида је очигледан из случаја тенденције смањења одсечка са повећањем концентрације хлорида, што се може видети из вредности у Табели 5.4, што се приписује сузбијању паралелне солволитичке реакције.

На основу публиковане дистрибуције честица злато(III) хлорида у раствору,<sup>83</sup> и чињенице да *aqua*-честице не егзистирају у воденом раствору,<sup>82</sup> претпоставили смо да је  $[\text{Au}(\text{OH})\text{Cl}_3]^-$  реактивна врста на рН 2,5, док је  $[\text{Au}(\text{OH})_3\text{Cl}]^-$  на рН 7,0. Из овог поређења процењује се да на вишим рН вредностима реакција супституције хлорида се убрзава због релативне инертности  $\text{Au}(\text{III})\text{-OH}$  везе и њеног *cis/trans* утицаја на лабилност везе координованог хлорида. Лабилност координованог хидроксида зависи од природе јона злата, и креће се у распону од веома инертног хидроксида везаног за злато(III) до изузетно лабилног везаног за злато(I). Стога се даља редукција  $[\text{Au}(\text{OH})_2]^-$  може објаснити супституцијом хлоридом и формирањем хлоридних мостова одговорних за електрон-трансфер реакције,<sup>335</sup> као и добро познатом диспропорционацијом  $\text{Au(I)}: 3\text{Au(I)} \rightarrow \text{Au(III)} + 2\text{Au(0)}$ .<sup>336,337</sup> Иако је познато да су честице злата(I) стабилне према редукцији, то није случај у овде присутном систему, где је редукција већ покренута, и вероватно условљава ланчану реакцију, погледати Шему 5.7.



**Шема 5.7** Предложени реакциони пут за интеракције јона злата(III) са тиолима/тиоестрима

Будући да је перхлорат опште прихваћен као оксиданс, константе брзине добијене за реакције  $[\text{AuCl}_4]^-$  не могу бити директно поређене са вредностима добијеним за друге комплексе. Синтетисани комплекси се јављају у различитим реакционим облицима у функцији рН вредности, погледати Шему 5.8. Избор рН вредности раствора примењених у овом истраживању делом произлази из чињенице да злато(III) хелатни комплекси подлежу отварању прстена на  $\text{pH} < 2,5$ .<sup>338</sup> Осим тога, додавање вишка хлоридних јона побољшава стабилност оваквих комплекса и може утицати на степен редукције, али исто тако воде и ка формирању  $[\text{AuCl}_4]^-$  заменом хелатног лиганда хлоридима на ниској рН.<sup>339</sup>

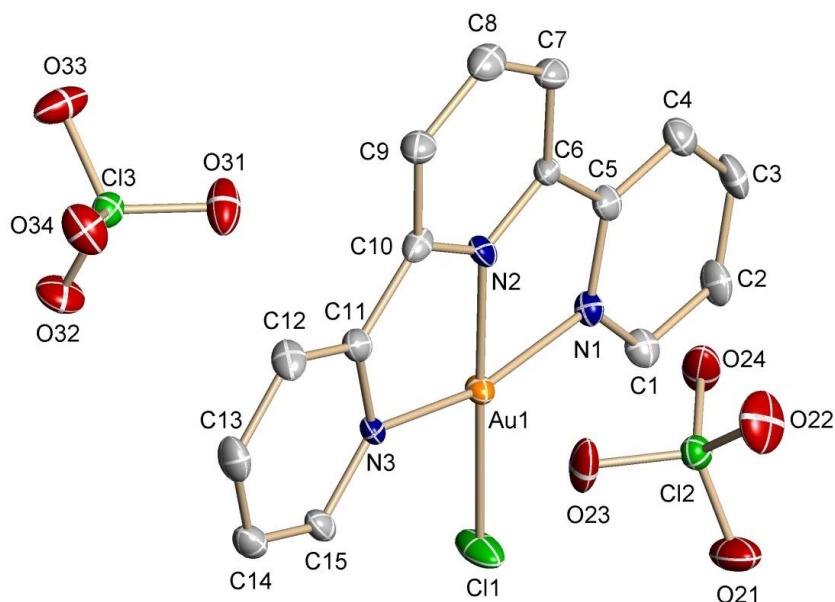


**Шема 5.8** Утицај реакционих услова на могућност формирања различитих реакционих честица комплекса  $[\text{Au}(\text{dien})\text{Cl}]^{2+}$

Према  $\text{pK}_a$  вредностима комплекса  $[\text{Au}(\text{dien})\text{Cl}]^{2+}$  и  $[\text{Au}(\text{brpa})\text{Cl}]^{2+}$  (4,0 и 3,5,<sup>340,292</sup>

за координовани хелат), очекује се да је при рН 6-7 присутна потпуна депротонација лиганда. У том случају јачи *trans*-утицај амидо комплекса проузрокује бржу супституциону реакцију него при рН 2,5 (видети Табелу 5.4), с обзиром да мања донорска способност NH у поређењу са N<sup>-</sup> индукује скраћење Au-Cl везе, а самим тим и нижу вредност константе брзине супституционе реакције.

Из кристалне структуре добијене за комплекс [Au(terpy)Cl](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> уочљиво је да 10 mM Cl<sup>-</sup> може спречити солволизу, као и то да се перхлоратни јон не координује за злато(III) у воденом раствору, Слика 5.33.



**Слика 5.33** Кристална структура комплекса [Au(terpy)Cl](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> са примењеном шемом за нумерацију (50 % елипсоидне вероватноће, атоми водоника изостављени због јасноће)

Када узмемо у обзир *Pitteri*-јево откриће да је рK<sub>a</sub> одговарајућег *aqua*-комплекса 0,1, може се очекивати да ће у одсуству вишка хлоридних јона доминантна врста у раствору бити [Au(terpy)OH]<sup>2+</sup>.<sup>341</sup> Иако је хлорид слабије везан и реакција је бржа, резултати приказани у Табели 5.4 у неким случајевима показују супротан тренд. У присуству хлорида,



формирање хлоридних мостова може бити одговорно за убрзање редокс реакције, али успорава супституциони корак у односу на растворе без присуства вишка хлоридних јона.<sup>335</sup> Повећање базности азота, донора координованог лиганда, повећава се стабилност Au-N везе за неколико редова величине. С обзиром на то да супституција и редукција заједно дају крајњи производ, као и да се пратећа промена апсорбанце одвија у истом смеру, није било могуће уочити први корак све док супституција није била довољно брза. Нађено је да се константа брзине редокс корака смањује са порастом рН,<sup>342</sup> тако да се супституција може уочити на рН 7 због успорене редукције под таквим реакционим условима.

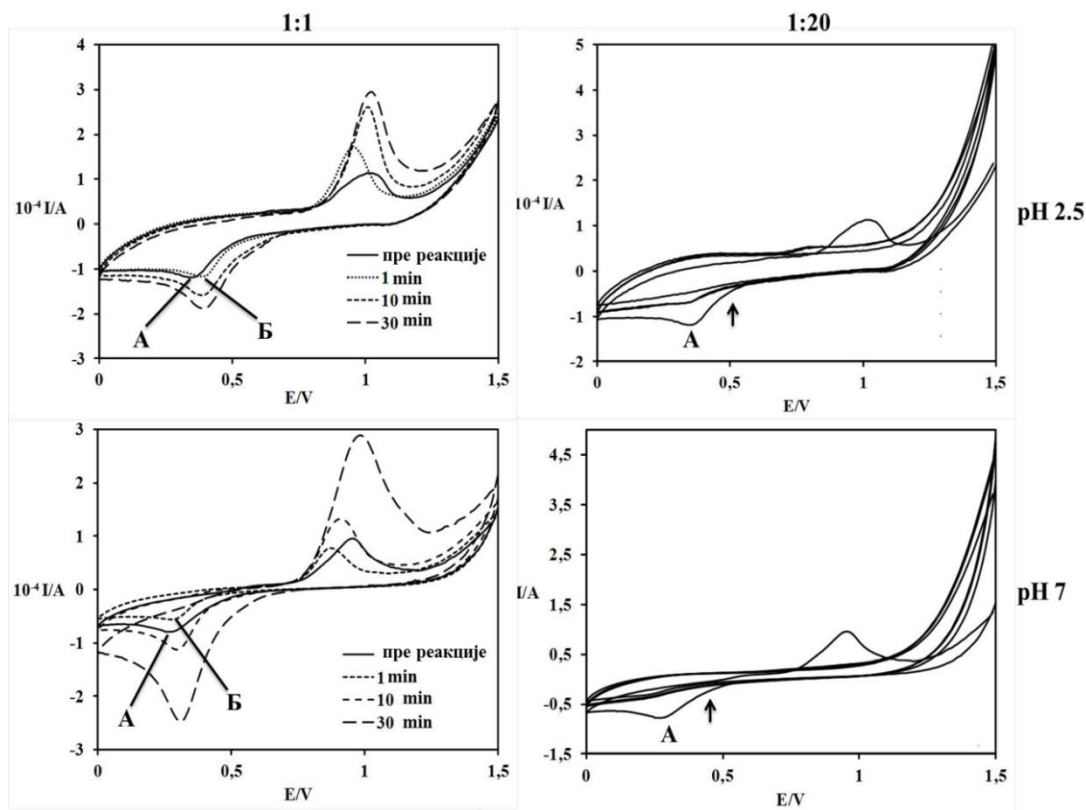
### 5.3.1 Реакција са L-метионином

Реакција између  $1 \times 10^{-4}$  М  $[\text{AuCl}_4]^-$  и 20 до 100 пута већом концентрацијом L-метионина праћена је спектрофотометријски као промена апсорбанце у функцији времена, на претходно утврђеној таласној дужини. Запажене промене настају услед редукције злата(III) до злата(I), и злата(I) до злата(0) и формирања новог комплекса, што је последица супституције хлоридног јона сумпор-донорским нуклеофилом, према Шеми 5.8. Константа брзине  $k_1 = 393 \pm 8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$  на 25 °C одређена је за реакцију супституције, с тим што се реакција одвија брже када је концентрација додатог хлорида 10 mM, како у киселој тако и у неутралној средини, Табела 5.4. Ово се може приписати стабилизацији хлоридог комплекса злата(III).

Ток ове реакције са тиоетром у молском односу 1:1 и 1:20 (Au:L-Met), у воденом раствору у присуству 0,4 М хлоридних јона, праћен је применом CV и  $^1\text{H}$  NMR метода. Циклични волтамограм за раствор 1 mM  $[\text{AuCl}_4]^-$  у 0,003 М HCl у присуству 0,4 М NaCl као проводног електролита снимљен графитном електродом, у реакцији са еквимоларном концентрацијом L-метионина приказује промену катодног сигнала од А (0,37 V) до Б (0,42 V), погледати Сliku 5.34, што је доказ редукције злата(III) до злата(I) и формирања злато(I)-комплекса.<sup>307</sup> У случају примене вишка L-метионина, катодни пик Б није више уочљив због брже редукције, индукване веома брзом реакцијом супституције. За повратно снимање детектовани су сигнали оксидације, али неће бити детаљније



дискутовани због утицаја бројних реакција оксидације које би се могле одвијати у датом реакционом систему.<sup>334-345</sup> Због таложења елементарног злата, електродна површина више није била активна. Када су  $[\text{AuCl}_4]^-$  и L-метионин помешани у молском односу 1:1 или 1:20 на рН 7,0, и реакције су изведене под горе поменутих условима, добијени су слични резултати.



**Слика 5.34** Циклични волтамограми снимљени током реакције  $[\text{AuCl}_4]^-$  и L-метионина, у различитом комплекс:L-метионин молском односу, на две рН вредности; GC електрода, брзина снимања  $0,1 \text{ Vs}^{-1}$ ,  $E_{\text{step}} = 0,01 \text{ V}$ , проводни електролит  $0,4 \text{ M NaCl}$

<sup>1</sup>H NMR спектри за реакцију  $10 \text{ mM } [\text{AuCl}_4]^-$  са  $10 \text{ mM}$  L-метионином у воденом раствору (рН 7,0), показали су иницијални сигнали на 2,13 и 2,64 ppm резонантни за  $\text{CH}_3^-$  и  $\text{CH}_2$  групе везане за сумпор, замењени су сигнаlima на 2,79 и 3,20 ppm, датим редоследом. Ове промене у хемијским померањима прате правац формирања метионин-сулфона преко метионин-сулфооксида, што је у сагласности са киселошћу раствора на крају реакције (рН 1,54). Овако висока концентрација  $\text{H}_3\text{O}^+$  јона, као и учешће



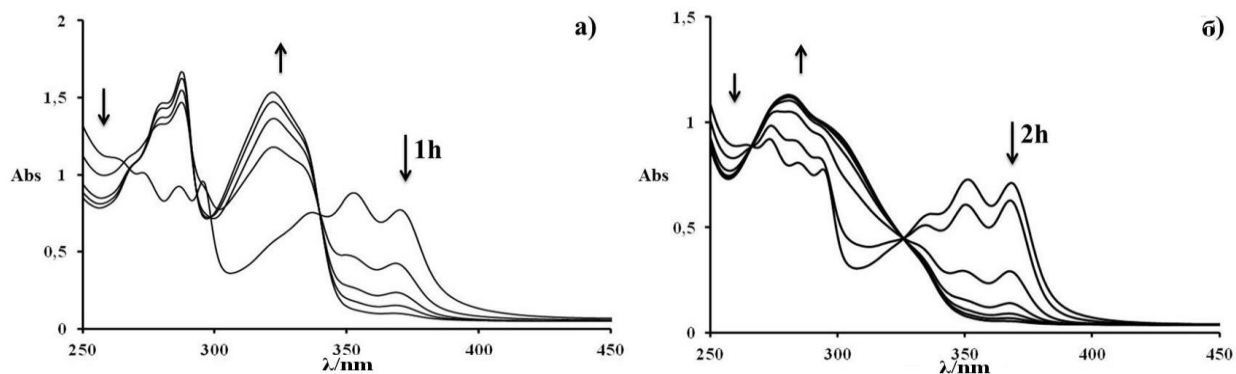
*in situ* формираног елементарног злата као катализатора, или чак парамагнетичних наночестица, може да објасни већу вредност хемијских померања ових сигнала добијену након снимања преко ноћи. Будући да су производи оксидације L-метионина метионин-сулфоксид и метионин-сулфон, нису забележени сигнали координованих производа под претпоставком да се злато(I) не може координовати или је производ координације присутан у малој концентрацији. Невезујући електрони атома сумпора, који формира везе са електрофилима као што су јони метала, су одговорни за редокс реакцију, при чему је учешће молекула воде у редокс процесу већ познато и доводи до формирања  $\text{H}_3\text{O}^+$  јона.<sup>11</sup> Поред тога, најзначајнији ефекат промене киселости реакционог раствора је појава катодног сигнала током електрохемијских мерења на  $-1,08 \text{ V}$ , што одговара условима ниске рН вредности.<sup>322</sup>

На основу снимљених UV-VIS спектра, никакве значајне спектралне промене нису уочене за реакцију између  $[\text{Au}(\text{dien})\text{Cl}]^{2+}$  и L-метионина у трајању од једног сата, на собној температури. Минималне спектралне промене генерално запажене током првог сата могу се приписати прогресивној хидролизи злато(III) хлорида, што доводи до стварања полинуклеарних комплекса. У поређењу са другим испитиваним нуклеофилима, изгледа да L-метионин није ефикасан у редукцији полинуклеарних комплекса злата(III).

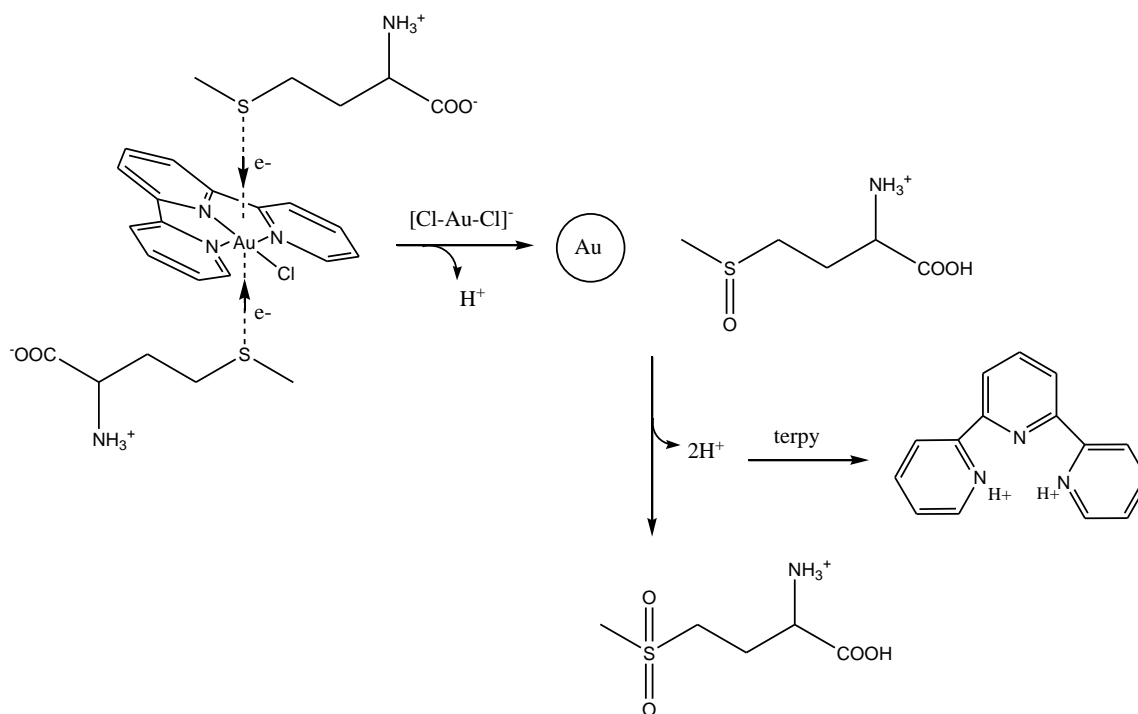
За реакције  $[\text{Au}(\text{brpa})\text{Cl}]^{2+}$  и L-метионина, супституциони корак је запажен само у случају присуства  $100 \text{ mM}$  хлорида, што би могло указивати на формирање  $[\text{AuCl}_4]^-$  у присуству великог вишка хлорида. Остале вредности константи брзине добијених у присуству различитих концентрација хлорида за  $[\text{Au}(\text{brpa})\text{Cl}]^{2+}$  комплекс, Табела 5.4, указују на доминацију процеса редукције.

У складу са раније публикованим резултатима у којима је показано да метал-терпиридин комплекси не подлежу реакцији супституције са тиоетрима,<sup>346</sup> слични резултати добијени су и у овом истраживању. UV-Vis спектри снимљен за „tandem“ реакцију  $[\text{Au}(\text{terpy})\text{Cl}]^{2+}$  и L-метионина у молском односу 1:100, на рН 2,5 и 7,0 показују да се реакција одвија врло споро дајући слободан terpy лиганд, Слика 5.35. Јаке апсорпционе траке са максимумом на 288 и 323 nm одговарају  $\text{H}_2\text{terpy}^{2+}$  ( $\text{pK}_{\text{a}1} = 2,6$ ,

$pK_{a2} = 4,2$ ),<sup>347</sup> док је широки сигнал на 283 nm карактеристичан за terpy.<sup>348,349</sup>



Слика 5.35 Спектралне промене снимљене за време реакције  $1 \times 10^{-4}$  M  $[\text{Au}(\text{terpy})\text{Cl}]^{2+}$  и  $1 \times 10^{-2}$  M L-Мет, на различитим рН вредностима: а) 2,5 , б) 7



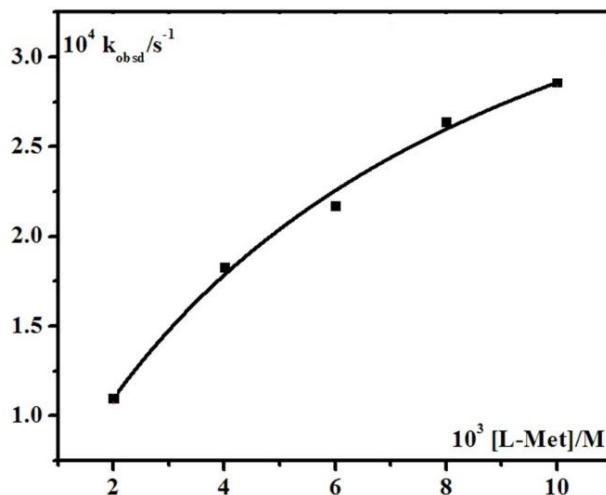
Шема 5.9 Предложени механизам редукције комплекса  $[\text{Au}(\text{terpy})\text{Cl}]^{2+}$  са L-метионином

У циљу објашњења редукције присутне у овом систему, предложили смо механизам који укључује трансфер електрона преко спољне сфере, укључујући аксијалне

позиције у *pseudo*-октаедарском комплексу, Шема 5.9. Присуство пуферског система, укључујући и протонацију тридентатног лиганда, узима се као објашњење горе поменуте стабилне рН вредности.

Вредност константе брзине за електрон-трансфер реакцију ( $k_{ET}$ ) је  $(4,8 \pm 0,7) \times 10^{-4} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ , која је добијена из једначине (51), видети Сliku 5.36:

$$k_{obsd} = \frac{k_{ET}K[Nu]}{1 + K[Nu]} \quad (51)$$



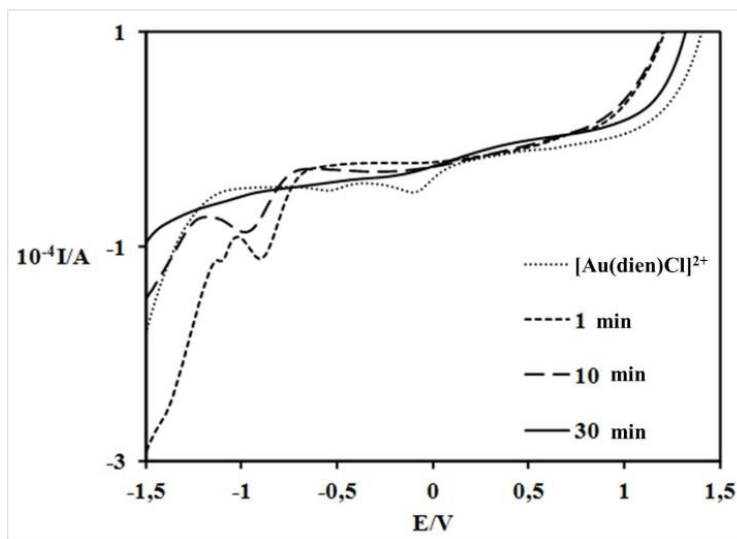
**Слика 5.36** Константе реакције *pseudo*-првог реда графички приказане у функцији концентрације нуклеофила за редокс реакцију (спољне сфере) комплекса  $[Au(terpy)Cl]^{2+}$  са L-метионином на рН 7,0 (25 mM HEPES пуфер, без присуства вишка хлорида), 298 К

### 5.3.2 Реакција са L-цистеином

Са циљем провере стабилности синтетисаних злато(III) комплекса при реакцији са тиолима, под физиолошким условима, као и детекције могућих производа реакције, изучавани су различити злато(III):L-цистеин молски односи. Циклични волтамограми су

снимљени за реакцију редукције. Слично реакцији са L-метионином, Слика 5.34, током реверзибилног снимања формиран је карактеристичан струјни максимум за злато(III) на 0,37 V. Током првог минута реакције између  $[\text{AuCl}_4]^-$  и L-цистеин (1:1), било је могуће детектовати померање ка позитивнијем потенцијалу. Сигнал који се јавља на 0,42 V претпоставља се да је показатељ присуства злато(I) комплекса. За молске односе 1:2 и 1:20 забележен је интензиван ефекат који одговара потпуној деградацији и формирању металног злата. Из Табеле 5.4 јасно се види да су константе брзине за супституциону реакцију на рН 7 десет пута веће од оних добијених на рН вредности 2,5, самим тим редукција је завршена током првог минута, због чега није било могуће детектовати сигнал који одговара формирању злата(I).

На Слици 5.37 види се да формални потенцијал  $\text{Au}^{3+}/\text{Au}^0$  постаје негативнији поређећи  $[\text{Au}(\text{dien})\text{Cl}]^{2+}$  са  $[\text{AuCl}_4]^-$ . Померање електродног потенцијала ка негативнијим вредностима указује на већу стабилност комплекса, што је очекивано. Стога, стабилизација комплекса dien лигандом је већа у поређењу са стабилизацијом хлоридом.

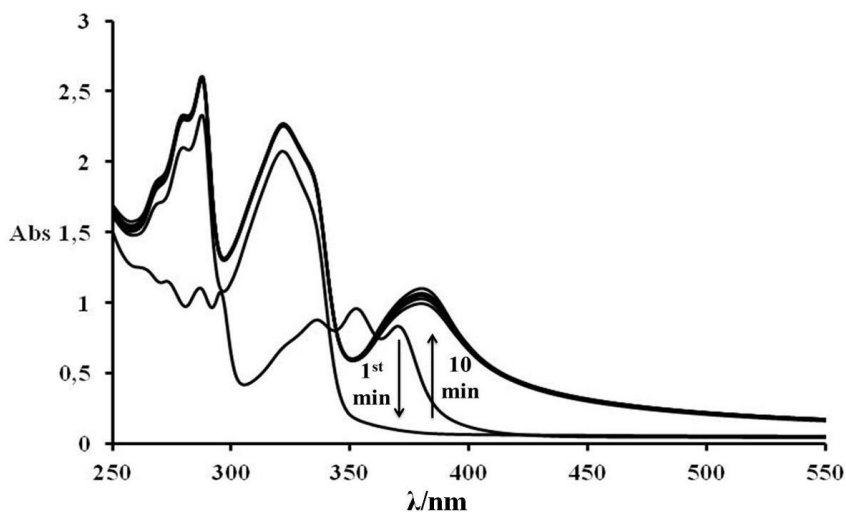


Слика 5.37 Циклични волтамограми за реакцију 1 mM  $[\text{Au}(\text{dien})\text{Cl}]^{2+}$  са 20 mM L-цистеином на рН 7,0, у 0,4 М NaCl као проводном електролиту, GC електрода

Испитивање потенцијала ка негативнијим вредностима (+1,5 до -1,5 V) дало је интензиван редукциони сигнал на -1,08 V који није забележен за неутрални раствор.

Формирање дисулфида путем редуктивне елиминације из два суседна L-цистеина резултирало је ослобађањем  $2\text{H}^+$  јона и падом рН вредности. Из волтамограма добијених за реакцију  $[\text{Au}(\text{dien})\text{Cl}]^{2+}$  и L-цистеина, уочава се да се током реакције, са падом рН вредности на 2 појављује интензиван сигнал на отприлике  $-0,9\text{ V}$ , али затим нестаје, што није забележено у случају L-метионина, Слика 5.37. Мали пад интензитета сигнала приписује се конкурентном процесу формирања цистеинског слоја на површини електроде, што указује да тиоли показују већу тенденцију декомпозиције на електродној површини од тиоетара.<sup>350,351</sup>

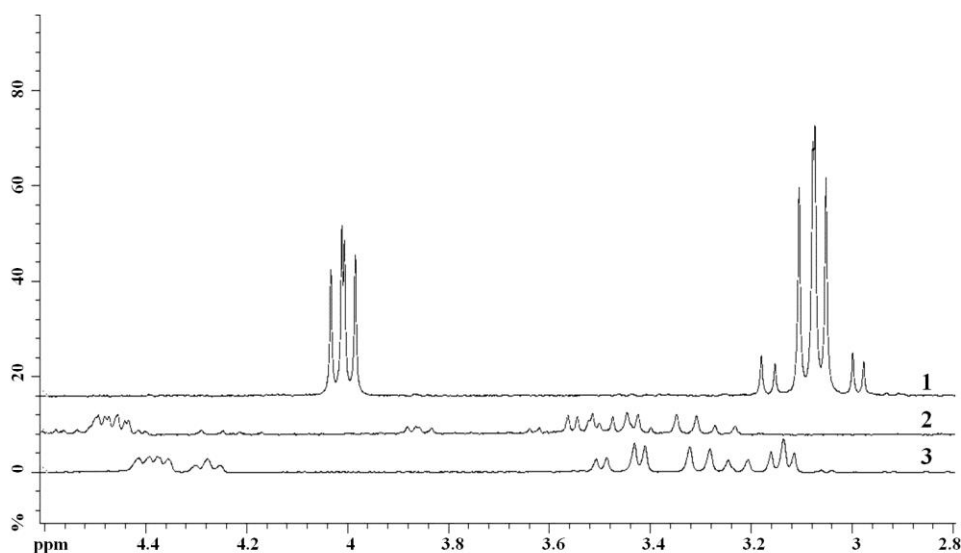
У „*tandem*“ реакцији  $[\text{Au}(\text{terpy})\text{Cl}]^{2+}$  са L-цистеином у молском односу 1:20, карактеристичан спектар комплекса након мешања замениле су две интензивне траке на 288 и 324 nm, погледати Сliku 5.38. Слично реакцији са L-метионином, ови спектри се слажу са литературним и потврђују присуство слободног terpy лиганда у испитиваном систему на рН 1-4.<sup>322</sup> Додатно снимање током времена бележи појаву широке траке већег интензитета у опсегу између 350 и 450 nm, услед даље оксидације аминокиселине, Слика 5.38.



**Слика 5.38** Спектралне промене снимљене за време реакције  $1 \times 10^{-4}\text{ M}$   $[\text{Au}(\text{terpy})\text{Cl}]^{2+}$  и  $1 \times 10^{-2}\text{ M}$  L-Cys на рН 2,5, које указују на даљу оксидацију дисулфидне везе

Добро је познато да оксидација L-цистеина води до формирања различитих

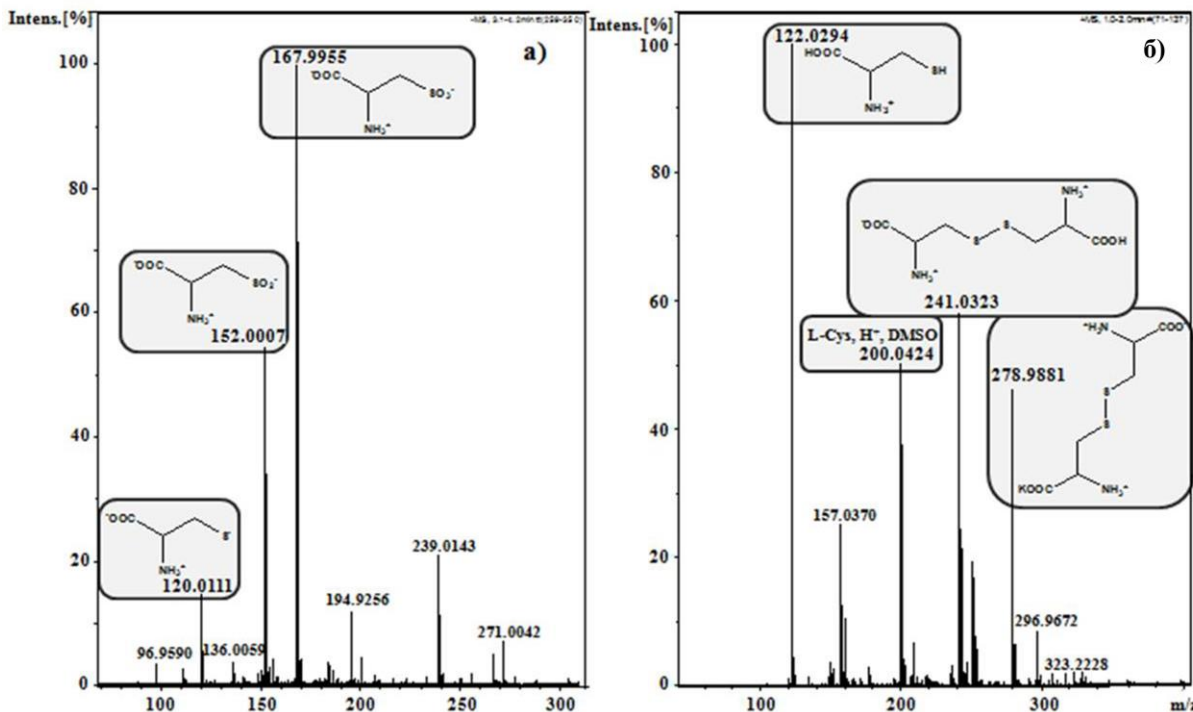
производа, који су у овом истраживању детектовани  $^1\text{H}$  NMR и ESI-MS спектроскопијом, Слика 5.39 и 5.40. Пошто су дисулфиди отпорнији на оксидацију, они обично захтевају присуство јачег оксидационог средства, вишак оксидационог средства, већу температуру или присуство катализатора. Способност злата да цепа дисулфидну везу цистеин-дисулфида, као и да делује као катализатор, објашњава даљу оксидацију која доводи до формирања сулфонске киселине. Осим тога, добро је познато да на  $\text{pH} < 2$ , L-цистеин даје цистеин-сулфонску киселину.<sup>352</sup> Крајња  $\text{pH}$  вредност раствора је 1,31, што је такође у складу са формирањем сулфонске киселине. Значајан помак ка нижим вредностима хемијског померања услед оксидације тиолне групе до дисулфида, може бити узроковано смањењем електронске густине на сумпору, што је праћено драстичним падом  $\text{pH}$ .



**Слика 5.39** Поређење  $^1\text{H}$  NMR спектара снимљених за: 1) L-цистеин; 2) реакцију еквимоларне количине  $[\text{AuCl}_4]^-$  и L-цистеина; 3) реакцију 10 mM  $[\text{AuCl}_4]^-$  и 30 mM L-цистеина; 0,4 M NaCl у  $\text{D}_2\text{O}$ ; 30 min

Ток реакције 10 mM  $[\text{AuCl}_4]^-$  са 30 mM L-цистеином у воденом раствору такође је праћен применом  $^1\text{H}$  NMR спектроскопије. На основу поређења резултата с претходно приказаним, разумно је очекивати да се оксидација тиолне група одвија преко формирања дисулфида, с тим што  $^1\text{H}$  NMR техником не могу бити детектовани сви крајњи производи,

јер се неки јављају у виду талога. Појава две групе сигнала, који су на мањим хемијским померањима од очекиваног, указује на формирање два различита и такође различито растворљива производа. Под овим условима, то може бити цистеин-дисулфид и цистеин-сулфонска киселина.



Слика 5.40 Репрезентативни ESI-MS спектар потврде потпуне оксидације L-цистеина у реакцији са  $[\text{AuCl}_4]^-$ ; производи су детектовани применом области а) негативаног и б) позитивног јона

Шта више, ESI-MS спектри за реакцију  $[\text{AuCl}_4]^-$  са L-цистеином (1:20 молски однос), приказани на Слици 5.40, садрже сигнале на  $m/z$  167,96 и 152,00 који одговарају анијону цистеин-сулфонске киселине, сигнали на  $m/z$  120,01 и 122,03 одговарају анијону и катјону L-цистеина, као и на  $m/z$  241,03 и 278,99 који одговарају цистеин-дисулфиду. Сличан спектар добијен је и за реакцију еквимоларних количина злато(III) комплекса и L-цистеина. Пошто нисмо били у могућности анализирати добијени реакциони талог, претпоставили смо да садржи мање растворљиве производ оксидације L-цистеина, попут





сулфона и сулфоната, или чак L-цистеина координованог за злато(I). Коначно, могући реакциони механизам, сличан је Шеми 5.7, реакције формирања производа са L-метионином.

### 5.3.3 Реакција са глутатионом

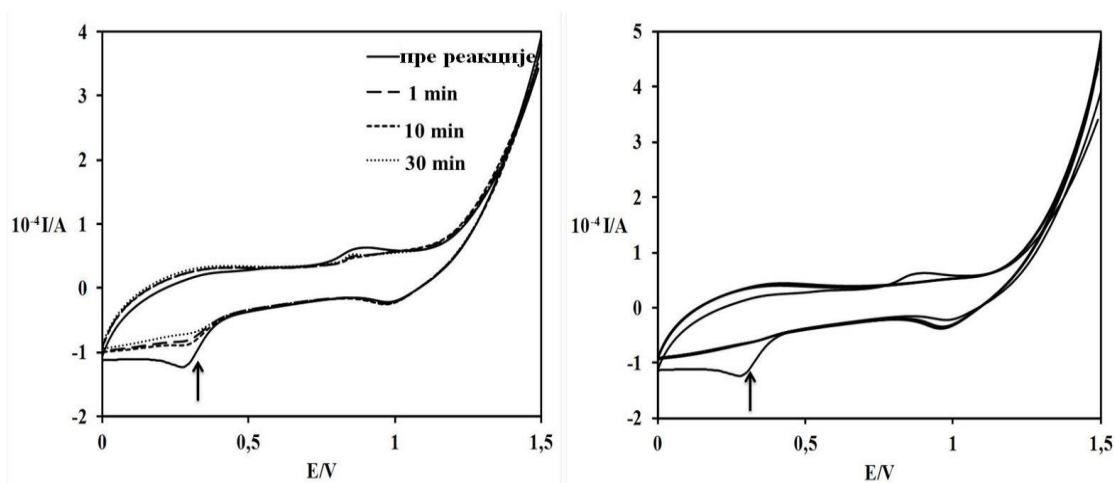
Слично раније описаним реакцијама злата(III), интеракције са глутатионом су такође праћене UV-Vis, CV и  $^1\text{H}$  NMR техником. Мерењем промене апсорбанце на специфичној таласној дужини, константа брзине реакције првог реда,  $k_{obsd}$ , одређена је за супституциони корак реакције неких испитиваних комплекса и цистеинског остатка глутатиона. Очекивани утицај присуства вишка хлоридних јона, као и рН вредности реакционог раствора, резултирали су упоредивим вредностима константе,  $\kappa_1$ , за реакцију  $[\text{AuCl}_4]^-$  са глутатионом. Пошто је  $\text{pK}_a$  вредност тиолне групе 6, а рН вредност раствора одређује положај тиол/тиолат равнотеже, ниске вредности константе брзине могу се приписати ефекту ниске рН (2,5) на нуклеофилност тиолне групе. Хидролиза  $[\text{AuCl}_4]^-$  у реакцији без вишка хлорида изазива рН вредност нижу од 7, што би могао бити разлог сличних вредности константе брзине на рН 2,5 и 7 ( $68 \pm 5$  и  $73 \pm 3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ , датим редоследом).

Први спектар добијен након мешања  $[\text{Au}(\text{terpy})\text{Cl}]^{2+}$  и глутатиона даје интензиван апсорпциони сигнал у опсегу између 250 и 390 nm, што одговара апсорпцији слободног терпиридинског лиганда при различитим рН (слично спектрима добијеним у реакцији са L-цистеином и L-метионином). Ово указује да су производи супституције и редокс реакције формирани током времена мешања реактаната. Врло брзо узастопна редокс реакција даје пораст апсорбанца у области изнад 350 nm, што одговара формирању производа даље оксидације глутатиона.

Ниске вредности константе брзине добијене за реакцију супституције код  $[\text{Au}(\text{bpm})\text{Cl}]^{2+}$  и  $[\text{Au}(\text{dien})\text{Cl}]^{2+}$  комплекса још једном доказују да су хелатни ефекат и стабилизација злато(III) јона терпиридином много јачи него у случају bpm и dien тридентатних лиганата. Стога, већа лабилност хлорида код  $[\text{Au}(\text{terpy})\text{Cl}]^{2+}$  чини

супституциони корак видљивим пре редукционог корака.

Циклина волтаметрија је такође коришћена за праћење ове реакције. Како је текла реакција  $[\text{AuCl}_4]^-$  са еквимоларном количином глутатиона, детектован је катодни пик на 0,33 V који одговара формирању злато(I) комплекса, али се његов интензитет смањује током реакције, (Слика 5.41). Као и у случају других примењених тиола и тиолата горе описаних, вишак глутатиона такође доводи до потпуне редукције злата(III) до злата(0), што је праћено формирањем глутатион монослоја на површини електроде.

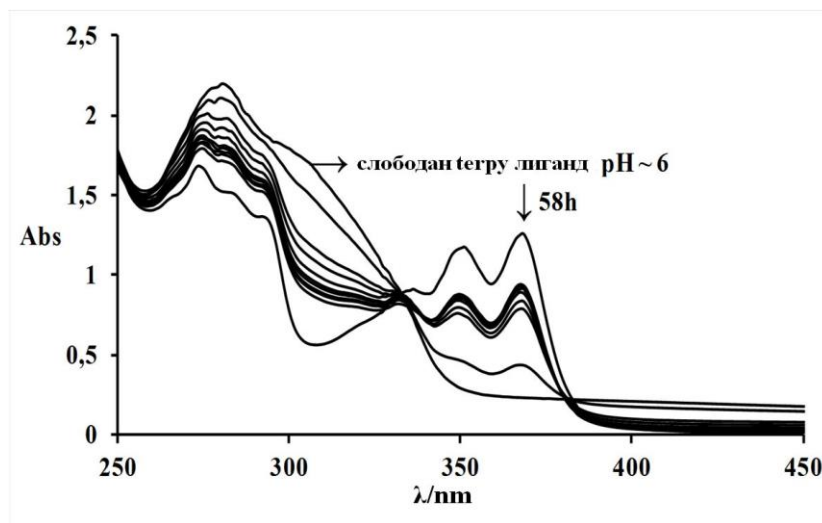


**Слика 5.41** Циклични волтамограми добијени за реакцију  $[\text{AuCl}_4]^-$  са глутатионом, у молском односу 1:1 - лево, 1:20 - десно, на pH 2,5; GC електрода, брзина снимања  $0,1 \text{ Vs}^{-1}$ ,  $0,4 \text{ M NaCl}$  је проводни електролит

Реакција злата(III) и глутатиона у различитим молским односима резултирала је формирањем истог производа. Најважнија реакција дисулфидне везе је њено цепање, које се одвија много брже од редукције,<sup>353</sup> и доводи до формирање глутатион-сулфонске киселина ( $\text{GSO}_3^-$ ). У складу са већ публикованим запажањима да глутатион сулфонска киселина није примећена при  $\text{pH} > 4$ ,<sup>352</sup> закључујемо да је то производ оксидације глутатиона златом(III), што је у сагласности са крајњом киселошћу реакционе смеше ( $\text{pH} 1,66$ ). Када је  $^1\text{H NMR}$  техника примењена за праћење ове реакције, сви сигнали су показали померања ка нижим вредностима хемијских померања, што указује на формирање дисулфида и сулфонске киселине, док сигнале формирања сулфооксида и

сулфона није било могуће детектовати због њихове ниске растворљивости. Раст концентрације глутатиона узрокује појаву нових сигнала, који указују на евентуално присуство оксидованог глутатиона (GSSG) и глутатион-сулфонске киселине, као јединих растворљивих врста. Ови резултати указују на сличне реакционе интермедијаре као код претходно приказаних тиола.

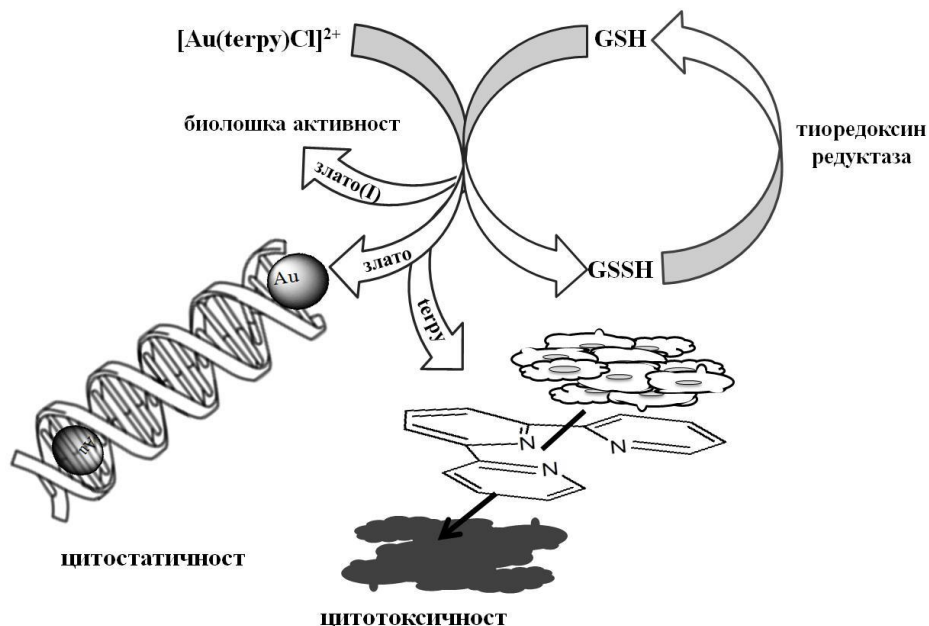
Чак и након додавања вишка злата(III) примећене су сличне UV-Vis промене које одговарају формирању слободног терпиридина, али не у току неколико минута. У овом молском односу реакција је завршена након 3-5 дана, Слика 5.42. На основу тога, с циљем да се успори редокс реакција или чак сузбије, у крви током медицинске терапије, може се предложити примена веће концентрације злата. Она обично достиже 20  $\mu\text{M}$ , што је и даље ниско у поређењу са концентрацијом глутатиона у ћелији која износи до 10 mM.<sup>354</sup>



Слика 5.42 Спектри апсорпционих промена добијених за реакцију  $[\text{Au}(\text{terpy})\text{Cl}]^{2+}$  са L-глутатионом, у молском односу 2:1, у 25 mM HEPES пуферу, током 58 h

Знајући да се комплекси злата(III) понашају као јака оксидациона средства и да се брзо редукују до злата(I) или колоидног злата који и даље показују биолошку активност,<sup>355-358</sup> покушали смо ту појаву објаснити *in vivo* формирањем две до три активне врсте, а то су: злато(I) и слободан лиганд (са доказаном активношћу),<sup>90,359</sup> и елементарно злато (са могућношћу површинске интеракције са ДНК),<sup>360</sup> док оксидациони производи

глутатиона (GSSG) могу смањити активност ензима глутатион редуктазе, Шема 5.10. Стога, овај механизам заслужује да буде истакнут.



**Шема 5.10** Предложено објашњење за *in vivo* активност комплекса злата(III); трострука активност  $[Au(terpy)Cl]^{2+}$  комплекса против тумора ћелија

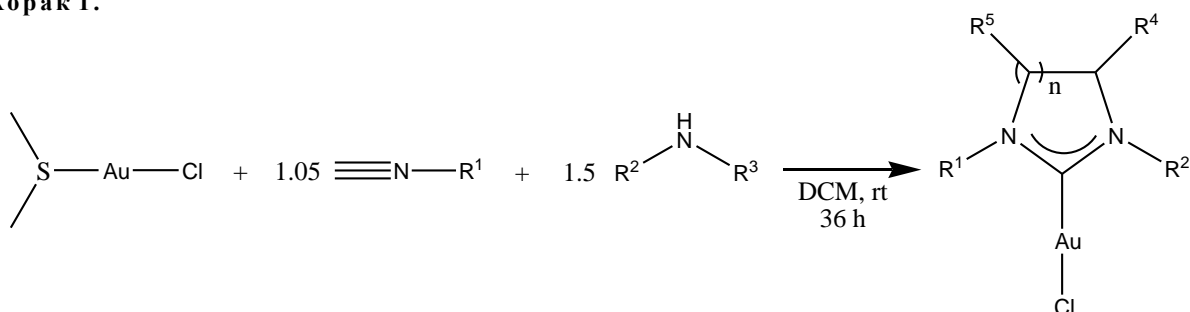
#### 5.4 Синтеза нових симетричних и асиметричних карбенских комплекса злата и испитивање каталитичке активности *bis*-карбенских комплекса злата(III)

##### 5.4.1 Директна синтеза нових симетричних и асиметричних злато(I) *mono/bis*-NHC и *mono/bis*-NHC комплекса и злато(III) аналога *bis*-карбенских комплекса

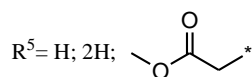
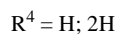
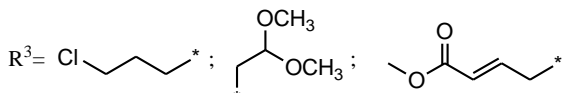
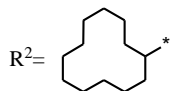
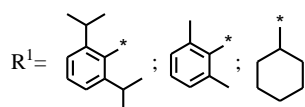
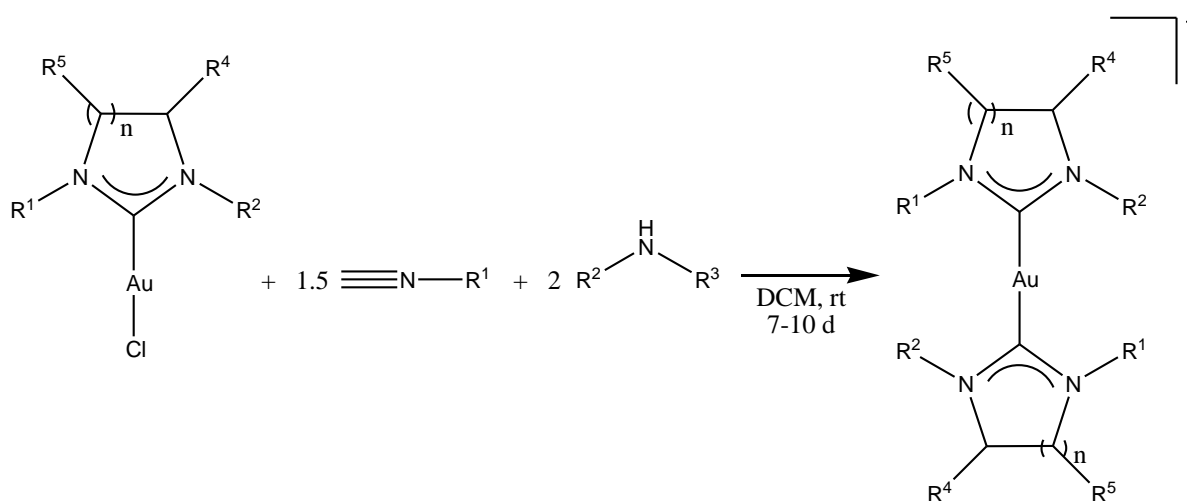
Широк спектар карбенских комплекса, **11-19**, синтетисан је у циљу проучавања утицаја различитих карбена на стабилност и каталитички потенцијал злата. За синтезу свих комплекса примењена је стратегија приказана у Табели 5.5 и 5.6 и Шеми 5.11.



## Корак 1.

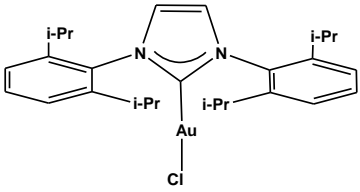
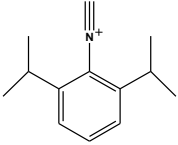
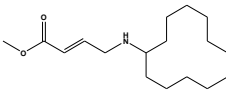
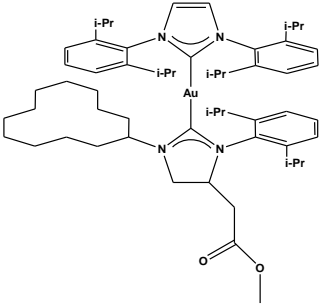
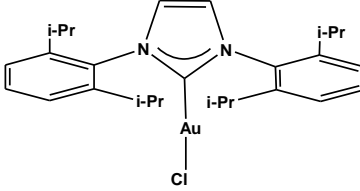
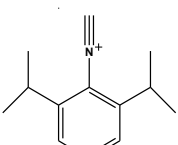
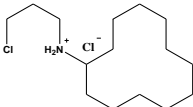
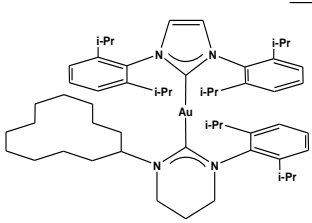
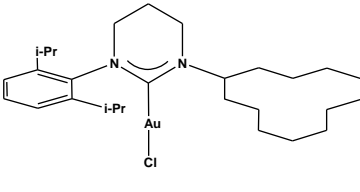
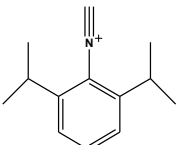
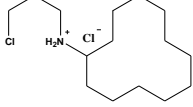
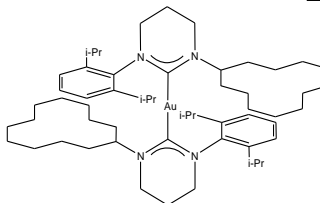
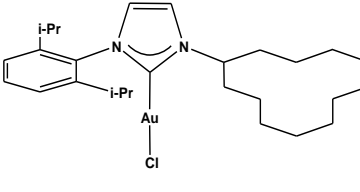
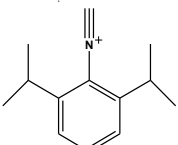
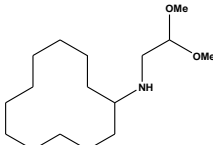
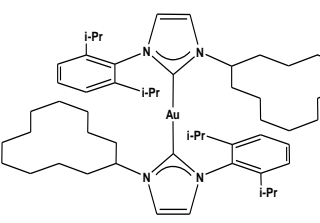


## Корак 2.

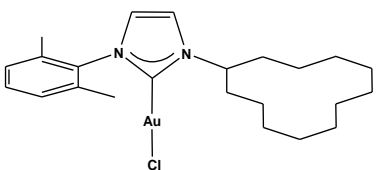
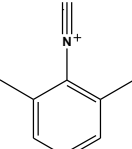
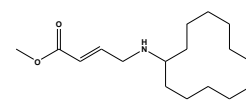
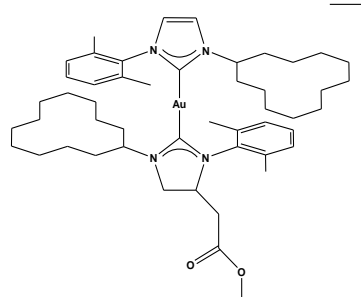
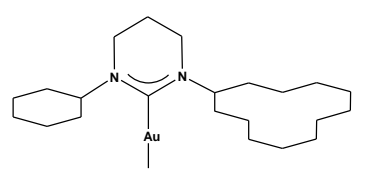
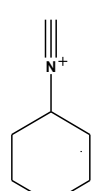
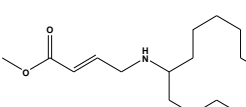
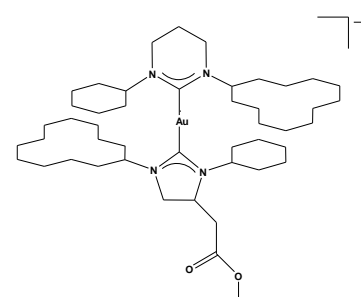


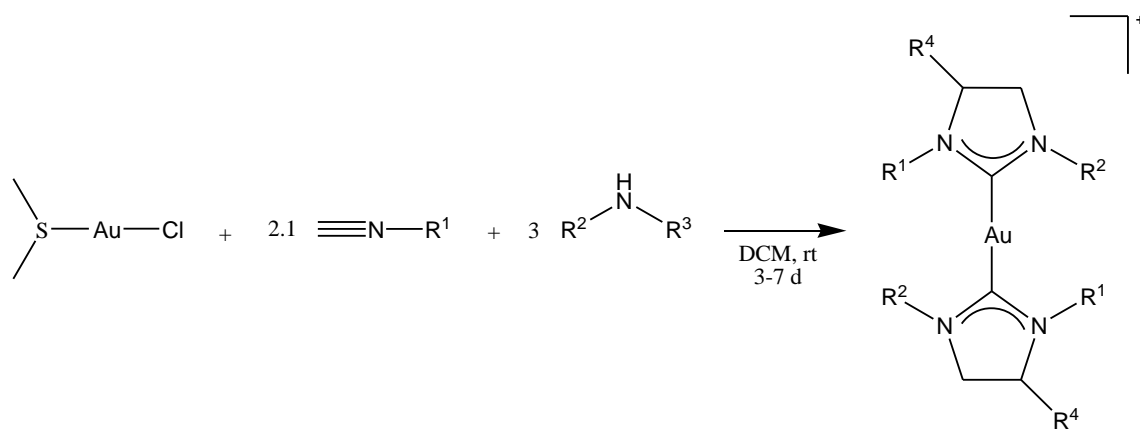
**Шема 5.11** Општи поступак синтезе *bis*- NHC и NHCOS комплекса, према Методи А (погледати поглавље 4 Експериментални део)

Табела 5.5 Синтеза *bis*- NHC и NHCО комплекса, Метода А

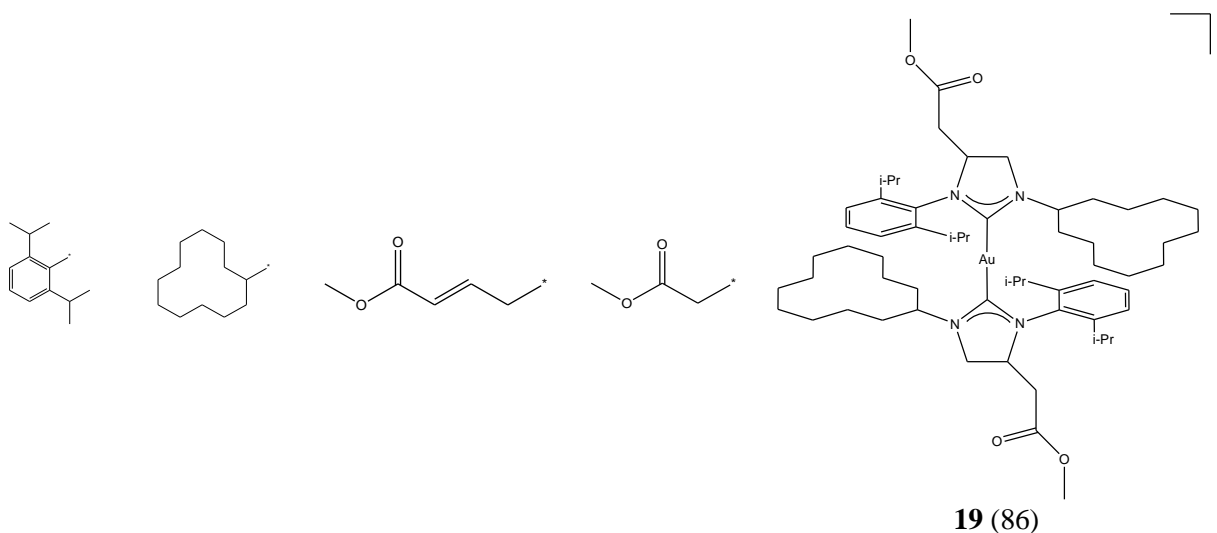
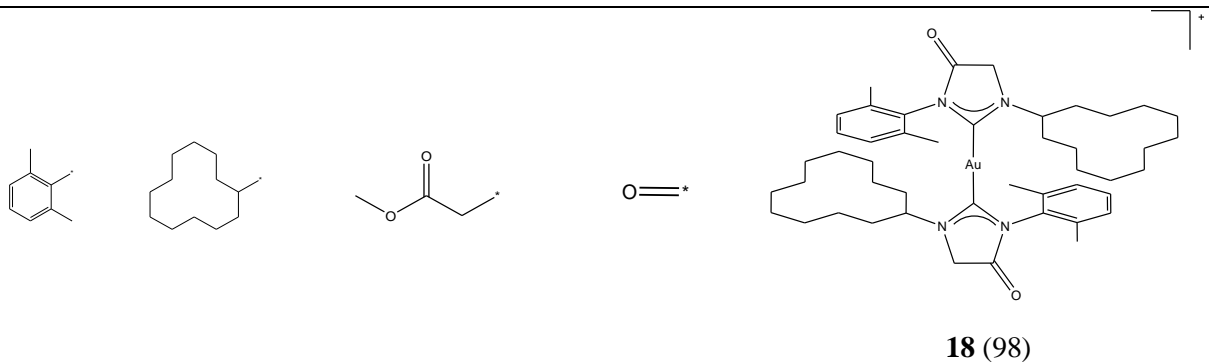
<i>топо</i> -карбенски комплекс (принос [%])	изонитрил	амин	<i>bis</i> -карбенски комплекс (принос [%])
 <b>iPrAuCl</b>			 <b>11 (100)</b>
 <b>iPrAuCl</b>			 <b>12 (90)</b>
 <b>13a (85)</b>			 <b>13 (81)</b>
 <b>14b (71)</b>			 <b>14 (70)</b>

**\* Наставак Табела 5.5 Синтеза *bis*- NHC и NHCOS комплекса, Метода А**

<i>топо</i> -карбенски комплекс (принос [%])	изонитрил	амин	<i>bis</i> -карбенски комплекс (принос[%])
 <b>156 (95)</b>			 <b>15 (89)</b>
 <b>16a (93)</b>			 <b>16 (56)</b>

Табела 5.6 Синтеза *bis*- NHC и NHCО комплекса, Метода Б

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	комплекс (принос [%])
----------------	----------------	----------------	----------------	-----------------------



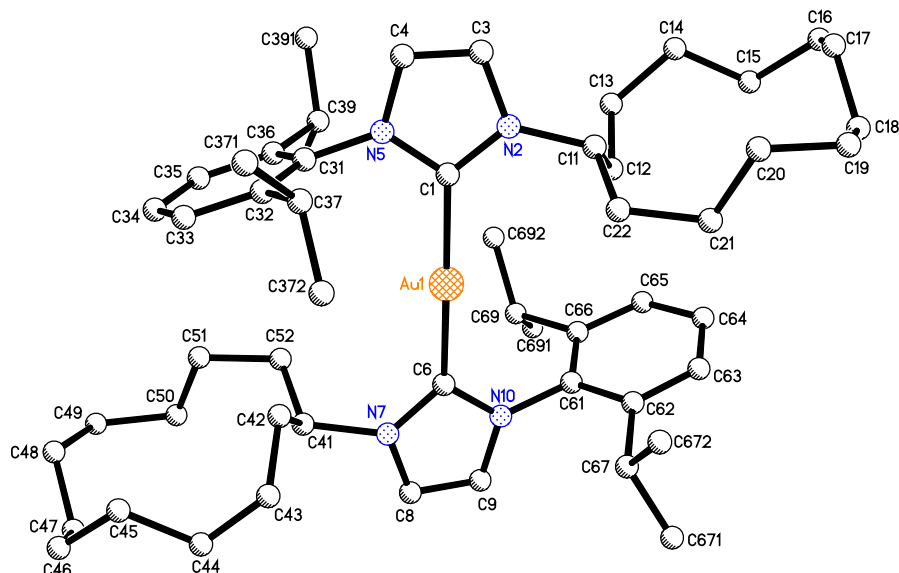




Злато(I) изонитрил прекурсори добијени су једноставном реакцијом замене лиганда применом лако доступних једињења ( $\text{Me}_2\text{SAuCl}$  и деривата изонитрила). Да би се добио жељени ННС-комплекс, комплекси злато(I)-изонитрила реагују са различитим 2-хлоропропиламонијум хлоридима, 4-бут-2-еноатима, метил-2-ацетатима или дериватима амина у присуству вишка триетиламина или  $\text{HCl}$ , као што је горе описано, у  $\text{DCM}$  на собној температури, у року од неколико дана под атмосфером азота.

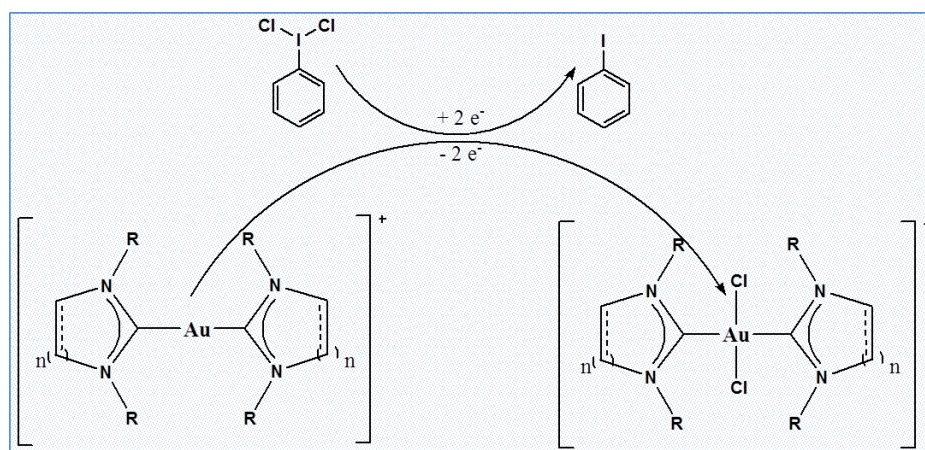
Да би се доказала општа валидност овог новог концепта, такође смо користили комерцијално доступни злато(I)- $\text{iPr}$  комплекс (Табела 5.5, синтеза комплекса **11** и **12**) као полазни прекурсор. Неке реакције захтевају дуже време, али овај поступак свакако даје могућност синтезе несиметричних ННС-злато(I) комплекса у једном кораку, у умерено високим приносима (у зависности од реакционе скале поступка обраде).

Механизам се може описати као нуклеофилни напад азота из амина на угљеников атом изонитрила. Затим, интрамолекулским нападом добијеног анјона затвара се прстен. Чак се и „*one-pot*“ стратегија показала успешном користећи слободан изонитрил и  $\alpha$ -амино естар. Како је приказано у Табелама 5.5 и 5.6, успели смо да синтетисемо велику групу различитих једињења са ароматичним и алифатичним остацима. Приноси су умерени до високи. Варијабилност приноса се може објаснити поступком обраде, а не само непотпуном конверзијом. У неким случајевима је било могуће (на примеру једињења **13**, **14**, **16**, **18**) пречишћавање производа (талога) само једноставним испирањем мешом  $\text{DCM}/n$ -пентан. У другим случајевима, једињења су морала бити пречишћена „*flash*“ хроматографијом, што је резултирало нижим приносима. Такође смо добили и кристале комплекса **14**, погодне за X-Ray структурну анализу, Слика 5.43, Табела 4.3 (поглавље 4 Експериментални део).



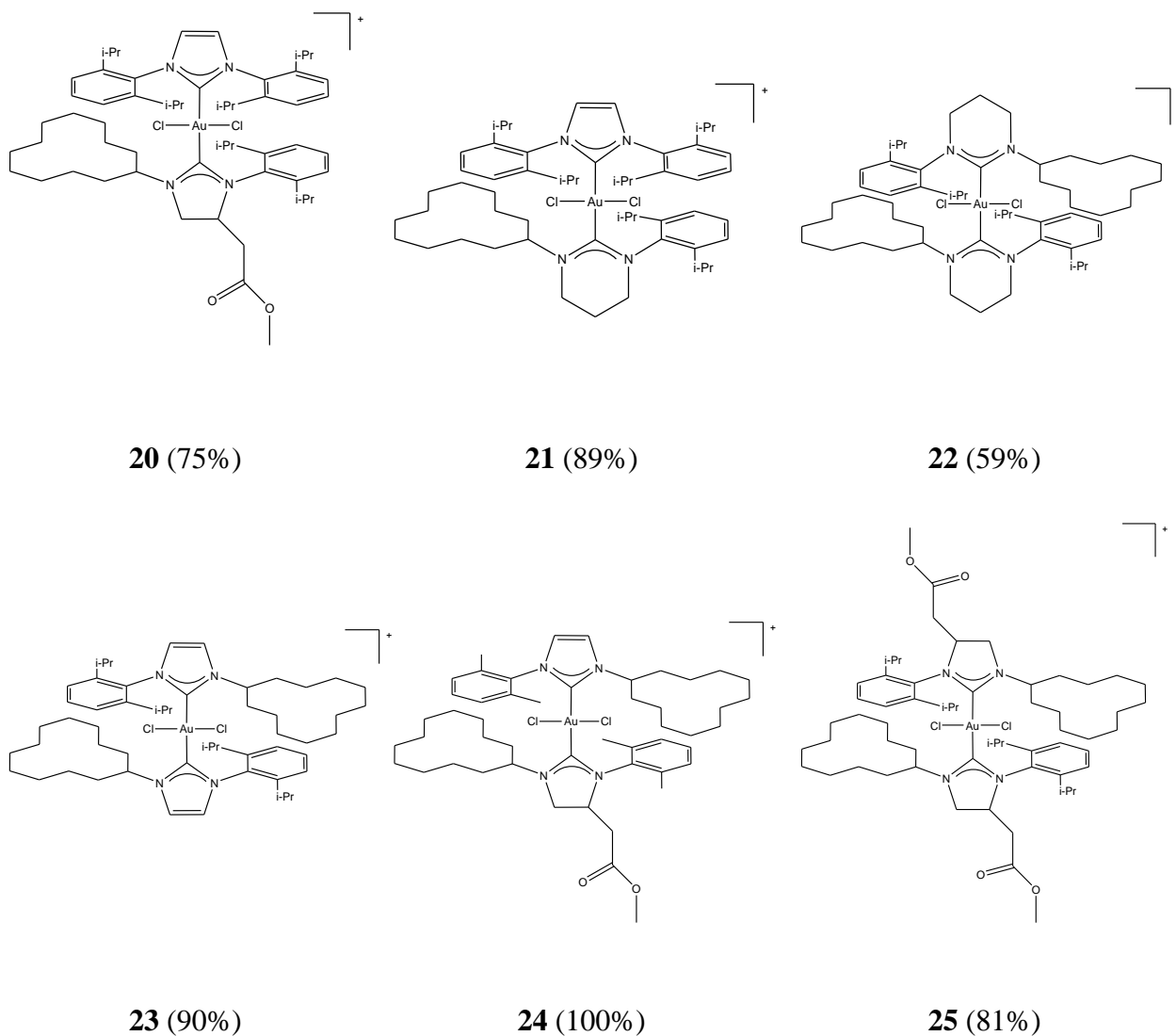
Слика 5.43. Кристална структура комплекса 14

Нови комплекси злата(III) добијени су оксидацијом злато(I) аналога јодобензен дихлоридом. Изоловани су у добром приносу, у виду чврстог остатка стабилног на ваздуху, једноставним поступком укључујући таложење из DCM/п-пентана и испирање пентаном и хладним диетил-етром, Слика 5.44.



Слика 5.44 Реакција оксидације злато(I) комплекса до злато(III) аналога

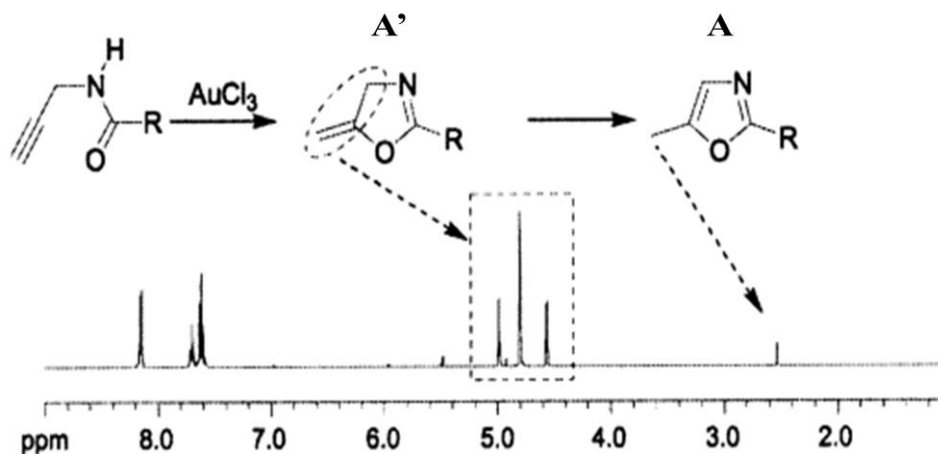
Успешно оксидовани N-хетероциклични *bis*-карбенски и N-хетероциклични охо-*bis*-карбенски комплекси, доступни као симетрични и асиметрични, приказани су на Слици 5.45 (11 је оксидован у 20, 12 у 21, 13 у 22, 14 у 23, 15 у 24 и 19 у 25).



Слика 5.45 Синтетисани злато(III) катализатори

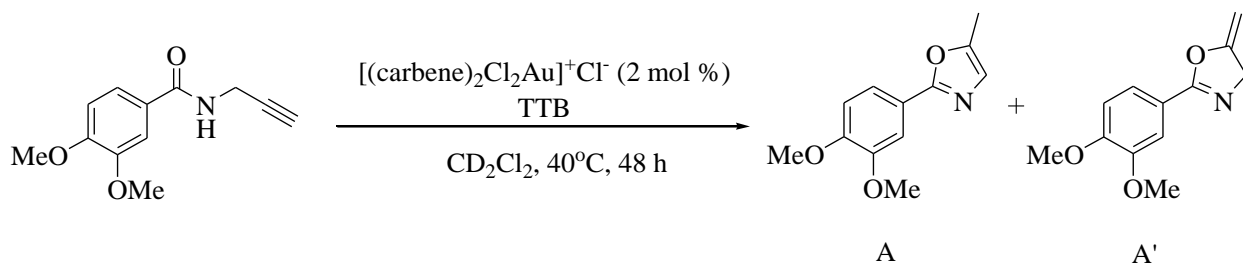
#### 5.4.2 Примена карбенских комплекса злата(III) у реакцији синтезе оксазола

Показало се да је реакција синтезе оксазола добар тест-узорак за испитивање активности нових комплекса злата(III), горе описаних. Најпре, важно је размотрити предложени механизам реакције, где први корак подразумева везивање катјона злата (обично формираног удаљавањем хлорида из комплекса злата помоћу сребра) са алкином, Шема 2.9 (поглавље 2 *Општи део*). Центар атома злата повлачи електронску густину алкина, чинећи га подложним нуклеофилном нападу. Једињења злата стабилизована су карбокатјоном преко  $\pi$ -повратне донације, што даје злато-угљеник везу са карбенским карактером (мања енергија празне  $p$ -орбитала карбокатјона омогућава повратну донацију).<sup>361</sup> Затим се миграцијом хидрида формира карбокатјон у суседном положају, који се губи елиминацијом злата дајући интермедијер А' и крајњи производ А. Из овог механизма логично се претпоставља да би електропозитивнији катјон злата снажније везивао и активирао алкине, мада то може дестабилизovati карбокатјонске интермедијере. Било би разумно претпоставити да би комплекси са јачим електрон-акцепторским карбенским лигандима били активнији у реакцијама које укључују активацију алкина.



Слика 5.46 Једноставан пример златом катализоване реакције синтезе оксазолина, прећене  $^1\text{H}$  NMR спектроскопијом. Алкилиденоксазолин А' као детектовани интермедијер у злато-катализованој синтези оксазола А

Хомогена катализа златом се може показати на примеру 2,5-дисупституисаних okazaola синтетисаних из одговарајућих пропаргилкарбоксамида, катализовано  $\text{AuCl}_3$ , Слика 5.46. Два различита производа се стварају *in situ*, А и А', док се праћењем конверзије протонском NMR спектроскопијом, интермедијер А', 5-метилен-4,5-дихидрооказол, може уочити и наградити у приносу од 95%, што је прво директно и каталитичко добијање таквих алкилиден оксазолина. Већ је доказано да су услови извођења реакције са злато(III) катализаторима довољно благи да ефективно зауставе конверзију на производу А.<sup>368</sup> Каталитичка активност је тестирана за свих шест комплекса, **20-25**, уз примену 3,4-диметокси-N-(2-пропинил)бензамида, Шема 5.12:



**Шема 5.12** Тест-реакција каталитичке активности новосинтетисаних злато(III)-карбенских комплекса

Катализатор (2 mol %) је додат у једној порцији и реакција је праћена на различитим температурама и у различитом временском интервалу, Табела 5.7.

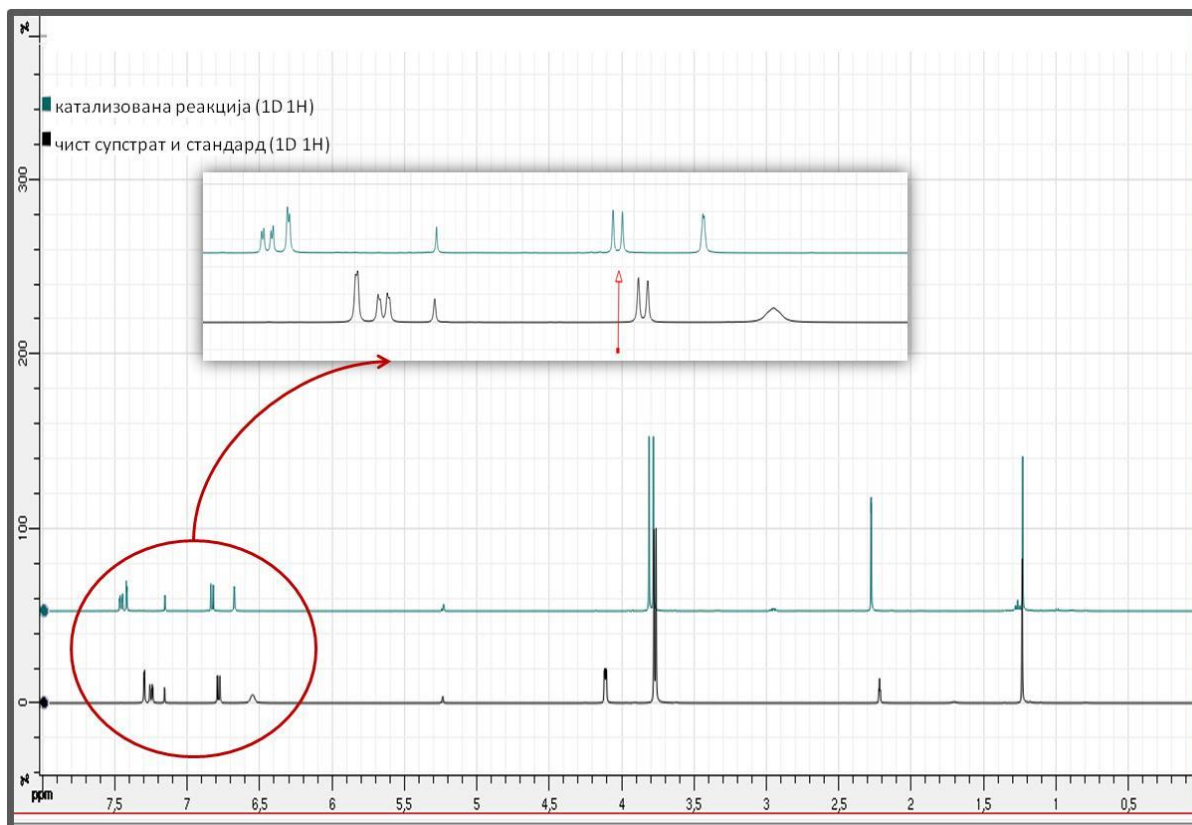
**Табела 5.7** Утврђивање услова највеће каталитичке активности

Редни број	Катализатор	Заступљеност катализатора	Конверзија	Принос	Реакционо време	Температура
1	<b>22</b>	2 mol %	25 %	11 % А'	24 h	RT
2	<b>22</b>	2 mol %	57 %	18 % А 34 % А'	24 h	40 °C
3	<b>22</b>	2 mol %	84 %	47 % А 36 % А'	48 h	40 °C



Иницијална каталитичка провера очекивано је показала да постоји значајна варијација у активности, у зависности од температуре и времена. Повећање температуре на 40 °С или реакционог времена до 48 сати, дало је реакцију са квантитативнијом конверзијом, у корист производа А. Каталитичка активности свих новосинтетисаних катализатора тестирана је при реакционим условима који су се показали најбољим, Табела 5.7, Редни број 3. Експерименти су изведени у затвореним NMR тјубовима у аеробној атмосфери. Приноси су одређени релативном интеграцијом  $^1\text{H}$  NMR спектралних сигнала користећи 1,3,5-три-*tert*-бутилбензен као интерни стандард, Слика 5.47. Добијени резултати су приказани у Табели 5.8.

Табела 5.8 Каталитичка активност новосинтетисаних злато(III) комплекса			
Редни број	Катализатор	Конверзија	Принос
1	<b>20</b>	55 %	41 % А 10% А'
2	<b>21</b>	100 %	95 %
3	<b>22</b>	84 %	47 % А 36 % А'
4	<b>23</b>	2 %	2 % А'
5	<b>24</b>	64 %	60 % А 1 % А'
6	<b>25</b>	17 %	17 %



Слика 5.47  $^1\text{H-NMR}$  спектралне промене током катализоване реакције синтезе оксазола у присуству 2 mol % **21** као катализатора, након 48 h, на 40 °C. Чист супстрат и стандард: 0,1 mmol 3,4-диметокси-N-(2-пропинил)бензамид, 0,008 mmol 1,3,5-три-*tert*-бутилбензен, 0,5 mL DCM- $\text{D}_2$

Резултати су показали да можда постоји корелација између електронегативности карбенског лиганда и стопе активирања алкин веза. Комплекси који садрже јаче електрон-акцепторске карбене врше снажнију активацију што резултира већом конверзијом производа. Резултати показују да постоји значајан ефект природе карбенског лиганда на каталитичку активност  $\text{NHC-злато(III)}$  комплекса, али се јављају веома различите активности унутар испитиваних комплекса. Комплекси **23** и **25** показују ниску каталитичку активност и дају отприлике мање од 50% конверзије. Комплекс **20** је дао већи проценат конверзије (55%), вероватно због електропозитивнијег  $\text{злато(III)}$  центра који је у стању да ефикасније активира алкин. Комплекси **21**, **22** и **24** дају више од 60% конверзије.



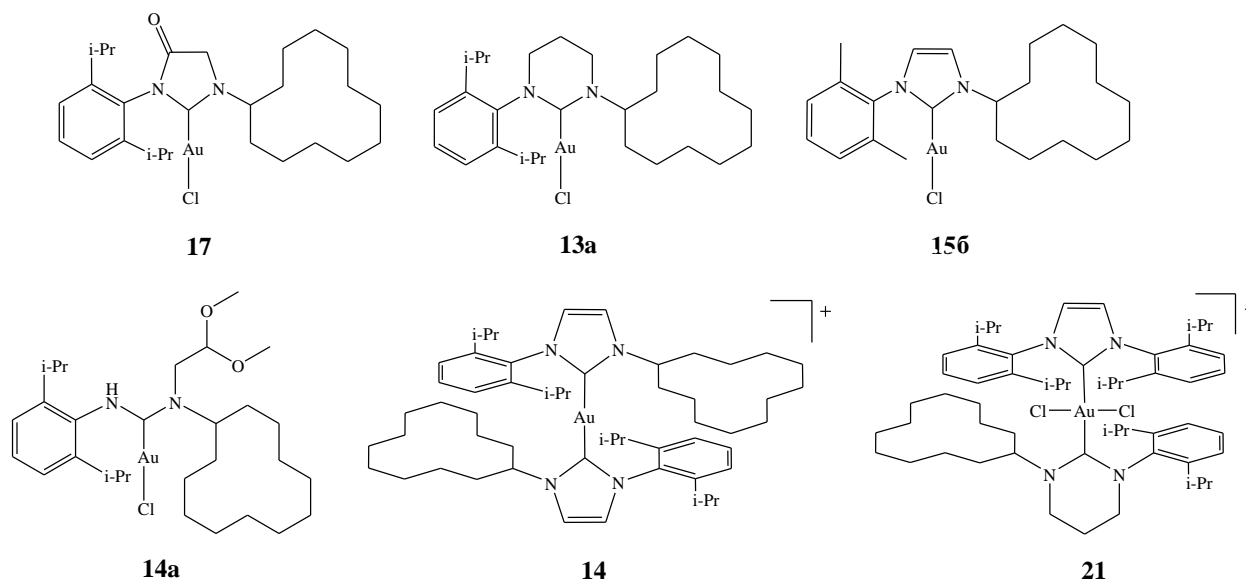
Овако значајна разлика у каталитичкој активности је прилично изненађујућа, узимајући у обзир структурну и електронску сличност са другим комплексима, који имају исте карбенске супституенте. За **21** и **22** злато(III) комплексе нађене су високе вредности конверзије, од 84 и 100%, поменути редоследом, вероватно због веће киселости јона злата(III). Сасвим очигледно, катализатор **21** условљава више од 99% конверзије, показујући тиме да карбенски комплекси испољавају каталитички ефекат.

## 5.5 Испитивање реактивности и редокс стабилности карбенских комплекса злата(I/III)

### 5.5.1 Општа запажања

Циљ овог истраживања био је детаљно испитивање карбенских комплекса злата, укључујући њихову растворљивост/стабилност (у води, пуферованом раствору, метанолу), редокс стабилност (у реакцијама са јодидом, тиоуреом и биолошки релевантним молекулима), кинетичке и термодинамичке параметре (за реакције са биолошки релевантним нуклеофилима: сумпор-донорским, као што су L-цистеин, L-метионин, глутатион; азот/кисеоник доворским: аденин, 5'-аденозин-монофосфат) и луминисцентну способност. На Слици 5.48 приказани су синтетисани и испитивани комплекси злата(I/III): петочлани NHOC комплекс злата(I), **17**, шесточлани засићени NHC комплекс злата(I), **13a**, петочлани незасићени NHC комплекс злата(I), **15b**, NAC комплекс злата(I), **14a**, симетричан злато(I)-bis-NHC комплекс, **14** и несиметричан злато(III)-bis-NHC комплекс, **21**.





Слика 5.48 Шематски приказ испитиваних злато-карбенских комплекса

Ни вода, ни раствор фосфатног пуфера нису се показали као одговарајући растварачи за ове металокарбене. Стога су сва мерења извођена у смеси MeOH/H<sub>2</sub>O (95:5 %, v/v), при чему су испитивани нуклеофили најпре растворени у до 5% воде и разблажени метанолом до жељене концентрације. Због  $\pi$ - $\pi^*$  и  $n$ - $\sigma^*$  ексцитационих карактеристика карбенских једињења, није било могуће изучавање свих жељених реакција јер неки од нуклеофила апсорбују у блиској ултраљубичастој области прекривајући сигнал апсорпције комплекса. Редокс испитивања вршена су за реакцију са јодидом за који је познато да показује карактеристичне спектралне промене при редукцији злата(III).<sup>363</sup> Будући да такве спектралне промене нису примећене у овом испитивању, реакција са јодидом се може окарактерисати као супституциони процес који се одвија у једном кораку. Све реакционе константе сумиране су у Табели 5.9.



**Табела 5.9** Константе брзине добијене на 295 К и активациони параметри за реакције супституције злато(I/III)-карбенских комплекса (**17**, **13а**, **15б**, **14а**, **14**, **21**) са различитим нуклеофилима у смеши MeOH/H<sub>2</sub>O (95:5 %, v/v). За дескрипцију реакционих константи погледати Шему 5.13

	$k_{2f}$ M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup>	$k_{1f}$ s <sup>-1</sup>	$k_{-2f}$ s <sup>-1</sup>	$k_{2s}^a$ M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup>	$k_{-2s}^a$ s <sup>-1</sup>	$\Delta H^\ddagger$ kJ mol <sup>-1</sup>	$\Delta S^\ddagger$ J K <sup>-1</sup> mol <sup>-1</sup>
<b>17</b>							
Г	$(61,6 \pm 0,7) \times 10^3$	$(0,7 \pm 0,2) \times 10^1$	-	-	-	-	-
L-Cys	$(5,5 \pm 0,2) \times 10^2$	$(3,9 \pm 0,5) \times 10^{-1}$	-	-	-	-	-
GSH	$(24,3 \pm 0,4) \times 10^1$	$(0,8 \pm 0,1) \times 10^{-1}$	-	-	-	-	-
<b>13а</b>							
Г	$(5,4 \pm 0,2) \times 10^1$	$(9,1 \pm 0,5) \times 10^{-2}$	-	-	-	-	-
L-Cys	$(5,3 \pm 0,1) \times 10^1$	$(2,3 \pm 0,4) \times 10^{-2}$	-	-	-	-	-
GSH	$(7,6 \pm 0,2) \times 10^1$	$(4,3 \pm 0,6) \times 10^{-2}$	-	-	-	-	-
<b>15б</b>							
Г	$(3,2 \pm 0,1) \times 10^3$	$0,6 \pm 0,3$	-	-	-	$29 \pm 3$	$-94 \pm 10$
L-Cys	$(21,7 \pm 0,6) \times 10^1$	$(4,5 \pm 0,2) \times 10^{-1}$	-	-	-	-	-
GSH	$(32,5 \pm 0,5) \times 10^1$	$(3,0 \pm 0,1) \times 10^{-1}$	-	-	-	-	-
L-Met	$(11,9 \pm 0,3) \times 10^3$	-	$11,9 \pm 0,9$	-	-	-	-
L-His	$(4,5 \pm 0,2) \times 10^2$	$(2,6 \pm 0,7) \times 10^{-1}$	-	$4,9 \pm 0,1$	$(9,5 \pm 0,3) \times 10^{-3}$	$33 \pm 1$	$-136 \pm 5$
<b>14а</b>							
Г	$(22,0 \pm 0,6) \times 10^1$	$(1,8 \pm 0,2) \times 10^{-1}$	-	-	-	-	-
L-Cys	$(10,4 \pm 0,1) \times 10^1$	$(4,1 \pm 0,3) \times 10^{-2}$	-	-	-	-	-
GSH	$(14,1 \pm 0,3) \times 10^1$	$(9,2 \pm 0,9) \times 10^{-2}$	-	-	-	-	-
<b>14 не реагује</b>							
<b>21</b>							
GSH	$(8,9 \pm 0,4) \times 10^1$	$(1,5 \pm 0,1) \times 10^{-1}$	-	-	-	-	-

<sup>a</sup>Подаци приказани за други реакциони корак - детаљније објашњено у тексту

Нажалост, показало се да не постоји директан начин евиденције формирања Au-DNA производа у реакционом смеши применом NMR технике (због ниске растворљивости нуклеинских база), док спектрофотометријска мерења нису била погодна због преклапања апсорпционих трака. Јон злата је способан да формира две π-везе, донарајући електроне из перпендикуларних попуњених *d*-орбитала у празну π-акцепторску орбиталу угљеника и лиганда. Стога, повратна донација као вид интеракције између π-акцепторског и π-донорског лиганда резултира у истезању или



скраћењу Au-C<sub>карбен</sub> везе.<sup>75</sup> Познато је да је злато(I) „мека“ Lewis-ова киселина што подразумева везивање за поларизабилне лиганде, где учешће *5d* или *6s* орбитале игра кључну улогу у стабилизацији. Међутим, још увек је неизвесно да ли је веза последица мешања *sp* или *sd* орбитала.<sup>62,364</sup>

### 5.5.2 Тумачење кинетичких резултата

#### 5.5.2.1 AuCl

Познато је да је AuCl нестабилно у воденом раствору, док у метанолу подлеже диспропорционисању до елементарног злата(0) и злата(III).<sup>365</sup> Његова стабилност у диметил сулфоксиду може се објаснити координацијом, где формирану Au(I)-DMSO комплекс не подлеже даљој реакцији са јодидом (како би било очекивало у погледу компатибилности мекоће и нуклеофилности). То значи да координовани лиганд има кључну улогу у стабилности јона злата. Поред тога, јак утицај који има карбен на злато(I) и злато(III) центар биће разматран касније.

#### 5.5.2.2 Злато(I)-топо-карбенски комплекси

Реактивност ових злато(I)-комплекса са примерима протеин-релевантних аминокиселина, као и са јодидом, пажљиво је испитана. Испитивани комплекси показали су велику стабилност у метанолу и да у испитиваним условима подлежу реакцијама супституције са јодидом и сумпор-донорским нуклеофилима без назнака редокс реакције. Новоформирани карбенски комплекси су такође стабилни према даљој супституцији карбенског лиганда.

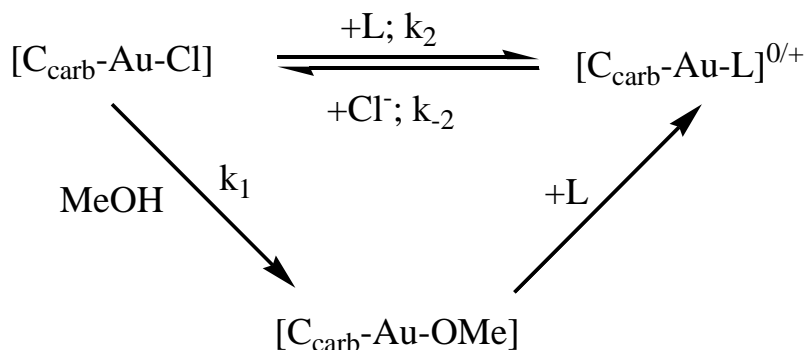
С циљем одређивања константе брзине реакције супституције и активационих параметара,  $\Delta H^\ddagger$  и  $\Delta S^\ddagger$ , апсорпционе промене су праћене применом  $5 \times 10^{-5}$  M комплекса и нуклеофила у вишку до 100 пута, при температури у опсегу 2-22 °C. Добијене вредности за константу реакције *pseudo*-првог реда,  $k_{obsd}$ , приказане у функцији концентрације



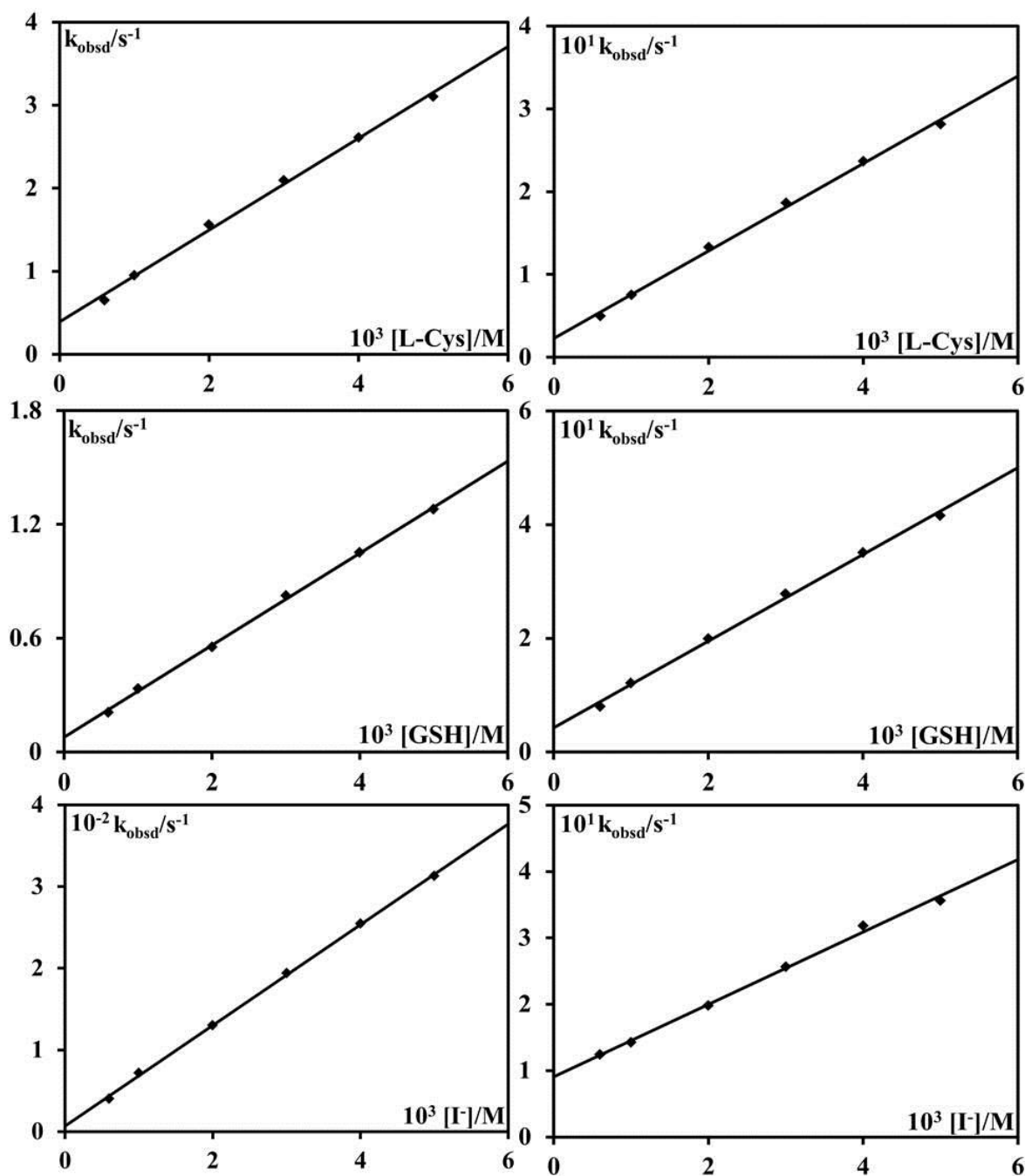
нуклеофила, дале су линеарну зависност, као што је приказано на Сликама 5.49 и 5.50. Константа брзине директне супституције  $k_2$  и солволитичког пута  $k_1$  израчунате су из нагиба и одсечка добијених зависности, дати редоследом, погледати Шему 5.13, Табеле 5.9 и 5.10.

**Табела 5.10** Константе добијене за супституционе реакције  $5 \times 10^{-5}$  М комплекса **156** са Г и L-His, на три различите температуре, у смеси MeOH/H<sub>2</sub>O (95:5 %, v/v),  $\lambda = 265$  nm

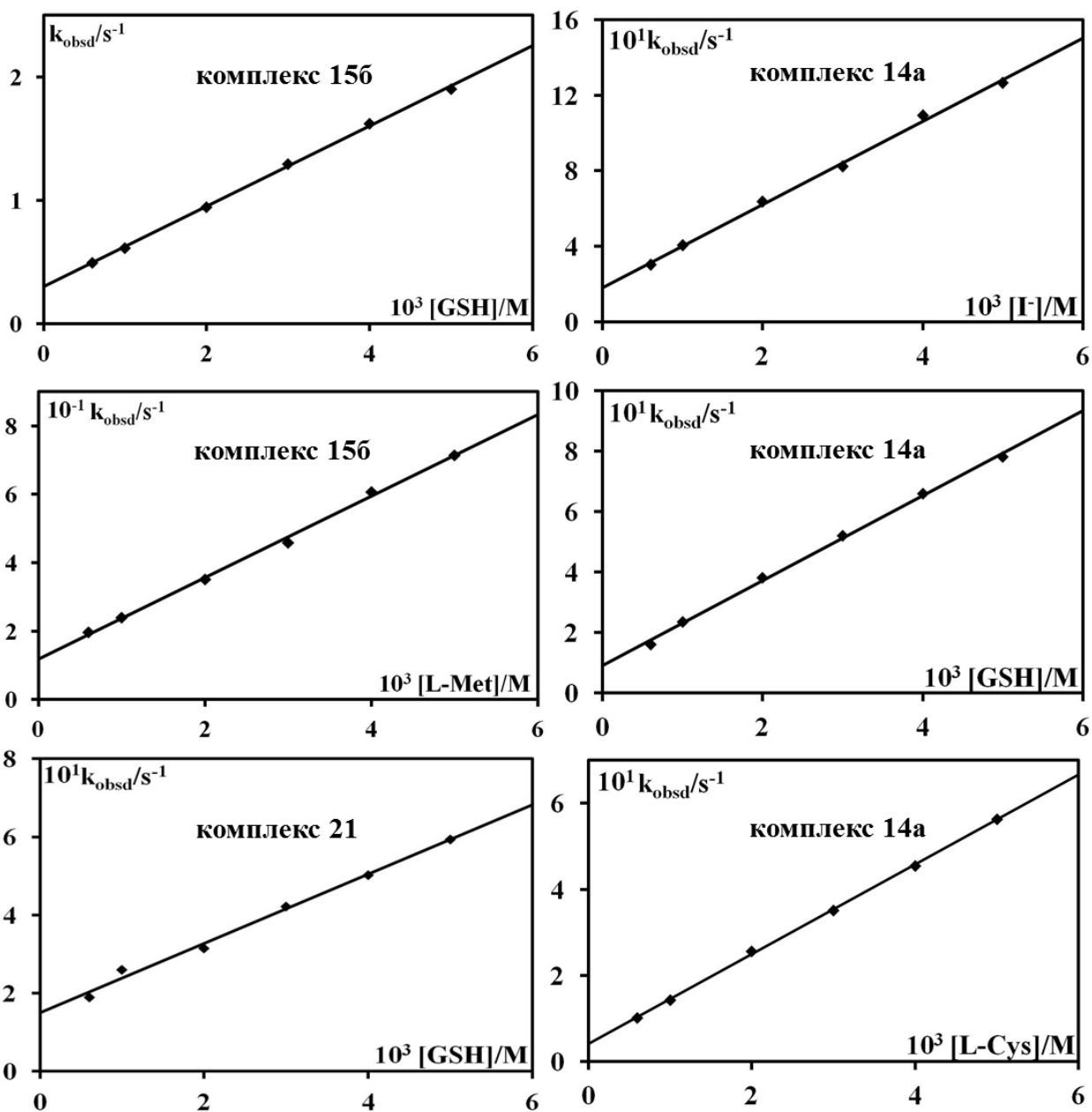
	Т К	$k_{2f}$ M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup>	$k_{1f}$ s <sup>-1</sup>	$k_{2s}$ M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup>	$k_{-2s}$ s <sup>-1</sup>
<b>Г</b>	275,1	$(61,6 \pm 0,7) \times 10^3$	$(0,7 \pm 0,2) \times 10^1$	-	-
	285,1	$(5,5 \pm 0,2) \times 10^2$	$(3,9 \pm 0,5) \times 10^{-1}$	-	-
	295,1	$(3,2 \pm 0,1) \times 10^3$	$0,6 \pm 0,3$	-	-
<b>L-His</b>	275,4	$(5,0 \pm 0,2) \times 10^{-1}$	$(25,3 \pm 0,8) \times 10^{-2}$	$(17,5 \pm 0,6) \times 10^{-1}$	$(1,7 \pm 0,2) \times 10^{-3}$
	285,0	$(15,6 \pm 0,5) \times 10^1$	$(2,4 \pm 0,2) \times 10^{-1}$	$2,8 \pm 0,2$	$(4,8 \pm 0,6) \times 10^{-3}$
	295,2	$(4,5 \pm 0,2) \times 10^2$	$(2,6 \pm 0,7) \times 10^{-1}$	$4,9 \pm 0,1$	$(9,5 \pm 0,3) \times 10^{-3}$



**Шема 5.13** Предложени механизам за реакцију супституције злато(I)-*топо*-карбенског комплекса и константе брзине директне и повратне реакције за случај директног и солволитичког пута супституције



Слика 5.49 Константе реакције *pseudo*-првог реда,  $k_{\text{obsd}}$ , у функцији концентрације нуклеофила за реакцију  $5 \times 10^{-5}$  М злато(I)-*mono*-карбенских комплекса **17** (лева колона) и **13a** (десна колона) са L-цистеином, глутатионом и јодидом на 295 К



Слика 5.50 Зависност константе *pseudo*-првог реда,  $k_{obsd}$ , од концентрације нуклеофила за супституционе реакције  $5 \times 10^{-5}$  М карбенских комплекса злата, и то: злато(I)-*моно*-карбенског комплекса, **156**, са глутатионом и L-метионином, злато(I)-*моно*-карбенског комплекса, **14a**, са L-цистеином, глутатионом и јодидом и злато(III)-*bis*-карбенског комплекса, **21**, са глутатионом; у смеси MeOH/H<sub>2</sub>O (95:5 %, v/v); T = 295 K



Поређењем константи брзине приказаних у Табели 5.9, налазимо следећи редослед реактивности испитиваних комплекса: **17** > **15b** > **14a** > **13a**. Различити афинитети према различитим нуклеофилима јављају се као резултат следећих међусобних утицаја:

а) *Утицај карбенског угљеника и природе прстена*: у односу на слободни карбен, карбенски угљеник у имидазолијум соли јавља се као веома добар електрон-акцептор. Ова способност је регулисана азотовим ефектом "гурања" - "привлачења" електрона, при чему електронегативност азота вуче електроне даље од угљеника смањујући његову електронску густину,  $\sigma$ -стабилизација, а усамљени електрон пар азота донира електронску густину  $p$ -орбитали чиме се постиже  $\pi$ -стабилизација. Повећање *Lewis*-ове киселости металног центра је изазвано смањењем киселости угљениковог центра. *Ab initio* прорачунима утврђено је да  $\pi$ -коњугација обезбеђује термодинамичку стабилизацију карбена, и у односу на  $\text{CH}_2$ -отворени систем, који је стабилизован за додатних 20 kcal/mol ( $\sigma$ -стабилизација), док је алифатични систем стабилизован за 96 kcal/mol, а  $\beta\pi$ -коњуговане врсте за 116 kcal/mol.<sup>366,367</sup> По предлогу *Heinemann*-а, незасићени С-С имидазолин-2-илидени окарактерисани су великом анизотропијом њиховие магнетне осетљивости што је индикација цикличне електронске делокализације, за разлику од засићених врста.<sup>368</sup> Ово указује да  $\pi$ -електронска делокализација заиста игра улогу у стабилизацији карбена. Из поређења испитиваних комплекса, треба очекивати да циклизација и додатна делокализација електрона присутна у комплексима **17** и **15b**, очигледно их чини реактивнијим у односу на комплексе **13a** и **14a**.

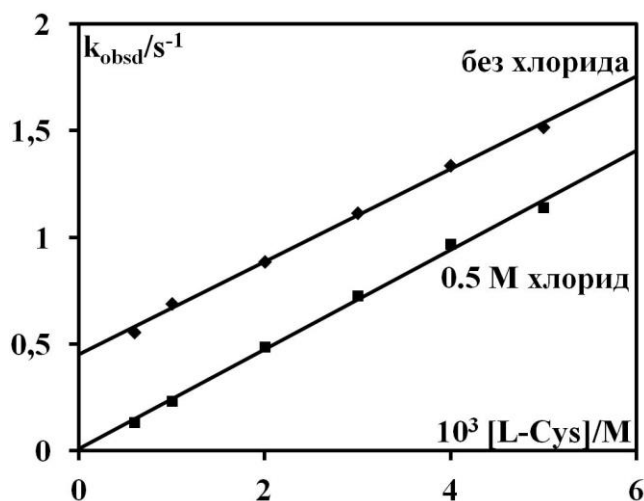
б)  *$\pi$ -повратно везивање*: слаба повратна донација метала ка карбену чини металокарбене електрофилнијим и веома реактивним. Насупрот томе, уколико је јака повратна донација, угљеник бива мање електрофилан, а у реакцији ће великом вероватноћом учествовати јон метала. Овим се може објаснити мања реактивност комплекса **13a** и **14a**, где слаба  $\pi$ -повратна донација чини јоне злата електрофилнијим због чега снажно везују хорид.

в) *N-супституенти ННС лигананда*: јасно је да природа супституената има велики утицај на електрофилну природу карбена. Она ће бити слабија ако су супституенти јаки  $\pi$ -донори и имају утицај на реактивност испитиваних комплекса злата, слично као код претходно

испитане антимикуробне активности.<sup>369</sup>

г) *Стерни фактори*: код линеарних комплекса очекује се да ови фактори имају мање значајну улогу него код комплекса са другим координационим геометријама. У нашем случају, волуминозност N-супституената може испољити мали утицај на улазне лиганде, при чему је нађено да глутатион показује најнижу реактивност унутар серије испитиваних сумпор-донорских нуклеофила.

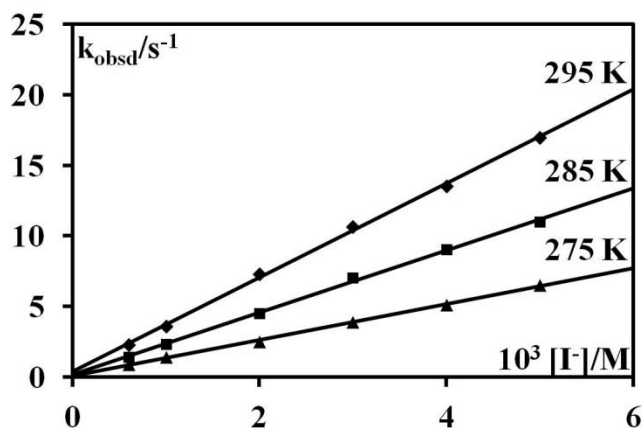
Ако упоредимо испитиване нуклеофиле, добијени ред реактивности се могао очекивати с обзиром на „мекоћу“ злато(I) центра који најбрже реагује са јодидом као „најмекшим“ нуклеофилом, а са сумпор-донорским аминокиселинама ефикасније него са азот-донорским које су окарактерисане као прелаз између „меких“ и „тврдих“ *Lewis*-ових база. Као што је приказано на Слици 5.51, повећање концентрације хлорида прати смањење солволитичког реакционог пута уоченог у одсуству вишка хлорида. Утврђено је да хлорид у концентрацији 0,5 М спречава солволитички пут.



**Слика 5.51** График зависности  $k_{\text{obsd}}$  од концентрације нуклеофила за реакцију између  $5 \times 10^{-5}$  М злато(I)-*моно*-карбенског комплекса, **156**, и L-цистеином, без додатка хлорида и у присуству вишка хлорида да се спречи солволиза комплекса; у смеси MeOH/H<sub>2</sub>O (95:5 %, v/v);  $\lambda = 270$  nm; T = 295 K



У погледу реакционе термодинамике, константе брзине супституције очекивано се повећава са температуром, као што је добијено за реакцију са јодидом приказану на Слици 5.52. Вредност добијена за промену ентропије активације је  $-94 \pm 11 \text{ JK}^{-1}\text{mol}^{-1}$ , указује на асоцијативни механизам супституције, видети Табелу 5.9.



Слика 5.52 График зависности  $k_{obsd}$  од концентрације нуклеофила и температуре за реакцију између  $5 \times 10^{-5} \text{ M}$  комплекса **156** и јодида, у смеси  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$  (95:5 %, v/v),  $\lambda = 265 \text{ nm}$

За реакцију са L-метионином, добијене су веома мале промене апсорбанције и стога је одређена термодинамичка константа формирања комплекса,  $K_{TD}$ , из графика нелинеарне зависности промене апсорбанце у функцији концентрације нуклеофила, као што је приказано на Слици 5.53 и према једначинама (52) - (54)

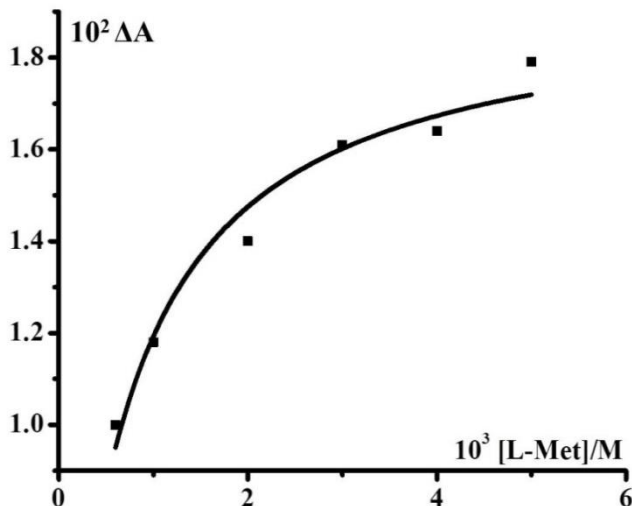
$$A_x = A_0 + \frac{(A_\infty - A_0)K_{TD}[L - Met]}{1 + K_{TD}[L - Met]} \quad (52)$$

$$\Delta A = \frac{\Delta A_T K_{TD}[L - Met]}{1 + K_{TD}[L - Met]} = \frac{a[L - Met]}{1 + b[L - Met]} \quad (53)$$

$$y = \frac{ax}{1 + bx} \quad (54)$$

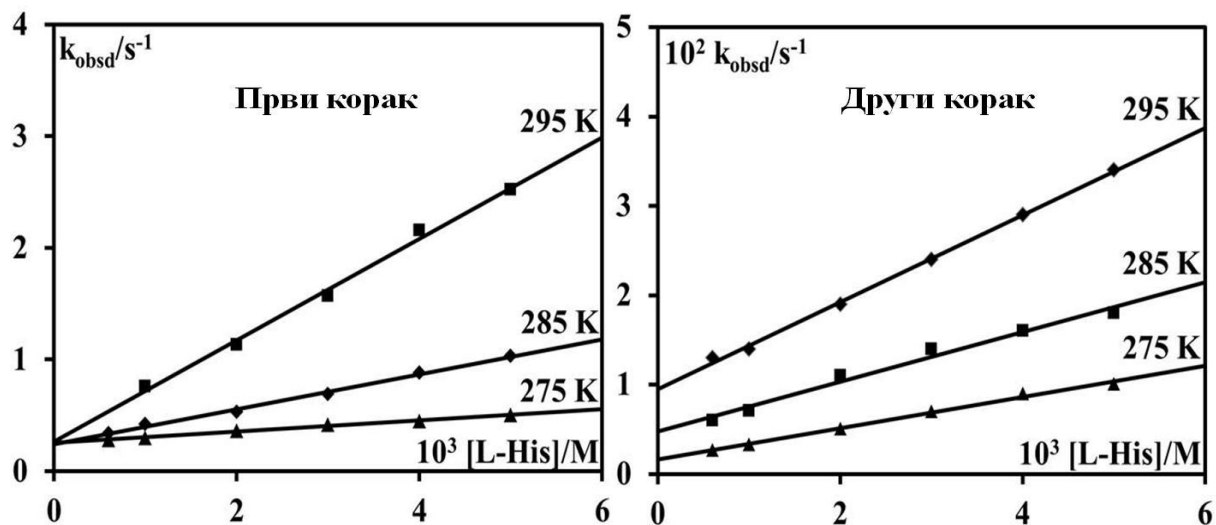
Нађено је да је  $K_{TD} = 1600 \pm 230 \text{ M}^{-1}$ , што је у блиској сагласности са кинетички утврђеном вредношћу,  $K_{kin} = 1000 \pm 80 \text{ M}^{-1}$ , применом једначине (55).

$$K_{kin} = \frac{k_{2f}}{k_{-2}} \quad (55)$$



Слика 5.53 Графички приказ промене апсорбанце у функцији концентрације нуклеофила за реакцију од  $5 \times 10^{-5}$  М комплекса **156** са L-метионином на 295 К

За разлику од претходно дискутованих нуклеофила, интеракција комплекса **156** са L-хистидином одвија се у два корака. Оба реакциона корака показују линеарну зависност концентрације L-хистидина и значајан одсечак, видети Сliku 5.54. Први реакциони корак који је око 100 пута бржи у односу на други корак (подаци за  $k_{2f}$  и  $k_{1f}$  дати су у Табели 5.10), вероватно представља директан нуклеофилни напад L-хистидина на комплекс **156**, при чему се формира О-везан изомер,  $[\text{C}_{\text{carb}}\text{-Au-OOC-R}_{\text{L-His}}]$ . Наредни спори реакциони корак (подаци за  $k_{2s}$  и  $k_{-2s}$  дати су у Табели 5.10) највероватније представља повратну конверзију комплекса  $[\text{C}_{\text{carb}}\text{-Au-OOC-R}_{\text{L-His}}]$  до N-координованог изомера,  $[\text{C}_{\text{carb}}\text{-Au-N3R}_{\text{L-His}}]^+$ , преко нуклеофилног напада L-хистидина на  $[\text{C}_{\text{carb}}\text{-Au-OOC-R}_{\text{L-His}}]$ .



Слика 5.54 Константа реакције *pseudo*-првог реда,  $k_{obsd}$ , у функцији концентрације нуклеофила и температуре, за реакцију  $5 \times 10^{-5}$  М злато(I)-*mono*-карбенског комплекса, **156**, са L-хистидином

Као што је раније претпостављено за комплексе платине(II) и паладијума(II), првобитно се формира комплекс координације преко кисеоника, као кинетички стабилнији, док је очекивано да комплекс у коме је хистидин координован преко азота из имидазол прстена буде термодинамички стабилнији.<sup>370</sup> Ова запажања су потврђена и DFT (B3LYP/Def2-TZVP) прорачунима. Да бисмо сазнали више о овом процесу и релативној стабилности O- и N-координованих комплекса, извршени су прорачуни за L-хистидин везан за комплекс злата(I) са петочланим незасићеним N-хетероцикличим карбеном, где су карбенски N-атоми повезани са метил групама ( $N_{Me}HC$ ). Неопходно је истаћи три фундаменталне потешкоће које се јављају приликом ових DFT прорачуна: 1) како у прорачун укључити имин-енамин таутомеризацију; 2) како поступити са zwitter-јонском природом лиганда на примењеној pH; 3) како поступити са могућим формирањем интрамолекулске водоничне везе L-хистидина која потенцијално може утицати на стабилност.

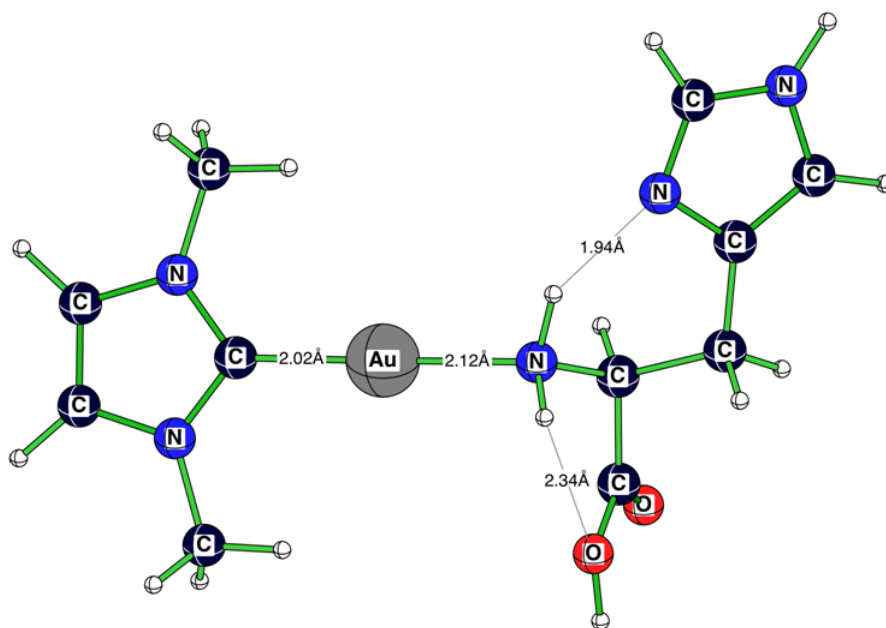
Питање миграције водоника између два N-хетероатома у петочланом прстену L-хистидина може се сматрати мање важним, јер у оба случаја  $sp^2$ -хибридизовани N-донор из ароматичног система<sup>371-373</sup> је координиван за злато(I). У оба случаја L-хистидин се



може координовати несметано и слободно. Стога, интеракција оба N-донора и центра злата може се сматрати идентичном.

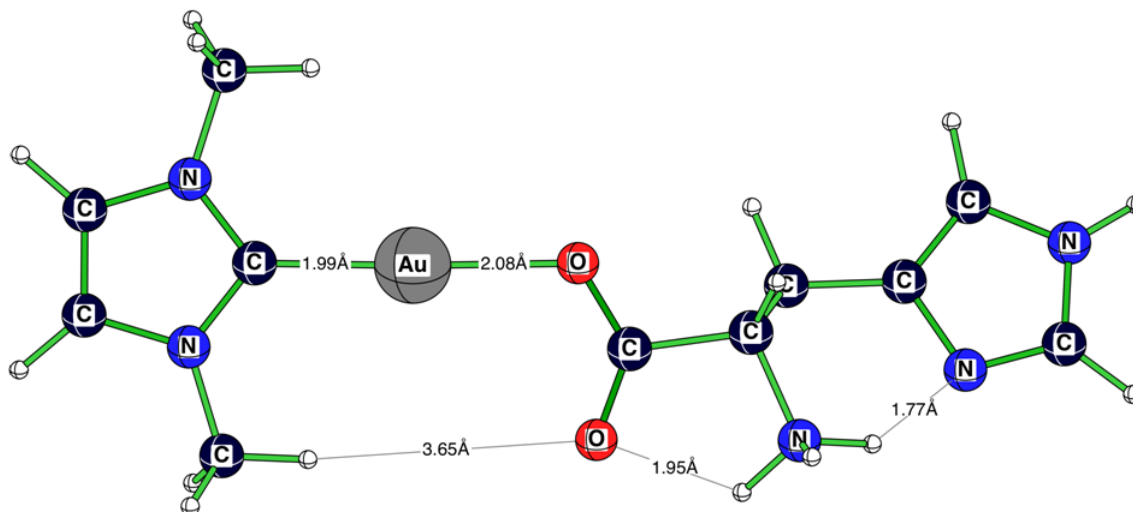
Друго питање, које се односи на *zwitter*-јонску природу L-хистидина, је сложеније за решавање. У води аминокиселине су *zwitter*-јони, док у гасној фази такве структуре раздвојеног наелектрисања су високо-енергетски изомери, као што је документовано експериментално и прорачунима.<sup>374-378</sup> Пошто је *zwitter*-јонска структура у равнотежи са неутралном (не-*zwitter*-јонском) структуром у раствору, испитали смо обе структуре као лиганде (видети Слику 5.55). Док *zwitter*-јон не може бити координован преко  $\text{H}_2\text{N}$  групе, неутрална аминокиселина се не може координовати преко  $\text{HOOC}$  групе. У оквиру тачности одабране рачунске методе, обе форме и координациони модели се могу сматрати енергетски еквивалентним, док је *zwitter*-јонска форма нешто приоритетнија посебно када се примењује СРСМ апроксимација растварача.

Трећи недостатак прорачуна који треба истаћи је директна последица недостатка молекула воде у прорачунима коју су, међутим, присутни у воденим растворима испитиваних узорак. Проблем који је потребно размотрити постаје очигледан ако се посматра структура приказана на Слици 5.55. Обе структуре показују водоничну везу која стабилизује конформације L-хистидина у гасној фази и доприноси релативној стабилности. Таква додатна стабилизација не може се наћи у случају приказаном на Слици 5.56 који представља израчунату структуру  $\text{Au(I)-N}_{\text{Me}}\text{HC}$  групе координоване са  $sp^2$ -хибридизованим N-донором имидазоловог прстена.



B3LYP/Def2-TZVP: 0.0 kcal/mol

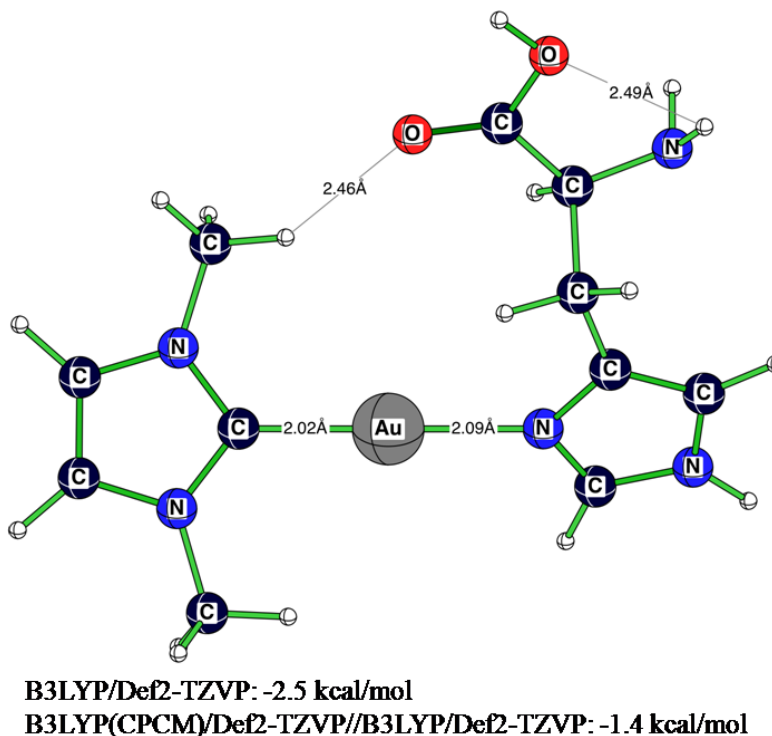
B3LYP(CPCM)/Def2-TZVP//B3LYP/Def2-TZVP: 0.0 kcal/mol



B3LYP/Def2-TZVP: -0.8 kcal/mol

B3LYP(CPCM)/Def2-TZVP//B3LYP/Def2-TZVP: -1.7 kcal/mol

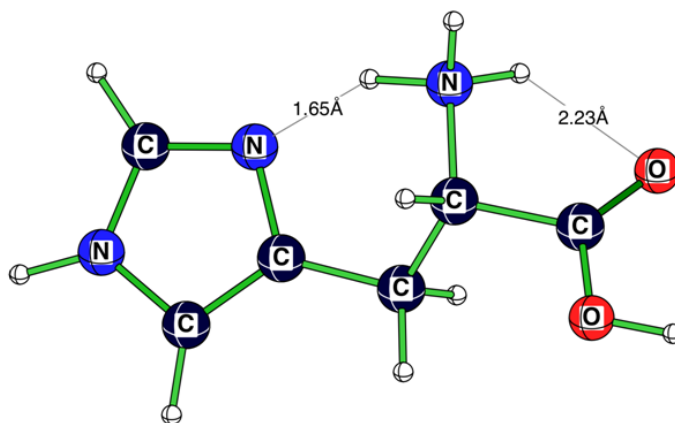
Слика 5.55 Израчунате (B3LYP/Def2-TZVP) структуре и релативне стабилности L-хистидина координаног за Au(I)-N<sub>Me</sub>HC групу у неутралном (не-*zwitter*-јонском) и *zwitter*-јонском облику, поменутих редоследом



**Слика 5.56** Израчуната (B3LYP/Def2-TZVP) структура и релативна стабилност L-хистидина координаног преко N-донорског атома ароматичног прстена за Au(I)-N<sub>Me</sub>HC остатак

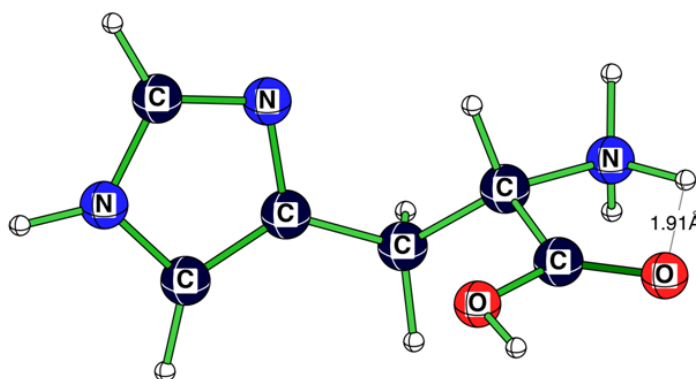
Док структура означена на Слици 5.56 не показује додатну стабилизацију путем интрамолекулских водоничних веза, у гасној фази ипак је нешто стабилнија од Au(I)-N<sub>Me</sub>HC комплекса координаног за *zwitter*-јон L-хистидина, и јасно стабилнија од неутралног облика L-хистидина координаног у комплекс L-His-Au(I)-N<sub>Me</sub>HC. Ова слика трпи мање промене када се разматра CPCM модел растварача, дајући енергетски еквивалентне *zwitter*-јонски и имидазолски везане комплексе.

За процену доприноса интрамолекулске водоничне везе, нарочито између H<sub>2</sub>N групе и имидазоловог азота, извршени су прорачуни за две конформације L-хистидина протонаног на H<sub>2</sub>N крају. Протоновање H<sub>2</sub>N групе омогућило нам је да обухватимо допринос укупног позитивног наелетривања испитиваних система и добијемо водоничне везе сличног растојања, и то N<sub>sp2</sub>⋯H<sub>3</sub>N = 1,7 Å у протонаном L-хистидину према N<sub>sp2</sub>⋯H<sub>3</sub>N = 1,8 Å код координаног *zwitter*-јона L-хистидина (Слика 5.56 и 5.57).



B3LYP/Def2-TZVP: 0.0 kcal/mol

B3LYP(CPCM)/Def2-TZVP//B3LYP/Def2-TZVP: 0.0 kcal/mol



B3LYP/Def2-TZVP: +14.4 kcal/mol

B3LYP(CPCM)/Def2-TZVP//B3LYP/Def2-TZVP: +8.0 kcal/mol

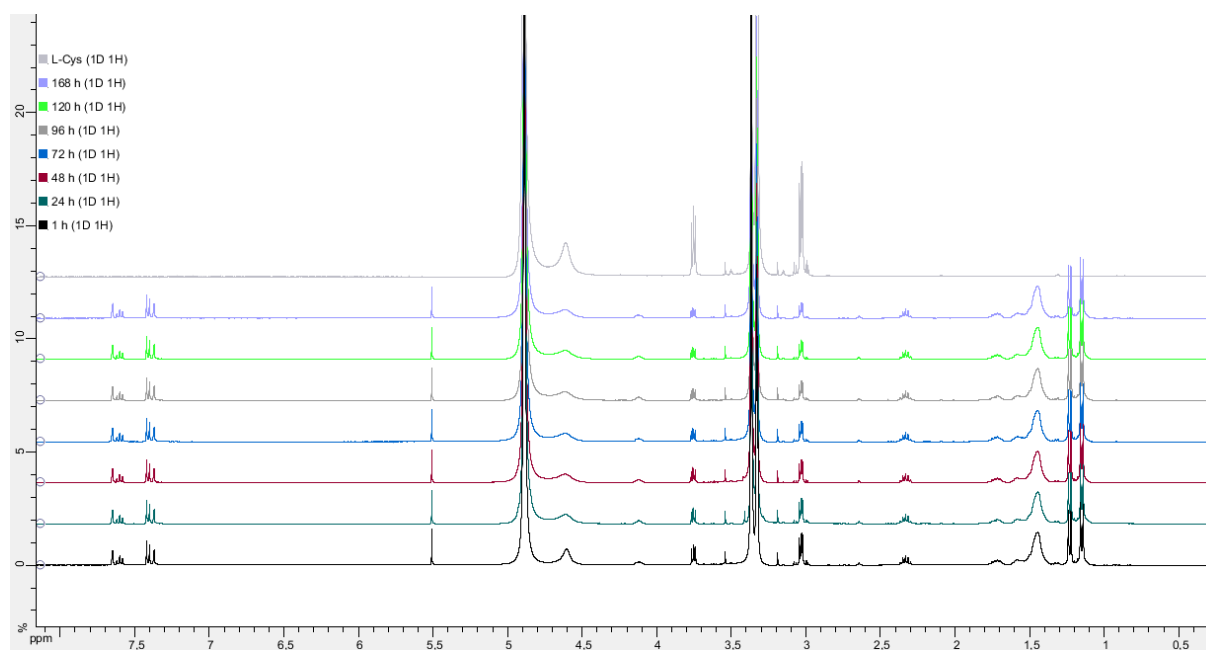
**Слика 5.57** Израчунате (B3LYP/Def2-TZVP) структуре и релативне стабилности два протонувана конформера L-хистидина

Независно од тога да ли је имплицитни модел растварача (у овом случају CPCM) укључен или не, интермолекуларне водоничне везе значајно доприносе релативној стабилности испитиваних система. На основу једноставне и грубе процене, горе описане, можемо очекивати допринос водоничне везе јаче од 10 kcal/mol за L-хистидин.<sup>379</sup> Узимајући ово у обзир, следи да ће координација L-хистидина преко имидазолновог прстена бити за око 10-12 kcal/mol више фаворизована у односу на координацију преко  $\text{COO}^-$  или  $\text{H}_2\text{N}^+$  групе.

Што се тиче утицаја рН на посматрану реакцију, треба очекивати да су О- и N-донори везивна места при ниским рН вредностима, док се предност даје имидазолијум N2 и N3 атомима азота при вишим рН ( $pD > 6$ ).<sup>380</sup> Као „мека“ *Lewis*-ова киселина, злато(I) има веома висок афинитет ка тиолату, као сумпор-донору, док се веома слабо везује за О- и N-доноре. Шта више, реакција супституције тиолатом обично је брза, као што је приказано поређењем са другим нуклеофилима у Табели 5.9.

### 5.5.2.3 Злато(I)- *bis*-карбенски комплекси

Испитивани *bis*-карбенски комплекс злата(I), **14**, показао се као потпуно инертан према супституцији и редукцији са сумпор-донорским нуклеофилима. Није било значајних промена за реакцију са L-цистеином, праћено NMR-ом, током 8 дана у смеши  $CD_3OD/D_2O$  (95:5 %, v/v) (Слика 5.58).



**Слика 5.58**  $^1H$  NMR снимљени за реакцију између 2,5 mM злато(I)-*bis*-карбенског комплекса, **14**, и 10 mM L-цистеином, у 1%  $DMSO-D_6/H_2O-D_2$ , снимано током 7 дана на собној температури





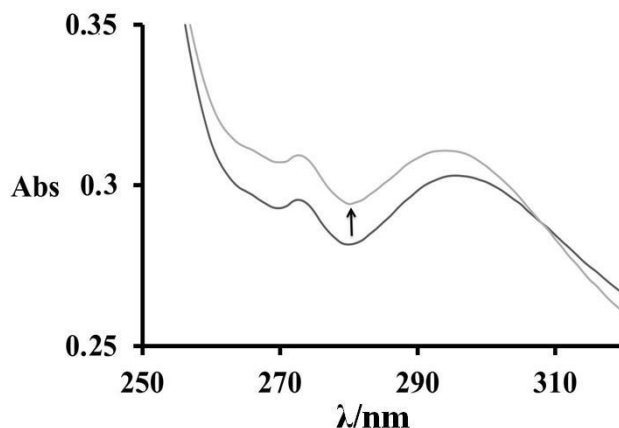
Осим тога, током ESI-MS мерења комплекс се показао као изузетно стабилан, чак и под применом поља од 100 eV. Ови резултати се разликују у потпуности од резултата цитотоксичности који су објашњени у светлу супституције координованог карбена глутатионом.<sup>198</sup> Наши резултати могу се објаснити утицајем различитих карбена на катјон злата(I) и присуство снажније стабилизације услед  $\pi$ -повратне донације ка координованом карбену. У посматраном случају, два координована карбена пружају снажну  $\pi$ -електронску делокализацију, за коју се очекује да играју улогу у стабилизацији  $C_{\text{карб}}\text{-Au-}C_{\text{карб}}$  система. Затим, имидазолски карбени индукују већу густину електрона на металном центру тако да у неким случајевима метал-карбен има 20%  $\pi$ -карактер, што га чини веома стабилним и нереактивним.<sup>367</sup> Као резултат ових чињеница и недавних резултата биолошке активности,<sup>49</sup> много више пажње требало би се посветити врсти синтетисаних карбена, као и утврђивању механизма супституције, односно биолошке интеракције.

#### 5.5.2.4 Злато(III)-bis-карбенски комплекси

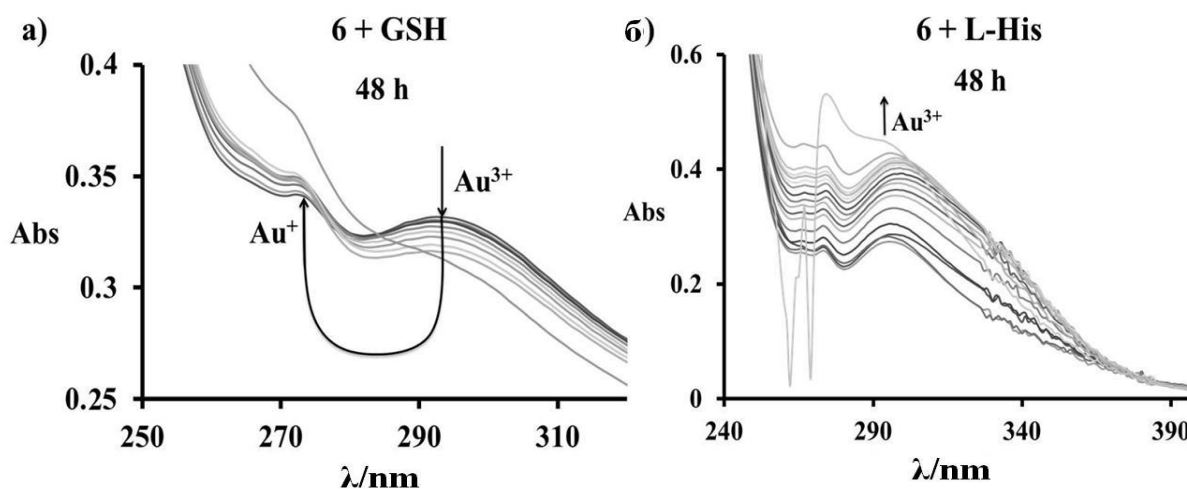
С циљем да се испита утицај два координована карбена на редокс стабилност злато(III) центра, посматран је комплекс **21**. Реакција са јодидом показала се погодном за редокс тест због карактеристичног спектра тријодида ( $I_3^-$ ) услед оксидације јодида до јода ( $I_2$ ).<sup>329</sup> У реакцији  $5 \times 10^{-5}$  М комплекса **21** са  $5 \times 10^{-3}$  М јодидом у смеси MeOH/H<sub>2</sub>O (95:5 %, v/v), добијен је спектар карактеристичан за реакцију  $I_2 + I^- \rightarrow I_3^-$ , без детекције формирања елементарног  $Au^0$  у реакционој смеси. Стога, за разлику од злата(I), злато(III)-bis-карбенски комплекси подлеже редукцији у реакцији са јодидом, дајући као производ злато(I)-bis-карбенски комплексе, без формирања елементарног злата, као у случају раније испитиваних интеракција злата(III) и јодида.<sup>111</sup>

Осим тога, током реакције са глутатионом (48h), апсорпционе спектралне промене указују на иницијалну реакцију супституције (види Сliku 5.59) праћену редокс реакцијом, при чему смањење  $\pi$ - $\pi$  апсорпционе траке злата(III) води повећању апсорпционе траке злата(I) која је последица  $n$ - $\pi$  електронског прелаза, погледаи Сliku 5.60а. У реакцији са L-хистидином, Слика 5.60б, за разлику од реакције са глутатионом, није примећен никакав редокс процес, што је вероватно последица вредности стандардног

редокс-потенцијала L-хистидина који не подржава формирање редокс пара са испитиваним злато(III) комплексом.



Слика 5.59 Апсорпционе спектралне промене добијене за реакцију између  $5 \times 10^{-5}$  М злато(III)-bis-карбенског комплекса, **21**, и GSH (1:100), у смеши MeOH/H<sub>2</sub>O (95:5 %, v/v) на 295 К; стрелица показује промене у току првог минута реакције



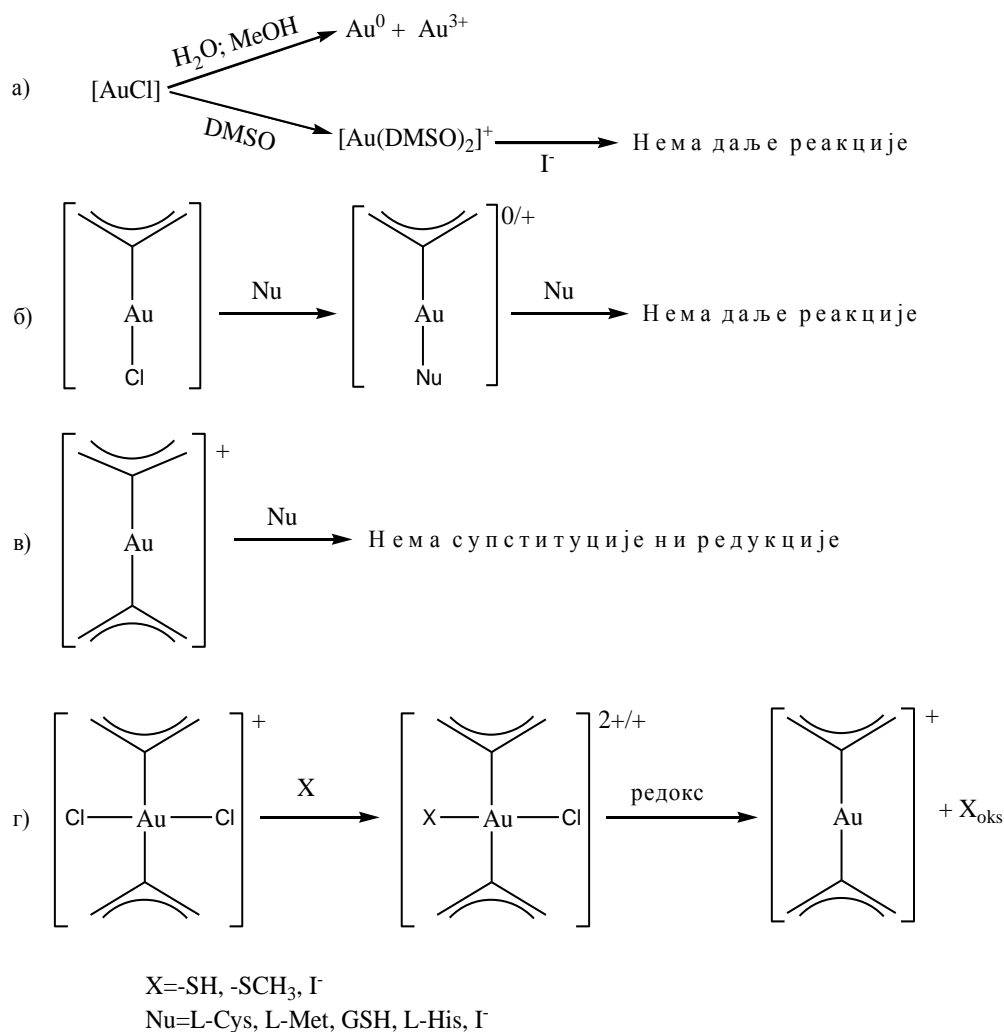
Слика 5.60 Посматране апсорпционе промене током 48 h за реакције  $5 \times 10^{-5}$  М злато(III)-bis-карбенског комплекса **21** и: а) глутатиона, б) L-хистидина; идентификација редокс реакције са сумпор-донорским нуклеофилом (глутатионом), сложена реакција са азот-донорским нуклеофилом (L-хистидином); T = 295 К



Иако је L-хистидин центар координовања метала у многим ензимима и представља значајан молекул у живим ћелијама, његове реакције нису детаљније испитиване због чињенице да је злато(III)-*bis*-карбенски комплекс нестабилан при биолошки-релевантним условима. Очигледно да, иако два координована карбена стабилизују злато(I) центар у тој мери да онемогућавају супституцију, злато(III)-*bis*-карбенски комплекс се ипак редукује протеинским остатком до злата(I).

Није било могуће пратити ову реакцију помоћу NMR технике због великог броја протонских сигнала комплекса који изазивају преклапања, као и због слабе растворљивости лиганда у датим реакционим условима. С обзиром да смо идентификовали редокс реакцију овај комплекс није био предмет даљег испитивања, због чињенице да је у ћелијском окружењу нађен висок ниво глутатиона који онемогућава злату(III) да буде транспортован до језгра у датом облику.

Поређењем серије испитиваних злато(I/III) једињења ( $\text{AuCl}$ , злато(I)-карбена, злато(I)-*bis*-карбена и злато(III)-*bis*-карбена) у погледу њихове стабилности и реактивности, резултати се могу сумирати и приказати Шемом 5.14.

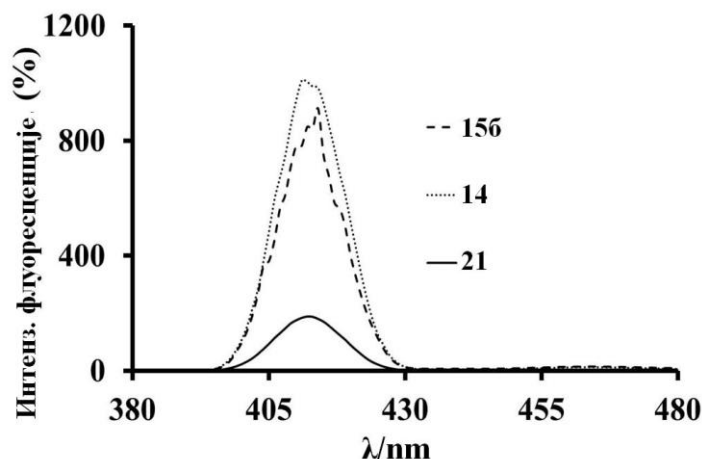


**Шема 5.14** Стабилност и реактивност злато(I/III)-карбенских комплекса у поређењу са AuCl

Будући да нисмо приметили таложење елементарног злата нити било каква замућења која би могла бити последица издвајања елементарног злата током ових испитивања, можемо претпоставити да редукција злато(III)-карбенских комплекса води до формирања стабилних злато(I)-карбенских комплекса. Осим тога, недавна студија показала је да злато(I) комплекси испољавају већу цитотоксичну активност од злато(III) аналога,<sup>380</sup> из чега закључујемо да је само формирање злато(I) комплекса од интереса за даље студије.

### 5.5.3 Луминисценција као метод будућих истраживања

Према горе поменутиим резултатима, злато(I)-карбенски комплекси показали су се као најинтересантнији за даља испитивања заснована на биолошкој активности. Апсорпционе траке карактеристичне за злато(I)-комплексе јављају се у блиској инфрацрвеној области и оне бивају прекривене апсорпционим тракама бројних нуклеофила што чини кинетичка мерења практично немогућим. Алтернативна метода за коју се очекује да покаже жељене резултате је луминисцентна спектроскопија, због способности злато(I/III) карбенских комплекса да показују значајну емисију светлости, Слика 5.61. Најинтересантније студије засноване су на интеракцији са ДНК (азот-донорски нуклеофил), која не може бити праћена UV-Vis методама (горе описаним), или NMR техником, због могућности преклапања сигнала и отежане растворљивости. То ће бити узето у разматрање за наредна истраживања. Осим тога, *Che* и сарадници су већ објавили велику *in vitro* и *in vivo* антитуморску активност неких злато(III)-карбенских комплекса индуковану цепањем ДНК ланаца.<sup>381</sup>



Слика 5.61 Емисиони спектри злато(I/III)-карбенских комплекса након ексцитације на 390 nm снимљени у метанолу на собној температури; **156** - злато(I)-*топо*-карбенски комплекс; **14** – злато(I)-*bis*-карбенски комплекс; **21** - злато(III)-*bis*-карбенски комплекс



## 6 ЗАКЉУЧАК

На основу свих анализа резултата добијених за синтетисане и испитиване комплексе злата и платине, могу се извести следећи закључци, који сведоче у прилог успеху и значају ових фундаменталних истраживања.

- ◆ За два стерно заштићена комплекса платине(II), која садрже различите хелатне лиганде, изучаване су реакције супституције са одабраним нуклеофилима. Добијени резултати показују да природа улазног лиганда, као и природа инертног тридентатног лиганда игра важну улогу у кинетичком понашању платине(II) комплекса. Ови резултати такође показују да је разлика у реактивност комплекса са инертним  $\text{trpm}$  и  $\text{TL}^{\text{tBu}}$  лигандом занемарљива. Добијени редослед реактивности улазних лиганда је: тиоуреа > јодид > бромид > нитрит > пиридин > диметил сулфоксид. Механизам реакције супституције је асоцијативан, подржан негативном вредношћу промене ентропије активирања,  $\Delta S^\ddagger$ . Линеарна промена слободне енергије (LFER) указују на то да се супституција хлорида у испитиваним комплексима применом одабраних нуклеофила одвија истим механизмом. Тиме је доказано, да иако припадају групи метала  $d^8$  електронске конфигурације, и граде структурне изомере, комплекси злата(III) и платине(II) се не могу директно упоређивати.
- ◆ Из резултата добијених за реакције злата(III) са једноставним нуклеофилима, може се закључити да са неким од испитиваних нуклеофила оно подлеже само реакцији супституције, док се у другим случајевима супституција јавља као брз иницијални корак праћен редукцијом. Кинетички резултати показују да је брз почетни корак у реакцији злата(III) са тиоуреом, јодидом и нитритом процес супституције лиганда. Затим, спорији корак редуктивне елиминације, нападом вишка слободног нуклеофила доводи до коначног формирања елементарног злата. Нуклеофили који подлежу доминантној редокс реакцији, као што је  $\text{Ru}$ , показују сличне спектралне промене, које подразумевају смањење апсорпције до потпуног нестанка



карактеристичне траке, која одговара злато(III) врстама. Студија спроведена на реакцији са бромидом дала је  $[\text{AuBr}(\text{OH})_3]^-$  као једини производ. Стандардни редокс потенцијал онемогућава бромиду да подлегне редокс реакцији са златом(III). Овим анализама није пронађен ниједан директан доказ за реакцију са диметил сулфоксидом, што је подржано и *ab-initio* прорачунима.

Додатни кораци стварања злата(I) детектовани су цикличном волтаметријом на GC електроди у односу на SCE и Pt као контра-електроду. Упоредивањем почетног сигнала и након додавања нуклеофила уочено је да у реакцијама са јодидом, тиоуреом, пиридином и нитритом, постоји карактеристичан позитивни помак потенцијала, услед формирања злата(I), док је у случају бромида све време забележено присуство злата(III). Осим тога, за нека једињења примећено је да се разлажу на површини електроде уз формирање златног филма, који инхибира регенерацију активне електродне површине.

Нађено је да је асоцијативан механизам супституције уобичајен за квадратно-планарни комплекс  $[\text{AuCl}_4]^-$ . Осим тога, дискутован је и могући механизам редукције злата(III) до злата(I). Потврђен је очекивани редослед нуклеофилности, и то: тиоуреа  $\approx$  јодид  $>$  пиридин  $>$  бромид  $>$  нитрит. Добијени резултати потврђују да хемијско понашање злата(III) није дефинисано само припадношћу одређеној групи периодног система, већ и присуством растварача, рН вредношћу, редокс потенцијалом и нуклеофилошћу координованих лиганда.

- ◆ Показали смо да су у испитиваним комплексима оксидационе особине злата(III) драстично умањене присуством једног мултидентатног лиганда, у смислу да је било могуће детектовати реакцију супституције лиганда. У присуству биолошки релевантних тиола и тиоетара, они ипак подлежу иреверзибилној редокс реакцији. Механизам се може описати као конкурентност између супституције и редокс реакције, у којој координовани инертни лиганди и нуклеофили играју најважнију улогу да супституцију учине „видљивом“ пре редукције. Први корак, супституција лиганда, одвија се веома брзо и може се детектовати само „*stopped-flow*“ техником. Било би од значаја дискутовати сваку константу брзине засебно, али су све приближне магнитуде због утицаја пратеће редокс реакције.

Цикловолтаметрија се показала корисном у детекцији злата(I) као интермедијера, док су коначни производи оксидације L-цистеина, L-метионина и глутатиона детектовани NMR спектроскопијом. ESI-MS спектри производа оксидације L-цистеина потврдили су нашу претпоставку да долази до формирања цистеинсулфонске киселине.

Треба напоменути да, иако се јавља сличан иницијални супституциони корак, сигурно је да је механизам реакције различит у поређењу са комплексима платине(II). Претходно добијени резултати цитотоксичности могу се објаснити и *in vivo* редукцијом комплекса праћеном испољавањем активности насталих производа - злата(I), елементарног злата, као и слободног лиганда.

- ◆ Приказана је синтеза и карактеризација нових петочланих и шесточланих ННС и ННОС злато(I) комплекса заједно са прелиминарним каталитичким испитивањима. Представили смо директну синтезу симетричних и несиметричних *bis*-карбенских злато(I) комплекса из лако доступних полазних материјала. Синтезе су се одвијале под благим реакционим условима у до четири корака, са укупним приносима до 100%. Осим тога, сви злато(I) комплекси су једноставно оксидовани до одговарајућих злато(III) комплекса применом јодобензена дихлорида као оксиданса. Синтетисани катализатори су једињења стабилна на ваздуху. Прва каталитичка испитивања дала су различите активности за реакцију синтезе оксазола. Комплекси **21**, **22** и **24**, са различитим супституентима координованих карбена, показали су се као ефикасни катализатори за синтезу оксазола, дајући више од 60% конверзије. Од свих синтетисаних комплекса, за једињење **21** је утврђена највећа каталитичка ефикасност, што даје јасан закључак о утицају природе карбена на каталитичку активност јона злата.
- ◆ За серију претходно синтетисаних карбенских комплекса злата изучавана је интеракција са биолошки релевантним молекулима. Ова студија пружа по први пут информације о механизму супституције и стабилности злато-карбенских комплекса. Овим испитивањима потврђена је стабилност





злато(I)-*mono*-карбенских комплекса који подлежу само реакцији супституције. Добијене константе брзине су последица баланса између електрон-акцепторског ефекта електронегативног азота ( $\sigma$ -стабилизација) и донорског утицаја усамљених електрона азота ( $\pi$ -стабилизација). Сви резултати указују на то да се може очекивати формирање стабилних комплекса са свим примењеним „меким“ нуклеофилима. Негативна вредност ентропије активирања указује на асоцијативан механизам супституције. Занимљиво је да се злато(I)-*bis*-карбенски комплекс показао неактивним у свим испитиваним условима. Када су у питању злато(III)-*bis*-карбенски комплекси, показано је да карбенски лиганди нису у могућности да стабилишу злато(III) према редукцији. На основу тога, ова студија предвиђа стабилност злато(I)-*mono*-карбенских комплекса и помаже у разумевању механизма деловања лекова на бази злата(I), што је од посебног значаја за будући развој нових лекова на бази метала, са мање споредних реакција.



## 7 ЛИТЕРАТУРА

1. P. J. Sadler, R. E Sue, *Metal-Based Drugs*, 1994, **1**, 107
2. L. Messori, G. Marcon, P. Orioli, *Bioinorg. Chem. Appl.*, 2003, **1**, 177
3. R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, **85**, 3533
4. L. H. Skibsted, *Adv. Inorg. Bioinorg. Mech.*, 1986, **4**, 137
5. P. Schwerdtfeger, P. D. W. Boyd, S. Brienne, A. K. Burrell, *Inorg. Chem.*, 1992, **31**, 3411
6. W-P. Hu, C-H. Huang, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 2340
7. T. L. Brown, H. E. LeMay, B. E. Bursten, C. J. Murphy, *Chemistry-The Central Science*, Pearson Education, Inc., USA, 2009, ch. 8.4
8. L. I. Elding, L. F. Olsson, *Inorg. Chem.*, 1982, **21**, 779
9. L. Cattalini, A. Orio, M. L. Tobe, *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, **89**, 3130
10. E. Bordignon, L. Cattalini, G. Natile, A. Scatturin, *J. C. S. Chem. Comm.*, 1973, 878
11. G. Natile, E. Bordignon, L. Cattalini, *Inorg. Chem.*, 1976, **15**, 246
12. A. Ericson, L. I. Elding, S. K. C. Elmroth, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1997, 1159
13. J. Berglund, L. I. Elding, *Inorg. Chem.*, 1995, **34**, 513
14. J. R. Ward, *Am. J. Med.*, 1988, **85**, 39
15. M. Navarro, *Coord. Chem. Rev.*, 2009, **253**, 1619
16. C. E. Housecroft, A. G. Sharp, *Inorganic Chemistry*, Essex, England, 2001, ch. 22
17. C. Jacob, G. I. Giles, N. M. Giles and H. Sies, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2003, **42**, 4742
18. G. Marcon, L. Messori, P. Orioli, M. A. Cinellu, G. Minghetti, *Eur. J. Biochem.*, 2003, **270**, 4655
19. I. Ott, *Coord. Chem. Rev.*, 2009, **253**, 1670
20. S. L. Best, P. J. Sadler, *Gold Bull*, 1996, **29**, 87
21. S. Nobili, E. Mini, I. Landini, C. Gabbiani, A. Casini, L. Messori, *Med. Res. Rev.*, 2010, **30** (3), 550
22. J. P. Reeds, A. C. Whitwood, M. P. Healy, I. J. S. Fairlamb, *Organometallics* 2013, **32**, 3108
23. D. J. Gorin, B. D. Sherry, F. D. Toste, *Chem. Rev.*, 2008, **108**, 3351
24. A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem.* 2010, **122**, 5360
25. H. W. Wanzlick, Schönherr, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1968, **7**, 141



26. K. Öfele, *J. Organomet. Chem.* 1968, **12**, P42
27. I. J. Lin, C. S. Vasam, *Coord. Chem. Rev.* 2007, **251**, 642
28. J. C. Garrison, W. J. Youngs, *Chem. Rev.* 2005, **105**, 3978
29. E. Peris, R. H. Crabtree, *Coord. Chem. Rev.* 2004, **248**, 2239
30. P. L. Arnold, *Heteroatom. Chem.* 2002, **13**, 534
31. W. A. Herrmann, *Angew. Chem., Int. Ed.* 2002, **41**, 1290
32. T. Weskamp, V. P. W. Bohm, W. A. Herrmann, *J. Organomet. Chem.* 2000, **600**, 12
33. J. Xiao, X. W. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, **50**, 7226
34. V. S. C. Yeh, *Tetrahedron* 2004, **60**, 11995
35. R. Misra, H. Y. Xiao, K. Kim, S. Lu, W.-C. Han, S. A. Barbosa, J. T. Hunt, D. B. Rawlins, W. Shan, S. Z. Ahmed, L. Qian, B.-C. Chen, R. Zhao, M. S. Bednarz, K. A. Kellar, J. G. Mulheron, R. Batorsky, U. Roongta, A. Kamath, P. Marathe, S. A. Ranadive, J. S. Sack, J. S. Tokarski, N. P. Pavletich, F. Y. F. Lee, K. R. Webster, S. D. Kimball, *J. Med. Chem.* 2004, **47**, 1719
36. A. O. D. Souza, M. T. C. Pedrosa, J. B. Alderete, A. F. Cruz, M. A. Prado, R. B. Alves, C. L. Silva, *Pharmazie*, 2005, **60**, 396
37. K. Atul, A. Pervez, M. A. Ram, A. B. Singh, A. K. Srivastava, *Eur. J. Med. Chem.*, 2009, **44**, 109
38. L. S. Boulos, M. H. N. Arsanious, E. F. Ewies, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* 2009, **184**, 275
39. M. Natesan, Z. Gu, P. Stein, *J. Med. Chem.*, 2000, **43**, 3111
40. W. S. Yang, K. Shimada, D. Delva, M. Patel, E. Ode, R. Skouta, B. R. Stockwell, *ASC Med. Chem. Lett.*, 2012, **3**, 35
41. I. Cano, E. Alvarez, M. C. Nicasio, P. J. Pérez, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 191
42. M. L. Teyssot, A. S. Jarrousse, M. Manin, A. Chevry, S. Roche, A. Gautier, *Dalton Trans.*, 2009, **0**, 6894
43. S. P. Fricker, *Gold Bull*, 1996, **29**, 53
44. A. M. Elsome, J. M. T. Hamilton-Miller, W. Brumfitt, W. C. J. Noble, *Antimicrob. Chemother*, 1996, **37**, 911
45. K. Nomiya, R. Noguchi, K. Oshawa, K. Tsuda, M. Oda, *J. Inorg. Biochem.*, 2000, **78**, 363
46. S. Ray, R. Mohan, J. K. Singh, M. K. Samantaray, M. M. Shaikh, D. Panda, P. J. Ghosh, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 15042



47. M. V. Baker, P. J. Barnard, S. J. Berners-Price, S. K. Brayshaw, J. L. Hickey, W. B. Skelton, A. H. White, *Dalton Trans.*, 2006, **0**, 3708
48. P. Barnard, M. Baker, S. Berners-Price, D. Day, *J. Inorg. Biochem.*, 2004, **98**, 1642
49. V. Goeker, M. Milovanovic, A. Arsenijevic, J. Milovanovic, B. Stojanovic, N. Arsenijevic, A. S. K. Hashmi, *to be submitted*
50. M. T. Coffey, C. F. Shaw III, M. K. Eidsness, J. W. Watkins II, R. C. Elder, *Inorg. Chem.*, 1986, **25**, 333
51. C. F. Shaw III, N. S. Schaeffer, R. C. Elder, M. K. Eidsness, M. L. Trooster, G. H. M. Calis, *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, **106**, 3511
52. C. H. Wang, W. C. Shih, H. C. Chang, Y. Y. Kuo, W. C. Hung, T. G. Ong, S. Li, *J. Ned. Chem.*, 2011, **54**, 5245
53. L. Kaps, B. Biersack, H. Müller-Bunz, K. Mahal, J. Munzner, M. Tacke, T. Mueller R. Schobert, *J. Inorg. Biochem.*, 2012, **106**, 52
54. M. L. Teysot, A. S. Jarrousse, M. Manin, A. Chevry, S. Roche, F. Norre, C. Beaudoin, L. Morel, D. Boyer, R. Mahiou, A. Gautier, *Dalton. Trans.* 2009, 6894
55. K. Takahashi, P. Griem, C. Goebel, J. Gonzalez, E. Gleichmann, *Metal Based Drugs*, 1994, **1**, 483
56. Z. Guo, P. J. Sadler, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1999, **38**, 1512
57. T. Zou, C. T. Lum, S. S.-Y. Chui, C.-M. Che, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, **52**, 2930
58. M. Đurović, J. Bogojeski, B. Petrović, D. Petrović, F. Heinemann, Ž. D. Bugarčić, *Polyhedron*, 2012, **41**, 70
59. A. Bayler, A. Schier, G. A. Bowmaker, H. Schmidbaur, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 7006
60. <http://onlygold.com/Info/History-Of-Gold.asp>, <http://www.gold-eagle.com/article/history-gold>
61. W. F. Kean, I. R. L. Kean, *Inflammopharmacology*, 2008, **165**, 112
62. R. J. Puddephatt, “*The Chemistry of Gold (Topics in Inorganic and General Chemistry, Monograph 16)*” Edition 2, Elsevier Scientific Pub. Co., University of Minnesota, 1978
63. H. Schmidbaur, ed., “*Gold: Progress in Chemistry, Biochemistry and Technology*”, Wiley, Chichester, UK, Vol. XIV, 1999
64. A. S. K. Hashmi, G. J. Hutchings, *Agew. Chem. Int. Ed.*, 2006, **45**, 7896
65. N. Marion, S. Nolan, *Chem. Soc. Rev.*, 2008, **37**, 1776



66. N. D. Shapiro, F. D. Toste, *Synlett.*, 2010, **5**, 675
67. S. Wang, G. Zhang, L. Zhang, *Synlett.*, 2010, **5**, 692
68. A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.*, 2007, **7**, 3180
69. Z. Li, C. Brouwer, C. He, *Chem. Rev.*, 2008, **8**, 3239
70. A. Arcadi, *Chem. Rev.*, 2008, **8**, 3266
71. E. Jiménez-Núñez, A. Echavarren, *Chem. Rev.*, 2008, **8**, 3326
72. D. Gorin, B. Sherry, F. D. Toste, *Chem. Rev.*, 2008, **8**, 3351
73. G. Hamilton, E. Kang, M. Mba, F. D. Toste, *Science*, 2007, **317**, 496
74. J. Lacour, D. Linder, *Science*, 2007, **317**, 462
75. D. Benitez, N. Shapiro, E. Tkatchouk, Y. Wang, W. Goddard, F. D. Toste, *Nature Chem.*, 2009, **1**, 482
76. Y. Horino, T. Yamamoto, K. Ueda, S. Kuroda, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 2809
77. E. M. Wise, ed., “*Gold: Recovery, Properties and Applications*”, Van Nostrand”, 1964
78. M. C. Gimeno, „*Modern Supramolecular Gold Chemistry: Gold-Metal Interactions and Applications*“, 2009, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, ch. 1, pp. 3-4
79. C. E. Housecroft, Alan G. Sharpe, “*Inorganic Chemistry*” 1<sup>st</sup> ed. (2001) Prentice Hall, Pearson Education, UK, ch. 20
80. C. E. Housecroft, Alan G. Sharpe, “*Inorganic Chemistry*” 1<sup>st</sup> ed. (2001) Prentice Hall, Pearson Education, UK, ch. 22.12
81. M. J. Nicol, C. A. Fleming, R. L. Paul, „*The extractive metallurgy of gold*“, 1987, ch. 15
82. S. Ivanova, C. Petit, V. Pitchon, *Appl. Catal., A*, 2004, **267**, 191
83. F. Moreau, G. C. Bond, A. O. Taylor, *J. Catal.* 2005, **231**, 105
84. M. A. Cinellu, in *Gold chemistry* (ed. F. Mohr), Wiley-VCH Verlag GmbH&Co. KGaA, 2009, ch.2
85. A. Togni, L. M. Venanzi, *Angew. Chem. Int Ed.*, 1994, **33**, 497
86. J. Reedijk, in „*Comprehensive Coordination Chemistry*“, Vol 2, Ligands (eds G. Wilkinson, F.G. A. Stone and E. W. Abel), Pergamon, Oxford, UK, 1987, pp. 73–98
87. W. Henderson, *Adv. Organomet. Chem.*, 2006, **54**, 207
88. M. A. Cinellu, G. Minghetti, *Gold Bull.*, 2002, **35**, 11
89. R. Cao, T. M. Anderson, P. M. B. Piccoli, A. J. Schultz, T. F. Koetzle, Y. V. Geletii, E. Slonkina, B. Hedman, K. O. Hodgson, K. I. Hardcastle, X. Fang, M. L. Kirk, S.



- Knotteenbelt, P. Kögerler, D. G. Musaev, K. Morokuma, M. Takahashi, C. L. Hill, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 11118
90. L. Messori, F. Abbate, G. Marcon, P. Orioli, M. Fontani, E. Mini, T. Mazzei, S. Carotti, T. O'Connell, P. Zanello, *J. Med. Chem.*, 2000, **43**, 3541
91. S. Zhu, W. Gorski, D. R. Powell, J. A. Walmsley, *Inorg. Chem.*, 2006, **45**, 2688
92. S. Carotti, A. Guerri, T. Mazzei, L. Messori, E. Mini, P. Orioli, *Inorg. Chim. Acta*, 1998, **281**, 90
93. F. Abbate, P. Orioli, B. Bruni, G. Marcon, L. Messori, *Inorg. Chim. Acta*, 2000, **311**, 1
94. L. Messori, P. Orioli, C. Tempi, G. Marcon, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2001, **281**, 352
95. H.-Q. Liu, T.-C. Cheung, S.-M. Peng, C.-M. Che, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1995, **17**, 1787
96. K. Palanichamy, A. C. Ontko, *Inorg. Chim. Acta*, 2006, **359**, 44
97. P. de Frémont, E. D. Stevens, M. D., Eelman, D. E. Fogg, S. P. Nolan, *Organometallics*, 2006, **25**, 5824
98. M. V. Baker, P. J. Barnard, S. J. Berners-Price, S. K. Brayshaw, J. L. Hickey, B.W. Skelton, A.H. White, *J. Organomet. Chem.*, 2005, **690**, 5625
99. P. J. Barnard, S. J. Berners-Price, *Coord. Chem. Rev.*, 2007, **251**, 1889
100. O. T. Summerscales, J. C. Gordon, *RSC Adv.*, 2013, **3**, 6682
101. A. J. Arduengo, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113** (1), 361
102. [http://chemwiki.ucdavis.edu/Inorganic\\_Chemistry/Organometallic\\_Chemistry/Ligands/Carbenes](http://chemwiki.ucdavis.edu/Inorganic_Chemistry/Organometallic_Chemistry/Ligands/Carbenes)
103. L. Oehninger, R. Rubbiani, I. Ott, *Dalton. Trans.*, 2013, **42**, 3269
104. W. Liu, K. Bendsdorf, M. Proetto, U. Abram, A. Hagenbach, R. Gust, *J. Med. Chem.*, 2011, **54**, 8605
105. J. P. Reeds, A. C. Whitwood, M. P. Healy, I. J. S. Fairlamb, *Organometallics*, 2013, **32**, 3108
106. D. J. Gorin, F. D. Toste, *Nature*, 2007, **446**, 395
107. I. J. B. Lin, C. S. Vasam, *Coord. Chem. Rev.*, 2007, **251**, 642
108. Dominic Riedel, Dissertation, 2012, Ruprecht-Karls Universität Heidelberg
109. A. S. K. Hashmi, C. Lothschütz, K. Graf, T. Häffner, A. Schuster, F. Rominger, *Adv. Synth. Catal.*, 2011, **353**, 1407
110. A. S. K. Hashmi, C. Lothschütz, C. Böhling, T. Hengst, C. Hubbert, F. Rominger,



- Adv. Synth. Catal.*, 2010, **352**, 3001
111. M. D. Đurović, Ž. D. Bugarčić, F. W. Heinemann, R. van Eldik, *Dalton Trans.*, 2014, **43**, 3911
112. C. E. Housecroft, A. G. Sharpe, “*Inorganic Chemistry*” 1<sup>st</sup> ed. (2001) Prentice Hall, Pearson Education, UK, p.p. 446
113. F. Basolo, R. C. Johnson, „*Coordination Chemistry*”, UK, 1986
114. A. G. Sykes, *Inorganic Reaction Mechanisms*, Том 7, 2006, Royal Society of Chemistry, ch.1
115. R. G. Pearson, H. R. Sobel, J. Songstad, *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, **90**, 319
116. C. H. Langford, H. B. Gray, „*Ligand Substitution Processes*”, W. A. Benjamin, Inc. New York Amsterdam, 1965
117. C. E. Housecroft, A. G. Sharpe, “*Inorganic Chemistry*” 1<sup>st</sup> ed. (2001) Prentice Hall, Pearson Education, UK, ch. 26
118. Q. Zhou, X. Chen, D. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, **49**, 3513
119. W. Schwemberger, W. Gordon, *Zentralbl.* 1935, **106**, 514
120. P. G. Gassman, G. R. Mayer, F. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, **94**, 7741
121. G. C. Bond, P. A. Sermon, G. Webb, D. A. Buchanan, P. B. Wells, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1973, **13**, 444b
122. R. O. C. Norman, W. J. E. Parr, C. B. Thomas, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1976, 1983
123. Y. Ito, M. Sawamura, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, **108**(20), 6405
124. Y. Fukuda, K. Utimoto, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 3729
125. J. H. Tales, S. Brode, M. Chabanas, *Angew. Chem.*, 1998, **110**, 1475, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1998, **37**, 1415
126. C. G. Yang, C. He, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 6966
127. Z. Shi, C. He, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 13596
128. A. S. K. Hashmi, L. Schwarz, J.-H. Choi, T. M. Frost, *Angew. Chem.*, 2000, **112**, 2382; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, **39**, 2285
129. A. S. K. Hashmi, T. M. Frost, J. W. Bats, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**(46), 11553
130. M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Chem. Soc. Rev.*, 2012, **41**, 2448
131. A. S. K. Hashmi, *Acc. Chem. Res.*, 2014, **47**(3), 864
132. A. K. K. Mourad, *Anion-Induced Enantioselective Cyclization Catalyzed by Cationic Gold Catalysts*, Berlin 2013, ISBN 978-3-89574-846-2



133. G. L. Miessler, T. A. Donald, "Inorganic Chemistry" 2004, Upper Saddle River, New Jersey: Pearson Education, Inc. Pearson Prentice Hall. ISBN 0-13-035471-6
134. H. C. Shen, *Tetrahedron*, 2008, **64**(34), 7847
135. M. T. Reetz, K. Sommer, *Eur. J. Org. Chem.*, 2003, **18**, 3485
136. C. Nieto-Oberhuber, M. P. Muñoz, E. Buñuel, C. Nevado, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2004, **43**(18), 2402
137. F. Gasparrini, M. Giovannoli, D. Misiti, G. Natile, G. Palmieri, L. Maresca, *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, **115** (10), 4401
138. N. Marion, R. Gealageas, S. P. Nolan, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 2653
139. A. K. Buzas, F. M. Istrate, F. Gagosz, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 985
140. C. Nieto-Oberhuber, P. Pérez-Galán, E. Herrero-Gómez, T. Lauterbach, C. Rodríguez, S. López, C. Bour, A. Rosellón, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 269
141. A. S. K. Hashmi, J. P. Weyrauch, W. Frey, J. W. Bats, *Org. Lett.*, 2004, **6**, 23, 4391
142. T. Weskamp, V.P.W. Bohm, W.A. Herrmann, *J. Organomet. Chem.*, 2000, **600**, 12
143. J. G. Firth, *Transactions of the Faraday Society*, 1966, **62**, 2566
144. Haruta, S. Tsubota, T. Kobayashi, H. Kageyama, M.J. Genet, B. Delmon, *J. Catal.* 1993, **144**, 175
145. K. Csankó, P. Sipos, I. Pálinkó, *Catalysts* 2012, **2**(1), 101
146. A. Noujima, T. Mitsudome, T. Mizugaki, K. Jitsukawa, K. Kaneda, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, **50**, 2986
147. A. S. K. Hashmi, J. P. Weyrauch, W. Frey, J. W. Bats, *Org. Lett.*, 2004, **6**, 4391
148. L. H. Skibsted, J. Bjerrum, *Acta Chem. Scand. Ser. A: Phys. Inorg. Chem.*, 1997, **31**, 155
149. A. S. Chernyak, L. F. Shestopalova, *Russ. J. Inorg. Chem., Engl. Transl.*, 1976, **21**, 464
150. S. DuVall, R. McCreery, *Anal. Chem.*, 1999, **71**, 4594
151. A. M. Bond, S. Feldberg, *J. Phys. Chem.*, 1998, **102**, 9966
152. H. Zhao and Y. Ning, *Gold Bull.*, 2001, **34**, 24
153. T. G. Benedek, *J. Hist. Med. All. Sci.*, 2004, **59**, 50
154. Empire Rheumatism Council, *Ann. Rheum. Dis.*, 1960, **19**, 95
155. J. E. Pope, P. Hong, B. E. Koehler, *J. Rheumatol.*, 2002, **29**, 255
156. A. J. Lehman, J. M. Esdaile, A. V. Klinkhoff, E. Grant, A. Fitzgerald, J. Canvin,





- Arthritis Rheum.*, 2005, **52**, 1360
157. C. F. Shaw, III, in “*Uses of Inorganic Chemistry in Medicine*”, ed. N. P. Farrell, Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1999, pp. 26-57
158. S. J. Berners-Price, A. Filipovska, *Metallomics*, 2011, 3, 863
159. C. F. Shaw III, *Chem. Rev.* 1999, **99**, 2589
160. V. Milacic, D. Fregona, Q. P. Dou, *Histol. Histopathol.* 2008, **23**, 101
161. E. R. T. Tiekink, *Inflammopharmacology*, 2008, **16**, 138
162. C. Gabbiani, A. Casini, L. Messori, *Gold Bull.*, 2007, **40**, 73
163. A. Casini, C. Hartinger, C. Gabbiani, E. Mini, P. D. Dyson, B. K. Keppler, L. Messori, *J. Inorg. Biochem.*, 2008, **102**, 564
164. S. P. Fricker, *Dalton Trans.*, 2007, 4903
165. A. Bindoli, M. P. Rigobello, G. Scutari, C. Gabbiani, A. Casini, L. Messori, *Coord. Chem. Rev.*, 2009, **253**, 1692
166. S. Gromer, S. Urig, K. Becker, *Med. Res. Rev.* 2004, **24**, 40
167. E. S. J. Arner, *Biochim. Biophys. Acta, Gen. Subj.*, 2009, **1790**, 495
168. S. J. Berners-Price, in “*Bioinorganic Medicinal Chemistry*”, ed. E. Alessio, Wiley-VCH, Weinheim, 2011, pp. 197–221
169. P. J. Sadler, Z. Guo, *Pure & Appl. Chem.*, 1998, **70**(4), 863
170. B. M. Sutton, E. McGusty, D. T. Walz, M. J. DiMartino, *J. Med. Chem.*, 1972, **15**, 1095
171. B. M. Sutton, *Gold Bull.*, 1986, **19**, 15
172. D. T. Felson, J. J. Anderson, R. F. Meenan, *Arthritis Rheum.* 1990, **33**, 1449
173. L. Messori, G. Marcon, *Met. Ions Biol. Syst.* 2004, **42**, 385
174. S. Nobili, E. Mini, I. Landini, C. Gabbiani, A. Casini, L. Messori, *Med. Res. Rev.*, 2010, **30**, 550
175. R. V. Parish, B. P. Howe, J. P. Wright, J. Mack, R. G. Pritchard, R. G. Buckley, A. M. Elsome, S. P. Fricker, *Inorg. Chem.*, 1996, **35**, 1659
176. R. G. Buckley, A. M. Elsome, S. P. Fricker, G. R. Henderson, B. R. C. Theobald, R. V. Parish, B. P. Howe, L. R. Kelland, *J. Med. Chem.*, 1996, **39**, 5208
177. L. Ronconi, L. Giovagnini, C. Marzano, F. Betti`o, R. Graziani, G. Pilloni, D. Fregona, *Inorg. Chem.*, 2005, **44**, 1867
178. V. Milacic, D. Chen, L. Ronconi, K. R. Landis-Piwowar, D. Fregona, Q. P. Dou, *Cancer Res.*, 2006, **66**, 10478



179. C.-M. Che, R. W.-Y. Sun, W.-Y. Yu, C.-B. Ko, N. Zhu, H. Sun, *Chem. Commun.*, 2003, 1718
180. Y. Wang, Q.-H. He, R. W.-Y. Sun, C.-M. Che and J.-F. Chiu, *Cancer Res.*, 2005, **65**, 11553
181. C. T. Lum, Z. F. Yang, H. Y. Li, R. W.-Y. Sun, S. T. Fan, R. T. P. Poon, M. C. M. Lin, C.-M. Che, H. F. Kung, *Int. J. Cancer*, 2006, **118**, 1527
182. Y. Wang, Q.-Y. He, C.-M. Che, J.-F. Chiu, *Proteomics*, 2006, **6**, 131
183. Y. Wang, Q.-Y. He, R. W.-Y. Sun, C.-M. Che, J.-F. Chiu, *Eur. J. Pharmacol.*, 2007, **554**, 113
184. Y. Wang, Q.-Y. He, C.-M. Che, S. W. Tsao, R. W.-Y. Sun, J.-F. Chiu, *Biochem. Pharmacol.*, 2008, **75**, 1282
185. Y. F. To, R. W.-Y. Sun, Y. Chen, V. S.-F. Chan, W.-Y. Yu, P. K.-H. Tam, C.-M. Che, C.-L. S. Lin, *Int. J. Cancer*, 2009, **124**, 1971
186. R. W.-Y. Sun, C.-M. Che, *Coord. Chem. Rev.*, 2009, **253**, 1682
187. K. H.-M. Chow, R. W.-Y. Sun, J. B. B. Lam, C. K.-L. Li, A. Xu, D.-L. Ma, R. Abagyan, Y. Wang, C.-M. Che, *Cancer Res.*, 2010, **70**, 329
188. C. K. Mirabelli, R. K. Johnson, D. T. Hill, L. F. Faucette, G. R. Girard, G. Y. Kuo, C. M. Sung, S. T. Crooke, *J. Med. Chem.*, 1986, **29**, 218
189. S. J. Berners-Price, P. J. Sadler, *Struct. Bonding*, 1988, **70**, 27
190. E. R. T. Tiekink, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2002, **42**, 225
191. E. Barreiro, J. S. Casas, M. D. Couce, A. Sanchez, A. Sanchez-Gonzalez, J. Sordo, J. M. Varela, E. M. Vazquez Lopez, *J. Inorg. Biochem.*, 2008, **102**, 184
192. J. S. Casas, E. E. Castellano, M. D. Couce, J. Ellena, A. Sanchez, J. Sordo, C. Taboada, *J. Inorg. Biochem.*, 2006, **100**, 1858
193. J. S. Casas, E. E. Castellano, M. D. Couce, O. Crespo, J. Ellena, A. Laguna, A. Sanchez, J. Sordo, C. Taboada, *Inorg. Chem.*, 2007, **46**, 6236
194. I. Ott, X. Qian, Y. Xu, D. H. W. Vlecken, I. J. Marques, D. Kubutat, J. Will, W. S. Sheldrick, P. Jesse, A. Prokop, C. P. Bagowski, *J. Med. Chem.*, 2009, **52**, 763
195. V. Gandin, A. P. Fernandes, M. P. Rigobello, B. Dani, F. Sorrentino, F. Tisato, M. Bjornstedt, A. Bindoli, A. Sturaro, R. Rella, C. Marzano, *Biochem. Pharmacol.*, 2010, **79**, 90
196. L. Maiore, M. A. Cinellu, E. Michelucci, G. Moneti, S. Nobili, I. Landini, E. Mini, A. Guerri, C. Gabbiani, L. Messori, *J. Inorg. Biochem.*, 2011, **105**, 348



197. E. Vergara, A. Casini, F. Sorrentino, O. Zava, E. Cerrada, M. P. Rigobello, A. Bindoli, M. Laguna, P. J. Dyson, *Chem. Med. Chem.*, 2010, **5**, 96
198. J. L. Hickey, R. A. Ruhayel, P. J. Barnard, M. V. Baker, S. J. Berners-Price, A. Filipovska, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 12570
199. R. Rubbiani, I. Kitanovic, H. Alborzina, S. Can, A. Kitanovic, L. A. Onambele, M. Stefanopoulou, Y. Geldmacher, W. S. Sheldrick, G. Wolber, A. Prokop, S. Wolf, I. Ott, *J. Med. Chem.*, 2010, **53**, 8608
200. D. Suresh, M. S. Balakrishna, K. Rathinasamy, D. Panda, S. M. Mobin, *Dalton Trans.*, 2008, 2812
201. E. Viry, E. Battaglia, V. Deborde, T. Mueller, R. Reau, E. Davioud-Charvet, D. Bagrel, *Chem. Med. Chem.*, 2008, **3**, 1667
202. K. Yan, C.-N. Lok, K. Bierla, C.-M. Che, *Chem. Commun.*, 2010, **46**, 7691
203. O. Rackham, S. J. Nichols, P. J. Leedman, S. J. Berners-Price, A. Filipovska, *Biochem. Pharmacol.*, 2007, **74**, 992
204. F. Caruso, M. Rossi, J. Tanski, C. Pettinari, F. Marchetti, *J. Med. Chem.*, 2003, **46**, 1737
205. F. Caruso, R. Villa, M. Rossi, C. Pettinari, F. Paduano, M. Pennati, M. Daidone, N. Zaffaroni, *Biochem. Pharmacol.*, 2007, **73**, 773
206. F. Caruso, C. Pettinari, F. Paduano, R. Villa, F. Marchetti, E. Monti, M. Rossi, *J. Med. Chem.*, 2008, **51**, 1584
207. H. Sivaram, J. Tan, H. V. Huynh, *Dalton Trans.*, 2013, **42**(34), 12421
208. M. E. Garner, W. Niu, X. Chen, I. Ghiviriga, K. A. Abboud, W. Tan, A. S. Veige, *Dalton Trans.*, 2015, **44**(4), 1914
209. G. Papini, G. Bandoli, A. Dolmella, G. G. Lobbia, M. Pellei, C. Santini, *Inorg. Chem. Commun.*, 2008, **11**(9), 1103
210. W. Liu, K. Bendorf, M. Proetto, U. Abram, A. Hagenbach, R. Gust, *J. Med. Chem.*, 2011, **54**(24), 8605
211. J. M. Matthew, N. J. Scott, C. A. Bernard, B. V. Murray, B. J. Peter, S. J. Berners-Price, W. James, Y. C. George, A. Filipovska, *Carcinogenesis*, 2008, **29**(6), 1124
212. T. V. Serebryanskaya, A. A. Zolotarev, I. Ott, *Med. Chem. Commun.*, 2015, **6**, 1186
213. X. Cheng, P. Holenya, S. Can, H. Alborzina, R. Rubbiani, I. Ott, S. Woelfl, *Molecular Cancer*, 2014, **13**, 221/1
214. J. Arcau, V. Andermark, M. Rodrigues, I. Giannicchi, L. Perez-Garcia, I. Ott, L.



- Rodriguez, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2014, **35**, 6117
215. A. Meyer, L. Oehninger, Y. Geldmacher, H. Alborzina, S. Woelfl, W. Sheldrick, I. Ott, *ChemMedChem*, 2014, **9**(8), 1794
216. C. Bagowski, I. Ott, A. Meyer, S. Woelfl, I. Kitanovic, S. Can, H. Alborzina, *PCT Int. Appl.*, 2013, 31
217. B. Bertrand, A. Citta, I. L. Franken, M. Picquet, A. Folda, V. Scalcon, M. Rigobello, L. Pia, P. Gendre, A. Casini, E. Bodio, *J. Biol. Inorg. Chem.*, 2015, **20**(6), 1005
218. B. Bertrand, A. de Almeida, E. P. M. van der Burgt, M. Picquet, A. Citta, A. Folda, M. P. Rigobello, P. Le Gendre, E. Bodio, A. Casini, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2014, **27**, 4532
219. B. Bertrand, E. Bodio, P. Richard, M. Picquet, P. Le Gendre, A. Casini, *J. Organomet. Chem.*, 2015, **775**, 124
220. B. Bertrand, A. Casini, *Dalton Trans.*, 2014, **43**(11), 4209
221. B. Bertrand, L. Stefan, M. Pirrotta, D. Monchaud, E. Bodio, P. Richard, P. Le Gendre, E. Warmerdam, M. H. de Jager, G. M. M. Groothuis, *Inorg. Chem.*, 2014, **53**(4), 2296
222. A. Citta, E. Schuh, F. Mohr, A. Folda, M. L. Massimino, A. Bindoli, A. Casini, M. P. Rigobello, *Metallomics*, 2013, **5**(8), 1006
223. E. Schuh, C. Pfluger, A. Citta, A. Folda, M. P. Rigobello, A. Bindoli, A. Casini, F. Mohr, *J. Med. Chem.*, 2012, **55**(11), 5518
224. J. Weaver, S. Gaillard, C. Toye, S. MacPherson, S. P. Nolan, A. Riches, *Chemistry - A European Journal*, 2011, **17**(24), 6620
225. L. Boselli, M. Carraz, S. Mazeret, L. Paloque, G. Gonzalez, F. Benoit-Vical, A. Valentin, C. Hemmert, H. Gornitzka, *Organometallics*, 2015, **34**(6), 1046
226. L. Paloque, C. Hemmert, A. Valentin, H. Gornitzka, *Eur. J. Med. Chem.*, 2015, **94**, 22
227. L. Boselli, I. Ader, M. Carraz, C. Hemmert, O. Cuvillier, H. Gornitzka, *Eur. J. Med. Chem.*, 2014, **85**, 87
228. C. Hemmert, A. Fabie, A. Fabre, F. Benoit-Vical, H. Gornitzka, *Eur. J. Med. Chem.*, 2013, **60**, 64
229. T. Zou, C. T. Lum, C.-N. Lok, W.-P. To, K.-H. Low, C.-M. Che, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, **53**(23), 5810
230. T. Zou, C. T. Lum, S. S.-Y. Chui, C.-M. Che, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, **52**(10), 2930
231. J. J. Yan, A. L.-F. Chow, C.-H. Leung, R. W.-Y. Sun, D.-L. Ma, C.-M. Che, *Chem. Commun.*, 2010, **46**(22), 3893



232. W. Liu, R. Gust, *Chem. Soc. Rev.*, 2013, **42**(2), 755
233. R. Rubbiani, E. Schuh, A. Meyer, J. Lemke, J. Wimberg, N. Metzler-Nolte, F. Meyer, Franc; F. Mohr, I. Ott, *MedChemComm*, 2013, **4**(6), 942
234. A. Pratesi, C. Gabbiani, E. Michelucci, M. Ginanneschi, A. M. Papini, R. Rubbiani, I. Ott, L. Messori, *J. Inorg. Biochem.*, 2014, **136**, 161
235. R. Rubbiani, L. Salassa, A. de Almeida, A. Casini, I. Ott, *ChemMedChem*, 2014, **9**(6), 1205
236. <http://www.gold.org/technology/gold-medicine>
237. G. R. Burmester, *Z. Rheumatol.*, 2001, **60**, 167
238. P. Fonteh, D. Meyer, *Metallomics*, 2009, **1**, 427
239. P. N. Fonteh, F. K. Keter, D. Meyer, I. A. Guzei, J. Darkwa, *J. Inorg. Biochem.*, 2009, **103**, 190
240. T. Okada, B. K. Patterson, S. Q. Ye, M. E. Gurney, *Virology*, 1993, **192**, 631
241. R. W.-Y. Sun, W.-Y. Yu, H. Sun, C.-M. Che, *Chem. Bio. Chem.*, 2004, **5**, 1293
242. K. Tepperman, Y. Zhang, P. W. Roy, R. Floyd, Z. Zhao, J. G. Dorsey, R. C. Elder, *Met.-Based Drugs*, 1994, **1**, 433
243. K. E. Traber, H. Okamoto, C. Kurono, M. Baba, C. Saliou, T. Soji, L. Packer, T. Okamoto, *Int. Immunol.*, 1999, **11**, 143
244. K. Yamaguchi, H. Ushijima, M. Hisano, Y. Inoue, T. Shimamura, T. Hirano, W. E. Muller, *Microbiol. Immunol.*, 2001, **45**, 549
245. H. Blough, M. Ricchetti, L. Montagnier, H. Buc, *Int. Conf. on AIDS* 1989, **5**, 559
246. P. N. Fonteh, F. K. Keter, D. Meyer, *BioMetals*, 2010, **23**, 185
247. M. C. Bowman, T. E. Ballard, C. J. Ackerson, D. L. Feldheim, D. M. Margolis, C. Melander, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 6896
248. R. L. Krauth-Siegel, H. Bauer, H. Schirmer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, **44**, 690
249. S. P. Fricker, R. M. Mosi, B. R. Cameron, I. Baird, Y. Zhu, V. Anastassov, J. Cox, P. S. Doyle, E. Hansell, G. Lau, J. Langille, M. Olsen, L. Qin, R. Skerlj, R. S. Y. Wong, Z. Santucci, J. H. McKerrow, *J. Inorg. Biochem.*, 2008, **102**, 1839
250. A. N. Kuntz, E. Davioud-Charvet, A. A. Sayed, L. L. Califf, J. Dessolin, E. S. J. Arner, D. L. Williams, *PLoS Med.*, 2007, **4**, 1071
251. H. M. Alger, D. L. Williams, *Mol. Biochem. Parasitol.*, 2002, **121**, 129
252. M. Navarro, F. Vasquez, R. A. Sanchez-Delgado, H. Perez, V. Sinou, J. Schrevel, *J. Med. Chem.*, 2004, **47**, 5204



253. M. Navarro, R. Thyer, A. Filipovska, *unpublished data*
254. P. J. Sadler, *Structure and Bonding*, 1976, **29**, 171
255. C. F. III Shaw, *Inorg. Persp. Biol. Med.*, 1979, **2**, 287
256. D. H. Brown, W. E. Smith, *Chem. Soc. Rev.*, 1980, **9**, 217
257. A. J. Lewis, D. T. Walz, *Prog. Med. Chem.*, 1982, **19**, 1
258. O. M. Ni Dhubhghaill, P. J. Sadler, A. Tucker, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 1117
259. M T. Carlock, C. F. III Shaw, R. C. Elder, M. K. Eidsness, *Inorg. Chem.*, 1986, **25**, 333
260. D. J. Ecker, J. C. Hempel, B. M. Sutton, R. Kirsch, S. T. Crooke, *Inorg. Chem.*, 1986, **26**, 3139
261. M. T. Razi, G. Otiko, P. J. Sadler, *ACS Symposium Series*, 1983, **209**, 371
262. N. A. Malik, G. Otiko, P. J. Sadler, *J. Inorg. Biochem.*, 1980, **12**, 317
263. M. T. Coffey, C. F. Shaw, A. L. Hormann, C. K. Mirabelli, S. T. Crooke, *J. Inorg. Biochem.*, 1987, **30**, 177
264. A. A. Isab, C. F. III Shaw, J. Locke, *Inorg. Chem.*, 1988, **27**, 3406
265. C.F. III Shaw, A. A. Isab, J. D. Hoeschele, M. Starich, J. Locke, P. Schulteis, J. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **116**, 2254
266. J. Christodoulou, P. J. Sadler, A. Tucker, *Eur. J. Biochem.*, 1994, **225**, 363
267. H. Kamel, D. H. Brown, J. M. Ottaway, W. E. Smith, *Analyst*, 1977, **102**, 645
268. M. I. Đuran, „Primena kompleksnih jedinjenja u medicini“, Prirodno-matematički fakultet, Kragujevac, Srbija, 2000, pp.56
269. *SADABS*, Bruker AXS, Inc., 2009, Madison WI., U.S.A.
270. D. Petrović, L. M. R. Hill, P. G. Jones, W. B. Tolman, M. Tamm, *Dalton Trans.*, 2008, 887
271. A. N. Vedernikov, J. C. Huffman, K. G. Caulton, *Inorg. Chem.*, 2002, **41**, 6244
272. B. Petrović, Ž. D. Bugarčić, A. Dees, I. Ivanović-Burmazović, F. Heinemann, R. Puchta, R. van Eldik, *Inorg. Chem.*, 2011, **51**, 1516
273. G. Nardin, L. Randaccio, G. Annibale, G. Natile, B. Pitteri, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1980, 220
274. L. Cao, M. C. Jennings and R. J. Puddephatt, *Inorg. Chem.*, 2007, **46**, 1361
275. L. S. Hollis and S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, **105**, 4293
276. A. Habtemariam, B. Watchman, B. S. Potter, R. Palmer, S. Parsons, A. Parkin, P. J. Sadler, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 2001, **8**, 1306
277. G. Porzi, S. Sandri, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1996, **1**, 189



278. A. F. Abdel-Magid, K. G. Carson, B. D. Harris, C. A. Maryanoff, R. D. Shah, *J. Org. Chem.*, 1996, **61**, 3849
279. A. S. K. Hashmi, T. Hengst, C. Lothschütz, F. Rominger, *Adv. Synth. Catal.*, 2010, **352**, 1315
280. M. Limbach, M. Pažický, A. Loos, M. João Ferreira, D. Serra, N. Vinokurov, F. Rominger, C. Jäkel, A.S.K. Hashmi, *Organometallics*, 2010, **29**, 4448
281. P. G. Jones, J. Lautner, *Acta Cryst.*, 1988, **C44**, 2089
282. G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.*, **2008**, *A64*, 112
283. Bruker (2007). "Program name(s)". Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA
284. G. M. Sheldrick, Bruker Analytical X-ray-Division, Madison, Wisconsin 2008
285. W. J. Hehre, L. Random, P. v. R. Schleyer, J. A. Pople, *Ab Initio Molecular Orbital Theory*, Wiley, New York, 1986
286. P. J. Hay, W. R. Wadt, *J. Chem. Phys.*, 1985, **82**, 270
287. P. J. Hay, W. R. Wadt, *J. Chem. Phys.*, 1985, **82**, 284
288. P. J. Hay, W. R. Wadt, *J. Chem. Phys.*, 1985, **82**, 299
289. V. Barone, M. Cossi, *J. Phys. Chem. A*, 1988, **102**, 1995
290. M. Cossi, N. Rega, G. Scalmani, V. Brone, *J. Comput. Chem.*, 2003, **24**, 669
291. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
292. M. L. Tobe, J. Burgess, *Inorganic Reaction Mechanism*, Longman, England, 1999, p. 70; p. 364
293. Ž. Bugarčić, J. Rosić, B. Petrović, N. Summa, R. Puchta, R. van Eldik, *J. Biolog. Inorg. Chem.*, 2007, **12**, 1141



294. Ž. D. Bugarčić, F. W. Heinemann, R. van Eldik, *Dalton Trans.*, 2004, 279
295. Ž. D. Bugarčić, G. Liehr, R. van Eldik, *Dalton Trans.*, 2002, 2825
296. D. Jaganyi, F. Tiba, O. Q. Munro, B. Petrović, Ž. D. Bugarčić, *Dalton Trans.*, 2006, 2943
297. B. Pitteri, G. Marangoni, L. Cattalini, T. Bobbo, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1995, 3853
298. R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1936, **85**, 3533
299. L. I. Elding, A. B. Groning, *Inorg. Chim. Acta*, 1980, **38**, 59
300. G. Annibale, L. Cattalini, L. Canovese, G. Michelon, G. Marangoni, M. L. Tobe, *Inorg. Chem.*, 1983, **22**, 975
301. P. Illner, S. Kern, S. Begel, R. Van Eldik, *Chem. Commun.*, 2007, 4803
302. A. Hofmann, D. Jaganyi, O. Q. Munro, G. Liehr, R. Van Eldik, *Inorg. Chem.*, 2003, **42**, 1688
303. J. O. Edwards, R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1962, **84**, 16
304. U. Belluco, L. Cattalini, F. Basolo, R. G. Pearson, A. Turco, *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, **87**, 241
305. A. Mijatović, J. Bogojeski, B. Petrović, Ž. D. Bugarčić, *Inorg. Chim. Acta.*, 2012, **383**, 300
306. M.T. Rau, R. van Eldik, in: A. Sigel, H. Sigel (Eds.), *Metal Ions in Biological Systems*, Marcel Dekker, New York, 1996, **32**, p. 339
307. S. S. Seo, X. Wang, D. Murray, *Ionics*, 2009, **15**, 67
308. J. Kirchnerová, W. C. Prudy, *Anal. Chim. Acta*, 1981, **123**, 83
309. R. C. Weast, *Handbook of Chemistry and Physics*, 57<sup>th</sup> Ed, CRS Press, Inc., USA, 1976; **23**
310. T. Groenewald, *J. Appl. Electrochem.*, 1975, **5**, 71
311. J. Li, J. D. Miller, *Hydrometallurgy*, 2002, **63**, 215
312. A. J. Hall, D. P. N. Satchel, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1977, 1403
313. G. P. Haight, Jr., *Halogen Chemistry*, Vol. 2, V. Gutman, Ed., Academic Press, New York, 1967, p 351
314. C. E. Housecroft, A. G. Sharpe, *Inorganic Chemistry*, Essex, England, 2001, ch. 16.4
315. R. B. E. Trindade, P. C. P. Rocha, J. P. Barbosa, *Hydrometall., Pap. Int. Symp.*, Champa&Hall, London, UK, 1994, p 527
316. M. L. Tobe, J. Burgess, *Inorganic Reaction Mechanisms*, Longman, England 1999,





p.88

317. P. H. Qi, J. B. Hiskey, *Hydrometallurgy*, 1991, **27**, 47
318. Y. A. Yaraliyev, *Electrochim. Acta*, 1984, **29**, 1213
319. L. I. Elding, L. H. Skibsted, *Inorg. Chem.*, 1986, **25**, 4084
320. H. Schmidbaur, S. Cronje, B. Djordjevic, O. Schuster, *Chem. Phys.*, 2005, **311**, 151
321. T. L. Broder, D. S. Silvester, L. Aldous, C. Hardacre, R. G. Compton, *J. Phys. Chem. B.*, 2007, **111**, 7778
322. S. Roy, T. L. Groy, A. K. Jones, *Dalton Trans.*, 2013, **42**, 3843
323. Y. Ding, W. Zhao, W. Song, Z. Zhang, B. Ma, *Green Chem.*, 2011, **13**, 1486
324. B. A. Schoenfelner, R. A. Potts, *J. Inorg. and Nucl. Chem*, 1981, **43**, 1051
325. U. F. H. Engelke, A. Tangerman, M. A. A. P. Willemsen, D. Moskau, S. Loss, S. H. Mudd, R. A. Wevers, *NMR in Biomed.*, 2005, **18**, 331
326. R. Ettore, A. S. Gonzáles, *Inorg. Chim. Acta*, 1990, **168**, 221
327. P. Schwerdtfeger, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, **111**, 7261
328. W-P. Hu, C-H. Huang, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 2340
329. L. D. Burke, P. F. Nugent, *Gold Bull.*, 1998, **31**, 39
330. H. B. Gray, *J. Am. Chem. Soc.*, 1962, **84**, 1548
331. G. Annibale, L. Canovese, L. Cattalini, G. Natile, *J. Chem. Soc. Dalton*, 1980, 1017
332. G. Zhao, N. D. Chasteen, *Anal. Biochem.*, 2006, **349**, 262
333. W. Robb, *Inorg. Chem.*, 1967, **6**, 382
334. N. P. Finkelstein, R. D. Hancock, *Gold Bull*, 1974, **7**, 72
335. K. Pačławski, K. Fitzner, *Metall. Mater. Trans. B*, 2004, **35B**, 1071
336. J. A. Harrison, J. Thompson, *J. Electroanal. Chem. Interfacial Electrochem.*, 1975, **59**, 273
337. C. H. Gammons, Y. Yu, A. E. Williams-Jones, *Geochim. Cosmochim. Acta*, 1997, **61**, 1971
338. S. L. Best, Z. Guo, M. I. Djuran, P. J. Sadler, *Metal-Based Drugs*, 1999, **6**, 261
339. D. L. Fant, C. F. Weick, *Inorg. Chem.*, 1973, **12**, 1864
340. W. H. Baddley, F. Basolo, H. B. Gray, C. Nölting, A. J. Poë, *Inorg. Chem.*, 1963, **2**, 921
341. B. Pitteri, G. Marangoni, F. Visentin, T. Bobbo, V. Bertolasi, P. Gilli, *J. Chem. Soc., Dalton. Trans.*, 1999, 677
342. J. Herszage, M. D. S. Afonso, *Environ. Sci. Technol.*, 2003, **37**, 3332



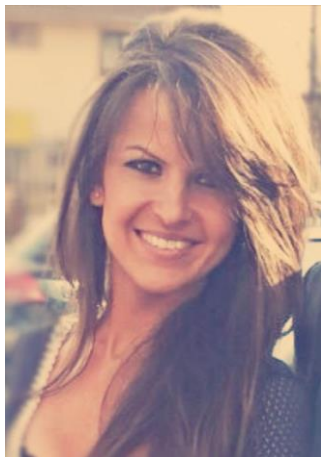
343. L. Aldous, D. S. Silvester, C. Villagrán, W. R. Pitner, R. G. Compton, M.C. Lagunas, C. Hardacre, *New J. Chem.*, 2006, **30**, 1576
344. M. Bortoluzzi, E. De Faveri, S. Daniele, B. Pitteri, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2006, 3393
345. L. Aldous, D. S. Silvester, W. R. Pitner, R. G. Compton, M. C. Lagunas, C. Hardacre, *J. Phys. Chem. C*, 2007, **111**, 8496
346. G. Annibale, M. Brandolisio, Ž. Bugarčić, L. Cattalini, *Transition Met. Chem.*, 1998, **23**, 715
347. D. W. Fink, W. E. Ohnesorge, *J. Phys. Chem.*, 1970, **74**, 72
348. C. Bazzicalupi, A. Bencini, A. Bianchi, A. Danesi, E. Faggi, C. Giorgi, S. Santarelli, B. Valtancoli, *Coord. Chem. Rev.*, 2008, **252**, 1052
349. K. Nakamoto, *J. Phys. Chem.*, 1960, **64**, 1420
350. M. Zhou, J. Ding, L. P. Guo, Q. K. Shang, *Anal. Chem.*, 2007, **79**, 5328
351. G. Hager, A. G. Brolo, *J. Electroanal. Chem.*, 2009, **625**, 109
352. J. Herszage, M. D. S. Afonso, *Environ. Sci. Technol.*, 2003, **37**, 3332
353. H. Wefers, H. Sies, *Eur. J. Biochem.*, 1983, **137**, 29
354. F. Q. Schafer, G. R. Buettner, *Free radical Bio. Med.*, 2001, **30**, 1191
355. V. Volarević, M. Milovanović, A. Djeković, B. Petrović, N. Arsenijević, Ž. D. Bugarčić, *J. BUON*, 2010, **15**, 768
356. M. Arsenijević, M. Milovanović, V. Volarević, A. Djeković, T. Kanjevac, N. Arsenijević, S. Đukić, Ž. D. Bugarčić, *Med. Chem.*, 2012, **8**, 2
357. A. Djeković, B. Petrović, Ž. D. Bugarčić, R. Puchta, R. van Eldik, *Dalton Trans.*, 2012, **41**, 3633
358. R. W. Y. Sun, D. L. Ma, E. L. M. Wong, C. M. Che, *Dalton Trans.*, 2007, 4884
359. P. Shi, Q. Jiang, Y. Zhao, Y. Zhang, J. Lin, L. Lin, J. Ding, Z. Guo, *J. Biol. Inorg. Chem.*, 2006, **11**, 745
360. N. H. Jang, *Bull. Korean Chem. Soc.*, 2002, **23**, 1790
361. A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem., Int. Ed.* 2008, **47**, 6754
362. A. S. K. Hashmi, J. P. Weyrauch, W. Frey, J. W. Bats, *Org. Lett.* 2004, **6**, 4391
363. M. D. Đurović, R. Puchta, Ž. D. Bugarčić, R. van Eldik, *Dalton Trans.*, 2014, **43**, 8620
364. R. J. Puddephatt, *In comprehensive Coordination Chemistry*, Pergamon, Oxford, England, 1978, Vol. 5, p 861
365. Pradyot Patnaik, *Handbook of Inorganic Chemicals*. McGraw-Hill, 2002, ISBN 0-07-



049439-8

366. C. Heinemann, T. Müller, Y. Apeloig, H. Schwarz, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 2023
367. A. J. Arduengo, H. V. Rasika Dias, D. A. Dixon, R. L. Harlow, W. T. Klooster, T. F. Koetzle, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **116**, 6812
368. D. Andrae, U. Häußermann, M. Dolg, H. Stoll, H. Preuss, *Theor. Chim. Acta*, 1990, 77, 123
369. I. Özdemir, A. Denizci, H. T. Öztürk, B. Çetinkaya, *Appl. Organometal. Chem.*, 2004, **18**, 318
370. G. T. Appleton, F. J. Pesch, M. Wienken, S. Menzer, B. Lippard, *Inorg. Chem.*, 1992, **31**, 4410
371. P. V. Ragué Schleyer, H. Jiao, *Appl. Chem.*, 1996, **68**, 209
372. Z. Chen, C. S. Wannere, C. Corminboeuf, R. Puchta, P. von Ragué Schleyer, *Chem. Rev.*, 2005, **105**, 3842
373. H. Fallah-Bagher-Shaidaei, C. S. Wannere, C. Corminboeuf, R. Puchta, P. v. Ragué Schleyer, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 863
374. W. D. Price, R. A. Jockusch, E. R. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, **119**, 11988
375. Y. Ding, K. Krogh-Jespersen, *Chem. Phys. Lett.*, 1992, **199**, 261
376. M. Knapp-Mohammady, K. J. Jalkanen, F. Nardi, R. C. Wade, S. Suhai, *Chem. Phys.*, 1999, **240**, 63
377. P. Skurski, M. Gutowski, R. Barrios, J. Simons, *Chem. Phys. Lett.*, 2001, **337**, 143
378. M. Klisch, P. Richter, R. Puchta, D.-P. Häder, W. Bauer, *Helv. Chim. Acta*, 2007, **90**, 488
379. J. Emsley, *Chem. Soc. Rev.*, 1980, **9**, 91
380. J. Dinda, T. Samanta, A. Nandy, K. D. Saha, S. K. Seth, S. K. Chattopadhyay, C. W. Bielawski, *New J. Chem.*, 2014, **28**, 1218
381. J. J. Yan, A. L. Chow, C. H. Leung, R. W. Sun, D. L. Ma, C. M. Che, *Chem. Commun.* 2010, **46**, 3893

## Биографија



Мирјана Ђуровић је рођена 19. 05. 1987. године у Вишеграду. Основну школу завршила је у Вишеграду, као ученик генерације, а средњу Медицинску школу у Ужицу, смер фармацеутски техничар. На Природно-математички факултет у Крагујевцу, група Хемија, смер истраживање и развој, уписала се школске 2006/2007. године, где је и дипломирала, октобра 2010. године, као најбољи дипломирани студент хемије школске 2010/2011. године, са просечном оценом 9,69. На докторске студије на Природно-математичком факултету у Крагујевцу (смер Неорганска хемија) уписала се школске 2010/2011. године. У радни однос на Природно-математичком факултету у Крагујевцу примљена је 01.01.2011. год. као истраживач-приправник, а 30.09.2012. године изабрана је за истраживача-сарадника. Такође је ангажована на пројекту 172011 који се финансира од стране Министарства просвете и науке и технолошког развоја. Докторску дисертацију под називом „Кинетика, катализа и редокс реакције комплексних једињења злата(I) и злата(III)” радила је под менторством професора др Живадина Д. Бугарчића.

Добитник је бројних награда и стипендија: награде за најбољег студента хемије школске 2006/2007, 2007/2008, 2008/2009. и 2009/2010. године на Природно-математичком факултету у Крагујевцу; награде за најбољег дипломираног студента 2011. године на Природно-математичком фекултету у Крагујевцу; добитник је стипендије Фонда за младе таленте Републике Србије за школску 2009/2010. годину и универзитетске стипендије за 2010. годину као најбољи студент Универзитета у Крагујевцу; добитник је награде фондације „Ненад М. Костић” за најбољи дипломски рад из области хемије, затим Годишње награде Српског хемијског друштва за 2011. годину за изузетан успех у току студија хемије на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу и награде Фондације Хемофарм за студенте природних наука који постижу изузетан успех током школовања, 2013. године. Током 2011., 2012, 2013. године боравила је шест месеци на Институту за хемију и фармацију Универзитета Erlangen-Nürnberg,

Немачка, у групи професора Rudi van Eldik-а. Као DAAD стипендиста, од 05.08.2012. до 31.12.2012. године боравила је на Институту за органску хемију Универзитета у Heidelberg-у, Немачка, у групи професора А. Stephen K. Hashmi-ја. Као добитник стипендије Министарства иностраних послова Италије и Националног истраживачког центра (CNR) за мултидисциплинарни тренинг, током 2014. године боравила је шест месеци на Институту за море и приобаље (IAMC-CNR) (лабораторија за биотехнологију и океанографију), Капо Гранитола (Трапани, Сицилија), Италија, у оквиру програма „Наука за дипломатију”.

Као резултат истраживачког рада и међународне сарадње до сада је објавила четири рада, један је на рецензији и један у припреми за публикавање.

## **ПРИЛОГ**



## Ligand substitution reactions of some sterically hindered Pt(II) complexes. The crystal structures of $[\text{TL}^{\text{tBu}}\text{H}_2](\text{ClO}_4)_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$

Mirjana Đurović<sup>a</sup>, Jovana Bogojeski<sup>a</sup>, Biljana Petrović<sup>a</sup>, Dejan Petrović<sup>b</sup>, Frank W. Heinemann<sup>c</sup>, Živadin D. Bugarčić<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Kragujevac, R. Domanovića 12, P.O. Box 60, 34000 Kragujevac, Serbia

<sup>b</sup> Faculty of Medicine, University of Kragujevac, S. Markovića 69, 34000 Kragujevac, Serbia

<sup>c</sup> Department of Chemistry and Pharmacy, Inorganic Chemistry, University of Erlangen-Nürnberg, Egerlandstr. 1, 91058 Erlangen, Germany

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 21 February 2012

Accepted 20 April 2012

Available online 27 April 2012

#### Keywords:

Pt(II)

Substitution

Kinetics

Mechanism

Reactivity

### ABSTRACT

Substitution reactions of the complexes  $[(\text{TL}^{\text{tBu}})\text{PtCl}]^+$  and  $[\text{Pt}(\text{tpdm})\text{Cl}]^+$ , where  $\text{TL}^{\text{tBu}} = 2,6\text{-bis}[(1,3\text{-di-tert-butylimidazolin-2-imino)methyl}]$ pyridine and  $\text{tpdm} = \text{terpyridinedimethane}$ , with nucleophiles: thiourea,  $\text{I}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\text{NO}_2^-$ , pyridine and dimethyl-sulfoxide (DMSO) were studied in 0.1 M  $\text{NaClO}_4$  aqueous solution in the presence of 10 mM NaCl. The reactions were carried out at three different temperatures (288, 298 and 308 K) using variable-temperature UV–VIS spectrophotometer. The substitutions were followed under the *pseudo*-first-order conditions with a large excess of nucleophiles. The slightly higher reactivity of complex with  $\text{tpdm}$  ligand can be attributed to the influence of the bulkiness of *tert*-butyl-groups from  $[(\text{TL}^{\text{tBu}})\text{PtCl}]^+$  complex. The order of reactivity of studied ligands is: thiourea  $>$   $\text{I}^- >$   $\text{Br}^- >$   $\text{NO}_2^- >$  pyridine  $>$  DMSO. The negative values reported for entropy of activation confirmed the associative substitution mode. These results are discussed in order to find the connection between structure and reactivity of the complexes with tridentate sterically hindered ligands. The crystal structure of  $[\text{TL}^{\text{tBu}}\text{H}_2](\text{ClO}_4)_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  was determined by X-ray diffraction.

© 2012 Elsevier Ltd. All rights reserved.

## 1. Introduction

Platinum(II), as metal with  $d^8$  electronic configuration, is a typical representative of the square-planar complexes. The substitution reactions of the platinum(II) complexes proceed *via* A or  $\text{I}_a$  mechanism. Mentioned reactions depend on the nature of reacting substances and on the conditions under which the reaction process (solvent, ionic strength, pH, temperature, pressure, *trans*-effect, etc.) [1–3].

Over the last few decades, there is a great interest for investigation of the substitution reactions of different monofunctional Pt(II) complexes, especially with tridentate ligands, such as diethylenetriamine (dien), *bis*(2-pyridylmethyl)amine (bpma) or 2,2':6',2'-terpyridine (terpy) [4–10]. Monofunctional complexes of Pt(II) are complexes which in the structure contains a stable tridentate ligand, while the fourth coordination place is occupied with labile ligand, mostly chloride or water. Monofunctional complexes of Pt(II) do not exhibit antitumor properties. However, one place for

coordination greatly simplifies testing of the substitution reactions of these complexes. For these reasons monofunctional complexes present model molecules for the study of interactions of Pt(II) complexes with fragments of DNA and different nucleophiles.

With the aim to extend our earlier work with complexes which in the structure contained tridentate ligands, 2,6-*bis*[(1,3-di-*tert*-butylimidazolin-2-imino)methyl]pyridine ( $\text{TL}^{\text{tBu}}$ ) and terpyridine-dimethane ( $\text{tpdm}$ ) [11–13], we studied and reported here complex formation of  $[(\text{TL}^{\text{tBu}})\text{PtCl}]^+$  and  $[\text{Pt}(\text{tpdm})\text{Cl}]^+$  with different nucleophiles (Fig. 1) in 0.1 M  $\text{NaClO}_4$  aqueous solution and in the presence of 10 mM NaCl to prevent spontaneous hydrolysis of the complexes.

## 2. Material and methods

The ligands thiourea (Fluka), NaI, KBr,  $\text{NaNO}_2$ , pyridine (Acros) dimethyl-sulfoxide (DMSO) (Fluka) were used without further purification.  $[\text{Pt}(\text{tpdm})\text{Cl}]\text{Cl}$  complex (where  $\text{tpdm}$  is tripyridine-dimethane) was prepared according to published procedures [12]. The preparation of tridentate ligands  $\text{TL}^{\text{tBu}}$  (where  $\text{TL}^{\text{tBu}}$  is 2,6-*bis*[(1,3-di-*tert*-butylimidazolin-2-imino)methyl]pyridine) and  $\text{tpdm}$  had been also previously published [14,15]. All the other chemicals were of the highest purity commercially available.

Abbreviations:  $\text{TL}^{\text{tBu}}$ , 2,6-*bis*[(1,3-di-*tert*-butylimidazolin-2-imino)methyl]pyridine;  $\text{tpdm}$ , terpyridinedimethane.

\* Corresponding author. Tel.: +381 (0)34300262; fax: +381 (0)34335040.

E-mail address: [bugarcic@kg.ac.rs](mailto:bugarcic@kg.ac.rs) (Ž.D. Bugarčić).

Studies on the reactions of  $[\text{AuCl}_4]^-$  with different nucleophiles in aqueous solution†Cite this: *Dalton Trans.*, 2014, **43**, 8620Mirjana D. Đurović,<sup>a</sup> Ralph Puchta,<sup>b</sup> Živadin D. Bugarčić\*<sup>a</sup> and Rudi van Eldik\*<sup>b</sup>

In order to distinguish between the different types of reactions that can occur between Au(III) species and simple nucleophiles, including iodide, bromide, nitrite, thiourea, pyridine and dimethyl sulfoxide, spectrophotometric techniques including stopped-flow and rapid-scan measurements were employed under specific reaction conditions. All experiments were performed in a 0.4 M NaCl aqueous solution to maintain a high chloride concentration and a constant ionic strength. The temperature dependence of the observed rate constants confirmed the associative nature of the ligand substitution reactions. The redox behaviour of the Au(III) species was studied by cyclic voltammetry and confirmed the reversible redox transitions at ca. 0.38 V (SCE,  $E = 0.1 \text{ V s}^{-1}$ ). Results obtained during the reaction progress were attributed to the formation of Au<sup>0</sup>. This oxidation state was observed for the reactions with thiourea, iodide and nitrite, whereas pyridine showed a potential shift only to Au(I) formation, while bromide showed potential shifts typical of ligand substitution reactions. The reaction with dimethyl sulfoxide was studied using <sup>1</sup>H NMR and *ab initio* (RMP2(full)/LANL2DZp) techniques, which revealed why Au(III) does not react with sulfoxide. The results are discussed in terms of the importance of the stability of the Au(III) species in aqueous solutions of the selected salts and bases. In this way, one could differentiate between a possible three-electron inner-sphere redox process and/or a substitution process during the rapid initial step of the reactions.

Received 23rd January 2014,  
Accepted 26th March 2014

DOI: 10.1039/c4dt00247d

www.rsc.org/dalton

## Introduction

Even though gold is known as the “king of the metals”, numerous uncertainties still remain concerning its chemical reactivity. One of the biggest challenges in the field of reactivity is the establishment of nucleophilicity scales that will assist in gaining a systematic understanding of the contributing factors. According to Pearson’s theory, Au(III) is known to be a soft Lewis acid that prefers to bind to soft ligands,<sup>1</sup> but the complication that appears is the reduction of Au(III) to Au(I) by softer nucleophiles.<sup>2</sup> Burrell’s publication on gold chemistry indicated that the stability of gold halogenide complexes is influenced by the relativistic theory and depends on the electronegativity of the ligand, *viz.*  $[\text{AuF}_4]^- > [\text{AuCl}_4]^- > [\text{AuBr}_4]^- > [\text{AuI}_4]^-$ , also supported by Hartree–Fock (HF) calculations.<sup>3</sup> A similar trend was more recently explained by DFT calculations.<sup>4</sup> Due to the high electronegativity of Au(III) in compari-

son to other d<sup>8</sup> metal ions, it can be expected that reduction is much easier than in the case of Pt(II).<sup>5</sup>

Since Elding and Cattalini did not agree on whether the rate-determining step for reactions of Au(III) is a ligand substitution or a direct reduction process,<sup>6,7</sup> we performed a series of studies to elucidate the interplay between substitution and redox processes in the reactions of Au(III) with different nucleophiles, such as iodide, bromide, nitrite, thiourea, pyridine and DMSO. Once again, substitution appeared to be faster than reduction, as found for the reaction between  $[\text{AuCl}_4]^-$  and thiocyanate and thiosulfate.<sup>8,9</sup> Similar to the earlier reported reactions with sulfur donor ligands,<sup>10</sup> concerted slow redox processes have a strong influence on the rate constants of the rapid initial substitution reaction.

Interestingly, spectral changes observed for the reaction with I<sup>-</sup> unexpectedly indicated that the reaction does not appear as a single step as was suggested earlier.<sup>11</sup> Furthermore, this is not in agreement with the potentiometric titration for a mixture of  $[\text{AuCl}_4]^-$  and I<sup>-</sup>, reported by Robles *et al.*<sup>12</sup> Since we are not aware of any cyclic voltammetric (CV) studies performed on the gold–halogenide system up to now, this study also deals with the electrochemical behaviour of Au(III) in such solutions.

Finally, we would like to draw attention to further interesting data on such interactions and to answer some important questions on gold chemistry, already nicely summarized by

<sup>a</sup>Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Kragujevac, R. Domanovića 12, P O Box 60, 34000 Kragujevac, Serbia. E-mail: bugarcic@kg.ac.rs; Fax: +381(0)34335040; Tel: +381(0)34300262

<sup>b</sup>Inorganic Chemistry, Department of Chemistry and Pharmacy, University of Erlangen–Nürnberg, Egerlandstr. 1, 91058 Erlangen, Germany.

E-mail: rudi.vaneldik@fau.de; Fax: +49(0)91318527387; Tel: +49(0)91318527357

†Electronic supplementary information (ESI) available. See DOI: 10.1039/c4dt00247d





## Substitution *versus* redox reactions of gold(III) complexes with L-cysteine, L-methionine and glutathione†

Cite this: *Dalton Trans.*, 2014, **43**, 3911

Mirjana D. Đurović,<sup>a</sup> Živadín D. Bugarčić,<sup>\*a</sup> Frank W. Heinemann<sup>b</sup> and Rudi van Eldik<sup>\*b</sup>

The influence of tridentate, nitrogen donor ligands, on the stability of gold(III) complexes under physiological conditions was investigated. The interaction of [Au(terpy)Cl]<sup>2+</sup> (terpy = 2,2':6'2'' terpyridine), [Au(bpma)Cl]<sup>2+</sup> (bpma = bis(pyridyl-methyl)amine), [Au(dien)Cl]<sup>2+</sup> (dien = diethylenetriamine) and [AuCl<sub>4</sub>]<sup>-</sup> with the biologically relevant thiols, L-cysteine (L-Cys) and glutathione (GSH), and thioether, L-methionine (L-Met), was studied using UV-Vis spectroscopy, cyclic voltammetry, <sup>1</sup>H NMR spectroscopy and ESI-MS. In this study, the rate constants for substitution reactions between monofunctional gold(III) complexes and sulfur donor ligands in aqueous solution were determined at different initial concentrations of reactants, chloride ions, pH and constant ionic strength. The obtained second-order rate constants for the reaction with L-methionine in the absence of added chloride at pH 2.5 and 25 °C follow the sequence  $(7.5 \pm 0.4) \times 10^3 > (4.5 \pm 0.1) \times 10^2 > 88.3 \pm 0.8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$  for the terpy, bpma and dien complexes, respectively, demonstrating that the substitution step could be detected prior to the reduction step. This behavior was expected due to the influence of a decreasing  $\pi$ -donor ability of the chelate ligands, which slows down the substitution reactions along the series of complexes studied. In order to throw more light on the mechanism of biological activity of gold(III) compounds, such a systematic study was performed for all the mentioned thiols and thioether.

Received 6th November 2013,

Accepted 3rd January 2014

DOI: 10.1039/c3dt53140f

www.rsc.org/dalton

## Introduction

Undoubtedly, gold has been the hallmark of all times, from ancient times to the 21<sup>st</sup> century. Its use started in 4000 years BC with the production of decorative fashion objects and developed through its monetary role to medical applications. Today, it is well known that Au(I) exhibits anti-arthritic, anti-rheumatic and antimicrobial activities.<sup>1–3</sup> In contrast, the behavior of Au(III) is questionable. Although it is isoelectronic and isostructural with Pt(II),<sup>4</sup> it can still not be applied as an anticancer drug because of its ability to oxidize numerous biologically relevant molecules. However, the oxidation of sulfur containing amino acids, such as L-Cys, L-Met and the tripeptide GSH, is a reversible process.<sup>5</sup>

The thiol and thioether groups are part of amino acids and their oxidation by metal ions has been studied for decades because of their important role in both the structure and function of proteins.<sup>6</sup> Oxidatively modified proteins accumulate during aging, oxidative stress and in age-related diseases, and some of them were found in liver, heart, skeletal muscle, kidney, and in regions of the brain.<sup>5</sup> L-Cysteine, L-methionine and the tripeptide glutathione (GSH,  $\gamma$ -glu-cys-gly) contain at least three potential donor groups, *viz.* the free  $\alpha$ -amino group, the carboxylate group, and a single reducing group, thiol or thioether. Based on Pearson's theory<sup>7</sup> and the softness of these groups, it is expected that the group containing a sulfur donor atom should show the highest affinity for Au(I) and Au(III) ions. Due to the fact that tests on their biological activity show positive and promising results,<sup>8–11</sup> studies dealing with the elucidation of the underlying reaction mechanisms are still in progress.

The development of Au(III) complexes has been encouraged by the fact that an increase in the number of nitrogen donor atoms in the coordination sphere of Au(III) leads to a significant decrease in the reduction potential. Isab and coworkers have shown that [Au(CN)<sub>4</sub>]<sup>-</sup> does not react with L-Met.<sup>12</sup> It is apparent that the ability of gold to form stable complexes is of

<sup>a</sup>University of Kragujevac, Faculty of Science, R. Domanovića 12, 34000 Kragujevac, Serbia. E-mail: bugarcic@kg.ac.rs; Fax: +381(0)34335040; Tel: +381(0)34300262

<sup>b</sup>Inorganic Chemistry, Department of Chemistry and Pharmacy, University of Erlangen-Nürnberg, Egerlandstrasse 1, 91058 Erlangen, Germany.

E-mail: vaneldik@chemie.uni-erlangen.de; Fax: +49(0)9131 8527387;

Tel: +49(0)9131 8527357

†Electronic supplementary information (ESI) available. See DOI: 10.1039/c3dt53140f

**ОБРАЗАЦ 1.**

**Изјава о ауторству**

Потписани-а МИРЗАНА БУРОВИЧ

број уписа 5/2010

**Изјављујем**

да је докторска дисертација под насловом

КИНЕТИКА, КАТАЛИЗА И РЕДОКС РЕАКЦИЈЕ  
КОМПЛЕКСНИХ ЈЕДИЊЕЊА ЗЛАТА(I) И ЗЛАТА(III)

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

**Потпис аутора**

У Крагујевцу, 07.10.2015.

Мирзана Буровић

## ОБРАЗАЦ 2.

### Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора МИРЈАНА БУРОВИЋ

Број уписа 5/2010

Студијски програм НЕОРГАНИСКА ХЕМИЈА

Наслов рада КИНЕТИКА, КАТАЛИЗА И РЕДОКС РЕАКЦИЈЕ КОМПЛЕКСНИХ ЈЕДИЊЕЊА ЗЛАТА(I) И ЗЛАТА(III)

Ментор ПРОФ. ДР ЖИВАДИН Д. БУГАРЧИЋ

Потписани МИРЈАНА БУРОВИЋ

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

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

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

У Крагујевцу, 07.10.2015.

Потпис аутора

Мирјана Буровић

### ОБРАЗАЦ 3.

#### Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Крагујевцу унесе моју докторску дисертацију под насловом:

КИНЕТИКА, КАТАЛИЗА И РЕДОКС РЕАКЦИЈЕ

КОМПЛЕКСНИХ ЈЕДИЊЕЊА ЗЛАТА(I) И ЗЛАТА(III)

која је моје ауторско дело.

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

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

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

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, чији је кратак опис дат на обрасцу број 4.).

У Крагујевцу, 07.10.2015.

Потпис аутора

Снежана Станковић

## ОБРАЗАЦ 4.

### **1. Ауторство-**

Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

### **2. Ауторство-некомерцијално.**

Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

### **3. Ауторство – некомерцијално – без прераде.**

Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

### **4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима.**

Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

### **5. Ауторство – без прераде.**

Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

### **6. Ауторство – делити под истим условима.**

Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.