

**Hemijski fakultet**  
**Univerziteta u Beogradu**

**Doktorska teza**

**Sinteza, karakterizacija i citotoksičnost kompleksa**

**Pd(II), Pt(II) i Pt(IV) sa estrima R<sub>2</sub>edda-tipa**

**mr Bojana B. Zmejkovski**

**Beograd, 2010.**

*Mentori:*

---

dr Tibor Sabo,  
redovni profesor,  
Hemijskog fakulteta,  
Univerziteta u Beogradu

---

dr Goran Kaluđerović,  
naučni saradnik,  
IHTM - Centra za hemiju,  
Univerziteta u Beogradu

*Članovi komisije:*

---

dr Sanja Grgurić-Šipka,  
docent Hemijskog fakulteta,  
Univerziteta u Beogradu

---

dr Zorica Juranić,  
naučni savetnik,  
Instituta za onkologiju i radiologiju  
u Beogradu

---

dr Vukadin Leovac,  
redovni profesor,  
PMF - Departmana za hemiju,  
Univerziteta u Novom Sadu

*U Beogradu,*  
\_\_\_\_\_ 2010. godine

## Sadržaj

Lista skraćenica	.....	4
Izvod	.....	6
Summary	.....	8
1. Uvod	.....	10
2. Opšti deo	.....	11
2.1. Kompleksi Pd(II), Pt(II) i Pt(IV): sinteza i struktura	.....	11
2.1.1. Kompleksi platine(IV) i platine(II)	.....	12
2.1.2. Kompleksi paladijuma(II)	.....	19
2.2. Kompleksi Pd(II), Pt(II) i Pt(IV): citotoksičnost	.....	20
2.2.1. Citotoksičnost kompleksa platine(II) i platine(IV) sa edda- i R <sub>2</sub> edda- tipovima liganada	.....	23
2.2.2. Citotoksičnost kompleksa paladijuma(II)	.....	30
2.3. Cilj rada	.....	32
3. Experimentalni deo	.....	33
3.1. Sinteza liganada	.....	33
3.1.1. Estri R <sub>2</sub> eddip: <i>O,O'</i> -diizopropil-( <i>S,S</i> )-etilendiamin- <i>N,N'</i> -di-2-propanoat dihidrohlorid, [( <i>S,S</i> )-H <sub>2</sub> <i>i</i> Pr <sub>2</sub> eddip]Cl <sub>2</sub> i <i>O,O'</i> -diizobutil-( <i>S,S</i> )- etilendiamin- <i>N,N'</i> -di-2-propanoat dihidrohlorid, [( <i>S,S</i> )-H <sub>2</sub> <i>i</i> Bu <sub>2</sub> eddip]Cl <sub>2</sub>	.....	33
3.1.2. Estri R <sub>2</sub> eddip: <i>O,O'</i> -diciklopentil-( <i>S,S</i> )-etilendiamin- <i>N,N'</i> -di-2-propano- at dihidrohlorid, [( <i>S,S</i> )-H <sub>2</sub> <i>c</i> Pe <sub>2</sub> eddip]Cl <sub>2</sub> i <i>O,O'</i> -dicikloheksil-( <i>S,S</i> )- etilendiamin- <i>N,N'</i> -di-2-propanoat dihidrohlorid, [( <i>S,S</i> )-H <sub>2</sub> Cy <sub>2</sub> eddip]Cl <sub>2</sub>	.....	34
3.1.3. Estri R <sub>2</sub> eddp: <i>O,O'</i> -diizopropiletilendiamin- <i>N,N'</i> -dipropanoat dihidro- hlorid, [H <sub>2</sub> <i>i</i> Pr <sub>2</sub> eddp]Cl <sub>2</sub> i <i>O,O'</i> -diizobutiletelendiamin- <i>N,N'</i> -dipropanoat dihidrohlorid [H <sub>2</sub> <i>i</i> Bu <sub>2</sub> eddp]Cl <sub>2</sub>	.....	34
3.1.4. Estri R <sub>2</sub> eddl: <i>O,O'</i> -diizopropil-( <i>S,S</i> )-etilendiamin- <i>N,N'</i> -di-2-(4-metil)- pentanoat dihidrohlorid, [( <i>S,S</i> )-H <sub>2</sub> <i>i</i> Pr <sub>2</sub> eddl]Cl <sub>2</sub> i <i>O,O'</i> -diizobutil-( <i>S,S</i> )- etilendiamin- <i>N,N'</i> -di-2-(4-metil)-pentanoat dihidrohlorid, [( <i>S,S</i> )-H <sub>2</sub> <i>i</i> Bu <sub>2</sub> eddl]Cl <sub>2</sub>	.....	35
3.2. Sinteza kompleksa	.....	36

3.2.1. Kompleksi platine(IV): tetrahloro( <i>O,O'</i> -diizopropil-( <i>S,S</i> )-etilendiamin- <i>N,N'</i> -di-2-propanoat)platina(IV), [PtCl <sub>4</sub> {( <i>S,S</i> )- <i>i</i> Pr <sub>2</sub> eddip}], tetrahloro( <i>O,O'</i> -diizobutil-( <i>S,S</i> )-etilendiamin- <i>N,N'</i> -di-2-propanoat)platina(IV), [PtCl <sub>4</sub> {( <i>S,S</i> )- <i>i</i> Bu <sub>2</sub> eddip}], tetrahloro( <i>O,O'</i> -diciklopentil-( <i>S,S</i> )-etilendiamin- <i>N,N'</i> -di-2-propanoat)platina(IV), [PtCl <sub>4</sub> {( <i>S,S</i> )- <i>c</i> Pe <sub>2</sub> eddip}], ( <i>O,O'</i> -diizopropiletilendiamin- <i>N,N'</i> -di-3-propanoat)platina(IV), [PtCl <sub>4</sub> ( <i>i</i> Pr <sub>2</sub> eddp)], ( <i>O,O'</i> -diizobutiletendiamin- <i>N,N'</i> -di-3-propanoat)platina(IV), [PtCl <sub>4</sub> ( <i>i</i> Bu <sub>2</sub> eddp)]	..... 36
3.2.2. Kompleksi platine(II): dihloro( <i>O,O'</i> -diizopropil-( <i>S,S</i> )-etilendiamin- <i>N,N'</i> -di-2-propanoat)platina(II), [PtCl <sub>2</sub> {( <i>S,S</i> )- <i>i</i> Pr <sub>2</sub> eddip}], dihloro( <i>O,O'</i> -diizobutil-( <i>S,S</i> )-etilendiamin- <i>N,N'</i> -di-2-propanoat)platina(II), [PtCl <sub>2</sub> {( <i>S,S</i> )- <i>i</i> Bu <sub>2</sub> eddip}], dihloro( <i>O,O'</i> -diciklopentil-( <i>S,S</i> )-etilendiamin- <i>N,N'</i> -di-2-propanoat)platina(II), [PtCl <sub>2</sub> {( <i>S,S</i> )- <i>c</i> Pe <sub>2</sub> eddip}]	..... 38
3.2.3. Kompleksi paladijuma(II): dihloro( <i>O,O'</i> -diizopropil-( <i>S,S</i> )-etilendiamin- <i>N,N'</i> -di-2-propanoat)paladijum(II), [PdCl <sub>2</sub> {( <i>S,S</i> )- <i>i</i> Pr <sub>2</sub> eddip}], hloro( <i>O</i> -diizopropil-( <i>S,S</i> )-etilendiamin- <i>N,N'</i> -di-2-propanoat- <i>O'</i> -)paladijum(II), [PdCl{( <i>S,S</i> )- <i>i</i> Preddip}], dihloro( <i>O,O'</i> -diizobutil-( <i>S,S</i> )-etilendiamin- <i>N,N'</i> -di-2-propanoat)paladijum(II), [PdCl <sub>2</sub> {( <i>S,S</i> )- <i>i</i> Bu <sub>2</sub> eddip}], dihloro( <i>O,O'</i> -diciklopentil-( <i>S,S</i> )-etilendiamin- <i>N,N'</i> -di-2-propanoat)paladijum(II), [PdCl <sub>2</sub> {( <i>S,S</i> )- <i>c</i> Pe <sub>2</sub> eddip}], dihloro( <i>O,O'</i> -dicikloheksil-( <i>S,S</i> )-etilendiamin- <i>N,N'</i> -di-2-propanoat)paladijum(II), [PdCl <sub>2</sub> {( <i>S,S</i> )-Cy <sub>2</sub> eddip}], dihloro( <i>O,O'</i> -diizopropil-( <i>S,S</i> )-etilendiamin- <i>N,N'</i> -di-2-(4-metil)-pentanoat)paladijum(II), [PdCl <sub>2</sub> {( <i>S,S</i> )- <i>i</i> Pr <sub>2</sub> eddl}], dihloro( <i>O,O'</i> -diizobutil-( <i>S,S</i> )-etilendiamin- <i>N,N'</i> -di-2-(4-metil)-pentanoat)paladijum(II), [PdCl <sub>2</sub> {( <i>S,S</i> )- <i>i</i> Bu <sub>2</sub> eddl}]	..... 39
3.3. Dobijanje monokristala	..... 42
3.4. Merenja	..... 44
3.4.1. Elementalne analize (C, H, N)	..... 44
3.4.2. Infracrveni spektri	..... 44
3.4.3. <sup>1</sup> H i <sup>13</sup> C NMR spektri	..... 44
3.4.4. Rendgenska strukturna analiza	..... 44

3.5.	DFT proračuni	.....	51
3.6.	<i>In vitro</i> antitumorska aktivnost	.....	51
3.6.1.	Materijal i metod	.....	51
3.6.2.	HeLa, Fem-x i K562 ćelijske linije i PBMC	.....	52
3.6.3.	Morfoloske odlike smrti HeLa indukovane ispitivanim supstancama	.....	54
4.	Rezultati i diskusija	.....	55
4.1.	Sinteze estara H <sub>2</sub> eddp/( <i>S,S</i> )-H <sub>2</sub> eddip/( <i>S,S</i> )-H <sub>2</sub> eddl kiselina i njihovih kompleksa sa Pt(IV), Pt(II) i Pd(II)	.....	55
4.2.	Infracrveni spektri	.....	57
4.3.	<sup>1</sup> H i <sup>13</sup> C NMR spektri	.....	58
4.4.	Kristalne strukture	.....	62
4.5.	DFT proračuni	.....	73
4.6.	<i>In vitro</i> antitumorska aktivnost	.....	77
4.6.1.	Aktivnost liganada prekursora [( <i>S,S</i> )-H <sub>2</sub> <i>i</i> Pr <sub>2</sub> eddip]Cl <sub>2</sub> , [( <i>S,S</i> )-H <sub>2</sub> <i>i</i> Bu <sub>2</sub> eddip]Cl <sub>2</sub> , [( <i>S,S</i> )-H <sub>2</sub> <i>c</i> Pe <sub>2</sub> eddip]Cl <sub>2</sub> , [( <i>S,S</i> )-H <sub>2</sub> Cy <sub>2</sub> eddip]Cl <sub>2</sub>	.....	77
4.6.2.	Aktivnost kompleksa platine(IV) i platine(II) [PtCl <sub>4</sub> {( <i>S,S</i> )- <i>i</i> Pr <sub>2</sub> eddip}], [PtCl <sub>4</sub> {( <i>S,S</i> )- <i>i</i> Bu <sub>2</sub> eddip}], [PtCl <sub>2</sub> {( <i>S,S</i> )- <i>i</i> Pr <sub>2</sub> eddip}] i [PtCl <sub>2</sub> {( <i>S,S</i> )- <i>i</i> Bu <sub>2</sub> eddip}]	.....	78
4.6.3.	Aktivnost kompleksa paladijuma(II) [PdCl <sub>2</sub> {( <i>S,S</i> )- <i>i</i> Pr <sub>2</sub> eddip}], [PdCl <sub>2</sub> {( <i>S,S</i> )- <i>i</i> Bu <sub>2</sub> eddip}], [PdCl <sub>2</sub> {( <i>S,S</i> )- <i>c</i> Pe <sub>2</sub> eddip}], [PdCl <sub>2</sub> {( <i>S,S</i> )-Cy <sub>2</sub> eddip}]	.....	79
4.6.4.	Selektivnost ispitivanih jedinjenja	.....	81
4.6.5.	Morfologija HeLa ćelija tretiranih Pt(IV) i Pt(II) kompleksima	.....	83
5.	Zaključak	.....	86
6.	Reference	.....	88
7.	Prilog	.....	95
8.	Biografija	.....	130

## Lista skraćenica

edta <sup>4-</sup>	etilendamin- <i>N,N,N',N'</i> -tetraacetato jon
edda <sup>2-</sup>	etilendiamin- <i>N,N'</i> -diacetato jon
eddp <sup>2-</sup>	etilendiamin- <i>N,N'</i> -di-3-propanoato jon
eddip <sup>2-</sup>	etilendiamin- <i>N,N'</i> -di-2-propanoato jon
eddl <sup>2-</sup>	etilendiamin- <i>N,N'</i> -di-2-(4-metil)-pentanoato jon
eddv <sup>2-</sup>	etilendiamin- <i>N,N'</i> -di-2-(3-metil)-butanoato jon
pdda <sup>2-</sup>	propilendiamin- <i>N,N'</i> -diacetato jon
edma <sup>-</sup>	etilendiamin- <i>N</i> -monoacetato jon
en	etilendiamin
R	alkil
Me	metil
Et	etil
<i>n</i> -	normalni
<i>i</i> -	izo
Pr	propil
Bu	butil
Pe	pentil
<i>c</i> Pe	ciklopentil
Cy	cikloheksil
DNK	dezoksiribonukleinska kiselina
OAc	O-acetil
heen	<i>N</i> -(2-hidroksietil)etilendiamin
he <sub>2</sub> en	<i>N,N'</i> -bis(2-hidroksietil)etilendiamin
dach	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-1,2-cikloheksanamin
MTT	3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil-tetrazolijum-bromid
SD	standardna devijacija
PBMC	mononuklearne ćelije periferne krvi (engl: Peripheral Blood Mononuclear Cells)
PHA	fitohemaglutinin
HeLa	humana ćelijska linija adenokarcinoma materice
Fem-x	humana ćelijska linija malignog melanoma
K562	humana ćelijska linija mijeloidne leukemije
ERK	ekstraćelijskim signalom regulisana kinaza
ROI	reaktivni kiseonični intermedijeri
AE	aloe emodin
[( <i>S,S</i> )-H <sub>2</sub> <i>i</i> Pr <sub>2</sub> eddip]Cl <sub>2</sub>	<i>O,O'</i> -diizopropil-( <i>S,S</i> )-etilendiamin- <i>N,N'</i> -di-2-propanoat dihidrohlorid
[( <i>S,S</i> )-H <sub>2</sub> <i>i</i> Bu <sub>2</sub> eddip]Cl <sub>2</sub>	<i>O,O'</i> -diizobutil-( <i>S,S</i> )-etilendiamin- <i>N,N'</i> -di-2-propanoat dihidrohlorid
[( <i>S,S</i> )-H <sub>2</sub> <i>c</i> Pe <sub>2</sub> eddip]Cl <sub>2</sub>	<i>O,O'</i> -diciklopentil-( <i>S,S</i> )-etilendiamin- <i>N,N'</i> -di-2-propanoat dihidrohlorid
[( <i>S,S</i> )-H <sub>2</sub> Cy <sub>2</sub> eddip]Cl <sub>2</sub>	<i>O,O'</i> -dicikloheksil-( <i>S,S</i> )-etilendiamin- <i>N,N'</i> -di-2-propanoat dihidrohlorid

[H <sub>2</sub> iPr <sub>2</sub> eddp]Cl <sub>2</sub>	<i>O,O'</i> -diizopropiletilendiamin- <i>N,N'</i> -di-3-propanoat dihidrohlorid
[H <sub>2</sub> iBu <sub>2</sub> eddp]Cl <sub>2</sub>	<i>O,O'</i> -diizobutiletiletilendiamin- <i>N,N'</i> -di-3-propanoat dihidrohlorid
[( <i>S,S</i> )-H <sub>2</sub> iPr <sub>2</sub> eddl]Cl <sub>2</sub>	<i>O,O'</i> -diizopropil-( <i>S,S</i> )-etilendiamin- <i>N,N'</i> -di-2-(4-metil)-pentanoat dihidrohlorid
[( <i>S,S</i> )-H <sub>2</sub> iBu <sub>2</sub> eddl]Cl <sub>2</sub>	<i>O,O'</i> -diizobutil-( <i>S,S</i> )-etilendiamin- <i>N,N'</i> -di-2-(4-metil)-pentanoat dihidrohlorid
[PtCl <sub>4</sub> {( <i>S,S</i> )-iPr <sub>2</sub> eddip}]	tetrahloro( <i>O,O'</i> -diizopropil-( <i>S,S</i> )-etilendiamin- <i>N,N'</i> -di-2-propanoat)platina(IV)
[PtCl <sub>4</sub> {( <i>S,S</i> )-iBu <sub>2</sub> eddip}]	tetrahloro( <i>O,O'</i> -diizobutil-( <i>S,S</i> )-etilendiamin- <i>N,N'</i> -di-2-propanoat)platina(IV)
[PtCl <sub>4</sub> {( <i>S,S</i> )-cPe <sub>2</sub> eddip}]	tetrahloro( <i>O,O'</i> -diciklopentil-( <i>S,S</i> )-etilendiamin- <i>N,N'</i> -di-2-propanoat)platina(IV)
[PtCl <sub>4</sub> (iPr <sub>2</sub> eddp)]	tetrahloro( <i>O,O'</i> -diizopropiletilendiamin- <i>N,N'</i> -di-3-propanoat)platina(IV)
[PtCl <sub>4</sub> (iBu <sub>2</sub> eddp)]	tetrahloro( <i>O,O'</i> -diizobutiletiletilendiamin- <i>N,N'</i> -di-3-propanoat)platina(IV)
[PtCl <sub>2</sub> {( <i>S,S</i> )-iPr <sub>2</sub> eddip}]	dihloro( <i>O,O'</i> -diizopropil-( <i>S,S</i> )-etilendiamin- <i>N,N'</i> -di-2-propanoat)platina(II)
[PtCl <sub>2</sub> {( <i>S,S</i> )-iBu <sub>2</sub> eddip}]	dihloro( <i>O,O'</i> -diizobutil-( <i>S,S</i> )-etilendiamin- <i>N,N'</i> -di-2-propanoat)platina(II)
[PtCl <sub>2</sub> {( <i>S,S</i> )-cPe <sub>2</sub> eddip}]	dihloro( <i>O,O'</i> -diciklopentil-( <i>S,S</i> )-etilendiamin- <i>N,N'</i> -di-2-propanoat)platina(II)
[PdCl <sub>2</sub> {( <i>S,S</i> )-iPr <sub>2</sub> eddip}]	dihloro( <i>O,O'</i> -diizopropil-( <i>S,S</i> )-etilendiamin- <i>N,N'</i> -di-2-propanoat)paladijum(II)
[PdCl{( <i>S,S</i> )-iPreddip}]	hloro( <i>O</i> -diizopropil-( <i>S,S</i> )-etilendiamin- <i>N,N'</i> -di-2-propanoat)paladijum(II)
[PdCl <sub>2</sub> {( <i>S,S</i> )-iBu <sub>2</sub> eddip}]	dihloro( <i>O,O'</i> -diizobutil-( <i>S,S</i> )-etilendiamin- <i>N,N'</i> -di-2-propanoat)paladijum(II)
[PdCl <sub>2</sub> {( <i>S,S</i> )-cPe <sub>2</sub> eddip}]	dihloro( <i>O,O'</i> -diciklopentil-( <i>S,S</i> )-etilendiamin- <i>N,N'</i> -di-2-propanoat)paladijum(II)
[PdCl <sub>2</sub> {( <i>S,S</i> )-Cy <sub>2</sub> eddip}]	dihloro( <i>O,O'</i> -diciklopentil-( <i>S,S</i> )-etilendiamin- <i>N,N'</i> -di-2-propanoat)paladijum(II)
[PdCl <sub>2</sub> {( <i>S,S</i> )-iPr <sub>2</sub> eddl}]	dihloro( <i>O,O'</i> -diizopropil-( <i>S,S</i> )-etilendiamin- <i>N,N'</i> -di-2-(4-metil)-pentanoat)paladijum(II)
[PdCl <sub>2</sub> {( <i>S,S</i> )-iBu <sub>2</sub> eddl}]	dihloro( <i>O,O'</i> -diizobutil-( <i>S,S</i> )-etilendiamin- <i>N,N'</i> -di-2-(4-metil)-pentanoat)paladijum(II)
[PtCl <sub>2</sub> (Bu <sub>2</sub> eddp)]	dihloro( <i>O,O'</i> -dibutil-etilendiamin- <i>N,N'</i> -di-3-propanoat) platina(II)
[PtCl <sub>4</sub> (Bu <sub>2</sub> eddp)]	tetrahloro( <i>O,O'</i> -dibutil-etilendiamin- <i>N,N'</i> -di-3-propanoat) platina(IV)
[PtCl <sub>4</sub> (Pe <sub>2</sub> eddp)]	tetrahloro( <i>O,O'</i> -dipentil-etilendiamin- <i>N,N'</i> -di-3-propanoat) platina(IV)

## I Z V O D

**Sinteza, karakterizacija i citotoksičnost kompleksa Pd(II), Pt(II) i Pt(IV) sa estrima R<sub>2</sub>edda-tipa**

U ovom radu su opisane sinteze, karakterizacija i antiproliferativna aktivnost liganada u obliku hidrohloridnih soli, estara etilendiamin-*N,N'*-di-3-propanske kiseline (H<sub>2</sub>eddp), (*S,S*)-etilendiamin-*N,N'*-di-2-propanske kiseline ((*S,S*)-H<sub>2</sub>eddip) i (*S,S*)-etilendiamin-*N,N'*-di-2-(4-metil)-pentanske kiseline ((*S,S*)-H<sub>2</sub>eddl), kao i odgovarajućih kompleksa sa platinom(IV), platinom(II) i paladijumom(II).

Sintetisano je osam novih estara, a to su izopropil i izobutil estri svih navedenih kiselina, a sa (*S,S*)-H<sub>2</sub>eddip dobijeni su i ciklopentil i cikloheksil estri. Ova jedinjenja su dobijena refluktovanjem suspenzije kiseline u odgovarajućem apsolutnom alkoholu kome je prethodno ukapan tionil-hlorid. Svi estri su dobijeni u obliku dihidrohlorida: [(*S,S*)-H<sub>2</sub>*i*Pr<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub>, [(*S,S*)-H<sub>2</sub>*i*Bu<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub>, [(*S,S*)-H<sub>2</sub>*c*Pe<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub>, [(*S,S*)-H<sub>2</sub>Cy<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub>, [H<sub>2</sub>*i*Pr<sub>2</sub>eddp]Cl<sub>2</sub>, [H<sub>2</sub>*i*Bu<sub>2</sub>eddp]Cl<sub>2</sub>, [(*S,S*)-H<sub>2</sub>*i*Pr<sub>2</sub>eddl]Cl<sub>2</sub> i [(*S,S*)-H<sub>2</sub>*i*Bu<sub>2</sub>eddl]Cl<sub>2</sub>. Estri su okarakterisani elementalnom analizom, infracrvenom i NMR spektroskopijom, a [(*S,S*)-H<sub>2</sub>*i*Pr<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub>, [(*S,S*)-H<sub>2</sub>*c*Pe<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub> i [(*S,S*)-H<sub>2</sub>*i*Bu<sub>2</sub>eddl]Cl<sub>2</sub> urađena je i rendgenostruktorna analiza. U pokušaju sinteze ciklopentil estra (*S,S*)-etilendiamin-*N,N'*-di-2-(3-metil)-butanske kiseline (*S,S*)-H<sub>2</sub>eddv, dobijeni su neočekivani monokristali sastava [(*S,S*)-H<sub>4</sub>eddv]Br<sub>0,17</sub>Cl<sub>1,83</sub>·4C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>OH.

Kompleksi platine(IV) dobijeni su u reakciji natrijum- ili kalijum-heksahloroplatinata(IV) sa navedenim estrima. Sintetisano je pet novih kompleksa platine(IV): [PtCl<sub>4</sub>{(*S,S*)-*i*Pr<sub>2</sub>eddip}], [PtCl<sub>4</sub>{(*S,S*)-*i*Bu<sub>2</sub>eddip}], [PtCl<sub>4</sub>{(*S,S*)-*c*Pe<sub>2</sub>eddip}], [PtCl<sub>4</sub>(*i*Pr<sub>2</sub>eddp)] i [PtCl<sub>4</sub>(*i*Bu<sub>2</sub>eddp)]. Ovi kompleksi su okarakterisani elementalnom analizom, infracrvenom i NMR spektroskopijom. Kristalna struktura određena je kompleksima [PtCl<sub>4</sub>{(*S,S*)-*i*Pr<sub>2</sub>eddip}] i [PtCl<sub>4</sub>{(*S,S*)-*c*Pe<sub>2</sub>eddip}].

Kompleksi platine(II) dobijeni su u reakciji kalijum-tetrahaloroplatinata(II) sa estrima. Sintetisano je tri nova kompleksa platine(II): [PtCl<sub>2</sub>{(*S,S*)-*i*Pr<sub>2</sub>eddip}], [PtCl<sub>2</sub>{(*S,S*)-*i*Bu<sub>2</sub>eddip}] i [PtCl<sub>2</sub>{(*S,S*)-*c*Pe<sub>2</sub>eddip}]. Ovi kompleksi su okarakterisani elementalnom analizom, infracrvenom i NMR spektroskopijom.



Sedam novih kompleksa paladijuma(II):  $[\text{PdCl}_2\{(S,S)\text{-}i\text{Pr}_2\text{eddip}\}]$ ,  $[\text{PdCl}\{(S,S)\text{-}i\text{Preddip}\}]$ ,  $[\text{PdCl}_2\{(S,S)\text{-}i\text{Bu}_2\text{eddip}\}]$ ,  $[\text{PdCl}_2\{(S,S)\text{-}c\text{Pe}_2\text{eddip}\}]$ ,  $[\text{PdCl}_2\{(S,S)\text{-}Cy_2\text{eddip}\}]$ ,  $[\text{PdCl}_2\{(S,S)\text{-}i\text{Pr}_2\text{eddl}\}]$  i  $[\text{PdCl}_2\{(S,S)\text{-}i\text{Bu}_2\text{eddl}\}]$  dobijeno je u reakciji kalijum-tetrahaloropaladata(II) sa estrima. Ovi kompleksi su okarakterisani elementalnom analizom, infracrvenom i NMR spektroskopijom. Kristalna struktura određena je za kompleks  $[\text{PdCl}\{(S,S)\text{-}i\text{Preddip}\}]$ .

DFT proračuni za  $[\text{PdCl}_2\{(S,S)\text{-}R_2\text{eddip}\}]$ , ( $R = i\text{Pr}, i\text{Bu}, c\text{Pe}, Cy$ ) i  $[\text{PdCl}\{(S,S)\text{-}i\text{Preddip}\}]$  su urađeni zbog postojanja dva seta signala u NMR spektrima i potvrđeno je nastajanje dva diastereoizomera i to  $(R,R)$  i  $(R,S)$ .

Antiproliferativna aktivnost prema tumorskim ćelijskim linijama humanog adenokarcinoma materice HeLa, humanog malignog melanoma Fem-x, humane mijeloidne leukemije K562, kao i na zdravim humanim mononuklearnim ćelijama izolovanim iz periferne krvi (PBMC), kao i na stimulisanim na proliferaciju PBMC ćelijama određena je za četiri estra i to  $[(S,S)\text{-}H_2i\text{Pr}_2\text{eddip}]\text{Cl}_2$ ,  $[(S,S)\text{-}H_2i\text{Bu}_2\text{eddip}]\text{Cl}_2$ ,  $[(S,S)\text{-}H_2c\text{Pe}_2\text{eddip}]\text{Cl}_2$  i  $[(S,S)\text{-}H_2Cy_2\text{eddip}]\text{Cl}_2$ . Nađeno je da  $[(S,S)\text{-}H_2i\text{Pr}_2\text{eddip}]\text{Cl}_2$  i  $[(S,S)\text{-}H_2i\text{Bu}_2\text{eddip}]\text{Cl}_2$  nisu citotoksični, dok  $[(S,S)\text{-}H_2Cy_2\text{eddip}]\text{Cl}_2$  pokazuje značajnu antitumorsku aktivnost.

Antiproliferativna aktivnost prema istim ćelijskim linijama određena je za po dva kompleksa platine(IV) i platine(II):  $[\text{PtCl}_4\{(S,S)\text{-}i\text{Pr}_2\text{eddip}\}]$ ,  $[\text{PtCl}_4\{(S,S)\text{-}i\text{Bu}_2\text{eddip}\}]$ ,  $[\text{PtCl}_2\{(S,S)\text{-}i\text{Pr}_2\text{eddip}\}]$  i  $[\text{PtCl}_2\{(S,S)\text{-}i\text{Bu}_2\text{eddip}\}]$ , kao i za četiri kompleksa paladijuma(II):  $[\text{PdCl}_2\{(S,S)\text{-}i\text{Pr}_2\text{eddip}\}]$ ,  $[\text{PdCl}_2\{(S,S)\text{-}i\text{Bu}_2\text{eddip}\}]$ ,  $[\text{PdCl}_2\{(S,S)\text{-}c\text{Pe}_2\text{eddip}\}]$  i  $[\text{PdCl}_2\{(S,S)\text{-}Cy_2\text{eddip}\}]$ . Nađeno je da je najaktivnije jedinjenje kompleks platine(IV)  $[\text{PtCl}_4\{(S,S)\text{-}i\text{Pr}_2\text{eddip}\}]$ . Ovo jedinjenje najaktivnije je prema K562 ćelijama i pokazuje upola manju aktivnost od cisplatine. Isto jedinjenje pokazuje veliku selektivnost prema K562 i Fem-x ćelijama. Kompleksi platine(II) su takođe pokazali značajnu antitumorsku aktivnost i selektivnost, za razliku od kompleksa paladijuma(II) koji su pokazali umerenu aktivnost prema ispitivanim ćelijskim linijama.

***Ključne reči:*** platina(IV) kompleksi, platina(II) kompleksi, paladijum(II) kompleksi,  $R_2\text{edda}$  ligandi, kristalna struktura, DFT proračuni, antiproliferativna aktivnost

## SUMMARY

**Synthesis, characterization and cytotoxicity of Pd(II), Pt(II) and Pt(IV) complexes with R<sub>2</sub>edda-type esters**

This work describes synthesis, characterization and antiproliferative activity of ligands precursors, esters of ethylenediamine-*N,N'*-di-3-propanoic acid (H<sub>2</sub>eddp), (*S,S*)-ethylenediamine-*N,N'*-di-2-propanoic acid ((*S,S*)-H<sub>2</sub>eddip) and (*S,S*)-ethylenediamine-*N,N'*-di-2-(4-methyl)-pentanoic acid ((*S,S*)-H<sub>2</sub>eddl), as well as their complexes with platinum(IV), platinum(II) and palladium(II).

Eight novel esters are synthesized, isopropyl and isobutyl esters of the mentioned acids, and cyclopentyl and cyclohexyl esters of (*S,S*)-H<sub>2</sub>eddip. Thionyl-chloride was introduced into a flask containing absolute alcohol. The corresponding acid is added forming a suspension which was refluxed. All of the esters were obtained as dihydrochlorides: [(*S,S*)-H<sub>2</sub>*i*Pr<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub>, [(*S,S*)-H<sub>2</sub>*i*Bu<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub>, [(*S,S*)-H<sub>2</sub>*c*Pe<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub>, [(*S,S*)-H<sub>2</sub>Cy<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub>, [H<sub>2</sub>*i*Pr<sub>2</sub>eddp]Cl<sub>2</sub>, [H<sub>2</sub>*i*Bu<sub>2</sub>eddp]Cl<sub>2</sub>, [(*S,S*)-H<sub>2</sub>*i*Pr<sub>2</sub>eddl]Cl<sub>2</sub>, [(*S,S*)-H<sub>2</sub>*i*Bu<sub>2</sub>eddl]Cl<sub>2</sub>. Esters were characterized by elemental analysis, IR and NMR spectroscopy. Crystal structures of [(*S,S*)-H<sub>2</sub>*i*Pr<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub>, [(*S,S*)-H<sub>2</sub>*c*Pe<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub> and [(*S,S*)-H<sub>2</sub>*i*Bu<sub>2</sub>eddl]Cl<sub>2</sub> are solved by X-ray analyses. While trying to synthesize the cyclopentyl ester of (*S,S*)-ethylenediamine-*N,N'*-di-2-(3-methyl)-butanoic acid (*S,S*)-H<sub>2</sub>eddv, unexpected crystals suitable for X-ray analysis were obtained and determined - [(*S,S*)-H<sub>4</sub>eddv]Br<sub>0.17</sub>Cl<sub>1.83</sub>·4C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>OH.

Complexes of platinum(IV) are synthesized in a reaction of potassium-hexachloroplatinate(IV) with esters. Five novel platinum(IV) complexes are obtained: [PtCl<sub>4</sub>{(*S,S*)-*i*Pr<sub>2</sub>eddip}], [PtCl<sub>4</sub>{(*S,S*)-*i*Bu<sub>2</sub>eddip}], [PtCl<sub>4</sub>{(*S,S*)-*c*Pe<sub>2</sub>eddip}], [PtCl<sub>4</sub>{(*S,S*)-*c*Pe<sub>2</sub>eddp}] and [PtCl<sub>4</sub>{(*S,S*)-*i*Bu<sub>2</sub>eddp}]. These complexes are characterized by elemental analysis, IR and NMR spectroscopy. Crystal structures of [PtCl<sub>4</sub>{(*S,S*)-*i*Pr<sub>2</sub>eddip}] and [PtCl<sub>4</sub>{(*S,S*)-*c*Pe<sub>2</sub>eddip}] are solved by X-ray analyses.

Complexes of platinum(II) are synthesized in a reaction of potassium-tetrachloroplatinate(II) with esters. Three novel platinum(II) complexes are obtained: [PtCl<sub>2</sub>{(*S,S*)-*i*Pr<sub>2</sub>eddip}], [PtCl<sub>2</sub>{(*S,S*)-*i*Bu<sub>2</sub>eddip}] and [PtCl<sub>2</sub>{(*S,S*)-*c*Pe<sub>2</sub>eddip}]. These complexes are characterized by elemental analysis, IR and NMR spectroscopy. Seven

new palladium(II) complexes:  $[\text{PdCl}_2\{(S,S)\text{-}i\text{Pr}_2\text{eddip}\}]$ ,  $[\text{PdCl}\{(S,S)\text{-}i\text{Preddip}\}]$ ,  $[\text{PdCl}_2\{(S,S)\text{-}i\text{Bu}_2\text{eddip}\}]$ ,  $[\text{PdCl}_2\{(S,S)\text{-}c\text{Pe}_2\text{eddip}\}]$ ,  $[\text{PdCl}_2\{(S,S)\text{-}Cy_2\text{eddip}\}]$ ,  $[\text{PdCl}_2\{(S,S)\text{-}i\text{Pr}_2\text{eddl}\}]$  and  $[\text{PdCl}_2\{(S,S)\text{-}i\text{Bu}_2\text{eddl}\}]$  were synthesized in a reaction of potassium-tetrachloropalladate(II) and esters. These complexes are characterized by elemental analysis, IR and NMR spectroscopy. Crystal structure of  $[\text{PdCl}\{(S,S)\text{-}i\text{Preddip}\}]$  is determined by X-ray analysis.

DFT calculations are performed for bidentate complexes  $[\text{PdCl}_2\{(S,S)\text{-}R_2\text{eddip}\}]$ , ( $R = i\text{Pr}, i\text{Bu}, c\text{Pe}, Cy$ ) and  $[\text{PdCl}\{(S,S)\text{-}i\text{Preddip}\}]$  because two sets of signals were found in NMR spectra, and it is confirmed that two diastereoisomers are obtained, ( $R,R$ ) and ( $R,S$ ).

*In vitro* antiproliferative activity against several tumor cell lines human adenocarcinoma HeLa, human myelogenous leukemia K562, human malignant melanoma Fem-x as well as against normal and stimulated for proliferation human peripheral blood mononuclear cells (PBMC) was determined for four esters:  $[(S,S)\text{-}H_2i\text{Pr}_2\text{eddip}]\text{Cl}_2$ ,  $[(S,S)\text{-}H_2i\text{Bu}_2\text{eddip}]\text{Cl}_2$ ,  $[(S,S)\text{-}H_2c\text{Pe}_2\text{eddip}]\text{Cl}_2$  and  $[(S,S)\text{-}H_2Cy_2\text{eddip}]\text{Cl}_2$ . It was found that  $[(S,S)\text{-}H_2i\text{Pr}_2\text{eddip}]\text{Cl}_2$  and  $[(S,S)\text{-}H_2i\text{Bu}_2\text{eddip}]\text{Cl}_2$  are not cytotoxic, but  $[(S,S)\text{-}H_2Cy_2\text{eddip}]\text{Cl}_2$  shows significant antitumor action. Antiproliferative action against the same cell lines is determined for two complexes of each platinum(IV) and platinum(II):  $[\text{PtCl}_4\{(S,S)\text{-}i\text{Pr}_2\text{eddip}\}]$ ,  $[\text{PtCl}_4\{(S,S)\text{-}i\text{Bu}_2\text{eddip}\}]$ ,  $[\text{PtCl}_2\{(S,S)\text{-}i\text{Pr}_2\text{eddip}\}]$  and  $[\text{PtCl}_2\{(S,S)\text{-}i\text{Bu}_2\text{eddip}\}]$ , as well as for four palladium(II) complexes:  $[\text{PdCl}_2\{(S,S)\text{-}i\text{Pr}_2\text{eddip}\}]$ ,  $[\text{PdCl}_2\{(S,S)\text{-}i\text{Bu}_2\text{eddip}\}]$ ,  $[\text{PdCl}_2\{(S,S)\text{-}c\text{Pe}_2\text{eddip}\}]$  and  $[\text{PdCl}_2\{(S,S)\text{-}Cy_2\text{eddip}\}]$ . It was found that the most active complex is  $[\text{PtCl}_4\{(S,S)\text{-}i\text{Pr}_2\text{eddip}\}]$ . This complex is most active against K562 cells and exerts half of cisplatin activity. Also,  $[\text{PtCl}_4\{(S,S)\text{-}i\text{Pr}_2\text{eddip}\}]$  shows selectivity against K562 and Fem-x cells. Complexes of platinum(II) also showed significant antitumor action and selectivity. However, palladium(II) complexes show moderate activities against used cell lines.

**Keywords:** platinum(IV) complexes, platinum(II) complexes, palladium(II) complexes,  $R_2\text{edda}$ -type ligands, crystal structure, DFT calculations, antiproliferative activity

## ***1. Uvod***

## 1. UVOD

Od Rosenberg-ovog otkrića leka cisplatine (1965.), preko hiljadu kompleksa platine je sintetisano u cilju pronalaženja boljeg leka protiv tumora. Kompleksi platine(IV) su inertniji od kompleksa platine(II) i mogu se koristiti oralno. Kompleksi paladijuma(II) imaju hemiju sličnu platini(II) ( $d^8$ -sistem, grade kvadratno-planarne komplekse), pa su stoga deo antitumorskih istraživanja.

$R_2$ edda-tipovi estara su interesantni kao ligandi zbog različitih mogućnosti koordinacije za jone metala. Neki kompleksi platine(II) i platine(IV) sa *NN* bidentatima, a pogotovu sa aminskim ligandima su pokazali značajnu antitumorsku aktivnost, kao i platina(IV) kompleksi sa estrima  $R_2$ eddp ( $R = n$ -butil,  $n$ -pentil).

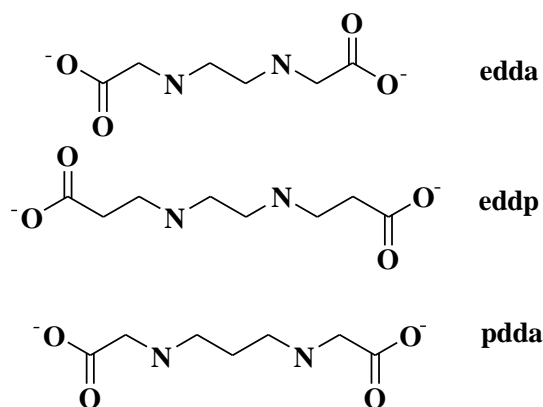
S obzirom na mali broj kompleksnih jedinjenja platine(IV), platine(II) i paladijuma(II) sa *NN* bidentatnim  $R_2$ edda-tipom liganada, od interesa je ispitati mogućnosti dobijanja ovih jedinjenja, utvrditi njihovu izomeriju i ispitati *in vitro* antitumorsku aktivnost, kao i način uništavanja tumorskih ćelija.

## ***2. Opšti deo***

## 2. OPŠTI DEO

### 2.1. Kompleksi Pd(II), Pt(II) i Pt(IV): sinteza i struktura

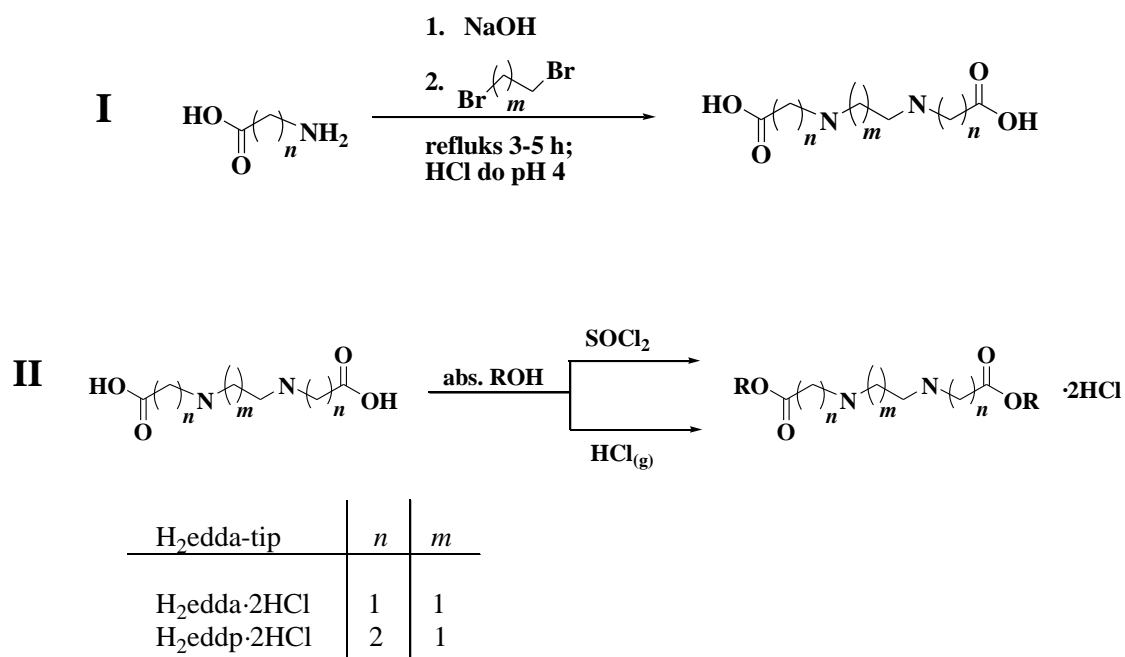
Bis(karboksialkilamino)etan i –propan ligandi podrazumevaju seriju kiselina koje su klasifikovane kao edda-tip liganada: etilendiamin-*N,N'*-dietanska kiselina ( $H_2edda$ ); etilendiamin-*N,N'*-di-3-propanska kiselina ( $H_2eddp$ ); propilendiamin-*N,N'*-dietanska kiselina ( $H_2pdda$ ), (Slika 2.1.). Često se u literaturi za sve ove ligande koristi skraćenica edda-tip liganda, zbog prethodnih istraživanja na ovu temu [1].



Slika 2.1. Osnovne kiseline edda-tipa

Same kiseline se koordinuju tetradentatno,  $\kappa^2N,N',\kappa^2O,O'$ , a esterifikovani derivati najčešće bidentatno,  $\kappa^2N,N'$ .

Kiseline se lako mogu sintetisati po metodi koju je patentirao Bersworth, još 1955. godine (Shema 2.1, **I**) [2]. Diestri ovih kiselina se mogu dobiti koristeći takođe uobičajene metode (Shema 2.1, **II**) [3].



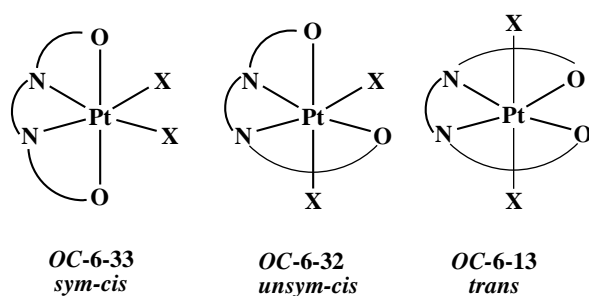
Shema 2.1. Uobičajene metode sinteze H<sub>2</sub>edda kiselina, (I) i R<sub>2</sub>edda-tipova estara, (II)

U zavisnosti od raznih faktora i koordinovanog centralnog metalnog jona, koordinacione sposobnosti ovih liganada variraju, pri čemu kod esterifikovanih derivata u nekim slučajevima dolazi i do hidrolize jedne ili obe estarske grupe.

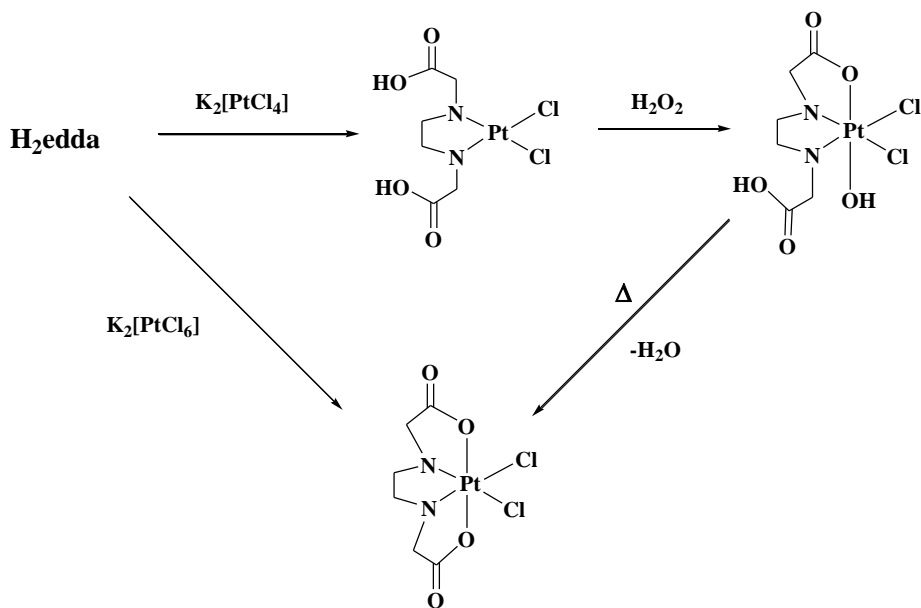
### 2.1.1. Kompleksi platine(IV) i platine(II)

Kod oktaedarskih kompleksa platine(IV) ( $d^6$ -sistem), ukoliko je ligand vezan tetradentatno i ima dva monodentatno vezana liganda, teorijski mogu nastati tri geometrijska izomera *sym-cis*, *unsym-cis* i *trans* ( $X = \text{Cl}, \text{Br}$ ; konfiguracioni indeksi: OC-6-33, OC-6-32 i OC-6-13, po već prethodno napisanom redosledu, Slika 2.2.). Koji geometrijski izomer nastaje najviše zavisi od sternih smetnji, što je objašnjeno primenom konformacione analize na multidentatne ligandne sisteme [4-6]. Napon u kompleksima sa ovakvim ligandnim sistemima nastaje zbog raznih faktora kao što su deformacija oktaedarskih uglova oko centralnog metalnog jona, odstupanje od idealnih vrednosti uglova u prstenovima, odstupanje od pravih vrednosti uglova veza  $\text{M}-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{C}\equiv$  i deformacija uglova oko koordinovanih azotovih atoma [7].

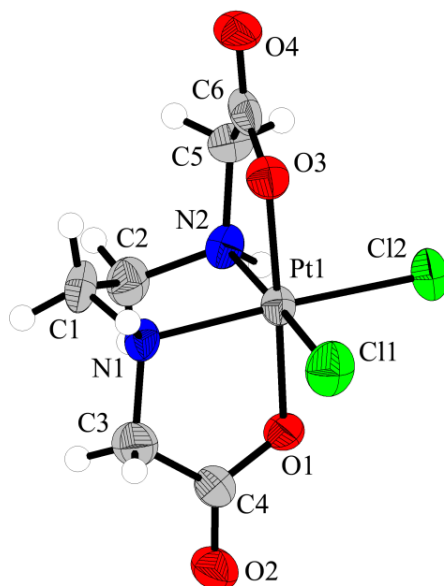


Slika 2.2. Mogući geometrijski izomeri  $[PtX_2(\text{edda-tipa})]$  kompleksa ( $X = \text{Cl}, \text{Br}$ ).

Platina(II) i platina(IV) kompleksi sa edda ligandom je prvi put sintetisao Liu 1963. godine (Shema 2.2.) [8]. Nađeno je da se edda može koordinovati bidentatno i tetradentatno za platinu(II), dok se za platinu(IV) koordinuje tridentatno ili tetradentatno.



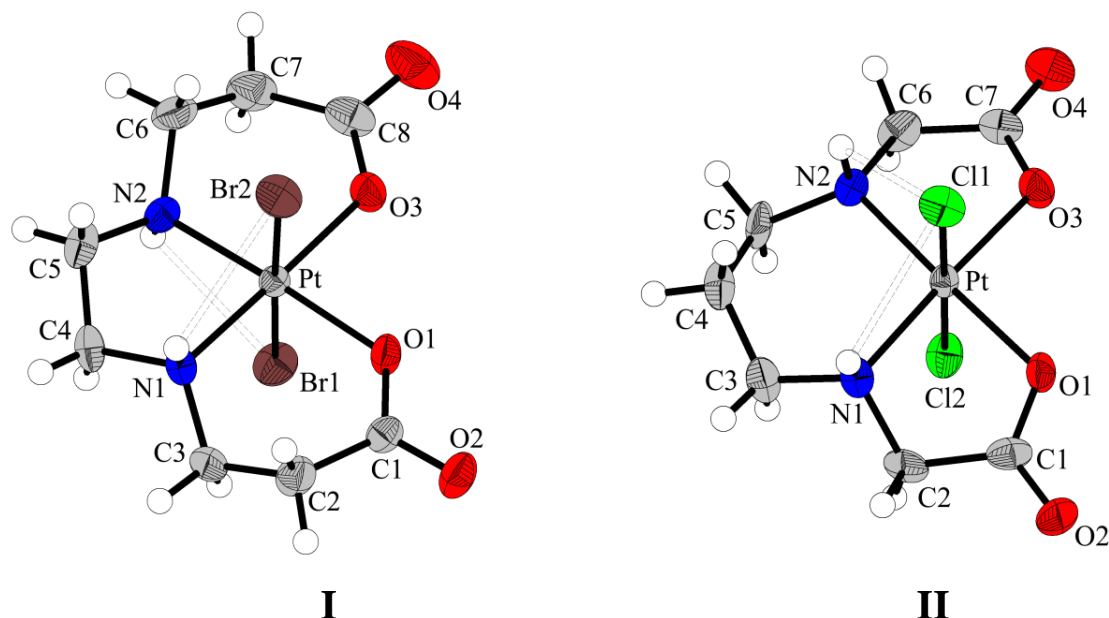
Shema 2.2. Sinteza Pt(II) i Pt(IV) edda kompleksa.



Slika 2.3. *Diamond* prezentacija Pt(IV) kompleksa sa edda

U radu Jolley *et al.* [9] prikazana je sinteza nekoliko platina(II) i platina(IV) kompleksa sa hidroksialkil ili karboksialkil derivatima etilendiamina. Među korišćenim ligandima je i edda za koju je utvrđeno da je koordinovana bidentatno za platinu(II), a oksidacijom pomoću vodonik-peroksida dobijen je kompleks platine(IV) sa tetradentatno koordinovanom edda,  $[\text{PtCl}_2(\text{edda})]$ , što je potvrđeno rendgenskom strukturnom analizom (Slika 2.3.). U literaturi je takođe opisana i kristalna struktura (etilendiamin-*N,N'*-diacetato)platina(II) kompleksa [10].

Kompleksi platine(IV) i platine(II) sa eddp i pdda ligandima su sintetisani prema već opisanoj proceduri koju je dao Liu [8,11-15]. U reakcijama heksahloroplatinata(IV) sa ovim ligandima isključivo se dobija *trans* izomer, (Slika 2.4.).

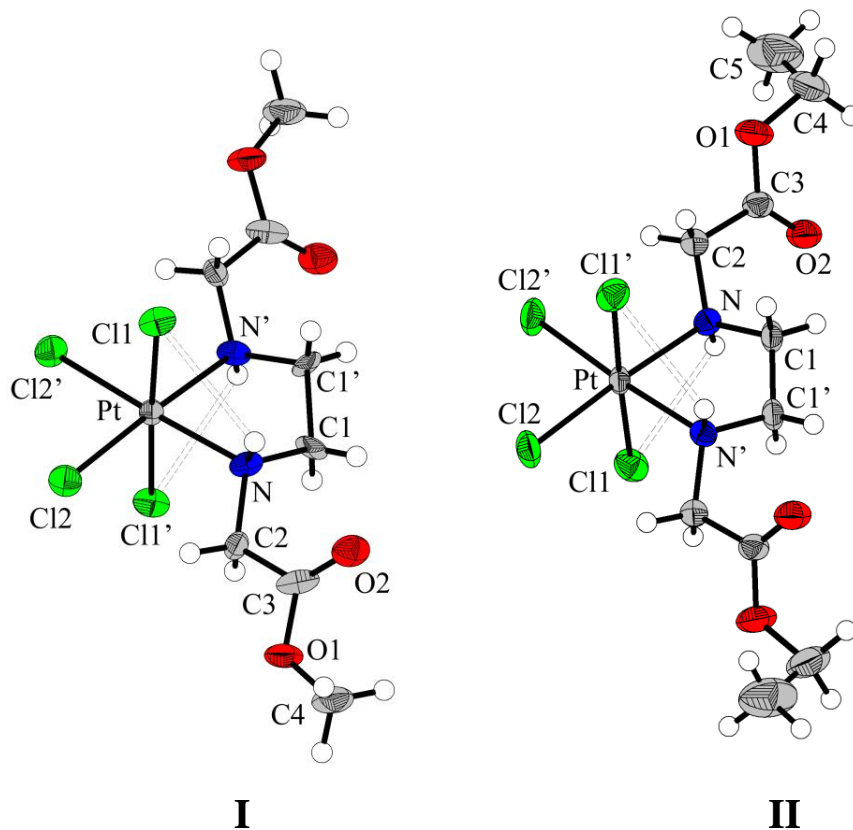


Slika 2.4. *Diamond* prezentacija *trans* izomera kompleksa platine(IV) sa eddp (**I**) i pdda (**II**) ligandima

U reakciji edda sa heksahloroplatinatom(IV) dobijen je *sym-cis* izomer (kofiguracioni index *OC-6-33*, ekvatorijalni azotovi i aksijalni kiseonikovi atomi edda). Kod hloro i bromo kompleksa dolazi do intramolekulskih N–H···X interakcija koje su odgovorne za smanjivanje odgovarajućih X–Pt–N pravih uglova. Zbog dužih alkil lanaca kod eddp i pdda u odnosu na edda, dobijeni su različiti geometrijski izomeri.

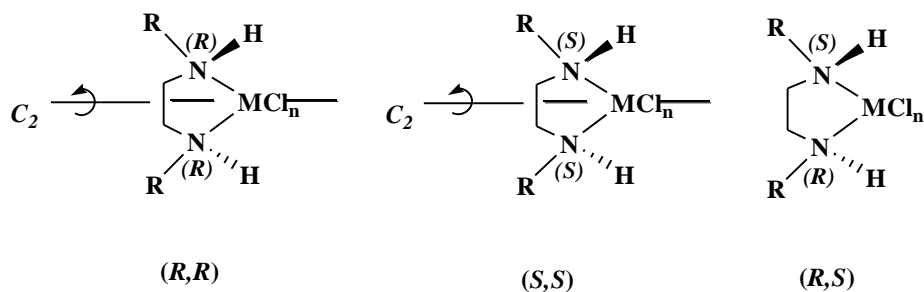
Esterifikacijom pomenutih kiselina dobijaju se bidentatni bis(alkilkarboksialkilamino)etan ili -propan ligandi, u reakciji sa odgovarajućim apsolutnim alkoholom u prisustvu tionil-hlorida (Shema 2.1., **II**) [3,16]. Dobijanje kompleksa u reakciji ovakvih estarskih liganada sa kobaltom(III) je opisano u literaturi [16].

Platina(IV) kompleksi sa bidentatnim  $\kappa^2N,N'$  R<sub>2</sub>edda estrima (R = Me, Et, *n*-Pr) su sintetisani na sobnoj temperaturi i okarakterisani [17,18]. Strukturna analiza urađena je za Pt(IV) komplekse sa Me<sub>2</sub>edda i Et<sub>2</sub>edda ligandima (Slika 2.5.) pri čemu je nađeno da je kristalna rešetka stabilizovana intramolekulskim vodoničnim vezama, što je u saglasnosti sa prethodnim rezultatima dobijenim za analogne strukture sa tetradentatnim edda ligandima [12,13].



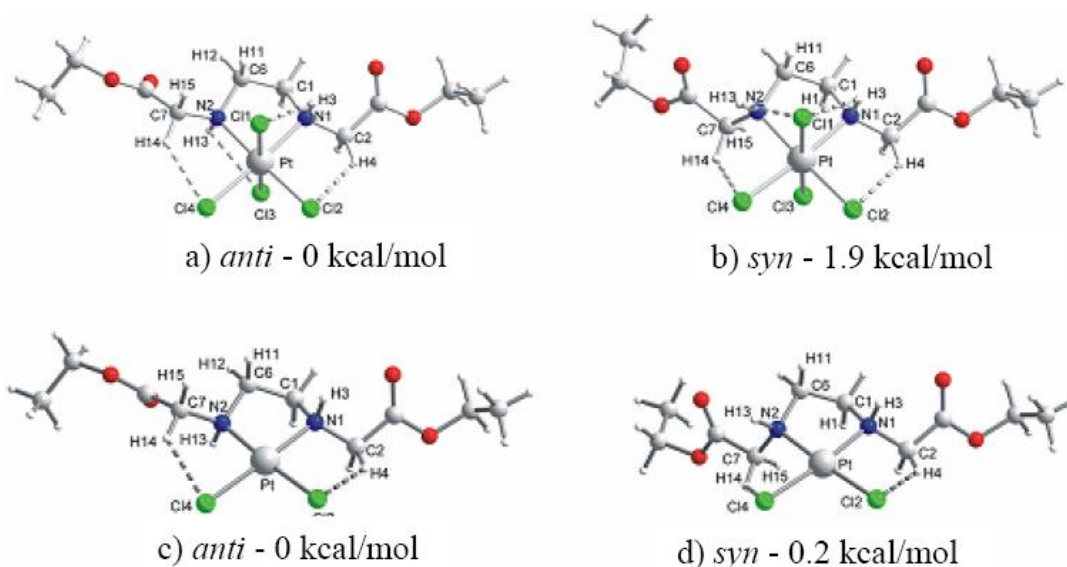
Slika 2.5. *Diamond* prezentacija Pt(IV) kompleksa sa Me<sub>2</sub>edda (I) i Et<sub>2</sub>edda (II)

Koordinovanjem R<sub>2</sub>edda za platinu formiraju se stereocentri na azotovim atomima i što teorijski je daje mogućnost za nastajanje tri izomera: dva enantiomera (*R,R*) i (*S,S*) i jedan diastereoizomer (*R,S*), odnosno *anti* i *syn* (Slika 2.6.). Prilikom sinteze platina(IV) kompleksa sa Et<sub>2</sub>edda dobijeni su samo enantiomeri ((*R,R*) i (*S,S*) racemska smeša) u čvrstom stanju, kao i u rastvoru, što je potvrđeno strukturnom analizom i NMR spektroskopijom. Da bi se objasnio razlog diastereoselektivnosti, rađeni su DFT proračuni za *R,R* (*anti*) i *R,S* (*syn*) izomere korišćenjem funkcionala MPW1PW91 (Slika 2.7.). Nađeno je da je u slučaju *anti* izomera N–H⋯Cl elektrostatička interakcija nešto jača, što može biti dovoljan razlog za diastereoselektivnost [18].



M = Pt(IV), Pt(II), Pd(II)

Slika 2.6. Mogući izomeri  $[PtCl_n(R_2edda-tipa)]$ , ( $n = 2, 4$ ) i  $[PdCl_2(R_2edda-tipa)]$  kompleksa

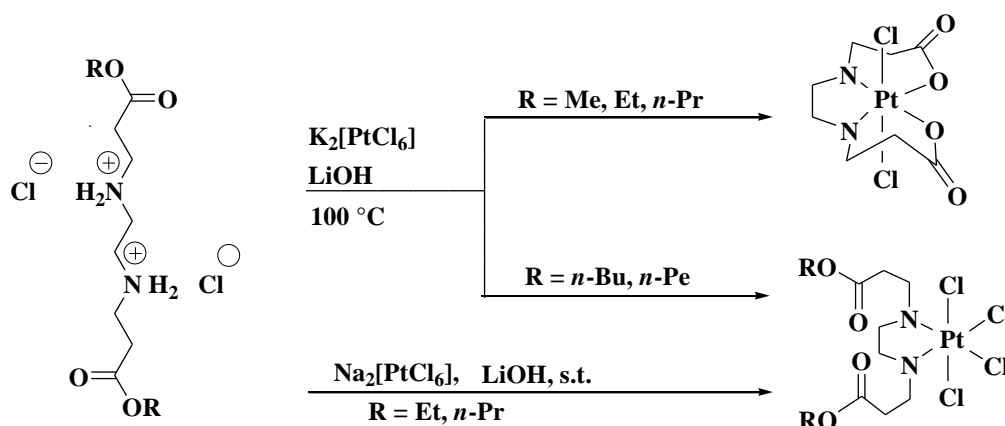


Slika 2.7. Izračunate strukture  $[PtCl_n(Et_2edda)]$  (a, b:  $n = 4$ ; c, d:  $n = 2$ ).

DFT proračuni rađeni su i za kompleks platine(II) sa  $Et_2edda$   $[PtCl_2(Et_2edda)]$  [18]. Aksijalni atomi hlora su isključeni, a samim tim i stabilizujuće N–H···Cl vodonične veze, zbog same strukture jedinjenja. Rezultati su pokazali znatno manje energetske razlike između *syn* i *anti* diastereoizomera, čime je pokazano da navedene elektrostatičke interakcije N–H···Cl utiču na stereoselektivnost. Stoga, u slučaju platina(II) kompleksa sa bidentatnim  $N,N'$ - ligandima treba očekivati formiranje sva tri izomera  $(R,R)/(S,S)$ -*anti* i

(*R,S*  $\equiv$  *S,R*)-*syn* (Slika 2.6.). (*R,R*)/(*S,S*) izomeri imaju  $C_2$  simetriju, dok (*R,S*) nema, što znači da kod njih estarske grupe nisu magnetno ekvivalentne. S obzirom na strukturnu sličnost platina(II) i paladijum(II) kompleksa, isto bi trebalo očekivati i za  $R_2$ edda komplekse paladijuma(II).

Polinuklearni dimetilplatina(IV) kompleks,  $[\{PtBr_2Me_2\}_n]$ , reaguje sa  $Et_2edda \cdot 2HCl$  pri čemu se dobija mononuklearni  $[PtBr_2Me_2(Et_2edda)]$  [19]. Strukturna analiza ovog kompleksa potvrdila je nastajanje isključivo (*R,R*) i (*S,S*) enantiomernog para.



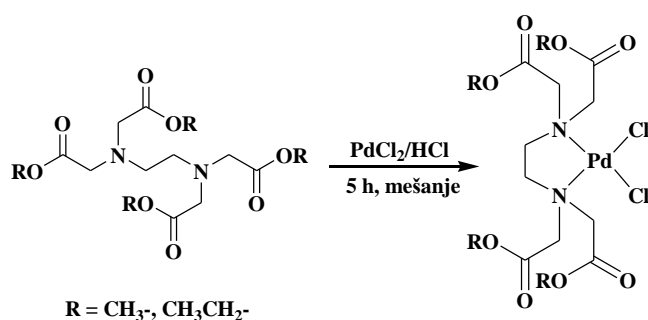
Shema 2.3. Sintaza kompleksa platine(IV) sa  $R_2eddp$ -ligandima

U reakciji  $R_2eddp$  liganda u zavisnosti od  $R$ -grupa, koordinovanjem za platinu(IV) dolazi do formiranja različitih proizvoda: za  $R = Me, Et, n-Pr$ , dolazi do hidrolize estarskih grupa čime se dobija  $[PtCl_2(eddp-\kappa^2N,N',\kappa^2O,O')]$  (Shema 2.3.), a strukturna analiza je potvrdila da je reč o *trans*-dihloro geometrijskom izomeru [17]. Kada je  $R = n$ -butil ili  $n$ -pentil, estarske grupe nisu hidrolizovane, a dobijen je sledeći proizvod  $[PtCl_4(R_2eddp-\kappa^2N,N')]$ , (Shema 2.3.). Međutim, kada je korišćen  $Na_2[PtCl_6]$  na sobnoj temperaturi dobijeni su dietil i dipropil estri koordinovani za platinu(IV) [18].

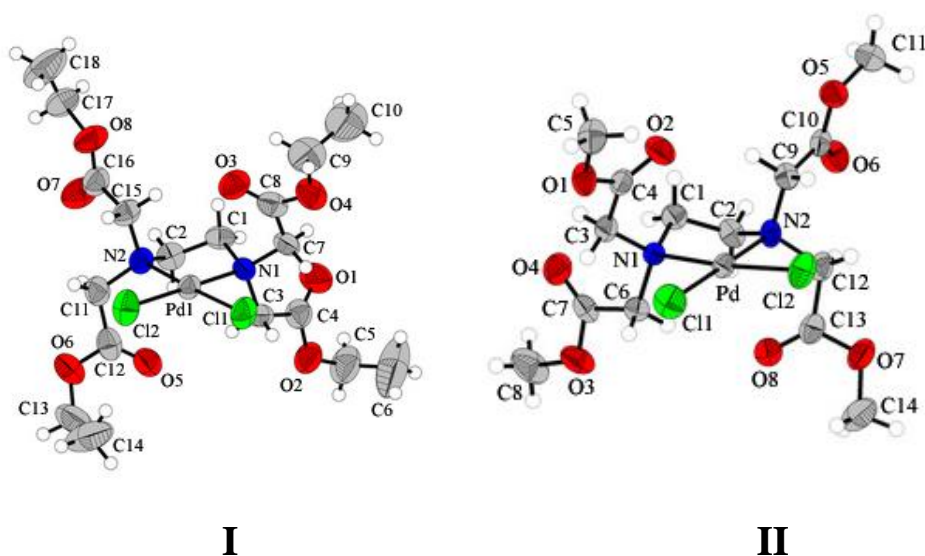
Osim navedenih, opisana je i sinteza platina(II) i platina(IV) kompleksa sa  $Bu_2eddp$  i mešovitim halogeno ligandima  $[PtBr_3Cl(Bu_2eddp)]$ ,  $[PtCl_2I_2(Bu_2eddp)]$  i  $[PtCl_2(Bu_2eddp)]$  [20].

## 2.1.2. Kompleksi paladijuma(II)

Paladijum(II) i platina(II) joni imaju sličnu hemiju ( $d^8$ -sistem, grade kvadratno-planarne komplekse). Može se reći da su jedinjenja paladijuma(II) strukturni analozi jedinjenjima platine(II), osim što su jedinjenja paladijuma(II)  $10^5$  puta reaktivnija, odnosno labilnija. Priličan broj kompleksa paladijuma(II) sa ligandima koji sadrže N i O atome je sintetisan i okarakterisan i to sa EDTA [21-23], etilendiaminom [24,25], kao i sa aminokiselinama [26-28]. Sinteza kompleksa paladijuma(II) sa tetrametil i tetraetil estrima EDTA prikazana je na Shemi 2.4. U novije vreme objavljene su kristalne strukture ovih kompleksa (Slika 2.8.) [29]. Dužine veza i uglovi su u saglasnosti sa literaturnim podacima [21-28].



Shema 2.4. Sinteza kompleksa paladijuma(II) sa tetrametil i tetraetil EDTA estrima

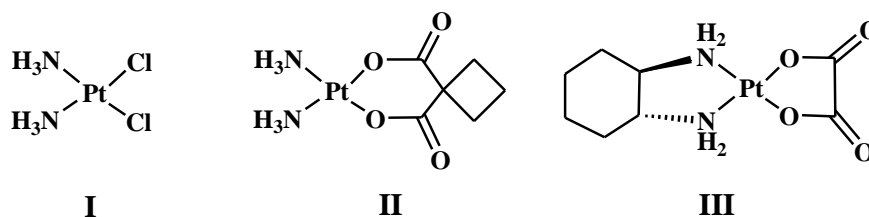


Slika 2.8. *Diamond* prezentacija kompleksa paladijuma(II) sa tetraetil (I) i tetrametil (II) estrima EDTA

Petočlani prstenovi koje formira etilendiaminski deo R<sub>4</sub>EDTA sa paladijumovim jonom zauzima konformaciju polustolice [30-32]. Torzioni uglovi N–C–O su između *synperiplanarnih* i *goš* konformacija [29].

## 2.2. Kompleksi Pd(II), Pt(II) i Pt(IV): citotoksičnost

Klinička upotreba cisplatine u lečenju raka odobrena je 1978. godine i do danas je vodeći citostatik (Slika 2.9., **I**). Međutim, pored željenih efekata cisplatina je toksična i za zdravo tkivo, ima brojna neželjena dejstva kao što su nefrotoksičnost, neurotoksičnost, mučnine, gubitak sluha i kose. Ovo navodi istraživače širom sveta da sintetišu i ispituju jedinjenja koja bi mogla postati bolji citostatici u smislu aktivnosti i selektivnosti prema malignim ćelijama i sa što je moguće manje negativnih efekata po zdrave ćelije. Iako ima mnogo pozitivnih rezultata do danas se u svetu od metalnih kompleksa, osim cisplatine u lečenju tumora [33] jedino upotrebljavaju karboplatina (Slika 2.9., **II**) i oksaliplatina (Slika 2.9., **III**).



Slika 2.9. **I**, cisplatina; **II**, karboplatina; **III**, oksaliplatina

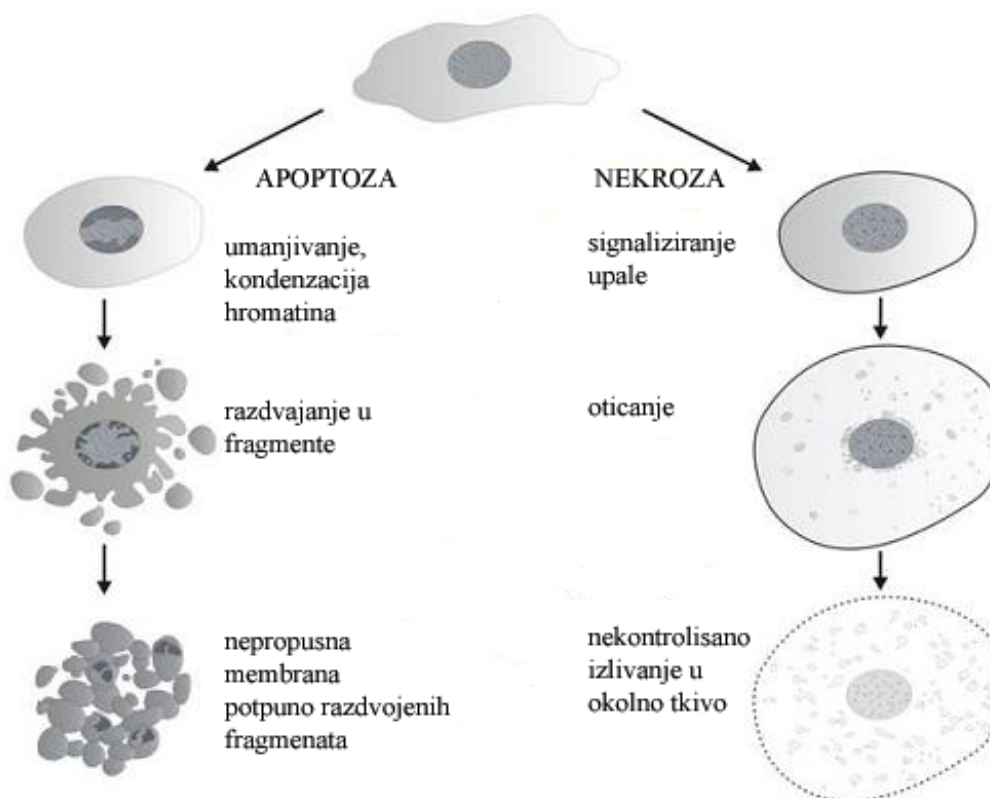
Smatralo se da cisplatina ispoljava antitumorsku aktivnost vezujući se za DNK i tako zaustavljajući transkripciju, odnosno replikaciju DNK [34-40]. Ovi poremećaji aktiviraju proces citotoksičnosti i dovode do smrti ćelije tumora apoptozom. Apoptoza izostaje tj. nastaje rezistencija ako dolazi do povećanja popravke DNK-adukta i sposobnosti tolerancije oštećenja DNK. Zbog visoke koncentracije hlorida u krvi



cisplatina dolazi do ćelije tumora neizmenjena, a kad uđe u ćeliju formira se  $[\text{PtCl}(\text{H}_2\text{O})\text{NH}_3]^+$  katjon [41-43] koji je najaktivniji jer je voda bolja odlazeća grupa [44].

Procenjeno je da se manje od 1% cisplatine koja uđe u ćeliju vezuje za DNK iz jedra, dok se ostala količina vezuje za proteine i druge biomolekule [45]. Jedna od prepreka za cisplatinu da bi stigla do DNK je tripeptid glutation, koji kao i drugi tioli vezuju platinu brzo i ireverzibilno [46]. Nespecifični toksični efekti proizvedeni vezivanjem za molekule koji nisu DNK meta mogu doprineti mehanizmu citotoksičnosti cisplatine u tumorskim ćelijama i pokrenuti apoptozu.

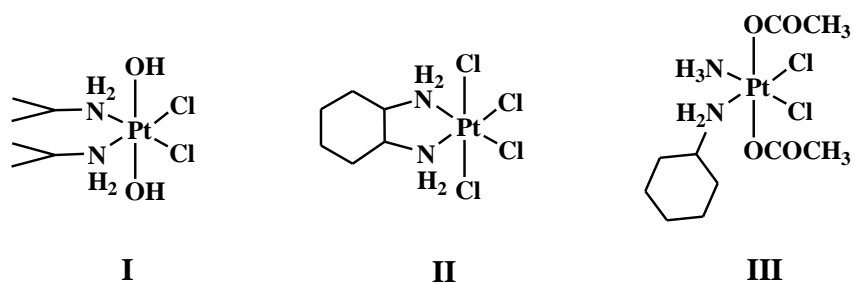
Apoptoza je poželjna jer predstavlja programiranu ćelijsku smrt, niz događaja gde dolazi do eliminacije ćelija bez ispuštanja štetnih materija u okolna tkiva. Nekroza je nepoželjna jer je to pasivan oblik ćelijske smrti pri čemu dolazi do „kvarenja“ ćelijske membrane i isticanja ćelijskog sadržaja u okolno tkivo (Shema 2.5.).



Shema 2.5. Shematski prikaz smrti ćelije apoptozom i nekrozom

Na početku Rosenbergovih istraživanja nađeno je da je cisplatina aktivna, dok kod *trans* izomera aktivnost izostaje [47,48]. Dakle, *cis* geometrija odlazećih liganada smatrala se neophodnim preduslovom za antitumorsku aktivnost. Međutim, dokazano je da ima citotoksičnih *trans* izomera kompleksa platine(II). Sve je veće interesovanje i za komplekse platine(IV) zbog njihove inertnosti u poređenju sa kompleksima platine(II). Ovakve osobine omogućavaju oralnu primenu citostatika, kao i umanjenu toksičnost tokom hemoterapije. U krvotoku, platina ostaje u višem oksidacionom stanju, što znatno umanjuje reaktivnost, a zbog sporednih reakcija manja je količina leka koja stigne do ciljnog mesta [49-53]. Kompleksi platine(IV) mogu imati i veliku lipofilnost što omogućava bolji prolazak kroz ćelijske membrane.

Manji broj platina(IV) kompleksa su ispitivani kao potencijalni antitumor agensi u odnosu na platina(II) komplekse, a neki od njih su stekli uslove da uđu u klinička ispitivanja. Iproplatina (CHIP, JM-9, *cis,trans,cis*-[PtCl<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub>(NH<sub>2</sub>*i*Pr)<sub>2</sub>]; (Slika 2.10., **I**) koju su sintetisali Tobe i saradnici [54], je odabrana zbog svoje velike rastvorljivosti, ali je tokom kliničkih studija otkriveno da je znatno manje aktivna od cisplatine [55]. Tetraplatina (ormaplatina) [PtCl<sub>4</sub>(dach)], (Slika 2.10., **II**), je pokazala veliku aktivnost u prekliničkim ispitivanjima, ali je kasnije napuštena zbog velike neurotoksičnosti [56].



Slika 2.10. **I**, iproplatina; **II**, tetraplatina; **III**, satraplatina.

Od velikog broja klinički ispitivanih kompleksa platine samo je satraplatina, oktaedarski platina(IV) kompleks *cis,trans*-[PtCl<sub>2</sub>(OAc)<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>cyam] [49,50] (JM-216, slika 2.10., **III**) za sada interesantna za dalja i naprednija klinička istraživanja.

### 2.2.1. Citotoksičnost kompleksa platine(II) i platine(IV) sa edda- i R<sub>2</sub>edda-tipovima liganada

Sa edda-tipom liganada, slično JM-216, platina ima [Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>] donorski set atoma. Iako sa estrima R<sub>2</sub>edda-tipa platina nema takvo koordinaciono okruženje, već najčešće [Cl<sub>4</sub>N<sub>2</sub>], ipak esterifikovani derivati obećavaju u oblasti razvoja platina(IV) lekova protiv raka.

Kompleksi platine(II) i platine(IV) sa ligandima koji su derivati etilendiamina *N*-(2-hidroksietil)etilendiamin (heen), *N,N'*-bis(2-hidroksietil)etilendiamin (he<sub>2</sub>en), etilendiamin-*N,N'*-disirćetna kiselina (H<sub>2</sub>edda) i etilendiamin-*N*-monosirćetna kiselina (Hedma) su ispitani na pet ćelijskih linija humanog karcinoma jajnika: CH1, A2780, Skov-3, CH1cisR i A2780cisR, od kojih poslednje dve su rezistentne na cisplatinu (6 i 12 puta rezistentne) [9]. Neki od ovih kompleksa pokazuju umerenu antitumorsku aktivnost, ali je ta aktivnost i dalje znatno manja nego ona koju imaju cisplatina i JM-216.

Ispitivani su i kompleksi platine(II) i platine(IV) sa potencijalnim tridentanim *N*-(2-hidroksietil)etilendiaminskim i tetradentatnim edda ligandima na ćelijskim linijama humanih tumora CH1, 41M i Skov-3, kao i na cisplatinu rezistentnim ćelijskim linijama CH1cisR i 41McisR [57]. Platina(IV) kompleks sa [N<sub>2</sub>O] donorskim setom je 2 do 5 puta aktivniji prema panelu sa ćelijskim linijama humanih tumora osetljivim i rezistentnim na cisplatinu, nego odgovarajući platina(II) kompleks, dok u slučaju kompleksa sa edda ligandom, kompleksi platine(II) su aktivniji [57]. Ako atomi kiseonika zauzimaju oba aksijalna položaja zatvaranjem prstena, često dolazi do deaktivacije platina(IV) kompleksa, međutim, ako nisu zauzeta oba aksijalna položaja, verovatno neće doći do deaktivacije [58-60]. Citotoksičnost nekih platina(II) ([PtCl<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>eddp)], [PtI(Heddp)]) i platina(IV) kompleksa (*trans*-[PtCl<sub>2</sub>(eddp)], *trans*-[PtBr<sub>2</sub>(eddp)], *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(pdda)], *trans*-[PtBr<sub>2</sub>(pdda)]) koji imaju kao i cisplatina i JM-216 [Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>] i [Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>] donorsko okruženje, je ispitivana prema ćelijama humanog adenokarcinoma HeLa (Tabela 2.1.) [15]. Rezultati su pokazali da ovi kompleksi sa ligandima edda-tipa imaju sličan, ali manji uticaj na antiproliferativnu aktivnostu odnosu na cisplatinu.

Tabela 2.1. IC<sub>50</sub> (μM)<sup>a</sup> vrednosti ispitivanih jedinjenja na HeLa ćelijama određene MTT testom (72 h) i na A2780/A2780cisR ćelijama SRB testom (76 h), [13,15]

Kompleks/ćelijska linija	HeLa	Kompleks/ćelijska linija	A2780	A2780cisR
[PtCl <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> eddp)]	165 ± 6	<i>trans</i> -[PtCl <sub>2</sub> (eddp)]	93 ± 12	90 ± 14
[PtI(Heddp)]	194 ± 3	<i>trans</i> -[PtBr <sub>2</sub> (eddp)]	30 ± 7	277 ± 24
<i>trans</i> -[PtCl <sub>2</sub> (eddp)]	179 ± 7	<i>sym-cis</i> -[PtCl <sub>2</sub> (edda)]	8,2	> 25
<i>trans</i> -[PtBr <sub>2</sub> (eddp)]	143 ± 3	cisplatina	0,2 ± 0,05	3,5 ± 0,6
<i>trans</i> -[PtCl <sub>2</sub> (pdda)]	175*			
<i>trans</i> -[PtBr <sub>2</sub> (eddp)]	149*			
cisplatina	4,5 ± 0,3			

<sup>a</sup>Srednja vrednost ± SD iz tri eksperimenta; \*rezultati iz jednog eksperimenta.

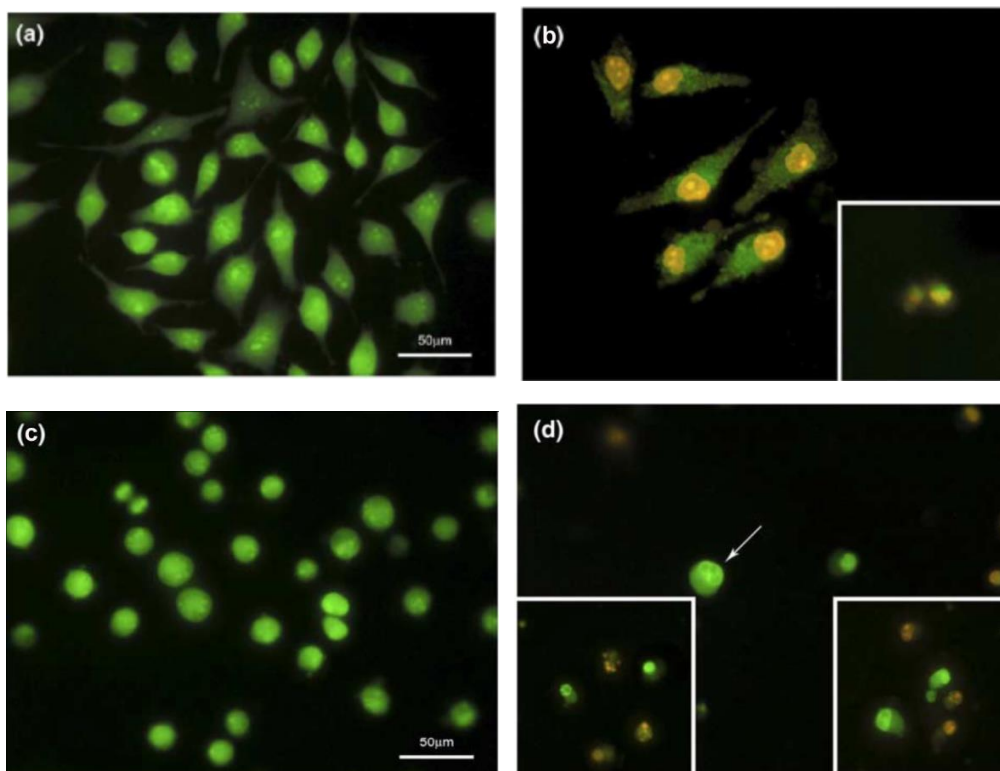
Inhibicija rasta pod uticajem *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(eddp)] i *trans*-[PtBr<sub>2</sub>(eddp)] je određivana na A2780/A2780cisR parovima ćelijskih linija humanog karcinoma jajnika [13] (Tabela 2.1.). Rezultati ukazuju da su *trans*-[PtX<sub>2</sub>(eddp)] kompleksi (X = Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>) daleko manje aktivni nego jedinjenja sa edda. Moguće je da niska toksičnost *trans*-[PtX<sub>2</sub>(eddp)] u odnosu na *sym-cis*-[PtCl<sub>2</sub>(edda)] proizilazi iz njihovih različitih koordinacionih geometrija: *trans*-[PtX<sub>2</sub>(eddp)] kompleksi imaju *trans* raspoređene odlazeće halogenide dok *sym-cis*-[PtCl<sub>2</sub>(edda)] ima *cis* i ako bi ovi platina(IV) kompleksi direktno interagovali sa molekulima iz ćelije (nukleobazama iz DNK) dobijali bi se različiti adukti [61,62]. Dalje, ako bi dolazilo do redukcije ovih platina(IV) do platina(II) kompleksa pre interakcije sa biomolekulima, *trans*-[PtX<sub>2</sub>(eddp)] jedinjenja bi formirala platina(II) komplekse sa tetrakoordinovanim eddp ligandom, sprečavajući na taj način reakcije sa biološkim supstratima [13]. Nasuprot tome, redukcijom *sym-cis*-[PtCl<sub>2</sub>(edda)] nastaje platina(II) kompleks koji sadrži bidentatno koordinovanu edda i dva odlazeća hlora liganda, koji se lako mogu zameniti koordinacijom za atom azota iz nukleobaza [13].

Ispitivanja kompleksa platine(II) i platine(IV) sa estarskim derivatima eddp (Tabela 2.2.) su pokazala da su najaktivniji tetrahloroplatina(IV) kompleksi: (a) prema ćelijama HeLa oko pet puta manje aktivni od cisplatine i (b) prema ćelijama humane mijeloidne leukemije K562, aktivnost je uporediva sa cisplatinom. Ovi kompleksi izazivaju smrt ćelija apoptozom (Slika 2.11.) [20].

Tabela 2.2.  $IC_{50}$  ( $\mu M$ )<sup>a</sup> na HeLa, K562 ćelijama, na PBMC i PBMC stimulisanih sa PHA, određene MTT testom (72 h), za [PtX<sub>4</sub>(R<sub>2</sub>eddp)] i za cisplatinu.

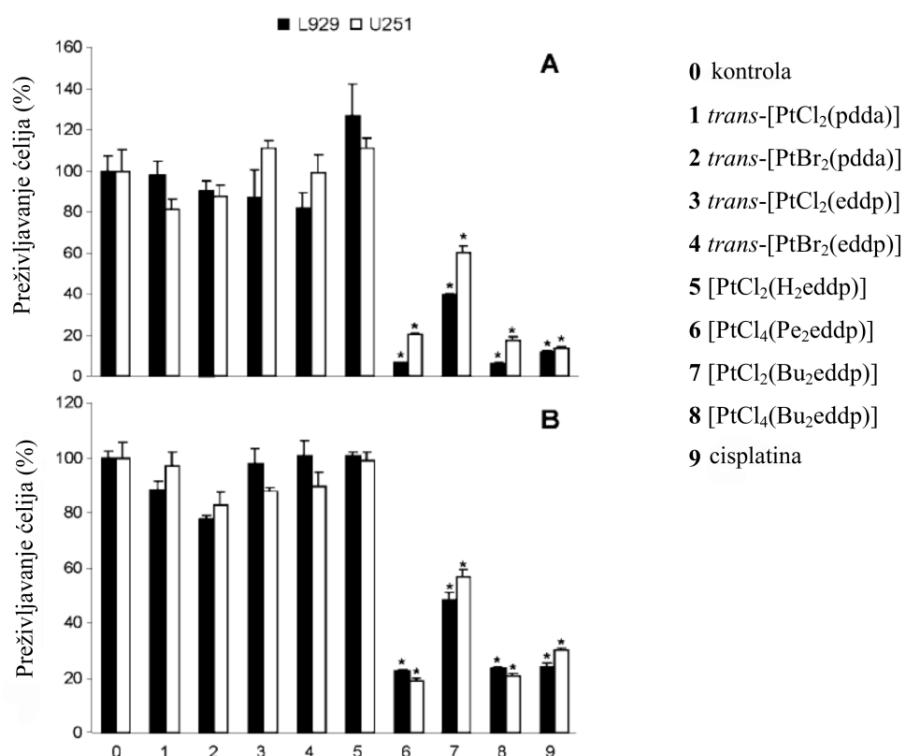
Jedinjenje \ ćelijska linija	$IC_{50} \pm SD$			
	HeLa	K562	PBMC	PBMC+PHA
[PtCl <sub>4</sub> (Bu <sub>2</sub> eddp)]	15 ± 3	7 ± 2	15 ± 6	11 ± 4
[PtBr <sub>3</sub> Cl(Bu <sub>2</sub> eddp)]	37 ± 2	16 ± 4	44 ± 6	25 ± 8
[PtCl <sub>2</sub> I <sub>2</sub> (Bu <sub>2</sub> eddp)]	89 ± 8	36 ± 3	110 ± 13	75 ± 19
[PtCl <sub>4</sub> (Pe <sub>2</sub> eddp)]	16 ± 3	6 ± 2	17 ± 7	11 ± 5
[PtCl <sub>2</sub> (Bu <sub>2</sub> eddp)]	76 ± 2	59 ± 7	>100	76 ± 14
cisplatina	4,5 ± 0,3	5,8 ± 0,3	33,6	26 ± 6

<sup>a</sup>Srednja vrednost ± SD iz tri do četiri eksperimenta

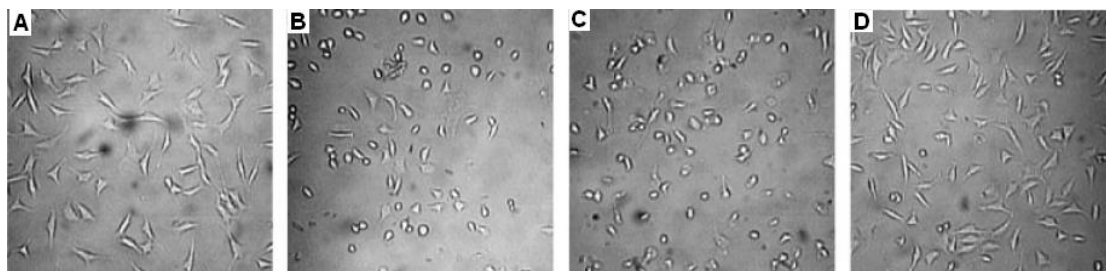


Slika 2.11. Etidijum bromidom i akridin oranžom obojene ćelije prethodno tretirane kompleksima platine tokom 24 h, HeLa ćelije: (a) kontrola; posle delovanja (b) [PtCl<sub>2</sub>I<sub>2</sub>(Bu<sub>2</sub>eddp)]; K562 ćelije: (c) kontrola; posle delovanja (d) [PtCl<sub>2</sub>I<sub>2</sub>(Bu<sub>2</sub>eddp)]; Strelica pokazuje jezgro podeljeno na tri skoro jednaka dela.

Nekoliko platina(II) i platina(IV) kompleksa je ispitivano na ćelijskim linijama tumora mišjeg fibrosarkoma L929 i humanog astrocitoma U251 (Slika 2.12.) [63]. *In vitro* antitumorska aktivnost platina(IV) kompleksa sa R<sub>2</sub>eddp ligandima, (R= *n*-butil i *n*-pentil), [PtCl<sub>4</sub>(R<sub>2</sub>eddp)] (Shema 2.3.), je takođe ispitivana na obe ćelijske linije. Nađeno je da je proces ćelijske smrti izazvan ovim kompleksima znatno brži, nego što je to slučaj sa cisplatinom (Slika 2.13.). Istraživanja su pokazala da [PtCl<sub>4</sub>(Bu<sub>2</sub>eddp)] i [PtCl<sub>4</sub>(Pe<sub>2</sub>eddp)] izazivaju nekrozu, posredstvom kiseoničnih radikala, nezavisno od ERK, za razliku od cisplatine koja izaziva ERK-zavisnu ćelijsku smrt apoptozom bez oksidativnog stresa [63].

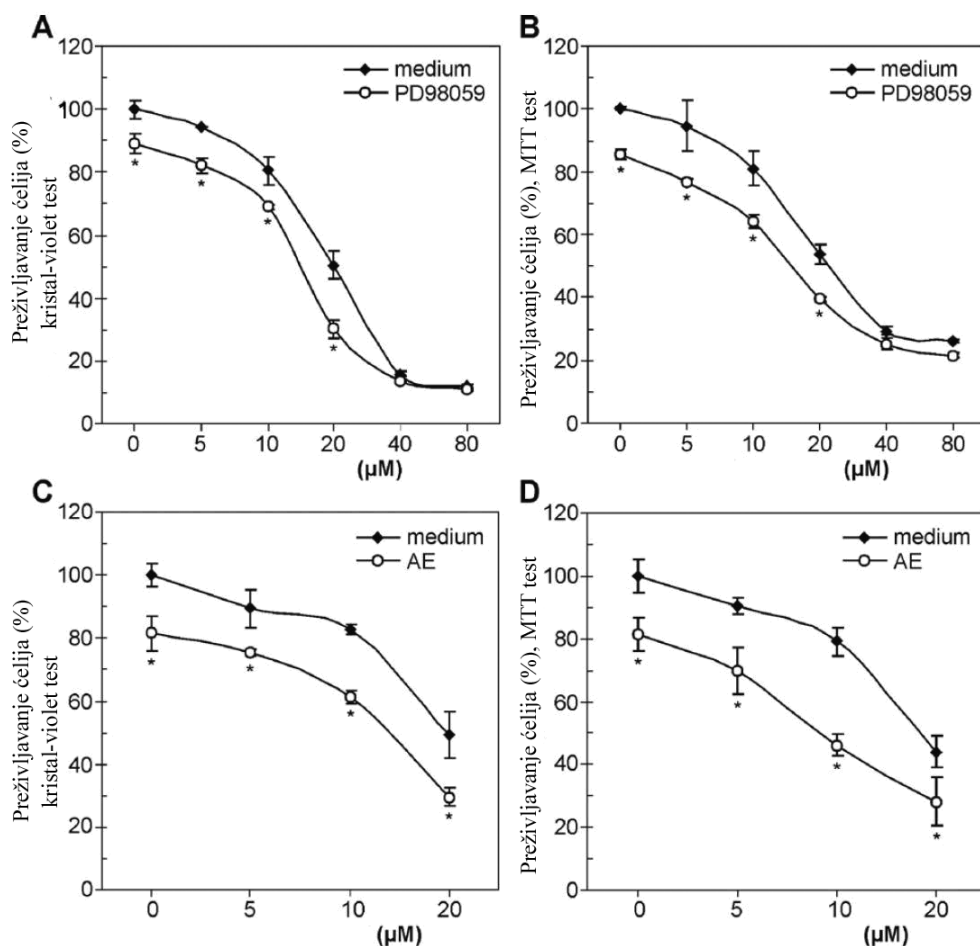


Slika 2.12. Uticaj različitih Pt kompleksa na preživljavanje ćelija. L929 ili U251 ćelije su tretirane sa 100  $\mu$ M tokom 24 h, preživljavanje ćelija je određeno uz pomoć kristal-violet (A) ili MTT (B) testa. \*  $p < 0,05$ , odnosi se na netretirane kontrolne kulture



Slika 2.13. Svetlosne mikrofotografije prikazuju U251 ćelije gajene 5 h u odsustvu (A) ili prisustvu 100  $\mu$ M [PtCl<sub>4</sub>(Ph<sub>2</sub>eddp)] (B), [PtCl<sub>4</sub>(Bu<sub>2</sub>eddp)] (C) i cisplatine (D)

Polazna tačka detaljnijih ispitivanja su rezultati dobijeni proučavanjem platina(IV) kompleksa sa estrima eddp prema L929 i U251 ćelijama. Određivana je aktivnost kombinovanog dejstva antrahinonskog derivata aloe emodin (AE) sa cisplatinom ili [PtCl<sub>4</sub>(Bu<sub>2</sub>eddp)] na odabranim ćelijskim linijama [64]. Dobijeni rezultati ukazivali su da kombinovanje AE sa cisplatinom može umanjiti antitumorski efekat same cisplatine jer se suzbija ERK-zavisna ćelijska smrt (Slika 2.14.). Umesto toga, kombinovanjem AE sa platinskim jedinjenjima koja ne zahtevaju ERK za sopstvenu citotoksičnu aktivnost, kao što je [PtCl<sub>4</sub>(Bu<sub>2</sub>eddp)], izgleda kao vredno da se razmotri kao alternativni terapijski pristup. Sa druge strane, unošenje AE u odvojeno vreme kao pomoćno sredstvo u terapiji cisplatinom, može biti dobar način za zaštitu normalnog tkiva od toksičnih efekata cisplatine [64]. *In vivo* istraživanja aktivnosti ovih kombinacija su u toku.



Slika 2.14. Inkubacija L929 ćelija sa različitim dozama  $[\text{PtCl}_4(\text{Bu}_2\text{eddp})]$  u prisustvu ili odsustvu  $20 \mu\text{M}$  PD98059 (A, B) ili  $20 \mu\text{M}$  AE (C, D), preživljavanje ćelija je određeno posle 24 h uz pomoć kristal-violet (A, C) ili MTT (B, D) testa. Podaci za svaki od dva nezavisna eksperimenta su prikazani kao srednja vrednost  $\pm$  SD tri merenja (\* $p < 0,05$  odnosi se na odgovarajuće kulture bez inhibitora PD ili AE, t-test). AE ne umanjuje ERK-zavisnu toksičnost  $[\text{PtCl}_4(\text{Bu}_2\text{eddp})]$ .

Slični kompleksi platine sa  $\text{R}_2\text{edda}$  umesto  $\text{R}_2\text{eddp}$   $[\text{PtCl}_4(\text{R}_2\text{edda})]$  ( $\text{R} = \text{Me}, \text{Et}$  i  $n\text{-Pr}$ ), su takođe ispitivani da bi se otkrio uticaj supstituenta R na *in vitro* antiproliferativnu aktivnost. Ispitivanja su vršena na različitim tumorskim ćelijskim linijama: 1411HP, H12.1 (kanceri testisa), DLD-1 (karcinom debelog creva), 518A2 (melanom), A549 (karcinom pluća) i liposarkom [18]. Aktivnost kompleksa zavisi od broja ugljenikovih atoma u estarskom lancu R – što je duži lanac, veća je aktivnost.



Ćelijska linija karcinoma debelog creva DLD-1, rezistentna na cisplatinu, je bila jedina koja ne pokazuje ovakav trend. Sve ćelijske linije, izuzev ćelija DLD-1, su pokazale ćelijsku smrt apoptozom kada su se koristile IC<sub>90</sub> koncentracije kompleksa [18]. Kompleksi [PtCl<sub>4</sub>(Et<sub>2</sub>edda)] i [PtCl<sub>4</sub>(Pr<sub>2</sub>edda)] su citotoksički efikasniji na cisplatinarezistentnim 1411HP ćelijama (IC<sub>50</sub> ~ 35–40 μM) u poređenju sa njihovim efektom na cisplatinosetljivim H12.1 ćelijama (IC<sub>50</sub> ~ 58–59 μM) ili DLD-1 ćelijama (IC<sub>50</sub> nije određena u korišćenim eksperimentalnim uslovima).

U skorijoj studiji ispitivana je citotoksičnost *NN* bidentatnih platina(IV) kompleksa sa dietil i di-*n*-propil estrima eddp, kao i samih estara na deset različitih tumorskih ćelijskih linija: A2780 (jajnici), A431 (grlič materice), 518A2 (melanom), A549 (pluća), FaDu (glava i vrat), HT-29, HCT-8, DLD-1, 8505C, SW480 (debelo crevo) [65]. Estri su pokazali nisku antitumorsku aktivnost, dok su kompleksi pokazali veliku aktivnost na tumorskim ćelijskim linijama, a najveću na A2780 i A431 linijama (Tabela 2.3.).

Tabela 2.3. IC<sub>50</sub> vrednosti [μM] za Et<sub>2</sub>eddp, *nPr*<sub>2</sub>eddp, [PtCl<sub>4</sub>(Et<sub>2</sub>eddp)], [PtCl<sub>4</sub>(*nPr*<sub>2</sub>eddp)] i cisplatinu

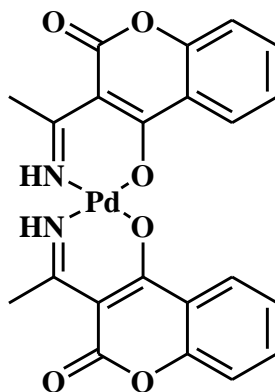
	Et <sub>2</sub> eddp·2HCl, <i>nPr</i> <sub>2</sub> eddp·2HCl	[PtCl <sub>4</sub> (Et <sub>2</sub> eddp)]	[PtCl <sub>4</sub> ( <i>nPr</i> <sub>2</sub> eddp)]	cisplatinu
A2780		13,78 ± 0,37	8,60 ± 0,23	0,5
A431		32,30 ± 0,21	19,62 ± 0,48	0,6
518A2		43,95 ± 2,57	17,99 ± 2,38	1,5
A549		35,06 ± 0,27	20,81 ± 0,47	1,5
FaDu		48,20 ± 0,47	31,24 ± 0,45	1,2
HT-29	>125	38,23 ± 0,90	32,80 ± 0,35	0,6
HCT-8		36,24 ± 0,31	31,78 ± 0,55	1,5
SW480		35,48 ± 2,54	26,24 ± 4,61	3,2
8505C		48,04 ± 4,76	25,23 ± 1,73	5
DLD-1		89,26 ± 1,17	49,03 ± 4,02	5

Takođe je rađen test interakcije ovih kompleksa sa pBR322 plasmidom DNK u odsustvu, kao i u prisustvu askorbinske kiseline (može da redukuje komplekse Pt(IV) do kompleksa Pt(II)) i nađeno je da i Pt(IV) i Pt(II) kompleksi intereaguju sa DNK [65]. To znači da se mogu koristiti i kao „prolekovi“ i kao lekovi protiv raka.

### **2.2.2. Citotoksičnost kompleksa paladijuma(II)**

Otkriće antitumorskih osobina cisplatine i sličnih kompleksa platine je povećalo interes prema dobijanju još efikasnijih kompleksa drugih metala i liganada. Među prvim kompleksima korišćenim u kliničkim ispitivanjima protiv tumora bili su paladijum(II) analozi cisplatine,  $[\text{PdCl}_2(\text{en})]$  i  $[\text{PdCl}_2(\text{dach})_2]$ . Paladijum(II) i platina(II) su meke Lewis-ove kiseline i formiraju jače veze sa azotovim atomima (odnosno mekim Lewis-ovim bazama). Uopšteno govoreći, platina(II) kompleksi su termodinamički i kinetički stabilniji od paladijum(II) analoga. Paladijum(II) kompleksi podležu akvatisanju i izmeni liganada  $10^5$  puta brže nego odgovarajući platina(II) kompleksi, što objašnjava nižu antitumor aktivnost  $[\text{PdCl}_2(\text{en})]$  i  $[\text{PdCl}_2(\text{dach})_2]$  u poređenju sa platina(II) analogima, a takođe i njihovu veliku toksičnost [66].

Iako prvobitni rezultati nisu bili ohrabrujući, kompleksi paladijuma ipak su mnogo šire proučavani. Paladijum(II) derivati su skoro uvek pokazivali nižu antitumor aktivnost nego cisplatina, zbog njihove velike labilnosti [67,68]. Smatralo se da brza izmena liganada onemogućava da Pd(II) kompleks stigne do biološke mete nepromenjen i da se povećava rizik od nepovoljnih efekata na biohemijske procese koji se normalno odvijaju u ćelijama. Da bi se ovi problemi prevazišli, neki autori [69] su predlagali da bi upotreba helatnih liganada mogla umanjiti reaktivnost paladijumovog centra. Uspeh lekova na bazi kompleksa metala veoma je povezan sa izborom liganada, jer od njih zavisi reaktivnost i lipofilnost, kao i stabilizovanje određenih oksidacionih stanja metala, ili mogućnost supstitucije [70,71]. Do sada jedina primena paladijuma u medicini je u lečenju brzorastućeg kancera prostate i to koristeći radioaktivni izotop  $^{103}\text{Pd}$  [72,73].



Slika 2.15. Kompleks paladijuma(II) sa derivatom kumarina, aktivniji ~7800 puta od karboplatine

Neki kompleksi paladijuma(II) ipak imaju veoma visoku citotoksičnost koja je uporediva sa cisplatinom i karboplatinom, čak je jedan od izučavanih kompleksa (Slika 2.15.) ~7800 puta aktivniji od karboplatine prema A549, HeLa i K562 ćelijama, a ligand u ovom slučaju je derivat kumarina (Slika 2.15.) [74,75]. Izgleda da sa voluminoznim i lipofilnijim ligandima kompleksi paladijuma(II) pokazuju bolju antitumorsku aktivnost. Priličan broj paladijum(II) kompleksa sa neutralnim ligandima kao što su derivati piridina [76,77], fosfonatni derivati hinolina [78,79] ili derivati pirazola [80] su ispitivani i njihova značajna citotoksična aktivnost je dokazana.

Od drugih neplatinskih metalnih kompleksa obećavajuća jedinjenja za lečenje tumora još su i kompleksi koji sadrže rutenijum, zlato i srebro [81,82], čak i titanijum [83,84] i kalaj [85,86]. Dyson i saradnici [87-89] su objavili značajne rezultate radeći na ferocenoil piridin aren rutenijum kompleksima i na efektu ciklopentadienil prstena na citotoksičnost rutenijum jedinjenja. Keppler i saradnici [81,82,89] osim veoma značajnog rada o jedinjenjima platine objavili su odlične rezultate radeći sa rutenijumskim i paladijumskim kompleksima. Kompleksi zlata su takođe ispitivani, obzirom da je zlato(III) izoelektronsko i izostruktarno sa Pt(II) kompleksima, a pored toga što su kompleksi zlata labilniji, neki su pokazali veliku citotoksičnost [90,91]. Čak i kompleksi zlata(I) i srebra(I) [92] treba pomenuti kao moguće buduće lekove za rak.

### 2.3. Cilj rada

Zbog svih rezultata nađenih u literaturi, kao i zbog rezultata dobijenih našim istraživanjima, bilo je interesantno proširiti strukturna i antitumorska istraživanja na nove, razgranate i voluminoznije ligande koji i sami imaju stereocentre. Takvi ligandi su derivati etilendiamin-*N,N'*-di-3-propanske kiseline ( $H_2eddp$ ), (*S,S*)-etilendiamin-*N,N'*-di-2-propanske kiseline hidrohlorida ((*S,S*)- $H_2eddip$ ) i (*S,S*)-etilendiamin-*N,N'*-di-2-(4-metil)-pentanske kiseline dihidrohlorida ((*S,S*)- $H_2eddl$ ). Cilj ovog rada je sinteza, karakterizacija i određivanje antitumorske aktivnosti diestara izoalkohola pomenutih kiselina, kao i sinteza, karakterizacija i određivanje antitumorske aktivnosti kompleksa platine(IV), platine(II) i paladijuma(II) sa ovim novim ligandima.

### ***3. Eksperimentalni deo***

### 3. Eksperimentalni deo

#### 3.1. Sinteza liganada

##### 3.1.1. Estri $R_2\text{eddip}$ : $O,O'$ -diizopropil-( $S,S$ )-etilendiamin- $N,N'$ -di-2-propanoat dihidrohlorid, $[(S,S)\text{-H}_2i\text{Pr}_2\text{eddip}]\text{Cl}_2$ i $O,O'$ -diizobutil-( $S,S$ )-etilendiamin- $N,N'$ -di-2-propanoat dihidrohlorid, $[(S,S)\text{-H}_2i\text{Bu}_2\text{eddip}]\text{Cl}_2$

Tionil-hlorid ( $4,0\text{ cm}^3$ , 55 mmol) je tokom jednog sata ukapavan u balon koji sadrži  $50\text{ cm}^3$  apsolutnih alkohola (izopropanol ili izobutanol) ohlađenih na  $0\text{ }^\circ\text{C}$  u ledenom kupatilu. Nakon toga u balon je dodato 2,00 g (8,31 mmol) ( $S,S$ )-etilendiamin- $N,N'$ -di-2-propanske kiseline hidrohlorida,  $[(S,S)\text{-H}_3\text{eddip}]\text{Cl}$ , i suspenzija je refluktovana 16 sati na temperaturama ključanja odgovarajućih alkohola. Smeša je procedena, a filtrat ostavljen u frižideru na  $4\text{ }^\circ\text{C}$  nekoliko dana. Dobijen je beli kristaličan proizvod. Dodatna količina proizvoda, odnosno estara dobijena je iz filter "kolača" ponovnim rastvaranjem u vrućim alkoholima (izopropil ili izobutil, zatim etil alkoholom), nekoliko puta.

$[(S,S)\text{-H}_2i\text{Pr}_2\text{eddip}]\text{Cl}_2$ : Prinos 0,96 g, 37%. Elementalna analiza: izračunato za  $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$  (%): C, 44,33; H, 8,50; N, 7,38. Nađeno (%): C, 44,40; H, 8,42; N, 7,56.  $^1\text{H}$  NMR [500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ]:  $\delta$  1,25 (d,  $^3J_{\text{H,H}} = 4,15$ , 12H,  $\text{CH}_3\text{-}i\text{Pr}$ ), 1,47 (d,  $^3J_{\text{H,H}} = 7,06$ , 6H,  $\text{CH}_3$ ), 3,40 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-}(\text{en})$ ), 4,16 (m, 2H,  $\text{CH}$ ), 5,01 (m, 2H,  $\text{CH-}i\text{Pr}$ ), 10,0 (m, 4H,  $\text{NH}_2^+$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR [125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ]:  $\delta$  14,1 ( $\text{CH}_3$ ), 21,2 ( $\text{CH}_3\text{-}i\text{Pr}$ ), 40,5 ( $\text{CH}_2\text{-}(\text{en})$ ), 54,6 ( $\text{CH}$ ), 69,9 ( $\text{CH-}i\text{Pr}$ ), 168,2 ( $\text{COO-}i\text{Pr}$ ). IR [ $\text{cm}^{-1}$ ]:  $\nu$  3448, 2982, 2732, 2655, 2598, 2416, 1734, 1558, 1241, 1156, 804, 431.

$[(S,S)\text{-H}_2i\text{Bu}_2\text{eddip}]\text{Cl}_2$ : Prinos 1,10 g, 35%. Elementalna analiza: izračunato za  $\text{C}_{16}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$  (%): C, 47,19; H, 7,93; N, 6,88. Nađeno (%): C, 47,74; H, 8,29; N, 7,09.  $^1\text{H}$  [500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ]:  $\delta$  0,91 (d,  $^3J_{\text{H,H}} = 6,64$ , 12H,  $\text{CH}_3\text{-}i\text{Bu}$ ), 1,51 (d,  $^3J_{\text{H,H}} = 7,26$ , 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1,93 (m, 2H,  $\text{CH-}i\text{Bu}$ ), 3,42 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-}(\text{en})$ ), 3,97 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-}i\text{Bu}$ ), 4,25 (m, 2H,  $\text{CH}$ ), 10,1 (m, 4H,  $\text{NH}_2^+$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR [125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ]:  $\delta$  14,1 ( $\text{CH}_3$ ), 18,6 ( $\text{CH}_3\text{-}i\text{Bu}$ ), 27,0 ( $\text{CH-}i\text{Bu}$ ), 40,9 ( $\text{CH}_2\text{-}(\text{en})$ ), 54,2 ( $\text{CH}$ ), 71,3 ( $\text{CH}_2\text{-}i\text{Bu}$ ), 168,7 ( $\text{COO-}i\text{Bu}$ ). IR [ $\text{cm}^{-1}$ ]:  $\nu$  3439, 2962, 2730, 2655, 2597, 2418, 1743, 1559, 1224, 1159, 1127, 987, 804, 427.

**3.1.2. Estri  $R_{2eddp}$ :  $O,O'$ -diciklopentil-( $S,S$ )-etilendiamin- $N,N'$ -di-2-propanoat dihidrohlorid,  $[(S,S)\text{-H}_2c\text{Pe}_2\text{eddip}]\text{Cl}_2$  i  $O,O'$ -dicikloheksil-( $S,S$ )-etilendiamin- $N,N'$ -di-2-propanoat dihidrohlorid,  $[(S,S)\text{-H}_2\text{Cy}_2\text{eddip}]\text{Cl}_2$**

Tionil-hlorid ( $4,0\text{ cm}^3$ , 55 mmol) je tokom jednog sata ukapavan u balon koji sadrži  $50\text{ cm}^3$  apsolutnih alkohola (ciklopentanol ili cikloheksanol) na sobnoj temperaturi. Nakon toga u balon je dodato 2,00 g (8,31 mmol) ( $S,S$ )-etilendiamin- $N,N'$ -di-2-propanske kiseline hidrohlorida,  $[(S,S)\text{-H}_3\text{eddip}]\text{Cl}$ , i suspenzija je refluktovana 16 sati na temperaturama ključanja odgovarajućih alkohola. Smeša je procedena, a filtrat ostavljen u frižideru na  $4\text{ }^\circ\text{C}$  nekoliko dana. Dobijen je sirovi proizvod koji je proceden i ispran hloroformom ( $3 \times 2\text{ cm}^3$ ).

$[(S,S)\text{-H}_2c\text{Pe}_2\text{eddip}]\text{Cl}_2 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$ : Prinos 1,9 g, 52%. Elementalna analiza izračunato za  $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$  (%): C, 49,09; H, 8,47; N, 6,36. Nađeno (%): C, 48,88; H, 7,87; N, 6,12.  $^1\text{H}$  NMR [500 MHz, DMSO- $d_6$ ]:  $\delta$  1,35-1,85 (m, 16H,  $\text{CH}_2\text{-cPe}$ ), 1,47 (d, 6H,  $^3J_{\text{H,H}} = 7,05\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 3,42 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-(en)}$ ), 4,16 (m, 2H, CH), 5,17 (m, 2H,  $\text{CH-cPe}$ ) 9,80-10,40 (s, 4H,  $\text{NH}_2^+$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR [125 MHz, DMSO- $d_6$ ]:  $\delta$  14,1 ( $\text{CH}_3$ ), 23,2 ( $\text{CH}_2\text{-cPe}$ ), 32,0 ( $\text{CH}_2\text{-cPe}$ ), 40,8 ( $\text{CH}_2\text{-(en)}$ ), 54,3 (CH), 79,0 ( $\text{CH-cPe}$ ), 168,7 ( $\text{COO-cPe}$ ). IR [ $\text{cm}^{-1}$ ]:  $\nu$  3408, 2965, 2871, 1741, 1487, 1233, 1130, 960.

$[(S,S)\text{-H}_2\text{Cy}_2\text{eddip}]\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ : Prinos 2,1 g, 55%. Elementalna analiza: izračunato za  $\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (%): C, 52,28; H, 8,78; N, 6,10. Nađeno(%): C, 51,78; H, 8,74; N, 5,70.  $^1\text{H}$  NMR [500 MHz, DMSO- $d_6$ ]:  $\delta$  1,18-1,37 i 1,59-1,82 (m, 20H,  $\text{CH}_2\text{-Cy}$ ), 1,46 (d, 6H,  $^3J_{\text{H,H}} = 7,06\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 3,36 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-(en)}$ ), 4,15 (m, 2H, CH), 4,77 (m, 2H,  $\text{CH-Cy}$ ), 9,70-10,20 (s, 4H,  $\text{NH}_2^+$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR [125 MHz, DMSO- $d_6$ ]:  $\delta$  14,2 ( $\text{CH}_3$ ), 22,8 ( $\text{CH}_2\text{-Cy}$ ), 24,7 ( $\text{CH}_2\text{-Cy}$ ), 30,6 ( $\text{CH}_2\text{-Cy}$ ), 41,0 ( $\text{CH}_2\text{-(en)}$ ), 54,4 (CH), 74,2 ( $\text{CH-Cy}$ ), 168,4 ( $\text{COO-Cy}$ ). IR [ $\text{cm}^{-1}$ ]:  $\nu$  3417, 2937, 2862, 1741, 1459, 1224, 1111, 913.

**3.1.3. Estri  $R_{2eddp}$ :  $O,O'$ -diizopropiletiletilendiamin- $N,N'$ -dipropanoat dihidrohlorid,  $[\text{H}_2i\text{Pr}_2\text{eddp}]\text{Cl}_2$  i  $O,O'$ -diizobutiletiletilendiamin- $N,N'$ -dipropanoat dihidrohlorid  $[\text{H}_2i\text{Bu}_2\text{eddp}]\text{Cl}_2$**

Tionil-hlorid ( $4,0\text{ cm}^3$ , 55 mmol) je tokom jednog sata ukapavan u balon koji sadrži  $50\text{ cm}^3$  apsolutnih alkohola (izopropanol ili izobutanol) ohlađenih na  $0\text{ }^\circ\text{C}$  u ledenom kupatilu. Nakon toga u balon je dodato 2,00 g (7,22 mmol) etilendiamin- $N,N'$ -dipropananske kiseline dihidrohlorida,  $[\text{H}_4\text{eddp}]\text{Cl}_2$ , i suspenzija je refluktovana 16 sati na

temperaturama ključanja odgovarajućih alkohola. Smeša je procedena, a filtrat ostavljen u frižideru na 4 °C nekoliko dana. Dobijen je beli kristaličan proizvod.

[H<sub>2</sub>iPr<sub>2</sub>eddp]Cl<sub>2</sub>: Prinos 1,76 g, 68%. Elementalna analiza: izračunato za C<sub>14</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (%): C, 46,54; H, 8,37; N, 7,73. Nađeno (%): C, 46,26; H, 8,14; N, 7,82. <sup>1</sup>H NMR [200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>]: δ 1,22 (d, 12H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6,20 Hz, CH<sub>3</sub>-iPr), 2,79 i 3,19 (t (AA'BB'), 8H, CH<sub>2</sub>-β-ala), 3,33 (s, 4H, CH<sub>2</sub>-(en)), 4,94 (m, 2H, CH-iPr), 9,72 (s, 4H, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>). <sup>13</sup>C NMR [50 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>]: δ 21,7 (CH<sub>3</sub>-iPr), 30,6 i 42,3 (CH<sub>2</sub>-β-ala), 42,7 (CH<sub>2</sub>-(en)), 68,3 (CH-iPr), 169,6 (COO-iPr). IR [cm<sup>-1</sup>]: ν 3435, 2976, 2727, 2691, 1738, 1404, 1179, 953, 791.

[H<sub>2</sub>iBu<sub>2</sub>eddp]Cl<sub>2</sub>: Prinos 1,58 g, 56%. Elementalna analiza: izračunato za C<sub>16</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (%): C, 49,36; H, 8,80; N, 7,19. Nađeno (%): C, 48,98; H, 8,52; N, 7,16. <sup>1</sup>H NMR [200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>]: δ 0,90 (d, 12H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6,60 Hz, CH<sub>3</sub>-iBu), 1,90 (m, 2H, CH-iBu), 2,85 i 3,21 (t (AA'BB'), 8H, CH<sub>2</sub>-β-ala), 3,42 (s, 4H, CH<sub>2</sub>-(en)), 3,87 (d, 4H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6,80 Hz, CH<sub>2</sub>-iBu), 9,76 (s, 4H, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>). <sup>13</sup>C NMR [50 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>]: δ 19,1 (CH<sub>3</sub>-iBu), 27,3 (CH-iBu), 30,3 i 42,3 (CH<sub>2</sub>-β-ala), 42,7 (CH<sub>2</sub>-(en)), 70,5 (CH-iBu), 170,1 (COO-iBu). IR [cm<sup>-1</sup>]: ν 3445, 2966, 2712, 2438, 2406, 1743, 1377, 1202, 1156, 978, 860.

### 3.1.4. Estri R<sub>2</sub>eddl: O,O'-Diizopropil-(S,S)-etilendiamin-N,N'-di-2-(4-metil)-pentanoat dihidrohlorid, [(S,S)-H<sub>2</sub>iPr<sub>2</sub>eddl]Cl<sub>2</sub> i O,O'-Diizobutil-(S,S)-etilendiamin-N,N'-di-2-(4-metil)-pentanoat dihidrohlorid, [(S,S)-H<sub>2</sub>iBu<sub>2</sub>eddl]Cl<sub>2</sub>

Tionil-hlorid (4,0 cm<sup>3</sup>, 55 mmol) je tokom jednog sata ukapavan u balon koji sadrži 50 cm<sup>3</sup> apsolutnog alkohola (izopropanol ili izobutanol) ohlađenih na 0 °C u ledenom kupatilu. Nakon toga u balon je dodato 2,00 g (5,54 mmol) (S,S)-etilendiamin-N,N'-di-2-(4-metil)-pentanske kiseline dihidrohlorida, [(S,S)-H<sub>4</sub>eddl]Cl<sub>2</sub>, i suspenzija je refluktovana 16 sati na temperaturama ključanja odgovarajućih alkohola. Smeša je procedena, a filtrat ostavljen u frižideru na 4 °C nekoliko dana. Dobijen je beli kristaličan proizvod.

[(S,S)-H<sub>2</sub>iPr<sub>2</sub>eddl]Cl<sub>2</sub>·HCl: Prinos 1,25 g, 47 %. Elementalna analiza: izračunato za C<sub>20</sub>H<sub>43</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (%): C, 49,84; H, 8,99; N, 5,81. Nađeno (%): C, 49,56; H, 8,86; N, 6,17. <sup>1</sup>H NMR [200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>]: δ 0,92 (d, 12H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 4,40 Hz, CH<sub>3</sub>-iPr), 1,26 (d, 12H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6,20 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,75 (m, 6H, CH<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,42 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-(en)), 4,05 (t, 2H, CH), 5,04 (m, 2H, CH-iPr), 9,80-10,40 (s, 4H, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>). <sup>13</sup>C NMR [50 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>]: δ 21,5 (CH<sub>3</sub>), 21,6 (CH<sub>3</sub>-iPr), 23,2 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 24,5 (CH<sub>2</sub>), 41,6 (CH<sub>2</sub>-(en)), 57,9 (CH), 70,4 (CH-iPr), 168,5 (COO-iPr). IR [cm<sup>-1</sup>]: ν 3395, 2959, 2620, 2404, 1728, 1468, 1217, 1103, 913, 802.



[(*S,S*)-H<sub>2</sub>*i*Bu<sub>2</sub>eddl]Cl<sub>2</sub>: Prinos 1,09 g, 42 %. Elementalna analiza: izračunato za C<sub>22</sub>H<sub>46</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (%): C, 55,80; H, 9,79; N, 5,92. Nađeno (%): C, 55,84; H, 9,41; N, 5,77. <sup>1</sup>H NMR [200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>]: δ 0,90-1,00 (m, 24H, CH<sub>3</sub>-*i*Bu, CH<sub>3</sub>), 1,77 (m, 6H, CH<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,94 (m, 2H, CH-*i*Bu), 3,42 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-(en)), 3,98 (d, 2H, CH<sub>2</sub>-*i*Bu), 4,13 (t, 2H, CH), 9,90-10,40 (s, 4H, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>). <sup>13</sup>C NMR [50 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>]: δ 18,9 (CH<sub>3</sub>), 21,4 (CH<sub>3</sub>-*i*Bu), 23,2 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 24,5 (CH-*i*Bu), 27,3 (CH<sub>2</sub>), 41,7 (CH<sub>2</sub>-(en)), 57,9 (CH), 71,8 (CH<sub>2</sub>-*i*Bu), 169,2 (COO-*i*Bu). IR [cm<sup>-1</sup>]: ν 2965, 2592, 2523, 2398, 1735, 1535, 1468, 1206, 1063, 973, 802.

## 3.2. Sinteza kompleksa

**3.2.1. Kompleksi platine(IV): tetrahloro(*O,O'*-diizopropil-(*S,S*)-etilendiamin-*N,N'*-di-2-propanoat)platina(IV), [PtCl<sub>4</sub>{(*S,S*)-*i*Pr<sub>2</sub>eddp}], tetrahloro(*O,O'*-diizobutil-(*S,S*)-etilendiamin-*N,N'*-di-2-propanoat)platina(IV), [PtCl<sub>4</sub>{(*S,S*)-*i*Bu<sub>2</sub>eddp}], tetrahloro(*O,O'*-diciklopentil-(*S,S*)-etilendiamin-*N,N'*-di-2-propanoat)platina(IV), [PtCl<sub>4</sub>{(*S,S*)-*c*Pe<sub>2</sub>eddp}], (*O,O'*-diizopropiletendiamin-*N,N'*-di-3-propanoat)platina(IV), [PtCl<sub>4</sub>(*i*Pr<sub>2</sub>eddp)], (*O,O'*-diizobutil-etilendiamin-*N,N'*-di-3-propanoat)platina(IV), [PtCl<sub>4</sub>(*i*Bu<sub>2</sub>eddp)]**

K<sub>2</sub>[PtCl<sub>6</sub>] (0,389 g, 0,8 mmol) je rastvoren u 35 cm<sup>3</sup> vode na parnom kupatilu, Zatim su dodati [(*S,S*)-H<sub>2</sub>*i*Pr<sub>2</sub>eddp]Cl<sub>2</sub> (0,289 g, 0,8 mmol) ili [(*S,S*)-H<sub>2</sub>*i*Bu<sub>2</sub>eddp]Cl<sub>2</sub> (0,312 g, 0,8 mmol) ili [(*S,S*)-H<sub>2</sub>*c*Pe<sub>2</sub>eddp]Cl<sub>2</sub>·1,5H<sub>2</sub>O (0,352 g, 0,8 mmol) ili [H<sub>2</sub>*i*Pr<sub>2</sub>eddp]Cl<sub>2</sub> (0,289 g, 0,8 mmol) ili [H<sub>2</sub>*i*Bu<sub>2</sub>eddp]Cl<sub>2</sub> (0,312 g, 0,8 mmol). Reakcione smeše sa [(*S,S*)-H<sub>2</sub>*i*Pr<sub>2</sub>eddp]Cl<sub>2</sub>, [(*S,S*)-H<sub>2</sub>*i*Bu<sub>2</sub>eddp]Cl<sub>2</sub>, [H<sub>2</sub>*i*Pr<sub>2</sub>eddp]Cl<sub>2</sub>, [H<sub>2</sub>*i*Bu<sub>2</sub>eddp]Cl<sub>2</sub> su mešane 2h na magnetnoj mešalici i tokom ovog perioda dodato je 6,4 cm<sup>3</sup> LiOH (0,038 g, 1,6 mmol). Dobijeni su kompleksi [PtCl<sub>4</sub>{(*S,S*)-*i*Pr<sub>2</sub>eddp}], [PtCl<sub>4</sub>{(*S,S*)-*i*Bu<sub>2</sub>eddp}], [PtCl<sub>4</sub>(*i*Pr<sub>2</sub>eddp)]·H<sub>2</sub>O i [PtCl<sub>4</sub>(*i*Bu<sub>2</sub>eddp)]·H<sub>2</sub>O kao žuti amorfni talozi koji su procedeni i osušeni na vazduhu. Međutim, u rastvoru sa ligandom [(*S,S*)-H<sub>2</sub>*c*Pe<sub>2</sub>eddp]Cl<sub>2</sub>·1,5H<sub>2</sub>O formirala se smolasta masa nakon dodavanja iste količine LiOH, pa je reakciona smeša mešana oko četiri dana i nakon ovog vremena dobijen je žuti amorfni talog kompleksa [PtCl<sub>4</sub>{(*S,S*)-*c*Pe<sub>2</sub>eddp}]·2H<sub>2</sub>O. Proceden je i osušen na vazduhu.

[PtCl<sub>4</sub>{(S,S)-iPr<sub>2</sub>eddip}]: Prinos 0,28 g, 56%. Elementalna analiza: izračunato za C<sub>14</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Pt (%): C, 26,89; H, 4,51; N, 4,48. Nađeno (%): C, 26,48; H, 4,54; N, 4,45. <sup>1</sup>H NMR [500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>]: δ 1,20 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 4,77, 12H, CH<sub>3</sub>-iPr), 1,43 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,26, 6H, CH<sub>3</sub>), 2,82 i 3,08 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-(en)), 4,13 (m, 2H, CH), 4,94 (m, 2H, CH-iPr), 6,4–7,8 (m, 2H, NH). <sup>13</sup>C NMR [125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>]: δ 16,8 (CH<sub>3</sub>), 21,8 (CH<sub>3</sub>-iPr), 51,9 (CH<sub>2</sub>-(en)), 60,1 (CH), 70,0 (CH-iPr), 170,6 (COO-iPr). IR [cm<sup>-1</sup>]: ν 3445, 3120, 2986, 1731, 1451, 1381, 1310, 1262, 1206, 1108, 1058, 931, 695, 439.

[PtCl<sub>4</sub>{(S,S)-iBu<sub>2</sub>eddip}]: Prinos 0,277 g, 53%. Elementalna analiza: izračunato za: C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Pt (%): C, 29,41; H, 4,94; N, 4,29. Nađeno(%): C, 29,39; H, 4,45; N, 4,35. <sup>1</sup>H NMR [500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>]: δ 0,91 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6,85, 12H, CH<sub>3</sub>-iBu), 1,50 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,26, 6H, CH<sub>3</sub>), 1,94 (m, 2H, CH-iBu), 3,38 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-(en)), 3,99 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-iBu), 4,28 (m, 2H, CH), 6,4–7,8 (m, 2H, NH). <sup>13</sup>C NMR [125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>]: d 14,1 (CH<sub>3</sub>), 18,6 (CH<sub>3</sub>-iBu), 27,1 (CH-iBu), 40,9 (CH<sub>2</sub>-(en)), 54,4 (CH), 71,4 (CH<sub>2</sub>-iBu), 168,9 (COO-iBu). IR [cm<sup>-1</sup>]: ν 3450, 3127, 2963, 1735, 1464, 1383, 1317, 1254, 1199, 1110, 1056, 985, 947, 748, 529, 429.

[PtCl<sub>4</sub>{(S,S)-cPe<sub>2</sub>eddip}].2H<sub>2</sub>O: Prinos 98 mg, 18%. Elementalna analiza: izračunato za: C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Pt (%): C, 30,31; H, 5,09; N, 3,93. Nađeno(%): C, 30,50; H, 5,15; N, 3,63. <sup>1</sup>H NMR [500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>]: δ 1,30-1,95 (m, 16H, CH<sub>2</sub>-cPe), 1,48 (d, 6H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6,80 Hz, CH<sub>3</sub>), 2,87 i 3,12 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-(en)), 4,16 (m, 2H, CH), 5,15 (m, 2H, CH-cPe), 7,19 (m, 2H, NH). <sup>13</sup>C NMR [125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>]: δ 16,6 (CH<sub>3</sub>), 23,4 (CH<sub>2</sub>-cPe), 32,2 (CH<sub>2</sub>-cPe), 51,6 (CH<sub>2</sub>-(en)), 59,8 (CH), 78,9 (CH-cPe), 170,6 (COO-cPe). IR [cm<sup>-1</sup>]: ν 3114, 2961, 2873, 1723, 1449, 1254, 1204, 1108, 943, 858.

[PtCl<sub>4</sub>(iPr<sub>2</sub>eddp)].H<sub>2</sub>O: Prinos 0,176 g, 61%. Elementalna analiza: izračunato za: C<sub>14</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Pt.H<sub>2</sub>O (%): C, 26,14; H, 4,70; N, 4,35. Nađeno(%): C, 25,72; H, 4,85; N, 4,31. <sup>1</sup>H NMR [200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>]: δ 1,20 (d, 12H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6,20 Hz, CH<sub>3</sub>-iPr), 2,83 (m, 8H, CH<sub>2</sub>-β-ala), 3,23 i 3,79 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-(en)), 4,92 (m, 2H, CH-iPr), 7,67 (m, 2H, NH). <sup>13</sup>C NMR [50 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>]: δ 21,8 (CH<sub>3</sub>-iPr), 30,7 (CH<sub>2</sub>-β-ala), 48,2 i 54,4 (CH<sub>2</sub>-(en)), 68,0 (CH-iPr), 170,6 (COO-iPr). IR [cm<sup>-1</sup>]: ν 3194, 2981, 1717, 1375, 1205, 1180, 1103, 976, 824.

[PtCl<sub>4</sub>(iBu<sub>2</sub>eddp)].H<sub>2</sub>O: Prinos 0,182 g, 61%. Elementalna analiza: izračunato za: C<sub>14</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Pt.H<sub>2</sub>O (%): C, 29,41; H, 4,94; N, 4,29. Nađeno(%): C, 29,67; H, 4,79; N, 4,46. <sup>1</sup>H NMR [200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>]: δ 0,90 (d, 12H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6,60 Hz, CH<sub>3</sub>-iBu), 1,89 (m, 2H, CH-iBu), 2,89 (m, 8H, CH<sub>2</sub>-β-ala), 3,25 i 3,50 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-(en)), 3,85 (d, 4H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6,20 Hz, CH<sub>2</sub>-iBu), 7,70 (m, 2H, NH). <sup>13</sup>C NMR [50 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>]: δ 19,0 (CH<sub>3</sub>-iBu), 27,3 (CH-iBu), 30,4 (CH<sub>2</sub>-β-ala), 48,1 i 54,4 (CH<sub>2</sub>-(en)), 70,3 (CH-iPr), 171,1 (COO-iPr). IR [cm<sup>-1</sup>]: ν 3172, 2961, 2874, 1725, 1452, 1382, 1205, 1181, 988, 853.

**3.2.2. Kompleksi platine(II): dihloro(O,O'-diizopropil-(S,S)-etilendiamin-N,N'-di-2-propanoat)platina(II), [PtCl<sub>2</sub>{(S,S)-iPr<sub>2</sub>eddip}], dihloro(O,O'-diizobutil-(S,S)-etilendiamin-N,N'-di-2-propanoat)platina(II), [PtCl<sub>2</sub>{(S,S)-iBu<sub>2</sub>eddip}], dihloro(O,O'-diciklopentil-(S,S)-etilendiamin-N,N'-di-2-propanoat)platina(II), [PtCl<sub>2</sub>{(S,S)-cPe<sub>2</sub>eddip}]**

K<sub>2</sub>[PtCl<sub>4</sub>] (0,200 g, 0,48 mmol) je rastvoren u 10 cm<sup>3</sup> vode na parnom kupatilu, Zatim su dodati [(S,S)-H<sub>2</sub>iPr<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub> (0,173 g, 0,48 mmol) ili [(S,S)-H<sub>2</sub>iBu<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub> (0,188 g, 0,48 mmol) ili [(S,S)-H<sub>2</sub>cPe<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub>·1,5H<sub>2</sub>O (0,211 g, 0,48 mmol). Reakcione smeše su mešane 2h na magnetnoj mešalici i tokom ovog perioda dodato je 3,84 cm<sup>3</sup> 0,25 M rastvora LiOH (0,081 g, 0,96 mmol). Dobijeni su kompleksi [PtCl<sub>2</sub>{(S,S)-iPr<sub>2</sub>eddip}].H<sub>2</sub>O, [PtCl<sub>2</sub>{(S,S)-iBu<sub>2</sub>eddip}].H<sub>2</sub>O i [PtCl<sub>2</sub>{(S,S)-cPe<sub>2</sub>eddip}].H<sub>2</sub>O kao bledo žuti amorfni talozi koji su procedeni i osušeni na vazduhu.

[PtCl<sub>2</sub>{(S,S)-iPr<sub>2</sub>eddip}].H<sub>2</sub>O: Prinos 0,125 g, 47%. Elementalna analiza: izračunato za C<sub>14</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Pt·H<sub>2</sub>O (%): C, 29,38; H, 5,28; N, 4,89. Nađeno (%): C, 28,84; H, 5,29; N, 5,02. <sup>1</sup>H NMR [500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>]: izomer A: δ 1,20 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 4,98, 12H, CH<sub>3</sub>-iPr), 1,57 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,26, 6H, CH<sub>3</sub>), 2,42 i 2,54 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-(en)), 4,31 (m, 2H, CH), 4,93 (m, 2H, CH-iPr), 6,4–7,8 (m, 2H, NH); izomer B: δ 1,21 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 4,98, 12H, CH<sub>3</sub>-iPr), 1,69 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,26, 6H, CH<sub>3</sub>), 2,42 i 2,54 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-(en)), 4,31 (m, 2H, CH), 4,93 (m, 2H, CH-iPr), 6,4–7,8 (m, 2H, NH). <sup>13</sup>C NMR [125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>]: izomer A: δ 13,7 (CH<sub>3</sub>), 21,3 (CH<sub>3</sub>-iPr), 48,1 (CH<sub>2</sub>-(en)), 55,6 (CH), 68,5 (CH-iPr), 169,3 (COO-iPr); izomer B: δ 13,7 (CH<sub>3</sub>), 21,2 (CH<sub>3</sub>-iPr), 48,1 (CH<sub>2</sub>-(en)), 55,6 (CH), 68,5 (CH-iPr), 169,3 (COO-iPr) (odnos izomera A/B = 3/2). IR [cm<sup>-1</sup>]: ν 3466, 3152, 2983, 2937, 1733, 1464, 1379, 1315, 1249, 1215, 1129, 1105, 919, 828, 423.

[PtCl<sub>2</sub>{(S,S)-iBu<sub>2</sub>eddip}].H<sub>2</sub>O: Prinos 0,134 g, 48%. Elementalna analiza: izračunato za C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Pt·H<sub>2</sub>O (%): C, 32,01; H, 5,71; N, 4,67. Nađeno (%): C, 31,89; H, 5,63; N, 4,96. <sup>1</sup>H NMR [500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>]: izomer A: δ 0,87 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6,71, 12H, CH<sub>3</sub>-iBu), 1,60 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,17, 6H, CH<sub>3</sub>), 1,89 (m, 2H, CH-iBu), 2,45 i 2,54 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-(en)), 3,88 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-iBu), 4,39 (m, 2H, CH), 6,4–7,8 (m, 2H, NH); izomer B: δ 0,88 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6,71, 12H, CH<sub>3</sub>-iBu), 1,65 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,17, 6H, CH<sub>3</sub>), 1,89 (m, 2H, CH-iBu), 2,45 i 2,54 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-(en)), 3,88 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-iBu), 4,39 (m, 2H, CH), 6,4–7,8 (m, 2H, NH). <sup>13</sup>C NMR [125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>], izomer A: δ 13,9 (CH<sub>3</sub>), 18,9 (CH<sub>3</sub>-iBu), 27,1 (CH-iBu), 48,2 (CH<sub>2</sub>-(en)), 55,6 (CH), 70,7, (CH<sub>2</sub>-iBu), 170,1 (COO-iBu); izomer B: δ 13,9 (CH<sub>3</sub>), 18,8 (CH<sub>3</sub>-iBu), 27,1 (CH-iBu), 48,2 (CH<sub>2</sub>-(en)), 55,6 (CH), 70,7, (CH<sub>2</sub>-iBu), 170,1 (COO-iBu) (odnos izomera A/B = 3/2). IR [cm<sup>-1</sup>]: ν 3463, 3130, 2963, 1738, 1652, 1468, 1379, 1316, 1210, 1124, 987, 438, 418.

[PtCl<sub>2</sub>{(S,S)-cPe<sub>2</sub>eddip}]·H<sub>2</sub>O: Prinos 0,235 g, 81 %. Elementalna analiza: izračunato za C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Pt·H<sub>2</sub>O (%): C, 34,62; H, 5,49; N, 4,49. Nađeno (%): C, 34,81; H, 5,62; N, 4,34. <sup>1</sup>H NMR [500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>]: izomer A: δ 1,50-1,85 (m, 16H, CH<sub>2</sub>-cPe), 1,53 (d, 6H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,05 Hz, CH<sub>3</sub>), 2,46 i 2,83 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-(en)), 4,26 (m, 2H, CH), 5,09 (m, 2H, CH-cPe) 6,25-6,95 (m, 2H, NH); izomer B: δ 1,50-1,85 (m, 16H, CH<sub>2</sub>-cPe), 1,38 (d, 6H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,26 Hz, CH<sub>3</sub>), 2,74 i 2,99 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-(en)), 3,89 (m, 2H, CH), 5,09 (m, 2H, CH-cPe) 7,30-7,70 (m, 2H, NH). <sup>13</sup>C NMR [125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>]: izomer A: δ 14,5 (CH<sub>3</sub>), 23,9 (CH<sub>2</sub>-cPe), 32,7 (CH<sub>2</sub>-cPe), 48,8 (CH<sub>2</sub>-(en)), 56,3 (CH), 78,4 (CH-cPe), 170,1 (COO-cPe); izomer B: δ 15,4 (CH<sub>3</sub>), 23,9 (CH<sub>2</sub>-cPe), 32,7 (CH<sub>2</sub>-cPe), 50,7 (CH<sub>2</sub>-(en)), 57,7 (CH), 77,8 (CH-cPe), 170,6 (COO-cPe) (odnos izomera A/B = 3/2). IR [cm<sup>-1</sup>]: ν 3095, 2959, 2872, 1730, 1449, 1210, 1119, 957, 839.

**3.2.3. Kompleksi paladijuma(II): dihloro(O,O'-diizopropil-(S,S)-etilendiamin-N,N'-di-2-propanoat)paladijum(II), [PdCl<sub>2</sub>{(S,S)-iPr<sub>2</sub>eddip}], hloro(O-diizopropil-(S,S)-etilendiamin-N,N'-di-2-propanoat-O')-paladijum(II), [PdCl{(S,S)-iPreddip}], dihloro(O,O'-diizobutil-(S,S)-etilendiamin-N,N'-di-2-propanoat)paladijum(II), [PdCl<sub>2</sub>{(S,S)-iBu<sub>2</sub>eddip}], dihloro(O,O'-diciklopentil-(S,S)-etilendiamin-N,N'-di-2-propanoat)paladijum(II), [PdCl<sub>2</sub>{(S,S)-cPe<sub>2</sub>eddip}], dihloro(O,O'-dicikloheksil-(S,S)-etilendiamin-N,N'-di-2-propanoat)paladijum(II), [PdCl<sub>2</sub>{(S,S)-Cy<sub>2</sub>eddip}], dihloro(O,O'-diizopropil-(S,S)-etilendiamin-N,N'-di-2-(4-metil)-pentanoat)paladijum(II), [PdCl<sub>2</sub>{(S,S)-iPr<sub>2</sub>eddl}], dihloro(O,O'-diizobutil-(S,S)-etilendiamin-N,N'-di-2-(4-metil)-pentanoat)paladijum(II), [PdCl<sub>2</sub>{(S,S)-iBu<sub>2</sub>eddl}]**

Kompleksi paladijuma(II) su dobijeni mešanjem 10 cm<sup>3</sup> vodenog rastvora K<sub>2</sub>[PdCl<sub>4</sub>] (0,158 g, 0,512 mmol) i odgovarajućih liganada ([[(S,S)-H<sub>2</sub>iPr<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O: 0,194 g, 0,512 mmol ili [(S,S)-H<sub>2</sub>iBu<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O: 0,208 g, 0,512 mmol ili [(S,S)-H<sub>2</sub>cPe<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub>·1,5H<sub>2</sub>O: 0,225 g, 0,512 mmol ili [(S,S)-H<sub>2</sub>Cy<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O: 0,235 g, 0,512 mmol ili [(S,S)-H<sub>2</sub>iPr<sub>2</sub>eddl]Cl<sub>2</sub>·HCl: 0,247g, 0,512mmol ili [(S,S)-H<sub>2</sub>iBu<sub>2</sub>eddl]Cl<sub>2</sub>: 0,242 g, 0,512 mmol). Tokom dva časa mešanja ukapavano je 10 cm<sup>3</sup> 0,1 mol·dm<sup>-3</sup> rastvora LiOH (0,040 g, 1,024 mmol) u reakcionu smešu. Nakon ukapavanja dobijeni su žuti talozi kompleksa [PdCl<sub>2</sub>{(S,S)-iPr<sub>2</sub>eddip}], [PdCl<sub>2</sub>{(S,S)-iBu<sub>2</sub>eddip}], [PdCl<sub>2</sub>{(S,S)-cPe<sub>2</sub>eddip}], [PdCl<sub>2</sub>{(S,S)-Cy<sub>2</sub>eddip}]·H<sub>2</sub>O koji su procedeni i sušeni na vazduhu, a u slučaju kompleksa [PdCl<sub>2</sub>{(S,S)-iPr<sub>2</sub>eddl}]·0,5H<sub>2</sub>O i [PdCl<sub>2</sub>{(S,S)-iBu<sub>2</sub>eddl}] talog je rastvoren u 5 cm<sup>3</sup> CHCl<sub>3</sub> i opet proceden radi prečišćavanja. Nakon filtriranja filtrat

[PdCl{(S,S)-iPreddip}] je ostavljen nekoliko dana na sobnoj temperaturi. Iz matičnog rastvora izdvojili su se kristali [PdCl{(S,S)-iPreddip}] koji su bili pogodni za rendgenostrukturnu analizu.

[PdCl<sub>2</sub>{(S,S)-iPr<sub>2</sub>eddip}]: Prinos 0,13 g, 56 %. Elementalna analiza: izračunato za C<sub>14</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Pd (%): C, 36,11; H, 6,06; N, 6,02; Nađeno (%): C, 35,79; H, 6,33; N, 5,77. <sup>1</sup>H NMR [200 MHz, CDCl<sub>3</sub>]: izomer A: δ 1,25 (d, 12H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6,60 Hz, CH<sub>3</sub>-iPr), 1,61 (d, 6H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,00 Hz, CH<sub>3</sub>), 2,44 i 2,81 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-(en)), 4,09 (m, 2H, CH), 5,03 (m, 2H, CH-iPr), 6,12-6,26 (m, 2H, NH); izomer B: δ 1,32 (d, 12H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,80 Hz, CH<sub>3</sub>-iPr), 2,00 (d, 6H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,60 Hz, CH<sub>3</sub>), 3,21 i 3,68 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-(en)), 4,52 (m, 2H, CH), 5,15 (m, 2H, CH-iPr), 6,31-6,42 (m, 2H, NH). <sup>13</sup>C NMR [50 MHz, CDCl<sub>3</sub>]: izomer A: δ 14,6 (CH<sub>3</sub>), 21,7 (CH<sub>3</sub>-iPr), 48,7 (CH<sub>2</sub>-(en)), 57,4 (CH), 69,3 (CH-iPr), 169,4 (COO-iPr); izomer B: δ 16,0 (CH<sub>3</sub>), 21,7 (CH<sub>3</sub>-iPr), 51,9 (CH<sub>2</sub>-(en)), 59,0 (CH), 69,9 (CH-iPr), 170,9 (COO-iPr) (odnos izomera A/B = 3/2). IR [cm<sup>-1</sup>]: ν 3448, 3153, 2983, 1734, 1380, 1224, 1187, 1143, 1105, 918, 830, 754, 430.

[PdCl{(S,S)-iPreddip}]: Prinos 0,040 g, 20 %. <sup>1</sup>H NMR\* [500 MHz, DMF-*d*<sub>7</sub>]: δ 1,23 (d, 6H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6,95 Hz, C<sup>5,6</sup>H<sub>3</sub>), 1,75 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,21 Hz, C<sup>3</sup>H<sub>3</sub>), 1,76 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,21 Hz, C<sup>9</sup>H<sub>3</sub>), 2,73 i 2,90 (m, 4H, C<sup>10,11</sup>H<sub>2</sub>), 3,69 (m, H, C<sup>8</sup>H), 4,05 (m, H, C<sup>2</sup>H), 4,96 (m, H, C<sup>4</sup>H), 6,55-6,65 (m, H, N<sup>1</sup>H), 6,68-6,77 (m, H, N<sup>2</sup>H). <sup>13</sup>C NMR [125 MHz, DMF-*d*<sub>7</sub>]: δ 14,8 (C<sup>3</sup>), 15,6 (C<sup>9</sup>), 21,0 (C<sup>5,6</sup>H<sub>3</sub>), 49,4 (C<sup>11</sup>), 52,5 (C<sup>10</sup>), 56,4 (C<sup>2</sup>), 62,2 (C<sup>8</sup>), 68,9 (C<sup>4</sup>), 169,6 (C<sup>1</sup>OO-iPr), 181,1 (C<sup>7</sup>OO). IR [cm<sup>-1</sup>]: ν 3441, 3357, 3127, 2985, 1737, 1644, 1389, 1219, 1104, 944, 833, 590, 430.

\*Numeracija ugljenikovih atoma je preuzeta sa slike 4.8.

[PdCl<sub>2</sub>{(S,S)-iBu<sub>2</sub>eddip}]: Prinos 0,233 g, 92%. Elementalna analiza: izračunato za C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Pd (%): C, 38,92; H, 6,53; N, 5,67. Nađeno (%): C, 38,98; H, 6,78; N, 5,74. <sup>1</sup>H NMR [500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>]: izomer A: δ 0,88 (d, 12H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6,50, CH<sub>3</sub>-iBu) 1,65 (d, 6H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,50, CH<sub>3</sub>), 1,89 (m, 2H, CH-iBu), 2,39 i 2,64 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-(en)), 3,86 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-iBu), 4,26 (m, 2H, CH), 6,45-6,65 (m, 2H, NH); izomer B: δ 0,89 (d, 12H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6,50, CH<sub>3</sub>-iBu), 1,43 (d, 6H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,50, CH<sub>3</sub>), 1,89 (m, 2H, CH-iBu), 2,44 i 2,82 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-(en)), 3,99 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-iBu), 4,20 (m, 2H, CH), 5,95-6,15 (m, 2H, NH). <sup>13</sup>C NMR [125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>]: Izomer A: δ 14,6 (CH<sub>3</sub>), 18,7 (CH<sub>3</sub>-iBu), 27,0 (CH-iBu), 45,7 (CH<sub>2</sub>-(en)), 55,0 (CH), 70,5 (CH<sub>2</sub>-iBu), 169,7 (COO-iBu); izomer B: δ 14,8 (CH<sub>3</sub>), 18,9 (CH<sub>3</sub>-iBu), 27,1 (CH-iBu), 47,2 (CH<sub>2</sub>-(en)), 56,2 (H), 70,1 (CH<sub>2</sub>-iBu), 170,7 (COO-iBu). Odnos izomera A/B = 3/1.

<sup>1</sup>H NMR [500 MHz, CDCl<sub>3</sub>]: izomer A: δ 0,91 (d, 12H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,00, CH<sub>3</sub>-iBu) 1,62 (d, 6H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,50, CH<sub>3</sub>), 1,97 (m, 2H, CH-iBu), 2,52 i 2,87 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-(en)), 3,90 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-iBu), 4,58 (m, 2H, CH), 6,32 (m, 2H, NH); izomer B: δ 0,96 (d, 12H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6,50, CH<sub>3</sub>-iBu), 1,76 (d, 6H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,50, CH<sub>3</sub>), 1,97 (m, 2H, CH-iBu), 2,73 i 3,18 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-(en)), 3,99 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-iBu), 4,19 (m, 2H, C<sup>7</sup>H), 6,20 (m, 2H, NH). Odnos izomera A/B = 2/1.

IR [cm<sup>-1</sup>]: ν 3113, 2960, 2880, 1740, 1469, 1212, 1139, 988.

[PdCl<sub>2</sub>{(S,S)-cPe<sub>2</sub>eddip}]: Prinos 0,18 g, (68%). Elementalna analiza: izračunato za C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Pd (%): C, 41,75; H, 6,23; N, 5,41. Nađeno (%): C, 41,36; H, 6,55; N, 5,21%. <sup>1</sup>H NMR [500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>]: izomer A: δ 1,50-1,85 (m, 16H, CH<sub>2</sub>-cPe), 1,61 (d, 6H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,00, CH<sub>3</sub>), 2,34 i 2,61 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-(en)), 4,16 (m, 2H, CH), 5,10 (m, 2H, CH-cPe) 6,40-6,60 (m, 2H, NH); izomer B: δ 1,50-1,85 (m, 16H, CH<sub>2</sub>-cPe), 1,39 (d, 6H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,00, CH<sub>3</sub>), 2,43 i 2,80 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-(en)), 3,90 (m, 2H, CH), 5,17 (m, 2H, CH-cPe), 5,90-6,10 (m, 2H, NH). <sup>13</sup>C NMR [125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>]: izomer A: δ 14,4 (CH<sub>3</sub>), 23,2 (CH<sub>2</sub>-cPe), 32,0 (CH<sub>2</sub>-cPe), 45,8 (CH<sub>2</sub>-(en)), 55,1 (CH), 77,6 (CH-cPe), 169,4 (COO-cPe); Izomer B: δ 14,7 (CH<sub>3</sub>), 23,2 (CH<sub>2</sub>-cPe), 32,0 (CH<sub>2</sub>-cPe), 46,9 (CH<sub>2</sub>-(en)), 56,4 (CH), 77,2 (CH-cPe), 170,4 (COO-cPe). Odnos izomera A/B = 3/1.

<sup>1</sup>H NMR [500 MHz, CDCl<sub>3</sub>]: izomer A: δ 1,52-1,91 (m, 16H, CH<sub>2</sub>-cPe), 1,59 (d, 6H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,50, CH<sub>3</sub>), 2,40 i 3,19 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-(en)), 4,49 (m, 2H, CH), 5,20 (m, 2H, CH-cPe) 6,33 (m, 2H, NH); izomer B: δ 1,52-1,91 (m, 16H, CH<sub>2</sub>-cPe), 2,00 (d, 6H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,50, CH<sub>3</sub>), 2,84 i 3,61 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-(en)), 4,06 (m, 2H, CH), 5,29 (m, 2H, CH-cPe), 6,16 (m, 2H, NH). Odnos izomera A/B = 3/1.

IR [cm<sup>-1</sup>]: ν 3115, 2965, 2871, 1734, 1459, 1223, 1139, 960.

[PdCl<sub>2</sub>{(S,S)-Cy<sub>2</sub>eddip}]·H<sub>2</sub>O: Prinos 0,121 g, (42%). Elementalna analiza: izračunato za C<sub>20</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Pd·H<sub>2</sub>O (%): C, 42,60; H, 6,79; N, 4,97. Nađeno (%): C, 42,42; H, 6,69; N, 4,71. <sup>1</sup>H NMR [500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>]: izomer A: δ 1,21-1,52 i 1,66-1,85 (m, 20H, CH<sub>2</sub>-Cy), 1,63 (d, 6H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,00, CH<sub>3</sub>), 2,36 i 2,63 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-(en)), 4,19 (m, 2H, CH), 4,71 (m, 2H, CH-Cy), 6,45-6,65 (m, 2H, NH); izomer B: δ 1,21-1,52 i 1,66-1,85 (m, 20H, CH<sub>2</sub>-Cy), 1,42 (d, 6H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,00, CH<sub>3</sub>), 2,44 i 2,80 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-(en)), 3,93 (m, 2H, CH), 4,80 (m, 2H, CH-Cy), 5,90-6,10 (m, 2H, NH). <sup>13</sup>C NMR [125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>]: Izomer A: δ 15,2 (CH<sub>3</sub>), 23,5 (CH<sub>2</sub>-Cy), 25,3 (CH<sub>2</sub>-Cy), 31,3 (CH<sub>2</sub>-Cy), 46,4 (CH<sub>2</sub>-(en)), 55,8 (CH), 73,6 (CH-Cy), 169,8 (COO-Cy); izomer B: δ 15,2 (CH<sub>3</sub>), 23,5 (CH<sub>2</sub>-Cy), 25,3 (CH<sub>2</sub>-Cy), 31,2 (CH<sub>2</sub>-Cy), 46,4 (CH<sub>2</sub>-(en)), 56,4 (CH), 73,6 (CH-Cy), 169,8 (COO-Cy). Odnos izomera A/B = 2/1.

<sup>1</sup>H NMR [500 MHz, CDCl<sub>3</sub>]: izomer A: δ 1,20-1,56 i 1,68-1,98 (m, 20H, CH<sub>2</sub>-Cy), 1,61 (d, 6H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,50, CH<sub>3</sub>), 2,44 i 3,20 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-(en)), 4,52 (m, 2H, CH), 4,79 (m, 2H, CH-Cy), 6,36 (m, 2H, NH); izomer B: δ 1,20-1,56 i 1,68-1,98 (m, 20H, CH<sub>2</sub>-Cy), 2,01 (d, 6H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,50, CH<sub>3</sub>), 2,82 i 3,65 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-(en)), 4,09 (m, 2H, CH), 4,91 (m, 2H, CH-Cy), 6,17 (m, 2H, NH). Odnos izomera A/B = 4/3.

IR [cm<sup>-1</sup>]: ν 3125, 2940, 2862, 1734, 1459, 1223, 1130, 932.

[PdCl<sub>2</sub>{(S,S)-iPr<sub>2</sub>eddl}]·0,5H<sub>2</sub>O: Prinos 0,145 g 51 %. Elementalna analiza: izračunato za C<sub>20</sub>H<sub>40</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Pd·0,5H<sub>2</sub>O (%): C, 42,98; H, 7,39; N, 5,01. Nađeno (%): C, 42,80; H, 7,32; N, 5,23. <sup>1</sup>H NMR [200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>]: izomer A: δ 0,93 (d, 12H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6,60 Hz, CH<sub>3</sub>-iPr), 1,21 (d, 12H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 5,60 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,68 (m, 2H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,24 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 2,58 i 2,77 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-(en)), 4,03 (d, 2H, CH), 4,92 (m, 2H, CH-iPr), 6,20-6,80 (broad s, 2H, NH); izomer B: δ 0,88 (d, 12H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6,00 Hz, CH<sub>3</sub>-iPr), 1,28 (d, 12H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6,60 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,88 (m, 2H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,34 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 2,69 i 2,85 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-(en)), 3,72 (d, 2H, CH), 5,02 (m, 2H, CH-iPr), 5,80-6,10 (broad s, 2H, NH); <sup>13</sup>C NMR [50 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>]: izomer A: δ 21,6 (CH<sub>3</sub>), 22,1 (CH<sub>3</sub>-iPr), 23,1 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25,6 (CH<sub>2</sub>), 38,2 i 47,0 (CH<sub>2</sub>-(en)), 58,6 (CH), 68,6 (CH-iPr), 169,3 (COO-iPr); izomer B: δ 22,3 (CH<sub>3</sub>), 22,6 (CH<sub>3</sub>-iPr), 23,7 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 24,6 (CH<sub>2</sub>), 40,9 i 50,0 (CH<sub>2</sub>-(en)),

53,3 (CH), 63,8 (CH-*iPr*), 170,5 (COO-*iPr*). Odnos izomera A/B = 5/1. IR [ $\text{cm}^{-1}$ ]:  $\nu$  3086, 2958, 2873, 1733, 1371, 1198, 1104, 936, 824.

[PdCl<sub>2</sub>{(*S,S*)-*iBu*<sub>2</sub>eddl}]: Prinos 0,313 g (88,4 %). Elementalna analiza: izračunato za C<sub>22</sub>H<sub>44</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Pd (%): C, 45,72; H, 7,67; N, 4,85. Nađeno (%): C, 45,94; H, 7,36; N, 4,97. <sup>1</sup>H NMR [200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>]: izomer A:  $\delta$  0,90-1,10 (m, 24H, CH<sub>3</sub>-*iBu*, CH<sub>3</sub>), 1,68 (m, 6H, CH<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,90 (m, 2H, CH-*iBu*), 2,23 i 2,61 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-(en)), 3,88 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-*iBu*), 4,14 (m, 2H, CH), 6,50-6,80 (broad s, 2H, NH); izomer B:  $\delta$  0,90-1,10 (m, 24H, CH<sub>3</sub>-*iBu*, CH<sub>3</sub>), 1,68 (m, 6H, CH<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,90 (m, 2H, CH-*iBu*), 2,40 i 2,85 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-(en)), 3,88 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-*iBu*), 4,14 (m, 2H, CH), 5,85-6,25 (broad s, 2H, NH). <sup>13</sup>C NMR [50 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>]: izomer A:  $\delta$  19,0 (CH<sub>3</sub>), 21,9 (CH<sub>3</sub>-*iBu*), 23,8 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25,4 (CH-*iBu*), 27,3 (CH<sub>2</sub>), 47,0 (CH<sub>2</sub>-(en)), 58,4 (CH), 70,9 (CH<sub>2</sub>-*iBu*), 170,1 (COO-*iBu*); izomer B:  $\delta$  19,0 (CH<sub>3</sub>), 21,5 (CH<sub>3</sub>-*iBu*), 22,9 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25,0 (CH-*iBu*), 27,3 (CH<sub>2</sub>), 47,0 (CH<sub>2</sub>-(en)), 59,1 (CH), 70,6 (CH<sub>2</sub>-*iBu*), 171,2 (COO-*iBu*). Odnos izomera A/B = 7/1. IR [ $\text{cm}^{-1}$ ]:  $\nu$  3130, 2959, 2873, 1735, 1467, 1370, 1237, 1194, 1141, 976, 737.

### 3.3. Dobijanje monokristala

#### ***O,O'*-Diizopropil-(*S,S*)-etilendiamin-*N,N'*-di-2-propanoat dihidroklorid,**

##### ***[(S,S)-H<sub>2</sub>iPr<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub>***

Nakon ceđenja matični rastvor [(*S,S*)-H<sub>2</sub>iPr<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub> (vidi 3.1.1.) ostavljen je nekoliko dana na sobnoj temperaturi. Dobijene su beličaste providne iglice.

#### ***O,O'*-Diciklopentil-(*S,S*)-etilendiamin-*N,N'*-di-2-propanoat dihidroklorid dihlороform solvat, [(S,S)-H<sub>2</sub>cPe<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub>·2CHCl<sub>3</sub>**

Deo proizvoda [(*S,S*)-H<sub>2</sub>cPe<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub>·1,5H<sub>2</sub>O rastvoren je u 10 cm<sup>3</sup> toplog ciklopentanola koji sadrži malu količinu (2 cm<sup>3</sup>) hloroforma i iz tog rastvora nakon nekoliko dana dobijeni su igličasti beličasti providni kristali pogodni za rendgensku strukturnu analizu.

#### ***O,O'*-Diizobutil-(*S,S*)-etilendiamin-*N,N'*-di-2-(4-metil)-pentanoat dihidroklorid,**

##### ***[(S,S)-H<sub>2</sub>iBu<sub>2</sub>eddl]Cl<sub>2</sub>***

Nakon ceđenja matični rastvor [(*S,S*)-H<sub>2</sub>iBu<sub>2</sub>eddl]Cl<sub>2</sub> (vidi 3.1.4.) ostavljen je nekoliko dana na sobnoj temperaturi. Dobijeni su beličasti providni kubičasti kristali.

***(S,S)-Etilendiamin-N,N'-di-2-(3-metil)-butanska kiselina dihalogenid ciklopentanol tetrasolvat (halogenid: Br<sup>-</sup>/Cl<sup>-</sup> = 1:12), [(S,S)-H<sub>4</sub>eddv] Br<sub>0,17</sub>Cl<sub>1,83</sub>·4C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>OH***

Sirova (S,S)-etilendiamin-N,N'-di-2-(3-metil)-butanska kiselina dihalogenid, [(H<sub>4</sub>eddv)X<sub>2</sub>] (X = Cl<sup>-</sup> ili Br<sup>-</sup>), dobijena u reakciji L-valina i 1,2-dibrometana, taložena hlorovodoničnom kiselinom, je korišćena u sintezi njenog ciklopentil estera. Kristali dobijenog, neočekivanog jedinjenja su izolovani iz matičnog rastvora kao smeša hloridnih i bromidnih soli.

***Tetrahloro(O,O'-diizopropil-(S,S)-etilendiamin-N,N'-di-2-propanoat)platina(IV), [PtCl<sub>4</sub>{(S,S)-iPr<sub>2</sub>eddip}]***

Nakon ceđenja matični rastvor [PtCl<sub>4</sub>{(S,S)-iPr<sub>2</sub>eddip}] (vidi 3.2.1.) ostavljen je nekoliko dana na sobnoj temperaturi. Dobijene su providne žute iglice.

***Tetrahloro(O,O'-diciklopentil-(S,S)-etilendiamin-N,N'-di-2-propanoat)platina(IV), [PtCl<sub>4</sub>{(S,S)-cPe<sub>2</sub>eddip}]***

Veoma polako pomešani su rastvori niske koncentracije Na<sub>2</sub>[PtCl<sub>6</sub>] i liganda [(S,S)-H<sub>2</sub>cPe<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub>·1,5H<sub>2</sub>O. Nakon nekoliko dana na sobnoj temperaturi dobijene su providne žute iglice.

***Hloro(O-izopropil-(S,S)-etilendiamin-N,N'-di-2-propanoat)paladijum(II), [PdCl{(S,S)-iPreddip}]***

Nakon ceđenja matični rastvor [PdCl<sub>2</sub>{(S,S)-iPr<sub>2</sub>eddip}] (vidi 3.2.3.) ostavljen je nekoliko dana na sobnoj temperaturi. Dobijene su providne žute iglice.



### 3.4. Merenja

**3.4.1. Elementalne analize (C, H, N)** su urađene su uz pomoć CHNS-932 (LECO) Elemental Analyzer ili Vario EL III C, H, N, S Elemental Analyzer.

**3.4.2. Infracrveni spektri** su snimljeni pomoću spektrofotometara Perkin-Elmer FTIR 31725-X (KBr tehnika), Nicolet 6700 FT-IR (ATR tehnika) (4000–400  $\text{cm}^{-1}$ ), ili Mattson Galaxy 5000 FT-IR (KBr tehnika) (4000–300  $\text{cm}^{-1}$ )

**3.4.3.  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spektri** su snimani su na Varian Gemini 200 ili Unity 500 NMR spektrometrima.

#### **3.4.4. Rendgenska strukturna analiza**

***O,O'-Diizopropil-(S,S)-etilendiamin-N,N'-di-2-propanoat dihidrohlorid,***  
***[(S,S)-H<sub>2</sub>iPr<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub>***

Monokristal je centriran na difraktometru STOE IPDS koji je služio za određivanje parametara jedinične ćelije i prikupljanje intenziteta difrakcionih maksimuma. Korišćeno je  $\text{MoK}\alpha$  ( $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ ) zračenje monohromatizovano grafitnim monohromatorom na 220(2) K. Kristalna struktura rešena je korišćenjem SHELXS-96, a koordinate određenih atoma su utučnjene kristalografskim programom SHELXL-97 [93,94] do krajnjeg  $R_1 = 0,059$  za 1666 nezavisnih refleksija ( $I > 2\sigma(I)$ ) za 124 parametara. Detaljniji podaci dati su u Tabeli 3.1.

Tabela 3.1. Osnovni kristalografski podaci za [(S,S)-H<sub>2</sub>iPr<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub>

Empirijska formula	C <sub>14</sub> H <sub>30</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	μ(Mo-Kα)/mm <sup>-1</sup>	0,346
Mr	361,30	F(000)	388
Kristalni sistem	ortorombičan	θ Opseg /°	2,00 – 25,95
Prostorna grupa	P 22 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	Izmerene refleksije	6631
a/Å	5,0880(8)	Opažene refleksije [I > 2σ(I)]	1666
b/Å	9,497(2)	Nezavisne refleksije	1828
c/Å	20,412(5)	Br. refleksija/br. parametara	1828/124
α = β = γ/°	90	Faktor slaganja na F <sup>2</sup>	1,088
V/Å <sup>3</sup>	986,3(3)	R1, wR2 [I > 2σ(I)]	0,059, 0,155
Z	2	R1, wR2 (all data)	0,065, 0,160
D <sub>calc</sub> /g cm <sup>-3</sup>	1,217	Najveći i najmanji pik u ΔF mapi/ e Å <sup>-3</sup>	0,678/–0,533

***O,O'-Diciklopentil-(S,S)-etilendiamin-N,N'-di-2-propanoat dihidrochlorid dihaloform solvat, [(S,S)-H<sub>2</sub>cPe<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub>·2CHCl<sub>3</sub>***

Podaci o monokristalu prikupljeni su na difraktometru CCD Oxford Xcalibur S koji je služio za određivanje parametara jedinične ćelije i prikupljanje intenziteta difrakcionih maksimuma. Korišćeno je MoKα (λ = 0,71073 Å) zračenje monohromatizovano grafitnim monohromatorom. Semi-empirijske korekcije apsorpcije su obavljene sa SCALE3 ABSPACK [95]. Kristalna struktura rešena je korišćenjem SHELXS-97 [93], a koordinate određenih atoma su utučnjene kristalografskim programom SHELXL-97 [94] do krajnjeg R<sub>1</sub> = 0,056 za 1830 nezavisnih refleksija (I > 2σ(I)) za 174 parametara. Detaljniji podaci dati su u Tabeli 3.2.

Tabela 3.2. Osnovni kristalografski podaci za [(S,S)-H<sub>2</sub>cPe<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub>·2CHCl<sub>3</sub>

Empirijska formula	C <sub>20</sub> H <sub>36</sub> Cl <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	$\mu(\text{Mo-K}\alpha)/\text{mm}^{-1}$	0,759
Mr	652,11	$F(000)$	676
Kristalni sistem	ortorombičan	$\theta$ Opseg /°	2,80 – 32,36
Prostorna grupa	$P2_12_12$	Izmerene refleksije	12515
$a/\text{Å}$	14,5059(5)	Opažene refleksije [ $I > 2\sigma(I)$ ]	1830
$b/\text{Å}$	20,0906(1)	Nezavisne refleksije	2929
$c/\text{Å}$	5,2876(2)	Br. refleksija/br. parametara	2929/174
$\alpha = \beta = \gamma/^\circ$	90	Faktor slaganja na $F^2$	0,907
$V/\text{Å}^3$	1540.98(1)	$R_1, wR_2 [I > 2\sigma(I)]$	0,056, 0,111
$Z$	2	$R_1, wR_2$ (all data)	0,103, 0,123
$D_{\text{calc}}/\text{g cm}^{-3}$	1,405	Najveći i najmanji pik u $\Delta F$ mapi/ e $\text{Å}^{-3}$	0,529/−0,328

***O,O'*-Diizobutil-(S,S)-etilendiamin-*N,N'*-di-2-(4-metil)-pentanoat dihidrohlorid,  
[(S,S)-H<sub>2</sub>iBu<sub>2</sub>eddl]Cl<sub>2</sub>**

Podaci o monokristalu prikupljeni su na difraktometru CCD Oxford Xcalibur S koji je služio za određivanje parametara jedinične ćelije i prikupljanje intenziteta difrakcionih maksimuma. Korišćeno je MoK $\alpha$  ( $\lambda = 0,71073 \text{ Å}$ ) zračenje monohromatizovano grafitnim monohromatorom. Kristalna struktura rešena je korišćenjem SHELXS-97 [93], a koordinate određenih atoma su utučnjene kristalografskim programom SHELXL-97 [94] do krajnjeg  $R_1 = 0,066$  za 2621 nezavisnih refleksija ( $I > 2\sigma(I)$ ) za 106 parametara. Detaljniji podaci dati su u Tabeli 3.3.

Tabela 3.3. Osnovni kristalografski podaci za [(S,S)-H<sub>2</sub>iBu<sub>2</sub>eddl]Cl<sub>2</sub>

Empirijska formula	C <sub>22</sub> H <sub>46</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	$\mu(\text{Mo-K}\alpha)/\text{mm}^{-1}$	0,271
Mr	473,51	$F(000)$	516
Kristalni sistem	tetragonalan	$\theta$ Opseg /°	2,86 – 30,50
Prostorna grupa	$P4_2$	Izmerene refleksije	19118
$a/\text{Å}$	15,9534(4)	Opažene refleksije [ $I > 2\sigma(I)$ ]	2621
$b/\text{Å}$	15,9534(4)	Nezavisne refleksije	3889
$c/\text{Å}$	5,2491	Br. refleksija/br. parametara	3889/106
$\alpha = \beta = \gamma/^\circ$	90	Faktor slaganja na $F^2$	1,024
$V/\text{Å}^3$	1335,95(7)	$R_1, wR_2 [I > 2\sigma(I)]$	0,066, 0,156
$Z$	2	$R_1, wR_2$ (all data)	0,098, 0,165
$D_{\text{calc}}/\text{g cm}^{-3}$	1,177	Najveći i najmanji pik u $\Delta F$ mapi/ e $\text{Å}^{-3}$	1,152/–1,018

*(S,S)-Etilendiamin-N,N'-di-2-(3-metil)-butanska kiselina dihalogenid ciklopentanol tetrasolvat (halogenid: Br<sup>-</sup>/Cl<sup>-</sup> = 1:12), [(S,S)-H<sub>4</sub>eddv] Br<sub>0,17</sub>Cl<sub>1,83</sub>·4C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>OH*

Podaci o monokristalu prikupljeni su na difraktometru CCD Oxford Xcalibur S koji je služio za određivanje parametara jedinične ćelije i prikupljanje intenziteta difrakcionih maksimuma. Korišćeno je MoK $\alpha$  ( $\lambda = 0,71073 \text{ Å}$ ) zračenje monohromatizovano grafitnim monohromatorom. Empirijske korekcije apsorpcije su obavljene sa SCALE3 ABSPACK [95]. Kristalna struktura rešena je korišćenjem SHELXS-97 [93], a koordinate određenih atoma su utučnjene kristalografskim programom SHELXL-97 [94] do krajnjeg  $R_1 = 0,042$  za 4851 nezavisnih refleksija ( $I > 2\sigma(I)$ ) za 232 parametara. Detaljniji podaci dati su u Tabeli 3.4.

Tabela 3.4. Osnovni kristalografski podaci za [(S,S)-H<sub>4</sub>eddv] Br<sub>0,17</sub>Cl<sub>1,83</sub>·4C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>OH

Empirijska formula	C <sub>12</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ·4(C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> O)·2(Br <sub>0,09</sub> Cl <sub>0,91</sub> )	$\mu(\text{Mo-K}\alpha)/\text{mm}^{-1}$	0,39
Mr	685,41	$F(000)$	746,2
Kristalni sistem	Monokličan	$\theta$ Opseg /°	2,9 – 32,3
Prostorna grupa	C <sub>2</sub>	Izmerene refleksije	28298
$a/\text{Å}$	21,2037(5)	Opažene refleksije [ $I > 2\sigma(I)$ ]	4851
$b/\text{Å}$	5,21660(1)	Nezavisne refleksije	5795
$c/\text{Å}$	17,2517(5)	Br. refleksija/br. parametara	5795/232
$\beta/^\circ$	97,037(2)	Faktor slaganja na $F^2$	0,976
$V/\text{Å}^3$	1893,86(8)	$R1, wR2 [I > 2\sigma(I)]$	0,042; 0,102
Z	2	$R1, wR2$ (all data)	0,051; 0,104
$D_{\text{cal}}/\text{g cm}^{-3}$	1,202	Najveći i najmanji pik u $\Delta F$ mapi/ e $\text{Å}^{-3}$	0,62/−0,37

***Tetrahaloro(O,O'-diizopropil-(S,S)-etilendiamin-N,N'-di-2-propanoat)platina(IV),***  
***[PtCl<sub>4</sub>{(S,S)-iPr<sub>2</sub>eddip}]***

Monokristal je centriran na difraktometru STOE IPDS koji je služio za određivanje parametara jedinične ćelije i prikupljanje intenziteta difrakcionih maksimuma. Korišćeno je MoK $\alpha$  ( $\lambda = 0,71073 \text{ Å}$ ) zračenje monohromatizovano grafitnim monohromatorom na 220(2) K. Kristalna struktura rešena je korišćenjem SHELXS-96, a koordinate određenih atoma su utačnjene kristalografskim programom SHELXL-97 [93,94] do krajnjeg  $R_1 = 0,035$  za 3335 nezavisnih refleksija ( $I > 2\sigma(I)$ ) za 233 parametara. Detaljniji podaci dati su u Tabeli 3.5.

Tabela 3.5. Osnovni kristalografski podaci za  $[\text{PtCl}_4\{(S,S)\text{-}i\text{Pr}_2\text{eddip}}]$ 

Empirijska formula	$\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{O}_4\text{Pt}$	$\mu(\text{Mo-K}\alpha)/\text{mm}^{-1}$	7,034
Mr	625,27	$F(000)$	1216
Kristalni sistem	orthorhombic	$\theta$ Opseg /°	1,99 – 26,08
Prostorna grupa	$P 2_12_12_1$	Izmerene refleksije	13311
$a/\text{Å}$	8,3817(5)	Opažene refleksije [ $I > 2\sigma(I)$ ]	3335
$b/\text{Å}$	11,5357(8)	Nezavisne refleksije	4168
$c/\text{Å}$	22,268(2)	Br. refleksija/br. parametara	4168/233
$\alpha = \beta = \gamma/^\circ$	90	Faktor slaganja na $F^2$	0,916
$V/\text{Å}^3$	2153,1(3)	$R_1, wR_2 [I > 2\sigma(I)]$	0,035, 0,049
$Z$	4	$R_1, wR_2$ (all data)	0,056, 0,053
$D_{\text{calc}}/\text{g cm}^{-3}$	1,929	Najveći i najmanji pik u $\Delta F$ mapi/ e $\text{Å}^{-3}$	1,023/–1,067

***Tetrahaloro(O,O'-diciklopentil-(S,S)-etilendiamin-N,N'-di-2-propanoat)platina(IV),  
[PtCl<sub>4</sub>{(S,S)-cPe<sub>2</sub>eddip}]***

Podaci o monokristalu prikupljeni su na difraktometru CCD Oxford Xcalibur S koji je služio za određivanje parametara jedinične ćelije i prikupljanje intenziteta difrakcionih maksimuma. Korišćeno je MoK $\alpha$  ( $\lambda = 0,71073 \text{ Å}$ ) zračenje monohromatizovano grafitnim monohromatorom. Empirijske korekcije apsorpcije su obavljene sa SCALE3 ABSPACK [95]. Kristalna struktura rešena je korišćenjem SHELXS-97 [93], a koordinate određenih atoma su utučnjene kristalografskim programom SHELXL-97 [94] do krajnjeg  $R_1 = 0,040$  za 6022 nezavisnih refleksija ( $I > 2\sigma(I)$ ) za 212 parametara. Detaljniji podaci dati su u Tabeli 3.6.

Tabela 3.6. Osnovni kristalografski podaci za [PtCl<sub>4</sub>{(S,S)-cPe<sub>2</sub>eddip}]

Empirijska formula	C <sub>18</sub> H <sub>32</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Pt	$\mu(\text{Mo-K}\alpha)/\text{mm}^{-1}$	6,323
Mr	677,34	$F(000)$	1328
Kristalni sistem	ortorombičan	$\theta$ Opseg /°	2,68 – 30,51
Prostorna grupa	$P2_12_12_1$	Izmerene refleksije	84425
$a/\text{Å}$	10,8935(2)	Opažene refleksije [ $I > 2\sigma(I)$ ]	6022
$b/\text{Å}$	14,4989(2)	Nezavisne refleksije	7306
$c/\text{Å}$	15,1823(3)	Br. refleksija/br. parametara	7306/212
$\alpha = \beta = \gamma /^\circ$	90	Faktor slaganja na $F^2$	0,965
$V/\text{Å}^3$	2397,95(7)	$R1, wR2$ [ $I > 2\sigma(I)$ ]	0,040, 0,080
Z	4	$R1, wR2$ (all data)	0,052, 0,082
$D_{\text{calc}}/\text{g cm}^{-3}$	1,876	Najveći i najmanji pik u $\Delta F$ mapi/ e $\text{Å}^{-3}$	3,762/−1,587

**Hloro(O-izopropil-(S,S)-etilendiamin-N,N'-di-2-propanoat)paladijum(II),  
[PdCl{(S,S)-iPreddip}]**

Monokristal je centriran na difraktometru STOE IPDS koji je služio za određivanje parametara jedinične ćelije i prikupljanje intenziteta difrakcionih maksimuma. Korišćeno je MoK $\alpha$  ( $\lambda = 0,71073 \text{ Å}$ ) zračenje monohromatizovano grafitnim monohromatorom na 220(2) K. Kristalna struktura rešena je korišćenjem SHELXS-96, a koordinate određenih atoma su utačnjene kristalografskim programom SHELXL-97 [93,94] do krajnjeg  $R_1 = 0,032$  za 1543 nezavisnih refleksija ( $I > 2\sigma(I)$ ) za 177 parametara. Detaljniji podaci dati su u Tabeli 3.7.

Tabela 3.7. Osnovni kristalografski podaci za [PdCl{(S,S)-iPreddip}]

Empirijska formula	C <sub>11</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Pd	$\mu(\text{Mo-K}\alpha)/\text{mm}^{-1}$	1,328
Mr	387,17	$F(000)$	392
Kristalni sistem	monokliničan	$\theta$ Opseg <sup>o</sup>	2,55 – 25,80
Prostorna grupa	$P 2_1$	Izmerene refleksije	1637
$a/\text{Å}$	5,877(1)	Opažene refleksije [ $I > 2\sigma(I)$ ]	1543
$b/\text{Å}$	9,672(2)	Nezavisne refleksije	1637
$c/\text{Å}$	14,424(3)	Br. refleksija/br. parametara	1637/177
$\beta/^\circ$	100,78(2)	Faktor slaganja na $F^2$	1,079
$V/\text{Å}^3$	805,5(3)	$R1, wR2 [I > 2\sigma(I)]$	0,032, 0,079
Z	2	$R1, wR2$ (all data)	0,034, 0,080
$D_{\text{calc}}/\text{g cm}^{-3}$	1,584	Najveći i najmanji pik u $\Delta F$ mapi/ e $\text{Å}^{-3}$	1,02/–1,64

### 3.5. DFT proračuni

Geometrije svih struktura su potpuno optimizovane DFT metodom, pri čemu se elektronska energija optimizuje u odnosu na elektronsku gustinu. Izračunavanja su izvedena korišćenjem programa Gaussian 03 [96]. Sve strukture su optimizovane koristeći MPW1PW91 funkcional [97]. U proračunima je upotrebljen SDD bazis set za sve atome [98].

### 3.6. In vitro antitumorska aktivnost

#### 3.6.1. Materijal i metod

Štok rastvori ispitivanih supstanci (četiri liganda prekursora, [(S,S)-H<sub>2</sub>iPr<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub>, [(S,S)-H<sub>2</sub>iBu<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub>, [(S,S)-H<sub>2</sub>cPe<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub> i [(S,S)-H<sub>2</sub>Cy<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub>, dva kompleksa platine(IV), [PtCl<sub>4</sub>{(S,S)-iPr<sub>2</sub>eddip}] i [PtCl<sub>4</sub>{(S,S)-iBu<sub>2</sub>eddip}], dva kompleksa platine(II): [PtCl<sub>2</sub>{(S,S)-iPr<sub>2</sub>eddip}] i [PtCl<sub>2</sub>{(S,S)-iBu<sub>2</sub>eddip}] i četiri



kompleksa paladijuma(II):  $[\text{PdCl}_2\{(S,S)\text{-iPr}_2\text{eddip}\}]$ ,  $[\text{PdCl}_2\{(S,S)\text{-iBu}_2\text{eddip}\}]$ ,  $[\text{PdCl}_2\{(S,S)\text{-cPe}_2\text{eddip}\}]$  i  $[\text{PdCl}_2\{(S,S)\text{-Cy}_2\text{eddip}\}]$  su napravljeni rastvaranjem u dimetilsulfoksidu (DMSO) do koncentracije 20 mM, a pre korišćenja su filtrirani kroz *Millipore* filter 0,22  $\mu\text{m}$ , i razblaženi hranljivim medijumom do različitih radnih koncentracija. DMSO je korišćen usled jako slabe rastvorljivosti kompleksa u vodi, a zamenom DMSO-a hloroformom kao rastvaračem je pokazano da DMSO nema značajnog efekta na aktivnost kompleksa platine. U ovoj grupi eksperimenata korišćena je hranljiva podloga: *RPMI 1640*, bez fenol crvenog, uz dodatak L-glutamina (3 mM), streptomicina (100  $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ ), penicilina (100 IU/ $\text{cm}^3$ ), 10% termalno (na 56 °C), inaktiviranog seruma govečeta (FBS) i 25 mM HEPES, a pH je podešen na 7,2 bikarbonatnim rastvorom. MTT, 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil-tetrazolijum-bromid je rastvoren (5 mg/ $\text{cm}^3$ ) u fosfatnom puferu pH 7,2 i pre korišćenja filtriran kroz *Millipore* filter 0,22  $\mu\text{m}$ . Za ove eksperimente su upotrebljeni *Sigma* reagensi.

### 3.6.2. HeLa, Fem-x i K562 ćelijske linije i PBMC

Humane HeLa ćelije adenokarcinoma materice i Fem-x ćelije malignog melanoma su održavane u hranljivoj podlozi kao monoslojna kultura, dok su humane K562 ćelije mijeloidne leukemije održavane kao ćelijska suspenzija. Ćelije su rasle na 37 °C u atmosferi vazduha zasićenog parom, sa 5%  $\text{CO}_2$ .

Mononuklearne ćelije periferne krvi (PBMC) su odvojene od cele heparinizirane krvi zdravih volontera centrifugiranjem na gradijentu *Lymphoprep*<sup>TM</sup>. Ćelije su prane tri puta *Haemacel*-om (vodeni rastvor koji sadrži 145 mM  $\text{Na}^+$ , 5,1 mM  $\text{K}^+$ , 6,2 mM  $\text{Ca}^{2+}$ , 145 mM  $\text{Cl}^-$  i 35 g/L polimera želatina, pH = 7,4), zatim su brojane i resuspendovane u hranljivom medijumu.

HeLa i Fem-x ćelije su posejane (2000 ćelija u posudici) u pločama sa po 96 posudica, a dvadeset časova kasnije, nakon prijanjanja ćelija za podlogu posudica, po pet različitih koncentracija ispitivanih supstanci je dodato u posudice. Krajnje koncentracije iznosile su od 12,5 - 200  $\mu\text{M}$ . Kontrolnim posudicama dodat je samo hranljivi medijum. Rastvori ispitivanih supstanci su dodati K562 ćelijama (3000 ćelija je bilo u posudici) dva sata nakon njihovog zasejavanja u istim koncentracijama primenjenim kod HeLa i

Fem-x ćelija. Svi uzorci su postavljeni u triplicatu. Hranljivi medijum sa odgovarajućim koncentracijama supstanci, ali bez ćelija, je korišćen kao slepa proba.

PBMC su zasejane (150000 ćelija u posudici) u hranljivom medijumu i obogaćenju fitohemaglutininom ( $5 \mu\text{g}/\text{cm}^3$ ), PHA (*Welcome*), i u hranljivom medijumu bez PHA u pločama sa po 96 posudica, a nakon dva časa dodate su u triplicatu ispitivane supstance u posudice, u po pet različitih krajnjih koncentracija, izuzev u kontrolni uzorak, gde je ćelijama dodata samo podloga.

Hranljivi medijum sa odgovarajućim koncentracijama ispitivanih supstanci, ali bez PBMC, je korišćena kao slepa proba. Smanjenje u preživljavanju tretiranih ćelija je određeno MTT testom [99,100], 72 h nakon kontinuiranog dejstva ispitivanih supstanci. 20  $\mu\text{l}$  MTT rastvora ( $5 \text{ mg}/\text{cm}^3$  PBS) je dodato u svaku posudicu. Uzorci su inkubirani naredna četiri časa na  $37^\circ\text{C}$  u atmosferi vazduha sa 5%  $\text{CO}_2$ , zasićenog vodenom parom. Nakon toga, u posudice je dodato po 100  $\mu\text{l}$  10% SDS (natrijum-dodecilsulfat). Apsorbanca (A) na 570 nm je izmerena sledećeg dana.

Toksično dejstvo ispitivanih supstanci je procenjeno određivanjem koncentracije agenasa koja izaziva smanjenje u preživljavanju ćelija za 50%. Dobije se sa grafika – preživljavanje u funkciji koncentracije.

Preživljavanje ćelija (S) se definiše kao količnik broja živih ćelija u tretiranom uzorku ( $n_a$ ) i broja živih ćelija u kontrolnom uzorku koji nije tretiran agensima ( $n_k$ ):

$$S = n_a/n_k$$

S obzirom da se MTT test zasniva na tome da je apsorbanca MTT bojenih ćelija na kraju testa srazmerna broju metabolički aktivnih, živih ćelija u uzorcima, da bi se dobila procentualna vrednost u preživljavanju ćelija (S% engl. survival), vrednost apsorbance MTT bojenih uzoraka sa ćelijama raslih u prisustvu različitih koncentracija ispitivanih supstanci (A) podeljena je apsorbancom kontrolnog uzorka ( $A_k$ , koja predstavlja apsorbancu uzorka ćelija koje su rasle samo u hranljivom medijumu) x 100. (Podrazumeva se da su pri dobijanju A i  $A_k$ , apsorbance slepe probe uvek oduzimate od apsorbance odgovarajućeg uzorka sa ciljnim ćelijama).

$$\% \text{ preživelih ćelija} = (A/A_k) \times 100$$

A- apsorbance uzorka sa ćelijama raslih u prisustvu različitih koncentracija ispitivanih supstanci

A<sub>k</sub>- apsorbance kontrolnog uzorka

Koncentracija IC<sub>50</sub><sub>72h</sub> definisana je kao koncentracija pri kojoj se smanjuje preživljavanje tretiranih ćelija na 50%, u odnosu na kontrolni uzorak.

### ***3.6.3. Morfoloske odlike smrti HeLa indukovane ispitivanim supstancama***

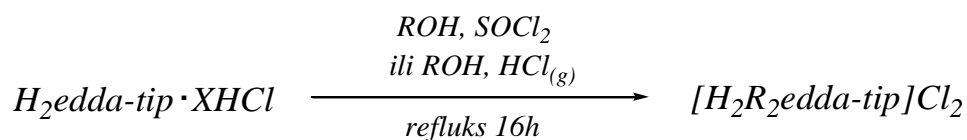
Morfološke odlike smrti HeLa ćelija indukovane ispitivanim supstancama su analizirane nakon bojenja tretiranih ćelija smešom akridin oranža (AO) i etidijumbromida (EtBr) [101]. Kada AO dospe u ćeliju javlja se zelena fluorescence. EtBr može da dospe jedino u nekrotičnu ćeliju sa oštećenom ćelijskom membranom i koristi se za određivanje nekrotičnih morfoloških promena, posebno za morfologiju nukleusa. Postupak se sastojao u sledećem: 5x10<sup>4</sup> HeLa ćelija je zasejano na pokrovnoj pločici postavljenoj u Petrijevoj šolji. Nakon 20 h, ispitivane supstance (u finalnim koncentracijama jednakim njihovim dvostrukim IC<sub>50</sub> nakon 72 h dejstva) su dodate ćelijama, a 24 h kasnije, ćelije su isprane PBS-om, obojene sa 10 μl smeše AO (0,01 μg/cm<sup>3</sup>) i EtBr (0,02 μg/cm<sup>3</sup>). Nakon 10 minuta ćelije su ispitane fluorescentnom mikroskopijom i fotografisane. U 5x10<sup>4</sup> K562 ćelija u Petrijevim šoljama, dodate su nakon 2 h ispitivane supstance pri koncentracijama jednakim dvostrukim IC<sub>50</sub><sub>72h</sub>, zatim su nakon 24 h, ćelije prikupljene centrifugiranjem, isprane PBS-om i obojene sa 10 μl smeše AO (0,01 μg/cm<sup>3</sup>) i EtBr (0,02 μg/cm<sup>3</sup>).

## ***4. Rezultati i diskusija***

## 4. Rezultati i diskusija

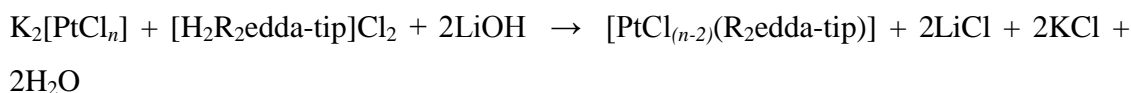
### 4.1. Sinteze estara H<sub>2</sub>eddp/(S,S)-H<sub>2</sub>eddip/(S,S)-H<sub>2</sub>eddl kiselina i njihovih kompleksa sa Pt(IV), Pt(II) i Pd(II)

Svi estri dobijeni su reakcijom H<sub>2</sub>eddp dihidrohlorida, (S,S)-H<sub>2</sub>eddip hidrohlorida i (S,S)-H<sub>2</sub>eddl dihidrohlorida, odgovarajućeg apsolutnog alkohola i tionil-hlorida. Reakcija se može izvoditi i klasičnom Fišerovom esterifikacijom, sa apsolutnim alkoholom koji je zasićen gasovitim hlorovodonikom.

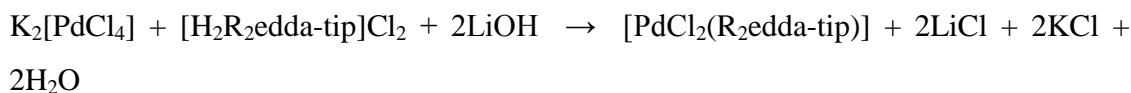


$$X = 1, 2$$

Kompleksi platine(IV), platine(II) i paladijuma(II) su dobijeni reakcijom vodenih rastvora kalijum-heksahloroplatinata(IV), kalijum-tetrahloroplatinata(II), kalijum-tetrahloropaladata(II), odgovarajućih estara i litijum-hidroksida u molskom odnosu 1:1:2.

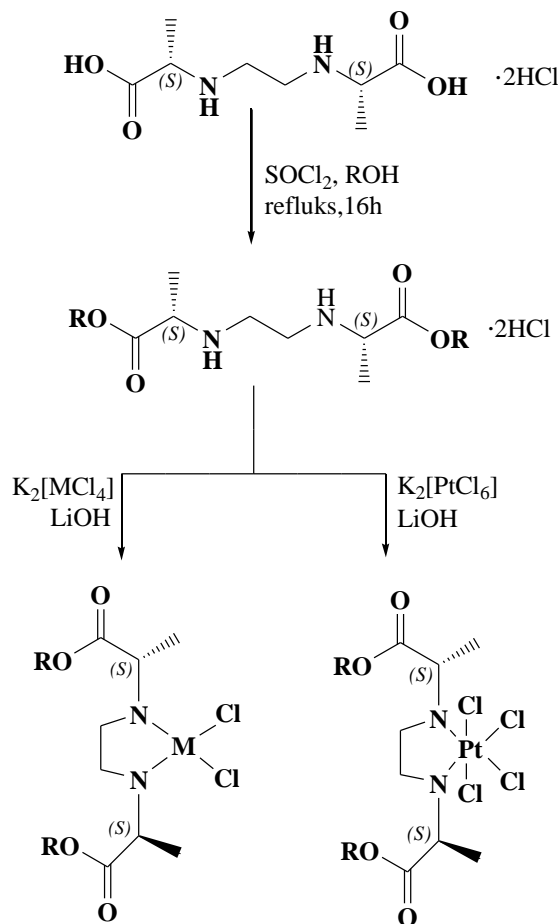


$$(n = 6 \text{ ili } 4; R = iPr, iBu, cPe)$$



$$(n = 6 \text{ ili } 4; R = iPr, iBu, cPe, Cy)$$

Na Shemi 4.1. data je kao primer sinteza  $[(S,S)\text{-H}_2\text{R}_2\text{eddip}]\text{Cl}_2$  estara i njihovih kompleksa, a važi i za ostale  $[\text{H}_2\text{R}_2\text{edda-tip}]\text{Cl}_2$  estre ( $[\text{H}_2\text{R}_2\text{eddp}]\text{Cl}_2$  i  $[(S,S)\text{-H}_2\text{R}_2\text{eddl}]\text{Cl}_2$ ).

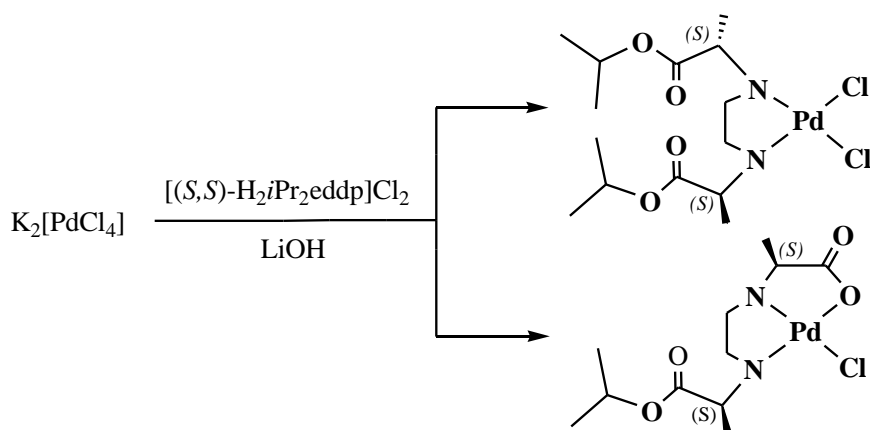


$\text{M} = \text{Pt(II), Pd(II)}$

Shema 4.1. Sinteza  $[\text{H}_2\text{R}_2\text{edda-tip}]\text{Cl}_2$  estara ( $[(S,S)\text{-H}_2\text{R}_2\text{eddip}]\text{Cl}_2$ ) i njihovih kompleksa platine(IV), platine(II) i paladijuma(II)

Pri građenju kompleksa estri se koordinuju bidentatno  $\kappa^2\text{N,N'}$  za metalne jone, osim u slučaju jednog kompleksa paladijuma(II) gde je došlo do tridentatnog vezivanja izopropil estra (*S,S*)-etilendiamin-*N,N'*-di-2-propanske kiseline. Naime, u istoj reakciji formirala su se dva kompleksa: jedan sa bidentatno vezanim nehidrolizovanim estrom i

drugi sa tridentatno vezanim estrom kod koga je došlo do hidrolizovanja jedne izopropil grupe (Shema 4.2.).



Shema 4.2. Reakcija dobijanja dva kompleksa paladijuma(II) sa  $[(S,S)\text{-}H_2iPr_2eddp]Cl_2$

## 4.2. Infracrveni spektri

U infracrvenim spektrima izolovanih estara uočene su sledeće važne apsorpcione trake: za sekundarne amonijum soli  $\nu(R_2NH_2^+)$ , za alkil grupe  $\nu(CH_2)$ , estarske grupe  $\nu(C=O)$  i  $\nu(C-O)$ . Prilikom koordinacije dolazi do formiranja sekundarne amino grupe. U Tabeli 4.1. dati su položaji tih traka za sve izolovane estre i komplekse.

Infracrveni spektri estara i kompleksa imaju odgovarajuće trake koje su u skladu sa njihovim pretpostavljenim strukturama. Trake koje odgovaraju sekundarnim amonijum solima za estre su u spektrima kompleksa na talasnim brojevima koji odgovaraju sekundarnim amino grupama, što ukazuje na koordinaciju preko atoma azota. Trake za karbonilne grupe se nalaze na približno istim vrednostima za estre i komplekse, što potvrđuje pretpostavku da nije došlo do koordinacije preko atoma kiseonika, osim u slučaju kompleksa  $[PdCl\{(S,S)\text{-}iPreddip\}]$  kod koga su primećene dve trake za karbonilnu grupu – gde jedna traka ( $1644\text{ cm}^{-1}$ ) odgovara talasnim brojevima kompleksa koordinovanih preko atoma kiseonika.

Tabela 4.1. Karakteristične IC trake za sintetisane ligande i komplekse

Ligand	$\nu(\text{NH}_2^+)$	$\nu(\text{CH}_2)$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C-O})$
[( <i>S,S</i> )-H <sub>2</sub> <i>i</i> Pr <sub>2</sub> eddip]Cl <sub>2</sub>	3448	2982	1734	1241
[( <i>S,S</i> )-H <sub>2</sub> <i>i</i> Bu <sub>2</sub> eddip]Cl <sub>2</sub>	3449	2963	1743	1224
[( <i>S,S</i> )-H <sub>2</sub> <i>c</i> Pe <sub>2</sub> eddip]Cl <sub>2</sub>	3453	2970	1738	1231
[( <i>S,S</i> )-H <sub>2</sub> Cy <sub>2</sub> eddip]Cl <sub>2</sub>	3430	2936	1742	1221
[H <sub>2</sub> <i>i</i> Pr <sub>2</sub> eddp]Cl <sub>2</sub>	3435	2976	1738	1179
[H <sub>2</sub> <i>i</i> Bu <sub>2</sub> eddp]Cl <sub>2</sub>	3445	2966	1743	1202
[( <i>S,S</i> )-H <sub>2</sub> <i>i</i> Pr <sub>2</sub> eddl]Cl <sub>2</sub>	3395	2959	1728	1217
[( <i>S,S</i> )-H <sub>2</sub> <i>i</i> Bu <sub>2</sub> eddl]Cl <sub>2</sub>	3430	2966	1735	1206
Kompleks	$\nu(\text{NH})$	$\nu(\text{CH}_2)$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C-O})$
[PtCl <sub>4</sub> {( <i>S,S</i> )- <i>i</i> Pr <sub>2</sub> eddip}]	3120	2986	1731	1262
[PtCl <sub>4</sub> {( <i>S,S</i> )- <i>i</i> Bu <sub>2</sub> eddip}]	3127	2963	1735	1254
[PtCl <sub>4</sub> {( <i>S,S</i> )- <i>c</i> Pe <sub>2</sub> eddip}]	3092	2963	1730	1254
[PtCl <sub>4</sub> ( <i>i</i> Pr <sub>2</sub> eddp)]	3194	2981	1717	1180
[PtCl <sub>4</sub> ( <i>i</i> Bu <sub>2</sub> eddp)]	3172	2961	1725	1205
[PtCl <sub>2</sub> {( <i>S,S</i> )- <i>i</i> Pr <sub>2</sub> eddip}]	3137	2982	1733	1219
[PtCl <sub>2</sub> {( <i>S,S</i> )- <i>i</i> Bu <sub>2</sub> eddip}]	3121	2962	1741	1213
[PtCl <sub>2</sub> {( <i>S,S</i> )- <i>c</i> Pe <sub>2</sub> eddip}]	3100	2961	1735	1221
[PdCl <sub>2</sub> {( <i>S,S</i> )- <i>i</i> Pr <sub>2</sub> eddip}]	3167	2982	1733	1225
[PdCl{( <i>S,S</i> )- <i>i</i> Preddip}]	3127	2985	1737; 1644	1219; 1104
[PdCl <sub>2</sub> {( <i>S,S</i> )- <i>i</i> Bu <sub>2</sub> eddip}]	3117	2962	1740	1222
[PdCl <sub>2</sub> {( <i>S,S</i> )- <i>c</i> Pe <sub>2</sub> eddip}]	3111	2963	1734	1224
[PdCl <sub>2</sub> {( <i>S,S</i> )-Cy <sub>2</sub> eddip}]	3136	2937	1732	1220
[PdCl <sub>2</sub> {( <i>S,S</i> )- <i>i</i> Pr <sub>2</sub> eddl}]	3086	2958	1733	1198
[PdCl <sub>2</sub> {( <i>S,S</i> )- <i>i</i> Bu <sub>2</sub> eddl}]	3130	2959	1735	1194

### 4.3. <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR spektri

U <sup>1</sup>H NMR spektrima estara signali za vodonikove atome sekundarnih amonijum grupa nađeni su u opsegu 9,5–10,5 ppm. U <sup>13</sup>C NMR spektrima ovih estara signali za estarske ugljenikove atome nađeni su na oko 170 ppm. U Tabeli 4.2. dati su karakteristični signali.



Kod [(*S,S*)-H<sub>2</sub>*i*Pr<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub> i [(*S,S*)-H<sub>2</sub>*i*Bu<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub> signali za vodonikove atome metil grupa nađeni su na 1,25 i 0,91 (Tabela 4.2.). Heptet koji potiče od CH vodonikovog atoma izopropil i izobutil grupa nalaze se na 5,01 ([(*S,S*)-H<sub>2</sub>*i*Pr<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub>) i 1,93 ([(*S,S*)-H<sub>2</sub>*i*Bu<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub>) ppm-a.

Tabela 4.2. Karakteristični signali liganada prekursora u <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR spektrima

	<sup>1</sup> H		<sup>13</sup> C				
	CH <sub>3</sub>	CH [ <i>i</i> Pr]/ CH [ <i>i</i> Bu]	CH <sub>3</sub> [ <i>i</i> Pr]/ CH <sub>3</sub> [ <i>i</i> Bu]	CH <sub>3</sub>	CH [ <i>i</i> Pr]/ CH [ <i>i</i> Bu]	COO- <i>i</i> Pr/ COO- <i>i</i> Bu	CH <sub>3</sub> [ <i>i</i> Pr]/ CH <sub>3</sub> [ <i>i</i> Bu]
[( <i>S,S</i> )-H <sub>2</sub> <i>i</i> Pr <sub>2</sub> eddip]Cl <sub>2</sub>	1,47	5,01	1,25	13,9	72,6	169,2	20,6
[( <i>S,S</i> )-H <sub>2</sub> <i>i</i> Bu <sub>2</sub> eddip]Cl <sub>2</sub>	1,51	1,93	0,91	14,4	27,4	169,4	18,6
	CH <sub>2</sub> [ <i>c</i> Pe] CH <sub>2</sub> [ <i>Cy</i> ]	CH <sub>3</sub>	CH [ <i>c</i> Pe] CH [ <i>Cy</i> ]	CH <sub>3</sub>	CH [ <i>c</i> Pe]/ CH [ <i>Cy</i> ]	COO- <i>c</i> Pe COO- <i>Cy</i>	CH <sub>2</sub> [ <i>c</i> Pe]/ CH <sub>2</sub> [ <i>Cy</i> ]
[( <i>S,S</i> )-H <sub>2</sub> <i>c</i> Pe <sub>2</sub> eddip]Cl <sub>2</sub>	1,35-1,85	1,47	5,17	14,1	79,0	168,7	23,2; 32,0
[( <i>S,S</i> )-H <sub>2</sub> <i>Cy</i> <sub>2</sub> eddip]Cl <sub>2</sub>	1,18-1,37 1,59-1,82	1,46	4,77	14,2	74,2	168,4	22,8; 24,7; 30,6
	CH <sub>3</sub>	CH [ <i>i</i> Pr]/ CH <sub>2</sub> [ <i>i</i> Bu]	CH <sub>2</sub> [β-ala]	CH <sub>3</sub>	CH [ <i>i</i> Pr]/ CH [ <i>i</i> Bu]	COO- <i>i</i> Pr/ COO- <i>i</i> Bu	CH <sub>2</sub> [β-ala]
[H <sub>2</sub> <i>i</i> Pr <sub>2</sub> eddp]Cl <sub>2</sub>	1,22	4,94	2,79; 3,19	21,7	68,3	169,6	30,6; 42,3
[H <sub>2</sub> <i>i</i> Bu <sub>2</sub> eddp]Cl <sub>2</sub>	0,90	3,87	2,85; 3,21	19,1	70,5	170,1	30,3; 42,3
	CH <sub>3</sub> [ <i>i</i> Pr]/ CH <sub>3</sub> [ <i>i</i> Bu]	CH <sub>3</sub> [ <i>leu</i> ]	CH [ <i>i</i> Pr]/ CH <sub>2</sub> [ <i>i</i> Bu]	CH <sub>3</sub> [ <i>leu</i> ]	CH <sub>3</sub> [ <i>i</i> Pr]/ CH <sub>3</sub> [ <i>i</i> Bu]	COO- <i>i</i> Pr COO- <i>i</i> Bu	CH [ <i>i</i> Pr]/ CH <sub>2</sub> [ <i>i</i> Bu]
[( <i>S,S</i> )-H <sub>2</sub> <i>i</i> Pr <sub>2</sub> eddl]Cl <sub>2</sub>	0,92	1,26	5,04	21,5	21,6	168,5	70,4
[( <i>S,S</i> )-H <sub>2</sub> <i>i</i> Bu <sub>2</sub> eddl]Cl <sub>2</sub>	0,90-1,00	0,90-1,00	4,13	18,9	21,4	169,2	71,8

Kod [(*S,S*)-H<sub>2</sub>*c*Pe<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub> i [(*S,S*)-H<sub>2</sub>*Cy*<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub> signali koji potiču od vodonikovih atoma ciklopentil ili cikloheksil prstenova nađeni su i između 1,1 i 1,9 ppm. Vodonikovi atomi metil grupa rezonovali su na oko 1,5 ppm-a.

U <sup>1</sup>H NMR spektrima [H<sub>2</sub>*i*Pr<sub>2</sub>eddp]Cl<sub>2</sub> i [H<sub>2</sub>*i*Bu<sub>2</sub>eddp]Cl<sub>2</sub> signali na oko 2,8 i 3,2 ppm pripisani su β-alaninato metilenskim protonima. Singlet na oko 3,4 ppm potiče od etilendiaminskog dela molekula (Tabela 4.2.). U <sup>13</sup>C NMR spektrima metilenski ugljenikovi atomi etilendiaminskog dela molekula nalaze se na 42,7 ppm, a β-alaninato ugljenici daju dva prilično odvojena signala na oko 30,5 i 42,3 ppm.

U <sup>1</sup>H NMR spektrima liganada prekursora [(*S,S*)-H<sub>2</sub>*i*Pr<sub>2</sub>eddl]Cl<sub>2</sub> i [(*S,S*)-H<sub>2</sub>*i*Bu<sub>2</sub>eddl]Cl<sub>2</sub> signali protona svih metil grupa nalaze se u opsegu od 0,8 do 1,3 ppm.

Vodonikovi atomi etilendiaminskog dela molekula pokazuju triplete na oko 3,5 ppm, dok se signali za CH i CH<sub>2</sub> grupe leucinskog dela molekula nalaze na oko 1,8 ppm.

Koordinacijom hiralnih liganada za platinu(IV/II) i paladijum(II) formiraju se novi stereocentri na azotovim atomima, a teorijski se mogu dobiti tri diastereoizomera (*R,R*), (*R,S* ≡ *S,R*) i (*S,S*), (vidi sliku 2.6.).

U spektrima kompleksa platine(IV) (Tabela 4.3.) nađeno je da svaki atom ima drugačije hemijsko pomeranje, što je posledica nastanka jednog izomera. U <sup>1</sup>H NMR spektrima signali za metilenske protone etilendiaminskog dela molekula takođe su pomereni ka većem magnetnom polju u odnosu na [H<sub>2</sub>R<sub>2</sub>edda-tip]Cl<sub>2</sub> liganda prekursora (po 0,1–0,9 ppm), što ukazuje na koordinaciju azotovih atoma za centralni metalni atom (Tabela 4.3.). U <sup>13</sup>C NMR spektrima kompleksa signali za estarske ugljenikove atome nalaze se na približno istim položajima kao i u spektrima liganada, što ukazuje na to da nije došlo do koordinacije kiseonikovih atoma za centralni metalni jon. Prilikom formiranja kompleksa [PtCl<sub>4</sub>(*i*Pr<sub>2</sub>eddp)] i [PtCl<sub>4</sub>(*i*Bu<sub>2</sub>eddp)] dolazi do razdvajanja signala za metilenske protone etilendiaminskog dela molekula u dva signala, dok metilenski protoni β-alaninato dela molekula daju jedan signal u spektrima.

Tabela 4.3. Karakteristični signali kompleksa Pt(IV) u <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR spektrima

	<sup>1</sup> H			<sup>13</sup> C			
	CH <sub>3</sub>	CH [ <i>i</i> Pr]/ CH [ <i>i</i> Bu]	CH <sub>3</sub> [ <i>i</i> Pr]/ CH <sub>3</sub> [ <i>i</i> Bu]	CH <sub>3</sub>	CH [ <i>i</i> Pr]/ CH [ <i>i</i> Bu]	COO- <i>i</i> Pr/ COO- <i>i</i> Bu	CH <sub>3</sub> [ <i>i</i> Pr]/ CH <sub>3</sub> [ <i>i</i> Bu]
[PtCl <sub>4</sub> {( <i>S,S</i> )- <i>i</i> Pr <sub>2</sub> eddp}]	1,43	4,94	1,20	16,8	70,0	170,6	21,8
[PtCl <sub>4</sub> {( <i>S,S</i> )- <i>i</i> Bu <sub>2</sub> eddp}]	1,50	1,94	0,91	14,1	27,1	168,9	18,6
	CH <sub>2</sub> [ <i>c</i> Pe] CH <sub>2</sub> [ <i>Cy</i> ]	CH <sub>3</sub>	CH [ <i>c</i> Pe] CH [ <i>Cy</i> ]	CH <sub>3</sub>	CH [ <i>c</i> Pe]/ CH [ <i>Cy</i> ]	COO- <i>c</i> Pe COO- <i>Cy</i>	CH <sub>2</sub> [ <i>c</i> Pe]/ CH <sub>2</sub> [ <i>Cy</i> ]
[PtCl <sub>4</sub> {( <i>S,S</i> )- <i>c</i> Pe <sub>2</sub> eddp}]	1,30-1,95	1,48	5,15	16,6	78,9	170,6	23,4; 32,2
	CH <sub>3</sub>	CH [ <i>i</i> Pr]/ CH <sub>2</sub> [ <i>i</i> Bu]	CH <sub>2</sub> [β-ala]	CH <sub>3</sub>	CH [ <i>i</i> Pr]/ CH [ <i>i</i> Bu]	COO- <i>i</i> Pr/ COO- <i>i</i> Bu	CH <sub>2</sub> [β-ala]
[PtCl <sub>4</sub> ( <i>i</i> Pr <sub>2</sub> eddp)]	1,20	4,92	2,83	21,8	68,0	170,6	30,7
[PtCl <sub>4</sub> ( <i>i</i> Bu <sub>2</sub> eddp)]	0,90	3,85	2,89	19,0	70,3	171,1	30,4

Za odgovarajuće komplekse platine(II) i paladijuma(II) u <sup>1</sup>H NMR spektrima signali za metilenske protone etilendiaminskog dela molekula su pomereni ka većem

magnetnom polju u odnosu na  $[\text{H}_2\text{R}_2\text{edda-tip}]\text{Cl}_2$  (po 0,1–0,9 ppm), što ukazuje na koordinaciju azotovih atoma za centralni metalni atom. Po dva seta signala u spektrima kompleksa platine(II) i paladijuma(II) ukazuje na postojanje diastereoizomera (Tabela 4.4.), što je i očekivano prema DFT proračunima rađenim za slična jedinjenja [18].

Tabela 4.4. Karakteristični signali kompleksa Pt(II) i Pd(II) u  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spektrima

	$^1\text{H}$		$^{13}\text{C}$				
	$\text{CH}_3$	$\text{CH}$ [ <i>i</i> Pr]/ $\text{CH}$ [ <i>i</i> Bu]	$\text{CH}_3$ [ <i>i</i> Pr]/ $\text{CH}_3$ [ <i>i</i> Bu]	$\text{CH}_3$	$\text{CH}$ [ <i>i</i> Pr]/ $\text{CH}$ [ <i>i</i> Bu]	$\text{COO-}i\text{Pr}/$ $\text{COO-}i\text{Bu}$	$\text{CH}_3$ [ <i>i</i> Pr]/ $\text{CH}_3$ [ <i>i</i> Bu]
[PtCl <sub>2</sub> {( <i>S,S</i> )- <i>i</i> Pr <sub>2</sub> eddiip}]	1,57/1,69	4,93	1,20/1,21	13,7	68,5	169,3	21,2/21,3
[PtCl <sub>2</sub> {( <i>S,S</i> )- <i>i</i> Bu <sub>2</sub> eddiip}]	1,60/1,65	1,89	0,87/0,88	13,9	27,1	170,1	18,8/18,9
[PdCl <sub>2</sub> {( <i>S,S</i> )- <i>i</i> Pr <sub>2</sub> eddiip}]	1,61/2,00	5,03/5,15	1,25/1,32	14,6/16,0	69,3/69,9	169,4/170,9	21,7/21,7
[PdCl{( <i>S,S</i> )- <i>i</i> Preddip}]*	1,75 i 1,76	4,96	1,23	14,8 i 15,6	68,9	169,6 i 181,1**	21,0
[PdCl <sub>2</sub> {( <i>S,S</i> )- <i>i</i> Bu <sub>2</sub> eddiip}]	1,65/1,43	3,86/3,99	0,88/0,89	14,6/14,8	27,0/27,1	169,7/170,7	18,7/18,9
	$\text{CH}_2$ [ <i>c</i> Pe] $\text{CH}_2$ [ <i>Cy</i> ]	$\text{CH}_3$	$\text{CH}$ [ <i>c</i> Pe] $\text{CH}$ [ <i>Cy</i> ]	$\text{CH}_3$	$\text{CH}$ [ <i>c</i> Pe]/ $\text{CH}$ [ <i>Cy</i> ]	$\text{COO-}c\text{Pe}$ $\text{COO-}Cy$	$\text{CH}_2$ [ <i>c</i> Pe]/ $\text{CH}_2$ [ <i>Cy</i> ]
[PtCl <sub>2</sub> {( <i>S,S</i> )- <i>c</i> Pe <sub>2</sub> eddiip}]	1,50-1,85	1,53/1,38	5,09/5,09	14,5/15,4	78,4/77,8	170,1/170,6	23,9; 32,7
[PdCl <sub>2</sub> {( <i>S,S</i> )- <i>c</i> Pe <sub>2</sub> eddiip}]	1,50-1,85	1,61/1,39	5,10/5,17	14,4/14,7	77,6/77,2	169,4/170,4	23,2; 32,0
[PdCl <sub>2</sub> {( <i>S,S</i> )- <i>Cy</i> <sub>2</sub> eddiip}]	1,21-1,52 1,66-1,85	1,63/1,42	4,71/4,80	15,2	73,6	169,8	23,5; 25,3; 31,3
	$\text{CH}_3$ [ <i>i</i> Pr]/ $\text{CH}_3$ [ <i>i</i> Bu]	$\text{CH}_3$ [ <i>leu</i> ]	$\text{CH}$ [ <i>i</i> Pr]/ $\text{CH}_2$ [ <i>i</i> Bu]	$\text{CH}_3$ [ <i>leu</i> ]	$\text{CH}_3$ [ <i>i</i> Pr]/ $\text{CH}_3$ [ <i>i</i> Bu]	$\text{COO-}i\text{Pr}$ $\text{COO-}i\text{Bu}$	$\text{CH}$ [ <i>i</i> Pr]/ $\text{CH}_2$ [ <i>i</i> Bu]
[PdCl <sub>2</sub> {( <i>S,S</i> )- <i>i</i> Pr <sub>2</sub> eddi}]	0,93/0,88	1,21/1,28	4,92/5,02	21,6/22,3	22,1/22,6	169,3/170,5	68,6/63,8
[PdCl <sub>2</sub> {( <i>S,S</i> )- <i>i</i> Bu <sub>2</sub> eddi}]	0,90-1,10	0,90-1,10	3,88	19,0	21,9/21,5	170,1/171,2	70,9/70,6

\*dva signala ne potiču od izomera, već od različitih atoma jer je jedino u ovom slučaju došlo do koordinacije kiseonikovog atoma za paladijum

\*\* COO-Pd

U  $^{13}\text{C}$  NMR spektrima kompleksa signali za estarske ugljenikove atome nalaze se na približno istim položajima kao i u spektrima liganada, što potvrđuje da nije došlo do

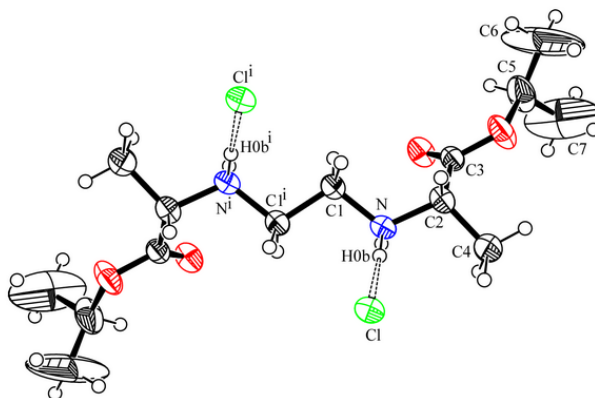
koordinacije kiseonikovih atoma za centralni metalni jon. Izuzetak je kompleks  $[\text{PdCl}\{(S,S)\text{-}i\text{Preddip}}\}]$ , kod koga vidimo značajnu razliku u položajima signala za estarski ugljenikov atom i karboksilni ugljenikov atom (Tabela 4.4.). U slučaju ovog kompleksa došlo je do formiranja jednog  $(R,R)$  izomera.

#### 4.4. Kristalne strukture

##### ***O,O'*-Diizopropil-(*S,S*)-etilendiamin-*N,N'*-di-2-propanoat dihidrohlorid, [(*S,S*)-*H*<sub>2</sub>*iPr*<sub>2</sub>*eddip*]*Cl*<sub>2</sub>**

*O,O'*-diizopropil-(*S,S*)-etilendiamin-*N,N'*-di-2-propanoat dihidrohlorid je prvo jedinjenje iz ove klase kome je rešena kristalna struktura. Nađeno je da kristališe u ortorombičnom kristalnom sistemu, sa prostornom grupom  $P22_12_1$ . ORTEP prezentacija molekula data je na Slici 4.1., a geometrijski parametri u Tabeli 4.5.

Molekul poseduje  $C_2$  simetriju, pri čemu osa simetrije prolazi kroz vektor veze  $\text{C1}-\text{C1}^i$ , a normalna je na ravan  $\text{N}_2\text{Cl}_2$ .



Slika 4.1. ORTEP prezentacija liganda [(*S,S*)-*H*<sub>2</sub>*iPr*<sub>2</sub>*eddip*]*Cl*<sub>2</sub>

Tabela 4.5. Odabrani geometrijski parametri  $[(S,S)\text{-H}_2\text{iPr}_2\text{eddip}]\text{Cl}_2^a$ 

Dužine veza (Å)		Uglovi veza (°)	
C1–N	1,488(5)	N–C1–C1 <sup>i</sup>	108,3(4)
C1–C1 <sup>i</sup>	1,526(7)	N–C2–C3	111,2(3)
C2–N	1,500(4)	N–C(2)–C(4)	108,7(3)
C3–O2	1,210(5)	O2–C3–O1	125,5(4)
C3–O1	1,325(4)	C1–N–C2	115,6(3)
C5–O1	1,475(6)	C3–O1–C5	119,0(4)

<sup>a</sup> Simetrijski kod: i: 1 + x, y, z.

Dobijeni monokristali se sastoje iz dve hemijske vrste: jednog dikatjona,  $[(S,S)\text{-H}_2\text{iPr}_2\text{eddip}]^{2+}$  (*O,O'*-diizopropil-(*S,S*)-etilendiammonijum-*N,N'*-di-2-propanoat) i dva hlordanja anjona. Sve pomenute vrste učestvuju u vodoničnom vezivanju (Tabela 4.6.), što je dovelo do građenja jednoslojne strukture.

Tabela 4.6. Geometrija vodoničnih veza (Å, °)<sup>a</sup>

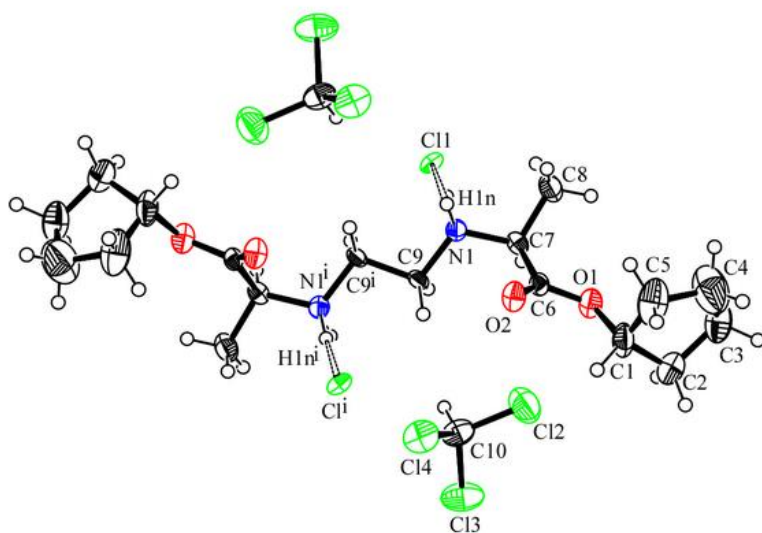
D—H...A	D—H	H...A	D...A	D—H...A
N—H...Cl	0,90	2,25	3,127(4)	165
N—H...Cl <sup>i</sup>	0,90	2,24	3,120(4)	164
C2—H...O2 <sup>i</sup>	1,06	2,18	3,222(5)	169
C5—H...O2 <sup>i</sup>	0,98	2,37	2,760(6)	103

<sup>a</sup> Simetrijski kod: i = 1 + x, y, z;

***O,O'*-Diciklopentil-(*S,S*)-etilendiamin-*N,N'*-di-2-propanoat dihidrochlorid dihaloroform solvat,  $[(S,S)\text{-H}_2\text{cPe}_2\text{eddip}]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{CHCl}_3$**

Estar  $[(S,S)\text{-H}_2\text{cPe}_2\text{eddip}]\text{Cl}_2$  je kristalisao kao  $[(S,S)\text{-H}_2\text{cPe}_2\text{eddip}]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{CHCl}_3$  u ortorombičnom kristalnom sistemu, sa prostornom grupom  $P2_12_12$ . Molekul ima  $C_2$  osu simetrije koja prolazi kroz vektor veze C9–C9<sup>i</sup> i normalna je na ravan N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Molekulska struktura  $[(S,S)\text{-H}_2\text{cPe}_2\text{eddip}]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{CHCl}_3$  je data na Slici 4.2, a geometrijski parametri u Tabeli 4.7. Sve dužine veza i uglovi veza su unutar opsega očekivanog za ovu klasu jedinjenja [102,103]. Dobijeni monokristali se sastoje iz tri hemijske vrste: jednog

dikatjona,  $[(S,S)\text{-H}_2\text{cPe}_2\text{eddip}]^{2+}$  (*O,O'*-diizopropil-(*S,S*)-etilendiammonijum-*N,N'*-di-2-propanoat), dva hloridna anjona i dva molekula hloroforma.



Slika 4.2. ORTEP prezentacija liganda  $[(S,S)\text{-H}_2\text{cPe}_2\text{eddip}]\text{Cl}_2\cdot 2\text{CHCl}_3$

Najznačajnije vodonične veze koje stabilizuju pakovanje su  $\text{N-H1N}\cdots\text{Cl}'$ , 3,120(4) Å, 168(5)° i  $\text{N-H2N}\cdots\text{Cl}$ , 3,095(4) Å, 159(4)°.

Tabela 4.7. Odabrane dužine veza (Å) i uglovi veza (°) za  $[(S,S)\text{-H}_2\text{cPe}_2\text{eddip}]\text{Cl}_2\cdot 2\text{CHCl}_3$

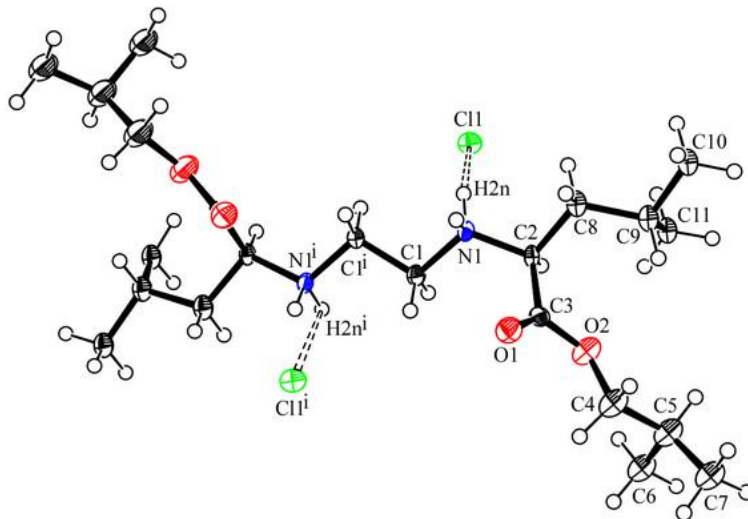
Dužine veza (Å)		Uglovi veza (°)	
O1–C6	1,326(6)	N1–C7–C6	110,1(4)
O1–C1	1,480(7)	C6–O1–C1	116,4(4)
O2–C6	1,196(6)	C5–C1–O1	108,0(6)
N1–C9	1,485(7)	C5–C1–C2	105,8(5)
N1–C7	1,493(6)	C5–C4–C3	109,9(8)
N1–H2N	1,13(5)	H2N–N1–H1N	96(4)
N1–H1N	1,10(2)	C9–N1–H2N	112(3)
C5–C4	1,424(1)	C7–N1–H1N	114(4)

***O,O'*-Diizobutil-(*S,S*)-etilendiamin-*N,N'*-di-2-(4-metil)-pentanoat dihidroklorid,  
[(*S,S*)-*H<sub>2</sub>iBu<sub>2</sub>eddl*]*Cl*<sub>2</sub>**

*O,O'*-Diizobutil-(*S,S*)-etilendiamin-*N,N'*-di-2-(4-metil)-pentanoat dihidroklorid, [(*S,S*)-*H<sub>2</sub>iBu<sub>2</sub>eddl*]*Cl*<sub>2</sub> kristalisao je u tetragonalnom kristalnom sistemu, sa prostornom grupom *P4*<sub>2</sub>. Molekulska struktura prikazana je na Slici 4.3., a odabrane dužine veza i uglovi veza dati su u Tabeli 4.8.

Molekul poseduje *C*<sub>2</sub> simetriju, pri čemu osa simetrije prolazi kroz vektor veze C1–C1<sup>i</sup>, a normalna je na ravan N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Dobijeni monokristali se sastoje iz dve hemijske vrste: jednog dikatjona, [(*S,S*)-*H<sub>2</sub>iBu<sub>2</sub>eddlip*]<sup>2+</sup> (*O,O'*-diizopropil-(*S,S*)-etilendiammonijum-*N,N'*-di-2-propanoat) i dva hloridna anjona.



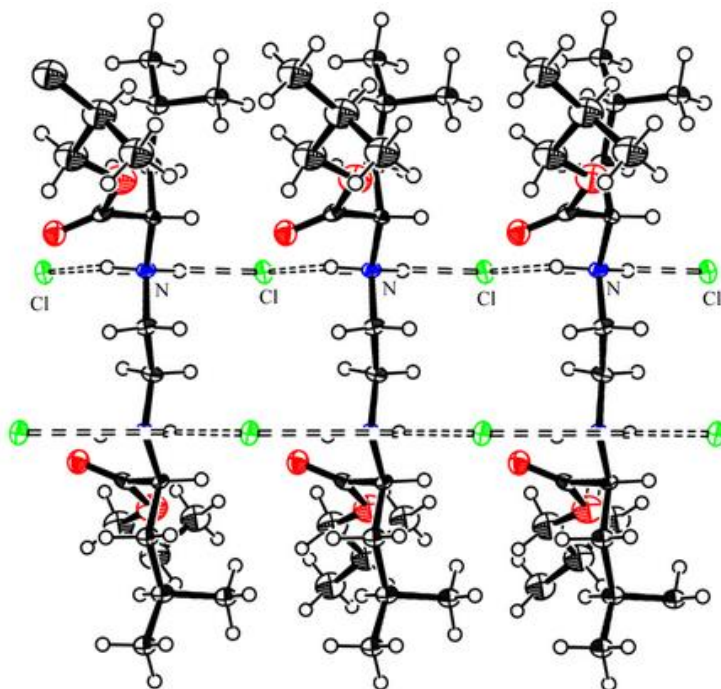
Slika 4.3. ORTEP prezentacija kristalne strukture [(*S,S*)-*H<sub>2</sub>iBu<sub>2</sub>eddl*]*Cl*<sub>2</sub> (H-veze su prikazane isprekidanim linijama)

Tabela 4.8. Odabrane dužine veza (Å) i uglovi veza (°) za [(*S,S*)-H<sub>2</sub>*i*Bu<sub>2</sub>eddl]Cl<sub>2</sub>

Dužine veza (Å)		Uglovi veza (°)	
O1–C3	1,20(4)	N1–C2–C8	106,3(2)
O2–C3	1,33(4)	N1–C2–C3	110,3(2)
N1–H1N	1,04(4)	C3–C2–C8	109,9(3)
N1–H2N	1,00(3)	C3–O2–C4	115,7(3)
C4–C5	1,51(6)	C1–N1–C2	115,0(2)
C8–C9	1,54(4)	C1–N1–H1N	107,1(2)

Najznačajnije vodonične veze su N–H1N···Cl, 3,100(3) Å, 164(3) ° i N–H2N···Cl, 3,055(3) Å, 158(3)° i stabilizuju strukturu gradeći beskonačne lance (Slika 4.4.)

Estri okarakterisani rendgenostrukturnom analizom su [(*S,S*)-H<sub>2</sub>*i*Pr<sub>2</sub>eddp]Cl<sub>2</sub> [102], [H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>eddp]Cl<sub>2</sub> [103] i [(*S,S*)-H<sub>2</sub>*c*Pe<sub>2</sub>eddp]Cl<sub>2</sub> [104] i [(*S,S*)-H<sub>2</sub>*i*Bu<sub>2</sub>eddl]Cl<sub>2</sub> [105]. Ove strukture su veoma slične. Intermolekulske vodonične veze se grade na isti način i svi prave slojevite strukture, kao što je prikazano na Slici 4.4.

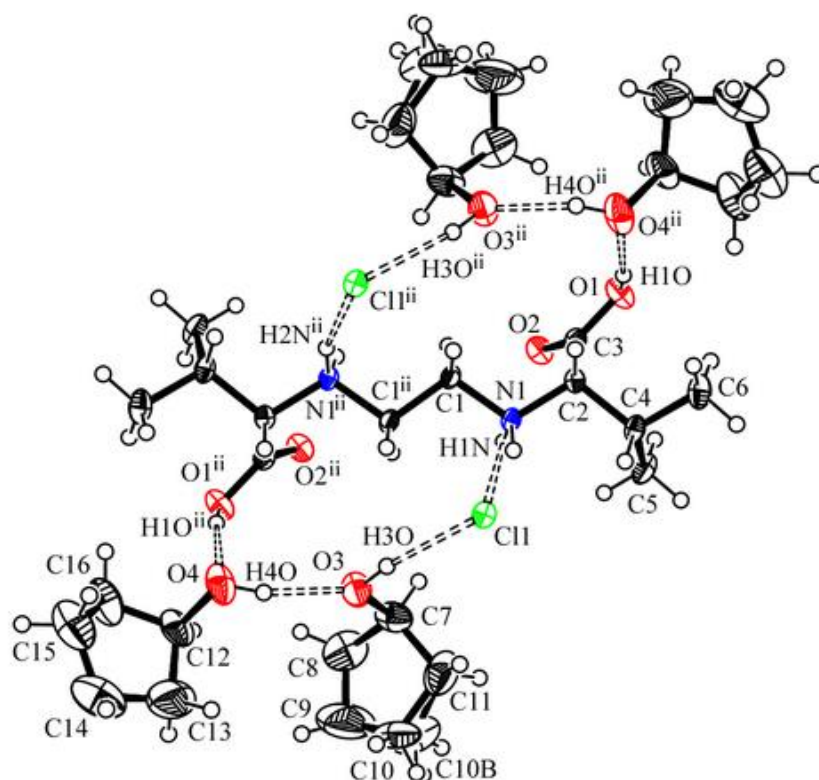


Slika 4.4. ORTEP prezentacija pakovanja [(*S,S*)-H<sub>2</sub>*i*Bu<sub>2</sub>eddl]Cl<sub>2</sub> kroz intermolekulske vodonične veze



***(S,S)*-Etilendiamin-*N,N'*-di-2-(3-metil)-butanska kiselina dihalogenid ciklopentanol tetrasolvat (halogenid:  $\text{Br}^-/\text{Cl}^- = 1:12$ ),  $[(S,S)\text{-H}_4\text{eddv}] \text{Br}_{0,17}\text{Cl}_{1,83}\cdot 4\text{C}_5\text{H}_9\text{OH}$**

Sirova *(S,S)*-etilendiamin-*N,N'*-di-2-(3-metil)-butanska kiselina dihalogenid,  $[(\text{H}_4\text{eddv})\text{X}_2]$  ( $\text{X} = \text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ), dobijena u reakciji L-valina i 1,2-dibrometana, taložena hlorovodoničnom kiselinom, je korišćena u sintezi njenog ciklopentil estera. Kristali dobijenog jedinjenja su izolovani iz matičnog rastvora kao smeša hloridne i bromidne soli. Molekul se sastoji iz nekoliko hemijskih vrsta, dikatjona  $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4^{2+}$ , 0,17  $\text{Br}^-$  i 1,83  $\text{Cl}^-$  anjona i četiri molekula ciklopentanola (Slika 4.5.) [106]. Dužine veza su u očekivanom opsegu za slične supstance [107,108]. Odabrane dužine veza i uglovi veza dati su u Tabeli 4.9.



Slika 4.5. ORTEP prezentacija kristalne strukture  $[(\text{H}_4\text{eddv})\text{Br}_{0,17}\text{Cl}_{1,83}]\cdot 4\text{C}_5\text{H}_9\text{OH}$  (H-veze su prikazane isprekidanim linijama)

Tabela 4.9. Odabrane dužine veza (Å) i uglovi veza (°) za [(*S,S*)-H<sub>4</sub>edd<sub>v</sub>]Br<sub>0,17</sub>Cl<sub>1,83</sub>·4C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>OH<sup>a</sup>

Dužine veza (Å)		Uglovi veza (°)	
O1—C3	1,317(2)	C3—O1—H1O	108(4)
O2—C3	1,200(2)	C7—O3—H3O	108,9(2)
O3—C7	1,434(3)	C12—O4—H4O	115(2)
O3—H3O	0,939(17)	C1—N1—C2	112,98(1)
O4—C12	1,419(2)	C1—N1—H1N	104,2(1)
N1—C2	1,4986(2)	N1—C2—C3	107,77(1)

<sup>a</sup> Simetrijski kod: i:  $-x+1, y, -z$ .

Molekul je stabilizovan intramolekulskim i intermolekulskim vodoničnim vezama (Tabela 4.10.). Molekuli rastvarača učestvuju u vodoničnom vezivanju sa O4—H4O...O3 atomima, a takođe H3O atom učestvuje u vodoničnom vezivanju sa X atomom (X: Br<sup>-</sup>/Cl<sup>-</sup> = 1/12), koji, sa druge strane, vezuje H1N—N1 takođe vodoničnom vezom. Ciklopentil prstenovi su u konformaciji koverte.

Tabela 4.10. Geometrija vodoničnih veza (Å, °)<sup>a</sup>

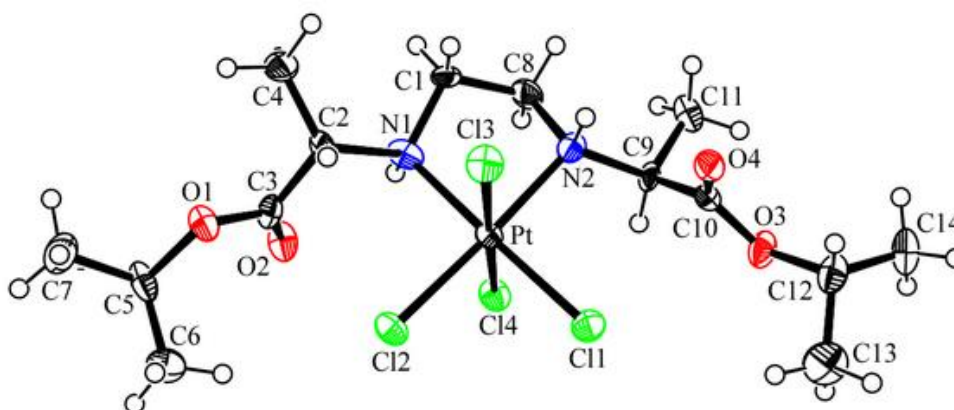
<i>D—H...A</i>	<i>D—H</i>	<i>H...A</i>	<i>D...A</i>	<i>D—H...A</i>
N1—H1N...C11	0,88(2)	2,37(2)	3,253(2)	175(2)
N1—H2N...C11 <sup>ii</sup>	0,93(2)	2,32(2)	3,209(2)	161(2)
N1—H2N...Br1 <sup>ii</sup>	0,93(2)	2,32(2)	3,209(2)	161(2)
N1—H1N...Br1	0,88(2)	2,37(2)	3,253(2)	175(2)
O1—H1O...O4 <sup>iii</sup>	0,95(4)	2,50(4)	3,446(3)	172(5)
O4—H4O...O3	0,86(3)	1,89(3)	2,728(2)	165(3)
O3—H3O...C11	0,94(3)	2,29(3)	3,204(2)	163(2)
O3—H3O...Br1	0,94(3)	2,29(3)	3,204(2)	163(2)

<sup>a</sup> Simetrijski kodovi: ii:  $x, y-1, z$ ; iii:  $-x+1, y-1, -z$ .

**Tetrahaloro(*O,O'*-diizopropil-(*S,S*)-etilendiamin-*N,N'*-di-2-propanoat)platina(IV),  
[PtCl<sub>4</sub>{(*S,S*)-iPr<sub>2</sub>eddip}]**

[PtCl<sub>4</sub>{(*S,S*)-iPr<sub>2</sub>eddip}] kristališe u ortorombičnom kristalnom sistemu sa *P*<sub>2</sub><sub>1</sub><sub>2</sub><sub>1</sub> prostornom grupom. Molekulska struktura prikazana je na Slici 4.6., a odabrane dužine veza i uglovi veza nalaze se u Tabeli 4.11.

Ligand je koordinovan sa dva atoma azota za atom platine. Četiri atoma hlora dopunjavaju unutrašnju sferu kompleksa. Nađeno je da je u pitanju (*R,R*)-*N,N'* izomer.



Slika 4.6. ORTEP prezentacija kristalne strukture [PtCl<sub>4</sub>{(*S,S*)-*iPr*<sub>2</sub>eddip}]

Tabela 4.11. Odabrane dužine veza (Å) i uglovi veza (°) za [PtCl<sub>4</sub>{(*S,S*)-*iPr*<sub>2</sub>eddip}]<sup>a</sup>

Dužine veza (Å)		Uglovi veza (°)	
Pt–N1	2,093(7)	N2–Pt–Cl2	176,8(2)
Pt–N2	2,105(6)	C11–Pt–Cl2	87,73(8)
Pt–Cl1	2,316(2)	Cl3–Pt–Cl4	176,90(8)
Pt–Cl2	2,319(2)	C11–Pt–Cl3	92,21(8)
Pt–Cl3	2,324(2)	C11–Pt–Cl4	89,48(8)
Pt–Cl4	2,327(2)	C12–Pt–Cl4	91,30(7)

<sup>a</sup> Simetrijski kod:  $i: 1 + x, y, z.$

Atomi azota N1 i N2 imaju vezan po jedan vodonikov atom. Vodonikov atom sa N1 učestvuje u građenju dve vodonične veze sa karbonilnim kiseonikovim atomima O2 i O4<sup>i</sup> (Tabela 4.12.). Dužine veza Pt–N i Pt–Cl nalaze se u očekivanom opsegu za diamintetrahloroplatina(IV) i slične komplekse [102,104], dok dužine veza i uglovi sa estarskog dela molekula odgovaraju dužinama veza i uglovima nekoordinovanog estra. [18,109].

Tabela 4.12. Geometrija vodoničnih veza (Å, °)<sup>a</sup>

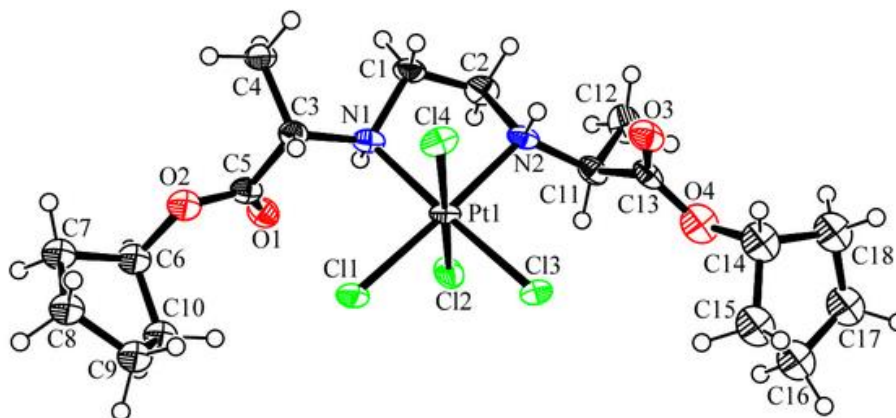
D—H···A	D—H	H···A	D···A	D—H···A
N1—H···O2	0,91	2,26	2,747(9)	113
N1—H···O4 <sup>i</sup>	0,91	2,21	3,036(8)	150
N2—H···O4	0,91	2,33	2,772(8)	109
C2—H···Cl3	0,98	2,79	3,401(8)	121
C9—H···Cl4	0,98	2,78	3,419(7)	124
C12—H···O4	0,98	2,38	2,79(1)	105

<sup>a</sup> Simetrijski kod:  $i = -2 - x, \frac{1}{2} + y, -\frac{1}{2} - z$ ;

***Tetrahaloro(O,O'-diciklopentil-(S,S)-etilendiamin-N,N'-di-2-propanoat)platine(IV),***  
***[PtCl<sub>4</sub>{(S,S)-cPe<sub>2</sub>eddip}]***

[PtCl<sub>4</sub>{(S,S)-cPe<sub>2</sub>eddip}] kristališe u ortorombičnom kristalnom sistemu sa  $P2_12_12_1$  prostornom grupom. Molekulska struktura prikazana je na Slici 4.7., a odabrane dužine veza i uglovi veza dati su u Tabeli 4.13.

Ligand je koordinovan sa dva atoma azota za atom platine. Četiri atoma hlora dopunjavaju unutrašnju sferu kompleksa. Nađeno je da je u pitanju (*R,R*)-*N,N'* izomer.



Slika 4.7. ORTEP prezentacija kristalne strukture [PtCl<sub>4</sub>{(S,S)-cPe<sub>2</sub>eddip}]

Tabela 4.13. Odabrane dužine veza (Å) i uglovi veza (°) za [PtCl<sub>4</sub>{(S,S)-cPe<sub>2</sub>eddip}]

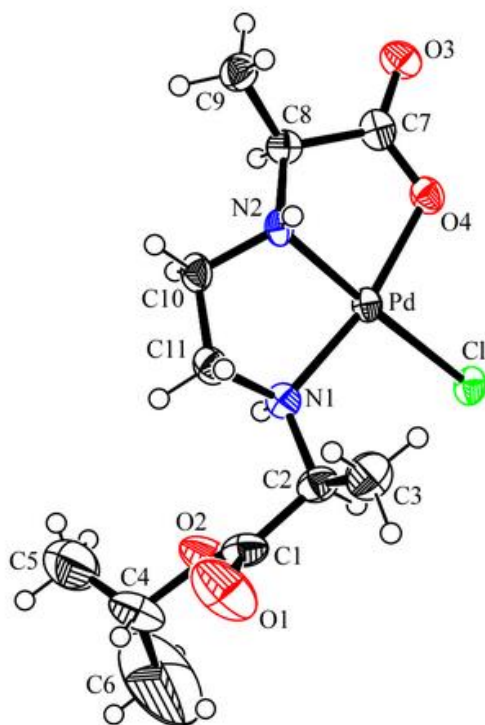
Dužine veza (Å)		Uglovi veza (°)	
Pt1–N1	2,097(5)	N1–Pt1–N2	84,6(2)
Pt1–N2	2,098(5)	N1–Pt1–Cl3	177,59(1)
Pt1–Cl3	2,3062(1)	N2–Pt1–Cl3	92,98(1)
Pt1–Cl1	2,3064(1)	Cl3–Pt1–Cl1	89,52(6)
Pt1–Cl2	2,3084(1)	N1–Pt1–Cl2	88,08(1)
Pt1–Cl4	2,3127(1)	Cl1–Pt1–Cl4	92,07(6)

Dužine veza Pt–N i Pt–Cl nalaze se u očekivanom opsegu za diamintetrahlоролатина(IV) i slične komplekse [103,107] dok dužine veza i uglovi sa estarskog dela molekula odgovaraju dužinama veza i uglovima nekoordinovanog estra [18,109].

**Hloro(O-izopropil-(S,S)-etilendiamin-N,N'-di-2-propanoat)paladijum(II),  
[PdCl{(S,S)-iPreddip}]**

[PdCl{(S,S)-iPreddip}] kristališe u monokliničnom kristalnom sistemu, sa prostornom grupom  $P2_1$ . Molekulska struktura prikazana je na Slici 4.8., a odabrane dužine veza i uglovi veza dati su u Tabeli 4.14.

Atom paladijuma ima kvadratno-planarnu koordinacionu geometriju sa jednim [(S,S)-iPr)eddip]<sup>-</sup> ligandom koordinovanim preko jednog karboksilnog kiseonikovog atoma i dva azotova atoma ( $\kappa^2N,N',\kappa O$  koordinacija). Preostalo koordinaciono mesto je zauzeto hloro ligandom. Nađeno je da je u pitanju (R,R)–N,N' izomer.



Slika 4.8. ORTEP prezentacija [PdCl{(S,S)-iPreddip}]

Pd–N veze (1,995(5) i 2,047(6) Å) su kraće nego kod odgovarajućih paladijumovih kompleksa sa edta tetraalkil estarskim ligandima (2,098(4)–2,106(7) Å) [21–23,29]. Pd–N1 veza odgovara opsegu dužina veza nađenih kod Pd(II) kompleksa sa etilendiaminom (2,03–2,09 Å) [24,25]. Pd–O veza od 2,019(5) Å je u granicama vrednosti od (1,999(6) – 2,105(3) Å) koje su objavljene za petočlane i šestočlane helate koji sadrže Pd–O veze [110,111]. Dužina veze Pd–Cl (2,325(1) Å) odgovara literaturnim podacima za [PdCl<sub>2</sub>(R<sub>4</sub>edta)] i [PdCl<sub>2</sub>(H<sub>4</sub>edta)]·xH<sub>2</sub>O komplekse (R = Me, Et; x = 5, 6; 2,287(2)–2,298(2) i 2,30(1) Å) [22,23,29].

Tabela 4.14. Odabrane dužine veza (Å) i uglovi veza (°) za [PdCl{(S,S)-iPreddip}]

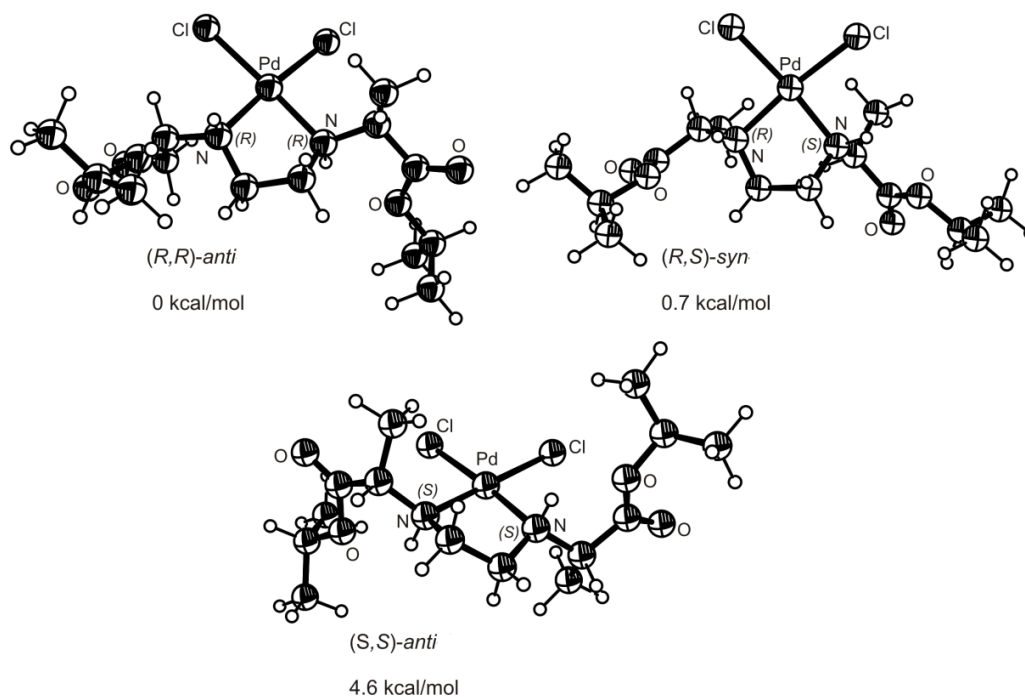
Dužine veza (Å)		Uglovi veza (°)	
Pd–N2	1,995(5)	N2–Pd–N1	86,3(2)
Pd–O4	2,019(5)	N2–Pd–Cl	177,1(1)
Pd–N1	2,047(6)	O4–Pd–N1	167,7(2)
Pd–Cl	2,325(1)	O4–Pd–Cl	95,2(1)
C1–O1	1,190(1)	N1–Pd–Cl	96,6(1)
C1–O2	1,314(1)	N2–C10–C11	108,2(6)
C4–O2	1,441(1)	N1–C11–C10	108,9(5)
C7–O3	1,216(8)	C3–C2–N1	112,0(6)
C7–O4	1,316(8)	N2–C8–C9	113,0(5)
C10–N2	1,476(8)	C11–N1–Pd	106,9(4)
C11–N1	1,508(8)	C7–O4–Pd	113,7(4)

Intramolekulske vodonične veze N1–H···O2 (N1···O2 = 2,838(9) Å, N1–H···O2 = 102°) i intermolekulske N1–H···O3 vodonične veze (N1···O3 = 2,997(8) Å, N1–H···O3 = 170°) su od značaja.

#### 4.5. DFT proračuni

Da bi se istražila selektivnost građenja isključivo jednog izomera u slučaju kompleksa [PdCl{(S,S)-iPreddip}] i da bi se ustanovilo koja dva izomera nastaju kod kompleksa [PdCl<sub>2</sub>{(S,S)-iPr<sub>2</sub>eddi}] rađeni su DFT proračuni. Optimizovane strukture ovih kompleksa prikazane su na Slikama 4.9. i 4.10.

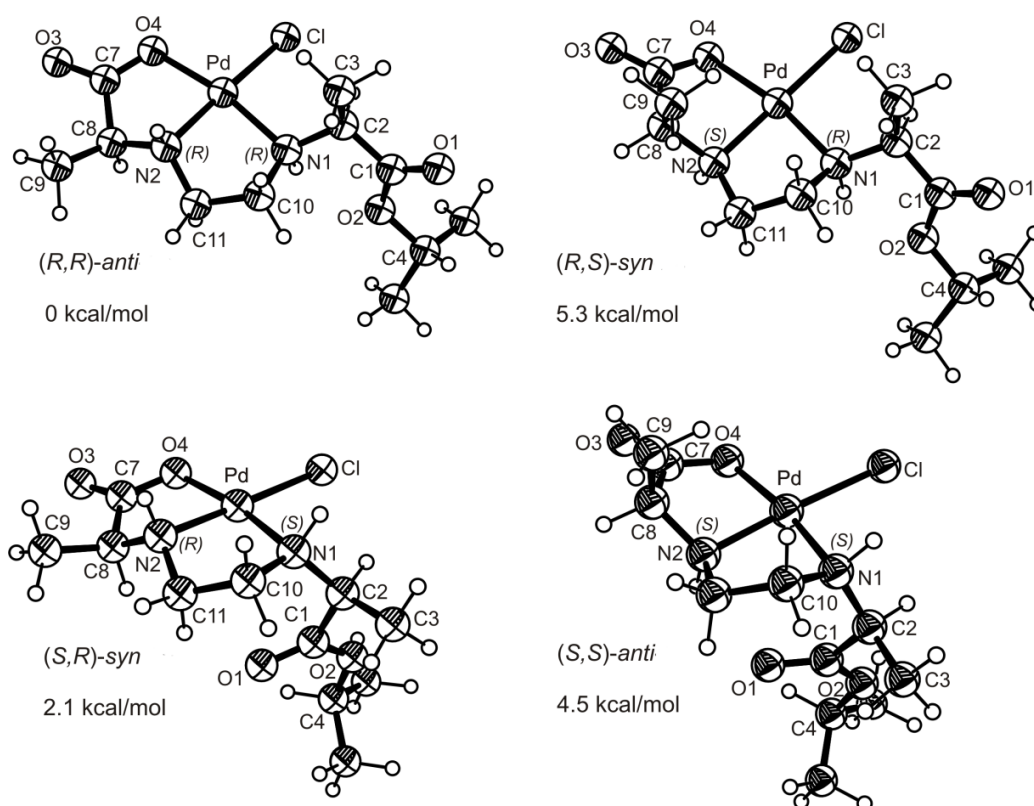
DFT proračuni su pokazali da kod kompleksa [PdCl<sub>2</sub>{(S,S)-iPr<sub>2</sub>eddi}] mogu nastati (*R,R*)-*anti* i (*R,S*)-*syn* diastereoizomeri, Slika 4.9. Energetska razlika između (*R,R*)-*anti* i (*R,S*)-*syn* izomera je 0,7 kcal/mol, što ulazi u moguću grešku DFT proračuna. Treći diastereoizomer (*S,S*)-*anti* ima za 4,6 kcal/mol višu energiju nego (*R,R*)-*anti*. Ovi podaci ukazuju na to da se ne bi trebalo očekivati formiranje ovog izomera. Prema DFT proračunima dva dobijena izomera [PdCl<sub>2</sub>{(S,S)-iPr<sub>2</sub>eddi}], su (*R,R*)-*anti* i (*R,S*)-*syn*, a oni daju signale u NMR spektrima. Dobijeni rezultati su u skladu sa ranijim DFT proračunima kompleksa platine(II) sa Et<sub>2</sub>edda ligandom [18].



Slika 4.9. Izračunate strukture  $[\text{PdCl}_2\{(\text{S,S})\text{-iPr}_2\text{eddip}\}]$   
(energije su relativne prema najstabilnijem izomeru (*R,R*)-*anti*)

Uz pomoć DFT proračuna pokazano je da tri od četiri moguća izomera  $[\text{PdCl}_2\{(\text{S,S})\text{-iPr}_2\text{eddip}\}]$  kompleksa imaju veće energije nego dobijeni (*R,R*)-*anti* izomer. Energije ostalih izomera su za 2,1–5,3 kcal/mol veće od (*R,R*) izomera, Slika 4.10. Dakle, (*R,R*)-*anti* izomer je termodinamički stabilniji od drugih mogućih izomera, a ovi rezultati se slažu sa onima dobijenim rendgenostrukturnom analizom, kao i NMR spektroskopijom.

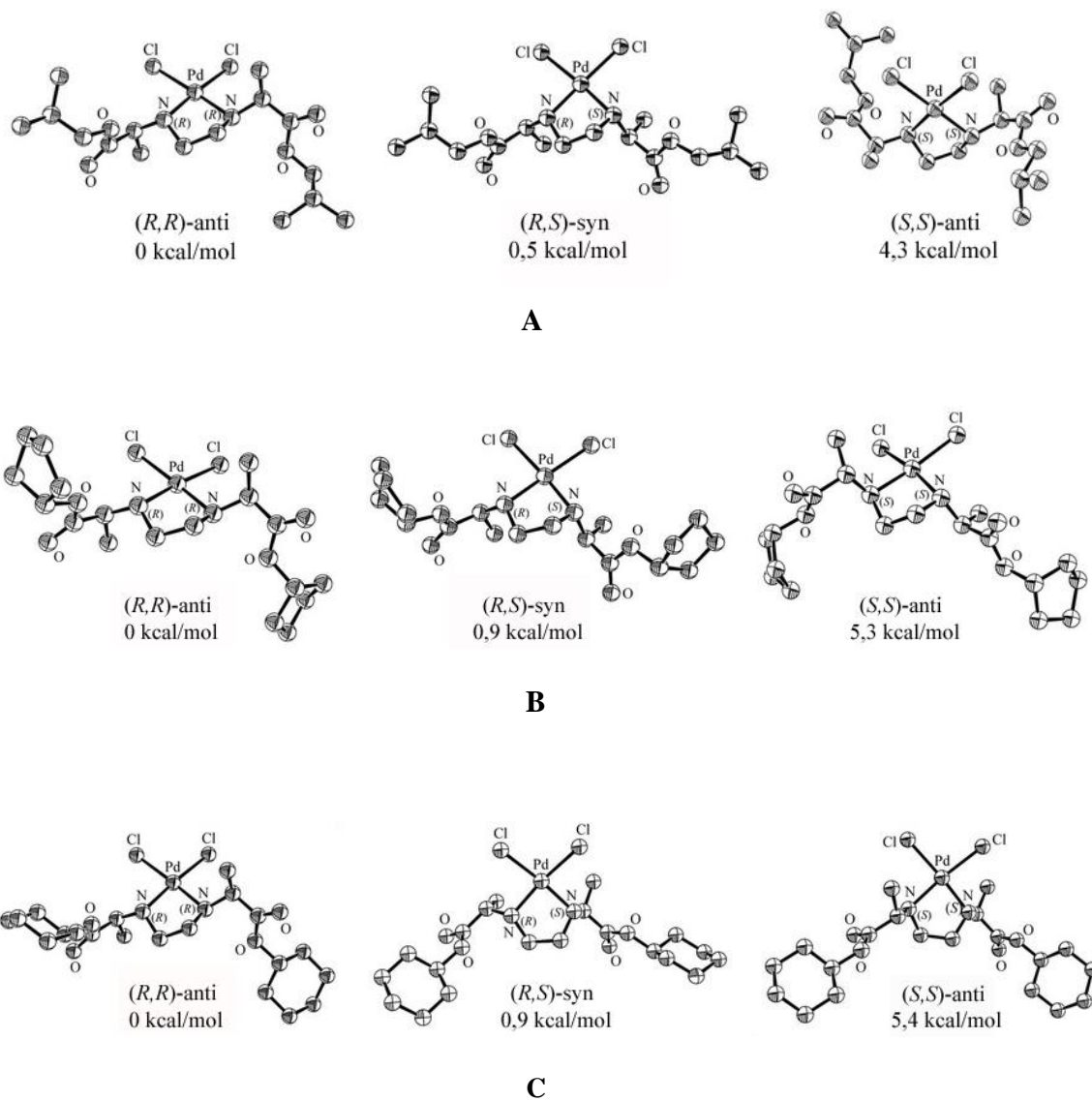




Slika 4.10. Izračunate strukture  $[\text{PdCl}\{(S,S)\text{-}i\text{Preddip}}]$   
(energije su relativne prema najstabilnijem izomeru (*R,R*)-*anti*)

DFT proračuni su rađeni i za jedinjenja  $[\text{PdCl}_2\{(S,S)\text{-}R_2\text{eddip}}]$ , ( $R = i\text{Bu}, c\text{Pe}, \text{Cy}$ ), da bi se utvrdilo koja dva diastereoizomera su nastala. Optimizovane strukture ovih kompleksa prikazane su na Slici 4.11.

Rezultati za komplekse  $[\text{PdCl}_2\{(S,S)\text{-}R_2\text{eddip}}]$  pokazuju da najniže energije imaju (*R,R*) i (*R,S*) izomeri, što se slaže sa prethodno dobijenim rezultatima. Razlike u energijama dobijenih izomera iznose 0,5,  $[\text{PdCl}_2\{(S,S)\text{-}i\text{Bu}_2\text{eddip}}]$ , i 0,9 kcal/mol,  $[\text{PdCl}_2\{(S,S)\text{-}c\text{Pe}_2\text{eddip}}]$  i  $[\text{PdCl}_2\{(S,S)\text{-}\text{Cy}_2\text{eddip}}]$ . Za sve računute strukture energetski najnepovoljniji je (*S,S*) izomer ( $\Delta E_{(S,S)-(R,R)} = 4,3 - 5,4$  kcal/mol), tako da se formiranje ovog izomera ne očekuje. U NMR spektrima svih jedinjenja mogu se uočiti signali dva izomera, a DFT kalkulacije potvrđuju da su u pitanju (*R,R*) i (*R,S*) diastereoizomeri. Uvođenje  $\text{CH}_3$  grupe izgleda da utiče na distribuciju izomera kad se rezultati uporede sa rezultatima dobijenim za slična jedinjenja [18,112].



Slika 4.11. Izračunate strukture  $[\text{PdCl}_2\{(S,S)\text{-R}_2\text{eddip}\}]$  ( $R = i\text{Bu}$ , **A**;  $c\text{Pe}$ , **B**;  $\text{Cy}$ , **C**)  
(energije su relativne prema najstabilnijem izomeru  $(R,R)$ -anti)

#### 4.6. *In vitro* antitumorska aktivnost

Ispitana je aktivnost estara i kompleksa platine(IV/II) i paladijuma(II) na HeLa, Fem-x i K562 ćelijskim linijama i PBMC i stimulisanim PBMC (PBMC + PHA): [(*S,S*)-H<sub>2</sub>*i*Pr<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub>, [(*S,S*)-H<sub>2</sub>*i*Bu<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub>, [(*S,S*)-H<sub>2</sub>*c*Pe<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub>, [(*S,S*)-H<sub>2</sub>Cy<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub>, [PtCl<sub>4</sub>{(*S,S*)-*i*Pr<sub>2</sub>eddip}], [PtCl<sub>4</sub>{(*S,S*)-*i*Bu<sub>2</sub>eddip}], [PtCl<sub>2</sub>{(*S,S*)-*i*Pr<sub>2</sub>eddip}], [PtCl<sub>2</sub>{(*S,S*)-*i*Bu<sub>2</sub>eddip}], [PdCl<sub>2</sub>{(*S,S*)-*i*Pr<sub>2</sub>eddip}], [PdCl<sub>2</sub>{(*S,S*)-*i*Bu<sub>2</sub>eddip}], [PdCl<sub>2</sub>{(*S,S*)-*c*Pe<sub>2</sub>eddip}], [PdCl<sub>2</sub>{(*S,S*)-Cy<sub>2</sub>eddip}]

##### 4.6.1. Aktivnost estara [(*S,S*)-H<sub>2</sub>*i*Pr<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub>, [(*S,S*)-H<sub>2</sub>*i*Bu<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub>, [(*S,S*)-H<sub>2</sub>*c*Pe<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub>, [(*S,S*)-H<sub>2</sub>Cy<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub>

Ligandima prekursorima određivana je citotoksičnost na tumorskim ćelijskim linijama: humanog adenokarcinoma materice HeLa, humanog malignog melanoma Fem-x i humane mijeloidne leukemije K562, kao i na zdravim humanim mononuklearnim ćelijama izolovanim iz periferne krvi (PBMC), kao i na stimulisanim PBMC ćelijama (PBMC+PHA).

Sve analizirane supstance su pokazale antiprolifernu aktivnost koja zavisi od upotrebene doze prema svim ćelijskim linijama.

Navedeni estri ([(*S,S*)-H<sub>2</sub>*i*Pr<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub> i [(*S,S*)-H<sub>2</sub>*i*Bu<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub>) su pokazali veoma malu aktivnost na odabranim ćelijskim linijama (IC<sub>50</sub> > 178 μM), kao što se može videti iz Tabele 4.15.

[(*S,S*)-H<sub>2</sub>*c*Pe<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub> ima prilično nisku antitumorsku aktivnost prema odabranim ćelijskim linijama, dok [(*S,S*)-H<sub>2</sub>Cy<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub> pokazuje znatno veću aktivnost i to pogotovu prema K562 ćelijama (IC<sub>50</sub> = 29,8 ± 3,1 μM). Uopšteno, kada se ciklopentil grupa supstituiše sa cikloheksil grupom antiproliferativna aktivnost prema svim ciljnim ćelijama raste. Naime, kako se povećava lipofilnost estarskih grupa (Cy > *c*Pe > *i*Bu > *i*Pr), aktivnost ispitivanih supstanci raste, što se može videti iz Tabele 4.15.

Tabela 4.15. IC<sub>50</sub>( $\mu$ M)<sup>a</sup> za 72 h dejstva ispitivanih supstanci, kao i [PtCl<sub>4</sub>(Pe<sub>2</sub>eddp)] i cisplatine prema HeLa, K562, Fem-x ćelijama i prema PBMC i PBMC + PHA određenih MTT testom

Jedinjenje	HeLa	Fem-x	K562	PBMC	PBMC+PHA
[(S,S)-H <sub>2</sub> iPr <sub>2</sub> eddp]Cl <sub>2</sub>	>200	>200	>200	>200	>200
[(S,S)-H <sub>2</sub> iBu <sub>2</sub> eddp]Cl <sub>2</sub>	180,4 ± 7,3	178,0 ± 12,8	180,9 ± 19,1	>200	>200
[(S,S)-H <sub>2</sub> cPe <sub>2</sub> eddp]Cl <sub>2</sub>	171,5 ± 6,8	89,5 ± 2,9	82,8 ± 1,3	>200	155,0 ± 11,5
[(S,S)-H <sub>2</sub> Cy <sub>2</sub> eddp]Cl <sub>2</sub>	89,0 ± 3,6	69,9 ± 1,9	29,8 ± 3,1	141,7 ± 1,1	102,7 ± 7,6
[PdCl <sub>2</sub> {(S,S)-iPr <sub>2</sub> eddp}]	>200	193,3 ± 1,7	>200	>200	>200
[PdCl <sub>2</sub> {(S,S)-iBu <sub>2</sub> eddp}]	>200	139,5 ± 4,6	169,3 ± 3,5	>200	182,9 ± 2,4
[PdCl <sub>2</sub> {(S,S)-cPe <sub>2</sub> eddp}]	186,6 ± 1,9	94,7 ± 2,2	92,0 ± 2,8	175,4 ± 2,0	143,9 ± 2,0
[PdCl <sub>2</sub> {(S,S)-Cy <sub>2</sub> eddp}]	127,0 ± 7,9	68,0 ± 4,9	61,8 ± 4,4	154,5 ± 2,7	124,9 ± 0,3
[PtCl <sub>2</sub> {(S,S)-iPr <sub>2</sub> eddp}]	68,1 ± 4,8	52,5 ± 6,4	29,2 ± 4,7	124,3 ± 15,6	101,2 ± 9,7
[PtCl <sub>2</sub> {(S,S)-iBu <sub>2</sub> eddp}]	56,4 ± 8,6	46,0 ± 5,6	23,5 ± 1,4	63,8 ± 2,4	60,6 ± 11,1
[PtCl <sub>4</sub> {(S,S)-iPr <sub>2</sub> eddp}]	30,5 ± 2,5	13,7 ± 3,2	12,3 ± 2,6	80,2 ± 24,1	71,3 ± 21,7
[PtCl <sub>4</sub> {(S,S)-iBu <sub>2</sub> eddp}]	51,8 ± 9,9	36,0 ± 5,4	26,4 ± 1,0	91,0 ± 6,2	100,6 ± 6,8
[PtCl <sub>4</sub> (Pe <sub>2</sub> eddp)]*	16,3 ± 3,0	5,9 ± 2,0	n.o.	17,5 ± 6,8	11,1 ± 5,2
cisplatina	4,5 ± 0,3	5,8 ± 0,3	4,7 ± 0,3	33,6	26,5 ± 5,7

<sup>a</sup>Srednja vrednost ± SD za tri eksperimenta; n.o. = nije određeno.

\* preuzeto iz [20]

#### 4.6.2. Aktivnost kompleksa platine(IV) i platine(II) [PtCl<sub>4</sub>{(S,S)-iPr<sub>2</sub>eddp}], [PtCl<sub>4</sub>{(S,S)-iBu<sub>2</sub>eddp}], [PtCl<sub>2</sub>{(S,S)-iPr<sub>2</sub>eddp}] i [PtCl<sub>2</sub>{(S,S)-iBu<sub>2</sub>eddp}]

Kompleksi platine(II) i platine(IV) ([PtCl<sub>2</sub>{(S,S)-iPr<sub>2</sub>eddp}], [PtCl<sub>2</sub>{(S,S)-iBu<sub>2</sub>eddp}]), ([PtCl<sub>4</sub>{(S,S)-iPr<sub>2</sub>eddp}] i [PtCl<sub>4</sub>{(S,S)-iBu<sub>2</sub>eddp}]) imaju mnogo veću aktivnost u odnosu na odgovarajuće ligande prekursore (Slika 4.12.). Pokazalo se takođe da antiproliferativna aktivnost zavisi od doze koja je upotrebljena. U slučaju kompleksa platine(II) supstitucija izopropil grupe izobutil grupom ([PtCl<sub>2</sub>{(S,S)-iPr<sub>2</sub>eddp}] →

[PtCl<sub>2</sub>{(S,S)-iBu<sub>2</sub>eddip}] je rezultovala povećanjem antiproliferativne aktivnosti prema sve tri maligne ćelijske linije, kao i kod PBMC i stimulisanih PBMC ćelija. Zamena izopropil grupe izobutil grupom u slučaju kompleksa platine(IV) [PtCl<sub>4</sub>{(S,S)-iPr<sub>2</sub>eddip}] → [PtCl<sub>4</sub>{(S,S)-iBu<sub>2</sub>eddip}] je pak dovela do smanjenja citotoksičnosti prema svim odabranim ćelijskim linijama. Treba naglasiti da su kompleksi platine u višem oksidacionom stanju [PtCl<sub>4</sub>{(S,S)-iPr<sub>2</sub>eddip}] i [PtCl<sub>4</sub>{(S,S)-iBu<sub>2</sub>eddip}] pokazali veću citotoksičnost prema svim ćelijskim linijama u poređenju sa odgovarajućim kompleksima platine(II) ([PtCl<sub>2</sub>{(S,S)-iPr<sub>2</sub>eddip}] i [PtCl<sub>2</sub>{(S,S)-iBu<sub>2</sub>eddip}], (Tabela 4.15.). U ranijim istraživanjima zapaženo je isto ponašanje sličnih kompleksa platine(II) i platine(IV) prema istim ćelijskim linijama [20]. *In vitro* antitumorske aktivnosti [PtCl<sub>4</sub>(Pe<sub>2</sub>eddp)] i cisplatine su uključene u Tabelu 4.15. radi poređenja. Najaktivniji kompleks iz ove serije [PtCl<sub>4</sub>{(S,S)-iPr<sub>2</sub>eddip}], je 2-4 puta manje aktivan nego [PtCl<sub>4</sub>(Pe<sub>2</sub>eddp)]. Kompleks [PtCl<sub>4</sub>{(S,S)-iPr<sub>2</sub>eddip}] pokazuje najveću aktivnost prema ćelijama leukemije K562, što je polovina vrednosti antitumorske aktivnosti koju je pokazao kompleks [PtCl<sub>4</sub>(Pe<sub>2</sub>eddp)] koji ima aktivnost uporedivu sa cisplatinom prema K562 ćelijama.

#### 4.6.3. Aktivnost kompleksa paladijuma(II) [PdCl<sub>2</sub>{(S,S)-iPr<sub>2</sub>eddip}], [PdCl<sub>2</sub>{(S,S)-iBu<sub>2</sub>eddip}], [PdCl<sub>2</sub>{(S,S)-cPe<sub>2</sub>eddip}], [PdCl<sub>2</sub>{(S,S)-Cy<sub>2</sub>eddip}]

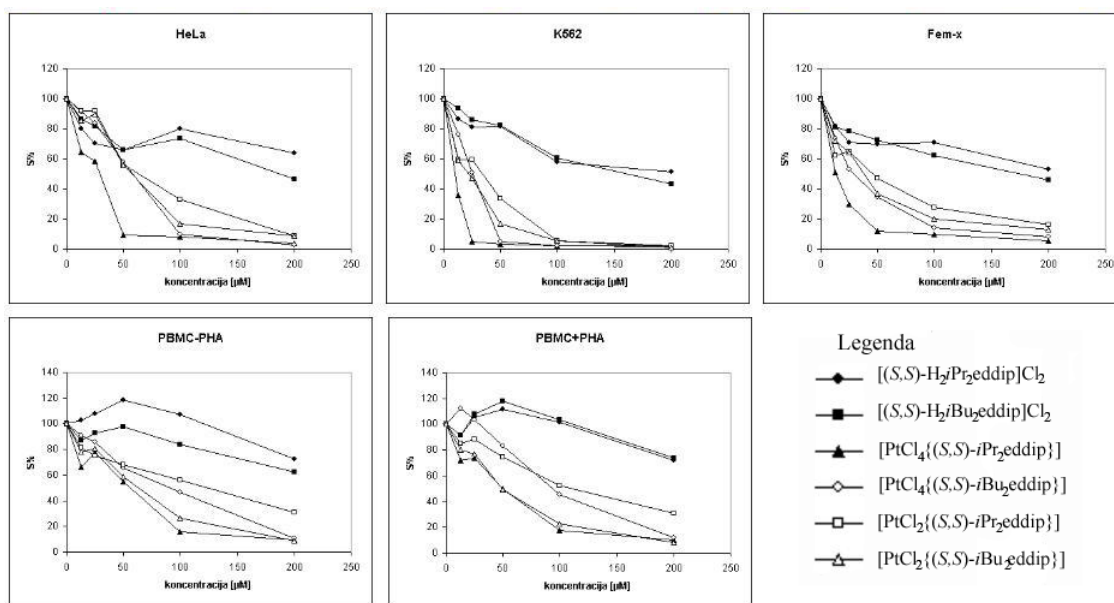
Estar [(S,S)-H<sub>2</sub>Cy<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub> je duplo aktivniji prema K562 ćelijama nego odgovarajući kompleks paladijuma(II), [PdCl<sub>2</sub>{(S,S)-Cy<sub>2</sub>eddip}]. [(S,S)-H<sub>2</sub>Cy<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub> je pokazao citotoksičnost sličnu jedinjenju [PtCl<sub>2</sub>{(S,S)-iPr<sub>2</sub>eddip}]. Svi ispitivani paladijumovi kompleksi pokazuju srednju aktivnost, a najaktivniji kompleks [PdCl<sub>2</sub>{(S,S)-Cy<sub>2</sub>eddip}] ima oko 10 puta manju aktivnost nego cisplatina prema K562 ćelijama Tabela 4.15.

U ovom slučaju, kao i kod liganada prekursora, isto važi da, kada se ciklopentil grupa supstituiše sa cikloheksil grupom antiproliferativna aktivnost prema svim ciljnim

ćelijama raste. Kompleks [PdCl<sub>2</sub>{(S,S)-iBu<sub>2</sub>eddip}] je malo aktivniji od kompleksa [PdCl<sub>2</sub>{(S,S)-iPr<sub>2</sub>eddip}] (Slika 4.13.), tako da kada se izobutil grupa supstituiše sa izopropil, citotoksično dejstvo opada. Naime, kako se povećava lipofilnost

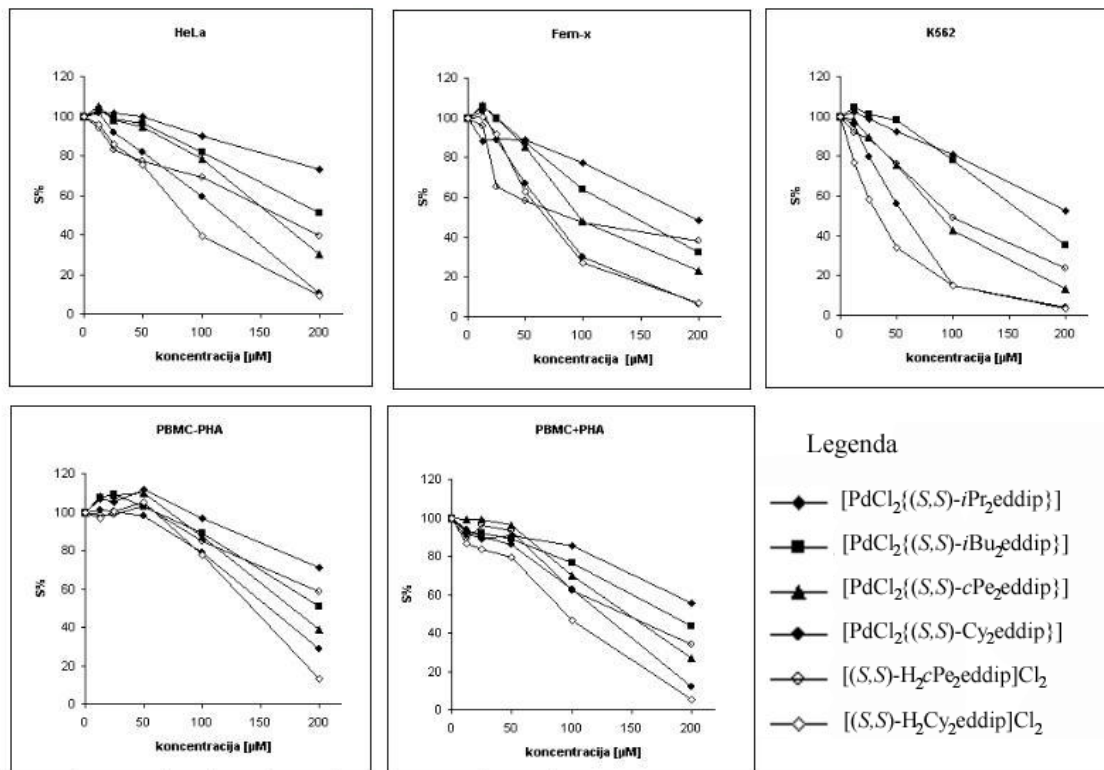
estarskih grupa ( $Cy > cPe > iBu > iPr$ ), aktivnost ispitivanih supstanci raste, što se može videti iz Tabele 4.15.

Ispitivani kompleksi paladijuma(II) su pokazali znatno nižu antiproliferativnu aktivnost nego odgovarajući kompleksi platine(II) i platine(IV), a to je u skladu sa većinom objavljenih rezultata u literaturi. Na osnovu  $IC_{50}$  vrednosti može se videti da je najaktivnije jedinjenje platine(IV) -  $[PtCl_4\{(S,S)-iPr_2eddip\}]$  oko pet puta aktivnije prema K562 ćelijskoj liniji nego najaktivniji kompleks paladijuma(II) -  $[PdCl_2\{(S,S)-Cy_2eddip\}]$ , prema istoj ćelijskoj liniji. Kompleks platine(II) koji je pokazao najveću aktivnost prema K562 ćelijskoj liniji -  $[PtCl_2\{(S,S)-iBu_2eddip\}]$ , je oko tri puta aktivniji od istog kompleksa paladijuma(II) -  $[PdCl_2\{(S,S)-Cy_2eddip\}]$ , prema istoj ćelijskoj liniji. Iako su objavljeni rezultati o visokoj citotoksičnosti pojedinih kompleksa paladijuma(II) [74-80], rezultati dobijeni u ovom radu potvrđuju najčešći trend, da zbog labilnosti kompleksi paladijuma(II) ipak pokazuju umerenu do slabu antitumorsku aktivnost u odnosu na komplekse platine(II) i platine(IV).



Slika 4.12. Reprezentativni grafici preživljavanja HeLa, Fem-x, K562 ćelija, kao i normalnih PBMC i stimulisanih PBMC+PHA ćelija nakon 72h ćelijskog rasta u prisustvu ispitivanih supstanci:  $[(S,S)-H_2iPr_2eddip]Cl_2$ ,  $[(S,S)-H_2iBu_2eddip]Cl_2$ ,  $[PtCl_4\{(S,S)-iPr_2eddip\}]$ ,  $[PtCl_4\{(S,S)-iBu_2eddip\}]$ ,  $[PtCl_2\{(S,S)-iPr_2eddip\}]$ ,  $[PtCl_2\{(S,S)-iBu_2eddip\}]$ .

I



Slika 4.13. Reprezentativni grafici preživljavanja HeLa, Fem-x, K562 ćelija, kao i normalnih PBMC i stimulisanih PBMC+PHA ćelija nakon 72h ćelijskog rasta u prisustvu ispitivanih supstanci:  $[\text{PdCl}_2\{(S,S)\text{-}i\text{Pr}_2\text{eddip}\}]$ ,  $[\text{PdCl}_2\{(S,S)\text{-}i\text{Bu}_2\text{eddip}\}]$ ,  $[\text{PdCl}_2\{(S,S)\text{-}c\text{Pe}_2\text{eddip}\}]$ ,  $[\text{PdCl}_2\{(S,S)\text{-}C\text{y}_2\text{eddip}\}]$ ,  $[(S,S)\text{-}H_2c\text{Pe}_2\text{eddip}]\text{Cl}_2$ ,  $[(S,S)\text{-}H_2C\text{y}_2\text{eddip}]\text{Cl}_2$ .

#### 4.6.4. Selektivnost ispitivanih jedinjenja

Kompleksi platine  $[\text{PtCl}_2\{(S,S)\text{-}i\text{Pr}_2\text{eddip}\}]$ ,  $[\text{PtCl}_2\{(S,S)\text{-}i\text{Bu}_2\text{eddip}\}]$ ,  $[\text{PtCl}_4\{(S,S)\text{-}i\text{Pr}_2\text{eddip}\}]$  i  $[\text{PtCl}_4\{(S,S)\text{-}i\text{Bu}_2\text{eddip}\}]$  su pokazali priličnu selektivnost. Naime, kada posmatramo komplekse platine u različitim oksidacionim stanjima, ali sa istim ligandima  $[\text{PtCl}_2\{(S,S)\text{-}i\text{Pr}_2\text{eddip}\}]$  i  $[\text{PtCl}_4\{(S,S)\text{-}i\text{Pr}_2\text{eddip}\}]$ , odnosno,  $[\text{PtCl}_2\{(S,S)\text{-}i\text{Bu}_2\text{eddip}\}]$  i  $[\text{PtCl}_4\{(S,S)\text{-}i\text{Bu}_2\text{eddip}\}]$ , možemo zaključiti da veću selektivnost imaju kompleksi platine(IV). Zapaženo je i da je kompleks  $[\text{PtCl}_2\{(S,S)\text{-}$

*i*Bu<sub>2</sub>eddip}} aktivniji od kompleksa [PtCl<sub>2</sub>{(S,S)-*i*Pr<sub>2</sub>eddip}], ali je zato manje selektivan. Takođe je primećeno da je selektivnost kompleksa [PtCl<sub>4</sub>{(S,S)-*i*Pr<sub>2</sub>eddip}} veća prema PBMC, nego kada su upotrebljene stimulisane PBMC, dok je suprotan trend opažen kod kompleksa [PtCl<sub>4</sub>{(S,S)-*i*Bu<sub>2</sub>eddip}}]. Veoma visoka selektivnost uočena je kod kompleksa platine [PtCl<sub>4</sub>{(S,S)-*i*Pr<sub>2</sub>eddip}}] prema K562 i Fem-x ćelijama (Tabela 4.16.).

Tabela 4.16. Selektivnost ispitivanih supstanci u antitumorskom dejstvu

Kompleks	IC <sub>50</sub> (PBMC)/IC <sub>50</sub> (ćelijska linija)			IC <sub>50</sub> (PBMC+PHA)/IC <sub>50</sub> (ćelijska linija)		
	Ćelijska linija					
	HeLa	K562	Fem-x	HeLa	K562	Fem-x
[(S,S)-H <sub>2</sub> <i>i</i> Pr <sub>2</sub> eddip]Cl <sub>2</sub>	n.o.	n.o.	n.o.	n.o.	n.o.	n.o.
[(S,S)-H <sub>2</sub> <i>i</i> Bu <sub>2</sub> eddip]Cl <sub>2</sub>	1,11	1,11	1,12	1,11	1,11	1,12
[(S,S)-H <sub>2</sub> <i>c</i> Pe <sub>2</sub> eddip]Cl <sub>2</sub>	1,17	2,42	2,23	0,90	1,87	1,73
[(S,S)-H <sub>2</sub> Cy <sub>2</sub> eddip]Cl <sub>2</sub>	1,59	4,75	2,03	1,15	3,45	1,47
[PtCl <sub>2</sub> {(S,S)- <i>i</i> Pr <sub>2</sub> eddip}}]	1,82	4,25	2,37	1,49	3,46	1,93
[PtCl <sub>2</sub> {(S,S)- <i>i</i> Bu <sub>2</sub> eddip}}]	1,13	2,71	1,39	1,07	2,58	1,32
[PtCl <sub>4</sub> {(S,S)- <i>i</i> Pr <sub>2</sub> eddip}}]	2,63	6,54	5,86	2,34	5,82	5,21
[PtCl <sub>4</sub> {(S,S)- <i>i</i> Bu <sub>2</sub> eddip}}]	1,76	3,45	2,67	1,94	3,81	2,79
[PdCl <sub>2</sub> {(S,S)- <i>i</i> Pr <sub>2</sub> eddip}}]	n.o.	n.o.	1,04	n.o.	n.o.	1,04
[PdCl <sub>2</sub> {(S,S)- <i>i</i> Bu <sub>2</sub> eddip}}]	n.o.	1,18	1,43	0,91	1,08	1,31
[PdCl <sub>2</sub> {(S,S)- <i>c</i> Pe <sub>2</sub> eddip}}]	0,94	1,91	1,85	0,77	1,56	1,52
[PdCl <sub>2</sub> {(S,S)-Cy <sub>2</sub> eddip}}]	1,22	2,50	2,27	0,98	2,02	1,84

n.o. – nije određeno

Kompleksi paladijuma(II) pokazuju nisku selektivnost između tumorskih ćelijskih linija i normalnih ćelija krvi PBMC (Tabela 4.16.). Najselektivnije jedinjenje od kompleksa je [PdCl<sub>2</sub>{(S,S)-Cy<sub>2</sub>eddip}], prema K562 ćelijama (IC<sub>50</sub>(PBMC)/IC<sub>50</sub>(K562) = 2,5; IC<sub>50</sub>(PBMC+PHA)/IC<sub>50</sub>(K562) = 2,0), ali najveću selektivnost ipak ima i najaktivnije jedinjenje [(S,S)-H<sub>2</sub>Cy<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub>, prema istoj ćelijskoj liniji (IC<sub>50</sub>(PBMC)/IC<sub>50</sub>(K562) = 4,7; IC<sub>50</sub>(PBMC+PHA)/IC<sub>50</sub>(K562) = 3,4). Radi poređenja, selektivnost cisplatine je IC<sub>50</sub>(PBMC)/IC<sub>50</sub>(K562) = 5,8; IC<sub>50</sub>(PBMC+PHA)/IC<sub>50</sub>(K562)

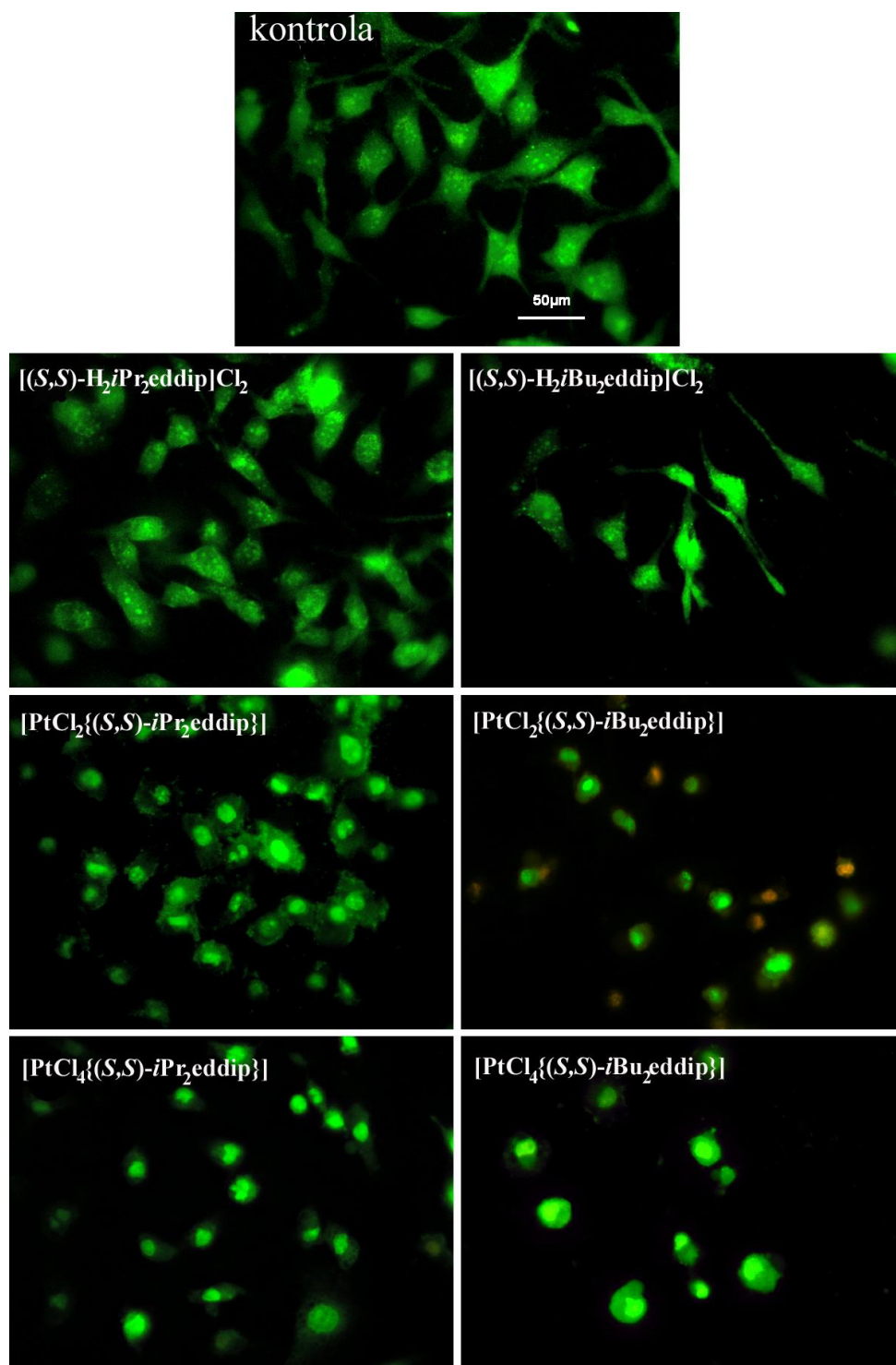


= 4,6, a za najaktivniji kompleks  $[\text{PtCl}_4\{(S,S)\text{-}i\text{Pr}_2\text{eddip}\}]$ , je  $\text{IC}_{50}(\text{PBMC})/\text{IC}_{50}(\text{K562}) = 6,5$ ;  $\text{IC}_{50}(\text{PBMC}+\text{PHA})/\text{IC}_{50}(\text{K562}) = 5,8$ .

#### **4.6.5. Morfologija HeLa ćelija tretiranih Pt(IV) i Pt(II) kompleksima**

Najveću aktivnost pokazali su kompleksi platine zbog čega su i odabrani za utvrđivanje morfologije HeLa ćelija pod njihovim dejstvom.

Mikrofotografije AO-EB obojenih HeLa ćelija koje su prethodno tretirane ispitivanim supstancama tokom 24 h u koncentracijama duplo većim od  $\text{IC}_{50}$  vrednosti za 72 h dejstva su date na Slici 4.14.  $[(S,S)\text{-}H_2i\text{Pr}_2\text{eddip}]\text{Cl}_2$  ne pokazuje nikakvu aktivnost prema ćelijskim linijama, a  $[(S,S)\text{-}H_2i\text{Bu}_2\text{eddip}]\text{Cl}_2$  pokazuje vrlo malu aktivnost i to bez znakova apoptoze i nekroze. Kompleksi  $[\text{PtCl}_2\{(S,S)\text{-}i\text{Bu}_2\text{eddip}\}]$ ,  $[\text{PtCl}_4\{(S,S)\text{-}i\text{Pr}_2\text{eddip}\}]$  i  $[\text{PtCl}_4\{(S,S)\text{-}i\text{Bu}_2\text{eddip}\}]$  indukuju apoptozu koja se može prepoznati kondenzacijom hromatina i/ili fragmentacijom ćelije. Kompleks  $[\text{PtCl}_2\{(S,S)\text{-}i\text{Pr}_2\text{eddip}\}]$  je indukovao kondenzaciju hromatina u HeLa ćelijama, ali u suprotnosti sa akcijom kompleksa  $[\text{PtCl}_2\{(S,S)\text{-}i\text{Bu}_2\text{eddip}\}]$ ,  $[\text{PtCl}_4\{(S,S)\text{-}i\text{Pr}_2\text{eddip}\}]$  i  $[\text{PtCl}_4\{(S,S)\text{-}i\text{Bu}_2\text{eddip}\}]$  koji izazivaju zaokrugljivanje ćelija, kompleks  $[\text{PtCl}_2\{(S,S)\text{-}i\text{Pr}_2\text{eddip}\}]$  je uticao na promenu morfologije HeLa ćelija, koje su postale nepravilnijeg oblika, što sugeriše razaranje ćelija.



Slika 4.14. Etidijum bromidom i akridin oranžom obojene ćelije prethodno tretirane ligandima prekursorima i kompleksima platine(IV/II) 24 h, HeLa ćelije: kontrola; posle delovanja liganada prekursora  $[(S,S)\text{-H}_2i\text{Pr}_2\text{eddip}]\text{Cl}_2$  i  $[(S,S)\text{-H}_2i\text{Bu}_2\text{eddip}]\text{Cl}_2$ , kompleksa platine(II)  $[\text{PtCl}_2\{(S,S)\text{-}i\text{Pr}_2\text{eddip}\}]$  i  $[\text{PtCl}_2\{(S,S)\text{-}i\text{Bu}_2\text{eddip}\}]$  i kompleksa platine(IV)  $[\text{PtCl}_4\{(S,S)\text{-}i\text{Pr}_2\text{eddip}\}]$  i  $[\text{PtCl}_4\{(S,S)\text{-}i\text{Bu}_2\text{eddip}\}]$ .

U poređenju sa predhodnim radom sa veoma sličnim kompleksima platine [20], nađeno je da kompleks platine(II) sa dva hloro liganda i *NN* bidentatno vezanim  $R_2$ edda-tipom estra,  $[PtCl_2(Bu_2eddp)]$  indukuje apoptozu u slučaju HeLa i K562 ćelija. U ovom radu jedan kompleks platine(II) sa dva hloro liganda i *NN* bidentatno vezanim  $R_2$ edda-tipom estra:  $[PtCl_2\{(S,S)-iBu_2eddip\}]$  indukuje apoptozu, a za drugi takav kompleks:  $[PtCl_2\{(S,S)-iPr_2eddip\}]$  primećeno je da indukuje razaranje ćelija. Na osnovu ovoga se može se zaključiti da lipofilniji ligandi u slučaju ovako sličnih kompleksa platine(II) pre izazivaju željenu ćelijsku smrt – apoptozu.

U literaturi [20], takođe se može naći morfologija smrti za slična jedinjenja platine(IV) sa četiri hloro liganda i *NN* bidentatno vezanim  $R_2$ edda-tipom estra -  $[PtCl_4(Bu_2eddp)]$  i  $[PtCl_4(Pr_2eddp)]$ . Nađeno je da  $[PtCl_4(Bu_2eddp)]$  indukuje apoptozu u vidu kondenzovanja ili fragmentisanja HeLa i K562 ćelija. Za  $[PtCl_4(Pr_2eddp)]$  je isto primećeno da indukuje kondenzaciju hromatina kod HeLa ćelija, dok posle dejstva na ćelije K562, mogla se zapaziti fragmentacija ćelija u tri skoro jednaka dela. Rezultati ispitivanih kompleksa u okviru ove disertacije su u saglasnosti sa opisanim podacima gorenavedenih jedinjenja, jer i kompleksi  $[PtCl_4\{(S,S)-iPr_2eddip\}]$  i  $[PtCl_4\{(S,S)-iBu_2eddip\}]$  indukuju kondenzaciju hromatina.

## **5. Zaključak**

## 5. Zaključak

U ovoj doktorskoj disertaciji opisane su sinteze, karakterizacija i antiproliferativna aktivnost kompleksa platine(IV), platine(II) i paladijuma(II) sa estrima etilendiamin-*N,N'*-di-3-propanske kiseline ( $H_2eddp$ ), (*S,S*)-etilendiamin-*N,N'*-di-2-propanske kiseline ((*S,S*)- $H_2eddp$ ) i (*S,S*)-etilendiamin-*N,N'*-di-2-(4-metil)-pentanske kiseline ((*S,S*)- $H_2eddl$ ).

Sintetisano je i okarakterisano osam novih estara i to: [(*S,S*)- $H_2iPr_2eddp$ ] $Cl_2$ , [(*S,S*)- $H_2iBu_2eddp$ ] $Cl_2$ , [(*S,S*)- $H_2cPe_2eddp$ ] $Cl_2$ , [(*S,S*)- $H_2Cy_2eddp$ ] $Cl_2$ , [ $H_2iPr_2eddp$ ] $Cl_2$ , [ $H_2iBu_2eddp$ ] $Cl_2$ , [(*S,S*)- $H_2iPr_2eddl$ ] $Cl_2$ , [(*S,S*)- $H_2iBu_2eddl$ ] $Cl_2$ ; pet novih kompleksa platine(IV): [ $PtCl_4\{(S,S)-iPr_2eddp\}$ ], [ $PtCl_4\{(S,S)-iBu_2eddp\}$ ], [ $PtCl_4\{(S,S)-cPe_2eddp\}$ ], [ $PtCl_4(iPr_2eddp)$ ] i [ $PtCl_4(iBu_2eddp)$ ]; tri nova kompleksa platine(II) i to: [ $PtCl_2\{(S,S)-iPr_2eddp\}$ ], [ $PtCl_2\{(S,S)-iBu_2eddp\}$ ] i [ $PtCl_2\{(S,S)-cPe_2eddp\}$ ], kao i sedam novih kompleksa paladijuma(II): [ $PdCl_2\{(S,S)-iPr_2eddp\}$ ], [ $PdCl\{(S,S)-iPreddip\}$ ], [ $PdCl_2\{(S,S)-iBu_2eddp\}$ ], [ $PdCl_2\{(S,S)-cPe_2eddp\}$ ], [ $PdCl_2\{(S,S)-Cy_2eddp\}$ ], [ $PdCl_2\{(S,S)-iPr_2eddl\}$ ] i [ $PdCl_2\{(S,S)-iBu_2eddl\}$ ].

Sva dobijena jedinjenja okarakterisana su elementalnom analizom, infracrvenom i NMR spektroskopijom. Za sedam jedinjenja rađena je rendgenostrukturalna analiza. DFT proračuni rađeni su za teorijski moguće izomere pet kompleksa paladijuma(II): [ $PdCl_2\{(S,S)-R_2eddp\}$ ] ( $R = iPr, iBu, cPe, Cy$ ) i [ $PdCl\{(S,S)-iPreddip\}$ ].

Na osnovu ovih analiza je potvrđeno sledeće:

1. Rezultati elementalnih analiza su u saglasnosti sa pretpostavljenom stehiometrijom jedinjenja.
2. Infracrveni spektri upućuju na bidentatnu koordinaciju preko azotovih atoma za centralni metalni atom, a u slučaju kompleksa [ $PdCl\{(S,S)-iPreddip\}$ ] IC spektar pokazuje dve trake za karbonilnu grupu, što upućuje na to da je došlo do hidrolize jedne estarske izopropil grupe, odnosno, na koordinaciju kiseonikovog atoma za centralni metalni jon, a time i na tridentatnost liganada.
3. NMR spektri su takođe u saglasnosti sa strukturama svih jedinjenja. Na svim spektrima kompleksa primećuje se pomeranje signala metilenskih protona

etilendiaminskog dela molekula prema višem magnetnom polju (u odnosu na spektre liganada), što ukazuje na bidentatnu koordinaciju preko azotovih atoma. U slučaju kompleksa platine(IV) primećen je jedan set signala, dok se u slučaju platina(II) i paladijum(II) kompleksa mogu primetiti po dva seta signala, što ukazuje na formiranje diastereoizomera usled nastajanja novih stereocentara na azotovim atomima. U slučaju kompleksa  $[\text{PdCl}\{(S,S)\text{-}i\text{Preddip}\}]$  uočen je signal u  $^{13}\text{C}$  NMR spektru za karbonilni ugljenikov atom na daleko većoj vrednosti hemijskog pomeranja, što ukazuje na koordinaciju kiseonikovog atoma za centralni metalni jon.

4. Difrakcijom X-zraka na pogodnim kristalima za sedam jedinjenja potvrđene su njihove pretpostavljene strukture. Estri grade vodonične veze koje su značajne za način pakovanja. U slučaju kompleksa  $[\text{PtCl}_4\{(S,S)\text{-}i\text{Pr}_2\text{eddip}\}]$ ,  $[\text{PtCl}_4\{(S,S)\text{-}c\text{Pe}_2\text{eddip}\}]$  i  $[\text{PdCl}\{(S,S)\text{-}i\text{Preddip}\}]$  dobijeni su  $(R,R)$  izomeri.
5. DFT proračuni su pokazali da u slučaju bidentatno koordinovanih kompleksa paladijuma(II) nastaje dva diastereoizomera sličnih po energiji, a to su  $(R,R)$  i  $(R,S)$  izomeri. U slučaju  $[\text{PdCl}\{(S,S)\text{-}i\text{Preddip}\}]$  DFT proračuni su pokazali da je rendgenostrukturno određeni  $(R,R)$  izomer i energetski najpovoljniji.

*In vitro* antiproliferativna aktivnost određena je za dvanaest jedinjenja: četiri liganda prekursora,  $[(S,S)\text{-H}_2i\text{Pr}_2\text{eddip}]\text{Cl}_2$ ,  $[(S,S)\text{-H}_2i\text{Bu}_2\text{eddip}]\text{Cl}_2$ ,  $[(S,S)\text{-H}_2c\text{Pe}_2\text{eddip}]\text{Cl}_2$  i  $[(S,S)\text{-H}_2\text{Cy}_2\text{eddip}]\text{Cl}_2$ , po dva kompleksa platine(IV) i platine(II):  $[\text{PtCl}_4\{(S,S)\text{-}i\text{Pr}_2\text{eddip}\}]$ ,  $[\text{PtCl}_4\{(S,S)\text{-}i\text{Bu}_2\text{eddip}\}]$ ,  $[\text{PtCl}_2\{(S,S)\text{-}i\text{Pr}_2\text{eddip}\}]$  i  $[\text{PtCl}_2\{(S,S)\text{-}i\text{Bu}_2\text{eddip}\}]$  i četiri kompleksa paladijuma(II):  $[\text{PdCl}_2\{(S,S)\text{-}i\text{Pr}_2\text{eddip}\}]$ ,  $[\text{PdCl}_2\{(S,S)\text{-}i\text{Bu}_2\text{eddip}\}]$ ,  $[\text{PdCl}_2\{(S,S)\text{-}c\text{Pe}_2\text{eddip}\}]$  i  $[\text{PdCl}_2\{(S,S)\text{-}\text{Cy}_2\text{eddip}\}]$ . Nađeno je da je najaktivnije jedinjenje  $[\text{PtCl}_4\{(S,S)\text{-}i\text{Pr}_2\text{eddip}\}]$ . Ovo jedinjenje najaktivnije je prema K562 ćelijama i pokazuje upola manju aktivnost od cisplatine. Ujedno  $[\text{PtCl}_4\{(S,S)\text{-}i\text{Pr}_2\text{eddip}\}]$  pokazuje veliku selektivnost prema K562 i Fem-x ćelijama. Kompleksi platine(II) su takođe pokazali značajnu antitumorsku aktivnost i selektivnost. Međutim, kompleksi paladijuma(II) pokazuju umerenu aktivnost prema upotrebljenim ćelijskim linijama. Generalno je primećeno da, kako se povećava lipofilnost estarskih grupa ( $\text{Cy} > c\text{Pe} > i\text{Bu} > i\text{Pr}$ ), aktivnost ispitivanih supstanci raste.

## **6. Reference**

## 6. Reference

- [1] T. J. Sabo, S. R. Grgurić-Šipka, S. R. Trifunović, *Synth. React. Inorg. Met.-org. Chem.*, **32** (2002) 1661.
- [2] F. C. Bersworth, British Patent 723,316 (1955).
- [3] D. B. Haydock, T. P. C. Mulholland, *J. Chem. Soc. C* (1971) 2389.
- [4] A. M. Sargeson, D. A. Buckingham, I. E. Maxwell, *Inorg. Chem.*, **9** (1970) 2663.
- [5] D. A. Buckingham, I. E. Maxwell, A. M. Sargeson, M. R. Snow, *J. Am. Chem. Soc.*, **92** (1970) 3617.
- [6] J. R. Golligly, C. J. Hawkins, *Inorg. Chem.*, **9** (1970) 576.
- [7] B. E. Douglas, D. Radanović, *Coord. Chem. Rev.*, **124** (1993) 139.
- [8] C. F. Liu, *Inorg. Chem.*, **3** (1964) 680.
- [9] J. N. Jolley, A. I. Yanovsky, L. R. Kelland, K. B. Nolan, *J. Inorg. Biochem.*, **83** (2001) 91.
- [10] M. Mullaney, S. Chang, R. E. Norman, *Inorg. Chim. Acta.*, **265** (1997) 275.
- [11] G. N. Kaluđerović, G. A. Bogdanović, T. J. Sabo, *J. Coord. Chem.*, **55** (2002) 817.
- [12] V. M. Đinović, G. A. Bogdanović, S. Novaković, T. J. Sabo, *J. Coord. Chem.*, **57** (2004) 535.
- [13] T. J. Sabo, G. N. Kaluđerović, D. Poleti, Lj. Karanović, A. Boccarelli, F. Cannito, G. Natile, *J. Inorg. Biochem.*, **98** (2004) 1378.
- [14] V. M. Djinovic, L. T. Mancic, G. A. Bogdanovic, P. J. Vulic, G. del Rosario, T. J. Sabo, O. B. Milosevic, *J. Mater. Res.*, **20** (2005) 102.
- [15] G. N. Kaluđerović, V. M. Đinovic, Z. Juranić, T. Stanojković, T. J. Sabo, *J. Coord. Chem.*, **59** (2006) 815.
- [16] G. N. Kaluđerović, T. J. Sabo, *Polyhedron*, **21** (2002) 2277.
- [17] T. J. Sabo, G. N. Kaluđerović, S. R. Grgurić-Šipka, F. W. Heinemann, S. R. Trifunović, *Inorg. Chem. Comm.*, **7** (2004) 241.
- [18] G. N. Kaluđerović, H. Schmidt, S. Schwieger, Ch. Wagner, R. Paschke, A. Dietrich, T. Mueller, D. Steinborn, *Inorg. Chim. Acta.*, **361** (2008) 1395.
- [19] G. N. Kaluđerović, H. Schmidt, Ch. Wagner, D. Steinborn, *Acta Cryst.*, **E63** (2007) m1985.



- [20] G. N. Kaluđerović, V. M. Đinović, Z. D. Juranić, T. P. Stanojković, T. J. Sabo, *J. Inorg. Biochem.*, **99** (2005) 488.
- [21] M. Kaplun, M. Sandström, D. Boström, A. Shchukarev, P. Peresson, *Inorg. Chim. Acta* **358** (2005) 527.
- [22] D. J. Robinson, C. H. L. Kennard, *J. Chem. Soc. A* (1970) 1008.
- [23] X.-M. Luo, X.-H. Chen, S. Shanmuga Sundara Raj, H.-K. Fun, L.-G. Zhu, *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.*, **55** (1999) 1220.
- [24] S. Baggio, L. M. Amzel, L. N. Becka, *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.*, **26** (1970) 1698.
- [25] J. R. Wiesner, E. C. Lingafelter: *Inorg. Chem.*, **5** (1966) 1770.
- [26] I. A. Baidina, N. V. Podberezskaya, V. V. Bakakin, E. V. Golubovskaya, N. A. Shestakova, G. D. Malchikov, *J. Struct. Chem.*, **20** (1979) 463.
- [27] I. A. Baidina, N. V. Podberezskaya, S. V. Borisov, *J. Struct. Chem.*, **21** (1980), 659.
- [28] V. Z. Pletnev, Yu. A. Zolotarev, N. M. Galitskii, A. I. Verenich, *J. Struct. Chem.*, **33** (1992) 98.
- [29] G. N. Kaluđerović, H. Schmidt, Ch. Wagner, K. Merzweiler, D. Steinborn, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **72** (2007) 560.
- [30] A. L. Spek, *J. Appl. Crystallogr.*, **36** (2003) 7.
- [31] D. Cremer, J. A. Pople, *J. Am. Chem. Soc.*, **97** (1975) 1354.
- [32] D. Cremer: *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.*, **40** (1984) 498.
- [33] M. A. Jakupec, M. Galanski, V. B. Arion, Ch. G. Hartinger, B. K. Keppler, *Dalton Trans.*, (2008) 183.
- [34] D. Lebwohl, R. Canetta, *Eur. J. Cancer*, **33** (1998) 1522.
- [35] D. P. Gately, S. B. Howell, *Br. J. Cancer*, **67** (1993) 1171.
- [36] G. Chu, *J. Biol. Chem.*, **269** (1994) 787.
- [37] K. Wang, J. Lu, R. Li, *Coord. Chem. Rev.*, **151** (1996) 53.
- [38] T. Hambley, *Coord. Chem. Rev.*, **166** (1997) 181.
- [39] E. R. Jamieson, S. J. Lippard, *Chem. Rev.*, **99** (1999) 2467.
- [40] P. Jordan, M. Carmo-Fonseca, *Cell. Mol. Life Sci.*, **57** (2000) 1299.
- [41] S. E. Miller, D. A. House, *Inorg. Chim. Acta*, **166** (1989) 189.

- [42] T. G. Appleton, J. R. Hall, S. F. Ralph, C. S. M. Thompson, *Inorg. Chem.*, **28** (1989) 1989.
- [43] S. J. Berners-Price, T. A. Frenkiel, U. Frey, J. D. Ranford, P. J. Sadler, *J. Chem. Soc.-Chem. Commun.*, (1992) 789.
- [44] S. E. Miller, D. A. House, *Inorg. Chim. Acta*, **187** (1991) 125.
- [45] R. P. Pérez, *Eur. J. Cancer*, **34** (1998) 1535.
- [46] E. L. M. Lempers, J. Reedijk, *Adv. Inorg. Chem.*, **37** (1991) 175.
- [47] B. Rosenberg, L. VanCamp, T. Krigas, *Nature (London)*, **205** (1965) 698.
- [48] B. Rosenberg, L. VanCamp, J. E. Trosko, V. H. Mansour, *Nature (London)*, **222** (1969) 385.
- [49] L. Kelland, *Nat. Rev. Cancer* **7** (2007) 573.
- [50] H. Choy, *Expet. Rev. Anticancer Ther.*, **6** (2006) 973.
- [51] M. Galanski, V. B. Arion, M. A. Jakupec, B. K. Keppler, *Curr. Pharm. Des.*, **9** (2003) 2078.
- [52] C. X. Zhang, S. J. Lippard, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **7** (2003) 481.
- [53] M. D. Hall, T. W. Hambley, *Coord. Chem. Rev.*, **232** (2002) 49.
- [54] P. D. Braddock, T. A. Connors, M. Jones, A. R. Khokhar, D. H. Melzack, M. L. Tobe, *Chem-Biol. Interact.*, **11** (1975) 145.
- [55] M. D. Hall, T. W. Hambley, *Coord. Chem. Rev.*, **232** (2002) 49.
- [56] P. J. O'Dwyer, J. P. Stevenson, S. W. Johnson, In *Platinum-Based Drugs in Cancer Therapy*; L. R. Kelland, N. P. Farrell, Ed.; *Cancer Drug Discovery and Development*; Humana Press: New Jersey, USA, 2000, 231.
- [57] M. S. Davies, P. N. Wong, A. R. Battle, G. Haddad, M. J. McKeage, T. W. Hambley, *J. Inorg. Biochem.*, **91** (2002) 205.
- [58] W. T. Bradner, W. C. Rose, J. B. Huftalen, In *Cisplatin, Current Status and New Developments*; S. T. Crooke, S. K. Carter, Ed.; Academic Press, New York, USA, 1980, 171.
- [59] R. Kuroda, S. Neidle, I. M. Ismail, P. J. Sadler, *Inorg. Chem.*, **22** (1983) 3620.
- [60] P. N. Wong, M. S. Davies, T. W. Hambley, *Aust. J. Chem.*, **54** (2001) 303.
- [61] O. Novakova, O. Vrana, V. J. Kiseleva, V. Brabec, *Eur. J. Biochem.*, **228** (1995) 616.

- [62] V. Brabec, J. Kasparikova, In *Metal Compounds in Cancer Chemotherapy*, J. M. Pérez, M. A. Fuertes, C. Alonso, Research Signpost: Kerala, India, (2005) 187.
- [63] G. N. Kaluđerović, Dj. Miljković, M. Momčilović, V. M. Đinović, M. Mostarica Stojković, T. J. Sabo, V. Trajković, *Int. J. Cancer.*, **116** (2005) 479.
- [64] S. Mijatović, D. Maksimović-Ivanović, J. Radović, Dj. Miljković, G. N. Kaluđerović, T. J. Sabo, V. Trajković, *Cell. Mol. Life Sci.*, **62** (2005) 1275.
- [65] G. N. Kaluđerović, H. Kommera, S. Schwieger, A. Paethanom, M. Kunze, H. Schmidt, R. Paschke, D. Steinborn, *Dalton Trans.*, (2009), DOI: 10.1039/b000000x
- [66] J. L. Butour, S. Wimmer, F. Wimmer, P. Castan, *Chem. Biol. Inter.*, **104** (1997) 165.
- [67] J. Ruiz, J. Lorenzo, L. Sanglas, N. Cutillas, C. Vicente, M. D. Villa, F. X. Avilés, G. López, V. Moreno, J. Pérez, D. Bautista, *Inorg. Chem.*, **45** (2006) 6347.
- [68] E. R. Jamieson, S. J. Lippard, *Chem. Rev.*, **99** (1999) 2467.
- [69] C. Navarro-Ranninger, J. M. Pérez, F. Zamora, V. M. González, J. R. Masaguer, C. Alonso, *J. Inorg. Biochem.*, **52** (1993) 37.
- [70] S. Ray, R. Mohan, J. K. Singh, M. K. Samantaray, M. M. Shaikh, D. Panda, P. Ghosh, *J. Am. Chem. Soc.*, **129** (2007) 15042.
- [71] T. Storr, K. H. Thompson, C. Orvig, *Chem. Soc. Rev.*, **35** (2006) 534–544.
- [72] N. N. Stone, P. G. Stock, *Eur. Urol.*, **41** (2002) 427.
- [73] L. Potters, Y. Cao, E. Calugaru, T. Torre, P. Fearn, X. H. Wang, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **50** (2001) 605.
- [74] E. Budzisz, B. K. Keppler, G. Giester, M. Woźniczka, A. Kufelnicki, B. Nawrot, *Eur. J. Inorg. Chem.*, (2004) 4412.
- [75] E. Budzisz, U. Krajewska, M. Rozalski, *Pol. J. Pharmacol.*, **56** (2004) 473.
- [76] G. Zhao, H. Lin, P. Yu, H. Sun, S. Zhu, X. Su, Y. Chen, *J. Inorg. Biochem.*, **73** (1999) 145.
- [77] F. Huq, H. Tayyem, P. Beale, J. Q. Yu, *J. Inorg. Biochem.*, **101** (2007) 30-35.
- [78] L. Tušek-Božić, J. Matijašić, G. Bocelli, P. Sgarbotto, A. Furlani, V. Scarcia, A. Papaioannou, *Inorg. Chim. Acta*, **185** (1991) 229.
- [79] L. Tušek-Božić, J. Matijašić, G. Bocelli, G. Calestani, A. Furlani, V. Scarcia, A. Papaioannou, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (1991) 195.
- [80] T. A. K. Al-Allaf, L. J. Rashaan, *Boll. Chim. Farm.*, **140** (2001) 205.

- [81] S. Grgurić-Šipka, M. A. A. M. Alshtewi, D. Jeremić, G. N. Kaluđerović, S. Gómez-Ruiz, Ž. Žižak, Z. Juranić, T. J. Sabo, *J. Serb. Chem. Soc.*, **73** (2008) 619.
- [82] S. Grguric-Šipka, C. R. Kowol, S. Valiahdi, R. Eichinger, M. A. Jakupec, A. Roller, S. Shova, V. B. Arion, B. K. Keppler, *Eur. J. Inorg. Chem.*, (2007) 2870.
- [83] S. Gómez-Ruiz, G. N. Kaluđerović, S. Prashar, D. Polo-Cerón, M. Fajardo, Ž. Žižak, T. J. Sabo, Z. D. Juranić, *J. Inorg. Biochem.*, **102** (2008) 1558.
- [84] S. Gómez-Ruiz, G. N. Kaluđerović, D. Polo-Cerón, S. Prashar, M. Fajardo, Ž. Žižak, Z. D. Juranić, T. J. Sabo, *Inorg. Chem. Comm.*, **10** (2007) 748.
- [85] S. Gómez-Ruiz, G. N. Kaluđerović, S. Prashar, E. Hey-Hawkins, A. Erić, Ž. Žižak, Z. D. Juranić, *J. Inorg. Biochem.*, **102** (2008) 2087.
- [86] M. Gielen, E. R. T. Tiekink, in: M. Gielen, E. R. T. Tiekink (Eds.), *Metallotherapeutic drugs and metal-based diagnostic agents: the use of metals in medicine*, John Wiley & Sons Ltd., (2005) 421.
- [87] M. Auzias, B. Therrien, G. Suss-Fink, P. Štěpnička, W. Han Ang, P. J. Dyson, *Inorg. Chem.* **47** (2008) 578.
- [88] B. Dutta, C. Sclaro, R. Scopelliti, P. J. Dyson, K. Severin, *Organometallics*, **27** (2008) 1355.
- [89] E. Budzisz, M. Malecka, B. K. Keppler, V. B. Arion, G. Andrijewski, U. Krajewska, M. Rozalski, *Eur. J. Inorg. Chem.*, (2007) 3728.
- [90] A. Casini, Ch. Hartinger, Ch. Gabbiani, E. Mini, P. J. Dyson, B. K. Keppler, L. Messori, *J. Inorg. Biochem.*, **102** (2008) 564.
- [91] S. Y. Ho, E. R. T. Tiekink, in: M. Gielen, E. R. T. Tiekink (Eds.), *Metallotherapeutic drugs and metal-based diagnostic agents: the use of metals in medicine*, John Wiley & Sons Ltd., (2005) 507.
- [92] J. J. Liu, P. Galettis, A. Farr, L. Maharaj, H. Samarasingha, A. C. McGechan, B. C. Baguley, R. J. Bowen, S. J. Berners-Price, M. J. McKeage, *J. Inorg. Biochem.*, **102** (2008) 303.
- [93] G. M. Sheldrick, SHELXS-96, Programs for Crystal Structure Solution, University of Göttingen, Göttingen, Germany, 1997.
- [94] G. M. Sheldrick, SHELXS-97, Programs for the Refinement of Crystal Structures, University of Göttingen, Göttingen, Germany, 1997.

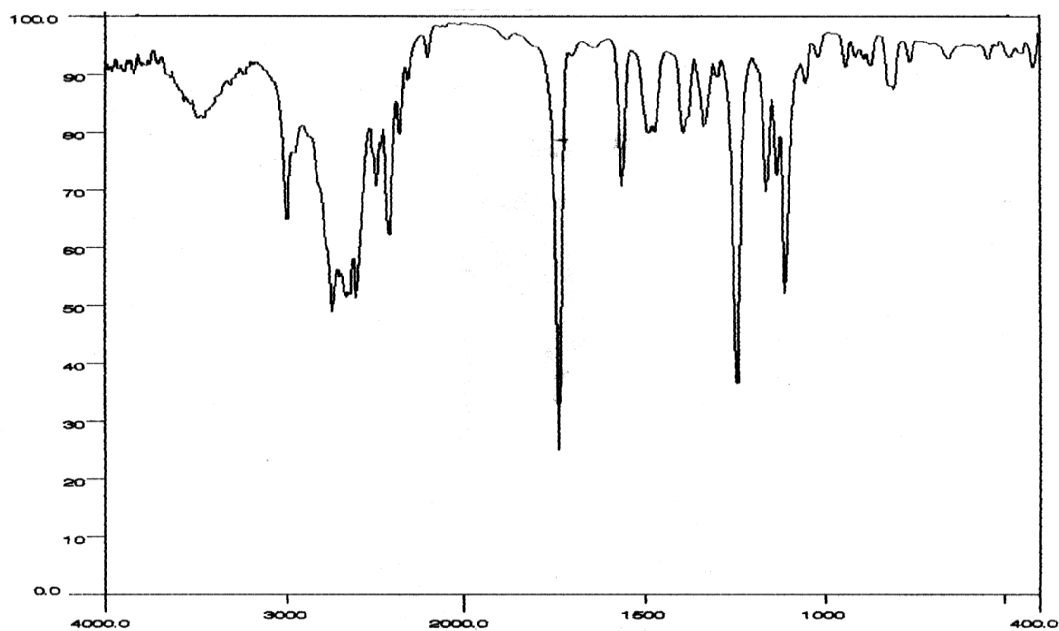
- [95] SCALE3 ABSPACK: Empirical absorption correction, CrysAlis – Software package, Oxford Diffraction Ltd. 2006
- [96] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, J.A. Montgomery, Jr.T. Vreven, K.N. Kudin, J.C. Burant, J.M. Millam, S.S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J.E. Knox, H.P. Hratchian, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, P.Y. Ayala, K. Morokuma, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, V.G. Zakrzewski, S. Dapprich, A.D. Daniels, M.C. Strain, O. Farkas, D.K. Malick, A.D. Rabuck, K. Raghavachari, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, Q. Cui, A.G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B.B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R.L. Martin, D.J. Fox, T. Keith, M.A. Al-Laham, C.Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P.M.W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M.W. Wong, C. Gonzalez, GAUSSIAN 03, Revision C.02, Gaussian, J.A. Pople, Inc., Wallingford CT, 2004.
- [97] C. Adamo, V. Barone, *Chem. Phys. Lett.* **274** (1997) 242.
- [98] T. H. Dunning Jr., P. J. Hay, *Modern Theoretical Chemistry*, 3rd ed., Vol. 3, Plenum, New York, 1976, pp. 1–28; D. Andrae, U. Häußermann, M. Dolg, H. Stoll, H. Preuß, *Theor. Chem. Acc.* **77** (1990) 123.
- [99] M. Ohno, T. Abe, *J. Immunol. Methods*, **145** (1991) 199.
- [100] J. Czarnacki, J. L. Lopez, F. J. Salgado, C. S. Sarandeses, O. J. Erdero, M. Nogueira, *Int. J. Thymol.*, **3** (1995) 231.
- [101] N. K. Banada, W. C. Satterfield, A. Dunlap, K. S. Steimer, R. Kurrle, T. H. Finkel, *Apoptosis*, **1** (1996) 69.
- [102] B. B. Krajčinović, G. N. Kaluđerović, D. Steinborn, H. Schmidt, Ch. Wagner, Ž. Žižak, Z. D. Juranić, S. R. Trifunović, T. J. Sabo, *J. Inorg. Biochem.*, **102** (2008) 892.
- [103] G. N. Kaluđerović, A. Paethamon, Ch. Wagner, T. J. Sabo, H. Schmidt, *Acta Cryst.* **E64** (2008) o1232.

- [104] B. B. Zmejkovski, G. N. Kaluđerović, S. Gómez-Ruiz, Ž. Žižak, D. Steinborn, H. Schmidt, R. Paschke, Z. D. Juranić, T. J. Sabo, *Eur. J. Med. Chem.*, **44** (2009) 3452.
- [105] B. B. Zmejkovski, G. N. Kaluđerović, S. Gómez-Ruiz, T. J. Sabo, *J. Serb. Chem. Soc.*, u štampi;
- [106] B. B. Zmejkovski, G. N. Kaluđerović, S. Gómez-Ruiz, T. J. Sabo, *Acta Cryst.*, **E65** (2009) o656.
- [107] G. N. Kaluđerović, S. Gómez-Ruiz, H. Schmidt, D. Steinborn, *Acta Cryst.* **E63**, (2007) o3491.
- [108] G. N. Kaluđerović, F. W. Heinemann, N. Ž. Knežević, S. R. Trifunović, T. J. Sabo, *J. Chem. Crystall.* **34** (2004) 185.
- [109] G. N. Kaluđerović, H. Schmidt, Ch. Wagner, D. Steinborn, *Acta Cryst.*, **E63** (2007) m1985.
- [110] A. K. Singh, J. Sooriyakumar, S. Husebye, K. W. Tornroos, *J. Organomet. Chem.* **612** (2000) 46.
- [111] D. R. Billodeaux, F. R. Fronczek, A. Yoneda, G. R. Newkome, *Acta Cryst. C: Cryst. Struct. Commun.* **C54** (1998) 1439.
- [112] B. B. Krajčinović, G. N. Kaluđerović, D. Steinborn, Ch. Wagner, K. Merzweiler, S. R. Trifunović, T. J. Sabo, *J. Serb. Chem. Soc.* **74** (2009) 389.

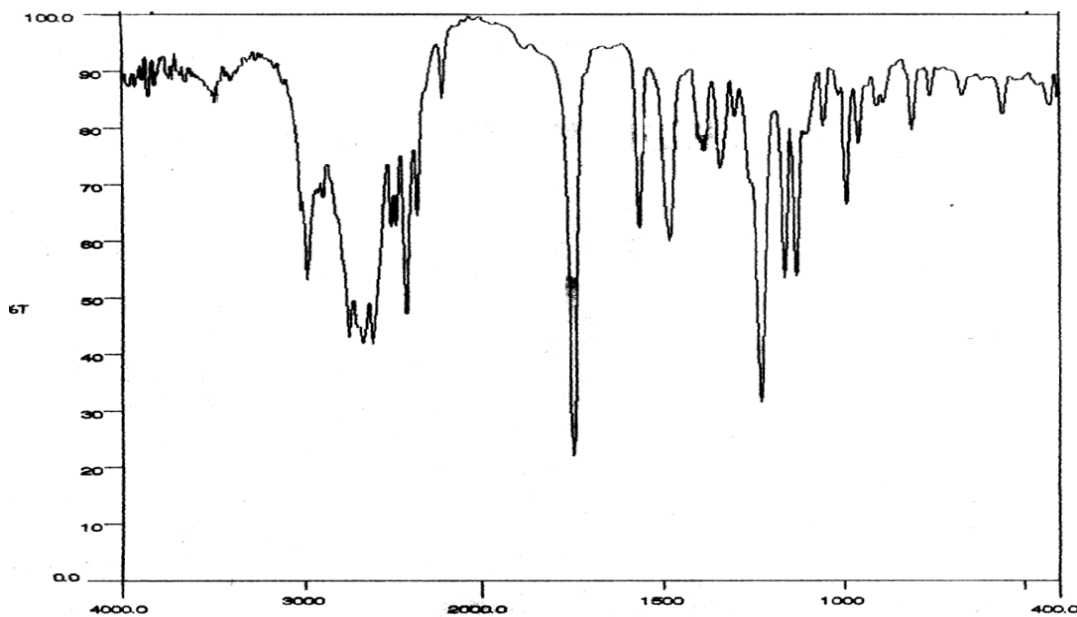
## **7. Prilog**

**PRILOG**

*IR spektri*

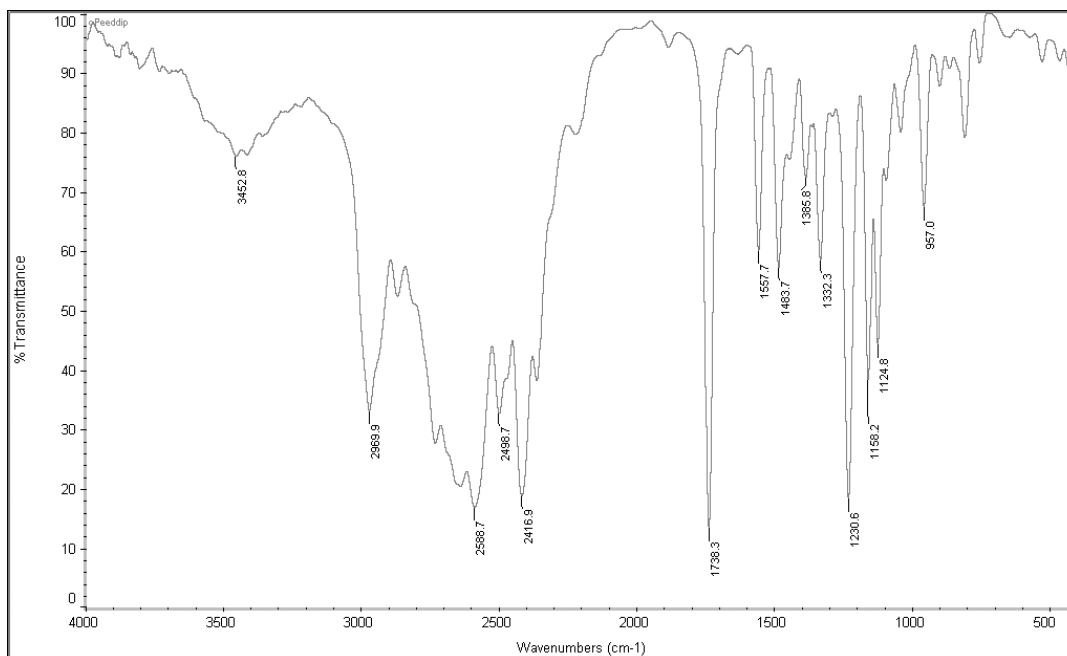


IR spektar [(S,S)-H<sub>2</sub>iPr<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub>

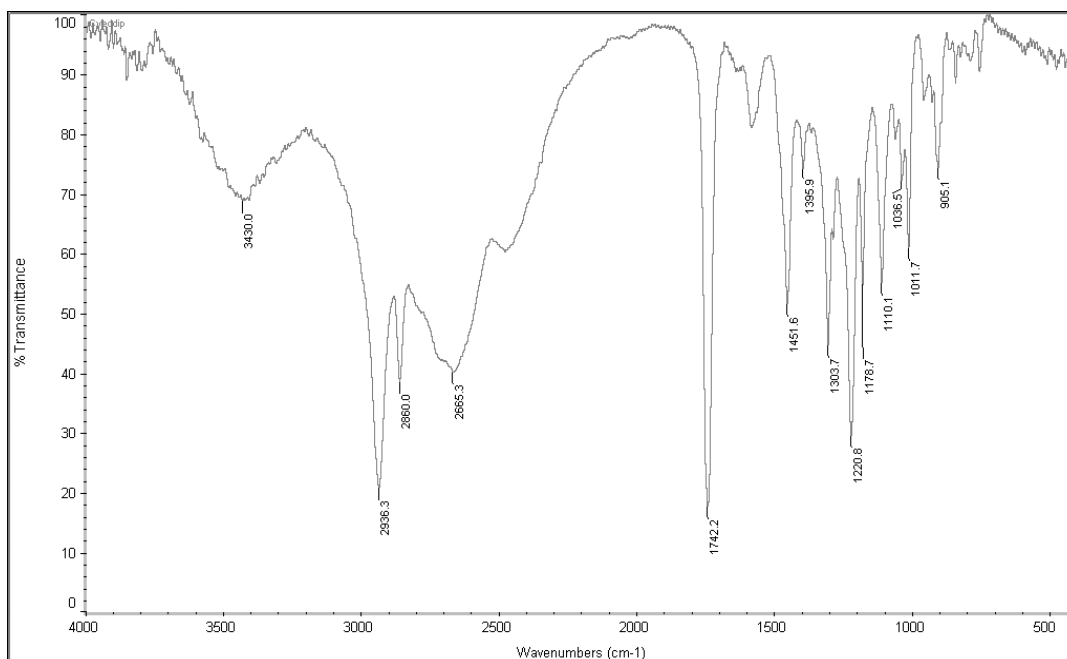


IR spektar [(S,S)-H<sub>2</sub>iBu<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub>

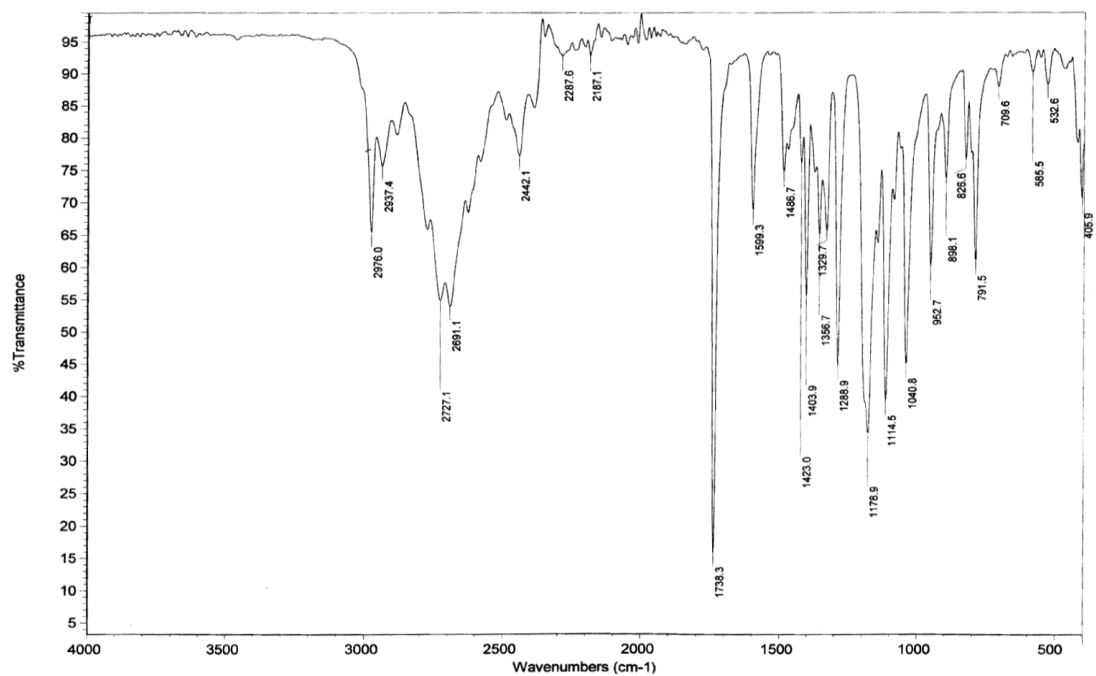




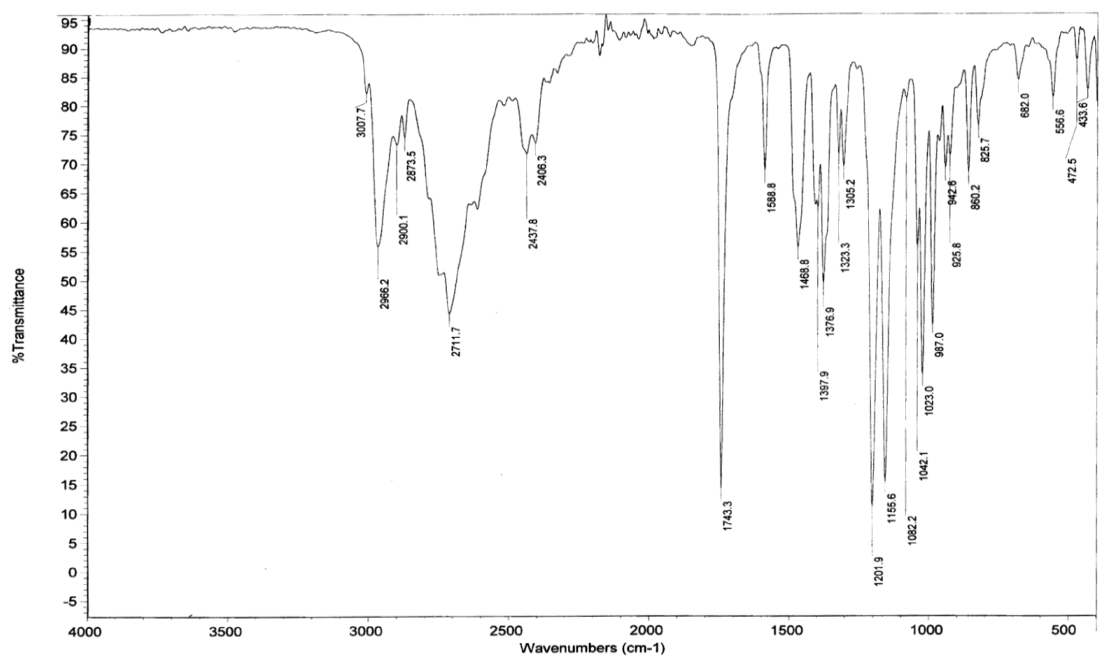
IR spektar  $[(S,S)\text{-H}_2\text{cPe}_2\text{eddip}]\text{Cl}_2$



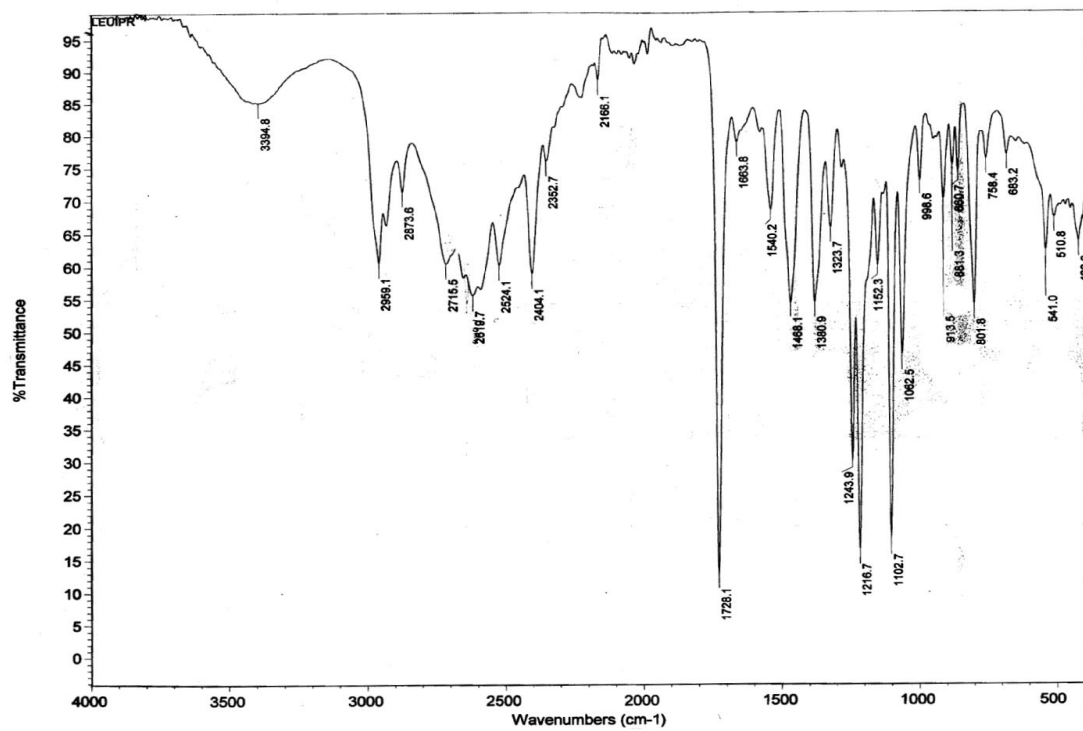
IR spektar  $[(S,S)\text{-H}_2\text{Cy}_2\text{eddip}]\text{Cl}_2$



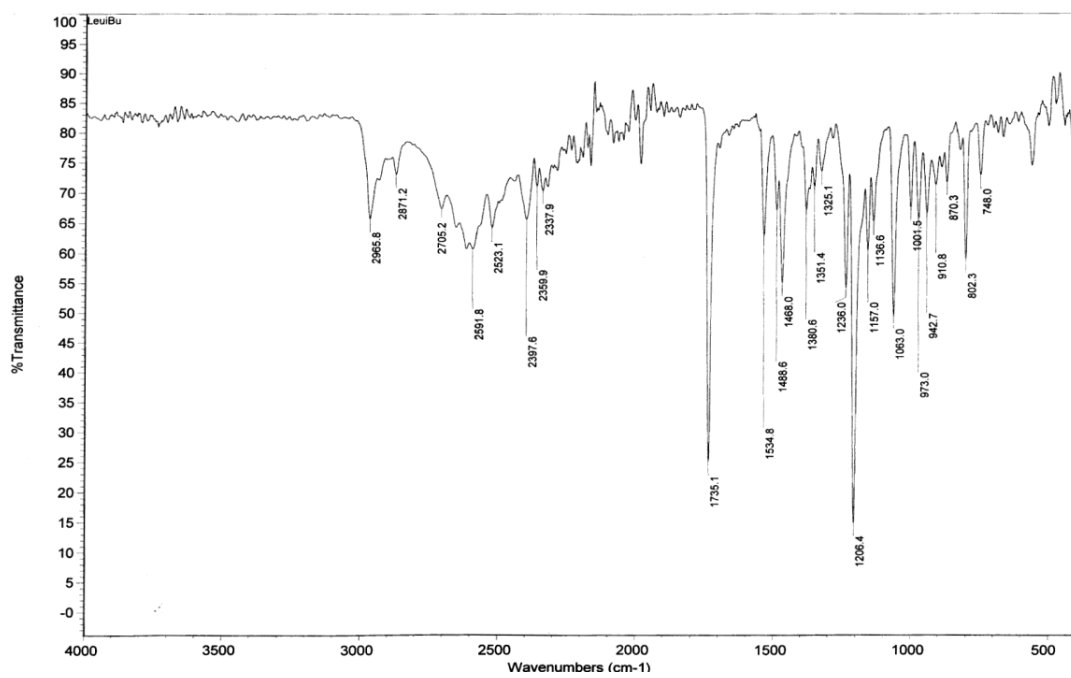
IR spektar  $[H_2iPr_2eddp]Cl_2$



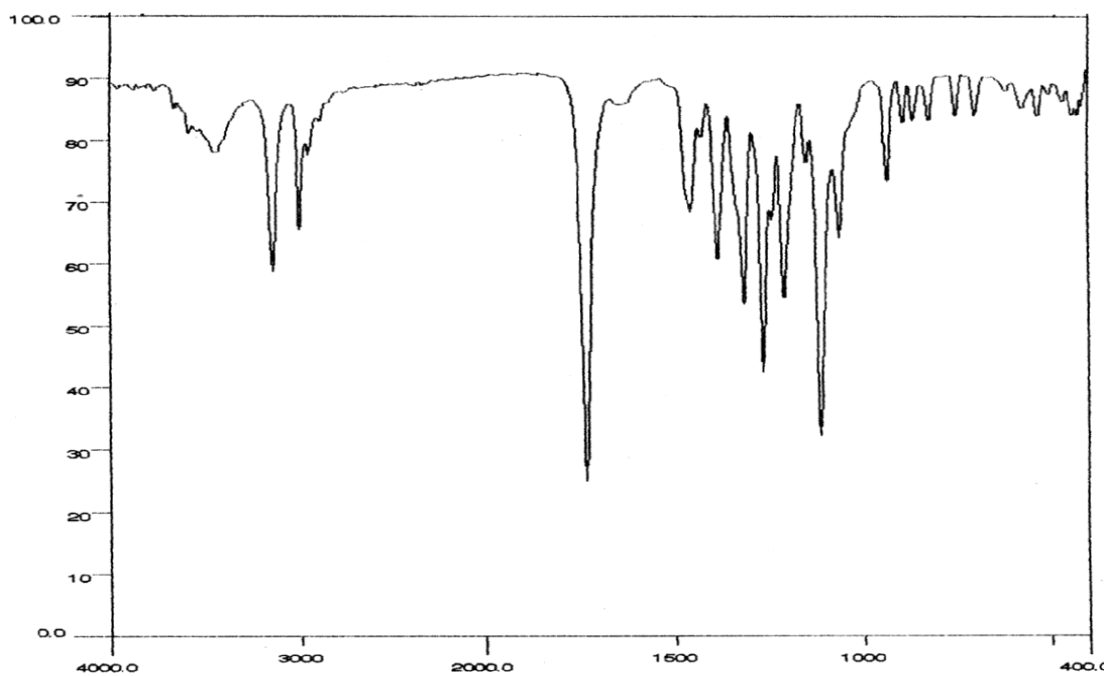
IR spektar  $[H_2iBu_2eddp]Cl_2$



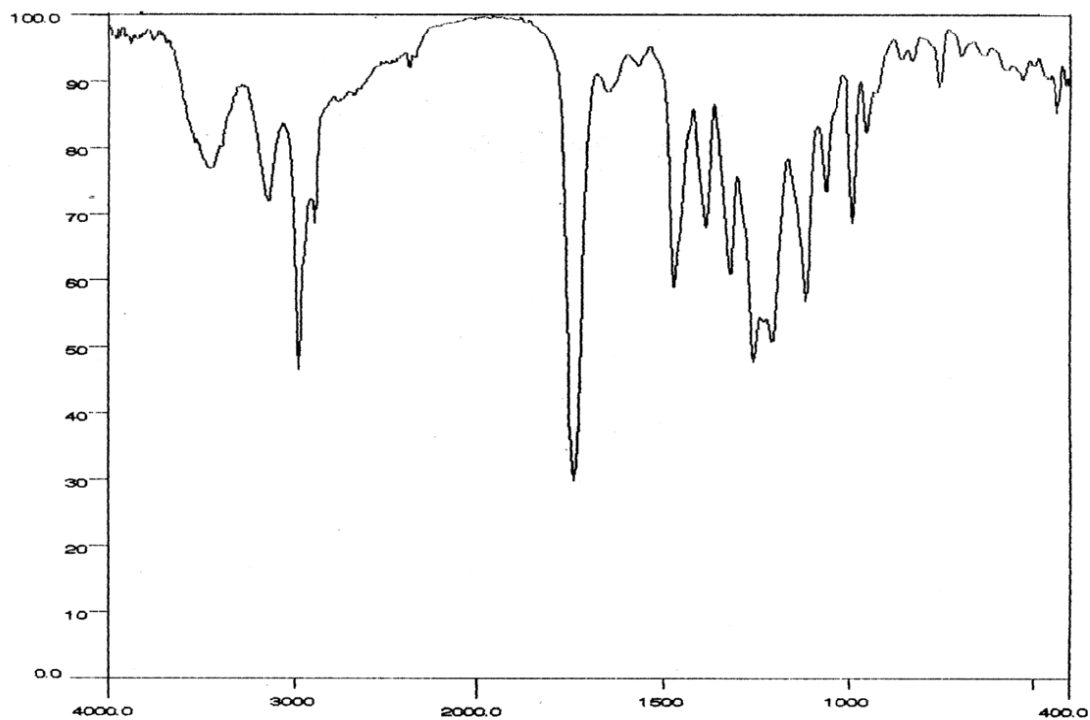
IR spektar  $[(S,S)\text{-H}_2i\text{Pr}_2\text{eddl}]\text{Cl}_2$



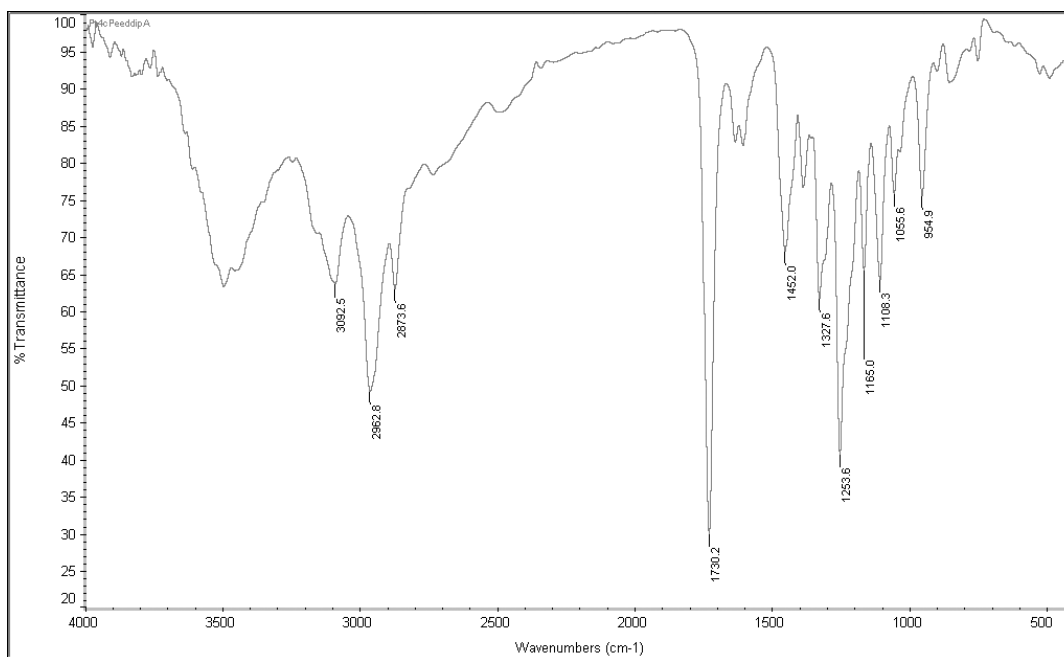
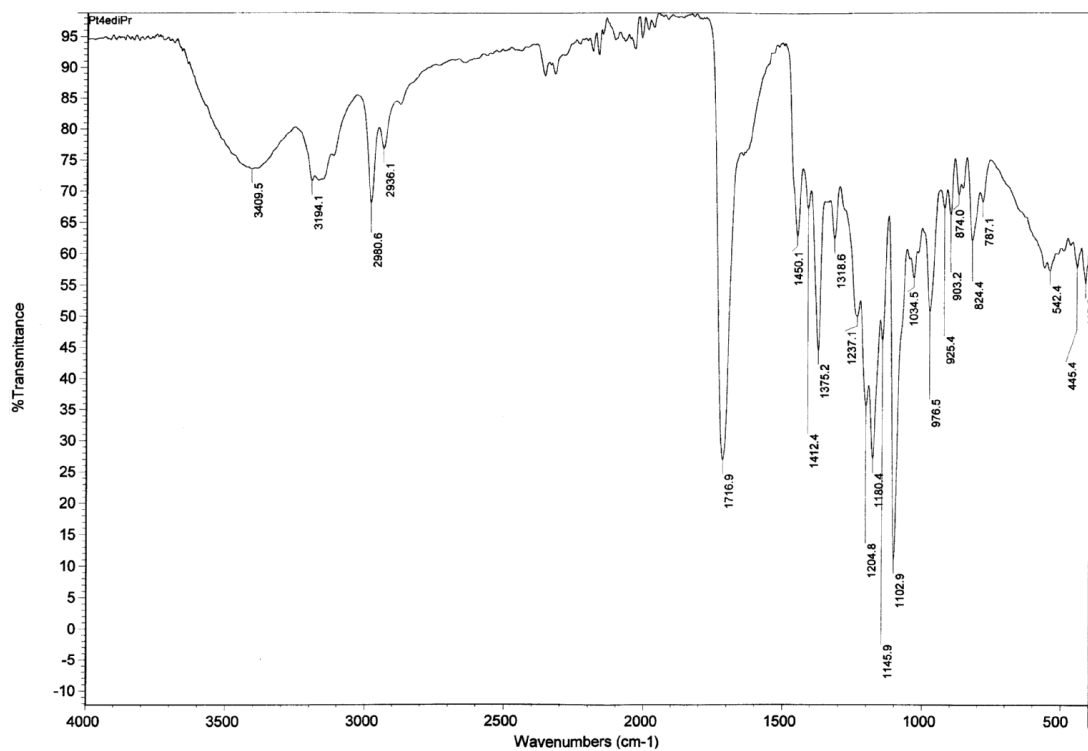
IR spektar  $[(S,S)\text{-H}_2i\text{Bu}_2\text{eddl}]\text{Cl}_2$

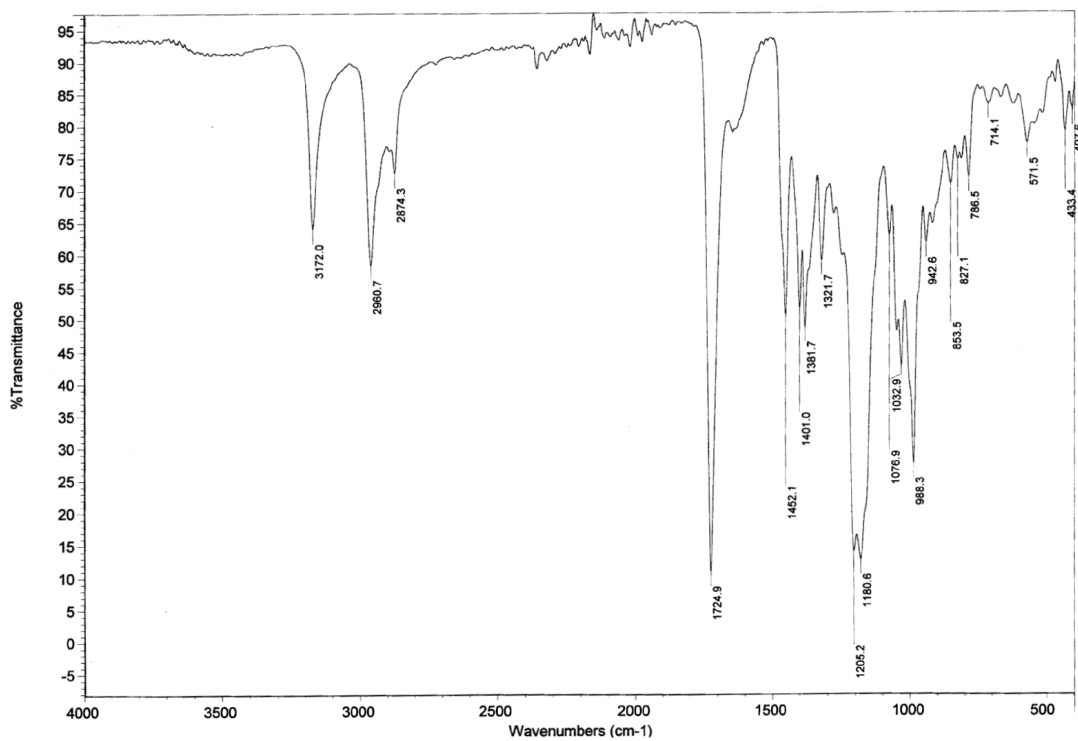
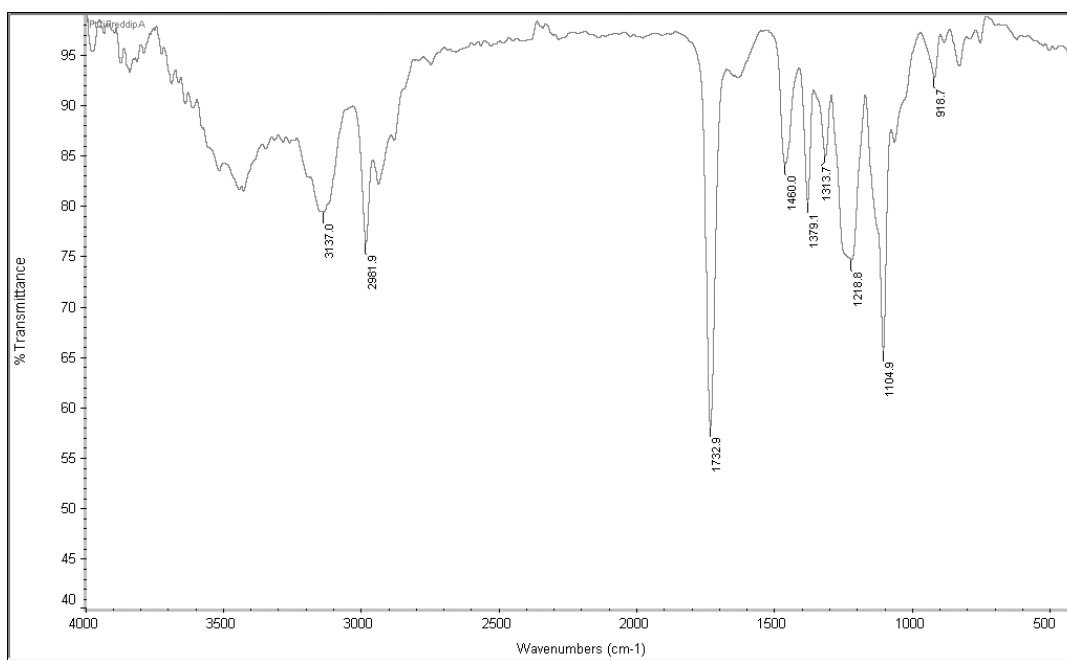


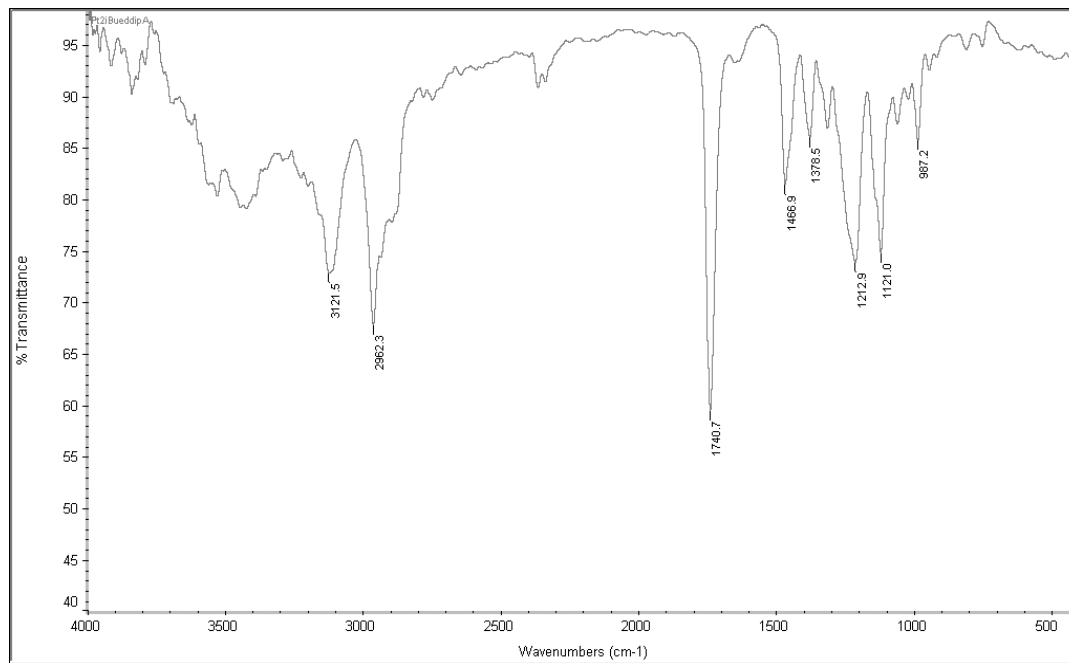
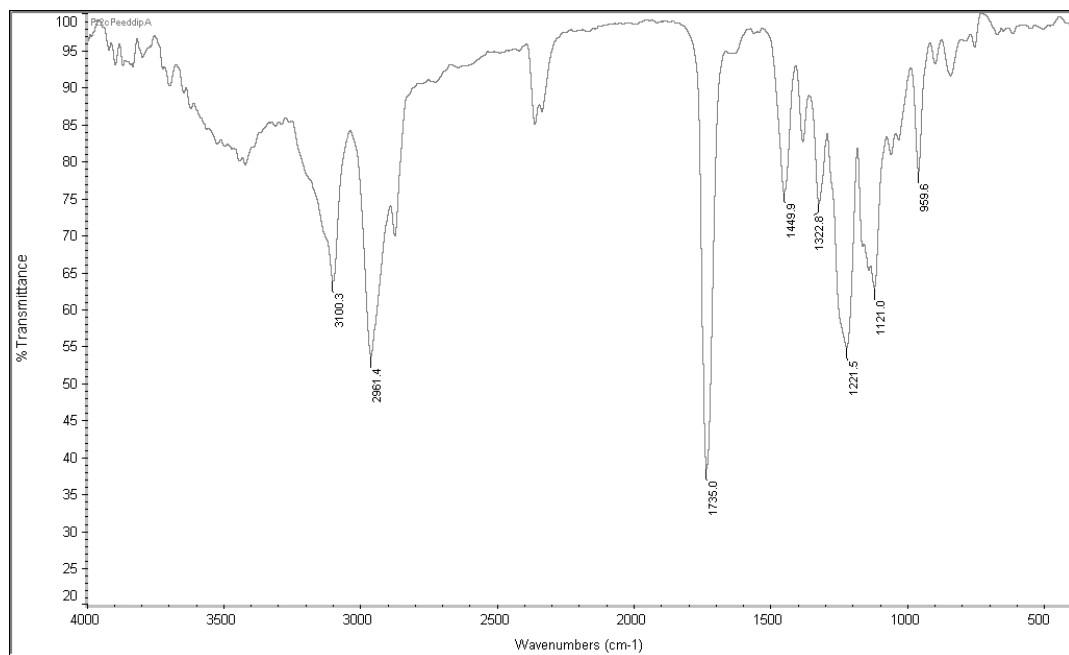
IR spektar [PtCl<sub>4</sub>{(S,S)-iPr<sub>2</sub>eddip}]

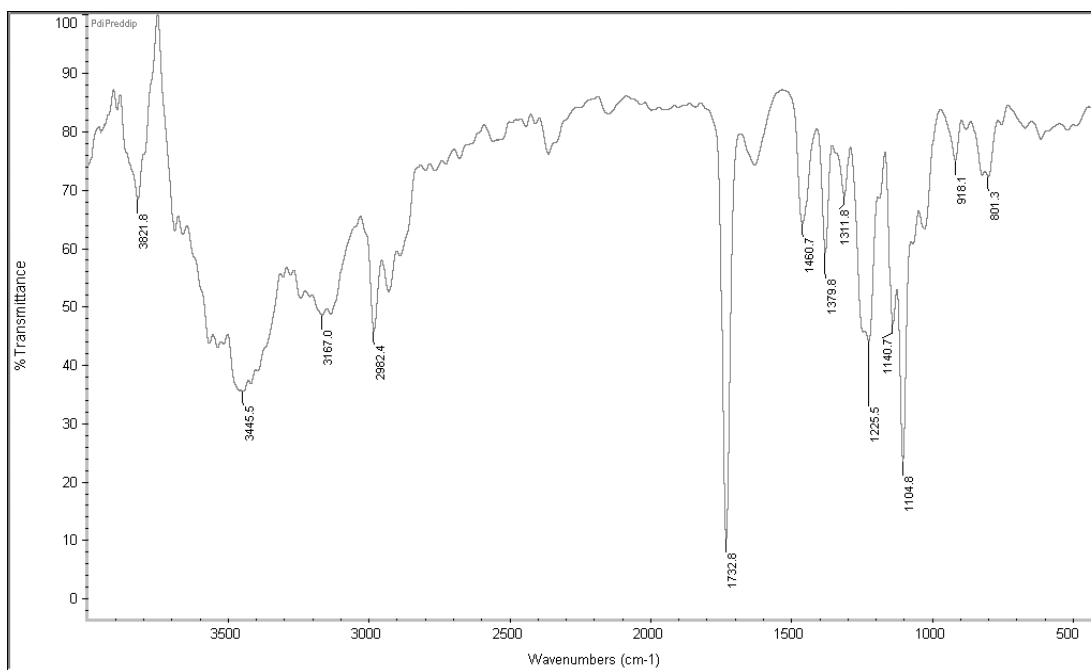
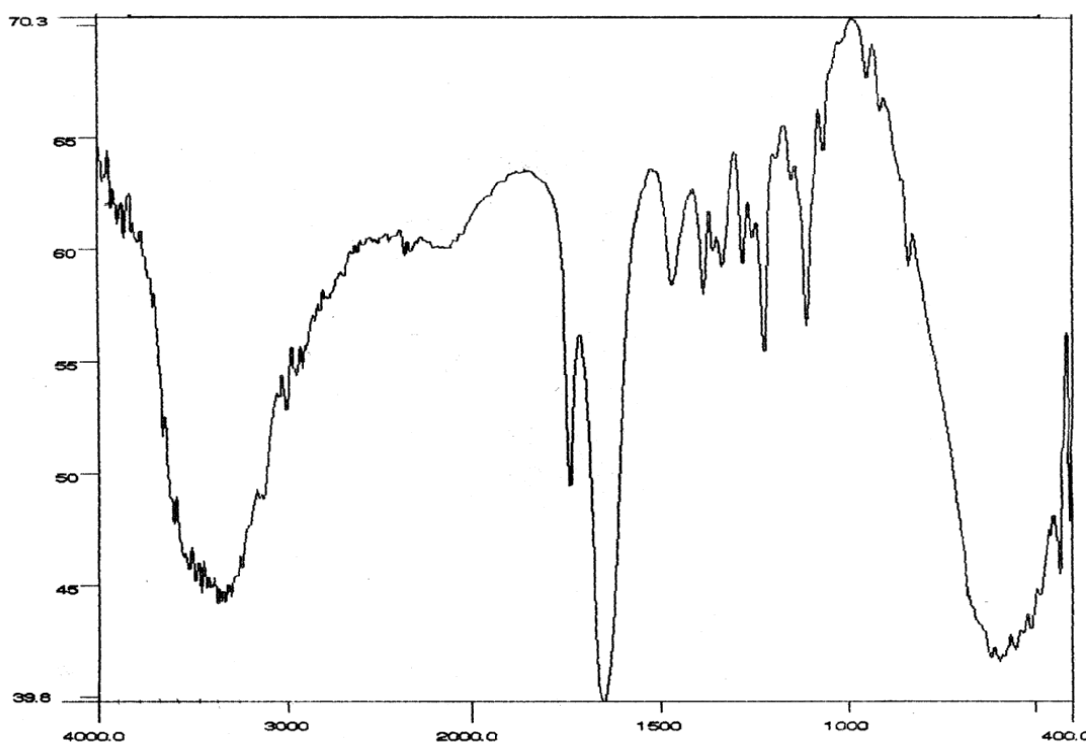


IR spektar [PtCl<sub>4</sub>{(S,S)-iBu<sub>2</sub>eddip}]

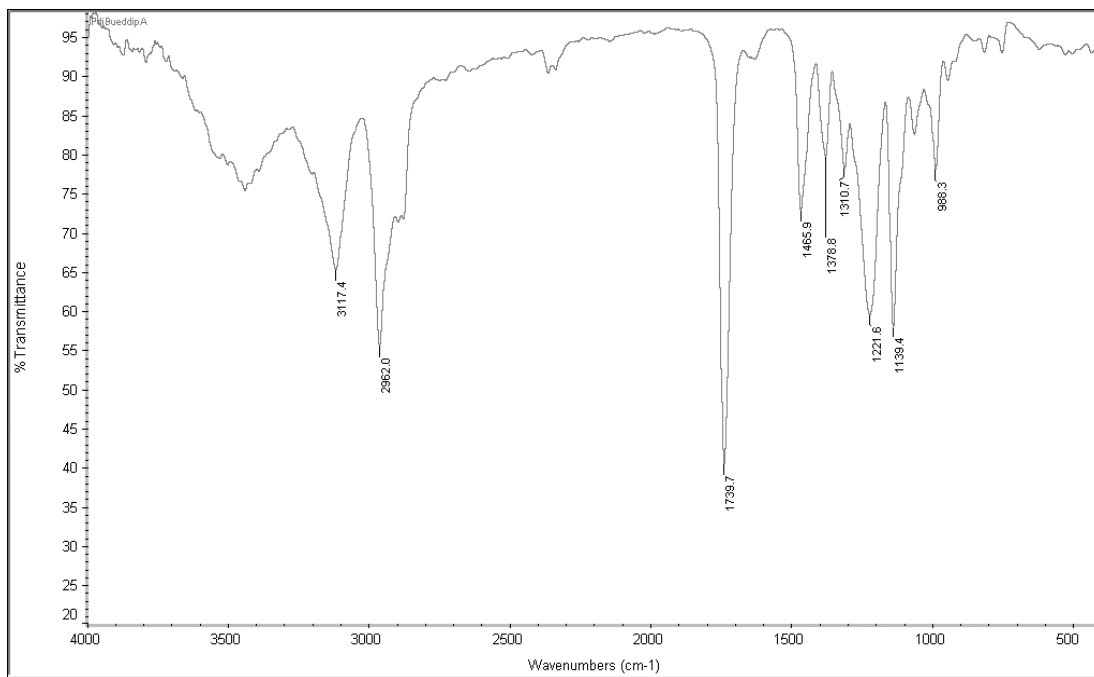
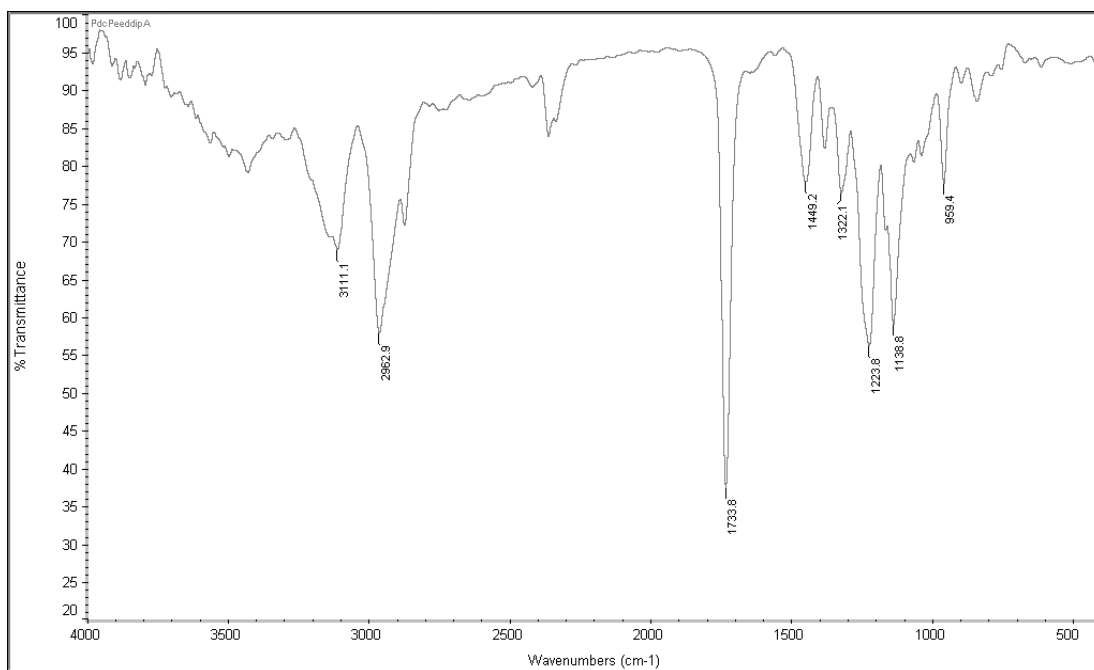
IR spektar [ $\text{PtCl}_4\{\text{(S,S)-cPe}_2\text{ddip}\}$ ]IR spektar [ $\text{PtCl}_4(\text{iPr}_2\text{eddp})$ ]

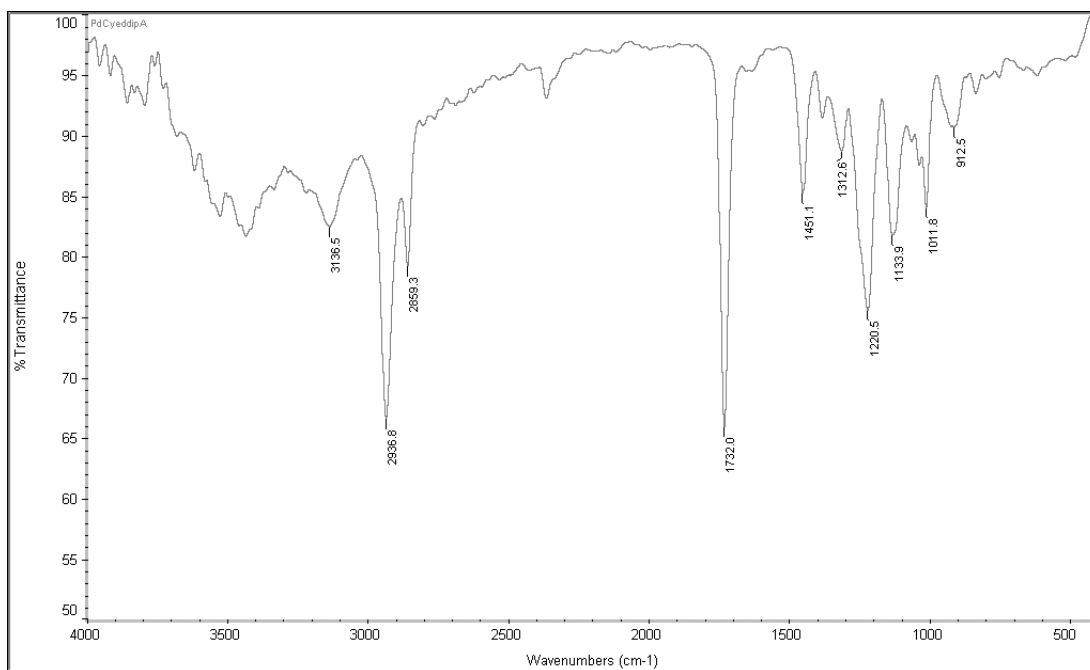
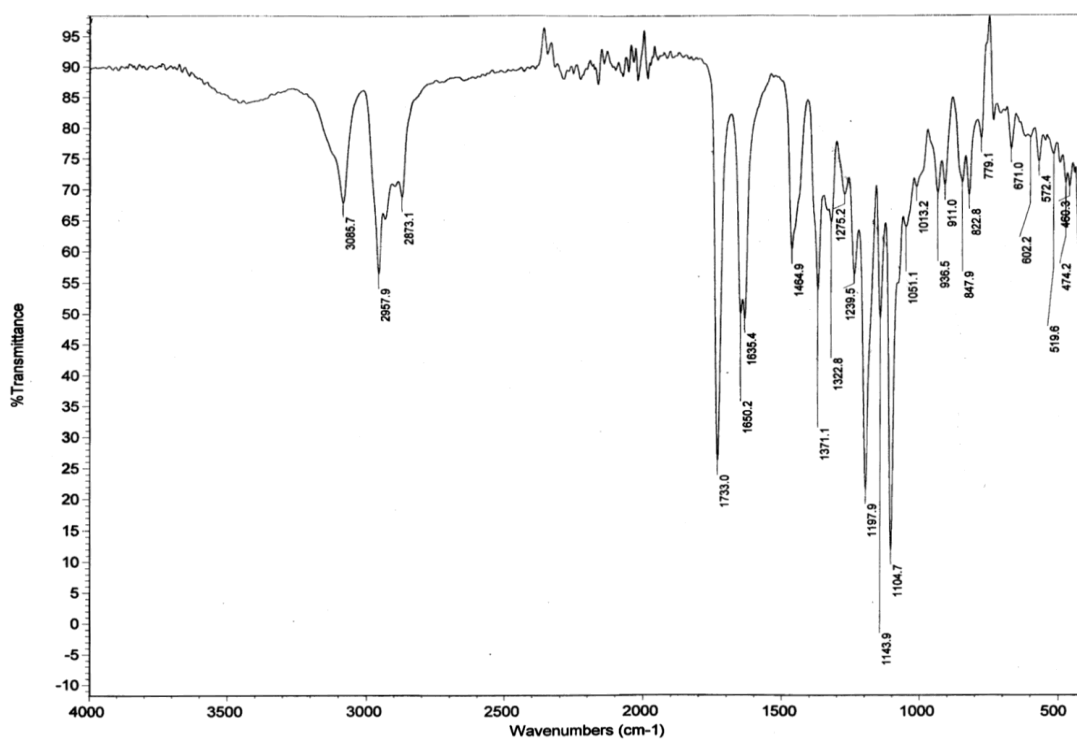
IR spektar [ $\text{PtCl}_4(\text{iBu}_2\text{eddp})$ ]IR spektar [ $\text{PtCl}_2\{(\text{S,S})\text{-iPr}_2\text{eddp}\}$ ]

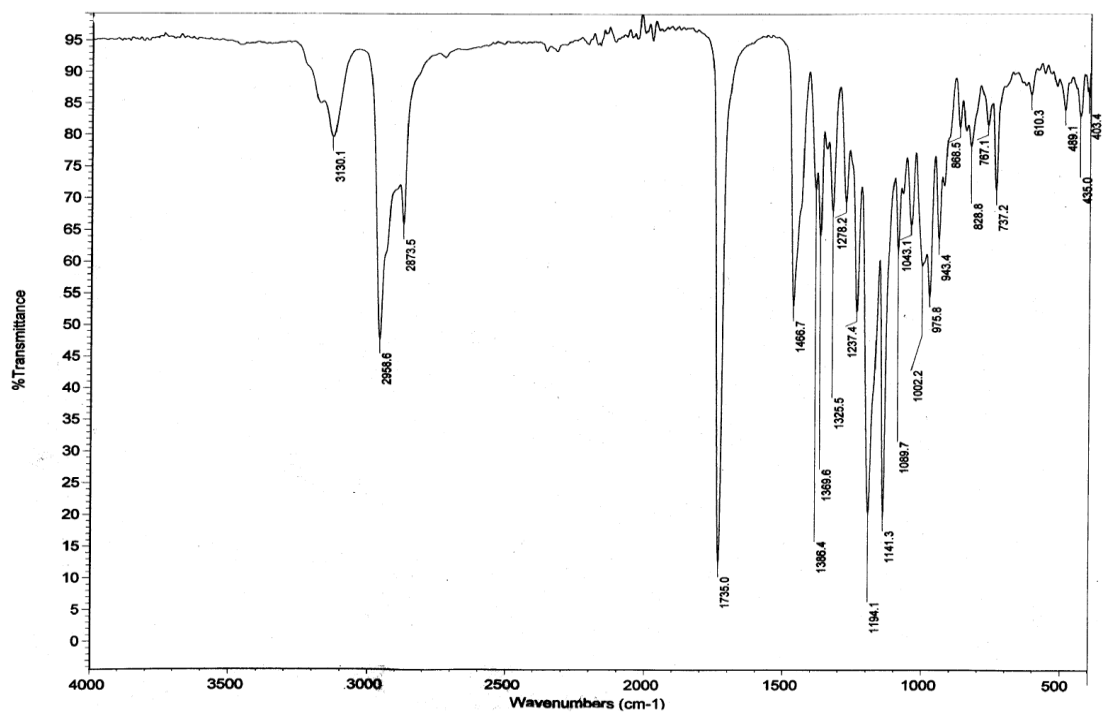
IR spektar  $[\text{PtCl}_2\{(\text{S,S})\text{-iBu}_2\text{eddip}\}]$ IR spektar  $[\text{PtCl}_2\{(\text{S,S})\text{-cPe}_2\text{eddip}\}]$

IR spektar [ $\text{PdCl}_2\{(S,S)\text{-}i\text{Pr}_2\text{eddip}\}$ ]IR spektar [ $\text{PdCl}\{(S,S)\text{-}i\text{Preddip}\}$ ]

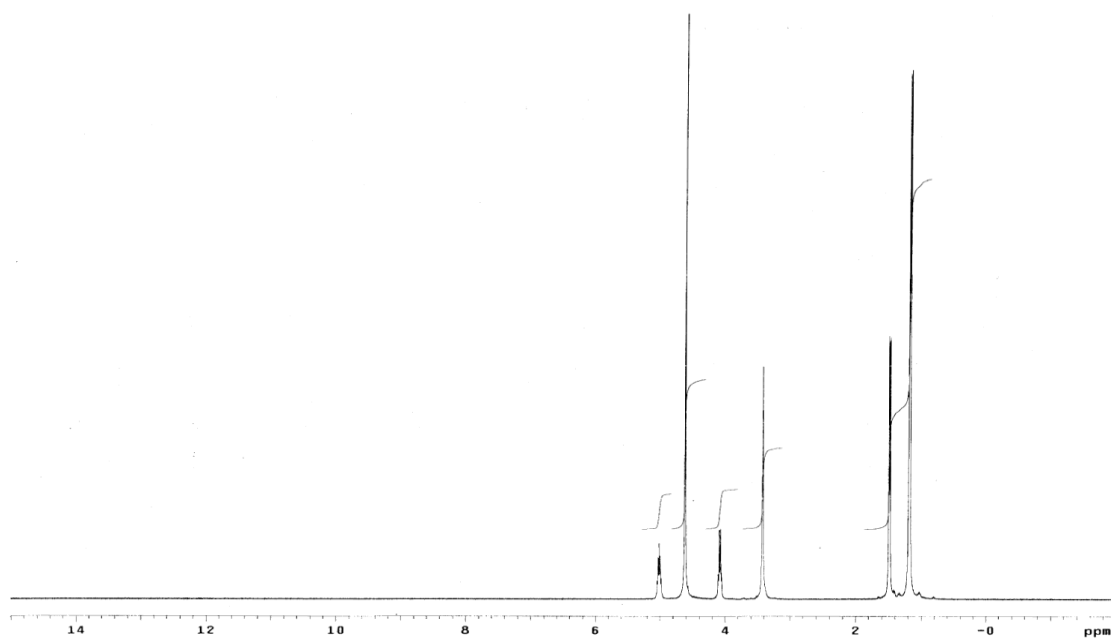


IR spektar  $[\text{PdCl}_2\{(\text{S,S})\text{-iBu}_2\text{eddip}\}]$ IR spektar  $[\text{PdCl}_2\{(\text{S,S})\text{-cPe}_2\text{eddip}\}]$

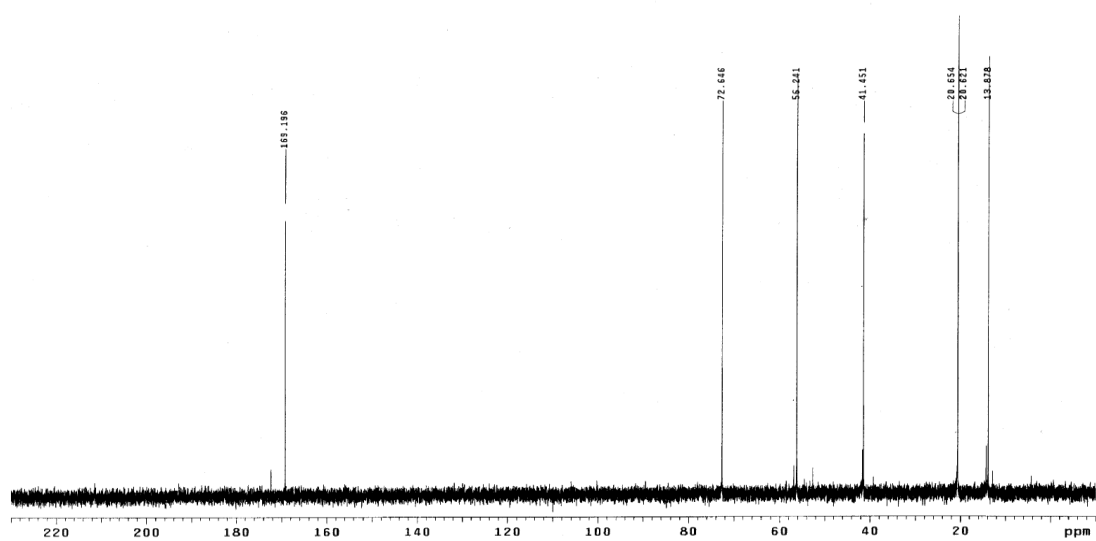
IR spektar [PdCl<sub>2</sub>{(S,S)-Cy<sub>2</sub>eddp}]IR spektar [PdCl<sub>2</sub>{(S,S)-iPr<sub>2</sub>eddl}]

IR spektar  $[\text{PdCl}_2((S,S)\text{-}i\text{Bu}_2\text{eddl})]$

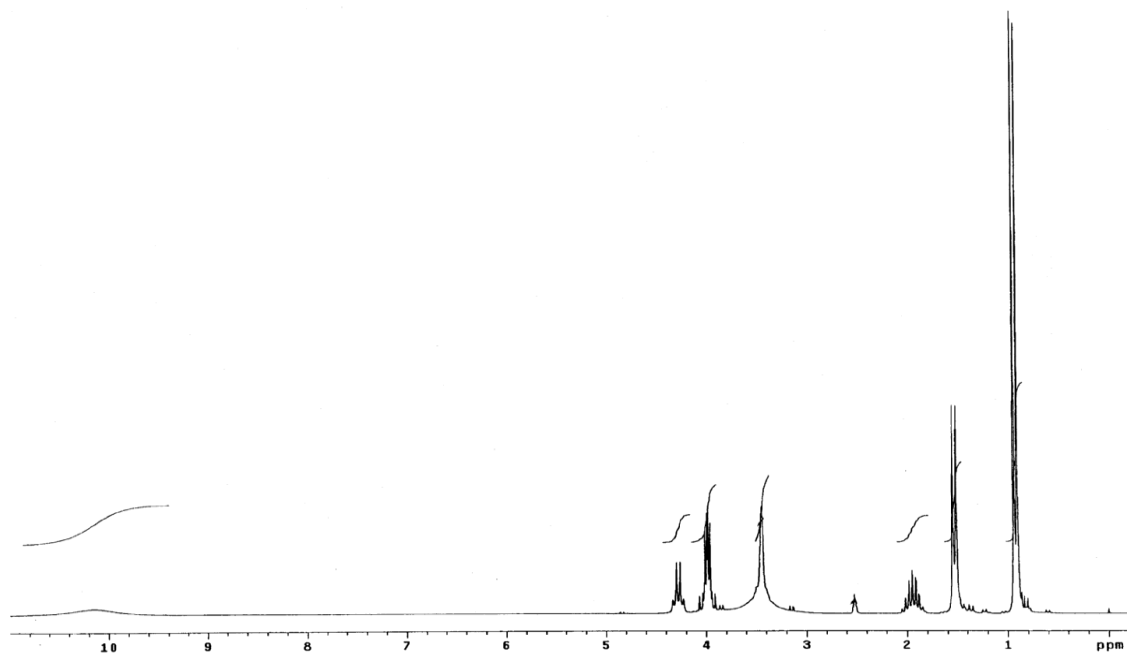
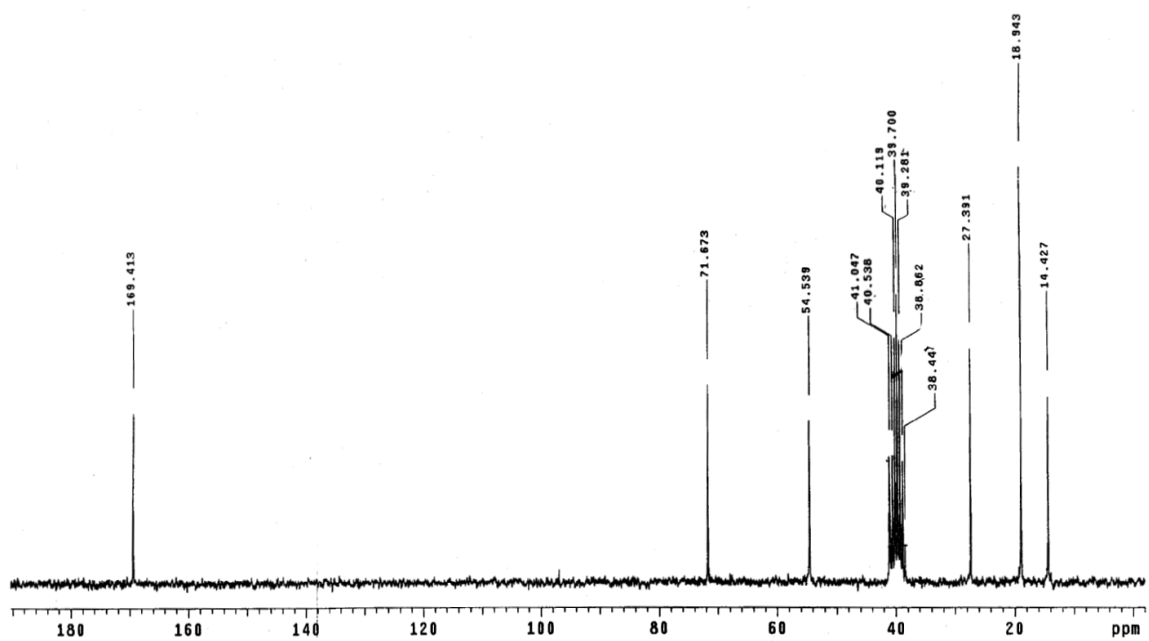
NMR spektri

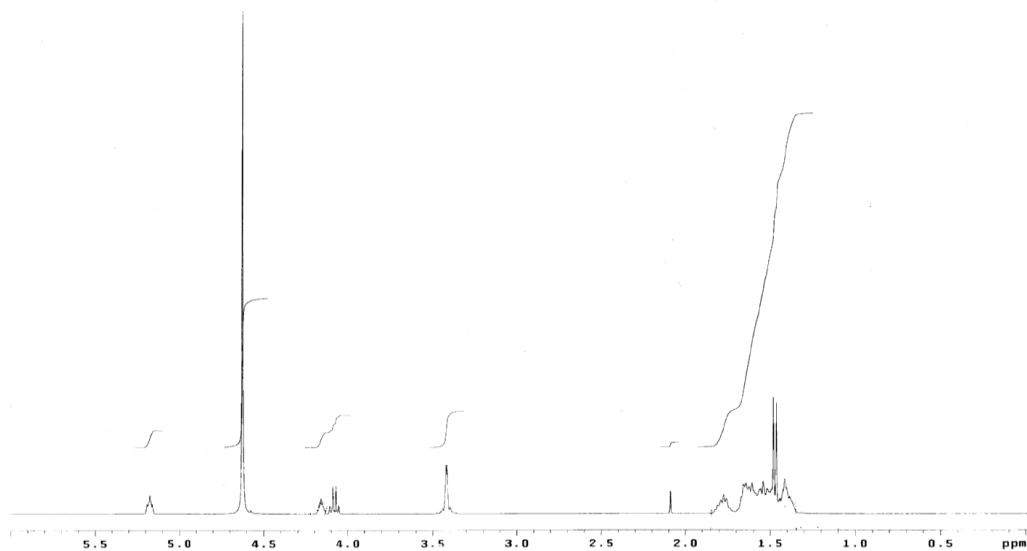


<sup>1</sup>H NMR spektar [(*S,S*)-H<sub>2</sub>*i*Pr<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub>

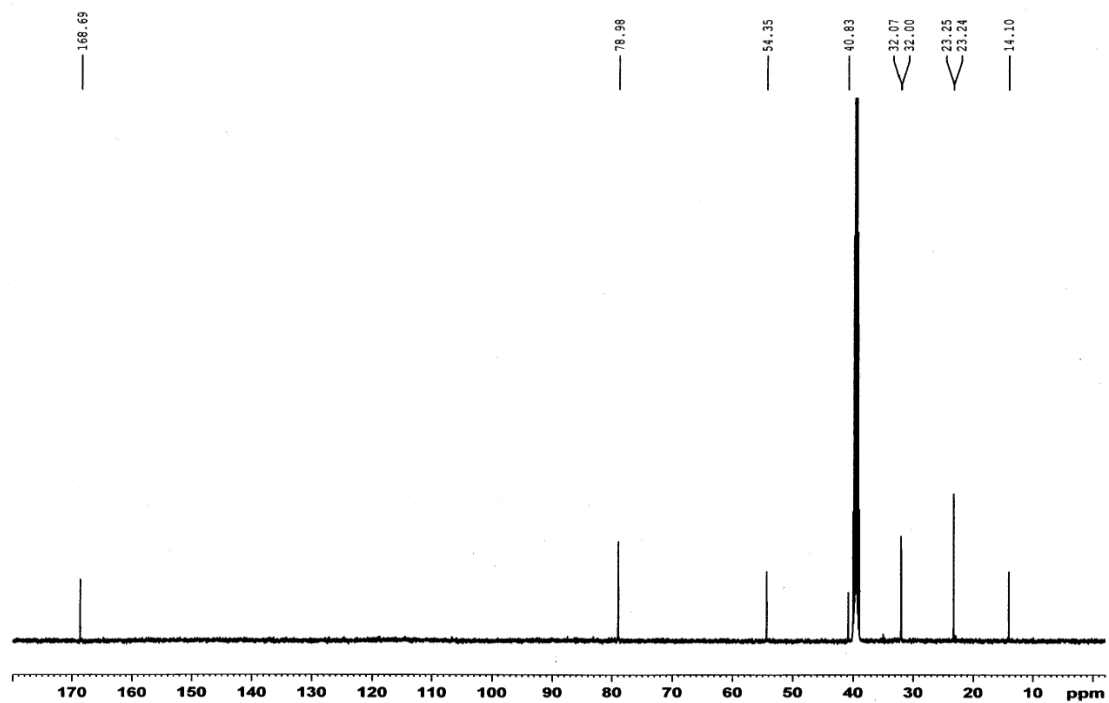


<sup>13</sup>C NMR spektar [(*S,S*)-H<sub>2</sub>*i*Pr<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub>

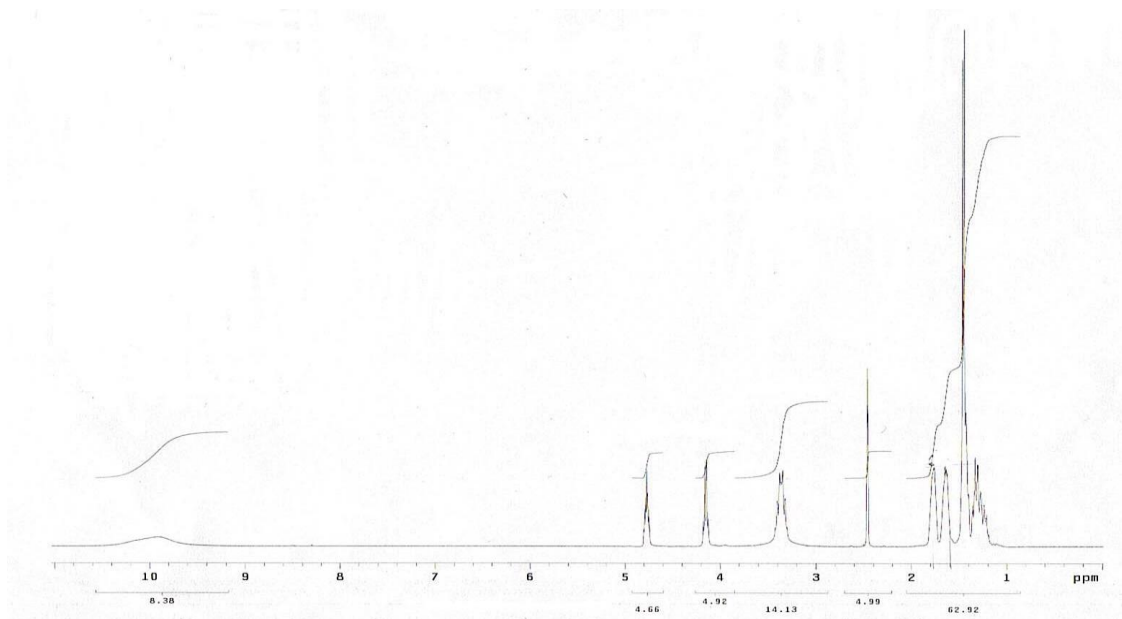
 $^1\text{H}$  NMR spektar  $[(S,S)\text{-H}_2i\text{Bu}_2\text{eddip}]\text{Cl}_2$  $^{13}\text{C}$  NMR spektar  $[(S,S)\text{-H}_2i\text{Bu}_2\text{eddip}]\text{Cl}_2$



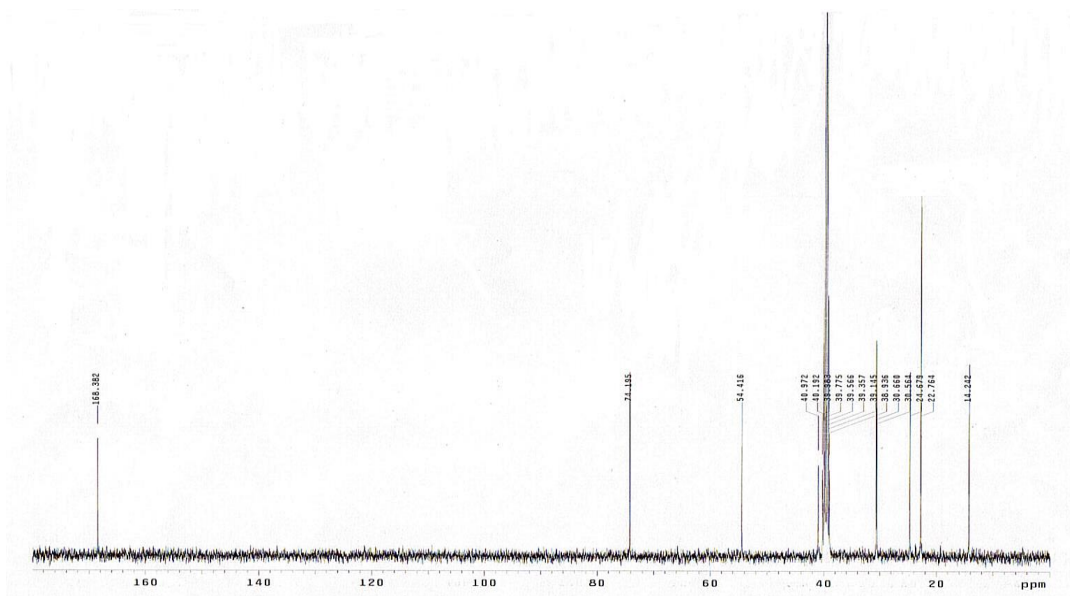
<sup>1</sup>H NMR spektar [(S,S)-H<sub>2</sub>cPe<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub>



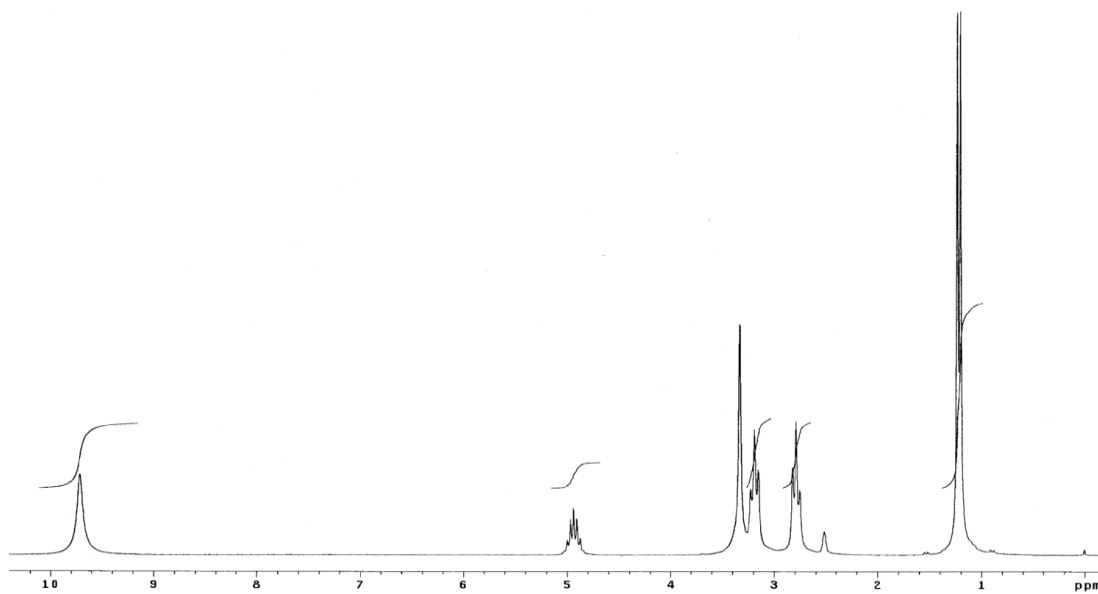
<sup>13</sup>C NMR spektar [(S,S)-H<sub>2</sub>cPe<sub>2</sub>eddip]Cl<sub>2</sub>



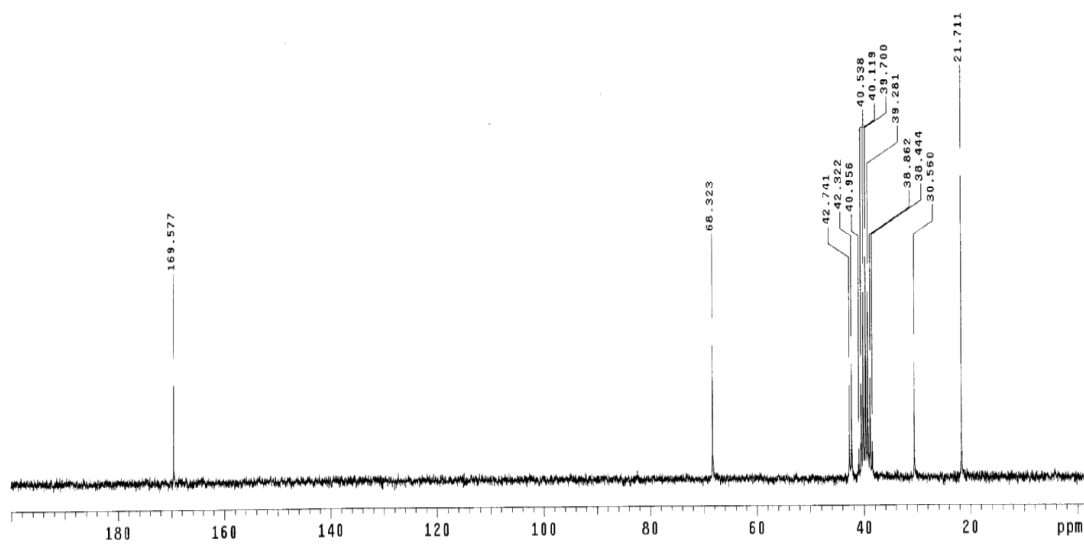
$^1\text{H}$  NMR spektar  $[(S,S)\text{-H}_2\text{Cy}_2\text{eddip}]\text{Cl}_2$



$^{13}\text{C}$  NMR spektar  $[(S,S)\text{-H}_2\text{Cy}_2\text{eddip}]\text{Cl}_2$

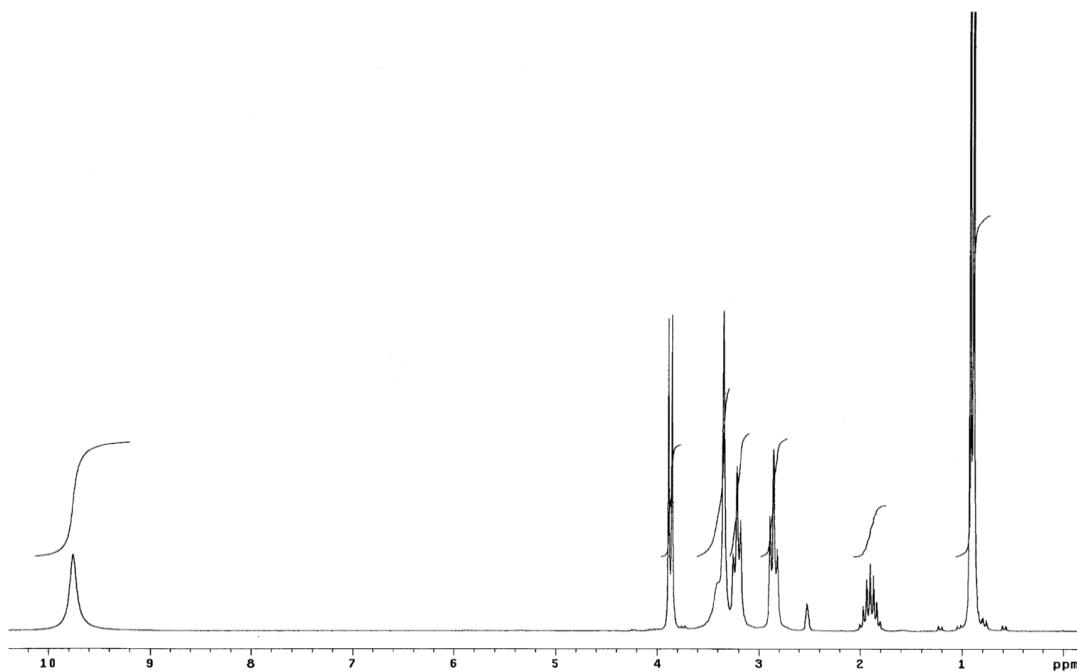


<sup>1</sup>H NMR spektar [H<sub>2</sub>iPr<sub>2</sub>eddp]Cl<sub>2</sub>

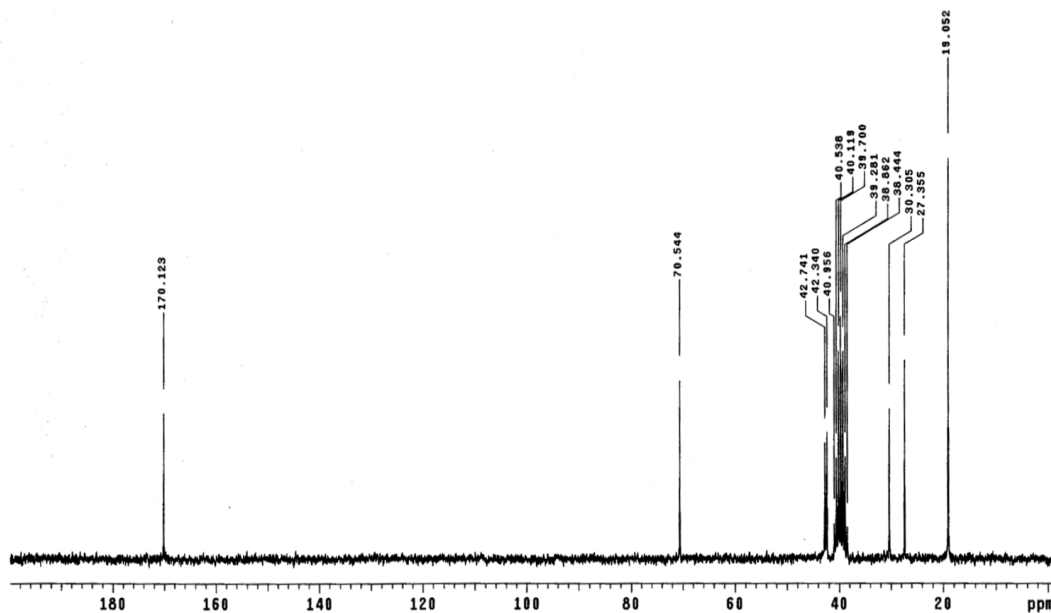


<sup>13</sup>C NMR spektar [H<sub>2</sub>iPr<sub>2</sub>eddp]Cl<sub>2</sub>

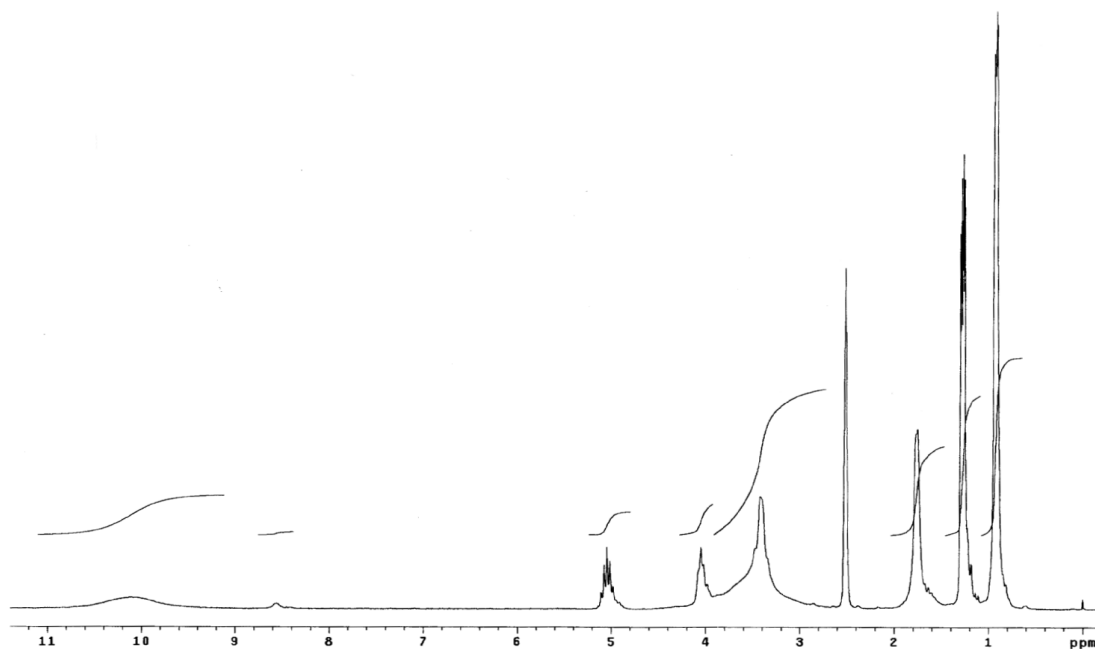
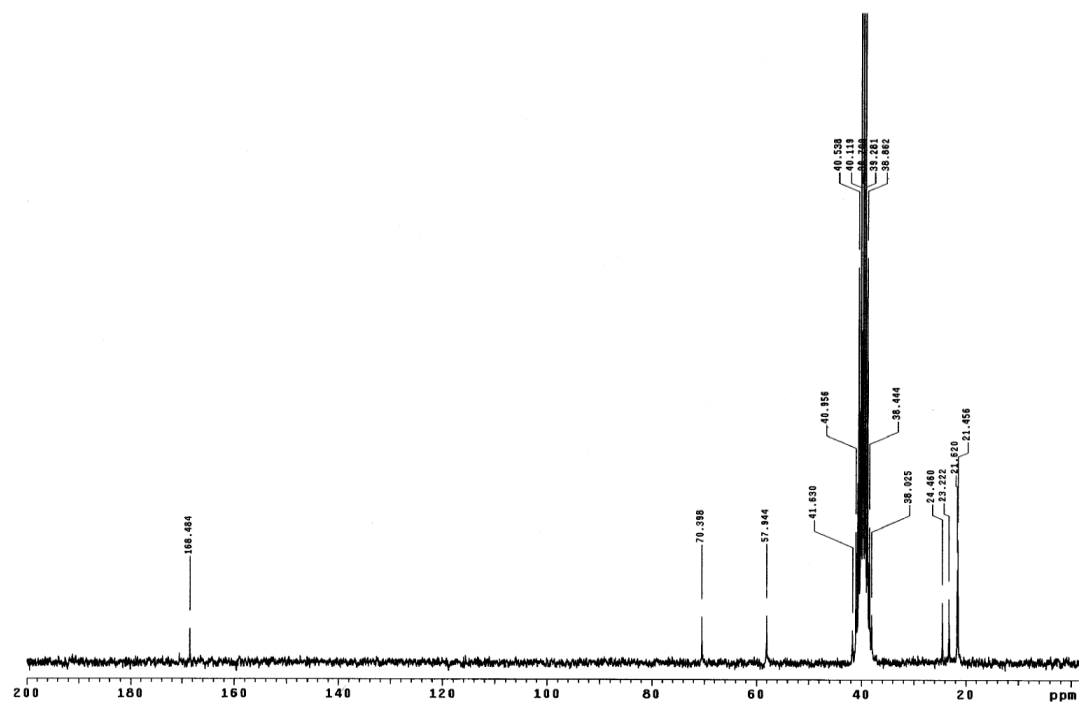


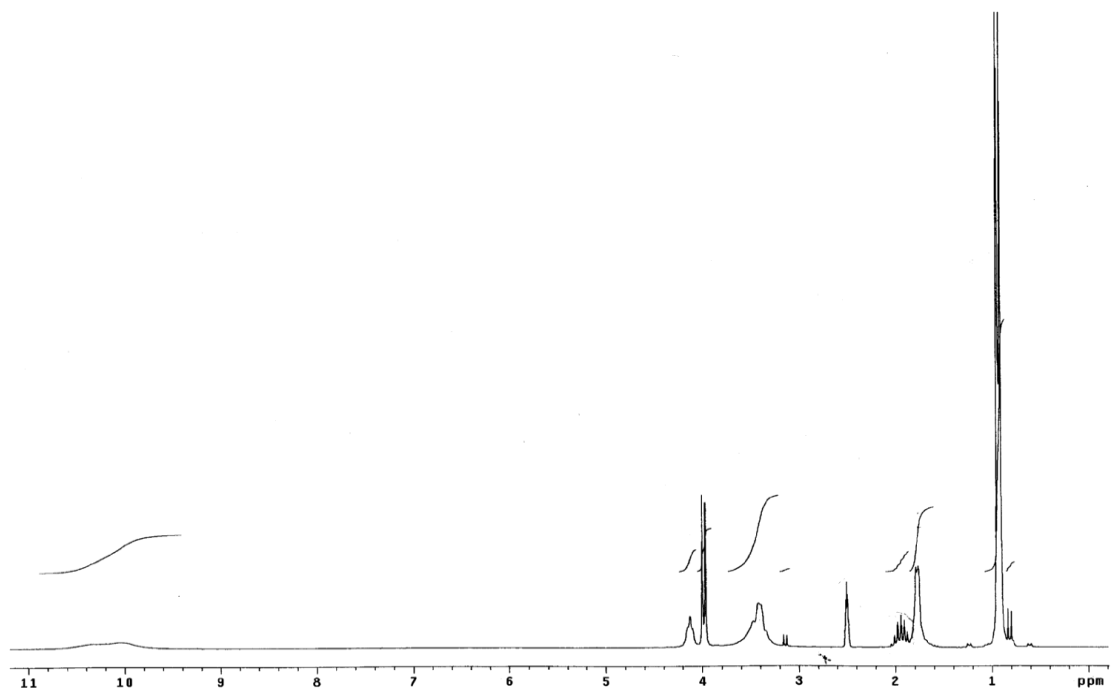
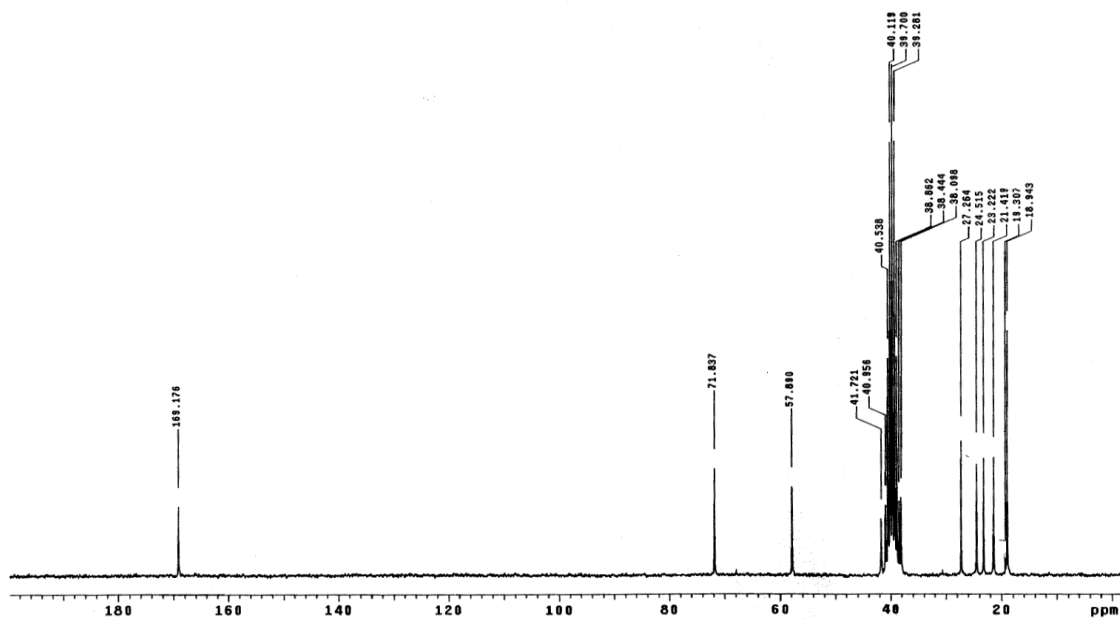


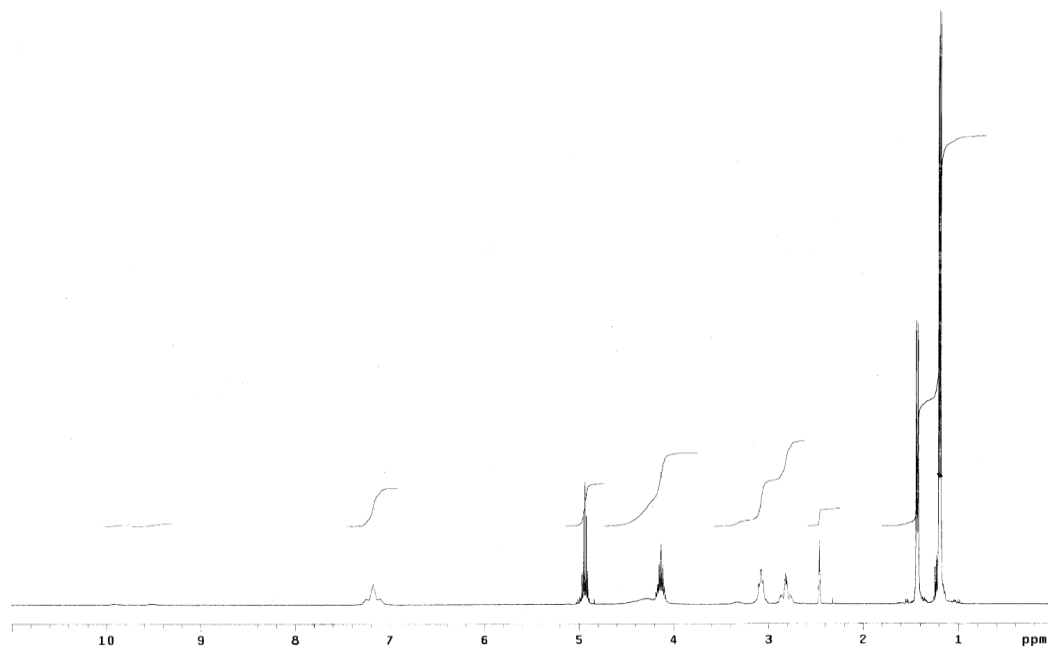
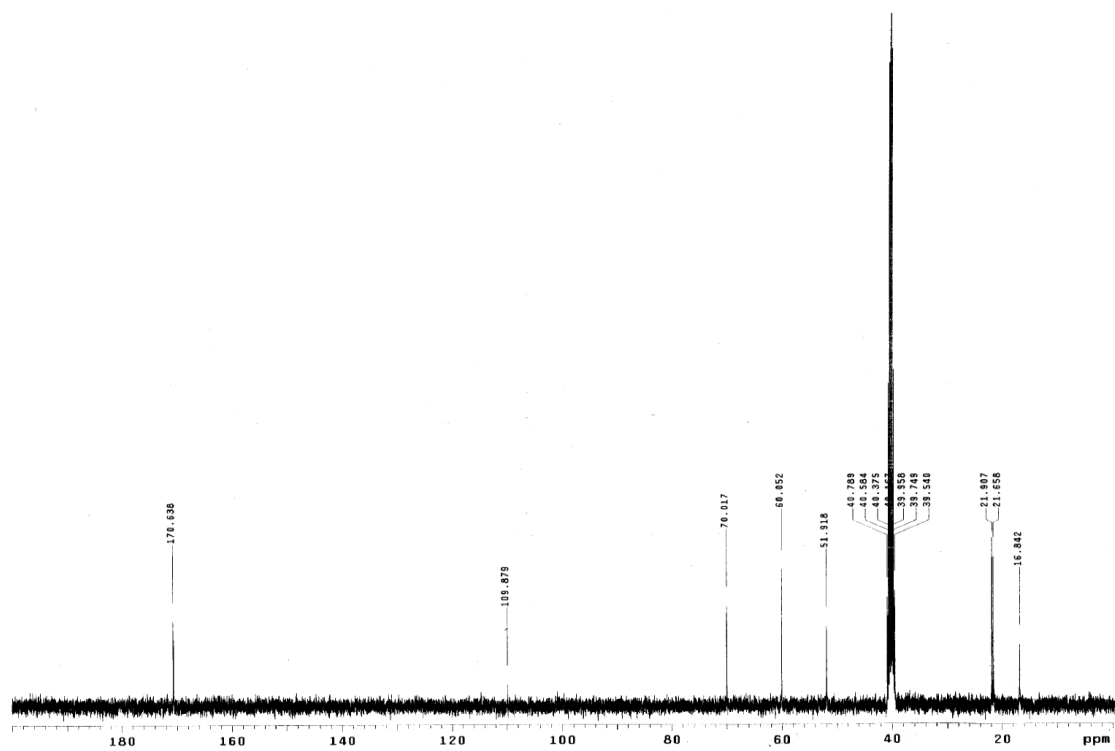
$^1\text{H}$  NMR spektar  $[\text{H}_2i\text{Bu}_2\text{eddp}]\text{Cl}_2$

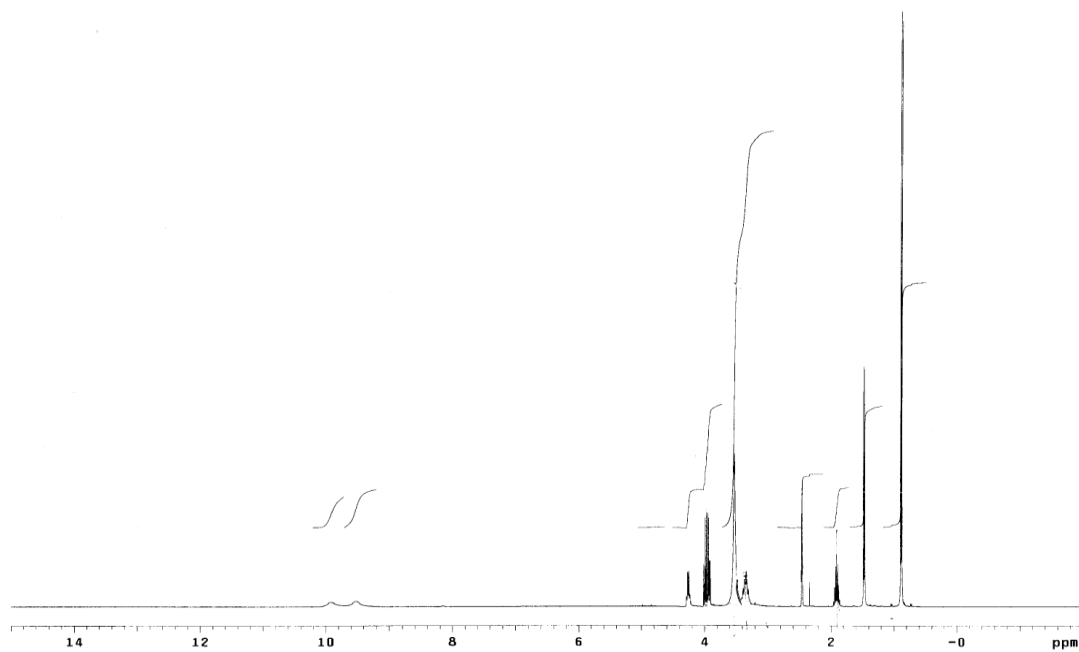
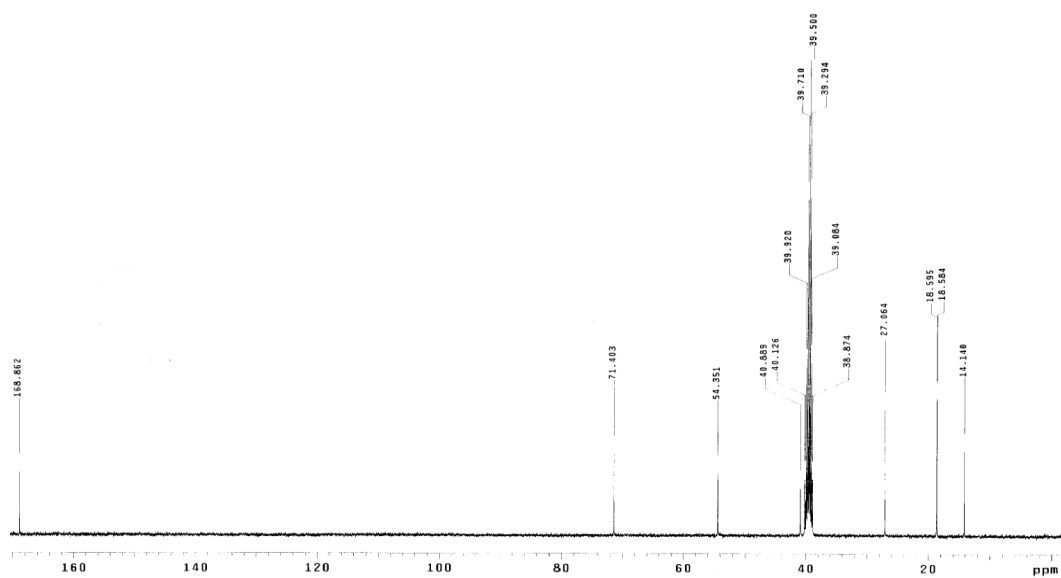


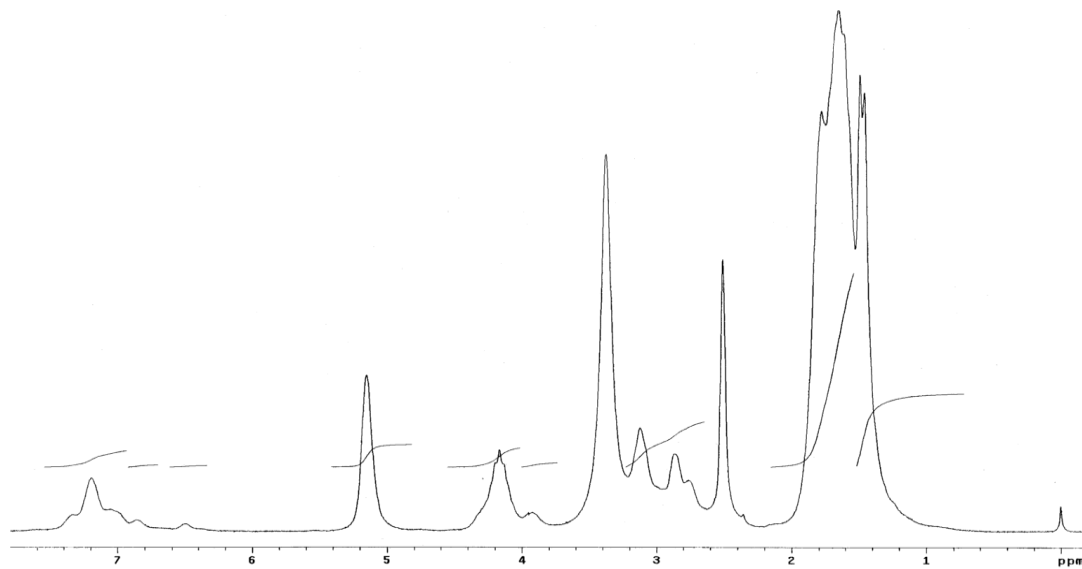
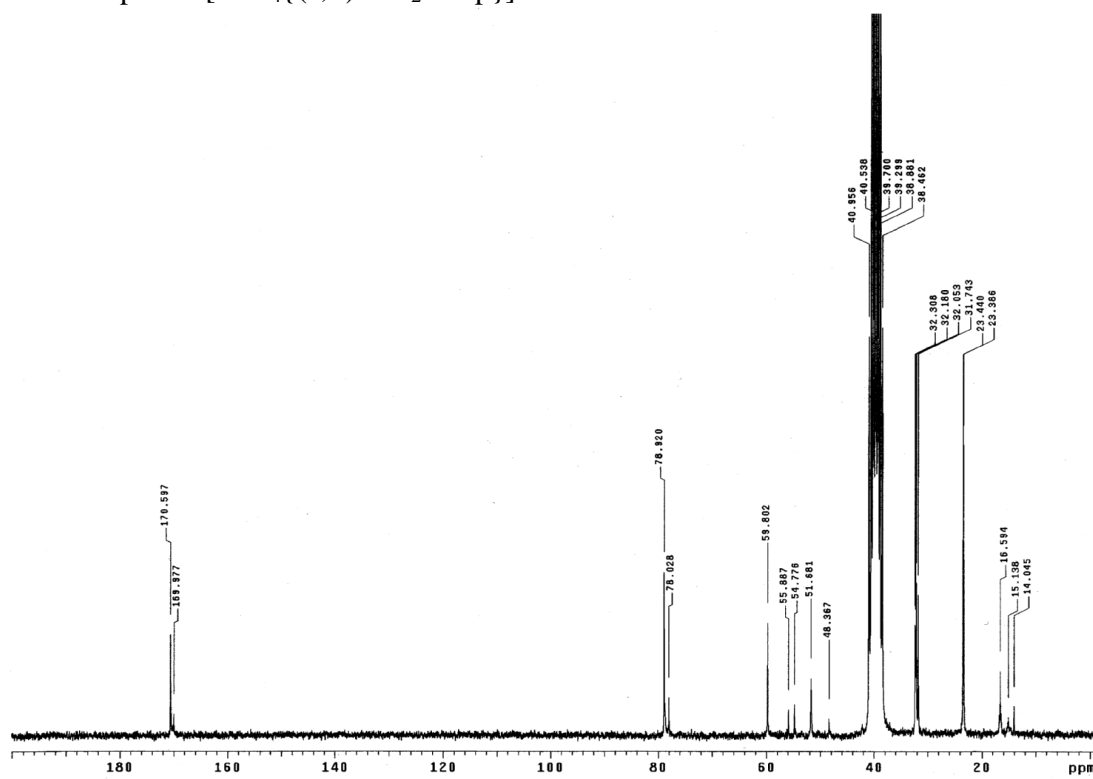
$^{13}\text{C}$  NMR spektar  $[\text{H}_2i\text{Bu}_2\text{eddp}]\text{Cl}_2$

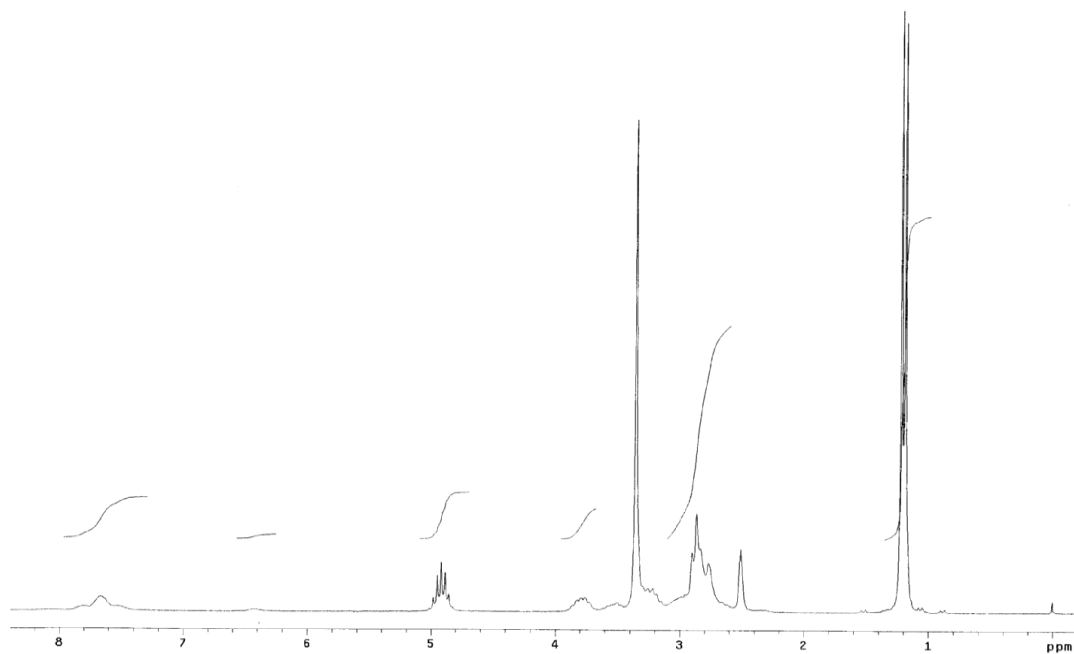
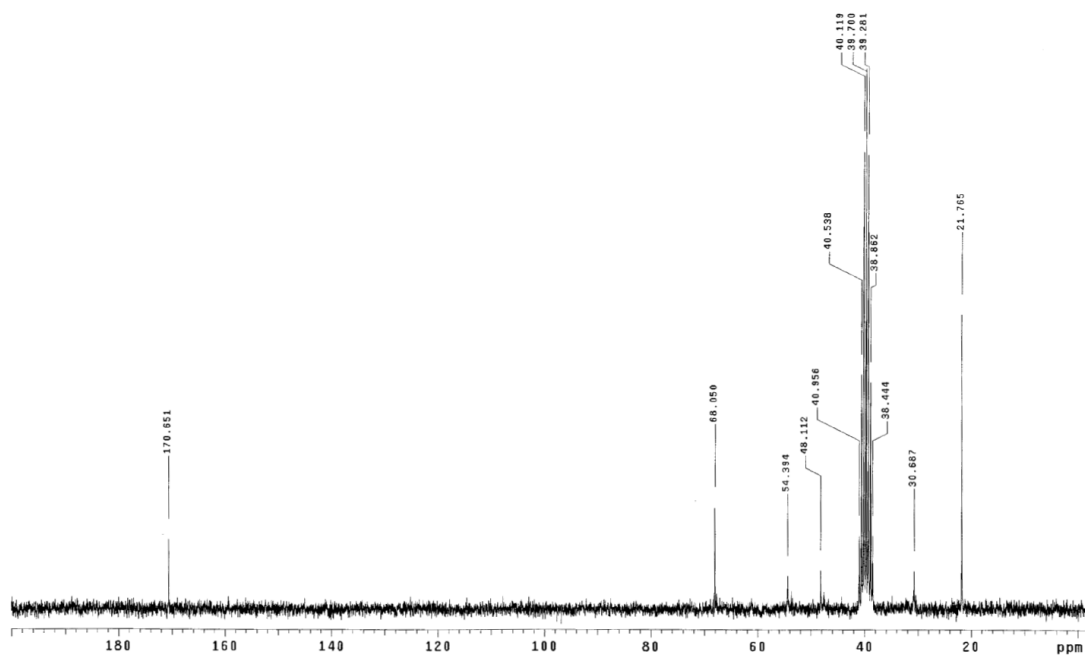
 $^1\text{H}$  NMR spektar  $[(S,S)\text{-H}_2i\text{Pr}_2\text{eddl}]\text{Cl}_2$  $^{13}\text{C}$  NMR spektar  $[(S,S)\text{-H}_2i\text{Pr}_2\text{eddl}]\text{Cl}_2$

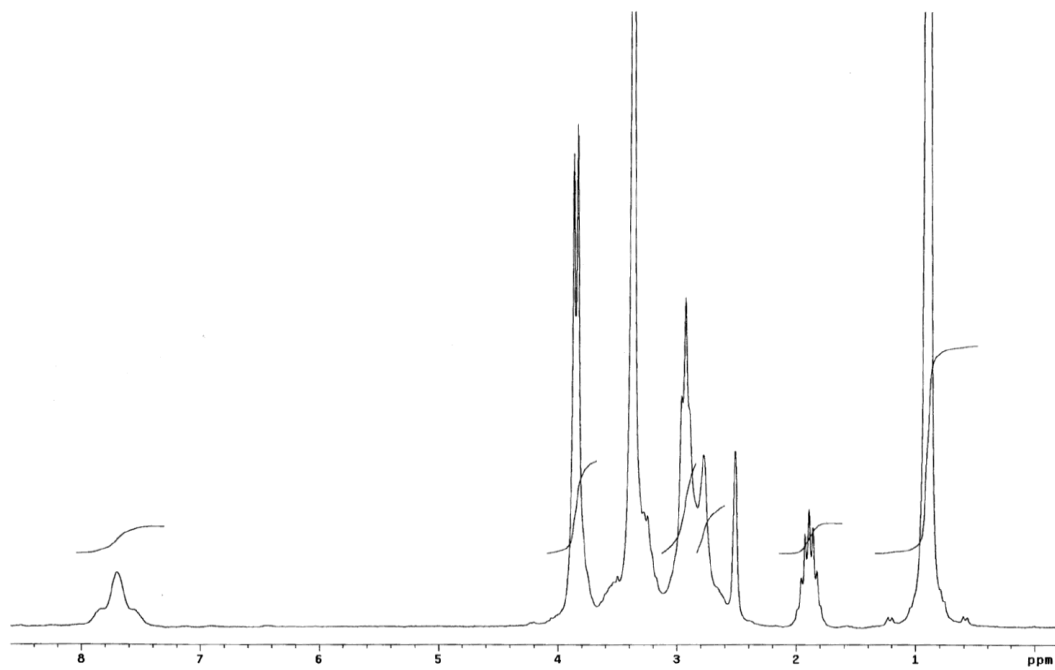
 $^1\text{H}$  NMR spektar  $[(S,S)\text{-H}_2i\text{Bu}_2\text{eddl}]\text{Cl}_2$  $^{13}\text{C}$  NMR spektar  $[(S,S)\text{-H}_2i\text{Bu}_2\text{eddl}]\text{Cl}_2$

 $^1\text{H}$  NMR spektar  $[\text{PtCl}_4\{(S,S)\text{-}i\text{Pr}_2\text{eddip}}]$  $^{13}\text{C}$  NMR spektar  $[\text{PtCl}_4\{(S,S)\text{-}i\text{Pr}_2\text{eddip}}]$

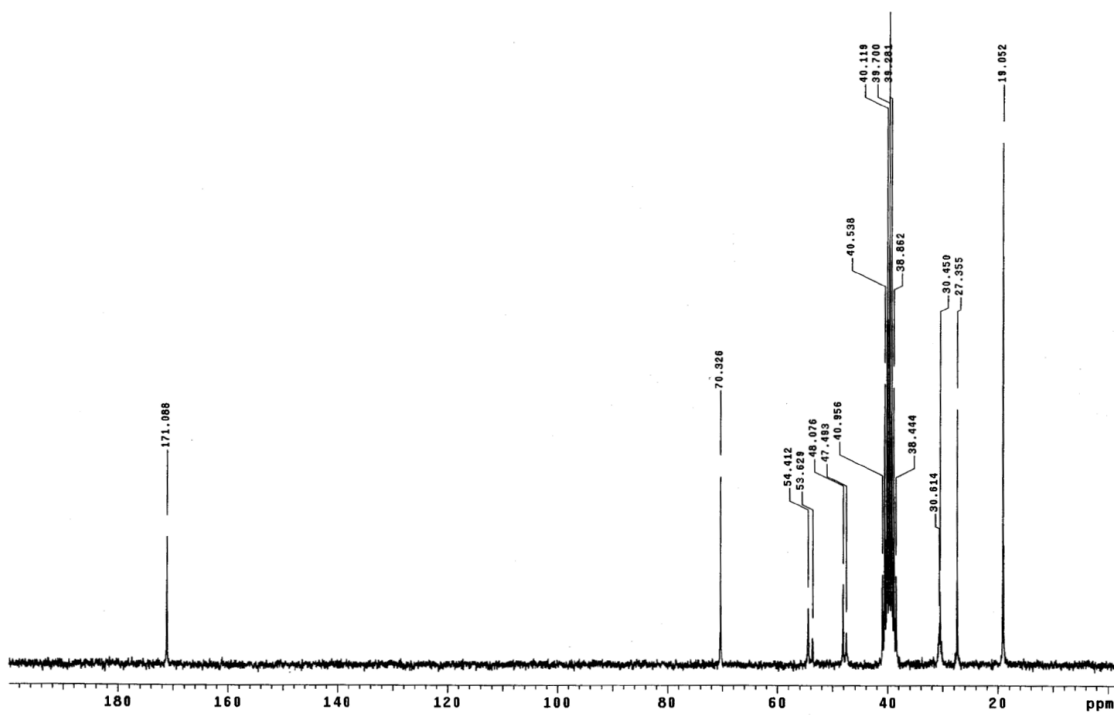
 $^1\text{H}$  NMR spektar  $[\text{PtCl}_4\{(S,S)\text{-}i\text{Bu}_2\text{eddip}\}]$  $^{13}\text{C}$  NMR spektar  $[\text{PtCl}_4\{(S,S)\text{-}i\text{Bu}_2\text{eddip}\}]$

 $^1\text{H}$  NMR spektar  $[\text{PtCl}_4\{(\text{S,S})\text{-cPe}_2\text{eddip}\}]$  $^{13}\text{C}$  NMR spektar  $[\text{PtCl}_4\{(\text{S,S})\text{-cPe}_2\text{eddip}\}]$

 $^1\text{H}$  NMR spektar  $[\text{PtCl}_4(\text{iPr}_2\text{eddp})]$  $^{13}\text{C}$  NMR spektar  $[\text{PtCl}_4(\text{iPr}_2\text{eddp})]$

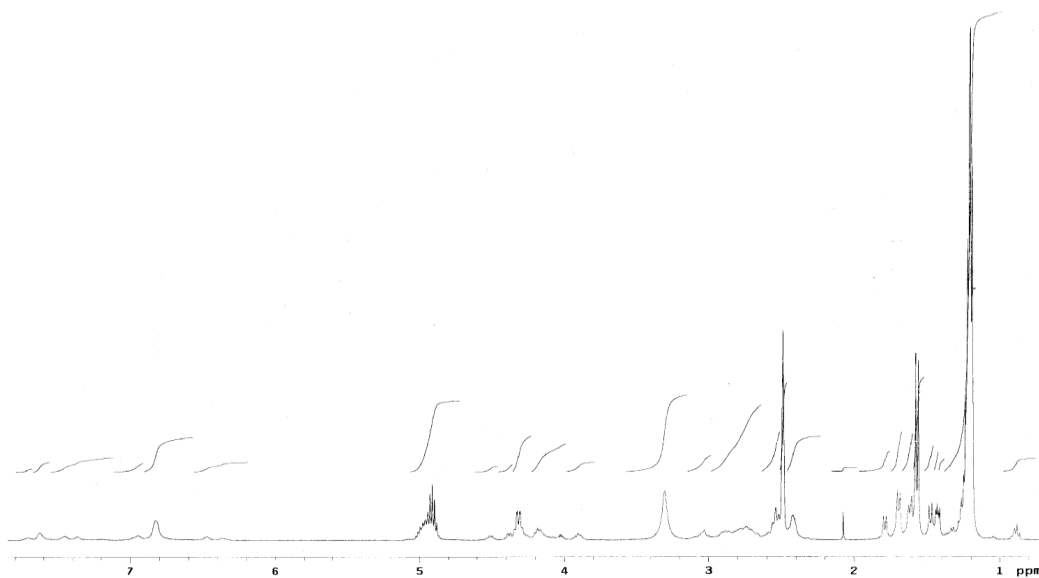
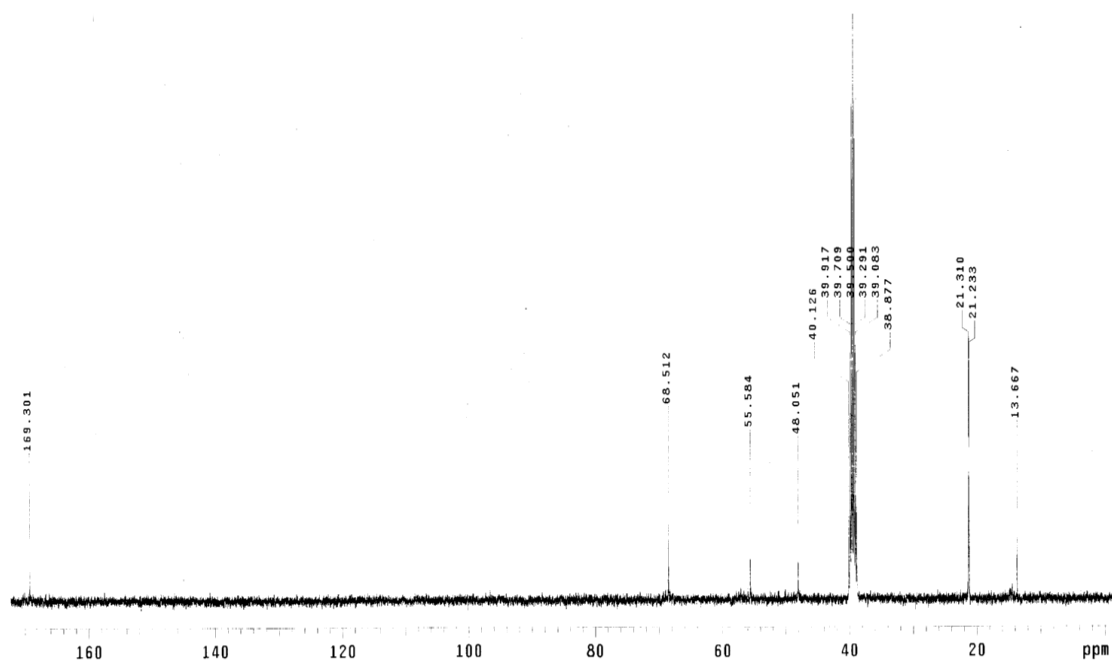


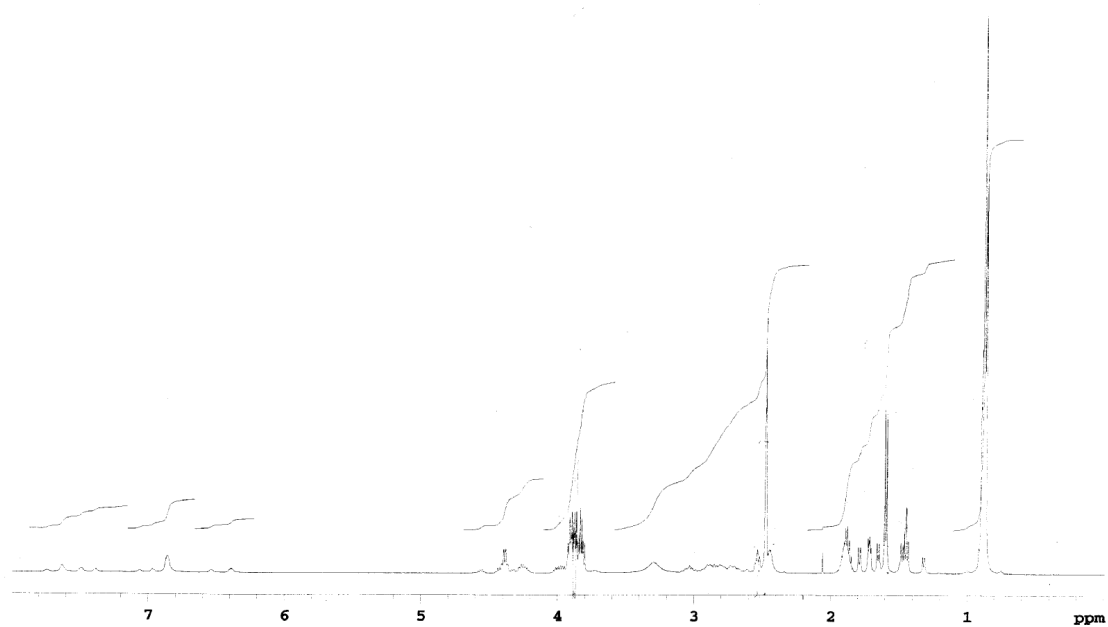
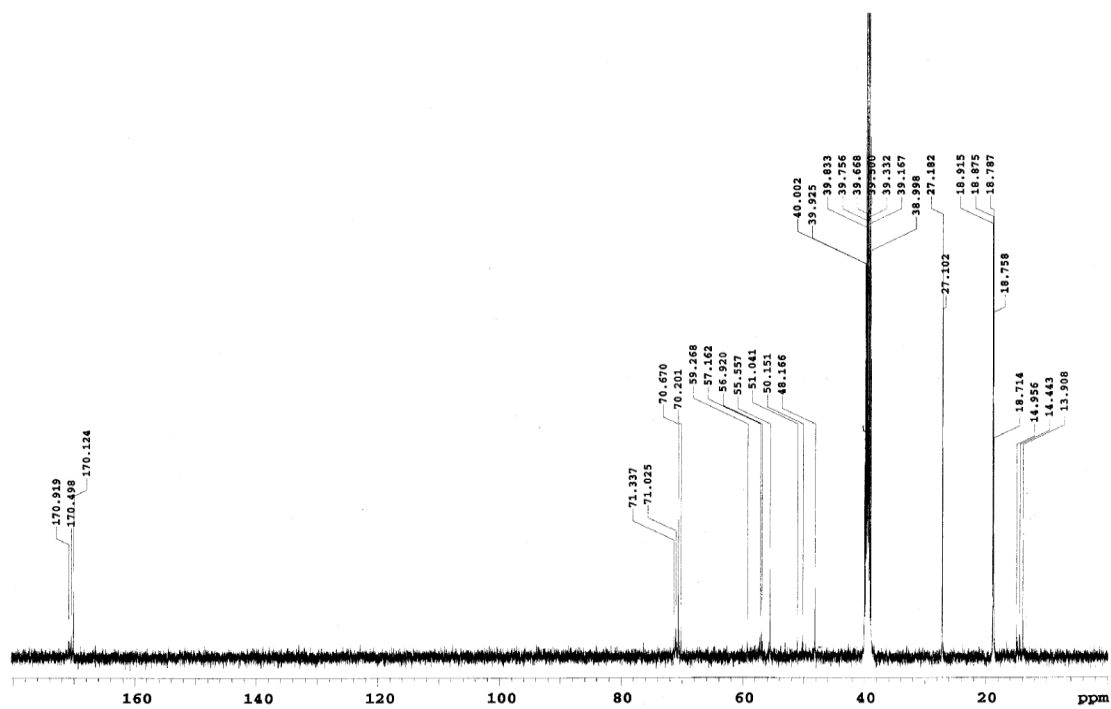
<sup>1</sup>H NMR spektar [PtCl<sub>4</sub>(iBu<sub>2</sub>eddp)]

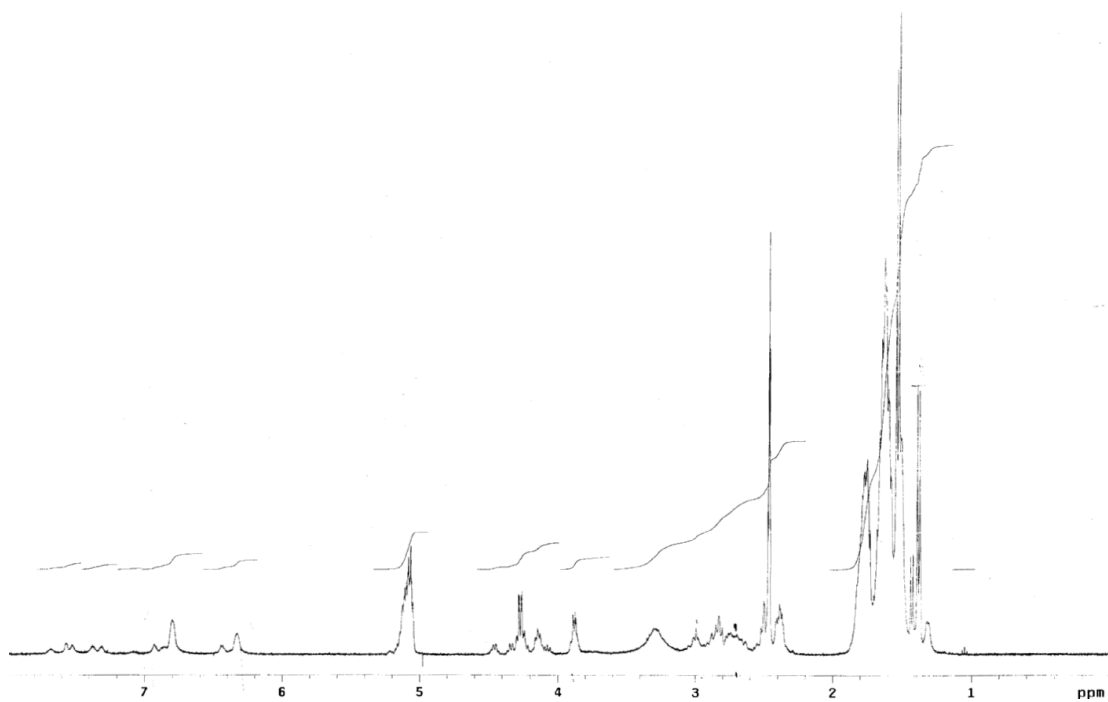
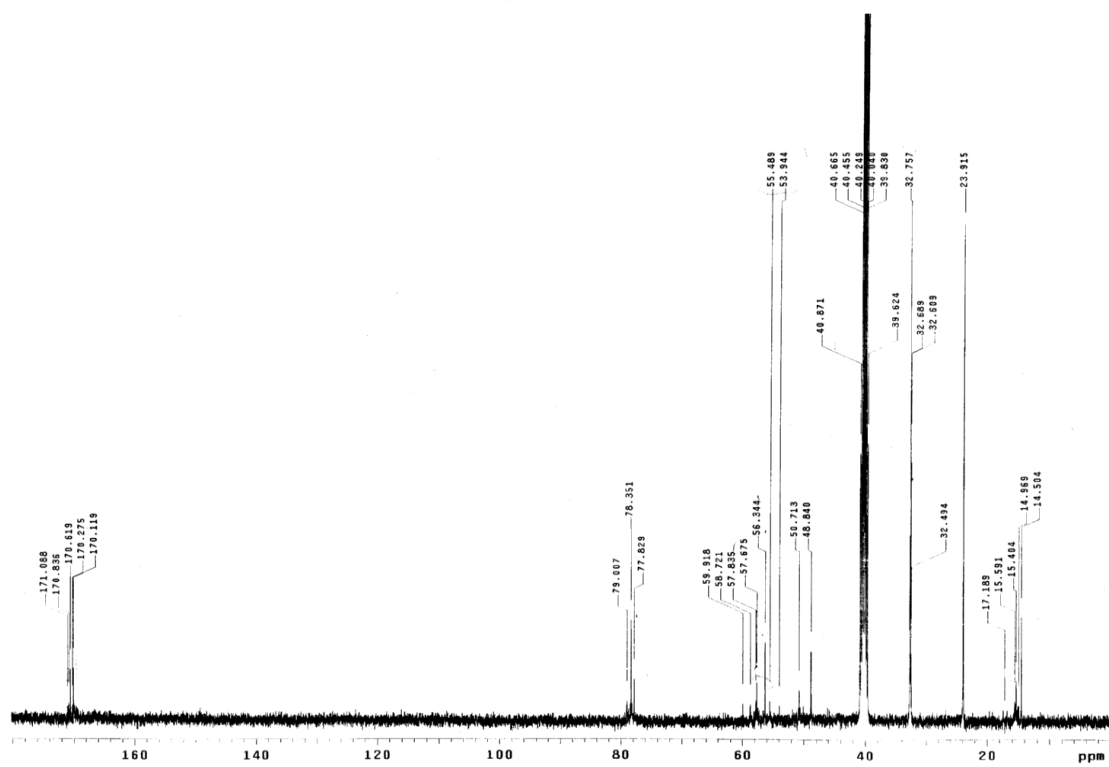


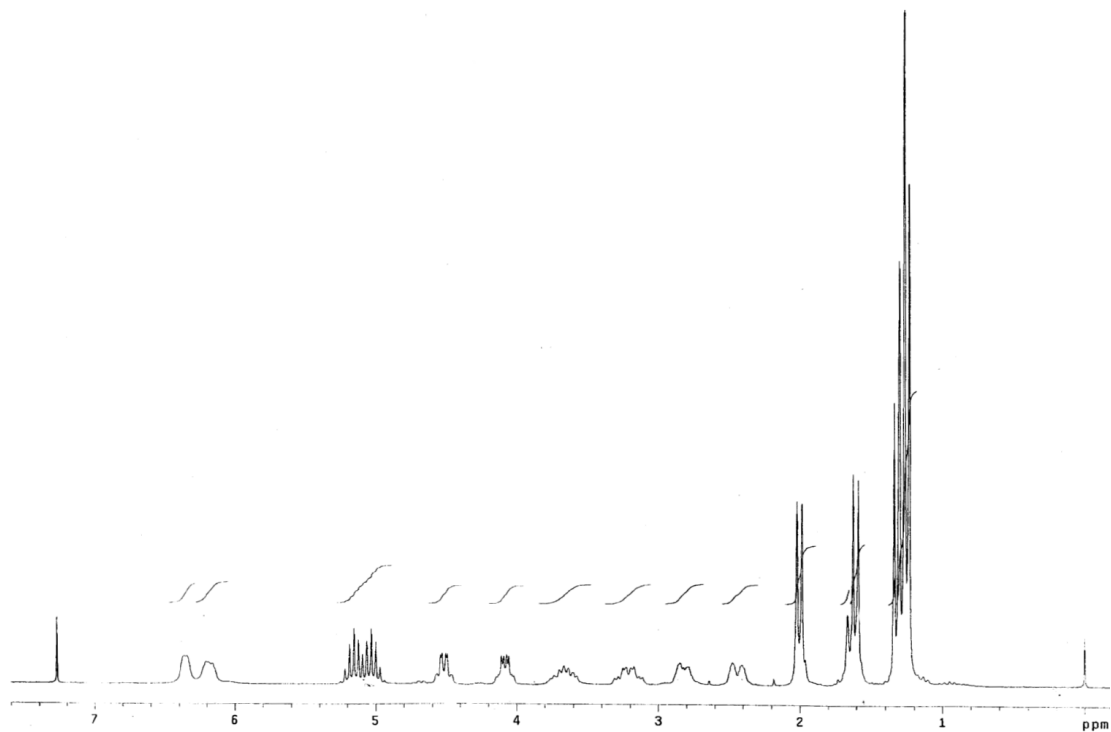
<sup>13</sup>C NMR spektar [PtCl<sub>4</sub>(iBu<sub>2</sub>eddp)]



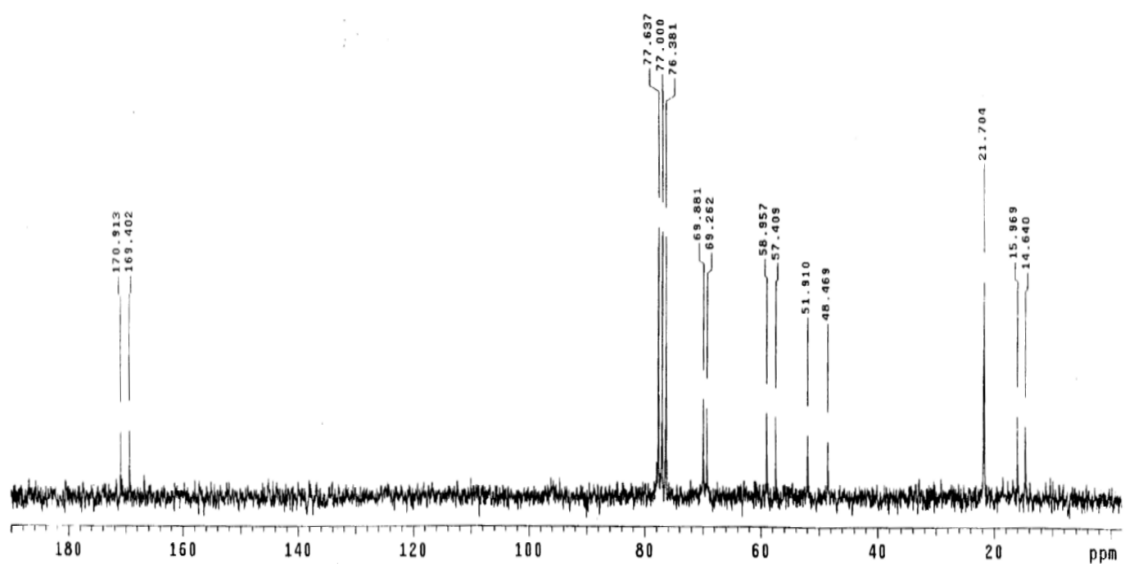
 $^1\text{H}$  NMR spektar  $[\text{PtCl}_2\{(\text{S,S})\text{-iPr}_2\text{eddip}\}]$  $^{13}\text{C}$  NMR spektar  $[\text{PtCl}_2\{(\text{S,S})\text{-iPr}_2\text{eddip}\}]$

 $^1\text{H}$  NMR spektar  $[\text{PtCl}_2\{(S,S)\text{-}i\text{Bu}_2\text{eddip}}]$  $^{13}\text{C}$  NMR spektar  $[\text{PtCl}_2\{(S,S)\text{-}i\text{Bu}_2\text{eddip}}]$

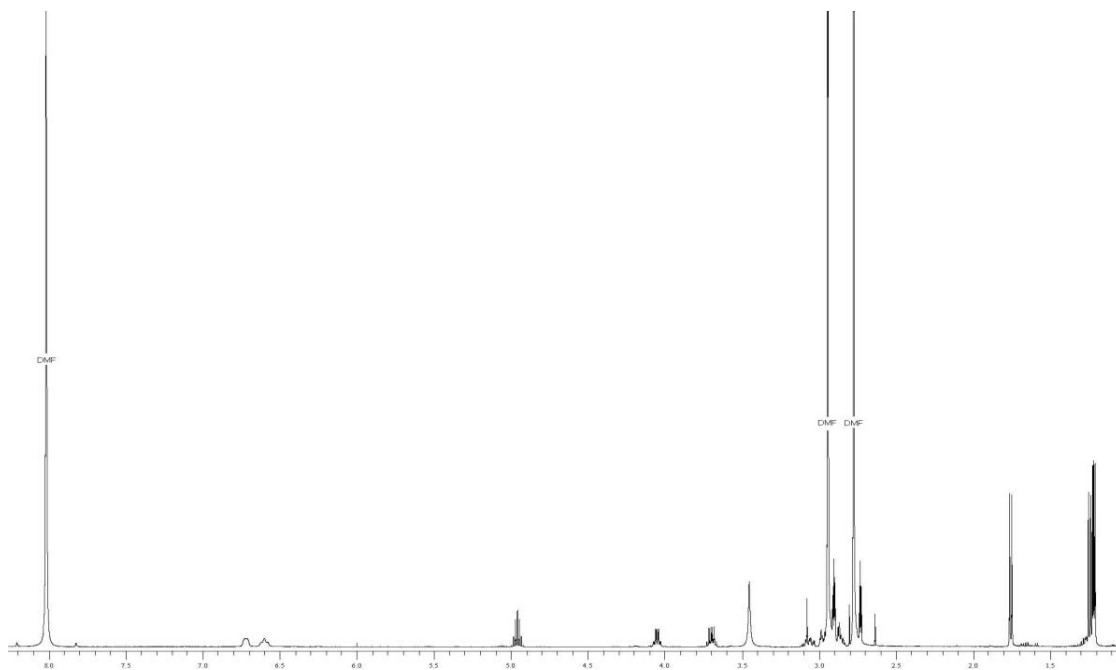
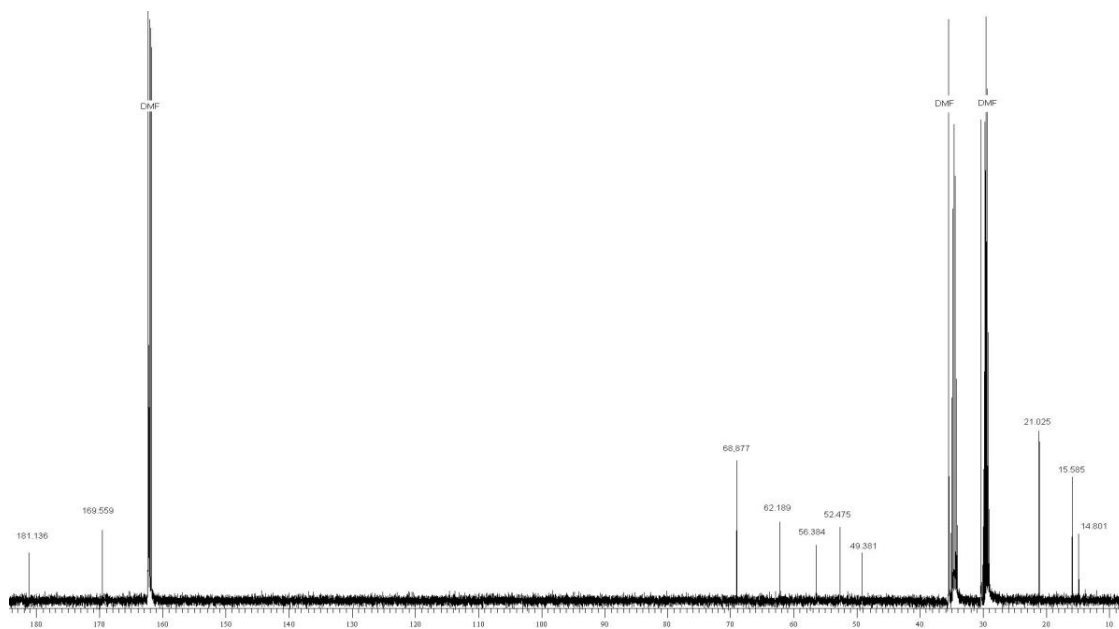
 $^1\text{H}$  NMR spektar  $[\text{PtCl}_2\{(S,S)\text{-cPe}_2\text{eddip}}]$  $^{13}\text{C}$  NMR spektar  $[\text{PtCl}_2\{(S,S)\text{-cPe}_2\text{eddip}}]$

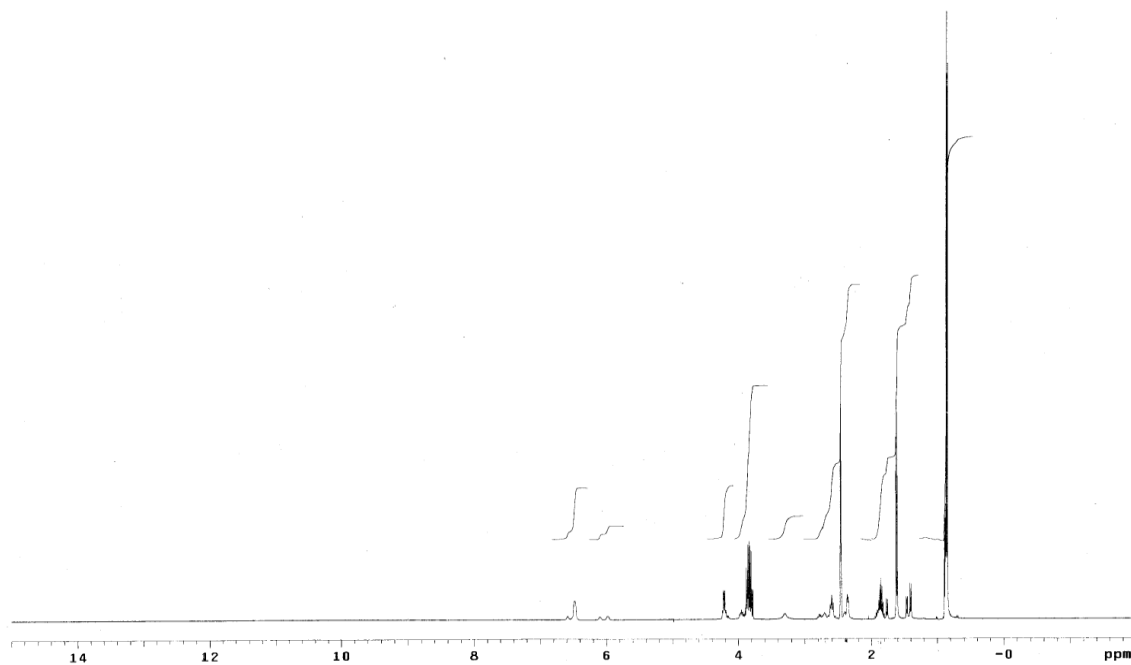
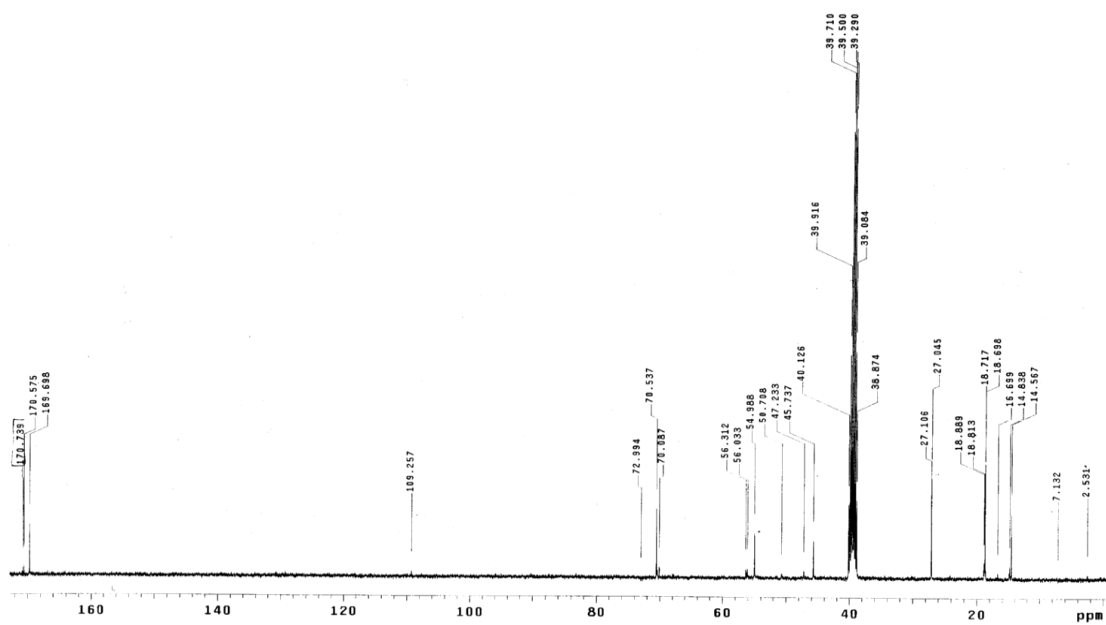


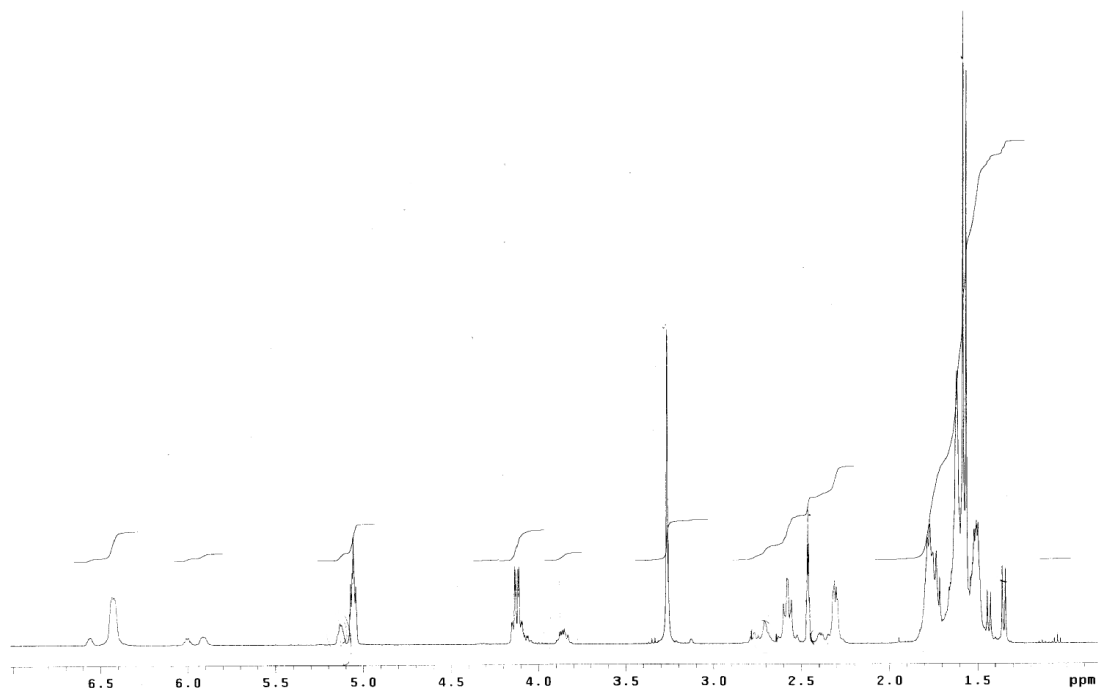
<sup>1</sup>H NMR spektar [PdCl<sub>2</sub>{(S,S)-iPr<sub>2</sub>eddip}]



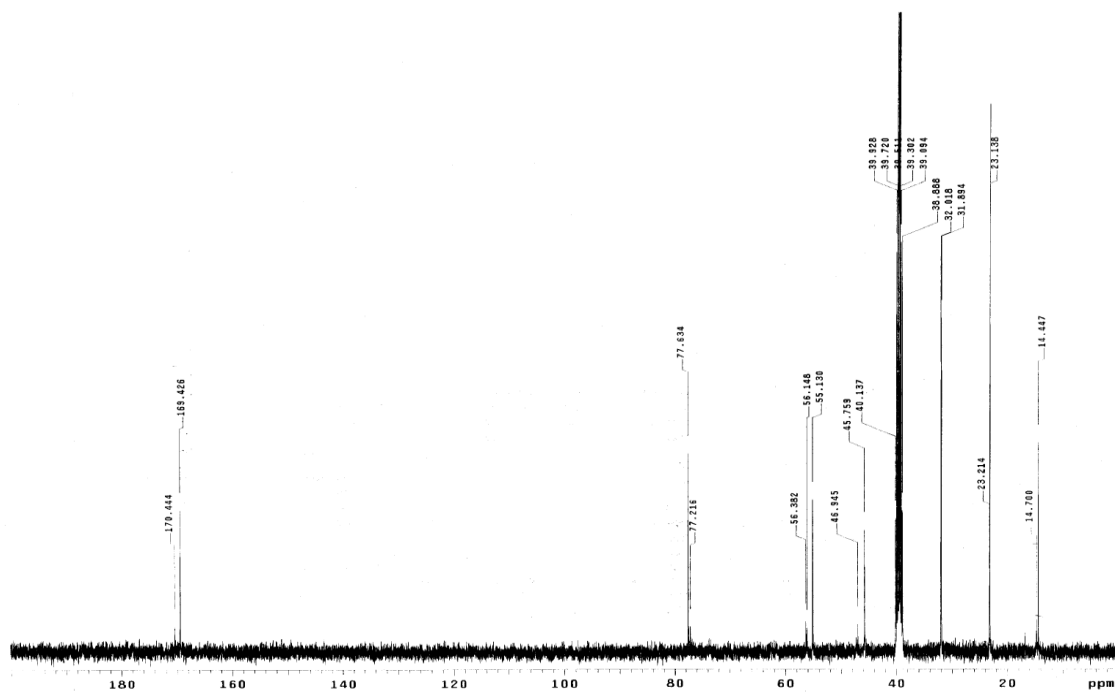
<sup>13</sup>C NMR spektar [PdCl<sub>2</sub>{(S,S)-iPr<sub>2</sub>eddip}]

 $^1\text{H}$  NMR spektar  $[\text{PdCl}\{(S,S)\text{-}i\text{Preddip}}]$  $^{13}\text{C}$  NMR spektar  $[\text{PdCl}\{(S,S)\text{-}i\text{Preddip}}]$

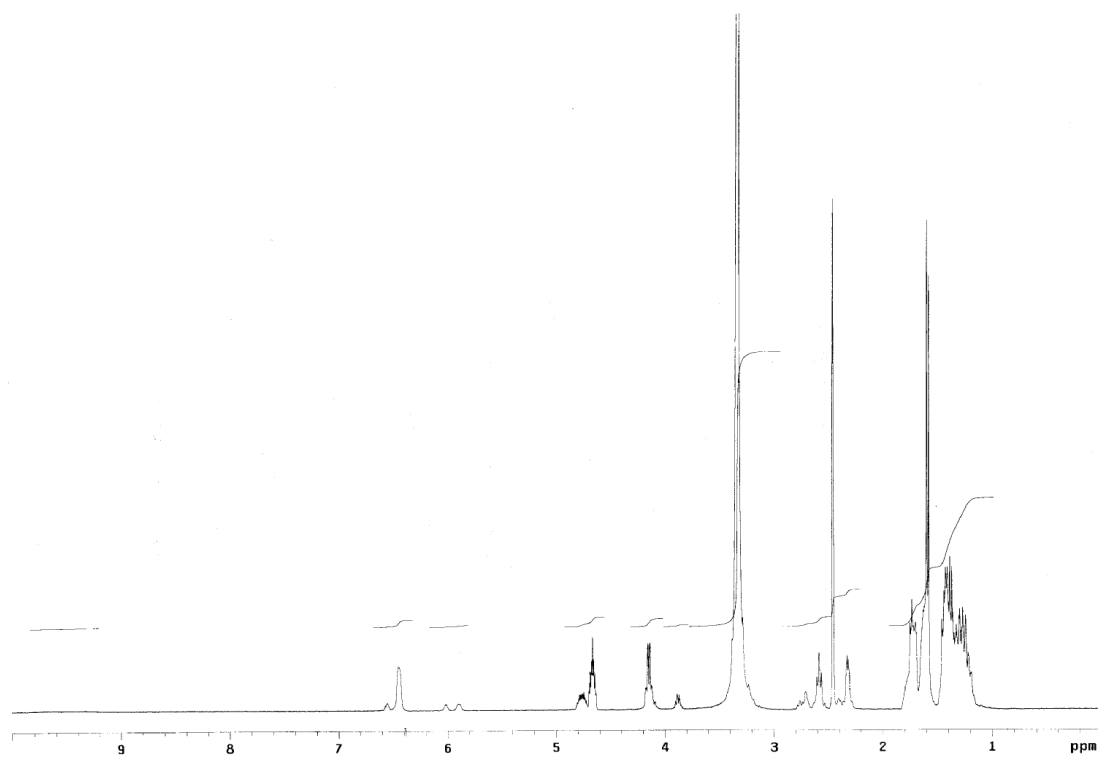
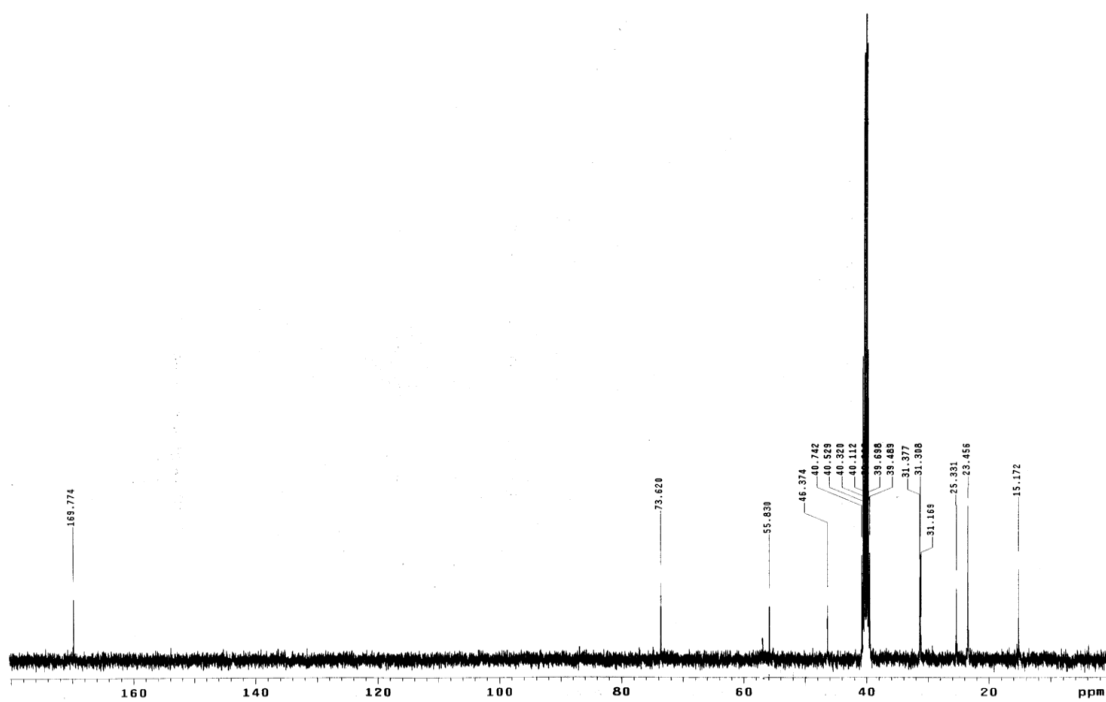
 $^1\text{H}$  NMR spektar  $[\text{PdCl}_2\{(S,S)\text{-}i\text{Bu}_2\text{eddip}}]$  $^{13}\text{C}$  NMR spektar  $[\text{PdCl}_2\{(S,S)\text{-}i\text{Bu}_2\text{eddip}}]$



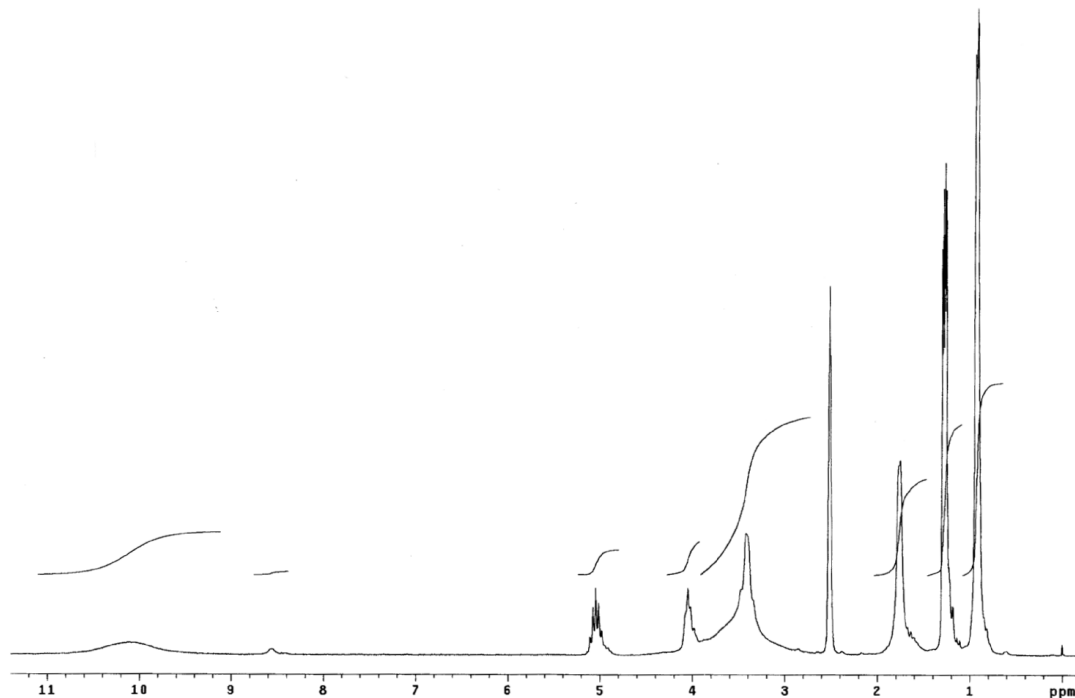
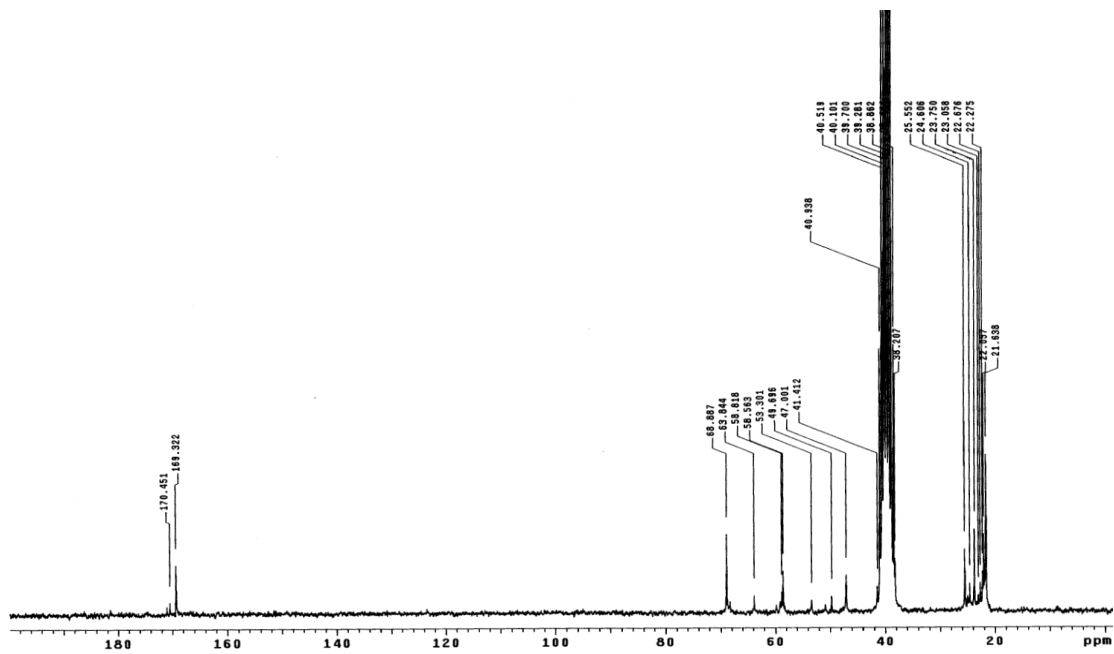
<sup>1</sup>H NMR spektar [PdCl<sub>2</sub>{(S,S)-cPe<sub>2</sub>eddip}]



<sup>13</sup>C NMR spektar [PdCl<sub>2</sub>{(S,S)-cPe<sub>2</sub>eddip}]

 $^1\text{H}$  NMR spektar  $[\text{PdCl}_2\{(\text{S,S})\text{-Cy}_2\text{eddip}\}]$  $^{13}\text{C}$  NMR spektar  $[\text{PdCl}_2\{(\text{S,S})\text{-Cy}_2\text{eddip}\}]$



 $^1\text{H}$  NMR spektar  $[\text{PdCl}_2\{(S,S)\text{-}i\text{Pr}_2\text{eddl}\}]$  $^{13}\text{C}$  NMR spektar  $[\text{PdCl}_2\{(S,S)\text{-}i\text{Pr}_2\text{eddl}\}]$



## **8. Biografija**

*Bojana Zmejkovski (devojačko prezime – Krajčinović) rođena je 14.07.1976. u Beogradu, gde je završila osnovnu školu i gimnaziju. Hemijski fakultet Univerziteta u Beogradu, smer diplomirani hemičar, završila je aprila 2003. godine.*

*Poslediplomske studije na Hemijskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, pri Katedri za neorgansku hemiju, upisala je školske 2003/04 godine., a završila 2007. godine sa prosečnom ocenom 10,00. Magistarsku tezu pod nazivom “Kompleksi bakra(II) i cinka(II) sa 4-aril-4-okso-2-butenoato ligandima” odbranila je 27.12.2007. godine. Od oktobra 2003. godine radi kao istraživač-pripravnik, a od aprila 2008. kao istraživač-saradnik u Centru za hemiju Instituta za hemiju, tehnologiju i metalurgiju.*

*Mr Bojana Zmejkovski je kao istraživač-pripravnik honorarno na Hemijskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, vodila vežbe iz Kvalitativne hemijske analize (za studente hemije), Neorganske hemije I (za studente hemije, biohemije i biologije - smer profesor biologije i hemije) i Neorganske hemije II (za studente hemije i biologije-smer profesor biologije i hemije)*

*Tokom 2007. godine bila je na tromesečnom studijskom boravku na: Institut für Chemie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Kurt-Mothes-Straße 2, D-06120 Halle, Nemačka, kod profesora dr Dirk Steinborn-a, a pod nadzorom dr Gorana Kaluđerovića.*

Прилог

## Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Потписани/а Бојана Змејковски

Изјављујем да је електронска верзија моје докторске дисертације

Синтеза, карактеризација и цитотоксичност комплекса Pd(II), Pt(II) и Pt(IV)  
са естрима R<sub>2</sub>edda-типа

---

коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума  
Универзитета у Београду** истоветна штампаној верзији која се налази у фонду  
Универзитетске библиотеке „Светозар Марковић“.

**Потпис**

У Београду, 4.6.2014.

Бојана Змејковски

---

Прилог 1.

## Изјава о ауторству

Потписани-а Змејковски, Бојана Б.

### Изјављујем

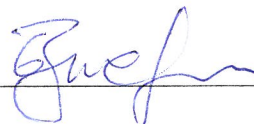
да је докторска дисертација под насловом

Синтеза, карактеризација и цитотоксичност комплекса Pd(II), Pt(II) и Pt(IV) са естрима R<sub>2</sub>edda-типа

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

Потпис

У Београду, 20.03 2014.

  
\_\_\_\_\_

Прилог 2.

## Изјава о коришћењу

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

**Синтеза, карактеризација и цитотоксичност комплекса Pd(II), Pt(II) и Pt(IV) са естрима R<sub>2</sub>edda-типа**

која је моје ауторско дело.

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

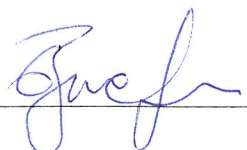
Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (*Creative Commons*) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

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

Потпис

У Београду, 20.03.2014.



1. Ауторство - Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.
2. Ауторство – некомерцијално. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.
3. Ауторство - некомерцијално – без прераде. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.
4. Ауторство - некомерцијално – делити под истим условима. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.
5. Ауторство – без прераде. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.
6. Ауторство - делити под истим условима. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.