

UNIVERZITET U BEOGRADU
TEHNOLOŠKO-METALURŠKI FAKULTET

Milica P. Rančić

**STRUKTURA, SOLVATOHROMIZAM I
ELEKTROFILNOST DERIVATA
5-ARILIDEN-2,4-TIAZOLIDINDIONA**

doktorska disertacija

Beograd, 2013

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF TECHNOLOGY AND METALLURGY

Milica P. Rančić

**STRUCTURE, SOLVATOCHROMISM
AND ELECTROPHILICITY OF
5-ARYLIDENE-2,4-THIAZOLIDINEDIONE
DERIVATIVES**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2013

MENTOR:

Dr Aleksandar Marinković, docent
Tehnološko-metalurškog fakulteta
Univerziteta u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE:

Dr Gordana Ušćumlić, redovni profesor
Tehnološko-metalurškog fakulteta
Univerziteta u Beogradu

Dr Časlav Lačnjevac, redovni profesor
Poljoprivrednog fakulteta
Univerziteta u Beogradu

Dr Miloš Milčić, docent
Hemijskog fakulteta
Univerziteta u Beogradu

DATUM ODBRANE: _____

Ova doktorska disertacija je urađena na Katedri za Organsku hemiju Tehnološko-metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu, a deo eksperimenata je izveden na Ludwig-Maximilian Univerzitetu u Minhenu, u grupi profesora Herberta Mayr-a.

Pre svega, zahvaljujem se mojoj profesorki dr Katarini Popov-Pergal koja me uvela u svet hemije tiazolidindiona, i mom kolegi dr Nemanji Trišoviću, koji me nadahnuo i ohrabrio da tu ostanem i nastavim dalje. Ogromnu zahvalnost dugujem mom mentoru, dr Aleksandru Marinkoviću, koji je prihvatio da bude mentor mog rada, i zahvaljujući njemu, njegovoj nesebičnoj podršci, znanju i iskustvu, ovaj rad je priveden kraju. Zahvaljujem se mojim dragim profesorima, dr Gordani Ušćumlić, dr Časlavu Lačnjevcu i dr Milošu Milčiću na dragocenoj pomoći i savetima. Naročito sam zahvalna što je jedan slučajan susret sa prof dr Herbertom Mayr-om rezultirao dragocenom saradnjom, pomoći i idejom da se deo eksperimenata uradi u Nemačkoj u njegovoj prestižnoj grupi koja se bavi hemijskom kinetikom, gde sam imala tu sreću da upoznam i saradujem sa kolegom, dr Haruyasu Asahara-om, čija pomoć i iskustvo je od neprocenjive vrednosti. Moja dugogodišnja verna prijateljica i koleginica, dr Milena Krstić, je prva pročitala i lektorisala ovaj rad i uvek bila tu da priskoči u pomoć, i na tome joj veliko hvala.

Zahvaljujem se svim kolegama sa Katedre za Organsku hemiju TMF-a i kolegama sa Katedre za hemijsko-mehaničku preradu drveta Šumarskog fakulteta na podršci, kao i mojim dragim prijateljima koji su sve vreme bili uz mene, i kada to nije bilo tako lako.

Najveću zahvalnost dugujem mojim roditeljima i sestri Nataliji koji su uvek verovali u mene i njihova podrška je bezrezervna i nezamenjiva, i Jovi, koji je uvek uz mene i, pre svega, svojim primerom pokazuje da istrajnost, poverenje i strpljenje dovodi do cilja.

Zahvaljujem se svima koji su svojim prisustvom, znanjem i razumevanjem pomogli da sve dobije svoj smisao.

SADRŽAJ	
IZVOD	5
ABSTRACT	7
UVOD	9
LISTA SKRAĆENICA	12
1. TEORIJSKI DEO	15
1.1 Tiazolidindioni	15
1.1.1 Struktura i osnovna svojstva	15
1.1.2 Sinteza derivata tiazolidindiona	15
1.1.2.1 Sinteza 2,4-tiazolidindiona	15
1.1.2.2 Sinteza 5-ariliden-2,4-tiazolidindiona Knoevenagel-ovom kondenzacijom	16
1.1.3 Reakcije 2,4-tiazolidindiona	18
1.1.3.1 Reakcije koje zavise od nukleofilnosti metilenskog ugljenika	18
1.1.3.1.1 Aldolna kondenzacija sa aldehidima i ketona	18
1.1.3.1.2 Reakcija sa diazonijum solima	19
1.1.3.1.2 Reakcija sa difenilformamidinom	19
1.1.3.2 Reakcije egzocikličnog elektrofilnog ugljenikovog atoma	20
1.1.3.2.1 Adicija na karbonilnu grupu (1,4-adicija)	20
1.1.3.3 Reakcija S _N 2 supstitucije	20
1.1.3.4 Reakcije sa kiselinama i bazama	21
1.1.3.4.1 Dobijanje soli 2,4-tiazolidindiona	21
1.1.3.4.2 Kisela hidroliza	21
1.1.3.4.3 Bazna hidroliza	22
1.1.3.5 Alkilovanje 2,4-tiazolidindiona	22
1.1.3.6 Oksidacija 2,4-tiazolidindiona	23
1.1.3.7 Redukcija 2,4-tiazolidindiona	24
1.1.3.7.1 Redukcija Raney niklom	24
1.1.3.7.2 Ostale reakcije redukcije	24
1.1.4 Biološka aktivnost tiazolidindiona	25
1.1.4.1 Antidiabeteska aktivnost TZD derivata	25
1.1.4.2 Antibakterijska aktivnost TZD derivata	28
1.1.4.3 Antiproliferativna aktivnost TZD derivata	30
1.2 Korelaciona analiza u organskoj hemiji	31
1.2.1 Efekti supstituenata i linearna korelacija slobodnih energija	31
1.2.1.1 Poreklo efekata supstituenata	32

1.2.2	Hammett-ova jednačina	34
1.2.2.1	Reakciona konstanta, ρ	37
1.2.2.2	Konstante supstituisanata σ	39
1.2.2.2.1	Osnovne konstante supstituenata	39
1.2.2.2.2	Konstante σ^0	40
1.2.2.2.3	Konstante σ^- i σ^+	41
1.2.3	Modifikovana Hammett-ova jednačina	44
1.2.4	Razdvajanje efekata supstituenata	45
1.2.5	Proširena Hammett-ova jednačina	46
1.2.6	Primena linearne korelacije slobodne energije	48
1.3	Linearna korelacija solvatacionih energija (LSER)	50
1.3.1	Solvatohromizam organskih molekula	50
1.3.2	Solvatohromna jedinjenja	52
1.3.3	Efekat rastvarača-višeparametarski pristup	54
1.4	Kvantitativna veza između strukture i aktivnosti organskih molekula (QSAR)	60
1.4.1	Molekulski deskriptori	65
1.4.1.1	Klasifikacija molekulskih deskriptora	65
1.4.2	Osnovni principi postavljanja matematičkog QSAR modela	67
1.4.3	Lipofilnost kao karakteristika odnosa strukture i aktivnosti	70
1.4.4	Hromatografski retencioni parametri u QSAR metodologiji	71
1.5	Elektrofilnost i nukleofilnost organskih molekula	72
1.5.1	Parametri elektrofilnosti i nukleofilnosti	72
1.5.2	Postavljanje skale nukleofilnosti	75
1.5.3	Proučavanje reakcije Michael-ove adicije	81
1.5.4	Sterni efekti	82
1.5.5	Uticao rastvarača	83
2.	EKSPERIMENTALNI DEO	84
2.1	Sinteza derivata tiazolidindiona	84
2.1.1	Sinteza 5-ariliden-2,4-tiazolidindiona	84
2.1.2	Sinteza 5-[(4-supstituisanih fenil)metilen]-3-metil-2,4-tiazolidindiona	87
2.1.2.1	Dobijanje kalijumove soli 2,4-tiazolidindiona	88
2.1.2.2	Alkilovanje 2,4-tiazolidindiona	88
2.1.2.3	Dobijanje 5-[(4-supstituisanih fenil)metiliden]-3-metil-2,4-tiazolidindiona	89
2.2	Spektroskopska merenja	90

2.3 Korelaciona analiza	91
2.4 Hromatografija	91
2.5 Kinetički eksperimenti	93
2.5.1 Proučavanje proizvoda reakcije	95
2.6 Kvantno-hemijska izračunavanja	96
3. REZULTATI I DISKUSIJA	98
3.1 Solvatohromizam 5-ariliden-2,4-tiazolidindiona	98
3.1.1 Uticaj rastvarača na solvatohromizam TZD derivata	101
3.1.2 Uticaj supstituenata na solvatohromizam TZD derivata	106
3.2 Proučavanje prenošenja elektronskih efekata supstituenata	111
3.2.1 LFER analiza primenjena na ¹³ C NMR SCS vrednosti molekula 5-ariliden-2,4-tiazolidindiona	113
3.2.2 LFER analiza primenjena na izračunata atomska naelektrisanja serije molekula tiazolidindiona	118
3.2.3 Usporedna LFER analiza serija stirena a-h	121
3.2.4 Poređenje Reynolds-ovog (DSP) i Yukawa-Tsuno (Y-T) modela	125
3.3 Retenciono ponašanje TZD molekula u HPTLC hromatografiji	132
3.3.1 Uticaj modifikatora pokretne faze	133
3.3.2 Uticaj modifikatora na retenciju ispitivanih jedinjenja	133
3.3.3 Uticaj sastava pokretne faze na retenciju	134
3.3.4 Kvantifikacija efekata supstituenata pomoću QSAR modela	139
3.4 Proučavanje reakcije nukleofilne (Michael-ove) adicije	142
3.4.1 Kinetički eksperimenti	143
3.4.1.1 Određivanje parametra elektrofilnosti 5-(4-nitrobenziliden)-3-metil-2,4-tiazolidindiona	144
3.4.1.1.1 Reakcija sa referentnim nukleofilom kalijum dimedonom	144
3.4.1.1.2 Reakcija sa referentnim nukleofilom kalijumovom soli etil-acetoacetata	146
3.4.1.1.3 Reakcija sa referentnim nukleofilom kalijumovom soli acetilacetona	147
3.4.1.1.4 Reakcija sa referentnim nukleofilom kalijumovom soli nitrometana	148
3.4.1.1.5 Reakcija sa referentnim nukleofilom kalijumovom soli nitroetana	149
3.4.1.1.6 Određivanje parametra elektrofilnosti	150
3.4.1.2 Određivanje parametra elektrofilnosti 5-(4-bromobenziliden)-2,4-tiazolidindiona	151
3.4.1.2.1 Reakcija sa referentnim nukleofilom kalijumovom soli dimedona	151

3.4.1.2.2	Reakcija sa referentnim nukleofilom kalijumovom soli etil-acetoacetata	152
3.4.1.2.3	Reakcija sa referentnim nukleofilom kalijumovom soli acetilacetona	153
3.4.1.2.4	Reakcija sa referentnim nukleofilom kalijumovom soli nitrometana	154
3.4.1.2.5	Reakcija sa referentnim nukleofilom kalijumovom soli nitroetana	155
3.4.1.2.6	Određivanje parametra elektrofilnosti	156
3.4.2	Proučavanje proizvoda reakcije	157
4.	ZAKLJUČAK	161
5.	LITERATURA	164
6.	PRILOG	175

STRUKTURA, SOLVATOHROMIZAM I ELEKTROFILNOST DERIVATA 5-ARILIDEN-2,4-TIAZOLIDINDIONA

Izvod

Tiazolidindioni (TZDs) predstavljaju veoma važne strukturne jedinice što se tiče dizajniranja i proizvodnje lekova. Uzimajući u obzir njihov farmaceutski značaj i činjenicu da je njihova aktivnost, pre svega, uslovljena sposobnošću da grade vodonične veze i elektronski interaguju, sintetisano je dvanaest derivata 5-ariliden-2,4-tiazolidindiona u cilju proučavanja uticaja supstituenata iz arilidenskog dela molekula na strukturu, solvatohromizam i elektrofilnost TZD molekula.

Elektronska struktura 5-ariliden-2,4-tiazolidindiona je proučavana pomoću eksperimentalne i teoretske metodologije. Apsorpcioni spektri dvanaest 5-ariliden-2,4-tiazolidindiona su snimljeni u dvadeset i jednom rastvaraču različite polarnosti u opsegu od 300 do 600 nm. Efekat specifičnih i nespecifičnih interakcija između rastvorenih molekula i rastvarača na apsorpcione maksimume je procenjen na osnovu Catalán-ovog modela upotrebom odgovarajućeg seta parametara rastvarača. Eksperimentalni rezultati su interpretirani uz pomoć kvantno-hemijskih metoda, *ab initio* MP2 i teorije funkcionala gustine u zavisnosti od vremena (TD-DFT). Nađeno je da različiti supstituenti značajno utiču na konjugaciju u molekulima i da, na taj način, utiču na karakter intramolekulskog prenosa naelektrisanja (ICT). Takođe, izračunata ^{13}C NMR hemijska pomeranja i NBO atomska naelektrisanja daju uvid u uticaj strukture na prenošenje elektronskih efekata supstituenata. Metoda linearne korelacije slobodnih energija – (*linear free energy relationships*, LFERs) je primenjena na ^{13}C NMR hemijska pomeranja. Korelaciona analiza je primenjena na hemijska pomeranja usled prisustva supstituenta (SCS) korišćenjem konstanti supstituenata (σ), u monoparametarskom SSP modelu, parametara polja (σ_{F}) i rezonancionih parametara (σ_{R}) u dvoparametarskom DSP modelu, kao i Yukawa–Tsuno modelu. Dobijene korelacije ukazuju na normalan polarni i rezonancioni efekat koji postoji na C_{β} i C_7 uljenikovim atomima, dok je za C_{α} karakterističan reversni efekat supstituenata. Zaključak je da Yukawa–Tsuno model bolje opisuje prenošenje

elektronskih efekata supstituenata u odnosu na Reynolds-ov DSP model. Poređenje korelacionih rezultata proučavanih molekula sa onim dobijenim za sedam strukturno sličnih serija stirena ukazuje da specifične unakrsne interakcije fenil supstituenta i grupa koje se nalaze na C_β atomu povećavaju osetljivost SCS vrednosti C_β na rezonancioni efekat sa povećanjem elektron-akceptorskih svojstava grupe prisutne na C_β.

S obzirom da su su retencioni faktori molekula blisko povezani sa njihovom aktivnošću, primenjena je korelacija strukture i retencionih vremena (QSRR) na retencione podatke dvanaest 5-ariliden-2,4-tiazolidindiona da bi se ispitaio efekat supstituenta iz arilidenskog dela molekula na aktivnost TZD molekula. Analiza glavnih komponenata je korišćena da bi se istražile i prikazale sličnosti i razlike između šest modifikatora mobilnih faza i proučavanih jedinjenja. Da bi se našla pogodna kvantitativna veza između retencionih faktora testiranih jedinjenja i molekulskih deskriptora, korišćena je stupnjevita regresija. Dobijeni regresioni modeli se karakterišu dobrim korelacijama na osnovu kojih se može predvideti aktivnost proučavanih molekula.

Usled prisustva egzociklične dvostruke veze, molekuli 5-ariliden-2,4-tiazolidindiona deluju kao Michael-ovi akceptori u reakciji sa različitim nukleofilima. Proučavana je reakcija Michael-ove nukleofilne adicije da bi se odredili elektrofilni parametri za dva TZD derivata: 5-(*p*-nitobenziliden)-3-metil-2,4-tiazolidindion i 5-(*p*-bromobenziliden)-3-metil-2,4-tiazolidindion. Reakcija sledi kinetiku drugog reda, a konstante brzine reakcije drugog reda pokazuju zavisnost $\log k_2(20\text{ }^\circ\text{C}) = s(N+E)$, koja je korišćena za izračunavanje elektrofilnih parametara, *E*. Proučavani molekuli su okarakterisani kao slabi elektrofilni u poređenju sa drugim Michael-ovim akceptorima.

Ključne reči: 5-ariliden-2,4-tiazolidindion; Efekat supstituenta; Apsorpcioni spektri; Solvatohromizam; LFER; Yukawa-Tsuno model; Kvantno-hemijska izračunavanja; Michael-ova adicija; Parametar elektrofilnosti.

Naučna oblast: Hemija i hemijska tehnologija

Uža naučna oblast: Organska hemija

UDK: 547.78

STRUCTURE, SOLVATOCHROMISM AND ELECTROPHILICITY OF 5-ARYLIDENE-2,4-THIAZOLIDINEDIONE DERIVATIVES

Abstract

Thiazolidinediones (TZDs) have been recognized as the privileged scaffolds in drug design and discovery. Considering their pharmaceutical importance and the fact that their activity is mainly governed by the hydrogen bonding ability and electronic interactions, it has been synthesized twelve 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones in order to study the influence of the substituent present in the arylidene part of the molecule on structure, solvatochromism and electrophilicity of TZD molecules.

The electronic structure of 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones has been studied by using experimental and theoretical methodology. The absorption spectra of twelve 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones were recorded in twenty one solvents of different polarity in the range from 300 to 600 nm. The effect of specific and non-specific solvent–solute interactions on the absorption maxima shifts were evaluated by using the Catalán solvent parameter set. Experimental results were interpreted with the aid of quantum chemical methods, *ab initio* MP2 and time-dependent density functional (TD-DFT) methods. It was found that different substituents significantly change the extent of conjugation in the molecules and further affect their intramolecular charge transfer (ICT) character. The calculated ^{13}C NMR chemical shifts and NBO atomic charges provide an insight into the influence of such a structure on the transmission of electronic substituent effects. Linear free energy relationships (LFERs) have been further applied to their ^{13}C NMR chemical shifts. The correlation of the substituent-induced chemical shifts (SCS) has been performed using substituent parameters (σ) in single substituent parameter model (SSP), field (σ_{F}) and resonance (σ_{R}) parameters in dual substituent parameter model (DSP), as well as the Yukawa–Tsuno model. The correlations obtained account satisfactorily for the normal polar and resonance substituent effects operative at C_{β} and C_7 carbons, while reverse substituent effect was found for C_{α} . It is pointed out that Yukawa-Tsuno model has better modeling

capability of transmission of electronic substituent effects compared to Reynolds DSP model. The comparison of correlation results for the investigated molecules with those obtained for seven structurally related styrene series has indicated that specific cross-interaction of phenyl substituent and groups attached at C_β carbon causes increased sensitivity of SCS C_β to the resonance effect with increasing of electron-accepting capabilities of the group present at C_β.

Considering that retention of molecules is closely correlated to their activity, quantitative structure–retention relationship (QSRR) study has been applied on retention data of twelve 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones in order to investigate effect of substituent group from the arylidene part on the activity. Principal component analysis was used to explore and present similarities and differences among six mobile phase modifiers and investigated compounds. To find appropriate quantitative relationships between retention of tested compounds and molecular descriptors, stepwise regression was used. The constructed regression models were characterized by good fit that allows prediction of the activities of investigated molecules.

Due to exocyclic double bond 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones act as Michael-acceptors during reaction with different nucleophiles. The investigated reaction of Michael nucleophilic addition was used to determine electrophilic parameters for two TZD derivatives: 5-(*p*-nitobenzilidene)-3-methyl-2,4-thiazolidinedione and 5-(*p*-bromobenzilidene)-3-methyl-2,4-thiazolidinedione. The reaction follow second-order kinetics, and the second-order rate constants were found to follow the correlation $\log k_2(20^\circ\text{C}) = s(N+E)$, which was used to calculate the electrophilicity parameters, E. They are characterized as weak electrophiles compared to other Michael-acceptors.

Keywords: 5-Arylidene-2,4-thiazolidinedione; Substituent effect; Absorption spectra; Solvatochromism; LFER; Yukawa-Tsuno model; Quantum chemical calculation; Michael addition; Electrophilicity parameter.

Academic Expertise: Chemistry and Chemical Technology

Major in: Organic Chemistry

UDK: 547.78

UVOD

Jedan od glavnih ciljeva organske i medicinske hemije je dizajn i sinteza molekula koji se mogu primjenjivati kao terapijski agensi. Posljednjih godina, kombinatorna hemija je obezbjedila pristup hemijskim bazama podataka koje se baziraju na privilegovanim strukturama sa veoma zastupljenim heterocikličnim motivima jer pripadaju klasi jedinjenja koja su se već pokazala korisnim u medicinskoj hemiji.

Tiazolidin i tiazolidindion su veoma važne strukturne jedinice u mnogim prirodnim proizvodima koji su farmakološki aktivni, a jedan od njih je *Penicilin*. Osim toga različiti derivati tiazolidindiona obuhvataju veoma širok spektar bioloških i farmakoloških aktivnosti i predstavljaju cilj mnogobrojnih istraživanja u medicinskoj hemiji, pre svega zbog svog hipoglikemijskog, antiproliferativnog, antibakterijskog, antifungalnog i anti-inflamatornog dejstva. Tri derivata tiazolidindiona - *troglitazon*, *pioglitazon* i *rozigitazon* se već primenjuju u kliničkoj praksi kao antidijabetici, s obzirom da povećavaju osetljivost na insulin, preuzimanje i potrošnju glukoze u mišićima i masnom tkivu, što utiče na smanjeno oslobađanje glukoze iz jetre, a njihovo dejstvo se ostvaruje preko PPAR γ receptora koji posreduju u transkripciji određenih gena koji reaguju na insulin.

Jedan od glavnih zadataka današnje medicinske hemije je da se iz mnoštva jedinjenja što bolje odaberu i sintetišu jedinjenja za koja se, na osnovu hemijske strukture, na određeni način predviđa tj. procenjuje da će imati unapred zadate fizičko-hemijske osobine i biološku aktivnost. Odnos strukture i bioloških svojstava derivata tiazolidindiona intenzivno se proučava sa ciljem da se identifikuju oni strukturni elementi koji su odgovorni za aktivnost, ali i neželjena dejstva. Prema dosadašnjim istraživanjima, elektronska struktura, odnosno raspodela elektronske gustine u molekulu i upostavljanje vodoničnih veza sa ciljnim mestima su elementi od suštinskog značaja i nalaze se u osnovi mehanizma njihovog dejstva.

U ovom radu su sintetisane dve serije derivata 5-ariliden-2,4-tiazolidindiona u cilju proučavanja uticaja različitih supstituenata na njihov solvatohromizam i strukturu, u čijoj osnovi se nalazi različita raspodela elektronske gustine u okviru molekula. Osim toga, ispitana je i elektrofilnost određenih derivata proučavanjem reakcije Michael-ove nukleofilne adicije.

Za proučavanje strukture i solvatohromizma proučavanih jedinjenja korišćena je eksperimentalna i teoretska metodologija. Solvatohromizam, odnosno pomeranje apsorpcionih maksimuma i intramolekulski prenos naelektrisanja (CT) je ispitan snimanjem apsorpcionih spektara u setu rastvarača različite polarnosti, a zatim korelacionom analizom primenom Catalán-ovog modela i seta parametara rastvarača.

Teoretska izračunavanja za proučavane 5-ariliden-2,4-tiazolidindione su izvedena pomoću kvantno-hemijskih metoda. Geometrije proučavanih molekula, ^{13}C NMR hemijska pomeranja i NBO atomska naelektrisanja daju dodatni uvid u uticaj strukture na prenošenje elektronskih efekata supstituenata. Elektronska struktura 5-ariliden-2,4-tiazolidindiona je proučavana pomoću principa korelacije slobodnih energija – (*linear free energy relationships*, LFERs) primenjenih na ^{13}C NMR SCS vrednosti hemijskih pomeranja i NBO atomska naelektrisanja molekula. Korelaciona analiza je primenjena na promenu hemijskih pomeranja usled prisustva supstituenta (SCS) primenom konstanti supstituenata, σ , u monoparametarskom SSP modelu, parametara polja (σ_{F}) i rezonacionih parametara (σ_{R}) u dvoparametarskom DSP modelu, kao i Yukawa–Tsuno modelu. Dobijeni korelacioni rezultati proučavanih molekula su poređeni sa onim dobijenim za sedam strukturno sličnih serija stirena koji sadrže grupe sa različitim elektronskim svojstvima vezane na C_{β} atom i, tako, utiču na različiti način na osetljivost C_{β} na elektronske efekte supstituenata, a sve u skladu sa određenom geometrijom molekula.

Da bi se ispitaio efekat supstituenta na svojstva TZD molekula primenjena je korelacija strukture i retencionih vremena (QSRR) na retencione podatke dvanaest 5-ariliden-2,4-tiazolidindiona, koji predstavljaju faktore blisko povezane sa aktivnošću molekula. Korišćena je glavna komponentna analiza da bi se istražile i

vizuilizirale sličnosti i razlike između šest modifikatora mobilnih faza i proučavanih jedinjenja.

U cilju određivanja elektrofilnih parametara molekula, proučavana je reakcija Michael-ove adicije koja sledi kinetiku drugog reda. Konstanta brzine reakcije drugog reda pokazuje zavisnost $\log k_2(20\text{ }^\circ\text{C}) = s(N+E)$, koja je korišćena za izračunavanje elektrofilnih parametara, E .

LISTA SKRAĆENICA

A	apsorbanca
CT	prenos naelektrisanja (Charge Transfer)
DFT	teorija funkcionala gustine (eng. Density functional Theory)
DM	dijabetes melitus
DMSO	dimetilsulfoksid
DNK	Dezoksiribonukleinska kiselina
DSP	dvoparametarski (eng. Dual Substituent Parametar)
E	elektrofil, parametar elektrofilnosti
HBA	akceptor protona prilikom uspostavljanja vodonične veze (eng. Hydrogen Bond Acceptor)
HBD	donor protona prilikom uspostavljanja vodonične veze (eng. Hydrogen Bond Donor)
HOMO	energetski najviša popunjena orbitala (eng. Highest Occupied Molecular Orbital)
ICT	intramolekulski prenos naelektrisanja (Intramolecular Charge Transfer)
$\log k$	logaritam konstante brzine hemijske reakcije
$\log P$	logaritam particionog koeficijenta u sistemu 1-oktanol/voda
LUMO	energetski najniža nepopunjena orbitala (eng. Lowest Unoccupied

LSER	linearna korelacija energije solvatacije (eng. Linear Solvation Energy Relationship)
LFER	linearni odnos slobodne energije (eng. Linear Free Energy Relationship)
NBO	izračunata vezivna orbitala sa maksimalnom elektronskom gustinom (eng. Natural Bond Orbital)
N	parametar nukleofilnosti
Nu	nukleofil
PPAR	receptor aktiviran proliferatorom peroksizoma (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor)
PRESS	(eng. Predictive Residual Error Sum of Squares),
PCA	analiza glavnih komponenata (eng. Principal Components Analysis)
PCM	model polarizabilnog kontinuuma (eng. Polarizable Continuum Model)
Q ²	unakrsna procena kvadrata korelacionog koeficijenta (eng. Cross-Validation Squared Correlation Coefficient)
QSAR	kvantitativna korelacija između strukture i reaktivnosti (eng. Quantitative Structure Activity Relationship)
QSPR	kvantitativna korelacija između strukture i svojstava (eng. Quantitative Structure Property Relationship)
RSE	reversni (obrnuti) efekat supstituenta
SAR	korelacija između strukture i aktivnosti (eng. Structure-Activity Relationship)

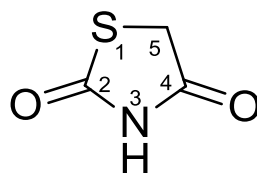
SCS	hemijska pomerenja uslovljena prisustvom supstituenta (eng. Substituent induced Chemical Shift)
S _N 1	monomolekulska nukleofilna supstitucija
S _N 2	bimolekulska nukleofilna supstitucija
SSP	jednparametarski (eng. Single Substituent Parametar)
SSY	zbir kvadrata devijacija zavisne promenljive od srednje vrednosti (eng. Sum of Squares of Deviation of the dependent variable Values from their Mean)
TD-DFT	teorija funkcionala gustine u zavisnosti od vremena (eng. Time Dependant - Density functional Theory)
TZD	tiazolidindion
σ_p	konstanta supstituenta
σ_p^+	elektrofilna konstanta supstituenta
Y-T	Yukawa-Tsuno model

1. TEORIJSKI DEO

1.1 Tiazolidindioni

1.1.1 Struktura i osnovna svojstva

Tiazolidindioni (TZD) predstavljaju grupu veoma značajnih heterocikličnih molekula koji poseduju široki opseg farmakoloških i bioloških aktivnosti. Tiazolidindioni su derivati tiazola, odnosno tiazolidina i poseduju jedan atom sumpora u položaju 1, atom azota u položaju 3 i dve karbonilne grupe u položajima 2 i 4 (Slika 1.1). Derivati 1,3-tiazolidin-2,4-diona (2,4-tiazolidindiona, TZD) pripadaju molekulima koji se intenzivno proučavaju i poslednjih godina privlače ogromnu pažnju istraživača kako iz oblasti organskih sinteza, tako i iz oblasti farmaceutske i medicinske hemije¹⁻¹⁰.



Slika 1.1 Struktura 1,3-tiazolidin-2,4-diona

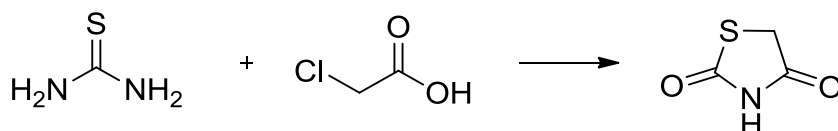
1.1.2 Sinteza derivata tiazolidindiona

1.1.2.1 Sinteza 2,4-tiazolidindiona

Postoji više načina na koji se mogu sintetisati derivati tiazolidindiona koji su do sada opisani u literaturi. Osnovni molekul 2,4-tiazolidindiona dobija iz dva reagensa, hlorsirćetne kiseline i tiouree (Slika 1.2). Ova reakcija se može odvijati u jednom koraku ili dva. Jedan od načina sinteze je zagrevanje rodanida, hlorsirćetne kiseline i vode uz refluks u toku 18 sati, zatime se dobijena čvrsta supstanca ispire vodom i suši na vazduhu. Monohlorsirćetna kiselina i voda mogu takođe biti početni materijal, a kasnije se dodaje natrijum-bikarbonat uz mešanje. Rekristalizacija ostatka iz etanola daje natrijum tiocijanoacetat. Posle rastvaranja soli u vodi i tretiranjem sumpornom kiselinom uz hlađenje na ledenom kupatilu,

vodeni rastvor se ekstrahuje etrom. Uparavanjem etra dobija se čvrsta supstanca, 2,4-tiazolidindion koji se rastvara u hloroformu.

2,4-Tiazolidindion se može dobiti i zagrevanjem smeše tiouree i hlorsirćetne kiseline uz refluks u vodi u toku 40 sati, a dobijeni proizvod kristališe iz vode. U literaturi se navode i postupci mikrotalasne sinteze tiazolidindiona. Hlorsirćetna kiselina, tiourea i voda se u sudu mešaju na ledenom kupatilu oko 15 min da bi se prvo dobio 2-imino-tiazolidin-4-on kao intermedijer. Mikrotalasno zračenje se izvodi na 250 W snage u toku 5 min, reakciona smeša se, zatim, ohladi a izdvojena čvrsta supstanca se odvoji filtracijom i ispere vodom pri čemu se dobijaju beli kristali 2,4-tiazolidindiona.

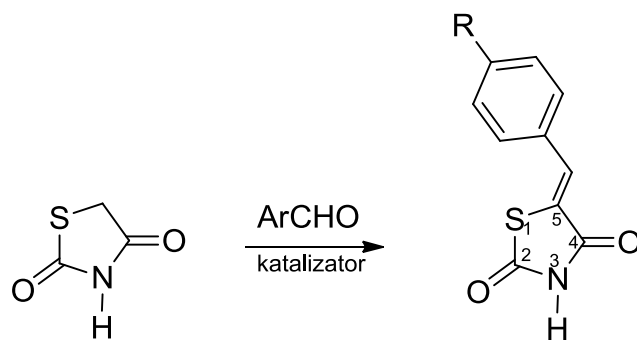


Slika 1.2 Sinteza molekula 2,4-tiazolidindiona

1.1.2.2 Sinteza 5-ariliden-2,4-tiazolidindiona Knoevenagel-ovom kondenzacijom

Mnogobrojne mogućnosti modifikacija osnovnog prstena 2,4-tiazolidindiona i sinteza različitih derivata sa širokim spektrom farmakoloških aktivnosti predstavljaju veoma važnu osnovu za istraživanje ove interesantne grupe jedinjenja¹¹⁻³⁷. Najčešće se modifikacije 2,4-tiazolidindiona izvode na metilenskom ugljenikovom atomu u položaju pet u prstenu (Slika 1.1), s obzirom da je on reaktivniji³⁸, tako da to predstavlja način dobijanja derivata 5-ariliden-2,4-tiazolidindiona.

Knoevenagel-ova kondenzacija aktivnog metilenskog ugljenika u položaju 5 sa okso-jedinjenjima (aldehidima) pod baznim uslovima predstavlja efikasan način dobijanja 5-ariliden-2,4-tiazolidindiona (Slika 1.3).



Slika 1.3 Sinteza molekula 5-ariliden-2,4-tiazolidindiona

Do danas je već objavljen značajan broj naučnih radova o primeni ove reakcije. Izbor različitih rastvarača vodi do selektivne precipitacije pri čemu se olakšava prečišćavanje proizvoda reakcije, a prisustvo baznog katalizatora je neophodno za korak eliminacije molekula vode pri čemu nastaje egzociklična dvostruka veza. Teoretski, moguće je nastajanje E i Z izomera, ali se dobija isključivo izomer Z-geometrije što je i potvrđeno određivanjem kristalne strukture proizvoda pomoću difrakcije X-zracima⁹.

Reakcija Knoevenagel-ove kondenzacije se ubrzava dodatkom natrijum-hidrogenkarbonata/natrijum-acetata³⁹ u prisustvu sirćetne kiseline ili njenog anhidrida na 140-190 °C⁴⁰. Kao katalizatori se još koriste amonijum-hidroksid⁴¹ ili smeša sa amonijum-hloridom⁴²/metilaminom u sirćetnoj kiselini⁴³, kao i morfolin u sirćetnoj kiselini⁴⁴. Takođe su objavljeni radovi u kojima se kao katalizatori koriste piridin⁴⁵, piperdin, piperidinijum-acetat ili benzoat u alkoholu⁴⁶, piperdinijum-benzoatu u toluenu⁴⁷, kao i piperdin i sirćetna kiselina u toluenu⁴⁸. Neki autori su sintetisali 5-ariliden-2,4-tiazolidindion u prisustvu kalijum-karbonata u DMF, kalijum-karbonata u DMSO, natrijum-acetata⁴⁹ u smeši DMF/AcOH, amonijum-acetata u toluenu, ethilendiamonijum-diacetata⁵⁰ u metanolu, katalitičkim količinama piperdina⁵¹ u etanolu, amonijaka i amonijum-hlorida u etanolu, piperdina u toluenu i dihloroetanu uz upotrebu molekulskih sita⁵¹. Takođe, u literaturi se nalaze i brojni navodi o dobijanju 5-ariliden-2,4-tiazolidindiona reakcijom Knoevenagel-ove kondenzacije pod dejstvom mikrotalasa za kraće reakciono vreme u odnosu na konvencionalno zagrevanje (7-20 min na 160-200 °C u toluenu u prisustvu amonijum-acetata)⁹. Sve je više

istraživanja iz oblasti organskih sinteza koja se baziraju na principima tzv. „zelene hemije“ u kojima se sinteze 5-ariliden-2,4-tiazolidindiona izvode pod dejstvom mikrotalasa u odsustvu rastvarača primenom uree/tiouree ili njihovih derivata kao katalizatora⁵².

1.1.3 Reakcije 2,4-tiazolidindiona

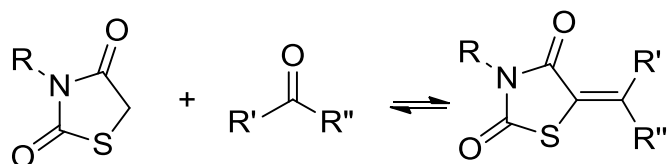
2,4-Tiazolidindioni podležu reakcijama koje su uslovljene nukleofilnim svojstvima metilenskog ugljenikovog atoma u položaju 5 i reakcijama koje zavise od elektrofilne aktivnosti egzocikličnog ugljenikovog atoma 5-metilen-2,4-tiazolidindiona^{18,22}.

1.1.3.1 Reakcije koje zavise od nukleofilnosti metilenskog ugljenika

Metilenski ugljenik u položaju 5 jedinjenja 2,4-tiazolidindiona poseduje nukleofilnu aktivnost i napada elektrofilni centar²². Ako je moguće, reakcioni proizvod gubi vodu, dajući 5-nezasićeni derivat 2,4-tiazolidindiona. Najčešće reakcija se dešava u prisustvu baze, a vrsta koja vrši nukleofilni napad je anjon 2,4-tiazolidindiona. Lakoća formiranja anjona i stepen nukleofilne aktivnosti zavise, ne samo od elektron-akceptorske sposobnosti susedne karbonilne grupe, već i od prisustva drugih elektron-akceptorskih grupa na drugom ugljenikovom atomu.

1.1.3.1.1 Aldolna kondenzacija sa aldehidima i ketona

Najvažnija reakcija ovog tipa koju treba napomenuti je aldolna kondenzacija metilenske grupe sa karbonilnom grupom aldehida ili ketona, praćena, ako je to moguće, izdvajanjem molekula vode, pri čemu nastaje egzociklična dvostruka veza u položaju 5 (Slika 1.4).

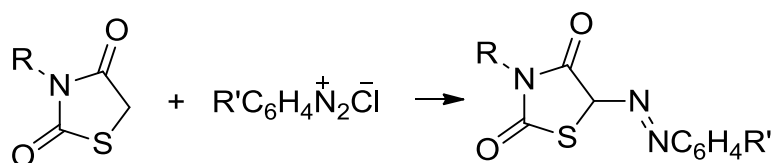


Slika 1.4 Reakcija 2,4-tiazolidindiona sa karbonilnim jedinjenjima

Aromatični aldehidi reaguju sa 2,4-tiazolidindionom i daju 5-ariliden-2,4-tiazolidindion. Reakcija se dešava u prisustvu mineralne kiseline, nekoliko kapi piperidina, ili anhidrovanog natrijum-acetata u glacijalnoj sirćetnoj kiselini. Kada se koristi metod sa natrijum-acetatom/sirćetnom kiselinom sa alifatičnim aldehydima dobijaju se mali prinosi 5-alkiliden-2,4-tiazolidindiona, a sa ketonima nema proizvoda. Mali prinos 5-izopropiliden-2,4-tiazolidindiona se dobija kada se reakcija kondenzacije izvodi u etanolu korišćenjem amonijaka i amonijum-hlorida, ali bolji uslovi se postižu sa piperidinium acetatom kao katalizatorom i uz kontinuirano uklanjanje vode Dean-Stark-ovim separatorom iz reakcione smeše u kojoj je benzen azeotropni reagens.

1.1.3.1.2 Reakcija sa diazonijum solima

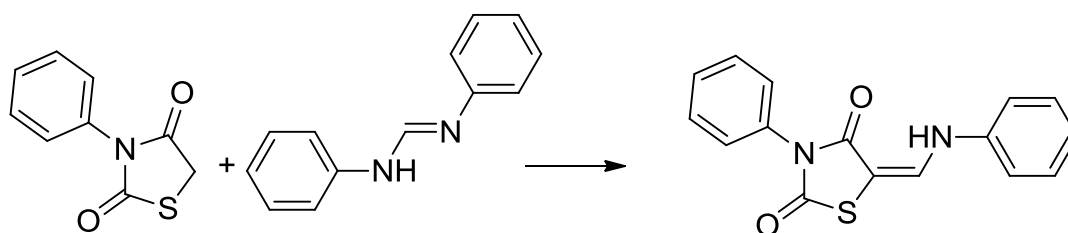
Diazonijum soli podležu reakciji kuplovanja sa metilenskom grupom u položaju 5 molekula 2,4-tiazolidindiona²² (Slika 1.5).



Slika 1.5 Reakcija kuplovanja derivata 2,4-tiazolidindiona sa diazonijum solima

1.1.3.1.2 Reakcija sa difenilformamidinom

Nukleofilni metilenski ugljenik 2,4-tiazolidindiona može da reaguje sa elektrofilnim ugljenikom difenilformamidina²². Proizvod je 5-anilinmetilenski derivat ili, ako se reakcija izvodi u acetanhidridu, 5-N-acetanilinmetilenski derivat. Potrebno je reakcionu smešu zagrevati 3 časa na 140-150 °C (Slika 1.6).

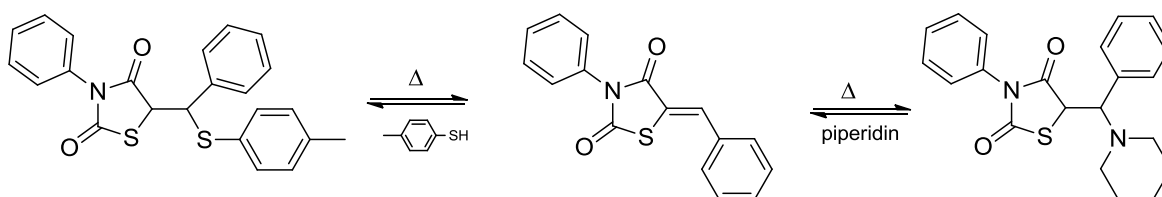


Slika 1.6 Reakcija derivata 2,4-tiazolidindiona sa difenilformamidinom

1.1.3.2 Reakcije egzocikličnog elektrofilnog ugljenikovog atoma

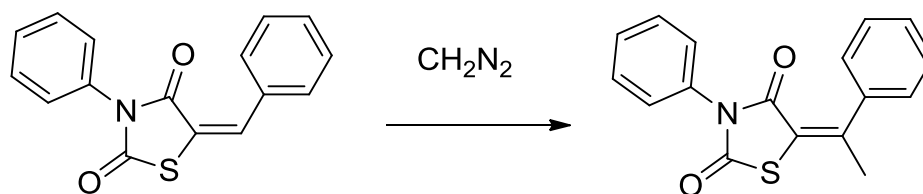
1.1.3.2.1 Adicija na karbonilnu grupu (1,4-adicija)

Pod određenim uslovima na 5-ariliden-3-fenil-2,4-tiazolidindion se adiraju tiokrezol ili piperidin dajući jedinjenja koja disosuju na njihove konstituente iznad temperature topljenja²². Reakcije sa piperidinom se dešavaju na sobnoj temperaturi; na temperaturi refluksa tiazolidinski prsten se raskida i dobija se fenilpiperidilurea (Slika 1.7).



Slika 1.7 Reakcija derivata 2,4-tiazolidindiona sa tiokrezolom i piperidinom

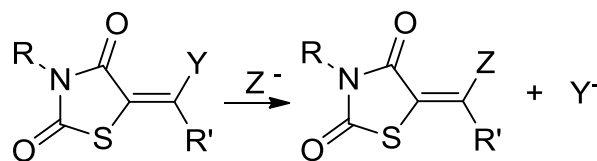
Diazometan, bilo da je u karbenskom ili rezonancionom obliku koji ima slobodan elektronski par na ugljeniku, napada elektrofilni ugljenik 3-aril-5-ariliden-2,4-tiazolidindiona. Stabilan proizvod se dobija migracijom vodonikovog atoma (Slika 1.8).



Slika 1.8 Reakcija sa diazometanom

1.1.3.3 Reakcija S_N2 supstitucije

Reakcije supstitucije se odigravaju kada se na elektrofilnom ugljenikovom atomu nalazi potencijalno nukleofilna grupa (na primer etoksi) koja povećava elektrofilni karakter egzocikličnog etilenskog ugljenika pa se lako odigrava supstitucija drugim anjonom (Slika 1.9).

Slika 1.9 Reakcija S_N2 supstitucije

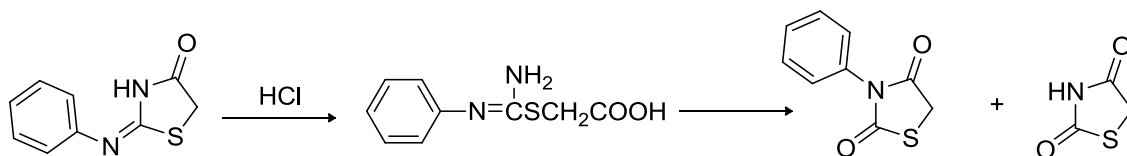
1.1.3.4 Reakcije sa kiselinama i bazama

1.1.3.4.1 Dobijanje soli 2,4-tiazolidindiona

Kisele i bazne osobine 2,4-tiazolidindiona u vodenom rastvoru zavise od prisustva vodonika na azotovom atomu u prstenu²². 2,4-tiazolidindion je slaba kiselina sa jonizacionom konstantom $1,46 \times 10^{-7}$ na $18\text{ }^\circ\text{C}$ i $1,81 \times 10^{-7}$ na $25\text{ }^\circ\text{C}$. Pošto se jonizacione konstante 5,5-disupstituisanih derivata vrlo malo razlikuju u odnosu na nesupstituisano jedinjenje, kiselost je pripisana atomu vodonika koji se nalazi na azotu. Jonizacione konstante 5,5-disupstituisanih derivata se povećavaju sa povećanjem veličine alkil grupe i sa uvođenjem nezasićenosti u alkil grupu.

1.1.3.4.2 Kisela hidroliza

Reakcijom kisele hidrolize 3-fenil-2-fenilimino-4-tiazolidinona dobija se 3-fenil-2,4-tiazolidindion, a ova reakcija se može koristiti za pozicioniranje fenil grupe koja može biti vezana za egzociklični azot ili za azot u prstenu. Međutim, 2-fenilimino-4-tiazolidinon, čija struktura je dokazana alkilovanjem benzilhloridom, daje i 2,4-tiazolidindion i 3-fenil-2,4-tiazolidindion zagrevanjem sa razblaženom azotnom kiselinom. Hidroliza do intermedijera, karboksilne kiseline otvorenog niza, je, verovatno, odgovorna za izolovanje dva proizvoda (Slika 1.10).

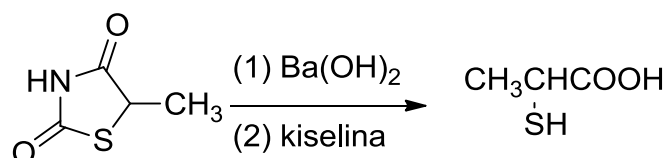


Slika 1.10 Reakcija kisele hidrolize derivata 2,4-tiazolidindiona

Formiranje derivata 5-ariliden-2,4-tiazolidindiona čini tiazolidindionski prsten dovoljno stabilnim da ostaje otporan na kiselu hidrolizu pod blagim uslovima, tako da se reakcija može koristiti za lociranje supstituenata u polaznom jedinjenju.

1.1.3.4.3 Bazna hidroliza

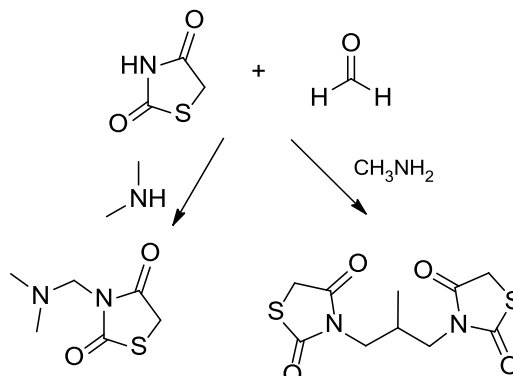
Bazna hidroliza 5-alkil-2,4-tiazolidindiona daje 2-merkaptalkansku kiselinu grupu (Slika 1.11).



Slika 1.11 Reakcija bazne hidrolize derivata 2,4-tiazolidindiona

1.1.3.5 Alkilovanje 2,4-tiazolidindiona

Ako se 2,4-tiazolidindion ili 5-supstituisani derivat pretvori u so i reaguje sa alkil- ili aril-halidima, dolazi do N-metilovanja²². Metalni natrijum u metanolu, kalijum-hidroksid u etanolu, natrijum-hidroksid u vodenom rastvoru, kalijum-karbonat u suvom acetonu ili srebro-nitrat u alkalnom rastvoru su korišćeni za dobijanje soli. Alkil-halidi se mogu dodati direktno alkoholnom rastvoru, ali se bolji prinosi dobijaju ako se so izoluje, suspenduje u dimetilformamidu i tretira alkil-halidom. N-metilovanje se postiže korišćenjem diazometana ili dimetil-sulfata u alkalnom rastvoru. N-supstituisani derivat se dobija ako se 2,4-tiazolidindion ili 5-alkil- ili 5-alkiliden derivat tretira trihlormetilsulfenil-hloridom (Slika 1.12).



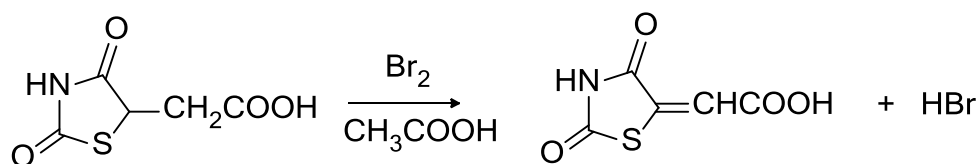
Slika 1.12 Reakcija alkilovanja molekula 2,4-tiazolidindiona

Mannich-ova reakcija se odvija između 2,4-tiazolidindiona, formaldehida i amina. Korišćenjem sekundarnih amina morfolina, piperidina ili dimetilamina, proizvod je 3-aminometil-2,4-tiazolidindion, dok slična reakcija sa metilaminom daje N,N-bis(2,4-tiazolidindion-3-ilmetil)-metilamin.

1.1.3.6 Oksidacija 2,4-tiazolidindiona

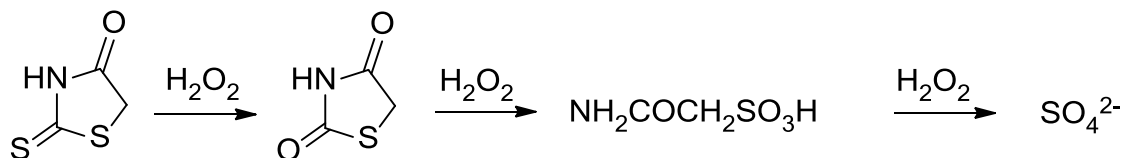
Proizvodi oksidacije 2,4-tiazolidindiona zavise ne samo od grupa vezanih za prsten, već i od hemijske strukture oksidacionog sredstva i od uslova pod kojima vrši napad na tiazolidinski prsten. Primenom drastičnih reakcionih uslova (na primer azotna kiselina), prsten se raskida i dobijaju se neorganski proizvodi, sumporna i azotna kiselina²².

Zagrevanjem 2,4-tiazolidindion-5-etanske kiseline sa bromom uz refluks u rastvoru sirćetne kiseline razvija se bromovodonik i dobija se 5-karboksimetiliden-2,4-tiazolidindion grupa (Slika 1.13).



Slika 1.13 Oksidacija 2,4-tiazolidindion-5-acetatne kiseline bromom u rastvoru sirćetne kiseline

Dodavanjem vodonik-peroksida u rastvor kalijum-karbonata, 2,4-tiazolidindion dolazi do oksidacije i otvaranja prstena pri čemu nastaju sulfoacetamidi, a dejstvom kalijum-permanganata u rastvoru sirćetne kiseline na 3-supstituisane-2,4-tiazolidindione dobijaju se sulfoni.



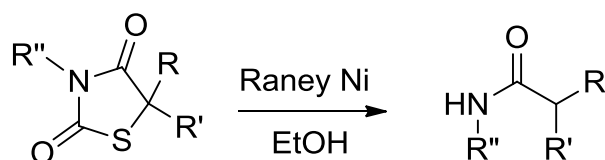
Slika 1.14 Reakcija oksidacije 2,4-tiazolidindiona vodonik peroksidom

Ako se deluje vodonik-peroksidom na rodanin ili njegov 5-alkiliden derivat, prvo dolazi do napada na tionsku grupu, koja se pretvara u karbonilnu, a višak vodonik-peroksida oksiduje dalje 2,4-tiazolidindion do sulfata (Slika 1.14).

1.1.3.7 Redukcija 2,4-tiazolidindiona

1.1.3.7.1 Redukcija Raney niklom

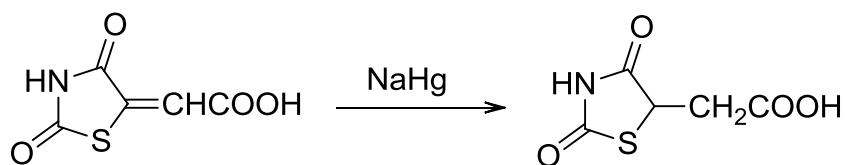
Raney-nikl se koristi za uklanjanje sumpora iz molekula 2,4-tiazolidindiona i određivanje njegove strukture²². Proizvod zavisi od uslova reakcije. U slučaju kada se 2,4-tiazolidindion zagreva uz ključanje u etanolu, dolazi do eliminacije sumpora i nastajanja amida, dok se u vodenom alkalnom rastvoru vrši hidroliza do 2-merkaptokiseline koja prethodi koraku eliminacije sumpora (Slika 1.15).



Slika 1.15 Reakcija redukcije molekula 2,4-tiazolidindiona Raney-niklom

1.1.3.7.2 Ostale reakcije redukcije

Natrijum-amalgam redukuje 5-karboksimetiliden-2,4-tiazolidindion do 5-karboksimetil-2,4-tiazolidindiona. Redukcija 2,4-tiazolidindiona natrijum-amalgamom, natrijumom u ključalom etanolu, ili fosforom i vodonikom daje vodonik sulfid, sirćetnu kiselinu i amonijak (Slika 1.16).



Slika 1.16 Reakcija redukcije derivata 2,4-tiazolidindiona natrijum amalgamom

1.1.4 Biološka aktivnost tiazolidindiona

Molekul 2,4-tiazolidindiona i njegovi derivati predstavljaju veoma važnu i interesantnu grupu molekula zbog toga što pokazuju raznovrsna farmakološke i biološke aktivnosti i pripadaju jedinjenjima koja se intenzivno proučavaju u oblasti medicinske hemije⁶. Tri najpoznatija molekula-*troglipton*, *pioglitazon* i *roziglitazon* (Slika 1.17) se već koriste u kliničkoj praksi kao antidijabetici, s obzirom da povećavaju osetljivost na insulin, preuzimanje i potrošnju glukoze u mišićima i masnom tkivu, što utiče na smanjeno oslobađanje glukoze iz jetre. Osim hipoglikemijske aktivnosti, derivati tiazolidindiona pokazuju i niz drugih bioloških aktivnosti, kao što su antibakterijska^{9,53}, antituberkulozna⁴, antifugalna⁵⁴, antiproliferativna^{11,55}, anti-inflamatorna^{28,56}, a pokazali su se i kao inhibitori enzima aldoza-reduktaze.^{13,15,25,57}

1.1.4.1 Antidijabetska aktivnost TZD derivata

Dijabetes melitus (DM) predstavlja grupu sindroma koji se karakteriše hiperglikemijom. Svetska zdravstvena organizacija (*World Health Organization*, WHO) je proglasila dijabetes melitus epidemijom iako je to neinfektivna bolest. Procenjeno je da 2,3% populacije boluje od ove bolesti sa trendom povećanja od 4-5% svake godine⁵⁸. Klinički, dijabetes se klasifikuje kao tip 1 (insulin-zavisni DM) ili tip 2 (insulin-nezavisni DM) koji se karakteriše rezistencijom na insulin i hiperglikemijom^{29,31}. S obzirom da tiazolidindioni poboljšavaju osetljivost na insulin na potpuno drugačiji način u odnosu na druge oralne hipoglikemijske lekove, postoji veliko interesovanje za njihovu potencijalnu ulogu u lečenju dijabetesa tipa 2⁸.

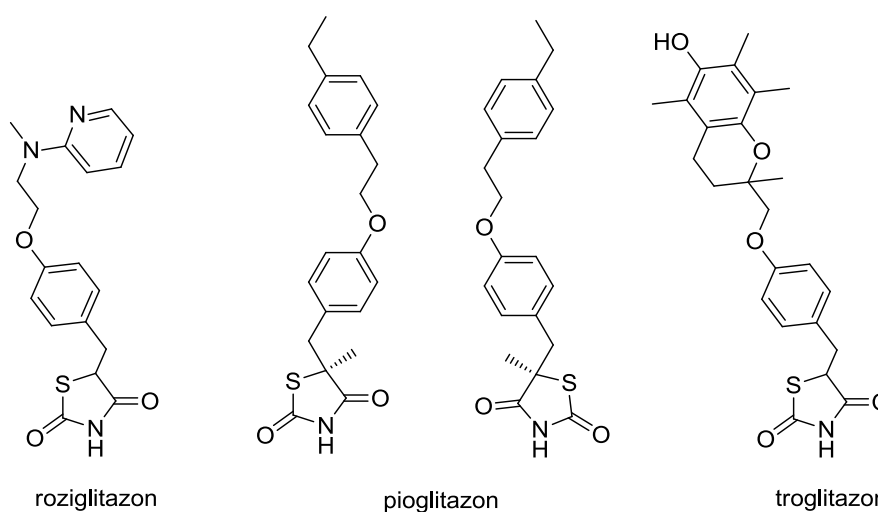
Otkriće tiazolidindiona i značajna rana istraživanja odvijala su se u Japanu. Prvo jedinjenje *ciglitazon*, poboljšao je glikemijsku kontrolu kod životinja koje su pokazivale rezistenciju na insulin, ali mehanizam njegovog dejstva nije objašnjen, a toksičnost je sprečila istraživanja na ljudima. Potom su razvijena jedinjenja koja su pokazivala manju toksičnost kod životinja, a dva bitna otkrića su dovela do bržeg razumevanja njihovog načina delovanja:

- Jako vezivanje za peroksizom proliferator-aktivirane receptore gama (PPAR γ) koji se prvenstveno vezuje za DNK, aktivirajući transkripciju raznih metaboličkih regulatora.
- Poboljšanje osetljivosti na insulin paralelno sa glavnom promenom u metabolizmu masti, uključujući znatno smanjenje koncentracije slobodnih masnih kiselina.

Tri jedinjenja-troglitazon, pioglitazon i roziglitazon-već se primenjuju u kliničkoj praksi i postoji sve više istraživanja koja objašnjavaju mnogobrojne biološke efekte ovih lekova. Međutim, za troglitazon je ustanovljeno da prouzrokuje ozbiljnu toksikaciju jetre, usled čega je povučen sa tržišta. Moguće je da je ova toksikacija povezana sa njegovom strukturom koja je slična vitaminu E. Toksikacija jetre nije uočena kod druga dva molekula, trenutno dostupna leka, roziglitazon i pioglitazon, ali se preporučuju redovne analize parametara jetre. Roziglitazon i pioglitazon proizvode postepeni antiglikemijski efekat koji je često praćen smanjenjem koncentracije insulina i slobodnih masnih kiselina. Trigliceridi se mogu, takođe, smanjiti, dok koncentracije lipoproteinskog holesterola male i velike gustine su nepromenjene ili blago povišene. Dejstvo ovih lekova je takvo da povećavaju efekat smanjenja nivoa glukoze u krvi kada se koriste uz druge antidijabetike. U Evropi, roziglitazon i pioglitazon se mogu primenjivati u kombinaciji sa metforminom ili sulfonilureom, dok u Sjedinjenim Američkim Državama se mogu prepisivati kao monoterapija ili pioglitazon u kombinaciji sa insulinom. Pošto tiazolidindioni prouzrokuju zadržavanje tečnosti, ne primenjuju se kod pacijenata koji pate od srčane insuficijencije.

Dejstvo tiazolidindiona se ostvaruje preko PPAR γ receptora koji posreduju u transkripciji određenih gena koji reaguju na insulin omogućavajući im da poboljšaju ulogu insulina²³. PPAR γ receptori su podfamilija od 48 članova receptora jezgra i regulišu ekspresiju gena kao odgovor na vezivanje liganda. Različite masne kiseline služe kao endogeni ligand za PPAR receptore dok neki članovi superfamilije vezuju žučne kiseline ili sterole. Tri vrste PPAR receptora do danas poznatih označavaju se kao PPAR α , PPAR δ (ili PPAR β) i PPAR γ . Posle vezivanja liganda PPAR receptor podleže specifičnoj konformacionoj

promeninkoja omogućava angažovanje proteina koaktivatora ili više njih. Ligandi se razlikuju po njihovoj sposobnosti da interaguju sa različitim koaktivatorima što objašnjava različite biološke odgovore koji su opaženi²³. PPAR γ regulišu transkripciju gena pomoću dva mehanizma (Slika 1.18). Transaktivacija je DNA zavisna i uključuje vezivanje za elementa PPAR odgovora ciljnih gena i heterodimerizaciju sa retinoidnim X receptorom (RXR). Drugi mehanizam, transrepresija može objasniti antiinflamatorno delovanje PPAR receptora koje uključuje mešanje sa drugim putevima transkripcionih faktora koji su DNA nezavisni.



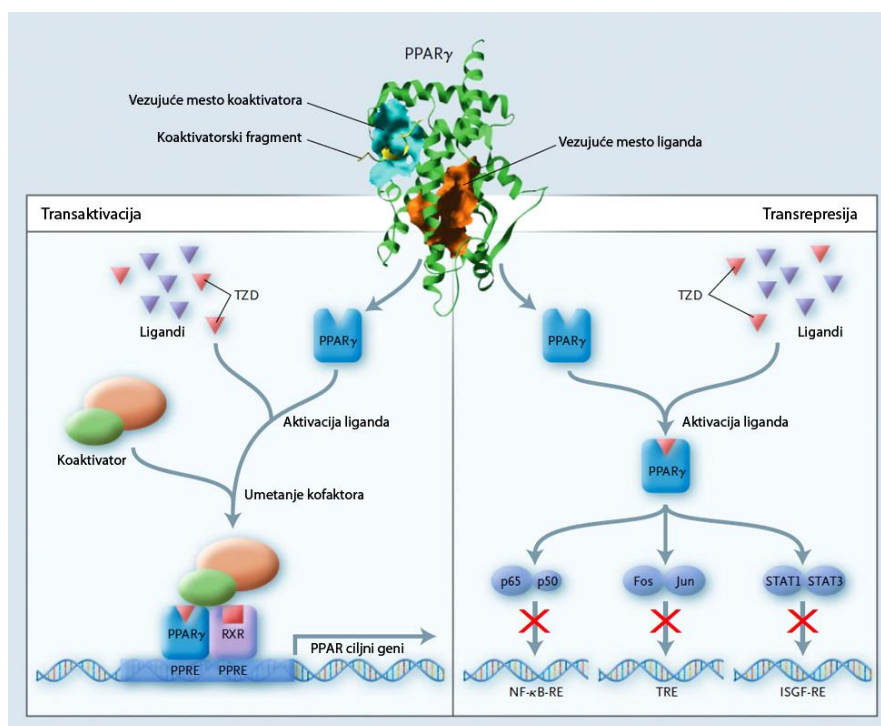
Slika 1.17 Derivati tiazolidindiona koji su pokazuju antidijabetsku aktivnost

PPAR α se ispoljava uglavnom u jetri, srcu, mišićima, kao i u zidu krvnih sudova. Fibrati, kao što su fenofibrat, bezafibrat, ciprofibrat i gemfibrozil deluju kao potpuni ili delimični PPAR α agonisti. Uopšteno, aktivacija PPAR α receptora pojačava oksidaciju slobodnih masnih kiselina, kontroliše ekspresiju višestrukih gena koji regulišu koncentracije lipoproteina i ima antiinflamatorni efekat (Slika 1.18). PPAR α agonisti sprečavaju aterosklerozu kod miševa i ljudi.

PPAR δ se ispoljava u mnogim tkivima, sa najvećom ekspresijom u koži, mozgu i adipoznom tkivu. Kod miševa kod kojih su PPAR δ uklonjeni, ova tkiva pokazuju promene kao što su usporeno zarastanje rana i smanjena mijelinizacija.

PPAR γ se najviše ispoljava u adipoznom tkivu ali se takođe nalazi u beta ćelijama pankreasa, vaskularnom endotelijumu i makrofagima. Njegova ekspresija

je mala u tkivima u kojima se uglavnom ispoljava PPAR γ , kao u jetri, srcu i skeletnim mišićima. Otkriće PPAR γ kao cilja tiazolidindiona je praćeno velikim brojem kliničkih ispitivanja nekoliko agenasa. Januara 1997. godine je odobren prvi derivat tiazolidindiona, *troglipton* kao terapija za snižavanje nivoa glukoze u krvi kod pacijenata koji boluju od dijabetesa tipa 2 u Sjedinjenim Američkim Državama, koji je zatim povučen sa tržišta u martu 2000 zbog hepatotoksičnosti. Trenutno dostupni PPAR γ agonisti, *roziglipton* i *pioglipton* su odobreni 1999. godine.



Slika 1.18 Molekulski mehanizmi biološkog odgovora tiazolidindiona³

Danas, da bi se suzio izbor potencijalno aktivnih molekula, a sa manjim stepenom toksičnosti, pre svega, koriste se QSAR metode kojima se vrši odabir, a različita laboratorijska ispitivanja hipoglikemijske aktivnost se izvode sa pažljivo odabranim i sintetisanim derivatima.^{5,58,59}

1.1.4.2 Antibakterijska aktivnost TZD derivata

U današnje vreme, sve veća otpornost različitih sojeva bakterija na dostupne antibiotike, predstavlja ozbiljan problem u zdravstvu i sve više derivata tiazolidindiona je ispitano i u pogledu njihove antibakterijske i antifungalne

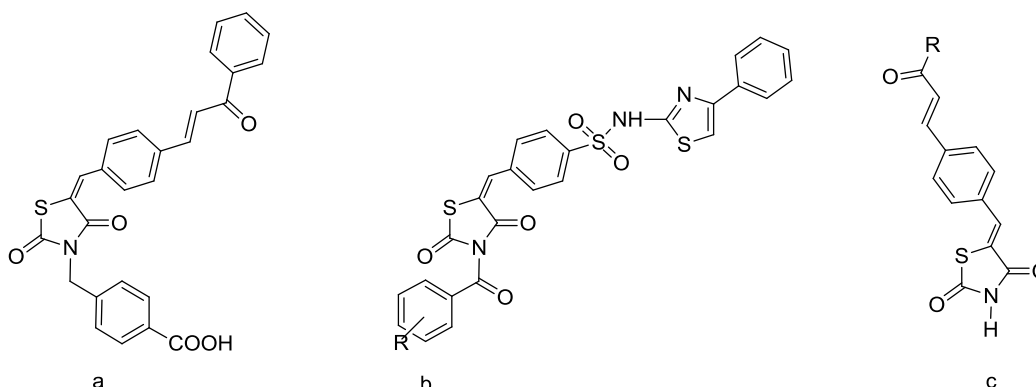
aktivnosti. Skoro da su ispitane modifikacije svih položaja u osnovnom molekulu u cilju postizanja bolje antimikrobne aktivnosti. SAR studije su pokazale da su TZD derivati aktivniji u odnosu na *Gram negativne* nego na *Gram pozitivne* bakterije. Takođe, pokazalo se da su aktivniji oni molekuli sa supstitucijom u N3 položaju i da supstitucija u 5-arilidenskom delu molekula igra značajnu ulogu u poboljšanju antibakterijske aktivnosti (*p*-Cl se pokazao kao najaktivniji u poređenju sa hidrofilnom *p*-OH ili *p*-NO₂ grupom)⁶. Sam 2,4-tiazolidindion se pokazao kao neaktivan dok supstitucija karbonilne grupe tiokarbonilnom povećava aktivnost⁶. Veliki broj istraživanja je pokazao da različiti derivati 2,4-tiazolidindiona pokazuju dobru antibakterijsku i antituberkuloznu aktivnost.

Iz serije halkan derivata 2,4-tiazolidindiona koji su supstituisani benzoovom kiselinom u položaju N3, najaktivnijim se pokazao derivat prikazan na Slici 1.19a koji pokazuje antibakterijsku aktivnost prema najrezistentnijim sojevima bakterija sa minimalnim inhibitorskim vrednostima (MIC) vrednostima od 0,5-2µg/ml, što je osam puta veća aktivnost nego što ima antibiotik Norfloxacin i 64 puta veća od aktivnosti Oxacillin-a. SAR istraživanja su objasnila da karboksilna grupa u *para*-položaju, a hlor, brom i metoksi-grupa u orto-položaju povećavaju aktivnost⁶⁰.

Za mnoge derivate se pokazalo da su aktivni u vezivanju za antibakterijski enzim MurA transferazu ili za Dengue virusnu proteazu^{9,61-63}.

Jedna od serija koja pokazuje dobru antibakterijsku i antituberkuloznu aktivnost je serija koja je dobijena supstitucijom benzoil hloridom u položaju 3 (Slika 1.19b)⁴. Ispitivana jedinjenja iz ove serije su pokazala dobru antimikrobnu aktivnost protiv *Gram-pozitivnih* (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*) *Gram-negativnih* (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*) sojeva bakterija, a i protiv *Mycobacterium tuberculosis*. Takođe, serija derivata 4-((2,4-dioksotiazolidin-3-il)metil)benzoive kiseline (Slika 1.19c) je ispitivana *in vitro* u pogledu njihove antimikrobne i citotoksične aktivnosti i pokazano je da većina jedinjenja iz serije pokazuju značajnu aktivnost dok derivat sa fluoro-supstituentom na fenilnom prstenu i derivat sa tri metoksi grupe pokazuju najizraženiju aktivnost širokog opsega protiv sledećih sojeva bakterija *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* i antifungalnu aktivnost protiv sojeva

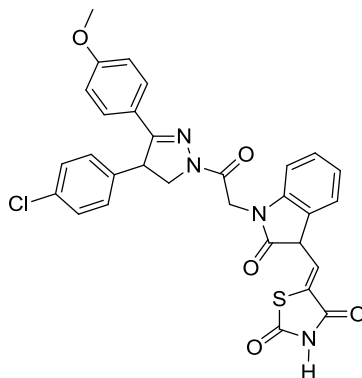
gljivica *Candida albicans*, *Asperigillus flavus*, *Asperigilus niger* i *Cryptococcus neoformans*⁵⁴.



Slika 1.19 Strukture TZD derivata koji pokazuju antibakterijsku aktivnost

1.1.4.3 Antiproliferativna aktivnost TZD derivata

Antiproliferativna aktivnost jedinjenja koja sadrže u svojoj strukturi tiazolidindionski prsten je potvrđena za mnoge vrste kancera⁵⁵. U literaturi se navode podaci da je primećeno da se antiproliferativna aktivnost povećava kada su u molekulu tiazolidindiona na fenilnom prstenu prisutne elektron-donorske grupe, dok se u prisustvu elektron-akceptorskih grupa, kao što su cijano, fluoro i CF₃-supstituenti, aktivnost smanjuje. Veliki broj derivata izatina i tiazolidindion je ispitan u pogledu antiproliferativne aktivnosti i afiniteta prema tirozin-kinazi što ukazuje na njihov potencijal za nove antikancer agense. Najveću aktivnost je pokazao derivat dobijen reakcijom 1,3-dihidroindol-2-ona sa 3,5-diaril-4,5-dihidropirazolinom (Slika 1.20)⁶.



Slika 1.20 Derivat tiazolidindiona koji pokazuje antiproliferativnu aktivnost

1.2 Korelaciona analiza u organskoj hemiji

Kvantitativni odnosi strukture i reaktivnosti organskih molekula su oduvek predstavljali izazov. Kinetički eksperimenti govore koji su molekuli uključeni u mehanizam pre i/ili za vreme koraka koji određuje brzinu hemijske reakcije i na osnovu tih rezultata mogu se isključiti mehanizmi koji ne slede utvrđeni zakon brzine date hemijske reakcije. Međutim, kinetički rezultati nam ne govore o prirodni intermedijera, niti ukazuju koje veze se raskidaju ili stvaraju za vreme reakcije. Do tih informacija dolazimo primenom drugih metoda fizičke organske hemije, kao što je **linearna korelacija slobodne energije** (*linear free energy relationship* - LFER), koja daje informacije o strukturi aktiviranog kompleksa. Dublja analiza strukture prelaznog stanja se dobija proučavanjem efekata supstituenata. **Supstituent** je bilo koja grupa na molekulu, a **efekat supstituenta** je način na koji se menja reaktivnost molekula kada se menja supstituent.

1.2.1 Efekti supstituenata i linearna korelacija slobodnih energija

Proučavanja efekata supstituenata⁶⁴ su veoma značajna za fizičku organsku hemiju jer, kada se pažljivo primene, možemo odrediti kako se reakciona slobodna energija i slobodna energija aktivacije menjaju u funkciji hemijske strukture. Eksperimenti mogu biti postavljeni tako da prate promenu naelektrisanja duž reakcione koordinate menjanjem funkcionalnih grupa, npr. zamenom elektron-donorske grupe elektron-akceptorskom. U slučaju da se formira pozitivno naelektrisanje u koraku koji određuje brzinu reakcije, susedna elektron-donorska grupa će stabilizovati prelazno stanje i ubrzavati reakciju. U suprotnom, elektron-akceptorska grupa bi destabilizovala prelazno stanje i usporavala reakciju. Slično se dešava i u slučaju ravnoteže. Proučavanje odnosa strukture i reaktivnosti organskih molekula zasniva se na linearnim korelacijama promene slobodne energije aktivacije (LFER), odnosno promene slobodne energije reakcije prouzrokovane supstituentom, i parametara koji opisuju elektronske karakteristike supstituenta. Promena supstituenta u molekulu reaktanta ili rastvarača može uticati i na sterno nagomilavanje, solvataciju, sposobnost odlazeće grupe, nukleofilnost, kiselost ili baznost i na druge hemijske osobine. Priroda

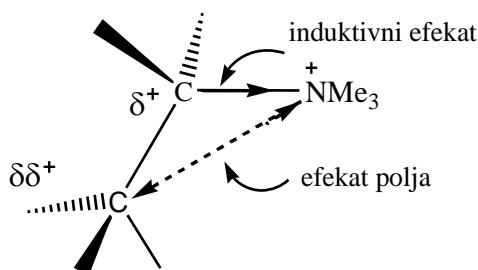
odnosa **struktura-reaktivnost** često daje veoma bitne informacije o mehanizmu reakcije, što je važno za fizičku organsku hemiju.

1.2.1.1 Poreklo efekata supstituenata

Uticao molekulske strukture na reaktivnost najjednostavnije se može posmatrati kao uticaj strukture na raspodelu elektronske gustine, kako u osnovnom stanju molekula, tako i u toku reakcije⁶⁵. Raspodela elektronske gustine u molekulu može biti posledica delovanja tri efekta: polarnog (induktivni efekat i efekat polja), rezonancionog i sternog. Molekulske orbitale se prostiru preko svih atoma u molekulu. Kada je prisutan supstituent, formiraju se nove molekulske orbitale koje uključuju i atomske orbitale supstituenta. Iako se ova teorija uspešno koristi za analiziranje efekata supstituenata, postoje poteškoće u prikazivanju lokalizovanih promena koje potiču od promene supstituenta, tako da se efekti supstituenata skoro uvek tumače kombinacijom ove dve teorije.

Induktivni efekat (I), predstavlja sposobnost atoma ili grupe atoma da privlače ili odbijaju elektrone kroz σ veze. +I predstavlja elektron-donorski, -I elektron-akceptorski induktivni efekat.

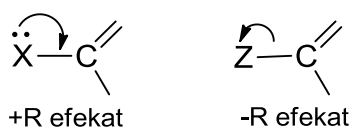
Postoje dva mehanizma delovanja induktivnog efekta supstituenata. Klasični induktivni efekat predstavlja polarizaciju kroz sigma veze ugljenikovog niza i opada sa rastojanjem, tako da je posle trećeg ugljenikovog atoma praktično zanemarljiv. Drugi tip induktivnog efekta, poznat pod nazivom efekat polja deluje kroz prostor, nezavisno od elektronskog sistema u molekulu. Eksperimentalno, međutim, ova dva efekta je vrlo teško razlikovati, pa su oba komponente I efekta (Slika 1.21).



Slika 1.21 Mehanizam prenošenja induktivnog efekta $-N^+Me_3$ supstituenta

Atomske grupe koje privlače elektrone jače od atoma vodonika imaju negativni induktivni efekat, a najjači efekat imaju grupe u kojima se razvija pozitivno naelektrisanje. Suprotno, supstituenti koji povećavaju elektronsku gustinu imaju pozitivni induktivni efekat, npr. alkil grupe koje pokazuju mali +I. Uopšte, što je supstituent udaljeniji od reakcionog centra, to je njegov induktivni efekat manji.

Rezonancioni efekat (R) predstavlja sposobnost atoma ili grupe atoma da smanjuje ili povećava elektronsku gustinu kroz sistem π -veza. Mnogi supstituenti imaju veći efekat kada se nalaze u para nego u meta položaju, što ukazuje na konjugaciju kao mehanizam prenošenja ovog efekta. Obeležava se kao „+R efekat“ ako supstituent povećava elektronsku gustinu na reakcionom centru i kao „-R efekat“ ako je smanjuje:

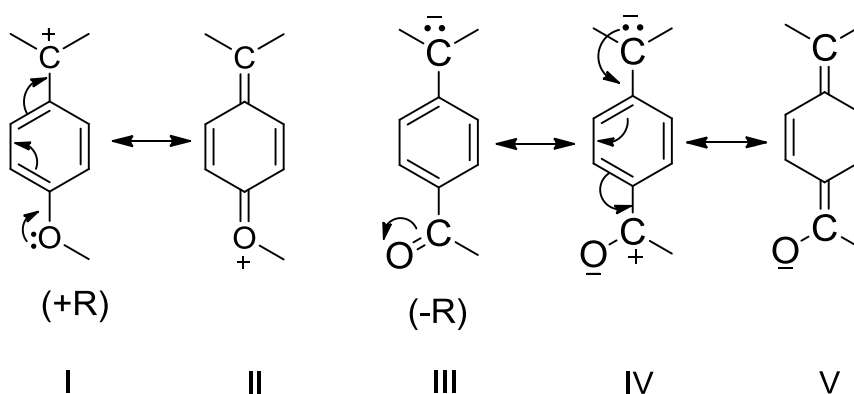


Da bi pokazivao rezonantni efekat supstituent mora imati p - ili π -orbitale koje su na raspolaganju za konjugaciju sa π -molekulskim orbitalama aromatičnog sistema. Postoje dve mogućnosti:

- Supstituent X- je elektron-donor i ima slobodni elektronski par ili π - elektrone na atomu koji je direktno vezan za prsten, kao npr:

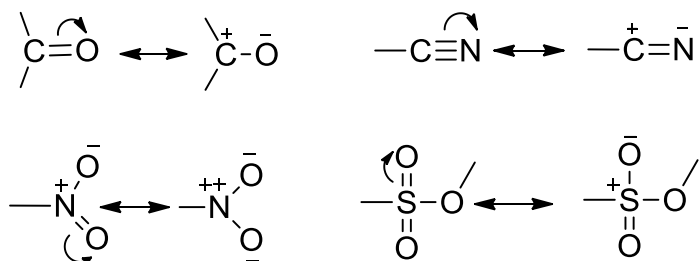


Svi ovi supstituenti pokazuju +R efekat koji stabilizuje akceptorski centar (Slika 1.22; rezonancione strukture I-II)



Slika 1.22 Rezonancioni efekat

- Supstituent Z ima π -akceptorski centar vezan za prsten, obično nema prazne vezivne p -orbitale što znači da predstavlja elektron-akceptorsku grupu koja odaje π -elektrone susednom hetero atomu, pa se u rezonancionoj strukturi razvija pozitivno naelektrisanje na atomu vezanom za prsten (Slika 1.22; rezonancione strukture III-V). Na primer:



Sve ove grupe teže da prihvate elektrone i stabilizuju elektron-donorski centar. (tj. ugljenik vezan za prsten poprima delimično karbanjonski karakter), što pokazuje rezonanciona struktura V na Slici 1.22. Jače $-R$ interakcije se javljaju u *orto*- ili *para*-položaju (Slika 1.22; rezonanciona struktura V).

Zaključak je da ne postoji suštinska razlika između ove dve mogućnosti; u svakom slučaju postoji prenos naelektrisanja konjugacijom između dva centra, a razlika između $+R$ i $-R$ efekta zavisi samo od toga koji je deo molekula supstituent, a koji reakcioni centar.

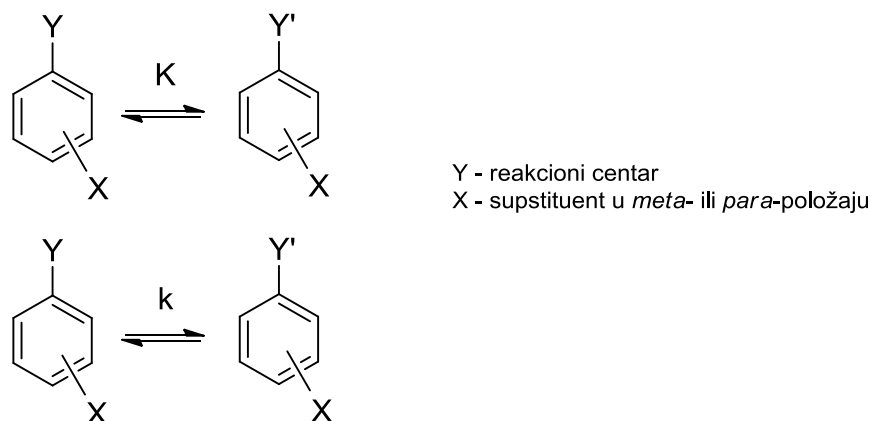
Sterni efekat može značajno uticati na brzinu hemijske reakcije, kao i na konformacije molekula. Veliki atomi ili grupe atoma utiču na sudare između molekula, često onemogućavajući efikasne sudare pri kojima dolazi do reakcije. Na primer, S_N2 reakcija se usporava usled sternih efekata sa povećanjem supstitucije na ugljeniku ili odlazećoj grupi.

1.2.2 Hammett-ova jednačina

Hammett-ova jednačina⁶⁴, zajedno sa svim modifikacijama koje su usledile kao posledica specifičnosti izučavanih sistema, predstavlja osnovu za uspostavljanje kvantitativne veze (korelacije) između strukture i reaktivnosti organskih molekula. Objašnjenje intramolekulskih interakcija elektronskog ili sternog tipa, a posebno načina na koji supstituenti utiču na brzinu reakcije ili položaj ravnoteže, kao i proučavanje reakcionog mehanizma uz primenu drugih fizičko-hemijskih

metoda, su neke metode primene Hammett-ove jednačine i njenih modifikovanih oblika.

Korelaciona analiza u organskoj hemiji je počela uveliko da se koristi kada je ranih tridesetih godina ovog veka L.P. Hammett^{66,67} otkrio da se termodinamička ili kinetička ponašanja mnogih sistema tipa mogu korelisati jednačinama 1.1. ili 1.2. koje su danas poznate kao Hammett-ove jednačine (Slika 1.23).



Slika 1.23 Tipovi aromatskih sistema koje je izučavao L.P. Hammett

$$\log \frac{K}{K_0} = \rho\sigma \quad (1.1)$$

$$\log \frac{k}{k_0} = \rho\sigma \quad (1.2)$$

Simboli K i k predstavljaju konstantu ravnoteže i konstantu brzine reakcije ispitivanih jedinjenja sa supstumentima, a K_0 i k_0 odgovaraju konstanti ravnoteže i konstanti brzine reakcije za nesupstituisani sistem odnosno za supstituent H. Reakciona konstanta ρ je merilo osetljivosti reakcije ili ravnoteže na efekte supstituenta i konstantna je za određenu reakciju i uslove u kojima se reakcija izvodi (temperatura, rastvarač) a nezavisna je od prirode supstituenta. Konstanta supstituenta σ isključivo zavisi od prirode supstituenta i njegovog položaja na jezgru, a nezavisna je od tipa reakcije.

Hammett-ova jednačina ne može da se primeni na sisteme u kojima se supstituent na jezgru nalazi u *orto*-položaju u odnosu na reakcioni centar. S obzirom na blizinu supstituenta i reakcionog centra na reaktivnost ovakvih

sistema utiču sterni ili direktni polarni efekti, koji mogu delimično ili potpuno onemogućiti razmatranje kvantitativnog uticaja elektronskih efekata supstituenata na reakcioni centar. Analogno pomenutom, alifatski sistemi ne mogu se korelisati Hammett-ovom jednačinom zbog pojave slobodne rotacije koja uzrokuje čitav niz mogućih konformacija, a samim tim i potencijalnih sternih efekata ostatka molekula na reakcioni centar.

Hammett-ova jednačina je primer linearne korelacije slobodne energije (LFER). Kako su konstanta ravnoteže i konstanta brzine reakcije proporcionalne promeni slobodne Gibbs-ove energije za reakciju i ravnotežu, sledi da je:

$$\log K - \log K_0 = \frac{-\Delta\Delta G^\theta}{2,303RT} \quad (1.3)$$

$$\log k = \log \left(\frac{k_B T}{h'} \right) - \frac{\Delta G^\ddagger}{2,303RT} \quad (1.4)$$

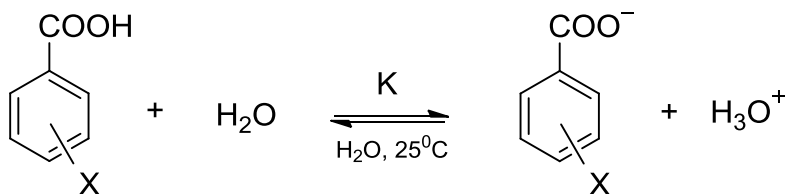
pa se jednačine 1.1 i 1.2 mogu napisati u obliku:

$$\log \frac{K}{K_0} = \log K - \log K_0 = \frac{-\Delta\Delta G^\theta}{2,303RT} = \rho\sigma \quad (1.5)$$

$$\log \frac{k}{k_0} = \log k - \log k_0 = \Delta\Delta G^\ddagger / 2,303RT = \rho\sigma \quad (1.6)$$

Simbol $\Delta\Delta G$ predstavlja razliku između promene slobodne Gibbs-ove energije za reakciju supstituisanog i nesupstituisanog sistema; R je univerzalna gasna konstanta; T je radna temperatura; k_B je Bolcman-ova konstanta; h' je Planck-ova konstanta; ΔG^\ddagger je standardna promena slobodne energije aktivacije i ΔG^θ - standardna promena slobodne energije ravnoteže.

Reakciju disocijacije *meta*- i *para*-supstituisanih benzoevih kiselina u vodi na temperaturi od 25 °C Hammett je predložio kao model reakciju za izračunavanje konstanti supstituenata σ . Pomenuta disocijacija prikazana je ravnotežom na Slici 1.24:



Slika 1.24 Reakcija disocijacije *meta*- i *para*-supstituisanih benzoevih kiselina na 25 °C u vodi kao rastvaraču

Kako se radi o model reakciji, usvojena je vrednost reakcione konstante $\rho=1$, pa jednačina 1.1 dobija oblik za određivanje vrednosti konstanti supstituenta:

$$\sigma_x = \log K - \log K_0 = -pK_a + (pK_a)_0 \quad (1.7)$$

Konstante supstituenata σ_x definisane su kao razlike između pK_a vrednosti benzoeve kiseline i pK_a vrednosti *meta*- i *para*-supstituisanih benzoevih kiselina. Dogovorno uzeta vrednost za supstituent H za posmatranu disocijaciju nesupstituisane benzoeve kiseline, a na osnovu jednačine 1.7 je $\sigma_x = 0$ kao referentna vrednost.

Elektron-akceptorske grupe svojim elektronskim efektom povećavaju vrednost konstante ravnoteže K_a jer stabilizuju karboksilatni anjon, pa je numerička vrednost pK_a manja, odnosno vrednosti σ_x su pozitivne. Analogno pomenutom, elektron-donorski supstituenti imaju negativne vrednosti σ_x .

1.2.2.1 Reakciona konstanta, ρ

Reakciona konstanta ρ predstavlja meru osetljivosti reakcije ili ravnoteže na efekte supstituenata. Velike vrednosti ρ , bilo pozitivne ili negativne, ukazuju na značajne promene naelektrisanja na reakcionom centru, odnosno, znače da je uticaj supstituenta na reakciju veliki.

Na osnovu predznaka i vrednosti konstante ρ možemo da zaključimo (Tabela 1.1) za određenu ispitivanu reakciju ili ravnotežu, da ako je ona pozitivna vrednost u prelaznom stanju dolazi do povećanja elektronske gustine na reakcionom centru. To znači da takvu reakciju ili ravnotežu favorizuju elektron-akceptorski supstituenti, a usporavaju je elektron-donorski supstituenti.

Tabela 1.1 Odabrane vrednosti^{68,69} konstante ρ

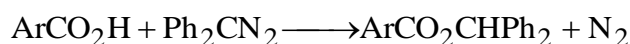
Reakcija ravnoteže	Rastvarač, temperatura	ρ
$\text{ArCO}_2\text{H} \rightleftharpoons \text{ArCO}_2^- + \text{H}^+$	H_2O , 25 °C	1,00
$\text{ArCH}_2\text{CO}_2\text{H} \rightleftharpoons \text{ArCH}_2\text{CO}_2^- + \text{H}^+$	H_2O , 25 °C	0,49
$\text{ArOH} \rightleftharpoons \text{ArO}^- + \text{H}^+$	H_2O , 25 °C ^a	2,11
$\text{ArNH}_3^+ \rightleftharpoons \text{ArNH}_2 + \text{H}^+$	H_2O , 25 °C ^a	2,94
$\text{ArCO}_2\text{Et} + \text{OH}^- \rightarrow \text{ArCO}_2^- + \text{EtOH}$	85% EtOH, 25 °C	2,54
$\text{ArNH}_2 + \text{PhCOCl} \rightarrow \text{ArNHCOPh} + \text{HCl}$	C_6H_6 , 25 °C ^a	-3,21
$\text{ArCOCl} + \text{PhNH}_2 \rightarrow \text{ArCONHPh} + \text{HCl}$	C_6H_6 , 25 °C ^a	1,18
$\text{ArCMe}_2\text{Cl} \rightarrow \text{ArC}^+\text{Me}_2 + \text{Cl}^-$	90% Me_2CO , 25 °C ^b	-4,54
$\text{ArCH}_3 + ^-\text{CCl}_3 \rightarrow \text{ArC}^-\text{H}_2 + \text{CHCl}_3$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}$, 50 °C ^b	-1,46

^a zahteva upotrebu σ^- ; ^b zahteva upotrebu σ^+

Vrednosti ρ su negativne za reakcije kod kojih u prelaznom stanju dolazi do smanjenja elektronske gustine na reakcionom centru, pa ih ubrzavaju elektron-donori.

Grafičkim predstavljanjem jednačine 1.1 i 1.2 dobija se prava linija sa odsečkom $\log K_0$, odnosno $\log k_0$ na ordinati, a nagib prave predstavlja vrednost konstante ρ . U praksi se dešava da zavisnosti 1.1 i 1.2 odstupaju od linearnosti, što može biti posledica eksperimentalne greške ili specifičnog ponašanja supstituenta.

Reakciona konstanta ρ zavisi od prirode i dužine bočnog niza. Reakcije koje su najčešće korišćene za proučavanje ovih efekata su jonizacije karbonskih kiselina, bazne hidrolize njihovih estara, kao i njihove reakcije sa difenildiazometanom:



Kod ovih reakcija uvođenje svake $-CH_2-$ grupe u bočni niz, smanjuje vrednost ρ za faktor 0,4-0,5, odnosno, reakcija postaje manje osetljiva na prisustvo supstituenata. Kroz konjugovani bočni lanac efekti supstituenata se bolje prenose nego kroz zasićeni sistem ugljeničnih veza.

Priroda rastvarača, takođe, utiče na vrednost reakcione konstante. Eksperimentalno je utvrđeno da vrednost konstante ρ opada sa porastom dielektrične konstante rastvarača, što odgovara smanjenju značaja elektrostatičkih sila, dakle polarnih efekata supstituenata u sredini visoke dielektrične konstante. Za jednostavne sisteme moguće je uspostaviti linearnu zavisnost ρ sa $1/D$. U složenijim sistemima česta su odstupanja od ove linearnosti s obzirom na svu kompleksnost uticaja rastvarača.

U velikom broju ispitivanih reakcionih serija pokazalo se da je konstanta ρ obrnuto srazmerna temperaturi (T). Dakle, porast temperature uzrokuje smanjenje vrednosti reakcione konstante.

1.2.2.2 Konstante supstituenata σ

1.2.2.2.1 Osnovne konstante supstituenata

Konstante supstituenata σ_m i σ_p , određene na osnovu reakcije disocijacije *meta*- i *para*- supstituisanih benzoevih kiselina u vodi na 25 °C pri $\rho = 1$, nazivaju se Hammett-ove σ konstante, odnosno, osnovne konstante supstituenata. One izražavaju ukupan elektronski efekat supstituenata, koji se manifestuje kroz rezonancioni i polarni efekat.

Rezonancioni efekat (R) uključuje direktan transfer naelektrisanja između aromatskog prstena i supstituenata preko π -elektronskog sistema. Hiperkonjugacione interakcije, takođe, su obuhvaćene ovim efektom.

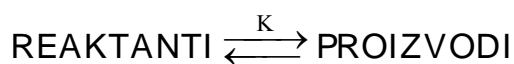
Polarni efekat izražava promenu elektronskog ponašanja ostatka molekula, prouzrokovan dipolom C–X veza (C-ugljenikov atom iz prstena, X - supstituent na prstenu). Polarni efekti mogu se svrstati u dve glavne grupe: induktivni efekat (I) i efekat polja (F). Induktivni efekat deluje duž σ veze i zavisi od elektronegativnosti supstituenta, koji stvara parcijalno naelektrisanje na ugljenikovom atomu za koji je vezan, a ono dalje izaziva polarizaciju narednih σ

veza tako da je ograničenog dometa. Ranije se pretpostavljalo da je ovaj efekat kroz direktnu vezu dominantan. Međutim, danas je jasno da je u ukupnom polarnom efektu značajan doprinos efekta polja koji podrazumeva prostornu polarizaciju reakcionog centra od strane dipola supstituenta. Najjasnije predstave za iznetu tvrdnju došle su na osnovu poređenja jedinjenja u kojima su supstituenti razdvojeni od reakcionog centra istim brojem veza (što obezbeđuje konstantnost induktivnog efekta) koje su različite prostorne orijentacije. Iako efekat polja zavisi od geometrije molekula, a induktivni efekat samo od vrste veza, eksperimentalno se ova dva polarna efekta teško mogu razlikovati pa se obično proučavaju zajedno.

1.2.2.2.2 Konstante σ^0

Elektronska interakcija između supstituenta i benzolovog jezgra oseća se na reakcionom centru. U nekim sistemima, međutim, moguća je direktna rezonanciona interakcija između supstituenata i reakcionog centra. Za ovakve sisteme Hammett-ova korelacija nije zadovoljavajuća ako se primene osnovne konstante supstituenata σ_m i σ_p . Tako se ukazala potreba za uvođenjem novih konstanti σ . Proučavanje reaktivnosti bočnog lanca u uslovima kada je direktna konjugacija nemoguća (što se postiže uvođenjem jedne ili dve metilenske grupe između prstena i reakcionog centra) zahtevalo je uvođenje novih konstanti σ^0 koje će prikazivati prigušenje efekata supstituenata kroz metilensku grupu.

Treba istaći da direktna konjugacija nije sama po sebi uzrok razlike između vrednosti σ i σ^0 . Neophodnost modifikovanja σ vrednosti, u bilo kom smislu, proizilazi iz različitog doprinosa direktne konjugacije različitim stranama termodinamičke ravnoteže:



ili između osnovnog i prelaznog stanja kinetičke reakcije prikazane reakcijom²⁴:



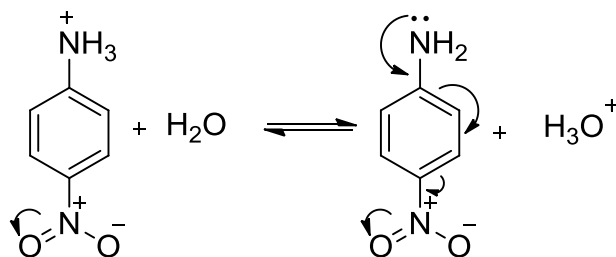
Ukoliko je direktna konjugacija supstituenta i reakcionog centra prisutna u istom iznosu na obe strane ravnoteže ona je neće remetiti odnosno neće imati

udela u konstantama K i $K^\#$, te neće doprinosti promeni veličine efekta supstituenta⁷⁰. S obzirom da se razlike u vrednostima σ i σ° javljaju zahvaljujući rezonancionom efektu, može se reći da svi *meta*-supstituenti, kao i većina *para*-supstituenata, imaju identične vrednosti σ i σ° . Znatnija odstupanja se javljaju u slučaju *para*-supstituenata sa izrazitim +R efektom (-OMe, -NH₂, -NMe₂). Konstante σ° odredio je Taft⁷¹ na osnovu modela reakcije disocijacije supstituisanih fenilsirćetnih kiselina, odnosno saponifikacije etilestara supstituisanih fenilsirćetnih kiselina.

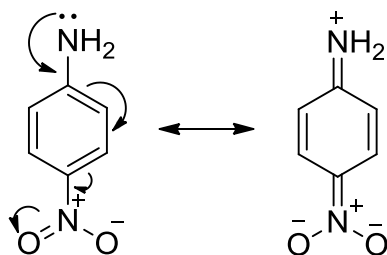
1.2.2.2.3 Konstante σ^- i σ^+

Već je ranije istaknuto da izvesni *para*-supstituenti sa značajnim -R ili +R efektom, u nekim reakcionim serijama pokazuju značajna odstupanja od Hammett-ove jednačine. Sam Hammett je ukazao na protivrečnost u ponašanju *para*-elektron-akceptora⁷² poput -NO₂ i -CN grupe u reakcijama disocijacije aniliniumovog jona i fenola u vodi na 25 °C. Izračunate vrednosti konstanti σ_x na osnovu eksperimentalno određenih pKa vrednosti u ovim sistemima bile su veće u odnosu na izračunate σ vrednosti za reakciju disocijacije *para*-supstituisanih benzoevih kiselina. U istim reakcionim sistemima svi *meta*-supstituenti kao i *para*-elektron-donori ponašali su se očekivano, tj. nije bilo odstupanja od linearnosti kod zavisnosti $\log(K_x/K_H)$ sa σ_x .

Ova odstupanja mogu se objasniti postojanjem direktne konjugacije između *para*-supstituenata i reakcionog centra. Tako, slobodne baza, *p*-nitroanilin u reakciji jonizacije dodatno je stabilizovan direktnom konjugacijom između amino i nitro grupe, što nije slučaj kod *p*-nitroaniliniumovog jona (Slika 1.25 i 1.26):

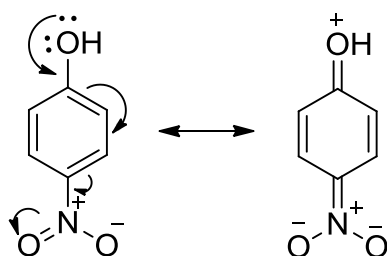


Slika 1.25 Jonizacija *p*-nitroaniliniumovog jona.

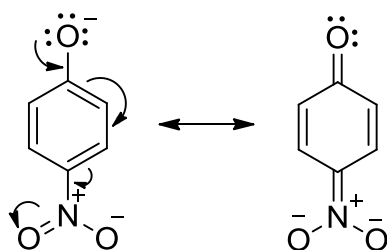


Slika 1.26 Direktna kojugacija u molekulu *p*-nitroanilina.

U slučaju jonizacije *p*-nitrofenola direktna kojugacija je moguća i kod *p*-nitrofenola (Slika 1.27) i kod *p*-nitrofenolatnog anjona (Slika 1.28), s tim što je izraženija kod *p*-nitrofenolatnog anjona.



Slika 1.27 Direktna kojugacija u molekulu *p*-nitrofenola.



Slika 1.28 Direktna kojugacija kod *p*-nitrofenolatnog anjona.

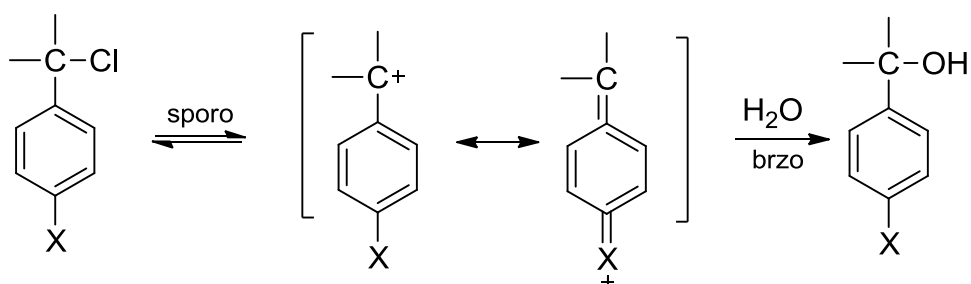
Otuda je *p*-NO₂ efikasniji elektron-akceptor u reakciji disocijacije anilinjumovog katjona i fenola nego u reakciji disocijacije *p*-nitrobenzoeve kiseline, gde se rezonancioni efekat *p*-NO₂ grupe prenosi samo do ugljenika u prstenu za koji je vezan reakcioni centar, a prevashodno induktivno do karboksilne grupe.

Ovo su primeri reakcionih sistema u kojima, zbog direktne kojugacije *para*-supstituenta sa elektron bogatim reakcionim centrom⁷³, dolazi do odstupanja

vrednosti σ_p elektron-akceptorskih supstituenata od Hammett-ovih vrednosti. Ovakvi i slični slučajevi zahtevaju uvođenje novih σ konstanti koje se obeležavaju sa σ^- i predstavljaju tako zvane nukleofilne konstante supstituenata.

Kao model reakcija za izračunavanje konstanti σ^- poslužila je reakcija disocijacije *meta*- i *para*-supstituisanih anilinium katjona^{74,75}, odnosno one su izračunate na osnovu ρ vrednosti dobijenih za *meta*- ili *para*-supstituisane derivate sa elektron-donorskim supstituentima i eksperimentalno određenim pK_a vrednostima za elektron-akceptorske supstituente u *para*-položaju.

U reakcionim sistemima u kojima je razlog odstupanja vrednosti σ kod *p*-elektron-donorskih supstituenata poput $-\text{NH}_2$, $-\text{OMe}$ itd. od Hammett-ovih σ vrednosti njihova direktna rezonanciona interakcija sa elektron-deficitarnim reakcionim centrom⁷⁶, uvode se tako zvane elektrofilne konstante supstituenata i obeležavaju se sa σ^+ . Reakcija koja se koristi za definisanje σ^+ je reakcija solvolize 2-aril-2-hlorpropana $\text{S}_{\text{N}}1$ mehanizmom na temperaturi od 25 °C u 90% acetonu kao rastvaraču⁷⁷ (Slika 1.29).



Slika 1.29 Reakcija $\text{S}_{\text{N}}1$ solvolize 2-aril-2-hlorpropana na 25^o C u 90% acetonu koja se koristi za definisanje σ^+ vrednosti (u prisustvu *para*-supstituenata sa +R efektom)

Vrednosti σ^+ izračunavaju se na osnovu vrednosti ρ dobijenih za *meta*-supstituisane derivate i eksperimentalno određenih vrednosti konstanti solvolize *para*-supstituisanih derivata.

Upotreba σ^+ i σ^- konstanti proširuje primenu Hammett-ove jednačine na mnoštvo reakcionih sistema za koje, na osnovu ovih konstanti, dobijamo informaciju o prirodi prelaznog stanja. Potreba za primenom σ^+ i σ^- ukazuje na znatnu delokalizaciju naelektrisanja.

1.2.3 Modifikovana Hammett-ova jednačina

Pokušaj da se fenomen direktne rezonancione interakcije supstituenata i reakcionog centra koreliše pomoću izabranih konstanti σ , σ^+ ili σ^- često daje ograničene rezultate. Doprinos rezonancionog efekta supstituenta, koji je u vezi sa njegovim induktivnim efektom, neprekidno se menja kako se menja kvalitativna potreba reakcionog centra za elektronima, odnosno u zavisnosti da li je on bogat ili siromašan sa elektronima. Shodno tome, za svaki supstituent koji pokazuje izvestan rezonancioni efekat možemo očekivati čitavu skalu konstanti supstituenata i to ne samo parove izolovanih vrednosti σ^+ , σ za +R ili σ^- , σ za -R supstituyente.

Yukawa i Tsuno⁷⁸⁻⁸⁰ predložili su jednačinu oblika:

$$\log \frac{k}{k_0} = \rho[\sigma + r(\sigma^+ - \sigma)] \quad (1.8)$$

gde ρ predstavlja reakcionu konstantu, vrednosti σ su Hammett-ove konstante, vrednosti σ^+ su Brown-ove konstante, a nova konstanta r predstavlja kvantitativnu meru rezonantne interakcije supstituenata i reakcionog centra, s obzirom da vrednost $(\sigma^+ - \sigma)$ direktno zavisi od stepena elektrofilnosti reakcionog centra. Vrednost $(\sigma^+ - \sigma)$ jednaka je nuli za sve meta-supstituyente osim za one sa izrazitim +R efektom.

Ova jednačina sadrži u sebi višestruku linearnu korelaciju $\log k$ sa vrednostima σ i $(\sigma^+ - \sigma)$. Ako je $r = 0$ dobija se klasična Hammett-ova zavisnost; za $r = 1$ imamo isključivu korelaciju sa σ^+ vrednostima; za $r > 1$ u pitanju su reakcije u kojima je reakcioni centar više elektron-deficitaran nego u slučaju solvolize 2-aril-2-hlorpropana na 25 °C u 90% acetonu.

Yoshioka i saradnici⁸¹ predložili su analognu jednačinu za slučaj povećane uloge rezonancije u stabilizaciji negativnog naelektrisanja:

$$\log \frac{k}{k_0} = \rho[\sigma + r(\sigma^- - \sigma)] \quad (1.9)$$

Može se reći da su veličine ρ i r međusobno nezavisne, mada je za neke sisteme uočena izvesna zakonitost.

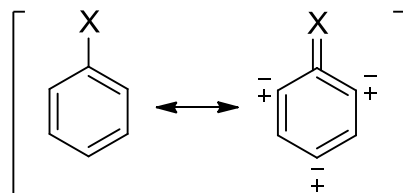
1.2.4 Razdvajanje efekata supstituenata

Hammett-ove σ vrednosti su mera induktivnog i rezonancionog efekta. Taft i Lewis^{82,83} predložili su izraze 1.10 i 1.11 koji omogućavaju kvantitativno razdvajanje ukupnog efekta supstituenata na induktivni i rezonancijski doprinos, kroz konstante σ_m i σ_p :

$$\sigma_m = \sigma_I + \alpha\sigma_R \quad (1.10)$$

$$\sigma_p = \sigma_I + \sigma_R \quad (1.11)$$

Shodno prirodi induktivnog efekta podrazumeva se njegova konstantnost, odnosno supstituent u svom ukupnom efektu induktivnim efektom doprinosi podjednako u *meta*- i *para*-položaju. Rezonancijski efekat izražen preko σ_R u potpunosti se oseća u *para*-položaju (tako zvani direktni mezomerni efekat) dok se u *meta*-položaju ($\alpha < 1$) javlja kao tako zvani sekundarni efekat koji se ostvaruje delovanjem indukovanoeg naelektrisanja na susednim atomima u prstenu prikazano na Slici 1.30:



Slika 1.30 Sekundarni rezonancijski efekat supstituenata u *meta*-položaju usled naelektrisanja koje se javlja na susednim atomima

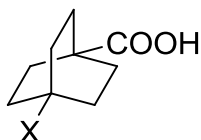
Za osnovne Hammett-ove konstante predložena vrednost za prenosni koeficijent $\alpha = 0,33$; za konstante σ^o , $\alpha = 0,50$; a za σ^+ i σ^- , $\alpha = 0,20$. Znači, na osnovu poznatih konstanti σ , σ^o , σ^+ , σ^- i σ_I mogu se izračunati vrednosti σ_R , σ_R^o , σ_R^+ i σ_R^- . Exner⁶⁹ je na osnovu svojih istraživanja zaključio da postoji razlika u intenzitetu induktivnog efekta u *meta*- i *para*-položaju, i predložio je jednačine:

$$\sigma_m = \sigma_I + 0,33\sigma_R \quad (1.12)$$

$$\sigma_p = \lambda\sigma_I + \sigma_R \quad (1.13)$$

gde je koeficijent $\lambda = 1,14$.

Polarni efekat supstituenata može se odrediti praćenjem njihovog ponašanja u sistemima u kojima je sprečena svaka rezonanciona interakcija između supstituenata i reakcionog centra. Posebno su značajne studije⁸⁴ na ispitivanju disocijacije 4-supstituisanih biciklo[2.2.2]oktankarboksilnih kiselina, jedinjenja opšte formule (Slika 1.31):



Slika 1.31 Molekul 4-supstituisane biciklo[2.2.2]oktankarboksilne kiseline.

Geometrija molekula odgovara molekulima *para*-supstituisanih benzoevih kiselinama gde u takvom sistemimu nema π -elektronskog oblaka, što znači da je isključena mogućnost rezonancione interakcije supstituenata i reakcionog centra.

Određivanje pKa vrednosti ovih kiselina u 50% etanolu na 25 °C, omogućava definisanje σ_I konstanti supstituenata koje odgovaraju polarnom efektu supstituenata. Dobijena je relacija:

$$\Delta pK_a = 1,56\sigma_I \quad (1.14)$$

Gde koeficijent 1,56 predstavlja Hammett-ovu ρ vrednost za disocijaciju benzoeve kiseline u istom rastvaraču, a ova vrednost je uzeta da bi se σ_I i σ konstante mogle porediti.

Za reakciju disocijacije supstituisanih sirćetnih kiselina, opšte formule XCH_2COOH , u vodi na 25 °C uspostavljena je korelacija između σ_I određenih disocijacijom sistema (Slika 1.31) i ΔpK_a što je iskorišćeno⁸⁵ za proširenje opsega σ_I konstanti: $\sigma_I = 0,246 \Delta pK_a$.

1.2.5 Proširena Hammett-ova jednačina

Jednostavnu Hammett-ovu jednačinu:

$$Q = \rho\sigma + h \quad (1.21)$$

moguće je prilagoditi složenom efektu supstituenata u izvesnoj gruboj formi, naravno samo uz adekvatan izbor konstanti supstituenata. Taft i Lewis⁴¹ predložili su jednačinu znatno šire primene, tako zvanu proširenu Hammett-ovu jednačinu:

$$Q = \alpha\sigma_I + \beta\sigma_R + h \quad (1.22)$$

koja je prilagođena složenosti ukupnog elektronskog efekta supstituenta razdvajajući ga na lokalizovani i delokalizovani efekat. Q je korelisana veličina ($\log k$, $\log K$, itd.), h je odsečak, α i β definišu relativan udeo induktivnog, odnosno rezonancionog efekta.

S obzirom na Taft-ovu⁷¹ sugestiju, da je elektronski efekat supstituenta složen iz lokalizovanih (induktivni i/ili polja) i delokalizovanih (rezonancioni) faktora, sledi da konstantu supstituenta možemo izraziti kao:

$$\sigma = \lambda\sigma + \delta\sigma_R \quad (1.23)$$

odnosno, kako je odnos delokalizovanog i lokalizovanog električnog efekta jednak:

$$E = \frac{\delta}{\lambda} \quad (1.24)$$

zamenom jednačine 1.24 u jednačinu 1.22 dobijamo zavisnost:

$$Q = \rho\lambda\sigma_I + \rho\delta\sigma_R + h \quad (1.25)$$

koja je identična sa izrazom 1.23 uz $\alpha = \rho\lambda$ i $\beta = \rho\delta$, pa je sada $E = \beta/\alpha$. Kao mera složenosti električnog efekta koristi se veličina P_R , odnosno procenat rezonancionog efekta:

$$P_R = \frac{\beta \times 100}{\alpha + \beta} = \frac{E \times 100}{E + 1} \quad (1.26)$$

Taftova dvoparametarska jednačina, odnosno DSP jednačina, svrstana je u proširene Hammett-ove jednačine koja je dosta korišćena u ovom radu za razdvajanje rezonancionih i induktivnih efekata supstituenata:

$$\log \frac{k}{k_0} = \rho_I\sigma_I + \rho_R\sigma_R \quad (1.27)$$

U grupu proširenih Hammett-ovih jednačina svrstana je i jednačina trostrukog supstituentskog parametra:

$$\log \frac{k}{k_0} = \rho_I \sigma_I + \rho_R \sigma_R + \rho_E \sigma_E \quad (1.28)$$

prvo predložena od strane Jaffe-a⁶⁸, a kasnije prihvaćena i od drugih autora. Novi parametar σ_E nema prosto fizičko značenje, već ukazuje na postojanje interakcije između supstituenata i reakcionog centra. Vrednosti konstante ρ_E negativne su za reakcije koje se korelišu sa σ^- , jednake su nuli za σ^o , a pozitivne su za one reakcije koje se korelišu sa σ^+ .

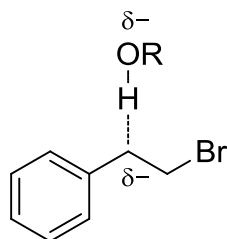
Ovakav tip analize, kao uostalom i sve varijante proširene Hammett-ove jednačine, pokušaj je da se prevaziđe izvesna neslaganja među konstantama supstituenata (naročito kod konstanti σ_p) nastala kao posledica njihove brojnosti. Ali, s druge strane, ovakav pristup zahteva veliki broj eksperimentalnih podataka.

1.2.6 Primena linearne korelacije slobodne energije

Praktična primena Hammett-ove jednačine sastoji se u određivanju nepoznate brzine reakcije i konstanti ravnoteže. Međutim, u praksi je Hammett-ova jednačina mnogo korisnija za proučavanje mehanizama hemijskih reakcija, odnosno, prirode prelaznih stanja, kao i za određivanje nepoznatih konstanti supstituenta. Mnogi autori su pokušavali da pokažu kako uticaj *meta*- ili *para*-supstituenata u posmatranoj reakciji može da potvrdi ili opovrgne pretpostavljeni reakcioni mehanizam. Značajni zaključci⁷⁶ mogu se izvesti na osnovu vrednosti reakcione konstante ρ , prirode σ vrednosti korišćenih u korelaciji ili na osnovu linearnosti odnosno nelinearnosti pojedinačnih Hammett-ovih zavisnosti.

Primer određivanja novih σ vrednosti je rad⁸⁶ za reakciju piridinkarbonskih kiselina i N-oksipiridinkarbonskih kiselina sa DDM-om za "aza" i N-oksi grupe i to u položajima 2-, 3-, i 4-. Na osnovu reakcione konstante $\rho = 0,937$, dobijene za supstituisane benzoeve kiseline u etanolu na 30°C i eksperimentalno određenih konstanti brzina za piridin i N-oksipiridin karbonskih kiselina, izračunate su vrednosti $\sigma_{2N} = 0,878$, $\sigma_{3N} = 0,740$ i $\sigma_{4N} = 1,105$, kao i vrednosti za N-oksi grupu $\sigma_{2N-O} = -0,395$, $\sigma_{3N-O} = 1,312$ i $\sigma_{4N-O} = 1,140$. Ovo je primer primene

Hammett-ove jednačine za određivanje konstanti supstituenta, a i bitna primena je u ispitivanju prelaznih stanja i mehanizama reakcija. Znak reakcione konstante ili bolja korelacija u Hammett-ovoj jednačini sa σ^+ ili σ^- daju značajne informacije o prirodi neke reakcije. Velika vrednost ρ od 2,1 za reakciju eliminacije supstituisanih 2-feniletibromida⁸⁷ uz učešće alkoksidnih jona ukazuje da prelazno stanje ima više karbanjonski karakter:



Slika 1.32 Prelazno stanje za reakciju eliminacije supstituisanih 2-feniletibromida uz učešće alkoksidnih jona

Primena konstanti σ^+ ili σ^- u korelacijama predstavlja značajnu indikaciju o delokalizaciji naelektrisanja. Ponekad se važni zaključci donose na osnovu činjenice da ne treba koristiti σ^+ ili σ^- (Yukawa-Tsuno jednačina predstavlja jedan alternativni pristup).

Ne mogu se sve reakcije korelisati Hammett-ovom jednačinom, odnosno njenim miltiparametarskim varijantama. Može postojati nekoliko uzroka za to, a najčešći je promena reakcionog mehanizma u zavisnosti od prirode supstituenata. Kod višestupnjevitih reakcija, na primer, jedan stupanj može uslovljavati brzinu reakcije u oblasti elektron-akceptorskih supstituenata, dok drugi, sasvim različit stupanj, može biti odgovoran za brzinu reakcije čitavog procesa u slučaju elektron-donorskih supstituenata. Kao ilustrativan primer može poslužiti reakcija nastajanja semikarbazona iz benzaldehida. Brzina ove reakcije pokazuje nelinearnu Hammett-ovu zavisnost sa nagibom od $\rho = 3,5$ za elektron-donorske supstituente, odnosno $\rho = -0,25$ za elektron-akceptorske grupe⁸⁸. Promena nagiba ρ najverovatnije je posledica promene sporog stupnja reakcije koji limitira ukupnu brzinu reakcije.

U literaturi postoji i veliki broj radova u kojima autori, da bi proučavali elektronske efekte supstituenata u okviru određene serije molekula, korelišu ^1H

NMR, ^{13}C NMR ili ^{15}F NMR hemijska pomeranja, odnosno SCS (razlika hemijskih pomeranja supstituisanog i nesupstituisanog jedinjenja) vrednosti sa različitim konstantama supstituenata⁸⁹⁻⁹¹.

Na osnovu pomenutih i mnogih drugih radova sledi da je za izbor tipa konstanti supstituenata koje se koriste u korelaciji, odgovorna sama struktura jedinjenja, odnosno elektronski zahtevi određenih supstituenata, što je na neki način analogno različitim reakcionim zahtevima kod korelacija karakterističnih parametara ($\log k/k_0$ ili $\log K/K_0$).

Najčešći uzrok nešto manjih korelacionih parametara koji definišu relativni značaj korelacije su neadekvatni ili neprecizni podaci, pogotovo ako se u posmatranoj seriji frekvence ili vibracije istezanja karakterističnih grupa nedovoljno razlikuju. Obično je za istu seriju jedinjenja znatno bolja korelacija kinetičkih parametara u poređenju sa korelacijom apsorpcionih maksimuma ili apsorpcionih frekvenci, po istom korelacionom modelu.

Rezultati postignuti u ovoj oblasti istraživanja još jedna su potvrda širokih mogućnosti primene Hammett-ove jednačine u osnovnom, jednoparametarskom i multiparametarskom obliku, u cilju ispitivanja elektronske strukture i reaktivnosti organskih molekula.

1.3 Linearna korelacija solvatacionih energija (LSER)

1.3.1 Solvatohromizam organskih molekula

Kada se kroz prostor ispunjen nekom supstancom propusti snop elektromagnetnih zraka, može doći do apsorpcije ili propuštanja zračenja u zavisnosti od njegove frekvencije i strukture jedinjenja. Apsorbovanjem elektromagnetnog zračenja energije $\Delta E = h\nu$, molekul prelazi iz osnovnog u eksitovano stanje što se manifestuje pojačanjem vibracija ili rotacija atomskih jezgara ili prelazom elektronskog sistema na viši energetske nivo. Kada se sistem vraća u osnovno stanje, emituje se energija koja je karakteristična za datu supstancu. Ultraljubičasta spektroskopija proučava apsorpciju elektromagnetnog zračenja u oblasti između 200 i 400 nm. Apsorpcioni spektri višeatomskih molekula proučavaju se sa

stanovišta prelaza elektrona lokalizovanih u vezama ili određenim funkcionalnim grupama. Mogući su sledeći elektronski prelazi:

- $n \rightarrow \pi^*$, kada elektroni slobodnog elektronskog para prelaze u manje stabilnu antivezivnu π^* orbitalu;
- $\pi \rightarrow \pi^*$, kada elektroni vezivne π orbitale prelaze u manje stabilnu antivezivnu π^* orbitalu;
- $\sigma \rightarrow \sigma^*$, kada elektroni vezivne σ orbitale prelaze u manje stabilnu antivezivnu σ^* orbitalu.

Apsorpcija energije u ultraljubičastoj i vidljivoj oblasti određena je prisustvom hromoforne grupe ili hromofore – dela molekula u kojem se dešava neki od opisanih prelaza prilikom apsorpcije zračenja. Svaka hromofora ima karakterističnu vrednost talasne dužine koja odgovara maksimumu apsorpcije i određena je strukturom molekula. Ostatak molekula ne apsorbuje zračenje, ali može uticati na položaj apsorpcionog maksimuma. Elektron-donorske grupe izazivaju pomeranje apsorpcionog maksimuma ka većim talasnim dužinama (batochromni efekat), a elektron-akceptorske grupe ka manjim talasnim dužinama (hipsochromni efekat).

Opšte je poznata činjenica da položaj, intezitet i oblik apsorpcionih traka u UV/Vis spektrima zavisi i od rastvarača u kome se nalazi rastvorena supstanca, kao i brzine hemijskih reakcija i položaj hemijske ravnoteže tako da je pažljiv odabir rastvarača za reakciju ili apsorpciju pod određenim uslovima, u stvari, deo njegove veštine⁹²⁻⁹⁹. Uticaj rastvarača na brzine hemijskih reakcija prvi su uočili Berthelot i Pean de Saint-Gilles¹⁰⁰ još 1862. godine proučavajući reakciju esterifikacije sirćetne kiseline etanolom primetivši da se reakcija usporava dodatkom neutralnih rastvarača, a zatim i Menshutkin¹⁰¹ 1890. godine proučavajući reakciju alkilovanja tercijarnih amina haloalkanima.

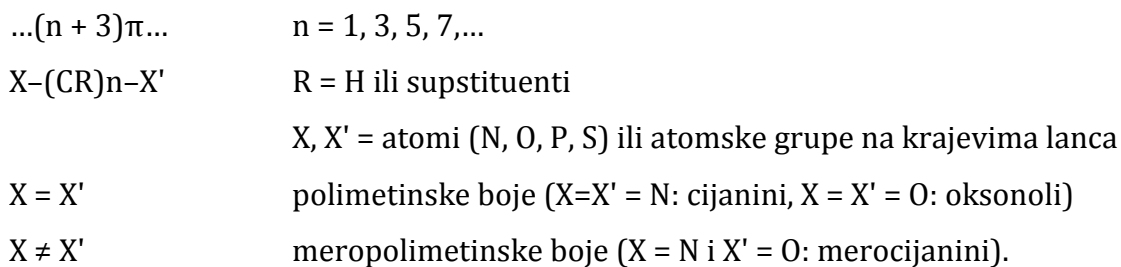
Pomeranje i promena inteziteta apsorpcionih traka je posledica intermolekulskih interakcija između rastvarača i rastvorene supstance, koje mogu da budu tipa: jon-dipol, dipol-dipol, dipol-indukovani dipol, vodonične veze i dr. Uticaj rastvarača na UV/Vis spektre se naziva solvatochromizam. Solvatochromni efekat može da bude:

- **hipsohromni**, tzv. plavo pomeranje, koji označava pomeranje apsorpcionih maksimuma ka manjim talasnim dužinama sa povećanjem polarnosti rastvarača (negativni solvatohromizam);
- **batohromni**, tzv. crveno pomeranje, koji označava pomeranje apsorpcionih maksimuma ka većim talasnim dužinama sa povećanjem polarnosti rastvarača (pozitivni solvatohromizam).

1.3.2 Solvatohromna jedinjenja

Uticao rastvarača na UV/Vis spektre prevashodno zavisi od vrste hromofore i prirode elektronskog prelaza ($\sigma \rightarrow \sigma^*$, $n \rightarrow \sigma^*$, $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \pi^*$ i transfer naelektrisanja (CT, engl. charge-transfer)). Elektronski prelazi od posebnog interesa su $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \pi^*$ i CT. Jedinjenja, koja sadrže π -elektrone, mogu da se klasifikuju u tri različite grupe prema idealizovanoj strukturi: aromatična jedinjenja, polieni (ili poliini) i polimetini^{102,103}.

Za razliku od jedinjenja aromatične ili polienske strukture, polimetini predstavljaju konjugovane molekule ravnog niza koje karakterišu jednake dužine veza i promena naelektrisanja duž metinskog lanca. Oni pokazuju zajednička strukturalna svojstva:

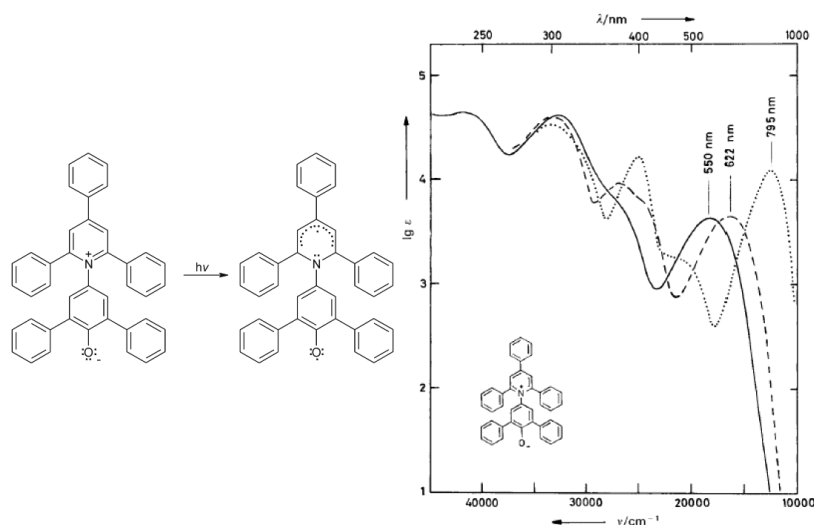


Posebno su zanimljive meropolimetinske boje (naročito merocijanini), čija se elektronska struktura nalazi između polienske i polimetinske u zavisnosti od prirode X i X' i polarnosti rastvarača¹⁰⁴. Ovo su sistemi u kojima je elektron-donorska grupa, D, povezana sa elektron-akceptorskom grupom, A, preko sistema konjugovanih veza. Njihove π -elektronske strukture mogu da se objasne pomoću dve rezonantne strukture, D-R-A D⁺-R-A⁻. Elektronski prelaz je praćen intramolekulskim transferom naelektrisanja između donorske i akceptorske grupe tako da se dipolni moment (μ_e) značajno razlikuje od dipolnog momenta molekula u osnovnom stanju (μ_g).

Molekuli sa π -elektronima, kod kojih se raspodela naelektrisanja značajno razlikuje u osnovnom i pobuđenom stanju, imaju izražena solvatohromna svojstva. Relativno mala zavisnost UV/Vis spektara od rastvarača zapaža se kod sledećih jedinjenja: aromatična jedinjenja (bez elektron-donorskih i/ili akceptorskih grupa, npr. benzen), polieni (npr. likopen, karotinoidi), poliini (npr. poliacetileni) i simetrične polimetinske boje. Aromatično jedinjenje sa velikom trodimenzionalnom π -elektronskom mrežom, koje privlači posebnu pažnju, je fuleren C_{60} . Energija njegovog A_0 elektronskog prelaza na oko $\lambda_{\max} = 405$ nm se promeni za samo $\Delta\nu = 360$ cm^{-1} pri promeni rastvarača od n-heksana do ugljen-disulfida¹⁰⁵. Reprezentativan primer za polienske π -sisteme je β -karoten. Njegova $\pi \rightarrow \pi^*$ apsorpcija na oko $\lambda_{\max} = 454$ nm pomeri se za samo $\Delta\nu = 239$ cm^{-1} ($\Delta\lambda_{\max} = 5$ nm) pri promeni rastvarača od cikloheksana do metanola¹⁰⁶. Primer za polimetinski π -sistem je heptametinjumska cijaninska boja, čija se $\pi \rightarrow \pi^*$ apsorpciona traka batohromno pomeri za $\Delta\nu = 304$ cm^{-1} ($\Delta\lambda_{\max} = 17$ nm) pri promeni rastvarača od metanola do hloroforma¹⁰⁷.

Veliki uticaj rastvarača na UV/Vis spektre uočava se kod dipolarnih meropolimetinskih boja, naročito merocijanina, uglavnom usled promene dipolnog momenta u toku elektronskog prelaza. Za ilustraciju može da posluži betainska boja 2,6-difenil-4-(2,4,6-trifenilpiridinium-1-il)fenolat (Slika 1.33) koja ispoljava najizraženija solvatohromna svojstva¹⁰⁸.

Apsorpciona traka ovog jedinjenja se pomera za $\Delta\nu = 9730$ cm^{-1} ($\Delta\lambda_{\max} = 357$ nm) sa promenom rastvarača od difeniletra do vode. Rastvor ove betainske boje u metanolu je crven, u etanolu ljubičast, u izoamil-alkoholu plav, u acetonu zelen, a u anizolu žut. Njegova $\pi \rightarrow \pi^*$ apsorpciona traka potiče od intramolekulskog transfera naelektrisanja od fenolat- ka piridinium-jezgru. Razlika u solvataciji veoma dipolarnog, cviterjonskog osnovnog stanja i manje polarnog prvog pobuđenog stanja dovodi do velikog negativnog solvatohromizma. Postoji i neposredan eksperimentalni dokaz za ovaj intramolekulski transfer naelektrisanja – izmereno je elektromagnetno zračenje, koje emituju orijentisani betainski molekuli u toku fotoekscitacije. Dipolni moment se smanjuje i menja pravac u toku fotoekscitacije od oko 15 D u osnovnom stanju do oko -6 D u pobuđenom stanju.



Slika 1.33 UV/Vis apsorpcioni spektri 2,6-difenil-4-(2,4,6-trifenilpiridinium-1-il)fenolata u etanolu (–), acetonitrilu (– –) i 1,4-dioksanu (· ·) na 25 °C¹⁰⁸

Pomeranje $\pi \rightarrow \pi^*$ apsorpcione trake ove betainske boje u različitim rastvaračima primenjeno je za definisanje empirijskog parametra polarosti rastvarača, ET(30). Može da se koristi i za UV/Vis spektroskopsko određivanje udela vode ili drugih polarnih rastvarača u binarnim smešama rastvarača različite polarosti. Primena solvatohromizma u analitičkoj hemiji je detaljno prikazana u literaturi¹⁰⁹.

1.3.3 Efekat rastvarača-višeparametarski pristup

Uticaji rastvarača na reaktivnost organskih jedinjenja i njihove apsorpcione spektre su složeniji i često specifičniji u poređenju sa uticajima supstituenata. Svojstvo polarosti rastvarača omogućava da se ti uticaji sagledaju samo kvalitativno. Međutim, nemogućnost da se uticaji rastvarača i kvantitativno izraze, preko fizičkih konstanti, podstakla je uvođenje empirijskih skala. Empirijske skale efekata rastvarača se zasnivaju na referentnim reakcijama, koje su osetljive na rastvarače. Njima se izražava empirijska mera polarosti rastvarača, odnosno empirijska mera njegove solvatacione moći u datoj model reakciji. Empirijski parametri polarosti koji su određeni na osnovu jedne reakcije nisu univerzalni i ne mogu da se primene na neke druge sisteme.

Ako se efekti rastvarača razdvoje na različite tipove interakcija između molekula rastvarača i rastvorene supstance, dobijeni parametri mogu da objasne njihovu veličinu. Da bi se razmotrila dva ili više aspekta solvatacije, pribeglo se višeparametarskom pristupu (jednačina 1.28).

$$A = A_0 + b B + c C + d D + \dots \quad (1.28)$$

Veličina A predstavlja fizičko–hemijsko svojstvo, koje zavisi od rastvarača: logaritam konstante brzine ili ravnoteže ili položaj apsorpcionog maksimuma u UV/Vis, IR, NMR i ESR spektru. A_0 je ekstrapolisana vrednost svojstva u gasovitoj fazi ili inertnom rastvaraču. B, C, D, \dots su nezavisni, ali komplementarni parametri rastvarača koji opisuju različite tipove interakcija između molekula rastvarača i rastvorene supstance. Koeficijenti b, c, d, \dots opisuju osetljivost svojstva A na različite tipove interakcija između molekula rastvarača i rastvorene supstance; određuju se višestrukom linearnom regresijom.

Višeparametarski model omogućava predviđanje vrednosti zavisno promenljive na osnovu vrednosti nezavisno promenljivih i može da se primeni samo na set podataka dobijenih za veliki broj dobro odabranih rastvarača. Njegova validnost se ispituje odgovarajućim statističkim metodama. Međutim, razdvajanje efekata rastvarača na različite tipove interakcija je čisto formalne prirode i ponekad nije teoretski značajno, pošto njihovo delovanje ne može uvek da se razdvoji.

Uopšteno, efekti rastvarača mogu da se podele u dve različite vrste doprinosa:

(a) **Specifične interakcije**, koje su opisali Drago i saradnici¹¹⁰ kao lokalizovane interakcije tipa donor–akceptor, koje uključuju specifične orbitale, i koje su kvantifikovane preko Gutman-ove AN i DN skale¹¹¹ i Dragove EB i CB skale¹¹² ili se interpretiraju kao kiselo–bazne interakcije koje uključuju uspostavljanje vodoničnih veza i kvantifikovane su preko Koppel–Palm-ove $B(\text{MeOD})$ ¹¹³, Arnett-ove ΔH_r ¹¹⁴, Maria–Gal-ove $\Delta H(\text{BF}_3)$ ¹¹⁵ skale i Kamlet–Taft-ovih^{116,117} α i β i Catalán-ovih SA i SB skala¹¹⁸.

(b) **Nespecifične interakcije**, koje potiču od delovanja rastvarača kao dielektričnog kontinuuma, a koje su modelovali Kirkwood¹¹⁹ i Onsager¹²⁰, a kvantifikovane su

preko Kosower¹²¹ Z, Brooker-ove¹²² χ^R , Dong–Winnick-ove¹²³ Py, Kamlet–Taft-ove¹²⁴ π^* , Drag-ove¹²⁵ S' i Catalán-ove SPP skale¹¹⁸.

Kamlet i Taft su postavili totalnu solvatohromnu jednačinu¹²⁶ (jednačina 1.29):

$$A = A_0 + s (\pi_1^* + d\delta) + a \alpha_1 + b \beta_1 \quad (1.29)$$

koja predstavlja linearnu korelaciju energije solvatacije (LSER). Veličina A predstavlja fizičko–hemijско svojstvo rastvorene supstance čija se zavisnost od rastvarača ispituje; A_0 je ekstrapolisana vrednost svojstva u cikloheksanu kao referentnom rastvaraču.

Parametar π_1^* je mera polarnosti/polarizabilnosti rastvarača i funkcija je njegovog dipolnog momenta $\mu = -0,1 + 4,3\pi_1^*$. Njegove vrednosti se kreću od 0,00 za cikloheksan do 1,00 za dimetilsulfoksid.

Parametar $d\delta$ služi za korekciju polarizabilnosti; njegova vrednost je 0 za nehlorovane alifatične rastvarače, 0,5 za polihlorosupstituisane alifatične rastvarače i 1,00 za aromate. Uvođenje ovog parametra je posledica zapažanja da su razlike u polarizabilnosti rastvarača najveće između tri navedene grupe rastvarača.

Parametar α_1 opisuje sposobnost rastvarača da bude donor protona (odnosno akceptor elektronskog para) u vodoničnoj vezi. Njegove vrednosti se kreću od 0,00 za nepolarne aprotične rastvarače (kao n-heksan) do 1,00 za metanol.

Parametar β_1 opisuje sposobnost rastvarača da primi proton (odnosno da preda elektronski par) u vodoničnoj vezi. Njegove vrednosti se kreću od 0,00 za nepolarne aprotične rastvarače (kao n-heksan) do 1,00 za triamid heksametilfosforne kiseline.

Koeficijenti s , d , a i b predstavljaju kvantitativnu meru uticaja skale, odgovarajućih parametara rastvarača. Pošto su α , β i π_1^* skale normalizovane, uzima se da količnici a/s , b/s ili a/b govore o kvantitativnoj meri relativnog doprinosa jednog određenog parametra u odnosu na drugi.

Solvatohromna svojstva nepolarnih supstanci, koje ne uspostavljaju vodonične veze sa rastvaračem, ne mogu da se adekvatno opišu korišćenjem Kamlet–Taft-ove skale, pošto su dipolarnost i polarizabilnost rastvarača predstavljene samo jednim parametrom π^* . Korišćenje člana $d\delta$, koji koriguje

polarizabilnost, nije pogodno rešenje problema, pošto ne omogućava razlikovanje efekata polarizabilnosti između dva srodna rastvarača, kao što su npr. aromatični i halogenovani ugljovodonici. Dodatni nedostatak Kamlet–Taft-ovih parametara je što se njihovo određivanje ne zasniva na definisanom referentnom procesu, već su izvedeni izračunavanjem srednjih vrednosti svojstava različitih referentnih molekula.

U novije vreme, Catalán i saradnici¹²⁷ su uveli tri alternativne skale polarnosti SA, SB i SPP, koje se formalno mogu dovesti u vezu sa Kamlet–Taft-ovim parametrima α_1 , β_1 i π_1^* . Prednost Catalán-ovog koncepta je što se određivanje svakog solvatohromnog parametra rastvarača zasniva na paru dobro definisanih homomorfni referentnih jedinjenja. Catalán i Hopf su pokazali da je jedinjenje označeno kao ttbP9 (3,20-di-terc-butil-2,2,21,21-tetrametil-5,7,9,11,13,15,17,19-dokozanonaen) osetljivo na promene u polarizabilnosti medijuma i neosetljivo je na kiselost, baznost i dipolarnost rastvarača, pa su izveli četvrtu skalu SP, koja se zasniva na određivanju komponente 0–0 njegovog intenzivnog $^1\text{Ag} \rightarrow ^1\text{Bu}$ elektronskog prelaza¹²⁸. Nova skala je omogućila da se postepene promene u polarizabilnosti mere solvatohromnim metodom. Međutim, ukazano je da skale SPP i SP nisu nezavisne jedna od druge i opravdano je da se koristi samo jedan od ovih parametara. Zbog toga je uvedena i dopunska skala SdP, koja opisuje dipolarnost rastvarača, a izvedena je iz skale SP i apsorsorcionih frekvencija DMANF-a (2-N,N-dimetilamino-7-nitrofluoren)¹²⁷. Na osnovu ovoga, formulisana je višeparameterska jednačina koja obuhvata po dva parametra za specifične i nespecifične interakcije (jednačina 1.30):

$$A = A_0 + bSA + cSB + dSP + eSdP \quad (1.30)$$

u kojoj A predstavlja fizičko–hemijsko svojstvo koje zavisi od rastvarača; A_0 je statistička veličina koja odgovara vrednosti proučavanog svojstva u gasnoj fazi; SA, SB, SP i SdP predstavljaju nezavisne i komplementarne parametre rastvarača koji opisuju različite tipove interakcija između molekula rastvorene supstance i rastvarača; b , c , d i e su regresioni koeficijenti koji opisuju osetljivost svojstva A na različite tipove interakcija između molekula rastvorene supstance i rastvarača. Analiza Kamlet–Taft-ovog parametra π_1^* Catalán-ovim pristupom pokazala je da

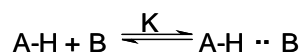
on zbirno odražava dipolarnost i polarizabilnost rastvarača, ali na njegove vrednosti neznatno utiču i HBA i HBD efekti rastvarača (jednačina 1.31) ($n = 78$, $R = 0,9798$).

$$\pi_1^* = -0,89(\pm 0,06) + 1,48(\pm 0,09)SP + 0,74(\pm 0,03)SdP - 0,11(\pm 0,03)SB + 0,08(\pm 0,04)SA \quad (1.31)$$

Sa druge strane, uvođenjem faktora $d\delta$ skala π_1^* se prevodi u virtuelno čistu skalu polarizabilnosti (jednačina 1.32).

$$\pi_1^* + d\delta = -2,66(\pm 0,29) + 4,68(\pm 0,42)SP + 0,50(\pm 0,13)SdP - 0,53(\pm 0,14)SB + 0,24(\pm 0,18)SA \quad (1.32)$$

Abraham^{97,129} je izveo skale kiselosti, α_2^H , i baznosti, β_2^H , koristeći konstante ravnoteže nastajanja kompleksa tipa 1:1 u tetrahlorometanu na 298 K:



Iako su ovo najobuhvatnije skale, koje opisuju sposobnost supstanci da grade vodonične veze, one ne mogu da se jednostavno primene u slučajevima kada više molekula rastvarača okružuje jedan molekul rastvorene supstance. To se dešava u procesima, kao što su rastvaranje gasova i para u tečnostima ili raspodeljivanje supstance između dve tečne faze. Zato su skale parametara α_{2H} i β_{2H} podešene na tzv. efektivne ili zbirne skale kiselosti i baznosti. Deskriptori α_2^H i β_2^H se unose u linearne zavisnosti energija solvatacije, iz kojih se zbirni deskriptori $\Sigma\alpha_2^H$ i $\Sigma\beta_2^H$ povratno izračunavaju. Kod jednostavnijih jedinjenja, postoji dobro poklapanje vrednosti β_2^H i $\Sigma\beta_2^H$. Kod jedinjenja složenije strukture, vrednosti $\Sigma\beta_2^H$ su obično veće od vrednosti β_2^H . Takav je slučaj kod npr. aktiviranih aromatičnih jedinjenja – fenola i anilina, kod kojih i funkcionalna grupa i aromatično jezgro mogu da prime proton pri uspostavljanju vodonične veze, pa i veće vrednosti $\Sigma\beta_2^H$ mogu da se očekuju. Abrahamove skale parametara se značajno razlikuju od Kamlet–Taftovih skala rastvarača. Kamlet–Taftove skale se odnose na svojstva mase tečnosti, dok se skale parametara $\Sigma\alpha_2^H$ i $\Sigma\beta_2^H$ odnose na monomere rastvorene supstance u razblaženom rastvoru u tetrahlorometanu. Drugo, Kamlet–Taftove skale su

uglavnom izvedene iz spektroskopskih merenja i nisu u vezi ni sa jednim termodinamičkim svojstvom, dok su skale $\Sigma\alpha_2^H$ i $\Sigma\beta_2^H$ strogo povezane sa promenom Gibbs-ove energije rastvaranja. U literaturi postoji velika zbrka između ove dve skale i one se često primenjuju zajedno. Međutim, pokazano je da vrednosti β_1 i $\Sigma\beta_2^H$ međusobno ne korelišu.

Abrahamova linearna zavisnost energije solvatacije uključuje seriju supstanci u referentnom rastvaraču ili rastvaračima. Svojstva rastvarača se smatraju konstantnim, a različite interakcije se opisuju preko parametara pojedinačnih rastvorenih supstanci, koji su izvedeni na osnovu teoretskog modela šupljina. Postavljena je sledeća jednačina (1.33).

$$\log SP = c + r R_2 + s \pi_2^H + a \Sigma\alpha_2^H + b \Sigma\beta_2^H + v V_x \quad (1.33)$$

SP je svojstvo serije jedinjenja u datoj fazi, npr. podeoni koeficijent između gasne i tečne faze ili neko biološko svojstvo.

R₂ je višak molarne refrakcije, koji može da se jednostavno odredi na osnovu indeksa refrakcije jedinjenja. Ovaj deskriptor predstavlja tendenciju jedinjenja da intereaguje sa rastvaračem preko π ili n elektronskih parova.

π_2^H opisuje polarnost/polarizabilnost jedinjenja. Ovaj deskriptor se eksperimentalno određuje pomoću podeone hromatografije za supstance koje nisu isparljive, ili, u opštem slučaju, na osnovu koeficijenta raspodele između vode i organskog rastvarača.

$\Sigma\alpha_2^H$ opisuje svojstvo jedinjenja da bude donor protona pri uspostavljanju vodonične veze. Za monokiseline, ovaj deskriptor se dobija na osnovu konstanti nastajanja vodonično vezanih kompleksa i na ovaj način su određene njegove vrednosti za mnoge tipove jedinjenja, kao npr. karboksilne kiseline i alkohole. Pošto je skala kiselosti utvrđena, vrednosti za nova jedinjenja se određuju hromatografski ili merenjem raspodele između rastvarača.

$\Sigma\beta_2^H$ opisuje sposobnost jedinjenja da bude akceptor protona pri građenju vodonične veze. Vrednost ovog deskriptora se određuje analogno deskriptoru $\Sigma\alpha_2^H$.

V_x je McGowan-ova karakteristična zapremina i može da se jednostavno izračuna za bilo koje jedinjenje na osnovu njegove molekulske strukture.

Opseg supstanci, čiji su parametri danas dostupni, prilično je širok i obuhvata od jednostavnih gasova (npr. vodonik, azot) do složenih lekova i pesticida. Za zasićene ugljovodonike, vrednosti R_2 , π_2^H , $\Sigma\alpha_2^H$ i $\Sigma\beta_2^H$ su jednake nuli. Za većinu ostalih klasa jedinjenja, vrednosti ovih parametara su pozitivne. Međutim, nekoliko tipova, kao što su fluorovani alkani, imaju negativne vrednosti za π_2^H i R_2 i ponašaju se kao manje polarni i više hidrofobni u odnosu na odgovarajuće ugljovodonike.

Koncept šupljina, koji je razvio Abraham, opisuje proces solvatacije u tri stupnja. Intermolekulske sile koje drže na okupu molekule rastvarača treba najpre da se raskinu da bi se obrazovala šupljina veličine molekula rastvorene supstance, što je energetski nepovoljno. U drugom stupnju, molekuli rastvarača treba da se reorganizuju oko nastale šupljine. Pošto se molekul rastvorene supstance u nju umetne, uspostavljaju se interakcije između molekula rastvarača i rastvorene supstance, što je energetski povoljno. Rad potreban da se obrazuje šupljina u prvom stupnju je proporcionalan veličini molekula rastvorene supstance, a isto tako i veličina disperzionih sila u poslednjem stupnju. Prema tome, član V_x u solvacionoj jednačini obuhvata efekat stvaranja šupljine i suprotan efekat od efekta disperzionih sila. Ostale interakcije između molekula rastvarača i rastvorene supstance su opisane preostalim članovima u jednačini (1.33).

1.4 Kvantitativna veza između strukture i aktivnosti organskih molekula (QSAR)

Poznato je da je broj mogućih hemijskih jedinjenja toliko veliki da je nemoguće zamisliti da će ikada sva biti sintetisana i ispitana. Do sada je potpuno identifikovano i registrovano preko 128 miliona hemijskih jedinjenja, a svakog dana se dodaje oko 12 hiljada novih. S obzirom na poznate hemijske zakone koji određuju hemijsku strukturu, odnosno pravila prema kojima se atomi udružuju gradeći molekule, mogu se predvideti sve moguće strukture molekula. Međutim, ovde nailazimo na problem, jer je broj mogućih hemijskih jedinjenja enorman.

Stoga se može reći da je jedan od glavnih zadataka danas da se iz tog velikog broja molekula što bolje odaberu i sintetišu jedinjenja za koja se, na osnovu

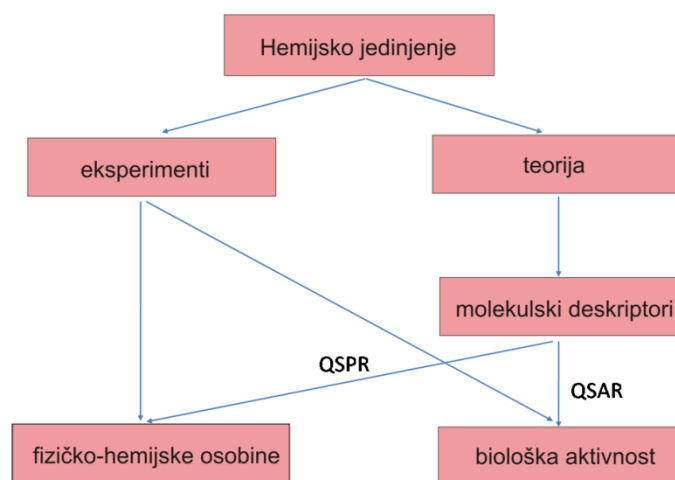
hemijske strukture, na određeni način predviđa tj. procenjuje da će imati unapred zadate fizičko-hemijske osobine i biološku aktivnost. Sa druge strane, ako se radi o novom izolovanom jedinjenju, zadatak je brzo i efikasno odrediti njegove osobine, što je posebno značajno kod izdvajanja i klasifikacije molekula sa potencijalnim farmakološkim ili toksikološkim dejstvom.

Poznato je da od strukture molekula zavise fizičke osobine (boja, gustina, tačka topljenja...), hemijska reaktivnost i biološka aktivnost jedinjenja, kao i da se slična jedinjenja slično ponašaju. Uz pomoć molekulskih deskriptora i odgovarajućih matematičkih modela moguće je na osnovu molekulske strukture predvideti određene osobine molekula.

Molekulski deskriptori su parametri koji predstavljaju numeričke vrednosti odgovarajućih karakteristika hemijskih jedinjenja. Prema definiciji, oni su konačni rezultat logičkog i matematičkog postupka koji pretvara hemijsku informaciju sadržanu u simboličkom predstavljanju molekula u numeričku vrednost ili su rezultat nekog standardizovanog eksperimenta. Jednostavnije rečeno, do numeričke vrednosti molekuskog deskriptora se može doći računski (primenom nekog matematičkog algoritma) ili eksperimentalnim putem. Oni se razlikuju po složenosti informacija koje u sebi nose, a time i po vremenu izračunavanja. Što je veća složenost sistema i problema koji se proučavaju, to je veći i broj molekulskih deskriptora koji je potrebno koristiti za izražavanje posmatrane osobine.

Kako bi se dobile zadovoljavajuće i smislaone korelacije, veoma je važan izbor molekulskih deskriptora koji će se koristiti, jer oni postaju jedan od najvažnijih parametara u formiranju modela. U osnovi svakog matematičkog modela koji povezuje karakteristike molekula sa molekulskim deskriptorima je empirijska matematička funkcija koja treba da je takva da uz pomoć molekulskih deskriptora, u što je moguće većoj meri, precizira ispitivanu karakteristiku. Matematički model koji ima za cilj da povezuje hemijsku strukturu i aktivnost molekula skraćeno se obeležava sa **QSAR** (eng. Quantitative Structure Activity Relationship), a model koji povezuje hemijsku strukturu i fizičko-hemijske osobine molekula sa **QSPR** (eng. Quantitative Structure Property Relationship). Ova veza je prikazana na Slici 1.34.

Na opisani način se u velikoj meri mogu izbeći zametne sinteze, složena i skupa ispitivanja i eksperimentalna merenja i uštedeti dragoceno vreme (što je od neprocenjivog značaja, na primer, u farmaceutskoj industriji pri otkriću nove supstance – potencijalnog leka). Na primer, cilj QSAR analize u farmaceutskoj hemiji obuhvata razumevanje odnosa između strukture, osobina i dejstva lekova, dizajniranje lekova sa poboljšanim osobinama i predviđanje osobina molekula pre sinteze. Ukratko, ovaj proces možemo opisati kao **filtriranje sa određenim nivom poverenja**.



Slika 1.34 Dijagram mogućih puteva za računanje osobina hemijskih jedinjenja

Prvi rad u ovoj oblasti je objavljen pre 150 godina i to je Cros-ov rad na Univerzitetu u Strazburu, u Francuskoj¹³⁰. U svojoj tezi, koja je bila predstavljena 9. januara 1863. godine, Cros je zaključio da se u homologoj seriji alkohola toksičnost povećava sa smanjenjem rastvorljivosti u vodi, do maksimuma, iza kojeg postaje ograničena ovom istom osobinom. Njegov rad je ostao u velikoj meri neprimećen do 1869. godine, kada je Richardson primetio da se toksičnost povećava sa molekulskom masom homologih jedinjenja. Tada je prvi put uspostavljena veza između strukture i toksičnosti molekula. Na taj način, QSAR modelovanje je poteklo iz oblasti toksikologije, a bazira se na pretpostavci da struktura molekula, odnosno njegova geometrija (sterni, elektronski i dr. efekti) utiče na fizičke, hemijske i biološke osobine supstanci. Upotrebom strukturnih formula Crum-Brown i Fraser, pre više od sto godina, su izrazili ideju da je

fiziološko delovanje supstance u nekom biološkom sistemu je funkcija hemijskog sastava molekula, tako da se promena u hemijskom sastavu reflektuje u promeni biološke aktivnosti.

Danas postoji slaganje među naučnicima da se osnivačem moderne QSAR metodologije smatra Corwin Hansch¹³¹ koji je 1962. godine objavio istraživanje o odnosima strukture i aktivnosti regulatora rasta kod biljaka i njihovu zavisnost od Hammett-ovih konstanti i hidrofobnosti. Korišćenjem oktanol/voda sistema, odredio je particione koeficijente za celu seriju i, na taj način, postavio novu skalu hidrofobnosti, parametar π , koji predstavlja relativnu hidrofobnost supstituenta, definisan na sličan način kao i konstanta supstituenta, σ .

$$\pi = \log P_X - \log P_H \quad (1.34)$$

gde P_X i P_H predstavljaju podeone koeficijente supstituisanog i nesupstituisanog molekula.

Iako su Hammett i Taft postavili osnovu za razvoj moderne QSAR analize, njenim osnivačem se smatra Hansch jer je postavio sveobuhvatan matematički izraz zavisnosti biološke aktivnosti za seriju strukturno sličnih jedinjenja^{132,133} (jednačina 1.35).

$$\delta A = a\sigma + b\pi + cE_s + d \quad (1.35)$$

δA predstavlja biološku aktivnost supstance, σ je Hammett-ova konstanta, π je Fujita-Hansch-ova konstanta (mera lipofilno-hidrofobnih osobina supstituenta) i E_s je Taft-ova konstanta (mera sternih svojstava supstituenta). Konstante regresione jednačine predstavljeni su simbolima: a, b, c i d. Pri uspostavljanju nelinearnog modela, Hansch i njegovi saradnici uvode matematičku zavisnost predstavljenu jednačinom (1.36).

$$\delta A = a\sigma + b\pi + b'\pi^2 + cE_s + d \quad (1.36)$$

U jednačini 1.36 uspostavljena je veza između biološke aktivnosti i fizičko-hemijskih parametara nekog molekula. Ti fizičko-hemijski parametri kasnije su dobili ime molekulski deskriptori, te se gornja relacija (1.36) može napisati kao:

$$\text{Biološka aktivnost} = a\sigma + b \log P + b' (\log P)^2 + cE_s + d \quad (1.37)$$

gde $\log P$ predstavlja podeoni koeficijent u sistemu oktanol-voda, σ i E_s elektronske i sterne parametre, dok su a , b , b' , c i d regresione konstante. Analogan matematički izraz postavlja i McFarland¹³⁴, polazeći od pretpostavke da relativna biološka aktivnost supstance, kao i toksičnost, zavisi od: verovatnoće transporta molekula do mesta dejstva, verovatnoće dejstva molekula na receptor i spoljašnje koncentracije molekula. Daljem razvoju QSAR metode doprineli su Free i Wilson¹³⁵ koji razvijaju model koji uključuje uticaj supstituenata na biološku aktivnost.

Potreba za rešavanjem novih problema dovela je do stvaranja velikog broja različitih varijanti Hansch-ovog modela¹³⁶. Sve matematičke relacije u kojima postoji određena kvantitativna zavisnost između strukture molekula i njegove biološke aktivnosti skraćeno se označavaju QSAR.

Jedan broj naučnih istraživanja koja se sprovode tokom poslednjih desetak godina, usmerena su ka uspostavljanju zavisnosti između strukture i karakteristika molekula. Kako bi se dobile zadovoljavajuće korelacije koje imaju fizičkog smisla, veoma je važan izbor parametara molekula. Ti parametri koji predstavljaju numeričku vrednost odgovarajuće karakteristike nekog jedinjenja zovu se molekulski deskriptori. Molekulski deskriptori se dobijaju kao krajnji rezultat procedure kojom se uz pomoć logičkog i matematičkog postupka na osnovu strukture molekula generišu numerički podaci koji simbolično predstavljaju određenu karakteristiku molekula.

Bez obzira na način na osnovu kog se dolazi do određenog molekuskog deskriptora (bilo računski bilo eksperimentalnim putem), deskriptori se koriste za uspostavljanje kvantitativnih odnosa između molekulske strukture, fizičko-hemijskih osobina i biološke aktivnosti. Mogu se koristiti i za predviđanje, odnosno procenu određene karakteristike molekula.

Molekulski deskriptori su izvedeni na osnovu nekoliko različitih teorija, kao što su kvantna hemija, organska hemija, teorija informacija i teorija grafova. Koriste se za modelovanje različitih osobina supstance u oblasti: analitičke hemije, farmacije, toksikologije, fizičke hemije, medicine i zaštite životne sredine. Obrađuju se brojnim statističkim, hemometrijskim i hemoinformacionim metodama u cilju dobijanja pouzdanih procena osobina molekula i identifikovanja strukturnih karakteristika. Izračunavanje molekulskih deskriptora podrazumeva

predznanje algebre, teorije grafova, informatike, računarske hemije, poznavanje mehanizama organskih reakcija kao i fizičke hemije. Neophodno je poznavati i statistiku, hemometriju, ali i osnove QSAR/QSPR pristupa. Programiranje, savremeni softver i hardver su elementi bez kojih istraživač ne može da radi u ovoj oblasti.

Upotreba molekulskih deskriptora se sve više širi na oblasti koje se bave životnom sredinom, toksikologijom, tehnologijom, medicinom, farmakologijom, analitičkom hemijom itd.

1.4.1 Molekulski deskriptori

Molekulski deskriptori su brojevi kojima se numerički kvantifikuje neka osobina molekula¹³⁷⁻¹⁴⁰. Molekulski deskriptori predstavljaju konačni rezultat logičkog i matematičkog postupka koji pretvara hemijske informacije, kodirane u simboličkom prikazu molekula, u numeričke vrednosti. Do danas je definisano više od 5000 molekulskih deskriptora, što potvrđuje njihov naučni značaj i veliku primenu.

1.4.1.1 Klasifikacija molekulskih deskriptora

Molekulski deskriptori se razlikuju od načina na koji se izračunavaju, pa se mogu podeliti¹³⁷⁻¹⁴⁰:

1. **Prema vrsti osobine koju opisuju**, molekulski deskriptori mogu biti:
 - **Topološki**, koji nose informaciju o načinu povezivanja atoma (čvorova) u molekulskom grafu;
 - **Kvantno-mehanički**, kojise odnose uglavnom na raspodelu elektrona po molekulskim orbitalama i određivanje energije koja pripada određenoj raspodeli elektrona. Najčešće primenjivani deskriptori iz ove grupe su HOMO i LUMO orbitale;
 - **Fizičko-hemijski**, odnose se na sve fizičko-hemijske osobine molekula (molarna masa, zapremina, tačka topljenja, tačka ključanja, rastvorljivost, logP, molarna refrakcija i dr.).
2. **Prema delu molekula na koji se odnose**, molekulski deskriptori mogu biti:

- **Globalni**, koji se odnose na molekul kao celinu i
 - **Lokalni**, npr. doprinosi fizičko-hemijskih veličina po odgovarajućim supstituentima, odnosno njihove topološke karakteristike, kao i njihovi kvantno-mehanički doprinosi.
3. **Prema načinu dobijanja**, molekulske deskriptori mogu biti:
- **Eksperimentalni**, i
 - **Teorijski**.
4. **U zavisnosti od vrste prikaza molekula** i definisanog algoritma za izračunavanje, teorijski deskriptori mogu biti:
- **0D**, koji se dobijaju iz najjednostavnijeg prikaza molekula, molekulske formule, koja pruža informacije o vrsti i broju atoma (broj atoma u molekulu, molekulska masa i bilo koja funkcija atomske osobine kao što su polarizabilnost, elektronegativnost i dr.); ovaj prikaz ne nosi nikakve informacije o strukturi molekula;
 - **1D**, podstrukturalni skup informacija koji se dobija iz jednodimenzionalnog prikaza molekula, a odnose se na broj određenih fragmenata i njihovih fizičko-hemijskih osobina;
 - **2D**, molekulske deskriptori koji proizilaze iz algoritma koji koristi dvodimenzionalni prikaz molekula i sadrže informacije o načinu povezivanja atoma u molekulu;
 - **3D**, ili geometrijski molekulske deskriptori su se razvili iz trodimenzionalnih prostornih koordinata molekula koji se posmatra kao rigidan geometrijski objekat;
 - **4D**, zasnovani na interakciji polja između ispitivanih molekula i atoma ili atomskih grupa (voda, metil grupa, vodonik itd.) koje su postavljene u njegovo okruženje u određenim prostornim tačkama. Kao krajnji rezultat se dobija vektorsko polje energijskih interakcija u rešetci koje karakteriše molekul.

Teorijski molekulske deskriptori, za razliku od eksperimentalnih, ne sadrže statističku grešku usled merenja. Međutim, potreba za uprošćavanjem proračuna i numeričkim usklađivanjem sama po sebi nosi neodvojivu grešku, koja se u okviru

serije sličnih jedinjenja smatra konstantnom. Odsustvo svih vrsta grešaka nalazimo samo kod najjednostavnijih teorijskih deskriptora, kao i u slučaju deskriptora izvedenih iz jednostavnih matematičkih izraza. Neki molekularni deskriptori, izvedeni iz fizičko-hemijskih ili kvantno-mehaničkih osobina pokazuju preklapanje sa eksperimentalnim merenjima.

Svaki molekularni deskriptor uzima u obzir samo mali deo cele hemijske informacije sadržane u realnom molekulu. Kao posledica toga stalno se povećava broj molekularnih deskriptora sa povećanjem potrebe za detaljnije istraživanje hemijskih i bioloških sistema. Molekularni deskriptori proizilaze iz nezavisnih metoda i perspektiva posmatranja molekula, uzimajući u obzir različite osobine hemijske strukture. Do 70-ih godina molekularno modelovanje se odnosilo samo na uspostavljanje matematičke relacije između eksperimentalno izmerenih vrednosti, dok se danas uzimaju u obzir i molekularni deskriptori izvedeni iz informacija o molekularnoj strukturi. Upotreba teorijskih molekularnih deskriptora zavisi od informacija koje sadrže. 0D- i 1D-molekularni deskriptori se računaju lako jer ne zahtevaju informacije o molekularnoj strukturi i nezavisni su od bilo kog konformacionog problema. Nedostatak im je veoma mali sadržaj informacija i što mogu da imaju iste vrednosti za različite molekule. Pored navedenih nedostataka oni igraju važnu ulogu u modelovanju nekoliko fizičko-hemijskih osobina ili mogu biti uključeni u kompleksne modele. Geometrijski, 3D- i 4D-deskriptori sadrže veću količinu informacija u odnosu na ostale. Postoji potreba da se koriste deskriptori sa većim brojem informacija u svim procesima modelovanja, međutim prevelik broj informacija u nezavisnoj promenljivoj može dati nestabilan i nepredvidiv model.

1.4.2 Osnovni principi postavljanja matematičkog QSAR modela

Da bi došli do adekvatnog matematičkog modela neophodno je da imamo sledeće:

- podatke dobijene eksperimentalnim merenjem biološke aktivnosti ili neke druge eksperimentalno merljive osobine molekula (zavisne promenljive),
- podatke o strukturi ili osobinama ovih jedinjenja-molekularni deskriptori (nezavisne promenljive) i

- statistički model za pronalaženje matematičke relacije između ove dve grupe podataka.

Osnovne promene, od postavljanja Hansch-ovog modela do danas, u modelovanju veze između strukture supstance i njene aktivnosti ili neke druge osobine, ogledaju se u rastu i razvoju konceptualno potpuno različitih pristupa. U Hansch-ovom pristupu, koji se još uvek primenjuje u velikom broju QSAR modela, molekulska struktura se predstavlja samo preko nekoliko molekulskih deskriptora (log P, Hammett-ove konstante, HOMO/LUMO, neki sterna parametri) izabranih na osnovu poznavanja mehanizma dejstva bez upotrebe matematičkih metoda. U alternativnom pristupu, hemijska struktura se predstavlja kroz veliki broj teorijskih molekulskih deskriptora, koji se u drugom koraku selektuju uz pomoć različitih hemometrijskih metoda. Oni koji najbolje odgovaraju, uključuju se u QSAR model. Glavni cilj ovog pristupa je dobijanje optimalnog modela za predviđanje osobina ili klasifikovanje jedinjenja.

Ograničavajući faktor QSAR modelovanja je dostupnost eksperimentalnih podataka visokog kvaliteta. Da bi se razvio validan model važno je da ulazni podaci budu tačni i precizni, jer model je onoliko validan koliko i podaci iz kojih je dobijen. Podaci za model koriste se iz literature ili se posebno generišu za QSAR analizu. Oni mogu da se odnose na seriju strukturno sličnih ili potpuno strukturno različitih molekula, koji čak mogu da pripadaju i različitim grupama hemijskih jedinjenja. Pošto je struktura-aktivnost model koji je definisan i ograničen prirodom i kvalitetom podataka koji su korišćeni za njegovo razvijanje, trebalo bi da bude primenljiv samo u slučaju sličnih struktura. Poseban problem je kako od velikog broja raspoloživih deskriptora odabrati koje uključiti u model^{141,142}. Kod izbora deskriptora prvo se vrši njihova preliminarna selekcija. Od matematičkih metoda za izbor deskriptora najčešće se koriste: višestruka linearna regresija, metoda glavnih komponenti, metode grupisanja, neuronske mreže i genetički algoritam. Nakon generisanja molekulskih deskriptora potrebno je ispitati njihove osobine pre nego što se upotrebe u analizi. Većina deskriptora po prirodi je u međusobnoj korelaciji što znači da sadrži suvišne informacije. Deskriptori koji pokazuju dobre korelacije, odnosno deskriptori sličnog značenja, imaju malu varijansu u odnosu na varijansu zavisnih promenljivih i izostavljaju se iz dalje analize. Na primer,

molekulska masa, površina molekula i molarna refraktivnost uglavnom se međusobno korelišu, pa je u tom slučaju opravdano uvrstiti samo jednu od njih u QSAR model. Korelacija, pa čak i ona slučajna, verovatnija je što je veći broj deskriptora u odnosu na broj test supstanci¹⁴³. Skup deskriptora koji se ne korelišu je poželjan, jer rezultira robusnim modelima koje je lakše interpretirati. Još jedna od procedura verifikovanja podataka, koju bi trebalo izvršiti na svakom deskriptoru, je ispitivanje raspodele vrednosti skupa deskriptora. U nekim slučajevima je poželjno da vrednosti deskriptora prate neku posebnu raspodelu, najčešće normalnu raspodelu. Merilo koje se može upotrebiti za procenu raspodele deskriptora je izračunavanje koeficijenta varijacije koji je jednak količniku standardne devijacije (SD) i srednje vrednosti. Što je veći koeficijent varijacije bolja je raspodela vrednosti, a od vrste raspodele zavisi primena matematičkog modela. Za podatke koji pripadaju Laplace-ovoj raspodeli, zbog manjeg uticaja ekstremnih devijacija prikladnija je primena višestruke regresije sa procenom najveće verovatnoće (Maximum Likelihood Estimate, MLE), u odnosu na linearnu regresiju najmanjih kvadrata (minimizacija zbira kvadrata odstupanja), koja se koristi za podatke sa Gauss-ovom raspodelom.

Molekulski deskriptori često imaju potpuno različite numeričke raspone i bitno je da se njihova skala postavi na odgovarajući način tako da svaki deskriptor ima istu priliku da doprinese ukupnoj analizi. U suprotnom, deskriptor koji ima velik raspon vrednosti preplavio bi bilo koju varijaciju koju pokazuje deskriptor sa malim rasponom vrednosti. Skaliranje se često označava i kao standardizacija. Postoji više načina da se skaliraju podaci. Ako je prilikom modelovanja osobina molekula broj deskriptora veliki u odnosu na broj jedinjenja, od velike je važnosti napraviti izbor relevantnih deskriptora za razmatrani pretpostavljeni mehanizam ili poznati farmakoforni model¹⁴³. Na primer, neki deskriptori su pogodniji za ćelijske ili *in vivo* eksperimente zbog farmakokinetičkih procesa (difuzija, transport, log P, pKa, log D, MW, V, PSA). Drugi su, naime, pogodniji u razmatranjima sličnosti lekova-receptora (vodonične veze, parcijalni naboji, π -vrednosti, reaktivne, prostorne i elektronske komponente). Postoji nekoliko strategija za izbor odgovarajućeg podskupa deskriptora: eliminacija unazad (backward elimination), inverzna selekcija unapred (inverse forward selection),

analiza glavnih komponenti, rangiranje po Bayes-u, evolucijski i genetički algoritmi i opšte tehnike razlikovanja uzoraka. Selekcija deskriptora može da se vrši: ručno (ukoliko je poznat mehanizam dejstva lekova) i upotrebom softvera pomoću statističkih metoda.

Dobar model sadrži mali broj dobro izabranih deskriptora jer veliki broj deskriptora može da dovede do grešaka u predviđanju.

1.4.3 Lipofilnost kao karakteristika odnosa strukture i aktivnosti

Jedan od najvažnijih parametara u QSAR modelima je lipofilnost molekula. Rastvorljivost leka i sposobnost molekula da prodiru kroz biološke membrane predstavljaju dva osnovna svojstva koja se dovode u vezu sa lipofilnošću. Velika lipofilnost je često uzrok loše rastvorljivosti i dalje vodi nepotpunoj apsorpciji nakon oralne primene leka. Predložena je biofarmaceutska klasifikaciona šema prema kojoj lekovi mogu da se podele u četiri grupe na osnovu svoje rastvorljivosti i lipofilnosti. Međutim, u literaturi postoji rasprava prema kojoj lipofilnost i rastvorljivost nisu glavna svojstva, već su uslovljeni veličinom molekula i sposobnošću uspostavljanja vodoničnih veza. Koeficijenti raspodele u sistemu n-oktanol/voda ($\log P$) i distribucije ($\log D$) se najčešće primenjuju kao mera lipofilnosti i nekoliko različitih pristupa je predloženo da se $\log P$ kvantitativno objasni sa aspekta veličine molekula i polarnih parametara.

Smatra se da procesi koji uključuju pasivnu difuziju (npr. penetracija kroz membrane, intestinalna apsorpcija) primarno zavise od kapaciteta vodoničnog vezivanja ili oblasti polarne površine molekula leka. Eksperimentalna određivanja jačine vodoničnih veza se izvode iz merenja raspodele u različitim organskim rastvaračima, a u novije vreme se primenjuju i računarski pristupi. Neka izračunavanja su jednostavna i doprinosi vodoničnog vezivanja se grubo procenjuju na osnovu jednostavnih parametara kao što su broj donora i akceptora vodonične veze. Na primer, poznato pravilo petice Lipinskog¹⁴⁴⁻¹⁴⁷ ukazuje na moguće probleme u apsorpciji, ako su ispunjena bilo koja dva od navedenih uslova:

- 1) molekulska masa >500;
- 2) broj donora vodonične veze >5;
- 3) broj akceptora vodonične veze >10;

4) izračunata vrednost koeficijenta raspodele u sistemu n-oktanol/voda, $\log P > 5$.

Očigledno je da je ovo pravilo kvalitativno i da je za kvantitativno predviđanje potrebna bolja procena jačine vodoničnih veza.

Lipofilnost se obično izražava preko podeonog koeficijenta koji predstavlja odnos ravnotežnih koncentracija rastvorka raspodeljenih između dva rastvarača, koji se ne mešaju ili se ograničeno mešaju:

$$P = \log C_0/C_w \quad (1.38)$$

gde je C_w koncentracija rastvorka u vodenoj fazi, a C_0 koncentracija rastvorka u nepolarom, organskom rastvaraču, 1-oktanolu.

Ako molekul ima veliki podeoni koeficijent onda je lipofilan, odnosno ako je vrednost podeonog koeficijenta mala, molekul je hidrofilan. S obzirom da je opseg vrednosti podeonog koeficijenta veoma velik, on se primenjuje u logaritamskom obliku, $\log P$. Eksperimentalno se $\log P$ određuje metodom mućkanja.

1.4.4 Hromatografski retencioni parametri u QSAR metodologiji

Pošto je određivanje podeonog koeficijenta metodom mućkanja često eksperimentalno komplikovano i nije reproduktivno, koriste se razne druge metode za određivanje lipofilnosti molekula. Pri tome se alternativno koriste parametri koji su direktno srazmerni podeonom koeficijentu. Jedan od takvih parametara je i retenciona konstanta određena tačnom hromatografijom na tankom sloju. Između retencione konstante (R_M^0) i podeonog koeficijenta ($\log P$) postoji sledeća zavisnost:

$$R_M^0 = a + c \log P \quad (1.39)$$

Pojam podeonog koeficijenta prvi su definisali Berthelot i Jungfleisch 1872. godine. Tek 1941. godine se pokazalo da se retencioni koeficijent, dobijen putem hromatografije na tankom sloju, može uspešno korelirati sa podeonim koeficijentom. Danas postoji veliki broj naučnih radova u kojima se lipofilnost određuje hromatografski. Iako su u tim radovima date gotovo idealne

korelacije između hromatografskih retencionih parametara i log P, razlika između klasičnog podeonog i hromatografskog sistema je evidentna.

Hromatografski procesi ne mogu bukvalno zameniti podeoni sistem oktanol-voda. Pre svega, nepolarna nepokretna faza u tečnoj hromatografiji je međufaza (koja je imobilisana na jednom kraju) i pri tom nije voluminozna faza. Zbog toga se u hromatografiji rastvorak raspodeljuje između pokretne faze i nepokretne zone koja je nastala prioritonom apsorpcijom organske komponente pokretne na nepokretnoj fazi. Razlike između hromatografskog i klasičnog tečno-tečno podeonog sistema postaju još uočljivije ukoliko se uzme u obzir da u hromatografiji eventualna ravnoteža povlači sa sobom sledeće međumolekulske interakcije: rastvorak-nepokretna faza, rastvorak-pokretna faza, pokretna faza-nepokretna faza, pokretna faza-pokretna faza i međusobne interakcije fleksibilnih fragmenata nepokrente faze. Stoga nije ni čudo što su zavisnosti između retencionih parametara i log P ponekad više nego umerene. I pored toga, ne treba zaboraviti da određivanje hromatografskih parametara lipofilnosti ne podrazumeva modelovanje podeonog, već biološkog sistema.

1.5 Elektrofilnost i nukleofilnost organskih molekula

1.5.1 Parametri elektrofilnosti i nukleofilnosti

Veliki broj organskih reakcija je kombinacija različitih elektrofila i nukleofila. Elektrofilni napad karbokatjona, odnosno elektrofila na aromatične i nearomatične π -sisteme predstavlja ključni korak mnogih važnih sintetskih reakcija. Jedno od važnih pitanja na koje naučnici pokušavaju da daju odgovor je da li je moguće opisati brzine tih reakcija i mnogih reakcija gde dolazi do stvaranja C-C veze jednim setom parametara i da li se mogu definisati parametri elektrofilnosti i nukleofilnosti iz kojih se može izvesti da iminijum joni reaguju sa furanom, ali ne sa benzenom, odnosno, da li mogu postojati opšte skale nukleofilnosti i elektrofilnosti.

Do danas, opšte skale nukleofilnosti i elektrofilnosti nisu dostupne. Skale koje uključuju π -, n - i σ - nukleofile su izvedene korišćenjem benzhidrilijum jona i hinon metida kao referentnih elektrofila.

Razvoj kvantitativne skale nukleofilnosti je intrigirala hemičare više od 50 godina¹⁴⁸. Prvi sistematični pokušaj da se kvantifikuje kinetički termin nukleofilnost objavili su Swain i Scott¹⁴⁹ koji su proučavali brzine S_N2 reakcija 1953. godine. Oni su definisali nukleofilnost n kao karakteristiku supstance (jednačina 1.40) gde s predstavlja osetljivost konstante brzine na promenu nukleofila (karakteristika svakog elektrofila). S_N2 reakcije nukleofila sa metilbromidom u vodi kao rastvaraču su korišćene kao referentne reakcije ($s_N = 0$).

Samo godinu dana kasnije Edwards^{150,151} je predložio četvoroparametarsku jednačinu gde se baznost i polarizabilnost nukleofila meri posebno u zavisnosti od elektrofila, ali ni ova jednačina nije našla široku primenu (jednačina 1.41) i optimistični početak je praćen razočarenjem šezdesetih godina kada je identifikovano sve više faktora koji su se morali uzeti u obzir prilikom kvantitativnog opisa nukleofilnosti¹⁵².

$$\log(k/k_{H_2O}) = s'_E n \quad (1.40)$$

n = konstanta nukleofilnosti ($n_{H_2O} = 0$)

s'_E = osetljivost elektrofila ($s'_{CH_3Br} = 1$)¹⁴⁹

Parker je pokazao da je uticaj solvatacije veliki objasnivši da, kod S_N2 reakcija, se može uočiti povećanje nukleofilnosti za faktor 108 korišćenjem protičnih do dipolarnih aprotičnih rastvarača^{150,151}. Kada je Bunett izvršio pregled ove oblasti¹⁵², naveo je sedamnaest faktora koji se moraju uzeti u obzir prilikom kvantitativnog prikazivanja nukleofilnosti.

Kulminacija pesimističkog pogleda je dostignuta 1968. godine, kada je Pearson¹⁵³ objavio da se reaktivnosti do tada proučavanih nukleofila prema *trans*-[Pt(py)₂Cl₂] ne korelišu ni sa jednim nukleofilnim parametrom do tada poznatim i zaključio je: „Trenutno nije moguće predvideti kvantitativno brzine nukleofilnih supstitucionih reakcija ako se uzmu u obzir veliki broj supstrata sa veoma različitim osobinama.“ Samo četiri godine kasnije, Ritchie (koji je proučavao nukleofilne adicije stabilizovanih karbokatjona) je objavio korelaciju zadivljujuće jednostavnosti (jednačina 1.41)¹⁵⁴, koja pokazuje da relativne reaktivnosti različitih nukleofila prema karbokatjonima i diazonijum-jonima se mogu opisati samo jednim nukleofilnim parametrom N⁺, koji ne zavisi od prirode elektrofila.

$$\log(k/k_0) = N^+ \quad (1.41)$$

Relativna brzina reakcije dva elektrofila ne zavisi od nukleofila. Odstupanja od ovog ponašanja se dešavaju jedino pri graničnoj difuziji. Kasnije je pokazano da ova jednačina ne važi uvek i da se bolje korelacije dobijaju kada se posebno posmatraju familije elektrofila.

Značaj jednačine 1.41 je značajno povećan radom Kane-Maguire i Sweigarta i saradnika koji su pokazali da ona važi i za reakcije katjona metalnih π -kompleksa sa različitim nukleofilima^{155,156}.

Najšira skala nukleofilnosti¹⁵⁷, danas dostupna, je izvedena iz konstanti brzine reakcija benzhidrilijum-jona sa alkenima, arenima, enolnim etrima, keten acetalima^{158,159}, enaminima^{160,161}, alilnim jedinjenjima¹⁶², π -kompleksa pralaznih metala¹⁶³, diazoalkenima¹⁶⁴, i delokalizovanim karbanjonima¹⁶⁵⁻¹⁶⁷ (π -nukleofilima), aminima¹⁶⁸, alkoholima¹⁶⁹, alkoksidima¹⁷⁰, fosfanima¹⁷¹, neorganskim anjonima¹⁷²⁻¹⁷⁴ (n -nukleofilima), i raznim hidridima^{175,176} (σ -nukleofilima); ove konstante nukleofilnosti dobijene su korelacijom $\log k$ sa E prema jednačini 1.42¹⁵⁷ u kojoj je k konstanta brzine drugog reda na 20 °C a E je parametar elektrofilnosti koji ne zavisi od nukleofila.

$$\log k = s_N (E+N) \quad (1.42)$$

Parametar nukleofilnosti N nezavistan od elektrofila i parametar s_N izvedeni na ovaj način mogu se koristiti za predviđanje brzina reakcija odgovarajućih nukleofila sa karbokatjonima¹⁵⁷, katjonima metalnih π -kompleksa, kao i elektron-deficitarnih alkena¹⁷⁷ i arena¹⁷⁸⁻¹⁸⁰. Njihova primena na S_N2 reakcije nije još ispitana.

Nedavno, Mayr i saradnici¹⁶⁹ su otkrili da se parametar nukleofilnosti N za vodene i alkoholne rastvarače koje su izveli iz brzina razlaganja benzhidrilijum jona u tim rastvaračima, koreliše linearno sa Kevill-ovim NT parametrom¹⁸¹. Pošto parametar NT reflektuje brzine solvolize S -metildibenzotiofenijum jona u odgovarajućim rastvaračima, odnosno, brzine S_N2 reakcija, Mayr i saradnici su morali da ispituju da li su nukleofilni parametri N i s_N izvedeni iz jednačine 3 uopšte primenljivi na bimolekularne nukleofilne supstitucije i pokazali da je to

slučaj za različite supstrate i predložili su uopštenu korelacionu jednačinu koja uključuje jednačine 1-3 kao posebne slučajeve.

Mayr i saradnici su 1994. godine pokazali da su jedan parametar za elektrofile i dva parametra za nukleofile dovoljni da kvantitativno opišu brzine velikog broja raznih elektrofil-nukleofil kombinacija (jednačina 1.43).

$$\log k = s (E+N) \quad (1.43)$$

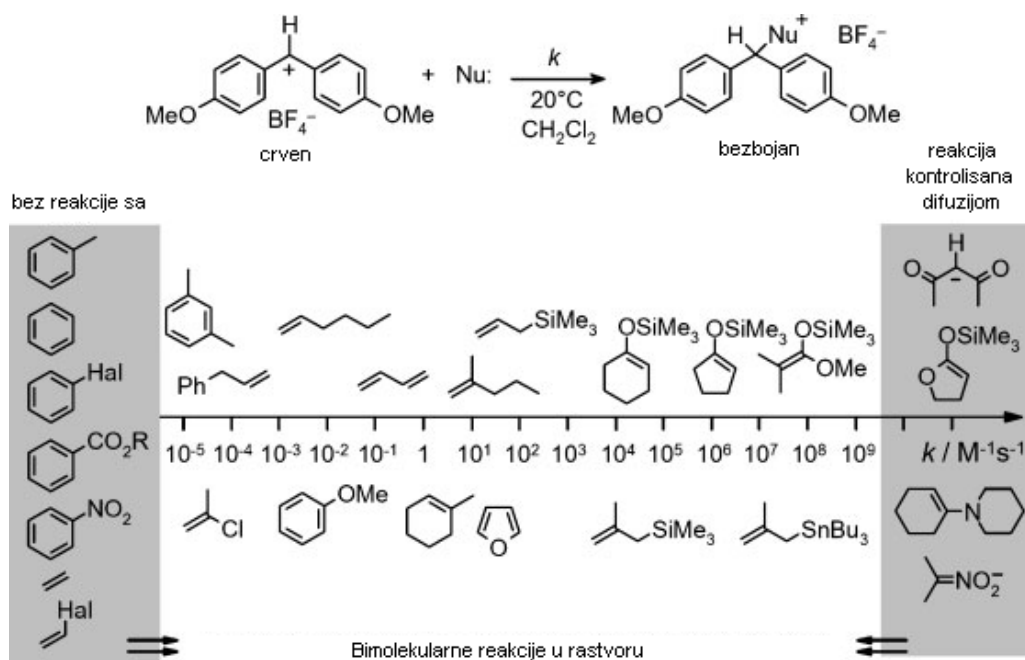
gde je s parametar specifičan za nukleofile, N je parametar nukleofilnosti, a E parametar elektrofilnosti.

1.5.2 Postavljanje skale nukleofilnosti

Određivanje parametara nukleofilnosti se može izvršiti na bazi kinetičkih eksperimenata u reakciji isključivo sa ugljeničnim elektrofilima¹⁸². Pošto je opseg brzina reakcija veoma širok, postoje tri tehnike koje se koriste:

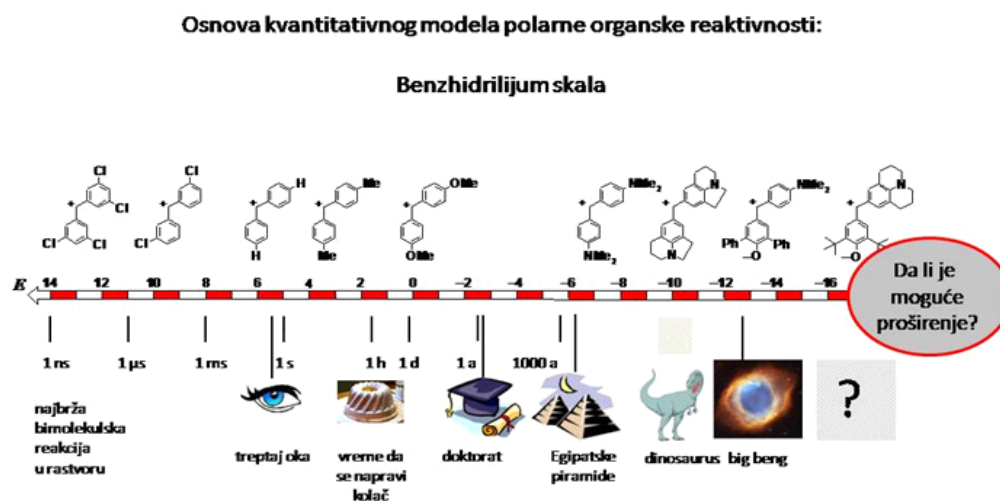
- Konvencionalna kinetika, odnosno UV spektrofotometrija - za reakcije čija je brzina 10 s do nekoliko dana
- Tehnika zaustavljenog protoka (stopped-flow technique) - za brzine reakcija od 10 ms do nekoliko sekundi, i
- Laser-fleš spektroskopija koja omogućava da se dospe do granične difuzije, tj. da se proučavaju najbrže bimolekulske reakcije u rastvoru.

U sledećem koraku, Mayr i saradnici su postavili kao referentni elektrofil ($(p\text{-MeOC}_6\text{H}_4)_2\text{CH}^+$), referentni rastvarač (CH_2Cl_2), i referentnu temperaturu (20°C) da bi konstruisali sveobuhvatnu skalu nukleofilnosti primenljivu u ovim uslovima. Slika 1.35 ilustruje ograničenja ovog pristupa. Dok se pod ovim uslovima mogu odrediti nukleofilnosti neznatno aktiviranih arena i alkena, alilsilana, alilstanana i sililovanih enol etara, reaktivniji i manje reaktivni nukleofili se ne mogu karakterisati ovim referentnim elektrofilom.



Slika 1.35 Konstruisanje skale nukleofilnosti u odnosu na određeni elektrofil u određenom rastvaraču na datoj temperaturi

Sa Slike 1.35 se uočava da neaktivirani areni i alkeni skroz levo ne reaguju uopšte dok karbanjoni i enamini koji se nalaze desno reaguju istom brzinom: konstante brzina veoma brzih reakcija nisu određene brzinom stupnja u kome se formira veza, već brzinama kojim molekuli difunduju kroz rastvor. Posledica je očigledna: jedan jedini elektrofil omogućava da se poredi samo ograničena grupa jedinjenja, koji se razlikuju u reaktivnosti za red veličina manji od 14. Koji god elektrofil da se odabere kao referentni, većina nukleofila bi bila izvan ovog opsega¹⁸³.



Slika 1.36 Benzhidrilijum skala: Osnova za kvantitativni model polarne organske reaktivnosti

Iz ovog razloga, Mayr i saradnici su odlučili da izaberu ne jedan nego set od više od 30 strukturno sličnih elektrofila, od kojih svaki omogućava da se porede različite grupe nukleofila. Nukleofil prikazan na Slici 1.36 koji reaguje sa većinom elektrofilnih karbokatjona veoma brzo tako da podleže reakciji kontrolisanoj graničnom difuzijom, reagovalaće za minut sa ditolilkarbonijum-jonom, za dan sa dianizilkarbonijum-jonom i nekoliko hiljada godina sa Mišler hidrol plavim. Reakcija sa najslabijim prikazanim elektrofilom na slici 1.36 zahtevaće vreme milion puta veće od starosti univerzuma.

Kada želimo da odredimo reaktivnost slabog nukleofila, npr. toluena, možemo proučavati njegove reakcije sa jakim elektrofilima. Srednje jaki elektrofilni se mogu koristiti za proučavanje srednje jakih nukleofila, i slabi elektrofilni se mogu koristiti za proučavanje reakcija jakih nukleofila.

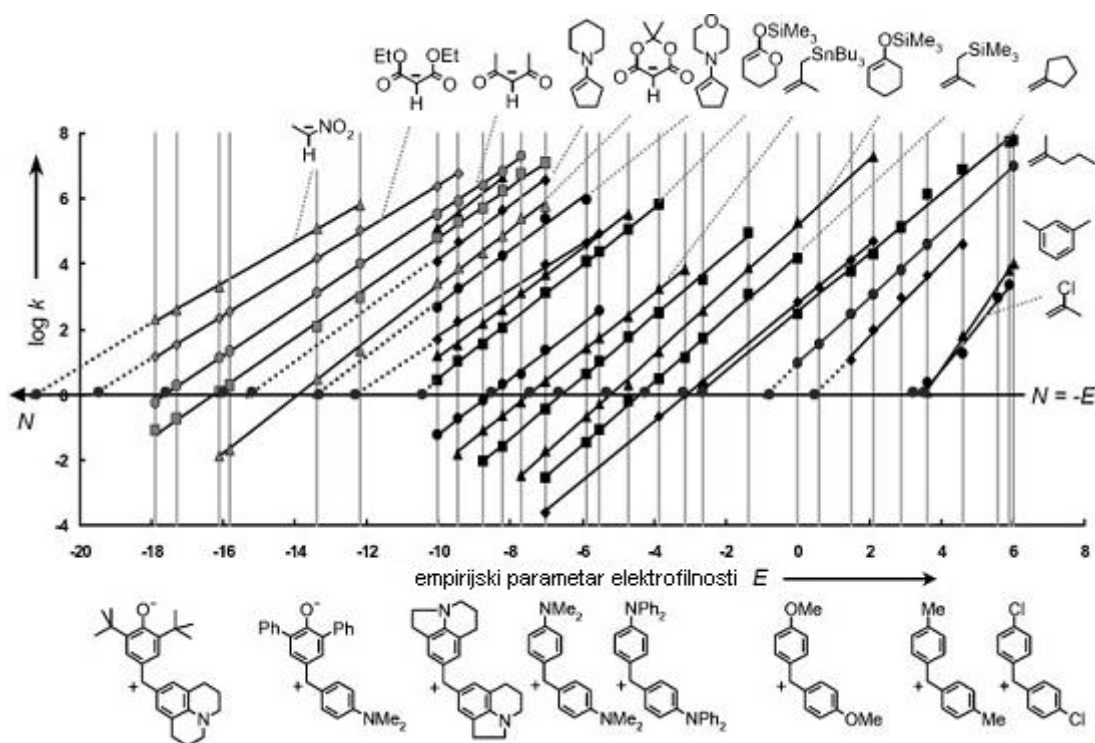
Srž ove skale nukleofilnosti, Mayr i saradnici su postavili 2001/2002. godine^{165,184} korišćenjem reakcija referentnih elektrofila (benzidrilijum-jona i strukturno sličnih hinon metida) sa serijama ugljeničnih nukleofila. Vertikalnim linijama na Slici 1.36 odgovara 29 skala nukleofilnosti, svaka u odnosu na drugi

elektrofil. Korelacijama prema jednačini 1.44 su uređene da se izmerene konstante brzina slažu sa dijagonalnim linijama. Konstante brzina veće od $107\text{--}108\text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ odstupaju od linearnih korelacija, jer se približavaju graničnoj difuziji i nisu uzete u obzir pri konstituisanju vertikalnih linija. Svaki elektrofil je, tako, okarakterisan parametrom elektrofilnosti, E , a svaki nukleofil parametrom nukleofilnosti, N (negativni odsečak na apscisi) i parametrom s (nagib prave). Iz istorijskih razloga (jer je rad Mayr i saradnika počeo proučavanjem reakcija karbokatjona sa alkenima), bis(4-metoksifenil)karbonijum jon ima $E=0$ i 2-metil-1-penten ima $s=1,0$.

$$k_{20^{\circ}\text{C}} = s(N+E) \quad (1.44)$$

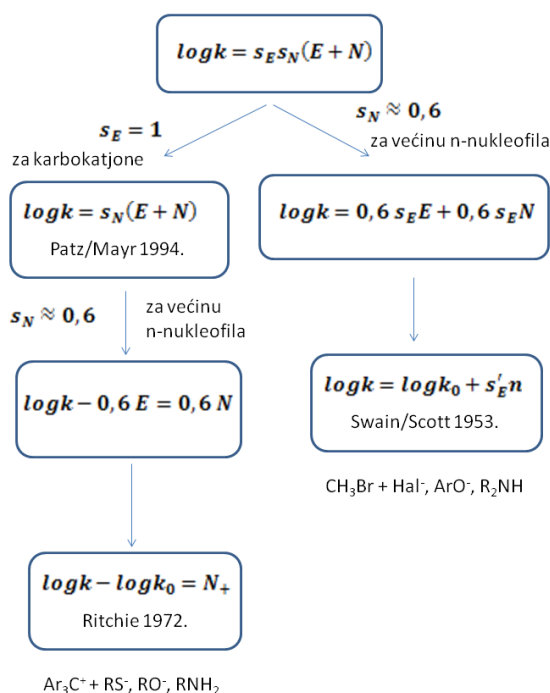
Skala elektrofilnosti postavljena 2001/2002. je prethodnih godina korišćena za identifikaciju reaktivnosti nanošenjem $\log k$ vrednosti nasuprot parametru E i određivanjem N i s prema jednačini 1.44.

Hoz i Speizman¹⁸⁵, kao i Pross¹⁸⁶ su zaključili da relativne reaktivnosti CN^- , OH^- i N_3^- u vodi prema karbokatjonima (Ritchi-jevi N^+) su suprotne od onih reaktivnosti prema metil halidima (Swain-Scott-ovo n) i da nukleofilnost prema $\text{C}_{\text{sp}2}$ centrima nije povezana sa reaktivnostima prema $\text{C}_{\text{sp}3}$ centrima. Ovaj zaključak je kontradiktoran sa zaključcima Richard-a koji je objavio linearne korelacije između Ritchi-jevih N^+ i Swain-Scott-ovih n vrednosti¹⁸⁷. Isto tako, Bunting¹⁸⁸ je našao da reaktivnosti amina prema N-metil-4-vinilpiridinium jonu ($\text{C}_{\text{sp}2}$ elektrofil) linearno se korelišu sa reaktivnostima prema metil 4-nitrobenzen-sulfonatom ($\text{C}_{\text{sp}3}$ elektrofil). Takođe, korelacije reaktivnosti O-, N-, P- i C-nukleofila 5-metil-dibenzotiofenijum-jona sa nukleofilnim parametrom N pokazuju da parametri N i s , koji su izvedeni iz reakcija sa benzhidrilijum-jonima su značajni i za $\text{S}_{\text{N}}2$ reakcije ovih nukleofila. Međutim, nagib tih korelacija nije 1.0 kao što bi zahtevala jednačina ukazujući na to da N i s određeni na osnovu benzhidrilijum jona se mogu primeniti samo na $\text{S}_{\text{N}}2$ reakcije kada se doda dodatni specifični parametar za nagib s_{E} ¹⁸⁹. Da bi bilo jasnije, prethodni parametar s menja oznaku u S_{N} .



Slika 1.37 Korelisanje konstanti brzina drugog reda za kombinacije elektrofila i nukleofila prema jednačini $\log k_{20^{\circ}\text{C}} = s(N+E)$

Na Slici 1.38 se vidi da uopštena korelaciona jednačina $\log k = s_E s_N (E + N)$ se svodi na jednačinu koju su dali Patz i Mayr ako se uzmu u obzir samo reakcije nukleofila sa karbokatjonima ($s_E = 1$). Minegishi i Mayr¹⁶⁸ su pokazali da većina nukleofila koje je proučavao Ritchie imaju $s_N \approx 0,6$. Sa Slike 1.38 se vidi da, ako se ta vrednost uvrsti u jednačinu koju su postavili Patz i Mayr¹⁹⁰, ona se pretvara u Ritchie-jevu jednačinu. Inerentno je da voda ima veću vrednost $s_N = 0,89$ od većine nukleofila sa slobodnim elektronskim parom. Stoga, molekul vode koji je Ritchie uzeo za referentni nukleofil ($N^+ = 0$) ne uklapa se dobro u dobijenu Ritchie-jevu jednačinu. Ritchie je primetio ovo ponašanje za vreme razvijanja ovih skala i kasnije zamenio vodu hidroksidom kao referentnim nukleofilom ($N^+ = 4,75$).



Slika 1.38 Odnos između različitih korelacionih jednačina za kombinacije elektrofila i nukleofila

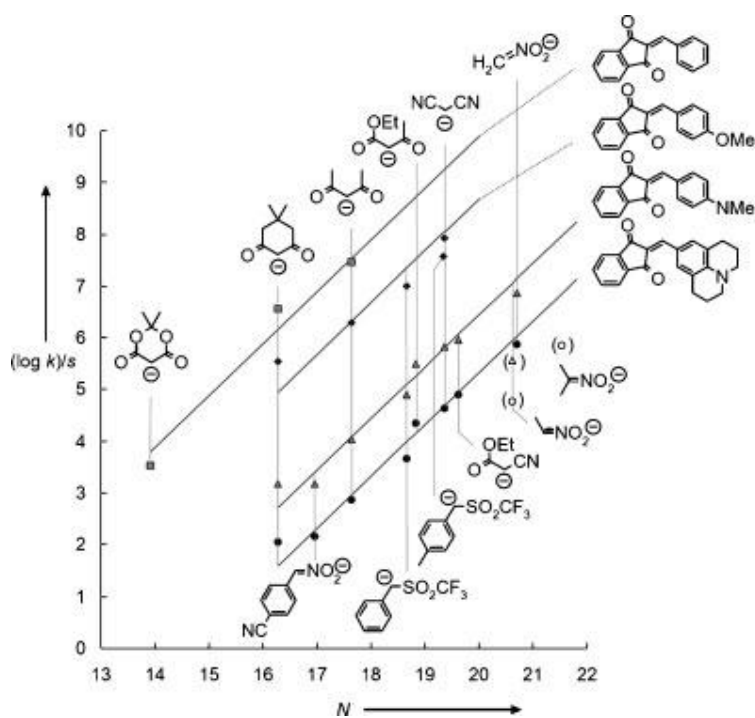
Swain i Scott¹⁴⁹ su za svoja proučavanja S_N2 reakcija, takođe, koristili uglavnom nukleofile sa $s_N \approx 0,6$. Kada se u glavnoj jednačini $\log k = s_E s_N (E + N)$, s_N zameni tim brojem, dobija se izraz koji odgovara Swain-Scott-ovoj jednačini. Na taj način je pokazano da su jednačine Ritchie-a i Swain-Scott-a posebni slučajevi uopštene jednačine $\log k = s_E s_N (E + N)$.

Iako je vrlo primamljivo da se jednačina $\log k = s_E s_N (E + N)$ smatra uopštenom jednačinom koja opisuje organsku reaktivnost elektrofila i nukleofila, treba naglasiti da obim i ograničenja te jednačine nisu još istraženi. Kako su parametri nukleofilnosti, N i s_N izvedeni iz reakcija sa ugljeničnim elektrofilima, a parametri elektrofilnosti, E i s_E u reakcijama sa ugljeničnim nukleofilima, jednačina se može primeniti samo onda kada je bar jedan reakcioni centar u elektrofilu ili nukleofilu ugljenik. Čak i tada, mogu se očekivati odstupanja ako se javljaju stabilizujuće ili destabilizujuće interakcije geminalnih supstituenata u prelaznom stanju. Sa druge strane, Ritchi-jeva opservacija da su N^+ parametri za

heteronukleofile primenljivi za reakcije sa diazonijum jonima pokazuje da u određenim slučajevima jednačina važi i za kombinacije heteroelektrofila sa heteronukleofilima

1.5.3 Proučavanje reakcije Michael-ove adicije

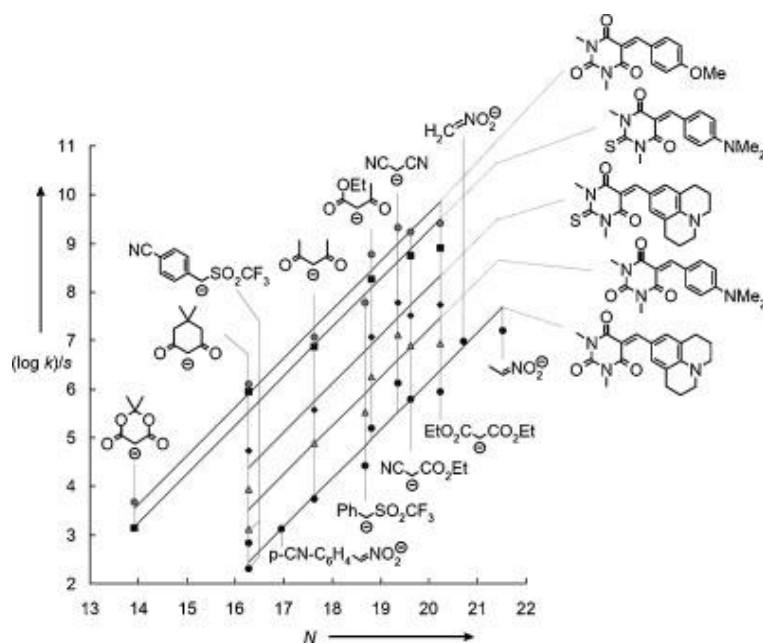
Pokazano je da nukleofilni parametri izvedeni iz reakcija sa benzhidrilijum jonima takođe važe za reakcije sa elektron-deficitarnim arenima¹⁷⁸⁻¹⁸⁰ i uobičajenim Michael-ovim akceptorima¹⁷⁷ mada su ove korelacije slabijeg kvaliteta od reakcija korišćenih za karakterizaciju nukleofila. Nedavno su ispitane dve grupe Michael-ovih akceptora-derivati benzilidenindan-1,3-diona¹⁹¹ i benzilidenbarbiturne i tiobarbiturne kiseline¹⁹². Slike 1.39 i 1.40 ilustruju da su zavisnosti $(\log k)/s$ od N linearne sa nagibom $s=1,0$ kao što zahteva jednačina.



Slika 1.39 Korelacija $(\log k)/s$ sa nukleofilnim parametrima N za reakcije četiri 2-benziliden-1,3-diona sa karbanjonima u DMSO na 20 °C. $s=1,0$, a konstante brzine za reakcije sa anjonima 2-nitropropana ($N=20,61$) i nitroetana ($N=21,53$) su u zagradama jer nisu uključene u korelacije

Pošto derivati benzilidenindan-1,3-diona i benzilidenbarbiturne i tiobarbiturne kiseline imaju veće sterne zahteve od benzhidrilijum jona koji se

koriste kao referentni elektrofilni za kalibraciju parametara nukleofilnosti karbanjona, steni efekti mogu doprinostiti odstupanjima od linearne zavisnosti korelacionih pravih na Slici 1.39 i Slici 1.40.



Slika 1.40 Korelacija $(\log k)/s$ sa nukleofilnim parametrima N za reakcije sa benziliden barbiturnom i tiobarbiturnom kiselinom sa odabranim karbanjonima u DMSO na 20 °C, $s=1.0$

1.5.4 Sterni efekti

Odlične korelacije na Slici 1.37 govore da brzina hemijske reakcije ne zavisi od sterne okoline elektrofilnog reakcionog centra. Ako posmatramo reakcije sa drugim tipovima karbokacija ili sa Michael-ovim akceptorima (Slike 1.39 i 1.40), korelacije se značajno pogoršavaju.

Međutim, veće odstupanje se javlja kod reaktanata sa većim sternim zahtevima, tako da tritilijum-joni reaguju sa jednostavnim π -nukleofilima 10^4 - 10^6 puta sporije nego što se očekuje prema reakcijama sa alkoholima i aminima na osnovu jednačine 1.44. Da bi se zadržala jednostavnost jednačine 1.44, autori su se odrekli uvođenja sternog faktora, pa se zbog toga ovom jednačinom ne mogu obuhvatiti sterno zahtevni supstrati.

1.5.5 Uticaj rastvarača

Veličina parametara elektrofilnosti, odnosno nukleofilnosti je povezana sa tipom rastvarača. Efekat rastvarača¹⁹³ na brzine hemijskih reakcija nukleofila sa benzhidrilijum-jonima ili hinon metidima potiče od različite solvatacije nukleofila. Zbog toga se parametri nukleofilnosti N i s definišu u odnosu na određeni rastvarač.

Uticaj rastvarača kod reakcija karbokationa sa neutralnim nukleofilima (kao što su alkani, neutralni donori hidrida, fosfani) je vrlo mali, jer se naelektrisanje niti stvara niti nestaje u stupnju koji određuje brzinu reakcije. Čak promena od neznatno polarnog hloroforma ($\epsilon = 4,81$) do jako polarnog nitrometana ($\epsilon = 35,94$) utiče da se brzina reakcije bis (*p*-metilfenil)karbenijum-jona sa 2-metil-1-pentenom povećava samo za faktor 4,8. S obzirom da se polarnosti rastvarača nalaze obično između ovih ekstremnih vrednosti, uticaj rastvarača na brzinu reakcije može se zanemariti. Veliki uticaj rastvarača na brzine reakcija je pronađen kada se porede reaktivnosti *n*-nukleofila u protičnim i aprotičnim rastvaračima.

2. EKSPERIMENTALNI DEO

U cilju proučavanja strukture i svojstava derivata molekula tiazolidindiona, u ovom radu su sintetisane dve serije jedinjenja:

a) *5-[(4-supstituisanifenil)metiliden]-1,3-tiazolidin-2,4-dioni* (5-ariliden-2,4-tiazolidin-dioni) obuhvataju 12 derivata, kod kojih su različiti supstituenti u para položaj fenilnog prstena: H (**1**); Me (**2**); iPr (**3**); OMe (**4**); OEt (**5**); OH (**6**); NH₂ (**7**); NMe₂ (**8**); Cl (**9**); Br (**10**); CN (**11**) i NO₂ (**12**);

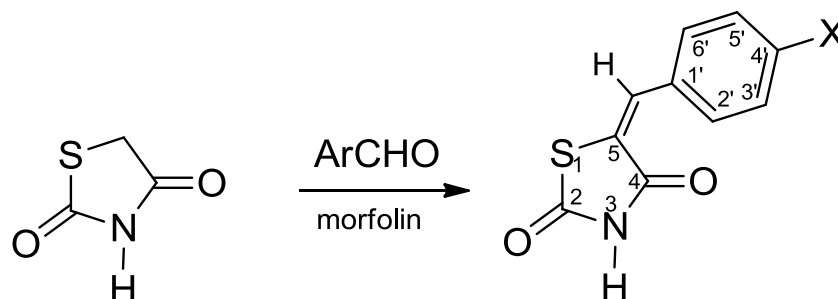
b) *5-[(4-supstituisanifenil)metiliden]-3-metil-1,3-tiazolidin-2,4-dioni* (5-ariliden-3-metil-2,4-tiazolidindioni) obuhvataju 5 derivata, kod kojih su različiti supstituenti u para položaj fenilnog prstena: F (**13**); Br (**14**); OMe (**15**); NMe₂ (**16**); i NO₂ (**17**);

Sva jedinjenja su sintetisana prema postupcima iz literature ili njihovim modifikacijama i okarakterisana su određivanjem temperature topljenja, UV, FTIR, ¹H i ¹³C NMR spektroskopijom. Apsorpcioni maksimumi proučavanih jedinjenja određeni su u 21 ratvaraču različite polarnosti.

2.1 Sinteza derivata tiazolidindiona

2.1.1 Sinteza 5-ariliden-2,4-tiazolidindiona

Serijski 5-ariliden-2,4-tiazolidindiona je sintetisana Knoevenagel-ovom kondenzacijom 2,4-tiazolidinediona sa odgovarajućim *para*-supstituisanim benzaldehidima. Ekvimolarne količine 2,4-tiazolidindiona i odgovarajućeg *para*-supstituisanog benzaldehyde (0,02 mol) stavljeno su u balon opremljen Dean-Stark-ovom aparaturom da bi se uklanjala voda koja nastaje prilikom kondenzacije. Reakciona smeša se reflektuje u toku 12 časova u toluenu kao rastvaraču (20 ml) uz dodatak morfolina. Posle hlađenja, dobijeni precipitat se odvoji od rastvora filtriranjem i rekristališe se iz metanola dok se ne postigne stalna tačka topljenja.



Slika 2.1 Reakciona šema dobijanja derivata 5-[(4-supstituisanihfenil)metiliden]-3-metil-2,4-tiazolidindiona gde je X= H (**1**), Me (**2**), iPr (**3**), OMe (**4**), OEt (**5**), OH (**6**), NH₂ (**7**), NMe₂ (**8**), Cl (**9**), Br (**10**), CN (**11**) i NO₂ (**12**)

Karakterizacija sintetisanih TZD derivata

(Z)-5-Benziliden-2,4-tiazolidindion (1). Bela čvrsta supstanca; Prinos 60%; Tačka topljenja 233-235 °C; ¹H NMR, δ(ppm), J (Hz): 12,13 (bs, 1H, NH); 7,80 (s, 1H, =CHAr); 7,68-7,39 (m, 5H, ArH); ¹³C NMR: δ(ppm) 168,211; 167,647; 133,289; 132,050; 130,685; 130,302; 129,574; 123,784; IR(KBr, cm⁻¹): 3141,09; 1738,61; 1688,94;

(Z)-5-(4-Metilbenziliden)- 2,4-tiazolidindion (2). Svetlo žuta čvrsta supstanca; Prinos 76% ; Tačka topljenja 213-215 °C; ¹H NMR δ(ppm), J (Hz): 12,13 (bs, 1H, NH); 7,75 (s, 1H, =CHAr); 7,50 (d, 2H, ArH, J=8); 7,35 (d, 2H, ArH, J=8); 2,36 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR: δ(ppm) 168,466; 168,120; 140,899; 131,887; 130,612; 130,339; 130,211; 122,892; 21,310; IR(KBr, cm⁻¹): 3161,85; 1736,74; 1685,71;

(Z)-5-(4-Izopropilbenziliden)-2,4-tiazolidindion (3). Žuta čvrsta supstanca; Prinos 78%; Tačka topljenja 148-149 °C; ¹H NMR δ (ppm), J (Hz): 12,63 (bs, 1H, NH); 7,77 (s, 1H, =CHAr); 7,52 (d, 2H, ArH, J=8); 7,39 (d, 2H, ArH, J=8); 2,93 (m, 1H, -CH, J=8); 1,21 (d, 6H, (CH₃)₂, J=8); ¹³C NMR: δ(ppm) 168,230; 167,683; 151,551; 132,123; 130,940; 130,503; 127,571; 122,619; 33,655; 23,713; IR(KBr, cm⁻¹): 3155,06; 1743,51; 1681,72;

(Z)-5-(4-Metoksibenziliden)-2,4-tiazolidindion (4). Žuta čvrsta supstanca; Prinos 80%; Tačka topljenja 207-209 °C; ^1H NMR δ (ppm), J (Hz): 12,54 (bs, 1H, NH); 7,74 (s, 1H, =CHAr); 7,54 (d, 2H, ArH, $J=8$); 7,09 (d, 2H, ArH, $J=8$); 3,83 (s, 3H, OCH₃); ^{13}C NMR: δ (ppm) 168,284; 167,738; 161,256; 132,360; 132,123; 125,751; 120,488; 115,135; 55,687; IR(KBr, cm^{-1}): 3219,71; 1731,62; 1694,18;

(Z)-5-(4-Etoksibenziliden)-2,4-tiazolidindion (5). Žuta čvrsta supstanca; Prinos 73%; Tačka topljenja 180-182 °C; ^1H NMR, δ (ppm), J (Hz): 12,51 (bs, 1H, NH); 7,73 (s, 1H, =CHAr); 7,52 (d, 2H, ArH, $J=8$); 7,06 (d, 2H, ArH, $J=8$); 4,07(q, 2H, CH₂, $J_1=14$, $J_2=6$); 1,35(t, 3H, CH₃, $J=6$); ^{13}C NMR: δ (ppm) 168,284; 167,756; 160,582; 132,396; 132,160; 125,568; 120,325; 115,481; 63,734; 14,719; IR(KBr, cm^{-1}): 3123,23; 1738,19; 1686,338;

(Z)-5-(4-Hidroksibenziliden)-2,4-tiazolidindion (6). Žuta čvrsta supstanca; Prinos 67%; Tačka topljenja 273-276 °C; ^1H NMR, δ (ppm), J (Hz): 12,23 (bs, 1H, NH); 7,71 (s, 1H, =CHAr); 7,46 (d, 2H, ArH, $J=8$); 6,93 (d, 2H, ArH, $J=8$); ^{13}C NMR: δ (ppm) 168,430; 167,865; 160,200; 132,688; 132,597; 124,221, 119,287; 116,610; IR(KBr, cm^{-1}): 3122,50; 1720,62; 1677,34;

(Z)-5-(4-Aminobenziliden)-2,4-tiazolidindion (7). Narandžasta čvrsta supstanca; Prinos 77%; Tačka topljenja 246-248 °C; ^1H NMR, δ (ppm), J (Hz): 12,21 (bs, 1H, NH); 7,61 (s, 1H, =CHAr); 7,30 (d, 2H, ArH, $J=8$); 6,67 (d, 2H, ArH, $J=8$); 6,12 (s, 2H, NH₂); ^{13}C NMR: δ (ppm) 168,557; 167,902; 152,097; 133,616; 132,852; 120,033; 115,044; 114,152; IR(KBr, cm^{-1}): 3122,50; 1724,89; 1685,39;

(Z)-5-(4-Dimetilaminobenziliden)- 2,4-tiazolidindion (8). Narandžasta čvrsta supstanca; Prinos 82%; Tačka topljenja 269-271 °C; ^1H NMR, δ (ppm), J (Hz): 12,30 (bs, 1H, NH); 7,63 (s, 1H, =CHAr); 7,38 (d, 2H, ArH, $J=8$); 6,77 (d, 2H, ArH, $J=8$); 2,99 (d, 6H, N(CH₃)₂, $J=8$); ^{13}C NMR: δ (ppm) 168,466; 167,811; 151,661; 133,198; 132,397; 120,052; 115,864; 112,240; 39,773; IR(KBr, cm^{-1}): 3093,79; 1723,27; 1682,95;

(Z)-5-(4-Hlorobenziliden)-2,4-tiazolidindion (9). Žuta čvrsta supstanca; Prinos 65%; Tačka topljenja 216-218 °C; ^1H NMR, δ (ppm), J (Hz): 12,69 (bs, 1H, NH); 7,78

(s, 1H, =CHAr); 7,59 (dd, 4H, ArH, $J=8$); ^{13}C NMR: $\delta(\text{ppm})$ 167,884; 167,483; 135,255; 132,160; 131,850; 130,667; 129,592; 124,512; IR(KBr, cm^{-1}): 3143,71; 1750,98; 1720,76;

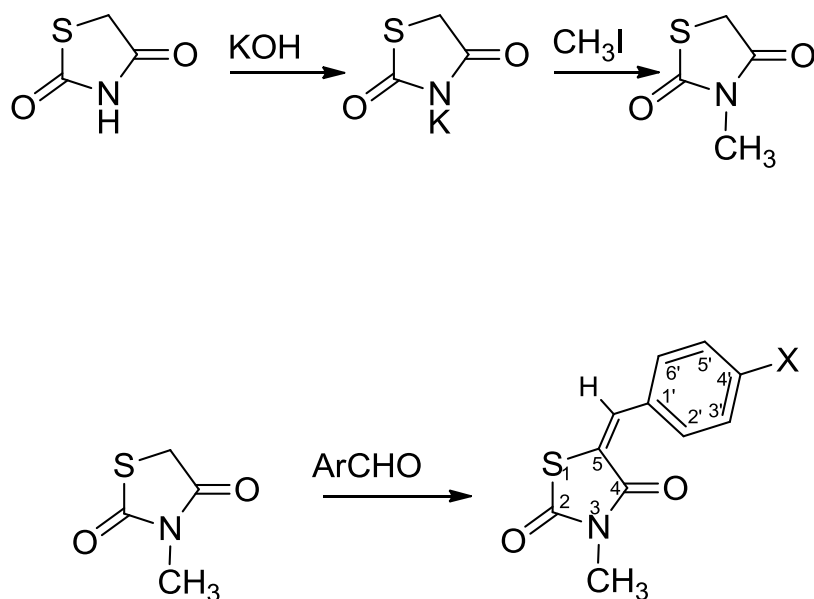
(Z)-5-(4-Bromobenziliden)-2,4-tiazolidindion (10). Žuta čvrsta supstanca; Prinos 69%; Tačka topljenja 169-170 °C; ^1H NMR, $\delta(\text{ppm})$, J (Hz): 12,75 (bs, 1H, NH); 7,65 (d, 2H, ArH, $J=8$); 7,50 (d, 2H, ArH, $J=8$); 7,38 (s, 1H, =CHAr); ^{13}C NMR: $\delta(\text{ppm})$ 181,266; 175,003; 135,546; 134,909; 132,069; 131,268; 122,801; 121,636; IR(KBr, cm^{-1}): 3013,52; 1703,66; 1634,48;

(Z)-5-(4-Cijanobenziliden)-2,4-tiazolidindion (11). Oker čvrsta supstanca; Prinos 52%; Tačka topljenja 146-148 °C; ^1H NMR, $\delta(\text{ppm})$, J (Hz): 12,80 (bs, 1H, NH); 7,90 (d, 2H, ArH, $J=8$); 7,78 (d, 2H, ArH, $J=8$); 7,43 (s, 1H, =CHAr); ^{13}C NMR: $\delta(\text{ppm})$ 181,503; 174,657; 140,554; 139,097; 132,888; 129,829; 121,690; 119,141, 110,019; IR(KBr, cm^{-1}): 2980,00; 1697,70; 1626,95;

(Z)-5-(4-Nitrobenziliden)-2,4-tiazolidindion (12). Žuta čvrsta supstanca; Prinos 56%; Tačka topljenja 244 °C; ^1H NMR, $\delta(\text{ppm})$, J (Hz): 12,65 (bs, 1H, NH); 8,31 (d, 2H, ArH, $J=8$); 7,81 (d, 2H, ArH, $J=8$); 7,71 (s, 1H, =CHAr); ^{13}C NMR: $\delta(\text{ppm})$ 172,763; 170,287; 147,090; 140,790; 132,906, 130,739; 126,096; 124,385; IR(KBr, cm^{-1}): 3199,40; 1753,86; 1714,17;

2.1.2 Sinteza 5-ariliden-3-metil-2,4-tiazolidindiona

5-[(4-supstituisanifenil)metiliden]-3-metil-2,4-tiazolidindioni su sintetisani polazeći od molekula 2,4-tiazolidindiona koji je pod dejstvom kalijum-hidroksida preveden u kalijumovu so, a zatim na dobijenu so se deluje metil-jodidom na taj način se uvodi metil grupa na azotu u položaju 3, i na kraju se vrši kondenzacija sa odgovarajućim *p*-supstituisanim aldehidima u položaju 5 tiazolidinskog prstena (Slika 2.2).



Slika 2.2 Reakciona šema dobijanja 5-[(4-supstituisanih fenil)metilen]-3-metil-2,4-tiazolidindiona gde je X= F (**13**), Br (**14**), OCH₃ (**15**), NMe₂ (**16**), NO₂ (**17**)

2.1.2.1 Dobijanje kalijumove soli 2,4-tiazolidindiona

U balon od 100 ml se doda 16 grama 2,4-tiazolidindiona koji se zatim rastvori u 25 ml etanola uz zagrevanje. Vrelom rastvoru se zatim doda rastvor kalijumhidroksida (8,4 g u 20 ml etanola). Reakciona smeša je mešana bez hlađenja 2 sata, a onda je ohlađena pomoću ledenog kupatila. Kristalna čvrsta supstanca je procedena, isprana etanolom i osušena na vazduhu. Dobijeno je 17,6 g kalijumove soli (83%) 2,4-tiazolidindiona koji se razlaže na temperaturi 247-250 °C.

2.1.2.2 Alkilovanje 2,4-tiazolidindiona

Suspenziji kalijumove soli 2,4-tiazolidindiona (4,6 g, 0,3 mol) u dimetilformamidu (15 ml) se olako dodaje metil-jodid (0,3 mol). Kada je dodata sva količina, smeša je mešana i zagrevana pod reflusom na vodenom kupatilu 4 h. Kada je reakcija gotova, reakciona smeša je izlivena u vodu (50 ml). 3-alkil-2,4-tiazolidindion je

dobijen kao ulje, koje je ekstrahovano hloroformom, isprano vodom i osušeno kalcijum-sulfatom.

2.1.2.3 Dobijanje 5-ariliden-3-metil-2,4-tiazolidindiona

5-ariliden-3-metil-2,4-tiazolidindioni su dobijeni kondenzacijom 3-metil-2,4-tiazolidindiona sa odgovarajućim *p*-supstituisanim aromatičnim aldehydima u prisustvu glacijalne sirćetne kiseline i morfolina kao katalizatora. U balon od 100 ml koji je opremljen Dean-Starck aparaturom za azeotropno uklanjanje vode je stavljeno 0,025 mol 3-metil-2,4-tiazolidindiona, 15 ml benzena, 0,5 ml glacijalne sirćetne kiseline i 1 ml morfolina i reakciona smeša je zagrevana uz refluks 4 h. Posle hlađenja, dobijeni proizvod kristališe, proceden je i prekrystalisan iz etilacetata.

Karakterizacija sintetisanih TZD derivata

5-(4-fluorobenziliden)-3-metil-2,4-tiazolidindion (13). Žuta čvrsta supstanca; Prinos 85%; Tačka topljenja 170-171 °C; ¹H NMR: 3,10 (3H, s, CH₃); 7,34-7,42 (2H, m, Ph); 7,65-7,72 (2H, m, Ph); 7,92 (1H, s, =CH-); ¹³C NMR: 28,05 (CH₃, N-CH₃); 115,55 (C₅, TZD); 116,56; 116,99 (C₃', C₅', Ph); 131,38 (C₆, =CH-); 131,72 (C₁', Ph); 132,72; 132,91 (C₂', C₆', Ph); 160,71 (C₄', Ph); 165,70 (C₄, 4-C=O); 166,03 (C₂, 2-C=O); IR (KBr, cm⁻¹): 3024,43 (C-H istezanje fenil grupe); 1740,68 (C=O istezanje); 1689,76 (amid traka I – C₂=O i C₄=O istezanje);

5-(4-bromobenziliden)-3-metil-2,4-tiazolidindion (14). Žuta čvrsta supstanca; Prinos 82%, Tačka topljenja 162-166 °C; ¹H NMR: 3,10 (3H, s, CH₃); 7,51-7,74 (4H, dd, Ph); 7,87 (1H, s, =CH-); ¹³C NMR: 28,08 (CH₃, N-CH₃); 115,82 (C₅, TZD); 123,40 (C₄', Ph); 128,09; 128,24 (C₂', C₆', Ph); 132,46; 132,99 (C₃', C₅', Ph); 130,42 (C₆, =CH-); 134,54 (C₁', Ph); 165,82 (C₄, 4-C=O); 166,44 (C₂, 2-C=O); IR (KBr, cm⁻¹): 3023,33 (C-H istezanje fenil grupe); 1736,44 (C=O istezanje); 1681,56 (amid traka I – C₂=O i C₄=O istezanje);

5-(4-metoksibenziliden)-3-metil-2,4-tiazolidindion (15). Žuta čvrsta supstanca; Prinos 88%, Tačka topljenja 148-150 °C; ¹H NMR: 2,88 (3H, s, OCH₃); 3,09 (3H, s, N-CH₃); 6,92 (2H, d, Ph); 7,23 (4H, dd, Ph); 7,86 (1H, s, =CH-); ¹³C NMR:

27,94 (CH_3 , N- CH_3); 55,71 (CH_3 , O CH_3); 113,90; 115,17 ($\text{C}3'$, $\text{C}5'$, Ph); 118,45 ($\text{C}5$, TZD); 125,68 ($\text{C}1'$, Ph); 130,76 ($\text{C}6$, =CH-); 132,45; 132,85 ($\text{C}3'$, $\text{C}5'$, Ph); 159,31 ($\text{C}4'$, Ph); 166,17 ($\text{C}4$, 4-C=O); 173,84 ($\text{C}2$, 2-C=O); IR (KBr, cm^{-1}): 3015,43 (C-H istezanje fenil grupe); 1730,95 (C=O istezanje); 1677,16 (amid traka I – C2=O i C4=O istezanje);

5-(4-dimetilaminobenziliden)-3-metil-2,4-tiazolidindion (16). Narandžasta čvrsta supstanca; Prinos 92%, Tačka topljenja 170-173 °C; ^1H NMR: 3,01 (3H, s, N- CH_3); 3,08 (3H, s, CH_3); 7,34-7,42 (2H, m, Ph); 6,78-7,46 (4H, dd, Ph); 7,77 (1H, s, =CH-); ^{13}C NMR: 27,83 (CH_3 , N- CH_3); 39,77 (CH_3 , N(CH_3) $_2$); 112,28; 116,99 ($\text{C}2'$, $\text{C}6'$, Ph); 113,72 ($\text{C}5$, TZD); 120,00 ($\text{C}1'$, Ph), 132,54 ($\text{C}3'$, $\text{C}5'$, Ph); 133,96 ($\text{C}6$, =CH-); 151,81 ($\text{C}4'$, Ph); 166,28 ($\text{C}4$, 4-C=O); 172,55 ($\text{C}2$, 2-C=O); IR (KBr, cm^{-1}): 3006,78 (C-H istezanje fenil grupe); 1732,19 (C=O istezanje); 1672,48 (amid traka I – C2=O i C4=O istezanje);

5-(4-nitrobenziliden)-3-metil-2,4-tiazolidindion (17). Žuta čvrsta supstanca; Prinos 75%, Tačka topljenja 220-222 °C; ^1H NMR: 3,12 (3H, s, N- CH_3); 7,86 (2H, d, Ph); 8,00 (1H, s, =CH-); 8,32 (2H, d, Ph); ^{13}C NMR: 28,21 (CH_3 , N- CH_3); 124,55 ($\text{C}3'$, $\text{C}5'$, Ph); 130,102; 131,249 ($\text{C}2'$, $\text{C}6'$, Ph); 126,02 ($\text{C}5$, TZD); 133,96 ($\text{C}6$, =CH-); 139,52 ($\text{C}1'$, Ph); 147,80 ($\text{C}4'$, Ph); 166,28 ($\text{C}4$, 4-C=O); 172,55 ($\text{C}2$, 2-C=O); IR (KBr, cm^{-1}): 3029,05 (C-H istezanje fenil grupe); 1744,20 (C=O istezanje); 1678,13 (amid traka I – C2=O i C4=O istezanje);

2.2 Spektroskopska merenja

NMR spektri sintetisanih jedinjenja su snimljeni na aparatu Bruker AC 250 uz tetrametilsilan (TMS) kao interni standard. Hemijska pomeranja (δ) su izražena u ppm u odnosu na TMS ($\delta_{\text{H}} = 0$ ppm) u ^1H NMR spektrima, odnosno rezidualni signal rastvarača ($\delta_{\text{C}} = 39,5$ ppm) u ^{13}C NMR spektrima. FTIR spektri su snimljeni na spektrofotometru Bomem MB 100. Apsorpcioni spektri su snimljeni na spektrofotometru Shimadzu 1700 u rastvaračima spektroskopske čistoće (Fluka) pri fiksnoj koncentraciji od 10^{-5} mol dm^{-3} . Korišćen je 21 rastvarač i to 10 protičnih (voda, metanol, etanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-metil-2-propanol, 1-heksanol, anizol, sirćetna kiselina, etilen-glikol) i 11 aprotičnih (diizopropil-etar,

dioksan, tetrahidrofuran, dimetilsulfoksid, metil-acetat, etil-acetat, N,N-dimetilformamid, N,N-dimetilacetamid, piridin, hloroform, heptan).

2.3 Korelaciona analiza

Za serije 2–7 strukturno sličnih stirena podaci ^{13}C SCS vrednosti u rastvaraču CDCl_3 su uzeti iz literature^{194–197}. Izvršena je regresiona analiza ^{13}C SCS vrednosti u odnosu na ρ ($\sigma^0 + r^+\Delta\sigma_{R^+}$) parametar, menjajući r^+ vrednost od 0,1 do 2,0 svaki put povećavajući za 0,1¹⁹⁸. Nakon toga, r^+ vrednost koja daje najbolje korelacije je uzeta za dalju regresionu analizu da bi se r^+ vrednost izrazila na dve decimale tako što se skeniraju niže i više vrednosti r^+ menjajući se za po 0,01. Ovaj postupak se ponavlja dok se ne dobije r^+ vrednost na dve decimale koja daje najbolji korelacioni koeficijent.

Reynolds-ov DSP model se dobija regresionom analizom ^{13}C SCS vrednosti u odnosu na parametarske skale σ_F i σ_R^0 koje su razvili Reynolds i saradnici.¹⁹⁹

Korelaciona analiza je izvršena pomoću softverskog paketa Microsoft Office Excel 2003. Validnost korelacionih jednačina je procenjena na osnovu koeficijenta korelacije (R), standardne devijacije (sd) i Fišerovog testa (F).

2.4 Hromatografija

Za hromatografsku analizu, svaka supstanca je odvojeno rastvorena u dimetil sulfoksidu (1 mg/mL). Svaki od rastvora (1 mL) je nanešen na 10×5 cm HPTLC pločicu silika gela 60 RP-18 F254s (Merck, Germany). Kao mobilne faze su korišćene binarne vodene smeše sa jednim od šest organskih rastvarača: acetonitril (sa povećanjem sadržaja acetonitrila od 55% do 75%, v/v), metanol (60-90%, v/v), etanol (40-70%, v/v), propanol (35-55%, v/v), aceton (55-75%, v/v), i dioksan (50-70%, v/v); sadržaj svakog organskog modifikatora je povećavan postepeno za 5%, v/v. Korišćeni su rastvarači p.a. čistoće. Hromatogrami su razvijeni na sobnoj temperaturi (22 ± 2 °C) jednodimenzionalnom uzlaznom tehnikom bez prethodnog zasićenja atmosfere hromatografske kade (Camag, Switzerland) parama rastvarača. Visina fronta pokretne faze je bila 4,5 cm. Nakon razvijanja ploče su osušene na sobnoj

temperaturi i pojedinačne hromatografske zone su detektovane pod UV lampom na 254 nm. Za dalju analizu, R_M^0 vrednosti su izračunate prema Bate-Smith i Westall-ovoj jednačini²⁰⁰:

$$R_M^0 = \log \left(\left(\frac{1}{R_F} \right) - 1 \right) \quad (2.1)$$

R_F je retencioni faktor definisan kao odnos puta koji prelazi centar mrlje i puta koji istovremeno prelazi mobilna faza, R_F vrednosti su srednje vrednosti najmanje tri merenja za svaku kombinaciju rastvorak-mobilna faza, R_M vrednost svakog jedinjenja je izražena kao funkcija sastava mobilne faze:

$$R_M = R_M^0 - S \cdot \Phi \quad (2.2)$$

U jednačini (2.2) Φ je zapreminski udeo organskog rastvarača u mobilnoj fazi, R_M^0 je odsečak, a S je nagib.

2D molekulske strukture su nacrtane u ChemDraw programu i, zatim, konvertovane 3D module pomoću procedure koja je sadržana u CS Chem 3D Ultra²⁰¹. Generisane 3D strukture jedinjenja su optimizovne pomoću molekulske mehanike (MM2) sve dok root-mean-square (RMS) vrednost gradijenta nije smanjena do ispod 0,1 kcal/mol L. Minimizirani molekuli su podvrgnuti reoptimizaciji preko Austin modela 1 (AM1) korišćenjem closed-shell (restricted) talasne funkcije MOPAC modula sve dok nije postignuta vrednost RMS gradijenta od 0,001 kcal/mol L. Optimizovane strukture su upotrebljene za izračunavanje molekulskih deskriptora DRAGON 6²⁰². Da bi se smanjio descriptor pool i olakšale sukcesivne korelacije, izvršene su sledeće eliminacije: (1) konstantni ili skoro konstantni deskriptori su izbrisani u prvom prereduction koraku i (2) deskriptori sa istim značenjem su isključeni u drugom koraku, konačna lista od 38 deskriptora je data u Prilogu B. abecednim redom.

Korelaciona i regresiona analiza je urađena pomoću programa STATISTICA v. 10.0²⁰³. Podaci su uprosečeni pre statističke obrade da bi se sprečili dominacija zastupljenijih komponenata u konačnom rezultatu nad komponentama koje su prisutne u manjem obimu. Za analizu glavnih komponenata^{204,205} (PCA), podaci su organizovani u matriks $X_1(6 \times 12)$, gde redovi predstavljaju retencione podatke (R_M^0) za 12 testiranih jedinjenja a kolone odgovaraju 6 različitih

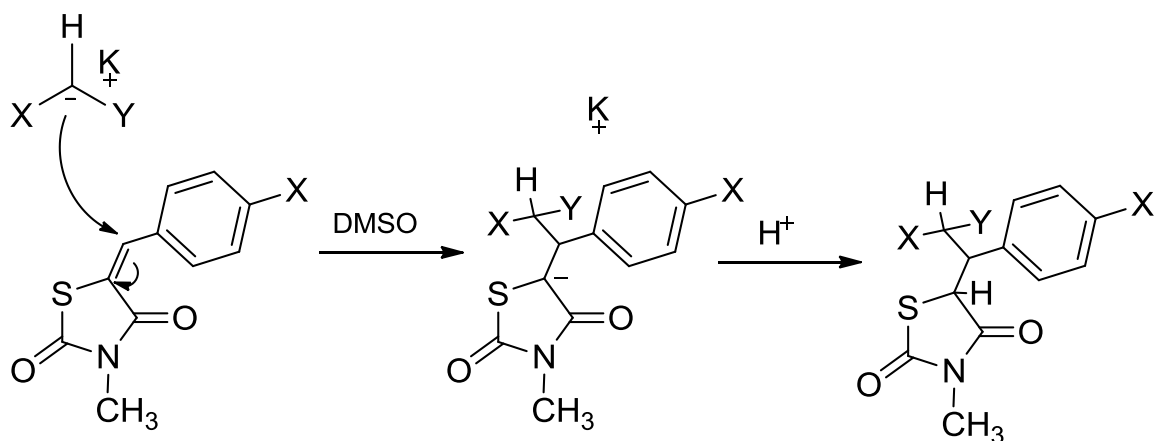
hromatografskih sistema, odnosno, 6 organskih rastvarača koji su korišćeni kao modifikatori mobilne faze. Za višestruku linearnu regresiju (MLR) podaci su organizovani u matriks $X_2(12 \times 38)$ gde redovi predstavljaju testirana jedinjenja a kolone 38 molekulskih deskriptora izračunatih za svako od proučavanih jedinjenja. Kvalitet korelacija u regresionoj analizi je procenjen na osnovu korelacionog koeficijenta (R), podešenog kvadrata korelacionog koeficijenta (R^2_{adj}), nivo značajnosti p (podešen na $p \leq 0,05$), i Fisher-ov test značaja jednačine (F-test). Nivo prihvatljivosti za svaku nezavisnu promenljivu je postavljen na 95%.

Razvijeni modeli su procenjivani izračunavanjem sledećih statističkih parametara: predvidljiva greška zbira kvadrata (PRESS), zbir kvadrata devijacija zavisno promenljivih od srednje vrednosti (SSY), i unakrsno procenjen kvadrat korelacionog koeficijenta (Q^2)^{206,207}.

2.5 Kinetički eksperimenti

Dobijena jedinjenja 5-ariliden-3-metil-2,4-tiazolidindiona pokazuju jaku apsorpcionu traku u UV-vis spektru, a pošto se nukleofilnim napadom na benzilidenski ugljenik menja struktura, a time i apsorpciona svojstva molekula, menja se i elektronska struktura molekula kao celovite hromofore pa se reakcija Michael-ove nukleofilne adicije može pratiti merenjem opadanja apsorpcije polaznog elektrofila, a na osnovu eksperimentalnih podataka odrediti brzina hemijske reakcije, Reakciona šema je prikazana na Slici 2.3.

Kinetika reakcija adicije stabilizovanih karbanjona na proučavana jedinjenja je praćena UV-vis spektrofotometrijskom metodom na instrumentu **J&M TIDAS Diodenarray spektrometer** sa kvarcnom sondom **Hellma 661.502-QX** (Slika 2.4). Za određivanje kinetika brzih reakcija ($\tau_{1/2} < 15-20$ s) korišćen je spektrometrijski sistem **Applied Photophysics SX.18MV-R stopped-flow reaction analyser** (Slika 2.5).

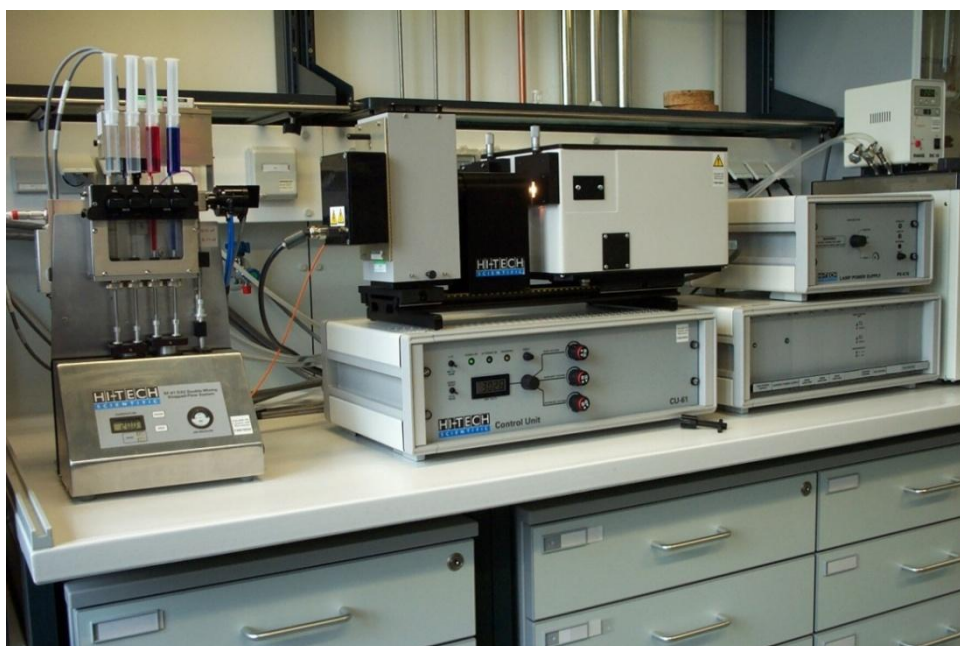


Slika 2.3 Mehanizam reakcije adicije sintetisanih elektrofila i odabranih nukleofila (karbanjona)

Da bi kinetika sistema odgovarala kinetičkom zakonu pseudo-prvog reda referentni nukleofili (karbanjoni) se koriste u velikom višku (100:1 molski odnos) u odnosu na elektrofilni TZD molekul. Reakcija je praćena UV-vis spektrofotometrijski u rastvoru dimetilsulfoksida (DMSO) na 20 °C. Pripremljena je serija referentnih nukleofila sa poznatim vrednostima parametara nukleofilnosti (Tabela 3.20). Odgovarajuće kiseline su deprotonovane sa 1-1,05 molova kalijum-*tert*-butoksida pre upotrebe. DMSO je kupljen od Acros organics (99,7 %, veoma suv, Aeroseal) i korišćen je bez daljeg prečišćavanja. Temperatura rastvora je održavana konstantnom ($20,0 \pm 0,1^{\circ}\text{C}$) upotrebom cirkulišućeg termostatisiranog kupatila. Kinetički eksperimenti su izvedeni sa sveže pripremljenim rastvorima u rastvoru suvog DMSO i sve reakcije su izvedene u atmosferi azota. Kinetika prvog reda je postignuta tako što je uzeto više od 6 ekvivalenata nukleofila.



Slika 2.4 J&M TIDAS Diodenarray spektrometar sa kvarcnom sondom Hellma 661.502-QX



Slika 2.5 Hi-Tech SF-61DX2 Stopped-Flow instrument

2.5.1 Proučavanje proizvoda reakcije

Derivat tiazolidindiona (1 equiv) je dodat smeši nukleofila **2 a,b** (1,0-1,5 equiv) i *t*BuOK (1,1–1,6 equiv) u DMSO (**Method A**) ili rastvoru kalijumove soli nukleofila

(1,0-1,5 equiv) u DMSO (**Method B**) na sobnoj temperature, i rastvor je mešan do nestanka početnog materijala što se prati pomoću tankoslojne hromatografije (TLC). Nakon toga, reakciona smeša se izlije u ledenu vodu i zakiseli sirćetnom kiselinom. Proizvodi se ekstrahuju dietiletom. Kombinovani organski slojevi se isperu vodom, osuše nad anhidrovanim natrijum sulfatom, a rastvarač se upari na vakuum uparivaču pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod je prečišćen hromatografijom na koloni sa silika gelom.

Struktura proizvoda reakcije je određena pomoću NMR i masene spektroskopije, ^1H and ^{13}C NMR spektri su snimljeni na instrumentu Varian NMR-systems (300, 400, or 600 MHz) u CDCl_3 i DMSO- d_6 i hemijska pomeranja u ppm se odnose na TMS (^1H 0,00; ^{13}C 0,00) ili DMSO (^1H 2,50; ^{13}C 39,52) kao interni standard. Radi jednostavnosti, ^1H NMR signali AA'BB'-spinskog sistema *p*-disupstituisanih aromatičnih prstenova se tretiraju kao dubleti, NMR signali su određeni na osnovu dodatnih 2D-NMR eksperimenata (npr, COSY-, NOESY-, HSQC, i HMBC eksperimenata). Odnos dijastereoizomera (dr) je određen pomoću ^1H NMR, (HR)MS je snimljen na aparatu Finnigan MAT 95 (EI) ili Thermo Finnigan LTQ FT (ESI) masenom spektrometru.

2.6 Kvantno-hemijska izračunavanja

Geometrije svih molekulskih vrsta su optimizovane pomoću MP2 metoda upotrebom 6-31G(d,p) bazis seta. Globalni minimum površine potencijalne energije svih jedinjenja je određen povećavanjem diedralnog ugla $\text{C}_\beta\text{--C}_\alpha\text{--C}_7\text{--C}_8$ (θ , Slika 3.1) za 30° i minimiziranjem energije u odnosu na sve geometrijske parametre za svaku konformaciju. Priroda minimuma je dalje potvrđena izračunavanjem frekvencija; nijedna negativna frekvencija nije nađena, NBO atomska naelektrisanja su izračunata na MP2/6-31G(d,p) optimizovanim geometrijama MP2/6-311G(3df,3pd) metodom.

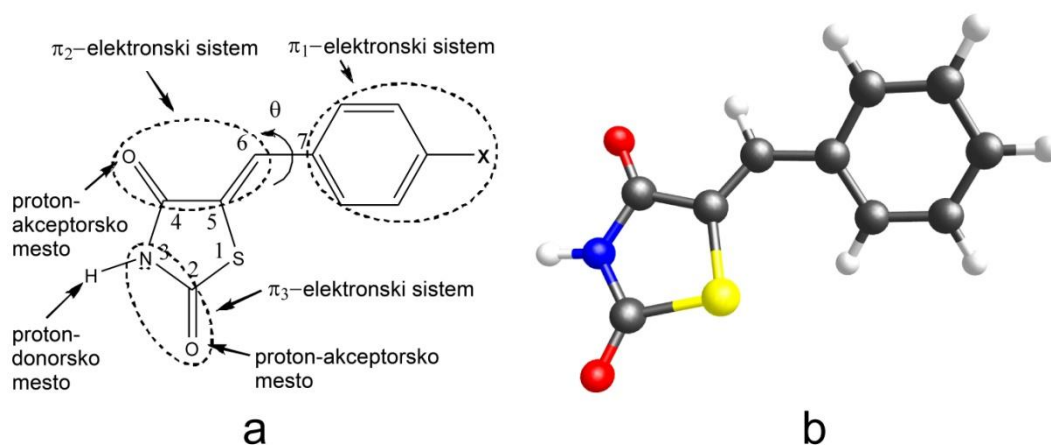
NMR hemijska pomeranja su izračunata na optimizovanim strukturama pomoću GIAO metoda u hloroformu kao rastvaraču, sa posebno parametriziranom WP04 funkcijom korišćenjem cc-pVDZ bazis seta. Ovaj metod se potvrdio da daje najbolji odnos tačnosti i utrošenog vremena u predviđanju NMR hemijskih pomeranja²⁰⁸. Vrednosti ^{13}C hemijskih pomeranja su data u odnosu na ^{13}C

hemijsko pomeranje TMS izračunato istim metodom (Tabela 3.1). Rastvarač u NMR proračunima je simuliran pomoću modela polarizabilnog kontinuuma (PCM). Sva kvantno-hemijska izračunavanja su urađena u programskom paketu Gaussian03²⁰⁹.

3. REZULTATI I DISKUSIJA

3.1 Solvatochromizam 5-ariliden-2,4-tiazolidindiona

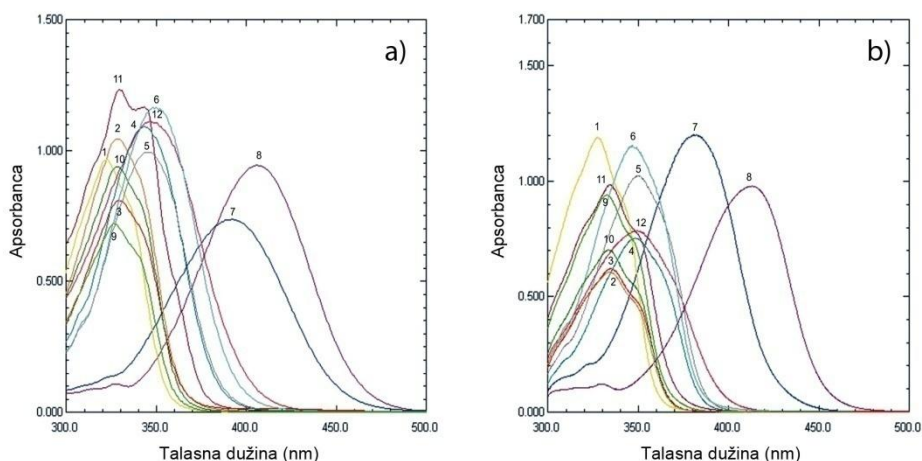
Široko prihvaćeni koncept odnosa između molekulske strukture i apsorpcionih spektara zahteva potpunu planarnost molekula da bi došlo do crvenog pomaka usled povećanja π -konjugacije. Bazirajući se na ovim tvrdnjama, sintetisana je serija derivata tiazolidindiona u reakciji sa različitim *p*-supstituisanim benzaldehidima uz pretpostavku da će dobijeni π -konjugovani sistemi pokazati različite osetljivosti na elektronske efekte supstituenata i rastvarača.



Slika 3.1 Strukture proučavanih molekula 5-ariliden-2,4-tiazolidindiona, gde je X: H (1), Me (2), *i*Pr (3), OMe (4), OEt (5), OH (6), NH₂ (7), NMe₂ (8), Cl (9), Br (10), CN (11) i NO₂ (12) sa mogućim načinima rastvarač-rastvorak interakcija solvent-solute a), i optimizovana konformacija molekula 5-benziliden-2,4-tiazolidindiona b)

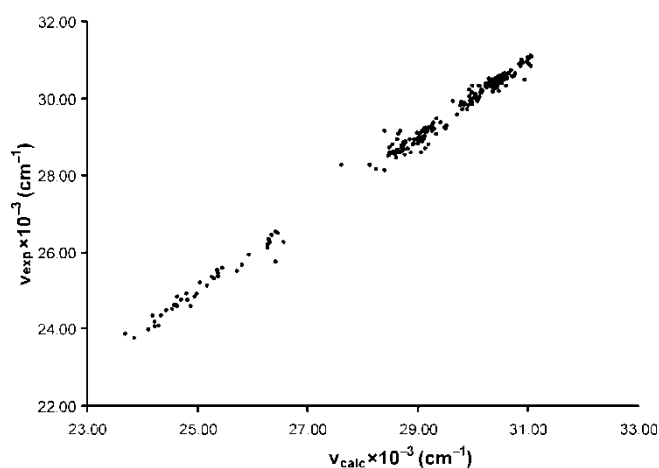
Apsorpcioni spektri dobijenih jedinjenja su snimljeni u 21-om rastvaraču različite polarnosti u opsegu frekvencija od 300-600 nm i karakteristični primeri su prikazani na slici 3.2. Sa slike se može videti da su neke apsorpcione trake (npr. kod jedinjenja **3**, **9**, **10**, **11**) proširene i da se cepaju u protičnom rastvaraču etanolu. Pretpostavljamo da ovo cepanje traka potiče od keto-enolne tautomerije. Glavna apsorpcija je pripisana intramolekulskom prelazu naelektrisanja (ICT) prelazu u keto obliku i odgovarajući maksimumi su prikazani u Tabeli 3.1. Prevoj

koji se pojavljuje na nižim frekvencijama, uglavnom u protičnim rastvaračima, potiče od enolnog oblika. Međutim, dalja diskusija apsorpcionih spektara će se odnositi samo na apsorpcione maksimume keto oblika proučavanih jedinjenja zbog njihove veće stabilnosti i prisustva u svim rastvaračima koji su korišćeni.



Slika 3.2 Apsorpcioni spektri TZD molekula u etanolu (a) i anizolu (b)

Apsorpcioni maksimumi svih jedinjenja pokazuju pomeranje ka većim talasnim dužinama (batochromno pomeranje) u odnosu na nesupstituisani molekul **1** i sa povećanjem polarnosti rastvarača i sposobnosti građenja vodoničnih veza. Uvođenje elektron-donorskih supstituenata u arilidenski deo molekula dovodi do većeg pomeranja apsorpcionih maksimuma, u poređenju sa elektron-akceptorskim supstituentima, što ukazuje na više izraženu CT interakciju u molekulu.



Slika 3.3 Linearna zavisnost ν_{exp} vrednosti od ν_{calc}

Tabela 3.1 Apsorpcioni maksimumi proučavanih jedinjenja u odabranim rastvaračima

Rastvarač/No,	$\nu_{\max} \times 10^{-3} (\text{cm}^{-1})$											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Voda	30,26 ^b	29,72 ^b	29,59 ^b	28,78	28,61	28,61	26,54	23,87	29,85 ^b	29,72 ^b	30,53 ^a	29,28
Metanol	31,06	30,49	30,40	29,03	28,94	28,78	25,67	24,48	30,72	30,44	30,30	29,07
Etanol	30,96	30,40	30,35	29,15	29,11	28,74	25,51	24,63	30,63	30,40	30,35	28,82
2-Propanol	30,91	30,49	30,26	29,24	28,94	28,45	25,54	24,75	30,53	30,35	30,35	29,07
1-Butanol	30,92	30,28	30,30	29,15	28,92	28,56	25,59	24,63	30,43	30,30	30,12	28,84
2-Metil-2-propanol	30,86	30,35	30,21	29,15	28,90	28,25	25,32	24,60	30,58	30,40	30,35	29,15
1-Heksanol	30,90	30,40	30,32	28,97	28,99	28,51	25,38	24,61	30,54	30,40	30,23	28,89
Etilen glikol	30,56	29,87	29,83	28,67 ^b	28,56	28,28	25,35	23,78 ^b	30,16	29,90	29,24	28,28
Tetrahidrofuran	31,00	30,47	30,41	29,19	29,10	28,95	25,93	24,83	30,60	30,47	30,34	28,94
Diizopropil etar	31,11 ^a	30,62 ^a	30,58 ^a	29,48	29,38	29,14	26,50	25,23	30,73 ^a	30,66 ^a	30,49	29,36 ^a
Dimetil sulfoksid	30,60	30,05	29,92	28,67 ^b	28,54	28,17	24,83 ^b	23,99	30,19	29,82	28,80	27,46
Metil acetat	31,09	30,51	30,41	29,22	29,14	29,22 ^a	26,33	24,76	30,67	30,60	30,49	29,24
Etil acetat	31,04	30,54	30,38	29,31	29,24	28,99	26,22	24,93	30,67	30,66 ^a	30,41	29,21
<i>N,N</i> -Dimetil formamid	30,41	30,32	30,23	29,64 ^a	29,64 ^a	28,82	26,88 ^a	26,55 ^a	30,19	29,94	28,70	26,25
<i>N,N</i> -Dimetil acetamid	30,60	30,28	30,14	28,95	28,87	28,60	25,13	24,37	30,08	29,98	28,60 ^b	25,76 ^b
Hloroform	30,75	30,01	29,98	28,84	28,65	28,30	25,69	24,06	30,40	30,21	30,05	28,80
Anizol	30,54	29,92	29,83	28,70	28,59	28,90	26,25	24,21	30,03	29,98	29,94	28,74
Sirćetna kiselina	30,86	30,17	30,08	28,69	28,49 ^b	28,53	26,14	24,10	30,40	30,40	30,35	29,11
Acetonitril	31,06	30,44	30,30	29,24	28,94	29,15	26,46	24,51	30,63	30,53	30,40	29,15
Piridin	30,56	30,01	29,96	28,87	28,64	28,14 ^b	25,47	24,37	30,16	30,07	28,60 ^b	28,36
Heptan	31,10	30,53	30,40	29,37	29,24	29,03	26,32	24,91	30,63	30,53	30,53 ^a	29,28
$\Delta\nu (\text{cm}^{-1})$	850	900	990	970	1150	1080	2050	2770	880	940	1930	3600

^a Rastvarač sa najvećim hipsokromnim pomeranjem; ^b Rastvarač sa najvećim batohromnim pomeranjem,

3.1.1 Uticaj rastvarača na solvatohromizam TZD derivata

Efekat različitih tipova interakcija između rastvarača i rastvorka na pomeranja apsorpcionih maksimuma je interpretiran pomoću Catalán-ovog LSER modela (jednačina 3.1). Catalán-ovi parametri za rastvarače koji su korišćeni u korelacijama su prikazani u Tabeli 3.2. Vrednosti regresionih koeficijenata za korelacije sa 95% pouzdanosti su prikazani u Tabeli 3.3.

$$\nu = \nu_0 + aSA + bSB + cSP + dSdP \quad (3.1)$$

Tabela 3.2 Catalán-ovi parametri rastvarača¹²⁷

Rastvarač	SP	SdP	SA	SB
Voda	0,681	0,997	1,062	0,025
Metanol	0,608	0,904	0,605	0,545
Etanol	0,633	0,783	0,400	0,658
2-Propanol	0,633	0,808	0,283	0,830
1-Butanol	0,674	0,655	0,341	0,809
2-Metil-2-propanol	0,632	0,732	0,145	0,928
1-Heksanol	0,698	0,552	0,315	0,879
Etilen glikol	0,777	0,910	0,717	0,534
Tetrahidrofuran	0,714	0,634	0,000	0,591
Diizopropil etar	0,645	0,286	0,000	0,666
Dimetil sulfoksid	0,830	1,000	0,072	0,647
Metil acetat	0,645	0,637	0,000	0,527
Etil acetat	0,656	0,603	0,000	0,542
<i>N,N</i> -Dimetil formamid	0,759	0,977	0,031	0,613
<i>N,N</i> -Dimetil acetamid	0,763	0,987	0,028	0,65
Hloroform	0,783	0,614	0,047	0,071
Anizol	0,820	0,543	0,084	0,299
Sirćetna kiselina	0,651	0,676	0,689	0,390
Acetonitril	0,645	0,974	0,044	0,286
Piridin	0,842	0,761	0,033	0,581
Heptan	0,635	0,000	0,000	0,083

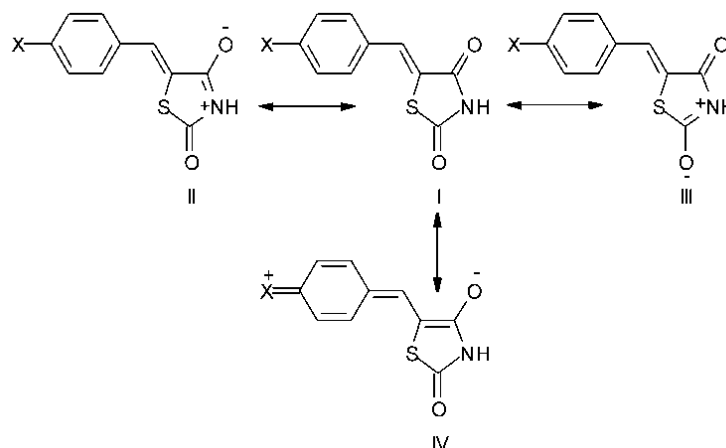
Stepen uspešnosti kvantifikacije i interpretacije efekata rastvarača na apsorpcione frekvencije proučavanih molekula je prikazan na Slici 3.3 pomoću linearne zavisnosti ν_{exp} od izračunate vrednosti ν (ν_{calc}) u različitim rastvaračima ($R=0,997$; $sd=0,16$; $F=33,627$).

Tabela 3.3 Rezultati korelacija $\Delta\nu$ sa Catalán-ovim parametrima rastvarača

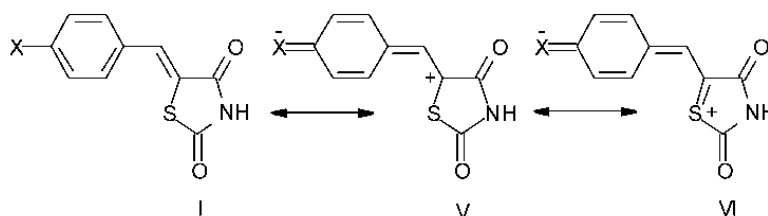
Br	$\nu_o \times 10^{-3}$ (cm^{-1})	$a \times 10^{-3}$ (cm^{-1})	$b \times 10^{-3}$ (cm^{-1})	$c \times 10^{-3}$ (cm^{-1})	$d \times 10^{-3}$ (cm^{-1})	R^a	sd^b	F^c	Rastvarači isključeni iz korelacije ^e
1	32,64 ($\pm 0,18$)	-0,24 ($\pm 0,08$)	- ^d	-2,47 ($\pm 0,25$)	-	0,928	0,08	49,4	W, DMF
2	32,15 ($\pm 0,21$)	-0,51 ($\pm 0,07$)	0,21 ($\pm 0,08$)	-2,65 ($\pm 0,27$)	-	0,948	0,09	50,3	-
3	31,89 ($\pm 0,26$)	-0,49 ($\pm 0,08$)	0,22 ($\pm 0,10$)	-2,44 ($\pm 0,34$)	-	0,914	0,11	28,6	-
4	31,06 ($\pm 0,22$)	-0,38 ($\pm 0,08$)	-	-2,60 ($\pm 0,28$)	-0,14 ($\pm 0,09$)	0,949	0,08	45,5	DMF, AcOH
5	30,85 ($\pm 0,22$)	-0,30 ($\pm 0,09$)	0,18 ($\pm 0,09$)	-2,50 ($\pm 0,32$)	-0,28 ($\pm 0,11$)	0,952	0,09	31,1	tBuOH, DMF, AcOH
6	31,83 ($\pm 0,39$)	-0,66 ($\pm 0,13$)	-0,93 ($\pm 0,18$)	-3,02 ($\pm 0,50$)	-0,43 ($\pm 0,20$)	0,930	0,14	19,2	tBuOH, DMF, Chl, Hp
7	30,28 ($\pm 0,34$)	-0,33 ($\pm 0,12$)	-2,13 ($\pm 0,15$)	-3,16 ($\pm 0,44$)	-1,31 ($\pm 0,18$)	0,977	0,13	68,6	DMF, Chl, Hp
8	26,78 ($\pm 0,36$)	-0,62 ($\pm 0,14$)	0,38 ($\pm 0,14$)	-2,88 ($\pm 0,50$)	-0,48 ($\pm 0,17$)	0,939	0,15	28,0	DMF
9	32,25 ($\pm 0,26$)	-0,44 ($\pm 0,09$)	0,20 ($\pm 0,10$)	-2,63 ($\pm 0,34$)	-	0,930	0,11	29,7	MeOH, DMAc, Chl
10	32,80 ($\pm 0,25$)	-0,39 ($\pm 0,09$)	-	-2,93 ($\pm 0,36$)	-0,50 ($\pm 0,14$)	0,938	0,11	38,9	Hp
11	36,82 ($\pm 0,71$)	-	-1,02 ($\pm 0,28$)	-7,44 ($\pm 0,91$)	-1,44 ($\pm 0,35$)	0,927	0,29	32,3	Hp
12	40,36 ($\pm 1,79$)	1,16 ($\pm 0,46$)	-1,69 ($\pm 0,53$)	-10,93 ($\pm 2,10$)	-4,60 ($\pm 0,82$)	0,918	0,48	14,7	iPr ₂ O, DMSO, AcOH, Py, Hp

^a Korelacioni koeficijent;^b Standardna devijacija;^c Fisher-ov test;^d zanemarljive vrednosti sa visokim standardnim greškama;^e skraćenice uzete sa www.chemnetbase.com

Korelacioni rezultati dobijeni prema jednačini 3.1 (Tabela 3.3) ukazuju da je polarizabilnost rastvarača glavni faktor koji utiče na pomeranje apsorpcionog maksimuma ν_{\max} , dok dipolarnost, kiselost i baznost rastvarača ima manji uticaj na solvatohromna svojstva datih jedinjenja. Negativne vrednosti koeficijenata c i d pokazuju veći uticaj efekata dipolarnosti i polarizabilnosti rastvarača u ekscitovanom elektronskom stanju u poređenju sa osnovnim stanjem. Usled toga, neutralne rezonancione strukture (Slike 3.4 i 3.5; struktura I) imaju veći doprinos nad cviterjonskim strukturama (Slika 3.4; strukture II-IV, Slika 3.5; strukture V i VI) u osnovnom stanju, dok u ekscitovanom stanju postoji obrnuta situacija. Ovakvo ponašanje je, u stvari, tipično za ICT procese.



Slika 3.4 Rezonancione strukture molekula 5-ariliden-2,4-tiazolidindiona kada su prisutni elektron-donorski supstituenti



Slika 3.5 Rezonancione strukture molekula 5-ariliden-2,4-tiazolidindiona kada su prisutni elektron-akceptorski supstituenti

Mala promena c vrednosti je primećena kada su prisutni elektron-donorski supstituenti (**2-8**) ukazujući na manji doprinos proširene rezonancione interakcije kroz molekul. Očigledno, UV/Vis apsorpcija ovih jedinjenja je uslovljena više uticajem supstituenta nego rastvarača (Tabela 3.1). Iako tiazolidindionska struktura pokazuje elektron-akceptorske sposobnosti, uvođenje različitih elektron-donorskih supstituenata značajno utiče na stepen delokalizacije π -elektrona, odnosno, povećava polarizabilnost molekula. Za očekivati je da strukture kod kojih postoji proširena konjugacija kroz molekul pokazuju veću polarizabilnost. Veća rezonanciona interakcija je prisutna u planarnijim π_1 - i π_2 -rezonancionim jedinicama (Slika 3.4; struktura IV) prouzrokujući veće pomeranje lokalizovanih π -elektronskih struktura. Najveće crveno pomranje kod jedinjenja **7** i **8** je u saglasnosti sa najvećim donorskim svojstvima NMe₂ i NH₂ grupe.

Suprotno je primećeno kod molekula kod kojih su prisutni elektron-akceptorski supstituenti (**9-12**). Polarizabilnost molekula je svojstvo koje zavisi od konformacije molekula, a takođe može biti i posledica prenošenja elektronskih efekata supstituenata. Izrazita polarizabilnost ovih molekula pokazuje da se polarizacija π -elektronske gustine ne vrši samo kroz ceo molekul, već je od velikog značaja i polarizacija svake π -jedinice posebno (Slika 3.1). Destabilizacija TZD strukture kada su elektron-akceptorske grupe prisutne u arilidenskom delu utiče da raspodela elektronske gustine bude osetljivija na uticaje rastvarača.

Uticaj dipolarnosti rastvarača na interakcije rastvarač-rastvorak, koje su u korelacijama izražene koeficijentom d , je od značaja samo ako su u molekulu prisutni elektron-akceptorski ili jaki elektron-donorski supstituenti (osim kod jedinjenja **6**). Međutim, elektron-donorski supstituenti utiču na dipolarne karakteristike molekula različito u odnosu na elektron-akceptorske. Elektronski efekti supstituenata, polarni (efekti polja/induktivni) i rezonancioni, prenošenjem kroz molekule, uzrokuju razdvajanje naelektrisanja što ih čini podložnim za dipolarne interakcije sa rastvaračem, Izgleda da je veći doprinos dipolarnih efekata rastvarača sa molekulima sa elektron-akceptorskim supstituentima **11** i **12** usled prisustva dve različite π -jedinice: arilidenske i tiazolidindionske koje poseduju dipolarne karakteristike suprotno orjentisane u prostoru (Slika 3.1). Tipično je za stirenske derivate da dipolarna jonska struktura sa elektron-akceptorskim

supstituentom ima mnogo veći dipolni momenat u odnosu na nesupstituisano jedinjenje²¹⁰ i jedinjenja sa elektron-akceptorskim grupama na fenilnom jezgru. Veća stabilizacija ekscitovanog elektronskog stanja u odnosu na osnovno u dipolarnim rastvaračima prouzrokuje batohromno pomeranje i uglavnom zavisi od promene dipolnog momenta rastvorka prilikom prelaza.

Specifične interakcije između rastvarača i rastvorka koje su posledica vodoničnog vezivanja, odnosno, sposobnosti primanja (HBA) i davanja protona (HBD) prilikom uspostavljanja vodonične veze, mogu se pripisati uglavnom karbonilnim grupama i NH grupi tiazolidinske strukture. Male negativne vrednosti koeficijenta a za jedinjenja **1-10** pokazuju manji doprinos HBD efekta rastvarača stabilizaciji ekscitovanog stanja proučavanih molekula. Najverovatnije da je to posledica prenošenja rezonancionih efekata kroz ceo molekul, što podržava veću polarizaciju obe karbonilne grupe i, tako, povećava sposobnost vodoničnog vezivanja karbonilnih kiseonika. Najveći doprinos HBD efekta rastvarača solvatochromizmu tiazolidindiona, kao donora protona prilikom uspostavljanja vodonične veze, je primećen kod jedinjenja **6** i **8**. Ova činjenica upućuje da sposobnost vodoničnog vezivanja ovih molekula kao akceptora protona, potiče od odgovarajućeg doprinosa slobodnog elektronskog para supstituenta i proton-akceptorskih delova u tiazolidinskoj strukturi. Sve gore navedeno dokazuje da rastvarač u većoj meri učestvuje u vodoničnom vezivanju sa nukleofilnim centrima u tiazolidinskom delu molekula dok je uticaj supstituenata sa fenilnog jezgra mnogo manji (Tabela 3.3). Zaključak je da hipsohromna pomeranja apsorpcionih maksimuma uočena kod jedinjenja **12** ukazuju da je ovaj molekul više podložan HBD stabilizaciji rastvarača u osnovnom stanju zbog većeg doprinosa rezonancionih struktura II i III (Slika 3.4). U osnovi, devijacija od opšteg trenda kod strukture **12** (Tabela 3.3) je posledica odgovarajuće geometrije i načina prenošenja elektronskih efekata supstituenata.

Takođe, najveći doprinos rastvarača gde on deluje kao akceptor protona (HBA efekat) je kod jedinjenja **12**, dok je dosta manji za jedinjenja **6**, **7** i **11**, uporedo sa stabilizacijom rastvorka u ekscitovanom stanju. Visoke vrednosti koeficijenta b za molekule sa elektron-akceptorskim supstituentima, **11** i **12** su posledica jakih elektronsko-akceptorskih svojstava NO₂ i CN grupe i doprinosa

polarizacije obe karbonilne grupe (Slika 3.4; strukture II i III) što povećava sposobnost NH grupe da deluje kao proton-donor. Iako supstituenti sa +M efektom (jedinjenja **6** i **7**) povećavaju elektronsku gustinu u tiazolidindionskom jezgru, njihova proton-donorska sposobnost je značajna, nezavisno od toga da li potiče od supstituenta ili tiazolidindionskog prstena. Pozitivne vrednosti i niže vrednosti koeficijenta b za ostala jedinjenja (Tabela 3.3), jasno naglašava značaj proton-donorskih svojstava OH i NH₂ supstituenata.

3.1.2 Uticaj supstituenata na solvatohromizam TZD derivata

U cilju proučavanja uticaja efekata supstituenata na intramolekulski prenos naelektrisanja (intramolecular charge transfer-ICT), primenjeni su principi odnosa linearne slobodne energije (LFER) na UV/Vis spektralne podatke korišćenjem jednačine 3.2. Rezultati korelacija su dati u Tabeli 3.4.

$$\nu = \nu_0 + \rho\sigma \quad (3.2)$$

gde je ν vrednost apsorpcionog maksimuma, ρ je konstanta proporcionalnosti, σ odgovarajuća konstanta supstituenta, a ν_0 opisuje apsorpcionu frekvenciju nesupstituisanog jedinjenja u seriji.

Korelacioni rezultati, dobijeni posebno za derivate sa elektron-donorskim i elektron-akceptorskim supstituentima odražavaju različite načine prenošenja elektronskih efekata supstituenata kroz različito orjentisane π -jedinice (Slika 3.1). Uvođenje elektron-donorskih supstituenata povećava pozitivni solvatohromizam molekula i prouzrokuje veću osetljivosti apsorpcionih maksimuma na efekte supstituenata, dok je primećena značajno manja osetljivost kada su prisutni elektron-akceptorski supstituenti u molekulu. Veća pomeranja apsorpcionih maksimuma usled prisustva različitih supstituenata u aprotičnim dipolarnim rastvaračima (DMSO, DMF, DMAc) se mogu objasniti činjenicom da, pri relativno visokoj permitivnosti sredine, energija potrebna da bi došlo do razdvajanja naelektrisanja u ekscitovanom stanju je relativno mala, što daje veću osetljivost na elektronske efekte supstituenata.

Tabela 3.4 Rezultati korelacija prema jednačini 3.2 za derivate sa elektron-donorskim i elektron-akceptorskim supstituentima²¹¹

Rastvarač	Derivati sa elektron-donorima (1–8)					Derivati sa elektron-akceptorima (1, 9–12)				
	$\nu_0 \times 10^{-3}$ (cm^{-1})	$\rho \times 10^{-3}$ (cm^{-1})	<i>R</i>	<i>sd</i>	<i>F</i>	$\nu_0 \times 10^{-3}$ (cm^{-1})	$\rho \times 10^{-3}$ (cm^{-1})	<i>R</i>	<i>sd</i>	<i>F</i>
Voda	30,71 (±0,32)	7,32 (±0,74)	0,970	0,54	97	30,14 (±0,10)	-1,16 (±0,25)	0,957	0,14	22
Metanol	31,42 (±0,23)	8,38 (±0,54)	0,988	0,39	245	31,13 (±0,12)	-2,60 (±0,27)	0,989	0,16	90
Etanol	30,39 (±0,22)	8,29 (±0,51)	0,989	0,37	263	31,08 (±0,13)	-2,83 (±0,30)	0,989	0,17	91
2-Propanol	31,30 (±0,23)	8,00 (±0,53)	0,987	0,39	232	30,96 (±0,08)	-2,39 (±0,18)	0,994	0,10	180
1-Butanol	31,28 (±0,20)	8,13 (±0,47)	0,990	0,34	304	30,96 (±0,06)	-2,69 (±0,13)	0,998	0,08	413
2-Metil-2-propanol	31,24 (±0,22)	8,29 (±0,52)	0,988	0,38	255	30,95 (±0,09)	-2,26 (±0,22)	0,990	0,13	102
1-Heksanol	31,30 (±0,23)	8,30 (±0,53)	0,988	0,39	243	31,01 (±0,10)	-2,66 (±0,23)	0,993	0,13	136
Etilen glikol	30,95 (±0,19)	8,43 (±0,45)	0,991	0,33	346	30,65 (±0,12)	-2,99 (±0,28)	0,991	0,16	113
Tetrahidrofuran	31,39 (±0,17)	7,90 (±0,51)	0,988	0,37	244	31,09 (±0,19)	-2,71 (±0,20)	0,994	0,12	178
Diizopropil etar	31,18 (±0,19)	7,44 (±0,44)	0,990	0,32	288	29,96 (±0,06)	-2,29 (±0,13)	0,997	0,08	292
Dimetil sulfoksid	31,01 (±0,24)	8,67 (±0,56)	0,988	0,41	241	30,82 (±0,21)	-4,19 (±0,51)	0,987	0,29	68
Metil acetat	31,45 (±0,23)	7,79 (±0,55)	0,985	0,40	200	31,15 (±0,05)	-2,42 (±0,12)	0,997	0,07	385
Etil acetat	31,42 (±0,19)	7,71 (±0,45)	0,990	0,33	294	31,15 (±0,08)	-2,43 (±0,19)	0,994	0,11	155
<i>N,N</i> -Dimetil formamid	30,25 (±0,20)	5,44 (±0,45)	0,980	0,33	149	29,96 (±0,19)	-5,76 (±1,07)	0,967	0,61	29
<i>N,N</i> -Dimetil acetamid	31,18 (±0,27)	8,35 (±0,64)	0,983	0,47	172	31,16 (±0,43)	-6,62 (±1,02)	0,977	0,58	42
Hloroform	31,05 (±0,17)	8,22 (±0,41)	0,993	0,30	401	30,83 (±0,10)	-2,56 (±0,23)	0,992	0,13	129
Anizol	30,88 (±0,28)	7,47 (±0,66)	0,977	0,49	127	30,54 (±0,02)	-2,31 (±0,04)	1,000	0,03	2769
Sirćetna kiselina	31,07 (±0,26)	8,00 (±0,61)	0,983	0,45	174	30,90 (±0,03)	-2,27 (±0,07)	0,999	0,04	1175
Acetonitril	31,40 (±0,26)	7,83 (±0,61)	0,982	0,45	162	31,11 (±0,06)	-2,49 (±0,13)	0,997	0,08	359
Piridin	30,93 (±0,18)	7,95 (±0,43)	0,991	0,32	343	30,69 (±0,11)	-2,92 (±0,25)	0,993	0,15	133
Heptan	31,46 (±0,19)	7,71 (±0,44)	0,990	0,32	308	31,11 (±0,04)	-2,34 (±0,09)	0,999	0,05	688

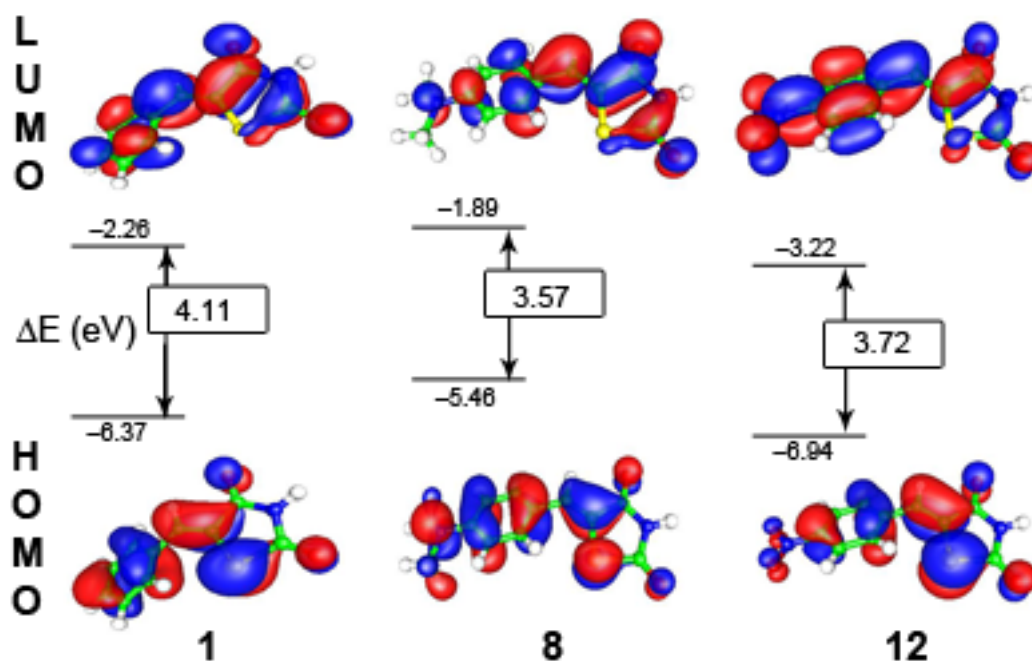
Rezultati optimizovanih geometrija molekula korišćenjem *ab initio* MP2 metoda su prikazani u Tabeli 3.5. Dobijeni rezultati potvrđuju značajnu stabilnost diketo tautomera. Rezultati korelacija prikazani u Tabeli 3.5 su veoma slični za sve supstituisane derivate kao i za nesupstituisano jedinjenje. Međutim, odnos između struktura i glavnih apsorpcionih traka nije potpuno saglasan sa prethodno pomenutim konceptom. Glavna apsorpciona traka za elektron-donorski supstituisane derivate (**2-8**) javlja se na većm talasnim dužinama (~20-100 nm) u poređenju sa nesupstituisanim jedinjenjem **1**. Elektron-donorski supstituenti utiču na pomeranje elektronske gustine sa π_1 -jedinice ka tiazolidindionskom prstenu prouzrokujući planarizaciju celog prstena. Smanjenje dužine veze C4-C5, koja je deo enonskog sistema (π_2 -jedinica), ukazuje na veći udeo π,π -delokalizacije. Na taj način, C=O veze su neznatno duže kod derivata sa elektron-donorskim supstituentima. Rezultati optimizacije geometrije daju dodatnu potvrdu da postoji produžena konjugacija u π_1 - i π_2 -jedinici, odnosno, π -elektronska gustina se pomera ka C4=O karbonilnoj grupi povećavajući dužinu veze obe karbonilne grupe i podržavajući n,π -konjugaciju u π_3 -jedinici.

Rezultati za derivate sa elektron-akceptorskim supstituentima pokazuju potpuno suprotno (**9-12**). Odstupanje od planarnosti raste sa povećanjem elektron-akceptorske sposobnosti supstituenta. Povećanje dužine C4-C5 veze ukazuje na dva suprotstavljena elektron-akceptorska efekta koja su aktivna u π_2 -jedinici: elektron-akceptorski efekat arilidenskog dela i dve karbonilne grupe sa tiazolidindionskog prstena koji utiču na usklađivanje geometrije molekula, kao i, manjim delom, pozitivni rezonancioni uticaj atoma sumpora, što je, u stvari, odgovor na elektronske zahteve elektron-deficitarne okoline (Slika 3.5; struktura VI). Normalna polarizacija karbonilnih grupa je smanjena što utiče na smanjenje dužine veze. U svakom slučaju, molekuli apsorbuju na većim talasnim dužinama u odnosu na nesupstituisani molekul **1**.

Tabela 3.5 Elementi optimizovanih geometrija proučavanih jedinjenja dobijeni izračunavanjem pomoću *ab initio* MP2 metoda²¹¹

Br	Međuatomsko rastojanje (Å)							Torzioni ugao
	C2-N3	N3-C4	C4-C5	C5-C6	C6-C7	C4=O	C2=O	θ (°)
1	1,3867	1,3909	1,4925	1,3505	1,4573	1,2224	1,2138	27,36
2	1,3867	1,3912	1,4919	1,3507	1,4560	1,2225	1,2140	26,60
3	1,3866	1,3913	1,4918	1,3508	1,4558	1,2225	1,2140	26,42
4	1,3862	1,3918	1,4904	1,3513	1,4536	1,2229	1,2142	23,89
5	1,3862	1,3919	1,4903	1,3513	1,4534	1,2229	1,2143	23,79
6	1,3863	1,3916	1,4908	1,3511	1,4542	1,2228	1,2141	24,52
7	1,3857	1,3926	1,4891	1,3517	1,4521	1,2230	1,2145	22,52
8	1,3855	1,3931	1,4882	1,3524	1,4501	1,2233	1,2148	20,99
9	1,3866	1,3906	1,4931	1,3510	1,4557	1,2222	1,2133	25,96
10	1,3866	1,3905	1,4933	1,3510	1,4558	1,2222	1,2133	26,04
11	1,3867	1,3898	1,4949	1,3515	1,4560	1,2220	1,2127	26,57
12	1,3867	1,3897	1,4949	1,3519	1,4558	1,2221	1,2126	26,53

Mehanizam ekscitacije elektrona i promena raspodele elektronske gustine u osnovnom, kao i u pobuđenom stanju je proučavana izračunavanjem raspodele elektronske gustine u optimizovanim molekulima, kao i energija HOMO i LUMO orbitala za nesupstituisano jedinjenje (**1**), jedinjenje sa jakim elektron-donorskim (**8**) i jakim elektron-akceptorskim supstituentom (**12**) prisutnim u arilidenskom delu molekula i rezultati su predstavljeni na Slici 3.6 i u Tabeli 3.6²¹¹.



Slika 3.6 Molekulske orbitale i razlika u energiji između HOMO i LUMO orbitala molekula **1**, **8** and **12**

Tabela 3.6 Izračunate energije HOMO i LUMO orbitala i razlike u energiji za jedinjenja **1**, **8** and **12** u gasnoj fazi i etanolu

Br	Gasna faza			Etanol		
	E_{HOMO} (eV)	E_{LUMO} (eV)	E_{gap} (eV)	E_{HOMO} (eV)	E_{LUMO} (eV)	E_{gap} (eV)
1	-6,37	-2,26	4,11	-6,25	-2,18	4,07
8	-5,46	-1,89	3,57	-5,37	-1,96	3,41
12	-6,94	-3,56	3,72	-6,20	-3,05	3,16

Najveća razlika energija HOMO i LUMO orbitala je kod jedinjenja **1** (4,11 eV), kod jedinjenja **8** i **12** su nešto manje (3,56 eV i 3,72 eV). Ovo je u skladu sa crvenim pomakom apsorpcionih maksimuma supstituisanih jedinjenja u poređenju sa nesupstituisanim. Uključivanje i efekata rastvarača u TD-DFT izračunavanja dovodi do smanjenja razlika u energiji za 0,08-0,56 eV (Tabela 3.6). Intramolekulski prelaz naelektrisanja (ICT) može se jasno uočiti posmatrajući promene raspodele elektronskih gustina HOMO i LUMO orbitala. Može se uočiti da elektronske gustine HOMO i LUMO orbitala za jedinjenje **8** su locirane na fenil (HOMO) i tiazolidinskom

prstenu (LUMO) potvrđujući izraženi ICT karakter prelaza. Elektronska gustina LUMO orbitale za jedinjenje **1** je lokalizovana na oba prstena, fenilnom i tiazolidindionskom. Stoga je ICT karakter prelaza kod jedinjenja **1** manje izražen nego kod jedinjenja **8**. Potrebno je i naglasiti da elektronska gustina LUMO orbitale za jedinjenje **12** je skoncentrisana na fenilnom prstenu usled jakog elektron-akceptorskog karaktera nitro supstituenta koji utiče na pomeranje elektronske gustine ka arilidenskom delu molekula, bez obzira na slabiji elektron-akceptorski efekat tiazolidindionskog prstena.

Očigledno je da je ICT karakter prelaza izraženiji u jedinjenjima **8** i **12**. Možemo reći da je kod jedinjenja **8** razlog veća planarnost, dok, kod molekula **12**, veći stepen rotacije oko veze koja povezuje elektron-donorski i elektron-akceptorski deo molekula dekupluje orbitale ova dva dela što stvara mogućnost za skoro potpuni prelazak naelektrisanja sa donora ka akceptoru. Visoko polarizovano rotirano ekscitovano stanje jedinjenja **12** može biti, u odgovarajućem rastvaraču, značajno stabilizovano u odnosu na osnovno stanje (Tabela 3.3). Usled toga, osnovno i ekscitovano stanje su energetski bliži i onda je dozvoljena brža interna konverzija. Variranjem različitih supstituenata, sa različitim elektronskim zahtevima, jasno pokazuje da su uvrnuti i donor-akceptorski karakter uključeni u ICT mehanizam kod proučavanih molekula.

3.2 Proučavanje prenošenja elektronskih efekata supstituenata

S obzirom da je delokalizacija elektrona uopšte veoma značajan koncept koji se koristi za proučavanje stabilnosti i reaktivnosti mnogih organskih molekula, vrednosti NMR hemijskih pomeranja, s obzirom da su veoma osetljiva na elektronsku gustinu, značajna su za proučavanje prenošenja elektronskih efekata. Osim toga, postoje istraživanja koja ukazuju na to da izračunavanje hemijskih NMR pomeranja atoma daju bolju informaciju u konformacionoj analizi u odnosu na izračunavanja optimizovanih geometrija²¹².

Iako postoji veliki broj literaturnih navoda o različitim mnogobrojnim derivatima molekula 5-ariliden-2,4-tiazolidindiona, veoma mali broj istraživanja se

bavi, na bilo koji način, njihovom strukturom, reaktivnošću, konformacijama ili elektronskom strukturom.

Analiza promene ^{13}C NMR hemijskih pomeranja uslovljene prisustvom supstituenta (substituent induced chemical shifts-SCS) je bazirana na LFER principima upotrebom jednoparametarske jednačine 3.3 i dvoparametarske jednačine 3.4 u obliku:

$$Y = \rho\sigma + h \quad (3.3)$$

$$Y = \rho_F\sigma_F + \rho_R\sigma_R^0 + h \quad (3.4)$$

gde je Y ^{13}C NMR SCS vrednost koja zavisi od supstituenta, ρ je konstanta proporcionalnosti koja odražava osetljivost ^{13}C NMR hemijskih pomeranja na efekte supstituenta, σ je odgovarajuća konstanta supstituenta i h je odsečak (odnosno opisuje nesupstituisani član serije).

Jednoparametarska jednačina 3.3 pripisuje sve efekte supstituenta aditivnom doprinosu polarnih i rezonancionih efekata datih u odgovarajućoj konstanti supstituenta, σ . U dvoparametarskoj jednačini 3.4, ^{13}C NMR SCS vrednosti su korelisane sa linearnom kombinacijom konstanti supstituenata, σ_F (konstante efekta polja) i σ_R^0 (rezonancione konstante) poznata kao Reynolds-o va skala supstituenata¹⁹⁴ koja je izvedena iz ^{13}C NMR SCS vrednosti *para*- i *meta*-supstituisanih stirena. Izračunate vrednosti ρ , ρ_F i ρ_R su relativne mere prenošenja ukupnog, polarnog (induktivni/efekat polja) i rezonancionog efekta kroz proučavane molekule. Čak i u slučajevima kada je dobijena dobra korelacija pomoću jednoparametarske jednačine, dvoparametarska daje više informacija o načinima prenošenja elektronskih efekata supstituenata.

Yukawa i Tsuno⁷⁹ su postavili drugačiji model u cilju proučavanja efekata supstituenata u bočnom lancu disupstituisanih prstena benzena, gde postoji smanjenje elektronske gustine na reakcionom centru u bočnom lancu, u obliku:

$$Y = \rho(\sigma^0 + r^+\Delta\sigma_R^+) \quad (3.5)$$

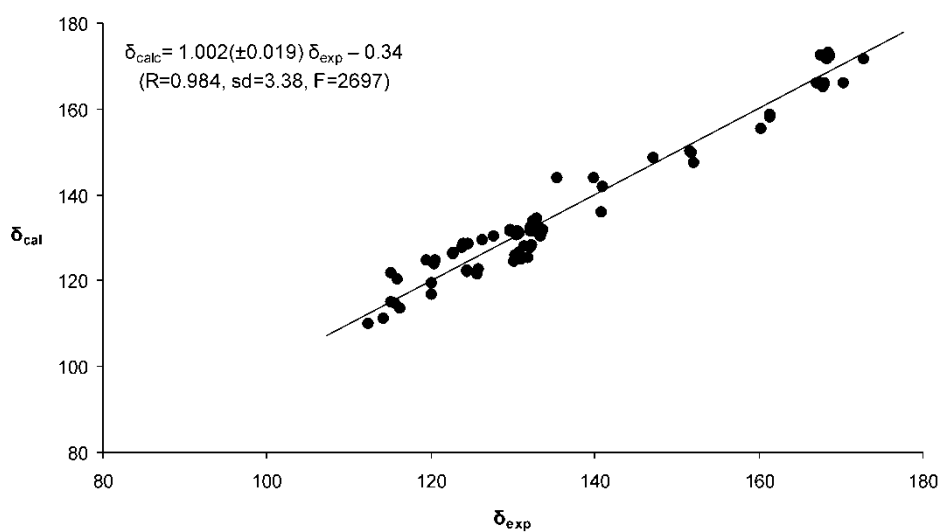
gde je σ^0 normalna konstanta supstituenta koja ne uključuje dodatne π -elektronske interakcije između supstituenta i reakcionog centra, i $\Delta\sigma_R^+$ je

rezonanciona konstanta supstituenta koja meri sposobnost π -delokalizacije π -elektron-donorskog supstituenta i reakcionog centra u bočnom lancu i definisana je kao $\sigma^+ - \sigma^0$. Parametar r^+ je karakterističan za datu reakciju i odražava veličinu rezonancionog zahteva, odnosno, stepen rezonancione interakcije između aril grupe i reakcionog centra u koraku koji određuje brzinu hemijske reakcije. Upotrebom Yukawa-Tsuno modela (Y-T) i jednačine 3.5, uveden je koncept promenljivog rezonancionog zahteva u analizu efekata supstituenata.

U ovom radu, LFER analiza je primenjena na ^{13}C NMR SCS vrednosti TZD molekula u cilju proučavanja faktora koji utiču na hemijska pomeranja, Prenošnje polarnih (indiktivni/efekat polja) i rezonancionih efekata supstituenata je proučavano upotrebom jednačina 3.3-3.5, kao i pomoću teoretskih izračunavanja korišćenjem DFT (eng. density functional theory) B3LYP hibridnog modela. Doprinosi elektronskih efekata supstituenata i drugih faktora koji utiču na hemijska pomeranja su analizirani uzevši u obzir i odgovarajuću geometriju molekula.

3.2.1 LFER analiza primenjena na ^{13}C NMR SCS vrednosti molekula 5-ariliden-2,4-tiazolidindiona

Opširna analiza eksperimentalnih i izračunatih vrednosti ^{13}C NMR hemijskih pomeranja je urađena da bi se došlo do boljeg uvida u uticaj geometrije molekula 5-ariliden-2,4-tiazolidindiona na prenošenje elektronskih efekata. Eksperimentalne i izračunate vrednosti ^{13}C NMR hemijskih pomeranja odgovarajućih atoma ugljenika su date u Tabeli 3.7. Uočljivo je da postoje dobra slaganja izračunatih i eksperimentalnih vrednosti ^{13}C NMR hemijskih pomeranja, razlika u ^{13}C NMR vrednosti hemijskih pomeranja iznosi do 6 ppm, a i trend relativnih vrednosti je dobro reprodukovan. Odnos između izračunatih i eksperimentalnih vrednosti ^{13}C NMR hemijskih pomeranja je linearan i predstavljen je na Slici 3.7.



Slika 3.7 Linearna korelacija izračunatih (δ_{calc}) i eksperimentalnih (δ_{exp}) vrednosti ^{13}C NMR hemijskih pomeranja

Uopštteni zaključak izveden iz podataka iz Tabele 3.7 je da svi supstituenti sa fenilnog jezgra TZD molekula utiču na hemijska pomeranja analiziranih ugljenikovih atoma (C_α , C_β i C_7) preko svojih elektronskih efekata. Očigledno je da je uticaj na SCS vrednosti C_β atoma povećan i izražen je tzv. normalni efekat supstituenta, dok je kod C_α izražen tzv. reversni efekat efekat supstituenta. Među faktorima koji utiču na razlike SCS vrednosti, važnu ulogu ima geometrija molekula određena rotacijom od ravni fenilnog jezgra, odnosno, torzionim uglom θ (Slika 3.1).

Tabela 3.7 Eksperimentalne i izračunate vrednosti ^{13}C NMR hemijskih pomeranja u ppm molekula 5-ariliden-2,4-tiazolidindiona

X	C_2		C_4		C_5		C_6		C_7		C_8		C_9		C_{10}	
	δ_{exp}	δ_{calc}	δ_{exp}	δ_{calc}	δ_{exp}	δ_{calc}	δ_{exp}	δ_{calc}	δ_{exp}	δ_{calc}	δ_{exp}	δ_{calc}	δ_{exp}	δ_{calc}	δ_{exp}	δ_{calc}
1	168,211	171,638	167,647	166,207	123,784	127,705	132,069	132,170	133,307	130,377	129,574	131,657	130,032	124,528	130,685	126,590
2	168,357	172,384	167,920	166,217	122,728	126,641	132,032	132,450	130,230	126,060	130,375	130,768	130,576	125,865	140,954	142,058
3	168,211	172,659	167,665	165,979	122,619	126,167	132,111	132,341	130,940	125,280	127,535	130,590	130,503	125,043	151,515	150,314
4	168,302	172,301	167,756	165,992	120,507	124,805	132,110	131,655	125,751	122,816	132,360	133,755	115,117	115,007	161,256	158,151
5	168,284	172,797	167,756	165,861	120,343	124,083	132,178	131,990	125,587	121,529	132,396	133,900	115,481	114,928	160,582	158,835
6	168,503	172,245	167,938	166,066	119,360	124,713	132,663	131,608	124,294	122,528	132,742	133,226	132,688	113,661	160,254	155,510
7	168,612	172,584	167,956	165,707	115,135	121,811	133,669	131,818	120,106	119,548	132,888	133,086	114,207	111,209	152,097	147,460
8	168,446	173,335	167,811	165,256	115,864	120,406	133,159	132,461	120,052	116,834	132,397	132,481	112,240	110,147	151,661	149,835
9	167,902	172,244	167,501	166,229	124,494	128,772	130,667	131,083	132,141	127,744	129,574	131,832	131,850	125,393	140,291	144,109
10	167,480	172,687	167,050	166,188	123,888	128,559	132,243	131,502	132,290	128,291	130,540	131,549	131,286	128,160	139,769	144,147
12	172,745	171,657	170,305	166,100	132,815	134,428	126,169	129,657	140,754	136,135	130,758	131,356	124,367	122,149	147,090	148,878

*Tzd derivat sa cijano supstuentom je izuzet iz korelacija zbog velikog odstupanja

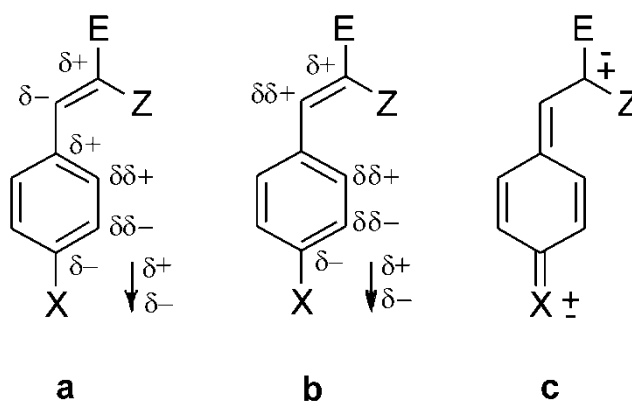
Radi proučavanja efekata supstituenata na SCS vrednosti analiziranih ugljenikovih atoma primenjeni su LFER principi upotrebom jednačine 3.3 i konstanti supstituenata σ_p i σ_p^+ , a rezultati korelacija su prikazani u Tabeli 3.8.

Tabela 3.8 Rezultati korelacija SCS vrednosti za proučavana jedinjenja SSP jednačinom za C_α , C_β i C_7 atome

Atom		ρ	h	R	F	sd
C_α	σ_p	$-1,73 \pm 0,32$	$-0,15 \pm 0,14$	0,872	28	0,46
	σ_p^+	$-1,02 \pm 0,22$	$-0,39 \pm 0,18$	0,842	22	0,50
C_β	σ_p	$10,46 \pm 0,84$	$-0,45 \pm 0,37$	0,972	156	1,17
	σ_p^+	$6,30 \pm 0,67$	$1,06 \pm 0,56$	0,952	88	1,53
C_7	σ_p	$13,43 \pm 1,31$	$-2,86 \pm 0,58$	0,960	106	1,83
	σ_p^+	$8,45 \pm 0,54$	$-0,75 \pm 0,45$	0,982	246	1,23

Rezultati korelacija prikazani u Tabeli 3.8 ukazuju na različite osetljivosti posmatranih ugljenikovih atoma na elektronske efekte supstituenata, pozitivne vrednosti reakcionih konstanti, ρ , za C_β i C_7 atome odgovaraju normalnom efektu supstituenata, a negativne vrednosti za C_α tzv. reversnom efektu supstituenata, to jest, vrednosti SCS se smanjuju kada rastu elektron-akceptorske osobine supstituenata (raste σ_p). Reversni efekat supstituenata se može objasniti konceptom lokalizovane π -polarizacije, koji preovladava u odnosu na proširenu π -polarizaciju (Slika 3.8). Takođe se može uočiti iz Tabele 3.8 da su korelacije bolje za C_β i C_7 atome, dok su korelacije za C_α lošijeg kvaliteta (posmatrajući vrednost r) što znači da atomi C_β i C_7 bolje odražavaju elektronske efekte supstituenata u poređenju sa C_α atomom. Slabije korelacije za C_α se mogu objasniti i prevladavanjem anizotropije fenilnog jezgra i/ili uticajem okoline nad elektronskim efektima supstituenata. Na razlike SCS vrednosti (Tabela 3.7) TZD molekula, takođe, utiče i geometrija molekula koja proističe iz rotacije od ravni

fenilnog jezgra za neki ugao θ . Međutim, korelacije nisu poboljšane ako se umesto konstanti σ_p koriste tzv. elektrofilne konstante supstituenata σ_p^+ što, nesumnjivo, ukazuje da proširena rezonancija kroz molekul nije od većeg značaja za prenošenje elektronskih efekata supstituenata.



Slika 3.8 Mehanizmi prenošenja elektronskih efekata: a) lokalizovana π -polarizacija b) proširena π -polarizacija c) rezonancija

Da bismo proučavali odvojene doprinose polarnih i rezonancionih efekata supstituenata, primenjena je dvoparameterska DSP jednačina 3.4 upotrebom σ_F i σ_R^0 konstanti supstituenata a rezultati korelacija su prikazani u Tabeli 3.9.

Tabela 3.9 Rezultati korelacija SCS vrednosti za proučavana jedinjenja DSP (Reynolds) jednačinom za C_α , C_β i C_7 atome

Atom	ρ_F	ρ_R	R	F	sd	$\lambda = \rho_R / \rho_F$
C_α	$-1,65 \pm 0,85$	$-2,41 \pm 0,80$	0,827	9	0,55	1,46
C_β	$8,15 \pm 1,75$	$17,03 \pm 1,65$	0,977	84	2,09	2,09
C_7	$6,35 \pm 1,52$	$24,76 \pm 1,43$	0,990	193	0,99	3,90

I u ovom slučaju (Tabela 3.9) su dobijene pozitivne vrednosti reakcionih konstanti za C_β i C_7 atome, a negativne za C_α , što navodi na zaključak da se efekti supstituenata prenose na različite načine na C_β i C_α atome u bočnom lancu molekula. Sve vrednosti λ (relativnog doprinosa rezonancionog efekta) su dosta

veće od jedinice, označavajući, tako, da rezonancijski efekat dominira nad polarnim efektima u prenošenju efekata supstituenata i najizraženiji je za C₇ atom, a najmanji je za C_α, što je i za očekivati, jer se rezonancijski efekat najviše oseća na C₇ atomu koji je u *para*-položaju u odnosu na supstituent pa se, dalje, prenosi do C_β atoma. Međutim, dvoparametarska DSP jednačina ne daje značajna poboljšanja korelacija, osim za C₇ atom. Osim toga, uticaj rezonacionog efekta je deset, odnosno sedam puta veći za C₇ atom nego za C_β, odnosno C_α atom. Ako uzmemo da ρ_F vrednost za C_β atom odražava efekat ukupne π -polarizacije, a ρ_F vrednost za C_α atom efekat lokalizovane π -polarizacije, onda je relativni odnos direktne i ukupne π -polarizacije oko 1:5 (odnosno direktne i proširene je 1:4).

3.2.2 LFER analiza primenjena na izračunata atomska naelektrisanja serije molekula tiazolidindiona

U mnogim slučajevima dobijene su veoma dobre korelacije između ¹³C NMR hemijskih pomeranja i izračunatih vrednosti atomskih naelektrisanja⁹¹. Jednačina 3.3 je primenjena i na izračunata NBO atomska naelektrisanja u cilju proučavanja da li odražavaju uočene efekte supstituenata na ispitivane C_α, C_β i C₇ atome. Kompjuterski izračunate NBO vrednosti atomskih naelektrisanja konformacija molekula TZD minimalne optimizovane energije su prikazane u Tabeli 3.10. Iz izračunatih vrednosti NBO naelektrisanja može se zaključiti da elektron-donorski supstituenti prouzrokuju povećanje elektronske gustine na C_β i C₇ atomima, a smanjenje na C_α atomu, a za elektron-akceptorske supstituente važi obrnuto.

Dobijene su zadovoljavajuće korelacije NBO atomskih naelektrisanja sa konstantama supstituenata σ_p/σ_p^+ i trend efekata supstituenata je sličan (normalni/reversni) kao što je uočen i kod korelacija SCS vrednosti (Tabele 3.11 i 3.12). Dodatno, dobre korelacije i sličan efekat za uticaj supstituenata na Mulliken-ovih naelektrisanja je naveden u literaturi za atome bočnih lanaca *para*-supstituisanih stirena²¹³. Ovi korelacioni rezultati podržavaju zaključak da efekti supstituenata utiču, kako na hemijska pomeranja, tako i na atomska naelektrisanja. Međutim, dobre inter-korelacije NBO naelektrisanja i SCS vrednosti su dobijene samo za C_β i C₇ atome, ali ne i za C_α atom (Tabela 3.13).

Tabela 3.10 Izračunate vrednosti NBO naelektrisanja (q) za atome 5-ariliden-2,4-tiazolidindiona

X	C ₂	O ₂	S	N	C ₄	O ₄	C ₅	C ₆	C ₇	C ₈	C ₉	C ₁₀
1	0,67999	-0,66763	0,31002	-0,78541	0,84007	-0,68278	-0,37040	-0,10011	-0,10936	-0,18950	-0,23271	-0,20756
2	0,67998	-0,66906	0,30799	-0,78549	0,84011	-0,68482	-0,37565	-0,09525	-0,12492	-0,17398	-0,23897	0,00150
3	0,68000	-0,66919	0,30800	-0,78553	0,84009	-0,68490	-0,37567	-0,09510	-0,12433	-0,17378	-0,23874	0,00262
4	0,68069	-0,66986	0,30453	-0,78542	0,84012	-0,68770	-0,38320	-0,09008	-0,15568	-0,14446	-0,34463	0,41155
5	0,68063	-0,67021	0,30433	-0,78544	0,84011	-0,68802	-0,38397	-0,08926	-0,15672	-0,14441	-0,34337	0,41632
6	0,68089	-0,66897	0,30470	-0,78536	0,84016	-0,68689	-0,38163	-0,09185	-0,15666	-0,14564	-0,33935	0,41691
7	0,68093	-0,67216	0,30051	-0,78557	0,83990	-0,68979	-0,38996	-0,08402	-0,17026	-0,14028	-0,30874	0,25691
8	0,68079	-0,67344	0,29984	-0,78559	0,83961	-0,69144	-0,39286	-0,08152	-0,17399	-0,13697	-0,31597	0,27026
9	0,68168	-0,66413	0,30920	-0,78507	0,83978	-0,68012	-0,36503	-0,10762	-0,11040	-0,17531	-0,24381	-0,02430
10	0,68171	-0,66390	0,30971	-0,78507	0,83977	-0,67979	-0,36404	-0,10865	-0,10714	-0,17700	-0,24077	-0,09613
12	0,68265	-0,65713	0,31599	-0,78438	0,83848	-0,67200	-0,34301	-0,13130	-0,05457	-0,20691	-0,18246	0,05721

Tabela 3.11 Rezultati korelacija NBO atomskih naelektrisanja sa Hammett-ovim konstantama supstituenata σ_p i σ_{p^+} za C_α , C_β i C_7 atome (serija **a**)

Atom		ρ	h	R	F	sd
C_α	σ_p	$-30,60 \pm 2,54$	$-3,12 \pm 0,25$	0,970	146	0,11
	σ_{p^+}	$-47,64 \pm 6,34$	$-5,11 \pm 0,63$	0,929	56	0,28
C_β	σ_p	$30,73 \pm 2,09$	$11,39 \pm 0,78$	0,980	217	0,09
	σ_{p^+}	$48,91 \pm 4,85$	$17,88 \pm 1,82$	0,958	102	0,22
C_7	σ_p	$11,91 \pm 1,20$	$1,43 \pm 0,16$	0,958	99	0,13
	σ_{p^+}	$19,59 \pm 1,70$	$2,11 \pm 0,23$	0,968	133	0,19

Tabela 3.12 Rezultati korelacija NBO atomskih naelektrisanja Reynolds-ovim modelom za C_α , C_β i C_7 atome (serija **a**)

Atom	$\rho_F \times 10^{-2}$	$\rho_R \times 10^{-2}$	R	F	sd	$\lambda = \rho_R / \rho_F$
C_α	$(-0,50 \pm 0,07)$	$(-2,79 \pm 0,06)$	0,999	1568	0,0004	1,86
C_β	$(1,68 \pm 0,13)$	$(3,78 \pm 0,13)$	0,997	694	0,0009	2,25
C_7	$(2,84 \pm 0,41)$	$(7,21 \pm 0,38)$	0,992	259	0,0026	2,54

Tabela 3.13 Inter-korelacije NBO atomskih naelektrisanja sa SCS vrednostima za C_α , C_β i C_7 atome (serija **a**)

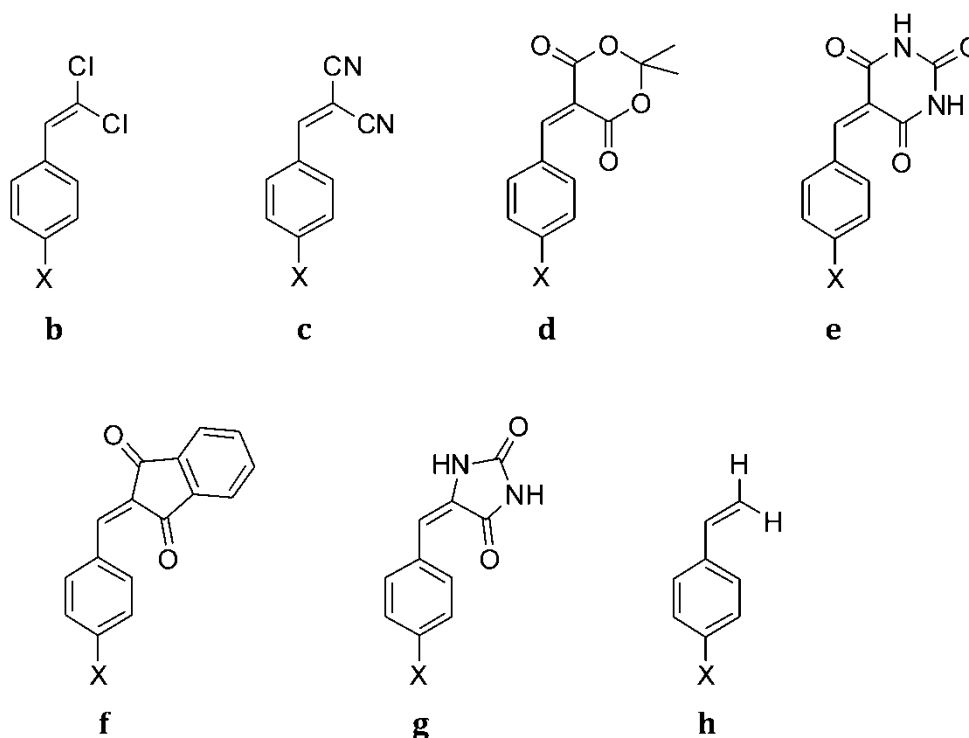
Atom	$\rho \times 10^{-3}$	h	R	F	sd
C_α	$12,92 \pm 3,12$	$-0,099 \pm 0,003$	0,809	17	0,009
C_β	$2,88 \pm 0,23$	$-0,370 \pm 0,001$	0,972	154	0,004
C_7	$5,65 \pm 0,34$	$-0,105 \pm 0,003$	0,984	278	0,007

3.2.3 Uporedna LFER analiza serija stirena a-h

Postoje vrlo opsežna istraživanja efekata polja i polarizacije kod stirena i njegovih derivata¹⁹⁸. Koncept π -polarizacije je prvi uveo Reynolds^{194,195,214} da bi objasnio prenošenje elektronskih efekata supstituenata u aromatičnim sistemima sa bočnim lancem, a kasnije su taj koncept koristili Bromilow i saradnici²¹⁵ i Brownlee i saradnici^{215,216} da bi pojasnili efekat polja supstituenata u bočnom lancu *para*- i *meta*- supstituisanih benzena. Uopšte, π -polarizacija se javlja u π -sistemima potpuno nezavisnih jedinica koje su blizu jedna drugoj. U takvim slučajevima, efekat polja, usled prisustva dipola supstituenta u drugom delu molekula indukuje dodatnu polarizaciju π -elektrona u drugom π -elektronskom sistemu bez transfera elektrona. U sistemima koji poseduju stirensku grupu, dipol supstituenta polarizuje vinilni π -elektronski sistem prouzrokujući promenu elektronske gustine što dovodi do razdvajanja naelektrisanja na krajevima π -jedinica (Slika 3.8). Reynolds je predložio da je, u slučaju stirena, polarni efekat rezultat indukovanog efekta polja dipolom supstituenta i da postoje dva mehanizma: (i) polarizacija indukovana efektom polja vinilne rupe iz bočnog lanca (direktna π -polarizacija) i (ii) efektom polja indukovani transfer π -elektrona (proširena π -polarizacija). Ovaj drugi mehanizam se smatra glavnim efektom koji je zastupljen u planarnim sistemima. Reynolds-ov zaključak da polarni efekat vodi poreklo pre od efekta polja nego od induktivnog efekta je potvrđen činjenicom da na C_β atom približno isti uticaj imaju supstituenti iz *meta*- i *para*-položaja¹⁹⁴.

Mehanizmi prenošenja elektronskih efekata supstituenata, mehanizam π -polarizacije, su prikazani na Slici 3.8, kao i mehanizam proširene rezonancione interakcije. Mehanizam polarizacije male lokalizovane π -jedinice (Slika 3.8a) i celog konjugovanog sistema (Slika 3.8b) može imati značajan doprinos prenošenju elektronskih efekata. Rezonanciona interakcija u proširenom konjugovanom sistemu supstituisanih stirenskih molekula u prisustvu elektron-donorskih supstituenata ima suprotan efekat u odnosu na mehanizam polarizacije koji je uslovljen permanentnim dipolom supstituenta, a za elektron-akceptorske supstituentuete važi suprotno. Ukupan rezultat u prisustvu elektron-akceptorskih supstituenata je povećanje elektronske gustine na C_α atomu.

Da bi se analizirao doprinos supstituenata na preraspodelu elektronske gustine uzete su u razmatranje i druge, strukturno srodne serije stirena, što omogućava ispitivanje uticaja i grupe koja je vezana za C_{β} atom na elektronsku strukturu molekula (Slika 3.9; serije **b-h**). Sve ispitivane serije sadrže grupu elektron-akceptorskog karaktera vezanu za C_{β} atom, stoga, korelacione rezultate za molekule 5-ariliden-2,4-tiazolidindione možemo porediti sa datim serijama stirena.



Slika 3.9 Strukture serija stirena **b-h**

U prethodnim istraživanjima²¹⁶ izveden je zaključak da razlika u geometriji utiče na odnos ρ_R vrednosti (i za E i Z ugljenikovi atom, Slika 3.8) za različite serije, ali ne i na ρ_R vrednosti za E i Z atome u istoj seriji. Za dati torzioni ugao između fenilnog jezgra i bočnog lanca, vrednost ρ_R bi trebalo da bude ista, s obzirom da rezonancioni efekat ne zavisi od geometrije u okviru bočnog lanca. Serije **e** i **f** imaju nešto veću vrednost ρ_R od serija **c** i **d** što ukazuje na smanjenje rezonancionog efekta zbog povećanog torzionog ugla. Međutim, ρ_I vrednosti za E i Z ugljenikove

atome u datoj seriji ne moraju biti jednake. Na ^{13}C NMR hemijska pomeranja Z ugljenikovog atoma mogu uticati sterni efekti, ali oni utiču samo na polarnu ali ne i rezonancionu komponentu elektronskih efekata supstituenata.

LFER analiza je primenjena i na serije stirena **b-h**, za atome C_α i C_β i rezultati su prikazani u Tabelama 3.14 i 3.15.

Tabela 3.14 Korelacioni rezultati SCS vrednosti za serije **a-h** SSP jednačinom za C_β atom

Seriya		ρ	h	R	F	sd
a	σ_p	10,46±0,84	-0,45±0,37	0,972	156	1,17
	σ_p^+	6,30±0,67	1,06±0,56	0,952	88	1,53
b	σ_p	10,74±1,84	2,02±0,82	0,946	34	1,79
	σ_p^+	8,32±0,46	-0,47±0,25	0,994	322	0,61
c	σ_p	9,52±0,76	1,52±0,39	0,984	155	1,03
	σ_p^+	6,16±0,13	0,21±0,10	0,999	2176	0,28
d	σ_p	10,18±1,65	-1,88±0,70	0,940	38	1,85
	σ_p^+	6,43±0,56	-0,46±0,43	0,981	132	1,04
e	σ_p	7,52±0,84	-1,38±0,39	0,959	80	1,16
	σ_p^+	5,02±0,22	-0,16±0,16	0,994	544	0,46
f	σ_p	5,91±0,48	-0,70±0,20	0,980	149	0,56
	σ_p^+	3,66±0,10	-0,13±0,07	0,998	1218	0,20
g	σ_p	4,33±0,28	-0,60±0,14	0,988	236	0,40
	σ_p^+	2,78±0,13	0,16±0,11	0,993	436	0,30
h	σ_p	5,78±0,36	-0,21±0,17	0,987	258	0,51
	σ_p^+	3,59±0,35	0,80±0,27	0,968	105	0,78

Korelacioni rezultati za C_β atom (Tabela 3.14) daju slične vrednosti za serije **a-d** i **e-h**, dok za C_α atom vrednosti konstanti proporcionalnosti, ρ , su približno iste za sve serije, a najveća vrednost je dobijena za seriju **h**. Kao što bismo i očekivali, dobijene su pozitivne vrednosti konstanti proporcionalnosti, ρ , za C_β atom što odgovara normalnom efektu supstituenata, a negativne vrednosti za C_α , odnosno, on pokazuje reversni efekat supstituenata. Očigledno je da su korelacije za C_β atom

bolje u poređenju sa onim za C_α atom, što, opet, ukazuje, na različite mehanizme prenošenja elektronskih efekata. Korelacije za C_β atom daju bolje rezultate ako koristimo elektrofilne konstante supstituenata, σ_p^+ za serije **b-h**, dok suprotno važi za seriju **a**. Prilikom korišćenja elektrofilnih konstanti supstituenata za C_α atom, korelacije su znatno lošijeg kvaliteta. Ovi rezultati dovode do zaključka da je doprinos proširene rezonancije od velikog značaja za C_β atom (osim za seriju **a**), dok za C_α atom nije od značaja.

Tabela 3.15 Korelacioni rezultati SCS vrednosti za serije **a-h** SSP jednačinom za C_α atom

Series		ρ	h	R	F	sd
a	σ_p	-1,73±0,32	-0,15±0,14	0,872	28	0,46
	σ_p^+	-1,02±0,22	-0,39±0,18	0,842	22	0,50
b	σ_p	-1,51±0,32	-0,36±0,14	0,925	24	0,31
	σ_p^+	-1,03±0,35	-0,60±0,19	0,828	9	0,46
c	σ_p	-0,94±0,74	-1,57±0,39	0,490	2	1,00
	σ_p^+	-0,44±0,51	-1,72±0,41	0,360	1	1,07
d	σ_p	-1,81± 0,50	-0,78±0,22	0,849	13	0,57
	σ_p^+	-0,97± 0,38	-0,98±0,29	0,753	7	0,71
e	σ_p	-2,32±0,66	-1,12±0,31	0,800	12	0,90
	σ_p^+	-1,28±0,52	-1,46±0,37	0,683	6	1,10
f	σ_p	-2,74±0,59	-0,82±0,24	0,885	22	0,68
	σ_p^+	-1,48±0,48	-1,15±0,34	0,785	10	0,91
g	σ_p	-3,34±0,22	-0,45±0,11	0,987	235	0,31
	σ_p^+	-2,06±0,27	-1,02±0,23	0,952	58	0,60
h	σ_p	-1,10±0,28	-0,81±0,13	0,824	15	0,40
	σ_p^+	-0,59±0,22	-0,99±0,17	0,707	7	0,50

U sličnim sistemima, Neuvonen i saradnici⁹¹ su proučavali elektronske efekte heterocikličnih sistema na C=N-N grupu različitih derivata hidrazona pomoću inter-korelacije ¹⁵N NMR hemijskih pomeranja, $\delta_N(C=N)$, serije hidrazona fenil supstituisanih benzaldehida i ¹³C NMR hemijskih pomeranja, $\delta_C(C=C_\beta)$, za C_β atom

serije stirena (serija **h**). Dobre inter-korelacije ukazuju na to da oba jezgra odražavaju na sličan način efekte supstituenata sa fenilnog jezgra, iako je ^{15}N jezgro približno 1,6 puta osetljivije nego ^{13}C . Saleh i saradnici¹⁹⁸ su analizirali devetnaest serija različitih stirena i došli do zaključka da različite E i Z grupe bočnog niza, vezane za C_β atom prouzrokuju smanjenje ρ vrednosti u odnosu na nesupstituisani stiren (E=H, Z=H) sa izuzetkom serija gde je E=Br, Z=H i E=CN i Z=H, a položaj E grupe u odnosu na para-supstituisani benzenov prsten ima znatan uticaj na polarni efekat koji je izražen preko ρ vrednosti. Takođe je zaključio da se rezonancioni zahtev ($r+$) povećava sa povećanjem elektron-akceptorskog karaktera E i Z grupe vezane za C_β atom, odnosno, u tom slučaju se povećava osetljivost C_β atoma na rezonancioni efekat supstituenta sa fenilnog jezgra.

3.2.4 Poređenje Reynolds-ovog (DSP) i Yukawa-Tsuno (Y-T) modela

Razdvajanje doprinosa polarnog (induktivni/efekat polja) i rezonancionog efekta ukupnom elektronskom efektu supstituenata se postiže primenom dvoparametarske jednačine, odnosno primenom Reynolds-ovog modela (jednačina 3,4), a rezultati korelacija se nalaze u Tabeli 3.16 za C_β atom i u tabeli 3.17 za C_α atom. Terminalni stirenski C_β atom pokazuje deficit elektronske gustine pa se, stoga, dobro koreliše sa σ_R^+ . S obzirom da je, u prethodnim istraživanjima, Yukawa-Tsuno model je pokazao veoma dobre rezultate u proučavanju elektronskih efekata u serijama *para*-supstituisanih benzena i stirena¹⁹⁸, ovaj model je primenjen i na serije stiren **a-h**, a rezultati su predstavljeni u Tabeli 3.16 za C_β atom i u Tabeli 3.17 za C_α atom²¹⁷.

Iz Tabele 3.16 možemo zaključiti da je doprinos rezonancionog efekta više od dva puta veći u odnosu na doprinos efekta polja supstituenta, što ukazuje da je rezonancija glavni način prenošenja elektronskih efekata supstituenata. Veliki broj sistematskih studija prenošenja elektronskih efekata molekula derivata stirena govore da supstituenti više utiču na hemijska pomeranja C_β atoma u poređenju sa C_α zbog većeg udela rezonancionog efekta.

Tabela 3.16 Korelacioni rezultati SCS vrednosti za serije **a–h** za C_{β} atom za serije **a–h** dobijeni pomoću Y–T i Reynolds-ovog modela

Serija	Reynolds				Yukawa–Tsuno		
	ρ_F	ρ_R	R	$\lambda=\rho_R/\rho_F$	ρ	r^+	R
a	8,15±1,75	17,03±1,65	0,977	2,09	9,92±0,71	0,36	0,980
b	6,21± 2,31	18,59±2,92	0,981	2,99	6,32±0,10	0,90	0,999
c	7,38± 3,48	14,70±3,27	0,961	1,99	5,15±0,16	0,55	0,998
d	5,87±0,29	18,04±0,24	0,925	3,07	4,16±0,24	1,90	0,992
e	4,93±0,53	12,45±2,71	0,933	2,53	4,07±0,10	1,40	0,998
f	4,54±0,19	10,07±1,30	0,974	2,22	3,80±0,11	0,88	0,998
g	2,67±0,72	7,52±0,69	0,988	2,82	3,37±0,12	0,61	0,996
h	5,25± 0,14	8,52±0,13	0,999	1,62	5,73±0,27	0,22	0,992

Tabela 3.17 Korelacioni rezultati SCS vrednosti za serije **a–h** za C_{α} atom za serije **a–h** dobijeni pomoću Y–T i Reynolds-ovog modela

Serija	Reynolds				Yukawa-Tsuno		
	ρ_F	ρ_R	R	$\lambda=\rho_R/\rho_F$	ρ	r^+	R
a	-1,65±0,85	-2,41±0,80	0,827	1,46	-1,51±0,30	0,400	0,859
b	-2,36±0,23	-0,59±0,33	0,990	0,25	-1,38±0,83	0,001	0,596
c	-3,61±1,53	-0,58±0,27	0,787	0,16	-1,68±0,27	0,001	0,951
d	-3,44±0,47	-1,53±0,49	0,975	0,44	-2,41±0,44	0,001	0,927
e	-4,60±0,92	-1,49±0,29	0,934	0,32	-3,01±0,61	0,001	0,880
f	-4,72±0,65	-2,54±0,71	0,971	0,54	-3,61±0,48	0,001	0,951
g	-3,84±0,57	-4,38±0,55	0,988	1,14	-3,73±0,20	0,090	0,991
h	-2,62±0,15	-0,17±0,15	0,993	0,06	-1,39±0,27	0,001	0,891

Analizirajući rezultate iz Tabele 3.16, možemo zaključiti da su vrednosti R dobijeni pomoću Yukawa-Tsuno modela za C_{β} atom više (0,980-0,999) nego za Reynolds-ov model, odnosno Yukawa-Tsuno model na bolji način odlikava prenošenje elektronskih efekata supstituenata kod molekula derivata stirena što je u skladu sa

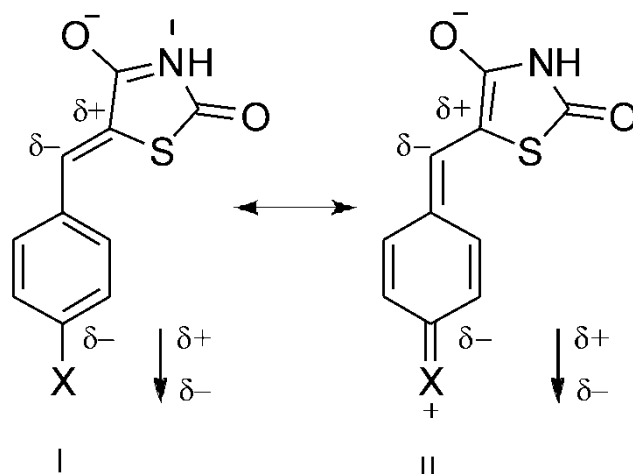
prethodnim istraživanjima¹⁹⁸. Saleh i saradnici¹⁹⁸ su, takođe, izveli zaključak da reakciona konstanta, ρ , dobijena iz Yukawa-Tsuno jednačine odražava uticaj efekta polja supstituenata s obzirom da se dobro koreliše sa ρ_F dobijene iz Reynolds-ovog modela.

Yukawa-Tsuno ρ vrednost za C_β atom opada od 9,92 (serija **a**) do najniže vrednosti 3,37 (serija **g**). Najviša pozitivna vrednost ρ_F za C_β atom molekula tiazolidindiona (serija **a**) ukazuje na najveći udeo π -polarizacije koja se dešava između vinil grupe i fenilnog jezgra u poređenju sa nesupstituisanom serijom stirena **h** za koju je $\rho_F = 5,25$. Očigledno je da rezultati pokazuju da rezonancioni efekat, izražen kroz ρ_R i efekat polja, ρ_F , veoma zavise od elektronskog sistema prisutnog na C_β atomu. Što se tiče C_α atoma, Yukawa-Tsuno model daje bolje korelcije samo za serije **a**, **c** i **g**, a prema λ vrednostima, rezonancioni efekat je izraženiji u odnosu na efekat polja samo kod serija **a** i **g** gde je λ veće od jedinice (Tabela 3.17). Ovo je, takođe, u skladu sa negativnim vrednostima za ρ_F za C_α atom. Veći doprinos polarnog efekta za C_β atom u odnosu na C_α može se objasniti konceptom π -polarizacije.

Na razlike u korelacionim rezultatima, odnosno, na prenošenje elektronskih efekata supstituenata sa fenilnog jezgra na C_α i C_β atom, nesumnjivo utiču i druge grupe koje su vezane za C_β atom, a koje uglavnom imaju elektron-akceptorski karakter (-I, -R efekat). Takođe, bitan je i doprinos karbonilnih grupa i hetero-atoma azota i/ili sumpora koji se nalaze u različitim položajima u odnosu na C_β atom u heterocikličnom prstenu, a koji imaju +R efekat. U serijama **b** i **c**, atomi hlora i cijano grupa vezani za C_β atom imaju jaka elektron-akceptorska svojstva što povećava osetljivost C_β atoma na elektronske efekte polja supstituenta i povećava ρ_F . Posmatrajući nesupstituisanu seriju stirena, **h**, očigledno je da u toj seriji postoji najmanji stepen rezonancione interakcije (najmanja vrednost λ i $r+$), ali značajne vrednosti za ρ_F i ρ za C_β atom ukazuju da je od značaja proširena π -polarizacija, u većoj meri nego za C_α . Prema rezultatima za ρ_F za C_β atom (Tabela 3.16), nesupstituisana serija **h** se nalazi između dve grupe serija **a-d** i **e-g**. Ove dve podgrupe odražavaju različite načine prenošenja elektronskih efekata, odnosno, različite uticaje elektron-akceptorskih grupa na C_β atomu. Serije **a** i **d** se neočekivano nalaze u ovoj grupi, a imaju jednu, odnosno dve karbonilne grupe

vezane za ugljenik koji je susedni ugljeniku C_β . Karbonilne grupe imaju težnju da smanje elektronsku gustinu u vinilnom bočnom lancu i utiču na jaku rezonancionu interakciju sa *para*-supstituentom na fenilnom jezgru (Slika 3.10). Ove promene u elektronskoj gustini su najizraženije na C_β , a najmanje na C_α atomu. Elektron-donorski supstituenti značajno polarizuju fenilni prsten, povećavajući elektronsku gustinu, koji deluje kao π -donor povećavajući rezonancionu interakciju sa vinilnim bočnim lancem, podržavajući prenošenje elektronskih efekata supstituenata na C_β atom i karbonilnu grupu. Nasuprot tome, kada su prisutni elektron-akceptorski supstituenti, interakcija dva suprotstavljena elektron-akceptorska dela, supstituenta i heterocikličnog prstena, određuje raspodelu elektronske gustine u molekulu.

Reynolds-ovo ρ_F za C_β atom odražava čisti efekat polja supstituenta, koji je najizraženiji kod serije **a**, iz čega se može zaključiti da rezonanciona struktura I (Slika 3.10) ima veći udeo u rezonancionom hibridu TZD molekula. Delokalizacija slobodnog elektronskog para sa atoma azota utiče na promenu elektronske gustine amidne strukture razvijajući višak elektronske gustine i, na taj način, povećavajući osetljivost C_β atoma na efekte polja. Manji rezonancioni zahtev C_β (r^+), nešto veća vrednost nego za nesupstituisanu seriju **h**, podržava ovaj obrazac, odnosno, smanjuje doprinos talasne funkcije II (Slika 3.10), jer je rezonancioni zahtev C_β atoma smanjen usled delokalizacije slobodnog elektronskog para azota. Manji doprinos rezonancionog efekta za C_β atom i, sličan, ali relativno visok doprinos za C_α je, nesumnjivo, prouzrokovan neplanarnošću TZD molekula. Optimizacija geometrije proučavanih TZD molekula, takođe, ukazuje na značajno odstupanje od planarnosti (Tabela 3.5; ugao θ).

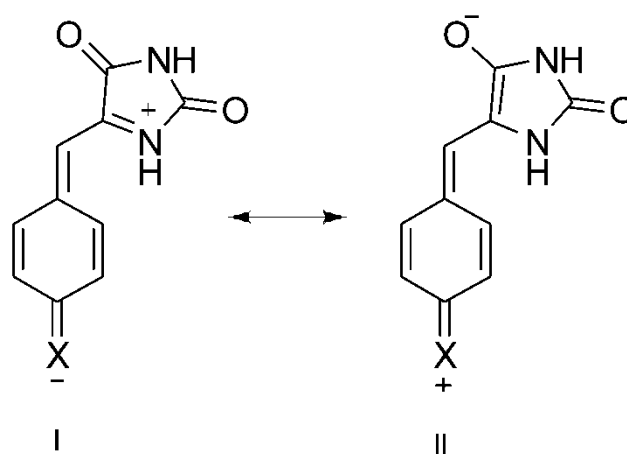


Slika 3.10 Rezonancione strukture sa učešćem karbonilne grupe kod molekula derivata 5-ariliden-2,4-tiazolidindiona (serija **a**)

Korelacioni rezultati za serije **a** i **g** ukazuju na postojanje dva glavna elektronska efekta: elektronski efekti supstituenata u fenilnom delu molekula i elektronske interakcije u tiazolidinskom, odnosno hidantoinском delu molekula koji su međusobno izbalansirani dajući ukupni efekat na SCS vrednosti odgovarajućih atoma. Strukturna sličnost serija **a** i **g** daje mogućnost poređenja odgovarajućih korelacionih rezultata u odnosu na razlike: atom sumpora susedni C_{β} atomu u seriji **a** i atom azota na istoj poziciji u seriji **g**. Značajne razlike u korelacionim rezultatima za C_{β} i C_{α} atome (Tabele 3.16 i 3.17) ukazuju na zaključak da kod ovih serija, ne samo elektronske osobine heteroatoma, već i elementi geometrije utiču na prenošenje elektronskih efekata supstituenata: planarnost hidantoina i značajno odstupanje od planarnosti kod tiazolidindiona. Međutim, uočeno je slično ponašanje, odnosno slične λ vrednosti, za C_{β} (2,09 i 2,82) i C_{α} (1,46 i 1,14) atome za serije **a** i **g**, redom, a znatno različiti rezultati u poređenju sa drugim serijama.

Kod hidantoina postoji kompetativni strukturni uticaj NH grupe vezane za C_{β} , u poređenju sa atomom sumpora kod TZD molekula, na osetljivost na elektronske efekte supstituenata. NH grupa ima težnju da povećava elektronsku gustinu u vinilnoj grupi usled delokalizacije slobodnog elektronskog para azota (struktura I; Slika 3.11), i slična kompetativna rezonanciona struktura II. Prema korelacionim rezultatima možemo zaključiti da preovladava struktura I. U svakom

slučaju, postoji značajna rezonanciona interakcija sa C_β atomom ($\lambda=2,82$; Tabela 3.16), u odnosu na C_α , a zaključak je da π,π -delokalizacija ima značajan doprinos u okviru heterocikličnog prstena. Može se uočiti da, prema LFER rezultatima, da način prenošenja elektronskih efekata kroz definisanu π -rezonancionu jedinicu, ukazuje na to da se ove π -jedinice u obe serije **a** i **g**, ponašaju ili kao izolovane, ili konjugovane jedinice u zavisnosti od prirode supstituenata koji su prisutni. Značaj proširene π,π -delokalizacije kroz definisanu π -rezonancionu jedinicu serije **a**, zbog odstupanja od planarnosti, je veći u okviru π -rezonancionu jedinice, sa većim doprinosom π -polarizacije u bočnom lancu. Kod serija **b-f** i **h** važi suprotno, i kod serije najplanarnijih molekula, hidantoina, gde je primećena značajna π,π -delokalizacija u okviru heterocikličnog prstena.



Slika 3.11 Kompetitivne rezonance strukture kod molekula derivata supstituisanih 5-arilidenhidantoina

Neke od strukturnih karakteristika serija **d-f** and **h** treba naglasiti u poređenju sa serijama **a** i **g**. Serije **d-f** imaju dve karbonilne grupe susedne C_β atomu, koje pokazuju elektron-akceptorska svojstva, u većoj meri nego hlor (serija **b**) ili cijano grupe (serija **c**). Rezultati korelacija pokazuju smanjenje i efekta polja i rezonancionog efekta, odnosno smanjenje λ vrednosti za C_β , što znači da i doprinos π,π -delokalizacije opada istim redom od serije **d** do **f**. Ovaj redosled odražava sposobnost elektronske gustine na C_β atomu da stupa u rezonanciju sa dve susedne karbonilne grupe koje mogu da učestvuju u rezonanciji i sa slobodnim elektronskim parovima sa susednog kiseonika (serija **d**), azota (serija **e**) i fenilnim

π -elektronima (serija **f**). Dokazano je da najveći elektron-akceptorski karakter kiseonikovih atoma podržava najintenzivniju rezonancionu interakciju sa C_β atomom u okviru heterocikličnog prstena (serija **d**).

Razmatrajući rezultate za C_α atom, možemo doći do zaključka da tu imamo kompleksniju situaciju jer ovaj atom oseća elektronske efekte i heterocikličnog i fenilnog prstena i ne nalazimo pravilnost u prenošenju efekata supstituenata. Kod serija **c**, **d** i **g** su dobijene slične vrednosti za ρ_F , nešto veće za serije **e** i **f**, i najniže za serije **a**. Međutim, male λ vrednosti dobijene za sve serije ukazuju na smanjeno prenošenje rezonancionih efekata, najverovatnije zbog pojedinačnih doprinosa supstituisanog fenilnog i heterocikličnog prstena, uspostavljajući balans usled geometrijskog prilagođavanja u odgovarajućim serijama sa različitim udelom π -polarizacije.

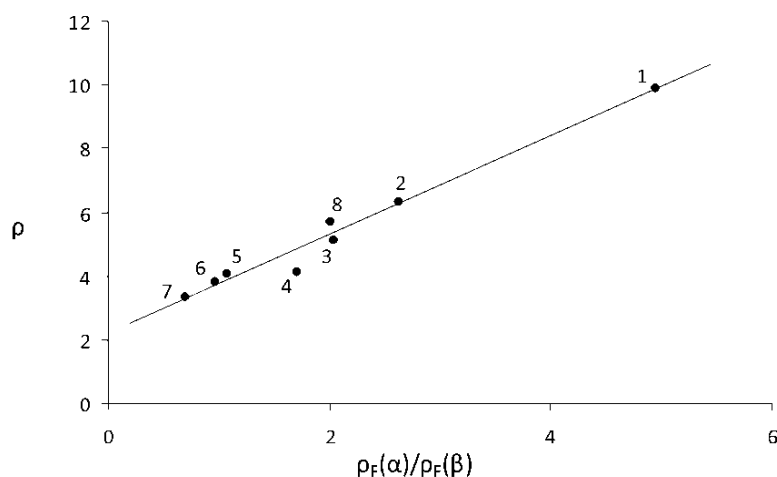
Pretpostavljajući da je ρ_F vrednost za C_α približan indikator efekta direktne (lokalizovane) π -polarizacije, dok ρ_F vrednost za C_β atom odražava efekat ukupne π -polarizacije, izračunat je odnos $\rho_F(\beta)/\rho_F(\alpha)$ iz Reynolds-ovog (DSP) modela za sve serije da bi procenili odnos između lokalizovane i proširene π -polarizacije. Odnos $\rho_F(\beta)/\rho_F(\alpha)$ je najveći za seriju **a**, a opada od serije **a** to **g**.

Da bismo razumeli prirodu Yukawa-Tsuno ρ vrednosti, odredili smo zavisnost $\rho(\beta)$ vrednosti iz Y-T modela od $\rho_F(\beta)/\rho_F(\alpha)$ odnosa, i dobijena je dobra korelacija koja je predstavljena na Slici 3.12 i sledećom jednačinom 3.6:

$$\rho(\beta) = 1,548 \rho_F(\beta)/\rho_F(\alpha) + 2,208 \quad (3.6)$$

$$(R = 0,988, sd = 0,36, F = 236, n = 8)$$

Pošto su Saleh i saradnici¹⁹⁸ dobili dobru korelaciju za $\rho(\beta)$ u odnosu na $\rho_F(\beta)$ sa korelacionim koeficijentom $R=0,932$ za proučavane serije stirena i zaključili da $\rho(\beta)$ odražava efekat polja, možemo zaključiti da je preciznije reći da $\rho(\beta)$ predstavlja odnos ukupne i lokalizovane π -polarizacije, odnosno veća vrednost $\rho(\beta)$ znači izraženiju proširenu π -polarizaciju.



Slika 3.12 Grafik zavisnosti vrednosti koeficijenta ρ za C_β dobijene iz Yukawa-Tsuno modela i $\rho_F(\beta)/\rho_F(\alpha)$ iz Reynolds-ovog modela

3.3 Retenciono ponašanje TZD molekula u HPTLC hromatografiji

U ovom radu ispitivano je retenciono ponašanje sintetisanih derivata tiazolidindiona primenom hromatografije na obrnutim fazama sa ciljem da se uspostavi matematička veza između strukture ispitivanih supstanci i hromatografskih retencionih parametara.

Od izbora rastvarača i odnosa komponenata pokretne faze zavise hromatografski parametri jer je retencija rastvorka funkcija kvalitativnog i kvantitativnog sastava pokretne faze.

Korelaciona analiza strukture i retencionih vremena (QSRR) je primenjena na retencione podatke dvanaest 5-ariliden-2,4-tiazolidindiona da bi se ispitivao efekat supstituenta iz arilidenskog dela molekula na svojstva TZD molekula čija su retencioni faktori blisko povezana sa njihovom aktivnošću. Analiza glavnih komponenata je korišćena da bi se istražile i prikazale sličnosti i razlike između šest modifikatora mobilnih faza i proučavanih jedinjenja. Da bi se našla pogodna kvantitativna veza između retencionih faktora testiranih jedinjenja i molekulskih deskriptora, korišćena je stupnjevita regresija. Konstruisani regresioni modeli se karakterišu dobrim korelacijama i sposobnošću predviđanja.

3.3.1 Uticaj modifikatora pokretne faze

Pokretna faza u tečnoj hromatografiji obično je dvo- ili više-komponentna smeša rastvarača od kojih je jedan uvek voda, a drugi organski rastvarač-modifikator, Kao modifikatori najčešće se koriste metanol i acetonitril, ali nije isključena ni upotreba drugih modifikatora. Od izbora organskog rastvarača i odnosa komponenata pokretne faze zavisi retencija, jer je retencija rastvorka funkcija kvalitativnog i kvantitativnog sastava pokretne faze.

U Tabeli 3.18 date su R_M^0 vrednosti ispitivanih supstanci ispitivanih na šest različitih pokretnih faza. Kao mobilne faze su korišćene binarne vodene smeše sa jednim od šest organskih rastvarača: acetonitril (sa povećanjem sadržaja acetonitrila od 55% do 75%, v/v), metanol (60-90%, v/v), etanol (40-70%, v/v), propanol (35-55%, v/v), aceton (55-75%, v/v), i dioksan (50-70%, v/v); sadržaj svakog organskog modifikatora je povećavan postepeno za 5%, v/v.

3.3.2 Uticaj modifikatora na retenciju ispitivanih jedinjenja

Organski rastvarači koji se dodaju u pokretnu fazu, razlikuju se po svojoj prirodi (strukturi). Funkcionalne grupe u molekulu organskog rastvarača uzrok su različitih međumolekulskih interakcija, od kojih su najintenzivnije donor-akceptorske interakcije vodoničnih veza. Odatle podela rastvarača na protične i aprotične:

- protični rastvarači imaju vodonik vezan za elektronegativan atom i samim tim igraju ulogu donora u vodoničnoj vezi,
- aprotični rastvarači nemaju vodonik za elektronegativan atom. Oni mogu isključivo da budu akceptori protona u vodoničnoj vezi ukoliko sadrže u svojoj strukturi neki od elektronegativnih atoma.

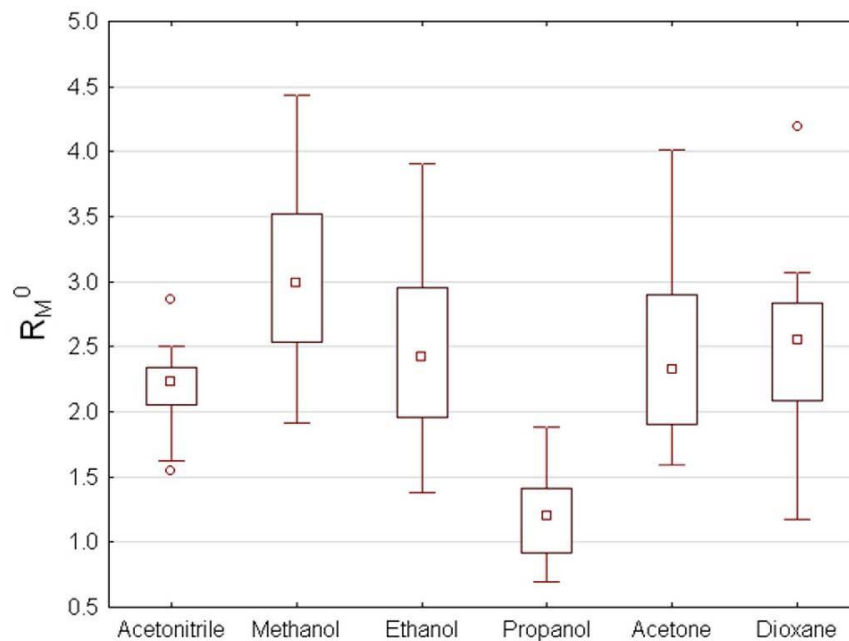
Retenciono ponašanje derivate tiazolidina je ispitano sa protičnim (metanol, etanol, propanol) i aprotičnim (acetonitril, dioksan, aceton) rastvaračima. Međutim, retencija je složen pojam i o njoj se ne može govoriti samo sa aspekta molekulske strukture ispitivanih jedinjenja, nego se mora uzeti u obzir i uticaj pokretne faze u datom hromatografskom sistemu.

3.3.3 Uticaj sastava pokretne faze na retenciju

Iz zavisnosti $R_M^0 - \phi$ (jednačina 2.2), za svaku supstancu je određena vrednost nagiba S i odsečka R_M^0 kao i koeficijenti korelacije R (Tabela 3.18). Na osnovu Tabele 3.18 vidi se da jedinjenja **9** i **10** usled prisustva halogenih supstituenata koji se nalaze u para položaju fenilnog prstena, imaju nešto veće vrednosti R_M^0 i S . To je u skladu sa već poznatom činjenicom da je, kod većine modifikatora povećanje retencije u prisustvu halogena, srazmerno porastu njegove atomske mase. Takođe, jedinjenje **3** koje sadrži izopropil grupu ima veće vrednosti R_{M0} jer uvođenje još jednog C-atoma u molekul, dovodi do povećanja R_M^0 i S . R_M^0 vrednosti dobijene ekstrapolacijom ne bi trebalo da zavise od prirode modifikatora, pošto one predstavljaju retenciju u čistoj vodi. Međutim, iz Tabele 3.18 se uočava da R_M^0 vrednosti za različite modifikatore nisu iste. Prosečna R_{M0} vrednost raste sledećim redom: 2-propanol (1,214), acetonitril (2,163), etanol (2,431), aceton (2,455), dioksan (2,508) i metanol (3,021). Na Slici 3.13 su date R_M^0 vrednosti grupisane prema modifikatorima. Paralelno prikazivanje svih merenja na jednom grafiku služi za poređenje R_M^0 vrednosti. Dve R_M^0 vrednosti se nalaze van grafika (u acetonitrilu jedinjenje **3** i **11** i u dioksanu jedinjenje **3**). Iz tog razloga na slici je prikazana vrednost medijane, a ne srednje R_M^0 vrednosti, jer na medijanu ne utiču vrednosti koje odstupaju od grafika i ekstremnih vrednosti.

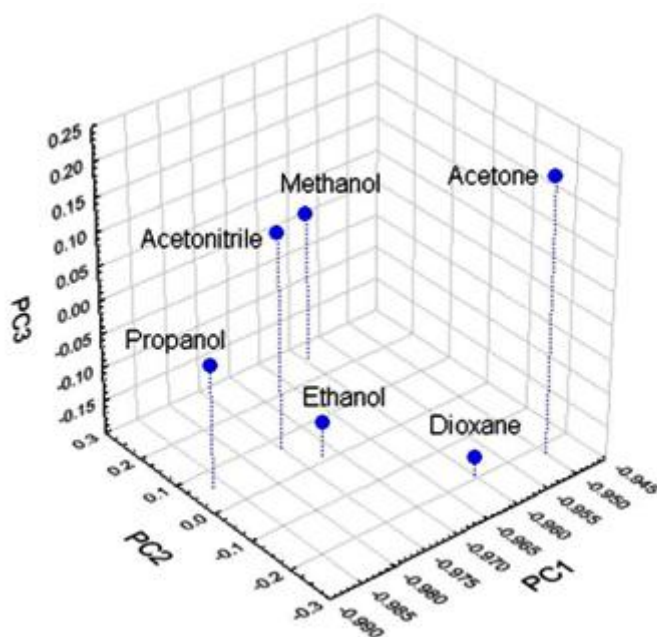
U cilju nalaženja sličnosti, korišćena je analiza glavnih komponentata (PCA) pomoću koje je moguće poređenje različitih hromatografskih sistema. Ovom analizom može se ispitati da li postoji značajna razlika između primenjenih modifikatora i ispitivanih supstanci kao i način na koji se oni grupišu.

Princip PCA je sledeći: na osnovu matrice koja je korišćena za analizu glavnih komponenti matematičkom transformacijom konstruišu se prikrivene (latentne), novonastale varijable koje su međusobno nezavisne. Od svih novonastalih varijabli zadržavaju se samo one koje sadrže veliku količinu informacija. U tumačenju novonastalih varijabli koristi se matrica strukture čiji su elementi linearne korelacije originalnih varijabli i novonastalih varijabli (glavne komponente-PC). PCA analizom hromatografskih sistema na C-18 fazama dobijeno je 6 glavnih komponenti koje opisuju ukupnu varijansu.



Slika 3.13 R_M^0 vrednosti grupisane prema modifikatorima sa naznačenom srednjom vrednošću

PCA model sa tri glavne komponente (PCs) opisuje 98,04% ukupnih podataka: 93,55% PC1, 2,67% PC2 i 1,83% PC3. Na Slici 3.13 su prikazane razlike između 6 rastvarača korišćenih kao modifikatora, a na Slici 3.14 prikazan je način grupisanja 12 ispitivanih supstanci.



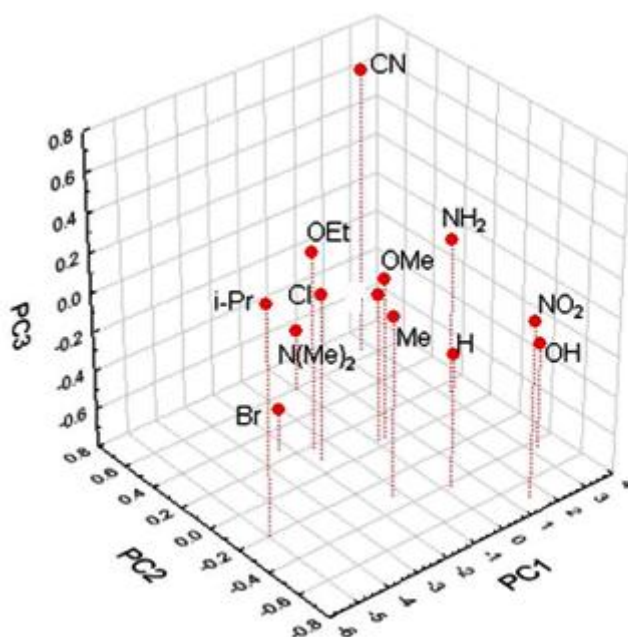
Slika 3.14 Rezultati PCA analize za hromatografske podatke X1 (12x6)

Sa Slike 3.14 vidi se da prema PC1 (koja opisuje 93,55% ukupne varijanse podataka) svi modifikatori imaju negativne i veoma bliske brojne vrednosti, između -0,990 i -0,945. Prema PC2 (koja opisuje 2,67% ukupne varijanse podataka), acetonitril, metanol, etanol i propanol imaju pozitivne brojne vrednosti, a aceton i dioksan negativne. Prema PC3 (koja opisuje 1,83% ukupne varijanse), većina modifikatora ima negativne vrednosti, osim metanola i acetona.

Sa Slike 3.15 mogu se uočiti razlike u ponašanju različitih TZD derivata sa različitim supstituentima na fenilnom prstenu. PCA pokazuje da duž PC1 najveće razlike u retencionom ponašanju je uočeno za jedinjenje **3** (iPr) i **6** (OH). Međutim, u pogledu PC1, mogu se jedinjenja svrstati u tri grupe:

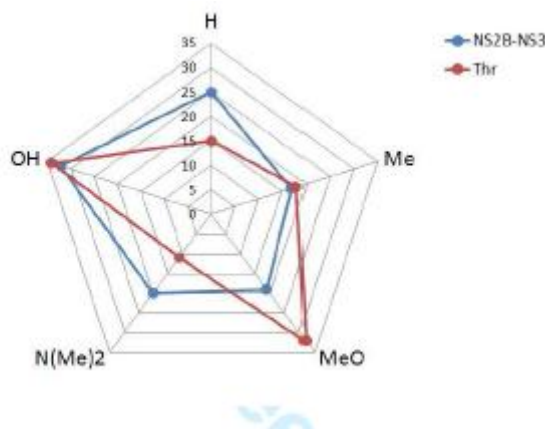
- grupa molekula sa pozitivnim PC1: **11** (CN), **12** (NO₂), **6** (OH) i **7** (NH₂);
- grupa molekula sa PC1 vrednosti oko nule: **1** (H), **4** (OMe) i **8** (NMe₂);
- grupa sa negativnim PC1: **2** (Me), **3** (iPr), **5** (OEt), **9** (Cl) i **10** (Br).

PC2 otkriva razlike između molekula **1**, **2**, **3**, **6** i **12** (pozitivne vrednosti) i ostalih molekula. Najznačajnija razlika uočena je između molekula **11** i **12** koji imaju najpozitivniju i najnegativniju vrednost, respektivno.



Slika 3.15 Rezultati PCA analize za hromatografske podatke X1 (12x6)

Nedavno su Mendgen i saradnici⁹ izveli sistematsku analizu veze između aktivnosti i strukture velikog broja supstituisanih petočlanih heterocikličnih molekula i uočili su da tiazolidindioni pokazuju srednju inhibitorску aktivnost prema dve serin-proteaze. NS2B-NS3 (proteaza Dengue-ovog virusa) i trombina (Thr) iz goveđe plazme, a među njima je pet molekula proučavanih 5-ariliden-2,4-tiazolidindiona. Sa Slike 3.16 može se videti da su najaktivniji molekuli sa OH i OMe supstituentom. Prethodno je PCA analiza pokazala da je najveća razlika u retencionom ponašanju između molekula **3** (iPr) i **6** (OH). Molekul **3** sa lipofilnim supstituentom u isto vreme odstupa od grafika na Slici 3.13 za mobilne faze koje sadrže acetonitril i dioksan. Uzimajući u obzir da je aktivnost molekula **1** (H) veća od molekula **2** (Me), očekivalo bi se da molekul **3** (iPr) ima veoma malu aktivnost. Ovo je, verovatno, slučaj sa svim molekulima iz grupe sa negativnim PC1. Supstituenti sa pozitivnim vrednostima PC1 ili vrednostima oko nule su, u isto vreme, oni sa elektron donorskim/akceptorskim svojstvima.



Slika 3.16 Inhibitorska aktivnost proučavanih TZD molekula na dve serinske proteaze (NS2B-NS3) i Thr; koncentracija za NS2B-NS3: enzim 100 nM, inhibitor 50 μ M; za Thr: enzim 10 nM, inhibitor 25 μ M²¹⁸

Tabela 3.18 Korelacioni rezultati za jednačinu $R_M=R_M^0-S\Phi$

X	Acetonitril			Metanol			Etanol			Propanol			Aceton			Dioksan		
	R_M^0	<i>S</i>	R^2	R_M^0	<i>S</i>	R^2	R_M^0	<i>S</i>	R^2	R_M^0	<i>S</i>	R^2	R_M^0	<i>S</i>	R^2	R_M^0	<i>S</i>	R^2
H	2,240	3,790	0,999	2,743	3,532	0,996	2,167	3,459	0,907	1,202	2,802	0,996	2,461	3,652	0,984	2,460	3,867	0,979
Me	2,378	3,624	0,994	3,298	3,917	0,995	3,823	4,178	0,897	1,373	2,909	0,999	2,989	4,230	0,984	2,818	4,186	0,988
iPr	2,868	3,979	0,997	4,437	5,015	0,998	3,911	5,453	0,880	1,880	3,564	0,991	4,013	5,424	0,986	4,191	5,922	0,997
OMe	2,143	3,557	0,999	2,996	3,781	0,998	2,176	3,512	0,879	1,136	2,787	0,995	2,328	3,542	0,988	2,506	4,021	0,984
OEt	2,288	3,534	0,991	3,659	4,359	0,997	2,950	4,451	0,895	1,409	3,064	0,998	2,957	4,199	0,993	2,832	4,236	0,999
OH	1,817	3,586	0,999	1,913	3,117	0,981	1,523	3,308	0,816	0,695	2,614	0,988	1,664	2,982	0,993	1,175	2,453	0,966
NH ₂	1,630	3,136	0,987	2,183	3,710	0,991	1,376	3,243	0,777	0,782	3,060	0,980	1,598	2,950	0,986	1,339	2,775	0,981
NMe ₂	2,229	3,477	0,986	3,235	3,947	0,990	2,692	4,190	0,882	1,146	2,730	0,996	1,906	2,834	0,993	2,554	3,995	0,986
Cl	2,342	3,484	0,989	3,526	4,164	0,999	2,966	4,281	0,891	1,488	2,909	0,991	2,900	4,041	0,990	3,021	4,415	0,996
Br	2,500	3,643	0,990	3,805	4,412	0,997	3,005	4,251	0,878	1,780	3,412	0,987	2,779	3,794	0,999	3,072	4,411	0,980
NO ₂	2,055	3,505	0,999	2,137	2,852	0,975	1,959	3,305	0,752	0,920	2,601	0,996	2,262	3,323	0,987	2,084	3,282	0,982

3.3.4 Kvantifikacija efekata supstituenata pomoću QSAR modela

Da bi se efekat supstituenata kvantifikovao, primenjena je QSAR metodologija. Izračunati su različiti molekularni deskriptori i svaki je korelisan jednostavnim linearnim monoparametarskim modelom. Korelacioni matriks između aktivnosti i deskriptora je dat u Tabeli 3.19. Prosečne R vrednosti linearnih korelacija između deskriptora i aktivnosti su 0,642 i 0,483 za NS2B-NS3 i trombin proteazu, respektivno. Korelacije imaju veoma širok opseg, od 0,112 (za LLS_01) do 0,904 (za Hy-hidrofilni faktor) za NS2B-NS3 i od 0,078 (za PCWTE2) do 0,988 (za nSK-broj atoma koji nisu H) za trombin proteazu. Sa druge strane, korelacije između retencionih parametara i aktivnosti za NS2B-NS3 (Tabela 3.19) su u opsegu od 0,688 (za aceton) do 0,969 (za metanol) i za trombin od 0,323 za aceton) do 0,751 (za etanol).

Tabela 3.19 Statistički parametri za R_{M0} vs aktivnost proteaza (N=5)²¹⁸

R_{M0}	NS2B			Thr		
	R(X,Y)	R ²	p	R(X,Y)	R ²	p
metanol	-0,9690	0,9390	0,0065	-0,6472	0,4189	0,2378
acetonitril	-0,8635	0,7456	0,0593	-0,7434	0,5527	0,1499
propanol	-0,8831	0,7800	0,0471	-0,6544	0,4283	0,2308
aceton	-0,6882	0,4736	0,1989	-0,3234	0,1046	0,5955
etanol	-0,8962	0,8032	0,0395	-0,7509	0,5638	0,1436
dioksan	-0,9301	0,8651	0,0220	-0,6515	0,4245	0,2336

U četiri od šest hromatografskih sistema postoji značajna korelacija između retencije molekula i inhibitorske aktivnosti NS2B-NS3 (sa $p < 0,0500$, N=5). Iz toga proizilazi da su hromatografski parametri pogodni za različite QSAR modele, posebno za serin-proteazu NS2B-NS3. Sledeći korak je da se izračunaju modeli koji bi uključivali hromatografske retencione podatke šireg spektra podataka različitih supstituenata. Izračunati modeli za svaku modifikatorea mobilne faze i za 12 molekula su sledeći:

metanol:

$$R_M^0 = 0,000(\pm 0,057) + 0,814(\pm 0,088) \text{ ALOGP2} - 0,503(\pm 0,088) \text{ SAacc} - 0,351(\pm 0,088) \text{ LLS}_0 \quad (3.7)$$

$Q^2 = 0,9686$, $\text{Radj}^2 = 0,9582$, $F = 92,6224$, $p(\text{ALOGP2}) = 0,0000$, $p(\text{SAacc}) = 0,0003$, $p(\text{LLS}_0) = 0,0051$, $\text{PRESS} = 0,3765$, $\text{SSY} = 12$

acetonitril:

$$R_M^0 = 0,000(\pm 0,124) + 0,904(\pm 0,120) \text{ ALOGP} \quad (3.8)$$

$Q^2 = 0,8179$, $\text{Radj}^2 = 0,8014$, $F = 49,4137$, $p(\text{ALOGP}) = 0,0000$, $\text{PRESS} = 2,1849$, $\text{SSY} = 14,7467$

propanol:

$$R_M^0 = 0,000(\pm 0,089) - 0,236(\pm 0,094) \text{ nBM} - 0,882(\pm 0,094) \text{ BLTA96} \quad (3.9)$$

$Q^2 = 0,9145$, $\text{Radj}^2 = 0,8974$, $F = 53,5074$, $p(\text{nBM}) = 0,0310$, $p(\text{BLTA96}) = 0,0000$, $\text{PRESS} = 1,0255$, $\text{SSY} = 12$

acetone:

$$R_M^0 = 0,000(\pm 0,117) + 0,915(\pm 0,121) \text{ ALOGP} \quad (3.10)$$

$Q^2 = 0,8379$, $\text{Radj}^2 = 0,8232$, $F = 56,8652$, $p(\text{ALOGP2}) = 0,0000$, $\text{PRESS} = 1,9450$, $\text{SSY} = 12$

etanol:

$$R_M^0 = 0,000(\pm 0,035) + 0,602(\pm 0,112) \text{ Si} - 0,324(\pm 0,118) \text{ nC} + 0,934(\pm 0,047) \text{ ALOGP} + 0,161(\pm 0,045) \text{ PDI} \quad (3.11)$$

$Q^2 = 0,9893$, $\text{Radj}^2 = 0,9839$, $F = 184,3638$, $p(\text{Si}) = 0,0007$, $p(\text{nC}) = 0,0255$, $p(\text{ALOGP}) = 0,0000$, $p(\text{PDI}) = 0,0070$, $\text{PRESS} = 0,1288$, $\text{SSY} = 12$

dioksan:

$$R_M^0 = 0,000(\pm 0,037) - 0,170(\pm 0,049) \text{ SCBO} + 0,473(\pm 0,074) \text{ ALOGP2} - 0,478(\pm 0,055) \text{ SAdon} + 0,314(\pm 0,065) \text{ DLS}_\text{cons} \quad (3.12)$$

$Q^2 = 0,9883$, $\text{Radj}^2 = 0,9825$, $F = 169,0516$, $p(\text{SCBO}) = 0,0086$, $p(\text{ALOGP2}) = 0,0002$, $p(\text{SAdon}) = 0,0000$, $p(\text{DLS}_\text{cons}) = 0,0013$, $\text{PRESS} = 0,1403$, $\text{SSY} = 12$

Prethodne jednačine sadrže parametar ALOGP ili ALOGP2, odnosno, log P ili log P2. Propanol nije izuzetak, deskriptor BLTA96 (Verhaar Algae-ova osnovna linija toksičnosti) je izračunat na osnovu MLOGP, što je, u osnovi, logP. Ovo ne iznenađuje s obzirom da je R_{M0} dobijen upotrebom podeonog hromatografskog sistema.

Uopšte gledano, deskriptori ne pokazuju uzajamnu korelaciju, Jedini izuzetak je jednačina 3.11 sa odnosom S_i prema nC , i koja ima $R=0,928$. Međutim, njihovi doprinosi nisu isti, koeficijent uz S_i je skoro dva puta veći od onog uz nC (0,602 vs, 0,324). Ako se izvrši ponovo korelacija sa 3 umesto 4 deskriptora (ako se izostavi nC), još uvek se dobija dobra korelacija za etanol:

$$R_{M^0} = 0,000(\pm 0,046) + 0,325(\pm 0,112) S_i + 0,863(\pm 0,051) \text{ALOGP} + 0,163(\pm 0,059) \text{PDI} \quad (3.13)$$

$$Q^2 = 0,9895, \text{Rad}j^2 = 0,9723 \text{ F} = 141,2600, p(S_i) = 0,0005, p(\text{ALOGP}) = 0,0000, p(\text{PDI}) = 0,0224, \text{PRESS} = 0,2496, \text{SSY} = 12$$

U prethodnim jednačinama, osim za etanol, dominantan deskriptor je particioni koeficijent (ALOGP i ALOGP2) sa pozitivnim vrednostima koeficijenata između 0,814 i 0,915. U jednačini za propanol, BLTA96 je neočekivano negativna. Uopšte, negativni koeficijenti u jednačini za metanol su dobijeni za deskriptore koji su vezani za donor/akceptor interakcije, kao što je SAacc (površina donorskih atoma iz P_VSA sličnih deskriptora) i SAdon površina akceptorskih atoma iz P_VSA sličnih deskriptora) u jednačini za dioksan.

Korelacije za date modele su dobre (Q^2 , $\text{Rad}j^2$) sa visokom predvidljivošću (PRESS/SSY). Ali, performance jednačine za dioksan nisu prihvatljive s obzirom da ima previše parametara u pogledu odnosa broja molekula i broja deskriptora koji treba da bude veći od 5. Jednačine 3.7 i 3.13 su na ivici prihvatljivosti. Sa tačke gledišta hemije, nije uvek jasno značenje deskriptora koji su odabrani. Sa gledišta farmakodinamike, jednačine uključuju hromatografske parametre i primenljive su za biološke procese kojima vladaju mehanizmi slični hromatografskim.

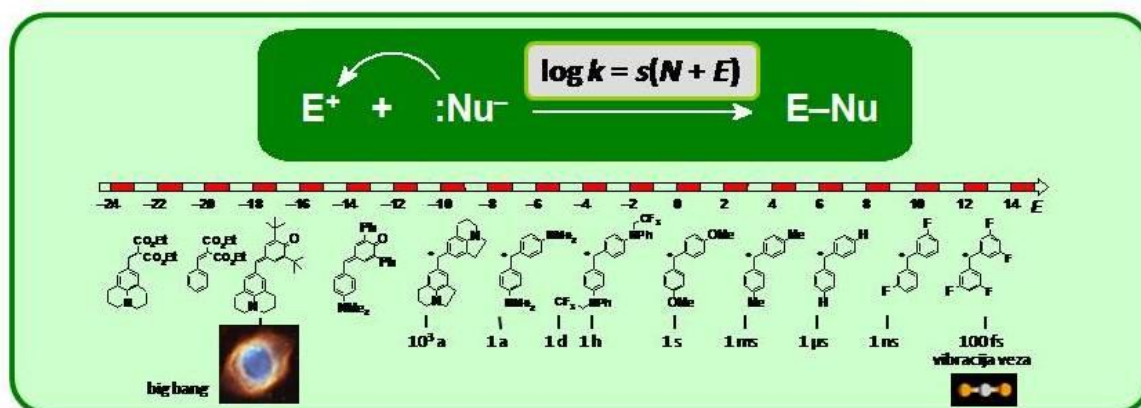
3.4 Proučavanje reakcije nukleofilne (Michael-ove) adicije

Kinetička istraživanja, uopšte, igraju veliku ulogu u razvoju elektronske teorije u organskoj hemiji. Danas je jasno da se većina organskih reakcija odigrava preko kombinacija elektrofil-nukleofil. Od pedetih godina dvadesetog veka, učinjeno je nekoliko pokušaja da se kvantifikuju reaktivnosti nukleofila, i postalo je jasno da je gotovo nemoguće uspostaviti generalnu skalu nukleofilnosti, jer, relativne reaktivnosti nukleofila zavise od reakcionog partnera kao i od rastvarača i reakcione temperature. S obzirom na ova ograničenja, grupa profesora Herberta Mayr-a (LMU univerzitet, Minhen, Nemačka) je pokušala da razvije sveobuhvatnu nukleofilnu skalu u odnosu na bis-*p*-metoksibenzhidrilijum jon na 20 °C u CH₂Cl₂.

Dosadašnja istraživanja kinetike brojnih hemijskih reakcija su pokazala da brzina hemijskih reakcija karbokacija sa karbanjonima i neutralnim π -nukleofilima može se opisati jednačinom 3,5, gde su *s* i *N* parametri nukleofila, a *E* je elektrofilni parametar:

$$\log k_2 (20 \text{ }^\circ\text{C}) = s(N+E) \quad (3.14)$$

Takođe, dokazano je da jednačina 3.14 važi za uobičajene Michael-ove akceptore i druge jake nukleofile. Nukleofilni napad na elektron-deficitarnu dvostruku vezu Michael-ovog akceptora već dugo predstavlja polje velikog interesovanja u fizičkoj organskoj hemiji. Do danas je proučavana kinetika reakcija mnogih Michael-ovih akceptora sa referentnim nukleofilima, kao npr. benziliden indandioni²¹⁹, Meldrum-ove kiseline²²⁰, benzilidenmalonati¹⁸⁴, benzilidenmalononitrili²²¹, 5-benziliden-1,3-dimetilbarbiturne i -tiobarbiturne kiseline¹⁹² u DMSO kao rastvaraču na 20 °C.



Slika 3.17 Šematski prikaz reakcije elektrofila sa nukleofilom

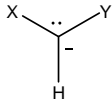
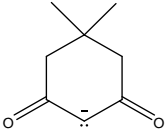
3.4.1 Kinetički eksperimenti

U cilju proučavanja reakcija Michael-ove adicije nukleofila na egzocikličnu dvostruku vezu molekula derivata 5-ariliden-2,4-tiazolidindiona sintetisana je druga serija jedinjenja u kojima je vodonik na N3 atomu supstituisan metil grupom (pošto se reakcija odvija u baznim uslovima, atom vodonika bi ometao reakciju sa nukleofilima). Kinetika reakcija sa referentnim nukleofilima je proučavana fotometrijski, praćenjem opadanja apsorbance na odgovarajućoj talasnoj dužini u rastvoru DMSO na 20 °C. Reakcija sledi kinetiku drugog reda i konstante brzina reakcija drugog reda slede jednačinu 3.14 i one se koriste se za izračunavanje parametra elektrofilnosti, E . U kinetičkim eksperimentima su nukleofili uzeti u velikom višku u odnosu na elektrofil, da bi se reakcija svela na reakciju pseudo prvog reda. Iz dobijenih monoeksponencijalnih kriva dobijena je konstanta brzine pseudo prvog reda, k_{obs} , a konstanta drugog reda, k_2 , se dobija iz jednačine 3.15, tako što se meri k_{obs} za različite koncentracije nukleofila, $[Nu]$. Pritom, k_2 , u stvari, predstavlja nagib krive.

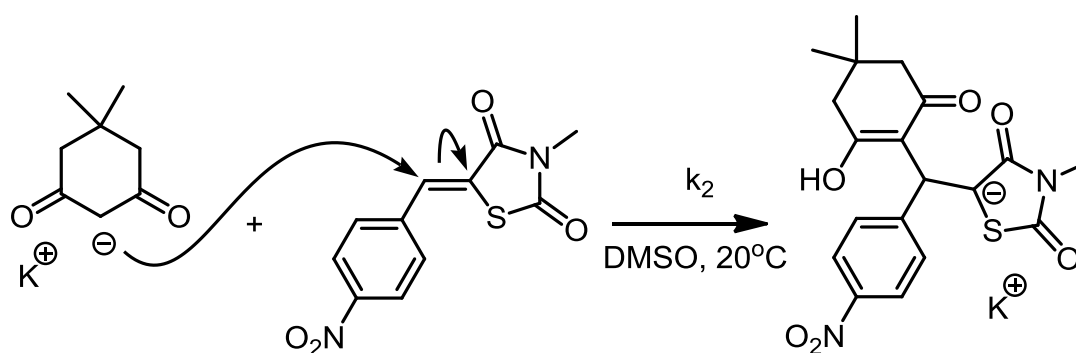
$$k_{obs} = k_2 [Nu] \quad (3.15)$$

3.4.1.1 Određivanje parametra elektrofilnosti 5-(4-nitrobenziliden)-3-metil-2,4-tiazolidindiona

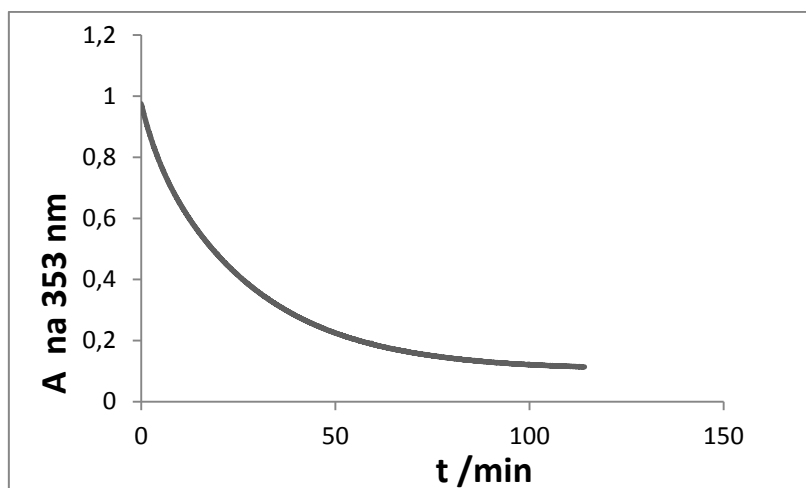
Tabela 3.20 Parametri N i s za odgovarajuće karbanjone u rastvaraču DMSO

		X	Y	N	s
Nu1		COMe	COMe	17,64	0,73
Nu2		COMe	CO ₂ Et	18,82	0,69
Nu3		H	NO ₂	20,71	0,60
Nu4		CH ₃	NO ₂	21,54	0,62
Nu5			-	16,27	0,77

3.4.1.1.1 Reakcija sa referentnim nukleofilom kalijum dimedonom



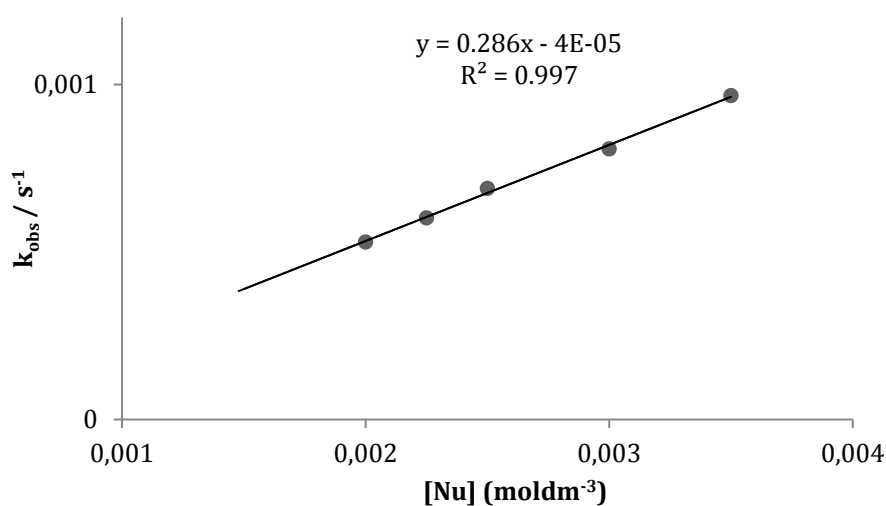
Slika 3.18 Šematski prikaz reakcije TZD sa referentnim nukleofilom kalijumovom soli dimedona



Slika 3.19 Zavisnost apsorbance na 353 nm od vremena u DMSO na 20 °C u toku reakcije TZD sa nukleofilom kalijumovom soli dimedona

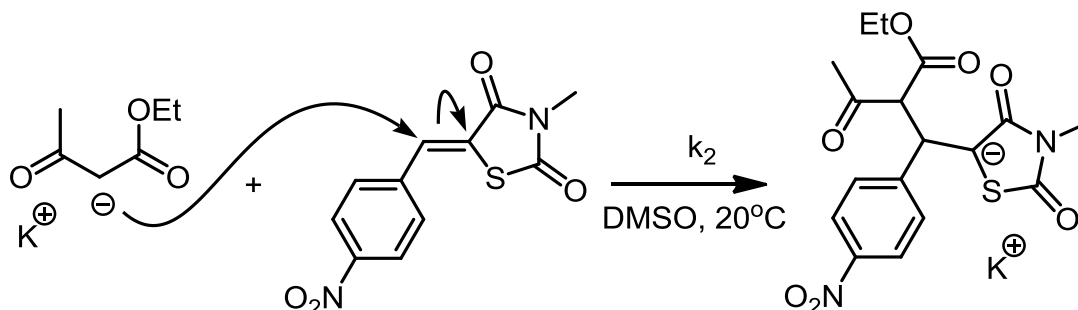
Tabela 3.21 Kinetički podaci za reakciju 5-(p-nitrobenziliden)-3-metil-2,4-tiazolidindion sa kalijumovom soli dimedona na 353 nm na 20 °C u DMSO

TZD (10^{-6} mol/dm ³)	Nu (10^{-3} mol/dm ³)	k_{obs} (10^{-4} s ⁻¹)
7,10	2,00	5,30
7,10	2,25	6,02
7,10	2,50	6,90
7,10	3,00	8,08
7,10	3,50	9,67

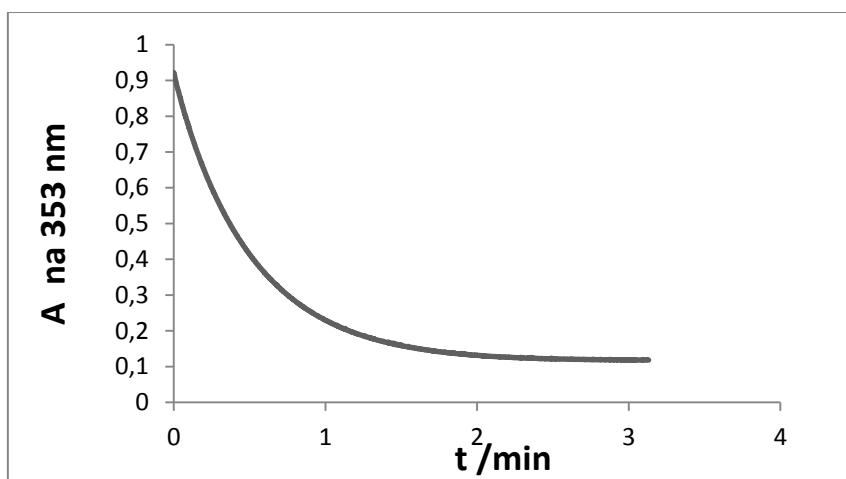


Slika 3.20 Zavisnost k_{obs} od koncentracije nukleofila u DMSO na 20 °C u toku reakcije TZD sa nukleofilom kalijumovom soli dimedona

3.4.1.1.2 Reakcija sa referentnim nukleofilom kalijumovom soli etil-acetoacetata



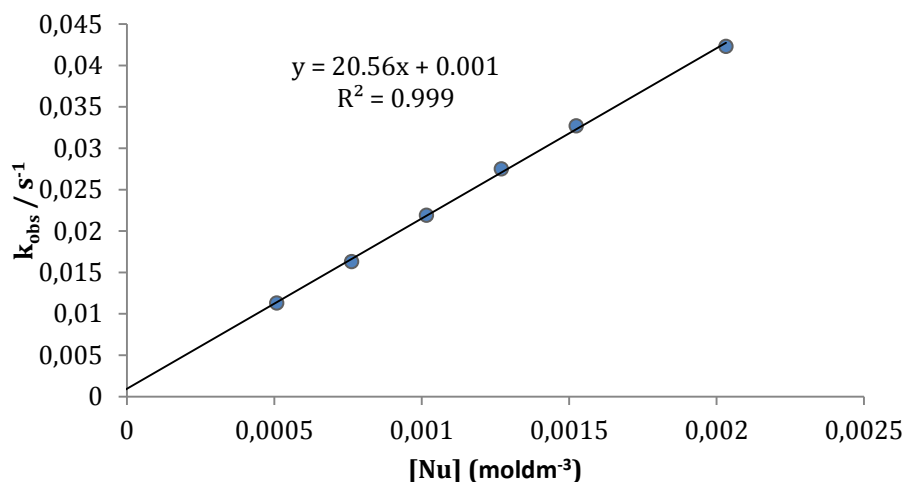
Slika 3.21 Reakcija sa referentnim nukleofilom kalijumove soli etil-acetoacetata



Slika 3.22 Zavisnost apsorbance na 353 nm od vremena u DMSO na 20 °C u toku reakcije TZD sa nukleofilom kalijumovom soli etil-acetoacetata

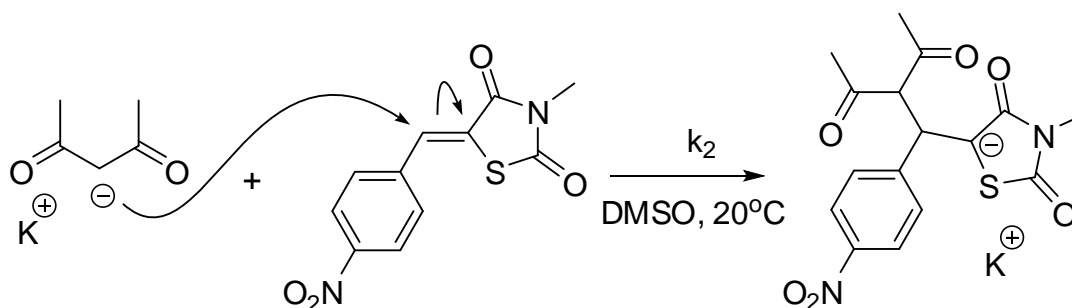
Tabela 3.22 Kinetički podaci za reakciju 5-(p-nitrobenziliden)-3-metil-2,4-tiazolidindion sa kalijumovom soli etil acetoacetata na 353 nm na 20 °C u DMSO

TZD (10^{-4} mol/dm ³)	Nu (10^{-3} mol/dm ³)	k_{obs} (10^{-2} s ⁻¹)
1,02	0,51	1,13
1,02	0,76	1,63
1,02	1,02	2,19
1,02	1,27	2,75
1,02	1,52	3,27
1,02	2,03	4,23



Slika 3.23 Zavisnost k_{obs} od koncentracije nukleofila u DMSO na 20 °C u toku reakcije TZD sa nukleofilom kalijumovom soli etil-acetoacetata

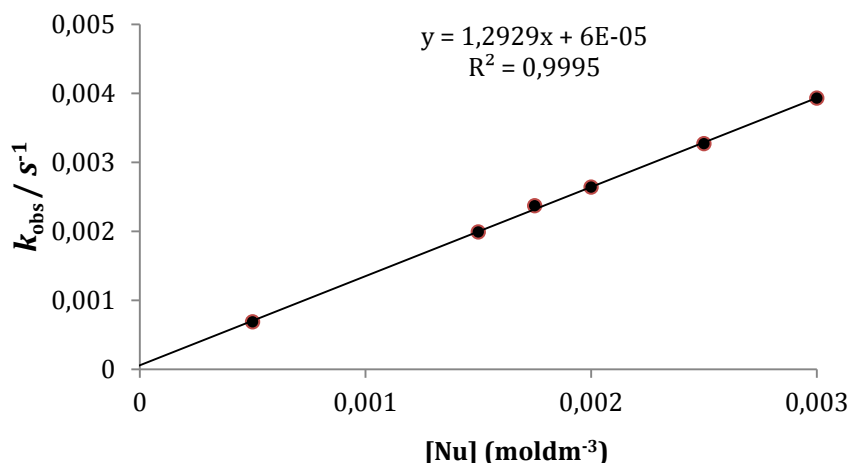
3.4.1.1.3 Reakcija sa referentnim nukleofilom kalijumovom soli acetilacetona



Slika 3.24 Reakcija sa referentnim nukleofilom kalijumovom soli acetilacetona

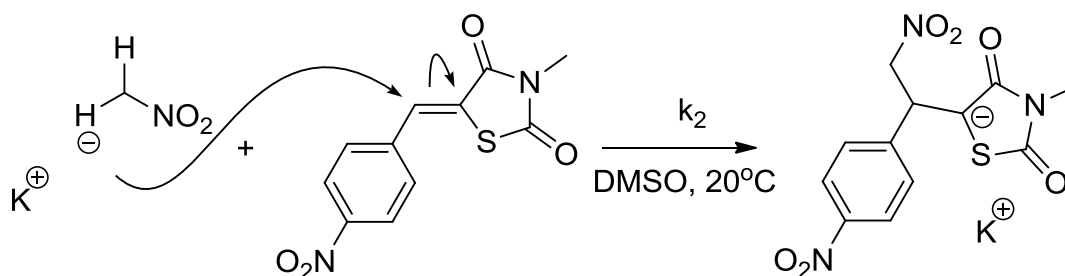
Tabela 3.23 Kinetički podaci za reakciju 5-(p-nitrobenziliden)-3-metil-2,4-tiazolidindion sa kalijumovom soli acetilacetona na 353 nm na 20 °C u DMSO

TZD (10^{-5} mol/dm ³)	Nu (10^{-3} mol/dm ³)	k_{obs} (10^{-3} s ⁻¹)
5,10	0,50	0,69
5,10	1,50	1,99
5,10	1,75	2,37
5,10	2,00	2,64
5,10	2,50	3,27
5,10	3,00	3,93



Slika 3.25 Zavisnost k_{obs} od koncentracije nukleofila u DMSO na 20 °C u toku reakcije TZD sa nukleofilom kalijumovom soli acetilacetona

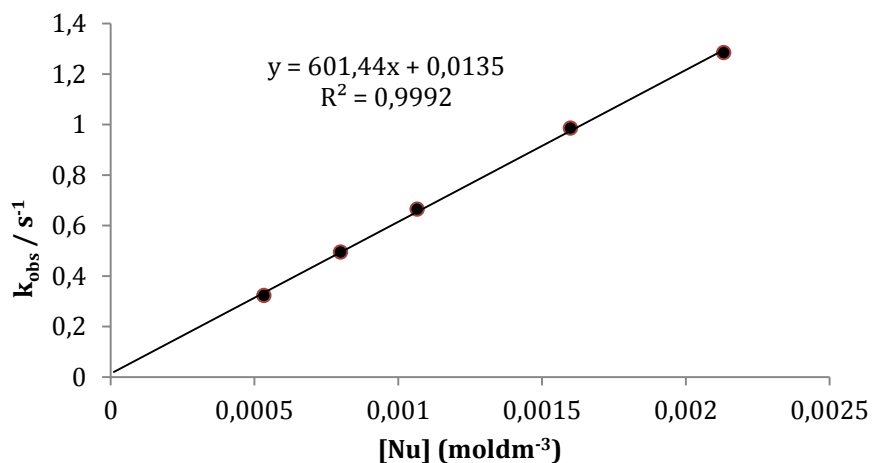
3.4.1.1.4 Reakcija sa referentnim nukleofilom kalijumovom soli nitrometana



Slika 3.26 Reakcija sa referentnim nukleofilom kalijumovom soli nitrometana

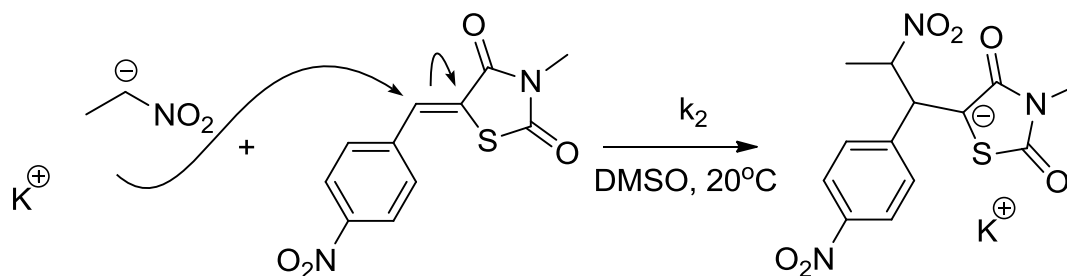
Tabela 3.24 Kinetički podaci za reakciju 5-(*p*-nitrobenziliden)-3-metil-2,4-tiazolidindion sa kalijumovom soli nitrometana na 353 nm na 20 °C u DMSO

TZD (10 ⁻⁵ mol/dm ³)	Nu (10 ⁻³ mol/dm ³)	k _{obs} (s ⁻¹)
5,10	0,53	0,323
5,10	0,80	0,495
5,10	1,07	0,665
5,10	1,60	0,986
5,10	2,13	1,290



Slika 3.27 Zavisnost k_{obs} od koncentracije nukleofila u DMSO na 20 °C u toku reakcije TZD sa nukleofilom kalijumovom soli nitrometana

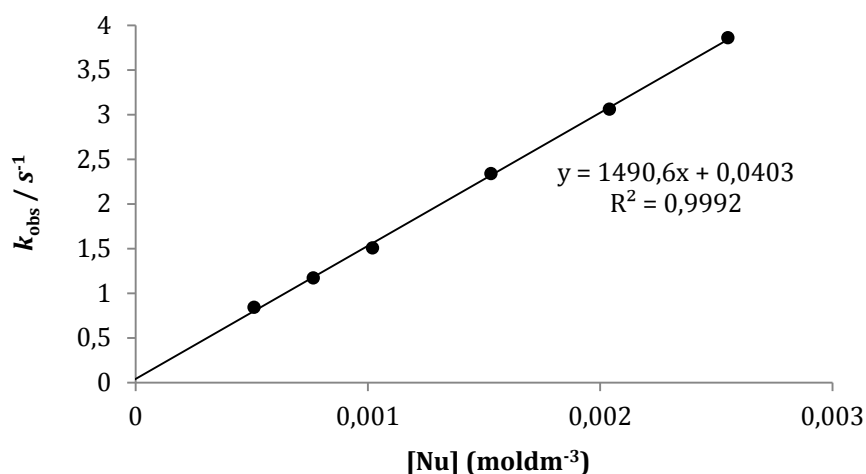
3.4.1.1.5 Reakcija sa referentnim nukleofilom kalijumovom soli nitroetana



Slika 3.28 Reakcija sa referentnim nukleofilom kalijumovom soli nitroetana

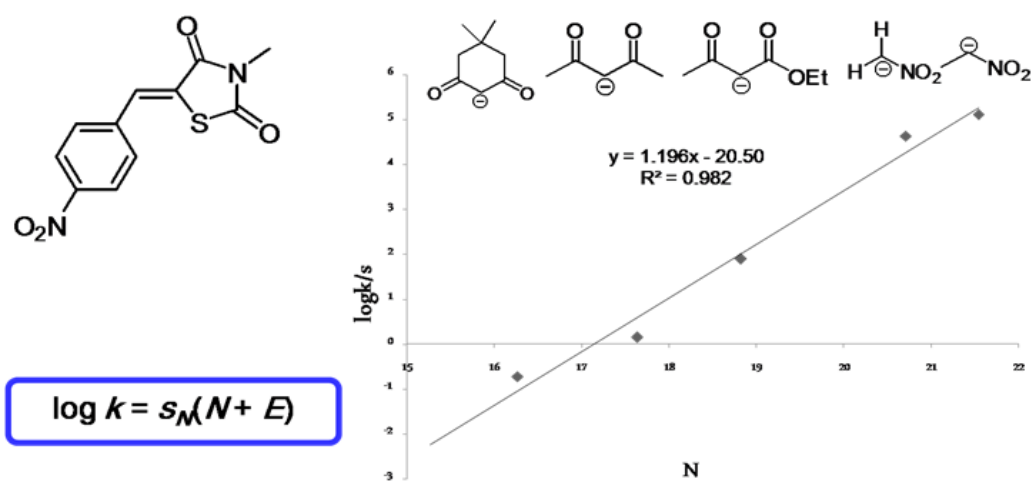
Tabela 3.25 Kinetički podaci za reakciju 5-(p-nitrobenziliden)-3-metil-2,4-tiazolidindion sa kalijumovom soli nitroetana na 353 nm na 20 °C u DMSO

TZD (10 ⁻⁵ mol/dm ³)	Nu (10 ⁻³ mol/dm ³)	k _{obs} (s ⁻¹)
5,10	0,51	0,84
5,10	0,76	1,17
5,10	1,02	1,51
5,10	1,53	2,34
5,10	2,04	3,06
5,10	2,55	3,86



Slika 3.29 Zavisnost k_{obs} od koncentracije nukleofila u DMSO na 20 °C u toku reakcije TZD sa nukleofilom kalijumovom soli nitroetana

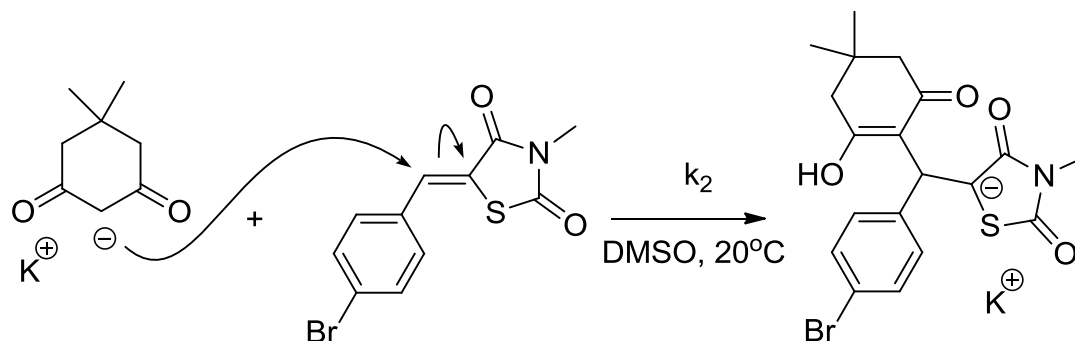
3.4.1.1.6 Određivanje parametra elektrofilnosti



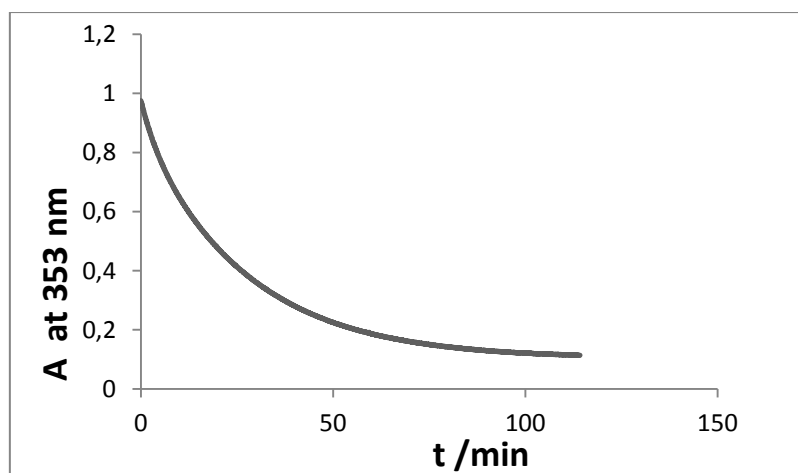
Slika 3.30 Zavisnost $\log k/s$ od parametara nukleofilnosti, N, referentnih nukleofila iz koje sledi da je $E = -17,14$

3.4.1.2 Određivanje parametra elektrofilnosti 5-(4-bromobenziliden)-2,4-tiazolidindiona

3.4.1.2.1 Reakcija sa referentnim nukleofilom kalijumovom soli dimedona



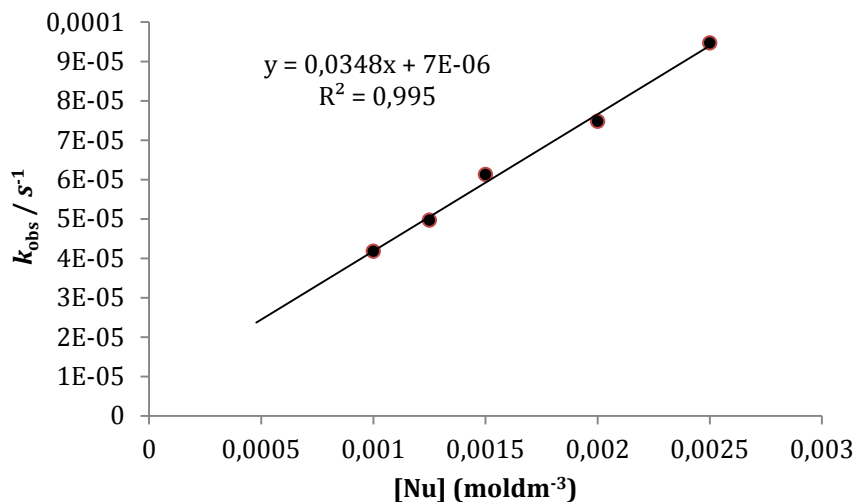
Slika 3.31 Šematski prikaz reakcije TZD sa nukleofilom kalijumovom soli dimedona



Slika 3.32 Zavisnost apsorbance na 353 nm od vremena u DMSO na 20 °C u toku reakcije TZD sa nukleofilom kalijumovom soli dimedona

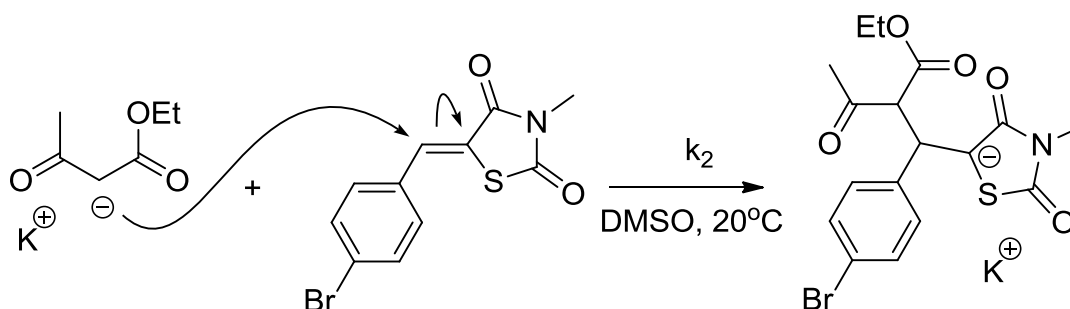
Tabela 3.26 Kinetički podaci za reakciju 5-(p-nitrobenziliden)-3-metil-2,4-tiazolidindion sa kalijumovom soli dimedona na 353 nm na 20 °C u DMSO

TZD (10 ⁻⁵ mol/dm ³)	Nu (10 ⁻³ mol/dm ³)	k _{obs} (10 ⁻⁵ s ⁻¹)
5,00	1,00	4,18
5,00	1,25	4,97
5,00	1,50	6,13
5,00	2,00	7,48
5,00	2,50	9,47

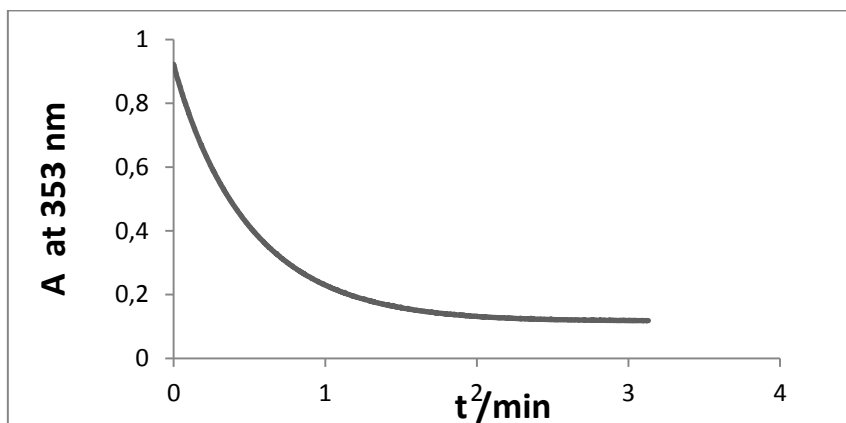


Slika 3.33 Zavisnost k_{obs} od koncentracije nukleofila u DMSO na 20 °C u toku reakcije TZD sa nukleofilom kalijumovom soli dimedona

3.4.1.2.2 Reakcija sa referentnim nukleofilom kalijumovom soli etil-acetoacetata



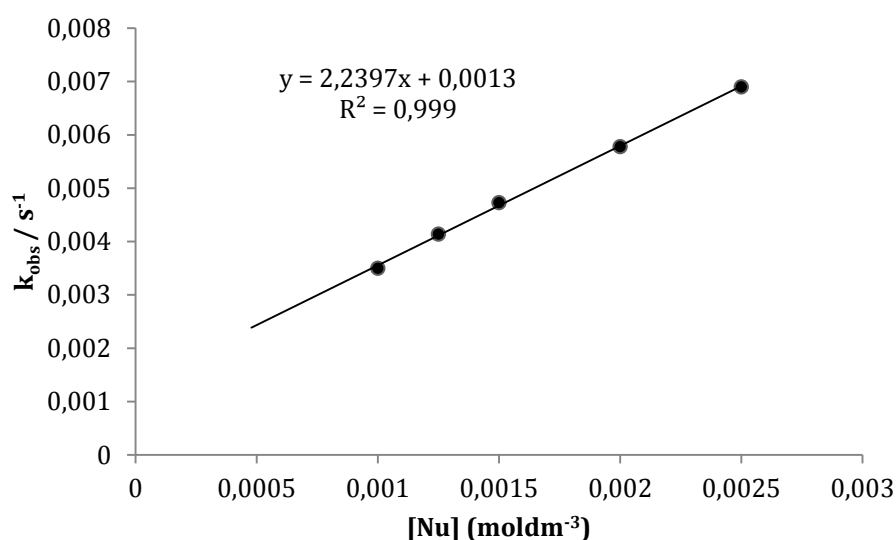
Slika 3.34 Reakcija sa referentnim nukleofilom kalijumove soli etil-acetoacetata



Slika 3.35 Zavisnost apsorbance na 353 nm od vremena u DMSO na 20 °C u toku reakcije TZD sa nukleofilom kalijumovom soli etil-acetoacetata

Tabela 3.27 Kinetički podaci za reakciju 5-(p-nitrobenziliden)-3-metil-2,4-tiazolidindion sa kalijumovom soli etil-acetoacetata na 353 nm na 20 °C u DMSO

TZD (10 ⁻⁵ mol/dm ³)	Nu (10 ⁻³ mol/dm ³)	<i>k</i> _{obs} (10 ⁻³ s ⁻¹)
5,00	1,00	3,50
5,00	1,25	4,14
5,00	1,50	4,73
5,00	2,00	5,78
5,00	2,50	6,90

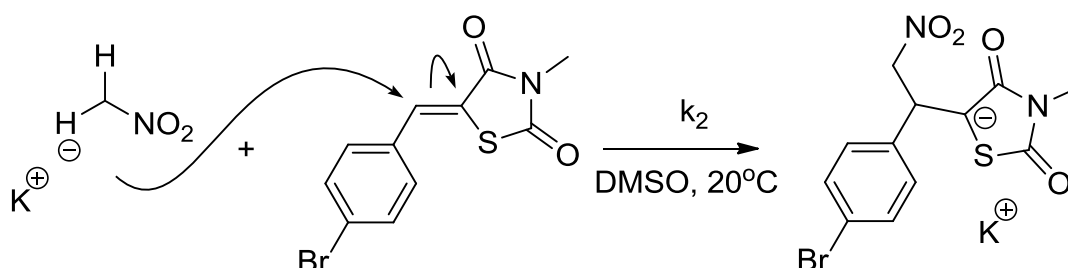


Slika 3.36 Zavisnost *k*_{obs} od koncentracije nukleofila u DMSO na 20 °C u toku reakcije TZD sa nukleofilom kalijumovom soli etil-acetoacetata

3.4.1.2.3 Reakcija sa referentnim nukleofilom kalijumovom soli acetilacetona

Kinetika ove reakcije ne sledi monoeksponencijalnu zavisnost tako da nije uzeta u obzir prilikom određivanja parametra elektrofilnosti. Odstupanje od monoeksponencijalne zavisnosti je, najverovatnije, posledica toga što proizvod reakcije takođe apsorbuje na datoj talasnoj dužini, pa postoji preklapanje sa apsorpcijom reaktanta.

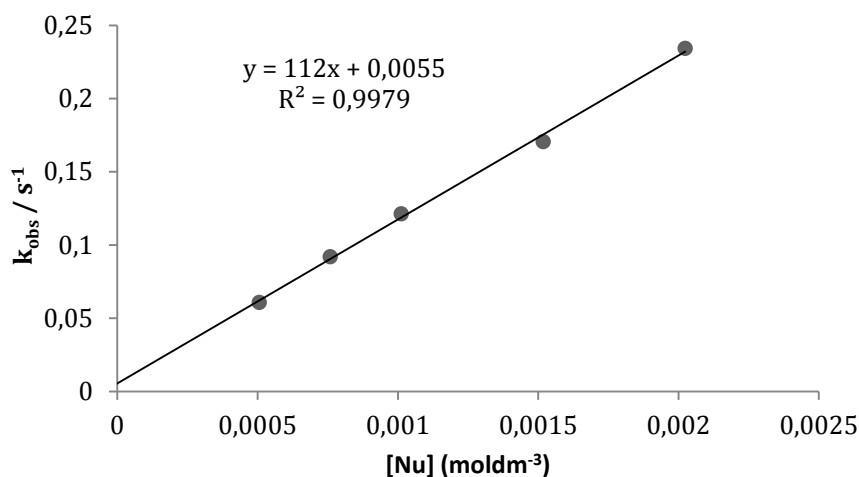
3.4.1.2.4 Reakcija sa referentnim nukleofilom kalijumovom soli nitrometana



Slika 3.37 Reakcija sa referentnim nukleofilom kalijumovom soli nitrometana

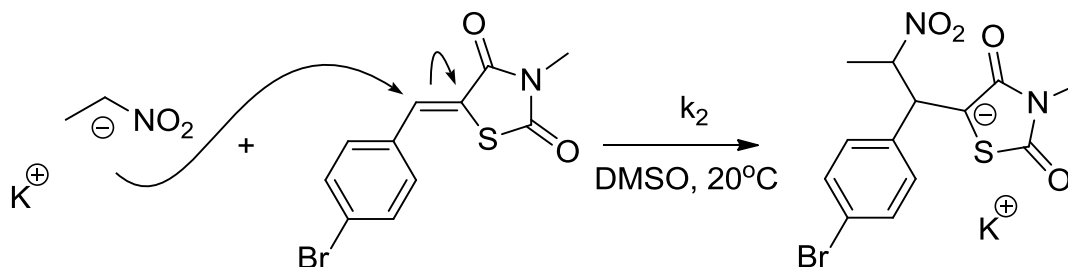
Tabela 3.28 Kinetički podaci za reakciju 5-(p-nitrobenziliden)-3-metil-2,4-tiazolidindion sa kalijumovom soli nitrometana na 353 nm na 20 °C u DMSO

TZD (10^{-5} mol/dm ³)	Nu (10^{-3} mol/dm ³)	k_{obs} (10^{-1} s ⁻¹)
5,00	0,51	0,61
5,00	0,76	0,92
5,00	1,01	1,21
5,00	1,52	1,71
5,00	2,02	2,34



Slika 3.38 Zavisnost k_{obs} od koncentracije nukleofila u DMSO na 20 °C u toku reakcije TZD sa nukleofilom kalijumovom soli nitrometana

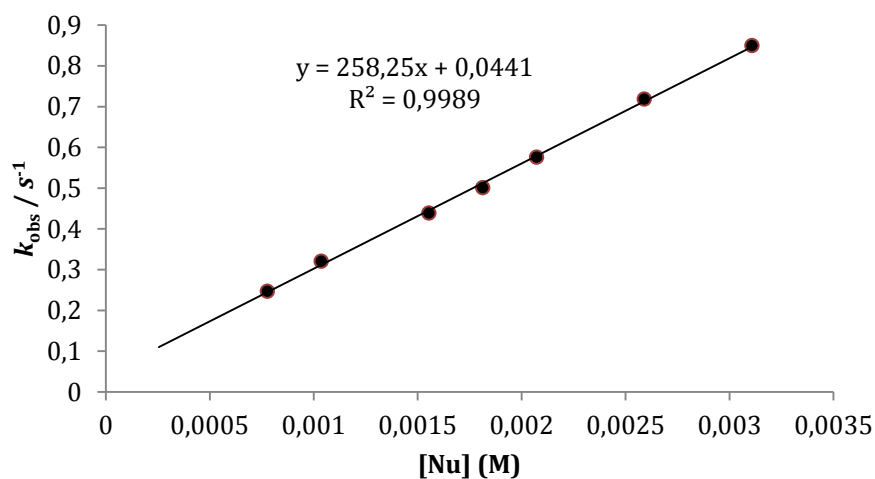
3.4.1.2.5 Reakcija sa referentnim nukleofilom kalijumovom soli nitroetana



Slika 3.39 Reakcija sa referentnim nukleofilom kalijumovom soli nitroetana

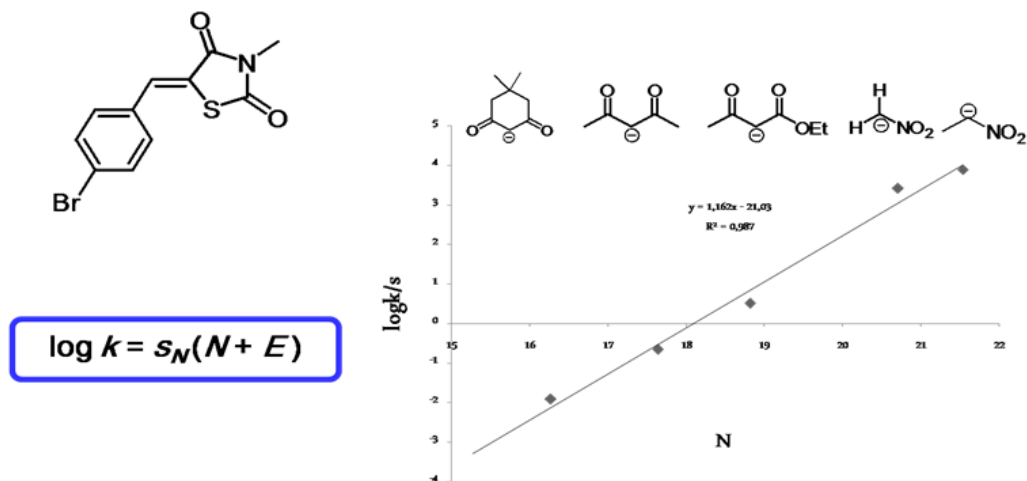
Tabela 3.29 Kinetički podaci za reakciju 5-(p-nitrobenziliden)-3-metil-2,4-tiazolidindion sa kalijumovom soli nitroetana na 353 nm na 20 °C u DMSO

TZD (10^{-5} mol/dm ³)	Nu (10^{-3} mol/dm ³)	k_{obs} (10^{-1} s ⁻¹)
5,00	0,78	2,47
5,00	1,04	3,21
5,00	1,55	4,39
5,00	1,81	5,01
5,00	2,07	5,76
5,00	2,59	7,19
5,00	3,11	8,50



Slika 3.40 Zavisnost k_{obs} od koncentracije nukleofila u DMSO na 20 °C u toku reakcije TZD sa nukleofilom kalijumovom soli nitroetana

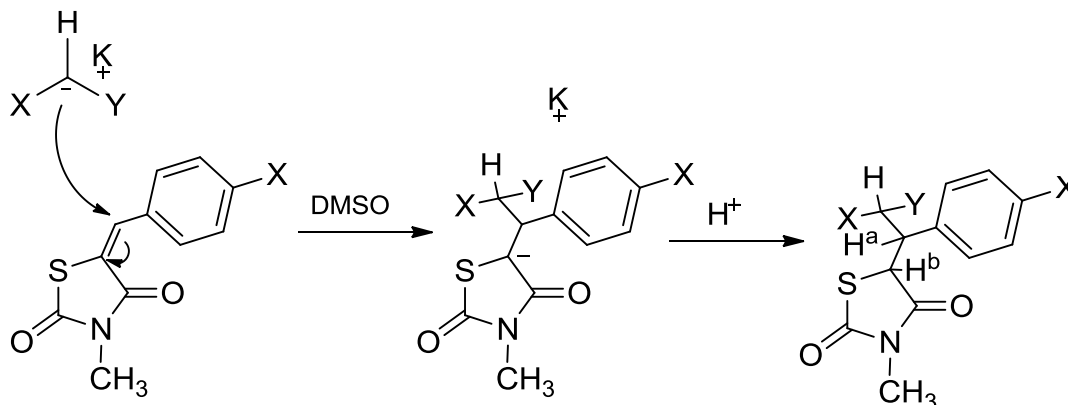
3.4.1.2.6 Određivanje parametra elektrofilnosti



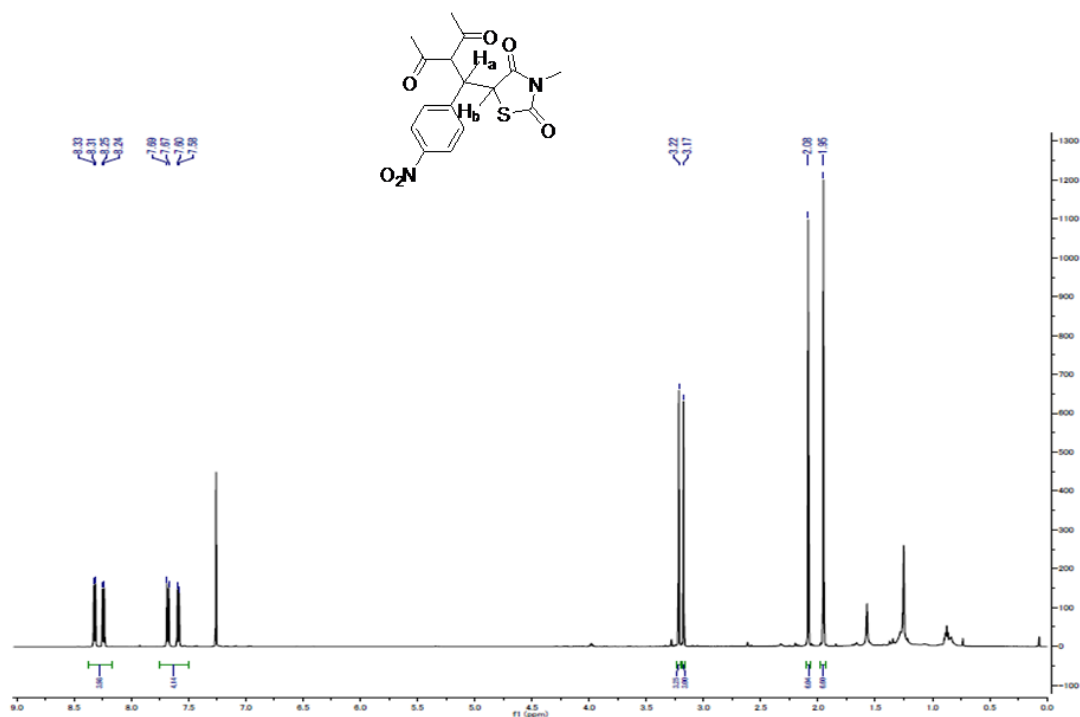
Slika 3.41 Zavisnost $\log k/s$ od parametara nukleofilnosti, N , referentnih nukleofila iz koje sledi da je $E = -18,13$

Na osnovu određenih parametara elektrofilnosti, $E = -17,14$ za 5-(*p*-nitrobenziliden)-3-metil-2,4-tiazolidindion i $E = -18,13$ za 5-(*p*-bromobenziliden)-3-metil-2,4-tiazolidindion može se zaključiti da, u odnosu na druge Michael-ove akceptore poseduju slabija elektrofilna svojstva (Slika 3.38). Ostali derivati 5-benziliden-3-metil-2,4-tiazolidindiona su još slabiji elektrofilni, s obzirom na veoma duga reakciona vremena, kao i na postojanje hemijske ravnoteže prilikom reakcije (reakcija se ne odvija do kraja), kinetika reakcije ne sledi monoeksponencijalnu zavisnost i, stoga, nisu uzeti u obzir za određivanje parametara elektrofilnosti. Dakle, relevantni rezultati kinetičkih ispitivanja reakcije Michael-ove adicije dobijeni su za molekule 5-ariliden-3-metil-2,4-tiazolidindiona u kojima je kao supstituent u arilidenskom delu molekula prisutan elektron-akceptor (NO_2 , Br). Očigledno je da elektron-akceptorski supstituenti ubrzavaju reakciju Michael-ove adicije tako što smanjuju elektronsku gustinu na C6 atomu i olakšavaju nukleofilni napad što je korak koji određuje ukupnu brzinu reakcije. Kao što se može uočiti sa Slike 3.38, prema vrednostima elektrofilnih parametara, ispitani molekuli se nalaze na kraju skale što znači da oni mogu poslužiti kao referentni elektrofilni za reakcije sa veoma reaktivnim nukleofilima.

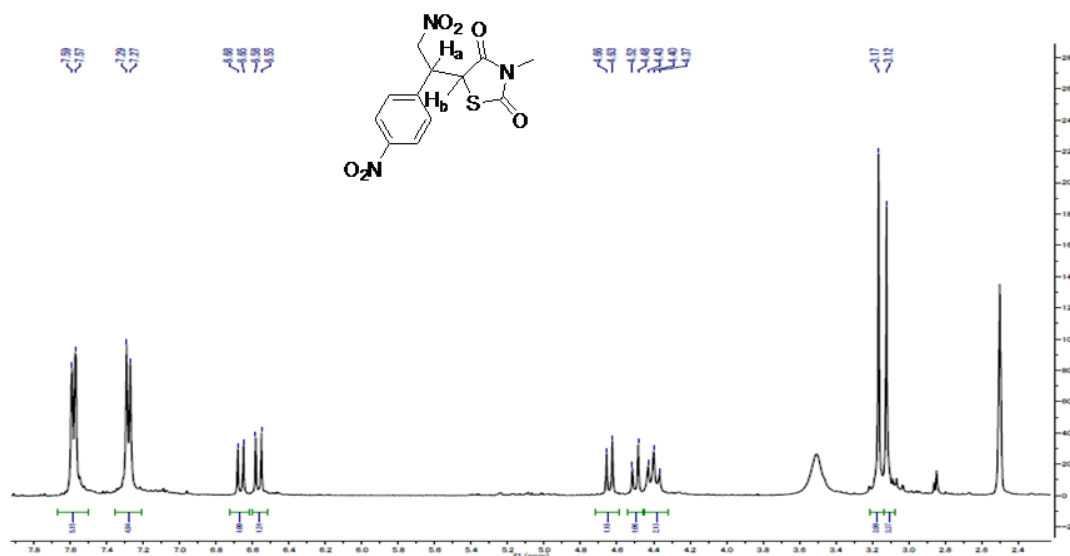
NMR spektra u kome se javlja signal protona OH grupe, a koji se javlja tek u niskotemperaturnom ^1H NMR spektru snimljenom na temperaturi od $-50\text{ }^\circ\text{C}$ na δ 10,75 ppm (Slika 3.45 i 3.46).



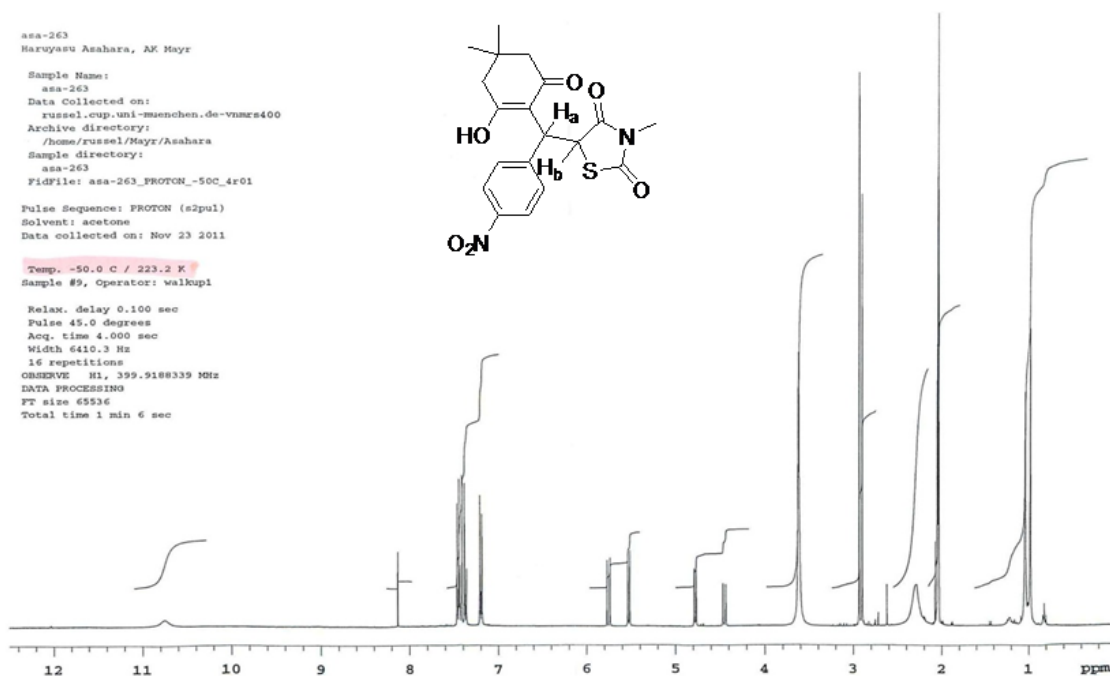
Slika 3.43 Nukleofilni napad na egzocikličnu dvostruku vezu molekula 5-ariliden-3-metil-2,4-tiazolidindiona i nastajanje proizvoda



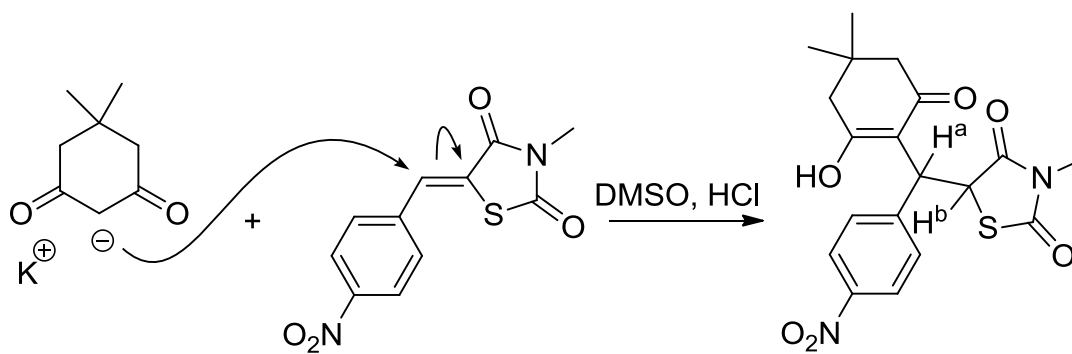
Slika 3.44 ^1H NMR spektar proizvoda reakcije 5-(*p*-nitrobenziliden)-3-metil-2,4-tiazolidindiona sa kalijumovom soli acetilacetona



Slika 3.45 ¹H NMR spektar proizvoda reakcije 5-(*p*-nitrobenziliden)-3-metil-2,4-tiazolidindiona sa kalijumovom soli nitrometana



Slika 3.46 ¹H NMR spektar proizvoda reakcije 5-(*p*-nitrobenziliden)-3-metil-2,4-tiazolidindiona sa kalijumovom soli dimedona



Slika 3.47 Nukleofilni napad i nastajanje proizvoda reakcije 5-(*p*-nitrobenziliden)-3-metil-2,4-tiazolidindiona sa kalijumovom soli dimedona

4. ZAKLJUČAK

1. U cilju proučavanja strukture i svojstava derivata molekula tiazolidindiona, u ovom radu su sintetisane dve serije jedinjenja:

a) *5-[(4-supstituisanifenil)metiliden]-1,3-tiazolidin-2,4-dioni* (5-ariliden-2,4-tiazolidindioni) obuhvataju 12 derivata, kod kojih su različiti supstituenti u para položaj fenilnog prstena: H (**1**); Me (**2**); iPr (**3**); OMe (**4**); OEt (**5**); OH (**6**); NH₂ (**7**); NMe₂ (**8**); Cl (**9**); Br (**10**); CN (**11**) i NO₂ (**12**);

b) *5-[(4-supstituisanifenil)metiliden]-3-metil-2,4-tiazolidindioni* (5-ariliden-3-metil-2,4-tiazolidindioni) obuhvataju 5 derivata, kod kojih su različiti supstituenti u para položaj fenilnog prstena: F (**13**); Br (**14**); OMe (**15**); NMe₂ (**16**); i NO₂ (**17**).

Sva jedinjenja su sintetisana prema postupcima iz literature ili njihovim modifikacijama i okarakterisana su određivanjem temperature topljenja, UV, FTIR, ¹H i ¹³C NMR spektroskopijom.

2. Apsorpcioni maksimumi proučavanih jedinjenja određeni su u 21-om ratvaraču različite polarnosti. Uticaj rastvarača na apsorpcione maksimume proučavanih jedinjenja je uspešno procenjen pomoću Catalán-ovog seta parametara. Glavni faktor koji utiče na pomeranje apsorpcionih maksimuma je polarizabilnost rastvarača, dok su dipolarnost, kiselost i baznost od manjeg značaja. Sa povećanjem polarizabilnosti rastvarača dolazi do batohromnog pomeranja apsorpcionih maksimuma. Specifične interakcije koje su posledica vodoničnog vezivanja, HBA i HBD efekta, uslovljene su prisustvom karbonilnih grupa i NH vodonika, a uticaj elektronskih efekata supstituenata na njih je neznatan. Osim toga, različiti supstituenti značajno menjaju veličinu konjugacije u proučavanim molekulima i utiču na njihov ICT karakter. Korelacioni rezultati ukazuju da solvatohromna svojstva zavise, kako od geometrije molekula, tako i od prenošenja elektronskih efekata supstituenata.

3. Primenjena LFER analiza (SSP, DSP and Yukawa-Tsuno model) se pokazala kao uspešan metod za korelaciju ¹³C SCS vrednosti proučavanih molekula sa odgovarajućim konstantama supstituenata. Sve korelacije za C_β i C₇ atome su statistički validne, što ukazuje na činjenicu da su efekti supstituenata na ¹³C SCS

vrednosti elektronske prirode. Koncept π -polarizacije (lokalizovane i proširene π -polarizacije) veoma dobro objašnjava normalni na C_β i reversni (obrnuti) efekat supstituenta na C_α atom.

4. Kvantno-hemijska izračunavanja ^{13}C NMR hemijskih pomeranja i NBO atomskih naelektrisanja daju dodatnu potvrdu načina prenošenja elektronskih efekata supstituenata. Dobijene dobre korelacije izračunatih NBO atomskih naelektrisanja sa odgovarajućim konstantama supstituenata σ_p/σ_p^+ potvrđuju da supstituenti svojim elektronskim efektima utiču i na atomska naelektrisanja i na hemijska pomeranja na sličan način.

5. Proučavanje prirode i mehanizma prenošenja elektronskih efekata supstituenata je upotpunjeno poređenjem proučavane serije TZD molekula sa strukturno sličnim serijama stirena i poređenjem korelacionih rezultata dobijenih upotrebom Reynolds-ovog DSP i Yukawa-Tsuno modela. Rezultati ukazuju da Yukawa-Tsuno model na bolji način opisuje prenošenje elektronskih efekata supstituenata u odnosu na Reynolds-ov. Takođe, zaključak je da Yukawa-Tsuno vrednost konstante proporcionalnosti, $\rho(\beta)$, odražava efekat polja supstituenta i postoji dobra linearna zavisnost između Yukawa-Tsuno vrednosti $\rho(\beta)$ i odnosa konstanti proporcionalnosti $\rho_F(\beta)/\rho_F(\alpha)$ dobijenih iz Reynolds-ovog modela, koji se povećava sa povećanjem proširene π -polarizacije. Doprinos prenošenja elektronskih efekata proširenom π -polarizacijom i rezonancijom zavisi, pre svega, od geometrije molekula tj. diedralnog ugla između vinilnog bočnog niza i benzenovog prstena.

6. Korelaciona analiza strukture i retencionih vremena (QSRR) je primenjena na retencione podatke dvanaest 5-ariliden-2,4-tiazolidindiona da bi se ispitivao efekat supstituenta iz arilidenskog dela molekula na svojstva TZD molekula čija su reticioni faktori blisko povezana sa njihovom aktivnošću. Analiza glavnih komponenata je korišćena da bi se istražile i prikazale sličnosti i razlike između šest modifikatora mobilnih faza i proučavanih jedinjenja. Da bi se našla pogodna kvantitativna veza između retencionih faktora testiranih jedinjenja i molekulskih deskriptora, korišćena je stupnjevita regresija. Konstruisani regresioni modeli se karakterišu dobrim korelacijama i sposobnošću predviđanja.

7. Proučavana je elektrofilnost dva molekula 5-ariliden-3-metil-2,4-tiazolidindiona kinetičkim metodama u reakciji Michael-ove nukleofilne adicije sa referentnim nukleofilima i određeni su elektrofilni parametri po Mayr-ovoj skali. Okarakterisani su kao veoma slabi elektrofilni koji mogu poslužiti kao referentni molekuli u reakcijama sa veoma jakim nukleofilima, u cilju određivanja njihovih nukleofilnih parametara.

8. Rezultati istraživanja mogu poslužiti za bolje razumevanje elektronske strukture i reaktivnosti proučavanih TZD molekula što predstavlja dobru osnovu za potpunije sagledavanje njihove biološke aktivnosti i mehanizma njihovog delovanja.

5. LITERATURA

- (1) Malik, S.; Upadhyaya, P. K.; Miglani, S. **2011**, *3*, 62–75.
- (2) Bailey, C. J.; Day, C. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease* **2001**, *1*, 7–13.
- (3) Yki-Järvinen, H. *The New England Journal of Medicine* **2004**, 1106–1118.
- (4) Parekh, N. M.; Juddhawala, K. V.; Rawal, B. M. *Medicinal Chemistry Research* **2012**, 2737–2745.
- (5) Avupati, V. R.; Yejella, R. P.; Akula, A.; Guntuku, G. S.; Doddi, B. R.; Vutla, V. R.; Anagani, S. R.; Adimulam, L. S.; Vyricharla, A. K. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2012**, *22*, 6442–50.
- (6) Jain, A. K.; Vaidya, A.; Ravichandran, V.; Kashaw, S. K.; Agrawal, R. K. *Bioorganic & medicinal chemistry* **2012**, *20*, 3378–95.
- (7) Datar, P. A.; Aher, S. B. *Journal of Saudi Chemical Society* **2012**, 850–861.
- (8) Greenfield, J. R.; Chisholm, D. J. *Experimental and Clinical Pharmacology* **2004**, 67–70.
- (9) Mendgen, T.; Steuer, C.; Klein, C. D. *Journal of Medicinal Chemistry* **2012**, *55*, 743–753.
- (10) Lesyk, R. B.; Zimenkovsky, B. S. *Current Organic Chemistry* **2004**, *8*, 1547–1577.
- (11) Chandrappa, S.; Benaka Prasad, S. B.; Vinaya, K.; Ananda Kumar, C. S.; Thimmegowda, N. R.; Rangappa, K. S. *Investigational New Drugs* **2008**, *26*, 437–444.
- (12) Maccari, R.; Ottanà, R.; Curinga, C.; Vigorita, M. G.; Rakowitz, D.; Steindl, T.; Langer, T. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2005**, *13*, 2809–2823.
- (13) Soni, L. K.; Gupta, A. K.; Kaskhedikar, S. G. *Medicinal Chemistry Research* **2007**, *17*, 258–266.
- (14) Lather, V.; Kairys, V.; Fernandes, M. X. *Chemical Biology & Drug Design* **2009**, *73*, 428–441.
- (15) Bruno, G.; Costantino, L.; Curinga, C.; Maccari, R.; Monforte, F.; Nicolo, F.; Ottana, R.; Vigorita, M. G. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2002**, *10*, 1077–1084.
- (16) Kumar, B. R. P.; Karvekar, M. D.; Adhikary, L.; Nanjan, M. J.; Suresh, B. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2006**, *43*, 897–903.
- (17) Shelke, K. F.; Sapkal, S. B.; Madje, B. R.; Shingate, B. B.; Shingare, M. S. *Bulletin of the Catalysis Society of India* **2009**, *8*, 30–34.
- (18) Singh, S. P.; Parmar, S. S.; Raman, K.; Stenberg, V. I. *Chemical Reviews* **1981**, *81*, 175–203.
- (19) Schmolka, I.; Spoerri, P. E. *Journal of American Chemical Society* **1957**, *79*, 4716–4720.

- (20) Mizzonni, R. H.; Eisman, P. C. *Journal of American Chemical Society* **1958**, *80*, 3471–3475.
- (21) Hamama, W. S.; Ismail, M. A.; Shaaban, S.; Zoorob, H. H. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2008**, *45*, 939–956.
- (22) Brown, F. C. *Chemical Reviews* **1961**, *61*, 463–521.
- (23) Yki-Järvinen, H. *The New England Journal of Medicine* **2004**, *351*, 1106–1118.
- (24) Patil, V.; Tilekar, K.; Mehendale-Munj, S.; Mohan, R.; Ramaa, C. S. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, *45*, 4539–4544.
- (25) Carbone, V.; Giglio, M.; Chung, R.; Huyton, T.; Adams, J.; Maccari, R.; Ottana, R.; Hara, A.; El-Kabbani, O. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, *45*, 1140–1145.
- (26) Fan, Y.-H.; Chen, H.; Natarajan, A.; Guo, Y.; Harbinski, F.; Iyasere, J.; Christ, W.; Aktas, H.; Halperin, J. a *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2004**, *14*, 2547–2550.
- (27) Pattan, S. R.; Kekare, P.; Patil, A.; Nikalje, A.; Kittur, B. S. *Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences* **2009**, *5*, 225–230.
- (28) Prabhakar, C.; Madhusudhan, G.; Sahadev, K.; Reddy, C. M.; Sarma, M. R.; Reddy, G. O.; Chakrabarti, R.; Rao, C. S.; Kumar, T. D.; Rajagopalan, R. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1998**, *8*, 2725–2730.
- (29) Schwartz, M. W.; Kahn, S. E. *Nature* **1999**, *402*, 860–861.
- (30) Houtkooper, R. H.; Auwerx, J. *Nature* **2010**, *466*, 443–444.
- (31) Barroso, I.; Gurnell, M.; Crowley, V. E. F.; Agostini, M. *Nature* **1999**, *402*, 880–883.
- (32) Mustafa, A.; Asker, W.; Abdel-Mawgoud Shalaby, A. F.; El-Din Sobhy, M. E. *Journal of Organic Chemistry* **1992**, *23*, 1992–1995.
- (33) Mehendale-Munj, S.; Ghosh, R.; Ramaa, C. S. *Medicinal Chemistry Research* **2010**, *20*, 642–647.
- (34) Shropshire, E. Y.; Chien-Pen, L. *Journal of Organic Chemistry* **1956**, *6189*, 999–1001.
- (35) Kim, H.; Gim, H.; Yang, M.; Ryu, J.; Jeon, R. *Heterocycles* **2007**, *71*, 2131–2154.
- (36) Popov-Pergal, K.; Cuckovic, L.; Rancic, M.; Pergal, M.; Djokovic, D. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2003**, *39*, 1246–1249.
- (37) Sonawane, L. V.; Bari, S. B. *International Journal of Biological Chemistry* **2011**, *5*, 68–74.
- (38) Katritzky, A. R.; Pozharskii, A. F. *Handbook of Heterocyclic Chemistry*; Pergamon: New York, 2000.
- (39) Mahalle, S. R.; Netankar, P. D.; Bondge, S. P.; Mane, R. A. *Green Chemistry Letters and Reviews* **2008**, *1*, 103–106.

- (40) Clark, D. A.; Goldstein, S. W.; Volkmann, R. A.; Eggler, J. F.; Holland, G. F.; Hulin, B.; Stevenson, R. W.; Kreutter, D. K.; Gibbs, E. M.; Krupp, M. N. *Journal of Medicinal Chemistry* **1991**, *34*, 319–325.
- (41) Brown, F. C.; Bradsher, C. K.; Chilton, S. V. *Journal of Organic Chemistry* **1956**, *21*, 1269–1271.
- (42) Taniyama, H.; Hagiwara, K.; Okada, H.; Uchida, H. *Yakugaku Zasshi* **1957**, *77*, 1236–1240.
- (43) Levshyn, N. B.; Curkan, N. B.; Vyunov, K. A.; Ginak, A. I. *Zhurnal prikladnoi khimii* **1983**, *56*, 1453–1458.
- (44) Popov-Pergal, K. M.; Poleti, D.; Rancic, M. P.; Meden, A. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2010**, *47*, 224–228.
- (45) Bhargava, B. N.; Goswami, G. C. *Journal of Indian Chemical Society* **1955**, *32*, 763–766.
- (46) Cantello, B. C.; Cawthorne, M. a; Cottam, G. P.; Duff, P. T.; Haigh, D.; Hindley, R. M.; Lister, C. a; Smith, S. a; Thurlby, P. L. *Journal of Medicinal Chemistry* **1994**, *37*, 3977–3985.
- (47) Neogi, P.; Lakner, F. J.; Medicherla, S.; Cheng, J.; Dey, D.; Gowri, M.; Nag, B.; Sharma, S. D.; Pickford, L. B.; Gross, C. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2003**, *11*, 4059–4067.
- (48) Tashima, T.; Kagechika, H.; Tsuji, M.; Fukasawa, H.; Kawachi, K.; Hashimoto, Y.; Shudo, K. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **1997**, *45*, 1805–1813.
- (49) Yoshitata, O.; Teruo, M.; Mishiko, N.; Motoyuki, J.; Norio, K. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **1992**, *40*, 907–912.
- (50) Hanefeld, W.; Schlietzer, M. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1995**, *32*, 1019–1025.
- (51) Hanefeld, W.; Helfrich, V.; Jalili, M.; Schlietzer, M. *Archiv der Pharmazie* **1993**, *326*, 359–363.
- (52) Shah, S.; Singh, B. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2012**, *22*, 5388–5391.
- (53) Zvarec, O.; Polyak, S. W.; Tieu, W.; Kuan, K.; Dai, H.; Pedersen, D. S.; Morona, R.; Zhang, L.; Booker, G. W.; Abell, A. D. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2012**, *22*, 2720–2722.
- (54) Alegaon, S. G.; Alagawadi, K. R. *Medicinal Chemistry Research* **2011**, *21*, 3214–3223.
- (55) Zhang, Q.; Zhou, H.; Zhai, S.; Yan, B. *Current Pharmaceutical Design* **2010**, *16*, 1826–1842.
- (56) Barros, C. D.; Amato, A. A.; De Oliveira, T. B.; Iannini, K. B. R.; Silva, A. L. Da; Silva, T. G. Da; Leite, E. S.; Hernandez, M. Z.; Alves de Lima, M. D. C.; Galdino, S. L.; Neves, F. D. A. R.; Pitta, I. D. R. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2010**, *18*, 3805–3811.
- (57) Thareja, S.; Aggarwal, S.; Bhardwaj, T. R.; Kumar, M. *Medicinal chemistry (Shāriqah (United Arab Emirates))* **2010**, *6*, 30–6.

- (58) Mehendale-Munj, S.; Ghosh, R.; Ramaa, C. S. *Medicinal Chemistry Research* **2011**, *20*, 642–647.
- (59) Mehendale-Munj, S.; Ghosh, R.; Ramaa, C. S. *Medicinal Chemistry Research* **2010**, *20*, 642–647.
- (60) Liu, X.-F.; Zheng, C.-J.; Sun, L.-P.; Liu, X.; Piao, H.-R. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, *46*, 3469–3473.
- (61) Zidar, N.; Tomasić, T.; Sink, R.; Rupnik, V.; Kovac, A.; Turk, S.; Patin, D.; Blanot, D.; Contreras Martel, C.; Dessen, A.; Müller Premru, M.; Zega, A.; Gobec, S.; Peterlin Masic, L.; Kikelj, D. *Journal of medicinal chemistry* **2010**, *53*, 6584–94.
- (62) Tomašić, T.; Kovač, A.; Simčič, M.; Blanot, D.; Grdadolnik, S. G.; Gobec, S.; Kikelj, D.; Peterlin Mašič, L. *European journal of medicinal chemistry* **2011**, *46*, 3964–75.
- (63) Tomašić, T.; Kovač, A.; Klebe, G.; Blanot, D.; Gobec, S.; Kikelj, D.; Mašič, L. P. *Journal of molecular modeling* **2012**, *18*, 1063–72.
- (64) Jones, R. A. *Physical and Mechanistic Organic Chemistry*; 2 nd.; Cambridge University Press: London, 1984.
- (65) Anslyn, E. C.; Dougherty, D. A. *Modern Physical Organic Chemistry*; University Science Book: Sausalito, California, 2005.
- (66) Hammett, L. P. *Chemical Reviews* **1935**, *37*, 125–136.
- (67) Hammett, L. P. *Journal of American Chemical Society* **1937**, *59*, 96–103.
- (68) Jaffe, H. H. *Chemical Reviews* **1953**, *53*, 191–261.
- (69) Exner, O. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications* **1966**, *31*, 65–89.
- (70) Johnson, C. D. *The Hammett Equation*; Cambridge University Press: London, 1973.
- (71) Taft, W. *Journal of Physical Chemistry* **1960**, *64*, 1805–1815.
- (72) Hammett, L. P. *Transactions of the Faraday Society* **1938**, *34*, 156–165.
- (73) Acevedo, S.; Bowden, K. *Chemical Communications* **1977**, 608–609.
- (74) Lewis, E. S.; Johnson, M. D. *Journal of American Chemical Society* **1959**, *81*, 2070–2072.
- (75) Cram, D. J. *Fundamentals of Carbanion Chemistry*; Academic Press Inc.: New York, 1965.
- (76) Shorter, J. *Correlation Analysis in Organic Chemistry*; Clarendon Press: Oxford.
- (77) Brown, H. C.; Okamoto, Y. *Journal of American Chemical Society* **1958**, *80*, 4979–4987.
- (78) Nakata, K.; Fujio, M.; Nishimoto, K.; Tsuno, Y. *Journal of Physical Organic Chemistry* **2003**, *16*, 323–335.

- (79) Tsuno, Y.; Kusuyama, Y.; Sawada, M.; Fujii, T.; Yukawa, Y. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1975**, *48*, 3337–3346.
- (80) Yukawa, Y.; Tsuno, Y.; Sawada, M. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1966**, *39*, 2274–2286.
- (81) Yoshioka, M.; Hamamoto, K.; Kubota, T. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1962**, *35*, 1723–1728.
- (82) Taft, R. W. Lewis, I. C. *Journal of American Chemical Society* **1958**, *80*, 2436.
- (83) Taft, R. W.; Lewis, I. C. *Journal of American Chemical Society* **1959**, *81*, 5343–5352.
- (84) Holta, H. D.; Stock, M. *Journal of American Chemical Society* **1964**, *86*, 5188–5190.
- (85) Charton, M. *Progress in Physical Organic Chemistry* **1981**, *13*, 119.
- (86) Dimitrijević, Đ. M.; Tadić, Ž. D.; Mišić-Vuković, M.; Muškatirović, M. *Journal of Chemical Society, Perkin Transactions 2* **1974**, *2*, 1051–1055.
- (87) Saunders, W. H.; Williams, R. A. *Journal of American Chemical Society* **1957**, *79*, 3712–3716.
- (88) Noyce, D. S.; Bottini, A. T.; Smith, S. G. *Journal of Organic Chemistry* **1958**, *23*, 752–753.
- (89) Neuvonen, H.; Neuvonen, K.; Koch, A.; Kleinpeter, E. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* **2007**, *815*, 95–104.
- (90) Neuvonen, H.; Neuvonen, K.; Fülöp, F. *The Journal of organic chemistry* **2006**, *71*, 3141–8.
- (91) Neuvonen, H.; Fülöp, F.; Neuvonen, K.; Koch, A.; Kleinpeter, E. *Journal of Physical Organic Chemistry* **2008**, *21*, 173–184.
- (92) Reichardt, C. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*; 3th ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2003.
- (93) Amis, E. S.; Hinton, J. F. *Solvent Effects on Chemical Phenomena, vol I*; Academic Press: New York, 1973.
- (94) Kosower, E. M. *An Introduction to Physical Organic Chemistry*; Wiley: New York, 1968.
- (95) Kakabadse, J. *Solvent Problems in Industry*; Elsevier Applied Science Publishers: London, 1984.
- (96) Marcus, Y. *Ion Solvation*; Wiley: Chichester, 1985.
- (97) Abraham, M. H. *Pure and Applied Chemistry* **1985**, *57*, 1055–1064.
- (98) Abraham, M. H. . G.; P. L.; Abboud, J.-L. M.; Doherty, R. M.; Taft, R. W. *Canadian Journal of Chemistry* **1988**, *66*, 2673–2686.
- (99) Connors, K. A. *Chemical Kinetics-The Study of Reaction Rates in Solution*; VCH Publishers: Weinheim, 1990.

- (100) Berthelot, M.; Pean de Saint-Gilles, L. *Annales de Chimie et de Physique* **1862**, 65, 385–422.
- (101) Menshutkin, N. Z. *Physical Chemistry* **1890**, 5, 589–590.
- (102) Dähne, S.; Moldenhauer, F. *Progress in Physical Organic Chemistry* **1985**, 15, 1–130.
- (103) Fabian, J.; Hartmann, H. J. *Journal of Molecular Structure* **1975**, 27, 67–78.
- (104) Radeaglia, R.; Dähne, S. *Journal of Molecular Structure* **1970**, 5, 399–411.
- (105) Gallagher, S. H.; Armstrong, R. S.; Lay, P. A.; Reed, C. A. *Journal of Physical Chemistry* **1995**, 99, 5817–5825.
- (106) Abe, T.; Abboud, J. -L.; Belio, F.; Bosch, E.; Garcia, J. I.; Mayoral, J. A.; Notario, R.; Ortega, J.; Rosés, M. *Journal of Physical Organic Chemistry* **1998**, 11, 193–200.
- (107) Lougnot, D. J.; Brunero, P.; Fouassier, J. P.; Faure, J. *Journal de chimie physique et de physico-chimie biologique* **1982**, 79, 343–349.
- (108) Dimroth, K.; Reichardt, C.; Siepmann, T.; Bohlmann, F. *Liebigs Annalen der Chemie* **1963**, 661, 1–37.
- (109) Reichardt, C. *Chemical Reviews* **1994**, 94, 2319–2358.
- (110) Epley, T. D. . D. R. S. *Journal of American Chemical Society* **1967**, 89, 5770–5773.
- (111) Mayer, V.; Gutmann, V.; Gerget, W. *Monatshefte fuer Chemie* **1975**, 106, 1235–1257.
- (112) Drago, R. S. *Applications of Electrostatic-Covalent Models in Chemistry*; Scientific Publishers: Gainesville, Florida, 1994.
- (113) Koppel, I. A.; Palm, V. A. *Advances in Linear Free Energy Relationships*; Chapman, N. B., Shorter, J., Ed.; Plenum Press: London, 1972; pp. 204–280.
- (114) Arnett, E. M.; Joris, L.; Mitchell, E.; Murty, T. S. S. R.; Gorrie, T. M.; Schleyer, P. V. R. *Journal of American Chemical Society* **1970**, 92, 2365–2377.
- (115) Maria, P. C.; Gal, J. F. *Journal of Physical Chemistry* **1985**, 89, 1296–1304.
- (116) Kamlet, M. J.; Taft, R. W. *Journal of American Chemical Society* **1976**, 98, 377–383.
- (117) Taft, R. W.; Kamlet, M. J. *Journal of American Chemical Society* **1976**, 98, 2886–2894.
- (118) Catalán, J.; Diaz, C.; V., L.; Perez, P.; De Paz, G. L. G. Rodriguez, J. G. *Liebigs Annalen der Chemie* **1996**, 1785–1794.
- (119) Kirkwood, J. G. *Journal of Chemical Physics* **1934**, 2, 351–361.
- (120) Onsager, L. *Journal of American Chemical Society* **1936**, 58, 1486–1493.
- (121) Kosower, E. M. *Journal of American Chemical Society* **1958**, 80, 3253–3260.
- (122) Brooker, L. G. S.; Craig, A. C.; Heseltine, D. W.; Jenkins, P. W.; Lincoln, L. L. *Journal of American Chemical Society* **1965**, 87, 2443–2450.
- (123) Dong, D. C.; Winnik, M. A. *Canadian Journal of Chemistry* **1984**, 64, 2560–2565.

- (124) Kamlet, M. J.; Abboud, J. L. M.; Taft, R. W. *Journal of American Chemical Society* **1977**, *99*, 6027–6038.
- (125) Drago, R. S. *Journal of Chemical Society, Perkin Transactions 2* **1992**, 1827–1838.
- (126) Kamlet, M. J.; Abboud, J. L. M.; Abraham, M. H.; Taft, R. W. *Journal of Organic Chemistry* **1983**, *48*, 2877–2887.
- (127) Catalán, J. *Journal of Physical Chemistry* **2009**, *113*, 5951–5960.
- (128) Catalán, J.; Hopf, H. *European Journal of Organic Chemistry* **2004**, 4694–4702.
- (129) Abraham, M. H.; Wittig, G. S.; Doherty, R. M.; Shuley, W. J. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **1990**, *2*, 1451–1460.
- (130) Gramatica, P. A Short History of QSAR Evolution http://www.qsarworld.com/Temp_Fileupload/Shorthistoryofqsar.pdf.
- (131) Hansch, C.; Maloney, P. P.; Fujita, T.; Muir, R. M. *Nature* **1962**, *194*, 178–180.
- (132) Hansch, C.; Fujita, T. *Journal of American Chemical Society* **1964**, *86*, 1616–1626.
- (133) Hansch, C.; A, L.; Taft, R. W. *Chemical Reviews* **1991**, *91*, 165–195.
- (134) McFarland, J. W. *Journal of Medicinal Chemistry* **1970**, *13*, 1092–1196.
- (135) Free, S. M.; Wilson, J. W. *Journal of Medicinal Chemistry* **1964**, *7*, 395–399.
- (136) Koenemann, H. *Toxicology* **1981**, *19*, 209–221.
- (137) Karelson, M. *Molecular Descriptors in QSAR/QSPR*; Wiley & Sons Inc.: New York, 2000.
- (138) Gasteiger, J. *Handbook of chemoinformatics*; Wiley-VCH: Weinheim, 2003.
- (139) Todeschini, R.; Consonni, V. *No Title*; Wiley-VCH: Weinheim, 2000.
- (140) King, F. D. *Medicinal Chemistry Principles and Practice*; R.S.C.: Cambridge, 2002.
- (141) Miller, A. J. *Subset Selection in Regression*; Chapman and Hall: London, 1990.
- (142) Poša, M. *Osnovi hemometrije*; Medicinski fakultet: Novi Sad, 2009.
- (143) Scitor, T.; Medina-Franco, J. L.; Do, Q.-T.; Martínez-Mayorga, K.; Yunes Rojas, J. A.; Bernard, P. *Current Medicinal Chemistry* **2009**, *16*, 4297–4313.
- (144) Leo, A.; Hansch, C.; Elkins, D. *Chemical Reviews* **1971**, *71*, 525–616.
- (145) Leeson, P. D.; Springthorpe, B. *Nature reviews. Drug Discovery* **2007**, *6*, 881–890.
- (146) Oprea, T. I.; Davis, A. M.; Teague, S. J.; Leeson, P. D. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences* **2001**, *41*, 1308–1315.
- (147) Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2001**, *46*, 3–26.

- (148) *Nucleophilicity*; Harris, M.; McManus, S. P., Eds.; American Chemical Society: Washington DC, 1987.
- (149) Swain, G. C.; Scott, C. B. *Journal of the American Chemical Society* **1953**, *96*, 141–147.
- (150) Edwards, J. O. *Journal of the American Chemical Society* **1954**, *76*, 1540–1547.
- (151) Edwards, J. O. *Journal of the American Chemical Society* **1956**, *778*, 1819–1820.
- (152) Bunnet, J. F. *Annual Review of Physical Chemistry* **1963**, *14*, 271–290.
- (153) Pearson, R. G.; Sobel, H.; Songstad, J. *Journal of the American Chemical Society* **1968**, *90*, 319–326.
- (154) Ritchie, C. D.; Virtanen, P. O. I. *Journal of the American Chemical Society* **1972**, *94*, 4966–4971.
- (155) Kane-Maguire, L. A. P.; Honig, E. D.; Sweigart, D. A. *Chemical Reviews* **1984**, *84*, 525–543.
- (156) Pike, R. D.; Sweigart, D. A. *Coordination Chemistry Review* **1999**, *187*, 183–222.
- (157) Mayr, H.; Bug, T.; Gotta, M. F.; Hering, N.; Irrgang, B.; Janker, B.; Kempf, B.; Loos, R.; Ofial, A. R.; Remennikov, G.; Schimmel, H. *Journal of the American Chemical Society* **2001**, *123*, 9500–9512.
- (158) Tokuyasu, T.; Mayr, H. *European Journal of Organic Chemistry* **2004**, 2791–2796.
- (159) Dilman, A. D.; Mayr, H. *European Journal of Organic Chemistry* **2005**, 1760–1764.
- (160) Dilman, A. D.; Ioffe, S. L.; Mayr, H. *Journal of Organic Chemistry* **2001**, *66*, 3196–3200.
- (161) Kempf, B.; Hampel, N.; Ofial, A. R.; Mayr, H. *Chemistry . A European Journal* **2003**, *9*, 2209–18.
- (162) Dulich, F.; Karl-Heinz, M.; Ofial, A. R.; Mayr, H. *Helvetica Chimica Acta* **2005**, *88*, 1754–1768.
- (163) Mayr, H.; Kuhn, O.; Schlierf, C.; Ofial, A. R. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4219–4229.
- (164) Bug, T.; Hartnagel, M.; Schlierf, C.; Mayr, H. *Chemistry. A European Journal* **2003**, *9*, 4068–4076.
- (165) Lucius, R.; Loos, R.; Mayr, H. *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2002**, *41*, 91–95.
- (166) Bug, T.; Lemek, T.; Mayr, H. *Journal of Organic chemistry* **2004**, *69*, 7565–7576.
- (167) Bug, T.; Mayr, H. *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 12980–12986.
- (168) Minegishi, S.; Mayr, H. *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 286–295.
- (169) Minegishi, S.; Kobayashi, S.; Mayr, H. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126*, 5174–51781.
- (170) Phan, T. B.; Mayr, H. *Canadian Journal of Chemistry* **2005**, *83*, 1554–1560.

- (171) Kempf, B.; Mayr, H. *Chemistry. A European Journal* **2005**, *11*, 917–927.
- (172) Loos, R.; Kobayashi, S.; Mayr, H. *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 14126–14132.
- (173) Tishkov, A. A.; Schmidhammer, U.; Roth, S.; Riedle, E.; Mayr, H. *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2005**, *44*, 4623–4626.
- (174) Minegishi, S.; Loos, R.; Kobayashi, S.; Mayr, H. *Journal of the American Chemical Society* **2005**, *127*, 2641–2649.
- (175) Mayr, H.; Lang, G.; Ofial, A. R. *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *124*, 4076–4083.
- (176) Mayr, H.; Basso, N.; Hagen, G. *Journal of the American Chemical Society* **1992**, *114*, 3060–3066.
- (177) Lemek, T.; Mayr, H. *The Journal of organic chemistry* **2003**, *68*, 6880–6.
- (178) Terrier, F.; Lakhdar, S.; Goumont, R.; Boubaker, T.; Buncel, E. *Chemical communications* **2004**, 2586–2587.
- (179) Lakhdar, S.; Westermaier, M.; Terrier, F.; Goumont, R.; Boubaker, T.; Ofial, A. R.; Mayr, H. *The Journal of organic chemistry* **2006**, *71*, 9088–95.
- (180) Remennikov, G. Y.; Kempf, B.; Ofial, A. R.; Polborn, K.; Mayr, H. *Journal of Physical Organic Chemistry* **2003**, *16*, 431–437.
- (181) Kevill, D. N.; Anderson, S. W. *Journal of Organic Chemistry* **1991**, *56*, 1845–1850.
- (182) Mayr, H.; Ofial, A. R. *Journal of Physical Organic Chemistry* **2008**, *21*, 584–595.
- (183) Mayr, H.; Kempf, B.; Ofial, A. R. *Accounts of Chemical Research* **2003**, *36*, 66–77.
- (184) Kaumanns, O.; Lucius, R.; Mayr, H. *Chemistry . A European Journal* **2008**, *14*, 9675–9682.
- (185) Hoz, S.; Speizman, D. *Journal of Organic Chemistry* **1983**, *48*, 2904–2910.
- (186) Pross, A. *Theoretical and Physical Principles of Organic Reactivity*; Wiley: New York, 1995; p. 232.
- (187) Richard, J. P.; Toteva, M. M.; Crugeiras, J. *Journal of the American Chemical Society* **2000**, *122*, 1664–1674.
- (188) Bunting, J. W.; Mason, J. M.; Heo, C. K. M. *Journal of Chemical Society, Perkin Transactions 2* **1994**, 2291–2300.
- (189) Phan, T. B.; Breugst, M.; Mayr, H. *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2006**, *45*, 3869–3874.
- (190) Mayr, H.; Patz, M. *Angewandte Chemie* **1994**, *106*, 990–1010.
- (191) Berger, S. T. A.; Seeliger, F. H.; Hofbauer, F.; Mayr, H. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2007**, *5*, 3020–3026.

- (192) Seeliger, F.; Berger, S. T. A.; Remennikov, G. Y.; Polborn, K.; Mayr, H. *Journal of Organic Chemistry* **2007**, *72*, 9170–9180.
- (193) Mayr, H.; Ofial, A. R. *Nachrichten aus der Chemie* **2008**, *56*, 871–877.
- (194) Reynolds, W. F.; Gomes, A.; Maron, A.; MacIntyre, D. W.; Tanin, A.; Hamer, G. K.; Peat, I. R. *Canadian Journal of Chemistry* **1983**, *61*, 2376–2384.
- (195) Hamer, G. K.; Peat, I. R.; Reynolds, W. F. *Canadian Journal of Chemistry* **1973**, *51*, 897–913.
- (196) Reynolds, W. F.; Gomes, A.; Maron, A.; Macintyre, D.; Maunder, R. G.; Tanin, A.; Wong, H. E.; Hamer, G. K.; Peat, I. R. *Canadian Journal of Chemistry* **1983**, *61*, 2367–2375.
- (197) Tan, S. F.; Ang, K. P.; Fong, Y. F. *Journal of Chemical Society, Perkin Transactions 2* **1986**, 1043–1045.
- (198) Saleh, B. A.; Al-Shawi, S. A.; Fadhil, G. F. *Journal of Physical Organic Chemistry* **2008**, *21*, 96–101.
- (199) Craik, D. J.; Brownlee, R. T. C. In *Progress in Physical Organic Chemistry 14*; Wiley & Sons Inc.: New York, 1983; pp. 1–74.
- (200) Bate-Smith, E. C.; Weatall, R. G. *Biochimica et Biophysica Acta* **1950**, *4*, 427–440.
- (201) Chemdraw Ultra 6.0 and Chem3D Ultra, Cambridge Soft Corporation, Cambridge, USA.
- (202) Talete srl. DRAGON 6.0 (Software for Molecular Descriptor Calculation), 2011.
- (203) StatSoft, Inc. STATISTICA 10 (data analysis software system).
- (204) Wold, S.; Ebenson, K.; Geladi, P. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems* **1987**, 37–52.
- (205) Bergante, S.; Facciotto, G.; Minotta, G. *Central European Journal of Biology* **2010**, *5*, 522–530.
- (206) Golbraikh, A.; Tropsha, A. *Journal of Molecular Graphics and Modelling* **2002**, *20*, 269–276.
- (207) Wold, S. *Quantitative Structure-Activity Relationships* **1991**, *10*, 191–193.
- (208) Jain, R.; Bally, T.; Rablen, P. R. *The Journal of organic chemistry* **2009**, *74*, 4017–23.
- (209) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.;

- Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. Gaussian 03, Revision C.02, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.
- (210) Amatatsu, Y. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* **2003**, *624*, 159–167.
- (211) Rančić, M.; Trišović, N.; Milčić, M.; Uščumlić, G.; Marinković, A. *Spectrochimica acta. Part A, Molecular and biomolecular spectroscopy* **2012**, *86*, 500–7.
- (212) Alcântara, A. F. C.; Piló-Veloso, D.; Almeida, W. B. De; Maltha, C. R. A.; Barbosa, L. C. A. *Journal of Molecular Structure* **2006**, *791*, 180–185.
- (213) Saleh, B. A.; Essa, A. H.; Al-Shawi, S. A. O.; Jalbout, A. F. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* **2009**, *909*, 107–110.
- (214) Reynolds, W. F. *Journal of Canadian Chemical Society* **1983**, *61*, 2367–2375.
- (215) Bromilow, J.; Brownlee, R. T. C.; Ilopez, V.; Ic, R. W. T. *Journal of Organic Chemistry* **1979**, *44*, 4766–4770.
- (216) Craik, D. J.; Brownlee, R. T. C.; Sadek, M. *The Journal of Organic Chemistry* **1982**, *47*, 657–661.
- (217) Rančić, M.; Trišović, N.; Milčić, M.; Ajaj, I. A.; Marinković, A. *Journal of Molecular Structure* **2013**, *1049*, 59–68.
- (218) Liu, X.; Xie, H.; Luo, C.; Tong, L.; Wang, Y.; Peng, T.; Ding, J.; Jiang, H.; Li, H. *Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, *53*, 2661–2665.
- (219) Berger, S. T. A.; Seeliger, F. H.; Hofbauer, F.; Mayr, H. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2007**, *5*, 3020–3026.
- (220) Kaumanns, O.; Mayr, H. *Journal of Organic Chemistry* **2008**, *73*, 2738–2745.
- (221) Lemek, T.; Mayr, H. *Journal of Organic Chemistry* **2003**, *68*, 6880–6886.

6. PRILOG

PRILOG A. Konstante supstituenata

X	σ_p	σ_p^-	σ_p^+	σ_F	σ_R^0	σ_I	σ_R	F	R
H	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Me	-0,17	-0,17	-0,31	0,025	-0,13	-0,04	-0,25	0,01	-0,18
iPr	-0,15	-0,16	-0,28	0	-0,12	0,01	-0,12	0,04	-0,19
OEt	-0,24	-0,28	-0,81	0,25	-0,44	0,28	-0,65	0,26	-0,50
OMe	-0,27	-0,26	-0,78	0,242	-0,42	0,27	-1,02	0,29	-0,56
OH	-0,37	-0,37	-0,92	0,320	-0,43	0,29	-0,64	0,33	-0,70
NH ₂	-0,66	-0,15	-1,30	0,135	-0,50	0,12	-1,61	0,08	0,64
NMe ₂	-0,83	-0,12	-1,70	0,098	-0,55	0,06	-1,22	0,15	-0,98
Cl	0,23	0,19	0,11	0,454	-0,18	0,47	-0,21	0,42	-0,19
Br	0,23	0,25	0,15	0,450	-0,16	0,44	-0,19	0,45	-0,22
CN	0,66	1,00	0,66	0,540	0,21	0,53	0,13	0,51	0,15
NO ₂	0,78	1,27	0,79	0,651	0,15	0,64	0,15	0,65	0,13

PRILOG B1. Molekulski deskriptori

Br	Deskriptor	NS2B-NS3	Thr	Značenje
1.	ALOGP	-0,8556	-0,8092	Ghose-Crippen-ov oktanol-voda podeoni koeficijent
2.	ALOGP2	-0,8443	-0,8159	Kvadrat Ghose-Crippen-ovog oktanol-voda voda podeonog koeficijenta
3.	AMR	-0,6636	-0,4251	Ghose-Crippen-ova molarna refraktivnost
4.	BLTA96	0,6752	0,9201	Verhaar Algae-ova osnovna toksičnost na osnovu MLOGP (mmol/l)
5.	BLTD48	0,6703	0,9236	Verhaar Daphnia-ova osnovna toksičnost na osnovu MLOGP (mmol/l)
6.	BLTF96	0,6786	0,9154	Verhaar Fish-ova osnovna toksičnost na osnovu MLOGP (mmol/l)
7.	DLS_04	-0,4486	-0,6843	Modifikovan rezultat lekovitosti od Chen-a i saradnika (7 pravila)
8.	DLS_cons	-0,4486	-0,6843	DRAGON rezultat lekovitosti
9.	Hy	0,9037	0,6454	Faktor hidrofilnosti
10.	LDI	0,7201	0,3348	Indeks lokalnog dipola
11.	LLS_01	0,1122	-0,4562	Modifikovan rezultat od Congreve-a i saradnika sličan olovu
12.	MW	-0,5890	-0,1080	Molekulska masa
13.	nAT	-0,6865	-0,3887	Broj atoma
14.	nBO	-0,6081	-0,1546	Broj veza koje nisu vodonične
15.	nBT	-0,6865	-0,3887	Broj veza
16.	nC	-0,7614	-0,4467	Broj atoma ugljenika
17.	nH	-0,6081	-0,1546	Broj atoma vodonika
18.	nO	0,2914	0,9877	Broj atoma kiseonika
19.	nSK	-0,6081	-0,1546	Broj atoma koji nisu vodonik
20.	PCWTE1	-0,6316	-0,4003	Parcijalno naelektrisanje procenjeno topološkim elektronskim indeksom
21.	PCWTE2	0,6350	0,0777	Parcijalno naelektrisanje procenjeno topološkim elektronskim indeksom

PRILOG B2. Molekulski deskriptori

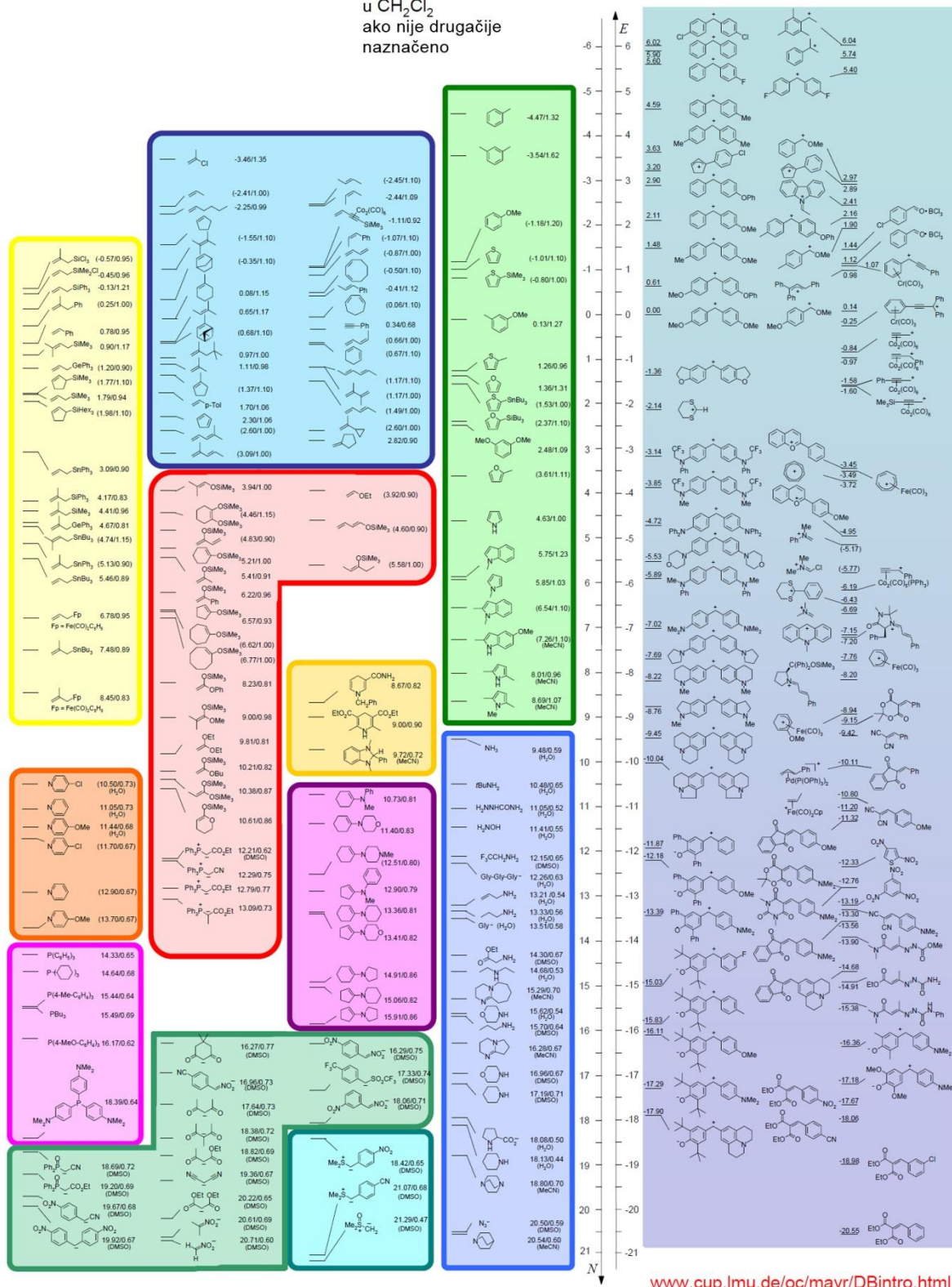
Br	Deskriptor	NS2B-NS3	Thr	Značenje
22.	PDI	-0,3741	-0,6754	Indeks gustine pakovanja
23.	Qmean	0,6987	0,3128	Srednja vrednost apsolutnog naelektrisanja (polarizacija naelektrisanja)
24.	SAacc	0,7861	0,7747	Površina atoma akceptora od deskriptora sličnih P_VSA
25.	SAdon	0,8972	0,6273	Površina atoma donora od deskriptora sličnih P_VSA
26.	SAtot	-0,5909	-0,2403	Ukupna površina od deskriptora sličnih P_VSA
27.	SCBO	-0,6081	-0,1546	Zbir konvencionalnih redova veza
28.	Se	-0,6741	-0,3429	Zbir atomskih Sanderson-ovih elektronegativnosti
29.	Si	-0,6811	-0,3891	Zbir prvih jonizacionih potencijala
30.	Sp	-0,6976	-0,4079	Zbir atomskih polarizabilnosti
31.	Sv	-0,6768	-0,3297	Zbir atomskih van der Waals-ovih zapremina
32.	TE1	-0,6329	-0,4003	Topografski elektronski deskriptor
33.	TE2	0,6197	0,1070	Topografski elektronski deskriptor
34.	TPSA(NO)	0,6473	0,8545	Topološka polarna površina upotrebom N, O polarnih doprinosa
35.	TPSA(tot)	0,6473	0,8545	Topološka polarna površina upotrebom N, O, S, P polarnih doprinosa
36.	VvdwMG	-0,6784	-0,3588	Van der Waals-ova zapremina iz Mc Gowan-ove zapremine
37.	VvdwZAZ	-0,6750	-0,3052	Van der waals-ova zapremina iz Zhao-Abraham-Zissimos-ove jednačine
38.	Vx	-0,6784	-0,3588	Mc Gowan-ova zapremina

PRILOG C.

Skala reaktivnosti

Nukleofilnost N / s_N $\log k_{20^\circ\text{C}} = s_N(N + E)$
 u CH_2Cl_2
 ako nije drugačije naznačeno

Elektrofilnost E



www.cup.lmu.de/oc/mayr/DBintro.html

BIOGRAFIJA

Milica Rančić je rođena 01.12.1973. godine u Pirotu gde je završila osnovnu školu i Gimnaziju. Diplomirala je na Hemijskom fakultetu Univerziteta u Beogradu 1998. godine. Poslediplomske studije iz oblasti *Organske hemije* upisala je 1999. godine na Tehnološko-metalurškom fakultetu Univerziteta u Beogradu, a 2007. godine je odbranila magistarski rad pod naslovom "*Prenošenje elektronskih efekata supstituenata kroz azometinsku grupu arilidenketimina*". U zvanje asistenta pripravnika za predmet *Hemija*, na Šumarskom fakultetu, izabrana je 2001. godine, a u zvanje asistenta 2008. godine. U toku 2011. godine boravila je tri meseca na istraživačkom boravku, kao DAAD stipendista, na Ludwig-Maximilian Univerzitetu u Minhenu (Nemačka). Angažovana je na projektu Ministarstva za nauku i tehnološki razvoj republike Srbije br.172013, „*Proučavanje sinteze, strukture i aktivnosti organskih jedinjenja prirodnog i sintetskog porekla*“.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisana Milica P. Rančić

Broj indeksa _____

Izjavljujem

Da je doktorska disertacija pod naslovom

Struktura, solvatohromizam i elektrofilnost derivata

5-ariliden-2,4-tiazolidindiona

- Rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- Da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- Da su rezultati korektno navedeni i
- Da nisam kršila autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

U Beogradu, 28. 10. 2013.

Potpis doktoranda

Milica P. Rančić

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Milica P. Rančić

Broj indeksa _____

Studijski program Hemija i hemijska tehnologija

Naslov rada Struktura, solvatohromizam i elektrofilnost derivata

5-ariliden-2,4-tiazolidindiona

Mentor dr Aleksandar Marinković

Potpisana Milica Rančić

Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predala za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 28.10.2013.

Milica Rančić

Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

Struktura, solvatohromizam i elektrofilnost derivata

5-ariliden-2,4-tiazolidindiona

Koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predala sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučila.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo– nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo– bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

U Beogradu, 28.10.2013.

Potpis
doktoranda

