UNIVERZITET U BEOGRADU

HEMIJSKI FAKULTET



Sanja B. Kokanov

Sinteza i karakterizacija kompleksa Cd(II) sa hidrazonil-selenazolima i hidrazonil-tiazolima

doktorska disertacija

Beograd, 2025.

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF CHEMISTRY



Sanja B. Kokanov

Synthesis and characterization of Cd(II) complexes with hydrazonyl-selenazoles and hydrazonyl-thiazoles

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2025.

Mentori

dr Tamara Todorović, redovni profesor

Univerzitet u Beogradu – Hemijski fakultet

dr Nenad Filipović, redovni profesor

Univerzitet u Beogradu – Poljoprivredni fakultet

Članovi komisije

dr Sanja Grgurić Šipka, redovni profesor

Univerzitet u Beogradu – Hemijski fakultet

dr Dušan Veljković, vanredni profesor

Univerzitet u Beogradu – Hemijski fakultet

dr Irena Novaković, naučni savetnik

Institut za hemiju, tehnologiju i metalurgiju, Univerzitet u Beogradu

Institut od nacionalnog značaja za Republiku Srbiju

Datum odbrane: _____ 2025. godine

Zahvalnica

Lista skraćenica

1D	Jednodimenzionalno
2D	Dvodimenzionalno
3D	Trodimenzionalno
ABTS	2,2'-azino-bis(3-etilbenztiazolin-6-sulfonska kiselina)
AMR	Antimikrobna rezistencija
ATP	Adenozin-trifosfat
ATR	Prigušena totalna refleksija (engl. *Attenuated Total Reflection*)
CDDP	*cis*-diammindihloroplatina(II)
CFU/mL	Broj jedinica formiranih kolonija po mililitru (engl. *Colony forming units per milliliter*)
CIF	Kristalografski informacioni fajl (engl. *Crystallographic Information File*)
CLSI	Institut za kliničke i laboratorijske standarde (engl. *Clinical and Laboratory Standards Institute*)
COSY	1H,1H-homonuklearna korelisana nuklearno-magnetna rezonantna spektroskopija (engl. 1H,1H-*Homonuclear Correlation Spectroscopy*)
CSD	Kembrička kristalografska baza podataka (engl. *Cambridge Structural Database*)
DCM	Metilen-hlorid
DMF	*N*,*N*-dimetilformamid
DMSO	Dimetil-sulfoksid
DPPH	2,2-difenil-1-pikrilhidrazil
DSC	Diferencijalna skenirajuća kalorimetrija
DTG	Diferencijalna termogravimetrija
ET	Metode bazirane na transferu jednog elektrona (engl. *Electron transfer*)
EUCAST	Evropski komitet za ispitivanje osetljivosti antimikrobnih lekova (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*)
FCR	*Folin-Ciocâlteu* reagens
FDA	Uprava za hranu i lekove (engl. *Food and Drug Administration*)
FRAP	Metoda bazirana na reakciji antioksidanasa sa Fe(III)-kompleksom (engl. *Fereric ion reducing antioxidant power*)
GTP	Gvanozin-5'-trifosfat
HAT	Metode bazirane na transferu atoma vodonika (engl. *Hydrogen atom transfer*)
HIV	Virus humane imunodeficijencije
HL-60	Ćelijska linija akutne promijelocitne leukemije (engl. *Human promyelocytic leukemic cell line*)
HMBC	Heteronuklearna korelacija višestrukih veza (engl. *Heteronuclear Multiple Bond Correlation*)
HSAB	Teorija tvrdih i mekih kiselina i baza (engl. *Hard/soft acid-base*)
HSQC	Heteronuklearna pojedinačna kvantna koherencija (engl. *Heteronuclear Single Quantum Coherence*)
IARC	Međunarodne agencije za istraživanje raka (engl. *International Agency for Research on Cancer*)

IC	Infracrvena spektroskopija
IC_{50}	Polovina maksimalne inhibitorne koncentracije (jedinjenja)
L1210	Ćelijska linija mišje limfoblastne leukemije (engl. *Mouse lymphocytic leukemia cells*)
LED	Svetleća dioda (engl. *Light Emitting Diode*)
LUMO	Najniža nepopunjena molekulska orbitala (engl. *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*)
MBC	Minimalna baktericidna koncentracija (engl. *Minimum bactericidal concentration*)
MFC	Minimalna fungicidna koncentracija (engl. *Minimum fungicidal concentration*)
MIC	Minimalna inhibitorna koncentracija (engl. *Minimum inhibitory concentration*)
MLC	Minimalna letalna koncentracija (engl. *Minimum lethal concentration*)
MOF	Metal-organska umrežena struktura (engl. *Metal Organic Framework*)
MS	Masena spektrometrija
NAD	Nikotinamid adenin dinukleotid
NADP	Nikotinamid adenin dinukleotid fosfat
NMR	Nuklearno-magnetna rezonantna (spektroskopija)
NOESY	Spektroskopija sa nuklearnim Overhauserovim efektom (engl. *Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy*)
ORAC	Metoda za određivanje kapaciteta apsorbancije kiseoničnog radikala (engl. *Oxygen radical absorbance capacity*)
ORTEP	Ouk Ridž prikaz termalnih elipsoida (engl. *Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot*)
P388	Ćelijska linija mišjeg limfoma (engl. *Mouse lymphoma cell line*)
PDT	Fotodinamička terapija (engl. *Photodynamic therapy*)
QS	Međućelijska komunikacija (engl. *Quorum sensing*)
QSAR	Kvantitativni odnos između strukture i aktivnosti jedinjenja (engl. *Quantitative Structure-Activity Relationship*)
RNS	Reaktivne azotne vrste (engl. *Reacitve Nitrogen Species*)
ROS	Reaktivne kiseonične vrste (engl. *Reacitve Oxygen Species*)
RSA	Rendgenska strukturna analiza
RSS	Reaktivne sumporne vrste (engl. *Reacitve Sulfur Species*)
SAR	Odnos između strukture i aktivnosti (jedinjenja) (engl. *Structure activity relationship*)
SZO	Svetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*)
TEAC	Metoda određivanja antioksidativnog kapaciteta preko Trolox ekvivalenta (engl. *Trolox equivalent antioxidant capacity*)
TG	Termogravimetrija
TG-MS	Termogravimetrija kuplovana sa masenom spektrometrijom
THF	Tetrahidrofuran
TLC	Tankoslojna hromatografija (engl. *Thin Layer Chromatography*)
TMS	Tetrametil-silan
TRAP	Metoda određivanja parametra potpunog hvatanja radikala (engl. *Total radical trapping antioxidant parameter*)

TTC	2,3,5-trifeniltetraazolijum-hlorid
UV-Vis	Ultraljubičasta-vidljiva (spektoskopija) (engl. *Ultraviolet Visible*)
HLS^1	2-(2-(piridin-2-ilmetilen)hidrazonil)-4-(4-fenil)-1,3-tiazol
HLS^2	2-(2-(piridin-2-ilmetilen)hidrazonil)-4-(4-metoksifenil)-1,3-tiazol
HLS^3	2-(2-(piridin-2-ilmetilen)hidrazonil)-4-(4-tolil)-1,3-tiazol
HLS^4	2-(benzoilpiridin-2-ilmetilen)hidrazonil)-4-(4-fenil)-1,3-tiazol
HLS^5	2-(benzoilpiridin-2-ilmetilen)hidrazonil)-4-(4-metoksifenil)-1,3-tiazol
HLS^6	2-(benzoilpiridin-2-ilmetilen)hidrazonil)-4-(4-tolil)-1,3-tiazol
$HLSe^1$	2-(2-(piridin-2-ilmetilen)hidrazonil)-4-(4-fenil)-1,3-selenazol
$HLSe^2$	2-(2-(piridin-2-ilmetilen)hidrazonil)-4-(4-metoksifenil)-1,3-selenazol
$HLSe^3$	2-(2-(piridin-2-ilmetilen)hidrazonil)-4-(4-tolil)-1,3-selenazol
$HLSe^4$	2-(benzoilpiridin-2-ilmetilen)hidrazonil)-4-(4-fenil)-1,3-selenazol
$HLSe^5$	2-(benzoilpiridin-2-ilmetilen)hidrazonil)-4-(4-metoksifenil)-1,3-selenazol
$HLSe^6$	2-(benzoilpiridin-2-ilmetilen)hidrazonil)-4-(4-tolil)-1,3-selenazol
1–S	$[Cd(HLS^1)_2](ClO_4)_2$
2–S	$[Cd(HLS^3)_2](ClO_4)_2 \cdot 2H_2O$
3–S	$[Cd(HLS^4)_2](ClO_4)_2 \cdot$ dioksan
4–S	$[Cd(HLS^5)_2](ClO_4)_2 \cdot 3EtOH$
5–S	$[Cd(HLS^6)_2](ClO_4)_2 \cdot$ dioksan $\cdot MeNO_2$
6–S	$[Cd(HLS^2)_2](NO_3)_2 \cdot H_2O$
7–S	$[Cd(LS^2)_2]$
8–S	$[Cd(LS^3)_2]$
1–Se	$[Cd(HLSe^1)_2](ClO_4)_2$
2–Se	$[Cd(HLSe^3)_2](ClO_4)_2$
3–Se	$[Cd(HLSe^4)_2](ClO_4)_2$
4–Se	$[Cd(HLSe^5)_2](ClO_4)_2 \cdot$ 1,25dioksan
5–Se	$[Cd(HLSe^6)_2](ClO_4)_2 \cdot 3EtOH$
6–Se	$[Cd(HLSe^2)_2](NO_3)_2 \cdot MeOH$

Sinteza i karakterizacija kompleksa Cd(II) sa hidrazonil-selenazolima i hidrazonil-tiazolima

SAŽETAK

Jedna od najvećih pretnji javnom zdravlju širom sveta jeste antimikrobna rezistencija. Uprkos ovom rastućem riziku, proizvedeno je vrlo malo antibiotika sa novim mehanizmima dejstva, što dovodi do nedostatka antibiotika koji bi efikasno mogli lečiti infekcije izazvane patogenima. Stoga, javlja se hitna potreba za dizajnom i razvojem novih klasa jedinjenja. Hibridi na bazi privilegovanih struktura, kao što su piridin, hidrazon, tiazol i njegov izoster selenazol, su molekuli od kojih se očekuje izrazita biološka aktivnost koja se može poboljšati kompleksiranjem sa jonima metala. Jedinjenja bazirana na metalima postaju alternativa organskim molekulima jer imaju sposobnost da ubijaju patogene specifičnim načinima delovanja. U ovom radu je prikazana sinteza i strukturna karakterizacija 14 kompleksnih jedinjenja Cd(II) sa hidrazonil-selenazolima i njihovim sumpornim analozima. Dobijeno je 12 katjonskih i dva neutralna kompleksa. Ligandi su koordinovani za centralni jon metala tridentatno preko *NNN* donorskog seta atoma: piridinskog, iminskog i preko atoma azota iz selenazolovog, odnosno tiazolovog prstena. Odstupanje od pravilne oktaedarske geometrije uočeno je u svim kompleksima i može se pripisati ograničenjima koje nameće koordinacija liganada. Ispitana su termička svojstva svih sintetisanih kompleksa. Rezultati su pokazali da mehanizam degradacije zavisi od prirode rastvarača koji su prisutni u spoljašnjoj sferi kompleksnog jedinjenja. Eksperimentalno određene konstante stabilnosti kompleksa sa derivatima 2-formilpiridina ukazuju na njihovu stabilnost. Antimikrobna aktivnost liganada i kompleksa ispitana je na pet sojeva Gram-pozitivnih, pet sojeva Gram-negativnih bakterija, dva soja gljivica i jednom soju kvasca. Svi kompleksi Cd(II) značajno su aktivniji u odnosu na svoje prekursore. Kompleksi sa derivatima 2-formilpiridina pokazali su veću antibakterijsku aktivnost u odnosu na komplekse sa derivatima 2-benzoilpiridina. Posebno se izdvajaju kompleksi **1–S, 2–S, 1–Se**, **2–Se**, **6–S**, čije su vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije u nanomolarnom opsegu i koji su pokazali bolju aktivnost na svim ispitivanim bakterijskim sojevima u odnosu na antibiotik (eritromicin). Kod antifungalne aktivnosti uočen je suprotan trend. Svi kompleksi sa 2-benzoilpiridinskim derivatima pokazali su veću aktivnost. Antioksidativni potencijal jedinjenja ispitivan je pomoću dva eseja. U DPPH testu obezbojavanja 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil radikala, svi katjonski kompleksi imaju izraženiju sposobnost uklanjanja slobodnih radikala u odnosu na korišćeni standard. Analizom rezultata dobijenih u ABTS testu – obezbojavanje 2,2-azino-bis(3-etilbenztiazolin-6-sulfonske kiseline), uočeno je da katjonski kompleksi koji u spoljašnjoj sferi imaju nitratne jone pokazuju dvostruko bolju aktivnost od askorbinske kiseline i troloksa.

Ključne reči: kadmijum(II), hidrazonil-selenazoli, hidrazonil-tiazoli, kristalografska analiza, termička stabilnost, konstante stabilnosti, antimikrobna svojstva, antioksidativna svojstva.

Naučna oblast: Hemija

Uža naučna oblast: Opšta i neorganska hemija

Synthesis and characterization of Cd(II) complexes with hydrazonyl-selenazoles and hydrazonyl-thiazoles

ABSTRACT

One of the greatest threats to public health worldwide is antimicrobial resistance. Despite this growing risk, very few antibiotics with new mechanisms of action have been developed, leading to a shortage of antibiotics that can effectively treat infections caused by pathogens. Therefore, there is an urgent need for the design and development of new classes of compounds. Hybrids based on privileged structures such as pyridine, hydrazone, thiazole, and its isoster selenazole are molecules expected to exhibit significant biological activity, which can be further enhanced by complexation with metal ions. Metal-based compounds are becoming an alternative to organic molecules due to their ability to kill pathogens through specific modes of action.

In this study, the synthesis and structural characterization of 14 complex Cd(II) compounds with hydrazonyl-selenazoles and their sulfur analogs are presented. Twelve cationic and two neutral complexes were obtained. The ligands were coordinated to the central metal ion tridentately through the *NNN* donor set of atoms: pyridine, imine, and nitrogen atoms from the selenazole or thiazole ring. Deviation from the ideal octahedral geometry was observed in all complexes and can be attributed to the constraints imposed by ligand coordination. The thermal properties of all synthesized complexes were investigated. The results showed that the degradation mechanism depends on the nature of the solvents present in the outer sphere of the complex compound. Experimentally determined stability constants of complexes with 2-formylpyridine derivatives indicate their stability.

The antimicrobial activity of the ligands and complexes was tested on five Gram-positive bacterial strains, five Gram-negative strains, two fungal strains and one yeast strain. All Cd(II) complexes were significantly more active compared to their precursors. Complexes with 2-formylpyridine derivatives demonstrated superior antibacterial activity compared to those with 2-benzoylpyridine derivatives. Notably, complexes **1–S**, **2–S**, **1–Se**, **2–Se** and **6–S** exhibited minimum inhibitory concentration values in the nanomolar range and showed better activity against all tested bacterial strains than the reference antibiotic (erythromycin). In contrast, an opposite trend was observed in antifungal activity, where all complexes with 2-benzoylpyridine derivatives showed higher efficacy.

The antioxidant potential of the compounds was evaluated using two assays. In the DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) radical scavenging assay, all cationic complexes demonstrated a stronger radical scavenging ability compared to the standard. Analysis of the results obtained in the ABTS (2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid)) decolorization assay revealed that cationic complexes containing nitrate ions in the outer sphere exhibited twice the activity of ascorbic acid and trolox.

Keywords: cadmium(II), hydrazonyl-selenazoles, hydrazonyl-thiazoles, crystallographic analysis, thermal stability, stability constants, antimicrobial properties, antioxidant properties.

Scientific field: Chemistry

Scientific subfield: General and Inorganic Chemistry

SADRŽAJ

1. UVOD 1
2. OPŠTI DEO 3
2.1. Antimikrobna rezistencija – narastajući problem u svetu u kome živimo 3
2.2. Medicinska neorganska hemija 4
2.2.1. Kompleksi metala u medicini – istorijski osvrt i pregled sadašnjeg stanja 5
2.2.2. Mehanizmi biološkog dejstva kompleksa metala 6
2.2.3. Metaloantibiotici 9
2.3. Molekulska hibridizacija u dizajnu novih lekova 10
2.3.1. Piridin kao strukturni motiv u medicinskoj hemiji 11
2.3.2. 1,3-Tiazol i 1,3-selenazol kao strukturni motivi u medicinskoj hemiji 12
2.3.3. Hidrazoni kao linkeri u medicinskoj hemiji 14
2.3.4. Piridinski hidrazonil-halkogenazoli 15
2.4. Medicinska neorganska hemija kompleksa Cd(II) 20
2.4.1. Kompleksi Cd(II) sa piridinskim hidrazonil-halkogenazolima 21
2.5. Stabilnost kompleksa metala 24
2.5.1. Termička stabilnost kompleksa metala 25
2.5.2. Stabilnost kompleksa metala u rastvoru 25
2.6. Antimikrobna aktivnost i metode određivanja antimikrobne aktivnosti 26
2.6.1. Agar disk-difuziona metoda 27
2.6.2. Metode razblaživanja 27
2.6.2.1. Razblaživanje u bujonu (mikro- ili makro-dilucija) 27
2.6.2.2. Razblaživanje u agaru 28
2.6.3. Antimikrobna aktivnost 2,4-supstituisanih hidrazonil-halkogenazola 29
2.6.4. Antimikrobna aktivnost kompleksa Cd(II) 29
2.7. Antioksidativna aktivnost i metode određivanja antioksidativne aktivnosti 30
2.7.1. DPPH esej 32
2.7.2. ABTS esej 32
2.7.3. Antioksidativna aktivnost 2,4-supstituisanih hidrazonil-halkogenazola 32
2.7.4. Antioksidativna aktivnost kompleksa Cd(II) 33
3. CILJEVI 35
4. EKSPERIMENTALNI DEO 36
4.1. Materijali i metode 36
4.2. Sinteze liganada 36
4.2.1. Opšti postupak sinteze liganada na bazi 2-formilpiridina 36
4.2.1.1. 2-(2-(Piridin-2-ilmetilen)hidrazonil)-4-(4-fenil)-1,3-tiazol (HLS^1) 37
4.2.1.2. 2-(2-(Piridin-2-ilmetilen)hidrazonil)-4-(4-metoksifenil)-1,3-tiazol (HLS^2) 37

4.2.1.3. 2-(2-(Piridin-2-ilmetilen)hidrazonil)-4-(4-tolil)-1,3-tiazol (HLS^3) 38
4.2.1.4. 2-(2-(Piridin-2-ilmetilen)hidrazonil)-4-(4-fenil)-1,3-selenazol ($HLSe^1$) 38
4.2.1.5. 2-(2-(Piridin-2-ilmetilen)hidrazonil)-4-(4-metoksifenil)-1,3-selenazol ($HLSe^2$) 38
4.2.1.6. 2-(2-(Piridin-2-ilmetilen)hidrazonil)-4-(4-tolil)-1,3-selenazol ($HLSe^3$) 38
4.2.2. Opšti postupak sinteze liganada na bazi 2-benzoilpiridina 39
4.2.2.1. 2-(Benzoilpiridin-2-ilmetilen)hidrazonil)-4-(4-fenil)-1,3-tiazol (HLS^4) 39
4.2.2.2. 2-(Benzoilpiridin-2-ilmetilen)hidrazonil)-4-(4-metoksifenil)-1,3-tiazol (HLS^5) 40
4.2.2.3. 2-(Benzoilpiridin-2-ilmetilen)hidrazonil)-4-(4-tolil)-1,3-tiazol (HLS^6) 40
4.2.2.4. 2-(Benzoilpiridin-2-ilmetilen)hidrazonil)-4-(4-fenil)-1,3-selenazol ($HLSe^4$) 41
4.2.2.5. 2-(Benzoilpiridin-2-ilmetilen)hidrazonil)-4-(4-metoksifenil)-1,3-selenazol ($HLSe^5$) 41
4.2.2.6. 2-(Benzoilpiridin-2-ilmetilen)hidrazonil)-4-(4-tolil)-1,3-selenazol ($HLSe^6$) 42
4.3. Opšti postupak sinteze kompleksa 42
4.3.1. $[Cd(HLS^1)_2](ClO_4)_2$ (**1–S**) 42
4.3.2. $[Cd(HLS^3)_2](ClO_4)_2 \cdot 2H_2O$ (**2–S**) 43
4.3.3. $[Cd(HLS^4)_2](ClO_4)_2 \cdot$ dioksan (**3–S**) 43
4.3.4. $[Cd(HLS^5)_2](ClO_4)_2 \cdot 3EtOH$ (**4–S**) 43
4.3.5. $[Cd(HLS^6)_2](ClO_4)_2 \cdot$ dioksan $\cdot MeNO_2$ (**5–S**) 44
4.3.6. $[Cd(HLSe^1)_2](ClO_4)_2$ (**1–Se**) 44
4.3.7. $[Cd(HLSe^3)_2](ClO_4)_2$ (**2–Se**) 44
4.3.8. $[Cd(HLSe^4)_2](ClO_4)_2$ (**3–Se**) 45
4.3.9. $[Cd(HLSe^5)_2](ClO_4)_2 \cdot$ 1,25dioksan (**4–Se**) 45
4.3.10. $[Cd(HLSe^6)_2](ClO_4)_2 \cdot 3EtOH$ (**5–Se**) 45
4.3.11. $[Cd(HLS^2)_2](NO_3)_2 \cdot H_2O$ (**6–S**) 46
4.3.12. $[Cd(HLSe^2)_2](NO_3)_2 \cdot MeOH$ (**6–Se**) 46
4.3.13. $[Cd(LS^2)_2]$ (**7–S**) 46
4.3.14. $[Cd(LS^3)_2]$ (**8–S**) 47
4.4. Rendgenska strukturna analiza (RSA) 47
4.4.1. RSA uzoraka monokristala 47
4.5. Analiza kristalnog pakovanja 48
4.5.1. Konstrukcija Hiršfeldovih površina i 2D dijagrama otiska prsta 48
4.6. Termička merenja 48
4.7. Određivanje konstanti stabilnosti 48
4.8. Antimikrobna aktivnost 49
4.9. Antioksidativna aktivnost 49
4.9.1. Test obezbojavanja rastvora DPPH radikala 49
4.9.2. Test obezbojavanja rastvora ABTS katjon radikala 50

4.10. Doking studija 50
5. REZULTATI I DISKUSIJA 52
5.1. Sinteze liganada 52
5.2. Sinteze kompleksa 53
5.3. IC spektroskopija 55
5.4. NMR spektroskopija 55
5.5. UV-Vis spektroskopija 57
5.6. Analiza molekulskih struktura 57
5.6.1. Molekulske strukture kompleksa **(1–5)–S/Se** sa perhloratnim jonima u spoljašnjoj sferi 57
5.6.2. Molekulske strukture kompleksa **6–S** i **6–Se** sa nitratnim jonima u spoljašnjoj sferi 61
5.6.3. Molekulske strukture neutralnih kompleksa **7–S** i **8–S** 62
5.7. Analiza kristalnog pakovanja 63
5.7.1. Analiza kristalnog pakovanja kompleksa **(1–5)–S/Se** sa perhloratnim jonima u spoljašnjoj sferi 63
5.7.2. Analiza kristalnog pakovanja kompleksa **6–S** i **6–Se** sa nitratnim jonima u spoljašnjoj sferi 72
5.7.3. Analiza kristalnog pakovanja neutralnih kompleksa **7–S** i **8–S** 74
5.8. Analiza Hiršfeldovih površina i 2D pseudosimetričnih grafikona otisaka prstiju 76
5.9. Termička svojstva sintetisanih kompleksa 82
5.9.1. Termička analiza kompleksa **(1–2)–S/Se** i **6–S/Se** 82
5.9.2. Termička analiza kompleksa **(3–5)–S/Se** 84
5.9.3. Termička analiza kompleksa **7–S** i **8–S** 90
5.10. Određivanje stabilnosti ispitivanih kompleksa u rastvoru 92
5.10.1. Stabilnost kompleksa **(1–2)–S** u rastvoru 92
5.10.2. Stabilnost kompleksa **(1–2)–Se** u rastvoru 93
5.10.3. Stabilnost kompleksa **6–S** i **6–Se** u rastvoru 95
5.10.4. Stabilnost kompleksa **7–S** i **8–S** u rastvoru 96
5.11. Antimikrobna aktivnost 97
5.12. Antioksidativna aktivnost 102
5.13. Molekulski doking kompeksa **7–S** i **8–S** za DNK 103
6. ZAKLJUČAK 105
7. LITERATURA 105
8. PRILOG 117
Biografski podaci o kandidatu 179

1. UVOD

Danas smo svedoci dramatičnog povećanja ozbiljnih infekcija uzrokovanih mikroorganizmima. Većina zdravstvenih problema sa kojima se čovečanstvo suočava potiče od infekcija mikroorganizmima. Bolesti koje se završavaju smrtnim ishodom, a uzrokovane su mikroorganizmima, su tifus, difterija, kolera, kuga, tuberkuloza, itd. Iako je broj antimikrobnih lekova u konstantnom porastu, složenost infekcija kao i otpornosti patogena, predstavljaju probleme koji se teško prevazilaze. Stoga, postoji potreba za otkrivanjem i razvojem novih hemijskih jedinjenja koja će imati antimikrobno dejstvo putem različitih mehanizama delovanja kako bi se prevazišla otpornost patogena na lekove i izbegle nuspojave koje izazivaju već postojeći antimikrobni lekovi. S druge strane, iako su reaktivne kiseonične vrste (ROS, engl. *Reacitve Oxygen Species*) povezane sa oksidativnim stresom, koji često vodi ćelijskoj i bakterijskoj smrti, pojedine bakterije koriste ROS kao svoje signalne molekule u cilju aktiviranja gena povezanih sa međućelijskom komunikacijom (QS, engl. *Quorum sensing*). Imajući u vidu pomenuto, paradoksalno, prooksidansi mogu favorizovati prekid u signalnim putevima koji uključuju ROS kao molekule glasnike čime indirektno dovode do bakterijske smrti.

Imajući u vidu gore navedene izazove, heterociklična jedinjenja privlače veliku pažnju naučnika u oblasti medicinske hemije. Heterociklična jedinjenja koja sadrže atome kiseonika, azota i sumpora, predstavljaju osnovne gradivne blokove jedinjenja sa potencijalnom primenom u medicinskoj hemiji. Kao prvi izbor prilikom dizajna novih bioaktivnih molekula navode se petočlana heterociklična jedinjenja koja sadrže atome azota i sumpora (ili kiseonika), a potom se uzimaju u razmatranje i petočlana heterociklična jedinjenja koja sadrže dva atoma azota. 1,3-Tiazolov prsten predstavlja strukturni fragment koji se nalazi u prirodnim proizvodima, ali i u već odobrenim lekovima i odgovoran je za veliki biološkihpotencijal ovih jedinjenja. Pretraga literature pokazala je da se i jedinjenja sa hidrazonskom funkcionalnom grupom intezivno izvučavaju u medicinskoj hemiji zbog potencijalnog antibakterijskog, antifungalnog i antitumorskog dejstva. Dodatna pažnja posvećena je još jednom heterociklu – piridinu. Više studija je pokazalo da prisustvo piridinske jedinice u molekulu leka povećava njegov potencijal. Stoga se piridinski prsten često koristi kao strukturni motiv u razvoju kliničkih kandidata. Jedinjenja na bazi piridina pokazala su širok opseg bioloških aktivnosti kao što su: antibakterijska, antivirusna, antitumorska, antifungalna, antiinflamatorna, antioksidativna, antikoagulaciona, itd. Farmakološki potencijal koji pokazuju piridin, 1,3-tiazol i hidrazoni upravo su usmerili mnoge istraživače ka sintezi, karakterizaciji i ispitivanju biološke aktivnosti jedinjenja koja sadrže ova tri strukturna motiva. Hibridni molekuli koji u svojoj strukturi sadrže navedene motive nazivaju se piridinski tiazolil-hidrazoni. Sa aspekta koordinacione hemije, ovi hibridni molekuli predstavljaju dobre ligandne sisteme zbog prisustva potencijalnih donorskih atoma azota jer se nalaze u položajima koji omogućavaju građenje helatnih kompleksa. Multidonorski heterociklični ligandi imaju višestruko veću sposobnost za koordinaciju jona prelaznih metala. Uvođenjem supstituenata koji sadrže fragmente poznate koordinacione sposobnosti može se uticati na građenje većeg broja koordinativnih veza sa jonima metala. Kao što je već rečeno, sinteza kompleksa jeste još jedna od strategija za poboljšanje biološke aktivnosti organskih jedinjenja. Prvi odabir jesu metali za koje je poznato da su bioelementi i da su neophodni za pravilno funkcionisanje organizma, poput Zn, Co i Fe. Iako su Zn i Cd elementi iste grupe, d^{10} metali, biološka aktivnost jedinjenja Cd(II) ispituje se u dosta manjem obimu jer je Cd(II) klasifikovan kao kancerogen od strane Međunarodne agencije za istraživanje raka (IARC, engl. *International Agency for Research on Cancer*). Međutim, njegova

toksičnost je u direktnoj vezi sa oblikom u kom se nalazi u ćeliji – slobodan Cd, Cd vezan za proteine i Cd vezan u kompleksima. Iz tog razloga, u ovom radu istraživanja su usmerena ka ispitivanju kompleksnih jedinjenja Cd(II) na bazi (1,3-tiazol-2-il)- i (1,3-selenazol-2-il)-hidrazona kako bi se ispitao uticaj prirode atoma halkogena na biološku aktivnost prekursora, ali i sinergijski efekat liganada i metala u pogledu antimikrobne i antioksidativne aktivnosti.

Ova doktorska disertacija se nadalje sastoji iz sedam delova:

- U **Opštem delu** je prikazana aktuelnost teme na osnovu dostupne naučne literature. Opisano je zašto se metali u velikom obimu istražuju za potencijalnu primenu u medicini. Predstavljena je strukturna raznovrsnost hibridnih liganada koji u svojoj osnovi imaju piridin, tiazolov/selenazolov prsten, kao i hidrazonsku funkcionalnu grupu, sa ciljem poboljšanja biološke aktivnosti. Takođe, izdvojeni su i opisani kompleksi Cd(II) koji su pokazali značajnu antimikrobnu i antioksidativnu aktivnost.
- U **Ciljevima** je dat opis opšteg cilja ove doktorske disertacije, ali i specifični ciljevi koji su iz njega proizišli.
- U **Eksperimentalnom delu** prikazani su detaljni opisi sinteze liganada i kompleksa Cd(II). Takođe je dat i detaljan opis tehnika i metoda koje su korišćene prilikom strukturne karakterizacije i ispitivanja potencijalne aktivnosti sintetisanih jedinjenja.
- U **Rezultatima i diskusiji** predstavljeni su rezultati spektroskopske karakterizacije i detaljne kristalografske analize sintetisanih kompleksa Cd(II). Diskutovana je stabilnost sintetisanih jedinjenja u rastvoru, kao i njihova termička stabilnost. Diskutovani su rezultati antimikrobne i antioksidativne aktivnosti. Za neutralne komplekse urađena je doking studija.
- Deo **Zaključak** sadrži prikaz najvažnijih zaključaka koji su proizašli tokom izrade ove teze.
- U delu **Literatura** navedene su 162 reference koje su upotrebljene tokom pisanja rada.
- Poslednji deo jeste **Prilog** koji sadrži podatke koji su dobijeni spektroskopskim metodama, rendgenskom strukturnom analizom (RSA) i spektrofotometrijskim titracijama.

2. OPŠTI DEO

2.1. Antimikrobna rezistencija – narastajući problem u svetu u kome živimo

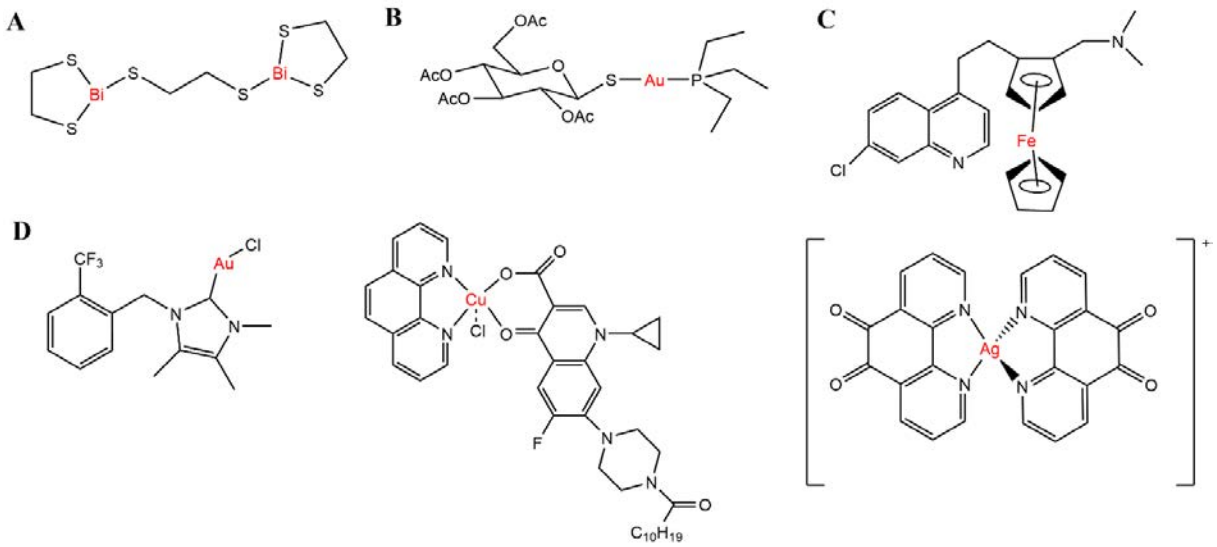
Antimikrobna rezistencija (AMR) predstavlja izazov za efikasnu prevenciju i lečenje sve šireg spektra bolesti uzrokovanih bakterijama, gljivicama i virusima. Procenjuje se da je 2019. godine bilo čak 4,95 miliona smrtnih slučajeva od posledica infekcija izazvanih mikroorganizmima, a očekuje se da će taj broj dostići 10 miliona do 2050. godine, pri čemu su deca mlađa od pet godina među onima koji su najugroženiji. Antibiotici su temelj savremene zdravstvene zaštite, a otpornost na antibiotike je prirodan fenomen koji je primećen još od uvođenja penicilina 1940-ih. Svaki put kada je nastala klinički relevantna otpornost, problem je rešen modifikacijom postojećih klasa antibiotika ili uvođenjem novih klasa. Relativna lakoća otkrivanja novih antibiotika i finansijski podsticaji koje su je pratili stvorile su veliku i nekritičnu upotrebu antibiotika bez adekvatnog razmatranja o mogućim društvenim posledicama. Nakon ove "zlatne ere antibiotika", farmaceutske kompanije suočile su se sa velikim naučnim izazovima u potrazi za novim lekovima. Rešavanje problema otpornosti na antimikrobne lekove zahteva sveobuhvatan odgovor, uključujući napore u prevenciji infekcija, praćenje, odgovorno korišćenje antibiotika, odgovarajuću terapiju i pristup, kao i istraživanje i razvoj. Međutim, istraživanje i razvoj novih antimikrobnih lekova je ograničeno i u zaostatku je u odnosu na druga slična istraživanja poput razvoja antikancerogenih lekova ili lekova koji se koriste za lečenje bolesti uzrokovanih virusom humane imunodeficijencije (HIV). Analiza Svetske zdravstvene organizacije (SZO, engl. *World Health Organization*) o globalnom kliničkom razvoju antibakterijskih lekova iz 2023. godine služi kao alat za praćenje i usmeravanje napora u istraživanju i razvoju. Analiza naglašava preostale praznine u razvoju, pružajući uvid u trendove i procene potencijalnih kandidata za antimikrobne lekove. U periodu 2017–2023, svega 13 novih antibiotika usmerenih na patogene sa liste prioritetnih patogena SZO dobilo je odobrenje za globalno tržište. Od ovih agenasa, samo dva, Cefiderokol i Sulbaktam-durlobaktam, pokazali su aktivnost protiv karbapenem-otpornog *Acinetobacter baumannii*, jednog od najrezistentnijih sojeva patogena. Većina antibiotika koji ciljaju patogene sa liste prioritetnih patogena SZO su β-laktami ili kombinacije β-laktama sa inhibitorima β-laktamaze (15,47 %) [1–5].

AMR takođe ugrožava globalnu ekonomiju i mogala bi da košta do 100 biliona američkih dolara do 2050. godine. Ovaj uticaj bi mogao najviše pogoditi zemlje sa niskim i srednjim prihodima, dovodeći dodatnih 28 miliona ljudi u siromaštvo. Iako se predviđa da će ukupni teret AMR stagnirati u narednih 10 do 20 godina, u većini zemalja doći će do dvostrukog povećanja otpornosti na postojeće antibiotike. SZO smatra AMR jednim od deset najvećih pretnji po globalno zdravlje [4].

Tradicionalni antimikrobni lekovi su najčešće mali molekuli koji direktno, u malim koncentracijma, ubijaju patogene ili inhibiraju njihovu proliferaciju. Iz navedenih činjenica proizilazi velika potreba za novim pristupima i razvojem nove generacije antibiotika. Iako se jedinjenja koja u svom sastavu imaju jone metala proučavaju za lečenje različitih bolesti, metali i metaloantibiotici su tek nedavno dobili značajnu pažnju kao potencijalni antimikrobni agensi – kao odgovor na brzi porast AMR u poslednjoj deceniji. Metali čija je antimikrobna aktivnost poznata od ranije jesu srebro i bakar, dok se u novijoj literaturi sve više istražuju cink i bizmut. Da bi slobodni joni ostvarili svoj efekat, moraju doći do mesta infekcije. Ovde je najperspektivniji pristup korišćenje metalofora koje preuzimaju bakterijske transportne sisteme kako bi osigurali intracelularnu isporuku antibiotika. Budući pravac u istraživanjima mogao bi biti razvoj metalofora koji čvrsto vezuju jone metala, ali ih oslobađaju pod određenim uslovima, kao što su svetlost, promena pH vrednosti ili prisustvo metabolita. U ovom

kontekstu, najveće šanse za dalje kliničke studije imaju kompleksna jedinjenja. Ova klasa jedinjenja, pored raznovrsnosti u pogledu koordinacionog broja i geometrije, mogu da deluju i različitim mehanizmima. Razumevanje načina na koji metali i metaloantibiotici ispoljavaju svoje biološke efekte omogućava bolji i racionalniji dizajn novih jedinjenja tj. potencijalnih kandidata za efikasno lečenje bolesti izazvanih bakterijskim sojevima koji su otporni na postojeće antibiotike [1].

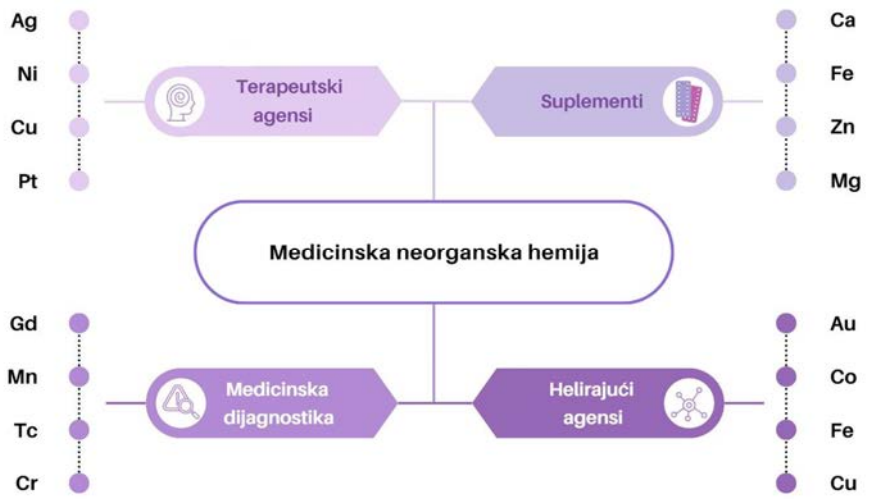
Tokom poslednjih nekoliko godina, brojne istraživačke grupe istraživale su komplekse metala i njihov potencijal primene kao antibiotika. Tako je 2020. godine lek na bazi bizmuta (Pravibizman, Slika 1A) odobren od strane Američke uprave za hranu i lekove (FDA; engl. *Food and Drug Administration)* za lečenje inficiranih kostiju. Drugi primer je Auranofin (Slika 1B), lek koji se prvobitno koristio za lečenje reumatoidnog artritisa, a sada se istražuje za lečenje bakterijskih i parazitskih infekcija. Takođe, odranije poznato jedinjenje na bazi gvožđa, Ferokin (Slika 1C) je ponovo ušlo u fazu II kliničkih ispitivanja za lečenje malarije. Na Slici 1D su prikazane strukturne formule odabranih kompleksnih jedinjenja koja imaju dobru antibakterijsku aktivnost i predstavljaju potencijalne kandidate za dalja ispitivanja [2].



Slika 1. Strukturne formule aktivnih supstanci na bazi kompleksa metala koji su odobreni od strane FDA (A i B), organometalnog jedinjenja na bazi gvožđa koji je ušao u II fazu kliničkih ispitivanja (C) i kompleksnih jedinjenja koja imaju potencijal za dalja ispitivanja (D).

2.2. Medicinska neorganska hemija

Medicinska neorganska hemija je interdisciplinarna naučna oblast u kojoj se dijagnostika ili terapija bolesti vrši primenom kompleksa metala ili helata. Ključna uloga u mnogim biološkim procesima može se pripisati upravo metalima. Odgovarajuće polje istraživanja intenzivno je razvijano od strane brojnih grupa širom sveta. Pregled najčešće korišćenih metala u različitim oblastima medicinske neorganske hemije dat je na Slici 2 [6].

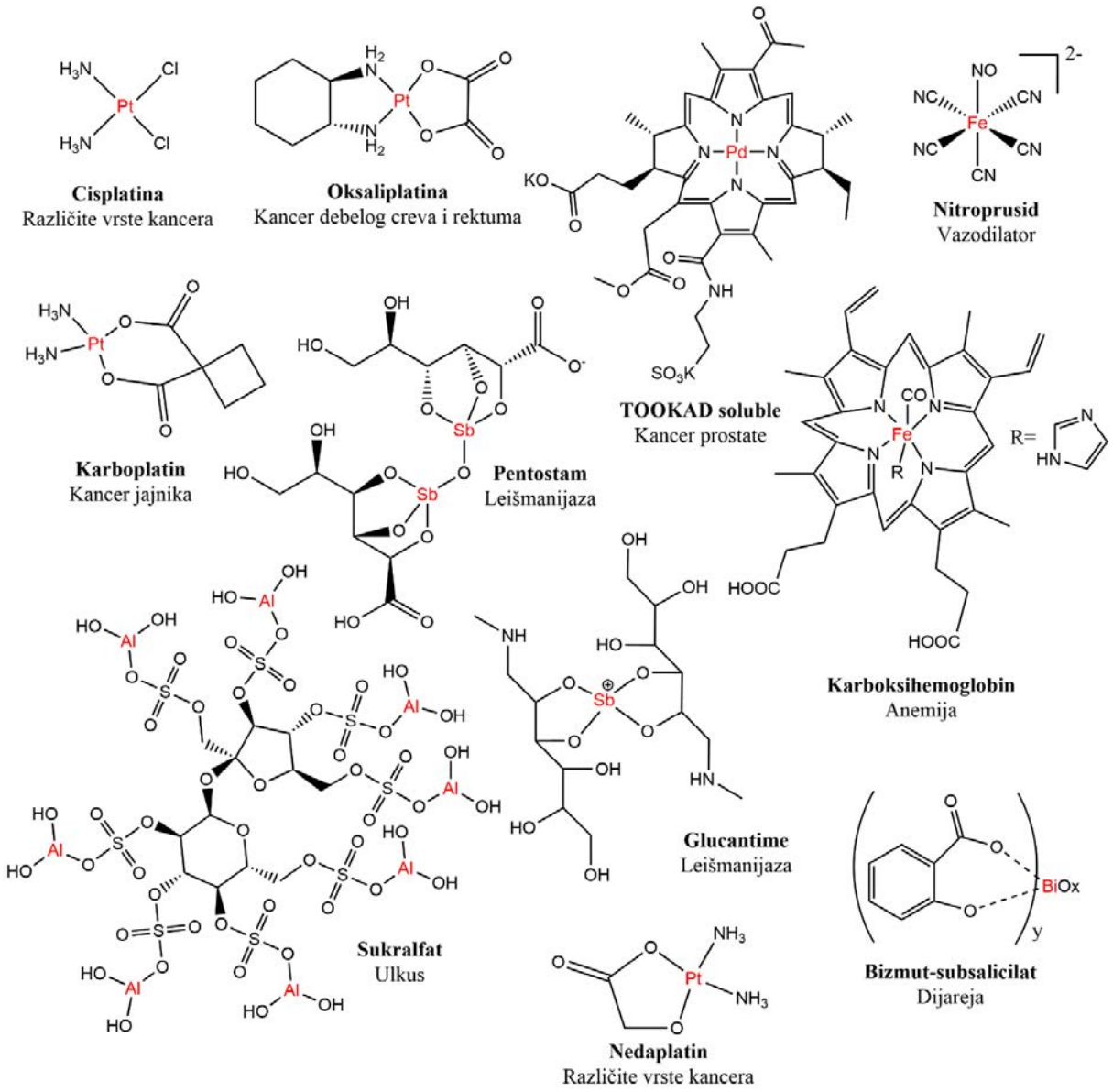


Slika 2. Pregled metala koji se koriste u različitim oblastima medicinske neorganske hemije.

Lekovi na bazi metala imaju dugu istoriju, a koriste se i danas kao važna terapijska sredstva. Međutim, toksičnost metala je čest argument protiv upotrebe jedinjenja na bazi metala. To svojstvo je obično povezano ne samo sa samim metalom, već i sa ligandima i vrstom kompleksa. Sam metal pokazuje svojstva koja su za njega specifična (npr. sklonost određenim oksidacionim stanjima i geometrijama), međutim ligandi koji ga okružuju mogu imati značajan uticaj na ukupnu reaktivnost kompleksa. Štaviše, ponašanje metalnog kompleksa zavisi kako od njegovog sastava, tako i od okruženja u kojem se nalazi. Predviđanje i kontrolisanje svojstava jedan je od izazova za unapređenje racionalnog dizajna budućih lekova na bazi kompleksa metala [7].

2.2.1. Kompleksi metala u medicini – istorijski osvrt i pregled sadašnjeg stanja

Upotreba metala u oblasti zdravlja i lečenja zapravo je drevna praksa koja traje hiljadama godina. Drevne civilizacije (egipćani i kinezi) koristili su lekove na bazi zlata i bakra za lečenje bolesti kao što su sifilis i rak. Pored toga, arsen(III)-oksid (ATO, Trisenox) ima dugu istoriju od skoro 2000 godina u tradicionalnoj kineskoj medicini kao lek protiv raznih bolesti, uključujući i rak. Danas se Trisenox koristi za lečenje akutne promijelocitne leukemije. Klinički uspeh lekova na bazi metala, kao što je već napomenuto, počeo je otkrićem cisplatine 1970-ih. Od tada, jedinjenja na bazi metala (Pt, Gd, Tc, Au, Bi, Li) imaju istaknutu ulogu jer se koriste za lečenje i dijagnostifikovanje različitih bolesti. Pored navedenih metala, sve više radova je posvećeno kompleksima Ru, Os, Ir, Re [8,9]. Pretraga baze lekova (engl. *Drug bank*; https://www.drugbank.com/) potvrđuje činjenicu da se jedinjenja na bazi metala ispituju u dosta manjem obimu u odnosu na organska jedinjenja. Na Slici 3 prikazana su kompleksna jedinjenja čija je upotreba odobrena, kao i njihova namena [10,11].



Slika 3. Strukturne formule klinički odobrenih lekova na bazi kompleksih jedinjenja.

Postoji više razloga koji govore u prilog činjenici da je broj odobrenih kompleksnih jedinjenja mali, a to su: toksičnost metala, mala rastvorljivost i mala oralna biodostupnost. S druge strane, već je istaknuto da jedinjenja na bazi metala pokazuju jedinstvene mehanizme delovanja i stoga im treba posvetiti više pažnje u budućnosti.

2.2.2. Mehanizmi biološkog dejstva kompleksa metala

Istorijski gledano, mehanizmi delovanja lekova na bazi metala rasvetljeni su dosta kasnije u odnosu na otkriće njihovih lekovitih svojstava, dok se danas zahteva uspostavljen način delovanja pre kliničke evaluacije. Ipak, sami mehanizmi se često zanemaruju tokom rane faze razvoja jedinjenja [10]. Kompleksna jedinjenja se sve više ističu u medicinskim istraživanjima jer se može manipulisati njihovim svojstvima uticajem na njihov sastav, a postoji i velika raznolikost svojstava među metalima i gotovo beskrajne mogućnosti i kombinacije liganada. Broj liganada vezanih za jon metala može biti od 1 pa do 28 što dovodi do bogate strukturne raznovrsnosti kompleksnih jedinjenja jer obuhvataju

drugačiji hemijski prostor u odnosu na atom ugljenika. Geometrijska raznovrsnost organskih molekula je manja jer atom ugljenika ne formira više od četiri kovalentne veze. Ovo je ukazalo na novi pravac u medicinskoj neorganskoj hemiji, u kojoj je sve veća zastupljenost ahiralnih, aromatičnih jedinjenja dovela do pravca "bega iz ravni" tj. da se dobiju jedinjenja sa strukturama koje se protežu u sve tri dimenzije jer složenost i upotreba hiralnih centara korelira sa većom selektivnošću i manjim neželjenim efektima. Trodimenzionalnost molekula je više puta povezivana sa većim stopama kliničkog uspeha pa je označena kao jedan od ključnih faktora u određivanju aktivnosti molekula. Pored svoje raznovrsne geometrije, kompleksna jedinjenja takođe imaju različite mehanizme delovanja kao što su: redoks reakcije, generisanje ROS, zamena ili oslobađanje liganda u određenim uslovima, katalitičko generisanje drugih aktivnih vrsta, kovalentna inhibicija enzima, vezivanje za proteine, itd. Mnogi od ovih mehanizama nisu mogući kod organskih jedinjenja [1,12].

Nadalje, biće analizirani osnovni mehanizmi delovanja lekova na bazi metala koji su trenutno u upotrebi, kao i nekih jedinjenja metala čiji je potencijal vrlo obećavajući.

1. *Kovalentno vezivanje za biomolekule*
   Mehanizam podrazumeva kovalentno vezivanje jona metala za esencijalne biomolekule kao što su DNK, proteini, enzimi, itd, pri čemu se inhibira njihova funkcija što dovodi do različitih tipova ćelijske smrti (apoptoza, nekroza, itd). Ključna karakteristika kompleksa koji pokazuju ovaj mehanizam jeste posedovanje labilnih liganada i mogućnost njihove zamene. Ovaj mehanizam uočen je kod najpoznatijih antikancer lekova na bazi Pt(II): cisplatine, oksaliplatine i karboplatine. Još jedan primer leka koji se koristi za lečenje reumatoidnog artritisa i deluje putem kovalentnog vezivanja je kompleks Au(I), poznatiji kao Auranofin.
2. *Inhibicija enzima pomoću inhibitora na bazi metala*
   Određeni kompleksi metala inhibiraju enzime imitirajući supstrate i metabolite, bez formiranja direktnih kovalentnih (koordinativnih) veza između jona metala i enzima. Konkretno, *bis*(maltolato)oksovanadijum(IV) i njegov etil-maltolatni analog *bis*(etilmaltolato)oksovanadijum(IV) pokazali su potencijal u prekliničkim i kliničkim ispitivanjima, jer su vanadati analogni fosfatnim grupama, što ih čini inhibitorima različitih fosfataza i kinaza.
3. *Promena oksidacionog stanja (aktivacija redukcijom)*
   Oksidaciono stanje jona metala utiče direktno na kinetiku izmene liganada, što znači da u jednom oksidacionom stanju jedinjenje može biti manje aktivno ili čak neaktivno, dok u drugom oksidacionom stanju može biti aktivno tj. bioaktivno. Drugim rečima, manje aktivan oblik nakon aktivacije (tj. oksidacije ili redukcije) ispoljava svoju aktivnost. Aktivacija redukcijom je uspešno primenjena na Ru(III) i Pt(IV) kompleksima koji se redukuju *in situ* dajući citotoksičnije Ru(II) i Pt(II) vrste. Jedinjenja ovog tipa koja su prošla ili su trenutno u kliničkim ispitivanjima protiv raka su satraplatina, kao i kompleksi rutenijuma NAMI-A i KP1399. Ovaj mehanizam pretpostavljen je i kod antimon(III)-kalijum-tartarata koji se ispitivao kao potencijalni antiparazitni lek za Lajšmanijazu.
   Postoji još jedan tip redoks aktivacije koji se zasniva na prekomernom prisustvu ROS u tumorima ili parazitima. Pokazano je da ROS delimično olakšava aktivnost potencijalnih antikancer (npr. Ferocifen) i antimalarijskih lekova (npr. Ferokvin), pri čemu se ferocenska grupa oksiduje u ferocijumski intermedijer.

4. *Mehanizam aktivacije svetlom (fotodinamička terapija)*
   Fotodinamička terapija (PDT, engl. *Photodynamic therapy*) se koristi za lečenje različitih stanja npr. raka, mikrobioloških infekcija, degeneracije makule povezane sa starenjem, kao i kožnih problema kao što su mrlje od akni, itd. PDT se oslanja na korišćenje fotosenzitivnih jedinjenja koja se mogu aktivirati svetlom kako bi proizveli ROS (pre svega singletni kiseonik). Nastali oksidativni stres dovodi do smrti ćelija. Kompleksi efikasno apsorbuju svetlost u vidljivom i bliskom infracrvenom opsegu, a prisustvo teškog atoma rezultira visokim prinosom u proizvodnji singletnog kiseonika. Još jedna prednost kompleksa jeste njihova fotostabilnost. Kompleks na bazi Pd (Tookad Soluble) u Meksiku i Evropi je odobren za lečenje raka prostate, a u SAD je u fazi II/III kliničkih ispitivanja. Takođe, kompleks na bazi Ru (TLD-1433) ušao je u fazu II kliničkog ispitivanja protiv raka bešike. Pored navedenih, potencijal su pokazala i jedinjenja na bazi Os(II), Ru(II) i Ir(III).
5. *Kompleksi metala kao nosači farmakološki aktivnih liganada*
   Kod određenih potencijalnih lekova, jon metala može se smatrati nosačem koji isporučuje tj. na kraju oslobađa biološki aktivan ligand. Intezivno se istražuju joni metala koji mogu da se koriste za isporuku i oslobađanje terapijski relevantnih gasova kao što su NO i CO. Ova strategija je široko ispitivana na jedinjenjima na bazi kurkumina, jer kurkumin poseduje protivupalna, antioksidativna, antitumorska i antimetastatska svojstva, ali je njegova klinička primena ograničena intezivnim metabolizmom, osetljivošću na svetlost, problemima sa rastvorljivošću, bioraspoloživošću i brzim uklanjanjem iz organizma. Sve ove probleme moguće je prevazići koordinacijom kurkumina sa esencijalnim ili neesencijalnim jonima metala (npr. Co, Ru), a glavni izazov je osigurati kontrolisano oslobađanje bioaktivnog jedinjenja tamo gde je to potrebno.
6. *Katalitički mehanizam*
   Obećavajuća perspektiva u medicinskoj hemiji uključuje iskorišćavanje katalitičkog potencijala određenih kompleksa, gde često ne postoji organski ekvivalent. Za razliku od kompleksa koji prolazi kroz stehiometrijsku reakciju čija je meta biomakromolekul, kompleksi koji deluju kao katalizatori potencijalno mogu transformisati veću količinu biomakromolekula. Jedinjenja se mogu podeliti u dve glavne kategorije: ona koja imitiraju katalitičke procese prirodnih metaloenzima i ona koja sadrže neesencijalne metale i/ili katalizuju abiotske transformacije za koje ne postoje enzimski ekvivalenti. Imitatori na bazi Mn (GC4419, AEOL 10150) pokazali su obećavajući antioksidativni potencijal u nekoliko bolesti povezanih sa oksidativnim stresom. Mimetici na bazi Co(III) ispitivani su kao katalizatori u razgradnji peptida povezanih sa Alchajmerovom bolešću (Co-ciklen-A, Co-ciklen-B). Treba napomenuti da, iako mnogi od ovih kompleksa pokazuju katalitičku aktivnost *ex vivo*, relativno malo njih je pokazalo da deluje putem katalitičkog mehanizma *in vitro* ili *in vivo*.

Pored glavnih opisanih mehanizama, treba napomenuti da se tzv. mehanizmi van cilja tj. alternativni mehanizmi (engl. *Off targets*) mogu potencijalno javiti u nekim slučajevima. Na primer, određeni lekovi za koje se pretpostavlja da deluju putem katalitičkog mehanizma mogli bi potencijalno i da se kovalentno vežu za biomakromolekule. Razlikovanje ovih sekundarnih mehanizama često je izazovno. Shodno tome, poboljšanje selektivnosti jedinjenja, kako bi se maksimalno istakao efekat primarnog, a smanjio efekat alternativnog mehanizma, ostaje važan cilj u ovoj oblasti [10].
Za hemijski kompleksne vrste, kao što su jedinjenja metala, prirodu bioloških efekata ne treba pretpostavljati ili uzimati zdravo za gotovo. Pouzdani zaključci ne mogu se doneti bez namenskih i

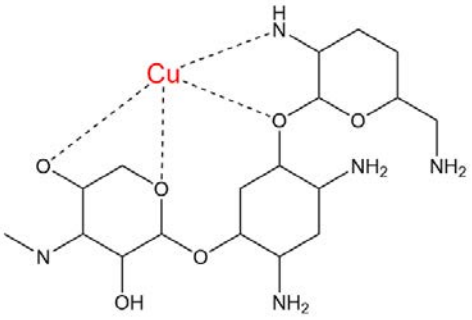
detaljnih ispitivanja [13]. Detaljnije studije mehanizama delovanja različitih kompleksnih jedinjenja i jona metala su od suštinskog značaja. Razumevanje odnosa između metala i biomakromolekula pruža beskrajne mogućnosti za uticaj na svojstva, reaktivnost i biološki efekat metala u datom medicinskom kontekstu [8].

2.2.3. Metaloantibiotici

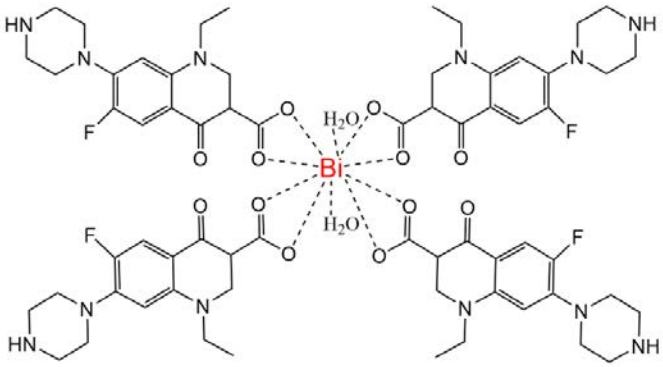
Metaloantibiotici obuhvataju grupu antibiotika koji pored organskog dela molekula sadrže jone metala neophodnih za ispoljavanje biološke aktivnosti. To je zbog činjenice da joni metala iz metaloantibiotika mogu da interaguju sa različitim vrstama biomakromolekula, uključujući DNK, RNK, proteine, receptore i lipide, čineći metaloantibiotike jedinstvenim u pogledu specifične bioaktivnosti [14,15].

Uopšteno, antibakterijska aktivnost jedinjenja usko je povezana sa strukturom ćelijskog zida bakterija. Ćelijski zid je esencijalan za preživljavanje bakterija. Postoji značajno veći broj kompleksnih jedinjenja koja su aktivna prema Gram-pozitivnim bakterijama pri čemu inhibiraju jedan od koraka u sintezi peptidoglikana, dok je znatno manji broj jedinjenja koji inhibiraju rast ili ubijaju Gram-negativne bakterije. Jedan od razloga za ovu nesrazmeru je morfološke prirode. Gram-pozitivne bakterije imaju debeo ćelijski zid sastavljen od mnogo slojeva peptidoglikana i teihoinskih kiselina, dok Gram-negativne bakterije imaju relativno tanak ćelijski zid koji se sastoji od jednoslojne mreže peptidoglikana okružene dodatnom zaštitnom lipidnom membranom koja sadrži lipopolisaharide i fosfolipide. Ove razlike u ćelijskom zidu odgovorne su za varijacije u efikasnosti antibiotika [16,17].

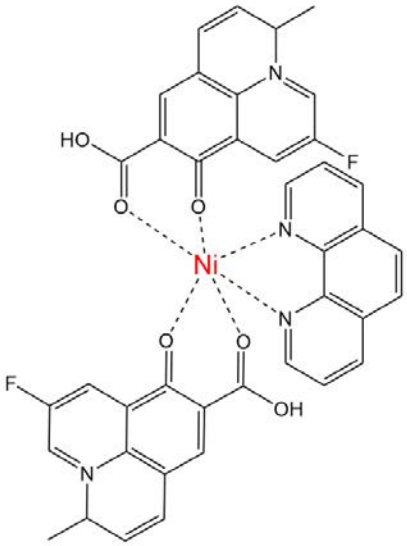
Postoje različite klase antibiotika u zavisnosti od toga koju vrstu inhibicije izazivaju u bakterijama: aminoglikozidi – deluju inhibiranjem sinteze proteina u bakterijama i ugrožavaju strukturu bakterijskog ćelijskog zida; glikopeptidi – inhibiraju sintezu peptidoglikana; makrolidi – inhibiraju sintezu proteina delujući na translokaciju; penicilini – inhibiraju sintezu peptidoglikana u ćelijskom zidu bakterija; tetraciklini – inhibiraju proces translacije koji je važan korak u sintezi proteina, itd. Sve navedene grupe antibiotika interaguju sa jonima metala i grade kompleksna jedinjenja (Slika 4). Na taj način se poboljšava njihova terapijska efikasnost i rešavaju problemi poput bakterijske otpornosti. Najučestaliji kompleksi metala sa antibioticima su kompleksi *d*-metala, od kojih su najzastupljeniji kompleksi Cu(II) i Zn(II) zbog njihovog poznatog metabolizma i biodostupnosti [14,15].



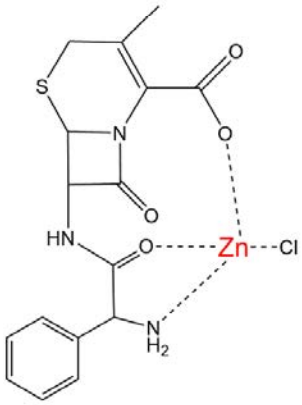
Kompleks Cu(II) sa gentamicinom



Kompleks Bi(III) sa norfloksacinom



Kompleks Ni(II) sa flumekinom



Kompleks Zn(II) sa cefaleksinom

Slika 4. Strukturne formule odabranih kompleksa metala sa antibioticima.

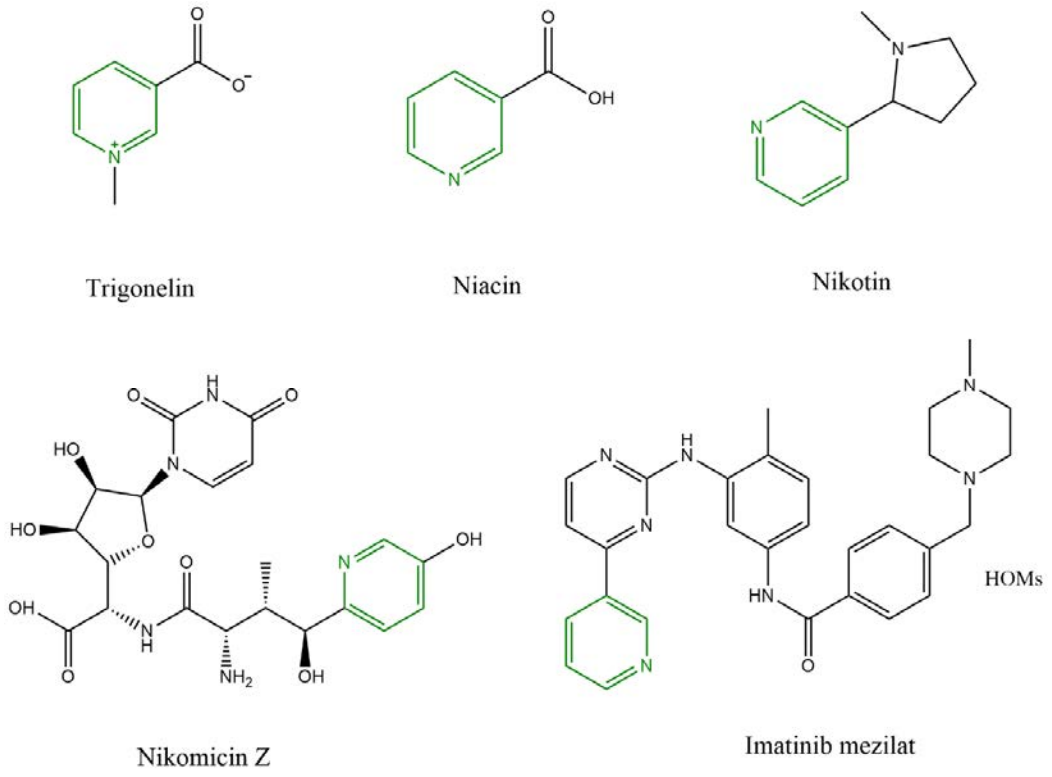
2.3. Molekulska hibridizacija u dizajnu novih lekova

U savremenoj medicinskoj hemiji, moćna strategija za stvaranje izuzetno efikasnih molekula je povezivanje različitih farmakofora putem hibridnog molekulskog dizajna. *Pod pojmom farmakofore podrazumeva se skup sternih i elektronskih karakteristika koje su neophodne da bi se obezbedila supramolekulska interakcija sa specifičnom biološkom metom – biomakromolekulom, sa ciljem izazivanja ili blokiranja biološkog odgovora*. Mnogi naučnici koriste pojam "farmakofora" ili "farmakoforna grupa" da definišu različite funkcionalne grupe ili klase supstanci koje poseduju biološku aktivnost (npr. sulfonamidi ili dihidropiridini). U ovom kontekstu, značenje pojma farmakofora se često meša sa drugim pojmom – konceptom veze strukture i aktivnosti tj. sa "privilegovanim strukturama". Analizom karakterističnih strukturnih fragmenata molekula lekova otkriveni su određeni strukturni motivi koji su povezani sa biološkom aktivnošću. Takvi motivi su nazvani "privilegovanim strukturama" i predstavljaju podstrukture koje su odgovorne za ciljanje dve ili više različitih (bio)meta. Ideja koja stoji iza ovog koncepta je da privilegovana struktura obezbeđuje aktivnost, dok zamena ili modifikacija strukturnog fragmenta pruža specifičnost [18,19].

Piridin i tiazoli su prepoznati kao privilegovane strukture, što znači da njihovo prisustvo u strukturi često omogućava efikasnu interakciju sa ciljanim receptorima ili enzimima, pružajući terapeutsku efikasnost. Za povezivanje bioaktivnih fragmenata koriste se linkeri kao što su hidrazoni, hidrazidi, peptidi, itd. Pristup molekulske hibridizacije upravo zastupa kombinovanje dva ili više strukturnih motiva kako bi se dobili hibridni molekuli (hibridi) sa poboljšanim farmakološkim svojstvima. Na ovaj način se smanjuju nuspojave, poboljšava selektivnost, povećava afinitet za vezivanje za ciljane mete, prevazilazi rezistencija i poboljšava biološki odgovor [20–22].

2.3.1. Piridin kao strukturni motiv u medicinskoj hemiji

Piridin je prvi put izolovao Anderson 1846. godine polazeći iz pikolina. Piridin se nalazi u prirodi u biljkama u obliku alkaloida (trigonelin, [–]-oksiren, [+]-anabasin, huperzin A), a najpoznatiji prirodni alkaloid je nikotin. Jedan od najefikasnijih holinergičnih lekova koji sadrži zasićen piridinski prsten je atropin izolovan iz *Atropa bella-donna*. U biološkim sistemima, redoks reakcije nikotinamid adenin dinukleotida (NAD^+) podrazumevaju redukciju piridinskog prstena u dihidropiridin, pri čemu se stvara NADH. Slične redoks reakcije se javljaju i u anaboličkim procesima koji uključuju konverziju $NADP^+$ (nikotinamid adenin dinukleotid fosfat) u NADPH. Strukturno modifikovani prirodni proizvodi, kao što su diploklidin i nakinadin A, takođe sadrže ovaj strukturni motiv. Atazanavir (Rey-ataz) i imatinib mezilat (Gleevec) predstavljaju medicinski aktivne derivate piridina. Ovi lekovi se koriste za lečenje HIV-a i hronične mijeloidne leukemije. Pored navedenog, piridinski prsten nalazi se u antibioticima (nikomicin Z, kolismicin A) i vitaminima (piridoksin, niacin). Danas, ovaj strukturni motiv ulazi u sastav 14 % svih lekova na bazi *N*-heterocikličnih jedinjenja odobrenih od strane FDA tj. u preko 7000 molekula koji imaju medicinski značaj. Stoga, piridinski prsten predstavlja strukturni motiv od izuzetnog značaja. Na Slici 5 prikazane su strukturne formule biološki značajnih jedinjenja na bazi piridina [22,23].

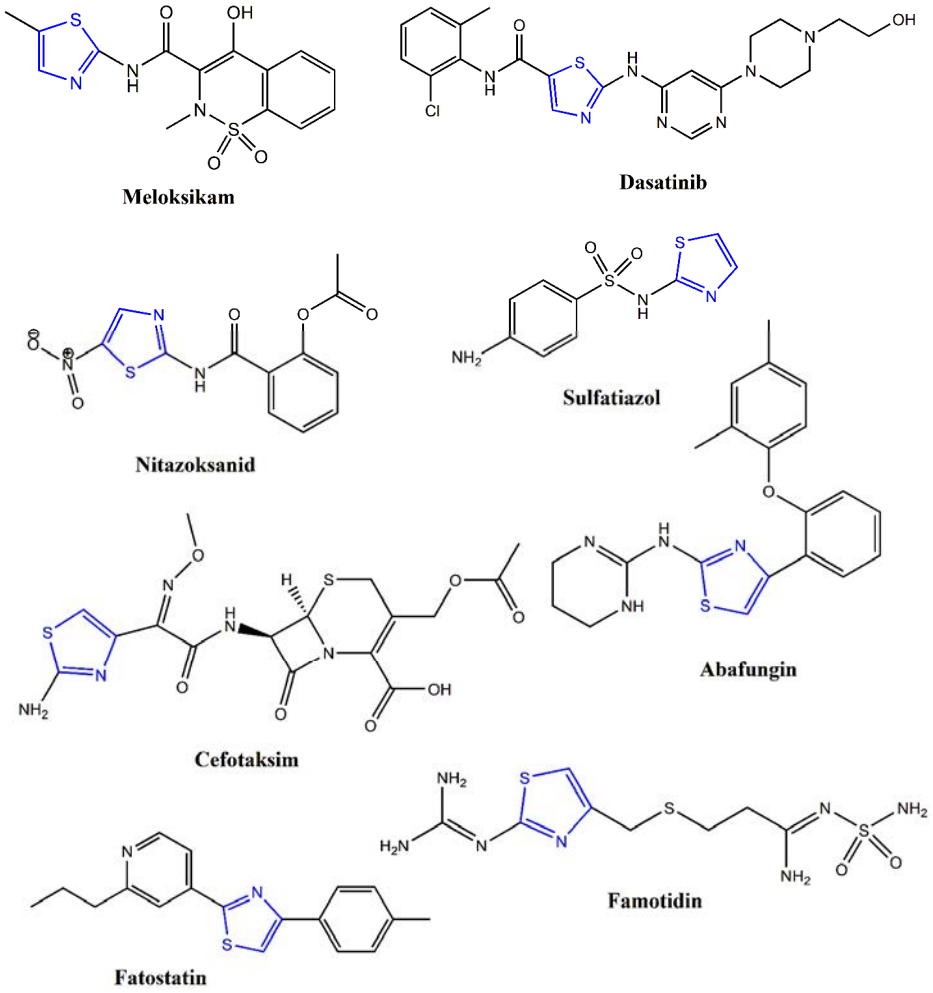


Slika 5. Strukturne formule biološki značajnih jedinjenja na bazi piridina.

2.3.2. 1,3-Tiazol i 1,3-selenazol kao strukturni motivi u medicinskoj hemiji

Zbog svojih izuzetnih farmakoloških svojstava i širokog spektra primene, heterociklična jedinjenja, posebno ona koja sadrže atome azota i sumpora, veoma su važna u medicinskoj hemiji i hemiji prirodnih proizvoda [24].

Prirodni proizvodi poput vitamina B1 (tiamina), alkaloida, epotilona sadrže tiazolov prsten. Disupstituisani i trisupstituisani tiazoli, uglavnom vezani za arilne ili heteroarilne grupe, predstavljaju strukturne motive koji ulaze u sastav jedinjenja koja imaju primenu u različitim oblastima kao što je hemija materijala i tečnih kristala, molekulskih prekidača i senzora [25–27]. Jedinjenja koja sadrže 1,3-tiazolov prsten pokazala su širok spektar bioloških aktivnosti. Ovaj strukturni fragment ulazi u sastav lekova sa različitim dejstvima: antiinflamatorno (Meloksikam), antikancerogeno (Dasatinib), antiparazitsko (Nitazoksanid), antimikrobno (Sulfatiazol), antifungalo (Abafungin), antineoplastično (Guinamid), antibakterijsko (Cefotaksim). Pored toga, tiazolov prsten ulazi u sastav pesticida (Tiabendazol), antibiotika širokog spektra dejstva treće generacije (Cefiderokol), inhibitora kao što je Fatostatin (inhibitor sterol regulatornog elementa-vezujućeg proteina-SREBP) i antiulcerogenih lekova kao što je Famotidin. Stoga, derivati tiazola privlače izuzetnu pažnju i zahtevaju temeljna biološka istraživanja kako bi se procenile njihove potencijalne primene u različitim farmakološkim oblastima [28,29]. Primeri biološki aktivnih derivata tiazola prikazani su na Slici 6.

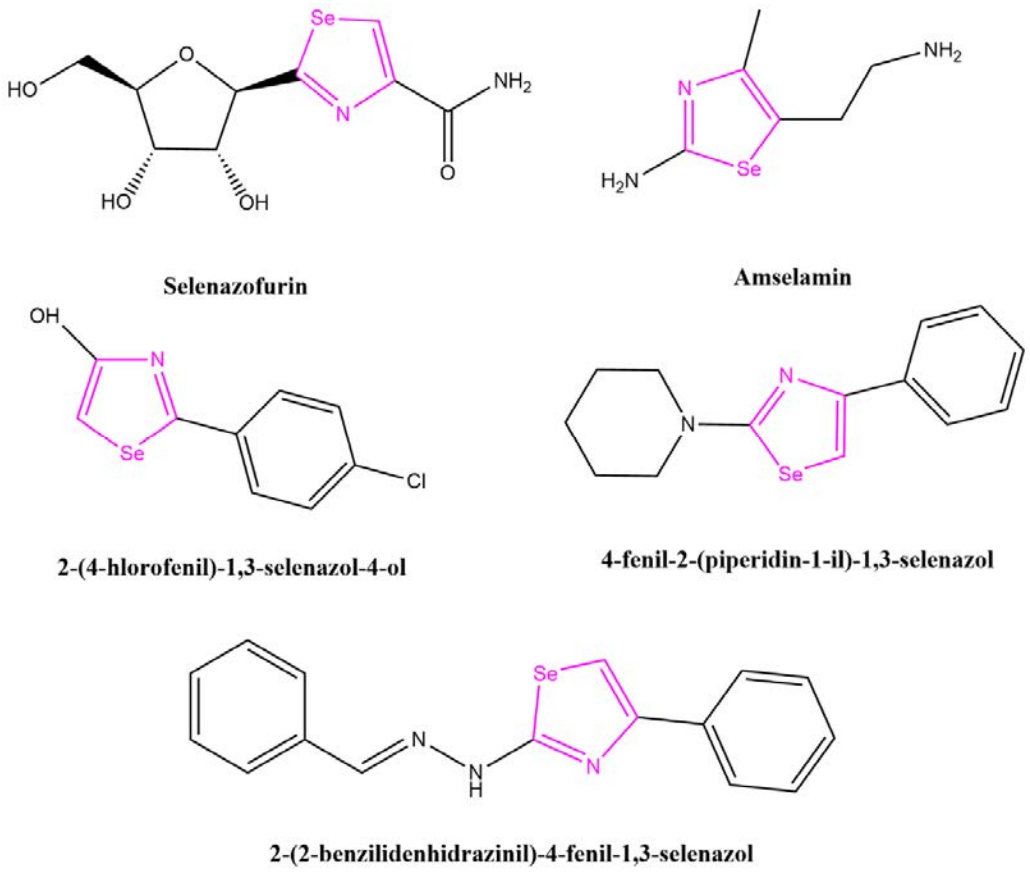


Slika 6. Strukturne formule biološki značajnih jedinjenja na bazi tiazola.

Selen je esencijalni mikroelement koji je neophodan za pravilno funkcionisanje organizma. Otkriven je 1817. godine. Fiziološke funkcije selena se smatraju rezultatom njegovog prisustva u brojnim selenoproteinima (do sada je otkriveno 25 selenoproteina) u kojima se selen nalazi u aminokiselinama selenocisteinu i selenometioninu. Potvrđeno je da je selen esencijalna komponenta enzima glutation-peroksidaze. Selen u obliku selenoproteina u ljudskom telu ima zaštitnu ulogu protiv oksidativnog stresa, reguliše imunološku funkciju organizma i inhibira inflamatorni odgovor [30].

Kao teži element iz grupe halkogena, selen ima svojstva sličnija sumporu nego kiseoniku. S druge strane, postoje i značajne razlike između ova dva elementa, posebno u redoks svojstvima. Selen ima sposobnost da se brzo oksiduje, a zatim i da se brzo redukuje, što se naziva "selenov paradoks". Takođe, skoro sve hemijske reakcije koje uključuju selen su brže u poređenju sa istim reakcijama u kojima učestvuje sumpor. To je potvrđeno činjenjicom da je zamena selena sumporom rezultovala enzimima čija je funkcija bila znatno narušena [31].

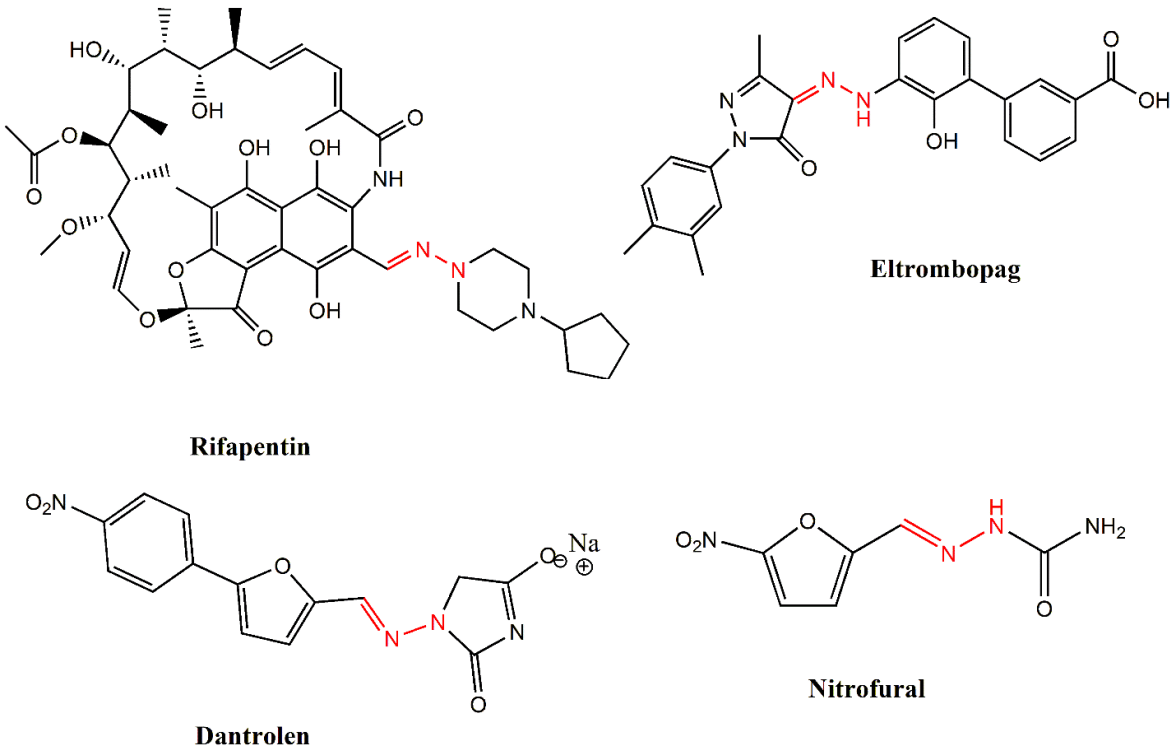
Poslednjih godina razvijeno je mnogo protokola za sintezu organoselenovih jedinjenja jer se pokazalo da upravo ovaj strukturni motiv ima značajan biološki potencijal (Slika 7). Jedinjenje koje je među prvima ispitivano je ebselen (2-fenil-1,2-benzoselenazol-3-(2H)-on). FDA je odobrila ebselen kao jedinjenje koje pokazuje protivupalna, antioksidativna i citoprotektivna svojstva. 1,3-Selenazoli su manje ispitivani u odnosu na svoje sumporne analoge. Najviše je ispitivan njihov antimikrobni i antitumorski potencijal. Među malobrojnim jedinjenjima ističe se analog tiazofurina – selenazofurin. Pokazalo se, u *in vitro* i *in vivo* studijama, da je selenazofurin pet do deset puta citotoksičniji od tiazofurina prema ćelijskim linijama akutne promijelocitne leukemije (HL-60, engl. *Human promyelocytic leukemic cell line*), mišjeg limfoma (P388, engl. *Mouse lymphoma cell line*) i mišje limfoblastne leukemije (L1210, engl. *Mouse lymphocytic leukemia cells*). Inhibitorno deluje na inozin-monofosfat dehidrogenazu tip I i II, ključne enzime u biosintezi GTP (gvanozin-trifosfat). Još jedno jedinjenje koje sadrži 1,3-selenazolov prsten je amselamin, potencijalni H2-agonist histamina. Pored navedenih, 2-(4-hlorofenil)-1,3-selenazol-4-ol pokazao je antiinflamatornu aktivnost, 4-fenil-2-(piperidin-1-il)-1,3-selenazol je pokazao antioksidativnu aktivnost, dok se derivat 2-(2-benzilidenhidrazinil)-4-fenil-1,3-selenazol pokazao kao dobar inhibitor monoamin-oksidaze B [32–37].



Slika 7. Strukturne formule biološki značajnih jedinjenja na bazi 1,3-selenazola.

2.3.3. Hidrazoni kao linkeri u medicinskoj hemiji

Ova klasa jedinjenja se intezivno proučava zbog potencijalnog antibakterijskog, antituberkuloznog, antifungalnog, antivirusnog, antitumornog, antioksidativnog i protivupalnog dejstva. FDA je do sada odobrila devet lekova na bazi hidrazona, a strukture nekih od njih su prikazane na Slici 8. Čak šest od devet lekova su antibiotici, dva se koriste za lečenje kardiovaskularnih bolesti, a jedan se koristi kao mišićni relaksant [38–42].

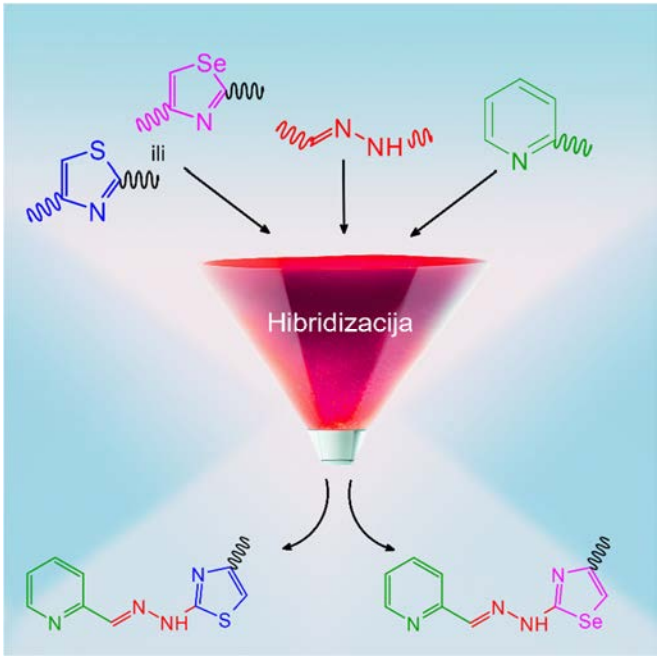


Slika 8. Strukturne formule biološki značajnih jedinjenja na bazi hidrazona.

Pored toga što ulaze u sastav lekova, hidrazoni se koriste kao ligandi za sintezu kompleksnih jedinjenja, kao i za sinteze heterocikličnih jedinjenja. Hidrazonske ligande karakterišu važna svojstva kao što je konjugovani π-sistem i strukturna fleksibilnost. Takođe, NH grupa hidrazona može biti protonovana ili deprotonovana, a može učestvovati i u vodoničnoj interakciji. Hidrazonski ligandi se mogu podeliti prema broju funkcionalnih grupa (monohidrazoni, dihidrazoni) i prema broju atoma koji se vezuju za centralni jon metala (bidentatni, tridentatni, tetradentatni, itd) [38,39].

2.3.4. Piridinski hidrazonil-halkogenazoli

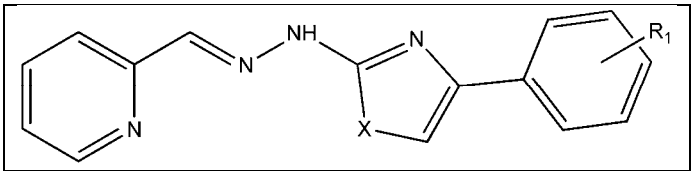
Pretragom literature utvrđeno je da se gore opisani strukturni fragmenti mogu povezati na više različitih načina. Na primer, piridin-tiazol-hidrazon ili hidrazon-tiazol-piridin [43–46]. U najvećem obimu istražuju se ligandi kod kojih hidrazonski fragment kao most povezuje piridinski i tiazolov/selenazolov prsten (Slika 9).



Slika 9. Dizajn hibridnih molekula – strategija hibridizacije farmakofora.

S obzirom na veliku biblioteku jedinjenja koja sadrže tri opisane farmakofore, u nastavku će biti istaknuta jedinjenja koja u položaju 2 tiazolovog/selenazolovog prstena sadrže piridin-hidrazonski fragment, a u položaju 4 arilni ostatak. Arilne grupe koje su obuhvaćene izvedene su iz benzena ili supstituisenog benzena. Zadati kriterijum ispunio je veći broj jedinjenja pa su njihove strukturne formule prikazane u Tabeli P1. u Prilogu [47–77]. Ovde je dodatno sužen kriterijum i predstavljena su jedinjenja u čijoj se osnovi nalaze 2-formilpiridin (serija 1, Tabela 1) i 2-benzoilpiridin (serija 2, Tabela 2). Ono što treba napomenuti jeste da su ligandi koji u svojoj strukturi imaju tiazolov prsten znatno brojniji u odnosu na ligande koji u svojoj strukturi imaju selenazolov prsten.

Tabela 1. Strukturne formule 2-(piridin-2-il)-1,3-tio/selenazola



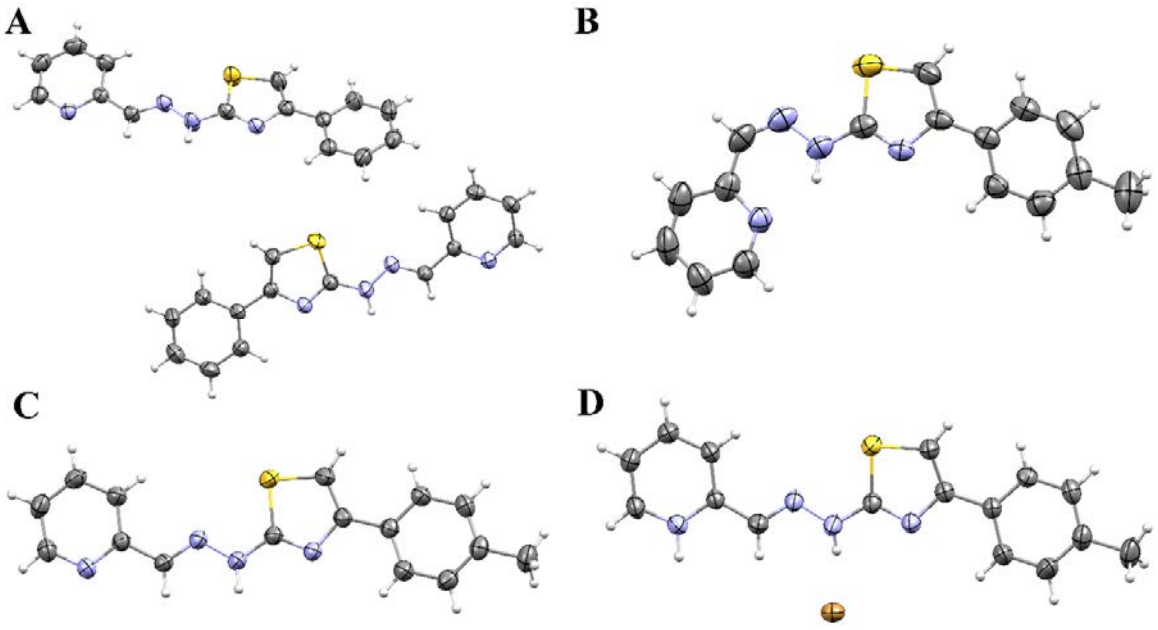
R_1	X	Referenca
4-H 4-Br 4-Cl 4-CN 4-NO_2	S	[77]
4-H 4-Me 4-Br 4-F 4-OMe 4-Cl 2,4-*di*Cl 3,4-*di*Cl 3-NO_2 4-NO_2	S	[56,58]
4-NO_2	S	[60,78]
2-piridil	S	[45]
4-Me	S	[79]
4-H	S	[80]
4-Cl 4-Ph	S	[62]
2-OH-4-OMe	S	[67]
4-H 4-OMe 4-Me	S/Se	[31,81]
4-Me	S	[81]

Opisano je nekoliko različitih uslova sinteze za dobijanje jedinjenja iz prve serije. Odgovarajući aldehid je rastvoren u alkoholu (MeOH, EtOH, 2-propanol) i dodat je tio/selenosemikarbazid. Reakcije su se odvijale u prisustvu katalitičke količine sirćetne kiseline uz refluks ili na ultrazvučnom kupatilu. Dodatkom α-bromoketona izolovani su željeni proizvodi. Reakcije su praćene tankoslojnom hromatografijom (TLC; engl. *Thin Layer Chromatography*). Strukture dobijenih jedinjenja pretpostavljene su na osnovu rezultata elementalne analize, infracrvene spektroskopije (IC) i nuklearno-magnetne rezonantne spektroskopije (NMR). Teorijski, sintetisani tio/selenosemikarbazoni mogu da se jave u obliku dva geometrijska izomera (*E* i *Z*). Na osnovu rezultata protonske (^{1}H) NMR spektroskopije utvrđeno je da je dominantan *E* izomer [45,56,62,67,77,79–81].

Pored opisanog načina sinteze, koji se odigrava postepeno u dva koraka, može se primeniti i multikomponentna sinteza u jednom koraku (*engl. Multi-component reaction*) gde se dve reakcije odigravaju uzastopno bez izolovanja međuproizvoda. Ovaj pristup privlači sve više pažnje jer je ekonomičniji, vremenski isplativiji i ekološki pogodniji. U prvom slučaju odgovarajući prekursori su rastvoreni u EtOH na sobnoj temperaturi, dodat je grafen-oksid kao katalizator i nakon 90 minuta

dobijen je proizvod u prinosu od 89 %. Drugi pristup podrazumevao je rastvaranje prekursora u smeši EtOH : H_2O (1 : 2, *v/v*) na sobnoj temperaturi. Smeša je izložena vidljivoj svetlosti iz plave LED diode (engl. *Light Emitting Diode*) od 9 W i nakon 60 minuta dobijen je proizvod u prinosu od 94 % [60,78].

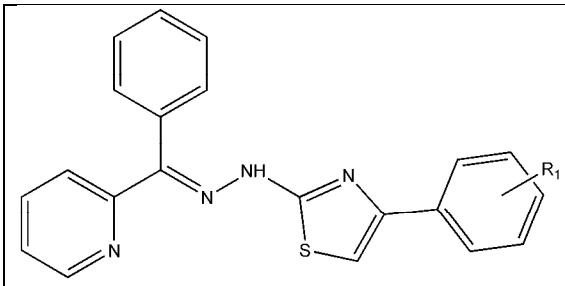
Primenom RSA rešene su četiri strukture jedinjenja iz prve serije, a njihovi Ouk Ridž prikazi termalnih elipsoida (ORTEP, engl. *Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot*) dati su na Slici 10. Jedinjenje **9f** (Slika 10A) dobijeno je prekristalizacijom iz smeše CH_2Cl_2/EtOH. Kristališe u *E* izomernom obliku sa dva molekula liganda po asimetričnoj jedinici [80]. Jedinjenje koje sadrži tolil grupu na periferiji liganda izolovano je u *Z* i *E* obliku, kao i u obliku hidrobromidne soli (*E* izomer). Prekristalizacija smešom nepolarnih rastvarača toluen : heksan (7 : 3, *v/v*) vodila je formiranju *Z* izomera (**4**; Slika 10B) zbog postojanja intramolekulske vodonične interakcije između atoma azota iz piridinskog prstena i atoma vodonika koji je vezan za hidrazonski atom azota [56]. *E* izomerni oblik jedinjenja (**HL**; Slika 10C) dobijen je metodom difuzije para CH_3CN u dimetil-sulfoksidni (DMSO) rastvor sirovog proizvoda. Analiza molekulske strukture pokazala je da je ligand planaran, i da su piridinski i azometinski atomi azota, kao i azometinski i atom azota tiazolovog prstena, međusobno u *trans* položaju [79]. Ukoliko se u početnoj sintezi upotrebi EtOH kao rastvarač, 2,4-supstituisani hidrazonil-halkogenazoli dobijaju se u obliku hidrobromidnih soli (**HLS^3·HBr**; Slika 10D), što je u skladu sa činjenicom da piridinski atom azota ima bazna svojstva. Nastala hidrobromidna so liganda može se neutralisati dodatkom soli koja poseduje bazna svojstva ($CaCO_3$, $NaHCO_3$) ili dodatkom vodenog rastvora neke baze npr. NaOH, KOH. Analiza molekulske strukture **HLS^3·HBr** pokazala je da je katjonski oblik liganda skoro identičan kao i kod *E* izomernog oblika ovog jedinjenja. Katjon je u potpunosti planaran, a piridinski i azometinski atom azota, kao i azometinski i atom azota tiazolovog prstena međusobno su u *trans* položaju [31,81].



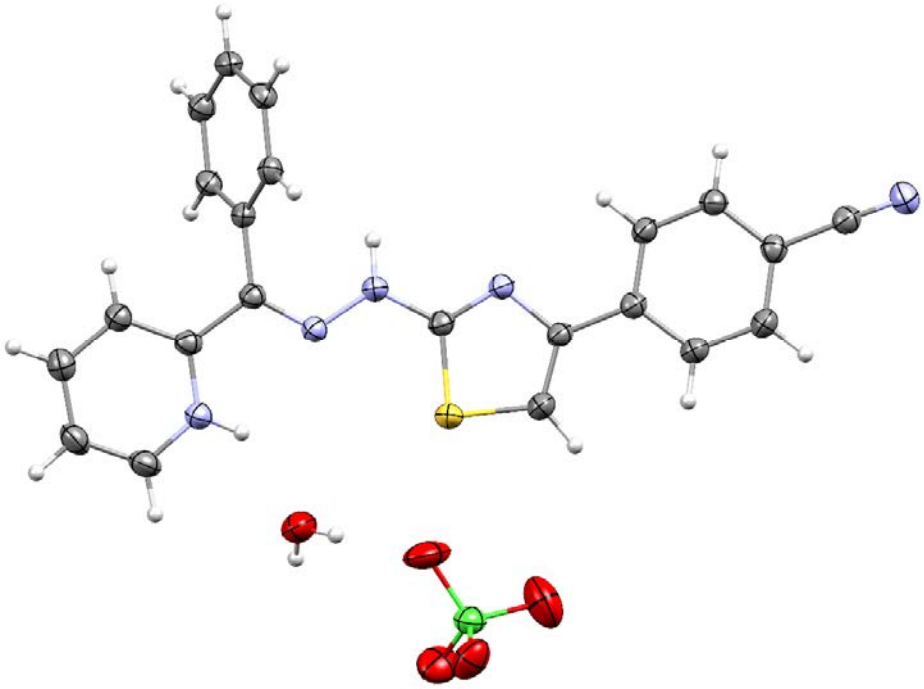
Slika 10. ORTEP prikazi molekulskih struktura **9f** (A), **4** (B), **HL** (C) i **HLS^3·HBr** (D). Termalni elipsoidi su prikazani sa 50 % verovatnoće. Sivom bojom predstavljeni su atomi ugljenika, belom bojom atomi vodonika, ljubičastom bojom atomi azota, žutom bojom atomi sumpora i braon bojom atom broma.

Sinteza jedinjenja iz druge serije **11e** (Tabela 2) identična je sintezama u dva koraka koje su već opisane kod prve serije. S druge strane, sinteza jedinjenja **ppytbH·ClO$_4$** podrazumevala je modifikovanu Hančovu sintezu. Odgovarajući prekusori su rastvoreni u smeši MeOH/CH_3CN na sobnoj temperaturi nakon čega je dodata mala količina perhlorne kiseline. Smeša je refluktovana 3 h i dobijen je talog narandžaste boje. Sirov proizvod je prekristalisan iz smeše MeOH/CH_3CN i dobijeni su štapićasti kristali narandžaste boje pogodni za RSA [82].

Tabela 2. Strukturne formule 2-(benzoilpiridin-2-il)-1,3-tiazola



R$_1$	**Oznaka liganda**	**Referenca**
4-CN	ppytbH·ClO$_4$	[82]
4-OMe	11e	[83]

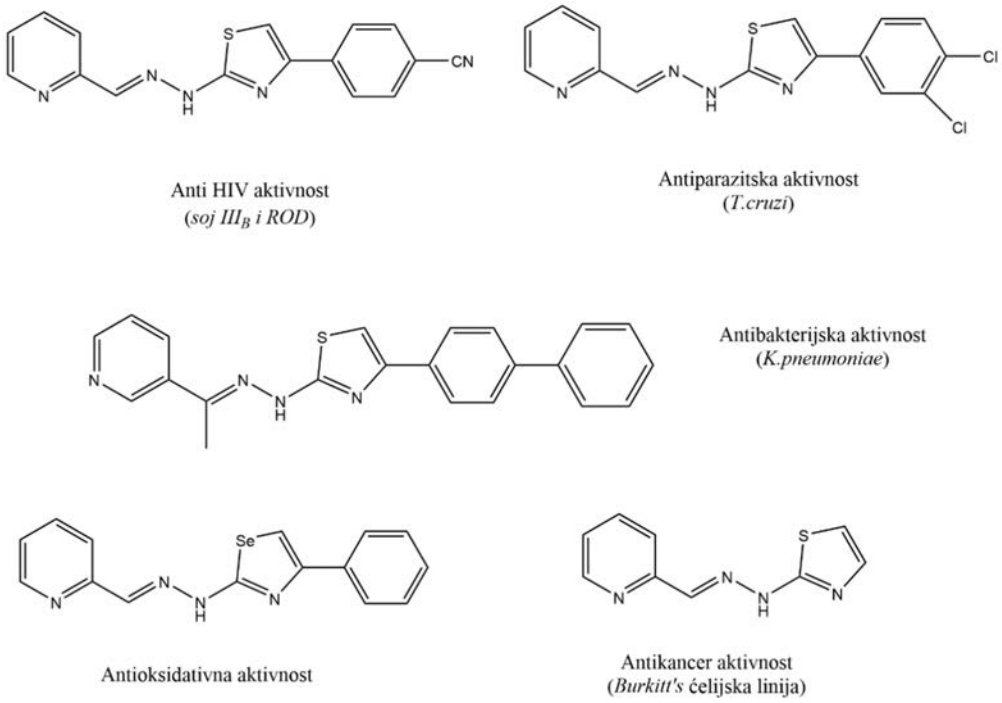


Slika 11. ORTEP prikazi molekulske strukture **ppytbH·ClO$_4$**. Termalni elipsoidi su prikazani sa 50 % verovatnoće. Sivom bojom predstavljeni su atomi ugljenika, belom bojom atomi vodonika, ljubičastom bojom atomi azota, žutom bojom atom sumpora, crvenom bojom atomi kiseonika i zelenom bojom atom hlora.

Analiza molekulske strukture **ppytbH·ClO$_4$** (Slika 11) pokazala je da asimetričnu jedinicu čine ligand u katjonskom obliku, jedan perhloratni anjon i jedan molekul kristalne vode. Analizom interakcija koje se ostvaruju u kristalnom pakovanju došlo se do zaključka da je *E* izomerni oblik favorizovan

usled prisutnih anjona i molekula kristalnog rastvarača koji učestvuju u vodoničnim interakcijama [82].

Piridinski hidrazonil-halkogenazoli poznati su po tome što pokazuju antibakterijsku, antifungalnu, antiparazitsku, antivirusnu, antioksidativnu i antikancerogenu aktivnost [49,56,76,77,80,81,84–87]. Strukture nekih od hibridnih molekula koji su pokazali biološki potencijal prikazani su na Slici 12.



Slika 12. Strukturne formule aktivnih piridinskih hidrazonil-halkogenazola.

2.4. Medicinska neorganska hemija kompleksa Cd(II)

Kadmijum (Cd) je 1817. godine u Nemačkoj otkrio Fridrih Stromejer (nem. *Friedrich Stromeyer*) kao nečistoću u cink-karbonatu ($ZnCO_3$). Naziv potiče od latinske reči *cadmia* i grčke reči *καδμεια*, starog naziva za rudu cinka, *kalamin*. Kadmijum je prirodno prisutan u Zemljinoj kori, u prosečnoj koncentraciji između 0,1 i 0,2 ppm (engl. *parts per milion*). Cd je element 12. grupe Periodnog sistema elemenata i pripada *d* metalima. Njegova elektronska konfiguracija je $[Kr]4d^{10}5s^2$ i hemijski veoma je sličan cinku, a razlike se mogu pripisati većim atomskim i jonskim radijusom u odnosu na cink. Kadmijum je reaktivan metal, rastvara se u kiselinama i ne rastvara se u vodenim rastvorima baza, na vazduhu se postepeno oksiduje i gradi CdO, a kada se zagreje reaguje sa halogenima i sumporom [88,89].

Cd(II) jon može da formira koordinacione komplekse sa ligandima, a posebno sa biološkim ligandima kao što su proteini i nukleinske kiseline. Ove interakcije zasnovane su na hemijskim karakteristikama Cd(II), koji je mekani jon metala, prema Teoriji tvrdih i mekih kiselina i baza (HSAB; engl. *Hard/soft acid-base*) i preferira meke baze (npr. ligandi koji sadrže atome S). Ovo je možda najvažnija karakteristika kadmijuma za tumačenje njegovih bioloških unutarćelijskih efekata. U ćelijama koje sadrže proteine bogate molekulima cisteina, npr. metalotioneini, kadmijum se nalazi u okruženju četiri tiolatne grupe i njegovo vezivanje je za tri reda veličine jače nego vezivanje cinka u istom okruženju. Van ćelija, potencijal za redukciju je viši nego unutar njih, a većina tiola je oksidovana u

disulfide. *In vitro* eksperimenti su pokazali da se u koordinacionom okruženju čiji su donorski atomi kiseonik i azot, Cd(II) jače vezuje u poređenju sa katjonima zemnoalkalnih metala kao što su kalcijum i magnezijum. Na osnovu navedenih činjenica može se zaključiti da bi se Cd(II) efikasno mogao takmičiti i sa bakrom ili gvožđem, ali eksperimentalni *in vivo* podaci za ovu tvrdnju izostaju. Cd(II) jon može imati širok opseg koordinacionih brojeva (od 2 do 8), ali najčešći koordinacioni brojevi u njegovim kompleksima su 4 ili 6. Geometrije koje se javljaju oko jona Cd(II) su: tetraedarska, trigonalno-bipiramidalna, oktaedarska i heksagonalno-bipiramidalna. Stereohemija Cd(II) kompleksa sa ligandima u biološkim tečnostima je korisna za razumevanje biološkog ponašanja i sudbine Cd^{2+} jona [88–90].

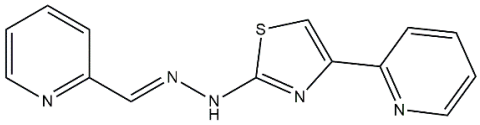
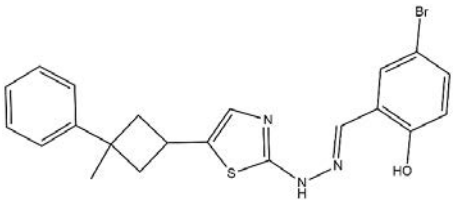
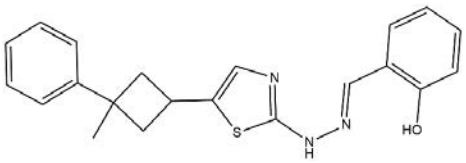
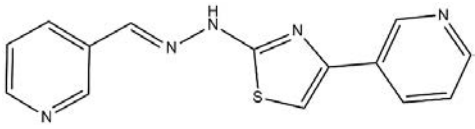
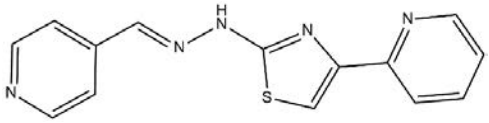
Uprkos činjenici da se nalazi u prirodi i da nastaje kao rezultat prirodnih aktivnosti (sagorevanje biomase, vulkanske erupcije), nije utvrđena biološka funkcija kadmijuma u višim organizmima, dok je njegova toksičnost dobro poznata i predmet je brojnih studija. Toksičnost kadmijuma proizilazi iz činjenice da se brzo lokalizuje unutar ćelija, pretežno u jetri, gde se zatim vezuje za metalotioneine formirajući kompleks koji se sporo prenosi u krvotok kako bi se deponovao u bubrezima. Međutim, novija istraživanja ukazuju na činjenicu da se toksičnost metala ne može smatrati stalnim svojstvom, jer zavisi od oksidacionog stanja, liganda, rastvorljivosti, morfologije čestica, svojstva okoline i nekoliko drugih faktora [13,89,91].

Neke studije sugerišu da Cd može izazvati paradoksalan efekat kod lečenja raka, u zavisnosti od oblika u kojem se nalazi: slobodan Cd, Cd vezan za proteine i Cd vezan u kompleksima. Takođe, vrsta liganda koja se koristi za pripremu Cd kompleksa može izazvati veoma povoljne antitumorske efekte kompleksa Cd. Rezultati antiproliferativnog skrininga su pokazali da je u mnogim slučajevima kompleksiranje sa Cd(II) rezultovalo boljom aktivnošću dobijenih kompleksa u poređenju sa slobodnim ligandima i odobrenim hemoterapeuticima. Uporedne studije biološke aktivnosti, koje su pored kompleksa Cd(II) uključivale i komplekse Zn(II), Cu(II), Co(II), Ni(II), Ce(IV), Zr(IV), Mn(II), Pb(II), Ca(II) i Sn(II), pokazale su da kompleksi Cd(II) poseduju bolje aktivnosti. Ispitivanjem mehanizama dejstva došlo se do zaključka da kompleksi Cd(II) ubijaju ćelije raka putem apoptoze. Neki od ispitivanih kompleksa nekovalentno su se vezivali ili su se interkalirali u DNK, a uočena je i kombinacija interkalacije i nekovalentnog vezivanja, dok je u nekim slučajevima kao mehanizam dejstva primećena nukleazna aktivnost kompleksa kadmijuma, kao i njihovo kovalentno vezivanje za DNK, slično onom koje ostvaruje *cis*-diammindihloroplatina(II) (CDDP) [91].

2.4.1. Kompleksi Cd(II) sa piridinskim hidrazonil-halkogenazolima

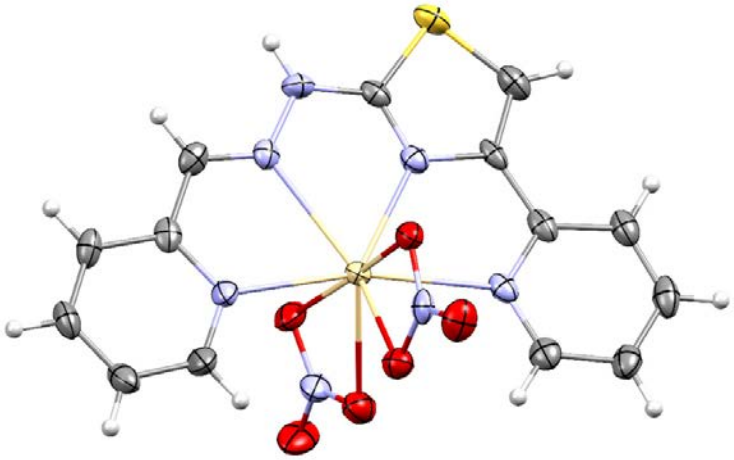
Iz ugla koordinacione hemije, opisani piridinski hidrazonil-halkogenazoli mogu predstavljati dobre ligandne sisteme zbog velikog broja potencijalnih atoma ligatora. Poslednjih godina, kompleksi ovih jedinjenja sa prelaznim metalima intezivnije se proučavaju. Sintetisani su i opisani kompleksi Co, Zn, Cu, Ni, Mn, Fe [31,68,72,73,79,82,86,92–94] i svega nekoliko kompleksa Cd [69,95–98] (Tabela 3).

Tabela 3. Pregled sintetisanih kompleksa Cd(II) sa piridinskim hidrazonil-halkogenazolima

Strukturna formula liganda	Oznaka liganda	Molekulska formula kompleksa	Oznaka kompleksa	Ref.
	HL1	$[Cd(HL1)(NO_3)_2]$	**1**	[96]
	HL2	$[Cd(HL2)_2]$	**2**	[97]
	HL3	$[Cd(HL3)_2]$	**3**	[95]
	HL4	$\{[Cd(HL4)_2(OTs)_2 \cdot 2DMF\}_n$*	**4**	[98]
	HL5	$\{[Cd(HL5)(NO_3)_2H_2O)] \cdot DMF\}_n$	**5**	[69]

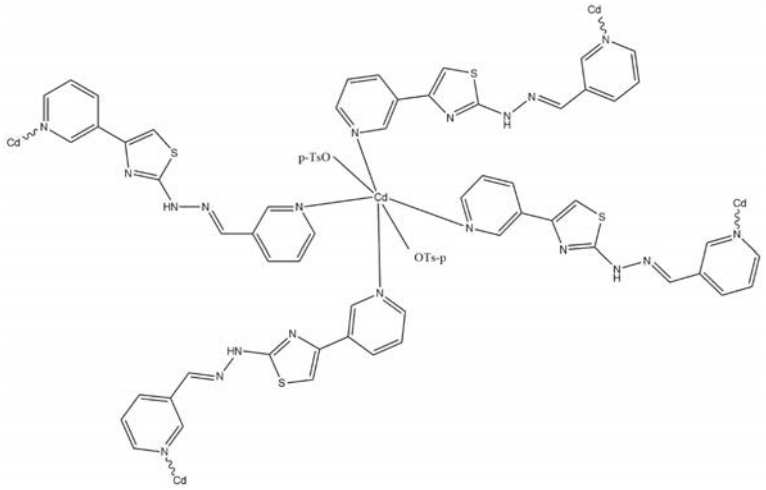
* TsO – toluensulfonat

Direktnom reakcijom metanolnog rastvora odgovarajućeg liganda i soli Cd(II) sintetisani su i okarakterisani kompleksi **1**–**3**. Samo u slučaju kompleksa **1** prekristalizacijom su dobijeni kristali pogodni za RSA. ORTEP prikaz molekulske strukture kompleksa **1** dat je na Slici 13. Kompleks kristališe u monokliničnoj *C*2/*c* prostornoj grupi. Koordinacioni broj Cd(II) je 8 pri čemu je za centralni jon metala vezan jedan ligand u neutralnom obliku i dva nitratna anjona koja su vezana bidentatno. Cd(II) sa HL1 gradi tri petočlana helatna prstena preko piridinskih, iminskog i atoma azota tiazolovog prstena [96]. Na osnovu podataka dobijenih IC i ^{1}H NMR spektroskopijom pretpostavljena je struktura kompleksa **2**. Za jon Cd(II) koordinovana su dva liganda u anjonskom obliku preko iminskog atoma azota i atoma kiseonika hidroksilne grupe, pri čemu se grade dva helatna šestočlana prstena, a geometrija oko jona Cd(II) je tetraedarska [97]. Kompleks **3** je sintetisan i okarkterisan u cilju biloškog ispitivanja antioksidativne aktivnosti na pacovima [95].



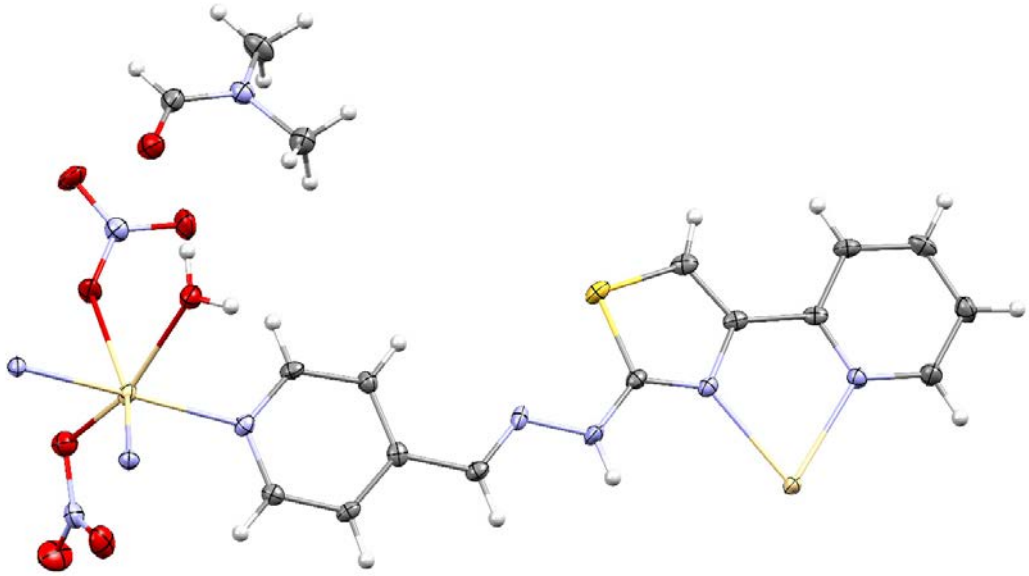
Slika 13. ORTEP prikaz molekulske strukture kompleksa $[Cd(L1)(NO_3)_2]$. Termalni elipsoidi su prikazani sa 50 % verovatnoće. Sivom bojom predstavljeni su atomi ugljenika, belom bojom atomi vodonika, ljubičastom bojom atomi azota, žutom bojom atom sumpora, crvenom bojom atomi kiseonika i oker bojom atom kadmijuma.

Pored tri diskretna kompleksa Cd, sintetisana su i dva polimera **4** i **5**. Oba polimera dobijena su sporom difuzijom para dietiletra u rastvor *N*,*N*-dimetilformamida (DMF) sirovog proizvoda. Nastala jedinjenja su okarakterisana pomoću elementalne analize, IC i ^{1}H NMR spektroskopije. Strukturna formula polimera **4** data je na Slici 14. ORTEP prikaz je izostavljen jer CIF fajl (engl. *Crystallographic Information File*) ovog kompleksa nije bio dostupan u CSD (engl. *Cambridge Structural Database*). Asimetričnu jedinicu polimera **4** čini Cd(II), dva molekula liganda, dva p-toluensulfonatna jona i molekul DMF-a. Kompleks kristališe u trignalnom sistemu i *R*–3 prostornoj grupi. Za jon Cd(II) koordinovana su četiri atoma azota iz piridinskih prstenova susednih molekula i dva atoma kiseonika p-toluensulfonatnih jona. Podaci o uglovima i dužinama veza ukazuju na to da se jon Cd(II) nalazi u centru oktaedra pri čemu se formiraju dvodimenzionalni (2D) lanci koji se dalje umrežavaju i grade trodimenzionalni (3D) MOF (engl. *Metal Organic Framework*) sa heksagonalnim šupljinama. U ovim šupljinama nalazi se šest slobodnih molekula DMF koji se prostiru duž *a* kristalografske ose [98].



Slika 14. Pretpostavljena molekulska struktura kompleksa **4**.

Rezultati RSA za polimer **5** pokazali su da kristališe u monokliničnoj $P2_1/n$ prostornoj grupi. ORTEP prikaz dela molekulske strukture jednodimenzionalnog (1D) koordinacionog polimera **5** prikazan je na Slici 15. Koordinacionu sferu čine tri atoma azota (dva iz piridinskih prstenova i jedan iz tiazolovog prstena) i tri atoma kiseonika (dva su iz nitratnih anjona, a jedan iz koordinovanog molekula vode). Molekuli liganda se ponašaju kao most, formirajući 1D lanac sa jonima Cd(II) pri čemu je geometrija oko centralnog jona metala distorgovana tj. iskrivljena oktaedarska. Dužine veza Cd–O i Cd–N su uporedive sa literaturnim podacima dostupnim za komplekse Cd(II) sa piridinskim ligandima. Jaka vodonična interakcija javlja se između azometinskog atoma azota i atoma kiseonika jednog nitratnog anjona. U strukturi postoji i jedan slobodan molekul DMF-a koji nije uključen u koordinacionu sferu [69].



Slika 15. ORTEP prikaz dela molekulske strukture kompleksa **5**. Termalni elipsoidi su prikazani sa 50 % verovatnoće. Sivom bojom predstavljeni su atomi ugljenika, belom bojom atomi vodonika, ljubičastom bojom atomi azota, žutom bojom atom sumpora, crvenom bojom atomi kiseonika i oker bojom atom kadmijuma.

2.5. Stabilnost kompleksa metala

Stabilnost koordinacionih jedinjenja je važan faktor koji u velikoj meri utiče na reaktivnost. *Stabilnost koordinacionih jedinjenja podrazumeva da željeno jedinjenje postoji u određenim uslovima, bez razlaganja, duži vremenski period.* Međutim, termin *stabilnost kompleksa metala* ne može se generalizovati, jer kompleks može biti stabilan pod određenim uslovima, dok se pod drugim uslovima jedinjenje može u potpunosti razložiti. Stoga se stabilnost kompleksa metala može sagledati s dva različita aspekta: termodinamička i kinetička stabilnost. Termodinamička stabilnost određuje sklonost jona metala da formira specifičan kompleks i direktno je povezana sa energijama veza između jona metala i liganda. Drugim rečima, informaciju o termodinamičkoj stabilnosti pruža konstanta stabilnosti koja predstavlja konstantu ravnoteže dobijenu za formiranje kompleksnog jedinjenja. Kinetička stabilnost je povezana sa reaktivnošću kompleksa u rastvoru i obuhvata brzinu reakcije, aktivacionu energiju, itd. Kinetička stabilnost nije povezana sa stabilnošću kompleksa, ali pomaže u određivanju brzine kojom se reakcija nastajanja ili razlaganja kompleksa odvija kako bi se uspostavila

ravnoteža [99]. Takođe, kada je reč o stabilnosti kompleksa, treba razlikovati termičku stabilnost i stabilnost u rastvoru.

2.5.1. Termička stabilnost kompleksa metala

Eksperimentalna istraživanja termičke stabilnosti kompleksnih jedinjenja započela su početkom dvadesetog veka kalorijskim merenjima Efrajima i Bilca. *Termička analiza obuhvata grupu tehnika u kojoj se svojstvo uzorka prati u odnosu na vreme ili temperaturu, dok se temperatura uzorka u određenoj atmosferi (oksidaciona ili intertna atmosfera) programira*. Program može uključivati zagrevanje ili hlađenje pri fiksnoj (ili promenljivoj) brzini promene temperature, održavanje temperature konstantnom ili bilo koju kombinaciju ovih postupaka. Najvažnije tehnike su one koje mere toplotu (kalorimetrija), zapreminu (dilatometrija), dužinu (termomehanička analiza) i masu (termogravimetrija). Danas, tehnike termičke analize igraju važnu ulogu u proučavanju strukture i svojstava kompleksa metala. Jasan pregled međusobnog odnosa između strukture i termičke stabilnosti doprinosi razmatranju potencijalne primene ispitivanog jedinjenja. Prilikom istraživanja potrebno je razmotriti faktore koji utiču na termičku stabilnost kompleksa metala (sa homogenom ili heterogenom koordinacionom sferom) [100,101].

Termičko razlaganje kompleksnih jedinjenja javlja se u jednom ili više koraka, u zavisnosti od vrste ispitivanih kompleksa, a razlaganje se najčešće završava formiranjem oksida metala. Takođe, termičko ponašanje kompleksnih jedinjenja usko je povezano s razlaganjem molekula liganda [102]. Rezultati termogravimetrijskih merenja (TG) obično se prikazuju kao TG kriva u kojoj se masa ili procenat mase prikazuje u odnosu na temperaturu i/ili vreme. Alternativni i komplementarni način prikaza je upotreba prvog izvoda TG krive u odnosu na temperaturu ili vreme. Ovo pokazuje brzinu promena mase i poznato je kao diferencijalna termogravimetrijska (DTG) kriva. Promene mase nastaju kada se uzorak razlaže ili reaguje sa okolnom atmosferom. To izaziva korake na TG krivoj ili pikove na DTG krivoj. Različiti efekti mogu uzrokovati da uzorak izgubi ili čak dobije masu što se uočava kao pojava koraka na TG krivoj. Ovi efekti uključuju sledeće:

- Isparavanje lako isparljivih jedinjenja; sušenje; desorpcija i adsorpcija gasova, vlage i drugih isparljivih supstanci; gubitak kristalne vode ili kristalnih rastvarača.
- Oksidacija metala.
- Oksidativno razlaganje organskih supstanci, odnosno liganada.
- Upijanje ili gubitak vode u eksperimentima sa kontrolisanom vlažnošću, itd.

Pored navedenog i sama merenja su pod uticajem različitih faktora, kao što su: brzina zagrevanja, veličina uzorka, homogenost i morfologija uzorka, izbor posude, protok gasa, itd [103]. Merenjem promene mase kompleksa pri zagrevanju, možemo odrediti njegovu stabilnost pod različitim temperaturnim uslovima i/ili u različitim okruženjima. U naučnim istraživanjima važno je znati temperaturni opseg u kojem kompleksno jedinjenje ostaje stabilno i ne razlaže se, u cilju dizajna boljih materijala za specifične upotrebe (materijali, elektronika, industrijski procesi, lekovi, itd.) [103]. Poznavanje termičke stabilnosti jedinjenja je veoma važan parametar koji ukazuje na uslove pod kojima se trebaju skladištiti.

2.5.2. Stabilnost kompleksa metala u rastvoru

Konstanta stabilnosti kompleksa koristi se za procenu jačine metal–ligand interakcija, odnosno procenu održivosti određenog oblika kompleksa metala u rastvoru. Rastvorljivost, apsorpcija,

provodljivost i hemijska reaktivnost kompleksa razlikuju se u odnosu na prekursore. Navedena svojstva obrađuju se različitim numeričkim i grafičkim metodama sa ciljem izračunavanja konstante ravnoteže [104,105].

Formiranje mononuklearnih kompleksa opšte formule ML_n, u rastvoru, rezultat je niza uzastopnih ravnotežnih reakcija:

$$M + L \rightleftharpoons ML \qquad K_1 = \frac{[ML]}{[M][L]}$$

$$ML + L \rightleftharpoons ML_2 \qquad K_2 = \frac{[ML_2]}{[ML][L]}$$

$$ML_2 + L \rightleftharpoons ML_3 \qquad K_3 = \frac{[ML_3]}{[ML_2]\,[L]}$$

.
.
.

$$ML_{n-1} + L \rightleftharpoons ML_n \qquad K_n = \frac{[ML_n]}{[ML_{n-1}][L]}$$

Svaka od prikazanih ravnotežnih reakcija karakteriše se odgovarajućom konstantom ravnoteže *K*. Konstante ravnoteže K_1, K_2, K_3,...K_n predstavljaju uzastopne konstante stabilnosti kompleksa.

Formiranje kompleksa opšte formule ML_n može se predstaviti i sledećim nizom reakcija:

$$M + L \rightleftharpoons ML \qquad \beta_1 = \frac{[ML]}{[M][L]}$$

$$M + 2L \rightleftharpoons ML_2 \qquad \beta_2 = \frac{[ML_2]}{[M][L]^2}$$

$$M + {}_nL \rightleftharpoons ML_n \qquad \beta_n = \frac{[ML_n]}{[M][L]^n}$$

Prikazane konstante ravnoteže β_1, β_2, …β_n se nazivaju kumulativne konstante stabilnosti.
Što je veća vrednost konstante, veća je i stabilnost kompleksa. Uzastopne i kumulativne konstante stabilnosti mogu se prikazati i u obliku logaritamskih vrednosti (npr. $\log_{10}K_1$, $\log_{10}K_n$ i $\log_{10}\beta_n$).
Kumulativne i uzastopne konstante stabilnosti kompleksa povezane su izrazom:

$$\beta_n = K_1 \cdot K_2 \cdot K_3 \cdots K_n$$

Ponekad se koriste i konstante nestabilnosti koje predstavljaju recipročne vrednosti odgovarajućih konstanti stabilnosti ($\frac{1}{\mathrm{K}}$ tj. $\frac{1}{\beta}$) [104,106].

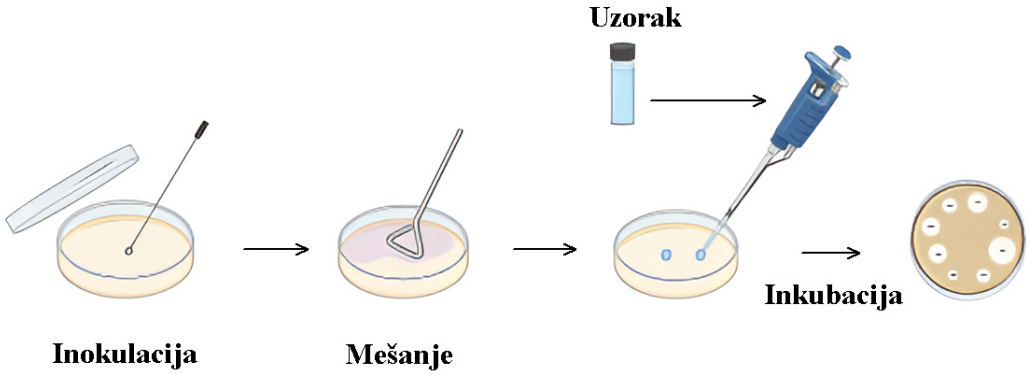
Pretragom literature nisu pronađeni radovi u kojima je opisana stabilnost kompleksa Cd(II) sa piridinskim hidrazonil-halkogenazolima.

2.6. Antimikrobna aktivnost i metode određivanja antimikrobne aktivnosti

Različite laboratorijske metode mogu se koristiti za procenu *in vitro* antimikrobne aktivnosti i mogu se podeliti u nekoliko kategorija: difuzione metode, metode razblaživanja (dilucione metode), tankoslojna hromatografija sa bioautofagijom, *time-kill* test, ATP bioluminescentni test, citoflurometrijska metoda. Najpoznatije su disk-difuzona metoda i metoda razblaživanja bujona ili agara [107].

2.6.1. Agar disk-difuziona metoda

Ova metoda razvijena je još 1940. godine i koristi se u mnogim kliničkim mikrobiološkim laboratorijama za testiranje osetljivosti na antimikrobne lekove.
Procedura podrazumeva da se prvo pločice agra inokulišu određenim mikroorganizmima. Zatim se na površinu agra stavljaju diskovi od filter papira (oko 6 mm u prečniku) koji sadrže supstancu koja se ispituje, u određenoj koncentraciji. Petrijeve šolje se inkubiraju u odgovarajućim uslovima prema CLSI standardima (engl. *Clinical and Laboratory Standards Institute*). Antimikrobni agens tj. supstanca difunduje u agar i inhibira klijanje i rast mikroorganizma, a zatim se meri prečnik zone inhibicije rasta. Antibiogram pruža kvalitativne rezultate kategorizovanjem bakterija kao osetljive, srednje osetljive ili otporne. Međutim, budući da inhibicija rasta ne znači nužno smrt bakterija, ova metoda ne može razlikovati baktericidne i bakteriostatske efekte. Takođe, ova metoda nije pogodna za određivanje tačne minimalne inhibitorne koncentracije (MIC), jer je nemoguće kvantifikovati količinu antimikrobnog agensa koji je prešao u agar, ali neka približna MIC vrednost se može izračunati poređenjem zona inhibicije sa postojećim algoritmima [107].
Ipak, testiranje ovom metodom nudi mnoge prednosti kao što su: jednostavnost izvođenja, niska cena, mogućnost testiranja velikog broja mikrorganizama i antimikrobnih agenasa, lakoća interpretacije rezultata što opravdava činjenicu da je ovo široko korišćena metoda [107]. Na Slici 16 su prikazani glavni koraci disk-difuzione metode.



Slika 16. Shematski prikaz agar disk-difuzione metode kreiran na sajtu BioRender.com.

2.6.2. Metode razblaživanja

Bilo koja od metoda razblaživanja u bujonu (makrorazblaživanje ili mikrorazblaživanje) ili agaru može se koristiti za kvantitativno merenje *in vitro* antimikrobne aktivnosti. MIC vrednost je definisana kao najniža koncentracija testiranog antimikrobnog sredstva koja inhibira vidljiv rast mikroorganizama i obično se izražava u mg/mL ili mg/L. Kako bi rezultati bili relevanti, testovi se izvode po smernicama koje su pružene od strane CLSI ili EUCAST-a (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) [107].

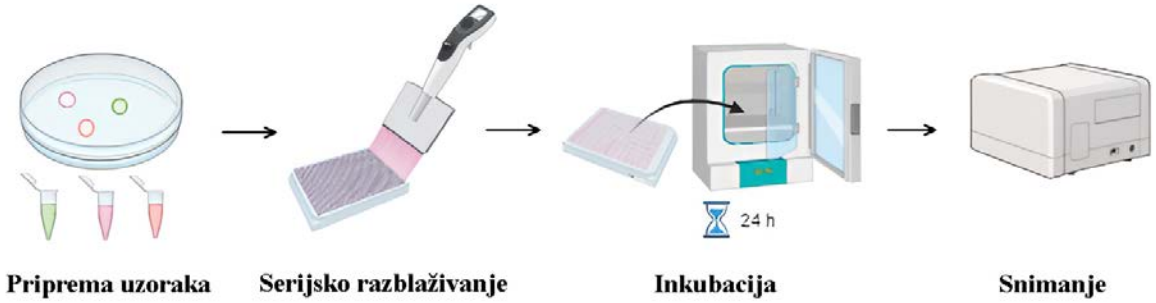
2.6.2.1. Razblaživanje u bujonu (mikro- ili makro-dilucija)

Jedna od osnovnih metoda za testiranje osetljivosti na antimikrobne lekove jeste razblaživanje u bujonu. Postupak (Slika 17) uključuje pripremu dvostrukih razblaženja antimikrobnog sredstva (npr., 8, 16 i 32 mg/mL) u tečnom hranljivom bujonu u epruvetama ili ependorfima sa minimalnom

zapreminom od 2 mL (makrodilucija) ili u manjoj zapremini, pri čemu se koriste mikrotitar pločice (mikrodilucija). Gustina početne suspenzije se upoređuje sa tzv. 0,5 Makfarlandovim standardom. Nakon toga, svaka epruveta/ependorf ili bunar u mikrotitar pločici se inokulira sa željenim mikroorganizmom u određenoj koncentraciji. Tako pripremljene smeše se inkubiraju prema uslovima koji su određeni vrstom mikroorganizma [107].

Rezultati kod makrodilucione metode se očitavaju golim okom, na osnovu zamućenja bujona, a kod mikrodilucione metode na osnovu prisustva ili odsustva sedimenta u mikrotitrar pločici. U cilju lakšeg očitavanja rezultata, koristi se i spektrofotometrijska merenja, kao i nekoliko kolorimetrijskih eseja [107].

Glavni nedostaci makrodilucije su ručni rad, rizik od grešaka u pripremi antimikrobnog sredstva za svaki test, kao i relativno velika količina reagensa i prostora koja je potrebna. Stoga, reproduktivnost i ekonomičnost, glavne su prednosti mikrodilucione metode.



Slika 17. Shematski prikaz dilucione metode kreiran na sajtu BioRender.com.

Ako se u dilucionoj metodi u bujonu, nakon inkubacije od 18 do 24 sata, podloge bez vidljivog porasta bakterija subkultiviraju na čvrstu podlogu bez antibiotika, može se odrediti i minimalna baktericidna koncentracija (MBC, engl. *Minimum bactericidal concentration*) ili minimalna fungicidna koncentracija (MFC, engl. *Minimum fungicidal concentration*) poznate kao i minimalna letalna koncentracija (MLC, engl. *Minimum lethal concentracion*). Kod određivanja MBC potrebno je odrediti koncentraciju antimikrobnog agensa koji uništava 99,9 % inokuluma, dok je kod određivanja MFC potrebno odrediti koncentraciju antimikrobnog agensa koji uništava 98,0–99,9 % inicijalnog inokuluma [107].

2.6.2.2. Razblaživanje u agaru

Metoda razblaživanja u agaru podrazumeva dodavanje različitih koncentracija antimikrobnog sredstva na agar podlogu. Pripremaju se dvostruka razblaženja ispitivanog antimikrobnog sredstva i dodaju se na agar, nakon čega se na površinu inokulira željeni mikroorganizam. Ovaj test je pogodan za testiranje osetljivosti na bakterije i gljivice [107].

Ako se testira više izolata, ili ako jedinjenje koje se testira maskira detekciju mikrobiološkog rasta u tečnom bujonu svojom bojom, metoda razblaživanja u agaru se često preferira za određivanje MIC vrednosti. Danas je komercijalno dostupno 60 različitih bakterijskih inokuluma koji se mogu preneti na agar. Razblaživanje u agaru se često preporučuje kao standardizovana metoda za teško rastuće organizme, kao što su anaerobi i neke vrste *Helico* bakterija [107].

2.6.3. Antimikrobna aktivnost 2,4-supstituisanih hidrazonil-halkogenazola

Najveći broj radova pokriva *in vitro* ispitivanja antibakterijske i antifungalne aktivnosti hidrazonil-halkogenazola, prevashodno hidrazonil-tiazola.

Poznata je činjenica da supstituenti imaju veoma važnu ulogu u pogledu bioaktivnosti nekog molekula. Pod ovim se podrazumeva pozicija tj. mesto vezivanja supstituenta, kao i elektronski potencijal same grupe. Rezultati SAR (engl. *Structure Activity Relationship*) analize pokazuju da fizičko-hemijska svojstva, kao što su lipofilnost ili hidrofobnost i elektronegativnost bilo kog supstituenta, kontrolišu potencijalnu aktivnost jedinjenja prema određenom patogenu. Što je supstituent hidrofobniji, antibakterijska aktivnost jedinjenja je generalno veća. Na primer, bioaktivnost hidrazonil-tiazol-kumarina povećava se 4 do 8 puta u prisustvu halogena ili hidroksilne grupe (veoma hidrofobne) u odnosu na standardne antibiotike (streptomicin, kanamicin i vankomicin). U prisustvu OCH_3 grupe (umereno hidrofobna) u jedinjenjima, bakterijska aktivnost je između dobre i umerene, dok su jedinjenja na bazi NO_2 grupe (hidrofilna) pokazala relativno nisku aktivnost. Zadovoljavajuće objašnjenje za ovo je velika elektronegativnost i veliko efektivno naelektrisanje jezgra halogena, što ih čini prilično reaktivnim, tako da imaju tendenciju da povećaju lipofilnost ili hidrofobnost molekula, čineći ih većim i polarizovanijim. Samim tim se povećavaju Londonove disperzione sile, koje su odgovorne za međusobne interakcije molekula lipofilne supstance, kao i njihovih interakcija sa molekulima drugih supstanci. Alkoholne hidroksilne grupe (OH) su prilično polarne i stoga hidrofilne. Međutim, treba napomenuti da je ugljovodonični skelet nepolaran, što ih čini hidrofobnim. Stoga, što je ugljovodonični skelet veći, bez obzira na prisustvo alkoholnih OH grupa, jedinjenja su manje rastvorna u vodi. Metoksi grupa (OCH_3), s druge strane, ima mali uticaj na molekulsku hidrofobnost. Nasuprot ovome, nitro funkcionalna grupa (NO_2) je hidrofilna i formira jake vodonične interakcije sa molekulima vode. Iz navedenog se može zaključiti da priroda supstituenta vezanog za farmakoforu u velikoj meri ima uticaj na rastvorljivost, a samim tim i biodostupnost i biološku aktivnost odgovarajućih molekula [108].

SAR analiza antifungalne aktivnosti određene grupe jedinjenja ponovo ističe činjenicu da od prisustva supstituenta zavisi kakvu će aktivnost imati jedinjenje. Takođe se uočava i trend da grupe koje doniraju elektrone (CH_3, OCH_3) utiču na to da odgovarajuća jedinjenja imaju veoma dobru aktivnost, dok jedinjenja koja imaju sterno velike grupe (npr. adamantil grupa) ili elektron-privlačne grupe (CF_3) nemaju aktivnost prema ispitivanim sojevima gljivica [109].

U jednoj od studija, sintetisana je serija 2,4-supstituisanih 1,3-tiazola i 2,4-supstituisanih 1,3-selenazola i ispitana je njihova antimikrobna aktivnost. Rezultati istraživanja su pokazali da sva jedinjenja na bazi selena imaju bolju antibakterijsku aktivnost u odnosu na sumporne analoge, dok je trend kod antifungalne aktivnosti suprotan. Obe klase jedinjenja pokazale su manju aktivnost u odnosu na standarde, ciprofloksacin i flukonazol [110].

2.6.4. Antimikrobna aktivnost kompleksa Cd(II)

Kompleksna jedinjenja se sve više razmatraju kao potencijalni antimikrobni agensi koji će delovati na uzročnika bolesti, ali bez nus pojava. Za razliku od bakterijskih infekcija, koje mogu imati smrtni ishod uzrokovan bakterijskom otpornošću na antibiotike, gljivične infekcije su blaže i uglavnom dolazi do kontaminacije površinskih tkiva.

Antimikrobna aktivnost kompleksa Cd(II) tematika je velikog broja radova i može se zaključiti da kompleksi ovog metala imaju mnogo veći antibakterijski nego antifungicidni potencijal.

Antibakterijska aktivnost kompleksa Cd(II) ispitivana je na različitim sojevima Gram-pozitivnih bakterija: *Bacillus subtilis (B. subtilis, ATCC 12432, ATCC 6635), Staphylococcus epidermidis (S. epidermidis, ATCC 12228, MTCC 3160), Sporosarcina ureae (S. ureae, klinički izolat), Enterococcus faecalis (E. faecalis, ATCC 29212), Staphylococcus aureus (S. aureus, ATCC 29213, MTCC 3160, ATCC 25923, ATCC 27154)* i Gram-negativnih bakterija: *Pseudomonas aeruginosa (P. aeruginosa, ATCC 27835, MTCC 3541, ATCC 27835), Salmonella typhi (S. typhi, MTCC 733), Escherichia coli (E. coli, ATCC 25922), Enterobacter clocae (E. cloacae, klinički izolat)* [111–114]. Kao standardi korišćeni su različiti antibiotici: cefaklor, linezolid, penicilin, kanamicin, ampicilin, streptomicin-sulfat. Rezultati su pokazali da kompleksi Cd(II) imaju podjednako dobru aktivnost i prema Gram-pozitivnim i prema Gram-negativnim sojevima bakterija. Posebno dobru aktivnost prema sojevima *B. subtilis* i *S. epidermidis* je pokazao kompleks Cd(II) sa 2-acetil-2-tiazolintiosemikarbazonom (MIC vrednosti 1,93 i 15 μM, redom) [113]. Takođe, kompleks Cd(II) sa 8-[(piridin-4-il)metiltio]hinolinom pokazao je veoma dobru aktivnost prema sojevima *P. aeruginosa* i *S. ureae* (MIC vrednosti za oba soja, 0,956 μM) [114]. Takođe, MIC vrednosti svih ispitivanih kompleksa Cd(II) bolje su u odnosu na prekursore, tj. proste soli i ligande, ali i standarde koji su u tim ispitivanjima korišćeni.

Kompleks Cd(II) sa *N,N'*-bis(furan-2-ilmetilen)4-metilbenzen-1,2-diaminom pokazao je veću antifungalnu aktivnost prema gljivici *Aspergillus flavus (A. flavus)* u odnosu na ketokonazol koji je korišćen kao standardni antimikotik [115]. Veću antifungalnu aktivnost u odnosu na nistatin prema gljivici *Candida albicans (C. albicans, ATCC 10231)* pokazao je kompleks Cd(II) sa *N,N'*-etilenbis(3-metoksisalicilaldiminom) [116].

Prikazani rezultati, navode na zaključak da se formiranjem kompleksnih jedinjenja Cd(II) povećava antimikrobna aktivnost u odnosu na ligand. Ta tvrdnja može se objasniti helatnom teorijom. Prema ovoj teoriji, koordinovanjem jona metala za ligand dolazi do delokalizacije elektrona kroz helatni prsten i preraspodele pozitivnog naelektrisanja jona metala na donorske atome liganda, što rezultuje povećanjem lipofilnog karaktera kompleksnog jedinjenja i olakšava njegov prolazak kroz lipidne slojeve ćelijske membrane. Centralni jon metala se može vezati za aktivna mesta u enzimima mikroorganizma što dovodi do ometanja normalnih ćelijskih procesa. Ometa se proces ćelijskog disanja, kao i sinteze proteina čime se blokira dalji rast ćelije. Još jedan od načina delovanja kompleksa sa ligandima koji sadrže azometinsku grupu može uključivati formiranje vodonične interakcije azometinske grupe sa aktivnim centrima sastavnih delova ćelije, što ponovo rezultuje ometanjem normalnih ćelijskih procesa. Nepropustljivost ćelija mikroorganizama i razlike u ribozomima njihovih ćelija glavni su razlozi za varijacije u efikasnosti različitih jedinjenja protiv različitih sojeva mikrorganizama [117–119].

2.7. Antioksidativna aktivnost i metode određivanja antioksidativne aktivnosti

U organizmu čoveka konstantno se odvijaju hemijski procesi koji su neophodni za normalno fukcionisanje organizma, a tokom ovih procesa dolazi do formiranja slobodnih radikala. Slobodni radikali predstavljaju hemijske vrste koje imaju jedan ili više nesparenih elektrona u poslednjoj atomskoj ili molekulskoj orbitali. Stoga su, uglavnom, nestabilni i veoma reaktivni. Slobodni radikali pokazuju različitu reaktivnost tj. stabilnost. Tako npr. hidroksilni radikal ima vreme poluživota jednu ns, azot(II)-oksid radikal ima vreme poluživota u intervalu 1−10 s , a melanini imaju vreme poluživota od nekoliko dana [120–122]. U niskim koncentracijama slobodni radikali imaju fiziološku ulogu u prenosu signala, u obezbeđivanju energije, detoksikaciji organizma i imunom odgovoru. U slobodne radikale se svrstavaju ROS, reaktivne azotne vrste (RNS, engl. *Reacitve Nitrogen Species*) i reaktivne

sumporne vrste (RSS, engl. *Reacitve Sulfur Species*). Poslednje nastaju reakcijom ROS sa tiolima. Ipak, pojam ROS podrazumeva i vrste koje nisu nužno slobodni radikali. Kategorizacija ROS na radikalske i neradikalske je prikazana u Tabeli 4.

Tabela 4. Odabrani predstavnici ROS

Radikalske ROS		Neradikalske ROS	
Naziv	Oznaka	Naziv	Oznaka
superoksidni anjon radikal	$(O_2^{\bullet -})$	vodonik-peroksid	H_2O_2
hidroksilni radikal	$^{\bullet}OH$	singletni kiseonik	$^1O_2$
hidroperoksidni radikal	$HO_2^{\bullet}$	hipohlorasta kiselina	HClO
nitroksidni radikal	$^{\bullet}NO$	peroksinitritni anjon	$ONOO^-$

Kada se javi poremećaj između nastajanja i razgradnje slobodnih radikala, ispoljavaju se negativni efekti po organizam. Posledica ove neravnoteže jeste promena redoks potencijala ćelije, što može dovesti do oštećenja ključnih biomakromolekula (lipida, nukeleinskih kiselina i proteina). Ovo dalje vodi narušavanju homeostaze i oštećenju ćelija tj. kaže se da je telo izloženo povećanom oksidativnom stresu. Upravo se oksidativni stres smatra uzročnikom brojnih patoloških stanja, od kojih su neka dijabetes, maligne, plućne i autoimune bolesti, inflamacija, neurodegenerativne bolesti, virusne infekcije, itd. S obzirom na veoma ubrzan stil života, danas je čovek neminovno izložen povećanom oksidativnom stresu, pa prirodni mehanizmi odbrane nisu dovoljni i zbog toga, dodatni neophodni način zaštite može biti i povećani unos antioksidanasa. Antioksidansi su supstance, koje prisutne u malim koncentracijama, neutrališu slobodne radikale ili njihovo dejstvo. Da li će neki antioksidans biti efikasan zavisi od niza faktora, uključujući strukturne karakteristike jedinjenja, njegovu koncentraciju, njegovu lokaciju u organizmu. Takođe, kinetika i termodinamika reakcije kao i stepen u kojem antioksidans reaguje igraju važnu ulogu u kratkoročnoj ili dugoročnoj zaštiti organizma. Sve ove faktore treba uzeti u obzir prilikom procene efikasnosti i izbora jedinjenja koje bi imalo potencijalnu upotrebu kao antioksidativno sredstvo [120,121,123].

Metode koje se koriste u *in vitro* ispitivanjima potencijalne antioksidativne aktivnosti jedinjenja značajno su napredovale tokom poslednjih nekoliko decenija i mogu se podeliti u dve kategorije:

1. Metode zasnovane na prenosu atoma vodonika (HAT, engl. *Hydrogen atom transfer*)
2. Metode zasnovane na prenosu jednog elektrona (ET, engl. *Electron transfer*).

Većina testova zasnovanih na HAT metodi podrazumeva kompetitivnu reakciju u kojoj se antioksidans i supstrat takmiče za „hvatanje" peroksilnog radikala generisanog razlaganjem azo-jedinjenja u prisustvu kiseonika. Klasični primeri ovih testova su: ORAC test (engl. *Oxygen radical absorbance capacity*), TRAP test (engl. *Total radical trapping antioxidant parameter*), Crocin test izbeljivanja i test inhibicije oksidacije lipoproteina male gustine. Testovi bazirani na ET metodi mere kapacitet antioksidansa da redukuje oksidans (slobodni radikal), što rezultuje promenom boje oksidansa. Primeri ovih eseja su: TEAC (engl. *Trolox equivalent antioxidant capacity*), FRAP (engl. *Fereric ion reducing antioxidant power*), DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil), ABTS (2,2-azino-bis(3-etilbenztiazolin-6-sulfonska kiselina)), određivanje ukupnih fenola Folin-Čokalteovim reagensom (FCR) i totalni antioksidativni potencijal pomoću Cu(II) kompleksa kao oksidansa [122,124].

2.7.1. DPPH esej

DPPH metoda je brza, jednostavna i široko se primenjuje zbog relativno kratkog vremena potrebnog za analizu. DPPH je komercijalno dostupan, hromogeni slobodni radikal. Izuzetno je stabilan jer ga karakteriše delokalizacija slobodnog elektrona pa ne teži dimerizaciji. Reaguje sa jedinjenjima koja mogu donirati atome vodonika ili koja doniraju elektrone pri čemu ima karakterističan apsorpcioni maksimum na 517 nm. Metoda se zasniva na spektrofotometrijskom praćenju brzine obezbojavanja rastvora DPPH ljubičaste boje u prisustvu ispitivanog uzorka odnosno antioksidansa. Ukoliko antioksidans ima sposobnost neutralizacije DPPH radikala, dolazi do njegove redukcije, odnosno dolazi do smanjenja apsorbancije na 517 nm, slabi ljubičasta boja rastvora ili rastvor menja boju iz ljubičaste u žutu [125,126].

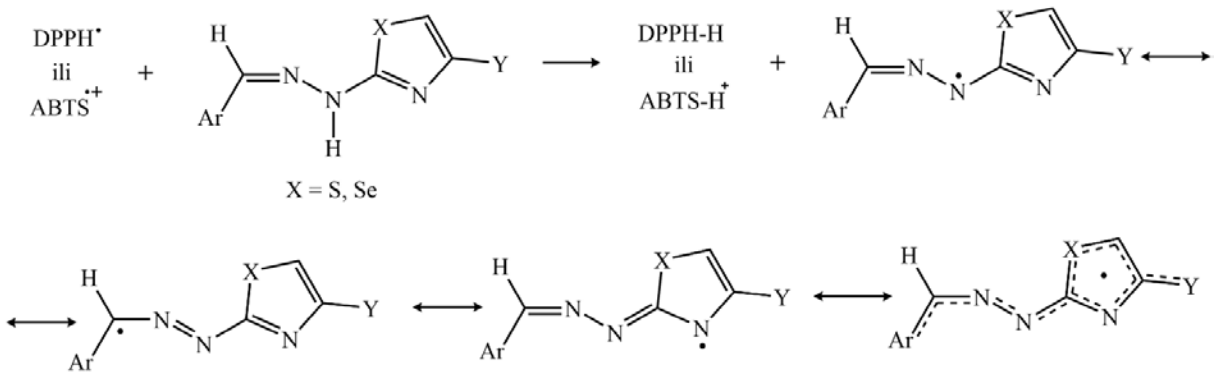
Iako je DPPH test jednostavan i ne zahteva specijalnu pripremu uzoraka, njegova osetljivost može biti uslovljena brojnim faktorima kao što su: tip i količina korišćenog rastvarača, prisustvo i koncentracija vodonika i jona metala, kao i svežina DPPH reagensa. Jedno od glavnih ograničenja spektrofotometrijskog DPPH testa jeste preklapanje apsorpcionih maksimuma supstanci koje apsorbuju u istom opsegu talasnih dužina kao DPPH. Uz to treba napomenuti i da je mali stepen povezanosti između hemijske strukture DPPH radikala i nastajanja slobodnih radikala u biološkim sistemima (uglavnom kiseonične radikalske vrste) [124].

2.7.2. ABTS esej

Pored DPPH metode, i ABTS metoda ima široku primenu jer je jednostavna za izvođenje, osetljiva, brza i reproduktivna, može se koristiti u širokom opsegu pH vrednosti, kako u vodenim, tako i u organskim rastvorima. ABTS metoda se zasniva na sličnom principu kao i DPPH metoda. $ABTS^{\bullet+}$ takođe je primer hromogenog, stabilnog (katjon) radikala sa maksimumom apsorbancije na 734 nm (rastvor plavo-zelene boje), čiji intenzitet opada u prisustvu antioksidanasa. $ABTS^{\bullet+}$ se može generisati iz ABTS-a u prisustvu jakih oksidacionih sredstava. Antioksidansi mogu neutralisati radikal-katjon $ABTS^{\bullet+}$ ili direktnom redukcijom doniranjem elektrona ili hvatanjem radikala doniranjem atoma vodonika, a ravnoteža ova dva mehanizama obično zavisi od strukture antioksidansa i pH vrednosti medijuma. Najveća mana ove metode je što nije povezana sa biološkim uslovima pa njena stvarna relevantnost za procenu *in vivo* efikasnost antioksidansa nije poznata [124,127,128].

2.7.3. Antioksidativna aktivnost 2,4-supstituisanih hidrazonil-halkogenazola

Kako bi se bolje razumeo odnos između strukture i aktivnosti 2,4-supstituisanih hidrazonil-halkogenazola, antioksidativna aktivnost ove klase jedinjenja najčešće je ispitivana pomoću DPPH i ABTS eseja. Ispitivana jedinjenja su pokazala dobru sposobnost uklanjanja radikala, uglavnom neznatno manju ili uporedivu sa standardnim antioksidansom (trolox ili askorbinska kiselina). Predloženi mehanizam uklanjanja radikala prikazan je na Shemi 1. Pretpostavlja se da glavnu ulogu u mehanizmu ima atom vodonika koji potiče iz hidrazonskog dela molekula. Prenosom atoma vodonika na DPPH radikal ili ABTS katjon radikal, stvara se nova radikalska vrsta, koja se može stabilizovati delokalizacijom elektrona kroz tiazolov prsten, ili kroz supstituente koji se nalaze u položaju 2 ovog prstena (C=N veza ili *N*–heteroaromatični prsten). Pored toga, fenil ostatak koji se nalazi u položaju 4 tiazolovog prstena, doprinosi dodatnoj stabilizaciji radikala zbog rezonantnog efekta koji poseduje ova grupa [51,60,80].



Shema 1. Mehanizam uklanjanja DPPH radikala i ABTS katjon radikala od strane halkogen-azola.

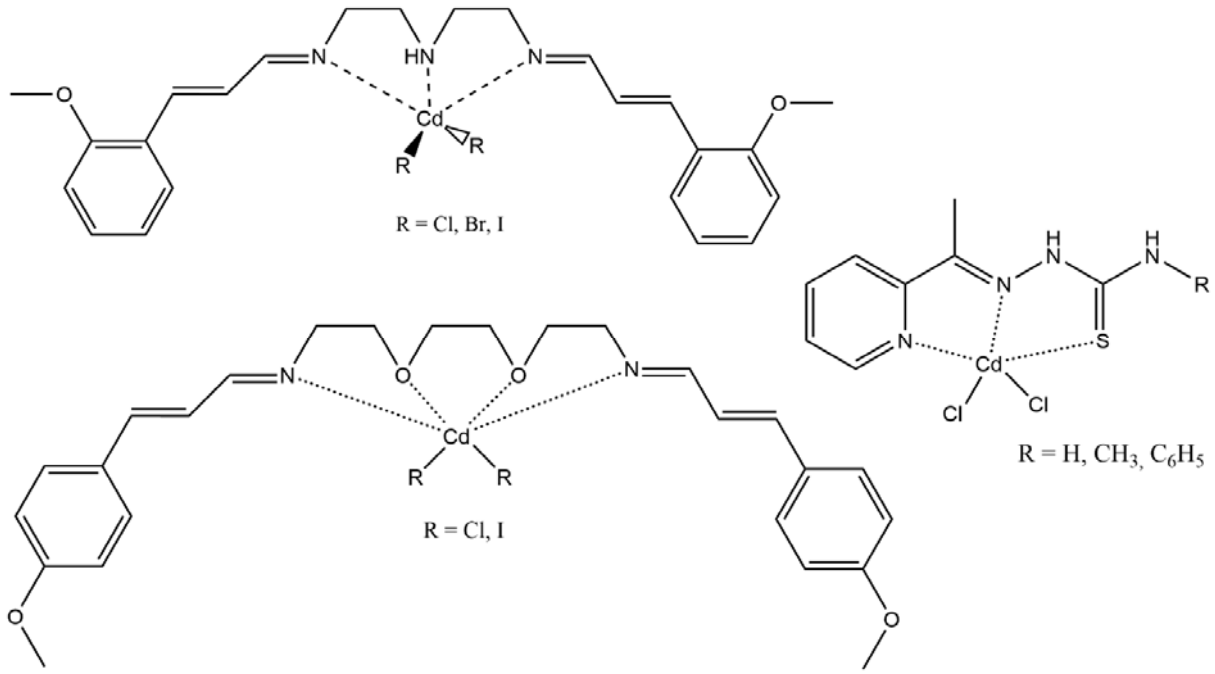
U prilog ovoj činjenici idu i rezultati kvantitativne 2D i 3D QSAR analize (QSAR; engl. *Quantitative Structure-Activity Relationship*) koji navode na zaključak da su za dobru antioksidativnu aktivnost jedinjenja odgovorni tiazol-hidrazonski delovi molekula kao i aromatični prstenovi [129].

U dosta manjem obimu je ispitivana antioksidativna aktivnost 2,4-supstituisanih hidrazonil-selenazola. Međutim, dostupni literaturni podaci pokazuju da jedinjenja koja sadrže atom selena, bez izuzetka, pokazuju bolju antioksidativnu aktivnost u odnosu na svoje sumporne analoge [31,81,86].

2.7.4. Antioksidativna aktivnost kompleksa Cd(II)

Antioksidativna sposobnost kompleksa Cd(II) i odgovarajućih liganada u najvećem broju slučajeva ispitivana je pomoću DPPH eseja. Kao standardni antioksidansi korišćeni su trolox, askorbinska kiselina i butilhidroksitoluen. Ligandi poseduju dobru antioksidativnu aktivnost koja se znato pojačava kompleksiranjem za jon Cd(II). Poređenjem dobijenih IC_{50} vrednosti može se zaključiti da većina kompleksa Cd(II) pokazuju bolju sposobnost uklanjanja DPPH radikala u odnosu na ligand i standard.

Prilikom π-povratnog vezivanja liganda za Cd(II), jon metala donira svoje prazne *d*-orbitale i na taj način povećava elektronsku gustinu u π-orbitalama liganda zbog čega on lakše stupa u reakcije oksidacije. Međutim, ova aktivnost može biti pojačana ili smanjena prisustvom koordinovanih anjona, u zavisnosti od njihovog elektronskog afiniteta. Kada su koordinovani anjoni koji imaju veliku elektronegativnost (NO_3^-, NCS^- i N_3^-), odnosno imaju veliki potencijal za privlačenje elektrona, antioksidativna aktivnost kompleksa Cd(II) je smanjena. Shodno toj činjenici, veća antioksidativna aktivnost kompleksa Cd(II) sa koordinovanim halogenidnim jonima je očekivana. Na Slici 18 prikazane su strukturne formule kompleksa Cd(II) koji su pokazali dobar antioksidativni potencijal [118,119,130,131].



Slika 18. Strukturne formule odabranih kompleksa Cd(II) koji pokazuju antioksidativni potencijal.

3. CILJEVI

Kao opšti cilj ove doktorske disertacije postavljena je sinteza i strukturna karakterizacija kompleksa Cd(II) sa hidrazonil-selenazolskim ligandima i njihovim sumpornim analozima. Prvi deo istraživanja obuhvatao je pronalaženje optimalnih uslova sinteze liganada i kompleksa Cd(II) kao i detaljnu strukturnu karakterizaciju novosintetisanih jedinjenja. Drugi deo istraživanja obuhvatao je ispitivanja uticaja prirode atome halkogena (sumpor i selen), kao i supstituenata na periferiji liganda, na stabilnost dobijenih kompleksa u rastvoru, njihovu termičku stabilnost, kao i antimikrobnu i anitoksidativnu aktivnost.

Specifični ciljevi koji proizilaze iz opšteg cilja su:

- Sinteza kompleksa Cd(II) sa ligandima klase hidrazonil-tiazola i hidrazonil-selenazola, prevashodno derivatima 2-formilpiridina i 2-benzoilpiridina i različitih α-halokarbonilnih jedinjenja.
- Strukturna karakterizacija sintetisanih jedinjenja primenom IC, NMR, UV-Vis spektroskopije i RSA.
- Određivanje tipa i distribucije međumolekulskih interakcija u čvrstom agregatnom stanju konstrukcijom Hiršfeldovih površina i dvodimenzionalnih grafikona otisaka prstiju.
- Ispitivanje termičkih svojstava/stabilnosti sintetisanih kompleksa.
- Određivanje stabilnosti sintetisanih kompleksa u rastvoru spektrofotometrijskim titracijama.
- Ispitivanje antimikrobne aktivnosti liganada i sintetisanih kompleksa.
- Ispitivanje antioksidativne aktivnosti liganada i sintetisanih kompleksa.
- Molekulski doking neutralnih kompleksa.
- Uspostavljanje korelacije između strukture kompleksa i tipa liganda, s jedne strane, i stabilnosti kompleksa i njihove antimikrobne i antioksidativne aktivnosti, s druge strane.

4. EKSPERIMENTALNI DEO

4.1. Materijali i metode

Reagensi 2-formilpiridin (99 %), 2-bromoacetofenon (98 %), 2-bromo-4'-metilacetofenon (97 %) i 2-bromo-4'-metoksiacetofenon (97 %) su nabavljeni od proizvođača Acros Organics. Tiosemikarbazid (99 %) je nabavljen od proizvođača Alfa Aesar, a selenosemikarbazid (98 %) je nabavljen od proizvođača Maybridge. Polazne soli $Cd(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$ (98 %) i $Cd(CH_3COO)_2 \cdot 2H_2O$ (98 %), kao i 2-benzoilpiridin (99 %) su nabavljeni od proizvođača Sigma Aldrich, dok je $Cd(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$ (99 %) nabavljen od proizvođača Fisher Scientific. Svi korišćeni rastvarači (EtOH, MeOH, CH_2Cl_2, DMSO, DMF, THF, ciklopentan) bili su čistoće ≥ 99,5 % i korišćeni su bez daljeg prečišćavanja.

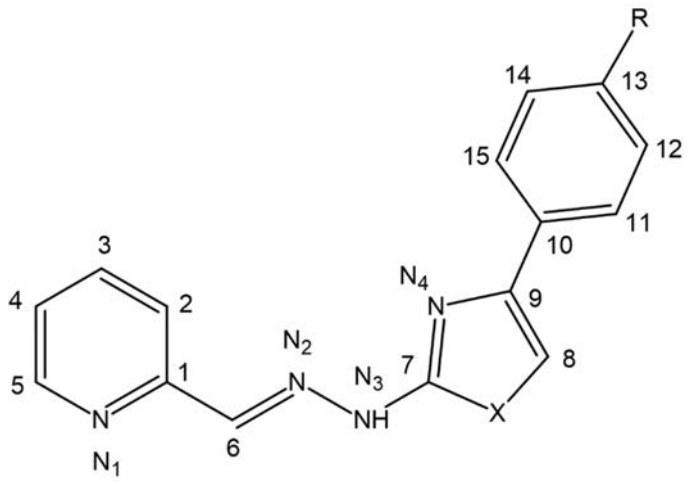
Elementalna analiza (C, H, N, S) urađena je standardnim mikro-metodama na uređaju ELEMENTAR Vario EL III CHNS/O. IC spektri su snimljeni na Thermo Scientific Nicolet SUMMIT FT-IR spektrofotometru, u regionu 4000–400 cm^{-1} tehnikom prigušene totalne refleksije (ATR; engl. *Attenuated Total Reflection*). Skraćenice koje su korišćene u IC spektroskopiji: vs – veoma slaba, s – slaba, sr – srednja, sj – srednje jaka, j – jaka, vj – veoma jaka. IC spektri svih supstanci dati su u Prilogu (Slike P1–P26). NMR spektri su snimljeni na uređajima: Bruker Avance III 500 i Varian/Agilent 400. Za strukturnu analizu kombinovani su podaci dobijeni za ^1H i ^{13}C spektroskopiju, ^1H homonuklearnu spektroskopiju (2D COSY, 2D NOSEY) i multinuklearnu protonom detektovanu spektroskopiju (2D HSQC, 2D HMBC). Spektri su snimani na sobnoj temperaturi, a kao rastvarači su korišćeni DMSO-d_6 i $CDCl_3$. Hemijska pomeranja (δ) su data u ppm u odnosu na tetrametil-silan (TMS) kao interni standard. Multiplicitet signala označen je na sledeći način: s – singlet, d – dublet, dd – dubletdubleta, ddd – dublet dubleta dubleta, t – triplet, td – triplet dubleta, m – multiplet. NMR spektri svih supstanci dati su u Prilogu (Slike P27–P86). Molarna provodljivost (u MeOH) određena je na sobnoj temperaturi korišćenjem Crison MM41 multimera. UV-Vis spektri DMSO rastvora supstanci snimljeni su na LLG-uni*SPEC* 2 uređaju u opsegu talasnih dužina 265–800 nm. UV-Vis spektri svih supstanci dati su u Prilogu (Slike P87 i P88).

4.2. Sinteze liganada

4.2.1. Opšti postupak sinteze liganada na bazi 2-formilpiridina

Sinteza liganada opisana je ranije u literaturi [31]. Prvi korak sinteze je kondezacija 2-formilpiridina sa tio/selenosemikarbazidom pri čemu je dobijen 2-formilpiridin tio/selenosemikarbazon. Drugi korak predstavlja Hančovu sintezu, polazeći od dobijenog tio/selenosemikarbazona i odgovarajućeg α-bromo karbonilnog jedinjenja. Dobijeni su talozi žute do oker boje koji su u cilju dobijanja čistog proizvoda prekristalisani iz EtOH. Podaci dobijeni elementalnom analizom i spektralna karakterizacija liganada je u saglasnosti sa prethodno objavljenim rezultatima [31]. Opšta strukturna formula liganda, zajedno sa numeracijom atoma je prikazana je u Tabeli 5.

Tabela 5. Strukturna formula liganada na bazi 2-formilpiridina

Strukturna formula	X	R	Oznaka
	S	H	HLS^1
		OMe	HLS^2
		Me	HLS^3
	Se	H	$HLSe^1$
		OMe	$HLSe^2$
		Me	$HLSe^3$

4.2.1.1. 2-(2-(Piridin-2-ilmetilen)hidrazonil)-4-(4-fenil)-1,3-tiazol (HLS^1)

Za sintezu liganda korišćeni su 2-formilpiridin tiosemikarbazon i 2-bromoacetofenon. Prinos: 0,11 g (76 %). Elementalna analiza izračunata za $C_{15}H_{12}N_4S$ (%): C: 64,26; H: 4,31; N: 19,98; S: 11,44. Nađeno: C: 63,98; H: 4,09; N: 20,17; S: 11,39. IC (ATR, ν_{max}/cm^{-1}): 3168 (s), 3115 (s), 3055 (s), 2957 (s), 2846 (s), 2764 (s), 2165 (s), 2031 (s), 1597 (sr), 1567 (vj), 1478 (j), 1435 (j), 1358 (sr), 1323 (s), 1274 (sr), 1201 (s), 1154 (j), 1134 (j), 1090 (s), 1050 (sr), 1028 (s), 999 (sr), 908 (s), 876 (s), 839 (s), 773 (sr), 730 (sr), 699 (j), 663 (sr), 635 (sr), 517 (s), 476 (s), 438 (s), 405 (s).^{1}H NMR (DMSO-d_6; 500 MHz) δ_H (ppm): 7,30 (t, 1H, H–C13); 7,32–7,35 (m, 1H, H–C4); 7,35 (s, 1H, H–C8); 7,40 (t, 2H, H–C12 i H–C14); 7,80–7,88 (m, 4H, H–C2, H–C3, H–C11 i H–C15); 8,08 (s, 1H, H–C6); 8,57 (d, 1H, H–C5); 12,44 (s, 1H, H–N3). $^{13}C\{^1H\}$ NMR (DMSO-d_6; 126 MHz) δ_C (ppm): 104,2 (C8); 119,2 (C2); 123,6 (C4); 125,5 (C11=C15); 127,6 (C13); 128,6 (C12=C14); 134,6 (C10); 136,7 (C3); 141,5 (C6); 149,4 (C5); 150,7 (C9); 153,2 (C1); 167,8 (C7).

4.2.1.2. 2-(2-(Piridin-2-ilmetilen)hidrazonil)-4-(4-metoksifenil)-1,3-tiazol (HLS^2)

U sintezi liganda korišćeni su 2-formilpiridin tiosemikarbazon i 2-bromo-4'-metoksiacetofenon. Prinos: 0,12 g (74 %). Elementalna analiza izračunata za $C_{16}H_{14}N_4OS$ (%): C: 61,92; H: 4,55; N: 18,05; S: 10,33. Nađeno: C: 61,66; H: 4,39; N: 18,22; S: 10,56. IC (ATR, ν_{max}/cm^{-1}): 3192 (j), 3104 (j), 2979 (sj), 2955 (j), 2871 (sr), 2839 (sr), 2033 (s), 1982 (s), 1902 (s), 1860 (s), 1609 (sr), 1569 (vj), 1485 (j), 1465 (vj), 1438 (j), 1355 (j), 1322 (sj), 1303 (sj), 1278 (j), 1243 (vj), 1210 (sj), 1173 (j), 1151 (j), 1107 (sj), 1056 (sj), 1032 (j), 993 (sj), 970 (sr), 914 (j), 831 (j), 769 (sj), 734 (j), 697 (j), 666 (sr), 643 (sr), 616 (sr), 580 (sr), 523 (sr), 414 (s), 403 (s). ^{1}H NMR (DMSO-d_6; 400 MHz) δ_H (ppm): 3,74 (s, 3H, H–C16); 6,93 (d, 2H, H–C14 i H–C12); 7,15 (s, 1H, H–C8); 7,30–7,33 (m, 1H, H–C4); 7,75 (d, 2H, H–C11 i H–C15); 7,78–7,86 (m, 2H, H–C2 i H–C3); 8,02 (s, 1H, H–C6); 8,53 (d, 1H, H–C5); 12,36 (s, 1H, H–N3). $^{13}C\{^1H\}$ NMR (DMSO-d_6; 101 MHz) δ_C (ppm): 55,54 (C16); 102,46

(C8); 114,41 (C12=C14); 119,63 (C2); 124,04 (C4); 127,28 (C11=C15); 127,83 (C10); 137,35 (C3); 141,57 (C6); 149,69 (C5); 150,85 (C9); 153,52 (C1); 159,26 (C13); 168,06 (C7).

4.2.1.3. 2-(2-(Piridin-2-ilmetilen)hidrazonil)-4-(4-tolil)-1,3-tiazol (HLS^3)

U sintezi liganda korišćeni su 2-formilpiridin tiosemikarbazon i 2-bromo-4'-metilacetofenon. Prinos: 0,11 g (75 %); Elementalna analiza izračunata za $C_{16}H_{14}N_4S$ (%): C: 65,28; H: 4,79; N: 19,09; S: 10,89. Nađeno: C: 65,46; H: 4,84; N: 18,99; S: 10,46. IC (ATR, ν_{max}/cm^{-1}): 3177 (s), 3113 (s), 3067 (sr), 2930 (sr), 2849 (sr), 2715 (sr), 2191 (s), 1908 (s), 1599 (sr), 1573 (vj), 1478 (j), 1431 (sr), 1360 (s), 1323 (s), 1298 (s), 1270 (sr), 1195 (s), 1147 (sj), 1114 (s), 1088 (s), 1047 (sr), 1000 (sr), 913 (sr), 877 (s), 819 (sr), 766 (s), 725 (sr), 681 (sr), 637 (s), 575 (s), 517 (s), 490 (s). ^{1}H NMR (DMSO-d_6; 500 MHz) δ_H (ppm): 2,31 (s, 3H, H–C16); 7,21 (d, 2H, H–C12 i H–C14); 7,27 (s, 1H, H–C8); 7,34 (ddd, 1H, H–C4); 7,75 (d, 2H, H–C11 i H–C15); 7,82–7,85 (m, 1H, H–C3); 7,86–7,88 (m, 1H, H–C2); 8,07 (s, 1H, H–C6); 8,57 (ddd, 1H, H–C5); 12,40 (s, 1H, H–N3). ^{13}C{^{1}H} NMR (DMSO-d_6; 126 MHz) δ_C (ppm): 20,78 (C16); 103,22 (C8); 119,13 (C2); 123,57 (C4); 125,46 (C11=C15); 129,18 (C12=C14); 131,91 (C10); 136,71 (C3); 136,88 (C13); 141,41 (C6); 149,43 (C5); 150,71 (C9); 153,24 (C1); 167,70 (C7).

4.2.1.4. 2-(2-(Piridin-2-ilmetilen)hidrazonil)-4-(4-fenil)-1,3-selenazol ($HLSe^1$)

Za sintezu liganda korišćeni su 2-formilpiridin selenosemikarbazon i 2-bromoacetofenon. Prinos: 0,11 g (68 %). Elementalna analiza izračunata za $C_{15}H_{12}N_4Se$ (%): C: 55,05; H: 3,70; N: 17,12. Nađeno: C: 55,23; H: 3,82; N: 17,29. IC (ATR, ν_{max}/cm^{-1}): 3168 (s), 3108 (s), 3053 (s), 3017 (s), 2955 (s), 2842 (s), 2711 (sr), 1597 (sj), 1570 (vj), 1480 (j), 1434 (sj), 1355 (sr), 1319 (s), 1287 (s), 1261 (j), 1182 (s), 1144 (sj), 1088 (s), 1069 (s), 1028 (sr), 1001 (sr), 924 (s), 894 (s), 867 (s), 840 (s), 800 (s), 766 (j), 733 (s), 700 (sj), 656 (s), 631 (s), 591 (s), 515 (s), 478 (s). ^{1}H NMR (DMSO-d_6; 500 MHz) δ_H (ppm): 7,30 (t, 1H, H–C13); 7,36 (m, 1H, H–C4); 7,40 (t, 2H, H–C12 i H–C14); 7,76 (s, 1H, H–C8); 7,87 (m, 4H, H–C2, H–C3, H–C11 i H–C15); 8,12 (s, 1H, H–C6); 8,58 (d, 1H, H–C5); 12,54 (s, 1H, H–N3). ^{13}C{^{1}H} NMR (DMSO-d_6; 126 MHz) δ_C (ppm): 108,29 (C8); 119,20 (C2); 123,70 (C4); 125,77 (C11=C15); 127,40 (C13); 128,60 (C12=C14); 135,37 (C10); 136,79 (C3); 142,26 (C6); 149,47 (C5); 151,45 (C9); 153,16 (C1); 171,01 (C7).

4.2.1.5. 2-(2-(Piridin-2-ilmetilen)hidrazonil)-4-(4-metoksifenil)-1,3-selenazol ($HLSe^2$)

U sintezi liganda korišćeni su 2-formilpiridin selenosemikarbazon i 2-bromo-4'-metoksiacetofenon. Prinos: 0,13 g (72 %). Elementalna analiza izračunata za $C_{16}H_{14}N_4OSe$ (%): C: 53,79; H: 3,95; N: 15,86. Nađeno: C: 53,48; H: 4,12; N: 15,32. IC (ATR, ν_{max}/cm^{-1}): 3186 (s), 3104 (s), 2986 (s), 2950 (s), 2906 (s), 2834 (s), 1572 (vj), 1526 (sr), 1484 (sj), 1469 (sj), 1437 (sr), 1347 (sr), 1302 (sr), 1247 (j), 1179 (sj), 1150 (sj), 1109 (s), 1030 (sj), 995 (s), 914 (s), 895 (s), 835 (sr), 793 (vs), 768 (s), 735 (s), 692 (sr), 626 (vs), 597 (vs), 561 (s), 521 (s). ^{1}H NMR (DMSO-d_6; 500 MHz) δ_H (ppm): 3,78 (s, 3H, H–C16); 6,96 (d, 2H, H–C12 i H–C14); 7,36 (m, 1H, H–C4); 7,56 (s, 1H, H–C8); 7,78 (d, 2H, H–C11 i H–C15); 7,86 (m, 2H, H–C2 i H–C3); 8,11 (s, 1H, H–C6); 8,58 (d, 1H, H–C5); 12,50 (s, 1H, H–N3).^{13}C{^{1}H} NMR (DMSO-d_6; 126 MHz) δ_C (ppm): 55,10 (C16); 105,64 (C8); 113,95 (C12=C14); 119,19 (C2); 123,66 (C4); 127,08 (C11=C15); 128,60 (C10); 136,79 (C3); 142,40 (C6); 149,45 (C5); 153,19 (C1); 158,68 (C13); 170,94 (C7).

4.2.1.6. 2-(2-(Piridin-2-ilmetilen)hidrazonil)-4-(4-tolil)-1,3-selenazol ($HLSe^3$)

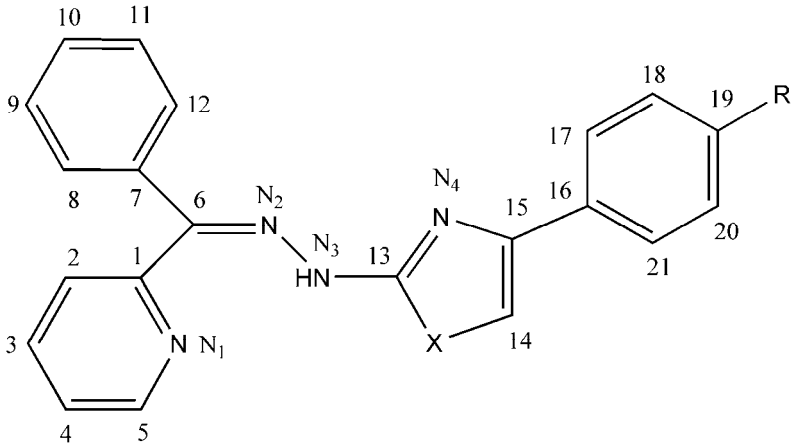
U sintezi liganda korišćeni su 2-formilpiridin selenosemikarbazon i 2-bromo-4'-metilacetofenon. Prinos: 0,12 g (69 %). Elementalna analiza izračunata za $C_{16}H_{14}N_4Se$ (%): C: 56,31; H: 4,13; N:

16,42. Nađeno: C: 55,99; H: 3,96; N: 16,45. IC (ATR, ν_{max}/cm^{-1}): 3176 (s), 3065 (sr), 2967 (sr), 2853 (sr), 2733 (sr), 1600 (j), 1573 (vj), 1481 (vj), 1432 (sr), 1353 (sr), 1317 (s), 1296 (s), 1254 (j), 1181 (sr), 1147 (j), 1113 (sr), 1087 (sr), 1036 (sr), 1000 (sr), 918 (s), 893 (s), 869 (vs), 838 (vs), 817 (sr), 763 (sr), 724 (sr), 695 (s), 666 (sr), 630 (s), 589 (s), 552 (vs), 515 (vs), 484 (s). ^{1}H NMR (DMSO-d_6; 500 MHz) δ_H (ppm): 2,30 (s, 3H, H–C16); 7,19 (d, 2H, H–C12 i H–C14); 7,35 (ddd, 1H, H–C4); 7,66 (s, 1H, H–C8); 7,73 (d, 2H, H–C11 i H–C15); 7,85 (m, 2H, H–C2 i H–C3); 8,11 (s, 1H, H–C6); 8,57 (d, 1H, H–C5); 12,50 (s, 1H, H–N3).^{13}C{^{1}H} NMR (DMSO-d_6; 126 MHz) δ_C (ppm): 20,79 (C16); 106,94 (C8); 119,20 (C2); 123,68 (C4); 125,71 (C11=C15); 129,17 (C12=C14); 132,65 (C10); 136,67 (C13); 136,80 (C3); 142,21 (C6); 149,45 (C5=C9); 153,18 (C1); 170,97 (C7).

4.2.2. Opšti postupak sinteze liganada na bazi 2-benzoilpiridina

Ligandi su sintetisani u jednom koraku tzv. trokomponentnom sintezom [83,132]. U suspenziju tio/selenosemikarbazida u EtOH dodat je čvrst 2-benzoilpiridin i nekoliko kapi glacijalne sirćetne kiseline. Smeša je refluktovana 45 min. U vreo rastvor je dodata ekvimolarna količina odgovarajućeg α-bromoketona i $NaHCO_3$, a potom je reakcija nastavljena još 3 h. Svi ligandi su izolovani iz reakcione smeše dodatkom vode. Sirovi proizvodi žute do oker boje su prekristalisani, pri čemu su korišćeni različiti rastvarači (MeOH, EtOH, CH_3CN). Opšta strukturna formula liganda, zajedno sa numeracijom atoma je prikazana u Tabeli 6.

Tabela 6. Strukturna formula liganada na bazi 2-benzoilpiridina

Strukturna formula	X	R	Oznaka
	S	H	HLS[4]
		OMe	HLS[5]
		Me	HLS[6]
	Se	H	HLSe[4]
		OMe	HLSe[5]
		Me	HLSe[6]

4.2.2.1. 2-(Benzoilpiridin-2-ilmetilen)hidrazonil)-4-(4-fenil)-1,3-tiazol (HLS[4])

Za sintezu liganda korišćeni su 2-benzoilpiridin, tiosemikarbazid i 2-bromoacetofenon. Prinos: 0,85 g (73 %). Elementalna analiza izračunata za $C_{21}H_{16}N_4S$ (%): C: 70,76; H: 4,52; N: 15,72; S: 9,00. Nađeno: C: 70,59; H: 4,64; N: 15,78; S: 8,90. IC (ATR, ν_{max}/cm^{-1}): 3328 (sr), 3057 (s), 2998 (s), 1600 (s), 1551 (vj), 1472 (sr), 1428 (sr), 1323 (sr), 1297 (sr), 1248 (s), 1197 (s), 1130 (sr), 1073 (s), 1051 (s), 1027 (s), 996 (vs), 963 (vs), 919 (vs), 840 (vs), 795 (s), 700 (sj), 646 (vs), 612 (vs), 575 (vs). ^{1}H NMR (DMSO-d_6; 400 MHz); izomer 1 (85 %) δ_H (ppm): 7,36 (m, 5H, H–C2, H–C9, H–C10,

H–C11 i H–C14); 7,51 (m, 5H, H–C17, H–C18, H–C19, H–C20 i H–C21); 7,59 (m, 1H, H–C4); 7,88 (t, 2H, H–C8 i H–C12); 8,01 (td, 1H, H–C3); 8,91 (d, 1H, H–C5); 13,52 (s, 1H, H–N3); izomer 2 (15 %) δ_H (ppm): 7,36 (m, 5H, H–C2, H–C9, H–C10, H–C11 i H–C14); 7,51 (m, 5H, H–C17, H–C18, H–C19, H–C20 i H–C21); 7,88 (d, 2H, H–C8 i H–C12); 7,93 (d, 1H, H–C4); 8,10 (d, 1H, H–C3); 8,45 (d, 1H, H–C5); 10,86 (s, 1H, H–N3). $^{13}C\{^1H\}$ NMR (DMSO-d_6; 101 MHz); izomer 1 (85 %) δ_C (ppm): 105,35 (C14); 125,99 (C8=C12); 126,08 (C4); 128,11 (C10); 128,68 (C2); 128,98 (C17=C21); 129,08 (C7=C9=C11); 129,27 (C18=C20); 129,66 (C16); 135,00 (C19); 138,43 (C3); 143,56 (C6); 149,11 (C5); 151,31 (C1); 152,53 (C15); 168,81 (C13); izomer 2 (15 %) δ_C (ppm): 105,35 (C14); 124,85 (C4); 126,08 (C8=C12); 128,11 (C10); 128,68 (C2); 128,98 (C17=C21); 129,08 (C7=C9=C11); 129,27 (C18=C20); 129,66 (C16); 135,00 (C19); 137,71 (C3); 143,56 (C6); 149,46 (C5); 151,31 (C1); 152,53 (C15); 168,81 (C13).

4.2.2.2. 2-(Benzoilpiridin-2-ilmetilen)hidrazonil)-4-(4-metoksifenil)-1,3-tiazol (HLS^5)

U sintezi liganda korišćeni su 2-benzoilpiridin, tiosemikarbazid i 2-bromo-4'-metoksiacetofenon. Prinos: 0,85 g (67 %). Elementalna analiza izračunata za $C_{22}H_{18}N_4OS$ (%): C: 68,37; H: 4,69; N: 14,50; S: 8,30. Nađeno: C: 68,49; H: 4,52; N: 14,55; S: 8,39. IC (ATR, ν_{max}/cm^{-1}): 3268 (sr), 3103 (sr), 3055 (sr), 3003 (sr), 2959 (sr), 2905 (sr), 2833 (sr), 1606 (sr), 1550 (vj), 1487 (sj), 1463 (sr), 1433 (sr), 1318 (sr), 1285 (sr), 1245 (sj), 1178 (sr), 1133 (sr), 1054 (sr), 1028 (sr), 994 (sr), 965 (sr), 835 (sr), 794 (sr), 740 (sr), 699 (sr), 637 (s). ^1H NMR (DMSO-d_6; 500 MHz); izomer 1 (65 %) δ_H (ppm): 3,73 (s, 3H, H–C22); 6,91 (d, 2H, H–C18 i H–C20); 7,18 (s, 1H, H–C14); 7,36 (d, 1H, H–C2); 7,45 (m, 5H, H–C8, H–C9, H–C10, H–C11 i H–C12); 7,52 (m, 1H, H–C4); 7,75 (d, 2H, H–C17 i H–C21); 7,95 (td, 1H, H–C3); 8,85 (d, 1H, H–C5); 13,45 (s, 1H, H–N3); izomer 2 (35 %) δ_H (ppm): 3,72 (s, 3H, H–C22); 6,89 (d, 2H, H–C18 i H–C20); 7,18 (s, 1H, H–C14); 7,29 (m, 3H, H–C4, H–C9 i H–C11); 7,45 (m, 3H, H–C8, H–C10 i H–C12); 7,70 (d, 2H, H–C17 i H–C21); 7,84 (td, 1H, H–C3); 8,04 (d, 1H, H–C2); 8,39 (d, 1H, H–C5); 10,71 (s, 1H, H–N3). $^{13}C\{^1H\}$ NMR (DMSO-d_6; 126 MHz); izomer 1 (65 %) δ_C (ppm): 55,51 (C22); 103,03 (C14); 114,34 (C18=C20); 123,63 (C2); 124,70 (C16); 125,87 (C10); 127,33 (C17=C21); 128,57 (C4); 128,88 (C8); 128,95 (C12); 128,98 (C7); 129,15 (C9); 129,58 (C11); 136,95 (C19); 137,66 (C6); 138,29 (C3); 149,35 (C5); 152,77 (C1); 159,26 (C15); 168,62 (C13); izomer 2 (35 %) δ_C (ppm): 55,51 (C22); 103,09 (C14); 114,34 (C18=C20); 121,08 (C2); 124,70 (C16); 125,87 (C10); 127,23 (C3); 127,33 (C17=C21); 128,88 (C4=C8); 128,95 (C12); 128,98 (C7); 129,15 (C9); 129,58 (C11); 136,95 (C19); 137,66 (C6); 149,00 (C5); 152,77 (C1); 159,26 (C15); 168,62 (C13).

4.2.2.3. 2-(Benzoilpiridin-2-ilmetilen)hidrazonil)-4-(4-tolil)-1,3-tiazol (HLS^6)

U sintezi liganda korišćeni su 2-benzoilpiridin, tiosemikarbazid i 2-bromo-4'-metilacetofenon. Prinos: 0,83 g (68 %). Elementalna analiza izračunata za $C_{22}H_{18}N_4S$ (%):C: 71,32; H: 4,90; N: 15,12; S: 8,66. Nađeno: C: 70,96; H: 4,87; N: 15,07; S: 8,56. IC (ATR, ν_{max}/cm^{-1}): 3336 (sr), 3052 (sr), 1553 (vj), 1489 (sr), 1468 (sr), 1435 (sr), 1322 (sr), 1300 (sr), 1282 (sr), 1248 (s), 1202 (s), 1183 (s), 1051 (s), 996 (s), 962 (s), 820 (s), 792 (s), 722 (sr), 698 (sr), 488 (vs). ^1H NMR (DMSO-d_6; 500 MHz); izomer 1 (65 %) δ_H (ppm): 2,31 (s, 3H, H–C22); 7,20 (d, 2H, H–C18 i H–20); 7,33 (m, 1H, H–C14); 7,40 (d, 1H, H–C2); 7,49 (m, 5H, H–C8, H–C9, H–C10, H–C11 i H–C12); 7,57 (dd, 1H, H–C4); 7,75 (d, 2H, H–C17 i H–C21); 7,99 (td, 1H, H–C3); 8,89 (d, 1H, H–C5); 13,54 (s, 1H, H–N3); izomer 2 (35 %) δ_H (ppm): 2,30 (s, 3H, H–C22); 7,18 (d, 2H, H–C18 i H–C20); 7,33 (m, 4H, H–C4, H–C9, H–C11 i H–C14); 7,49 (m, 3H, H–C8, H–C10 i H–C12); 7,71 (d, 2H, H–C17 i H–C21); 7,89 (td, 1H, H–C3); 8,09 (d, 1H, H–C2); 8,44 (d, 1H, H–C5); 10,78 (s, 1H, H–N3). $^{13}C\{^1H\}$ NMR (DMSO-d_6;

126 MHz); izomer 1 (65 %) δ_C (ppm): 21,47 (C22); 104,57 (C14); 124,98 (C4); 126,12 (C2); 126,21 (C17=C20); 128,87 (C10); 129,16 (C9=C11); 129,24 (C8=C12); 129,37 (C16); 129,83 (C18=C20); 129,96 (C7); 137,93 (C19); 138,57 (C3); 143,59 (C6); 149,61 (C5); 151,57 (C1); 152,75 (C15); 171,52 (C13); izomer 2 (35 %) δ_C (ppm): 21,44 (C22); 104,53 (C14); 121,38 (C2); 123,93 (C4); 126,16 (C17=C21); 128,87 (C10); 129,24 (C8=C12); 129,37 (C16); 129,43 (C9=C11); 129,83 (C18=C20); 129,96 (C7); 137,23 (C19); 138,57 (C3); 143,59 (C6); 149,28 (C5); 151,57 (C1); 152,75 (C15); 171,52 (C13).

4.2.2.4. 2-(Benzoilpiridin-2-ilmetilen)hidrazonil)-4-(4-fenil)-1,3-selenazol (HLSe^4)

Za sintezu liganda korišćeni su 2-benzoilpiridin, selenosemikarbazid i 2-bromoacetofenon. Prinos: 0,17 g (59 %). Elementalna analiza izračunata za $C_{21}H_{16}N_4Se$ (%): C: 62,53; H: 4,00; N: 13,89. Nađeno: C: 62,36; H: 3,96; N: 13,86. IC (ATR, ν_{max}/cm^{-1}): 3053 (vs), 3019 (vs), 2901 (vs), 1598 (s), 1580 (sr), 1558 (vj), 1536 (j), 1495 (sr), 1479 (sr), 1468 (sr), 1439 (sr), 1317 (sr), 1289 (sr), 1274 (sr), 1246 (sr), 1201 (s), 1157 (s), 1126 (sj), 1071 (s), 1036 (sr), 1025 (sr), 954 (s), 915 (s), 881 (s), 795 (sj), 776 (s), 764 (s), 703 (j), 680 (sr), 646 (sr), 592 (s), 549 (vs), 476 (vs).^{1}H NMR (DMSO-d_6; 400 MHz) δ_H (ppm): 7,26 (t, 1H, H–C19); 7,35 (m, 3H, H–C2, H–C18 i H–C20); 7,44 (m, 5H, H–C8, H–C9, H–C11, H–C12 i H–C14); 7,52 (m, 1H, H–C4); 7,79 (m, 3H, H–C10, H–C17 i H–C21); 7,95 (t, 1H, H–C3); 8,82 (d, 1H, H–C5); 13,56 (s, 1H, H–N3). $^{13}C\{^1H\}$ NMR (DMSO-d_6; 101 MHz) δ_C (ppm): 124,66 (C4); 125,88 (C10); 126,21 (C17=C21); 127,89 (C7); 127,95 (C19); 128,40 (C14), 128,91 (C2); 128,98 (C9=C11=C18=C20); 129,28 (C8=C12); 137,60 (C3); 138,13 (C6); 143,92 (C16); 149,48 (C5); 150,64 (C1); 152,45 (C15); 162,88 (C13).

4.2.2.5. 2-(Benzoilpiridin-2-ilmetilen)hidrazonil)-4-(4-metoksifenil)-1,3-selenazol (HLSe^5)

U sintezi liganda korišćeni su 2-benzoilpiridin, selenosemikarbazid i 2-bromo-4'-metoksiacetofenon. Prinos: 0,20 g (64 %). Elementalna analiza izračunata za $C_{22}H_{18}N_4OSe$ (%): C: 60,97; H: 4,19; N: 12,93. Nađeno: C: 60,97; H: 4,29; N: 12,65. IC (ATR, ν_{max}/cm^{-1}): 3242 (sj), 3101 (sr), 3085 (s), 3052 (s), 2998 (s), 2960 (s), 2935 (s), 2904 (s), 2832 (s), 1604 (sr), 1584 (sr), 1557 (j), 1485 (j), 1461 (sj), 1444 (sj), 1429 (sj), 1415 (sj), 1337 (sr), 1311 (sr), 1280 (sj), 1266 (j), 1242 (j), 1176 (sj), 1108 (sj), 1043 (j), 1028 (sj), 992 (sr), 968 (sr), 958 (sr), 916 (sr), 884 (sr), 835 (sj), 797 (sr), 779 (sr), 738 (sr), 697 (sj), 656 (sr), 622 (sr), 602 (sr), 583 (sr), 563 (sr), 527 (sr), 459 (s), 402 (s). ^{1}H NMR (DMSO-d_6; 400 MHz); izomer 1 (61 %) δ_H (ppm): 3,81 (s, 3H, H–C22); 6,98 (d, 2H, H–C18 i H–C20); 7,12 (s, 1H, H–C14); 7,35 (d, 1H, H–C2); 7,49 (m, 5H, H–C8, H–C9, H–C10, H–C11 i H–C12); 7,58 (m, 1H, H–C4); 7,79 (d, 2H, H–C17 i H–C21); 8,02 (t, 1H, H–C3); 8,89 (d, 1H, H–C5); 13,61 (s, 1H, H–N3); izomer 2 (39 %) δ_H (ppm): 3,80 (s, 3H, H–C22); 6,96 (d, 2H, H–C18 i H–C20); 7,12 (s, 1H, H–C14); 7,39 (s, 1H, H–C2); 7,49 (m, 5H, H–C8, H–C9, H–C10, H–C11 i H–C12); 7,73 (d, 2H, H–C17 i H–C21); 7,92 (t, 1H, H–C3); 8,13 (d, 1H, H–C4); 8,04 (d, 1H, H–C2); 8,48 (d, 1H, H–C5); 11,52 (s, 1H, H–N3). $^{13}C\{^1H\}$ NMR (DMSO-d_6; 101 MHz); izomer 1 (61 %) δ_C (ppm): 55,13 (C22); 113,90 (C18=C20); 120,93 (C3); 123,22 (C2); 124,12 (C7); 127,88 (C4); 128,06 (C14); 128,47 (C8=C12); 128,82 (C9=C11); 129,33 (C10); 136,50 (C17=C21); 137,22 (C16); 137,50 (C6); 137,59 (C19); 149,06 (C5); 150,30 (C1); 158,77 (C15); 158,89 (C13); izomer 2 (39 %) δ_C (ppm): 55,13 (C22); 113,81 (C18=C20); 120,88 (C3); 124,12 (C7); 125,43 (C2); 127,00 (C17=C21); 127,10 (C4); 128,06 (C14); 128,47 (C8=C12); 128,82 (C9=C11); 129,33 (C10); 137,22 (C16); 137,50 (C6); 137,59 (C19); 148,57 (C5); 150,30 (C1); 158,77 (C15); 158,89 (C13).

4.2.2.6. 2-(Benzoilpiridin-2-ilmetilen)hidrazonil)-4-(4-tolil)-1,3-selenazol (HLSe^6)

U sintezi liganda korišćeni su 2-benzoilpiridin, selenosemikarbazid i 2-bromo-4'-metilacetofenon. Prinos: 0,18 g (60 %). Elementalna analiza izračunata za $C_{22}H_{18}N_4Se$ (%): C: 63,31; H: 4,35; N: 13,42. Nađeno: C: 62,93; H: 4,46; N: 13,18. IC (ATR, ν_{max}/cm^{-1}): 3331 (s), 3055 (vs), 3021 (vs), 2912 (s), 2854 (vs), 1556 (vj), 1533 (sj), 1485 (sr), 1467 (sr), 1442 (sr), 1428 (sr), 1407 (sr), 1315 (sr), 1293 (sr), 1269 (sr), 1248 (sr), 1209 (s), 1180 (sr), 1132 (sr), 1111 (sr), 1038 (sr), 1019 (sr), 993 (s), 958 (sr), 885 (s), 822 (sr), 791 (sr), 755 (s), 723 (sr), 693 (sr), 679 (sr), 639 (sr), 611 (s), 597 (s), 580 (vs), 486 (vs). ^{1}H NMR (DMSO-d_6; 400 MHz); izomer 1 (57 %) δ_H (ppm): 2,34 (s, 3H, H–C22); 7,22 (d, 2H, H–C17 i H–C21); 7,36 (dd, 1H, H–C4); 7,52 (m, 5H, H–C8, H–C9, H–C10, H–C11 i H–C12); 7,59 (s, 1H, H–C14); 7,69 (m, 1H, H–C20); 7,75 (dd, 1H, H–C18); 7,93 (td, 1H, H–C3); 8,02 (dd, 1H, H–C2); 8,89 (d, 1H, H–C5); 13,63 (s, 1H, H–N3); izomer 2 (43 %) δ_H (ppm): 2,33 (s, 3H, H–C22); 7,22 (d, 2H, H–C17 i H–C21); 7,39 (dd, 1H, H–C4); 7,52 (m, 5H, H–C8, H–C9, H–C10, H–C11 i H–C12); 7,59 (s, 1H, H–C14); 7,69 (m, 1H, H–C20); 7,75 (dd, 1H, H–C18); 8,02 (dd, 1H, H–C2); 8,13 (d, 1H, H–C3); 8,48 (m, 1H, H–C5); 11,52 (s, 1H, H–N3). ^{13}C{^{1}H} NMR (DMSO-d_6; 101 MHz); izomer 1 (57 %) δ_C (ppm): 20,79 (C22); 120,92 (C2); 124,09 (C10); 124,16 (C14); 125,44 (C20); 125,58 (C18); 125,71 (C4); 127,95 (C9); 128,14 (C16); 128,47 (C7); 128,83 (C17=C21); 129,12 (C8=C12); 129,32 (C11); 136,52 (C19); 136,84 (C6); 137,20 (C3); 149,05 (C5); 155,74 (C1); 163,60 (C15); 170,77 (C13); izomer 2 (43 %) δ_C (ppm): 20,76 (C22); 123,24 (C2); 124,09 (C10); 124,16 (C14); 125,44 (C20); 125,58 (C18); 125,71 (C4); 127,95 (C9); 128,14 (C16); 128,47 (C7); 128,83 (C17=C21); 129,12 (C8=C12); 129,32 (C11); 136,52 (C19); 136,84 (C6); 137,62 (C3); 148,50 (C5); 155,74 (C1); 163,60 (C15); 170,77 (C13).

4.3. Opšti postupak sinteze kompleksa

Odgovarajući ligandi (HLS/Se$^{1–6}$) su rastvoreni ili suspendovani u MeOH ili EtOH, a potom je dodata odgovarajuća so (kadmijum-perhlorat heksahidrat, kadmijum-nitrat tetrahidrat ili kadmijum-acetat dihidrat) u molskom odnosu ligand : metal = 2 : 1 ili ligand : metal = 1 : 1. Uz konstantno mešanje, smeše su refluktovane na vodenom kupatilu 1 h. Svi kompleksi su dobijeni u obliku monokristala bilo isparavanjem iz matičnog luga ili prekristalizacijom dobijenih taloga upotrebom različitih rastvarača. Proizvodi su, nakon ceđenja, ispirani hladnim rastvaračima korišćenim u sintezama. Strukture svih kompleksa su rešene pomoću RSA.

4.3.1. [Cd(HLS^1)$_2$](ClO$_4$)$_2$ (1–S)

Za sintezu kompleksa **1–S**, ligand HLS^1 (0,05 g; 0,18 mmol) je suspendovan u MeOH i dodat je rastvor soli $Cd(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$ (0,036 g; 0,09 mmol) u MeOH. Uparavanjem matičnog rastvora nakon dva dana dobijeni su kristali žute boje. Prinos: 0,043 g (55 %). Elementalna analiza izračunata za $C_{30}H_{24}CdCl_2N_8O_8S_2$ (%): C: 41,32; H: 2,77; N: 12,85; S: 7,35. Nađeno: C: 41,55; H: 2,83; N: 12,80; S: 7,32. Λ_M ($1 \cdot 10^{-3}$ M, MeOH) = 201,0 $\Omega^{-1} \cdot cm^2 \cdot mol^{-1}$. IC (ATR, ν_{max}/cm^{-1}): 3211 (s), 3138 (s), 2988 (vs), 1627 (sr), 1600 (vs), 1551 (s), 1517 (sr),1470 (sr), 1442 (sr), 1357 (sr), 1327 (s), 1309 (s), 1272 (s), 1232 (sj), 1213 (sr), 1126 (vj), 974 (s), 926 (sr), 894 (s), 846 (s), 771 (sr), 741 (s), 723 (sr), 704 (sr), 677 (s), 624 (sr), 570 (vs), 530 (vs). ^{1}H NMR (DMSO-d_6; 500 MHz) δ_H (ppm): 7,26 (t, 1H, H–C13); 7,30 (m, 1H, H–C4); 7,32 (s, 1H, H–C8); 7,37 (t, 2H, H–C12 i H–C14); 7,82 (m, 4H, H–C3, H–C11, H–C15 i H–C2); 8,03 (s, 1H, H–C6); 8,53 (d, 1H, H–C5), 12,38 (s, 1H, H–N3). ^{13}C{^{1}H} NMR (DMSO-d_6; 126 MHz) δ_C (ppm): 104,61 (C8); 119,63 (C2); 124,05 (C4); 125,94 (C11=C15); 128,04 (C13); 129,05 (C12=C14); 134,96 (C10); 137,21 (C3); 141,87 (C6); 149,85 (C5); 151,07 (C9); 153,58 (C1); 168,21 (C7).

4.3.2. $[Cd(HLS^3)_2](ClO_4)_2 \cdot 2H_2O$ (2–S)

Za sintezu kompleksa **2–S**, ligand HLS^3 (0,05 g; 0,17 mmol) je suspendovan u MeOH i dodat je rastvor soli $Cd(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$ (0,034 g; 0,08 mmol) u MeOH. Uparavanjem matičnog rastvora nakon jednog dana dobijeni su kristali narandžaste boje. Prinos: 0,038 g (51 %). Elementalna analiza izračunata za $C_{32}H_{30}CdCl_2N_8O_9S_2$ (%): C: 41,86; H: 3,29; N: 12,21; S: 6,99. Nađeno: C: 41,54; H: 3,51; N: 12,11; S: 6,72. Λ_M ($1 \cdot 10^{-3}$ M, MeOH) = 176,6 $\Omega^{-1} \cdot cm^2 \cdot mol^{-1}$. IC (ATR, ν_{max}/cm^{-1}): 3558 (s), 3201 (sr), 3111 (sr), 2996 (sr), 1620 (sj), 1560 (sj), 1497 (sj), 1469 (j), 1441 (sr), 1358 (sr), 1324 (sr), 1304 (s), 1274 (sr), 1237 (sj), 1095 (j), 921 (sr), 892 (sr), 845 (s), 819 (sr), 777 (sr), 739 (sr),675 (vs), 622 (sr), 514 (vs). ^{1}H NMR (DMSO-d_6; 500 MHz) δ_H (ppm): 2,29 (s, 3H, H–C16); 7,18 (d, 2H, H–C12 i H–C14); 7,26 (s, 1H, H–C8); 7,33 (dd, 1H, H–C3); 7,71 (d, 2H, H–C11 i H–C15); 7,83 (m, 2H, H–C2 i H–C4); 8,03 (s, 1H, H–C6); 8,54 (d, 1H, H–C5); 12,39 (s, 1H, H–N3). $^{13}C\{^1H\}$ NMR (DMSO-d_6; 126 MHz) δ_C (ppm): 21,24 (C16); 103,72 (C8); 119,66 (C2); 124,08 (C3); 125,90 (C11=C15); 129,63 (C12=C14); 132,31 (C10=C13); 137,34 (C4); 141,69 (C6); 149,77 (C5); 151,11 (C9); 153,52 (C1); 168,09 (C7).

4.3.3. $[Cd(HLS^4)_2](ClO_4)_2 \cdot$ dioksan (3–S)

Za sintezu kompleksa **3–S**, ligand HLS^4 (0,05 g; 0,15 mmol) je suspendovan u EtOH i dodat je rastvor soli $Cd(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$ (0,03 g; 0,075 mmol) u EtOH. Dobijen je mikrokristalni talog žute boje. Monokristali žute boje dobijeni su sporom difuzijom para dioksana u rastvor kompleksa u nitrometanu. Prinos: 0,045 g (54 %). Elementalna analiza izračunata za $C_{46}H_{40}CdCl_2N_8O_{10}S_2$ (%): C: 49,67; H: 3,62; N: 10,07; S: 5,77. Nađeno: C: 49,22; H: 3,31; N: 10,00; S: 5,72. Λ_M ($1 \cdot 10^{-3}$ M, MeOH) = 171,1 $\Omega^{-1} \cdot cm^2 \cdot mol^{-1}$. IC (ATR, ν_{max}/cm^{-1}): 3220 (vs), 3116 (s), 2917 (vs), 2857 (vs), 1730 (vs), 1620 (s), 1597 (s), 1568 (s), 1545 (s), 1507 (sj), 1490 (sj), 1467 (sj), 1442 (sr), 1376 (vs), 1332 (sr), 1267 (s), 1227 (sj), 1201 (sr), 1165 (s), 1094 (vj), 1016 (sr), 984 (s), 920 (vs), 893 (vs), 872 (sr), 834 (vs), 793 (s), 771 (sr), 755 (sr), 702 (sr), 656 (s), 639 (vs), 623 (sr), 518 (vs), 466 (vs). ^{1}H NMR (DMSO-d_6; 500 MHz) δ_H (ppm): 7,36 (s, 1H, H–C2); 7,40 (m, 6H, H–C14, H–C17, H–C18, H–C19, H–C20 i H–C21); 7,56 (m, 3H, H–C9, H–C10, H–C11); 7,86 (d, 2H, H–C8 i H–C12); 7,95 (t, 1H, H–C3); 8,12 (d, 1H, H–C4); 8,49 (s, 1H, H–C5); 10,89 (s, 1H, H–N3). $^{13}C\{^1H\}$ NMR (DMSO-d_6; 126 MHz) δ_C (ppm): 104,61 (C2); 120,80 (C4); 123,33 (C14); 125,53 (C8=C12); 127,65 (C19); 128,61 (C17=C18=C20=C21); 129,18 (C7=C9=C10=C11); 132,56 (C16); 134,51 (C6); 136,73 (C3); 148,57 (C5); 150,57 (C1); 155,33 (C15); 168,73 (C13).

4.3.4. $[Cd(HLS^5)_2](ClO_4)_2 \cdot 3EtOH$ (4–S)

Za sintezu kompleksa **4–S**, ligand HLS^5 (0,05 g; 0,13 mmol) je suspendovan u EtOH i dodat je rastvor soli $Cd(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$ (0,027 g; 0,065 mmol) u EtOH. Uparavanjem matičnog rastvora nakon dva dana dobijeni su kristali žute boje. Prinos: 0,037 g (47 %). Elementalna analiza izračunata za $C_{50}H_{54}CdCl_2N_8O_{13}S_2$ (%): C: 49,13; H: 4,45; N: 9,17; S: 5,25. Nađeno: C: 48,98; H: 4,33; N: 9,22; S: 5,51. Λ_M ($1 \cdot 10^{-3}$ M, MeOH) = 203,0 $\Omega^{-1} \cdot cm^2 \cdot mol^{-1}$. IC (ATR, ν_{max}/cm^{-1}): 3594 (s), 3112 (sr), 2941 (sr), 2842 (s), 1612 (sr), 1567 (s), 1551 (sr), 1497 (j), 1466 (j), 1439 (sr), 1330 (sr), 1303 (sr), 1292 (sr), 1251 (sr), 1230 (sj), 1172 (sr), 1097 (j), 1029 (sj), 929 (s), 880 (s), 843 (s), 828 (s), 793 (sr), 772 (s), 749 (s), 704 (sr), 656 (s), 622 (sr), 579 (s), 539 (s). ^{1}H NMR (DMSO-d_6; 400 MHz) δ_H (ppm): 3,73 (s, 3H, H–C22); 6,91 (t, 2H, H–C18 i H–C20); 7,16 (s, 1H, H–C14); 7,33 (m, 3H, H–C2, H–C8 i H–C12); 7,45 (m, 3H, H–C9, H–C10 i H–C11); 7,73 (dd, 2H, H–C17 i H–C21); 7,86 (t, 1H, H–C4); 8,04 (dd, 1H, H–C3); 8,40 (d, 1H, H–C5); 10,73 (s, 1H, H–N3). $^{13}C\{^1H\}$ NMR (DMSO-d_6; 101 MHz) δ_C (ppm): 55,56 (C22); 114,37 (C18=C20); 121,17 (C3); 123,68 (C2); 123,72 (C14);

124,73 (C7); 125,91 (C19); 127,27 (C17); 127,36 (C21); 128,58 (C8); 128,92 (C10); 129,00 (C9); 129,18 (C11); 129,60 (C12); 137,05 (C16); 137,10 (C4); 148,99 (C5); 155,84 (C6); 159,28 (C1); 159,32 (C15); 160,32 (C13).

4.3.5. $[Cd(HLS^6)_2](ClO_4)_2 \cdot$ dioksan $\cdot MeNO_2$ (5–S)

Za sintezu kompleksa **5–S**, ligand HLS^6 (0,05 g; 0,13 mmol) je suspendovan u EtOH i dodat je rastvor soli $Cd(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$ (0,028 g; 0,067 mmol) u EtOH. Dobijen je mikrokristalni talog žute boje. Monokristali žute boje dobijeni su sporom difuzijom para dioksana u rastvor kompleksa u $MeNO_2$. Prinos: 0,046 g (57 %). Elementalna analiza izračunata za $C_{49}H_{47}CdCl_2N_9O_{12}S_2$ (%): C: 48,99; H: 3,94; N: 10,49; S: 5,34. Nađeno: C: 48,92; H: 4,18; N: 10,33; S: 5,21. Λ_M ($1 \cdot 10^{-3}$ M, MeOH) = = 180,3 $\Omega^{-1} \cdot cm^2 \cdot mol^{-1}$. IC (ATR, ν_{max}/cm^{-1}): 3111 (sr), 2957 (sr), 2921 (s), 2854 (s), 1619 (s), 1599 (s), 1566 (vs), 1549 (s), 1516 (sr), 1497 (sr), 1468 (sr), 1440 (sr), 1377 (vs), 1332 (sr), 1305 (vs), 1257 (s), 1224 (sr), 1118 (sr), 1090 (vj), 985 (s), 891 (s), 871 (sr), 821 (s), 799 (sr), 778 (s), 749 (s), 708 (sr), 657 (vs), 639 (vs), 622 (sr), 572 (vs), 522 (s), 415 (vs). ^{1}H NMR (DMSO-d_6; 400 MHz) δ_H(ppm): 2,34 (s, 3H, H–C22); 7,23 (d, 2H, H–C18 i H–C20); 7,36 (m, 4H, H–C2, H–C8, H–C12 i H–C14); 7,55 (m, 3H, H–C9, H–C10 i H–C11); 7,75 (d, 2H, H–C17 i H–C21); 7,94 (t, 1H, H–C3); 8,12 (d, 1H, H–C4); 8,49 (d, 1H, H–C5); 10,84 (s, 1H, H–N3).^{13}C{^{1}H} NMR (DMSO-d_6; 101 MHz) δ_C (ppm): 20,79 (C22); 103,82 (C7); 120,78 (C4); 123,29 (C2); 125,45 (C21); 125,54 (C17); 128,18 (C10); 128,51 (C14); 128,59 (C9=C11); 128,78 (C8=C12); 129,16 (C18=C20); 136,69 (C3); 136,92 (C19); 137,24 (C16); 148,56 (C5=C6); 148,96 (C1); 155,37 (C15); 162,05 (C13).

4.3.6. $[Cd(HLSe^1)_2](ClO_4)_2$ (1–Se)

Za sintezu kompleksa **1–Se**, ligand $HLSe^1$ (0,05 g; 0,15 mmol) je suspendovan u MeOH i dodat je rastvor soli $Cd(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$ (0,031 g; 0,08 mmol) u MeOH. Uparavanjem matičnog rastvora nakon jednog dana dobijeni su kristali žute boje. Prinos: 0,032 g (42 %). Elementalna analiza izračunata za $C_{30}H_{24}CdCl_2N_8O_8Se_2$ (%): C: 37,31; H: 2,50; N: 11,60. Nađeno: C: 37,58; H: 2,71; N: 11,80. Λ_M ($1 \cdot 10^{-3}$ M, MeOH) = 201,0 $\Omega^{-1} \cdot cm^2 \cdot mol^{-1}$. IC (ATR, ν_{max}/cm^{-1}): 3537 (vs), 3217 (sr), 3136 (s), 2989 (s), 2166 (vs), 2032 (vs), 1988 (vs), 1624 (sr), 1600 (sr), 1548 (sr), 1517 (sr), 1491 (sr), 1469 (j), 1440 (sr), 1353 (sr), 1308 (s), 1268 (sr), 1228 (sj), 1202 (sj), 1124 (vj), 922 (sr), 879 (sr), 822 (s), 771 (sr), 744 (sr), 710 (sr), 673 (s), 623 (sr), 552 (s), 410 (vs). ^{1}H NMR (DMSO-d_6; 400 MHz) δ_H (ppm): 7,27 (t, 1H, H–C13); 7,35 (m, 3H, H–C3, H–C12 i H–C14); 7,74 (s, 1H, H–C8); 7,83 (m, 4H, H–C2, H–C4, H–C11 i H–C15); 8,08 (s, 1H, H–C$_6$); 8,55 (d, 1H, H–C5), 12,52 (s, 1H, H–N3). ^{13}C{^{1}H} NMR (DMSO-d_6; 101 MHz) δ_C (ppm): 108,77 (C8); 119,66 (C2); 124,16 (C3); 126,20 (C11=C15); 127,84 (C13); 129,04 (C12=C14); 135,83 (C10); 137,26 (C4); 142,61 (C6); 149,91 (C5); 153,55 (C1=C9); 171,37 (C7).

4.3.7. $[Cd(HLSe^3)_2](ClO_4)_2$ (2–Se)

Za sintezu kompleksa **2–Se**, ligand $HLSe^3$ (0,05 g; 0,15 mmol) je suspendovan u MeOH i dodat je rastvor soli $Cd(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$ (0,030 g; 0,07 mmol) u MeOH. Uparavanjem matičnog rastvora nakon jednog dana dobijeni su kristali žuto-narandžaste boje. Prinos: 0,030 g (43 %). Elementalna analiza izračunata za $C_{32}H_{28}CdCl_2N_8O_8Se_2$ (%): C: 38,67; H: 2,84; N: 11,27. Nađeno: C: 38,84; H: 2,99; N: 11,43. Λ_M ($1 \cdot 10^{-3}$ M, MeOH) = 187,8 $\Omega^{-1} \cdot cm^2 \cdot mol^{-1}$. IC (ATR, ν_{max}/cm^{-1}): 3189 (sr), 3128 (sr), 2964 (sr), 1619 (sr), 1599 (sr), 1546 (sr), 1526 (sj), 1498 (j), 1466 (j), 1443 (sr), 1352 (sr), 1324 (sr), 1304 (s), 1268 (sr), 1231 (sj), 1207 (sr),1094 (j), 1053 (j), 921 (sj), 877 (sr), 825 (sr), 771 (sr), 743 (sr), 725 (sr), 668 (sr), 620 (sr), 522 (sr), 473 (s), 413 (s). ^{1}H NMR (DMSO-d_6; 500 MHz) δ_H (ppm): 2,26 (s, 3H, H–C16); 7,15 (d, 2H, H–C12 i H–C14); 7,32 (m, 1H, H–C8); 7,68 (m, 3H, H–C3, H–

C11 i H–C15); 7,81 (m, 2H, H–C2 i H–C4); 8,06 (s, 1H, H–C6); 8,53 (d, 1H, H–C5), 12,46 (s, 1H, H–N3). $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR (DMSO-d_6; 126 MHz) δ_C (ppm): 21,22 (C16); 107,57 (C8); 119,65 (C2); 124,11 (C3); 126,13 (C11=C15); 129,58 (C12=C14); 133,10 (C13); 137,09 (C10); 137,24 (C4); 142,71 (C6); 149,87 (C5); 153,56 (C9); 161,65 (C1); 171,35 (C7).

4.3.8. $[Cd(HLSe^4)_2](ClO_4)_2$ (3–Se)

Za sintezu kompleksa **3–Se**, ligand $HLSe^4$ (0,05 g; 0,12 mmol) je suspendovan u EtOH i dodat je rastvor soli $Cd(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$ (0,026 g; 0,06 mmol) u EtOH. Dobijen je mikrokristalni talog žute boje. Monokristali žute boje dobijeni su sporom difuzijom para dioksana u rastvor kompleksa u $MeNO_2$. Prinos: 0,034 g (49 %). Elementalna analiza izračunata za $C_{42}H_{32}CdCl_2N_8O_8Se_2$ (%): C: 45,12; H: 2,89; N: 10,02. Nađeno: C: 45,33; H: 2,66; N: 10,12. Λ_M ($1 \cdot 10^{-3}$ M, MeOH) = = 165,4 $\Omega^{-1}\cdot cm^2\cdot mol^{-1}$. IC (ATR, ν_{max}/cm^{-1}): 3602 (vs), 3114 (s), 2957 (s), 2856 (vs), 1617 (s), 1597 (sr), 1565 (s), 1542 (s), 1504 (j), 1466 (j), 1441 (sr), 1332 (sr), 1266 (s), 1216 (sj), 1164 (s), 1095 (vj), 924 (vs), 893 (vs), 870 (sr), 855 (s), 793 (s), 770 (vs), 746 (sr), 701 (sr), 648 (s), 623 (sr), 507 (vs). ^{1}H NMR (DMSO-d_6; 500 MHz) δ_H (ppm): 7,38 (m, 6H, H–C4, H–C9, H–C10, H–C11, H–C17 i H–C21); 7,51 (m, 4H, H–C8, H–C12, H–C14 i H–C19); 7,80 (d, 2H, H–C18 i H–C20); 7,93 (t, 1H, H–C3); 8,12 (d, 1H, H–C2); 8,48 (d, 1H, H–C5); 11,31 (s, 1H, H–N3). $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR (DMSO-d_6; 126 MHz) δ_C (ppm) :105,47 (C14); 121,08 (C4); 121,13 (C2); 123,43 (C10); 125,76 (C18=C20); 127,81 (C14); 127,84 (C19); 128,29 (C16); 128,35 (C7); 128,69 (C9=C11=C17=C21); 129,33 (C8); 129,35 (C12); 136,71 (C3); 136,76 (C6); 148,65 (C5); 155,65 (C1); 155,71 (C15); 161,88 (C13).

4.3.9. $[Cd(HLSe^5)_2](ClO_4)_2 \cdot$ 1,25dioksan (4–Se)

Za sintezu kompleksa **4–Se**, ligand $HLSe^5$ (0,05 g; 0,12 mmol) je suspendovan u EtOH i dodat je rastvor soli $Cd(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$ (0,024 g; 0,058 mmol) u EtOH. Dobijen je mikrokristalni talog žute boje. Monokristali žute boje dobijeni su sporom difuzijom para dioksana u rastvor kompleksa u $MeNO_2$. Prinos: 0,044 g (53 %). Elementalna analiza izračunata za $C_{56}H_{60}CdCl_2N_8O_{16}Se_2$ (%): C: 46,63; H: 4,19; N: 7,77. Nađeno: C: 46,88; H: 4,00; N 7,93. Λ_M ($1 \cdot 10^{-3}$ M, MeOH) = = 181,6 $\Omega^{-1}\cdot cm^2\cdot mol^{-1}$. IC (ATR, ν_{max}/cm^{-1}): 3631 (vs), 3097 (sr), 2960 (sr), 2864 (s), 1614 (sr), 1598 (s), 1578 (vs), 1567 (s), 1551 (s), 1502 (j), 1462 (sr), 1442 (sr), 1377 (vs), 1330 (sr), 1301 (s), 1249 (sr), 1216 (sr), 1187 (s), 1173 (s), 1116 (sj), 1090 (j), 1027 (sr), 915 (vs), 893 (s), 864 (sr), 834 (s), 797 (s), 775 (vs), 748 (s), 705 (s), 662 (vs), 641 (vs), 622 (sr), 603 (s), 535 (vs).^{1}H NMR (DMSO-d_6; 400 MHz) δ_H (ppm): 3,80 (s, 3H, H–C22); 6,96 (d, 2H, H–C18 i H–C20); 7,34 (m, 4H, H–C2, H–C9, H–C11 i H–C14); 7,48 (m, 3H, H–C8, H–C10 i H–C12); 7,72 (d, 2H, H–C17 i H–C21); 7,93 (t, 1H, H–C4); 8,12 (d, 1H, H–C3); 8,48 (d, 1H, H–C5), 11,32 (H–N3). $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR (DMSO-d_6; 101 MHz) δ_C (ppm): 55,57 (C22); 114,36 (C18=C20); 121,42 (C3); 122,22 (C7); 123,69 (C2=C14); 127,44 (C17=C21); 128,53 (C8); 128,55 (C12); 129,70 (C10); 129,71 (C9); 129,72 (C11); 136,99 (C16=C19); 137,04 (C4); 148,83 (C6); 148,95 (C5); 156,11 (C1); 159,36 (C15); 162,16 (C13).

4.3.10. $[Cd(HLSe^6)_2](ClO_4)_2 \cdot$ 3EtOH (5–Se)

Za sintezu kompleksa **5–Se**, ligand $HLSe^6$ (0,05 g; 0,13 mmol) je suspendovan u EtOH i dodat je rastvor soli $Cd(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$ (0,028 g; 0,067 mmol) u EtOH. Uparavanjem matičnog rastvora nakon dva dana dobijeni su kristali žute boje. Prinos: 0,039 g (45 %). Elementalna analiza izračunata za $C_{50}H_{54}CdCl_2N_8O_{11}Se_2$ (%): C: 46,76; H: 4,24; N: 8,73. Nađeno: C: 46,88; H: 4,46; N: 8,79. Λ_M ($1 \cdot 10^{-3}$ M, MeOH) = 199,0 $\Omega^{-1}\cdot cm^2\cdot mol^{-1}$. IC (ATR, ν_{max}/cm^{-1}): 3571 (s), 3100 (s), 2922 (s), 1613 (sr), 1596 (sr), 1564 (s), 1542 (vs), 1501 (j), 1466 (j), 1438 (sr), 1328 (sr), 1264 (s), 1212 (sj), 1165 (s), 1097 (j), 978 (s), 912 (s), 855 (s), 828 (s), 793 (sr), 767 (s), 745 (s), 701 (sr), 658 (s), 623

(sr), 555 (vs), 527 (vs). ^{1}H NMR (DMSO-d_6; 400 MHz) δ_H (ppm): 2,33 (s, 3H, H–C22); 7,21 (d, 2H, H–C18 i H–C20); 7,37 (m, 4H, H–C4, H–C9, H–C10 i H–C11); 7,46 (s, 1H, H–C14); 7,50 (d, 2H, H–C8 i H–C12); 7,68 (d, 2H, H–C17 i H–C21); 7,93 (t, 1H, H–C3); 8,12 (d, 1H, H–C2); 8,48 (d, 1H, H–C5); 11,26 (H–N3). ^{13}C{^{1}H} NMR (DMSO-d_6; 101 MHz) δ_C (ppm): 20,80 (C22); 121,03 (C2); 123,33 (C4); 125,64 (C17=C21); 126,40 (C16); 127,47 (C7); 127,56 (C10); 128,20 (C9=C11); 128,44 (C8=C12); 129,19 (C14); 129,35 (C18=C20); 136,66 (C6=C19); 137,19 (C3); 148,61 (C5); 155,70 (C1=C13=C15).

4.3.11. $[Cd(HLS^2)_2](NO_3)_2 \cdot H_2O$ (6–S)

Za sintezu kompleksa **6–S**, ligand HLS^2 (0,05 g; 0,16 mmol) je suspendovan u MeOH i dodat je rastvor soli $Cd(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$ (0,025 g; 0,08 mmol) u MeOH. Uparavanjem matičnog rastvora nakon pet dana dobijeni su kristali narandžaste boje. Prinos: 0,033 g (47 %). Elementalna analiza izračunata za $C_{32}H_{30}CdN_{10}O_9S_2$ (%): C: 43,92; H: 3,46; N: 16,00; S: 7,33. Nađeno: C: 44,21; H: 3,79; N: 15,51; S: 7,10. Λ_M ($1 \cdot 10^{-3}$ M, MeOH) = 175,7 $\Omega^{-1} \cdot cm^2 \cdot mol^{-1}$. IC (ATR, ν_{max}/cm^{-1}): 3608 (vs), 3453 (s), 3090 (sr), 2937 (sr), 2833 (sr), 2021 (vs), 1642 (sj), 1617 (j), 1555 (sr), 1531 (sr), 1499 (vj), 1467 (j), 1399 (j), 1355 (j), 1299 (j),1253 (j), 1230 (vj), 1133 (sj), 1098 (sr), 1036 (sr), 934 (sr), 893 (sr), 845 (sr), 825 (sr), 773 (sr), 744 (sr), 677 (s), 635 (s), 612 (vs), 581 (s), 544 (s), 514 (vs). ^{1}H NMR (DMSO-d_6; 500 MHz) δ_H (ppm): 3,75 (s, 3H, H–C16); 6,94 (d, 2H, H–C12 i H–C14); 7,16 (s, 1H, H–C8); 7,32 (dd, 1H, H–C3); 7,75 (d, 2H, H–C11 i H–C15); 7,81 (m, 2H, H–C2 i H–C4); 8,03 (s, 1H, H–C6); 8,54 (d, 1H, H–C5), 12,37 (s, 1H, H–N3). ^{13}C{^{1}H} NMR (DMSO-d_6; 126 MHz) δ_C (ppm): 55,55 (C16); 102,48 (C8); 114,42 (C12=C14); 119,61 (C2); 124,05 (C3); 127,29 (C11=C15); 127,86 (C10); 137,23 (C4); 141,73 (C6); 149,86 (C5); 150,92 (C9); 153,61 (C1); 159,26 (C13); 168,07 (C7).

4.3.12. $[Cd(HLSe^2)_2](NO_3)_2 \cdot$ MeOH (6–Se)

Za sintezu kompleksa **6–Se**, ligand $HLSe^2$ (0,05 g; 0,14 mmol) je suspendovan u MeOH i dodat je rastvor soli $Cd(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$ (0,022 g; 0,07 mmol) u MeOH. Uparavanjem matičnog rastvora nakon pet dana dobijeni su kristali crvene boje. Prinos: 0,024 g (35 %). Elementalna analiza izračunata za $C_{33}H_{32}CdN_{10}O_9Se_2$ (%): C: 40,32; H: 3,28; N: 14,25. Nađeno: C: 40,44; H: 3,35; N: 13,99. Λ_M ($1 \cdot 10^{-3}$ M, MeOH) = 162,4 $\Omega^{-1} \cdot cm^2 \cdot mol^{-1}$. IC (ATR, ν_{max}/cm^{-1}): 3455 (s), 3102 (s), 2935 (s), 2836 (s), 1639 (vs), 1614 (sr), 1527 (sr), 1501 (vj), 1467 (j), 1399 (j), 1354 (j), 1299 (j), 1251 (j), 1227 (j), 1197 (j), 1129 (sr), 1096 (sr), 1033 (sr), 930 (sr), 879 (sr), 840 (sr), 775 (sr), 734 (sr), 671 (s), 634 (s), 597 (s), 545 (s). ^{1}H NMR (DMSO-d_6; 500 MHz) δ_H (ppm): 3,73 (s, 3H, H–C16); 6,91 (d, 2H, H–C12 i H–C14); 7,31 (dd, 1H, H–C3); 7,52 (s, 1H, H–C8); 7,73 (d, 2H, H–C11 i H–C15); 7,82 (m, 2H, H–C2, H–C4); 8,06 (s, 1H, H–C6); 8,53 (d, 1H, H–C5), 12,39 (s, 1H, H–N3). ^{13}C{^{1}H} NMR (DMSO-d_6; 126 MHz) δ_C (ppm): 55,54 (C16); 105,97 (C8); 114,37 (C12=C14); 119,64 (C2); 124,10 (C3); 127,50 (C11=C15); 128,59 (C10); 137,22 (C4); 142,71 (C6); 149,89 (C5); 150,39 (C9); 153,59 (C1); 159,10 (C13); 171,28 (C7).

4.3.13. $[Cd(LS^2)_2]$ (7–S)

Za sintezu kompleksa **7–S**, ligand HLS^2 (0,10 g; 0,32 mmol) je suspendovan u MeOH i dodata je so $Cd(CH_3COO)_2 \cdot 2H_2O$ (0,086 g; 0,32 mmol). Dobijen je talog crvene boje. Kristali crvene boje dobijeni su sporom difuzijom para ciklopentana u rastvor kompleksa u metilen-hloridu (DCM). Prinos: 0,045 g (19 %). Elementalna analiza izračunata za $C_{32}H_{26}CdN_8O_2S_2$ (%): C: 52,57; H: 3,58; N: 15,33; S: 8,77. Nađeno: C: 52,19; H: 3,52; N: 15,09; S: 9,02. Λ_M ($1 \cdot 10^{-3}$ M, MeOH) = = 7,24 $\Omega^{-1} \cdot cm^2 \cdot mol^{-1}$. IC (ATR, ν_{max}/cm^{-1}): 3112 (vs), 2996 (vs), 2937 (vs), 2831 (vs), 2778 (vs), 2629 (vs), 2176 (vs), 2056 (vs), 2031 (vs), 1591 (sr), 1538 (sr), 1492 (sr), 1393 (vj), 1329 (j), 1238

(j), 1209 (j), 1174 (sj), 1108 (sj), 1085 (sj), 1026 (sr), 888 (sr), 842 (sr), 768 (sr), 738 (sr), 676 (sr), 634 (s), 610 (sr). ^{1}H NMR ($CDCl_3$; 500 MHz) δ_H (ppm): 3,73 (s, 1H, H–C16); 6,21 (s, 1H, H–C8); 6,65 (d, 2H, H–C12 i H–C14); 6,95 (m, 1H, H–C4); 7,04 (d, 1H, H–C2); 7,24 (m, 2H, H–C11 i H–C15); 7,53 (t, 1H, H–C3); 7,89 (m, 1H, H–C6); 7,98 (d, 1H, H–C5). ^{13}C{^{1}H} NMR ($CDCl_3$; 126 MHz) δ_C (ppm): 55,34 (C16); 99,06 (C8); 113,61 (C12=C14); 122,59 (C4); 122,96 (C2); 127,25 (C11); 127,32 (C15); 129,72 (C6); 138,40 (C3); 148,20 (C5); 149,43 (C10); 150,84 (C1); 155,43 (C7); 159,28 (C13); 182,20 (C9).

4.3.14. [Cd(LS^3)$_2$] (8–S)

Za sintezu kompleksa **8–S**, ligand HLS^3 (0,10 g; 0,34 mmol) je suspendovan u MeOH i dodata je so $Cd(CH_3COO)_2 \cdot 2H_2O$ (0,09 g; 0,34 mmol). Dobijen je talog crvene boje. Kristali crvene boje dobijeni su sporom difuzijom para ciklopentana u rastvor kompleksa u DCM. Prinos: 0,053 g (22 %). Elementalna analiza izračunata za $C_{32}H_{26}CdN_8S_2$ (%): C: 54,97; H: 3,75; N: 16,03; S: 9,17. Nađeno: C: 54,24; H: 3,82; N: 16,06; S: 9,21. Λ_M ($1 \cdot 10^{-3}$ M, MeOH) = 4,19 $\Omega^{-1} \cdot cm^2 \cdot mol^{-1}$. IC (ATR, ν_{max}/cm^{-1}): 3109 (vs), 3012 (vs), 2913 (vs), 2863 (vs), 2776 (vs), 2651 (vs), 1590 (sr), 1535 (sr), 1493 (s), 1474 (s), 1393 (vj), 1321 (sj), 1297 (sr), 1259 (sr), 1236 (sj), 1207 (sj), 1183 (sr), 1151 (sr), 1109 (sj), 1085 (sj), 1003 (sr), 885 (sr), 839 (sr), 814 (sr), 769 (sr), 744 (sr), 723 (sr), 675 (sr), 638 (s), 608 (s), 532 (vs). ^{1}H NMR ($CDCl_3$; 500 MHz) δ_H (ppm): 2,22 (s, 1H, H–C16); 6,28 (s, 1H, H–C8); 6,94 (m, 3H, H–C3, H–C12 i H–C14); 7,05 (d, 1H, H–C2); 7,22 (d, 2H, H–C11 i H–C15); 7,53 (t, 1H, H–C4); 7,93 (m, 2H, H–C5 i H–C6). ^{13}C{^{1}H} NMR ($CDCl_3$; 126 MHz) δ_C (ppm): 21,11 (C16); 99,98 (C8); 122,69 (C3); 123,06 (C2); 125,86 (C11=C15); 128,92 (C12=C14); 129,92 (C6); 131,57 (C7); 137,70 (C13); 138,43 (C4); 148,21 (C5); 149,67 (C10); 150,74 (C1); 181,88 (C9).

4.4. Rendgenska strukturna analiza (RSA)

4.4.1. RSA uzoraka monokristala

Svi kompleksi dobijeni su u obliku monokristala pa im je struktura rešena primenom RSA. Difrakcioni podaci su prikupljeni na sobnoj temperaturi na Xcalibur Ruby Nova difraktometru pri čemu je korišćeno monohromatsko CuKα zračenje (λ = 1,54183 Å). Za prikupljanje i redukciju podataka, utačnjavanje parametara jedinične ćelije i apsorpcionu korekciju korišćen je softverski paket CRYSALIS PRO [133]. Strukture su rešene direktnim metodama korišćenjem programa SIR2014 [134] i utačnjene su korišćenjem metode najmanjih kvadrata pune matrice na F^2 upotrebom programa SHELXL [135]. Ilustracije molekulskih struktura i kristalnog pakovanja prikazane su uz upotrebu programa MERCURY [136], dok su tabele kristalnih podataka i podatka o dužinama i uglovima veza generisane upotrebom programa WinGX [137]. Provera parametara kristalnog pakovanja urađena je pomoću programa PLATON [138]. Atomi vodonika su postavljeni u svoje izračunate geometrijske položaje koji su utačnjeni pomoću „riding" modela ili su pronađeni na diferencijalnoj Furijeovoj mapi elektronske gustine. CIF fajlovi svih struktura su deponovani u CSD pod sledećim CCDC brojevima 2077634 (**2–S**), 2077635 (**1–Se**), 2077636 (**2–Se**), 2077637 (**1–S**), 2077638 (**6–S**), 2077639 (**6–Se**), 2177360 (**7–S**) i 2177361 (**8–S**). Ovim podacima se može pristupiti besplatno putem linka https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/?. Strukture kompleksa **3–S**, **4–S**, **5–S**, **3–Se**, **4–Se** i **5–Se** nisu deponovane u bazu. Osnovni kristalografski podaci za sve komplekse dati su u tabelama u Prilogu (Tabele P2–P4).

4.5. Analiza kristalnog pakovanja

4.5.1. Konstrukcija Hiršfeldovih površina i 2D dijagrama otiska prsta

Za konstrukciju Hiršfeldovih površina kao ulazni fajlovi korišćeni su CIF fajlovi u kojima je prethodno izvršena normalizacija svih dužina veza koji uključuju atome vodonika [139]. Hiršfeldove površine i 2D dijagrami su konstruisani pomoću programa Crystal Explorer [140,141]. Veličina d_{norm} predstavlja simetričnu funkciju udaljenosti do površine između jezgara unutar i izvan Hiršfeldove površine (*de* i *di*, redom), u odnosu na njihove van der Valsove poluprečnike. Na konstruisanim Hiršfeldovim površinama kompleksa mapirane su d_{norm} vrednosti koje su prikazane sledećim bojama: crvena boja odgovara bližim kontaktima sa negativnom d_{norm} vrednošću, plava boja odgovara dužim kontaktima sa pozitivnom d_{norm} vrednošću, bela boja odgovara kontaktima gde je d_{norm} vrednost jednaka nuli. 2D dijagrami otiska prsta su izvedeni iz Hiršfeldovih površina. Na 2D dijagramima *de* i *di* vrednosti su prikazane u opsegu 0,4–2,8 Å.

4.6. Termička merenja

Termalni podaci za komplekse (**3–5)–S/Se** i **(7–8)–S** su prikupljeni na termalnom analizatoru TA Instruments SDT Q600 za simultanu termogravimetriju-diferencijalnu skenirajuću kalorimetriju. Mase uzoraka bile su oko 1 mg zbog visokog potencijala za eksploziju jedinjenja. Predeksperimenti su rađeni u atmosferi azota (protok 100 mL·min^{-1}), u lončiću od aluminijuma, brzinom grejanja od 10 °C · min^{-1}, počev od sobne temperature do 700 °C. Kao referentni uzorak korišćen je prazan lončić od aluminijuma. Da bi se izbegla eksplozija, uzorak je pokriven sa 3–4 mg Al_2O_3. Za analizu procesa desolvacije, TG-MS merenja su sprovedena na SDT Q600 instrumentu u kombinaciji sa kvadrupolnim masenim spektrometrom Hiden Analytical HPR 20, od sobne temperature do 250 °C. Masa ispitivanih uzoraka bila je približno 3 mg. Merenje je rađeno u struji argona pri čemu je protok gasa bio 50 mL · min^{-1}, a brzina grejanja bila je 10 °C · min^{-1}. Odabrani joni sa vrednostima m/z = 1–88 su praćeni u *Multiple Ion Detection* (MID) modu.

Termogravimetrijska analiza za komplekse (**1–2)–S/Se** i **6–S/Se**, urađena je pomoću TG209 Netzsch termalnog analizatora. Analizator je programiran tako da se temperatura tokom merenja održava konstantnom. Termičko razlaganje supstanci rađeno je u lončiću od aluminijuma i praćeno je u opsegu od 20 °C do 1000 °C, pri čemu je brzina zagrevanja bila 15 °C · min^{-1}. Svi eksperimenti su izvedeni pod atmosferom argona i ponovljeni su dva puta. IC spektri dobijenih gasovitih proizvoda registrovani su pomoću Bruker IFS 66 spektrofotometra. Masa ispitivanih uzoraka bila je približno 5 mg.

4.7. Određivanje konstanti stabilnosti

Metodom spektrofotometrijske titracije određene su vrednosti konstante stabilnosti kompleksa nastalih kao rezultat interakcije liganda sa Cd(II) jonima. UV-Vis Evolution 300 spektrofotometar je korišćen za snimanje elektronskih spektara u opsegu 200–600 nm. Metanolni rastvori liganada su pripremljeni neposredno pre snimanja. Tokom eksperimenta, koncentracija liganda je održavana konstantnom što je omogućilo posmatranje spektralnih promena izazvanih interakcijom katjona metala i liganda. Kao izvori Cd(II) jona korišćeni su $Cd(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$, $Cd(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$ i $Cd(CH_3COO)_2 \cdot 2H_2O$ (prekristalisan i sušen na 170 °C). Kako bi se obezbedilo konstantno mešanje titranta sa analitom korišćena je magnetna mešalica, a za doziranje titranta automatski mikrotitracioni Cerko-Lab sistem opremljen Hamiltonovim špricem od 1 mL. Jedan titracioni korak je bio 8,74 µL, kada je kao izvor Cd(II) jona korišćen $Cd(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$ i $Cd(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$, odnosno 8,31 µL, kada

je kao izvor Cd(II) jona korišćen $Cd(CH_3COO)_2 \cdot 2H_2O$. Tokom svakog ciklusa titracije, konstantna temperatura od 25 °C, održavana je pomoću Lauda cirkularnog termostatičkog sistema (tačnost temperature ± 0,10 °C). Titracije su ponovljenje dva puta da bi se osigurala ponovljivost rezultata. Podaci dobijeni merenjem su obrađeni u OriginLab programu.

Uzastopne i kumulativne konstante stabilnosti određene su korišćenjem računarskog programa EQUID [142,143] koji je zasnovan na algoritmu u kome se na osnovu podataka dobijenih merenjem opisuje ravnotežno stanje u rastvoru [144,145]. Detalji o proračunu dati su u Prilogu.

4.8. Antimikrobna aktivnost

Antimikrobna aktivnost sintetisanih jedinjenja obuhvatala je sledeće sojeve mikrooganizama: Gram-negativne bakterije *Escherichia coli* (*E. coli*, ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*, ATCC 9027), *Proteus hauseri* (*P. hauseri*, ATCC 13315), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*, ATCC 10031), *Salmonella enterica* subsp. *enterica serovar Enteritidis* (*S. enterica*, ATCC 13076); Gram-pozitivne bakterije *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*, ATCC 6538), *Clostridium sporogenes* (*C. sporogenes*, ATCC 19404), *Micrococcus luteus* (*M. luteus*, ATCC 4698 i ATCC 10240), *Bacillus subtilis* (*B. subtilis*, ATCC 6633), gljivice *Candida albicans* (*C. albicans*, ATCC 10231) i *Aspergillus brasilliensis* (*A. brasilliensis*, ATCC 16404), kvasac *Saccharomyces cerevisiae* (*S. cerevisiae*, ATCC 9763).

Antimikrobna aktivnost rađena je mikrodilucionom metodom ustanovljenom od strane CLSI, SAD [146]. Korišćena je mikrotitraciona pločica sa 96 bunara i svaki je napunjen sa po 100 μL Mule Hitonovim bujonom za bakterije i Saburo dekstroznim bujonom za gljivice. Alikvot od 100 μL rastvora ispitivanih jedinjenja (koncentracije 10 $mg \cdot mL^{-1}$) dodat je u prvu kolonu mikrotitar pločice i dvostruko je razblažen duž svakog reda. Suspenzija mikroorganizama pripremljena je u 0,9 % fiziološkom rastvoru. Gustina početne suspenzije upoređena je sa 0,5 Makfarlandovim standardom. U svaki bunar dodato je 10 μL razblaženih suspenzija bakterija, gljivica i kvasca, pri čemu je finalna koncentracija za bakterije bila $5 \cdot 10^5$ $CFU \cdot mL^{-1}$ i $5 \cdot 10^3$ $CFU \cdot mL^{-1}$ (CFU – broj jedinica formiranih kolonija po mililitru; engl. *Colony forming units per milliliter*). Kao pozitivna kontrola za bakterije korišćen je eritromicin, dok je za gljivice i kvasac korišćen amfotericin B. Uzorci sa bakterijama su inkubirani 24 h na 37 °C, dok su uzorci sa gljivicama i kvascem inkubirani 48 h na 28 °C. Bakterijski rast uočen je dodavanjem 20 μL 0,5 % TTC (2,3,5-trifeniltetrazolijum-hlorid) [147]. MIC (minimalna inhibitorna koncetracija) je definisana kao najniža koncentracija jedinjenja pri kojoj se ne može uočiti vidljiv rast mikroorganizama (crveno obojena kuglica na dnu bunara nakon dodatka TTC).

4.9. Antioksidativna aktivnost

Ukupan antioksidativan kapacitet sintetisanih jedinjenja određen je primenom dva testa: DPPH i ABTS. DPPH spektri su snimljeni na Apliscan Thermo Scientific spektrofotometru dok su ABTS spektri snimljeni na Shimadzu UV-2550 spektrofotometru. Oba spektrofotometrijska testa zasnivaju se na transferu elektrona između slobodnog radikala i sintetisanog jedinjenja pri čemu dolazi do obezbojavanja rastvora [148,149]. Promene boje rastvora praćenje su merenjem apsorbance na 517 nm (DPPH esej), odnosno 734 nm (ABTS esej).

4.9.1. Test obezbojavanja rastvora DPPH radikala

Komercijalno dostupan DPPH je rastvoren u metanolu pri čemu je finalna koncentracija bila $6{,}48 \cdot 10^{-5}$ M. Sve supstance su rastvorene u DMSO i razblažene u 10 različitih koncentracija (opseg

koncentracija je bio 6,5 – 3330 μg · mL^{-1}. Korišćena je mikrotitar pločica sa 96 bunara. U svaki bunar sipano je 140 μL DPPH rastvora i 10 μL DMSO rastvora ispitivanih jedinjenja (kontrolna proba je sadržala 10 μL DMSO). Mikrotitar pločica je inkubirana 30 min na 25 °C u mraku, a potom je izmerena apsorbancija na 517 nm. Sva merenja izvršena su u triplikatu. Antioksidativna aktivnost ispitivanih jedinjenja izračunata je prema sledećoj jednačini:

Efekat uklanjanja DPPH radikala (%) = $[(A_{kontrole}–A_0–A_{uzorka})/A_{kontrole})]$ x 100

$A_{kontrole}$ i A_{uzorka} predstavljaju vrednosti maksimuma apsorbancije DPPH u kontrolnom rastvoru i rastvoru koji dodatno sadrži ispitivano jedinjenje, dok se A_0 odnosi na apsorbanciju rastvora sintetisanih kompleksa. Merenje A_0 je neophodan korak kako bi se neutralisala boja koja potiče od samih kompleksnih jedinjenja. Ako se eksperiment izvede na ovaj način, boja jedinjenja ne utiče na određivanje antioksidativne aktivnosti. IC_{50} vrednost je definisana kao ukupna koncentracija antioksidansa koja početnu količinu DPPH radikala smanji za 50 %. IC_{50} vrednosti su izračunate sa grafika zavisnosti efekta uklanjanja DPPH radikala (%) od koncentracije ispitivanih jedinjenja. Kao pozitivna proba korišćena je askorbinska kiselina.

4.9.2. Test obezbojavanja rastvora ABTS katjon radikala

ABTS katjon radikal se generiše u hemijskoj reakciji vodenog rastvora ABTS diamonijum soli, koncentracije 7 mM i rastvora kalijum-persulfata, koncentracije 2,45 mM [148]. Nakon mešanja ova dva rastvora, smeša je držana na sobnoj temperaturi u mraku, tokom noći. Pre analize, reagens karakteristično plavo-zelene boje je razblažen fosfatnim puferom (pH = 7,4) tako da je njegova apsorbancija na 734 nm bila 0,900 ± 0,020. Rastvori ispitivanih jedinjenja pripremljeni su u DMSO pri čemu je finalna koncentracija bila od 0 do 1 mM. Alikvoti od 100 μL tako pripremljenih rastvora jedinjenja pomešani su sa zapreminom od 1 mL rastvora ABTS i smeša je mešana 15 min. Ovako pripremljena smeša je inkubirana 30 min na sobnoj temperaturi. Kao standardni antioksidans korišćen je trolox. Apsorbancija je merena na 734 nm naspram slepe probe [150]. Antioksidativna aktivnost ispitivanih jedinjenja izračunata je prema sledećoj jednačini:

Efekat uklanjanja $ABTS^{\bullet+}$ (%) = $[(A_{kontrole}–A_{uzorka})/A_{kontrole}]$ x 100

$A_{kontrole}$ predstavlja početnu (kontrolnu) apsorbanciju $ABTS^{\bullet+}$, a A_{uzorka} predstavlja apsorbanciju preostale količine ABTS u prisustvu ispitivane supstance ili standarda. IC_{50} vrednost je izračunata za sve supstance sa grafika zavisnosti efekta uklanjanja $ABTS^{\bullet+}$ (%) od koncentracije ispitivanih jedinjenja.

4.10. Doking studija

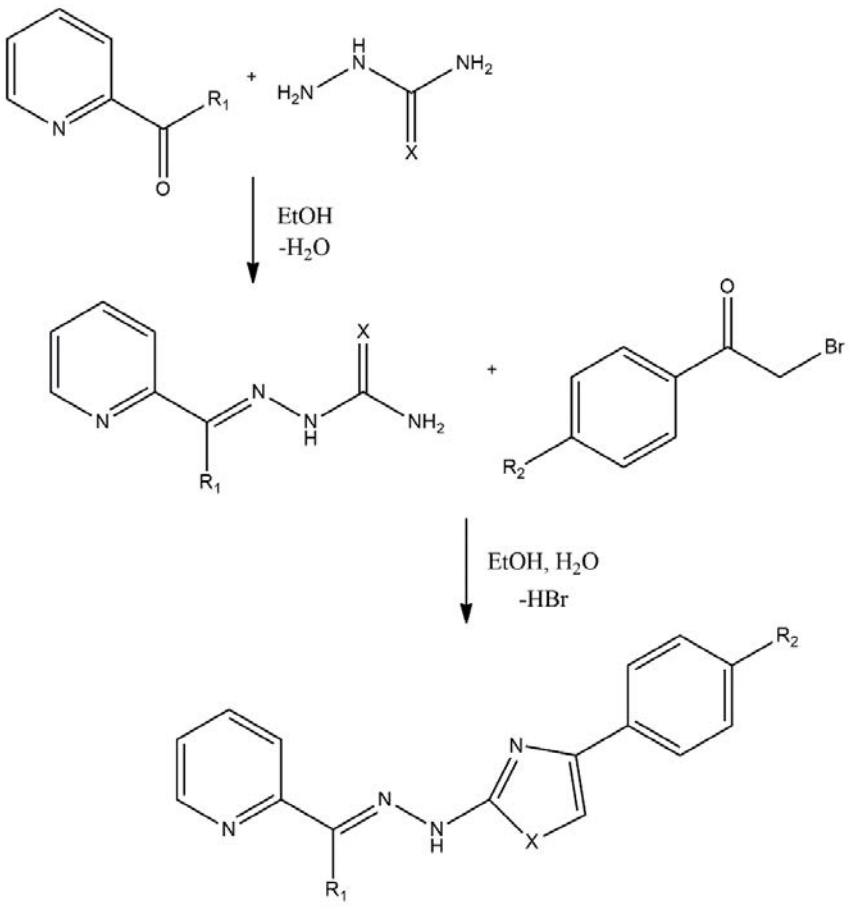
Strukture kompleksa **7–S** i **8–S** su optimizovane upotrebom APFD funkcionala, sa *6-31g**** bazis setom za atome nemetala i *lanl2dz* bazis setom za atom Cd. Merz-Kollman nalektrisanja atoma su izračunata za sve atome na istom nivou, prema shemi restriktovanog elektrodnog potencijala (RESP, engl. *Restrained electrostatic potencial*). Struktura oligonukleotida sa 12 baznih parova, reprezent strukture DNK, je preuzeta iz proteinske baze podataka (pdb kod: 1BNA) [151]. Izabrana struktura predstavlja dvostruku spiralu DNK sa dva regiona bogata G≡C parovima i jednim regionom bogatim A=T parovima, između njih. Priprema oligonukleotida i generisanje fajlova je urađeno u softveru AutoDockTools, dok je AutoDock 4.2 program korišćen za molekulski doking [152]. Za detekciju aktivnog mesta konstruisana je 3D ćelija koja sadrži celu strukturu izabranog oligonukleotida u cilju ispitivanja afiniteta vezivanja kompleksa Cd(II). Korišćen je Lamarckian genetički algoritam kao

metoda izbora za virtuelno skeniranje, sa 100 GA pokretanja za svaki doking. Za vizualizaciju i analizu rezultata upotrebljen je softver Discovery Studio [153].

5. REZULTATI I DISKUSIJA

5.1. Sinteze liganada

Prvi korak u sintezi liganada (Shema 2) HLS^{1-3} i $HLSe^{1-3}$ na bazi 2-formilpiridina predstavlja reakcija heterocikličnog aromatičnog aldehida sa tio/selenosemikarbazidom pri čemu se gradi 2-(piridin-2-il)-tio/selenosemikarbazon. Daljom reakcijom tio/selenosemikarbazona sa α-bromo karbonilnim jedinjenjem gradi se proizvod, 2,4-supstituisani hidrazonil-tiazol ili 2,4-supstituisani hidrazonil-selenazol [31]. Svi ligandi su dobijeni u obliku taloga žute do oker boje i prekristalisani su iz EtOH sporim uparavanjem rastvarača. Ligandi HLS^{4-6} i $HLSe^{4-6}$ sintetisani su trokomponentnom reakcijom bez izolovanja međuproizvoda (Shema 2). Reakcionu smešu su činili 2-benzoilpiridin i tio/selenosemikarbazid, a posle kratkog refluktovanja u EtOH dodata je ekvimolarna količina $NaHCO_3$ i odgovarajućeg α-bromo karbonilnog jedinjenja. Nakon završetka reakcije proizvod je istaložen dodavanjem vode. Dobijeni su talozi žute do oker boje. Svi proizvodi su prekristalisani sporim uparavanjem metanolnog, etanolnog ili acetonitrilnog rastvora. Čistoća i sastav svih sintetisanih liganada određeni su elementalnom analizom. Strukturna karakterizacija liganada urađena je primenom IC, NMR i UV-Vis spektroskopije.



R_1	X	R_2	Oznaka	R_1	X	R_2	Oznaka
H	S	H	HLS^1	Ph	S	H	HLS^4
		OCH_3	HLS^2			OCH_3	HLS^5
		CH_3	HLS^3			CH_3	HLS^6
	Se	H	$HLSe^1$		Se	H	$HLSe^4$
		OCH_3	$HLSe^2$			OCH_3	$HLSe^5$
		CH_3	$HLSe^3$			CH_3	$HLSe^6$

Shema 2. Shematski prikaz sinteze liganada.

5.2. Sinteze kompleksa

U Tabeli 7 dati su uslovi pod kojima su dobijena kompleksna jedinjenja u obliku monokristala. Prvobitno odabrana so bila je $Cd(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$, i odabran je molski odnos 2 : 1 jer je bilo očekivano da će se dva molekula liganda, u neutralnom obliku, koordinovati za jon metala. Ovim načinom uspešno je sintetisano deset kompleksa (Tabela 7). Međutim, pod opisanim reakcionim uslovima kompleksi sa ligandima HLS^2 i $HLSe^2$ nisu mogli biti dobijeni u obliku monokristala. Odlučeno je da se promeni polazna so kadmijuma, pri čemu je sledeći izbor bio $Cd(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$ i željeni proizvodi su uspešno sintetisani. S obzirom na to da su svi dobijeni kompleksi bili katjonski, postavilo se pitanje da li se može dobiti analogna serija neutralnih kompleksa u kojima bi se ligandi koordinovali u monoanjonskom obliku. Uspešno su sintetisani neutralni kompleksi sa ligandima HLS^2 i HLS^3, pri čemu je kao polazna so korišćen $Cd(CH_3COO)_2 \cdot 2H_2O$. U želji da se ipak dobije kompletna serija neutralnih kompleksa, pokušane su različite promene reakcionih uslova (molski

odnos, rastvarač, dodatak jake baze, vreme i temperatura pri kojoj se odvijala sinteza), ali su uglavnom dobijani slabo rastvorni proizvodi koje nije bilo moguće prekristalisati i okarakterisati. Čistoća svih jedinjenja prikazanih u Tabeli 7 potvrđena je elementalnom analizom, a strukturna karakterizacija je urađena primenom RSA, IC, NMR i UV-Vis spektroskopije.

Tabela 7. Pregled sintetisanih kompleksa Cd(II)

Oznaka liganda	Polazna so Cd(II)	Rastvarač	Molski odnos L : M	Uslovi dobijanja monokristala	Formula kompleksa	Oznaka kompleksa
HLS^1	$Cd(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$	MeOH	2 : 1	Kristalizacija iz matičnog rastvora	$[Cd(HLS^1)_2](ClO_4)_2$	**1–S**
HLS^3				Kristalizacija iz matičnog rastvora	$[Cd(HLS^3)_2](ClO_4)_2 \cdot 2H_2O$	**2–S**
HLS^4		EtOH		Difuzija para dioksana u $MeNO_2$ rastvor kompleksa	$[Cd(HLS^4)_2](ClO_4)_2 \cdot$ dioksan	**3–S**
HLS^5				Kristalizacija iz matičnog rastvora	$[Cd(HLS^5)_2](ClO_4)_2 \cdot 3EtOH$	**4–S**
HLS^6				Difuzija para dioksana u $MeNO_2$ rastvor kompleksa	$[Cd(HLS^6)_2](ClO_4)_2 \cdot$ dioksan $\cdot MeNO_2$	**5–S**
$HLSe^1$		MeOH		Kristalizacija iz matičnog rastvora	$[Cd(HLSe^1)_2](ClO_4)_2$	**1–Se**
$HLSe^3$				Kristalizacija iz matičnog rastvora	$[Cd(HLSe^3)_2](ClO_4)_2$	**2–Se**
$HLSe^4$		EtOH		Difuzija para dioksana u $MeNO_2$ rastvor kompleksa	$[Cd(HLSe^4)_2](ClO_4)_2$	**3–Se**
$HLSe^5$				Kristalizacija iz matičnog rastvora	$[Cd(HLSe^5)_2](ClO_4)_2 \cdot$ 1,25dioksan	**4–Se**
$HLSe^6$				Difuzija para dioksana u $MeNO_2$ rastvor kompleksa	$[Cd(HLSe^6)_2](ClO_4)_2 \cdot 3EtOH$	**5–Se**
HLS^2	$Cd(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$	MeOH		Kristalizacija iz matičnog rastvora	$[Cd(HLS^2)_2](NO_3)_2 \cdot H_2O$	**6–S**
$HLSe^2$				Kristalizacija iz matičnog rastvora	$[Cd(HLSe^2)_2](NO_3)_2 \cdot$ MeOH	**6–Se**
HLS^2	$Cd(CH_3COO)_2 \cdot 2H_2O$		1 : 1	Difuzija para ciklopentana u DCM rastvor kompleksa	$[Cd(LS^2)_2]$	**7–S**
HLS^3				Difuzija para ciklopentana u DCM rastvor kompleksa	$[Cd(LS^3)_2]$	**8–S**

5.3. IC spektroskopija

Analizom snimljenih IC spektara liganada $HLS^{1–6}$/$HLSe^{1–6}$ uočeno je da se trake koje potiču od N–H valencionih vibracija nalaze u osegu 3336−3017 cm^{-1} [154]. Takođe, trake koje potiču od simetričnih i asimetričnih vibracija metilenske grupe nalaze se u opsegu od 3000 do 2711 cm^{-1} [154]. Trake srednje jakog intenziteta na 1609−1597 cm^{-1} potiču od *ν*(C=N) vibracije iz tiazolovog/selenazolovog prstena. Trake veoma jakog intenziteta koje se nalaze u opsegu 1573−1551 cm^{-1} potiču od vibracija *ν*(C=N) iminske grupe [154]. Trake koje potiču od aromatičnih C–C i C–H vibracija nalaze se u opsegu 1489−1407 cm^{-1} [155]. Pored navedenih, u IC spektrima liganada HLS^2, $HLSe^2$, HLS^5 i $HLSe^5$, primećene su trake u dva regiona, 1247−1243 cm^{-1} i 1179−1173 cm^{-1}, koje potiču od simetričnih i asimetričnih vibracija C–O veze, redom [156]. Apsorpcioni opseg između 800 cm^{-1} i 400 cm^{-1} pripisuje se vibracijama aromatičnog prstena [156].

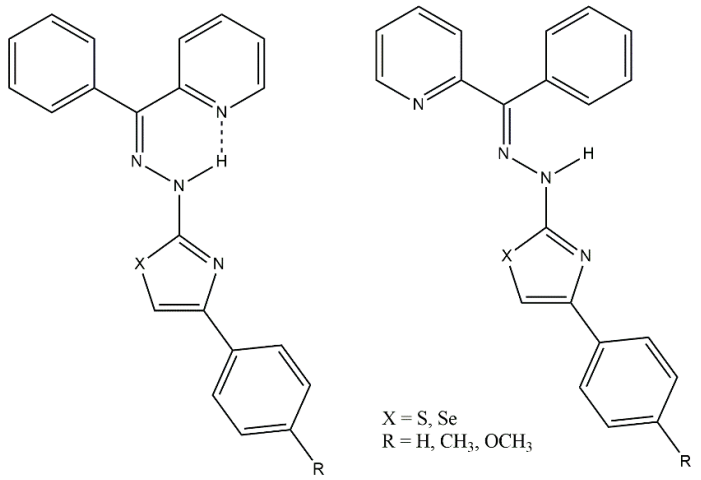
Poređenjem spektara liganada i spektara odgovarajućih katjonskih kompleksa uočavaju se trake u spektrima kompleksa koje potiču od anjona (nitrata i perhlorata) što ukazuje na to da je došlo do formiranja kompleksa. Valencione vibracije nitratnog anjona u kompleksu **6–S** uočene su na 1399 cm^{-1} i 1355 cm^{-1}. Opisane vibracije kod kompleksa **6–Se** nalaze se na gotovo istom pomeranju (1399 cm^{-1} i 1354 cm^{-1}). U kompleksima kod kojih se perhlorat nalazi u spoljašnjoj sferi (**1–5)–S/Se** zapažene su široke trake veoma jakog intenziteta u apsorpcionom opsegu od 1127 cm^{-1} do 1029 cm^{-1} [157]. Poređenjem preostalih traka, može se pretpostaviti da se koordinacija ostvaruje preko atoma azota iz tiazolovog ili selenazolovog prstena kao i preko iminskog atoma azota. U svim katjonskim kompleksima traka koja potiče od istežućih *ν*(C=N) tiazolovog ili selenazolovog prstena pomerene su ka većem talasnom broju i to za 6–30 cm^{-1}, odnosno za 13–47 cm^{-1}, redom. Kada je u pitanju traka koja potiče od valencione vibracije iminske grupe *ν*(C=N), njen intenzitet se značajno smanjuje i pomera ka većem talasnom broju za 10–42 cm^{-1} [158]. Kod neutralnih kompleksa **7–S** i **8–S** primećeno je značajno smanjenje intenziteta, kao i odsustvo traka u regionu oko 3000 cm^{-1}, što ukazuje na to da su se ligandi koordinovali u anjonskom obliku. Trake koje potiču od vibracija *ν*(C=N) tiazolovog prstena i vibracija *ν*(C=N) iminske grupe pomerene su ka značajno nižim vrednostima talasnog broja za ~20 cm^{-1} i ~40 cm^{-1}, redom. IC spektri svih sintetisanih jedinjenja dati su u Prilogu (Slike P1−P26).

5.4. NMR spektroskopija

U ^1H i ^{13}C NMR spektrima liganada na bazi 2-formilpiridina, $HLS/Se^{1–3}$, uočen je samo jedan set signala, što je dokaz da se ovi ligandi u rastvoru nalaze samo u obliku jednog, od dva moguća (*E* i *Z*) izomera. Analizom NOESY spektara ovih liganada pronađen je korelacioni signal između vodonika sa iminskog atoma ugljenika (H–C6=N2–N3) i vodonika koji pripada hidrazonskom atomu azota (N2–N3–H), što ukazuje na to da je u svim slučajevima prisutan samo *E* izomer. Signali koji potiču od atoma vodonika koji je vezan za hidrazonski atom azota u ^1H NMR spektrima ove grupe liganada uočavaju se u opsegu od 12,38 do 12,54 ppm što je u saglasnosti sa postojanjem *E* izomernog oblika svih sintetisanih liganada [31].

Kod liganada na bazi 2-benzoilpiridina situacija je malo složenija. Pet od šest liganada postoji u obliku dva izomera ($HLS^{4–6}$, $HLSe^{5–6}$), dok je samo kod $HLSe^4$ u NMR spektrima uočen jedan set signala. To je u skladu sa literaturnim podacima da se jedinjenja − derivati asimetričnih ketona javljaju u dva oblika (Slika 19) [159]. Odgovarajući spektri dati su u Prilogu (Slike P27−P45). Udeo izomernih oblika ovih liganada u DMSO-d_6 rastvoru prikazan je u Tabeli 8. Tumačenjem spektara

uočeno je dominantno postojanje *Z* izomera na osnovu hemijskog pomeranja H–N3 atoma vodonika (13,45−13,63 ppm). Intramolekulska vodonična interakcija između atoma vodonika sa hidrazonskog atoma azota (H–N3) i piridinskog atoma azota (N1) odgovorna je za formiranje *Z* izomernog oblika. Signali na niskom polju, u opsegu 10,72–11,52 ppm, karakteristika su *E* izomernih oblika ovih liganada usled vodonične interakcije H–N3 sa rastvaračem. U literaturi je već poznato da ne postoji značajna razlika u biološkoj aktivnosti između izomernih formi, stoga ligandi na bazi 2-benzoilpiridina za potrebe daljih istraživanja nisu razdvajani na pojedinačne izomere [160].



Slika 19. Strukturne formule dva moguća izomerna oblika liganada na bazi 2-benzoilpiridina.

Tabela 8. Molski udeo *E* i *Z* izomera u DMSO-d_6 rastvoru liganda na bazi 2-benzoilpiridina

	Zastupljenost izomera, molski udeo (%)				
	HLS^4	HLS^5	HLS^6	$HLSe^5$	$HLSe^6$
Glavni (*Z*) izomer	85	64	65	61	57
Sporedni (*E*) izomer	15	36	35	39	43

U ^1H i ^{13}C NMR spektrima svih sintetisanih kompleksa uočen je samo jedan set signala. Slike snimljenih spektara date su u Prilogu (Slike P46–P86). Signal koji potiče od protona sa H–N3 nalazi se u opsegu 12,38−12,46 ppm u protonskim spektrima kompleksa sa ligandima na bazi 2-formilpiridina, dok se kod kompleksa sa ligandima na bazi 2-benzoilpiridina signal H–N3 nalazi u opsegu 10,73−11,32 ppm. Na osnovu prisustva pomenutog signala može se pretpostaviti da su se u ovim kompleksima lignadi koordinovali u neutralnom obliku. Daljim poređenjem protonskih NMR spektara uočava se da se hemijska pomeranja u spektrima kompleksa gotovo i ne razlikuju u odnosu na hemijska pomeranja odgovarajućih protona liganada. Za razliku od kompleksa ostalih *d*-metala, kod kompleksa metala čija je elektronska konfiguracija jona d^{10}, karakteristično je mnogo manje pomeranje signala u NMR spektima kompleksa u odnosu na odgovarajuće ligande. Ovo je potvrđeno kod kompleksa Zn(II) sa ligandima HLS^2 i HLS^3 [161], kao i u slučaju kompleksa Zn(II) sa 2-hinolinkarboksaldehid selenosemikarbazonom [162]. U NMR spektrima kompleksa sa liganadima na bazi 2-benzoilpiridina uočeno je prisustvo signala koji potiču od određenih rastvarača. Ovo je u skladu sa činjenicom da svi kompleksi koji u osnovi imaju 2-benzoilpiridin, izuzev **3–Se**, u svojoj kristalnoj strukturi imaju prisutne kristalne rastvarače (dioksan, nitrometan, etanol).

U protonskim spektrima kompleksa **7–S** i **8–S** nije uočen signal na hemijskom pomeranju većem od 7,98 ppm, koji bi se mogao pripisati atomu vodonika sa iminskog atoma azota H–N3. Ovo ukazuje na to da su ligandi u kompleksima **7–S** i **8–S** za Cd(II) jon koordinovani u monoanjonskom (deprotonovanom) obliku. Pomeranje ka višem polju signala H–C2 i H–C5 u ^{1}H NMR spektrima **7–S** i **8–S** u odnosu na signale ovih protona odgovarajućih liganada objašnjava se koordinacijom liganada preko piridinskog atoma azota N1. Pored toga, uočeno je pomeranje signala protona H–C8 ka višem polju u spektrima kompleksa u odnosu na ligand, što ukazuje na dodatnu koordinaciju liganada preko N4 atoma azota tiazolovog prstena. Izražena pomeranja signala ka nižem polju uočena su i u ^{13}C spektrima kompleksa (C1, C5, C7, C8) u odnosu na ligande, što dodatno potkrepljuje činjenicu o pretpostavljenoj koordinaciji.

5.5. UV-Vis spektroskopija

Snimljeni su UV-Vis spektri liganada i kompleksa u rastvoru DMSO-a, a odgovarajući spektri nalaze se u Prilogu (Slike P87 i P88). U Tabeli 9 prikazani su apsorpcioni maksimumi za sva ispitivana jedinjenja. U UV-Vis spektrima liganada postoje dva apsorpciona maksimuma. Posmatran je uticaj strukturnih promena kod liganada, kao što su zamena atoma vodonika iminske grupe fenil grupom, atoma halkogena i supstituenata na periferiji liganada, na dobijene spektralne podatke, ali nije uočen nikakav trend. Kod katjonskih kompleksa, u čijoj osnovi se nalazi 2-formilpiridin ((**1–2)–S/Se** i **6–S/Se**) uočavaju se dva apsorpciona maksimuma, koja su vrlo bliska ili gotovo identična apsorpcionim maksimumima odgovarajućih liganada, što ukazuje na to da postoje samo interligand prelazi. U spektrima katjonskih kompleksa na bazi 2-benzoilpiridina ((**3–5**)**–S/Se**) i neutralnih kompleksa (**7–S** i **8–S**), pored dva apsorpciona maksimuma koja se nalaze na sličnim talasnim dužinama kao u spektrima liganada, postoje i dodatni maksimumi u opsegu 473–484 nm.

Tabela 9. Asporpcioni maksimumi svih ispitivanih jedinjenja

Oznaka jedinjenja	**λ (nm)**	**Oznaka jedinjenja**	**λ (nm)**
HLS[1]	266; 354	**8–S**	270; 350; 473
HLS[2]	279; 357	HLSe[1]	273; 363
HLS[3]	271; 356	HLSe[2]	284; 367
HLS[4]	267; 370	HLSe[3]	277; 366
HLS[5]	279; 369	HLSe[4]	272; 380
HLS[6]	271; 363	HLSe[5]	281; 386
1–S	269; 355; 474*	HLSe[6]	275; 384
2–S	271; 357; 476*	**1–Se**	274; 363; 476*
3–S	266; 357; 482	**2–Se**	277; 366; 477*
4–S	278; 356; 482	**3–Se**	272; 376; 483
5–S	269; 356; 482	**4–Se**	282; 389; 484
6–S	279; 359; 477*	**5–Se**	275; 385; 484
7–S	269; 353; 474	**6–Se**	284; 370; 476*

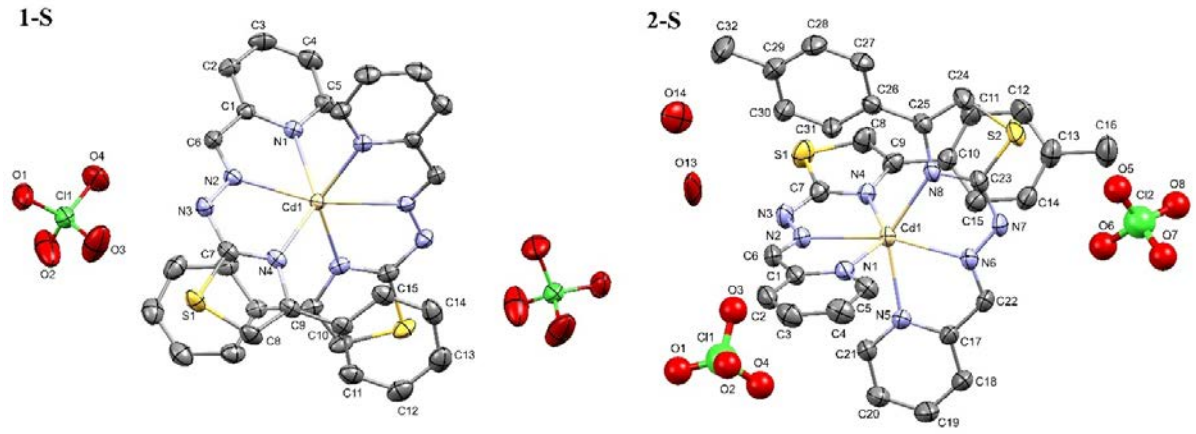
*Apsorpcioni maksimum veoma slabog intenziteta.

5.6. Analiza molekulskih struktura

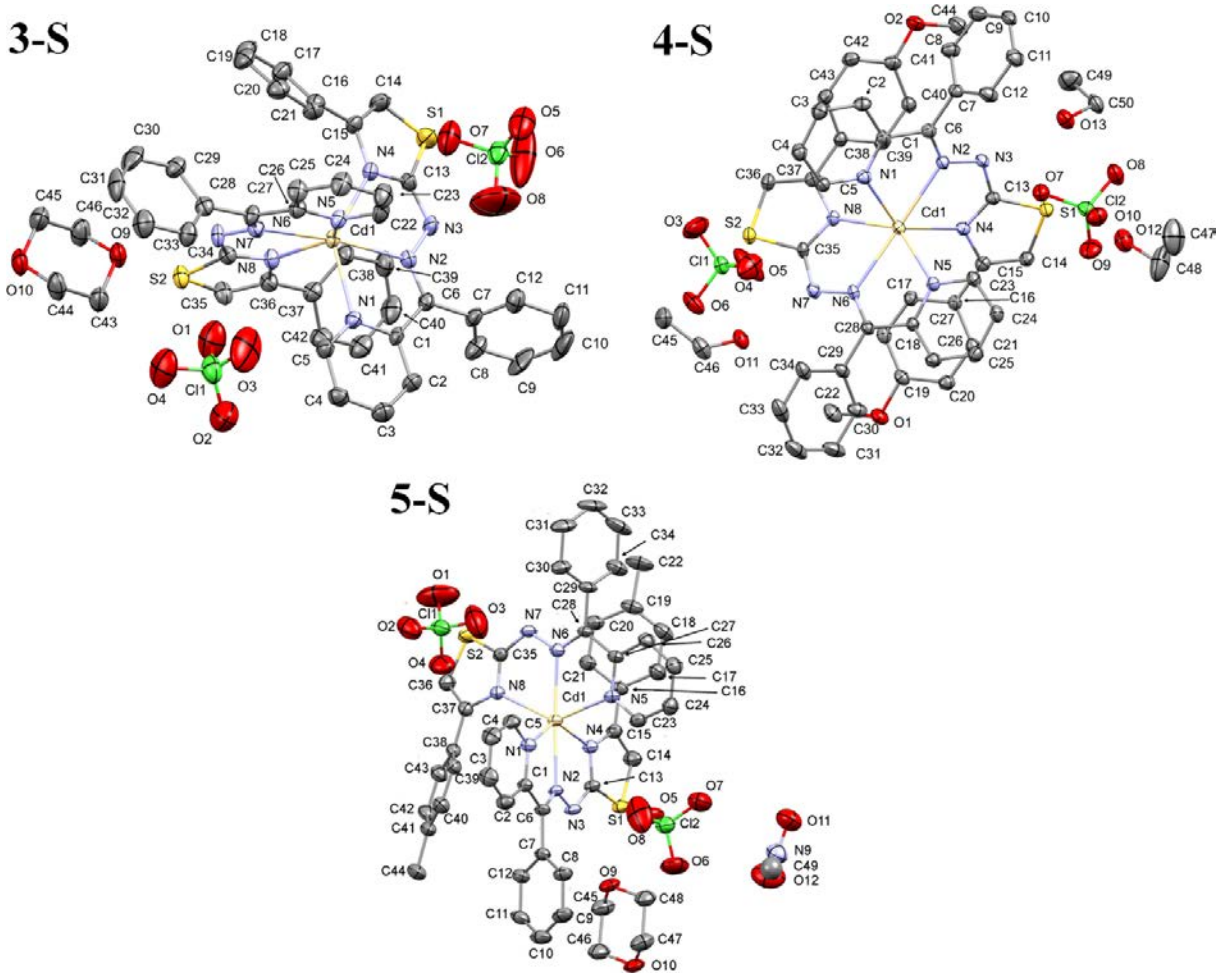
5.6.1. Molekulske strukture kompleksa (1–5)–S/Se sa perhloratnim jonima u spoljašnjoj sferi

ORTEP prikazi molekulskih struktura kompleksa **1–S** i **2–S** dati su na Slici 20, a kompleksa **3–S**, **4–S** i **5–S** na Slici 21. Kompleksi kristališu u monokliničnom kristalnom sistemu, ali u različitim prostornim grupama (**1–S**: *C*2/*c*; **2–S**: $P2_1/n$; **3–S** i **5–S**: *Pn*; **4–S**: $P2_1/c$). Kod kompleksa **1–S** asimetričnu jedinicu čini polovina kompleksnog katjona i jedan perhloratni anjon. Jon Cd(II) se u

ovoj strukturi nalazi u specijalnom položaju (Vikofovo slovo *e*, multiplicitet položaja 4), na osi drugog reda (simetrijska operacija: 2–*x*, *y*, 1/2–*z*). Kompleksi **2–S**, **3–S**, **4–S** i **5–S** u svojoj strukturi imaju kristalne rastvarače. Kompleks **2–S** kristališe kao dihidrat. Kompleks **3–S** kristališe sa jednim molekulom dioksana. Kompleks **4–S** kristališe sa tri molekula etanola, dok kompleks **5–S** kristališe sa po jednim molekulom dioksana i nitrometana. Koordinacioni broj Cd(II) u svim kompleksima je šest i ligandi su koordinovani u neutralnom obliku preko piridinskog, iminskog i tiazolovog atoma azota. Tridentatnom koordinacijom liganda nastaju dva petočlana helatna prstena koji su skoro u potpunosti planarni. Geometrija centralnog jona Cd(II) je distorgovana tj. iskrivljena oktaedarska usled ograničenja uglova koordinacionih veza uzrokovanih stereohemijom liganada. Veze metal-ligatorski atom nisu ekvivalentne i nalaze se u opsegu od 2,313(4) Å do 2,393(4) Å (Tabela P5, Prilog), što je povezano sa različitim poluprečnikom donorskih atoma azota zbog različite hibridizacije. Piridinski atomi azota (N1 i N5) grade sa centralnim jonom metala neznatno duže veze u odnosu na iminske atome azota (N2 i N5) i atome azota koji pripadaju tiazolovom prstenu (N3 i N6). Uglovi koordinativno-kovalentnih veza su u opsegu od 67,84(17)° do 175,59(19)° (Tabela P6, Prilog). Ovako nastali kompleksni katjoni u svojoj spoljašnjoj sferi sadrže dva perhloratna anjona. Kod kompleksa **2–S** jedan perhloratni anjon je neuređen na dve pozicije sa okupacionim faktorima 0,288 i 0,712.



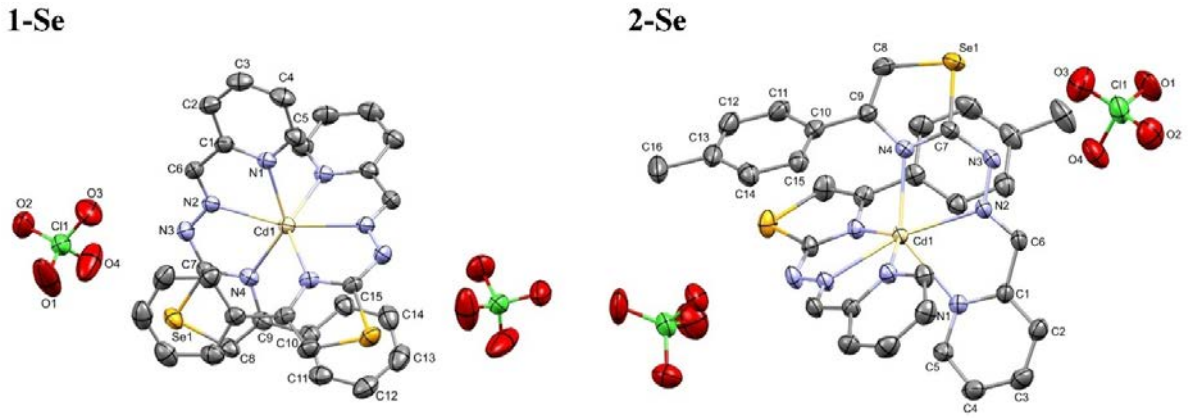
Slika 20. ORTEP prikazi molekulskih struktura kompleksa **1–S** i **2–S** sa oznakama atoma. Termalni elipsoidi su prikazani sa 30 % verovatnoće. Zbog preglednosti atomi vodonika nisu prikazani u svim strukturama.



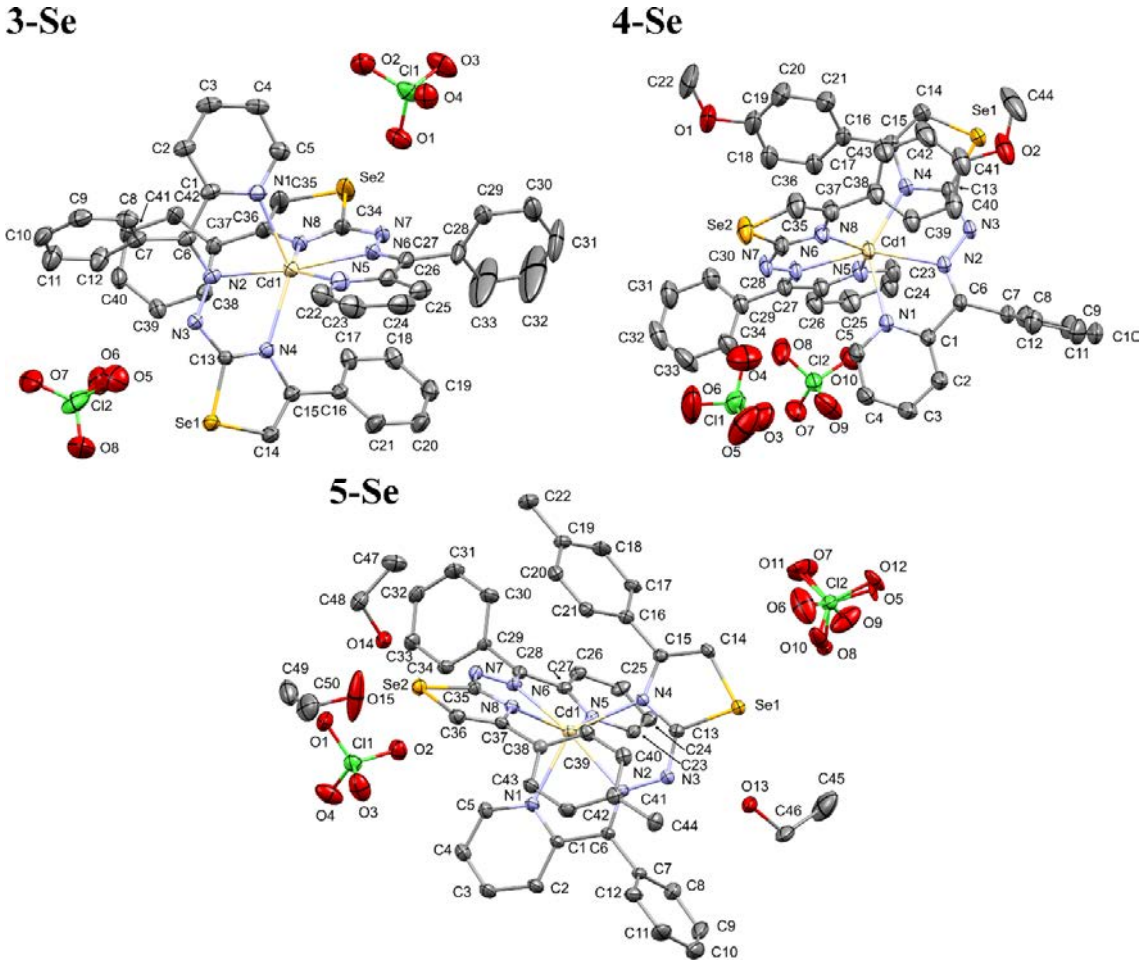
Slika 21. ORTEP prikazi molekulskih struktura kompleksa **3–S**, **4–S** i **5–S** sa oznakama atoma. Termalni elipsoidi su prikazani sa 30 % verovatnoće. Zbog preglednosti u svim strukturama nisu prikazani atomi vodonika.

ORTEP prikazi molekulskih struktura kompleksa **1–Se** i **2–Se** dati su na Slici 22, a kompleksa **3–Se**, **4–Se** i **5–Se** na Slici 23. Rezultati RSA ukazuju da kompleksi **1–Se** i **2–Se** kristališu u monokliničnom sistemu u različitim prostornim grupama, *C*2/*c* i *I*2/*a*, redom. Asimetričnu jedinicu čine polovina kompleksnog katjona i jedan perhloratni anjon. Centralni jon metala Cd(II) leži na osi drugog reda sa multiplicitetom specijalnog položaja 4 i Vikofovim slovom *e*. Kompleks **3–Se** kristališe u trikliničnoj *P*–1, dok kompleksi **4–Se** i **5–Se** kristališu u monokliničnoj $P2_1/c$ prostornoj grupi, sa jednim molekulom po asimetričnoj jedinici. Svi kompleksi ove grupacije se sastoje od dva meridijalno postavljena liganda koordinovana za Cd(II) u neutralnom obliku. Koordinacija dva molekula liganda ostvaruje se tridentatno, preko *NNN* seta donorskih atoma: piridinskog atoma azota, iminskog atoma azota i preko atoma azota selenazolovog prstena. Kao i kod sumpornih analoga, ligandi sa jonom Cd(II) grade dva petočlana helatna prstena koji pokazuju visok stepen planarnosti. Takođe, geometrija oko centralnog jona metala je iskrivljena oktaedarska što je posledica ograničenja uglova koji su uzrokovani strukturom liganda. Dužine veza se nalaze u opsegu od 2,278(3) Å do 2,407(2) Å (Tabela P7, Prilog) dok su uglovi veza u opsegu od 67,12(13)° do 168,26(18)° (Tabela P8, Prilog). Kompleksi **5–Se** i **6–Se** u spoljašnjoj sferi sadrže molekule kristalnih rastvarača (dioksan i etanol, redom). U kompleksu **4–Se**, molekuli kristalnog rastvarača dioksana leže na centru inverzije, tako da asimetričnu jedinicu čini jedan molekul kompleksa i 1,25 molekula dioksana. U spoljašnjoj sferi svih

kompleksa se nalaze još i dva perhloratna anjona. Kod kompleksa **2–Se** jedan perhloratni anjon je poziciono neuređen sa okupacionim faktorima 0,390 i 0,610, dok u kompleksu **6–Se** perhloratni anjon ima okupacione faktore 0,49 i 0,51.



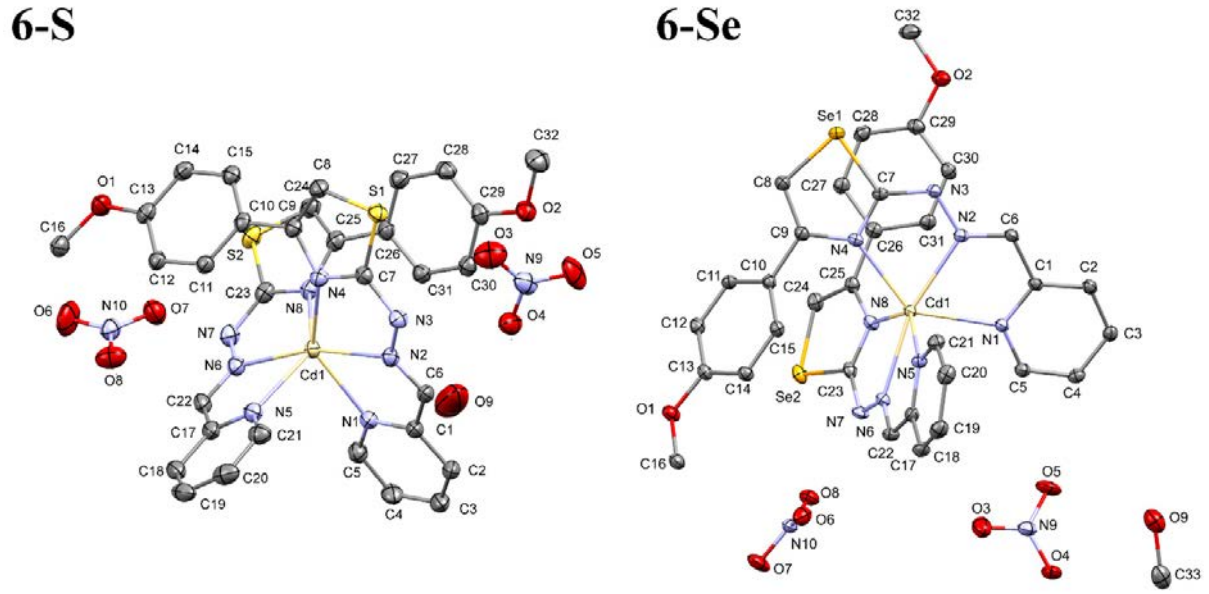
Slika 22. ORTEP prikazi molekulskih struktura kompleksa **1–Se** i **2–Se** sa oznakama atoma. Termalni elipsoidi su prikazani sa 30 % verovatnoće. Zbog preglednosti atomi vodonika nisu prikazani u svim strukturama.



Slika 23. ORTEP prikazi molekulskih struktura kompleksa **3–Se**, **4–Se** i **5–Se** sa oznakama atoma. Termalni elipsoidi su prikazani sa 30 % verovatnoće. Zbog preglednosti atomi vodonika nisu prikazani u svim strukturama, a kod kompleksa **4–Se** su izostavljeni i molekuli kristalnog rastvarača.

5.6.2. Molekulske strukture kompleksa 6–S i 6–Se sa nitratnim jonima u spoljašnjoj sferi

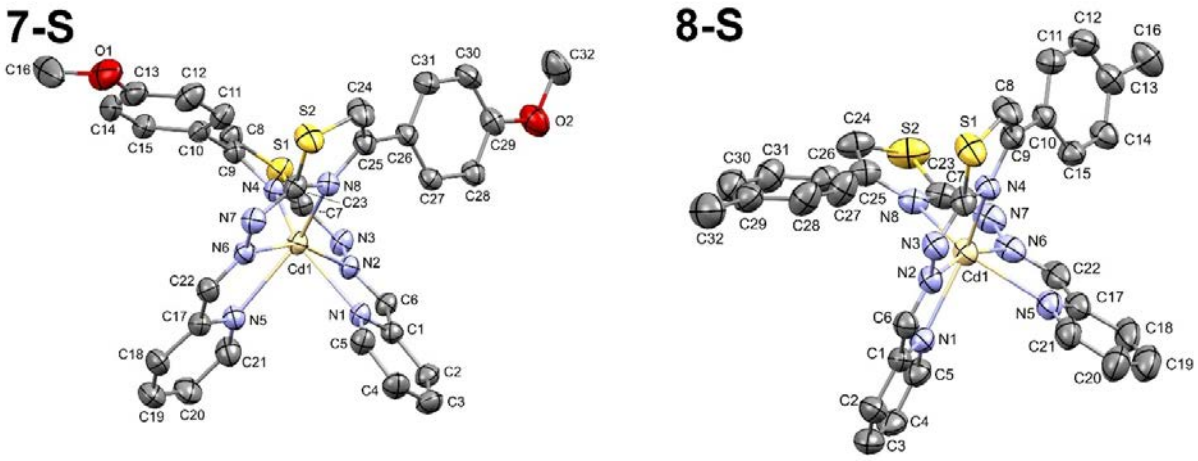
ORTEP prikazi molekulskih struktura kompleksa **6–S** i **6–Se** dati su na Slici 24. Oba kompleksa kristališu u monokliničnoj $P2_1/n$ prostornoj grupi. Asimetrična jedinica **6–S** i **6–Se** se sastoji od kompleksnog katjona, dva NO_3^- anjona i jednog molekula kristalnog rastvarača (vode i metanola, redom). Koordinaciona sfera u oba kompleksa je veoma slična – dva liganda su tridentatno koordinovana preko *NNN* donorskog seta atoma u neutralnom obliku, formirajući tako oktaedarsko okruženje oko jona Cd(II). Očekivano, pri tridentatnoj koordinaciji liganada formiraju se dva kondezovana petočlana helatna prstena. Vrednosti dužina i uglova koordinativno-kovalentnih veza u saglasnosti su sa geometrijskim parametrima već opisanih katjonskih kompleksa (**1–5)–S/Se**. Dužine veza su u opsegu od 2,304(2) Å do 2,391(2) Å (Tabela P9, Prilog), dok su uglovi veza u opsegu od 68,40(9)° do 164,98(9)° (Tabela P10, Prilog).



Slika 24. ORTEP prikazi molekulskih struktura kompleksa **6–S** i **6–Se**. Termalni elipsoidi su prikazani sa 30 % verovatnoće. Zbog preglednosti u svim strukturama nisu prikazani atomi vodonika.

5.6.3. Molekulske strukture neutralnih kompleksa 7–S i 8–S

ORTEP prikazi molekulskih struktura kompleksa **7–S** i **8–S** dati su na Slici 25. RSA je pokazala da kompleks **7–S** kristališe u trikliničnoj *P*–1, a **8–S** u monokliničnoj $P2_1/c$ prostornoj grupi sa po jednim molekulom u asimetričnoj jedinici. Kompleksi se sastoje od dva meridijalno postavljena liganda koordinovana za Cd(II). Koordinaciono okruženje oko Cd(II) u ovim kompleksima identično je sa već opisanim strukturama i sastoji se od piridinskog atoma azota, iminskog atoma azota i atoma azota iz tiazolovog prstena. Ligandi su koordinovani tridentatno u deprotonovanom tj. monoanjonskom obliku, što za posledicu ima formiranje neutralnih kompleksa. I u ovim kompleksnim strukturama se javlja distorgovana tj. iskrivljena oktaedarska geometrija. Dužine veza su u opsegu od 2,277(4) Å do 2,420(5) Å (Tabela P11, Prilog), dok su uglovi veza u opsegu od 69,60(19)° do 164,38(18)° (Tabela P12, Prilog).

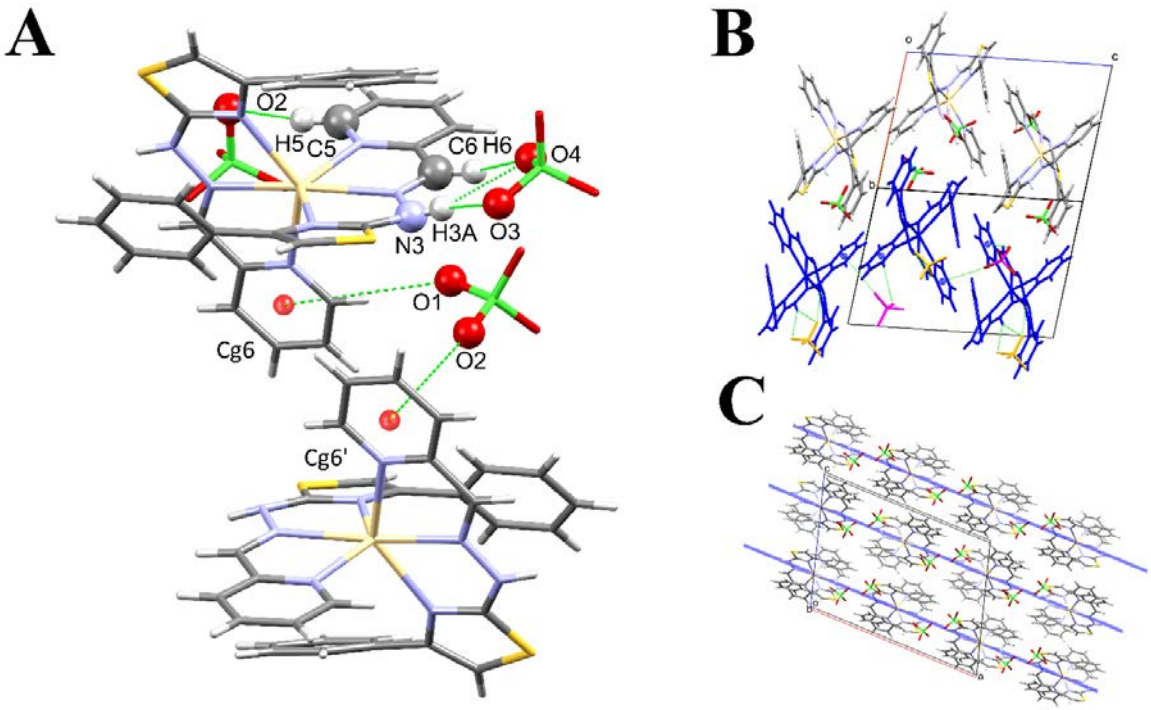


Slika 25. ORTEP prikazi molekulskih struktura kompleksa **7–S** i **8–S** sa oznakama atoma. Termalni elipsoidi su prikazani sa 30 % verovatnoće. Zbog preglednosti atomi vodonika nisu prikazani u svim strukturama.

5.7. Analiza kristalnog pakovanja

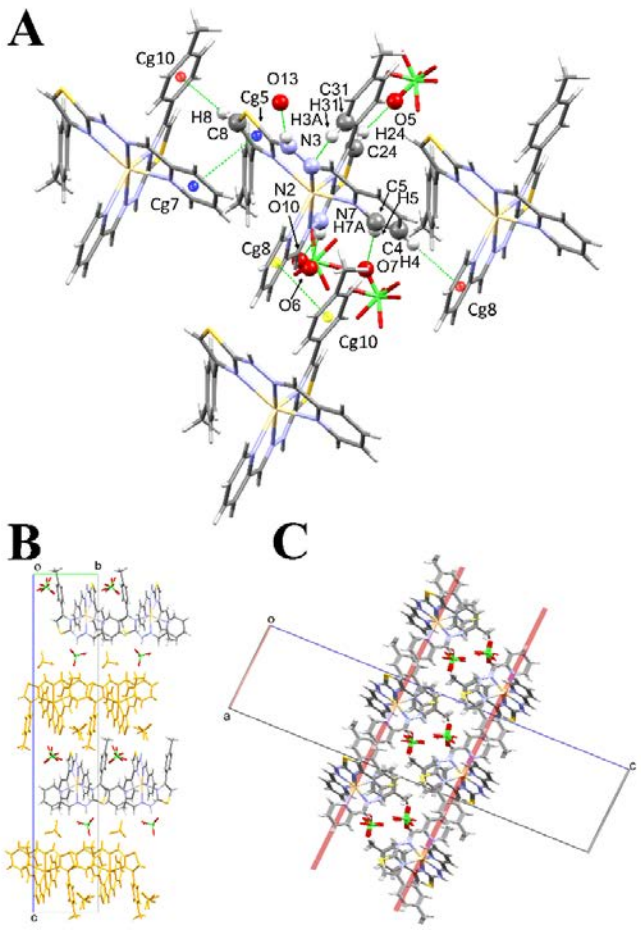
5.7.1. Analiza kristalnog pakovanja kompleksa (1–5)–S/Se sa perhloratnim jonima u spoljašnjoj sferi

Uvid u kristalno pakovanje biće opisano kroz analizu pojedinačnih interakcija uočenih u kristalnom pakovanju pojedinačnih kompleksa. Kristalno pakovanje kompleksa **1–S** zasniva se na klasičnim i neklasičnim vodoničnim interakcijama kao i π···O–Cl interakcijama (Slika 26A). Akceptori u svim vodoničnim interakcijama su atomi kiseonika iz perhloratnog anjona, dok su donori vodonika ugljenik i azot iz piridinskog i azot iz hidrazonskog dela liganda. Interakcije tipa π···O–Cl se ostvaruju između piridinskih prstenova i kiseonika iz susednog perhloratnog anjona. U kristalnom pakovanju kompleksa **1–S** formiraju se 1D lanci paralelni *b*-osi, a glavni doprinos formiranju ovih lanaca daju C–H···O–Cl interakcije. Između lanaca ostvaruju se π···O–Cl, C–H···O–Cl i N–H···O–Cl interakcije koje su odgovorne za formiranje 2D slojeva koji su paralelne ravni (0 0 1) (Slika 26B). Iste interakcije su uključene u pakovanje 2D slojeva u 3D kristalno pakovanje (Slika 26C). Parametri svih interakcija koje su odgovorne za izgradnju kristalnog pakovanja kompleksa **1–S** navedeni su u Tabelama P13–P15 u Prilogu.



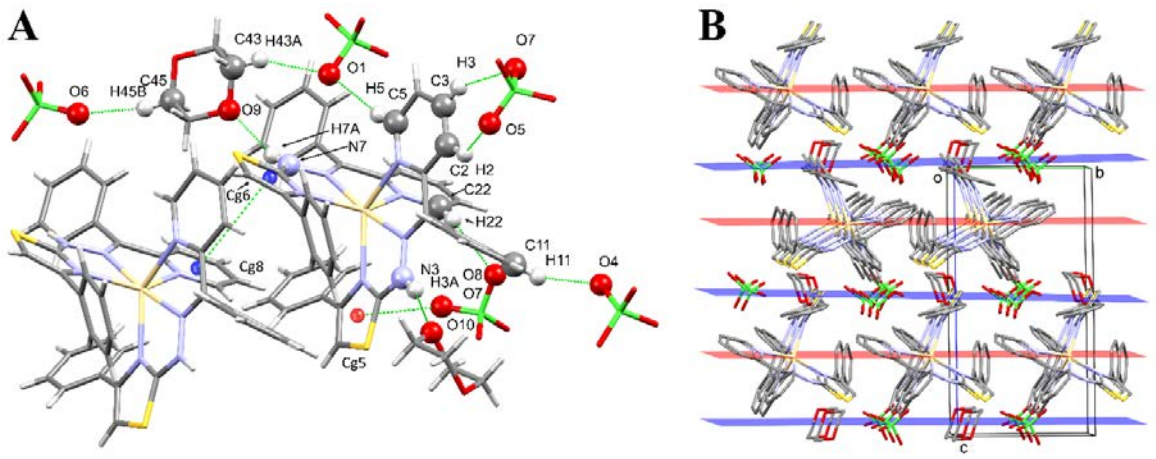
Slika 26. (A) Interakcije odgovorne za formiranje kristalnog pakovanja u kompleksu **1–S**. (B) 2D sloj paralelan ravni (0 0 1). (C) Međusobno paralelni 2D slojevi koji formiraju 3D kristalno pakovanje.

U kristalnom pakovanju **2–S** najzastupljenije su klasične (N–H···O–Cl) i neklasične (C–H···O–Cl) vodonične interakcije. Ove interakcije nastaju između kompleksnih katjona i perhloratnih anjona kao i između kompleksnog katjona i molekula kristalne vode. Prikaz svih interakcija u kompleksu **2–S** dat je na Slici 27A. Za formiranje 1D lanaca, paralelnih *b*-osi, glavni doprinos imaju tri neklasične vodonične interakcije. U slučaju dve intermolekulske interakcije, donori atoma vodonika su atomi ugljenika piridinskog i tiazolovog prstena, a akceptori su atomi kiseonika iz perhloratnih anjona. Postoji i jedna intramolekulska vodonična interakcija koja se ostvaruje između iminskog atoma azota i atoma vodonika koji potiče iz tolil grupe na periferiji liganda. Kompleksni katjoni iz susednih 1D lanaca međusobno su povezani pomoću tri klasične vodonične interakcije. U građenju 2D sloja koji je paralelan *ab* kristalografskoj ravni (Slika 27B) učestvuju i π···O–Cl i π···π steking interakcije. Međusobno paralelni 2D slojevi formiraju 3D kristalno pakovanje (Slika 27C). Parametri opisanih interakcija koje izgrađuju kristalno pakovanje navedeni su u Tabelama P13–P15 u Prilogu.



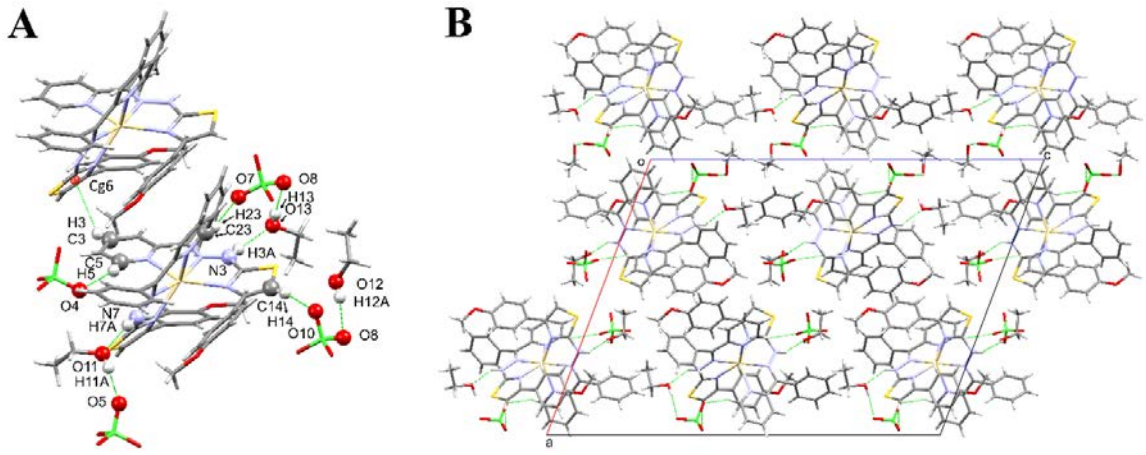
Slika 27. (A) Interakcije odgovorne za formiranje kristalnog pakovanja u kompleksu **2–S**. (B) 2D sloj koji koji je paralelan *ab* ravni. (C) Međusobno paralelni 2D slojevi koji formiraju 3D kristalno pakovanje.

Prikaz svih interakcija u kristalnom pakovanju kompleksa **3–S** dat je na Slici 28A. Kristalna struktura kompleksa **3–S** sastoji se od ravni koje formiraju kompleksni katjoni, s jedne strane, i ravni u kojima se nalaze anjoni i molekuli kristalnog rastvarača, s druge strane. Sve ove ravni paralelne su *ab* kristalografskoj ravni (Slika 28B). Ove dve vrste ravni povezane su brojnim klasičnim i neklasičnim vodoničnim interakcijama. Klasične vodonične interakcije (N–H···O–C) ostvaruju se između hidrazonskih atoma azota, koji se ponašaju kao donori, i akceptorskih atoma kiseonika iz molekula dioksana. Kod neklasičnih vodoničnih interakcija (C–H···O–Cl), donori atoma vodonika su atomi ugljenika koji potiču iz različitih delova liganda, a akceptori atomi kiseonika iz perhloratnih anjona. Pored navedenih interakcija, dodatnoj stabilizaciji 2D sloja doprinosi i jedna π···O–Cl interakcija koja se ostvaruje između tiazolovog prstena i perhloratnog anjona. Jedina značajna katjon-katjon interakcija unutar ravni koje formiraju katjoni je π···π steking interakcija. U okviru ravni u kojoj se nalaze perhloratni anjoni i molekuli dioksana postoje neklasične vodonične interakcije. Parametri opisanih interakcija koje izgrađuju kristalno pakovanje navedeni su u Tabelama P13–P15 u Prilogu.



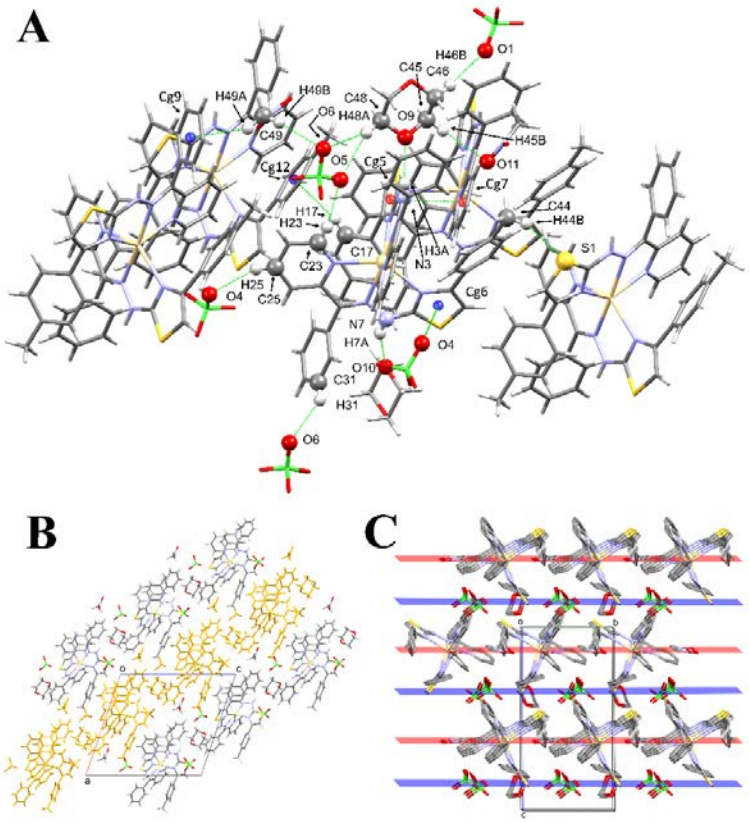
Slika 28. (A) Interakcije odgovorne za formiranje kristalnog pakovanja kompleksa **3–S**. (B) 2D slojevi koji su paralelni *ab* ravni. Zbog preglednosti atomi vodonika su uklonjeni iz prikaza.

Kristalna struktura **4–S** se bazira na 1D lancima paralelnim *b* kristalografskoj osi, pri čemu su u lancima dominantne klasične i neklasične vodonične interakcije. Prikaz svih interakcija odgovornih za formiranje pakovanja u kompleksu **4–S** dat je na Slici 29A. U klasičnim vodoničnim interakcijama donori su hidrazonski atomi azota, dok se atomi kiseonika iz molekula etanola ponašaju kao akceptori. Atom kiseonika iz molekula etanola ima ulogu i donora u interakciji sa perhloratnim anjonom, čiji se atom kiseonika ponaša kao akceptor. U neklasičnim vodoničnim interakcijama donori su atomi ugljenika aromatičnih prstenova (piridina i tiazola), a akceptori atomi kiseonika iz perhloratnih anjona. Kompleksni katjoni iz susednih 1D lanaca su dalje povezani C–H···π interakcijama u 2D sloj koji je paralelan *ac* kristalografskoj ravni (Slika 29B). Parametri svih interakcija koje izgrađuju kristalno pakovanje **5–S** kompleksa navedeni su u Tabelama P13–P15 u Prilogu.



Slika 29. (A) Interakcije odgovorne za formiranje kristalnog pakovanja kompleksa **4–S**. (B) 2D sloj koji je paralelan *ac* ravni.

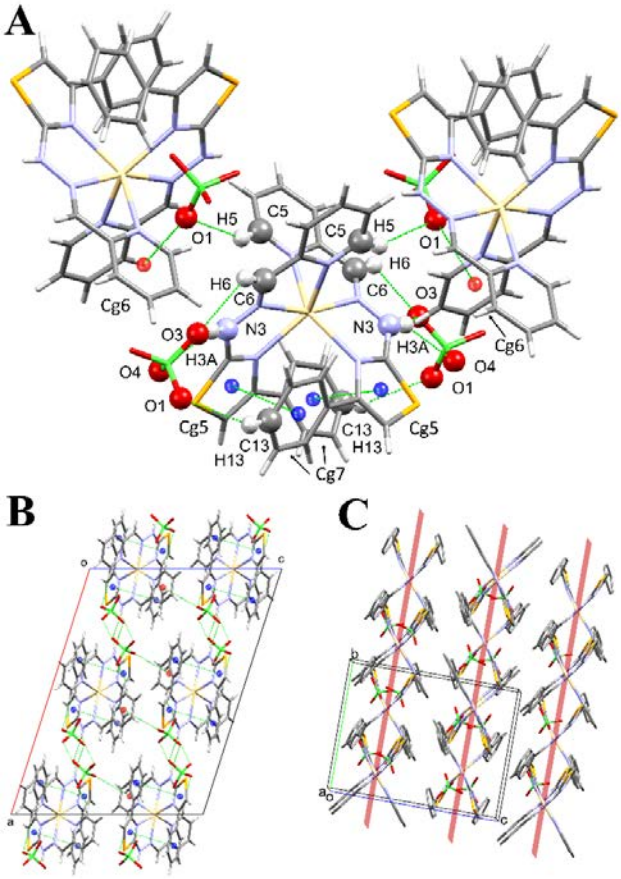
Prikaz svih interakcija u kompleksu **5–S** dat je na Slici 30A. Kristalna struktura kompleksa **5–S** može se, kao i kod kompleksa **3–S**, opisati pomoću dve ravni. Prvu ravan formiraju kompleksni katjoni i molekuli kristalnog rastvarača nitrometana, dok drugu ravan čine perhloratni anjoni i molekuli kristalnog rastvarača dioksana. Sve ove ravni paralelne su *ac* kristalografskoj ravni (Slika 30B). Ove dve vrste ravni povezane su brojnim klasičnim i neklasičnim vodoničnim interakcijama. Klasične vodonične interakcije (N–H···O–C) ostvaruju se između hidrazonskih atoma azota koji se ponašaju kao donori i atoma kiseonika iz molekula dioksana koji imaju ulogu akceptora. Kod neklasičnih vodoničnih interakcija (C–H···O–Cl i C–H···O–N), donori atoma vodonika su atomi ugljenika koji potiču iz različitih delova liganda, a akceptori su atomi kiseonika iz perhloratnih anjona ili iz molekula nitrometana. Pored navedenih interakcija, dodatnoj stabilizaciji 2D sloja doprinosi i jedna π···O–Cl interakcija koja se ostvaruje između tiazolovog prstena i perhloratnog anjona. 2D slojevi međusobno su povezani u 3D strukturu (Slika 30C) tako što molekuli iz slojeva ostvaruju π···π i C–H···π interakcije. Parametri opisanih interakcija koje izgrađuju kristalno pakovanje navedeni su u Tabelama P13–P15 u Prilogu.



Slika 30. (A) Interakcije odgovorne za formiranje kristalnog pakovanja kompleksa **5–S**. (B) 2D sloj koji je paralelan *ac* ravni. (C) Međusobno paralelni 2D slojevi koji formiraju 3D kristalno pakovanje. Zbog preglednosti atomi vodonika su uklonjeni iz prikaza.

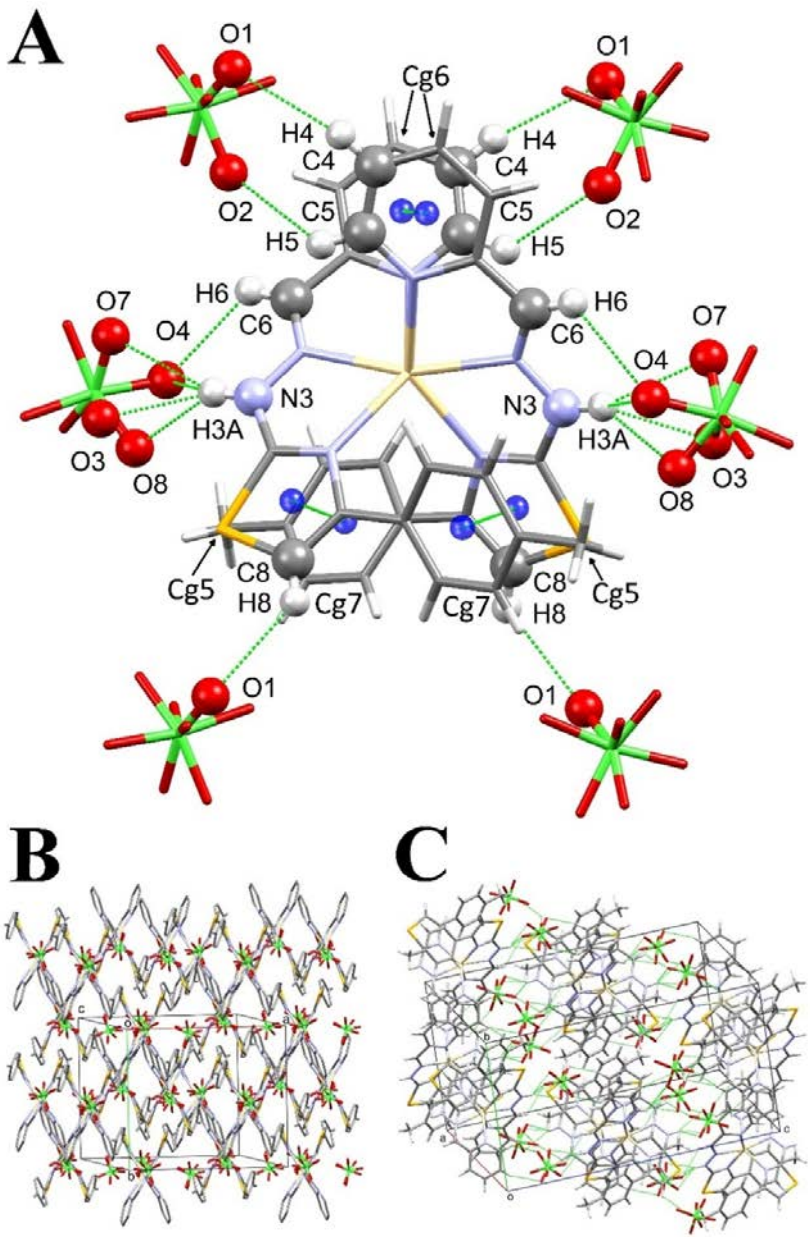
Kristalno pakovanje kompleksa **1–Se** veoma je slično kristalnom pakovanju **1–S**. Prikaz svih interakcija u kompleksu **1–Se** dat je na Slici 31A. Hidrazonski atom azota se ponaša kao dvostruki donor i gradi bifurkovanu vodoničnu interakciju sa perhloratnim atomom kiseonika. Perhloratni atom kiseonika je akceptor i u interakciji sa atomom vodonika čiji je donor piridinski atom ugljenika. U kristalnom pakovanju formiraju se 1D lanci paralelni *b* kristalografskoj osi i glavni doprinos u formiranju ovih lanaca upravo daju C–H···O–N interakcije. Dodatnu stabilizaciju 1D lancima daje i

π···π steking interakcija koja se ostvaruje između tiazolovog i benzenovog prstena na periferiji liganda. Između lanaca ostvaruju se π ···O–Cl i C–H···O–Cl interakcije koje formiraju 2D sloj paralelan *ac* kristalografskoj ravni (Slika 31B). Međusobno paralelni 2D slojevi formiraju 3D kristalno pakovanje (Slika 31C). Parametri svih interakcija koje izgrađuju kristalno pakovanje **1–Se** kompleksa navedeni su u Tabelama P16–P18 u Prilogu.



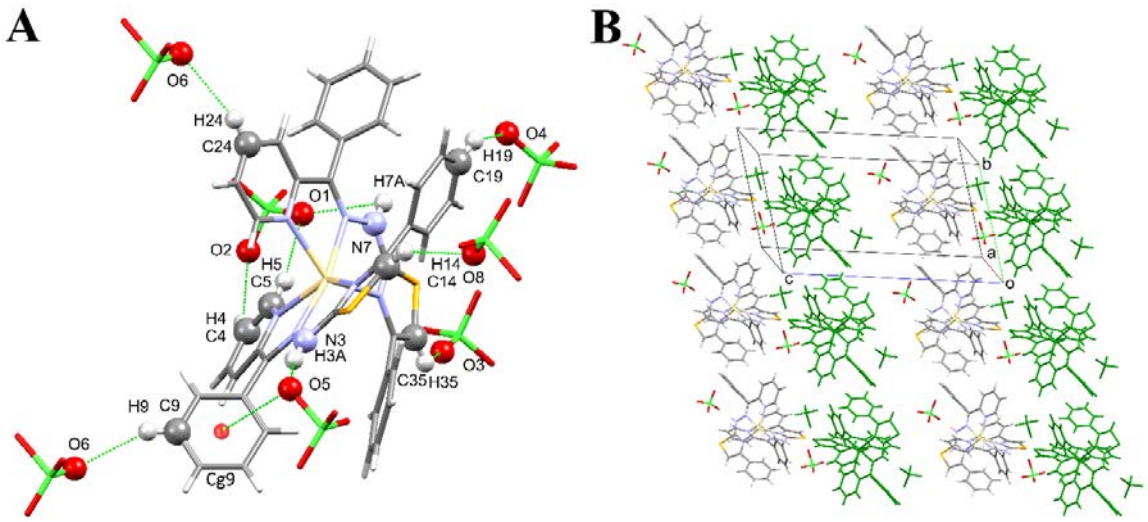
Slika 31. (A) Interakcije odgovorne za formiranje kristalnog pakovanja kompleksa **1–Se**. (B) 2D sloj koji je paralelan *ac* ravni. (C) Međusobno paralelni 2D slojevi koji formiraju 3D kristalno pakovanje. Zbog preglednosti atomi vodonika su uklonjeni iz prikaza.

Kristalno pakovanje kompleksa **2–Se** ne razlikuje se značajno u odnosu na kompleks **1–Se**. Sve interakcije odgovorne za formiranje pakovanja prikazane su na Slici 32A. Neklasične vodonične interakcije (C–H···O–Cl), u kojima je donor atoma vodonika atom ugljenika iz aromatičnog piridinskog prstena, a akceptor atom kiseonika iz perhloratnog anjona, dominantne su u formiranju 1D lanaca koji su paralelni *b* kristalografskoj osi. Ovi lanci su dodatno stabilizovani trima π···π steking interakcijama. Četiri klasične i jedna neklasična vodonična interakcija uključene su u formiranje 2D sloja koji je paralelan *ab* kristalografskoj ravni (Slika 32B). Iste interakcije odgovorne su i za povezivanje 2D slojeva u 3D kristalno pakovanje koje je prikazano na Slici 30C. Parametri svih interakcija u kristalnom pakovanju kompleksa **2–Se** navedeni su u Tabelama P16–P18 u Prilogu.



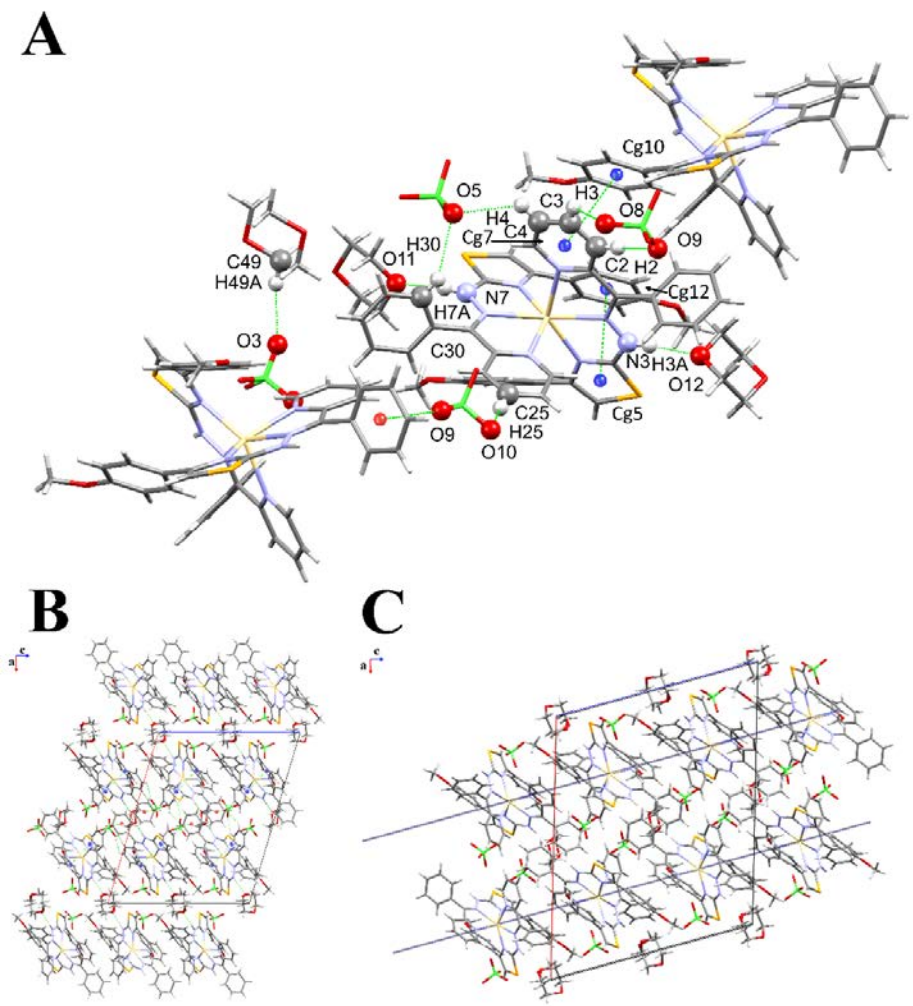
Slika 32. (A) Interakcije odgovorne za formiranje kristalnog pakovanja kompleksa **2–Se**. (B) 2D sloj koji je paralelan *ab* ravni. (C) Međusobno paralelni 2D slojevi koji formiraju 3D kristalno pakovanje.

Kristalno pakovanje kompleksa **3–Se** bazira se na neklasičnim (C–H···O–Cl) vodoničnim interakcijama u kojima su donori vodonika atomi ugljenika iz različitih delova molekula liganda, a akceptori su perhloratni atomi kiseonika. Sve interakcije odgovorne za formiranje pakovanja **3–Se** prikazane su na Slici 33A. Stabilizaciji 1D lanaca paralelnih *a* kristalografskoj osi doprinose π ···O–Cl interakcije koje se ostvaruju između benzenovog prstena na periferiji liganda i perhloratnog anjona. Dodatno, u okviru lanaca postoje i dve klasične vodonične interakcije koje se ostvaruju između iminskih atoma azota i perhloratnih anjona. Molekuli iz susednih lanaca dalje su povezani u 2D slojeve paralelne *ab* ravni pomoću neklasičnih vodoničnih interakcija (Slika 33B). Parametri svih interakcija u kristalnom pakovanju kompleksa **3–Se** navedeni su u Tabelama P16–P18 u Prilogu.



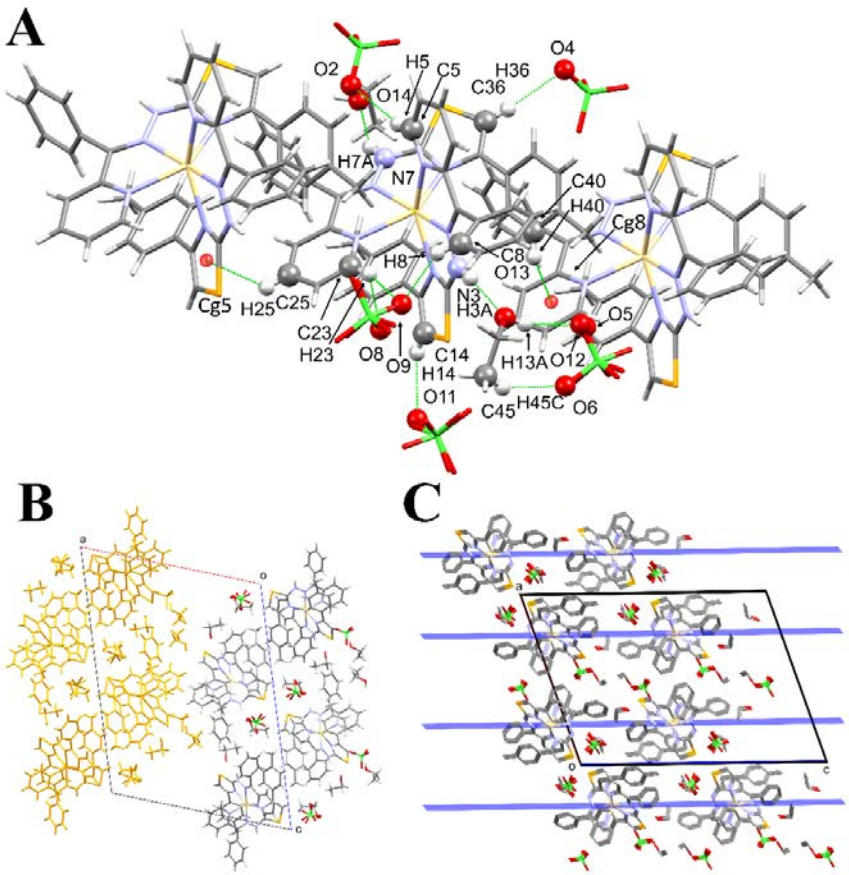
Slika 33. (A) Interakcije odgovorne za formiranje kristalnog pakovanja kompleksa **3–Se**. (B) 2D sloj koji je paralelan *ab* ravni.

Interakcije koje su odgovorne za formiranje kristalnog pakovanja kompleksa **4–Se** prikazane su na Slici 34A. U kristalnoj strukturi **4–Se** formiraju se 1D merdevine paralelne *b* kristalografskoj osi za koje su odgovorne neklasične vodonične interakcije koje se javljaju između kompleksnog katjona i perhloratnih anjona, kao i π···π steking interakcije koje se javljaju između selenazolovog prstena i supstituisanog benzenovog prstena na periferiji liganda. 1D lanci obrazuju 2D sloj, koji je paralelan (20–1) kristalografskoj ravni (Slika 34B), zahvaljujući klasičnim vodoničnim interakcijama koje se ostvaruju između iminskih atoma azota i kristalnih molekula dioksana. U 2D slojevima javlja se i π ···O–Cl interakcija. 2D slojevi su zahvaljujući π···π steking interakcijama, koje se javljaju između aromatičnih prstenova (piridinski i supstituisani benzenov prsten na periferiji liganda) i neklasičnim vodoničnim interakcijama, dalje povezani u 3D kristalno pakovanje (Slika 34C). Parametri svih interakcija u kristalnom pakovanju kompleksa **4–Se** navedeni su u Tabelama P16–P18 u Prilogu.



Slika 34. (A) Interakcije odgovorne za formiranje kristalnog pakovanja kompleksa **4–Se**. (B) 2D sloj koji je paralelan (20–1) ravni. (C) Međusobno paralelni 2D slojevi koji formiraju 3D kristalno pakovanje.

Kristalno pakovanje kompleksa **5–Se** veoma je slično pakovanju kompleksa **4–Se**. Sve interakcije odgovorne za formiranje pakovanja **5–Se** prikazane su na Slici 35A. Formiraju se 1D merdevine paralelne *b* kristalografskoj osi za koje su odgovorne C–H···O–Cl, N–H···O–C i C–H···π interakcije. 1D lanci obrazuju 2D slojeve, koji su paralelni (10–1) kristalografskoj ravni (Slika 35B), preko C–H···O–Cl interakcija između kompleksnih katjona i perhloratnih anjona. Isti tip interakcija je odgovoran za formiranje 3D kristalnog pakovanja (Slika 35C). Parametri svih interakcija u kristalnom pakovanju kompleksa **5–Se** navedeni su u Tabelama P16–P18 u Prilogu.

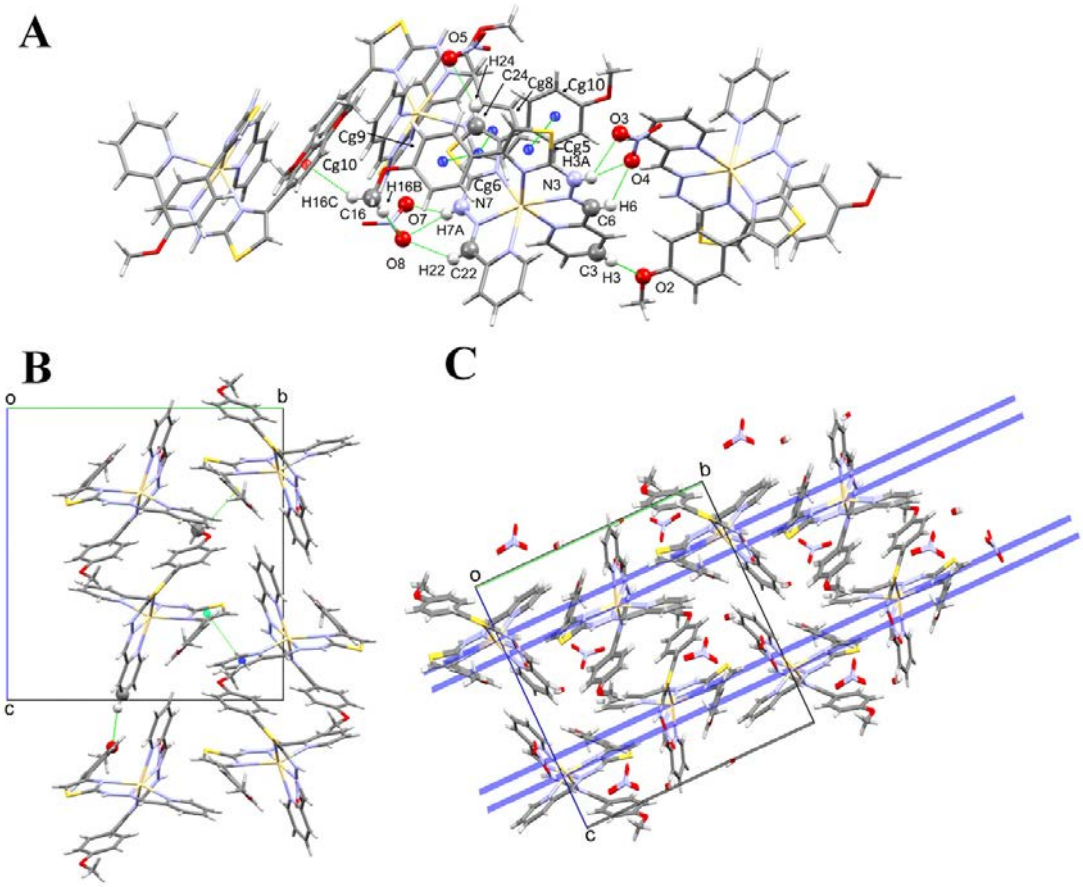


Slika 35. (A) Interakcije odgovorne za formiranje kristalnog pakovanja kompleksa **5–Se**. (B) 2D sloj koji je paralelan (10–1) ravni. (C) Međusobno paralelni 2D slojevi koji formiraju 3D kristalno pakovanje. Zbog preglednosti atomi vodonika su uklonjeni iz prikaza.

5.7.2. Analiza kristalnog pakovanja kompleksa 6–S i 6–Se sa nitratnim jonima u spoljašnjoj sferi

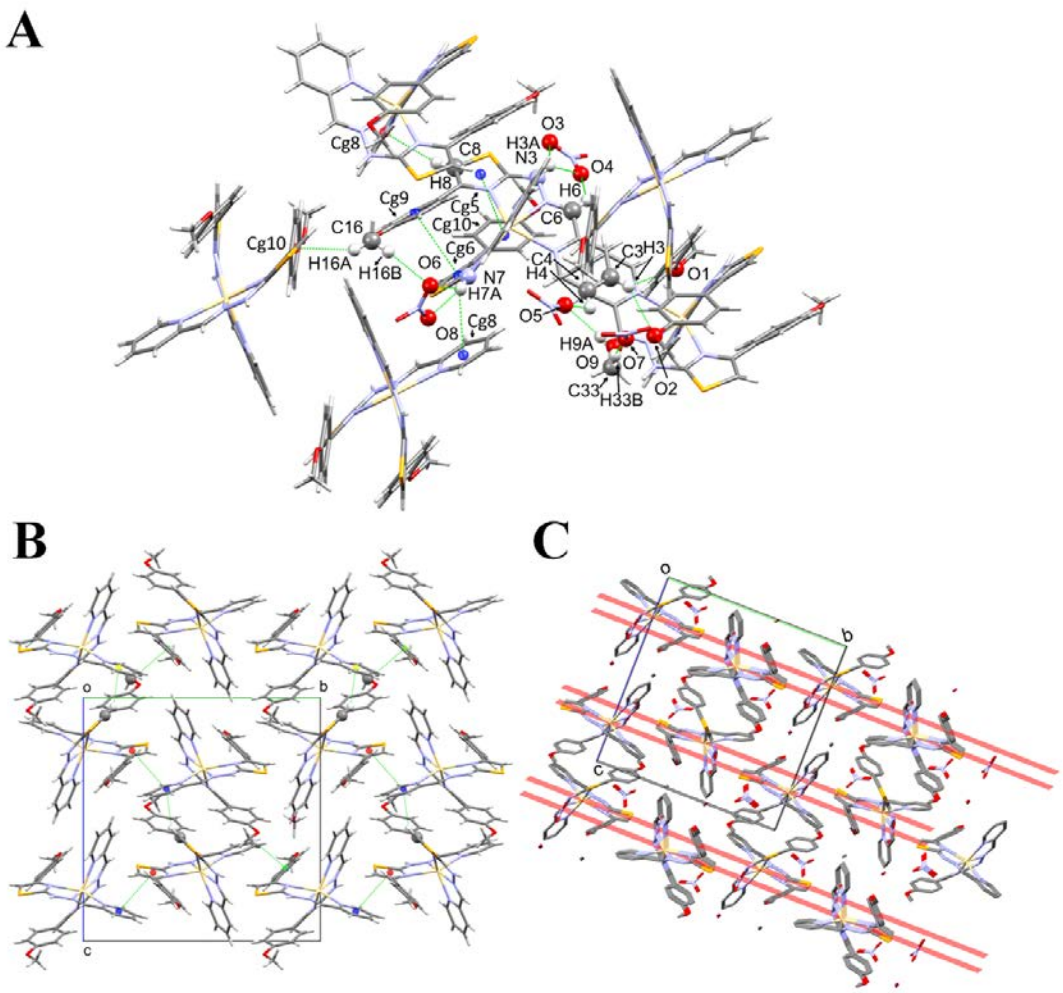
Kristalno pakovanje kompleksa **6–S** zasniva se na klasičnim i neklasičnim vodoničnim interakcijama u kojima učestvuju kompleksni katjoni i nitratni anjoni. Sve interakcije odgovorne za formiranje pakovanja **6–S** prikazane su na Slici 36A. U formiranju 1D lanaca paralelnih *a* kristalografskoj osi učestvuju azometinski atomi azota (N3 i N7) koji se ponašaju kao dvostruki donori, povezujući kompleksni katjon sa oba nitratna jona, putem dve bifurkovane vodonične interakcije. Pored navedenih, stabilizaciji 1D lanca doprinose tri neklasične vodonične interakcije u kojima su donori vodonika različiti atomi ugljenika (iminski atom ugljenika, atom ugljenika tiazolovog prstena, atom ugljenika metoksi grupe), a akceptori atomi kiseonika nitratnih anjona. U okviru lanca javljaju se i π···π steking interakcije koje se ostvaruju između tiazolovih prstenova i supstituisanih benzenovih prstenova na periferiji liganda. 2D sloj formira se paralelno *ac* kristalografskoj ravni (Slika 36B). U formiranju ovog sloja učestvuje neklasična vodonična interakcija u kojoj je donor vodonika atom ugljenika piridinskog prstena, a akceptor atom kiseonika supstituisanog benzenovog prstena. Postoji i C–H···π interakcija koja se ostvaruje između ugljenika supstituisanog benzenovog prstena i piridinskog prstena. Dodatnoj stabilizaciji ovog sloja doprinosi i π···π steking interakcija koja se ostvaruje između tiazolovog i piridinskog prstena. Isti tip interakcije je odgovoran za formiranje 3D

kristalnog pakovanja (Slika 36C). Parametri svih interakcija koje su odgovorne za formiranje kristalnog pakovanja kompleksa **6–S** navedeni su u Tabelama P19–P21 u Prilogu.



Slika 36. (A) Interakcije odgovorne za formiranje kristalnog pakovanja u kompleksu **6–S**. (B) 2D sloj koji je paralelan *ac* ravni. (C) Međusobno paralelni 2D slojevi koji formiraju 3D kristalno pakovanje.

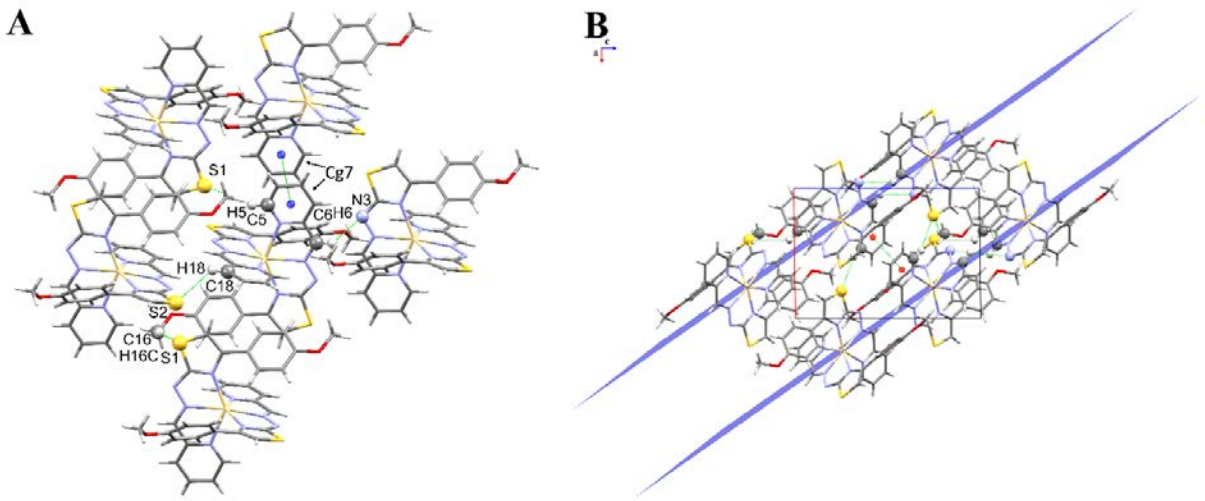
Interakcije odgovorne za formiranje kristalnog pakovanja kompleksa **6–Se** (Slika 37A) gotovo su identične interakcijama koje se javljaju u pakovanju kompleksa **6–S**. Kompleks **6–Se** kristališe sa molekulom metanola umesto vode i odlikuje ga dodatna interakcija između kristalnog rastvarača i nitratnog anjona. Kao kod sumpornog analoga, za formiranje 1D lanaca paralelnih *a* kristalografskoj osi odgovorne su klasične i neklasične vodonične interakcije. I ovde se mogu uočiti intramolekulske π···π steking interakcije koje se ostvaruju između tiazolovih prstenova i supstituisanih benzenovih prstenova na periferiji liganda. 2D sloj formira se paralelno *ac* kristalografskoj ravni (Slika 37B) i njegovom formiranju doprinose C–H···π i π···π steking interakcije. Sve opisane interakcije odgovorne su za formiranje 3D kristalnog pakovanja (Slika 37C). Parametri svih interakcija koje se javljaju u kristalnom pakovanju kompleksa **6–Se** navedeni su u Tabelama P19–P21 u Prilogu.



Slika 37. (A) Interakcije odgovorne za formiranje kristalnog pakovanja kompleksa **6–Se**. (B) 2D sloj koji je paralelan *ac* ravni. (C) Međusobno paralelni 2D slojevi koji formiraju 3D kristalno pakovanje. Zbog preglednosti atomi vodonika su uklonjeni iz prikaza.

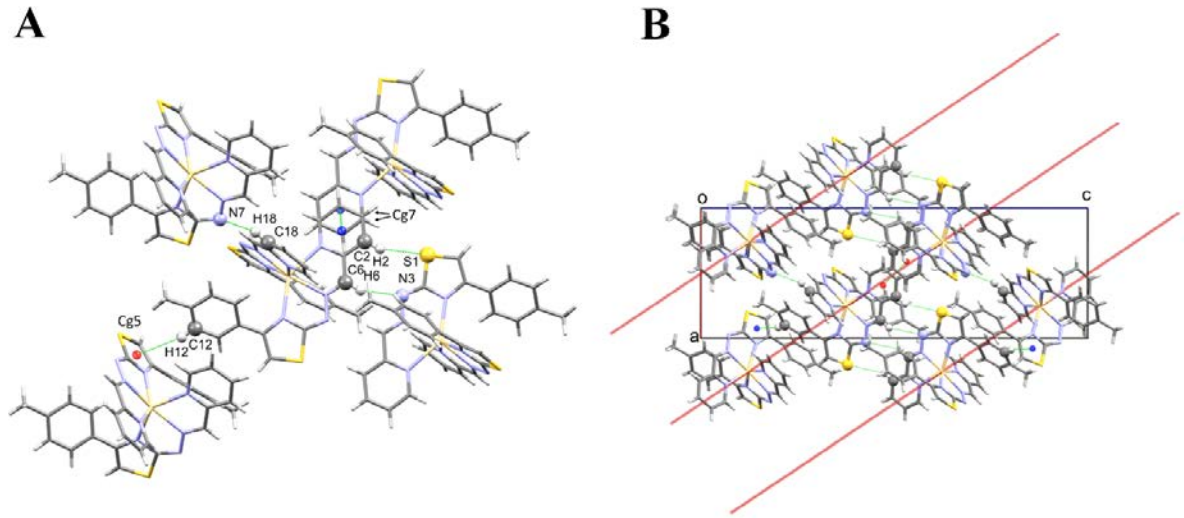
5.7.3. Analiza kristalnog pakovanja neutralnih kompleksa 7–S i 8–S

Sve interakcije odgovorne za formiranje kristalnog pakovanja kompleksa **7–S** prikazane su na Slici 38A. Centrosimetrični dimer formira se zahvaljujući neklasičnim C–H···N vodoničnim interakcijama, pri čemu azometinski atom azota deluje kao akceptor u vodoničnoj vezi. Dimeri međusobno interaguju formirajući 1D lanac duž kristalografskog pravca [–101] zahvaljujući C–H···S kontaktima. 1D lanci dalje su povezani preko aromatičnih π···π interakcija (piridin-piridin) i dva C–H···S kontakta. 2D slojevi formiraju se paralelno *ac* kristalografskoj ravni (Slika 38B). Parametri interakcija odgovornih za formiranje kristalnog pakovanja kompleksa **7–S** navedeni su u Tabelama P22–P24 u Prilogu.



Slika 38. (A) Interakcije odgovorne za formiranje kristalnog pakovanja kompleksa **7–S**. (B) 2D sloj koji je paralelan *ac* ravni.

Interakcije koje su odgovorne za formiranje kristalnog pakovanja kompleksa **8–S** prikazane su na Slici 39A. Kao i kod kompleksa **7–S**, formira se centrosimetrični dimer zahvaljujući neklasičnim vodoničnim interakcijama C–H···N i C–H···S, pri čemu se azometinski atom azota i atom sumpora tiazolovog prstena ponašaju kao akceptori u vodoničnoj vezi. Dimeri međusobno interaguju formirajući 1D lanac duž kristalografskog pravca [101] zahvaljujući C–H···N interakciji gde ugljenikov atom piridinskog prstena (C18) predstavlja donora atoma vodonika, a iminski atom azota deluje kao akceptor u vodoničnoj vezi. Ovi lanci su povezani π···π interakcijama koje se ostvaruju između dva piridinska prstena u 2D sloj koji se prostire paralelno *ac* kristalografskoj ravni. Ovi 2D slojevi dalje su povezani putem C–H···π interakcija formirajući tako 3D kristalno pakovanje kompleksa (Slika 39B). Parametri svih interakcija prikazani su u Tabelama P22–P24 u Prilogu.



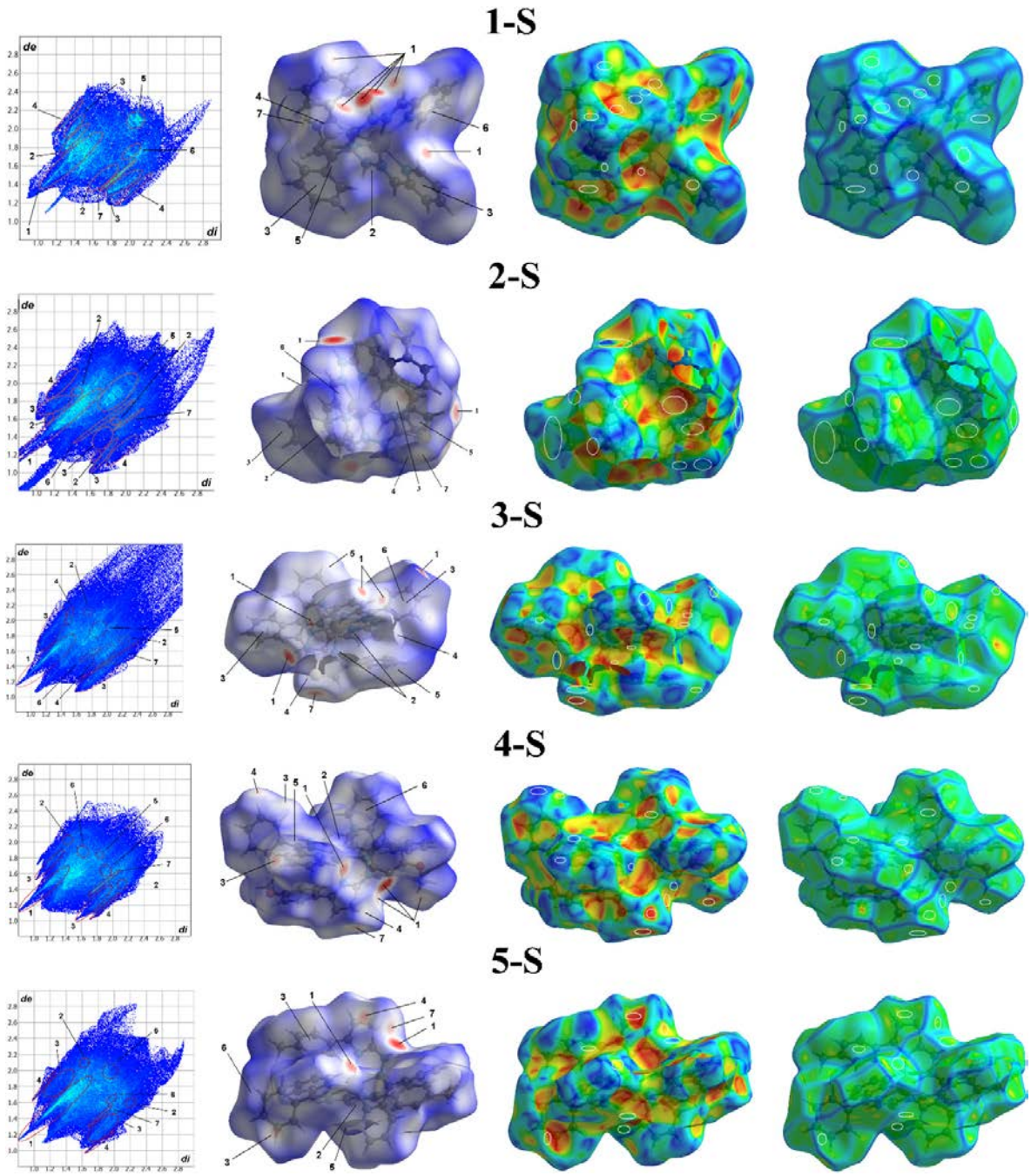
Slika 39. (A) Interakcije odgovorne za formiranje kristalnog pakovanja kompleksa **8–S**. (B) 2D sloj koji je paralelan *ac* kristalografskoj ravni.

5.8. Analiza Hiršfeldovih površina i 2D pseudosimetričnih grafikona otisaka prstiju

Analiza Hiršfeldovih površina i odgovarajućih 2D pseudosimetričnih grafikona otiska prsta postale su veoma koristan alat za tumačenje međumolekulskih interakcija koje utiču na pakovanje u kristalnim strukturama. Na 2D pseudosimetričnim grafikonima međumolekulskih interakcija, pojedinačne interakcije označene su sa krugovima crvene boje. Takođe, interakcije se mogu uočiti na d_{norm} mapiranim Hiršfeldovim površinama (crveno obojeni regioni) i Hiršfeldovim površinama na kojima je mapiran indeks oblika (plavo obojeni regioni), kao i na Hiršfeldovim površinama zakrivljenosti kao ravne zone na istom mestu kao na površini indeksa oblika. Krugovi bele boje označavaju mesta interakcije kompleksa.

Hiršfeldove površine, kao i pseudosimetrični 2D grafikoni međumolekulskih interakcija koje se ostvaruju u kristalnim strukturama (**1**–**5)–S** su prikazani na Slici 40, a relativni doprinosi različitih tipova međumolekulskih kontakata u pakovanjima navedenih kompleksa su dati u Tabeli 10.

U kristalnim strukturama postoji sedam glavnih tipova kontakata. Najveći doprinos kristalnom pakovanju kompleksa (**1–5)–S** daju O···H, C···H i S···H kontakti, što je i očekivano s obzirom na to da su u izgradnji kristalnog pakovanja dominantne klasične i neklasične vodonične interakcije koje se ostvaruju između kompleksnog katjona i perhloratnih anjona, kao i između kompleksnog katjona i molekula kristalnog rastvarača (izuzev **1–S**). Pored toga, može se uočiti da O···S kontakti imaju relativno mali doprinos (< 3 %), ali se ovi kontakti uočavaju kao crvena tačka na Hiršfeldovoj površini, što ukazuje na činjenicu da se radi o bliskim kontaktima. To su anjon–π interakcije koje se javljaju između tiazolovog prstena i perhloratnog anjona. Takođe je utvrđeno da nema interakcija koje uključuju centralni jon metala.



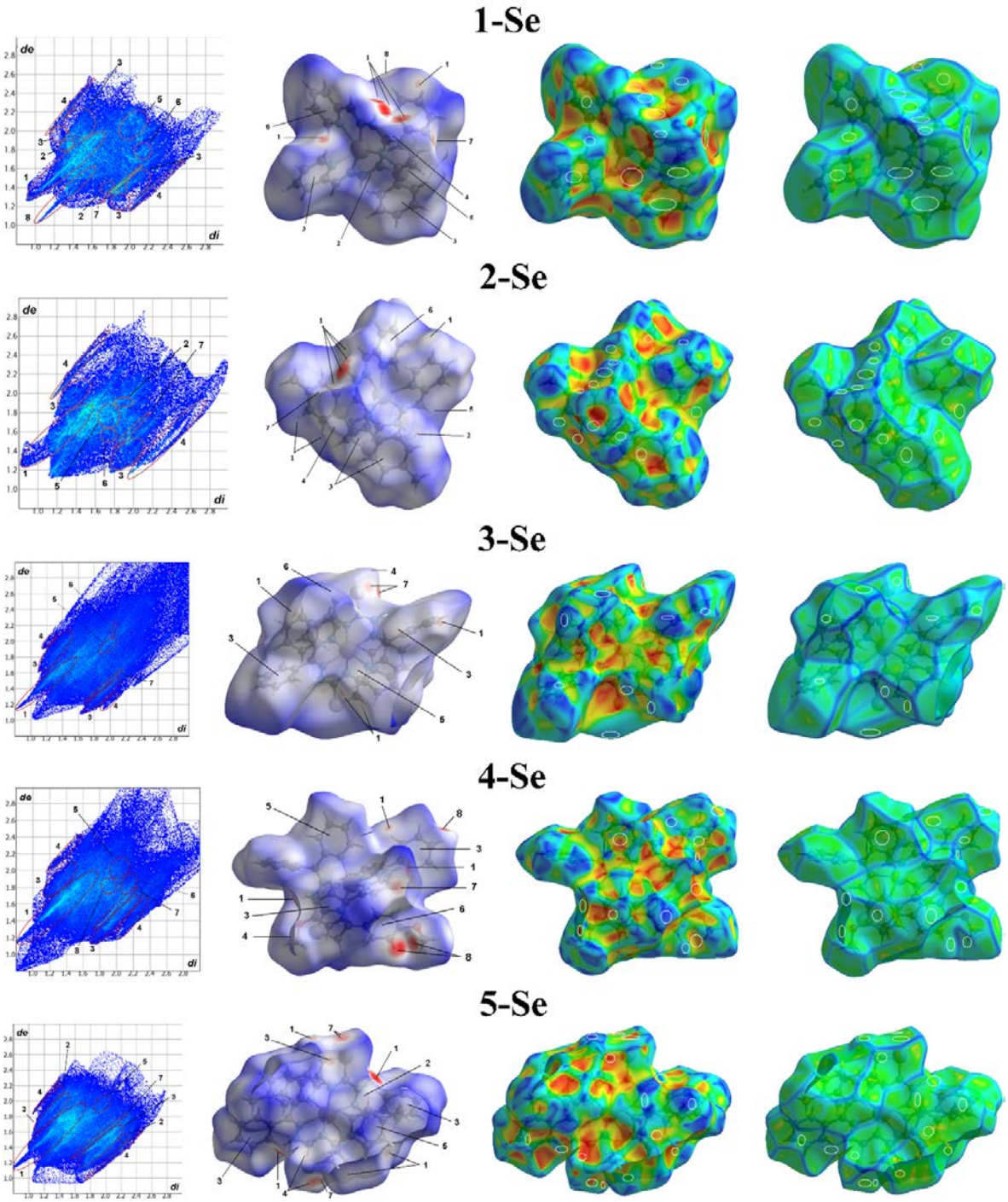
Slika 40. 2D grafikoni otisaka prsta međumolekulskih interakcija i Hiršfeldove površine mapirane sa d_{norm}, indeksom oblika i zakrivljenosti za komplekse (**1–5)–S**.

Tabela 10. Relativni doprinosi (%) različitih tipova međumolekulskih kontakata u kristalnim strukturama kompleksa (**1–5)–S***

Redni broj kontakta	Tip kontakta	Relativni doprinos				
		1–S	**2–S**	**3–S**	**4–S**	**5–S**
1.	O···H	28,2	30,6	22,9	19,0	23,6
2.	N···H	4,6	2,3	1,5	1,7	1,7
3.	C···H	18,3	19,3	19,1	21,4	19,7
4.	S···H	6,3	7,1	6,5	6,2	6,3
5.	C···C	0,7	5,9	3,5	1,2	3,1
6.	O···C	4,8	1,3	1,5	2,2	1,3
7.	O···S	2,4	2,9	1,8	2,3	1,8

***** H···H kontakti su izostavljeni.

Analiza dijagrama otiska prsta pokazuje da se zastupljenost kontakata u kristalnim strukturama (**1–5)–Se** razlikuje u odnosu na njihove sumporne analoge (Slika 41). Očekivano, najveći doprinos u kristalnim pakovanjima imaju O···H, C···H i Se···H kontakti (Tabela 11). Ove interakcije ostvaruju se između kompleksnog katjona i perhloratnih anjona, kao i između kompleksnog katjona i molekula kristalnog rastvarača kod **4–Se** i **5–Se**. Kod kompleksa čiji su ligandi derivati 2-benzoilpiridina uočavaju se N···H kontakti (**5–Se**) ili pak njihovo potpuno odsustvo (**3–Se** i **4–Se**). Takođe, može se primetiti da u pakovanju kompleksa **5–Se** u potpunosti izostaju O···C kontakti. Treba istaći da se O···Se kontakti pojavljuju kao crvena tačka na Hiršfeldovoj površini i da su kod kompleksa **3–Se** ovi kontakti zastupljeniji u odnosu na Se···H kontakte. U kompleksu **4–Se** javljaju se bliski intramolekulski kontakti između atoma vodonika benzenovog prstena i atoma vodonika metoksi grupe koji se nalaze na periferiji liganda koji se uočavaju kao zone crvene boje na Hiršfeldovim površinama sa mapiranim d_{norm} vrednostima. Interakcije koje uključuju centralni jon metala i ovde izostaju.



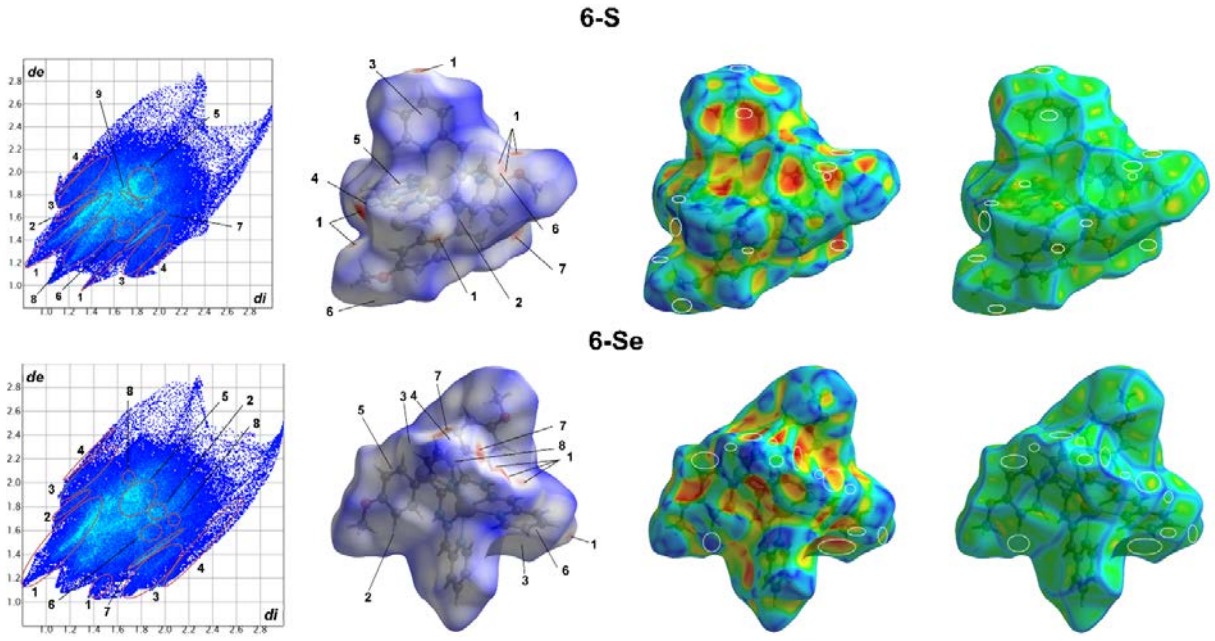
Slika 41. 2D grafikoni otisaka prsta međumolekulskih kontakata i Hiršfeldove površine mapirane sa d_{norm}, indeksom oblika i zakrivljenosti za komplekse (**1–5)–Se**.

Tabela 11. Relativni doprinosi (%) različitih tipova međumolekulskih kontakata u kristalnim strukturama kompleksa (**1–5)–Se***

Redni broj kontakta	Tip kontakta	Relativni doprinos				
		1–Se	**2–Se**	**3–Se**	**4–Se**	**5–Se**
1.	O···H	28,1	33,4	22,6	26,2	18,4
2.	N···H	3,1	3,1	-	-	1,8
3.	C···H	17,6	16,3	16,7	18,7	23,5
4.	Se···H	5,8	7,7	3,8	6,3	6,5
5.	C···C	0,8	2,3	1,6	1,6	1,1
6.	O···C	4,4	1,5	1,0	1,5	-
7.	O···Se	3,0	4,0	4,9	2,5	3,1

* H···H kontakti su izostavljeni.

Pseudosimetrični 2D grafikoni međumolekulskih interakcija i Hiršfeldove površine katjonskih kompleksa **6–S** i **6–Se** sa nitratnim jonima u spoljašnjoj sferi su prikazani na Slici 42, a relativni doprinosi međumolekulskih interakcija dati su u Tabeli 12. Na osnovu analize Hiršfeldovih površina može se zaključiti da je osam različitih kontakata odgovorno za formiranje kristalnog pakovanja. Kao i kod kompleksa (**1–5)–S/Se**, najzastupljeniji su O···H, C···H i S···H / Se···H kontakti. Uočena razlika kod kompleksa na bazi nitrata u odnosu na komplekse na bazi perhlorata je prisustvo dodatnih S···N/Se···N kontakata koji se ostvaruju između tiazolovog/selenazolovog prstena i nitratnih anjona. Pored navedenog, između tiazolovog/selenazolovog prstena i nitratnog anjona, javljaju se i O···S/O···Se kontakti koji se uočavaju kao crvena zona na Hiršfeldovoj površini označenoj kao d_{norm}. Treba napomenuti da ni u kompleksima **6–S** i **6–Se** ne postoje interakcije koje uključuju jon Cd(II).



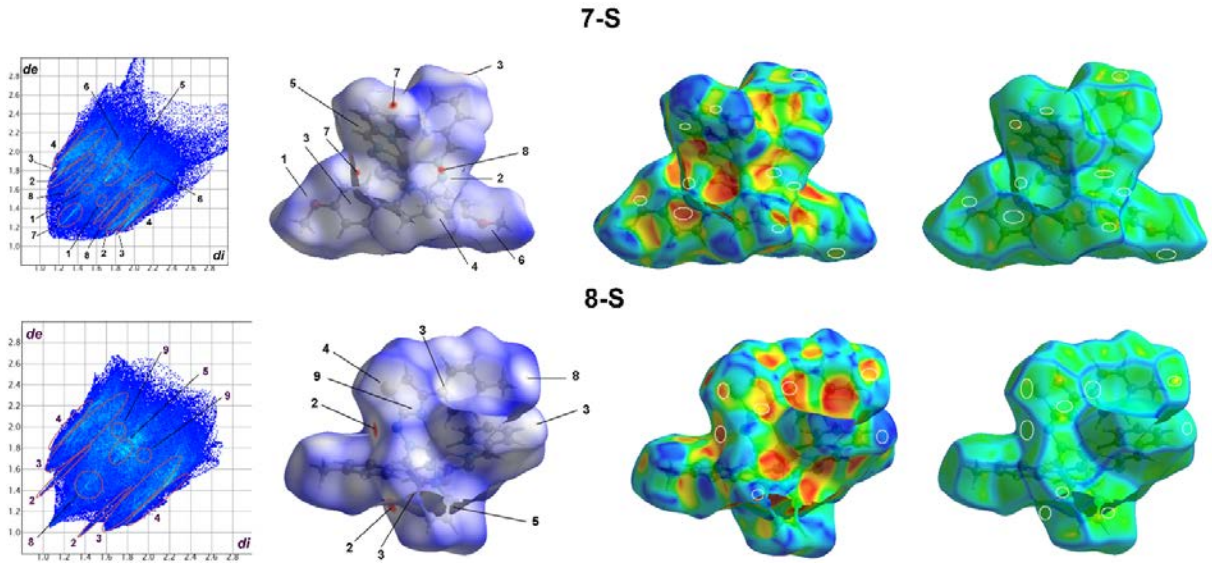
Slika 42. 2D grafikoni otisaka prsta međumolekulskih kontakata i Hiršfeldove površine mapirane sa d_{norm}, indeksom oblika i zakrivljenosti za komplekse **6–S** i **6–Se**.

Tabela 12. Relativni doprinosi (%) različitih tipova međumolekulskih kontakata u kristalnim strukturama kompleksa **6–S** i **6–Se***

Redni broj kontakta	Tip kontakta	Relativni doprinos	
		6–S	**6–Se**
1.	O···H	24,8	24,4
2.	N···H	2,8	2,4
3.	C···H	17,1	17,4
4.	S···H / Se···H	4,2	4,5
5.	C···C	2,5	2,0
6.	O···C	1,5	1,6
7.	O···S / O···Se	1,8	2,0
8.	S···N / Se···N	1,0	1,2

* H···H kontakti su izostavljeni.

Na Slici 43 prikazani su 2D grafikoni otisaka prsta međumolekulskih kontakata i Hiršfeldove površine za neutralne komplekse **7–S** i **8–S**. U okviru Tabele 13 dat je udeo međumolekulskih kontakata u kristalnom pakovanju ovih kompleksa. Kod kompleksa **7–S** postoji osam različitih tipova kontakata, dok se kod **8–S** javljaju dva manje. Ovo može da se objasni različitom prirodom supstituenta na periferiji liganda. Naime, metoksi grupa u kompleksu **7–S** je odgovorna za postojanje O···H i O···C kontakata. Dominantni kontakti u kristalnim pakovanjima oba kompleksa su C···H, a za njima slede S···H i N···H kontakti. Analiza je pokazala da S···N kontakti relativno malo doprinose kristalnom pakovanju, ali se može videti da su ovi kontakti jači kod kompleksa **7–S** i da se pojavljuju kao crvena zona na Hiršfeldovoj površini. Takođe, ovde ne treba izostaviti ni H···H kontakte koji predstavljaju bliske kontakte i prikazani su kao crvena zona na Hiršfeldovoj površini. Ovi kontakti dosta su izraženiji kod kompleksa **7–S**. Kontakti koji uključuju centralni jon metala Cd(II) ni u ovom slučaju nisu uočeni.



Slika 43. 2D grafikoni otisaka prsta međumolekulskih kontakata i Hiršfeldove površine mapirane sa d_{norm}, indeksom oblika i zakrivljenosti za komplekse **7–S** i **8–S**.

Tabela 13. Relativni doprinosi (%) različitih tipova međumolekulskih kontakata u kristalnim strukturama kompleksa **7–S** i **8–S**

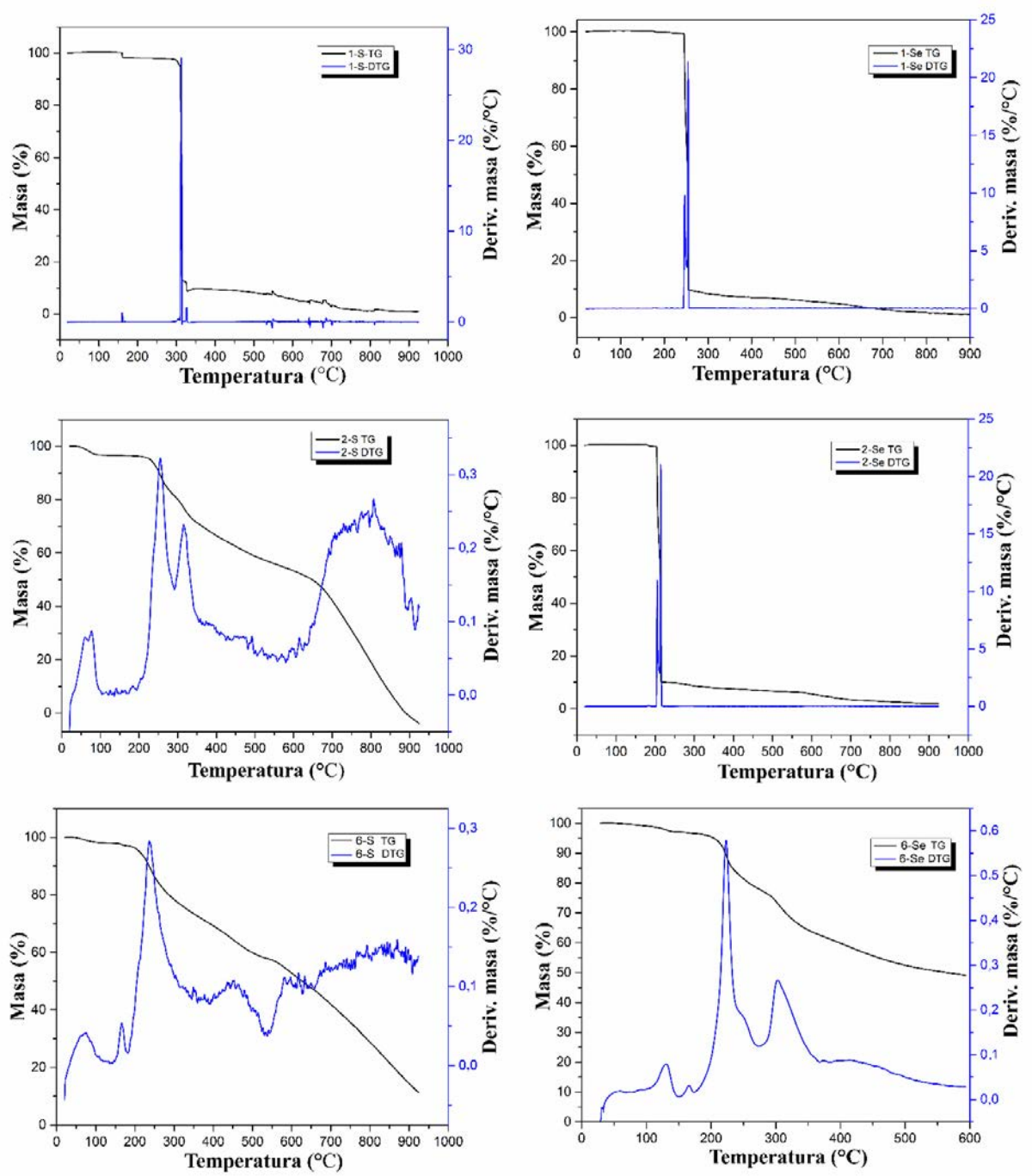
Redni broj kontakta	Tip kontakta	Relativni doprinos	
		7–S	**8–S**
1.	O···H	6,0	-
2.	N···H	9,7	9,0
3.	C···H	26,2	27,5
4.	S···H	11,1	12,2
5.	C···C	2,5	3,7
6.	O···C	1,0	-
7.	H···H	41,1	44,9
8.	S···N	0,9	0,7

5.9. Termička svojstva sintetisanih kompleksa

Određivanje termičkih svojstava novosintetisanih jedinjenja važan je podatak prilikom određivanja potencijalne primene jedinjenja. Svi kompleksi analizirani su primenom TG i DTG analize, dok su kompleksi **3–Se**, **7–S** i **8–S** analizirani i pomoću diferencijalne skenirajuće kalorimetrije (DSC). Analiza fragmenata urađena je TG-IR (**1–S/Se**, **2–S/Se**, **6–S/Se**) i TG-MS merenjima [(**3–5)–S/Se**, (**7–8)–S**].

5.9.1. Termička analiza kompleksa (1–2)–S/Se i 6–S/Se

Termička stabilnost kompleksa **(1–2)–S/Se** i **6–S/Se** analizirana je u atmosferi argona (Slika 44). Kompleksi koji sadrže kristalnu vodu (**2–S** i **6–S**) tj. metanol (**6–Se**) pokazuju drugačiji mehanizam degradacije u odnosu na komplekse koji ne sadrže kristalni rastvarač (**1–S**, **1–Se** i **2–Se**). Generalno, kompleksi koji sadrže tiazolov prsten stabilniji su od kompleksa koji sadrže selenazolov prsten, a unutar serije su najstabilniji kompleksi bazirani na ligandima bez dodatnih supstituenata na periferiji (**1–S** i **1–Se**).



Slika 44. TG i DTG krive za komplekse (**1–2)–S/Se** i **6–S/Se** snimljene u struji argona. Plavom bojom je označena DTG kriva dok je crnom bojom označena TG kriva.

Kompleksi bez kristalne vode i metanola pokazuju oštru i gotovo potpunu dekompoziciju nakon početka termalne degradacije – oko 85–90 % mase se izgubi na samom početku. Kod kompleksa **1–Se** i **2–Se** proces je složen i mogu se uočiti dva jasno vidljiva DTG pika koji se preklapaju na manje od 10 °C razmaka, dok **1–S** pokazuje oštar, asimetričan pik, što ponovo ukazuje na složen proces predstavljen sa najmanje dva preklapajuća signala.

Kompleksi koji sadrže kristalne rastvarače vodu ili metanol pokazuju sporiji i kompleksniji mehanizam degradacije. Isparavanje kristalnog rastvarača dešava se na temperaturama ispod 120 °C

što predstavlja približno 10 % mase u slučaju **2–S**, oko 5 % u slučaju **6–S** i oko 3 % u slučaju **6–Se**. Rezultati termičke analize ukazuju na prisustvo nešto većeg udela rastvarača u odnosu na sastav potvrđen u kristalnim strukturama, što dovodi do zaključka da su kompleksi **2–S** i **6–S** higroskopni. Početnom procesu degradacije kod **6–S** i **6–Se** odgovara jedan širok, asimetričan pik, dok u slučaju kompleksa **2–S** postoje dva široka pika koja se preklapaju. Kompleksi bez kristalnog rastvarača (**1–S**, **1–Se**, **2–S**) na temperaturi do 300 °C gube oko 85−90 % mase, dok kompleksi sa kristalnim rastvaračima (**2–S**, **6–S**, **6–Se**) na istoj temperaturi gube približno 25−30 % ukupne mase.

Ovo se može povezati sa poroznijom strukturom kompleksa sa kristalnom vodom i metanolom, gde su pore zauzete molekulima vode i metanola. Ovi molekuli ostvaruju elektrostatičke interakcije sa perifernim grupama kompleksa. Tokom degradacije, molekuli rastvarača prvi isparavaju, ostavljajući pore koje postaju prirodni kanali za difuziju drugih fragmenata termalne degradacije, uglavnom perhloratnih i nitratnih anjona. Međutim, zbog interakcija sa perifernim grupama, difuzija ovih fragmenata termalne degradacije je sporija, što se manifestuje kao kontinuirani gubitak mase u širem temperaturnom opsegu. Iz toga sledi da se termalna degradacija kompleksa sa kristalnom vodom i metanolom može opisati u nekoliko koraka: izlazak kristalnog rastvarača iz kristalne strukture, zatim oslobađanje perhloratnih ili nitratnih anjona, koji dalje interaguju sa ligandima tokom difuzije kroz poroznu strukturu. Ovo uzrokuje relativno kontinuiranu degradaciju kompleksa na temperaturama iznad 400 °C, rezultirajući stalnim gubitkom mase koji se uočava u DTG analizi.

S druge strane, kompleksi bez kristalne vode i metanola prolaze kroz degradaciju odmah nakon oslobađanja perhloratnih ili nitratnih anjona, koji interaguju sa ostatkom kompleksa. Nedostatak porozne strukture i difuzionih puteva za jone dovodi do brže reakcije sa ostatkom kompleksa. Ovo se manifestuje kao brza i potpuna degradacija, slično manjoj eksploziji, sa brzim oslobađanjem produkata i vrlo malom preostalom masom.

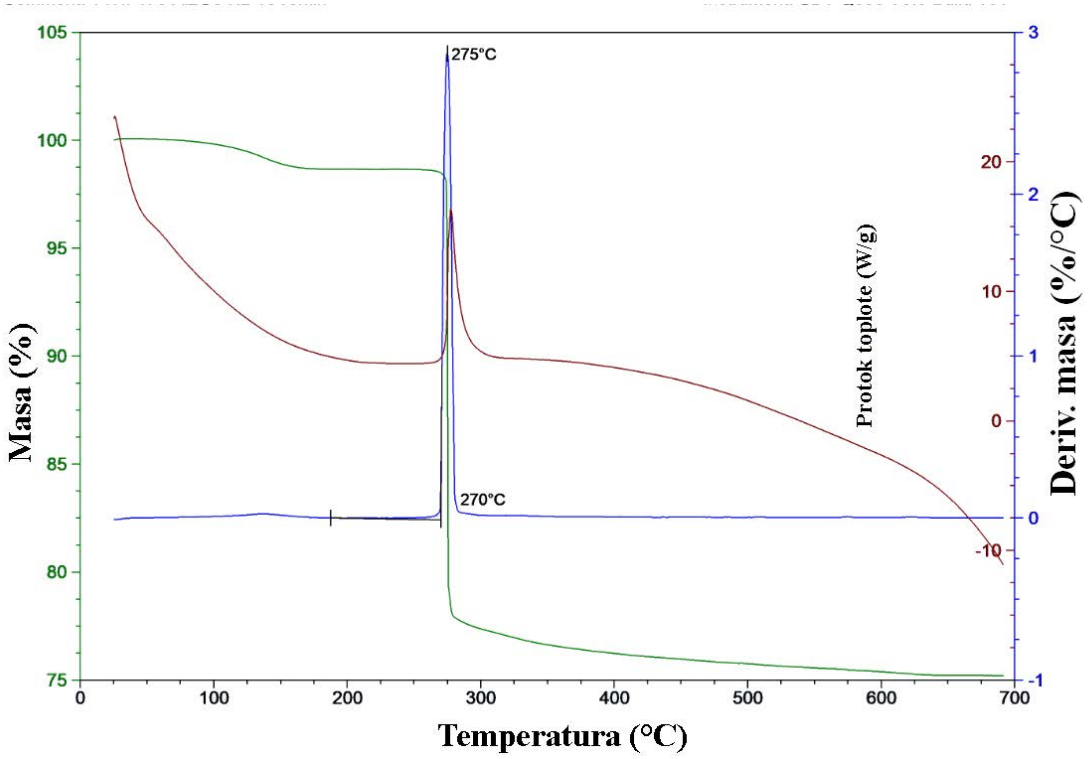
Sumarno, dve grupe kompleksa, sa i bez kristalnog rastvarača, pokazuju sličan mehanizam, što se vidi po sličnim oblicima odgovarajućih DTG krivih. IR spektri fragmenata iz TG analize pokazuju da se uglavnom oslobađaju manji molekuli: oksidi ugljenika, azota i sumpora, i sulfidi. Oksidi se mogu pripisati reakciji liganda sa perhloratnim ili nitratnim anjonima, iako nisu direktno detektovani. Detektovani fragmenti su slični u svim kompleksima, što ukazuje na sličan mehanizam degradacije, iako se u kompleksima sa kristalnim rastvaračem detektuju na višim temperaturama zbog sporije degradacije.

5.9.2. Termička analiza kompleksa (3–5)–S/Se

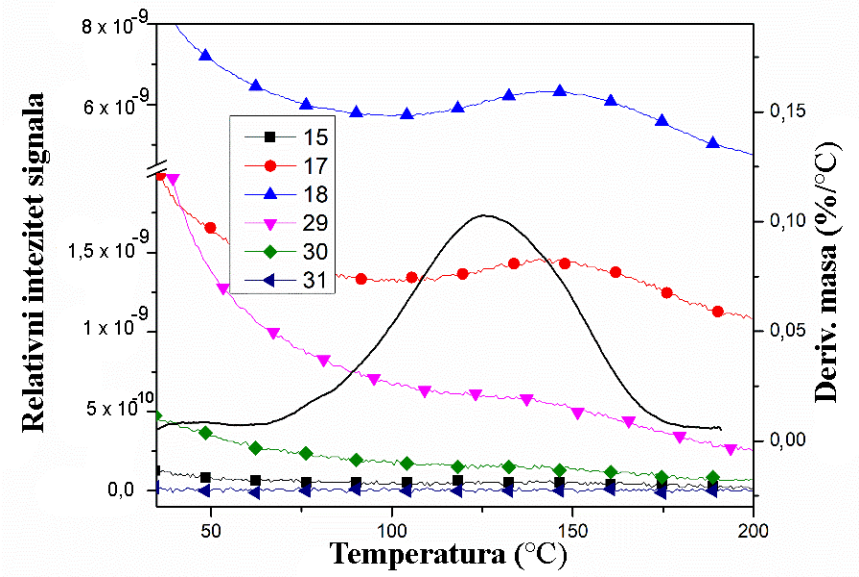
Zbog sadržaja perhlorata u jedinjenjima, termička merenja su sprovedena sa velikom pažnjom i samo do 250 °C za komplekse **3–S**, **4–S**, **5–S**, **4–Se** i **5–Se**. Iznad ove temperature dolazi do eksplozivne dekompozicije što je uočeno snimanjem kompleksa **3–Se**, pri čemu je grejanje ovog kompleksa sprovedeno do 700 °C. U skladu s tim, termička svojstva jedinjenja analizirana su samo na nižim temperaturama gde su procesi desolvatacije dominantni. Šest analiziranih kompleksa sadrži tri para S/Se analoga istih liganda, ali zbog različitog sadržaja rastvarača, izvršeno je poređenje kompleksa sa istim rastvaračima.

Kompleks **3–Se** kristališe bez rastvarača i postepen gubitak mase uočava se od sobne temperature do ~180 °C (Slika 45). Desolvatisano jedinjenje eksplozivno se razlaže iznad 270 °C. Proces desolvatacije takođe je praćen TG-MS merenjima (Slika 46). Analiza isparenih fragmenata pokazuje

da najviše isparava voda (vlaga iz okoline), ali su pronađeni tragovi i dioksana (rastvarač korišćen u prekristalizaciji). Ovi rezultati sugerišu na adsorptivna svojstva **3–Se**.



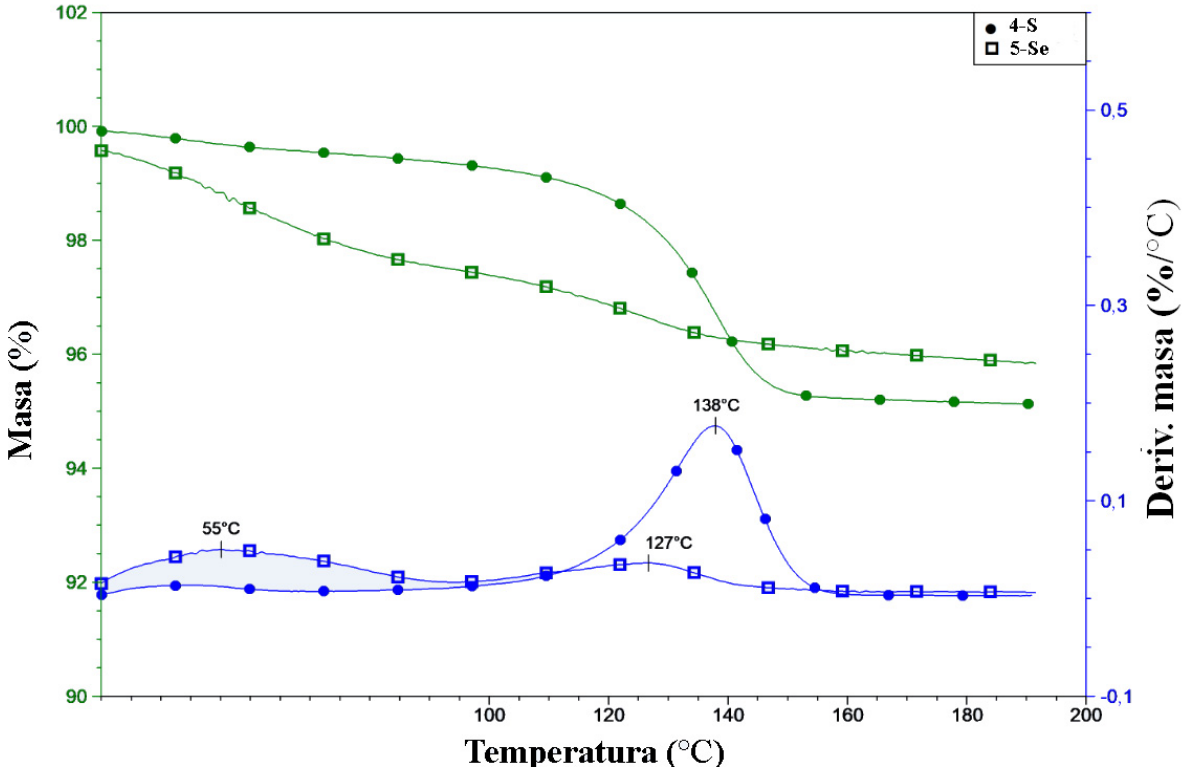
Slika 45. TG, DTG i DSC krive za kompleks **3–Se** snimljene u struji azota. Zelenom bojom je označena TG kriva, plavom bojom DTG kriva, a braon bojom DSC kriva.



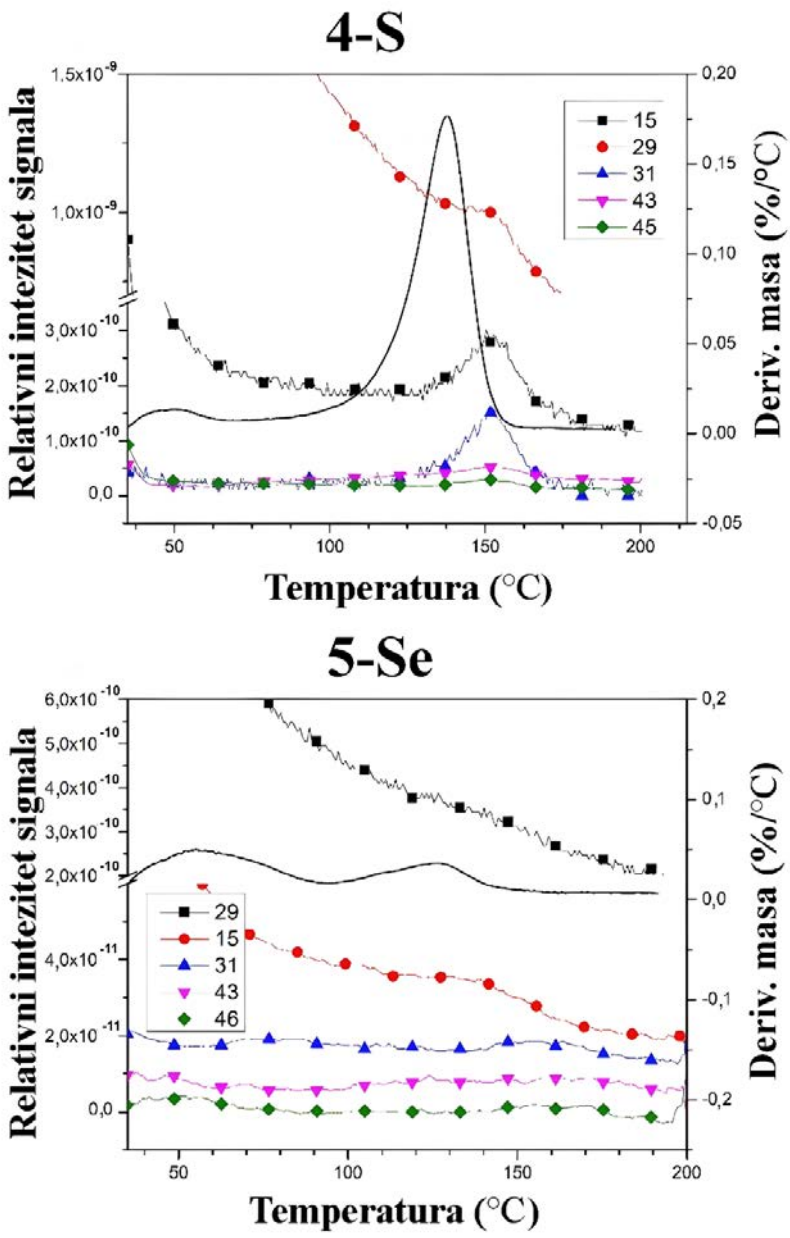
Slika 46. Pikovi koji potiču od vode i 1,4-dioksana (*m/z* vrednosti su date na grafiku) nastalih dekompozicijom **3–Se** (crna boja).

Jedinjenja **4–S** i **5–Se** kristališu sa po tri molekula EtOH. Etanol polako isparava iz ovih kompleksa već na sobnoj temperaturi. Kod kompleksa **4–S** se uočava dobro definisan gubitak mase od 4,7 % između 100 i 160 °C, sa DTG maksimumom na 138 °C (Slika 47). Ovaj gubitak mase odgovara

gubitku nešto više od jednog molekula EtOH (3,77 %). Kombinovanom TG-MS analizom identifikovani su fragmenti etanola (Slika 48). Isparavanje etanola iz **5–Se** je brže nego iz **4–S** (Slika 47). Pikovi gubitka mase su široki i niskog intenziteta. Ukupan gubitak mase do 170 °C iznosi 3,6 %, što odgovara isparavanju jednog molekula etanola (3,59 %). Fragmenti etanola su potvrđeni TG-MS merenjem (Slika 48). Odgovarajući MS pikovi su takođe niskog intenziteta.



Slika 47. TG i DTG krive za kompleks **4–S** i **5–Se** snimljene u struji argona. Zelenom bojom označene su TG krive, a plavom bojom DTG krive.

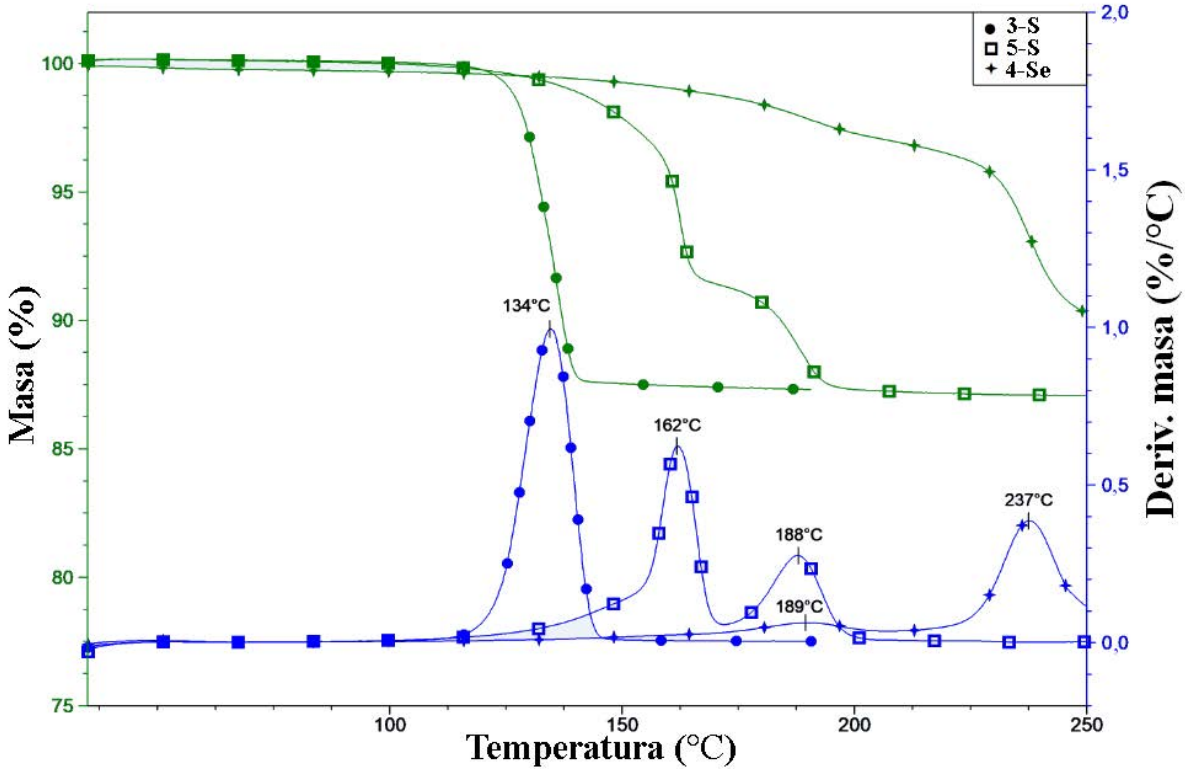


Slika 48. Pikovi koji potiču od etanola (*m/z* vrednosti su date na grafiku) nastalih dekompozicijom **4–S** i **5–Se** (crna boja).

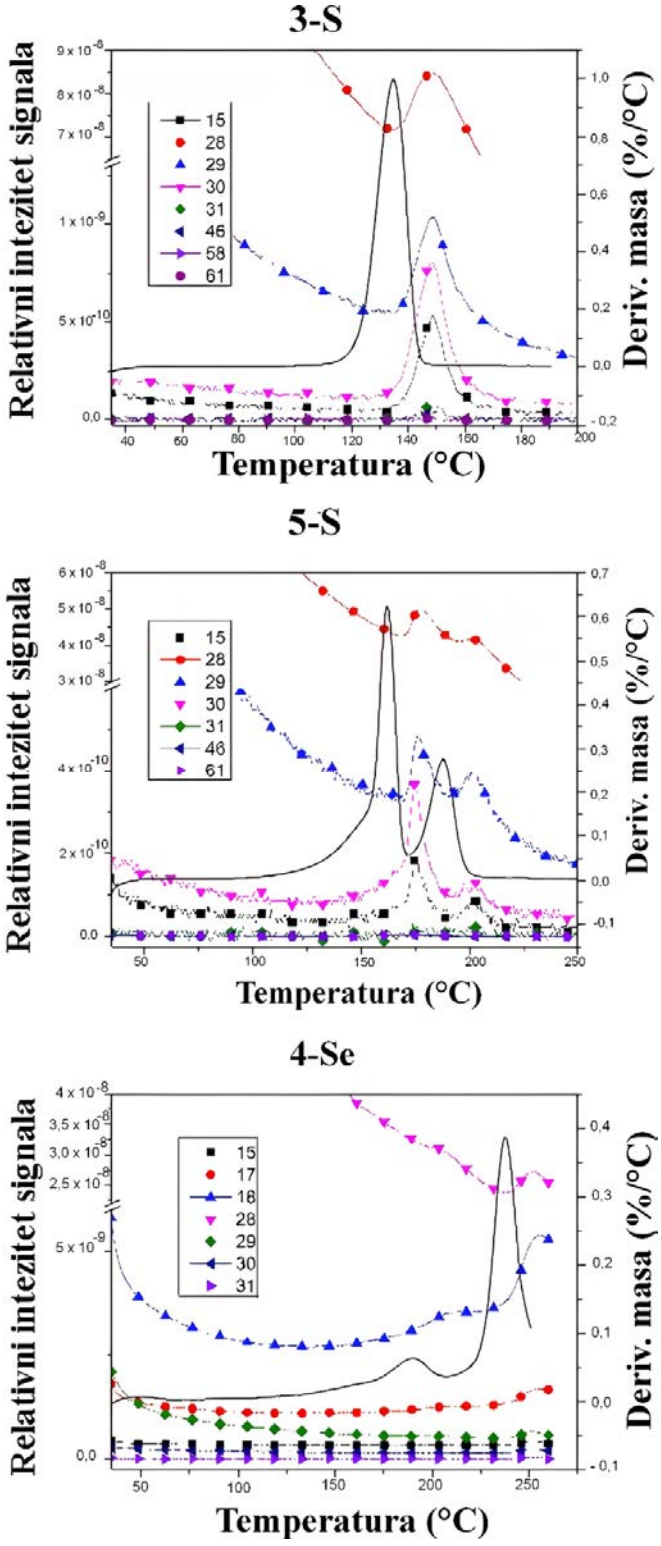
Sadržaj rastvarača u oba kompleksa je manji nego što je utvrđeno strukturnom analizom. Ovo sugeriše da kompleksi otpuštaju kristalni rastvarač prilikom čuvanja na sobnoj temperaturi.

Kompleksi **3–S** i **4–Se** kristališu sa 1,4-dioksanom, dok kompleks **5–S** kristališe sa nitrometanom i 1,4-dioksanom. Ova jedinjenja su stabilnija od kompleksa koji kristališu sa etanolom. Gubitak mase počinje na 119 °C (**3–S**), 128 °C (**5–S**) i 133 °C (**4–Se**) (Slika 49). Iznad početne temperature kompleks **3–S** gubi 12,6 % mase u dobro definisanom koraku sa DTG maksimumom na 134 °C. Ovaj gubitak mase je značajno veći od sadržaja dioksana u kompleksu (7,92 %). Da bi se odredila priroda rastvarača koji isparavaju, gasoviti produkti su analizirani TG-MS analizom. Detektovani fragmenti (Slika 50) sugerišu prisustvo kako dioksana (28, 88, 29, 58 i 31 *m/z*), tako i nitrometana (30, 61, 15 i 46 *m/z*) [NIST Webbook, https://webbook.nist.gov/chemistry/, pristupljeno 27. aprila 2024] u

strukturi kompleksa **3–S**. Gubitak mase je u saglasnosti sa sastavom $[Cd(HLS^4)_2] \cdot$ dioksan $\cdot MeNO_2$. Ukupan sadržaj nitrometana i dioksana u jedinjenju iznosi 12,71 %. Sadržaj nitrometana u sastavu se objašnjava time što je prekristalizacija rađena iz smeše nitrometan/dioksan pa je određena količina nitrometana adsorbovana. TG-MS analiza potvrdila je isparavanje ovih rastvarača, a odgovarajuće krive su prikazane na Slici 50. Za kompleks **5–S**, sadržaj nitrometana i dioksana određen je strukturnom analizom. Takođe je potvrđen TG-DTG i TG-MS merenjima. Razgradnja **5–S** se odvija u dva delimično preklapajuća koraka pri kojima gubitak mase iznosi 8,8 i 4,1 % (Slika 49). Ukupan gubitak mase odgovara isparavanju dioksana (7,33 %) i nitrometana (5,08 %). Kako se može videti iz MS krivih za kompleks **5–S** (Slika 50), rastvarači isparavaju istovremeno, nijedan od njih nije specifičan za pojedinačan korak gubitka mase. TG kriva kompleksa **4–Se** je nešto drugačija (Slika 49). Ovo jedinjenje počinje da gubi masu na 133 °C. Iznad ove temperature, u analiziranom temperaturnom opsegu javljaju se dva delimično preklapajuća koraka sa gubitkom mase od 2,7 i 6,8 %. Ukupan gubitak mase je malo veći od sadržaja dioksana u kompleksu **4–Se** koji za 1,25 molekula dioksana po jedinici kompleksa iznosi 8,55 %. Najverovatnije tokom skladištenja kristalni dioksan isparava i spontano se zamenjuje atmosferskom vlagom. Prisustvo dioksana i vode u kompleksu potvrđeno je podacima TG-MS analize (Slika 50).



Slika 49. TG i DTG krive za komplekse **3–S**, **5–S** i **4–Se** snimljene u struji argona. Zelenom bojom označene su TG krive, a plavom bojom DTG krive.

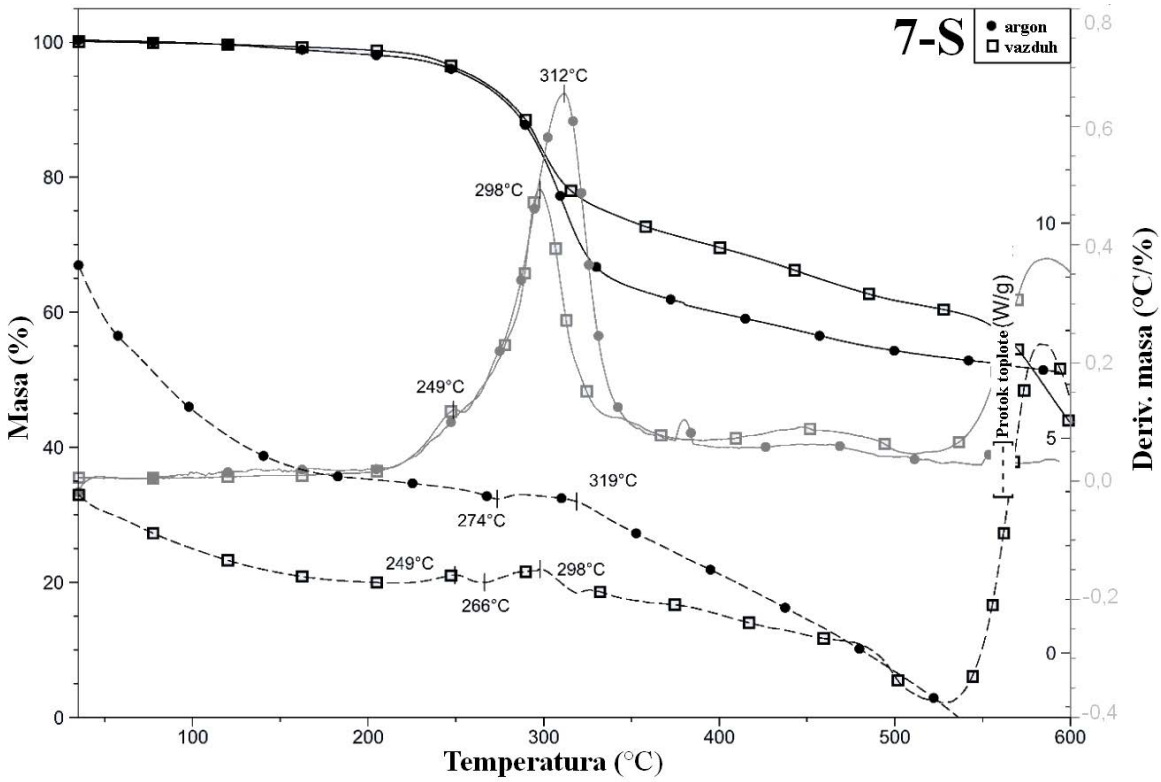


Slika 50. Pikovi koji potiču od 1,4-dioksana i nitrometana (*m*/*z* vrednosti su date na grafiku) nastalih dekompozicijom **3–S** i **5–S** (crna boja) i pikovi karakteristični za 1,4-dioksan i vodu nastalih dekompozicijom **4–Se** (crna boja).

5.9.3. Termička analiza kompleksa 7–S i 8–S

Za komplekse **7–S** i **8–S** urađena su merenja u inertnoj i oksidativnoj atmosferi. U argonu, TG analiza oba jedinjenja pokazuje blagi pad mase (oko 2 %) na sobnoj temperaturi. Pošto su jedinjenja bila potpuno suva, ovaj mali gubitak mase je najverovatnije rezultat fragmentacije kompleksnih jedinjenja. Proces razlaganja postaje intenzivan na 218 °C za **7–S** i 222 °C za **8–S**.

Razlaganje kompleksa **7–S** odvija se uz procese koji se preklapaju, sa samo jednim DTG maksimumom na 312 °C (Slika 51). Gubitak mase u ovom koraku je 38,2 %, što je nešto manje od gubitka jednog liganda (42,31 %). Iznad 350 °C, dekompozicija jedinjenja **7–S** se usporava i ne završava se do 600 °C. Nasuprot tome, na TG i DTG krivama jedinjenja **8–S** mogu se razlikovati dva koraka razlaganja do 400 °C, sa DTG maksimumima na 265 i 349 °C (Slika 52). Odgovarajući gubici mase su 19,6 % i 27,1 %. Njihov zbir (46,70 %) je nešto veći od masenog udela jednog molekula liganda (41,96 %). Iznad 400 °C, dekompozicija jedinjenja **8–S** se takođe usporava i ne završava se do 600 °C.

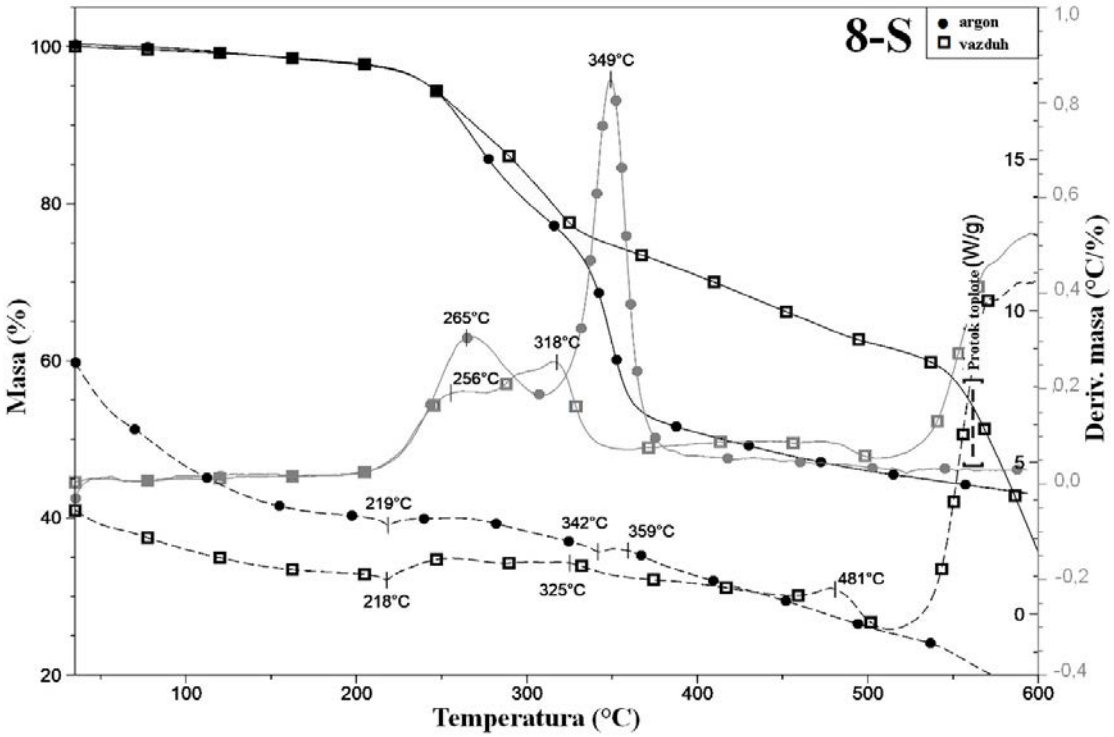


Slika 51. TG, DTG i DSC krive za kompleks **7–S** snimljene u struji argona i vazduha. Pune linije crne boje predstavljaju TG krive, pune linije sive boje predstavljaju DTG krive, a ispekidane crne linije predstavljaju DSC krive.

Mehanizam razgradnje jedinjenja **7–S** u vazduhu je donekle drugačiji u poređenju sa mehanizmom posmatranim u argonu (Slika 51). Do 200 °C, dva procesa dekompozicije su gotovo identična, ali iznad te temperature otkriva se mali gubitak mase od 4,0 % sa DTG pikom na 249 °C. Sledeći korak dekompozicije, sa gubitkom mase od 28,1 %, manji je nego u argonu (39,1 %), sa DTG pikom na 312 °C. Do 480 °C nema drugih razlika između procesa dekompozicije u inertnoj i oksidativnoj atmosferi. Iznad ove temperature počinje oksidativna dekompozicija organskih liganda. Krajnji

ostatak je CdO, što je potvrđeno IC spektroskopijom. Njegov maseni udeo (15,90 %) je nešto manji od izračunatog (17,56 %).

Proces razgradnje jedinjenja **8–S** u vazduhu iznad 230 °C takođe je različit u poređenju sa termičkim podacima zabeleženim u argonu. Ovi procesi su takođe više preklopljeni u oksidativnoj nego u inertnoj atmosferi, sa DTG maksimumima na 256, 318, 481 i 596 °C (Slika 52). Ukupni gubitak mase do ~500 °C je manji u vazduhu (23,5 % i 12,6 %) nego u argonu (19,3 % i 26,2 %). Iznad 500 °C organski ligand sagoreva. Krajnji ostatak je 24,9 %, što je značajno više od izračunate vrednosti (18,37 %).



Slika 52. TG, DTG i DSC krive za kompleks **8–S** snimljene u struji argona i vazduha. Pune linije crne boje predstavljaju TG krive, pune linije sive boje predstavljaju DTG krive, a ispekidane crne linije predstavljaju DSC krive.

Termičko razlaganje jedinjenja **7–S** u argonu do ~290 °C je endoterman proces sa malim pikom na 274 °C (Slika 51, isprekidane linije crne boje). Iznad ove temperature, proces razlaganja postaje blago egzoterman sa maksimumom na 318 °C. U vazduhu, toplotni efekti dekompozicije jedinjenja **7–S** su različiti. Prvi egzotermni DSC pik se pojavljuje na 249 °C, koji prelazi u endotermni sa maksimumom na 266 °C. Nakon toga se na krivoj primećuje produženi egzotermni proces slabog intenziteta sa maksimumom na 298 °C, koji takođe prelazi u endotermni proces i daje pik na 319 °C. Sagorevanje liganda iznad 450 °C je egzotermno.

DSC krive za jedinjenje **8–S** (Slika 52, isprekidane linije crne boje) u argonu i vazduhu su identične do 300 °C, sa endotermnim pikovima na 219 i 218 °C. Sledeći pik u argonu pojavljuje se na 342 °C i takođe je endotermni. Nasuprot tome, u vazduhu se nakon toga javljaju blagi, a zatim intenzivni egzotermni pikovi na 325 i 481 °C. Oksidativni procesi degradacije iznad 500 °C su egzotermni.

Pored TG i DSC analiza, jedinjenja **7–S** i **8–S** su takođe analizirana pomoću kuplovanih TG-MS merenja. Iako oba jedinjenja gube oko 2 % svoje mase do ~200 °C, ovaj gubitak mase se dešava u širokom temperaturnom opsegu i ne daje značajan vrh u masenim spektrogramima. Glavni procesi dekompozicije iznad 200 °C su praćeni fragmenatima karakterističnim za ligande sa *m/z* = 15 (CH_3^+), 27 (CHN^+), 28 (CH_2N^+, N_2^+), 31 (CH_3O^+ u **7–S**), 36 (C_3^+), 38 (C_2N^+) i 44 ($CH_4N_2^+$). Pik niskog intenziteta za fragment *m/z* = 32 najverovatnije pripada S^+.

5.10. Određivanje stabilnosti ispitivanih kompleksa u rastvoru

Konstanta stabilnosti se koristi za određivanje jačine interakcije između liganda i centralnog jona metala pri nastajanju kompleksnog jedinjenja u vodenom rastvoru. Kako bi se uvidelo da li je neko jedinjenje dobar kandidat za biološka ispitivanja, informacije koje se dobijaju ovim eksperimentom su od velike važnosti.

5.10.1. Stabilnost kompleksa (1–2)–S u rastvoru

Na osnovu analize podataka dobijenih spektrofotometrijskim titracijama, određen je broj vrsta prisutnih u rastvoru, stehiometrija i stabilnost formiranih kompleksa Cd(II). Svi ispitivani ligandi pokazuju helatna svojstva prema jonima Cd(II) koji se mogu uočiti u promenama na spektrima tokom izvršenih titracija (Slika 51):

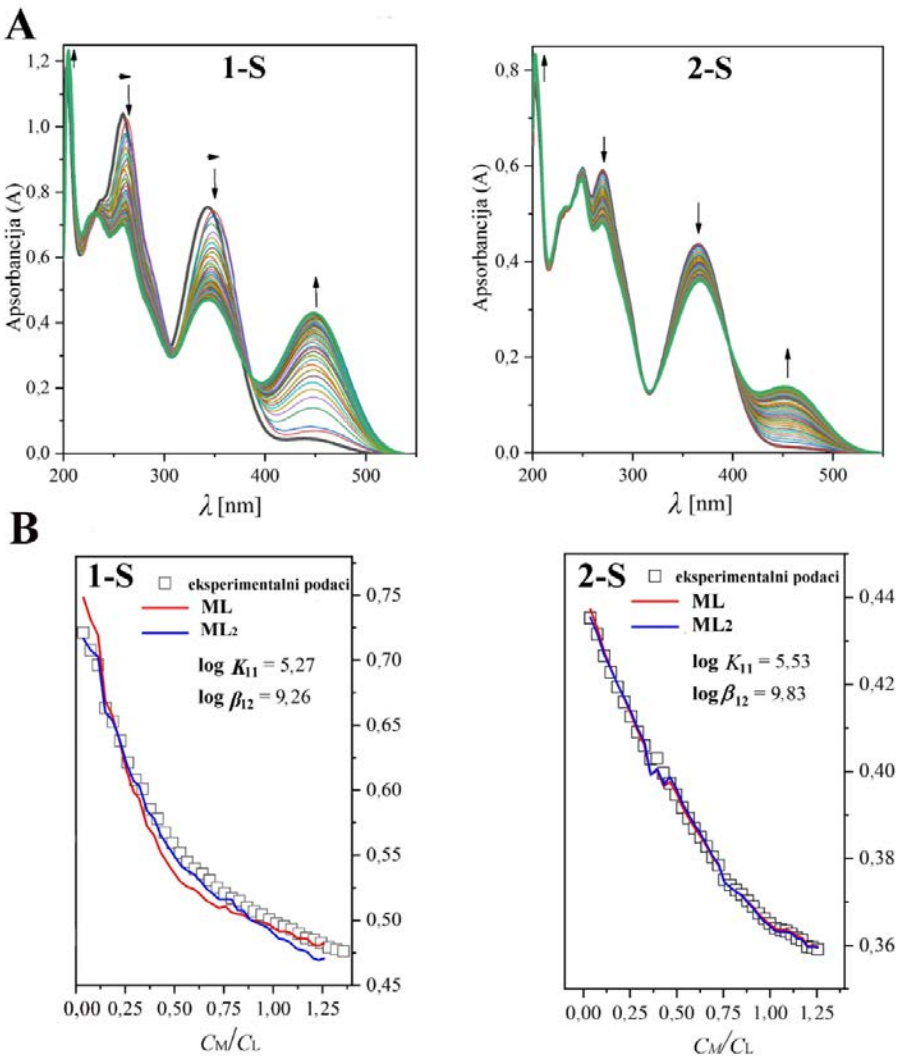
1. Smanjenje intenziteta maksimuma apsorpcije liganda na približno 260 i 350 nm;
2. Formiranje novog intenzivnog apsorpcionog maksimuma u vidljivom delu spektra na oko 450 nm.

Kod liganada HLS^1 i HLS^3 primećeno je povećanje intenziteta apsorpcionog pika na oko 205 nm. Tok spektralnih promena tokom titracije rastvora liganada HLS^1 i HLS^3 rastvorom kadmijum-perhlorata prikazan je na Slici 53A. Urađene titracije omogućile su utvrđivanje zavisnosti promena u apsorbanciji i molarnog odnosa metala i liganda (Slika 53B). Dobijeni podaci omogućili su da se izvrši procena stehiometrije dobijenih kompleksnih jona, kao i da se izračuna konstanta stabilnosti. Na grafiku je uočena prelomna tačka krive u odnosu 0,5 što ukazuje na formiranje $[M(HL)_2]^{2+}$ kompleksnog katjona. Stoga je za komplekse **1–S** i **2–S** izračunata vrednost kumulativne konstante stabilnosti β_{12}. Imajući u vidu da se ligand koordinuje postepeno za jon metala i da je $[M(HL)]^{2+}$ kompleksni katjon takođe prisutan u rastvoru, izračunata je i uzastopna konstanta stabilnosti K_{11}. Na osnovu zavisnosti između uzastopnih i kumulativnih konstanti stabilnosti, izračunata je i vrednost konstante K_{12}, koja opisuje ravnotežu vezivanja drugog liganda za kompleksni katjon $[M(HL)_2]^{2+}$. Vrednosti opisanih konstanti nalaze se u Tabeli 14. Dobijene vrednosti kumulativne konstante stabilnosti (**1–S**: 9,26; **2–S**: 9,95) ukazuju na značajnu stabilnost ispitivanih jedinjenja. Kompleks sa metil-supstituisanim ligandom (**2–S**) ima veću vrednost kumulativne konstante pa je samim tim stabilniji u rastvoru.

Tabela 14. Konstante stabilnosti kompleksa **1–S** i **2–S**

Kompleks	log K_{11}	log K_{12}*	log β_{12}
1–S	5,27 ± 0,27	3,99	9,26 ± 0,21
2–S	6,09 ± 0,43	3,86	9,95 ± 0,38

*$\log K_{12} = \log\beta_{12} - \log K_{11}$



Slika 53. (A) UV-Vis spektri koji pokazuju spektralne promene tokom titracije liganada HLS^1 ($c_L = 4{,}17 \cdot 10^{-5}$ M, levo) i HLS^3 ($c_L = 1{,}58 \cdot 10^{-5}$ M, desno) rastvorom $Cd(ClO_4)_2$ ($c_M = 3{,}6 \cdot 10^{-4}$ M za titraciju HLS^1; $c_M = 1{,}36 \cdot 10^{-4}$ M za titraciju HLS^3) u metanolu. Crna linija označava početni spektar (ligand), dok podebljana zelena linija označava krajnji spektar. Strelice označavaju smer promena uočenih pri dodatku Cd(II) jona. (B) Grafici zavisnosti promene apsorbancije (λ = 365 nm) u odnosu na molarni odnos metal : ligand (HLS^1 levo; HLS^3 desno).

5.10.2. Stabilnost kompleksa (1–2)–Se u rastvoru

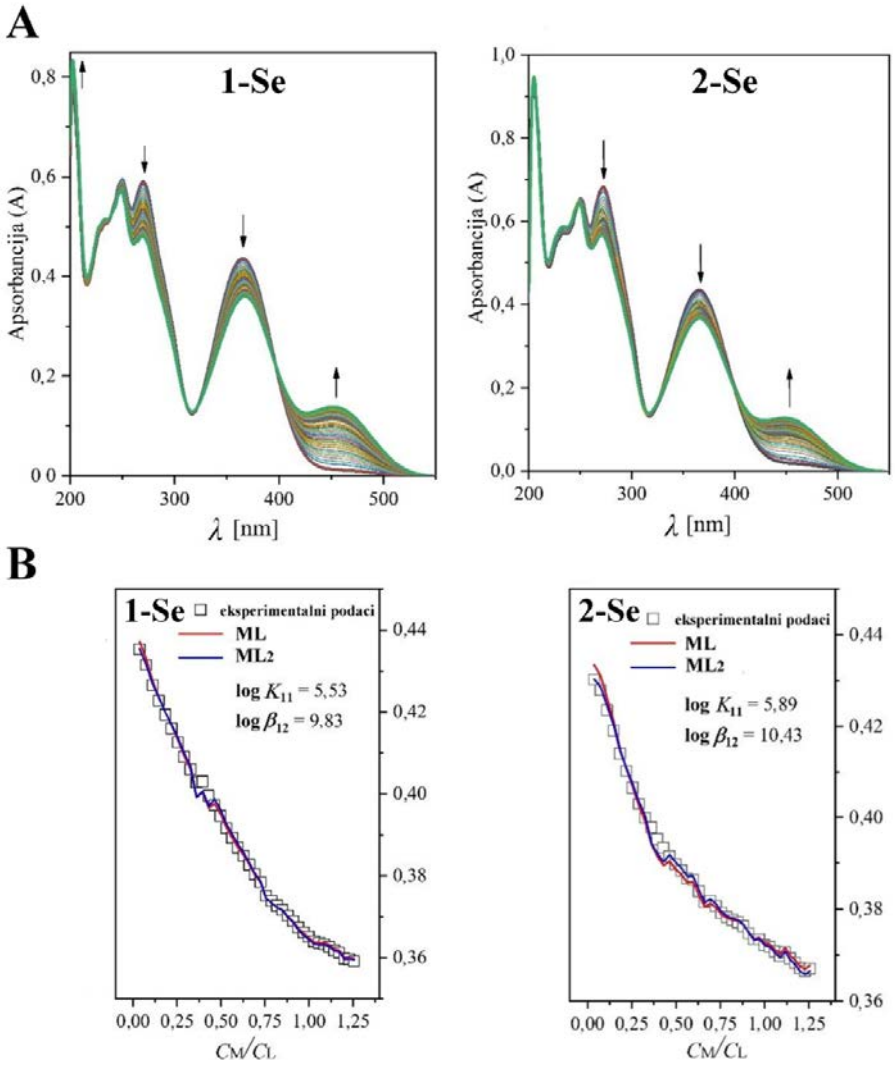
Promene u spektrima tokom titracije liganada $HLSe^1$ i $HLSe^3$ sa kadmijum-perhloratom prikazani su na Slici 54A. Na talasnim dužinama oko 260, 350 i 450 nm uočene su promene identične sa promenama koje su opisane kod sumpornih analoga. Ono što se takođe može primetiti u slučaju titracija liganada $HLSe^1$ i $HLSe^3$, oblik UV-Vis spektra je sličan spektrima sumpornih analoga, ali su promene u intenzitetu apsorpcionih maksimuma suptilnije. Jedina značajna razlika uočena je na talasnoj dužini oko 205 nm, gde je došlo do smanjenja intenziteta apsorpcionog pika kod liganada. Zavisnost promene apsorbancije u odnosu na molarni odnos liganda i metala prikazana je na Slici 54B. Vrednosti konstanti β_{12}, K_{11}, K_{12} date su u Tabeli 15. Uprkos manjim promenama u UV-Vis spektrima tokom titracija, **1–Se** i **2–Se** se odlikuju većom stabilnošću $[M(HL)_2]^{2+}$ kompleksa formiranih u rastvoru, o čemu svedoče više vrednosti log β_{12} (**1–Se**: 9,83; **2–Se**: 10,43). Poređenje

dva selenska kompleksa međusobno ukazuje da je, kompleks sa metil-supstituisanim ligandom (**2–Se**) stabilniji, kao i kod njihovih sumpornih analoga.

Tabela 15. Konstante stabilnosti kompleksa **1–Se** i **2–Se**

Kompleks	log K_{11}	log K_{12}*	log β_{12}
1–Se	5,93 ± 0,22	3,90	9,83 ± 0,66
2–Se	5,89 ± 0,29	4,54	10,43 ± 0,52

*logK_{12} = logβ_{12} − logK_{11}



Slika 54. (A) UV-Vis spektri koji pokazuju spektralne promene tokom titracije liganada HLSe[1] (c_L = 1,0 · 10^{-5} M, levo) i HLSe[3] (c_L = 1,00 · 10^{-5} M, desno) rastvorom $Cd(ClO_4)_2$ (c_M = 8,63· 10^{-5} M) u metanolu. Crna linija označava početni spektar (ligand), dok podebljana zelena linija označava krajnji spektar. Strelice označavaju smer promene prilikom dodatka Cd(II) jona. (B) Grafici zavisnosti promene apsorbancije (λ = 365 nm) u odnosu na molarni odnos metal : ligand (HLSe[1] levo; HLSe[3] desno).

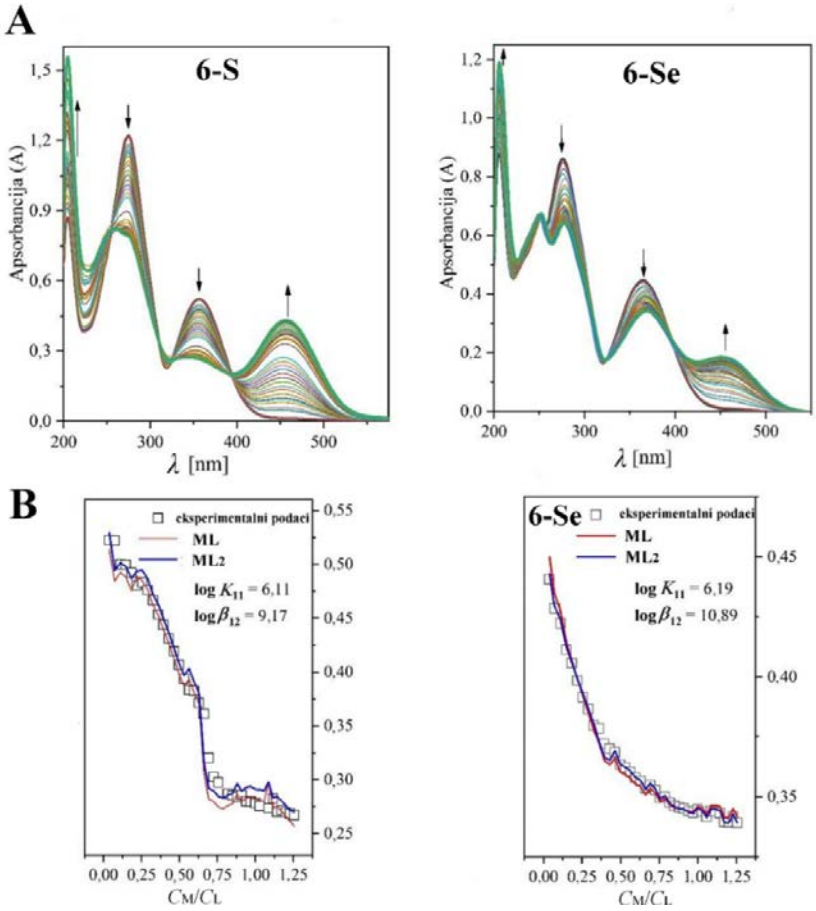
5.10.3. Stabilnost kompleksa 6–S i 6–Se u rastvoru

Na Slici 55A je prikazan tok promena u spektrima tokom titracije liganada HLS^2 i $HLSe^2$ sa kadmijum-nitratom. Ovde treba istaći da anjon nema uticaj na sam tok titracije i da su spektralne promene identične promenama koje su opisane kod formiranja katjonskih kompleksa (**1–2)–S** i (**1–2)–Se**. Promene u apsorbanciji shodne promenama u molarnom odnosu metala i liganda prikazane su na Slici 55B i ukazuju na formiranje $[M(HL)_2]^{2+}$ kompleksnog katjona. Izračunate vrednosti kumulativne i uzastopnih konstanti date su u Tabeli 16. Kumulativna konstanta stabilnosti za **6–S** je 9,17 a za **6–Se** je 10,89 što ukazuju na veliku stabilnost kompleksa. Kompleks **6–Se** se odlikuje većom stabilnošću u odnosu na **6–S**.

Tabela 16. Konstante stabilnosti kompleksa **6–S** i **6–Se**

Kompleks	log K_{11}	log K_{12}*	log β_{12}
6–S	6,11 ± 0,32	3,06	9,17 ± 0,59
6–Se	6,19 ± 0,35	4,70	10,89 ± 0,47

*$\log K_{12} = \log\beta_{12} - \log K_{11}$



Slika 55. (A) UV-Vis spektri koji pokazuju spektralne promene tokom titracije HLS^2 ($c_L = 3{,}22 \cdot 10^{-5}$ M, levo) i $HLSe^2$ ($c_L = 1{,}00 \cdot 10^{-5}$ M, desno) rastvorom $Cd(NO_3)_2$ ($c_M = 2{,}78 \cdot 10^{-4}$ M za HLS^2; $c_M = 8{,}63 \cdot 10^{-5}$ M za $HLSe^2$) u metanolu. Podebljana crna linija označava početni spektar (ligand), dok podebljana zelena linija označava krajnji spektar. Strelice označavaju smer promene tokom dodavanja Cd(II) jona. (B) Grafici zavisnosti promene apsorbancije (λ = 365 nm) u odnosu na molarni odnos metal : ligand (HLS^2 levo; $HLSe^2$ desno).

5.10.4. Stabilnost kompleksa 7–S i 8–S u rastvoru

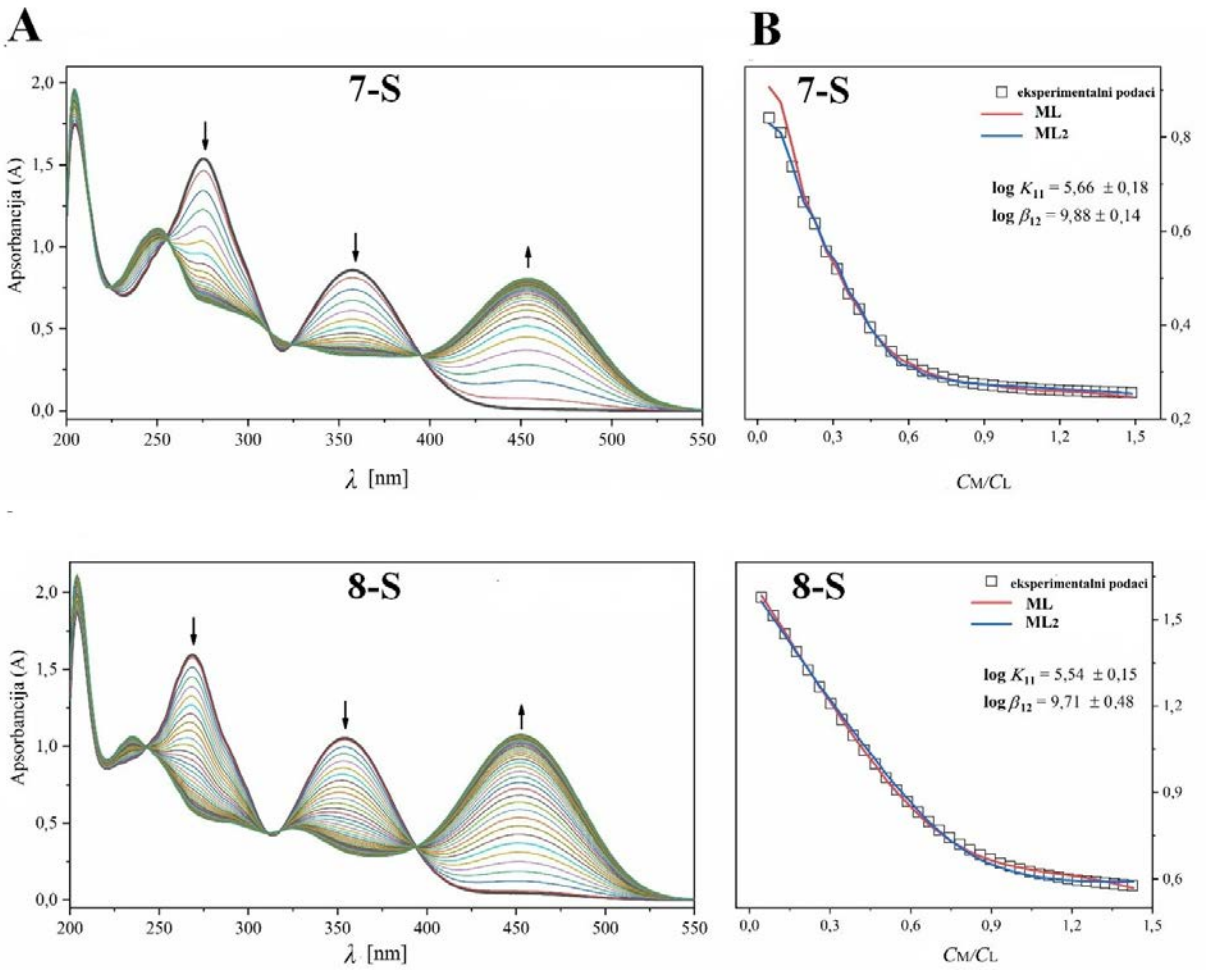
Spektralne promene uočene tokom titracije rastvora HLS^2 i HLS^3 rastvorom kadmijum-acetata su slične promenama u UV-Vis spektrima dobijenim titracijom ovih liganada rastvorom kadmijum-perhlorata i kadmijum-nitrata. U oba slučaja, primećeno je povećanje intenziteta maksimuma apsorpcije na oko 200 nm i smanjenje intenziteta maksimuma apsorpcije liganda na oko 270 i 355 nm. U slučaju maksimuma na oko 270 nm, njegov pomak ka kraćim talasnim dužinama primećen je za oba liganda. Uz to, formiran je novi apsorpcioni maksimum na oko 450 nm (Slika 56A). Tokom titracije zapažena je i promena boje rastvora od svetlo-žute do narandžaste. Acetatni anjon ima bazna svojstva i shodno tome ligandi prolaze kroz deprotonaciju i koordiniraju se za Cd(II) u anjonskom obliku. Promene u apsorbanciji shodne promenama u molarnom odnosu metala i liganda prikazane su na Slici 56B. Za oba liganda, prelomna tačka krive ukazuje na formiranje $[ML_2]$ kompleksa. Dobijene vrednosti kumulativne konstante stabilnosti (**7–S**: 9,88; **8–S**: 9,71; Tabela 17) ukazuju na značajnu stabilnost dobijenih kompleksa i ove vrednosti se ne razlikuju značajno od onih dobijenih u slučaju titracije sa solima jakih kiselina u kojima su ligandi koordinovani u neutralnom obliku. Međutim, treba imati na umu da β_{12} konstanta uključuje postepene reakcije kompleksiranja opisane jednačinama eq1 i eq2 (Prilog) i izražena je konstantama K_{11} i K_{12}.

Tabela 17. Konstante stabilnosti kompleksa **7–S** i **8–S**

Kompleks	log K_{11}	log K_{12}*	log β_{12}
7–S	5,66 ± 0,18	4,22	9,88 ± 0,14
8–S	5,54 ± 0,14	4,16	9,71 ± 0,48

*$\log K_{12} = \log\beta_{12} - \log K_{11}$

Kada se upoređuju vrednosti uzastopnih konstanti za titraciju deprotonovanog (L^-) i neutralnog (HL) liganda, primećujemo značajne razlike. Za komplekse formirane od strane liganda koji sadrži metoksi grupu (HLS^2) na periferiji liganda, ove vrednosti su bile: log K_{11} = 6,09 i log K_{12} = 3,86 za kompleksaciju liganda u obliku HL. Međutim, u slučaju procesa kompleksiranja deprotonovanog liganda $(LS^2)^-$ konstante imaju vrednost: log K_{11} = 5,66 i log K_{12} = 4,22. Ovo ukazuje na povećanje stabilnosti helatnog kompleksa sa stehiometrijom M : L = 1 : 2 u odnosu na M : L = 1 : 1, a samim tim i povećanje tendencije formiranja kompleksa u obliku $[Cd(LS^2)_2]$. Razlika je još veća u slučaju kompleksa formiranih od strane liganda sa metil supstituentom na periferiji (HLS^3). Konstante koje opisuju postepeno vezivanje neutralnog liganda (HL) bile su: log K_{11} = 6,11 i log K_{12} = 3,06, dok su u eksperimentu u kom su joni kadmijuma kompleksirani ligandom u deprotonovanom obliku $(LS^3)^-$, vrednosti konstanti bile: log K_{11} = 5,54 i log K_{12} = 4,16.



Slika 56. (A) UV-Vis spektri koji pokazuju spektralne promene tokom titracije HLS^2 ($c_L = 4{,}24 \cdot 10^{-5}$ M, gore) i HLS^3 ($c_L = 3{,}39 \cdot 10^{-5}$ M, dole) rastvorom $Cd(CH_3COO)_2$ ($c_M = 4{,}50 \cdot 10^{-4}$ M za HLS^2; $c_M = 3{,}61 \cdot 10^{-4}$ M za HLS^3) u metanolu. Podebljana crna linija označava početni spektar (ligand), dok podebljana zelena linija označava krajnji spektar. Strelice označavaju smer promene sa dodatkom Cd(II) jona. (B) Grafik zavisnosti promene apsorbancije (λ = 365 nm) u odnosu na molarni odnos metal : ligand (HLS^2 gore; $HLSe^2$ dole).

Sumirano, upoređivanjem vrednosti konstanti koje opisuju procese uzastopnog vezivanja deprotonovanih liganda za jon Cd(II), u odnosu na neutralne ligande, dolazi do smanjenja vrednosti konstante koja opisuje vezivanje prvog liganda (K_{11}; M : L = 1 : 1 stehiometrija), i povećanja vrednosti konstante koja opisuje vezivanje drugog liganda (K_{12}; M : L = 1 : 2 stehiometrija). Ovi rezultati ukazuju na povećanje stabilnosti kompleksa sa deprotonovanim oblicima liganada u rastvoru.

5.11. Antimikrobna aktivnost

Antibakterijska aktivnost liganada, njihovih kompleksa Cd(II) i polazne soli Cd(II) koja se koristila u sintezi ispitivana je na pet sojeva Gram-negativnih bakterija: *E. coli, P. aeruginosa, P. hauseri, K. pneumoniae i S.enterica*, kao i pet sojeva Gram-pozitivnih bakterija: *S. aureus, M. luteus* (*ATCC 4698* i *ATCC 10240*), *B. subtilis* i *C. sporogenes* (Tabela 18). Kao standard u ovim ispitivanjima korišćen je eritromicin. Antibakterijska aktivnost određena je primenom mikrodilucione metode i rezultati su izraženi kao MIC vrednosti (u mM).

Tabela 18. Antibakterijska aktivnost ispitivanih jedinjenja

Oznaka jedinjenja	MIC (mM)									
	E. coli	*P. aeruginosa*	*P. hauseri*	*K. pneumoniae*	*S. enterica*	*S. aureus*	*M. luteus* ATCC 4698	*M. luteus* ATCC 10240	*B. subtilis*	*C. sporogenes*
HLS[1]	8,917	4,456	4,456	8,917	8,917	4,456	4,456	4,456	4,456	8,917
1–S	0,002	0,002	0,004	0,009	0,004	0,004	0,002	0,004	0,002	0,002
HLS[2]	8,055	4,027	8,055	8,055	8,055	8,055	8,055	8,055	8,055	8,055
6–S	0,004	0,009	0,002	0,004	0,009	0,004	0,004	0,009	0,023	0,023
7–S	0,021	0,021	0,043	0,043	0,011	0,011	0,011	0,021	0,021	0,021
HLS[3]	8,492	4,246	8,492	8,492	8,492	8,492	8,492	8,492	4,246	8,492
2–S	0,004	0,004	0,004	0,004	0,004	0,004	0,004	0,008	0,004	0,008
8–S	0,045	0,090	0,045	0,045	0,045	0,045	0,045	0,045	0,045	0,045
HLS[4]	0,877	3,507	7,014	3,507	3,507	3,507	0,877	7,014	7,014	7,014
3–S	0,560	0,560	0,560	0,560	1,120	0,560	1,120	2,240	0,560	0,280
HLS[5]	1,618	3,236	6,472	3,236	3,236	3,236	1,618	6,472	6,472	6,472
4–S	0,510	0,510	0,510	0,510	1,020	0,510	0,510	1,020	0,510	0,510
HLS[6]	0,843	0,843	6,750	3,375	3,375	3,375	1,688	6,750	6,750	6,750
5–S	0,520	0,520	1,040	0,520	0,260	1,040	0,260	0,520	1,040	0,260
HLSe[1]	6,640	3,820	3,820	6,640	6,640	6,640	6,640	3,820	3,820	6,640
1–Se	0,002	0,010	0,002	0,005	0,005	0,005	0,002	0,005	0,005	0,010
HLSe[2]	3,499	3,499	3,499	3,499	3,499	3,499	1,749	3,499	3,499	3,499
6–Se	0,020	0,020	0,020	0,040	0,020	0,010	0,010	0,020	0,020	0,020
HLSe[3]	3,663	7,326	7,326	7,326	7,326	7,326	3,663	7,326	7,326	7,326
2–Se	0,010	0,039	0,039	0,039	0,039	0,020	0,005	0,020	0,039	0,039
HLSe[4]	3,100	6,200	6,200	6,200	6,200	6,200	6,200	3,100	3,100	3,100
3–Se	0,280	0,140	0,140	0,280	0,140	0,140	0,140	0,140	0,280	0,140
HLSe[5]	2,880	2,880	2,880	2,880	2,880	2,880	2,880	5,760	2,880	2,880
4–Se	0,220	0,220	0,110	0,220	0,110	0,110	0,110	0,110	0,220	0,060
HLSe[6]	2,990	2,990	2,990	2,990	2,990	2,990	2,990	2,990	5,980	2,990
5–Se	0,120	0,120	0,060	0,120	0,060	0,060	0,060	0,120	0,120	0,060
Cd(II) so*	0,126	0,504	0,504	0,504	0,504	1,009	0,064	2,017	2,017	2,017
eritromicin	0,040	0,080	0,040	0,040	0,040	0,080	0,020	0,040	0,080	0,080

* Korišćene Cd(II) soli: $Cd(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$ za **(1–5)–S/Se**; $Cd(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$ za **6–S** i **6–Se**; $Cd(CH_3COO)_2 \cdot 2H_2O$ za **7–S** i **8–S**

Ligandi generalno pokazuju slabu aktivnost prema svim ispitivanim sojevima bakterija. Poređenjem MIC vrednosti liganada koji u svom sastavu imaju tiazolov prsten uočava se da su, uglavnom, ligandi na bazi 2-benzoilpiridina aktivniji u odnosu na ligande na bazi 2-formilpiridina – od 120 MIC vrednosti za ligande (Tabela 18), samo osam odstupa od navedenog. Uticaj prirode atoma halkogena (S/Se) i promene na perifernom delu liganada (H, CH_3, OCH_3) nisu omogućile uočavanje trenda.

Kompleksiranjem liganada za jon Cd(II) dolazi do značajnog povećanja antibakterijske aktivnosti. Kompleksi koji kao ligande imaju derivate 2-formilpiridina aktivniji su u odnosu na komplekse sa 2-benzoilpiridinskim derivatima, od kojih je najveću aktivnost pokazao kompleks **5–Se**, osim u slučaju *M. luteus* ATCC 10240, gde je kompleks **4–Se** bio aktivniji. Treba napomenuti da atom halkogena ima uticaj na mikrobiološku aktivnost i da su kompleksi (**3–5)–Se** aktivniji u odnosu na svoje sumporne analoge (**3–5)–S**. Značajno je to da su svi kompleksi na bazi 2-formilpiridina pokazali aktivnost u nanomolarnom opsegu. Ovde se može uočiti obrnut trend, a to je da su kompleksi (**1–2)–S** uglavnom aktivniji u odnosu na selenske analoge (**1–2)–Se**. Izuzetak je kompleks **1–Se** koji je aktivniji prema dva soja Gram-pozitivnih bakterija (*P. hauseri* i *K. pneumoniae*) u odnosu na **1–S**.

Kada se porede kompleksi u čijoj su spoljašnjoj sferi nitratni anjoni, **6–S** i **6–Se**, sumporni analog je aktivniji prema svim Gram-pozitivnim bakterijskim sojevima.

Ukoliko se izvrši poređenje aktivnosti neutralnih kompleksa, **7–S** pokazuje veću aktivnost prema svim bakterijskim sojevima u odnosu na **8–S**.

Upoređivanjem analognih neutralnih i katjonskih kompleksa, dolazi se do zaključka da su katjonski kompleksi aktivniji prema svim ispitivanim bakterijskim sojevima.

U poređenju sa eritromicinom, kompleksi **1–S**, **2–S**, **1–Se**, **2–Se** i **6–S** pokazuju bolju aktivnost prema svim ispitivanim bakterijskim sojevima. Treba posebno izdvojiti **1–S** koji je pokazao čak 40 puta bolju aktivnost prema sojevima *P. aeruginosa*, *B. subtilis* i *C. sporogenes* u odnosu na kontrolni antibiotik. Kompleks **6–S** takođe pokazuje bolje rezultate u odnosu na standard, izuzev prema soju *K. pneumonia*, ali je aktivnost ovog kompleksa u slučaju pomenutog soja uporediva sa aktivnošću antibiotika. Takođe, neutralni kompleks **7–S** bio je aktivniji prema svim bakterijskim sojevima osim prema sojevima *P. hauseri* i *K. pneumoniae*, a **8–S** je pokazao veću aktivnost prema dva Gram-negativna soja bakterija *S. aureus* i *C. sporogenes*, u odnosu na pozitivnu kontrolu.

Antifungalna aktivnost je određena prema dva soja gljivica *C. albicans, A. brasiliensis* i jednom soju kvasca *S. cerevisiae* i izražena u vidu MIC vrednosti (u mM). Rezultati antifungalne aktivnosti liganada, polazne soli Cd(II) i kompleksa Cd(II) date su u Tabeli 19. Amfotericin B je korišćen kao kontrolno jedinjenje.

Tabela 19. Antifungalna aktivnost ispitivanih jedinjenja

Oznaka jedinjenja	MIC (mM)		
	C. albicans	*A. brasiliensis*	*S. cerevisiae*
HLS^1	8,917	8,917	4,459
1–S	0,359	0,359	0,359
HLS^2	8,055	8,055	4,027
6–S	0,358	0,179	0,358
7–S	0,106	0,212	0,053
HLS^3	8,493	8,493	4,246
2–S	0,668	0,334	0,668
8–S	0,224	0,449	0,449
HLS^4	3,507	3,507	3,507
3–S	0,070	0,140	0,070
HLS^5	0,809	1,619	0,809
4–S	0,030	0,030	0,020
HLS^6	1,687	3,375	3,375
5–S	0,020	0,030	0,020
$HLSe^1$	7,640	7,640	3,820
1–Se	0,163	0,163	0,163
$HLSe^2$	6,998	6,998	3,499
6–Se	0,160	0,160	0,160
$HLSe^3$	7,326	7,326	7,326
2–Se	0,315	0,315	0,630
$HLSe^4$	0,780	1,550	0,780
3–Se	0,010	0,040	0,020
$HLSe^5$	0,360	0,710	0,360
4–Se	0,020	0,030	0,020
$HLSe^6$	2,990	0,750	1,500
5–Se	0,020	0,030	0,020
Cd(II) so*	1,006	1,006	1,006
amfotericin B	0,020	0,040	0,010

* Korišćene Cd(II) soli: $Cd(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$ za **(1–5)–S/Se**; $Cd(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$ za **6–S** i **6–Se**; $Cd(CH_3COO)_2 \cdot 2H_2O$ za **7–S** i **8–S.**

Na osnovu dobijenih rezultata može se zaključiti da ligandi ne pokazuju značajnu aktivnost. Ipak, može se uočiti da ligandi na bazi 2-benzoilpiridina pokazuju veću aktivnost u odnosu na 2-formilpiridinske ligande. Ukoliko posmatramo samo ligande koji imaju tiazolov prsten, primećen je sledeći trend aktivnosti: metoksi derivati HLS^2 i HLS^5 > metil derivati HLS^3 i HLS^6 > nesupstituisani derivati HLS^1 i HLS^4. Ono što je interesantno je to da uglavnom ligandi koji imaju selenazolov prsten pokazuju bolju aktivnost u odnosu na sumporne analoge, izuzev u dva slučaja: HLS^3 je aktivniji prema *S. cerevisiae*, a HLS^6 je aktivniji prema *C. albicans*.

Antifungalna aktivnost svih sintetisanih kompleksa je bolja u odnosu na ligande iz kojih su sintetisani. Kao i kod liganada, uočeno je da su kompleksi na bazi 2-benzoilpiridina aktivniji u odnosu na komplekse na bazi 2-formilpiridina. Kada se uporede MIC vrednosti katjonskih kompleksa međusobno, (**1–6)–S/Se**, rezultati ukazuju na to da su kompleksi koji sadrže atom selena u svom sastavu aktivniji u odnosu na sumporne analoge.

Neutralni kompleksi **7–S** i **8–S** aktivniji su prema sojevima *C. albicans* i *S. cerevisiae* u odnosu na svoje analogne katjonske komplekse.

Poređenjem MIC vrednosti može se zaključiti da je najaktivniji među sumpornim kompleksim **5–S**, koji je pokazao bolju aktivnost prema soju *A. brasiliensis*, dok je rezultat dobijen prema soju *C. albicans* uporediv sa aktivnošću amfotericina B. U seriji kompleksa koji sadrže selen i 2-benzoilpiridin u osnovi, antifungalna aktivnost sva tri kompleksa je značajna. Prema soju *C. albicans* kompleks **3–Se** je pokazao bolju aktivnost, dok su MIC vrednosti **4–Se** i **5–Se** uporedive sa vrednošću za kontrolno jedinjenje. Prema soju *A. brasiliensis* uočen je suprotan trend **4–Se** i **5–Se** su pokazali bolju aktivnost, dok je MIC vrednost za **3–Se** uporediva sa vrednošću za antimikotik.

5.12. Antioksidativna aktivnost

Antioksidativna aktivnost liganada i kompleksa određena je pomoću DPPH i ABTS testa, a rezultati su izraženi preko IC_{50} vrednosti. Kao standardni antioksidansi u testovima upotrebljeni su trolox i askorbinska kiselina.

Tabela 20. Rezultati određivanja antioksidativne aktivnosti ispitivanih jedinjenja izraženi kao IC_{50} vrednosti (u mM)

Oznaka jedinjenja	**DPPH / IC_{50} (mM)**	**ABTS* / IC_{50} (mM)**
HLS^1	0,061±0,009	0,236
1–S	0,048±0,003	0,127
HLS^2	0,145±0,011	0,214
6–S	0,049±0,007	0,103
7–S	0,299±0,018	0,194
HLS^3	0,071±0,007	0,235
2–S	0,031±0,004	0,111
8–S	0,151±0,014	0,220
HLS^4	0,065±0,013	0,183
3–S	0,046±0,012	0,206
HLS^5	0,090±0,005	0,231
4–S	0,069±0,012	0,122
HLS^6	0,089±0,012	0,194
5–S	0,052±0,014	0,211
$HLSe^1$	0,095±0,007	0,124
1–Se	0,034±0,006	0,131
$HLSe^2$	0,137±0,013	0,156
6–Se	0,041±0,004	0,108
$HLSe^3$	0,120±0,012	0,118
2–Se	0,027±0,005	0,116
$HLSe^4$	0,128±0,024	0,112
3–Se	0,042±0,009	0,223
$HLSe^5$	0,089±0,015	0,108
4–Se	0,045±0,006	0,172
$HLSe^6$	0,099±0,011	0,118
5–Se	0,044±0,008	0,188
akorbinska kiselina	0,079±0,003	0,240
trolox	/	0,205

***** Srednje vrednosti iz tri odvojena eksperimenta sa standardnim devijacijama u opsegu 6–8 %.

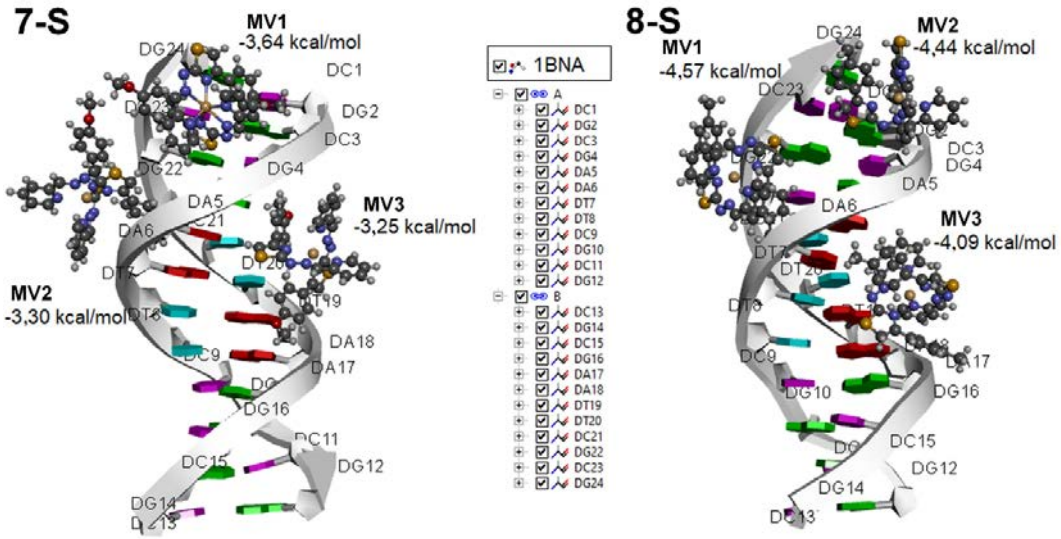
Na osnovu rezultata prikazanih u Tabeli 20 može se primetiti da ligandi i kompleksi pokazuju određeni antioksidativni potencijal. Ligandi $HLS^{1–6}$ imaju bolju aktivnost od selenskih analoga $HLSe^{1–6}$ u DPPH testu. Treba istaći da su ligandi HLS^1, HLS^3 i HLS^4 aktivniji u poređenju sa

askorbinskom kiselinom. U ABTS testu uočen je suprotan trend jer su ligandi $HLSe^{1-6}$ pokazali veću aktivnost. Poređenjem sa standardima, ligandi HLS^4, HLS^6 i $HLSe^{1-6}$ su bili značajno aktivniji.

Kada se porede IC_{50} vrednosti liganada i kompleksa, svi katjonski kompleksi imaju izraženiju sposobnost uklanjanja slobodnih radikala u DPPH testu u odnosu na standard. Takođe, kompleksi (**1–5)–Se** su aktivniji u odnosu na komplekse (**1–5)–S**, među kojima se posebno ističe **2–Se** čija je aktivnost skoro tri puta bolja u poređenju sa standardnim antioksidansom. U ABTS testu, katjonski kompleksi koji u spoljašnjoj sferi imaju nitrate (**6–S** i **6–Se**) pokazali su duplo bolju aktivnost od askorbinske kiseline i troloxa.

5.13. Molekulski doking kompeksa 7–S i 8–S za DNK

Urađen je molekulski doking kako bi se odredili načini vezivanja ispitivanih kompleksa Cd(II) za molekul DNK, a time pretpostavili mogući mehanizmi biološke aktivnosti kompleksa. Rezultati proračuna su pokazali tri vezivna mesta kompleksa **7–S** i **8–S**. Vezivanje u manjoj brazdi DNK je nešto jače od vezivanja u većoj, u slučaju oba kompleksa. U slučaju kompleksa **7–S**, prvo mesto vezivanja (MV1, –3,64 kcal/mol) se nalazi u manjoj brazdi, u regionu bogatom G≡C parovima (Slika 57A). Drugo mesto vezivanja (MV2, –3,30 kcal/mol) se takođe nalazi u manjoj brazdi, ali u prelaznom regionu između regoina bogatih G≡C i A=T parova. Jedino se treće mesto vezivanja nalazi u većoj brazdi (MV3, –3,25 kcal/mol). Kao i u slučaju kompleksa **7–S**, prvo mesto vezivanja kompleksa **8–S** se nalazi u manjoj brazdi (MV1, –4,57 kcal/mol), ali u prelaznom regionu (Slika 57B). Drugo vezivno mesto je smešteno u region bogatom G≡C parovima, u maloj brazdi (MV2, –4,44 kcal/mol), dok se treće mesto vezivanja nalazi u velikoj brazdi (MV3, –4,09 kcal/mol).



Slika 57. Mesta vezivanja i jačina interakcija vezivanja kompleksa **7–S** i **8–S** za oligonukleotid (PDB kod: 1BNA) dobijenih doking studijom.

U MV1, kompleks **7–S** interaguje sa tri nukleotida iz G≡C bogatog regiona. Sve tri podjedinice nukleotida (azotna baza, pentoza i ostatak fosforne kiseline) su uključene u interakcije. Ispitivani kompleksi nemaju donorsku grupu za klasično vodonično vezivanje, već samo CH grupe. Akceptorska sposobnost kompleksa **7–S** se zasniva na atomima kiseonika metoksi grupa i π-sistemima aromatičnih, heterocikličnih i helatnih prstenova. Interakcije u MV1 **7–S** uključuju N–H grupe azotne baze (N–H···O i N–H···π interakcije). Sa šećernim podjedinicama, kompleks formira

uglavnom C–H···O interakcije, u kojima kompleks predstavlja donor atoma vodonika C–H grupe. Kompleks **7–S** formira samo jednu C–H···O interakciju sa fosfatnom kičmom. U MV2, prisustvo klasičnih vodoničnih interakcija nije uočeno, što može biti razlog za nižu energiju vezivanja u poređenju sa MV1. Pored toga, **7–S** formira nešto veći broj interakcija sa šećernim podjedinicama (uglavnom C–H···π interakcije) nego sa azotnim bazama (uglavnom C–H···O interakcije). Sa fosfatnim ostatkom, **7–S** ostvaruje samo jednu C–H···O interakciju, kao i u slučaju MV1. Iako **7–S** u MV3 interaguje sa istim brojem nukleotida kao u MV1 i MV2, ipak pokazuje manji afinitet za vezivanje u većem žljebu. Mogući razlog je manji broj interakcija sa ovim nukleotidima. U MV3 ne postoji klasična vodonična interakcija. Interakcije sa azotnim bazama su najzastupljenije (C–H···O, C–H···N i C–H···π interakcije). Sa fosfatnim ostatkom, **7–S** formira samo jednu C–H···O interakciju, dok ne interaguje sa šećernom podjednicom.

Kompleks **8–S** pokazuje nešto veći afinitet za vezivanje (sa višim vrednostima energija vezivanja) u poređenju sa kompleksom **7–S** iako u svojoj strukturi ne sadrži atome kiseonika. U MV1, kompleks **8–S** uglavnom ostvaruje interakcije sa šećernim podjedinicama (C–H···O i C–H···π interakcije). Takođe, **8–S** formira više C–H···π interakcija sa azotnim bazama, kao i C–H···O interakcije sa fosfatnim grupama. Ove interakcije imaju nešto kraće kontaktne dužine nego u prethodnom slučaju, što može objasniti više vrednosti izračunatih energija vezivanja **8–S** za oligonukleotid u poređenju sa **7–S**. U MV2, kompleks **8–S** ostvaruje približno isti broj interakcija sa azotnim bazama (C–H···O i C–H···N interakcije) i sa šećernim podjedinicama (C–H···O i C–H···π interakcije). Pored toga, **8–S** formira samo dve C–H···O interakcije sa fosfatnim grupama. MV3 se nalazi u većoj brazdi, što omogućava lakši pristup kompleksa azotnim bazama. Stoga, **8–S** u MV3 uglavnom interaguje sa azotnim bazama (C–H···N interakcije), dok sa fosfatnim grupama ostvaruje samo dve C–H···O interakcije. U ovom mestu vezivanja, kompleks ne formira interakcije sa šećernom podjednicom.

6. ZAKLJUČAK

Ukupno je sintetisano i okarakterisano 14 kompleksa Cd(II) sa 12 liganada klase hidrazonil-tiazola i hidrazonil-selenazola, derivata 2-formil- i 2-benzoilpiridina i sledećih α-halokarbonilnih jedinjenja: 2-bromoacetofenona, 2-bromo-4'-metilacetofenona i 2-bromo-4'-metoksiacetofenona.

Nakon ispitivanja različitih uslova sinteze (molski odnos reaktanata, priroda rastvarača, dodatak jake baze i temperatura pri kojoj se odvijala sinteza), katjonski kompleksi su uspešno sintetisani u direktnoj reakciji odgovarajućih liganada i soli $Cd(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$ i $Cd(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$, u molskom odnosu ligand : metal = 2 : 1. Kada je molski odnos liganda i soli bio 1 : 1, uz polaznu so $Cd(CH_3COO)_2 \cdot 2H_2O$, dobijena su dva neutralna kompleksa. Sastav svih jedinjenja potvrđen je elementalnom analizom. Poređenjem spektralnih podataka liganada i nastalih kompleksa, dobijenih IC i NMR spektroskopijom, potvrđeno je građenje kompleksa i pretpostavljena je koordinacija liganada. Kristali pogodni za RSA sintetisanih kompleksa dobijeni su ili iz matičnog luga ili prekristalizacijom korišćenjem različitih sistema rastvarača. Rezultati RSA pokazali su da je u svim sintetisanim kompleksima koordinacioni broj Cd(II) šest, a da su ligandi za centralni jon metala vezani tridentatno preko *NNN* donorskog seta atoma: piridinskog, iminskog i atoma azota tiazolovog odnosno selenazolovog prstena. Kao što je i očekivano, geometrija oko jona Cd(II) u svim kompleksima je distorgovana oktaedarska usled sternih ograničenja liganada. U cilju detaljnog opisa kristalnog pakovanja konstruisane su Hiršfeldove površine i 2D pseudosimetrični grafikoni otiska prsta. Najveći doprinos kristalnim pakovanjima katjonskih kompleksa (**1–6)–S/Se**, imaju O···H, C···H i S···H/ Se···H kontakti. To je u skladu sa činjenicom da su u izgradnji kristalnog pakovanja dominantne klasične i neklasične vodonične interakcije koje se ostvaruju između kompleksnog katjona i ostalih vrsta iz spoljašnje sfere ovih kompleksa. Kod neutralnih kompleksa **7–S** i **8–S** dominantni kontakti su C···H, a za njima slede S···H i N···H kontakti.

Rezultati termičke analize pokazali su da su u seriji katjonskih kompleksa na bazi 2-formilpiridina, kompleksi koji sadrže tiazolov prsten stabilniji u odnosu na svoje selenske analoge. Ukoliko se poredi uticaj supstituenata na periferiji liganada, kompleksi koji sadrže fenilni ostatak su najstabilniji (**1–S** i **1–Se**).Kod kompleksa na bazi 2-benzoilpiridina najstabilniji je kompleks **3–Se** koji u svom sastavu nema kristalni rastvarač. Rezultati su pokazali da kompleksi koji sadrže kristalne rastvarače počinju da se delimično degradiraju već na sobnoj temperaturi, dok se intezivan proces odvija na temperaturama iznad 120 °C. Fragmenti degradacije potvrđeni su pomoću TG-IC ili TG-MS merenja i veoma su slični za sva ispitivana jedinjenja, što ukazuje na sličan mehanizam degradacije. Mala termička stabilnost kompleksa koji sadrže nitrate i perhlorate je očekivana s obzirom na njihovu poznatu reaktivnost tj. oksidaciona svojstva. Samim tim, neutralni kompleksi (**7–S** i **8–S**) pokazali su veću termičku stabilnost jer intezivan proces degradacije ovih kompleksa počinje na temperaturama oko 220 °C.

Spektrofotometrijskom titracijom određena je stabilnost formiranih kompleksa Cd(II) sa ligandima na bazi 2-formilpiridina. Izračunate su vrednosti uzastopnih konstanti K_{11} i K_{12}, kao i vrednost kumulativne konstante stabilnosti β_{12}. Dobijene vrednosti sve tri konstante ukazuju na značajnu stabilnost dobijenih kompleksa. Upoređivanjem vrednosti konstanti za neutralne i katjonske komplekse može se zaključiti da su kompleksi sa deprotonovanim ligandima nešto stabilniji u rastvoru. Ovo je u skladu s činjenicom da se jače vezivanje liganada ostvaruje preko deprotonovanih, negativno naelektrisanih donorskih atoma.

Nadalje su ispitana antimikrobna svojstva svih kompleksa i liganada. Supstance su testirane prema pet sojeva Gram-negativnih, pet sojeva Gram-pozitivnih bakterija, dva soja gljivica i jednog soja kvasca u cilju dobijanja MIC vrednosti koje bi omogućile praćenje sledećih efekata na antimikrobnu aktivnost: zamena iminskog atoma vodonika fenil grupom u formilpiridinskoj seriji liganada, izosterna zamena atoma sumpora atomom selena u tiazolskom prstenu, zamena atoma vodonika benzenovog prstena koji je vezan za C4 atom (*para*) elektron donorskim (Me i OMe) grupama, kompleksiranje odgovarajućih liganada jonima kadmijuma i deprotonovanje liganda. Ligandi su pokazali slabu aktivnost prema ispitivanim bakterijskim sojevima. Ipak, ligandi na bazi 2-benzoilpiridina imaju veću aktivnost u odnosu na ligande na bazi 2-formilpiridina – zamena iminskog atoma vodonika fenil grupom vodi povećanju aktivnosti jedinjenja, što je u skladu sa većom lipofilnošću 2-benzoilpiridinske serije liganada. Očekivano, kompleksiranjem se višestruko povećava antibakterijska aktivnost, što je najverovatnije posledica kombinacije više efekata. Pre svega, iako je jon metala pozitivno naelektrisan, kompleksiranjem sa ligandima može doći do povećanja lipofilnosti celokupnog kompleksa. Koordinovanjem jona metala za neutralne i anjonske ligande menja se raspodela elektronske gustine oko metala. Naelektrisanje se može delokalizovati preko liganda, što dodatno smanjuje polarnost. Istovremeno, u ispitivanoj seriji kompleksa lipofilni karakter katjonskih kompleksa se povećava prisustvom dva organska liganda. Povećana lipofilnost ne mora značiti samo bolji prolaz kroz membrane, što je relevantno za aktivnost prema Gram-negativnim bakterijama, već može doprineti i boljoj difuziji kroz ćelijski zid, efikasnijem vezivanju za intracelularne mete, većoj stabilnosti i otpornosti kompleksa u odnosu na polazni ligand. Ipak, uočeno je da promene u strukturi kompleksa, poput zamene halkogenog atoma i prisustvo dodatne fenil grupa kod 2-benzoilpiridinskih kompleksa, imaju suprotan uticaj na aktivnost nego što je to bio slučaj kod 2-formilpiridinske serije liganada. Tako su svi kompleksi na bazi 2-formilpiridina pokazali značajnu antibakterijsku aktivnost i njihove MIC vrednosti su bile u mikro- ili nanomolarnom opsegu. Uglavnom su kompleksi sa tiazolskim ligandima aktivniji u odnosu na svoje selenske analoge. Najveću aktivnost pokazao je kompleks **1–S**, čija je aktivnost bila 40 puta bolja prema sojevima *P. aeruginosa*, *B. subtilis* i *C. sporogenes* u odnosu na kontrolni antibiotik. Ovo se može objasniti uticajem voluminoznosti kompleksa, jer će manje voluminozni kompleksi lakše difundovati kroz ćelijski zid, ali i ćelijsku membranu kod Gram-negativnih bakterija. S druge strane, uočeno je da su katjonski kompleksi bili aktivniji prema svim bakterijskim sojevima u odnosu na svoje neutralne analoge, čime se dodatno potkrepljuje pretpostavka da u ispitivanoj seriji kompleksa antibakterijska aktivnost zavisi od kombinacije više faktora. Svi sintetisani kompleksi pokazuju bolju antifungalnu aktivnost u odnosu na odgovarajuće prekursore. Ipak, selenski kompleksi su bili aktivniji u odnosu na sumporne analoge, a kompleksi na bazi 2-benzoilpiridina aktivniji u odnosu na komplekse na bazi 2-formilpiridina. U slučaju antifungalne aktivnosti, najverovatnije dominira efekat povećane lipofilnosti benzoilpiridinskih kompleksa u odnosu na formilpiridinske, s obzirom na to da gljivice, pored ćelijskog zida, imaju fosfolipidnu dvoslojnu membranu.

Još su ispitana i antioksidativna svojstva sintetisanih jedinjenja. Svi katjonski kompleksi pokazali su veću aktivnost u odnosu na ligande i standard (askorbinska kiselina) u DPPH eseju. Takođe se uočava i trend da su katjonski kompleksi koji sadrže 1,3-selenazolov prsten aktivniji u odnosu na sumporne analoge. IC_{50} vrednost kompleksa **2–Se** je skoro tri puta veća u odnosu na standardne antioksidanse. Ovakvi rezultati su u skladu sa sličnim komparativnim studijama aktivnosti sumpornih i selenskih jedinjenja.

Rezultati molekulskog dokinga ukazuju na to da je mogući mehanizam biološke aktivnosti neutralnih kompleksa povezan sa njihovim vezivanjem u malu brazdu molekula DNK. Kompleksi **7–S** i **8–S** pokazuju manji afinitet za vezivanje u veću brazdu. Kompleksi interaguju sa fosfatnim grupama ostvarujući pritom C–H···O interakcije, ali one nisu dovoljno jake da izazovu savijanje strukture DNK. Uprkos prisustvu brojnih aromatičnih i helatnih prstenova u strukturi kompleksa, ipak ne bi trebalo očekivati interkalaciju, kao način vezivanja ispitivanih kompleksa za molekul DNK, iz sternih razloga. S druge strane, može se pretpostaviti da bi jedan od mogućih mehanizama biološke aktivnosti katjonskih kompleksa mogao biti vezivanje kompleksnih katjona elektrostatičkim interakcijama za fosfatnu kičmu molekula DNK.

Budući da je sintetisana i potpuno strukturno okarakterisana serija od 14 novih kompleksa Cd(II), rezultati dobijeni izradom ove doktorske disertacije su od značaja za proširivanje znanja u oblasti koordinacione hemije kompleksa kadmijuma, posebno sa aspekta njihove strukture. Dodatno, rezultati dobijeni ispitivanjem antimikrobne aktivnosti svih kompleksa na velikom broju različitih mikroorganizama značajno doprinose razvoju bioneorganske hemije, pružajući nove uvide u potencijalnu primenu kadmijumovih kompleksa u medicini i biotehnologiji. U tom smislu, potrebno je sintetisati nove ligande i odgovarajuće komplekse ovih dveju klasa jedinjenja u cilju ispitivanja uticaja novih supstituenata na antimikrobnu aktivnost. Time bi se obezbedila adekvatna biblioteka jedinjinjenja za SAR studiju. Opravdana zabrinutost o toksičnosti samog kadmijuma se danas može značajno umanjiti upotrebom dostavnih sistema koji umanjuju toksične efekte aktivnih supstanci. Pomenuta istraživanja su planirana kao nastavak do sada urađenih istraživanja u ovoj oblasti.

7. LITERATURA

[1] A. Frei, A.D. Verderosa, A.G. Elliott, J. Zuegg, M.A.T. Blaskovich, Nat. Rev. Chem. 7 (2023) 202–224. https://doi.org/10.1038/s41570-023-00463-4.

[2] J.E. Waters, L. Stevens-Cullinane, L. Siebenmann, J. Hess, Curr. Opin. Microbiol. 75 (2023) 102347. https://doi.org/10.1016/j.mib.2023.102347.

[3] U. Theuretzbacher, K. Outterson, A. Engel, A. Karlén, Nat. Rev. Microbiol. 18 (2020) 275–285. https://doi.org/10.1038/s41579-019-0288-0.

[4] V. Gigante, R.A. Alm, D. Melchiorri, T. Rocke, C.A. Arias, L. Czaplewski, P. Fernandes, F. Franceschi, S. Harbarth, R. Kozlov, C. Lienhardt, N. Ohmagari, L. Ogilvie, M.Paul, J.H. Rex, L.L. Silver, M. Spigelman, H. Sati, A. Cameron, AAC 68 (2024) 1-13. https://doi.org/10.1128/aac.00535-24.

[5] D. Melchiorri, T. Rocke, R.A. Alm, A.M. Cameron, V. Gigante, The Lancet Microbe. 6 (2024) 100992. https://doi.org/10.1016/j.lanmic.2024.100992.

[6] M.I. Din, F. Ali, A. Intisar, Rev. Roum. Chim. 64 (2019) 5–17. https://doi.org/10.33224/rrch.2019.64.1.01.

[7] E. Alessio, Bioinorganic Medicinal Chemistry, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, 2011.

[8] K.J. Franz, N. Metzler-Nolte, Chem. Rev. 119 (2019) 727–729. https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00685.

[9] A. Valente, A. Podolski-Renić, I. Poetsch, N. Filipović, Ó. López, I. Turel, P. Heffeter, Drug Resist. Updat. 58 (2021) 100778. https://doi.org/10.1016/j.drup.2021.100778.

[10] E. Boros, P.J. Dyson, G. Gasser, Chem. 6 (2020) 41–60. https://doi.org/10.1016/j.chempr.2019.10.013.

[11] D.S. Wishart, Y.D. Feunang, A.C. Guo, E.J. Lo, A. Marcu, J.R. Grant, T. Sajed, D. Johnson, C. Li, Z. Sayeeda, N. Assempour, I. Iynkkaran, Y. Liu, A. Maciejewski, N. Gale, A. Wilson, L. Chin, R. Cummings, D. Le, A. Pon, C. Knox, M. Wilson, DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018, Nucleic Acids Res. 46 (2018) D1074–D1082. https://doi.org/10.1093/nar/gkx1037.

[12] A. Frei, Antibiotics. 9 (2020) 90. https://doi.org/10.3390/antibiotics9020090.

[13] K.S. Egorova, V.P. Ananikov, Organometallics. 36 (2017) 4071–4090. https://doi.org/10.1021/acs.organomet.7b00605.

[14] B.S. Sekhon, Metalloantibiotics and antibiotic mimics - an overview, J. Pharm. Educ. Res. 1 (2010) 1–20.

[15] P.M. Sabale, P. Kaur, Y. Patel, J. Patel, R. Patel, J. Chem. Pharm. Res. 4 (2012) 4921–4936.

[16] N.O. Mahmoodi, B. Khalili, O. Rezaeianzade, A. Ghavidast, Res. Chem. Intermed. 42 (2016) 6531–6542. https://doi.org/10.1007/s11164-016-2478-y.

[17] M.H.M. Helal, M.A. Salem, M.S.A. El-Gaby, M. Aljahdali, Eur. J. Med. Chem. 65 (2013) 517–526. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.04.005.

[18] K. Roy, S. Kar, R.N. Das, Understanding the Basic of QSAR for Applications in Pharmaceutical Sciences and Risk Assessment, Elsevier Ltd., Amsterdam, 2015. Chapter 10, 357-425, https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801505-6.00010-7.

[19] C.G. Wermuth, D. Aldous, P. Raboisson, D. Rognan, The Practice of Medicinal Chemistry,

Fourth Edition, Elsevier Ltd., Amsterdam, 2015. Chapter 21, 489-510, https://doi.org/10.1016/B978-0-12-417205-0.00021-3.

[20] M. Jha, O. Alam, M.J. Naim, V. Sharma, P. Bhatia, A.A. Sheikh, F. Nawaz, P. Alam, A. Manaithiya, V. Kumar, S. Nazar, N. Siddiqui, Eur. J. Pharm. Sci. 153 (2020) 105494. https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105494.

[21] S. Murugappan, S. Dastari, K. Jungare, N.M. Barve, N. Shankaraiah, J. Mol. Struct. 1307 (2024) 138012. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.138012.

[22] S. De, A. Kumar S K, S.K. Shah, S. Kazi, N. Sarkar, S. Banerjee, S. Dey, RSC Adv. 12 (2022) 15385–15406. https://doi.org/10.1039/d2ra01571d.

[23] Y. Ling, Z.Y. Hao, D. Liang, C.L. Zhang, Y.F. Liu, Y. Wang, Drug Des. Devel. Ther. 15 (2021) 4289–4338. https://doi.org/10.2147/DDDT.S329547.

[24] A. Alharbi, M. Alsahag, A. Alisaac, N.A.H. Alshammari, S.T. Alsharif, A.I. Alalawy, J. Qurban, N.M. El-Metwaly, J. Photochem. Photobiol. A Chem. 456 (2024) 115852. https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2024.115852.

[25] L.M.T. Frija, A.J.L. Pombeiro, M.N. Kopylovich, Coord. Chem. Rev. 308 (2016) 32–55. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2015.10.003.

[26] M.M. Abd-Elzaher, A.A. Labib, H.A. Mousa, S.A. Moustafa, M.M. Ali, A.A. El-Rashedy, Beni-Suef Univ. J. Basic Appl. Sci. 5 (2016) 85–96. https://doi.org/10.1016/j.bjbas.2016.01.001.

[27] S.H. Ali, A.R. Sayed, Synth. Commun. 51 (2021) 670–700. https://doi.org/10.1080/00397911.2020.1854787.

[28] K. Rajput, V. Singh, P. Mahaur, S. Singh, V. Srivastava, Org. Biomol. Chem. 22 (2024) 2774–2779. https://doi.org/10.1039/d4ob00096j.

[29] S.R. Shrimandilkar, P.T. Tryambake, K.A. Mahale, D.D. Lokhande, J. Indian Chem. Soc. 101 (2024) 101163. https://doi.org/10.1016/j.jics.2024.101163.

[30] R. Ye, J. Huang, Z. Wang, Y. Chen, Y. Dong, Int. J. Mol. Sci. 22 (2021) 11708. https://doi.org/10.3390/ijms222111708.

[31] N.R. Filipović, H. Elshaflu, S. Grubišić, L.S. Jovanović, M. Rodić, I. Novaković, A. Malešević, I.S. Djordjević, H. Li, N. Šojić, A. Marinković, T.R. Todorović, Dalt. Trans. 46 (2017) 2910–2924. https://doi.org/10.1039/c6dt04785h.

[32] M. Koketsu, H. Ishihara, Curr. Org. Chem. 7 (2005) 175–185. https://doi.org/10.2174/1385272033373102.

[33] B. Banerjee, M. Koketsu, Coord. Chem. Rev. 339 (2017) 104–127. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2017.03.008.

[34] P. Kesharwani, S. Chopra, A. Dasgupta, Drug Discovery Targeting Drug-Resistant Bacteria, Elsevier Ltd., Amsterdam, 2020. Chapter 5, 105–138, https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818480-6.00005-9.

[35] J. Koehnke, F. Morawitz, A.F. Bent, W.E. Houssen, S.L. Shirran, M.A. Fuszard, I.A. Smellie, C.H. Botting, M.C.M. Smith, M. Jaspars, J.H. Naismith, ChemBioChem. 14 (2013) 564–567. https://doi.org/10.1002/cbic.201300037.

[36] A. Ranjan, R. Yerande, M. Jadhav, S.G. Yerande, D.H. Dethe, European J. Org. Chem. 2015 (2015) 3230–3234. https://doi.org/10.1002/ejoc.201500168.

[37] H. Elshaflu, T.R. Todorović, M. Nikolić, A. Lolić, A. Višnjevac, S. Hagenow, J.M. Padrón, A.T. García-Sosa, I.S. Djordjevic, S. Grubišic, H. Stark, N.R. Filipović, Front. Chem. 6 (2018) 1–18. https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00247.

[38] I. Czyżewska, L. Mazur, Ł. Popiołek, Chem. Biol. Drug Des. 104 (2024) 1–37. https://doi.org/10.1111/cbdd.14590.

[39] S. Verma, S. Lal, R. Narang, K. Sudhakar, ChemMedChem. 18 (2023) e202200571. https://doi.org/10.1002/cmdc.202200571.

[40] Approved drug products, 44th edition, 2024, U.S. Food and Drug Administration.

[41] E. Raczuk, B. Dmochowska, J. Samaszko-Fiertek, J. Madaj, Molecules. 27 (2022) 787–810. https://doi.org/10.3390/molecules27030787.

[42] S. Rollas, Ş.G. Küçükgüzel, Molecules. 12 (2007) 1910–1939. https://doi.org/10.3390/12081910.

[43] V. Kamat, R. Santosh, B. Poojary, S.P. Nayak, B.K. Kumar, M. Sankaranarayanan, Faheem, S. Khanapure, D.A. Barretto, S.K. Vootla, ACS Omega. 5 (2020) 25228–25239. https://doi.org/10.1021/acsomega.0c03386.

[44] M.B. Muluk, A.S. Ubale, S.T. Dhumal, N.N.M.A. Rehman, P.P. Dixit, K.K. Kharat, P.B. Choudhari, K.P. Haval, Synth. Commun. 50 (2020) 243–255. https://doi.org/10.1080/00397911.2019.1692870.

[45] R. Matsa, P. Makam, G. Sethi, A.A. Thottasseri, A.R. Kizhakkandiyil, K. Ramadas, V. Mariappan, A.B. Pillai, T. Kannan, RSC Adv. 12 (2022) 18333–18346. https://doi.org/10.1039/d2ra02163c.

[46] M.H. Muluk, P.S. Patil, S.L. Kasare, R.S. Kulkarni, P.P. Dixit, P.B. Choudhary, K.P. Haval, Eur. Chem. Bull. 9 (2020) 184–192. http://dx.doi.org/10.17628/ecb.2020.9.184-192.

[47] S. Lokesh Kumar, S.J. Chundattu, S. Govindaraju, S. Tabassum, Mater. Today Proc. 100 (2024) 182-187. https://doi.org/10.1016/j.matpr.2023.06.101.

[48] D. Secci, A. Bolasco, S. Carradori, M. D'Ascenzio, R. Nescatelli, M. Yáñez, Eur. J. Med. Chem. 58 (2012) 405–417. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.10.032.

[49] A.A. Hassan, Y.R. Ibrahim, E.M. El-Sheref, M. Abdel-Aziz, S. Bräse, M. Nieger, Arch. Pharm. 346 (2013) 562–570. https://doi.org/10.1002/ardp.201300099.

[50] D. Secci, S. Carradori, B. Bizzarri, A. Bolasco, P. Ballario, Z. Patramani, P. Fragapane, S. Vernarecci, C. Canzonetta, P. Filetici, Bioorganic Med. Chem. 22 (2014) 1680–1689. https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.01.022.

[51] D. Secci, S. Carradori, A. Petzer, P. Guglielmi, M. D'Ascenzio, P. Chimenti, D. Bagetta, S. Alcaro, G. Zengin, J.P. Petzer, F. Ortuso, J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 34 (2019) 597–612. https://doi.org/10.1080/14756366.2019.1571272.

[52] S.M. Gomha, F.M. Abdelrazek, A.H. Abdelrahman, P. Metz, Heterocycles. 92 (2016) 954–967. https://doi.org/10.3987/COM-16-13443.

[53] G.T. Reddy, G. Kumar, N.C.G. Reddy, Adv. Synth. Catal. 360 (2018) 995–1006. https://doi.org/10.1002/adsc.201701063.

[54] P. Bera, A. Aher, P. Brandao, U. Debnath, V. Dewaker, S.K. Manna, A. Jana, C. Pramanik, B. Mandal, P. Bera, J. Chem. Inf. Model. 62 (2022) 1437–1457. https://doi.org/10.1021/acs.jcim.1c01280.

[55] H.Y. Hassan, Bull. Pharm. Sci., Assiut University, 22 (1999) 35-45.

[56] M.V. de Oliveira Cardoso, L.R.P. de Siqueira, E.B. da Silva, L.B. Costa, M.Z. Hernandes, M.M. Rabello, R.S. Ferreira, L.F. da Cruz, D.R. Magalhães Moreira, V.R. Alves Pereira, M.C. Accioly Brelaz De Castro, P.V. Bernhardt, A.C. Lima Leite, Eur. J. Med. Chem. 86 (2014) 48–59. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.08.012.

[57] S. Carradori, D. Rotili, C. de Monte, A. Lenoci, M. D'Ascenzio, V. Rodriguez, P. Filetici, M. Miceli, A. Nebbioso, L. Altucci, D. Secci, A. Mai, Eur. J. Med. Chem. 80 (2014) 569–578. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.04.042.

[58] L.B. Costa, M.V. de Oliveira Cardoso, G.B. de Oliveira Filho, P.A.T. de Moraes Gomes, J.W.P. Espíndola, T.G. de Jesus Silva, P.H.M. Torres, F.P. Silva Junior, J. Martin, R.C.B.Q. de Figueiredo, A.C.L. Leite, Bioorganic Med. Chem. 24 (2016) 1608–1618. https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.02.027.

[59] P. Chimenti, A. Petzer, S. Carradori, M. D'Ascenzio, R. Silvestri, S. Alcaro, F. Ortuso, J.P. Petzer, D. Secci, Eur. J. Med. Chem. 66 (2013) 221–227. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.05.032.

[60] S. Dey, A. Das, R.N. Yadav, P.J. Boruah, P. Bakli, T. Baishya, K. Sarkar, A. Barman, R. Sahu, B. Maji, A.K. Paul, M.F. Hossain, Org. Biomol. Chem. 21 (2023) 1771–1779. https://doi.org/10.1039/d2ob02308c.

[61] A. M. El-Nady, J. Chin. Chem. Soc. 48 (2001) 1081–1086.

[62] S.S. Jadav, S. Kaptein, A. Timiri, T. De Burghgraeve, V.N. Badavath, R. Ganesan, B.N. Sinha, J. Neyts, P. Leyssen, V. Jayaprakash, Bioorganic Med. Chem. Lett. 25 (2015) 1747–1752. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.02.059.

[63] T.D. dos Santos Silva, L. Mendes Bomfim, A.C.B. da Cruz Rodrigues, R. Borges Dias, C.B. Schlaepfer Sales, C.A. Gurgel Rocha, M.B. Pereira Soares, D. Pereira Bezerra, M.V. de Oliveira Cardoso, A.C. Lima Leite, G.C. Gadelha Militão, Toxicol. Appl. Pharmacol. 329 (2017) 212–223. https://doi.org/10.1016/j.taap.2017.06.003.

[64] J. Klenc, E. Raux, S. Barnes, S. Sullivan, B. Duszynska, A.J. Bojarski, L. Strekowski, J. Heterocycl. Chem. 46 (2009) 1259–1265. https://doi.org/10.1002/jhet.

[65] P.A. Channar, A. Saeed, S. Afzal, D. Hussain, M. Kalesse, S.A. Shehzadi, J. Iqbal, Mol. Divers. 25 (2021) 787–799. https://doi.org/10.1007/s11030-020-10057-7.

[66] T.N. Minh An, K.D. Lee, Asian J. Chem, 25 (2013) 10160–10164. http://dx.doi.org/10.14233/ajchem.2013.15211.

[67] G. Turan-Zitouni, Z.A. Kaplancikli, A. Özdemir, Eur. J. Med. Chem. 45 (2010) 2085–2088. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.01.017.

[68] P. Bera, P. Brandão, G. Mondal, H. Jana, A. Jana, A. Santra, P. Bera, Polyhedron. 134 (2017) 230–237. https://doi.org/10.1016/j.poly.2017.06.024.

[69] X. Zou, P. Shi, A. Feng, M. Mei, Y. Li, Transit. Met. Chem. 46 (2021) 263–272. https://doi.org/10.1007/s11243-020-00442-4.

[70] F. Ali, K.M. Khan, U. Salar, M. Taha, N.H. Ismail, A. Wadood, M. Riaz, S. Perveen, Eur. J. Med. Chem. 138 (2017) 255–272. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.06.041.

[71] F. Chimenti, A. Bolasco, D. Secci, P. Chimenti, A. Granese, S. Carradori, M. Yáñez, F. Orallo, F. Ortuso, S. Alcaro, Bioorganic Med. Chem. 18 (2010) 5715–5723. https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.06.007.

[72] P. Bera, A. Aher, P. Brandao, S.K. Manna, G. Mondal, A. Jana, A. Santra, H. Jana, P. Bera, Polyhedron. 182 (2020) 114503. https://doi.org/10.1016/j.poly.2020.114503.

[73] Z. Xun-Zhong, F. An-Sheng, Z. Fu-Ran, L. Min-Cheng, L. Yan-Zhi, M. Meng, L. Yu, Bioinorg. Chem. Appl. 2020 (2020) 8852470. https://doi.org/10.1155/2020/8852470.

[74] F. Chimenti, B. Bizzarri, A. Bolasco, D. Secci, P. Chimenti, A. Granese, S. Carradori, M. D'Ascenzio, D. Lilli, D. Rivanera, Eur. J. Med. Chem. 46 (2011) 378–382. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.10.027.

[75] M. D'Ascenzio, P. Chimenti, M.C. Gidaro, C. De Monte, D. De Vita, A. Granese, L. Scipione, R. Di Santo, G. Costa, S. Alcaro, M. Yáñez, S. Carradori, J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 30 (2015) 908–919. https://doi.org/10.3109/14756366.2014.987138.

[76] D. Secci, B. Bizzarri, A. Bolasco, S. Carradori, M. D'Ascenzio, D. Rivanera, E. Mari, L. Polletta, A. Zicari, Eur. J. Med. Chem. 53 (2012) 246–253. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.04.006.

[77] A. Rauf, M.K. Kashif, B.A. Saeed, N.A. Al-Masoudi, S. Hameed, J. Mol. Struct. 1198 (2019) 126866. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.07.113.

[78] A. Das, S. Dey, S. Chakraborty, A. Barman, R. Naresh Yadav, R. Gazi, M. Jana, M. Firoj Hossain, ChemistrySelect. 6 (2021) 9552–9558. https://doi.org/10.1002/slct.202102642.

[79] H. Elshaflu, S. Bjelogrlić, C.D. Muller, T.R. Todorović, M. Rodić, A. Marinković, N.R. Filipović, J. Coord. Chem. 69 (2016) 3354–3366. https://doi.org/10.1080/00958972.2016.1232404.

[80] M.H. Shih, Y.S. Su, C.L. Wu, Chem. Pharm. Bull. 55 (2007) 1126–1135. https://doi.org/10.1248/cpb.55.1126.

[81] J.B. Araškov, M. Nikolić, S. Armaković, S. Armaković, M. Rodić, A. Višnjevac, J.M. Padrón, T.R. Todorović, N.R. Filipović, J. Mol. Struct. 1240 (2021) 130512. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130512.

[82] P. Bera, A. Aher, P. Brandao, S.K. Manna, I. Bhattacharyya, C. Pramanik, B. Mandal, S. Das, P. Bera, J. Mol. Struct. 1224 (2021) 129015. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129015.

[83] F. Ghanbari Pirbasti, N.O. Mahmoodi, Mol. Divers. 20 (2016) 497–506. https://doi.org/10.1007/s11030-015-9654-7.

[84] L.B. Costa, M.V. de Oliveira Cardoso, G.B. de Oliveira Filho, P.A.T. de Moraes Gomes, J.W. Pontes Espíndola, T.G. de Jesus Silva, P.H. Monteiro Torres, F.P. Silva Junior, J. Martin, R.C.B. Queiroz de Figueiredo, A.C. Lima Leite, Bioorganic Med. Chem. 24 (2016) 1608–1618. https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.02.027.

[85] N.R. Filipović, H. Elshaflu, S. Grubišić, L.S. Jovanović, M. Rodić, I. Novaković, A. Malešević, I.S. Djordjević, H. Li, N. Šojić, A. Marinković, T.R. Todorović, Dalt. Trans. 46 (2017) 2910–2924. https://doi.org/10.1039/c6dt04785h.

[86] A. Višnjevac, J.B. Araškov, M. Nikolić, Ž. Bojić-Trbojević, A. Pirković, D. Dekanski, D. Mitić, V. Blagojević, N.R. Filipović, T.R. Todorović, J. Mol. Struct. 1281 (2023) 135193. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.135193.

[87] J. Easmon, G. Heinisch, J. Hofmann, T. Langer, H.H. Grunicke, J. Fink, G. Pürstinger, Eur. J. Med. Chem. 32 (1997) 397–408. https://doi.org/10.1016/S0223-5234(97)81677-7.

[88] C. E. Housecroft, A.G. Sharpe, Inorganic Chemistry, Fifth edition, Pearson Education Limited, Harlow, 2018.

[89] M. Peana, A. Pelucelli, C.T. Chasapis, S.P. Perlepes, V. Bekiari, S. Medici, M.A. Zoroddu, Biomolecules. 13 (2023) 1–19. https://doi.org/10.3390/biom13010036.

[90] A. Sigel, H. Sigel, R.K.O. Sigel, Lead: Its Effects on Environment and Health, De Gruyter, Berlin, 2017. Chapter 1, 1–20, https://doi.org/10.1515/9783110434330-001.

[91] S. Bjelogrlić, T.R. Todorović, I. Cvijetić, M. V. Rodić, M. Vujčić, S. Marković, J. Araškov, B. Janović, F. Emhemmed, C.D. Muller, N.R. Filipović, J. Inorg. Biochem. 190 (2019) 45–66. https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2018.10.002.

[92] J.B. Araškov, N. Maciejewska, M. Olszewski, A. Višnjevac, V. Blagojević, H.S. Fernandes, S.F. Sousa, A. Puerta, J.M. Padrón, B.B. Holló, M. Monge, M. Rodríguez-Castillo, J.M. López-de-Luzuriaga, Ö. Uğuz, A. Koca, T.R. Todorović, N.R. Filipović, J. Mol. Struct. 1281 (2023) 135157. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.135157.

[93] J.B. Araškov, P.G. Ristić, A. Višnjevac, A.L.J. Milivojac, D.M. Mitić, N.R. Filipović, T.R. Todorović, J. Serbian Chem. Soc. 88 (2023) 1355–1367. https://doi.org/10.2298/JSC230831079A.

[94] P. Bera, A. Aher, P. Brandao, S.K. Manna, I. Bhattacharyya, G. Mondal, A. Jana, A. Santra, P. Bera, New J. Chem. 45 (2021) 11999–12015. https://doi.org/10.1039/d0nj05883a.

[95] H. Öner, M. Karatepe, F. Karatas, J. Öner , I. Yilmaz, A. Cukurovali, Cell Biochem. Funct. 23 (2005) 427–433. https://doi.org/10.1027/cbf.1169.

[96] X.Z. Zou, A.S. Feng, Y.Z. Liao, X.Y. Xu, H.Y. Wen, A. You, M. Mei, Y. Li, Inorg. Chem. Commun. 118 (2020) 1–5. https://doi.org/10.1016/j.inoche.2020.108030.

[97] A. Çukurovali, I. Yilmaz, J. Coord. Chem. 53 (2001) 329–337. https://doi.org/10.1080/00958970108022619.

[98] X. Zou, Y. Liao, C. Yang, A. Feng, X. Xu, H. Jiang, Y. Li, J. Coord. Chem. 74 (2021) 1009–1027. https://doi.org/10.1080/00958972.2020.1869952.

[99] A.N. Sirvasta, Stability and Applications of Coordination Compounds, IntechOpen, London, 2020. Chapter 2, 1–15, https://doi.org/10.5772/intechopen.90894.

[100] A.M. Donia, Termochim. Acta. 320 (1998) 187–199. https://doi.org/10.1016/S0040-6031(98)00472-9.

[101] D.L. Monthei, Package Electrical Modeling, Thermal Modeling, and Processing for GaAs Wireless Applications, Springer, New York, 1999. Chapter 2, 123–131, https://doi.org/10.1007/978-1-4615-5111-9_6.

[102] M. Sekerci, F. Yakuphanoglu, J. Therm. Anal. Calorim. 75 (2004) 189–195. https://doi.org/10.1023/B:JTAN.0000017341.20105.22.

[103] P. Gabbott, Priciples and Applications of Thermal Analysis, Blackwell Publishing Ltd, Hoboken, New Jersey, 2008. Chapter 3, 87–118, https://doi.org./10.1002/9780470697702.ch3.

[104] A.N. Sirvasta, Stability and Applications of Coordination Compounds, IntechOpen, London, 2020. Chapter 3, 1–16, https://doi.org/10.5772/intechopen.90183.

[105] J.M. Bosque-Sendra, E. Almansa-López, A.M. García-Campaña, L. Cuadros-Rodríguez, Anal. Sci. 19 (2003) 1431–1439. https://doi.org/10.2116/analsci.19.1431.

[106] M. Todorović, P. Djurdjević, V. Antonijević, Optičke metode instrumentalne analize, Hemijski fakultet, Beograd, 1993.

[107] M. Balouiri, M. Sadiki, S.K. Ibnsouda, J. Pharm. Anal. 6 (2016) 71–79.

https://doi.org/10.1016/j.jpha.2015.11.005.

[108] S.K. Yusufzai, H. Osman, M.S. Khan, B.M. Abd Razik, S. Mohamad, O. Sulaiman, J.A. Gansau, N. Johansah, M. Oday Ezzat, T. Parumasivam, M.M. Rosli, I.A. Razak, Med. Chem. Res. 27 (2018) 1647–1665. https://doi.org/10.1007/s00044-018-2179-8.

[109] A. Biernasiuk, M. Kawczyńska, A. Berecka-Rycerz, B. Rosada, A. Gumieniczek, A. Malm, K. Dzitko, K.Z. Łączkowski, Med. Chem. Res. 28 (2019) 2023–2036. https://doi.org/10.1007/s00044-019-02433-2.

[110] K.Z. Łączkowski, K. Motylewska, A. Baranowska-ŁĄczkowska, A. Biernasiuk, K. Misiura, A. Malm, B. Fernández, J. Mol. Struct. 1108 (2016) 427–437. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2015.12.033.

[111] D.P. Singh, R. Kumar, V. Malik, P. Tyagi, Transit. Met. Chem. 32 (2007) 1051–1055. https://doi.org/10.1007/s11243-007-0279-2.

[112] S.P. Xu, L. Shi, P.C. Lv, R.Q. Fang, H.L. Zhu, J. Coord. Chem. 62 (2009) 2048–2057. https://doi.org/10.1080/00958970902741251.

[113] E. Viñuelas-Zahínos, F. Luna-Giles, P. Torres-García, M.C. Fernández-Calderón, Eur. J. Med. Chem. 46 (2011) 150–159. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.10.030.

[114] J.A. Zhang, M. Pan, J.Y. Zhang, B.S. Kang, C.Y. Su, Inorganica Chim. Acta. 362 (2009) 3519–3525. https://doi.org/10.1016/j.ica.2009.03.041.

[115] B.A. Ismail, D.A. Nassar, Z.H. Abd El–Wahab, O.A.M. Ali, J. Mol. Struct. 1227 (2021). https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129393.

[116] D. Majumdar, J.E. Philip, S. Das, B.K. Kundu, R. V. Saini, G. Chandan, K. Bankura, D. Mishra, J. Mol. Struct. 1225 (2021) 129189. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129189.

[117] W.H. Mahmoud, R.G. Deghadi, G.G. Mohamed, J. Therm. Anal. Calorim. 127 (2017) 2149–2171. https://doi.org/10.1007/s10973-016-5826-7.

[118] M. Nejadmirfathi, M. Montazerozohori, R. Naghiha, E. Panahi Kokhdan, Chem. Biodivers. 21 (2024) 1–18. https://doi.org/10.1002/cbdv.202301667.

[119] Z. Akbari, M. Montazerozohori, S. Joohari, P. Hayati, N. Micale, M. Cristani, G. Bruno, J.M. White, Inorg. Chem. Commun. 158 (2023) 111513. https://doi.org/10.1016/j.inoche.2023.111513.

[120] S. Kalam, M.Z. Gul, R. Singh, S. Ankati, Pharmacologia. 6 (2015) 11–20. https://doi.org/10.5567/pharmacologia.2015.11.20.

[121] M. Carocho, I.C.F.R. Ferreira, Food Chem. Toxicol. 51 (2013) 15–25. https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.09.021.

[122] A. Somogyi, K. Rosta, P. Pusztai, Z. Tulassay, G. Nagy, Physiol. Meas. 28 (2007) R41–R55. https://doi.org/10.1088/0967-3334/28/4/R01.

[123] E. Birben, U.M. Sahiner, C. Sackesen, S. Erzurum, O. Kalayci, World Allergy Organ. J. 5 (2012) 9–19. https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e3182439613.

[124] F. Shahidi, Y. Zhong, J. Funct. Foods. 18 (2015) 757–781. https://doi.org/10.1016/j.jff.2015.01.047.

[125] S. Škrovánková, L. Mišurcová, L. Machů, Adv. Food Nutr. Res. 67 (2012) 75–139. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394598-3.00003-4.

[126] İ. Gulcin, S.H. Alwasel, Processes. 11 (2023) 2248. https://doi.org/10.3390/pr11082248.

[127] I.R. Ilyasov, V.L. Beloborodov, I.A. Selivanova, R.P. Terekhov, Int. J. Mol. Sci. 21 (2020) 1131. https://doi.org/10.3390/ijms21031131.

[128] C. V. Ratnavathi, J.V. Patil, U.D. Chavan, Sorghum Biochemistry An Industrial Perspective, Elsevier, Amsterdam, 2016. Chapter 1, 1–61, https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803157-5.00001-0.

[129] I. Mitra, A. Saha, K. Roy, Future Med. Chem. 5 (2013) 261–280. https://doi.org/10.4155/fmc.12.207.

[130] A. Malekhoseini, M. Montazerozohori, R. Naghiha, E. Panahi Kokhdan, P. Hayati, J.M. White, Appl. Organomet. Chem. 37 (2023) 1–24. https://doi.org/10.1002/aoc.7202.

[131] R. Manikandan, N. Chitrapriya, Y.J. Jang, P. Viswanathamurthi, RSC Adv. 3 (2013) 11647. https://doi.org/10.1039/c3ra40814k.

[132] D.S. Kalinowski, Y. Yu, P.C. Sharpe, M. Islam, Y.T. Liao, D.B. Lovejoy, N. Kumar, P. V. Bernhardt, D.R. Richardson, J. Med. Chem. 50 (2007) 3716–3729. https://doi.org/10.1021/jm070445z.

[133] CrysAlis PRO, Agilent, U.K. Yarnton, Agilent Technologies, 2010.

[134] M.C. Burla, R. Caliandro, B. Carrozzini, G.L. Cascarano, C. Cuocci, C. Giacovazzo, M. Mallamo, A. Mazzone, G. Polidori, J. Appl. Crystallogr. 48 (2015) 306–309. https://doi.org/10.1107/S1600576715001132.

[135] G.M.Sheldrick, Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem, 71 (2015) 3–8. https://doi.org/10.1107/S2053229614024218.

[136] C.F. Macrae, I.J. Bruno, J.A. Chisholm, P.R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, L. Rodriguez-Monge, R. Taylor, J. van de Streek, P.A. Wood, J. Appl. Crystallogr. 41 (2008) 466–470. https://doi.org/doi:10.1107/S0021889807067908.

[137] L.J. Farrugia, J. Appl. Crystallogr. 32 (1999) 837–838. https://doi.org/10.1107/S0021889899006020.

[138] A. Spek, Acta Crystallogr. Sect. D. 65 (2009) 148–155. https://doi.org/doi:10.1107/S090744490804362X.

[139] M. Guin, S. Khanna, S.B. Elavarasi, P. Sarkar, J. Chem. Sci. 132 (2020) 1–11. https://doi.org/10.1007/s12039-020-01793-2.

[140] J.J. McKinnon, M.A. Spackman, A.S. Mitchell, Acta Cryst. B60 (2004) 627–668. https://doi.org/10.1107/S0108768104020300.

[141] J.J. McKinnon, D. Jayatilaka, M.A. Spackman, Chem. Commun. 37 (2007) 3814–3816. https://doi.org/10.1039/b704980c.

[142] J. Kostrowicki, A. Liwo, Talanta. 37 (1990) 645–650. https://doi.org/10.1016/0039-9140(90)80211-W.

[143] J. Kostrowicki, A. Liwo, Comput. Chem. 11 (1987) 195–210. https://doi.org/10.1016/0097-8485(87)80018-9.

[144] A. Wcisło, A. Cirocka, D. Zarzeczańska, P. Niedziałkowski, S. Nakonieczna, T. Ossowski, Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc. 137 (2015) 976–986. https://doi.org/10.1016/j.saa.2014.09.011.

[145] T. Ossowski, H. Sulowska, T. Karbowiak, D. Zarzeczanska, B. Gierczyk, G. Schroeder, Cent. Eur. J. Chem. 4 (2006) 13–28. https://doi.org/10.1007/s11532-005-0002-0.

[146] National Committee for Clinical Laboratory Standards, Approval Standard Document M7-A5, Villanova, Pa, USA, 2000.

[147] A. Sartoratto, A.L.M. Machado, C. Delarmelina, G.M. Figueira, M.C.T. Duarte, V.L.G. Rehder, Brazilian J. Microbiol. 35 (2004) 275–280. https://doi.org/10.1590/S1517-83822004000300001.

[148] A.A. Boligon, Med. Chem. (Los. Angeles). 4 (2014) 517–522. https://doi.org/10.4172/2161-0444.1000188.

[149] B. Ou, M. Hampsch-Woodill, R.L. Prior, J. Agric. Food Chem. 49 (2001) 4619–4626. https://doi.org/10.1021/jf010586o.

[150] D. Ozyurt, B. Demirata, R. Apak, J. Food Compos. Anal. 23 (2010) 282–288. https://doi.org/10.1016/j.jfca.2009.09.005.

[151] H.R. Drew, R.M. Wing, T. Takano, C. Broka, S. Tanaka, K. Itakura, R.E. Dickerson, Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 78 (1981) 2179–83. https://doi.org/10.1073/pnas.78.4.2179.

[152] G.M. Morris, R. Huey, W. Lindstrom, M.F. Sanner, R.K. Belew, D.S. Goodsell, A.J. Olson, J. Comput. Chem. 30 (2009) 2785–2791. https://doi.org/10.1002/jcc.21256.

[153] Discovery Studio Modeling Environment, Dassault Systèmes BIOVIA, San Diego, CA, USA, 2017.

[154] T. Karakurt, A. Cukurovali, İ. Kani, Mol. Phys. 118 (2020) e1718224. https://doi.org/10.1080/00268976.2020.1718224.

[155] C.P. Pandya, S.J. Rajput, Int. Res. J. Pharm. 10 (2019) 208–214. https://doi.org/10.7897/2230-8407.1003106.

[156] E. Pretsch, P. Bühlmann, M. Badertscher, Structure Determination of Organic Compounds, Tables of Spectral Data, Springer-Verlag, Berlin, 2009.

[157] K. Nakamoto, Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds Part A, 6th Edition, Wiley, Hoboken, New Jersey, 2009.

[158] T.A. Yousef, G.M. Abu El-Reash, J. Mol. Struct. 1201 (2020) 127180. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.127180.

[159] A.P. Rebolledo, G.M. De Lima, L.N. Gambi, N.L. Speziali, D.F. Maia, C.B. Pinheiro, J.D. Ardisson, M.E. Cortés, H. Beraldo, Appl. Organomet. Chem. 17 (2003) 945–951. https://doi.org/10.1002/aoc.547.

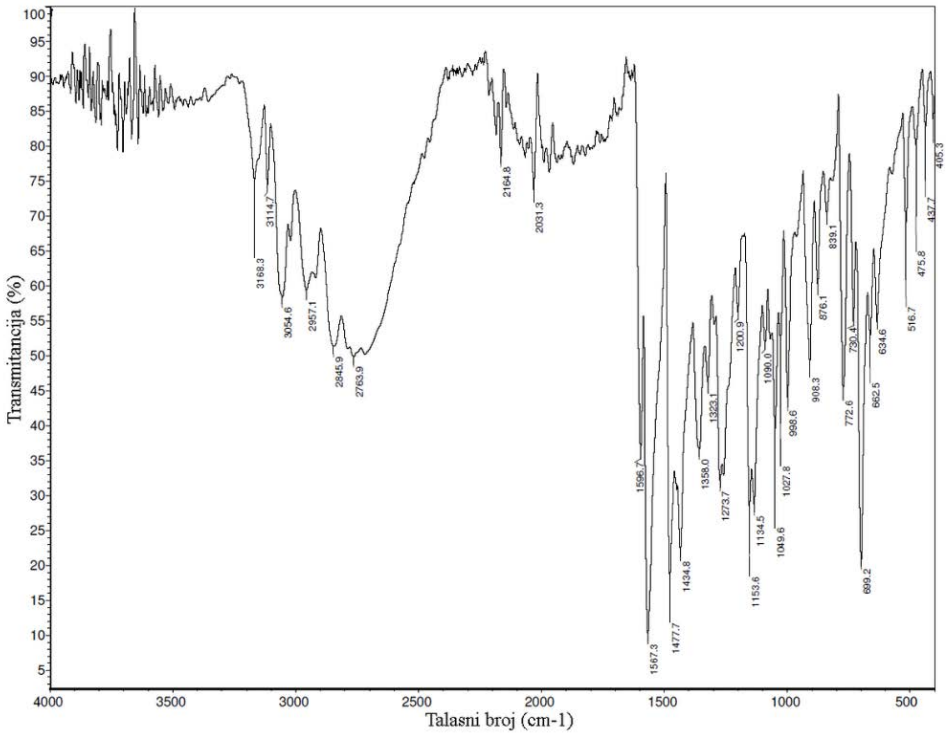
[160] C.R. Kowol, W. Miklos, S. Pfaff, S. Hager, S. Kallus, K. Pelivan, M. Kubanik, É.A. Enyedy, W. Berger, P. Heffeter, B.K. Keppler, J. Med. Chem. 59 (2016) 6739–6752. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00342.

[161] J.B. Araškov, A. Višnjevac, J. Popović, V. Blagojević, H.S. Fernandes, S.F. Sousa, I. Novaković, J.M. Padrón, B.B. Holló, M. Monge, M. Rodríguez-Castillo, J.M. López-De-Luzuriaga, N.R. Filipović, T.R. Todorović, CrystEngComm. 24 (2022) 5194–5214. https://doi.org/10.1039/d2ce00443g.

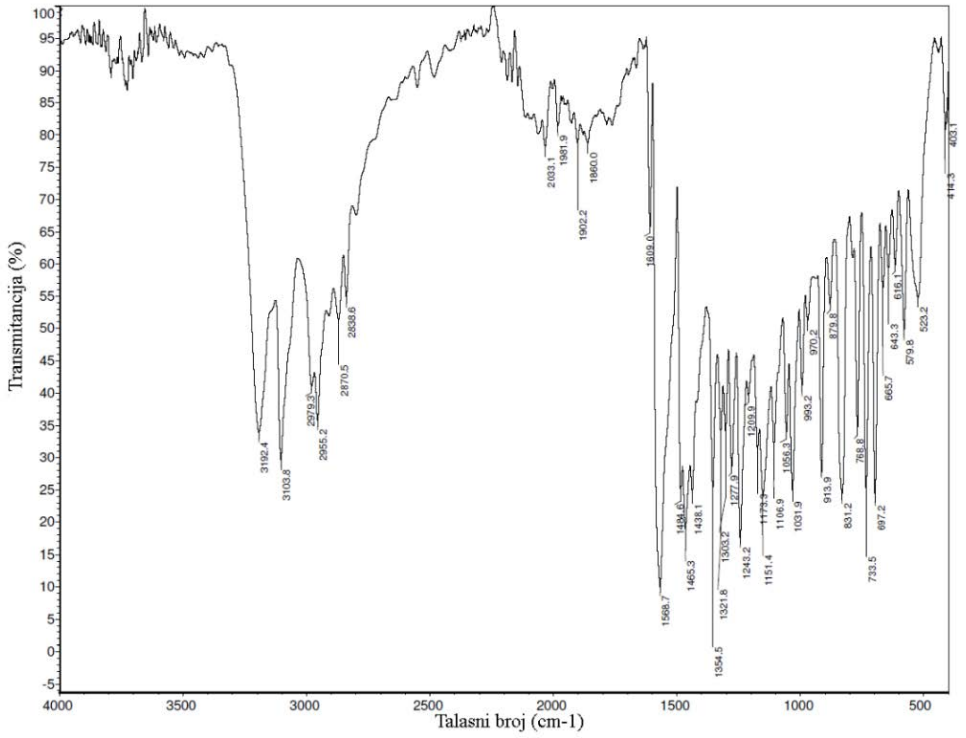
[162] N.R. Filipović, S. Bjelogrlić, A. Marinković, T. Verbić, I.N. Cvijetić, M. Senćanski, M. Rodić, M. Vujčić, D. Sladić, Z. Striković, T.R. Todorović, C.D. Muller, RSC Adv. 5 (2015) 95191–95211. https://doi.org/10.1039/c5ra19849f.

8. PRILOG

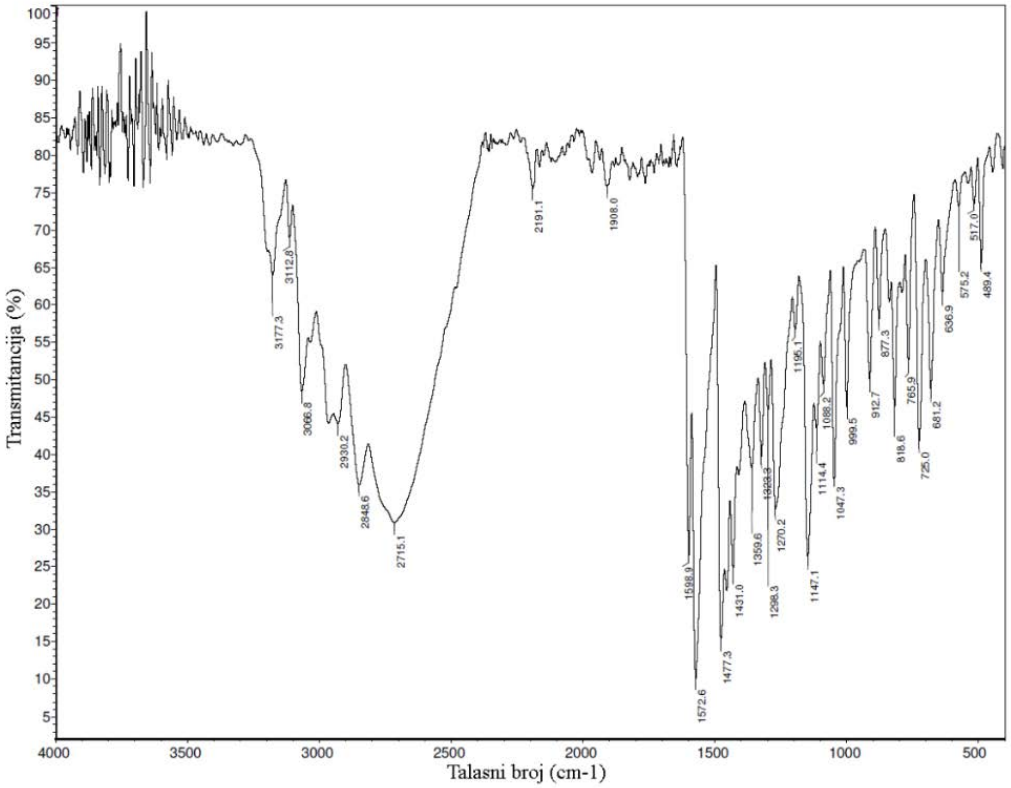
IC spektri



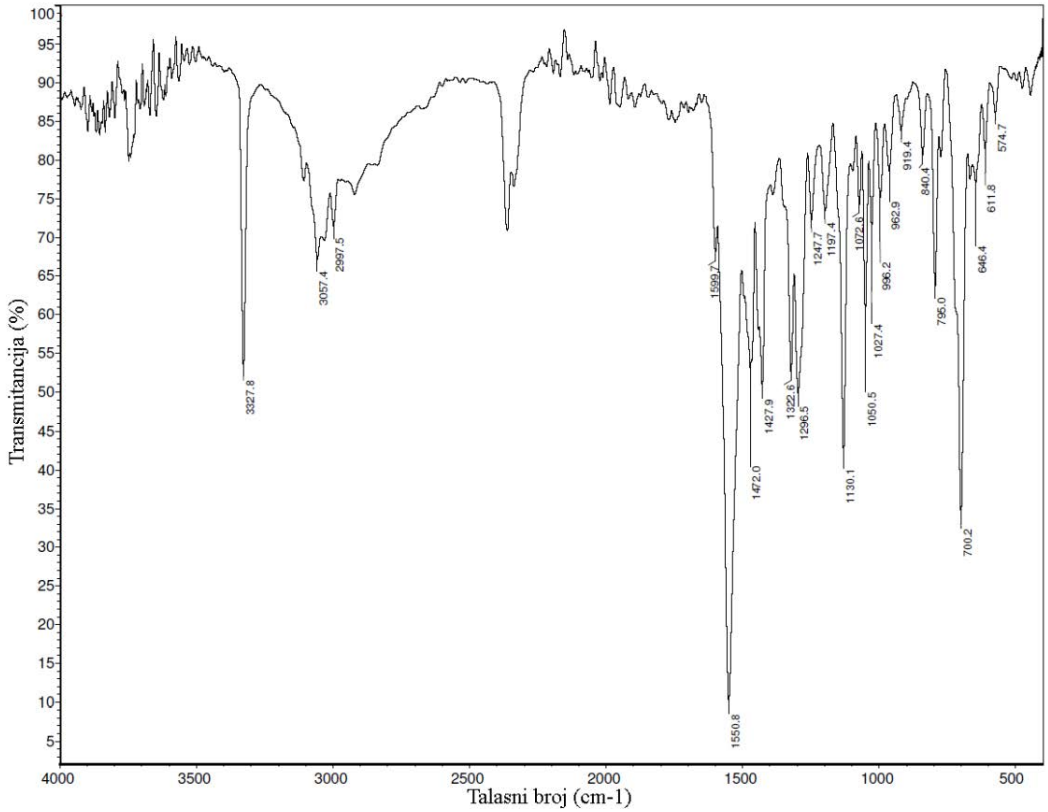
Slika P1. IC spektar liganda **HLS[1]**.



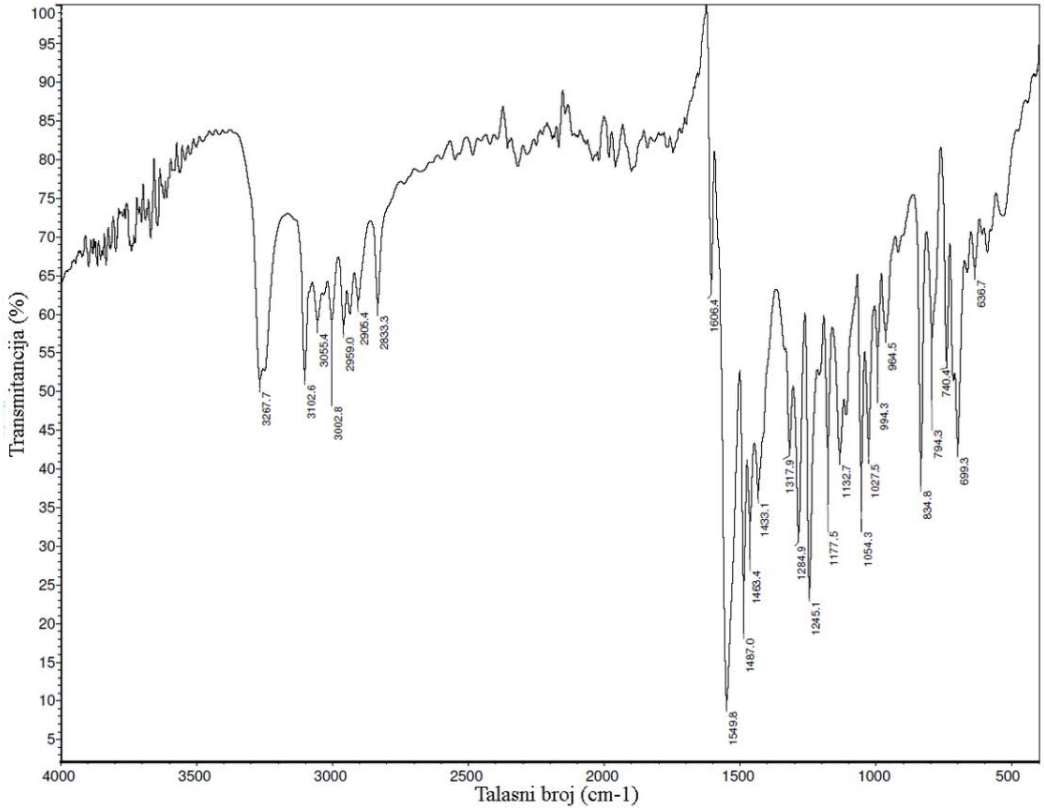
Slika P2. IC spektar liganda **HLS[2]**.



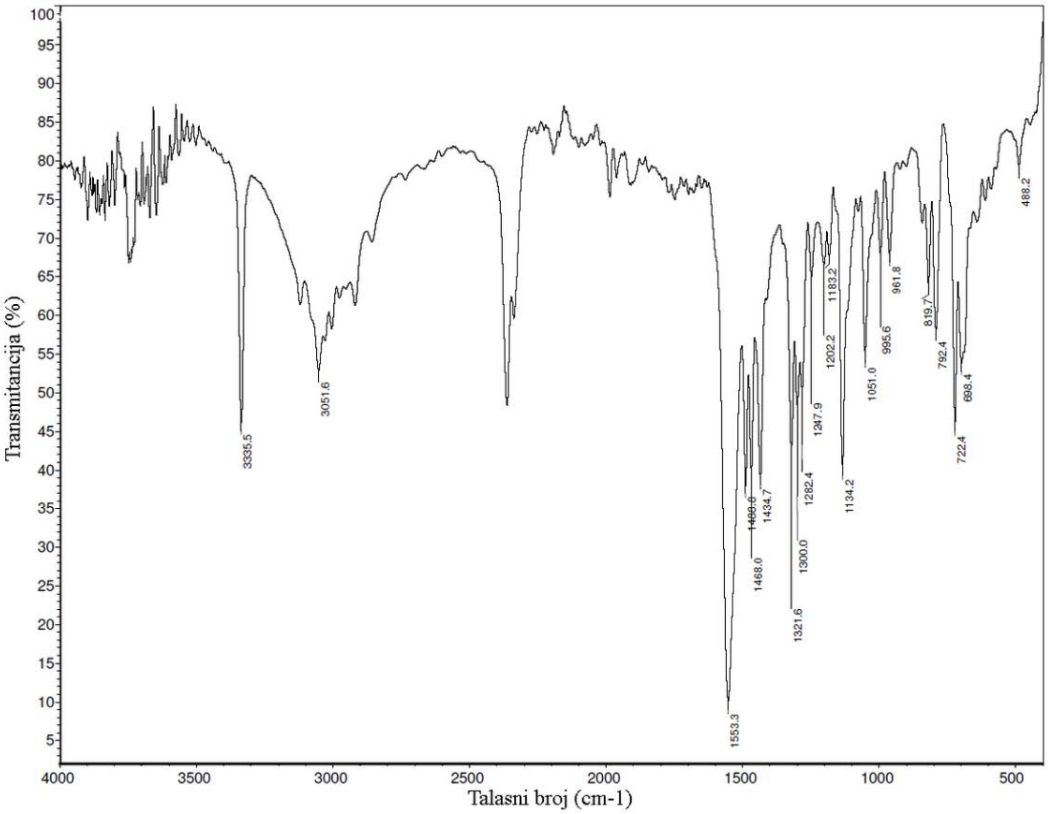
Slika P3. IC spektar liganda **HLS[3]**.



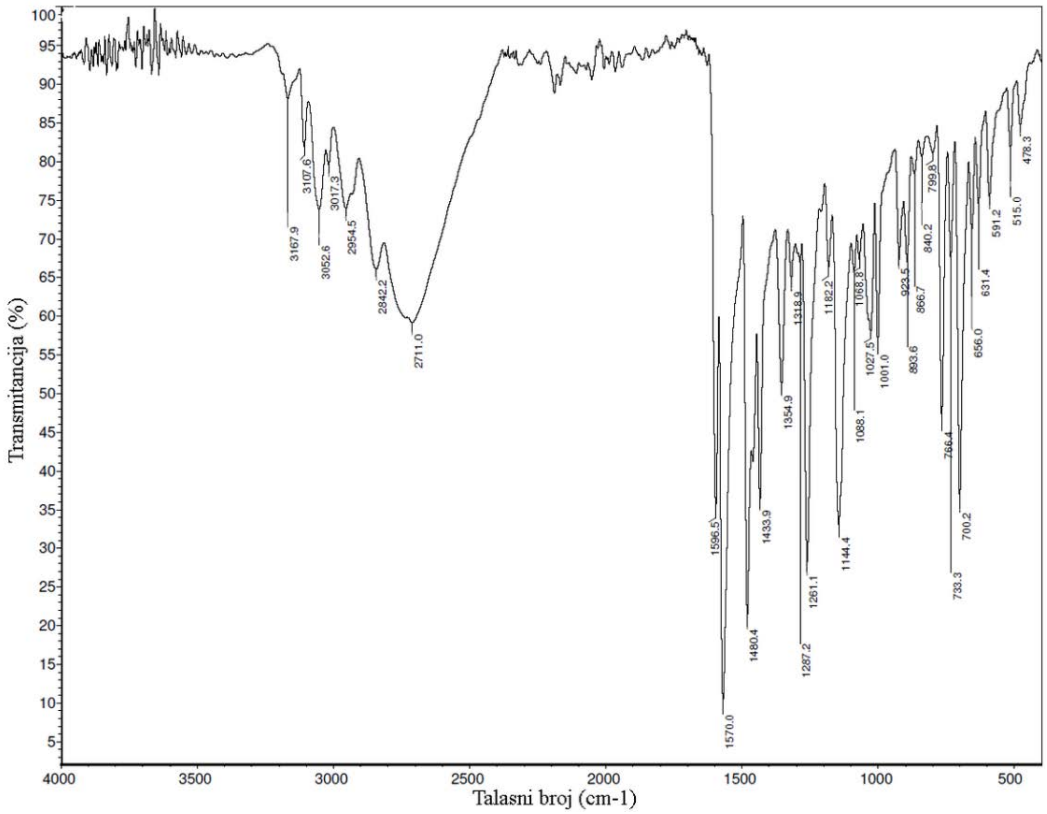
Slika P4. IC spektar liganda **HLS[4]**.



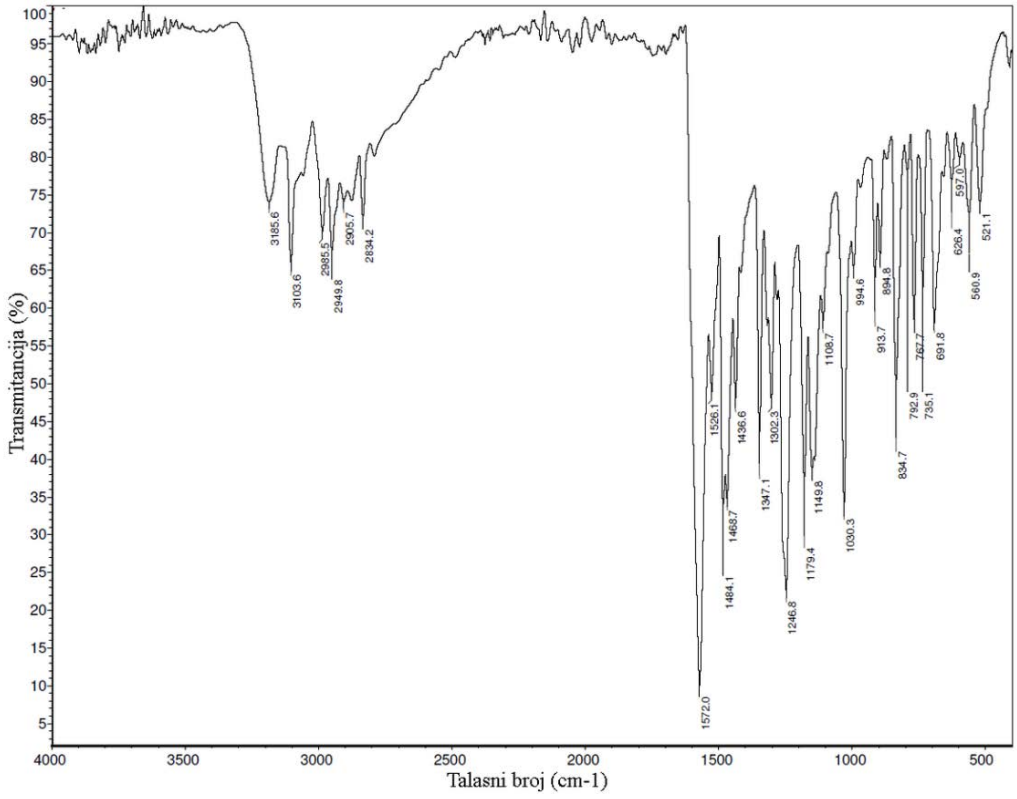
Slika P5. IC spektar liganda **HLS[5]**.



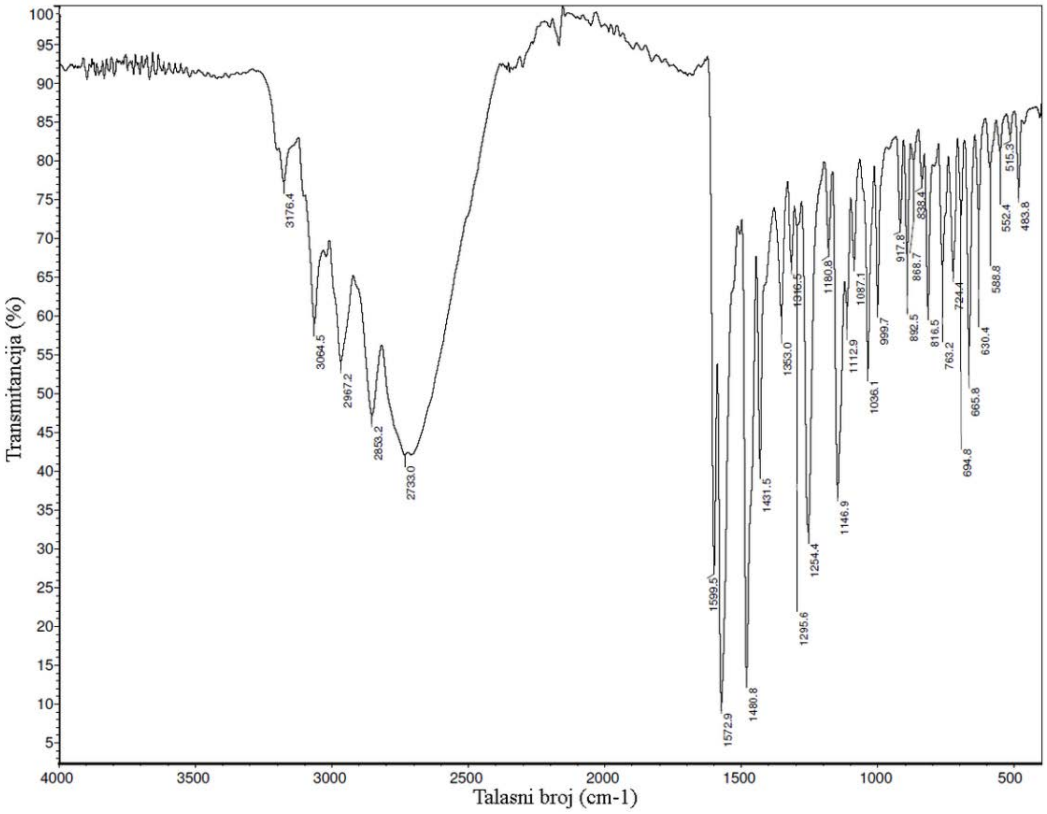
Slika P6. IC spektar liganda **HLS[6]**.



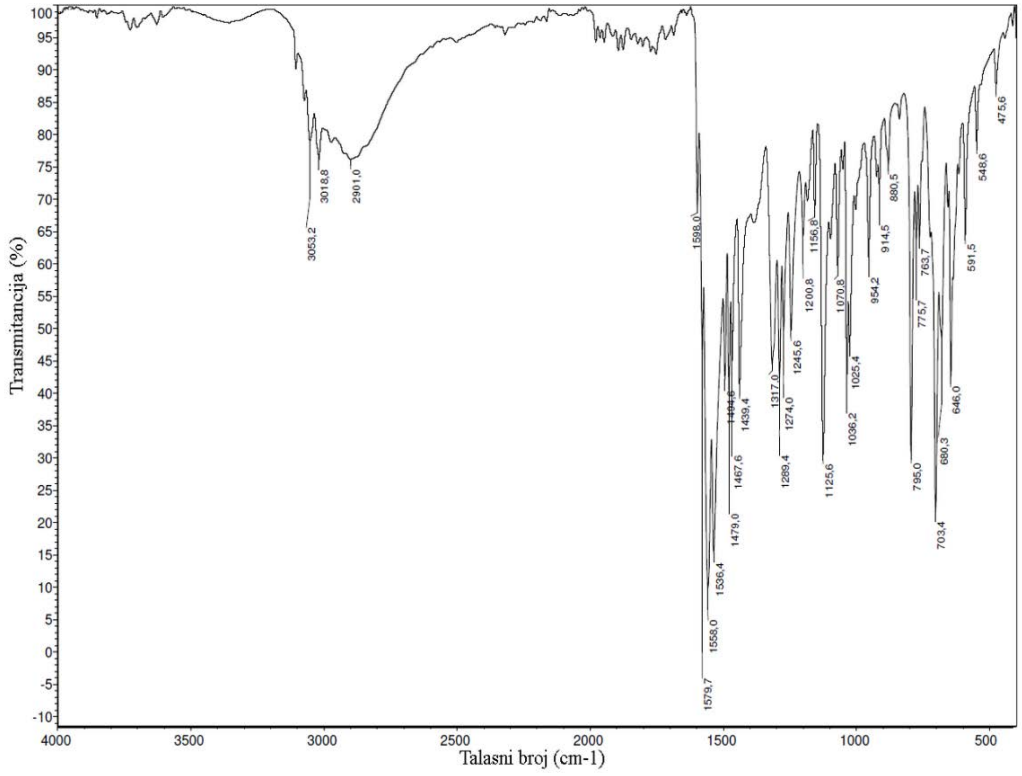
Slika P7. IC spektar liganda **HLSe[1]**.



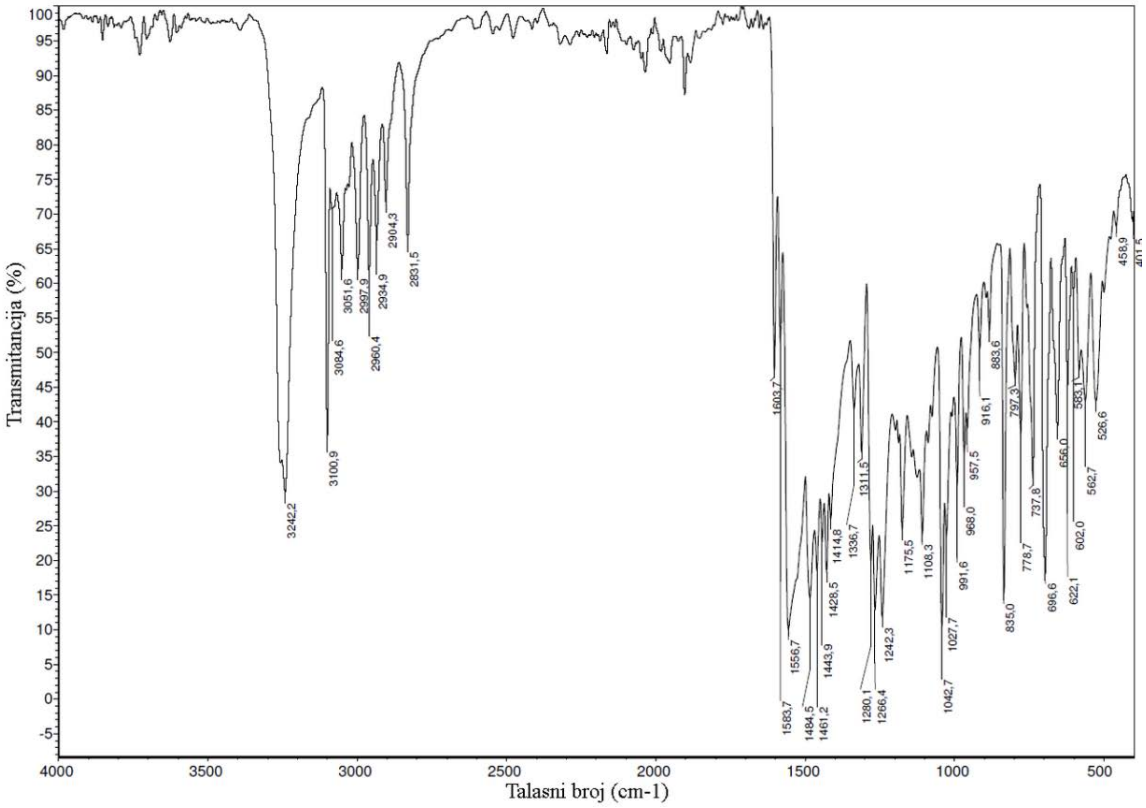
Slika P8. IC spektar liganda **HLSe[2]**.



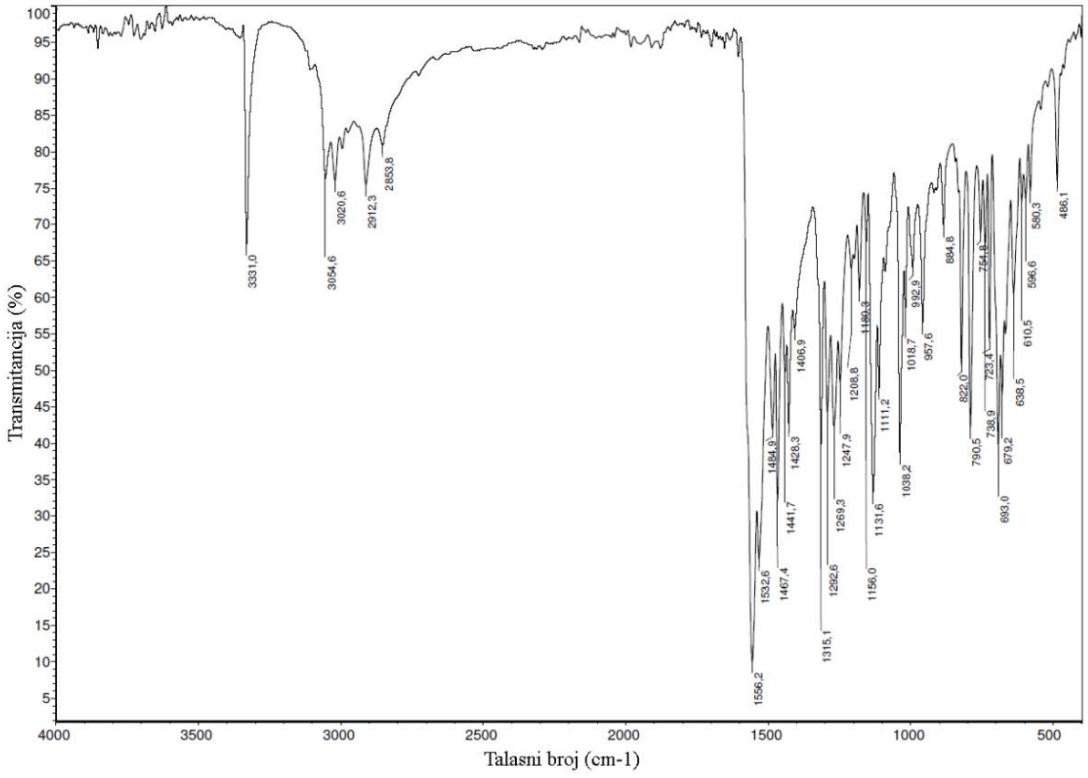
Slika P9. IC spektar liganda **HLSe^3**.



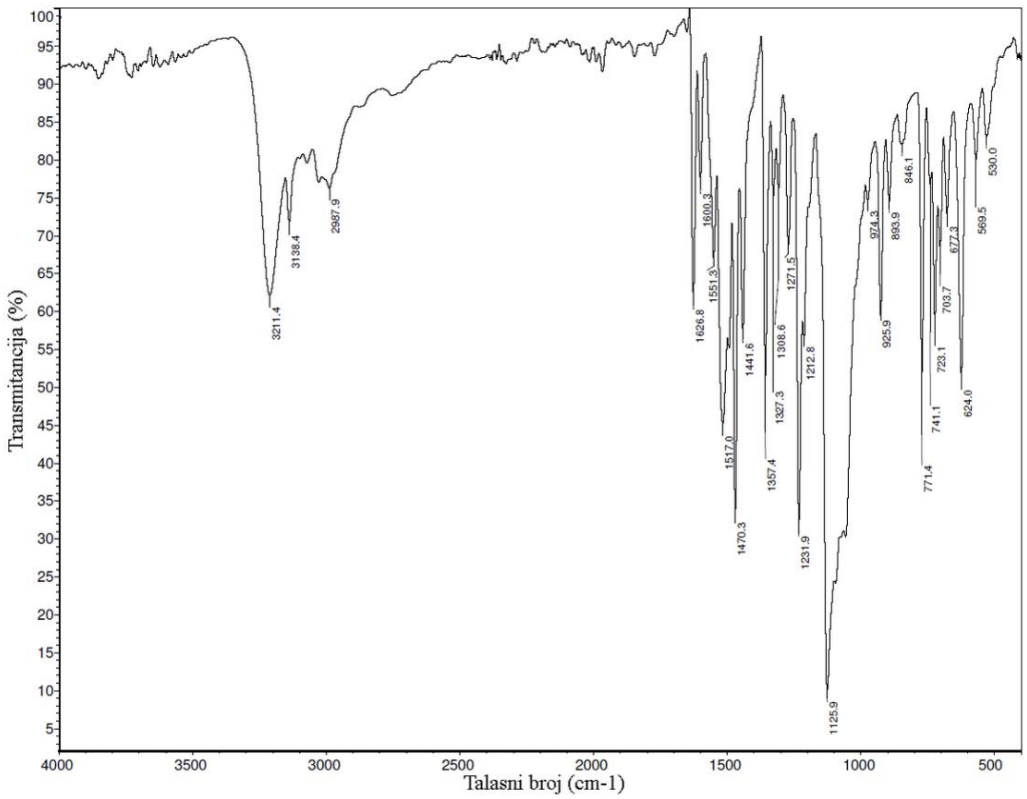
Slika P10. IC spektar liganda **HLSe^4**.



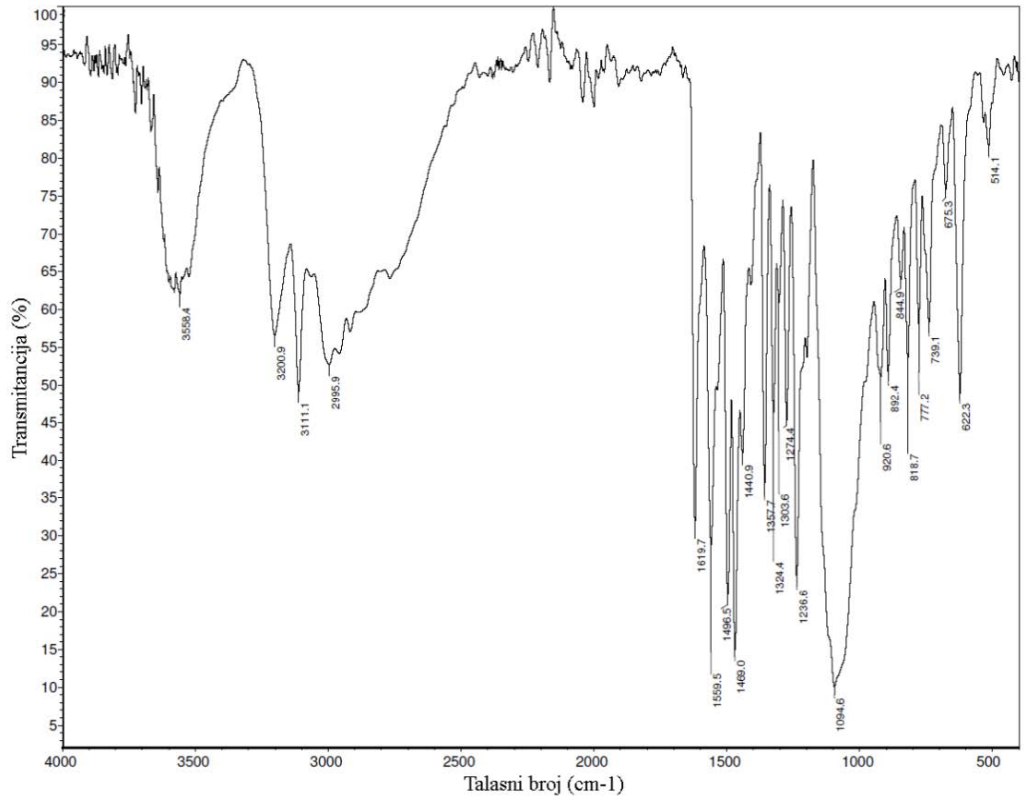
Slika P11. IC spektar liganda **HLSe[5]**.



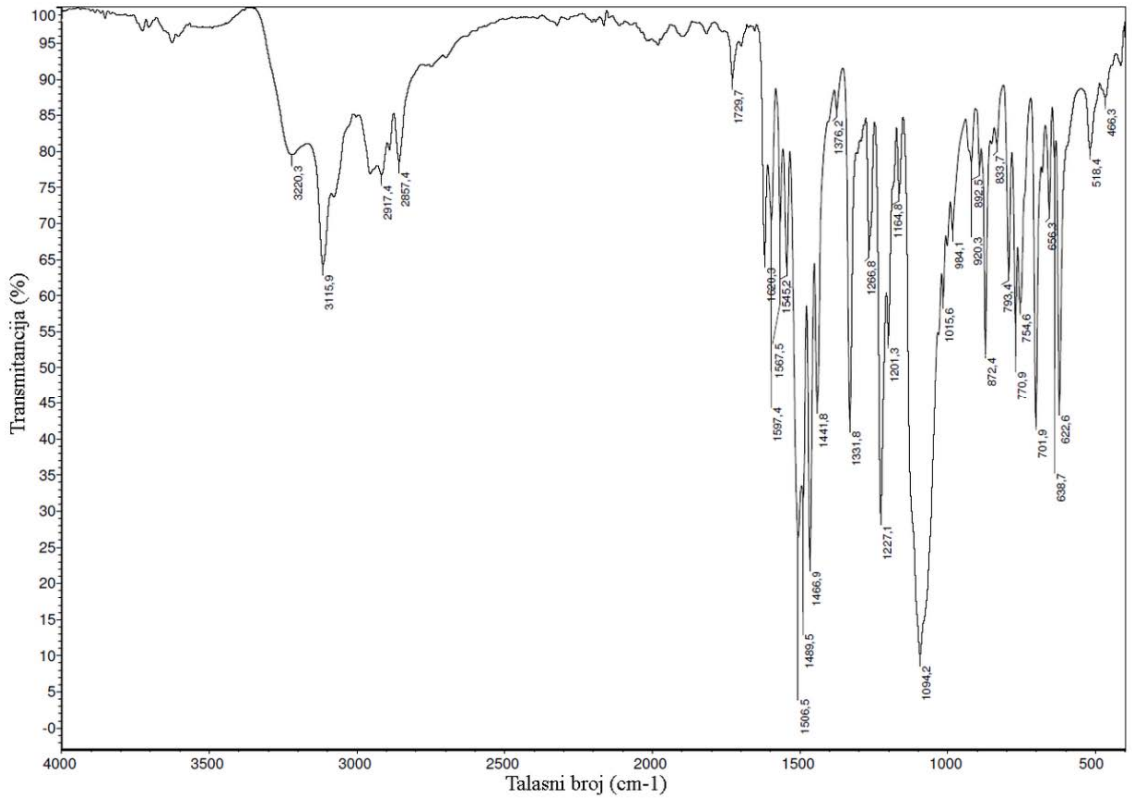
Slika P12. IC spektar liganda **HLSe[6]**.



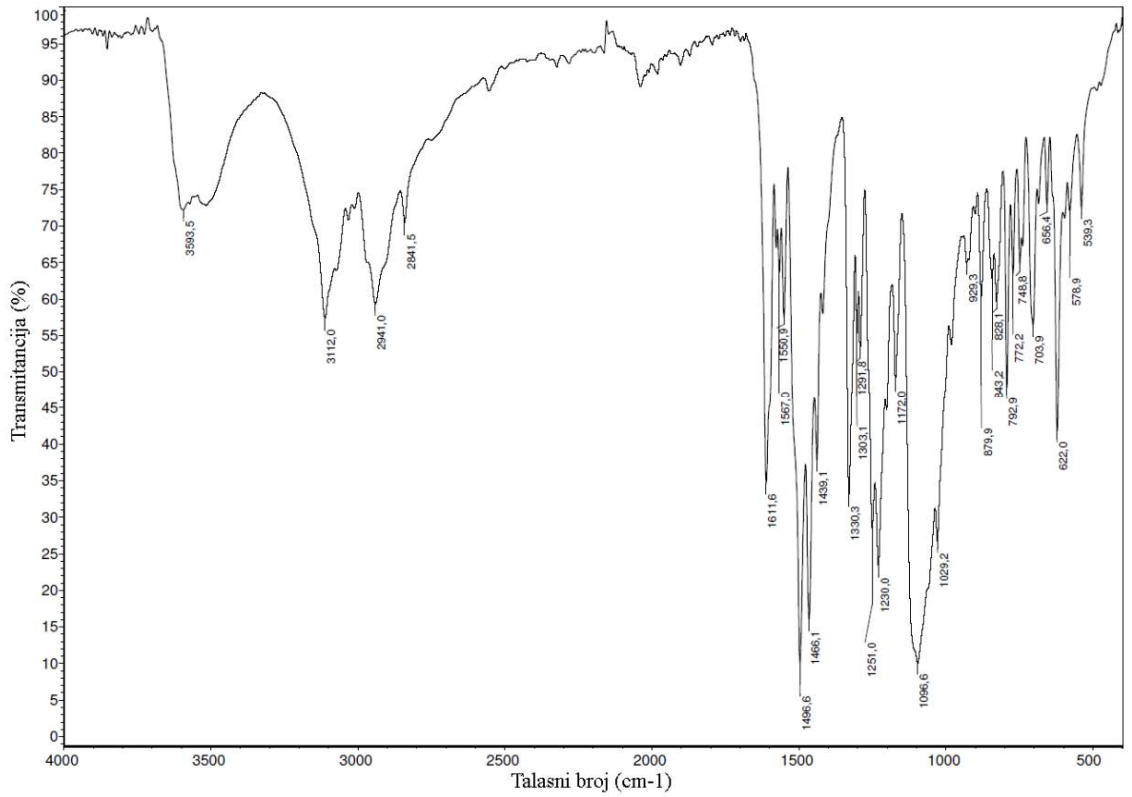
Slika P13. IC spektar kompleksa **1–S**.



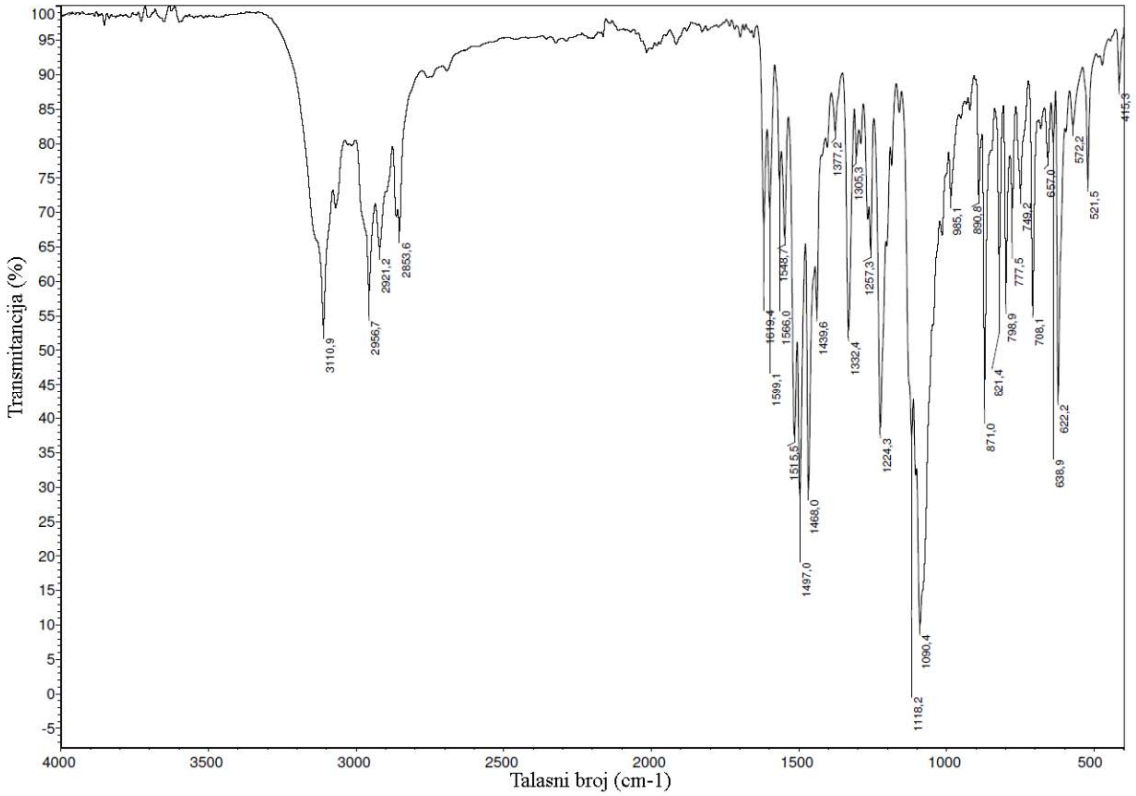
Slika P14. IC spektar kompleksa **2–S**.



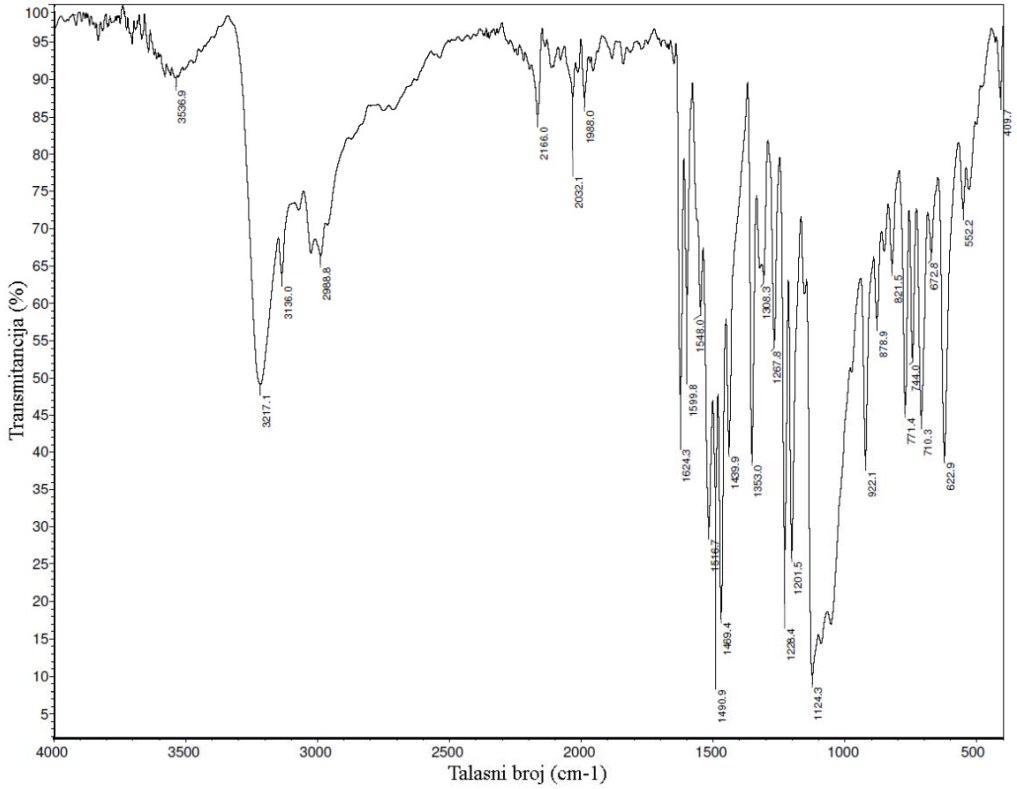
Slika P15. IC spektar kompleksa **3–S**.



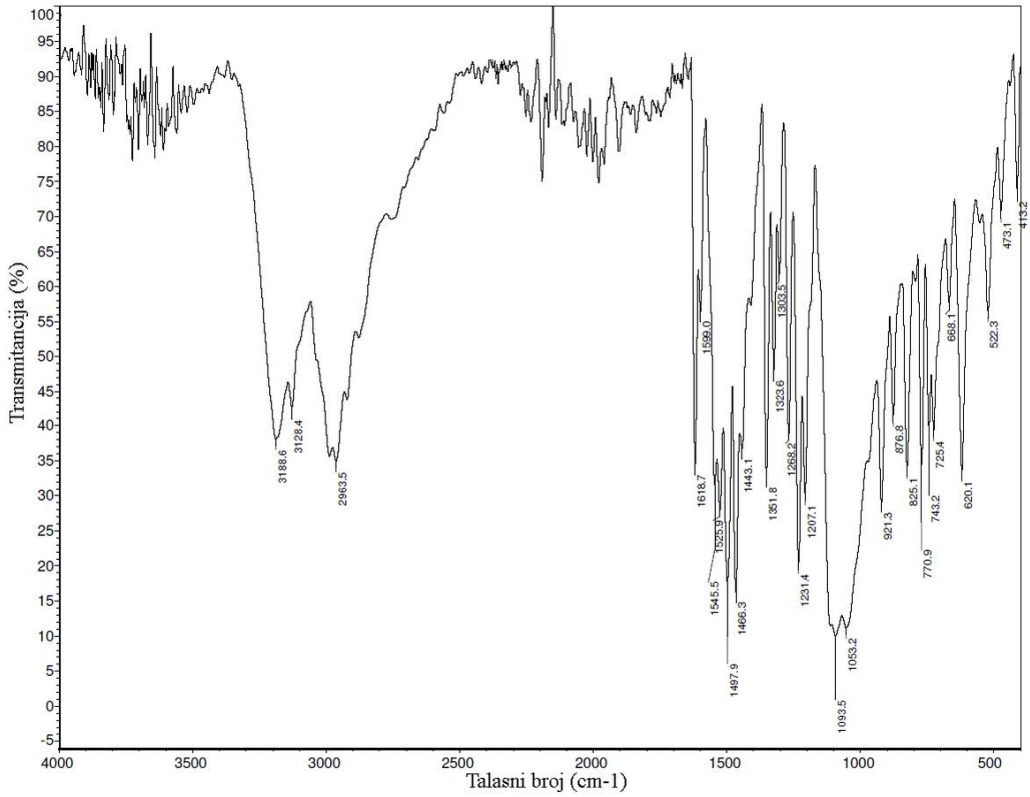
Slika P16. IC spektar kompleksa **4–S**.



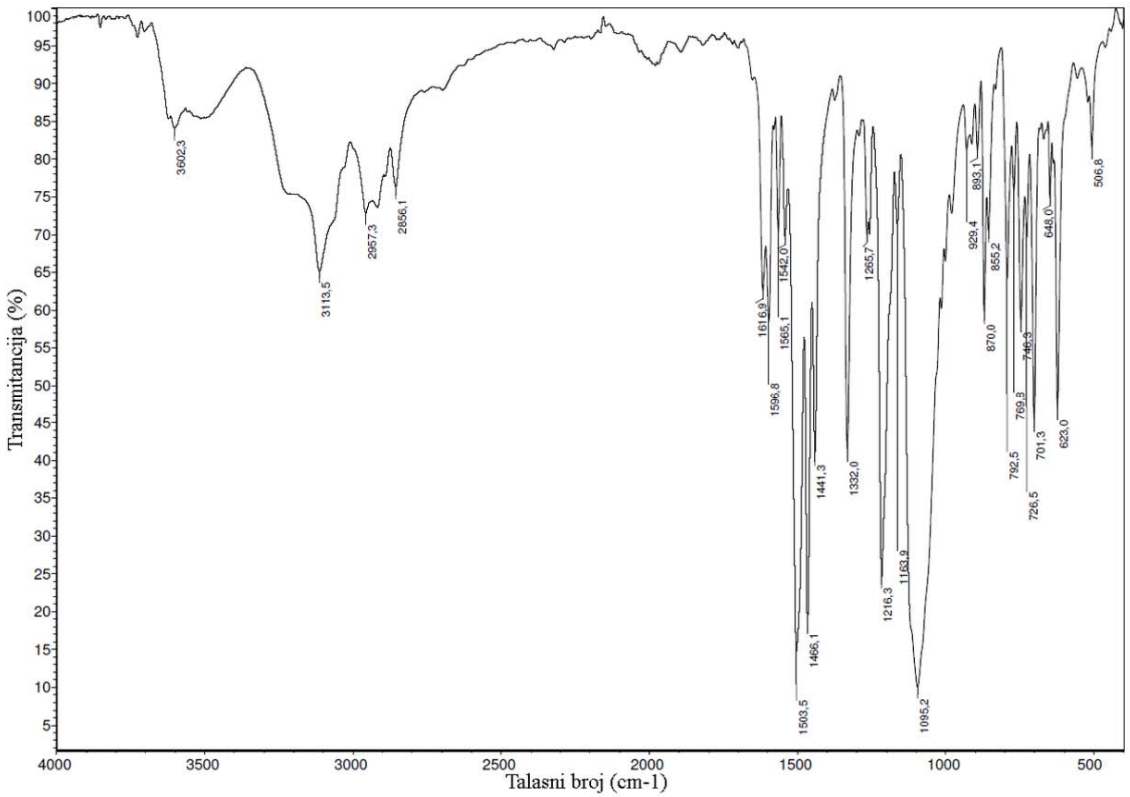
Slika P17. IC spektar kompleksa **5–S**.



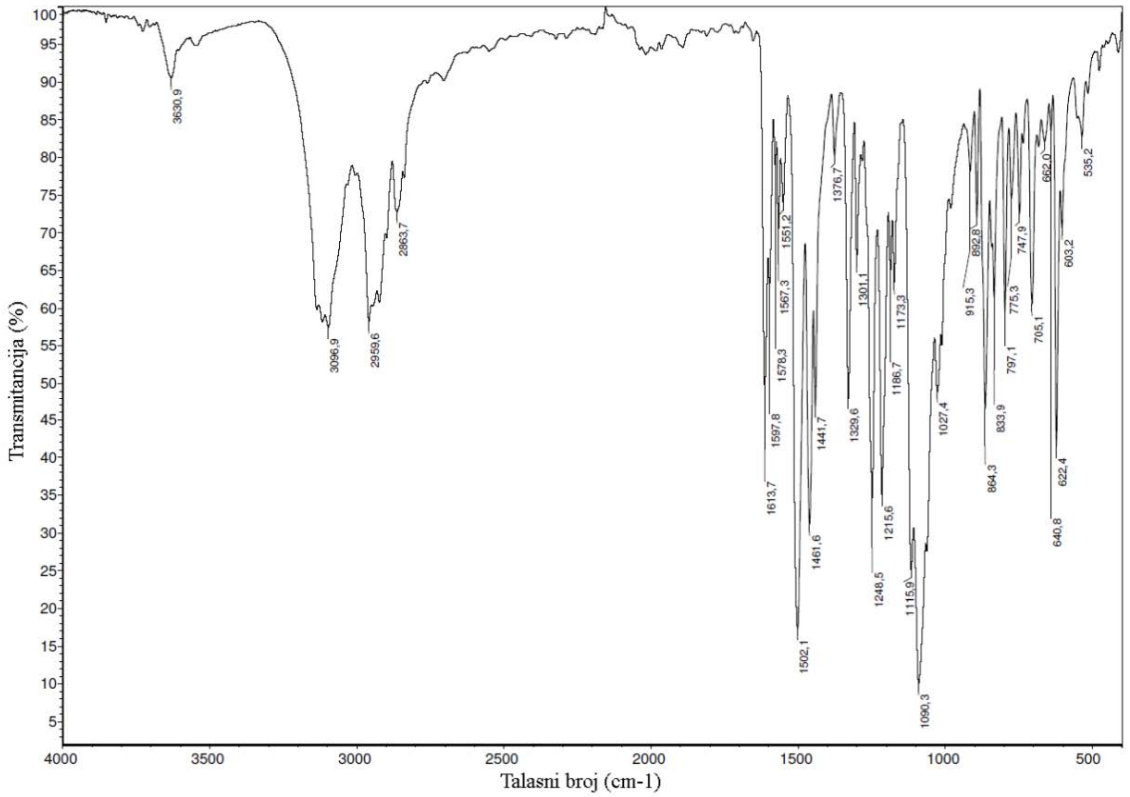
Slika P18. IC spektar kompleksa **1–Se**.



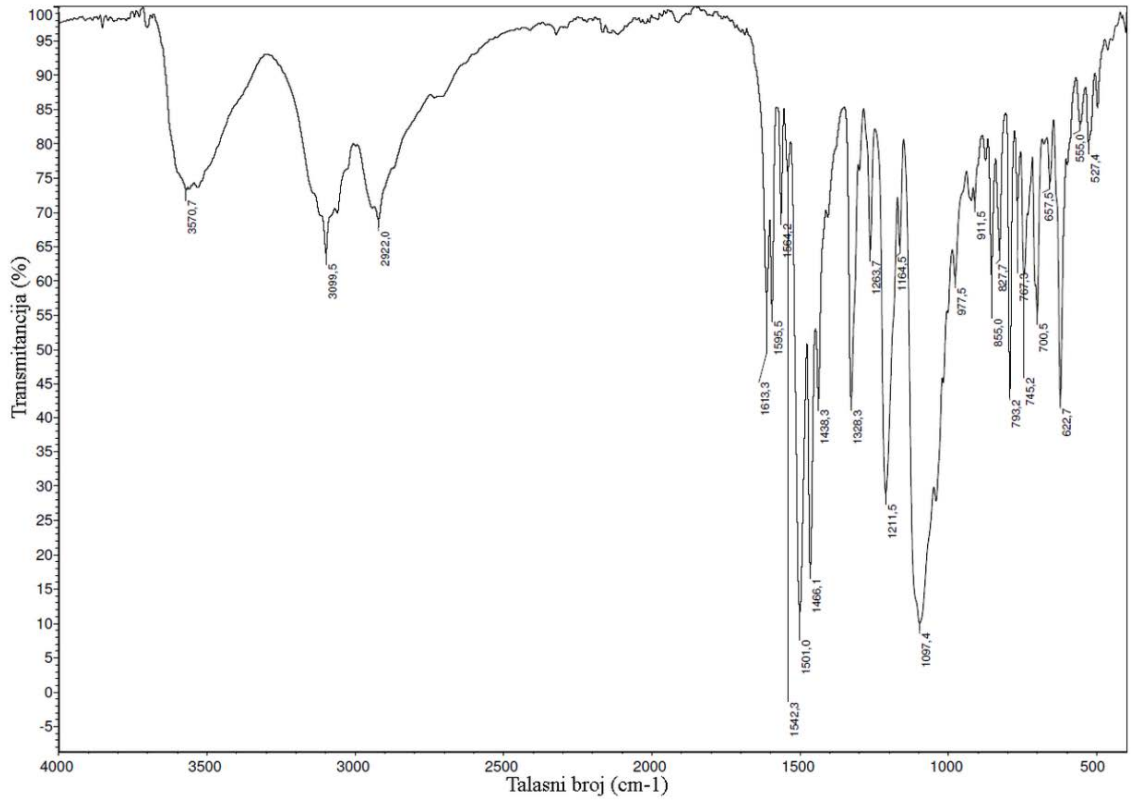
Slika P19. IC spektar kompleksa **2–Se**.



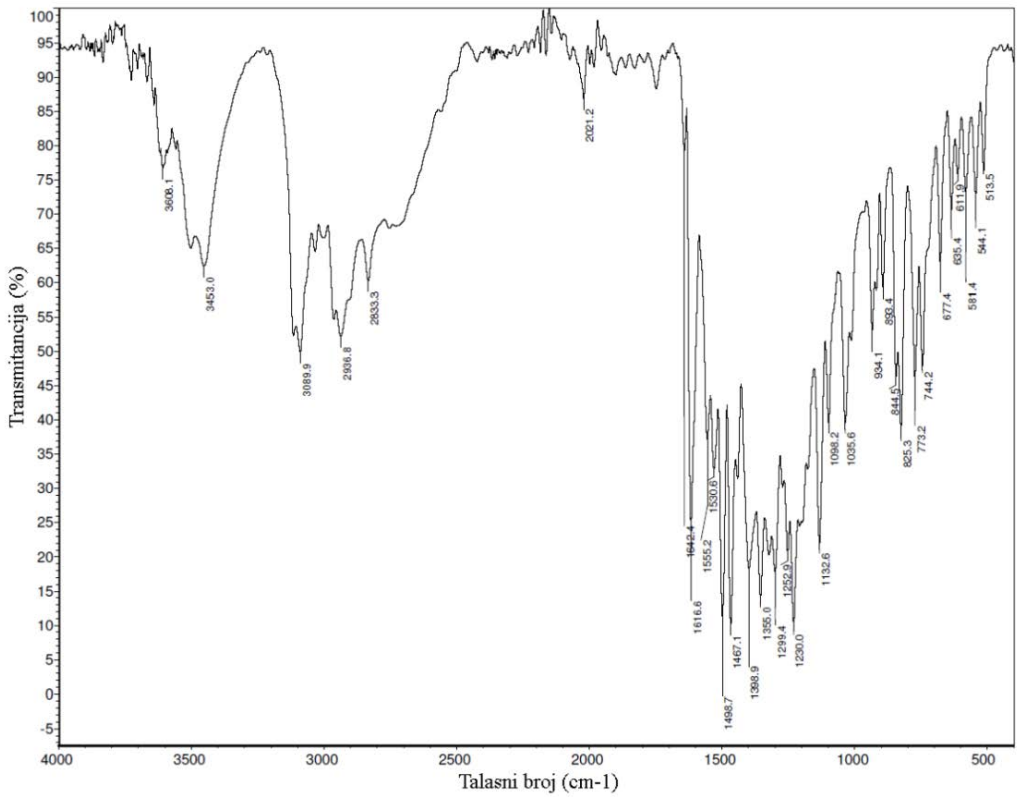
Slika P20. IC spektar kompleksa **3–Se**.



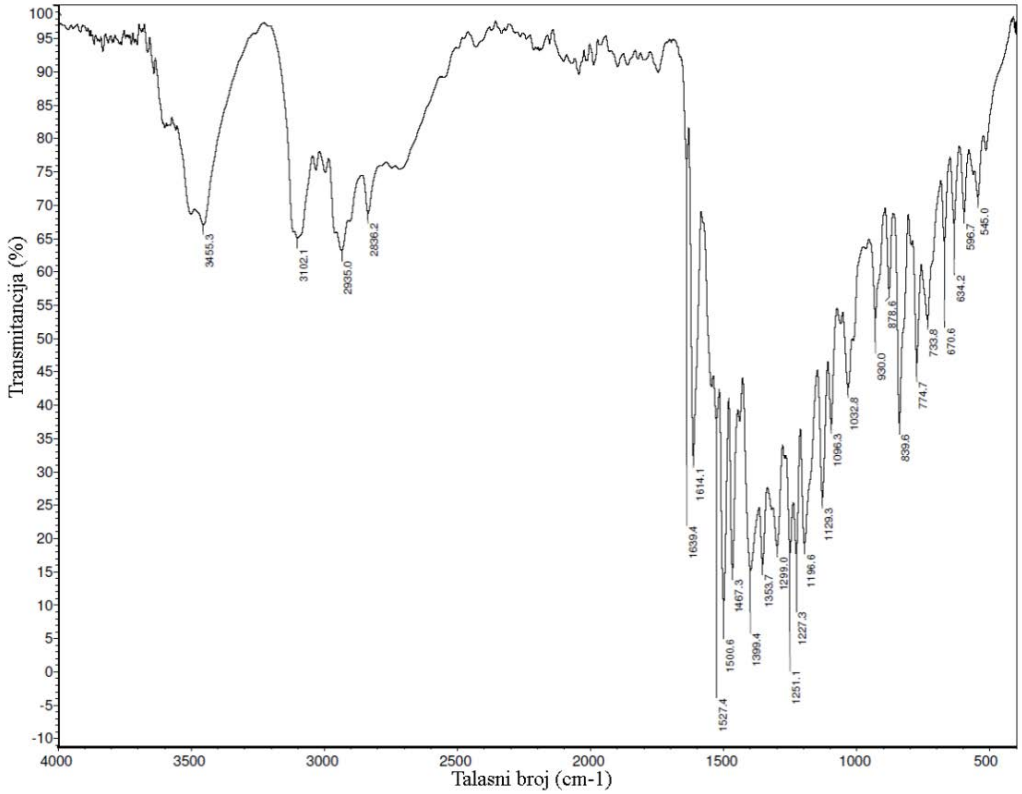
Slika P21. IC spektar kompleksa **4–Se**.



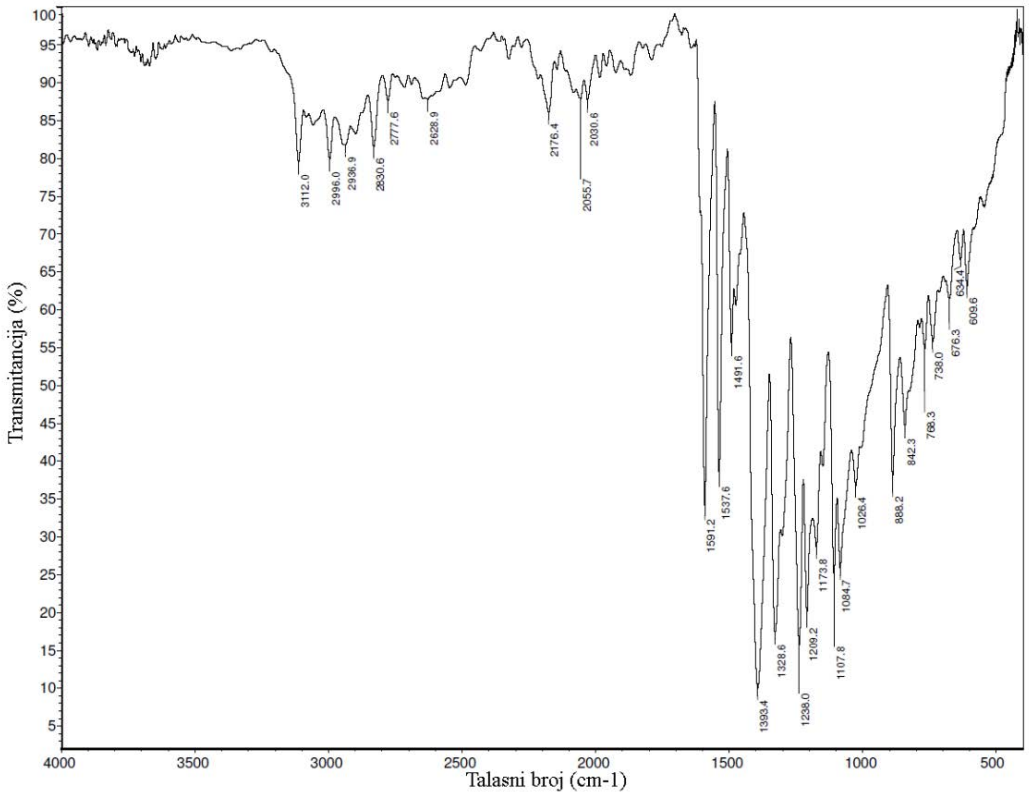
Slika P22. IC spektar kompleksa **5–Se**.



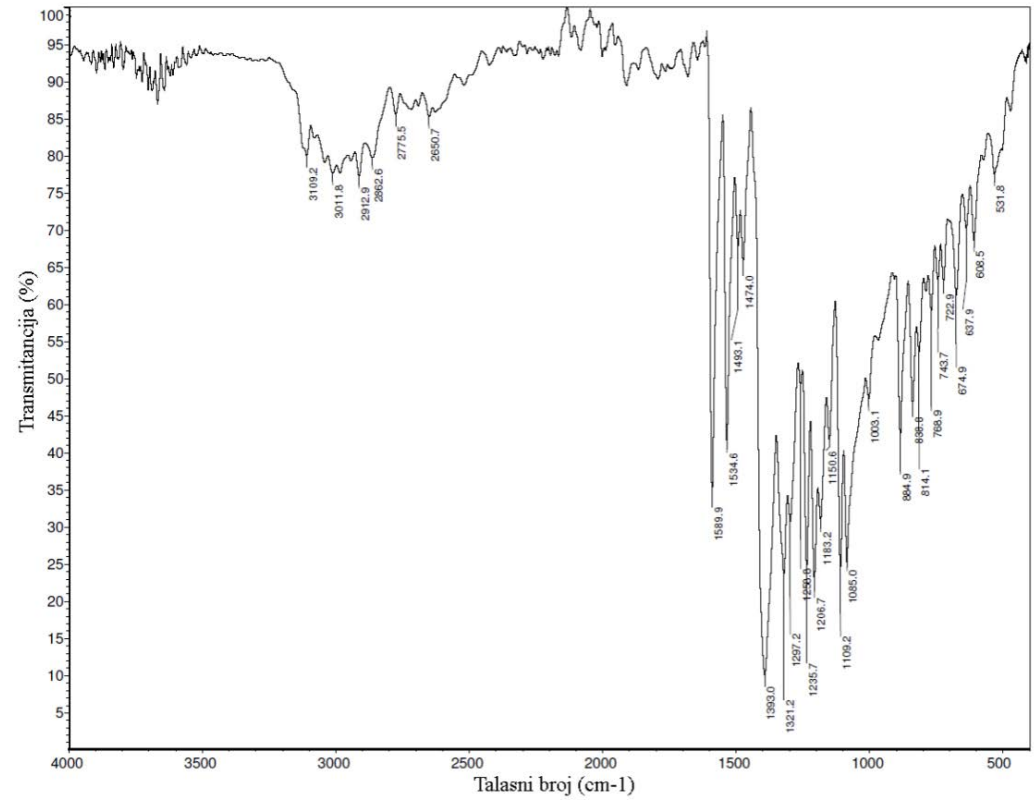
Slika P23. IC spektar kompleksa **6–S**.



Slika P24. IC spektar kompleksa **6–Se**.

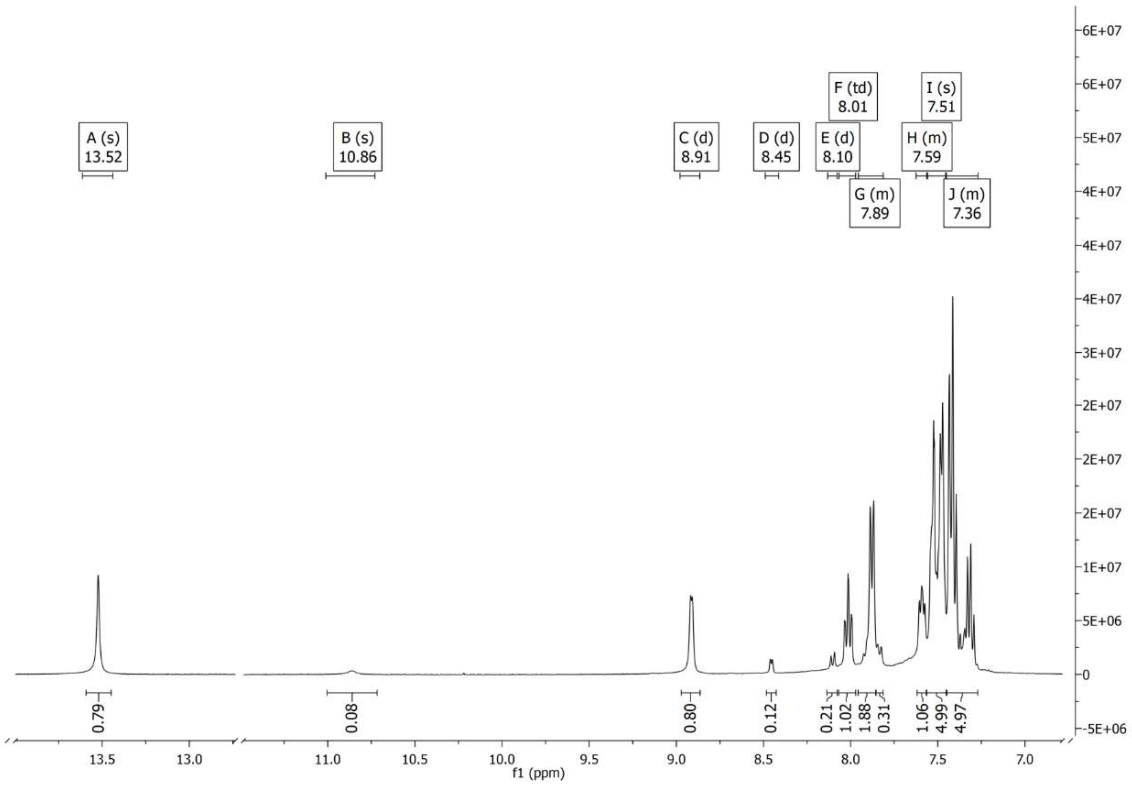


Slika P25. IC spektar kompleksa **7–S**.

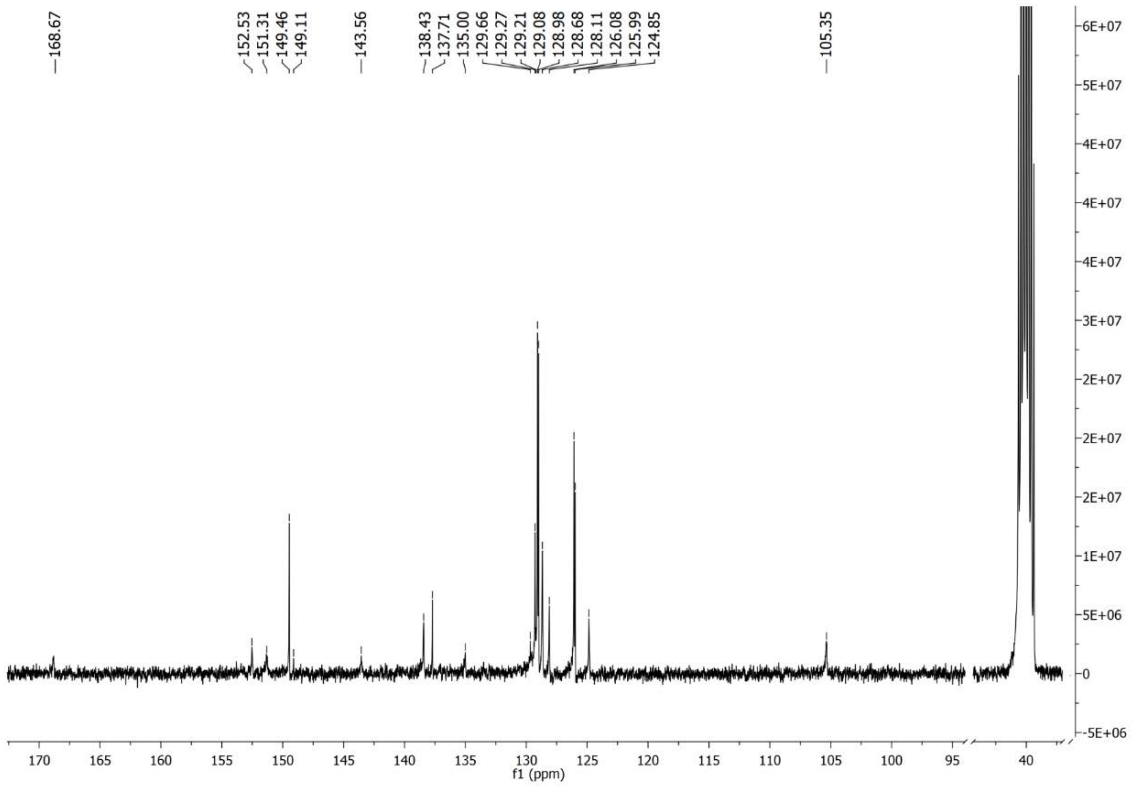


Slika P26. IC spektar kompleksa **8–S**.

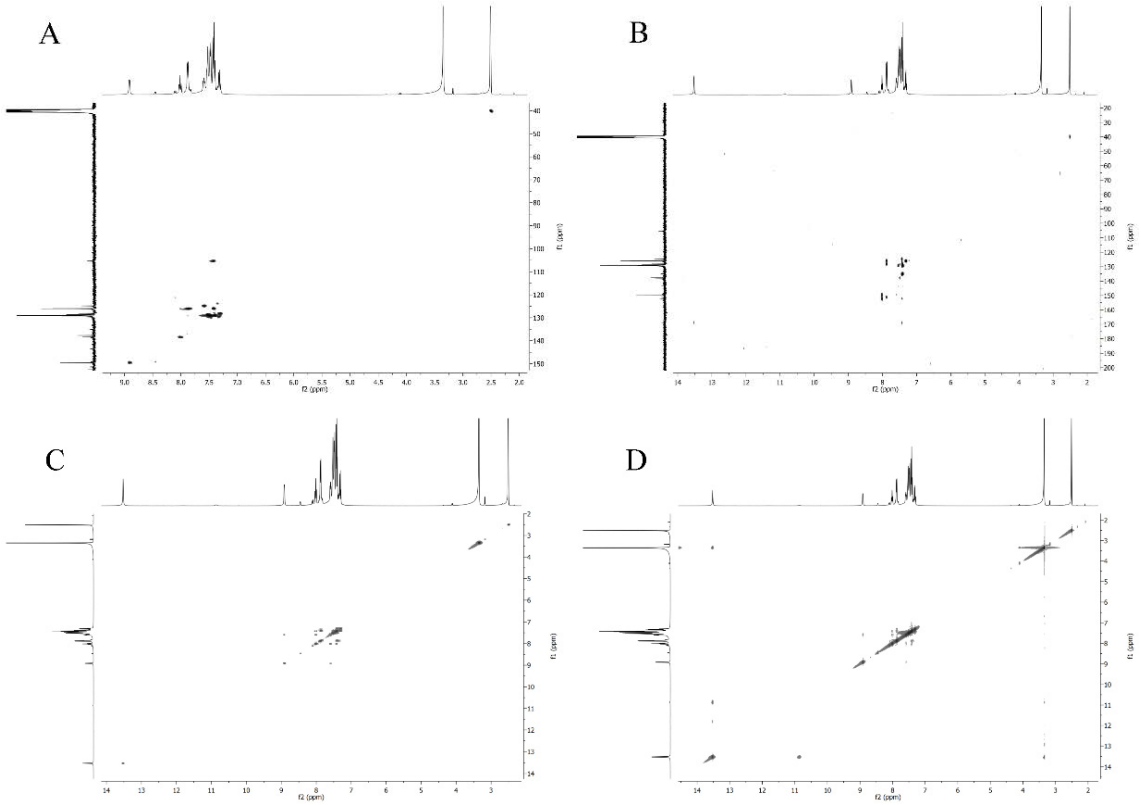
NMR spektri



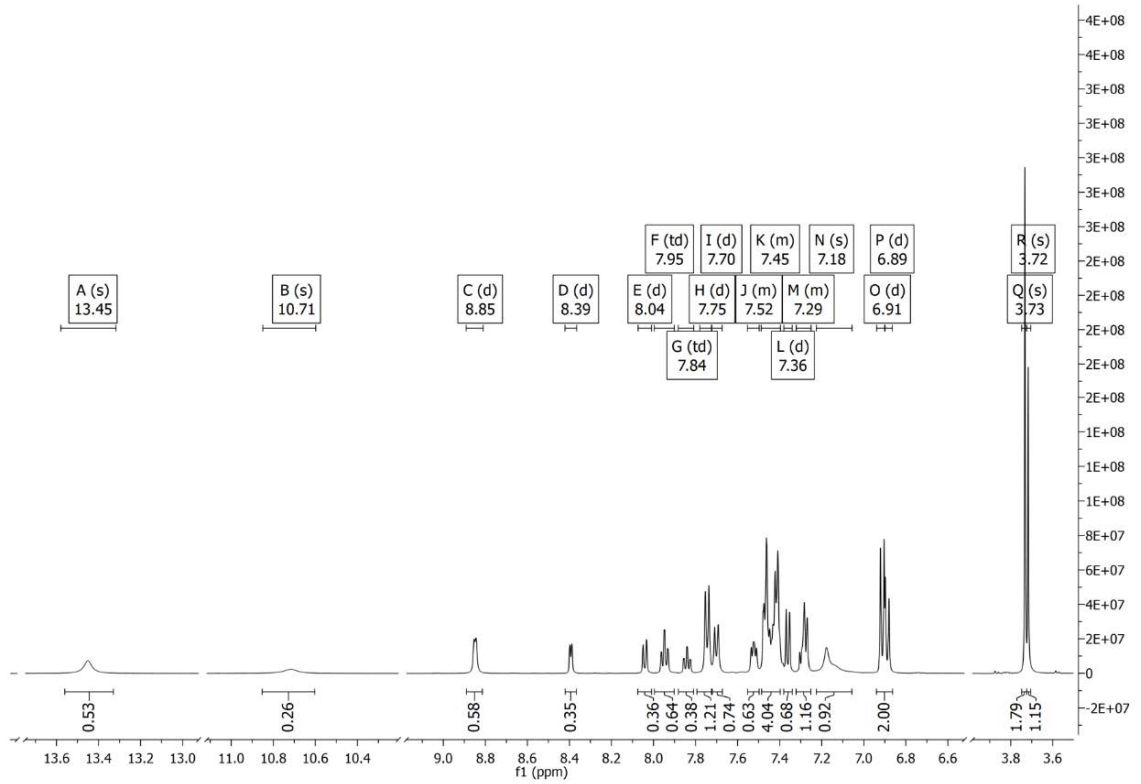
Slika P27. ^{1}H NMR spektar **HLS^{4}** snimljen u DMSO-d_6.



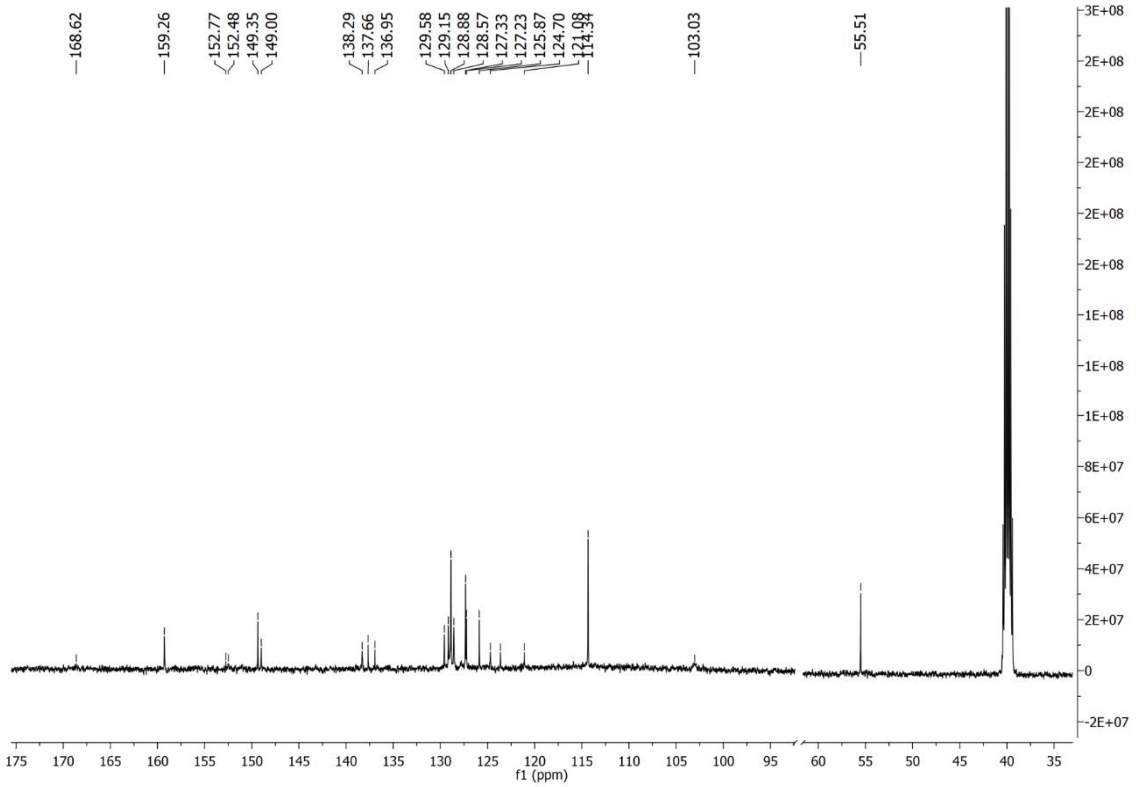
Slika P28. ^{13}C NMR spektar **HLS^{4}** snimljen u DMSO-d_6.



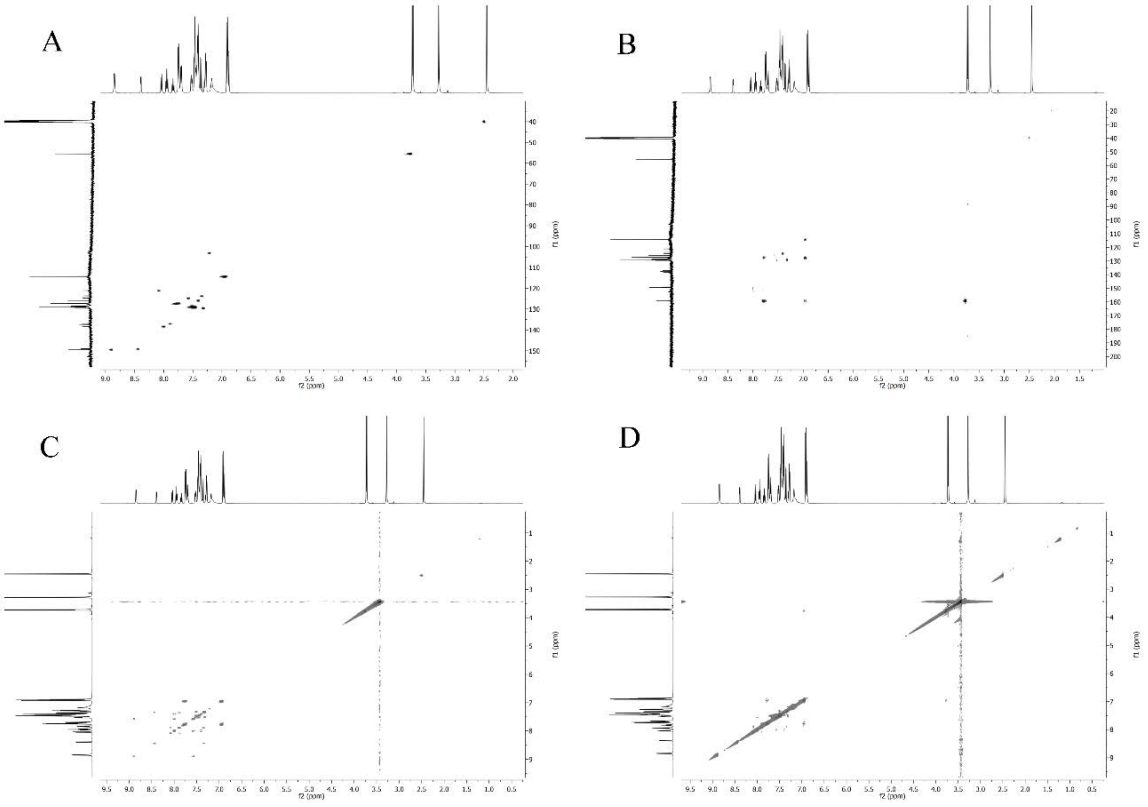
Slika P29. HSQC (A), HMBC (B), COSY (C) i NOESY (D) 2D NMR spektri liganda **HLS^4**.



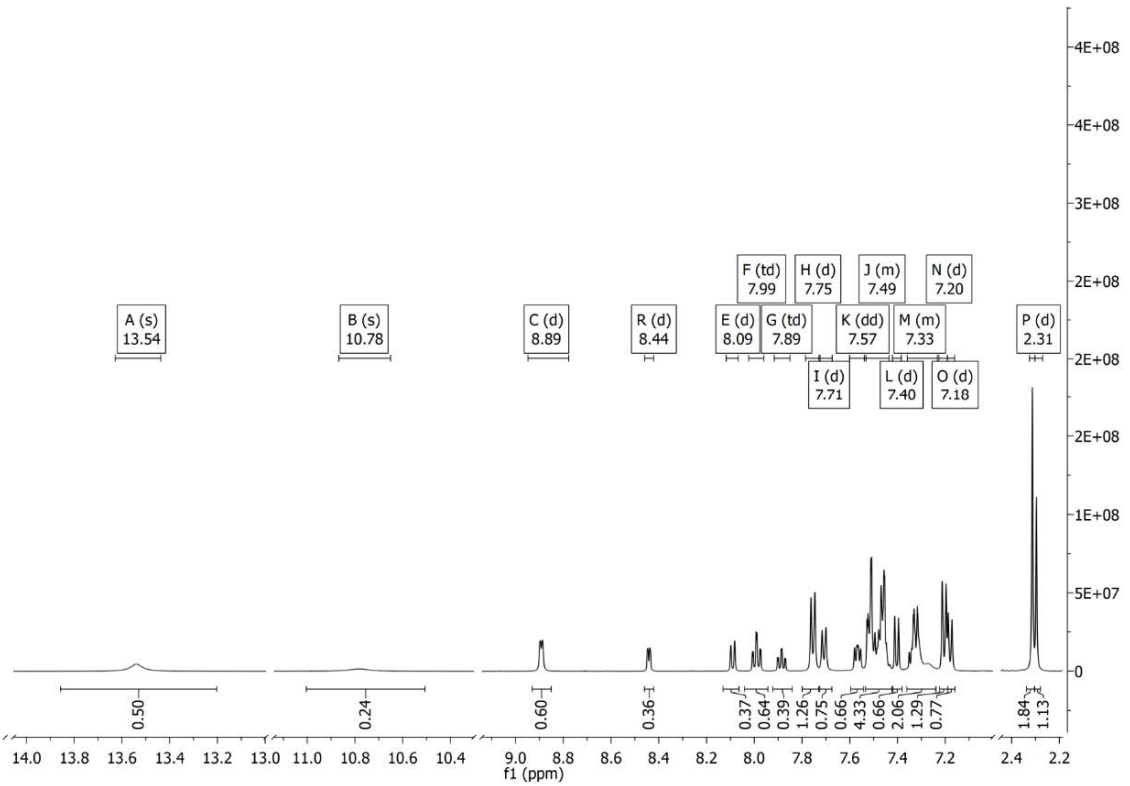
Slika P30. ^{1}H NMR spektar **HLS^5** snimljen u DMSO-*d*$_6$.



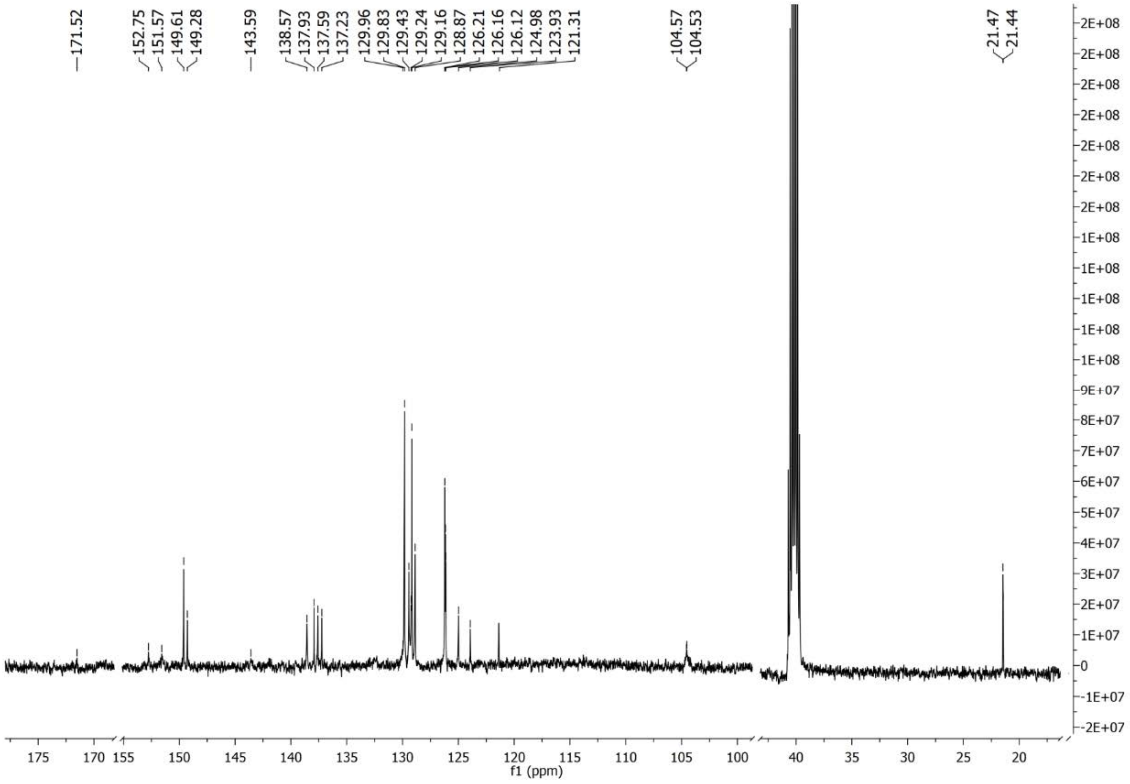
Slika P31. ^{13}C NMR spektar **HLS^{5}** snimljen u DMSO-*d*$_6$.



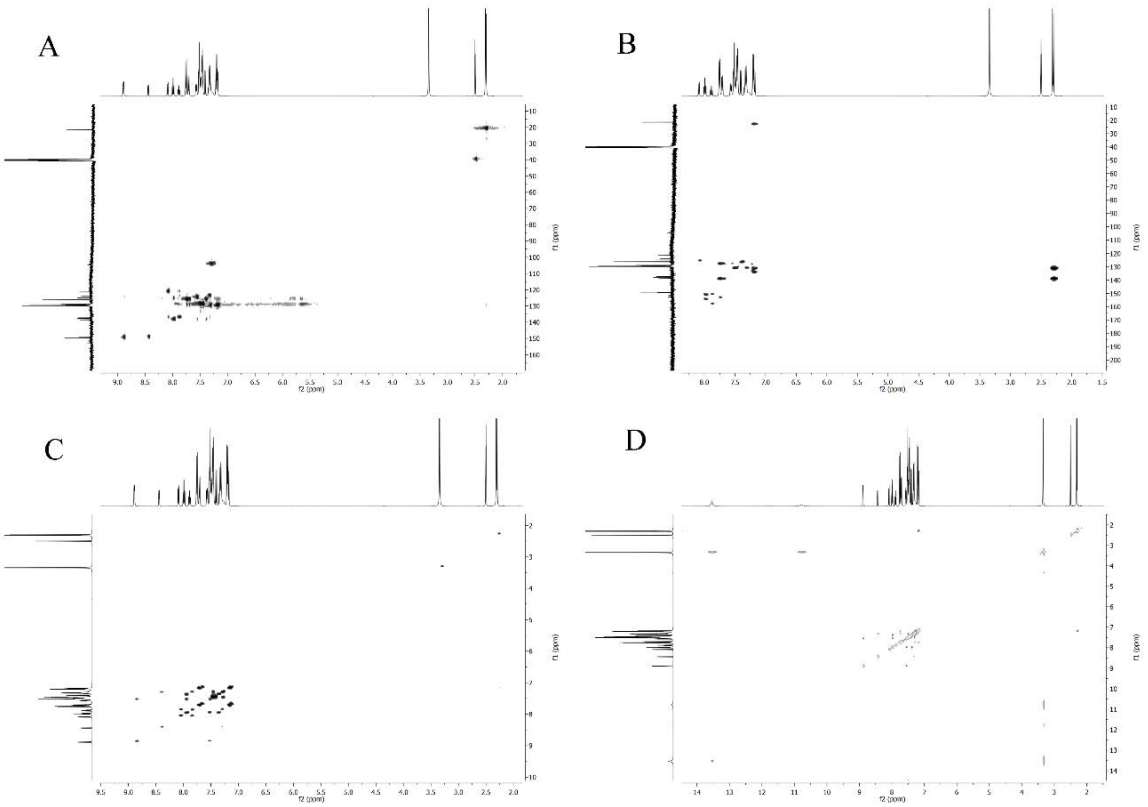
Slika P32. HSQC (A), HMBC (B), COSY (C) i NOESY (D) 2D NMR spektri liganda **HLS^{5}**.



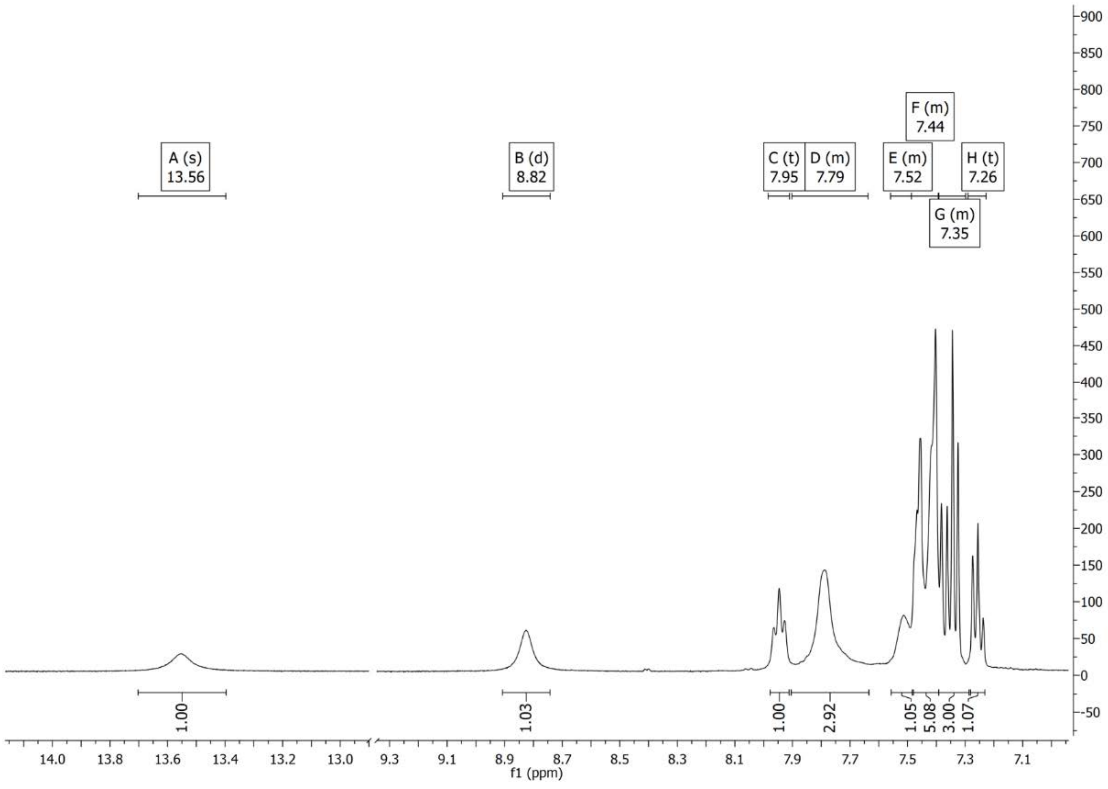
Slika P33. ^{1}H NMR spektar **HLS^{6}** snimljen u DMSO-*d*$_{6}$.



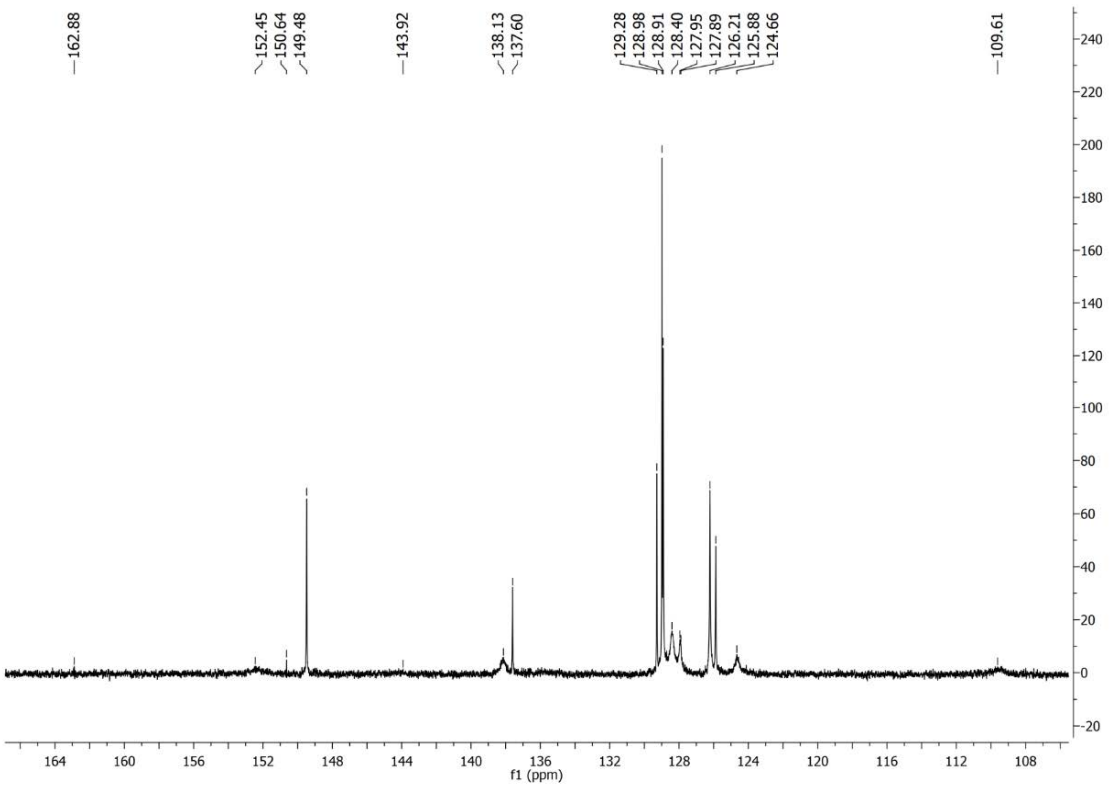
Slika P34. ^{13}C NMR spektar **HLS^{6}** snimljen u DMSO-*d*$_{6}$.



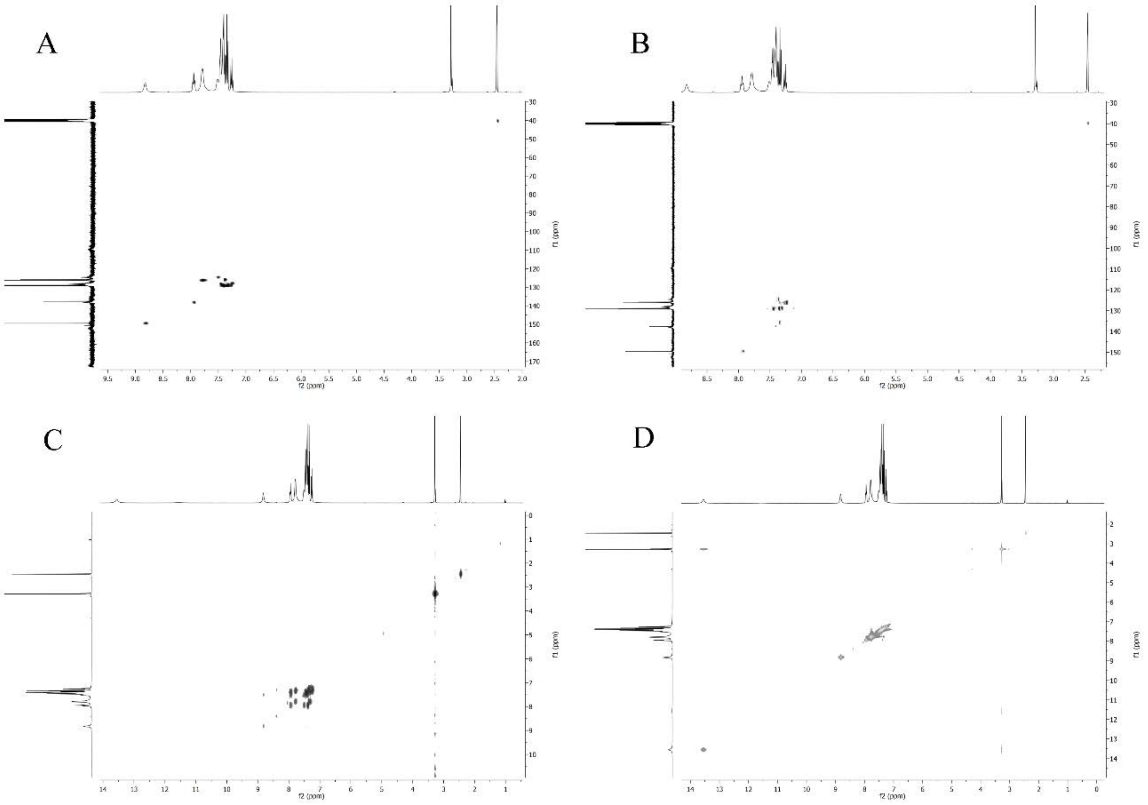
Slika P35. HSQC (A), HMBC (B), COSY (C) i NOESY (D) 2D NMR spektri liganda **HLS**[6].



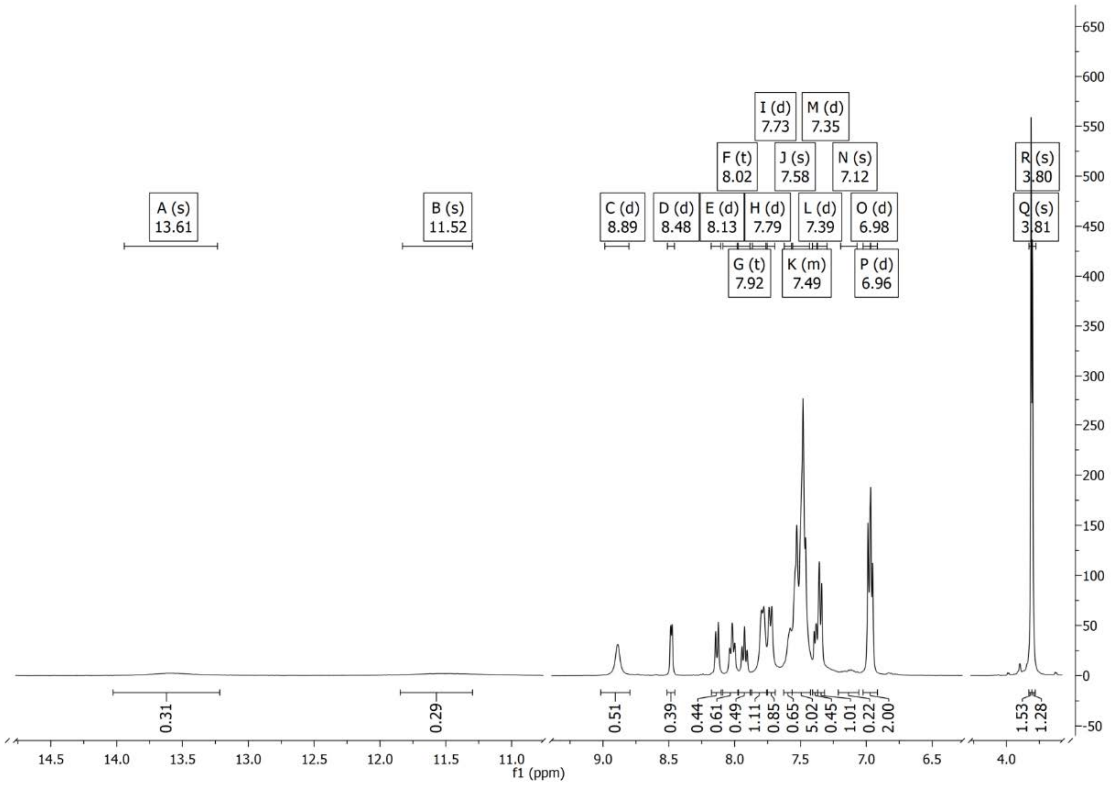
Slika P36. ^{1}H NMR spektar **HLSe**[4] snimljen u DMSO-d_6.



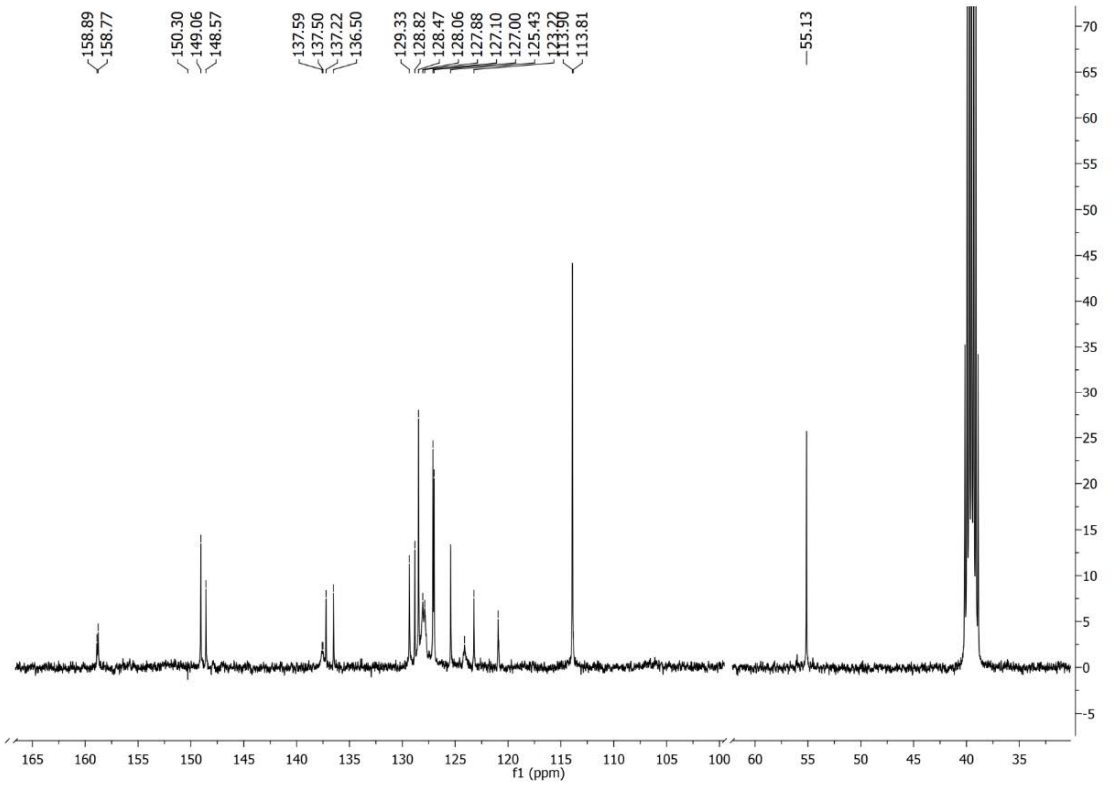
Slika P37. ^{13}C NMR spektar **HLSe^{4}** snimljen u DMSO-*d*$_6$.



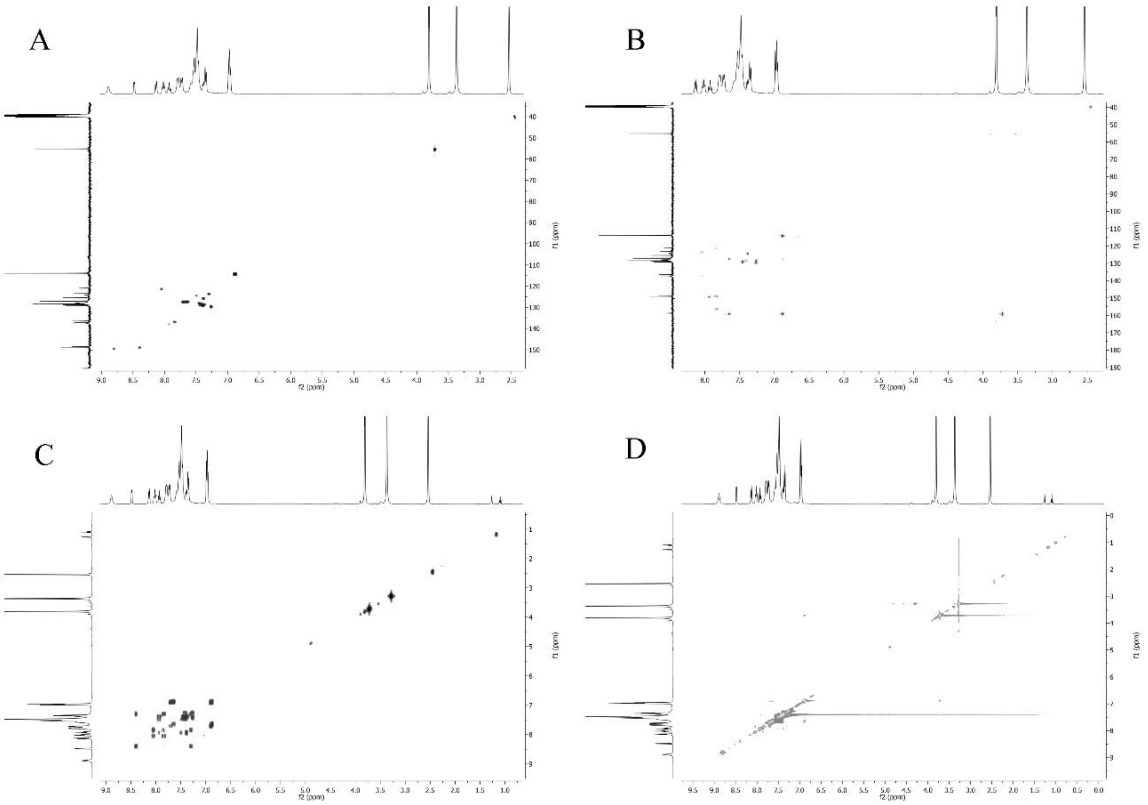
Slika P38. HSQC (A), HMBC (B), COSY (C) i NOESY (D) 2D NMR spektri liganda **HLSe^{4}**.



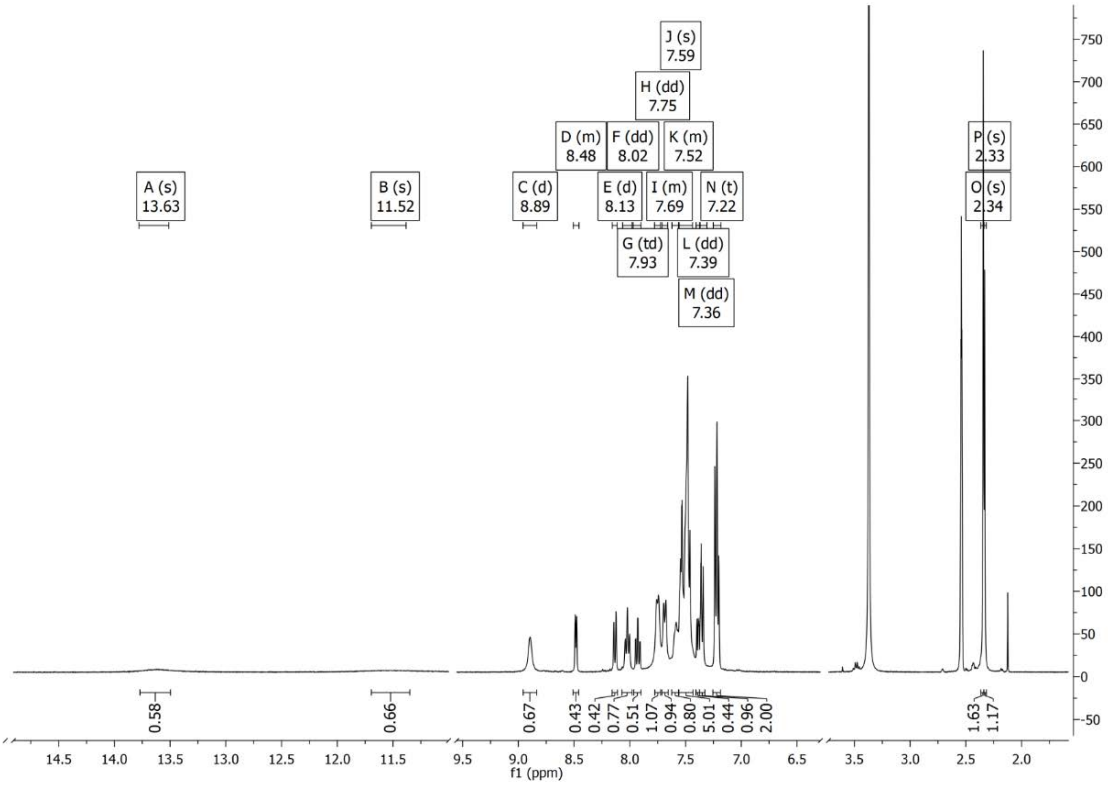
Slika P39. ^{1}H NMR spektar **HLSe^{5}** snimljen u DMSO-*d*$_{6}$.



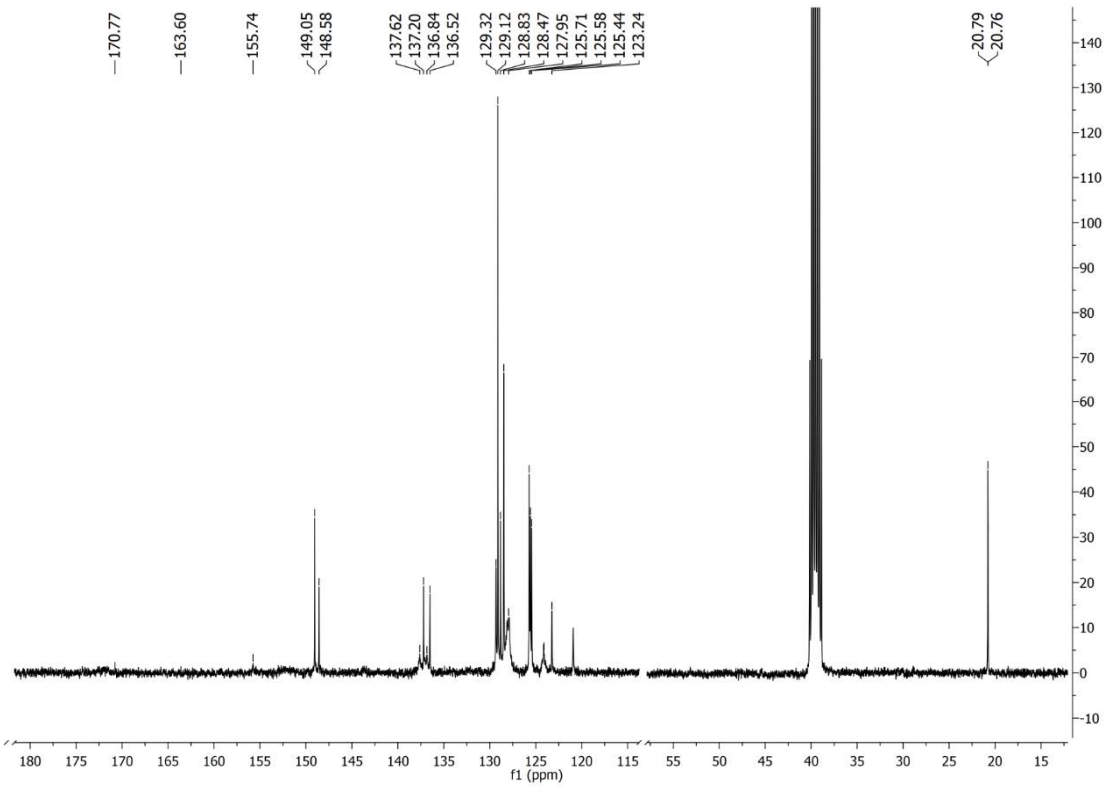
Slika P40. ^{13}C NMR spektar **HLSe^{5}** snimljen u DMSO-*d*$_{6}$.



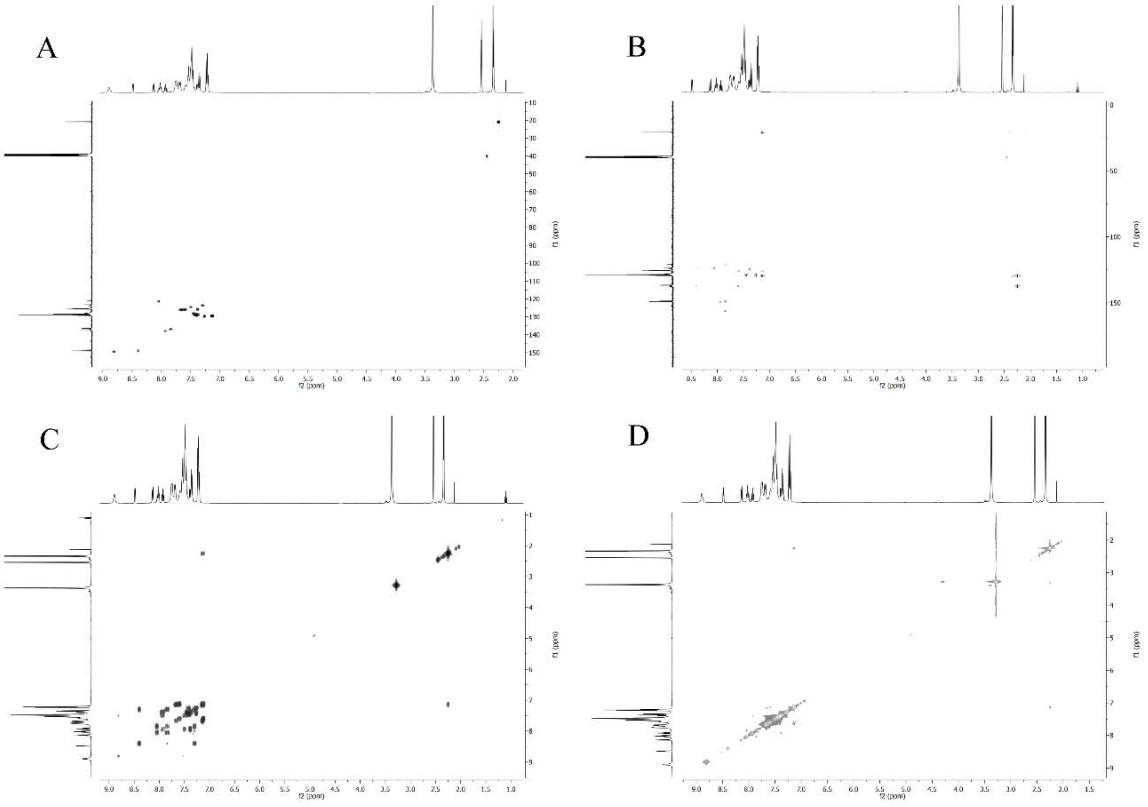
Slika P41. HSQC (A), HMBC (B), COSY (C) i NOESY (D) 2D NMR spektri liganda **HLSe**[5].



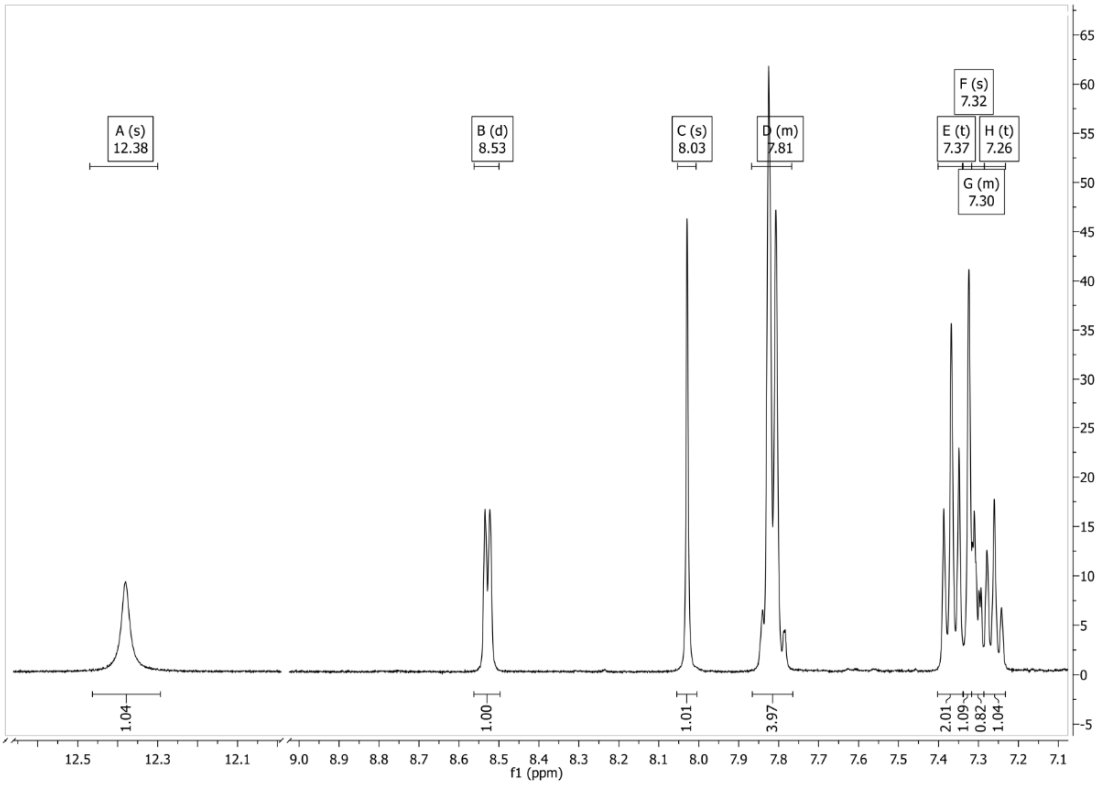
Slika P42. ^{1}H NMR spektar **HLSe**[6] snimljen u DMSO-d_6.



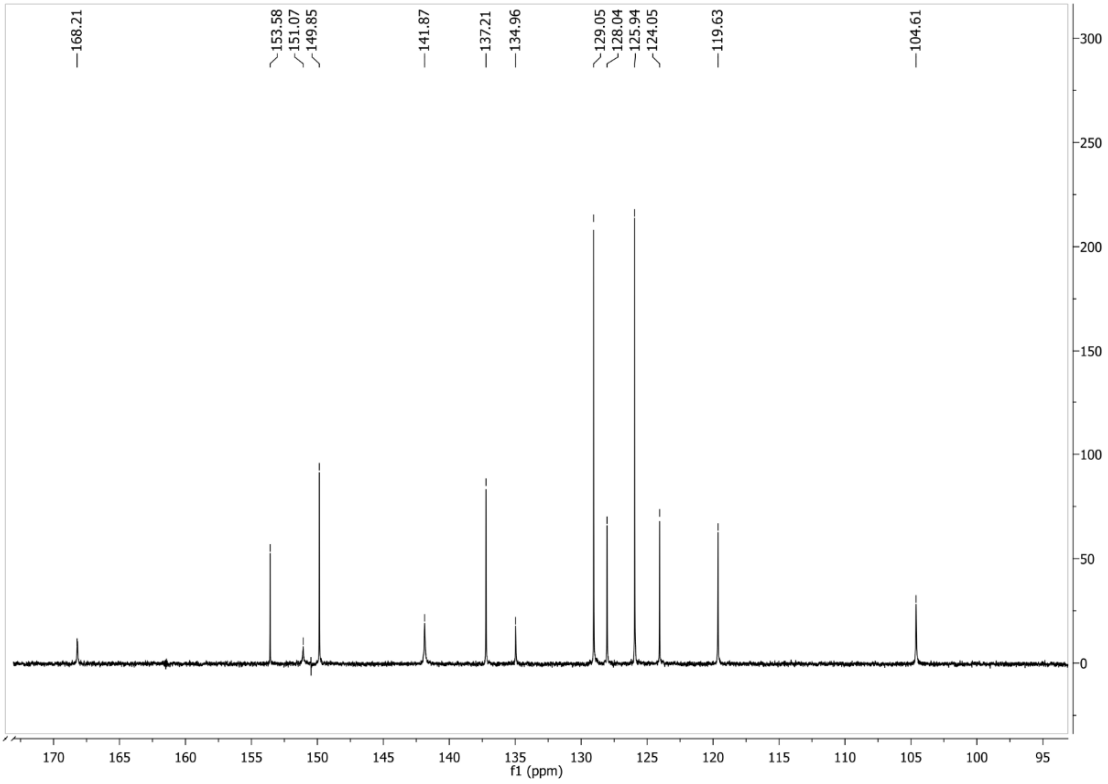
Slika P43. ^{13}C NMR spektar **HLSe^{6}** snimljen u DMSO-*d*$_6$.



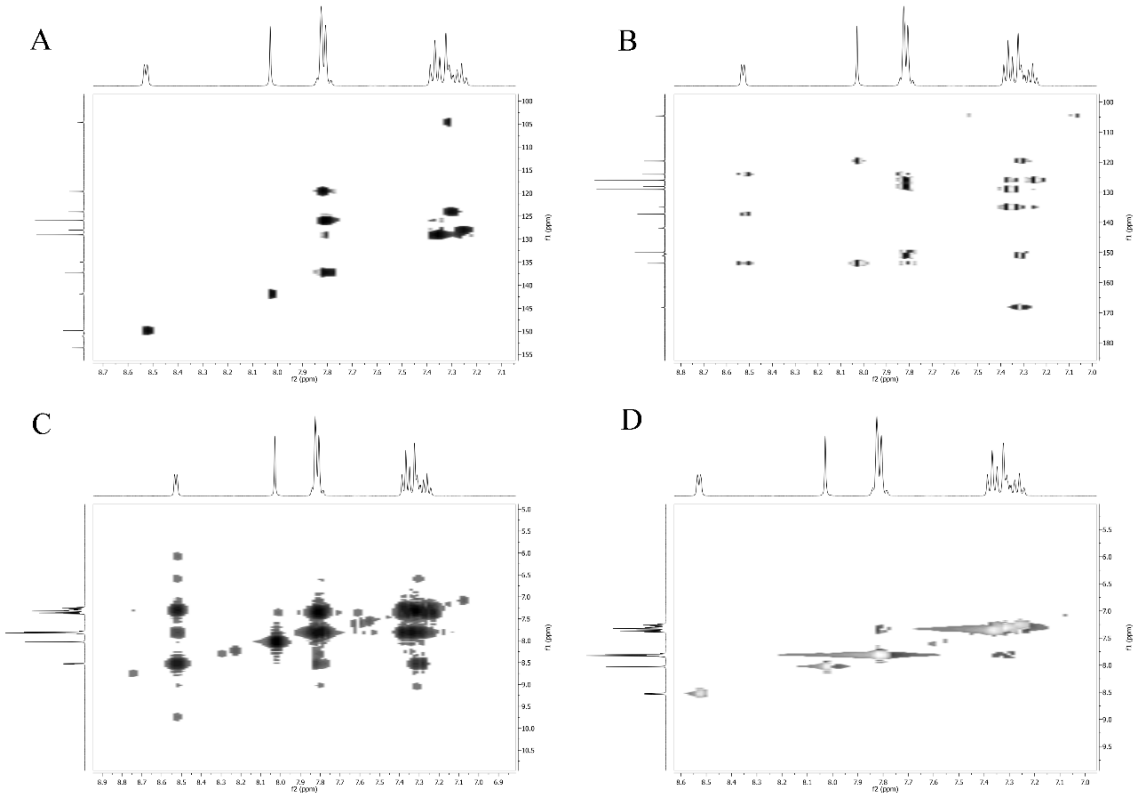
Slika P44. HSQC (A), HMBC (B), COSY (C) i NOESY (D) 2D NMR spektri liganda **HLSe^{6}**.



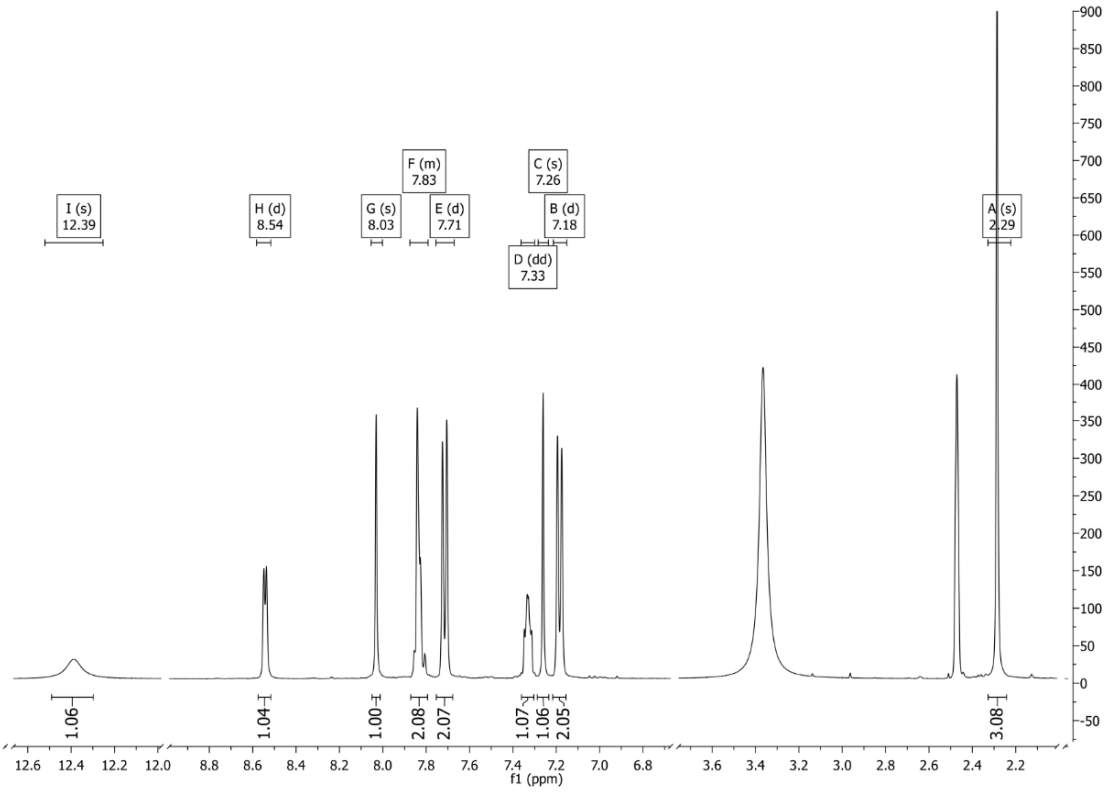
Slika P45. ^{1}H NMR spektar **1–S** snimljen u DMSO-*d*$_6$.



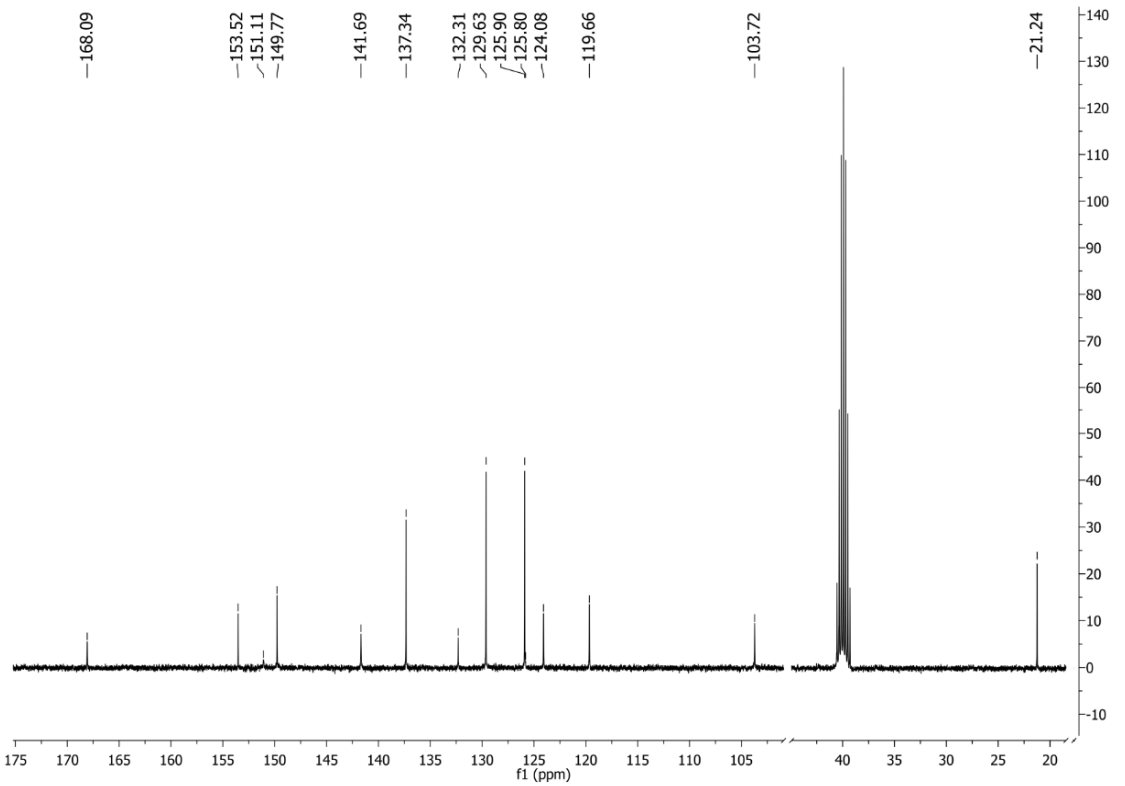
Slika P46. ^{13}C NMR spektar **1–S** snimljen u DMSO-*d*$_6$.



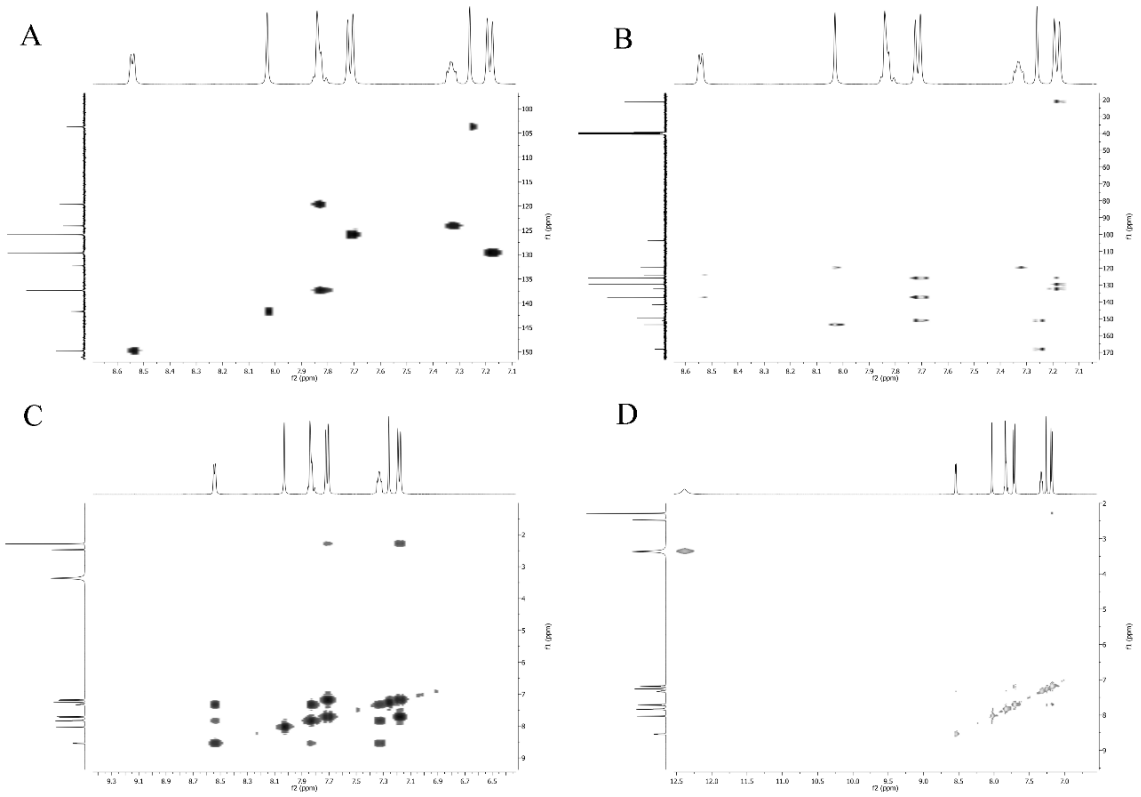
Slika P47. HSQC (A), HMBC (B), COSY (C) i NOESY (D) 2D NMR spektri kompleksa **1–S**.



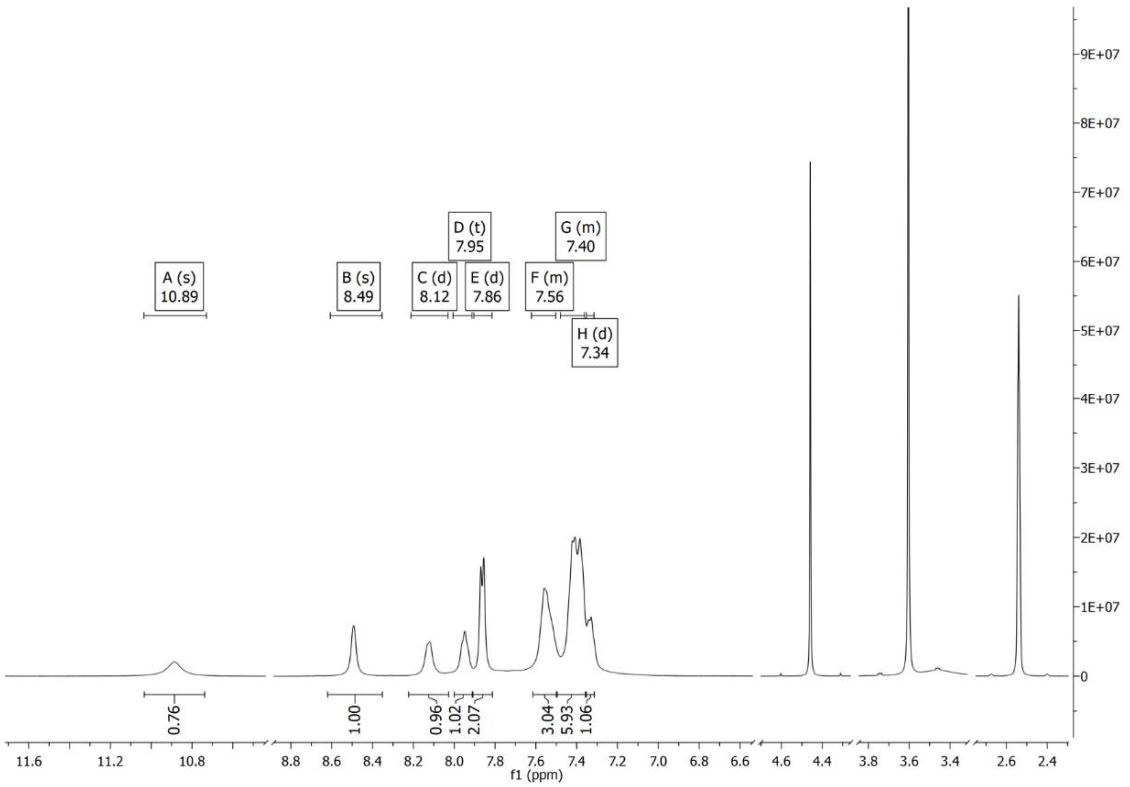
Slika P48. ^{1}H NMR spektar **2–S** snimljen u DMSO-d_6.



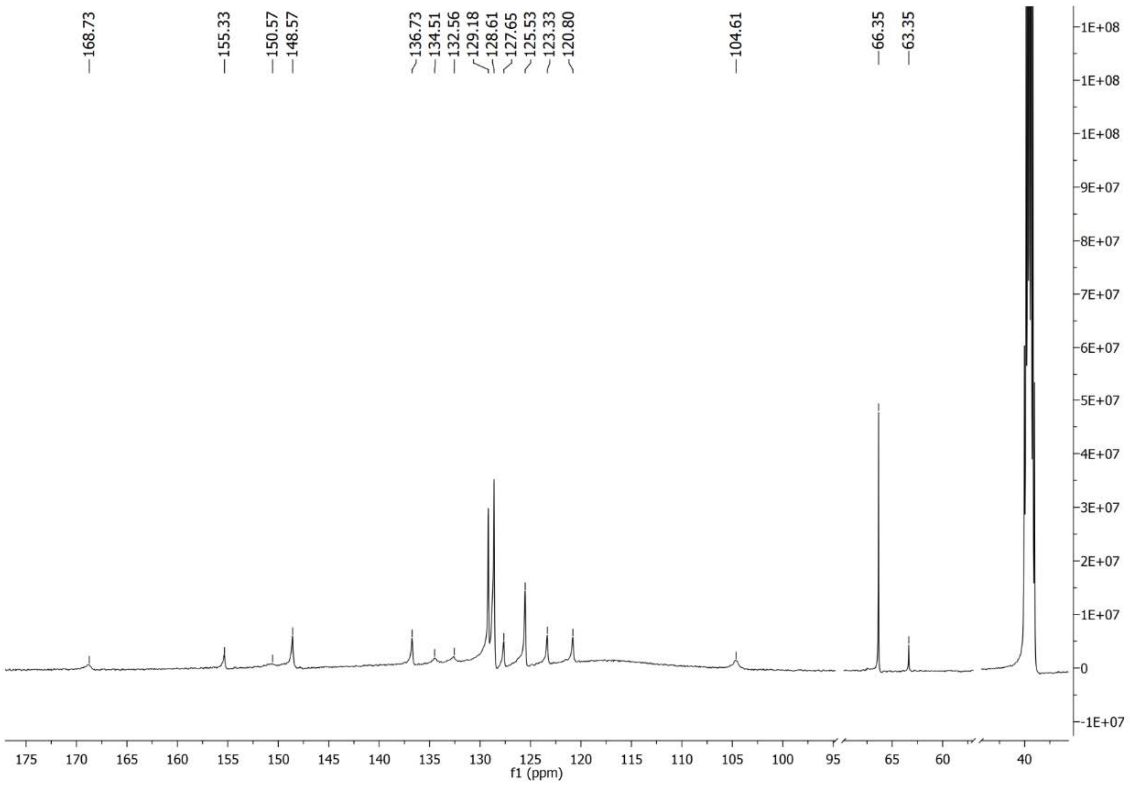
Slika P49. ^{13}C NMR spektar **2–S** snimljen u DMSO-d_6.



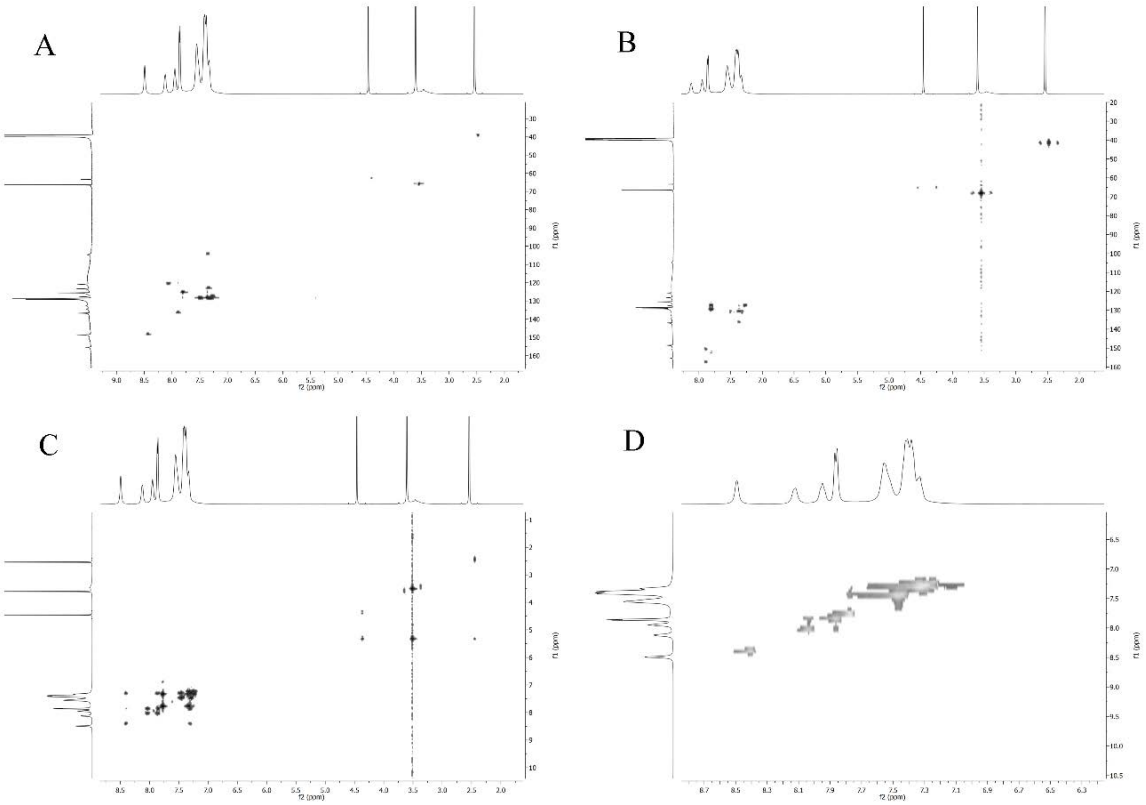
Slika P50. HSQC (A), HMBC (B), COSY (C) i NOESY (D) 2D NMR spektri kompleksa **2–S**.



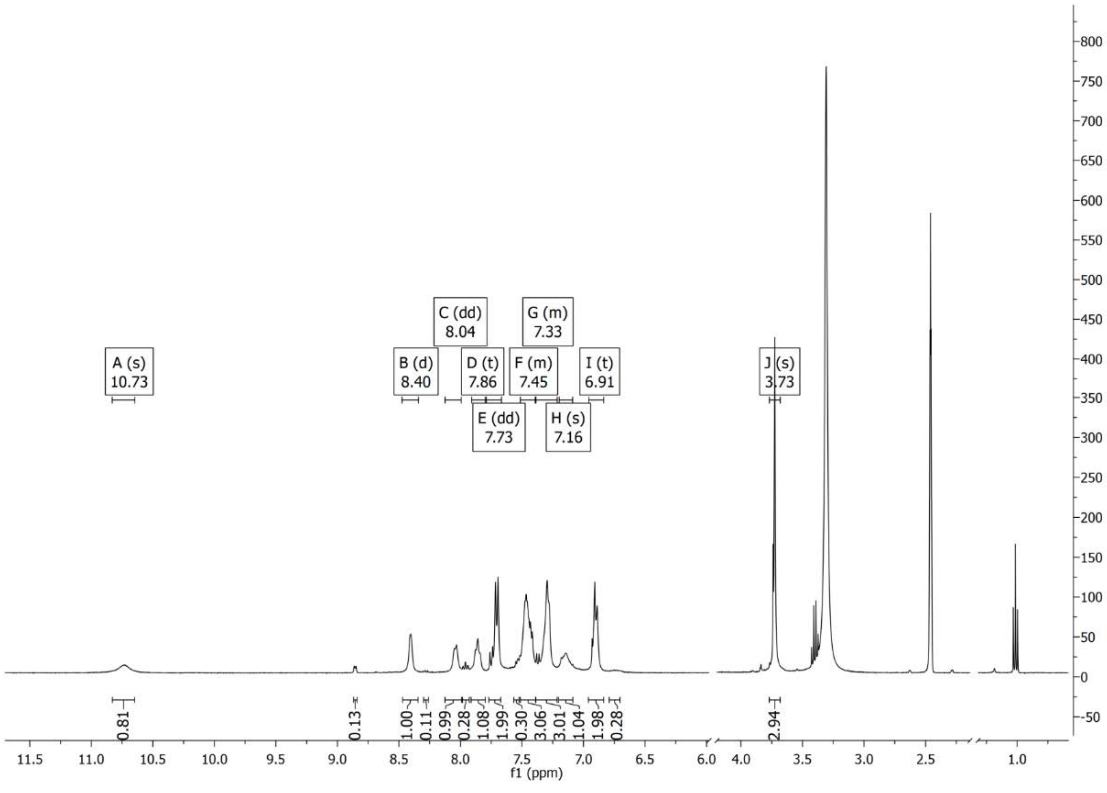
Slika P51. ^{1}H NMR spektar **3–S** snimljen u DMSO-d_6.



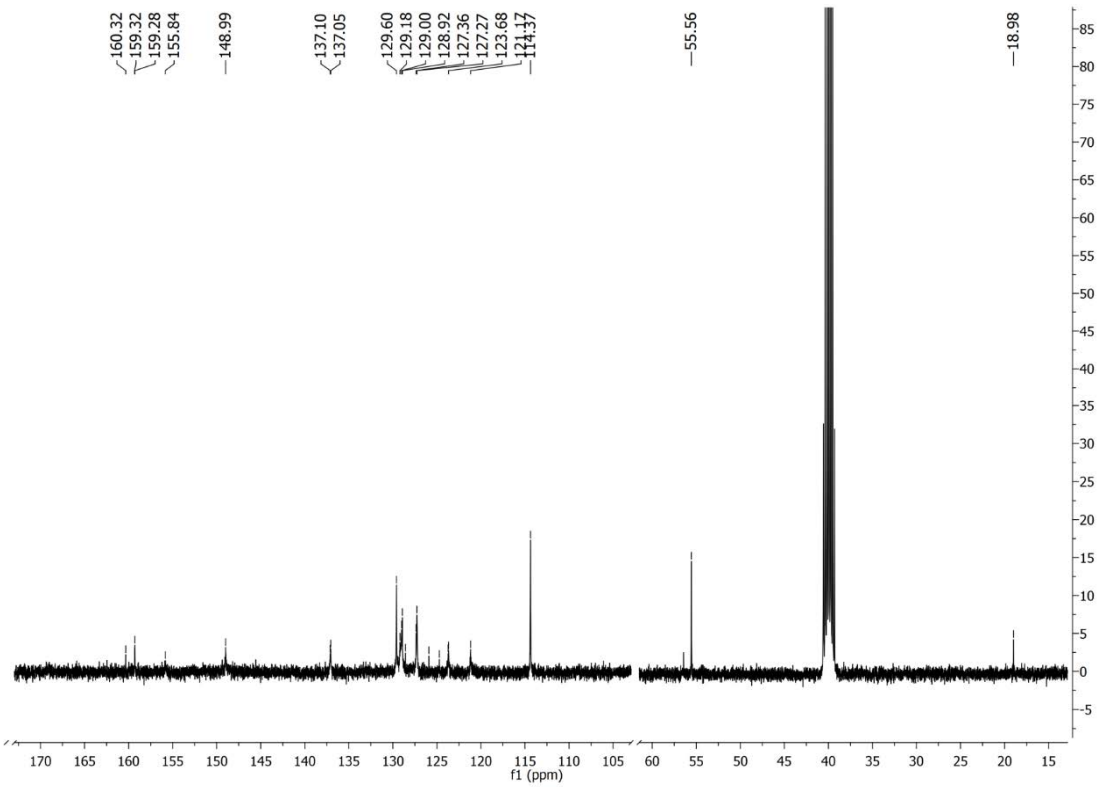
Slika P52. ^{13}C NMR spektar **3–S** snimljen u DMSO-d_6.



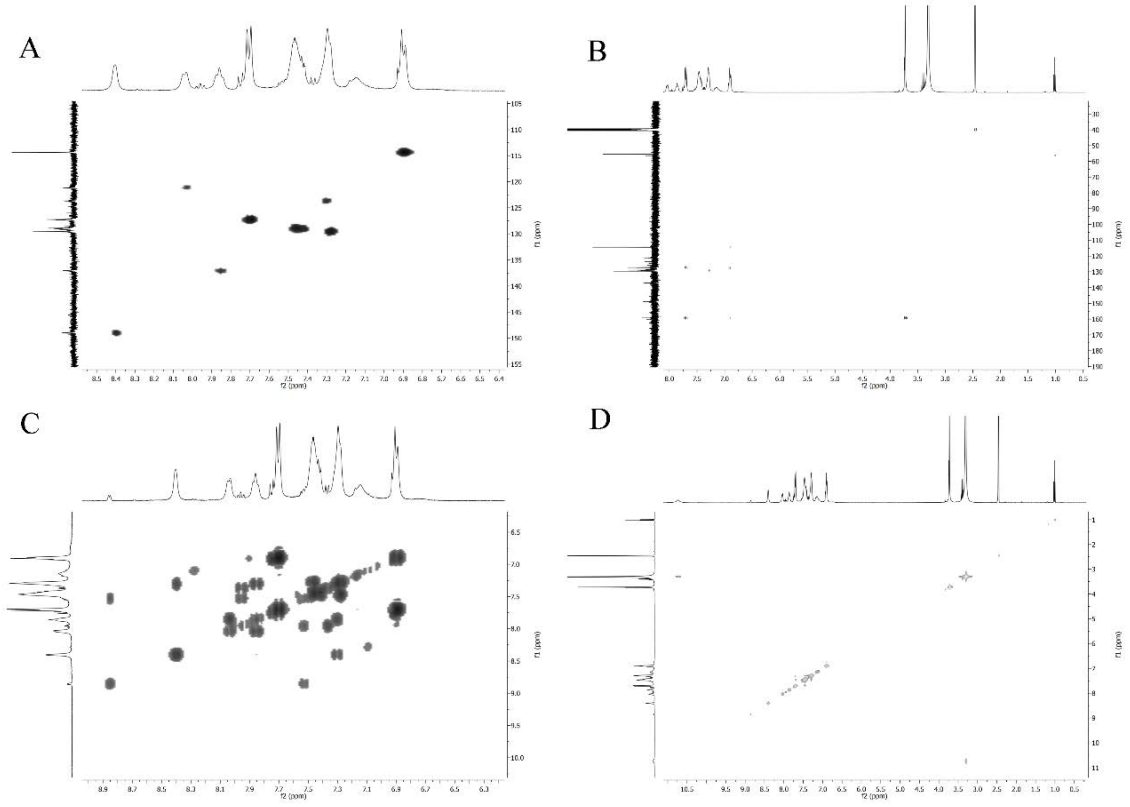
Slika P53. HSQC (A), HMBC (B), COSY (C) i NOESY (D) 2D NMR spektri kompleksa **3–S**.



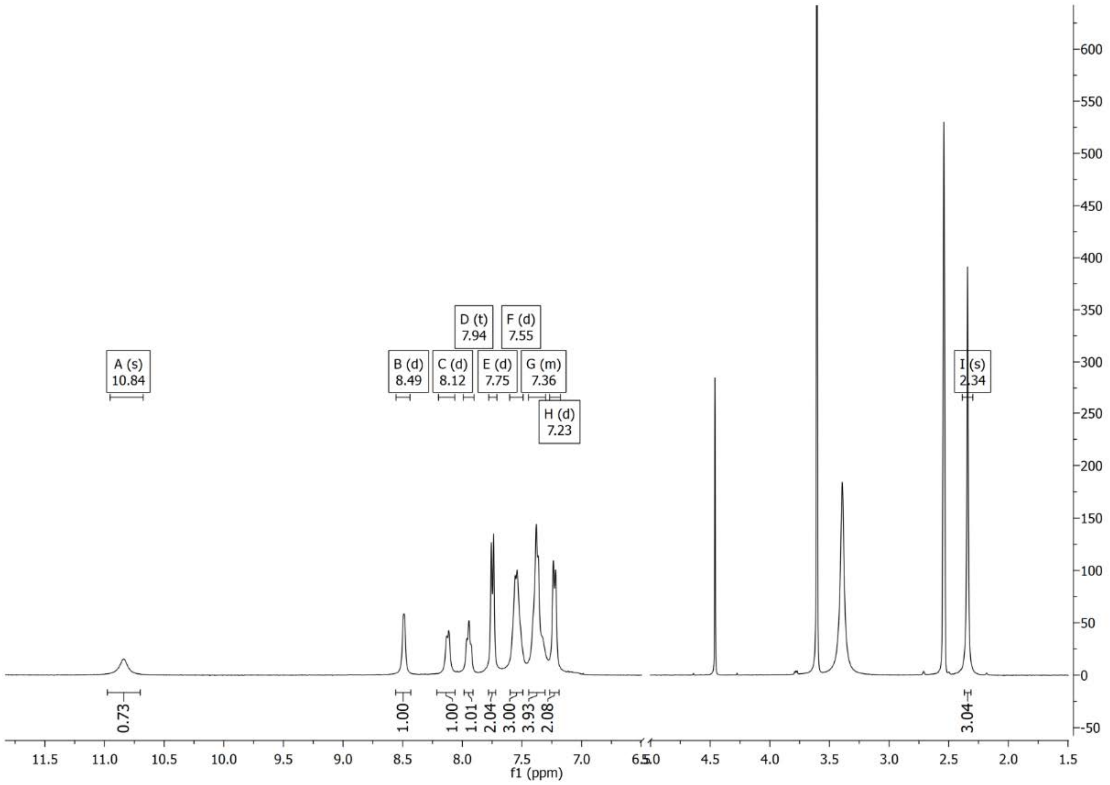
Slika P54. ^{1}H NMR spektar **4–S** snimljen u DMSO-d_6.



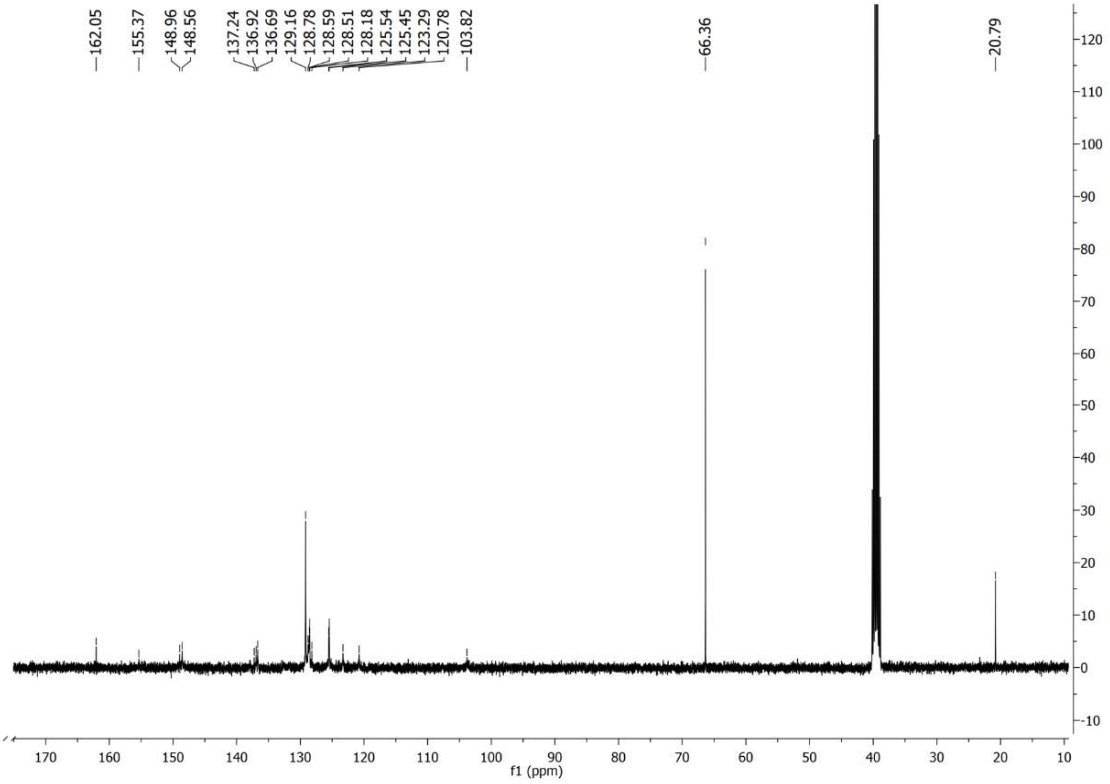
Slika P55. ^{13}C NMR spektar **4–S** snimljen u DMSO-*d*$_6$.



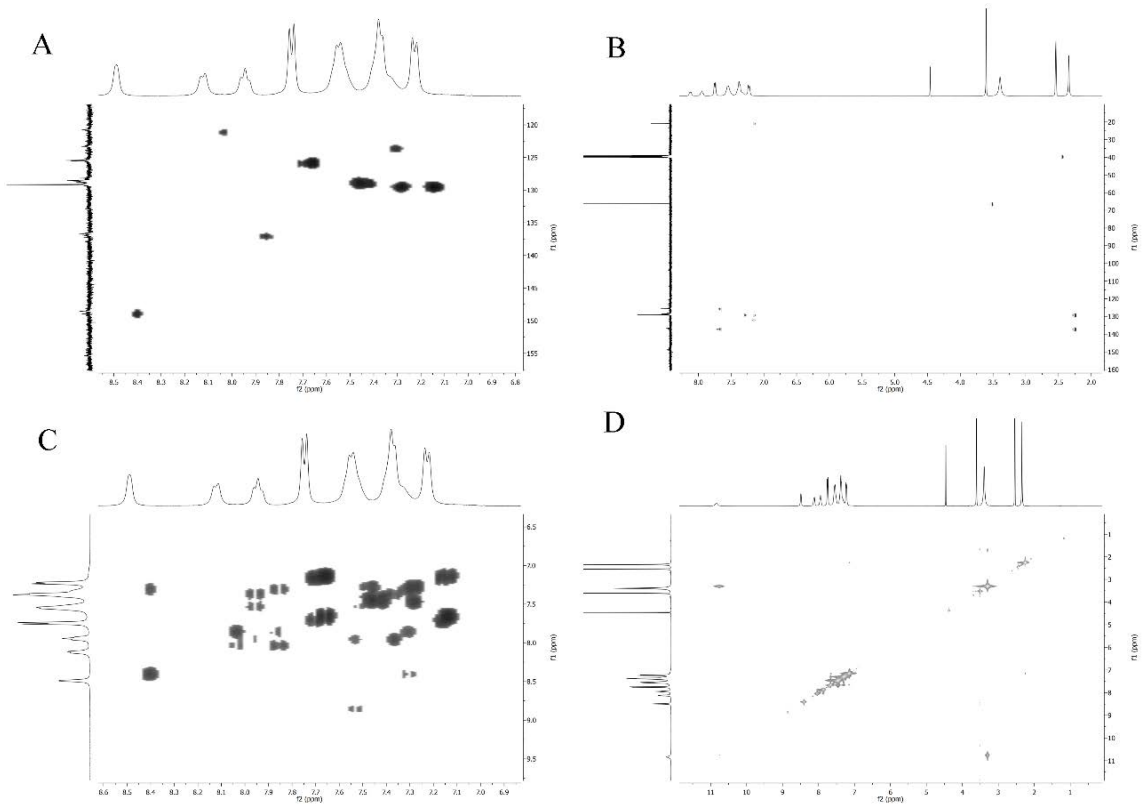
Slika P56. HSQC (A), HMBC (B), COSY (C) i NOESY (D) 2D NMR spektri kompleksa **4–S**.



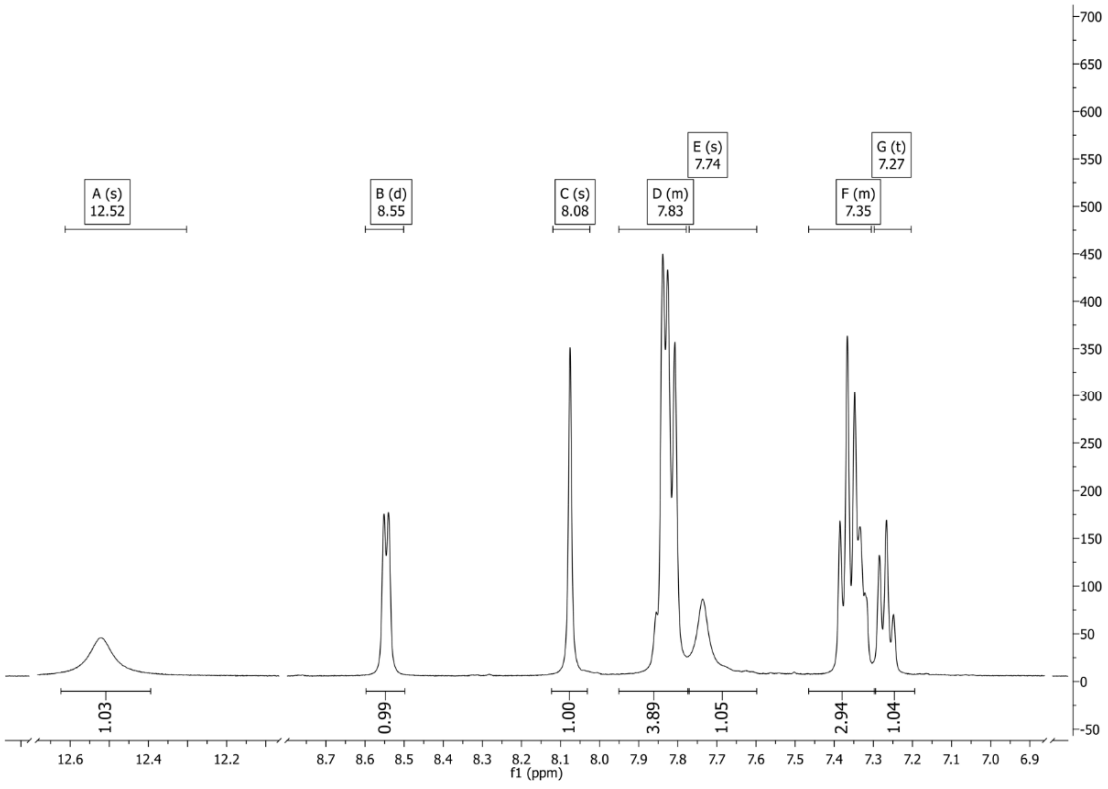
Slika P57. ^{1}H NMR spektar **5–S** snimljen u DMSO-d_6.



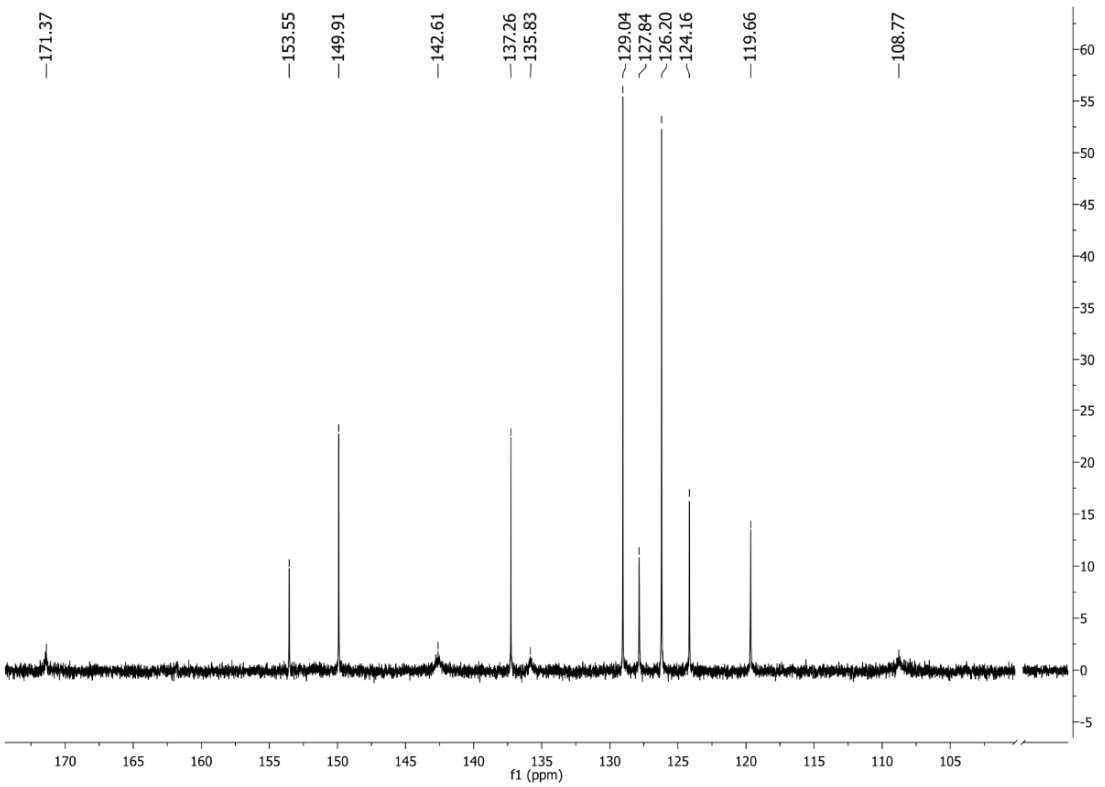
Slika P58. ^{13}C NMR spektar **5–S** snimljen u DMSO-d_6.



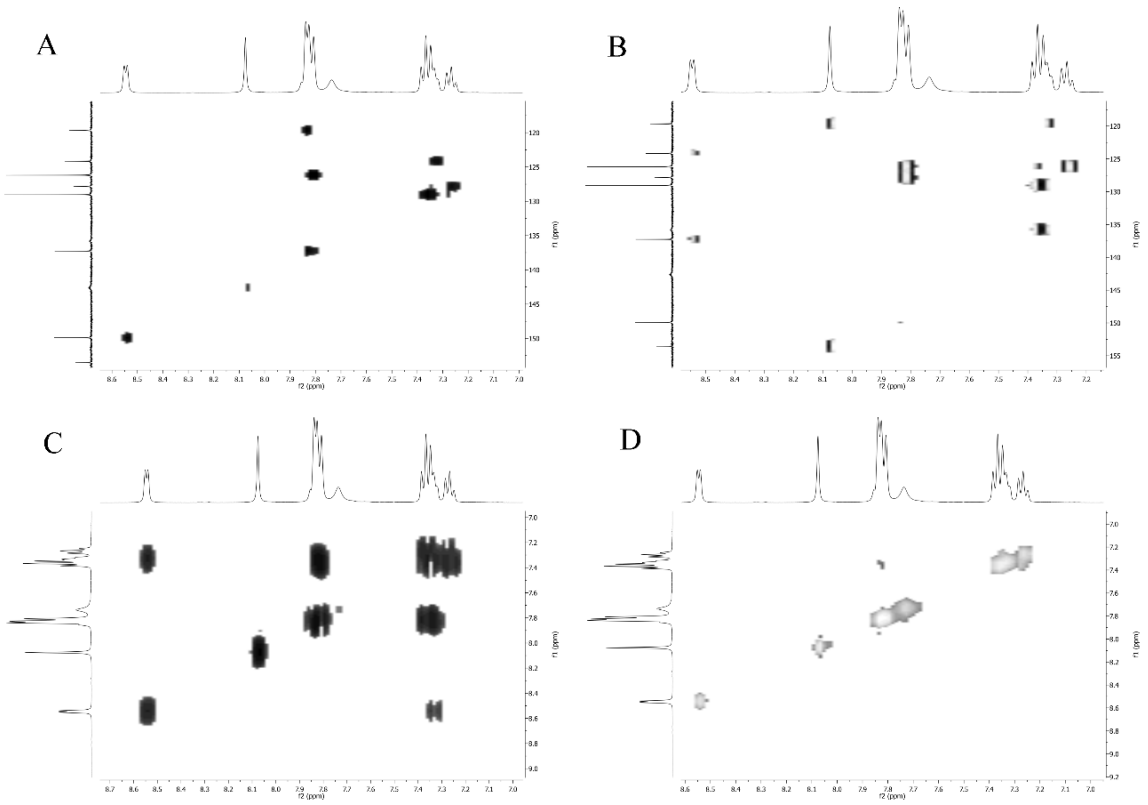
Slika P59. HSQC (A), HMBC (B), COSY (C) i NOESY (D) 2D NMR spektri kompleksa **5–S**.



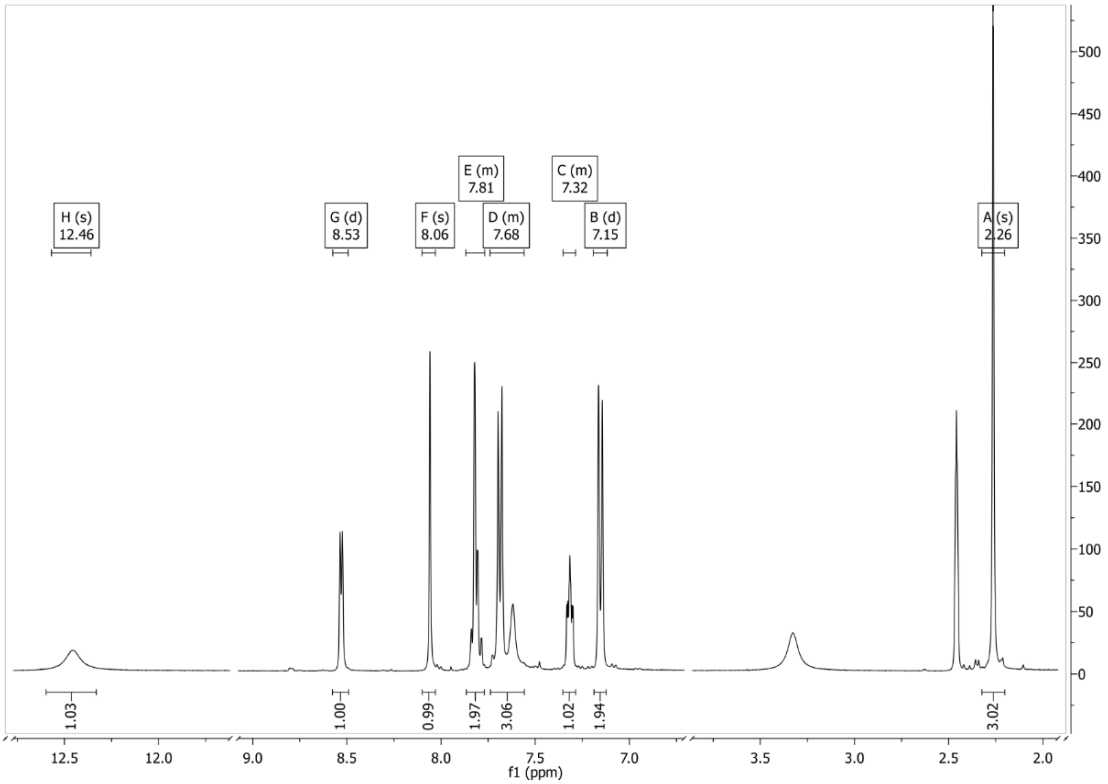
Slika P60. ^{1}H NMR spektar **1–Se** snimljen u DMSO-d_6.



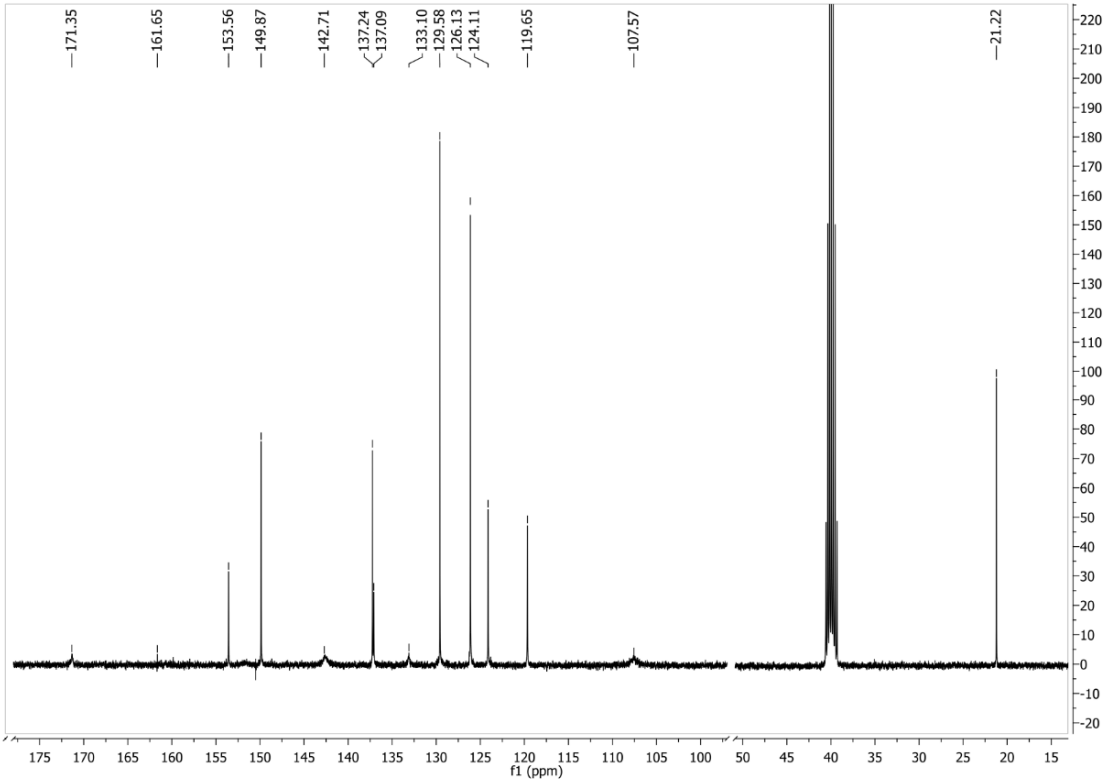
Slika P61. ^{13}C NMR spektar **1–Se** snimljen u DMSO-d_6.



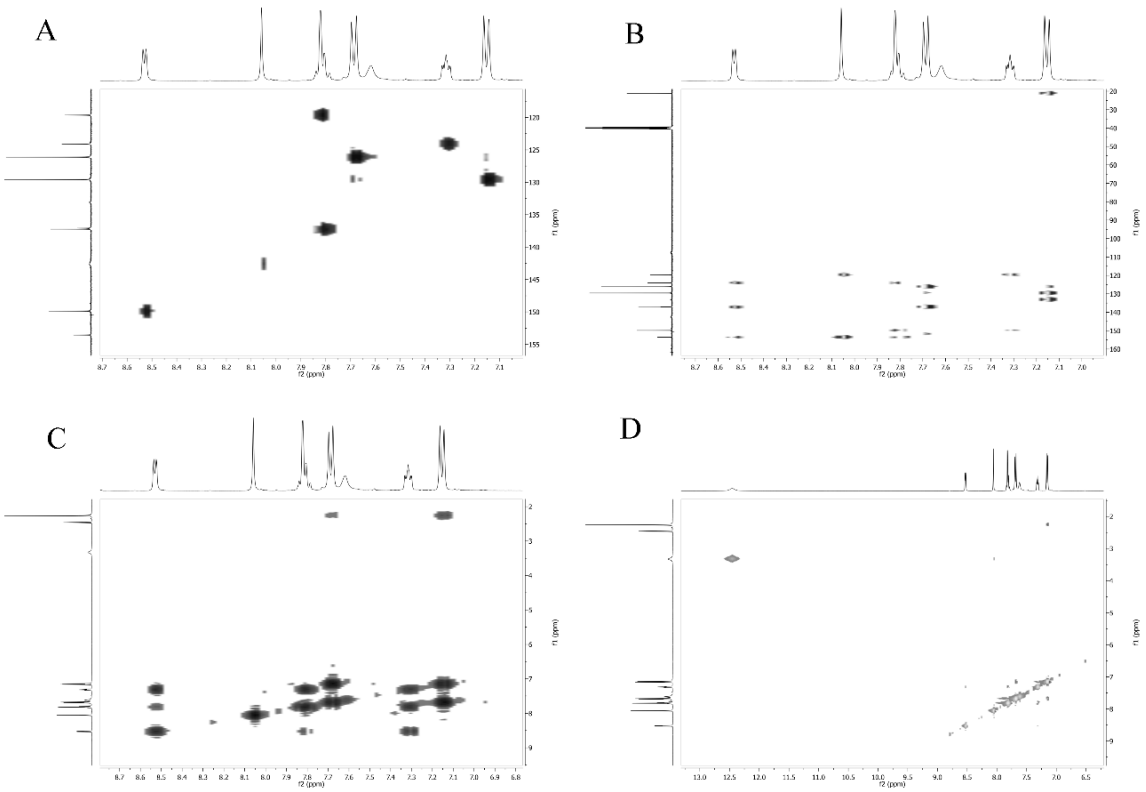
Slika P62. HSQC (A), HMBC (B), COSY (C) i NOESY (D) 2D NMR spektri kompleksa **1–Se**.



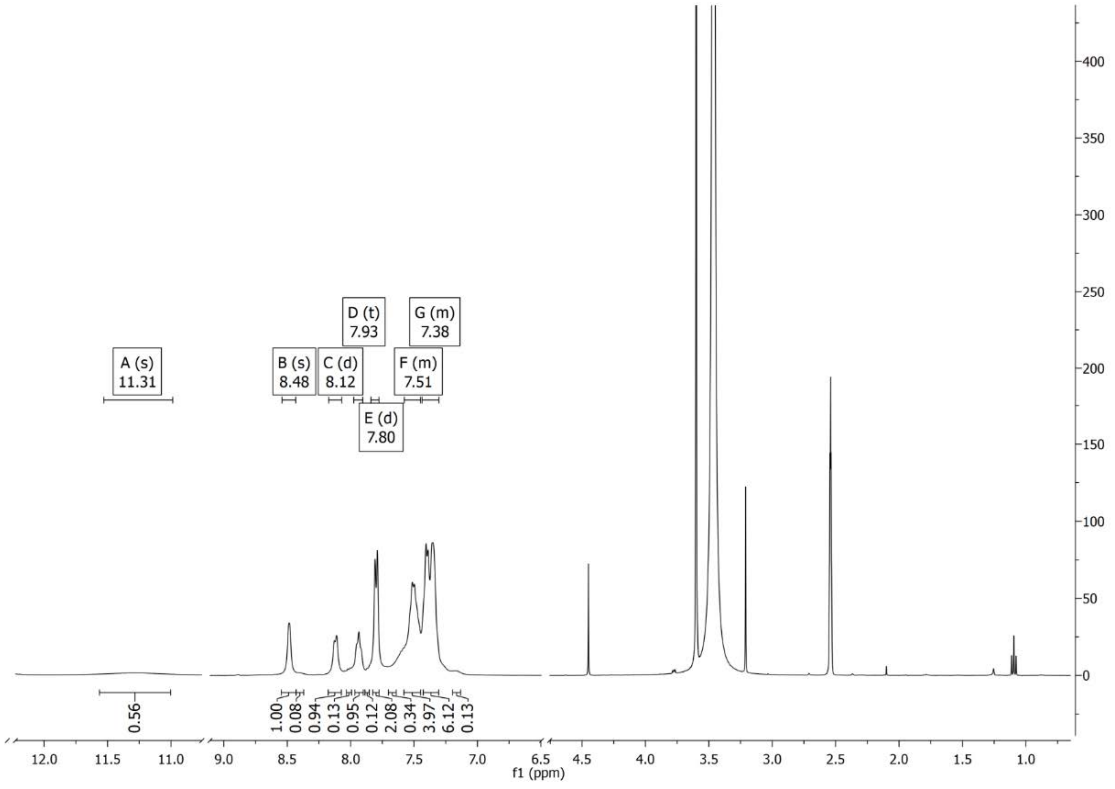
Slika P63. ^{1}H NMR spektar **2–Se** snimljen u DMSO-*d*$_6$.



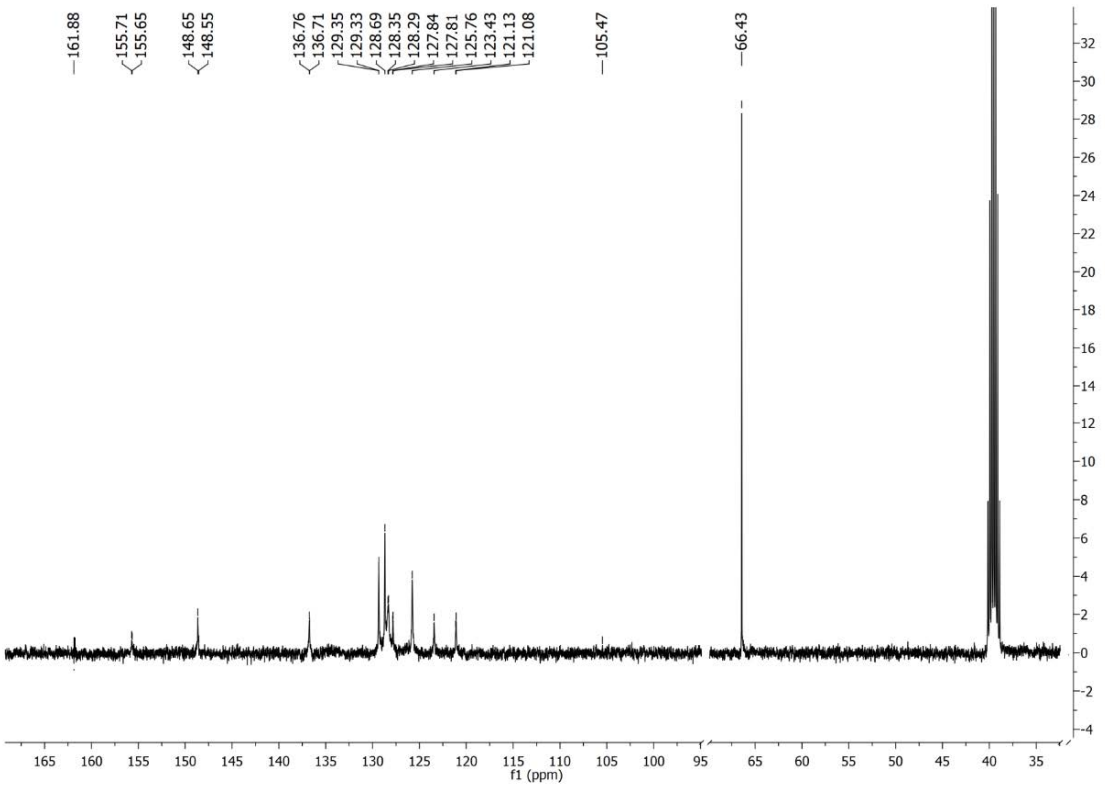
Slika P64. ^{13}C NMR spektar **2–Se** snimljen u DMSO-*d*$_6$.



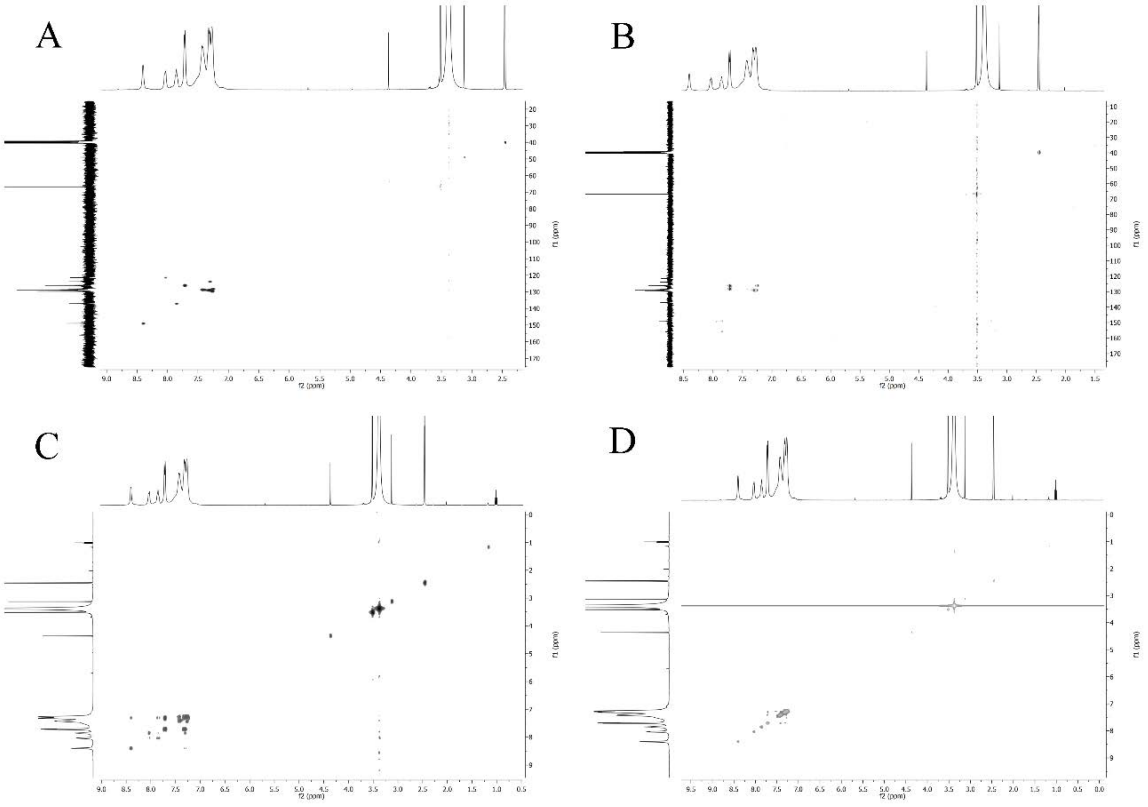
Slika P65. HSQC (A), HMBC (B), COSY (C) i NOESY (D) 2D NMR spektri kompleksa **2–Se**.



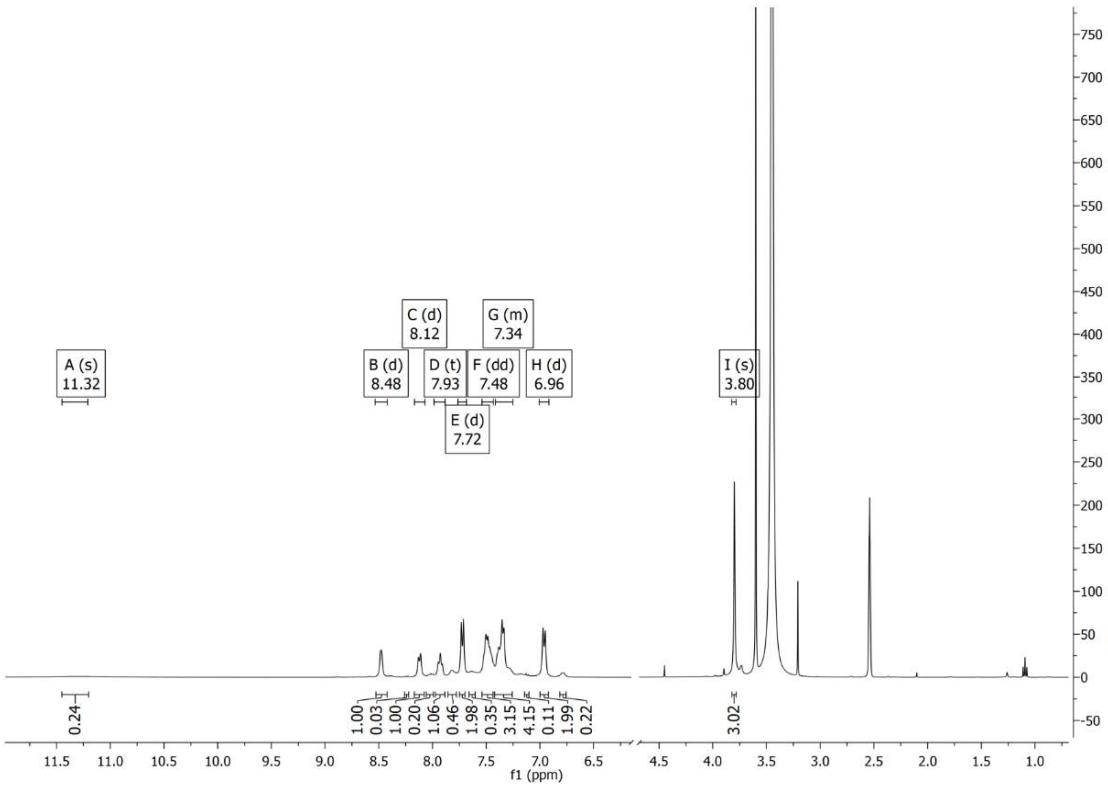
Slika P66. ^{1}H NMR spektar **3–Se** snimljen u DMSO-d_6.



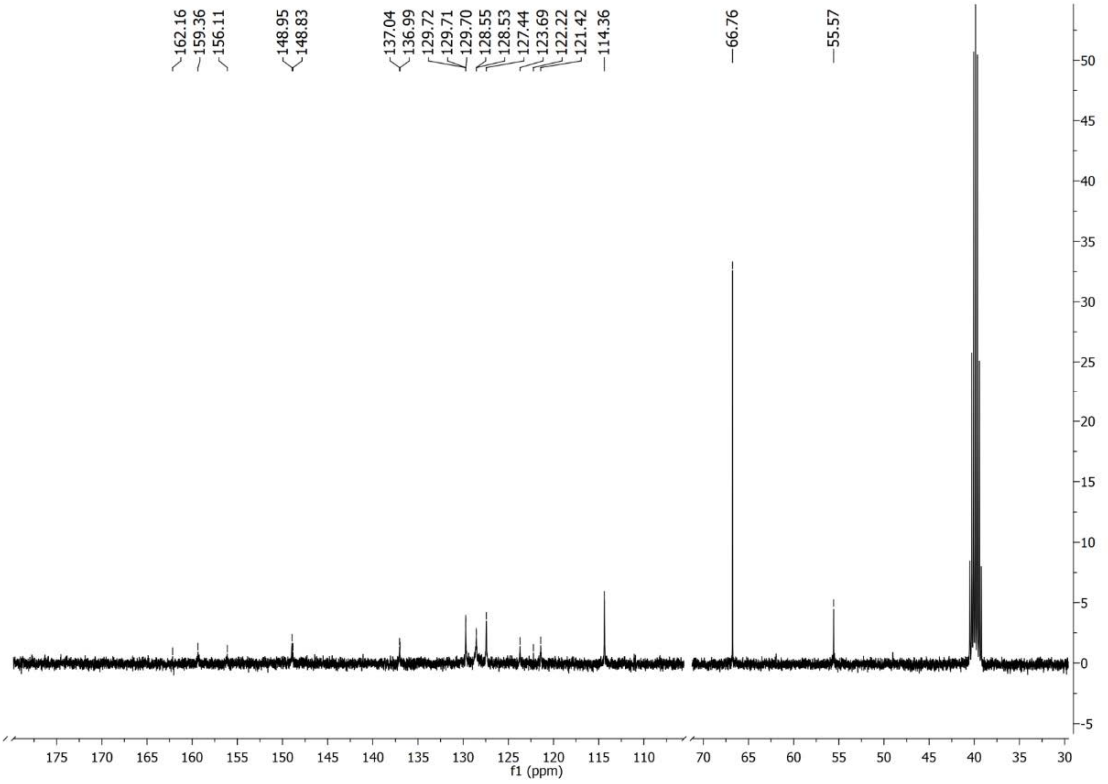
Slika P67. ^{13}C NMR spektar **3–Se** snimljen u DMSO-d_6.



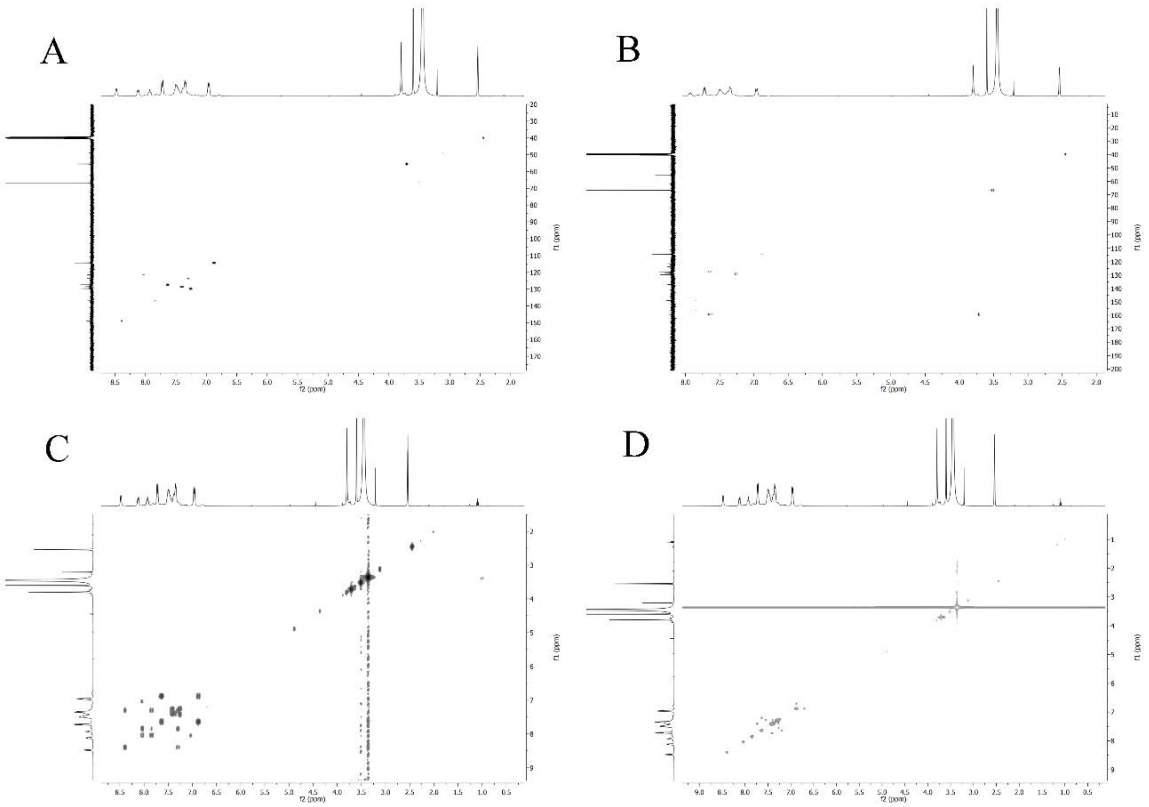
Slika P68. HSQC (A), HMBC (B), COSY (C) i NOESY (D) 2D NMR spektri kompleksa **3–Se**.



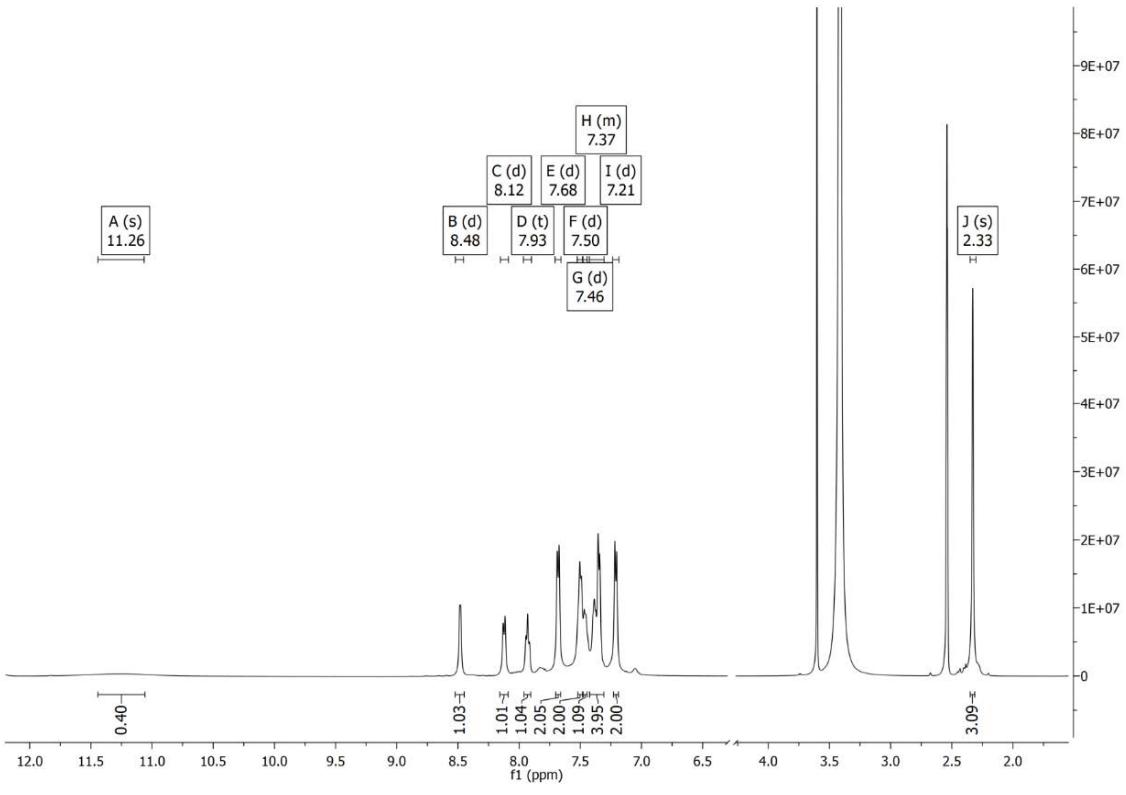
Slika P69. ^{1}H NMR spektar **4–Se** snimljen u DMSO-d_6.



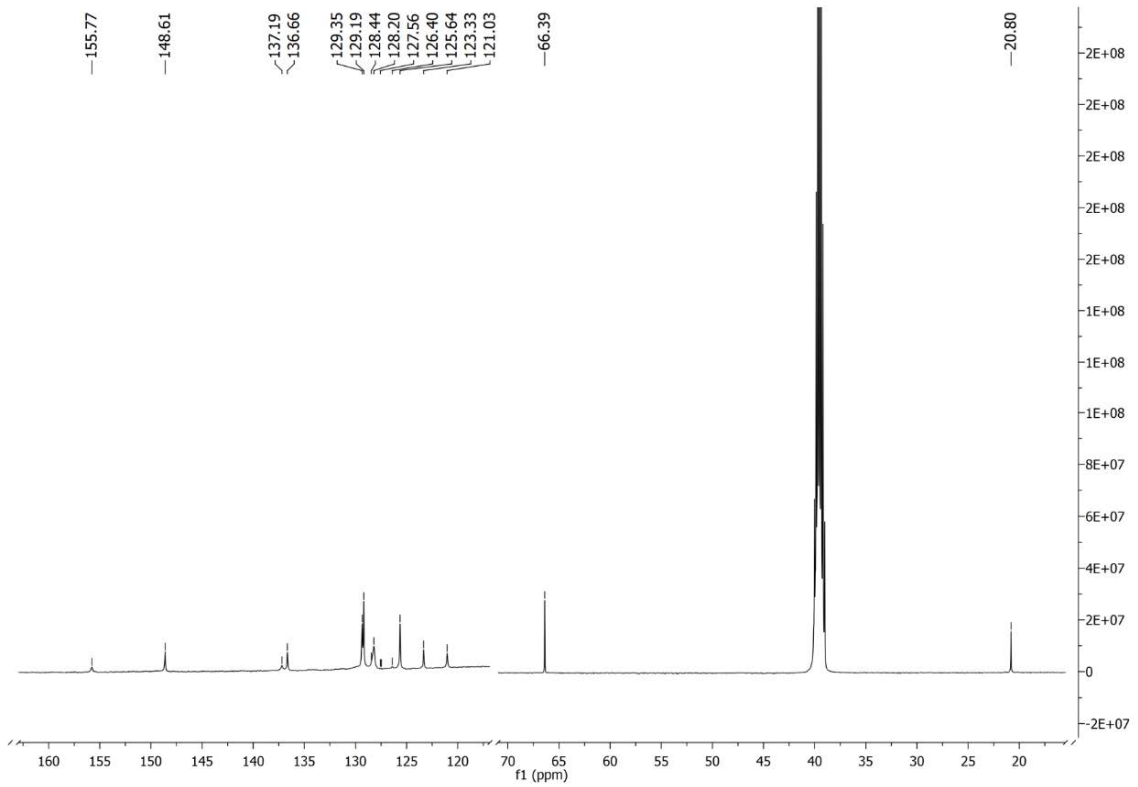
Slika P70. ^{13}C NMR spektar **4–Se** snimljen u DMSO-d_6.



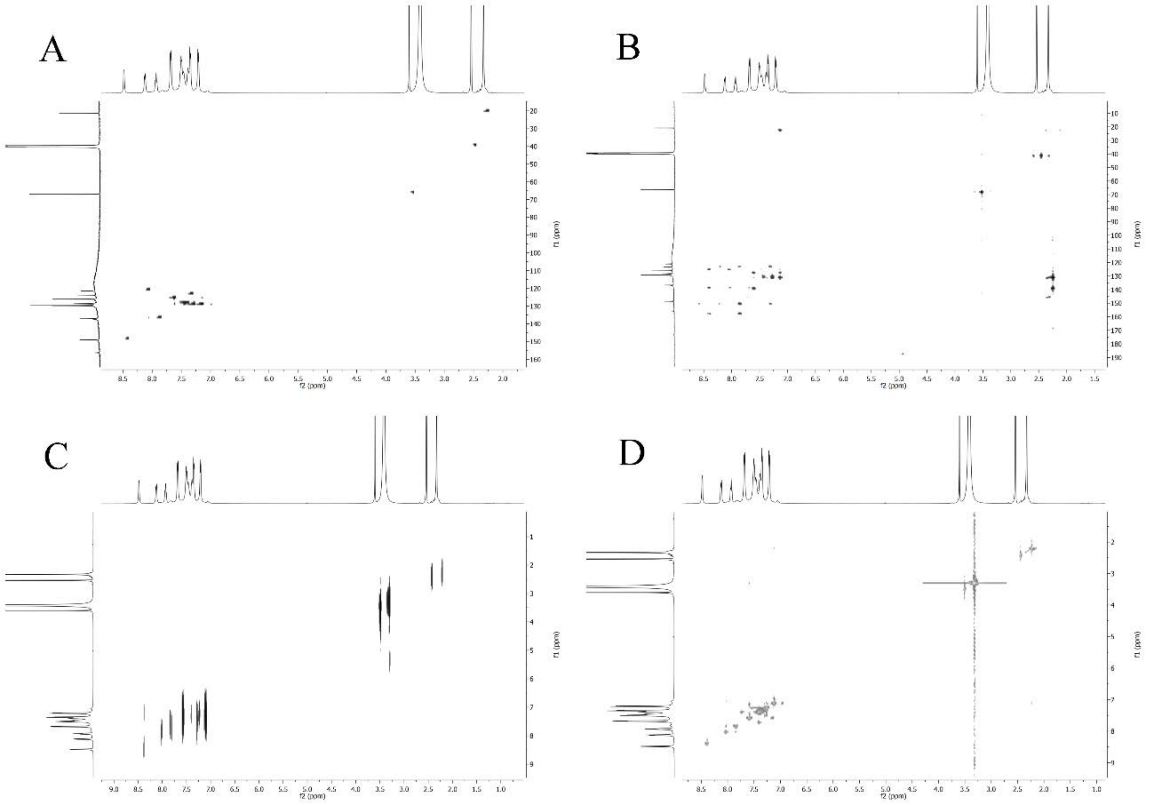
Slika P71. HSQC (A), HMBC (B), COSY (C) i NOESY (D) 2D NMR spektri kompleksa **4–Se**.



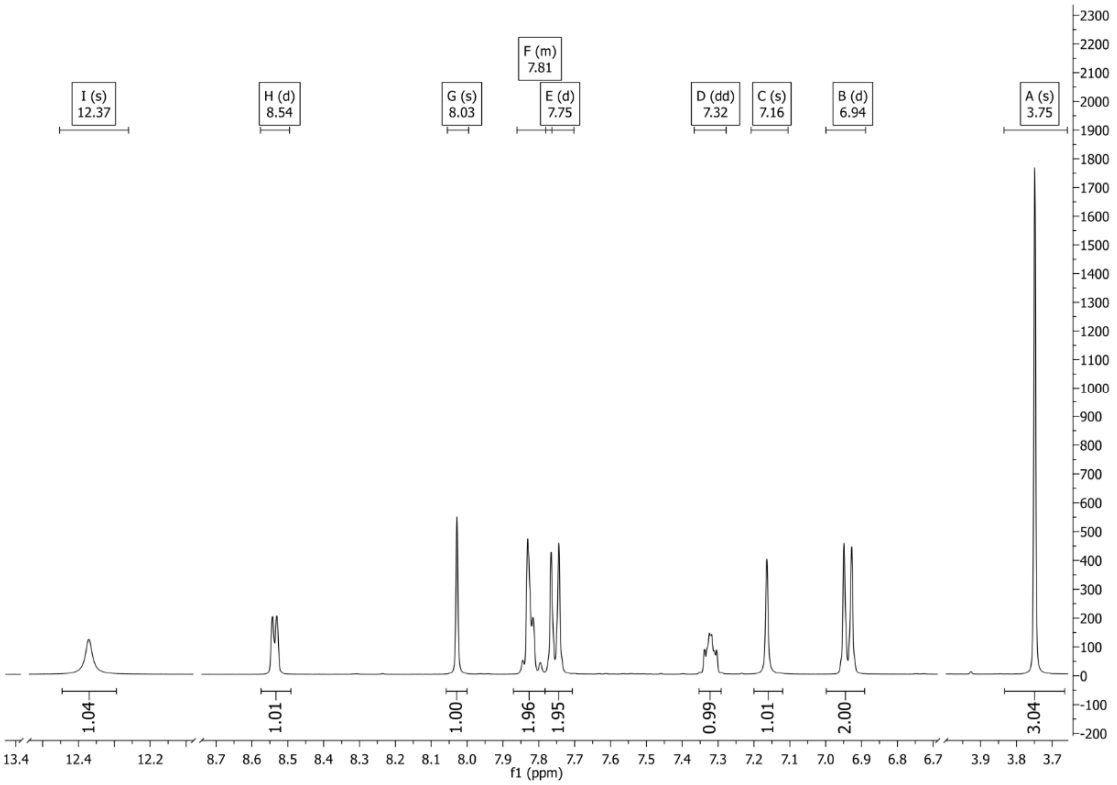
Slika P72. ^{1}H NMR spektar **5–Se** snimljen u DMSO-d_6.



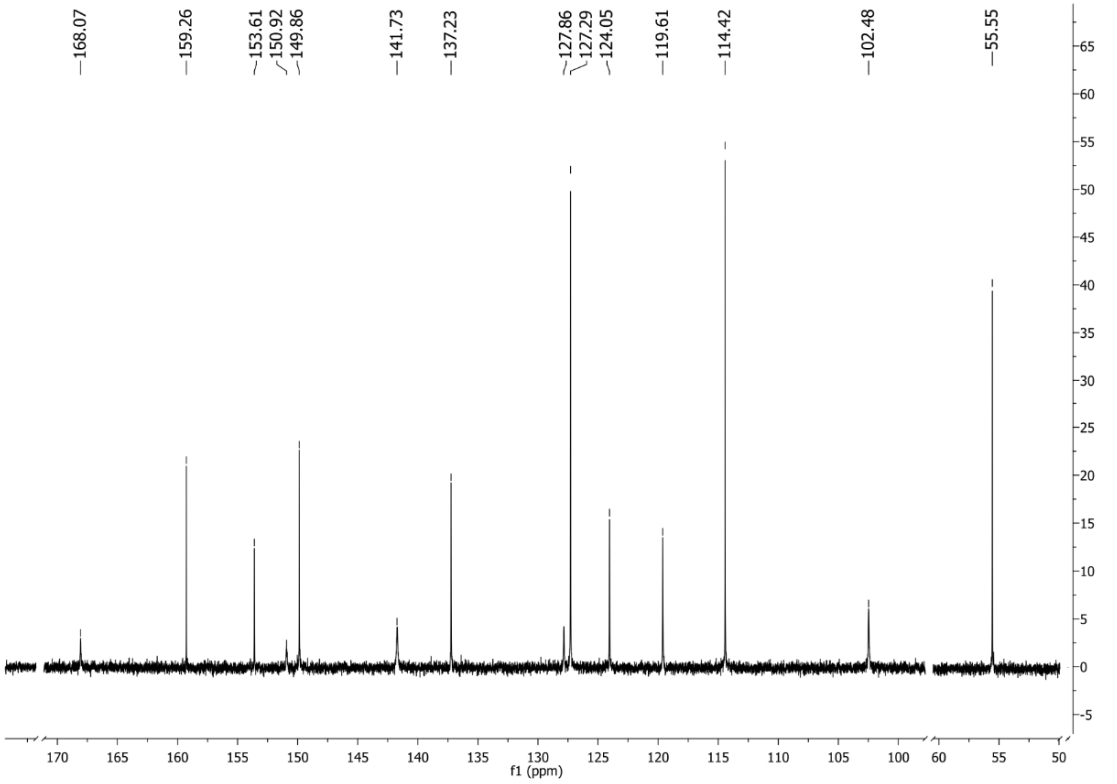
Slika P73. ^{13}C NMR spektar **5–Se** snimljen u DMSO-*d*$_6$.



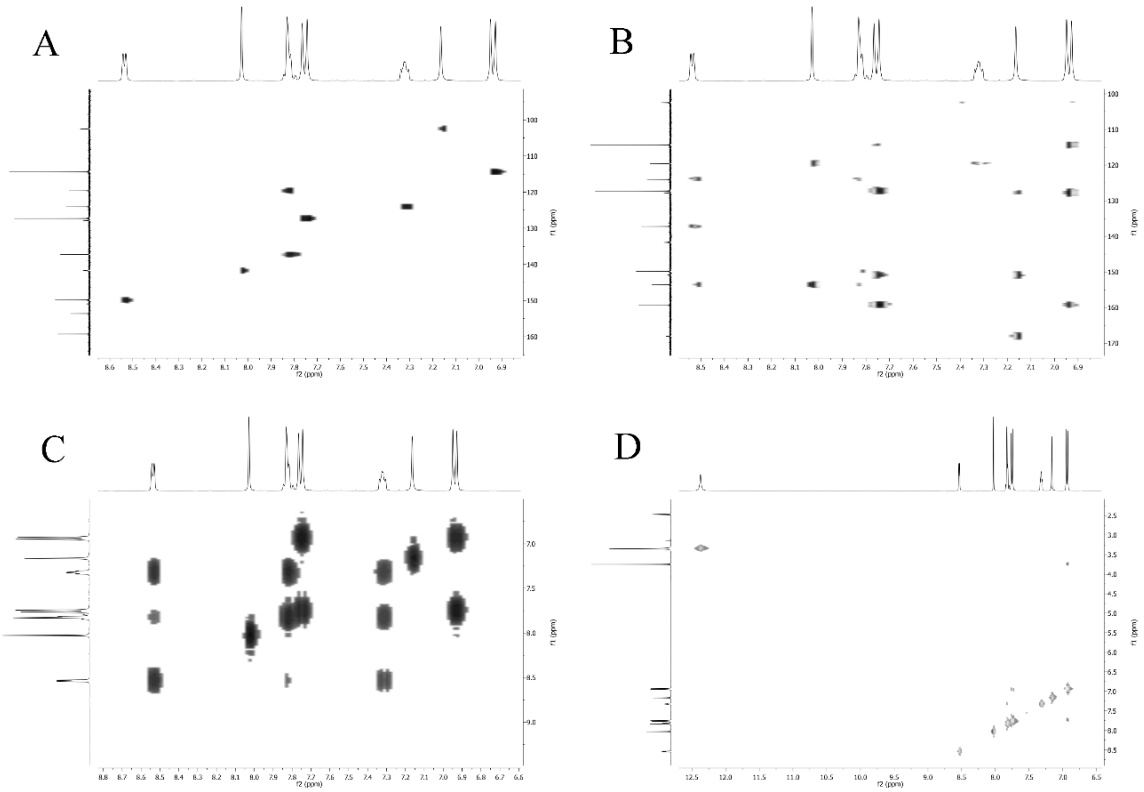
Slika P74. HSQC (A), HMBC (B), COSY (C) i NOESY (D) 2D NMR spektri kompleksa **5–Se**.



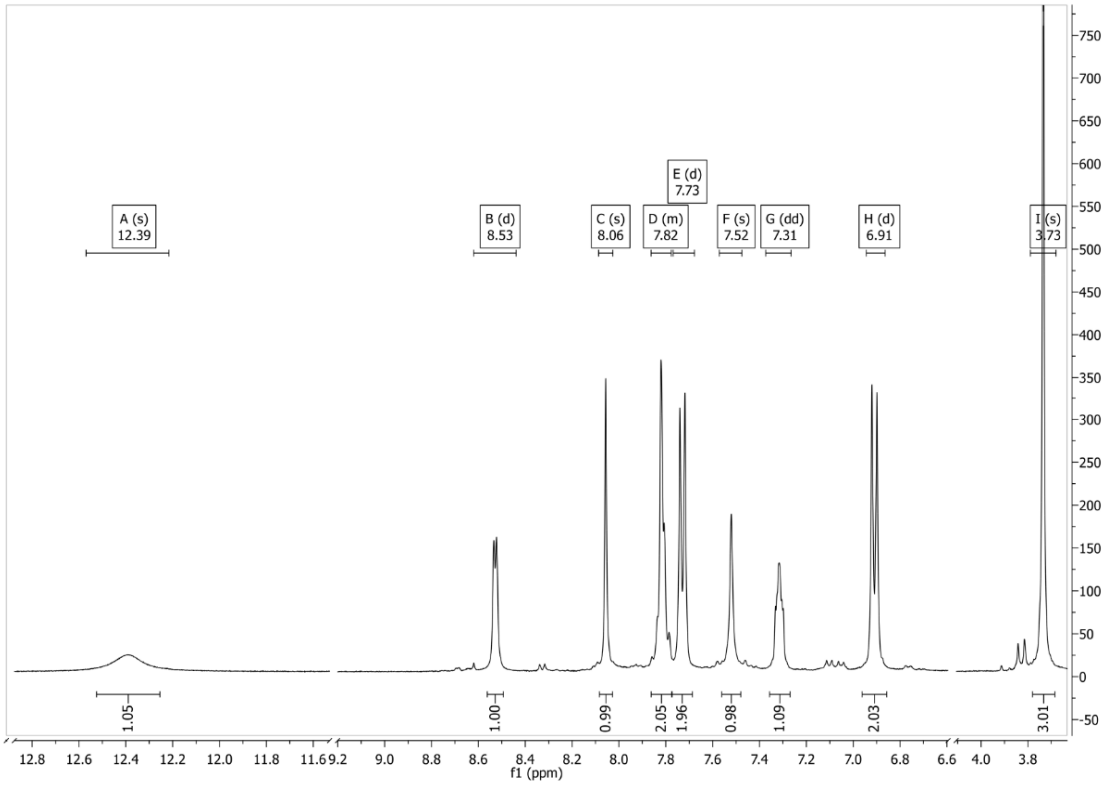
Slika P75. ^{1}H NMR spektar **6–S** snimljen u DMSO-*d*$_6$.



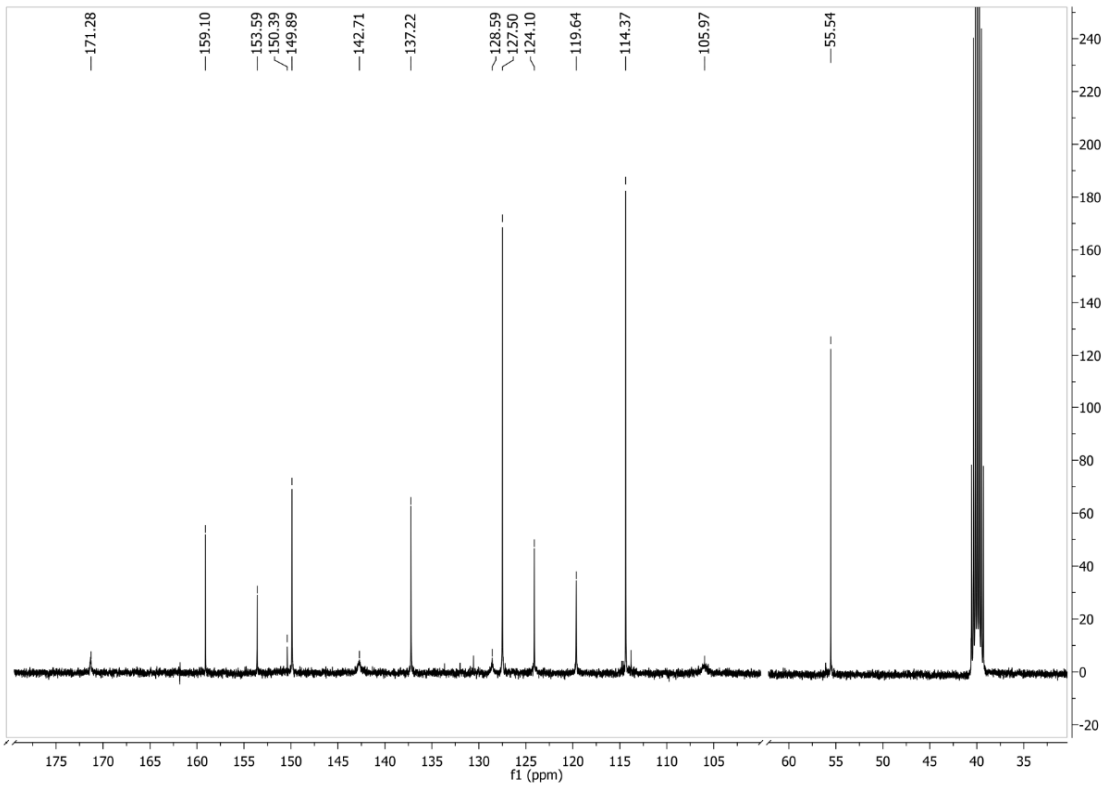
Slika P76. ^{13}C NMR spektar **6–S** snimljen u DMSO-*d*$_6$.



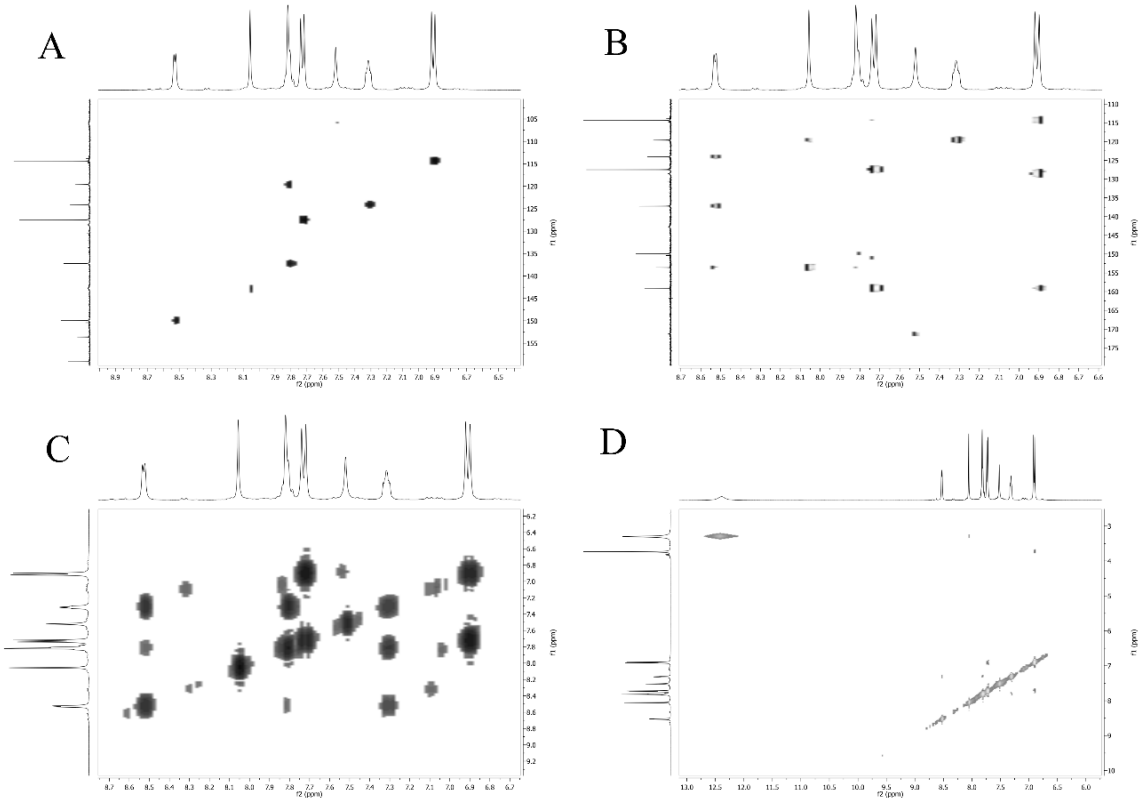
Slika P77. HSQC (A), HMBC (B), COSY (C) i NOESY (D) 2D NMR spektri kompleksa **6–S**.



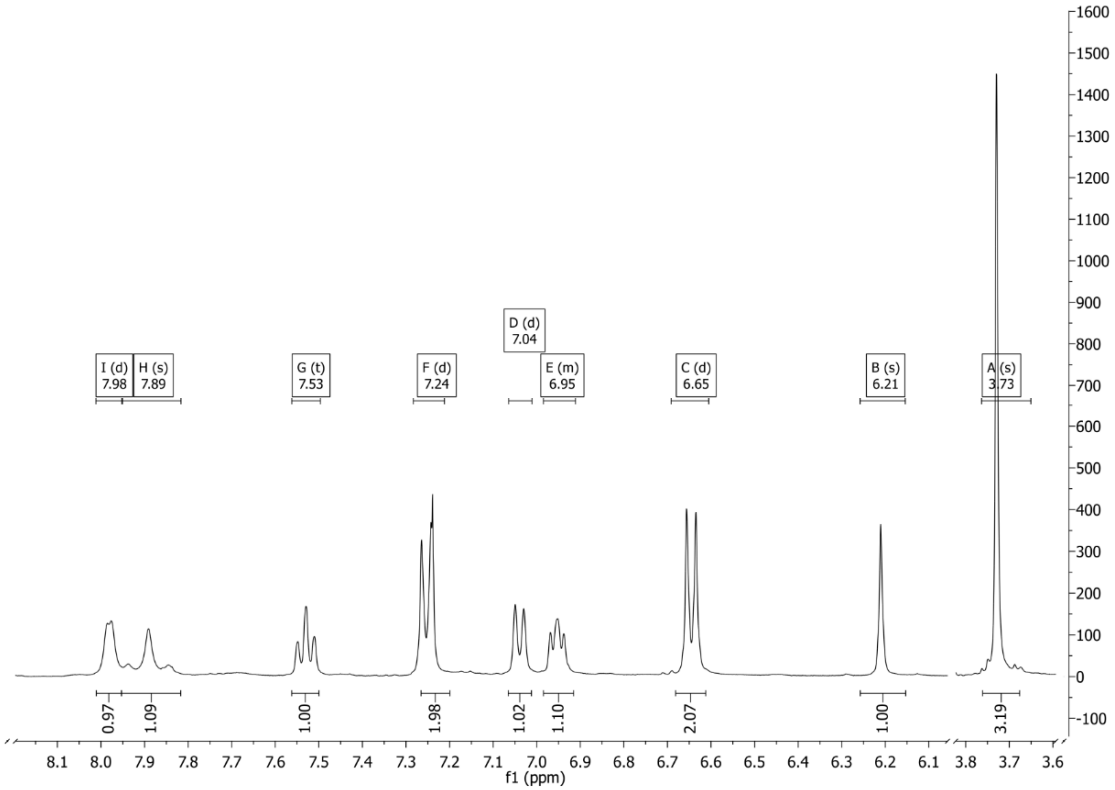
Slika P78. ^{1}H NMR spektar **6–Se** snimljen u DMSO-d_6.



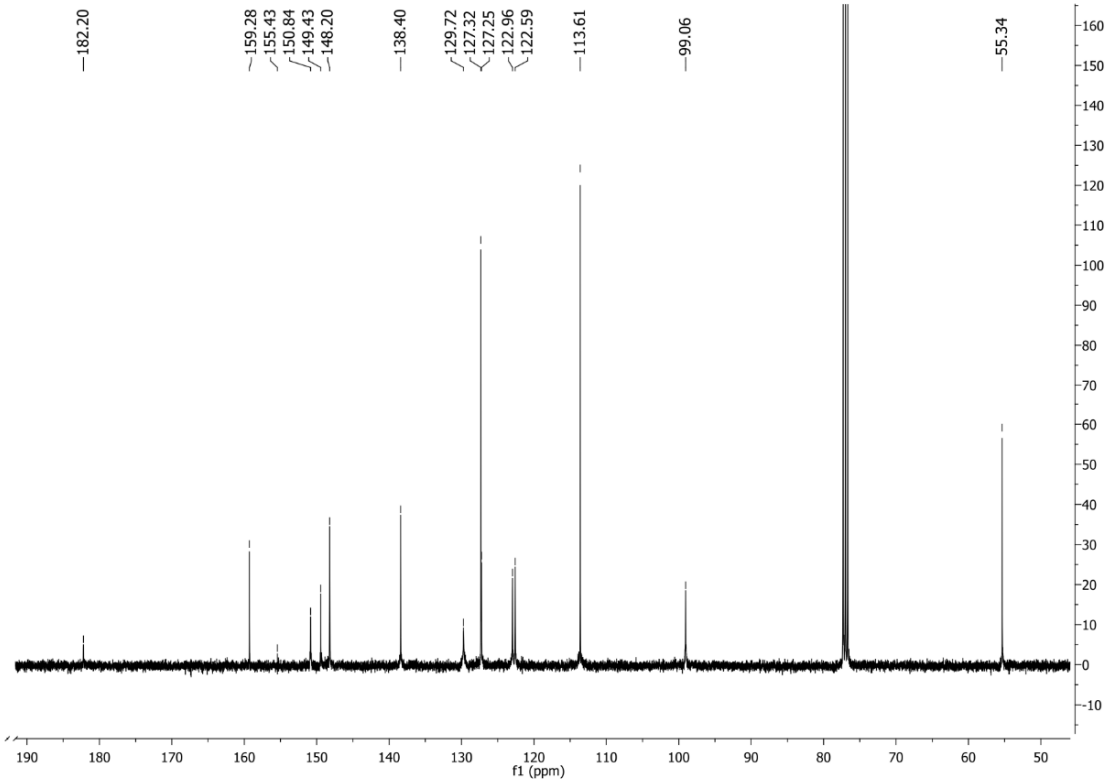
Slika P79. ^{13}C NMR spektar **6–Se** snimljen u DMSO-*d*$_6$.



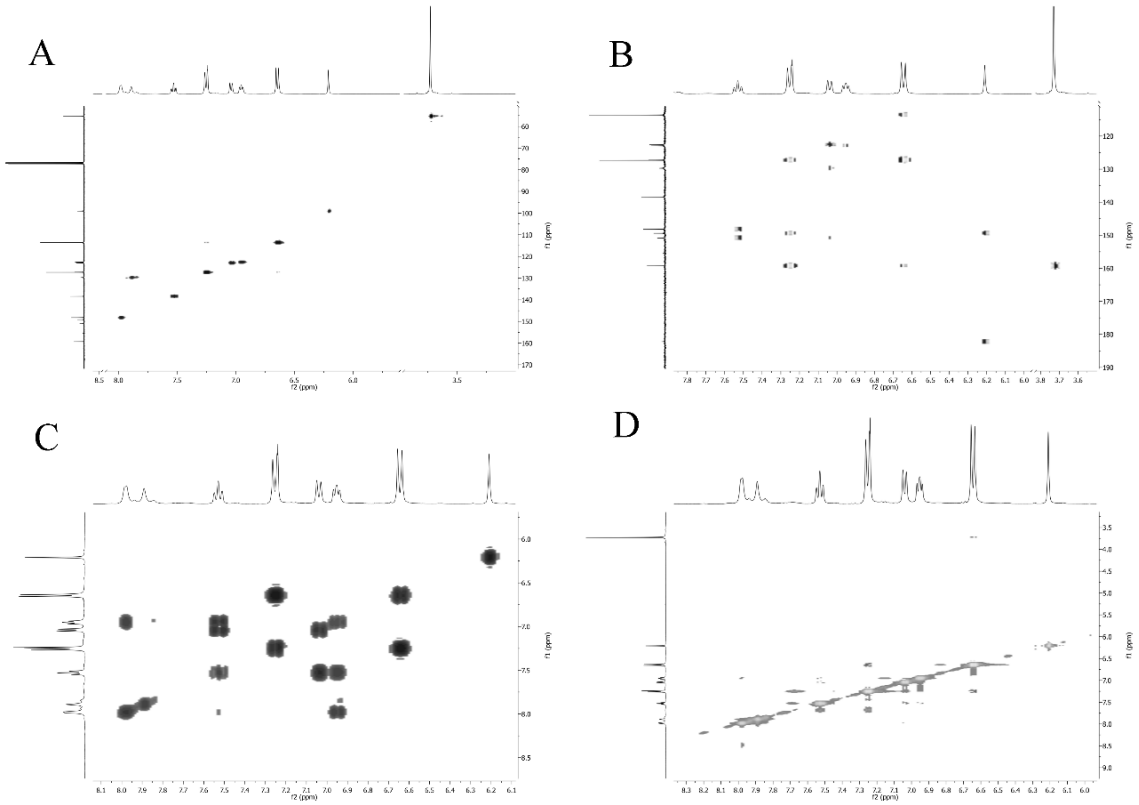
Slika P80. HSQC (A), HMBC (B), COSY (C) i NOESY (D) 2D NMR spektri kompleksa **6–Se**.



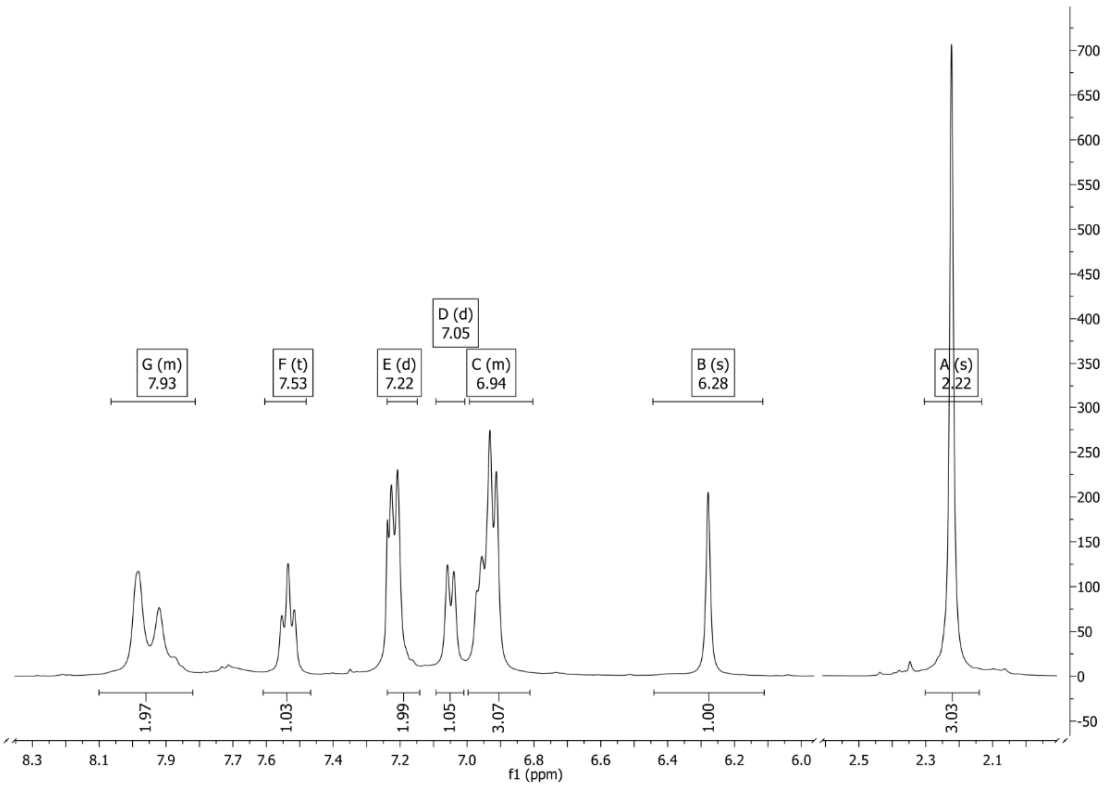
Slika P81. ^{1}H NMR spektar **7–S** snimljen u $CDCl_3$.



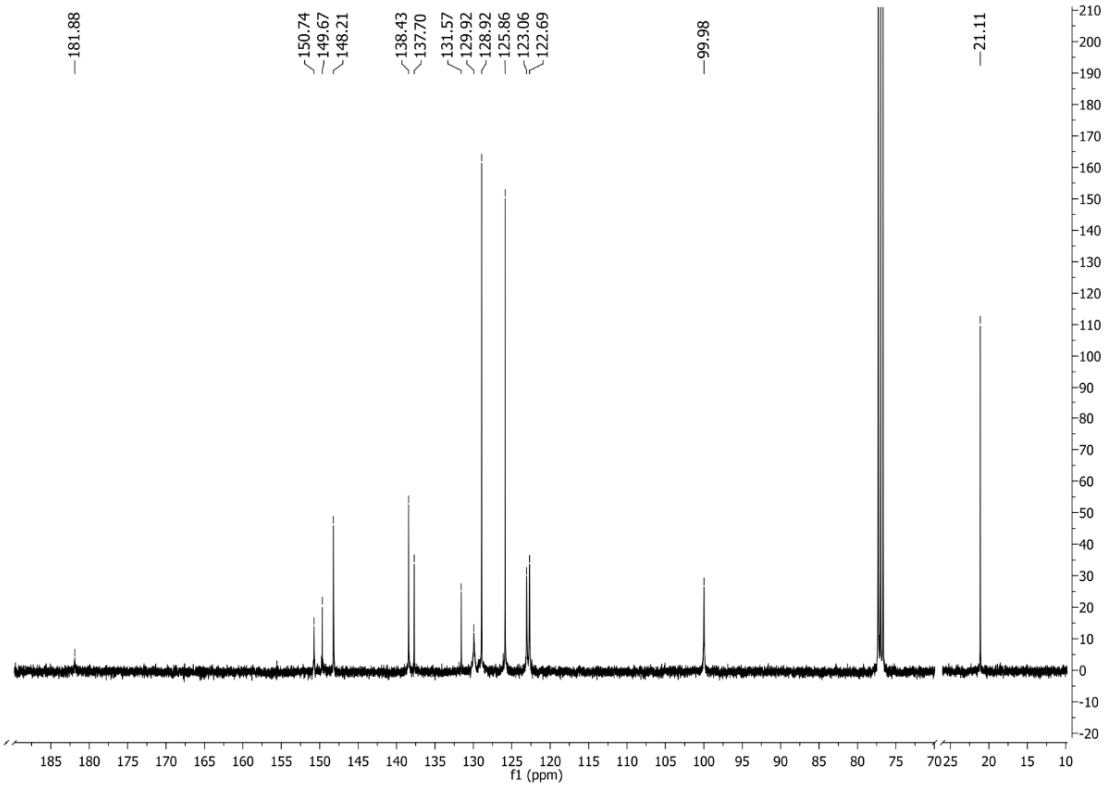
Slika P82. ^{13}C NMR spektar **7–S** snimljen u $CDCl_3$.



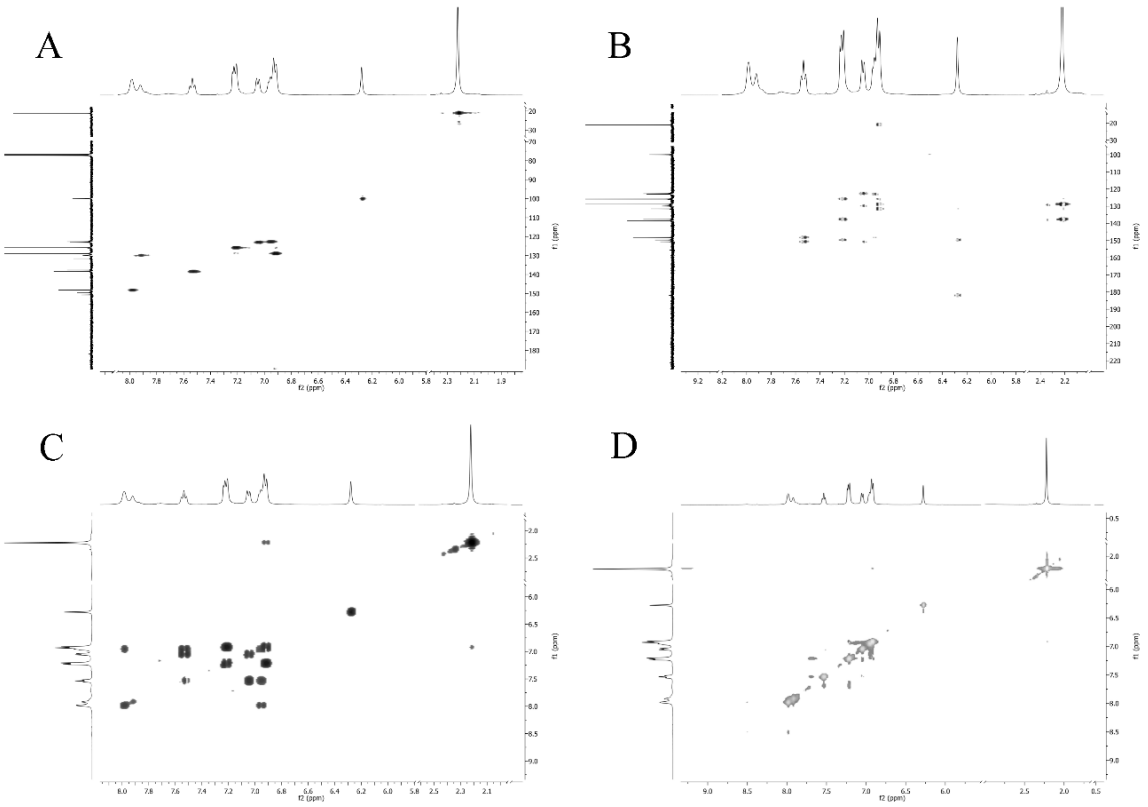
Slika P83. HSQC (A), HMBC (B), COSY (C) i NOESY (D) 2D NMR spektri kompleksa **7–S**.



Slika P84. ^{1}H NMR spektar **8–S** snimljen u $CDCl_3$.

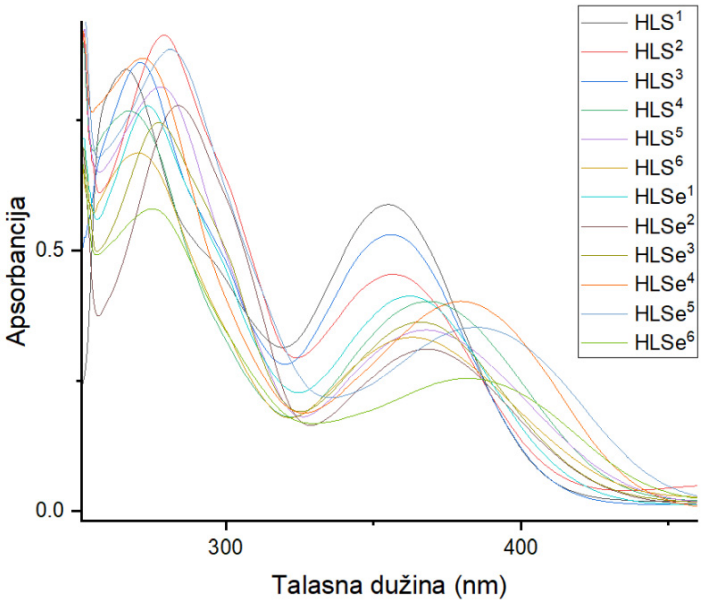


Slika P85. ^{13}C NMR spektar **8–S** snimljen u $CDCl_3$.

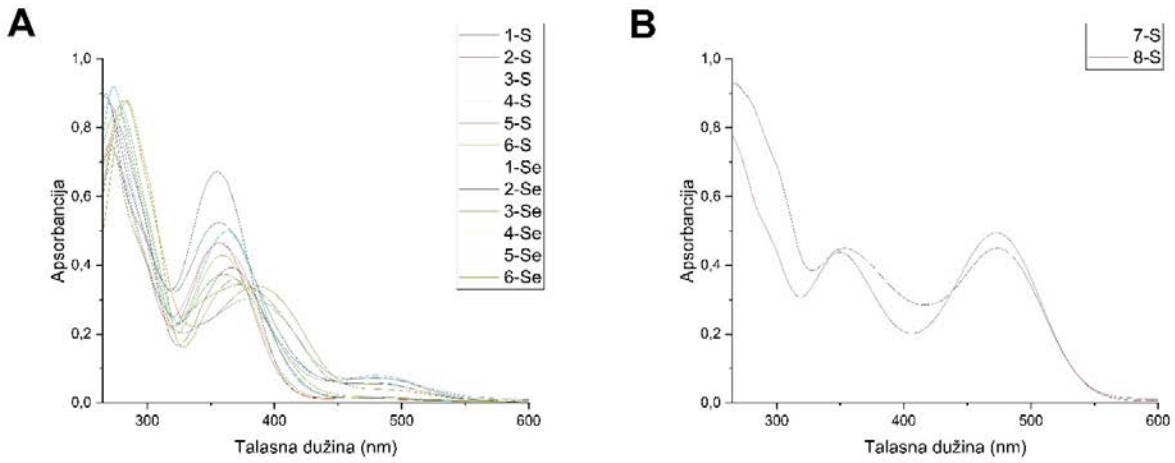


Slika P86. HSQC (A), HMBC (B), COSY (C) i NOESY (D) 2D NMR spektri kompleksa **8–S**.

UV-Vis spektri

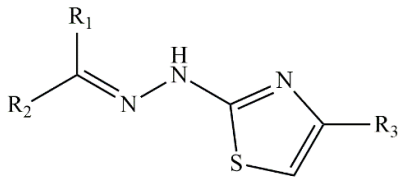


Slika P87. UV-Vis spektri liganada.



Slika P88. UV-Vis spektri katjonskih kompleksa (A) i neutralnih kompleksa (B).

Tabela P1. 2,4-supstituisani hidrazonil-tiazoli



R_1 = H, alkil, aril; R_2, R_3 = aril

R_1	**R_2**	**R_3**	**Oznaka liganda**	**Referenca**
4-piridil	H	4-Me-Ph	4a	[47]
		4-OMe-Ph	4b	
		4-Br-Ph	4c	
		4-Cl-Ph	4d	
		4-CN-Ph	4e	
2-piridil/	CH_3	4-CN-Ph	7/9/11	[48]
3-piridil/		4-NO_2-Ph	23/25/27	
4-piridil		4-F-Ph	39/41/43	
		2,4-*di*F-Ph	55/57/59	
3-piridil/	H	4-CN-Ph	8/10	
4-piridil		4-NO_2-Ph	24/26	
		4-F-Ph	40/42	
		2,4-*di*F-Ph	56/58	
2-piridil/	CH_3	Ph	3/	[59]
3-piridil/			6/	
4-piridil			9	
3-piridil	H	Ph	2	[70]
		4-Ph-Ph	3	
		4-CN-Ph	4	
		3-Br-Ph	5	
		4-Br-Ph	6	
		4-Cl-Ph	7	
		3-Cl-Ph	8	
		3,4-*di*Cl-Ph	9	
		2,4-*di*Cl-Ph	10	
		3-NO_2-Ph	11	
		3-OH-Ph	12	
2-piridil	CH_3	Ph	14	
		4-Ph-Ph	15	
		3-Br-Ph	16	
		4-Br-Ph	17	
		3-Cl-Ph	18	
		3,4-*di*Cl-Ph	19	
		3-NO_2-Ph	20	
		3-OH-Ph	21	
3-piridil	CH_3	Ph	23	
		4-Ph-Ph	24	
		3-Br-Ph	25	
		4-Br-Ph	26	
		3,4-*di*Cl-Ph	28	
		3-NO_2-Ph	29	
		3-OH-Ph	30	

4-piridil	CH_3	Ph 4-Ph-Ph 3-Br-Ph 4-Br-Ph 3-Cl-Ph 3,4-*di*Cl-Ph 3-NO_2-Ph 3-OH-Ph	32 33 34 35 36 37 38 39	
2,4-dipiridil	CH_3	3-OCH_3-Ph	PyztH	[72]
2-piridil/ 3-piridil	CH_3	2-piridil/ 3-piridil	L1/ L2	[96]
3-piridil/ 4-piridil	H	4-Me-Ph 4-OMe-Ph	11/15 12/16	[74]
2-piridil/ 3-piridil/ 4-piridil	CH_3	4-Me-Ph 4-OMe-Ph	9/10 13/17 14/18	
2-piridil/ 3-piridil/ 4-piridil	CH_3	2-Cl-Ph 2-Br-Ph 3-Br-Ph 4-Me-Ph 4-Cl-Ph 4-Br-Ph 4-I-Ph 4-OMe-Ph 4-Ph-Ph 2,4-*di*Cl-Ph 2,4-OMe-Ph	1/13/25 2/14/26 3/15/27 4/16/28 5/17/29 6/18/30 7/19/31 8/20/32 9/21/33 10/22/34 11/23/35	[75]
2-piridil/ 3-piridil/ 4-piridil	CH_3	I	16/18/20	[76]
3-piridil/ 4-piridil	H	I	17/19	
3-piridil	H	Ph 4-Br-Ph 4-CN-Ph 4-NO_2-Ph	36 37 38 39	[77]
4-piridil	H	4-Br-Ph 4-Cl-Ph 4-CN-Ph 4-NO_2-Ph	40 41 42 43	
3-piridil	CH_3	Ph 4-Br-Ph	5c 5f	[49]
2-piridil/ 3-piridil/ 4-piridil	CH_3	4-Cl-Ph	19/21/23	[50]
3-piridil/ 4-piridil	H	4-Cl-Ph	20/22	
2-piridil/ 3-piridil/ 4-piridil	H	3-NO_2-Ph	16/17/18	[51]
2-piridil/ 3-piridil/ 4-piridil	H	3-NO_2-Ph	19/20/21	
4-piridil	CH_3	Ph	21a	[52]

		4-NO_2-Ph	21b	
2-piridil	CH_3	4-Cl-Ph	6r	[53]
2-piridil	CH_3	4-OMe-Ph	$PytH{\cdot}ClO_4^*$	[54]
2-piridil-3-metil-4-nitro	H	Ph	3b	[55]
		4-Br-Ph	3c	
		4-Cl-Ph	3d	
		4-OMe-Ph	3e	
		4-NO_2-Ph	3f	
2-piridil	CH_3	Ph	15	[56]
		4-Me-Ph	16	
		4-Br-Ph	17	
		4-F-Ph	19	
		4-OMe-Ph	20	
		4-Cl-Ph	21	
		2,4-*di*Cl-Ph	22	
		3,4-*di*Cl-Ph	23	
		3-NO_2	24	
		4-NO_2	25	
3-piridil/ 4-piridil	H	4-Cl-Ph	1u	[57]
			1v	
2-piridil/ 3-piridil/ 4-piridil	CH_3	4-Cl-Ph	1d '/1e '/1f '	
2-piridil	CH_3	Ph	LpQM-34	[58]
		4-Me-Ph	LpQM-35	
		4-Br-Ph	LpQM-37	
		4-F-Ph	LpQM-38	
		4-OMe-Ph	LpQM-39	
		4-Cl-Ph	LpQM-40	
		2,4-*di*Cl-Ph	LpQM-41	
		3,4-*di*Cl-Ph	LpQM-42	
		3-NO_2-Ph	LpQM-43	
		4-NO_2-Ph	LpQM-44	
2-piridil/ 3-piridil/ 4-piridil	CH_3	3-OMe-Ph	18/20/22	[71]
3-piridil/ 4-piridil	H	3-OMe-Ph	19/21	
2-piridil	CH_3	4-Br-Ph	6i	[60]
2-piridil-3-metil-4-nitro	H	4-OMe-Ph	Ia	[61]
		4-Me-Ph	Ib	
		Ph	Ic	
		4-Cl-Ph	Id	
		4-NO_2-Ph	Ie	
2-piridil	CH_3	4-Cl	26	[62]
		4-Ph-Ph	38	
2-piridil	CH_3	Ph	TAP1	[63]
		4-Me-Ph	TAP2	
		4-Br-Ph	TAP4	
		4-F-Ph	TAP5	
		4-OMe-Ph	TAP6	
		4-Cl-Ph	TAP7	
		2,4-*di*Cl-Ph	TAP8	
		3,4-*di*Cl-Ph	TAP9	

		3-NO_2 4-NO_2	TAP10 TAP11	
2-piridil	CH_3	4-Br-Ph	15a	[64]
3-piridil	H	4-Cl-Ph 4-Br-Ph	5c 5d	[65]
2-piridil-3-bromo	H	Ph 4-COF_3-Ph 4-Ph-Ph	2j 2k 2l	[66]
3-piridil/ 4-piridil	H	2-OH-5-OMe-Ph	2e 2f	[67]
2-piridil	CH_3	4-OMe-Ph	HL·Br*	[68]
4-piridil	H	2-piridil	L	[69]

Tabela P2. Osnovni kristalografski podaci za komplekse **(1–5)–S**

	1–S	**2–S**	**3–S**	**4–S**	**5–S**
Empirijska formula	$C_{30}H_{24}N_8O_8S_2$ $CdCl_2$	$C_{32}H_{28}N_8O_9S_2$ $CdCl_2$	$C_{46}H_{40}CdCl_2N_8$ $O_{10}S_2$	$C_{50}H_{54}CdCl_2N_8$ $O_{13}S_2$	$C_{49}H_{47}CdCl_2N_9$ $O_{12}S_2$
M ($g \cdot mol^{-1}$)	872,00	916,04	1112,28	1222,43	1201,37
Dimenzije kristala (mm)	0,15 x 0,30 x 0,35	0,10 x 0,15 x 0,20	0,25 × 0,20 × 0,02	0,22 × 0,20 × 0,17	0,25 × 0,20 × 0,15
Prostorna grupa	*C2/c*	$P2_1/n$	*Pn*	$P2_1/c$	*Pn*
a (Å)	20,2212(4)	10,4924(4)	16,8279(2)	22,3782(6)	17,04500(10)
b (Å)	11,4977(2)	8,3731(3)	8,87040(10)	8,4945(2)	8,82250(10)
c (Å)	15,2380(3)	43,8786(14)	18,2614(2)	29,9978(6)	18,3693(2)
α (°)	90	90	90	90	90
β (°)	106,579(3)	94,452(3)	110,543(2)	110,725(3)	108,9360(10)
γ (°)	90	90	90	90	90
V ($Å^3$)	3395,51(12)	3843,3(2)	2552,54(6)	5333,3(2)	2612,87(5)
Z (*Z*')	8 (0,5)	4 (1)	2	4	2
R_{int}	0,0361	0,0289	0,0299	0,0819	0,0223
R_σ	0,0283	0,0598	0,0427	0,0911	0,0379
μ (mm^{-1})	8,299	7,383	5,681	5,534	5,631
F(000)	1752	1848	1132,0	2512,0	1228,0
θmax (°)	62,24	62,31	151,788	151,86	152,17
Ukupan broj refleksija	2605	5947	13947	29251	13702
Broj refleksija sa [$I>2\sigma(I)$]	2478	5010	7761	10971	7708
Parametri	239	514	622	688	679
R_1 [$I>2\,\sigma\,(I)$]	0,0388	0,0506	0,0825	0,0648	0,0422
wR_2, all	0,1024	0,1537	0,2292	0,1827	0,1143
S	1,053	0,985	0,5	1,047	1,042
ρ_{max},ρ_{min} ($eÅ^{-3}$)	0,63/–1,49	1,02/ –0,86	2,50/–2,05	1,87/–0,95	0,83/–0,78

Tabela P3. Osnovni kristalografski podaci za komplekse **(1–5)–Se**

	1–Se	**2–Se**	**3–Se**	**4–Se**	**5–Se**
Empirijska formula	$C_{30}H_{24}N_8O_8Se_2CdCl_2$	$C_{32}H_{28}N_8O_8Se_2CdCl_2$	$C_{50}H_{40}CdCl_2N_8O_{11}Se_2$	$C_{19.6}H_{18.4}Cd_{0.4}Cl_{0.8}N_{3.2}O_5Se_{0.8}$	$C_{50}H_{54}CdCl_2N_8O_{11}Se_2$
M ($g \cdot mol^{-1}$)	965,79	993,84	1270,12	1288,18*	1284,23
Dimenzije kristala (mm)	0,12 x 0,16 x 0,18	0,10 x 0,15 x 0,18	0,20 x 0,12 x 0,05	0,10 x 0,08 x 0,01	0,12 x 0,05 x 0,01
Prostorna grupa	*C2/c*	*I2/a*	*P*-1	$P2_1/c$	$P2_1/c$
a (Å)	20,7667(3)	14,0020(3)	9,0027(4)	23,2784(4)	21,8830(9)
b (Å)	11,3033(2)	12,4691(3)	12,6906(5)	13,2983(2)	8,6773(3)
c (Å)	15,4647(3)	21,5411(4)	23,8646(10)	18,5271(4)	29,6637(12)
α (°)	90	90	75,208(4)	90	90
β (°)	107,737(2)	95,925(2)	89,183(4)	106,505(2)	108,727(4)
γ (°)	90	90	73,433(4)	90	90
V ($Å^3$)	3457,02(5)	3740,82(14)	2521,7(2)	5498,98(18)	5334,5(4)
Z (*Z'*)	8(0,5)	8(0,5)	2	10	4
R_{int}	0,0252	0,0261	0,041	0,0438	0,1172
R_σ	0,0397	0,0392	0,0659	0,0729	0,1131
μ (mm^{-1})	9,430	8,74	6,68	6,154	6,316
F(000)	1896	1960	1268,0	2584,0	2592,0
θ max (°)	75,84	75,.86	153,06	139,81	160,884
Ukupan broj refleksija	3557	3834	24315	23423	43637
Broj refleksija sa [$I>2\sigma(I)$]	3091	3661	10436	10042	11238
Parametri	235	277	568	687	713
R_1 [$I>2\,\sigma\,(I)$]	0,0324	0,0288	0,0632	0,0490	0,0820
wR_2, all	0,0910	0,0790	0,1890	0,1280	0,2293
S	1,004	1,051	0,838	1,035	1,071
ρ_{max},ρ_{min} ($eÅ^{-3}$)	0,43/ –0,55	0,32/–0,62	2,12/–2,27	0,91/–0,42	1,90/–1,25

* Molarna masa za formulu $Cd(HLSe^5)_2](ClO_4)_2 \cdot$ 1,25dioksan

Tabela P4. Osnovni kristalografski podaci za komplekse **6–S**, **6–Se**, **7–S** i **8–S**

	6–S	**6–Se**	**7–S**	**8–S**
Empirijska formula	$C_{32}H_{28}N_{10}O_9S_2Cd$	$C_{33}H_{32}N_{10}O_9Se_2Cd$	$C_{32}H_{26}CdN_8O_2S_2$	$C_{32}H_{26}CdN_8S_2$
M ($g \cdot mol^{-1}$)	873,16	983,00	731,13	699,13
Dimenzije kristala (mm)	0,05 x 0,10 x 0,20	0,08 x 0,15 x 0,30	0,05 x 0,06 x 0,18	0,07 x 0,08 x 0,10
Prostorna grupa	$P2_1/n$	$P2_1/n$	$P\,{-}1$	$P2_1/c$
a (Å)	11,74650(10)	11,6187(1)	10,1470(4)	10,1889(4)
b (Å)	16,95860(10)	17,6136(1)	10,9294(4)	9,9265(7)
c (Å)	18,1064(2)	18,1806(1)	14,7425(5)	30,2590(12)
α (°)	90	90	76,361(3)	90
β (°)	97,9950(10)	95,935(1)	87,144(3)	90,399(3)
γ (°)	90	90	80,386(3)	90
V ($Å^3$)	3571,81(5)	3700,67(4)	1566,44(10)	3060,3(3)
Z (Z')	4(1)	4(1)	2	4(4)
R_{int}	0,0329	0,0398	0,0447	0,0438
R_σ	0,0558	0,0611	0,1261	0,1231
μ (mm^{-1})	6,585	7,56	7,192	7,283
F(000)	1768	1952	740	1416
θ max (°)	75,77	75,89	76,089	80,486
Ukupan broj refleksija	7373	7651	15386	27226
Broj refleksija sa [$I>2\sigma(I)$]	6639	7055	6436	6513
Parametri	492	514	408	388
R_1 [$I>2\sigma(I)$]	0,0383	0,0361	0,0447	0,0488
wR_2, all	0,1050	0,0987	0,1261	0,1583
S	1,041	1,031	1,053	1,01
ρ_{max}, ρ_{min} ($eÅ^{-3}$)	1,81/ –1,04	1,41/ –0,93	1,118/ –0,861	0,70/ –0,35

Tabela P5. Dužina veza (Å) unutar koordinacione sfere za komplekse **(1–5)–S**

	1–S	**2–S**	**3–S**	**4–S**	**5–S**
Cd1–N1	2,388(3)	2,352(4)	2,357(10)	2,346(4)	2,363(4)
Cd1–N2	2,366(3)	2,350(4)	2,345(14)	2,393(4)	2,367(6)
Cd1–N4	2,340(3)	2,357(4)	2,353(7)	2,321(4)	2,340(4)
Cd1–N5(N1^{i})	2,388^{i}(3)	2,392(4)	2,372(8)	2,335(4)	2,367(5)
Cd1–N6(N2^{i})	2,366^{i}(3)	2,313(4)	2,360(14)	2,376(4)	2,360(7)
Cd1–N8(N4^{i})	2,340^{i}(3)	2,379(4)	2,343(7)	2,316(4)	2,365(4)

Simetrijska operacija i = 2–x, y, 1/2–z.

Tabela P6. Odabrani uglovi (°) unutar koordinacione sfere za komplekse **(1–5)–S**

Uglovi (°)	**1–S**	Uglovi (°)	**2–S**	**3–S**	**4–S**	**5–S**
N1–Cd1–N2	67,96(10)	N1–Cd1–N2	68,58(15)	68,00(4)	67,85(15)	67,84(17)
N1–Cd1–N4	136,04(10)	N1–Cd1–N4	136,57(14)	136,50(3)	136,18(14)	136,47(18)
N1–Cd1–N1^{i}	86,66(13)	N1–Cd1–N5	88,00(14)	90,70(3)	109,55(15)	90,81(18)
N1–Cd1–N2^{i}	101,07(10)	N1–Cd1–N6	107,15(15)	104,90(4)	103,89(15)	110,00(18)
N1–Cd1–N4^{i}	106,90(9)	N1–Cd1–N8	101,36(14)	94,20(3)	82,55(15)	100,55(17)
N2–Cd1–N4	68,43(10)	N2–Cd1–N4	68,72(15)	68,60(3)	68,45(15)	69,28(17)
N2–Cd1–N1^{i}	101,08(10)	N2–Cd1–N5	95,54(15)	111,30(3)	105,83(15)	108,05(18)
N2–Cd1–N2^{i}	165,53(14)	N2–Cd1–N6	163,99(16)	172,80(4)	168,18(14)	175,59(19)
N2–Cd1–N4^{i}	122,86(10)	N2–Cd1–N8	125,36(15)	110,00(3)	116,37(14)	114,91(18)
N4–Cd1–N1^{i}	106,90(9)	N4–Cd1–N5	103,59(14)	101,60(3)	85,20(15)	95,38(17)
N4–Cd1–N2^{i}	122,86(10)	N4–Cd1–N6	116,10(15)	118,50(3)	119,79(14)	112,23(19)
N4–Cd1–N4^{i}	92,02(14)	N4–Cd1–N8	96,73(14)	103,60(3)	114,67(15)	103,81(14)
N1^{i}–Cd1–N2^{i}	67,96(10)	N5–Cd1–N6	68,63(15)	69,70(3)	68,19(15)	67,90(2)
N1^{i}–Cd1–N4^{i}	136,03(10)	N5–Cd1–N8	138,79(14)	137,20(3)	137,41(14)	136,77(18)
N2^{i}–Cd1–N4^{i}	68,43(10)	N6–Cd1–N8	70,26(15)	69,70(3)	69,27(14)	69,00(2)

Simetrijska operacija i = 2–x, y, 1/2–z.

Tabela P7. Dužina veza (Å) unutar koordinacione sfere za komplekse **(1–5)–Se**

	1–Se	**2–Se**	**3–Se**	**4–Se**	**5–Se**
Cd1–N1	2,389(3)	2,407(2)	2,352(4)	2,379(4)	2,318(6)
Cd1–N2	2,357(3)	2,342(2)	2,344(4)	2,355(3)	2,338(5)
Cd1–N4	2,333(3)	2,318(2)	2,333(4)	2,303(4)	2,296(6)
Cd1–N5(N1^{i})	2,389^{i}(3)	2,407(2)	2,333(5)	2,374(4)	2,344(6)
Cd1–N6(N2^{i})	2,357^{i}(3)	2,342(2)	2,358(5)	2,372(4)	2,340(6)
Cd1–N8(N4^{i})	2,333^{i}(3)	2,318(2)	2,331(8)	2,278(3)	2,296(6)

Simetrijska operacija i = 2–x, y, 1/2–z.

Tabela P8. Odabrani uglovi (°) unutar koordinacione sfere za komplekse **(1–5)–Se**

Uglovi (°)	**1–Se**	**2–Se**	Uglovi (°)	**3–Se**	**4–Se**	**5–Se**
N1–Cd1–N2	68,08(10)	67,8(7)	N1–Cd1–N2	68,39(16)	67,40(12)	68,5(2)
N1–Cd1–N4	136,34(10)	137,03(7)	N1–Cd1–N4	137,99(15)	136,64(13)	138,4(2)
N1–Cd1–N1^{i}	86,17(14)	76,95(10)	N1–Cd1–N5	101,12(17)	92,28(15)	109,9(2)
N1–Cd1–N2^{i}	99,79(10)	98,51(7)	N1–Cd1–N6	103,63(17)	91,87(14)	103,5(2)
N1–Cd1–N4^{i}	105,95(10)	111,83(7)	N1–Cd1–N8	87,58(16)	97,99(14)	84,8(2)
N2–Cd1–N4	68,56(10)	69,20(7)	N2–Cd1–N4	69,65(14)	69,80(13)	70,0(2)
N2–Cd1–N1^{i}	99,79(10)	98,51(7)	N2–Cd1–N5	103,91(18)	90,15(13)	103,0(2)
N2–Cd1–N2^{i}	164,00(13)	163,21(11)	N2–Cd1–N6	168,26(18)	149,08(14)	166,2(2)
N2–Cd1–N4^{i}	123,77(10)	124,11(7)	N2–Cd1–N8	117,79(14)	133,74(14)	119,4(2)
N4–Cd1–N1^{i}	105,95(10)	111,83(7)	N4–Cd1–N5	90,64(15)	94,44(14)	82,2(2)
N4–Cd1–N2^{i}	123,77(10)	124,11(7)	N4–Cd1–N6	118,13(15)	129,97(14)	117,7(2)
N4–Cd1–N4^{i}	93,78(13)	90,37(10)	N4–Cd1–N8	110,42(15)	106,53(14)	113,5(2)
N1^{i}–Cd1–N2^{i}	68,08(10)	67,89(7)	N5–Cd1–N6	68,40(2)	67,12(13)	68,4(2)
N1^{i}–Cd1–N4^{i}	136,34(10)	137,03(7)	N5–Cd1–N8	137,50(18)	135,45(14)	137,6(2)
N2^{i}–Cd1–N4^{i}	68,56(10)	69,20(7)	N6–Cd1–N8	69,08(17)	69,31(14)	69,5(2)

Simetrijska operacija $i = 2–x, y, 1/2–z$.

Tabela P9. Dužina veza (Å) unutar koordinacione sfere za komplekse **6–S** i **6–Se**

	6–S	**6–Se**
Cd1–N1	2,361(3)	2,381(2)
Cd1–N2	2,353(2)	2,337(2)
Cd1–N4	2,308(2)	2,304(2)
Cd1–N5	2,381(3)	2,391(2)
Cd1–N6	2,351(2)	2,333(2)
Cd1–N8	2,345(2)	2,349(2)

Tabela P10. Odabrani uglovi (°) unutar koordinacione sfere za komplekse **6–S** i **6–Se**

Uglovi (°)	**6–S**	**6–Se**
N1–Cd1–N2	68,62(9)	68,65(8)
N1–Cd1–N4	136,85(9)	137,37(8)
N1–Cd1–N5	91,33(8)	90,42(8)
N1–Cd1–N6	99,29(9)	96,82(8)
N1–Cd1–N8	103,35(8)	101,39(8)
N2–Cd1–N4	69,07(9)	69,76(8)
N2–Cd1–N5	102,03(9)	100,61(8)
N2–Cd1–N6	164,98(9)	162,30(8)
N2–Cd1–N8	121,50(8)	121,88(8)
N4–Cd1–N5	105,35(9)	106,02(8)
N4–Cd1–N6	123,81(9)	125,75(8)
N4–Cd1–N8	91,50(9)	92,58(8)
N5–Cd1–N6	68,40(9)	68,41(8)
N5–Cd1–N8	136,47(9)	137,39(8)
N6–Cd1–N8	68,88(9)	69,60(8)

Tabela P11. Dužina veza (Å) unutar koordinacione sfere za komplekse **7–S** i **8–S**

	7–S	**8–S**
Cd1–N1	2,390(5)	2,391(4)
Cd1–N2	2,301(4)	2,285(4)
Cd1–N4	2,339(4)	2,334(3)
Cd1–N5	2,411(6)	2,420(5)
Cd1–N6	2,294(4)	2,277(4)
Cd1–N8	2,330(5)	2,331(5)

Tabela P12. Odabrani uglovi (°) unutar koordinacione sfere za komplekse **7–S** i **8–S**

Uglovi (°)	**7–S**	**8–S**
N1–Cd1–N2	69,9(2)	70,38(15)
N1–Cd1–N4	139,7(2)	139,97(14)
N1–Cd1–N5	84,7(2)	85,52(14)
N1–Cd1–N6	99,3(2)	99,06(15)
N1–Cd1–N8	99,8(2)	98,54(14)
N2–Cd1–N4	69,9(1)	69,66(14)
N2–Cd1–N5	96,9(2)	97,49(17)
N2–Cd1–N6	164,1(2)	164,38(18)
N2–Cd1–N8	121,7(2)	120,99(15)
N4–Cd1–N5	97,3(2)	97,50(15)
N4–Cd1–N6	119,2(2)	119,50(14)
N4–Cd1–N8	103,4(2)	103,58(14)
N5–Cd1–N6	69,9(2)	69,60(19)
N5–Cd1–N8	140,5(2)	140,52(16)
N6–Cd1–N8	70,7(2)	70,98(18)

Tabela P13. Parametri vodoničnih interakcija u kristalnim pakovanjima kompleksa **(1–5)–S**

1–S				
D–H···A	H···A (Å)	D···A (Å)	D–H···A (°)	Sim. op. na A
N3–H3A···O3	2,32(4)	3,040(6)	148(4)	5/2–*x*, –1/2+*y*, 1/2–*z*
N3–H3A···O4	2,40(4)	3,150(6)	154(4)	5/2–*x*, –1/2+*y*, 1/2–*z*
C5–H5···O2	2,56	3,339(6)	142	2–*x*, *y*, 1/2–*z*
C6–H6···O4	2,51(4)	3,280(6)	139(2)	5/2–*x*, –1/2+*y*, 1/2–*z*
2–S				
D–H···A	H···A (Å)	D···A (Å)	D–H···A (°)	Sim. op. na A
N3–H3A···O13	1,93	2,723(9)	153	1
N7–H7A···O6	2,08	2,887(15)	157	1
N7–H7A···O10	2,15	2,99(3)	167	1
C5–H5···O7	2,60	3,487(19)	160	2–*x*, –*y*, –*z*
C24–H24···O5	2,40(4)	3,31(2)	164	1–*x*, –*y*, –*z*
C31–H31···O2 (intra)	2,56	3,375(7)	146	1
3–S				
D–H···A	H···A (Å)	D···A (Å)	D–H···A (°)	Sim. op. na A
N3–H3A···O10	2,06	2,889(16)	161	1/2+*x*, 1–*y*, 1/2+*z*
N7–H7A···O9	2,10	2,833(14)	143	1
C2–H2···O5	2,52	3,24(2)	134	1/2+*x*, 1–*y*, 1/2+*z*
C3–H3···O7	2,44	3,29(3)	152	1/2+*x*, 1–*y*, 1/2+*z*
C5–H5···O1	2,36	3,23(3)	156	1
C11–H11···O4	2,35	3,09(3)	137	1/2+*x*, 1–*y*, –1/2+*z*
C22–H22···O8	2,55	3,42(4)	155	1
C43–H43A···O1	2,57	3,44(3)	150	1
C45–H45B···O6	2,34	3,29(4)	167	–1/2+*x*, –*y*, 1/2+*z*
4–S				
D–H···A	H···A (Å)	D···A (Å)	D–H···A (°)	Sim. op. na A
N3–H3A···O13	2,06	2,803(6)	144	1
N7–H7A···O11	1,94	2,716(6)	149	1
O11–H11A···O5	2,00	2,817(8)	174	*x*, –1+*y*, *z*
O12–H12A···O8	2,25	3,052(8)	168	*x*, –1+*y*, *z*
O13–H13···O8	2,05	2,870(7)	172	1
C5–H5···O4	2,41	3,276(9)	156	1
C14–H14···O10	2,44	3,365(7)	171	*x*, –1+*y*, *z*
C23–H23···O7	2,46	3,326(7)	155	1
5–S				
D–H···A	H···A (Å)	D···A (Å)	D–H···A (°)	Sim. op. na A
N3–H3A···O9	2,19(7)	2,859(8)	149(7)	1
N7–H7A···O10	2,01(10)	2,825(8)	153(9)	–1/2+*x*, –*y*, 1/2+*z*
C23–H23···O5	2,39	3,290(14)	163	1
C25–H25···O4	2,53	3,390(13)	154	–1/2+*x*, 1–*y*, –1/2+*z*
C31–H31···O6	2,47	3,207(16)	136	–1/2+*x*, 1–*y*, 1/2+*z*
C44–H44B···S1	2,73	3,594(11)	150	1/2+*x*, –*y*, 1/2+*z*
C45–H45B···O11	2,57	3,487(19)	158	1/2+*x*, –*y*, 1/2+*z*
C46–H46B···O1	2,38	3,33(2)	166	1/2+*x*, –*y*, –1/2+*z*
C48–H48A···O5	2,52	3,379(16)	147	1
C48–H48A···O6	2,57	3,501(16)	160	1
C49–H49B···O6	2,42	3,286(16)	150	1

Tabela P14. Parametri π···π steking interakcija u kristalnim pakovanjima kompleksa **(1–3)–S** i **5–S**

1–S					
CgX–CgY	Rastojanje između centroida (Å)	α (°)	β (°)	γ (°)	sim.op. na Y
Cg5(S1–C7–N4–C9–C8)–Cg7(C10–C11–C12–C13–C14–C15)	3,685(2)	5,59(18)	14,0	12,5	2–*x*, *y*, 1/2+*z*
2–S					
CgX–CgY	Rastojanje između centroida (Å)	α (°)	β (°)	γ (°)	sim.op. na Y
Cg5(S1–C7–N4–C9–C8)–Cg7(N1–C1–C2–C3–C4–C5)	3,789(3)	12,1(3)	4,2	15,4	*x*, 1+*y*, *z*
Cg8(N5–C17–C18–C19–C20—C21)–Cg10(C26–C27–C28–C29–C30–C31)	3,807(4)	11,5(3)	24,7	13,6	1+*x*, *y*, *z*
3–S					
CgX–CgY	Rastojanje između centroida (Å)	α (°)	β (°)	γ (°)	sim.op. na Y
Cg6(S2–C34–N8–C36–C35)–Cg8(N5–C22–C23–C24–C25–C26)	3,892(7)	9,3(6)	12,5	21,1	*x*, –1+*y*, *z*
5–S					
CgX–CgY	Rastojanje između centroida (Å)	α (°)	β (°)	γ (°)	sim.op. na Y
Cg5(S1–C13–N4–C15–C14)–Cg7(N1–C1–C2–C3–C4–C5)	3,801(4)	7,3(3)	14,2	21,5	*x*, –1+*y*, *z*

Tabela P15. Parametri Cl–O···π i C–H···π interakcija u kristalnim pakovanjima kompleksa **(1–5)–S**

1–S				
Cl–O···Cg	O···Cg (Å)	γ (°)	Cl–O···Cg (°)	sim.op. na Cg
Cl1–O1···Cg6(N1–C1–C2–C3–C4–C5)	3,942(5)	22,60	113,2(2)	1
Cl1–O2···Cg6(N1–C1–C2–C3–C4–C5)	3,564(7)	8,60	171,6(3)	*x*, 1–*y*, –1/2+*z*
2–S				
C–H···Cg	H···Cg (Å)	γ (°)	C–H···Cg (°)	sim.op. na Cg
C4–H4···Cg8(N5–C17–C18–C19–C20–C21)	2,90	16,71	152	*x*, –1+*y*, *z*
C8–H8···Cg10(C26–C27–C28–C29–C30–C31)	2,56	7,49	158	*x*, 1–*y*, *z*
3–S				
Cl–O···Cg	O···Cg (Å)	γ (°)	Cl–O···Cg (°)	sim.op. na Cg
Cl2–O7···Cg5(S1–C13–N4–C15–C14)	3,242(18)	21,40	127,7(11)	1
4–S				
C–H···Cg	H···Cg (Å)	γ (°)	C–H···Cg (°)	sim.op. na Cg
C17–H17···Cg12(C38–C39–C40–C41–C42–C43)	2,82	11,59	167	–1/2+*x*, –*y*, –1/2+*z*
C49–H49A···Cg9(C7–C8–C9–C10–C11–C12)	2,95	13,14	147	–1/2+*x*, 1–*y*, –1/2+*z*
Cl–O···Cg	O···Cg (Å)	γ (°)	Cl–O···Cg (°)	sim.op. na Cg
Cl1–O4···Cg6(S2–C35–N8–C37–C36)	3,385(12)	21,86	124,1(6)	1
5–S				
C–H···Cg	H···Cg (Å)	γ (°)	C–H···Cg (°)	sim.op. na Cg
C3–H3···Cg6(S2–C35–N8–C37–C36)	2,85	21,10	118	*x*, 1+*y*, *z*

Tabela P16. Parametri vodoničnih interakcija u kristalnim pakovanjima kompleksa **(1–5)–Se**

1–Se				
D–H···A	H···A (Å)	D···A (Å)	D–H···A (°)	Sim. op. na A
N3–H3A···O3	2,43(4)	3,084(5)	146(4)	5/2–*x*, 1/2+*y*, 1/2–*z*
N3–H3A···O4	2,41(4)	3,073(6)	148(4)	5/2–*x*, 1/2+*y*, 1/2–*z*
C5–H5···O1	2,55	3,390(8)	150	2–*x*, *y*, 1/2–*z*
C6–H6···O3	2,71	3,397	132	–1/2+*x*, 1/2+*y*, *z*
C13–H13···O1	2,62	3,408	143	–1/2+*x*, 1/2+*y*, *z*
2–Se				
D–H···A	H···A (Å)	D···A (Å)	D–H···A (°)	Sim. op. na A
N3–H3A···O3	2,30	3,115(9)	158	1/2–*x*, *y*, –*z*
N3–H3A···O4	2,24	2,919(6)	135	1/2–*x*, *y*, –*z*
N3–H3A···O7	2,51	3,328(17)	159	1/2–*x*, *y*, –*z*
N3–H3A···O8	2,19	2,908(9)	141	1/2–*x*, *y*, –*z*
C4–H4···O1	2,69	3,560	156	1/2–*x*, 1/2–*y*, 1/2–*z*
C5–H5···O2	2,65	3,313	129	1/2–*x*, 1/2–*y*, 1/2–*z*
C6–H6···O4	2,62	3,262	127	1/2–*x*, *y*, –*z*
C8–H8···O1	2,60	3,185(9)	122	*x*, 3/2–*y*, –1/2+*z*
3–Se				
D–H···A	H···A (Å)	D···A (Å)	D–H···A (°)	Sim. op. na A
N3–H3A···O5	2,11	2,872(9)	148	1
N7–H7A···O1	2,94	2,974	84	1
C4–H4···O2	2,48	3,149(10)	129	1
C5–H5···O1	2,46	3,372(9)	166	1
C9–H9···O6	2,59	3,417(12)	148	1+*x*, *y*, *z*
C14–H14···O8	2,59	3,407(14)	147	–*x*, 1–*y*, –*z*
C19–H19···O4	2,62	3,333	133	–1+*x*, *y*, *z*
C24–H24···O6	2,63	3,523	162	*x*, 1+*y*, *z*
C35–H35···O3	2,63	3,091	112	1–*x*, 1–*y*, 1–*z*
4–Se				
D–H···A	H···A (Å)	D···A (Å)	D–H···A (°)	Sim. op. na A
N3–H3A···O12	1,99	2,770(5)	150	1
N7–H7A···O11	2,00	2,758(6)	147	1–*x*, 1–*y*, 1–*z*
C2–H2···O9	2,51	3,385(7)	156	*x*, 1/2–*y*, –1/2+*z*
C3–H3···O8	2,57	3,190(8)	125	*x*, 1/2–*y*, –1/2+*z*
C4–H4···O5	2,59	3,252(9)	129	1
C25–H25···O10	2,56	3,450(7)	161	1
C30–H30···O5	2,57	3,405(10)	150	1
C49–H49A···O3	2,35	3,288(18)	163	*x*, 1/2–*y*, 1/2+*z*
5–Se				
D–H···A	H···A (Å)	D···A (Å)	D–H···A (°)	Sim. op. na A
N3–H3A···O13	1,96	2,725(9)	147	1
N7–H7A···O14	2,02	2,784(9)	148	1
O13–H13···O5	2,24	3,04(4)	162	–*x*, –*y*, 1–*z*
O13–H13···O12	2,02	2,78(3)	156	–*x*, –*y*, 1–*z*
C5–H5···O2	2,53	3,384(11)	152	1
C8–H8···O9	2,55	3,34(3)	143	–*x*, 1–*y*, 1–*z*
C14–H14···O11	2,54	3,40(3)	154	1
C23–H23···O8	2,56	3,284(15)	135	–*x*, 1–*y*, 1–*z*
C23–H23···O9	2,53	3,42(2)	160	–*x*, 1–*y*, 1–*z*
C36–H36···O4	2,49	3,416(12)	174	*x*, –1+*y*, *z*
C45–H45C···O6	2,36	3,16(3)	141	–*x*, –*y*, 1–*z*

Tabela P17. Parametri π···π steking interakcija u kristalnim pakovanjima kompleksa **(1–2)–Se** i **4–Se**

1–Se					
CgX–CgY	Rastojanje između centroida (Å)	α (°)	β (°)	γ (°)	sim.op. na Y
Cg5(Se1–C7–N4–C9–C8)–Cg7(C10–C11–C12–C13–C14–C15)	3,733(2)	4,84(19)	16,6	15,5	2–*x*, *y*, 1/2–*z*
2–Se					
CgX–CgY	Rastojanje između centroida (Å)	α (°)	β (°)	γ (°)	sim.op. na Y
Cg5(Se1–C7–N4–C9–C8)–Cg7(C10–C11–C12–C13–C14–C15)	3,8568(16)	7,37(14)	19,9	23,4	1/2–*x*, *y*, –*z*
Cg6(N1–C1–C2–C3–C4–C5)–Cg6(N1–C1–C2–C3–C4–C5)	3,9273(17)	34,24(14)	25,6	25,6	1/2–*x*, *y*, –*z*
4–Se					
CgX–CgY	Rastojanje između centroida (Å)	α (°)	β (°)	γ (°)	sim.op. na Y
Cg5(Se1–C13–N4–C15–C14)–Cg7(C38–C39–C40–C41–C42–C43)	3,837(3)	17,6(3)	18,0	7,1	1
Cg7(N1–C1–C2–C3–C4–C5)–Cg10(C16–C17–C18–C19–C20–C21)	4,025(4)	23,9(3)	6,3	24,7	*x*, 3/2–*y*, 1/2+*z*

Tabela P18. Parametri Cl–O···π i C–H···π interakcija u kristalnim pakovanjima kompleksa **1–Se** i **(3–5)–Se**

1–Se				
Cl–O···Cg	O···Cg (Å)	γ (°)	Cl–O···Cg (°)	sim.op. na Cg
Cl1–O1···Cg6(N1–C1–C2–C3–C4–C5)	3,739(8)	12,78	156,1(4)	*x*, –*y*, –1/2+*z*
3–Se				
Cl–O···Cg	O···Cg (Å)	γ (°)	Cl–O···Cg (°)	sim.op. na Cg
Cl2–O5···Cg9(C7–C8–C9–C10–C11–C12)	3,945(8)	29,66	107,5(3)	1
4–Se				
Cl–O···Cg	O···Cg (Å)	γ (°)	Cl–O···Cg (°)	sim.op. na Cg
Cl2–O9···Cg9(C7–C8–C9–C10–C11–C12)	3,521(5)	2,77	171,9(3)	*x*, 1/2–*y*, 1/2+*z*
5–Se				
C–H···Cg	H···Cg (Å)	γ (°)	C–H···Cg (°)	sim.op. na Cg
C25–H25···Cg5(Se1–C13–N4–C15–C14)	2,97	23,50	118	*x*, 1+*y*, *z*
C40–H40···Cg8(N5–C23–C24–C25–C26–C27)	2,87	10,92	124	*x*, –1+*y*, *z*

Tabela P19. Parametri vodoničnih interakcija u kristalnim pakovanjima kompleksa **6–S** i **6–Se**

6–S				
D–H···A	H···A (Å)	D···A (Å)	D–H···A (°)	Sim. op. na A
N3–H3A···O3	2,54	3,182(4)	132	1
N3–H3A···O4	2,20	2,795(4)	126	1
N7–H7A···O7	2,12	2,884(4)	147	1
N7–H7A···O8	2,38	3,062(4)	136	1
C3–H3···O2	2,46	3,380(4)	168	1–*x*, 1–*y*, 2–*z*
C6–H6···O4	2,49	3,132(3)	127	1
C16–H16B···O8	2,51	3,441(5)	163	1
C22–H22···O8	2,58	3,279(5)	133	1
C24–H24···O5	2,52	3,363(5)	150	1/2–*x*, 1/2+*y*, 3/2–*z*
6–Se				
D–H···A	H···A (Å)	D···A (Å)	D–H···A (°)	Sim. op. na A
N3–H3A···O3	2,53	3,152(4)	130	–1+*x*, *y*, *z*
N3–H3A···O4	2,18	2,784(4)	127	–1+*x*, *y*, *z*
N7–H7A···O6	2,42	3,080(4)	134	1
N7–H7A···O8	2,03	2,806(3)	150	1
O9–H9A···O5	2,18(6)	2,963(5)	174(6)	1
C3–H3···O1	2,50	3,181(4)	130	1/2–*x*, –1/2+*y*, 1/2–*z*
C3–H3···O2	2,57	3,359(4)	143	–*x*, 2–*y*, 1–*z*
C4–H4···O5	2,58	3,021(4)	110	1
C6–H6···O4	2,52	3,144(3)	125	–1+*x*, *y*, *z*
C16–H16B···O6	2,55	3,502(4)	174	1
C33–H33B···O7	2,59(5)	3,497(5)	162(4)	3/2–*x*, –1/2+*y*, 1/2–*z*

Tabela P20. Parametri π···π steking interakcija u kristalnim pakovanjima kompleksa **6–S** i **6–Se**

6–S					
CgX–CgY	Rastojanje između centroida (Å)	α (°)	β (°)	γ (°)	sim.op. na Y
Cg5(S1–C7–N4–C9–C10)–Cg10(C26–C27–C28–C29–C30–C31)	3,6093(17)	4,14(14)	14,5	12,9	1
Cg6(S2–C23–N8–C25–C24)–Cg8(N5–C17–C18–C19–C20–C21)	3,6729(18)	5,34(15)	24,6	22,4	3/2–*x*, 1/2+*y*, 3/2–*z*
Cg6(S2–C23–N8–C25–C24)–Cg9(C10–C11–C12–C13–C14–C15)	3,6602(17)	4,85(14)	14,3	16,7	1
6–Se					
CgX–CgY	Rastojanje između centroida (Å)	α (°)	β (°)	γ (°)	sim.op. na Y
Cg5(Se1–C7–N4–C9–C10)–Cg10(C26–C27–C28–C29–C30–C31)	3,7102(16)	5,39(13)	14,9	16,2	1
Cg6(Se2–C23–N8–C25–C24)–Cg8(N5–C17–C18–C19–C20–C21)	3,9500(16)	11,73(14)	33,2	24,0	1/2–*x*, 1/2+*y*, 1/2–*z*
Cg6(Se2–C23–N8–C25–C24)–Cg9(C10–C11–C12–C13–C14–C15)	3,7356(16)	7,62(14)	14,2	18,3	1

Tabela P21. Parametri C–H···π interakcija u kristalnim pakovanjima kompleksa **6–S** i **6–Se**

6–S				
C–H···Cg	H···Cg (Å)	γ (°)	C–H···Cg (°)	sim.op. na Cg
C16–H16C···Cg10(C26–C27–C28–C29–C30–C31)	2,65	4,39	134	1/2+*x*, 3/2–*y*, –1/2+*z*
6–Se				
C–H···Cg	H···Cg (Å)	γ (°)	C–H···Cg (°)	sim.op. na Cg
C8–H8···Cg8(N5–C17–C18–C19–C20–C21)	2,96	18,45	137	–*x*, 2–*y*, –*z*
C16–H16A···Cg10(C26–C27–C28–C29–C30–C31)	2,77	5,97	137	1/2+*x*, 5/2–*y*, –1/2+*z*

Tabela P22. Parametri vodoničnih interakcija i međumolekulskih kontakata u kristalnim pakovanjima kompleksa **7–S** i **8–S**

7–S				
D–H···A	H···A (Å)	D···A (Å)	D–H···A (°)	Sim. op. na A
C18–H18···N7	2,12	2,8491(1)	142	1–*x*, –1/2+*y*, 1/2–*z*
C6–H6···N3	2,739	3,525(7)	142,9	2–*x*, –*y*, 1–*z*
C2–H2···S1	2,968	3,791(6)	148,5	2–*x*, –*y*, 1–*z*
8–S				
D–H···A	H···A (Å)	D···A (Å)	D–H···A (°)	Sim. op. na A
N6–H6···N3	2,681	3,328(5)	127,3	–*x*, 1–*y*, 1–*z*
C18–H18···S2	3,120	3,823(5)	133,74	1–*x*, 1–*y*, –*z*
C16–H16C···S1	3,151	4,071(7)	160,90	–*x*, 1–*y*, –*z*
C5–H5···S1	3,075	3,94 (5)	156,90	1+*x*, *y*, *z*

Tabela P23. Parametri π···π steking interakcija u kristalnim pakovanjima kompleksa **7–S** i **8–S**

7–S					
CgX–CgY	Rastojanje između centroida (Å)	α (°)	β (°)	γ (°)	sim.op. na Y
Cg7(N1–C1–C2–C3–C4–C5)–Cg7(N1–C1–C2–C3–C4–C5)	3,768(3)	0,0(2)	26,6	26,6	1–*x*, 1–*y*, 1–*z*
8–S					
CgX–CgY	Rastojanje između centroida (Å)	α (°)	β (°)	γ (°)	sim.op. na Y
Cg7(N1–C1–C2–C3–C4–C5)–Cg7(N1–C1–C2–C3–C4–C5)	3,600(4)	0,0(3)	20,8	20,8	1–*x*, –*y*, 1–*z*

Tabela P24. Parametri C–H···π interakcija u kristalnom pakovanju kompleksa **8–S**

8–S				
C–H···Cg	H···Cg (Å)	γ (°)	C–H···Cg (°)	sim.op. na Cg
C12–H12···Cg5(S1–C7–N4–C9–C8)	2,81	16,35	3,727(8)	2–*x*, 1/2+*y*, 1/2–*z*

Određivanje konstante stabilnosti

Program EQUID zasniva se na algoritmu u kojem se ravnotežno stanje opisuje na osnovu mernih podataka. Svojstva se biraju tako da dobijeni ekspermentalni podaci budu u skladu sa pretpostavljenim modelom ravnoteže. Konstanta stabilnosti K_{11}, koja opisuje formiranje kompleksa sa stehiometrijom 1:1 (metal: ligand), može se predstaviti sledećim jednačinama (1)-(3):

$$M^{2+} + HL \rightleftarrows [M(HL)]^{2+} \qquad K_{11} = \frac{\{[M(HL)]^{2+}\}}{[M^{2+}][HL]} \qquad (1)$$

Ravnotežno stanje koja se povezuje sa vezivanjem drugog liganda može se izraziti kao postepena konstanta stabilnosti K_{12}:

$$[M(HL)]^{2+} + HL \rightleftarrows [M(HL)_2]^{2+} \qquad K_{12} = \frac{\{[M(HL)_2]^{2+}\}}{\{[M(HL)]^{2+}\}[HL]} \qquad (2)$$

Ili kroz kumulativnu konstantu stabilnosti:

$$M^{2+} + 2HL \rightleftarrows [M(HL)_2]^{2+} \qquad \beta = \frac{\{[M(HL)_2]^{2+}\}}{[M^{2+}][HL]^2} \qquad (3)$$

Gde M^{2+} predstavlja jon metala, HL molekul liganda, a $M(HL)^{2+}$ i $M(HL)_2{}^{2+}$ formirane kompleksne vrste.

Biografski podaci o kandidatu

Sanja B. Kokanov (rođ. Marković) je rođena u Beogradu 1992. godine. Osnovnu školu „Petar Kočić“ završila je kao nosilac Vukove diplome 2007. godine u Inđiji. Gimnaziju u Inđiji završila je 2011. godine takođe kao nosilac Vukove diplome. Univerzitet u Beogradu – Hemijski fakultet upisala je 2011. godine, smer profesor hemije, koji je završila 2015. godine kao najbolji student na ovom smeru sa prosečnom ocenom 8,82 (8 i 82/100). Završni rad odbranila je na Katedri za opštu i neorgansku hemiju sa ocenom 10. Iste godine upisala je master akademske studije Univerziteta u Beogradu – Hemijskog fakulteta koje je završila 2016. godine sa prosečnom ocenom 10,00 (deset i 0/100). Diplomski rad odbranila je na istoj Katedri kao i završni rad, sa ocenom 10. Doktorske akademske studije Univerziteta u Beogradu – Hemijskog fakulteta, smer Hemija, je upisala 2016. godine na Katedri za opštu i neorgansku hemiju. Tokom studija Sanja Kokanov je bila stipendista Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja kao i stipendista opštine Inđija. Kao stipendista u okviru PROM Programa boravila je na Univerzitetu u Gdanjsku u Poljskoj (maj 2019). Od jula 2018. godine bila je zaposlena kao istraživač-pripravnik na Hemijskom fakultetu u Beogradu na projektu „Interakcije pririodnih proizvoda, njihovih derivata i kompleksnih jedinjenja sa proteinima i nukleinskim kiselinama” (172055; 2011–2019), finansiranog od strane Ministarstva za prosvetu, nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije. U maju 2019. godine izabrana je u zvanje istraživač-saradnik. U dosadašnjem pedagoškom radu bila je angažovana za izvođenje vežbi iz predmeta Osnovi geometrijske kristalografije i Praktikum iz neorganske hemije 1 na Univerzitetu u Beogradu – Hemijskom fakultetu, dok je na Univerzitetu u Beogradu – Poljoprivrednom fakultetu bila angažovana na predmetima Opšta i neorganska hemija i Hemija. Član je Srpskog hemijskog društva, Kluba mladih hemičara Srbije i Srpskog kristalografskog društva.

Objavljeni naučni radovi i saopštenja koji čine deo disertacije

M21 *– Radovi objavljeni u vrhunskim međunarodnim časopisima*

[1] Kokanov S.B., Filipović N.R., Višnjevac A., Novaković I., Janjić G., Holló B.B., Ramotowska S., Nowicka P., Makowski M., Uğuz Ö., Koca A., Todorović T.R., A detailed experimental and computational study of Cd complexes with pyridyl-based thiazolyl-hydrazones, Appl. Organomet. Chem, 37 (2023) e6942, https://doi.org/10.1002/aoc.6942.

[2] Marković S.B., Maciejewska N., Olszewski M., Višnjevac A., Puerta A., Padrón J.M., Novaković I., Kojić S., Fernandes H.S., Sousa S.F., Ramotowska S., Chylewska A., Makowski M., Todorović T.R., Filipović N.R., Study of the anticancer potential of Cd complexes of selenazoyl-hydrazones and their sulphur isosters, Eur. J. Med. Chem, 235 (2022) 114494, https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114449.

M64 *– Saopštenja sa skupova od nacionalnog značaja*

[1] Kokanov S.B., Višnjevac A., Filipović N.R., Todorović T.R., Synthesis and characterization of complex Cd(II) with hydrazonyl-1,3-chalcogenazoles, *29th Conference of the Serbian Crystallographic Society*, Ruma, Serbia, June 27–28, 2024, Book of Abstracts p. 16.

[2] Marković S.B., Višnjevac A., Filipović N.R., Todorović T.R., Synthesis and characterization of Cd(II) complexes with (1,3-thiazol-2-yl)hydrazones, *26th Conference of the Serbian Crystallographic Society*, Silver Lake, 27-28 June 2019, Book of abstract, p. 53.

[3] Kotlaja K.N., Marković S.B, Filipović N.R., Todorović T.R., Synthesis and structural characterization of novel Cd(II) complex with Schiff base derivative of 1,3-thiazole, *Seventh Conference of Young Chemists of Serbia*, Belgrade, 2. November 2019, Book of abstract CS PP 09, p. 87.

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора **Сања Коканов**

Број индекса **ДХ19/2016**

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

„Синтеза и карактеризација комплекса са хидразонил-селеназолима и хидразонил-тиазолима”

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

Потпис аутора

У Београду, _____

_____

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутор **Сања Коканов**

Број индекса **ДХ19/2016**

Студијски програм **Хемија**

Наслов рада „**Синтеза и карактеризација комплекса са хидразонил-селеназолима и хидразонил-тиазолима”**

Ментори **др Тамара Тодоровић, редовни професор Универзитета у Београду – Хемијског факултета и др Ненад Филиповић, редовни професор Универзитета у Београду – Пољопривредног факултета**

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

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

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

Потпис аутора

У Београду, _____

_____

Изјава о коришћењу

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

„Синтеза и карактеризација комплекса са хидразонил-селеназолима и хидразонил-тиазолима”

која је моје ауторско дело.

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

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

1. Ауторство

2. Ауторство - некомерцијално

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

4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима

5. Ауторство – без прераде

6. Ауторство – делити под истим условима

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

Потпис аутора

У Београду, _____

_____

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

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

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

4. **Ауторство - некомерцијално – делити под истим условима**. Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

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

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