

# Procjene vrijednosti konstanti stabilnosti kompleksnih spojeva

KUI – 24/2007  
Prispjelo 6. ožujka 2007.  
Prihvaćeno 10. svibnja 2007.

A. Miličević i N. Raos

Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada,  
Ksaverska cesta 2, p. p. 291, HR-10001 Zagreb, Hrvatska  
E-mail: antem@imi.hr, raos@imi.hr

U članku su izloženi uzroci razlike u stabilnosti kompleksnih spojeva dvovalentnih prijelaznih metala niza  $Mn^{2+} - Zn^{2+}$  te utjecaji na stabilnost tih kompleksa. Dan je pregled molekularno-mehaničkih, mehanističkih i heurističkih (QSPR) metoda za procjenu konstanti stabilnosti kompleksnih spojeva. Osobit je naglasak stavljen na metode QSPR utemeljene na primjeni modela OS (*overlapping spheres*, metoda preklapanja kugli) i modela molekularnih grafova.

Ključne riječi: QSPR, preklapanje kugli, molekularna mehanika, topološki indeksi

## Uvod

Standardna,  $K^\circ$ , kao i relativna stehiometrijska konstanta stabilnosti,  $K$ , kompleksnog spoja (koja se najčešće određuje) mjera je njegove termodinamičke stabilnosti,  $\Delta_r G^\circ = -RT \ln K^\circ$ .<sup>1</sup> Ona ovisi o mnogo čemu, prije svega o elektronskim (jakost veze metala s ligandom), stereokemijskim (oblik koordinacijskog poliedra) i steričkim činiteljima (destabilizacija kompleksa zbog steričke smetnje) te o kelatnom učinku i interakcijama kompleksa, metala i liganda s otapalom.<sup>2</sup> Sve te utjecaje teško je modelirati, pa se ne treba čuditi što još nema jedinstvene teorijske metode za procjenu vrijednosti konstanti stabilnosti kompleksnih spojeva. Većina metoda, vidjet ćemo, omogućuje usporedbu konstanti stabilnosti vrlo sličnih kompleksa, polazeći od pretpostavke da su za njih svi utjecaji na stabilnost, osim onoga koji se izračunava, konstantni.

Konstante stabilnosti kompleksnih spojeva eksperimentalno se određuju na mnogo načina (potenciometrijski, konduktometrijski, spektrofotometrijski, ravnotežnom dijalizom i dr.),<sup>1,3</sup> no prije mjerenja, a posebice pri numeričkoj obradi eksperimentalnih podataka, poželjno je pretpostaviti njihove vrijednosti. Usto, modeli za procjenu konstanti stabilnosti objašnjavaju stabilnost postojećih i predviđaju stabilnost još nepoznatih kompleksnih spojeva, pa stoga služe kao dobar putokaz istraživanju.

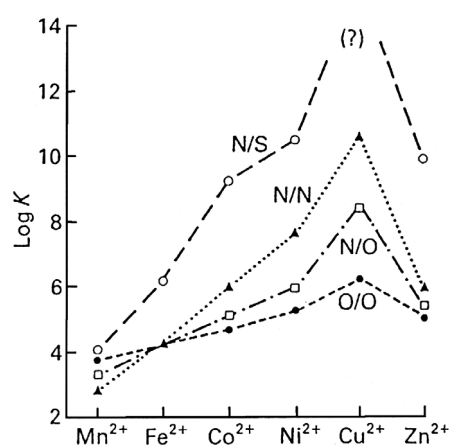
## Empirijska pravila: Irving-Williamsov niz i model HSAB

Još s sredinom prošloga stoljeća Irving i Williams ukazali na monotono povećanje stabilnosti kompleksa dvovalentnih iona prijelaznih metala od  $Mn^{2+}$  do  $Cu^{2+}$ , naime  $Mn^{2+} < Fe^{2+} < Co^{2+} < Ni^{2+} < Cu^{2+} > Zn^{2+}$  (slika 1).<sup>4-7</sup> Taj niz stabilnosti uglavnom ne ovisi o broju koordiniranih molekula i prirodi vezanog liganda.

\*  $K = bI/mol\ dm^{-3} + K^\circ$ , gdje je  $K$  relativna stehiometrijska konstanta stabilnosti koja je jednaka eksperimentalnoj, stehiometrijskoj konstanti definiranoj u odnosu na standardno stanje soluta ( $c^\circ = 1\ mol\ dm^{-3}$ ). *I* je ionska jakost otopine.

Uzrok takvom poretku stabilnosti Irving i Williams našli su u ionskom radijusu te razlici u ionizacijskom potencijalu rečenih metala. Naime, ionski radijus dvovalentnih prijelaznih metala prvog niza opada od  $Mn^{2+}$  do  $Cu^{2+}$ , a zatim se povećava. Dok za alkalijske i zemnoalkalijske metale vrijedi jednostavan izraz koji povezuje ionski radijus nehidratiziranog metala ( $r$ ) i njegov naboj ( $z$ ) s konstantom stabilnosti ( $\log K = -0,607 z/(r/\text{Å}) + 1,156$ ),<sup>8</sup> za prijelazne se metale ne može pretpostaviti tako jednostavan odnos. Smanjenjem ionskog radijusa povećava se međutim kovalentni karakter veze između prijelaznog metala i liganda, zbog čega nastaju sve stabilniji kompleksi.

S druge pak strane sterička je napetost veća što je ionski radijus manji. Stoga bi stabilnost trebala slabiti s padom ionskog radijusa, no kako se rečeni prijelazni metali po



Slika 1 – Irving-Williamsov niz: konstante stabilnosti,  $\log K$ , kompleksnih spojeva bivalentnih metalnih iona od  $Mn^{2+}$  do  $Zn^{2+}$  s oksalatom (O/O), glicinatom (N/O), etilendiaminom (N/N) i cisteinom (N/S) (ref. 6)

Fig. 1 – Irving-Williams order: stability constants,  $\log K$ , of coordination compounds of bivalent metal ions from  $Mn^{2+}$  to  $Zn^{2+}$  with oxalate (O/O), glycinate (N/O), ethylenediamine (N/N) and cysteine (N/S) (ref. 6)

ionskom radijusu malo razlikuju (od 0,71 do 0,78 Å), to nema većeg utjecaja.

Ionizacijski potencijal prijelaznih metala prati Irving-Williamsov niz postižući maksimalnu vrijednost za bakar. Kako bakar teško otpušta elektrone, i dakako, najlakše ih prima,  $\text{Cu}^{2+}$  je najjača Lewisova kiselina u Irving-Williamsovom nizu. Stoga su kompleksi bakra najstabilniji.

Irving-Williamsov niz vrijedi do koordinacijskog broja četiri. Pri višoj se koordinaciji Irving-Williamsov niz ruši upravo na bakru(II), jer bakar nerado stvara peterokoordinirane i šesterokoordinirane komplekse. S druge pak strane kobalt(II) i nikal(II) izrazito rado stvaraju šesterokoordinirane komplekse, pa su njihove konstante stabilnosti  $K_5$  i  $K_6$  za monodentatne ligande znatno veće od konstanti za bakar(II), a osobito za cink(II). Isto vrijedi za konstantu  $K_3$  pri vezivanju bidentatnog liganda.

Stabilnost kompleksa prijelaznih metala ovisi dakako i o ligandu. Ona je to veća što je ligand spremniji dati elektron, tj. što je ligand jača Lewisova baza. Dušik je primjerice elektropozitivniji od kisika, pa će stoga kompleksi s diaminima (N/N) biti općenito stabilniji od kompleksa s oksalatom (O/O) (slika 1).

Osim Irving-Williamsova niza treba spomenuti i model "tvrđih i mekih kiselina i baza" (*hard and soft acids and bases*, HSAB).<sup>9,10</sup> U tom je modelu tvrdoća kiseline metalnog iona definirana jednadžbom  $\eta_M = 1/2(I_C - A_e)$ , koja povezuje ionizacijski potencijal,  $I$ , s elektronskim afinitetom,  $A_e$ .<sup>10</sup>

Kiseline se u modelu HSAB dijele na a) tvrde i na b) meke (slika 2). Tvrde se kiseline dobro vežu s Lewisovim bazama koje imaju lokalizirane elektrone, a meke se kiseline bolje vežu s bazama sklonim polarizaciji, onima koje imaju delokalizirane elektrone. Iako se ioni Irving-Williamsovog niza nalaze na razmeđu klasa a i b, slika 2 pokazuje da su  $\text{Fe}^{2+}$  i  $\text{Mn}^{2+}$  tvrde kiseline od  $\text{Cu}^{2+}$ . Ta dva iona grade stabilnije komplekse s ligandima koji imaju kisik kao donor elektrona, dok  $\text{Cu}^{2+}$  stvara stabilnije komplekse s ligandima koji imaju dušik ili sumpor (slika 1). Meki će kationi općenito imati jak afinitet prema ligandima poput  $\text{CN}^-$ ,  $\text{CO}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_6$  i  $\text{C}_2\text{H}_4$ , a tvrdi kationi prema ligandima poput  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{OH}^-$ ,  $\text{NH}_3$  ili  $\text{CO}_3^{2-}$ .

### Opći uzroci stabilnosti kompleksnih spojeva

U pogledu termodinamičkih funkcija obično se pretpostavlja da na promjenu Gibbsove energije reakcije kompleksiranja  $\Delta_r G^\circ$  najviše utječe promjena entalpije  $\Delta_r H^\circ$ , pa se entropijski član  $\Delta_r S^\circ$  zanemaruje. No kod ionskih reakcija promjena entropije znatno pridonosi Gibbsovoj energiji, poglavito zbog hidratacije metalnog iona. Entropija hidratacije povećava se smanjenjem ionskog radijusa metala, pa tako stabilizira nastale komplekse.<sup>4,2</sup>

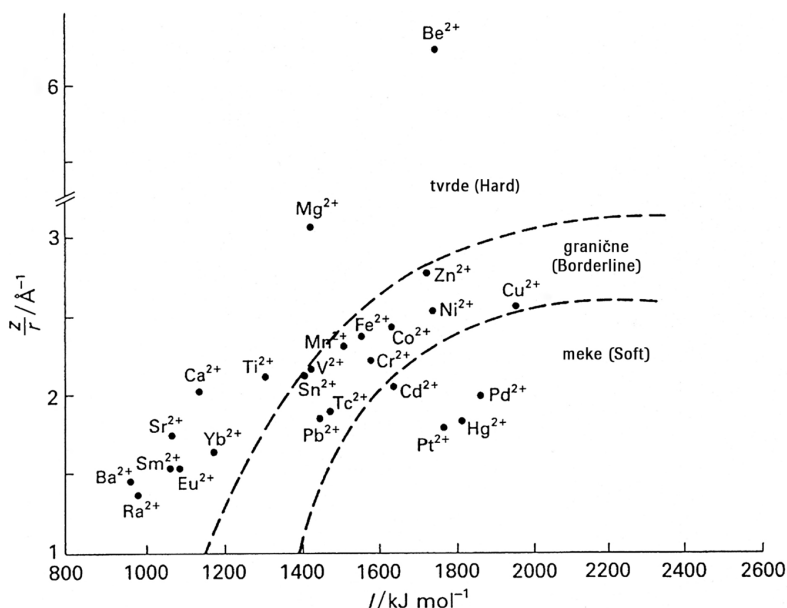
S promjenom entropije u svezi je i kelatni učinak.<sup>2,11</sup> On se očituje u dodatnoj stabilizaciji metalnog kompleksa ako se umjesto monodentatnih liganada na metalni ion vežu polidentatni ligandi koji, razumije se, zauzimaju ista koordinacijska

mjesta. Primjer za to nalazimo u usporedbi konstanti stabilnosti bakrovog(II) kompleksa s 2 i 4 molekule amonijaka te bakrovog(II) kompleksa s 1 i 2 molekule etilendiamina:  $\log K_1(\text{en}) - \log K_1 K_2(\text{NH}_3) = 2,90$ ,  $\log K_2(\text{en}) - \log K_3 K_4(\text{NH}_3) = 4,03$ .<sup>4</sup> S druge pak strane razlika u stabilnosti zbog veličine kelatnog prstena uglavnom se pripisuje entalpijskom doprinosu, jer je sterička smetnja veća u šesteročlanom nego u peteročlanom prstenu: kompleksiranje s etilendiaminom (peteročlani prsten) ima promjenu reakcijske entalpije  $\Delta_r H[\text{Ni}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_4] = -38 \text{ kJ mol}^{-1}$ , a kompleksiranje s propilendiaminom (šesteročlani prsten) ima  $\Delta_r H[\text{Ni}(\text{pn})(\text{H}_2\text{O})_4] = -33 \text{ kJ mol}^{-1}$ .<sup>12</sup>

Orbitalna stabilizacija uzrokovana vezivanjem liganda na metalni ion može bitno utjecati na stabilnost metalnog kompleksa. Novonastala veza može stabilizirati kompleks čak i onda kada, da bi veza nastala, elektroni moraju prijeći u više energetske stanje. Primjer za to je hibridizacija  $dsp^2$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  u kompleksima, a ne hibridizacija  $sp^3$  kakva bi se očekivala iz osnovnog stanja bakra(II). Utjecaj orbitalne stabilizacije najveći je kod nekih bis-kompleksa i tris-kompleksa željeza(II), primjerice s bipiridinom, gdje su  $K_2$  i  $K_3$  konstante znatno veće od  $K_1$ .<sup>4,5</sup> Ukupna je konstanta  $\beta_3$  za kompleks željeza(II) tada veća od te konstante za kompleks kobalta(II), pa za takve komplekse Irving-Williamsov niz više ne vrijedi.

### Molekularno-mehanički modeli

Većina procjena stabilnosti kompleksnih spojeva temelji se na primjeni molekularne mehanike (MM), koja se već pola stoljeća uspješno rabi u kemiji kompleksnih spojeva.<sup>12–20</sup> Metoda se zasniva na minimalizaciji funkcije potencijalne energije molekule, koja se izračunava kao zbroj potencijalnih energija ovisnih o duljini veza, vrnim kutovima, torzijskim kutovima te energije neveznih, van der Waalsovih i



Slika 2 – Graf  $z/r$  prema  $I_2$ , ionizacijskom potencijalu ( $M$  u  $M^{2+}$ ), o kojima ovisi tvrdoća metalnih iona (ref. 6)

Fig. 2 – Plot  $z/r$  vs.  $I_2$ , ionisation potential ( $M$  to  $M^{2+}$ ), on which hardness of metal ions depends (ref. 6)

kulonskih interakcija.<sup>21–27</sup> MM teži, prije svega, određivanju strukture i potencijalne energije svih konformera molekule, nastojeći pronaći konformer najniže energije (globalni minimum konformacijskog potencijala). Za taj se konformer pretpostavlja da iskazuje dominantan molekularni oblik kompleksnog spoja u otopini. (Za konformere vrijedi, razumije se, Boltzmannova raspodjela.)

Osim potencijalne, konformacijske energije molekule ( $\Delta V \approx \Delta H$ ), molekularnom se mehanikom mogu izračunavati frekvencije normalnih vibracija konformera, a iz njih termodinamičke funkcije ( $\Delta_r G^\circ$ ,  $\Delta_r S^\circ$ ) reakcija kompleksiranja.<sup>12,19</sup>

Prosudbe konstanti stabilnosti kompleksnih spojeva uglavnom se odnose na relativni odnos konstanti za stereoisomere, dakle topološki identične molekule. Stoga je molekularno-mehanički pristup prikladan za proračun enantioselektivnog učinka,<sup>28</sup> dakle razlike u stabilnosti stereoisomera MLL i MDL, gdje su s L i D označeni enantiomerni oblici liganda.<sup>13–15,17,18</sup> U našem laboratoriju izračunavali smo enantioselektivni učinak bakrovih kompleksa s *N,N*-dimetilvalinom<sup>13–15,17</sup> izmjenom u kloroformu, dakle u otapalu s neznatnim utjecajem solvatacije.<sup>29,30</sup> Najbolja procjena enantioselektivnog učinka za taj ligand dobivena je proračunom Gibbsove energije dvaju stereoisomera uporabom poboljšanog MM modela. Teorijski procijenjena vrijednost Gibbsove energije<sup>15</sup> iznosila je 3,26 kJ mol<sup>-1</sup>, dok eksperiment daje vrijednosti 2,9 – 4,0 kJ mol<sup>-1</sup>. Molekularnu smo mehaniku primijenili i za proračun diastereoselektivnog učinka kompleksa bakra(II) s treoninom i izoleucinom, no sa slabijim uspjehom.<sup>31–33</sup>

Kako ne postoji apsolutna skala konformacijske energije, ne mogu se uspoređivati energije topološki različitih molekula, dakle onih koje se razlikuju po konstitucijskoj formuli. Ipak, *Brubaker* i *Johnson* su korelirali konformacijsku energiju bakrovih(II) makrocikličkih kompleksa s njihovom eksperimentalno određenom promjenom Gibbsove energije, za pažljivo odabran skup strukturno sličnih tioetera. Na skupu od pet molekula dobili su regresijski pravac s koeficijentom korelacije od 0,97 i maksimalnom pogreškom 0,4 jedinica log *K*.<sup>16</sup>

Služeći se složenim pristupom, uzimajući u obzir induktivno djelovanje te razliku u koordinaciji i konformacijskoj energiji, *Hancock* i sur. izračunali su Gibbsovu energiju i entalpiju nastajanja kompleksa Ni(II), Co(II), Cu(II) i Zn(II) s 1,3-diaminopropanom, iminobis(3-aminopropanom) i *N,N'*-bis(3-aminopropil)trimetilendiaminom. Maksimalno odstupanje od eksperimentalnih vrijednosti iznosilo je 0,5 jedinica log *K*.<sup>12</sup>

## Mehanistički pristup: usporedba konstanti

Sljedeći pristup koji ćemo razmatrati u ovom radu temelji se na pretpostavci linearne ovisnosti konstanti stabilnosti kompleksa s istim ligandima (konstanti stabilnosti monokompleksa, biskompleksa, protonacijske konstante). Iz takvih su korelacija procjenjivane konstante stabilnosti niklovih(II) binarnih i ternarnih spojeva s aminima i karboksiaminima, dajući razliku između izmjerene i procijenjene konstante stabilnosti  $K_2$  manju od 0,25 jedinica log *K*.<sup>34</sup> Istom su metodom procjenjivane i konstante stabilnosti  $K_2$

bakrovih(II) binarnih i ternarnih kompleksa s ligandima donorskog tipa N, O i N/O. Maksimalna je pogreška iznosila 0,50 jedinica log *K*.<sup>35,36</sup>

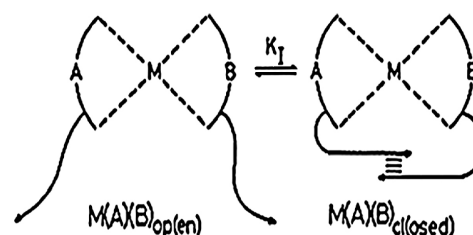
Radi utvrđivanja dentatnosti liganada *R. M. Martin* je uveo tri veličine:<sup>37</sup> 1.) konstantu  $K_1$  korigiranu za protonacijsku konstantu liganda ( $\log K_1 - 0,7 \text{ p}K_a$ ); 2.) razliku logaritama prve i druge konstante stabilnosti ( $\log K_1 - \log K_2$ ) i 3.) razliku konstanti stabilnosti  $K_1$  između ispitivanog metala i nekog referentnog metala (npr. Ni). Za većinu  $\alpha$ -aminokiselinskih kompleksa sve su tri veličine konstantne, pa iz toga slijedi linearna ovisnost log  $K_1$  o  $\text{p}K_a$ , log  $K_2$  i log  $K_1$  kompleksa drugog metala s istim ligandom.

Slične su izraze primijenili *Vinokurov* i *Bondar* koji su procjenjivali konstante stabilnosti kromovih kompleksa Cr<sup>2+</sup> i Cr<sup>3+</sup> iz poznatih protonacijskih konstanti liganada i konstanti stabilnosti kompleksa Cu<sup>2+</sup> s istim ligandima.<sup>38</sup> Razmatrani su kompleksi s karboksilnim kiselinama, aminokiselinama, amidima, aminima te anorganskim ligandima (halogeni, OH<sup>-</sup>, SCN<sup>-</sup> i dr.). Maksimalno odstupanje teorijske od eksperimentalne vrijednosti iznosilo je 1,0 jedinica log *K*. Autori su ukazali na činjenicu da se logaritmi konstanti stabilnosti kompleksa istih metala, no različitih nabojnih brojeva približno odnose kao nabojni brojevi tih metala.

Mnogo se radilo i na procjeni konstanti stabilnosti kompleksa nukleotida i nukleozida.<sup>39,40</sup> *Sigel* i sur. uspješno su korelirali konstante stabilnosti kompleksnih spojeva Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Sr<sup>2+</sup>, Ba<sup>2+</sup>, Mn<sup>2+</sup>, Co<sup>2+</sup>, Ni<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup>, Cd<sup>2+</sup> s nukleozid-5'-monofosfatima (NMP), nukleozid-5'-difosfatima (NDP), nukleozid-5'-trifosfatima (NTP), 2,2'-bipiridilom, glicinatom i njegovim derivatima, s njihovim protonacijskim konstantama.<sup>41–43</sup>

## Utjecaj otapala

Usporedba izračunanih i izmjerenih konstanti stabilnosti ukazuje na intramolekularne hidrofobne interakcije nekih binarnih i ternarnih aminokiselinskih kompleksa, koje ih dodatno stabiliziraju.<sup>1</sup> Takve su interakcije uzrokovane dugačkim pobočnim, osobito aromatskim lancima ( $\pi$ - $\pi$  interakcije), a pogoduje im nepolarano otapalo.<sup>41,44–49</sup> Na taj način nastaju kompleksi otvorenog (op) i zatvorenog (cl) tipa (slika 3). Za primjer navodimo kompleks Cu<sup>2+</sup> s leucinom kojemu je udjel zatvorene forme u vodenoj otopini 20 %, dok je u dioksanu (*w* = 40 – 50 %) udjel zatvorene forme tog kompleksa oko 80 %.<sup>44</sup> Udjel pak zatvorene forme kompleksa M(5'-AMP) u vodenoj otopini ( $I_c = 0,1 \text{ mol L}^{-1}$  (NaNO<sub>3</sub>) varira od 0 (M = Ca<sup>2+</sup>) do 71 % (M = Ni<sup>2+</sup>).<sup>49</sup>



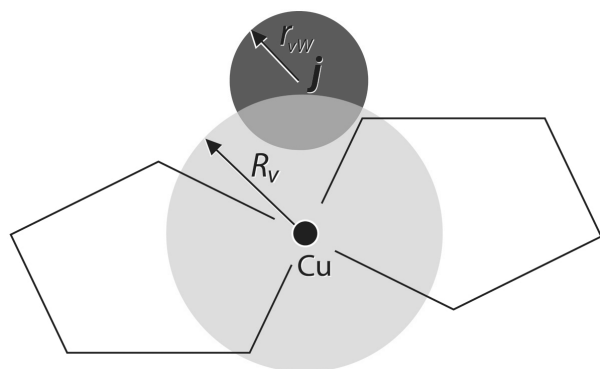
Slika 3 – Ravnoteža između otvorenog (open) i zatvorenog (closed) ternarnog kompleksa (ref. 44)

Fig. 3 – Equilibrium between open and closed ternary complex (ref. 44)

## Heuristički pristup (QSPR)

### Metoda preklapanja kugli (overlapping spheres, OS)

Metoda preklapanja kugli temelji se na izračunavanju obujma preklapanja središnje kugle (smještene na karakterističnome mjestu u molekuli) sa sferama okolnih atoma, definiranim njihovim van der Waalsovom radijusom (slika 4).<sup>32, 50–52</sup> Metoda polazi od pretpostavke da tako izračunan obujam odražava specifična svojstva molekule, poput njezine steričke napetosti, hidratacije, pristupačnosti dodatnoj koordinaciji molekula vode itd. Kako o tim interakcijama u velikoj mjeri ovisi i konstanta stabilnosti, ona bi se trebala moći dobro korelirati s obujmom OS. Metoda OS stoji u uskoj svezi s konformacijskom analizom, pa stoga i s molekularnom mehanikom. Konformeri iste molekule razlikuju se, naime, ne samo potencijalnom energijom nego i obujmom preklapanja. Nasuprot konformacijskim energijama, obujme preklapanja izračunane za spojeve različite konstitucijske formule moguće je međusobno uspoređivati, pa se stoga obujmi preklapanja mogu korelirati s konstantama stabilnosti kompleksnih spojeva).



Slika 4 – Shematski prikaz modela preklapanja kugli

Fig. 4 – Scheme of the overlapping spheres model

Ima više inačica metode OS u primjeni na kompleksne spojeve. Središnja se sfera može postaviti na mjesto središnjeg atoma, na položaj donorskog atoma u kelatnom prstenu ili u apikalni položaj. Problem ovisnosti obujma OS o konformaciji molekule, rješava se ili odabiranjem konformera s najmanjim obujmom preklapanja ili pak usrednjavanjem svih izračunanih vrijednosti.<sup>53</sup> U praksi se pokazalo da se najbolji rezultati postižu postavljanjem centralne sfere na mjesto središnjeg atoma te odabiranjem najpovoljnijeg konformera.<sup>53–55</sup>

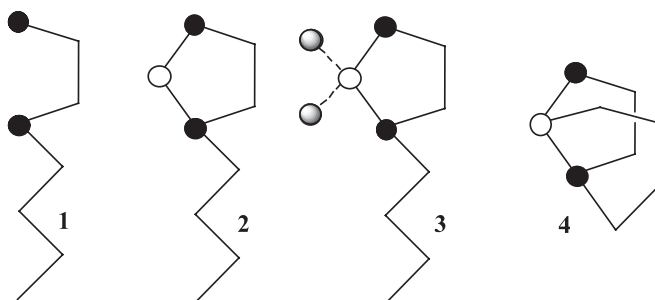
Metodu OS primijenili smo za prosudbu enantioselektivnog djelovanja u bis-kompleksima bakra(II) s *N*-alkiliranim aminokiselinama.<sup>56</sup> Za predviđanje konstanti stabilnosti kompleksa bakra(II) i nikla(II) s diaminima pri različitim temperaturama<sup>54</sup> te konstanti stabilnosti kompleksnih spojeva bakra(II) s diaminima, prirodnim aminokiselinama i alkiliranim glicinima.<sup>53,55</sup> Odstupanje od eksperimentalnih vrijednosti redovito je bilo manje od 0,5 jedinica log *K*.

## Topološka analiza

Topološka analiza pretpostavlja uporabu molekularnih topoloških indeksa radi predviđanja fizikalno-kemijskih (QSPR)<sup>57,58</sup> i bioloških svojstava (QSAR) spojeva.<sup>59</sup> Topološki indeksi proizlaze pak iz prikaza molekule kao grafa; atomi se svode na čvorove (*vertex*), a veze među atomima na spojnice, linije (*edge*).<sup>60</sup> Graf se može svesti na matricu, poput matrica udaljenosti i povezanosti, iz kojih se potom izračunavaju topološki indeksi.

Za procjenu konstanti stabilnosti kompleksnih spojeva uglavnom smo rabili Wienerov indeks, *W*, te više indeksa povezanosti,<sup>61–64</sup> od kojih se najboljim pokazao indeks  ${}^3\chi^v$  (valencijski indeks povezanosti 3. reda). Model je poboljšán koreliranjem tih indeksa s vrijednostima konstanti stabilnosti monokompleksa i biskompleksa bakra(II) s glicinom i 5 njegovih *N*-alkiliranih derivata, korigiranim za drugu protonacijsku konstantu (*pK*<sub>2</sub>).<sup>61</sup> Slaganje između teorije i eksperimenta izosilo je od 0,00 do 0,60 jedinica log *K* (*rms* = 0,26 jedinica log *K*).

Treba naglasiti da pri izračunavanju topoloških indeksa za kompleksne spojeve treba povesti računa o njihovoj strukturi, koja nije tako strogo definirana kao u organskih spojeva (slika 5). Stoga je moguće izgraditi uspješne modele polazeći od više struktura (grafova) molekula, a moguće je predviđati konstante stabilnosti biskompleksa, log β<sub>2</sub>, i iz grafova monokompleksa (ML).<sup>64</sup>



Slika 5 – Konstante stabilnosti mogu se procijeniti iz grafa liganda (1), grafa kompleksa (2), grafa kompleksa s dodatnom vezanom vodom (3) i grafa kompleksa s dodatnom vezom pobočnog lanca (4). Primjer na slici: *N*-butyl-1,2-diaminoetan (heteroatom: O (Cu), ● (N), ● (O)).

Fig. 5 – Stability constants can be estimated from the graph of ligand (1), graph of complex (2), graph of complex with additionally bonded water molecule (3), and from the graph of complex with additionally bonded side-chain (4). Example in the figure: *N*-butyl-1,2-diaminoethane (heteroatoms: O (Cu), ● (N), ● (O)).

Indeksi izračunani za pojedinu vrstu predložene formule linearno su korelirani s konstantama stabilnosti bakrovih(II) monokompleksa i biskompleksa, kako binarnih tako i ternarnih, s prirodnim aminokiselinama, alkiliranim glicinima te diaminima.<sup>64</sup> Koeficijent korelacije je za sve korelacije iznosio oko 0,9 osim za biskomplekse s prirodnim aminokiselinama, kada je bio niži od 0,5. No uvođenjem dodatne koordinacije pobočnog lanca na metalni ion (4, slika 5) slaganje se znatno popravilo i koeficijent korelacije je tada iznosio 0,79. S druge strane, najmanje odstupanje teorijskih

od eksperimentalnih vrijednosti dobiveno je upravo za skup s prirodnim aminokiselinama, vjerojatno zato što su eksperimentalne vrijednosti konstanti stabilnosti vrlo bliske.

Uspješnim su se pokazala i predviđanja konstanti stabilnosti triaminskih kompleksa iz baždarnog pravca za diaminske komplekse i obratno.<sup>65</sup>

### Drugi modeli

*Allison* i *Angelici* korelirali su pak konstante stabilnosti metilnih i etilnih derivata dietilentriamina s brojem metilnih i etilnih supstituenata.<sup>66</sup> Za obje klase spojeva polučen je koeficijent korelacije  $r > 0,99$ , no uzorak je bio vrlo malen (za metilne derivate  $N = 5$ , za etilne derivate  $N = 4$ ) a model se ne može, osim toga, primijeniti na spojeve s različitom vrstom supstituenta.

*Svetlitski* i sur. proveli su pak opsežnu multivarijatnu linearnu analizu radi predviđanja konstanti stabilnosti kompleksnih spojeva 14 lantanoida ( $M^{3+}$ ) sa 63 organskih liganada varijabilne strukture.<sup>67</sup> Autori su iskušali sve deskriptore koje može izračunati program CODESSA<sup>68</sup> (geometrijske, kvantno-kemijske, topološke, fizikalna svojstva metala itd.). Za optimalne modele odabrane su regresije sa 3 ili 4 deskriptora, koje su postigli najveći regresijski koeficijent. Iako su regresijski koeficijenti bili uglavnom veći od 0,85, treba naglasiti da za sve regresije nisu rabili iste deskriptore, pa rečenu metodu treba ocijeniti s nemalom dozom skepse.

### Zaključak

Kao što se može vidjeti iz izloženoga, sustavnih metoda za pouzdano predviđanje vrijednosti konstanti stabilnosti, zbog kompleksnosti problema, ima vrlo malo. Od navedenih, najboljim ocjenjujemo heuristički pristup (QSPR), kako u pogledu pouzdanosti predviđanja tako i u pogledu jednostavnosti modela. U tablici 1 dali smo pregled uspješnosti procjene konstanti stabilnosti za bakrove(II) komplekse s aminokiselinama. Vidi se da nijedna metoda ne prednjači pred drugima. Vrijednost *rms* za skup kompleksa ovisi, osim toga, o homogenosti skupa. Tako je *rms* za komplekse s prirodnim aminokiselinama (A, Ar, O, S),  $N = 9$ , višestruko manji od *rms* za komplekse sa supstituiranim aminokiselinama (A, N),  $N = 11$ .

### Kratice

#### Abbreviations

- QSPR – kvantitativni odnos strukture i svojstva  
– quantitative structure-property relationship
- QSAR – kvantitativni odnos strukture i biološke aktivnosti  
– quantitative structure-activity relationship
- OS – metoda preklapanja kugli  
– (the method of) overlapping spheres
- HSAB – tvrde i meke kiseline i baze  
– hard and soft acids and bases
- MM – molekularna mehanika  
– molecular mechanics
- NMP – nukleozid-5'-monofosfat  
– nucleoside 5'-monophosphate
- NDP – nukleozid-5'-difosfat  
– nucleoside 5'-diphosphate

Tablica 1 – Procjene konstanti stabilnosti za bakrove(II) aminokiselinske komplekse

Table 1 – Estimation of stability constants for copper(II) complexes with amino acids

N	Tip kompleksa Type of complex	Tip aminokiseline Type of amino acid	Model	rms (log K)	Ref.
11	ML	A, N	OS	0,22	53
11	ML	A, N	topološki topological	0,28	64
9	ML	A, Ar, O, S	topološki topological	0,07	64
6	ML	A, N	topološki topological	0,26	61
11	ML <sub>2</sub>	A, N	OS	0,40	55
9	ML <sub>2</sub>	A, Ar, O, S	OS	0,14	55
11	ML <sub>2</sub>	A, N	topološki topological	0,37	64
9	ML <sub>2</sub>	A, Ar, O, S	topološki topological	0,13	64
5	ML <sub>2</sub>	A, Ar, O	topološki topological	0,03	62
6	ML <sub>2</sub>	A, N	topološki topological	0,26	61
15	MLA	A, Ar, O, S	OS, bivarijatni bivariate	0,06	55
15	MLA	A, Ar, O, S	topološki, bivarijatni topological, bivariate	0,14	64
11	ML <sub>2</sub> , MLA	A, Ar, O	topološki topological	0,03	62
27	ML <sub>2</sub> , MLA (log K <sub>2</sub> )	A, Ar, O, S	topološki, bivarijatni topological, bivariate	0,17	62
27	ML <sub>2</sub> , MLA	A, Ar, O, S	mehanistički mechanistic	0,41	35

- NTP – nukleozid-5'-trifosfat  
– nucleoside 5'-triphosphate
- AMP – adenzin-5'-monofosfat  
– adenosine 5'-monophosphate
- ML – monokompleks  
– mono-complexes
- ML<sub>2</sub> – binarni biskompleks  
– binary bis-complexes
- MLA – ternarni biskompleks  
– ternary bis-complexes
- A – alifatske aminokiseline  
– aliphatic amino acids
- Ar – aromatske aminokiseline  
– aromatic amino acids

- O – hidroksi-aminokiseline  
– hydroxy amino acids
- S – metionin  
– methionine
- N – *N*-supstituirane aminokiseline  
– *N*-substituted amino acids

## Oznake Labels

- $K^\circ$  – standardna konstanta stabilnosti  
– standard stability constant
- $K$  – relativna stehiometrijska konstanta stabilnosti  
– relative stoichiometric stability constant
- $\Delta_r G^\circ$  – promjena standardne reakcijske Gibbsove energije,  $\text{kJ mol}^{-1}$   
– change of standard reaction Gibbs energy,  $\text{kJ mol}^{-1}$
- $\Delta_r S^\circ$  – promjena standardne reakcijske entropije,  $\text{kJ mol}^{-1} \text{K}^{-1}$   
– change of standard reaction entropy,  $\text{kJ mol}^{-1} \text{K}^{-1}$
- $\Delta_r H^\circ$  – promjena standardne reakcijske entalpije,  $\text{kJ mol}^{-1}$   
– change of standard reaction enthalpy,  $\text{kJ mol}^{-1}$
- $R$  – opća plinska konstanta,  $\text{kJ mol}^{-1} \text{K}^{-1}$   
– gas constant,  $\text{kJ mol}^{-1} \text{K}^{-1}$
- $T$  – (termodinamička) temperatura, K  
– (thermodynamic) temperature, K
- $r$  – ionski radijus, Å ili koeficijent korelacije  
– ionic radius, Å or correlation coefficient
- $z$  – naboj iona  
– ion charge
- $\eta_M$  – tvrdoća kiseline  
– hardness of an acid
- $I$  – ionizacijski potencijal,  $\text{kJ mol}^{-1}$   
– ionization potential,  $\text{kJ mol}^{-1}$
- $A_e$  – elektronski afinitet  
– electronic affinity
- $rms$  – korijen srednjeg kvadrata odstupanja  
– root mean square
- $N$  – broj molekula  
– number of molecules
- $w$  – maseni udjel, %  
– mass percent, %
- $c$  – koncentracija,  $\text{mol L}^{-1}$   
– concentration,  $\text{mol L}^{-1}$

## Literatura References

1. F. J. C. Rossotti, H. Rossotti, *The Determination of Stability Constants*, McGraw-Hill Book Company, Inc. New York 1961.
2. F. J. C. Rossotti, *The Thermodynamics of Metal Ion Complex Formation in Solution*, ur. J. Lewis and R. G. Wilkins, *Modern Coordination Chemistry*, Interscience Publishers Inc., New York 1960, str. 1–77.
3. *Computational Methods for the Determination of Formation Constants*, ur. D. J. Leggett, Plenum Press, London, 1985.
4. H. Irving, R. J. P. Williams, *The Stability of Transition-metal Complexes*, Inorganic Chemistry Laboratory, Oxford, 1953, str. 3192.
5. H. M. N. H. Irving, *The Stability of Metal Complexes*, International Conference on Co-ordination Chemistry, London, April 6<sup>th</sup> – 11<sup>th</sup>, The Chemical Society, Burlington House, London, W. 1, 1959, str. 13–34.
6. J. J. R. Frausto da Silva, R. J. P. Williams, *The Biological Chemistry of the Elements: the Inorganic Chemistry of Life*, 2nd edition, Oxford University Press Inc., New York, 2001, str. 39–51.
7. H. Irving, R. J. P. Williams, *Nature* **162** (1948) 746.
8. C. W. Davies, *J. Chem. Soc.* **1951** 1256.
9. R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **85** (1963) 3533.
10. S. Ahrland, J. Chatt, N. R. Davies, *Quarterly Review* **12** (1958) 265.
11. H. Irving, R. J. P. Williams, D. J. Ferrett, A. E. Williams, *J. Chem. Soc.* **1954** 3494.
12. R. D. Hancock, G. J. McDougall, F. Marsicano, *Inorg. Chem.* **18** (1979) 2879.
13. N. Raos, V. Simeon, *Croat. Chem. Acta* **58** (1985) 127.
14. J. Sabolović, N. Raos, *Polyhedron* **9** (1990) 1277.
15. J. Sabolović, N. Raos, *Polyhedron* **9** (1990) 2419.
16. G. Brubaker, D. W. Johnson, *Inorg. Chem.* **23** (1984) 1591.
17. N. Raos, V. Simeon, *Croat. Chem. Acta* **56** (1983) 79.
18. J. R. Gollgoly, C. J. Hawkins, *Aust. J. Chem.* **20** (1967) 2395.
19. N. C. P. Hald, K. Rasmussen, *Acta Chem. Scand.* **32** (1978) 879.
20. D. A. Buckingham, I. E. Maxwell, A. M. Sargeson, M. R. Snow, *J. Am. Chem. Soc.* **92** (1970) 3617.
21. N. Raos, *Konformacijska analiza*, *Suvremena kemija*, Školska knjiga, Zagreb, 1988.
22. N. Raos, V. Simeon, *Kem. Ind.* **28** (1979) 511.
23. N. Raos, *Kem. Ind.* **41** (1992) 119.
24. S. R. Niketić, K. Rasmussen, *The Consistent Force Field: A Documentation*, *Lecture Notes in Chemistry*, Vol 3, Springer-Verlag, Berlin, 1977.
25. N. Raos, *Konformacijska analiza – analiza oblika molekula*, *Nove slike iz kemije*, ur. N. Raos, Školska knjiga i Hrvatsko kemijsko društvo, Zagreb, 2004, str. 75–89.
26. U. Burkert, N. L. Allinger, *Molecular Mechanics*, ACS, Washington, D. C., 1982.
27. M. R. Snow, *J. Am. Chem. Soc.* **92** (1970) 3610.
28. N. Paulić, N. Raos, *J. Coord. Chem.* **31** (1994) 181.
29. V. A. Davankov, S. V. Rogozhin, A. A. Kurganov, L. Ya. Zhuch, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **37** (1975) 369.
30. V. A. Davankov, S. V. Rogozhin, Yu. T. Struchkov, G. G. Alexandrov, A. A. Kurganov, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **38** (1976) 631.
31. N. Raos, S. R. Niketić, V. Simeon, *J. Inorg. Chem.* **16** (1982) 1.
32. N. Raos, V. Simeon, *J. Inorg. Biochem.* **18** (1983) 133.
33. N. Raos, V. Simeon, *Croat. Chem. Acta* **56** (1983) 79.
34. M. Tanaka, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **35** (1973) 965.
35. M. Tabata, M. Tanaka, *Inorg. Chem.* **27** (1988) 3190.
36. M. Tanaka, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **36** (1974) 151.
37. R. M. Martin, *Complexes of  $\alpha$ -Amino Acids with Chelatable Side Chain Donor Atoms*, in: *Metal Ions in Biological Systems*, ur. H. Sigel, Volume 9, *Amino Acids and Derivatives as Ambivalent Ligands*, Marcel Dekker, Inc., Basel, 1979, str. 2–39.
38. E. G. Vinokurov, V. V. Bondar, *Russ. J. Coord. Chem.* **30** (2003) 66.
39. N. Raos, L. Žuža, *Kem. Ind.* **47** (1998) 423.
40. N. Raos, L. Žuža, *Kem. Ind.* **49** (2000) 45.
41. B. E. Fischer, H. Sigel, *J. Am. Chem. Soc.* **102** (1980) 2998.

42. H. Sigel, S. S. Massoud, N. A. Corfú, *J. Am. Chem. Soc.* **116** (1994) 2958.
43. H. Sigel, *Chimia* **41** (1987) 11.
44. H. Sigel, R. Tribolet, K. H. Scheller, *Inorg. Chim. Acta.* **100** (1985) 151.
45. T. Sugimori, H. Masuda, N. Ohata, K. Koiwai, A. Odani, O. Yamauchi, *Inorg. Chem.* **36** (1997) 576.
46. O. Yamauchi, T. Takaba, T. Sakurai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **53** (1980) 106.
47. Y. Nozakai, C. Tanford, *J. Biol. Chem.* **246** (1971) 2211.
48. G. D. Smith, B. B. Garrett, S. L. Holt, R. E. Barden, *Inorg. Chem.* **16** (1977) 558.
49. H. Sigel, *Chem. Soc. Rev.* **22** (1993) 255.
50. N. Raos, *Kem. Ind.* **48** (1999) 385.
51. N. Raos, *J. Comput. Chem.* **21** (2000) 1353.
52. N. Raos, *Kem. Ind.* **34** (1985) 477.
53. N. Raos, *Croat. Chem. Acta* **78** (2005) 175.
54. A. Miličević, N. Raos, *Croat. Chem. Acta* **78** (2005) 525.
55. A. Miličević, N. Raos, *Croat. Chem. Acta* **79** (2006) 281.
56. N. Raos, *Croat. Chem. Acta* **70** (1997) 913.
57. B. Lučić, A. Miličević, S. Nikolić, N. Trinajstić, *Croat. Chem. Acta.* **75** (4) (2002) 847.
58. B. Lučić, I. Bašić, D. Nadramija, A. Miličević, N. Trinajstić, T. Suzuki, R. Petrukhin, M. Karelson, A. R. Katritzky, *Arhivoc* **4** (2002) 35.
59. A. Miličević, S. Nikolić, N. Trinajstić, *Mol. Divers.* **10** (2006) 95.
60. N. Trinajstić, *Chemical Graph Theory*, CRC Press, 2nd Ed., Boca Raton, Florida, 1992.
61. B. Grgas, S. Nikolić, N. Paulić, N. Raos, *Croat. Chem. Acta* **72** (1999) 885.
62. S. Nikolić, N. Raos, *Croat. Chem. Acta* **74** (2001) 621.
63. N. Raos, *Croat. Chem. Acta* **75** (2002) 117.
64. A. Miličević, N. Raos, *Polyhedron* **25** (2006) 2800.
65. A. Miličević, N. Raos, *Polyhedron* **26** (2007) 3350.
66. J. W. Allison, R. J. Angelici, *Inorg. Chem.* **10** (1971) 2233.
67. R. Svetlitski, A. Lomaka, M. Karelson, *Sep. Sci. Technol.* **41** (2006) 197.
68. A. R. Katritzky, V. S. Lobanov, M. Karelson, *CODESSA Reference Manual Version 2.0*; Gainesville, 1994.

## SUMMARY

### Estimation of Stability Constants of Complex Compounds

A. Miličević and N. Raos

The stability constant of a complex generally depends on the electronic, stereochemical and steric factors, as well as on the chelate effect and interaction of the complex, metal and ligand with water. In the first part of the paper we discuss the Irving-Williams order of stability of bivalent transition metal ion complexes from  $Mn^{2+}$  to  $Zn^{2+}$ , along with the HSAB model (hard and soft acids and bases) of stability.

The second part describes three kinds of models for the estimation of the stability constants of complex compounds. First are those based on molecular mechanics, which were used mainly for the estimation of the enantioselectivity effect, *i. e.* Gibbs energy differences between MLL and MDL isomers. The second kind of models are mechanistic, that rest on the presumption of linear dependence of measured stability constants of the complexes with the same ligand (stability constants of mono- and bis-complexes, protonation constants, etc.). The third kind of models are heuristic (QSPR), which encompass molecular descriptors calculated by the method of overlapping spheres (OS), as well as topological indices. Among the variety of topological indices, connectivity indices proved best. They were calculated for the ligand and various representations of the coordination compound structure.

*Institute for Medical Research and Occupational Health,  
Ksaverska c. 2, HR-10001 Zagreb, Croatia, POB 291  
E-mail: antem@imi.hr, raos@imi.hr*

*Received March 6, 2007  
Accepted May 10, 2007*