



UNIVERZITET CRNE GORE
METALURŠKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET
HEMIJSKA TEHNOLOGIJA

Jovović Nina

**Mehanohemijska sinteza kompleksa prelaznih metala sa
3,5-pirazoldikarboksilnom kiselinom i 4-nitro-3-
pirazolkarboksilnom kiselinom kao ligandima**

MASTER RAD

Podgorica, 2024.

UNIVERZITET CRNE GORE
METALURŠKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET
HEMIJSKA TEHNOLOGIJA

Jovović Nina

MASTER RAD

Podgorica, 2024.

PODACI I INFORMACIJE O MAGISTRANDU

Ime i prezime: Jovović Nina

Datum i mjesto rođenja: 12.10.2000. Cetinje

Institucija: Univerzitet Crne Gore - Podgorica

Osnovne studije: Hemijska tehnologija, Metalurško-tehnološki fakultet

Godina završetka studija: 2022.

INFORMACIJE O MAGISTARSKOM RADU

Naziv studija: Hemijska tehnologija

Naslov rada: Mehanohemijska sinteza kompleksa prelaznih metala sa 3,5-pirazoldikarboksilnom kiselinom i 4-nitro-3-pirazolkarboksilnom kiselinom kao ligandima

Fakultet: Metalurško-tehnološki fakultet

UDK, OCJENA I ODBRANA MASTER RADA

UDK:

Datum prijave rada:

Datum prihvatanja teme: 23.05.2024.

Mentor: Doc. dr Milica Kosović Perutović, docent MTF-a

Komisija za ocjenu rada:

Doc. dr Milica Kosović Perutović, docent MTF-a, mentor

Prof. dr Željko Jaćimović, redovni profesor MTF-a

Prof. dr Miljan Bigović, vanredni profesor PMF-a

Komisija za odbranu rada:

Doc. dr Milica Kosović Perutović, docent MTF-a, mentor

Prof. dr Željko Jaćimović, redovni profesor MTF-a

Prof. dr Miljan Bigović, vanredni profesor PMF-a

Lektor: Autolektura

Datum odbrane:

Univerzitet Crne Gore

Metalurško-tehnološki fakultet

IZJAVA O AUTORSTVU

Kandidat: Jovović Nina

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

IZJAVLJUJEM

pod punom krivičnom i materijalnom odgovornošću da je master rad pod nazivom **„Mehanohemijska sinteza kompleksa prelaznih metala sa 3,5-pirazoldikarboksilnom kiselinom i 4-nitro-3-pirazolkarboksilnom kiselinom kao ligandima“** rezultat sopstvenog istraživačkog rada, da nisam kršila autorska prava i koristila intelektualnu svojinu drugih lica i da je navedeni rad moje originalno djelo.

Podgorica,

Potpis studenta

Zahvalnica

Veliku zahvalnost dugujem svojoj mentorki doc. dr Milici Kosović Perutović, docentu Metalurško-tehnološkog fakulteta, na podršci, posvećenosti i strpljenju. Bez Vaših savjeta i znanja koje ste mi pružili ovaj rad ne bi bio kompletan.

Zahvalnost dugujem i prof. dr Željku Jaćimoviću, redovnom profesoru Metalurško-tehnološkog fakulteta, kao i prof. dr Miljanu Bigoviću, dekanu i vandrednom profesoru Prirodno-matematičkog fakulteta, na izdvojenom vremenu i savjetima koji su pomogli stvaranje rada.

Posebnu zahvalnost na podršci, ljubavi i pomoći dugujem porodici i prijateljima. Hvala na tome što ste uvijek tu da ohrabrite i oraspoložite. Svaki moj uspjeh je i vaš uspjeh.

IZVOD

Mehanohemijske reakcije predstavljaju brz, efikasan i jednostavan način sinteze jedinjenja posredstvom mehaničke sile, u odsustvu ili u prisustvu veoma malih količina rastvarača. Ispituje se njihova primjena u različitim granama industrije, ali najviše u farmaciji, medicini, agrokulturi. Pirazoli, zbog svoje strukture, lako grade veze sa različitim supstituentima, zbog čega postoji veliki broj njihovih derivata. Kompleksna jedinjenja ovih derivata ispoljavaju bioaktivna svojstva i imaju potencijalnu primjenu u proizvodnji lijekova i pesticida.

U ovom radu je ispitivana mogućnost primjene mehanohemijske metode, kao ekološki prihvatljive i bezbjednije metode, za sintezu kompleksnih jedinjenja 3,5-pirazoldikarboksilne kiseline (3,5-PDCA) i 4-nitro-3-pirazolkarboksilne kiseline (N-3-PCA) sa prelaznim metalima (Cu i Ni). Ispitivano je kako različiti uslovi odigravanja reakcije utiču na njen ishod. Korišćene su različite soli (acetati i nitrati) kako bi se ispitao uticaj vrste anjona na moguću koordinaciju liganda i metala. Takođe je ispitan i uticaj dužine trajanja miješanja reaktanta na reakciju i konačni proizvod. Izvršena je karakterizacija proizvoda prije (direktno iz teglice) i poslije tretiranja ledom, kako bi se ispitalo da li dodatni tretman proizvoda dovodi do promjene u strukturi.

Analizom dobijenih proizvoda zaključeno je da se mehanohemija može koristiti u sintezi kompleksnih jedinjenja 3,5-PDCA i N-3-PCA sa Cu(II)- i Ni(II)-jonima kao centralnim atomima. U skoro svim sprovedenim sintezama dodatno tretiranje proizvoda ledom nije bilo potrebno, dobijeni su čisti proizvodi koje nije bilo potrebno ispirati. Pored odsustva rastvarača, metoda se pokazala efikasnom i u pogledu trajanja sinteze. Izuzev u slučaju sinteze jednog od kompleksa bakra sa N-3-PCA, gdje je sinteza trajala 15 minuta, sve ostale reakcije su bile završene u okviru miješanja od 3 minuta.

Ključne riječi: mehanohemijske reakcije, ekološki prihvatljiva sinteza, odsustvo rastvarača, pirazoli, kompleksna jedinjenja

ABSTRACT

Mechanochemistry represents a fast, efficient and simple way of synthesizing compounds induced by mechanical force, in the absence of solvents or in its presence in nominal amounts. Their application in different sectors of industry is investigated, mostly in pharmacy, medicine, agriculture. Pyrazoles, due to their structure, easily form bonds with different substituents, due to which there are a large number of derivatives. Complex compounds of these derivatives exhibit bioactive properties and have potential applications in the production of medicines and pesticides.

This paper investigates the possibility of applying the mechanochemistry, as an eco-friendly and safer method, for the syntheses of complex compounds 3,5-pyrazoledicarboxylic acid (3,5-PDCA) and 4-nitro-3-pyrazolecarboxylic acid (N-3-PCA) with transitional metals (Cu and Ni). It was observed how different reaction conditions affect its outcome. Different salts (acetate and nitrate) were used in order to investigate the influence of the type of anions on the possible coordination of the ligand and the metal. The influence of the duration of the reaction on the final product was also examined. The obtained products (directly from jar) as well as the products after rinsing with ice, were characterized in order to examine whether additional treatment of the products leads to a change in its structure.

The analysis of the obtained products concluded that mechanochemistry can be used in the synthesis of complex compounds 3,5-PDCA and N-3-PCA with Cu(II)- and Ni(II)-ions as central atoms. In almost all conducted syntheses of this work, additional treatment of the products with ice wasn't necessary, because gained products were pure. Beside of the absence of solvents, the method proved to be efficient in terms of the duration of the synthesis. Except in the case of the synthesis of one complex, copper with N-3-PCA, where synthesis lasted 15 minutes, all other reactions were finished within the mixing of 3 minutes.

Keywords: mechanochemistry, eco-friendly syntheses, solvent-free, pyrazoles, complex compounds

SADRŽAJ

1.	UVOD	11
2.	TEORIJSKI DIO.....	12
2.1.	MEHANOHEMIJSKE REAKCIJE.....	12
2.1.1.	Mlinovi u mehanohemijskim sintezama.....	13
2.1.2.	Metode mehanohemijske sinteze	16
2.1.3.	Promjenljive koje utiču na tok reakcije	18
2.1.4.	Prednosti i mane	22
2.1.5.	Primjena mehanohemijskih metoda	27
2.2.	PIRAZOLI	29
2.2.1.	Dobijanje pirazola	30
2.2.2.	Pirazoli kao ligandi	32
2.2.3.	Primjena derivata pirazola i njihovih kompleksnih jedinjenja u medicini i agrokulturi	36
2.2.4.	Derivati pirazoldikarboksilne kiseline	40
2.2.5.	Mehanohemijska sinteza kompleksnih jedinjenja derivata pirazola	42
2.3.	METODE KARAKTERIZACIJE	45
2.3.1.	Infracrvena spektroskopija sa Fourier-ovom transformacijom-FTIR.....	45
2.3.2.	Elementalna analiza	46
3.	EKSPERIMENTALNI DIO	47
3.1.	Reagensi.....	47
3.2.	Pribor i aparatura	48
3.3.	Metode sinteze jedinjenja.....	49
3.3.1.	Sinteza kompleksa Cu(II) sa ligandom 3,5-PDCA	49
3.3.1.1.	Sinteza kompleksa $[Cu(3,5-PDCA)_2NO_3H_2O] \cdot 7H_2O$	49
3.3.1.2.	Sinteza kompleksa $[Cu(3,5-PDCA)_2(H_2O)_2] \cdot 3H_2O$	50
3.3.2.	Sinteza kompleksa $[Ni(3,5-PDCA)_2(H_2O)_2] \cdot 4H_2O$	51
3.3.3.	Sinteza kompleksa Cu(II) sa N-3-PCA	52
3.3.3.1.	Sinteza kompleksa Cu(II) sa ligandom N-3-PCA ($Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$ kao izvor Cu(II)-jona)	52
3.3.3.2.	Sinteza kompleksa Cu(II) sa ligandom N-3-PCA ($Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ kao izvor Cu(II)-jona)	53
3.3.4.	Sinteza kompleksa $[Ni(N-3-PCA)_2(H_2O)_2] \cdot 3H_2O$	54
3.4.	METODE KARAKTERIZACIJE DOBIJENIH PROIZVODA	55
3.4.1.	Infracrvena spektroskopija sa Fourier-ovom transformacijom-FTIR	55
3.4.2.	Elementalna (CHN) analiza.....	55
4.	REZULTATI I DISKUSIJA	56

4.1.	Rezultati analize kompleksa Cu(II) sa 3,5-PDCA kao ligandom	56
4.1.1.	Rezultati FTIR spektroskopije kompleksa $[\text{Cu}(\text{3,5-PDCA})_2\text{NO}_3\text{H}_2\text{O}] \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	57
4.1.2.	Rezultati elementalne analize proizvoda $[\text{Cu}(\text{3,5-PDCA})_2\text{NO}_3\text{H}_2\text{O}] \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	59
4.1.3.	Rezultati FTIR spektroskopije proizvoda $[\text{Cu}(\text{3,5-PDCA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	59
4.1.4.	Rezultati elementalne analize kompleksa $[\text{Cu}(\text{3,5-PDCA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	61
4.1.5.	Uticaj eksperimentalnih uslova na mehanohemijsku sintezu kompleksa Cu(II) sa 3,5-PDCA	62
4.1.5.1.	Dužina trajanja mehanohemijskog miješanja	62
4.1.5.2.	Uticaj post-tretmana na proizvode dobijene mehanohemijskim miješanjem	63
4.1.5.3.	Uticaj vrste anjona na koordinaciju metalnog jona	64
4.2.	Rezultati analize kompleksa Ni(II) sa 3,5-PDCA kao ligandom	65
4.2.1.	Rezultati FTIR spektroskopije kompleksa $[\text{Ni}(\text{3,5-PDCA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	65
4.2.2.	Rezultati elementalne analize kompleksa $[\text{Ni}(\text{3,5-PDCA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	67
4.2.3.	Uticaj eksperimentalnih uslova na mehanohemijsku sintezu kompleksa Ni(II) sa 3,5-PDCA	68
4.2.3.1.	Dužina trajanja mehanohemijskog miješanja	68
4.2.3.2.	Uticaj post-tretmana na proizvode dobijene mehanohemijskim miješanjem	69
4.3.	Optimizacija sinteza kompleksa Cu(II) i Ni(II) sa ligandom 3,5-PDCA	69
4.4.	Rezultati analize kompleksa Cu(II) sa N-3-PCA kao ligandom	70
4.4.1.	Rezultati FTIR spektroskopije proizvoda sinteza $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ sa N-3-PCA ligandom	71
4.4.2.	Rezultati FTIR spektroskopije proizvoda sinteza $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ sa N-3-PCA ligandom	72
4.4.3.	Uticaj eksperimentalnih uslova na mehanohemijske sinteze kompleksa Cu(II) sa N-3-PCA	74
4.4.3.1.	Dužina trajanja mehanohemijskog miješanja	74
4.4.3.2.	Uticaj post-tretmana na proizvode dobijene mehanohemijskim miješanjem	76
4.4.3.3.	Uticaj vrste anjona na koordinaciju metalnog jona	77
4.5.	Rezultati analize kompleksa Ni(II) sa N-3-PCA kao ligandom	78
4.5.1.	Rezultati FTIR spektroskopije proizvoda $[\text{Ni}(\text{N-3-PCA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	78
4.5.2.	Rezultati elementalne analize kompleksa $[\text{Ni}(\text{N-3-PCA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	80
4.5.3.	Uticaj eksperimentalnih uslova na mehanohemijsku sintezu kompleksa Ni(II) sa N-3-PCA	81
4.5.3.1.	Dužina trajanja mehanohemijskog miješanja	81
4.5.3.2.	Uticaj post-tretmana na proizvode dobijenih mehanohemijskim miješanjem	81
4.6.	Optimizacija sinteze kompleksa Cu(II) i Ni(II) sa ligandom N-3-PCA	82

5.	ZAKLJUČAK.....	84
6.	LITERATURA	86
7.	PRILOZI.....	97

1. UVOD

Mehanohemijske reakcije, iako naučnicima odavno poznate, zadnjih decenija zavređuju sve više pažnje. Jednostavan način sinteze olakšava proces dobijanja različitih jedinjenja. Po definiciji to su reakcije koje se vrše u mlinovima pod uticajem mehaničke sile kuglica koje se miješaju zadanom frekvencijom, bez upotrebe rastvarača ili upotrebe veoma malih količina rastvarača. Najčešće se koriste čvrste supstance, ali kao reaktanti se mogu koristiti supstance u tečnom ili gasovitom stanju. U poređenju sa tradicionalnim metodama ove sinteze su često brže, efikasnije, dobija se čistiji proizvod, smanjuje se upotreba organskih rastvarača koji mogu štetno da utiču na zdravlje i životnu sredinu. Upotrebom manjih količina rastvarača smanjuje se količina otpada koja zaostaje nakon sinteza i proizvodnje. Takođe, u većini slučajeva, nije potrebno naknadno prečišćavanje proizvoda, pa je broj koraka sinteze smanjen.¹

Zbog pojave rezistentnosti izazivača bolesti na postojeće lijekove i sredstava za njihovo suzbijanje konstantno se ispituje bioaktivno dejstvo novosintetisanih jedinjenja kako bi se proizveli novi lijekovi. U ovu grupu spadaju pirazoli i njihovi derivati.² U prirodi se rijetko mogu naći bilo kao slobodni, bilo kao konstitutivni elementni složenijih prirodnih proizvoda. Prirodni pirazoli iskazuju bioaktivna svojstva kojima štite organizam u kojem se nalaze. Pirazolovi derivati se relativno lako sintetišu i zbog velikog broja supstituenata i mjesta u pirazolovom prstenu na kojima se mogu vezati, čine veliku grupu jedinjenja.³

U ovom radu su izvršene mehanohemijske sinteze 3,5-pirazoldikarboksilne kiseline i 4-nitro-3-pirazolkarboksilne kiseline sa Cu(II) i Ni(II) jonima u kugličnom mlinu FRITSCH Mini-Mill PULVERISETTE. Pored utvrđivanja da li ova metoda može da se koristi u koordinaciji prelaznih metala sa derivatima pirazolkarboksilne kiseline, cilj je bio i optimizovati prethodne načine sinteze.

Analizom proizvoda upotrebom elementalne hemijske analize i FTIR spektroskopije potvrdilo se da je mehanohemijском sintezom moguće dobijanje kompleksnih jedinjenja ispitivanih pirazola. Ova metoda, zbog svoje jednostavnosti, pristupačnosti, ekološke prihvatljivosti i bezbjednosti, značajno olakšava sintezu i dalja istraživanja ovih kompleksa.

2. TEORIJSKI DIO

2.1. MEHANOHEMIJSKE REAKCIJE

Mehanohemijska reakcija se definiše kao hemijska reakcija koja je podstaknuta apsorpcijom mehaničke energije.⁴ Mehanohemijskim reakcijama moguća je sinteza jedinjenja raznovrsnih struktura, od malih organskih molekula do polimera, heterocikala (piridini, pirazoli, imidazoli itd.), njihovih derivata, organometalnih jedinjenja. U odnosu na klasičnu sintezu koja podrazumijeva korišćenje rastvarača, mehanohemijska sinteza je jednostavnija, ekološki prihvatljivija, efikasnija, selektivnija i sa visokim prinosima.⁵ Navedene karakteristike, kao i manje zagađenje okoline i bezbjedniji uslovi odvijanja sinteze, daju im značaj u farmaceutskoj i hemijskoj industriji.⁶

Za početak prvih sistemskih istraživanja mehanohemije uzima se kraj 19. vijeka. Osamdesetih godina 19. vijeka M. Carey Lea počinje da istražuje kako mehanička sila utiče na tok reakcije i dobio je zvanje oca mehanohemije. Godine 1919. naučnik Friedrich Wilhelm Ostwald se zalaže da mehanohemija postane posebna grana nauke. Moderni razvoj ove oblasti započinje 1960-ih godina, mada je najveći razvoj ostvarila tokom zadnje dvije decenije zbog sve veće težnje ka ekološki prihvatljivom razvoju nauke.⁷ U početku su se razvijale sinteze mineralnih, neorganskih jedinjenja i polimera, dok je zadnjih godina mehanohemijska sinteza organskih jedinjenja jedna od glavnih tema istraživanja.⁸

U klasičnim sintezama se najčešće koriste organski rastvarači i to u velikim količinama. Izbor rastvarača se zasniva na njihovim osobinama kao što su isparljivost, tačka ključanja, boja i molekulska masa. Negativno dejstvo na zdravlje ispoljavaju ukoliko se udišu ili unesu gutanjem i dođu u kontakt sa kožom. Najčešće upotrebljavani organski rastvarači su metanol, aceton, toluen, dimetilsulfoksid, dimetilformamid. Pored uticaja na ljude koji su u direktnom kontaktu sa rastvaračima (kao što su radnici u laboratorijama i postrojenjima, naučnici), negativan efekat ovih jedinjenja može se osjetiti i posredno, zbog zagađenja zemljišta, vode i vazduha. Kakvi su sve simptomi koje mogu izazvati zavisi od količine rastvarača, vrste rastvarača, kao i vremena izlaganja njegovom dejstvu. Neki od simptoma su alergijske reakcije, glavobolja, vrtoglavica, umor, a u ekstremnim slučajevima i smrt. Osim navedenih negativnih efekata korišćenje rastvarača dovodi do povećanja cijena proizvoda sinteze, zbog toga što su skupi, a u sintezama se koriste u velikim količinama.^{5,9}

Zbog navedenih negativnih uticaja korišćenih rastvarača cilj je da se primjena sinteze iz rastvora svede na minimum i da se što više smanji njihova upotreba u istraživanjima kao i u industrijskoj

proizvodnji. Mehanohemijske sinteze se razvijaju kako bi se navedene mane klasične sinteze uklonile, a ove sinteze mogu biti, u zavisnosti od uslova pri kojima se odvijaju, efikasnije i selektivnije od klasične sinteze. Njihovim izvođenjem se stvara manje otpada što pozitivno utiče na očuvanje životne sredine, uslovi pri kojima se reakcije odvijaju su blagi, proizvode često ne treba dodatno tretirati poslije reakcije, a njihovo prečišćavanje, ako ima potrebe za tim, je jednostavno.⁵

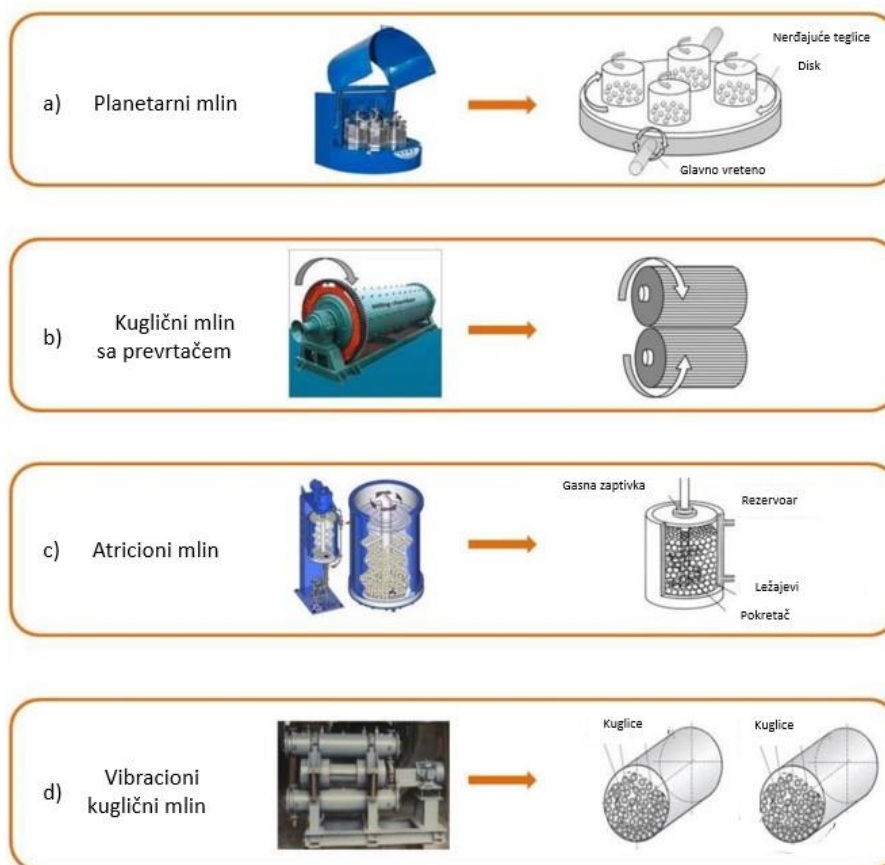
Mehanohemijom se mogu dobiti i neka jedinjenja koja iz rastvora nije moguće dobiti jer mehanohemijska sinteza omogućava pojavu nekih drugih hemijskih puteva.¹⁰

2.1.1. Mlinovi u mehanohemijskim sintezama

Najranije mehanohemijske reakcije su se izvodile upotrebom avana sa tučkom. Njihova mana je što se teško održavaju konstantni uslovi reakcije, jako su zavisne od osobe koja radi sintezu tj. od brzine i snage miješanja osobe. Ovim načinom miješanja nijesu sve čestice pod uticajem iste količine energije, reakcije su nehomogene i ograničene su vremenom trajanja.^{4,7}

Godine 1923. je dizajniran prvi motorizovani mlin koji se mogao koristiti u komercijalne svrhe, ali zbog velikih dimenzija nije mogao biti korišćen u laboratorijskim uslovima. Rad mlina se zasnivao na okretanju bubnja u kome su se nalazile kugle koje su usitnjavale supstance. Redizajniranjem su dobijeni mnogo manji mlinovi koji su odgovarali laboratorijskim uslovima. Zbog smanjene zapremine, brzina kojom se bubanj mogao okretati je mnogo veća. Kod ovakvog dizajna mlina postoji više smjerova miješanja. Osim okretanja posude mlina i mljevenja pod uticajem gravitacione sile, postoje i vibraciono miješanje i miješanje pod uticajem centrifugalne sile.⁷

Na slici 1. su prikazani neki od tipova mehanohemijskih mlinova. Svaki od njih je dizajniran na osnovu namjene, a kako će se energija prenosi sa kuglica na reaktante zavisi od brzine i vremena trajanja miješanja, kao i od geometrije mlina. Kod planetarnih mlinova reakcija se dešava djelovanjem i sile smicanja i sile udara. Kod kugličnih mlinova sa prevrtačem reakcija je uzrokovana aksijalnom rotacijom pri čemu se kuglice kotrljaju i udaraju u reaktante. U atricionom mlinu se nalazi vertikalno rotirajuće vratilo, koje u kombinaciji sa horizontalnim rotorom obezbjeđuje veći površinski kontakt između kuglica i reaktanta. Rad vibracionih mlinova podrazumijeva visoke frekvencije da bi se obezbijedilo djelovanje velikih sila.¹¹ Svrha svih navedenih mlinova je da što bolje i u što većoj količini prenese energiju sa kuglica na reaktante.¹²



Slika 1. Neki od tipova mehanohemijskih mlinova: a) planetarni mlin, b) kuglični mlin sa prevrtačem, c) atricioni mlin, d) vibracioni mlin¹¹

U teglicama kugličnih mlinova se dodaju reaktanti sa jednom ili više kuglica. Tako pripremljeni reaktanti se miješaju željenom frekvencijom. Mehanička sila koja djeluje ovakvim načinom miješanja je sila udara.⁴ Kuglični mlinovi su manjih dimenzija (kapaciteta 50 mg-5 g) i prikladniji su za laboratorijsku upotrebu.⁷

U laboratorijskim uslovima se upotrebljava i planetarni mlin. I kod njega se teglica puni sa reaktantima i kuglicama s tim što je način miješanja drugačiji. Teglice se okreću u suprotnom smjeru od smjera kojim se okreće centralni disk na kom se nalaze. Ovakvim načinom miješanja dolazi do stvaranja sile smicanja koja dovodi do reakcije.⁴ Ovi mlinovi su većih dimenzija, pa se koriste i u industrijskoj proizvodnji.⁷ U njima se može obezbijediti proizvodnost od 3-5 tona po satu.¹²

Kuglice za mljevenje i teglice mlinova su obično napravljene od nerđajućeg čelika, cirkonijum-oksida, politetrafluoroetilena (teflona), volfram-karbida.⁶

Na tok i brzinu reakcije, bez obzira u kojem mlinu se odvija, može da se utiče promjenom količine reaktanata, broja i veličine kuglica kao i veličine teglice, materijala od kojeg je aparatura napravljena, odnosa kuglice i mase reaktanta, popunjenosti teglice, vremena trajanja miješanja.^{4,12}

Osim jednostavnog mijenjanja uslova reakcije, prednost ove metode je što su dizajnirani mlinovi koji mogu da se koriste u proizvodnji, pa upotreba mehanohemije nije ograničena samo na laboratorijske uslove.⁴

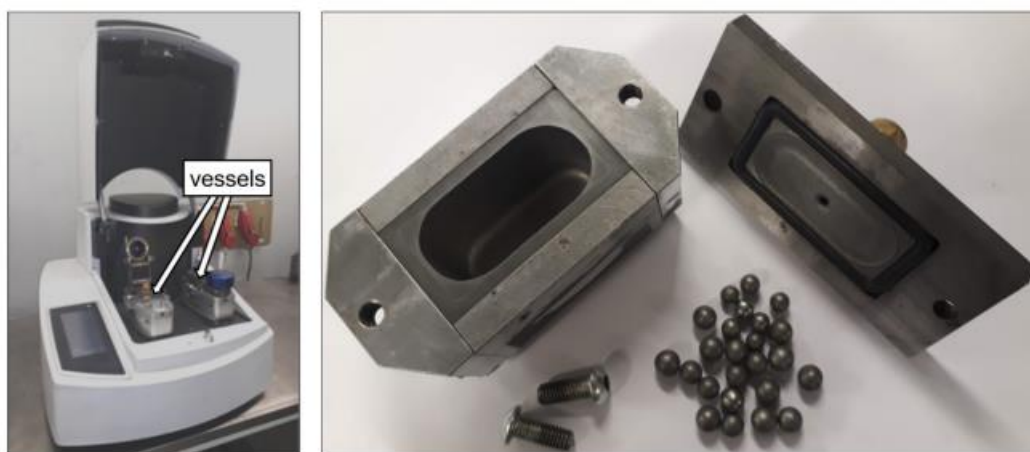
Unapređivanje mehanohemijskih sinteza je moguće stalnim unapređivanjem mlinova i poboljšavanjem uslova (kontrolisana temperatura, atmosfera) u kojima se sinteza odvija. Tolbutamid (jedan od ranih lijekova za liječenje dijabetesa) iz klase sulfonilurea, se može dobiti polazeći od izocijanata i sulfonamida u prisustvu bakra(II) kao katalizatora. Za poboljšanje prinosa ove reakcije Floyd i saradnici su konstruisali poseban mlin za izvođenje reakcija u aerobnim uslovima. Ovakvi uslovi omogućavaju aktivaciju CuCl_2 , pre-katalizatora. Zaključili su i da se reakcija neće odvijati u teglicama od aluminijuma bez obzira na to kakva je atmosfera jer aluminijum inhibira aktivaciju pre-katalizatora. To je pokazatelj da, bez obzira na to što bi reakcija trebala u ispitanoj atmosferi da se desi, ukoliko nijesu svi parametri adekvatni, reakcija se neće desiti.¹³ Posebni uslovi u planetarnom mlinu (aerobna atmosfera) omogućavaju i potpunu transformaciju $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ do Fe_3O_4 . Na prinos reakcije utiče i parcijalni pritisak kiseonika.¹⁴

Zbog različite osjetljivosti reaktanata na visoke temperature, razvijaju se mlinovi u kojima se omogućava njeno kontrolisanje. Mack i saradnici su modifikovali postojeći SPEX 8000M Mixer/Mlin (slika 2.) za odvijanje mehanohemijske reakcije na kontrolisanoj temperaturi. Ovaj mlin radi na 28-36 °C ukoliko ima ventilator ili na 45-50 °C bez ventilatora. Omogućeno je hlađenje i kontrola temperature u toku sinteze tako što se tečnost odgovarajuće temperature pumpa kroz cijevi koje se nalaze oko aluminijske čaure koja drži teglicu. Ovakvim dizajnom su omogućili izvođenje reakcije na opsegu temperature od -5 do +25 °C. Mlin su testirali izvođenjem redukcije 4-tercbutil-cikloheksanona i ostvarila se veća selektivnost na nižim temperaturama.¹⁵



Slika 2. Spex 8000 Mixer/mlin

Proizvodnja cementnih karbida mehanohemijskim putem odvija se miješanjem volfram-karbida i duktilnih metalnih prahova. Kobalt ima dobre karakteristike za usitnjavanje volfram-karbida, ali je toksičan, pa se ispituje upotreba drugih metala za ove svrhe. Bolje osobine pokazuju karbidi cementirani sa Fe-Cr sistemom kao metalnom fazom nego standardni WC-Co kompoziti. U radu Tarraste i saradnika ispitivana je upotreba nerđajućeg Fe-Cr čelika za cementiranje karbida i dobijanje što finijeg praha karbida mehanohemijskim putem. Mljevenjem u mlinovima se postiže uniformnost mješavine sastojaka, usitnjavanje i aktiviranje prahova i proizvodnja čestica praha sa istim hemijskim sastavom kao udio elemenata u početnoj mješavini praha. Takvu usitnjenost su postigli visokoenergetskim mljevenjem u kugličnom mlinu RETSCH Emax koji su navedeni naučnici posebno dizajnirali u svrhe sprovođenja opisanih istraživanja (slika 3.). Mljevenjem na ovakav način dobijene su čestice 3-5 μm i skraćeno je vrijeme reakcije.¹⁶



Slika 3. RESTCH Emax mlin (lijevo) i posebno dizajnirana posuda za mljevenje (desno)¹⁶

2.1.2. Metode mehanohemijske sinteze

U praksi se primjenjuju dvije metode po kojima se odvijaju mehanohemijske reakcije: miješanjem reaktanata i kuglica (neat grinding-NG) i miješanjem u prisustvu određene količine rastvarača (liquid assisted grinding-LAG). U oba slučaja reaktanti mogu da se dodaju postepeno ili odjednom, mogu da se mijenjaju uslovi reakcije kao što su frekvencija miješanja, broj i veličina kuglica, vrijeme miješanja. Katalizatori koji se koriste za ubrzavanje reakcija korišćenjem i jedne i druge metode se konstantno unapređuju i prilagođavaju za upotrebu u ovoj vrsti reakcija. Osim toga kod LAG metode vrsta i količina rastvarača takođe mogu da utiču na smjer odvijanja reakcije, njen prinos i selektivnost.

Prva mehanohemijska aktivacija C-H veze obavljena je posredstvom prelaznih metala 2014. godine LAG metodom korišćenjem paladijum-acetata sintetisano je kompleksno jedinjenje paladijuma za 4,5 sata pri čemu je prinos reakcije bio 78 %. Za odigravanje ove reakcije u rastvoru potrebna su 3 dana i dobija se niži prinos. Daljim mljevenjem reaktanata dobija se kompleks dicikloplatine koji se nije mogao dobiti iz rastvora.^{4,17}

Rastvarači koji se koriste u LAG metodi, kao aditivi, mogu da imaju i negativan uticaj na odvijanje reakcije tj. mogu je inhibirati, samim tim smanjiti i prinos i selektivnost reakcije. Neki naučnici preporučuju da se u mehanohemijskoj sintezi upotrebljava više vrsta tečnih aditiva, iako se u većini slučajeva upotrebljava samo jedan tečni aditiv. Povećavanjem broja aditiva smanjuje se mogućnost dobijanja rezultata koji bi ukazivali na to da je primjena mehanohemije nepodobna za konkretnu sintezu.¹⁸

Osim sinteza koje se sastoje samo od miješanja bez ili u prisustvu malih količina rastvarača, razvijaju se metode kod kojih se koriste dodatni izvori energije kao što su svjetlosno zračenje, ultrazvuk (sonikacija), kontrolisana temperatura. U zavisnosti koji se izvor energije koristi razvijene su nove tehnike - sono-mehanohemija, termo-mehanohemija, foto-mehanohemija.¹⁹ Mehanohemijska sinteza uz upotrebu ultrazvučnih talasa u nekim slučajevima omogućava brži i jednostavniji mehanizam reakcije.²⁰

Razvijaju se i novi načini odvijanja mehanohemijskih reakcija bez upotrebe mlinova. Tako su izvođenjem reakcija akustičnim miješanjem uz dodatak rastvarača (*Liquid assisted resonant acoustic mixing*: LA-RAM) dobijena organometalna jedinjenja sa različitim strukturama. Ovakav način sinteze olakšava i skaliranje reakcije, pa se može koristiti za dobijanje većih količina proizvoda. Isto tako njenom upotrebom mogu da se dobiju neki proizvodi koji se do sada mehanohemijskim putem nijesu mogli dobiti. Kao prednost ove metode navodi se i to što je blaža tj. aktivacija se odvija direktnim kontaktom reaktanta, a ne udarom kuglica kao u mlinovima. LA-RAM metoda je korišćena u sintezi organometalnih jedinjenja Zn(II), Co(II) i Cu(II) posebnih kristalnih struktura, koje se nijesu mogle sintetisati korišćenjem klasične mehanohemijske sinteze. Ultrazvučnim miješanjem su sintetisana kompleksna jedinjenja imidazola i karboksilata sa Zn(II) i Cu(II).²¹

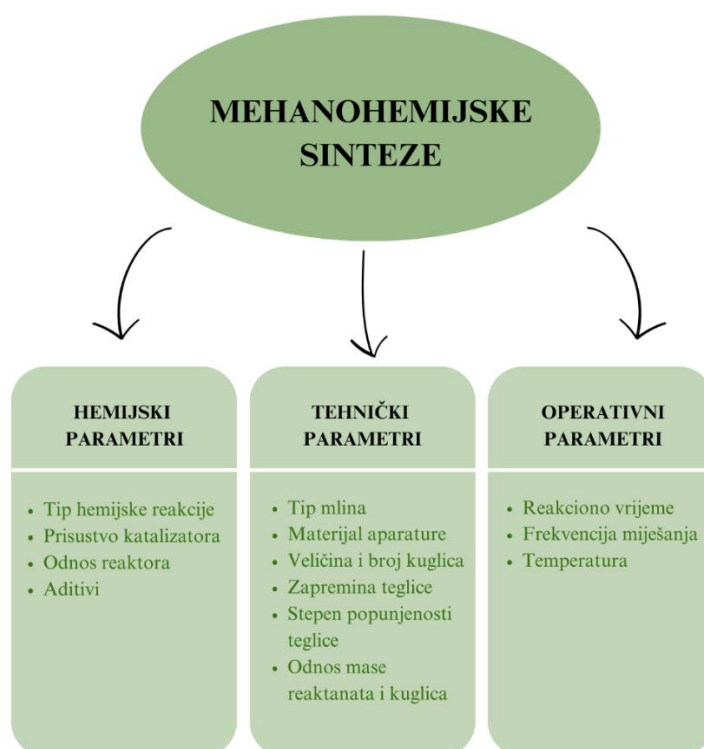
Mehanohemijska metoda, bez dodatnih rastvarača, može da se koristi i kod fotokatalizovanih reakcija. Kao izvor svjetlosti, koja u ovom slučaju ima ulogu katalizatora, koriste se diode koje emituju svjetlost talasne dužine 460-465 nm. Za odvijanje reakcije, kada se izvodi sintezom iz rastvora, je potrebna i inertna atmosfera kako bi se osigurala selektivnost reakcije. Komercijalno dostupni mlinovi su zbog dizajna teško primjenjivi za ovu vrstu reakcija. Štrukil i Sajko su

prevazišli taj problem konstrukcijom fotoreaktora sa diodama oko teglice mlina. Ovakav dizajn omogućava i laku kontrolu intenziteta svjetlosti. Problem je predstavljao i materijal od kojih su teglice izrađene (metal ili teflon), jer su neprozirne. Zbog toga su u svom eksperimentu koristili specijalno dizajniranu staklenu kapsulu. Ovu metodu su nazvali *Mechanochemically assisted solid-state photocatalysis* (MASSPC). Ovakav dizajn omogućava odvijanje fotokatalitičkih reakcija u laboratorijskim uslovima i pokazao se kao dobra alternativa tradicionalnoj sintezi iz rastvora.²²

2.1.3. Promjenljive koje utiču na tok reakcije

Promjenljive koje utiču na tok odvijanja reakcije u toku mehanohemijske sinteze mogu se podijeliti na tri grupe (slika 4.):

- Hemijski parametri—odnose se na vrstu i broj reaktanta koji ulaze u sintezu, kao i njihov stehiometrijski odnos. Tu spadaju katalizatori i aditivi.
- Tehnički parametri—odnose se na tip mlina koji se koristi (njegova veličina, zapremina teglice i njena popunjenost, materijal od kojeg su napravljene teglice i kuglice, veličina i broj kuglica koje se koriste u sintezi, odnos kuglica i mase reaktanta).
- Operativni parametri—odnose se na vrijeme trajanja i frekvenciju miješanja, temperaturu.²³



Slika 4. Promjenljive koje utiču na tok mehanohemijske sinteze²³

Kinetička energija koju kuglice sadrže prije udara je maksimalna energija koju kuglice mogu prenijeti na reaktante prilikom udara.⁴ Dokazano je da vrsta mlina utiče na način sudara (udar i smicanje) kuglica i čestica reaktanta, što može da dovede do različitih ishoda reakcije. U nekim organskim sintezama različiti tipovi sudara doveli su do stvaranja više različitih proizvoda, a kako oba tipa sudara postoje u toku sinteze, teglica mlina postaje podijeljena na dva reakciona regiona: ivice teglice (uticaj udara kuglice) i uz zidove teglice (reakcija se odvija uticajem sile smicanja).²⁴

Neravnomjerno miješanje i prenos mase u toku reakcije se dešavaju u sintezama gdje su jedan ili više reaktanata u tečnom stanju jer tada može doći do formiranja ljepljive smješe (kao pasta ili guma). U rastvorima ova promjenljiva se lako kontroliše dok u mehanohemijskim reakcijama to nije slučaj. Da bi se povećala homogenizacija i riješio ovaj problem mogu se koristiti sredstva za mljevenje. U farmaceutskoj industriji jedinjenja koja se dodaju u ove svrhe nazivaju se lubrikanti. Važna osobina ovih aditiva je da su inertni. Neka od jedinjenja koja se dodaju za poboljšanje prenosa mase su silicijum-dioksid, aluminijum-oksidi, talk ili neorganske soli.⁴

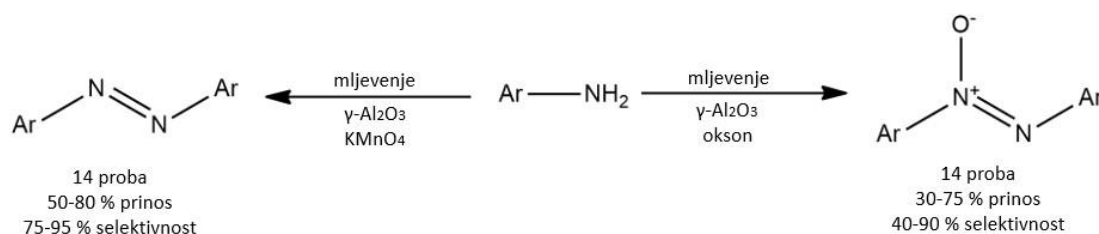
Na prenos energije u toku miješanja utiče i veličina čestica reaktanta kao i veličina kuglica koje se koriste u sintezi. Energija koju čestice prime može se mijenjati zbog promjene veličine čestica u toku sinteze. Kakav uticaj ima na ishod reakcije ispituje se izvođenjem sinteze sa različitim brojem i veličinom kuglica i čestica, uz održavanje istog masenog odnosa reaktant-kuglice. Promjenom pomenutih veličina utiče se na frekvenciju sudara, vrste sudara čestica i kontaktnu silu.²⁵

Na tok reakcije utiču i popunjenost zapremine teglice mlina, zapremina koju zauzimaju reaktanti i kuglice. Ove promjenljive utiču na putanju kuglica, pa samim tim i na količinu energije koja se prenosi na reaktante. Na osnovu toga, za svaku reakciju postoji optimalna vrijednost koju bi trebalo da reaktanti i kuglice popunjavaju kako bi se energija prenosila na način da se dobiju željeni proizvodi.⁴

Vrijeme trajanja miješanja reaktanata utiče na strukturu čestica, povećava temperaturu i brzinu čestica.²⁶ Dužina trajanja mehanohemijske obrade vermikulita je dala različite rezultate. Vermikulit je mineral koji se klasifikuje kao Fe-Mg silikat. Pokazao je dobru apsorpcionu moć jona teških metala i potencijal u upotrebi za prečišćavanje industrijskih otpadnih voda. Miješanjem dolazi do usitnjavanja čestica vermikulita, povećavanja specifične površine, povećanja broja hidroksilnih grupa na površini, kao i nastanka amorfnе faze. Sve navedeno poboljšava apsorpcione sposobnosti materijala. Vermikulit je podvrgnut tretmanu u vibracionom mlinu u trajanju od 1,4 i 8 minuta. Najveće povećanje specifične površine je primijećeno nakon miješanja od 8 minuta. Ovako pripremljen materijal je pokazao poboljšanu apsorpciju Pb(II)-jona, a to se pripisuje povećanjem broja hidroksilnih grupa.²⁷

Temperatura je parametar koji se teško kontroliše tokom izvođenja reakcije u mlinu. U teglici dolazi do povećanja temperature zbog udara. Na temperaturu u reakcionoj teglici utiču popunjenost teglice i frekvencija miješanja. Jedan od načina sprječavanja neželjenog povećanja temperature jeste korišćenje cryo-mlinova kod kojih se proces miješanja zaustavlja kako bi se teglice hladile tečnim azotom.⁴ Kumar i Biswas su ispitivali upotrebu novog tipa cryo-mlina za dobijanje metalnih nanočestica. Ovaj tip mlina sprječava miješanje kriogene tečnosti sa reaktantnima, stvara inertnu atmosferu koja sprječava oksidaciju i nitrifikaciju reaktanata, omogućava mjerenje i kontrolisanje temperature u toku mljevenja. Za održavanje temperature u toku sinteze koristili su tečni azot. Ovakav dizajn mlina im je omogućio dobijanje proizvoda visoke čistoće u velikim količinama.²⁸ Temperatura na kojoj se odvija reakcija se može povećati dodavanjem kuglica različite veličine i povećavanjem frekvencije miješanja, takođe se može povećati spoljnjim kontrolisanjem temperature.^{29,30}

Povećanje prinosa i selektivnosti se može obezbijediti dodavanjem oksidansa. U radu Tworvitha i saradnika primijećeno je dobijanje različitih proizvoda oksidacijom anilina u zavisnosti od toga koji se oksidansi koriste. Upotrebom KMnO_4 kao oksidansa dobili su azo-jedinjenja, dok su upotrebom oksona kao oksidansa sintetisali azoksi-jedinjenja (šema 1.). Takođe su ispitivali uticaj pomoćnih sredstava za miješanja (kvarcni pijesak i γ -aluminijum-oksidi), kako se mijenjao tok reakcije i u slučaju kada se jedan oksidans kombinovao sa različitim sredstvom za miješanje.³¹



Šema 1. Sinteze azo-odnosno azoksi-jedinjenja³¹

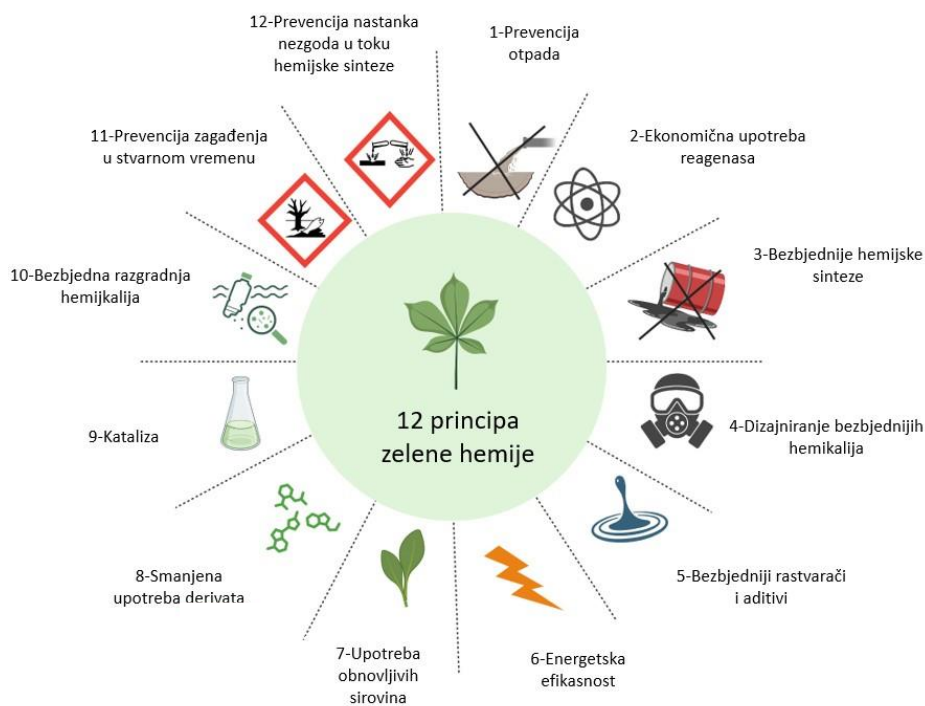
U nekim mehanohemijskim organskim sintezama se koriste soli prelaznih metala (bakra i nikla) kao katalizatori.³² Soli paladijuma(II) koriste se u sintezi nekih vrsta indola, pri čemu soli sa različitim anjonima pokazuju različite katalitičke sposobnosti.⁴ Zbog toga, u zavisnosti od vrste soli paladijuma koja se koristi, mogu da se dobiju različiti proizvodi i da se utiče na selektivnost reakcije.³³ Za katalizu mehanohemijskih reakcija su se uglavnom koristili mehanizmi katalize razvijeni za sintezu iz rastvora. Međutim, razvijeni su i katalizatori namijenjeni samo mehanohemijskoj metodi.⁶ Tako se za mehanohemijsku sintezu koristila aparatura napravljena od nerđajućeg čelika sa dodatkom bakar(I)-jodida koji je djelovao kao katalizator, umjesto da se

dodavala sama so bakra u reakciji.³⁴ Kao katalizatori u mehanohemijskim reakcijama mogu da se koriste kuglice bakra, srebrna folija, reciklirani opiljci nikla.⁴ Da bi se kuglice koristile u mehanohemijskoj sintezi potrebno je da su određene čvrstine i tvrdoće. Ukoliko imaju i ulogu katalizatora, prave se od bakra, hroma, nikla, srebra i olova. Međutim ove metale ne karakteriše velika tvrdoća, pa dolazi do abrazije kuglica u toku sinteze. Jedan od načina prevazilaženja ovog problema je upotreba legure ovih metala za proizvodnju kuglica. Time se povećava njihova čvrstoća, a da se ne mijenja njihova katalitička aktivnost. To takođe potvrđuje da ne mora cijela kuglica da bude napravljena od metala kako bi imala dobre katalitičke osobine. Većina legura se ne proizvodi ili ih je teško proizvesti u obliku malih kuglica, pa je ispitivana mogućnost njihove upotrebe u drugim oblicima. Ispitivane su sinteze u kojima se koriste u obliku peleta ili se teglica oblaže folijom od odgovarajućeg materijala.³⁵ Tako se koristi srebrna folija kao katalizator, čija je prednost mogućnost da se reciklira.³⁶ Za pojedine sinteze se upotrebljavaju jedinjenja nikla kao katalizatori, međutim ta jedinjenja mogu biti nestabilna i mogu reagovati sa kiseonikom. Zbog toga se ispituje mehanohemijska sinteza sa teglicama, kuglicama ili folijom napravljenim od nikla koji su istovremno i katalizatori. U takvom metalnom obliku nikl ne reaguje sa kiseonikom i termički je stabilan.³⁷

Dodatkom male količine rastvarača u LAG mehanohemijskim metoda moguće je ubrzati kokristalizaciju. Dokazano je i da se LAG metodom mogu dobiti i polimorfne strukture u zavisnosti od toga kolika se količina i tip rastvarača koristi.⁴ Kakva se struktura dobija zavisi od kinetike i termodinamike reakcije i njihovim kontrolisanjem može se predvidjeti njen smjer. Osim toga na tok reakcije utiču i ostali parametri kao i kod ostalih mehanohemijskih sinteza.³⁸ Proučava se kako upotrebom istog rastvarača na različitim temperaturama mogu da se dobiju različite strukture.³⁹ Takođe je ispitano koja je to najmanja moguća količina rastvarača potrebna za dobijanje kompleksa LAG metodom.⁴⁰

2.1.4. Prednosti i mane

Mehanohemija se smatra jednom od metoda „zelene hemije” koja obuhvata sve principe usklađene sa dvanaest smjernica održive hemije (slika 5.).⁴¹

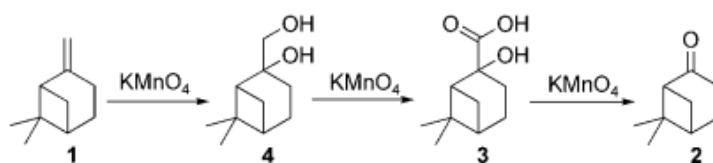


Slika 5. Principi „zelene hemije”

Jedna od prednosti mehanohemije u odnosu na klasičnu sintezu iz rastvora je njena veća brzina odvijanja reakcije. Razlog je veća koncentracija reaktanata, veći broj uspješnih sudara između čestica, a samim tim i brzina reakcije. Mehanohemijska sinteza Cu-NHC kompleksa (NHC = N-heterociklični karben) je mnogo brža u odnosu na klasičnu sintezu. Mehanohemijskim putem je omogućena sinteza jedne vrste ovog kompleksa uz upotrebu metalnog bakra, odgovarajuće imidazolijum-soli i gasovitog kiseonika. Prednost u odnosu na klasičnu sintezu je to što je upotrijebljena stehiometrijska količina gasovitog reaktanta i bakra. Pritom prinos reakcije nije smanjen.⁴²

Szuppa i saradnici su ispitali reakciju sinteze nopinona u planetarnom mlinu sa kalijum-permanganatom kao oksidansom (šema 2.). Reakcija je ubrzana (sa nekoliko sati svedena na nekoliko minuta), ne podrazumijeva upotrebu bilo kakvih rastvarača, kao ni poseban tretman poslije sinteze. Za odvijanje reakcije je neophodno prisustvo kalijum-permanganata u višku i pomoćnih sredstava za mljevenje. Uz razgradnju permanganata do mangan(IV)-oksida, ova dva sredstva se lako uklanjaju iz proizvoda filtracijom. Od svih ispitanih pomoćnih sredstava za

miješanje (aluminijum-oksidi, silicijum-dioksid i drugi metalni oksidi) aluminijum-oksidi se pokazao kao najbolji. Poređenja radi, nopinon je prvi put sintetisan 1900. godine, u prinosu od svega 2 %. Da bi se prinos, a i selektivnost reakcije povećali, korišćeni su kalijum-permanganat, aluminijum-oksidi (prinos povećan i do 95 %). Nopinon se može dobiti i ozonolizom. Prinos reakcije je viši (oko 70%), ali za unapređivanje je neophodno korišćenje skupe opreme i uspostavljanje ekstremnih uslova reakcije (niska temperatura i dugo reakciono vrijeme) kako bi reakcija bila uspješna. Kada se kao oksidans koristi kalijum-permanganat reakcija se odvija u vodenom rastvoru.⁴³



Šema 2. Reakcija oksidacije β -pinena sa kalijum-permanganatom do nopinona⁴³

U industrijskim uslovima, primjena mehanohemijskih reakcija znači smanjenje rizika i troškova povezanih sa skladištenjem i rukovanjem opasnim hemikalijama. Halogenovanje u industrijskim uslovima se najčešće obavlja upotrebom gasovitih halogenih elemenata. Iako je ustaljen ovakav postupak smatra se nepraktičnim i teži se promijeniti i poboljšati jer su gasoviti halogenidi opasni i imaju korozivno dejstvo. Aril-hloride i bromide su Schmidt i saradnici sintetisali u kugličnom mlinu korišćenjem arena, KHSO_5 kao oksidansa i NaX ($\text{X}=\text{Cl}, \text{Br}$) kao izvora halogenida. Utvrdili su i da dodavanje rastvarača ovoj smješi tj. primjenom LAG metode nema značajan uticaj na ishod reakcije i da LAG metoda ne pokazuje prednosti u odnosu na suvo miješanje reaktanta.⁴⁴

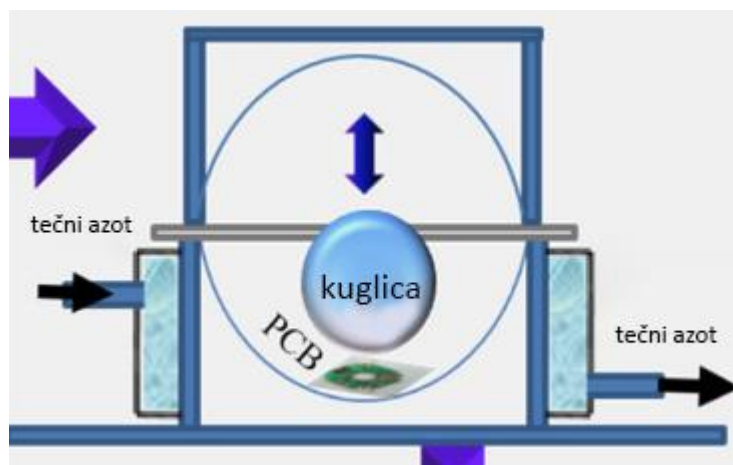
Procjena upotrebe mehanohemije za bromovanje još nekih organskih jedinjenja: 1,3-dikarbonila, fenola, stirena, halkona, azohalkona, 4-fenil-but-3-en-2-ona, 1,3-cikloheksadiena i metil-cinamata je razrađena kroz rad Wanga i saradnika. Reakcija bromovanja je čest predmet ispitivanja zbog značaja bromo-organskih jedinjenja u sintezi pesticida, herbicida, protivpožarnih sredstava. Umjesto gasovitog broma, koji je toksičan i zbog posebnih uslova sinteze pri njegovoj upotrebi, isprobana je i sinteza korišćenjem amonijum-tribromida koji je jako toksičan. Mehanohemijskom sintezom polazeći od odgovarajućih organskih jedinjenja, u prisustvu oksona i natrijum-bromida izvršeno je bromovanje u kugličnom mlinu. Prinos sinteza je različit u zavisnosti od vrste organskog jedinjenja koje ulazi u reakciju, međutim u svim slučajevima je bio dobar do odličan. U poređenju sa konvencionalnom sintezom, ovaj način sinteze je selektivniji, sa boljim prinosom,

lako primjenljiv na širi broj jedinjenja. Kraće traje i blaži uslovi reakcije, a dodatkom organskih rastvarača ne dolazi do značajne promjene u pogledu unaprijeđivanja reakcije.⁴⁵

Upotreba otpada i njegova reciklaža je česta tema naučnih radova. Biomasa ima potencijal da se koristi za proizvodnju goriva. Međutim, jake veze koje u njima postoje otežavaju njihovo razlaganje i preradu do željenog proizvoda, zbog čega je neophodno biomasu prethodno tretirati nekim agensom (kiselina ili baza) kako bi se omogućila dalja prerada. Shen i saradnici su ispitivali kako predtretman biomase mehaničkim miješanjem poboljšava reakciju. Zaključili su da samim miješanjem biomase na frekvenciji od 250 obrtaja u trajanju od sat vremena ima bolji učinak od uobičajnog predtretmana biomase. Ovakav način aktivacije je u prednosti jer se ne upotrebljavaju rastvarači, njegova efikasnost se može povećati promjenom nekih parametara (brzina miješanja, oblik i veličina kuglica, dodavanje tečnog azota), ali je glavni nedostatak ovog tretmana, ujedno i razlog zašto se ne koristi u većoj mjeri, velika potrošnja energije.⁴⁶

Upotreba mehanohemije omogućava efikasnu sintezu nanomaterijala kroz jednostavno miješanje reaktanata kao što su CaC_2 i različiti karbonati (CaCO_3 , Na_2CO_3 ili NaHCO_3) u teglici od nerđajućeg čelika sa kuglicama od istog materijala, čime se smanjuje potreba za složenijim hemijskim procesima. Miješanje reaktanata traje 45 minuta, nakon čega se proizvod podvrgne tretmanu sa kiselinama. Nakon toga, pošto je prethodno očišćen, ostavljen je da se suši u vakuum sušnici. Ovako dobijeni nanomaterijal se pokazao efikasnim u prečišćavanju otpadnih voda od teških metala, konkretno Hg(II) . Jednostavnim miješanjem dva reaktanta je omogućeno dobijanje nanomaterijala dobrih osobina. Međutim, tretman nakon miješanja je neophodan kako bi se poboljšale njegove osobine, što proces može dodatno poskupiti i učiniti ga manje efikasnim u pogledu zaštite okoline.⁴⁷

Tehnološki razvoj je doveo do značajnog unaprijeđenja i jednostavnijeg funkcionisanja i načina života. Time je došlo i do povećanja elektronskih uređaja, koji se nepropisno odlazu i štete životnoj sredini. Svaki uređaj ima štampanu ploču (PCB), napravljenu od različitih vrsta plastike, na kojoj se pravi kolo kroz koje prolazi struja. Komponente kola i ploče su izrađene od metala, različitih legura i oksida. Zbog kompleksnosti građe i većeg broja materijala koji se koristi u proizvodnji, recikliranje ovih uređaja je otežano. Jedan od načina uklanjanja otpada je prvo njegovo usitnjavanje u mlinovima pri nižoj temperaturi (upotrebom tečnog azota). Proces se obavlja na nižim temperaturama zbog približno jednake čvrstoće komponenti PBC-a na niskim temperaturama (na sobnoj temperaturi metali i oksidi će se manje deformisati u odnosu na polimere). Ovi uslove su obezbijeđeni u cryo-mlinu, upotrebom čelične kuglice u inertnoj atmosferi argona (slika 6.).⁴⁸



Slika 6. Grafički prikaz dizajniranog cryo-mlina⁴⁸

Usitnjene čestice se lako odvajaju sedimentacijom u vodi. Ranije metode razlaganja PBC su podrazumijevale zagrijavanje do visokih temperatura, da bi se metali istopili i uklonili. Ovaj način je nepraktičan jer se javljaju gubici polimera i oksida, kao i zbog velikog utroška energije.⁴⁸

Na primjeru mehanohemijskog fluorovanja dibenzilmetana se može objasniti pozitivan uticaj dodatka male količine rastvarača na selektivnost reakcije. Prvo je ispitivan prinos reakcije ukoliko se samo miješaju reaktanti u mlinu i tada dolazi do stvaranja dva proizvoda, mono- i difluorovanih proizvoda. Ne mijenjajući ostale uslove (brzinu miješanja, koncentraciju reaktanata, broj i veličinu kuglica) izvedena je ista reakcija u mlinu dodavanjem male količine rastvarača. Upotrebom LAG metode dobijeno je više monofluorovanog proizvoda, a povećavanjem vremena miješanja selektivnost se dodatno povećala. U ovom radu je takođe utvrđeno da upotreba različitih rastvarača, kao i upotreba različitih količina rastvarača, utiču na selektivnost reakcije. Howard i saradnici su uspjeli da uspostave uslove reakcije koji dovode do potpune selektivnosti ka stvaranju jednog proizvoda. U poređenju sa konvencionalnom sintezom iz rastvarača koja traje 24h, mehanohemijskim putem se vrijeme trajanja značajno smanjilo, na 2h. Takođe su u ovom radu zaključili da se fluorovanje još nekih jedinjenja može obaviti ovim putem (LAG metodom) pri istim uslovima odigravanja reakcije.⁴⁹

LAG metoda je često upotrebljavana za sintezu farmaceutskih proizvoda, pa se kao primjeri mogu navesti sinteze nekih molekula kao što su peptidi, derivati indola, hiralnih amina i ostalih heterocikala. Promjenom NG sa LAG može da se promijeni put kojim se reakcija odvija što je značajno u nekim primjerima proizvodnje lijekova. Na primjer u reakciji fluorovanja β -diketona upotrebom LAG metode uticalo se na hemoselektivnost proizvoda. U ovom slučaju se primjenom LAG metode utiče na osobine proizvoda tako što se mijenja kinetika reakcije.¹⁰

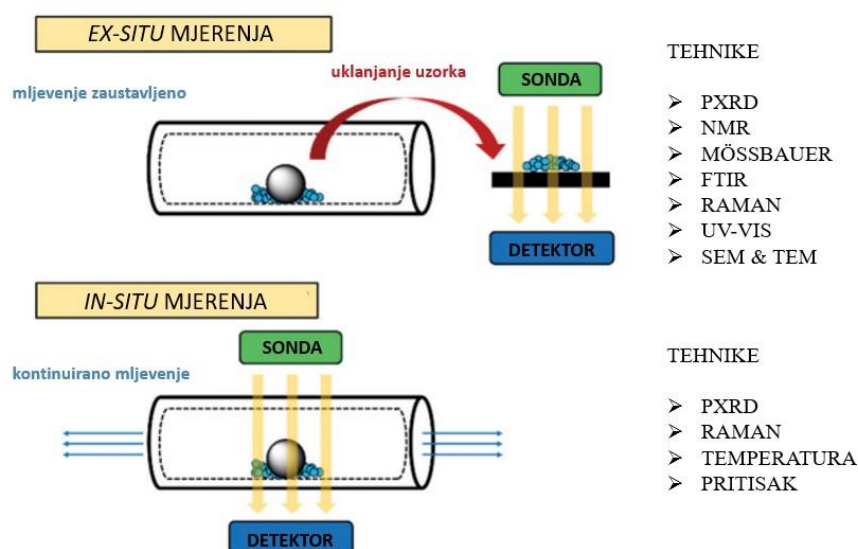
U klasičnoj sintezi iz rastvora se često koriste reaktanti koji imaju različitu rastvorljivost u jednom istom rastvaraču. U tom slučaju se koristi više rastvarača koji omogućavaju rastvaranje svih jedinjenja koji ulaze u reakciju. To sintezu može dodatno zakomplikovati ukoliko su primijenjeni rastvarači različite polarnosti i mješljivosti. Mehanohemijaska sinteza, zbog odsustva rastvarača, olakšava odvijanje reakcije između reaktanata ovog tipa.⁵⁰ Oksidacija γ -terpinena do *p*-cimenena se može odvijati u rastvoru u prisustvu permanganata, manganata ili hromata kao oksidanasa. Reakcija je otežana slabom rastvorljivošću neorganskih reaktanata u većini organskih rastvarača. To zahtijeva stvaranje dvofazne reakcije smješe. Oksidativna dehidrogenizacija γ -terpinena u acetonu kao rastvaraču i u prisustvu kalijum-permanganata kao oksidansa je zamijenjena sintezom u mlinu. Dobra selektivnost i prinos su obezbijeđeni miješanjem u kugličnom mlinu, nakon reakcionog vremena od 5 minuta, bez upotrebe rastvarača. Pored kalijum-permanganata efektivan se pokazao i natrijum-perjodat kao oksidans.⁵¹

Nedostatak mehanohemijskih reakcije jeste otežano praćenje toka reakcije. Podaci o promjeni termodinamičkih faktora su potrebni kako bi se u potpunosti ispratio fizičko-hemijski proces reakcije. Koristi se veliki broj tehnika koje obezbjeđuju praćenje toka reakcije. One se mogu koristiti pojedinačno, a može se koristiti i kombinacija više njih.⁵²

Kako se u mehanohemijskim reakcijama ne mogu dobiti monokristali odgovarajuće veličine da bi se ispitivali metodom difrakcije rendgenskih zraka (X-ray analiza), radi se karakterizacija praškastih proizvoda upotrebom powder X-ray difrakcije. Analiza je brza i kvalitativna. Ovaj problem se može riješiti i prekrizacijom dobijenog proizvoda. U karakterizaciji proizvoda dobijenih mehanohemijskim miješanjem koriste se i FTIR i Ramanova spektroskopija, a rastvorljivi proizvodi se mogu analizirati i UV-Vis spektroskopijom i nuklearnom magnetnom rezonancom (NMR).⁵²

Navedene instrumentalne metode se koriste u *ex situ* i *in situ* analiziranju (slika 7.). *Ex situ* metoda je jednostavna i lako se implementira u sintezi. Omogućava praćenje toka reakcije njenim prekidanjem, zbog čega mogu da se dobiju pogrešni rezultati. Stalnim prekidanjem reakcije i izlaganjem proizvoda atmosferskim gasovima može da dođe do promjene proizvoda. Takođe, upotrebom ove metode analize se podrazumijeva da je reakcija prestala da se odvija po prestanku miješanja, što nije uvijek slučaj.^{52,53} Praćenje reakcije bez prekidanja samog proces (*in situ*) se obavlja preko X-ray difrakcije ili Ramanove spektroskopije. Ovaj način analize omogućava praćenje i karakterizaciju proizvoda i intermedijera reakcije, daje preciznije podatke o kinetici reakcije, samim tim i mehanizmu njenog odvijanja. Pored toga mogu se još mjeriti promjene temperature i pritiska upotrebom posebno dizajniranih teglica sa senzorima za njihovo praćenje.⁵²

Prednosti ovog načina praćenja reakcije se ogledaju u tome što nije potrebno zaustaviti sintezu kako bi se njen tok ispitao, ali sa druge strane mana je što često dolazi do dobijanja netačnih rezultata zbog ograničenog i nehomogenog područja uzorkovanja.^{54,55,56,57}



Slika 7. *Ex situ i in situ mjerenja*⁵²

Nedostatak koji se može javiti korišćenjem LAG metode je to što se miješanjem čvrstog reaktanta sa tečnostima može stvoriti gumena masa zbog čega dolazi do slabijeg prenosa mase i miješanja. Takođe može ispariti određena količina rastvarača, ukoliko je isparljiv. Da bi se smanjili efekti ovih pojava dodaju se pomoćni materijali kao što su silika gel, glinica, talk ili neorganske soli.⁴⁹

2.1.5. Primjena mehanohemijskih metoda

Ubrzavanje sinteze i pojednostavljivanje procesa su neki od razloga zašto mehanohemijske sinteze dobijaju na značaju. Iz primjera u prethodnim poglavljima vidi se da je našla primjenu u skoro svim granama industrije, farmaciji, agrokulturi, sintezi nanomaterijala. Zaštita životne okoline postaje jedan od uslova koje sinteze u današnjem vremenu moraju zadovoljiti. Osim toga, mehanohemija omogućava i sintezu jedinjenja određene strukture koje je teško ili nemoguće dobiti sintezom iz rastvora.

Mehanohemija se koristi u industriji za razlaganje biljnih struktura kao što su: lignin, celuloza i hitin.⁴ Iscrpljivanje fosilnih izvora je dovelo do toga da naučnici pokušavaju naći novi izvor goriva i upotrebu obnovljivih izvora energije. Jedan od tih izvora jesu biljke koje se koriste za dobijanje lignina, celuloze i hemiceluloze. Često biljke koje se koriste kao sirovine mogu biti i uzgajane što predstavlja problem jer se time neekonomično koristi zemljište, povećava se stepen emisije gasova

staklene bašte, što sve dovodi do smanjenju željenog efekta zaštite okoline. Za prevazilaženje ovih problema poželjno je u ove svrhe iskoristiti biljku u potpunosti ili koristiti otpadne biomase iz kojih mogu da se izoluju celuloza, hemiceluloza, lignin. Međutim, zbog slabe rastvorljivosti moraju se održavati posebni uslovi za odvijanje reakcije degradacije i solvatacije, kao što su povišeni pritisak i temperatura. Ispitivanjem je potvrđeno da se degradacijom drveta i lignina mehanohemijskim putem mogu dobiti rezultati bliski rezultatima dobijenih reakcijama iz rastvora.⁵⁸

U određenim slučajevima, mehanohemijske reakcije su primijenjene zbog svoje veće selektivnosti u poređenju sa sintezom u rastvoru. Razlaganje metoksilovanih aromatičnih supstrata u vodenom rastvoru korišćenjem kalijum-peroksimonosulfata (okson) dobijen je glavni proizvod sa još nekoliko sporednih proizvoda, dok je mehanohemijskim putem dobijen samo jedan proizvod, hinon.^{4,50}

Termodinamička ravnoteža mehanohemijske sinteze i sinteze iz rastvora može biti različita, što dovodi do razlike u prinosu između ove dvije sinteze.⁴ Posebnu pažnju naučnika zavrijeduju reakcije kod kojih se proizvod dobijen mehanohemijskim putem razlikuje od onih koji se dobijaju sintezom iz rastvora. Ovo ukazuje na to da se kinetika i termodinamika reakcija upotrebom mlina može znatno izmijeniti i dovesti do promijene toka hemijske reakcije.⁴

Mehanohemijske metode su omogućile sintezu reaktivnih i teško dostupnih jedinjenja, pružajući nove mogućnosti za izolovanje proizvoda koji nijesu stabilni u rastvoru. Naučnici su uspjeli da sintetišu i izoluju *N*-(tiokarbamoil)benzotriazol mehanohemijskim putem, što iz rastvora nije bilo moguće zbog reaktivnosti ovog jedinjenja. Neka od ovih jedinjenja se mogu koristiti u sintezi tiourea umjesto korozivnih izotiocijanata.⁵⁹ Još jedan primjer ovakve vrste sinteza je sinteza *terc*-butilsupstituisanog adamantoidni fosfo(III)azama $P_4(NtBu)_6$ koji je prvi put uspješno sintetisan mehanohemijskom metodom, a do tada je smatran udžbeničkim primjerom nedostupnog molekula u hemiji.⁶⁰

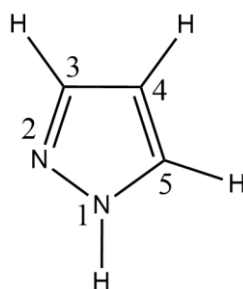
Mehanohemija je pokazala značajnu primjenu u sintezi farmaceutski važnih molekula, omogućavajući efikasnu proizvodnju složenih jedinjenja u blagim uslovima. Mehanohemijskom sintezom, na sobnoj temperaturi, polazeći od sulfonamida i izocijanata kao reaktanta i upotrebom CuCl kao katalizatora dobijene su sulfonil(tio)uree.⁴ Tolbutamid i hloropropamid, koji se koriste u liječenju dijabetesa, sintetisani su u prinosu većem od 90 %, da bi kasnije dobijena jedinjenja bila iskorišćena za novu mehanohemijsku sintezu glibenklamida u prinosu od približno 70 %.⁶¹

Ekstruzija je značajna metoda za primjenu mehanohemije u industrijskim uslovima, omogućavajući proizvodnju većih količina čistih proizvoda. Da bi se postigla ova proizvodnja, neophodno je skalirati sinteze koje se obavljaju u laboratorijskim malim mlinovima. Za tu namjenu se mogu koristiti ekstruderi koji mogu biti sa jednim ili dva puža koji prenose materijal kroz bure, usput ih miješajući. Ovakva aparatura se koristi u industrijskoj proizvodnji. Problemi koji nastaju upotrebom ovih aparata jeste postojanje značajne sile miješanja, smicanja i kompresije koje mogu negativno da utiču na konačni proizvod. Crawford i saradnici su ukazali da se ovi aparati mogu koristiti i za sintezu organometalnih jedinjenja u velikim količinama, visokih prinosa i čistoće bez upotrebe rastvarača ili uz malu količinu rastvarača.⁶² U ekstruderu se može primijeniti i LAG metoda i na taj način ostvariti veća selektivnost.⁶³

2.2. PIRAZOLI

Heterocikli koji sadrže azolovo jezgro se sve više ispituju u radovima za medicinske svrhe. U heterocikle ovog tipa spadaju i pirazoli. Smatra se da se u prirodi teže nalaze zbog slabije sposobnosti organizama za njihovu sintezu. Dobijaju se ekstrakcijom iz biljaka, životinja ili se na osnovu ekstrakata dobijaju sintetičkim putem za proizvodnju lijekova.⁶⁴

Pirazol je petočlani prsten sa dva atoma azota u poziciji 1,2. (slika 8.).⁶⁴ Jedan azot iz aromatičnog prstena je protonovan i ima kiseli karakter (N1), dok drugi ima bazni karakter jer ima jedan slobodan par u sp^2 orbitali (N2). Oba atoma azota imaju nisku orbitalnu energiju. Zbog toga ovaj heterociklični prsten može da bude σ donor i π akceptor elektrona.⁶⁵

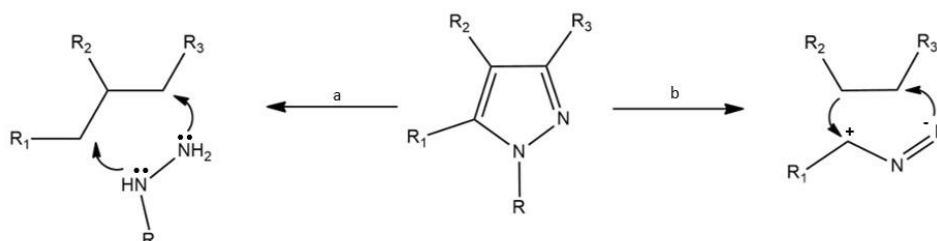


Slika 8. Osnovna struktura pirazola⁶⁴

Derivati pirazola ispoljavaju razna bioaktivna svojstva koja ih čine korisnim u farmaceutskoj industriji. Njihovo antibakterijsko dejstvo je uporedivo sa dejstvom komercijalnih proizvoda, dok dodatno pokazuju antikancerogena, antiinflamatorna, antifungalna, antivirusna i antidijabetska dejstva.^{64,66} Mogu se koristiti i kao agensi za izdvajanje metalnih jona, kao i za sintezu kondenzovanih heterocikličnih sistema.^{64,67}

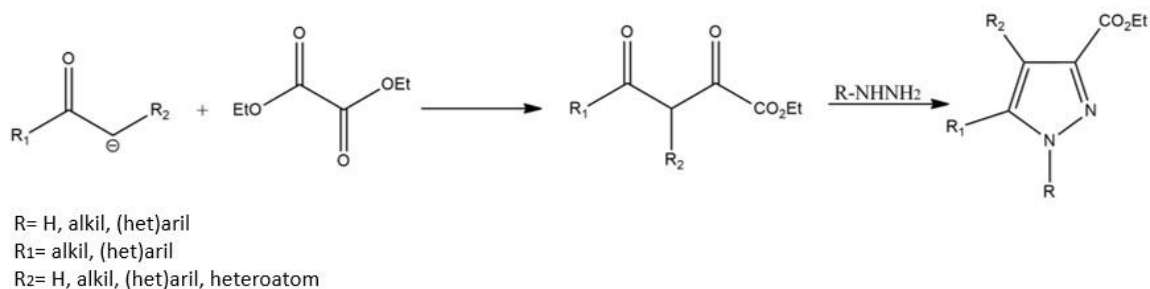
2.2.1. Dobijanje pirazola

Pirazol se može sintetisati stvaranjem dvije C-N veze kondenzacijom hidrazina sa 1,3-dikarbonilnim jedinjenjima ili njihovim 1,3-dielektrofilnih ekvivalenata (šema 3.a) ili stvaranjem jedne C-N i C-C veze intermolekularnim-cikloadicijama 1,3-dipola na dipolarofile (šema 3.b).⁶⁸



Šema 3. Sinteza pirazola⁶⁸

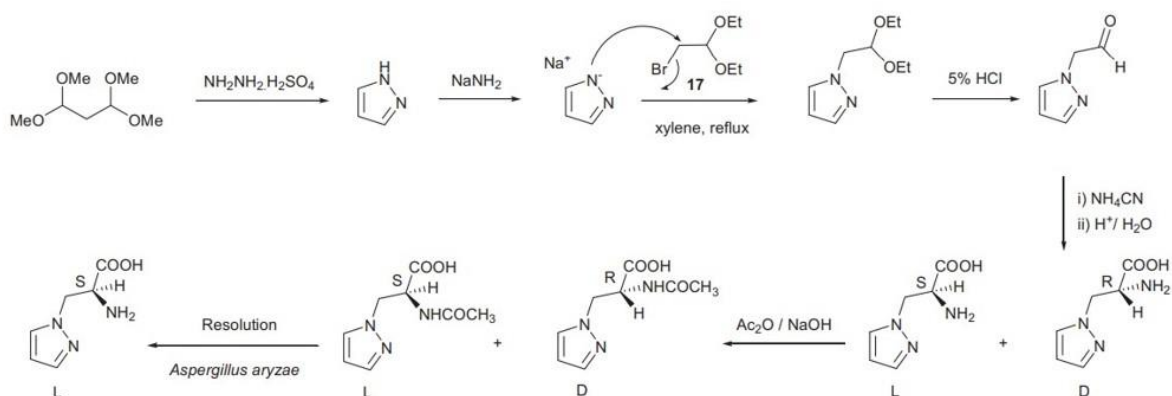
Kondenzacijom keton-enolata sa dietil-oksalatom se dobija 1,3-diketoestar koji se koristi za sintezu derivata 3(5)-pirazolkarboksilne kiseline (šema 4.).⁶⁸



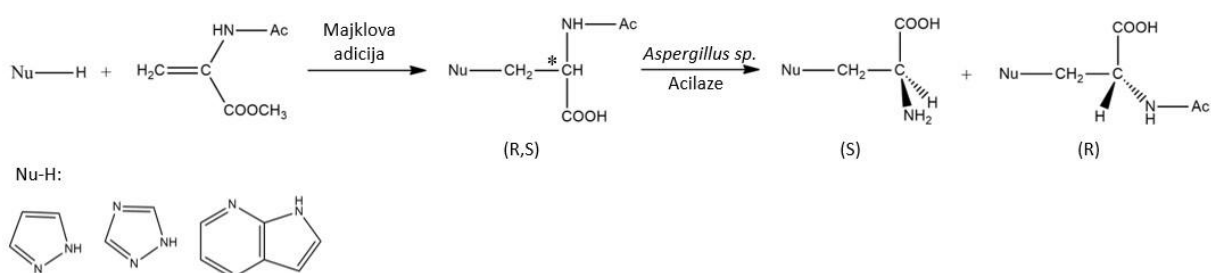
Šema 4. Sinteza derivata 3(5)-pirazolkarboksilne kiseline⁶⁸

Derivati pirazola se uglavnom dobijaju sintetički. Jako mali broj jedinjenja koje sadrže prsten pirazola se mogu naći u prirodi i to uglavnom u biljkama i životinjama, i to u nedovoljnim količinama da bi se koristili za njihovo dobijanje. Neka od jedinjenja koja sadrže pirazolov prsten, a mogu se naći u prirodi su pirazofurin, formicin, nostocin, fluvioI, pirazol-3(5)-karboksilna kiselina. Svi ti pirazoli se mogu sintetisati i postoji više puteva njihove sinteze. Cilj je dobiti što čistiji proizvod, što jednostavnijim putem sinteze sa minimalnim negativnim uticajem na zdravlje i okolinu.⁶⁴

L- α -amino- β -(pirazolil-N)-propanska kiselina se može naći u prirodi, u lubenici i prvi put je iz nje izolovana 1957. godine. Sugimoto i saradnici su uspjeli ovo jedinjenje da dobiju u 8 sintetičkih koraka (šema 5.), dok su Fulcrand i saradnici uspjele to uraditi kraćim putem pri čemu je prinos reakcije bio čak 95 % (šema 6.).^{69,70}

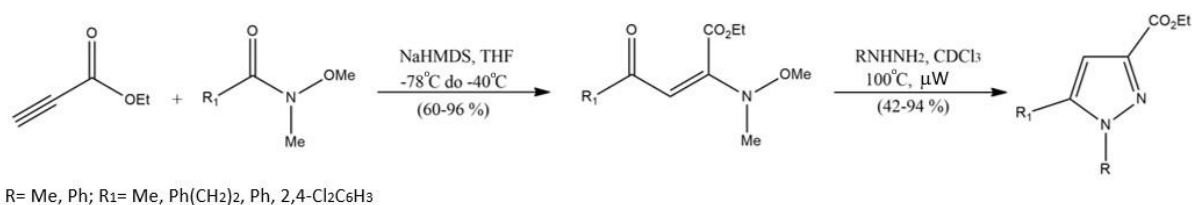


Šema 5. Sinteza *L*-α-amino-β-(pirazolil-*N*)-propanske kiseline⁶⁴



Šema 6. Sinteza *L*-α-amino-β-(pirazolil-*N*)-propanske kiseline kraćim putem⁷⁰

Persson i Nielsen su sintetisali pirazol-3-karboksilate iz Weinrebovog amida (*N*-metoksi-*N*-metil amidi), hidrazina i etil-propilena. Taj način sinteze je prikazan na šemi 7.⁶⁸

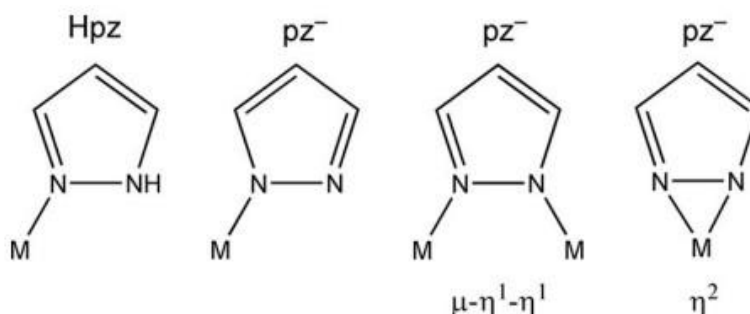


Šema 7. Sinteza pirazol-3-karboksilata po Perssonu i Nielsenu⁶⁸

2.2.2. Pirazoli kao ligandi

Kompleksna jedinjenja derivata pirazola zauzimaju značajno mjesto u koordinacionoj hemiji zahvaljujući svojoj raznovrsnoj strukturi i mogućnosti formiranja stabilnih veza sa prelaznim metalima. Struktura ovih kompleksa nije samo određena prirodom samog pirazolnog derivata već i specifičnim osobinama metala koji ulazi u sastav kompleksa. Faktori poput broja, položaja i veličine supstituenata na pirazolnom prstenu, kao i vrsta metalnog centra, igraju ključnu ulogu u definisanju tipa i stabilnosti nastalih kompleksnih jedinjenja. Na primjer, pirazolato-ligandi često funkcionišu kao mostovi između dva metalna centra, što rezultira formiranjem binuklearnih kompleksa. Pored toga, kompleksna jedinjenja koja sadrže derivate pirazola mogu dodatno stabilizovati svoju strukturu putem građenja vodoničnih veza, što omogućava formiranje složenih mreža.⁶⁵

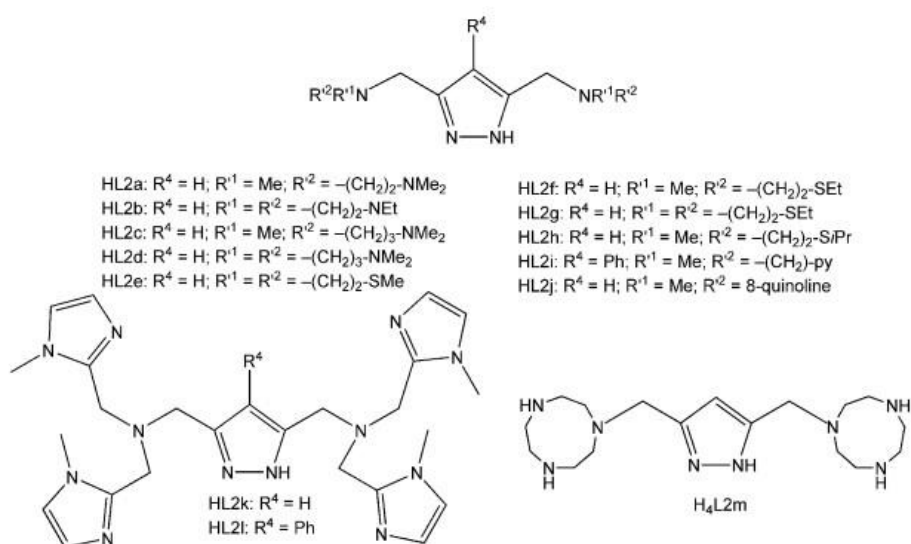
Pirazoli mogu da se ponašaju i kao monodentatni i kao bidentatni ligandi. Načini koordinacije sa metalom su prikazani na slici 9.⁶⁷ Pirazolatni anjon može biti endo-bidentatan (η^2) i egzo-bidentatan ($\eta^1-\eta^1$) ligand. Kako će se vezivanje desiti zavisi od prirode metalnog jona i od supstituisanosti pirazola. Supstituenti vezani za 3. i 5. mjesto utiču na sterne osobine, dok supstituenti vezani za 4. mjesto utiču na elektronske osobine.⁶⁷



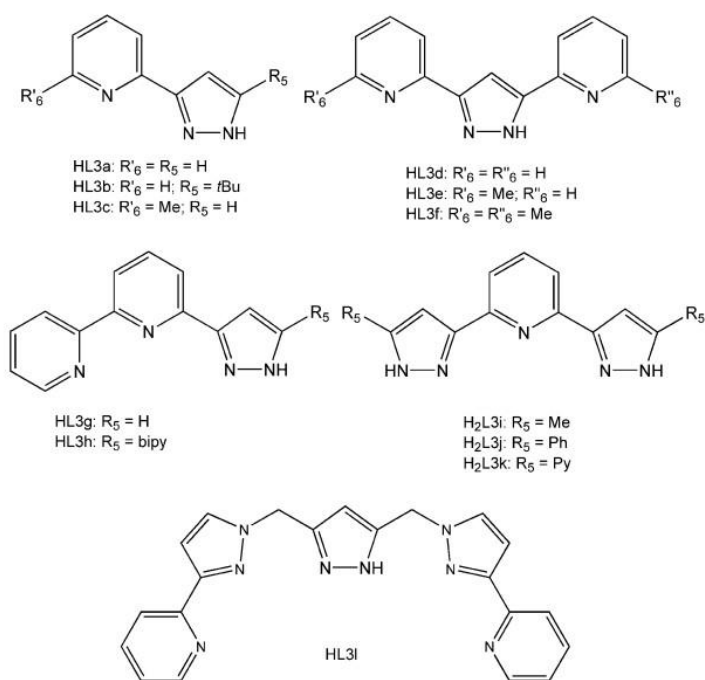
Slika 9. Mogući načini koordinacije pirazolovog prstena⁶⁷

Postojanjem supstituenata koji mogu učestvovati u koordinaciji povećava se mogući broj veza koje pirazol može da ostvari sa metalnim jonom. Na osnovu toga koji atom sadrži donorske elektrone dijele se na one koji sadrže N-donorske supstituente, O-donorske supstituente i N- i/ili O-donorske supstituente.⁶⁷

Na slici 10. su prikazani pirazoli za koje su vezani amini, kao primjer derivati sa N-donorskim supstituentima. Osim amina kao supstituenti u ovom tipu liganda se javljaju i piridini (slika 11.). Derivati pirazola sa N-donorskim supstituentima se smatraju poželjnim za stvaranje metalohelikata ili klastera.⁶⁷

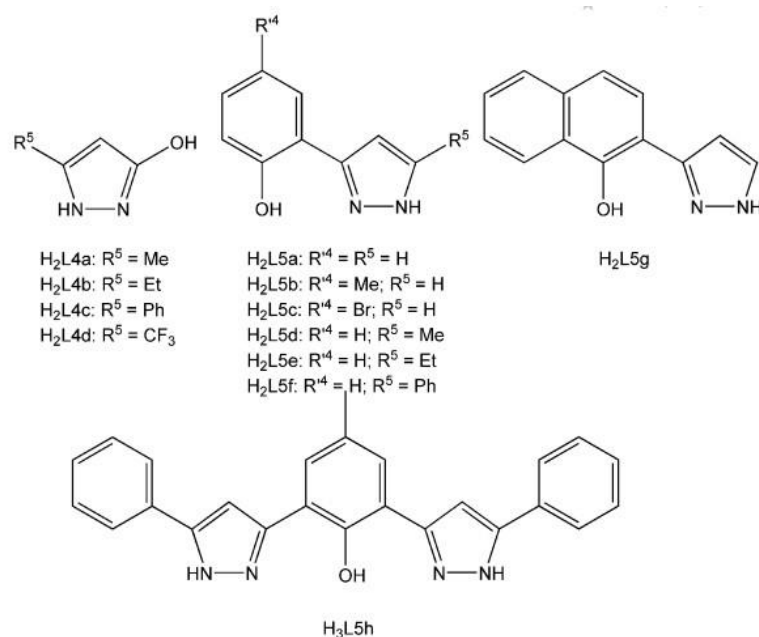


Slika 10. Derivati pirazola sa N-donorskim supstituentima (amini)⁶⁷



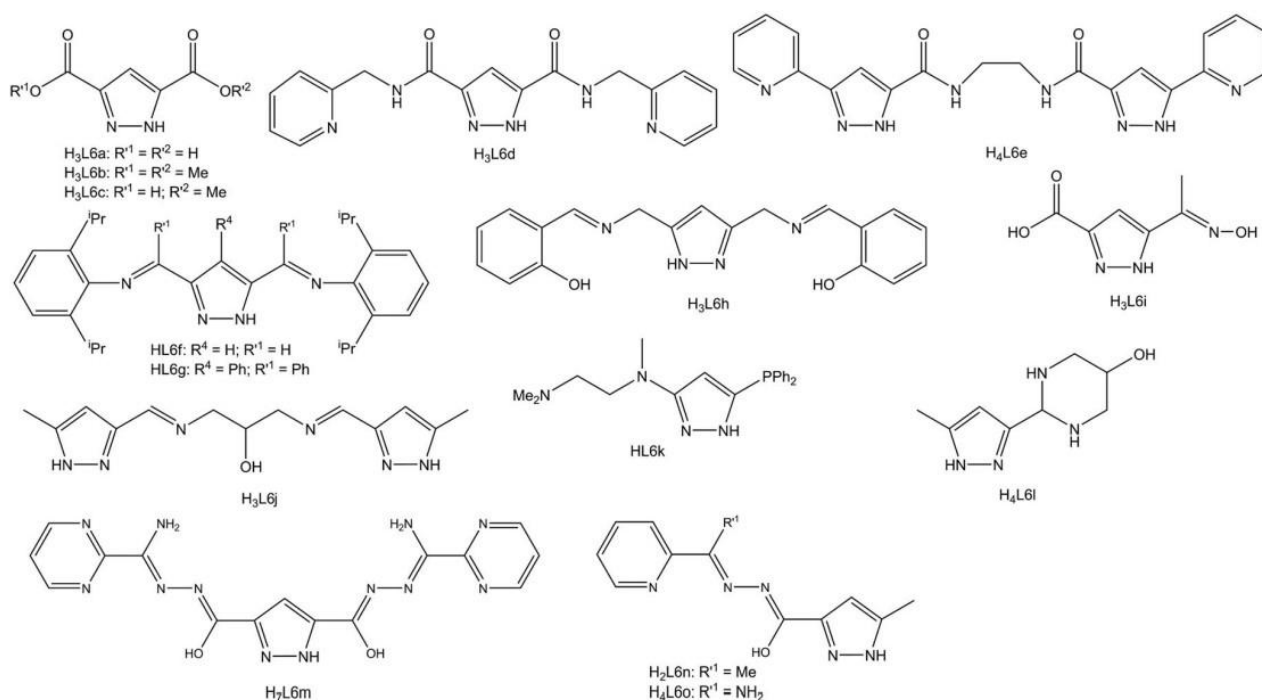
Slika 11. Strukture derivata pirazola sa N-donorskim supstituentima (piridini)⁶⁷

Na slici 12. su prikazani derivati pirazola sa supstituentima koji imaju ulogu O-donora (alkoholi i fenoli).⁶⁷



Slika 12. Strukture derivata pirazola sa O-donorskim supstituentima (alkoholi i fenoli)⁶⁷

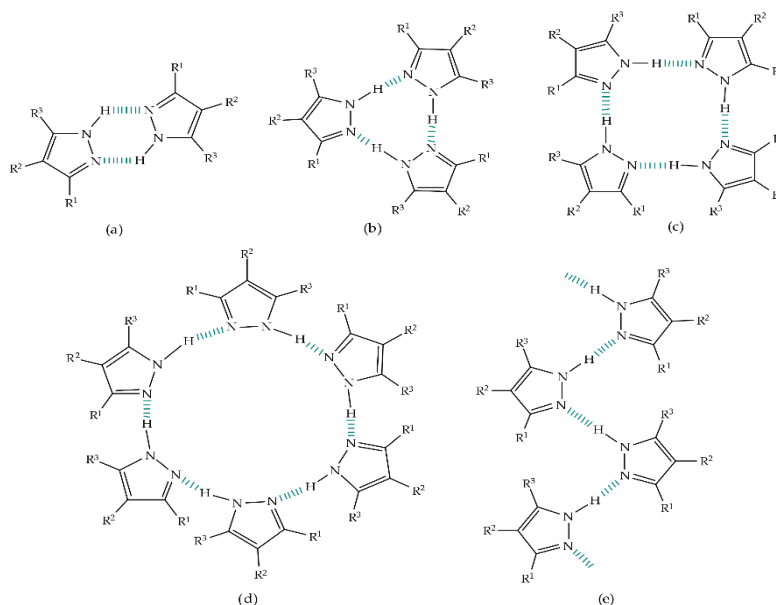
Derivati pirazola koji sadrže supstituente koji omogućavaju koordinaciju sa metalnim jonom i preko azota i preko kiseonika prikazani su na slici 13.⁶⁷



Slika 13. Derivati pirazola sa N- i/ili O-donorskim supstituentima⁶⁷

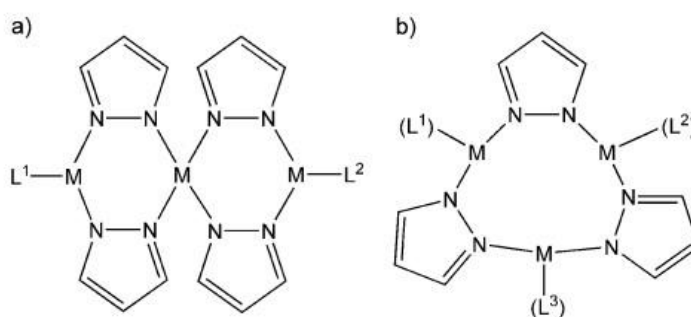
Stvaranjem vodonične veze između oba atoma azota između dva molekula pirazola može da dođe do stvaranja različitih tipova linearnih i cikličnih oligomera.⁷¹ Način vezivanja između molekula pirazola zavisi od tipa vezanih supstituenata. Na primjer, pirazoli za koje su vezane manje grupe

kao što je metil-grupa grade katemere ili trimere, dok pirazoli sa većim supstituentima vezanim za 3. i 5. mjesta u prstenu grade dimere, tetramere ili heksamere (slika 14.).⁶⁵



Slika 14. Strukture formirane asocijacijom derivata pirazola: (a) dimeri, (b) trimeri, (c) tetrameri, (d) heksameri, (e) katemeri⁶⁵

Derivati pirazola koji za sebe imaju vezane supstituente koji se ne mogu koordinovati, najčešće stvaraju trinuklearne komplekse. Ti kompleksi mogu da imaju linearnu i trougaonu strukturu (slika 15.) Kod linearnih struktura pirazol se ponaša kao mostni ligand. Takođe ovi ligandi mogu da stvaraju tetranuklearne i heksanuklearne komplekse.⁶⁷

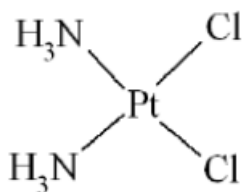


Slika 15. a) linearni trinuklearni kompleks b) trougaoni trinuklearni kompleks⁶⁷

2.2.3. Primjena derivata pirazola i njihovih kompleksnih jedinjenja u medicini i agrokulturi

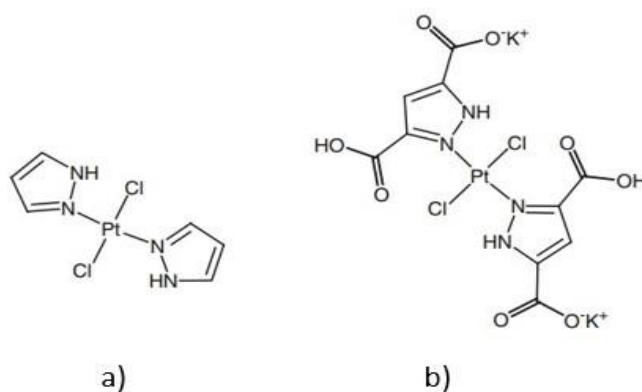
Bioaktivna svojstva derivata pirazola omogućavaju njihovu primjenu u medicini, farmaciji i agrokulturi. Koriste se za proizvodnju lijekova i pesticida za suzbijanje različitih bolesti, bakterija i virusa.⁶⁴

Mnoga kompleksna jedinjenja ispoljavaju antikancerogeno dejstvo, ali vrlo često izazivaju sporedne pojave i toksično djeluju na organizam. Cisplatina ili (SP-4-2)-diamindihloridoplatina(II) (slika 16.) se najčešće koristi u liječenju različitih vrsta karcinoma – testisa, jajnika, raka grlića materice, bešike, pluća. Zbog pojave rezistentnosti na lijek, kao i njegove neurotoksičnosti, gastrointestinalne toksičnosti koriste se kombinovane terapije.⁷²



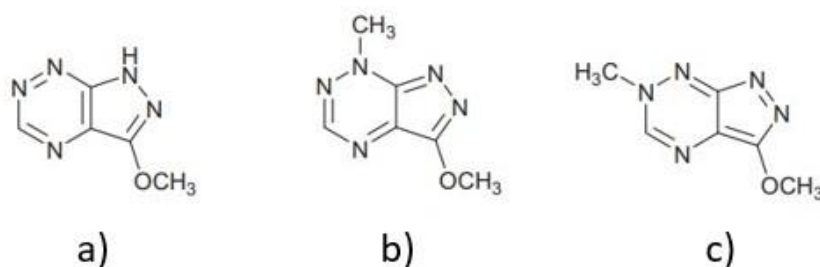
Slika 16. Cisplatina

Prvi put se pirazoli izučavaju za liječenje ove bolesti 2000. godine kada su Sakai i saradnici otkrili da dva kompleksna jedinjenja platine sa derivatima pirazola imaju antitumorsko dejstvo. Dihloro-bis(pirazol)platina(II) (slika 17.) je u *in vitro* ispitivanjima pokazala antikancerogeno dejstvo koje je uporedivo sa antikancerogenim dejstvom aktivne komponente jednog od postojećih lijekova, *cis*-PtCl₂(NH₃)₂.⁷³



Slika 17. Strukture a) dihlora-bis(pirazol)platina(II) b) dihlora-bis(pirazoldikarboksilna kiselina)platina(II) dikalijum so⁷³

Ispitivana su bioaktivna svojstva nekih od jedinjenja koja sadrže pirazolov prsten, a koja se mogu naći u prirodi. Fluviole E je ispoljio antibakterijsku aktivnost i prema gram-pozitivnim i gram-negativnim bakterijama, dok fluviole C, u poređenju sa fluviole E, ima izraženije antitumorsko dejstvo. Fluviole A takođe ima izraženo antitumorsko dejstvo i od sva tri oblika jedinjenja ima najjače inhibitorno dejstvo na razvoj Enrich karcinoma (83 %).⁷⁴ Na slici 18. su prikazane strukture navedenih jedinjenja.



Slika 18. Strukture jedinjenja fluviol A (a) fluviol C (b) fluviol E (c)⁶⁴

Antibakterijsko i antiviralno svojstvo kompleksa pirazola je značajno u današnjim vremenima zbog sve češće pojave rezistencije bakterija na postojeće lijekove. *N,N*-bis(2(1',5,5'-trimetil-1*H*,1'*H*-[3,3'-bipirazol]-1-il)etil)propan-1-amin je korišćen kao ligand za sintezu novih kompleksnih jedinjenja sa Cu, Ni, Co i Fe. Ligand se različito koordinovao za svaki od navedenih metalnih jona, što je dovelo do stvaranje četiri nova kompleksna jedinjenja. Antibakterijsko dejstvo novih jedinjenja je ispitivano i na gram-pozitivne i na gram-negativne bakterije. Prema objema vrstama bakterija ispoljavaju antibakterijsko dejstvo. Najbolje antibakterijsko dejstvo pokazuju kompleksi sa Cu i Co, dok kompleksi sa Cu i Fe imaju izraženu antiviralnu aktivnost testiranoj na gljivi *Fusarium oxysporum f.sp. Albedinis*.⁷⁵

U radu Mahadaouia i saradnika dobijeni su kompleksi sa 1,5-dimetil-*N*-fenil-1*H*-pirazol-3-karboksamidom i 1,5-dimetil-*N*-propil-1*H*-pirazol-3-karboksamidom kao ligandima i Ni i Cd kao centralnim atomima. Kompeksno jedinjenje Cd i 1,5-dimetil-*N*-propil-1*H*-pirazol-3-karboksamida je pokazalo antifungalno dejstvo uporedivo sa referentnim standardnom cikloheksimidom. Utvrđeno je da inhibira rast (96 %) *Fusarium Oxysporum f.sp. Albedinis.*, gljive koja je korišćena za ispitivanja i u prethodno navedenom radu.⁷⁶

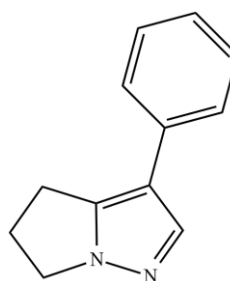
Neki derivati pirazol-3(5)-karboksilne kiseline pokazuju anti-inflamatorno dejstvo, a posjeduju i analgetička svojstva koja su uporediva sa dejstvom aspirina i indometacina. Takođe su neki pokazali i antikancerogeno dejstvo.⁷⁷ Antimikrobno dejstvo su pokazali i neki derivati pirazola koji sadrže 1,2,4-triazol i bezoksazol. Derivati pirazola sa triazolima su pokazali veće

antimikrobno i analgetsko dejstvo u odnosu na one koji sadrže benzoksazole. Smatra se da uz dalje modifikacije imaju potencijal za upotrebu u farmakologiji.⁷⁸ Takođe je ispitivano i antibakterijsko svojstvo derivata pirazola i na gram-pozitivnim i na gram-negativnim bakterijama i neki pokazuju antibakterijsko dejstvo uporedivo sa komercijalnim lijekovima koje se koristi za njihovo suzbijanje.^{79,80}

Vitazomnin (withasomnine) se može izolovati iz indijske biljke *Withania somnifera* i koristio se u tradicionalnom liječenju migrene i mnogih infekcija. Zbog njegove široke upotrebe istraživali su se putevi sinteze vitozammina i njegovih analoga.⁸¹ Na slici 19. je predstavljena struktura vitozammina, kao i biljka iz koje se može izolovati.



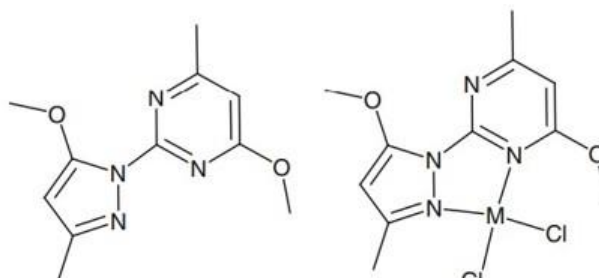
a)



b)

Slika 19. a) *Withania somnifera* b) Vitazomnin (3-fenil-5,6-dihidro-4H-pirrololo[1,2-b]pirazol)

Mepirazol je poznat po analgetskom i anti-inflamatornom dejstvu. Ona i saradnici su ih koristili za dobijanje kompleksnih jedinjenja sa platinom (II) i paladijumom(II). Ova jedinjenja, međutim, nijesu pokazala antitumorsko dejstvo koje je uporedivo sa dejstvom cisplatine. Strukture ovih jedinjenja su prikazane na slici 20.⁸²



a)

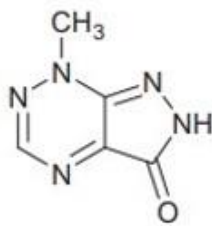
b)

Slika 20. Struktura a)mepirazol b)kompleks antikancerogena svojstva kompleksnih mepirazola sa metalnim jonima ($M = \text{Pd}, \text{Pt}$)⁸²

Osim u medicini, zbog antifungalnog dejstva, derivati pirazola imaju potencijalnu upotrebu u agrokulutri kao pesticidi. Derivati pirazol-karboksilata imaju sličnosti u strukturi sa komercijalnim proizvodom–fluksapiroksadom. Određivan je njihov uticaj na rast osam poljoprivrednih vrsta gljiva i zapaženo je značajno dejstvo pojedinih derivata koje je uporedivo sa proizvodom koji se trenutno koristi za njihovo suzbijanje.⁸³

U Crnoj Gori je crna pjegavost često oboljenje vinove loze koje izaziva gljivica *Phomopsis viticola*. Češća pojava oboljenja se zapazila povlačenjem iz upotrebe DNOC (4,6-dinitro-o-krezol), herbicida korišćen za suzbijanje ovog oboljenja. Zapaženo je inhibitorno dejstvo kompleksa Ni(II) sa derivatima pirazola.⁸⁴ Ispitivano je i antifungalno dejstvo kompleksa Cu(II), Ni(II) i Zn(II) sa 4-bromo-2-(1*H*-pirazol-3-il)fenolom prema rastu gljivice *Phomopsis viticola*. Najbolje inhibitorno dejstvo (78,7 %) pokazao je kompleks Cu(II) u koncentraciji 0,12 %.⁸⁵ Cilj današnjih istraživanja je da se sintetišu kompleksi pirazola sa što većom efikasnošću u suzbijanju rasta ove gljivice, a da pritom proizvod bude i ekološki prihvatljiv. Sintetisani su novi kompleksi Co(II) sa derivatima pirazola koji pokazuju čak 100 % efikasnosti u prevenciji rasta gljivice *P. Viticola Sacc.*⁸⁶

Nostocin A (slika 21.) je citotoksični ljubičasti pigment koji proizvode cijanobakterije *Nostoc spongiaeforme* TISTR 8169. U ispitivanjima je utvrđeno da, na svjetlosti, dovodi do ubrzane sinteze reaktivnih vrsta kiseonika (ROS) u zelenim algama. *In vitro* analize su dokazale da se u njegovom prisustvu redukuje superoksidni radikal $O_2^{\bullet}$. U toku te reakcije dolazi do stvaranja molekulskog kiseonika, i njegova se sinteza povećavala sa povećanjem količine citotoksina. U anaerobnim uslovima došlo je do sinteze superoksidnog jona u prisustvu NADPH ili NADP. Redukcioni potencijal nostocina A i O_2 je sličan zbog čega mogu da razmjenjuju elektrone u zavisnosti od masenih odnosa njihovih oksidovanih i redukovanih oblika. Tretmanom ćelija sa ovim citotoksinom dolazi do intracelularne akumulacije ROS reduktivima kao što su NAD(P)H. Kad je nivo kiseonika značajno veći od nivoa citotoksina, njegov redukovani proizvod se oksiduje pri čemu se O_2 redukuje i nastaje $O_2^{\bullet}$. Ovakvim djelovanjem mogu toksično da djeluju na neke mikroalge (zelene alge) i da inhibiraju njihov rast. Zbog toga se smatra da ima ulogu aleohemikalije u prirodi.⁸⁷

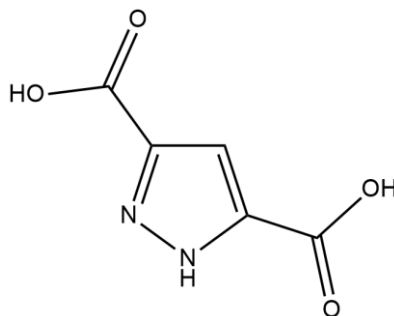


Slika 21. Struktura nostocina A⁶⁴

Kroz navedene primjere se vidi raznovrsnost ove grupe jedinjenja, različita složenost strukutra derivata ove grupe, koje imaju veliki potencijal i značaj u medicini i suzbijanju različitih bolesti i štetočina u poljoprivredi. Takođe se vidi da i najmanja razlika u strukturi utiče na njihova svojstva i aktivnost i da postoji veliki broj mogućnosti za unapređivanje i poboljšavanje njihovog dejstva.

2.2.4. Derivati pirazoldikarboksilne kiseline

Pirazoldikarboksilna kiselina ima veliki broj mjesta za vezivanje različitih supstituenata zbog čega je poznat veliki broj njenih derivata uključujući i kompleksna jedinjenja sa prelaznim metalima. Ispituje se njihova biološka aktivnost i određuje mogućnost svakodnevna upotreba.⁹⁵ Na slici 22. je prikazana struktura 3,5-pirazoldikarboksilne kiseline.

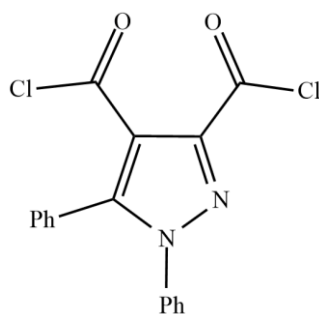


Slika 22. Molekul 3,5-pirazoldikarboksilne kiseline

Molekul 3,5-pirazoldikarboksilne kiseline (H₂podc) ima dva atoma azota iz pirazolovog prstena kao i dva atoma kiseonika iz karboksilne grupe kao potencijalna mjesta za koordinaciju.⁸⁸ Može da gradi kompleksna jedinjenja sa prelaznim metalima različitih oksidacionih stanja, Cu(II)⁸⁹, Ag(I), Cr (III)⁹⁰, Ni(II), Zn(II)⁸⁵. U slučaju kompleksa sa srebrom(I) došlo je do formiranja kompleksa [Ag₃(podc)(H₂O)₂]·2H₂O (slika 23.a). U strukturi kompleksa se nalaze tri kristalografski nezavisna srebro(I) atoma. Ovakva struktura omogućava stvaranje jednodimenzijalnog lanca (slika 23.b).⁹¹

negativne bakterije. Utvrđeno je povećano antibakterijsko svojstvo kompleksa u odnosu na antibakterijsko svojstvo liganda. Ovo povećanje aktivnosti se pripisuje helatnoj strukturi lanca koju grade molekuli kompleksa međusobnim vezivanjem vodoničnim vezama.⁹³

Derivati kao što su *N*-metil supstituisani pirazol-dikarboksamidi su pokazali antikancerogeno dejstvo.⁹⁴ Inhibitorno dejstvo na izoenzime hCA I i hCA II ljudskih eritrocita su pokazali derivati dobijeni reakcijom 1,5-difenil-1*H*-pirazol-3,4-dikarbonil-dihlorida (slika 24.) i sulfonamidnih derivata.⁹⁵



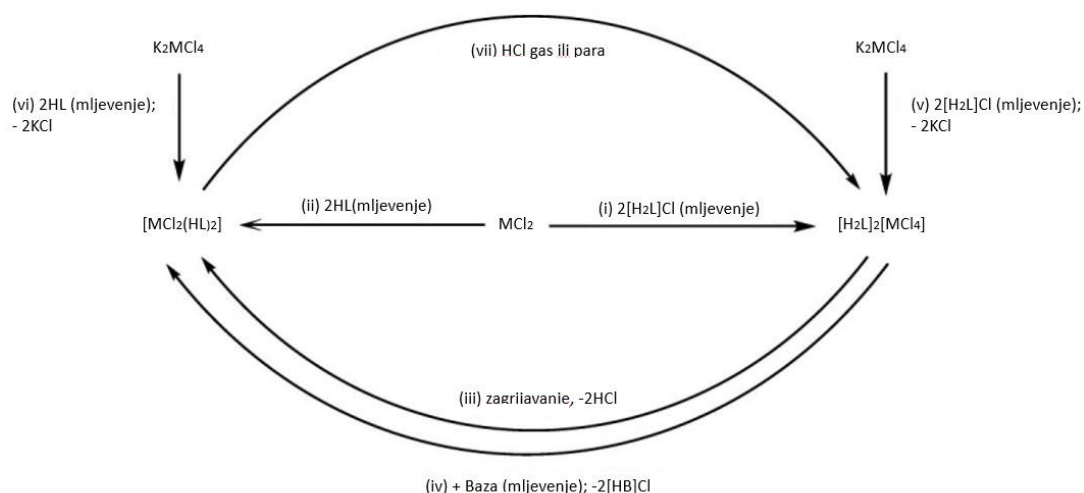
Slika 24. Struktura 1,5-difenil-1*H*-pirazol-3,4-dikarbonil-dihlorida⁹⁵

Organokalajni karboksilati imaju antitumorsko, antifungalno, antiviralno, antibakterijsko, antiinflamatorno i antioksidativno dejstvo. Dobijeni su kompleksi kalaja sa 1,1'-(propan-1,3-diil)*bis*(5-metil-1*H*-pirazol-3-karboksilne kiseline i 1,1'-(2-hidroksipropan-1,3-diil)*bis*(5-metil-1*H*-pirazol-3-karboksilne kiseline kao ligandima. Iako su oba pokazala određenu antibakterijsku aktivnost, ona nije dovoljno efikasna u poređenju sa nekim komercijalnim proizvodima. Na bioaktivno svojstvo utiče vrsta liganda jer kompleks sa većim šupljinama u strukturi, bolje prodire kroz lipidni sloj ćelijske membrane, pa je samim tim pokazao bolja antibakterijska svojstva. Na antibakterijsku aktivnost ispitivanih jedinjenja uticala je i količina prisutnog kalaja, priroda rastojanja između pirazolovih prstena i upotrijebljene doze kompleksnog jedinjenja.⁹⁶

2.2.5. Mehanohemijaska sinteza kompleksnih jedinjenja derivata pirazola

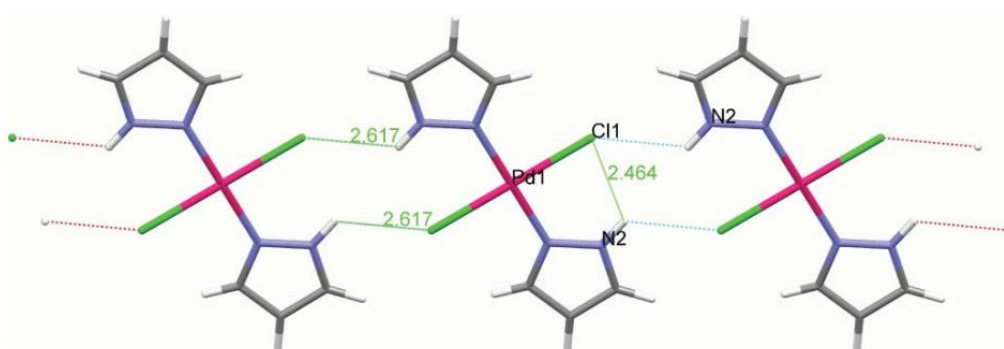
Mehanohemijaska sinteza kompleksa derivata pirazola primjenjuje se od ranih 2000-ih kao održiva alternativa konvencionalnim sintetičkim metodama. Tokom poslednje dvije decenije, ovaj pristup je postao sve značajniji za sintezu stabilnih kompleksnih jedinjenja zbog sposobnosti pirazola da se selektivno vezuje za prelazne metale u odsustvu rastvarača. Primjena mehanohemije u sintezi kompleksa pirazola omogućava formiranje stabilnih struktura, pri čemu dolazi do smanjenja štetnog otpada i potrošnje energije.

Primjer mehanohemijske sinteze kompleksa Pd(II) i Pt(II) sa pirazolima je opisan u radu Adamsa i saradnika (slika 25.).⁹⁷



Slika 25. Mehanohemijske reakcije sinteze kompleksa Pt i Pd na bazi pirazola ($L = \text{pirazol}$, imidazol; $M = \text{Pt}, \text{Pd}$)⁹⁷

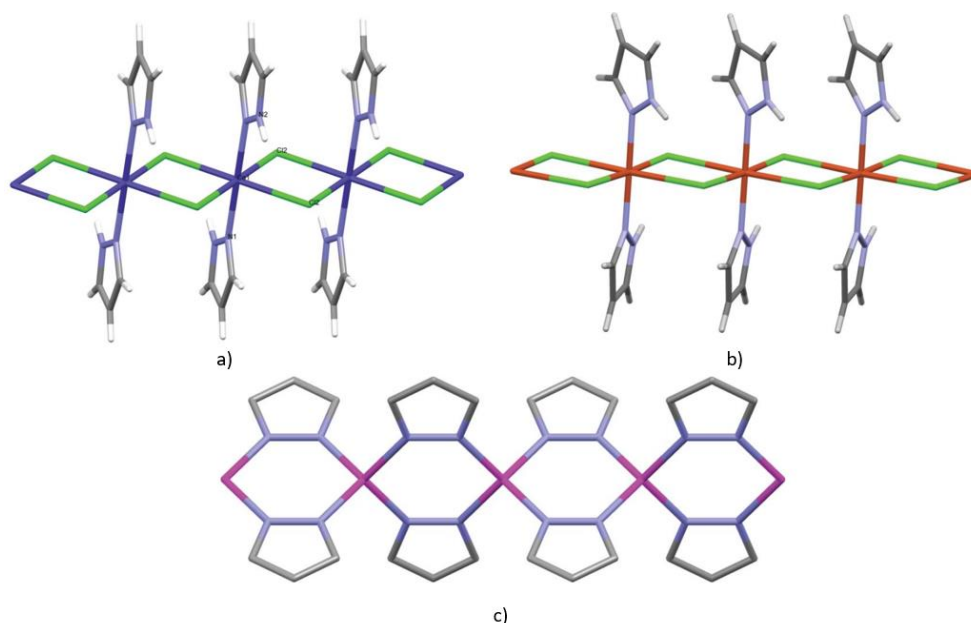
Miješanjem pirazolijum-hlorida sa $K_2[MCl_4]$ dobijeni su $[H_2pz]_2[MCl_4]$ kompleksi ($M = \text{Pd}, \text{Pt}$). Uklanjanjem dva atoma hlora, takođe mehanohemijskim putem, dobijeni su *trans*- $[PdCl_2(Hpz)_2]$ ili *cis*- $[PtCl_2(Hpz)_2]$. Mljevenjem $K_2[PdCl_4]$ ili $PdCl_2$ sa pirazolom dobija se proizvod formule $[Pd(Hpz)_4]Cl_2$, koji prelazi u *trans*- $[PdCl_2(Hpz)_2]$. Mljevenje $PtCl_2$ sa pirazolom daje proizvod $[Pt(Hpz)_4]Cl_2$, ali isti proizvod se ne može dobiti upotrebom $K_2[PtCl_4]$. Molekuli *trans*- $[PdCl_2(Hpz)_2]$ su raspoređeni u pravilnu kristalnu rešetku (slika 26.) dok molekuli *cis*- $[PtCl_2(Hpz)_2]$ daju polimorfnu strukturu.⁹⁷



Slika 26. Međumolekulske veze unutar kristalne rešetke kompleksa Pd sa pirazolijum-hloridom⁹⁷

Direktnim miješanjem pirazolijum-hlorida $[H_2pz]Cl$ sa hloridima metala MCl_2 ($M = \text{Co}, \text{Zn}, \text{Cu}$) formira se pirazolijum-tetrahlorometalat, $[H_2pz]_2[MCl_4]$, kompleksno jedinjenje sa bakrom koje se ne može sintetisati iz rastvora. Stajanjem jedinjenja na vazduhu oslobađa se HCl i dobija se jedinjenje $[CuCl_2(Hpz)_2]$. Zbog toga se u toku sinteze kompleksnih jedinjenja pirazolijum-hlorida

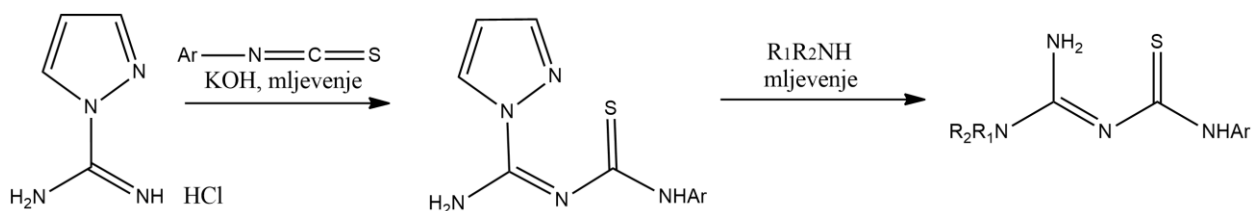
sa Co i Zn kao centralnim atomima reaktanti miješaju sa KOH ili K₂CO₃ kako bi se uklonio HCl i obezbijedilo formiranje jedinjenja formule [MCl₂(Hpz)₂]. Ova jedinjenja se mogu dobiti i direktnim miješanjem jedinjenja metala kao što su karbonati ili hidroksidi sa pirazolijum-hloridom. Daljim miješanjem ovih kompleksa sa bazom mogu se dobiti jedinjenja formule [M(pz)₂]_n (M = Cu, Zn), (slika 27.).⁹⁸



Slika 27. Prikaz polimernog lanca a) {Co(μ-Cl)₂(Hpz)₂}_n b) {CuCl₂(Hpz)₂}_n c) [Zn(pz)₂]_n⁹⁸

Jednostavnim miješanjem soli Zn(II) i pirazola, Abubakar i saradnici su mehanohemijskim putem sintetisali kompleks opšte formule [(HPz)₂ZnCl₂]. Dobijeni proizvod su dalje miješali sa bazom (KOH) i dobili cink(II)-pirazolat [Zn(HPz)₂].⁹⁹ Na isti način su sintetisani kompleksi Cu(II) i Co(II).^{100,101}

Sintetisan je 1-[(N-ariltiokarbamoil)amidino]pirazol mehanohemijskim putem. Razlog istraživanja i optimizacija njihove sinteze je upotreba ovih pirazolovih derivata u mehanohemijskom dobijanju guanidina (šema 9.), jedinjenja sa značajnom primjenom u medicini i industriji.¹⁰²



Šema 9. Mehanochemijska sinteza guanidina upotrebom pirazola¹⁰²

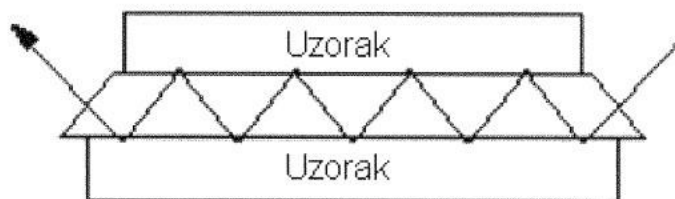
2.3. METODE KARAKTERIZACIJE

2.3.1. Infracrvena spektroskopija sa Fourier-ovom transformacijom–FTIR

Spektrometrijskim metodama se određuje sastav uzorka na osnovu interakcije atoma ili molekula i elektromagnetnog zračenja. Djelovanjem zračenja dolazi do promjene unutrašnje energije atoma ili molekula uz pojavu odgovarajućih spektara apsorpcije, emisije ili rasipanja. Analizom spektara dobijaju se podaci o kvantitativnom i kvalitativnom sastavu uzorka. To podrazumijeva identifikaciju atomskih i molekulskih vrsta koje analizirani uzorak sadrži kao i njihove koncentracije u uzorku. IR (infrared) spektrometrija spada u grupu apsorpcione molekulске spektrometrije. Apsorpcija elektromagnetnog zračenja (iz IR oblasti spektra) čija je frekvencija jednaka vibracionoj frekvenciji molekula dovodi do prelaska između vibracionih energetske nivoa osnovnog elektronskog stanja molekula. Ove energetske promjene se registruju kao apsorpcioni spektar. Ova metoda je značajna jer ne postoje dva različita jedinjenja koja imaju identične IR spektre, pa se često upotrebljava u farmaciji, a koristi se i za analizu neorganskih i kompleksnih jedinjenja. Za ispitivanje smješa se koriste hemijske ili separacione metode za razdvajanje komponenti smješe kako bi se olakšala njihova analiza.¹⁰³

FTIR (Infracrvena spektroskopija sa Fourier-ovom transformacijom) spektrometrija za razliku od drugih disperzivnih spektrometara, umjesto monohromatora koristi interferometar, koji omogućava dobijanje odgovarajuće frekvencije talasa za snimanje uzorka. Apsorpcijom zračenja dolazi do molekulskih vibracija koje se očitavaju na spektru sa pikovima. Svaka veza između atoma koja čine jedinjenje ima karakterističan pik i talasnu dužinu zračenja na kojoj vibrira.^{103,104}

Za dobijanje IR spektara može se koristiti i ATR metoda (prigušena totalna refleksija) koja ne zahtijeva predtretman uzorka. Uzorak ispitivanog materijala se stavi na ATR kristal na čijoj ivici se usmjerava IR snop. Taj snop se reflektuje kroz kristal jednom ili više puta (slika 28.) Broj refleksija i dubina penetracije opadaju sa povećanjem upadnog ugla snopa. Metoda se zasniva na mjerenju refleksije za reflektujuće materijale na reflektujućoj površini.¹⁰⁴

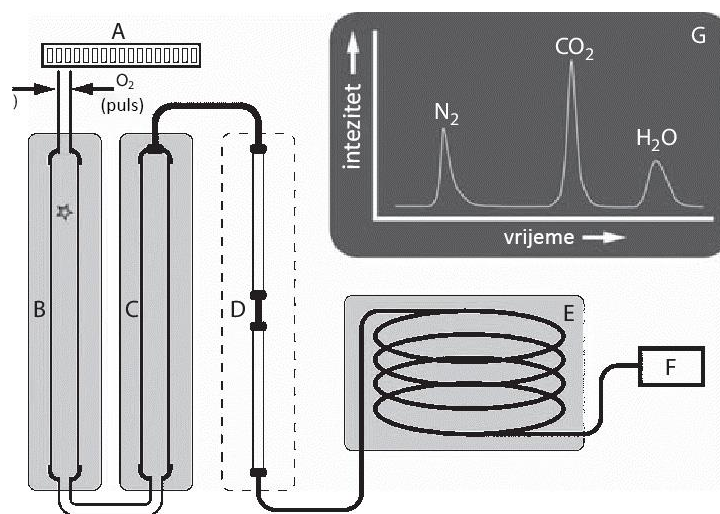


Slika 28. Prikaz višestepene unutrašnje refleksije kod ATR metode¹⁰⁴

2.3.2. Elementalna analiza

Organic Elemental Microanalysis (OEM ili skraćeno elementalna analiza) se uobičajno koristi za određivanje sadržaja ugljenika, vodonika, azota i sumpora, a rijetko i za određivanje sadržaja kiseonika u uzorku. Za ovu analizu koriste se veoma male količine od svega nekoliko miligrama uzorka. Elementalna analiza je značajna za karakterizaciju bioneorganskih kompleksnih jedinjenja. Vrijednosti dobijene proračunom na osnovu pretpostavljene strukture moraju da se poklope sa vrijednostima dobijenih analizom sa mogućim odstupanjem od $\pm 0,40 \%$, uzimajući u obzir smetnje–tragove nečistoće, ispravnost analize i statističke greške.¹⁰⁵

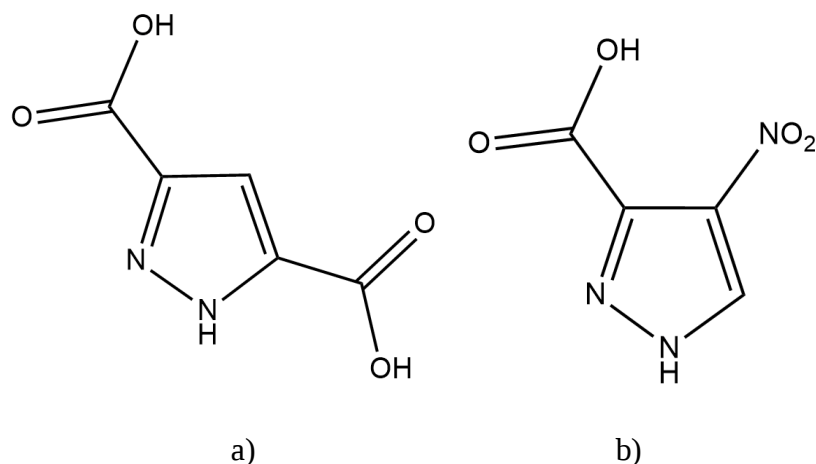
U cijev za sagorijevanje se sekvencijalno ispušta uzorak gdje se postepeno zagrijava do $\sim 1800^\circ\text{C}$. Zatim gasovi iz te kolone ulaze u redukciju sa konstantnim protokom helijuma. Poslije toga se uklanjaju nečistoće i gasovi čiji sadržaj treba da se ispituje se odvajaju hromatografski. Razdvojeni gasovi stižu do detektora, pri čemu svaki gas dostiže najveću koncentraciju u različito vrijeme. To omogućava procjenu zastupljenosti elementa u ispitivanom uzorku.¹⁰⁶ Na slici 29. je šematski prikaz aparata za elementalnu analizu sa vertikalnim sagorijevanjem.



Slika 29. Šematski prikaz aparata za elementalnu analizu sa vertikalnim sagorijevanjem¹⁰⁶

3. EKSPERIMENTALNI DIO

U eksperimentalnom dijelu rada sintetisana su kompleksna jedinjenja 3,5-pirazoldikarboksilne kiseline monohidrata (3,5-PDCA) i 4-nitro-3-pirazolkarboksilne kiseline (N-3-PCA) (slika 30.) sa prelaznim metalima (Cu i Ni), mehanohemijskom metodom.



Slika 30. Strukture liganada a) 3,5-pirazoldikarboksilne kiseline b) 4-nitro-3-pirazolkarboksilne kiseline

Za karakterizaciju dobijenih jedinjenja, korišćene su sljedeće metode:

- FTIR (Infracrvena spektroskopija sa Fourier-ovom transformacijom),
- Elementalna (CHN) analiza.

3.1. Reagensi

Za sintezu kompleksnih jedinjenja korišćeni su komercijalno dostupni ligandi 3,5-pirazoldikarboksilna kiselina monohidrat i 4-nitro-3-pirazolkarboksilna kiselina proizvođača Sigma-Aldrich. U sintezi su korišćene i sljedeće soli:

- bakar(II)-nitrat trihidrat, $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ($M=241,6 \text{ g/mol}$) proizvođača VWR chemicals
- bakar(II)-acetat monohidrat, $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ($M=199,63 \text{ g/mol}$) proizvođača VWR chemicals
- nikl(II)-acetat tetrahidrat, $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ($M=248,86 \text{ g/mol}$) proizvođača ThermoScientific

3.2. Pribor i aparatura

Za sinteze je korišćen kuglični mlin: FRITSCH Mini-Mill PULVERISETTE 23 (slika 31.). Mlin je brz i efikasan, namijenjen za fino mljevenje malih količina uzoraka sa mogućnošću miješanja i homogenizacije. Princip rada mlina se zasniva na sili udarca, trenja kuglice, uzorka i posude. Teglica, zapremine 15 mL, i kuglice, prečnika 10 mm (slika 32.) koje su korišćene za dobijanje kompleksa su izrađene od cirkonijum-oksida.

Sinteze su izvedene pri frekvenciji od 25 Hz, a vrijeme njihovog trajanja je variralo od 3 do 15 minuta.



Slika 31. FRITSCH Mini-Mill PULVERISETTE 23

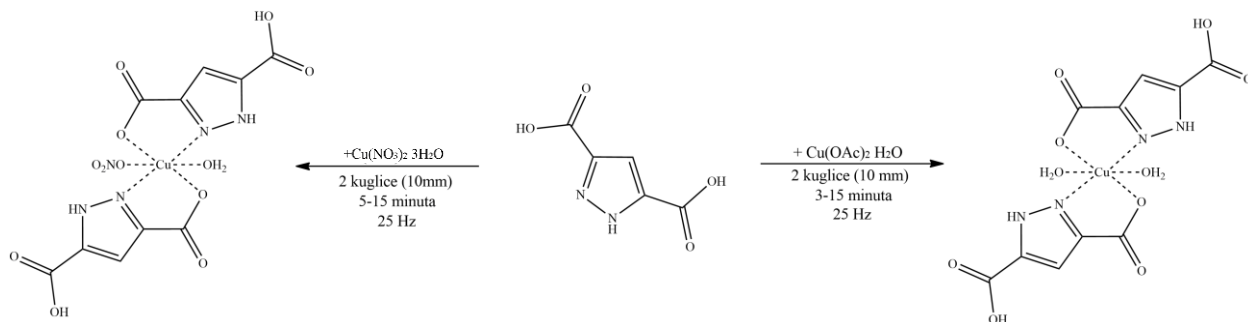


Slika 32. Teglica i kuglice korišćene u sintezama

3.3. Metode sinteze jedinjenja

3.3.1. Sinteza kompleksa Cu(II) sa ligandom 3,5-PDCA

Ispitana je mogućnost dobijanja kompleksa Cu(II) sa ligandom 3,5-pirazoldikarboksilnom kiselinom (3,5-PDCA) primjenom mehanohemije. U izvedenim sintezama su korišćene dvije soli bakra kao izvori metalnog jona- $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ i $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Uslovi odvijanja reakcije i mogući način koordinacije u dobijenim kompleksnim jedinjenjima predstavljeni su na šemi 10.



Šema 10. Prikaz sinteza kompleksa Cu(II) sa ligandom 3,5-PDCA

3.3.1.1. Sinteza kompleksa $[\text{Cu}(\text{3,5-PDCA})_2\text{NO}_3\text{H}_2\text{O}] \cdot 7\text{H}_2\text{O}$

Sinteza *k1a*: Odmjereno je 0,048 g (0,2 mmol) $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ i 0,068 g (0,4 mmol) 3,5-pirazoldikarboksilne kiseline (3,5-PDCA). Reaktanti su dodati u teglicu sa dvije kuglice od cirkonijum-oksida (prečnika 10 mm), u odsustvu rastvarača. Frekvencija je podešena na 25 Hz, a vrijeme trajanja miješanja na 5 minuta. Jedan dio proizvoda je odvojen direktno iz teglice za FTIR analizu i dalju karakterizaciju. U drugi dio proizvoda je dodat led, nakon čega je smješa miješana na istoj frekvenciji 30 s. Dobijeni rastvor je profiltriran na vakuum pumpi i ostavljen da uparava na sobnoj temperaturi do suva.

Sinteza *k1b*: Odmjereno je 0,060 g (0,25 mmol) $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ i 0,087 g (0,5 mmol) 3,5-PDCA. Odmjerena količina reaktanata, zajedno sa dvije kuglice od cirkonijum-oksida (prečnika 10 mm) su dodati u teglicu od istog materijala. Smješa je miješana na 25 Hz 15 minuta. Dio proizvoda nakon miješanja je odvojen za snimanje FTIR spektara, a drugi dio je miješan sa ledom na 25 Hz 30 s. Dobijeni rastvor je filtriran na vakuum pumpi i ostavljen da se uparava na sobnoj temperaturi do suva. Dobijeni proizvod svijetlo plave boje je korišćen u daljim analizama.

Na slici 33. su prikazani proizvodi sinteza **k1a** i **k1b**.



Slika 33. Šematski prikaz sinteza **k1a** (lijevo) i **k1b** (desno)

3.3.1.2. Sinteza kompleksa $[\text{Cu}(3,5\text{-PDCA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

Sinteza k2a: Odmjereno je 0,049g (0,25 mmol) $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ i 0,087 g (0,5 mmol) 3,5-pirazoldikarboksilne kiseline (3,5-PDCA). Reaktanti su dodati u teglicu sa dvije kuglice od cirkonijum-oksida (prečnika 10 mm), u odsustvu rastvarača. Frekvencija je podešena na 25 Hz, a vrijeme trajanja miješanja na 3 minuta. Jedan dio proizvoda je odvojen direktno iz teglice za FTIR analizu i dalju karakterizaciju. U drugi dio proizvoda je dodat led, nakon čega je smješa miješana na istoj frekvenciji 30 s. Dobijeni rastvor je profiltriran na vakuum pumpi i ostavljen da uparava na sobnoj temperaturi do suva. Talog svijetlo plave boje je karakterisan FTIR spektroskopijom.

Sinteza k2b: Sinteza je sprovedena na isti način kao i sinteza **k2a**, s tim da je vrijeme miješanja produženo na 15 minuta.

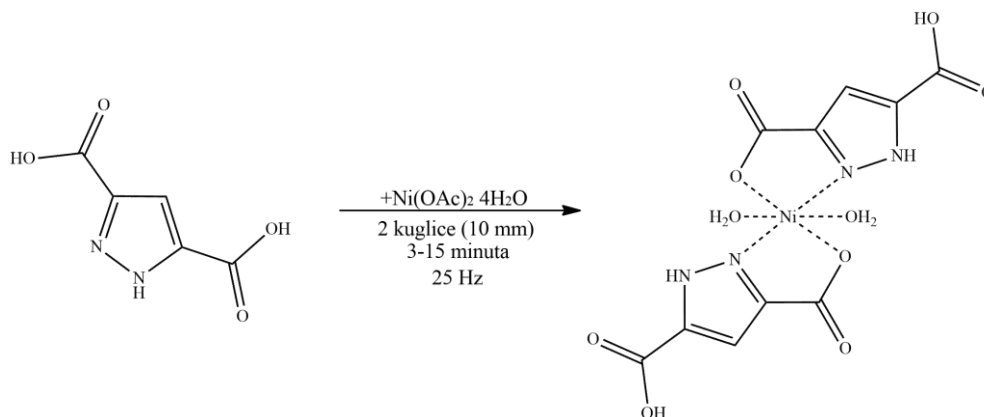
Na slici 34. su prikazani proizvodi sinteza **k2a** i **k2b**.



Slika 34. Šematski prikaz sinteza **k2a** (lijevo) i **k2b** (desno)

3.3.2. Sinteza kompleksa $[\text{Ni}(\text{3,5-PDCA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$

Ispitana je moguća upotreba mehanohemije za sintezu kompleksnih jedinjenja Ni(II) sa ligandom 3,5-PDCA. U sintezi je korišćena so $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$. Uslovi odvijanja reakcije kao i pretpostavljeni način koordinacije metalnog jona sa ligandom su predstavljeni na šemi 11.



Šema 11. Prikaz sinteze kompleksa $[\text{Ni}(\text{3,5-PDCA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$

Sinteza *k3a*: Odmjereno je 0,062 g (0,25 mmol) $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ i 0,087 g (0,5 mmol) 3,5-pirazoldikarboksilne kiseline (3,5-PDCA). Reaktanti su dodati u teglicu sa dvije kuglice od cirkonijum-oksida (prečnika 10 mm), u odsustvu rastvarača. Frekvencija je podešena na 25 Hz, a vrijeme trajanja miješanja na 3 minuta. Jedan dio proizvoda je odvojen direktno iz teglice za FTIR analizu i dalju karakterizaciju. U drugi dio proizvoda je dodat led, nakon čega je smješa miješana na istoj frekvenciji 30 s. Dobijeni rastvor je profiltriran na vakuum pumpi i ostavljen da uparava na sobnoj temperaturi do suva. Talog svijetlo plave boje je karakterisan FTIR spektroskopijom.

Sinteza *k3b*: Sinteza je sprovedena na isti način kao i sinteza *k3a*, s tim da je vrijeme miješanja produženo na 15 minuta.

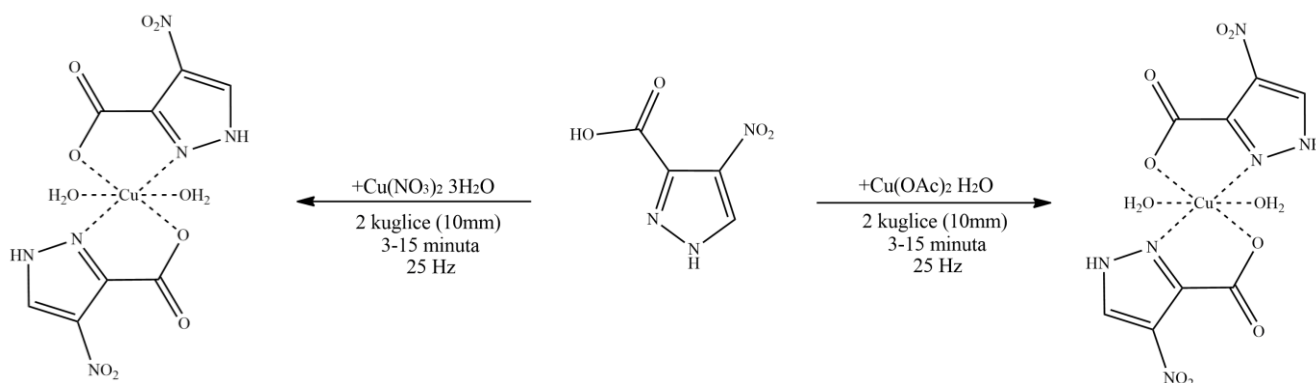
Na slici 35. su prikazani proizvodi sinteza *k3a* i *k3b*.



Slika 35. Šematski prikaz sinteza *k3a* (lijevo) i *k3b* (desno)

3.3.3. Sinteza kompleksa Cu(II) sa N-3-PCA

Ispitana je mogućnost koordinacije Cu(II)-jona sa ligandom 4-nitro-3-pirazolkarboksilnom kiselinom (N-3-PCA) primjenom mehanohemije. U urađenim sintezama su korišćene dvije soli bakra kao izvori metalnog jona- $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ i $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Uslovi odvijanja reakcije i mogući način koordinacije u dobijenim kompleksnim jedinjenjima predstavljeni su na šemi 12.



Šema 12. Prikaz sinteza kompleksa Cu(II) sa ligandom N-3-PCA

3.3.3.1. Sinteza kompleksa Cu(II) sa ligandom N-3-PCA ($\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ kao izvor Cu(II)-jona)

Sinteza k4a: Odmjereno je 0,060 g (0,25 mmol) $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ i 0,078 g (0,5 mmol) 4-nitro-3-pirazolkarboksilne kiseline (N-3-PCA). Reaktanti su dodati u teglicu sa dvije kuglice od cirkonijum-oksida (prečnika 10 mm), u odsustvu rastvarača. Frekvencija je podešena na 25 Hz, a vrijeme trajanja miješanja na 3 minuta. Jedan dio proizvoda je odvojen direktno iz teglice za FTIR analizu i dalju karakterizaciju. U drugi dio proizvoda je dodat led, nakon čega je smješa miješana na istoj frekvenciji 30 s. Dobijeni rastvor je profiltriran na vakuum pumpi i ostavljen da uparava na sobnoj temperaturi do suva. Talog svijetlo plave boje je karakterisan FTIR spektroskopijom.

Sinteza k4b: Sinteza je sprovedena na isti način kao i sinteza **k4a**, s tim da je vrijeme miješanja produženo na 15 minuta.

Na slici 36. su prikazani proizvodi sinteza **k4a** i **k4b**.



Slika 36. Šematski prikaz sinteza **k4a** (lijevo) i **k4b** (desno)

3.3.3.2. Sinteza kompleksa Cu(II) sa ligandom N-3-PCA ($\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ kao izvor Cu(II)-jona)

Sinteza k5a: Odmjereno je 0,049 g (0,25 mmol) $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ i 0,078 g (0,5 mmol) 4-nitro-3-pirazolkarboksilne kiseline (N-3-PCA). Reaktanti su dodati u teglicu sa dvije kuglice od cirkonijum-oksida (prečnika 10 mm), u odsustvu rastvarača. Frekvencija je podešena na 25 Hz, a vrijeme trajanja miješanja na 3 minuta. Jedan dio proizvoda je odvojen direktno iz teglice za FTIR analizu i dalju karakterizaciju. U drugi dio proizvoda je dodat led, nakon čega je smješa miješana na istoj frekvenciji 30 s. Dobijeni rastvor je profiltriran na vakuum pumpi i ostavljen da uparava na sobnoj temperaturi do suva. Talog tamno plave boje je karakterisan FTIR spektroskopijom.

Sinteza k5b: Sinteza je sprovedena na isti način kao i sinteza **k5a**, s tim da je vrijeme miješanja produženo na 15 minuta.

Na slici 37. su prikazani proizvodi sinteza **k5a** i **k5b**.

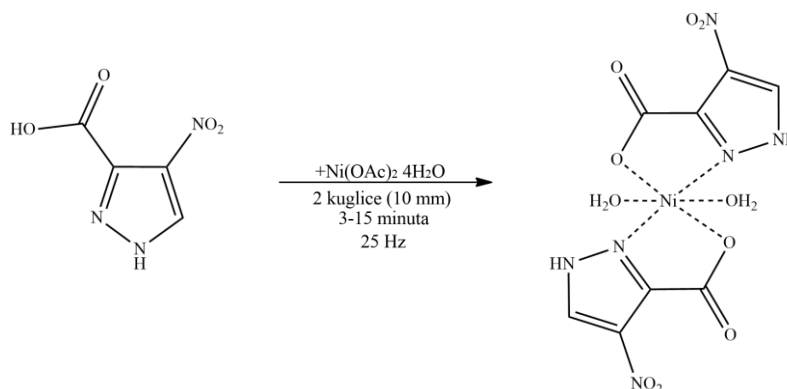


Slika 37. Šematski prikaz sinteza kompleksa **k5a** (lijevo) i **k5b** (desno)

Sinteza k5c: Upoređivanjem IR spektara kompleksa **k5a** i kompleksa **k5b** opaženo je da se karakteristične trake javljaju na različitim talasnim dužinama. Zbog toga je odrađena još jedna sinteza na isti način kao i sinteza **k5a** sa produženim vremenom miješanja na 1h.

3.3.4. Sinteza kompleksa $[\text{Ni}(\text{N-3-PCA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

Ispitana je moguća upotreba mehanohemije za sintezu kompleksnih jedinjenja Ni(II) sa ligandom N-3-PCA. Za sintezu kompleksnog jedinjenja korišćena je so $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$. Uslovi izvođenja reakcije kao i pretpostavljeni način koordinacije metalnog jona sa ligandom su predstavljeni na šemi 13.



Šema 13. Prikaz sinteze kompleksa Ni(II) sa ligandom N-3-PCA

Sinteza k6a: Odmjereno je 0,062 g (0,25 mmol) $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ i 0,078 g (0,5 mmol) 4-nitro-3-pirazolkarboksilne kiseline (N-3-PCA). Reaktanti su dodati u teglicu sa dvije kuglice od cirkonijum-oksida (prečnika 10 mm), u odsustvu rastvarača. Frekvencija je podešena na 25 Hz, a vrijeme trajanja miješanja na 3 minuta. Jedan dio proizvoda je odvojen direktno iz teglice za FTIR analizu i dalju karakterizaciju. U drugi dio proizvoda je dodat led, nakon čega je smješa miješana na istoj frekvenciji 30 s. Dobijeni rastvor je profiltriran na vakuum pumpi i ostavljen da uparava na sobnoj temperaturi do suva. Talog svijetlo plave boje je karakterisan FTIR spektroskopijom.

Sinteza k6b: Sinteza je sprovedena na isti način kao i sinteza **k6a**, s tim da je vrijeme miješanja produženo na 15 minuta.

Na slici 38. su prikazani proizvod sinteze **k6a** i **k6b**.



Slika 38. Šematski prikaz sinteza **k6a** (lijevo) i **k6b** (desno)

3.4. METODE KARAKTERIZACIJE DOBIJENIH PROIZVODA

3.4.1. Infracrvena spektroskopija sa Fourier-ovom transformacijom-FTIR

Za karakterizaciju dobijenih proizvoda se koristila ATR (Ometena totalna refleksija - Attenuated total reflection) spektroskopija na dijamantskom kristalu. Snimanja su vršena na PerkinElmer Spectrum Two spektrometar (slika 39.) u oblasti talasnih brojeva od 4000 cm^{-1} do 400 cm^{-1} sa režimom rezolucije od 4 cm^{-1} . Za pozadinu za snimanje je korišćen spektar vazduha. Nije bio potreban dodatni tretman sintetisanih proizvoda prije snimanja.



Slika 39. Spectrum Two spektrometar

3.4.2. Elementalna (CHN) analiza

Elementalna mikroanaliza ugljenika, vodonika i azota rađena je na Institutu za informacione tehnologije Univerziteta u Kragujevcu, koristeći elementalni analizator-ECS 8020 CHNS-O, model-dual furance, proizvođača NC Technologies (slika 40.)



Slika 40. Elementalni analizator-ECS 8020 CHNS-O

4. REZULTATI I DISKUSIJA

4.1. Rezultati analize kompleksa Cu(II) sa 3,5-PDCA kao ligandom

Proizvodi dobijeni mehanohemijskim miješanjem soli Cu(II) i liganda 3,5-PDCA analizirani su FTIR spektroskopijom i elementalnom analizom.

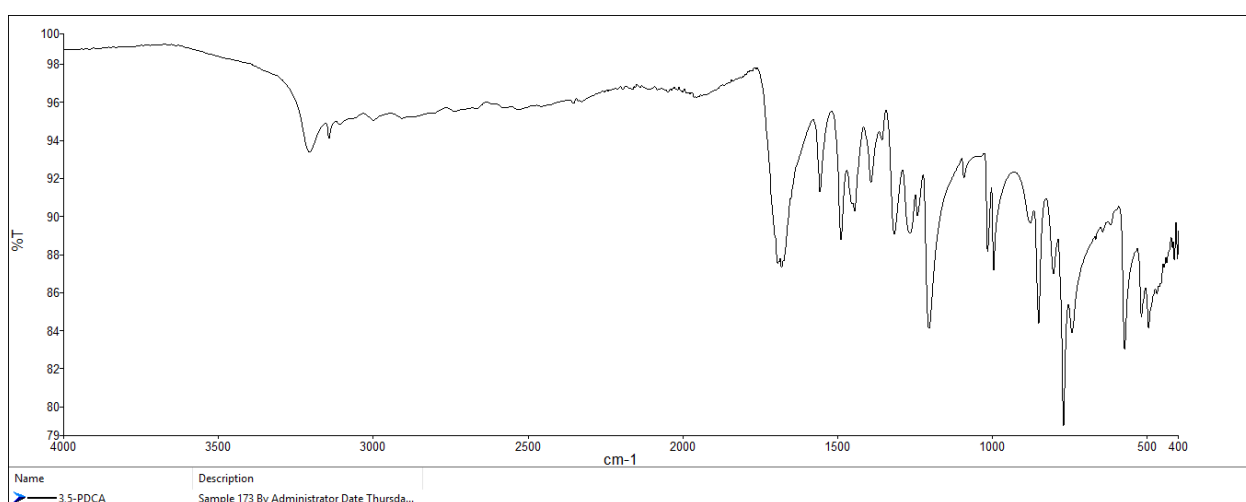
Ligand 3,5-pirazoldikarboksilna kiselina (3,5-PDCA) pripada grupi liganada kod kojih pored deprotonovanja COOH grupe, može doći i do deprotonovanja aromatičnog prstena. IR spektar 3,5-PDCA (slika 41.) prikazuje jak, širok pik na oko 3207 cm^{-1} koji potiče od istežuće vibracije O-H grupe iz COOH, kao i molekula vode (u sintezi je korišćen monohidrat kiseline). Poznato je da slobodna OH grupa daje pikove u opsegu od $3700\text{--}3550\text{ cm}^{-1}$, ali intramolekulske interakcije vodoničnih veza dovode do smanjenja vibracija rastezanja OH grupe na opseg od $3500\text{--}3200\text{ cm}^{-1}$. Na prisustvo vodoničnih veza ukazuje i širenje tog pika.

Infracrveni spektar kiseline pokazuje i pik na oko 3140 cm^{-1} , koji potiče od istežućih vibracija pirolskog azota iz pirazolovog prstena. U opsegu od $3000\text{--}2000\text{ cm}^{-1}$ pojavljuju se pikovi povezani sa vibracijama rastezanja C-H grupa i vodoničnih veza.

Intezivan pik na oko 1680 cm^{-1} odgovara C=O istežućoj vibraciji. Ova traka spada u jedne od značajnih karakterističnih traka COO⁻ grupe (pojedinačan, jasan pik koji se obično pojavljuje u opsegu od $1690\text{--}1655\text{ cm}^{-1}$).

Pik na 1242 cm^{-1} pripisan je deformacionim vibracijama C-O-H jedinica iz karboksilnih grupa. Nekoliko oštarih pikova na 1557 , 1489 , 1445 , 1392 , 1317 , 1276 i 1205 cm^{-1} pripisano je vibracijama rastezanja i savijanja pirazolovog prstena. Traka jakog intenziteta na 1205 cm^{-1} ukazuje na N-N istežanja unutar prstena. Traka na 1557 cm^{-1} se može pripisati C=N vezi, a trake na 1317 cm^{-1} i 1267 cm^{-1} C-N istežanju

IR spektar 3,5-PDCA je prikazan na slici 40. Navedeni rezultati su u skladu sa literaturnim podacima.^{107,108,109,110}



Slika 41. IR spektar liganda 3,5-PDCA

4.1.1. Rezultati FTIR spektroskopije kompleksa $[\text{Cu}(\text{3,5-PDCA})_2\text{NO}_3\text{H}_2\text{O}] \cdot 7\text{H}_2\text{O}$

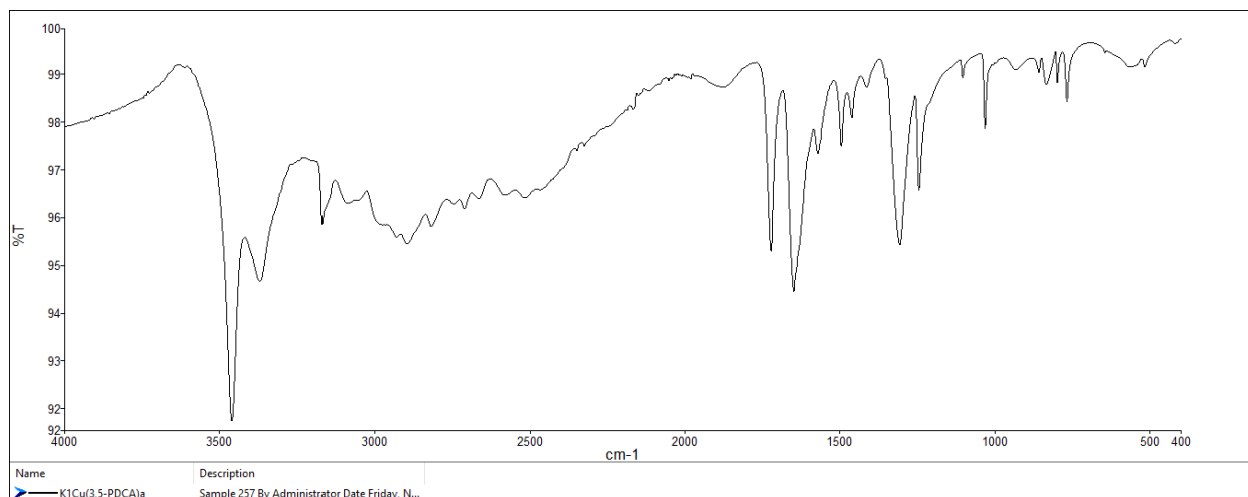
Na slici 42. prikazan je IR spektar proizvoda dobijenog miješanjem $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ i liganda 3,5-PDCA: $[\text{Cu}(\text{3,5-PDCA})_2\text{NO}_3\text{H}_2\text{O}] \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (sinteza **k1a**).

U opsegu karakterističnom za vibraciono istezanje O-H grupe ($3550\text{--}3200\text{ cm}^{-1}$) javlja se široka traka jakog inteziteta na 3459 cm^{-1} i ukazuje na prisustvo vode u dobijenom kompleksnom jedinjenju.¹⁰⁸ Pik srednjeg intenziteta na oko 3350 cm^{-1} ukazuje na prisustvo N-H vibracije, što upućuje da koordinacija nije ostvarena preko kiselog atoma azota.

Apsorpcija C=O grupe daje jaku traku na 1648 cm^{-1} . Pomak apsorpcije karbonilne grupe od 32 cm^{-1} prema nižim talasnim brojevima ukazuje na to da je koordinacija izvršena preko iste. Takođe, veoma jaka, karakteristična vibracija postoji u oblasti $1695\text{--}1540\text{ cm}^{-1}$ zbog asimetričnog istezanja COO- grupe.¹⁰⁸

Pomak apsorpcije C-N grupe od $11\text{--}22\text{ cm}^{-1}$ prema nižim talasnim brojevima (1306 cm^{-1} i 1244 cm^{-1}) ukazuje na koordinaciju preko pirazolovog azota.¹⁰⁸ Toj mogućnosti doprinosi i pomjeranje apsorpcije sa 1557 cm^{-1} (kod liganda) do 1568 cm^{-1} (kod kompleksa) kao i vidljiva promjena na mjestu apsorpcije oko 1200 cm^{-1} koja je pripisana N-N istezanju.

Široke trake $\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$: 1306 cm^{-1} , $\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$: 1032 cm^{-1} i $\delta(\text{NO})$: 837 cm^{-1} ukazuju na moguću monodentantnu koordinaciju nitrato-jona.^{108,111} $\Delta\nu = \nu_{\text{as}}(\text{NO}_2) - \nu_{\text{s}}(\text{NO}_2) > 250$



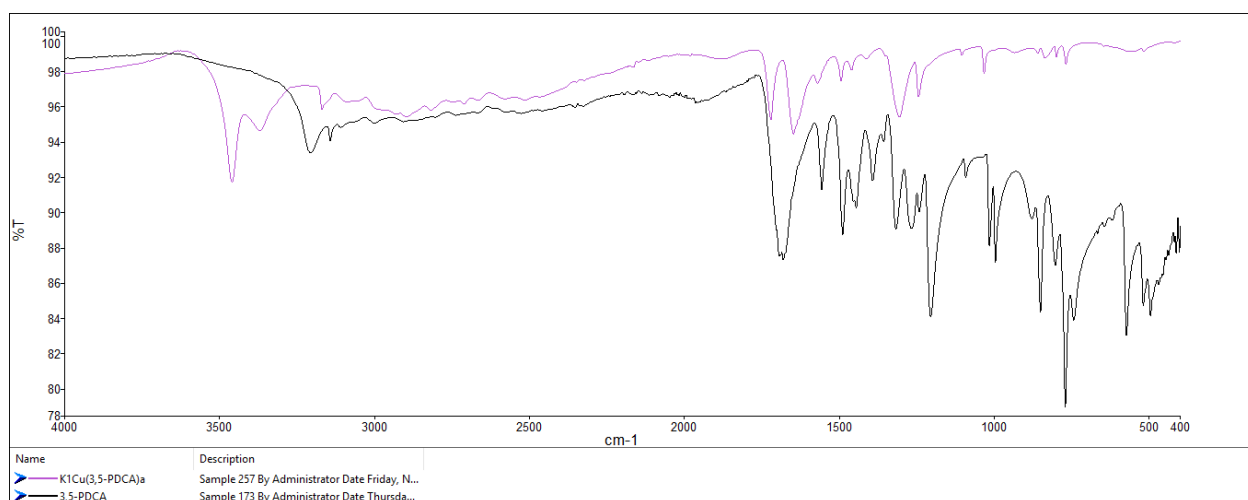
Slika 42. IR spektar kompleksa $[Cu(3,5-PDCA)_2NO_3H_2O] \cdot 7H_2O$ (sinteza **k1a**)

U tabeli 1. predstavljene su karakteristične trake IR spektara kompleksa dobijenog sintezom **k1a** i liganda 3,5-PDCA.

Tabela 1. Položaj karakterističnih traka (cm^{-1}) na IR spektrima liganda 3,5-PDCA i kompleksa $[Cu(3,5-PDCA)_2NO_3H_2O] \cdot 7H_2O$

	<i>pz</i> $\nu(O-H);$ $(N-H)$		$\nu(C=O)$	$\nu(C=N); \nu(C-N)$			$\nu(N-N)$	$\nu(NO_a)$		
3,5-PDCA	3207	3140	1680	1557	1317	1267	1205	-		
$[Cu(3,5-PDCA)_2NO_3H_2O] \cdot 7H_2O$	3459	3350	1648	1568	1306	1244	-	1306	1032	837

Poređenje IR spektara kompleksa dobijenog sintezom **k1a** i liganda 3,5-PDCA, je predstavljeno na slici 43.



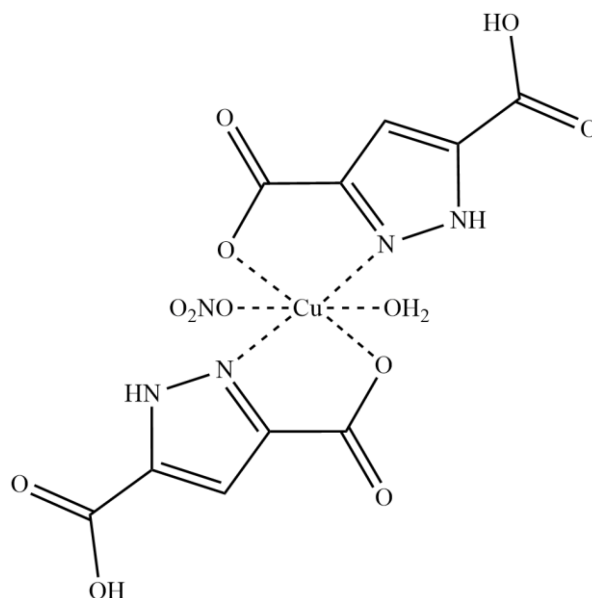
Slika 43. Preklapljeni IR spektri kompleksa $[Cu(3,5-PDCA)_2NO_3H_2O] \cdot 7H_2O$ (sinteza **k1a**) i liganda 3,5-PDCA

4.1.2. Rezultati elementalne analize proizvoda $[\text{Cu}(3,5\text{-PDCA})_2\text{NO}_3\text{H}_2\text{O}] \cdot 7\text{H}_2\text{O}$

Na slici 44. je prikazan pretpostavljeni način koordinacije Cu(II) sa 3,5-PDCA.

Molarna masa $\text{Cu}[(\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_2\text{O}_4)_2\text{NO}_3\text{H}_2\text{O}] \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ je 578,78 g/mol.

Bruto formula dobijenog proizvoda je: $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_{19}\text{Cu}$



Slika 44. Pretpostavljeni način koordinacije Cu(II) sa ligandom 3,5-PDCA u kompleksu $[\text{Cu}(3,5\text{-PDCA})_2\text{NO}_3\text{H}_2\text{O}] \cdot 7\text{H}_2\text{O}$

Elementalna analiza uzorka kompleksa $[\text{Cu}(3,5\text{-PDCA})_2\text{NO}_3\text{H}_2\text{O}] \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ je dala podatke predstavljene u tabeli 2.

Tabela 2. Rezultati elementalne analize kompleksa $[\text{Cu}(3,5\text{-PDCA})_2\text{NO}_3\text{H}_2\text{O}] \cdot 7\text{H}_2\text{O}$

	C	H	N
<i>Eksperimentalno (%)</i>	20,42	2,97	12,04
<i>Izračunato (%)</i>	20,68	3,53	12,06

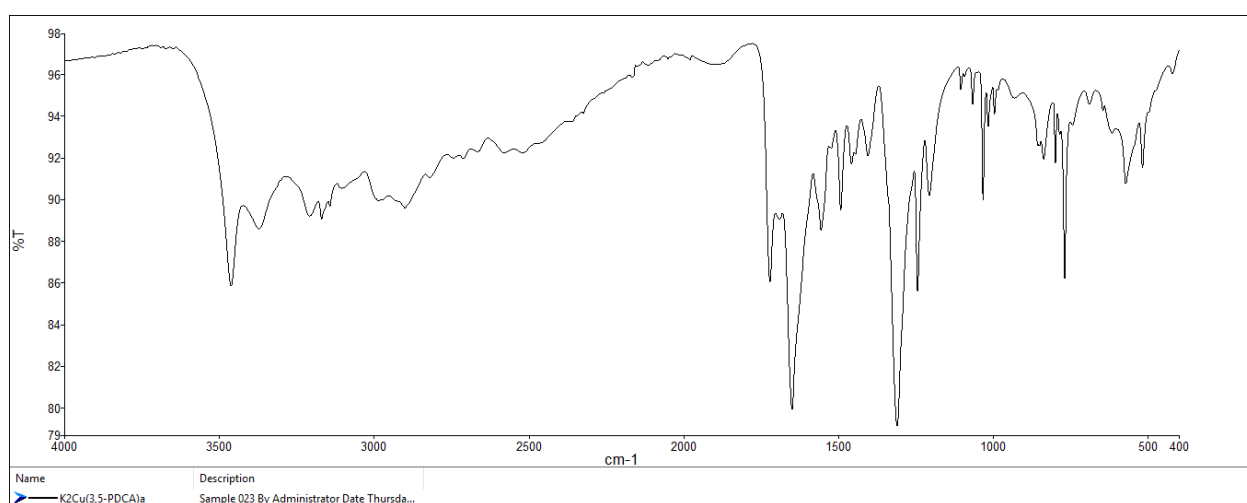
4.1.3. Rezultati FTIR spektroskopije proizvoda $[\text{Cu}(3,5\text{-PDCA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

Na slici 45. prikazan je IR spektar kompleksa dobijenog miješanjem $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ i liganda 3,5-PDCA: $[\text{Cu}(3,5\text{-PDCA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (sinteza **k2a**).

Opseg 3550-3200 cm^{-1} je karakterističan za vibraciono istezanje O-H grupe. U tom opsegu se javlja traka na 3463 cm^{-1} i ukazuje da u dobijenom kompleksu postoji O-H i/ili H_2O .¹⁰⁸ Širok pik na 3373 cm^{-1} ukazuje na postojanje N-H veze, iz čega se zaključuje da koordinacija nije izvršena preko kiselog atoma azota.

Apsorpcija C=O grupe daje jaku traku na 1651 cm^{-1} , a pomak od 29 cm^{-1} prema nižim talasnim dužinama sugerise na to da je preko nje izvršna koordinacija. Vibracije koje se javljaju u oblasti 1722-1557 cm^{-1} karakteristične su za asimetrično istezanje COO- grupe.¹⁰⁸

Pomak asorpcije C-N grupe od 6-22 cm^{-1} prema nižim talasnim brojevima navodi na moguću koordinaciju metala i liganda preko atoma N2 pirazolovog prstena.¹⁰⁸



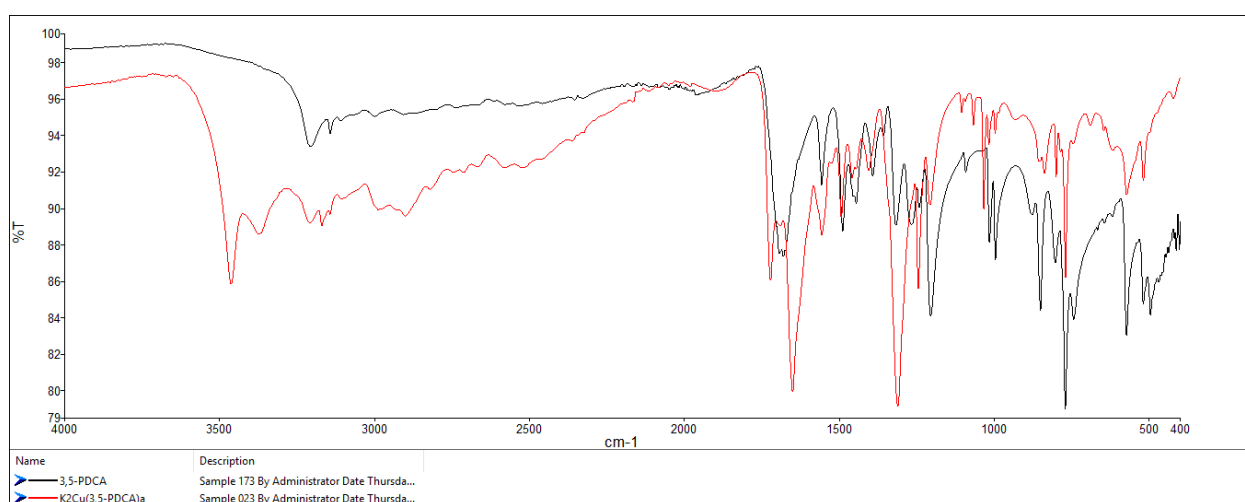
Slika 45. IR spektar kompleksa $[\text{Cu}(3,5\text{-PDCA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (sinteza **k2a**)

U tabeli 3. predstavljene su karakteristične trake IR spektara kompleksa $[\text{Cu}(3,5\text{-PDCA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ i liganda 3,5-PDCA.

Tabela 3. Položaj karakterističnih traka (cm^{-1}) na IR spektrima liganda 3,5-PDCA i kompleksa $[\text{Cu}(3,5\text{-PDCA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

	<i>pz</i> $\nu(\text{O-H});$ (N-H)		$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C=N}); \nu(\text{C-N})$			$\nu(\text{N-N})$
3,5-PDCA	3207	3140	1680	1557	1317	1267	1205
$[\text{Cu}(3,5\text{-PDCA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	3463	3373	1651	1557	1311	1245	-

Poređenje IR spektara kompleksa $[\text{Cu}(3,5\text{-PDCA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ i liganda 3,5-PDCA, je predstavljeno na slici 46.



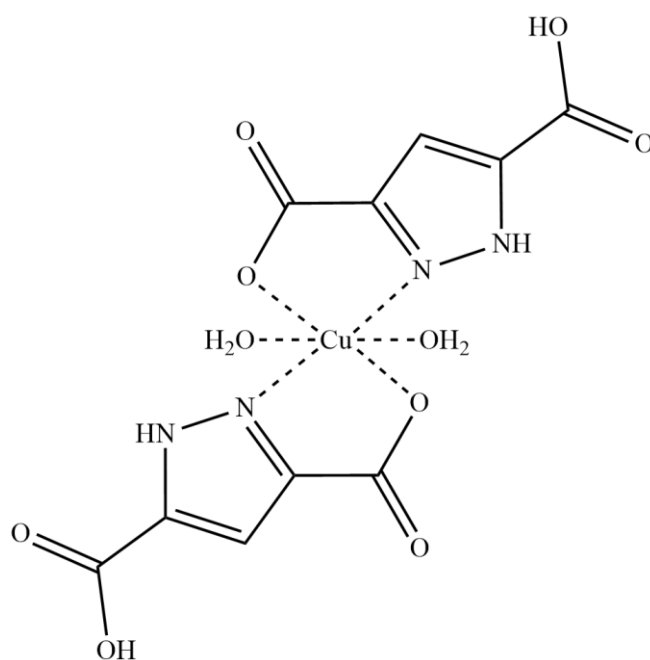
Slika 46. Preklopljeni IR spektri kompleksa $[\text{Cu}(\text{3,5-PDCA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (sinteza **k2a**) i liganda 3,5-PDCA

4.1.4. Rezultati elementalne analize kompleksa $[\text{Cu}(\text{3,5-PDCA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

Na slici 47. je predstavljen pretpostavljeni način koordinacije Cu(II) sa ligandom 3,5-PDCA u sintetisanom proizvodu.

Molarna masa $[\text{Cu}(\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_2\text{O}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ je 463,76 g/mol.

Bruto formula dobijenog proizvoda je: $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_{13}\text{Cu}$.



Slika 47. Pretpostavljeni način koordinacije Cu(II) sa ligandom 3,5-PDCA u kompleksu $[\text{Cu}(\text{3,5-PDCA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

Podaci dobijeni elementalnom analizom proizvoda sinteze **k2a**, kompleksa $[\text{Cu}(\text{3,5-PDCA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, su predstavljeni u tabeli 4.

Tabela 4. Rezultati elementalne analize kompleksa $[\text{Cu}(\text{3,5-PDCA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

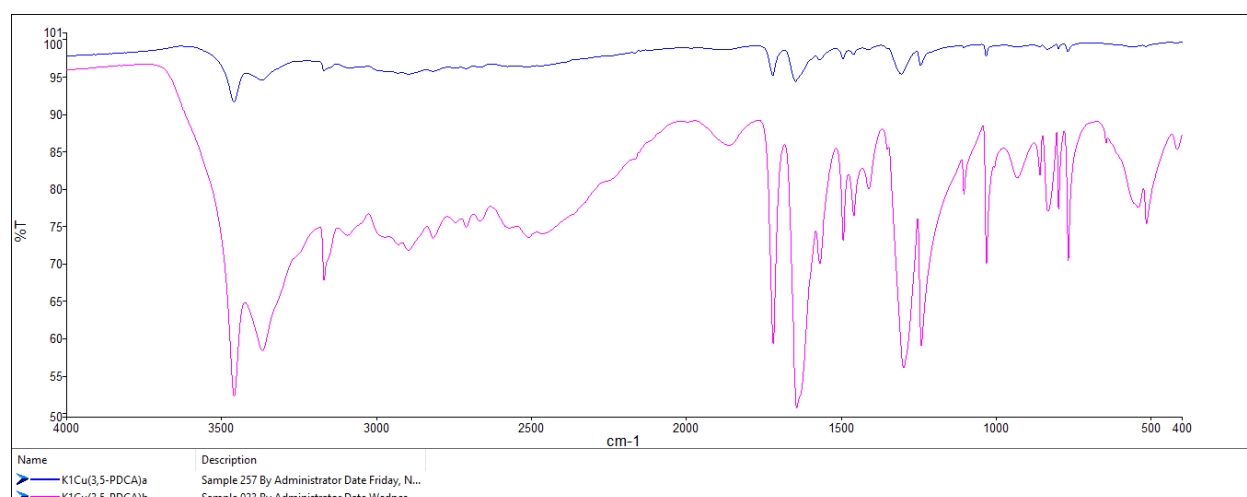
	C	H	N
Eksperimentalno (%)	26,16	3,27	12,23
Izračunato (%)	25,87	3,45	12,07

4.1.5. Uticaj eksperimentalnih uslova na mehanohemijsku sintezu kompleksa Cu(II) sa 3,5-PDCA

4.1.5.1. Dužina trajanja mehanohemijskog miješanja

U cilju ispitivanja uticaja promjene uslova mehanohemijske reakcije rađene su sinteze u kojima je mijenjana dužina trajanja miješanja. Za sintezu kompleksa $[\text{Cu}(\text{3,5-PDCA})_2\text{NO}_3\text{H}_2\text{O}] \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ izvedena su dva mehanohemijska miješanja u trajanju od 5 (**k1a**) i 15 minuta (**k1b**).

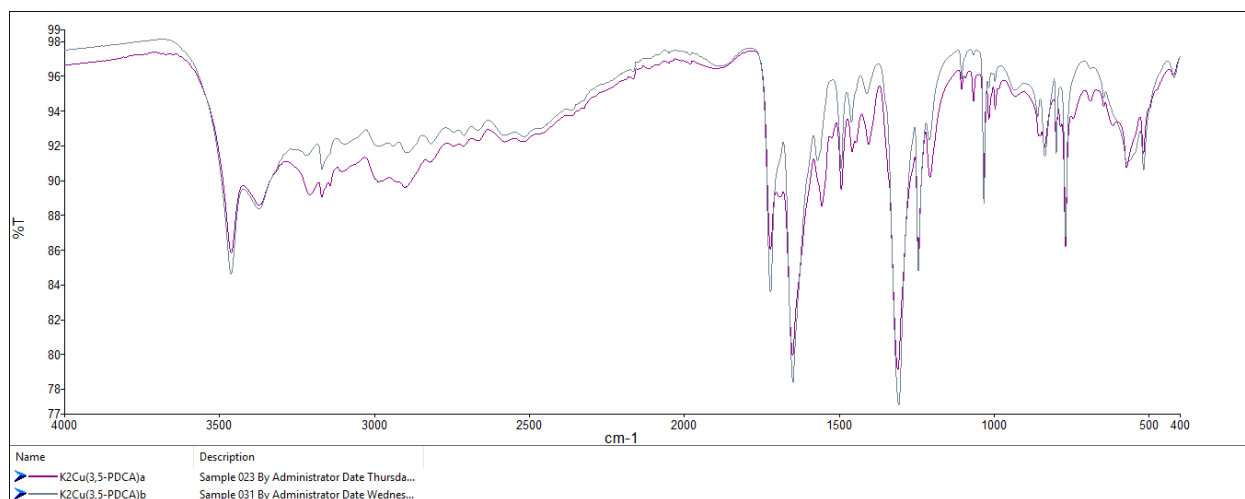
Poređenjem IR spektara proizvoda dobijenih u reakcijama **k1a** i **k1b** (slika 48.) i analizom položaja karakterističnih traka može se zaključiti da je reakcija između reaktanata završena u toku 5 minuta miješanja i da produžavanje vremena miješanja na 15 min nije uzrokovalo promjene u strukturi dobijenog kompleksa.



Slika 48. Preklapljeni IR spektri kompleksa $[\text{Cu}(\text{3,5-PDCA})_2\text{NO}_3\text{H}_2\text{O}] \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ dobijenog sintezama **k1a** i **k1b**

U cilju ispitivanja uticaja trajanja dužine miješanja na reakciju između $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ i 3,5-PDCA rađene su sinteze **k2a** (3 minuta) i **k2b** (15 minuta).

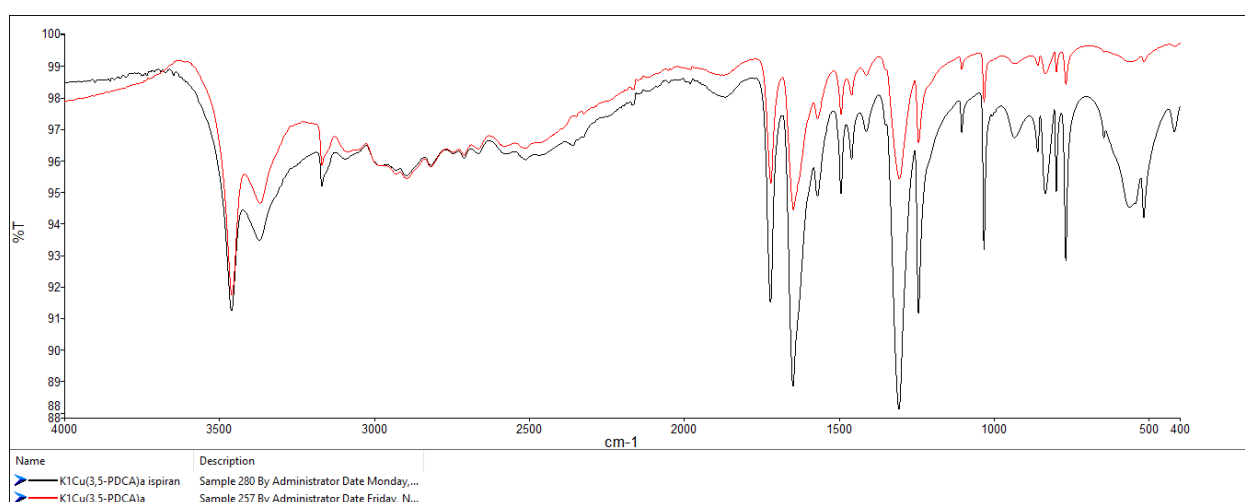
Upoređivanjem IR spektara proizvoda sinteze **k2a** i **k2b** (slika 49.), primjećuje se pojava karakterističnih traka na istim talasnim brojevima. To ukazuje da je i u ovom slučaju došlo do završetka reakcije u toku 3 minuta miješanja i da produžavanjem vremena miješanja (do 15 minuta) dobijamo kompleks iste strukture.



Slika 49. Preklopljeni IR spektri kompleksa $[\text{Cu}(3,5\text{-PDCA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ dobijenog sintezama **k2a** i **k2b**

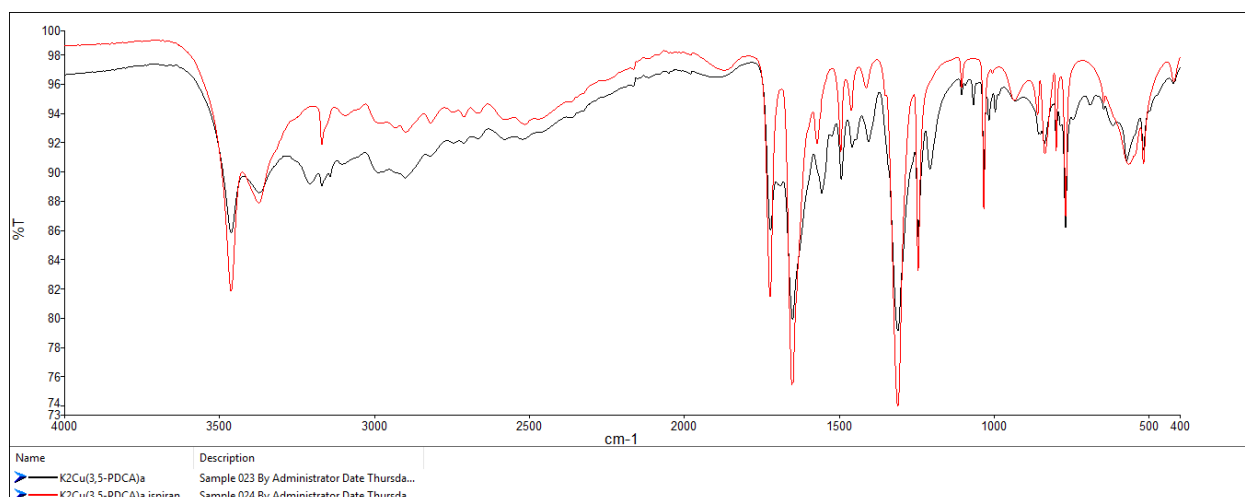
4.1.5.2. Uticaj post-tretmana na proizvode dobijene mehanohemijskim miješanjem

Dio proizvoda obje sinteze **k1a** i **k1b** je tretiran ledom, radi ispitivanja uticaja post-tretmana na strukturu kompleksa. Nakon što je izdvojen dio proizvoda za FTIR analizu, ostatak proizvoda zajedno sa ledom je miješan 30 s na 25 Hz. Rastvori su profiltrirani i nakon uparavanja do suva dobijeni su proizvodi označeni sa **k1a_{ispiran}** i **k1b_{ispiran}**. U slučaju obje sinteze postoje preklapanja traka spektara netretiranog i tretiranog kompleksa (slika 49.), što navodi na zaključak da dodatnim tretiranjem nije došlo do promjena u strukturi kompleksa, odnosno da se mehanohemijskim miješanjem korišćenih $\text{Cu}(\text{II})$ soli i liganda 3,5-PDCA po opisanim postupcima dobijaju čisti proizvodi. S obzirom na to da je zaključeno da dužina vremena miješanja ne utiče na strukturu kompleksa, na slici 50. su prikazani samo preklopljeni spektri netretiranog i tretiranog proizvoda sinteze **k1a**.



Slika 50. Preklopljeni IR spektri proizvoda sinteze **k1a** prije i poslije tretmana ledom

U slučaju sinteze **k2a** se može izvesti zaključak kao i u prethodnom slučaju. Upoređivanjem IR spektara netretiranih i tretiranih proizvoda sinteze **k2a** (**k2a** i **k2a_{ispiran}**) primjećuje se preklapanje karakterističnih traka proizvoda prije i poslije tretiranja (slika 51.). Stoga se zaključuje da tretiranjem proizvoda ledom nije došlo do promjene u strukturi dobijenog kompleksa.



Slika 51. Preklopljeni IR spektri proizvoda sinteze **k2a** prije i poslije tretmana ledom

4.1.5.3. Uticaj vrste anjona na koordinaciju metalnog jona

U izvedenim reakcijama za dobijanje Cu(II) kompleksa korišćene su različite soli bakra: $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (sinteze **k1a**, **k1b**) i $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (sinteze **k2a**, **k2b**). Cilj je bio ispitati da li anjoni korišćenih soli utiču na način koordinacije metala za ligand 3,5-PDCA.

Upoređivanjem IR spektara (slika 52.) proizvoda sinteza **k1a** i **k2a** primjećeno je da se dio traka (opisanih u poglavljima 4.1.1. i 4.1.3.) karakterističnih za koordinaciju Cu(II) jona sa pirazolovim

prstenom i sa molekulom vode javlja na istim talasnim dužinama. S druge strane, u IR spektru kompleksa $[\text{Cu}(3,5\text{-PDCA})_2\text{NO}_3\text{H}_2\text{O}] \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ pojavljuju se i trake koje ukazuju na koordinaciju sa NO_3 grupom (što je u skladu i sa rezultatima elementalne analize). Ovaj rezultat ukazuje na to da je došlo do formiranja proizvoda koji se po strukturi razlikuje od onog dobijenog odgovarajućim metodama sinteze iz rastvora.¹⁰⁸ Ovaj rezultat takođe sugerise da su, korišćenjem različitih soli uz isti ligand, mehanohemijskim sintezama dobijeni kompleksi sa različitim strukturama.



Slika 52. Preklopljeni IR spektri proizvoda sinteza **k1a**, **k2a** i liganda 3,5-PDCA

4.2. Rezultati analize kompleksa Ni(II) sa 3,5-PDCA kao ligandom

Miješanjem soli $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ i liganda 3,5-PDCA u mlinu (teglice zapremine 15 mL) ispitivana je mogućnost dobijanja kompleksa Ni(II) mehanohemijskom sintezom, bez upotrebe rastvarača. Izvedene su sinteze sa različitom dužinom miješanja: **k3a** i **k3b**. Proizvodi (dobijeni direktnim miješanjem i nakon tretiranja ledom) sinteza su analizirani FTIR spektroskopijom i elementalnom analizom.

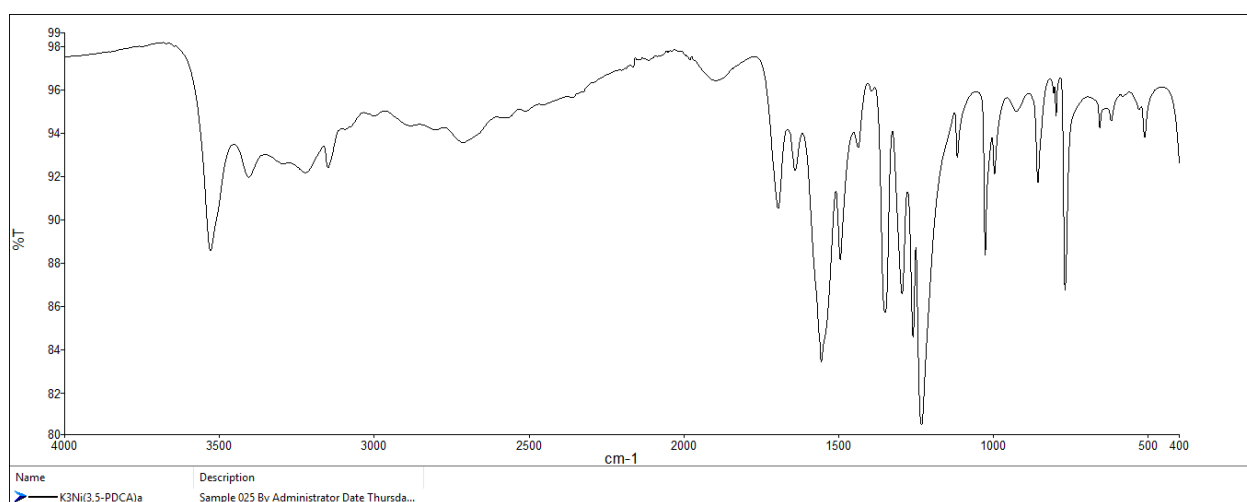
4.2.1. Rezultati FTIR spektroskopije kompleksa $[\text{Ni}(3,5\text{-PDCA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$

IR spektar kompleksa $[\text{Ni}(3,5\text{-PDCA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (dobijen sintezom **k3a**) je prikazan na slici 53. Široke trake na 3528 cm^{-1} , 3405 cm^{-1} i prisustvo trake malog intenziteta na 3149 cm^{-1} ukazuju na istezanja N-H i O-H veze (prisustvo vode i građenje vodonične veze) koja potiče od H_2O . Trake

na 3528 cm^{-1} i 3149 cm^{-1} ukazuju na istezanje N-H i C-H veze iz pirazolovog prstena. Na 1695 cm^{-1} se javlja traka karakteristična za istezanje C=O veze.

Može se primjetiti da je u odnosu na odgovarajuću apsorpciju kod slobodnog liganda ova traka pomjerena ka većim talasnim dužinama, što nije bio slučaj kod kompleksa sa Cu(II) jonom, ali svakako ukazuje na moguću koordinaciju preko O iz karboksilne grupe.¹¹²

Pomjeranje traka ka većim talasnim dužinama u odnosu na ligand je vidljivo i u oblasti C-N vibracija: $1556\text{--}1295\text{ cm}^{-1}$. Traka jakog inteziteta se vidi na 1232 cm^{-1} (kod liganda je ta apsorpcija uočena na 1205 cm^{-1}) i pripisuje se $\nu(\text{N-N})$ istezanju. Razlike u talasnim dužinama od oko 30 cm^{-1} ukazuju na moguću koordinaciju preko atoma N2 iz pirazolovog prstena.



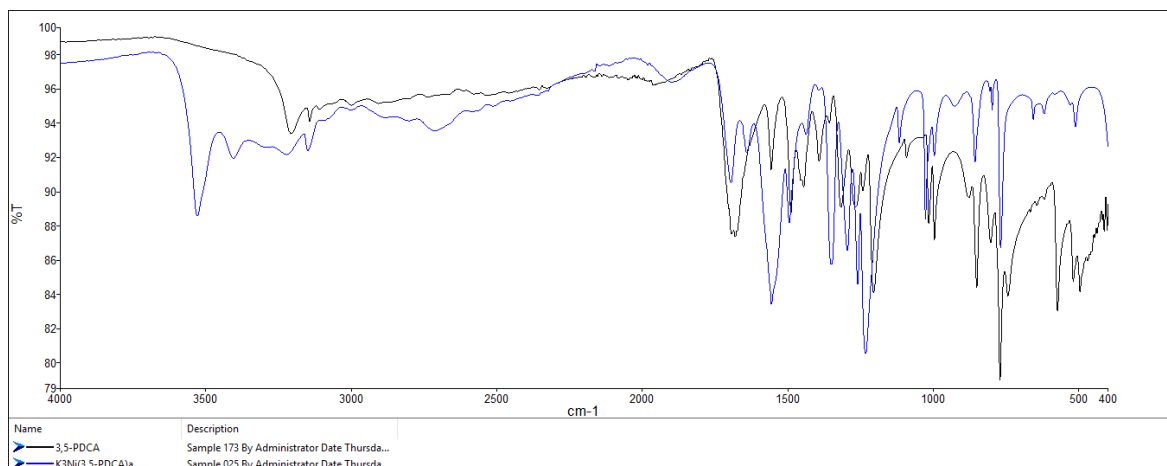
Slika 53. IR spektar kompleksa $[\text{Ni}(\text{3,5-PDCA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (sinteza **k3a**)

U tabeli 5. su predstavljeni položaji karakterističnih traka na IR spektrima kompleksa $[\text{Ni}(\text{3,5-PDCA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ i liganda 3,5-PDCA.

Tabela 5. Položaj karakterističnih traka (cm^{-1}) na IR spektrima liganda 3,5-PDCA i kompleksa $[\text{Ni}(\text{3,5-PDCA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$

	<i>pz</i> ν (O-H); (N-H)			<i>pz</i> ν (C=O)		ν (C=N); <i>pz</i> ν (C-N)			<i>pz</i> ν (N-N)
3,5-PDCA	3207	3140		1680		1557	1317	1267	1205
[Ni(3,5-PDCA) ₂ (H ₂ O) ₂] 4H ₂ O	3528	3405	3149	1695	1640	1556	1349	1295	1232

Na slici 54. je predstavljeno poređenje IR spektara kompleksa $[\text{Ni}(\text{3,5-PDCA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ i liganda 3,5-PDCA.



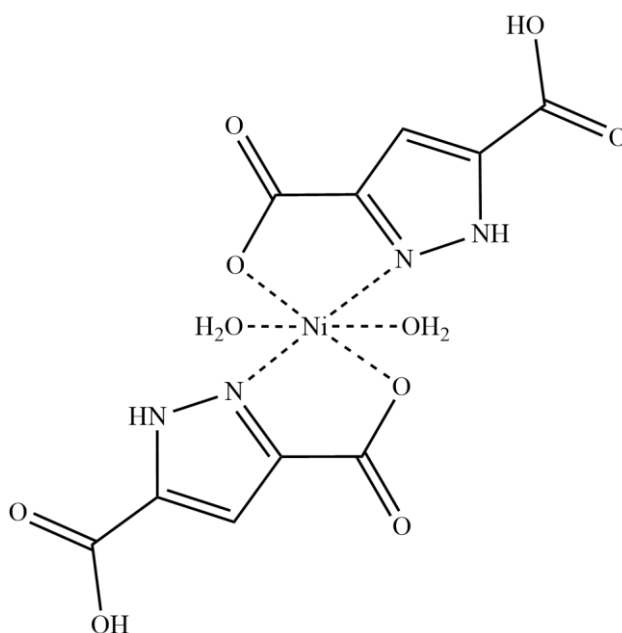
Slika 54. Preklopljeni IR spektri kompleksa $[\text{Ni}(\text{3,5-PDCA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (sinteza **k3a**) i liganda 3,5-PDCA

4.2.2. Rezultati elementalne analize kompleksa $[\text{Ni}(\text{3,5-PDCA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$

Pretpostavljeni način koordinacije Ni(II) sa ligandom 3,5-PDCA predstavljen je na slici 55.

Molarna masa $[\text{Ni}(\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_2\text{O}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ je 476,69 g/mol.

Bruto formula dobijenog proizvoda je: $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{Ni}$



Slika 55. Pretpostavljeni način koordinacije Ni(II) sa ligandom 3,5-PDCA u kompleksu $[\text{Ni}(\text{3,5-PDCA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$

Rezultati dobijeni elementalnom analizom kompleksa $[\text{Ni}(\text{3,5-PDCA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ prikazani su u tabeli 6.

Tabela 6. Rezultati elementalne analize kompleksa $[\text{Ni}(\text{3,5-PDCA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$

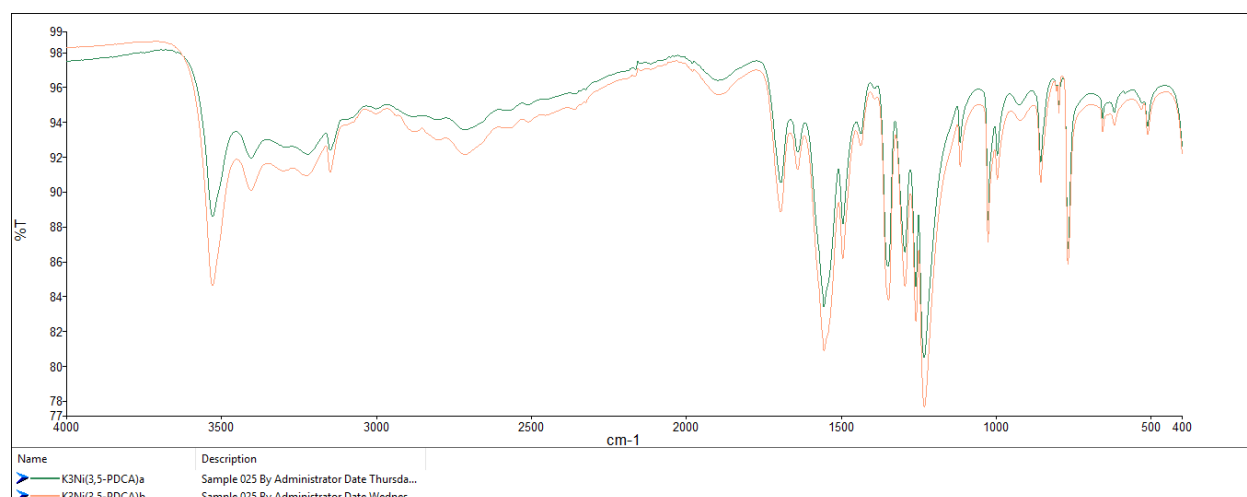
	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>
<i>Eksperimentlano (%)</i>	25,32	3,26	11,96
<i>Izračunato (%)</i>	25,17	3,77	11,74

4.2.3. Uticaj eksperimentalnih uslova na mehanohemijsku sintezu kompleksa Ni(II) sa 3,5-PDCA

4.2.3.1. Dužina trajanja mehanohemijskog miješanja

U cilju ispitivanja uticaja promjene uslova mehanohemijske reakcije na proizvod, izvršene su sinteze u trajanju od dva vremenska intervala-3 (**k3a**) i 15 (**k3b**) minuta.

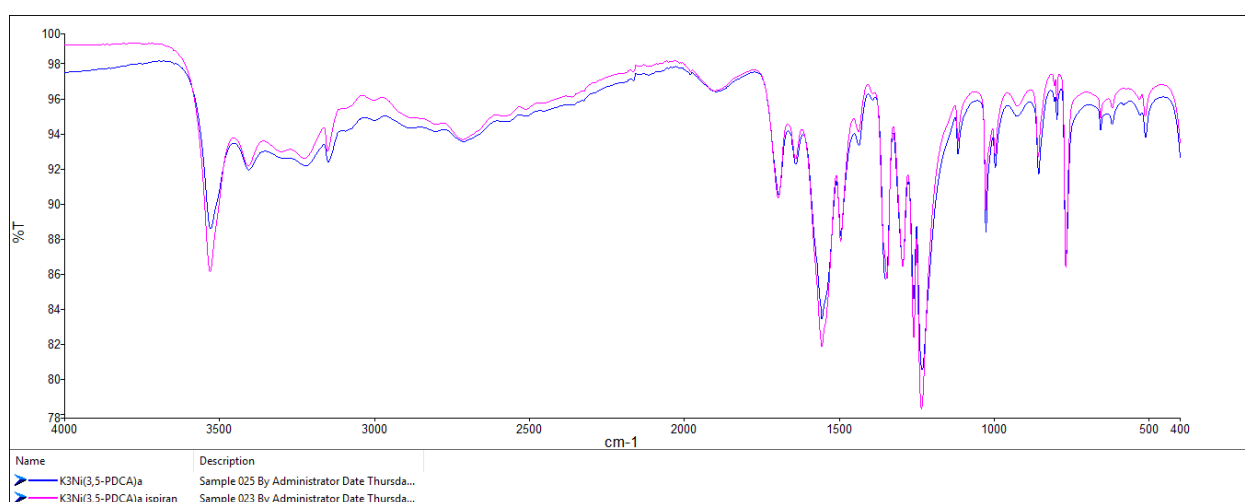
Upoređivanjem položaja karakterističnih traka IR spektara proizvoda sinteza **k3a** i **k3b** (slika 56.), uočava se njihova pojava na istim vrijednostima talasnih brojeva. To ukazuje na činjenicu da su dobijeni isti proizvodi, pa se samim tim zaključuje da je reakcija formiranja kompleksa završena u toku 3 minuta miješanja i da daljim miješanjem (do 15 minuta) ne dolazi do promjene u strukturi proizvoda.



Slika 56. Preklopljeni IR spektri proizvoda sinteza **k3a** i **k3b**

4.2.3.2. Uticaj post-tretmana na proizvode dobijene mehanohemijskim miješanjem

Dio proizvoda sinteza **k3a** i **k3b** je tretiran ledom u cilju ispitivanja čistoće proizvoda dobijenih mehanohemijskim miješanjem. Izdvojeni dio proizvoda, u obje sinteze, miješan je sa ledom 30 s. Nakon filtriranja dobijenih rastvora i uparavanja do suva dobijeni su proizvodi obilježeni kao **k3a_{ispiran}** i **k3b_{ispiran}**. Upoređivanjem IR spektara tretiranog i netretiranog proizvoda uočava se da se karakteristične trake javljaju na istim talasnim dužinama. Može se izvesti zaključak da dodatna obrada proizvoda ledom nije uticala na strukturu proizvoda. Kako dužina trajanja miješanja nije uticala na dobijeni proizvod, na slici 57. su prikazani preklopljeni spektri kompleksa dobijenog sintezom **k3a** prije i nakon obrade sa ledom.



Slika 57. Preklopljeni IR spektri proizvoda sinteze **k3a** prije i poslije tretmana sa ledom

4.3. Optimizacija sinteza kompleksa Cu(II) i Ni(II) sa ligandom 3,5-PDCA

Rezultati analize sintetisanih kompleksa Cu(II) i Ni(II) sa ligandom 3,5-pirazoldikarboksilnom kiselinom (3,5-PDCA) ukazuju na to da je primjenom mehanohemije došlo do koordinacije Cu(II)-odnosno Ni(II)-jona sa azotom iz pirazolovog prstena i sa atomom kiseonika iz karboksilne grupe.

Sve sinteze su završene u toku 3 odnosno 5 minuta miješanja. Dodatno miješanje proizvoda sa ledom, u cilju ispiranja nije dovelo do promjene u strukturi sintetisanih kompleksnih jedinjenja, što navodi na to da su direktnim mehanohemijskim miješanjem dobijeni čisti proizvodi u zadovoljavajućem prinosu.

U poređenju sa ranije izvedenim sintezama uz korišćenje rastvarača, mehanohemijski pristup omogućio je značajnu optimizaciju, smanjenjem trajanja reakcije i eliminacijom potrebe za organskim rastvaračima tokom i nakon sinteze.⁸⁵

Skraćeno vrijeme sinteze, izostanak upotrebe rastvarača tokom reakcije i nakon dobijanja proizvoda naglašavaju pogodnost mehanohemijske metode za sintezu kompleksa Cu(II)- i Ni(II)-jona sa 3,5-PDCA ligandom.^{113,114}

4.4. Rezultati analize kompleksa Cu(II) sa N-3-PCA kao ligandom

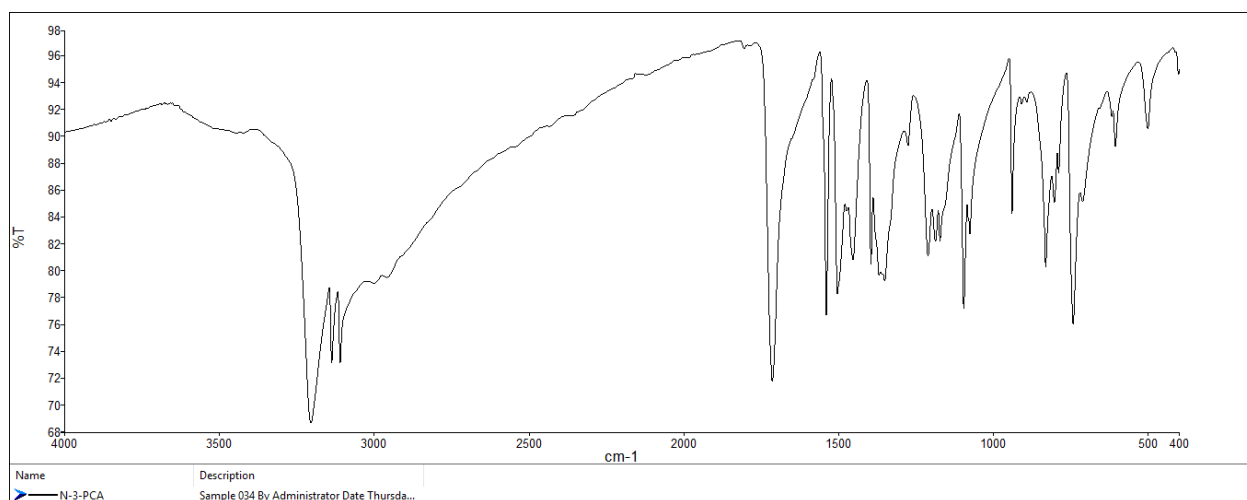
Svi proizvodi dobijeni mehanohemijskim reakcijama između Cu(II)-jona i liganda N-3-PCA analizirani su FTIR spektroskopijom.

IR spektar liganda 4-nitro-3-pirazolkarboksilne kiseline (N-3-PCA) prikazan je na slici 58. Na talasnoj dužini 3205 cm^{-1} se javlja traka tipična za istezanje O-H grupe (opseg $3300\text{--}2500\text{ cm}^{-1}$) iz -COOH. U ovom opsegu se javljaju i trake koje potiču od N-H istezanja.

Traka jakog intenziteta na 1714 cm^{-1} ukazuje na istezanje C=O veze dok se pik na 1351 cm^{-1} pripisuje C-O istezanju. Položaj trake deformacione vibracije karboksilne grupe je na 803 cm^{-1} .

Nitro-grupa, NO₂ pokazuje simetrične i asimetrične vibracije istezanja na 1370 cm^{-1} i 1504 cm^{-1} , dok se deformacioni mod primjećuje na 836 cm^{-1} .

Navedeni rezultati su u skladu sa literaturnim podacima.^{108,115}



Slika 58. IR spektar liganda N-3-PCA

4.4.1. Rezultati FTIR spektroskopije proizvoda sinteza $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ sa N-3-PCA ligandom

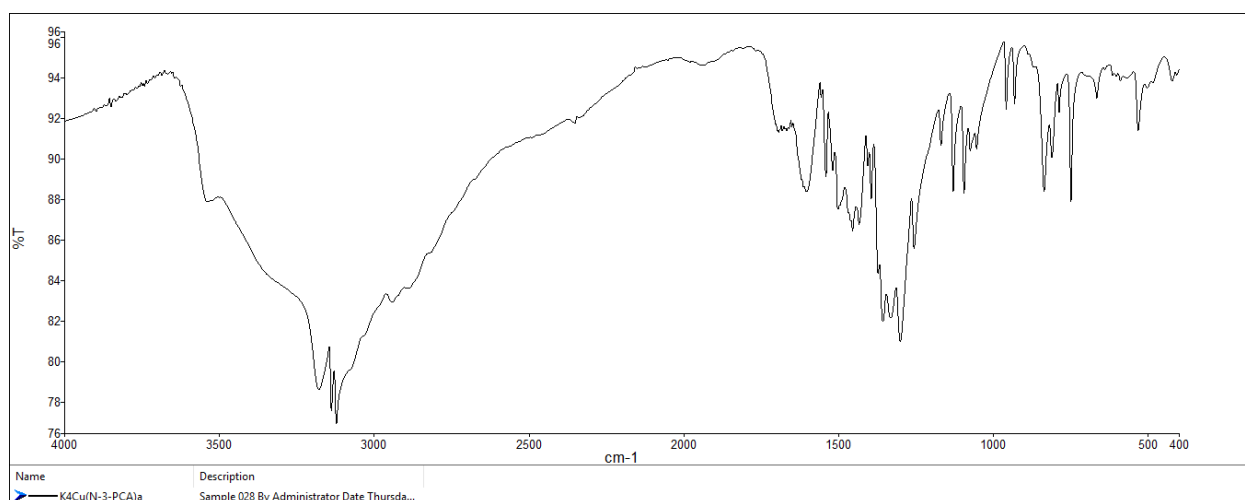
Na slici 59. prikazan je IR spektar proizvoda nastalog miješanjem $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ sa N-3-PCA ligandom (sinteza **k4a**).

Širok apsorpcioni pojas u oblasti talasnih brojeva između $\sim 3600\text{ cm}^{-1}$ i 2800 cm^{-1} pripisan je vibracijama H_2O i u skladu je s prisustvom srednje jakih do slabih vodoničnih veza. Dva preklapljena uska pika na 3522 cm^{-1} i 3178 cm^{-1} mogu poticati od istežućih vibracija O–H iz H_2O , takođe je prvi pik moguće pripisati vibraciji rastezanja N–H iz pirolskog prstena, a drugi vibraciji rastezanja C–H veze.

Sljedeći značajan pik se nalazi na 1609 cm^{-1} i potvrđuje prisustvo C=O u proizvodu. Apsorpcijska traka sa maksimumom apsorpcije na 1301 cm^{-1} ukazuje na postojanje istežućih C–O vibracija, koje su u odnosu na istežuće C–O vibracije kod liganda za oko 50 cm^{-1} pomjerene prema nižim vrijednostima talasnih brojeva, što ukazuje na moguću koordinaciju Cu(II)-jona preko karboksilnog kiseonika.

Nitro-grupa, NO_2 pokazuje simetrične i asimetrične vibracije rastezanja na 1356 cm^{-1} i 1502 cm^{-1} , dok se deformaciona NO vibracija javlja 831 cm^{-1} . Za poređenje, u čistoj 4-nitro-3-pirazolkarboksilnoj kiselini ovi pikovi se nalaze na 1370 , 1504 i 836 cm^{-1} . Položaj ovih traka ukazuje da nije došlo do koordinacije preko NO_2 grupe.

Navedeni rezultati su u skladu sa literaturnim podacima.¹¹²



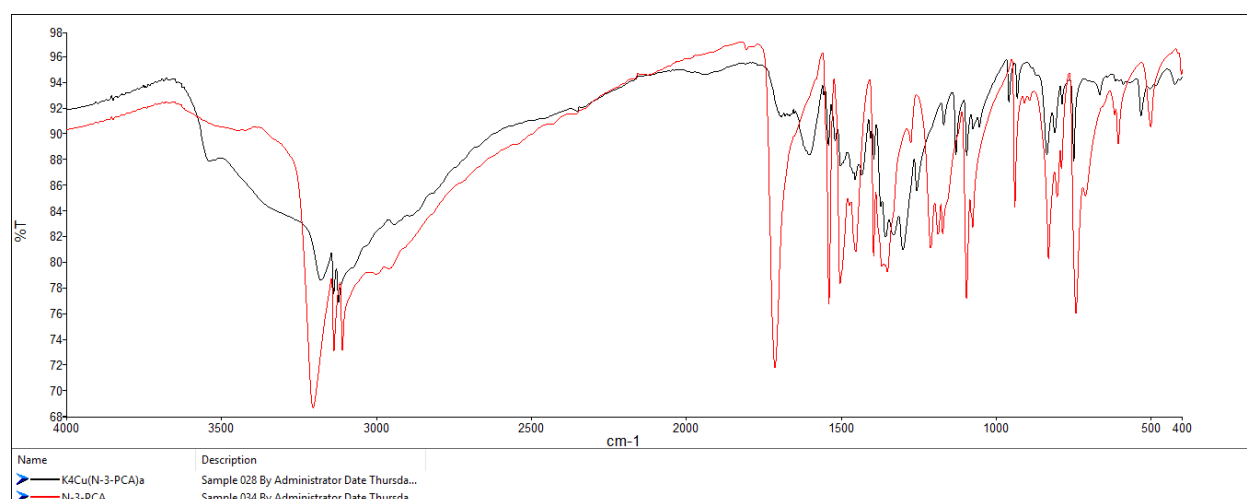
Slika 59. IR spektar proizvoda sinteze **k4a**.

U tabeli 7. predstavljeni su položaji karakterističnih traka na IR spektrima kompleksa liganda i kompleksa nastalog sintezom **k4a**.

Tabela 7. Položaj karakterističnih traka (cm^{-1}) na IR spektrima liganda N-3-PCA i proizvoda sinteze **k4a**.

	$\nu(\text{O-H});$ (N-H)		$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C-O/COO}^-)$	$\nu(\text{N=O})$		$\delta(\text{N-O})$
N-3-PCA	3205		1714	1351	1370	1504	836
proizvod sinteze k4a	3522	3178	1609	1301	1356	1502	831

Poređenje IR spektara kompleksa nastalog sintezom **k4a** i liganda N-3-PCA je predstavljeno na slici 60.



Slika 60. Preklapljeni IR spektri proizvoda sinteze **k4a** i liganda N-3-PCA

4.4.2. Rezultati FTIR spektroskopije proizvoda sinteza $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ sa N-3-PCA ligandom

Na slici 61. prikazan je IR spektar proizvoda nastalog miješanjem $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ i N-3-PCA (sinteza **k5b**).

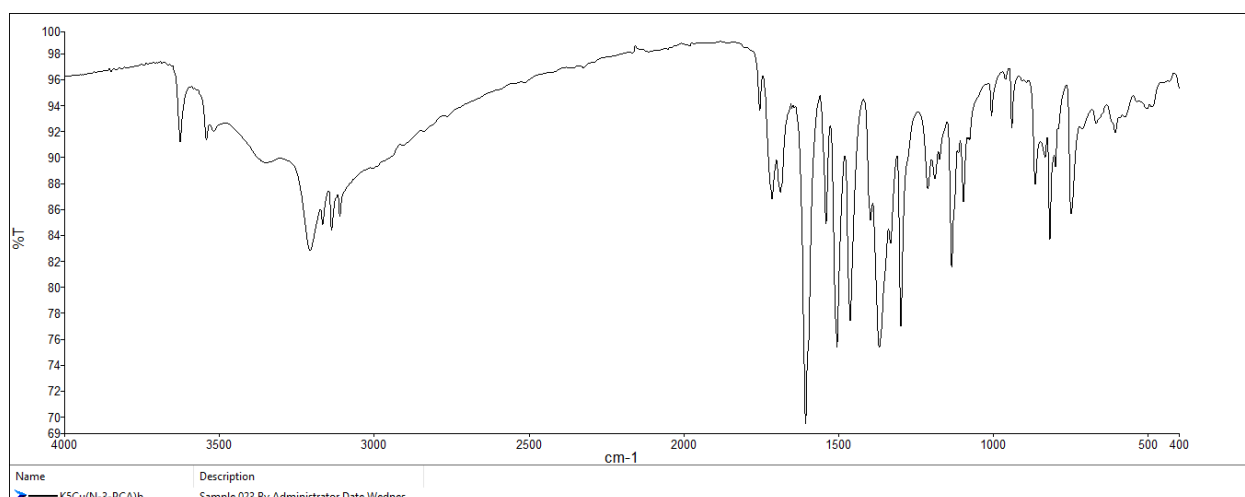
Širok apsorpcioni pojas u oblasti talasnih brojeva između $\sim 3600 \text{ cm}^{-1}$ i 2800 cm^{-1} pripisan je vibracijama rastezanja H_2O i u skladu je s prisustvom srednje jakih do slabih vodoničnih veza. Preklapljeni uski pikovi na 3524 cm^{-1} i 3167 cm^{-1} mogu takođe poticati od istežućih vibracija

O–H iz H₂O. Osim toga, prvi pik je moguće pripisati vibraciji rastezanja N–H iz pirolskog prstena, a drugi vibraciji rastezanja C–H.

Sljedeći značajan pik se nalazi na 1607 cm⁻¹ i ukazuje na prisustvo C=O u proizvodu. Apsorpcijska traka sa maksimumom apsorpcije na 1299 cm⁻¹ pokazuje postojanje istežućih C-O vibracija, koje su u odnosu na istežuće C-O vibracije kod liganda za oko 50 cm⁻¹ pomjerene prema nižim vrijednostima talasnih brojeva. To navodi na moguću koordinaciju Cu(II) jona preko karboksilnog kiseonika.

Nitro-grupa, NO₂ pokazuje simetrične i asimetrične vibracije rastezanja na 1368 cm⁻¹ i 1505 cm⁻¹, dok se deformaciona NO vibracija javlja 833 cm⁻¹. Poređenja radi, kod čistog liganda N-3-PCA ovi pikovi se nalaze na 1370, 1504 i 831 cm⁻¹, zbog čega se zaključuje da nije došlo do koordinacije preko NO₂ grupe.

Navedeni rezultati su u skladu sa literaturnim podacima.¹¹²



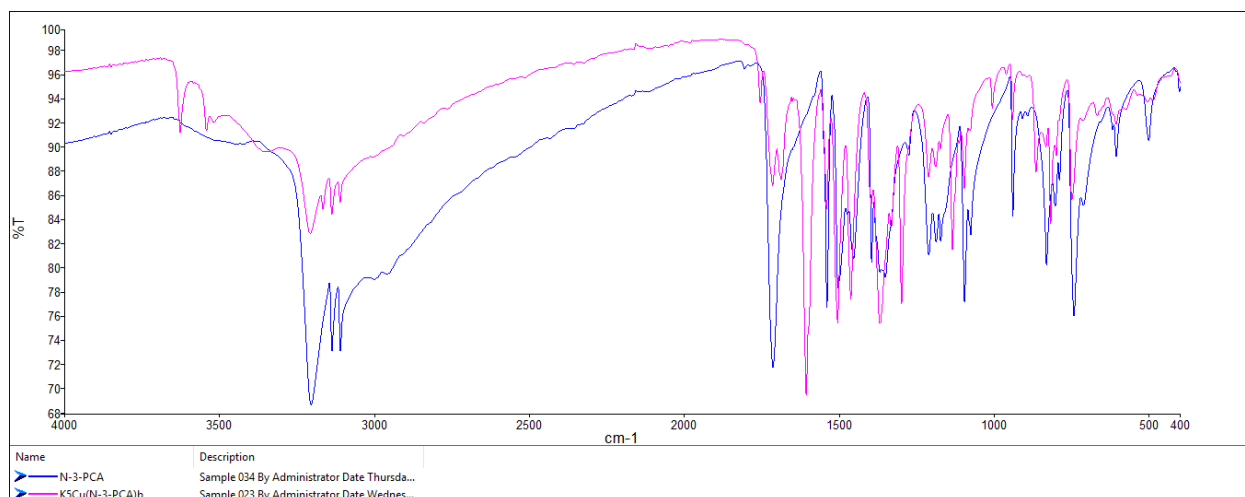
Slika 61. IR spektar proizvoda sinteze **k5b**

Položaji karakterističnih traka na IR spektrima kompleksa nastalog u sintezi **k5b** i liganda N-3-PCA prikazani su u tabeli 8.

Tabela 8. Položaj karakterističnih traka (cm⁻¹) na IR spektrima liganda N-3-PCA i proizvoda sinteze **k5b**

	$\nu(\text{O-H});$ (N-H)		$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C-O/COO}^-)$	$\nu(\text{N=O})$		$\delta(\text{N-O})$
<i>N-3-PCA</i>	3205		1714	1351	1370	1504	836
<i>proizvod sinteze k5b</i>	3524	3167	1607	1299	1368	1505	833

Preklopljeni spektri proizvoda sinteze **k5b** i liganda N-3-PCA su prikazani na slici 62.



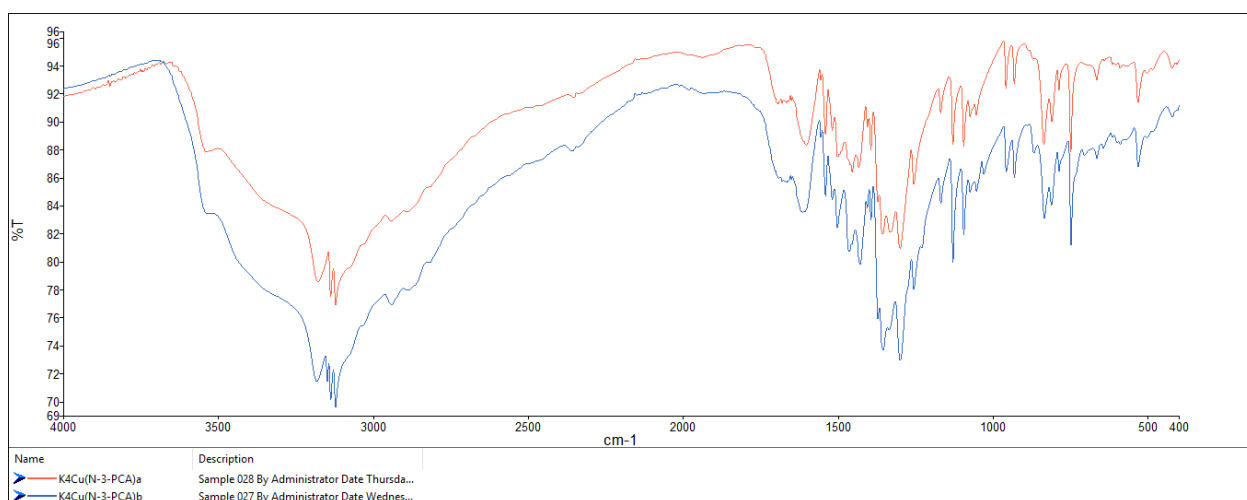
Slika 62. Preklopljeni IR spektri proizvoda sinteze **k5b** i liganda N-3-PCA

4.4.3. Uticaj eksperimentalnih uslova na mehanohemijske sinteze kompleksa Cu(II) sa N-3-PCA

4.4.3.1. Dužina trajanja mehanohemijskog miješanja

U cilju ispitivanja uticaja uslova odvijanja mehanohemijske reakcije na konačan proizvod odrađene su sinteze sa različitim dužinama miješanja.

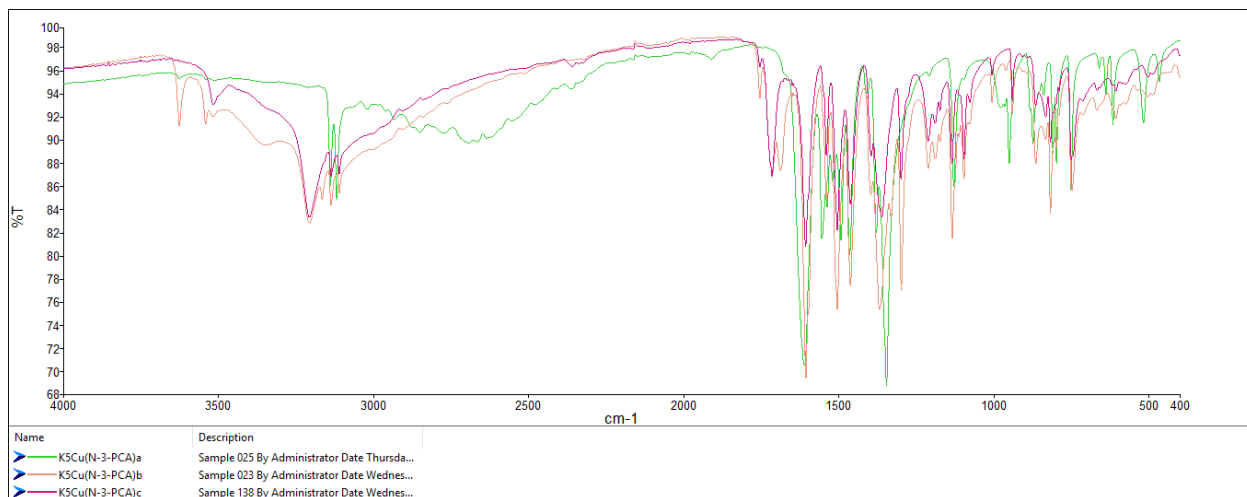
Cu(NO₃)₂·4H₂O i N-3-PCA su miješani 3 min (sinteza **k4a**) odnosno 15 min (sinteza **k4b**). Upoređivanjem IR spektara proizvoda sinteza **k4a** i **k4b** (slika 63.) primjećuje se da se karakteristične trake javljaju na istim talasnim dužinama. Iz toga se zaključuje da je reakcija završila u toku 3 minuta i da daljim miješanjem (do 15 minuta) nije došlo do promjene strukture proizvoda sinteze.



Slika 63. Preklopljeni IR spektri proizvoda sinteza **k4a** i **k4b**

Za ispitivanje uticaja trajanja miješanja na reakciju između $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ i N-3-PCA odrađene su tri sinteze- od 3 minuta (**k5a**), 15 minuta (**k5b**) i 1h (**k5c**).

Upoređivanjem IR spektara proizvoda sinteza **k5a** i **k5b** uočene su razlike u položajima karakterističnih traka, zbog čega se zaključuje da se reakcija nije završila u toku 3 minuta miješanja. Upoređivanjem IR spektara proizvoda reakcija **k5b** i **k5c** i poređenjem položaja karakterističnih traka vidi se da se javljaju na istim talasnim dužinama. Iz toga se zaključuje da je reakcija završena u toku 15 minuta i da daljim miješanjem (do 1h) nije došlo do promjene u strukturi kompleksa. Preklopljeni spektri sva tri proizvoda prikazani su na slici 64.

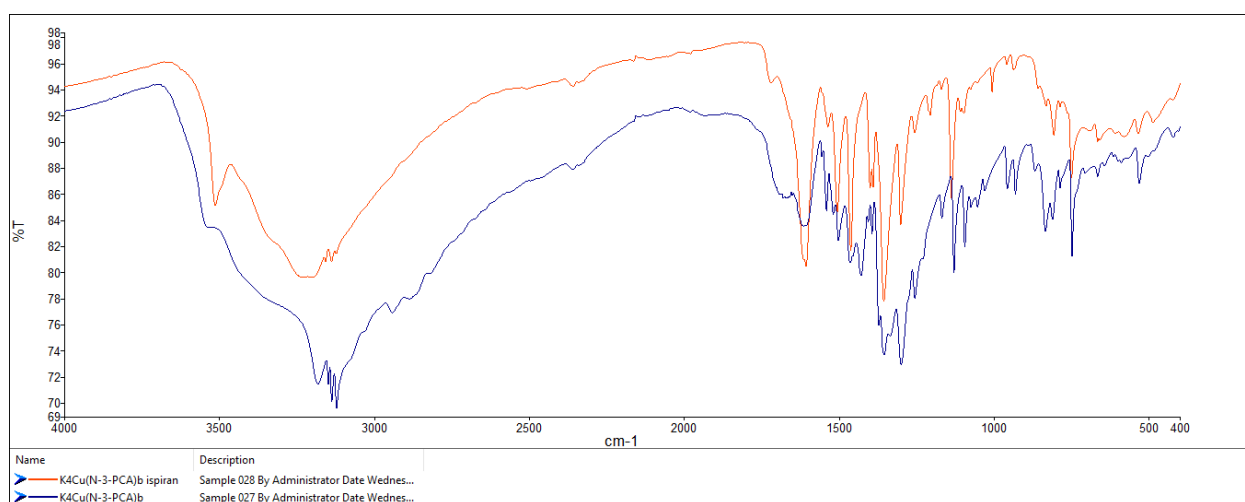


Slika 64. Preklopljeni IR spektri proizvoda sinteza **k5a**, **k5b** i **k5c**

4.4.3.2. Uticaj post-tretmana na proizvode dobijene mehanohemijskim miješanjem

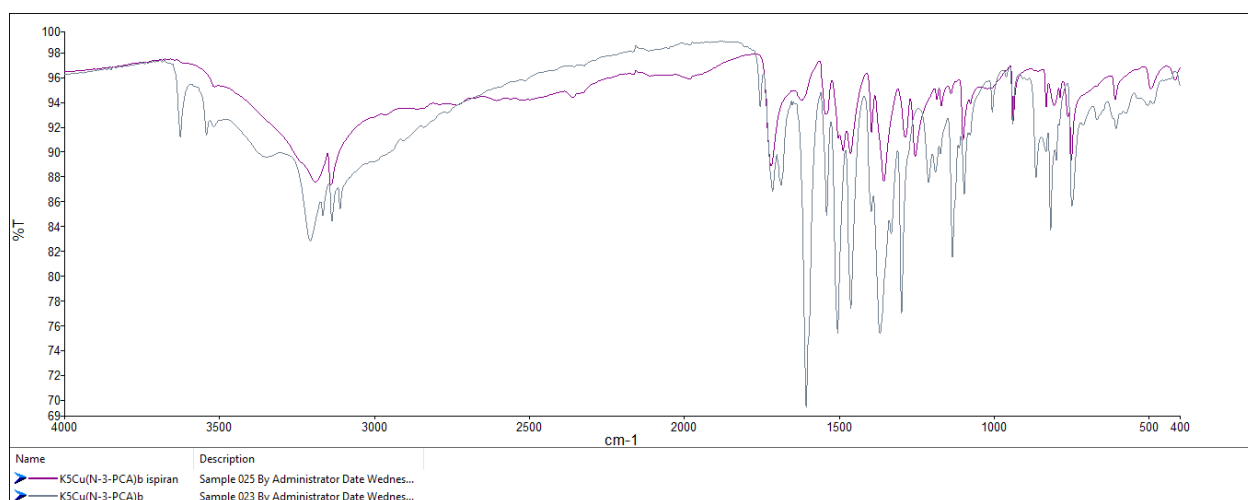
Radi ispitivanja uticaja post-tretmana na strukturu kompleksa, dio proizvoda sinteza $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ sa N-3-PCA ligandom je korišćen direktno iz teglice za FTIR analize, a dio je miješan sa ledom u cilju ispiranja. Miješanje proizvoda i leda je vršeno na frekvenciji 25 Hz u trajanju od 30 s.

Na IR spektrima tretiranih i netretiranih proizvoda sinteza **k4a** i **k4b** karakteristične trake se javljaju na istim talasnim dužinama (slika 65.), što navodi na zaključak da tretiranjem nije došlo do promjene strukture proizvoda, odnosno da je direktnim miješanjem nastao čist proizvod.



Slika 65. Preklopljeni IR spektri kompleksa nastalog u sintezi **k4b** prije i nakon miješanja sa ledom

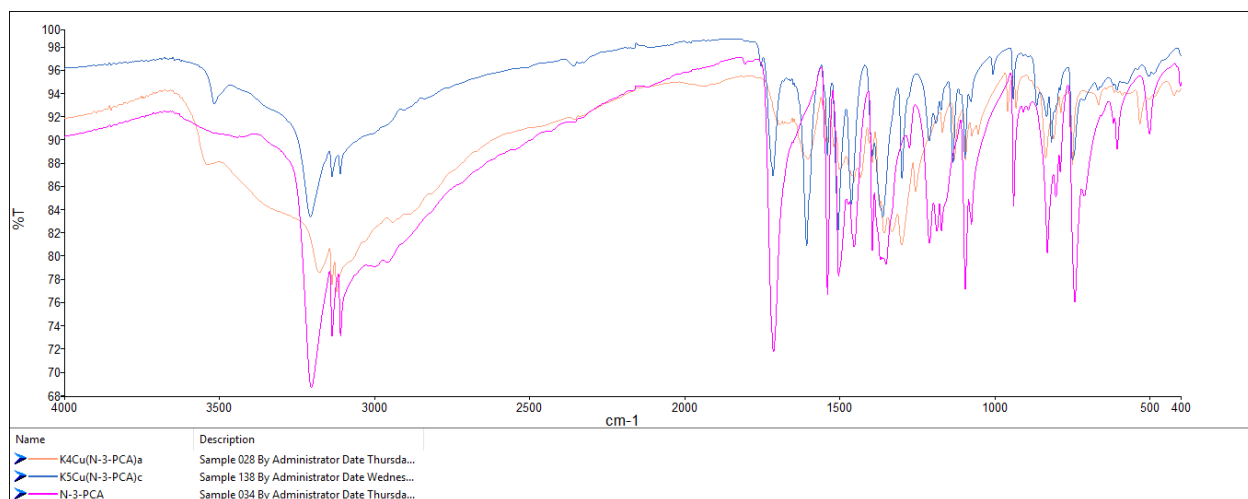
U slučaju sinteze **k5b** se može izvesti isti zaključak. Poređenjem položaja karakterističnih pikova netretiranih i tretiranih proizvoda sinteza **k5b** i **k5c** uočava se pojava karakterističnih pikova na približno istim talasnim dužinama. Na slici 66. su prikazani preklopljeni spektri kompleksa dobijenog sintezom **k5b** prije i posle miješanja sa ledom.



Slika 66. Preklapljeni IR spektri kompleksa dobijenog sintezom **k5b** prije i posle miješanja sa ledom

4.4.3.3. Uticaj vrste anjona na koordinaciju metalnog jona

Poređenjem IR spektara kompleksa iz sinteze **k4a** u kojoj je korišćena so $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ sa IR spektrom kompleksa iz sinteze **k5c** u kojoj je korišćena $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ i upoređivanjem položaja karakterističnih pikova zaključuje se da vrsta anjona soli koje su se koristile u sintezama nijesu uticali na koordinaciju metalnog jona za N-3-PCA ligand. Preklapljeni spektri proizvoda sinteza **k4a**, **k5c** i liganda N-3-PCA prikazani su na slici 67.



Slika 67. Preklapljeni IR spektri proizvoda sinteza **k4a**, **k5c** i liganda N-3-PCA

4.5. Rezultati analize kompleksa Ni(II) sa N-3-PCA kao ligandom

Ispitana je mogućnost mehanohemijskog dobijanja kompleksa miješanjem $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ i liganda 4-nitro-3-pirazolkarboksilne kiseline (N-3-PCA). Miješanje je izvedeno bez dodatka rastvarača. Ispitan je uticaj dužine trajanja miješanja, kao i uticaj post-tretmana na strukturu proizvoda. Dobijeni proizvodi su karakterisani pomoću FTIR spektroskopije i elementalne hemijske analize. U analizi je korišćen IR spektar liganda N-3-PCA koji je detaljno okarakterisan u prethodnom poglavlju.

4.5.1. Rezultati FTIR spektroskopije proizvoda $[\text{Ni}(\text{N-3-PCA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

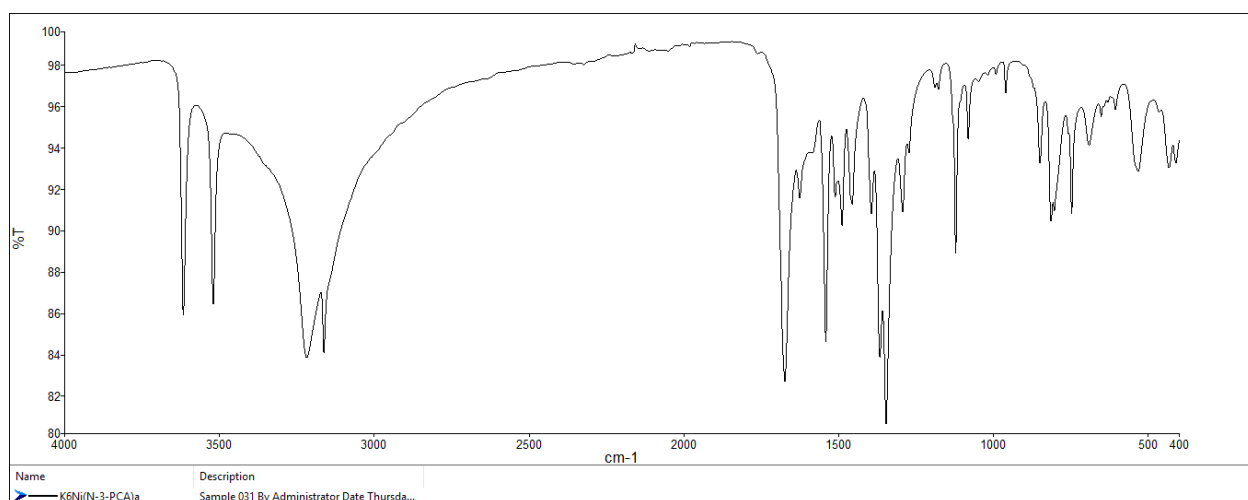
Na slici 68. prikazan je IR spektar kompleksa $[\text{Ni}(\text{N-3-PCA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ dobijenog sintezom **k6a**.

U oblasti talasnih dužina između $\sim 3600\text{ cm}^{-1}$ i 2800 cm^{-1} javlja se široki apsorpcioni pojas koji se pripisuje vibracionim istezanjima H_2O . Takođe je u skladu sa prisustvom srednje jakih do slabih vodoničnih veza. Na 3520 cm^{-1} i 3163 cm^{-1} se javljaju dvije uske trake koje mogu poticati od vibracija istezanja O-H grupe iz H_2O . Prvi pik je moguće pripisati istezanjima N-H veze iz pirazolovog prstena, dok je drugi moguće pripisati rastezanjima C-H veze.

Pik na 1626 cm^{-1} ukazuje na prisustvo C=O veze u proizvodu. Prisustvo vibracionih istezanja C-O veze ukazuje pik na 1293 cm^{-1} . One se na IR spektru liganda javlja na oko 30 cm^{-1} ka višim talasnim brojevima, što ukazuje na moguću koordinaciju metalnog jona preko karboksilne grupe.

Simetrične i asimetrične vibracije nitro-grupe javljaju se na 1367 cm^{-1} i 1541 cm^{-1} . Deformaciona NO vibracija se javlja na 1082 cm^{-1} . Pomjeranja položaja pikova u odnosu na položaje na kojima se javljaju kod čistog liganda N-3-PCA ukazuju da nije došlo do koordinacije preko NO_2 grupe.

Navedeni rezultati su u skladu sa literaturnim podacima.¹¹²



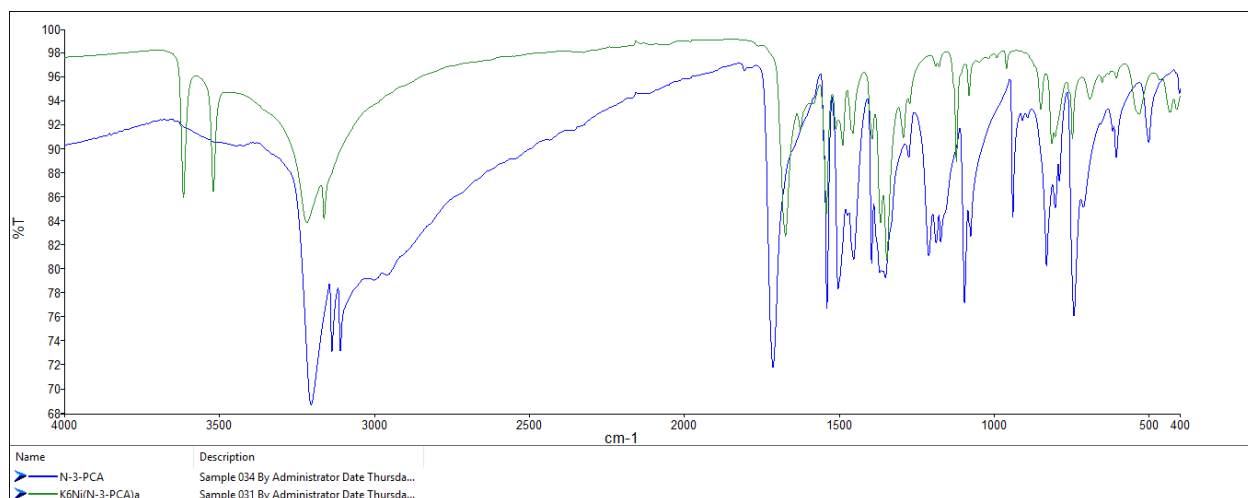
Slika 68. IR spektar kompleksa $[\text{Ni}(\text{N-3-PCA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (sinteza **k6a**)

U tabeli 9. su prikazani položaji karakterističnih pikova na IR spektrima kompleksa $[\text{Ni}(\text{N-3-PCA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ i liganda N-3-PCA.

Tabela 9. Položaj karakterističnih traka (cm^{-1}) na IR spektrima liganda N-3-PCA i kompleksa $[\text{Ni}(\text{N-3-PCA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

	$\nu(\text{O-H});$ (N-H)		$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C-O/COO}^-)$	$\nu(\text{N=O})$		$\delta(\text{N-O})$
N-3-PCA	3205		1714	1276	1351	1540	1096
$[\text{Ni}(\text{N-3-PCA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	3520	3163	1626	1293	1367	1541	1082

Na slici 69. je prikaz preklapljenih spektara kompleksa $[\text{Ni}(\text{N-3-PCA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ i liganda N-3-PCA.



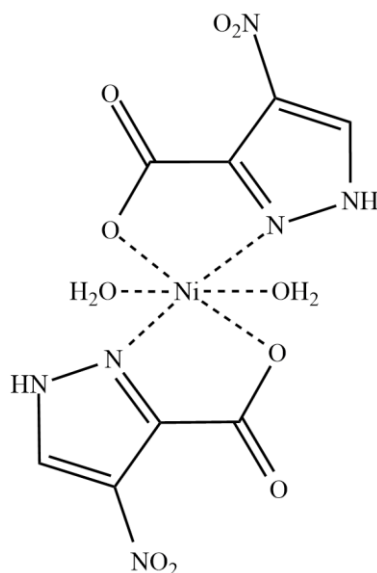
Slika 69. Preklapljeni IR spektri kompleksa $[\text{Ni}(\text{N-3-PCA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ i liganda N-3-PCA

4.5.2. Rezultati elementalne analize kompleksa $[\text{Ni}(\text{N-3-PCA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

Na slici 70. je prikazan pretpostavljeni način koordinacije $\text{Ni}(\text{II})$ -jona za ligand N-3-PCA.

Molarna masa $[\text{Ni}(\text{C}_4\text{H}_2\text{N}_3\text{O}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ je 460,92 g/mol

Bruto formula dobijenog proizvoda je: $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_{13}\text{Ni}$.



Slika 70. Pretpostavljeni način koordinacije $\text{Ni}(\text{II})$ sa ligandom N-3-PCA u kompleksu $[\text{Ni}(\text{N-3-PCA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

Podaci dobijeni elementalnom hemijskom analizom sintetisanog kompleksa $[\text{Ni}(\text{N-3-PCA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ predstavljeni su u tabeli 10.

Tabela 10. Rezultati elementalne analize kompleksa $[\text{Ni}(\text{N-3-PCA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

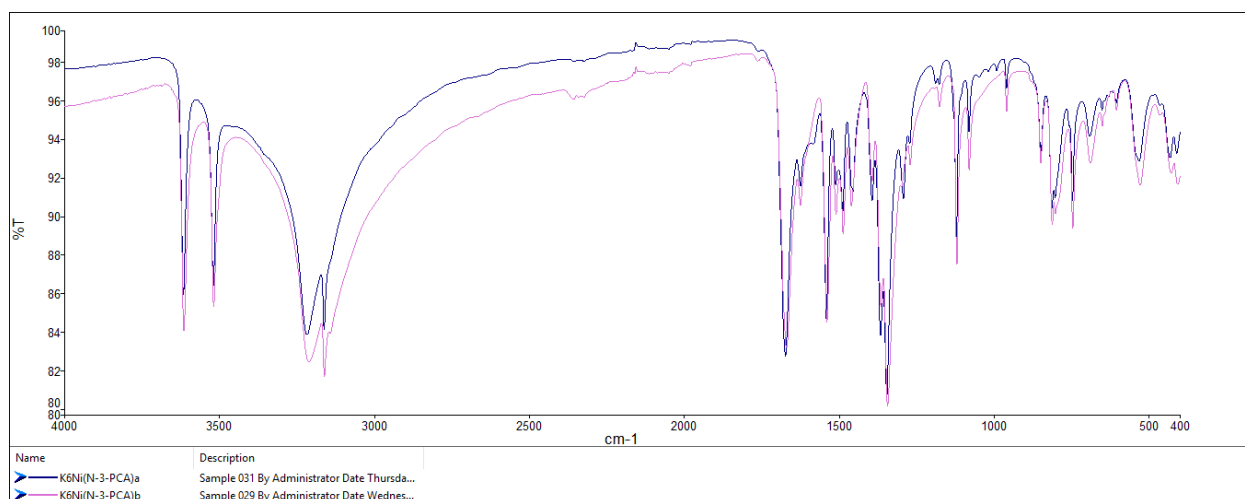
	C	H	N
<i>Eksperimentalno (%)</i>	20,58	2,57	19,02
<i>Izračunato (%)</i>	20,85	3,06	18,53

4.5.3. Uticaj eksperimentalnih uslova na mehanohemijsku sintezu kompleksa Ni(II) sa N-3-PCA

4.5.3.1. Dužina trajanja mehanohemijskog miješanja

Za ispitivanje uticaja trajanja miješanja reaktanata izvršene su dvije sinteze sa $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ i N-3-PCA kao reaktantima. Jedna sinteza je trajala 3 minuta (**k6a**) i druga sinteza je trajala 15 minuta (**k6b**).

Upoređivanjem IR spektara kompleksa iz sinteze **k6a** i **k6b** (slika 71.), primjećuje se da se odgovarajući karakteristični pikovi kompleksa javljaju na istim talasnim dužinama. Zaključuje se da je reakcija završena u toku 3 minuta miješanja, a da daljim miješanjem (do 15 minuta) nije došlo do promjene u strukturi kompleksa.



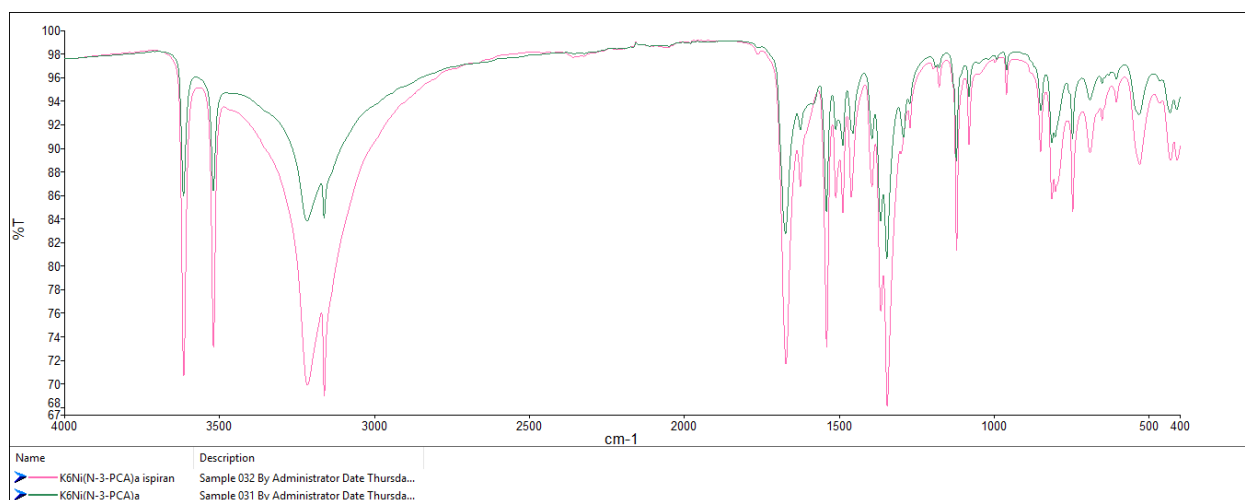
Slika 71. Preklopljeni IR spektri proizvoda sinteza **k6a** i **k6b**

4.5.3.2. Uticaj post-tretmana na proizvode dobijenih mehanohemijskim miješanjem

U cilju ispitivanja čistoće proizvoda dobijenih direktnim miješanjem Ni(II)-soli sa N-3-PCA dio proizvoda je analiziran FTIR spektroskopijom odmah nakon završetka miješanja. Drugi dio proizvoda je tretiran ledom. Proizvod je miješan sa ledom na frekvenciji od 25 Hz u trajanju od 30 s. Dobijena smješa je filtrirana, a talog dobijen uparavanjem rastvora do suva je analiziran istom metodom.

U slučaju obje sinteze (**k6a** i **k6b**) IR spektri proizvoda dobijenih sintezom prije miješanja sa ledom i nakon miješanja sa ledom su isti. Taj rezultat ukazuje da nije došlo do promjene u strukturi kompleksa nakon tretiranja. Samim tim se zaključuje da je mehanohemijskim sintezama **k6a** i **k6b** nastao čist proizvod.

U prethodnom poglavlju je zaključeno da dužina miješanja ne utiče na strukturu proizvoda, pa su na slici 72. prikazani preklopljeni spektri proizvoda sinteze **k6a** prije i poslije tretmana.



Slika 72. Preklopljeni IR spektri proizvoda sinteze **k6a** prije i poslije tretmana ledom

4.6. Optimizacija sinteze kompleksa Cu(II) i Ni(II) sa ligandom N-3-PCA

Analiza rezultata mehanohemijskih sinteza Cu(II)-jona sa ligandom 4-nitro-3-pirazolkarboksilnom kiselinom (N-3-PCA) ukazuje da je došlo do građenja kompleksa. Na osnovu IR spektra pretpostavlja se da je došlo do koordinacije kiseonika iz karboksilne grupe i azota iz pirazolovog prstena, što je u skladu sa navodima koji već postoje u literaturi.¹¹²

Ispitan je uticaj upotrebe različitih Cu(II)-soli ($\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ i $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) i zaključeno je da anjon nije imao uticaj na način koordinacije metalnog jona sa ligandom.

Međutim, vrsta soli koja se koristila u sintezi je uticala na vrijeme trajanja reakcije. U slučaju sinteze sa $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ reakcija je završena u toku 3 minuta, dok je reakcija sa $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ duže trajala (15 minuta).

Dodatno miješanje sa ledom nije uticalo na strukturu dobijenih proizvoda, tačnije u svim sintezama su dobijeni proizvodi kojima nije bio potreban dodatni tretman.

Upoređivanjem rezultata sa referentnom literaturom zaključeno je da je ovakav način koordinacije Cu(II)-jona sa ligandom N-3-PCA ostvaren i u toku sinteze iz rastvora (kao rastvarač korišćen je etanol).¹¹² Samim tim se može izvršiti poređenje uslova do sada rađenih sinteza odgovarajućih kompleksa iz rastvora i mehanohemijskih sinteza.

Upotrebom mehanohemijske sinteze je optimizovana sinteza kompleksa Cu(II)-jona sa N-3-PCA ligandom jer je vrijeme trajanja reakcije smanjeno na 3, odnosno 15 minuta. Reakcija je izvedena bez upotrebe rastvarača. Prednost mehanohemijske sinteze se ogleda i u tome što su dobijeni čisti proizvodi, koje ne treba dodatno tretirati. Samim tim je smanjen broj koraka sinteze i dodatna upotreba rastvarača.

Sinteza Ni(II) sa ligandom N-3-PCA je sprovedena pod istim uslovima kao i sinteza Cu(II) sa odgovarajućim ligandom. I u ovom slučaju se pretpostavlja da su za Ni(II)-jon bidentantno vezana dva molekula N-3-PCA.¹¹⁵ Elementalna analiza je potvrdila tu pretpostavku. Može se reći da je izvršena optimizacija sinteze Ni(II) kompleksa jer je reakcija aktivirana miješanjem (u odsustvu rastvarača) završena u toku 3 minuta, a dodatni tretman proizvoda nije bio potreban.

5. ZAKLJUČAK

Predmet ispitivanja ovog rada su mehanohemijske sinteze kompleksa Cu(II) i Ni(II) sa 3,5-pirazoldikarboksilnom kiselinom (3,5-PDCA) i 4-nitro-3-pirazolkarboksilnom kiselinom (N-3-PCA). Sinteze kompleksnih jedinjenja sa navedenim metalnim jonima i ligandima primjenom konvencionalnih metoda u vodi, etanolu ili metanolu kao rastvaračima, već su ranije publikovane. Jedan od ciljeva je bio pokazati mogućnost primjene mehanohemijskog miješanja za dobijanje istih ili strukturno različitih kompleksa polazeći od istih reaktanata, a izbjegavajući upotrebu rastvarača. Sve sinteze iz ovog rada su rađene u kugličnom mlinu FRITSCH Mini-Mill PULVERISETTE 23, korišćena je teglica od cirkonijum-oksida. Korišćene su i dvije kuglice (od istog materijala) prečnika 10 mm. Reakcije su izvedene na frekvenciji od 25 Hz.

Na osnovu dobijenih rezultata mogu se izvući sljedeći zaključci:

- Mehanohemijskom reakcijom između $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ i 3,5-pirazoldikarboksilne kiseline (3,5-PDCA) dobijeno je kompleksno jedinjenje, pretpostavljene molekulske formule $[\text{Cu}(\text{3,5-PDCA})_2\text{NO}_3\text{H}_2\text{O}] \cdot 7\text{H}_2\text{O}$. Primjenom mehanohemije je došlo i do reakcije između $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ i liganda 3,5-PDCA pri čemu se nagradio kompleks pretpostavljene molekulske formule: $[\text{Cu}(\text{3,5-PDCA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. Pretpostavljene strukture dobijenih kompleksa potvrdila je elementalna analiza. Koordinacija između Ni(II) i liganda 3,5-PDCA je ostvarena na isti način kao i u slučaju sinteze sa Cu(II)-jonom, pri čemu je dobijeno jedinjenje pretpostavljene molekulske formule $[\text{Ni}(\text{3,5-PDCA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

- Mehanohemijskom sintezom između $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ i 4-nitro-3-pirazolkarboksilne kiseline (N-3-PCA) dobijeno je kompleksno jedinjenje u kome je ostvaren isti način koordinacije metalnog jona za ligand kao i u slučaju sinteze iz rastvora. Isti način koordinacije je ostvaren i u slučaju sinteze kompleksa $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ sa istim ligandom. Analizom proizvoda mehanohemijske sinteze između $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ i liganda N-3-PCA zaključuje se da je dobijeno jedinjenje molekulske formule $[\text{Ni}(\text{N-3-PCA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

Izvođenje reakcija sa različitim dužinama miješanja je pokazalo da se proizvodi dobijaju za kratko vrijeme. U slučaju svih sinteza reakcija je završena u toku 3 minuta, osim u slučaju miješanja $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ i N-3-PCA, gdje je reakcija završena u toku 15 minuta. Sinteza dobijenih kompleksa primjenom mehanohemije brža je od do sada ispitivanih sinteza iz rastvora.

Proizvodi svih sinteza su podvrgnuti post-tretmanu, tretirani su ledom. Analizom FTIR rezultata se zaključilo da tretiranjem nije došlo do promjene u strukturi proizvoda, te da nikakvo naknadno tretiranje proizvoda nije potrebno i da se izvedenim mehanohemijskim metodama dobijaju čisti proizvodi.

Uzimajući u obzir da rezultati ovog istraživanja potvrđuju da se primjenom mehaničkog mljevenja ostvaruje koordinacija Cu(II)- i Ni(II)-jona sa ligandima 3,5-pirazoldikarboksilnom kiselinom i 4-nitro-3-pirazolkarboksilnom kiselinom, jedna od ključnih prednosti ovog pristupa je mogućnost sinteze kompleksnih jedinjenja bez upotrebe rastvarača. Dodatne prednosti uključuju kraće trajanje sinteze, jednostavniju opremu, manji broj reakcionih koraka i smanjenu potrošnju energije. Zbog ovih pogodnosti, sinteze opisane u ovom radu mogu se smatrati ekološki održivim.

U budućim istraživanjima planirana je primjena dodatnih metoda strukturne analize radi sveobuhvatnijeg proučavanja strukture i svojstava sintetisanih kompleksa. Ispitaće se i mogućnost njihove prekrystalizacije. S obzirom na to da kompleksi s pirazolima pokazuju antibakterijsko i antifungalno dejstvo, otvara se mogućnost ispitivanja bioaktivnih svojstava proizvoda dobijenih mehanohemijskom sintezom.

6. LITERATURA

1. Stolar, T., & Užarević, K. (2020). *Mechanochemistry: an efficient and versatile toolbox for synthesis, transformation, and functionalization of porous metal–organic frameworks*. *CrystEngComm*, 22(27), 4511–4525. doi:10.1039/d0ce00091d
2. Chkirate K., Karrouchi K., Chakchak H., Mague J. T., Radi S., Adarsh N. N., Li W., Talbaoui A., Essassi E. M. & Garcia Y. (2022). *Coordination complexes constructed from pyrazole-acetamide and pyrazole-quinoxaline: effect of hydrogen bonding on the self-assembly process and antibacterial activity* *RSC Adv.* 12(9): 5324–5339. doi:10.1039/d1ra09027e
3. Ansari A., Ali A., Asif M. & S. (2017). *Review: biologically active pyrazole derivates*. *New Journal of Chemistry*, 41, 16-41. doi:10.1039/C6NJ03181A
4. Howard, J. L., Cao, Q., & Browne, D. L. (2018). *Mechanochemistry as an emerging tool for molecular synthesis: what can it offer?* *Chemical Science*, 9(12), 3080–3094. doi:10.1039/c7sc05371a
5. Neelam V. D. & Neelam A. K. N. (2023). *Solvent-free Mechanochemical synthesis of organic compounds: Review Article*. *Journal of Pharma Insights and Research*, 1(2), 007-014. <https://jopir.in/index.php/journals/article/view/28>
6. Do J.L., & Friščić T. (2017) *Mechanochemistry: A Force of Synthesis*, *ACS Centi Sci.* 3(1): 13-19, doi: 10.1021/acscentsci.6b00277
7. Jenna Cantway. (2020). *Solvent-Free Synthesis of Metal Coordination Compounds Using Ball Mills*. *Masters Theses / Specialist Projects*. Wester Kentucky University
8. Takacs L. (2013). *The historical development of mechanochemistry*. *Chemical Society Reviews*. 2013,42, 7649-7659. <https://doi.org/10.1039/C2CS35442J>
9. Joshi D.R. & Adhikari N. (2019). *An Overview on Common Organic Solvents and Their Toxicity*. *British Journal of Pharmaceutical Research*. ISSN: 2456-9119
10. Ying, P., Yu, J., & Su, W. (2021). *Liquid-Assisted Grinding Mechanochemistry in the Synthesis of Pharmaceuticals*. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 363(5), 1246–1271. doi:10.1002/adsc.202001245
11. Kumar, M., Xiong, X., Wan, Z., Sun, Y., Tsang, D. C. W., Gupta, J., & Sik Ok, Y. (2020). *Ball milling as a mechanochemical technology for fabrication of novel biochar nanomaterials*. *Bioresource Technology*, 123613. doi: 10.1016/j.biortech.2020.123613
12. Balaž P., Achimovičova, Balaž M., Billik P., Cherkezova-Zheleva Z., Criado J. M., Delogu F., Dutkova E., Gaffet E., Gotor F. J., Kumar R. Mitov I., Rojac T., Senna M., Streletkii A. & Wieczorek-Ciurowa K. (2013) *Hallmarks of mechanochemistry: from nanoparticles to technology*. *Chem. Soc. Rev.*, 42, 7571-7637. doi: 10.1039/c3cs35468g

-
13. Floyd K., Gonnet L., Friščić T. & Batteas J. (2024). *The role of the milling environment on the copper-catalysed mechanochemical synthesis of tolbutamide*. *RSC Mechanochem.* (1), 289-295. doi:10.1039/D4MR00031E
14. Zdujić, M., Jovalekić, Č., Karanović, L., Mitrić, M., Poleti, D., & Skala, D. (1998). *Mechanochemical treatment of α -Fe₂O₃ powder in air atmosphere*. *Materials Science and Engineering: A*, 245(1), 109–117. doi:10.1016/s0921-5093(97)00715-6
15. Mack, J., & Andersen, J. (2018). *Insights into mechanochemical reactions at targetable and stable, sub-ambient temperatures*. *Angewandte Chemie International Edition*. doi: 10.1002/anie.201805263
16. Tarraste, M., Kübarsepp, J., Juhani, K., Kolnes, M., & Viljus, M. (2019). *High Energy Milling of WC-FeCr Cemented Carbide*. *Key Engineering Materials*. 799, 136-141. doi: 10.4028/www.scientific.net/kem.799.136
17. Juribašić, M., Užarević, K., Gracin, D., & Ćurić, M. (2014). *Mechanochemical C–H bond activation: rapid and regioselective double cyclopalladation monitored by in situ Raman spectroscopy*. *Chem. Commun.*, 50(71), 10287–10290. doi: <https://doi.org/10.1039/C4CC04423A>
18. Arhangelskis M., Bučar D.K., Bordignon S., Chierotti M.R., Stratford S.A, Voinovich D., Jones W., & Hasa D. (2020). *Mechanochemical reactivity inhibited, prohibited and reversed by liquid additives: ewamples from crystal-form screens*. *Chem.Sci.*, 2021,03264-3269. doi: 10.1039/d0sc05071g
19. Martinez V., Stolar T., Karadeniz B., Brekalo I, & Užarević K., (2023). *Advancing mechanochemical synthesis by combining milling with different energy sources*. *Nature Reviews Chemistry*. 7,51-65 (2023)
20. Chen, D., & Xiao, T. (2010). *One-Step Synthesis of Zn to Single-Phase Nanocrystalline ZnO by Solid-Liquid Reaction Ball Milling Assisted by Ultrasonic Wave*. *Journal of the American Ceramic Society*, 93(9), 2675–2678. doi: 10.1111/j.1551-2916.2010.03820.x
21. Titi. H. M., Do. J.L., Howarth A. J., Nagapudi K. & Friščić T. (2020). *Simple, scalable mechanosynthesis of metal-organic frameworks using liquid-assisted resonant acoustic mixing (LA-RAM)*. *Chem. Sci.* 11,7578-7584. doi: 10.1039/D0SC00333F
22. Štrukil, V., & Sajko, I. (2017). *Mechanochemically-assisted solid-state photocatalysis (MASSPC)*. *Chemical Communications*, 53(65), 9101–9104. doi: 10.1039/c7cc03510a
23. Fantozzi N., Porcheddu A., Virieux D., Garcia F. & Colacino E. (2023). *Green metrics in mechanochemistry*. *Chem. Soc. Rev.* 52, 6680-6714. doi: 10.1039/D2CS00997H

-
24. Michalchuk, A. A. L., Tumanov, I. A., Drebuschak, V. A., & Boldyreva, E. V. (2014). *Advances in elucidating mechanochemical complexities via implementation of a simple organic system. Faraday Discuss.*, 170, 311–335. doi: 10.1039/c3fd00150d
25. Hirose, F., & Iwasaki, T. (2021). *Dependence of the dissipated energy of particles on the sizes and numbers of particles and balls in a planetary ball mill. Chemical Engineering Research and Design*, 167, 84–95. doi: 10.1016/j.cherd.2020.12.024
26. Matveev A., Zhukov I., Ziatdinov M., & Zhukov A. (2020). *Planetary Milling and Self-Propagating High-Temperature Synthesis of Al-TiB₂ Composites. Materials* 2020, 13(5), 1050. doi.org/10.3390/ma13051050
27. Hongo, T., Yoshino, S., Yamazaki, A., Yamasaki, A., & Satokawa, S. (2012). *Mechanochemical treatment of vermiculite in vibration milling and its effect on lead (II) adsorption ability. Applied Clay Science*, 70, 74–78. doi: 10.1016/j.clay.2012.09.016
28. Kumar, N., & Biswas, K. (2015). *Fabrication of novel cryomill for synthesis of high purity metallic nanoparticles. Review of Scientific Instruments*, 86(8), 083903. doi:10.1063/1.4929325
29. Andersen, J., Brunemann, J., & Mack, J. (2019). *Exploring stable, sub-ambient temperatures in mechanochemistry via a diverse set of enantioselective reactions. Reaction Chemistry & Engineering*. 4, 1229–1236. doi:https://doi.org/10.1039/C9RE00027E
30. Cindro, N., Tireli, M., Karadeniz, B., Mrla, T., & Užarević, K. (2019). *Investigations of Thermally-Controlled Mechanochemical Milling Reactions. ACS Sustainable Chemistry & Engineering*. 7(19), 16301–16309. doi:10.1021/acssuschemeng.9b03319
31. Thorwirth, R., Bernhardt, F., Stolle, A., Ondruschka, B., & Asghari, J. (2010). *Switchable Selectivity during Oxidation of Anilines in a Ball Mill. Chemistry - A European Journal*. 16(44), 13236–13242. doi: 10.1002/chem.201001702
32. Schmidt, R., Thorwirth, R., Szuppa, T., Stolle, A., Ondruschka, B., & Hopf, H. (2011). *Fast, Ligand- and Solvent-Free Synthesis of 1,4-Substituted Buta-1,3-dienes by Cu-Catalyzed Homocoupling of Terminal Alkynes in a Ball Mill. Chemistry - A European Journal*, 17(29), 8129–8138. doi: 10.1002/chem.201100604
33. Jia, K.-Y., Yu, J.-B., Jiang, Z.-J., & Su, W.-K. (2016). *Mechanochemically Activated Oxidative Coupling of Indoles with Acrylates through C–H Activation: Synthesis of 3-Vinylindoles and β,β -Diindolyl Propionates and Study of the Mechanism. The Journal of Organic Chemistry*, 81(14), 6049–6055. doi: 10.1021/acs.joc.6b01138
34. Fulmer, D. A., Shearouse, W. C., Medonza, S. T., & Mack, J. (2009). *Solvent-free Sonogashira coupling reaction via high speed ball milling. Green Chemistry*, 11(11), 1821. doi: 10.1039/b915669k

-
35. Pickhardt, W., Graetz, S., & Borchardt, L. (2020). *Direct Mechanocatalysis – Using Milling Balls as Catalysts*. *Chemistry – A European Journal*. doi:10.1002/chem.202001177
36. Chen, L., Bovee, M. O., Lemma, B. E., Keithley, K. S. M., Pilson, S. L., Coleman, M. G., & Mack, J. (2015). *An Inexpensive and Recyclable Silver-Foil Catalyst for the Cyclopropanation of Alkenes with Diazoacetates under Mechanochemical Conditions*. *Angewandte Chemie International Edition*, 54(38), 11084–11087. doi:10.1002/anie.201504236
37. Haley, R. A., Zellner, A. R., Krause, J. A., Guan, H., & Mack, J. (2016). *Nickel Catalysis in a High Speed Ball Mill: A Recyclable Mechanochemical Method for Producing Substituted Cyclooctatetraene Compounds*. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 4(5), 2464–2469. doi: 10.1021/acssuschemeng.6b00363
38. Hasa, D., Miniussi, E., & Jones, W. (2016). *Mechanochemical Synthesis of Multicomponent Crystals: One Liquid for One Polymorph? A Myth to Dispel*. *Crystal Growth & Design*, 16(8), 4582–4588. doi: 10.1021/acs.cgd.6b00682
39. Getsoian, A., Lodaya, R., & Blackburn, A. (2008). *One-solvent polymorph screen of carbamazepine*. *International Journal of Pharmaceutics*, 348(1-2), 3–9. doi: 10.1016/j.ijpharm.2007.06.053
40. Friščić, T., Childs, S. L., Rizvi, S. A. A., & Jones, W. (2009). *The role of solvent in mechanochemical and sonochemical cocrystal formation: a solubility-based approach for predicting cocrystallisation outcome*. *CrystEngComm*, 11(3), 418–426. doi: 10.1039/b815174a
41. Ardila-Fierro, K. J., & Hernández, J. G. (2021). *Sustainability Assessment of Mechanochemistry by Using the Twelve Principles of Green Chemistry*. *ChemSusChem*, 14(10), 2145–2162. doi:10.1002/cssc.202100478
42. Beillard, A., Métro, T.-X., Bantreil, X., Martinez, J., & Lamaty, F. (2017). *Cu(0), O₂ and mechanical forces: a saving combination for efficient production of Cu–NHC complexes*. *Chemical Science*, 8(2), 1086–1089. doi:10.1039/c6sc03182j
43. Szuppa, T., Stolle, A., Ondruschka, B., & Hopfe, W. (2010). *An Alternative Solvent-Free Synthesis of Nopinone under Ball-Milling Conditions: Investigation of Reaction Parameters*. *ChemSusChem*, 3(10), 1181–1191. doi:10.1002/cssc.201000122
44. Schmidt, R., Stolle, A., & Ondruschka, B. (2012). *Aromatic substitution in ball mills: formation of aryl chlorides and bromides using potassium peroxomonosulfate and NaX*. *Green Chemistry*, 14(6), 1673. doi:10.1039/c2gc16508b
45. Wang, G.-W., & Gao, J. (2012). *Solvent-free bromination reactions with sodium bromide and oxone promoted by mechanical milling*. *Green Chemistry*, 14(4), 1125. doi:10.1039/c2gc16606b

-
46. Shen, F., Xiong, X., Fu, J., Yang, J., Qiu, M., Qi, X., & Tsang, D. C. W. (2020). *Recent advances in mechanochemical production of chemicals and carbon materials from sustainable biomass resources*. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 130, 109944. doi: 10.1016/j.rser.2020.109944
47. Li Y., Li S., Xu X., Meng H., Lu Z. & Li C. (2023). *Mechanochemical synthesis of oxygenated alkynyl carbon materials with excellent Hg(II) adsorption performance from CaC₂ and carbonates*. *Green Energy & Environment*, 8(1), 275-282. <https://doi.org/10.1016/j.gee.2021.04.007>
48. Tiwary, C. S., Kishore, S., Vasireddi, R., Mahapatra, D. R., Ajayan, P. M., & Chattopadhyay, K. (2017). *Electronic waste recycling via cryo-milling and nanoparticle beneficiation*. *Materials Today*, 20(2), 67–73. doi: 10.1016/j.mattod.2017.01.015
49. Howard, J. L., Sagatov, Y., Repousseau, L., Schotten, C., & Browne, D. L. (2017). *Controlling reactivity through liquid assisted grinding: the curious case of mechanochemical fluorination*. *Green Chemistry*, 19(12), 2798–2802. doi:10.1039/c6gc03139k
50. Collom, S. L., Anastas, P. T., Beach, E. S., Crabtree, R. H., Hazari, N., & Sommer, T. J. (2013). *Differing selectivities in mechanochemical versus conventional solution oxidation using Oxone*. *Tetrahedron Letters*, 54(19), 2344–2347. doi: 10.1016/j.tetlet.2013.02.056
51. Szuppa, T., Stolle, A., Ondruschka, B., & Hopfe, W. (2010). *Solvent-free dehydrogenation of γ -terpinene in a ball mill: investigation of reaction parameters*. *Green Chemistry*, 12(7), 1288. doi:10.1039/c002819c
52. Tan, D., & García, F. (2019). *Main group mechanochemistry: from curiosity to established protocols*. *Chemical Society Reviews*. doi:10.1039/c7cs00813a
53. Michalchuk, A. A. L., & Emmerling F. (2022). *Time-Resolved In Situ Monitoring of Mechanochemical Reactions*. *Angewandte Chemie*, 61(21). doi: /10.1002/anie.202117270
54. Leger M. E., Guo J., MacMillan B., Titi H. M., Frišić T., Balcom B & Blight B. A. (2023). *In situ monitoring of mechanochemical MOF formation by NMR relaxation time correlation*. *Phys. Chem.* 26, 543-550. doi:10.1039/D3CP05555H
55. Alić J., Lončarević A., Etter M., Rubčić M., Štefanić Z., Šekutor M., Užarević K. & Stolar T. (2024) *Direct in situ measurement of polymorphic transition temperatures under thermos-mechanochemical conditions*. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 26, 4840-4844. doi:10.1039/D3CP04364A
56. Linberg K., Sander P. C., Emmerling F. & Michalchuk A. A. L.(2024). *In situ investigation of controlled polymorphism on mechanochemistry at elevated temperature*. *RSC Mechanochem.* 1,43-49. doi:10.1039/D3MR00019B

-
57. Rathmann T., Petersen H., Reichie S., Schmidt W., Amrute A. P., Etter M. & Weindenthaler C. (2021). *In situ synchrotron x-ray diffraction studies monitoring mechanochemical reactions of hard material: Challenges and limitations. Review of scientific Instruments*, 92(11). <https://doi.org/10.1063/5.0068627>
58. Kleine, T., Buendia, J., & Bolm, C. (2013). *Mechanochemical degradation of lignin and wood by solvent-free grinding in a reactive medium. Green Chem.*, 15(1), 160–166. doi:10.1039/c2gc36456e
59. Štrukil, V., Gracin, D., Magdysyuk, O. V., Dinnebier, R. E., & Friščić, T. (2015). *Trapping Reactive Intermediates by Mechanochemistry: Elusive Aryl N-Thiocarbamoylbenzotriazoles as Bench-Stable Reagents. Angew Chem Int Ed Engl* 13;54(29):8440-3 doi: 10.1002/anie.201502026.
60. Shi, Y. X., Xu, K., Clegg, J. K., Ganguly, R., Hirao, H., Friščić, T., & García, F. (2016). *The First Synthesis of the Sterically Encumbered Adamantoid Phosphazane $P_4(N^tBu)_6$: Enabled by Mechanochemistry. Angewandte Chemie International Edition*, 55(41), 12736–12740. doi:10.1002/anie.201605936
61. Tan, D., Štrukil, V., Mottillo, C., & Friščić, T. (2014). *Mechanosynthesis of pharmaceutically relevant sulfonyl-(thio)ureas. Chem. Commun.*, 50(40), 5248–5250. doi:10.1039/c3cc47905f
62. Crawford, D., Casaban, J., Haydon, R., Giri, N., McNally, T., & James, S. L. (2015). *Synthesis by extrusion: continuous, large-scale preparation of MOFs using little or no solvent. Chemical Science*, 6(3), 1645–1649. doi:10.1039/c4sc03217a
63. Cao, Q., Howard, J. L., Crawford, D. E., James, S. L., & Browne, D. L. (2018). *Translating solid state organic synthesis from a mixer mill to a continuous twin screw extruder. Green Chemistry*. doi:10.1039/c8gc02036a
64. Kumar, V., Kaur, K., Gupta, G. K., & Sharma, A. K. (2013). *Pyrazole containing natural products: Synthetic preview and biological significance. European Journal of Medicinal Chemistry*, 69, 735–753. doi: 10.1016/j.ejmech.2013.08.053
65. Pérez, J., & Riera, L. (2009). *Pyrazole Complexes and Supramolecular Chemistry. European Journal of Inorganic Chemistry*, 2009(33), 4913–4925. doi:10.1002/ejic.200900694
66. Kumar, V., Aggarwal, R., Tyagi, P., & Singh, S. (2005). *Synthesis and antibacterial activity of some new 1-heteroaryl-5-amino-4-phenyl-3-trifluoromethylpyrazoles. European Journal of Medicinal Chemistry*, 40(9), 922–927. doi: 10.1016/j.ejmech.2005.03.021
67. Viciano-Chumillas, M., Tanase, S., de Jongh, L. J., & Reedijk, J. (2010). *Coordination Versatility of Pyrazole-Based Ligands towards High-Nuclearity Transition-Metal and Rare-Earth Clusters. European Journal of Inorganic Chemistry*, 2010(22), 3403–3418. doi:10.1002/ejic.201000412

-
68. Fustero, S., Sánchez-Roselló, M., Barrio, P., & Simón-Fuentes, A. (2011). *From 2000 to Mid-2010: A Fruitful Decade for the Synthesis of Pyrazoles*. *Chemical Reviews*, 111(11), 6984–7034. doi:10.1021/cr2000459
69. Sugimoto, N., Watanabe, H., & Ide, A. (1960). *The synthesis of l- α -amino- β -(pyrazolyl-N)-propionic acid in Citrullus vulgaris*. *Tetrahedron*, 11(4), 231–233. doi:10.1016/s0040-4020(01)93171-0
70. Rolland-Fulcrand, V., Haroune, N., Roumestant, M. L., & Martinez, J. (2000). *Efficient chemoenzymatic synthesis of enantiomerically pure β -heterocyclic amino acid derivatives*. *Tetrahedron: Asymmetry*, 11(23), 4719–4724. doi:10.1016/s0957-4166(00)00463-8
71. Secrieru, O'Neill, & Cristiano. (2019). *Revisiting the Structure and Chemistry of 3(5)-Substituted Pyrazoles*. *Molecules*, 25(1), 42. doi:10.3390/molecules25010042
72. Ghosh, S. (2019). *Cisplatin: The First Metal Based Anticancer Drug*. *Bioorganic Chemistry*, 102925. doi: 10.1016/j.bioorg.2019.102925
73. Sakai K., Tomita Y., Ue T., Goshima K., Ohminato M., Tsubomura T., Matsumoto K., Ohmura K., & Kawakami K. (2000). *Syntheses, antitumor activity, and molecular mechanics studies of cis-PtCl₂(pzH)₂ (pzH=pirazol) and related complexes. Crystal structure of a novel Magnus-type double-salt [Pt(pzH)₄][PtCl₄][cis-PtCl₂(pzH)₂]₂ involving two perpendicularly aligned 1D chains*. *Inorganica Chimica Acta*. Vol 297, 1-2, pages 64-71. doi:10.1016/S0020-1693(99)00287-X
74. Smirnov, V. (1997). *Fluviols, bicyclic nitrogen-rich antibiotics produced by Pseudomonas fluorescens*. *FEMS Microbiology Letters*, 153(2), 357–361. doi:10.1016/s0378-1097(97)00274-7
75. Draoui Y., Radi S., Tanan A., Oulmidi A., Miras H. N., Benabbes R., Ouahhoudo S., Mamri S., Rotaru A. & Garcia Y. (2022). *Novel family of bis-pyrazole coordination complexes as potent antibacterial and antifungal agents*. *RSC Advances*, 28(12), 17755-17764. <https://doi.org/10.1039/D2RA03414J>
76. Mahadaoui A. E., Radi S., Draoui Y., Massaoudi M. E., Ouahhoud S., Asehraou A., Bentouhami N. E., Saalaoui E., Benabbes R., Robeyns K., & Garcia Y. (2024). *Synthesis, Crystal Structures, Genotoxicity, and Antifungal and Antibacterial Studies of Ni(II) and Cd(II) Pyrazole Amide Coordination Complexes*, *Molecules*. 29(5)1186. <https://doi.org/10.3390/molecules29051186>
77. Çalışkan, B., Yılmaz, A., Evren, İ., Menevşe, S., Uludag, O., & Banoglu, E. (2012). *Synthesis and evaluation of analgesic, anti-inflammatory, and anticancer activities of new pyrazole-3(5)-carboxylic acid derivatives*. *Medicinal Chemistry Research*, 22(2), 782–793. doi:10.1007/s00044-012-0072-4

-
- 78.** Vijesh, A. M., Isloor, A. M., Shetty, P., Sundershan, S., & Fun, H. K. (2013). *New pyrazole derivatives containing 1,2,4-triazoles and benzoxazoles as potent antimicrobial and analgesic agents.* *European Journal of Medicinal Chemistry*, 62, 410–415. doi: 10.1016/j.ejmech.2012.12.057
- 79.** Kumar, V., Aggarwal, R., Tyagi, P., & Singh, S. (2005). *Synthesis and antibacterial activity of some new 1-heteroaryl-5-amino-4-phenyl-3-trifluoromethylpyrazoles.* *European Journal of Medicinal Chemistry*, 40(9), 922–927. doi: 10.1016/j.ejmech.2005.03.021
- 80.** Aggarwal, R., Kumar, V., Tyagi, P., & Singh, S. P. (2006). *Synthesis and antibacterial activity of some new 1-heteroaryl-5-amino-3H/methyl-4-phenylpyrazoles.* *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14(6), 1785–1791. doi: 10.1016/j.bmc.2005.10.026
- 81.** Verma, D., Kumar, R., & Namboothiri, I. N. N. (2013). *Synthesis of Withasomnines and Their Non-natural Analogues from Aldehydes and 4-Nitro-1-butanol in Three Steps.* *The Journal of Organic Chemistry*, 78(7), 3482–3486. doi:10.1021/jo400207u
- 82.** Onoa G. B., Moreno A., Font-Bardia M., Solans X., Perez J. M., & Alonso C. (1999). *Structural and cytotoxic study of new Pt(II) and Pd(II) complexes with the bi-heterocyclic ligand mepirazole.* *Journal of Inorganic Biochemistry*, 75(3), 205–212. doi:10.1016/S0162-0134(99)00089-6
- 83.** Xia, D., Cheng, X., Liu, X., Zhang, C., Wang, Y., Liu, Q., ... Lv, X. (2021). *Discovery of Novel Pyrazole Carboxylate Derivatives Containing Thiazole as Potential Fungicides.* *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 69(30), 8358–8365. doi: 10.1021/acs.jafc.1c01189
- 84.** Radović A., Latinović N. & Jaćimović Ž. (2012). *The Influence of Some Pyrazole Derivates and matching Newly Synthesized Ni(II) Complexes in the Inhibition of Phomopsis viticola(Sacc.) Sacc.* *Research Journal of Chemistry and Environment*. 16(1):7-14.
- 85.** Latinović N., Jaćimović Ž., Latinović J., Kosović M. & Vlahović M. (2021). *Study on fungicidal activity of newly synthesized complex compounds of Cu(II), Zn(II) and Ni(II).* *Agriculture & Forestry*. 67(1), 27-33. doi: 10.17707/AgricultForest.67.1.02.
- 86.** Patent number 03496 (11)03496, (51) A01N 3/00, (21) P-2019-204, (54) *Pyrazole derivative and its cobalt complexes for the control of fungi Phomopsis viticola.* Sacc., Bioextra, Pz, Intellectual property gazette of Montenegro, 20.01.2020., ISSN 1800-8003
- 87.** Hirata, K., Yoshitomi, S., Dwi, S., Iwabe, O., Mahakant, A., Polchai, J., & Miyamoto, K. (2004). *Generation of reactive oxygen species undergoing redox cycle of nostocine A: a cytotoxic violet pigment produced by freshwater cyanobacterium Nostoc spongiaeforme.* *Journal of Biotechnology*, 110(1), 29–35. doi: 10.1016/j.jbiotec.2003.12.014

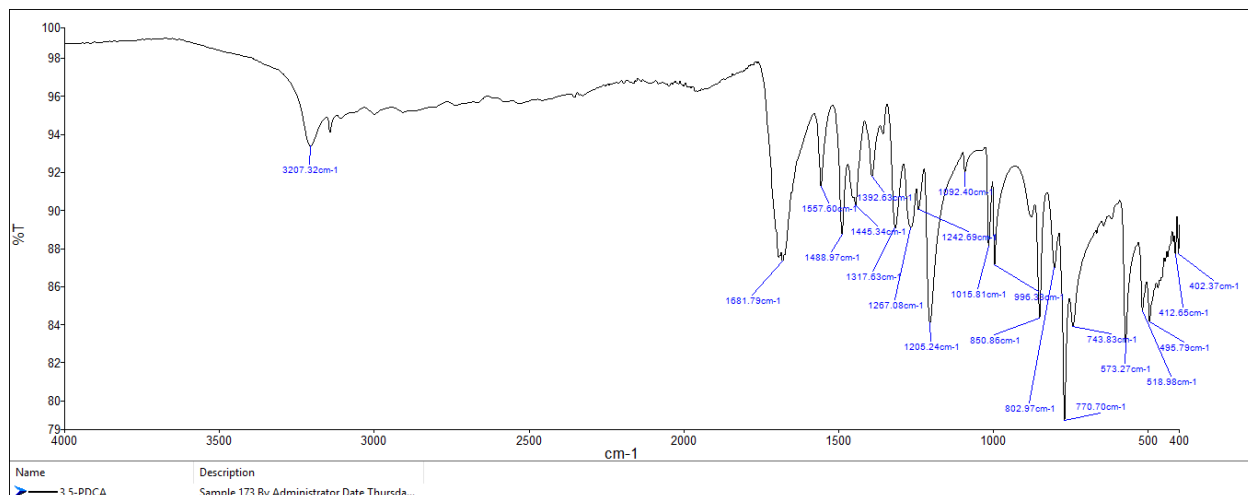
-
88. Wang, J.-J., Zhang, B., Shu, H.-M., Du, C.-Q., & Hu, H.-M. (2007). A two-dimensional coordination polymer containing linear trinuclear copper(II) clusters. *Acta Crystallographica Section E Structure Reports Online*, 63(8), m2190–m2190. doi:10.1107/s1600536807034927
89. King, P., Clérac, R., Anson, C. E., Coulon, C., & Powell, A. K. (2003). Antiferromagnetic Three-Dimensional Order Induced by Carboxylate Bridges in a Two-Dimensional Network of $[\text{Cu}_3(\text{dcp})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$ Trimers. *Inorganic Chemistry*, 42(11), 3492–3500. doi: 10.1021/ic0261777
90. Sakagami, N., Nakahanada, M., Ino, K., Hioki, A., & Kaizaki, S. (1996). Syntheses and Characterization of (Diamine-*N,N'*-dikarboksilato)hromat(III) Dinuclear Complexes Gridged by Pyrazole-3,5-dicarboxylate: X-ray Structures of $\text{Na}[\text{Cr}_2(\text{edda})_2(\mu\text{-pzdc})]\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ and $\text{Na}[\text{Cr}_2(\text{trdda})_2(\mu\text{-pzdc})]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$. *Inorg. Chem.* 1996, 35(3), 683–688.
91. Yang, J.-H., Zheng, S.-L., Yu, X.-L., & Chen, X.-M. (2004). Syntheses, Structures, and Photoluminescent Properties of Three Silver(I) Cluster-Based Coordination Polymers with Heteroaryldicarboxylate. *Crystal Growth & Design*, 4(4), 831–836. doi: 10.1021/cg0342258
92. Radi, S., Yahyi, A., Ettouhami, A., Chaudhary Jha, A., Adarsh, N. N., Robeyns, K., & Garcia, Y. (2015). Synthesis and crystal structures of mononuclear CuII/CoII coordination complexes from pyrazole-dicarboxylate acid derivatives. *Polyhedron*, 85, 383–388. doi: 10.1016/j.poly.2014.08.059
93. Chen, Y., Liu, C.-B., Gong, Y.-N., Zhong, J.-M., & Wen, H.-L. (2012). Syntheses, crystal structures and antibacterial activities of six cobalt(II) pyrazole carboxylate complexes with helical character. *Polyhedron*, 36(1), 6–14. doi: 10.1016/j.poly.2012.01.017
94. Vurucu B., Mert S., Koldas S., Demirtas I., & Kasimogullari R. (2023). Design, synthesis and biological evaluation of novel pyrazole derivatives bearing sulfonamide scaffold as antiproliferative agents. *Journal of the Iranian Chemical Society*. 20, 1107–1118.
95. Ozkul S., Tunca E., Mert S., Bayrakdar A. & Kasimogullari R. (2024). Synthesis, molecular docking analysis, drug-likeness evaluation, and inhibition potency of new pyrazole-3,4-dicarboxamides incorporating sulfonamide moiety as carbonic anhydrase inhibitor. *Journal of Biochemical and Molecular toxicology*. 38(4). <https://doi.org/10.1002/jbt.23704>
96. Dahmani M., Harit T., Et-touhami A., Yahyi A., Eddike D., Tillard M. & Benabbes R. (2021) Two novel macrocyclic organotin (IV) carboxylates base on bipyrazoledicarboxylic acid derivatives: Syntheses, crystal structures and antifungal activities. *Journal of Organometallic Chemistry*. 948. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2021.121913>
97. Adams, C. J., Haddow, M. F., Hughes, R. J. I., Kurawa, M. A., & Orpen, A. G. (2010). Coordination chemistry of platinum and palladium in the solid-state: Synthesis of imidazole and pyrazole complexes. *Dalton Transactions*, 39(15), 3714. doi: 10.1039/b919665j

-
- 98.** Adams, C. J., Kurawa, M. A., & Orpen, A. G. (2010). *Coordination chemistry in the solid state: synthesis and interconversion of pyrazolium salts, pyrazole complexes, and pyrazolate MOFs*. *Dalton Transactions*, 39(30), 6974. doi: 10.1039/c0dt00195c
- 99.** Abubakar T, Kurawa M.A. & Isyaku S. (2019). *Mechanochemical synthesis and characterization of pyrazole and pyrazolates complexes of zinc(II) ions*. *FUDMA Journal of science*. 3(4), 98-104. ISSN online: 2616-1370.
- 100.** Abubakara T., Kurawa M. A. & Isyaku S. (2020). *Solid state synthesis and characterization of prazole and pyrazolates complexes of copper (II) ions*. *Journal of chemical society of Nigeria*. 45(1).
- 101.** Abubakar T., Kurawa M. A., Isyaku S. & Ozoro e. C. (2020). *Solid state synthesis and characterization of pyrazole and pyrazolates complexes of Cobalt(II) ions*. *Bayero Journal of Pure and Applied Sciences*. 12(1). Special Conference Edition. doi: 10.4314/bajopas.v12i1.24S
- 102.** Girija, K. K., Maheswari, P. R., Radha, A. V., Satheesh, S. V., & Rajasekharan, K. N. (2018). *Mechanochemical synthesis of novel 1-[(N-arylthiocarbamoyl)amidino]pyrazoles and their application in thiocarbamoylguanylations*. *Arkivoc*, 2018(3), 315–325. doi:10.24820/ark.5550190.p010.542
- 103.** Medenica M. i Pejić N. *Instrumentalne metode*. Izd. Beograd: Farmaceutski fakultet. 2018. ISBN: 978-86-6273-034-3
- 104.** Jokanović V. *Instrumentalne metode-ključ za razumijevanje nanotehnologije i nanomedicine*. izd.: Beograd. Institut za nukelarne nauke „Vinča”. 2014. ISBN:978-86-7306-123-8
- 105.** Kandiolle W., Theiner J., Keppler B. K. & Kowol. C. R. (2021). *Elemental analysis: an important purity control but prone to manipulations*. *Inorg. Chem. Front*, 9, 412-416 doi: 10.1039/D1QI01379C
- 106.** Bird M. I., Keitel C. & Meredith W. (2017). *Analysis of biochars for C, H, N, O and S by elemental analyser*. *Biochar*
- 107.** Altürk, S., Avcı, D., Tamer, Ö., & Atalay, Y. (2018). *1H –pyrazole–3–carboxylic acid: Experimental and computational study*. *Journal of Molecular Structure*, 1164, 28–36. doi: 10.1016/j.molstruc.2018.03.032
- 108.** Fujisawa, K., Iwamoto, H., Tobita, K., Miyashita, Y., & Okamoto, K. (2009). *Copper(II) nitrate and chloro complexes with sterically hindered tridentate ligands: Influence of ligand framework and charge on their structure and physicochemical properties*. *Inorganica Chimica Acta*, 362(12), 4500–4509. doi: 10.1016/j.ica.2009.05.016

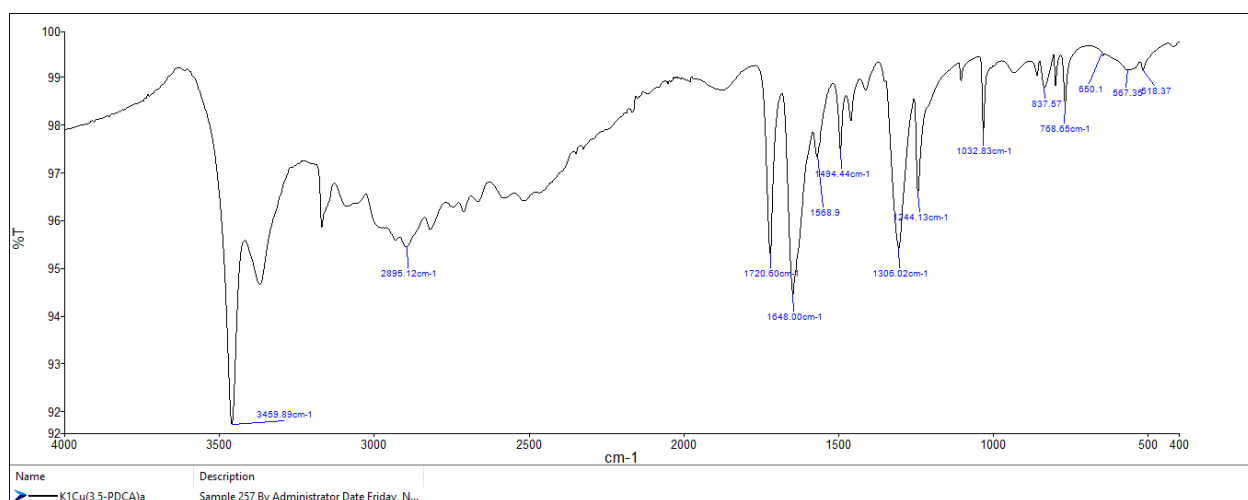
-
- 109.** Ay B. & Yildiz E. (2016). *Conventional and microwave-assisted synthesis and characterization of Ru(III)/Cu(II) complexes containing dicarboxylic acid groups*. *Journal of the Turkish chemical society*. ISSN: 2149-0120
- 110.** Vlasjuk, D., & Łyszczyk, R. (2021). *Effect of Different Synthesis Approaches on Structural and Thermal Properties of Lanthanide(III) Metal–Organic Frameworks Based on the 1H-Pyrazole-3,5-Dicarboxylate Linker*. *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials*, 31(8), 3534–3548. doi: 10.1007/s10904-021-02018-w
- 111.** Massoud, S. S., Chun, H., Wen, R., & Bernal, I. (2002). *Synthesis and Characterization of Nitrato-Triamine-Metal(II) Complexes. Conglomerate Crystallization Part 55. Crystal Structure of [Ni(dien)(O₂NO)(ONO₂)] (I), {[Cu(dien)-(μ-ONO₂)]NO₃}_∞(II), [Zn(dien)(O₂NO)(ONO₂)] (III), [Ni(Medpt)(O₂NO)(ONO₂)] (IV) and [Cu(Medpt)(ONO₂)₂] (V)*. *Journal of Coordination Chemistry*, 55(9), 1065–1078. doi: 10.1080/0095897021000010026
- 112.** Kosović. M., Novaković S., Jaćimović Ž., Latinović N., Marković N. & Đorđević T., Libowitzky E. and Giester G. (2019) *Synthesis, crystal structure and biological activity of a copper (II) complex with 4-nitro-3-pyrazolecarboxylic ligand*. *J. Serb. Chem. Soc.* 85(7) 885-895(2020). <https://doi.org/10.2298/JSC190724133K>
- 113.** Jovović N., Jaćimović Ž & Kosović Perutović M. (2024). *Sustainable synthesis of Ni(II) complex with 3,5-pyrazoledicarboxylic acid as ligand via mechanochemistry*. Twenty-fifth Jubilee Annual Conference on Material Science YUCOMAT 2024 & Thirteenth World Round Table Conference on Sintering XIII WRTCS 2024 Program and Book of Abstracts“, ISBN 978-86-919111-9-5
- 114.** Jovović N., Jaćimović Ž & Kosović Perutović M. (2024). *Solvent-Free Synthesis of Cu(II) Complex with 3,5-Pyrazoledicarboxylic Acid as Ligand*. Book of Abstracts of the 27th Congress of SCTM. ISBN 978-9989-760-20-4
- 115.** Jaćimović Ž., Kosović M., Kastratović V., Hollo B. B., Szecsenyi K. M. & Szilagyi I. M. (2018) *Synthesis and characterization of copper, nickel, cobalt, zinc complexes with 4-nitro-3-pyrazolecarboxylic acid ligand*. *J. Therm. Anal. Calorim.* 133:813-821. doi:10.1007/s10973-018-7229-4

7. PRILOZI

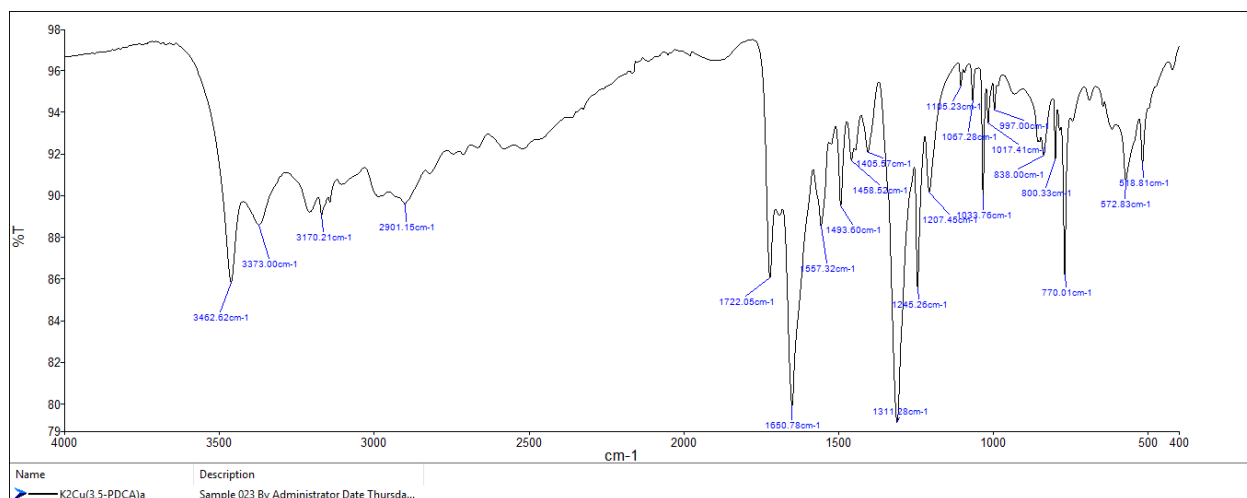
Prilog 1. IR spektar 3,5-PDCA sa označenim karakterističnim pikovima



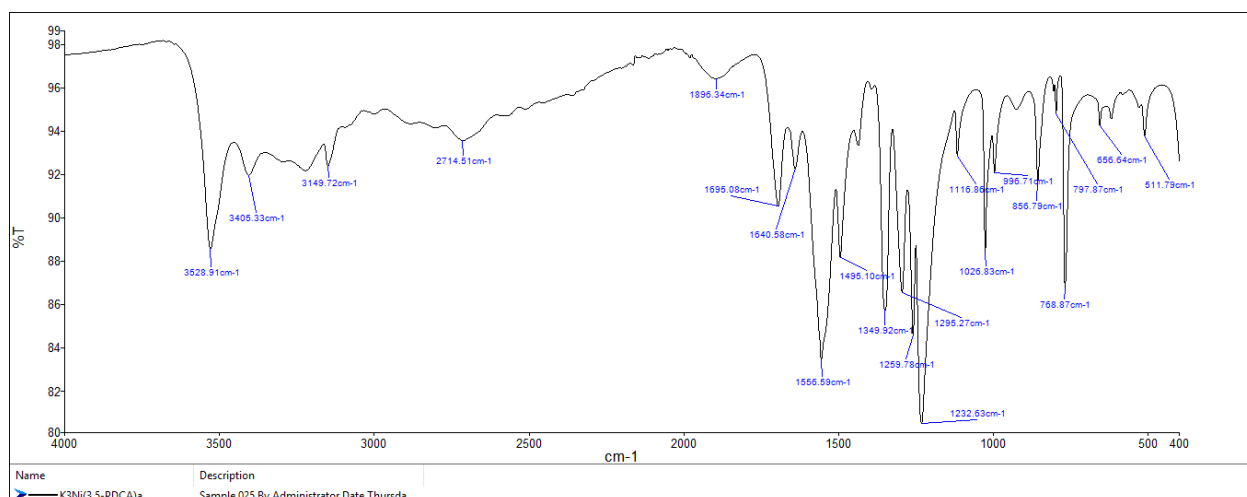
Prilog 2. IR spektar [Cu(3,5-PDCA)₂NO₃H₂O]·7H₂O sa označenim karakterističnim pikovima



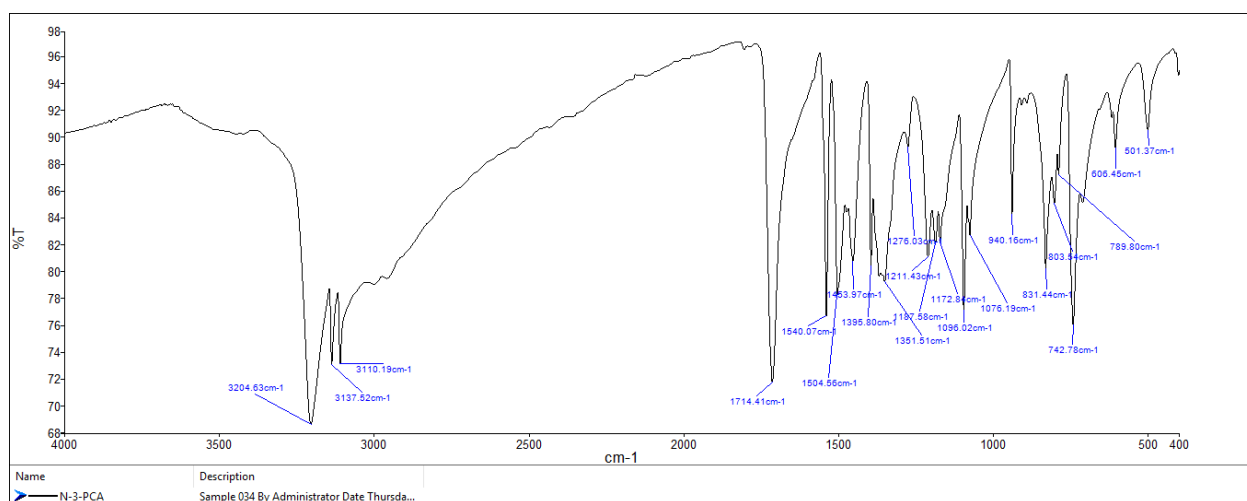
Prilog 3. IR spektar $[\text{Cu}(\text{3,5-PDCA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ sa označenim karakterističnim pikovima



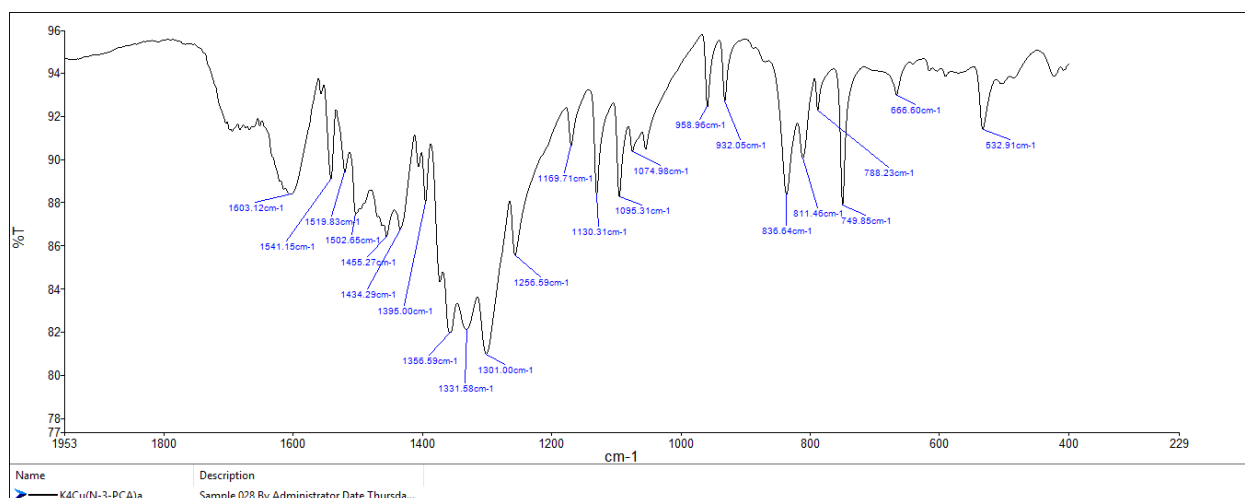
Prilog 4. IR spektar $[\text{Ni}(\text{3,5-PDCA})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ sa označenim karakterističnim pikovima



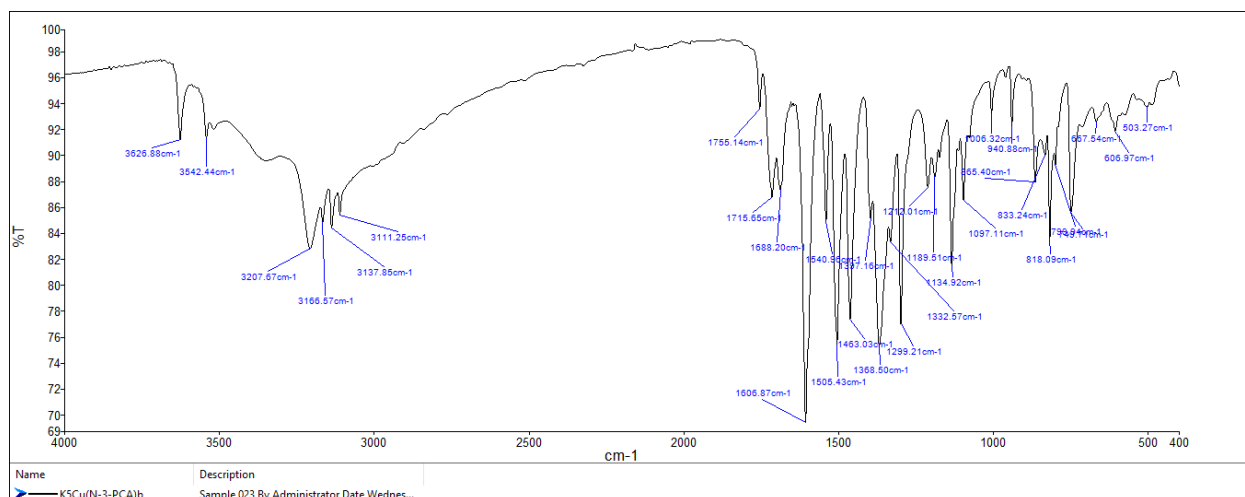
Prilog 5. IR spektar N-3-PCA sa označenim karakterističnim pikovima



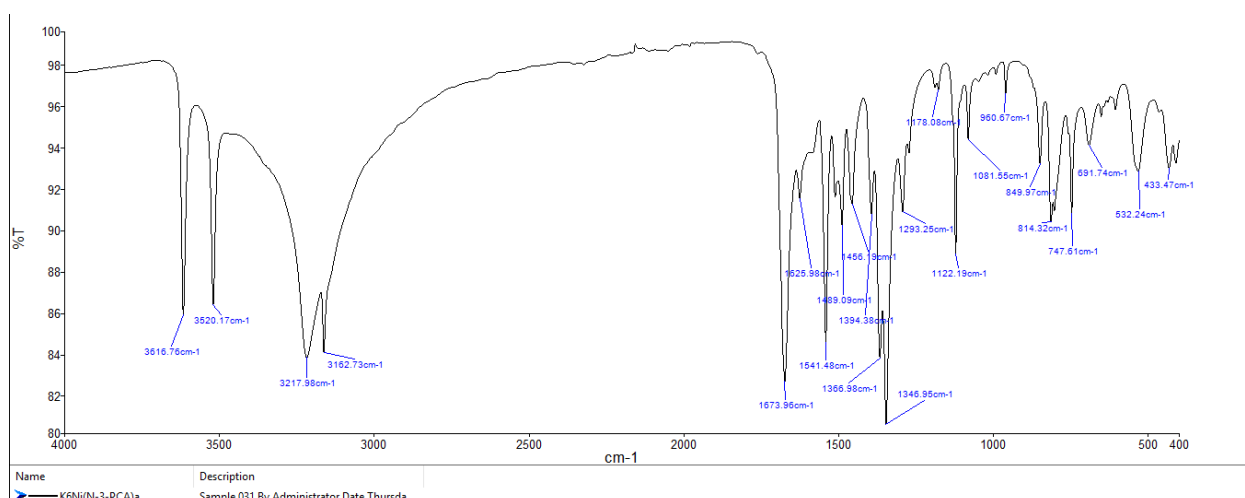
Prilog 6. IR spektar proizvoda sinteze **k4a** sa označenim karakterističnim pikovima



Prilog 7. IR spektar proizvoda sinteze **k5b** sa označenim karakterističnim pikovima



Prilog 8. IR spektar [Ni(N-3-PCA)₂(H₂O)₂].3H₂O sa označenim karakterističnim pikovima



Prilog 9. Izvod publikovan u „Twenty-fifth Jubilee Annual Conference on Material Science YUCOMAT 2024 & Thirteenth World Round Table Conference on Sintering XIII WRTCS 2024 Program and Book of Abstracts“, ISBN 978-86-919111-9-5.

25th YUCOMAT 2024 & XIII WRTCS
Herceg Novi, September 2 - 6, 2024

P.S.III.A.8

Sustainable synthesis of Ni(II) complex with 3,5-pyrazoledicarboxylic acid as ligand via mechanochemistry

Nina Jovović, Željko Jaćimović, Milica Kosović Perutović
*University of Montenegro, Faculty of Metallurgy and Technology, Cetinjski put bb,
81000 Podgorica, Montenegro*

Mechanochemical syntheses are becoming more intensely studied in coordination chemistry because it can support reactions between solids quickly and quantitatively, with either no added solvent or only nominal amounts. Pyrazoles are five-membered heterocyclic organic compounds with a privileged structure, easily coordinated with transition metals, exhibiting a diverse range of agricultural and pharmaceutical activities.

The synthesis of 3,5-pyrazoledicarboxylic acid as a ligand with Ni(II) ions was performed using direct mixing and grinding methods in a zirconium ball mill jar. Syntheses were carried out with varying milling times. Both the direct product and the product obtained after the work-up were examined. The work-up involved adding ice into the jar and ball-milling the mixture. The solid synthesized complexes were characterized by elemental analysis, IR spectroscopy, and UV-Vis spectroscopy. The results reveal that the all obtained metal complexes are pure, single-component, and that the coordination of the metal with the ligand occurs via nitrogen and oxygen atoms after just 3 minutes of mixing.

A special contribution of this research is the development of simple synthesis method which, in a very short time, gives desired product without the use of solvents and additional refining.



Prilog 10. Izvod publikovan u „Book of Abstracts of the 27th Congress of SCTM“, ISBN 978-9989-760-20-4.



27th Congress of SCTM

Sept. 25-28, 2024, Metropol Lake Resort, Ohrid, N. Macedonia

CE P-5

Solvent-Free Synthesis of Cu(II) Complex with 3,5-Pyrazoledicarboxylic Acid as Ligand

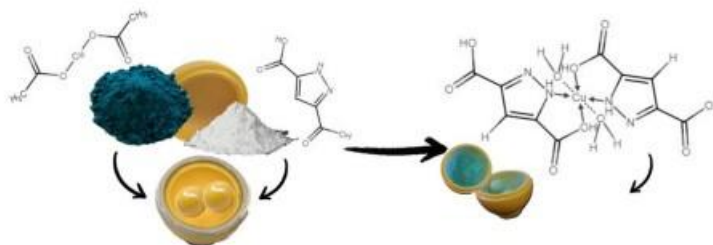
Nina Jovović, Željko Jaćimović and Milica Kosović Perutović*

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

**mkosovic@ucg.ac.me*

Complex pyrazole compounds are primarily synthesized by traditional methods from solution. In order to increase the efficiency of the syntheses by improving the yield, reducing the reaction time and reducing the use of toxic solvents, mechanochemical methods are being investigated as an environmentally friendly alternative.

This research investigates the mechanochemical synthesis of Cu(II) complexes with 3,5-pyrazoledicarboxylic acid as a ligand. Cu(II) salts and the ligand were mixed in a ball mill without the addition of solvent. Different synthesis conditions were tested. Analysis showed that coordination occurred within 3 minutes of mixing. The product was analyzed before and after conducting work-up and it was shown that a pure product was obtained, which increases the efficiency of the synthesis. Characterization of the compound was carried out by elemental analysis, IR spectroscopy and UV-Vis spectroscopy.



Keywords: mechanochemistry, complex, pyrazole, solvent-free synthesis