



**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ**

Милица Косовић

**СИНТЕЗА, КАРАКТЕРИЗАЦИЈА И ИСПИТИВАЊЕ
МЕХАНИЗМА СУПСТИТУЦИОНИХ РЕАКЦИЈА
КОМПЛЕКСА НЕКИХ ЈОНА ПРЕЛАЗНИХ МЕТАЛА**

Докторска дисертација

Крагујевац, 2016

I. Аутор

Име и презиме: **Милица Косовић**

Датум и место рођења: **16.07.1983.год., Никшић**

Садашње запослење: **Металуршко-технолошки Факултет, Подгорица**

II. Докторска дисертација

Наслов: **Синтеза, карактеризација и испитивање механизма супституционих реакција комплекса неких јона прелазних метала**

Број страница: **111**

Број слика: **56**

Број библиографских јединица: **154**

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

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

Ментор: **др Биљана Петровић**

III. Оцена и одбрана

Датум пријаве теме: **03.06.2015; 08.07.2015. год.**

Комисија за оцену подобности теме и кандидата:

- 1. Др Биљана Петровић, ментор, ванредни професор, ПМФ, Крагујевац,
Ужа научна област: Неорганска хемија**
- 2. Др Живадин Д. Бугарчић, редовни професор, ПМФ, Крагујевац,
Ужа научна област: Неорганска хемија**
- 3. Др Тања Солдатовић, доцент, Универзитет у Новом Пазару, Нови Пазар,
Ужа научна област: Хемија**

Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације:

- 1. Проф. др Живадин Д. Бугарчић, редовни професор,
Природно-математички факултет, Крагујевац
Ужа научна област: Неогранска хемија.**
- 2. Проф. др Жељко Јаћимовић, редовни професор,
Металуршко-технолошки факултет, Подгорица,
Ужа научна област: Неорганска хемија**
- 3. др Горан Богдановић, научни саветник,
Институт за нуклеарне науке „Винча“, Универзитет у Београду
Ужа научна област: Хемијска кристалографија и структурна хемија**

Датум одбране докторске дисертације:

Мојој породици

Ова докторска дисертација је рађена у Институту за хемију Природно-математичког факултета, Универзитета у Крагујевцу, под менторским руководством проф. др Биљане Петровић.

Неизмерну захвалност дугујем својој менторки, проф. Др Биљани Петровић. Хвала на указаном поверењу, пренетом знању и пре свега на пријатељском односу и безрезервној подрици од самог почетка израде ове тезе. Њена константна брига, пажња и помоћ су ме провели кроз овај необично важан и занимљив део животне приче.

Посебну захвалност дугујем проф. Др Жељку Јаћимовићу на помоћи, саветима и сугестијама током рада на овој дисертацији. Хвала на подрици и нужној толеранцији током целог досадашњег заједничког рада. Професору Јаћимовићу се такође захваљујем на учешћу у комисији за оцену и одбрану тезе.

Захваљујем се проф. др Живадину Бугарчићу и др Горану Богдановићу на учешћу у комисији за преглед, оцену и одбрану тезе. Професору Бугарчићу се захваљујем и на великој помоћи током израде ове тезе.

Велику захвалност дугујем проф. др Зорици Леки на пренетом знању, на свим пријатељским разговорима и саветима. Хвала на осмеху и позитивним мислима.

Захваљујем се др Гералду Гистеру (Gerald Giester) и др Еугену Либовицком (Eugen Libowitzky) из Института за минералогiju и кристалографију са Универзитета у Бечу на помоћи око одређивања структуре новосинтетисаних комплекса. Такође се захваљујем др Слађани Новаковић из Института за нуклеарне науке „Винча” на помоћи око интерпретације резултата рендгенске структурне анализе новосинтетисаних комплекса са пиразолима.

Хвала др Јовани Богојески на великој подрици и помоћи током целог рада на овој дисертацији.

Огромно хвала сарадницима из групе проф. Бугарчића, Ани, Мири, Снежги и Милану на великој помоћи коју су ми пружали кад год ми је она била потребна.

Хвала мојим младим „докторима”, др Миљану Биговићу и Миловану Рогановићу на бескрајним дискусијама, хемијским, медицинским и пријатељским које су дале специфичне боје овој тези.

Хвала мојим пријатељима због којих сам повремено у потпуности заборављала на хемију.

Хвала мојим родитељима и мом брату Николи, ваша безгранична љубав и непрестана вера у мене су омогућили да постигнем ово што јесам, првенствено као човек. Хвала мом Марку што са мном дели сваки тренутак и што је постао мој ослонац.

Списак радова и саопштења

Научни радови објављени у међународним научним часописима

1. **Milica Kosović, Snežana Jovanović, Goran A. Bogdanović, Gerald Giester, Željko Jaćimović, Živadin D. Bugarčić, Biljana Petrović,**
Kinetics and mechanism of the substitution reactions of some monofunctional Pt(II) complexes with heterocyclic nitrogen-donor molecules. Crystal structure of [Pt(bpma)(pzBr)]Cl₂·2H₂O complex
Journal of Coordination Chemistry, 2016
ISSN/ISBN 0095-8972, DOI: 10.1080/00958972.2016.1224336. (M22)
2. **Milica Kosović, Željko Jaćimović, Živadin D. Bugarčić, Biljana V. Petrović,**
Kinetics and mechanism of the substitution reactions of some bifunctional palladium(II) complexes with different nitrogen-donor heterocycles,
Transition Metal Chemistry, 2016, **41**, 161-168
ISSN 0340-4285, DOI 10.1007/s11243-015-0008-1 (M23)
3. **Milica Kosović, Željko Jaćimović, Živadin D. Bugarčić, Biljana Petrović,**
Kinetics and mechanism of the substitution reactions of some monofunctional Pd(II) complexes with different nitrogen-donor heterocycles,
Journal of Coordination Chemistry, 2015, **68(17)**, 3003-3012
ISSN/ISBN 0095-8972, DOI: 10.1080/00958972.2015.1044446 (M22)
4. **Željko K. Jaćimović, Milica Kosović, Slađana B. Novaković, Gerald Giester, Ana Radović,**
Synthesis and crystal structure of Cu(II) and Co(II) complexes with 1,3-Dimethyl-pyrazole-5-carboxylic acid ligand,
Journal of the Serbian Chemical Society, 2015, **80**, 867-875
ISSN/ISBN 0352-5139, DOI: 10.2298/JSC140722009J (M23)

Радови саопштени на међународним научним конференцијама

1. **Željko Jaćimović, Vukadin Leovac, Nedeljko Latinović, Milica Kosović, Igor Đerđ, Ana Radović,**

*The influence of newly synthesised Cu(II) complexes based on pyrazole derivatives on the inhibition of *Phomopsis viticola* Sacc. (Sacc.) under laboratory conditions,*

Second International Symposium on Corrosion and protection of Materials and Environment, Bar, Montenegro, 2012, Book of proceedings Bar, 2012, page 319

2. **Željko Jaćimović, Milica Kosović, Ana Radović,**

Structural characterization of tautomers of 3-Amino-5-hydroxypyrazole,

8th International Conference of the Chemical Societies of the South-East European Countries, Belgrade, Serbia, Jun, 2013, Book of abstracts, page 60

3. **Milica Kosović, Biljana Petrović, Željko Jaćimović, Živadin D. Bugarčić,**

Sinteza i karakterizacija novih kompleksa Pt(II) sa derivatima pirazola,

51st Meeting of the Serbian Chemical Society and 2nd Conference of the Young Chemists of Serbia, Serbia, Jun 2014, Book of abstracts, page 7

4. **Željko Jaćimović, Ana Radović, Milica Kosović, Nedeljko Latinović,**

*Influence of newly synthesized Cu(II) complexes on the pyrazole based derivatives on inhibition of *B. Dothidea*,*

14th European Meeting on Environmental Chemistry, Dec 2013, Budva, Montenegro, Book of abstracts, page 142

5. **Željko Jaćimović, Ana Radović, Milica Kosović, Nedeljko Latinović,**

*Influence of newly synthesized Cu(II) complexes on the pyrazole based derivatives on inhibition of *B. Dothidea*,*

International conference protection and restoration of the environment XII, Jun 2014, Skiathos Island, Greece, Book of abstracts, page 171

6. **Milica Kosović, Biljana Petrović, Željko Jaćimović, Živadin D. Bugarčić,**

Kinetics and mechanism of the substitution reactions between some Pd(II) complexes and unsaturated N-heterocycles,

Third EuCheMS Inorganic Chemistry Conference, 28th Jun-1st July 2015, Wrocław, Poland,

Book of abstracts, page 264

Извод

Синтеза нових комплексних једињења јона прелазних метала и њихова карактеризација од великог су значаја не само у координационој хемији, већ и у бионеорганској и медицинској хемији. Примена комплекса јона прелазних метала у биологији, фармацији, медицини, пољопривреди је предмет истраживања многих научника. Неки јони метала су градивни елементи биомолекула, док неки улазе у састав многобројних лекова који се већ дуги низ година користе у медицини.

Открићем антитуморског дејства цисплатине од стране Б. Розенберга 60-их година двадесетог века отпочела је права револуција у терапији тешких болести лековима на бази комплекса јона прелазних метала. Многобројна истраживања у овој области довела су до тога да се данас поред цисплатине и неки други комплекси Pt(II), као што су карбоплатина и оксалиплатина, интензивно користе у хемотерапији. Последњих 40 година велики број других комплекса платине синтетисан је са циљем да се постигне боља активност у односу на цисплатину.

Такође, већ дуги низ година предмет истраживања многобројних научника су деривати пиразола и њихови комплекси са прелазним металима. Пиразоли су врло погодни за синтезу разних органских једињења која могу имати различиту примену. Од важнијих производа могу се истаћи биолошки активни молекули који се користе у медицини као активне компоненте неких комерцијалних лекова, док се неки користе у пољопривреди као пестициди (хербициди, фунгициди, инсектициди, итд.).

Један од главних циљева бионеорганске хемије је разјашњавање механизма деловања комплекса јона метала у биолошким система. За испитивање кинетике и механизма супституционих реакција комплекса Pt(II) комплекси Pd(II) представљају погодне моделе, узимајући у обзир чињеницу да комплекси Pd(II) реагују 10^3 - 10^5 пута брже од аналогних комплекса Pt(II). Због великог афинитета према сумпор- и азот-донорским лигандима, као и велике реактивности, селективност комплекса Pd(II) према биомолекулима је мала, што ограничава употребу ових једињења као антитуморских агенаса. Међутим, последњих година утврђено је да неки комплекси Pd(II) ипак поседују антитуморску активност.

У оквиру ове дисертације испитивана је кинетика супституционих реакција монофункционалних и бифункционалних комплекса Pd(II) и Pt(II) са одабраним азот-донорским хетероцикличним једињењима, урађена је синтеза и карактеризација комплекса Pt(II) са лигандима *bis*(2-пиридил метил)амином и 5-амино-4-бромо-3-метил-1H-пиразолом, као и синтеза и карактеризација комплекса Cu(II) и Co(II) са 1,3-диметил-пиразол-5-карбоксилном киселином. Добијени резултати су приказани следећим редоследом:

- Резултати испитивања кинетике супституционих реакција $[\text{Pd}(\text{terpy})\text{Cl}]^+$, $[\text{Pd}(\text{bpma})\text{Cl}]^+$, $[\text{Pd}(\text{dien})\text{Cl}]^+$, $[\text{Pd}(\text{Me}_4\text{dien})\text{Cl}]^+$ и $[\text{Pd}(\text{Et}_4\text{dien})\text{Cl}]^+$ комплекса са 5-амино-4-бромо-3-метил-пиразолом (pzBr), 4-јодо-3-амино-пиразолом (pzI), 1,2,4-триазолом, имидазолом, пиразолом и пиразином као лигандима. Реакције су проучаване као реакције *pseudo*-првог реда, код којих је концентрација улазног лиганда била у великом вишку у односу на концентрацију комплекса. За све проучаване реакције зависност константе брзине реакције *pseudo*-првог реда, k_{obsd} , од концентрације нуклеофила је линеарна. Резултати су показали да реактивност комплекса Pd(II) јако зависи од структуре инертних тридентатних азот-донорских лиганата. Реактивност проучаваних комплекса се смањује по следећем редоследу: $[\text{Pd}(\text{terpy})\text{Cl}]^+ > [\text{Pd}(\text{bpma})\text{Cl}]^+ > [\text{Pd}(\text{dien})\text{Cl}]^+ > [\text{Pd}(\text{Me}_4\text{dien})\text{Cl}]^+ > [\text{Pd}(\text{Et}_4\text{dien})\text{Cl}]^+$. Међутим, битна је и природа улазних лиганата. Мерења су показала да су проучавани азот-донорски нуклеофили добри улазни лиганди. Најреактивнији лиганд је пиразин, док реактивност петочланих хетероцикличних лиганата зависи од броја и положаја азотних атома, као и од присуства различитих супституената. Реактивност лиганата опада у низу: пиразин > имидазол > 1,2,4-триазол > pzI > pzBr > пиразол. Константа брзине реакције другог реда је проучавана и у функцији температуре. Асоцијативни механизам супституције потврђен је на основу добијених вредности за ентропију активирања ($\Delta S^\ddagger < 0$). Начин координације посматраних лиганата у Pd(II) комплексима објашњен је помоћу ^1H NMR спектроскопије.

- Резултати испитивања кинетике супституционих реакција $[\text{Pd}(\text{cbdca})\text{Cl}_2]^{2-}$, $[\text{Pd}(\text{ox})\text{Cl}_2]^{2-}$ и $[\text{Pd}(\text{mal})\text{Cl}_2]^{2-}$ комплекса са пиразолом, 3-амино-4-јодо-пиразолом (pzI), 5-амино-4-бромо-3-метил-пиразолом (pzBr), 1,2,4-триазолом, имидазолом, пиразином, пиримидином и пиридазином као улазним лигандима. Реакције су проучаване као реакције *pseudo*-првог реда, код којих је концентрација улазног лиганда била у великом вишку у односу на концентрацију комплекса. Све реакције су проучаване на три различите температуре да би се одредиле вредности активационих параметара и потврдио асоцијативни механизам супституције. Реактивност испитиваних комплекса је везана за базност анјона дикарбонских киселина координованих за Pd(II) јон и опада у низу: $[\text{Pd}(\text{cbdca})\text{Cl}_2]^{2-} > [\text{Pd}(\text{mal})\text{Cl}_2]^{2-} > [\text{Pd}(\text{ox})\text{Cl}_2]^{2-}$. Добијени кинетички подаци су показали да су одабрани хетероцикли веома добри улазни лиганди. Њихова реактивност расте са порастом броја атома азота у цикличној структури. Такође, на њихову реактивност утиче и присуство поларизабилних супституената. Реактивност петочланих нуклеофила опада у низу: имидазол > 1,2,4-триазол > pzI > pzBr > пиразол. Најреактивнији улазни лиганд од шесточланих хетероцикличних једињења је пиридазин, затим пиримидин, док је најмање реактиван пиразин. Разлика у њиховој реактивности је последица електронских ефеката.
- Резултати испитивања кинетике супституционих реакција $[\text{Pt}(\text{terpy})\text{Cl}]^+$, $[\text{Pt}(\text{bpma})\text{Cl}]^+$, $[\text{Pt}(\text{dien})\text{Cl}]^+$ и $[\text{Pt}(\text{tpdm})\text{Cl}]^+$ комплекса са 5-амино-4-бромо-3-метил-пиразолом (pzBr), 4-јодо-3-амино-пиразолом (pzI) и имидазолом као улазним лигандима. Реакције су проучаване као реакције *pseudo*-првог реда, код којих је концентрација улазног лиганда била у великом вишку у односу на концентрацију комплекса. За све проучаване реакције зависност константе брзине реакције *pseudo*-првог реда, k_{obsd} од концентрације нуклеофила је линеарна. Све испитиване реакције су проучаване на четири реакционе температуре. Резултати су показали да реактивност комплекса Pt(II) јако зависи од структуре инертних тридентатних азот-донорских лиганда. Реактивност комплекса опада у низу: $[\text{Pt}(\text{terpy})\text{Cl}]^+ > [\text{Pt}(\text{bpma})\text{Cl}]^+ > [\text{Pt}(\text{tpdm})\text{Cl}]^+ > [\text{Pt}(\text{dien})\text{Cl}]^+$. Реактивност улазних лиганда зависи од броја и положаја азотових атома, као и од присуства различитих супституената и

опада у низу: имидазол > pzI > pzBr. Асоцијативни механизам је потврђен за све процесе супституције на основу добијених негативних вредности за ентропију активирања.

- Резултати рендгенске структурне анализе комплекса Pt(II) са лигандима *bis*(2-пиридил метил)амином и 5-амино-4-бромо-3-метил-1H-пиразолом. Овај комплекс се састоји из комплексног катјона [Pt(L1)(L2)]²⁺ (где је L1 = *bis*(2-пиридил метил)амин, L2 = 5-амино-4-бромо-3-метил-1H-пиразол), три анјона хлора и два молекула кристалне воде. Лиганд L1 и јон Pt(II) формирају два петочлана хелатна прстена која имају ковертасту конформацију. Описано је и кристално паковање овог комплекса, у ком значајну улогу има анјон хлора који повезује комплексне катјоне формирајући центросиметрични димер као главну јединицу грађе у кристалном паковању.
- Рендгенска структурна анализа комплекса [CuL₂(H₂O)₂] и [CoL₂(MeOH)₄], где је L 1,3-диметил-пиразол-5-карбоксилна киселина. Резултати су показали да је атом бакра позициониран у скоро идеалном квадратно-планарном окружењу, формираном од пара кисеоничних донора из депротоноване карбоксилне киселине и молекула воде. Приказано је и описано тродимензионално кристално паковање овог комплекса. Комплекс кобалта кристалише у облику асиметричне јединичне ћелије која садржи две половине одговарајућих независних комплексних молекула (А и В). У кристалном паковању се формирају два посебна ланца састављена од исте врсте молекула, А или В, који су међусобно везани Van der Waals-овим интеракцијама. Упоредне су монодентатне координације лиганда L са Cu(II) и Co(II) јонима у два проучавана комплекса. Као што је и очекивано IR спектри ових комплекса показују сличне карактеристике.

Summary

The synthesis of new complex compounds with transition metal ions and their characterization are of great importance, not only in coordination chemistry, but also in bioinorganic chemistry and medicinal chemistry. Application of transition metal complexes in biology, pharmacy, medicine, agriculture is subject of research of many scientists. Some of metal ions are building blocks of biomolecules, while some of them are part of many drugs that are already used for many years in medicine.

Discovery of antitumor activity of cisplatin by B. Rosenberg during the 60's of the twentieth century started a real revolution in treatment of severe disease drugs based on transition metal ion complexes. Most of results in this field have contributed that today, beside cisplatin, other complexes of Pt(II), such as carboplatin and oxaliplatin, are used extensively in chemotherapy. In the past 40 years a large number of other platinum complexes were synthesized in order to obtain a compound with better activity than cisplatin.

Also, for many years, pyrazole based compounds and their transition metal complexes have attracted considerable research interest. The pyrazoles are very suitable for obtaining various organic compounds, which can have different applications. The most important products are biologically active molecules which are used in medicine as active components of some commercial drugs, while some are used in agriculture as pesticides (herbicides, fungicides, insecticides, etc.).

One of the main aims of bioinorganic chemistry is to clarify the mechanism of interactions of metal complexes in biological systems. For the study of kinetics and mechanism of substitution reactions of Pt(II) complexes, Pd(II) complexes are very suitable models, taking into account the fact that Pd(II) complexes react 10^3 - 10^5 times faster than their Pt(II) analogous. Due to the very high affinity for sulfur and nitrogen donor ligands, as well as very high reactivity, the selectivity of Pd(II) complexes toward bio-molecules is small. In addition, these facts limit the application of Pd(II) complexes as antitumor agents. However, in recent years it was established that some complexes of Pd(II) possess antitumor activity.

Within this dissertation the study of kinetics of substitution reactions of some monofunctional and bifunctional Pt(II) and Pd(II) complexes with different nitrogen-donor heterocyclic molecules has been done, the synthesis and characterization of Pt(II) complexes

with *bis*(2-pyridyl methyl)amin and 5-amino-4-bromo-3-methyl-1H-pyrazole as ligands as well as synthesis and characterization of Cu(II) and Co(II) complexes with 1,3-dimethyl-pyrazole-5-carboxylate as ligand have been done. The results are presented in the following order:

- Substitution reactions of $[\text{Pd}(\text{terpy})\text{Cl}]^+$, $[\text{Pd}(\text{bpma})\text{Cl}]^+$, $[\text{Pd}(\text{dien})\text{Cl}]^+$, $[\text{Pd}(\text{Me}_4\text{dien})\text{Cl}]^+$ and $[\text{Pd}(\text{Et}_4\text{dien})\text{Cl}]^+$ complexes with 3-amino-4-iodo-pyrazole (pzI), 5-amino-4-bromo-3-methyl-pyrazole (pzBr), 1,2,4-triazole, pyrazole, pyrazine and imidazole as entering ligands. The reactions were studied as *pseudo*-first order reactions with large excess of entering nucleophiles. For all studied reactions, the dependences of k_{obsd} on nucleophile concentration were linear. Results shown that reactivity of Pd(II) complexes depends strongly on the structure of inert tridentate nitrogen-donor ligands. The reactivity of studied complexes decrease in order: $[\text{Pd}(\text{terpy})\text{Cl}]^+ > [\text{Pd}(\text{bpma})\text{Cl}]^+ > [\text{Pd}(\text{dien})\text{Cl}]^+ > [\text{Pd}(\text{Me}_4\text{dien})\text{Cl}]^+ > [\text{Pd}(\text{Et}_4\text{dien})\text{Cl}]^+$. Kinetic data also show that selected nitrogen-donor nucleophiles are very good entering ligands. The most reactive heterocycle is six-membered pyrazine, while the reactivity of five-membered heterocycles depends on a number and position of nitrogen atoms as well as the presence of different substituents. Reactivity of entering ligands decrease in order: pyrazine > imidazole > 1,2,4-triazole > pzI > pzBr > pyrazole. The second-order rate constants, k_2 , were studied as a function of temperature, as well. On the base of calculated value for enthalpy of activation an associative mechanism of substitution was confirmed ($\Delta S^\ddagger < 0$). The manner of coordination of studied ligands to Pd(II) ion was defined by ^1H NMR.
- Substitution reactions of $[\text{Pd}(\text{cbdca})\text{Cl}_2]^{2-}$, $[\text{Pd}(\text{ox})\text{Cl}_2]^{2-}$ and $[\text{Pd}(\text{mal})\text{Cl}_2]^{2-}$ complexes with 3-amino-4-iodo-pyrazole (pzI), 5-amino-4-bromo-3-methyl-pyrazole (pzBr), 1,2,4-triazole, pyrazole, pyrazine, pyrimidine and imidazole as entering ligands. The reactions were studied as *pseudo*-first order reactions with large excess of entering nucleophiles. All reactions were studied at three different temperatures for determination of activation parameters. All activation parameters support an associative mechanism of substitution. Reactivity of studied complexes is connected with the basicity of anions coordinated to Pd(II) ion and decrease in order: $[\text{Pd}(\text{cbdca})\text{Cl}_2]^{2-} > [\text{Pd}(\text{mal})\text{Cl}_2]^{2-} > [\text{Pd}(\text{ox})\text{Cl}_2]^{2-}$. Kinetic data show that used nitrogen-donor nucleophiles are very good entering ligands

for these substitution reactions. Their reactivity increases with the number of nitrogen atoms in the cyclic structure. The presence of polarizable substituents influence on reactivity of nucleophiles as well. Reactivity of five-membered heterocycles decrease in order: imidazole > 1,2,4-triazole > pzI > pzBr > pyrazole. The most reactive entering ligand among the six-membered heterocycles is pyridazine, then pyrimidine, while pyrazine shows the lowest reactivity.

- Substitution reactions of $[\text{Pt}(\text{terpy})\text{Cl}]^+$, $[\text{Pt}(\text{bpma})\text{Cl}]^+$, $[\text{Pt}(\text{tpdm})\text{Cl}]^+$ and $[\text{Pt}(\text{dien})\text{Cl}]^+$ with 3-amino-4-iodo-pyrazole (pzI), 5-amino-4-bromo-3-methyl-pyrazole (pzBr) and imidazole as entering ligands. The reactions were studied as *pseudo*-first order reactions with large excess of entering nucleophiles. For all studied reactions the dependences of k_{obsd} on the nucleophile concentration were linear. Results also shown that reactivity of Pt(II) complexes depends strongly on the structure of inert tridentate nitrogen-donor ligands and decreases in order: $[\text{Pt}(\text{terpy})\text{Cl}]^+ > [\text{Pt}(\text{bpma})\text{Cl}]^+ > [\text{Pt}(\text{tpdm})\text{Cl}]^+ > [\text{Pt}(\text{dien})\text{Cl}]^+$. However, the nature of entering ligands depends on number and position of nitrogen atoms as well as the presence of different substituents. Observed order of reactivity of entering ligands is: imidazole > pzI > pzBr. The second-order rate constants, k_2 , were studied as a function of temperature, as well. On the base of calculated value for enthalpy of activation an associative mechanism of substitution was confirmed.
- X-ray crystal structure determination of Pt(II) complex with *bis*(2-pyridyl methyl)amin and 5-amino-4-bromo-3-methyl-1H-pyrazole as ligands. This complex consists of the complex cation $[\text{Pt}(\text{L1})(\text{L2})]^{2+}$ (where L1 = *bis*(2-pyridyl methyl)amin, L2 = 5-amino-4-bromo-3-methyl-1H-pyrazole), three chlorine anions and two molecules of crystal water. Ligand L1 is coordinated to the metal atom forming two five-membered chelate rings in an envelope conformation. The crystal packing of this complex have been described, in which an important role has an anion of chlorine, which connects complex cations, forming centrosymmetric dimer as the main building unit in the crystal packing.
- X-ray crystal structure determination of $[\text{CuL}_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ complex and $[\text{CoL}_2(\text{MeOH})_4]$ complex, where L is 1,3-dimethyl-pyrazole-5-carboxylate. Results shown that Cu(II) ion

is placed in nearly ideal square-planar environment formed by pairs of oxygen donors from the deprotonated carboxylic acid and H₂O molecules. Also, three-dimensional crystal packing is shown and described. Co(II) complex crystallizes in the shape of asymmetric unit containing two halves of corresponding crystallographically independent complex molecules (A and B). In the crystal packing two distinct chains are formed composed of same type of molecules, A or B, which mutually interact by van der Waals interactions. Monodentate coordination ligand L with Cu(II) and Co (II) ions in the two studied complexes was compared. As expected, the IR spectra of these complexes show similar characteristics.

Скраћенице и ознаке

UV-Vis	ултраљубичаста и видљива спектрофотометрија
NMR	нуклеарно магнетна резонантна спектроскопија
IR	инфрацрвена спектроскопија
terpy	2,2',6',2''-терпиридин
bpma	<i>bis</i> (2-пиридил-метил)амин
dien	диетилентриамин
Me ₄ dien	1,1,7,7-тетраметилдиетилентриамин
Et ₄ dien	1,1,7,7-тетраетилдиетилентриамин
pzBr	5-амино-4-бромо-3-метил-пиразол
pzI	4-јодо-3-амино-пиразол
cbdca ²⁻	циклобутан-1,1-дикарбоксилато лиганд
ox ²⁻	оксалато лиганд
mal ²⁻	малонато лиганд
K _a	константа киселости
en	етилендиамин
SMC	S-мртил- L-цистеин
5'-IMP	инозин-5'-монофосфат
SMC	S-метил-L-цистеин
5'-GMP	гуанозин-5'-монофосфат
5'-AMP	аденозин-5'-монофосфат
ДНК	дезоксирибонуклеинска киселина
dach	(±)- <i>trans</i> -1,2-диаминоциклохексан
Gly	глицин
L-Met	L-метионин
GSH	глутатион (γ-глутамил-цистеинил-глицин)
Gly-Met	глицил-метионин
GSSG	оксидовани глутатион
bipy	2,2'-бипиридин
Pip	пиперизин
TU	тиоуреа
DMTU	диметилтиоуреа
TMTU	N,N,N',N'-тетраметилтиоуреа
tpdm	<i>tris</i> (2-пиридил)метан
phen	1,10-фенантролин
цисплатина	<i>cis</i> -диаминдихлоридоплатина(II)
„Stopped flow”	метода заустављеног тока
HPLC	течна хроматографија високих перформанси

S_E	електрофилна супституција
S_N	нуклеофилна супституција
D	дисоцијативни механизам
A	асоцијативни механизам
I	механизам измене
E_a	енергија активирања
R	гасна константа ($8,314 \text{ JK}^{-1}\text{M}^{-1}$)
T	температура (K)
ΔH^\ddagger	промена енталпије активирања
ΔS^\ddagger	промена ентропије активирања
ΔG^\ddagger	промена слободне (Гибсове) енергије
ΔV^\ddagger	промена запремине активирања
N	Авогадров број ($6,022 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$)
h	Планкова константа ($6,626 \cdot 10^{-34} \text{ Js}$)
P	притисак
k	константа брзине хемијске реакције
k_0	фактор учестаности
k_1	константа брзине хемијске реакције која се одиграва по солволитичком путу
k_2	константа брзине реакције директне супституције
k_{-2}	константа брзине повратне реакције
k_{obsd}	константа брзине реакције <i>pseudo</i> -првог реда
k_{obsd1}	константи брзине реакција <i>pseudo</i> -првог реда за први корак супституције
k_{obsd2}	константа брзине реакција <i>pseudo</i> -првог реда за други корак супституције
TSP	натријум-триметилсилилпропан-3-сулфат

Садржај

Увод.....	1
1. Општи део	
1.1. Пиразоли као лиганди.....	4
1.1.1. Комплекси са пиразолом и његовим дериватима.....	5
1.1.2. Пиразоли као фармаколошки активне супстанце.....	8
1.1.3. Пиразоли као једињења са цитотоксичном активношћу.....	11
1.1.4. Биолошки активни деривати пиразола - примена у пољопривреди.....	14
1.2. Комплекси паладијума(II).....	16
1.3. Комплекси платине.....	21
1.4. Механизам реакције.....	27
1.4.1. Супституционе реакције комплексних једињења.....	28
1.4.2. Активациони параметри.....	30
1.4.3. Одређивање механизма нуклеофилних супституционих реакција.....	33
1.4.4. Супституционе реакције квадратно-планарних комплекса.....	34
1.4.5. Утицај различитих фактора на реактивност квадратно-планарних комплекса.....	37
1.4.5.1. Ефекат улазног и одлазећег лиганда.....	37
1.4.5.2. <i>Trans</i> -ефекат.....	39
Задатак рада.....	41
2. Експериментални део	
2.1. Реагенси и раствори.....	42
2.1.1. Синтеза комплекса.....	43
2.2. Инструменти.....	43
2.3. Рендгенска структурна анализа.....	44
2.3.1. Рендгенска структурна анализа комплекса платине(II) са <i>bis</i> (2-пиридил метил)аминином и 5-амино-4-бромо-3-метил-1H-пиразолом.....	44
2.3.2. Рендгенска структурна анализа комплекса бакра(II) и кобалта(II) са 1,3- диметил-пиразол-5-карбоксилном киселином	46
2.4. Кинетичка мерења.....	48

2.4.1. Супституционе реакције монофункционалних комплекса паладијума(II) са одабраним азот-донорским лигандим.....	48
2.4.2. Супституционе реакције бифункционалних комплекса паладијума(II) са одабраним азот-донорским лигандима.....	48
2.4.3. Супституционе реакције монофункционалних комплекса платине(II) са одабраним азот-донорским лигандима.....	49
2.5. Инфрацрвена спектроскопија.....	49
2.6. ¹ H NMR мерења.....	50
3. Резултати и дискусија резултата	
3.1. Испитивање кинетике супституционих реакција монофункционалних комплекса паладијум(II).....	51
3.1.1. Uv-Vis спектрофотометријска мерења.....	51
3.1.2. ¹ H NMR мерења.....	64
3.2. Кинетика и механизам супституционих реакција неких бифункционалних комплекса паладијума(II)	66
3.2.1. Uv-Vis спектрофотометријска мерења.....	66
3.2.2. ¹ H NMR мерења.....	81
3.3. Испитивање кинетике супституционих реакција монофункционалних комплекса платине(II).....	82
3.4. Кристална и молекулска структура новосинтетисаног комплекса платине(II) са лигандима <i>bis</i> (2-пиридил метил)амином и 5-амино-4-бромо-3-метил-1H-пиразолом.....	89
3.5. Структура комплекса бакра(II) и кобалта(II) са 1,3-диметил-пиразол-5-карбоксилном киселином.....	93
3.5.1. Кристална и молекулска структура комплекса [CuL ₂ (H ₂ O) ₂] и CoL ₂ (MeOH) ₄].....	93
3.5.2. IR спектри синтетисаних комплекса бакра(II) и кобалта(II).....	99
Закључак	101
Литература	103
Биографија	111

Увод

Прелазни метали граде једну важну и посебну групу једињења, а то су комплексна једињења. Комплексна једињења, поред свог фундаменталног значаја у оквиру координационе хемије, заузимају значајно место у бионеорганској и медицинској хемији због примене у дијагностици и лечењу различитих врста обољења, као што су канцер, артритис, дијабетес, Алцхајмерова болест, итд.^{1,2} С тим у вези, многобројна истраживања су данас усмерена ка дизајнирању и добијању нових комплексних једињења која ће за циљ имати успешније лечење, али и превенцију различитих болести.

Открићем антитуморског дејства цисплатине од стране Б. Розенберга 60-их година двадесетог века отпочела је права револуција у терапији тешких болести лековима на бази комплекса јона прелазних метала.³⁻⁶ Многобројна истраживања у овој области довела су до тога да се данас поред цисплатине и неки други комплекси Pt(II), као што су карбоплатина и оксалиплатина, интезивно користе у хемотерапији.^{7,8} Последњих 40 година велики број других комплекса платине синтетисан је са циљем да се постигне боља активност у односу на цисплатину.

Комплексна једињења Pd(II) су заједно са једињењима Pt(II) типични представници квадратно-планарних комплекса. Проучавањем супституционих реакција ових комплексних једињења утврђено је да су њихове особине готово идентичне, али да једињења Pd(II) реагују око $10^3 - 10^5$ пута брже од одговарајућих комплекса Pt(II). Управо таква брзина реаговања омогућава брзо испитивање интеракција комплекса Pd(II) са биомолекулима, а добијени резултати се могу применити на комплексе Pt(II).⁹ Због тога је испитивање супституционих реакција комплекса Pd(II) и Pt(II) веома заступљено.

Из свега наведеног може се рећи да је данас један од главних циљева бионеорганске хемије разјашњавање механизма деловања комплекса јона метала у биолошким система,¹⁰ што је тешко достижан циљ.

Деривати пиразола и њихови комплекси са прелазним металима, због потенцијалне примене, чине занимљиву групу једињења и већ дуже време су предмет разних истраживања. Већина деривата пиразола се понашају као хелатни лиганди, при чему се једна веза углавном остварује преко атома азота пиразолског прстена, а друга, односно

остале, преко дозорских атома супституената прстена. Услед специфичних хемијских својстава (ароматични систем са два атома азота, који су ефикасне Луисове базе), пиразол је врло погодан и за синтезу органских једињења која могу имати разноврсну примену. Од важних производа може се истаћи група једињења која представља активне компоненте неких комерцијалних лекова (антипиретици, антибиотици, аналгетици, антиреуматици, итд.) или цитостатика. Биолошки активни молекули, осим у медицини, користе се и у пољопривреди као пестициди.

Циљ ове дисертације био је синтеза, карактеризација и испитивање механизма деловања комплекса јона прелазних метала. У оквиру дисертације су приказани резултати добијени проучавањем супституционих реакција монофункционалних и бифункционалних комплекса Pd(II) и Pt(II) са различитим азот-донорским лигандима, као и анализа структуре монокристала новосинтетисаних једињења на основу резултата елементалне анализе, IR, UV-Vis, NMR и рендгенске структурне анализе. У општем делу су описани пиразоли као лиганди, њихови уобичајени начини координације, описана је њихова улога као фармаколошки активне супстанце, затим као једињења са цитостатичком активношћу и њихова улога у пољопривреди. Резултати досадашњих истраживања на пољу интеракција бифункционалних и монофункционалних комплекса Pd(II) са различитим азот-донорским биомолекулима су приказани. Потом је објашњен значај истраживања у области комплекса Pt(II), начин антитуморског деловања, као и резултати досадашњих истраживања у тој области. Описане су супституционе реакције комплексних једињења и методе за одређивање механизма супституционих реакција. Детаљно су приказане супституционе реакције квадратно-планарних комплекса са посебним освртом на факторе који утичу на процес супституције. У експерименталном делу, су поред припреме коришћених раствора, описане методе коришћене приликом одређивања кристалних структура синтетисаних комплексних једињења, као и методе коришћене приликом испитивања кинетике супституционих реакција. У поглављу резултати и дискусија резултата прво су приказани резултати испитивања кинетике супституционих реакција монофункционалних комплекса $[Pd(terpy)Cl]^+$, $[Pd(bpma)Cl]^+$, $[Pd(dien)Cl]^+$, $[Pd(Me_4dien)Cl]^+$ и $[Pd(Et_4dien)Cl]^+$ са 5-амино-4-бромо-3-метил-пиразолом (pzBr), 4-јодо-3-амино-пиразолом (pzI), 1,2,4-триазолом, имидазолом, пиразолом и пиразином у зависности од температуре и концентрације нуклеофила. Такође су детаљно

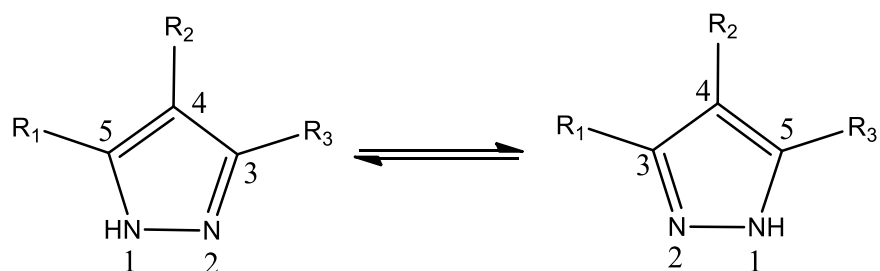
приказани и резултати испитивања кинетике и механизма супституционих реакција бифункционалних комплекса $[\text{Pd}(\text{cbdca})\text{Cl}_2]^{2-}$, $[\text{Pd}(\text{ox})\text{Cl}_2]^{2-}$ и $[\text{Pd}(\text{mal})\text{Cl}_2]^{2-}$ са пиразолом, 3-амино-4-јодо-пиразолом (pzI), 5-амино-4-бромо-3-метил-пиразолом (pzBr), 1,2,4-триазолом, имидазолом, пиразином, пиримидином и пиридазином као лигандима, у зависности од температуре и концентрације нуклеофила. Након тога су приказани резултати испитивања кинетике супституционих реакција монофункционалних комплекса $[\text{Pt}(\text{terpy})\text{Cl}]^+$, $[\text{Pt}(\text{bpma})\text{Cl}]^+$, $[\text{Pt}(\text{tpdm})\text{Cl}]^+$ и $[\text{Pt}(\text{dien})\text{Cl}]^+$ са 5-амино-4-бромо-3-метил-пиразолом (pzBr), 4-јодо-3-амино-пиразолом (pzI) и имидазолом у зависности од температуре и концентрације нуклеофила. На крају су описани резултати рендгенске структурне анализе комплекса Pt(II) са лигандима *bis*(2-пиридилметил)амином и 5-амино-4-бромо-3-метил-1H-пиразолом, као и комплекса Cu(II) и Co(II) са 1,3-диметил-пиразол-5-карбоксилном киселином.

Резултати ове докторске дисертације објављени су у оквиру 4 научна рада у познатим интернационалним часописима.

1. Општи део

1.1. Пиразоли као лиганди

Пиразол (1,2-дiazол) припада групи азола.¹¹ Његов петочлани прстен се састоји од три атома угљеника и два атома азота и то тзв. азота "пиридинског" и азота "пиролског" типа. Атоми азота могу променити "улоге" тако да је за пиразолов прстен карактеристична привидна таутомерија (Слика 1.1.1.), која остаје и након симетричне супституције у положајима 3 и 5. Означавање атома пиразолског прстена почиње атомом азота за који је везан водоник.

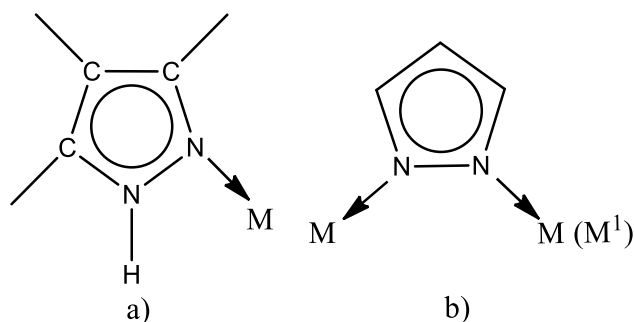


Слика 1.1.1. Означавање атома и привидна таутомерија пиразола

Пиразол је слаба киселина ($pK_a = 2,49$ у воденом раствору)¹² израженог ароматичног карактера, услед чега се сам прстен тешко оксидује или редукује. На ароматичност прстена додатно указује и чињеница да електрофилној ароматичној супституцији најлакше подлеже атом C4 због врло израженог негативног индуктивног ефекта који потиче од оба атома азота. У случају пиразоловог језгра могућа је истовремена замена сва четири атома водоника атомским групама, при чему настају тетра-супституисани пиразоли.¹³

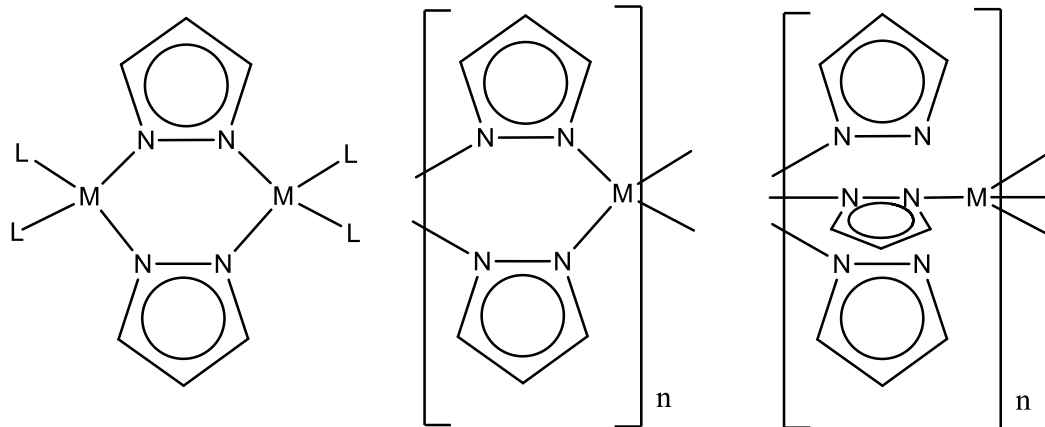
1.1.1. Комплекси са пиразолом и његовим дериватима

Пиразол и његови деривати су познати као добри лиганди, пре свега због присуства "пиридинског" атома азота. Наиме, за разлику од пиролског азота који је у погледу координације прилично нереактиван, пиридински азот подлеже електрофилном нападу, што омогућује његово везивање са јонима метала (Слика 1.1.2.а). Међутим, под одређеним условима (повећана рН вредност) у координацију може бити укључен и депротоновани пиролски атом азота, чиме се остварује мостна N(1)-N(2) координација лиганда (Слика 1.1.2.б). Код неких лиганата који у свом саставу садрже пиразол, због своје специфичне геометрије, у координацију не улази ни један од ова два атома азота.^{14,15}



Слика 1.1.2. а) Уобичајени начин координације пиразоловог прстена;
б) N(1)-N(2) координација пиразоловог прстена

Са најједноставнијом N(2) координацијом су синтетисани и окарактерисани бројни комплекси пиразола.¹⁶⁻¹⁸ Број пиразолских деривата је различит, најчешће се креће од 1 до 6, што зависи од природе јона метала, положаја и броја супституената на пиразолском прстену, као и координационе способности лиганд-партнера и других фактора.¹⁹ Пиразолато анјон је углавном везан егзобидентатно за два иста или различита јона метала, што има за последицу димерну или полимерну структуру комплекса (Слика 1.1.3.).²⁰⁻²²



Слика 1.1.3. Динуклеарни и полинуклеарни комплекси са егзобидентатним пиразолато јоном

У случајевима када деривати пиразола садрже у саставу супституента и неки од доворских атома (O, N, S, P), поред наведених начина координације, веза са јоном метала се може реализовати и преко хетероатома супституента. У Табели 1.1.1. су приказане структуре одабраних деривата пиразола чији супституенти садрже неки од доворских атома.

Најједноставнији бидентатни пиразолски лиганди су они који садрже супституенте са доворским атомима у положају 1 или 3. Пример таквог лиганда је 3,5-диметил-1-карбоксамидпиразол (HL), за који је нађено да се у комплексима типа $[MCl_2(HL)]$ ($M(II) = Pd, Pt$) координује преко пиридинског и карбоксамидног азота.²³ Овај лиганд гради комплекс и са $Cu(II)$ јоном, који је интересантан по томе што је добијен темплатном синтезом (већина комплекса са лигандима дериватима пиразола су добијени нетемплатно) и то реакцијом нуклеофилне адиције 3,5-диметилпиразола и изоцијаната у координационој сфери $Cu(II)$.²⁴ Темплатна метода се заснива на усмеравању реактивних места на такав начин да радије дају цикличне него ацикличне производе. Она је повезана са конформацијом реактаната и реактивним местима, па можемо очекивати како разумно смештање доворских атома може допустити јону метала управљање процесом циклизације. Рендгенска структурна анализа α -изомера овог комплекса је показала да он има деформисану *trans*-квадратно-планарну структуру, у којој се лиганд координује преко

пиридинског атома азота и депротоноване NH₂-групе карбоксамидног фрагмента (Табела 1.1.1.).

Као типични представници тридентатних лиганата деривата пиразола могу се узети лиганди који садрже две пиразолске групе међусобно повезане помоћу различитих електродонорских атома са две (-CH₂)_n групе (Табела 1.1.1.).^{16,25-28}

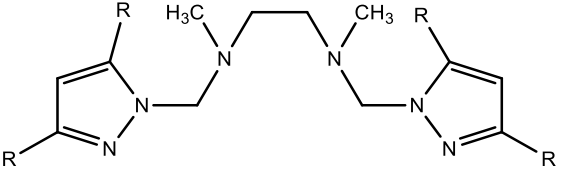
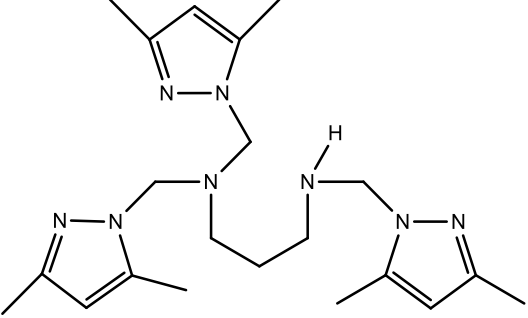
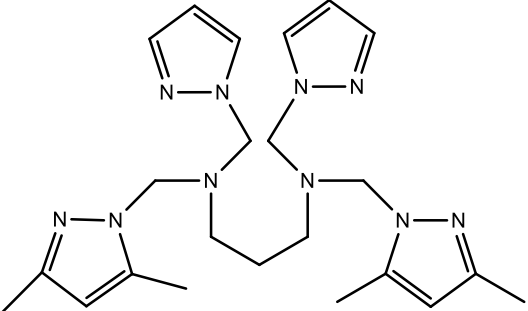
Од тетрадентатних хелата, деривата пиразола, познати су хелати са различитим групама доворских атома, као што су NNNN, ONNO и PNNP. Као пример тетрадентатних NNNN лиганата у Табели је представљен N,N'-bis(пиразол-1-илметил)-N,N'-диметил-1,2-етандиамин, односно његов 3,5-диметилдериват.²⁹

Непотпуном или потпуном заменом аминских атома водоника у 1,3-диаминопропану, односно 1,2-диаминоетану, 3,5-диметилпиразолил-1-ил метил групама добијени су пента, односно хексадентатни лигандни системи (Табела 1.1.1.).

Окарактерисани су и комплекси са лигандима дериватима пиразола веће дентатности. На пример, описани су комплекси Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) и Cd(II) са декадентатним лигандом 1,1,4,7,10,10-*heksakis*(3,5-диметил-1-пиразолилметил)-1,4,7,10-тетразадекан (L) опште формуле M₂L(ClO₄)₄A_x (A = H₂O, MeOH, x = 4-8).³⁰

Табела 1.1.1. Структуре одабраних деривата пиразола чији супституенти садрже неки од доворских атома

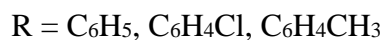
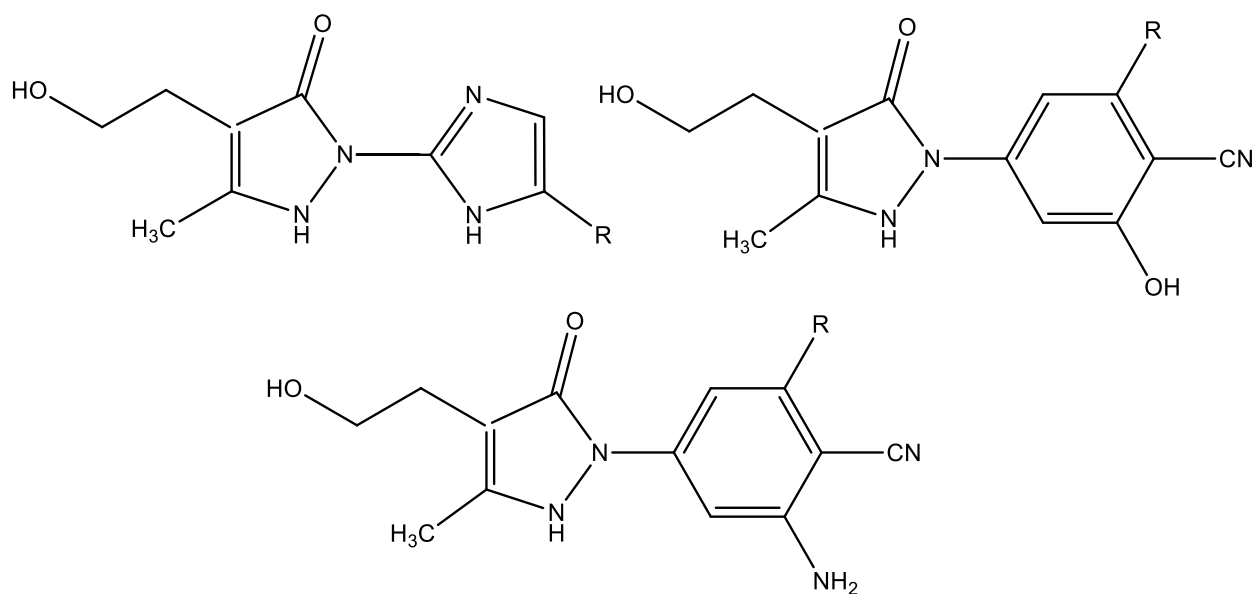
Деривати пиразола	Структура
<p>Бидентатни</p> <p>α-CuL₂,</p> <p>L=3,5-диметил-1-карбоксамидпиразол</p>	
<p>Тридентатни</p> <p>X= O, S, NH; n=1,2</p>	

<p>Тетрадентатни 3,5-диметилдериват N,N'- bis(пиразол-1-илметил)-N,N'- диметил-1,2- етандиамина</p>	
<p>Пентадентатни N,N,N'- tris((3,5-диметилпиразолил- 1-илметил)-1,3-диаминопропан (N5- лиганд)</p>	
<p>Хексадентатни NNN'N'- tetrakis(3,5-диметил-1- пиразолил-1-илметил)- 1,2 - диаминоетан (N6- лиганд)</p>	

1.1.2. Пиразоли као фармаколошки активне супстанце

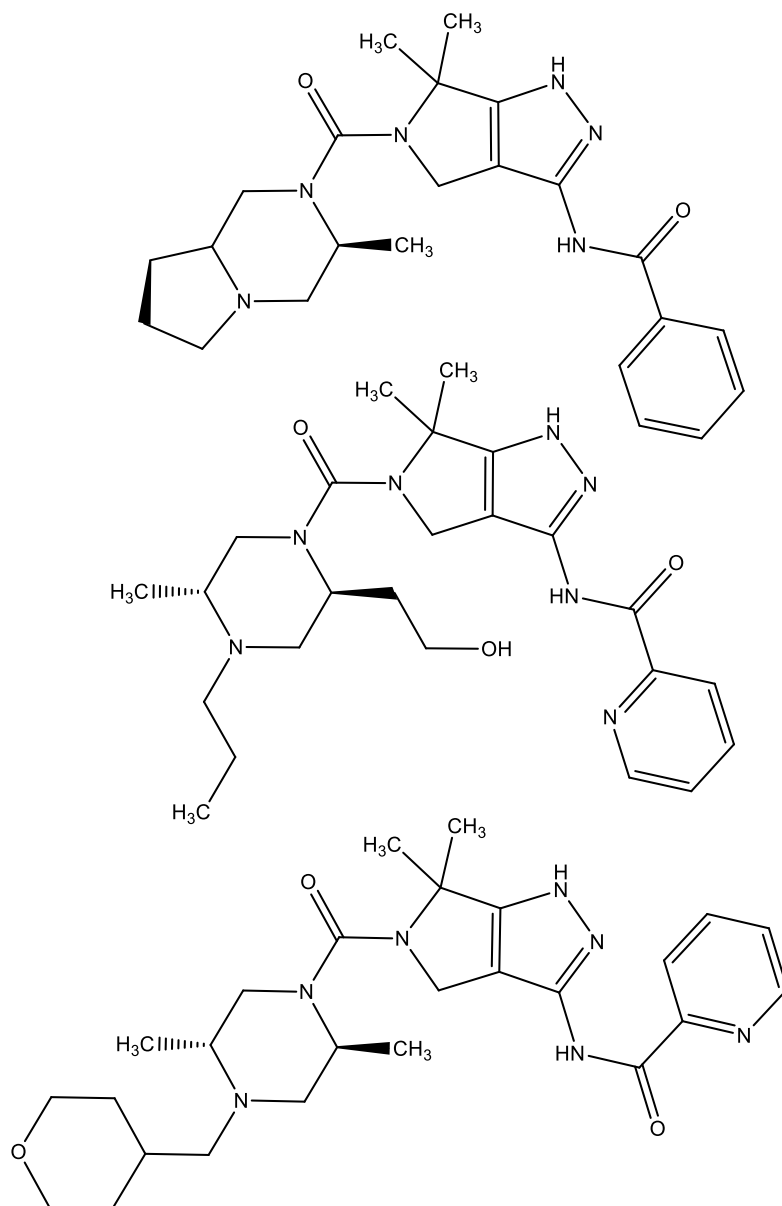
Многи деривати пиразола се користе као нестероидни антиинфламаторни, антипиретички и аналгетички лекови. Кнор (L. Knorr) је 1883. год. синтетисао први молекул са аналгетичким и антипиретичким својствима на бази пиразолин-5-она. Од тада су развијене бројне варијације пиразола, пиразолин-3-она и пиразолидин-3,5-диона.^{31,32}

Ел-Хаваш (S. A. M. El-Hawash) и сарадници су испитали биолошку активност и потенцијална лековита својства групе деривата пиразола са различитим супституентима.³³ Из њихових резултата се види да већина ових деривата показује сличну или бољу активност од референтног индометацина. Одабрани деривати су приказани на Слици 1.1.4. Сва испитана једињења имају врло високе вредности акутне леталне дозе (LD50), што их чини безбедним за евентуалну примену у медицини.



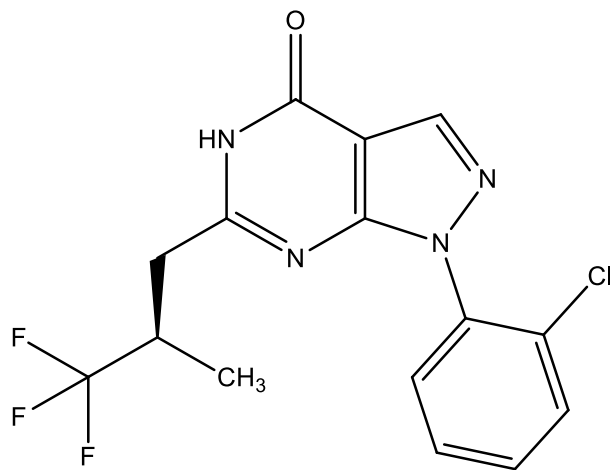
Слика 1.1.4. Примери потенцијалних активних компонента лекова

Грант (S. Grant) и сарадници су синтетисали серију пиразолских једињења (Слика 1.1.5.) која су ефикасни инхибитори протеин киназа С (РКС).³⁴ Овај ензим се активира глукозом, масним киселинама и липидима, због чега се код дијабетичара повећава његова активност, што може довести до микроваскуларних оштећења и до дисфункције капилара.



Слика 1.1.5. Структуре једињења PF-03323892, PF-03622905 и PF-045778

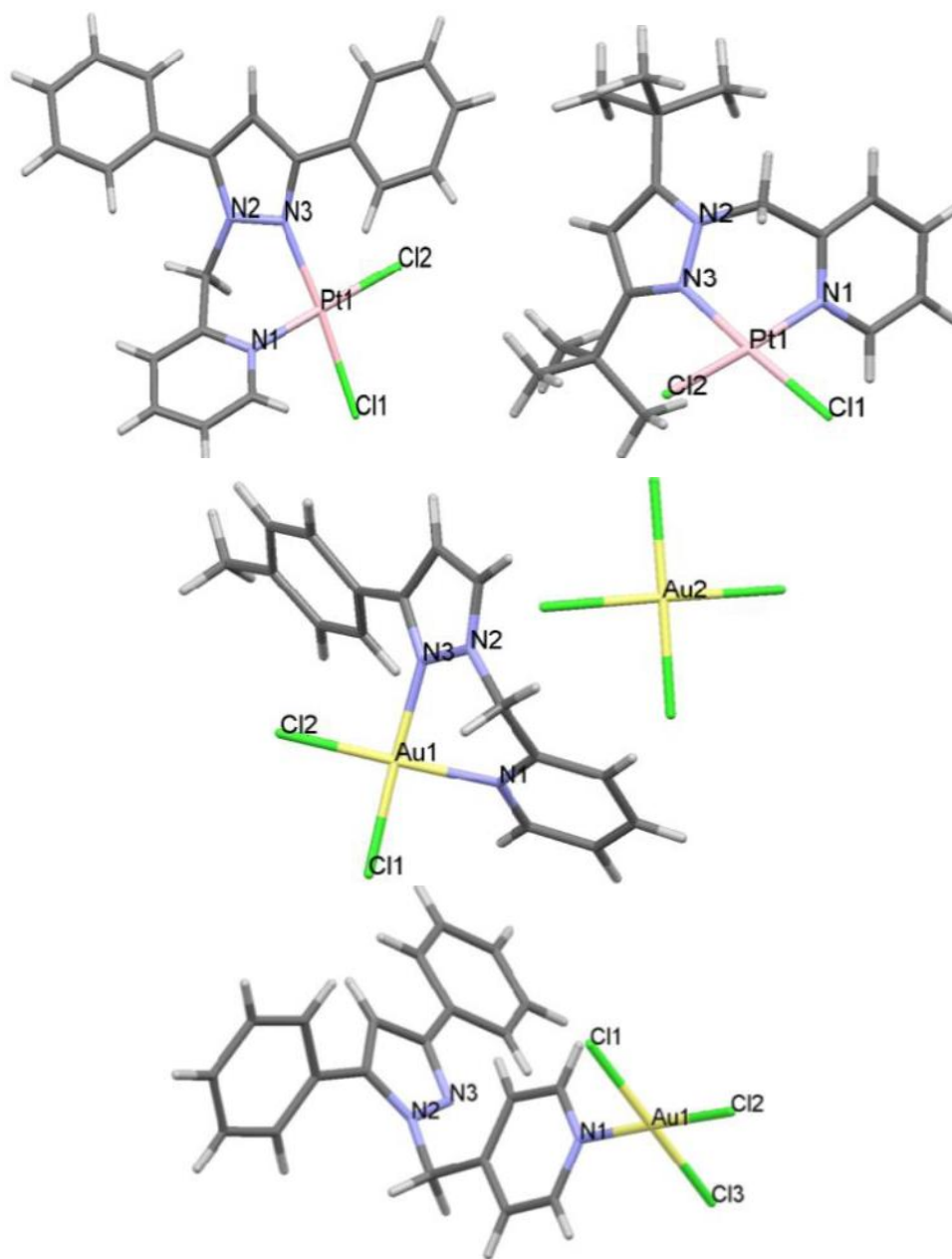
Друга група ензима чија хиперфункција узрокује здравствене проблеме је фосфодиестераза (PDE). Први публиковани PDE9 селективан инхибитор ових ензима на бази пиразола је 1-(2-хлорофенил)-6-(3,3,3-трифлуоро-2-метилпропил)-1H-пиразоло [3,4-d]-пиримидин-4(5H)-он (BAY 73-6691, Слика 1.1.6.).³⁵



Слика 1.1.6. Структура деривата пиразола BAY 73-6691

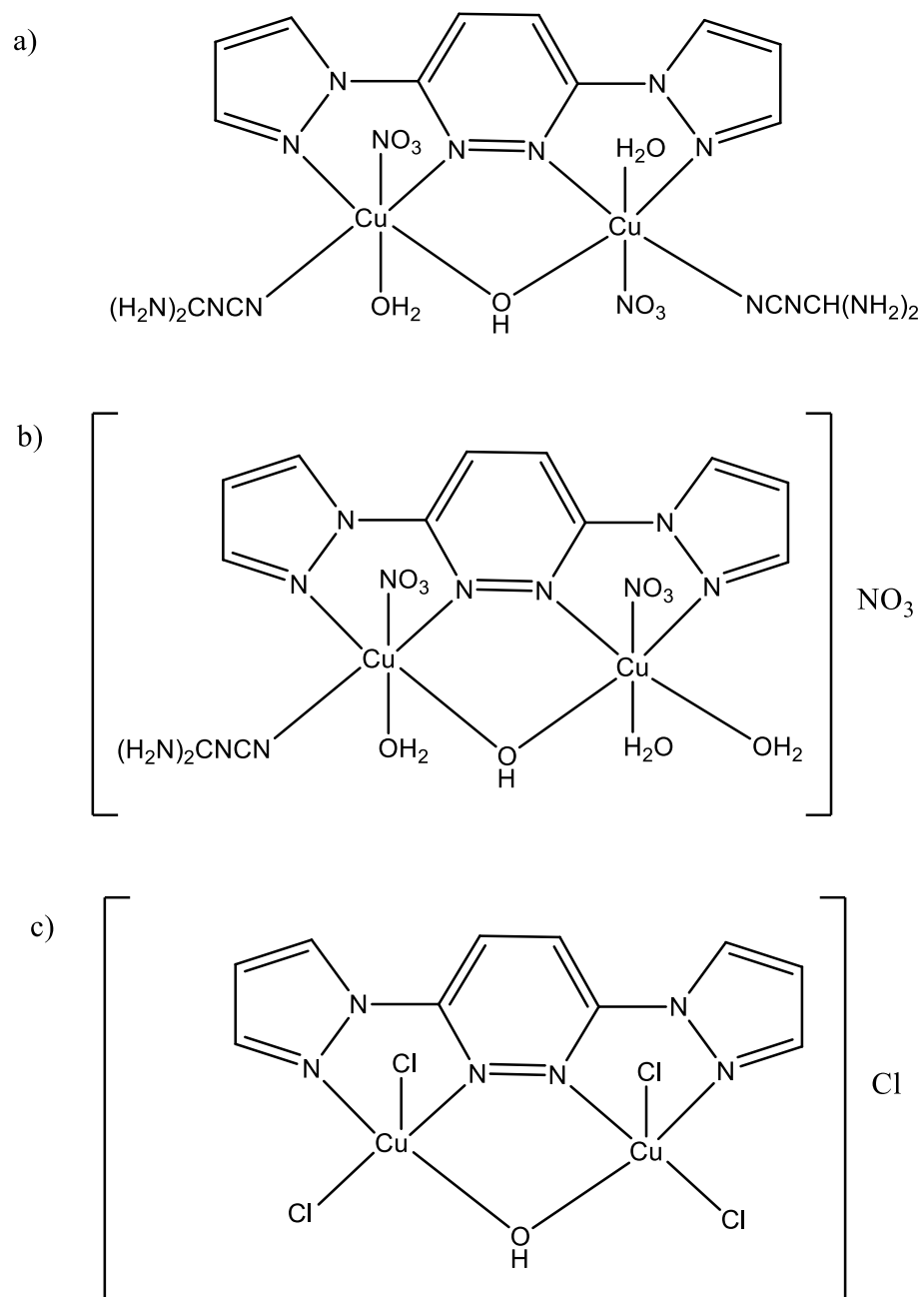
1.1.3. Пиразоли као једињења са цитотоксичном активношћу

Сагапело (T. V. Segapelo) и сарадници су направили комплексе платине и злата са серијом пиразолских лиганата.³⁶ Подаци рендгенске структурне анализе показују да се координација у свим испитаним случајевима, осим једног, остварује преко N атома пиразолског и N атома пиридинског прстена (на Слици 1.1.7. су означени са N3 и N1). Изузетак је $[\text{AuCl}_2(\text{L})]$, $\text{L} = 4\text{-(3,5-дифенилпиразол-1-илметил)пиридин}$ (последња структура на Слици 1.1.7.), где се само пиридински прстен везује за централни атом.



Слика 1.1.7. Серија једињења платине и злата са пиразоло-пиримидинским лигандима

Такође су синтетисани бинуклеарни комплекси бакра са *bis*(3,6-пиразол-1-ил) пиридазином (Слика 1.1.8.), који су се показали ефикасним против ћелијских линија канцера дојке BT-20 и канцера простате PC-3.³⁷

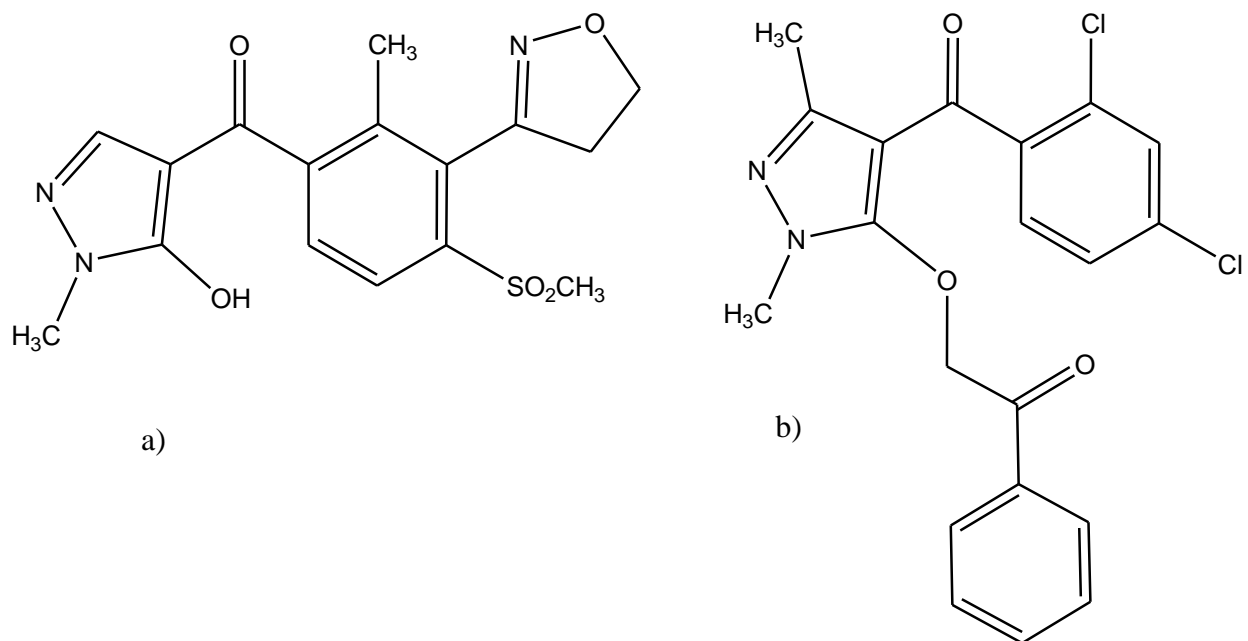


Слика 1.1.8. Структуре комплекса (a) $[Cu_2(pz_2py)(cg)_2(OH)(NO_3)_2(H_2O)_2]NO_3$,
 (b) $[Cu_2(pz_2py)(cg)(OH)(NO_3)_2(H_2O)_3]NO_3$ и (c) $Cu_2(pz_2py)Cl_4(OH)]Cl$,
pz₂py = bis(3,6-пиразол-1-ил)пиридин, *cg* = цијаногванидин

1.1.4. Биолошки активни деривати пиразола - примена у пољопривреди

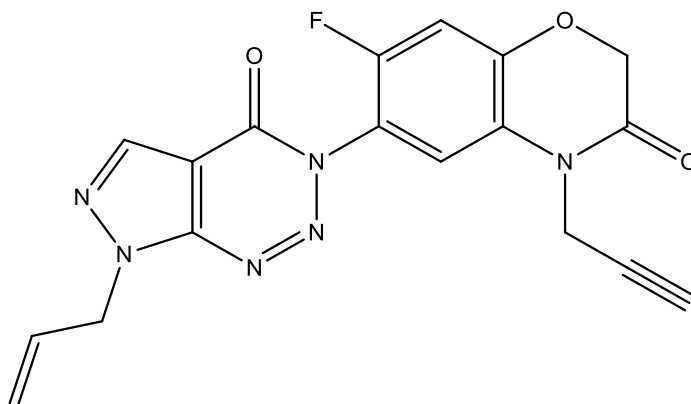
Деривате пиразола који се користе у пољопривреди систематизовао је Ламберт (С. Lamberth). Он је по механизму деловања хербициде поделио у четири групе.³⁸

У прву групу се убрајају инхибитори 4-хидроксибензилпируват-диоксигеназе (HPPD). Блокирање активности овог ензима има за последицу спречавање фотосинтезе, што доводи најпре до жућења, а убрзо и до пропадања целих биљки. Ови хербициди имају широк спектар деловања на корове у култури кукуруза.³⁹ Неки од најпознатијих комерцијалних HPPD инхибитора су Topramezone (Слика 1.1.9.а) и Pyrazoxyfen (Слика 1.1.9.б).³⁸ Оба једињења имају 4-бензоил-1-метилпиразолни скелет.



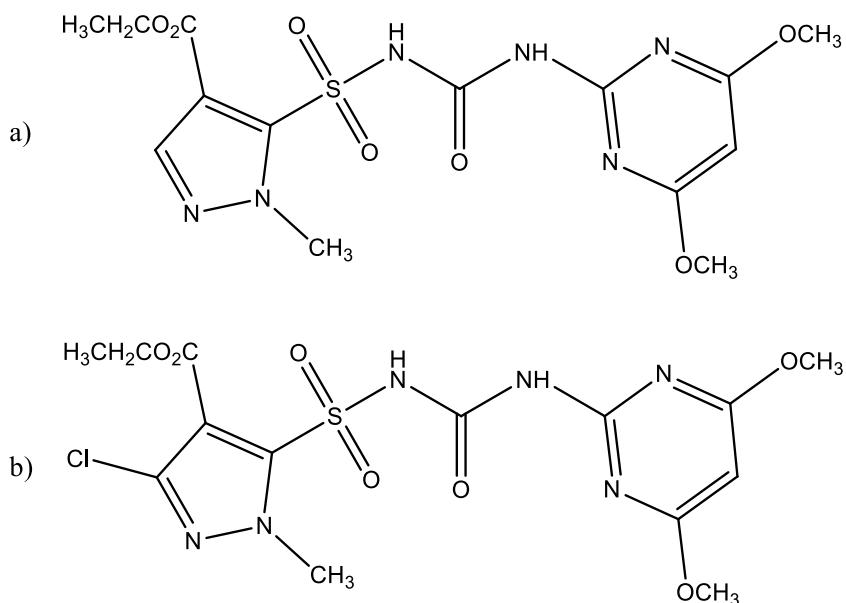
Слика 1.1.9. Структура (а) Topramezone и (б) Pyrazoxyfen

У другу групу спадају инхибитори протопорфириноген-IX оксидазе (PPO). Блокирање овог ензима узрокује оштећење ћелијских мембрана и некрозу лишћа. Публикована је серија деривата 3H-пиразоло[3,4-d][1,2,3]триазин-4-она, као једне од класа PPO инхибитора.⁴⁰ Један од најефикаснијих једињења, у *in vitro* и *in vivo* условима, је дериват чија је структура приказана на Слици 1.1.10.



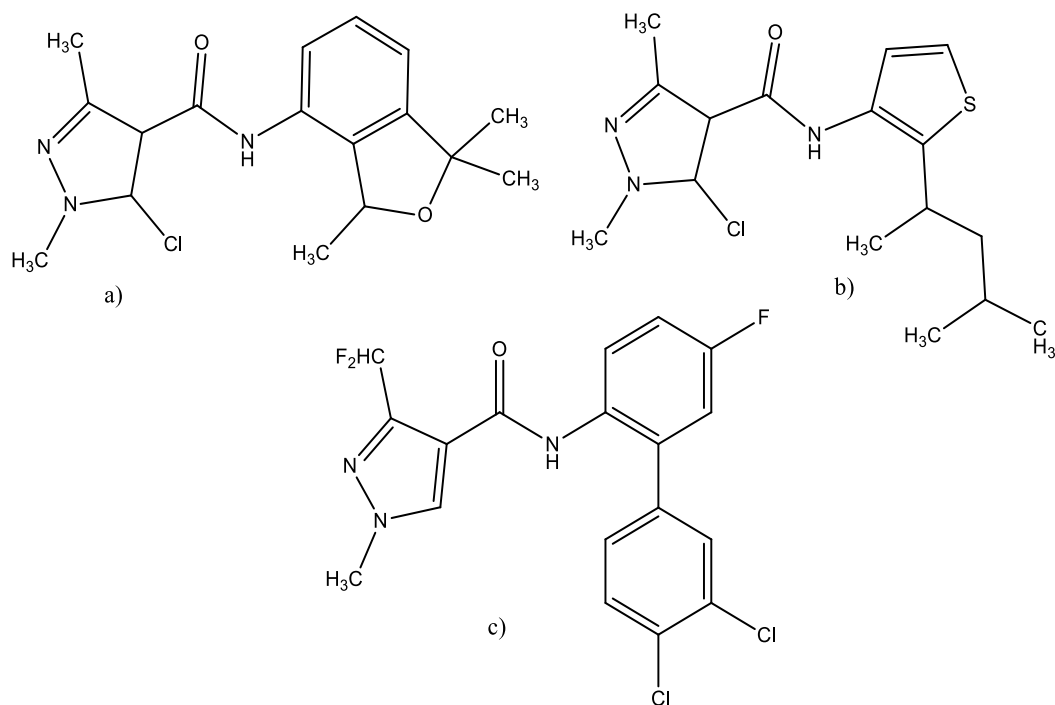
Слика 1.1.10. Најефикаснији дериват 3H-пиразоло[3,4-d][1,2,3]триазин-4-она

Трећу групу хербицида чине сулфониурее, инхибитори ацетолацетат синтазе (ALS). Овај ензимски комплекс је неопходан за синтезу есенцијалних аминокиселина. Његовим блокирањем се зауставља синтеза протеина и нуклеинских киселина, што доводи до престанка раста (нарочито младе биљке), а на крају и до некрозе биљке. Два најпознатија представника ове групе су пиразосулфурон-етил и халосулфурон-метил (Слика 1.1.11.).³⁸



Слика 1.1.11. Структуре (а) пиразосулфурон-етила и (б) халосулфурон-метила

Четврта група пестицида за заштиту биља јесу инхибитори сукцинат дехидрогеназе и цитохром С-коензим Q оксидоредуктазе у респираторном низу. Деривати 1-метил-1Н-пиразол-4-карбоксамид (Слика 1.1.12.) блокирају митохондријални комплекс 2 по истом механизму као и карбоксин, један од најстаријих фунгицида.⁴¹



Слика 1.1.12. Структура (а) *Furametpyr*, (б) *Penthiopyrad* и (ц) *Bixafen*

Комплекси пиразола са прелазним металима такође делују фунгицидно. Чандра (С. Chandra) и сарадници су синтетисали пентадентатни лиганд са сетом донорских атома NNSNN.⁴² Координацијом са Co(II), Ni(II) и Cu(II) настају октаедарски комплекси. Једињења Cu(II) су показала највећу инхибицију размножавања гљивица, док су најмању активност показала једињења Co(II).

1.2. Комплекси паладијума(II)

Никал, платина и паладијум налазе се у истој групи перидоног система. Међутим, само комплексна једињења платине показују антитуморску активност.^{1-10,43} Главни разлог биолошке активности комплекса платине лежи у кинетици супституционих реакција које

у овом случају трају неколико сати.^{44,45} Добро је познато да се комплексна једињења Pd(II) често користе као модел молекули за детаљније испитивање кинетике и механизма супституционих реакција комплекса Pt(II), иако реагују 10^3 - 10^5 пута брже од аналогних комплекса Pt(II). Такође су структуре комплексних једињења Pt(II) и Pd(II) врло сличне, као и понашање у растворима.⁹ Због израженог афинитета према сумпор- и азот-донорским лигандима (укључујући и биомолекуле), као и јако велике реактивности, селективност комплекса Pd(II) је мала, што управо ограничава употребу ових једињења као антитуморских реагенаса.

Велики број структурно аналогних комплекса Pd(II) и комплекса Pt(II) је синтетисано и испитивана је кинетика и механизам супституционих реакција са различитим биомолекулима. Испитиване су супституционе реакције комплекса [Pd(en)Cl₂] са различитим сумпор- и азот-донорским биомолекулима, при различитим експерименталним условима. Тако, у реакцијама са L-Met формира се *S,N*-хелат. Међутим, у реакцији са SMC не долази до формирања *S,N*-хелата, већ се два молекула тиоетра координују за Pd(II) јон. Такође је испитивана реактивност етилендиаминског комплекса Pd(II) код којих су у структури етилендиамина неки од аминских водоникових атома замењени метил или етил групама. Због присутних стерних сметњи реактивност ових комплекса је умањена.⁴⁶ У реакцијама са нуклеозидима и нуклеотидима, [Pd(en)Cl₂] комплекс се, идентично одговарајућем комплексу Pt(II), координује првенствено преко N7 атома азота, док је веза преко N1 заступљена у мањој мери. Реактивност нуклеотида израженија је у односу на реактивност нуклеозида, због настајања производа који су додатно стабилизовани интрамолекулским водоничним везама.⁴⁷⁻⁵⁰ Неки од производа ових хемијских реакција су изоловани и окарактерисани, као што је случај са [Pd(en)(N7-IMP)₂] комплексом.⁵¹ Етилендиамински комплекс Pd(II) код кога се уместо два хлоридо лиганда у координационој сфери налази бидентатни *cbdc*a лиганд, испитиван је у реакцијама супституције са TU, TMTU, као и у реакцијама са 5'-IMP.⁵² Реакција са TU је најбржа и дешава се у три ступња, где се у последњем ступњу отвара етилендиамински прстен на рачун координације трећег молекула тиоурее. Реакција са 5'-IMP је најспорија, а координација се остварује преко N7 атома.

Испитиване су интеракције и других бифункционалних комплекса Pd(II) аналогних комплексима платине. Један од таквих комплекса је [Pd(SMC)Cl₂]. У реакцијама са Ino,

5'-IMP и 5'-GMP утврђено је да је молекул 5'-GMP најбољи нуклеофил.⁵³ Комплекс са 1,2-диаминциклохексаном (dach) испитиван је у реакцијама са GSH и GSSG, при чему долази до формирања *S,N*-хелата,⁵⁴ док се у реакцијама са нуклеотидима и фрагментима ДНК понаша на уобичајен начин.

Поред супституционих реакција [Pd(dach)Cl₂] комплекса испитиване су и реакције комплекса у којима су хлоридо лиганди супституисани различитим бидентатним лигандима, тј. комплекси типа: [Pd(dach)(cbdca)], [Pd(dach)(gly)]⁺, [Pd(dach)(L-Met)]⁺ и [Pd(dach)(ox)]. Наведени комплекси испитивани су у реакцијама са I_{no}, 5'-IMP и 5'-GMP.⁵⁵ Карактеристично је да природа одлазећег лиганда тј. *cbdca*, *gly*, L-Met или *ox* у великој мери утиче на брзину којом ће се одвијати процес супституције, при чему је ред реактивности следећи: [Pd(dach)(gly)]⁺ > [Pd(dach)(ox)] > [Pd(dach)(cbdca)] » [Pd(dach)(L-Met)]⁺. У овим реакцијама молекул 5'-GMP се показао као најбољи нуклеофил.

Као и у случају платинских комплекса, синтетисани су и испитивани монофункционални комплекси Pd(II). Један од изучаваних комплекса је [PdCl(*N,N,S*-Gly-Met)] код кога улогу тридентатно-координованог лиганда има дипептид Gly-Met, координован за јон метала преко атома сумпора из L-Met, атома азота из пептидне везе и атома азота терминалне амино-групе. Понашање овог комплекса у реакцијама са тиолима (L-Cys, GSH, DL-пенициламином) је идентично понашању осталих монофункционалних комплекса Pd(II) и Pt(II).⁵⁶

Изучавања [Pd(dien)Cl]⁺ комплекса у реакцијама са сумпор- и азот-донорским биомолекулима су врло интересантна ради упоређивања добијених резултата са резултатима добијеним у случају комплекса Pt(II). Тако, у реакцијама са тиолима (L-Cys, GSH, DL-пенициламином) долази до супституције хлоридо лиганда молекулом тиола. Молекул GSH је најреактивнији, док је реакција са DL-пенициламином најспорија. Са порастом рН вредности, поред настајања комплекса типа 1:1, примећено је присуство динуклеарних комплекса са сумпором као мостним лигандом.⁵⁷ Пошто експериментални услови јако утичу на одређене процесе супституције, управо је у случају реакције супституције [Pd(dien)Cl]⁺ комплекса са L-Cys и GSH испитиван утицај промене растварача, јонске силе раствора, рН вредности и присуства анјонских тензида.⁵⁸ У реакцијама са фрагментима ДНК, [Pd(dien)Cl]⁺ комплекс реагује формирајући производе код којих је јон метала координован преко N7 атома гуанина.⁵⁹

Присуство пиридинског прстена у структури инертног лиганда код комплекса Pd(II) повећава електрофилност јона метала, на исти начин као и код комплекса Pt(II). Испитивања су показала да је комплекс [Pd(bipy)Cl₂] знатно реактивнији у односу на [Pd(en)Cl₂] и то у реакцији са TU, TMTU и 5'-IMP, што је свакако последица присутних пиридинских јединица. Међутим, комплекс Pd(II) са пиперизином, [Pd(Pip)(H₂O)₂]²⁺, који такође има способност електронске комуникације са јоном метала, у реакцији са 5'-GMP показује мању реактивност у односу на комплекс са етиледиамином, што је последица стерних сметњи. рКа вредност [Pd(Pip)(H₂O)₂]²⁺ комплекса је мања, тј. комплекс је киселији у односу на комплекс са етилендиамином, што је свакако резултат додатне π-електронске комуникације између пипаризина и Pd(II) јона.⁶⁰

Код монофункционалних комплекса Pd(II) уочено је да, као и код комплекса Pt(II), број и распоред пиридинских јединица у тридентатно координованом NNN-донорском лиганду у великој мери утичу на реактивност комплекса. Упоредивањем реактивности поменутих комплекса испоставило се да реактивност опада у низу: [Pd(terpy)Cl]⁺ > [Pd(bpma)Cl]⁺ > [Pd(dien)Cl]⁺. То је у сагласности са бројем пиридинских јединица у комплексу.^{61,62} Комплекс [Pd(terpy)Cl] не реагује са тиоетрима,⁶³ а у реакцијама са тиолима (GSH, L-Cys и DL-пенициламин)⁶⁴ он се понаша идентично *terpy* комплексу Pt(II). Упоредивањем односа константи брзина реакција супституције одговарајућих монофункционалних комплекса Pd(II) и Pt(II) са тиолима, најмања разлика у реактивности је у случају *terpy* комплекса.⁶⁵ У реакцијама са другим аминокиселинама или фрагментима ДНК, [Pd(terpy)Cl]⁺ комплекс реагује знатно брже.⁶⁶ Такође се већа реактивност овог комплекса у односу на остале монофункционалне комплексе Pd(II) примећује и у реакцијама супституције са пиридином и *para*-дериватима пиридина.⁶⁷ Комплекс [Pd(bpma)(H₂O)]²⁺ испитиван је у реакцијама са серијом лиганата: Cl⁻, I⁻, Br⁻, SCN⁻, TU, DMTU и TMTU.⁶⁸ Ред реактивности изучаваних лиганата је: I⁻ > DMTU > TU > SCN⁻ > TMTU > Br⁻ > Cl⁻, што је у сагласности са електронским и стерним ефектима. Наведени комплекс реагује око 10³ пута брже од одговарајућег платинског аналога. Ови резултати још једном показују да присуство пиридинских јединица увећава брзину супституционих реакција. Такође, испитивана је реактивност пиридина и деривата пиридина према [Pd(bpma)Cl]⁺ комплексу, а утврђено је да реактивност деривата пиридина зависи од карактеристика присутних супституената.⁶⁸

$[\text{Pd}(\text{bpm})\text{Cl}]^+$ комплекс испитиван је у реакцијама са азолима и диазинима, специфичном групом шесточланих и петочланих азот-донорских хетероцикла.⁶⁹ Азоли су јако значајни са бионеорганског становишта, с обзиром да имидазол из хистидина улази у састав хемопротеина.⁷⁰ Такође, азоли могу да инхибирају везивање CO за неке цитохроме, док неки деривати триазола показују антибактеријско дејство на патогене бактерије биљака.⁷¹ Једињења која у свом саставу садрже пиридазин, пиридин, као и друга хетероциклична једињења, користе се у терапијске сврхе за лечење реуматског артритиса, остеоартритиса, остеопорозе, псоријазе и др.⁷² Поред триазола, деривати пиридазина и пиазола такође показују антибактеријско и антигљивично дејство.⁷³ Азоли, као и диазини, се често користе као мостни лиганди при грађењу динуклеарних комплекса Pt(II).^{74,75} Од испитиваних азола и диазина највећу реактивност према $[\text{Pd}(\text{bpm})\text{Cl}]^+$ комплексу има триазол.⁷⁰

Детаљно је испитиван и комплекс $[\text{Pd}(\text{tpdm})\text{Cl}]^+$ који је сличан $[\text{Pd}(\text{terpy})\text{Cl}]^+$ комплексу. Код $[\text{Pd}(\text{tpdm})\text{Cl}]^+$ комплекса су између пиридинских прстенова уведене метиленске групе. Поменути комплекс реагује са сумпор- и азот-донорским молекулима на идентичан начин као и $[\text{PdC}(\text{terpy})\text{Cl}]^+$, али много спорије. Реактивност комплекса $[\text{Pd}(\text{tpdm})\text{Cl}]^+$ је готово истог реда величине као и $[\text{Pd}(\text{dien})\text{Cl}]^+$. Карактеристично за $[\text{Pd}(\text{tpdm})\text{Cl}]^+$ је да реагује са L-Met, за разлику од $[\text{Pd}(\text{terpy})\text{Cl}]^+$ комплекса.⁷⁶

Последњих година чине се напори да се увођењем различитих врста лиганата у координациону сферу комплекса Pd(II) добије једињење које ће испољавати цитотоксичну активност. Синтетисано је осам комплекса Pd(II) у комбинацији са 4-толуенсулфонил-L-амино киселином и диимином (*bipy* или *phen*), при чему су свих осам комплекса показали активност на ћелијама карцинома. Највећу активност показао је $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{TsleuNO})] \cdot \text{H}_2\text{O}$.⁷⁷ Синтетисан је комплекс Pd(II) са лигандом који у својој структури садржи пиридин и амид, N-(4-хлорофенил)-3-пиридинкарбоксиамид. Добијени комплекс има *trans* геометрију, везује се за ДНК и испољава цитотоксичност за неке ћелије канцера. Међутим, активност наведеног комплекса мања је у односу на комплекс Pt(II) са истоименим лигандом.⁷⁸

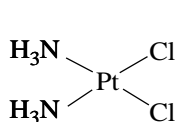
Поред антитуморске активности, неки комплекси Pd(II) показују активност против туберкулозе, као што је комплекс *trans*- $[\text{PdX}_2(\text{isn})_2]$ (X= Cl, N₃, SCN, или NCO; isn = изоникотинамид), при чему је најактивнији комплекс са N₃. Ови комплекси показују и

антитуморску активност, али знатно мању у односу на цисплатину.⁷⁹ Аминоалкохоли као што су (-)-ефедрин, (-)-норефедрин, L-пролинол, L-валинол и L-изолеуцинол, су коришћени у синтези комплекса Pd(II), а добијени комплекси су показали извесну антитуморску активност.⁸⁰

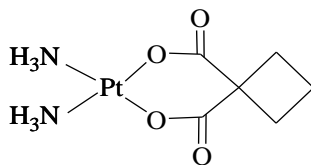
Проучавани су ефекти $[PdCl_4]^{2-}$, $[Pd(dien)Cl]^+$ и $[Pd(Me_4dien)Cl]^+$ комплекса на активност Na,K-АТРаза.⁸¹ Иако је добро познато да платинска група елемената показује велики афинитет ка грађењу комплекса са лигандима који поседују тиолну групу, мало је података о интеракцији Pd(II) са Na,K-АТРазом, док литературни подаци потврђују да њихови Pt(II) аналози инхибирају активност овог ензима.⁸² Поређење IC₅₀ вредности за различите Pd(II) комплексе показало је да њихова инхибициона способност опада у низу: $[PdCl_4]^{2-} > [Pd(dien)Cl]^+ > [Pd(Me_4dien)Cl]^+$. Највећи утицај на слабу инхибицију диенских комплекса имају стерни фактори.⁸³

1.3. Комплекси платине

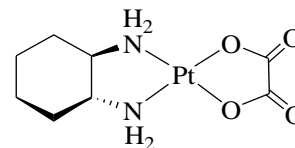
Розенберговим открићем антитуморске активности комплекса цисплатине, *cis*- $[PtCl_2(NH_3)_2]$, (*cis*-диамминдихлоридоплатина(II)), 1965. године, започиње употреба једињења на бази јона платине у терапеутске сврхе.³⁻⁶ Данас се, поред цисплатине, неколико других комплекса платине користи у лечењу различитих врста тумора, Слика 1.3.1. Карбоплатина је одобрена за употребу 1989. године, оксалиплатина 2002. године, док се недаплатина, лобаплатина и хептаплатина користе само у Јапану, Кини и Јужној Кореји. Међутим, и поред великог успеха, цисплатина има и неколико недостатака, тј. њена употреба изазива велики број нежељених ефеката. Такође, употребом цисплатине долази до појаве резистентности.⁷⁻¹⁰



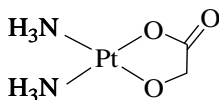
цисплатина



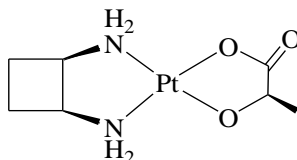
карбоплатина



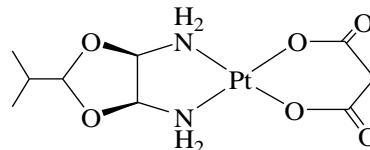
оксалиплатина



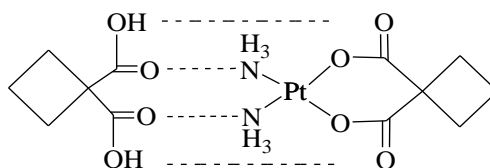
недаплатина



лабоплатина



хептаплатина

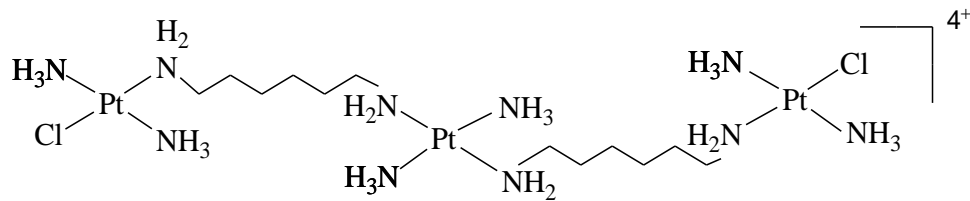


дициклоплатина

Слика 1.3.1. Структурне формуле неких комплекса Pt(II) који се користе као антитуморски лекови.

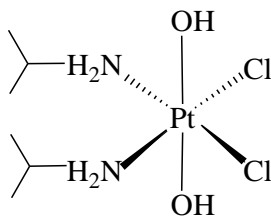
Даља истраживања у овој области усмерена су ка синтези комплекса који ће показивати активност на већем броју тумора, изазивати мањи број нежељених дејстава и мању резистентност.^{1,2,7}

Крајем 80-тих година прошлог века, Фарел (N. Farrell) са сарадницима долази на идеју да би недостаци цисплатине могли да се превазиђу синтезом полинуклеарних комплекса Pt(II), у којима су два молекула трансплатине или цисплатине повезани алифатичним ланцем различите дужине.^{84,85} Међутим, само један од до сада синтетисаних полинуклеарних комплекса Pt(II), комплекс BBR3464, Слика 1.3.2., прошао је прву фазу клиничких испитивања,^{86,87} али због изражене нестабилности истраживања нису настављена.^{88,89}



Слика 1.3.2. Структурна формула комплекса BBR3464

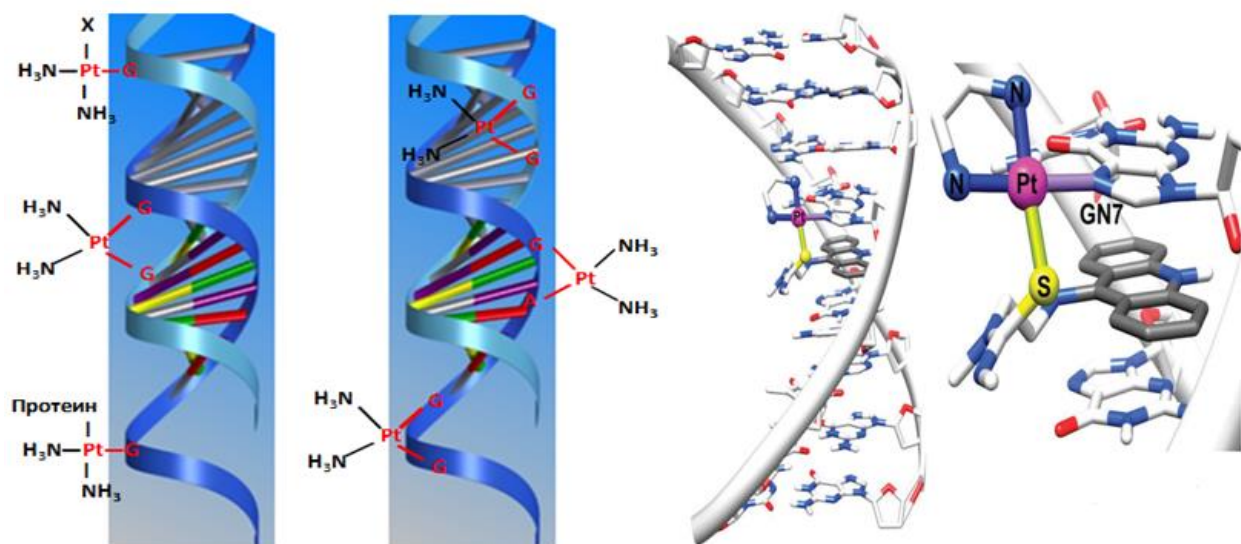
Посебну групу антитуморских лекова на бази комплекса јона метала представљају комплекси Pt(IV). Добра карактеристика комплекса Pt(IV) је да су они инертнији од комплекса Pt(II), тј. теже подлежу супституционим реакцијама, што омогућава лакши транспорт кроз организам до оболелог ткива. Ипроплатина, *cis,trans,cis*-[PtCl₂(OH)₂((NH₂CH(CH₃))₂)₂], Слика 1.3.3., прошла је све три фазе клиничких испитивања, али се на крају показало да је мање активна од цисплатине и није регистрована за клиничку употребу.⁹⁰⁻⁹³



Слика 1.3.3. Ипроплатина

Антитуморска активност комплекса платине објашњава се везивањем за молекулу ДНК, и то првенствено за генетску ДНК која се налази у нуклеусу, док је веза са митохондријалном ДНК мање одговорна за антитуморску активност.⁴⁴ Када комплекс платине доспе до ДНК могућности за координацију су различите. Везивање комплекса првенствено се дешава преко N7 атома гуанина, док је мање заступљено везивање за N7 и N1 атоме аденина и N3 атом цитозина.^{8,43,44} Установљено је да је са 65% заступљена координација комплекса типа 1,2-(GpG), односно, веза преко два молекула 5'-GMP који се налазе на истом ланцу ДНК. Око 25% је заступљена веза типа 1,2-(ApG), тј. веза са

5'-AMP и 5'-GMP смештеним на супротним ланцима. Остали начини везивања (монофункционално везивање комплекса, везе типа 1,3-(GpG), везе преко гуанозина смештених на истом ланцу молекула, итд.) су мање заступљени. На Слици 1.3.4. приказани су различити начини везивања цисплатине за молекула ДНК.^{8-10,43-45}



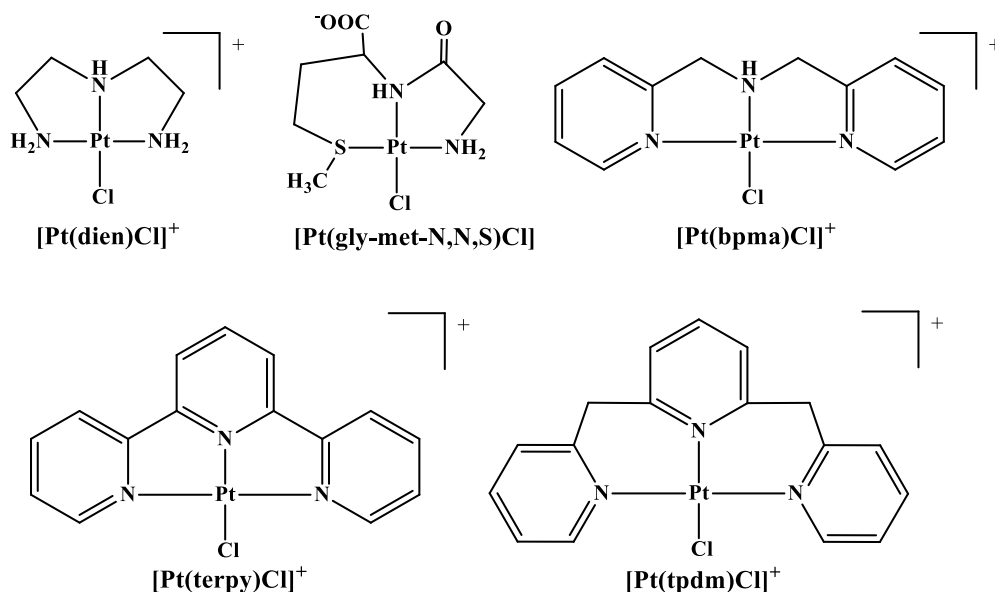
Слика 1.3.4. Начини координовања цисплатине за ДНК (лево) и кристална структура^[6] на којој је се види координација комплекса Pt(II) за гуанин из ДНК (десно).

Међутим, у ћелији се налазе и други биомолекули који такође могу да реагују са комплексима платине. Посебно велики афинитет комплекси платине показују према биомолекулима који садрже атом сумпора. Наиме, Pt(II) као „мека” киселина гради јако стабилна једињења са сумпор-донорима као „меким” базама. Пошто је концентрација тиола, укључујући GSH и L-Cys, у екстрацелуларној течности око 10 mM, претпоставља се да ће већи део комплекса Pt(II) бити везан за сумпор из биомолекула пре него што доспе до ДНК.^{8,43-45} Настала једињења су одговорна за појаву токсичних ефеката (нефротоксичност, неуротоксичност, резистентност, итд.).

На основу реченог, проучавање супституционих реакција комплекса Pt(II) и биолошки важних молекула је значајно, јер помаже у проналажењу комплекса који ће показивати задовољавајуће антитуморске карактеристике.

Монофункционални комплекси Pt(II) су комплекси чија се координациона сфера састоји од инертног тридентатног лиганда, а четврто координационо место заузима лабилни лиганд, најчешће хлорид или вода. Пошто се поменути лабилан лиганд може лако супституисати, монофункционални комплекси су погодни модел молекули за изучавање супституционих реакција, пре свега, са биомолекулима.

Највише су изучаване супституционе реакције монофункционалних комплекса опште формуле $[Pt(NNN)X]$, где NNN представља тридентатни лиганд координован преко три азотова атома за Pt(II), док је са X означен лабилни лиганд. Комплекси $[Pt(dien)Cl]^+$, $[Pt(bpma)Cl]^+$, $[Pt(terpy)Cl]^+$ и $[Pt(tpdm)Cl]^+$ најчешће су проучавани комплекси из ове групе. Такође је испитиван комплекс $[Pt(Gly-Met-N,N,S)Cl]$ у коме је дипептид координован за Pt(II) јон преко атома сумпора и два атома азота. На Слици 1.3.5. представљене су структурне формуле наведених комплекса.



Слика 1.3.5. Структурне формуле неких монофункционалних комплекса Pt(II).

Комплекси $[Pt(bpma)Cl]^+$, $[Pt(terpy)Cl]^+$ и $[Pt(tpdm)Cl]^+$ карактеристични су по томе што се у структури инертног лиганда налази пиридин. Присуство пиридинског прстена у комплексу Pt(II) повећава електрофилност јона метала. Наиме, пиридин има способност

преузимања дела наелектрисања са метала чинећи га још позитивнијим.^{94,95} Поред тога, уочена је и π -повратна донација електронске густине са улазног лиганда на хелатни лиганд, што доводи до додатне стабилизације прелазног стања квадратне бипирамиде у односу на основно стање.⁹⁴ Овај ефекат је најизраженији када се пиридин налази у *trans* положају у односу на лиганд који се супституише. Сходно томе, очекивано је да реактивност $[\text{Pt}(\text{terpy})\text{Cl}]^+$ комплекса буде највећа. Међутим, иако су за велику реактивност овог комплекса одговорне електронске интеракције, на карактеристике овог комплекса велики утицај има волуминозност *terpy* лиганда. У реакцијама супституције комплекса $[\text{Pt}(\text{terpy})\text{Cl}]^+$ са различитим тиоетрима и тиолима више пута је потврђена његова нереактивност према тиоетрима,⁹⁶⁻⁹⁸ која се управо објашњава утицајем стерног ефекта. Велика реактивност комплекса $[\text{Pt}(\text{terpy})\text{Cl}]^+$ према тиолима објашњава се настанком интрамолекуларске водоничне везе између протона тиолне групе и одлазећег хлоридо лиганда, чиме се додатно стабилизује прелазно стање.⁹⁶⁻⁹⁹

Мања реактивност комплекса са *bpta* лигандом последица је присуства два пиридинска прстена у координационој сфери комплекса и то у *cis* положају у односу на одлазећи лиганд.

Комплекс $[\text{Pt}(\text{tpdm})\text{Cl}]^+$, који у својој структури садржи трипиридинметан и који је структурно јако сличан $[\text{Pt}(\text{terpy})\text{Cl}]^+$ комплексу, такође је коришћен за изучавање супституционих реакција са неколико различитих биомолекула.⁷⁶ Иако је комплекс $[\text{Pt}(\text{tpdm})\text{Cl}]^+$ сличан комплексу $[\text{Pt}(\text{terpy})\text{Cl}]^+$, они показују потпуно различите карактеристике. Са Сlike 1.3.5. може се видети да комплекс $[\text{Pt}(\text{tpdm})\text{Cl}]^+$ у својој структури има три пиридинска прстена раздвојена метиленском групом. Ова наизглед мала разлика у структури лиганда значајно утиче на брзину супституционих реакција. Константа брзине реакције супституције комплекса $[\text{Pt}(\text{terpy})\text{Cl}]^+$ са TU износи $k_2^{298} = (1,72 \pm 0,02) \cdot 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, и 10^8 пута је већа од константе брзине реакције супституције комплекса $[\text{Pt}(\text{tpdm})\text{Cl}]^+$ са TU, чија константа брзине реакције износи $k_2^{298} = (12,1 \pm 0,1) \cdot 10^{-2} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$.¹⁰⁰ Сматра се да је смањена реактивност $[\text{Pt}(\text{tpdm})\text{Cl}]^+$ комплекса последица структурних модификација. Комплекс $[\text{Pt}(\text{terpy})\text{Cl}]^+$ је планаран, док се увођењем две метиленске групе нарушава планарност. Такође, за комплекс $[\text{Pt}(\text{tpdm})\text{Cl}]^+$ карактеристично је да реагује са L-Met, док је више пута напоменуто да комплекс $[\text{Pt}(\text{terpy})\text{Cl}]^+$ не реагује са тиоетрима.⁷⁶

Супституционе реакције комплекса $[\text{Pt}(\text{dien})\text{Cl}]^+$ одигравају се најспорије у поређењу са супституционим реакцијама осталих комплекса приказаних на Слици.1.8.^{61,100-105}

Смањена реактивност комплекса са дипептидом Gly-Met као инертним лигандом објашњава се стерним утицајем метил групе, која отежава прилаз нуклеофила јону метала приликом супституције.¹⁰⁶

1.4. Механизам реакције

Механизам хемијске реакције је детаљан опис начина на који се структура, хемијске везе и слободна енергија свих учесника реакције мењају, зависно од времена, на путу од реактанта, као полазног стања система, до продукта реакције, као завршног стања система. Такав опис треба да садржи:

- а) разлагање сложених реакција на елементарне кинетичке процесе;
- б) карактеризацију интермедијера;
- ц) податке о тзв. прелазном стању који обухватају састав, структуру и енергију активираниог комплекса;
- д) детаљне податке о енергетским нивоима основних и побуђених стања свих учесника реакције, укључујући интермедијере и активирание комплексе.¹⁰⁷

Са Шеме 1.4.1. може се видети шта се све мора узети у обзир приликом дефинисања механизма хемијске реакције.¹⁰⁸



Шема 1.4.1. Кораци у одређивању механизма хемијске реакције

Проучавање механизма неорганских реакција нагло започиње са развојем органометалне и бионеорганске хемије, односно, са развојем нових експерименталних техника (Uv-Vis спектрофотометрија, NMR спектроскопија, „stopped flow” спектрофотометрија, HPLC,...).

1.4.1. Супституционе реакције комплексних једињења

Супституционе реакције комплексних једињења могу бити електрофилне (S_E) или нуклеофилне (S_N) у зависности од тога да ли у процесу супституције долази до замене централног јона метала или лиганда. Уколико се у току реакције супституише јон метала тј. електрофил, у питању је реакција електрофилне супституције, једначина (1.4.1.), а уколико се врши замена лиганда, комплекс подлеже реакцији нуклеофилне супституције, једначина (1.4.2.).



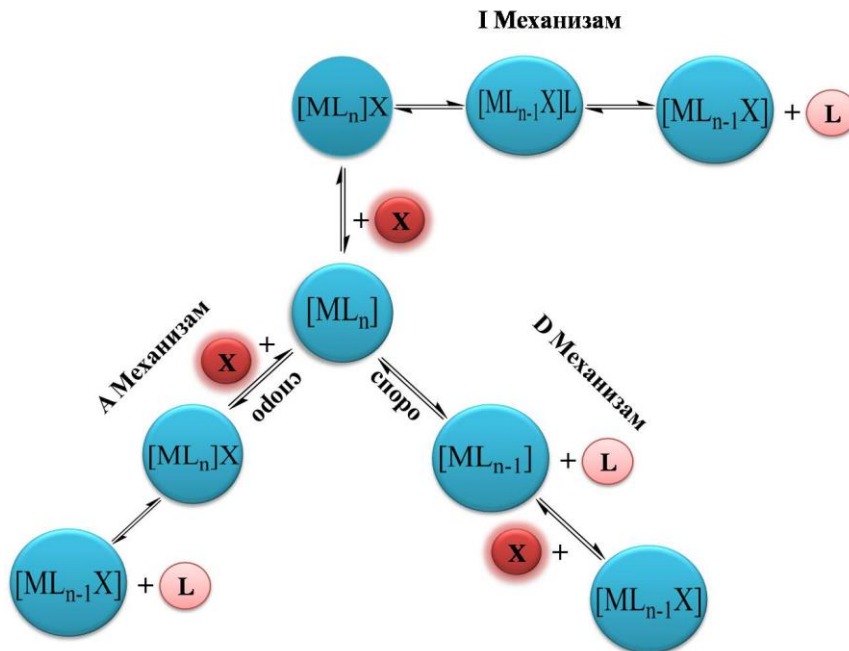
Нуклеофилне супституционе реакције, према Лангфорду (С. Н. Langford) и Греју (Н. В. Gray),¹⁰⁹ одвијају се по три различита механизма:

- Дисоцијативном механизму (D)
- Асоцијативном механизму (A)
- Механизму измене (I)

Код дисоцијативног механизма (D) у првом ступњу реакције долази до дисоцијације једног лиганда L из координационе сфере комплекса, при чему настаје интермедијер са смањеним координационим бројем. У следећем ступњу улазни лиганд X се везује за централни јон метала. С обзиром да је први ступањ реакције спорији, он одређује укупну брзину реакције супституције.

Код асоцијативног механизма (A) у првој фази улазни лиганд X се везује за централни јон метала, градећи интермедијер са повећаним координационим бројем, а затим, у другој фази одлазећи лиганд L напушта координациону сферу комплекса. Реакција грађења интермедијера са повећаним координационим бројем је спорија и она одређује брзину овог процеса супституције.

Механизам измене (I) је процес код кога се, у првој фази, улазни лиганд X везује електростатичким силама за спољашњу координациону сферу комплекса. Потом долази до миграције улазног лиганда из спољашње у унутрашњу координациону сферу уз истовремену миграцију одлазећег лиганда L из унутрашње у спољашњу координациону сферу. Крајњи процес је раскидање везе између комплекса и одлазећег лиганда. Овај механизам, за разлику од претходна два нема интермедијера, али постоји прелазно стање, тј. процес поседује своју енергију активирања. Механизам измене се може поделити на I_a и I_d механизме. Уколико процес раскидања везе између централног јона метала и одлазећег лиганда L има већи утицај на брзину реакције, механизам се обележава са I_d, а уколико процес формирања нове везе између централног јона метала и улазног лиганда X има већи утицај на брзину хемијске реакције, механизам се обележава са I_a.¹¹⁰



Шема 1.4.2. Механизми нуклеофилне супституције комплексних једињења

1.4.2. Активациони параметри

Одређивање механизма хемијске реакције заснива се на анализи добијених вредности термодинамичких параметара (ΔH^\ddagger , ΔS^\ddagger , ΔV^\ddagger) који карактеришу одређен процес. Један од битних података је вредност константе брзине хемијске реакције k , за чије одређивање постоји велики број експерименталних метода. Избор одговарајуће методе зависи како од брзине процеса који се проучава, тако и од особина учесника хемијске реакције.¹¹¹ Познавање вредности константе брзине хемијске реакције на различитим температурама омогућава одређивање осталих термодинамичких параметара. Вредност енергије активирања E_a одређује се помоћу Аренијусове (S. A. Arrhenius) једначине (1.4.3.).^{107,111,112}

$$k = k_0 \exp(-E_a/RT) \tag{1.4.3.}$$

у којој је k константа брзине хемијске реакције, k_0 фактор учестаности, R гасна константа и T температура на којој је одређена вредност константе брзине. Логаритмовањем једначине (1.4.3.) добија се израз (1.4.4.)

$$\ln k = \ln k_0 - E_a/RT \quad (1.4.4.)$$

у коме постоји линеарна зависност $\ln k$ у функцији $1/T$. Ова зависност је линеарна у ужем температурном интервалу (од 30 - 40°C). То значи да познавањем вредности константе брзине хемијске реакције за најмање три температуре, графичким путем се може одредити вредност члана $-E_a/R$, односно, вредност енергије активирања за изучавану реакцију.¹¹²

Промена енталпије активирања ΔH^\ddagger одређује се из једначине (1.4.5.).

$$\Delta H^\ddagger = E_a - RT \quad (1.4.5.)$$

Промена ентропије активирања ΔS^\ddagger је величина која представља мерило неуређености система, односно, представља промену слободне Гибсове (J. W. Gibbs) енергије ΔG^\ddagger са променом температуре T и може се изразити помоћу једначине (1.4.6.).

$$\left(\frac{d(\Delta G^\ddagger)}{dT} \right) = -\Delta S^\ddagger \quad (1.4.6.)$$

Вредност за ΔS^\ddagger одређије се на основу Ајрингове (H. Eyring) једначине (1.4.7.)

$$k = \frac{RT}{Nh} \exp\left(-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}\right) \quad (1.4.7.)$$

С обзиром да се промена слободне енергије ΔG^\ddagger може изразити преко промене енталпије активирања и промене ентропије активирања, једначина (1.4.8.)

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger + T\Delta S^\ddagger \quad (1.4.8.)$$

заменом у изразу (1.4.7.) добија се једначина (1.4.9.)

$$k = \frac{RT}{Nh} \exp\left(\frac{\Delta S^\ddagger}{R}\right) \exp\left(-\frac{\Delta H^\ddagger}{RT}\right) \quad (1.4.9.)$$

Логаритмовањем једначине (1.4.9.) добија се израз

$$\ln\left(\frac{k}{T}\right) = \ln\left(\frac{R}{Nh}\right) + \frac{\Delta S^\ddagger}{R} - \frac{\Delta H^\ddagger}{RT} \quad (1.4.10.)$$

На основу израза (1.4.10.) видимо да постоји линеарна зависност $\ln(k/T)$ од $1/T$, тј. графички на основу ове једначине из нагиба добијене праве одређује се вредност промене енталпије активирања, а из одсечка праве израчунава се вредност промене ентропије активирања. Први члан $\ln(R/Nh)$, је константна и на 25°C износи 23,8.^{112,113}

Повезаност константе брзине хемијске реакције и промене запремине активирања ΔV^\ddagger дата је Вант Хофовом (J. H. van't Hoff) једначином (1.4.11.)

$$\left(\frac{d(\ln k)}{dP}\right)_T = -\frac{\Delta V^\ddagger}{RT} \quad (1.4.11.)$$

Вредност за ΔV^\ddagger добија се праћењем промене константе брзине хемијске реакције у зависности од притиска, а на основу једначине (1.4.12.)

$$\Delta V^\ddagger = -bRT \quad (1.4.12.)$$

у којој b представља нагиб праве $\ln k = f(P)$. Запремина активирања ΔV^\ddagger састоји се из два члана, једначина (1.4.13.).

$$\Delta V^\ddagger = \Delta V_{\text{int}}^\ddagger + \Delta V_{\text{sol}}^\ddagger \quad (1.4.13.)$$

Први члан $\Delta V_{\text{int}}^\ddagger$ односи се на промене у интернуклеарним растојањима и угловима веза приликом настајања активираниог комплекса, док други члан $\Delta V_{\text{sol}}^\ddagger$ описује промене у наелектрисању, као и диполне интеракције у активираниом комплексу. Зато, уколико реагују наелектрисани јони у процесу супституције допринос другог члана може бити већи од првог, па вредност запремине активирања није поуздан критеријум за одређивање механизма. Међутим, када у току процеса супституције нема промена у наелектрисању, други члан у изразу (1.4.13.) се може занемарити, тј. тада запремина активирања зависи само од $\Delta V_{\text{int}}^\ddagger$. У том случају је вредност ΔV^\ddagger најпоузданији критеријум за одређивање механизма супституције.^{114,115}

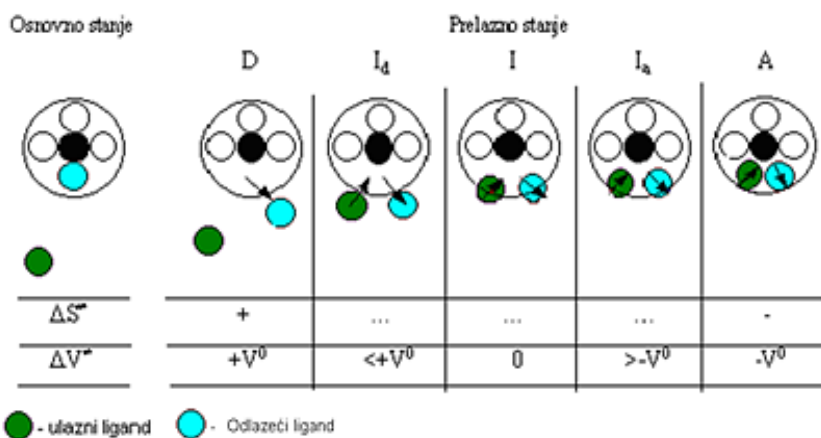
1.4.3. Одређивање механизма нуклеофилних супституционих реакција

Одређивање механизма нуклеофилне супституционе реакције врши се на основу вредности термодинамичких параметара,^{107,112-115} који карактеришу изучавани процес. Један од параметара помоћу кога се на врло једноставан начин може прелиминарно одредити механизам супституције је константа брзине хемијске реакције. На основу једначина које карактеришу процесе D, A и I механизма (Шема 1.4.2.) види се да је процес супституције по D механизму реакција првог реда, а по A механизму реакција другог реда. С тим у вези, уколико се приликом изучавања неке реакције установи да природа улазног лиганда не утиче на брзину реакције, тада се ради о D или I_a механизму супституције. И обрнуто, уколико брзина хемијске реакције зависи од природе улазног лиганда, реакција се дешава по A или I_a механизму.¹¹⁰

Поузданији критеријум за одређивање механизма је познавање вредности промене ентропије активирања ΔS^\ddagger . Пошто је ентропија активирања мерило неуређености система, а на основу сазнања да се код различитих механизма формира интермедијер са већом или мањом неуређеношћу, овај параметар омогућава одређивање механизма супституције. У случају D механизма настаје интермедијер са смањеним координационим бројем, односно, повећава се неуређеност система и ΔS^\ddagger има позитивну вредност. Код A механизма настаје интермедијер са повећаним координационим бројем и смањује се

неуређеност система, односно, ΔS^\ddagger има негативну вредност. У случају I механизма ΔS^\ddagger је приближно једнако нули.

Најпоузданији критеријум за одређивање механизма је вредност промене запремине активирања.^{114,115} Узимајући у обзир врсту интермедијера код различитих механизма, повећање притиска ће убрзавати реакције које се дешавају по A механизму, а успоравати реакције по D механизму. Зато, негативна вредност за ΔV^\ddagger указују на A или I_a механизам, а позитивна вредност за V^\ddagger указује на D или I_d механизам. У случају механизма измене, притисак не утиче значајније на брзину супституције.

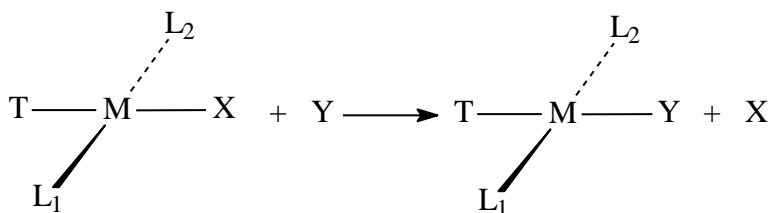


Слика 1.4.3. Шематски приказ различитих типова механизма супституционих реакција за један замишљен „раван” комплекс.

1.4.4. Супституционе реакције квадратно-планарних комплекса

Квадратно-планарне комплексе граде јони метала са 8 електрона у d орбиталама, као што су Pt(II), Pd(II), Au(III), Ir(I), Rh(I) и Ni(II) (у појединим случајевима). Општа формула ових комплексних једињења је $[ML_1L_2TX]$, односно, они се састоје од централног јона метала и четири лиганда. Ова група комплексних једињења поседује D_{4h} групу симетрије, тако да су везе метал-лиганд усмерене дуж x- и y-осе.¹¹⁶

Реакција супституције лиганда код квадратно-планарних комплекса^{109,110} приказана је на Шеми 1.4.4.



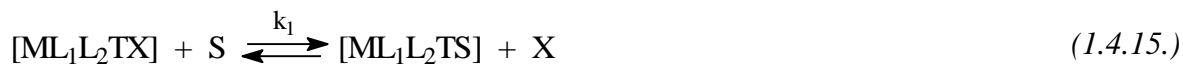
Шема 1.4.4. Реакција супституције лиганда код квадратно-планарних комплекса

На основу Шеме 1.4.4. може се видети да у координационој сфери комплекса долази до супституције лиганда X улазним лигандом Y. Лиганд T се налази у *trans* положају у односу на одлазећи лиганд X.

Супституционе реакције квадратно-планарних комплекса одвијају се по два кинетичка пута. Један је тзв. директна нуклеофилна супституција окарактерисана константом k_2 , једначина (1.4.14.).



Други је солволитички пут, окарактерисан константом брзине k_1 , по коме се у првој фази врши супституција лиганда X растварачем S, а потом, у другој фази лиганд Y улази у координациону сферу комплекса, замењујући растварач.



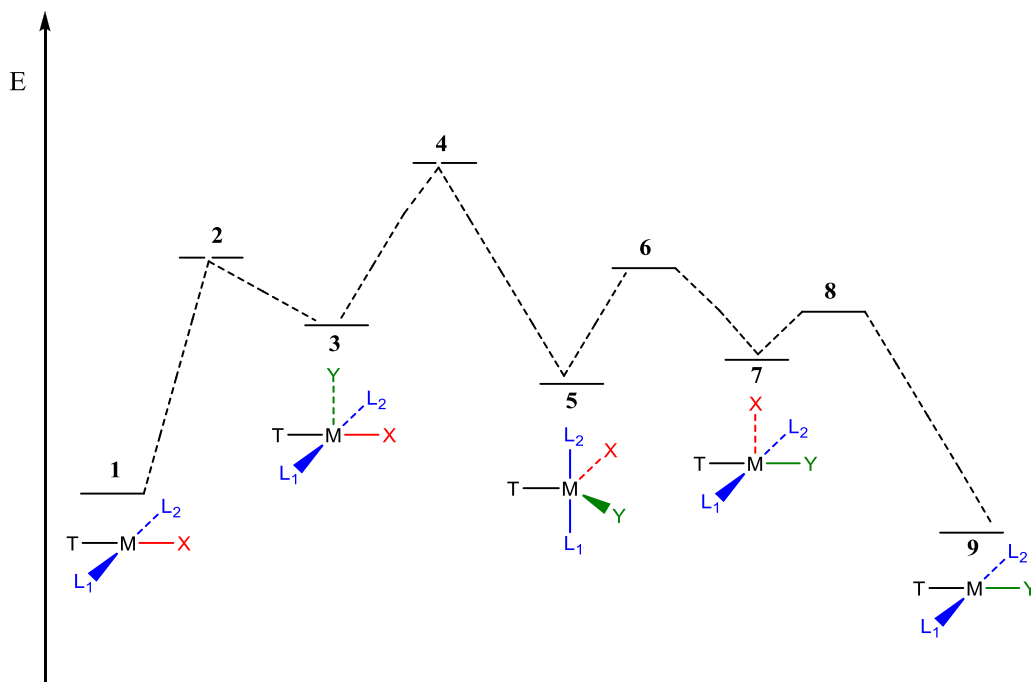
Израз за брзину супституционе реакције обухвата оба кинетичка пута и приказан је једначином (1.4.17.)

$$\text{брзина} = k_1[\text{ML}_1\text{L}_2\text{TX}] + k_2[\text{ML}_1\text{L}_2\text{TX}][\text{Y}] \quad (1.4.17.)$$

односно,

$$\text{брзина} = (k_1 + k_2[Y])[ML_1L_2TX] \quad (1.4.18.)$$

На Шеми 1.4.5. приказан је механизам супституције лиганда код квадратно-планарних комплекса.



Шема 1.4.5. Механизам супституције лиганда код квадратно-планарних комплекса и енергетски профил реакције супституције квадратно-планарних комплекса

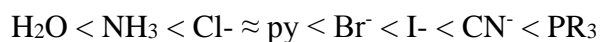
Из Шеме 1.4.5. може се видети да улазни лиганд Y прилази квадратно-планарном комплексу под нормалним углом, формирајући квадратну пирамиду (3). Настала квадратна пирамида се трансформише у тригоналну бипирамиду (5), а потом поново у квадратну пирамиду (7), али са одлазећим лигандом X на врху пирамиде. На крају процеса супституције раскидањем везе између метала и лиганда X поново се формира квадратно-планарни комплекс (9). Прелазна стања су окарактерисана положајима 2, 4, 6 и 8.

1.4.5. Утицај различитих фактора на реактивност квадратно-планарних комплекса

На брзину супституционих реакција квадратно-планарних комплекса утиче већи број фактора, у које спадају: утицај централног јона метала, ефекат одлазећег лиганда, ефекат улазног лиганда, утицај лиганда који се налази у *trans* положају у односу на одлазећи лиганд (*trans*-ефекат). Услови под којима се супституциона реакција одвија (растварач, јонска сила раствора, рН вредност, присуство катализатора или инхибитора) такође утичу на брзину реакције.

1.4.5.1. Ефекат улазног и одлазећег лиганда

Брзина супституционе реакције квадратно-планарних комплекса зависи од врсте, односно, нуклеофилности улазног лиганда. Код великог броја супституционих реакција Pt(II) комплекса константа брзине, k_2 , расте у следећем низу улазних лиганата:



Овај редослед лиганата је дат на основу вредности нуклеофилне реактивности n_{Pt}^{117} , која се дефинише помоћу једначине (1.4.19.).



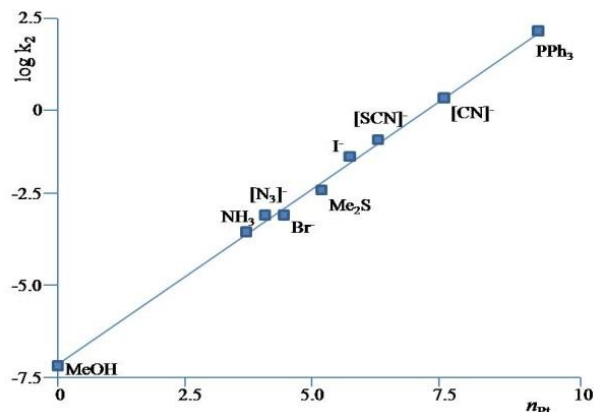
при чему се константа брзине ове реакције обележава са k_2' када је $\text{Y} = \text{MeOH}$, и тада је $n_{\text{Pt}} = 0$. Вредност за n_{Pt} у случају других лиганата добија се на основу једначине (1.4.20.).

$$n_{\text{Pt}} = \log k_2 / k_2' \quad (1.4.20.)$$

Уколико је улазни лиганд „мекша” база, то је и његова нуклеофилна реактивност већа. На пример, нуклеофилна реактивност расте у низу $\text{Cl}^- < \text{Br}^- < \text{I}^-$, а то је уједно и смер

пораста „мекоће” ових лиганата. Јасно је да ће већу реактивност према Pt(II) јону, као „мекој” киселини имати „мекша” база.¹⁰⁵

Код супституционих реакција Pt(II) комплекса уочена је линеарна зависност између логаритма константе брзине, $\log k_2$, и n_{Pt} вредности, као што је приказано на Слици 1.4.6.



Слика 1.4.6. Зависност $\log k_2$ од n_{Pt} за реакцију $trans-[PtCl_2(py)_2]$ са различитим нуклеофилним лигандима у метанолу на 298 или 303 K.

На основу једначине (1.4.21.) одређује се вредност за s , фактор нуклеофилне дискриминације, из нагиба праве зависности $\log k_2$ у функцији n_{Pt} , који има карактеристичну вредност за одређени Pt(II) комплекс.

$$\log k_2 = s(n_{Pt}) + \log k_2' \quad (1.4.21.)$$

Реакције супституције квадратно-планарних комплекса зависе и од природе одлазећег лиганда.^{107,116} У случају комплекса Pt(II) показало се да брзина супституције опада у следећем низу одлазећих лиганата: $H_2O > Cl^- > Br^- > I^- > N_3^- > SCN^- > NO_2^- > CN^-$. Тај ефекат представља мерило лабилности везе метал-одлазећи лиганд. Као што се може видети молекула воде, као и халогени, лако се супституишу, а сумпор-донорски лиганди теже, што је повезано са „тврдо-меким” карактеристикама градителја везе метал-лиганд.

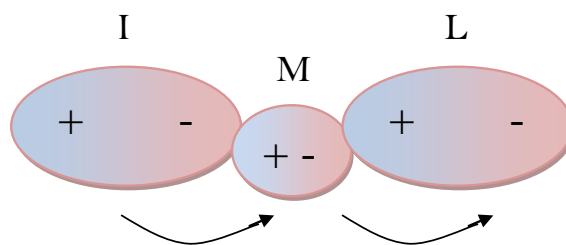
1.4.5.2. *Trans*-ефекат

Код квадратно-планарних комплекса на брзину супституције велики утицај има инертни лиганд који се налази у *trans* положају у односу на одлазећи лиганд. Тај ефекат је познат као *trans*-ефекат.^{107,109-113} На основу експерименталних података уочено је да се лиганди који испољавају *trans*-ефекат могу поделити на следећи начин:

σ-донори: $\text{OH}^- < \text{NH}_3 < \text{Cl}^- < \text{Br}^- < \text{CN}^-, \text{CO}, \text{CH}_3^-, < \text{I}^- < \text{SCN}^- < \text{PR}_3 < \text{H}^-$

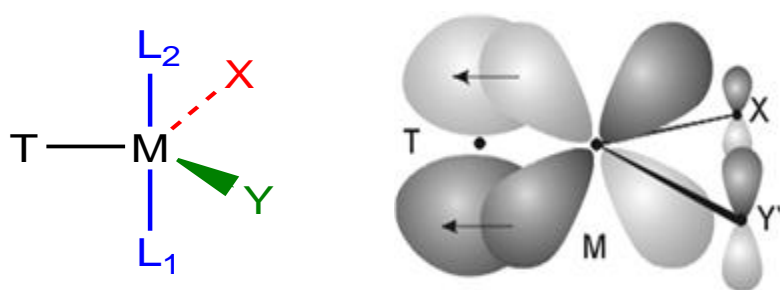
π-акцептори: $\text{Br}^- < \text{I}^- < \text{NCS}^- < \text{NO}_2^- < \text{CN}^- < \text{CO}, \text{C}_2\text{H}_4$

Поларизабилност лиганда у *trans* положају доводи до појаве *trans*-ефеката.¹⁰⁷ Што је поларизабилност лиганда већа *trans*-ефекат је јачи. Ефекат је индуктиван и преноси се са инертног лиганда (I) на јон метала (M), а са њега на лабилни лиганд (L). На овај начин *trans*-ефекат испољавају лиганди σ-донори (Слика 1.4.7.).



Слика 1.4.7. *Trans*-ефекат σ-донора

У случају лиганата π-донора долази до грађења додатне π-везе између лиганда у *trans* положају и јона метала, при чему се стабилизује прелазно стање тј. активирани комплекс. Он поседује структуру тригоналне бипирамиде у којој се лиганд у *trans* положају, одлазећи и улазни лиганд налазе у истој равни, што им омогућава π-електронску комуникацију (Слика 1.4.8.).^{107,116,1175} Мада грађење додатне π-везе привремено учвршћује везу јона метала са лигандом, долази до смањења електронске густине око јона метала, тако да пети лиганд лако улази у координациону сферу формирајући тригоналну бипирамиду.



Слика 1.4.8. *Trans*-ефекат π-акцептора

Задатак рада

Предмет ове докторске дисертације био је синтеза, карактеризација и испитивање кинетике и механизма супституционих реакција комплекса неких јона прелазних метала. Наведена испитивања могу се поделити на следећи начин:

- Испитивање кинетике и механизма супституционих реакција монофункционалних комплекса $[\text{Pd}(\text{terpy})\text{Cl}]^+$, $[\text{Pd}(\text{bpma})\text{Cl}]^+$, $[\text{Pd}(\text{dien})\text{Cl}]^+$, $[\text{Pd}(\text{Me}_4\text{dien})\text{Cl}]^+$ и $[\text{Pd}(\text{Et}_4\text{dien})\text{Cl}]^+$ са азот-донорским лигандима 5-амино-4-бромо-3-метил-пиразолом, 4-јодо-3-амино-пиразолом, 1,2,4-триазолом, имидазолом, пиразолом и пиразином на три реакционе температуре, помоћу „stopped-flow” спектрофотометрије.
- Испитивање кинетике и механизма супституционих реакција бифункционалних комплекса $[\text{Pd}(\text{cbdca})\text{Cl}_2]^{2-}$, $[\text{Pd}(\text{ox})\text{Cl}_2]^{2-}$ и $[\text{Pd}(\text{mal})\text{Cl}_2]^{2-}$ са азот-донорским лигандима пиразолом, 3-амино-4-јодо-пиразолом, 5-амино-4-бромо-3-метил-пиразолом, 1,2,4-триазолом, имидазолом, пиразином, пиримидином и пиридазином на три реакционе температуре, помоћу „stopped-flow” спектрофотометрије.
- Испитивање кинетике и механизма супституционих реакција монофункционалних комплекса $[\text{Pt}(\text{terpy})\text{Cl}]^+$, $[\text{Pt}(\text{bpma})\text{Cl}]^+$, $[\text{Pt}(\text{tpdm})\text{Cl}]^+$ и $[\text{Pt}(\text{dien})\text{Cl}]^+$ са азот-донорским лигандима 5-амино-4-бромо-3-метил-пиразолом, 4-јодо-3-амино-пиразолом и имидазолом на четири реакционе температуре, помоћу Uv-Vis спектрофотометрије.
- Синтеза, карактеризација и рендгенска структурна анализа комплекса $[\text{Pt}(\text{L1})(\text{L2})\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ($\text{L1} = \text{bis}(2\text{-пиридил метил})\text{амин}$, $\text{L2} = 5\text{-амино-4-бромо-3-метил-1H-пиразол}$).
- Синтеза, карактеризација и рендгенска структурна анализа комплекса $[\text{CuL}_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ и $[\text{CoL}_2(\text{MeOH})_4]$ ($\text{L} = 1,3\text{-диметил-пиразол-5-карбоксилна киселина}$).

2. Експериментални део

2.1. Реагенси и раствори

Комплекси $[\text{Pd}(\text{terpy})\text{Cl}]\text{Cl}$, $[\text{Pd}(\text{bpma})\text{Cl}]\text{Cl}$, $[\text{Pd}(\text{dien})\text{Cl}]\text{Cl}$, $[\text{Pd}(\text{Me}_4\text{dien})\text{Cl}]\text{Cl}$ и $[\text{Pd}(\text{Et}_4\text{dien})\text{Cl}]\text{Cl}$ синтетизовани су према раније публикованим поступцима.^{67,118} Резултати елементалне анализе, UV-Vis спектрофотометрије и ^1H NMR спектроскопије, добро су се слагали са раније публикованим резултатима.

Комплекси $[\text{Pd}(\text{cbdca})\text{Cl}_2]^{2-}$, $[\text{Pd}(\text{ox})\text{Cl}_2]^{2-}$ и $[\text{Pd}(\text{mal})\text{Cl}_2]^{2-}$ су припремљени растварањем одговарајућих соли ($\text{K}_2[\text{Pd}(\text{ox})_2]$, $\text{K}_2[\text{Pd}(\text{mal})_2]$ и $\text{K}_2[\text{Pd}(\text{cbdca})_2]$) у води. Да би се спречило грађење аква комплекса у водене растворе је додат NaCl (Merck, p.a.). Елементална анализа, UV-Vis спектри и ^1H NMR спектрални подаци су били у сагласности са подацима добијеним приликом ранијих синтеза.^{119,120}

Комплекси $[\text{Pt}(\text{terpy})\text{Cl}]\text{Cl}$, $[\text{Pt}(\text{bpma})\text{Cl}]\text{Cl}$, $[\text{Pt}(\text{tpdm})\text{Cl}]\text{Cl}$ и $[\text{Pt}(\text{dien})\text{Cl}]\text{Cl}$ синтетизовани су према раније публикованим поступцима.^{76,95,118,121} Резултати елементалне анализе, UV-Vis спектрофотометрије и ^1H NMR спектроскопије, су показали добро слагање са раније публикованим резултатима.

За синтезу комплекса $[\text{CuL}_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ и $[\text{CoL}_2(\text{MeOH})_4]$ коришћен је комерцијално доступан лиганд, 1,3-диметил-пиразол-5-карбоксилна киселина (L) (Sigma-Aldrich) без претходног пречишћавања.

Кинетика реакција је проучавана у перхлоратној средини. Јонска средина раствора је подешена помоћу 0,1M NaClO₄ (Merck, p.a.). Такође, у јонску средину је додат 10 mM NaCl (Merck, p.a.) ради спречавања хидролизе комплекса.

Лиганди 1,2,4-триазол (Sigma Aldrich), пиразол (Sigma Aldrich), пиразин (Sigma Aldrich), имидазол (Acros), 3-амино-4-јод-пиразол (pzI) (Sigma Aldrich), 5-амино-4-бром-3-метил-пиразол (pzBr) (Sigma Aldrich), пиримидин (Sigma Aldrich) и пиридазин (Sigma Aldrich) су коришћени без претходног пречишћавања. Раствори лиганата су припремани непосредно пре испитивања, растварањем супстанци у перхлоратној средини.

Сви водени раствори припремљени су у бидестилованој води.

2.1.1. Синтеза комплекса

1. Синтеза комплекса $[\text{Pt}(\text{L1})(\text{L2})\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}]$ ($\text{L1} = \text{bis}(2\text{-пиридил метил})\text{амин}$ или *bpma*, $\text{L2} = 5\text{-амино-4-бромо-3-метил-1H-пиразол}$ или *pzBr*): 0,0022 g лиганда *pzBr* растворено је у 4 cm^3 метанола. 0,006 g полазног комплекса $[\text{Pt}(\text{bpma})\text{Cl}]\text{Cl}$ растворено је у неколико cm^3 дестиловане воде и у њега је додат раствор лиганда у капима. Комплекс и лиганд реагују у односу 1:1. Добијена смеша је мешана 24 сата, а рН вредност смеше је контролисана на око 7. Након два дана, настали безбојни кристали су процеђени, испрани метанолом и остављени да се суше на ваздуху. Монокристали добијеног комплекса су механички раздвојени за рендгенску структурну анализу. Принос је износио 30,91% (0,0027 g).

2. Синтеза комплекса $[\text{CuL}_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ ($\text{L}=1,3\text{-диметил-пиразол-5-карбоксилна киселина}$): У топли метанолни раствор $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (0,049 g, 0,25 mmol) додат је топли метанолни раствор лиганда 1,3-диметил-пиразол-5-карбоксилне киселине (*HL*) (0,070 g, 0,5 mmol) у односу 1:2. Добијена смеша је остављена да кристалише на собној температури. Након два дана добијени плави монокристали су процеђени, испрани метанолом и остављени да се суше на ваздуху. Принос је износио 84,29 % (0,080 g).

3. Синтеза комплекса $[\text{CoL}_2(\text{MeOH})_4]$ ($\text{L}=1,3\text{-диметил-пиразол-5-карбоксилна киселина}$): У топли метанолни раствор $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (0,031g, 0,125mmol) додат је топли метанолни раствор лиганда 1,3-диметил-пиразол-5-карбоксилне киселине (*HL*) (0,035 g, 0,25mmol) у односу 1:2. Добијена смеша је остављена да кристалише на собној температури. Након два дана процеђен талог је испран метанолом. Принос је износио 32,75 % (0,019 g). Монокристали комплекса су механички раздвојени за IR и X-ray анализе.

2.2. Инструменти

UV-Vis спектри комплекса $[\text{Pd}(\text{terpy})\text{Cl}]\text{Cl}$, $[\text{Pd}(\text{bpma})\text{Cl}]\text{Cl}$, $[\text{Pd}(\text{dien})\text{Cl}]\text{Cl}$, $[\text{Pd}(\text{Me}_4\text{dien})\text{Cl}]\text{Cl}$, и $[\text{Pd}(\text{Et}_4\text{dien})\text{Cl}]\text{Cl}$, као и кинетика супституционих реакција комплекса

Pt(II), снимани су помоћу Perkin Elmer Lamda 35 Uv-Vis спектофотометра са термостатираном 1,00 cm кварцном Suprasil киветом.

„Stopped-flow” кинетичка мерења вршена су помоћу Applied Photophysics SX.18MV „stopped-flow” инструмента.

Током свих кинетичких експеримената температура је контролисана са тачношћу од $\pm 0,1$ °C.

¹H NMR спектри комплекса снимани су на Varian Gemini-200, Bruker Avance DPX 200, 300 и 400 спектрометру. pH мерења су вршена помоћу inoLab Sen Tix[®] Mic pH микроелектроде.

IR спектри комплекса Cu(II) и Co(II) са 1,3-диметил-пиразол-5-карбоксилном киселином снимани су на Thermo Nicolet NEXUS 670 FT-IR спектрометру, а комплекса Pt(II) на Perkin-Elmer FTIR 31725 апарату.

Рендгенска структурна анализе комплекса Cu(II) и Co(II) са 1,3-диметил-пиразол-5-карбоксилном киселином и комплекса Pt(II) комплекса са *bis*(2-пиридил метил)амином и 5-амино-4-бромо-3-метил-1H-пиразолом урађене су на Nonius Kappa CCD дифрактометру опремљеним монокапиларним оптичким колиматором.

Елементална анализа урађена је на Carlo Erba Elemental Analyser 1106.

2.3. Рендгенска структурна анализа

2.3.1. Рендгенска структурна анализа комплекса платине(II) са *bis*(2-пиридил метил)аминином и 5-амино-4-бромо-3-метил-1H-пиразолом

Дифракциони подаци синтетисаних монокристала комплекса Pt(II) са *bis*(2-пиридил метил)аминином и 5-амино-4-бромо-3-метил-1H-пиразолом прикупљени су на температури од 200,15 K на Nonius Kappa CCD дифрактометру опремљеним са графитним монокроматским Mo K α зрачењем ($\lambda = 71073$ Å). Корекција дифракционих података за апсорпцију урађена је семиемпиријски мултискан методом заснованом на поређењу интезитета еквивалентних рефлексција.

Кристална структура је решена директном методом коришћењем SIR2002¹²² програма, док је за утачавање структуре коришћен SHELXL97¹²³ програм, оба

инкорпорирана у WinGX¹²⁴ пакету. С обзиром да атом Cl1 лежи на кристалографском центру инверзије и да припада формули комплекса једном половином, било је неопходно одредити окупираност преосталих атома хлора у асиметричној јединици. Имајући у виду електронеутралност комплексног једињења и анализирајући мапе електронске густине закључено је да је атом Cl3 присутан у кристалној структури те је у даљем утачавању кристалне структуре овај атом третиран са окупационим бројем једнаким 0,5.

Сви неводонични атоми су утачњени анизотропно. Атоми водоника који су везани за угљеникове атоме постављени су на геометријски израчунате позиције са дужином C–H везе фиксиране на 0,95 од Csp^2 , односно, на 0,98 и 0,99 Å од метил и метиленског $C-sp^3$ атома. Одговарајући изотропски фактори померања су износили 1,2 U_{eq} за $C-sp^2$ атом, односно, 1,5 U_{eq} за $C-sp^3$ атом. Позиције водоника у молекулима воде одређене су коришћењем CALC-OH програма.¹²⁵ Ови водоникови атоми су постављени на позиције са O–H дужинама од 0,85 Å и утачњени помоћу „riding” модела. Атоми водоника везани за атоме азота пронађени су у диференцијалним мапама и утачњени изотропно. За приказивање кристалне структуре коришћени су програми ORTEP-3¹²⁶ и MERCURY.¹²⁷ За додатне обраде података коришћени су и WinGX,¹²⁵ PLATON,¹²⁸ PARST.¹²⁹ Детаљи рендгенске структурне анализе су дати у Табели 2.3.1.

Табела 2.3.1. Кристалографски подаци за комплекс Pt(II)

Структура	[Pt(L1)(L2)]Cl ₂ ·2H ₂ O
Емпиријска формула	C ₁₆ H ₂₃ Br Cl ₂ N ₆ O ₂ Pt
Молекулска маса	677,30
Температура (К)	200(2)
Таласна дужина зрачења (Å)	0,71073
Кристални систем	Триклинични
Просторна група	<i>P1</i> -
Димензије јединичне ћелије	
<i>a</i> (Å)	7,6975(15)
<i>b</i> (Å)	11,568(2)
<i>c</i> (Å)	13,962(3)
α (°)	110,35(3)
β (°)	101,77(3)
γ (°)	95,19(3)

$V (\text{Å}^3)$	1123,3(4)
Z	2
$D_{\text{calc}} (\text{Mg/m}^3)$	2,002
$\mu (\text{mm}^{-1})$	8,286
θ опсег ($^\circ$)	2,75 - 30,48
Број прикупљених рефлексија	12725
Подаци / ограничења / параметри	6716 / 0 / 278
S	1,083
R_1/wR_2 индекси за ($I > 2\sigma$)	0,0302; 0,0753
R_1/wR_2 индекси (сви подаци)	0,0387; 0,0784

2.3.2. Рендгенска структурна анализа комплекса бакра(II) и кобалта(II) са 1,3-диметил-пиразол-5-карбоксилном киселином

Дифракциони подаци синтетисаних монокристала комплекса $[\text{CuL}_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ и $[\text{CoL}_2(\text{MeOH})_4]$ прикупљени су на 200 односно 150 К помоћу Nonius Kappa CCD дифрактометра са графитним монохроматским Мо $K\alpha$ зрачењем ($\lambda = 71073 \text{ \AA}$). Корекција дифракционих података за апсорпцију урађена је семиемпиријски мултискан методом заснованом на поређењу интезитета еквивалентних рефлексија. Кристална структура је решена директном методом, помоћу SHELXS програма. За утачњавање структуре коришћен је програм SHELXL.¹²³ Водоникови атоми који су везани за угљеникове атоме постављени су на геометријски израчунате позиције са дужином C–H везе фиксирани на $0,93 \text{ \AA}$ од ароматичног, односно $0,96 \text{ \AA}$ од метилског C атома. Одговарајући изотропски фактори померања су износили $1,2 U_{\text{eq}}$ за водоников атом, а за матични угљеников атом $1,5 U_{\text{eq}}$. Водоникови атоми који су везани за атоме кисеоника нађени су у финалној мапи електронске густине и рефинисани изотропски. Израчунавања геометријских параметара су урађена помоћу програма PARST¹³⁰ и PLATON.¹²⁸ За приказивање молекула коришћени су програми ORTEP¹²⁶ и MERCURY.¹²⁷ Детаљи рендгенске структурне анализе су дати у Табели 2.3.2.

Табела 2.3.2. Кристалографски подаци за Cu(II) и Co(II) комплексе

Структура	[CuL ₂ (H ₂ O) ₂]	[CoL ₂ (MeOH) ₄]
Емпиријска формула	C ₁₂ H ₁₈ N ₄ O ₆ Cu	C ₁₆ H ₃₀ N ₄ O ₈ Co
Молекулска маса	377,84	465,37
Температура (К)	200(1)	150(1)
Таласна дужина зрачења (Å)	0,71073	0,71073
Кристални систем	Моноклинични	Триклинични
Просторна група	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> 1
Димензије јединичне ћелије		
<i>a</i> (Å)	3,8258(8)	8,3416(17)
<i>b</i> (Å)	15,3819(15)	9,6067(19)
<i>c</i> (Å)	13,1874(12)	14,497(3)
<i>α</i> (°)	90	102,83(3)
<i>β</i> (°)	97,337(3)	91,81(3)
<i>γ</i> (°)	90	103,97(3)
<i>V</i> (Å ³)	769,70(19)	1094,7(4)
<i>Z</i>	2	2
<i>μ</i> (mm ⁻¹)	1,456	1,412
<i>F</i> (000)	390	490
<i>D</i> _{calc} (g cm ⁻³)	1,630	0,831
Величина кристала (mm ³)	0,42 × 0,24 × 0,22	0,28 × 0,15 × 0,13
<i>θ</i> опсег (°)	4,09–30,03	3,67–30,39
Број прикупљених рефлексција	4368/116	12527/289
Број независних рефлексција	2251	6484
Рефлексције за <i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)	1835	4590
<i>R</i> _{int}	0,0144	0,0357
<i>S</i>	1,046	1,037
<i>R</i> ₁ , <i>wR</i> ₂ [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0,0288, 0,0772	0,0420, 0,0933
Преостале електронске густине (e Å ⁻³)	0,36/ -0,35	0,37/ -0,49

2.4. Кинетичка мерења

2.4.1. Супституционе реакције монофункционалних комплекса паладијума(II) са одабраним азот-донорским лигандима

Кинетика реакције супституције координованог хлорида у комплексима [Pd(terpy)Cl]Cl, [Pd(bpma)Cl]Cl, [Pd(dien)Cl]Cl, [Pd(Me₄dien)Cl]Cl и [Pd(Et₄dien)Cl]Cl одређивана је „stopped-flow” техником, праћењем промене апсорбанце на одговарајућој таласној дужини у функцији времена. Радна таласна дужина је одређена снимањем спектра реакционе смеше у одређеним временским интервалима у опсегу таласних дужина од 220 до 450 nm. Као радна таласна дужина узета је она таласна дужина на којој је највећа промена у апсорпцији раствора са временом. Све реакције су проучаване као реакције *pseudo*-првог реда, тј. у свакој је концентрација лиганда била у вишку (најмање 10 пута) у односу на концентрацију комплекса. Реакције су започете мешањем једнаких запремина раствора комплекса и лиганда у „stopped-flow” инструменту, а праћено је најмање осам полувремена реакције. Константа брзине реакције *pseudo*-првог реда, k_{obsd} , је израчуната као средња вредност четири до осам независних кинетичких мерења. Све реакције су проучаване на три различите температуре у распону од 15 до 35 °C. Активациони параметри, ΔH^\ddagger и ΔS^\ddagger , су израчунати на основу Ајрингове једначине (1.6.8.).

2.4.2. Супституционе реакције бифункционалних комплекса паладијума(II) са одабраним азот-донорским лигандима

Кинетика реакције супституције координованих хлорида испитивана је такође „stopped-flow” техником на идентичан начин као што је описано у делу 2.4.1. Пошто се реакције супституције бифункционалних комплекса одвијају у два корака, свака кинетичка крива је анализирана као двострука експоненцијална функција, а добијене вредности за константе брзине реакције *pseudo*-првог реда, k_{obsd1} и k_{obsd2} , израчунате су као средња вредност четири до осам независних кинетичких мерења.

2.4.3. Супституционе реакције монофункционалних комплекса платине(II) са одабраним азот-донорским лигандима

Кинетика реакције супституције координованог хлорида у комплексима [Pt(terpy)Cl]Cl, [Pt(bpma)Cl]Cl, [Pt(tpdm)Cl]Cl и [Pt(dien)Cl]Cl испитивана је UV-Vis спектрофотометријски, праћењем промене апсорбанце на одговарајућој таласној дужини у функцији времена. Радна таласна дужина је одређена снимањем спектра реакционе смеше у одређеним временским интервалима у опсегу таласних дужина од 220 до 600 nm. Све реакције су проучаване као реакције *pseudo*-првог реда, тј. у свакој је концентрација лиганда била најмање 10 пута у вишку у односу на концентрацију комплекса. Реакције су започете мешањем једнаких запремина раствора комплекса и лиганда у кварцној кивети и праћено је најмање осам полувремена реакције. Константа брзине реакције *pseudo*-првог реда, k_{obsd} , је израчуната као средња вредност три до пет независних кинетичких мерења. Све реакције су проучаване на четири различите температуре у распону од 15 до 40 °C. Активациони параметри, ΔH^\ddagger и ΔS^\ddagger , су такође израчунати на основу Ајрингове једначине (1.4.10.).

2.5. Инфрацрвена спектроскопија

IR спектри синтетизованих комплекса Pt(II) са *bis*(2-пиридилметил)аминином и 5-амино-4-бромо-3-метил-1H-пиразолом, комплекса Cu(II) и Co(II) са 1,3-диметил-пиразол-5-карбоксилном киселином и одговарајућег некоординованог лиганда су снимани применом методе KBr пилуле у опсегу од 4000-400 cm^{-1} . Метода KBr пилуле се заснива на пресовању супстанце заједно са кристалним KBr. Припрема се мрвљењем чврстог једињења (у авану) заједно са претходно ужареним KBr до величине честице од око 2 μm (због расипања светлости честице морају бити мање од најмање таласне дужине у спектралном опсегу који се снима). Концентрација узорка (у односу на KBr) креће се у опсегу од 0,1 до 2 %. Ова смеша се затим пресује у специјалном калупу помоћу хидрауличне пресе. За време пресовања калуп је повезан са вакуум-пумпом.

2.6. ^1H NMR мерења

Начин координације посматраних лиганата у Pd(II) и Pt(II) комплексима описан је помоћу ^1H NMR спектроскопије. Као растварач коришћена је D₂O (Aldrich Chemical Company, Inc). Сва хемијска померања су дата у односу на TSP. Реакције су праћене на температури од 295 K.

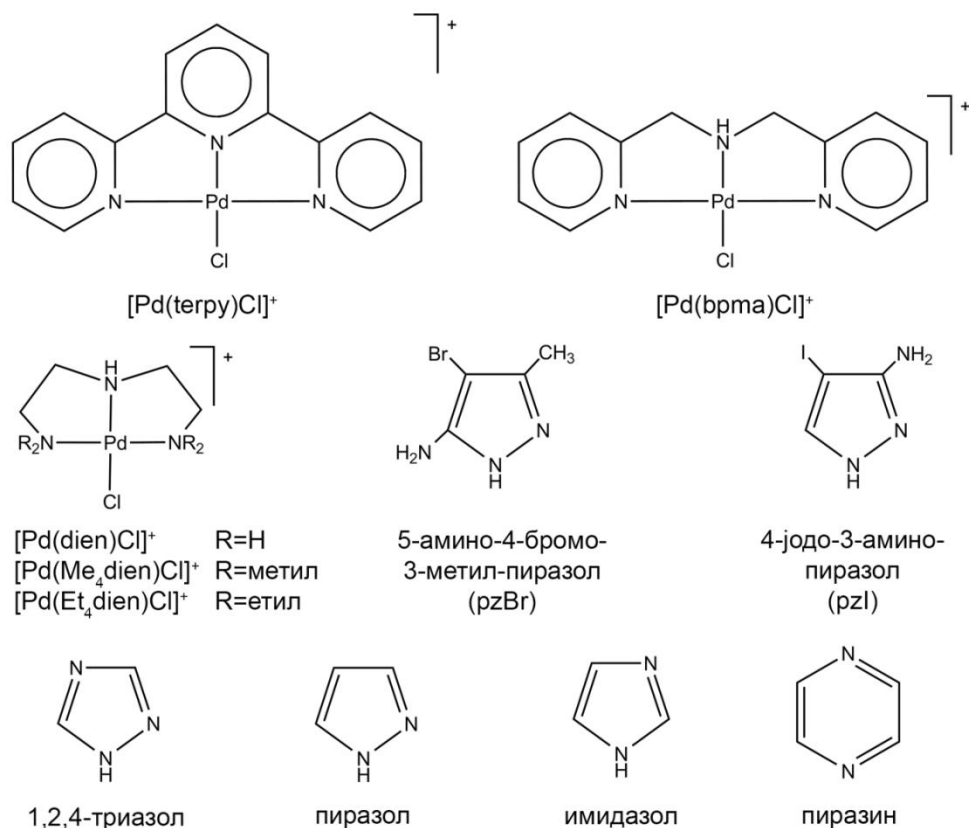
^1H NMR мерења за реакцију између [Pd(mal)Cl₂] и pzBr су урађена са свеже припремљеним растворима. Прво је снимљен спектар наглашеног комплекса у D₂O. Након 24 часа у реакциону смешу је додата чиста малонска киселина.

3. Резултати и дискусија резултата

3.1. Испитивање кинетике супституционих реакција монофункционалних комплекса паладијум(II)

3.1.1. Uv-Vis спектрофотометријска мерења

Кинетика супституционих реакција $[\text{Pd}(\text{terpy})\text{Cl}]^+$, $[\text{Pd}(\text{bpma})\text{Cl}]^+$, $[\text{Pd}(\text{dien})\text{Cl}]^+$, $[\text{Pd}(\text{Me}_4\text{dien})\text{Cl}]^+$ и $[\text{Pd}(\text{Et}_4\text{dien})\text{Cl}]^+$ комплекса са 5-амино-4-бромо-3-метил-пиразолом (pzBr), 4-јодо-3-амино-пиразолом (pzI), 1,2,4-триазолом, имидазолом, пиразолом и пиразином испитивана је Uv-Vis спектрофотометријски.

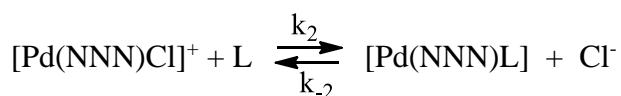


Слика 3.1.1. Структурне формуле испитиваних монофункционалних Pd(II) комплекса и лиганда

Реакције су проучаване као реакције *pseudo*-првог реда. Коришћена је проточна метода, односно њена модификација - метода заустављеног тока („stopped-flow”).

Као што је познато супституционе реакције квадратно-планарних комплекса одвијају се по два кинетичка пута. Један је солволитички, а други пут директне нуклеофилне супституције.¹¹⁰ У првом случају реакција формирања аква комплекса праћена је брзом супституцијом координованог молекула растварача, а други начин представља директан нуклеофилни напад улазног лиганда. Пошто су све реакције изучаване у присуству 10 mM NaCl, потиснут је солволитички пут, док је директна нуклеофилна супституција текла реверзибилно.

Супституционе реакције наведених Pd(II) комплекса са одабраним азот-донорским лигандима су приказане на Шеми 3.1.1. Константа брзине директне реакције је означена са k_2 , а константа повратне реакције са k_{-2} .



NNN = terpy, bpm, dien, Me₄dien, Et₄dien

L = pzBr, pzI, 1,2,4-триазол, имидазол, пиразол, пиразин

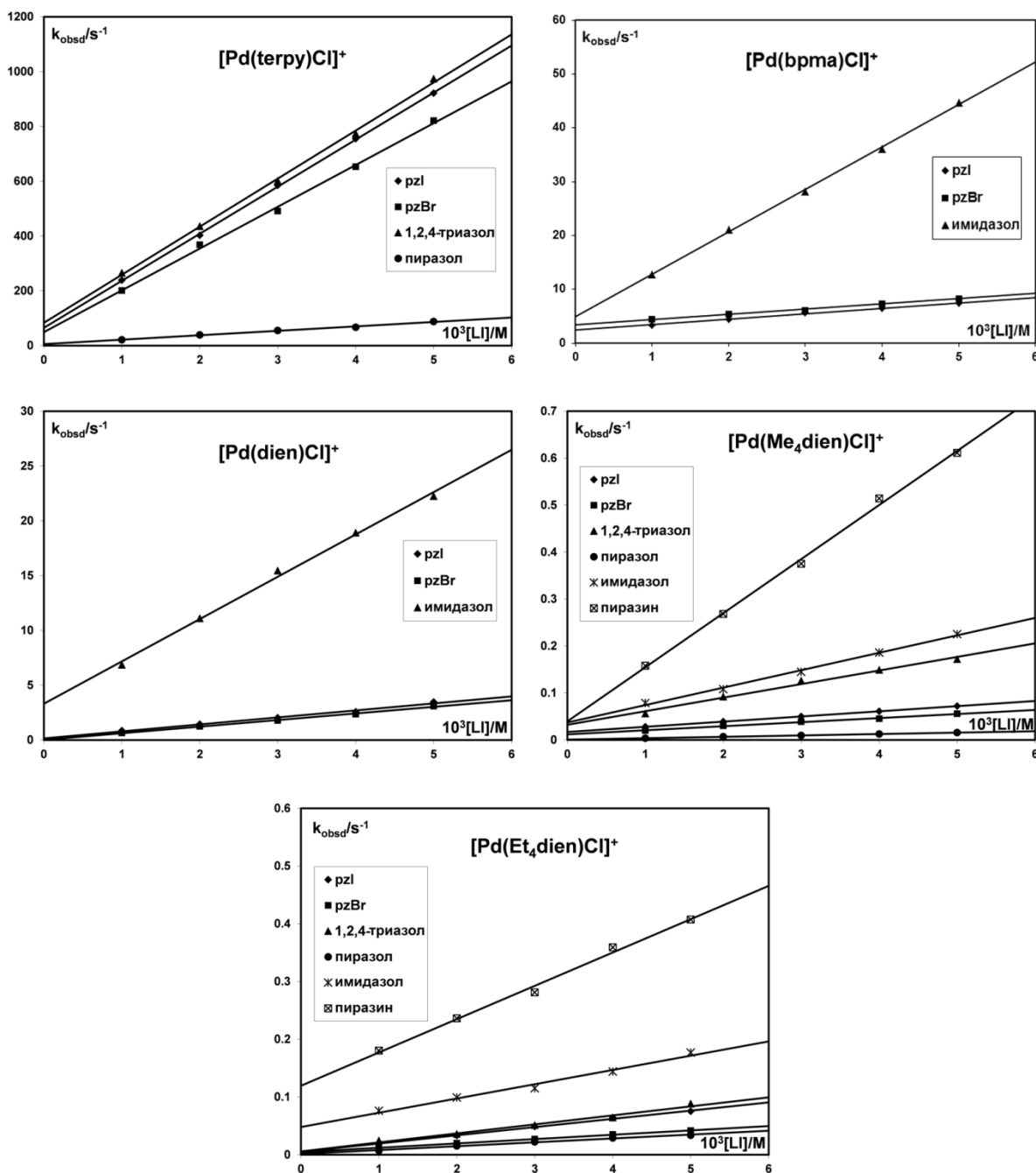
Шема 3.1.1.

Концентрација улазног лиганда била је увек у великом вишку (најмање 10 пута) у односу на концентрацију комплекса, како би се обезбедили услови реакције *pseudo*-првог реда. Константе брзина су одређене из графика линеарне зависности константе k_{obsd} од концентрације нуклеофила према једначини (3.1.1.) Из нагиба праве се израчунава константа k_2 , а одсечак даје $k_{-2}[\text{Cl}^-]$.

$$k_{\text{obsd}} = k_{-2} [\text{Cl}^-] + k_2 [\text{L}] \quad (3.1.1.)$$

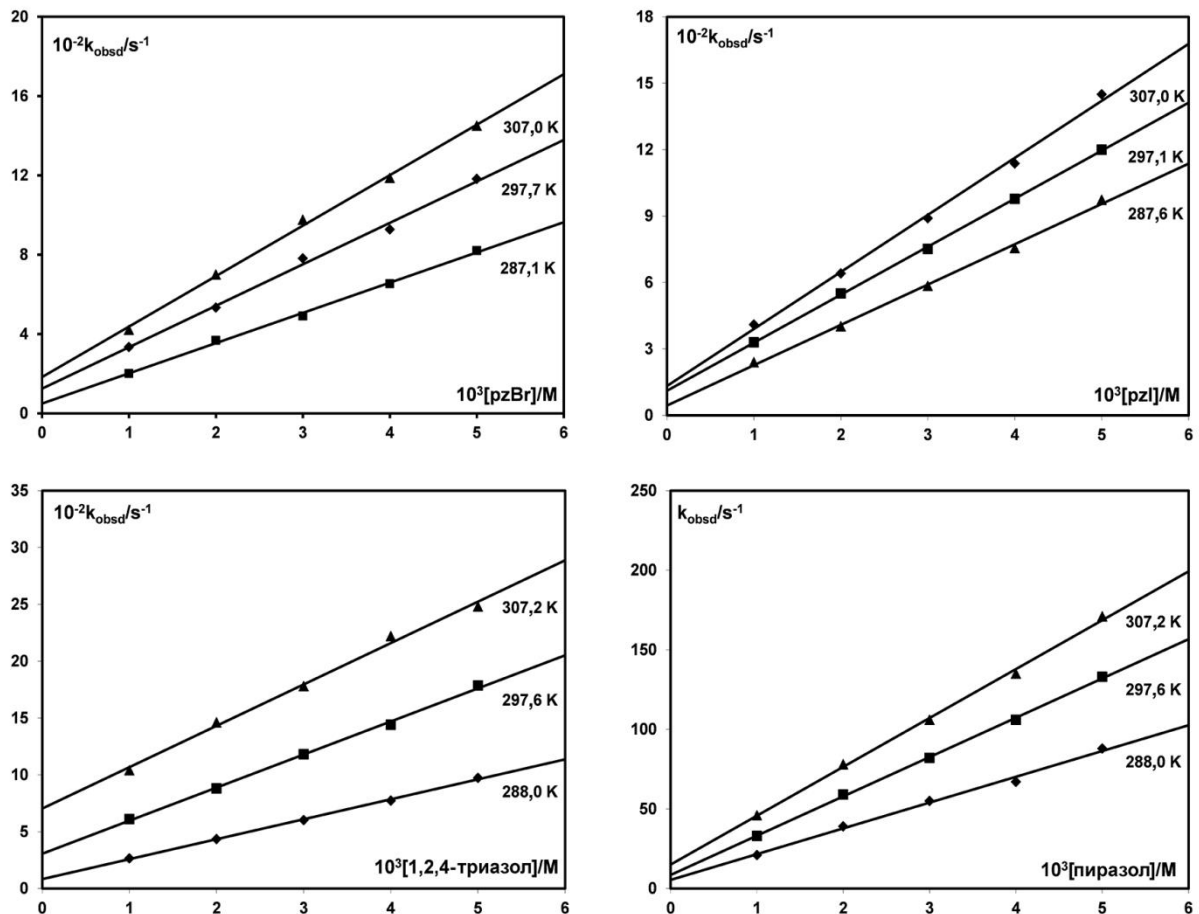
На Слици 3.1.2. су сумарно приказане експериментално добијене зависности константе брзине реакција *pseudo*-првог реда, k_{obsd} , од концентрације улазних лиганда за

сваки изучавани комплекс на температури од 288 К. За све супституционе реакције зависност константе k_{obsd} од концентрације нуклеофила је линеарна.

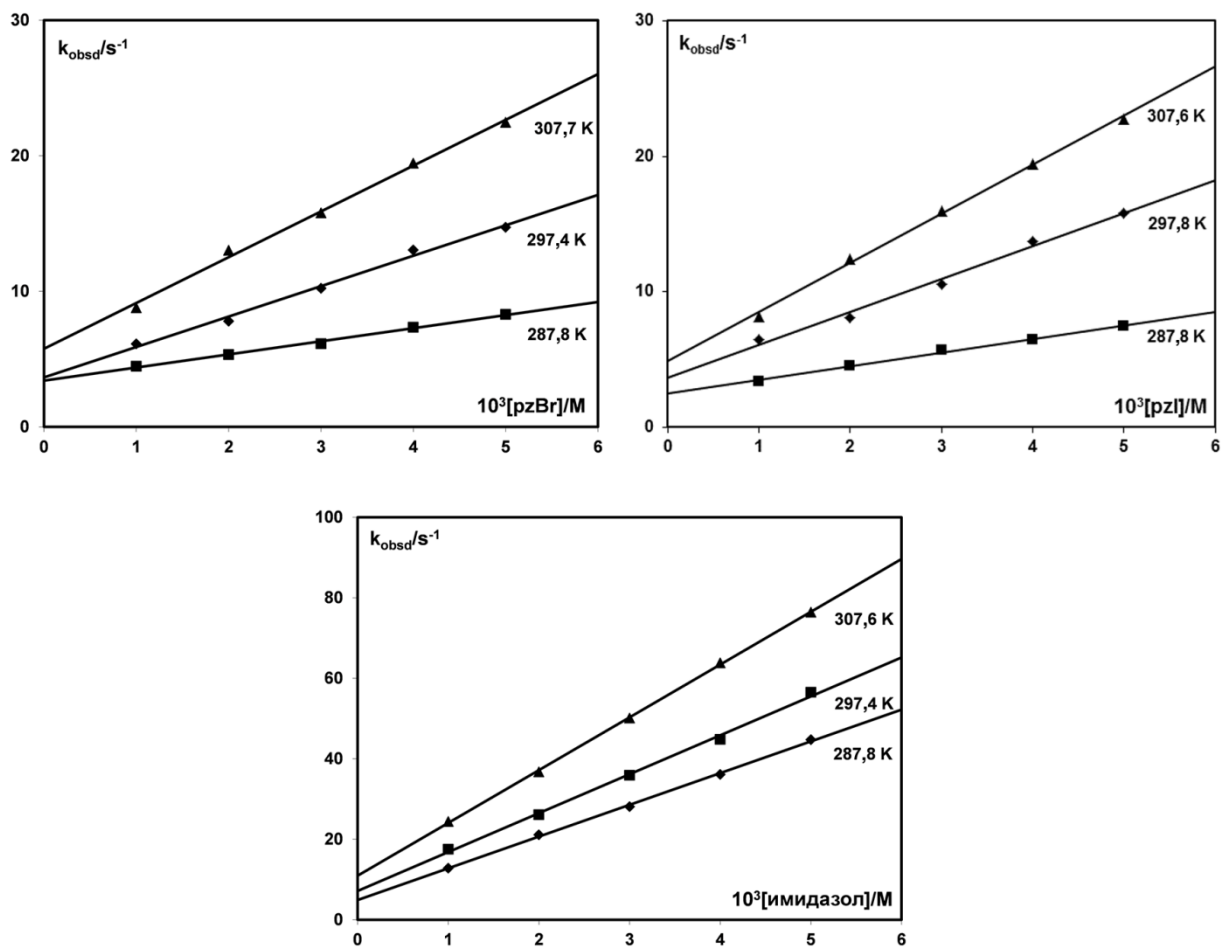


Слика 3.1.2. Зависност константе k_{obsd} од концентрације улазних лиганата за све изучаване комплексе на 288 К.

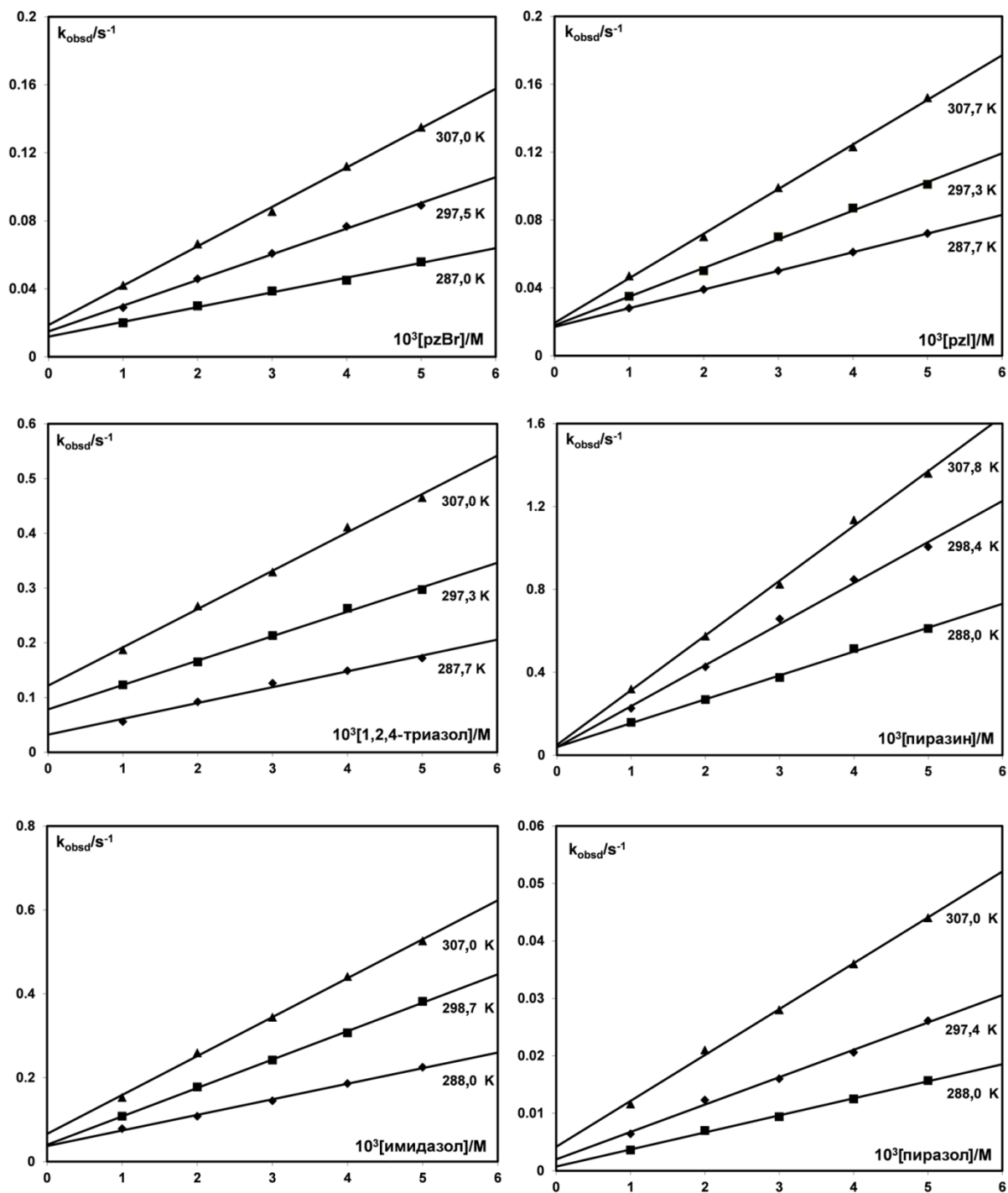
На Сликама 3.1.3. до 3.1.7. су приказани појединачно резултати испитивања зависности константе брзине реакције *pseudo*-првог реда, k_{obsd} , од концентрације улазног лиганда у функцији температуре за сваки изучавани комплекс.



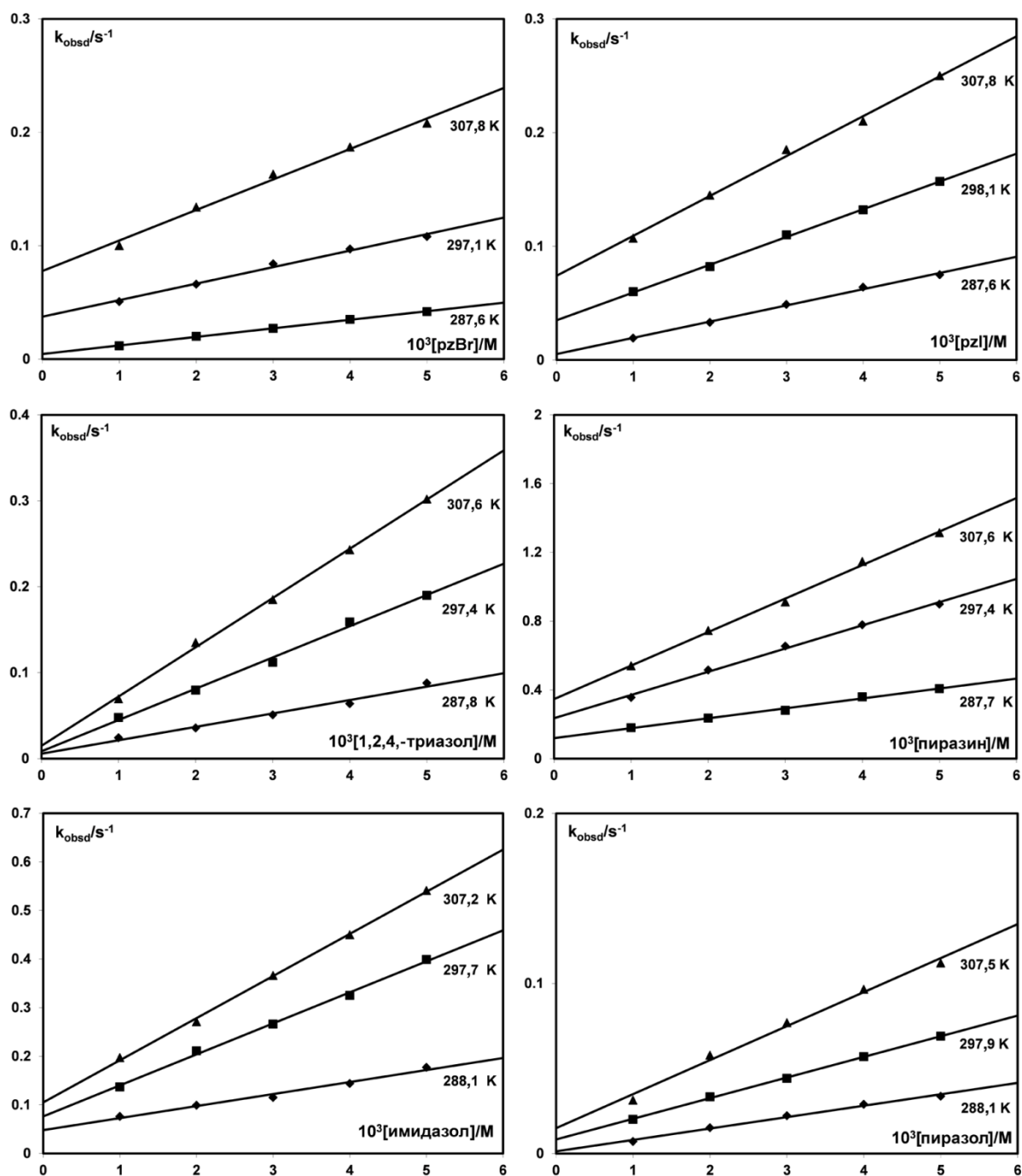
Слика 3.1.3. Зависност константе брзине реакције *pseudo*-првог реда, k_{obsd} , од концентрације улазног лиганда и температуре за процес супституције $[\text{Pd}(\text{terpy})\text{Cl}]^+$ комплекса у 0,1 М NaClO_4 уз додаток 10 mM NaCl .



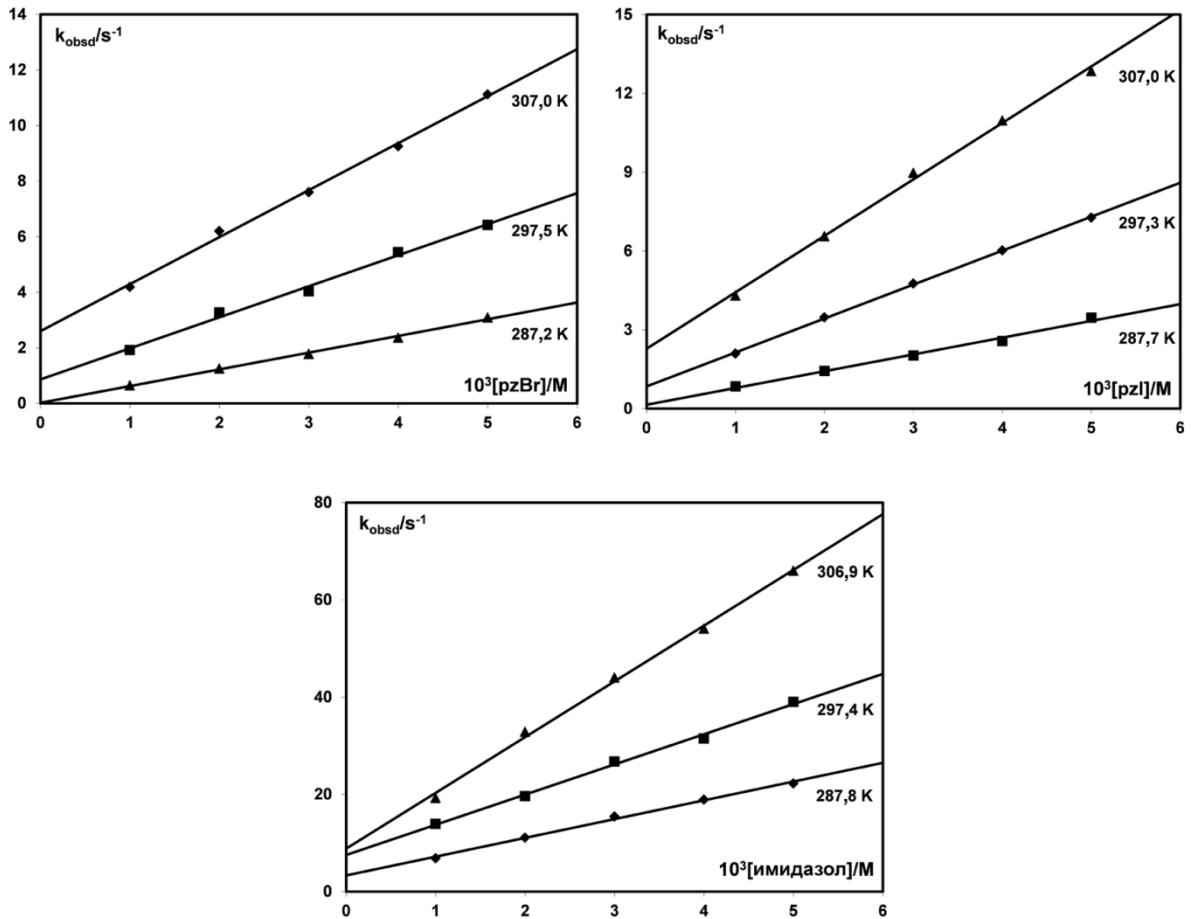
Слика 3.1.4. Зависност константе брзине реакције pseudo-првог реда, k_{obsd} , од концентрације улазног лиганда и температуре за процес супституције $[Pd(bpta)Cl]^+$ комплекса у 0,1 M $NaClO_4$ уз додаток 10 mM $NaCl$.



Слика 3.1.5. Зависност константе брзине реакције pseudo-првог реда, k_{obsd} , од концентрације улазног лиганда и температуре за процес супституције $[Pd(Me_4dien)Cl]^+$ комплекса у 0,1 M $NaClO_4$ уз додатак 10 mM $NaCl$



Слика 3.1.6. Зависност константе брзине реакције pseudo-првог реда, k_{obsd} , од концентрације улазног лиганда и температуре за процес супституције $[Pd(Et_4dien)Cl]^+$ комплекса у 0,1 M $NaClO_4$ уз додаток 10 mM $NaCl$.



Слика 3.1.7. Зависност константе брзине реакције pseudo-првог реда, k_{obsd} , од концентрације улазног лиганда и температуре за процес супституције $[Pd(dien)Cl]^+$ комплекса у 0,1 M $NaClO_4$ уз додатак 10 mM $NaCl$.

Реакције су проучаване на три реакционе температуре да би се одредиле вредности активационих параметара, ΔH^\ddagger и ΔS^\ddagger . Израчунате вредности константи брзина и активационих параметара дате су у Табели 3.1.1.

Табела 3.1.1. Константе брзине и активациони параметри за реакције супституције изучаваних Pd(II) комплекса са азот-донорским лигандима у 0,1 M NaClO₄ уз додатак 10 mM NaCl.

[Pd(terpy)Cl] ⁺					
L	T/K	k ₂ /M ⁻¹ s ⁻¹	[Cl]k ₂ / M ⁻¹ s ⁻¹	ΔH [#] / kJ mol ⁻¹	ΔS [#] / J K ⁻¹ mol ⁻¹
pzBr	287,7	(1,5 ± 0,1) · 10 ⁵	(0,5 ± 0,1) · 10 ²	17 ± 3	-101 ± 9
	297,1	(2,1 ± 0,1) · 10 ⁵	(1,2 ± 0,3) · 10 ²		
	307,0	(2,5 ± 0,1) · 10 ⁵	(1,8 ± 0,2) · 10 ²		
pzi	287,6	(1,7 ± 0,1) · 10 ⁵	(1,0 ± 0,3) · 10 ²	13 ± 2	-115 ± 7
	297,1	(2,2 ± 0,2) · 10 ⁵	(1,1 ± 0,1) · 10 ²		
	307,0	(2,6 ± 0,1) · 10 ⁵	(1,3 ± 0,3) · 10 ²		
1,2,4-триазол	288,0	(1,8 ± 0,3) · 10 ⁵	(0,8 ± 0,1) · 10 ²	24 ± 3	-75 ± 9
	297,6	(2,9 ± 0,1) · 10 ⁵	(3,1 ± 0,3) · 10 ²		
	307,2	(3,6 ± 0,2) · 10 ⁵	(7,0 ± 0,5) · 10 ²		
имидазол		Врло брза			
пиразол	288,0	(1,6 ± 0,1) · 10 ⁴	5,4 ± 0,2	22 ± 2	-102 ± 8
	297,4	(2,5 ± 0,4) · 10 ⁴	8,5 ± 0,2		
	307,2	(3,1 ± 0,3) · 10 ⁴	15,1 ± 0,3		
пиразин		Врло брза			
[Pd(bpma)Cl] ⁺					
L	T/K	k ₂ /M ⁻¹ s ⁻¹	[Cl]k ₂ / M ⁻¹ s ⁻¹	ΔH [#] / kJ mol ⁻¹	ΔS [#] / J K ⁻¹ mol ⁻¹
pzBr	287,8	(9,7 ± 0,1) · 10 ²	0,34 ± 0,03	44 ± 2	-50 ± 6
	297,4	(2,2 ± 0,2) · 10 ³	0,58 ± 0,03		
	307,7	(3,4 ± 0,1) · 10 ³	1,69 ± 0,02		
pzi	287,8	(1,0 ± 0,1) · 10 ³	2,5 ± 0,4	45 ± 1	-44 ± 4
	297,8	(2,4 ± 0,3) · 10 ³	3,6 ± 0,1		
	307,6	(3,6 ± 0,2) · 10 ³	4,9 ± 0,3		
1,2,4-триазол ⁶⁹	288,0	(1,04 ± 0,04) · 10 ³	-	39 ± 4	-48 ± 8
имидазол	287,8	(7,9 ± 0,2) · 10 ³	4,9 ± 0,5	16 ± 2	-128 ± 7
	297,4	(9,7 ± 0,3) · 10 ³	7,2 ± 0,1		
	307,6	(1,3 ± 0,1) · 10 ⁴	10,9 ± 0,4		
пиразол ⁶⁹	288,0	(7,27 ± 0,08) · 10 ²	-	45 ± 2	-34 ± 6
пиразин ⁶⁹		Врло брза			
[Pd(dien)Cl] ⁺					
L	T/K	k ₂ /M ⁻¹ s ⁻¹	[Cl]k ₂ / M ⁻¹ s ⁻¹	ΔH [#] / kJ mol ⁻¹	ΔS [#] / J K ⁻¹ mol ⁻¹
pzBr	287,2	(6,0 ± 0,2) · 10 ²	0,23 ± 0,05	36 ± 2	-81 ± 7
	297,5	(11,2 ± 0,5) · 10 ²	0,87 ± 0,02		
	307,0	(16,9 ± 0,5) · 10 ²	2,60 ± 0,02		
pzi	288,7	(6,4 ± 0,5) · 10 ²	0,15 ± 0,02	44 ± 3	-54 ± 7
	297,3	(12,9 ± 0,2) · 10 ²	0,85 ± 0,05		
	307,0	(21,5 ± 0,6) · 10 ²	2,28 ± 0,02		

1,2,4-триазол ⁶⁹	288,0	$(6,8 \pm 0,3) \cdot 10^2$		46 ± 1	-37 ± 2
имидазол	287,8	$(3,9 \pm 0,2) \cdot 10^3$	$3,3 \pm 0,5$		
	297,4	$(6,2 \pm 0,1) \cdot 10^3$	$7,5 \pm 0,3$	39 ± 3	-56 ± 9
	306,9	$(11,5 \pm 0,3) \cdot 10^3$	$8,8 \pm 0,3$		
пиразол ⁶⁹	288,0	$(5,8 \pm 0,2) \cdot 10^2$		43 ± 1	-47 ± 4
пиразин ⁶⁹	288,0	$(5,4 \pm 0,2) \cdot 10^3$		47 ± 1	-34 ± 73
[Pd(Me₄dien)Cl]⁺					
L	T/K	k₂/M⁻¹ s⁻¹	[Cl]k₂/ M⁻¹s⁻¹	ΔH[#]/ kJ mol⁻¹	ΔS[#]/ J K⁻¹ mol⁻¹
pzBr	287,0	$8,7 \pm 0,4$	$(1,2 \pm 0,1) \cdot 10^{-2}$		
	297,5	$15,1 \pm 0,3$	$(1,5 \pm 0,2) \cdot 10^{-2}$	34 ± 2	-124 ± 7
	307,0	$23,2 \pm 0,1$	$(1,9 \pm 0,2) \cdot 10^{-2}$		
pzi	287,7	$11,0 \pm 0,1$	$(1,7 \pm 0,2) \cdot 10^{-2}$		
	297,3	$16,9 \pm 0,5$	$(1,8 \pm 0,2) \cdot 10^{-2}$	30 ± 2	-137 ± 6
	307,7	$26,3 \pm 0,6$	$(1,9 \pm 0,1) \cdot 10^{-2}$		
1,2,4-триазол	287,7	29 ± 2	$(3,2 \pm 0,6) \cdot 10^{-2}$		
	297,3	45 ± 2	$(7,8 \pm 0,5) \cdot 10^{-2}$	31 ± 1	-123 ± 4
	307,0	70 ± 3	$(12,2 \pm 0,3) \cdot 10^{-2}$		
имидазол	288,0	$37,1 \pm 0,1$	$(3,7 \pm 0,4) \cdot 10^{-2}$		
	297,7	$67,7 \pm 0,3$	$(4,0 \pm 0,1) \cdot 10^{-2}$	34 ± 3	-114 ± 10
	307,0	$92,8 \pm 0,2$	$(6,6 \pm 0,1) \cdot 10^{-2}$		
пиразол	288,0	$2,97 \pm 0,02$	$(7,4 \pm 0,2) \cdot 10^{-4}$		
	297,4	$4,76 \pm 0,03$	$(2,0 \pm 0,1) \cdot 10^{-3}$	34 ± 2	-134 ± 7
	307,0	$7,98 \pm 0,02$	$(4,2 \pm 0,2) \cdot 10^{-3}$		
пиразин	288,0	115 ± 3	$(3,9 \pm 0,1) \cdot 10^{-2}$		
	297,4	197 ± 4	$(4,1 \pm 0,3) \cdot 10^{-2}$	28 ± 4	-122 ± 10
	307,8	264 ± 6	$(5,0 \pm 0,3) \cdot 10^{-2}$		
[Pd(Et₄dien)Cl]⁺					
L	T/K	k₂/M⁻¹ s⁻¹	[Cl]k₂/ M⁻¹s⁻¹	ΔH[#]/ kJ mol⁻¹	ΔS[#]/ J K⁻¹ mol⁻¹
pzBr	287,6	$7,5 \pm 0,2$	$(0,4 \pm 0,1) \cdot 10^{-2}$		
	297,1	$14,6 \pm 0,5$	$(3,7 \pm 0,3) \cdot 10^{-2}$	44 ± 3	-91 ± 8
	307,8	$26,9 \pm 0,4$	$(7,8 \pm 0,5) \cdot 10^{-2}$		
pzi	287,6	$14,3 \pm 0,5$	$(0,5 \pm 0,2) \cdot 10^{-2}$		
	298,1	$24,4 \pm 0,5$	$(3,5 \pm 0,2) \cdot 10^{-2}$	30 ± 2	-133 ± 7
	307,8	$35,1 \pm 0,3$	$(7,4 \pm 0,5) \cdot 10^{-2}$		
1,2,4-триазол	287,8	$15,6 \pm 0,5$	$(0,58 \pm 0,02) \cdot 10^{-2}$		
	297,4	$36,7 \pm 0,5$	$(0,86 \pm 0,05) \cdot 10^{-2}$	46 ± 2	-77 ± 7
	307,6	$57,3 \pm 0,2$	$(1,50 \pm 0,04) \cdot 10^{-2}$		
имидазол	288,1	$24,7 \pm 0,2$	$(4,8 \pm 0,6) \cdot 10^{-2}$		
	297,7	$63,8 \pm 0,2$	$(7,6 \pm 0,5) \cdot 10^{-2}$	46 ± 3	-72 ± 8
	307,2	$86,7 \pm 0,3$	$(10,5 \pm 0,5) \cdot 10^{-2}$		
пиразол	288,1	$6,7 \pm 0,2$	$(1,3 \pm 0,1) \cdot 10^{-3}$		
	297,9	$12,1 \pm 0,3$	$(8,3 \pm 0,2) \cdot 10^{-3}$	39 ± 3	-108 ± 9
	307,5	$20,0 \pm 0,3$	$(1,5 \pm 0,1) \cdot 10^{-2}$		

пиразин	287,7	58 ± 3	0,12 ± 0,01	42 ± 2	-78 ± 6
	297,4	135 ± 4	0,24 ± 0,02		
	307,6	194 ± 6	0,35 ± 0,02		

На основу добијених вредности константи брзина реактивност проучаваних комплекса опада у низу: $[\text{Pd}(\text{terpy})\text{Cl}]^+ > [\text{Pd}(\text{bpma})\text{Cl}]^+ > [\text{Pd}(\text{dien})\text{Cl}]^+ > [\text{Pd}(\text{Me}_4\text{dien})\text{Cl}]^+ > [\text{Pd}(\text{Et}_4\text{dien})\text{Cl}]^+$. Овај редослед показује да реактивност комплекса Pd(II) јако зависи од структуре инертних тридентатних азот-донорских лиганата. У случају лиганата који садрже пиридинске јединице позиција пиридинског прстена има велики утицај на реактивност комплекса.^{65,95,131} Велика реактивност $[\text{Pd}(\text{terpy})\text{Cl}]^+$ комплекса у реакцијама супституције је последица π -акцепторских особина *terpy* лиганата. Као резултат поменутог ефекта значајно се повећава електрофилност јона метала, а самим тим и његова реактивност. Исти редослед реактивности је добијен за аналогне Pt(II) комплексе.^{76,132}

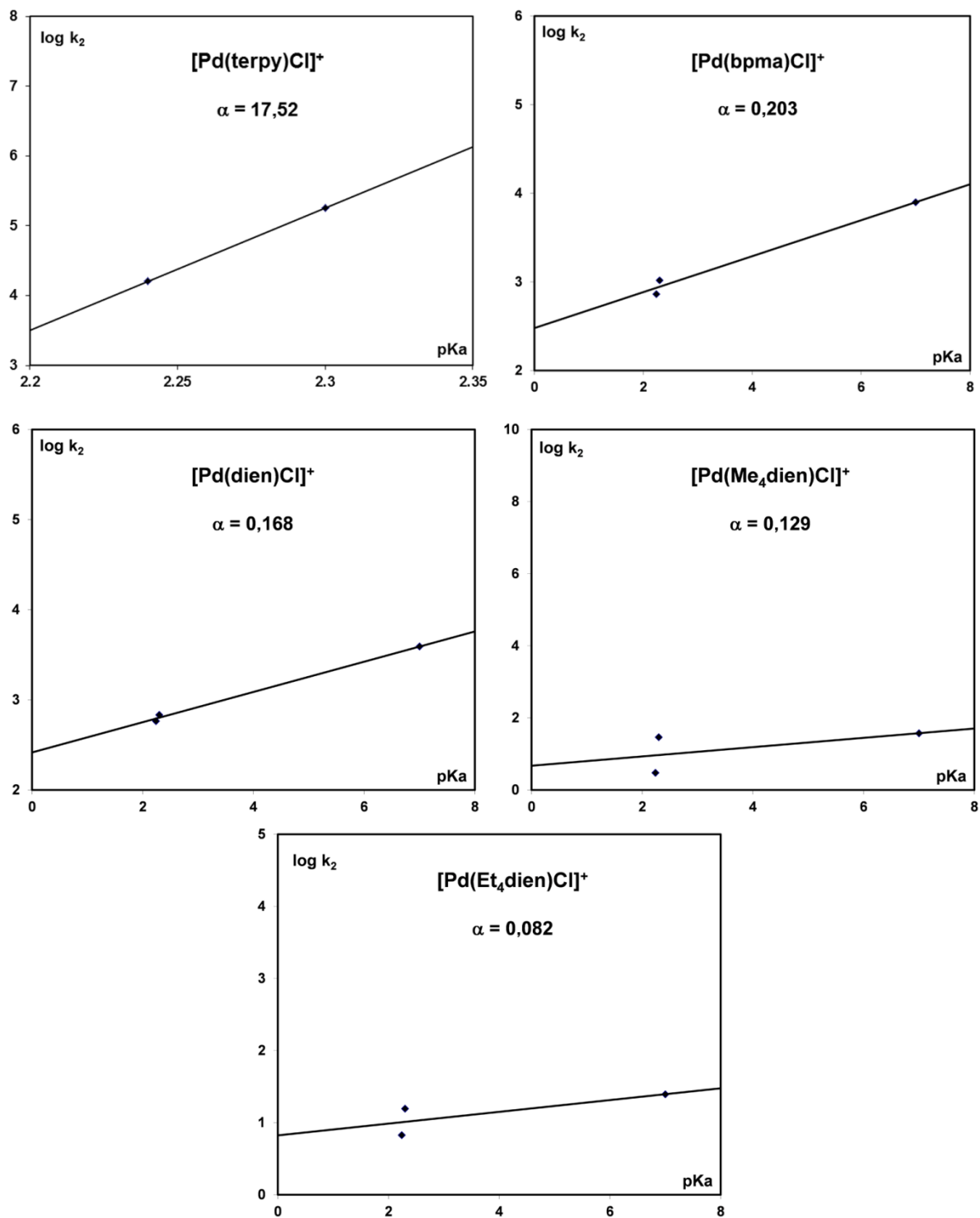
У случају $[\text{Pd}(\text{bpma})\text{Cl}]^+$ комплекса *trans*-ефекат координованог инертног лиганата је мање изражен услед присуства само два пиридинска прстена у *cis* положају који могу прихватити електронску густину јона метала. Мања реактивност $[\text{Pd}(\text{dien})\text{Cl}]^+$ комплекса је последица одсуства додатних електронских интеракција између јона метала и алифатичног инертног лиганата. Коначно, ред реактивности $[\text{Pd}(\text{Me}_4\text{dien})\text{Cl}]^+$ и $[\text{Pd}(\text{Et}_4\text{dien})\text{Cl}]^+$ комплекса је повезан са присуством волуминозних супституената на терминалним амино групама.

Кинетичка мерења јасно показују да су азот-донорски нуклеофили веома добри улазни лиганди за процес супституције Pd(II) комплекса. Реактивност улазних лиганата опада по следећем низу: пиразин > имидазол > 1,2,4-триазол > pzI > pzBr > пиразол. Најреактивнији хетероциклични лиганд је шесточлани пиразин, због присуства јаког електронског ефекта када су атоми азота у 1,4-позицији,⁶⁹ што значајно повећава њихову нуклеофилност. Реактивност петочланих хетероцикличних лиганата зависи од броја и положаја азотових атома, као и од присуства различитих супституената. Према томе, 1,2,4-триазол је реактивнији од пиразола и његових деривата. Редослед реактивности деривата пиразола pzI и pzBr се може објаснити поларизабилношћу супституената. Поларизабилнији јодо-супституент повећава нуклеофилност атома азота више него мање поларизабилан бром-супституент. Изненађујуће, имидазол показује веома велику

реактивност, већу од 1,2,4-триазола, што је последица повећане делокализације електрона у односу на остале лиганде. Поред тога, вредност константе киселости имидазола ($pK_a = 6,95$) много је већа од константи киселости 1,2,4-триазола ($pK_a = 2,30$) и пиразола ($pK_a = 2,24$).¹³³

Константе брзина реакција другог реда су, такође, проучаване у функцији pK_a вредности нуклеофила (Слика 3.1.8.). Из нагиба добијених права израчунава се фактор дискриминације α . Он зависи од врсте комплекса и његове вредности прате редослед реактивности Pd(II) комплекса.

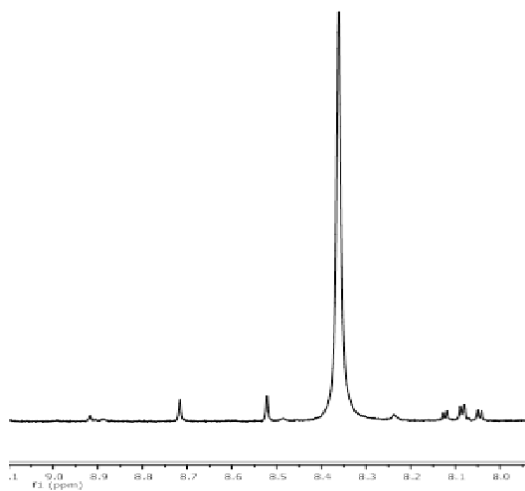
Константа брзине реакције другог реда, k_2 , проучавана је и у функцији температуре. Израчунате вредности активационих параметара ΔH^\ddagger и ΔS^\ddagger су приказане у Табели 3.1.1. Сви активациони параметри указују на асоцијативни механизам супституције. Добијени резултати се одлично слажу са већ публикованим резултатима за сличне системе.^{57,65,67,69,76,131}



Слика 3.1.8. Зависност $\log k_2$ у функцији pK_a вредности неких нуклеофила.

3.1.2. ^1H NMR мерења

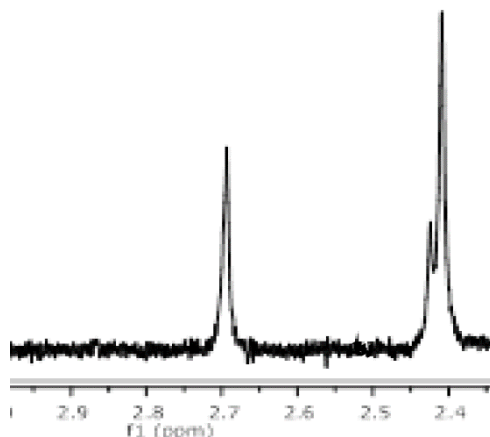
Начин координације одабраних лиганата за $\text{Pd}(\text{II})$ јон објашњен је помоћу ^1H NMR спектроскопије. У случају пиразола, имидазола и пиразина координација је могућа само на један начин. Веза коју формира 1,2,4-триазол може бити успостављена преко N1 (или N2) атома, као и преко N4 атома. Ако је координација успостављена преко N1 или N2 атома у спектру би се видела два сигнала због утицаја јона метала. Али, ако је координација остварена преко N4 координовани лиганд показује само један сигнал. Некоординовани 1,2,4-триазол даје сигнал на 8,36 ppm (Слика 3.1.9.). Током координације два еквивалентна сигнала, на 8,52 ppm и 8,71 ppm, јављају се као потврда формирања везе преко N1 или N2 атома. Слаб сигнал на 8,92 ppm може се приписати формирању N4 координованог производа у малој концентрацији. Исти начин координације 1,2,4-триазола за $\text{Pt}(\text{II})$ јон је већ публикован.¹³⁴



Слика 3.1.9. ^1H NMR спектар реакције између $[\text{Pd}(\text{bpta})\text{Cl}]^+$ и 1,2,4-триазола у D_2O на 295 K.

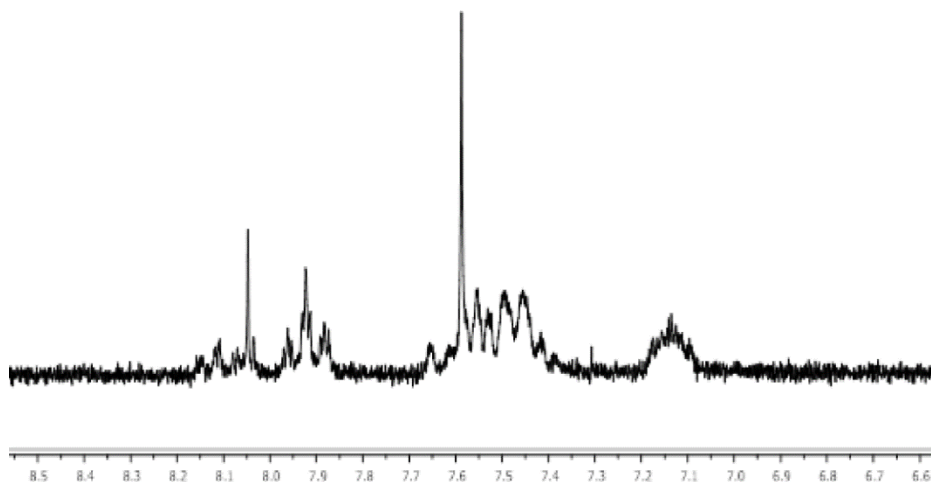
Лиганд pzBr , као некоординован, даје синглет метил групе на 2,21 ppm (Слика 3.1.10.). После координације преко N1 атома долази до померања сигнала на 2,69 ppm.

Координација pzBr за аналогне Pt(II) комплексе преко N1 атома је потврђена рендгенском структурном анализом.¹³⁵



Слика 3.1.10. ^1H NMR спектар реакције између $[\text{Pd}(\text{bpta})\text{Cl}]^+$ и pzBr у D_2O на 295 K.

Некоординован pzI лиганд показује сигнал на 7,59 ppm. Након координације преко N1 атома у спектру се јавља сигнал на 8,05 ppm (Слика 3.3.11.).



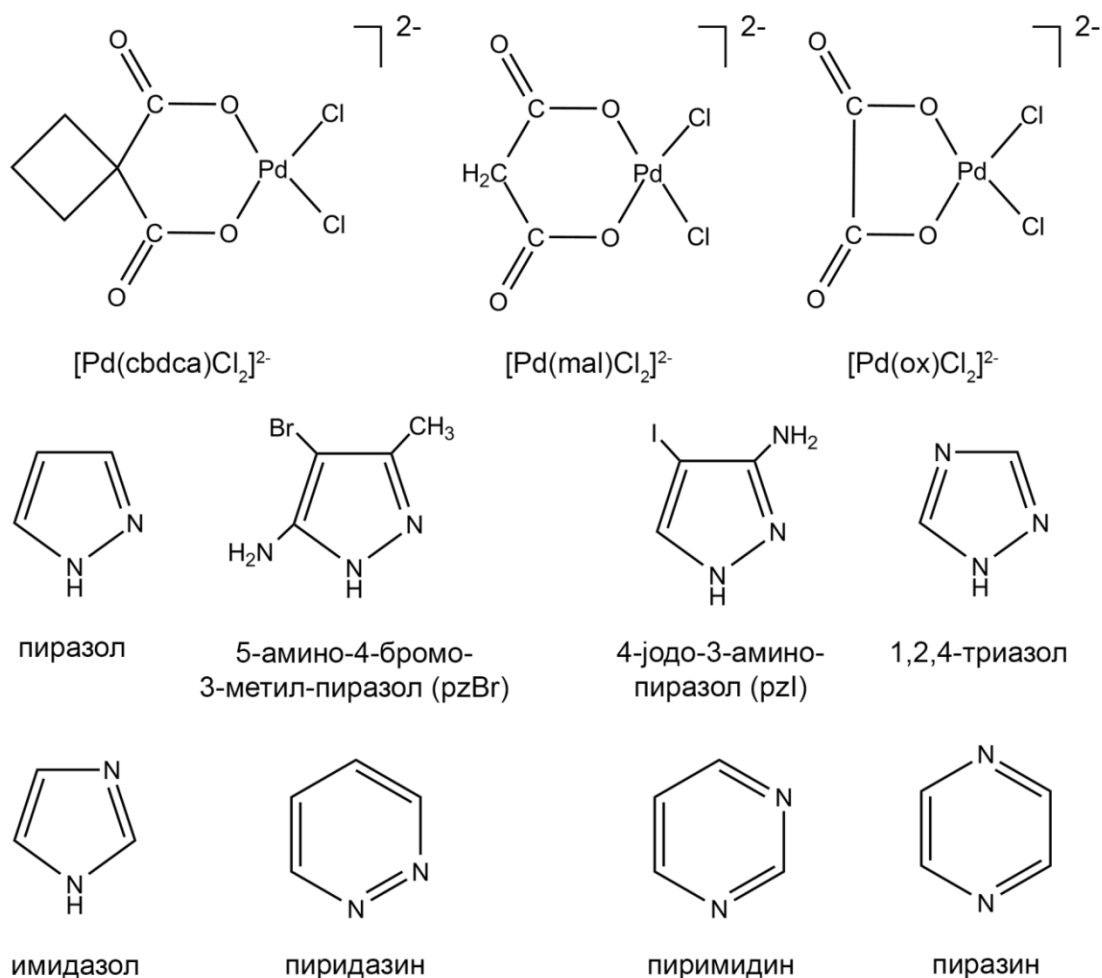
Слика 3.1.11. ^1H NMR спектар реакције између $[\text{Pd}(\text{bpta})\text{Cl}]^+$ и pzI у D_2O на 295 K

На основу резултата добијених ^1H NMR спектроскопијом може се закључити да је у свим проучаваним системима формиран само један производ реакције.

3.2. Кинетика и механизам супституционих реакција неких бифункционалних комплекса паладијума(II)

3.2.1. Uv-Vis спектрофотометријска мерења

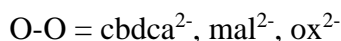
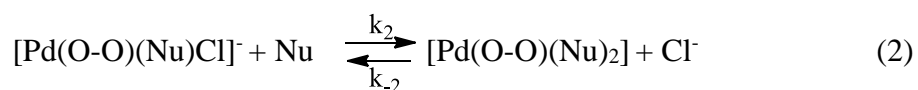
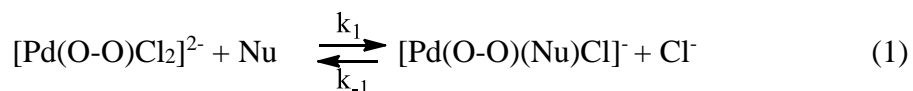
Кинетика супституционих реакција $[\text{Pd}(\text{cbdca})\text{Cl}_2]^{2-}$, $[\text{Pd}(\text{ox})\text{Cl}_2]^{2-}$ и $[\text{Pd}(\text{mal})\text{Cl}_2]^{2-}$ комплекса са пиразолом, 3-амино-4-јодо-пиразолом (pzI), 5-амино-4-бромо-3-метил-пиразолом (pzBr), 1,2,4-триазолом, имидазолом, пиразином, пиримидином и пиридазином испитивана је Uv-Vis спектрофотометријски.



Слика 3.2.1. Структуре проучаваних комплекса и нуклеофила

Реакције су проучаване као реакције *pseudo*-првог реда, а коришћена је метода заустављеног тока („stopped-flow”).

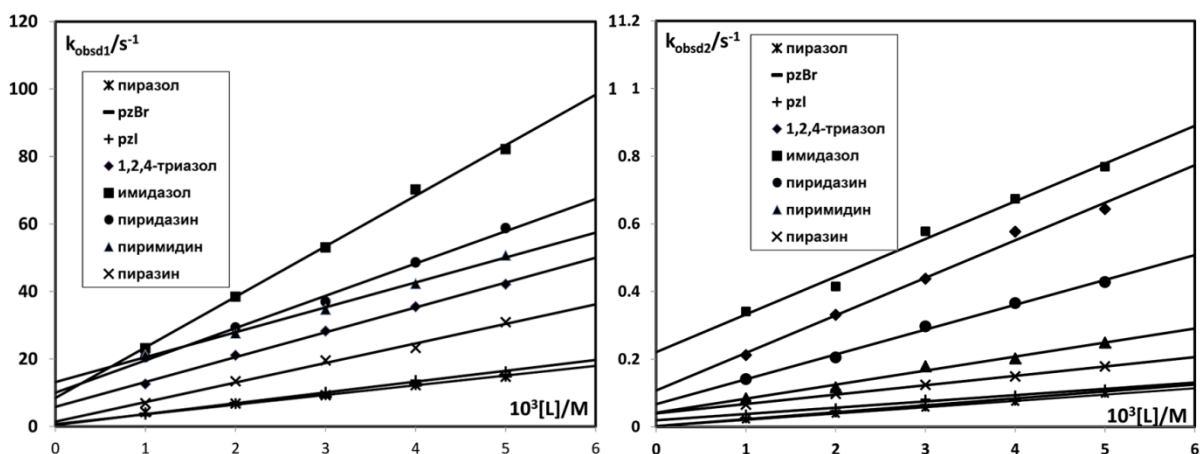
Супституционе реакције изучаваних Pd(II) комплекса са одабраним нуклеофилима одигравају се у два независна реверзибилна корака, који су приказане једначинама (1) и (2), Шема 3.2.1. Први корак је реверзибилна супституција једног хлоридног јона из координационе сфере полазног комплекса. Овај корак карактерише константа брзине k_1 за директну и константа k_{-1} за повратну реакцију. Други корак је, такође, реверзибилна супституција када се супституише други хлоридни јон, где је k_2 константа директне, а k_{-2} константа повратне реакције.



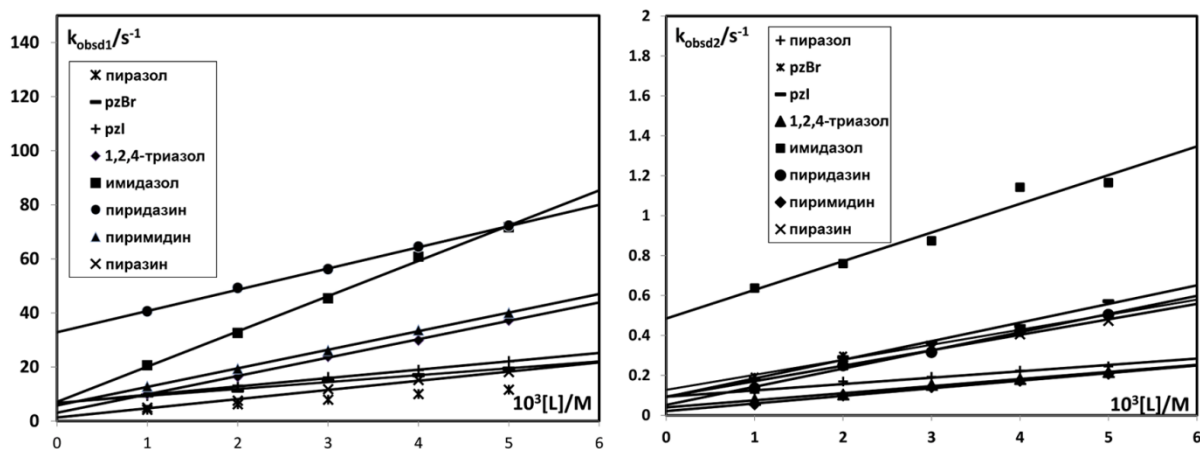
Nu = пирозол, pzBr, pzI, 1,2,4-триазол, имидазол, пиразин, пиримидин, пиридазин

Шема 3.2.1.

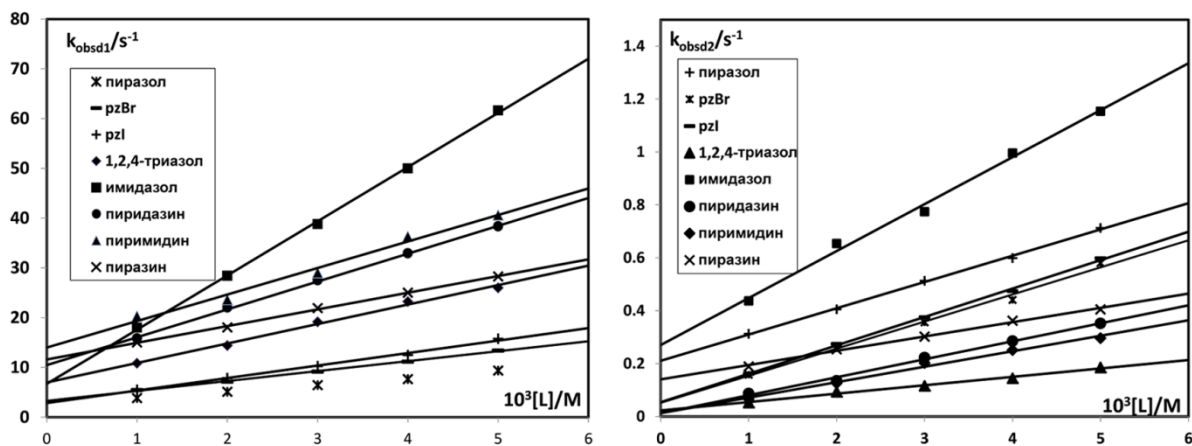
На Сликама 3.2.2.-3.2.4. су приказане експериментално добијене вредности зависности константи брзина реакција *pseudo*-првог реда за први (k_{obsd1}) и за други (k_{obsd2}) корак супституције у функцији концентрације лиганда на 298 К.



Слика 3.2.2. Константе брзина реакција pseudo--првог реда за први (k_{obsd1}) и за други корак (k_{obsd2}) супституције $[Pd(cbdca)Cl_2]_2$ комплекса у функцији концентрације улазних лиганада на 298 K

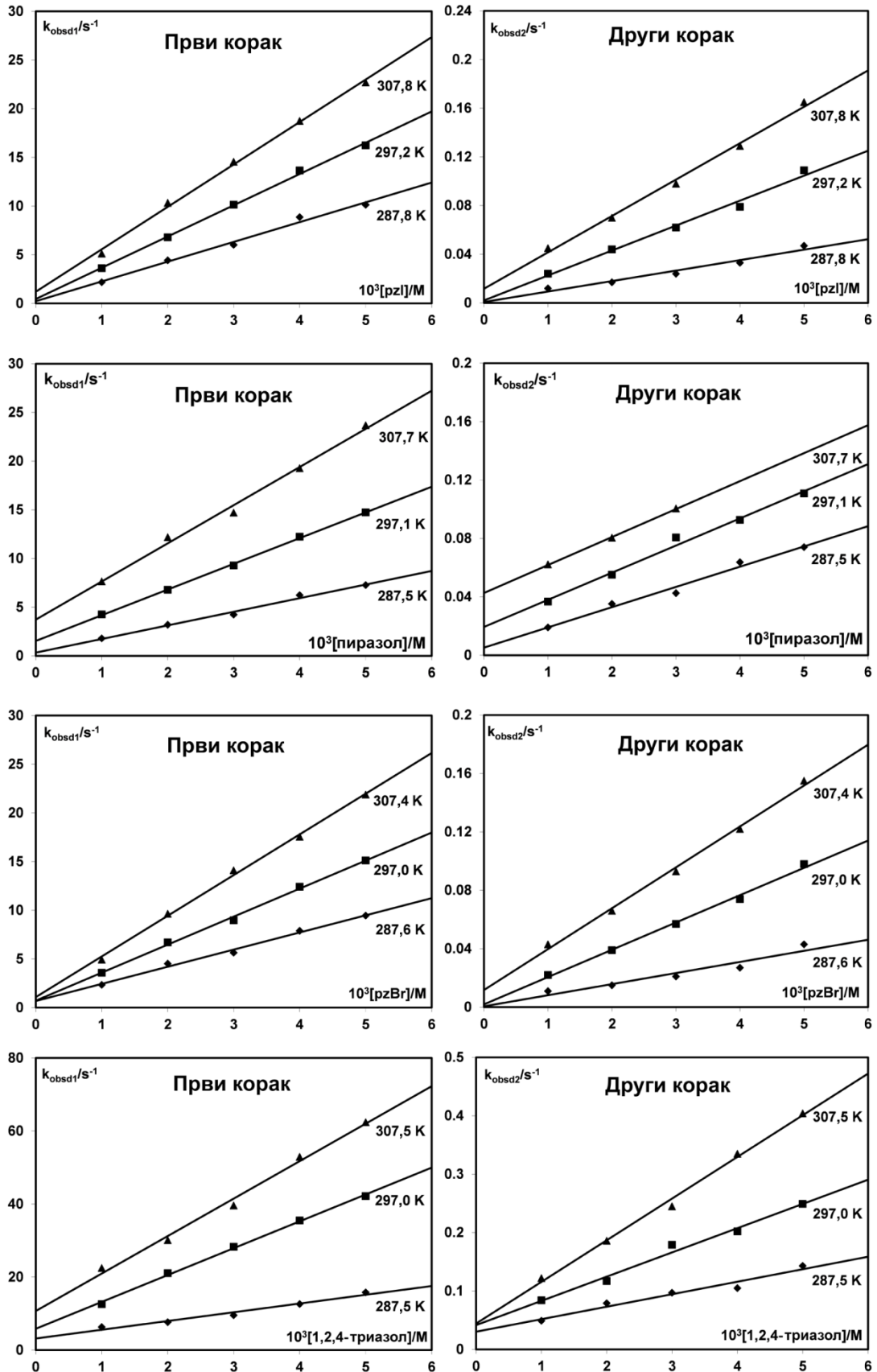


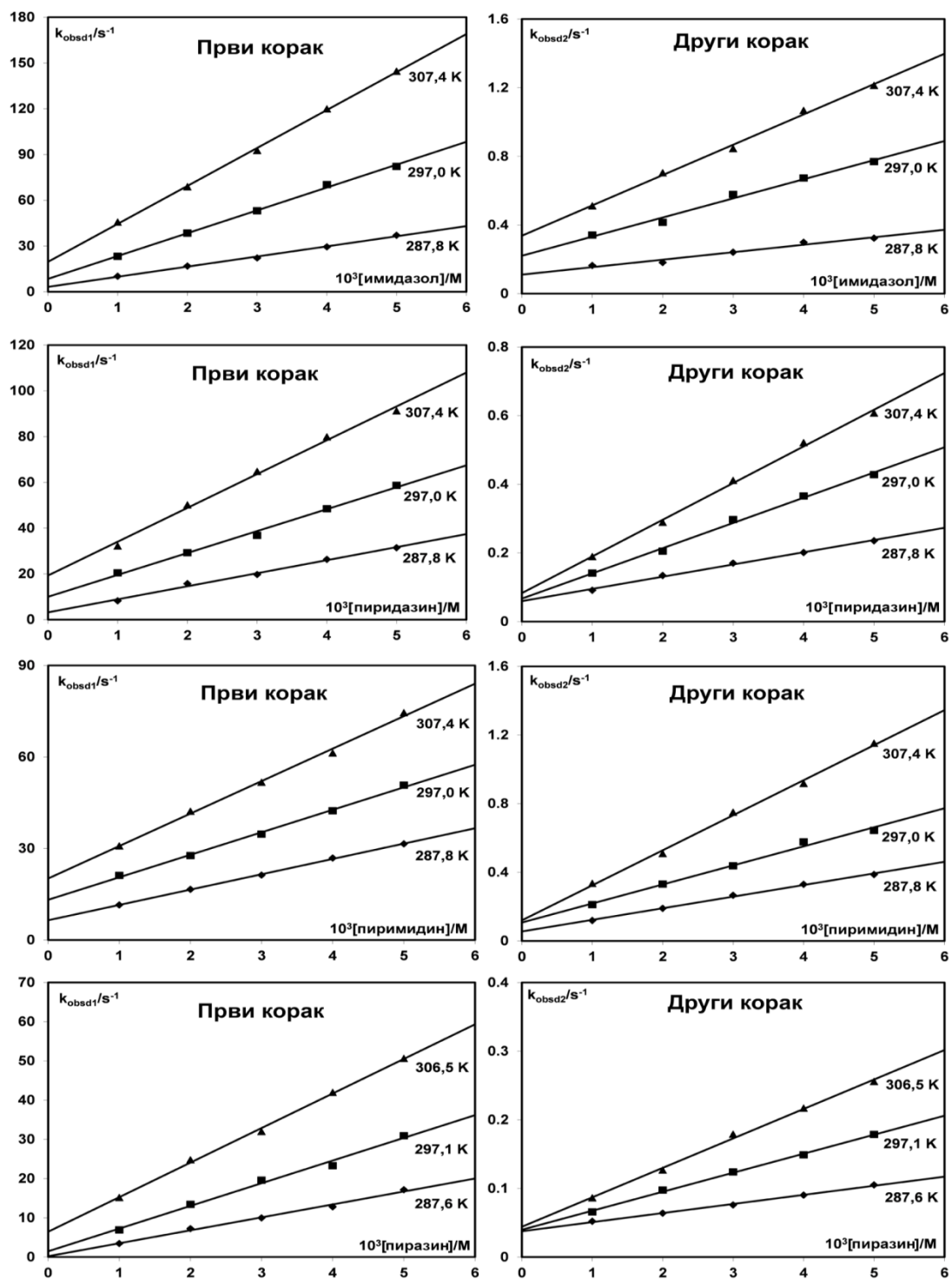
Слика 3.2.3. Константе брзина реакција pseudo--првог реда за први (k_{obsd1}) и за други корак (k_{obsd2}) супституције $[Pd(mal)Cl_2]_2$ комплекса у функцији концентрације улазних лиганада на 298 K



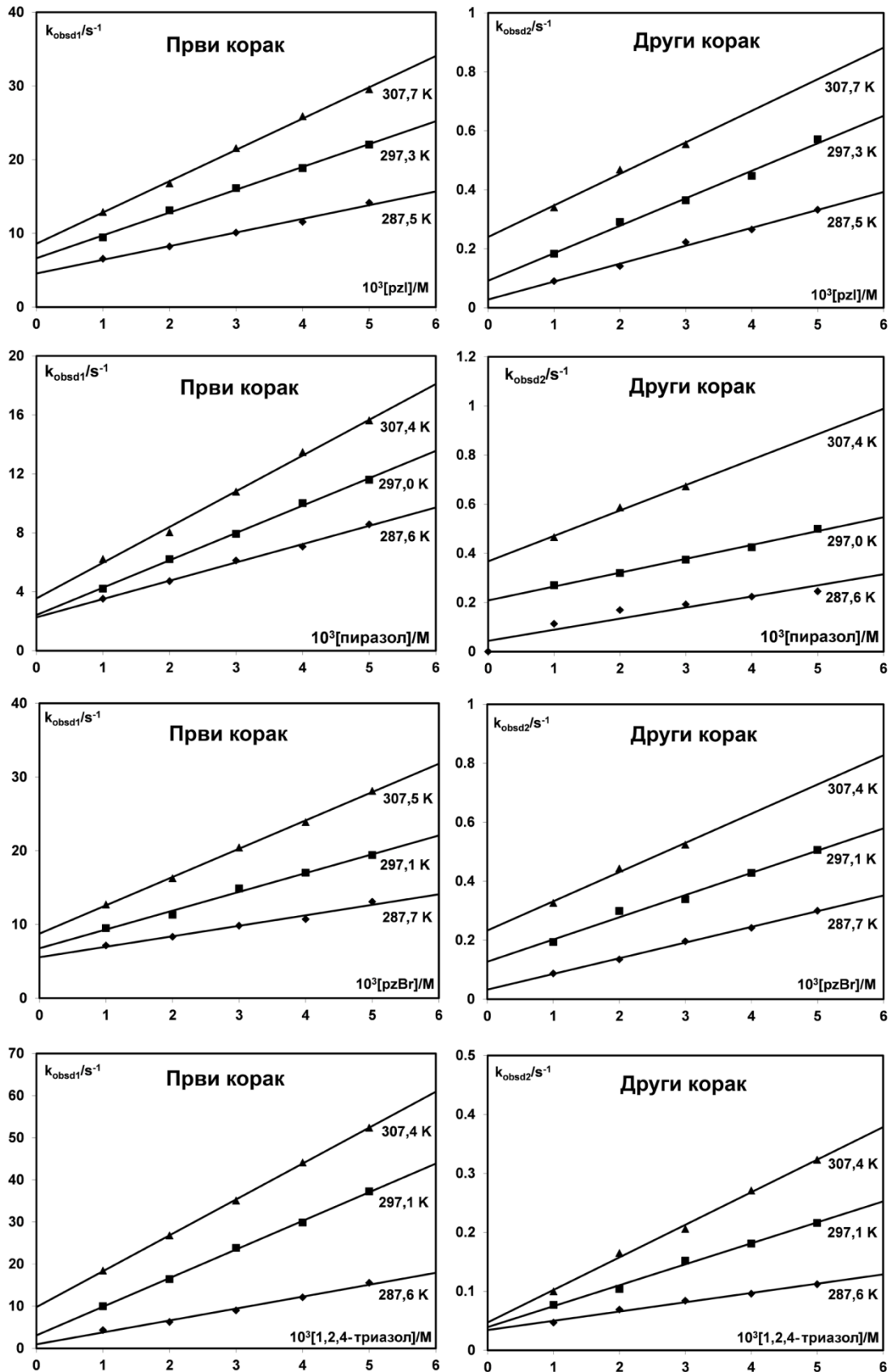
Слика 3.2.4. Константе брзина реакција *pseudo*--првог реда за први (k_{obsd1}) и за други корак (k_{obsd2}) супституције $[Pd(ox)Cl_2]_2$ комплекса у функцији концентрације улазних лиганда на 298 K

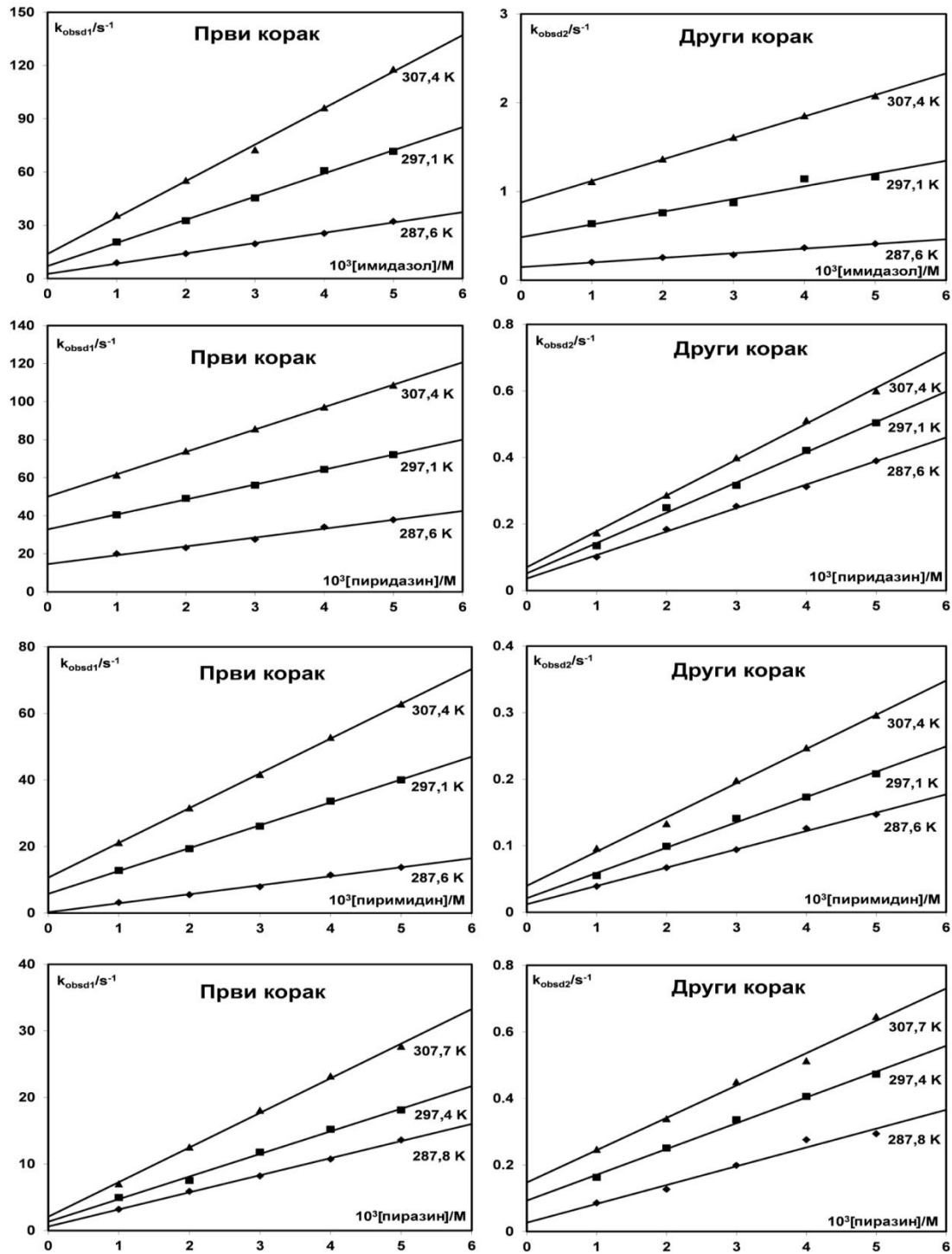
Зависност константи брзине реакција *pseudo*-првог реда за први (k_{obsd1}) и за други (k_{obsd2}) корак супституције у функцији концентрације улазног лиганда на три температуре приказана је на Сликама 3.2.5.-3.2.7. У свим случајевима је добијена линеарна зависност.



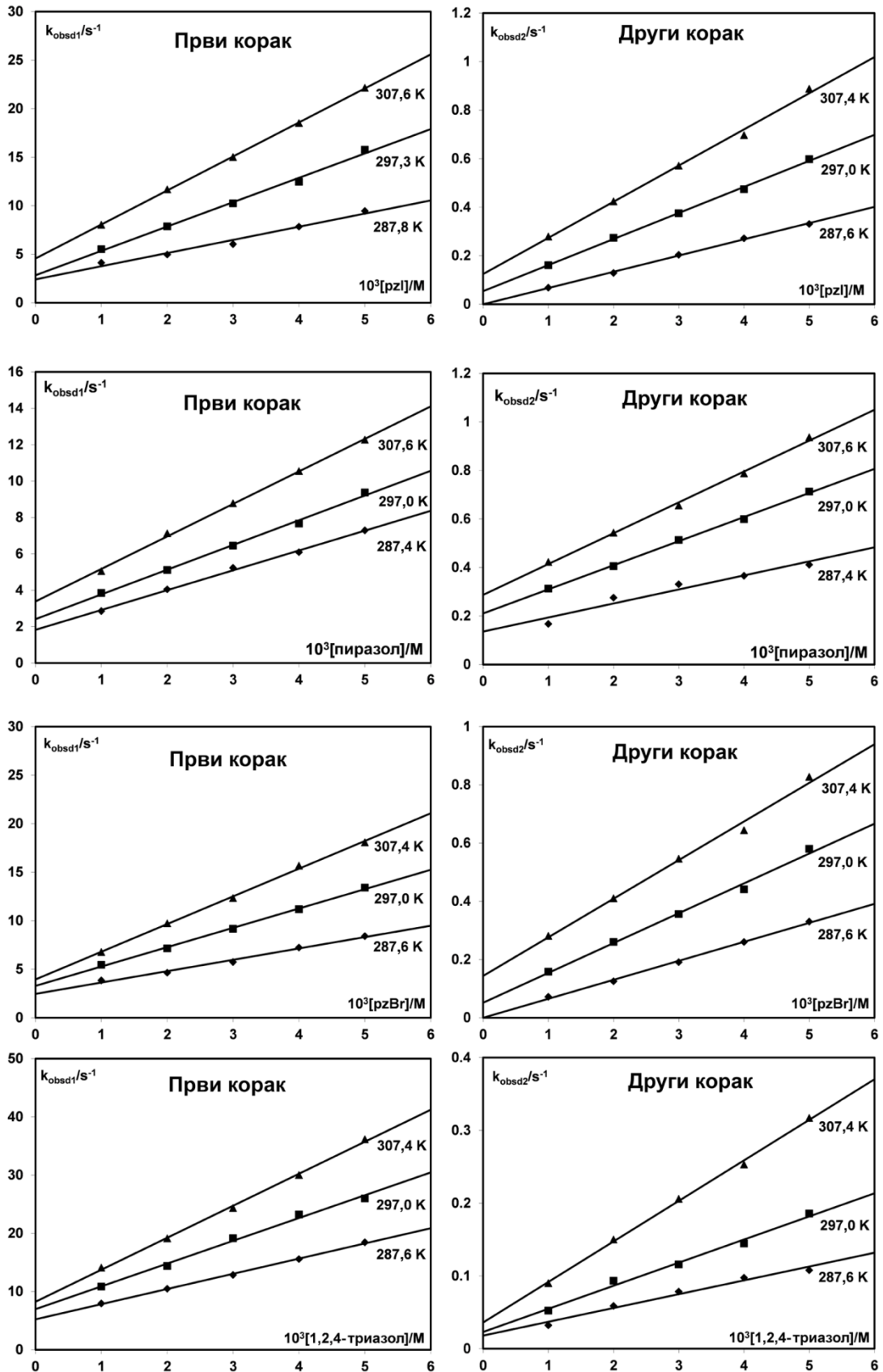


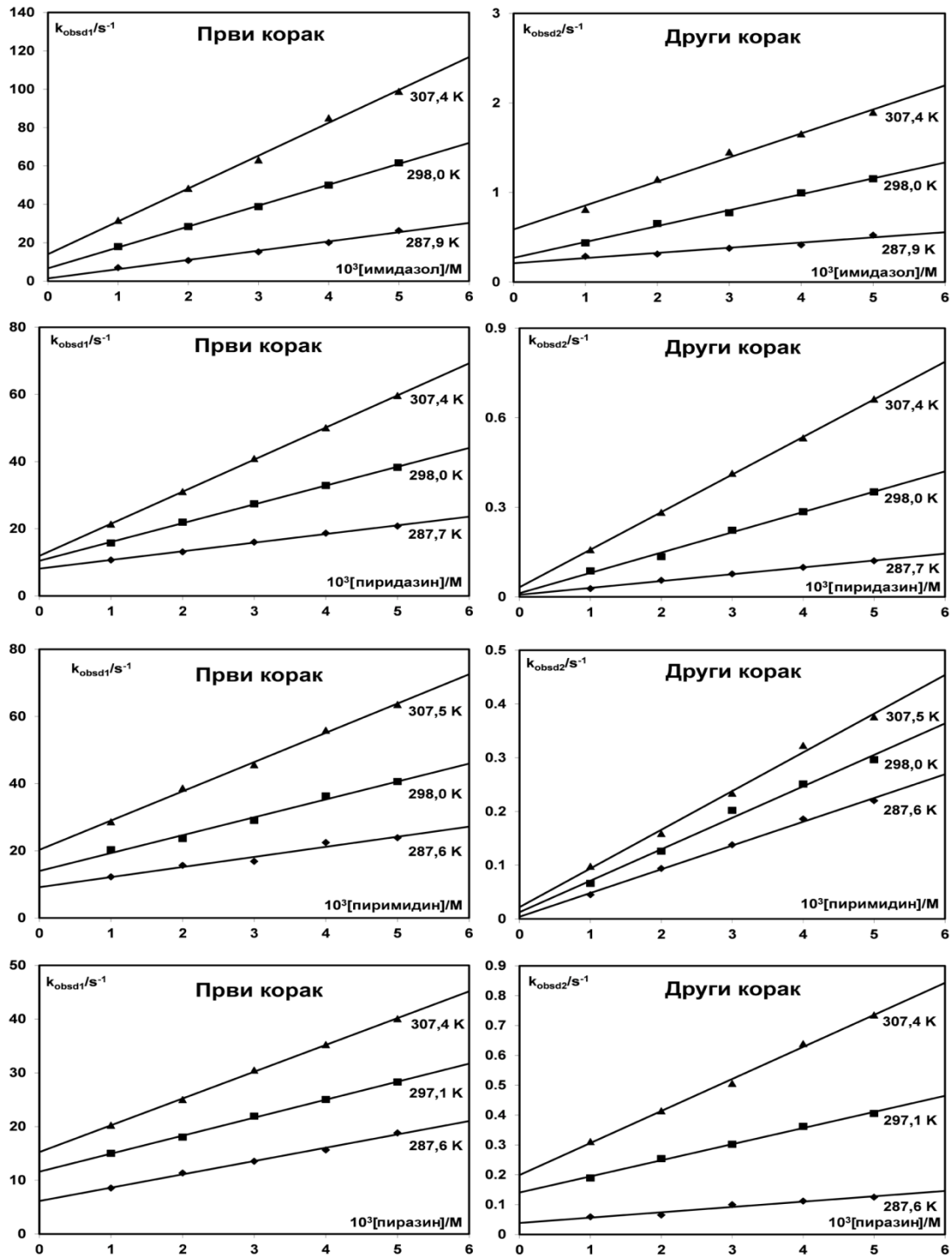
Слика 3.2.5. Зависност константе брзина реакција pseudo--првог реда за први (k_{obsd1}) и за други корак (k_{obsd2}) супституције $[Pd(cbdca)Cl_2]^{2-}$ комплекса у функцији концентрације улазних лиганда и температуре у 0,1 М М NaClO₄ и 20 mM NaCl





Слика 3.2.6. Зависност константе брзина реакција pseudo--првог реда за први (k_{obsd1}) и за други корак (k_{obsd2}) супституције $[Pd(mal)Cl_2]^{2-}$ комплекса у функцији концентрације улазних лиганда и температуре у 0,1 М $NaClO_4$ и 20 мМ $NaCl$





Слика 3.2.7. Зависност константе брзина реакција *pseudo*--првог реда за први (k_{obsd1}) и за други корак (k_{obsd2}) супституције $[Pd(ox)Cl_2]^{2-}$ комплекса у функцији концентрације улазних лиганда и температуре у 0,1 М М $NaClO_4$ и 20 mM $NaCl$

Из нагиба праве за први корак реакције одређује се константа директне реакције k_1 , док се из одсечка одређује $k_{-1}[\text{Cl}^-]$, једначина (3.2.1.). За другу реакцију супституције нагиб праве представља k_2 , док одсечак одговара члану $k_{-2}[\text{Cl}^-]$, једначина (3.2.2.).

$$k_{\text{obsd1}} = k_{-1} [\text{Cl}^-] + k_2 [\text{Nu}] \quad (3.2.1.)$$

$$k_{\text{obsd2}} = k_{-2} [\text{Cl}^-] + k_2 [\text{Nu}] \quad (3.2.2.)$$

Све реакције су проучаване на три различите температуре да би се одредиле вредности активационих параметара ΔH^\ddagger и ΔS^\ddagger . Израчунате вредности константи брзина и активационих параметара су дате у Табели 3.2.1.

Табела 3.2.1. Константе брзина и активациони параметри за супституционе реакције бифункционалних Pd(II) комплекса са азот-донорским лигандима у 0,10 M NaClO₄ уз додатак 20mM NaCl.

[Pd(cbdca)Cl ₂] ²⁻					
L	T/K	k ₁ /M ⁻¹ s ⁻¹	[Cl ⁻]k ₋₁ / M ⁻¹ s ⁻¹	ΔH [‡] / kJ mol ⁻¹	ΔS [‡] / J K ⁻¹ mol ⁻¹
<i>Први корак</i>					
пиразол	287,5	(1,40 ± 0,08) · 10 ³	0,33 ± 0,03	36 ± 6	-80 ± 20
	297,1	(2,64 ± 0,04) · 10 ³	1,53 ± 0,03		
	307,7	(3,92 ± 0,08) · 10 ³	3,72 ± 0,03		
pzBr	287,8	(1,76 ± 0,09) · 10 ³	0,69 ± 0,03	30 ± 3	-90 ± 10
	297,0	(2,88 ± 0,01) · 10 ³	0,72 ± 0,03		
	307,4	(4,18 ± 0,01) · 10 ³	1,08 ± 0,04		
pzI	287,8	(2,03 ± 0,01) · 10 ³	0,23 ± 0,04	26 ± 2	-107 ± 7
	297,2	(3,21 ± 0,01) · 10 ³	0,45 ± 0,03		
	307,8	(4,36 ± 0,02) · 10 ³	1,21 ± 0,04		
1,2,4-триазол	287,5	(2,40 ± 0,02) · 10 ³	3,2 ± 0,1	51 ± 1	-17 ± 3
	297,0	(7,06 ± 0,02) · 10 ³	5,8 ± 0,6		
	307,5	(10,26 ± 0,05) · 10 ³	10,7 ± 0,2		
имидазол	287,8	(6,63 ± 0,02) · 10 ³	3,2 ± 0,1	47 ± 1	-23 ± 3
	297,0	(14,97 ± 0,04) · 10 ³	8,5 ± 0,2		
	307,4	(24,89 ± 0,04) · 10 ³	19,5 ± 0,2		
пиридазин	287,8	(5,70 ± 0,02) · 10 ³	7,2 ± 0,1	33 ± 2	-72 ± 7
	297,0	(9,57 ± 0,04) · 10 ³	10,0 ± 0,1		
	307,4	(14,78 ± 0,06) · 10 ³	19,3 ± 0,2		
пиримидин	287,8	(5,03 ± 0,01) · 10 ³	6,5 ± 0,2		

	297,0	$(7,38 \pm 0,02) \cdot 10^3$	$13,2 \pm 0,1$	26 ± 1	-99 ± 3
	307,4	$(10,64 \pm 0,04) \cdot 10^3$	$20,2 \pm 0,1$		
пиразин	287,6	$(3,30 \pm 0,02) \cdot 10^3$	$0,22 \pm 0,05$		
	297,1	$(5,79 \pm 0,03) \cdot 10^3$	$1,5 \pm 0,1$	37 ± 2	-68 ± 7
	306,5	$(8,81 \pm 0,02) \cdot 10^3$	$6,5 \pm 0,1$		
L	T/K	$k_2/M^{-1} s^{-1}$	$[Cl]k_2/ M^{-1} s^{-1}$	$\Delta H_2^\ddagger/ kJ mol^{-1}$	$\Delta S_2^\ddagger/ J K^{-1} mol^{-1}$
Други корак					
пиразол	287,5	13 ± 1	$(0,53 \pm 0,03) \cdot 10^{-2}$		
	297,1	18 ± 1	$(1,94 \pm 0,04) \cdot 10^{-2}$	95 ± 5	-200 ± 20
	307,7	$19,3 \pm 0,7$	$(4,20 \pm 0,02) \cdot 10^{-2}$		
pzBr	287,8	$7,6 \pm 0,1$	$(0,06 \pm 0,04) \cdot 10^{-2}$		
	297,2	$18,7 \pm 0,8$	$(0,19 \pm 0,02) \cdot 10^{-2}$	45 ± 1	-82 ± 3
	307,4	$28,0 \pm 0,1$	$(1,18 \pm 0,04) \cdot 10^{-2}$		
pzl	287,8	$8,6 \pm 0,1$	$(0,08 \pm 0,02) \cdot 10^{-2}$		
	297,2	$20,5 \pm 0,2$	$(0,21 \pm 0,04) \cdot 10^{-2}$	43 ± 1	-91 ± 4
	307,8	$29,9 \pm 0,2$	$(1,17 \pm 0,04) \cdot 10^{-2}$		
1,2,4-триазол	287,5	21 ± 2	$(3,04 \pm 0,08) \cdot 10^{-2}$		
	297,0	41 ± 3	$(4,17 \pm 0,09) \cdot 10^{-2}$	42 ± 3	-90 ± 10
	307,5	71 ± 3	$(4,45 \pm 0,09) \cdot 10^{-2}$		
имидазол	287,8	44 ± 5	$(11,8 \pm 0,2) \cdot 10^{-2}$		
	297,0	111 ± 7	$(22,1 \pm 0,2) \cdot 10^{-2}$	50 ± 1	-55 ± 3
	307,4	177 ± 6	$(33,8 \pm 0,2) \cdot 10^{-2}$		
пиридазин	287,8	36 ± 1	$(5,9 \pm 0,4) \cdot 10^{-2}$		
	297,0	73 ± 3	$(6,7 \pm 0,1) \cdot 10^{-2}$	39 ± 1	-95 ± 3
	307,4	107 ± 3	$(8,3 \pm 0,1) \cdot 10^{-2}$		
пиримидин	287,8	67 ± 2	$(5,6 \pm 0,7) \cdot 10^{-2}$		
	297,0	111 ± 6	$(10,7 \pm 0,2) \cdot 10^{-2}$	39 ± 2	-89 ± 6
	307,4	204 ± 6	$(12,0 \pm 0,2) \cdot 10^{-2}$		
пиразин	287,6	$13,2 \pm 0,4$	$(3,78 \pm 0,01) \cdot 10^{-2}$		
	297,1	$27,7 \pm 0,7$	$(4,00 \pm 0,02) \cdot 10^{-2}$	43 ± 6	-90 ± 20
	306,5	$42,9 \pm 0,1$	$(4,43 \pm 0,04) \cdot 10^{-2}$		
$[Pd(mal)Cl_2]^{2-}$					
L	T/K	$k_1/M^{-1} s^{-1}$	$[Cl]k_1/ M^{-1} s^{-1}$	$\Delta H_1^\ddagger/ kJ mol^{-1}$	$\Delta S_1^\ddagger/ J K^{-1} mol^{-1}$
Први корак					
пиразол	287,6	$(1,24 \pm 0,04) \cdot 10^3$	$2,3 \pm 0,4$		
	297,0	$(1,86 \pm 0,04) \cdot 10^3$	$2,4 \pm 0,1$	22 ± 3	-120 ± 10
	307,4	$(2,42 \pm 0,09) \cdot 10^3$	$3,5 \pm 0,3$		
pzBr	287,7	$(1,43 \pm 0,01) \cdot 10^3$	$5,5 \pm 0,4$		
	297,1	$(2,55 \pm 0,01) \cdot 10^3$	$6,8 \pm 0,4$	34 ± 3	-80 ± 9
	307,5	$(3,84 \pm 0,01) \cdot 10^3$	$8,7 \pm 0,2$		
pzl	287,5	$(1,85 \pm 0,01) \cdot 10^3$	$4,6 \pm 0,3$		
	297,3	$(3,10 \pm 0,01) \cdot 10^3$	$6,6 \pm 0,3$	28 ± 4	-100 ± 10
	307,7	$(4,24 \pm 0,02) \cdot 10^3$	$8,6 \pm 0,3$		
1,2,4-триазол	287,6	$(2,83 \pm 0,02) \cdot 10^3$	$0,95 \pm 0,06$		

	297,1	$(6,79 \pm 0,01) \cdot 10^3$	$3,1 \pm 0,4$	38 ± 2	-59 ± 5
	307,4	$(8,52 \pm 0,05) \cdot 10^3$	$9,8 \pm 0,2$		
имидазол	287,6	$(5,80 \pm 0,02) \cdot 10^3$	$2,6 \pm 0,5$		
	297,1	$(13,04 \pm 0,04) \cdot 10^3$	$7,1 \pm 0,2$	44 ± 2	-32 ± 6
	307,4	$(20,53 \pm 0,06) \cdot 10^3$	$13,9 \pm 0,2$		
пиридазин	287,6	$(4,66 \pm 0,03) \cdot 10^3$	$14,6 \pm 0,1$		
	297,1	$(7,86 \pm 0,02) \cdot 10^3$	$32,8 \pm 0,4$	31 ± 3	-80 ± 10
	307,4	$(11,70 \pm 0,02) \cdot 10^3$	$50,0 \pm 0,4$		
пиримидин	287,6	$(2,70 \pm 0,01) \cdot 10^3$	$0,24 \pm 0,03$		
	297,1	$(6,87 \pm 0,01) \cdot 10^3$	$5,8 \pm 0,3$	48 ± 1	-28 ± 4
	307,4	$(10,45 \pm 0,01) \cdot 10^3$	$10,6 \pm 0,3$		
пиразин	287,8	$(2,57 \pm 0,05) \cdot 10^3$	$0,62 \pm 0,02$		
	297,4	$(3,40 \pm 0,02) \cdot 10^3$	$1,3 \pm 0,4$	24 ± 3	-110 ± 10
	307,7	$(5,20 \pm 0,01) \cdot 10^3$	$2,1 \pm 0,4$		
L	T/K	$k_2/M^{-1} s^{-1}$	$[Cl]k_{-2}/ M^{-1} s^{-1}$	$\Delta H_2^\ddagger/ kJ mol^{-1}$	$\Delta S_2^\ddagger/ J K^{-1} mol^{-1}$
Други корак					
пиразол	287,6	32 ± 4	$(9,2 \pm 0,01) \cdot 10^{-2}$		
	297,0	56 ± 3	$(20,9 \pm 0,1) \cdot 10^{-2}$	48 ± 3	-63 ± 9
	307,4	125 ± 7	$(32,9 \pm 0,2) \cdot 10^{-2}$		
pzBr	287,7	53 ± 1	$(3,2 \pm 0,4) \cdot 10^{-2}$		
	297,1	75 ± 4	$(12,7 \pm 0,2) \cdot 10^{-2}$	19 ± 2	-159 ± 8
	307,5	96 ± 3	$(23,9 \pm 0,1) \cdot 10^{-2}$		
pzl	287,5	61 ± 3	$(2,88 \pm 0,09) \cdot 10^{-2}$		
	297,3	93 ± 5	$(9,16 \pm 0,02) \cdot 10^{-2}$	21 ± 5	-160 ± 20
	307,7	114 ± 4	$(22,8 \pm 0,1) \cdot 10^{-2}$		
1,2,4-триазол	287,6	16 ± 1	$(3,45 \pm 0,03) \cdot 10^{-2}$		
	297,1	35 ± 2	$(3,95 \pm 0,05) \cdot 10^{-2}$	42 ± 2	-91 ± 6
	307,4	55 ± 2	$(4,74 \pm 0,06) \cdot 10^{-2}$		
имидазол	287,6	52 ± 4	$(14,7 \pm 0,2) \cdot 10^{-2}$		
	297,1	144 ± 2	$(48,4 \pm 0,6) \cdot 10^{-2}$	54 ± 1	-37 ± 4
	307,4	242 ± 3	$(87,7 \pm 0,1) \cdot 10^{-2}$		
пиридазин	287,6	71 ± 2	$(3,6 \pm 0,1) \cdot 10^{-2}$		
	297,1	91 ± 3	$(5,1 \pm 0,1) \cdot 10^{-2}$	13 ± 2	-178 ± 7
	307,4	108 ± 3	$(7,0 \pm 0,1) \cdot 10^{-2}$		
пиримидин	287,6	28 ± 1	$(1,2 \pm 0,3) \cdot 10^{-2}$		
	297,1	38 ± 2	$(2,1 \pm 0,5) \cdot 10^{-2}$	21 ± 7	-160 ± 20
	307,4	51 ± 2	$(4,0 \pm 0,7) \cdot 10^{-2}$		
пиразин	287,8	56 ± 5	$(2,68 \pm 0,02) \cdot 10^{-2}$		
	297,4	78 ± 3	$(9,33 \pm 0,03) \cdot 10^{-2}$	18 ± 2	-164 ± 7
	307,7	97 ± 5	$(14,7 \pm 0,2) \cdot 10^{-2}$		
$[Pd(ox)Cl_2]^{2-}$					
L	T/K	$k_1/M^{-1} s^{-1}$	$[Cl]k_{-1}/ M^{-1} s^{-1}$	$\Delta H_1^\ddagger/ kJ mol^{-1}$	$\Delta S_1^\ddagger/ J K^{-1} mol^{-1}$
Први корак					
пиразол	287,4	$(1,09 \pm 0,03) \cdot 10^3$	$1,8 \pm 0,1$		
	297,0	$(1,36 \pm 0,05) \cdot 10^3$	$2,4 \pm 0,2$	26 ± 2	-111 ± 8

pzBr	307,6	$(1,79 \pm 0,04) \cdot 10^3$	$3,4 \pm 0,1$		
	287,6	$(1,17 \pm 0,07) \cdot 10^3$	$2,5 \pm 0,2$		
	297,0	$(1,99 \pm 0,05) \cdot 10^3$	$3,3 \pm 0,2$	31 ± 2	-95 ± 7
pzI	307,4	$(2,84 \pm 0,01) \cdot 10^3$	$4,0 \pm 0,2$		
	287,8	$(1,36 \pm 0,01) \cdot 10^3$	$2,4 \pm 0,4$		
	297,3	$(2,51 \pm 0,01) \cdot 10^3$	$2,8 \pm 0,3$	32 ± 6	-90 ± 20
1,2,4-триазол	307,6	$(3,51 \pm 0,03) \cdot 10^3$	$4,6 \pm 0,1$		
	287,6	$(2,61 \pm 0,06) \cdot 10^3$	$5,2 \pm 0,2$		
	297,0	$(3,91 \pm 0,02) \cdot 10^3$	$6,9 \pm 0,5$	25 ± 2	-107 ± 6
имидазол	307,4	$(5,49 \pm 0,02) \cdot 10^3$	$8,3 \pm 0,4$		
	287,9	$(4,81 \pm 0,03) \cdot 10^3$	$1,4 \pm 0,9$		
	298,0	$(10,89 \pm 0,02) \cdot 10^3$	$6,7 \pm 0,5$	46 ± 1	-31 ± 3
пиридазин	307,4	$(17,12 \pm 0,06) \cdot 10^3$	$14,0 \pm 0,2$		
	287,7	$(2,58 \pm 0,01) \cdot 10^3$	$8,1 \pm 0,2$		
	298,0	$(5,60 \pm 0,01) \cdot 10^3$	$10,5 \pm 0,3$	47 ± 3	-32 ± 9
пиримидин	307,4	$(9,56 \pm 0,01) \cdot 10^3$	$11,9 \pm 0,2$		
	287,6	$(3,01 \pm 0,03) \cdot 10^3$	$9,1 \pm 0,1$		
	298,0	$(5,33 \pm 0,01) \cdot 10^3$	$14,0 \pm 0,2$	37 ± 1	-65 ± 3
пиразин	307,5	$(8,71 \pm 0,03) \cdot 10^3$	$20,3 \pm 0,1$		
	287,6	$(2,48 \pm 0,01) \cdot 10^3$	$6,1 \pm 0,3$		
	297,1	$(3,35 \pm 0,01) \cdot 10^3$	$11,6 \pm 0,2$	23 ± 2	-114 ± 7
307,4	$(4,99 \pm 0,01) \cdot 10^3$	$15,2 \pm 0,2$			
L	T/K	$k_2/M^{-1} s^{-1}$	$[CI]k_2/ M^{-1} s^{-1}$	$\Delta H_2^\ddagger/ kJ mol^{-1}$	$\Delta S_2^\ddagger/ J K^{-1} mol^{-1}$
			Други корак		
пиразол	287,4	58 ± 8	$(13,6 \pm 0,03) \cdot 10^{-2}$		
	297,0	99 ± 2	$(21,1 \pm 0,1) \cdot 10^{-2}$	26 ± 6	-140 ± 20
	307,6	127 ± 4	$(28,7 \pm 0,1) \cdot 10^{-2}$		
pzBr	287,6	65 ± 2	$(0,60 \pm 0,06) \cdot 10^{-2}$		
	297,0	102 ± 5	$(5,15 \pm 0,02) \cdot 10^{-2}$	24 ± 3	-140 ± 10
	307,4	133 ± 6	$(14,4 \pm 0,2) \cdot 10^{-2}$		
pzI	287,8	67 ± 2	$(0,26 \pm 0,04) \cdot 10^{-2}$		
	297,3	107 ± 2	$(5,42 \pm 0,07) \cdot 10^{-2}$	27 ± 5	-130 ± 20
	307,6	149 ± 6	$(12,4 \pm 0,2) \cdot 10^{-2}$		
1,2,4-триазол	287,6	19 ± 2	$(1,80 \pm 0,05) \cdot 10^{-2}$		
	297,0	32 ± 2	$(2,30 \pm 0,06) \cdot 10^{-2}$	37 ± 1	-105 ± 3
	307,4	56 ± 1	$(3,60 \pm 0,05) \cdot 10^{-2}$		
имидазол	287,9	58 ± 8	$(21,1 \pm 0,3) \cdot 10^{-2}$		
	298,0	178 ± 5	$(27,0 \pm 0,3) \cdot 10^{-2}$	56 ± 2	-31 ± 5
	307,4	268 ± 5	$(58,8 \pm 0,5) \cdot 10^{-2}$		
пиридазин	287,7	13 ± 1	$(0,7 \pm 0,2) \cdot 10^{-2}$		
	298,0	68 ± 3	$(1,2 \pm 0,1) \cdot 10^{-2}$	61 ± 1	-20 ± 3
	307,4	126 ± 1	$(3,2 \pm 0,3) \cdot 10^{-2}$		
пиримидин	287,6	44 ± 1	$(0,4 \pm 0,1) \cdot 10^{-2}$		
	298,0	59 ± 3	$(1,3 \pm 0,1) \cdot 10^{-2}$	16 ± 6	-180 ± 20
	307,5	72 ± 3	$(2,2 \pm 0,1) \cdot 10^{-2}$		

пиразин	287,6	18 ± 2	(3,85 ± 0,01) · 10 ⁻²		
	297,1	54 ± 2	(14,0 ± 0,1) · 10 ⁻²	64 ± 1	-12 ± 3
	307,4	107 ± 3	(19,9 ± 0,1) · 10 ⁻²		

Резултати из Табеле 3.2.1. показују да реактивност испитиваних комплекса опада у низу: [Pd(cbdca)Cl₂]²⁻ > [Pd(mal)Cl₂]²⁻ > [Pd(ox)Cl₂]²⁻. Овакав редослед је очекиван и јако је повезан са базношћу ањона координованих за Pd(II) јон. рКа вредности дикарбонских киселина (оксална киселина: рКа₁ = 1,68; рКа₂ = 4,10; малонска киселина: рКа₁=2,77; рКа₂ = 5,42.; циклобутан дикарбоксилна киселина: рКа₁ = 3,23; рКа₂ = 5,54¹³⁶) показују да је најбазнији ањон *cbdca*²⁻. Координацијом за јон метала, *cbdca*²⁻ смањује дефицит електрона више него друга два ањона, што слаби везу са хлоридо лигандом и олакшава супституцију.

Кинетички подаци показују да су азот-донорски хетероцикли добри улазни лиганди за процес супституције Pd(II) комплекса. Реактивност петочланих хетероцикличних једињења опада у низу: имидазол > 1,2,4-триазол > pzI > pzBr > пиразол, Слика 3.2.2 - 3.2.4. Добро је познато да реактивност оваквих лиганада расте са порастом броја атома азота у цикличној структури. На реактивност нуклеофила, такође, утиче и присуство поларизибилних супституената, као што је објашњено у делу 3.1.1. И у овим реакцијама супституције имидазол је показао највећу реактивност.

Најреактивнији улазни лиганд од шесточланих хетероцикличних једињења је пиридазин, затим пиримидин, док пиразин показује најмању реактивност. Разлика у њиховој реактивности је последица електронских ефеката. Када су атоми азота у 1,2 -положају (пиридазин) молекул је бољи нуклеофил него молекул у коме су атоми азота у 1,3- (пиримидин) или 1,4-положају (пиразин).

Други супституциони корак, окарактерисан константама брзине *k*₂ и *k*₋₂, у свим случајевима је знатно спорији (два до три пута) од првог корака. Редослед реактивности улазних лиганада је исти као и у првом кораку. Ово је и очекивано, јер је након супституције једног хлоридо лиганда напад другог нуклеофила и грађење везе отежано.

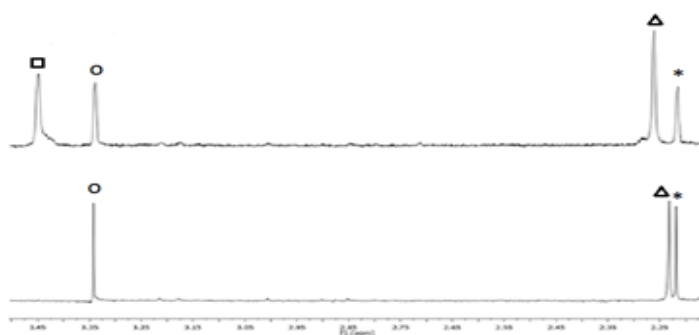
Начини координације одабраних лиганада за Pd(II) јон детаљно су описани у претходном поглављу.¹³⁷

Све супституционе реакције су проучаване на три различите температуре. Добијене вредности активационих параметара Δ*H*[‡] и Δ*S*[‡] приказане су у Табели 3.2.1. Сви

активациони параметри указују на асоцијативни механизам супституције. Добијени резултати се одлично слажу са подацима добијеним за сличне системе.^{57,65,67,68,76,132,138,139}

3.2.2. ^1H NMR мерења

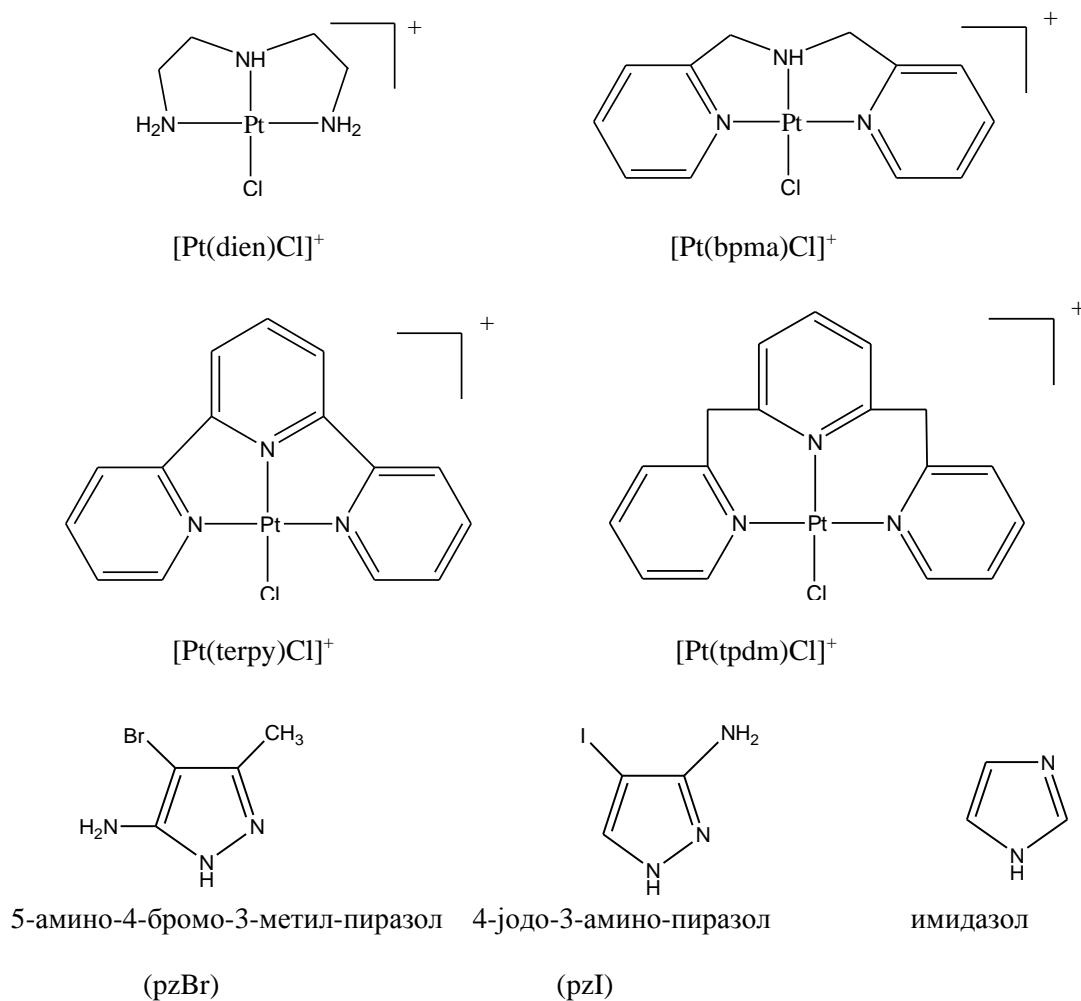
Анјони дикарбонских киселина, инертни лиганди у изучаваним комплексима Pd(II), су углавном коришћени као лабилни лиганди у претходним истраживањима у области супституције комплекса Pt(II) и Pd(II).^{8,46,55,140,141} Ради потврђивања чињенице да се током супституције азот-донорским хетероцикличним једињењима полазни комплекси нису разложили, реакција малонато комплекса са pzBr лигандом је изучавана применом ^1H NMR спектроскопије (Слика 3.2.8.). Лиганд pzBr, као некоординован, даје синглет метил групе на 2,219 ppm, а након координације за Pd(II) јон преко N1 атома овај сигнал се налази на 2,232 ppm. Сигнал малонато лиганда у супституисаном комплексу се појављује као синглет на 3,342 ppm. Када је реакција завршена, ради провере да ли систем садржи слободан малонат, додата је малонска киселина у NMR кивету. Појавио се синглет на 3,449 ppm. Овај резултат је показатељ да у реакционом систему након супституције бромодериватом пиразола није присутна слободна малонска киселина.¹⁴²



Слика 3.2.8. ^1H NMR спектар реакције између $[\text{Pd}(\text{mal})\text{Cl}_2]^{2-}$ и pzBr у D_2O на 295 K
 (* - некоординовани pzBr; Δ – координовани pzBr; o – супституисани комплекс;
 □ – малонска киселина).

3.3. Испитивање кинетике супституционих реакција монофункционалних комплекса платине(II)

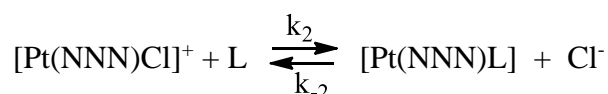
Кинетика супституционих реакција $[\text{Pt}(\text{terpy})\text{Cl}]^+$, $[\text{Pt}(\text{bpma})\text{Cl}]^+$, $[\text{Pt}(\text{tpdm})\text{Cl}]$ и $[\text{Pt}(\text{dien})\text{Cl}]^+$ комплекса са 5-амино-4-бромо-3-метил-пиразолом (pzBr), 4-јодо-3-амино-пиразолом (pzI) и имидазолом испитивана је Uv-Vis спектрофотометријски.



Слика 3.3.1. Структурне формуле испитиваних монофункционалних Pt(II) комплекса и лигананда

Реакције су проучаване као реакције *pseudo*-првог реда у којима је концентрација улазног лиганда била у великом вишку у односу на концентрацију комплекса.

Супституционе реакције наведених Pt(II) комплекса са одабраним азот-донорским лигандима су приказане на Шеми 3.3.1. Константа брзине директне реакције је означена са k_2 , а константа повратне реакције са k_{-2} .



NNN = terpy, bpm, tpdm, dien

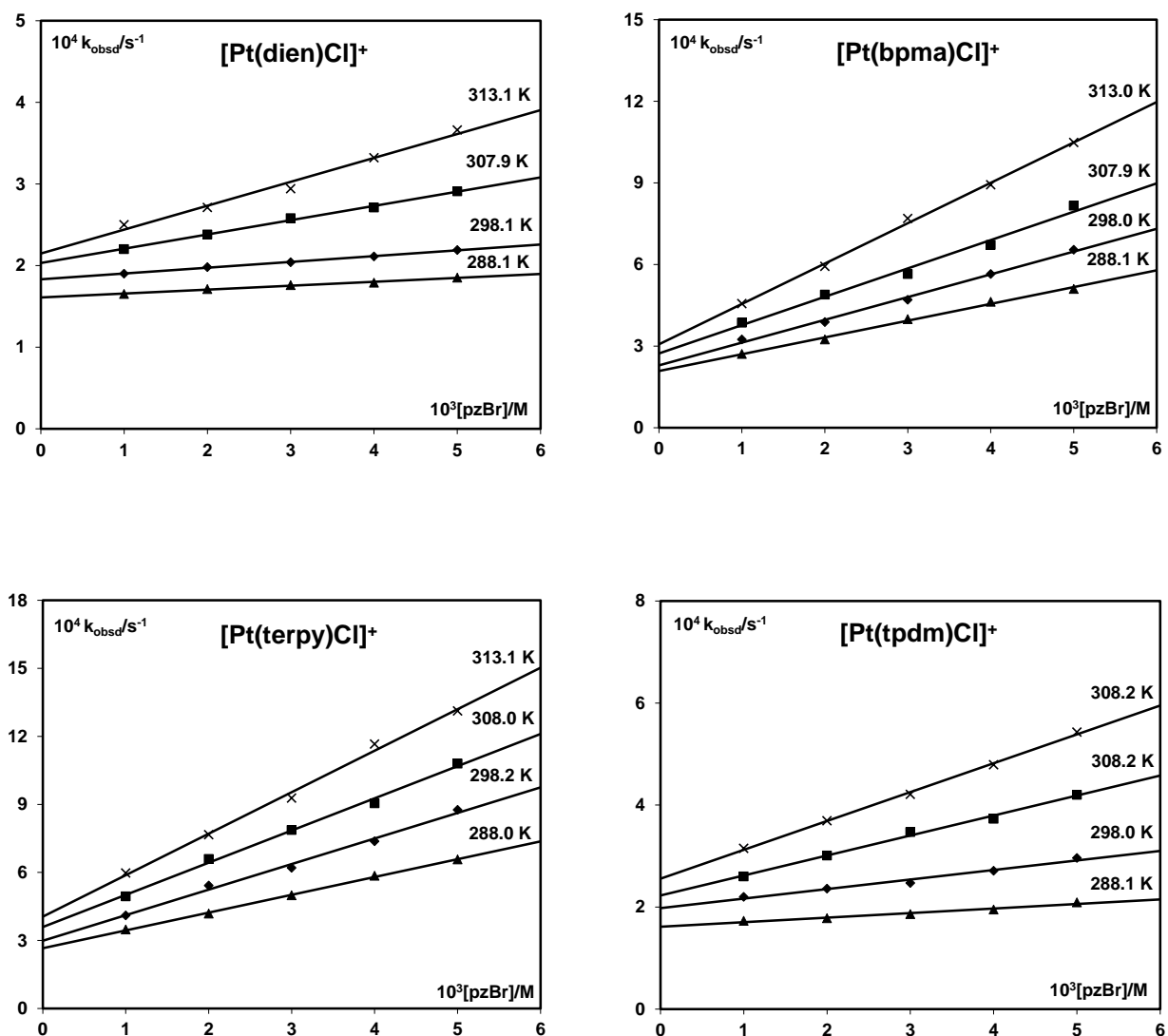
L = pzBr, pzI, имидазол

Шема 3.3.1.

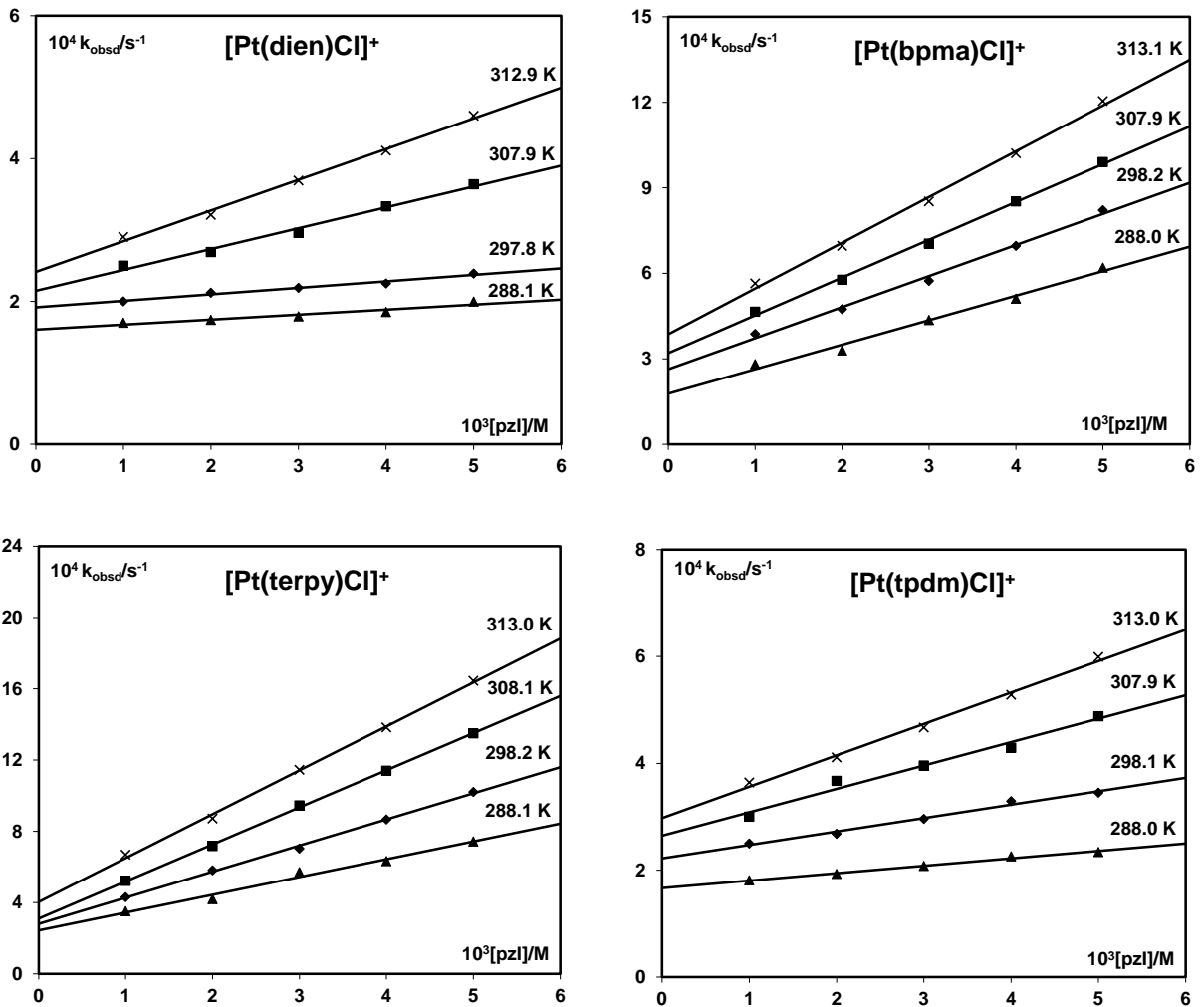
Константе брзина су одређене из графика линеарне зависности константе k_{obsd} од концентрације нуклеофила према једначини (3.3.1). Из нагиба праве се израчунава константа k_2 , а одсечак даје $k_{-2}[\text{Cl}^-]$.

$$k_{\text{obsd}} = k_{-2} [\text{Cl}^-] + k_2 [\text{L}] \quad (3.3.1.)$$

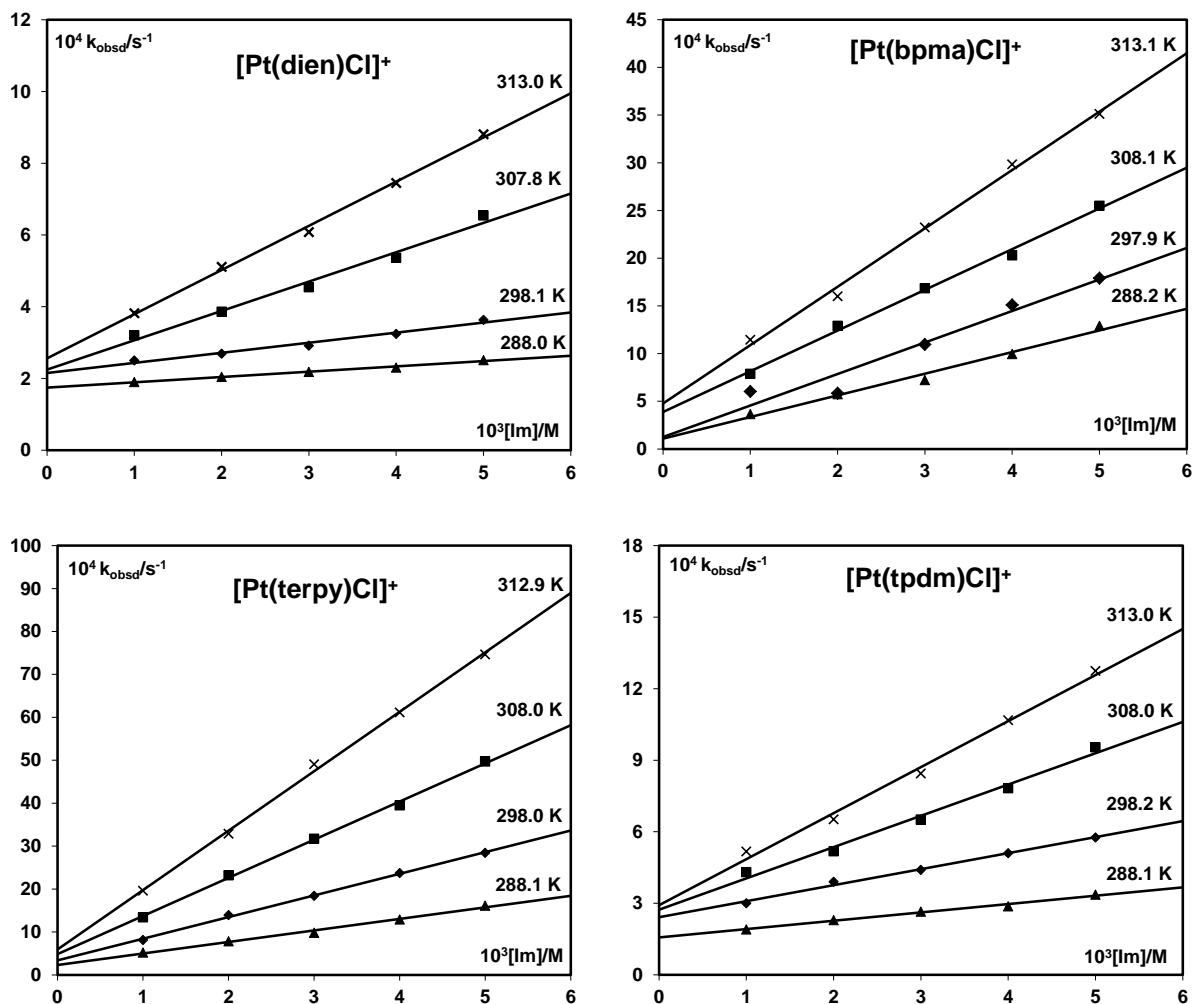
На Сликама 3.3.2. – 3.3.4. су приказане експериментално добијене зависности константе брзине реакција *pseudo*-првог реда, k_{obsd} , од концентрације улазних лиганда за сваки изучавани комплекс на различитим температурама. За све проучаване супституционе реакције зависност константе k_{obsd} од концентрације нуклеофила је линеарна.



Слика 3.3.2. Зависност константе брзине реакције pseudo-првог реда, k_{obsd} , од концентрације улазног лиганда ($pzBr$) и температуре за процес супституције монофункционалних комплекса $Pt(II)$ у $0,1 M NaClO_4$ уз додаток $10 mM NaCl$.



Слика 3.3.3. Зависност константе брзине реакције pseudo-првог реда, k_{obsd} , од концентрације улазног лиганда (pzl) и температуре за процес супституције монофункционалних комплекса Pt(II) у 0,1 M NaClO₄ уз додаток 10 mM NaCl.



Слика 3.3.4. Зависност константе брзине реакције *pseudo*-првог реда, k_{obsd} , од концентрације улазног лиганда (Im) и температуре за процес супституције монофункционалних комплекса $Pt(II)$ у $0,1 M NaClO_4$ уз додатак $10 mM NaCl$.

Све реакције су проучаване на четири различите температуре ради одређивања вредности за ΔH^\ddagger и ΔS^\ddagger . Вредности за константе брзина и вредности активационих параметара сумарно су приказане у Табели 3.3.1.

Табела 3.3.1. Константе брзина и активациони параметри за супституционе реакције монофункционалних Pt(II) комплекса са азот-донорским лигандима у 0,10 M NaClO₄ уз додатак 20mM NaCl.

[Pt(dien)Cl] ⁺					
L	T/K	k ₂ /M ⁻¹ s ⁻¹	k ₋₂ [Cl]/ M ⁻¹ s ⁻¹	ΔH [#] /kJmol ⁻¹	ΔS [#] / JK ⁻¹ mol ⁻¹
pzBr	288,1	(4,8 ± 0,3) · 10 ⁻³	(1,6 ± 0,1) · 10 ⁻⁴	52 ± 2	-124 ± 5
	298,1	(7,2 ± 0,2) · 10 ⁻³	(1,8 ± 0,1) · 10 ⁻⁴		
	307,9	(1,75 ± 0,01) · 10 ⁻²	(1,6 ± 0,1) · 10 ⁻⁴		
	313,1	(2,93 ± 0,02) · 10 ⁻²	(2,1 ± 0,2) · 10 ⁻⁴		
pzi	288,1	(6,3 ± 0,5) · 10 ⁻³	(1,6 ± 0,1) · 10 ⁻⁴	58 ± 3	-101 ± 8
	298,1	(9,1 ± 0,7) · 10 ⁻³	(1,9 ± 0,3) · 10 ⁻⁴		
	307,9	(2,92 ± 0,02) · 10 ⁻²	(2,2 ± 0,4) · 10 ⁻⁴		
	312,9	(4,30 ± 0,03) · 10 ⁻²	(2,4 ± 0,3) · 10 ⁻⁴		
имидазол	288,0	(1,5 ± 0,1) · 10 ⁻²	(1,7 ± 0,3) · 10 ⁻⁴	61 ± 1	-84 ± 4
	298,1	(2,8 ± 0,3) · 10 ⁻²	(2,1 ± 0,1) · 10 ⁻⁴		
	307,8	(8,2 ± 0,6) · 10 ⁻²	(2,3 ± 0,2) · 10 ⁻⁴		
	313,0	(1,2 ± 0,4) · 10 ⁻²	(2,6 ± 0,2) · 10 ⁻⁴		
[Pt(bpma)Cl] ⁺					
pzBr	288,1	(6,2 ± 0,2) · 10 ⁻²	(2,1 ± 0,1) · 10 ⁻⁴	22 ± 3	-207 ± 8
	298,0	(8,4 ± 0,3) · 10 ⁻²	(2,3 ± 0,2) · 10 ⁻⁴		
	307,9	(1,04 ± 0,01) · 10 ⁻¹	(2,7 ± 0,1) · 10 ⁻⁴		
	313,0	(1,48 ± 0,02) · 10 ⁻¹	(3,1 ± 0,2) · 10 ⁻⁴		
pzi	288,0	(8,6 ± 0,5) · 10 ⁻²	(1,8 ± 0,2) · 10 ⁻⁴	15 ± 4	-230 ± 10
	298,2	(1,09 ± 0,05) · 10 ⁻¹	(2,6 ± 0,2) · 10 ⁻⁴		
	307,9	(1,32 ± 0,04) · 10 ⁻¹	(3,2 ± 0,1) · 10 ⁻⁴		
	313,7	(1,61 ± 0,03) · 10 ⁻¹	(3,9 ± 0,2) · 10 ⁻⁴		
имидазол	288,2	(2,27 ± 0,06) · 10 ⁻¹	(1,1 ± 0,6) · 10 ⁻⁴	26 ± 3	-182 ± 9
	297,9	(3,03 ± 0,02) · 10 ⁻¹	(2,6 ± 0,1) · 10 ⁻⁴		
	308,1	(4,27 ± 0,02) · 10 ⁻¹	(3,9 ± 0,1) · 10 ⁻⁴		
	313,1	(6,12 ± 0,03) · 10 ⁻¹	(4,8 ± 0,2) · 10 ⁻⁴		
[Pt(terpy)Cl] ⁺					
pzBr	288,0	(7,8 ± 0,2) · 10 ⁻²	(2,7 ± 0,1) · 10 ⁻⁴	22 ± 3	-206 ± 9
	298,2	(1,13 ± 0,06) · 10 ⁻¹	(3,0 ± 0,2) · 10 ⁻⁴		
	308,0	(1,42 ± 0,05) · 10 ⁻¹	(3,6 ± 0,2) · 10 ⁻⁴		
	313,1	(1,83 ± 0,04) · 10 ⁻¹	(4,0 ± 0,3) · 10 ⁻⁴		
pzi	288,1	(9,9 ± 0,1) · 10 ⁻²	(2,4 ± 0,2) · 10 ⁻⁴	25 ± 4	-190 ± 10
	298,2	(1,45 ± 0,04) · 10 ⁻¹	(2,8 ± 0,1) · 10 ⁻⁴		
	308,1	(2,08 ± 0,03) · 10 ⁻¹	(3,1 ± 0,1) · 10 ⁻⁴		
	313,0	(2,46 ± 0,03) · 10 ⁻¹	(4,0 ± 0,2) · 10 ⁻⁴		
имидазол	288,1	(2,69 ± 0,01) · 10 ⁻¹	(2,3 ± 0,4) · 10 ⁻⁴	46 ± 2	-113 ± 6
	298,0	(5,04 ± 0,01) · 10 ⁻¹	(3,4 ± 0,4) · 10 ⁻⁴		
	308,0	(8,89 ± 0,02) · 10 ⁻¹	(4,8 ± 0,7) · 10 ⁻⁴		

	312,9	$(13,8 \pm 0,03) \cdot 10^{-1}$	$(5,9 \pm 0,5) \cdot 10^{-4}$		
[Pt(tpdm)Cl] ⁺					
pzBr	288,1	$(8,7 \pm 0,1) \cdot 10^{-3}$	$(1,6 \pm 0,4) \cdot 10^{-4}$		
	298,0	$(1,87 \pm 0,02) \cdot 10^{-2}$	$(2,0 \pm 0,6) \cdot 10^{-4}$	53 ± 2	-114 ± 6
	308,2	$(3,92 \pm 0,02) \cdot 10^{-2}$	$(2,2 \pm 0,6) \cdot 10^{-4}$		
	313,1	$(5,66 \pm 0,02) \cdot 10^{-2}$	$(2,6 \pm 0,6) \cdot 10^{-4}$		
pzI	288,0	$(1,4 \pm 0,1) \cdot 10^{-2}$	$(1,7 \pm 0,3) \cdot 10^{-4}$		
	298,1	$(2,5 \pm 0,2) \cdot 10^{-2}$	$(2,2 \pm 0,5) \cdot 10^{-4}$	41 ± 2	-155 ± 5
	307,9	$(4,4 \pm 0,4) \cdot 10^{-2}$	$(2,6 \pm 0,1) \cdot 10^{-4}$		
	307,9	$(4,4 \pm 0,4) \cdot 10^{-2}$	$(2,6 \pm 0,1) \cdot 10^{-4}$		
имидазол	288,1	$(3,5 \pm 0,2) \cdot 10^{-2}$	$(1,6 \pm 0,7) \cdot 10^{-4}$		
	298,2	$(6,7 \pm 0,3) \cdot 10^{-2}$	$(2,4 \pm 0,2) \cdot 10^{-4}$	49 ± 2	-119 ± 6
	308,0	$(1,31 \pm 0,05) \cdot 10^{-1}$	$(2,7 \pm 0,3) \cdot 10^{-4}$		
	313,0	$(1,93 \pm 0,06) \cdot 10^{-1}$	$(2,9 \pm 0,4) \cdot 10^{-4}$		

На основу добијених резултата реактивност изучаваних комплекса опада у низу: [Pt(terpy)Cl]⁺ > [Pt(bpma)Cl]⁺ > [Pt(tpdm)Cl]⁺ > [Pt(dien)Cl]⁺. Већ је у претходним поглављима објашњен редослед реактивности комплекса Pd(II) који у својој структури поседују исте тридентатне азот-донорске лиганде. И у случају комплекса Pt(II), најјачи *trans*-ефекат показује *terpy* лиганд, чија планарна структура доводи до јаке електронске комуникације са јоном метала, а најслабији *trans*-ефекат показује *dien* лиганд. Међутим, *tpdm* лиганд који је по структури врло сличан *terpy* лиганду показује значајно слабији *trans*-ефекат, а реактивност комплекса је нешто већа од [Pt(dien)Cl]⁺ комплекса. Наиме, метиленске групе које раздвајају пиридинске јединице утичу на геометрију лиганда, тако да његова непланарна структура онемогућава снажну електронску комуникацију са јоном метала. чиме је реактивност комплекса умањена.

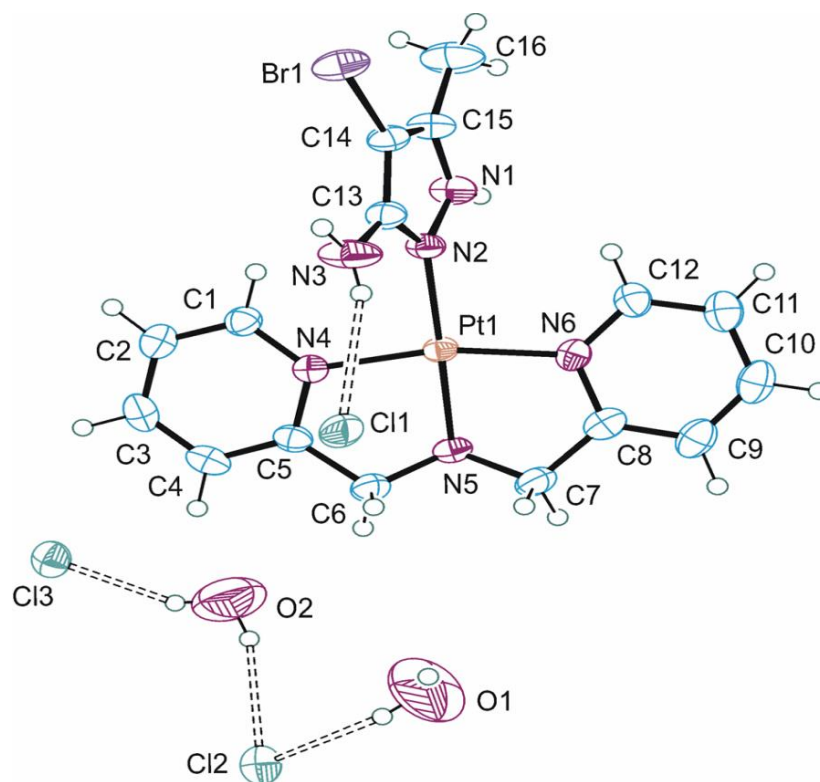
Реактивност улазних лиганада према одабраним комплексима опада у низу: имидазол > pzI > pzBr. Овакав редослед реактивности лиганада је већ детаљно описан у претходним поглављима.

Начин координације несиметричних хетероцикличних азот-донорских молекула за Pt(II) и Pd(II) јоне је публикован раније.¹⁴³ У случају координације деривата пиразола за Pt(II) јон претпостављен начин формирања хемијске везе потврђен је рендгенском структурном анализом комплекса [Pt(bpma)(pzBr)]Cl₂·2H₂O.

На основу израчунатих вредности за ентропију активирања, ΔS^\ddagger , у свим процесима супституције потврђен је асоцијативни механизам.

3.4. Кристална и молекулска структура новосинтетисаног комплекса платине(II) са лигандима *bis*(2-пиридил метил)амином и 5-амино-4-бромо-3-метил-1H-пиразолом

Синтетисан је комплекс Pt(II) са лигандима *bis*(2-пиридил метил)амином и 5-амино-4-бромо-3-метил-1H-пиразолом. Рендгенска структурна анализа је показала да се кристална структура овог комплекса састоји из комплексног катјона $[Pt(L1)(L2)]^{2+}$ (где је L1 = *bis*(2-пиридил метил)амин, L2 = 5-амино-4-бромо-3-метил-1H-пиразол), три анјона хлора и два молекула кристалне воде (Слика 3.4.1.).



Слика 3.4.1. Кристална структура једињења $[Pt(L1)(L2)]^{2+}$ са нумерисаним атомима. Испрекиданим линијама су приказане водоничне везе које се формирају у асиметричној јединици. Термални елипсоиди су приказани са 50% степеном вероватноће.

У комплексном катјону оба лиганда су координована за јон Pt(II) у неутралном облику. Атом хлора C11 лежи на кристалографском центру инверзије и самим тим припада формули комплекса једном половином. Да би се одржала електронеутралност комплекса неопходно је и да један од два преостала анјона хлора (C12 и C13) само једном половином припада комплексној формули. Као што је објашњено у експерименталном делу, анјон C13 је разматран са окупационим бројем 0,5 и због тога се ова кристална структура може описати формулом $[Pt(L1)(L2)]Cl_2 \cdot 2H_2O$.

Лиганд L1 је за атом метала координован као тридентатни лиганд и формира два хелатна прстена (Слика 3.4.1.). Оба петочлана хелатна прстена имају ковертасту конформацију са атомом N5 који значајно одступа од равни Pt–N–C–C. Овај атом одступа за 0,529(6), односно, 0,504(6) Å од одговарајућих равни фрагмената Pt1–N4–C5–C6 и Pt1–N6–C8–C7. Иако су ова два хелатна прстена веома слична по конформацији и просторној орјентацији, ипак се значајно разликују по вредности неких торзионих углова. Највећа разлика се уочава код угла N4–C5–C6–N5 ($-29,6(5)^\circ$) који се знатно разликује од вредности њему одговарајућег торзионог угла N6–C8–C7–N5 ($18,9(5)^\circ$). Сви неводонични атоми, изузев атома N5 у лиганду L1, су приближно компланарни и атом Pt1 практично лежи у њиховој равни (одступање од 0,020(2) Å). Атом N5 одступа од ове равни за 0,472(4) Å.

Лиганд L2 је координован за атом метала преко азота N2, чиме се употпуњује квадратно-планарна координациона сфера Pt1. Као што је очекивано, сви неводонични атоми у лиганду L1 су готово идеално компланарни. Диедрални угао између равни лиганда L1 и координационе равни (одређене атомима Pt1, N2, N4, N5 и N6) износи $67,04(9)^\circ$. Дужине веза унутар лиганда L1 (Табела 3.4.1.) су упоредиве са одговарајућим дужинама у комплексима метала са 4-ацетил-3-амино-5-метилпиразол.¹⁴⁴ Одабрани геометријски параметри у Табели 3.4.2. показују да су координациони углови у структури комплекса $[Pt(L1)(L2)]Cl_2 \cdot 2H_2O$ деформисани с обзиром да њихове вредности показују значајно одступање у односу на угао од 90° .

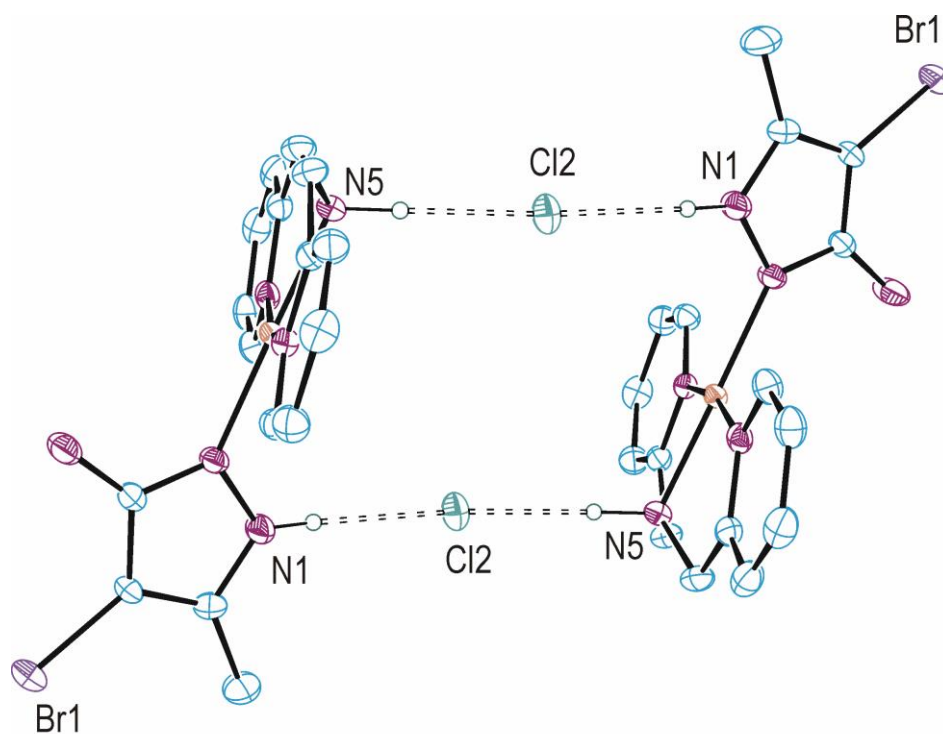
Табела 3.4.1. Одабране дужине веза (Å) и координациони углови (°) у кристалној структури комплекса $[Pt(L1)(L2)]Cl_2 \cdot 2H_2O$.

Растојање	Вредност(Å)
Pt1-N2	2,015(3)
Pt1-N4	2,003(4)
Pt1-N5	2,003(3)
Pt1-N6	2,002(4)
Br1-C14	1,862(4)
N1-C15	1,336(6)
N1-N2	1,389(5)
N2-C13	1,336(5)
N3-C13	1,333(6)
C13-C14	1,402(6)
C14-C15	1,365(7)
C15-C16	1,491(7)
Угао	Вредност(°)
N6-Pt1-N4	166,46(14)
N6-Pt1-N5	83,20(15)
N4-Pt1-N5	83,51(14)
N6-Pt1-N2	97,93(15)
N4-Pt1-N2	95,39(14)
N5-Pt1-N2	178,70(14)

У кристалном паковању комплекса ањон Cl2 има значајну улогу у интермолекулском повезивању комплексних катјона $[Pt(L1)(L2)]^{2+}$. Користећи Cl2 као мост, комплексни катјони формирају центросиметрични димер (Слика 3.4.2.) који представља главну јединицу грађе у кристалном паковању. Две интермолекулске водоничне везе унутар димера N1-H...Cl2 и N5-H...Cl2 (Табела 3.4.2., Слика 3.4.2.) су најјаче водоничне везе формиране са комплексним катјонима. Ови димери су даље повезани у ланац преко N3-H...Cl1 водоничних веза. Суседни ланци су повезани мрежом водоничних веза преко ањона Cl3 и молекула воде (Табела 3.4.2.).

Табела 3.4.2. Одабрани геометријски параметри за водоничне везе у кристалној структури комплекса $[Pt(L1)(L2)]Cl_2 \cdot 2H_2O$

D-H...A	D-H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D-H...A (°)	Симетријске операције:
N1-H1n1...Cl2	0,78(5)	2,36(5)	3,131(4)	172(6)	$x, y+1, z$
N3-H1n3...Cl1	0,73(8)	2,58(7)	3,211(5)	146(7)	x, y, z
N3-H2n3...Cl3	0,80(7)	2,44(6)	3,191(5)	156(6)	$-x+1, -y+1, -z$
N5-H1n5...Cl2	0,98(5)	2,15(5)	3,132(4)	174(5)	$-x+1, -y+1, -z+1$
O1-H2o1...Cl2	0,85	2,38	3,184	157	x, y, z
O1-H1o1...Cl3	0,85	2,04	2,875	168	$x-1, y, z$
O1-H1o2...Cl3	0,85	2,13	2,901	152	x, y, z
O1-H2o2...Cl2	0,85	2,50	3,269	151	x, y, z



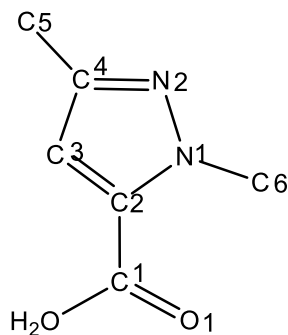
Слика 3.4.2. Димер формиран од два комплексна катјона $[Pt(L1)(L2)]^{2+}$ интермолекулски везана са $N1-H...Cl_2$ и $N5-H...Cl_2$ водоничним везама. Атоми водоника који не учествују у водоничним везама су изостављени ради прегледности.

3.5. Структура комплекса бакра(II) и кобалта(II) са 1,3-диметил-пиразол-5-карбоксилном киселином

3.5.1. Кристална и молекулска структура комплекса $[\text{CuL}_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ и $[\text{CoL}_2(\text{MeOH})_4]$

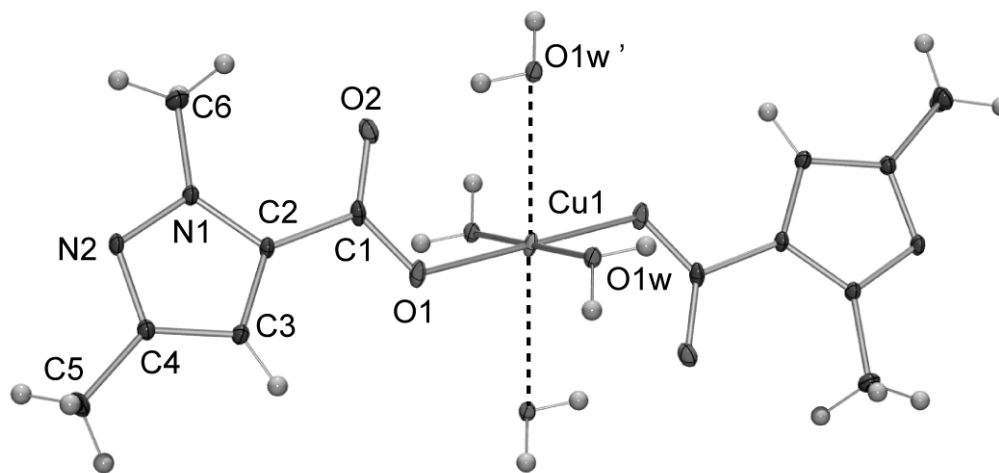
Одређивање начина координације пиразол-5-карбоксилне киселине као лиганда у испитиваним металним комплексима је вршено помоћу Cambridge Structural Database (CSD) базе података. CSD анализа¹⁴⁵ је била фокусирана само на донорске способности лиганда пиразол-5-карбоксилне киселине (са укупно четири потенцијална места за координовање). Није разматрана кристална структура комплекса са дериватима који садрже додатна координациона места. У комплексним једињењима пронађеним у CSD бази пиразол-5-карбоксилни лиганди су показали седам различитих начина координације. У више од 70% структура (40 од 56 издвојених) деривати пиразол-5-карбоксилне киселине координовани су бидентатно преко атома N1 и атома O1, формирајући петочлане хелатне прстенове. Координација преосталих донора водила је формирању бинуклеарних или полинуклеарних металних комплекса. Пронађена су само два примера монодентатне координације пиразол-5-карбоксилног лиганда.^{146,147} У оба издвојена комплекса монодентатна координација се може објаснити стерним сметњама између лиганда у координационим сферама одговарајућих јона метала. До сада нису објављене кристалне структуре комплекса са N1-супституисаним дериватом пиразол-5-карбоксилне киселине.

У случају када је у лиганду за N1 атом пиразола везана метил група, спречено је грађење хелатне форме и ограничена је координација преко карбоксилног кисеоника (Слика 3.5.1.). Штавише, стерне сметње које овај супституент изазива на трећем донорском месту, N2 атому пиразола, значајно смањују координациону способност овог донора, због чега се може очекивати монодентатна координација. Треба напоменути да су у литератури ретке кристалне структуре комплекса које обухватају N2-супституисане пиразол-5-карбоксилне лиганде. У неким радовима описана је координација N1O-хелатног типа код пиразола који имају фенил групу на N2 атому пиразола.^{148,149}



Слика 3.5.1. 1,3-Диметил-пиразол-5-карбоксилна киселина (HL) са означеним атомима

Комплекс $[\text{CuL}_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ кристалише као моноклинични кристални систем у $P2_1/c$ просторној групи. Атом бакра је позициониран у скоро па идеалном квадратно-планарном окружењу формираном од пара кисеоничних донора из депротоноване карбоксилне киселине и координованих молекула воде (Слика 3.5.2.).



Слика 3.5.2. Структура комплекса $[\text{CuL}_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ са означеном позицијом pseudo-координованог O1w атома (испрекидана линија)

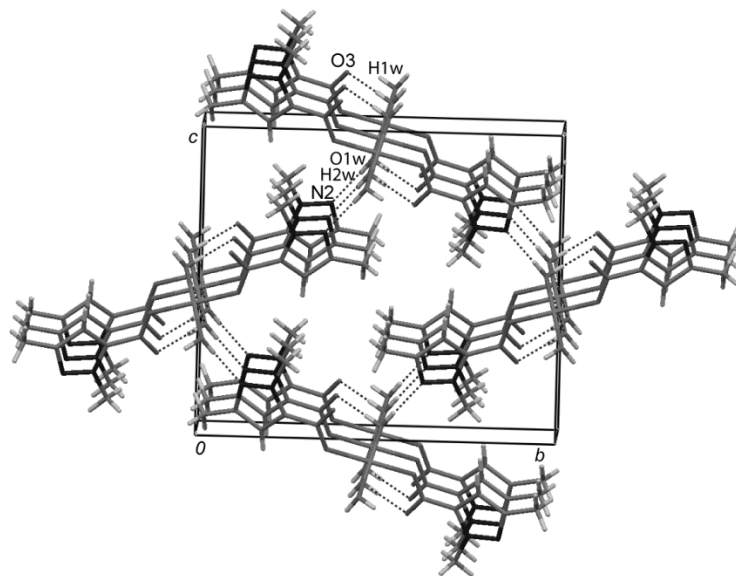
Дужине ова два типа Cu–O веза се поклапају са стандардним вредностима, док угао O1–Cu1–O1w од $91,09(6)^\circ$ показује мало одступање од идеалне квадратно-планарне

геометрије (Табела 3.5.1.). Cu(II) јон се налази у центру инверзије. Дужине Cu–O1w и Cu–O1 веза су у опсегу раније описаних у литератури квадратно-планарних Cu(II) комплекса са монодентатно координованим карбоксилним и H₂O лигандима.^{150,151} У поређењу са кристалном структуром некоординоване 1,3-диметил-пиразол-5-карбокилне киселине (HL),¹⁵² геометрија координованог лиганда је благо измењена (Табела 3.5.1.). Осим очекиваних промена у карбоксилном делу због депротоновања киселине, диедрални угао између равни COO- и равни пиразола повећава се након координације од 4,02 до 8,7(2)°. У односу на координациону раван коју чине четири кисеоника донора, пиразолов прстен је ротиран за 69,2(1)°.

Табела 3.5.1. Одабране дужине веза (Å) и вредности углова (°) за Cu(II) и Co(II) комплексе.

	HL	[CuL ₂ (H ₂ O) ₂]	[CoL ₂ (MeOH) ₂]	
			A	B
Cu1–O1/Co1–O1	-	1,950(1)	2,075(1)	2,072(1)
Cu1–O1w	-	1,953(2)	-	-
Co1–O3	-	-	2,066(2)	2,121(2)
Co1–O4	-	-	2,071(2)	2,104(1)
C1–O1	1,331	1,273(2)	1,270(2)	1,267(2)
C1–O2	1,205	1,245(2)	1,244(2)	1,252(2)
C1–C2	1,471	1,493(2)	1,496(3)	1,494(2)
C2–C3	1,401	1,377(2)	1,375(3)	1,387(3)
C3–C4	1,382	1,392(2)	1,400(3)	1,389(3)
N2–C4	1,353	1,337(2)	1,334(3)	1,340(2)
N1–N2	1,350	1,347(2)	1,360(2)	1,359(2)
N1–C6	1,470	1,458(2)	1,454(3)	1,458(2)
N1–C2	1,355	1,361(2)	1,361(2)	1,354(2)
C4–C5	1,501	1,500(2)	1,498(3)	1,501(3)
O1–Cu–O1w	-	88,91(6)	-	-
O1–Co–O3	-	-	90,55(7)	93,22(6)
O1–Co–O4	-	-	88,38(7)	91,29(6)
O3–Co–O4	-	-	92,07(9)	91,43(6)
Cu1–O1–C1/Co1–O1–C1	-	120,36(12)	130,7(12)	128,34(12)
O1–C1–O2	124,7	126,54(16)	126,67(17)	126,01(17)
O1–C1–C2	110,9	114,44(15)	113,51(16)	114,79(16)
O2–C1–C2	124,4	119,02(15)	119,82(16)	119,20(16)
C1–C2–C3	129,2	129,74(15)	128,49(17)	128,37(17)
C1–C2–N1	124,4	123,69(15)	124,83(17)	125,22(16)

Два типа прилично јаких водоничних веза имају Н...А растојање краће од 2,0 Å, што стабилизује кристалну структуру $[\text{CuL}_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ комплекса (Табела 3.5.2.). $\text{O1w}-\text{H1w}\dots\text{O1}$ интеракција између H_2O молекула и некоординованог карбоксилног кисеоника везује јединичне ћелије комплекса у ланац који се протеже дуж a кристалографске осе (Слика 3.5.3.).



Слика 3.5.3. Кристално паковање комплекса $[\text{CuL}_2(\text{H}_2\text{O})_2]$. Интермолекулске интеракције су приказане испрекиданим линијама.

Треба приметити да је у оквиру овог ланца сваки кисеоников атом из воде близак Cu(II) јону из суседне јединичне ћелије. За $\text{Cu1}\dots\text{O1w}^i$ ($i = x-1, y, z$) међуатомски контакт удаљеност износи 2,802(1) Å и значајно је краћа од збира Ван дер Валсових (Van der Waals) радијуса ова два атома (3,84 Å).¹⁵³ Узимајући у обзир ове кратке $\text{Cu}\dots\text{O1w}^i$ интеракције, простор око сваког Cu(II) јона се може описати као *pseudo*-октаедарски. Положаји *pseudo*-координованих O1w^i атома су приказани на Слици 3.5.2. Одговарајући углови формирану између O1w^i и O2 и O1w атома донора из Cu(II) координационе сфере износе 87,9 и 105,8°. Растојање између два Cu(II) атома у ланцу износи 3,826(1) Å и поклапа се са дужином најкраће осе јединичне ћелије (a осом). Оба молекула воде координована за Cu(II) даље учествују као донори водоничне везе са суседним несупституисаним пиразолским атомом азота у ланцу ($\text{O1w}-\text{H2w}\dots\text{N2}$), што је довело до

попречног везивања и формирања тродимензионалне решетке. Тродимензионални приказ фрагмента кристалног паковања је приказан на Слици 3.5.3.

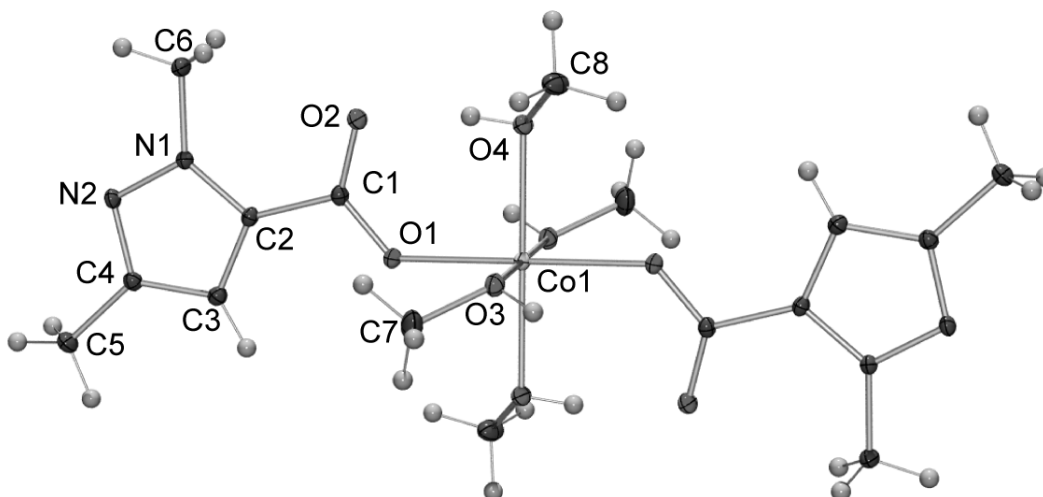
Табела 3.5.2. Геометрија водоничних веза (\AA , $^\circ$) за Cu(II) и Co(II) комплексе

Структура	D–H...A	D–H	D...A	H...A	D–H...A
$[\text{CuL}_2(\text{H}_2\text{O})_2]$	O1w–H1w...O3 ⁱ	0.81(3)	2.611(2)	1.82(3)	165(3)
	O1w–H2w...N2 ⁱⁱ	0.83(3)	2.716(2)	1.89(3)	170(4)
	C5–H5c...O3 ⁱⁱⁱ	0.96	3.376(3)	2.46(1)	158
$[\text{CoL}_2(\text{MeOH})_4]$	O4a–H4a...O2a ⁱ	0.79(3)	2.587(2)	1.83(3)	160(3)
	O4b–H1...O1b ⁱ	0.82(3)	2.582(2)	1.78(3)	167(3)
	O3a–H3a...N2a ⁱⁱ	0.73(3)	2.707(3)	1.98(3)	175(3)
	O3b–H3b...N2b ⁱⁱ	0.79(3)	2.765(2)	1.97(3)	177(3)

Симетријске операције за $[\text{CuL}_2(\text{H}_2\text{O})_2]$: (i) $x+1, y, z$; (ii) $-x+1, y-1/2, -z+1/2$; (iii) $-x+1, y+1/2, -z+1/2$.

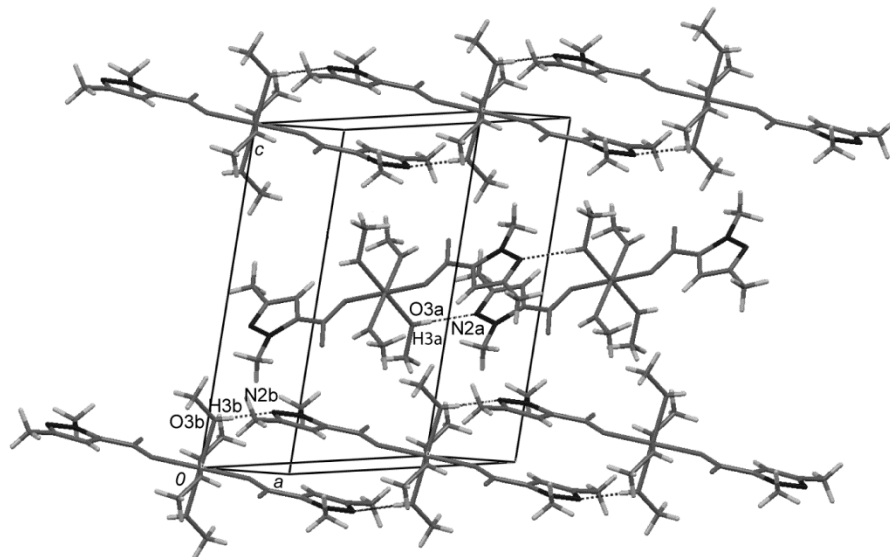
Симетријске операције за $[\text{CoL}_2(\text{MeOH})_4]$: (i) x, y, z ; (ii) $x, y-1, z$.

Други комплекс $[\text{CoL}_2(\text{MeOH})_4]$ кристалише као триклинични кристални систем у просторној групи $P-1$, са асиметричном јединичном ћелијом која садржи две половине одговарајућих кристалографски независних комплексних молекула (А и В). Окружење око оба Co(II) центра је деформисано октаедарско (Табела 3.2.1.) и чине га два монодентатно координована лиганда L и четири молекула растварача (Слика 3.5.4.). Co–O1 координационе везе у два независна молекула су сличне дужине, док одговарајући диедрални углови за молекуле А и В између карбоксилне и пиразолне равни износе $8,6(2)$ и $3,5(2)^\circ$. Везе унутар лиганда L координованог у Cu(II) комплексу показују мале разлике у односу на везе у некоординованом молекулу.¹⁵² Поређењем монодентатно координованог лиганда L са Co(II) и Cu(II) јонима у два проучавана комплекса утврђене су разлике између Cu1–O1–C1 и оба Co1–O1–C1 угла ($9,3^\circ$ у просеку) (Табела 3.5.1.). У оба молекула $[\text{CoL}_2(\text{MeOH})_2]$ карбоксилна група лиганда L се налази у нивоу вициналног MeOH лиганда и учествује у формирању јаке интрамолекулске водоничне везе O4–H4...O2 (Табела 3.5.2.). Ово је у супротности са Cu(II) комплексом где је карбоксилна група окренута супротно од вициналног лиганда са којим гради интрамолекулску O–H...O везу.



Слика 3.5.4. Структура молекула $[CoL_2(MeOH)_4]$

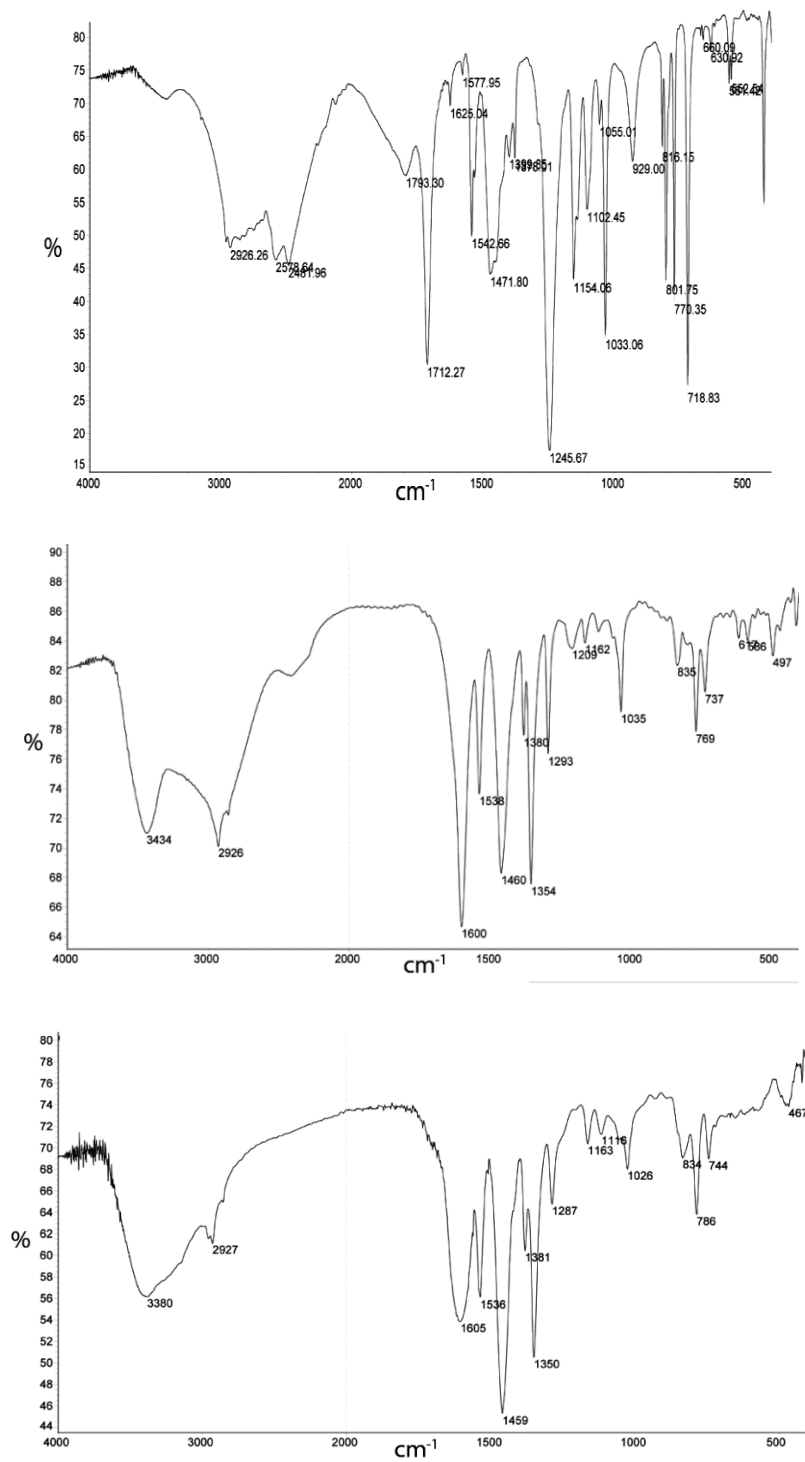
Координовани MeOH лиганди углавном доприносе различитости два независна $[CoL_2(MeOH)_4]$ молекула. Тако су у просеку обе Co–O координационе везе са MeOH лигандима (Табела 3.5.1.) дуже у молекулу В за 0,04 Å. Ближе упоређивање координованих MeOH лиганата показује и разлику у оријентацији њихових метил група. Имајући у виду MeOH лиганде који граде јаке интрамолекулске водоничне везе може се приметити да њихови C8 метил-атоми одступају од одговарајућих O1/O1'/O4/O4' равни за 0,18(1) у молекулу А, односно, за 0,96(1) Å у молекулу В. У оба молекула други пар MeOH има улогу донора у O3–H3...N2 интермолекулској водоничној вези са пиразолом као акцептором из суседног молекула. Ове интеракције доводе до формирања два независна ланца састављена од исте врсте молекула, А или В. Оба ланца се протежу дуж *b* кристалографске ос, а узајамни нагиб између пиразолових прстенова који припадају различитим ланцима износи 47,4(1)°. Ланци састављени од А и В молекула су међусобно везани Ван дер Валсовим (Van der Waals) интеракцијама (Слика 3.5.5.).



Слика 3.5.5. Кристално паковање $[CoL_2(MeOH)_4]$. Интрамолекулске интеракције су означене испрекиданим линијама.

3.5.2. IR спектри синтетисаних комплекса бакра(II) и кобалта(II)

Као што је очекивано, IR спектри комплекса показују сличне карактеристике нарочито када се узме у обзир позиција релевантне апсорпционе траке $\nu(COO^-)$ (Слика 3.5.6.). Спектар некоординаног лиганда показује $\nu(COOH)$ на 1712 cm^{-1} , док се у спектрима комплекса јављају траке $\nu_{as}(COO^-)$ приближно на 1600 cm^{-1} и $\nu_s(COO^-)$ приближно на 1350 cm^{-1} . Приближно $\Delta\nu$ од 250 cm^{-1} одговара монодентатној координацији карбоксилног лиганда.¹⁵⁴



Слика 3.5.6. ИС спектри: (a) HL. (b) $[\text{CuL}_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ и (c) $[\text{CoL}_2(\text{MeOH})_4]$.

ЗАКЉУЧАК

На основу добијених резултата у оквиру ове докторске дисертације могу се извести следећи закључци:

- Супституционе реакције монофункционалних комплекса $[\text{Pd}(\text{terpy})\text{Cl}]^+$, $[\text{Pd}(\text{bpma})\text{Cl}]^+$, $[\text{Pd}(\text{dien})\text{Cl}]^+$, $[\text{Pd}(\text{Me}_4\text{dien})\text{Cl}]^+$ и $[\text{Pd}(\text{Et}_4\text{dien})\text{Cl}]^+$ са азот-донорским лигандима 5-амино-4-бромо-3-метил-пиразолом (pzBr), 4-јодо-3-амино-пиразолом (pzI), 1.2.4-триазолом, имидазолом, пиразолом и пиразином се одвијају по асоцијативном механизму. Одабрани азот-донорски нуклеофили су се показали као веома добри улазни лиганди. Њихова реактивност опада у низу: пиразин > имидазол > 1.2.4-триазол > pzI > pzBr > пиразол. Испитивани комплекси имају следећи ред реактивности: $[\text{Pd}(\text{terpy})\text{Cl}]^+ > [\text{Pd}(\text{bpma})\text{Cl}]^+ > [\text{Pd}(\text{dien})\text{Cl}]^+ > [\text{Pd}(\text{Me}_4\text{dien})\text{Cl}]^+ > [\text{Pd}(\text{Et}_4\text{dien})\text{Cl}]^+$. Помоћу ^1H NMR спектроскопије је потврђено да у свим проучаваним системима настаје само један производ реакције.
- Супституционе реакције бифункционалних комплекса $[\text{Pd}(\text{cbdca})\text{Cl}_2]^{2-}$, $[\text{Pd}(\text{ox})\text{Cl}_2]^{2-}$ и $[\text{Pd}(\text{mal})\text{Cl}_2]^{2-}$ са азот-донорским хетероцикличним лигандима пиразолом, 3-амино-4-јодо-пиразолом (pzI), 5-амино-4-бромо-3-метил-пиразолом (pzBr), 1,2,4-триазолом, имидазолом, пиразином, пиримидином и пиридазином се такође одвијају по асоцијативном механизму. Реактивност испитиваних комплекса опада у низу: $[\text{Pd}(\text{cbdca})\text{Cl}_2]^{2-} > [\text{Pd}(\text{mal})\text{Cl}_2]^{2-} > [\text{Pd}(\text{ox})\text{Cl}_2]^{2-}$. Одабрани азот-донорски хетероцикли су веома добри улазни лиганди за процес супституције Pd(II) комплекса. Реактивност петочланих хетероцикличних једињења опада у низу: имидазол > 1.2.4-триазол > pzI > pzBr > пиразол, док је од шесточланих лиганата најреактивнији пиридазин, затим пиримидин, а најмању реактивност показује пиразин.
- Супституционе реакције монофункционалних комплекса $[\text{Pt}(\text{terpy})\text{Cl}]^+$, $[\text{Pt}(\text{bpma})\text{Cl}]^+$, $[\text{Pt}(\text{tpdm})\text{Cl}]^+$ и $[\text{Pt}(\text{dien})\text{Cl}]^+$ са азот-донорским лигандима 5-амино-4-бромо-3-метил-пиразолом (pzBr), 4-јодо-3-амино-пиразолом (pzI) и имидазолом одвијају се, такође, по асоцијативном механизму. Реактивност

улазних лиганда опада у низу: имидазол > pzI > pzBr. Испитивани комплекси имају следећи ред реактивности: $[\text{Pt}(\text{terpy})\text{Cl}]^+ > [\text{Pt}(\text{bpma})\text{Cl}]^+ > [\text{Pt}(\text{tpdm})\text{Cl}]^+ > [\text{Pt}(\text{dien})\text{Cl}]^+$. Овакав редослед реактивности комплекса показује да јако мале структурне промене инертног тридентатног лиганда могу значајно утицати на реактивност комплекса у процесу супституције.

- Структура новосинтетисаног комплекса Pt(II) са лигандима *bis*(2-пиридил метил)амином и 5-амино-4-бромо-3-метил-1H-пиразолом одређена је дифракцијом рендгенског зрачења. У комплексном катјону оба лиганда су координована за јон Pt(II) у неутралном облику. Геометрија комплекса је квадратно-планарна и може се описати формулом $[\text{Pt}(\text{L}1)(\text{L}2)]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.
- Структуре новосинтетисаних комплекса $[\text{CuL}_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ и $[\text{CoL}_2(\text{MeOH})_4]$, где је L = 1,3-диметил-пиразол-5-карбоксилна киселина, одређене су, такође, дифракцијом рендгенског зрачења. Комплекс Cu(II) је квадратно-планаран, док комплекс Co(II) има октаедарску структуру. Присуство метил супституента на атому N1 лиганда спречава бидентатну координацију пиразол-5-карбоксилне киселине. Због тога је у оба комплекса лиганд монодентатно координован за јон метала. Кристалне структуре оба комплекса су стабилизоване O–H...O и O–H...N водоничним везама, где као донори значајну улогу имају молекули воде и молекули метанола.

ЛИТЕРАТУРА

1. L. Ronconi, P. J. Sadler, *Coord. Chem. Rev.* 251 (2007) 1633
2. P. C. A. Bruijninx, P. J. Sadler, *Adv. Inorg. Chem.* 61 (2009) 1
3. B. Rosenberg, L. V. Camp, *Nature* 205 (1965) 698
4. B. Rosenberg, L. V. Camp, J. E. Trosko, V. H. Mansour, *Nature* 222 (1969) 385
5. B. Rosenberg, L. V. Camp, *Canc. Res.* 30 (1970) 1799
6. B. Rosenberg, L. V. Camp, E. B. Grimley, A. J. Thomson, *J. Biol. Chem.* 242 (1967) 1347
7. E. Alessio, in *Bioinorganic Medicinal Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim (2011) ch. 1–4
8. M. A. Jakupec, M. Galanski, B. K. Keppler, *Rev. Phys. Biochem. Pharm.* 146 (2003) 1
9. M.T. Rau, R. van Eldik, in *Metal Ions in Biological Systems*, ed. A. Sigel, H. Sigel, Marcel Dekker, New York 32 (1996) 339
10. *Cisplatin, Chemistry and Biochemistry of Leading Antitumor Drugs*, ed., B. Lippert, Wiley-VCH, Zurich (1999)
11. Ž. K. Jaćimović, Sinteze i strukture kompleksa Zn(II), Cd(II), Hg(II) i Cu(II) sa nekim di- i trisupstituisanim derivatima pirazola, Doktorska disertacija, Univerzitet u Novom Sadu, Prirodno-matematički fakultet, Institut za hemiju, Novi Sad (1998) 87
12. D. R. Lide (Ed.-in-Chief), *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 84 edition, CRC Press (2003-2004) 1243
13. K. P. C. Vollhardt, N. E. Schore, *Organska hemija: struktura i funkcija*, 4. izdanje, prevod sa engleskog, Data Status: Nauka, Beograd (2004)
14. G. J. Goetz - Grandmont, A. Tayeb, d. Matt, J. P. Brunette, *Acta Cryst. C* 51 (1995) 53
15. A. L. Nivorozhkin, H. Toftlund, P. L. Jorgensen, L. E. Nivorozhkin, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (1996) 1215

16. S. Trofimenko, *Progr. Inorg. Chem.* 34 (1986) 115
17. G. M. Kurdyumov, O. I. Agapova, O. V. Ivanov, V. M. Dziomko, *Zh Neorg. Khim.* 26 (1981) 677
18. A. P. Sadimenko, S. S. Basson, *Coord. Chem. Rev.* 147 (1996) 247
19. S. Trofimenko, *Chem. Rev.* 72 (1972) 447
20. W. Movi, T. Sakurai, A. Nakahara, Y. Nakao, *Inorg. Chim. Acta* L 17 (1984) 88
21. P. Iliopoulos, G. D. Fallon, K. S. Murray, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (1988) 1823
22. M. Angaroni, G. A. Ardizzola, T. Beringhelli, G. Monica, D. Gatteschi, N. Masciocchi, M. Morett, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (1990) 3305
23. L. A. Safronova, A. D. Shebaldova, *Koord. Khim.* 15 (1989) 1380
24. F. Valach, J. Kohout, M. Dunaj - Jurčo, M. Hvastijova, J. Gažo, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* (1979) 1867
25. T. N. Sorrell, M. R. Malachowski, *Inorg. Chem.* 22 (1983) 1883
26. R. M. van Berkel, W. L. Driessen, R. Hamalainen, J. Reedijk, U. Turpeinen, *Inorg. Chim. Acta* 33 (1994) 5920
27. C. E. Martens, A. P. H. J. Schenning, M. C. Feiters, H. W. Berens, J. G. M. van de Linden, G. Admiraal, P. T. Beurskens, H. Kooijman, A. L. Spek, R. J. M. Nolte, *Inorg. Chem.* 34 (1995) 4735
28. W. L. Driessen, R. A. G. de Graff, F. J. Parlerliet, J. Reedijk, R. M. de Vos, *Inorg. Chim. Acta* 216 (1994) 43
29. W. L. Driessen, *J. Royal Netherlands Chem. Soc.* (1982) 441
30. F. Paap, W. L. Driessen, R. A. G. de Graaff, J. Reedijk, *Polyhedron* 7 (1988) 2575
31. S. Sharma, V. K. Srivastava, A. Kumar, *Eur. J. Med. Chem.* 37 (2002) 689
32. E. Bansal, V. K. Srivastava, A. Kumar, *Eur. J. Med. Chem.* 36 (2001) 81
33. S. A. M. El-Hawash, E. S. A. M. Badawey, I. M. El-Ashmawey, *Eur. J. Med. Chem.* 41 (2006) 155
34. S. Grant, P. Tran, Q. Zhang, A. Zou, D. Dinh, J. Jensen, S. Zhou, X. Kang, J. Zachwieja, J. Lippincott, K. Liu, S. Ludlum Johnson, S. Scales, C. Yin, S. Nukui, C. Stoner, G. Prasanna, J. Lafontaine, P. Wells, H. Li, *Eur. J. Pharmacol.* 627 (2010) 16

35. F. J. van der Staay, K. Rutten, L. Bärfacker, J. DeVry, C. Erb, H. Heckroth, D. Karthaus, A. Tersteegen, M. van Kampen, A. Blokland, J. Prickaerts, K. G. Reymann, U. H. Schröder, M. Hendrix, *Neuropharmacology* 55 (2008) 908
36. T. V. Segapelo, I. A. Guzei, L. C. Spencer, W. E. Van Zyl, J. Darkwa, *Inorg. Chim. Acta* 362 (2009) 3314
37. S. Dutta, S. Padhye, F. Ahmed, F. Sarkar, *Inorg. Chim. Acta* 358 (2005) 3617
38. C. Lamberth, *Heterocycles* 71 (2007) 1467
39. K. Grossmann, T. Ehrhardt, *Pest Manag. Sci.* 63 (2007) 429
40. H. B. Li, Y. Q. Zhu, X. W. Song, F. Z. Hu, B. Liu, Y. H. Li, Z. X. Niu, P. Liu, Z. H. Wang, H. B. Song, X. M. Zou, H. Z. Yang, *J. Agr. Food Chem.* 56 (2008) 9535
41. G. A. Carter, J. L. Huppertz, R. L. Wain, *Ann. Appl. Biol.* 84 (1976) 333
42. S. Chandra, D. Jain, A. K. Sharma, P. Sharma, *Molecules* 14 (2009) 174
43. A. R. Kapdi, I. J. S. Fairlamb, *Chem. Soc. Rev.* 43 (2014) 4751
44. J. Reedijk, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100 (2003) 3611
45. J. Reedijk, *Platinum Met. Rev.* 52 (2008) 2
46. S. Suvachittanont, R. van Eldik, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (1995) 2027
47. M. Shoukry, R. van Eldik, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (1996) 2673
48. M. Shoukry, H. Hohnmann, R. van Eldik, *Inorg. Chim. Acta* (1992) 198
49. S. Suvachittanont, H. Hohnmann, R. van Eldik, J. Reedijk, *Inorg. Chem.* 32 (1993) 4544
50. S. Suvachittanont, R. van Eldik, *Inorg. Chem.* 33 (1994) 895
51. T. Rau, R. van Eldik, *Chem. Ber. Recueil.* 130 (1997) 1551
52. A. Shoukry, T. Rau, M. Shoukry, R. van Eldik, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (1998) 3105
53. Ž. D. Bugarčić, M. M. Shourky, R. van Eldik, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (2002) 3945
54. V. P. Munk, P. J. Sadler, *Chem. Comm.* (2004) 1788
55. B. Petrović, Ž. D. Bugarčić, R. van Eldik, *Dalton Trans.* (2008) 807
56. Ž. D. Bugarčić, D. Ilić, M. I. Đuan, *Aust. J. Chem.* 54 (2001) 237
57. Ž. D. Bugarčić, D. M. Jančić, A. A. Shoukry, M. M. Shoukry, *Monatsh. Chem.* 135 (2004) 151

58. V. Vasić, M. Čakar, J. Savić, B. Petrović, J. Nadeljković, Ž. Bugarčić, *Polyhedron* 22 (2003) 279
59. E. L. J. Breet, R. van Eldik, *Inorg. Chem.* 26 (1987) 2517
60. A. Shoukry, M. Brindell, R. van Eldik, *Dalton Trans.* (2007) 4169
61. B. Petrović, Ž. D. Bugarčić, *J. Coord. Chem.* 53 (2001) 35
62. G. Annibale, P. Bergamini, V. Bertolasi, M. Cattabriga, A. Lazzaro, A. March, G. Vertuani, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (1999) 3877
63. R. Karkalić, Ž. D. Bugarčić, *Monatsh. Chem.* 131 (2000) 819
64. E. L. J. Breet, R. van Eldik, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* (1987) 408
65. Ž. D. Bugarčić, G. Liehr, R. van Eldik, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (2002) 951
66. A. Kiss, E. Farkas, I. Savago, B. Thormann, B. Lippert, *J. Inorg. Biochem.* (1997) 85
67. Ž. D. Bugarčić, B. Petrović, E. Zangrando, *Inorg. Chim. Acta* 357 (2004) 2650
68. D. Jaganyi, F. Tiba, O. Q. Munro, B. Petrović, Ž. D. Bugarčić, *Dalton Trans.* (2006) 2943
69. Ž. D. Bugarčić, S. T. Nandibewoor, M. S. A. Hamza, F. Heinemann, R. van Eldik, *Dalton Trans.* (2006) 2984
70. R. J. Sundberg, R. B. Martin, *Chem. Rev.* 74 (1974) 471
71. B. E. Choi, G. J. Choi, C. S. Park, *Repub. Korean Kongkae Taeho Kongo* (2004)
72. T. Kimura, N. Okawa, A. Nakao, T. Nagasaki, R. Shimosato, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* (2006) 279
73. E. Akbas, I. Berber, *Europ. J. Medic. Chem.* 41 (2006) 904
74. T.W. Hambley, *Science* 318 (2007) 1392
75. M. A. Fuertes, C. Alonso, J. M. Perez, *Chem. Rev.* 103 (2003) 3
76. B. Petrović, Ž. D. Bugarčić, A. Dees, I. Ivanović-Burmazović, F. W. Heinemann, R. Puchta, S. N. Steinmann, C. Corminboeuf and R. van Eldik, *Inorg. Chem.* 51 (2012) 1516
77. J. Zhang, L. Li, L. Wang, F. Zhang, X. Li, *E. J. Medic. Chem.* 45 (2010) 5337
78. C.Y. Shi, E. J. Gao, S. Ma, M. L. Wang, Q. T. Liu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 20 (2010) 7250

79. R. A. de Souza, A. Stevanato, O. Treu-Filho, A. V.G. Netto, A. E. Mauro, E. E. Castellano, I. Z. Carlos, F. R. Pavan, C. Q.F. Leite, *E. J. Medic. Chem.* 45 (2010) 4863
80. F. Accadbled, B. Tinant, E. H' enon, D. Carrez, A. Croisy, S. Bouquillon, *Dalton Trans.* 39 (2010) 8982
81. L. A. Vasilets, W. Schwarz, *Biochim. Biophys. Acta* 1154 (1993) 201
82. B. R. Nechay, S. L. Neldon, *Cancer Treat. Rep.* 68 (1984) 1135
83. K. S. Krinulović, V. M. Vasić, *Interaction of some Pd(II) complexes with NaI/KI-ATPase: Inhibition, kinetics, prevention and recovery. J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 21 (2006) 459
84. N. Farrell, T. G. Appleton, Y. Qu, J. D. Roberts, A. P. S. Fontes, K. A. Skov, P. Wu, Y. Zou, *Biochemistry* 34 (1995) 15480
85. S. J. Berners-Price, M. S. Davies, J. W. Cox, D. S. Thomas, N. Farrell, *Chem.–Eur. J.* 9 (2003) 713
86. N. P. Farrell, S. G. De Almeida, K. A. Skov, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 5018
87. C. Sessa, G. Capri, L. Gianni, F. Peccatori, G. Grasselli, J. Bauer, M. Zucchetti, L. Vigano, A. Gatti, C. Minoia, P. Liati, S. Van den Bosch, A. Bernareggi, G. Camboni, S. Marsoni, *Ann. Oncol.* 11 (2000) 977
88. C. Manzotti, G. Pratesi, E. Menta, R. D. Domenico, E. Cavalletti, H. H. Fiebig, L. R. Kelland, N. Farrell, D. Polizzi, R. Supino, G. Pezzoni, F. Zunino, *Clin. Cancer Res.* 6 (2000) 2626
89. G. Pratesi, P. Perego, D. Polizzi, S. C. Righetti, R. Supino, C. Caserini, C. Manzotti, F. C. Giuliani, G. Pezzoni, S. Tognella, S. Spinelli, N. Farrell, F. Zunino, *Br. J. Cancer* 80 (1999) 1912
90. P. D. Braddock, T. A. Connors, M. Jones, A. R. Khokhar, D. H. Melzack, M. L. Tobe, *Chem.–Biol. Interact.* 11 (1975) 145
91. V. H. Bramwell, D. Crowther, S. O'Malley, R. Swindell, R. Johnson, E. H. Cooper, N. Thatcher, A. Howell, *Cancer Treat. Rep.* 69 (1985) 409
92. P. D. Bonomi, D. M. Finkelstein, J. C. Ruckdeschel, R. H. Blum, M. D. Green, B. Mason, R. Hahn, D. C. Tormey, J. Harris, R. Comis, *J. Clin. Oncol.* 7 (1989) 1602

93. R. J. Schilder, F. P. LaCreta, R. P. Perez, S. W. Johnson, J. M. Brennan, A. Rogatko, S. Nash, C. McAleer, T. C. Hamilton, D. Roby, *Cancer Res.* 54 (1994) 709
94. T. Soldatović, Ž. D. Bugarčić, *J. Inorg. Biochem.* 99 (2005) 1472
95. A. Hofmann, D. Jaganyi, O. Q. Munro, G. Lierh, R. Van Eldik, *Inorg. Chem.* 42 (2003) 1688
96. B. V. Petrović, M. I. Đuran, Ž. D. Bugarčić, *Met-Based Drugs* 6 (1999) 355
97. N. M. Kostić, *Inorg. Chem. Comm.* 8 (1988) 137
98. Ž. D. Bugarčić, B. V. Đorđević, M. I. Đuran, *J. Serb. Chem. Soc.* 62 (1997) 1031
99. M. Casumano, M. L. Di Pietro, A. Giannetto, P. A. Vainiglia, *J. Inorg. Biochem.* 99 (2005) 560
100. E. L. M. Lampers, K. Inakagi, J. Reedijk, *Inorg. Chim. Acta* 152 (1988) 201
101. M. I. Đuran, E. L. M. Lampers, J. Reedijk, *Inorg. Chem.* 30 (1991) 2648
102. N. Bose, S. Moghaddas, E. L. Weaver, E. H. Cox, *Inorg. Chem.* 34 (1995) 5878
103. J. M. Tauben, M. Rodríguez, I. Zubiri, J. Reedijk, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (2000) 369
104. K. Lemma, S. K. C. Elmroth, L. I. Elding, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (2002) 1281
105. Ž. D. Bugarčić, B. V. Đorđević, *Monatsh. Chem.* 129 (1998) 1267
106. Ž. D. Bugarčić, J. Rosić, B. Petrović, N. Summa, R. Puchta, R. van Eldik, *J. Biolog. Inorg. Chem.* 12 (2007) 1141
107. I. Gal, in *Mehanizmi Neorganskih Reakcija*, Naučna knjiga (1979) ch. 2 and 3
108. R. van Eldik, *Coord. Chem. Rev.* 251 (2007) 1649
109. C. H. Langford, H. B. Gray, in *Ligand Substitution Processes*, Benjamin, New York (1974) ch. 2
110. M. L. Tobe, J. Burgess, in *Inorganic Reaction Mechanism*, Longman, England (1999) p.70, p. 364
111. Ž. D. Bugarčić, in *Kinetika i Mehanizam Supstitucionih Reakcija*, PMF Kragujevac (1996) 12
112. K. J. Laidler, in *Chemical Kinetics*, Harper and Row, New York (1987) ch. 4 and 6

113. J. H. Espenson, in *Chemical Kinetics and Reaction Mechanism*, 2nd ed, McGraw Hill, New York (1995) ch. 2 and 6
114. M. Kotowski, R. van Eldik, in *Inorganic High Pressure Chemistry, Kinetics and Mechanism*, ed., R. van Eldik, Elsevier, Amsterdam (1986), ch. 1, 3 and 4
115. R. van Eldik, T. Asano, W. J. Le Noble, *Chem. Rev.* 59 (1989) 93
116. Z. E. Housecroft, A. G. Sharp, in *Inorganic Chemistry*, Essex, England (2001) ch. 6, 19, 20, 25
117. J. Burgess, C. D. Hubbard, in *Advances in Inorganic Chemistry*, eds., R. van Eldik C. D. Hubbard, Elsevier, Amsterdam (2003) ch. 2
118. E. L. J. Breet, R. van Eldik, H. Kelm, *Polyhedron* 2 (1983) 118
119. A. K. Das, S. Gangopadhyay, D. Banerjea, *Trans. Met.Chem.* 14 (1989) 73
120. A. R. Amundsen, E. W. Stern, *Eur. Pat. Appl.* (1984) EP98134 A219840111.
121. G. Annibale, M. Brandolisio, B. Pitteri, *Polyhedron* 14, (1994) 451
122. M. C. Burla, M. Camalli, B. Carrozzini, G. L. Cascarano, C. Giacobozzo, G. Polidori, R. Spagna, *J. Appl. Crystallogr.* 36 (2003) 110
123. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr.* A64 (2008) 112
124. L. J. Faruggia, *J. Appl. Crystallogr.* 30 (1997) 565
125. M. Nardelli, *J. Appl. Crystallogr.* 32 (1999) 563
126. L. J. Faruggia, *J. Appl. Crystallogr.* 32 (1999) 837
127. C. F. Macrae, P. R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler, J. van de Streek, *J. Appl. Crystallogr.* 39 (2006) 453
128. A. L. J. Spek, *J. Appl. Crystallogr.* 36 (2003) 7
129. M. Nardelli, *Comput. Chem.* 28 (1995) 659
130. M. Nardelli, *Comput. Chem.* 7 (1983) 95
131. D. Jaganyi, A. Hofmann, R. van Eldik, *Angew. Chem.* 40 (2001) 1680
132. D. Bugarčić, J. Bogojeski, B. Petrović, S. Hochreuther, R. van Eldik, *Dalton Trans.* 41 (2012) 12329
133. A. Joule, G. F. Smith, *Heterocyclic Chemistry*, Chapman and Hall, London (1972)
134. J. Rosic, B.V. Petrovic, M. I. Djuran, Ž. D. Bugarčić, *Monatsh. Chem.* 138 (2007) 1
135. M. Kosovic, Z. Jacimovic, B. Petrovic, Ž. D. Bugarčić, unpublished results
136. A. A. Shoukry, *Int J Basic and Applied Science* 2 (2013) 38

137. M. Kosovic, Z. Jaćimović, B. Petrovic, Z.D. Bugarčić, *J. Coord. Chem.* 68 (2015) 1
138. Z. D. Bugarčić, J. Bogojeski, R. van Eldik, *Coord. Chem. Rev.* 292 (2015) 91
139. Z. D. Bugarčić, B. V. Petrović, R. Jelić, *Trans. Met. Chem.* 26 (2001) 668
140. E. Gao, C. Liu, M. Zhu, H. Lin, Q. Wu, L. Liu, *Anti-Cancer Agents in Med. Chem.* 9 (2009) 356
141. F. Z. Wimmer, S. Wimmer, P. Castan, S. Cros, N. Johnson, E. Colacio-Rodriguez, *Anticancer Res.* 9 (1989) 791
142. M. Kosovic, Z. Jaćimović, B. Petrovic, Z.D. Bugarčić, *Trans. Met. Chem.* 41 (2016) 161
143. J. Bogojeski, Ž. D. Bugarčić, *Trans. Met. Chem.* 39 (2011) 73
144. V. M. Leovac, Z. D. Tomic, K. M. Szecseny, L. S. Jovanovic, M. D. Joksovic, *J. Serb. Chem. Soc.* 72 (2007) 1281
145. F. H. Allen, *Acta Crystallogr.*, B58 (2002) 380. CSD version 5.35 updates (May 2014)
146. V. Chandrasekhar, R. Thirumoorthi, R. K. Metre, B. Mahanti, *J. Organomet. Chem.* 696 (2011) 600
147. Z. P. Li, Y. H. Xing, C. G. Wang, J. Li, Y. Z. Cao, X. Q. Zeng, M. F. Ge, S. Y. Niu, *Z. Anorg. Allg. Chem.* 635 (2009) 2601
148. Y. Chen, C.B. Liu, Y. N. Gong, J. M. Zhong, H. L. Wen, *Polyhedron* 36 (2012) 6
149. H. Liu, C. B. Liu, Y. N. Gong, Y. H. Wang, H. L. Wen, *Chin. J. Chem.* 31 (2013) 407
150. R. Lamann, M. Hulsen, M. Dolg, U. Ruschewitz, *Z. Anorg. Allg. Chem.* 638 (2012) 1424
151. Y. Kani, M. Tsuchimoto, S. Ohba, *Acta Crystallogr.* C56 (2000) e79
152. E. F. Serantoni, R. Mongiorgi, L. Riva di Sanseverino, *Atti Accad. Naz. Lincei* 54 (1973) 787
153. A. Bondi, *J. Phys. Chem.* 68 (1964) 441
154. K. Nakamoto, *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds, Applications in Coordination, Organometallic and Bioinorganic Chemistry*, 6th Ed., Wiley and Sons, New Jersey (2009)

БИОГРАФИЈА

Милица Косовић је рођена 16.07.1983.год. у Никшићу. Основну школу завршила је у Никшићу, као ученик генерације. У Никшићу је завршила и Гимназију, природно-математички смер. Природно-математички факултет, група хемија, Универзитета у Крагујевцу, уписала је школске 2002/2003. год., где је дипломирала 2009 године са просечном оценом 8,52. Докторске студије, смер Неорганска хемија уписала је школске 2010/2011. год.

У радни однос на Металуршко-технолошком факултету у Подгорици примљена је 01.09.2011. год. као сарадник, а 01.09.2013. год. је изабрана за стручног сарадника. Од почетка свог ангажмана на Металуршко-технолошком факултету изводи вежбе из следећих предмета: Општа хемија, Неорганска хемија, Хемијска веза и структура молекула и Бионеорганска хемија. На одсеку за Заштиту животне средине изводи вежбе из Опште хемије, Неорганске хемије, Екотоксикологије и Загађивача хране. Такође је ангажована на вежбама из Опште и неорганске хемије на Природно-математичком факултету у Подгорици (одсек Биологија), Фармацеутском факултету у Подгорици и на Филозофском факултету у Никшићу (на студијском програму - Образовање учитеља). Од септембра 2014. год. изводи и део вежби из предмета Медицинска биохемија и хемија на Медицинском факултету у Подгорици.

Током ангажмана на трогодишњем националном пројекту под називом „Синтеза, физичко-хемијска и биолошка карактеризација нових комплексних једињења прелазних метала са дериватима пиразола и њихова потенцијална примена” који је реализован између Црне Горе и Аустрије, више месеци (током 2013. и 2014. год.) је провела радећи на Институту за кристалографију и минералологију, Универзитета у Бечу, у групи професора Г. Гиестера.

Од 2012. год. учествује у организовању и спровођењу националног такмичења из хемије за ученике основних и средњих школа, као члан тима (прво као посматрач, а затим и као један од ментора) учествује на Међународним олимпијадама из хемије (International Chemistry Olympiad, IChO2012 , IChO2013 , IChO2014, IChO2015) за талентоване средњошколце.

Прилог

Kinetics and mechanism of the substitution reactions of some monofunctional Pt(II) complexes with heterocyclic nitrogen donor molecules. Crystal structure of [Pt(bpma)(pzBr)]Cl₂·2H₂O

Milica Kosović^a, Snežana Jovanović^b, Goran A. Bogdanović^c, Gerald Giester^d, Željko Jačimović^a, Živadin D. Bugarčić^b and Biljana Petrović^b

^aFaculty of Metallurgy and Technology, University of Montenegro, Podgorica, Montenegro; ^bFaculty of Science, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia; ^cVinča Institute of Nuclear Sciences, University of Belgrade, Belgrade, Serbia; ^dFaculty of Geosciences, Geography and Astronomy, University of Vienna, Wien, Austria

ABSTRACT

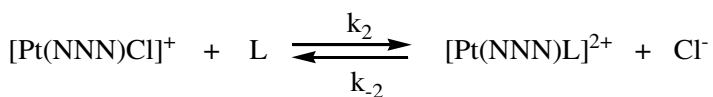
Substitution reactions of [Pt(terpy)Cl]⁺ (terpy = 2,2',6',2''-terpyridine), [Pt(bpma)Cl]⁺ (bpma = bis(2-pyridylmethyl)amine), [Pt(dien)Cl]⁺ (dien = diethylenetriamine or 1,5-diamino-3-azapentane) and [Pt(tpdm)Cl]⁺ (tpdm = tripyridinedimethane) with nitrogen donor heterocyclic molecules, such as 3-amino-4-iodo-pyrazole (pzi), 5-amino-4-bromo-3-methyl-pyrazole (pzBr) and imidazole (Im), were studied in aqueous 0.10 M NaClO₄ in the presence of 10 mM NaCl using variable-temperature UV-vis spectrophotometry. The second-order rate constants *k*₂ indicate decrease in reactivity in the order [Pt(terpy)Cl]⁺ > [Pt(bpma)Cl]⁺ > [Pt(tpdm)Cl]⁺ > [Pt(dien)Cl]⁺. The most reactive nucleophile among the heterocyclic compounds is imidazole, while pzi shows slightly higher reactivity than pzBr. Activation parameters were also determined and the negative values for entropies of activation, Δ*S*[‡], support an associative mode of substitution for all substitution processes. Crystal structure of [Pt(bpma)(pzBr)]Cl₂·2H₂O was determined by single-crystal X-ray analysis. The coordination geometry of the complex is distorted square-planar while the bond distance Pt–N₂(pzBr) is longer than the other three Pt–N distances.

ARTICLE HISTORY

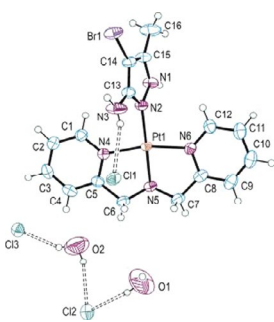
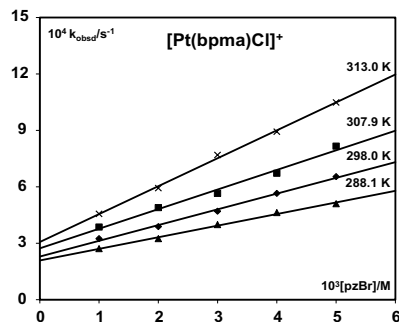
Received 11 March 2016
Accepted 8 July 2016

KEYWORDS

Pt(II) complexes; kinetics; mechanism; diazines; reactivity; deformed coordination geometry; crystal structure



NNN = terpy, bpma, dien, tpdm L = pzBr, pzi, imidazole



Kinetics and mechanism of the substitution reactions of some bifunctional palladium(II) complexes with different nitrogen-donor heterocycles

Milica Kosović¹ · Željko Jaćimović¹ · Živadin D. Bugarčić² · Biljana V. Petrović²

Received: 3 November 2015 / Accepted: 13 November 2015
© Springer International Publishing Switzerland 2015

Abstract Substitution reactions of three Pd(II) complexes, $[\text{Pd}(\text{cbdca})\text{Cl}_2]^{2-}$ (cbdca = cyclobutane-1,1-dicarboxylato), $[\text{Pd}(\text{ox})\text{Cl}_2]^{2-}$ (ox = oxalato) and $[\text{Pd}(\text{mal})\text{Cl}_2]^{2-}$ (mal = malonato), with different five- and six-membered N-heterocycles, such as pyrazole, 3-amino-4-iodo-pyrazole (pzI), 5-amino-4-bromo-3-methyl-pyrazole (pzBr), 1,2,4-triazole, pyrazine, imidazole, pyridazine and pyrimidine, were investigated in aqueous 0.10 M NaClO_4 with the presence of 20 mM NaCl using variable-temperature stopped-flow spectrophotometry. Substitution of these complexes occurs in two consecutive reversible steps, and their reactivity decreases in order $[\text{Pd}(\text{cbdca})\text{Cl}_2]^{2-} > [\text{Pd}(\text{mal})\text{Cl}_2]^{2-} > [\text{Pd}(\text{ox})\text{Cl}_2]^{2-}$. The most reactive nucleophile among the five-membered heterocycles is imidazole, while pyridazine is the most reactive among the six-membered heterocycles. Activation parameters were determined for all reactions, and negative values for entropy of activation, ΔS^\ddagger , support an associative mode of substitution. The reaction between $[\text{Pd}(\text{mal})\text{Cl}_2]^{2-}$ complex and pzBr was investigated by ¹H NMR, and the obtained results confirm that substitution with nitrogen-donor nucleophile does not lead to decomposition of the complex.

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s11243-015-0008-1) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Biljana V. Petrović
biljanap@kg.ac.rs

¹ Faculty of Metallurgy and Technology, University of Montenegro, Cetinski put, 81000 Podgorica, Montenegro

² Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Kragujevac, Radoja Domanovica 12, P. O. Box 60, Kragujevac 34000, Serbia

Introduction

Since it was discovered that anticancer properties of cisplatin, carboplatin and oxaliplatin are related to their interactions toward DNA, research in this field has rapidly spread to other structurally similar transition metal complexes [1–4]. The significant similarity between coordination chemistry of Pt(II) and Pd(II) has initiated detailed study of palladium complexes [5]. Over the past few decades, anti-tumor activity of some Pd(II) complexes has been demonstrated and the interest in understanding the mechanism of their interactions with biologically relevant molecules is increasing [6, 7]. Palladium(II) complexes were usually used as models for studying of Pt(II) complexes, taking into account that Pd(II) complexes react 10^3 – 10^5 times faster than the corresponding Pt(II) complexes [1]. Actually, strong tendency for rapid hydrolysis of the leaving groups (e.g., Cl^-) in physiological medium usually causes deactivation of the complex through coordination with biomolecules other than DNA. All these processes prevent the formation of stable drug-DNA adducts [8].

Anti-tumor activity of Pd(II) complexes has recently been discovered against some tumor cells. Some of them have shown better activity than platinum compounds [6]. For example, Pd(II) complexes with *trans* geometry [9], mononuclear cyclopalladate complexes with nitrogen-, carbon-, sulfur- and phosphorous-donor multidentate ligands [10–14], dinuclear dipalladium complexes [15] and heterometallic palladium-containing complexes [16, 17] are the most promising compounds. To aid the development of more efficient Pd(II) complexes, detailed mechanistic studies of the reactions toward cellular targets are necessary.

The main target for anti-tumor activity of platinum and related complexes is DNA, primary purine and pyrimidine

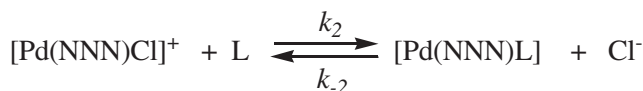
Kinetics and mechanism of the substitution reactions of some monofunctional Pd(II) complexes with different nitrogen-donor heterocycles

MILICA KOSOVIC[†], ŽELJKO JAČIMOVIĆ[†], ŽIVADIN D BUGARČIĆ[‡] and
BILJANA PETROVIĆ^{*‡}

[†]Faculty of Metallurgy and Technology, University of Montenegro, Podgoria, Montenegro

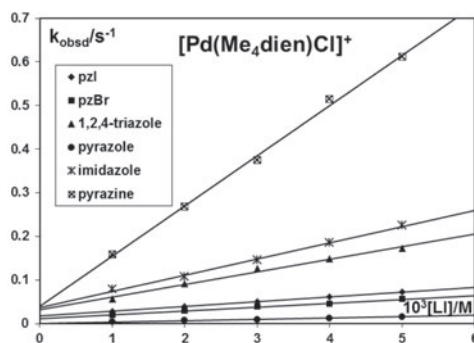
[‡]Faculty of Science, Department of Chemistry, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

(Received 2 February 2015; accepted 9 April 2015)



NNN = terpy, bpma, dien, Me₄dien, Et₄dien

L = pzBr, pzI, 1,2,4-triazole, imidazole, pyrazole, pyrazine



Substitution reactions of five monofunctional Pd(II) complexes with unsaturated N-heterocycles were investigated using variable-temperature stopped-flow spectrophotometry and ¹H NMR. The results are useful for better explanation of structure-reactivity relationship of Pd(II) complexes as well as for prediction of potential targets of Pd(II) complexes toward common N-heterocycles, constituents of biomolecules and different N-bonding pharmaceutical agents.

Substitution reactions of five monofunctional Pd(II) complexes, [Pd(terpy)Cl]⁺ (terpy = 2,2':6',2''-terpyridine), [Pd(bpma)Cl]⁺ (bpma = bis(2-pyridylmethyl)amine), [Pd(dien)Cl]⁺ (dien = diethylenetriamine or 1,5-diamino-3-azapentane), [Pd(Me₄dien)Cl]⁺ (Me₄dien = 1,1,7,7-tetramethyldiethylenetriamine), and [Pd(Et₄dien)Cl]⁺ (Et₄dien = 1,1,7,7-tetraethyldiethylenetriamine), with unsaturated

*Corresponding author. Email: biljanap@kg.ac.rs

Dedicated to Professor Dr. Rudi van Eldik on the occasion of his 70th birthday.



J. Serb. Chem. Soc. 80 (7) 867–875 (2015)
JSCS–4765

Synthesis and crystal structure of Cu(II) and Co(II) complexes with the 1,3-dimethylpyrazole-5-carboxylic acid ligand

ŽELJKO K. JAČIMOVIĆ¹, MILICA KOSOVIĆ¹, SLAĐANA B. NOVAKOVIĆ^{2*},
GERALD GIESTER³ and ANA RADOVIĆ⁴

¹Faculty of Metallurgy and Technology, University of Montenegro, Podgorica, Montenegro,

²Vinča Institute of Nuclear Sciences, Laboratory of Theoretical Physics and Condensed Matter Physics, University of Belgrade, P. O. Box 522, 11001 Belgrade, Serbia, ³Institut für Mineralogie und Kristallographie, Fakultät für Geowissenschaften, Geographie und Astronomie, University of Vienna, Althanstraße 14, A-1090 Vienna, Austria and

⁴Accreditation Body of Montenegro, Jovana Tomaševića 1, 81000 Podgorica, Montenegro

(Received 22 July, revised 30 December 2014, accepted 30 January 2015)

Abstract: In the reaction of 1,3-dimethylpyrazole-5-carboxylic acid (HL) with $M(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ($M = \text{Cu}$ or Co), two novel complexes were prepared, the square-planar $[\text{CuL}_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ and the octahedral $[\text{CoL}_2(\text{MeOH})_4]$. The crystal structures were determined by single-crystal X-ray diffraction. In both complexes, the deprotonated acid displays monodentate coordination to the metal ions. According to the results of a CSD survey, this is the first structural report on the metal complexes with an N^1 -substituted pyrazole-5-carboxylic ligand.

Keywords: pyrazole-based ligand; transition metal complex; crystal structure.

INTRODUCTION

Pyrazole-based compounds and their transition metal complexes have attracted considerable research interest because of their potentially beneficial biological properties. The wide biological activity of this class of compounds (anticancer, antimicrobial, antiviral, anti-inflammatory and others) is described in several reviews.¹ Apart from the investigation of the biological activity of pyrazole derivatives, they have been extensively used as ligands or synthons in coordination chemistry² and crystal engineering including the metal organic frameworks.³ The most of these valuable functions of pyrazole ligands originate in their various bonding modes to metal ions that can be further influenced and rationally designed by the attachment of substituents with additional coordination sites.^{3–5} Another important property of pyrazole derivatives is the presence of hydrogen bonding sites, either on the pyrazole ring (pyrrolic N–H donor and pyridinic N

* Corresponding author. E-mail: snovak@vin.bg.ac.rs
doi: 10.2298/JSC140722009J

ОБРАЗАЦ 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а Милуша Косовић
Број уписа 9/2010

Изјављујем

Да је докторска дисертација под насловом

Синтеза, карактеризација и испитивање механизма
аутистићуионних реакција комплекса неких јона прелизних метала

- 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.

У Крагујевцу, 16.09.2016

Потпис аутора

Милуша Косовић

ОБРАЗАЦ 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Мимица Косовић
Број уписа 9/2010
Студијски програм Неорганска хемија
Наслов рада Синтеза, карактеризација и испитивање механизма
субституиране реакције комплексних јона прелазних метала
Ментор Др Билана Петровић

Потписани Мимица Косовић

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

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктор 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, 16.09.2016

Потпис аутора
Мимица Косовић

ОБРАЗАЦ 3.

Изјава о коришћењу

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

Синтеза, карактеризација и испитивање механизма
суиститиуционих реакција комплекса неких јата прелазних метала

која је моје ауторско дело.

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

Моју докторску дисертацију похрањену у 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 описа дат на Обрасцу 4.)

У Крагујевцу, 16.09.2016

Потпис аутора

Милана Косовић