



UNIVERZITET CRNE GORE
METALURŠKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET

BALTIĆ ANA

SINTEZA I KARAKTERIZACIJA NOVIH DITIOKARBAMATO
KOMPLEKSA SA S- I N- DONORSKIM LIGANDIMA

MASTER RAD

PODGORICA, 2023. GODINE

PODACI I INFORMACIJE O STUDENTU

Ime i prezime: Baltić Ana

Datum i mjesto rođenja: 10.11.1997. godine u Mojkovcu, Crna Gora

Naziv završenog osnovnog studijskog programa: Hemijska tehnologija, MTF, Podgorica

Naziv završenog specijalističkog studijskog programa: Hemijska tehnologija, MTF, Podgorica

Godina završetka specijalističkih studija: 2020. godine

INFORMACIJE O MASTER RADU

Naziv master studija: Studijski program Hemijska tehnologija

Naziv rada: Sinteza i karakterizacija novih ditiokarbamato kompleksa sa S- i N- donorskim ligandima“

Fakultet: Metalurško-tehnološki fakultet, Podgorica

UDK, OCJENA I ODBRANA MASTER RADA

Datum prijave master rada: 11.02.2022.

Datum sjednice Vijeća na kojoj je prihvaćena tema: 23.06.2022.

Mentor: Prof. dr Zorica Leka

KOMISIJA ZA OCJENU TEME I PODOBNOSTI MAGISTRANDA/ OCJENU RADA/

Doc. dr Milica Kosović- Perutović, MTF u Podgorici

Prof. dr Zorica Leka, MTF u Podgorici - mentor

Prof. dr habil. dr h.c. Goran Kaluđerović, Univerzitet u Merseburgu, Njemačka

KOMISIJA ZA ODBRANU:

Doc. dr Milica Kosović- Perutović, MTF u Podgorica

Prof. dr Zorica Leka, MTF u Podgorici - mentor

Prof. dr habil. dr h.c. Goran Kaluđerović, Univerzitet u Merzeburgu, Njemačka

Prof. dr Nada Blagojević, MTF u Podgorici

Prof. dr Miljan Bigović, PMF u Podgorici

Lektor: Autolektura

Datum odbrane: 09.02.2023.

Univerzitet Crne Gore
Metalurško-tehnološki fakultet

IZJAVA O AUTORSTVU

Kandidat: Baltić Ana

Na osnovu člana 22 Zakona o akademskom integritetu, ja, dolje potpisani/potpisana

IZJAVLJUJEM

pod punom krivičnom i materijalnom odgovornošću da je magistarski rad pod nazivom „Sinteza i karakterizacija novih ditiokarbamato kompleksa sa S- i N- donorskim ligandima“ rezultat sopstvenog istraživačkog rada, da nijesam kršio/kršila autorska prava i koristio/koristila intelektualnu svojinu drugih lica i da je navedeni rad moje originalno djelo.

Podgorica, 2022. godine

Potpis studenta

ZAHVALNICA

Ovaj magistarski rad je rezultat istraživanja sprovedenih na Metalurško-tehnološkom fakultetu u Podgorici i University of Applied Sciences Merseburg u Njemačkoj. Ovom prilikom želim da se zahvalim profesorima, kolegama i porodici koji su zajedno sa pohvalama i kritikama učinili da sazrim kao tehnolog i kao osoba. Zahvalnost na prvom mjestu dugujem svojoj mentorki prof. dr Zorici Leka na povjerenju koje mi je ukazala uključivši me u ovo interesantno istraživanje. Hvala joj na stručnim sugestijama i savjetima, uloženom trudu, izdvojenom vremenu kao i nesebičnoj pomoći prilikom realizacije rada. Njena posvećenost nauci i neizmjerni entuzijazam učinili su da ovo nezaboravno putovanje zvano master bude ljepše.

Posebnu zahvalnost dugujem prof. dr Goranu Kaluđeroviću koji je pratio moj rad tokom boravka na Univerzitetu u Merseburgu, davao ideje i velikodušno pružao svoje znanje. Vašom posvećenošću i pozitivnošću svi koraci u mom svijetu nauke, iako još mali, prošli su lakše.

Takođe, najljepše se zahvaljujem i članu komisije za ocjenu master rada: doc.dr Milici Kosović-Perutović, kao i prof. dr Miljanu Bigović, prof. dr Nadi Blagojević, na korisnim sugestijama.

Željela bih iskazati zahvalnost i kolegama koji su uvijek bili spremni da izađu u susret kada mi je bila potrebna pomoć, na korisnim hemijskim i životnim savjetima, raznim interesantnim idejama, razgovorima i na lijepo provedenom zajedničkom vremenu.

Na kraju, voljela bih da izrazim neizmjernu zahvalnost svojim najbližima. Porodici, koja je bila i ostala moja bezrezervna podrška svih ovih godina. Hvala im što su me bodrili čak i onda kada izbor nije bio lak.

IZVOD

U ovom radu su sintetisani i okarakterisani mješoviti kompleksi cinka(II) sa amonijum-iminodiacetaditiokarbamato ligandom, $(\text{NH}_4)_3\text{idadc}$ (*S*-donorski) i etilendiaminom (*N*-donorski ligand).

Osnovni cilj rada jeste dobiti mješovite komplekse sa *S*- i *N*- donorskim ligandima.

Odeđivanjem uslova (temperature, količinskog odnosa liganada i metala, vremena reakcije, rastvarača u kom se izvodi sinteza, načina i redosleda dodavanja liganda) optimizovan je postupak dobijanja pomenutih kompleksa. Uspješno je sprovedena sinteza i spektroskopska analiza. Kompleksi su okarakterisani korišćenjem sledećih fizičko-hemijskih metoda: nuklearno-magnetna rezonantna spektroskopija (NMR), infracrvena spektroskopija (IR), ultraljubičasta-vidljiva spektroskopija (UV/Vis), elementarna analiza kao i računarskim metodama strukturne analize.

U sintezi su korišćeni: cink(II)-hlorid, amonijum-iminodiacetato-ditiokarbamat ($(\text{NH}_4)_3\text{idadc}$), sintetisan po već poznatoj proceduri, i etilendiamin kao komercijalni proizvod.

Rezultati ukazuju da je moguće dobiti mješovite komplekse cink(II) sa ditiokarbamatom i etilendiaminom u različitim odnosima kada se sinteze izvode u različitim rastvaračima. Sintezom u etanolu sa odnosom metal:*S*-ligand:*N*-ligand = 1:1:1 dobija se tetraedarski kompleks, dok sintezom u dihlormetanu sa odnosom metal:*S*-ligand:*N*-ligand = 1:1:2 dobija se oktaedarski kompleks.

Ključne riječi: cink(II), kompleksi, ditiokarbamati, IR, NMR, UV/Vis.

ABSTRACT

In this work, mixed complexes of zinc(II) with ammonium-iminodiacetate dithiocarbamate ligand, $(\text{NH}_4)_3\text{idadc}$ (*S*-donor) and ethylenediamine (*N*-donor ligand) were synthesized and characterized. The main goal of the work is to obtain mixed complexes with *S*- and *N*-donor ligands.

By adjusting the conditions (temperature, quantitative ratio of ligands and metals, reaction time, solvent in which the synthesis is performed, method and order of addition of ligands), the procedure for obtaining the mentioned complexes was optimized. Synthesis and spectroscopic analysis were successfully carried out. The complexes were characterized using the following physicochemical methods: nuclear magnetic resonance spectroscopy (NMR), infrared spectroscopy (IR), ultraviolet-visible spectroscopy (UV/Vis), elemental analysis as well as computational methods of structural analysis.

The following were used in the synthesis: zinc(II)-chloride, ammonium-iminodiacetate dithiocarbamate ($(\text{NH}_4)_3\text{idadc}$), synthesized according to an already known procedure, and ethylenediamine as a commercial product.

The results indicate that it is possible to obtain mixed complexes of zinc(II) with dithiocarbamate and ethylenediamine in different ratios when syntheses are performed in different solvents. Synthesis in ethanol with a ratio of metal:*S*-ligand:*N*-ligand = 1:1:1 gives a tetrahedral complex, while synthesis in dichloromethane with a ratio of metal:*S*-ligand:*N*-ligand = 1:1:2 gives an octahedral complex .

Key words: zinc(II), complexes, dithiocarbamates, IR, NMR, UV/Vis.

SADRŽAJ:

1. UVOD.....	1
2. TEORIJSKI DIO	3
2.1. Ditiokarbamati	3
2.1.1. Dobijanje ditiokarbamata.....	3
2.1.2. Reakcije ditiokarbamata	5
2.1.3. Načini vezivanja ditiokarbamata sa metalnim centrom.....	6
2.1.4. Načini sinteze kompleksa sa ditiokarbamatima.....	7
2.1.5. Primjena ditiokarbamata	8
2.2. Ditiokarbamato kompleksi.....	10
2.3. Ditiokarbamato kompleksi cinka(II).....	16
2.3.1. Primjena kompleksa cinka(II) sa ditiokarbamatima	16
2.3.2. Strukturne karakteristike kompleksa cinka sa ditiokarbamatima.....	17
2.4. Cink(II) sa ditiokarbamatom i <i>N</i> -donorskim ligandima.....	20
2.5. Iminodiacetat-ditiokarbamatni jon (idatc^{3-}).....	25
2.6. Etilendiamin.....	26
2.7. Nuklearna magnetna rezonanca (NMR)	26
2.8. Infracrvena spektroskopija	30
2.9. UV/Vis spektroskopija	31
2.10. Računarske metode u hemiji.....	32
3. EKSPERIMENTALNI DIO	34
3.1. Metode sinteze pojedinih jedinjenja	34
3.1.1. Sinteza ligand prekursora, amonijum-iminodiacetato-ditiokarbamata, $(\text{NH}_4)_3\text{idatc}$	34
3.1.2. Sinteza kompleksa $\text{NH}_4[\text{Zn}(\text{idatc})(\text{en})]$, (K1)	35
3.1.3. Sinteza kompleksa $\text{NH}_4[\text{Zn}(\text{idatc})(\text{en})_2]$, (K2).....	35
3.2. Metode analize	36
3.2.1. NMR analiza.....	36
3.2.2. Infracrvena spektroskopska analiza (IR)	37
3.2.3. Ultraljubičasto-vidljiva spektroskopska analiza (UV/Vis).....	38
3.2.4. Elementarna analiza.....	38
3.2.5. Računarske metode strukturne analize	38
4. REZULTATI I DISKUSIJA.....	39
4.1. Rezultati analize liganda L1 (amonijum-iminodiacetato-ditiokarbamata).....	39
4.1.1. NMR spektri $(\text{NH}_4)_3\text{idatc}$ (ligand prekursora).....	39
4.1.2. IR spektri $(\text{NH}_4)_3\text{idatc}$ (ligand prekursora).....	40
4.2. Rezultati analize liganda L2 (etilendiamina)	41
4.2.1. NMR spektri etilendiamina.....	41
4.3. Rezultati analize kompleksa $\text{NH}_4[\text{Zn}(\text{idatc})(\text{en})]$, (K1)	43
4.3.1. NMR analiza za K1	43
4.3.2. Simulirani NMR spektri za K1	45
4.3.3. IR spektri za K1	46
4.3.4. Elementarna analiza za K1	47
4.3.5. UV/Vis spektar za K1	48
4.3.6. Rastvorljivost za K1	49
4.3.7. Struktura kompleksa K1	49
4.4. Rezultati NMR analize $\text{NH}_4[\text{Zn}(\text{idatc})(\text{en})_2]$ kompleksa, (K2).....	51

4.4.1.	NMR spektri	51
4.4.2.	Simulirani NMR spektri za K2	52
4.4.3.	IR spektri za K2	53
4.4.4.	Elementarna analiza za K2	55
4.4.5.	UV/Vis spektar za K2	55
4.4.6.	Rastvorljivost za K2	56
4.4.7.	Struktura kompleksa K2	57
4.5.	Poređenje optimizovanih geometrija kompleksa K1 i K2	58
4.5.1.	Poređenje dužina veza	59
4.5.2.	Poređenje uglova veza	60
5.	ZAKLJUČAK.....	62
6.	LITERATURA	63

1. UVOD

Koordinaciona jedinjenja (kompleksi) predstavljaju grupu jedinjenja u kojima su jedan ili više centralnih metalnih jona okruženi drugim atomima ili grupama atoma (ligandima), koji posjeduju najmanje jednu koordinacionu vezu sa centralnim metalnim jonom [1].

Primjena metala i kompleksa metala kako u tradicionalnoj tako i u modernoj medicini pokazuje da u različitim oblastima farmaceutske i medicinske struke, kompleksi metala imaju veliki značaj [2,3]. Kompleksna jedinjenja metala nude određene prednosti u odnosu na uobičajene lijekove, uključujući širok spektar koordinacionih brojeva i geometrija, dostupnih redoks stanja, „mogućnost modulacije osobina i aktivnosti“ u smislu termodinamike i kinetike supstitucije liganda, kao i široku strukturnu raznolikost [4].

Medicinska neorganska hemija je napredna oblast istraživanja, koja je u početku podstaknuta otkrićem metalofarmaceutika *cis*-platine. Danas, oko 50 godina nakon što je odobren kao hemioterapijsko sredstvo, ovaj revolucionarni lijek je i dalje jedan od najuspješnijih i najprodavanijih lijekova protiv raka [5]. Pored toga, metali se nalaze u metaloenzimima i uključeni su u više bioloških procesa, od razmjene elektrona do katalize i uloge u aktivnosti samih enzima i njihovih strukturnih karakteristika [6,7].

Osobine kompleksa su u podjednako velikoj mjeri određene osobinama liganda, koliko i osobinama centralnog metalnog jona za koji je dati ligand (ili ligandi) vezan. Značajno je napomenuti da je za biološku aktivnost metalnih kompleksa najčešće veoma važan neki od donorskih heteroatoma samog liganda [8].

Ditiokarbamati predstavljaju grupu organskih jedinjenja sa velikim opsegom uloga i primjena. Izuzetna raznovrsnost ditiokarbamata, posledica jednostavne razmjene supstituenta na atomu azota, kao i činjenica da formiraju stabilne komplekse sa velim brojem prelaznih metala dovela je ova jedinjenja u fokus interesovanja neorganske i organometalne hemije. Iz tog razloga poznati su kompleksi ditiokarbamata sa različitim metalnim jonima: Zn(II), Cu(II), Ni(II), Co(II), Co(III), Mn(II), Cd(II), Cr(III), Pt(II), Pd(II), Au(III), Mo(VI), Ru(II), Ru(III). Ovi kompleksi imaju raznoliku primjenu, sa posebnim fokusom na fungicidnu aktivnost. Poslednjih decenija pokazalo se da ova jedinjenja imaju i veliki uticaj i na biljne i životinjske vrste, uključujući i čovjeka [9]. U ovom radu koristili smo iminodiacetat-ditiokarbamat u obliku amonijum-soli, $(\text{NH}_4)_3\text{idadt}$, kao *S*-donorski ligand i etilendiamin kao *N*-donorski ligand. Oni imaju odlične sposobnosti koordinacije za metalne centre i potencijalne mogućnosti primjene u različitim oblastima.

Sintetisan je veliki broj kompleksa sa ditiokarbamatima kao ligandima, ali je poznat mali broj mješovitih kompleksa koji pored ditiokarbamata sadrže drugi *N*-donorski ligand. Prema tome, jedan od ciljeva rada bila je sinteza kompleksa sa mješovitim ligandima gdje će jedan ligand biti

ditiokarbamat a drugi etilendiamin (kao *N*-donorski ligand). Ditiokarbamato kompleksi sa mješovitim ligandima su interesantni uglavnom iz dva razloga: prvo, moguće su različite strukturne i elektronske osobine u odnosu na jednostavne ditiokarbamato-komplekse; drugo, smatraju se modelima metaloenzima.

Predmet ovog istraživanja je bio ispitivanje eksperimentalnih uslova za dobijanje ditiokarbamato kompleksa Zn(II) sa mješovitim ligandima. Različiti uslovi sinteze dovode do različitog ponašanja i vezivanja liganada za centralni atom što utiče na osobine nastalog jedinjenja. Nakon dobijanja kompleksa izvršena je njihova karakterizacija koristeći metode kao što su IR, UV/Vis, NMR i elementarna analiza kao i računarske metode optimizacije geometrije.

Dobijanje novih kompleksa je značajan rezultat jer se širi spektar jedinjenja i potencijalno korisnih aktivnih komponenti različitih proizvoda. Na taj način se povećava mogućnost dobijanja jedinjenja koja imaju potencijalnu primjenu u oblastima medicine, farmacije, zaštite životne sredine itd [10].

2. TEORIJSKI DIO

2.1. Ditiokarbamati

Ditiokarbamati su važna jedinjenja u farmaceutskoj hemiji, industrijskoj hemiji i agrohemiji. Na primjer jedinjenje pod nazivom „Tiram“, koje se koristi kao fungicid u poljoprivredi, ali i kao sredstvo za zaštitu sjemena. S druge strane, ovo jedinjenje pokazuje inhibitornu aktivnost prema enzimu 11 β -HSD2 koji se nalazi u ljudskom organizmu. Prema istraživanjima sprovedenim od strane Atanasova, inhibicija enzima 11 β -HSD2 tiramom je trajna [11,12]. Ovo je značajno zato što tiram inhibicijom 11 β -HSD2 reguliše reakcije posredovane glukokortikosteroidima u epitelnim ćelijama pluća. Glukokortikosteroidi imaju nekoliko značajnih funkcija u organizmu od čega su najznačajnije smanjenje imunog odgovora organizma, sprečavanje prevelikog antiinflamatornog dejstva imunog sistema, regulacija metabolizma glukoze, masti i druge [13].

Ditiokarbamati mogu da uđu u tijelo kroz gastrointestinalni trakt, pluća i kožu. Prisustvo katjona metala koji se nalaze u prirodi i hrani može uticati na apsorpciju etilenbisditiokarbamata iz gastrointestinalnog trakta. Uobičajeni metabolički proizvod svih ditiokarbamatnih fungicida je ugljen-disulfid. On se može dalje metabolisati u organizmu čime dolazi do formiranja tiouree (antitiroidna supstanca), što bi moglo da objasni zašto različiti ditiokarbamati utiču na funkciju štitaste žlijezde [14]. Zbog poznatih teratogenih svojstava ovog jedinjenja kod laboratorijskih životinja, degradacija etilenbisditiokarbamata u životnoj sredini do etilentiouree (ETU) je zabrinjavajuća. Prijavljeno je da se *in vivo* i *in vitro* ETU metaboliše u etilenureu sa oslobađanjem elementarnog sumpora. Nagrađeni sumpor se može vezati za makromolekule u jetri i može uticati na aktivnost određenih enzima endoplazmatičnog retikuluma. Spekuliše se da vezivanje ovog reaktivnog atoma sumpora u štitastoj žlijezdi može dovesti do smanjenja jodovanja tirozina, što dovodi do disfunkcije same tiroidne žlijezde [15].

Ditiokarbamati se uglavnom brzo izlučuju bubrezima. Prema jednoj studiji, poluvrijeme eliminacije ETU je oko 100 sati. S druge strane, efekat tirama na acetaldehid-dehidrogenazu i druge enzime traje 10-14 dana [16].

2.1.1. Dobijanje ditiokarbamata

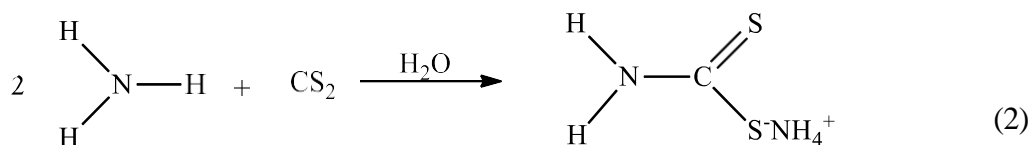
Glavni način dobijanja ditiokarbamata sastoji se u reakciji između odgovarajućeg amina i ugljen-disulfida. U reakcijama dobijanja ditiokarbamata mogu se koristiti primarni, sekundarni, alifatični i aromatični amini. Ova reakcija je katalizovana jakom bazom i u njenom odsustvu prinos je približno jednak polovini utrošene količine polaznog amina [8].

Ditiokarbamatne soli alkalnih metala opšte formule ($R_2NCSS^-M^+$) mogu se dobiti u reakciji predstavljenoj sledećom jednačinom (1):



U ovim reakcijama nastaje čvrsta supstanca, blijedo obojena, rastvorna u vodi i u polarnim organskim rastvaračima [8].

Prema reakciji predstavljenoj jednačinom (2) može se sintetisati amonijum-so ditiokarbaminske kiseline:



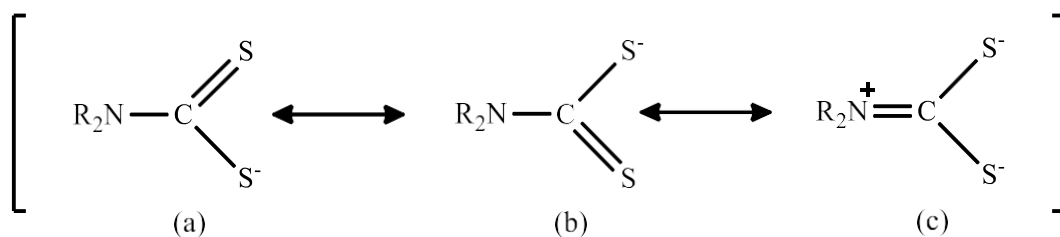
Zakiseljavanjem koncentrovanog rastvora ove soli dobija se ditiokarbaminska kiselina kao čvrsta kristalna supstanca. Ove kiseline su jako nestabilne i vrlo mali broj ih je izolovan. Svojom razgradnjom daju polazni amin i ugljen-disulfid. Iako su nestabilne mogu se kratko vrijeme čuvati na temperaturi ispod 5°C. Moguće ih je istaložiti iz vodenog rastvora ditiokarbamata dodavanjem neke jake mineralne kiseline [8].

Poznati su i neki organski ditiokarbamati. Dialkilamin, ugljen-disulfid i organski supstrat mogu se kombinovati prilikom sinteze organskih ditiokarbamata u jednom koraku. Poželjni organski supstrati su: alken, dien ili epoksid. Dodatno, organski halogenidi i soli amonijum ili metal-ditiokarbamata mogu se koristiti pri procesu sinteze organskih ditiokarbamata u dva koraka [8].

N-supstituisane ditiokarbaminske kiseline nastaju reakcijom CS_2 sa primarnim ili sekundarnim aminom u alkoholnom ili vodenom rastvoru prije nego što dalje reaguju sa amonijakom (3) pri čemu nastaju amonijum-soli *N*-supstituisanih kiselina. Uobičajeno je da se so sintetiše pomoću hidroksida alkalnog metala da bi se sačuvao vrijedan polazni amin [8].



Korišćenje jednostavne kondenzacije aril-diazonijum-fluoroborata, ugljen-disulfida i amina u vodenom rastvoru, u odsustvu bilo kakvog katalizatora na bazi prelaznih metala, na sobnoj temperaturi predstavlja brz, efikasan i ekološki prihvatljiv metod za sintezu *S*-aril ditiokarbamata. Proizvodi se prečišćavaju kristalizacijom iz etanola, a proces ne uključuje toksične rastvarače [8]. Struktura ditiokarbamatne grupe predstavljena je rezonancionim strukturama na slici 1:



Slika 1. Rezonantni oblici ditiokarbamato-anjona

Rezonantni oblik (c) prikazuje negativna naelektrisanja na atomima sumpora i pozitivno naelektrisanje na azotu, a veza N-C ima karakter djelimično dvostruke veze što znači da je otežana rotacija oko nje [17].

Ditiokarbamato anjonski ligandi sa povećanim baznim karakterom na atomima sumpora, zbog π -donorskih osobina amino supstituenata, mogu stabilizovati komplekse u različitim oksidacionim stanjima. Sposobnost ditiokarbamatnih liganada za stabilizaciju niskog i visokog valentnog stanja metalnih jona se generalno pripisuje postojanju ditiokarbamat tautomerije. Ditiokarbamatni oblik (a,b) sugeriše da postoji slobodni par elektrona lokalizovan na azotu (sp^3) i otuda ovaj molekul treba da ima piramidalni raspored supstituenata. Dok se kod ditiokarbamatnog oblika (c) ovaj elektronski par delokalizuje između ugljenika i azota (koji prelaze u sp^2 hibridizaciju) a veza tako dobija parcijalni karakter dvostruke veze. Dakle, ditiokarbamat kao meki donorski ligand oblika (a,b) je najsposobniji za vezivanje za niskovalentne atome metala. Za razliku od njega, tautomerni oblik (c), velikog negativnog naelektrisanja lokalizovanog na sumporu smatra se tvrdim donorskim ligandom najpogodnijim za visokovalentne veze sa atomima metala [17].

2.1.2. Reakcije ditiokarbamata

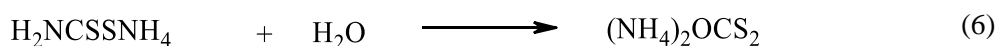
Ditiokarbamati dobijeni iz primarnih amina su nestabilni, a u prisustvu baze se pretvaraju u odgovarajuće izotiocijanate prema sledećoj jednačini (4):



Disupstituisani ditiokarbamati su znatno stabilniji iako se i oni razlažu u kiselim uslovima kao što je prikazano jednačinom (5):



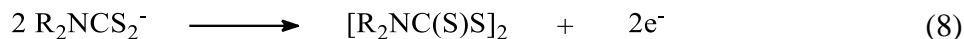
Amonijum-so ditiokarbaminske kiseline hidrolizuje prema jednačini (6):



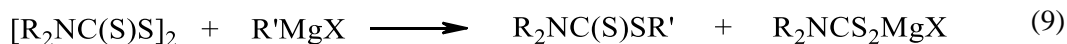
Ditiokarbamati se lako alkiluju na sumporu, da bi se postiglo metilovanje ditiokarbamata, postupak teče prema datoj jednačini (7):



Takođe, oksiduju se i daju odgovarajuće radikale gradeći tiuram-disulfide prema jednačini (8):

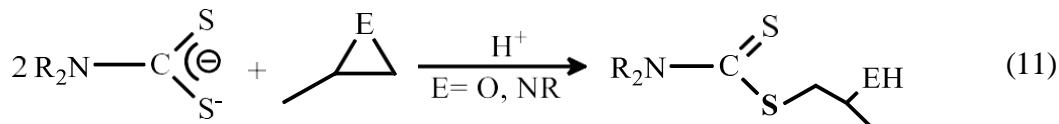
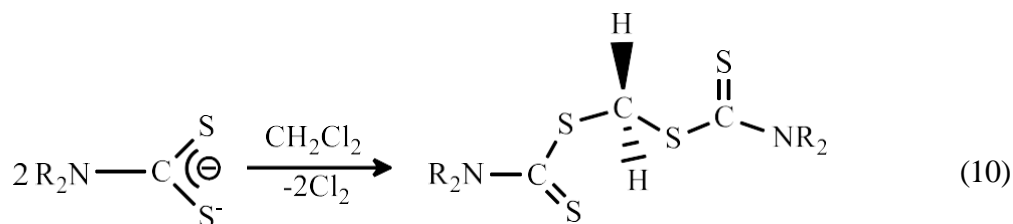


Grignard-ovi (Grinjarovi) reagensi sa tiuram-disulfidom proizvode estre ditiokarbaminske kiseline, jednačina (9):



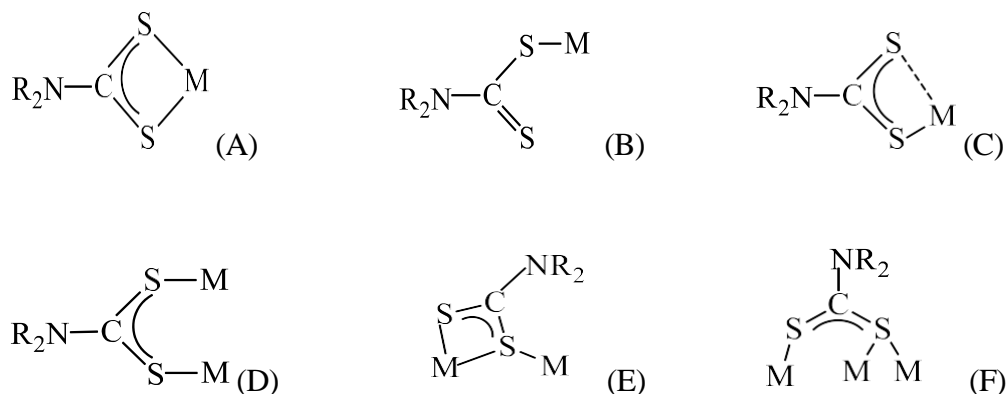
Ditiokarbamati mogu reagovati sa solima prelaznih metala formirajući mnoge ditiokarbamato komplekse [17].

Ditiokarbamati su *relativno nukleofilni* i lako supstituišu halide. Na primjer, u dihlorometanu ditiokarbamat polako reaguje, kao što je prikazano reakcijom ispod, da bi se dobilo jedinjenje metilenbis(ditiokarbamat) (10). Slična reaktivnost je zabilježena sa benzyl-halidom. Može se i reći da su *dovoljno nukleofilni* pri reakcijama sa epoksidima i aziridinima što rezultuje otvaranjem prstena, kako je prikazano jednačinom (11) [8].



2.1.3. Načini vezivanja ditiokarbamata sa metalnim centrom

Sposobnost ditiokarbamata da formira stabilne komplekse sa jonima prelaznih metala popunjavajući njihove s, p i d orbitale čini ih superiornim ligandima. Mogu se koordinovati preko ditiokarbamatne grupe za metalne centre na najmanje devet različitih načina koordinacije. Njih šest se često sreću i imaju očiglednu biološku relevantnost, njihove strukture su predstavljene na slici 2 [8].



Slika 2. Najznačajniji načini vezivanja ditiokarbamata za metal [8]

Ditiokarbamati se najčešće ponašaju kao helatni ligandi (slika 2, A) formiranjem dvije približno ekvivalentne veze metal-sumpor. Ugao koji se formira između (S-M-S) je u rasponu od 65-80° i zavisi od veličine liganda na metalnom jonu. Od toga, takođe, zavise i dužine veza i kreću se od 2,25 do 2,55 Å. Zbog helatnog efekta ovaj način vezivanja je termodinamički favorizovan [8].

Monodentatni pristup liganda metalu prikazan je na slici 2 (B) i obično se dešava kada nema mjesta za drugu koordinaciju sumpora zbog steričnih i elektronskih smetnji drugih liganada vezanih za metal ili kada gubitak liganda (koji bi bio potreban za takvu koordinaciju) ima visoku aktivacionu barijeru. To takođe može biti uzrokovano elektronskim smetnjama metalnog centra. Na primjer, kada ne postoji prazna orbitala na metalnom centru sa odgovarajućom simetrijom i/ili energijom koja može da prihvati slobodni elektronski par na drugom atomu sumpora. Ovaj način koordinacije je relativno čest u kompleksima zlata [8]. Postoje primjeri gdje kompleksi zlata(III) sadrže dva monodentatna ditiokarbamatna liganda i jedan helatni ligand [18].

Kao što bi se moglo očekivati, monodentatni ligandi pokazuju sasvim drugačije dužine veze ugljenik-sumpor. U nekim slučajevima dvije metal-sumpor veze su prilično različite, ali ipak unutar očekivanog opsega za datu interakciju. Ovo je uobičajeno nazvan “*anisobidentatni*” način koordinacije (slika 2C). Ponekad je ovaj način vezivanja diskutabilan kada su u pitanju dužine veza zbog postojanja *cis* i *trans* uticaja [8].

Svi ostali oblici vezivanja zahtjevaju da ditiokarbamat premošćuje dva ili više atoma metala, do najviše četiri, kao što je prikazano na slici 2(D, E i F). Malo je vjerovatno da će takve interakcije biti stabilne u rastvoru [8].

2.1.4. Načini sinteze kompleksa sa ditiokarbamatima

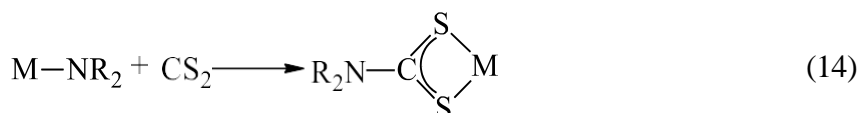
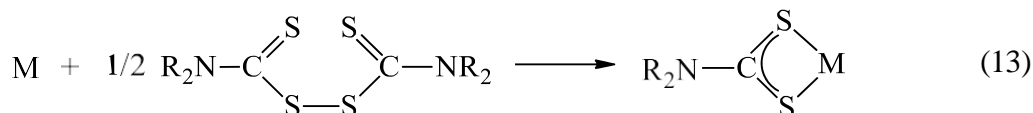
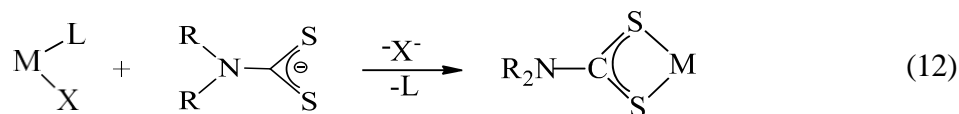
Kompleksi ditiokarbamata prelaznih metala su generalno sintetisani putem jednostavnih supstitucionih reakcija. Nakon dodatka ditiokarbamatne soli prekursoru (odgovarajući metalni

kompleks [MLX] dolazi do zamjene i neutralnog i anjonskog odlazećeg liganda (L i X), (jednačina 12). Oksidaciono stanje metala se ne mijenja tokom ovog procesa. Ovom metodom je dobijen petntakoordinovani tehnećijum(V)-ditiokarbamatnitrid, [TcN(S₂CNR₂)₂], koji nalazi široku upotrebu kao radiofarmaceutik [8].

Drugi način koji ima neku opštu primjenu je oksidativna adicija tiuram-disulfida na metalni centar (jednačina 13). Ovo zahtijeva da se početni metalni centar lako oksiduje i često (ali ne uvijek) završava ugradnjom dva ditiokarbamatna liganda. Najbolji primjer ovog postupka je dodavanje tiuram-disulfida u CuCl₂ pri čemu se dobijaju bakar(III) kompleksi [Cu(S₂CNR₂)Cl₂] [8].

Treći način (koji ima ograničeniju primjenjivost), predstavlja dodavanje ugljen-disulfida u prethodno formirano metal-amidno jedinjenje (jednačina 14). Navedana metoda je moguća ako su reaktanti stabilni i sintetički dostupni [8].

Postoje brojna druga jedinjenja i metode koje se koriste pri sintezi metalnih kompleksa ditiokarbamata uključujući: inserciju organskih izotiocijanata u metal-hidrid ili metal-tiolat, disocijacija ditioestara, oksidativna adicija kalaja i jedinjenja silicijum-ditiokarbamata na metalne centre i dodavanje sekundarnih amina u srodne komplekse ksantata ili alkiltritiokarbonata. Međutim, većina kompleksa sintetisanih na takav način nema poznatu biološku primjenljivost [8].



2.1.5. Primjena ditiokarbamata

Zbog izuzetnih strukturnih karakteristika ove grupe jedinjenja, kao i njihove potencijalne biološke aktivnosti i praktične primjene, postoji posebno interesovanje za proučavanje kompleksa prelaznih metala sa ditiokarbamatima. Tako, kompleksi Au(I) i Au(III) sa ditiokarbamtom pokazali su pored antitumorske aktivnosti i inhibiciju nefrotoksičnosti izazvane *cis*-platinom [19]. Preko 80 godina su se uspješno koristili u poljoprivrednoj industriji kao fungicidi, insekticidi [20]. Danas nalaze različite primjene, kao maziva pod visokim pritiskom u industriji i akceleratori vulkanizacije. Nalaze primjenu pri proizvodnji naftnih derivata, polimera i maziva. Korišćeni su u solarnim ćelijama osjetljivim na boje kao fotosenzibilizatori [21].

2.2. Ditiokarbamato kompleksi

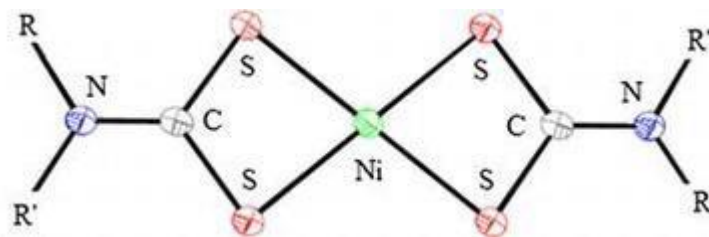
Ditiokarbamato grupa (dte) zbog svoje strukture ima izraženu helatacionu sposobnost i formira brojne komplekse sa prelaznim metalima. Kompleksi sa različitim alifatičnim i aromatičnim ditiokarbamatnim ligandima, sintetisani i okarakterisani u poslednjih nekoliko godina, imaju primjetan značaj u oblasti izučavanja metaloenzima, katalizatora i prekursora nanočestica, zbog čega raste interesovanje za njihovo proučavanje [26].

Poznati su kompleksi ditiokarbamata sa Cu(I), Cu(II), Cu(III), od kojih je najviše zastupljen kompleks bakra u oksidacionom stanju +2. Sintezu kompleksa Cu(II) ditiokarbamata je prvi objavio Delpine i dobio ga je kao u vodi nerastvorljivi talog. Dobijen je kada su Cu(II) joni tretirani vodenim rastvorom ditiokarbamatnog liganda. Imaju kvadratno-planarnu CuS_4 geometriju, dok u čvrstom stanju često kristališu kao dimerni parovi vezani sekundarnim intermolekulskim bakar-sumpor interakcijama. Njihova boja je smeđa, dok su Cu(I)-ditiokarbamato kompleksi blijedožute do crvenkasto-žute boje. Interakcija Cu(II)-halogenida sa tetraalkiltiuram-disulfidima u tetrahidrofuranu (THF) na sobnoj temperaturi daje Cu(III)-ditiokarbamate kao obojene i na vazduhu relativno stabilne mikrokristalne čvrste supstance [17, 27].

Sinteza nikel(II)-ditiokarbamatnih kompleksa obično uključuje sličan postupak tipičan za većinu metalnih ditiokarbamatnih kompleksa. Na primjer, dodavanje vodenog rastvora soli nikla(II) u hladan rastvor svježe sintetisanog *N*-butil-*N*-fenilditiokarbamatnog liganda dobijen je zeleni Ni(II) ditiokarbamato kompleks [28, 29].

Kompleksi Ni(II) sa ditiokarbamato ligandima su uglavnom kvadratno-planarni. Međutim okarakterisani su i neki oktaedarski kompleksi. Kvadratno-planarni ditiokarbamati nikla(II) vrlo teško reaguju sa *N*-ligandima. Za razliku od njih, oktaedarski kompleksi nikla(II) sa ditiokarbamatom su mnogo puta sintetisani sa monodentatnim *N*-donorskim ligandima i dobijeni su paramagnetični kompleksi [17].

Neke nedavne studije su opisale blagu modifikaciju u sintetičkoj proceduri kao što je sinteza *in situ*, koja je uključivala sintezu metalnog kompleksa u jednom koraku bez obaveznog izolovanja liganada. Na taj način su sintetisani neki homoleptički (svi ligandi istog tipa) organski bis-ditiokarbamatni kompleksi $[Ni\{S_2CN(etil)(n-butil)\}_2]$ i $[Ni\{S_2CN(fenil)(benzil)\}_2]$. Oba kompleksa daju blago izobličenu kvadratno-planarno koordinacionu strukturu, sa jonom nikla u centru koordinisanim sa dva ditiokarbamatna liganda sa *trans* položajem supstituenata na dte ligandu (slika 4) [30].



Slika 4. Struktura *bis*(ditiokarbamato)Ni(II) kompleksa [30]

Bis(morfolinditiokarbamato)nikal(II), $[\text{Ni}(\text{C}_4\text{H}_8\text{ONCS}_2)_2]$, reakcijom sa piperidinom u odnosu 1:1 daje dijamagnetični adukt, $[\text{Ni}(\text{C}_4\text{H}_8\text{ONCS}_2)_2\text{L}]$, sa kvadratno-piramidalnom strukturom oko Ni(II), dok reakcijom u odnosu 1:2 daje paramagnetični, $[\text{Ni}(\text{C}_4\text{H}_8\text{ONCS}_2)_2\text{L}_2]$, oktaedarski kompleks [31]. Kompleks Ni(II), sa kalijum-morfolinditiokarbamatnim ligandom pokazuje značajnu antibakterijsku aktivnost [28, 31].

Kompleksi ditiokarbamata sa Mn(III) kao centralnim metalnim jonom, mogu se sintetisati u vodenom rastvoru u prisustvu vazduha, dok sinteza mangan(II) kompleksa sa ditiokarbamatima se vrši pod inertnim uslovima (bez kiseonika) jer nastali kompleks dalje reaguje i nastaje superokso Mn(III) kompleks. Takođe, Mn(II) arginin ditiokarbamat pokazuje efikasnu citotoksičnost [26]. Urađena su mnoga istraživanja o hemiji kompleksa dvovalentnog i trovalentnog gvožđa sa ditiokarbamatima. Kompleks *tris*(dialkilditiokarbamato)gvožđe(III) ima izobličenu oktaedarsku strukturu. Međutim, kada su jedna ili dvije ditiokarbamatne grupe supstituisane drugim bidentatnim ligandima stepen distorzije se povećava. Neki od *bis*(ditiokarbamato)gvožđe(III) kompleksa mogu formirati kvadratno piramidalnu strukturu [32].

Određeni broj Cr(III) ditiokarbamata je dobijen reakcijom anhidrovanog CrCl_3 i soli alkalnog metala sa ditiokarbamatom u suvom, organskom rastvaraču. Hrom(III)-benzimidazol ditiokarbamat može graditi komplekse oktaedarske strukture. Pomenuti kompleksi pokazuju određenu antifungalnu aktivnost [17, 33].

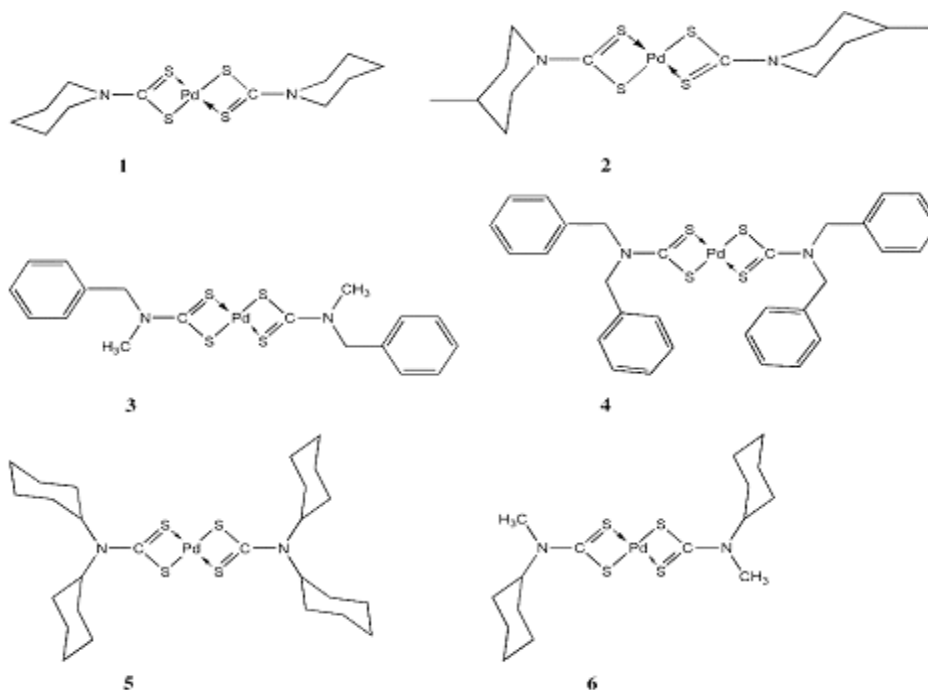
Istraživanjem litarature nađeno je da su Co(II)-ditiokarbamati jako nestabilni i lako se oksiduju do Co(III) ditiokarbamata. Poznati su i neki *tris*(ditiokarbamato)Co(III)-kompleksi izvedeni iz glicina, alanina, valina i leucina [17].

U radovima je izuzetno malo podataka o kompleksima vanadijum(V)-ditiokarbamata u poređenju sa drugim metalnim jonima, posebno kobalta(III) i nikla(II). Uglavnom su poznati vanadil-kompleksi VO^{2+} . Poznato je par studija mješovitih kompleksa tipa $[\text{VO}(\text{R}_2\text{dte})_2]$, gdje je R =Me-, Et-, Pr-, pirol. Ove supstance imaju tetragonalno-piramidalnu strukturu i monomerne su paramagnetne vrste [17]. Kompleksi $[\text{VO}(\text{dedtc})_2\text{L}]$ imaju oktaedarsku geometriju (gdje je dedtc = dietilditiokarbamat, L=propilamin), sa značajnom antifungalnom aktivnosti [34, 35].

Neki od oksovanadijum(IV)-kompleksa sa ditiokarbamatima pokazuju kvadratno piramidalnu strukturu. Mogu da reaguju sa Luisovim bazama formirajući stabilne proizvode. Za pet kompleksa bis(ditiokarbamato)oksovanadijum(IV) sa različito supstituisanim ditiokarbamatima procjenjivane su insulinske aktivnosti *in vitro* i *in vivo* eksperimentima. Pokazali su se kao dobri agensi za liječenje dijabetesa kod eksperimentalnih životinja [36].

Dva atoma sumpora u ditiokarbamatnim ligandima predstavljaju lako dostupna mjesta za vezivanje. Zahvaljujući tome sa solima bizmuta(III) i antimona(III) grade komplekse koji posjeduju široku strukturnu raznovrsnost. Moduliraju i umanjuju njihovu toksičnost (naročito antimona) čineći ih manje dostupnim za sporedne i štetne reakcije. Nalaze interesantnu primjenu kao biološki agensi u hemiji iako nije poznato da sami metali posjeduju takvu funkciju [17].

Kompleksi Pd(II) sa ditiokarbamato ligandima su uglavnom kvadratno planarni. Šest kompleksa opšte formule $[Pd(dtc)_2]$, gdje je dtc = piperidinditiokarbamato (1), 4-metilpiperidin ditiokarbamato (2), *N*-metilbenzilditiokarbamato (3), dibenzilditiokarbamato (4), dicikloheksilditiokarbamato (5), *N*-cikloheksil-*N*-metilditiokarbamato (6), (slika 5) su pokazali značajnu antibakterijsku aktivnost na različitim bakterijskim sojevima [37].



Slika 5. Strukture kompleksa paladijum(II) sa različitim ditiokarbamato ligandima [37]

Okarakterisana su tri nova heteroleptička Pd(II)-ditiokarbamata sa boljom *in vitro* antikancerogenom aktivnošću od *cis*-platine. Centralni metalni jon, Pd(II), je heliran ditiokarbamato-ligandom, što je rezultiralo kvadratno-planarnom geometrijom. Citotoksičnost ovih kompleksa je posledica njihove jake indukcije apoptoze (samouginuće ćelija) kancerogenih

ćelija [38].

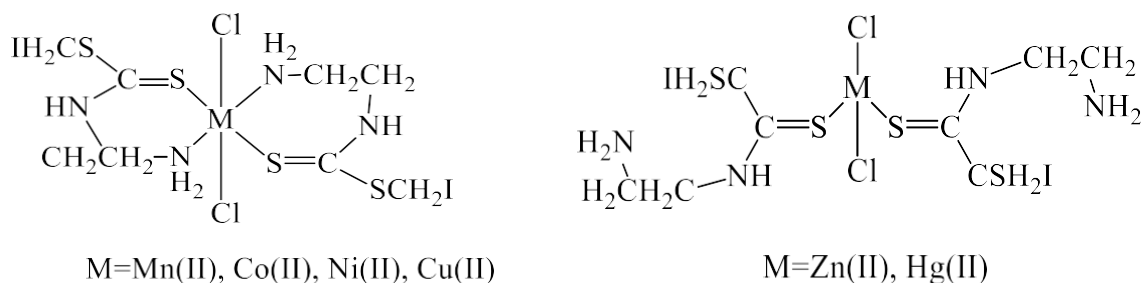
Ditiokarbamatni ligandi dobijeni od primarnih amina, odnosno *N*-fenilanilina, 4-metilanilina i 4-etilanilina, i predstavljeni kao L^1 , L^2 i L^3 respektivno, su koordinovani bidentatno za metalne jone Ni(II), Pd(II) i Pt(II). Kompleks $[Pt(L^3)_2]$ pokazao je najbolja antimikrobna svojstva [39].

Poznati su i kompleksi rutenijuma(II/III) sa ditiokarbamato ligandima. Ru(III) komplekse koji sadrže ditiokarbamato-ligande prvi je sintetisao italijanski hemičar Lamberto Malatesta 1938. Tada su utvrđene i njihove kristalne strukture. Ru(III)-ditiokarbamato kompleksi su se pokazali aktivnim kao antitumorski agensi, uglavnom prema ćelijama karcinoma pluća. Sintetisani su i neki kompleksi (aren)rutenijum(II) sa bidentatnim ditiokarbamato ligandima ali i kompleksi ditiokarbamato polipiridil rutenijum(II) [40,41].

Zlato je poznato u medicini odavno kao važna komponenta za dizajn mnogih lijekova. Homoprotektivna i antitumorska svojstva zlata(III) sa ditiokarbamato ligandima predstavljaju efikasan pristup u liječenju raka [19]. Potvrđeno je da kompleksi Au(III) sa ditiokarbamatima posjeduju karakterističan antitumorski potencijal. Ispitivanjem na životinjama potvrđena je subakutna toksičnost mješovitog kompleksa Au(III) sa bipyridinom i ditiokarbamato-ligandom koji je i potencijalni kandidat za klinička ispitivanja [42].

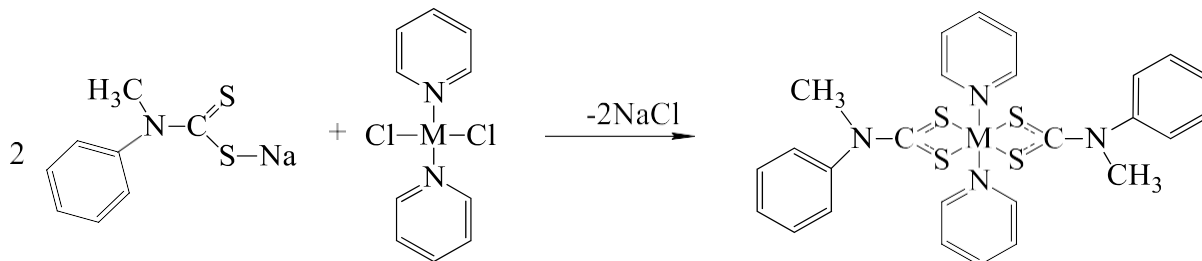
Iako postoji značajan broj podataka o metalnim kompleksima koji sadrže ditiokarbamate, mnogo je manje studija o mješovitim kompleksima prelaznih metala sa *N*-donorskim i ditiokarbamato ligandima. Međutim, sintetisani su i okarakterisani kompleksi tipa $[Mpi_2(dedtc)_2]$ i $[Mpi_2(dpdtc)_2]$, gdje je M: Mn(II), Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) ili Zn(II), pi je piridin, a dedtc i dpdtc su dietilditiokarbamat i difenilditiokarbamat. Kompleksi imaju distorgovanu oktaedarsku strukturu [17].

Ditiokarbamatni ligandi pri koordinaciji sa Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II), Hg(II) daju različite komplekse. Magnetna osjetljivost i elektronske spektralne studije sugerišu heksakoordinisanu oktaedarsku strukturu za Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) komplekse i tetraedarsku strukturu za komplekse Zn(II), Hg(II) (slika 6) [43].



Slika 6. Strukture kompleksa [43]

Sintetisani su kompleksi Mn(II), Co(II), Ni(II) i Cu(II) sa *N*-metil-*N*-fenil-ditiokarbamatom (kao *S*-ligandom) i piridinom (kao *N*-ligandom) (slika 7). Ova kompleksna jedinjenja su pokazala bolju antifungalnu inhibicionu aktivnost od ditiokarbamatnog liganda prema tri značajna patogena, a to su *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* i *Candida albicans*. Kompleks kobalta pokazao je najveću aktivnost među ispitivanim jedinjenjima [44].

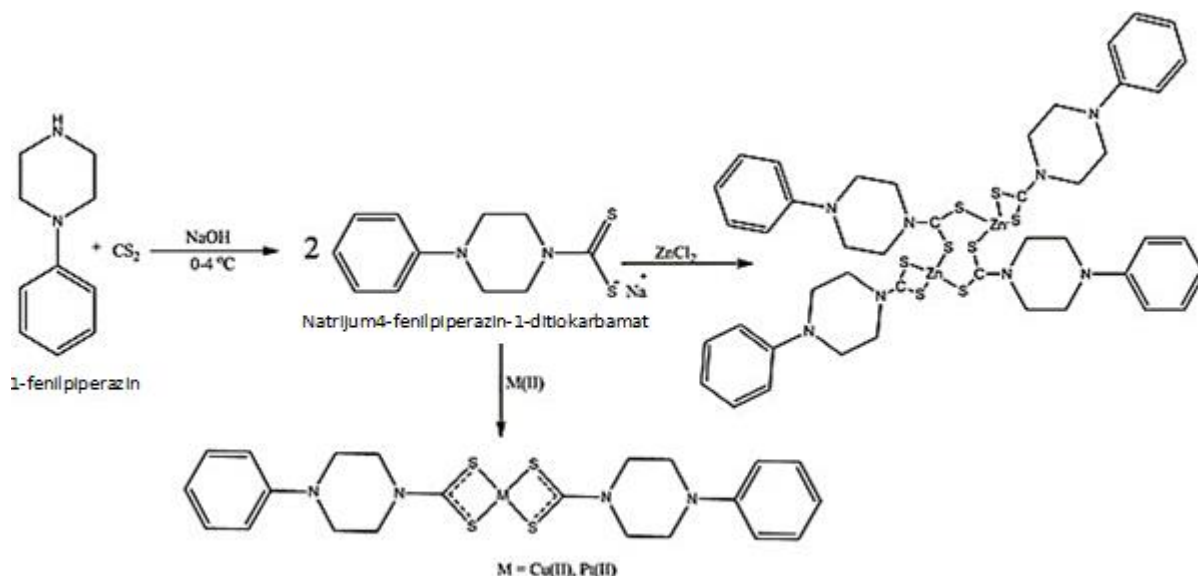


Slika 7. Reakcija sinteze mješovitih ditiokarbamato kompleksa [44]

Neki heteroleptički kompleksi Zn(II), Cu(II), Mn(II) i Co(II) izvedeni iz mješovitih liganada *N*-metil-*N*-fenilditiokarbamata i benzoilacetona su pokazali da je kompleks Zn(II) tetrakoordinovan, dok su preostali kompleksi (Cu(II), Co(II) i Mn(II)) heksakoordinovani, svaki sa po dva molekula vode kao dodatnim ligandom. Raspodjela spinske gustine, relativna jačina vodoničnih veza i termodinamički parametri su pokazali da je red stabilnosti metalnih kompleksa $\text{Mn(II)} < \text{Co(II)} < \text{Cu(II)} > \text{Zn(II)}$. Rezultati studija antimikrobne aktivnosti pokazuju da je kompleks cinka(II) efikasniji u poređenju sa drugim kompleksima [45].

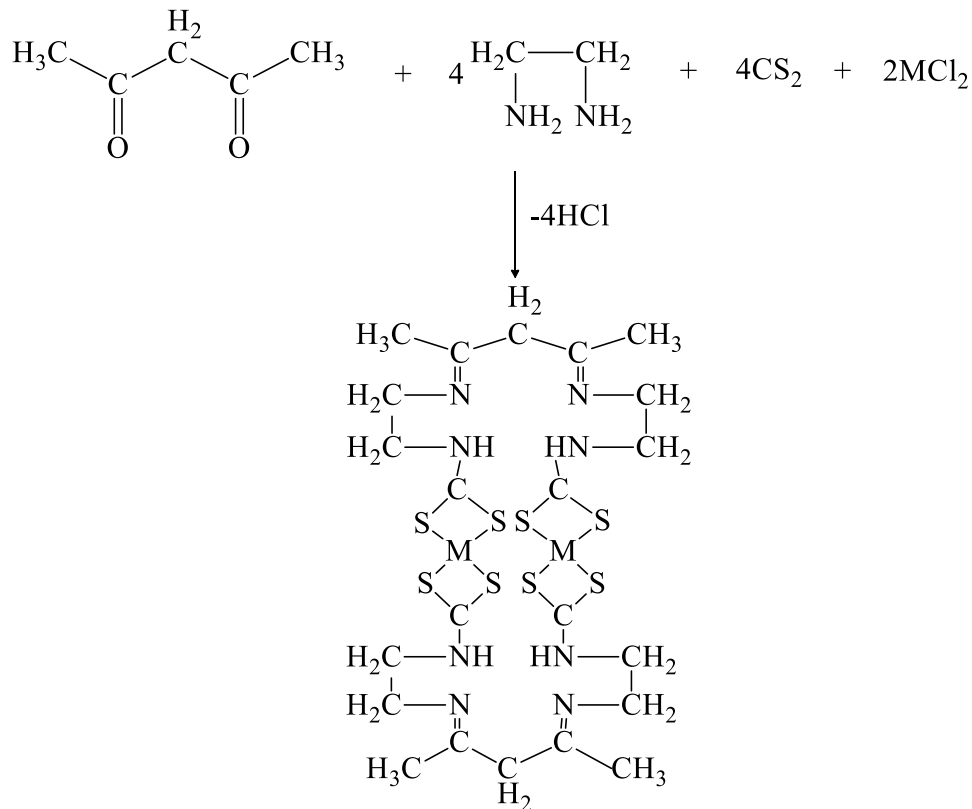
Tri heteroleptična Ag(I) kompleksa sa ditiokarbamato i trifenilfosfin ligandima u kojima je trifenilfosfin uveden kao voluminozni ko-ligand su testirani kao antioksidansi pomoću DPPH testa. Sva tri kompleksa su pokazala dobru antioksidativnu aktivnost. Potvrđena je deformisana tetraedarska geometrija oko Ag(I) centra uz koordinaciju preko dva atoma sumpora ditiokarbamatnog liganda i dva atoma fosfora iz dva trifenilfosfinska liganda koji zamjenjuju NO_3^- anjon iz soli srebro nitrata [46].

Okarakterisani su kompleksi bakra(II), cinka(II) i platine(II) sa fenilpiperazin- ditiokarbamatom formulacije $[\text{CuL}_2]$, $[\text{PtL}_2]$ i $[\text{Zn}_2(\mu\text{-L})_2(\text{L})_2]$, gdje je L=fenilpiperazin ditiokarbamat. Cu(II) i Pt(II) kompleksi su monomerni sa kvadratno-planarnom geometrijom dok struktura kompleksa Zn(II) ukazuje na centrosimetrično dimerno jedinjenje u kome je svaki jon cinka vezan za dva molekula liganda koji djeluju ili kao bidentatni helat ili kao mostni ligand, što dovodi do građenja osmočlanog prstena koji se sastoji od dva cinkova jona, dva tioureidna ugljenika i četiri atoma sumpora. Geometrija oko svakog jona cinka(II) predstavlja deformisani tetraedar (slika 8) [47].



Slika 8. Strukture kompleksa Zn(II), Cu(II) i Pt(II) [47]

Sintetisani su i simetrični metalni ditiokarbamati sa zatvorenim prstenastim sistemom. Metali koji su u ovom slučaju korišćeni su: Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II), Cd(II) i Hg(II). Kvadratno-planarna geometrija je predložena za Co(II), Ni(II) i Cu(II), dok je tetraedarska geometrija predložena za Zn(II), Cd(II) i Hg(II) komplekse. Ova jedinjenja nastaju reakcijama kondenzacije koje se izvode u jednom koraku. Dat je prikaz takve reakcije sa acetilacetonom, etilendiaminom i ugljen-disulfidom (slika 9). Analizama je potvrđeno da je ditiokarbamatni dio simetrično vezan u svim slučajevima [17, 48].



Slika 9. Sinteza metalnih ditiokarbamata sa zatvorenim prstenastim sistemom [17]

2.3. Ditiokarbamato kompleksi cinka(II)

2.3.1. Primjena kompleksa cinka(II) sa ditiokarbamatima

Do nedavno, biološka uloga cink(II) kompleksa sa ditiokarbamato ligandima nije bila u potpunosti istražena. Kompleks *bis*(dimetilditiokarbamato)cink(II) se u velikoj mjeri koristio kao poljoprivredni fungicid (Ziram). Toksikološke studije u vezi sa ovim jedinjenjem su pokazale da je izuzetno toksičan za embrione riba i pacova. Dou i saradnici su ustanovili da cink(II) ditiokarbamatni kompleksi indukuju apoptozu u tumorskim ćelijama inhibicijom proteazomske aktivnosti. Sakurai i saradnici su 2007. objavili da su *bis*(ditiokarbamato)cink(II) kompleksi bili oralno aktivni antidijabetici, inhibirajući oslobađanje masnih kiselina i povećanje apsorpcije glukoze. Najaktivniji od testiranih kompleksa bio je pirolidin-ditiokarbamat, koji pojačava hipertenziju kod miševa [8].

U jednoj od studija dokazano je da *bis*(pirolidinditiokarbamato)cink(II)-kompleksi inhibiraju aktivnost proteazoma, dovodeći kasnije do indukcije apoptoze. Takođe, sličan kompleks, pirolidinditiokarbamat-bakar(II) pokazuje iste osobine ali sa više izraženom indukcijom. Ova dva

kompleksa posjeduju i osobine za uništavanje tumorskih ćelija sa različitim mehanizmima što zavisi od jona metala i njihovog odnosa sa ligandima [49].

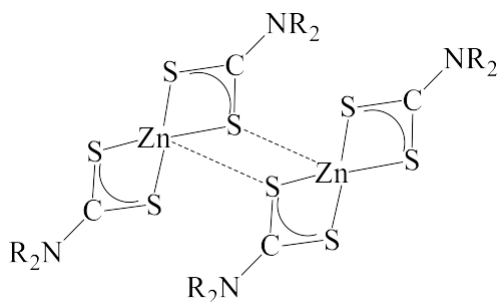
Jedan veliki problem današnjice predstavlja liječenje karcinoma. Najčešće korišćen agens za hemoterapiju je *cis*-platina koja ima mnoštvo neželjenih efekata i pokazuje visoku toksičnost za čovjeka. Takođe, protiv *cis*-platine kancerogena tkiva veoma lako razvijaju rezistentnost. Da bi se to spriječilo sintetišu se mnogi kompleksi zamjenom metala i liganada između ostalog, cink(II) kompleksa sa ditiokarbamato ligandima sa ciljem zamjene *cis*-platine u liječenju karcinoma.

Dokazano je da kompleks Zn(II) sa arginin-ditiokarbamatom ima veću citotoksičnost u poređenju sa *cis*-platinom i minimalne neželjene efekte na zdrave ćelije što je povezano sa njegovom funkcijom kompetitivnog inhibitora Hem-oksigenaze (HMOX1) [50]. Kompleks cinka(II) sa morfolinilditiokarbamatom je bio veoma moćan protiv ćelijskih linija raka bubrega i dojke. Pokazuje i umjerenu citotoksičnu aktivnost protiv ćelijskih linija raka melanoma [51].

Četiri nova Zn(II)-ditiokarbamato kompleksa pokazuju *in vitro* insulinomimetičku aktivnost i *in vivo* antidijabetičku sposobnost. Primijećeno je da su visoki nivoi glukoze u krvi kod miševa smanjeni sa približno 500 mg/dl na 350 mg/dl u roku od 6 dana. Takođe, indikatori insulinske rezistencije kao što su nivo insulina, leptina i triglicerida u serumu su smanjeni u poređenju sa onima kod netretiranih miševa [52].

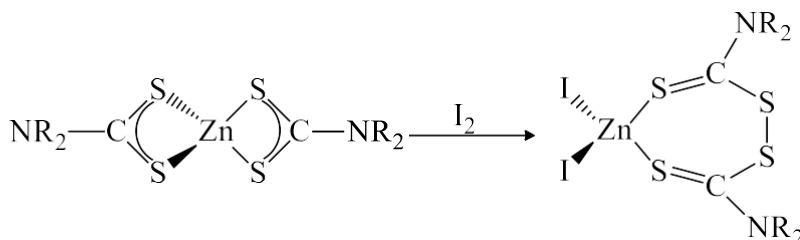
2.3.2. Strukturne karakteristike kompleksa cinka sa ditiokarbamatima

Cink(II) *bis*(ditiokarbamato) kompleksi su bijele čvrste supstance koje se lako sintetišu i pokazuju dobru stabilnost na vazduhu. U rastvoru imaju izobličenu tetraedarsku strukturu dok im je u čvrstom stanju struktura nešto složenija. Najveći broj ispitivanih kompleksa karakteriše dimerna struktura (slika 10) u kojoj dvije jedinice *bis*(ditiokarbamato)cink(II) drže zajedno slabe sekundarne interakcije Zn–S što naglašava da centar cinka(II) ima jak Luisov kiseli karakter. Primjer jednog takvog ditiokarbamato kompleksa je $[Zn(S_2CNR_2)_2]$ [8].



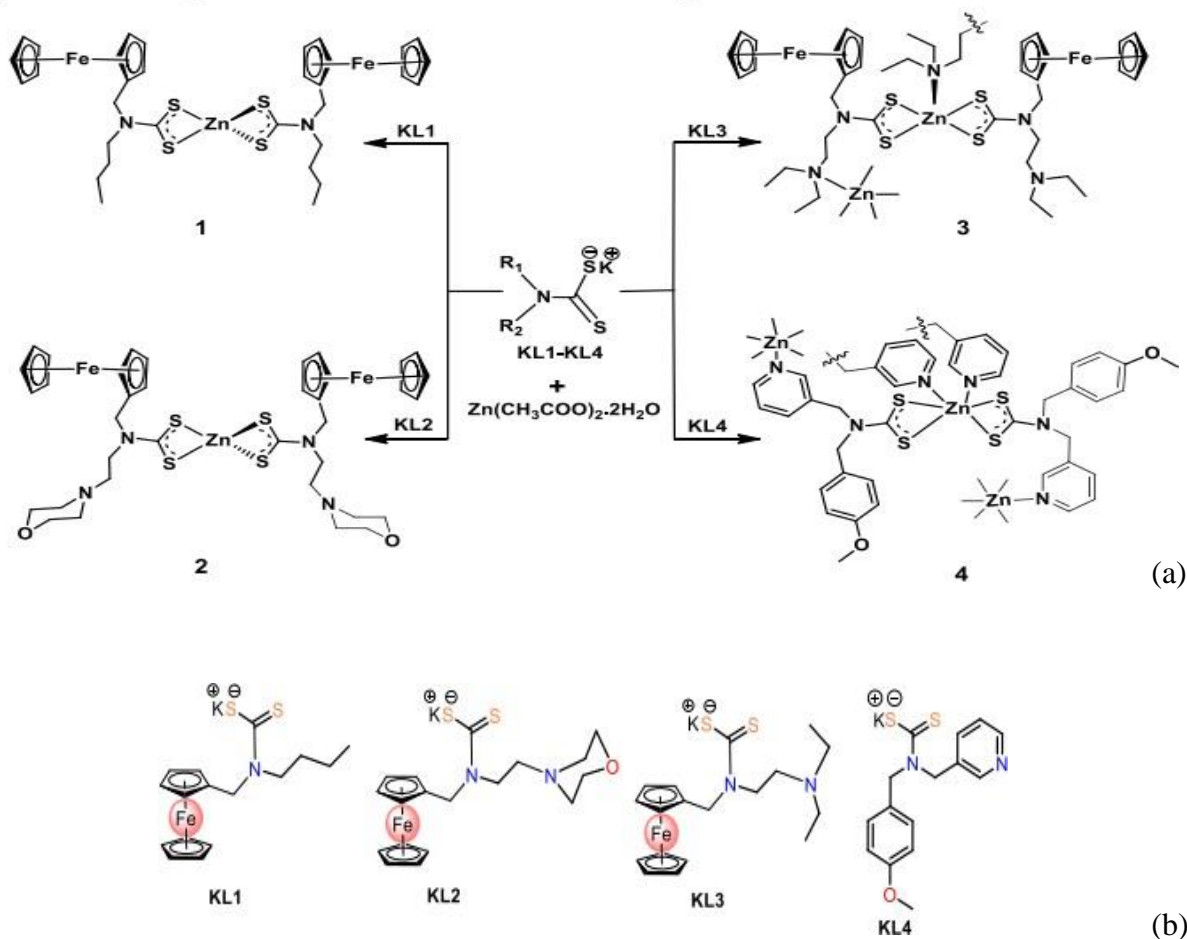
Slika 10. Struktura kompleksa $[Zn(S_2CNR_2)_2]$ [8]

Dok centralni metalni jon cink(II) ne može da se podvrgne oksidaciji, to ne znači da se *bis*(ditiokarbamato)cink(II) kompleksi ne mogu oksidovati. Dodavanje halogena rezultuje oksidacijom kompleksa tj. dobijanjem tetraedarskog tiuramdisulfidnog kompleksa Zn(II), $[ZnX_2\{R_2CN(S)S-SC(S)NR_2\}]$. Ovaj kompleks nastaje formiranjem veze sumpor-sumpor po jednačini prikazanoj na slici 11. Tiuram-disulfid je ovdje samo slabo vezan i može lako doći do raskidanja veze između liganda i centralnog metalnog jona [8].



Slika 11. Oksidacija kompleksa [8]

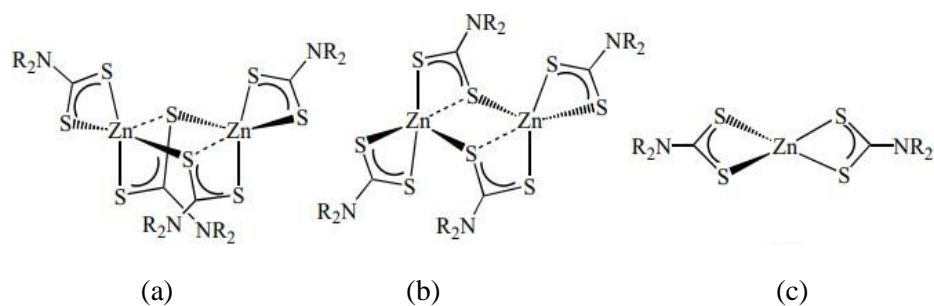
Četiri nova ferocetil/piridil-funkcionalizovana cink(II) ditiokarbamato kompleksa (slika 12, a) su sintetisana iz kalijumovih soli ditiokarbamatnih liganada (slika 12, b) i u potpunosti okarakterisani. U ovim strukturama, ditiokarbamatni ligandi su vezani za metalni centar u SS-bidentatnom obliku, ali dodatno u kompleksima 3 i 4, atom N iz 2-(dietilamino)etilamin i 3-piridil grupa su takođe vezani za metalni centar, formirajući kvadratno- piramidalne i oktaedarske strukture. Značaj ovih kompleksa se ogleda u ekološki benignom načinu izvođenja reakcija spajanja C-C / C-O / C-N u vodi, pa čak i u uslovima bez rastvarača, i u njihovoj katalitičkoj sposobnosti. Konkretno, kompleks 3 služi kao odličan bifunkcionalni heterogeni katalizator za Knoevenagel-ovu kondenzaciju kao i u višekomponentnim reakcijama za sintezu korisnih supstanci. Viša katalitička aktivnost ovih kompleksa se pripisuje njihovom kiselom karakteru odnosno sterna i elektronska svojstva supstituenata na ditiokarbamatnoj kičmi, koja imaju značajan uticaj na strukturne i katalitičke osobine kompleksa [53].



Slika 12. Sinteza ferocenil/piridil-dtc Zn(II) kompleksa 1–4 iz ditiokarbamatnih liganada KL1 – KL4 i soli cinka (a), kalijumove soli ditiokarbamatnih liganada ferocen-tipa (KL1-KL4) (b) [53]

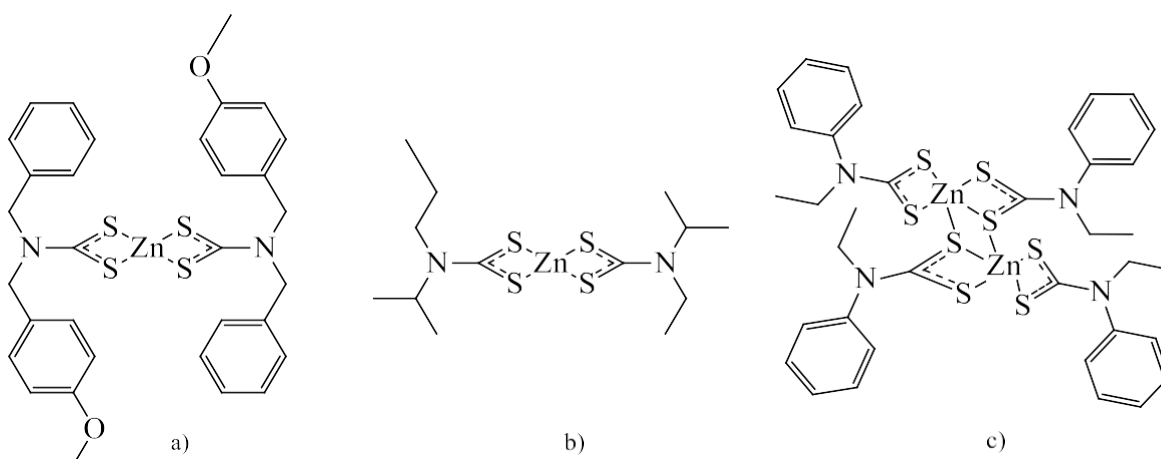
Cink(II) kompleksi sa *N*-etil-*N*-fenil-ditiokarbamatom i *N*-butil-*N*-fenil-ditiokarbamatom su dimerni molekuli u kojima ditiokarbamati djeluju kao bidentatni helat i bidentatni mostni ligandi između metalnih jona [54].

Većina jednostavnih kompleksa cinka formira centrosimetrične dimere sa jednim terminalnim i jednim mostnim ditiokarbamatnim ligandom na centralnom cink(II)-jonu. Ovi dimerni kompleksi mogu se dalje podijeliti na dva strukturalna oblika na osnovu načina na koji su mostni ditiokarbamati orjentisani jedan prema drugom, na istoj strani (slika 13, a), ili na suprotnoj strani (slika 13, b) dimerne jedinice. Mnogi *bis*(ditiokarbamato)cink(II) kompleksi imaju monomerne strukture oblika (slika 13, c) u čvrstom staju. Centralno jezgro molekula (koje je definisano jonima cinka(II) i mostnim ditiokarbamatnim ligandima) može imati konformaciju lađe ili stolice ili konformaciju uvrnute stolice. Kada se uzmu u obzir sekundarne interakcije cink-sumpor, koordinaciona geometrija se najčešće opisuje kao deformisana trigonalno-bipiramidalna [48].



Slika 13. Konformacije čvrstog stanja usvojene kompleksima *bis(ditiokarbamato)cink(II)* [48]

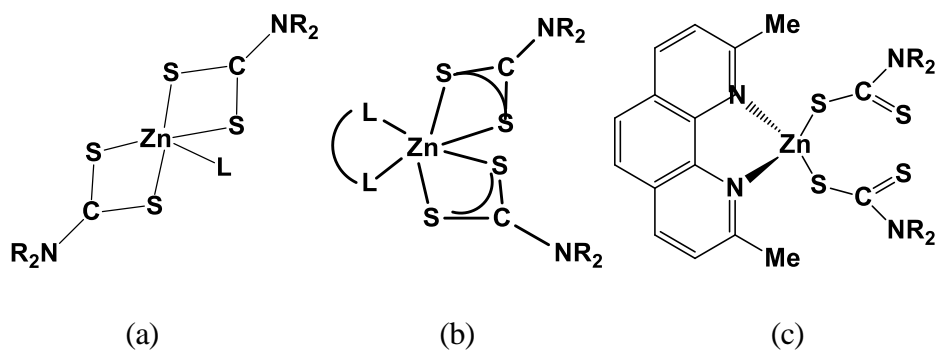
Primjeri monomernih struktura su kompleksi cinka(II) sa *N*-benzil-*N*-(4-metoksibenzil)ditiokarbamato-*S,S* ligandom (slika 14, a) i *N*-izobutil-*N*-propil-ditiokarbamato-*k* 2 *S,S'* ligandom (slika 14, b) sa deformisanom tetraedarskom geometrijom. Kompleks Zn(II) sa *bis(N*-alkil-*N*-fenilditiokarbamato) ligandom je dimerni mostni (slika 14, c)), sa premošćujućom vezom između Zn i susjednog atoma S [31].



Slika 14. Primjeri monomerne i dimerne strukture kompleksa cinka(II) sa ditiokarbamatima [31]

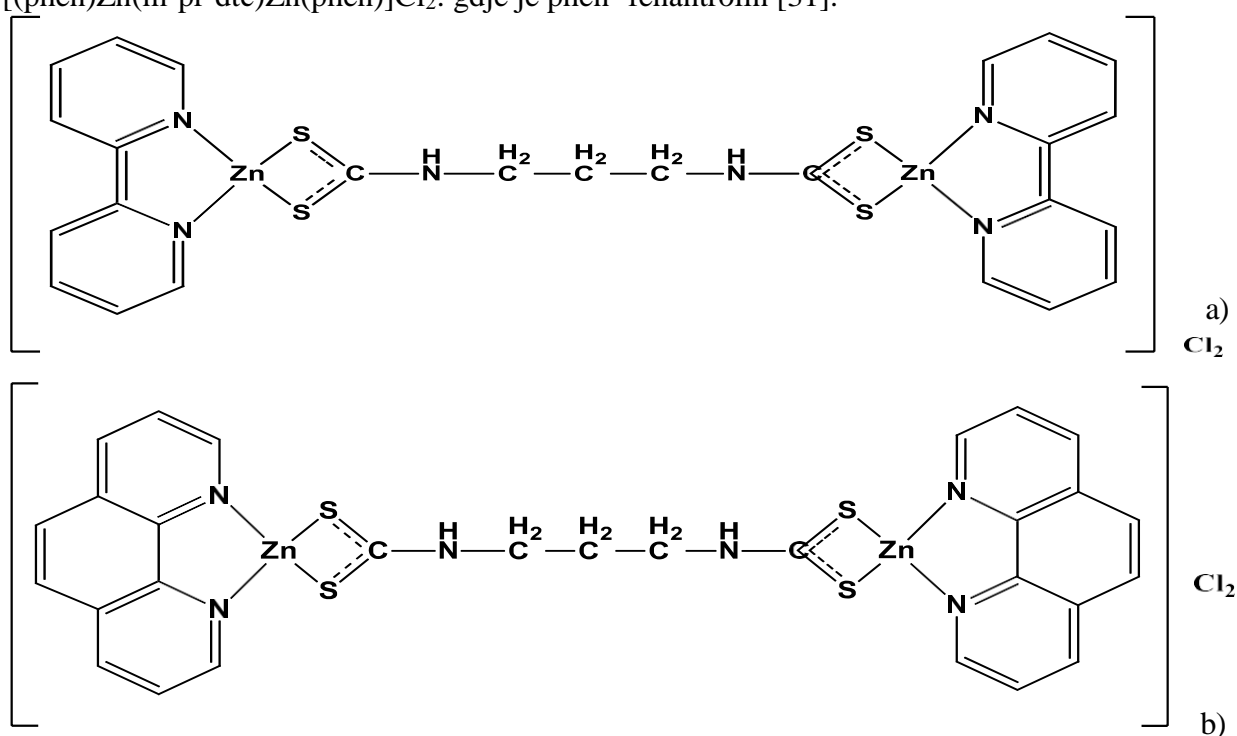
2.4. Cink(II) sa ditiokarbamatom i *N*-donorskim ligandima

Mješoviti kompleksi Zn(II) sa ditiokarbamatima i *N*-donorskim ligandima pokazuju različitu koordinacionu strukturu oko centralnog metalnog jona. Dodavanje piridina i srodnih azotnih baza u ditiokarbamato-komplekse formiraju se 1:1 adukti sa strukturama između kvadratno-piramidalne i trigonalno-bipiramidalne, (slika 15, (a)). Sa druge strane, helatnim diaminima kao što je 2,2' bipiridin i 1,10-fenantrolin nastaju izobličeni oktaedarski kompleksi (slika 15, (b)). Ditiokarbamati se vezuju uglavnom bidentatno osim kada se koriste glomazni diamini, kao što je 1,10-fenantrolin, kada se zbog sterne smetnje oba ditiokarbamata vezuju na monodentatni način (slika 15, (c)) [8].



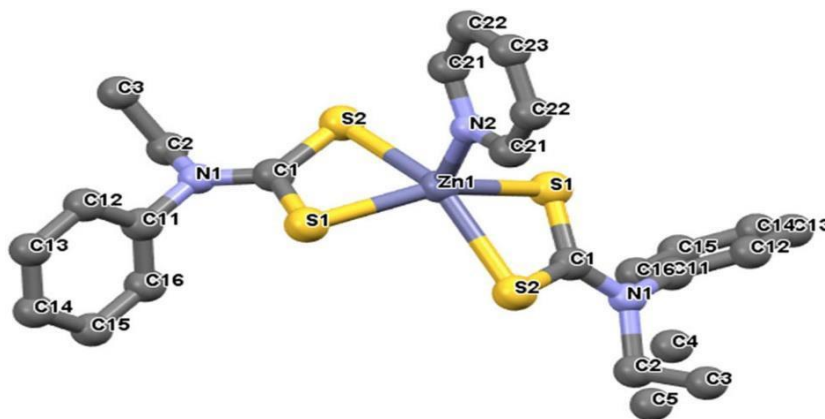
Slika 15. Strukture mješovitih kompleksa cinka [8]

Mješoviti kompleksi Zn(II) sa mostnim ditiokarbamatom kao *S*-ligandom i bipiridinom (i fenantrolinom) kao *N*-ligandom pokazali su antioksidativnu aktivnost i sposobnost vezanja za β -laktoglobulinom (b-LG), (slika 16). Poboljšanje antioksidativnih svojstva i povećanje sklonosti interakcije sa b-LG u kompleksu (b) potvrdili su da povećanjem aromatičnog dijela kompleksa, njegova terapijska svojstva postaju više izražena. Kompleks (a) predstavlja $[(bpy)Zn(m-pr-dtc)Zn(bpy)]Cl_2$ gdje je pr-dtc ditiokarbamatni ligand, bpy- bipiridin a analogni kompleks (b) je $[(phen)Zn(m-pr-dtc)Zn(phen)]Cl_2$: gdje je phen- fenantrolin [31].



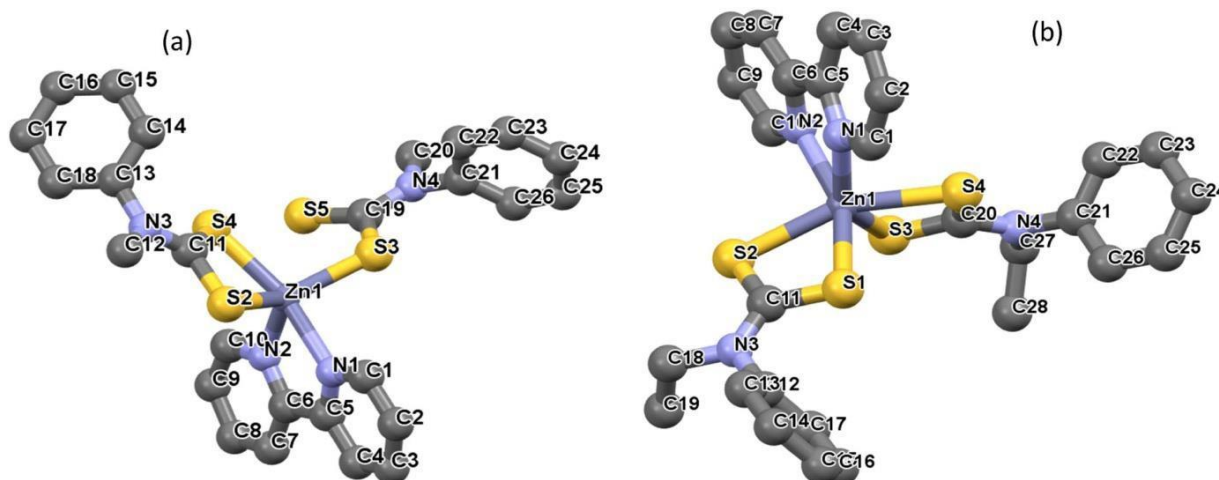
Slika 16. Šema mješovitih kompleksa $[(bpy)Zn(m-pr-dtc)Zn(bpy)]Cl_2$ (a) i $[(phen)Zn(m-pr-dtc)Zn(phen)]Cl_2$ (b) [31]

Kada jedna ili dvije Luisove baze reaguju sa ditiokarbamato-kompleksom cinka(II), postoji mogućnost formiranja adukta većeg koordinacionog broja. Kompleks *bis*(*N*-etil-*N*-fenil ditiokarbamato)piridincink(II), [ZnL₂(py)] ima deformisanu kvadratno-piramidalnu geometriju sa jednim monodentatnim piridinskim ligandom i dva bidentatna ditiokarbamatna liganda, koji su simetrično raspoređeni kao što je prikazano na slici 17. Dužina veze Zn–S bila je duža od dužine veze Zn–N [31].



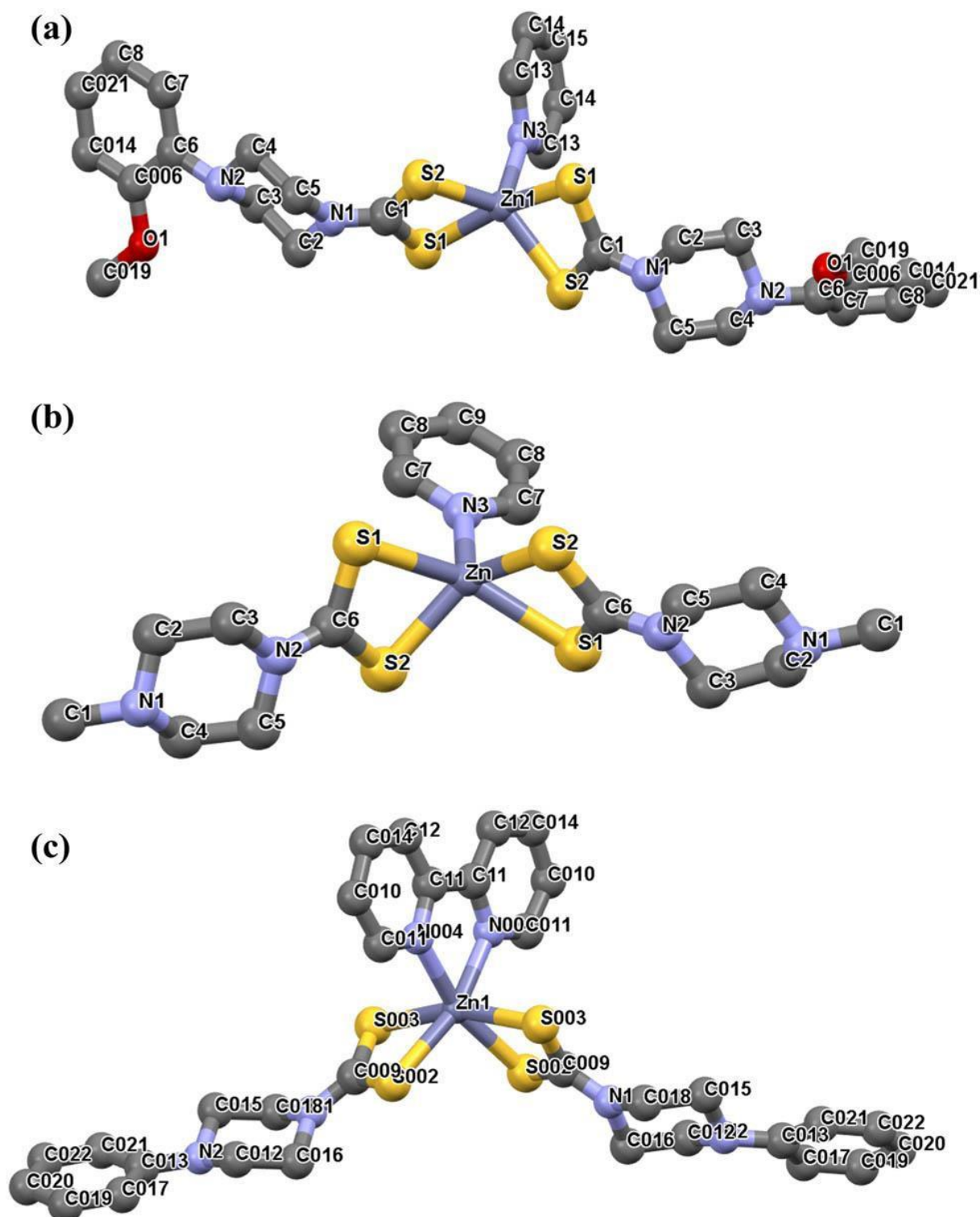
Slika 17. Struktura kompleksa cink(II)*bis*(*N*-etil-*N*-fenil ditiokarbamata) sa piridinom [31].

Kompleksi [Zn(mpdtc)₂bpi] i [Zn(epdtc)₂bpi] posjeduju neobičnu strukturu (slika 18). Kompleks [Zn(mpdtc)₂bpi] je posjedovao petokoordinovanu trigonalno-bipiramidalnu geometriju sa jednim metil ditiokarbamatom vezanim za cink(II) kao monodentatni ligand, dok su drugi ditiokarbamatni ligand i molekul bipiridina bili u bidentnoj koordinaciji preko dva sumpora odnosno dva azota. Oba bidentatno koordinovana liganda grade uglove između donorskih atoma i Zn(II) znatno manje od 90°, što je razlog za trigonalnu bipiramidalnu strukturu. Struktura [Zn(epdtc)₂bpi] ima oktaedarsku geometriju koju čine dva atoma azota iz molekula bipiridina i četiri atoma sumpora iz dva ditiokarbamato liganda (slika 18,b) [31].



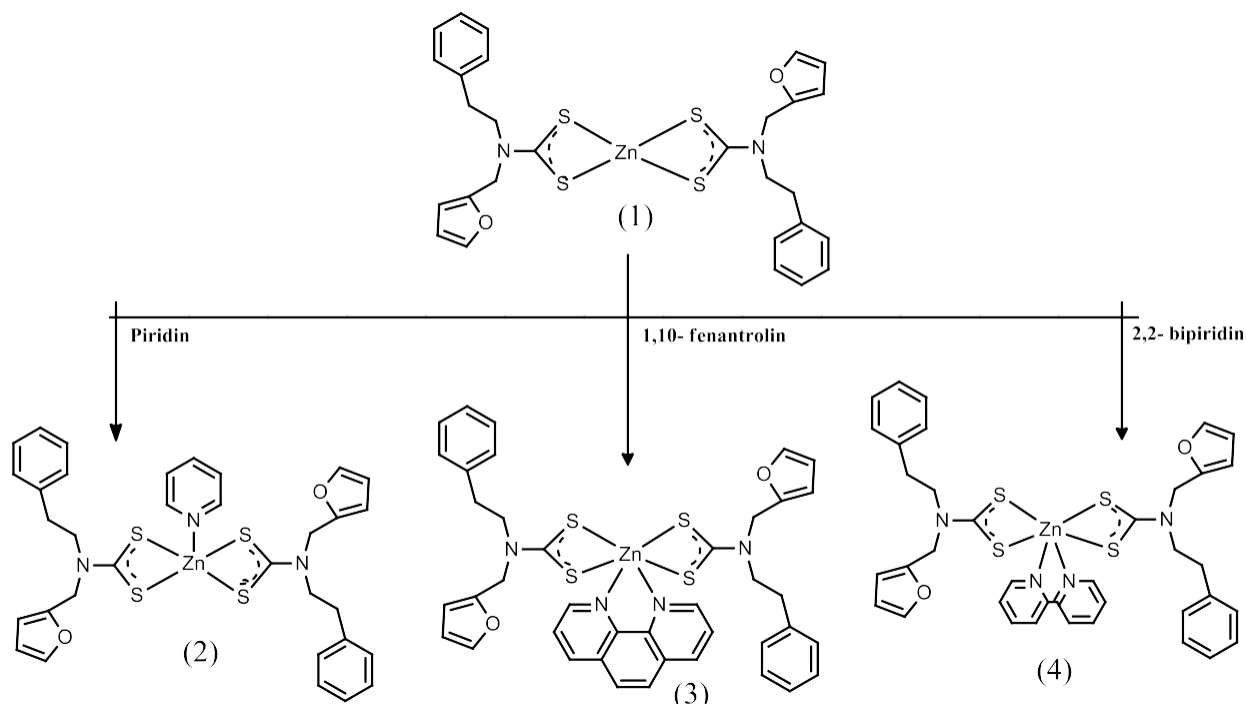
Slika 18. Struktura kompleksa [Zn(mpdtc)₂bpi] (a) i [Zn(epdtc)₂bpi] (b) [31]

Heteroleptički kompleks cinka(II) sa fenilpiperazin ditiokarbamatom $[\text{Zn}(\text{ppdte})_2(\text{bipi})]$, ima oktaedarsku geometriju; dok kompleksi sa 2-metoksifenilpiperazinditiokarbamatom $[\text{Zn}(\text{2-mppdte})_2(\text{pi})]$ i metilpiperazin-ditiokarbamatom $[\text{Zn}(\text{mpdte})_2(\text{py})]$ imaju deformisanu kvadratno-piramidalnu geometriju (slika 19) [31].



Slika 19. Struktura kompleksa $[\text{Zn}(\text{ppdte})_2(\text{bipi})]$ (a), $[\text{Zn}(\text{2-mppdte})_2(\text{pi})]$ (b) i $[\text{Zn}(\text{ppdte})_2(\text{bipi})(\text{bipi})]$ (c) [31]

Mješoviti kompleksi cinka sa ditiokarbamatom, kao *S*-donorskim, i piridin ili 1,10-fenantrolin ili 2,2- bipyridin, *N*-donorskim ligandima, (slika 20) su pokazali značajnu antibakterijsku aktivnosti u poređenju sa standardnim lijekom „Hloramfenikol“, kao i niži citotoksični efekat u poređenju sa prekursorom (kompleks 1). To je zato što kompleks 1 ima distorgovanu tetraedarsku geometriju koja pojačava njegovu citotoksičnu aktivnost. Ovo je u skladu sa literaturom, da su vrste koje imaju tetraedarsku geometriju aktivnije [55].



Slika 20. Sinteza mješovitih kompleksa od cink(II)*bis*-ditiokarbamata [55]

Na slici 21 je ilustrovana sinteza novih kompleksa kao što su *bis*(*N*-ciklopropil-*N*-4-metoksibenzilditiokarbamato-*S,S'*)cink(II) (1) kao i (2,2'-bipiridin)*bis*(*N*-ciklopropil-*N*-4-metoksibenzilditiokarbamato-*S,S'*)cink(II) [56].

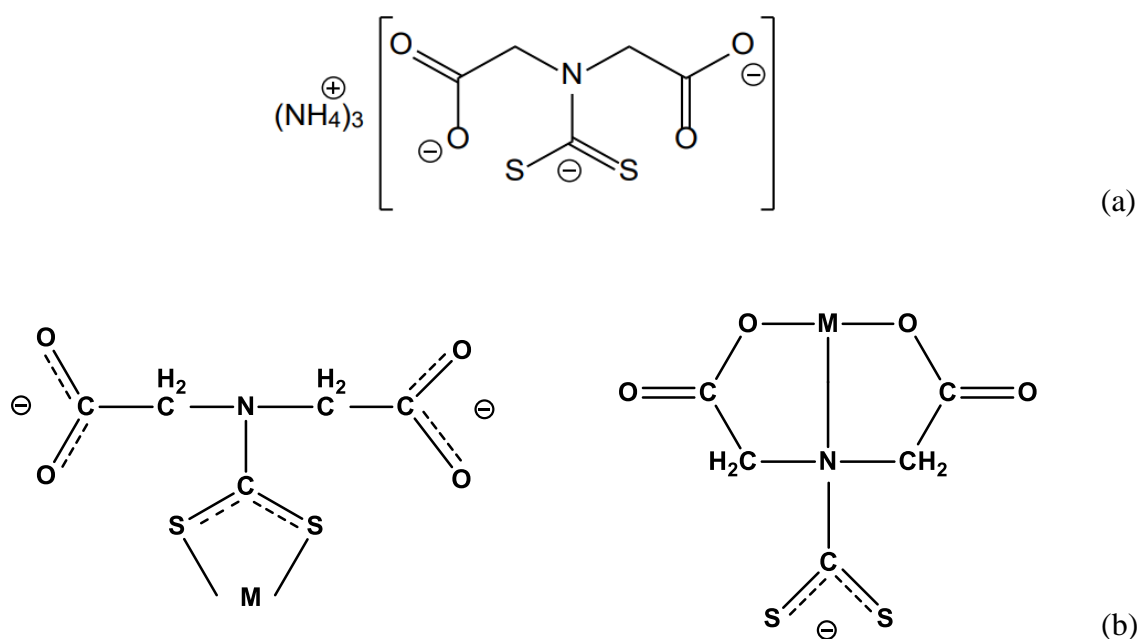


Slika 21. Sintezakompleksa*bis*(*N*-ciklopropil-*N*-4-metoksibenzilditiokarbamato)cink(II) i (2,2'-bipiridin)*bis*(*N*-ciklopropil-*N*-4-metoksibenzilditiokarbamato)cink(II) [56]

2.5. Iminodiacetat-ditiokarbamatni jon (idadc^{3-})

Leka i saradnici su koristili ligand amonijum-iminodiacetatoditiokarbamat, $(\text{NH}_4)_3\text{idadc}$, koji je dobijen reakcijom iminodisirćetne kiseline sa ugljen-disulfidom u metanolu kao rastvaraču i u prisustvu amonijum-hidroksida kao baze za sintezu kompleksa Cu(II), Ni(II) i Pd(II)[57].

Na slici 22 (a) može se vidjeti da je amonijum-iminodiacetatoditiokarbamat polidentatni ligand sa pet mogućih donorskih atoma: dva atoma sumpora iz ditiokarbamatne grupe, dva atoma kiseonika iz karboksilnih grupa i jedan atom azota.



Slika 22. Strukturna formula $(\text{NH}_4)_3\text{idadc}$ i mogući načini koordinacije $(\text{NH}_4)_3\text{idadc}$ liganda [57,58]

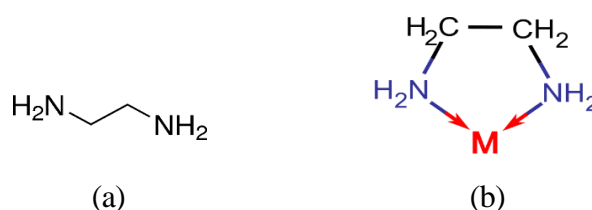
Vezivanje ovog liganda moguće je na više načina. $(\text{NH}_4)_3\text{idadc}$ može formirati četvoročlani helatni prsten pri bidentatnoj koordinaciji preko oba svoja atoma sumpora (slika 22, (b), lijevo). Takođe, može formirati dva petočlana helatna prstena preko atoma kiseonika na svakoj karboksilnoj grupi i iminskog atoma azota djelujući kao tridentat (slika 22, (b), desno). Pored toga, formiranje binuklearnih kompleksa pri pentadentatnom načinu vezivanja moguće je istovremenom koordinacijom kroz oba prethodno navedena koordinaciona centra.

U kompleksima sa Cu(II), Ni(II) i Pd(II), ovaj ligand djeluje kao bidentatni ligand, a koordinacija se odvija preko ditiokarbamato atoma sumpora, što rezultuje kvadratno-planarnim dijamagnetnim kompleksima nikla(II) i paladijuma(II) i paramagnetnim kompleksom bakra(II) [57]. Dok je kompleks Zn(II) tetraedarski a Au(III) takođe kvadratno-planarni [58].

2.6. Etilendiamin

Etilendiamin (en) je bezbojna, viskozna tečnost koja mirisom blago podsjeća na amonijak. Koristi se u proizvodnji većeg broja industrijskih hemikalija decenijama. Postoje brojna bioaktivna jedinjenja i lijekovi koji sadrže grupu $>N-CH_2-CH_2-N<$ [59].

Etilendiamin (slika 26, a) je dobro poznati bidentani helatni ligand sa dva atoma azota koji doniraju svoje slobodne elektronske parove pri stvaranju koordinativne veze (slika 26, b). Neutralni (nenaelektrisani) ligand se nalazi na desnoj strani spektrohemijskog niza (između NH_3 i NO_2^-); i spada u ligande koji prilikom koordinacije za metale/metalne jone indukuju jako ligandno polje.



Slika 26. Struktura etilendiamina (a) i bidentatan način vezivanja etilendiamina sa metalima (b)

Usled male voluminoznosti i dobre elektrondonorske sposobnosti, etilendiamin se našao kao ligand u mnogim kompleksnim jedinjenjima. *C*-suptituisani derivati etilendiamina daju stereochemijsku raznolikost kompleksa. Ti kompleksi su potencijalni katalizatori za enantioselektivnu organsku sintezu [59].

Derivat etilendiamina je etilendiamintetrasirćetna kiselina (EDTA), koja sa još većim brojem elektrondonorskih grupa predstavlja veoma značajan helatni ligand (heksadentatni ligand) u koordinacionoj hemiji. EDTA se koristi i u analitičkim laboratorijama kao sredstvo za titracije i određivanje aktivnosti metaloenzima, koncentracije metalnih jona u vodi, određivanje kalcijuma u krvi, kao i za razdvajanje lantanoida na jonoizmjenjivačkim kolonama [60].

2.7. Nuklearna magnetna rezonanca (NMR)

Postojanje nuklearne magnetne rezonancije (NMR) u kondenzovanoj materiji su 1946. godine nezavisno jedan od drugog otkrili Bloh i Parsel. Primijetili su pojavu spina kod protona i NMR pojavu u molekulima što je poslužilo kao osnova za otkriće ove metode [61].

NMR je ograničena na atomska jezgra koja imaju ugaoni moment (spin I). Takva jezgra, kao i sve naelektrisane čestice koje se kreću, imaju i magnetni moment (μ). Postojanje ugaonog (odnosno

magnetnog) momenta uslovljeno je brojem protona (p) i neutrona (n) od kojih se sastoji atomsko jezgro. U vezi sa tim postoje jednostavna pravila:

(I) Ako je $I=0$, p i n su parni brojevi i takva jezgra su spin-neaktivna. Razlog je zbog međusobnog uparivanja spinova iste vrste nukleona koji su okrenuti u suprotnim smjerovima. Rezultanta suprotstavljenih spinova je stoga nula jer se oni međusobno poništavaju. Takođe, vektori spinova sparenih elektrona se poništavaju na sličan način (u slobodnim elektronskim parovima, u hemijskim kovalentnim vezama, itd).

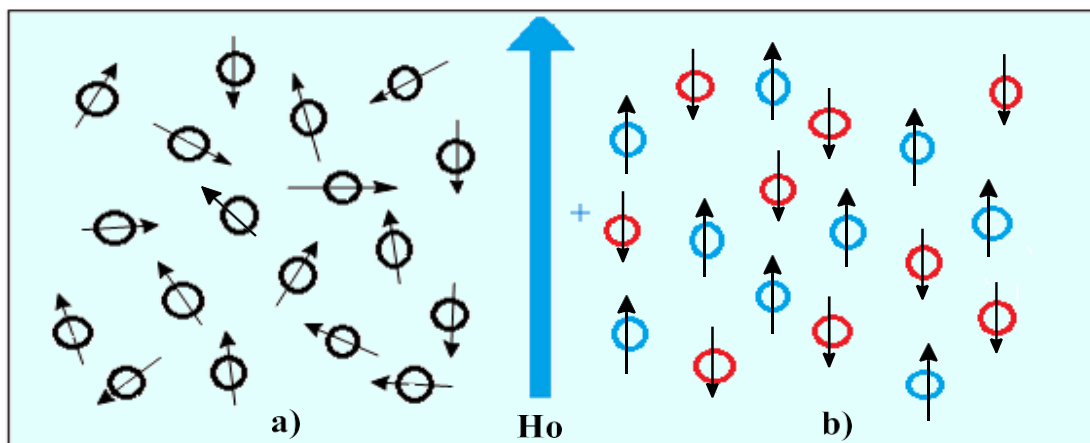
(II) Ako je $p + n$ neparno, što znači da je jedan od ovih brojeva neparan, a drugi paran (na primjer u slučaju ^{13}C , $n=7$, $p=6$), tada I nema cjelobrojne vrijednosti (već $1/2$, $3/2$, $5/2$, ...), takva spin-aktivna jezgra stupaju u rezonanciju.

(III) I će imati cjelobrojne vrijednosti (1,2,3...) ako su p i n neparni (na primjer za ^{14}N , $n=p=7$) takođe, ovako spin aktivnim jezgrom se postiže rezonancija [62].

Jezgra sa nuklearnim spinskim kvantnim brojem $I=0$ (^{12}C i ^{16}O) nemaju spinski ugaoni moment i zbog toga se ne mogu proučavati pomoću nuklearne magnetne rezonance. Spin-aktivna jezgra su ona kod kojih je $I=1/2$ (^2H , ^{14}N) i ona kod kojih je $I=1$ (^1H , ^{19}F , ^{13}C , ^{31}P i ^{15}N), ona imaju rezonanciju sa radiofrekventnim zračenjem [61].

Jezgra koja nemaju spinski ugaoni moment se nazivaju dijamagnetičnim dok jezgra sa spinskim ugaonim momentom su paramagnetična jezgra.

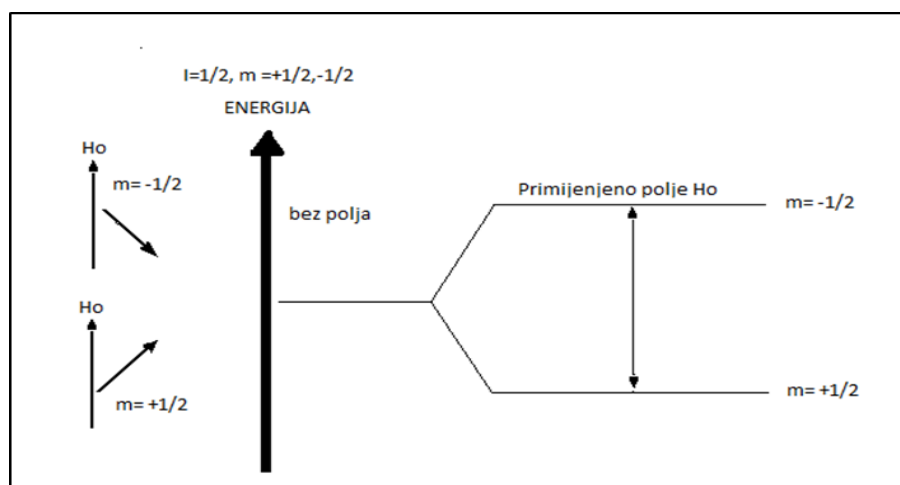
Nuklearni ugaoni magnetni moment ima tendenciju da jezgra koja se haotično kreću (slika 24, (a)), kao rezultat toplotne energije molekula, pri izlaganju spoljašnjem magnetnom polju upravi u pravcu primjenjenog magnetnog polja (slika 24, (b)). Postoje dvije moguće orijentacije jezgara koja imaju nuklearni spinski kvantni broj $I=1/2$ a to su: paralelno sa spoljašnjim poljem (niža energija) i suprotno spoljašnjem polju (veća energija). U poređenju sa antiparalelnom orijentacijom, koja ima više energetsko stanje, veći udio jezgara ima paralelnu orijentaciju jer je ona niža po energiji [61].



Slika 24. Orijentacija jezgara prije dejstva spoljašnjeg magnetnog polja H_0 (a) i pod dejstvom spoljašnjeg magnetnog polja H_0 (b)

Intenzitet spoljašnjeg magnetnog polja (H_0) i karakteristike jezgra koje se ispituje određuju količinu elektromagnetnog zračenja neophodnog za rezonanciju.

Jezgra niže energije će apsorbovati kvant energije i preći na viši energetski nivo ako su izložena elektromagnetnom zračenju na odgovarajućoj frekvenciji. Kada se ova spinska promjena odigra za jezgro se kaže da je u rezonanciji sa primjenjenim zračenjem, a metoda za otkrivanje ovih promjena je nuklearna magnetna rezonancija (NMR), (slika 25). Kada zračenje prestane, jezgra se vraćaju u niže energetsko stanje i oslobađaju (ponovo emituju) apsorbovanu energiju radiofrekventnog zračenja [62].



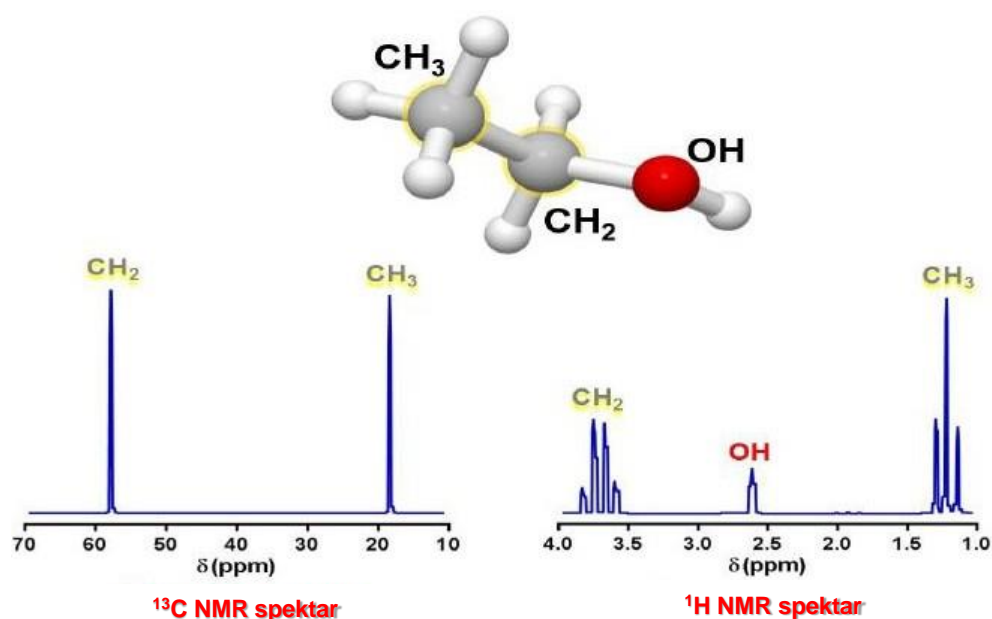
Slika 25. Grafički prikaz energetskih nivoa dozvoljenih spinskih stanja

Jasno identifikovanje poznatih i nepoznatih jedinjenja se postiže korišćenjem NMR spektroskopije. Definisanjem signala spektra nuklearne magnetne rezonance i poređenjem

dobijenih frekvencija sa poznatim frekvencijama, moguće je utvrditi strukture jedinjenja. NMR se generalno koristi za određivanje strukture neorganskih, organskih i biološki aktivnih jedinjenja. Međutim, može se koristiti za određivanje čistoće jedinjenja, pod pretpostavkom da su poznata struktura i molekulska masa jedinjenja [62].

Prilikom interpretacije NMR spektra, za sva jezgra, uzima se u obzir sledeće:

1. Položaj signala u spektru (tzv. hemijska pomjeranja)
2. Relativne površine signala (integrali)
3. Oblik signala (multiplicitet) [62].



Slika 26. ^{13}C NMR i ^1H NMR spektar etanola [63]

Pomjeranje NMR signala nekog jezgra u odnosu na referentni signal naziva se hemijsko pomjeranje. Hemijsko pomjeranje zavisi od individualnog (elektronskog) hemijskog okruženja atoma vodonika i ugljenika u organskom molekulu - ovdje etanolu (slika 26).

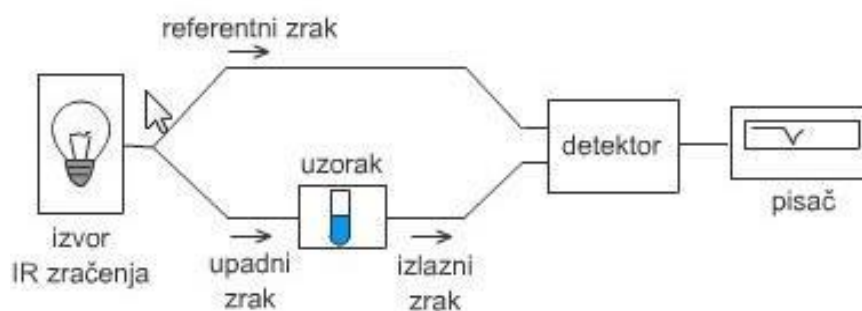
Dva ugljenika u etanolu su unutar različitog strukturnog okruženja, i svaki proizvodi tipičan signal u NMR spektru. Ugljenik koji je vezan za kiseonik, koji je elektronegativniji, pomjera svoj signal ka lijevoj strani spektra, dok ugljenik koji je vezan samo za vodonik daje signal na desnoj strani spektra (slika 26, lijevo) [63].

Atomi vodonika (protoni) etanola zauzimaju 3 različita hemijska okruženja tako da ^1H NMR spektri pokazuju 3 pika, odnosno tri grupe signala (slika 26, desno). U spektru etanola CH_3 -grupa je razložena od dva protona sa susjedne CH_2 -grupe u tri signala (triplet), a CH_2 - grupa je razložena od tri protona metil grupe na $n+1=4$ signala (kvartet) i hidroksi proton O-H ne pokazuje značajno

cijepanje. Intenziteti ovih signala su jednostavno rezultat moguće orijentacije spinova. Visina svakog integrala je proporcionalna površini datog signala i površina je određena na osnovu broja apsorbujućih protona, dakle broj protona je predstavljen površinom a ne visinom pika [63].

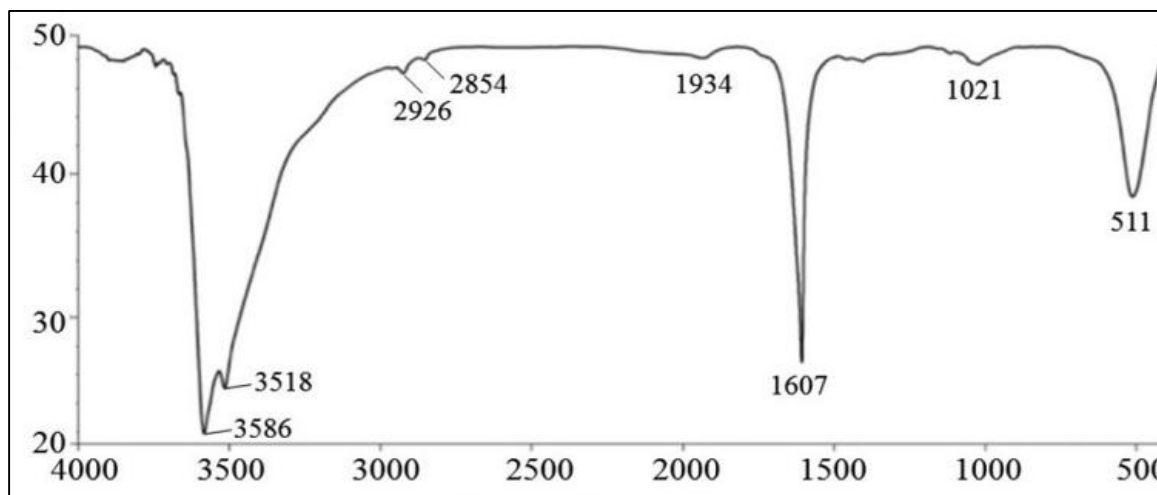
2.8. Infracrvena spektroskopija

Infracrvena spektroskopija (IR spektroskopija ili vibraciona spektroskopija) podrazumijeva mjerenje interakcije infracrvenog zračenja sa materijom putem apsorpcije, emisije ili refleksije pomoću spektrometra, (slika 27). Koristi se za proučavanje i identifikaciju hemijskih supstanci ili funkcionalnih grupa u čvrstom, tečnom ili gasovitom obliku [64].



Slika 27. Šematski prikaz IR spektrometra [64]

IR spektri jedinjenja praktično predstavljaju vibracije elektrona koji sačinjavaju međuatomske veze u molekulima. Shodno tome, IR spektri su nešto nalik otisku prsta kod ljudi, svako jedinjenje ima jedinstven i karakterističan spektar. Ovo čini IR spektroskopiju preciznijom i efikasnijom u identifikaciji izolovanih jedinjenja od ostalih metoda. Primjer IR spektra prikazan je na slici 28 [65].



Slika 28. IR spektar cink-hlorida [65]

U zavisnosti od toga da li se tokom vibracija mijenja dužina veza ili se menjaju uglovi između njih postoje dvije vrste vibracija. Jedna je takozvana valenciona (eng. stretching), koja se predstavlja grčkim simbolom ν i podrazumijeva istežanje i skraćivanje hemijskih veza. Deformacija u ravni (δ) i deformacija van ravni (γ) čine drugu vrstu vibracije, takozvane deformacione vibracije (engl. bending) koja dovodi do promjena uglova veza [66].

Maksimumi apsorpcije (minimumi propustljivosti ili permeabilnosti) javljaju se na frekvencijama na kojima dolazi do vibracije veze. Ovi maksimumi se nazivaju apsorpcionim trakama. Ovaj metod omogućava identifikaciju svakog posmatranog molekula jer ukazuje na to da je izgled IR spektra (položaj, intenzitet, broj i oblik traka) usko povezan sa strukturom molekula. IR spektroskopija je važna analitička tehnika jer može otkriti karakteristične vibracije funkcionalnih grupa.

ATR (attenuated total reflection) je infracrvena spektroskopija sa Furierevom transformacijom skroz oslabljene refleksije na dijamantu. Zbog svoje jednostavnosti (nije potrebna priprema uzorka) i brzine, ATR je praktična tehnika koja se najčešće koristi za analizu čvrstih uzoraka različitog porijekla.

Mjerenje promjena koje se dešavaju pri potpunoj refleksiji infracrvenih zraka u kontaktu sa uzorkom je osnova ATR metode. Stojeći „prolazni“ talas, koji nastaje kada se infracrveni zrak usmjeri u optički gust kristal (visoki indeks prelamanja) pod određenim uglom, interaguje sa uzorkom koji je u kontaktu sa kristalom. Energija IR zraka opada kada dođu u kontakt sa uzorkom. Smanjena energija talasa se prenosi do detektora, gdje nastaje IR spektar [64].

Uzorak mora biti u čvrstom, direktnom kontaktu sa kristalom za optimalnu interakciju sa prolaznim talasom da bi ATR tehnika bila uspješna. Takođe, mora postojati razlika između indeksa prelamanja kristala i uzorka; u suprotnom neće biti refleksije već samo transmisija.

IR spektroskopija je značajna za koordinacionu hemiju zbog koordinativne veze metal-ligand posebno kada se mijenja elektronska raspodjela, dužina i uglovi veza što mijenja simetriju pa time i broj i vrste vibracija [66].

2.9. UV/Vis spektroskopija

Metoda ispitivanja zasnovana na apsorpcionoj spektroskopiji u ultraljubičastom i vidljivom dijelu spektra naziva se UV/Vis spektroskopija. Apsorpcijom vidljive i ultraljubičaste svjetlosti dolazi do elektronskih prelaza u molekulima i njihovim jonima. Pri elektronskim prelazima elektroni

prelaze sa nivoa vezivnih na antivezivne molekulske energetske nivoe, što rezultuje smanjenje elektronske gustine u internuklearnoj oblasti, u oblasti vezivanja i povećanja dužine veze.

Korištenjem UV/Vis spektroskopije u koordinacionoj hemiji ispituju se struktura i geometrija kompleksa, identifikacija liganada, M-L interakcije, stabilnost hemijske veze u kompleksima d-metala. Elektron može da migrira sa nižeg energetskog podnivoa na viši kada kompleksni jon apsorbuje svjetlost. Ovaj prelaz definiše boju kompleksnog molekula zbog činjenice da su energija cijepanja (Δ) i energija apsorbovanog svetlosnog kvanta (E) ekvivalentne. Za jedan mol supstance koja apsorbuje svjetlost važi sledeća jednakost:

$$E = h \cdot \nu \cdot N_A$$

gdje je:

E - energija cijepanja,

h - Plankova konstanta ($h = 6,6 \cdot 10^{-34}$ Js)

ν –frekvencija.

Priroda korišćenih liganada i geometrija molekula utiču na vrijednost energije cijepanja (Δ).

Snažne interakcije između liganada i centralnog atoma daju stabilne komplekse koji povećavaju cijepanje d orbitale [66]. Kao rezultat toga, kompleksi sa različitim ligandima i geometrijama posjeduju određene razlike.

2.10. Računarske metode u hemiji

Razvojem tehnologije i računarskih komponenti, softvera i hardvera, primjena računara u nauci u poslednjih nekoliko decenija uzima sve više maha. Primjena *in silico* metodologije u mnogim naukama je postala standard jer skraćuje vrijeme i smanjuje troškove eksperimentalnog istraživanja. Farmacija, dizajn lijekova, biofizika, hemija, fizika, matematika i slične discipline se u mnogome oslanjaju na sofisticirane računarske metode čijim razvojem su riješeni neki višedecenijski problemi u ovim oblastima.

U današnje vrijeme, hemičari koriste računarske metode u različite svrhe, a najviše radi boljeg razumijevanja strukture novih jedinjenja. Metode molekuskog modelovanja “dozvolile” su hemičarima da nekad apstraktan pojam strukture jedinjenja vizuelizuju i razumiju bolje nego ikad prije.

Metode korišćene u ovom master radu pripadaju teoriji funkcionala gustine koja spada u jednu od najmodernijih metoda računarske hemije kada su u pitanju opisivanja strukture jedinjenja. Razvojem metode funkcionalne gustine, strukture jedinjenja za koje nije moguće dobiti X-ray difraktogramе moguće je potvrditi i objasniti. Takođe, moguće je ispitivati i sve hemijske vrste i

raspodjelu spina i naelektrisanja na pomenutim vrstama što pomaže rasvjetljavanju različitih hemijskih reakcija i procesa.

Teorija funkcionala gustine (density functional theory = DFT) zasniva se na rješavanju Šredingerove jednačine. Važno je napomenuti da je Šredingerovu jednačinu moguće riješiti samo za jednoelektronske sisteme, tj. radikal i katjon vodonika, ali je uvođenjem različitih aproksimacija moguće riješiti Šredingerovu jednačinu i za biološke makromolekule. Rješavanje Šredingerove jednačine daje informaciju o elektronskoj gustini na površini molekula, odnosno o vjerovatnoći nalaženja elektrona na određenim djelovima molekula. Na ovaj način, ova metodologija odlično opisuje realne molekulske sisteme, jer ne posmatra molekule samo kao mehaničke sisteme (kao molekulska mehanika) već ih opisuje na osnovu njihovih elektronskih karakteristika [67].

Ove metode ne uključuju samo optimizaciju i određivanje najstabilnije strukture već i simulaciju spektara, što je takođe rađeno u ovom master radu.

3. EKSPERIMENTALNI DIO

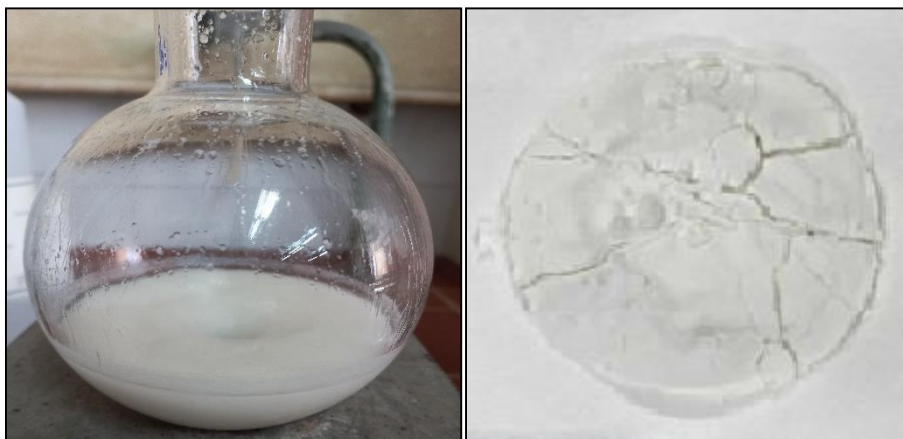
U ovom radu izvršene su sinteza ligand prekursora $(\text{NH}_4)_3\text{idadtc}$, sinteze dva kompleksa cinka(II) u etanolu (K1) i dihlorometanu (K2), analiza dobijenih proizvoda: nuklearno-magnetnom rezonantnom spektroskopijom (NMR), infracrvenom spektroskopijom (IR), ultra-ljubičastom-vidljivom spektrofotometrijom (UV/Vis), kao i elementarna analiza; a potom teorijskim proračunom raspodjele funkcionalne gustine (DFT) dodatno potvrđene pretpostavljene strukture.

3.1. Metode sinteze pojedinih jedinjenja

3.1.1. Sinteza ligand prekursora, amonijum-iminodiacetato-ditiokarbamata, $(\text{NH}_4)_3\text{idadtc}$

Sintetisan je ligand prekursor $(\text{NH}_4)_3\text{idadtc}$, amonijum-iminodiacetato-ditiokarbamat koristeći proceduru koja je ranije opisana u literaturi [57].

Postupak sinteze: Rastvoreno je 2,66 g (0,01 mol) iminodisircetne kiseline u 100 ml metanola, i u rastvor dodato 14 ml (0,1 mol) 25% - tnog rastvora amonijaka. Uz neprekidno miješanje na sobnoj temperaturi postepeno je dodavano 2,4 ml (0,04 mol) ugljen-disulfida. Nakon 3 h miješanja dobijen je bijeli talog koji je dalje filtriran, ispran metanolom i ostavljen da se suši na vazduhu (slika 29). Izmjerena masa suvog proizvoda je 4,319 g. Prinos: 78,9 %.



Slika 29. Ligand prekursor $(\text{NH}_4)_3\text{idadtc}$, tokom sinteze i nakon filtracije

Drugi ligand koji je korišten pri sintezi jeste komercijalni etilendiamin (en), proizvođača “abcr GmbH” - Njemačka.

3.1.2. Sinteza kompleksa $\text{NH}_4[\text{Zn}(\text{idatc})(\text{en})]$, (K1)

Rastvoreno je 0,068 g (0,5 mmol) cink(II)-hlorida (ZnCl_2) u 10 ml etanola, dodat je etilendiamin 0,035 ml (0,5 mmol). Reakciona smješa je miješana na magnetnoj mješalici 1 h na sobnoj temperaturi. Nakon toga, dodat je $(\text{NH}_4)_3\text{idatc}$ 0,130 g (0,5 mmol). Miješanje je nastavljeno još 2 h. Zatim je dodato 0,96 cm^3 konc. HCl (1 mmol). Poslije 15 minuta promjena konzistencije i formiranje bijelog taloga daje pozitivan odgovor reakcije, izdvojeni bijeli talog je procijeđen, ispran etanolom i osušen na vazduhu. Dobijeno je 0,1764 g proizvoda u obliku bijelog praha (slika 30). Prinos: 77,1 %.



Slika 30. Izgled reakcione smješe kompleksa $\text{Zn}(\text{II})$ sa idatc^{3-} i en ligandima (K1)

3.1.3. Sinteza kompleksa $\text{NH}_4[\text{Zn}(\text{idatc})(\text{en})_2]$, (K2)

Rastvoreno je 0,068 g (0,5 mol) cink(II)- hlorida (ZnCl_2) u 10 ml dihlormetana, dodato je 0,07 ml etilen-diamina (1 mmol). Reakciona smješa je miješana na magnetnoj mješalici 1 h na sobnoj temperaturi. Nakon toga, dodato je 0,130 g $(\text{NH}_4)_3\text{idatc}$ (0,5 mmol). Miješanje je nastavljeno još 2 h. Zatim je dodato 0,96 cm^3 koncentrovane HCl. Poslije 15 minuta promjena konzistencije i formiranje bijelog taloga daje pozitivan odgovor reakcije, izdvojeni bijeli talog je procijeđen, ispran etanolom i osušen. Dobijeno je 0,1609 g proizvoda u obliku bijelog praha (slika 31). Prinos: 72,2 %.



Slika 31. Izgled sintetisanog kompleksa Zn(II) sa idatc^{3-} i en ligandima (K2)

3.2. Metode analize

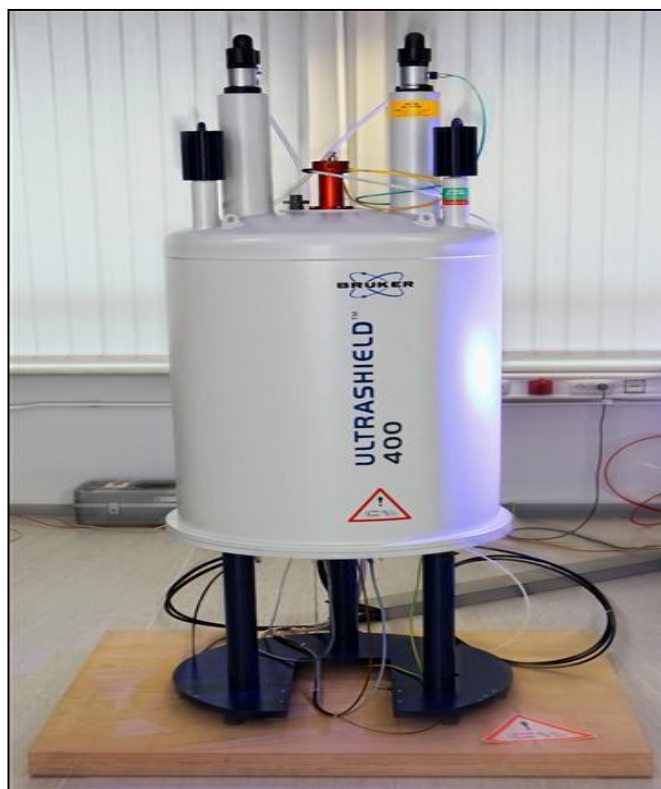
Za karakterizaciju dobijenih kompleksa korišćene su sledeće metode analize: nuklearno-magnetna rezonantna spektroskopija (NMR), infracrvena spektroskopija (IR), ultraljubičasta/vidljiva spektroskopija (UV/Vis), elementarna analiza kao i računске metode optimizacije.

3.2.1. NMR analiza

NMR spektri su snimani na Spektrometru AVANCE IITM 400 MHz, Bruker BioSpin GmbH (slika 32). Radna temperatura: 298 K. ^1H -NMR: radna frekvencija: 400.232 MHz, rastvarač: D_2O , uzorak je referentno zaključan na deuterijum iz D_2O na 4,81 ppm.

^{13}C -NMR: radna frekvencija: 100.648 MHz, rastvarač: D_2O .

Za NMR mjerenja korišćeno je 2 mg ispitivanog jedinjenja po ugljenikovom atomu pretpostavljenje strukture. Uzorci su zatim, u NMR kiveti za snimanje, rastvoreni u deuterisanoj vodi (D_2O) (oko 0,4 ml). Snimanje je vršeno u D_2O (deuterisanoj vodi) jer se i polazni ligand i dobijeni kompleksi rastvaraju u tom rastvaraču.



Slika 32. NMR spektrometar

3.2.2. Infracrvena spektroskopska analiza (IR)

IR spektri su snimani pomoću Bruker Tensor 27 FT-IR spektrometra (slika 33). Područje snimanja se kreće u intervalu od $4000\text{--}250\text{ cm}^{-1}$. Snimanje spektara je vršeno ATR tehnikom sa ATR nosačem.



Slika 33. FT-IR spektrometar

Supstance nije potrebno dodatno pripremati, snimane su na reflektivnom kristalu nakon komprimovanja pomoću spona nosača. Prilikom snimanja IR spektra kao pozadina je korišćen spektar vazduha.

3.2.3. Ultraljubičasto-vidljiva spektroskopska analiza (UV/Vis)

UV/Vis spektri su snimani spektrofotometrom Shimadzu UV-1601 sa softverom u oblasti od 300 nm do 750 nm. Korišten je vodeni rastvor uzoraka (1×10^{-3} M).

3.2.4. Elementarna analiza

Mikroanaliza (C, H, N) je rađena u Mikroanalitičkoj laboratoriji Univerziteta u Leipzigu korišćenjem elementnog analizatora CHNS-932 (LECO).

3.2.5. Računarske metode strukturne analize

Da bi se potvrdila i detaljno analizirala pretpostavljena struktura ispitivanih kompleksa korišćene su sofisticirane *in silico* metode. Svi proračuni su obavljani korišćenjem programskog paketa Gaussian09 sa implementiranom metodom funkcionala gustine (engl. Density Functional Theory (DFT)). Optimizovane geometrije struktura istraživanih kompleksa Zn(II) K1 i K2 su dobijene primjenom hibridne B3LYP-D3BJ metode sa 6-311++G(d,p) baznim skupom za C, N, O, S i H i LANLD2Z osnova postavljena za jon Zn(II).

Za simulaciju ^1H i ^{13}C NMR spektara ispitivanih kompleksa korišćena je metoda Gauge Independent Atomic Orbital (GIAO). Za simulaciju efekta rastvarača korišćen je CPCM solvatacioni model. Da bi se dobile konačne vrijednosti za hemijska pomjeranja atoma vodonika i ugljenika ispitivanih jedinjenja, vrijednosti hemijskih pomjeranja dobijene simulacijom spektara tetrametilsilana (TMS) oduzete su od odgovarajućih dobijenih vrijednosti hemijskih pomjeranja dobijenih kao rezultat simulacije spektara ispitivanih jedinjenja.

Optimizacija bez ikakvih geometrijskih ograničenja dala je najstabilnije konformacije ispitivanih jedinjenja. To je potvrđeno činjenicom da se predstavljene strukture nalaze na minimumu površine potencijalne energije i ne poseduju negativne vibracije u vibracionim spektrima.

4. REZULTATI I DISKUSIJA

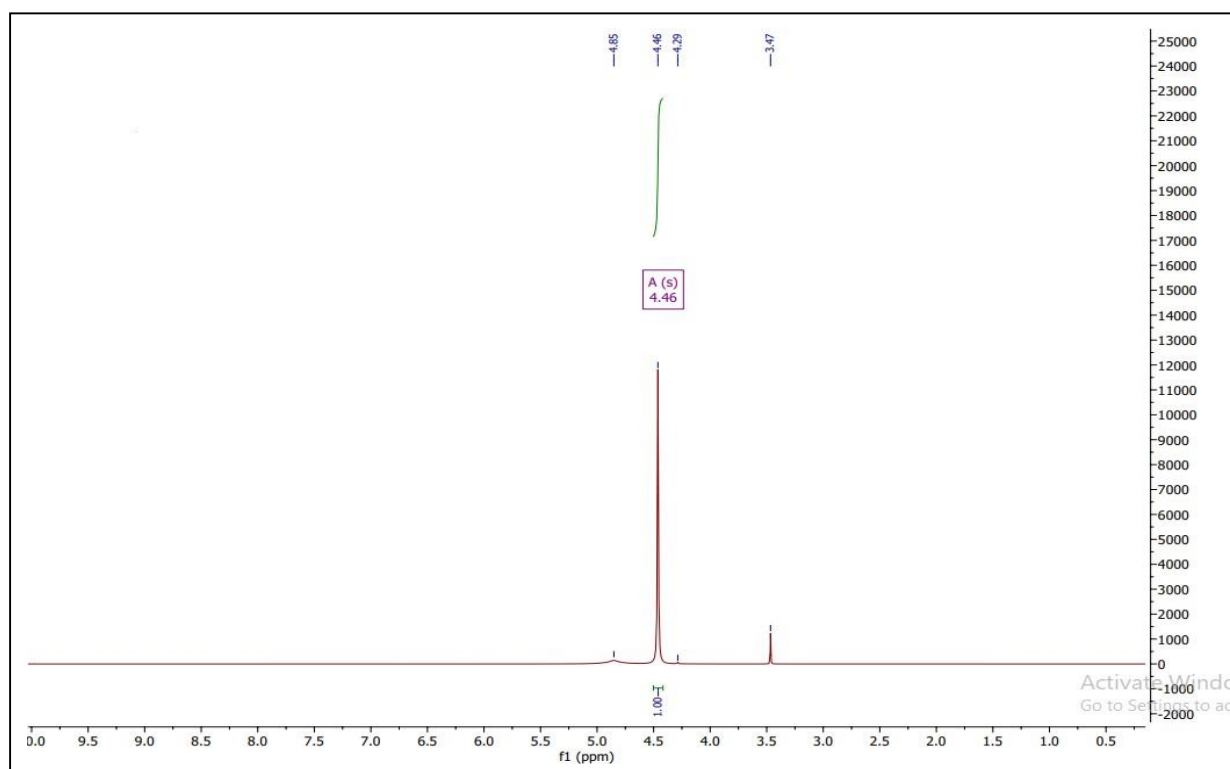
4.1. Rezultati analize liganda L1 (amonijum-iminodiacetato-ditiokarbamata)

Amonijum-so imino-diacetatoditiokarbamata, koja je korišćena kao *S*-donorski ligand, je sintetisana po ranije opisanoj proceduri. Njena struktura je potvrđena rezultatima spektralne analize (NMR i IR).

4.1.1. NMR spektri (NH₄)₃idatc (ligand prekursora)

4.1.1.1. ¹H NMR spektar

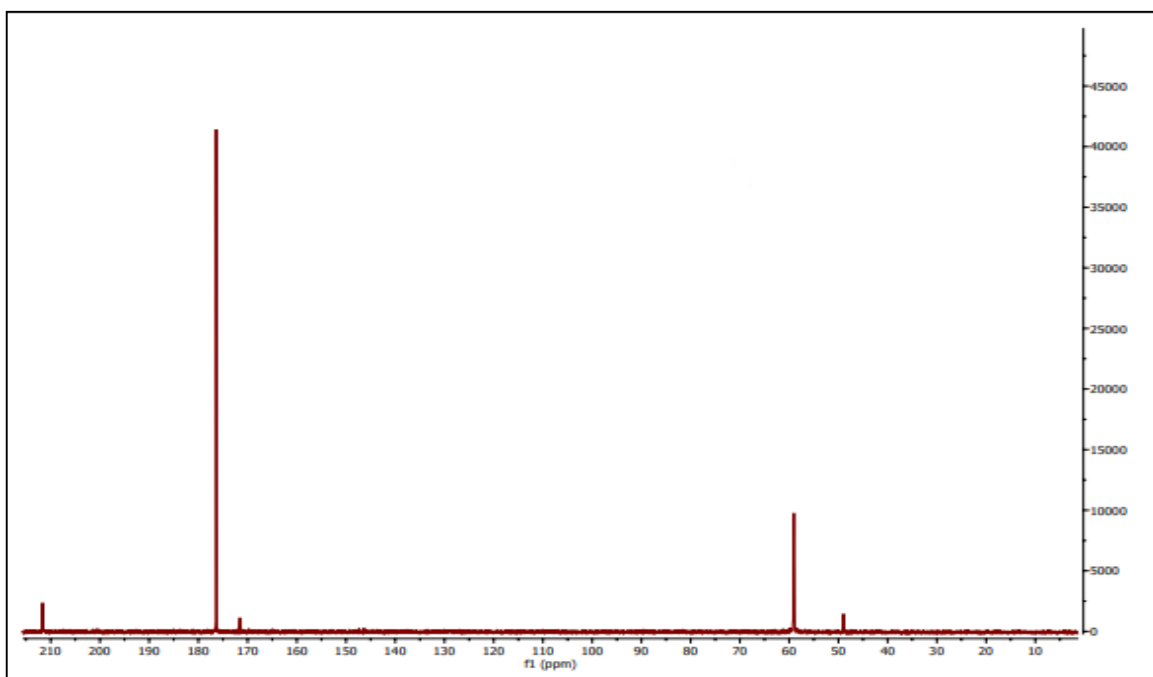
Identifikaciju (NH₄)₃idatc potvrđuju hemijska pomjeranja u ¹H spektru (slika 34) i to: signal na 4,46 ppm ukazuje na prisustvo protona od CH₂-grupe, dok signal na 3,47 ppm pokazuje prisustvo protona iz CH₃-grupe od metanola koji je polazni rastvarač pri sintezi ditiokarbamata [67].



Slika 34. ¹H NMR spektar (NH₄)₃idatc, (ligand prekursora)

4.1.1.2. ^{13}C NMR spektar

U ^{13}C -NMR spektru $(\text{NH}_4)_3\text{idadtc}$ (slika 35) primjećuju se signali koji potvrđuju njegovu strukturu i to: hemijsko pomjeranje na 211,65 ppm ukazuje na prisustvo ugljenika iz CSS^- -grupe u ditiokarbamatu. Signal na 176,37 ppm ukazuje na prisustvo ugljenika iz COO^- grupe. Rezonanca na 59,03 ppm pripisana je ugljenikovom atomu iz CH_2 -grupa u ditiokarbamatu [68]. Na spektru se uočava signal od zaostalog rastvarača, tj. signal na 48,96 ppm ukazuje na prisustvo ugljenika iz CH_3 -grupe metanola.



Slika 35. ^{13}C NMR spektar $(\text{NH}_4)_3\text{idadtc}$, (ligand prekursora)

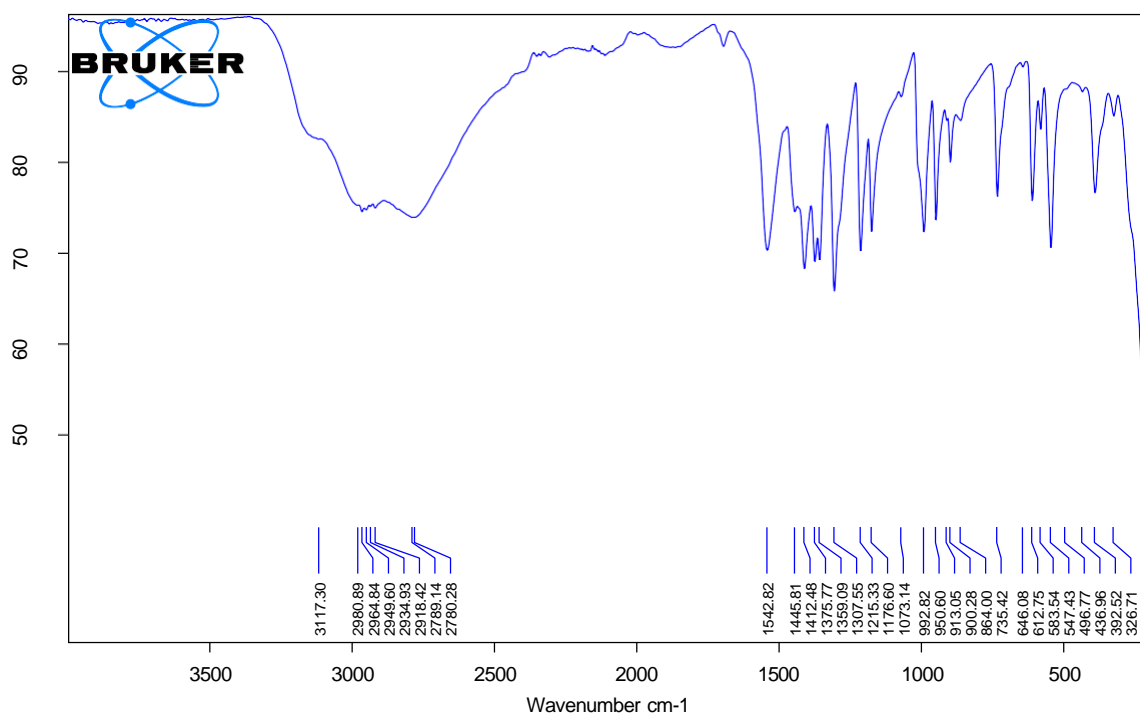
4.1.2. IR spektri $(\text{NH}_4)_3\text{idadtc}$ (ligand prekursora)

Za identifikaciju ditiokarbamata i njihovu koordinaciju sa centralnim metalnim jonom važna su tri spektralna područja i to:

- 1550–1450 cm^{-1} gdje se pojavljuje vibracija C-N-istezanja, što ukazuje na djelimični dvostruki karakter veze C=N od $-\text{NCS}^-$ -grupe,
- 1090–950 cm^{-1} gdje se javlja vibracija za istezanje S=C veze (kao ostatka S=C-S $^-$ grupe)
- 400–350 cm^{-1} gdje se javlja vibracija istezanja M-S-veze

U IR spektru $(\text{NH}_4)_3\text{idadtc}$ (slika 36) prisutne su trake karakteristične za sintetisani ligand prekursor. Tako, široka traka sa maksimum na 3117 cm^{-1} je označena kao takozvana “amonijumska traka” koja potiče od valencionih vibracija N-H veze dok oštra traka na 1412 cm^{-1} odgovara deformacionim vibracijama N-H veze od NH_4^+ grupe [69]. Oštra singletna traka na 992 cm^{-1} koja

je pripisana asimetričnim vibracijama CSS^- grupe govori o ekvivalentnosti oba atoma S [59]. Traka na 1543 cm^{-1} pripisana je valencionim vibracijama C-N-veze (iz $-\text{NCSS}^-$ grupe), koja ima djelimično dvostruki karakter, dok se na 1215 cm^{-1} pripisuje C-N-vezi (iz $-\text{NC}(\text{H}_2)\text{CO}_2^-$ grupe) [59]. Trake na 1543 cm^{-1} i 1446 cm^{-1} pripisuju se asimetričnim i simetričnim valencionim vibracijama -COO-grupe. Odsustvo trake na oko 1700 cm^{-1} (koja bi odgovarala COOH grupi) potvrđuje prisustvo karboksilatnog (COO^-) jona.



Slika 36. IR spektar $(\text{NH}_4)_3\text{idatdc}$, ligand prekursora

4.2. Rezultati analize liganda L2 (etilendiamina)

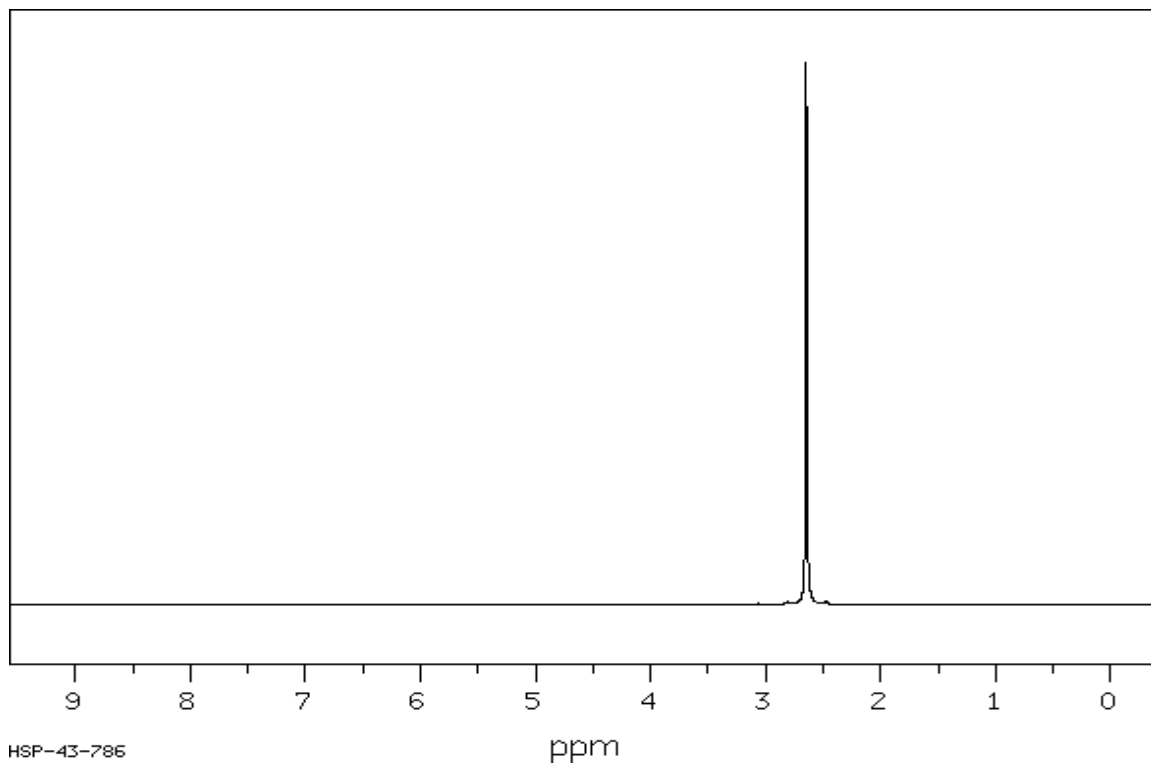
4.2.1. NMR spektri etilendiamina

Ligand etilendiamin (en) koji je korišćen pri sintezi kompleksa kao *N*-donor, je komercijalni proizvod u tečnom stanju. Za uporednu analizu korišćeni su spektri iz Japanske baze podataka, radi boljeg objašnjenja dobjenih kompleksa [70].

4.2.1.1. ^1H NMR spektar

^1H spektar je dobijen u deuterisanoj vodi, a signal rastvarača je uklonjen [68].

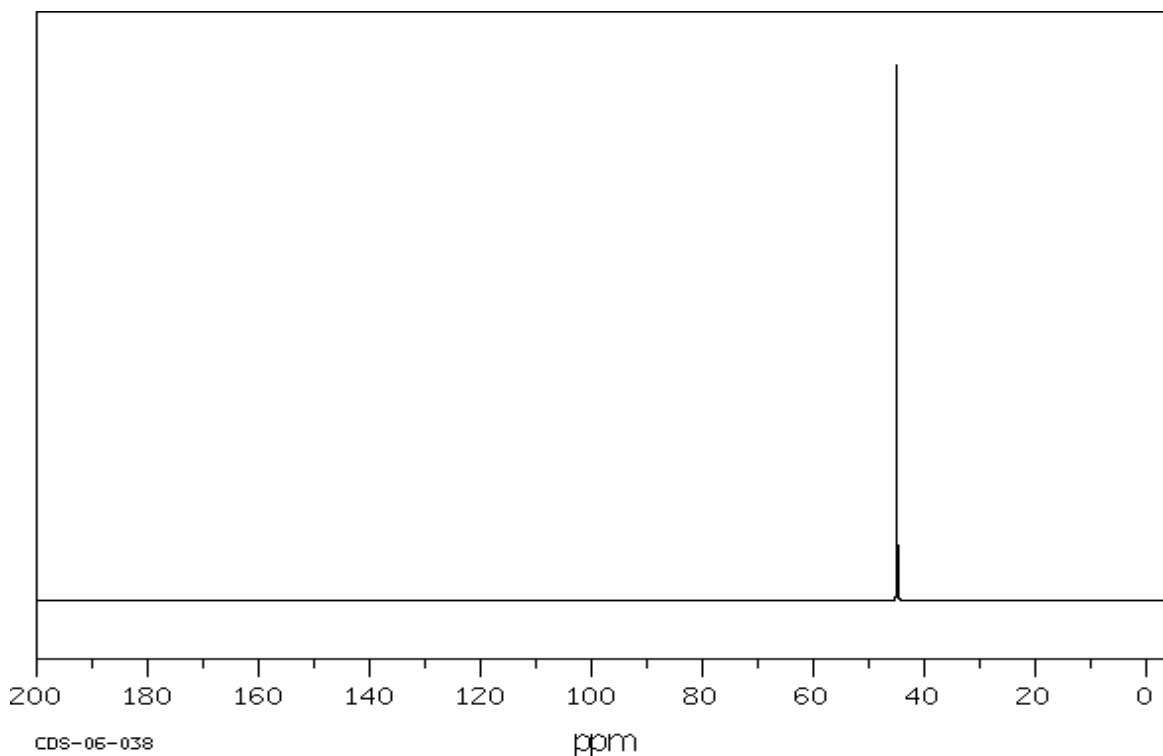
Bitan signal za identifikaciju etilendiamina u ^1H NMR spektru (slika 37) je na 2,64 ppm koji ukazuje na prisustvo protona iz CH_2 grupe kod etilendiamina [68].



Slika 37. ^1H NMR spektar liganda etilendiamina [68]

4.2.1.2. ^{13}C NMR spektar

^{13}C NMR spektar (slika 38), je dobijen u deuterisanom hloroformu (CDCl_3) gdje je takođe signal rastvarača je uklonjen. Signal koji je uočen na 44,87 ppm ukazuje na prisustvo ugljenika iz CH_2 -grupe kod etilendiamina [68].



Slika 38. ^{13}C NMR spektar liganda etilendiamina [68]

4.3. Rezultati analize kompleksa $\text{NH}_4[\text{Zn}(\text{idadt})_2(\text{en})]$, (K1)

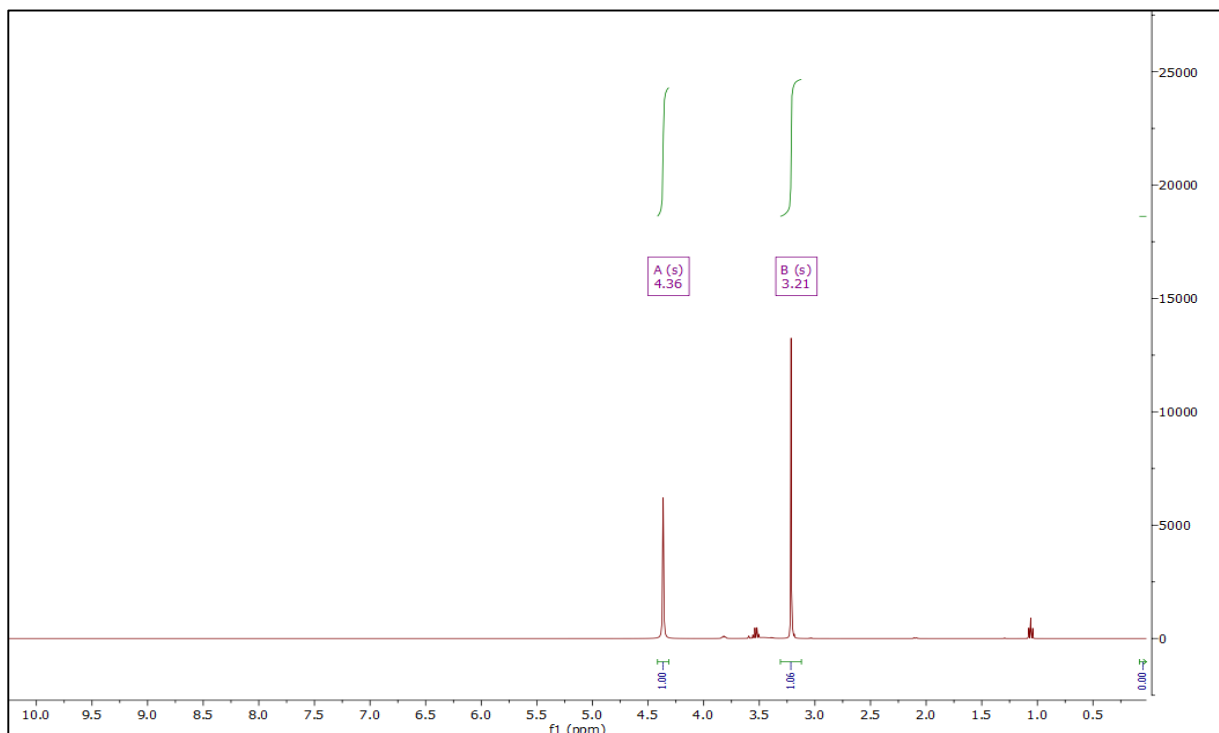
4.3.1. NMR analiza za K1

Kompleksi K1 i K2, dobijeni sintezom pri odnosima liganada ($\text{idadt}:\text{en} = 1:1$ i $1:2$, respektivno; daju sličan ^{13}C NMR spektar (slika 40 i slika 47) a različit ^1H NMR spektar koji potvrđuje te odnose. Dobijeni kompleks K1 pokazuje sve karakteristične signale za ditiokarbamat i etilendiamin sa koordinativno indukovanim hemijskim pomjeranjima što ukazuje da je došlo do koordinacije ovih liganada sa centralnim jonom cinka(II).

4.3.1.1. ^1H NMR spektar

U ^1H NMR spektru K1 (slika 39) prisutna su karakteristična hemijska pomjeranja i to: Signal na 4,36 ppm ukazuje na prisustvo protona u CH_2 -grupi iz ditiokarbamata, a na 3,10 ppm ukazuje na prisustvo protona u CH_2 -grupi iz etilendiamina. Iz odnosa integrala površina ova dva hemijska pomjeranja dobija se odnos 1:1 pa se može zaključiti da su oba liganda u kompleksu zastupljena u istom odnosu.

Može se primijetiti i prisustvo protona iz etanola u kom je sintetisan kompleks, pojavom malih signala na 3,65 ppm i 1,17 koji ukazuje na prisustvo protona u CH₂- i CH₃-grupa, respektivno [68].

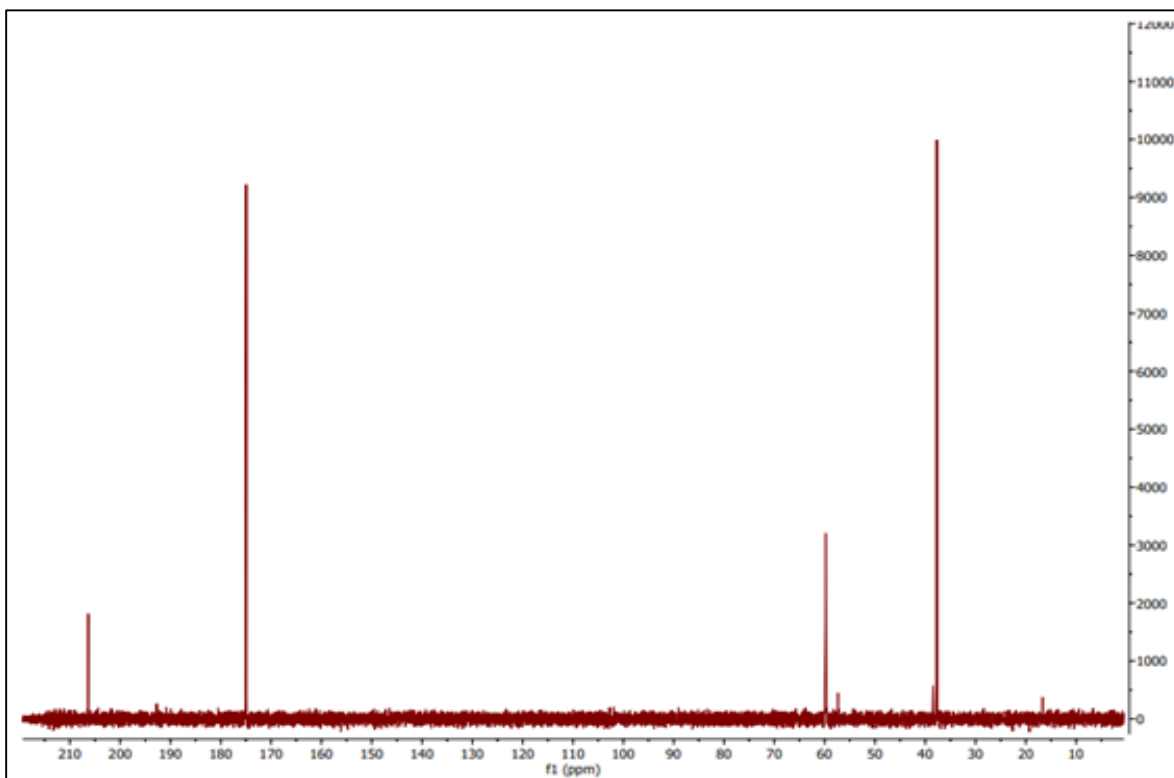


Slika 39. ¹H NMR spektar kompleksa K1

4.3.1.2. ¹³C NMR spektar

U ¹³C NMR spektru kompleksa K1 (slika 40) prisutna su sledeća hemijska pomjeranja: rezonanca na 206,01 ppm potiče od ugljenikovog atoma iz CSS-grupe, hemijsko pomjeranje na 174,86 ppm pripisano je ugljenikovom atomu iz COO⁻grupe, signal na 59,93 ppm potiče od ugljenikovog atoma iz CH₂-grupe kod ditiokarbamata, dok signal na 38,20 ppm potiče od ugljenika iz CH₂-grupe etilendiamina.

Vidljivi su i veoma mali signali koji ukazuju na prisustvo etanola koji je korišten kao rastvač za sintezu kompleksa. To je signal ugljenika na 58,05 ppm od CH₂-grupe i signal ugljenika na 17,47 ppm od CH₃-grupe [68].



Slika 40. ^{13}C NMR spektar kompleksa K1

4.3.2. Simulirani NMR spektri za K1

Računarskim metodama optimizacije izvršena je simulacija NMR spektara kompleksa K1. Kao što je moguće vidjeti iz sledeće tabele (tabela 1), simulirani ^1H NMR spektri su u odličnoj korelaciji sa eksperimentalno dobijenim podacima, sa izuzetno visokim koeficijentom korelacije, čime se potvrđuje da struktura dobijena računarskim metodama u potpunosti odgovara sintetisanom kompleksu.

Tabla 1. Koeficijent korelacije za ekseprimentalni i teorijski ^1H NMR spektar

^1H NMR	Eksperimentalni	Teorijski
$\text{CH}_2(\text{en})$	4.36	4.12
$\text{CH}_2(\text{idatc}^{3-})$	3.10	2.91
Koeficijent korelacije; srednja apsolutna greška	R=1.00; MAE=0.17	

Sličan zaključak može se izvesti analizom podataka za ^{13}C NMR spektar a koji su dati u tabeli 2.

Tabela 2. Koeficijent korelacije za ekperimentalni i teorijski ^{13}C NMR spektar

^{13}C NMR	Ekperimentalni	Teorijski
CSS ⁻ (idatc ³⁻)	206.01	210.67
COO ⁻ (idatc ³⁻)	174.86	171.63
CH ₂ (idatc ³⁻)	59.93	59.25
CH ₂ (en)	38.20	39.21
Koeficijent korelacije; srednja apsolutna greška	R=99.93; MAE=0.40	

4.3.3. IR spektri za K1

Spektar dobijenog proizvoda K1 (slika 41, a) se razlikuje od spektra polaznog ligand prekursora (NH₄)₃idatc.

Traka na 3260 cm⁻¹, koja se ne javlja kod (NH₄)₃idatc, se može pripisati vibracijama N-H veze iz en, tj. riječ je o koordinaciji etilendiamina za Zn(II) jon.

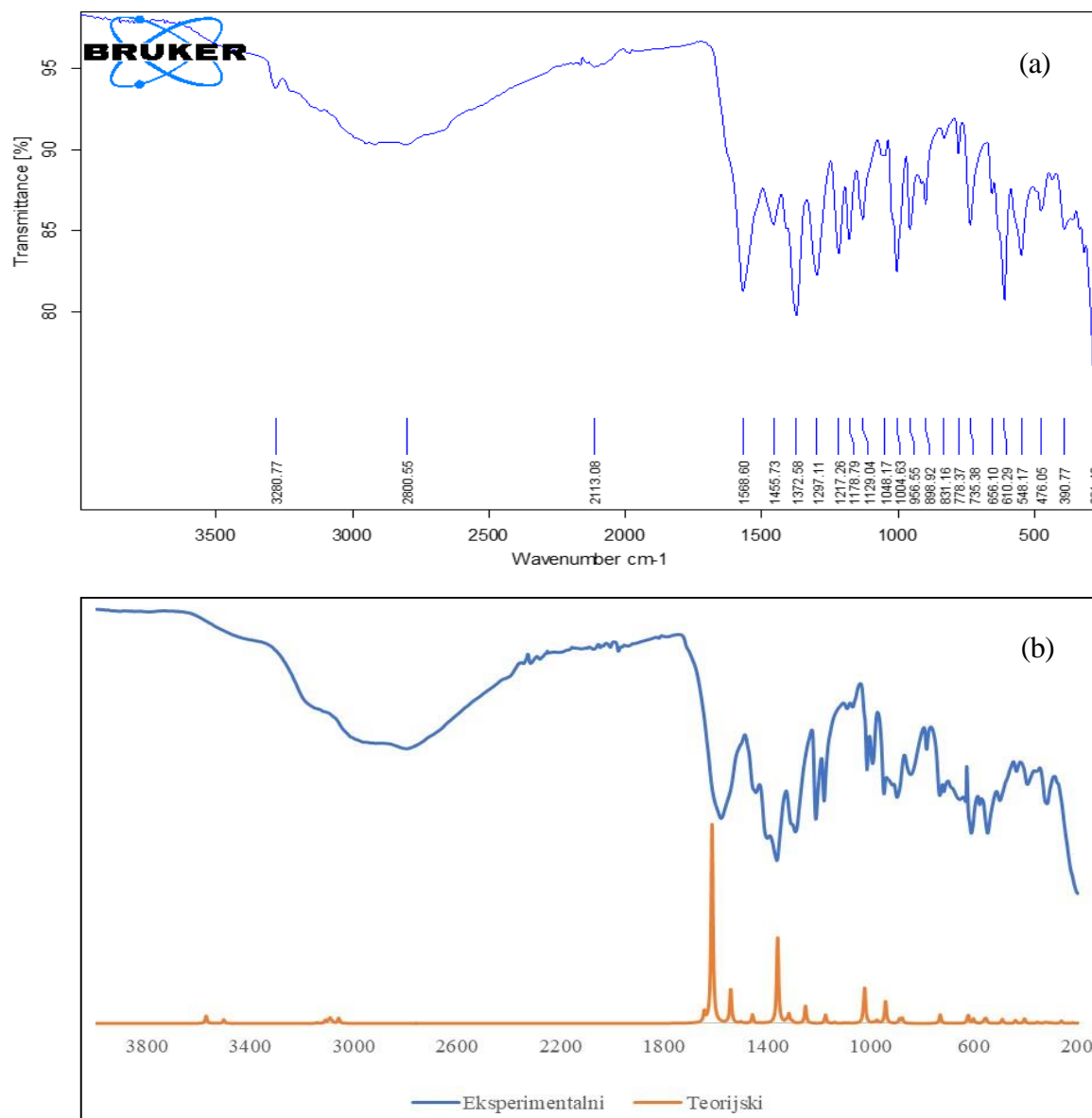
Trake na 1568 cm⁻¹ i 1455 cm⁻¹ su pripisane asimetričnim i simetričnim valencionim vibracijama COO⁻-grupe. Apsorpcija na 1455 cm⁻¹ se poklapa sa trakom koja se pripisuje valencionim vibracijama C-N vezi (od NCSS⁻) sa djelimičnim karakterom dvostruke veze. Položaj ove trake u odnosu na odgovarajuću traku za (NH₄)₃idatc (1543 cm⁻¹) govori da je došlo do smanjenja dvostrukog karaktera veze C=N tj. do pomjeranja elektronske gustine od atoma C ka atomima S. Traka na 1215 cm⁻¹ se pripisuje valencionim vibracijama C-N veze u (NC(H₂)COO⁻ grupi) [69]. Na 1004 cm⁻¹ javlja se singletna traka koja može da se pripíše CSS grupi i ukaže na simetričnu koordinaciju preko atoma S, jer bi cijepanje ove trake ukazivalo na monodentatnu koordinaciju ditiokarbamatne grupe. Njeno pomjeranje u odnosu na (NH₄)₃idatc (992 cm⁻¹) takođe ukazuju na pomjeranje elektronske gustine ka CSS⁻ dijelu molekula i mogućnost koordinacije sa metalnim jonom [69].

Tako, pomjeranje traka karakterističnih za NCSS grupu kao i za CSS grupu kod K1 u odnosu na (NH₄)₃idatc ukazuje da je došlo do pomjeranja elektronske gustine ka atomima sumpora tj. da se ligand koordinovao preko atoma sumpora.

Na nešto nižim vrijednostima javljaju se i vibracije veza atoma sumpora i azota sa Zn(II) jonom. Karakteristična singletna traka na 476 cm⁻¹ može se pripisati vibraciji veze Zn-N, odnosno koordinacije etilendiamina. Kako ova traka nije dublet može se zaključiti da se etilendiamin vezao

simetrično na bidentatni način. Isti slučaj je sa trakom na 390 cm^{-1} koja predstavlja vezu Zn-S, odnosno bidentatnu vezu cinka i ditiokarbamata [69].

Kao što je moguće vidjeti sa slike 41 (b), trake eksperimentalnog i teorijskog IR spektra su simetrične što još jednom potvrđuje strukturu ispitivanih kompleksa.



Slika 41. Eksperimentalni spektar (a), poređenje eksperimentalnog i teorijskog spektra IR za kompleks K1 (b)

4.3.4. Elementarna analiza za K1

Podaci o elementarnoj analizi za $\text{NH}_4[\text{Zn}(\text{idadtc})(\text{en})]$ su dati u tabeli 3. S obzirom na to da se na spektru javljaju hemijska pomjeranja od rastvarača ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) prilikom izračunavanja je u obzir uzeto i njegovo prisustvo (tabela 3).

Molarna masa $\text{NH}_4[\text{Zn}(\text{idadtc})(\text{en})] \times 1,5 \text{ C}_2\text{H}_5\text{OH}$ je 426,84 g/mol.

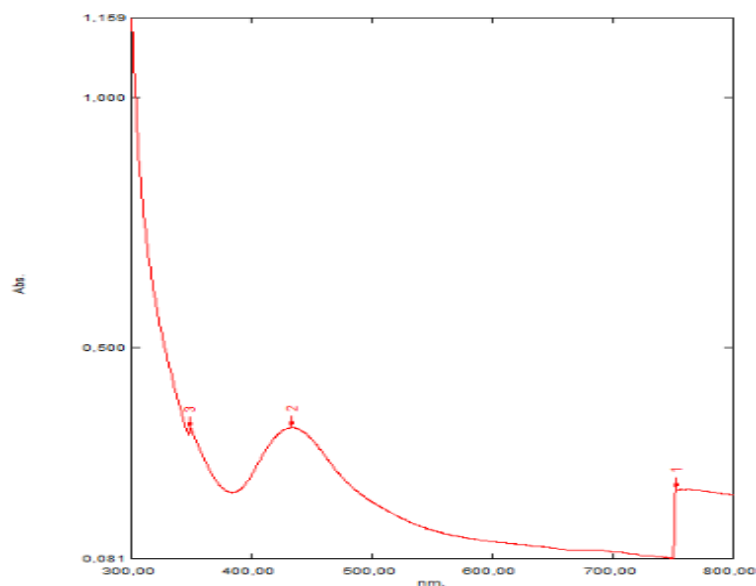
Bruto formula je: $C_{10}H_{25}N_4O_6S_2Zn$

Tabela 3. Vrijednosti elementarne analize u %

Elementarna analiza, (%)	C	H	N
Izračunato za $NH_4[Zn(idadc)(en)] \times 1,5C_2H_5OH$	28,61	6,00	13,34
Nađeno	29,13	5,47	13,76
Razlika	0,52	0,53	0,12

Ovdje se može primijetiti relativno poklapanje nađene i izračunate vrijednosti elementarne analiz.

4.3.5. UV/Vis spektar za K1



Slika 42. UV/Vis spektar za kompleks K1

U elektronskom spektru kompleksa K1 (slika 42) vidi se traka na oko 350 nm koja se može pripisati intraligandnom $\pi \rightarrow \pi^*$ prelazu u ditiokarbamatnoj grupi. U vidljivom dijelu spektra izražena je široka traka sa $\lambda_{max} = 431$ nm. Za d^{10} sisteme (kakav je Zn^{2+}) ne očekuje se d-d prelaz, međutim, u ditiokarbamato-kompleksima cinka javljaju se trake u vidljivom dijelu spektra koje se mogu pripisati M \rightarrow L prelazu (*charge transfer*) označen kao MLCT trake sa repom u vidljivom dijelu spektra. Tako je dobijena traka na 431 nm u saglasnosti sa literaturnim podacima [68].

4.3.6. Rastvorljivost za K1

U tabeli 4 dat je prikaz rastvorljivosti dobijenog kompleksa i $(\text{NH}_4)_3\text{idadtc}$, u različitim rastvaračima pri normalnim uslovima.

Na osnovu rastvorljivosti kompleksa može se zaključiti da se radi o jonskom jedinjenju jer se rastvara u polarnim rastvaračima.

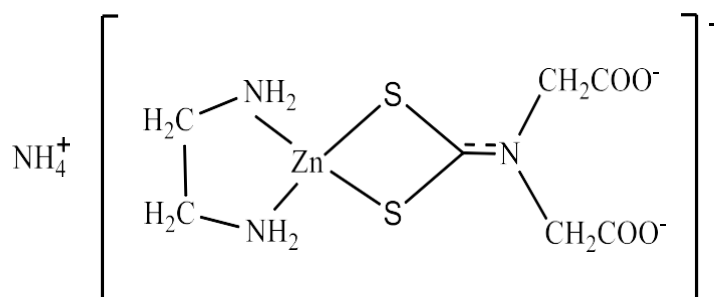
Tabela 4. Rastvorljivost $(\text{NH}_4)_3\text{idadtc}$ kompleksa K1

Naziv	Metanol	Etanol	Hloroform	Dihlormetan	Aceton	Voda
$(\text{NH}_4)_3\text{idadtc}$	-	-	-	±	+	+
K1	-	-	-	±	+	+

(+) rastvara se; (-) ne rastvara se; (±) slabo se rastvara ili djelimično se rastvara.

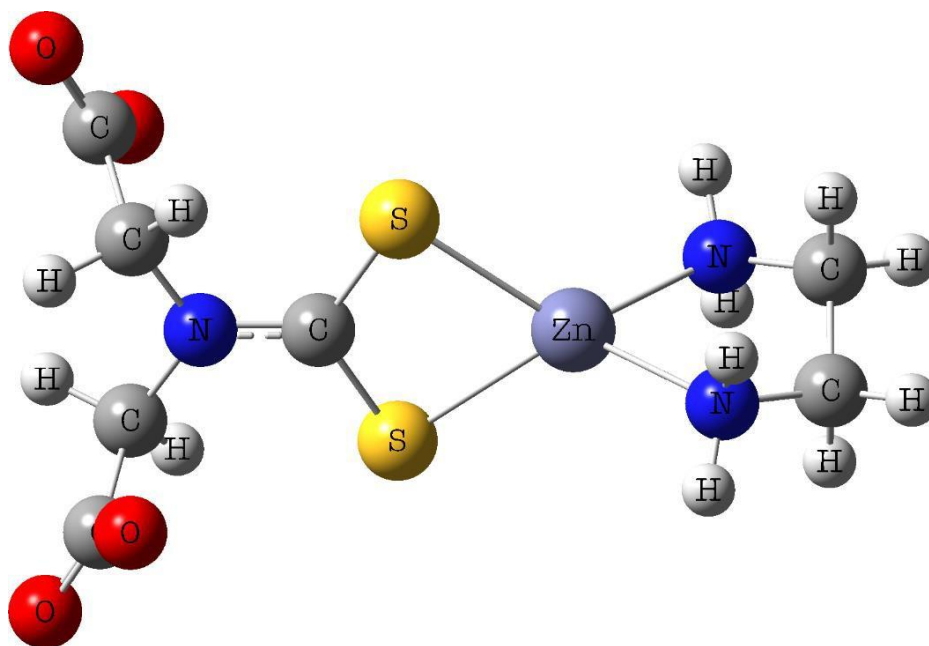
4.3.7. Struktura kompleksa K1

Na osnovu podataka iz spektara (NMR, IR, UV/Vis) i elementarne analize može se pretpostaviti struktura kompleksa K1 (slika 43).

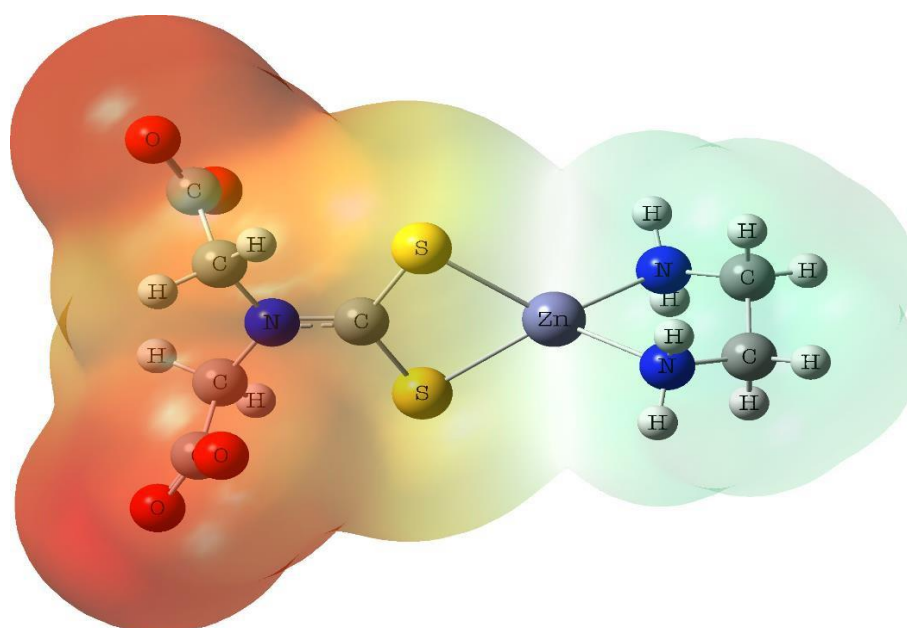


Slika 43. Pretpostavljena struktura kompleksa K1

Usled nemogućnosti snimanja rendgenske kristalne strukture (X-ray), da bi se potvrdila pretpostavljena struktura (slika 43) optimizovana je pomoću DFT računarskih metoda. Optimizovana struktura je predstavljena na slici 44, dok su dužine veza i uglovi dati u tabelama 5 i 6. Raspodjela elektronske gustine preko unutrašnje sfere predstavljena je na slici 45. Uvidom u strukturu K1, primijećeno je da se oko Zn^{2+} jona nalazi distorgovana tetraedarska geometrija.



Slika 44. Optimizovana geometrija anjona u kompleksu K1



Slika 45. Raspodjela elektronske gustine za anjon u kompleksu K1

Sa slike 45 može se uočiti da je u unutrašnjoj sferi elektronska gustina raspoređena na karboksilnim grupama ditiokarbamata, dok je pozitivna šarža lokalizovana na etilendiaminskom dijelu kompleksa. Preraspodjelom naelektisanja može se primijetiti da je veza između ugljenika i azota na ditiokarbamatnom dijelu djelimično dvostruka.

4.4. Rezultati NMR analize $\text{NH}_4[\text{Zn}(\text{idadc})(\text{en})_2]$ kompleksa, (K2)

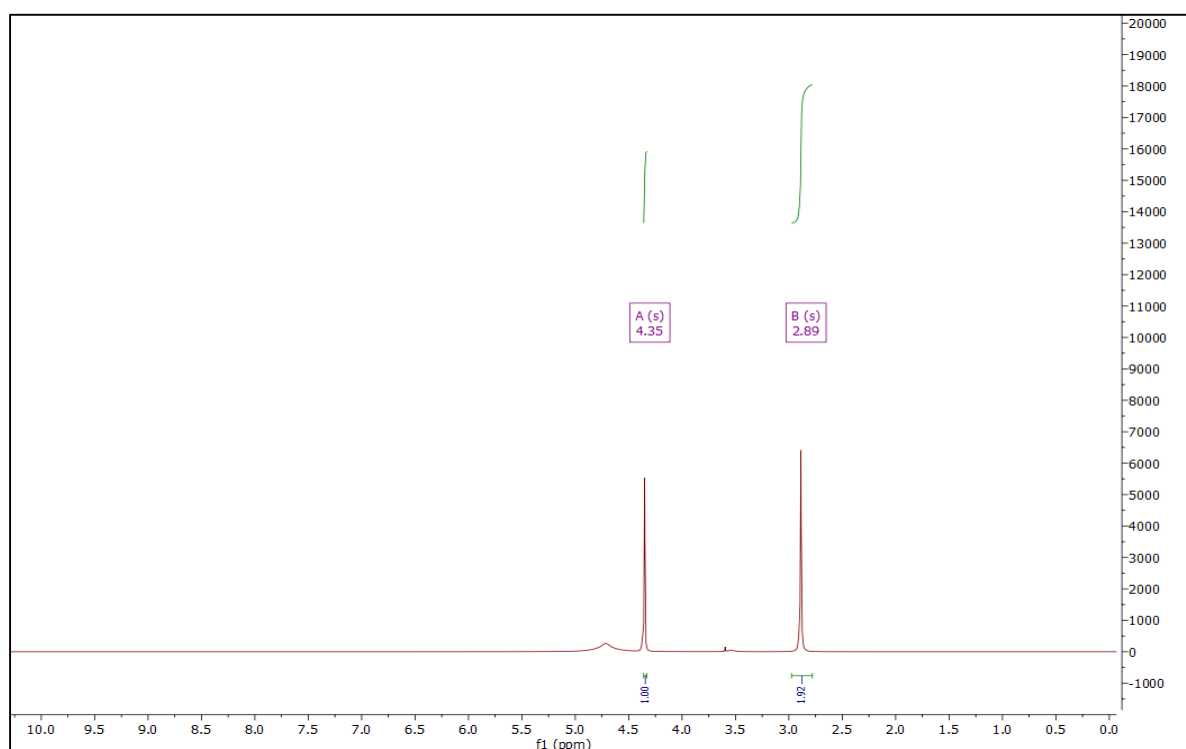
4.4.1. NMR spektri

Dobijeni kompleks K2 pokazuje sve karakteristične signale za ditiokarbamat i etilendiamin sa koordinativno indukovanim hemijskim pomjeranjima što ukazuje da je došlo do koordinacije ovih liganada sa centralnim jonom cinka(II).

4.4.1.1. ^1H NMR spektar

U ^1H NMR spektru K2 (slika 46) prisutna su karakteristična hemijska pomjeranja i to:

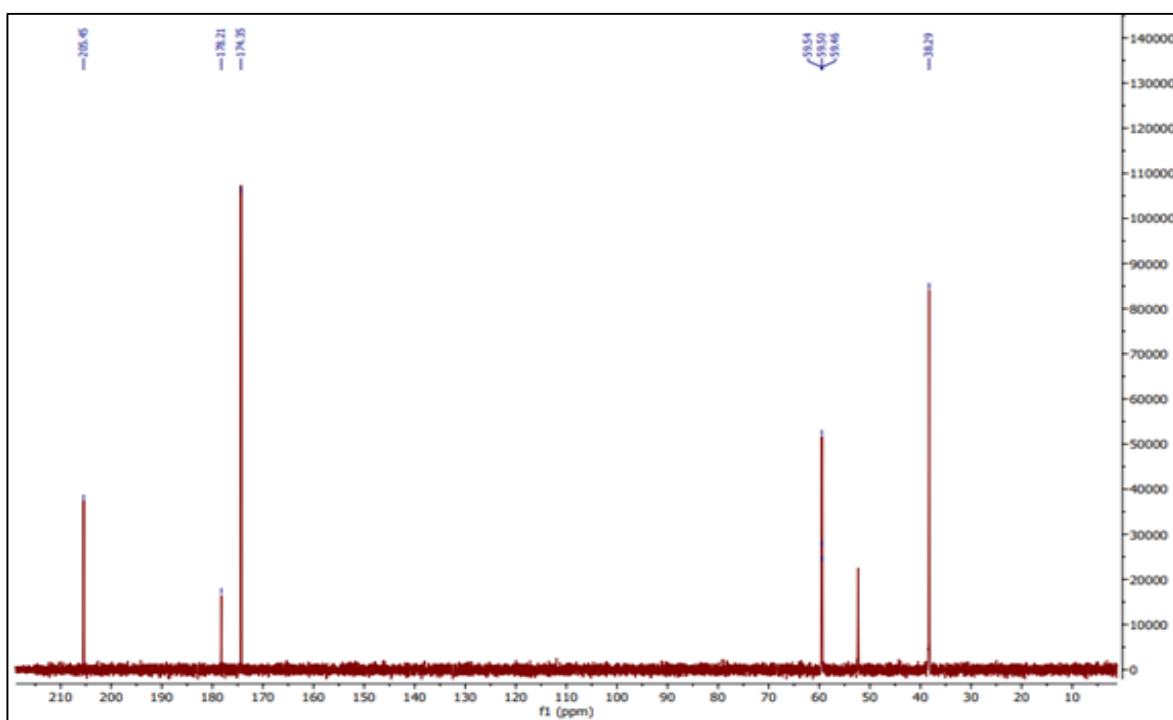
Signal na 4,35 ppm ukazuje na prisustvo protona u CH_2 -grupi iz ditiokarbamata, a na 2,89 ppm ukazuje na prisustvo protona u CH_2 -grupi iz etilendiamina. Iz odnosa integrala površina ova dva hemijska pomjeranja dobija se odnos 1:2 pa se može zaključiti da su ligandi ($\text{idadc}^{3-} : \text{en}$) u kompleksu zastupljeni u pomenutom odnosu.



Slika 46. ^1H NMR spektar kompleksa K2

4.4.1.2. ^{13}C NMR spektar

U ^{13}C NMR spektru kompleksa K2 (slika 47) prisutna su sledeća hemijska pomjeranja: rezonanca na 206,33 ppm potiče od ugljenikovog atoma iz CSS-grupe, hemijsko pomjeranje na 174,95 ppm pripisano je ugljenikovom atomu iz COO^- grupe, signal na 59,78 ppm potiče od ugljenikovog atoma iz CH_2 -grupe kod ditiokarbamata, dok na 38,07 ppm od ugljenika iz CH_2 -grupe etilendiamina. Signal na 51,63 ppm ukazuje na prisustvo ugljenika iz CH_2 -grupe od dihlormetana, rastvarača u kom je sintetisan ovaj kompleks [68].



Slika 47. ^{13}C NMR spektar kompleksa K2

4.4.2. Simulirani NMR spektri za K2

Računarskim metodama optimizacije izvršena je simulacija NMR spektara kompleksa K2. Kao što je moguće vidjeti iz sledeće tabele (tabela 5), simulirani ^1H NMR spektri su u odličnoj korelaciji sa eksperimentalno dobijenim podacima, sa izuzetno visokim koeficijentom korelacije, čime se potvrđuje da struktura dobijena računarskim metodama u potpunosti odgovara sintetisanom kompleksu.

Tabela 5. Koeficijent korelacije za ekseperimentalni i teorijski ^1H NMR spektar

Grupa sa koje potiču hemijska pomjeranja atoma H	Eksperimentalni	Teorijski
$\text{CH}_2(\text{idadc}^{3-})$	4.35	4.19
$\text{CH}_2(\text{en})$	2.89	2.96
Koeficijent korelacije; srednja apsolutna greška	R=1.00; MAE=0.05	

Sličan zaključak može se izvesti analizom podataka za ^{13}C NMR spektara koji su dati u tabeli 6.

Tabela 6. Koeficijent korelacije za ekseperimentalni i teorijski ^{13}C NMR spektar

Grupa sa koje potiču hemijska pomjeranja atoma C	Eksperimentalni	Teorijski
$\text{CSS}(\text{idadc}^{3-})$	206.33	213.77
$\text{COO}^-(\text{idadc}^{3-})$	174.95	172.52
$\text{CH}_2(\text{idadc}^{3-})$	59.78	58.71
$\text{CH}_2(\text{en})$	38.07	39.27
Koeficijent korelacije; srednja apsolutna greška	R=99.89; MAE=1.20	

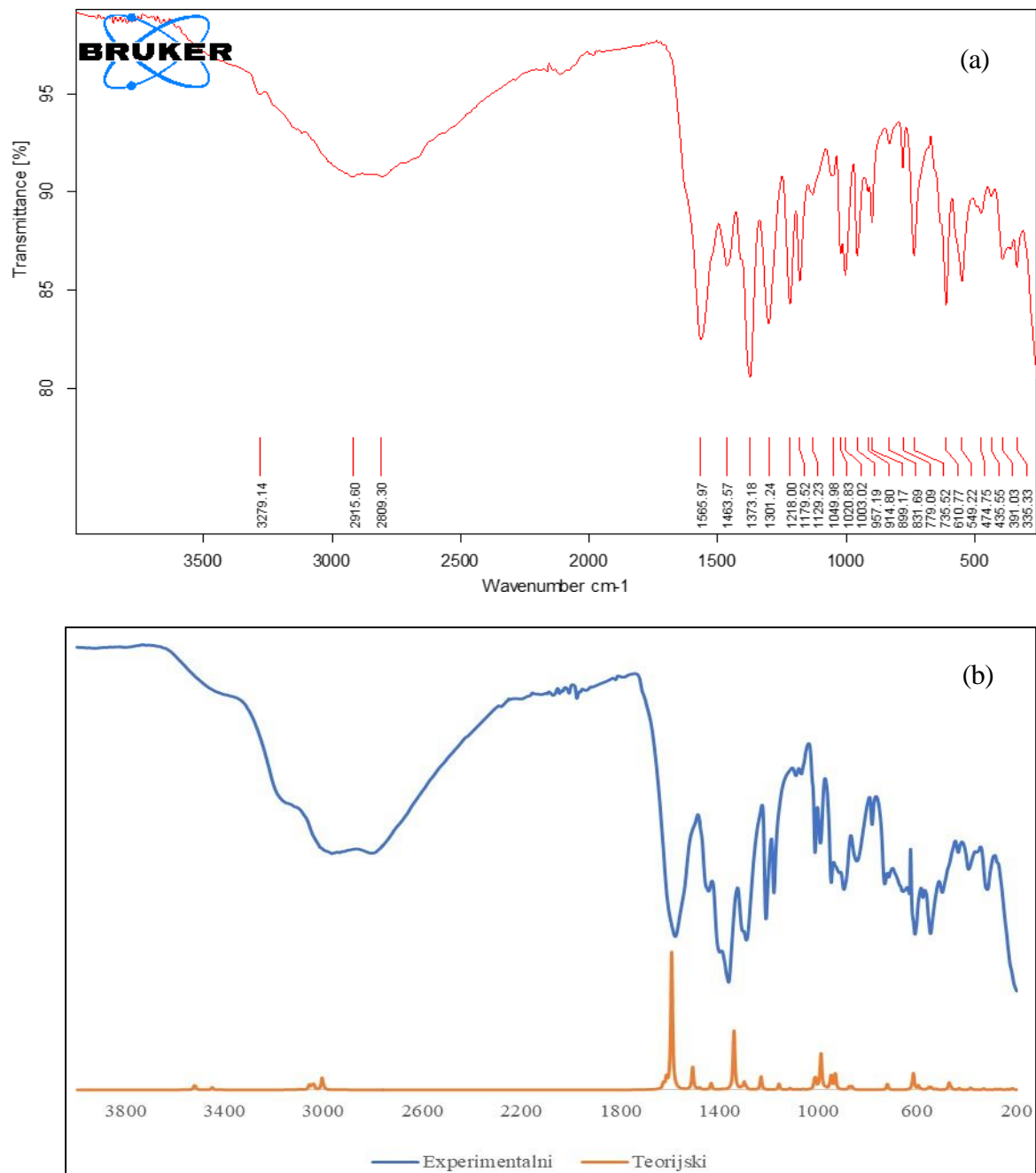
4.4.3. IR spektri za K2

U IR spektru kompleksa K2 identifikovane su sve karakteristične trake za idadc^{3-} i en u koordinaciji za Zn(II) (slika 48, a). Spektar se razlikuje od spektra $(\text{NH}_4)_3\text{idadc}$ tako da se može u nastavku zaključiti da je došlo da njegove koordinacije.

Traka koja se javlja na 3279 cm^{-1} kao singletna ukazuje na istezne vibracije NH_2 grupa kod etilendiamina vezanog u kompleksu [69].

Traka karakteristična za asimetrične vibracije u COO^- -grupi se javlja na 1566 cm^{-1} , a za simetrične na 1463 cm^{-1} koja se preklapa sa trakom za valencione vibracije $\text{C}\equiv\text{N}$ -veze (idadc^{3-}) dok oštra traka na 1218 cm^{-1} odgovara C-N-vezi (idadc^{3-}). Na 1003 cm^{-1} javlja se oštra singletna traka koja

može da se pripiše asimetričnim vibracijama u CSS-grupi. Ova traka ima malo „rame” („*shoulder*”) na 1020 cm^{-1} , sa razlikom apsorbananci od 17 cm^{-1} .



Slika 48. Eksperimentalni IR spektar (a), poređenje eksperimentalnog i teorijskog IR za kompleks K2 (b)

Pojava dubleta u ovoj oblasti može da sugeriše na monodentatno vezivanje ditiokarbamatne grupe. Ovo može da liči na dublet i potencijalno monodentatnu koordinaciju ditiokarbamato liganda. Međutim, saglasno sa Brown i drugim, monodentatno vezanje se javlja samo ukoliko dolazi do

cijepanje ove trake, tj. odvojenost pikova viša od 20 cm^{-1} [69]. Tako, da traka u ovom području odgovara bidentatnom vezivanju ditiokarbamatne grupe. S bzirom da se ova traka razlikuje od iste u kompleksu K1 može da ukaže na različito okruženje oko ove veze, i može da ukaže na asimetričnost CSS-grupe. Na nešto nižim vrijednostima javljaju se vibracije koje potiču od Zn-N i Zn-S-veza. Karakteristična singletna traka na 475 cm^{-1} predstavlja vezu Zn-N, odnosno vezu cinka sa etilendiaminom. Kako ova traka nije dublet može se zaključiti da se etilendiamin vezao na bidentatni način. Isti slučaj je sa trakom na 335 cm^{-1} koja predstavlja vezu Zn-S, odnosno bidentatnu vezu cinka i ditiokarbamata [69].

Kao što je moguće vidjeti sa slike 48 (b), pikovi eksperimentalnog i teorijskog IR spektra su simetrični što još jednom potvrđuje pretpostavljenu strukturu ispitivanih kompleksa.

4.4.4. Elementarna analiza za K2

Podaci o elementnoj analizi za $\text{NH}_4[\text{Zn}(\text{idadc})(\text{en})_2]\times 2\text{CH}_2\text{Cl}_2$ dati su u tabeli 7:

Molarna masa proizvoda koji ima 2 mola rastvarača je $579,4\text{ g/mol}$.

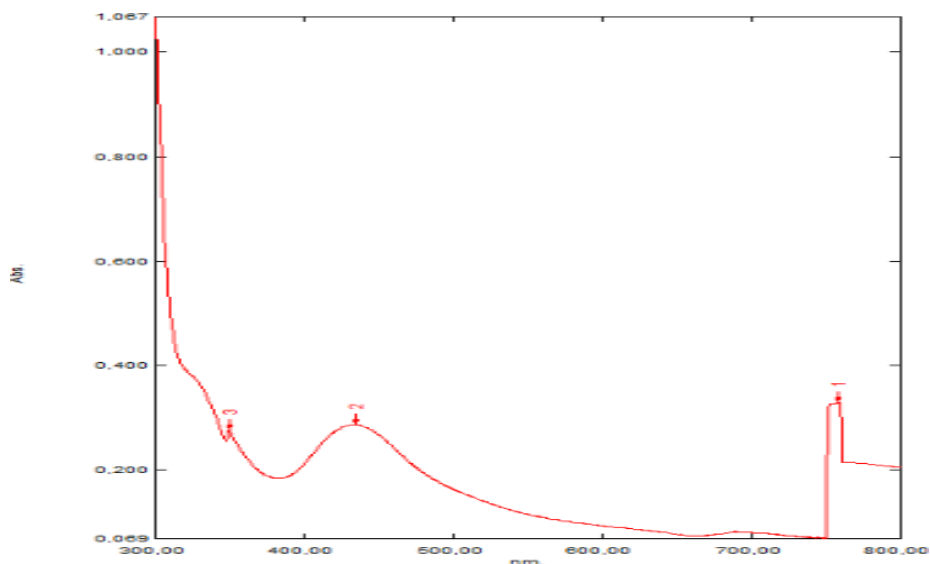
Tabela 7. Vrijednosti elementarne analize u %

Elementarna analiza, (%)	C	H	N
Izračunato za $\text{NH}_4[\text{Zn}(\text{idadc})(\text{en})_2]\times 2\text{CH}_2\text{Cl}_2$	22,8	4,8	14,5
Nađeno	23,42	5,36	15,10
Razlika	0,62	0,56	0,60

Ovdje se može primijetiti relativno poklapanje nađene i izračunate vrijednosti analize.

4.4.5. UV/Vis spektar za K2

U elektronskom spektru kompleksa K2 (slika 49) u dijelu spektra od 300 nm do 800 nm prisutne su trake na 349 nm i na 435 nm . Traka na oko 350 nm se pripisuje $\pi\rightarrow\pi^*$ prelazu u ditiokarbamatnoj grupi. U vidljivom dijelu spektra izražena je široka traka sa $\lambda_{\text{max}} = 435\text{ nm}$ koja se može pripisati $M\rightarrow L$ prelazu (*charge transfer*). Slična traka u ovom dijelu, sa repom u vidljivom dijelu spektra, se javlja kod drugih kompleksa ditiokarbamata sa cinkom i označena je kao MLCT [68].



Slika 49. UV/VIS spektar kompleksa K2

Poređenjem ovih traka za K1 i K2 uočava se da je kod K1 intenzitet ove trake veći nego kod K2. Ovo se objašnjava različitom geometrijom veza oko Zn^{2+} jona. Naime, kompleksi tetraedarske geometrije (kakav je K1) imaju intenzivnije trake u UV/Vis spektru u odnosu na oktaedarske komplekse (kakav je K2) koji posjeduju centar inverzije, slično *cis* i *trans* izomerima. *Cis* izomeri nemaju centar inverzije i njihove apsorpcione trake su intenzivnije u odnosu na trake *trans* izomera koji zadržavaju centar simetrije [68].

4.4.6. Rastvorljivost za K2

U tabeli 8 dat je prikaz rastvorljivosti dobijenog kompleksa i $(NH_4)_3idatdc$, u različitim rastvaračima pri normalnim uslovima.

Na osnovu rastvorljivosti kompleksa može se zaključiti da se radi o jonskim jedinjenjima jer se rastvaraju u polarnim rastvaračima. Takođe, proizvod i ligand su sličnih strukturalnih karakteristika pa se i rastvaraju u sličnim rastvaračima.

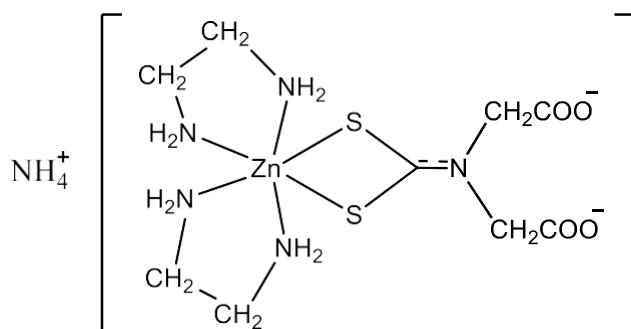
Tabela 8. Rastvorljivost $(NH_4)_3idatdc$ kompleksa K2

Naziv	Metanol	Etanol	Hloroform	Dihlormetan	Aceton	Voda
$(NH_4)_3idatdc$	-	-	-	±	+	+
K2	-	-	-	±	+	+

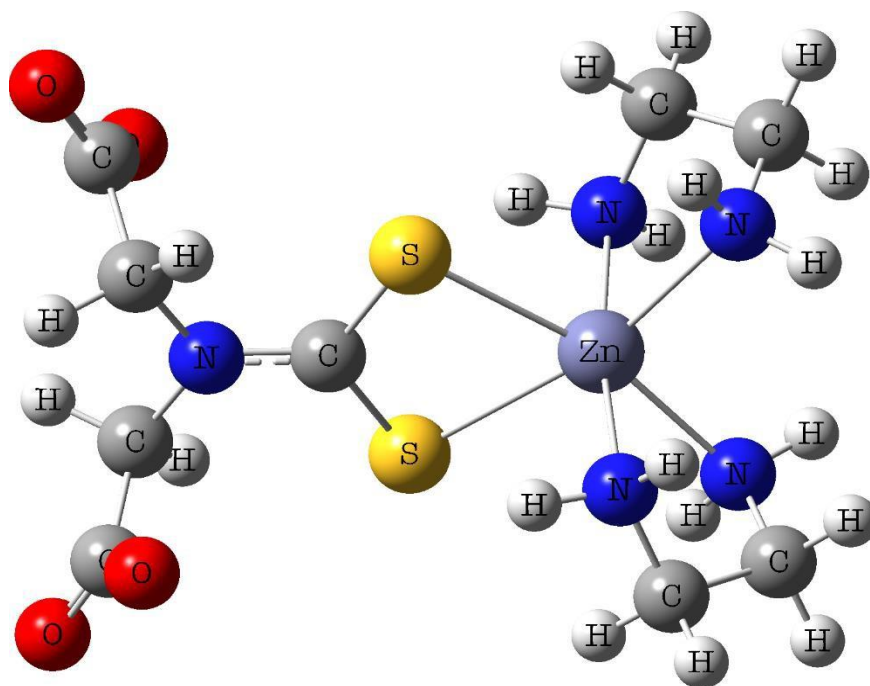
(+) rastvara se; (-) ne rastvara se; (±) slabo se rastvara ili djelimično se rastvara.

4.4.7. Struktura kompleksa K2

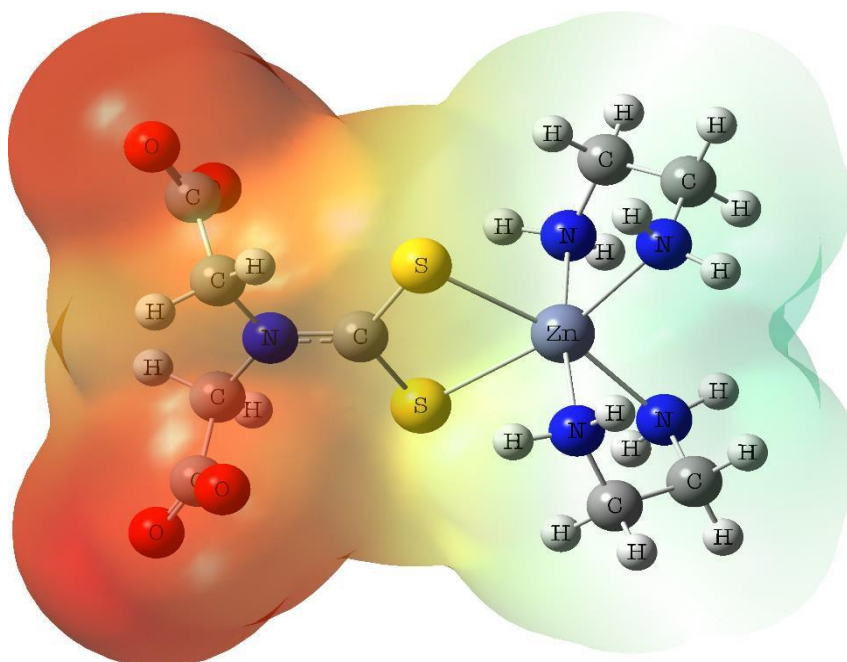
Usled nemogućnosti snimanja rendgenske kristalne strukture (X-ray), da bi se potvrdila pretpostavljena struktura (slika 50) optimizovana je pomoću DFT računarskih metoda. Optimizovana struktura je predstavljena na slici 51, dok su dužine veza i uglovi dati u tabelama 5 i 6. Raspodela elektronske gustine preko unutrašnje sfere predstavljena je na slici 52. Uvidom u strukturu kompleksa 2, primijećeno je da se on nalazi u iskrivljenoj oktaedarskoj strukturi.



Slika 50. Pretpostavljena struktura kompleksa K2



Slika 51. Optimizovana geometrija anjona kompleksa K2

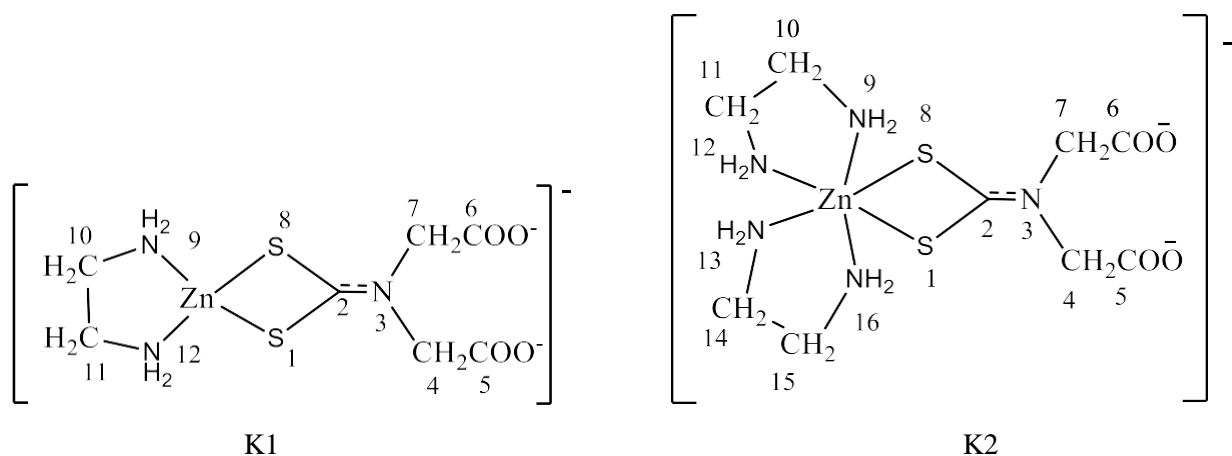


Slika 52. Raspodjela elektronske gustine za anjon kompleksa K2

U odnosu na kompleks K1, kompleks K2 ima još izraženiju raspodjelu naelektrisanja, sa većom koncentracijom negativnog naelektrisanja na ditiokarbamatnom dijelu kompleksa, što je moguće vidjeti na slici 52. Takođe se može primijetiti da je veza između ugljenika i azota parcijalno dvostruka.

4.5. Poređenje optimizovanih geometrija kompleksa K1 i K2

Radi lakšeg poređenja dužine veza i dužine uglova izvršena je numeracija kompleksa kao što je prikazano na slici 53.



Slika 53. Numeracija kompleksa K1 i K2

4.5.1. Poređenje dužina veza

Dužine veza unutar kompleksa prikazane su u tabeli 9.

Tabela 9. Dužine veza za komplekse K1 i K2

Dužine veza (Å)	DFT/B3LYP-D3BJ	
	K1	K2
Zn-S1	2,47	2,57
S1-C2	1,75	1,75
C2-N3	1,32	1,33
N3-C4	1,46	1,46
N3-C7	1,46	1,46
C4-C5	1,56	1,56
C7-C6	1,56	1,56
S8-C2	1,75	1,75
S8-Zn	2,47	2,57
Zn-N9	2,18	2,23
Zn-N12	2,18	2,25
N9-C10	1,48	1,48
N12-C11	1,48	1,48
C10-C11	1,52	1,52
Zn-N13	/	2,23
Zn-N16	/	2,26
N13-C14	/	1,48
N16-C15	/	1,48
C14-C15	/	1,52

Kod kompleksa K1 primjećuju se iste dužine veza između centralnog jona cinka i oba atoma sumpora. Dakle, veza **Zn-S1** i **Zn-S8** iznosi 2,47 Å što znači da se ditiokarbatni ligand vezao za cink preko sumpora potpuno simetrično na bidentatan način.

Takođe, u slučaju kompleksa K1 su iste dužine veza između centralnog jona cinka i azota. Dakle, veza **Zn-N9** i **Zn-N12** iznosi 2,18 Å što takođe znači da se etilendiamin kao ligand vezao za cink preko azota potpuno simetrično.

Može se primijetiti da kompleks K1 ima različite dužine veza između sumpora i cinka u odnosu na kompleks K2. Te veze su postale duže, odnosno njihova vrijednost u kompleksu K1 iznosi 2,47 Å, dok njihova vrijednost u kompleksu K2 iznosi 2,57 Å.

Takođe, primjećuje se i izduženje veza između azota i cinka u kompleksu K1 u odnosu na kompleks K2.

U kompleksu K2 primjećuju se različite dužine veza između cinka i atoma azota kod etilendiamina. Veza **Zn-N9** iznosi 2,18 Å dok veza **Zn-N12** iznosi 2,25 Å. Takođe veza **Zn-N13** iznosi 2,23 Å dok veza **Zn-N16** iznosi 2,26 Å. Ovo znači da etilendiamin nije simetrično vezan kao što je to bio slučaj u kompleksu K1. Razlog tome su sterne smetnje koje se dešavaju unutar kompleksa pa prema tome on zauzima drugačiju geometriju.

U oba kompleksa (K1 i K2) veze Zn-S su duže od veze Zn-N, što je u skladu sa literaturnim podacima za mješovite komplekse cinka [31].

4.5.2. Poređenje uglova veza

Upoređivanjem uglova veza kod kompleksa K1 u odnosu na kompleks K2 primjećuju se različite vrijednosti. Te vrijednosti su tabelarno prikazane (tabela 10).

Kod kompleksa K1 ugao između dva atoma sumpora vezana preko cinka **A(S1-Zn-S8)** iznosi 74,90 ° i on je nešto veći u odnosu na kompleks K2 kod koga taj ugao iznosi 71,45 °. Dakle, vezivanje jednog liganda više, tj. etilendiamina u kompleksu K2 je uticalo na smanjenje veličine ovog ugla.

Ugao **A(N9-Zn-N12)** u kompleksu K1 je veći u odnosu na kompleks K2 (81,39 ° - 78,93 °).

U kompleksu K1 uglovi **A(S1-Zn-N9)** i **A(S8-Zn-N12)** su jednaki što ukazuje na simetričnost kompleksa, njihova vrijednost je 127,59 °, dok kod kompleksa K2 pomenuti uglovi se malo razlikuju.

Uglovi **A(S8-Zn-N9)** i **A(S1-Zn-N12)** u kompleksu K1 su jednaki i iznose 126,42 ° dok vrijednosti ovih uglova u kompleksu K2 iznose 66,08 ° za **A(S8-Zn-N9)** i 91,12 ° za **A(S1-Zn-N12)** vezu. Ovo je očekivano s obzirom da K1 ima iskrivljenu tetraedarsku strukturu dok kompleks K2 ima oktaedarsku strukturu.

Poređenjem K1 i K2 sa neutralnim kompleksom $[Zn(H_2idatc)_2]$ uočavaju se malo duže veze Zn-S kao i S-CN u odnosu na neutralni kompleks [31].

Tabela 10. Dužine uglova za komplekse **K1** i **K2**

Uglovi veza (°) A-ugao	DFT/B3LYP-D3BJ	
	K1	K2
A(S1–Zn–S8)	74,90	71,45
A(N9–Zn–N12)	81,39	78,93
A(S1–Zn–N9)	127,59	96,00
A(S8–Zn–N12)	127,59	94,96
A(S8–Zn–N9)	126,42	66,08
A(S1–Zn–N12)	126,42	91,12
A(N13–Zn–N16)	/	78,93
A(N13–Zn–N12)	/	97,07
A(N16–Zn–N12)	/	96,14
A(N9–Zn–N13)	/	95,92
A(N9–Zn–N16)	/	172,47
A(S8–Zn–N16)	/	95,07
A(S1–Zn–N16)	/	91,06
A(S8–Zn–N13)	/	166,12
A(S1–Zn–N13)	/	95,98
A(S1–C2–N3)	120,95	120,79
A(S8–C2–N3)	120,95	120,78
A(C2–N3–C7)	122,20	122,19
A(C2–N3–C4)	122,20	122,19
A(C7–N3–C4)	115,61	115,61
A(N3–C4–C5)	114,64	114,70
A(N3–C7–C6)	114,64	114,70
A(N9–C10–C11)	109,67	109,61
A(C10–C11–N12)	109,67	109,87
A(N13–C14–C15)	/	109,87
A(N16–C14–C15)	/	109,61

5. ZAKLJUČAK

U ovom radu je opisana sinteza, strukturna karakterizacija i DFT proračuni dva nova kompleksa Zn(II) sa mješovitim ligandima. Jedan ligand je etilendiamin kao *N*-donorski a drugi je iminodiacetatditiokarbamato ligand kao *S*-donorski. U različitim rastvaračima i sa različitim odnosima liganada dobijeni su različiti kompleksi. Podaci dobijeni elementarnom analizom, IR, NMR i UV/Vis spektroskopijom ukazuju da je kompleks K1 tetraedarski a kompleks K2 oktaedarski. Oba kompleksa su mononuklearni, stabilni na vazduhu i jonske prirode.

Kompleks K1 je amonijum-(etilendiamin)(iminodiacetatditiokarbamato)cinkat(II), **NH₄[Zn(idadtc)(en)]**.

Kompleks K2 je amonijum-*bis*(etilendiamin)(iminodiacetatditiokarbamato)cinkat(II), **NH₄[Zn(idadtc)(en)₂]**.

U oba kompleksa ditiokarbamatni ligand se koordinovao bidentatno preko atoma sumpora. Geometrija oko Zn(II)-jona je kod K1 tetraedarska a čine je 2 atoma sumpora iz ditiokarbamata i 2 atoma azota iz etilendiamina; dok kod K2 geometrija je oktaedarska, koju čine 4 atoma azota iz 2 molekula etilendiamina i 2 atoma sumpora iz ditiokarbamata.

DFT proračuni su potvrdili pretpostavljene strukture kompleksa. Efekat promjene strukture iz tetraedarske kod kompleksa K1 u oktaedarsku kod kompleksa K2 je uticao na neznatno smanjenje dužine C-N veze u ditiokarbamato-ligandu.

Dalje smjernice istraživanja;

- Sintetisanim mješovitim kompleksima K1 i K2 snimiti masene spektre što bi dodatno bila potvrda njihove strukture.
- Datim kompleksima ispitati termičku stabilnost, fungicidnu aktivnost, antioksidativni kapacitet i uporediti sa rezultatima ranije dobijenog neutralnog kompleksa, [Zn(H₂idadtc)₂], koji je pokazao bolju antioksidativnu aktivnost i bolju antifungalnu aktivnost od ligand prekursora prema selektovanim gljivicama ali nisku antibakterijsku aktivnost prema selektovanim bakterijama [70].
- S obzirom da je ranije uočena umjerena interkalacija između neutralnog kompleksa [Zn(H₂idadtc)₂] sa DNK molekulom goveđeg timusa [71], predlaže se ispitivanje te aktivnosti sa novosintetisanim ternarnim kompleksima Zn(II).

6. LITERATURA

1. Jungwirth U., Kowol C. R., Keppler B. K., Hartinger C. G., Berger W., Heffeter P. "Anticancer activity of metal complexes: involvement of redox processes" *Antioxid Redox Signal*. 15(4) (2011): 1085-127
2. Ndagi U., Mhlongo N., and Soliman M. E. "Metal complexes in cancer therapy—an update from drug design perspective" *Drug design, development and therapy* 11 (2017): 599-616.
3. Haas K. L. and Franz K. J. "Application of metal coordination chemistry to explore and manipulate cell biology." *Chemical reviews* 109(10) (2009): 4921-4960.
4. Frezza M., Hindo S., Chen D. et al. "Novel metals and metal complexes as platforms for cancer therapy." *Current pharmaceutical design* 16(16) (2010): 1813-1825.
5. Liu Z., Habtemariam A., Pizarro A. M. et al. "Organometallic iridium (III) cyclopentadienyl anticancer complexes containing C, N-chelating ligands." *Organometallics* 30(17) (2011): 4702-4710.
6. Bruijninx P. C. A, and Sadler P. J. "New trends for metal complexes with anticancer activity." *Current opinion in chemical biology* 12(2) (2008): 197-206.
7. Cattalini J. P., et al. "A new calcium releasing nano-composite biomaterial for bone tissue engineering scaffolds." *Procedia Engineering* 59 (2013): 78-84.
8. Hogarth G. "Metal-dithiocarbamate complexes: chemistry and biological activity." *Mini reviews in medicinal chemistry* 12(12) (2012): 1202-1215.
9. Heard P. J. "Main group dithiocarbamate complexes." *Progress in inorganic chemistry* 53 (2005): 1-69.
10. Nabipour H., et al. "Synthesis of a new dithiocarbamate compound and Study of Its biological properties." *Journal of Organic Chemistry* 2 (2010): 75-80.
11. Atanasov A. G., et al. "Inhibition of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 by dithiocarbamates." *Biochemical and biophysical research communications* 308(2) (2003): 257-262.
12. Atanasov M., Daul C. A., and Rauzy C. "New insights into the effects of covalency on the ligand field parameters: a DFT study." *Chemical physics letters* 367(5-6) (2003): 737-746.
13. Garbrecht M. R., et al. "11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 2 and the regulation of surfactant protein A by dexamethasone metabolites." *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 290(4) (2006): E653-E660.
14. Marinovich M., et al. "Thyroid peroxidase as toxicity target for dithiocarbamates." *Archives of toxicology* 71(8) (1997): 508-512.

15. Motarjemi Y., Moy G. and Ewen T., eds. Encyclopedia of food safety. Academic Press, (2013).
16. Lane T., et al. "In ovo exposure of fathead minnow (*Pimephales promelas*) to selenomethionine via maternal transfer and embryo microinjection: A comparative study." *Aquatic Toxicology* 216 (2019): 105299.
17. Mousami S. "Synthesis and characterization of dithiocarbamate complexes of some 3d metals and their adducts with nitrogen donors." (2013).
18. Noordik J. H. "*tris*(N, N-diethyldithiocarbamato) gold (III), C₁₅H₃₀AuN₃S₆." (1973).
19. Adokoh, Christian K. "Therapeutic potential of dithiocarbamate supported gold compounds." *RSC Advances* 10(5) (2020): 2975-2988.
20. Kumar N., Venkatesh, R., Kandasamy J. "Synthesis of functionalized *S*-benzyl dithiocarbamates from diazo-compounds via multi-component reactions with carbon disulfide and secondary amines." *Organic & Biomolecular Chemistry* 20(34) (2022): 6766-6770.
21. Kanchi S., Singh P., and Bisetty K. "Dithiocarbamates as hazardous remediation agent: A critical review on progress in environmental chemistry for inorganic species studies of 20th century." *Arabian Journal of Chemistry* 7(1) (2014): 11-25.
22. Bouwman H., Van den Berg H., and Kylin H. "DDT and malaria prevention: addressing the paradox." *Environmental health perspectives* 119(6) (2011): 744-747.
23. Spillier Q., et al. "Anti-alcohol abuse drug disulfiram inhibits human PHGDH via disruption of its active tetrameric form through a specific cysteine oxidation." *Scientific reports* 9(1) (2019): 4737.
24. Nagano R., et al. "Therapeutic efficacy of BO-3482, a novel dithiocarbamate carbapenem, in mice infected with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*." *Antimicrobial agents and chemotherapy* 41(10) (1997): 2278-2281.
25. Zhu B. Z., Carr A. C., and Frei B. "Pyrrolidine dithiocarbamate is a potent antioxidant against hypochlorous acid-induced protein damage." *FEBS letters* 532(1-2) (2002): 80-84.
26. Martini P., et al. "Synthesis and Characterization of Manganese Dithiocarbamate Complexes: New Evidence of Dioxygen Activation." *Molecules* 26(19) (2021): 5954.
27. Liu S., et al. "Cu (I)/Cu (II) mixed-valence surface complexes of *S*-[(2-hydroxyamino)-2-oxoethyl]-*N,N*-dibutyldithiocarbamate: Hydrophobic mechanism to malachite flotation." *Journal of colloid and interface science* 512 (2018): 701-712.
28. Balakrishnan S., et al. "Syntheses, physicochemical characterization, antibacterial studies on potassium morpholine dithiocarbamate nickel (II), copper (II) metal complexes and their ligands." *Heliyon* 5(5) (2019): e01687.

29. Kropidłowska A., Turowska-Tyrk I., Becker B. "Chlorido (ethyldiphenylphosphine-κP)(1-pyrrolidinecarbodithioato-κ2S, S') nickel (II)." *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online* 64(5) (2008): m748-m748.
30. Masnovi J., et al. "Structural characterization and preliminary decomposition study of four unsymmetrically substituted nickel dithiocarbamate complexes." *Journal of Coordination Chemistry* 69(1) (2016): 90-102.
31. Saiyed T. A., Adeyemi J. O., and Onwudiwe D. C. "The structural chemistry of zinc (ii) and nickel (ii) dithiocarbamate complexes." *Open Chemistry* 19(1) (2021): 974-986.
32. Onwudiwe D. C., Arfin T., Strydom C. A. "Fe (II) and Fe (III) complexes of N-ethyl-N-phenyl dithiocarbamate: Electrical conductivity studies and Thermal properties." *Electrochimica Acta* 127 (2014): 283-289.
33. Mohamed G. G., Ibrahim N. A. Attia H. AE. "Synthesis and anti-fungicidal activity of some transition metal complexes with benzimidazole dithiocarbamate ligand." *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 72(3) (2009): 610-615.
34. Sharma M., Sharma A., Sachar R. "Preparation and characterization of the adducts of *Bis* (N, N-diethyldithiocarbamato) oxovanadium (IV) and copper (II) with n-propylamine and isopropylamine." *Chemical Science Transactions* 2(2) (2013): 367-374.
35. Wheeler D. E., Wu J. F., Maatta E. A., "Organoimido and organodi-imido vanadium complexes." *Polyhedron* 17.5(6) (1998): 969-976.
36. Sharma M., Sharma A., Sachar R. "Synthesis and characterization of the adducts of morpholinedithiocarbamate complexes of oxovanadium (IV), nickel (II), and copper (II) with piperidine and morpholine." *E-Journal of Chemistry* 9(4) (2012): 1929-1940.
37. Shaheen F. et al. "Synthesis, characterization, antibacterial and cytotoxic activity of new palladium (II) complexes with dithiocarbamate ligands: X-ray structure of *bis* (dibenzyl-1-S: S'-dithiocarbamato) Pd (II)." *Journal of organometallic chemistry* 692(14) (2007): 3019-3026.
38. Khan S. Z., et al. "New 3D and 2D supramolecular heteroleptic palladium (II) dithiocarbamates as potent anticancer agents." *Journal of Coordination Chemistry* 69(20) (2016): 2999-3009.
39. Bobinihi F. F., et al. "Group 10 metal complexes of dithiocarbamates derived from primary anilines: Synthesis, characterization, computational and antimicrobial studies." *Polyhedron* 158 (2019): 296-310.

40. Nardon C., Brustolin L., Fregona D. "Is matching ruthenium with dithiocarbamate ligands a potent chemotherapeutic weapon in oncology?." *Future Medicinal Chemistry* 8(2) (2016): 211-226.
41. Wang H., et al. "Design, synthesis and pharmacological evaluation of three novel dehydroabietyl piperazine dithiocarbamate ruthenium (II) polypyridyl complexes as potential antitumor agents: DNA damage, cell cycle arrest and apoptosis induction." *Molecules* 26(5) (2021): 1453.
42. Badar A., et al. "Histological Changes in Renal, Hepatic and Cardiac Tissues of Wistar Rats after 6 Weeks Treatment with Bipyridine Gold (III) Complex with Dithiocarbamate Ligands." *Pharmaceutics* 13(10) (2021): 1530.
43. Althahr L. J. N., and AlTayy M. A. M. "Synthesis and characterization of some metal (II) complexes of dithiocarbamate." *Tikrit J Pure Sci* 18 (2013): 115-21.
44. Ekennia A. C., et al. "Mixed ligand complexes of N-methyl-N-phenyl dithiocarbamate: synthesis, characterisation, antifungal activity, and solvent extraction studies of the ligand." *Bioinorganic chemistry and applications 2015* (2015).
45. Ekennia A. C., et al. "Synthesis, DFT calculation, and antimicrobial studies of novel Zn (II), Co (II), Cu (II), and Mn (II) heteroleptic complexes containing benzoylacetone and dithiocarbamate." *Bioinorganic Chemistry and Applications 2015* (2015).
46. Oladipo S. D., et al. "Ag (I) symmetrical N, N'-diarylformamidate dithiocarbamate PPh₃ complexes: Synthesis, structural characterization, quantum chemical calculations and in vitro biological studies." *Inorganica Chimica Acta* 520 (2021): 120316.
47. Andrew F. P., and Ajibade P. A.. "Synthesis, characterization and anticancer studies of *bis* (1-phenylpiperazine dithiocarbamate) Cu (II), Zn (II) and Pt (II) complexes: crystal structures of 1-phenylpiperazine dithiocarbamate-S, S' zinc (II) and Pt (II)." *Journal of Molecular Structure* 1170 (2018): 24-29.
48. Hogarth G. „Transition metal dithiocarbamates“ 1978–2003. *Progress in inorganic chemistry*, (2005). 53, 71-561.
49. Milacic V., et al. "Pyrrolidine dithiocarbamate-zinc (II) and-copper (II) complexes induce apoptosis in tumor cells by inhibiting the proteasomal activity." *Toxicology and applied pharmacology* 231(1) (2008): 24-33.
50. Prihantono P., Irfandi R., Raya I. "The comparison of Zn (II) arginine dithiocarbamate cytotoxicity in T47D breast cancer and fibroblast cells." *Breast Disease* 40.s1 (2021): S55-S61.

51. Ajibade P. A., et al. "Synthesis, crystal structures and anticancer studies of morpholinyldithiocarbamate Cu (II) and Zn (II) complexes." *Molecules* 25(16) (2020): 3584.
52. Yoshikawa Y., Adachi Y., Sakurai H. "A new type of orally active anti-diabetic Zn (II)-dithiocarbamate complex." *Life sciences* 80(8) (2007): 759-766.
53. Anamika, et al. "Ferrocene-Functionalized Dithiocarbamate Zinc (II) Complexes as Efficient Bifunctional Catalysts for the One-Pot Synthesis of Chromene and Imidazopyrimidine Derivatives via Knoevenagel Condensation Reaction." *Inorganic Chemistry* 60(9) (2021): 6446-6462.
54. Onwudiwe D. C., and Ajibade P. A. "Synthesis and characterization of metal complexes of N-alkyl-N-phenyl dithiocarbamates." *Polyhedron* 29(5) (2010): 1431-1436.
55. Palanisamy J. R., and Subbiah T. "Synthesis, characterization, cytotoxicity and antimicrobial studies on *bis* (N-furfuryl-N-(2-phenylethyl) dithiocarbamate-S, S₀) zinc (II) and its nitrogen donor adducts." *Eur. J Med. Chem* 62 (2013): 139-147.
56. Sathiyaraj E., et al. "Functionalized zinc (II) dithiocarbamate complexes: Synthesis, spectral and molecular structures of *bis* (N-cyclopropyl-N-4-methoxybenzyl dithiocarbamate-S, S') zinc (II) and (2, 2'-bipyridine) *bis* (N-cyclopropyl-N-4-methoxybenzyl dithiocarbamate-S, S') zinc (II)." *Journal of Saudi Chemical Society* 22(5) (2018): 527-537.
57. Leka Z.B., Leovac V.M., Lukić S., Sabo T.J., Trifunović S. R., Katalin MészárosSzécsényi: "Synthesis and physic-chemical characterization of new dithiocarbamate ligand and its complexes with copper(II), nickel(II) and palladium(II)" *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 83(3) (2006) 687–691.
58. Kasalovic M. P., Petrovic A., Živkovic J. M., Kuckling L., Jevtic V. V., Bogojeski J., Leka Z.B., Trifunovic S. R., Pantelic N.Đ.: "Evaluation of DNABSA Interactions and DFT Calculations of Gold(III), Zinc(II) and Palladium(II) Complexes with Triammonium N-Dithiocarboxyiminodiacetate", *Journal of Molecular Structure* 1229 (2021) 129622.
59. Ehnbohm A., et al. "Octahedral Werner complexes with substituted ethylenediamine ligands: a stereochemical primer for a historic series of compounds now emerging as a modern family of catalysts." *Chemical Society Reviews* 45(24) (2016): 6799-6811.
60. Shahid M., et al. "EDTA-enhanced phytoremediation of heavy metals: a review." *Soil and Sediment Contamination: An International Journal* 23(4) (2014): 389-416.
61. Tepeš P., Novak P. "Interakcije receptora i liganda pod lupom spektroskopije NMR." *Kemija u industriji*, vol. 57(4) (2008) 165-173.

62. Novaković M. "NMR spektroskopija ugljikohidrata", BSC Thesis, University of Zagreb. Faculty of Science, Department of Chemistry, (2020)
63. Rocchitta G. G. M., Serra P. A. "Direct monitoring of ethanol in the brain." *OA Alcohol* 1.2 (2013): e-15.
64. Jović B., "Infracrvena spektroskopija", PMF Univerzitet u Novom Sadu, (2021).
65. Trivedi M. K., Sethi K. K., Panda P., Jana, S. „A comprehensive physicochemical, thermal, and spectroscopic characterization of zinc (II) chloride using X-ray diffraction, particle size distribution, differential scanning calorimetry, thermogravimetric analysis/differential thermogravimetric analysis, ultraviolet-visible, and Fourier transform-infrared spectroscopy. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*“ (2017) 7(1), 33.
66. Nikolić S. R., Đorđević M. D., Krstić S. N. "Hemija prelaznih metala", PMF Niš (2018)
67. Jaouen G., Metzler-Nolte N., eds. *Medicinal organometallic chemistry*. Springer, 32 (2010).
68. Onwudiwe D. C., et al. "Synthesis, characterization and antimicrobial properties of some mixed ligand complexes of Zn (II) dithiocarbamate with different N-donor ligands." *Inorganica chimica acta* 447 (2016): 134-141.
69. Brown D. A., Glass W. K., Burke M. A., "The general use of IR spectral criteria in discussions of the bonding and structure of metal dithiocarbamates", *Spectrochim. Acta* 32A, (1976):137-143
70. Sovrlić M. Ž., et al. "Uporedna analiza oksidativnih postupaka sinteze N-alkil, N, N-dialkil i N-cikloalkil-O-izobutil tionkarbamata." *Hemijska Industrija* 65 (2011): 541-549.
71. Leka Z. B., Kasalović M. P., Stojković D. Lj., Radojević I. D., Čomić Lj. R., Trifunović S. R. „The antimicrobial and antioxidant activity of triammonium-N-dithiocarboxyiminodiacetate and corresponding Zn(II) and Pd(II) complexes“ 4th International symposium on corrosion and materials protection, environmental protection and protection against fire, Bar, Montenegro (2018) 89-95