

# Priprava kompleksnih spojeva s triazolnim derivatima kumarina

---

**Lovrić, Mario**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Department of Chemistry / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Odjel za kemiju**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:182:715260>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-05**

*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Department of Chemistry, Osijek](#)



**Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku**

**Odjel za kemiju**

**Diplomski studij**

**Mario Lovrić**

**Priprava kompleksnih spojeva s triazolnim  
derivatima kumarina**

**Diplomski rad**

**Mentor: doc.dr.sc. Tomislav Balić**

**Komentorica: Izv.prof.dr.sc. Maja Molnar**

**Osijek, 2020.**

*Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku*

*Odjel za kemiju*

*Diplomski studij kemije*

*Znanstveno područje: Prirodne znanosti*

*Znanstveno polje: Kemija*

## **PRIPRAVA KOMPLEKSNIH SPOJEVA S TRIAZOLNIM DERIVATIMA KUMARINA**

**Mario Lovrić**

**Rad je izrađen na:** Odjelu za kemiju

**Mentor:** Doc. dr. sc. Tomislav Balić

### ***Sažetak***

Derivati kumarina su spojevi koji pripadaju klasi heterocikličkih spojeva s benzo- $\alpha$ -pironskom (kumarinskom) jezgrom. Zbog mnoštva derivata kumarina ukratko je opisana njihova podjela, biosinteza i sinteza u laboratoriju te različite biološke aktivnosti kao što su: antitumorska, antivirusna, protuupalna, antikoagulacijska i antioksidacijska aktivnost. Nadalje, opisani su načini stvaranja kompleksnih spojeva pomoću triazolnog prstena. U eksperimentalnom dijelu opisan je postupak pripreme 6 kompleksnih spojeva s triazolnim derivatom kumarina kao ligandom i nitratnim solima prijelaznih metala (Zn, Cu, Ag, Co, Hg i Cd). Sam ligand i pripremljeni kompleksni spojevi karakterizirani su FT-IR spektroskopijom, a struktura liganda određena rentgenskom difrakcijskom analizom. Usporedbom rezultata IR spektara liganda i pripremljenih kompleksnih spojeva pretpostavljeno je da se ligand veže na metalni kation putem tion-triazolnog prstena. Kod nekih spojeva, uz navedeno povezivanje, veza se uspostavlja i putem dušikovih atoma triazolne skupine. Rezultati istraživanja upućuju na realnu mogućnost nastanka kompleksnih spojeva pripremljenih reakcijom soli prijelaznih metala i triazolnog derivata kumarina. Metodički dio rada sadrži pripremu za nastavnu jedinicu pod naslovom: *Kemijska svojstva arena*.

***Diplomski rad obuhvaća:*** stranica: 61, slika: 52, tablica: 4, literaturnih navoda: 42

***Jezik izvornika:*** hrvatski

***Ključne riječi:*** kompleksni spoj, kumarin, ligand, sinteza, triazol

***Rad je prihvaćen:***

***Stručno povjerenstvo za ocjenu:***

1. Doc.dr.sc. Elvira Kovač-Andrić, predsjednica
2. Doc.dr.sc. Tomislav Balić, mentor i član
3. Izv.prof.dr.sc. Maja Molnar, komentor i član

***Rad je pohranjen:*** u knjižnici Odjela za kemiju, Franje Kuhača 20, Osijek

*Josip Juraj Strossmayer University of Osijek*

*Department of Chemistry*

*Graduate Study of Chemistry*

*Scientific Area: Natural Sciences*

*Scientific Field: Chemistry*

## **COMPLEX COMPOUNDS SYNTHESIS WITH TRIAZOLE COUMARINE**

### **DERIVATES**

**Mario Lovrić**

*Thesis completed at:* Department of Chemistry

*Supervisor:* Doc.dr.sc. Tomislav Balić

#### **Abstract**

Coumarin derivatives belong to the class of heterocyclic compounds with a benzo- $\alpha$ -pyrone (i.e. coumarin) nucleus. Due to the multitude of coumarin derivatives, the classification, biosynthesis, synthesis in the laboratory and various biological activities such as: antitumor, antiviral, anti-inflammatory, anticoagulant and antioxidant activities are briefly described. Furthermore, coordination modes of a triazole ring are described. The experimental part describes the preparation of 6 complex compounds with the coumarin triazole derivate as a ligand and transition metal nitrates (Zn, Cu, Ag, Co, Hg and Cd). The ligand itself and the prepared complex compounds were characterized by FT-IR spectroscopy and the ligand structure was determined by X-ray diffraction analysis. By comparing the results of the IR spectra of the ligand and the prepared complex compounds, we assume that the binding of ligand and metal cation occurs *via* thion-triazole ring. In some compounds, in addition to the above mentioned binding, the bond is also established *via* nitrogen atoms of the triazole group. The results of the research indicate a real possibility for the formation of complex compounds prepared by combining solutions of transition metal salts and prepared triazole coumarin derivate. The methodical part of the paper contains preparation for the teaching unit entitled: Chemical properties of arenes.

*Thesis includes:* pages: 61, figures: 52, tables:4, references: 42

*Original in:* Croatian

*Keywords:* complex compound, coumarin, ligand, synthesis, triazole

*Thesis accepted:*

*Reviewers:*

1. Assist. Prof. Elvira Kovač-Andrić
2. Assist. Prof. Tomislav Balić
3. Assoc. Prof. Maja Molnar

*Thesis deposited:* at the Library of Department of Chemistry, Franje Kuhača 20, Osijek

# Sadržaj

1. UVOD.....	1
2. LITERATURNI PREGLED.....	2
2.1.    Kumarin-struktura i podjela .....	2
2.1.1.    Kumarin.....	2
2.1.2.    Podjela kumarina.....	4
2.2.    Dobivanje kumarina .....	5
2.2.1.    Biosinteza u biljkama .....	5
2.2.2.    Sinteza kumarina u laboratoriju.....	6
2.3.    Biološka aktivnost kumarina .....	10
2.3.1.    Antikoagulacijska aktivnost .....	10
2.3.2.    Protuupalna aktivnost .....	12
2.3.3.    Antioksidacijska aktivnost.....	14
2.3.4.    Antivirusna aktivnost .....	17
2.3.5.    Antikancerogena aktivnost.....	17
2.4.    Struktura triazola i njihov farmakološki učinak .....	18
2.4.1.    Triazoli .....	18
2.4.2.    Biološka aktivnost triazola i njihovih derivata.....	19
2.4.3.    Sinteza 1,2,3- i 1,2,4-triazolnih derivata .....	21
2.5.    Kompleksni spojevi sa triazolima kao ligandima.....	23
2.5.1.    Triazolni prsten kao ligand.....	23
2.5.2.    Dvonuklearni kompleksi .....	28
2.5.3.    Trinuklearni kompleksi .....	31
3. EKSPERIMENTALNI DIO.....	34
3.1.    Instrumentalne metode .....	34
3.1.1.    IR spektroskopija.....	34
3.1.2.    Rentgenska analiza .....	34
3.2.    Priprava kompleksnih spojeva sa triazolnim derivatom kumarina.....	34
4. REZULTATI I RASPRAVA .....	37
4.1.    FT-IR analiza pripremljenog liganda .....	37
4.2.    FT-IR analiza pripremljenih kompleksnih spojeva liganda i prijelaznih metala.....	38
4.3.    Rezultati rentgenske difrakcije pripremljenog liganda.....	44
5. METODIČKA OBRADA NASTAVNE JEDINICE: KEMIJSKA SVOJSTVA ARENA	48
6. ZAKLJUČAK: .....	52
7. LITERATURA:.....	53

# 1. UVOD

Proučavanje kumarina započelo je prije više od 200 godina, a kumarin je prvi puta izoliran 1820. godine iz biljke *Coumarouna adorata Aube.* po kojoj je dobio ime. Izolirao ga je A. Vogel u Münchenu. Kumarin je kemijski spoj koji je vrlo rasprostranjen u biljkama, može se naći u plodovima jagoda, marelica, višanja, u cimetu, gospinoj travi ili slatkoj djetelini. Veće količine kumarina nalazimo u eteričnim uljima, ulju cimeta ili lavandinom ulju.

Zbog svoje strukture moguće je dobiti, prirodnim ili sintetskim putem, mnoštvo spojeva na bazi kumarina. Raznolikost kumarinskih derivata pridonosi različitim biološkim aktivnostima ove vrste spojeva. Neke od bioloških aktivnosti kumarina su: antimikrobna, antitumorska, anti-HIV, protuupalna, antikoagulacijska, antioksidacijska, analgetska aktivnost. Zbog prethodno navedenih raznih bioloških aktivnosti kumarinskih derivata, u novije vrijeme povećan je interes za proučavanje kumarina i njegovih derivata.

Cilj ovog diplomskog rada je priprava kompleksnih spojeva s prijelaznim metalima (Zn, Cu, Co, Hg, Cd i Ni) i ranije sintetiziranim triazolnim derivatom kumarina koji se koristio kao ligand. Kao izvor kationa pripremljeni su nitrati gore navedenih metala otopljeni u acetonitrilu, a ligand isto otopljen u acetonitrilu te su te dvije otopine pomiješane. Zagrijavanjem i naknadnom prekrizacijom pripravljeni su kompleksni spojevi. Sintetizirani spojevi karakterizirani su FT-IR spektroskopijom, a struktura liganda određena je rentgenskom strukturnom analizom. Dobiveni rezultati uspoređeni su s FT-IR spektrom liganda i na temelju usporedbe spektara liganda i kompleksnih spojeva određeni su načini vezanja liganda na metalni kation.

Rad je podijeljen u nekoliko poglavlja. Iza uvoda slijedi literaturni pregled u kojem je opisana struktura, podjela, metode sinteze i neke biološke aktivnosti kumarina i njegovih derivata te je opisana struktura, sinteza triazola te načini vezanja triazola kao liganada. Nakon literaturnog pregleda slijedi eksperimentalni dio u kojem su opisani instrumenti korišteni za karakterizaciju produkata i priprava kompleksnih spojeva s triazolnim derivatom kumarina. Četvrto poglavlje ovog rada odnosi se na rezultate rada i raspravu dobivenih rezultata. U petom, metodičkom dijelu, obrađena je nastavna jedinica *Kemijska svojstva arena.* Na kraju rada nalazi se zaključak i korištena literatura.

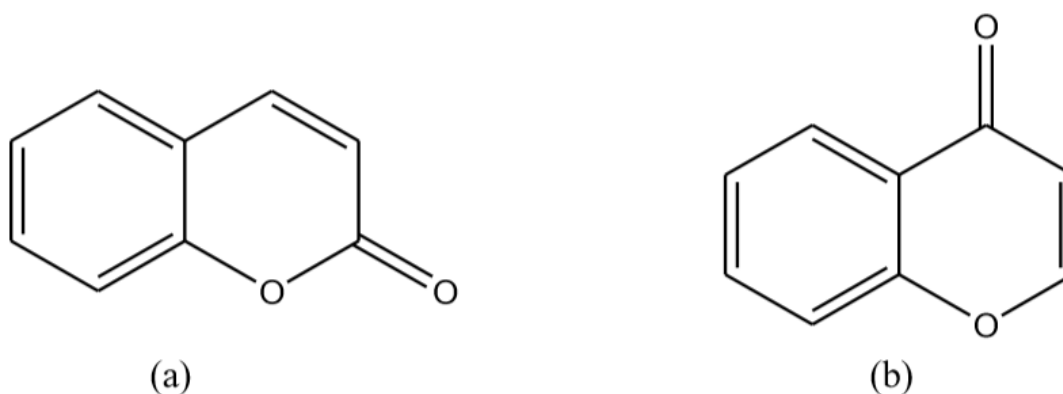
## 2. LITERATURNI PREGLED

### 2.1. Kumarin-struktura i podjela

#### 2.1.1. *Kumarin*

Kumarin (Slika 1a) je po svojoj strukturi identičan benzo- $\alpha$ -pironu i njegovi derivati su spojevi koji pripadaju klasi heterocikličkih spojeva s benzo- $\alpha$ -pironskom jezgrom. Kumarin je još poznat pod nazivom 5,6-benzo-2-piron ili (2H-1-benzopiran-2-on), a imenovanje spoja je određeno prema IUPAC-u. Slika 1a prikazuje strukturu kumarina.

Benzopironi (Slika 1) su skupina heterocikličkih spojeva koji nastaju spajanjem benzenskog prstena s pironskim prstenom. Dije se na benzo- $\alpha$ -pirone, poznate kao kumarini i benzo- $\gamma$ -pirone, poznate pod nazivom kromoni. Glavni predstavnici benzo- $\gamma$ -pirona su flavonoidi. Jedina razlika između ovih dvaju vrsta spojeva je položaj karbonilne skupine u pironskom prstenu. Kao heteroatom kod benzopirona je prisutan kisik, točnije dva atoma kisika prisutna u pironskom prstenu.[1]



Slika 1: Strukture: a) benzo- $\alpha$ -piron, b) benzo- $\gamma$ -piron

Proučavanje kumarina započelo je prije otprilike više od 200 godina, a kumarin je prvi puta izoliran 1820. godine iz biljke *Coumarouna adorata Aube* (*Dipteryx adorata*) po kojoj je dobio ime.[2] Izolirao ga je A. Vogel u Münchenu. Kumarin je naziv za drvo na jeziku južnoameričkih indijanaca iz Francuske Gvajane. Kumarin je kemijski spoj koji je vrlo rasprostranjen u biljkama, ponajviše ga nalazimo u tonka sjemenkama nekih biljaka kao što su lazarkinja i bizonska trava. Također se može naći u plodovima jagoda, marelica, višanja, u cimetu, gospinoj travi ili slatkoj djetelini. Veće količine kumarina nalazimo u eteričnim uljima, a ponajviše u ulju cimeta (7,000 ppm), ulju lista kineskog cimeta (kasnije) (do 87,300 ppm) ili lavandinom ulju.

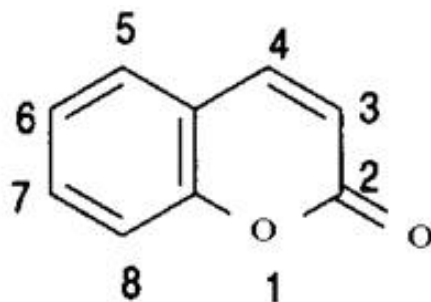
Kumarin je poznat po mirisu vanilije ili svježe pokošenog sijena.[3]

U prirodi se može naći u slobodnom obliku ili u obliku heterozida, a kao takav zastupljen je u mnogim biljnim vrstama koje su razvrstane u različite obitelji. Neke od njih su: *Apiaceae*, *Asteraceae*, *Fabiaceae*, *Rosaceae*, *Rubiaceae* i *Solanaceae*. [4] Ponajviše se nalazi u biljkama porodica *Rutaceae* i *Umbelliferae*. [5]

Zbog svoje strukture moguće je dobiti, prirodnim ili sintetskim putem, mnoštvo spojeva na bazi kumarina, Tolika raznolikost kumarinskih derivata pridonosi raznolikoj biološkoj aktivnosti ove vrste spojeva. Neke od bioloških aktivnosti kumarina su: antimikrobna, antitumorska, anti-HIV, protuupalna, antikoagulacijska, antioksidacijska, analgetska aktivnost. Zbog prethodno navedenih raznih bioloških aktivnosti kumarinskih derivata, u novije vrijeme povećan je interes za proučavanje kumarina i njegovih derivata. Također je u fokusu znanstvenih istraživanja sinteza novih derivata kumarina koji bi imali potencijalni farmakološki učinak na ljudski organizam. Osim gore navedenih bioloških aktivnosti i proučavanja farmakološkog učinka kumarin se koristi u prehrambenoj industriji te u kozmetici.

Velike količine se koriste kao dodaci gumi i plastičnim materijalima, te bojama i sprejevima za neutralizaciju neugodnih mirisa. U prehrambenoj industriji koristi se kao zaslađivač ili dodatak hrani u kombinaciji s vanilinom. Također se često koristi u kozmetici kao sredstvo za fiksiranje i pojačavanje u parfemima i dodaje se sapunu i detergentima, pasti za zube, duhanskim proizvodima te nekim alkoholnim pićima. [6] Sadržaj kumarina u kozmetičkim proizvodima reguliran je zakonom EU. [7]

Općenito, kumarin reagira i s elektrofilima i s nukleofilima. Od elektrofilnih reakcija halogeniranja favorizirana je supstitucija na pironskom prstenu u C-3 položaju, dok se nitriranje odvija preferirano u C-6 i vrlo slabo u C-8 položaju. S obzirom da u strukturi kumarina postoji 6 položaja na kojima se može odviti supstitucija, poznato je mnoštvo različitih derivata kumarina, bilo sintetičkih ili prirodnih. Na slici 2. brojevi 3,4,5,6,7 i 8 označavaju mjesta gdje može doći do supstitucije neke skupine.



Slika 2: Struktura kumarina, brojevima je označen položaj ugljikovih i kisikovog atoma

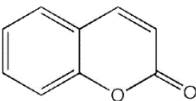


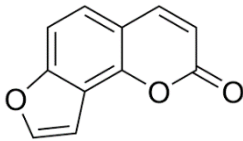
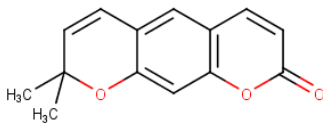
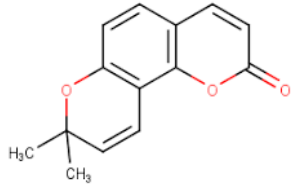
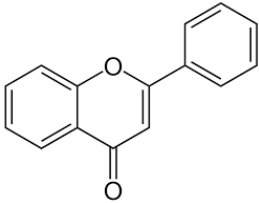
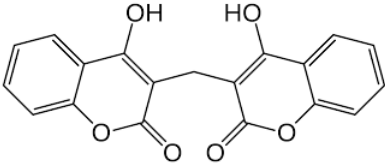
Samom činjenicom da postoji jako puno spojeva na bazi kumarina, tj. kumarinskih derivata nužno je napraviti neku podjelu jer oni mogu vezati za sebe različite vrste supstituenata koji mogu imati jednostavnu ili složenu strukturnu građu. Također broj supstituenata može biti različit, a i ti supstituenti mogu imati svoje supstituente. Zato je potrebno odmah na početku razvrstati kumarinske derivate u nekoliko glavnih skupina.

### 2.1.2. Podjela kumarina

Prema svojoj kemijskoj strukturi kumarini se dijele na jednostavne kumarine, furanokumarine, piranokumarine, piron-supstituirane kumarine (fenilkumarine i bikumarine). Jednostavni kumarini mogu biti hidroksilirani, alkoksilirani ili alkilirani. Drugu skupinu čine furanokumarini. Furanokumarini sadrže peteročlani furanski prsten koji je vezan za benzenski prsten jezgre kumarina. Ovisno o tome da li se furanski prsten veže za benzensku jezgru u ravnini s jezgrom ili pod određenim kutem, oni mogu biti ravni ili angularni (kutni). Preostala dva položaja na benzenu su supstituirana, jedan ili oba. Treća skupina su piranokumarini. To je skupina spojeva koja sadrži šesteročlani piranski prsten vezan na benzenski dio kumarina. Analogno furanokumarinima, piranokumarini mogu biti ravni i angularni. Četvrtu skupinu čine piron-supstituirani kumarini. To je grupa kumarina koji imaju supstituente na pironskom prstenu kumarinske jezgre. Supstitucije se najčešće odvija na C-3 i C-4 položaju. Fenilkumarini i bikumarini također zauzimaju posebne skupine no spadaju pod piron-supstituirane kumarine. Klasifikacija kumarina prema strukturi prikazana je u Tablici 1, također su navedeni neki primjeri za svaku skupinu te njihova biološka aktivnost.[1]

Tablica 1: Klasifikacija kumarina prema strukturi

Tip kumarina	Struktura	Primjer	Biološka aktivnost
jednostavni kumarini		Kumarin, amorezinol ostrutin, novobiocin umbeliferon, kumermicin	Protuupalna, antibakterijska antibakterijska antibakterijska antituberkulozna antibakterijska

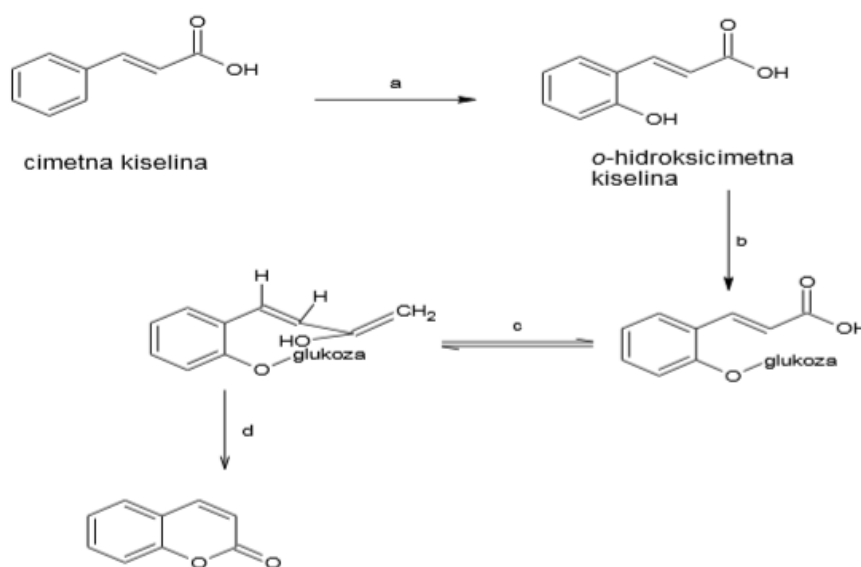
furanokumarini		Psoralen, bergapten, metoksalen	Antifungalna antituberkulozna inhibitor citokroma P450
piranokumarini			
a) linearni		Grandivitin, ksantiletin	Antibakterijska antituberkulozna
b) angularni		inofilum A, B, C, E, P, G1 i G2	antivirusna
Piron-supstituirani kumarini			
a) fenilkumarini		izodispar B, dispariol B, disparinol D	antitumorska
b) bikumarini		dikumarol	antikoagulacijska

## 2.2. Dobivanje kumarina

### 2.2.1. Biosinteza u biljkama

Kumarin i njegovi derivati su sekundarni metaboliti u biljnom metabolizmu i sintetiziraju se šikimat-korizmatским putem. Taj način sinteze je centralni biosintetski put kod biljaka i mikroorganizama, a šikimat i korizmat su ključni intermedijari u biosintezi aromatskih aminokiselina kao što su L-fenilalanin, L-tirozin i L-triptofan. Iz prethodno navedenih

aminokiselina nastaje *trans*-cimetna kiselina koja prethodi sintezi kumarina i 7-hidroksikumarina. Ovaj biosintetski put je glavni način dobivanja kumarina i nekih njegovih derivata u biljkama. Prva reakcija u nastajanju kumarina iz *trans*-cimetne kiseline je hidroksilacija benzenskog prstena u orto- položaju(a), dakle nastaje *trans* o-hidroksicimetna kiselina. Nadalje kisik hidroksilne skupine koja je u orto- položaju veže na sebe glukozu i nastaje *trans* orto-glukoziloksicimetna kiselina(b) koja izomerizira u *cis* izomer(c). Nastali produkt je *cis*-o-glukoziloksicimetna kiselina ili kumarinil glukozid. Kumarinil glukozid je zapravo primarni oblik u kojem kumarin postoji u biljkama, a glukozu služi kao prijenosna grupa pri *cis*-*trans* izomerizaciji. Završni korak je u ovoj sintezi kumarina je otpuštanje glukoze i laktonizacija pri čemu dolazi do zatvaranje piroenskog prstena te nastajanja kumarina (d) (Slika 3). Na sličan način dobiva se i 7-hidroksikumarin, a razlika je u tome da cimetna kiselina prelazi u p-kumarinsku kiselinu, koja se glukozilira i izomerizira dajući umberiferil glukozid. Umberiferil glukozid otpuštanjem glukoze i laktonizacijom daje 7-hidroksikumarin. [1]



Slika 3: Biosinteza kumarina u biljkama

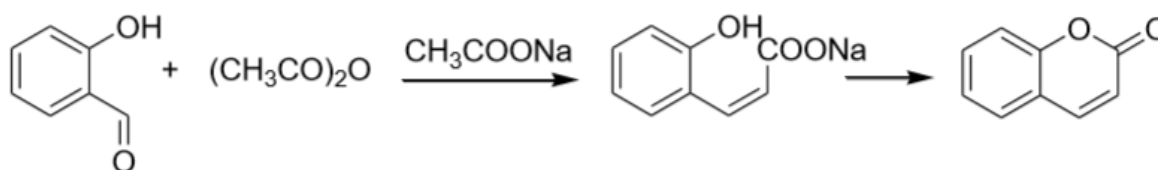
### 2.2.2. Sinteza kumarina u laboratoriju

Iako su kumarini prisutni u prirodi, zbog svoje raznolike biološke aktivnosti i drugih korisnih svojstava sintetiziraju se i u laboratoriju. Prvu sintezu kumarina učinio je Perkin 1868 g.[8], pa se tako ta sinteza naziva Perkinovom sintezom. Kumarini se klasičnim putem uglavnom sintetiziraju Perkinovom, Pechmannovom i Knoevenaglevom sintezom, a ponekad se koriste Wittigova, Kostanecki-Robinsonova i Reformatskyjeva sinteza. Važno je naglasiti da ove metode sinteze imaju svoje nedostatke i da se modificiraju u metode sinteze kumarina koje bi imale visoku iskoristivost reaktanta.

### 2.2.2.1. Perkinova reakcija

Perkin-ova reakcija općenito podrazumijeva pripremu derivata cimetine kiseline kondenzacijom aromatskih aldehida i anhidrida alifatskih kiselina u prisutnosti bazične tvari kao katalizatora. U normalnim uvjetima benzaldehid se kondenzira s anhidridom kiseline u prisutnosti soli iste kiseline pri čemu sol ne treba nužno biti specifična, već to mogu biti karbonati, acetati, fosfati, sulfati, sulfidi, natrijeve ili kalijeve soli ili pak tipične organske baze poput tercijarnih amina ili piridina.

Primjer takve reakcije je reakcija formiranja kumarinskog prstena aldolnom kondenzacijom iz salicil aldehida (2-hidroksibenzaldehida) i anhidrida octene kiseline (etanoil etanoata) uz prisutnost alkalne soli octene kiseline (natrijev acetat) kako je prikazano na Slici 4, što je ujedno bila prva Perkinova sinteza kumarina. U ovoj reakciji natrijev acetat služi kao bazični katalizator. Do danas su razvijene različite modifikacije ove reakcije koje uključuju katalizatore poput bezvodnog natrijevog fluorida ili dibenzo-18-kruna-6, a od različito supstituiranog salicilaldehida i odgovarajućeg anhidrida kiseline moguće je pripremiti različite kumarinske derivate.[9]

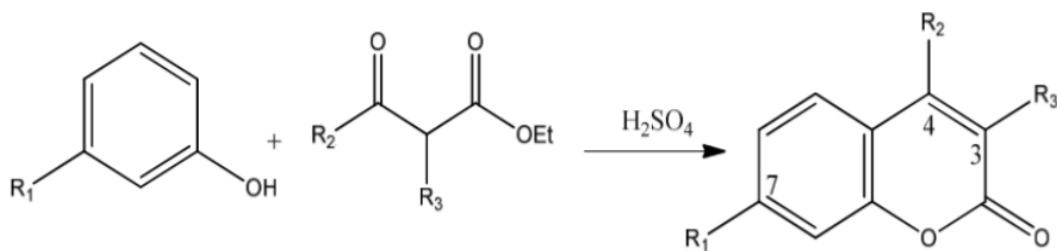


Slika 4: Perkinova reakcija sinteze kumarina[10]

### 2.2.2.2. Pechmannova reakcija

Ova reakcija je vrlo korisna metoda za sintezu kumarina, a podrazumijeva sintezu kumarina reakcijom kondenzacije fenola s  $\beta$ -ketoestera, u prisutnosti jake kiseline kao katalizatora (Slika 5).[9] Prva Pechmann-ova sinteza kumarina provedena je s fenolom i 2-hidroksibutanskom dikiselinom zagrijavanjem u prisutnosti koncentrirane sumporne kiseline. Međutim, takva sinteza je ograničena budući da nastaje kumarin nesupstituiran na pironskom prstenu, a i mnogi fenoli ne podliježu reakciji pa je sinteza s  $\beta$ -ketoesterima puno učinkovitija u sintezi kumarinskih derivata.

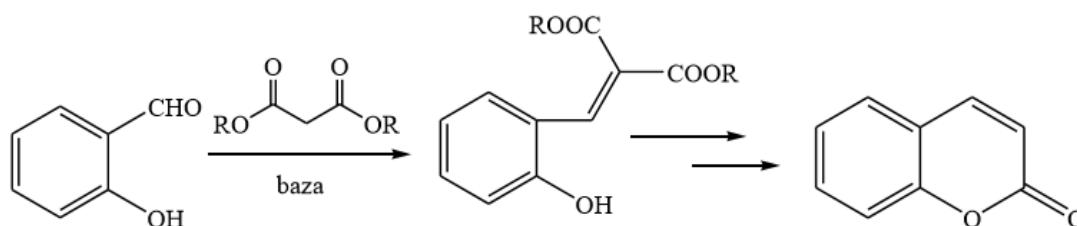
Općenito, reakciji lako podliježu  $\beta$ -ketoesteri s jednostavnim alkilnim skupinama u  $\alpha$ -položaju te fenoli s aktivirajućim skupinama poput  $\text{CH}_3$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{NH}_2$  u meta- i para- položaju, dok orto- položaj onemogućava kondenzaciju. Ovaj se sintetski put često koristio za dobivanje prirodnih kumarina i drugih benzopirona koji su od biološkog ili industrijskog interesa.[11]



Slika 5: Pechmannova reakcija sinteze derivata kumarina

### 2.2.2.3. Knoevenagelova reakcija

Knoevenagelova reakcija (slika 6) je reakcija kondenzacije u kojoj se aldehid kondenzira s aktiviranim metilenskim spojevima uz prisutnost aminske baze (piperidina ili piridina) kao katalizatora. Kao polazni reaktanti u ovoj reakciji najčešće se koriste orto-hidroksibenzaldehid koji se kondenzira s etil- ili dietilmalonatom, etilacetoacetatom ili etilcijanoacetatom uz prisutnost piperidina pri čemu nastaju C-3 supstituirani derivati kumarina. Kada promijenimo uvjete reakcije i upotrijebimo malonsku kiselinu i piridin, s ili bez tragova piperidina u reakciji, reakcija se naziva Doebnerovom modifikacijom.

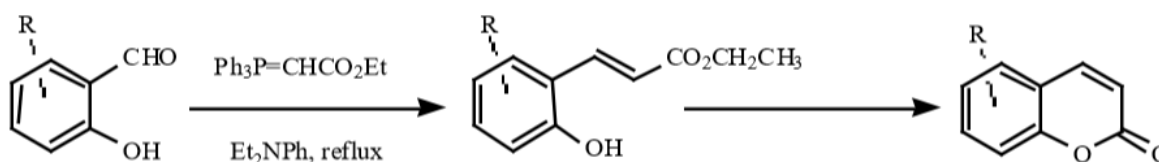


Slika 6: Knoevenagelova reakcija sinteze kumarina

Velik broj kumarinskih derivata je sintetiziran ovim putem, a neki od njih su kumarin-3-karboksilna kiselina, amino- i alkilaminokumarin, 3-acetilkumarin, krunasti eter 3-benzoilkumarin i novi premošteni heterocikli povezani s kumarinima.[9] Knoevenagelova kondenzacija je široko rasprostranjena za sintezu različitih kumarinskih okosnica koje su korisne u pripremanju različitih medicinskih i industrijski važnih spojeva. Zato su razvijene mnoge vrste sinteza derivata kumarina Knoevenagelovom kondenzacijom koristeći organske katalizatore, ionske tekućine, heterogene krute katalizatore i anorganske katalizatore, a sve u svrhu poboljšanja selektivnosti i čistoće produkata. Valja napomenuti da je upotrebi piperidina posvećeno puno interesa, dok su se značajno povećala upotreba ionskih tekućina i heterogenih krutih katalizatora u pripremi derivata kumarina Knoevenagelovom kondenzacijom.[12]

## 2.2.2.4. Wittigova reakcija

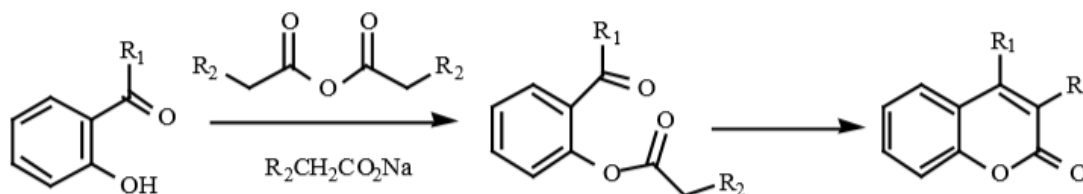
Sinteza kumarina prema Wittigu (Slika 7) uključuje kondenzaciju 2-hidroksibenzofenona i etoksikarbonil-metilen-trifenilfosfina u apsolutnom benzenu. Metoksi-derivati 4-fenilkumarina su pripremljeni koristeći  $\beta$ -hidroksi-4-metoksibenzofenon kao početni materijal. [9]



Slika 7: Wittigova reakcija sinteze derivata kumarina

## 2.2.2.5. Kostanecki-Robinsonova reakcija:

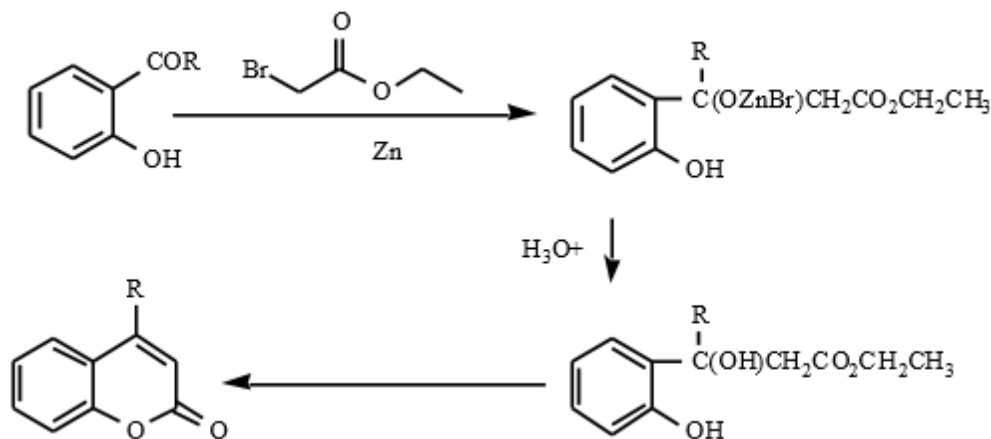
Sinteza formiranja kumarina koji nastaju ovom reakcijom, najčešće 3- ili 4- supstituirani, odvija se acilacijom orto-hidroksiaril ketona s anhidridima alifatskih kiselina nakon čega slijedi ciklizacija (Slika 8). [9]



Slika 8: Kostanecki-Robinsonova sinteza derivata kumarina

## 2.2.2.6. Reformatskyjeva sinteza:

Kondenzacijom aldehida ili ketona s organo-cinkovim derivatima  $\alpha$ -haloestera nastaju hidroestri, a reakcija se naziva Reformatskyjeva reakcija (Slika 9). U određenim uvjetima može doći do laktonizacije i nastanka kumarina. [9]

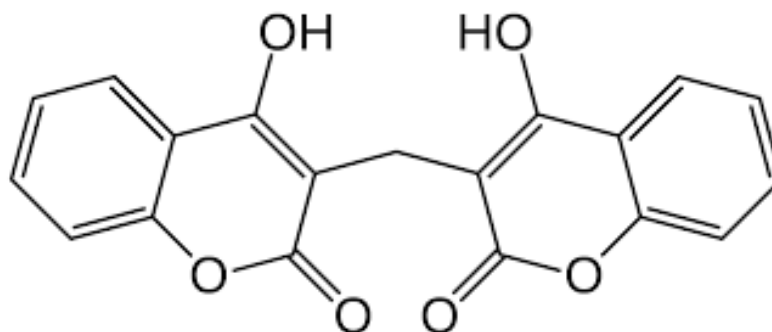


Slika 9: Reformatskyjeva sinteza derivata kumarina

## 2.3. Biološka aktivnost kumarina

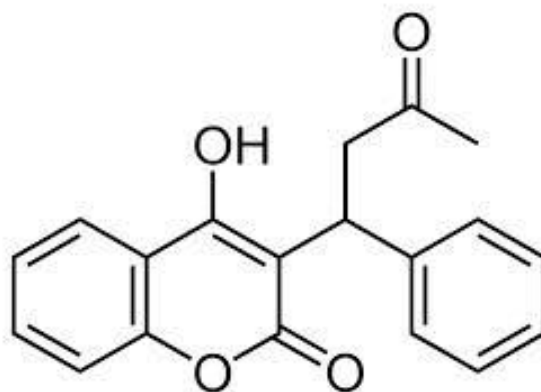
### 2.3.1. Antikoagulacijska aktivnost

Antikoagulacijska aktivnost kumarina prvi puta je zabilježena kada se istraživala otrovna tvar u sijenu slatke djeteline, koja je uzrokovala krvarenja stoke. Kasnije se ustanovilo da je to spoj dikumarol. Dikumarol (Slika 10) je derivat kumarina koji je po svojoj strukturi sličan vitaminu K i uzrokuje smrtonosna krvarenja stoke koja se njome hrani jer inhibira produkciju vitamina K koji je važan kofaktor u sintezi različitih faktora zgrušavanja (faktor zgrušavanja II, VII, IX, X). Dikumarol djeluje kao antagonist vitamina K inhibirajući sintezu protrombina u jetri čime se produžava vrijeme normalne koagulacije krvi. Protrombin izaziva grušanje krvi jer se pretvara u netopljivi trombin. Taj derivat kumarina također se upotrebljava u medicini kao antikoagulans za sprječavanje tromboze u bolesnika sklonih stvaranju ugrušaka.



Slika 10: Struktura dikumarola

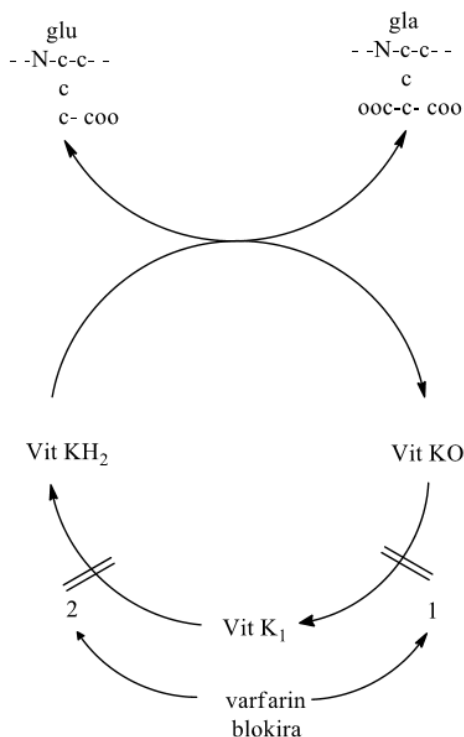
Još jedan derivat kumarina s antikoagulativnom aktivnošću je varfarin (Slika 11), 4-hidroksi-3-(3-okso-1-fenilbutil)-2H-kromen-2-on, koji spada u 4-hidroksikumarine. Varfarin je i danas, zbog izvrsnog potencijala i dobrog farmakološkog profila, jedan od glavnih antikoagulirajućih sredstava. Iako je njegov tržišni oblik racemična smjesa natrijevih soli, utvrđeno je da je antikoagulacijska aktivnost (S)-(-) enantiomera šest puta veća od (+) enantiomera.[13] Nadalje su sintetizirani neki derivati 4-hidroksikumarina koji posjeduju veću antikoagulacijsku aktivnost od varfarina.[14] Varfarin se ranije koristio kao otrov za štakore, ali su ga s vremenom zamijenili učinkovitiji i brži otrovi, derivati 4-hidroksikumarina.[9]



Slika 11: Struktura varfarina

Da bi derivati kumarina bili djelotvorni antikoagulacijski agensi moraju  $\gamma$ -karboksilirati. Kumarini stvaraju svoj antikoagulacijski učinak inhibirajući ciklus pretvorbe vitamina K čime stvaraju jetrene produkte djelomično karboksilnih i dekarboksilnih proteina sa smanjenom prokoagulacijskom aktivnosti. Sama reakcija karboksilacije zahtijeva reducirani oblik vitamina K (vitamin KH<sub>2</sub>), molekularni kisik i ugljikov dioksid, i povezana je s oksidacijom vitamina KH<sub>2</sub> u epoksid vitamina K koji se prevodi u vitamin KH<sub>2</sub> u dva koraka reduktazom. Prvi, koji je osjetljiv na varfarin, reducira epoksid vitamina K u vitamin K<sub>1</sub>, dok drugi, relativno neosjetljiv na varfarin, reducira vitamin K<sub>1</sub> u vitamin KH<sub>2</sub>. Liječenje varfarinom dovodi do iscrpljivanja vitamina KH<sub>2</sub>, čime se ograničava  $\gamma$ -karboksilacija vitamina K-ovisnih koagulacijskih proteina (Slika 12).[15]





1. KO reduktaza- osjetljiva na varfarin
2. K reduktaza- relativno rezistentna na varfarin

Slika 12: Varfarin i ciklus vitamina K

### 2.3.2. Protuupalna aktivnost

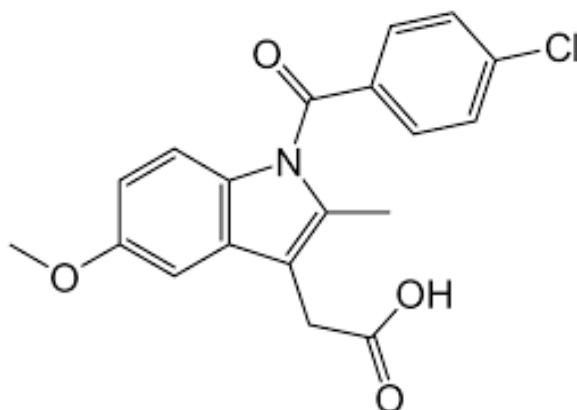
Upalni procesi su značajni pokazatelji mnogih patoloških stanja poput reumatoidnog artritisa, osteoartritisa, gihta, Alzheimerove bolesti ili bolesti povezanih s pretilošću. Kronične upale mogu aktivirati i druge upalne procese, mogu također izazvati rezistenciju na inzulin kod dijabetičara. Stoga je njihova kontrola vrlo bitna. Za kontrolu različitih kroničnih upalnih stanja uspješno se koriste nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIDs), od kojih je najznačajniji indometacin (Slika 13). [16] Velika mana ovih lijekova je gastična netolerancija čiji su simptomi krvarenje i pojava čireva. Iz tog razloga se istražuju nove vrste protuupalnih lijekova, a među njima i derivati kumarina. Zbog toga je došlo do potrebe sinteze novih vrste protuupalnih lijekova i u tu svrhu su se počeli proučavati kumarini. Istraživale su se različite vrste kumarina, a između ostalog 3-supstituirani kumarini. Istraživana je povezanost protuupalne aktivnosti s uvođenjem određenih supstituenata, pa je tako pokazano da uvođenje aromatske grupe, povezane direktno ili preko amidne skupine, na položaj 3 uzrokuje poboljšanje protuupalne aktivnosti kumarina. Sintetizirani su 2-benzimidazolni derivati kumarina i proučavana je njihova protuupalna aktivnost i uspoređena s indometacinom, lijekom koji se koristi za liječenje različitih upala. Utvrđeno je da je za dobru protuupalnu aktivnost

potrebna direktna supstitucija 2-benzimidazola na kumarinsku jezgru kao i supstitucija kumarina elektron-akceptorskim skupinama (-Cl ili -Br), dok s druge strane elektron-donorske skupine (-OCH<sub>3</sub>) smanjuju protuupalnu aktivnost.[17]

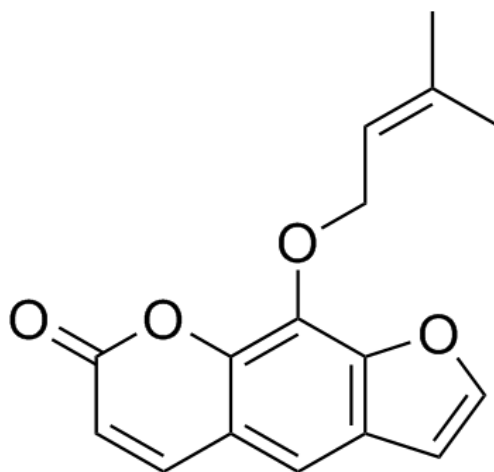
Također neke vrste kinolina povezanih s kumarinima pokazuju, uz antibakterijsku i antigljivičnu aktivnost, izrazitu protuupalnu aktivnost. Radi se o spoju sintetiziranom iz 4-brommetilkinolina i kumarina. Dokazano je da supstitucija klora na C-6 ili C-7 položaju kinolina poboljšava protuupalnu aktivnost kod većine sintetiziranih spojeva.[18]

Kumarin je također jedan od spojeva koji pokazuje protuupalnu aktivnost. Kumarin se koristi u liječenju edema tako što uklanja višak nakupljene tekućine unutar ozlijeđenog tkiva stimulirajući fagocitozu, proizvodnju enzima i njihovu proteolizu.[15]

Imperatorin (Slika 14) je također poznati protuupalni agens izoliran iz biljke *Glehnia littoralis*. Spada u skupinu furanokumarina. Utvrđeno je da posjeduje izrazitu protuupalnu aktivnost te da stimulira aktivaciju makrofaga (RAW264.7) zaslužnih za čišćenje organizma od otpadnih čestica i borbe protiv stranih tvari (antigena).[19]



Slika 13: Struktura indometacina



Slika 14: Struktura imperatorina

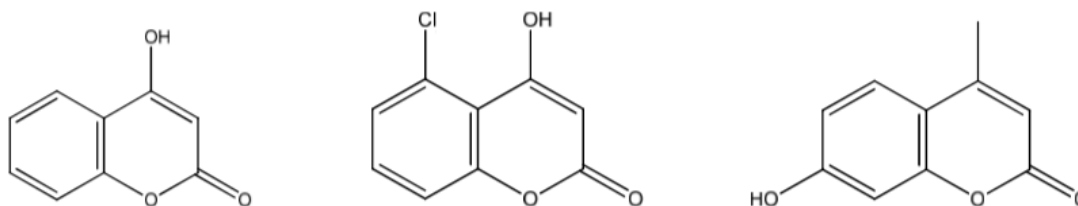
### 2.3.3. Antioksidacijska aktivnost

Oksidativni stres je stanje organizma u kojem dolazi do povećanog stvaranja izuzetno reaktivnih, slobodnih kisikovih čestica koje posjeduju nesparene elektrone. Takve čestice nazivamo "Reaktivne kisikove čestice", skraćeno ROS (eng. = *Reactive Oxygen Species*). One su glavni uzročnik za nastanak oksidativnog stresa. Oksidativni stres je značajan faktor rizika za ljudsko zdravlje. Dovodi do oštećenja stanica, a posljedice oštećenja su višestruke. Od ubrzanog procesa starenja organizma, nastanka raznih kroničnih i malignih bolesti do izazivanja smrti stanica. Stvaranje slobodnih radikala poput  $O\cdot$ ,  $HO\cdot$  ( $RO\cdot$ ),  $HO\cdot$  ( $RO\cdot$ ) i  $H_2O_2$  sastavni je dio ljudskog metabolizma. Iako postoji efektivan prirodni obrambeni mehanizam (vitamini E i C, polifenolni flavonoidi i  $\beta$ -karoten), potrebno je dodatno unositi antioksidanse u organizam. Kod optimalnog funkcioniranja obrambenog antioksidacijskog sustava ljudskog organizma, mehanizmom prilagodbe povećava se količina antioksidanata koji neutraliziraju reaktivne kisikove čestice. Najučinkovitiji način prevencije ubrzane oksidacije naših stanica i razvoja oksidativnog stresa je zaustavljanje nastanka i neutralizacija uzročnika oksidacije-reaktivnih kisikovih čestica. Iz tih razloga istraživana je antioksidacijska aktivnost različitih derivata kumarina. Antioksidansi su tvari koje se nastoje oduprijeti oksidacijskom stresu, tako što inhibiraju ili usporavaju oksidaciju drugih molekula, što dovodi do sprječavanja lančanih reakcija slobodnih radikala. Njihova je uloga da neutraliziraju višak slobodnih radikala, zaštite stanice od toksičnih učinaka radikala. Antioksidansi se moraju neprestano obnavljati u tijelu kako bi se uspostavila ravnoteža između njih i slobodnih radikala.

Biljni ekstrakti koji sadrže derivate kumarina su se u povijesti često koristili kao biljni lijekovi, te se i danas istražuju zbog svojih bioloških svojstava. Istraživanja su pokazala da su kumarini vrlo aktivni antioksidansi, pa tako kumarini s fenolnim hidroksilnim skupinama pokazuju sposobnost hvatanja slobodnih radikala, osobito reaktivnih kisikovih. Mnoštvo kumarina utječe na formaciju i hvatanje reaktivnih kisikovih (ROS) i dušikovih vrsta (RNS) i na taj način djeluju kao antioksidansi, što uključuje niz različitih molekularnih mehanizama djelovanja i vjerojatno je povezano s njihovom strukturnom sličnošću s flavonoidima i benzofenonima.[3]

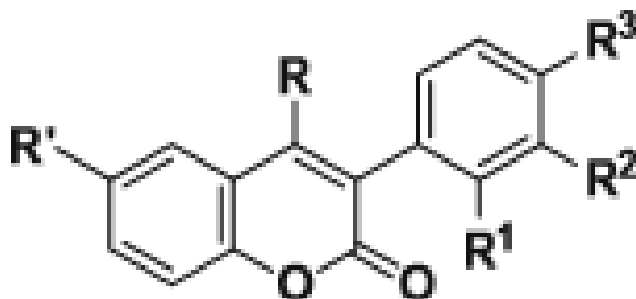
Jedna od metoda ispitivanja antioksidativne aktivnosti *in vitro* jest metoda čišćenja od slobodnih radikala DPPH (1,1-difenil-2-pikrilhidrazil), superoksida i dušikovog oksida uz istodobnu usporedbu s nekim standardnim antioksidansom poput askorbinske kiseline. Test se temelji na praćenju promjene valne duljine apsorpcijskog maksimuma prilikom redukcije stabilnog slobodnog radikala DPPH određenim antioksidansom. Redukcijom dolazi do pomaka maksimuma apsorpcije u niže valne duljine (hipsokromni pomak), a na osnovu usporedbe

pomaka sa standardom (askorbinska kiselina) izračunava se postotak čišćenja tzv. „*scavenging activity*“. Neki od derivata ispitani navedenom metodom su 4-hidroksikumarin, 4-hidroksi-5-klorkumarin i 7-hidroksi-4-metilkumarin (Slika 15). Test se temelji na praćenju promjene valne duljine apsorpcijskog maksimuma prilikom redukcije stabilnog slobodnog radikala DPPH određenim antioksidansom. Redukcijom dolazi do pomaka maksimuma apsorpcije u niže valne duljine (hipsokromni pomak), a na osnovu usporedbe pomaka sa standardom (askorbinska kiselina) izračunava se postotak čišćenja tzv. „*scavenging activity*“. Pokazano je da u sustavu DPPH sva tri kumarinska derivata imaju dobru antioksidativnu aktivnost koja je vrlo bliska onoj askorbinske kiseline, a koja je u slučaju 7-hidroksi-4-metilkumarina bolja od askorbinske kiseline, što se pripisuje elektron-donorskoj prirodi supstituenata poput –OH, –CH<sub>3</sub> i –Cl koji omogućavaju doniranje protona i sparivanje elektrona uz nastanak DPPH-H (hidrazina) žute boje. Slično ponašanje pokazano je i za superoksidni slobodni radikal gdje najbolju antioksidativnu aktivnost pokazuje 7-hidroksi-4-metilkumarin, a u sustavu dušikova oksida sva tri derivata pokazala su antioksidativnu aktivnost koja se ne podudara dobro s aktivnošću askorbinske kiseline.[20]



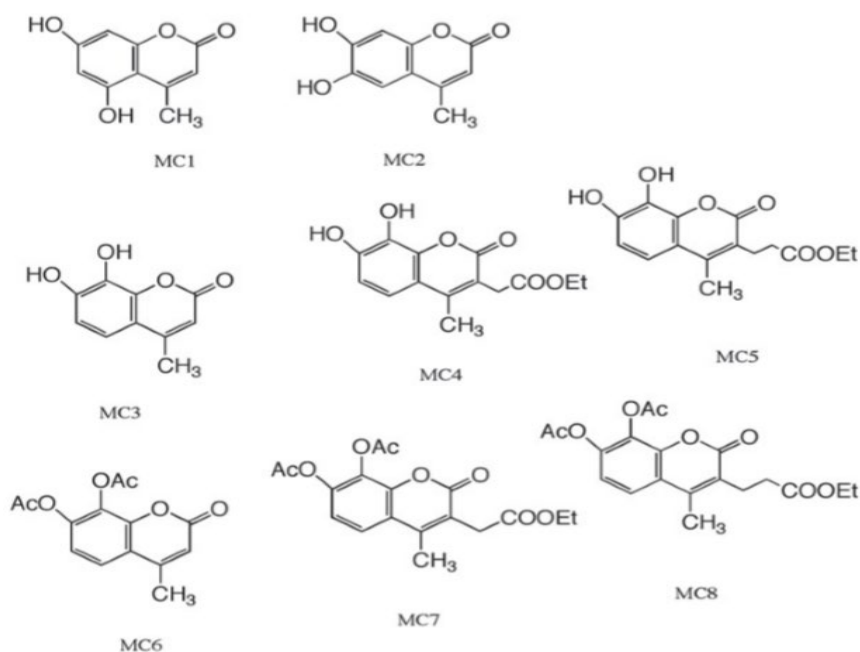
Slika 15: 4-hidroksikumarin, 4-hidroksi-5-klorkumarin i 7-hidroksi-4-metilkumarin

Sintetizirana je nova serija 3-arilkumarina (Slika 16) i ispitana je njihova antioksidacijska aktivnost. Spojevi koji nemaju supstituente na aromatskom prstenu benzopirona niti prisutnost elektron-donorskih grupa na fenilnom prstenu u položaju 3, nemaju povoljan antioksidacijski učinak. Nadalje, supstitucija metoksi- grupe s bromom povećava antioksidacijsku aktivnost koja također ovisi i o položaju istog supstituenta, pa tako supstitucija metoksi grupe s bromom u para- položaju daje izrazito aktivan antioksidans, dok supstitucija u orto- položaju daje manje aktivan antioksidans.[21]



Slika 16: Struktura 3-aril derivata kumarina

Također je proučavana antioksidacijska aktivnost serija derivata 4-metilkumarina (Slika 17). Aktivnost je ispitana različitim metodama, a ispitala se aktivnost “hvatanja” peroksidnog radikala i inhibicija oksidacije ljudskog lipoproteina niske gustoće (LDL). 4-metilkumarini su jako dobri antioksidansi što je vidljivo i prema jako dobroj inhibiciji oksidacije LDL proteina pri jako niskoj koncentraciji (1mM) kumarina. Proučavan je efekt acetoksi i hidroksi supstituenata te etoksikarboniletil i etoksikarbonilmetil lanaca na položaju 3. Dobro je poznato da su položaj i vrsta supstituenata na aromatskom prstenu kumarina od velikog je utjecaja na antioksidacijsku aktivnost spoja. Ustanovljeno je da su o-hidroksi kumarini bolji antioksidansi nego m-hidroksikumarini, a prisutnost etoksikarboniletil supstituenta u položaju C-3 položaju povećala je aktivnost oba 7,8-dihidroksi-4-metilkumarina i 7,8 diacetoksi-4-metilkumarina. Najveću aktivnost zabilježio je 7,8-dihidroksi-4-metilkumarin. [22]

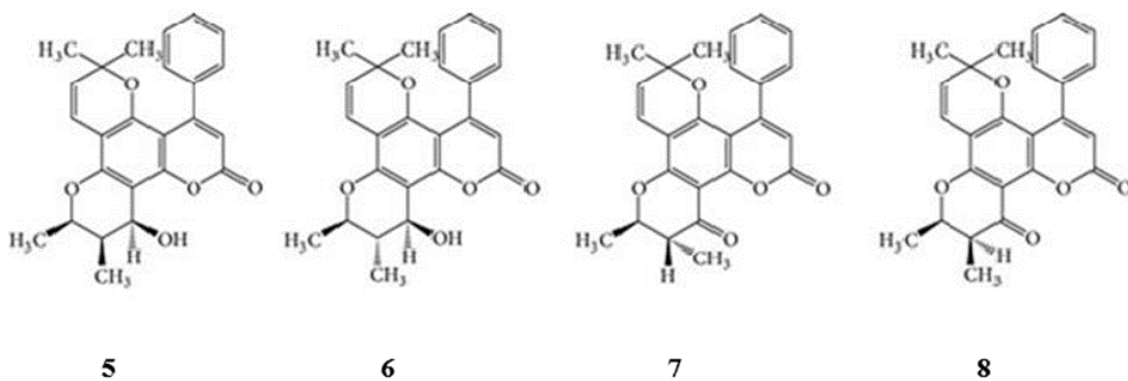


Slika 17: Strukture nekih derivata 4-metilkumarina

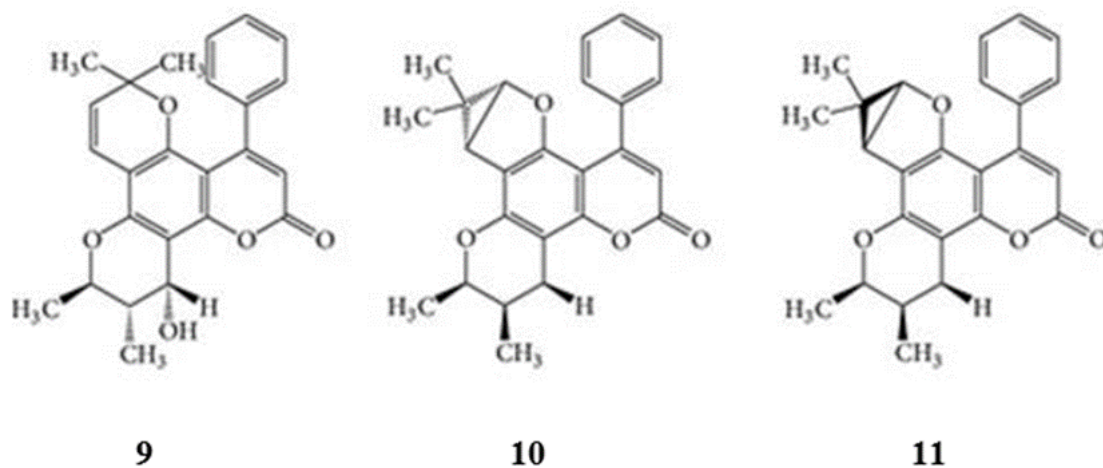
### 2.3.4. Antivirusna aktivnost

Antivirusna aktivnost jednostavnih kumarina uglavnom se fokusira na inhibiciju HIV-1 proteaze (HIV-PR) i HIV-1 integraze, dok su neki derivati kumarina testirani na njihovu aktivnost protiv virusa Herpes simplex (HSV). Iz tih studija nađeno je da 5,7,4'-trihidroksi-4-stirilumarin pokazuje značajno antivirusno djelovanje. Varfarin i 4-hidroksi-2-piron supstituirani derivati nazivaju se prvom generacijom inhibitora HIV-proteaze.[9]

Inofilumi i kalanolidi predstavljaju nove derivate kumarina koji su inhibitori HIV-virusa. Inofilum A (5), inofilum B (6), inofilum C (7), inofilum E (8), inofilum P (9), inofilum G1 (10) i inofilum G2 (11) redom su prikazani.(slika 18 i 19). Inofilum B i P inhibiraju reverznu transkriptazu HIV-a tipa 1.[23]



Slika 18: Strukture inofiluma



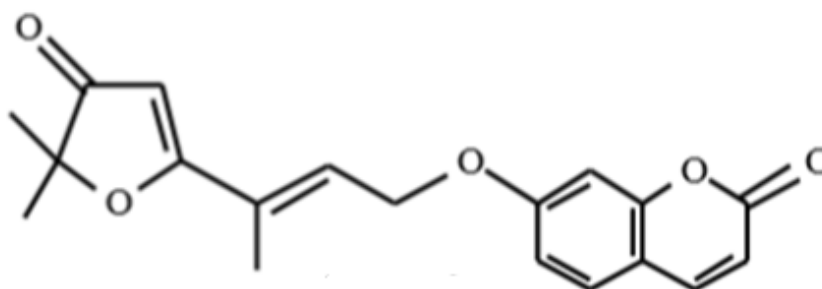
Slika 19: Strukture inofiluma

### 2.3.5. Antikancerogena aktivnost

Postoji mnogo različitih mehanizama kako antikancerogeni lijekovi mogu inhibirati diobu stanica karcinoma, ali većina antikancerogenih lijekova ubija stanice karcinoma izazivajući

apoptozu u stanicama karcinoma. Kako su antitumorsko djelovanje prirodnih i sintetskih derivata kumarina detaljno istražili mnogi istraživači, dokazano je da kumarini, ovisno o njihovoj strukturi, mogu djelovati na različite stanice tumora različitim mehanizmi. Oni inhibiraju enzim telomerazu, aktivnost protein-kinaze i reguliraju ekspresiju onkogeni te uzrokuju apoptozu posredovanu kaspazom-9. Također suzbijaju proliferaciju stanica raka zaustavljanjem staničnog ciklusa u fazi G0 / G1, G2 / M. Derivati kumarina mogu imati ne samo citostatska, već i citotoksična svojstva. Kumarin i 7-hidroksikumarin mogu inhibirati rast u stanicama humanih karcinoma, poput A549 (pluća), ACHN (bubrežni), H727 (pluća), MCF7 (dojka) i HL -60 (leukemija), a u nekim kliničkim ispitivanjima pokazali su antiproliferativno djelovanje kod raka prostate, malignog melanoma i karcinoma bubrežnih stanica.[24]

Među kumarinima koji pokazuju antitumorsku aktivnost, najvažniji predstavnik je geiparvarin (Slika 20). Geiparvarin je prirodni kumarin izoliran iz lišća Geijera, poznat po svojoj *in vitro* citostatskoj aktivnosti.[9]



Slika 20: Struktura Geiparvarina

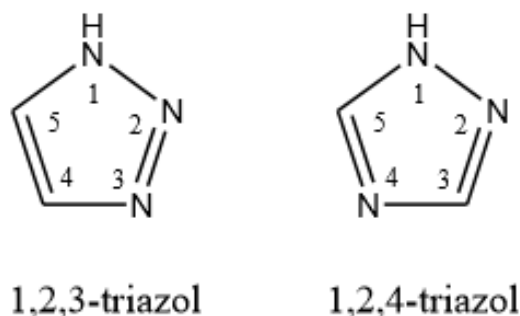
## 2.4. Struktura triazola i njihov farmakološki učinak

### 2.4.1. Triazoli

Triazoli su organski aromatski heterociklički spojevi s tri dušikova atoma u peteročlanom prstenu. Svi atomi koji sačinjavaju peteročlani prsten su  $sp^2$  hibridizirani, a 6 elektrona delokalizirano je u  $\pi$  molekulskim orbitalama, što ukazuje na visoku aromatsku stabilnost. Najjednostavniji primjer triazolnog spoja je sam triazol. To je kristalinična tvar karakterističnog slabog mirisa, topljiva u vodi i alkoholu. Triazol se pojavljuje u obliku dva izomera, 1,2,3-triazola i 1,2,4-triazola (Slika 21). Važnost triazolnog prstena u strukturi lijekova leži u njegovoj inertnosti na različite hidrolitičke i oksido-redukcijske uvjete te metaboličku razgradnju pokazujući veliku aromatsku stabilnost. Također, ovi heterociklički spojevi imaju izrazito stabilnu strukturu, veliki dipolni moment (oko 5D) te se mogu vezati za ciljane biomolekule,

enzimi ili receptori, različitim međumolekulskim interakcijama (koordinacijske, vodikove i Van der Waalsove veze te ion-dipolne interakcije) od kojih je najznačajnija vodikova veza. Istraživanja su pokazala da su sposobnost stvaranja vodikovih veza i veliki dipolni moment triazolnog prstena važni za vezanje na različite biomolekule i povećanje njihove topljivosti.

Triazolni derivati također imaju sve značajniju primjenu u različitim područjima suvremene kemije, razvoju lijekova, polimera i materijala. Najčešće se primjenjuju u medicini u obliku različitih lijekova zbog svoje izražene biološke aktivnosti, a sam se 1,2,3-triazolni prsten često koristi u procesu razvoja lijekova i kao poveznica između dva spoja koja imaju farmakološki učinak. Triazolni heterocikli se dosta primjenjuju i u industriji kao boje i bjelila za vlakna, kao inhibitori korozije za mnoge metale i legure te kao agrokemikalije u obliku herbicida, fungicida i antibakterijskih preparata. Zanimljivo je da triazolni prsteni nisu pronađeni u prirodnim spojevima.



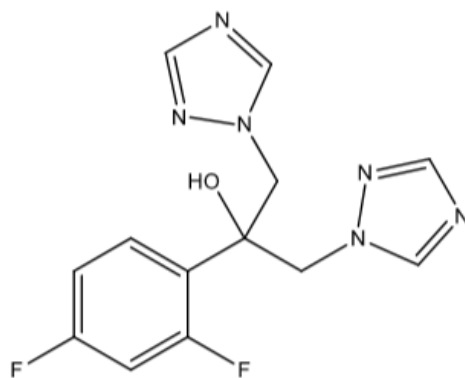
Slika 21: Struktura dvaju izomera triazola

Zbog izrazito pogodnih fizikalno-kemijskih svojstava triazolni derivati posjeduju raznoliku biološku aktivnost, a neke od njih su antibakterijska, antimikrobiološka, analgetska, protuupalna, antimalarijska, anti HIV i antivirusna aktivnost, dok neki triazolni derivati pokazuju antitumorsku aktivnost.

#### 2.4.2. Biološka aktivnost triazola i njihovih derivata

Antifungalna aktivnost je jedna od zapaženijih bioloških aktivnosti triazola. Fulkanazol (Slika 22) je jedan od najčešće korištenih lijekova za gljivične infekcije. Mehanizam inhibicije rasta gljivica pomoću triazola odvija se u dva koraka. Prvi je inhibicija sinteze ergosterola, glavne komponente membrane gljivica, a drugi blokiranje enzima CYP 51 koji pripada P450 skupini enzima.

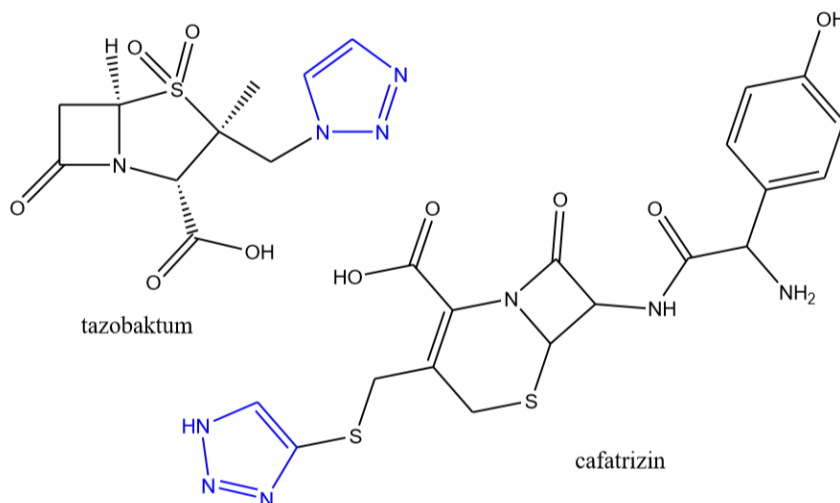




Slika 22: Struktura fulkanazola

Dokazano je također da kumarinski derivati s dvije triazolne skupine imaju produktivniju antibakterijsku i antigljivičnu aktivnost u odnosu na monotriazolne derivate.[25]

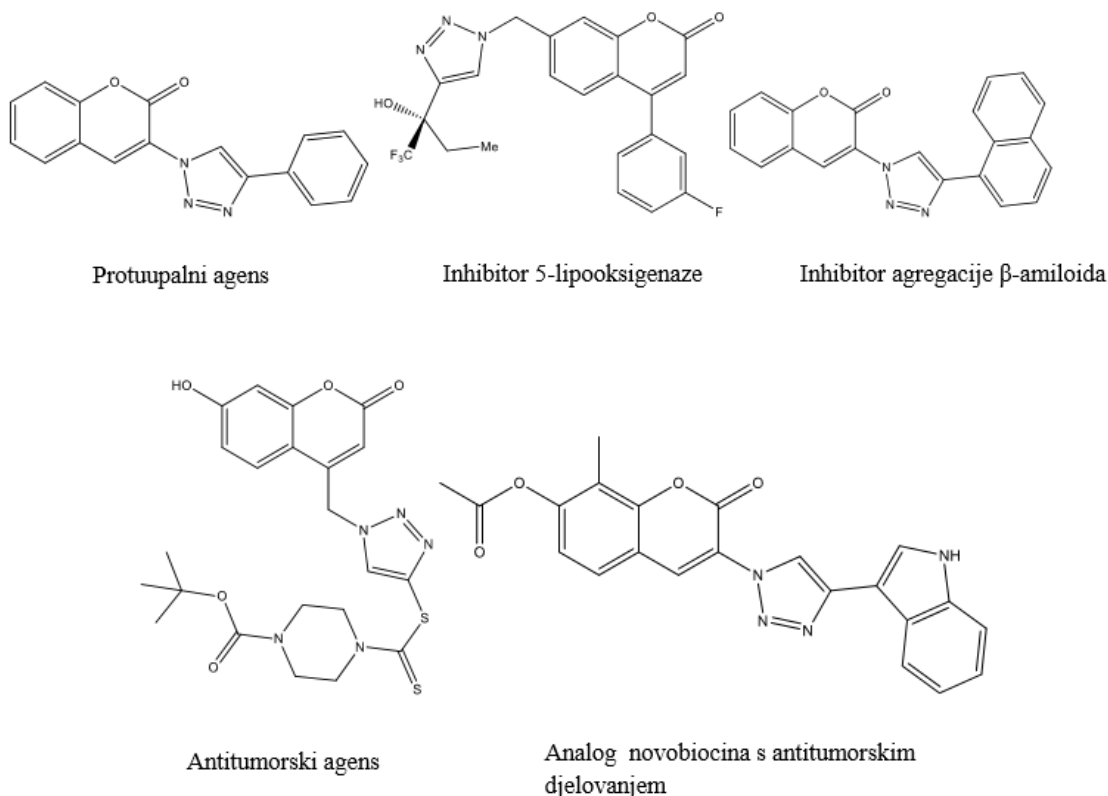
Poznati su neki antibakterijski lijekovi koji sadrže 1,2,3-triazolni prsten.  $\beta$ -laktamski antibiotik tazobaktum (Slika 23.) inhibitor je bakterijskog enzima betalaktamaze i pokazuje antiproliferacijsku aktivnost, te cefalosporin cafatrizin (slika 23.) koji pokazuje izvrsnu aktivnost protiv gram-pozitivnih bakterija, a inhibira bakterije *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Proteus mirabilis*.



Slika 23: Strukture nekih antibakterijskih triazolnih derivata kumarina

U zadnjih nekoliko godina sintetiziran je veliki broj biološki aktivnih derivata kumarina konjugiranih s 1,2,3-triazolnim prstenom. Nedugo nakon što je otkrivena njihova antitumorska aktivnost, sintetizirani su derivati 4-((1,2,3-triazol-1-il)metil) kumarina koji pokazuju antitumorsku aktivnost inducirajući apoptozu tumorskih stanica. Osim toga, novobiocin s 1,2,3-triazolnim prstenom na C-3 položaju kumarina pokazuje potencijalnu citotoksičnu aktivnost za

dvije stanične linije raka dojke (SKBr-3 i MCF-7). Nadalje, derivati 3-(1,2,3-triazol-1-il) kumarina pokazuju protuupalnu aktivnost tako što reduciraju neutrofile u upaljenom potkožnom tkivu, dok triazol na C-7 položaju kumarina inhibira enzim 5-lipooksigenazu i na taj način pokazuje protuupalnu aktivnost. Naposljetku, spojevi s 1,2,3-triazol-1-ilnim supstituentom na C-3 položaju kumarina inhibiraju nakupljanje  $\beta$ -amiloida koji imaju glavnu patogenu ulogu u progresiji Alzheimerove bolesti. Strukture navedenih spojeva prikazane su na Slici 24.[26]



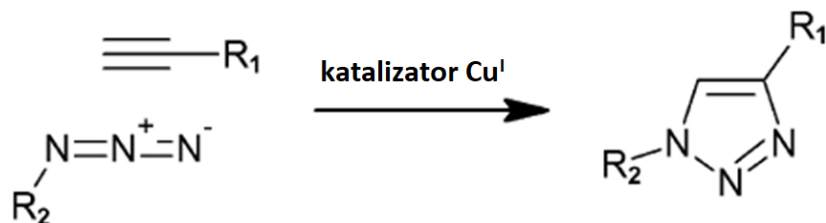
Slika 24: Strukture 1,2,3-triazolnih derivata kumarina i njihova biološka aktivnost

Derivati kumarina kojima je triazolni prsten bio zamijenjen s piperazinom pokazali su u potpunosti gubitak svoje biološke aktivnosti. Time možemo potvrditi važnost triazolnog prstena u dizajniranju antitumorskih i antivirusnih lijekova zbog specifičnog konjugacijskog efekta triazola i aromatskog sustava koji ima presudnu ulogu u biološkoj aktivnosti spojeva.

### 2.4.3. Sinteza 1,2,3- i 1,2,4-triazolnih derivata

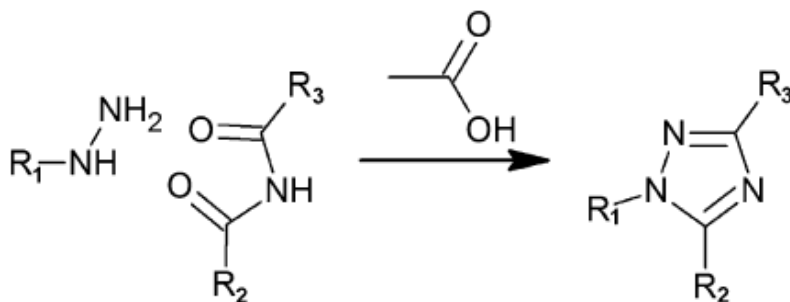
1,2,3-triazolni derivati se obično pripremaju reakcijom 1,3-dipolarne cikloadicije između alkina i azida. (slika 25) Ova reakcija je također poznata kao Huisgenova cikloadicija jer ju je 1960-ih godina razvio Huisgen, a uporaba bakra(I) kao katalizatora izrazito je poboljšala

njezinu brzinu i regioselektivnost stvarajući 1,4-disupstituirane triazole u blagim reakcijskim uvjetima, što se pokazalo izrazito korisnim. R<sub>1</sub> i R<sub>2</sub> na reaktantima mogu biti atomi vodika ili neke druge grupe.[27]

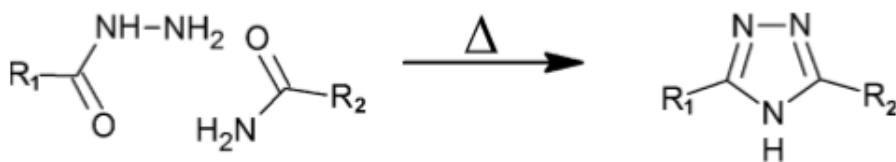


Slika 25: Bakrom katalizirana Huisgenova reakcija priprave 1,2,3-triazolnih derivata

1,2,4-triazolni derivati se mogu pripremiti na dva načina, Einhorn-Brunnerovom reakcijom (Slika 26) ili Pellizzarijevom reakcijom (Slika 27). Einhorn-Brunnerovom reakcijom cikloadicije između alkilhidrazina i amida nastaju 1,2,4-triazolni derivati, a reakcija je katalizirana nekim organskim kiselinama (octena kiselina), dok se u Pellizzarijevoj reakciji acil hidrazid kondenziran s amidom pri visokoj temperaturi.[28]



Slika 26: Einhorn-Brunnerova reakcija nastajanja 1,2,4-triazolnih derivata



Slika 27: Pellizzarijeva reakcija nastajanja 1,2,4-triazolnih derivata

## 2.5. Kompleksni spojevi s triazolima kao ligandima

Kompleksni spojevi su složeni kemijski spojevi u kojima se nalaze skupine atoma povezanih u više ili manje stabilne jedinice u čvrstom stanju i u otopini. Najčešći oblik kompleksnih spojeva su kompleksne soli o kojima će biti govora u eksperimentalnom dijelu rada i zato je potrebno detaljnije objasniti njihovu građu. Kompleksne soli građene su od kompleksnog iona okruženog ionima suprotnoga naboja. Kompleksni ion kao stabilna strukturna jedinica sastoji se od središnjeg atoma povezanog s više atoma, iona ili molekula. Kao središnji atom obično stoji atom ili ion nekog prijelaznog metala (Cr, Ni, Co, Fe, Pd, Pt), dok su ligandi, molekule ili ioni koje su povezane na središnji atom, najčešće anioni ( $F^-$ ,  $Cl^-$ ,  $CN^-$ ,  $OH^-$ ,  $NO_2^-$ ) i male molekule ( $NH_3$ ,  $CO$ ,  $H_2O$ ,  $NO$ ). Tako je npr. u kalijevu tetrakloropaladatu(II),  $K_2[PdCl_4]$ , paladij  $Pd^{2+}$  središnji ion, klorovi ioni  $Cl^-$  su ligandi, kompleksni je ion  $[PdCl_4]^{2-}$ , okružen kalijevim ionima  $K^+$ . Veza između središnjeg atoma i liganada uglavnom je kovalentna, i to često takva u kojoj oba elektrona u veznom elektronskom paru potječu od liganda. Ova veza još se naziva i koordinacijskom, pa se kompleksne soli nazivaju i koordinacijskim spojevima. Takvom vezom metalni atom popunjava svoje orbitale do elektronske konfiguracije najbližega plemenitog plina. Broj liganada vezanih uza središnji atom iskazuje se koordinacijskim brojem, koji može biti od 1 do 12, a najčešći je 2, 4 i 6. Koordinacijski brojevi 2 i 6 karakteristični su za linearnu, odnosno oktaedarsku strukturu, a broj 4 za tetraedarsku i kvadratnu strukturu molekule.[29]

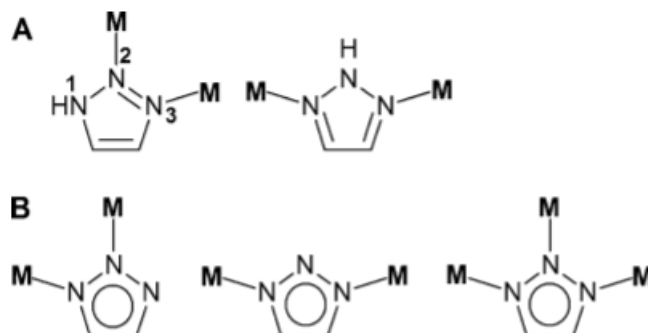
Ligandi, dakle, sadrže jedan ili više atoma nemetala koji posjeduju slobodni elektronski par (O, S, N, P, C, Cl) i doniraju ga u kovalentnu vezu sa središnjim atomom, koji je najčešće metalni kation. Prema broju svojih atoma kojima su vezani na središnji atom, ligandi mogu biti monodentatni, bidentatni i polidentatni. Monodentatni ligandi su vezani s jednim atomom za centralni atom, a primjer su  $Cl^-$  ili  $NH_3$ . Bidentatni ligandi su vezani s dva atoma na centralni atom, npr. 2 atoma dušika u etilendiaminu,  $H_2N-C_2H_4-NH_2$ , dok je za polidentatni ligand najbolji primjer EDTA (etilendiamintetraoctena kiselina). Mnoge kompleksne soli sadrže kemijsku vezu između metalnog i ugljikova atoma (organometalni spojevi), između metalnih atoma (dinuklearni i polinuklearni kompleksi) ili pak imaju ligande s dvostrukom i trostrukom vezom ( $\pi$ -kompleksi).

### 2.5.1. Triazolni prsten kao ligand

Triazolni prsten ima, kao što je ranije spomenuto, dvije izomerne forme. To su 1,2,3-triazol i 1,2,4-triazol. Dakle ova dva peteročlana prstena se razlikuju zbog različitog rasporeda

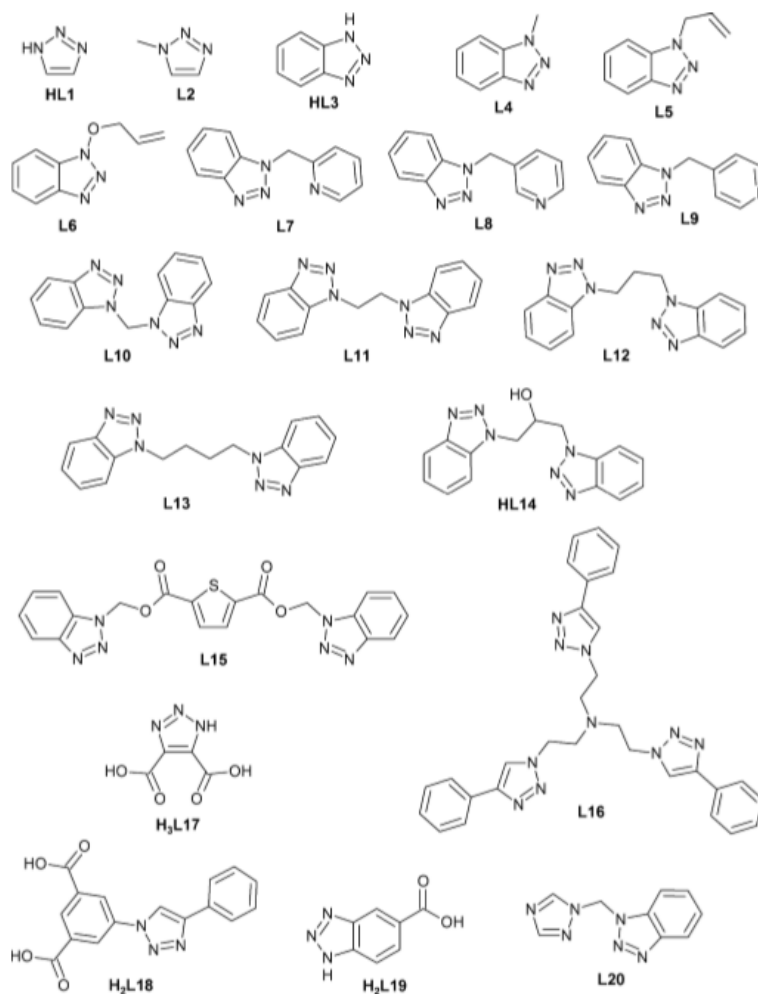
dušikovih atoma u prstenu. Promatrajući triazolni prsten s aspekta stvaranja koordinacijskih polimera, triazolni prsten pa tako i triazolni derivati, zbog svoje kemijske strukture, predstavljaju izrazito povoljnu skupinu spojeva koji bi se koristili kao organske molekule koje povezuju metalne centre u kompleksnim spojevima, odnosno koordinacijskim polimerima. Atomi dušika u prstenu posjeduju nepodijeljeni elektronski par koji može sudjelovati u vezanju metalnog kationa i tako stvarati vezu. Takav tip veze se naziva koordinacijska veza jer samo jedan atom daje elektrone u vezi, odnosno donira ih. Dakle, dušik može donirati elektronski par i vezati metalni kation za sebe, a kako u prstenu ima tri dušikova atoma možemo zaključiti da postoji nekoliko različitih mjesta za vezanje metalnog kationa i broja kationa koji se vežu za triazol. Zbog navedenih razloga postoji puno strukturno različitih kompleksnih spojeva s triazolima kao ligandima.

1,2,3-triazolni prsten može vezati metalni kation na pet različitih koordinacijskih načina koji su prikazani na Slici 28. U protoniranoj formi triazolni prsten se ponaša kao dvonuklearni ligand (primjeri pod A na Slici 28.), veže dva atoma metala, dok se u deprotoniranom obliku triazolni prsten ponaša kao dvonuklearni i tronuklearni ligand, veže dva ili tri atoma metala, (Slika 28 pod B) što omogućuje veliku raznovrsnost u pripravi kompleksnih spojeva s ovom vrstom liganada.[30]



Slika 28: Koordinacijski načini vezanja (A) 1,2,3-triazola ( $\mu$ -2,3 i  $\mu$ -1,3) i (B) 1,2,3-triazolata ( $\mu$ -1,2,  $\mu$ -1,3 i  $\mu$ -1,2,3). M simbolizira metalni ion

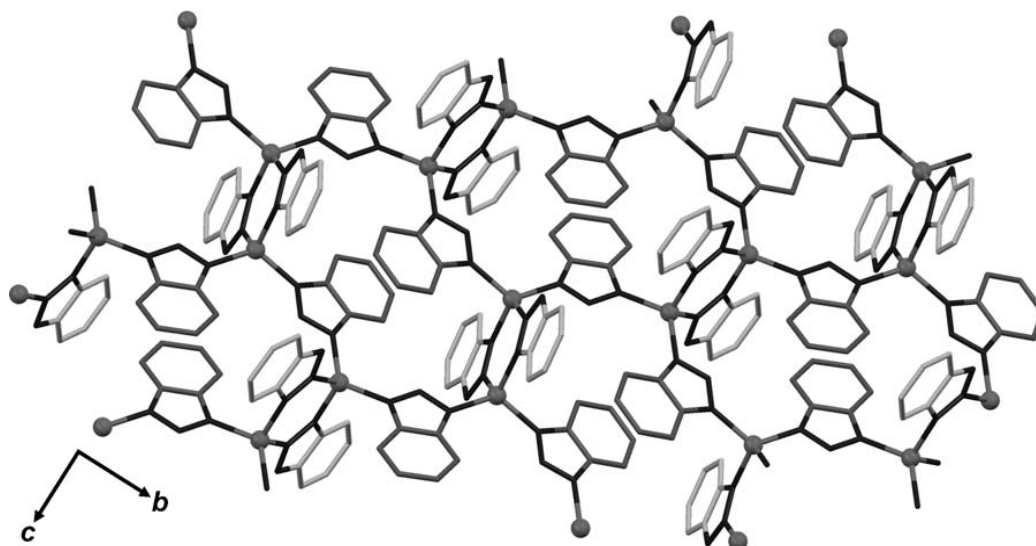
Na slici 29. su prikazani ligandi bazirani na 1,2,3-triazolnom prstenu. Podijeljeni su u tri skupine s obzirom na njihovu strukturu. Prvu skupine čine ligandi koji sadrže jedan triazolni koordinativni prsten (L1-L6), drugu skupinu karakterizira prisutnost dvaju ili više koordinativnih prstena koji su zajednički povezani (L7-L16), a zadnja skupina predstavlja ligande koji imaju dvije ili više donorskih grupa kao što su triazolni prsten i funkcijska skupina karboksilne kiseline (L17-L20).[30]



Slika 29: 1,2,3-triazolni ligandi

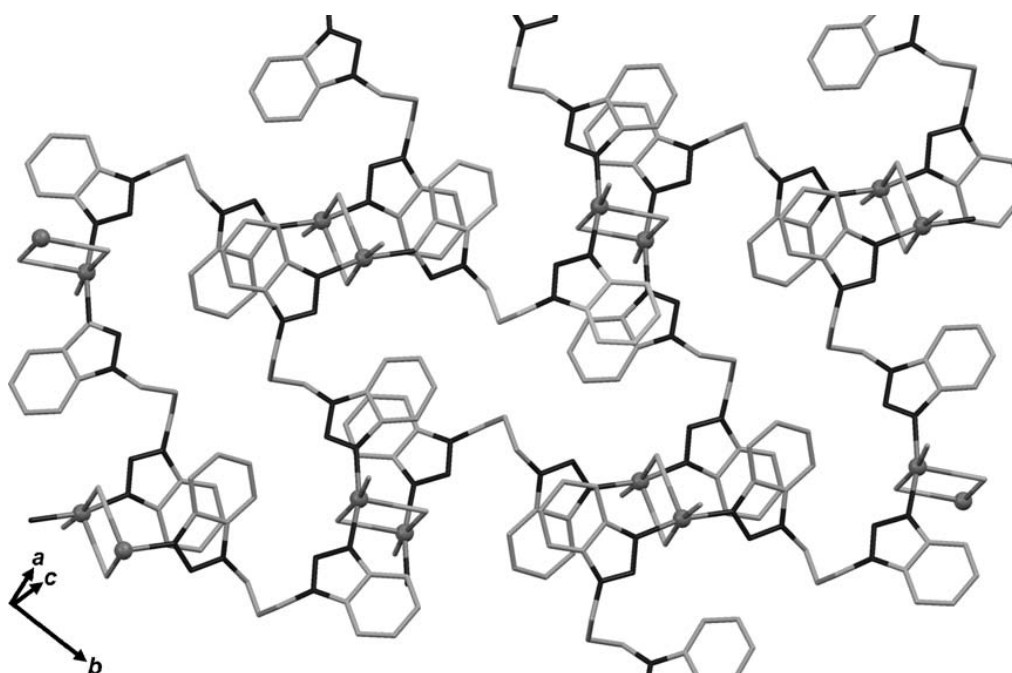
Prvi primjer stvaranja kompleksnog spoja s ligandima koji sadržavaju 1,2,3-triazolni prsten je hidrotermalna reakcija cinkova acetata dihidrata s triazolima,  $Zn(OAc)_2 \cdot 2H_2O$  i 1,2,3-benzotriazola (**HL3**), u vodi (pH=5), pri  $170^\circ C$  i pod određenim tlakom. Nakon pet dana formira se spoj  $[Zn(L3)_2]_n$ , koji postoji u 2D strukturi. Ova 2D mreža je sačinjena od dicinkovih jedinica povezanih s dva deprotonirana 1,2-benzotriazolatna liganda koji su međusobno povezani s četiri 1,3-benzotriazolatne jedinice.[30]

Na Slici 30 je prikazan 2D-sloj mreže duž bc ravnine. Slojevi nastaju koordinacijom cinkovih(II) iona s 1,2-benzotriazolatnim (svjetlosivo) i 1,3-benzotriazolatnim (tamnosivo) ligandima. Cinkovi ioni su prikazani kuglicama.



Slika 30: Kristalna struktura  $[Zn(L3)_2]_n$

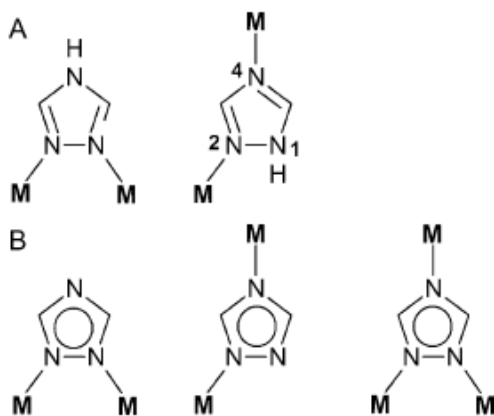
Još jedan primjer stvaranja kompleksnog spoja s 1,2,3-triazolnim ligandima je ekvimolarna reakcija između bakrova(II) klorida dihidrata,  $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ , i L-12 liganda u metanolu pri sobnoj temperaturi. Ovom reakcijom nastaje  $[Cu(L12)Cl_2]_n$ , prikazan na Slici 31. Spoj je nastao spajanjem dvaju bakrovih(II) iona i premoštavanjem preko kloridnih liganada, a takva jedinica se povezuje s 4 L-12 liganda.[31]



Slika 31: Kristalna struktura  $[Cu(L12)Cl_2]_n$

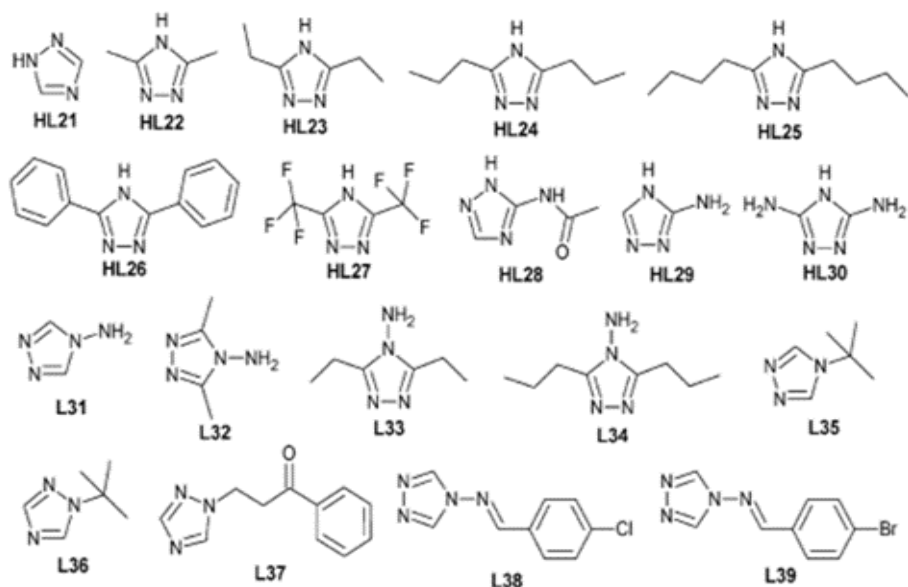
Slika prikazuje proširenu 2D polimernu strukturu, a bakrovi (II) ioni su simbolizirani sivim kuglicama.

U usporedbi s 1,2,3-triazolima, 1,2,4-triazoli se kao ligandi puno više koriste u pripravi polimernih koordinacijskih mreža. 1,2,4-triazoli posjeduju pet različitih mjesta za koordinacijsko vezanje metalnog kationa, što je prikazano na slici 32. Pod A je prikazan protonirani 1,2,4-triazolni prsten koji se ponaša kao dinuklearni ligand i na dva načina veže metalni kation, dok se deprotonirani oblik ponaša kao dinuklearni i trinuklearni ligand.[30]



Slika 32: Koordinacijski načini vezanja (A) 1,2,4-triazola ( $\mu$ -1,2 i  $\mu$ -2,4) i (B) 1,2,4-triazolata ( $\mu$ -1,2,  $\mu$ -1,4 i  $\mu$ -1,2,4). M simbolizira metalni ion

Također se prema prisutnosti donorskih grupa, kao i 1,2,3-triazoli, dijele u tri skupine. Prvu skupine čine ligandi koji sadrže jedan triazolni koordinativni prsten (L21-L39), drugu skupinu karakterizira prisutnost dvaju ili više koordinativnih prstena koji su zajednički povezani (L40-L62), a zadnja skupina predstavlja ligande koji imaju dvije ili više donorskih grupa kao što su triazolni prsten i funkcijska skupina karboksilne kiseline (L63-L102). Na slici 33 su prikazani neki primjeri liganada iz prve skupine. Također je prema literaturi vidljivo da su 1,2,4-triazolni ligandi brojniji nego 1,2,3-triazolni ligandi te stvaraju raznovrsnije kompleksne spojeve.[30]



Slika 33: 1,2,4-triazolni ligandi

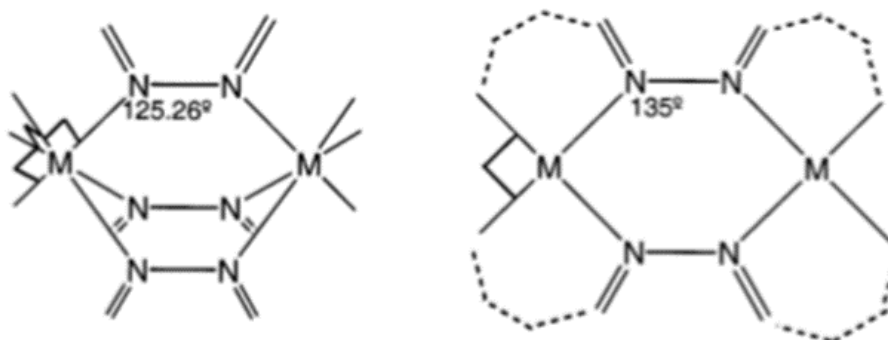


Koordinacijski polimeri koji sadrže 1,2,4-triazolne jedinice prvi puta su zabilježeni 1979. godine i opisana je prva kristalna struktura izomorfnih 2D spojeva  $[\text{Cu}(\text{HL21})(\text{NCS})_2]_n$ ,  $[\text{Zn}(\text{HL21})(\text{NCS})_2]_n$  i  $[\text{Co}(\text{HL21})(\text{NCS})_2]_n$ . [32]

S obzirom na broj jezgri u kompleksnom spoju s triazolnim derivatima kao ligandima mogu se dobiti mono-, di- i tri- nuklearni kompleksni spojevi, ovisno o ligandu koji se koristi za kompleksiranje, što znači da jezgru kompleksnog spoja sačinjavaju jedan, dva ili tri atoma(iona) nekog metala.

### 2.5.2. Dvonuklearni kompleksi

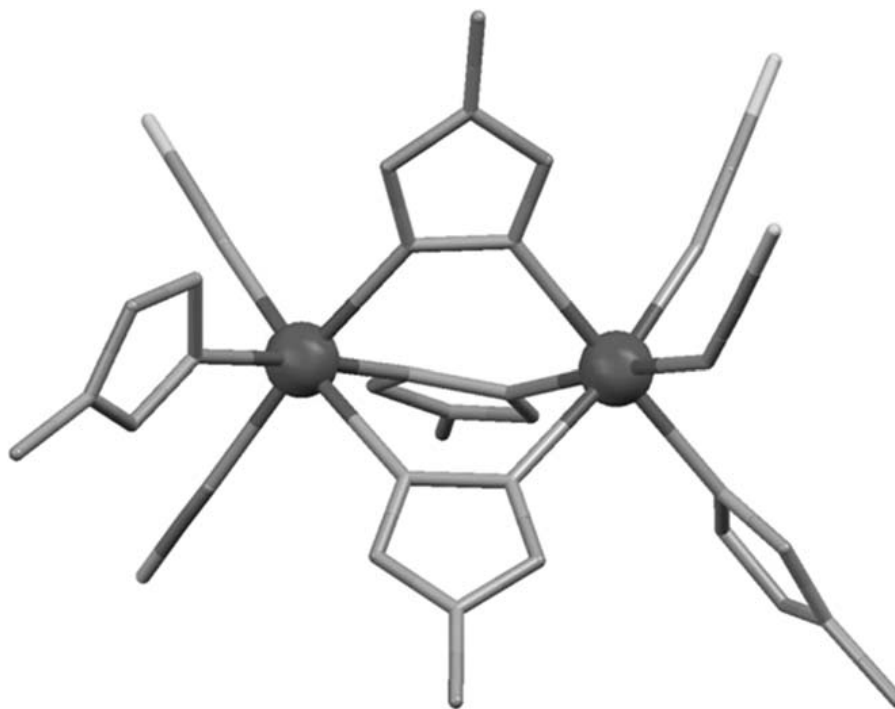
Dvonuklearni kompleksi imaju dva atoma metala u središnjem dijelu. Metalni centri se najčešće povezuju M-N-N-M premoštenjima, gdje N prikazuje atom dušika koji potječe iz liganda dok M označava atom metala. M-N-N-M premoštenja mogu sadržavati jednu, dvije ili tri veze između atoma dušika u ligandima koji povezuju metalne centre te je zabilježeno u nekim spojevima da sadrže neke anione kao ligande. Na slici 34. prikazani su načini trostrukog i dvostrukog premoštavanja atoma metala s triazolnim ligandima. [33]



Slika 34: Trostruko(lijevo) i dvostruko(desno) premoštenje između dva atoma metala. [33]

#### 2.5.2.1. Dvonuklearni kompleksi s trostrukim [-N-N-] premoštenjem

Trostruko -N-N- premoštenje identificirano je u nekoliko dvonuklearnih kompleksnih spojeva s Ni(II), Co(II) i Mn(II). Svi ovi spojevi sadržavaju metalne centre s koordinacijskim brojem 6. Također je utvrđeno da ovi dvonuklearni kompleksi posjeduju 1,2,4-triazolni prsten kao ligand. Jedan od tih spojeva je  $[\text{Mn}_2(\text{L196})_5(\text{NCS})_4]$  prikazan na Slici 35., gdje L-196 označava ligand pod tim brojem, a ostali spojevi u kojima je pronađen ovaj tip strukture su:  $[\text{Ni}_2(\text{L193})_4(\text{NCS})_4(\text{H}_2\text{O})]$  i  $[\text{Ni}_2(\text{L31})_3(\text{tp})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$  ( $\text{H}_2\text{tp}$  = tereftalna kiselina),  $[\text{Co}_2(\text{L194})_4(\text{NCS})_4(\text{H}_2\text{O})]$ ,  $[\text{Co}_2(\text{L195})_5(\text{NCS})_4]$  i  $[\text{Co}_2(\text{L31})_6(\text{tp})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$ . [30]



Slika 35: Molekularni prikaz  $[Mn_2(L196)_5(NCS)_4]$

Velike kuglice prikazuju manganove ione, sivo su prikazani atomi sumpora i ugljika, a svijetlosivo su prikazani atomi dušika. Vodikovi atomi nisu posebno naznačeni. Iz Slike 34 se vidi da su manganovi ioni povezani s tri liganda. Dušikovi atomi doniraju elektronski par u ovoj vezi pa su veze prikazane u onim dijelovima triazolnog prstena gdje se nalaze i dušikovi atomi, a to je na položajima 1,2,4. Stoga se može zaključiti da se kao ligand koristi 1,2,4-triazolni prsten.

#### 2.5.2.2. Dvonuklearni kompleksi s dvostrukim [-N-N-] premoštenjem

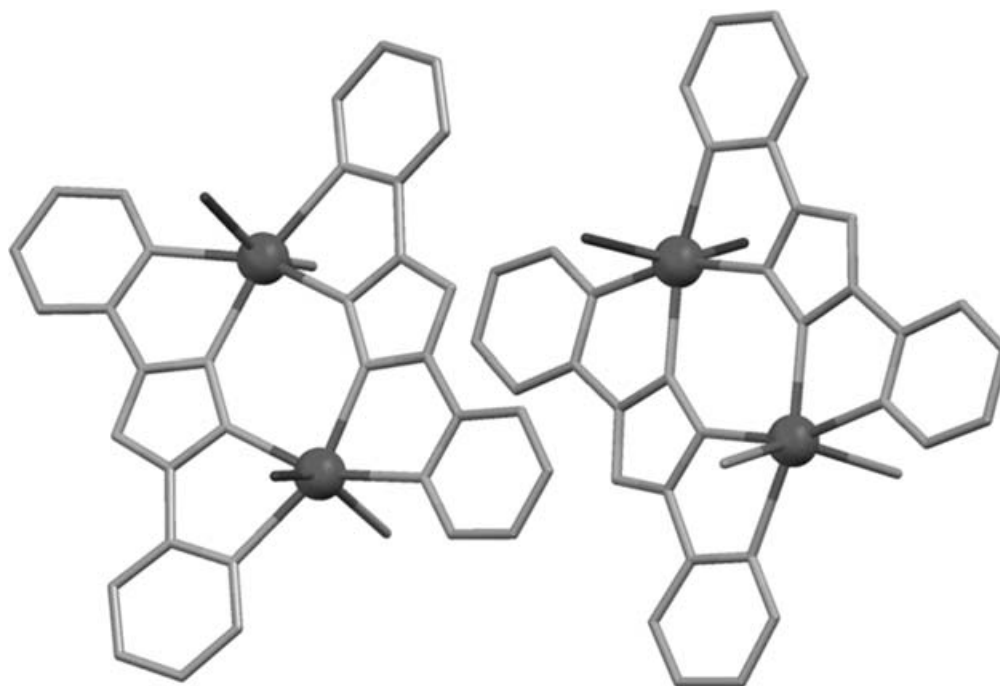
Većina dvonuklearnih spojeva koji stvaraju komplekse posjeduju dvije premoštavajuće jedinice triazola, što je u većini slučajeva jedini tip premoštenja između metala. Zabilježeno je tek nekoliko primjera kompleksa, kao što su  $[Cu_2(HL30)_2(SO_4)(H_2O)_5](SO_4)$ ,  $[Ni_2(L33)_4(H_2O)_5](SO_4)_2$ ,  $[Ni_2(L32)_2(piv)_4(H_2O)_3]$  i  $[Ni_2(L33)_2(piv)_4(H_2O)]$ , u kojima se voda koristi kao dodatni most. Kad su oba metala povezana samo sa dva  $\mu$ -1,2-triazolna mosta, oni gotovo uvijek zauzimaju po dva ekvatorijalna položaja svakog metala. Vanjska ekvatorijalna mjesta često su zauzeta supstituentima dok se aksijalna mjesta obično popunjavaju monodentatnim ligandom. Oba triazolna prstena su uglavnom raspoređena tako da zajedno s metalnim središtima čine otprilike planarni raspored atoma. Neki kompleksi bakra(II) s  $H_2L98$  pokazuju svinutu konformaciju.[34] Kraće koordinacijske veze objašnjavaju šire kuteve između triazolnih prstena. Kompleksi Co(II) s određenim makrociklima koji imaju dulje alifatske okosnice imaju sličnu Co-N udaljenost s obzirom na Cu-N, ali veći dihedralni kut

između triazolnih prstena zbog veće fleksibilnosti cikličkog liganda. Velika skupina dinuklearnih kompleksa koji sadrže dvostuka  $\mu$ -1,2-triazolna premoštenja dobivena je korištenjem disupstituiranih 1,2,4-triazolnih prstena. Najčešće se dva disupstituirana triazolna prstena nalaze jedan nasuprot drugom i preklapaju dva atoma metala, koji se nalaze između njih.

Najviše spojeva je dobiveno kompleksiranjem 3,5-bis(piridin-2-il)-1,2,4-triazola(H<sub>2</sub>L75) ili nekog sličnog derivata uključujući Fe, Mn, Co, Ni i Cu kao metale.[ 35, 36, 37, 38]

Neki od primjera su: [Mn<sub>2</sub>(L75)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>] koji je prikazan na Slici 36., [Mn<sub>2</sub>(L75)<sub>2</sub>(NCS)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>] i [Ni<sub>2</sub>(L75)<sub>2</sub>(NCS)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>].

Kompleksi s niklom(II) nastaju deaminacijom 4-amino-3,5-bis(piridin-2-il)-1,2,4-triazola(L199) tijekom reakcije s NiCl<sub>2</sub> i KSCN u solvotermalnim uvjetima. Ligand L200 reagira s dvovalentnim metalima stvarajući mono- ili di- nuklearne komplekse, pri čemu formiranje određenog tipa ovisi o malim razlikama u izboru otapala, aniona i razlike u topljivosti.[39] Neki od primjera ove vrste kompleksnih spojeva su: [Co<sub>2</sub>(L200)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>(DMF)<sub>2</sub>](ClO<sub>4</sub>)<sub>4</sub>, [Co<sub>2</sub>(L200)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub>](BF<sub>4</sub>)<sub>4</sub>, [Ni<sub>2</sub>(L200)<sub>2</sub>(MeCN)<sub>4</sub>](BF<sub>4</sub>)<sub>4</sub> i [Cu<sub>2</sub>(L200)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>].[30]



Slika 36: Molekularni prikaz oba izomera spoja [Mn<sub>2</sub>(L75)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]

### 2.5.2.3. Dvonuklearni kompleksi s jednostrukim [-N-N-] premoštenjem

Do 2011. zabilježena su dva primjera dvonuklearnih kompleksnih spojeva s jednostrukim [-N-N-] premoštenjem koje potječe od tri- ili tetrazolnog prstena. Jedan je [Cu<sub>2</sub>(L199)(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>], u kojem se kao ligandi koriste L199 i SO<sub>4</sub> skupina te leže u

ekvatorijalnoj ravni. Drugi kompleks je  $[\text{Ni}_2(\text{L})_2(\text{L103})](\text{BPh}_3)$  i njemu slični derivati, u kojem tetrazol upotpunjava dvostruki tioenoladni most koji pruža veliki makrociklički ligand, L.[30]

#### 2.5.2.4. Dvonuklearni kompleksi s ostalim vrstama premoštenja

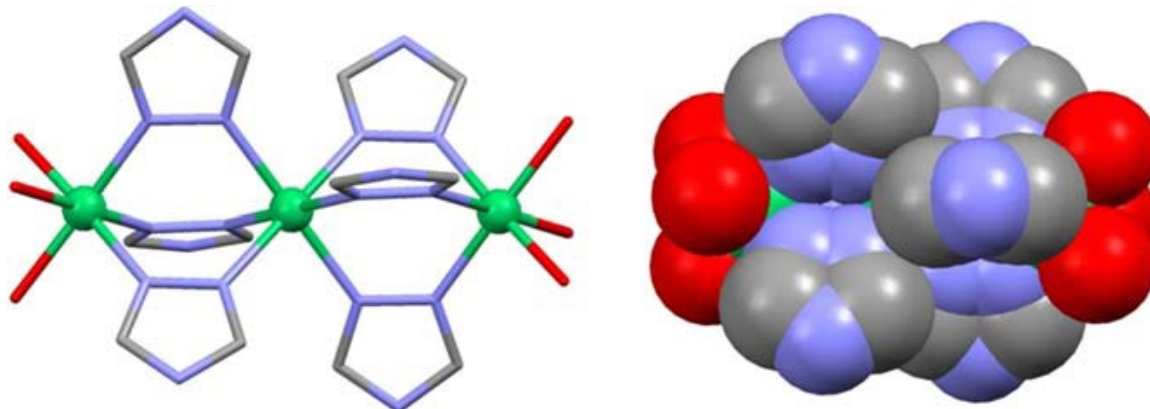
Neki kompleksni spojevi sadrže drugačiji oblik premoštenja nego što smo do sada spomenuli, iako u svojoj strukturi imaju triazolni prsten. Najviše takvih spojeva sadržava bakrove(II) ione povezane s Cl<sup>-</sup> ligandima dok je triazolni prsten povezan za metalni ion na monodentatni način. Primjer takvog spoja je  $[\text{Cu}_2(\text{HL3})_4\text{Cl}_4]$ . Također je zabilježen slučaj s SCN premoštenjima ( $[\text{Cu}_2(\text{NCS})_4(\text{L207})_4]$ ), OH<sup>-</sup> grupom i alkoksidnim premoštenjem, dok je u kompleksu  $[\text{Ni}_2(\text{L209})(\text{en})_4](\text{ClO}_4)_3$  pronađeno [-N-C-N-] premoštenje.[30]

#### 2.5.3. Trinuklearni kompleksi

Ova skupina spojeva sadrži strukturne jedinice s tri metalna atoma(iona). S obzirom na različite strukture spojeva, oblike liganada i povezivanje tih strukturnih jedinica liganada u jedan, dva ili tri dimenzije, trinuklearni kompleksi se dijele u tri skupine: linearne mreže s trostrukim  $\mu$ -1,2-premoštenjima (od triazola ili tetrazola), linearne molekule koje sadrže dvostruka  $\mu$ -1,2-premoštenja i monodentatne premosne ligande između metala te hidroksocentrirani trokutasti kompleksi (između tri iona metala se nalazi molekula vode koja ih povezuje). Oko 95 % zabilježenih trinuklearnih spojeva do 2001. sadrži 1,2,4-triazolne ligande.[30]

##### 2.5.3.1. Linearni trinuklearni kompleksi s trostrukim [-N-N-] ( $\mu$ -1,2) premoštenjima

Velik je broj kristalografski karakteriziranih kompleksa koji sadrže linearne trinuklearne fragmente, a reprezentativan primjer ove skupine je  $[\text{Ni}_3(\text{HL21})_6(\text{H}_2\text{O})_6](\text{NO}_3)_6$ [40], prikazan na Slici 37. Kompleksiranje uključuje metale poput bakra, kobalta, mangana i željeza u dopunjavanju s niklom.



Slika 37: Kompleksni spoj  $[\text{Ni}_3(\text{HL21})_6(\text{H}_2\text{O})_6](\text{NO}_3)_6$

Zelene kuglice prikazuju ione nikla, plave prikazuju dušik, crvene kisik i sive atome ugljika. Atomi vodika nisu posebno naznačeni.

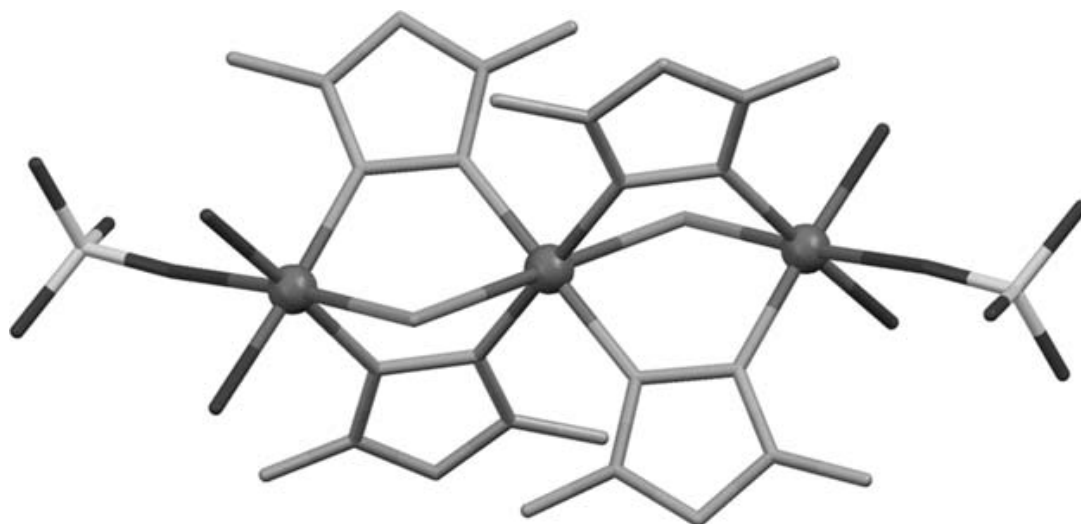
Kako je spoj prikazan na gornjoj slici reprezentativan za ovu skupinu spojeva, njegov strukturni opis će poslužiti za jasnije razumijevanje većine ostalih spojeva ove skupine. Struktura ovog kompleksa pokazuje tri ione nikla oktaedarski koordinirana (povezana) i smještena u savršeno ravnu liniju gdje kut veza Ni-Ni-Ni iznosi  $180^\circ$ , a parovi susjednih atoma metala nikla su povezani s tri 1,2,4-triazolna prstena preko  $[-N-N-]$  dijela prstena. Nikal u ovom kompleksu tvori šest kemijskih veza pa kažemo da ima koordinacijski broj šest. Tri triazolna liganda koji povezuju susjedne ione nikla su identično odmaknuti jedan od drugog, što znači da je kut između dva susjedna liganda  $120^\circ$ . Ligandi su tako raspoređeni da bi steričke smetnje bile minimalne (Slika 37 gore desno). Dakle, ovaj raspored liganada je najstabilniji mogući raspored. Preostala tri koordinacijska mjesta svakog perifernog iona nikla zauzimaju molekule vode. Šest  $NO_3^-$  jedinica kompenziraju šest pozitivnih naboja.

Razlike između različitih kompleksa povezane su s prirodom supstituenata na 1,2,4-triazolnom ligandu ili na N-4 položaju samog triazolnog prstena. Triazolni ligandi supstituirani na N-4 položaju su najčešće su 4-amino-, 4-alkil- i 4-aril-1,2,4-triazoli. Sama amino grupa se može supstituirati pri čemu mogu nastati 4-dimetilamino-1,2,4-triazole te se 4-amino grupa lagano može transformirati u drugi 1,2,4-triazolni prsten.[33]

Istraživana su i magnetska svojstva kompleksa s triazolima, a prvi spoj ispitivan na magnetska svojstva bio je  $[Co_3(L35)_8(NCS)_4](SCN)_2$ . [41]

### 2.5.3.2. *Linearni trinuklearni kompleksi s dvostrukim $[-N-N-]$ ( $\mu-1,2$ ) i monoatomskim premoštenjima*

Ova skupina kompleksnih spojeva formirana je od tri metalna ione linearno raspoređena i međusobno povezana s dva para 1,2,4-triazolnih prstena te jednom premosnom skupinom nekog drugog liganda kao što su  $F^-$ ,  $Cl^-$ ,  $NCS^-$  i  $OH^-$ . Od svih spojeva najčešći su spojevi sa bakrovim(II) ionima. Jedan primjer takvog tipa prikazan je na slici 38. [30]



Slika 38: Molekularni prikaz  $[Cu_3(HL30)_4(Cl)_2(H_2O)_4(SO_4)_2]$

## 3. EKSPERIMENTALNI DIO

### 3.1. Instrumentalne metode

#### 3.1.1. IR spektroskopija

Infracrvena (IR) spektroskopija je instrumentalna metoda za detekciju i identifikaciju funkcionalnih skupina prisutnih u molekuli. Kada se govori o IR spektroskopiji, podrazumijeva se područje spektra elektromagnetskog zračenja u rasponu od 2,5-15,0 mm. Svaki organski spoj ima karakterističan spektar koji ne pokazuje ni jedna druga supstanca. IR spektar je snimka apsorbiranog svjetla kao funkcija valne duljine. Apsorbira se samo svjetlo čija se frekvencija podudara s frekvencijom vibracija veze u molekuli. Faktori koji određuju apsorpcijski položaj su jačina veze, masa atoma u vezi (uz istu jakost veze) i vrsta vibracije koje mogu biti: rastezanje i svijanje. Rastezanju odgovaraju veće vrijednosti valnog broja, dok savijanju odgovaraju niži valni brojevi. [42]

IR spektri priređenih spojeva u ovom eksperimentu snimljeni su pomoću Shimadzu FTIR 8400S spektrometra u valnom području od 400 do 4000  $\text{cm}^{-1}$ , tehnikom KBr pastile. Za prikupljanje i obradu podataka korišten je računalni program IR Solution 1.30.

#### 3.1.2. Rentgenska analiza

Rentgenska analiza se temelji na metodi rentgenske difrakcije. Rentgenska difrakcija praha je analitička metoda za određivanje kemijskog sastava i kristalografskih karakteristika. Zasniva se na uporabi rentgenskih (X-zraka) zraka i njihovoj difrakciji. Difrakcijski eksperimenti provedeni su na Oxford Diffraction SuperNova CCD difraktometru na Fakultetu za kemiju i kemijsku tehnologiju, Sveučilišta u Ljubljani.

### 3.2. Priprava kompleksnih spojeva s triazolnim derivatom kumarina

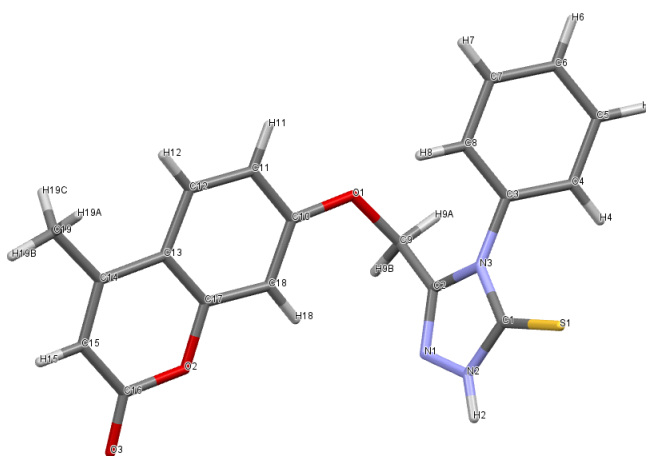
Za pripravu kationa metala korištene su redom soli: cinkov nitrat heksahidrat, bakrov(II) nitrat trihidrat, kobaltov nitrat heksahidrat, niklov nitrat heksahidrat, kadmijev nitrat tetrahidrat i živin nitrat hidrat. Otopine nitrata pripremljene su preciznom odvagom mase pojedine soli i otapanjem u acetonitrilu (6 ml). Koncentracija otopina soli iznosila je 0,1 mmol ( $n=0,1\text{mmol}$ ).

Podaci o pripremi otopina soli prikazani su u tablici 2.

Tablica 2: Podaci o pripremi otopina zadanih soli

SOL	KEM. FORMULA	MOLARNA MASA	MNOŽINA/mmol	MASA/mg
Cinkov nitrat heksahidrat	$Zn(NO_3)_2 \times 6H_2O$	243,45	0,1	24,34
Bakrov (II) nitrat trihidrat	$Cu(NO_3)_2 \times 3H_2O$	241,61	0,1	24,1
Kobaltov nitrat heksahidrat	$Co(NO_3)_2 \times 6H_2O$	291,1	0,1	29,1
Niklov nitrat heksahidrat	$Ni(NO_3)_2 \times 6H_2O$	290,81	0,1	29,1
Kadmijev nitrat tetrahidrat	$Cd(NO_3)_2 \times 4H_2O$	308,5	0,1	30,84
Živin nitrat monohidrat	$Hg(NO_3)_2 \times H_2O$	342,64	0,1	34,26

Ranije sintetiziran triazolni derivat kumarina (SPOJ L1), prikazan na slici 39, korišten je u pripremi kompleksnih spojeva kao ligand. Odvagano je 36,8 mg ovog spoja i otopljeno u acetonitrilu (6 ml). Množina spoja iznosila je 0,1 mmol ( $n=0,1\text{mmol}$ ). Otopina se zagrijala kako bi se spoj bolje otopio. Molarna masa spoja iznosila je 385,437 g/mol, a molekulska formula  $C_{19}H_{19}N_3O_4S$ .



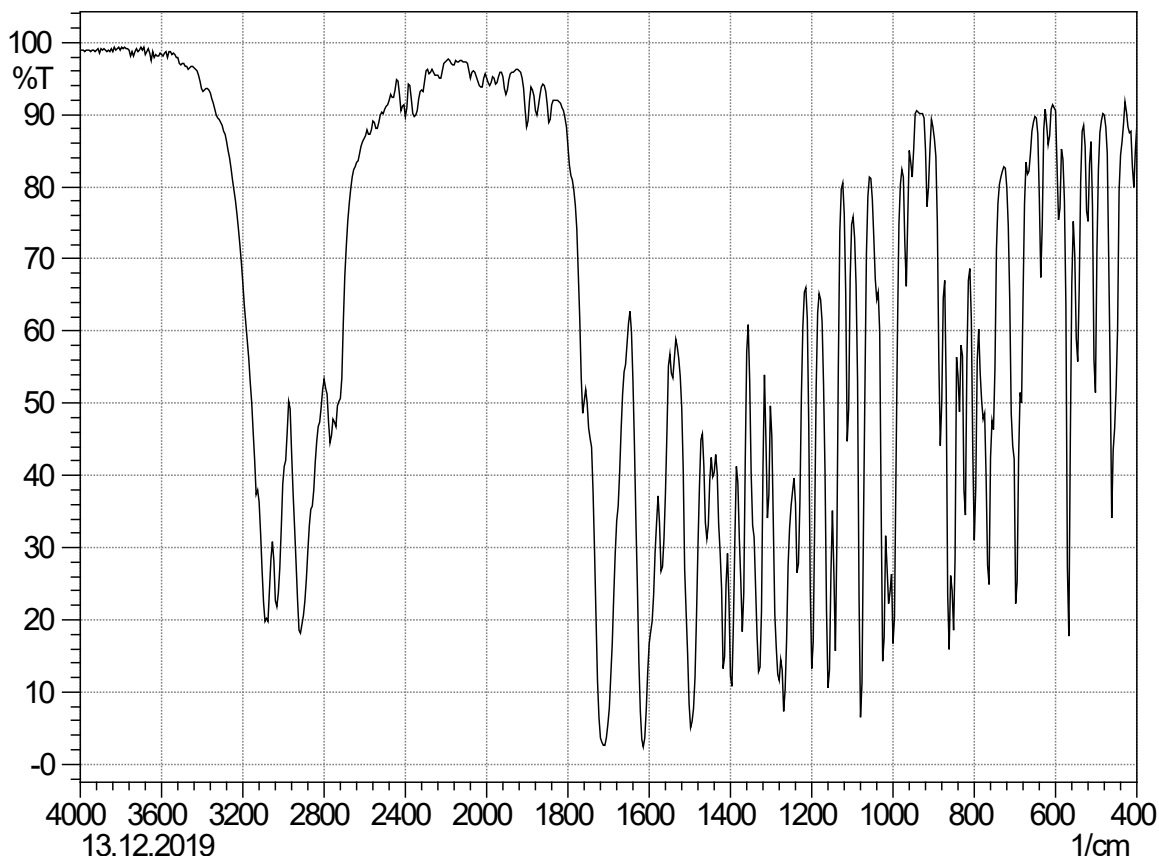
Slika 39: Struktura liganda (SPOJ L1)



Dobivene otopine nitrata prijelaznih metala i liganda su pomiješane i zagrijane na magnetskoj miješalici radi boljeg otapanja spojeva i poboljšanja brzine i uspješnosti kemijske reakcije. Tako dobivena otopina ostavljena je pri sobnoj temperaturi 7 dana pri čemu je došlo do kristalizacije produkta koji su podvrgnuti FT-IR analizi.

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

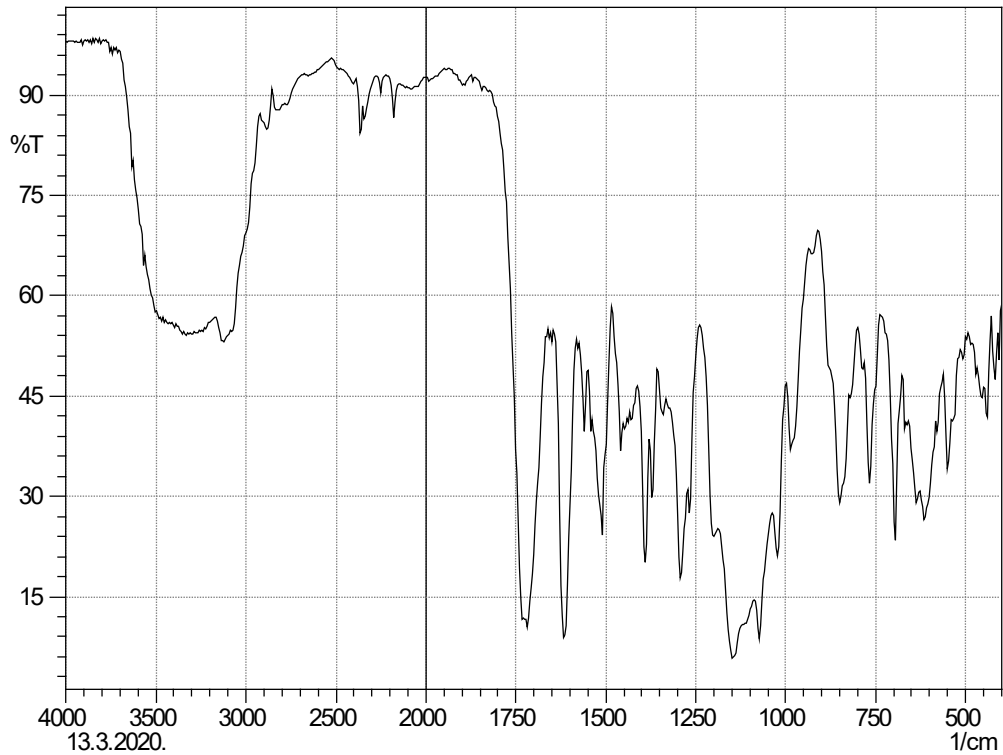
### 4.1. FT-IR analiza pripremljenog liganda



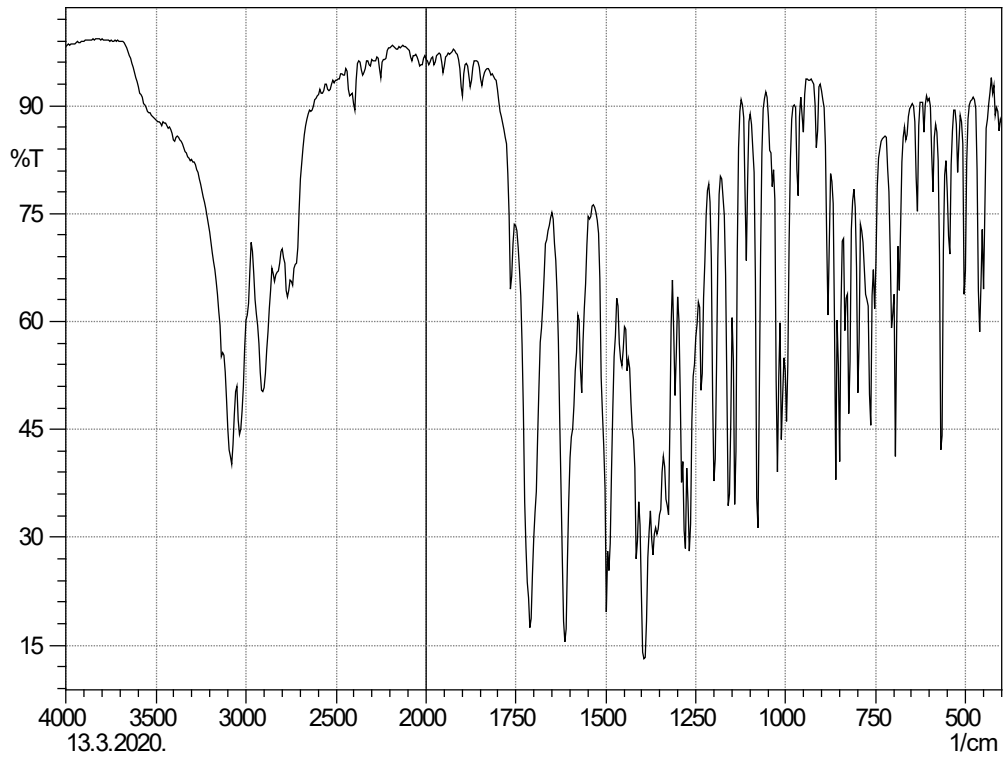
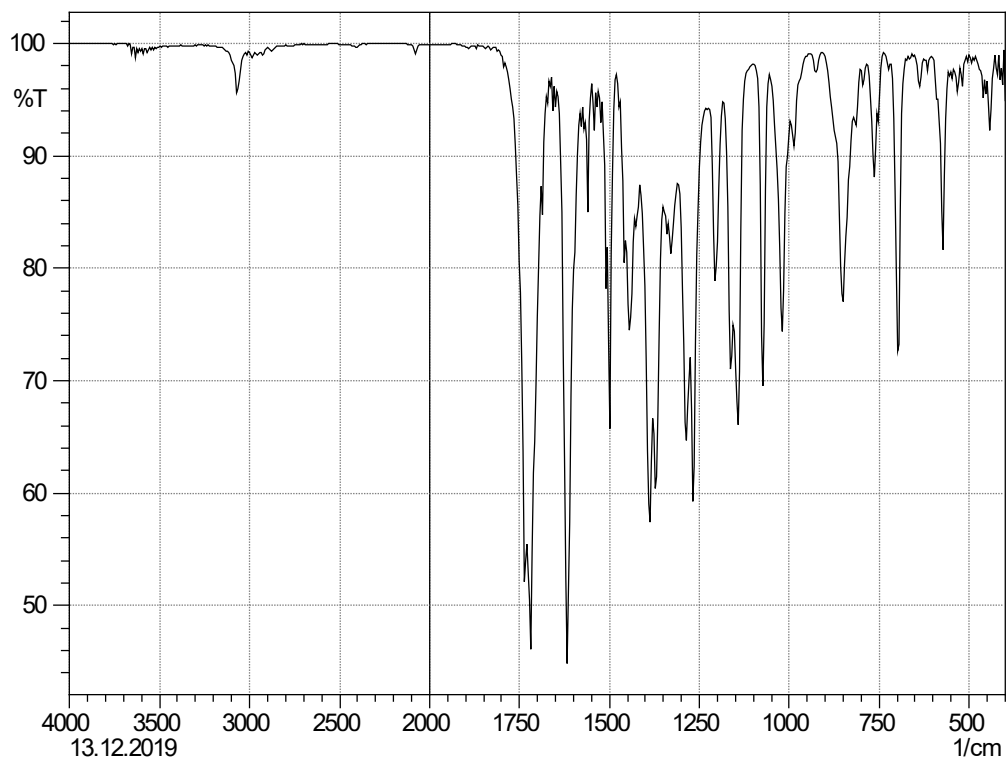
Slika 40: IR spektar spoja L1

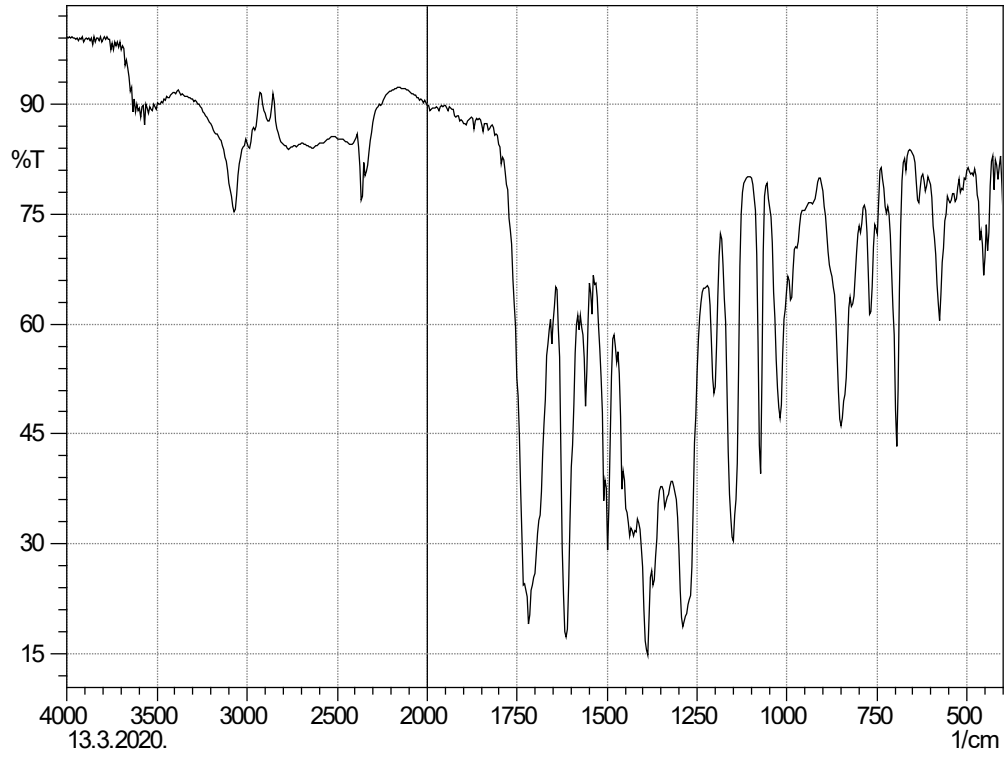
U infracrvenom spektru priređenog spoja može se uočiti nekoliko jakih i srednje jakih maksimuma koji potvrđuju molekulsku građu spoja. U području od  $3130$  do  $2720\text{ cm}^{-1}$  prisutne su istezne vibracije C-H i N-H skupina kumarinskog, benzenskog i triazolnog prstena. Vibracija pri  $3129\text{ cm}^{-1}$  može se pripisati N-H isteznoj vibraciji u triazolnom prstenu. C=N i C-N istezne vibracije u triazolnom prstenu nalaze se pri  $1612$ ,  $1390$  i  $1324\text{ cm}^{-1}$  dok se vibracije N-C=S funkcijske skupine nalaze pri  $1496\text{ cm}^{-1}$  i  $1266\text{ cm}^{-1}$  koje potvrđuju da je spoj u triazol-tionskom tautomernom obliku. Jaka vibracija pri  $780\text{ cm}^{-1}$  može se pripisati isteznoj vibraciji C=S skupine. C<sub>aromatski</sub>-O-C istezanje pri  $1278\text{ cm}^{-1}$  potvrđuje prisutnost eterskog kisika u spoju koji povezuje kumarinsku jezgru s triazolnim prstenom. Vrlo jaka istezna vibracija C=O karbonilne skupine kumarinskog prstena nalazi se pri  $1709\text{ cm}^{-1}$ . U spektru se mogu uočiti maksimumi tipičan za *m*-supstituirani kumarinski prsten ( $762\text{ cm}^{-1}$ ) i monosupstituirani benzenski prsten ( $694\text{ cm}^{-1}$ ).

## 4.2. FT-IR analiza pripremljenih kompleksnih spojeva liganda i prijelaznih metala

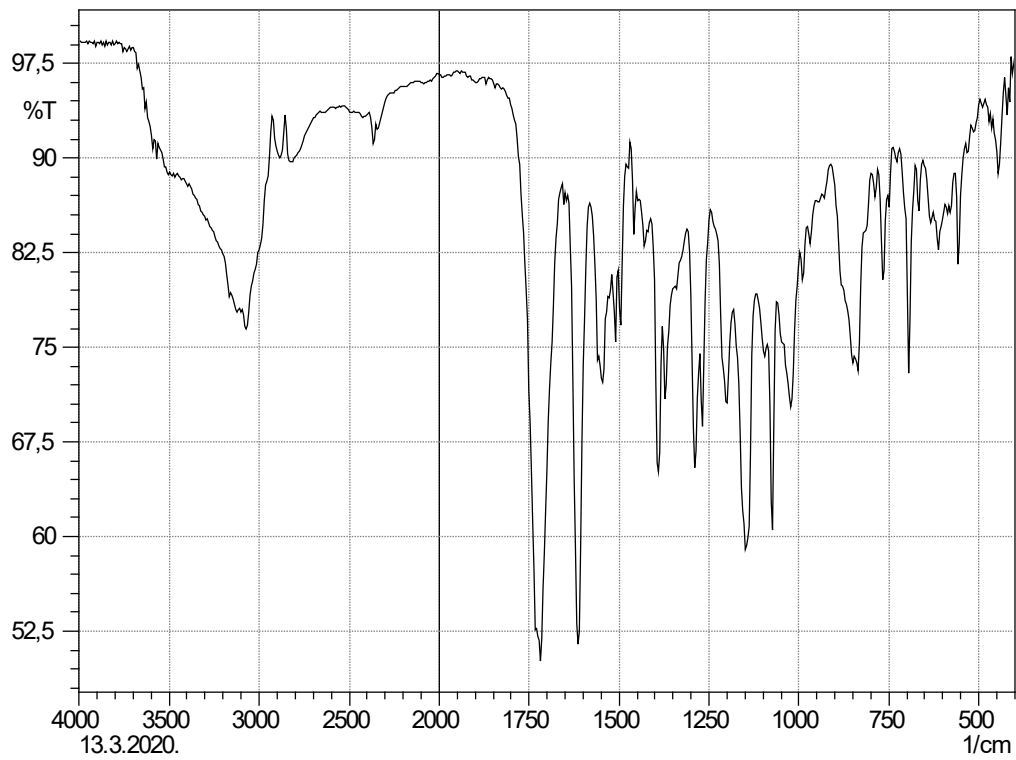


Slika 41: IR spektar CdL1

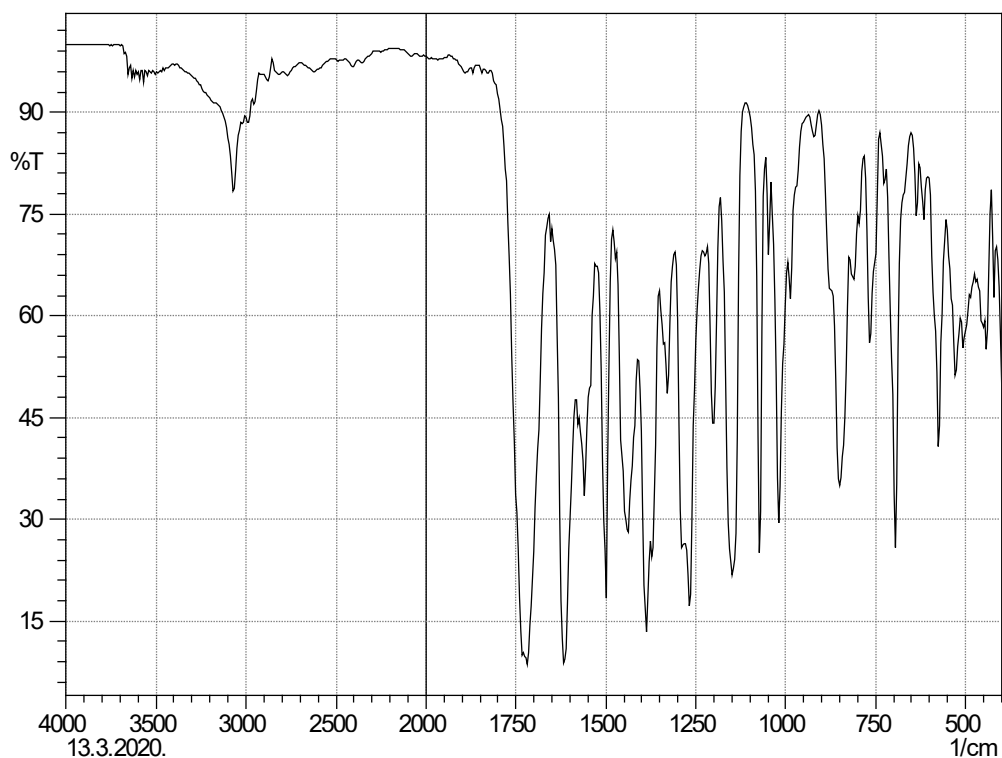
*Slika 42: IR spektar CoL1**Slika 43: IR spektar AgL1*



Slika 44: IR spektar HgI<sub>2</sub>



Slika 45: IR spektar CuI



Slika 46: IR spektar ZnL1

U odnosu na spektar liganda u spektru kadmijevog kompleksa mogu se uočiti široki maksimumi pri  $3300\text{ cm}^{-1}$  te pri  $620\text{ cm}^{-1}$  koje pripisujemo vibracijama OH skupine molekule vode. Iz spektra nije moguće odrediti radi li se o koordiniranim ili kristalnim molekulama vode. N-H isteznu vibraciju koja se opaža u spektru liganda nije moguće detektirati zbog prisutnosti molekule vode u spoju. U valnom području od  $1710$  do  $400\text{ cm}^{-1}$  uočavaju se brojne promjene u odnosu na spektar liganda. Najveća promjena može se uočiti u pomaku C-N vibracije triazolnog prstena koja se u spektru kompleksa nalazi na  $1290\text{ cm}^{-1}$  te je u odnosu na spektar liganda pomaknuta prema nižim valnim brojevima (pomak iznosi  $34\text{ cm}^{-1}$ ). Ovo opažanje sugerira nastanak vrlo jake Cd-N (triazol) veze. U spektru se može uočiti i vrlo slaba vibracija  $427\text{ cm}^{-1}$  koju pripisujemo Cd-N isteznoj vibraciji. Ostale prethodno opisane vibracije u spektru liganda uočavaju se i u spektru kompleksa.

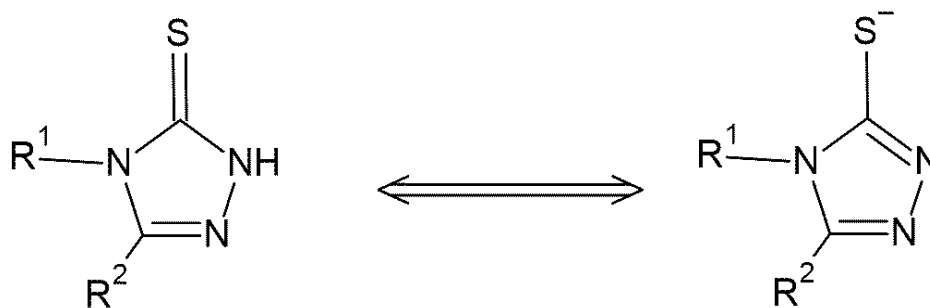
IR spektar kobaltovog kompleksa gotovo je identičan spektru liganda. Mogu se uočiti tek mali pomaci pojedinih vibracija u području od  $1710$  do  $400\text{ cm}^{-1}$  te prisutnost širokog maksimuma pri  $3500\text{ cm}^{-1}$ . Prema IR spektru pretpostavljamo da se nije došlo do stvaranja kompleksnog spoja s kobaltovim ionima.

U odnosu na spektar liganda u spektru srebrovog kompleksa ne uočava se slaba vibracija pri  $3129\text{ cm}^{-1}$ . Može se pretpostaviti da je prilikom kompleksacije došlo do deprotoniranja NH

skupine u triazolnom prstenu. Najveće promjene u spektru mogu se uočiti u valnom području od 1710 do 400  $\text{cm}^{-1}$ . C=N, C-N, N-C=S i C=S istežne vibracije pomaknute su prema nižim valnim brojevima u spektru kompleksa. Ovo opažanje ukazuje na vezanje srebrovog kationa na triazolni prsten putem deprotoniranog atoma dušika i putem tionskog atoma sumpora. U spektru se može uočiti i vrlo slaba vibracija 442  $\text{cm}^{-1}$  koja se pripisuje Ag-N istežnoj vibraciji. Ostale prethodno opisane vibracije u spektru liganda uočavaju se i u spektru kompleksa.

Spektar živinog kompleksa vrlo je sličan prethodno opisanom spektru srebrovog kompleksa. Također dolazi do deprotoniranja triazolnog dušika te do pomaka vibracija u valnom području od 1710 do 400  $\text{cm}^{-1}$ . U spektru ovog kompleksa može se uočiti i vibracija pri 1388  $\text{cm}^{-1}$  koja se pripisuje vibracijama nitratne skupine.

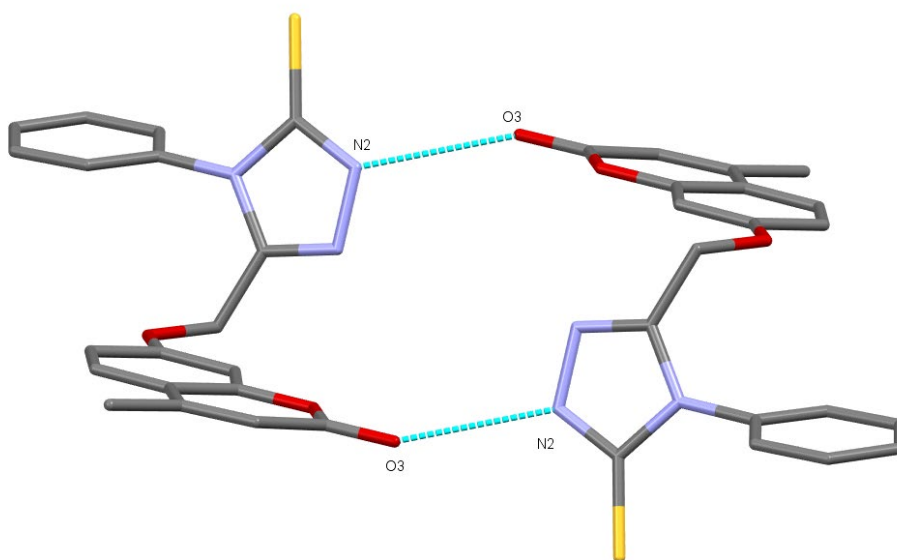
U odnosu na spektar liganda u spektru bakrova kompleksa ne uočava se N-H istežna vibracije koja se opaža u spektru liganda te se može pretpostaviti da je došlo do deprotoniranja triazolnog dušika. U spektru se mogu uočiti nove vibracije u odnosu na spektar liganda pri 1545  $\text{cm}^{-1}$  te izostanak vibracije pri 780  $\text{cm}^{-1}$ . S obzirom na ove promjene može se pretpostaviti da je prilikom sinteze došlo do tautomerizacije tion-triazola u tiol-triazol (slika 47). S obzirom da se u spektru ne uočavaju S-H vibracije može se pretpostaviti da je atom sumpora deprotoniran te sudjeluje u stvaranju veze s bakrovim ionima.



Slika 47: Prikaz tautomerizacije tion-triazola u tiol-triazol

U spektru cinkova kompleksa uočavaju se slične promjene kao u spektru bakrova kompleksa. Vibracija pri 780  $\text{cm}^{-1}$  se ne uočava u spektru kompleksa te je također prisutna dodatna vibracija pri 1437  $\text{cm}^{-1}$ . Može se pretpostaviti da je kao i kod bakrovog kompleksa došlo do tautomerizacije u tiol-triazolni oblik te vezanja cinkova kationa na atom sumpora.

Iz podataka IR spektroskopije nije moguće utvrditi točan način vezanja liganda na metalne katione. Spoj CoL1 je prema dostupnim podacima iskristalizirao kao ligand, s tim da postoji mogućnost da se radi o polimorfnoj formi liganda zbog malih promjena u spektru u odnosu na ligand. Ostali spojevi su prema IR spektrima kompleksni spojevi kod kojih se ligand veže na metalni kation putem tion-triazolnog prstena. U slučaju spojeva CdL1, HgL1 i AgL1 pretpostavlja se da je ligand u istoj tautomernoj formi dok se kod spojeva ZnL1 i CuL1 u spektrima uočavaju promjene koje upućuju na tautomerizaciju liganda u tiol-triazol te prethodnom nastanku kompleksa deprotoniranjem SH skupine. S obzirom na pomake vibracija C=N, C-N i C=S pretpostavlja se da je način vezanja liganda ostvaren putem tionske (tiolske) skupine te putem dušikovih atoma triazolne skupine. Spoj CdL1 kristalizira u obliku hidrata, dok je u spoju HgL1 prisutna nitratna skupina. Također, iz IR spektara se može uočiti plavi pomak (blue shift – pomak vibracije prema višim valnim brojevima) karbonilne skupine (C=O) kumarinskog prstena uslijed nastanka kompleksnih spojeva. Ova činjenica se može objasniti deprotoniranjem N-H skupine triazolnog prstena pri čemu dolazi do kidanja vodikove veze između kisika karbonilne skupine i N-H skupine (slika 48.), što ujedno neizravno ukazuje na nastanak kompleksnih spojeva. Na žalost svi pokušaji kristalizacije kompleksnih spojeva te rješavanja kristalnih struktura koje bi razjasnile molekulsku građu bili su neuspješni jer pri samoj sintezi dolazi do vrlo brzog nastanka (precipitacije) kompleksnih spojeva koji kristaliziraju kao praškasti materijali.



Slika 48: Prikaz međusobnog povezivanja dvije molekule u dimere putem N-H...O vodikovih veza



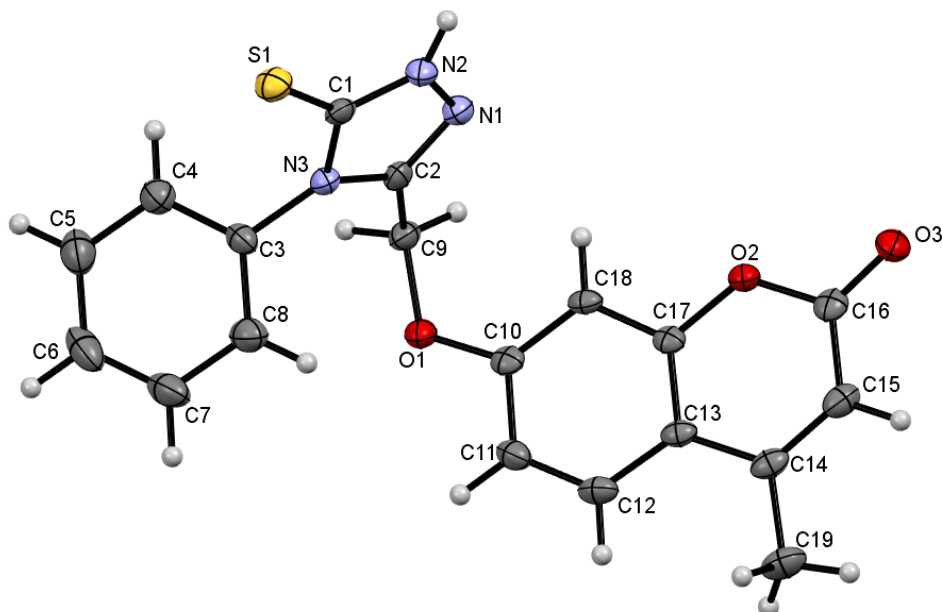
### 4.3. Rezultati rentgenske difrakcije pripravljenog liganda

Jedinični kristali spoja L1 dobiveni su prekrizacijom iz vodene otopine. Difrakcijskom analizom na monokristalima spoja L1 utvrđeno je da spoj kristalizira u rompskom sustavu u prostornoj grupi  $P bca$ ,  $Z=8$ . Osnovni kristalografski podaci navedeni su u tablici 3.

Tablica 3 Opći i kristalografski podaci za spoj L1

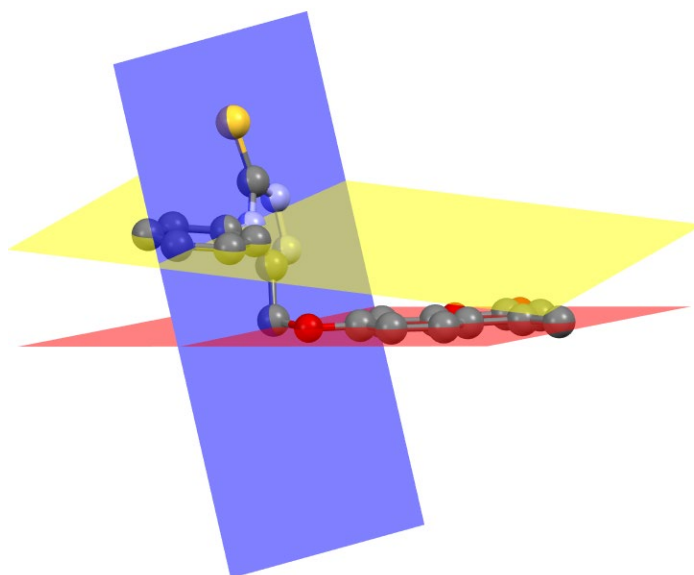
<b>Opći podaci:</b>	
Formula spoja	$C_{19}H_{15}N_3O_3S$
Relativna molekulska masa, $M_r$	365,40
<b>Kristalografski podaci:</b>	
Kristalni sustav i prostorna grupa	Rompski, $P bca$
Parametri jedinične ćelije:	
$a / \text{Å}$	8,8068(5)
$b / \text{Å}$	11,4023(4)
$c / \text{Å}$	34,2084(15)
$\alpha / ^\circ$	90
$\beta / ^\circ$	90
$\gamma / ^\circ$	90
$V / \text{Å}^3$	3435,1(3)
Broj formulskih jedinki, $Z$	8
Računata gustoća, $D_x / \text{g cm}^{-3}$	1,413
Temperatura snimanja, $T / \text{K}$	150(2)
Boja i oblik kristala	Prozirna iglica
Dimenzije kristala, mm	0,20 x 0,15 x 0,10
$R [F^2 \geq 2\sigma (F^2)]$	0,0536
$wR(F^2)$	0,1103
Valjanost slaganja, $S$	1,074
Ostatak elektronske gustoće u $\delta F$ mapi, $\Delta\rho_{\max}, \Delta\rho_{\min} / \text{eÅ}^{-3}$	0,262; -0,264

Molekulska građa prikazana je slikom 48. Molekula spoja sastoji se od kumarinske jezgre (metilirana u položaju 4) koja je putem atoma kisika povezana s 3-tion - 1,2,4 - triazolnim prstenom. Na triazolnom prstenu u položaju N3 supstituirana je fenilna skupina. Duljine veza i kutevi u molekuli uobičajeni su za tion-triazole[43] te kumarinske spjeve.[44]



Slika 49: Struktura spoja L1 s oznakama nevodikovih atoma. Termalni elipsoidi nevodikovih atoma prikazani su s 50% vjerojatnosti elektronske gustoće

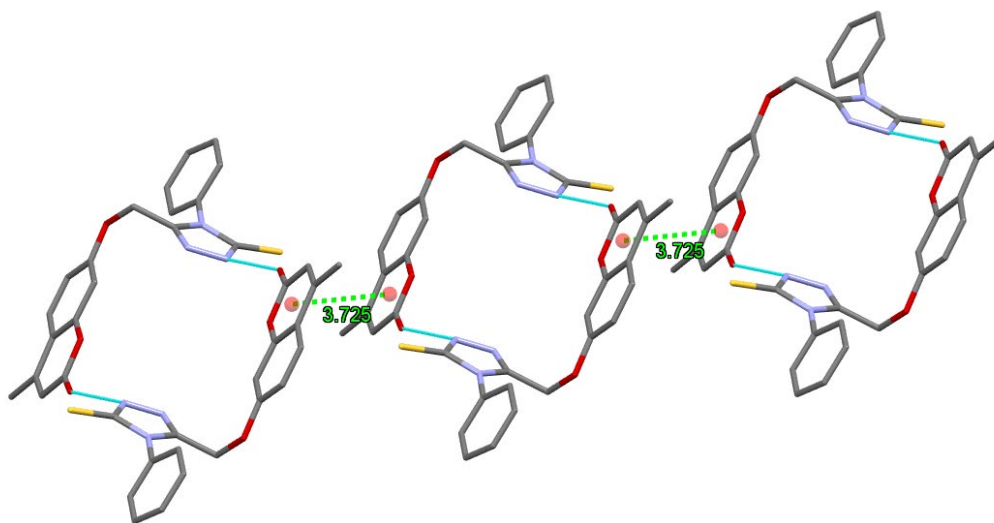
Benzenski i kumarinski prsten su koplanarni te čine međusobni kut od  $8,94^\circ$ . Triazolni prsten je okomit na benzenski i kumarinski prsten s kojima zatvara međuplošne kuteve od  $70,83^\circ$  i  $78,55^\circ$  (slika 50). Upravo zbog takvog odnosa aromatskih sustava molekula je stupastog oblika.



Slika 50: Prikaz međusobnog odnosa benzenskog (žuta ravnina), triazolnog (plava ravnina) i kumarinskog sustava (crvena ravnina)

U kristalu, molekule se primarno povezuju putem vodikovih  $N-H\cdots O$  veza u dimere (slika 48). Tako nastali dimeri međusobno se povezuju putem *offset*  $\pi\cdots\pi$  interakcija duž kristalografske osi *b* (slika 51). U tim interakcijama sudjeluju dva susjedna piranska prstena kumarinske jezgre.

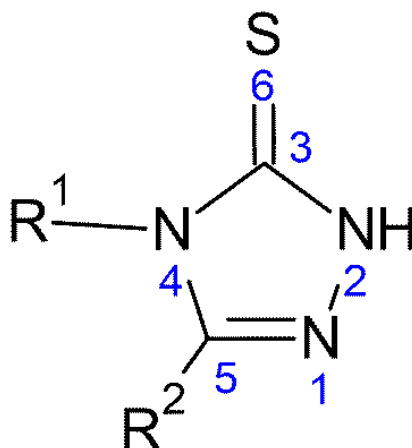
U kristalu se molekule dodatno povezuju putem vrlo slabih C-H $\cdots$ O i C-H $\cdots$ S interakcije te se na taj način kristalna struktura dodatno stabilizira.



Slika 51: Prikaz međusobnog povezivanja dimera putem  $\pi\cdots\pi$  interakcija.

Promatrajući molekulsku strukturu spoja može se odrediti nekoliko potencijalnih mjesta koja se mogu koordinirati na metalni kation:

- (i) 3-tionska skupina zbog atoma sumpora predstavlja mjesto na koje bi se mogli vezati meki kationi poput srebra, kadmija i žive
- (ii) 1,2,4 – triazolni prsten je supstituiran na položaju 4 (N3 atom) benzenskom jezgrom što uvelike otežava vezanje na metalni kation. Međutim, 1 i 2 položaji (N1 i N2 atomi) su nesupstituirani te su u odnosu na aromatske sustave okomiti stoga bi mogli sudjelovati u stvaranju veze s metalnim kationima (slika 52).



Slika 52: Prikaz 1,2,4 – triazol – 3 – tionske skupine spoja ( $R_1$  i  $R_2$  su supstituenti)

Prema prethodno opisanim spojevima u literaturnom pregledu moguć je nastanak polinuklearnih N-N premoštenih kompleksnih spojeva.

(iii) kisikovi atomi u molekuli bi mogli stvarati kompleksne spojeve s tvrdim kiselinama poput alkalijских i zemnoalkalijских metala.

# 5. METODIČKA OBRADA NASTAVNE JEDINICE: KEMIJSKA SVOJSTVA ARENA

Za obradu ove nastavne jedinice predviđen je jedan školski sat. Obrada i tijekom nastavnog sata navedeni su u pripremi.

## Priprema za nastavni sat iz kemije

**Datum:** 22.5.2020.

**Razred:** 4. razred

**Ime i prezime učitelja/nastavnika kemije:** Mario Lovrić

**Nastavna cjelina/tema:** Areni

*Upisati nastavnu cjelinu/temu prema redoslijedu odvijanja nastave sukladno Nastavnom planu i programu iz Kemije.*

**Areni**

**Nastavna jedinica:**

*Upisati naslov nastavne jedinice unutar odgovarajuće nastavne cjeline/teme.*

**Kemijska svojstva arena**

**Cilj**

*Upisati cilj nastavne jedinice koji može obuhvaćati sve tri domene (kognitivnu, afektivnu i psihomotoričku).*

**Upoznati arene na osnovi njihove molekulske formule, geometrije molekula, njihovih svojstava, dobivanja i primjene u svakodnevnom životu.**

*Navesti moguća predznanja i potrebne vještine za ostvarivanje cilja nastavne jedinice.*

**Poznavati pojmove kao što su elektrofil, nukleofil, supstitucija, adicija te navesti primjere za ove pojmove. Samostalno prepoznati strukturu benzena i navesti razlike u odnosu na cikloheksa-1-3-5-trien, misli se na stabilnost benzena i njegove rezonantne strukture.**

*a) Izdvojiti postignuće/a iz PIP-a te razraditi ishode učenja.*

*b) Predložiti/planirati aktivnosti i/ili zadatke za provjeru njihove usvojenosti uporabom revidirane Bloomove taksonomije.*

5. METODIČKA OBRADA NASTAVNE JEDINICE: KEMIJSKA SVOJSTVA ARENA

<p><b>POSTIGNUĆA IZ PIP-A</b></p> <p><i>Preslikati odgovarajuća postignuća.</i></p>	<p><b>ISHODI UČENJA I POUČAVANJA</b></p> <p><i>Jedno postignuće može biti razrađeno na jedan ili više ishoda.</i></p> <p><i>Pri razradi postignuća treba voditi računa da ishodi učenja budu u skladu s razinom postignuća te da ishodi učenja više razine podrazumijevaju usvojenost ishoda niže razine.</i></p>	<p><b>RAZINA ISHODA (prema Crooks, 1988):</b></p> <p>1. reprodukcija i literarno razumijevanje</p> <p>2. konceptualno razumijevanje i primjena</p> <p>3. rješavanje problema</p> <p><i>*UPISATI ODGOVARAJUĆI BROJ RAZINE ISHODA</i></p>	<p><b>PLANIRANI ZADACI/AKTIVNOSTI ZA PROVJERU USVOJENOSTI ISHODA UČENJA I POUČAVANJA</b></p> <p><i>Potrebno navesti za svaki pojedini ishod.</i></p>	<p><b>OSTVARENI I PLANIRANI H ZADATAKA /AKTIVNOSTI ZA PROVJERU USVOJENOSTI ISHODA UČENJA I POUČAVANJA</b></p> <p><i>Označiti + ili – pored planiranog ishoda učenja i poučavanja.</i></p>
<p><b>1. Objasniti stabilnost benzenskog prstena unatoč postojanju tri dvostruke veze</b></p>	<p>1.1 Objasniti svojstvo aromatičnosti benzena</p> <p>1.2. Objasniti važnost rezonancijskih struktura</p>	<p>R2</p> <p>R2</p>	<p>Što su to delokalizirani elektroni i kako objašnjavate činjenicu da su sve ugljik-ugljik veze jednake duljine? Što predstavljaju rezonantne strukture benzena? Koliko ih ima benzen?</p>	
<p><b>2. Definirati elektrofilnu aromatsku supstituciju (EAS) i prikazati opću jednadžbu elektrofilne aromatske supstitucije</b></p>	<p>2.1. Definirati elektrofilnu aromatsku supstituciju</p> <p>2.2. Prikazati jednadžbu elektrofilne aromatske supstitucije</p>	<p>R1</p> <p>R1</p>	<p>Što su elektrofilni i što je supstitucija? Zašto se još naziva aromatska supstitucija? Zašto teško dolazi do adicije na benzenskom prstenu? Napišite opću jednadžbu reakcije EAS?</p>	
<p><b>3. Protumačiti mehanizam elektrofilne aromatske supstitucije</b></p>	<p>3.1. Objasniti elektrofilnu adiciju</p> <p>3.2. Objasniti eliminaciju vodika</p>	<p>R2</p> <p>R2</p>	<p>Nabrojite korake u mehanizmu EAS? Zašto dolazi do adicije elektrofila, a potom i eliminacije vodika? Kako nastaju elektrifilni reagensi? Navedite neke reakcije. Zašto u drugom koraku dolazi do eliminacije vodika a ne do adicije nukleofila kao kod alkena?</p>	
<p><b>4. Navesti najčešće reakcije elektrofilne supstitucije na aromatskom prstenu i odrediti uvjete pri kojima se odvijaju</b></p>	<p>4.1. Definirati halogeniranje, sulfoniranje, alkiliranje i nitriranje</p> <p>4.2. Definirati uvjete pri kojima se ove reakcije odvijaju</p>	<p>R1</p> <p>R1</p>	<p>Za reakcije halogeniranja, sulfoniranja, alkiliranja i nitriranja benzenskog prstena napišite: definiciju reakcije, produkte (nacrtati i imenovati). Navedite uvjete pri kojima se pojedina reakcija odvija (prisutnost kojeg katalizatora)?</p>	

## 5. METODIČKA OBRADA NASTAVNE JEDINICE: KEMIJSKA SVOJSTVA ARENA

<b>5. Navesti primjer reakcije adicije na benzenski prsten i uvjete pri kojima se odvija</b>	<i>5.1. Opisati primjer adicije na benzenski prsten</i>	<b>R3</b>	Čemu služe katalizatori u ovim reakcijama? Koji su uvjeti da bi došlo do adicije na benzenski prsten i zašto? Navedite dvije reakcije adicije na benzenski prsten i produkte koji nastaju te imenujte uvjete pri kojima se odvijaju? Koji se metal koristi kao katalizator pri katalitičkom hidrogeniranju benzena?
	<i>5.2. Definirati uvjete pri kojima se odvija adicija</i>	<b>R1</b>	

### Tijek nastavnog sata

ETAPE NASTAVNOG SATA	Aktivnosti učitelja/nastavnika	Aktivnosti učenika	Sociološki oblici rada
<i>Uvodni dio</i>	Razgovorom i pitanjima ponoviti karakteristika benzenskog prstena. Ponoviti pojam aromatičnosti te što sve utječe na stabilnost benzenskog prstena. Nacrtati rezonantne strukture benzena i ponoviti što one predstavljaju. Uvodni dio traje 5-10 minuta	<ul style="list-style-type: none"> <li>- odgovaranje na pitanja</li> <li>- prisjećanje</li> </ul>	Frontalni rad –dijalog
<i>Središnji dio</i>	Nakon detaljnijeg prisjećanja nekih karakteristika benzenskog prstena i tumačenja njegove stabilnosti slijedi obrada teme. Odmah naglasiti da je uvodni dio direktno povezan s kemijskom reaktivnošću benzena, odnosno protumačiti učenicima kako benzen podliježe reakcijama supstitucije a ne adicije i da se adicija odvija pri visokom tlaku i temperaturi. Ponoviti što znači elektrofilna aromatska supstitucija i napisati opću kemijsku jednadžbu elektrofilne aromatske supstitucije(EAS). Označiti korake u EAS imenovati ih i protumačiti kako se odvijaju. Nakon tumačenja općeg mehanizma potrebno je upoznati učenike s glavnim reakcijama EAS-a, definirati ih i navesti uvjete pri kojima se odvijaju. Tu spadaju reakcije nitriranja, sulfoniranja, alkiliranja i halogeniranja. Također je uz to potrebno protumačiti kako nastaju elektrofilni reagensi i kako se obnavljaju. Navesti i neke primjene ovih reakcija. Spomenuti gdje se primjenjuju sinteze nitrospojeva i benzensulfonske kiseline. I za kraj spomenuti reakciju adicije na benzenski prsten. Tu spadaju katalitičko hidrogeniranje i kloriranje. Središnji dio sata traje oko 30 minuta.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- odgovaranje na pitanja</li> <li>- rješavanje primjera na ploči</li> <li>- samostalno zaključivanje činjenica na temelju prikazanih primjera</li> <li>- prepisivanje s ploče</li> </ul>	Frontalni i individualni rad <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dijalog</li> <li>- Pisanje na ploči</li> <li>- zaključivanje</li> </ul>
<i>Završni dio</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zajedno ponoviti nastavno gradivo</li> <li>- zadati listiće za ponavljanje</li> </ul> odgovarati zajedno s učenicima na zadatke iz listića zadati domaću zadaću Završni dio traje 5-10 minuta	<ul style="list-style-type: none"> <li>- rješavanje nastavnih listića</li> <li>- zabilježiti domaću zadaću</li> <li>- razgovor, odgovaranje na pitanja</li> </ul>	- Frontalni i individualni rad- -rješavanje listića - razgovor

*\*učitelj/nastavnik kemije može upisati u tablicu okvirnu vremensku artikulaciju nastavnoga sata, nastavne metode i tip sata*

### Materijalna priprema

*Popis nastavnog materijala, izvora znanja, sredstava i pomagala, odnosno svega što je potrebno pripremiti za uspješno odvijanje nastave prema postavljenom cilju i zamišljenom plan*

**Udžbenik i radna bilježnica (odobreni od strane MZO), ppt prezentacija, laptop i projektor, nastavni listić,**

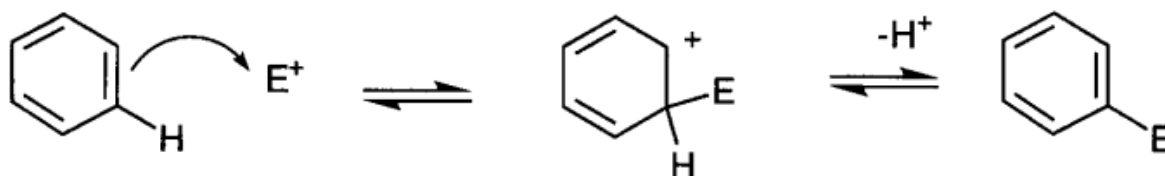
### Plan učeničkog zapisa

*Može biti plan ploče ili zapis koji nastaje na temelju drugih poticaja.*

## Kemijska svojstva arena

**Elektrofilna aromatska supstitucija (EAS)**- funkcijska skupina na aromatskom prstenu zamjenjuje se elektrofilnim atomom ili skupinom.

Opća jednadžba elektrofilne aromatske supstitucije:



EAS se odvija u 2 koraka: elektrofilna adicija i eliminacija

Najčešće reakcije EAS su: nitriranje, halogeniranje, alkiliranje i sulfoniranje

**Nitriranje** - reakcija benzena sa smjesom konc. dušične i konc. sumporne kiseline

(katalizator). Produkti - nitrospojevi

**Halogeniranje** - reakcija benzena s halogenim elementima ( $\text{Cl}_2, \text{Br}_2$ ) uz određeni

katalizator ( $\text{FeCl}_3$  i  $\text{FeBr}_3$ ). Produkti - halogenbenzen i halogenovodik

**Alkiliranje** - reakcija benzena s alkilhalogenidima, katalizator odgovarajući aluminijev

halogenid. Produkt - alkilbenzen

**Sulfoniranje**-reakcija benzena sa sumporovim(IV) oksidom uz konc. sumpornu kiselinu

(katalizator). Produkt - benzensulfonska kiselina (koristi se u proizvodnji deterdženata)

**Adicija** - nije karakteristična za aromatske ugljikovodike

### Prilagodba za učenike s posebnim potrebama

*Navesti način prilagodbe učenja mogućnostima i potrebama učenika.*

### Korištena metodička i stručna literatura za pripremu nastavnog sata

*Navesti reference.*

**D. Stričević, B. Sever: Temelji organske kemije, Profil, Zagreb, 2019. str. 43-51**

*Radni listovi, ispis PP prezentacije i ostali materijal koji će se koristiti u nastavi.*



## 6. ZAKLJUČAK:

Prema rezultatima istraživanja moguć je nastanak kompleksnih spojeva pripremljenih kombiniranjem triazolnog derivata kumarina kao liganda i nitrata prijelaznih metala (Co, Cu, Cd, Hg, Zn i Ni). Usporedbom IR spektara dobivenih kompleksnih spojeva i IR spektra liganda doneseni su sljedeći zaključci:

- Spoj CoL1 je prema dostupnim podacima iskristalizirao kao ligand, dakle nije došlo do stvaranja kompleksnog spoja s kobaltom.
- Ostali spojevi su prema IR spektrima kompleksni spojevi kod kojih se ligand veže na metalni kation putem tion-triazolnog prstena.
- U slučaju spojeva CdL1, HgL1 i AgL1 ligand je u istoj tautomernoj formi dok se kod spojeva ZnL1 i CuL1 u spektrima uočavaju promjene koje upućuju na tautomerizaciju liganda u tiol-triazol te prethodnom nastanku kompleksa deprotoniranjem SH skupine.
- S obzirom na pomake vibracija C=N, C-N i C=S zaključuje se da je način vezanja liganda ostvaren putem tionske (tiolske) skupine te putem dušikovih atoma triazolne skupine
- Kod IR spektara kompleksnih spojeva uočava se plavi pomak karbonilne skupine (C=O) kumarinskog prstena uslijed nastanka kompleksnih spojeva što se objašnjava deprotoniranjem N-H skupine triazolnog prstena pri čemu dolazi do kidanja vodikove veze između kisika karbonilne skupine i N-H skupine. To je zapravo i neizravan dokaz za nastanak kompleksnih spojeva.

## 7. LITERATURA:

1. O'Kennedy, R., Thornes, R.D. (1997): Coumarins: Biology, applications and mode of action. Wiley, Chichester
2. Ojala, T. (2001): Biological screening of plant coumarins. Disertacija. Faculty of Science, University of Helsinki, Helsinki
3. Molnar M, Čačić M. (2011). Biološka aktivnost derivata kumarina-pregledni rad. Croat. J. Food Sci. Technol. 3(2),55-64
4. Asif, M.(2015):Current Science Perspectives 1(3), 77-90
5. Lacy, A., O'Kennedy, R. (2004). Studies on coumarins and coumarin-related compounds to determine their therapeutic role in the treatment of cancer, Curr. Pharm. Des. 10, 3797-3811
6. Lake B.G. (1999). Coumarin metabolism, toxicity and carcinogenicity: Relevance for human risk assessment. Food Chem. Toxicol. 37,423-453
7. European Commission (1976): Cosmetics Directive, 76/768/EEC
8. Johnson J. R. (1942). Org. Reactions., 1, 210
9. Borges, F., Roleira, F., Milhazes, N., Santana, L., Uriarte, E. (2005): Simple coumarins and analogues in medicinal chemistry: Occurrence, synthesis and biological activity. Curr. Med. Chem. 12, 887-916
10. Perkin, W. H., J. Chem. Soc. 1868, 53 ; 1877, 388.
11. Murray, R.D.H. (1995), Nat. Prod. Rep., 12, 477
12. Vekariya R. H., Patel H. D., (2014), Recent advances in the synthesis of coumarin derivatives via Knoevenagel condensation: Synth. Commun. Rev. 44, 2756–2788
13. Cravotto, G., Nano, G.M., Palmisano, G., Tagliapietra, S. (2001), An asymmetric approach to coumarin anticoagulants via hetero-Diels–Alder cycloaddition. Tetrahedron: Asymmetry 12,707–709
14. Manolovl, I., Danchev, N.D., (1995), Synthesis, toxicological and pharmacological assessment of some 4-hydroxycoumarin derivatives, Eur. J. Med. Chem., 30,531-535
15. Venugopala, K.N., Rashmi, V., Odhav, B.(2013). Bio.Med. Resrc. Inter. 1-14
16. Medzhitov, R.(2010), New Adventures of an Old Flame, Cell 140,771-776
17. Arora, R.K., Kaur, N., Bansal Y., Bansal, G.(2014), Acta Pharm. Sin. B. 4, 368

18. Kalkhambkar, R.G. (2011): Synthesis and biological activities of novel ethers of quinolinone linked with coumarins, *Monatsh. Chem.* 142, 305–315
19. Huang, G.J., Deng, J.S., Liao, J.C. (2012). *J. Agric. Food Chem.* (60) 1673-1681
20. Rajesh, M. P., Natvar, J. P. (2011). *Journal of Advanced Pharmacy Education & Research* 1, 52-68
21. Roussaki, M., Kontogiorgis, C.A., Hadjipavlou-Litina, D., Hamilakis, S., Detsi, A. (2010): A novel synthesis of 3-aryl coumarins and evaluation of their antioxidant and lipoxygenase inhibitory activity, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 20, 3889–3892
22. Natella, F., Lorrain, B., Prasad, A.K., Parmar, V.S., Saso, L., Scaccini, C. (2010): 4-Methylcoumarins as antioxidants: Scavenging of peroxy radicals and inhibition of human low-density lipoprotein oxidation, *Biochimie* 92, 1147-1152
23. Patil, A.D., Freyer, A.J., Eggleston, D.S. (1993). *J. Med. Chem.* 36, 4131-4138
24. Klenkar, J., Molnar, M., (2015), *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 7,1223-1238
25. Shi, Y., Zhou, C.H. (2011), *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 956-960
26. Zhang, W., Li, L., Zhou, M., Wu, F., Hou, X., Luo, H., Liu, H., Han, X., Yan, G., Ding, Z., Li, R. (2014). *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 24, 799-807
27. Struthers, H., Mindt, T.L., Schibli, R. (2010). *Dalton Trans.* 39, 675–696
28. Einhorn, A., Bischkopff, E., Szelinski, B., Schupp, G. Sprongerts, E., Ladisch, C. Mauermayer, T. (1905). *Justus Liebigs Annln. Chem.* 343,207–305
29. [https://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?id=32653\\_27.6.2020](https://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?id=32653_27.6.2020).
30. Aromí, G., Barrios, L. A., Roubeau, O., & Gamez, P. (2011). Triazoles and tetrazoles: Prime ligands to generate remarkable coordination materials. *Coord. Chem. Rev.* 255(5-6), 485-546
31. Børsting, P., Steel, P.J. (2004) *Eur. J. Inorg. Chem.* 376–380
32. Engelfriet, D.W., Den Brinker, W., Verschoor, G.C., Gorter, S. (1979) *Acta Crystallogr. B.* 35, 2922–2927
33. Jaap G. Haasnoot (2000). Mononuclear, oligonuclear and polynuclear metal coordination compounds with 1,2,4-triazole derivatives as ligands. *Coord. Chem. Rev.*,200–202, 131–185
34. Depree, C.V., Beckmann, U., Heslop, K., Brooker, S. *Dalton Trans.* (2003),3071–3081
35. Cheng, L., Zhang, W.X., Ye, B.H., Lin, X.M. (2007) *Chin. Chem. Lett.* 38, 1135–1143

36. Zhou, J., Yang, J., Qi, L., Shen, X., Zhu, D.R., Xu, Y., Song, Y. (2007) *Transit. Met. Chem.* 32, 711–715
37. Keij, F.S., De Graaff, R.A.G., Haasnoot, J.G., Reedijk, J. (1984) *J. Chem. Soc. - Dalton Trans.* 2093–2097
38. Prins, R., Birker, P., Haasnoot, J.G., Verschoor, G.C., Reedijk, J. (1985) *Inorg. Chem.* 24, 4128–4133
39. Tong, M.L., Hong, C.G., Zheng, L.L., Peng, M.X., Gaita-Arino, A., Juan, J.M.C. (2007) *Eur. J. Inorg. Chem.* 3710–3717
40. Reimann, C.W., Zocchi, M. (1968) *Chem. Commun.* 272
41. Groeneveld, L.R., Lefebvre, R.A., De Graaff, R.A.G., Haasnoot, J.G., Vos, G., Reedijk, J. (1985) *Inorg. Chim. Acta* 102, 69–82
42. Popović, Z.: *Infracrvena spektroskopija*, Prirodoslovno matematički fakultet, Zavod za opću i anorgansku kemiju, 1999.
43. Fangfang, J., Zhengshuai, B., Hailian, X., Kai, L., (2005) *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online*, 61, 557
44. Anuradha, G., Vasuki, G., Revankar, H.M., Kulkarni, M.V., Simpson, J. (2018) *J. Chem. Cryst.* 48, 145

## 8. PRILOZI

Tablica 4. Vezne udaljenosti (Å) i kutovi (°) za spoj L1

S(1) - C(1)	1.671(2)	C(10)O(1)C(9)	118.81(16)
O(1) - C(10)	1.367(3)	C(16)O(2)C(17)	121.36(16)
O(1) - C(9)	1.439(2)	C(2)N(1)N(2)	103.73(17)
O(2) - C(16)	1.370(3)	C(1)N(2)N(1)	113.94(18)
O(2) - C(17)	1.380(2)	C(1)N(2)H(2)	126.8(16)
O(3) - C(16)	1.218(3)	N(1)N(2)H(2)	118.5(16)
N(1) - C(2)	1.299(3)	C(2)N(3)C(1)	107.54(17)
N(1) - N(2)	1.380(3)	C(2)N(3)C(3)	125.90(17)
N(2) - C(1)	1.340(3)	C(1)N(3)C(3)	126.06(17)
N(2) - H(2)	0.87(2)	N(2)C(1)N(3)	103.15(18)
N(3) - C(2)	1.381(3)	N(2)C(1)S(1)	128.58(17)
N(3) - C(1)	1.386(3)	N(3)C(1)S(1)	128.27(16)
N(3) - C(3)	1.441(3)	N(1)C(2)N(3)	111.63(18)
C(2) - C(9)	1.489(3)	N(1)C(2)C(9)	124.28(19)
C(3) - C(8)	1.382(3)	N(3)C(2)C(9)	124.03(18)
C(3) - C(4)	1.383(3)	C(8)C(3)C(4)	121.7(2)
C(4) - H(4)	0.9500	C(8)C(3)N(3)	119.5(2)
C(4) - C(5)	1.386(3)	C(4)C(3)N(3)	118.76(19)
C(5) - C(6)	1.389(4)	C(3)C(4)C(5)	119.3(2)
C(5) - H(5)	0.9500	C(3)C(4)H(4)	120.4
C(6) - C(7)	1.368(4)	C(5)C(4)H(4)	120.4
C(6) - H(6)	0.9500	C(4)C(5)C(6)	119.2(2)
C(7) - C(8)	1.390(3)	C(4)C(5)H(5)	120.4
C(7) - H(7)	0.9500	C(6)C(5)H(5)	120.4
C(8) - H(8)	0.9500	C(7)C(6)C(5)	121.1(2)
C(9) - H(9A)	0.9900	C(7)C(6)H(6)	119.5
C(9) - H(9B)	0.9900	C(5)C(6)H(6)	119.5
C(10) - C(18)	1.384(3)	C(6)C(7)C(8)	120.3(2)
C(10) - C(11)	1.400(3)	C(6)C(7)H(7)	119.8
C(11) - C(12)	1.370(3)	C(8)C(7)H(7)	119.8
C(11) - H(11)	0.9500	C(3)C(8)C(7)	118.4(2)
C(12) - C(13)	1.404(3)	C(3)C(8)H(8)	120.8
C(12) - H(12)	0.9500	C(7)C(8)H(8)	120.8
C(13) - C(17)	1.398(3)	O(1)C(9)C(2)	112.90(18)
C(13) - C(14)	1.445(3)	O(1)C(9)H(9A)	109.0
C(14) - C(15)	1.350(3)	C(2)C(9)H(9A)	109.0
C(14) - C(19)	1.500(3)	O(1)C(9)H(9B)	109.0
C(15) - C(16)	1.439(3)	C(2)C(9)H(9B)	109.0
C(15) - H(15)	0.9500	H(9A)C(9)H(9B)	107.8
C(17) - C(18)	1.383(3)	O(1)C(10)C(18)	124.37(19)
C(18) - H(18)	0.9500	O(1)C(10)C(11)	114.90(18)
C(19) - H(19A)	0.9800	C(18)C(10)C(11)	120.7(2)

C(19) - H(19B)	0.9800	C(12)C(11)C(10)	120.1(2)
C(19) - H(19C)	0.9800	C(12)C(11)H(11)	119.9
		C(10)C(11)H(11)	119.9
		C(11)C(12)C(13)	121.3(2)
		C(11)C(12)H(12)	119.4
		C(13)C(12)H(12)	119.4
		C(17)C(13)C(12)	116.6(2)
		C(17)C(13)C(14)	118.18(19)
		C(12)C(13)C(14)	125.26(19)
		C(15)C(14)C(13)	119.0(2)
		C(15)C(14)C(19)	120.9(2)
		C(13)C(14)C(19)	120.1(2)
		C(14)C(15)C(16)	122.3(2)
		C(14)C(15)H(15)	118.8
		C(16)C(15)H(15)	118.8
		O(3)C(16)O(2)	116.37(19)
		O(3)C(16)C(15)	125.8(2)
		O(2)C(16)C(15)	117.79(19)
		O(2)C(17)C(18)	115.00(18)
		O(2)C(17)C(13)	121.34(18)
		C(18)C(17)C(13)	123.65(19)
		C(17)C(18)C(10)	117.69(19)
		C(17)C(18)H(18)	121.2
		C(10)C(18)H(18)	121.2
		C(14)C(19)H(19A)	109.5
		C(14)C(19)H(19B)	109.5
		H(19A)C(19)H(19B)	109.5
		C(14)C(19)H(19C)	109.5
		H(19A)C(19)H(19C)	109.5
		H(19B)C(19)H(19C)	109.5