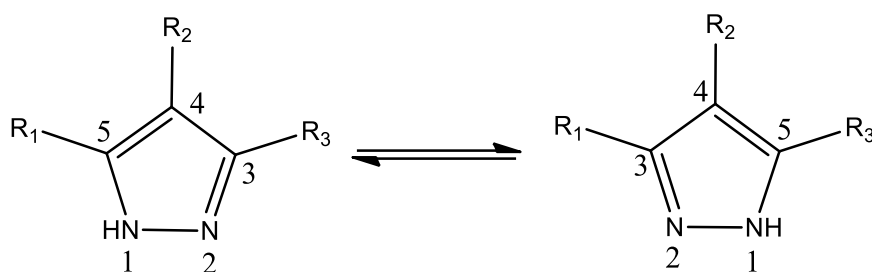


## 1.1. Пиразоли као лиганди

Пиразол (1,2-диазол) припада групи азола.<sup>11</sup> Његов петочлани прстен се састоји од три атома угљеника и два атома азота и то тзв. азота "пиридинског" и азота "пиролског" типа. Атоми азота могу променити "улоге" тако да је за пиразолов прстен карактеристична привидна таутомерија (Слика 1.1.1.), која остаје и након симетричне супституције у положајима 3 и 5. Означавање атома пиразолског прстена почиње атомом азота за који је везан водоник.

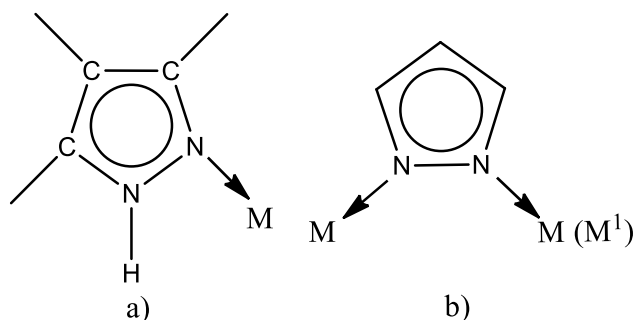


Слика 1.1.1. Означавање атома и привидна таутомерија пиразола

Пиразол је слаба киселина ( $pK_a = 2,49$  у воденом раствору)<sup>12</sup> израженог ароматичног карактера, услед чега се сам прстен тешко оксидује или редукује. На ароматичност прстена додатно указује и чињеница да електрофилној ароматичној супституцији најлакше подлеже атом C4 због врло израженог негативног индуктивног ефекта који потиче од оба атома азота. У случају пиразоловог језгра могућа је истовремена замена сва четири атома водоника атомским групама, при чему настају тетра-супституисани пиразоли.<sup>13</sup>

### 1.1.1. Комплекси са пиразолом и његовим дериватима

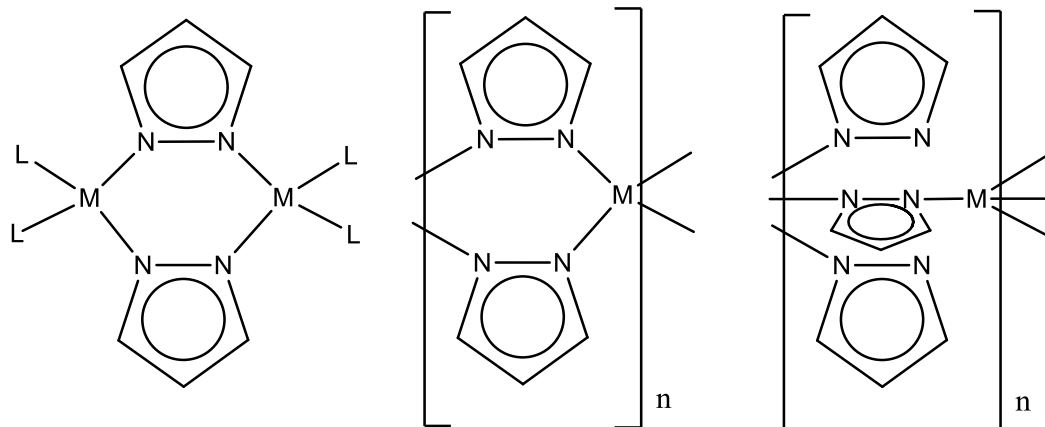
Пиразол и његови деривати су познати као добри лиганди, пре свега због присуства "пиридинског" атома азота. Наиме, за разлику од пиролског азота који је у погледу координације прилично нереактиван, пиридински азот подлеже електрофилном нападу, што омогућује његово везивање са јонима метала (Слика 1.1.2.a). Међутим, под одређеним условима (повећана рН вредност) у координацију може бити укључен и депротоновани пиролски атом азота, чиме се остварује мостна N(1)-N(2) координација лиганда (Слика 1.1.2.б). Код неких лиганата који у свом саставу садрже пиразол, због своје специфичне геометрије, у координацију не улази ни један од ова два атома азота.<sup>14,15</sup>



*Слика 1.1.2. а) Уобичајени начин координације пиразоловог прстена;*

*б) N(1)-N(2) координација пиразоловог прстена*

Са најједноставнијом N(2) координацијом су синтетисани и окарактерисани бројни комплекси пиразола.<sup>16-18</sup> Број пиразолских деривата је различит, најчешће се креће од 1 до 6, што зависи од природе јона метала, положаја и броја супституената на пиразолском прстену, као и координационе способности лиганд-партнера и других фактора.<sup>19</sup> Пиразолато анјон је углавном везан егзобидентантно за два иста или различита јона метала, што има за последицу димерну или полимерну структуру комплекса (Слика 1.1.3.).<sup>20-22</sup>



**Слика 1.1.3.** Динуклеарни и полинуклеарни комплекси са егзобиденттантним пиразолато јоном

У случајевима када деривати пиразола садрже у саставу супституента и неки од доворских атома (O, N, S, P), поред наведених начина координације, веза са јоном метала се може реализовати и преко хетероатома супституента. У Табели 1.1.1. су приказане структуре одабраних деривата пиразола чији супституенти садрже неки од доворских атома.

Најједноставнији бидентатни пиразолски лиганди су они који садрже супституенте са доворским атомима у положају 1 или 3. Пример таквог лиганда је 3,5-диметил-1-карбоксамидпиразол (HL), за који је нађено да се у комплексима типа  $[MCl_2(HL)]$  ( $M(II) = Pd, Pt$ ) координује преко пиридинског и карбоксамидног азота.<sup>23</sup> Овај лиганд гради комплекс и са  $Cu(II)$  јоном, који је интересантан по томе што је добијен темплатном синтезом (већина комплекса са лигандима дериватима пиразола су добијени нетемплатно) и то реакцијом нуклеофилне адиције 3,5-диметилпиразола и изоцијаната у координационој сфери  $Cu(II)$ .<sup>24</sup> Темплатна метода се заснива на усмеравању реактивних места на такав начин да радије дају цикличне него ацикличне производе. Она је повезана са конформацијом реактаната и реактивним местима, па можемо очекивати како разумно смештање доворских атома може допустити јону метала управљање процесом циклизације. Рендгенска структурна анализа  $\alpha$ -изомера овог комплекса је показала да он има деформисану *trans*-квадратно-планарну структуру, у којој се лиганд координује преко

пиридинског атома азота и депротоноване NH<sub>2</sub>-групе карбоксамидног фрагмента (Табела 1.1.1.).

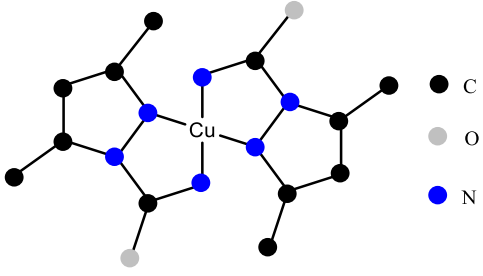
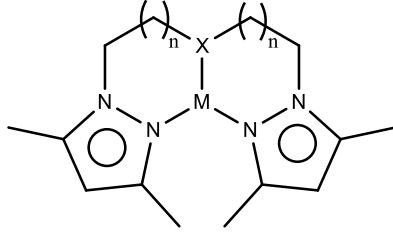
Као типични представници тридентантних лиганата деривата пиразола могу се узети лиганди који садрже две пиразолске групе међусобно повезане помоћу различитих електродонорских атома са две (-CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> групе (Табела 1.1.1.).<sup>16,25-28</sup>

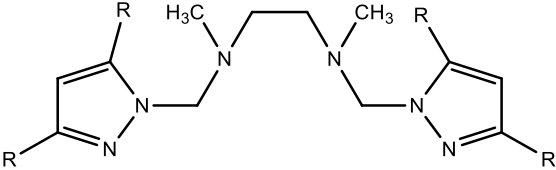
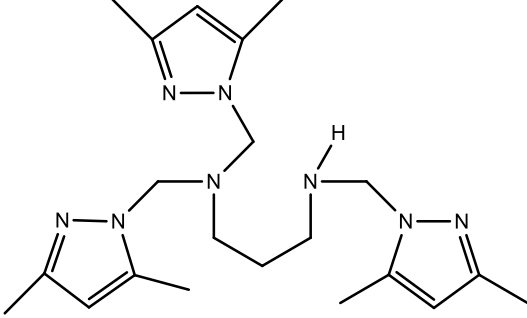
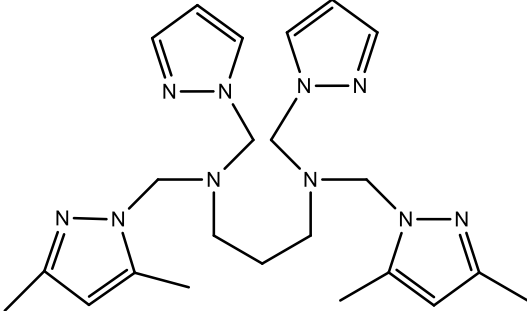
Од тетрадентатних хелата, деривата пиразола, познати су хелати са различитим групама доворских атома, као што су NNNN, ONNO и PNNP. Као пример тетрадентатних NNNN лиганата у Табели је представљен N,N'-bis(пиразол-1-илметил)-N,N'-диметил-1,2-етандиамин, односно његов 3,5-диметилдериват.<sup>29</sup>

Непотпуном или потпуном заменом аминских атома водоника у 1,3-диаминопропану, односно 1,2-диаминоетану, 3,5-диметилпиразолил-1-ил метил групама добијени су пента, односно хексадентантни лигандни системи (Табела 1.1.1.).

Окарактерисани су и комплекси са лигандима дериватима пиразола веће дентантности. На пример, описани су комплекси Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) и Cd(II) са декадентатним лигандом 1,1,4,7,10,10-*heksakis*(3,5-диметил-1-пиразолилметил)-1,4,7,10-тетразадекан (L) опште формуле M<sub>2</sub>L(ClO<sub>4</sub>)<sub>4</sub>A<sub>x</sub> (A = H<sub>2</sub>O, MeOH, x = 4-8).<sup>30</sup>

**Табела 1.1.1.** Структуре одабраних деривата пиразола чији супституенти садрже неки од доворских атома

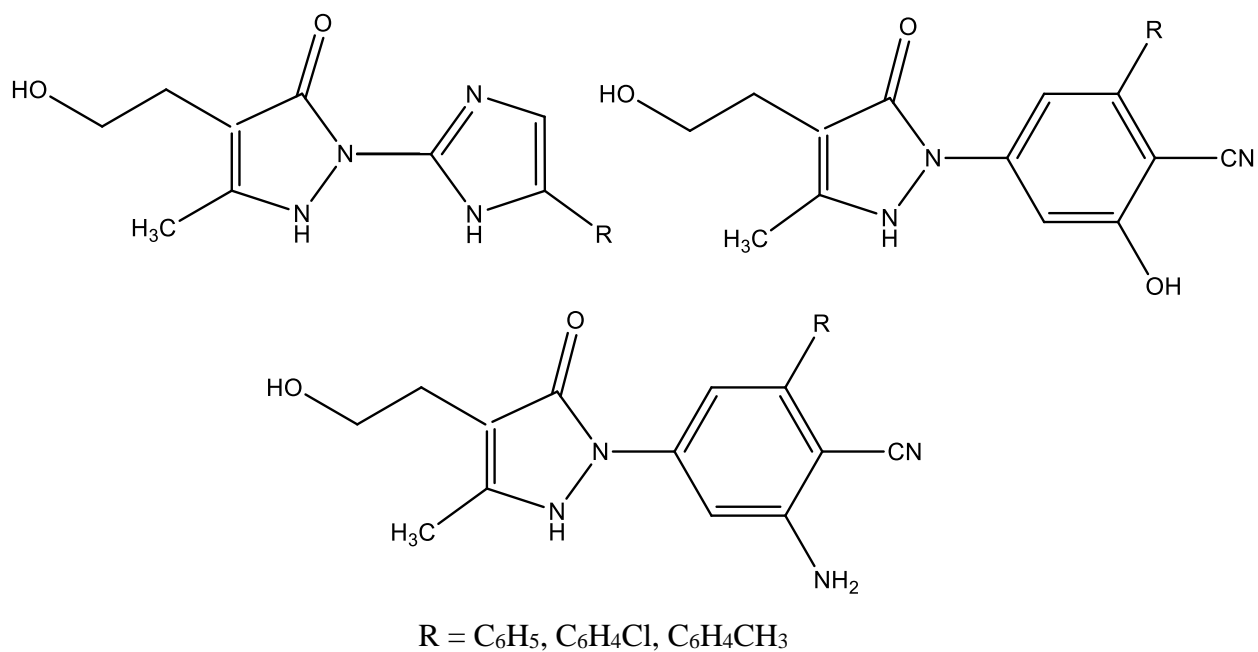
Деривати пиразола	Структура
<p><b>Бидентантни</b> α-CuL<sub>2</sub>, L=3,5-диметил-1-карбоксамидпиразол</p>	
<p><b>Тридентантни</b> X= O, S, NH; n=1,2</p>	

<p><b>Тетрадентантни</b> 3,5-диметилдериват N,N'- bis(пиразол-1-илметил)-N,N'- диметил-1,2- етандиамина</p>	
<p><b>Пентадентантни</b> N,N,N'- tris((3,5-диметилпиразолил- 1-илметил)-1,3-диаминопропан (N5- лиганд)</p>	
<p><b>Хексадентантни</b> NNN'N'- tetrakis(3,5-диметил-1- пиразолил-1-илметил)- 1,2 - диаминоетан (N6- лиганд)</p>	

### 1.1.2. Пиразоли као фармаколошки активне супстанце

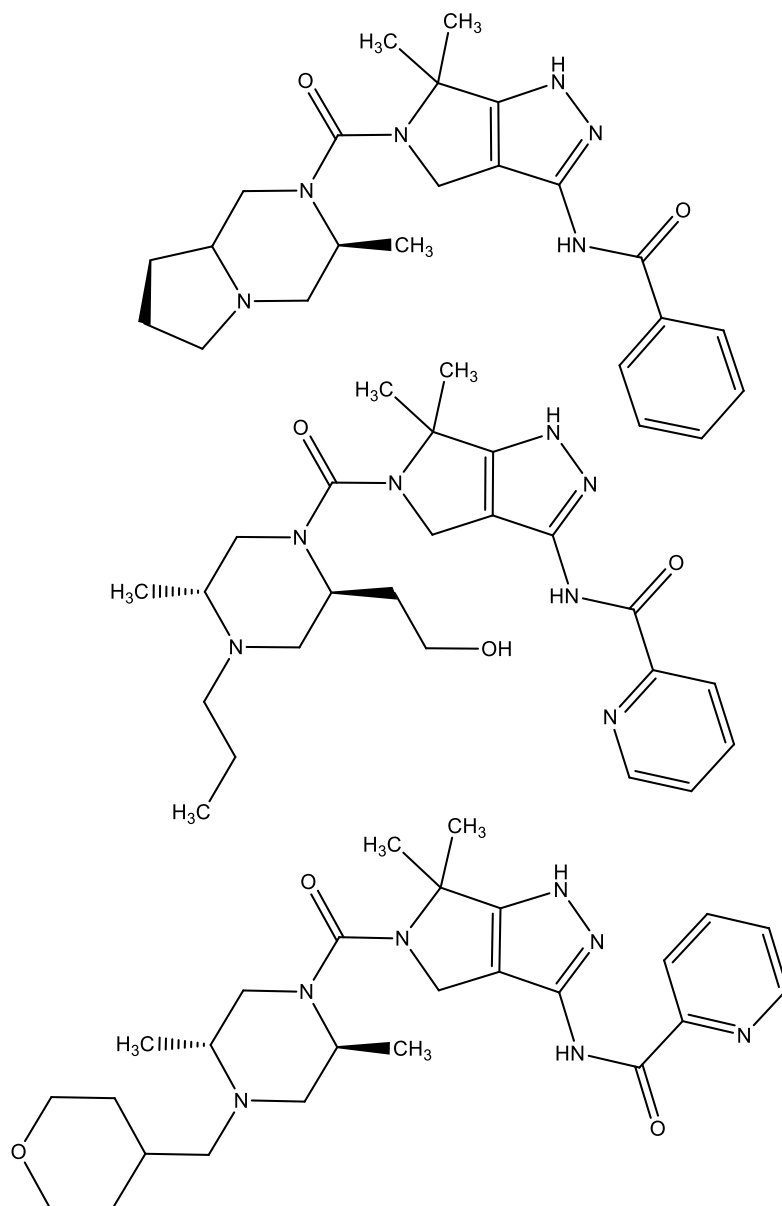
Многи деривати пиразола се користе као нестероидни антиинфламаторни, антипиретички и аналгетички лекови. Кнор (L. Knorr) је 1883. год. синтетисао први молекул са аналгетичким и антипиретичким својствима на бази пиразолин-5-она. Од тада су развијене бројне варијације пиразола, пиразолин-3-она и пиразолидин-3,5-диона.<sup>31,32</sup>

Ел-Хаваш (S. A. M. El-Hawash) и сарадници су испитали биолошку активност и потенцијална лековита својства групе деривата пиразола са различитим супституентима.<sup>33</sup> Из њихових резултата се види да већина ових деривата показује сличну или бољу активност од референтног индометацина. Одабрани деривати су приказани на Слици 1.1.4. Сва испитана једињења имају врло високе вредности акутне леталне дозе (LD50), што их чини безбедним за евентуалну примену у медицини.



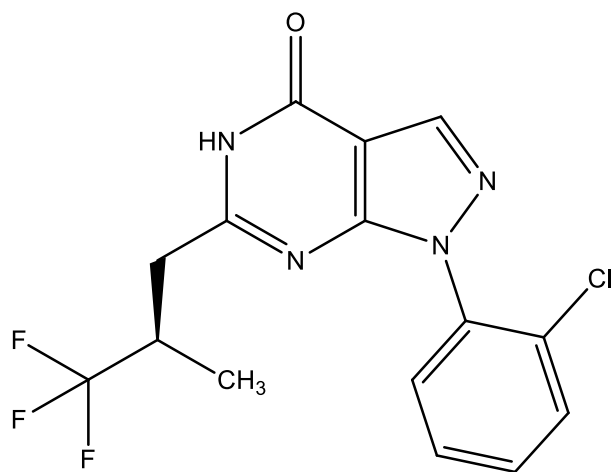
*Слика 1.1.4. Примери потенцијалних активних компоната лекова*

Грант (S. Grant) и сарадници су синтетисали серију пирозолских једињења (Слика 1.1.5.) која су ефикасни инхибитори протеин киназа С (ПКС).<sup>34</sup> Овај ензим се активира глукозом, масним киселинама и липидима, због чега се код дијабетичара повећава његова активност, што може довести до микроваскуларних оштећења и до дисфункције капилара.



**Слика 1.1.5.** Структуре једињења PF-03323892, PF-03622905 и PF-045778

Друга група ензима чија хиперфункција узрокује здравствене проблеме је фосфодиестераза (PDE). Први публиковани PDE9 селективан инхибитор ових ензима на бази пиразола је 1-(2-хлорофенил)-6-(3,3,3-трифлуоро-2-метилпропил)-1H-пиразоло [3,4-d]-пиримидин-4(5H)-он (BAY 73-6691, Слика 1.1.6.).<sup>35</sup>

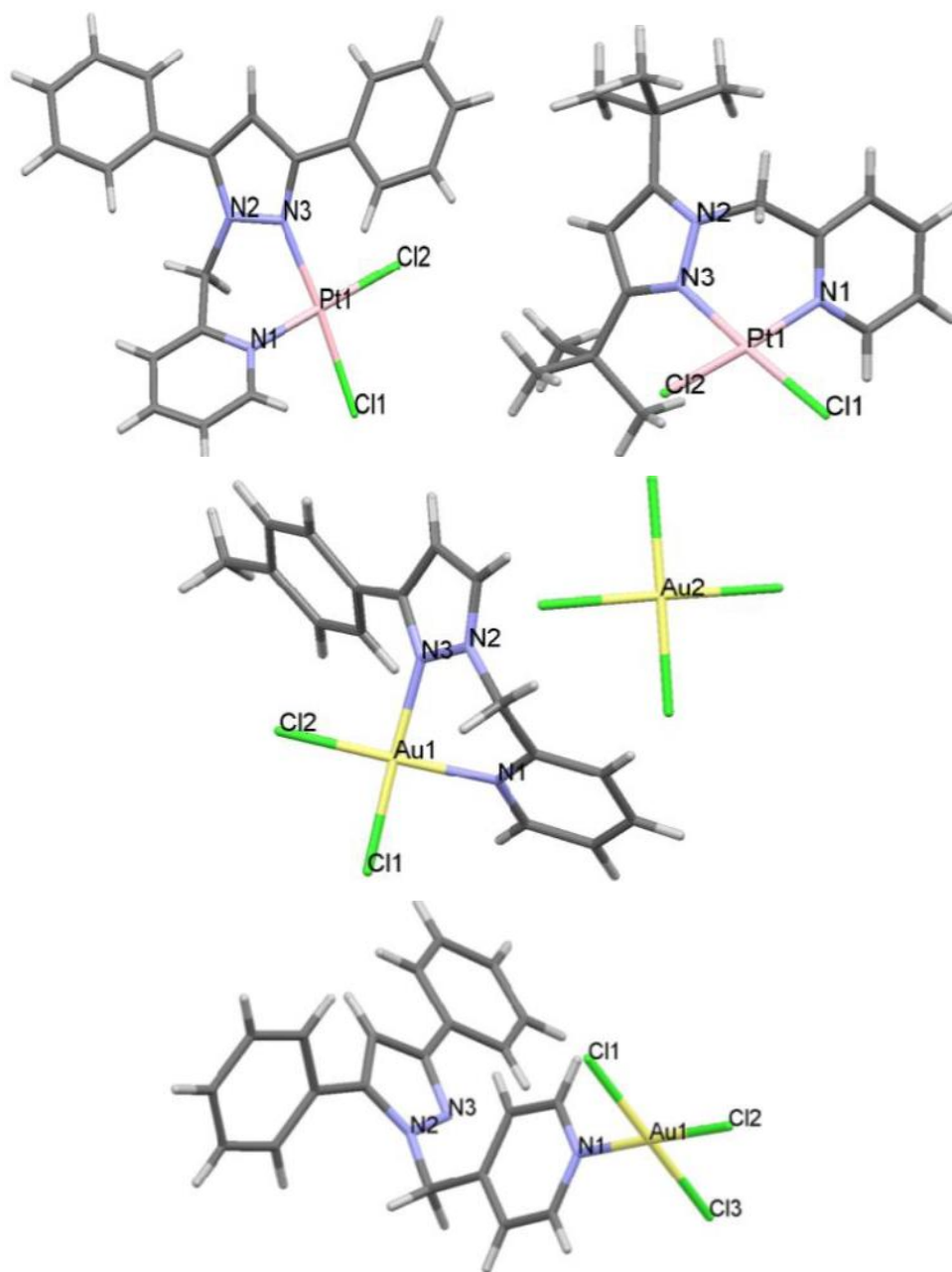


Слика 1.1.6. Структура деривата пиразола BAY 73-6691

### 1.1.3. Пиразоли као једињења са цитотоксичном активношћу

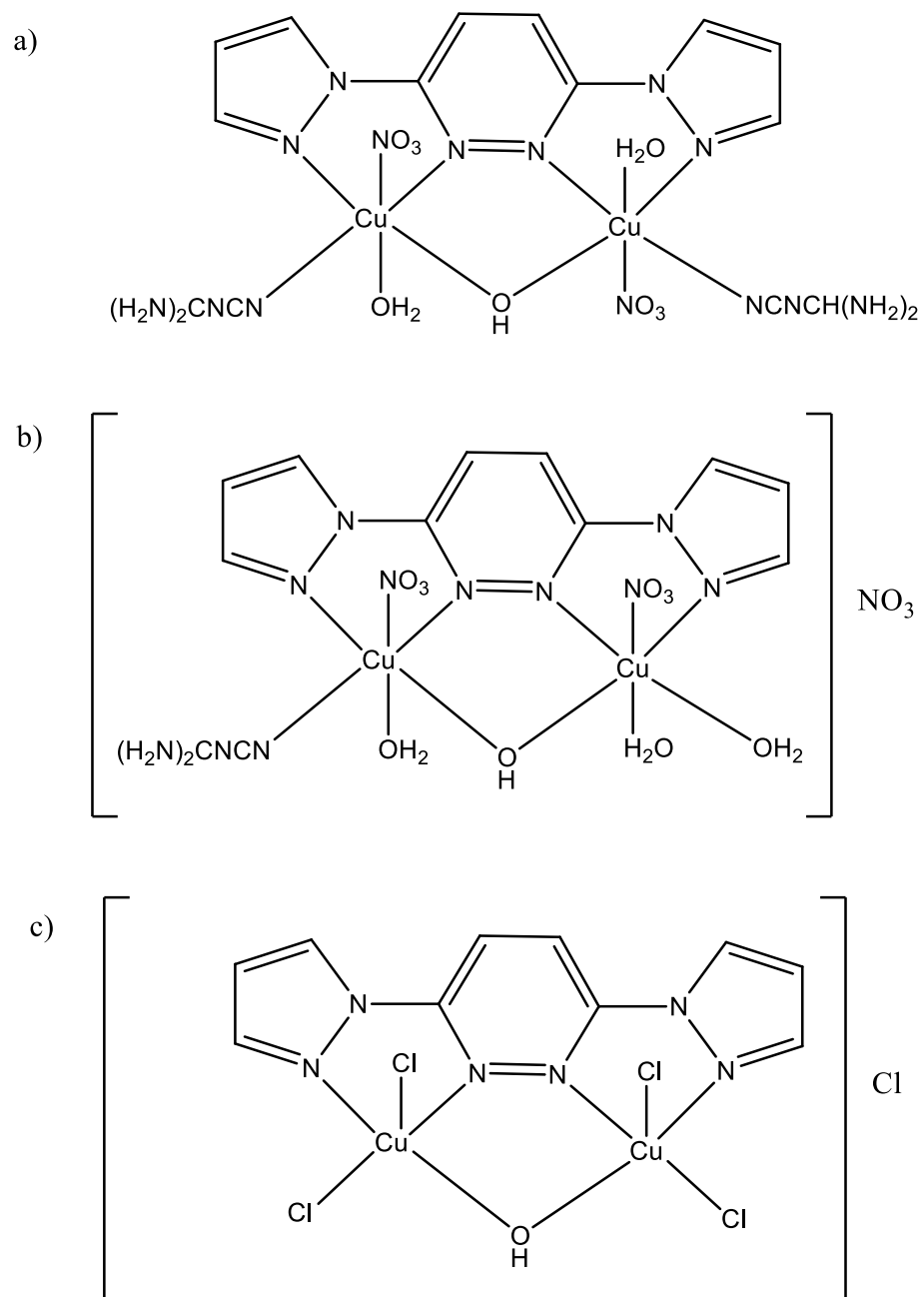
Сагапело (T. V. Segapelo) и сарадници су направили комплексе платине и злата са серијом пиразолских лиганата.<sup>36</sup> Подаци рендгенске структурне анализе показују да се координација у свим испитаним случајевима, осим једног, остварује преко N атома пиразолског и N атома пиридинског прстена (на Слици 1.1.7. су означени са N3 и N1). Изузетак је  $[\text{AuCl}_2(\text{L})]$ ,  $\text{L} = 4\text{-(3,5-дифенилпиразол-1-илметил)пиридин}$  (последња структура на Слици 1.1.7.), где се само пиридински прстен везује за централни атом.





**Слика 1.1.7.** Серија једињења платине и злата са пиразоло-пиримидинским лигандима

Такође су синтетисани бинуклеарни комплекси бакра са *bis*(3,6-пиразол-1-ил) пиридазином (Слика 1.1.8.), који су се показали ефикасним против ћелијских линија канцера дојке ВТ-20 и канцера простате РС-3.<sup>37</sup>

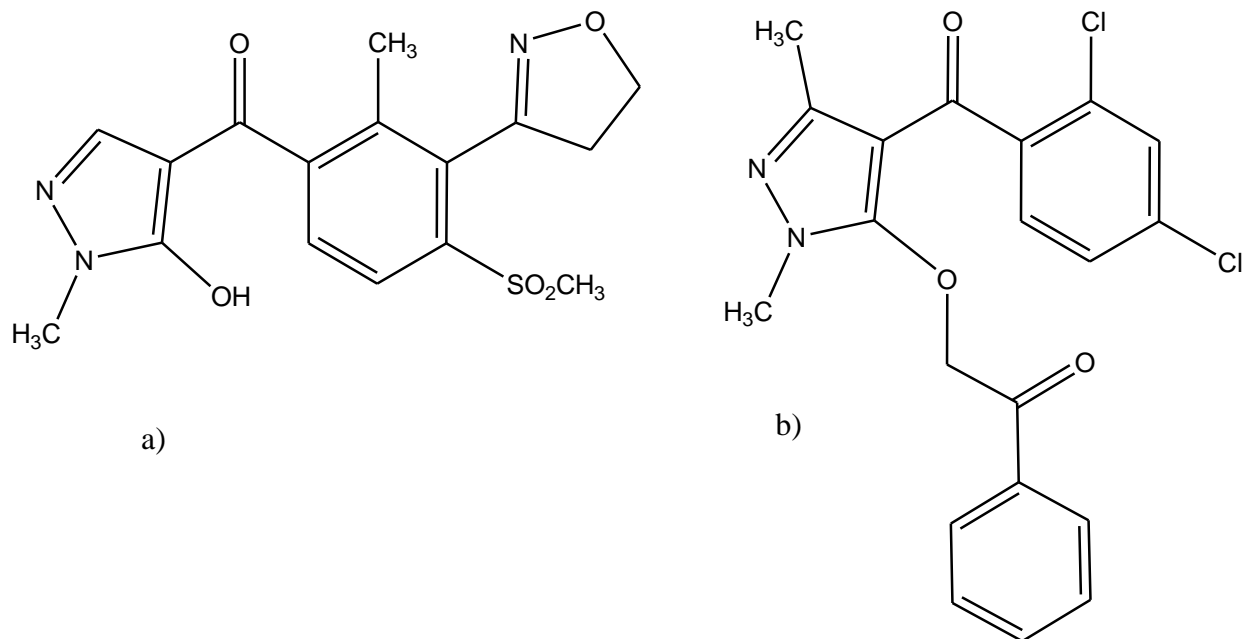


**Слика 1.1.8.** Структуре комплекса (a)  $[Cu_2(pz_2py)(cg)_2(OH)(NO_3)_2(H_2O)_2]NO_3$ ,  
 (b)  $[Cu_2(pz_2py)(cg)(OH)(NO_3)_2(H_2O)_3]NO_3$  и (c)  $Cu_2(pz_2py)Cl_4(OH)]Cl$ ,  
*pz<sub>2</sub>py* = bis(3,6-пиразол-1-ил)пиридин, *cg* = цијаногванидин

#### 1.1.4. Биолошки активни деривати пиразола - примена у пољопривреди

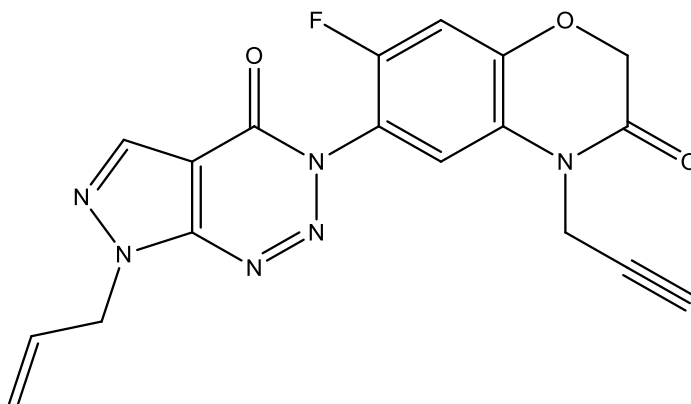
Деривате пиразола који се користе у пољопривреди систематизовао је Ламберт (С. Lamberth). Он је по механизму деловања хербициде поделио у четири групе.<sup>38</sup>

У прву групу се убрајају инхибитори 4-хидроксибензилпируват-диоксигеназе (HPPD). Блокирање активности овог ензима има за последицу спречавање фотосинтезе, што доводи најпре до жућења, а убрзо и до пропадања целих биљки. Ови хербициди имају широк спектар деловања на корове у култури кукуруза.<sup>39</sup> Неки од најпознатијих комерцијалних HPPD инхибитора су Topramezone (Слика 1.1.9.а) и Pyrazoxyfen (Слика 1.1.9.б).<sup>38</sup> Оба једињења имају 4-бензоил-1-метилпиразолни скелет.



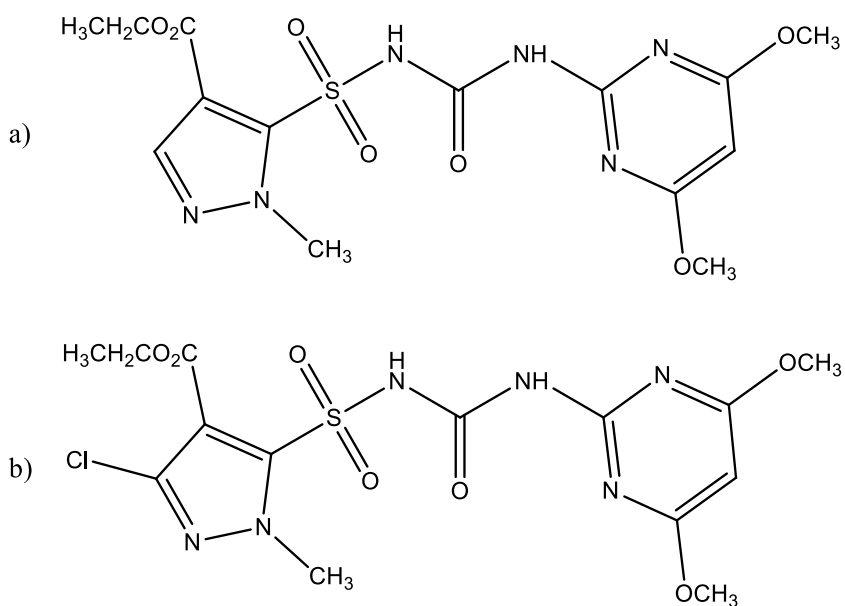
Слика 1.1.9. Структура (а) Topramezone и (б) Pyrazoxyfen

У другу групу спадају инхибитори протопорфириноген-IX оксидазе (PPO). Блокирање овог ензима узрокује оштећење ћелијских мембрана и некрозу лишћа. Публикована је серија деривата 3H-пиразоло[3,4-d][1,2,3]триазин-4-она, као једне од класа PPO инхибитора.<sup>40</sup> Један од најефикаснијих једињења, у *in vitro* и *in vivo* условима, је дериват чија је структура приказана на Слици 1.1.10.



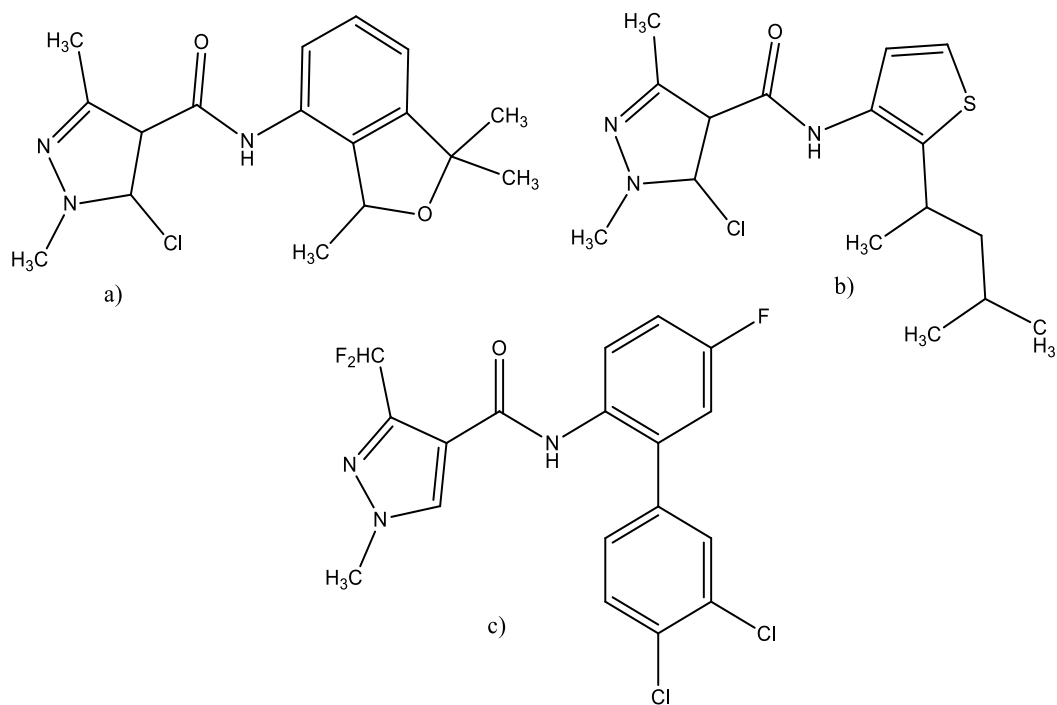
**Слика 1.1.10.** Најефикаснији дериват 3H-пиразоло[3,4-d][1,2,3]триазин-4-она

Трећу групу хербицида чине сулфониурее, инхибитори ацетолацетат синтазе (ALS). Овај ензимски комплекс је неопходан за синтезу есенцијалних аминокиселина. Његовим блокирањем се зауставља синтеза протеина и нуклеинских киселина, што доводи до престанка раста (нарочито младе биљке), а на крају и до некрозе биљке. Два најпознатија представника ове групе су пиразосулфурон-етил и халосулфурон-метил (Слика 1.1.11.).<sup>38</sup>



**Слика 1.1.11.** Структуре (а) пиразосулфурон-етила и (б) халосулфурон-метила

Четврта група пестицида за заштиту биља јесу инхибитори сукцинат дехидрогеназе и цитохром С-коензим Q оксидоредуктазе у респираторном низу. Деривати 1-метил-1Н-пиразол-4-карбоксамид (Слика 1.1.12.) блокирају митохондријални комплекс 2 по истом механизму као и карбоксин, један од најстаријих фунгицида.<sup>41</sup>



Слика 1.1.12. Структура (а) *Furametpyr*, (б) *Penthiopyrad* и (ц) *Vixafen*

Комплекси пиразола са прелазним металима такође делују фунгицидно. Чандра (С. Chandra) и сарадници су синтетисали пентадентантни лиганд са сетом донорских атома NNSNN.<sup>42</sup> Координацијом са Co(II), Ni(II) и Cu(II) настају октаедарски комплекси. Једињења Cu(II) су показала највећу инхибицију размножавања гљивица, док су најмању активност показала једињења Co(II).