

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ  
ТЕХНОЛОШКО-МЕТАЛУРШКИ ФАКУЛТЕТ

Небојша Р. Бањац

**Синтеза, структура и  
солватохромизам потенцијално  
фармаколошки активних деривата  
сукцинимида**

докторска дисертација

Београд, 2012

UNIVERSITY OF BELGRADE  
FACULTY OF TECHNOLOGY AND METALLURGY

Nebojša R. Banjac

**Synthesis, structure and  
solvatochromism of potentially  
pharmacologically active derivatives of  
succinimides**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2012

**Ментор:** Др Гордана Ушћумлић, редовни професор Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду

---

**Чланови комисије:**

- Др Мирјана Миловановић, редовни професор Пољопривредног факултета Универзитета у Београду

---

- Др Душан Мијин, редовни професор Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду

---

- Др Наташа Валентић, доцент Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду

---

Датум одбране: \_\_\_\_\_

## **Захвалница**

Велику захвалност дугујем ментору др. Гордани Ушћумлић, без чијег несебичног знања, залагања и доброте наведени рад никада не би био завршен.

Такође велику захвалност дугујем др. Мирјани Миловановић на корисним сугестијама и подршци коју ми је давала свих ових година.

Захваљујем се др. Наташи Валентић на великој помоћи током обраде података и изради наведеног рада.

Захваљујем се др. Душану Мијину на корисним саветима и помоћи.

Посебно морам истаћи колеге које су својом несебичном помоћи, знањем и стручношћу помогли изради докторске дисертације др. Александру Маринковићу, др. Немањи Тришовићу и дипл. инж. Бојану Божићу.

Не могу да заборавим и колеге које су својом добротом излазили у сусрет када год ми је било потребно, и да им се захвалим на овај скроман начин. Захвалност дугујем др. Невени Прлаиновић, дипл. инж. Јелени Марковић дипл. инж. Данијели Брковић, дипл. инж. Јелени Мирковић, и Ђурђи Шипки.

Велику захвалност дугујем др. Мирјани Пешић и Драгици Ипач.

# Синтеза, структура и солватохромизам потенцијално фармаколошки активних деривата сукцинимиди

## Резиме

У оквиру проучавања утицаја структуре на антиконвулзивну активност сукцинимиди у овом раду су синтетисане три различите серије нових потенцијално фармаколошки активних деривата сукцинимиди. Основни циљ истраживања је успостављање новог модела за процену фармаколошке активности сукцинимиди применом линеарне корелације солватохромних енергија на апсорпционе максимуме проучаваних молекула у различитим растварачима.

Прву серију синтетисаних молекула чине *N*-(3- и 4- супституисани фенил)-2-фенилсукцинимиди (**A**) са различитим супституентима у положајима три и четири фенилног језгра. Супституенти су: водоник, метил, метокси, хлор, бром, нитро, хидрокси и ацетил група.

Другу серију једињења представљају *N*-(3- и 4- супституисани фенил)-2,2-дифенил-сукцинимиди (**B**), са различитим супституентима у положајима три и четири фенилног језгра. Супституенти су: водоник, метил, метокси, нитро, хидрокси, цијано, флуор, хлор, бром, јод и ацетил група.

Трећу групу једињења представљају *N*-(3- и 4- супституисани фенил)-2-метилсукцинимиди (**C**) са различитим супституентима у положајима три и четири фенилног језгра. Супституенти су: водоник, метокси, метил, хидрокси, хлор, бром, ацетил, јод, карбокси и нитро група.

Синтезе горе поменутих молекула су изведене на основу поступака наведених у литератури, односно њихових незнатних модификација. Карактеризација и идентификација синтетисаних једињења извршена је одређивањем температуре топљења и снимањем UV, FTIR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR спектра.

UV апсорпциони максимуми наведених молекула одређени су у 15 растварача различитих поларности, у опсегу таласних дужина 200-400 nm. Концентрације раствора су износиле 10<sup>-4</sup> mol/dm<sup>3</sup>.

Повећање поларности протичних растварача изазива померање апсорпционих максимума ка мањим таласним дужинама, односно јавља се хипсохромни ефекат. Код апротичних растварача јавља се супротан ефекат, односно долази до

померања апсорпционих максимума ка већим таласним дужинама и појаве батохромног ефекта.

Квантитативна процена ефекта растварача на апсорпционе максимуме извршена је методом линеарне корелације солватохромних енергија, односно корелације UV апсорпционих максимума Камлет-Тафтовом (Kamlet-Taft) једначином.

Да би се установила зависност између структуре и потенцијалне физиолошке активности молекула сукцинимида извршена је корелација података који изражавају утицај растварача на апсорпционе максимуме испитиваних молекула и података о њиховој липофилности.

Добијени резултати указују на постојање зависности параметара липофилности и специфичних ефеката солватације (протон-акцепторских) испитиваних молекула сукцинимида током њихове апсорпције UV зрачења у различитим растварачима.

Такође је показано да постоји значајна веза између апсорпционих фреквенци молекула у различитим растварачима и њихове потенцијалне физиолошке активности, односно корелације енергија потребне за прелаз електрона током UV апсорпције и промене енергије која се јавља као одговор у току дејства лека на одговарајуће рецепторе.

За две групе деривата сукцинимида (**A**) и (**B**), одређене су њихове ретенционе вредности, липофилност и фармакокинетичке карактеристике. Ретенционе константе су одређене на Катедри за аналитичку хемију, Природно-математичког факултета, Универзитета у Новом Саду. Хроматографске технике које су коришћене за одређивање липофилности сукцинимида су: танкослојна течна хроматографија на обрнутим фазама (RP TLC) и течна хроматографија (HPLC). Помоћу танкослојне хроматографије одређивана је вредност ретенционог фактора  $R_f$ . Ретенциона вредност  $\log k$  одређена је техником течне хроматографије. Извршена је линеарна корелација вредности ретенционих константи  $R_M^0$  и  $\log k_w$  са вредностима липофилности  $\log P$  (вредности липофилности су израчунате коришћењем различитих програмских пакета). Добијени резултати указују да се теоријски израчунате вредности липофилности могу користити за предвиђање ретенционих константи деривата сукцинимида.

Програмски пакет CSPredict сајта ChemSilico је коришћен за израчунавање следећих предиктора активности испитиваних молекула: PPB (афинитет везивања за протеине плазме), HIA (способност цревне апсорпције), GPCR (везивање за G протеине налазе се са унутрашње стране површине плазма мембране и повезују

рецепторе са ефекторима, односно унутар-ћелијским путевима преноса сигнала), Kinase inhibitor potency (инхибитори протеин киназе који регулишу пренос сигнала у којима учествује преко 500 молекулских протеина у ћелији), Nuclear receptor affinity (нуклеарни рецептори који контролишу ћелијске циклусе и метаболичке процесе), Ion channel binding (јон каналски везујући модулатори који имају важну улогу у одржавању мембранског потенцијала).

Извршена је корелација HIA, PPB, GPCR и Ion channel binding вредности предиктора са вредностима ретенционих константи  $R_m^0$  и  $\log k_w$ . На основу добијених резултата установљено је да једињења *N*-фенил-2-фенилсукцинимиди са атомом хлора и брома у положајима 3 и 4 имају најбољи афинитет везивања за протеине плазме и способност цревне апсорпције.

Даље у овом раду је извршена оптимизација геометрије *N*-(3- и 4- супституисаних фенил)-2-фенилсукцинимиди (**A**) и *N*-(3- и 4- супституисаних фенил)-2,2-дифенилсукцинимиди (**B**), коришћењем DFT/B3LYP/6-311G(d,p) методе. Оптимизације геометрије једињења (**A**) и (**B**) изведене су коришћењем програмског пакета Gaussian 03. Израчунате су вредности енергија, оптималне вредности геометрије и вредности наелектрисања испитиваних молекула (**A**) и (**B**). На основу добијених вредности торзионих углова за молекуле из групе (**A**) установљено је да торзиони углови значајно одступају од молекула из групе (**B**). Промена торзионог угла бензеновог прстена везаног за атом азота изазива смањење резонанционе интеракције фенилног језгра са сукцинимидним прстеном, што има за последицу смањење електронске густине на кисеониковим атомима карбонилних група. Смањење електронске густине на кисеониковим атомима изазива смањење нуклеофилне интеракције испитиваних молекула са рецепторима.

**Кључне речи:** Сукцинимида, липофилност, утицај растварача, RP TLC, HPLC, ab initio MD израчунавање

**Научна област:** Хемија и хемијска технологија

**Ужа научна област:** Органска хемија

**УДК број:** 547-327:615.015.4



# Synthesis, structure and solvatochromism of potentially pharmacologically active derivatives of succinimides

## Abstract

In order to investigate solvent effects and molecular structure on the activity of *N*-phenylsuccinimide, derivatives three series of corresponding compounds have been synthesized.

The first series represents *N*-(3- and 4- substituted phenyl)-2-methylsuccinimides, with substituents: hydrogen, methoxy, methyl, hydroxy, chlor, brom, acetyl, iod, carboxy and nitro group.

The second compound consists of *N*-(3- and 4- substituted phenyl)-2-phenylsuccinimides, in reference to his with different substituents in 3- and 4- position of phenyl nucleus. The substituents are: hydrogen, methyl, methoxy, chlor, brom, nitro, hydroxy and acetyl group.

The third series consists of *N*-(3- and 4- substituted phenyl)-2,2-diphenylsuccinimide with different substituents in 3- and 4- position of phenyl nucleus. The substituents are: hydrogen, methyl, methoxy, nitro, hydroxy, cyano, fluor, chlor, brom, iod and acetyl group.

All the succinimides have been synthesized according to procedure given in the literature or their modification. The purity of the obtained compounds have been confirmed by the determining melting points and recording the UV, FTIR, <sup>1</sup>HNMR and <sup>13</sup>CNMR spectra.

Solvent effects on the activity of investigated succinimides have been interpret on the basis of UV absorption maximum in different solvents. Protic solvents having higher polarity cause hypsochromic effect. Contrary, aprotic solvents shifted absorption maximums to the higher wavelengths and bathochromic effect occurs.

The quantitative assessment of solvent effects on the absorption maximums of the investigated molecules was carried out by the means of linear solvatochromic energy relationship, using Kamlet-Taft equation.

In order to find functional relationship between the structure and pharmacological activity of the succinimides, the data which interpret solvent effects on the UV absorption maximums of molecules were correlated with the data of their lipophilicity.

The obtained results show that the relationship between the lipophilicity and specific solvation effects (proton-donating and proton-accepting) of the studied succinimides during their UV absorption in different solvents is satisfactory.

It was also shown that there is an important relationship between the absorption frequencies in different solvents and their pharmacological activity, in fact that the energy needed for the

electronic transition during the UV absorption correlate with the energy change during the drug effect on the suitable receptors.

Further in this thesis, the two groups of succinimide derivatives (**A**) and (**B**), were determined by their retention values, lipophilicity and pharmacokinetics properties. Retention constants were determined at the Department of Analytical Chemistry, the Faculty of Natural Science and Mathematics, University of Novi Sad.

Two chromatographic techniques, the reversed phase thin-layer liquid chromatography (RP TLC) and the liquid chromatography (HPLC), were used to determine the lipophilicity of succinimides. The value of retention factor,  $R_f$  was determined by the reverse phase thin-layer chromatography. The retention value of  $\log k$  was determined by the liquid chromatography technique. The linear correlation analysis between the values of retention constants,  $R_M^0$  and  $\log k_w$ , and the values of lipophilicity,  $\log P$  (lipophilicity values were calculated using a variety of software packages) was performed. The obtained results suggest that the theoretically calculated lipophilicity values could be used to predict the retention constants of succinimides derivatives.

The CSPredict software package (ChemSilico) was used to calculate the following parameters in the investigated molecules: PPB (plasma protein binding), HIA (human intestinal absorption), GPCR (G protein coupled receptor binding), kinase inhibitor potency (inhibitors of protein kinase regulate transmission of signals which involve more than 500 molecular proteins in the cell), Nuclear receptor affinity - nuclear receptors control the cell cycle and metabolic processes, ion channel binding (ion channel binding modulators play an important role in maintaining membrane potential).

The correlation analysis among HIA, PPB, GPCR, ion channel binding predictor values and the values of retention constants,  $R_M^0$  and  $\log k_w$  was performed. Based on these investigations it was found that the compounds of *N*-phenyl-2-phenylsuccinimide with chlorine and bromine atoms in positions 3 and 4 show the best affinity for binding plasma proteins and the ability of intestinal absorption.

Additionally in this thesis, the optimization of the geometry of the investigated molecules: *N*-(3 and 4 substituted phenyl)-2-phenylsuccinimide (**A**) and *N*-(3 and 4 substituted phenyl) - 2,2-diphenylsuccinimide (**B**), was performed using DFT/B3LYP/6-311G(d, p) method. The geometry calculations of compounds (**A**) and (**B**) were done using the Gaussian03W software package. The energy values, the values of geometry optimization and the charge values of these molecules, (**A**) and (**B**), were also calculated. The obtained values of torsion angles for molecules from group (**A**) showed that torsion angles deviate significantly from torsion angles

of molecules from group (**B**). The change of the torsion angle of benzene ring provokes the reduction of resonance interaction between the phenyl core and succinimide ring, which further result in decrease of the electron density on oxygen atoms of the carbonyl groups. The decrease of the electron density on oxygen atoms causes the decrease of nucleophilic interactions of these molecules with the receptors.

**Key words:** Succinimides, lipophilicity, influence of solvent, RP TLC, HPLC, ab initio MD calculation

**Academic expertise:** Chemistry and Chemical Technology

**Major in:** Organic Chemistry

**UDK number:** 547-327:615.015.4

## Списак скраћеница

RP TLC (reversed phase thin-layer liquid chromatography) – танкослојна течна хроматографија на обрнутим фазама

HPLC (high pressure liquid chromatography) – течна хроматографија

QSAR (Quantitative structure–activity relationship) – квантитативни однос структуре и реактивности

log P – подеони коефицијент у систему октанол-вода

STERIMOL – параметри који дефинишу величину молекула и супституента

HAD (hydrogen bond acceptor/donor unit) – водонично везану акцептор-донор јединицу

ED<sub>50</sub> (effective dose) – ефективна доза у 50% случајева

MES (*maximal* electroshock activity) – максимална електрошок активност

LD<sub>50</sub> (lethal dose) – летална доза у 50% случајева

scMET (subcutaneous pentetrazole) – поткожно изазван епилептички напад пентетразолом

TOX (*neurological toxicity*) – неуролошке токсичности

MEP (*molecular electrostatic potential*) – молекуларни електростатски потенцијал

ADMET (absorption, distribution, metabolism elimination and toxicology) – апсорпција, дистрибуција, метаболизам, елиминација и токсичност

CNS (central nervous system) – централни нервни систем

log WS (*molar water solubility*) – растворљивост у води

PPB (*plasma protein binding*) – афинитет везивања за протеине плазме

HIA (*human intestinal absorption*) – способност цревне апсорпције

BBB (*blood-brain barrier*) – пролаз кроз крвно-мождану баријеру

R<sub>f</sub> – вредност ретенционог фактора одређена танкослојном хроматографијом

log k – ретенциона вредност одређена техником течне хроматографије

GPCR (*G protein-coupled receptors*) – везивање за G протеине

Kinase inhibitor potency – инхибитори протеина киназе

Nuclear receptor affinity – нуклеарни рецептори контролишу ћелијске циклусе и метаболичке процесе

Ion channel binding – јон каналски везујући модулатори

CT (*charge transfer*) – трансфер наелектрисања

# Садржај

<b>Увод</b>	1
<b>1. Теоријски део</b>	3
1.1. Сукцинимида, структура, својства и реактивност	3
1.1.1. Структура сукцинимида	4
1.1.2. Физичка својства сукцинимида	7
1.1.3. Хемијска својства сукцинимида	8
1.1.3.1. Киселост	8
1.1.3.2. Хидролиза	8
1.1.3.3. Реакције на атому азота	10
1.1.3.4. Реакције редукције	13
1.1.3.5. Реакције сукцинимида са алкохолима, амонијаком и аминима	14
1.1.3.6. Реакције супституције на угљениковим атомима сукцинимида	16
1.1.3.7. Метало-органски комплекси сукцинимида	16
1.1.4. Синтеза молекула сукцинимида	17
1.1.4.1. Синтезе деривата сукцинимида са антиконвулзивним својствима	19
1.2. Корелација структуре и активности биолошки активних органских молекула	21
1.2.1. Утицај електронских ефеката на биолошку активност	24
1.2.2. Стерни утицаји на биолошку активност	26
1.2.3. Утицај липофилности на биолошку активност	27
1.3. Антиконвулзиви из групе сукцинимида и њихово дејство	30
1.3.1. Утицај структуре на физиолошку активност деривата сукцинимида	37
1.4. Утицај растварача на понашање и реактивност органских молекула	47
1.4.1. Утицај растварача на апсорпционе спектре органских једињења	49
1.4.2. Вишепараметарски приступ у процени ефеката растварача	52
1.5. Предиктори биолошке активности молекула	56
1.5.1. Могућност предвиђања потенцијалне фармаколошке активности молекула	57
<b>2. Експериментални део</b>	60
2.1. Општи поступак синтезе <i>N</i> -(3- и 4- супституисаних фенил)-2-фенилсукцинимида (А)	61

2.2. Општи поступак синтезе <i>N</i> -(3- и 4- супституисаних фенил)-2,2-дифенилсукцинимид (B)	65
2.2.1 Синтеза 2,2-дифенилсукцинске киселине	65
2.2.2 Синтеза анхидрида 2,2-дифенилсукцинске киселине	66
2.2.3 Синтеза <i>N</i> -фенил-2,2-дифенилсукцинимид	66
2.3. Општи поступак синтезе <i>N</i> -(3- и 4- супституисаних фенил)-2-метилсукцинимид (C)	71
2.4. Одређивање IR спектра	74
2.5. Одређивање UV спектра	74
2.6. Одређивање <sup>1</sup> H NMR и <sup>13</sup> C NMR спектра	75
<b>3. Резултати и дискусија</b>	<b>76</b>
3.1. Утицај растварача на корелацију структуре и својстава <i>N</i> -(3- и 4- супституисаних фенил)-2-фенилсукцинимид	84
3.1.1. Предвиђање фармакокинетичких особина <i>N</i> -(3- и 4- супституисаних фенил)-2-фенилсукцинимид	92
3.2. Утицај растварача на корелацију структуре и својстава <i>N</i> -(3- и 4- супституисаних фенил)-2,2-дифенилсукцинимид	94
3.2.1. Предвиђање фармакокинетичких особина молекула за <i>N</i> -(3- и 4- супституисане фенил)-2,2-дифенилсукцинимиде	103
3.3. Утицај растварача на корелацију структуре и својстава <i>N</i> -(3- и 4- супституисаних фенил)-2-метилсукцинимид	105
3.3.1. Предвиђање фармаколошких особина <i>N</i> -(3- и 4- супституисаних фенил)-2-метилсукцинимид	113
3.3.2. Утицај супституената на апсорпционе спектре <i>N</i> -(3- и 4- супституисаних фенил)-2-метилсукцинимид	114
3.4. Предвиђање потенцијалне активности деривата сукцинимид	117
3.4.1. Корелација ретенционих константи $R_m^0$ и $\log k_w$ са фармакокинетичким дескрипторима	121
3.5. Квантно-механичка проучавања потенцијалне антиконвулзивне активности деривата сукцинимид	129
3.5.1. <i>N</i> -(3- и 4- супституисани фенил)-2-фенилсукцинимид (A)	129
3.5.2. <i>N</i> -(3- и 4- супституисани фенил)-2,2-дифенилсукцинимид (B)	132

<b>4. Закључак</b>	136
<b>5. Литература</b>	140
<b>6. Прилог</b>	146
Изјава о ауторству	146
Изјава о истоветности штампане и електронске верзије	147
Изјава о коришћењу	148
<b>7. Биографија аутора</b>	150

## Увод

Поред тога што су позната индустријска једињења, сукцинимида се као структурне јединице могу наћи у многим природним и биолошки активним једињењима, а неки од њих показују и значајну фармаколошку активност. Фенил-супституисани сукцинимида припадају групи важних антиконвулзантских лекова. Утицај структуре антиконвулзива на њихову активност се интензивно истражује последњих деценија, са циљем утврђивања потпуних карактеристика општег "фармаколошког модела". Претходни резултати су показали да су водоничне интеракције битан фактор у дејству сукцинимида како током њиховог транспорта до места деловања тако и за везивање лека за одговарајуће рецепторе. Следећи ову идеју предложен је "фармаколошки модел" који се заснива на обавезном присуству атома или атомских група способних за донорску или акцепторску интеракцију водоничним везама уз присуство електронегативне групе са великим хидрофобним делом молекула. Утврђено је такође да је за фармаколошку активност одлучујући положај донора водоника или електрон-донора у комбинацији са ароматским прстеном специфичне оријентације. Међутим детаљна проучавања антиконвулзивне активности лекова су показала да ово нису једини структурни параметри који утичу на ефикасност њиховог дејства, већ да постоје и други фактори од којих неки нису још ни познати. Већ се дуго сматра да су липофилне карактеристике молекула од великог значаја за међусобну зависност активности и структуре физиолошки активних молекула. Партициони коефицијент у систему октанол-вода се показао као једноставан модел за липофилно-хидрофобну равнотежу и интеракцију преко водоничних веза.

У оквиру проучавања утицаја структуре на антиконвулзантску активност сукцинимида у овом раду су синтетисане три различите серије *N*-(3- и 4- супституисаних фенил)сукцинимида. Прву серију чине дванаест *N*-(3- и 4- супституисаних фенил)-2-метилсукцинимида, другу серију једанаест *N*-(3- и 4- супституисаних фенил)-2-фенилсукцинимида, трећу серију четрнаест *N*-(3- и 4- супституисаних фенил)-2,2-дифенилсукцинимида. Све три групе садрже једињења са различитим супституентима у *мета*- и *пара*- положајима фенилног језгра, међу којима има значајан број супстанци које су у овом раду први пут синтетисане и потпуно структурно окарактерисане. У наставку истраживања



одређени су UV апсорпциони максимуми за сва једињења у изабраном сету од 15 растварача. Корелацијом апсорционих фреквенци Камлет-Тафтовом солватохромном једначином извршена је квантитативна процена протон-донорских и протон-акцепторских карактеристика проучаваних једињења, које су од великог значаја за њихову физиолошку активност. Параметри одређени методом линеарне корелације слободних енергија су корелисани са одговарајућим липофилним, електронским, стерним и другим молекулским дескрипторима у циљу добијања новог модела који ће омогућити квантитативну процену физиолошке активности једињења на основу њихове структуре и хемијског понашања, коришћењем спектроскопских и других физичко-хемијских метода.

Новосинтетисана једињења (кандидати за лекове) треба да имају физичко-хемијске особине које ће омогућити одговарајућу апсорпцију, дистрибуцију, метаболизам и излучивање (ADME особине) лекова у биолошким системима.

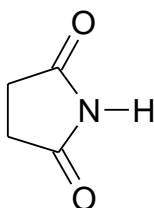
Липофилност је особина која значајно утиче на ADME биолошку активност једињења. Добијене су задовољавајуће корелације липофилности и одговарајућих предиктора биолошке активности на основу којих се може закључити да сукцинимида синтетисани у овом раду испуњавају фармакокинетичке карактеристике неопходне за лекове.

Да би се идентификовали електронски прелази који се одигравају при апсорпцији UV зрачења, као и друге структурне карактеристике, извршена су квантно-хемијска израчунавања, *ab initio*, помоћу програмског пакета Gaussian 03. Резултати су показали висок степен слагања експерименталних и израчунатих података о карактеристикама проучаваних сукцинимида.

# 1. Теоријски део

## 1.1. Сукцинимиди, структура, својства и реактивност

Сукцинимиди (пиролидин-2,5-диони) су циклични имиди ћилибарне (сукцинске) киселине (слика 1.1). Синтетисани су од стране Аркета 1835 године, реакцијом анхидрида ћилибарне (сукцинске) киселине и амонијака<sup>1</sup>.



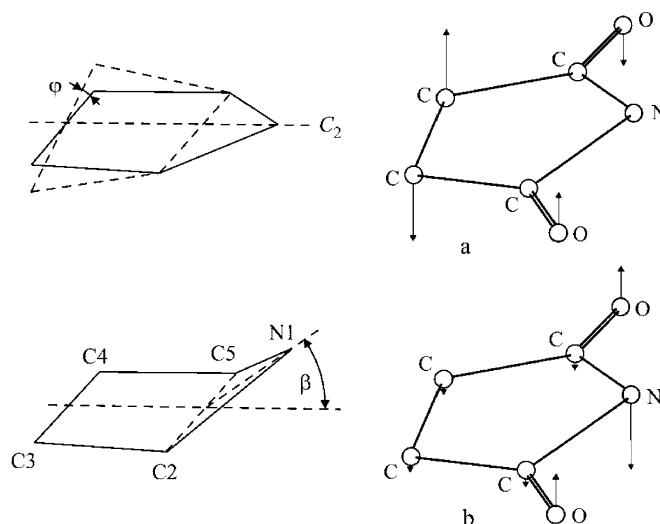
Слика 1.1 Сукцинимид

Деривати сукцинимида користе се у медицини као антиконвулзивни лекови под називима заронтин, милонтин, целонтин<sup>2</sup>. Велики број 2-арилсукцинимида показује антиконвулзивну активност. 3-Фенил-2,3-диметилсукцинимиди и његови N-метил деривати су такође антиконвулзиви<sup>3</sup>. Користе се у третирању лакших облика епилепсије и немају успављујући ефекат. N-етил-2,2-диметилсукцинимид и N-пропил-2,3-диметилсукцинимид су такође корисни код лакших облика епилепсије<sup>3</sup>. 2-Етил-3-метил-3-фенилсукцинимид је седатив, антиконвулзив и анестетик<sup>3</sup>. 2-Фталимидсукцинимид и 2-фталимид-3-метилсукцинимид су такође седативи и антиконвулзиви<sup>3</sup>. Примери антиконвулзивних својстава и мале токсичности (за мање облике напада) су: N-метил-2-фенил-2-етилсукцинимид и N-метил-2-фенил-3-метилсукцинимид<sup>3</sup>.

Деривати сукцинимида се могу користити у лечењу глаукома<sup>4</sup>, тремора, делимичних тремора удружених са Паркинсоновом болешћу, мултипле склерозе и других церебралних болести<sup>5</sup>. Na-сукцинимид се користи у третману артритиса. Сукцинимиди повећавају антибиотску активност културе *Actinomyces streptomycin*<sup>3</sup>. Алкил-супституисани сукцинимиди и њихови N-супституисани деривати су тестирани на *tuberculum bacillus*<sup>3</sup>. N-изоникотинамид-2-метил-3-додецилсукцинимид је анти-туберкулозна супстанца<sup>3</sup>. N-Халоген и N-хидроксидериват сукцинимида се користе као интермедијери у великом броју реакција за добијање различитих врста лекова<sup>6</sup>.

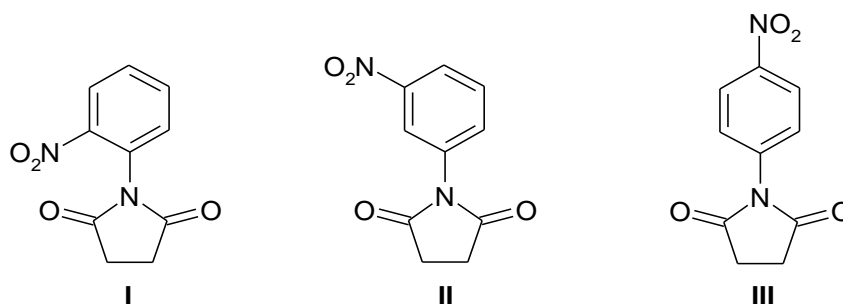


Анализа вибрационих спектра молекула сукцинимиди је показала да молекули поседује  $C_{2v}$  осу симетрије. Даља анализа је утврдила да се јављају две врсте померања изнад равни молекула, и то: савијање и увртање прстена (слика 1.3)<sup>15</sup>.



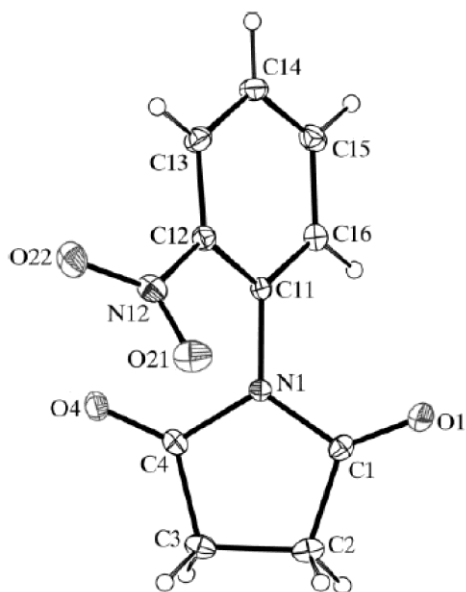
Слика 1.3 Савијање и увртање прстена сукцинимиди

Испитивањем структуре три изомера *N*-(2-, 3- и 4-нитрофенил)-сукцинимиди (слика 1.4), установљено је да се код *орто* и *мета* супституисаних деривата (структуре **I** и **II**), прстен сукцинимиди налази у једној равни, док код *пара* супституисаних деривата (структура **III**), прстен сукцинимиди заузима конформацију полу столице. Угао између сукцинимидног прстена и арилног језгра износи  $57,4^\circ$ ,  $46,0^\circ$ ,  $39,1^\circ$  за изомере **I**, **II** и **III**<sup>16</sup>. Ово је последица стерних, индуктивних и резонанционих ефеката нитро групе, која је присутна у различитим положајима фенилног језгра.

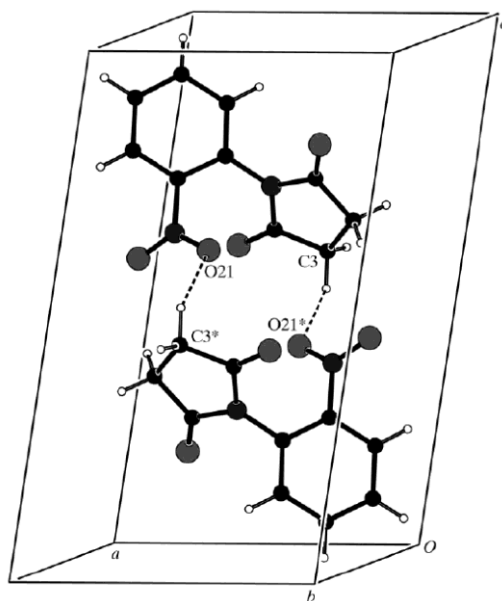


Слика 1.4 *N*-(2-, 3- и 4-нитрофенил)-сукцинимиди

Доминантне интеракције које се јављају код наведених изомера су: C–H-----O и C–H----- $\pi$  (арен) водоничне везе. Треба назначити да се јављају и друге интеракције, што условљава различити просторни распоред сва три изомера. Просторни аранжман *N*-(2-нитрофенил)сукцинимиде приказан је на сликама 1.5 и 1.6<sup>16</sup>, а такође су приказане доминантне интеракције код димерне структуре (слика 6).

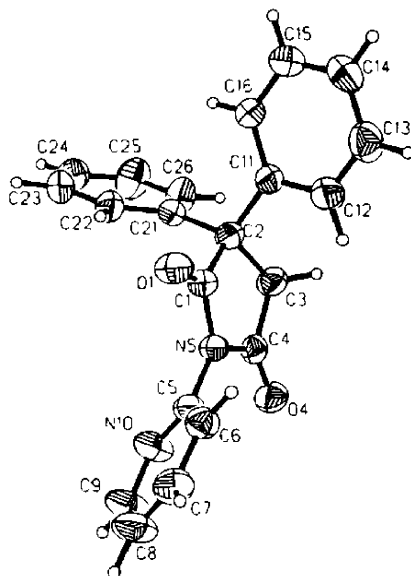


Слика 1.5 Просторни аранжман *N*-(2-нитрофенил)сукцинимиде



Слика 1.6 Просторни аранжман *N*-(2-нитрофенил)сукцинимиде

Испитивањем структуре *N*-(2-пиридил)-3,3-дифенилсукцинимидида X-зрацима, установљено је да прстен сукцинимидида заузима тзв. конформацију отвореног писма, са C2 атомом који се налази изван равни одређене следећим атомима: C1, C3, C4 и N5. Угао између два фенилна језгра је скоро прав и износи 88,8°. Два фенилна језгра нагнута су над сукцинимидни прстен са диедарским углом који износи 89,3° и 74,5°, за сваки прстен посебно. Угао нагиба пиридилног прстена у односу на сукцинимидни износи 57,3° (слика 1.7)<sup>17</sup>.



Слика 1.7 Кристална структура *N*-(2-пиридил)-3,3-дифенилсукцинимидида

### 1.1.2. Физичка својства сукцинимидида

Сукцинимид је бела или безбојна кристалана супстанца температуре топљења 125-126°C. Увођење супституената у положај 1, доводи до смањења температуре топљења. Тако на пример температура топљења *N*-метилсукцинимидида износи 67-69°C. Смањење температуре топљења је узроковано немогућношћу стварања интермолекулских водоничних веза<sup>18</sup>. Сукцинимид се добро раствара у води и етанолу. Хидрофилни карактер деривата сукцинимидида опада са увођењем алкил, односно арил група у прстен, а самим тим долази до повећања липофилног карактера молекула.

### 1.1.3 Хемијска својства сукцинимиди

#### 1.1.3.1. Киселост

Сукцинимиди поседују слаб кисели карактер. У поређењу са хидантоинима имају мању киселост. Киселост сукцинимиди је последица присуства атома водоника, који је везан за електронегативнији атом азота. Наведена N–H група се налази између две електрон-акцепторске карбонилне групе, које својим негативним резонанционим ефектом додатно повећавају киселост сукцинимиди<sup>17</sup> (слика 2). Измерена рКа вредност сукцинимиди у води износи 9,35<sup>3</sup>. Деривати сукцинимиди поседују киселост у интервалу 7-10 у 4% раствору етанола и воде.

Присуство алкил групе у положају С-2 молекула сукцинимиди не утиче значајно на повећање рКа вредности. Киселост 2-етил-2-метилсукцинимиди (етосукцинимиди) износи 9,38, што указује да присуство алкил- група не доприноси значајном повећању киселости<sup>18</sup>.

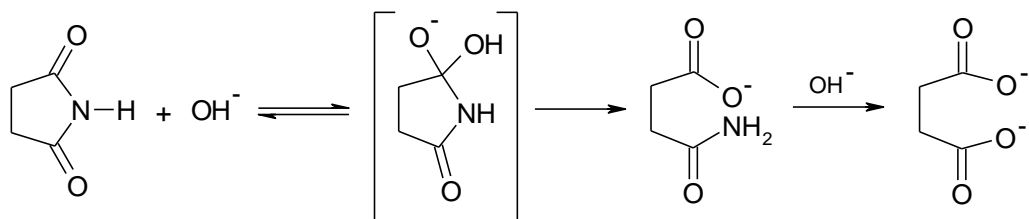
Фенил група у положају 2, код 2-фенилсукцинимиди помера киселост ка нижим вредностима, при чему вредност рКа износи 9,13<sup>18</sup>.

Увођење две фенилне групе у положај 2, додатно повећава киселост сукцинимиди, при чему измерена вредност (4% раствору етанола и воде) рКа износи 8,28. Наведена вредност се односи на 2,2-дифенилсукцинимид<sup>3</sup>. Код 2-бензил-2-фенилсукцинимиди киселост се незнатно повећава и вредност рКа износи 8,40<sup>3</sup>.

Увођење цијано групе у положај 2 код 2-цијано-3-фенилсукцинимиди значајно повећава киселост молекула, и вредност рКа износи 7,62. Најјача киселост деривата сукцинимиди је измерена код 2-цијано-3,3-дифенилсукцинимиди, чија вредност износи рКа = 5,18<sup>3</sup>.

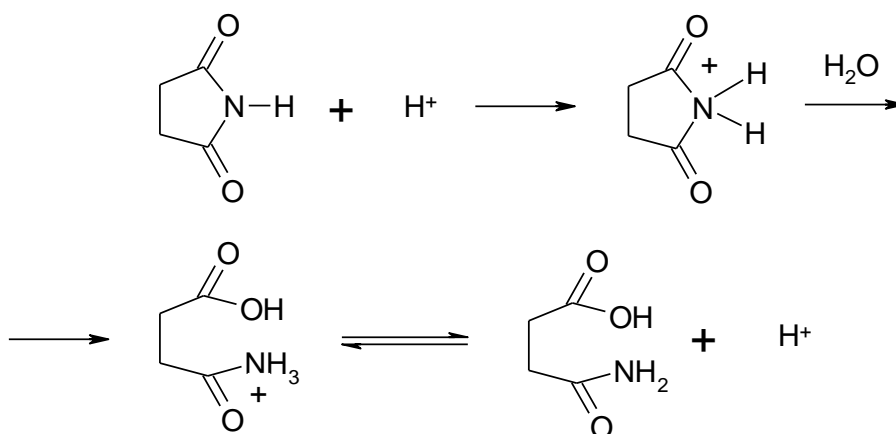
#### 1.1.3.2. Хидролиза

Реакција хидролизе деривата сукцинимиди одвија се помоћу слабих база нпр. Ва(ОН)<sub>2</sub>, Са(ОН)<sub>2</sub> или РbО у воденом раствору на повишеној температури, при чему се добијају одговарајуће соли полуамида сукцинске киселине. Хидролиза полуамида може се продужити наведеним базама, при чему се добијају одговарајуће соли двобазне сукцинске киселине (слика 1.8)<sup>3</sup>.



Слика 1.8 Базна хидролиза сукцинимида

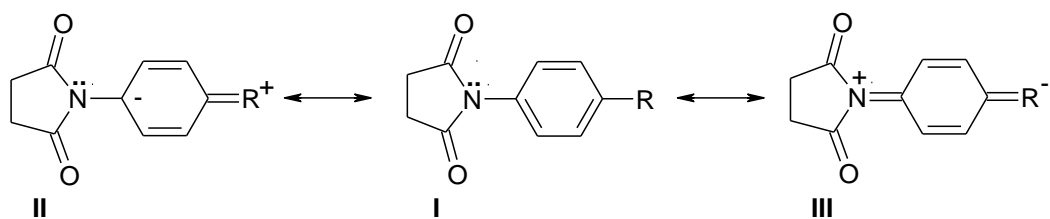
Кисела хидролиза сукцинимида обухвата реакцију поменутог молекула са воденим раствором јаких киселина, при чему настаје коњугована киселина. Друга фаза реакције је спора фаза и представља адицију молекула воде на угљеников атом карбонилне групе. Елиминацијом протона се добија полуамид сукцинске (ћилибарне) киселине (слика 1.9)<sup>3</sup>.



Слика 1.9 Кисела хидролиза сукцинимида

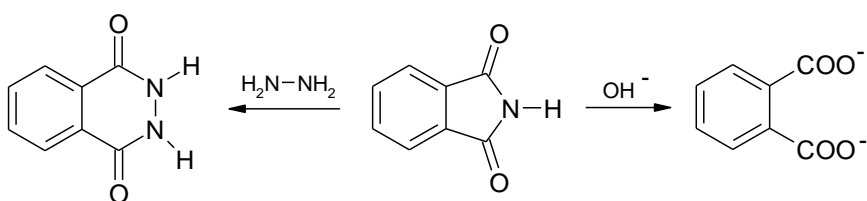
Замена водониковог атома фенилном групом на атому азота код сукцинимида, настаје N-фенилсукцинимид. Наведена супституција изазива повећање брзине отварања прстена у реакцији базне хидролизе. Узрок повећања брзине базне хидролизе је електрон-акцепторски ефекат фенилне групе која смањује стабилност прстена имида, услед чега углавном долази до коњугације електронског пара са атома азота са фенилним језгром. N-фенилсукцинимиди се могу представити као резонанциони хибриди следећих граничних структура (слика 1.10), при чему треба назначити да електрон-акцепторски супституенти фаворизују структуру **III**, а електрон-донорски супституенти структуру **II**<sup>3</sup>.





Слика 1.10 Резонанционе структуре N-фенилсукцинимида

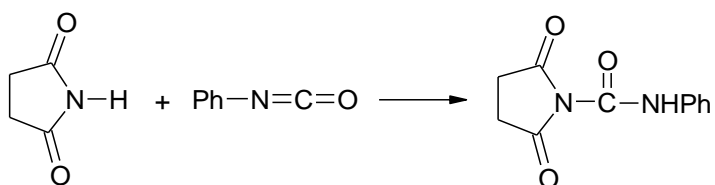
Базном хидролизом фталимида настаје одговарајућа со орто-фталне киселине (слика 1.11). Реакција фталимида са хидразином даје одговарајући хидразид (слика 1.11)<sup>19</sup>.



Слика 1.11. Базна хидролиза фталимида и реакција са фенилхидразином

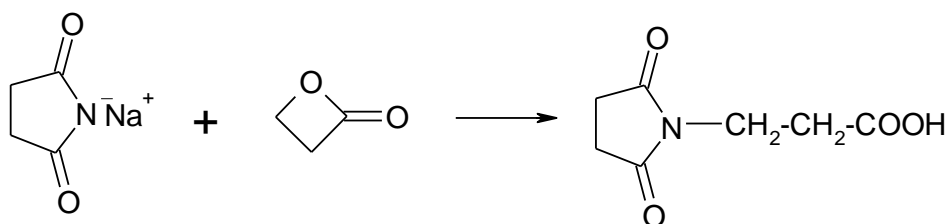
### 1.1.3.3. Реакције на атому азота

Реакција сукцинимида са фенилизоцијанатом у присуству толуена, даје као производ 1-сукцинил-3-фенилуреу (слика 1.12)<sup>3</sup>.



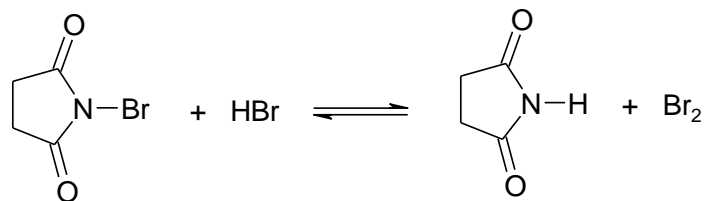
Слика 1.12 Реакција сукцинимида са фенилизоцијанатом

Натријум-сукцинимид може да реагује са  $\beta$ -пропиолактоном, при чему отвара лактонски прстен дајући као производ 3-сукцинимидопропанску киселину<sup>3</sup>.



Слика 1.13 Реакција натријум-сукцинимида са  $\beta$ -пропиолактоном

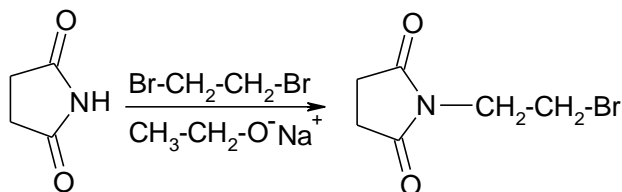
*N*-бромсукцинимид је константан извор брома у реакцији са бромоводоничном киселином (слика 1.14)<sup>13</sup>.



Слика 1.14 Реакција *N*-бромсукцинимида са бромоводоничном киселином

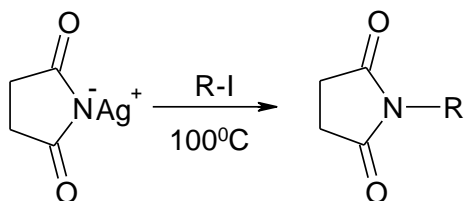
Сребрне соли сукцинимида, такође бакарне и живине соли, могу се лако добити када се сукцинимид загрева са одговарајућим металним оксидима или хидроксидима. Метални ацетати се могу користити за прављење наведених соли. Тако на пример живине соли сукцинимида могу настати третирањем сукцинимида са алкохолним раствором живиног ацетата<sup>3</sup>.

Сукцинимид може да реагује са 1,2-диброметаном у присуству натријум-етоксида, при чему настаје *N*-2-бромоетил дериват сукцинимида (слика 1.15). Триметиленбромид даје *N*-3-бромопропил дериват<sup>3</sup>.



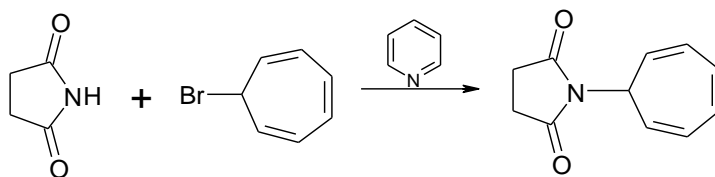
Слика 1.15 Реакција сукцинимида са 1,2-диброметаном

Сребро-сукцинимид реагује споро са етил-јодидом у хлороформу при чему настаје 2-етоксипирол и мала количина *N*-етилсукцинимида. Сребро-сукцинимид када се загрева са алкил-јодидом на 100 °C, даје као производат *N*-алкилсукцинимид (слика 1.16)<sup>3</sup>.



Слика 1.16 Реакција сребро-сукцинимида са алкил-јодидом

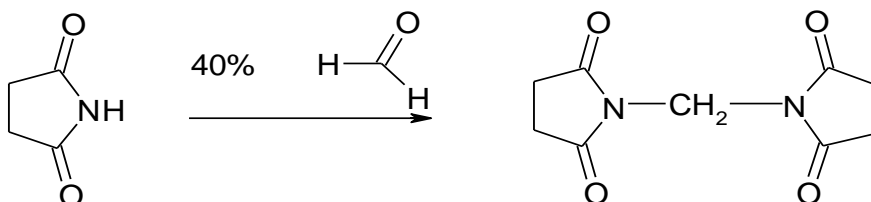
Тропил-сукцинимид настаје у великом приносу када се сукцинимид третира са тропил-бромидом у пиридину (слика 1.17)<sup>3</sup>.



Слика 1.17 Реакција сукцинимида са тропил-бромидом

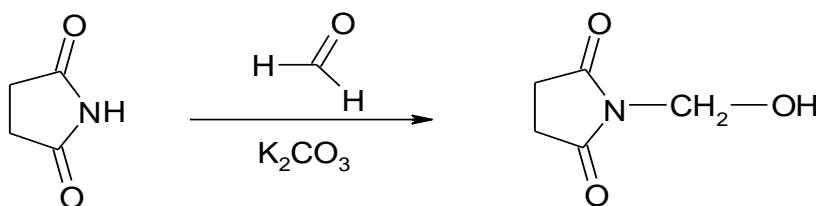
*N*-изобутилсукцинимид се добија реакцијом сукцинимида и 2-метилпропанала<sup>3</sup>.

Сукцинимид такође реагује са 40% раствором формалдехида на температури од 150-160°C, при чему настаје као производ *N,N*-метилендисукцинимид (слика 1.18)<sup>3</sup>.



Слика 1.18 Реакција сукцинимида са 40% раствором формаледхида

Сукцинимид у присуству калијум-карбоната, у кључалом формалдехиду, даје *N*-хидроксиметилсукцинимид (слика 1.19)<sup>3</sup>.

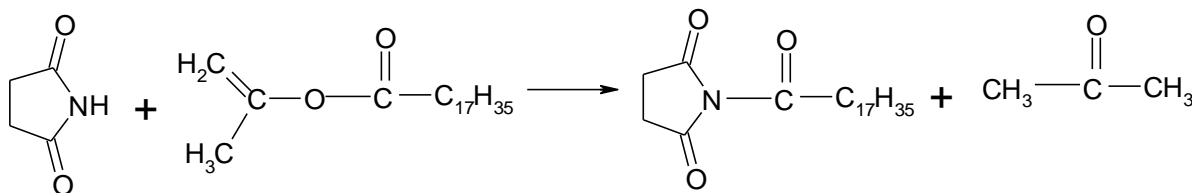


Слика 1.19 Реакција сукцинимида са формалдехидом

Сукцинимид реагује у једномоларном односу са формалдехидом и једним од примарних ариламина дајући *N*-ариламинометилсукцинимид.

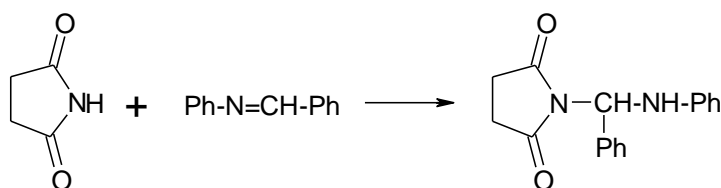
Реакција сукцинимида са алифатичним аминима користи двомоларани однос поменутог једињења, такође и формалдехида, при чему настаје бис(сукцинимидо)алкиламин<sup>3</sup>. Кондензација сукцинимида са *N,N*-диетиламиноетанолом даје *N*-(2-диетиламиноетил)сукцинимид<sup>3</sup>.

Сукцинимиди подлежу реакцији ацетиловања загревањем са анхидридом сирћетне киселине. Реакциона смеша сукцинимидом и изопропенил-стеарата, катализована киселином, доводи до елиминације ацетона, ако температура реакционе смеше прелази 150-175°C и даје велики принос *N*-стеароилсукцинимидом (слика 1.20)<sup>3</sup>.



Слика 1.20 Реакција сукцинимидом са изопропенил-стеаратом

Сукцинимиди реагују и са *N*-бензилидинанилином при чему као производ настаје *N*-( $\alpha$ -анилинобензил)сукцинимид (слика 1.21)<sup>3</sup>.

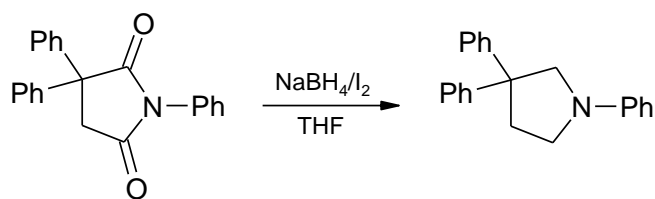


Слика 1.21 Реакција сукцинимидом са *N*-бензилидинанилоном

Сукцинимиди могу да реагују са HOCl и HOBr, дајући *N*-хлоро- и *N*-бромосукцинимиде. *N*-Хлоросукцинимид се такође може добити у реакцији сукцинимидом са калцијум-оксихлоридом у сирћетној киселини<sup>3</sup>. *N*-бромосукцинимид може се добити реакцијом сукцинимидом са *N*-бromoацетамидом. Сребро-сукцинимид реагује са јодом у ацетону, дајући *N*-јодосукцинимид<sup>3</sup>.

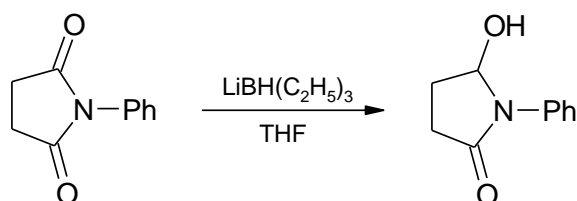
#### 1.1.3.4. Реакције редукције

Редукција карбонилних група *N*-фенил-2,2-дифенилсукцинимидом се одвија под дејством натријум-борхидрида, уз присуство јода, у растварачу тетраhydroфурану, при чему настаје производ 1,3,3-трифенилпиролидин (слика 1.22)<sup>20</sup>.



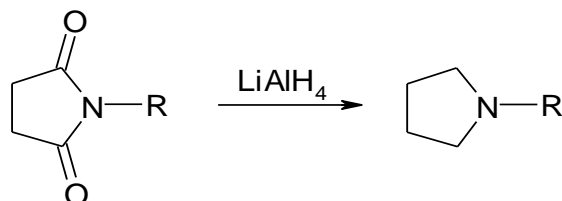
Слика 1.22 Редукција *N*-фенил-2,2-дифенилсукцинимида

Реакцијом *N*-фенилсукцинимида са литијум-триетилборхидридом у растварачу ТХФ, као продукт настаје 5-хидрокси-*N*-фенилсукцинимид. Температура одвијања назначене реакције износи  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  у присуству инертног гаса аргона (слика 1.23)<sup>21</sup>.



Слика 1.23 Редукција *N*-фенилсукцинимида

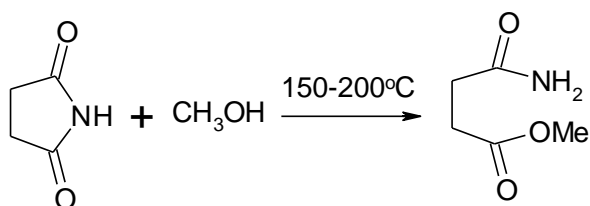
Неки прости *N*-алкил-супституисани сукцинимиди могу бити редуковани са литијум-алуминијумхидридом при чему настају *N*-алкил деривати пиролидина (слика 1.24)<sup>3</sup>.



Слика 1.24 Редукција *N*-алкилсукцинимида

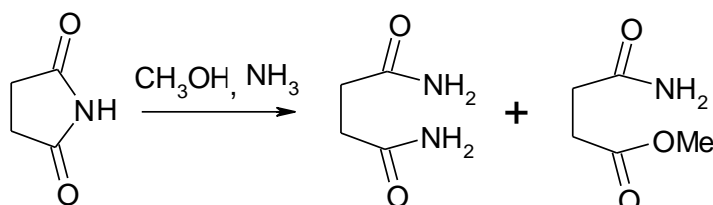
### 1.1.3.5. Реакције сукцинимида са алкохолима, амонијаком и аминима

Сукцинимиди могу реаговати са метанолом, али под повишеним притиском у температурном опсегу  $150\text{-}200\text{ }^{\circ}\text{C}$ , при чему настаје метил-сукцинамат (слика 1.25)<sup>3</sup>.



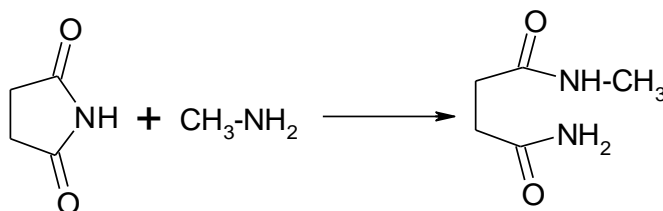
Слика 1.25 Реакција сукцинимида са алкохолима

У раствору амонијака у метанолу, сукцинимид реагује дајући незнате количине метил-сукцинамата. Главни производ дате реакције је сукцинамид, што је последица веће нуклеофилности амонијака у односу на метанол (слика 1.26)<sup>3</sup>. Сукцинамид се такође добија када се сукцинимид третира са амонијаком у температурном опсегу 100-200°C<sup>3</sup>.



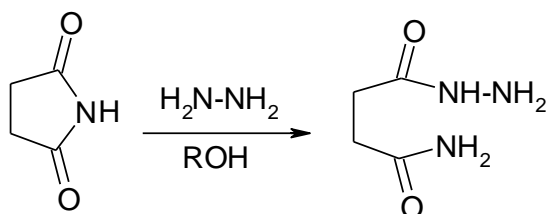
Слика 1.26 Реакција сукцинимида и раствора амонијака и метанола

Сукцинимид такође реагује са воденим раствором метиламина, при чему настаје N-метилсукцинамид (слика 1.27)<sup>3</sup>.

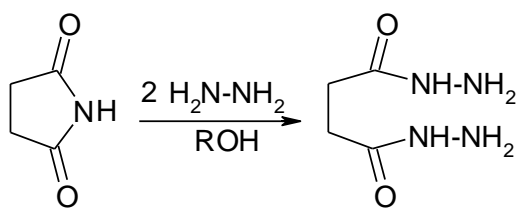


Слика 1.27 Реакција сукцинимида са метиламином

Сукцинимид реагује са хидразин-хидратом у молском односу 1:1 у хладном раствору алкохола, при чему настаје монохидразид сукцинске киселине (слика 1.28). Када међусобно реагују у молском односу 1:2, у раствору алкохола на температури кључања реакционе смеше, настаје дихидразид (слика 1.29)<sup>3</sup>.



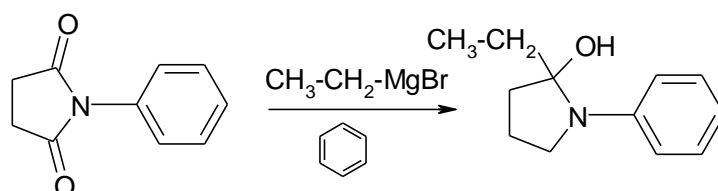
Слика 1.28 Реакција сукцинимида са хидразином у алкохолу



Слика 1.29 Реакција сукцинимида са хидразином у алкохолу

### 1.1.3.6. Реакције супституције на угљениковим атомима сукцинимида

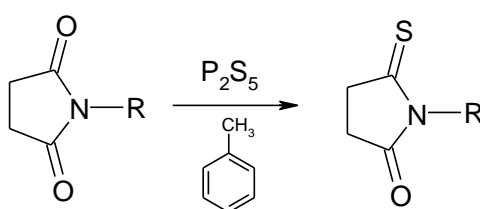
*N*-Фенилсукцинимид у бензену реагује са етилмагнезијум-бромидом у етру, при чему као продукт настаје 2-етил-2-хидрокси-1-фенилпиролидин (слика 1.30)<sup>3</sup>.



Слика 1.30 Реакција *N*-Фенилсукцинимид са етилмагнезијум-бромидом

*N*-метилсукцинимид може реаговати са етил-магнезијум-бромидом при чему настаје *N*-метилсукцинамаат<sup>3</sup>.

*N*-Алkil или *N*-арилсукцинимиди реагују са  $P_2S_5$  у толуену или ксилену дајући као производ *N*-алkil и *N*-арилтиосукцинимид (слика 1.31)<sup>3</sup>.



Слика 1.31 Реакција *N*-алkil или *N*-арилсукцинимида са  $P_2S_5$  у толуену

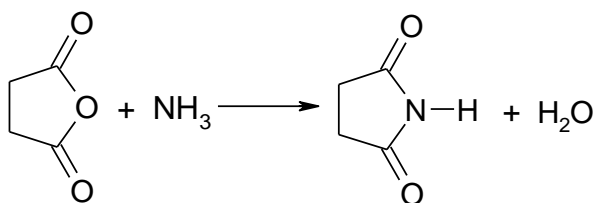
### 1.1.3.7. Метало-органски комплекси сукцинимида

Сукцинимиди могу да граде приличан број метало-органских једињења. Утицај каустичних алкалија на раствор сукцинимида и бакар ацетата или хлорида у смеси воде и алкохола даје серију комплексних молекула формуле  $(C_4H_4NO_2)_4CuM \cdot nH_2O$ , где је  $M = Li, Na, K, Rb$  или  $Cs$ , а  $n = 1,2,4,6$ , при чему  $n$  зависи од  $M$ .

Сукцинимиди такође дају црвенкасто браон баријум-бакарни комплекс облика  $\text{BaCu}(\text{C}_4\text{H}_4\text{NO}_2)_4$ . Сукцинимиди такође могу да дају златно-жут комплекс  $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_3\text{NHgK}$ , са калијум-хидроксидом и жива-ацетатом. Даљи третаман са  $\text{KOH}$  и жива-ацетатом даје зелено једињење  $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4\text{NHg}_2\text{K}$ , које је стабилно у сувим условима, а подлеже деградацији у присуству влаге<sup>3</sup>.

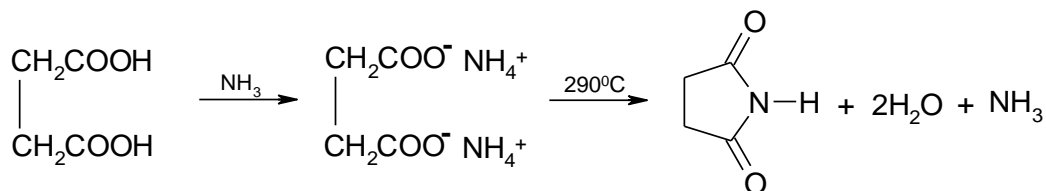
#### 1.1.4. Синтеза молекула сукцинимида

Сукцинимиди су циклични имиди и добијају се реакцијом анхидрида ћилибарне (сукцинске) киселине и амонијака (слика 1.32)<sup>1</sup>.



Слика 1.32 Реакција добијања сукцинимида

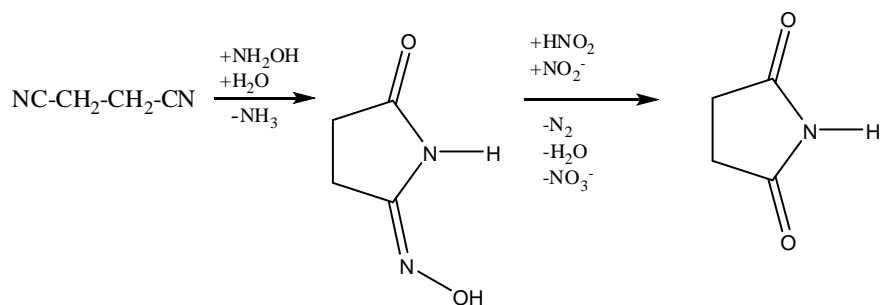
Могу се такође добити дејством хлорида, естара и самих киселина са амонијаком (слика 1.33)<sup>19</sup>.



Слика 1.33 Добијање сукцинимида из ћилибарне (сукцинске) киселине

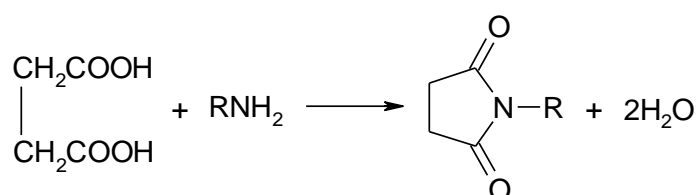
Такође се могу добити дејством хидроксиламина у воденом раствору алкохола на сукцинонитрил при чему настаје 5-хидроксиимино-2-пиролидон. Даљим третирањем добијеног једињења са натријум-нитритом у киселом воденом раствору добијамо сукцинимид (слика 1.34)<sup>3</sup>.



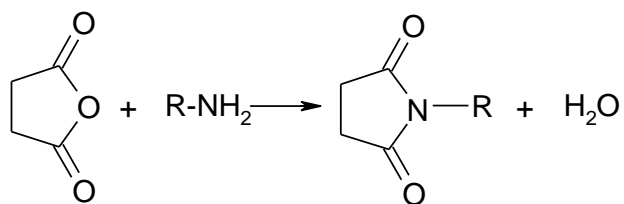


Слика 1.34 Добијање сукцинимида из сукцидонитрила

*N*-алкил и *N*-арил деривати сукцинимида могу се добити реакцијом ђилибарне (сукцинске) киселине са примарним аминима (слике 1.35 и 1.36)<sup>19</sup>.

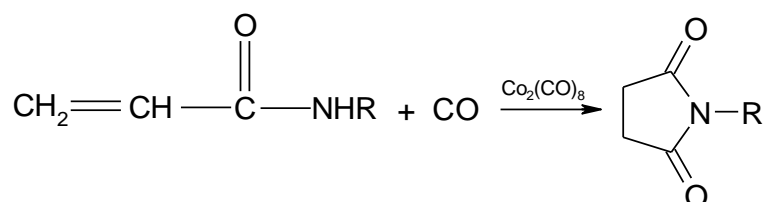


Слика 1.35 Добијање *N*-алкил и *N*-арил деривата сукцинимида из ђилибарне киселине



Слика 1.36 Добијање *N*-алкил и *N*-арил деривата сукцинимида из анхидрида ђилибарне киселине

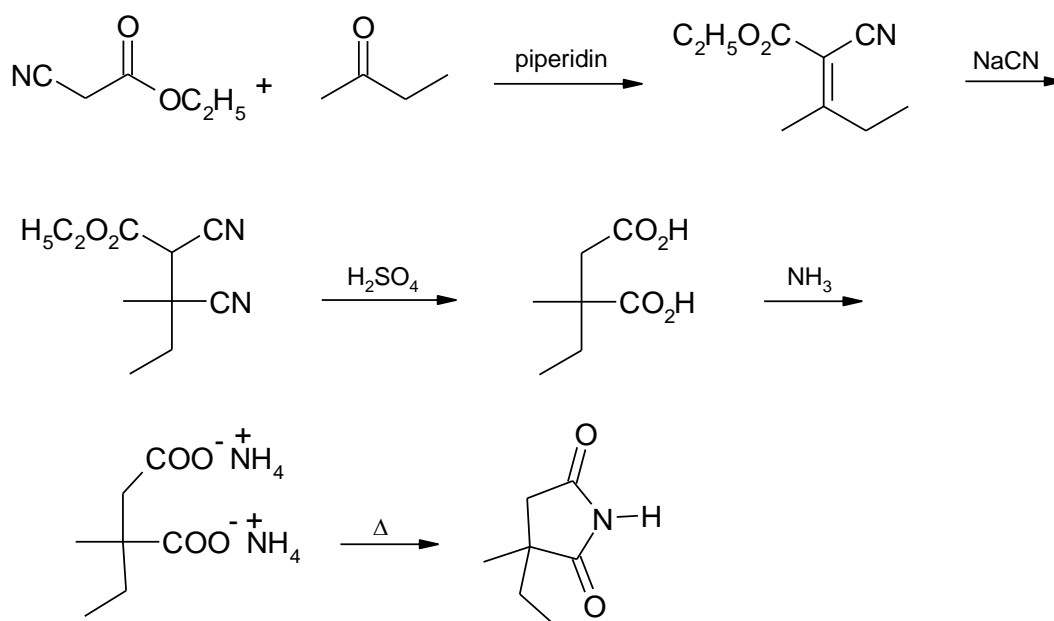
*N*-алкил и *N*-арил деривати се такође могу добити реакцијом амида акрилне киселине и угљен(II)оксида у присуству  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  као катализатора (слика 1.37)<sup>22</sup>.



Слика 1.37 Добијање *N*-алкил и *N*-арил деривати сукцинимида из амида акрилне киселине

### 1.1.4.1. Синтеза деривата сукцинимиде са антиконвулзивним својствима

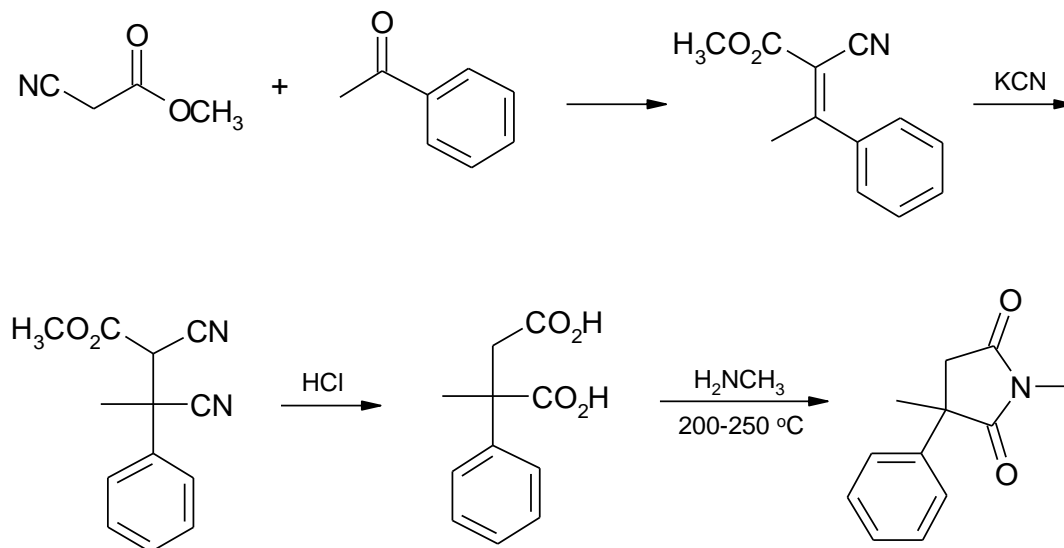
Синтеза **етосукцинимиде** (заронтина) одвија се у неколико фаза. Прва фаза реакције обухвата реакцију кондензације између етил-цијаноацетата и 2-бутанона, при чему као производ реакције настаје етил-2-цијано-3-метил-2-пентеноат. Наведена реакција кондензације кетона са цијано-естрима детљано је проучена од стране Копеа (Cope) и сарадника<sup>23</sup>. Друга фаза реакције подразумева увођење цијано групе у положај 3, при чему као производ настаје етил-2,3-дицијано-3-метилпентаноат. Наредна фаза реакције подразумева хидролизу нитрилних група, при чему као производ хидролизе настаје 2-етил-2-метилћилибарана киселина. Завршна фаза реакције подразумева увођење амонијака и стварање диамонијумове соли ћилибарне (сукцинске) киселине, која се на повишеној температури преводи у 2-етил-2-метилсукцинимид, односно етосукцинимид (слика 1.38)<sup>24</sup>.



Слика 1.38 Синтеза етосукцинимиде

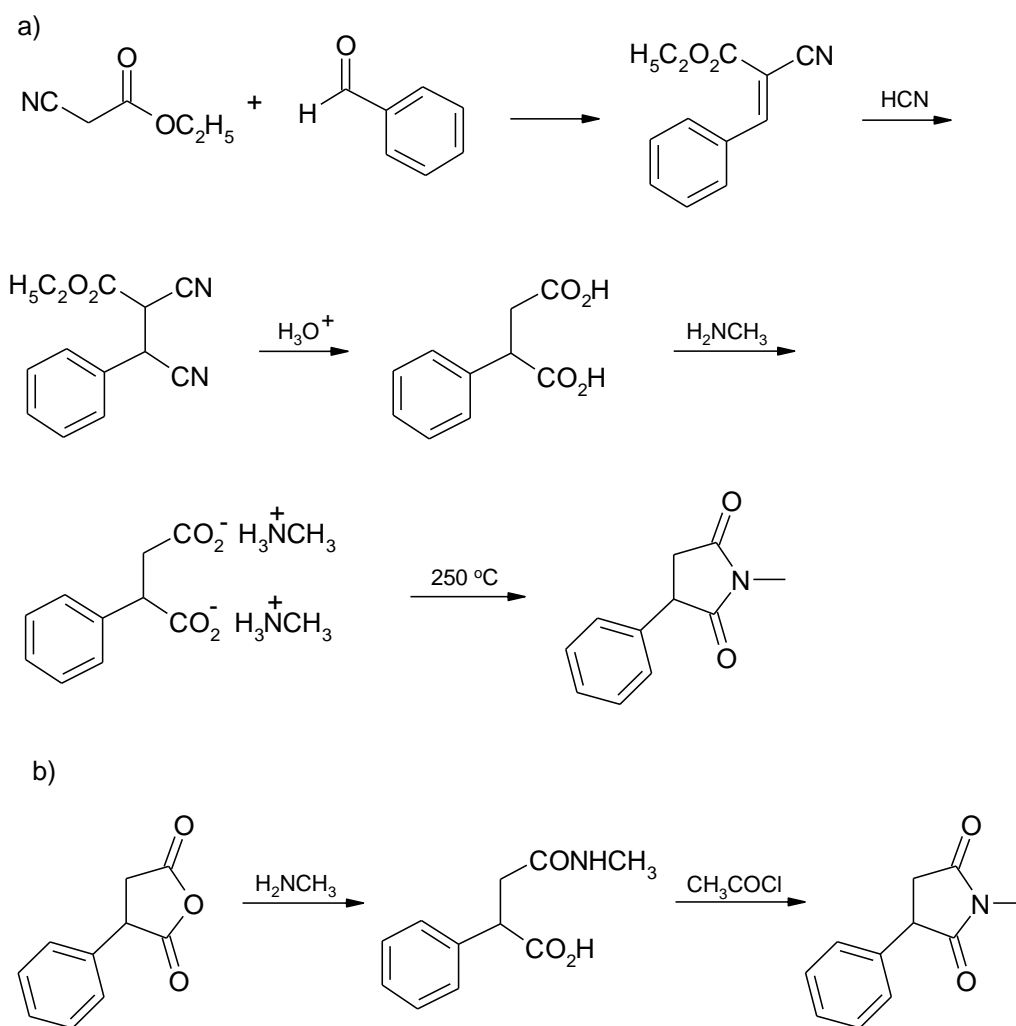
Синтеза **метосукцинимиде** (целонтина) се одвија на сличан начин као и синтеза етосукцинимиде. Прва фаза реакције подразумева реакцију кондензације метил-цијаноацетата и ацетофенона, при чему као производ наведене реакције настаје метил-2-цијано-3-фенил-3-метил-2-пропеноат. Друга фаза реакције обухвата увођење цијано групе и настајање метил-2,3-дицијано-3-фенил-3-

метилпропеноата. Наредна фаза реакције подразумева хидролизу нитрилног деривата и стварање 2-фенил-2-метилћилибарне киселине. Завршна реакција подразумева увођење метиламина, при чему на повишеној температури долази до стварања цикличног имида, односно молекула N-метил-2-фенил-2-метилсукцинимид (метосукцимида) (слика 1.39)<sup>25,26</sup>.



Слика 1.39 Синтеза метосукцинимид

Синтеза **фенсукцинимид** (милонтина) одвија се по истом принципу као и предходне две синтезе, при чему је наведен и други начин добијања поменутог једињења. Други начин добијања фенсукцинимид подразумева прве три фазе које су потпуно исте, са том разликом што се четврта фаза реакције одвија преко стварања анхидрида 2-фенилћилибарне киселине. Наредна фаза подразумева увођење метиламина и настајање N-метиламид-2-фенилћилибарне киселине. Крајња фаза реакције подразумева затварање прстена помоћу ацетил-хлорида и настајање N-метил-2-фенилсукцинимид (слика 1.40)<sup>25,26</sup>.



Слика 1.40 Синтеза фенсукцинимида

## 1.2. Корелација структуре и активности биолошки активних органских молекула

Систематизација експерименталних резултата у хемији подразумева њихово сумирање и анализу. Анализа података је обухватала њихово међусобно упоређивање и корелацију са одређеним емпиријским зависностима. Увођењем математичких релација успостављена је могућност предвиђања одређених карактеристика молекула. Наведени приступ експерименталним подацима у хемији назван је корелациона анализа<sup>27,28</sup>. У почетку корелациона анализа углавном је проучавала брзину хемијских реакција, односно реактивности органских молекула. Корелациона анализа је временом постала саставни део теоријске хемије, тако да данас назначени појам обухвата сваку математичку зависност која повезује различите карактеристике и својства молекула.

Корелациона анализа почиње да се користи почетком тридесетих година прошлог века када Хамет (Hammett) објављује прве резултате квантитативне корелације структуре и реактивности органских молекула<sup>29,30</sup>. Једначина коју је извео са свим модификацијам које су касније уследиле као последица специфичности изучаваних система, представља основу за успостављање квантитативне везе између структуре и реактивности органских молекула. Објашњење интермолекулских интеракција електронског или стерног типа, а посебно начина на који супституенти утичу на брзину хемијске реакције или положај равнотеже, као и проучавање реакционог механизма уз примену других физичко-хемијских метода, два су основна типа примене Хаметове једначине и њених модификација.

Године 1950 Ханч<sup>31-36</sup> (Hansch) уводи у употребу хидрофобни параметар и користи статистичку методу регресионе анализе да успостави корелацију између биолошких и физичких својстава молекула. Од тог времена научници су успоставили велики број математичких модела за успостављање везе између биолошких и физичких својстава молекула.

Математичке методе која се примењује за описивање везе између биолошких и физичко-хемијских својстава молекула називају се Quantitative Structure-Activity Relationship или скраћено QSAR. Циљ наведених метода (QSAR) је успостављање везе између биолошке активности и физичко-хемијских својстава везаних за одређену групу сродних молекула.

Биолошка активност молекула може се приказати на основу једноставне функционалне зависности:

$$\text{биолошка активност} = f(\text{физичко-хемијска својства})$$

Биолошка активност лека може се изразити мерењем следећих величина: с-концентрација лека у организму,  $K_i$ - константа јонизације,  $ED_{50}$ -ефективна доза лека која изазива жељено дејство у 50% случајева,  $LD_{50}$ - смртоносна доза лека који изазива смртни исход у 50% случајева,  $IC_{50}$ -афинитет везивања, итд.

Физичко-хемијска својства се могу уопштено класификовати у три групе:

-електронска својства (Хаметове (Hammett) константе ( $\sigma$ ,  $\sigma^-$ ,  $\sigma^+$ ), константе јонизације  $pK_a$ , хемијска померања ( $^{13}C$ ,  $^1H$ )  $\delta$ , Тафтове (Taft) поларне константе ( $\sigma^*$ ,  $\sigma_I$ ))

-стерни утицаји (моларна запремина, Тафтов (Taft) стерни параметар)  
-липофилност/хидрофобност (партициони коефицијент  $\log P$ , константа супституента  $\pi$ , дистрибуциони коефицијент  $\log D$ , коефицијент солубилности  $\log S$ ).

Биолошка активност лека може се приказати као функција липофилности, електронских и стерних ефеката следећом математичком зависношћу:

$$\text{биолошка активност} = b' \cdot (\log P)^2 + b \cdot \log P + a \cdot \sigma + c \cdot E_s + d \quad 1.1$$

где је  $\log P$  подеони коефицијент у систему октанол-вода,  $\sigma$  – електронски параметар,  $E_s$  – стерни параметар,  $a, b, b', c, d$  – регресионе константе.

Предности примене QSAR техника су следеће:

-квантификовањем се омогућава лакше разумевање утицаја структуре на биолошку активност молекула, која често није очигледна када се посматрају добијени експериментални подаци;

-постоји могућност предвиђања синтезе нових аналогних биолошки активних супстанци. Примењује се интерполација, док се са екстраполацијом ван опсега добијених експерименталних података мора бити обазрив;

-омогућава се разумевање интеракције биолошки активне супстанце и рецептора.

Резултати добијени неком од QSAR техника се интерпретирају у складу са фундаменталним знањима о својствима дате групе органских једињења.

Недостаци QSAR техника су:

-могу се добити корелације које нису веродостојне, јер су биолошки подаци по својој природи веома подложни експерименталним грешкама.

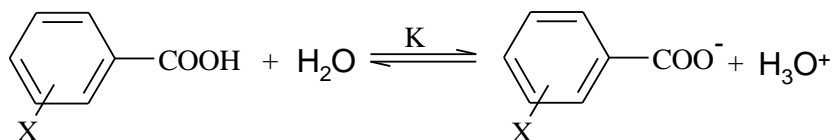
-број експерименталних података је често мањи него што математичке (статистичке) методе захтевају. Као последицу тога многи резултати добијени неком од QSAR техника се не могу примењивати за поуздано предвиђање једињења са најбољом физиолошком активношћу.

-различити физичко-хемијски параметри се делимично преклапају у описивању одређеног својства супстанце. На основу тога користе се само њихове комбинације које имају мало преклапање.

### 1.2.1. Утицај електронских ефеката на биолошку активност

Електронски ефекти супституената су прво разматрани у оквиру утицаја различитих супституената на реактивност ароматских молекула.

Модел реакција коју је Хамет<sup>29,30</sup> (Hammett) предложио је дисоцијација бензоеве киселине у води на температури од 25 °С:



Слика 1.41 Дисоцијација бензоеве киселине у води

Наведена реакција указује на који начин електронски ефекти супституената (X) утичу на положај равнотеже и на киселост дате киселине. Електрон-акцепторски супституенти повећавају вредност константе равнотеже  $K_a$ , зато што стабилишу карбоксилатни анјон. Електрон-донорски супституенти дестабилишу карбоксилатни анјон, а сами тим смањују вредност константе равнотеже, односно смањују киселост бензоеве киселине.

Електронска својства се могу квантификовати преко константи дисоцијације  $K_a$ :

$$\begin{aligned} \log K_a (\text{супституисана киселина}) - \log K_a (\text{несупституисана киселина}) &= \\ \log K_a (RX) - \log K_a (RH) &= \\ \log (K_a (RX) / K_a (RH)) &= \sigma \end{aligned} \quad 1.2$$

где је:  $\sigma$  - константа супституента.

Вредност константе супституента ( $\sigma$ ) зависи од врсте и положаја супституента на ароматском прстену (табела 1.1).

Табела 1.1 Вредности константе супституента за различите супституенте и њихове положаје на ароматском прстену

Супституент	$\sigma$		Супституент	$\sigma$	
	m-	p-		m-	p-
O	-0,708	-1,00	F	+0,337	+0,062
OH	+0,121	-0,37	Cl	+0,373	+0,227
OCH <sub>3</sub>	+0,115	-0,268	COOH	+0,355	+0,406
NH <sub>2</sub>	-0,161	-0,660	COCH <sub>3</sub>	+0,376	+0,502
CH <sub>3</sub>	-0,069	-0,170	CF <sub>3</sub>	+0,43	+0,54
(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Si	-0,121	-0,072	NO <sub>2</sub>	+0,710	+0,778
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	+0,060	-0,01	<sup>+</sup> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	+0,88	+0,82
H	0,000	0,000	N <sub>2</sub> <sup>+</sup>	+1,76	+1,91
SH	+0,250	+0,15	SO <sub>2</sub> Ph	+0,61	+0,70

Електрон-акцепторски супституенти повећавају вредност константе равнотеже реакције, па су вредности  $\sigma$  позитивне, док електрон-донорски супституенти имају негативне вредности  $\sigma$ .

Вредност константе супституента  $\sigma$  се може применити на различите реакције ароматских једињења, што је довело до уопштавања Хаметове једначине:

$$\rho \sigma = \log (K_{a(X)} / K_{a(H)}) \quad 1.3$$

Односно, када у реакцији пратимо константу брзине хемијске реакције, претходна једначина има облик:

$$\rho \sigma = \log (k_{a(X)} / k_{a(H)}) \quad 1.4$$

где је:  $\rho$  - реакциона константа,  $\sigma$ - константа супституента,  $K_a$  је константа равнотеже,  $k_a$  - константа брзине хемијске реакције за посматрану реакцију.

Реакциона константа  $\rho$  је мера осетљивости реакције или равнотеже на електронске ефекте супституената. Велике вредност реакционе константе, било позитивне или негативне, указују на значајне промене наелектрисања на централном атому функционалне групе, односно да је утицај супституената велики. Вредност  $\rho$  је позитивна, када у прелазном стању долази до повећања негативног наелектрисања. Реакцију убрзава присуство електрон-акцепторских, а успорава присуство електрон-донорских супституената на ароматском прстену. Вредност  $\rho$  је негативна за реакције код којих се у прелазном стању јавља позитивно наелектрисање, тј. код којих долази до смањења електронске густине на реакционом центру. Реакцију ће убрзавати присуство електрон-донорских, а успоравати присуство електрон-акцепторских супституената на ароматском прстену.

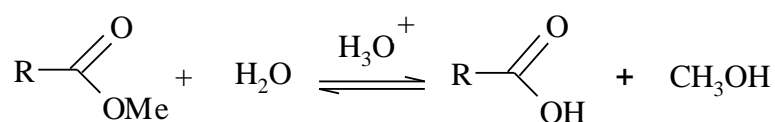
Константе супституената  $\sigma_m$  и  $\sigma_p$  су одређене на основу реакције дисоцијације *m*- и *p*-супституисаних бензоевих киселина у води на 25 °С. Референтни супституент је водоник, и у односу на њега одређује се вредност константи за остале супституенте. Усвојена вредност константе супституента  $\sigma$  за водоник је нула. Константе супституента изражавају укупан електронски ефекат супституента који се манифестује кроз индуктивни и резонанциони ефекат.



На супституенте који се налазе у орто-положају у односу на реакциони центар не може се применити Хаметова једначина. Узрок су стерне сметње које могу делимично или потпуно да онемогуће утицај електронских својстава супституената на реакционом центру. Алифатски системи се такође не могу третирати овом једначином, због појаве слободне ротације око сигма везе, која узрокује читав низ конформационих распореда молекула, а самим тим и потенцијалне стерне ефекте остатка молекула на реакционом центру.

### 1.2.2. Стерни утицаји на биолошку активност

Стерне ефекте супституената квантификовао је Тафт<sup>37-41</sup>, користећи кисело катализовану хидролизу естара:



Слика 1.42 Кисела хидролиза естара

Величина супституента R утиче на брзину реакције тако што омета нуклеофилни напад молекула воде. Повећањем величине супституента вредност константе брзине реакције  $k_a$  се смањује и фаворизује се повратна реакција.

Једначина којом се дефинише Тафтов стерни параметар  $E_S$ , аналогна је Хаметовој једначини:

$$E_S = \log k_{a(\text{RCO}_2\text{CH}_3)} - \log k_{a(\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_3)} = \log(k_{a(\text{RCO}_2\text{CH}_3)} / k_{a(\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_3)}) \quad 1.5$$

где је  $k_a$  константа брзине реакције. Референтни супституент у Тафтовој једначини је метил- група, при чему је вредност наведеног параметра нула. Вредности  $E_S$  за различите супституенте су дате у табели 1.2.

Табела 1.2 Вредности Тафтовог параметра за различите супституенте

R	H	Me	Pr	t-Bu	F	Cl	Br	OH	SH	NO <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH	NH <sub>2</sub>
E <sub>S</sub>	+1,24	0,00	-0,36	-1,54	+0,78	+0,27	+0,08	+0,69	+0,17	-1,28	-2,58	+0,73	+0,63

Параметар E<sub>S</sub> се може примењивати и у проучавањима биолошке активности супстанце. Као пример се може навести хидролиза инхибитора ацетилхолин естеразе. Органофосфати морају хидролизовати да би били физиолошки активни. Степен њихове хидролизе је директно пропорционалан стерном ефекту супституената присутних у молекулу.

Користе се и други стерни параметри, као што су STERIMOL параметар величине и моларна рефракција. Моларна рефракција одражава поларизабилност електронског омотача молекула и дефинише се следећом једначином:

$$R_m = \frac{n^2 - 1}{n^2 + 2} V_m \quad 1.6$$

где је: n - индекс преламања,

V<sub>m</sub> = M / ρ моларна запремина дате супстанце.

### 1.2.3. Утицај липофилности на биолошку активност

Апсорпција и дистрибуција молекула са одређеном физиолошком активношћу, у биолошким системима, зависи од његове липофилности. Липофилност се изражава преко подеоног коефицијента P, који се дефинише као однос концентрације супстанце растворене у два растварача који се делимично или уопште не мешају:

$$P = \frac{[\text{лек}]_{\text{октанол}}}{[\text{лек}]_{\text{вода}}} \quad 1.7$$

Референтни систем за испитивање липофилности представља однос растварача октанола и воде, који представља лабораторијску симулацију биолошке (ћелијске) мембране. Велике вредности подеоног коефицијента указују да је липофилност

датог молекула велика. Молекул који има мале вредности липофилности је хидрофилан. Вредност подеоног коефицијента  $P$  се логаритмује због лакшег манипулисања са малим бројевима.

$$\log P = \log [\text{лек}]_{\text{октанол}} - \log [\text{лек}]_{\text{вода}} \quad 1.8$$

Допринос супституента  $X$  вредности  $\log P$  се дефинише на следећи начин:

$$\pi_x = \log P_{\text{супституисаног } j} - \log P_{\text{полазног } j} = \log (P_{RX} / P_{RH}) \quad 1.9$$

где је:  $\pi_x$  хидрофобни (липофилни) параметар супституента  $X$ .

Вредности хидрофобног параметра за различите супституенте су приказане у табели 1.3:

Табела 1.3 Вредности хидрофобног параметра за различите супституенте

Липофилни супституенти	$\pi_x > 0$	Липофобни супституенти	$\pi_x < 0$
-CH <sub>3</sub>	0,56	-NO <sub>2</sub>	-0,28
-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	1,98	-OH	-0,67
-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1,96	-COOH	-0,32
-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	2,51	-NH <sub>2</sub>	-1,93
-CF <sub>3</sub>	0,88	-CHO	-0,65

Постоји више различитих метода одређивања  $\log P$ , при чему вредност наведеног коефицијента зависи од саме методе мерења. Методе мерења  $\log P$  су следеће:

-класичана метода мућкањем у систему два растварача који се слабо мешају, при чему се после успостављања равнотеже мери концентracија једне или друге фазе. Вредности  $\log P$  одређених овом методом се крећу у опсегу од -2,5 до 4,5.

Основни недостатак ове методе је споро успостављање равнотеже,

-метода колонског генератора,

-хроматографске методе помоћу RP-HPLC (опсег  $\log P$  је од 0 до 6) и RP-TLC (опсег  $\log P$  је од 0 до 12), а у последње време и центрифугалном подеоном хроматографијом.

Наведене методе су индиректне, односно потребно је коришћење референтног једињења са познатом вредношћу  $\log P$ . На основу корелације између теоријских и експериментално одређених вредности одређени су доприноси вредности  $\log P$  за молекулске фрагменте. Тиме је омогућено да се примени својство адитивности. Вредност  $\log P$  неког једињења се може израчунати ако је позната његова

структурна формула. Својство адитивности се нарушава у случају узајамне интеракције супституената и њиховог директног контакта, што је нарочито присутно када су супституенти у орто положају.

Лен (Lein) и сарадници<sup>42</sup> су показали да концентрација лека који изазива жељену активност, различитих једињења зависи од  $\log P$  на следећи начин:

$$\log 1/C = 0,86 (\pm 0,20) \log P - 1,68 (\pm 0,42) \log (\beta 10^{\log P} + 1) - 0,42 (\pm 0,14) \mu + 3,19 (\pm 0,32) \quad 1.10$$

$$n = 18, r^2 = 0,880, s = 0,221, \log P_0 = 2,43 (\pm 0,87)$$

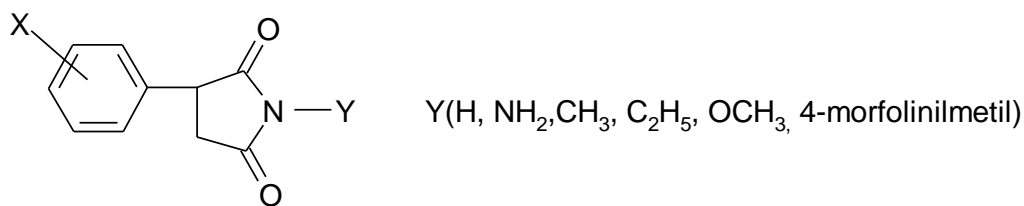
Табела 1.4 Антиконтвулзанти коришћени за извођење једначине (1.10)

Антиконтвулзанти	измерена $\log 1/C$	израчуната $\log 1/C$	одступање	$\log P$	$\mu$
1. триметацион	2,16	2,13	0,02	-0,37	1,74
2. параметацион	2,59	2,58	0,01	0,13	1,69
3. 5-етил-5-фенилхидантоин	3,72	3,67	0,05	1,53	1,74
4. дифенилхидантион	4,40	4,00	0,40	2,47	1,74
5. 5-фенилхидантион	3,05	2,90	0,15	0,53	1,74
6. 3-метил-3-фенилсукцинимид	3,28	3,19	0,09	0,81	1,61
7. барбитал	3,00	3,26	-0,26	0,65	1,13
8. 3-етил-3-фенилсукцинимид	3,54	3,59	-0,05	1,33	1,61
9. 3,3-дифенилсукцинимид	3,74	3,91	-0,17	1,84	1,61
10. 3-фенилсукцинимид	2,77	2,75	0,02	0,29	1,61
11. циклохексанон	2,33	2,57	-0,24	0,81	3,08
12. 2-(2-толил)циклохексанон	3,02	3,18	-0,16	2,99	3,31
13. 2-(4-аминофенил)циклохексанон	3,24	2,83	0,41	1,27	3,31
14. 2-( $\alpha$ -ОН-4-Сл-бензил)циклохексанон	2,95	3,20	-0,25	2,44	3,64
15. 2-(4-Сл-бензил)циклохексанон	3,00	2,90	0,10	3,46	3,31
16. $\alpha$ -циклохексил-4-Сл-бензил алкохол	2,92	2,99	-0,07	4,25	1,67
17. $\alpha$ -циклохексил-4-Вг-бензил алкохол	2,92	2,87	0,05	4,40	1,67
18. фенобарбитал	3,90	4,00	-0,10	1,47	0,87

Лапчевиц (Laršević) и сарадници<sup>43</sup> су показали да антиконтвулзантска активност *N*-супституисаних-2-фенилсукцинимидна, испитивана на мишевима, зависи од хидрофобног (липофилног) параметра  $\pi_x$  супституента X на следећи начин:

$$\log 1/C = 0,92 (\pm 0,36) \pi_x - 0,34 (\pm 0,15) \pi_x^2 + 3,18 (\pm 0,07) \quad 1.11$$

$$n = 15, r^2 = 0,902, s = 0,09, \pi_0 = 1,35$$



Слика 1.43 N-супституисани-2-фенилсукцинимиди

### 1.3. Антиконвулзиви из групе сукцинимида и њихово дејство

Епилепсија је хронично обољење, које је често прогресивног карактера. Напад епилепсије узрокује асинхроно високо-фреквентно пражњење, које започиње локално, при чему се може проширити на остале делове мозга. Парцијални напади захватају локализоване мождане регије и могу да изазову углавном моторне, сензорне или бихејвиоралне реакције. Генерализовани напади захватају цео мозак. Два најчешћа облика епилепсије су: тонично-клонични (гранд мал) и абсансни (петит мал) напади. *Status epilepticus* је стање епилептичког напада који не престаје и може угрозити живот пацијента. Неурохемијска основа наведеног поремећаја није довољно испитана. Она се може приписати повећаној трансмисији ексцитаторних аминокиселина, ослабљеној инхибиторној трансмисији или поремећеним електричним својствима захваћених нервних ћелија. Концентрација глутамата може бити повећана у областима захваћеним епилептичким нападом. Поновљена епилептичка пражњења могу изазвати смрт неурона (ексцитотоксичност)<sup>2</sup>.

**Савремена терапија не отклања узрок болести већ само делује на манифестацију, односно симптоме болести.**

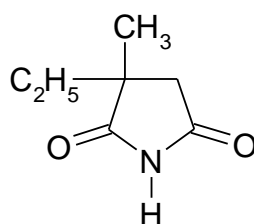
Антиконвулзиви, односно антиепилептици су лекови који се користе у третирању оболелих од епилепсије. У наведену групу спадају лекови који су дуже времена у употреби, као на пример: фенитоин, карбамазепин, валпроат, етосукцинимид, фенобарбитон. Затим ту спадају и бензодиазепини: диазепам, клоназепам и клобазам. У новију групу лекова спадају: вигабатрин, габапентин, ламотригин, фелбамат, тиагабин и топирамат<sup>2</sup>.

Претпоставља се постоје три главна механизма деловања лекова у третирању болести епилепсије:

- Смањивање ексцитабилности ћелијских мембрана, односно блокада волтажно зависних натријумових канала. Њихово блокирајуће деловање показује особину "зависности од употребе" (use-dependence). Другим речима, они блокирају високофреквентна пражњења која се јављају приликом епилептичких напада, а немају дејство на нискофреквентно побуђивање неурона (стање нормалне свести).
- Инхибирање Т-типа калцијумових канала, који су важни за контролу абсансних напада.
- Повећањем синаптичке инхибиције посредством ГАБА ( $\gamma$ -аминобутерна киселина). Дата активност се може постићи путем постсинаптичког деловања ГАБА, инхибирањем ГАБА трансминазе или помоћу медикамената са особинама директних ГАБА-агониста.

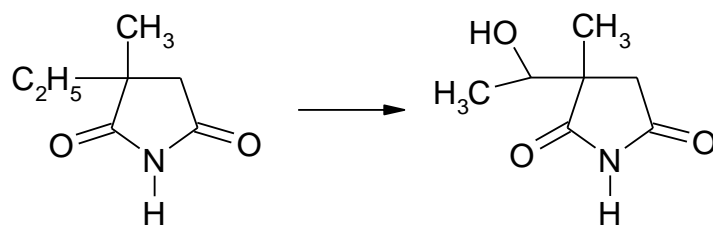
Постоје медикаменти који блокирају глутаматне рецепторе, који су још увек у предклиничким испитивањима. Новији лекови имају неразјашњене механизме деловања<sup>2</sup>.

**Етосукцинимид** (заронтин), односно 2-етил-2-метилсукцинимид (слика 1.44) је антиконвулзивно једињење које се употребљава у третирању абсансних напада, при чему готово да нема учинка на остале типове епилепсије. Механизам деловања се огледа у томе што блокира Т-тип волтажно зависних калцијумових канала код таламусних неурона<sup>44</sup>.



Слика 1.44 Етосукцинимид

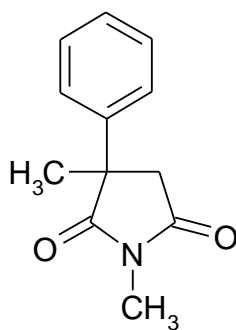
Етосукцинимид се брзо ресорбује, у временском периоду од 3-5 сати. Елиминира се путем метаболизма у виду неактивног диастереоизомера 2-(1-хидроксиетил)-2-метилсукцинимид и 2-хидроксиетил изостера (слика 1.45). Око 20% супстанце се излучи преко урина, а мањи део преко фецеса, у непромењеном облику. Полувреме елиминације износи око 60 часова<sup>45</sup>.



Слика 1.45 Неактивни метаболит 2-(1-хидроксиетил)-2-метилсукцинимид

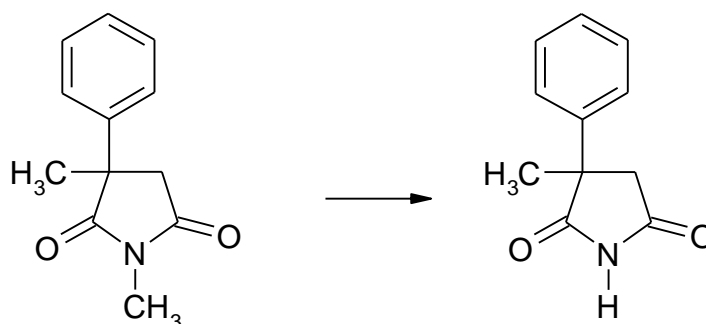
Нежељени ефекти примене етосукцинимиде су бројни и разноврсни. Нежељени ефекти нервног система су следећи: поспаност, главобоља, замор, вртоглавица, атаксија, вртоглавица, мучнина, повраћање итд. Такође могу се јавити и психички поремећаји код пацијената који имају одређене психичке сметње, као на пример: поремећај сна и страх<sup>46</sup>. Битно је напоменути да коришћење наведеног лека може утицати на генетски материјал. Може изазвати дефект плода код трудница. Орална токсичност медикамента ( $LD_{50}$ ) код мишева износи 1530 mg/kg, док је код пацова нешто већа и износи 1820 mg/kg<sup>47</sup>.

**Метосукцинимид** (целонтин), односно *N*-метил-2-фенил-2-метилсукцинимид (слика 1.46) има слично дејство као и етосукцинимид. Користи се за отклањање абсенских напада, мада не делује на тоничко-клоничне нападе. Зато се користи у комбинацији са другим антиконвулзантама, као што су фенитоин или фенобарбитал, који отклањају горе поменуте ковулзије<sup>48</sup>.



Слика 1.46 Метосукцинимид

Метосукцинимид се брзо ресорбује и подлеже реакцији *N*-деметиловања, при чему се преводи у активни метаболит *N*-десметилметосукцинимид (слика 1.47). Мање од 1% супстанце је нађено у урину<sup>45</sup>.

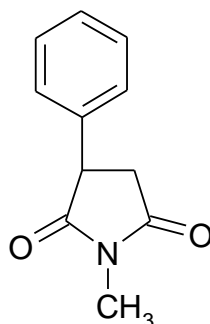


Слика 1.47. Активни метаболит *N*-десметилметосукцинимид

Нежељени ефекти су слични као код етосукцинимид, и такође су разноврсни и бројни. На пример може се јавити мучнина, губитак тежине, анорексија, главобоља, фотофобија, несаница итд. Такође се јављају нежељени ефекти: поспаност, атаксија, нејасне визије и вртоглавица. Јављају се и психички ефекти као последица примене наведеног лека: нестабилност, хипохондрија, агресивност, ментална конфузија, депресија и успореност. Ређе се јављају психозе, суицидно понашање и халуцинације. Примена метосукцинимид изазива велике промене у крви, на пример: еосинофилију, леукопенију, моноцитозу и панцитопенију<sup>46</sup>.

Орална токсичност медикамента ( $LD_{50}$ ) испитивана је на мишевима и износи 900 mg/kg<sup>47</sup>.

**Фенсукцинимид** (милонтин), односно *N*-метил-2-фенилсукцинимид (слика 1.48) као и у предходна два случаја се користи за отклањање абсенских напада и користи се у комбинацији са другим антиконвулзантима. Поседује мању активност у поређењу са етосукцинимидом. Излучује се преко урина и жучи. Може изазвати ружичасто и црвено обојење урина<sup>48</sup>.



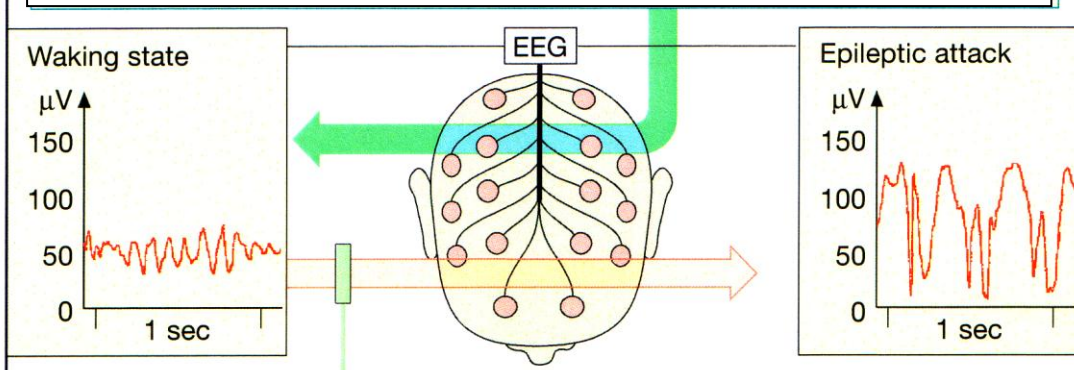
Слика 1.48 Фенсукцинимид

Интерперитонеална токсичност ( $LD_{50}$ ) испитивана је на мишевима и износи 485 mg/kg, док је орална токсичност нешто већа и износи 700 mg/kg<sup>49</sup>.

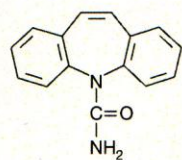


На сликама 1.49 - 1.52 видимо дејство етосукцинимидна на блокирање волтажне зависних калцијумових канала. Други антиконвулзанти, међу којима је фенитоин, делују на повећање инактивације волтажне зависних натријумових и калцијумових канала, при чему спречавају ширење електричне побуде неурона, непрекидном инхибицијом<sup>50</sup>.

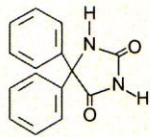
## Лекови коришћени за статус епилептикус



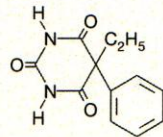
## Drugs used in the prophylaxis of epileptic seizures



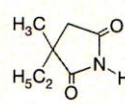
Carbamazepine



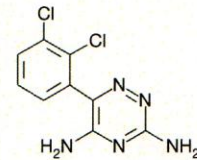
Phenytoin



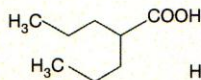
Phenobarbital



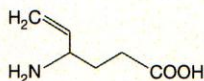
Ethosuximide



Lamotrigine



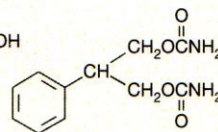
Valproic acid



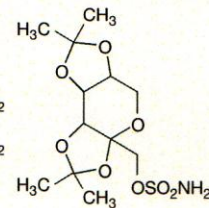
Vigabatrin



Gabapentin


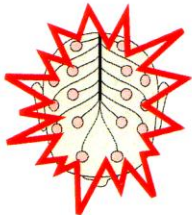


Felbamate

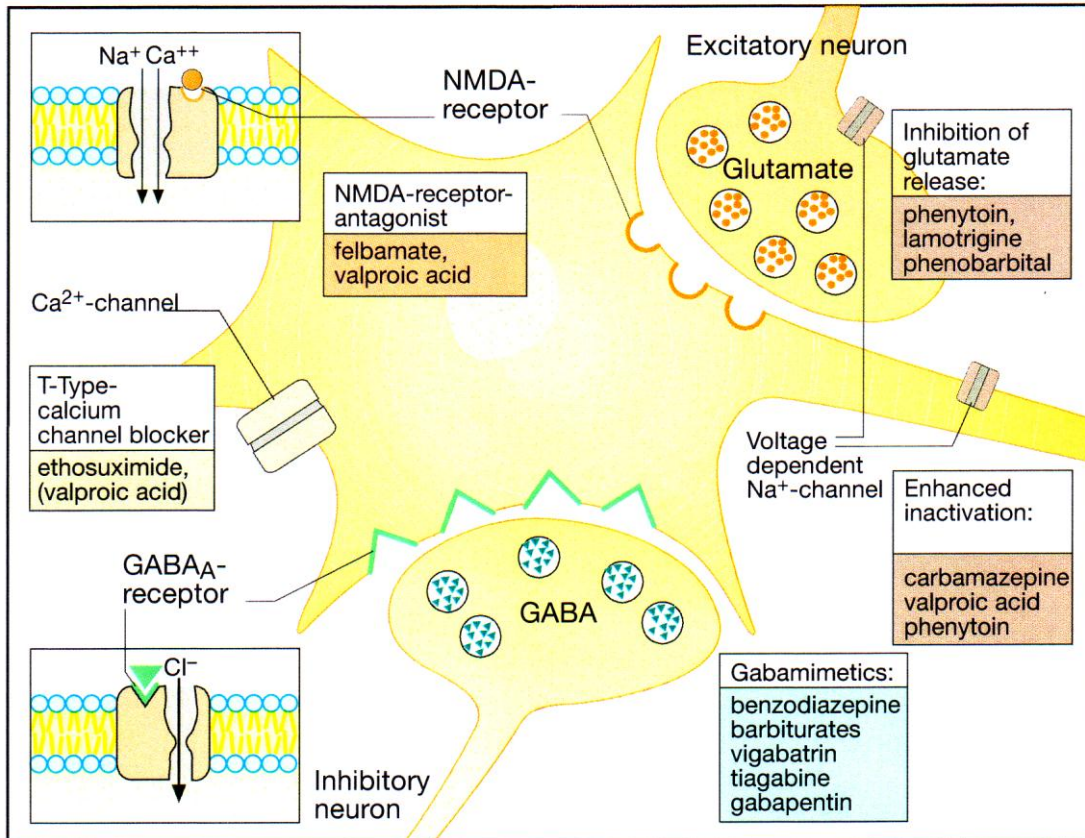


Topiramate

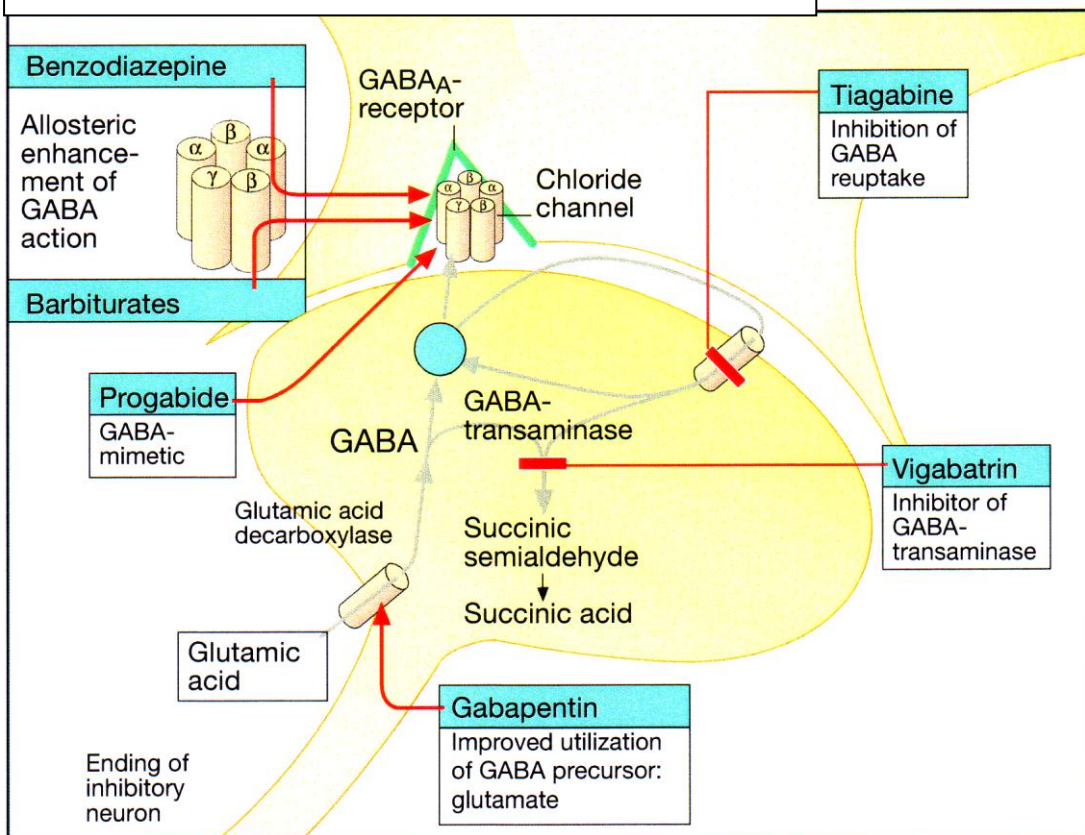
## 1.49 Епилептички напад, EEG, антиепилептици

		I.	II.	III. Choice
Focal seizures 	Simple seizures	Carbamazepine	Valproic acid, Phenytoin, Clobazam	Primidone, Phenobarbital
	Complex or secondarily generalized	+ Lamotrigine or Vigabatrin or Gabapentin		
Generalized attacks 	Tonic-clonic attack (grand mal)	Valproic acid	Carbamazepine, Phenytoin	Lamotrigine, Primidone, Phenobarbital
	Tonic attack	+ Lamotrigine or Vigabatrin or Gabapentin		
	Clonic attack			
	Myoclonic attack			
Absence seizure		Ethosuximide	□□□ alternative — addition + Lamotrigine or Clonazepam	

## 1.50 Индикације антиепилептика



1.51 Дејства антиепилептика на неурон



1.52 Дејство антиепилептика на GABA синапсе

3-Фенил-2,3-диметилсукцинимид и његови *N*-метил деривати такође поседују антиконвулзивна својства. Користе се у третирању лакших облика епилепсије, при чему не изазивају седацију као нежељени ефекат. *N*-етил-2,2-диметилсукцинимид и *N*-пропил-2,3-диметилсукцинимид се такође користе код лакших облика епилепсије.

Велики број арил супституисаних деривата сукцинимиде је тестиран на активност и токсичност. *p*-Ксиллилсукцинимид поседује најповољнију антиконвулзивну активност у датој групи једињења, али знатно мању у односу на милонтин (*N*-метил-2-фенилсукцинимид).

2-Етил-3-метил-3-фенилсукцинимид поседује седативне ефекте, а такође је и антиконвулзив и анестетик. Ди-2-фталимидосукцинимид и 2-фталимидо-3-метилсукцинимид су седативи и антиконвулзиви. *N*-метил-2-фенил-2-етилсукцинимид и *N*-метил-2-фенил-3-метилсукцинимид су примери нетоксичних антиконвулзива, који се примењују код лакших болести.

### **1.3.1. Утицај структуре на физиолошку активност деривата сукцинимиде**

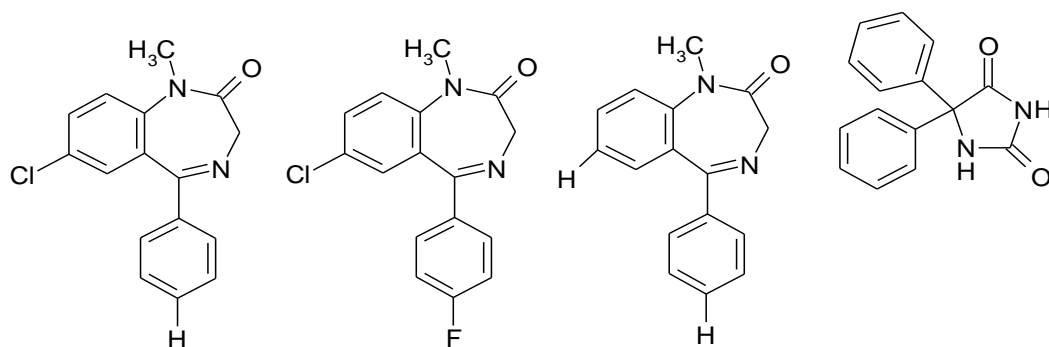
За деловање потенцијално фармаколошки активне супстанце су битна два основна фактора:

- транспорт лека од места примене до места на коме ће испољити своје фармаколошко дејство
- интеракција лека са рецепторима, где лек испољава своју фармаколошку активност.

Наведени чиниоци зависе од структуре и липофилности молекула, односно могућности успостављања различитих интеракција (водоничних веза, дипол-дипол интеракција, итд.) лека са рецепторима.

Учињено је неколико покушаја да се успостави општи фармаколошки модел на основу кога би се објаснило антиконвулзивно дејство различитих група медикамената. А. Камерман (Camerman) и Н. Камерман (Camerman)<sup>51-53</sup> су покушали да успоставе везу између структуре и антиконвулзивне активности лекова, посебно фенитоина и диазепаме (слика 1.53).





Слика 1.53 Деривати диазепама и хидантоин

Испитивањем односа структуре и фармаколошке активности наведених молекула дошли су до следећих закључака:

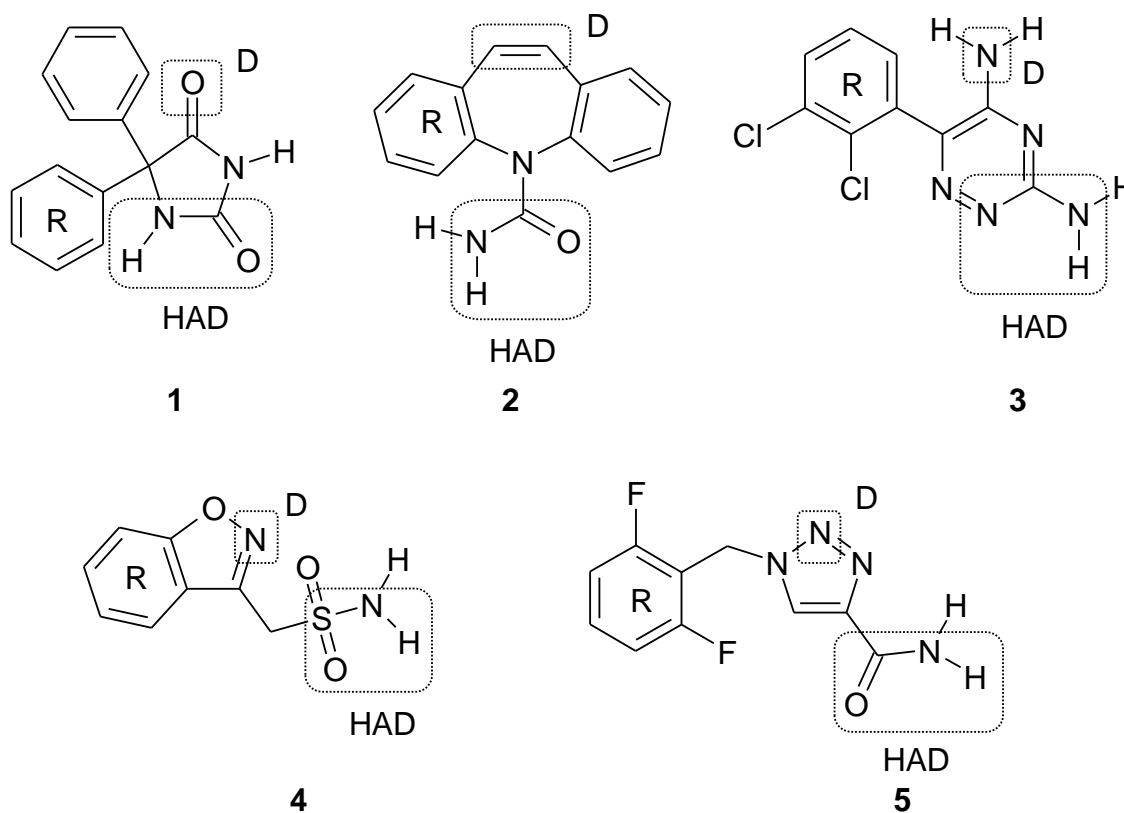
- обе групе једињења садрже волуминозне хидрофобне групе (фенитоин поседује два фенилна језгра, а диазепам фенил и хлорфенил групу) са сличном међусобном орјентацијом у простру
- када се два наведена једињења преклопе тако да се и хидрофобне групе преклапају, две електрон-донорске групе (два атома кисеоника карбонилне групе код фенитоина и карбонилног кисеоника, и тригоналног азотовог атома диазепама) такође заузимају сличне положаје и орјентације у простору
- растојање између две хидрофобне и две електрон-донорске групе се креће у опсегу од  $2,4\text{--}4,6 \cdot 10^{-10}$  m.

На основу ових истраживања предложен је антиконвулзивни модел, који се примењивао у истраживањима контроле напада.

Сличан модел су поставили Вудбери (Woodbury) са сарадницима<sup>54-57</sup> на основу упоређивања пет једињења који се данас најчешће користе као антиконвулзиви: фенитоин (1), карбамазепин (2), ламотригин (3), зонисамид (4) и руфинамид (5) (слика 1.54).

Наведено молекули садрже најмање једну арилну групу (R), један електрон-донорски атом (D), док се други електрон-донорски атом налази у непосредној близини –NH– групе, формирајући заједно са њом акцептор-донор јединицу (HAD – hydrogen bond acceptor/donor unit). У већини случајева то је амидна веза. Раван у којој се налази хидрофобна јединица R заротирана је у односу на раван у којој се

налазе групе D и HAD за 10–40°. HAD јединица би требало да буде битан фактор у блокирању активности натријумових канала.



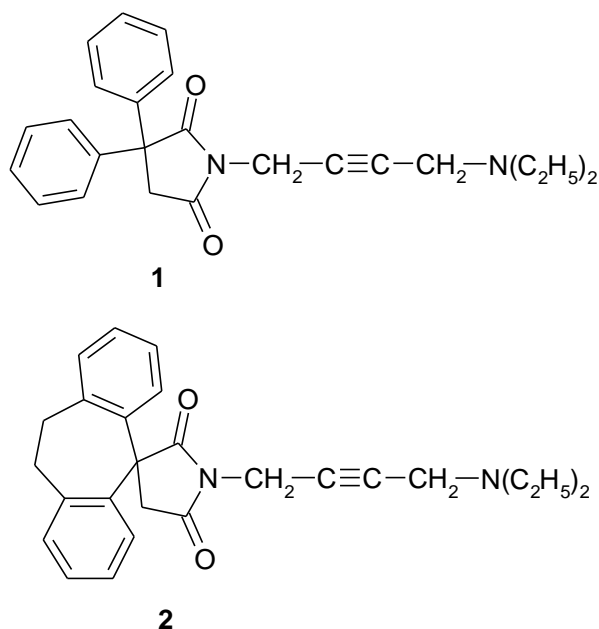
Слика 1.54 Антиконвулзиви који представљају основу фармакофорног модела Џонса и Вудберија: фенитоин (1), карбамазепин (2), ламотригин (3), зонисамид (4), руфинамид (5)

Андрус (Andrews) и сарадници су проучавали антиконвулзивна једињења (фенитоин, диазепам) користећи класичне прорачуне базиране на потенцијалној енергији, и на основу тога су предложили општи модел активности наведених молекула<sup>58</sup>. Предложени модел састоји се из два ароматска прстена у жељеној орјентацији и трећег дела који је обично циклични уреид, који поседује велики број група које могу да успостављају водоничне интеракције.

Кристалографска испитивања два молекула 1,4-бензодиазепина, који су по структури слични диазепаму, али поседују слабу фармаколошку активност, елиминисали су горе наведене моделе који су покушали на основу структурне сличности да објасне њихову антиконвулзантску активност<sup>59</sup>. На основу тога је закључено да конформациона сличност не подразумева истовремено и

фармаколошку активност, већ да постоје и други фактори који утичу на активност испитиваних молекула.

Хадкинс (Hudkins) и сарадници<sup>60</sup> су испитивали антиконвулзивно и анти-мускариноско дејство серије 4-диалкиламино-2-бутинилсукцинимид, аналогних једињења хидантоина, и упоређивали њихову активност мерењем MES ED<sub>50</sub> вредности. Наведена једињења су садржала елементе структуре који су одређени фармакофорним моделом. Установљено је да једињење **1** (слика 1.55) поседује вредност ED<sub>50</sub> од 20 mg/kg, док једињење **2** поседује знатно бољу вредност од 9,6 mg/kg. Када се наведене вредности упореде са фенитоином чија вредност ED<sub>50</sub> износи 16,2 mg/kg, види се да се ради о једињењима са значајном фармаколошком активношћу.

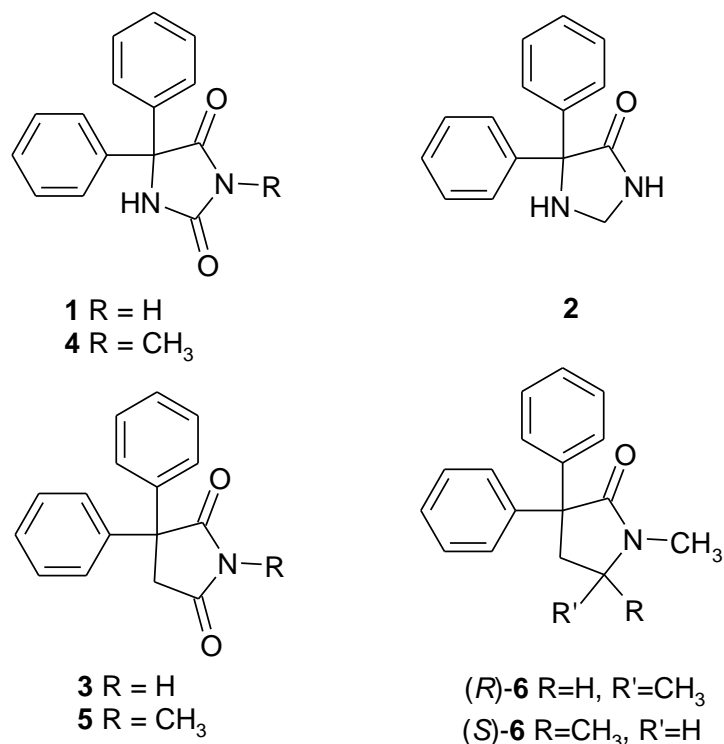


Слика 1.55 (1) *N*-(4-диетиламино-2-бутинил)-2,2-дифенилсукцинимид, (2) спиродибензосуберан

Један од битних фактора за фармаколошку активност је способност молекула да продре кроз крвно-моздану мембрану, а потом испољи своју активност на рецепторе. Квантитативна мера којом неко једињење пролази кроз ћелијску мембрану дефинисана је његовом липофилношћу, односно подеоним коефицијентом *P*. Такође други битан фактор је и успостављање различитих интеракција са рецепторима. Битне интеракције представљају водоничне везе, за молекуле који су прошли крвно-моздану мембрану, које могу успоставити са рецепторима.

Пупер (Poupaert) и сарадници<sup>61</sup> дали су значајан допринос у разумевању антиконвулзатске активности фенитоина и сукцинимида. Испитивањем утицаја водоничних веза у антиконвулзатској активности, Пупер је синтетизовао једињења приказана на слици 1.56, и упоређивао њихове ефективне дозе (ED<sub>50</sub>) са ефективном дозом фенитоина. Једињења која су проучавана имали су делове молекула који се нису мењали, на пример: (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>C<sub>5</sub>(C<sub>4</sub>=O)N<sub>3</sub>, док се варирао остатак молекула између позиције C-2 и N-1, на основу чега се варирала и могућност стварања водоничних веза. Добијене вредности ефективних доза (ED<sub>50</sub>) наведених аналогних молекула биле су значајно веће од вредности за молекул фенитоина. Подаци приказани у табели 1.5 указују да 2,2-дифенилсукцинимид (слика 1.56, једињење **3**) има четири пута мању активност, док N-метилувани сукцинимид има дванаест пута мању активност од фенитоина (слика 1.56, једињење **1**). 3-метил-5,5-дифенилхидантоин има пет пута мању активност, а једињење **6** (оба његова изомера) је потпуно неактивно. Изразито смањење могућности успостављања водоничне везе је испољено превођењем карбонилне и NH групе у метиленску групу. Наведено смањење је праћено и опадањем анти-MES активности код једињења доксенитоина (**2**) и 2,2-дифенилсукцинимида (**3**) у односу на молекул фенитоина. Метиловање азотовог атома изазива смањење способности формирања водоничне везе, што је приказано анти-MES активношћу код 3-метил-5,5-дифенил-хидантоина (слика 1.56, једињење **4**).



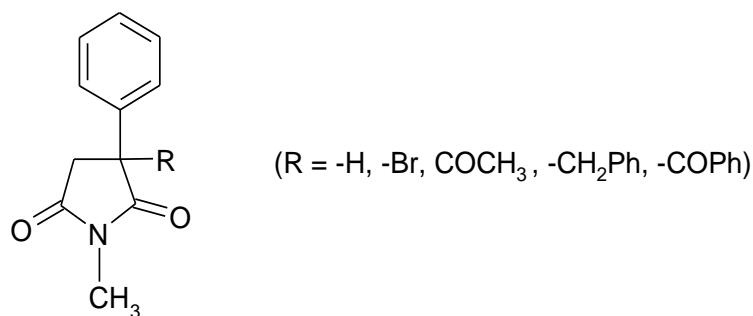


Слика 1.56 Једињења синтетисана у Пупертовом раду

Табела 1.5 ED<sub>50</sub> вредности Пупертових једињења

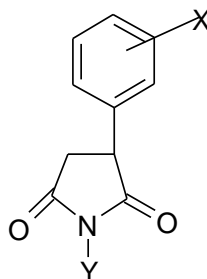
Једињење на слици 52	ED <sub>50</sub> μmol/kg
<b>1</b>	28
<b>2</b>	129
<b>3</b>	107
<b>4</b>	149
<b>5</b>	357
<b>6</b>	3834

Клемсон (Clemson) и сарадници<sup>62</sup> су испитивали антоконвулзивну активност једињења која имају сличану структуру као и фенсукцинимид (N-метил-2-фенилсукцинимид). Синтетисано је пет различитих молекула (слика 1.57) и упоређивана им је анти-MES активност са активношћу фенсукцинимид, мерењем ED<sub>50</sub> вредности. Такође је мерена ED<sub>50</sub> вредност која изазива заштиту од конвулзија изазваних пентилентетразолом. На основу резултата добијених испитивањем установили су да само N-метил-2-ацетил-2-фенилсукцинимид поседује антиконвулзантску активност, при чему је активност датог молекула слична са активношћу фенсукцинимид.



Слика 1.57 Једињења које су синтетисали Клемсон (Clemson) и сарадници

Квантитативни однос структуре и антиконвулзантске активности за 17 синтетисаних (слика 1.58) деривата фенилсукцинимда су испитивали Лапчевиц (Larszewic) и сарадници<sup>63</sup>. За наведена једињења одређиван је анти-MES активност мерењем ефективних (ED<sub>50</sub>) и леталних (LD<sub>50</sub>) доза. Након тога вршена је корелација добијених вредности ефективних доза (ED<sub>50</sub>) са вредностима хидрофобног (липофилног) параметра  $\pi_x$  супституента X, коришћењем Свон-Луптонове (Swain-Lupton) једначине<sup>64</sup>. Из наведене корелације искључена су два једињења (X=3-NO<sub>2</sub>, Y=морфолинилметил и X=3-NO<sub>2</sub>, Y=H) која ни-су показивала антиконвулзантску активност.



Слика 1.58 Једињења синтетисана у Лапчевицевом раду

Као резултат корелације добијена је следећа једначина:

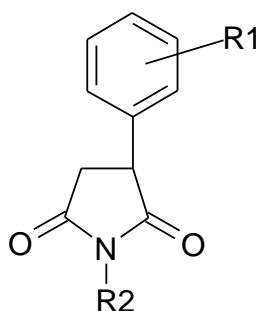
$$\log 1/ED_{50} = -0,350 (\pm 0,127) \pi_x^2 + 1,025 (\pm 0,229) \pi_x - 0,170 (\pm 0,138) F + 3,233 (\pm 0,070) \quad 1.12$$

$$(n = 15, r = 0,970, s = 0,079 F = 58,45, p \leq 0,05)$$

Добијена једначина указује на везу ефективне дозе лека и хидрофобног (липофилног) параметра  $\pi_x$  супституента X.

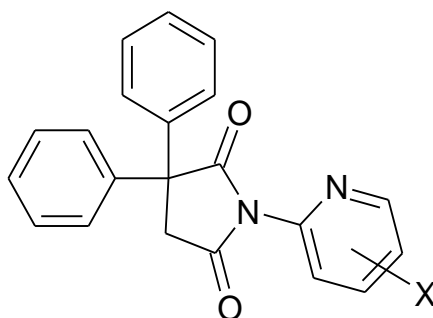
Квијатковски (Kwiatkowski) и сарадници<sup>65</sup> су испитивали анти-MES активност 27 деривата 2-фенилсукцинимидида, при чему без обзира на структурну сличност међу њима, само 12 молекула је поседовало наведену активност (слика 1.59).

Испитивање наведених једињења је обухватало кристалографско одређивање структуре, конформациону анализу, молекуларно орбиталну оптимизацију и семиемпиријско одређивање електростатског потенцијала активних молекула. На основу добојених резултата предпоставили су да активност, односно недостатак активности, зависи од електростатских ефеката рецептора на дати молекул. Наведени електростатски ефекат утиче на орјентацију молекула, а самим тим и на успостављање интеракције између датих молекула и одговарајућих рецептора.



Слика 1.59 Молекули синтетисани у раду Квијатковске (Kwiatkowski) и сарадника

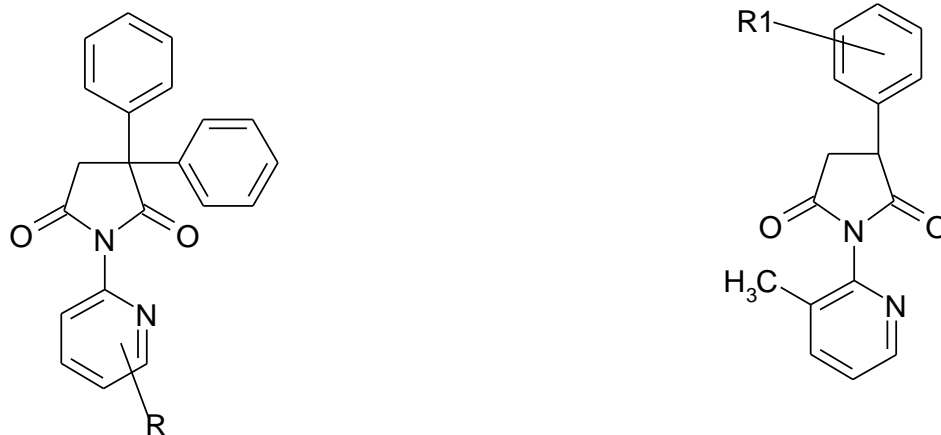
Испитујући кристалну структуру и MES активност *N*-(супституисаних 2-пиридил)-2,2-дифенилсукцинимид (слика 1.60), Каролак-Војцеховска (Karolak-Wojciechowska) и сарадници су установили да поменута група једињења не поседује никакву анти-MES активност<sup>17</sup>. На основу добијених резултата може се закључити да супституција пиридил групом у *N*-положају онемогућава стварање водоничних веза, а самим тим блокира и антиконвулзивне активности наведене групе једињења.



Слика 1.60 Структуре *N*-(супституисаних 2-пиридил)-2,2-дифенилсукцинимид синтетисаних у раду Каролак-Војцеховске

Ј. Обниска (Obniska)<sup>66</sup> и сарадници синтетисали су 12 различитих једињења *N*-пиридил деривата 3-фенил и 3,3-дифенилсукцинимид (слика 1.61). Фармаколо-

шки тестови подразумевали су испитивање антиконвулзантске и психохемијске активности поменутих једињења на основу одређивања анти-MES и scMET активности и одређивање неуролошке токсичности (TOX). Израчунате су и вредности молекуларног електростатског потенцијала (MEP) за наведене молекуле.



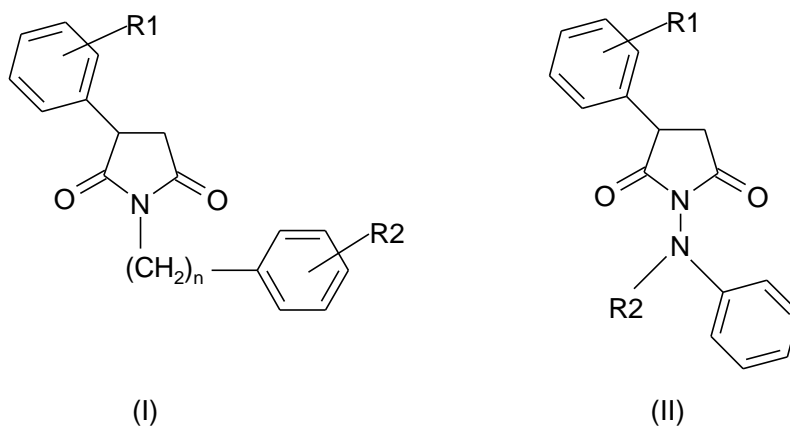
R = (H, 3-CH<sub>3</sub>, 4-CH<sub>3</sub>, 5-CH<sub>3</sub>, 6-CH<sub>3</sub>, 4,6-CH<sub>3</sub>) R1 = (4-F, 3-F, 2-Cl, 3-Br, 2-OCH<sub>3</sub>, 3-OCH<sub>3</sub>)

Слика 1.61 Једињења N-пиридил деривата 3-фенил и 3,3-дифенилсукцинимиди које су синтетисали Ј. Обниска и сарадници

Резултати кристалографских истраживања су показала да торзиони угао који међусобно заклапају петочлани прстен сукцинимиди и пиридилни прстен, код активних молекула, износи приближно 90°. Код неактивних молекула торзиони угао приближно износи око 120°. Ранија компјутерска израчунавања молекулског електростатског потенцијала MEP код N-пиридил-3-арилсукцинимиди су показала да активност, односно не активност зависи од разлике потенцијала између два кисеоникова атома сукцинимидног прстена. Ако је разлика потенцијала  $\Delta V = \Delta V(O_1) - \Delta V(O_2)$  негативна, молекул је неактиван и обрнуто.

Испитивања Ј. Обниске<sup>66</sup> коришћењем наведених фармаколошких тестова и прорачуна молекуларног електростатског потенцијала, су потврдила да само N-пиридил-3-фенил деривати сукцинимиди поседују одређену антиконвулзантску активност.

Ј. Обниска и сарадници<sup>67</sup> су испитивали такође анти- MES и scMET активност и одређивали неуролошку токсичност (TOX) за 11 деривата N-арил и N-аминоарил 2-фенилсукцинимиди. Резултати испитивања су показали да N-аминоарил деривати 2-фенилсукцинимиди немају или имају веома малу антиконвулзантску активност.



Слика 1.62 Једињења N-арил- и N-аминоарил-2-фенилсукцинимиди које су синтетисали Ј. Обниска и сарадници

Једињења N-арил-2-фенилсукцинимиди која поседују значајну антиконвулзантску активност приказана су у табели 1.6.

Табела 1.6 Једињења N-арил-2-фенилсукцинимиди која поседују антиконвулзантску активност

I			
n	0	0	0
R1	-H	3-Br	3-Br
R2	2-CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>

Користећи резултате испитивања Пупера (Poupaert)<sup>61</sup> и Виде (Vida)<sup>68</sup>, Ушћумлић и сарадници<sup>69,70</sup> покушали су да изврше квантификацију утицаја водоничне везе на антиконвулзантску активност 3-супституисаних-5,5-дифенилхидантониона и молекула сличних по структури молекулу фенитоина. UV апсорпциони максимуми испитиваних једињења одређени су у 14 растварача различите поларности, у опсегу таласних дужина 200–400 nm. Ефекти поларности/поларизибилности растварача и ефекти водоничне везе између молекула растварача и растворене супстанце су анализирани применом линеарне корелације слободних енергија солватације (LSER), односно Камлет-Тафтовом (Kamlet-Taft) солватохромном једначином<sup>71,72</sup>. Параметри који су одређени LSER методом, су корелисани са липофилним карактеристикама датих молекула и на основу тога су постављени модели који омогућавају квантитативну процену физиолошке активности хидантониона.

Перишић-Јањић и сарадници<sup>73</sup> су испитивали повезаност структуре деривата сукцинимиди и њихове физиолошке активности применом различитих физичко-хемијских метода. Применом НРТЛС и НПЛС методе одређене су ретенционе

константе за 25 ново-синтетисана деривата сукцинимиди (11 N-(4-супституисаних фенил)-2-фенилсукцинимиди и 14 N-(4-супституисаних фенил)-2,2-дифенилсукцинимиди. Измерене су ретенционе константе, које представљају меру липофилности испитиваних молекула. Наведене ретенционе константе су корелисане са параметрима биолошке активности и фармакокинетичким параметрима. Резултате истраживања су помогли у успостављању модела за испитивање ново-синтетисаних супстанци, као кандидата за нове лекове. Испитивања наведена у овом раду спадају у предклиничка испитивања, која скраћују поступак за добијање нових лекова. Резултати су показали да у обе серије проучаваних једињења, по својој активности нарочито се издвајају молекули са супституисаним хлором и бромом на фенилном језгру, које је везано за азотов атом.

#### **1.4. Утицај растварача на понашање и реактивност органских молекула**

Највећи број реакција у органској хемији се одиграва у растворима. Реакција хомолитичког раскидање везе у растворима тече много брже и при много нижим температурама него у гасовитој фази. Реакције са хетеролитичким раскидањем везе се могу изводити само у растворима или у течном стању када један од реактаната истовремено има улогу растварача.

Растварањем органске супстанце, мења се не само њено стање, већ и стање растварача. Долази до нарушавања постојећих међумолекулских сила и успостављање нових, између молекула растварача и растворене супстанце. Интензитет успостављених међумолекулских веза зависи од структуре молекула растворене супстанце, растварача и функционалних група које садрже. Најинтензивније међумолекулске силе су типа *дипол-дипол* интеракције или су резултат успостављања *водоничне везе*. На основу предходно наведеног следи да растварач није само инертна средина у којој се процеси одигравају, већ активно учествује у реакцији и при томе може утицати на промену брзине хемијске реакције, а често и на сам механизам. Зато је важно утврдити на који начин растварач утиче на ток и брзина хемијске реакције.

Установљено је да растварач учествује у хемијској реакцији на два начина:

- као катализатор, при чему смањује енергију активације солватацијом или координацијом са јоном који се издваја у току реакције или је присутан на почетку реакције;

- као реактант у реакцији солволизе и при томе утиче на механизам и брзину хемијске реакције<sup>74</sup>.

Ефекти утицаја растварача на реaktivност органских једињења су последица сложених интеракција које још увек нису до краја разјашњене. Способност интеракције молекула растварача са молекулима растворене супстанце у великој мери зависи од његових својстава као што су диполни моменат ( $\mu$ ), диелектрична константа ( $\epsilon$ ), поларизабилност и др.

Диполни момент ( $\mu$ ) је мера унутрашњег раздвајања наелектрисања у молекулу и указује како ће се молекули растварача оријентисати око молекула или јона растворене супстанце.

Диелектрична константа ( $\epsilon$ ) описује утицај молекула на смањење јачине електричног поља. Количник диелектричне константе диелектрика и диелектричне константе вакуума назива се релативна диелектрична константа и изражава се следећом једначином  $\epsilon_r = \epsilon / \epsilon_0$ . Што је вредност диелектричне константе већа, растварач је више у стању да раздвоји наелектрисане честице у раствору и тиме смањи електростатичке интеракције између њих. Поларни растварачи имају вредности  $\epsilon$  веће од 15, а неполарни мање од 15.

Диелектрична константа  $\epsilon$  и диполни момент  $\mu$  су комплементарне особине растварача, при чему се органски растварачи често класификују према вредности њиховог производа тзв. електростатичког фактора, EF:

$$EF = \mu \epsilon \quad 1.13$$

Поларизабилност  $P$  је мера раздвајања наелектрисања под утицајем спољашњег електричног поља и може се изразити преко индекса рефракције  $n$ <sup>74</sup>:

$$P = \frac{n^2 - 1}{n^2 + 2} \cdot \frac{M}{d} \cdot \frac{3}{4 \pi N_0} \quad 1.14$$

где је  $n$ -индекс рефракције,  $M$ -моларна маса,  $d$ -густина,  $N_0$ - Авогадров број.

Интеракције молекула растварача са молекулима растворене супстанце не могу се проценити на основу ових величина, већ се мора узети у обзир и постојање водоничних веза.

Водонична веза се успоставља између молекула у којима је водоников атом везан за атом велике електронегативности (флуором, кисеоником или азотом). Енергија водичне везе износи око 20 kJ/mol, што је у просеку 10 пута слабије од  $\sigma$ -везе и исто толико пута јаче од међумолекулских сила привлачења. Постојање водоничне везе условљава неуобичајено високе температуре топљења и кључања неких једињења (нпр. HF, HCl, H<sub>2</sub>O, NH<sub>3</sub>), пошто је за раскидање водоничне везе потребно утрошити додатну енергију.

Донори водоника су обично хидрокси, аминок, карбокси и амидна група, док су донори електрона најчешће атоми кисеоника у алкохолима, етрима, карбонилним једињењима, а атом азота у аминима и N-хетероциклима. Водоничне везе могу бити интермолекулске и интрамолекулске. Водоничне везе најјачег интензитета настају између парова OH<sup>+</sup>O, OH<sup>+</sup>N и NH<sup>+</sup>O, нешто слабије између HN<sup>+</sup>H, а најслабије између Cl<sub>2</sub>CH<sup>+</sup>O и Cl<sub>2</sub>CH<sup>+</sup>N. Електронски системи ароматичних једињења, алкена и алкина могу да буду слаби акцептори атома водоника, што је последица мало појачане електронегативности sp<sup>2</sup> и sp хибридизованих угљеникових атома<sup>74</sup>.

Протични растварачи садрже водоников атом везан за атом велике електронегативности (вода, амонијак, алкохоли, примарни и секундарни амини и њихови амиди, карбонске киселине). Наведени растварачи имају улогу донора протона у водоничној вези, односно имају HBD (hydrogen-bond donor) дејство.

Апротични растварачи не садрже водоников атом везан за атом велике електронегативности (етри, кетони, алкилнитрили, терцијарни амини и њихови амиди). Наведени растварачи су акцептори протона у водоничној вези, односно имају HBA (hydrogen-bond acceptor) дејство. У ову групу се убрајају и неполярни растварачи типа угљоводоника код којих HBA дејство није изражено.

Амфипротични растварачи могу да буду истовремено и донори и акцептори протона (вода и алкохол).

#### **1.4.1. Утицај растварача на апсорпционе спектре органских једињења**

Анализа органских једињења подразумева инструменталну хемијску анализу и снимање различитих спектра (инфрацрвени-IR, ултраљубичасти спектри-UV, нуклеарномагнетне резонанце-NMR, масени спектри-MS), који настају као последица одрђених енергетских промена које се дешавају услед интеракције молекула са улазним зрачењем електромагнетског таласа.



Интеракција електромагнетског зрака и супстанце може довести до апсорпције или пропуштања зрачења у зависности од његове фреквенције и структуре једињења. Апсорбовањем електромагнетног зрачења, молекул прелази из основног у ексцитовано стање што за последицу има повећање вибрација или ротација атомских језгара или прелазом електронског система на виши енергетски ниво. Енергетске промене унутар молекула настају као последица апсорбованог зрачења, при чему количина ове енергије одговара разлици енергија квантних енергетских нивоа који припадају различитим стањима у молекулу.

Енергија апсорбованог зрачења дефинисана је Планковом једначином:

$$\Delta E = h \nu \quad 1.15$$

где је:  $h$ - Планкова константа,  $\nu$ - фреквенција електромагнетног зрачења.

Враћањем система из побуђеног у основно стање емитује се енергија која је карактеристична за дату супстанцу.

Ултраљубичаста (UV) спектроскопија проучава апсорпцију електромагнетног зрачења у области између 200 и 400 nm. Наведени спектри потичу од електронских прелаза у молекулу и том приликом побуђују се спољни електрони. Електронски прелази се не јављају сами већ у комбинацији са ротацијама и вибрацијама у молекулу, пошто је за њихово побуђивање потребно знатно мање енергије у поређењу са енергијом потребном за електронски прелаз.

Апсорпциони спектри вишеатомских молекула се проучавају са становишта прелаза електрона локализованих у везама или одређеним функционалним групама<sup>75</sup>.

Спектри потичу од прелаза који се дешавају унутар  $\sigma$ -везе и  $\pi$ -везе и прелаза везаних за  $n$ -електроне (слободне електроне) који не учествују у формирању веза у молекулу.

Енергија зрачења UV области се налази између 600 и 150 kJ/mol што је довољно за побуђивање електрона и њихов прелазак из основног у побуђена стања<sup>73</sup>.

Могући су следећи електронски прелази:

- $n \rightarrow \pi^*$ , када електрони слободног електронског пара прелазе у мање стабилну антивезивну  $\pi^*$  орбиталу;
- $\pi \rightarrow \pi^*$ , када електрони везивне  $\pi$  орбитале прелазе у мање стабилну антивезивну  $\pi^*$  орбиталу;

-  $\sigma \rightarrow \sigma^*$ , када електрони везивне  $\sigma$  орбитале прелазе у мање стабилну антивезивну  $\sigma^*$  орбиталу.

Енергија апсорбованог зрачења у ултраљубичастој и видљивој области одређена је присуством хромофорне групе или *хромофоре* - дела молекула у којем се дешава неки од описаних прелаза приликом апсорпције зрачења. Хромофоре имају одређену вредност таласне дужине која одговара максимуму апсорпције и одређена је структуром молекула. Остатак молекула не апсорбује зрачење, али може утицати на положај апсорпционог максимума. Померање апсорпционог максимума ка већим таласним дужинама изазивају електрон-донорске групе, односно изазивају *батохромни ефекат* (алкил, алкокси, хидрокси, амина). Док електрон-акцепторске групе померају апсорпционе максимуме ка мањим таласним дужинама, односно изазивају *хипсохромни ефекат* (цијано, нитро карбоксилна, сулфонска, карбонилна).

Положај, интензитет и облик апсорпционих трака у ултраљубичастим спектрима зависи од поларности растварача. Померање и промена интензитета апсорпционих трака је последица интермолекулских интеракција између растварача и растворене супстанце. Интеракције између молекула растворене супстанце и растварача могу бити: јон-дипол, дипол-дипол, дипол-индуковани дипол, водоничне везе и др.

Утицај растварача на UV/Vis спектре се назива *солватохромни ефекат* и он одређује промену положаја и интензитета апсорпционих трака. Изражени солватохромни ефекат показују само они молекули са  $\pi$ -електронима код којих се расподела наелектрисања знатно разликује у основном и ексцитованом стању. Солватохромни ефекат може бити:

- *хипсохромни*, тзв. плаво померање, који дефинише померање апсорпционих максимума ка мањим таласним дужинама са повећањем поларности растварача (негативни солватохромизам);

- *батохромни*, тзв. црвено померање, који означава померање апсорпционих максимума ка већим таласним дужинама са повећањем поларности растварача (позитивни солватохромизам).

Пораст поларности растварача више стабилише диполарне структуре било да се јављају у основном или ексцитованом стању.

Између неполарних молекула растворене супстанце и неполарних молекула растварача делују само дисперзионе силе. Дисперзионе силе постоје у сваком раствору и изазивају благ батохромни ефекат.

У поларном растварачу неполарни молекули растворене супстанце нису значајније оријентисани, јер немају стални диполни моменат и могућ је благ хипсохромни ефекат.

Између поларних молекула растворене супстанце и неполарних молекула растварача успостављају се интеракције типа дипол-индуковани дипол и дисперзионе силе. Оба наведена ефекта су могућа у зависности од тога да ли се диполни моменат повећава или смањује током ексцитације молекула. Ако долази до повећања диполног момента молекула приликом побуђивања, јавља се хипсохромни ефекат услед боље солватације и стабилизације ексцитованог стања. Ако је диполни моменат мањи, јавља се батохромни ефекат услед боље солватације основног стања.

Између поларних молекула растворене супстанце и поларних молекула растварача успостављају се интеракције типа дипол-дипол. Хипсохромни ефекат се јавља када је диполни моменат молекула већи у основном него у ексцитованом стању, а батохромни ефекат када је диполни моменат молекула већи у ексцитованом него у основном стању.

Утицај растварача на спектре органских једињења се може искористити на два начина:

- за одређивање параметара растварача којима се њихова поларност може квантитативно изразити;
- за одређивање механизма реакције, односно дефинисање прелазног стања и интермедијера у реакцији<sup>74,75,76</sup>.

#### **1.4.2. Вишепараметарски приступ у процени ефеката растварача**

Утицај растварача на реакције органских молекула и њихове апсорпционе спектре су знатно сложеније у поређењу са утицајем супституената на горе поменуте реакције. Поларност растварача, диполни моменат, диелектрична константа, поларизибилност су квантитативне одлике растварача, али нам оне не омогућавају у потпуности да квантификујемо утицај растварача на реактивност органских молекула. Немогућност да се утицај растварача на дате реакције

квантификује подстакла је увођење емпиријских скала. Емпиријске скале поларности растварача се заснивају на познатим реакцијама осетљивим на раствараче. Наведеним скалама поларности се изражава емпиријска мера поларности растварача, односно емпиријска мера његове солватационе моћи у датој модел реакцији. Емпиријски параметри поларности који су одређени на основу једне реакције нису универзални и не могу се применити на све реакције.

Вишепараметарске емпиријске једначине се употребљавају да би се објаснили ефекти солватације, односно интеракције растворене супстанце и растварача. Вишепараметарске једначине могу се дефинисати следећим општим обликом:

$$A = A_0 + b B + c C + d D + \dots \quad 1.15$$

Величина  $A$  представља физичко-хемијско својство које зависи од растварача: логаритам константе брзине или равнотеже или положај апсорпционог максимума у UV/Vis, IR, NMR и ESR спектру.  $A_0$  је екстраполисана вредност својства у гасовитој фази или инертном растварачу.  $B, C, D, \dots$  су независни, али комплементарни параметри растварача којима се сагледавају различити механизми интеракција између молекула растварача и растворене супстанце. Коефицијенти  $b, c, d, \dots$  описују осетљивост својства  $A$  на различите механизме интеракција између молекула растварача и растворене супстанце, и одређују се вишеструком линеарном регресијом.

Копел (Koppel) и Палм (Palm)<sup>77</sup>, да би објаснили зависност карактеристике реакције и параметара растварача су дефинисали четворо параметарску једначину следећег облика:

$$A = A_0 + y Y + p P + e E + b B \quad 1.16$$

где је:

$A$  - физичко-хемијско својство чија се зависност од растварача испитује,

$A_0$  - вредност својства у гасовитој фази,

$Y$  - поларизација растварача,

$P$  - поларизабилност растварача,

$E$  - киселост, електрофилна солватација,

$B$  - базност, нуклеофилна солватација.

Регресиони коефицијенти,  $y$ ,  $p$ ,  $e$ ,  $b$ , описују осетљивост својства  $A$  на четири различита параметра растварача.

Параметар поларности,  $Y$ , се дефинише Кирквудовом функцијом  $Y = (\epsilon_r - 1) / (2\epsilon_r + 1)$  или  $Y = (\epsilon_r - 1) / (\epsilon_r + 2)$  за изражавање моларне поларизације растварача.

Параметар поларизабилности,  $P$ , се дефинише функцијом индекса преламања за натријумову светлост  $P = (n^2 - 1) / (2n^2 + 1)$  или  $P = (n^2 - 1) / (n^2 + 2)$ . У ефективном нумеричком опсегу, ови парови функција су приближно колинеарни и избор између две функција  $f(\epsilon_r)$  и две функција  $f(n^2)$ , респективно, је произвољан.

Луисова киселост (електрофилност) заснована на  $E_T$  вредностима је коригована за утицај неспецифичних ефеката растварача:

$$E = E_T - E_T^0 - yY - pP \quad 1.17$$

Одузимање доприноса ефеката поларизације и поларизабилности из укупних солватационих ефеката растварача омогућава процену доприноса специфичних интеракција између растварача и растворене супстанце. Вредности  $E$  добијене на овај начин се крећу од 0 за гасовиту фазу и засићене угљоводонике до 22 kcal/mol за воду.

Скала Луисове (Lewis) базности- $B_{CH_3OD}$  (нуклеофилности) је базирана на разлици инфрацрвених валенционих вибрација OD групе за  $CH_3OD$  у гасовитој фази и протон-акцепторском растварачу. Растварачи који су донори електронског пара (EPD) смањују вредност  $B_{CH_3OD}$ , на основу које може да се измери јачина интеракције између протон-донорског (HBD) раствора и електрон-донорског (EPD) растварача. Велики број процеса који су осетљиви на дејство растварача зависе само од једног специфичног параметра, тј. значајна је само електрофилна солватација ( $E$ ) или нуклеофилне интеракције између молекула растварача и растворене супстанце.

Камлет и Тафт<sup>71,72</sup> су такође предложили мултипараметарски приступ у разматрању ефекта растварача. Дати приступ је аналоган претходном, али је подробније разрађен и у пракси се примењује.

Заједничко за Камлет-Тафтов и Копел-Палмов приступ се огледа у следећем:

- потребно је да се неспецифичне и специфичне интеракције између растварача и растворене супстанце одвојено разматрају;

- код специфичних интеракција треба раздвојити електрофилност, тј. Луисову киселост растварача (интеракција типа НВА растворена супстанца / НВД растварач) од нуклеофилности, тј. Луисове базности растварача (интеракција типа НВД растворена супстанца / НВА растварач).

Камлет и Тафт су дефинисали тоталну солватохромну једначину, следећег облика:

$$A = A_0 + s (\pi^* + d \delta) + a \alpha + b \beta \quad 1.18$$

која представља линеарну корелацију енергија солватације односно солватрохромних ефеката (LSER - Linear Solvation Energy Relationship). Величина  $A$  представља физичко-хемијско својство растворене супстанце чија се зависност од растварача испитује;  $A_0$  је екстраполисана вредност својства у циклохексану као референтном растварачу.

Параметар  $\pi^*$  је мера поларности и поларизабилности растварача и функција је његовог диполног момента  $\mu = -0.1 + 4.3 \pi^*$  што је аналогно Копел-Палмовим функцијама диелектричне константе и индекса преламања. Његове вредности се крећу од 0.00 за циклохексан до 1.00 за диметил-сулфоксид.

Параметар  $\delta$  служи за корекцију поларизабилности; његова вредност је 0.00 за нехлороване алифатичне раствараче, 0.5 за поли-хлорсупституисане алифатичне раствараче и 1.00 за аромате. Примена овог параметра је последица запажања да су разлике у поларизабилности растварача највеће између три наведене групе растварача.

Параметар  $\alpha$  описује способност растварача да буде донор протона (односно акцептор електронског пара) у водоничној вези и одговара Копел-Палмовом параметру Луисове киселости  $E$ . Његове вредности се крећу од 0.00 за неполарне апротичне раствараче (као  $n$ -хексан) до 1.00 за метанол.

Параметар  $\beta$  описује способност растварача да прими протон (односно да преда електронски пар) у водоничној вези и одговара Копел-Палмовом параметру Луисове базности  $B$ . Његове вредности се крећу од 0.00 за неполарне апротичне раствараче (као  $n$ -хексан) до 1.00 за триамид хексаметилфосфорне киселине.

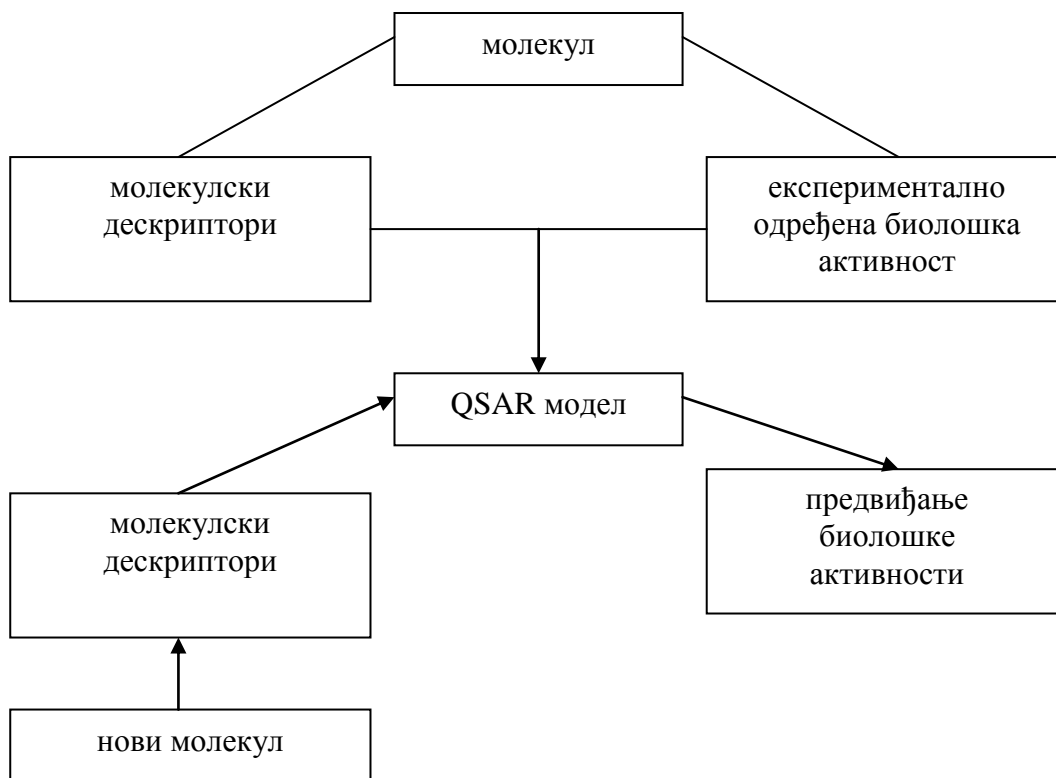
Коефицијенти  $s$ ,  $d$ ,  $a$  и  $b$  представљају квантитативну меру утицаја одговарајућих параметара растварача. Због дефинисања вредности  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\pi^*$  скала (од 0.00 до

1.00), узима се да количници  $a/s$ ,  $b/s$  или  $a/b$  говоре о квантитативној мери релативног доприноса једног одређеног параметра у односу на други.

Вишепараметарски приступ ефекта растварача има бројне недостатке. Раздвајање ефекта растварача на различите адитивне доприносе је понекад произвољно, пошто различити механизми интеракција између молекула растварача и растворене супстанце не делују увек независно једни од других. При избору најбољег параметра, мора се поступати обазриво за сваки тип интеракција, због њихове осетљивости. Да би се установила одговарајућа вишепараметарска једначина потребан је велики број експерименталних података и често је немогуће предвидети ефекте растварача екстраполацијом или интерполацијом. Наведеним недостатцима је њихова примена ограничена<sup>74</sup>.

### **1.5. Предиктори биолошке активности молекула**

У данашње време посвећује се велика пажња развоју нових физиолошки активних супстанци. Да би се ново једињење пустило у фармаколошку примену потребно је више година истраживања. Као последицу тога имамо тежњу да се развојни циклуси значајно скрате. До данашњих дана доста је урађено у примени и аутоматизацији HTS (high throughput screening) лабораторија<sup>78</sup>. Основни приоритет је да се обрађени резултати уобличи у моделе, који би се касније примењивали у предвиђању биолошке и фармаколошке активности молекула. Када се успостави модел који даје добру зависност између структуре и активности молекула, може се помоћу рачунара предвидети фармаколошка активност за несинтетисана једињења. Наведеним приступом сужава се избор нових једињења, који представљају потенцијално активне супстанце, а трошкови се значајно смањују. На слици 58 је представљена шема, како се за нови молекул може предвидети фармаколошка, односно биолошка активност помоћу QSAR модела.

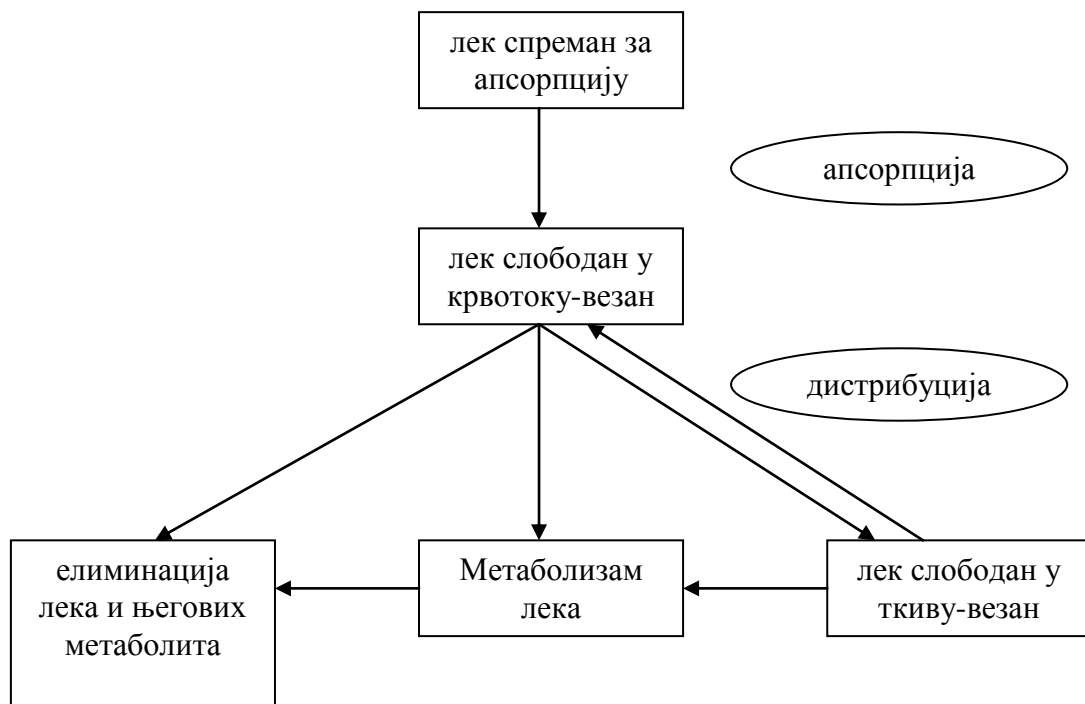


Слика 1.63 Предвиђање биолошке активности молекула

### 1.5.1. Могућност предвиђања потенцијалне фармаколошке активности молекула

Једињења која су потенцијално фармаколошки активне супстанце требало би да имају добру апсорпцију, дистрибуцију, метаболизам, елиминацију и малу токсичност (ADMET) у биолошким системима.





Слика 1.64 ADMET процеси у биолошким системима

Процена ADMET особина још несинтетисаних молекула врши се помоћу емпиријских правила. Једно од значајних емпиријских правила је “правило број пет” које је формулисао Кристофер А. Липински (Lipinski)<sup>79</sup>. Проучавањем великог броја лекова Липински је установио да су њихови молекули мали и веома липофилни. Уочио је четири кључне особине (параметра) молекула који утичу на ADMET особине једињења, а повезане су са структуром молекула.

Према Липинском молекул ће се добро апсорбовати ако поседује:

1. највише 5 атома који могу бити донори водоника за грађење водоничне везе (-OH и -NH групе).
2. највише 10 атома (N и O) који могу бити акцептори водоника за грађење водоничне везе
3. релативну моларну масу испод 500
4.  $\log P$  мањи од 5.

Бројне вредности сваког од наведених параметара не би требало да прелазе број 5 или умножак датог броја. Зато је наведено правило добило назив “правило број пет”. Уколико су бар два параметра од наведених изван утврђених вредности могућа је лоша пермеабилност или апсорпција наведеног молекула. На основу датог правила могуће је предвидети само фармакокинетичке особине, укључујући и ADMET особине молекула, али не и биолошку активност.

Друго емпиријско правило дефинисали су Нориндер (Norinder) и Хеберлеин (Haerberlein)<sup>80</sup>, и оно се односи на пролазак молекула кроз крвно-мождану баријеру. Крвномождана баријера је стабилна унутрашња средина, која обезбеђује ефикасно функционисање CNS-а. Молекули фармаколошки активних супстанци који се користе у третирању обољења CNS-а, требало би да задовоље следеће критеријуме:

1. збир N и O атома у молекулу треба да буде једнак или мањи од броја 5.
2. logP вредност молекула треба да је већи од збира N и O атома.

Данас су доступни компјутерски програми ка на пример ChemSilico<sup>81</sup>, са којима се могу предвидети растворљивост (log WS), афинитет везивања за протеине (PPV), способност цревне апсорпције (HIA) и пролаз кроз крвно-мождану баријеру (BBB) и слично. Један од кључних фактора који је од изузетне важности за активност неке супстанце је растворљивост. Растворљивост има пресудну важност код апсорпције лека у биолошким системима. Растворљивост и липофилност су међусобно повезане. Молекули који имају малу растворљивост обично имају велику липофилност. Растворљивост неутралних молекула представља број молекула који се растворе у 1 dm<sup>3</sup> растварача (log WSo). Код молекула који подлежу електролитичкој дисоцијацији потребно је узети и присутност јона добијених јонизацијом (log WS). Растворљивост неутралних молекула не зависи од pH раствора.

## 2. Експериментални део

У овом раду су синтетисане 3 групе једињења, и то: *N*-(3- и 4- супституисани фенил)-2-фенилсукцинимида и *N*-(3- и 4- супституисани фенил)-2,2-дифенилсукцинимида и *N*-(3- и 4- супституисани фенил)-2-метилсукцинимида.

Прву групу чине следећа једињења из серије *N*-(3- и 4- супституисани фенил)-2-фенилсукцинимида:

- A1.** *N*-фенил-2-фенилсукцинимид
- A2.** *N*-(4-метилфенил)- 2-фенилсукцинимид
- A3.** *N*-(4-метоксифенил)- 2-фенилсукцинимид
- A4.** *N*-(4-хлорфенил)- 2-фенилсукцинимид
- A5.** *N*-(4-бромфенил)- 2-фенилсукцинимид
- A6.** *N*-(4-нитрофенил)- 2-фенилсукцинимид
- A7.** *N*-(4-хидроксифенил) -2-фенилсукцинимид
- A8.** *N*-(4-ацетилфенил)-2-фенилсукцинимид
- A9.** *N*-(3-хлорфенил)- 2-фенилсукцинимид
- A10.** *N*-(3-метилфенил)- 2-фенилсукцинимид
- A11.** *N*-(3-бромфенил)- 2-фенилсукцинимид

Другу групу чине следећа једињења из серије *N*-(3- и 4- супституисани фенил)-2,2-дифенилсукцинимида:

- B1.** *N*-фенил-2,2-дифенилсукцинимид
- B2.** *N*-(4-метилфенил)-2,2-дифенилсукцинимид
- B3.** *N*-(4-метоксифенил)-2,2-дифенилсукцинимид
- B4.** *N*-(4-нитрофенил)-2,2-дифенилсукцинимид
- B5.** *N*-(4-хидроксифенил)-2,2-дифенилсукцинимид
- B6.** *N*-(4-цијанофенил)-2,2-дифенилсукцинимид
- B7.** *N*-(4-ацетилфенил)-2,2-дифенилсукцинимид
- B8.** *N*-(4-флуорфенил)-2,2-дифенилсукцинимид
- B9.** *N*-(4-хлорфенил)-2,2-дифенилсукцинимид
- B10.** *N*-(4-бромфенил)-2,2-дифенилсукцинимид
- B11.** *N*-(4-јодфенил)-2,2-дифенилсукцинимид

**B12.** *N*-(3-хидроксифенил)-2,2-дифенилсукцинимид

**B13.** *N*-(3-хлорфенил)-2,2-дифенилсукцинимид

**B14.** *N*-(3-цијанофенил)-2,2-дифенилсукцинимид

Трећу групу чине следећа једињења из серије *N*-(3- и 4- супституисани фенил)-2-метилсукцинимид:

**C1.** *N*-фенил-2-метилсукцинимид

**C2.** *N*-(4-метоксифенил)-2-метилсукцинимид

**C3.** *N*-(4-метилфенил)-2-метилсукцинимид

**C4.** *N*-(4-хидроксифенил)-2-метилсукцинимид

**C5.** *N*-(4-хлорфенил)-2-метилсукцинимид

**C6.** *N*-(3-хлорфенил)-2-метилсукцинимид

**C7.** *N*-(4-бромфенил)-2-метилсукцинимид

**C8.** *N*-(3-бромфенил)-2-метилсукцинимид

**C9.** *N*-(4-ацетилфенил)-2-метилсукцинимид

**C10.** *N*-(4-јодфенил)-2-метилсукцинимид

**C11.** *N*-(4-карбоксифенил)-2-метилсукцинимид

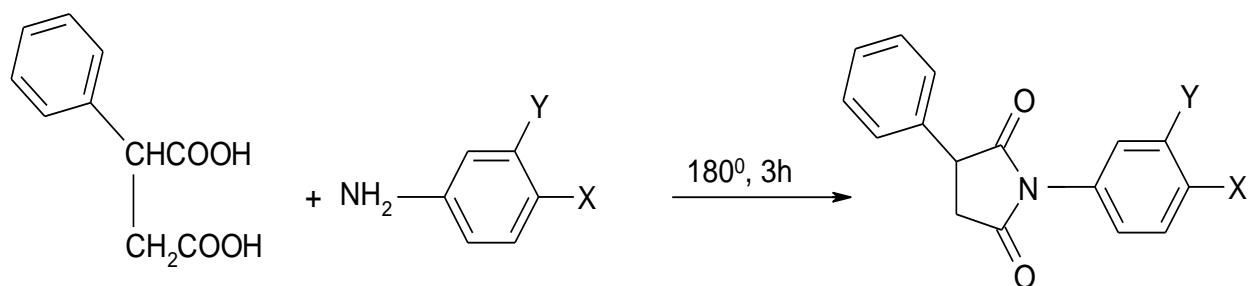
**C12.** *N*-(4-нитрофенил)-2-метилсукцинимид

Идентификација свих производа извршена је мерењем температуре топљења, а потом су им одређивани IR, UV, <sup>1</sup>H NMR и <sup>13</sup>C NMR спектри.

### **2.1. Општи поступак синтезе *N*-(3- и 4- супституисаних фенил)-2-фенилсукцинимид**

Синтеза наведене серије једињења (шема 2.1) извршена је према следећем поступку:

У реакциони балон запремине 100 ml, опремљен рефлуксним кондензатором и магнетном мешалицом, сипа се 8,2 g 2-фенилћилибарне киселине и 5,18 g анилина. Смеша се загрева на уљаном купатилу на 180<sup>0</sup> C док не настане растоп. Тада реакција почиње да се одвија. Након тога смеша се загрева још 3 часа. Температура у току синтезе не сме да пређе 180<sup>0</sup> C. Након завршетка реакције, реакциона смеша се остави да се охлади, при чему долази до њеног очвршћавања. Прекристализација добијеног производа се врши из смеше етанола и воде<sup>82,83</sup>.



Једињење	X	Y
A1	-H	-H
A2	-CH <sub>3</sub>	-H
A3	-OCH <sub>3</sub>	-H
A4	-Cl	-H
A5	-Br	-H
A6	-OH	-H
A7	-NO <sub>2</sub>	-H
A8	-COCH <sub>3</sub>	-H
A9	-H	-Cl
A10	-H	-Br
A11	-H	-CH <sub>3</sub>

Шема 2.1 Поступак синтезе *N*-(3- и 4- супституисаних фенил)-2-фенилсукцинимида

**A1. *N*-фенил-2-фенилсукцинимид** (C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>). Бела кристална супстанца; принос 53%; т.т. 134-137°C (135-138°C)<sup>84</sup>; IR (KBr):  $\nu = 1772$  (C=O), 1704 (C=O) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7,50-7,22$  (m, 10H, -N-Ph, -C(2)-Ph), 4,15-4,08 (q, 1H, -CH), 3,36-3,22 (q, 2H, -CH<sub>2</sub>), 2,97-2,85 (dd, 2H, -CH<sub>2</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 176,6$  (C4), 175,1 (C1), 137,1, 131,8, 129,1, 129,1, 128,6, 127,9, 127,3, 126,4, 45,8 (C2), 37,1 (C3).

**A2. *N*-(4-метилфенил)-2-фенилсукцинимид** (C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>). Бела кристална супстанца; принос 40%; т.т. 135-137°C (145-147°C)<sup>84</sup>; IR (KBr):  $\nu = 1781$  (C=O), 1706 (C=O) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7,43-7,16$  (m, 9H, -N-Ph, -C(2)-Ph), 4,16-4,09 (q, 1H, -CH), 3,38-3,24 (q, 2H, -CH<sub>2</sub>), 2,98-2,87 (dd, 2H, -CH<sub>2</sub>), 2,37 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 176,8$  (C4), 175,3 (C1), 138,7, 137,2, 129,7, 129,1, 127,9, 127,3, 126,2, 45,8 (C2), 37,1 (C3), 21,1.

**A3. *N*-(4-метоксифенил)-2-фенилсукцинимид** (C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>). Бела кристална супстанца; принос 61%; т.т. 162-164°C (161-162°C)<sup>84</sup>, IR (KBr):  $\nu = 1779$  (C=O),

1704 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,43-7,18$  (m, 7H, -N-Ph, -C(2)-Ph), 7,00-6,92 (d, 2H, N-Ph), 4,16-4,09 (q, 1H, -CH), 3,79 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 3,38-3,24 (q, 2H, -CH<sub>2</sub>), 2,98-2,87 (dd, 2H, -CH<sub>2</sub>) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 176,9$  (C4), 175,4 (C1), 159,5, 137,2, 129,2, 127,9, 127,6, 127,3, 124,4, 114,4, 55,4, 45,8 (C2), 37,1 (C3).

**A4. *N*-(4-хлорфенил)-2-фенилсукцинимид** ( $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$ ). Бела кристална супстанца; принос 34%; т.т. 169-177°C (158-162°C)<sup>84</sup>; IR (KBr):  $\nu = 1781$  (C=O), 1707 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,46-7,22$  (m, 9H, -N-Ph, -C(2)-Ph), 4,18-4,11 (q, 1H, -CH), 3,39-3,25 (q, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3,01-2,89 (dd, 2H, -CH<sub>2</sub>) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 176,4$  (C4), 174,8 (C1), 136,8, 134,4, 130,3, 129,3, 129,2, 128,1, 127,6, 127,3, 45,8 (C2), 37,0 (C3).

**A5. *N*-(4-бромфенил)-2-фенилсукцинимид** ( $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$ ). Бела кристална супстанца; принос 34%; т.т. 162-170°C (155-158°C)<sup>84</sup>; IR (KBr):  $\nu = 1779$  (C=O), 1708 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,61-7,54$  (d, 2H, -N-Ph), 7,49-7,17 (m, 7H, -N-Ph, -C(2)-Ph), 4,17-4,10 (q, 1H, -CH), 3,38-3,24 (q, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3,00-2,88 (dd, 2H, -CH<sub>2</sub>) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 176,3$  (C4), 174,7 (C1), 136,8, 132,3, 130,8, 129,2, 128,1, 127,9, 127,3, 122,4, 45,8 (C2), 37,0 (C3).

**A6. *N*-(4-хидроксифенил)-2-фенилсукцинимид** ( $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ ). Црна кристална супстанца; принос 51%; т.т. 206-210°C, IR (KBr):  $\nu = 1780$  (C=O), 1707 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9,49$  (s, -OH), 7,41-7,17 (m, 7H, -N-Ph, -C(2)-Ph), 4,15-4,08 (q, 1H, -CH), 3,37-3,22 (q, 2H, -CH<sub>2</sub>), 2,97-2,87 (dd, 2H, -CH<sub>2</sub>) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 176,8$  (C4), 175,4 (C1), 159,3, 137,0, 129,1, 127,7, 127,4, 127,2, 124,1, 114,1, 45,7 (C2), 37,1 (C3).

**A7. *N*-(4-нитрофенил)-2-фенилсукцинимид** ( $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$ ). Жута кристална супстанца, принос 37%; т.т. 110-113°C, IR (KBr):  $\nu = 1779$  (C=O), 1711 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8,32-8,24$  (d, 2H, -N-Ph), 7,63-7,56 (d, 2H, -N-Ph), 7,45-7,25 (m, 5H, -N-Ph, -C(2)-Ph), 4,26-4,18 (q, 1H, -CH), 3,47-3,33 (q, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3,08-2,96 (dd, 2H, -CH<sub>2</sub>) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 175,9$  (C4), 174,2 (C1), 146,8, 137,3, 136,4, 129,3, 128,2, 127,3, 126,8, 124,2, 45,8 (C2), 36,9 (C3).

**A8. *N*-(4-ацетилфенил)-2-фенилсукцинимид** (C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>). Бела кристална супстанца; принос 29%; т.т. 108-113°C, IR (KBr):  $\nu = 1780$  (C=O), 1708 (C=O) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8,04-8,00$  (d, 2H, -N-Ph), 7,48-7,27 (m, 7H, -N-Ph, -C(2)-Ph), 4,22-4,14 (q, 1H, -CH), 3,43-3,28 (q, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3,04-2,92 (dd, 2H, -CH<sub>2</sub>), 2,58 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 197,0, 176,2$  (C4), 174,6 (C1), 136,7, 136,6, 135,8, 129,2, 129,0, 128,1, 127,3, 126,3, 113,5, 45,8 (C2), 37,0 (C3), 26,5.

**A9. *N*-(3-метилфенил)-2-фенилсукцинимид** (C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>). Бела кристална супстанца; принос 45%; т.т. 84-88°C, IR (KBr):  $\nu = 1781$  (C=O), 1707 (C=O) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7,42-7,07$  (m, 9H, -N-Ph, -C(2)-Ph), 4,15-4,08 (q, 1H, -CH), 3,37-3,23 (q, 2H, -CH<sub>2</sub>), 2,97-2,86 (dd, 2H, -CH<sub>2</sub>), 2,36 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 176,7$  (C4), 175,3 (C1), 139,2, 137,2, 131,7, 129,5, 129,1, 128,9, 127,9, 127,3, 127,0, 123,5, 45,8 (C2), 37,1 (C3), 21,2.

**A10. *N*-(3-хлорфенил)-2-фенилсукцинимид** (C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>2</sub>). Бела кристална супстанца; принос 39%; т.т. 103-107°C, IR (KBr):  $\nu = 1781$  (C=O), 1706 (C=O), cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7,43-7,20$  (m, 9H, -N-Ph, -C(2)-Ph), 4,17-4,10 (q, 1H, -CH), 3,38-3,24 (q, 2H, -CH<sub>2</sub>), 2,99-2,88 (dd, 2H, -CH<sub>2</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 176,2$  (C4), 174,7 (C1), 136,8, 134,6, 132,9, 130,0, 129,2, 128,8, 128,0, 127,3, 126,6, 124,6, 45,8 (C2), 36,9 (C3).

**A11. *N*-(3-бромфенил)-2-фенилсукцинимид** (C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>BrNO<sub>2</sub>). Бела кристална супстанца; принос 37%; т.т. 99-104°C, IR (KBr):  $\nu = 1779$  (C=O), 1707 (C=O) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7,54-7,24$  (m, 9H, -N-Ph, -C(2)-Ph), 4,18-4,10 (q, 1H, -CH), 3,39-3,25 (q, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3,01-2,89 (dd, 2H, -CH<sub>2</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 176,2$  (C4), 174,6 (C1), 136,8, 133,0, 131,7, 130,3, 129,4, 129,2, 128,1, 127,3, 125,0, 122,3, 45,8 (C2), 37,0 (C3).

## 2.2 Општи поступак синтезе *N*-(3- и 4- супституисаних фенил)-2,2-дифенил-сукцинимиди

Синтеза наведених једињења изведена је коришћењем поступка Милера и Лонга (Miller, Long) <sup>25</sup>, уз модификацију у последњој фази реакције. Синтеза обухвата добијање 2,2-дифенилћилибарне киселине, анхидрида 2,2-дифенилћилибарне киселине и *N*-фенил-2,2-дифенилсукцинимиди (шема 2.2 и 2.3).

### 2.2.1 Синтеза 2,2-дифенилсукцинске киселине:

У реакциони балон запремине 1000 ml дода се 400 ml апсолутног етанола и 17 g натријума, при чему се натријум додаје у малим порцијама. Реакциони балон је опремљен са кондензатором на чијем се врху налази цев испуњена калцијум-хлоридом. Реакциона смеша се меша док се целокупна количина натријума не раствори. Затим се дода 97 g дифенилацетонитрила. Реакциона смеша се меша један сат. Затим се дода 125 g етил-бромоацетата, уз мешање, тако да додаток поменуте количине узрокује умерени рефлукс. Реакција се потом загрева наредних три сата уз рефлукс. По завршетку реакције вишак етанола се уклони вакуум дестилацијом. У тако добијени производ додаје се 300 ml воде и настави се са мешањем наредних пола сата. Након тога се производ филтрира кроз Бихнеров левак и рекристалише из 150 ml 95% етанола. Као производ наведене хемијске реакције добијен је етил-3-цијано-3,3-дифенилпро-паноат, чија температура топљења се креће у интервалу од 102-105<sup>0</sup>С. Принос наведеног једињења износи 103 g.

У реакциони балон од 1000 ml, дода се 500 ml 95% етанола, 103 g етил-3-цијано-3,3-дифенилпропаноата и 50 g КОН. Реакциона смеша се загрева 15 минута на воденом купатилу. Талог се одвоји филтрацијом и потом се раствори у 400 ml воде. У дати раствор се дода 6М раствор НСl, при чему долази до поновног издвајања талог. Талог се процеди кроз Бихнеров левак и суши. Као производ наведене реакције настаје 3-цијано-3,3-дифенилпропанска киселина, температуре топљења 178-181<sup>0</sup>С. Принос наведеног једињења износи 89 g.

У реакциони балон запремине 10 l, дода се 89 g 3-цијано-3,3-дифенилпропанске киселине и 600 ml концентроване НСl. Реакциони балон се загрева грејачем 64 часа уз рефлукс. Добијени производ се филтрира и пречишћава растварањем у 5-10% воденом раствору NaOH. У добијени раствор дода се 6М раствор НСl, при



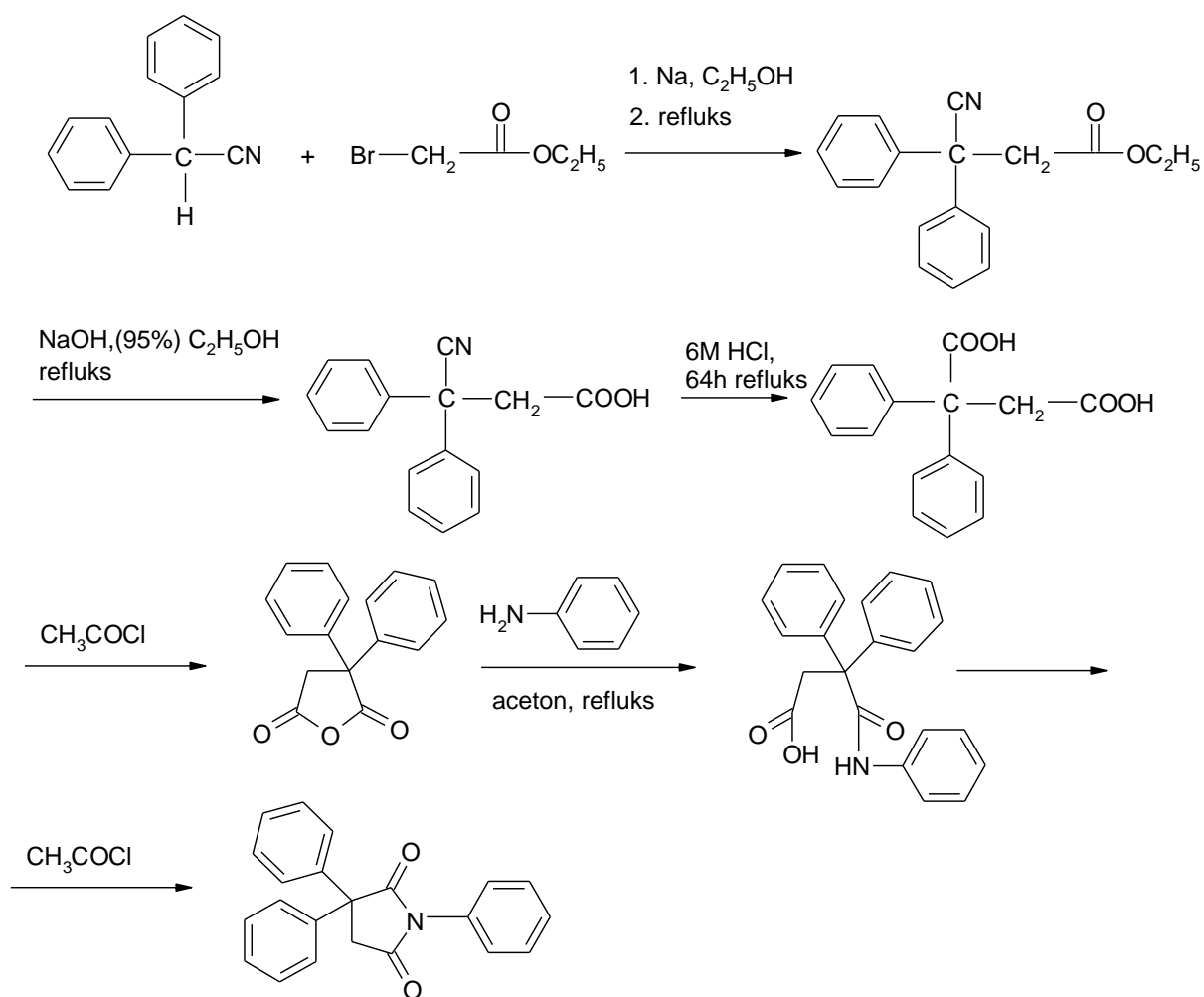
чему долази до поновног издвајања талога. Добијени талог се процеди кроз левак и суши. Температура топљења добијеног производа износи 170-172<sup>0</sup> С. Његовом прекристализацијом из 95% етанола добија се 2,2-дифенилћилибарна киселина, температуре топљења 173-175<sup>0</sup>С. Принос наведене киселине износи 88 g.

### **2.2.2 Синтеза анхидрида 2,2-дифенилсукцинске киселине:**

У реакциони балон запремине 500 ml дода се 64 g 2,2-дифенилћилибарне киселине и 200 ml ацетил-хлорида. На реакциони балон се постави кондензатор. Реакциону смешу загревати све док долази до издвајања HCl. Вишак ацетил-хлорида се уклони упаравањем. Добијени производ се прекристалише из топлог раствора бензена. Добијени производ је анхидрид 2,2-дифенилћилибарне киселине температуре топљења 154-160<sup>0</sup>С и приноса 40 g.

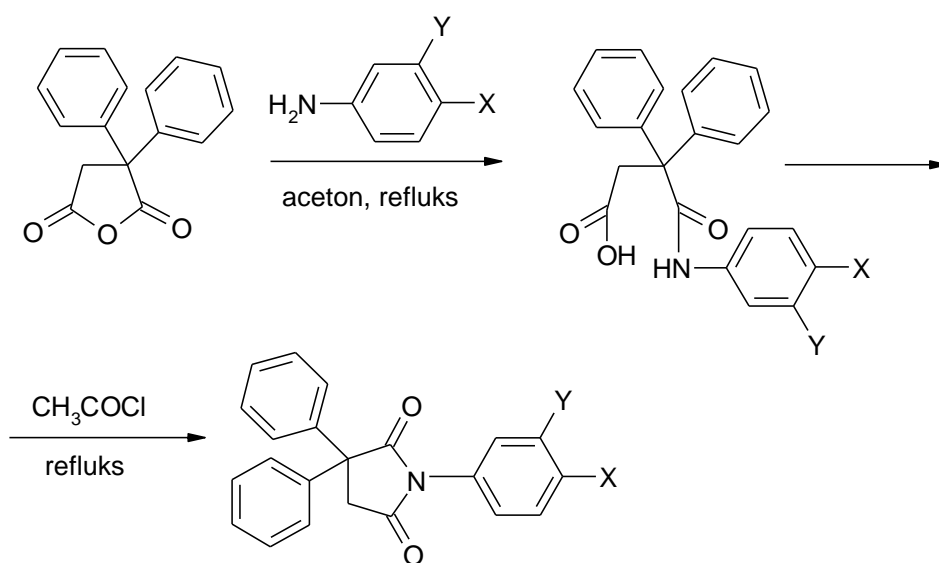
### **2.2.3 Синтеза *N*-фенил-2,2-дифенилсукцинимида:**

У реакциони балон запремине 50 ml дода се 20 ml ацетона, 2,52 g анхидрида 2,2-дифенилсукцинске киселине и 0,91 cm<sup>3</sup> (0,93 g) анилина. На реакциони балон се постави кондензатор и реакциона смеша се загрева и меша наредних четири сата, уз рефлукс. Након тога вишак ацетона се уклони упаравањем. Добијени талог масе 3 g се пребаци у реакциони балон запремине 50 ml и дода се 13 ml ацетил-хлорида. На реакциони балон се постави кондензатор. Реакциона смеша се загрева све док долази до издвајања HCl (четири сата). Вишак ацетил-хлорида се уклони упаравањем. Добијени талог се процеди кроз левак и прекристалише из ацетона. Добијени производ је *N*-фенил-2,2-дифенилсукцинимид, температуре топљења 158-162<sup>0</sup>С и масе 1,03 g (34%) .



Шема 2.2 Синтеза *N*-фенил-2,2-дифенилсукцинимида

Синтеза наведене серије једињења извршена је из анхидрида 2,2-дифенилсукцинске киселине према следећој шеми:



Једињење	X	Y
<b>B1</b>	-H	-H
<b>B2</b>	-CH <sub>3</sub>	-H
<b>B3</b>	-OCH <sub>3</sub>	-H
<b>B4</b>	-OH	-H
<b>B5</b>	-NO <sub>2</sub>	-H
<b>B6</b>	-CN	-H
<b>B7</b>	-F	-H
<b>B8</b>	-Cl	-H
<b>B9</b>	-Br	-H
<b>B10</b>	-I	-H
<b>B11</b>	-COCH <sub>3</sub>	-H
<b>B12</b>	-H	-CN
<b>B13</b>	-H	-OH
<b>B14</b>	-H	-Cl

Шема 2.3 Поступак синтезе *N*-(3- и 4- супституисаних фенил)-2,2-дифенилсукцинимид

**B1.** *N*-фенил-2,2-дифенилсукцинимид (C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>). Бели кристали; принос 34%; т.т. 158-162<sup>0</sup>C; IR (KBr):  $\nu = 1779$  (C=O), 1713 (C=O) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 7,56-7,29$  (m, 15H, -N-Ph, -C(2)-Ph<sub>2</sub>), 3,77 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 177,7$  (C4), 174,2 (C1), 142,0, 132,4, 129,3, 128,9, 127,7, 127,4, 57,1 (C2), 44,5 (C3).

**B2.** *N*-(4-метилфенил)-2,2-дифенилсукцинимид (C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>). Бели кристали; принос 31%; т.т. 114-116<sup>0</sup>C; IR (KBr):  $\nu = 1779$  (C=O), 1712 (C=O) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 7,41-7,15$  (m, 14H, -N-Ph, -C(2)-Ph<sub>2</sub>), 3,75 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>), 2,34 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 177,8$  (C4), 174,3 (C1), 142,0, 138,5, 129,9, 129,8, 128,9, 127,7, 127,1, 57,1 (C2), 44,4 (C3), 20,9.

**B3.** *N*-(4-метоксифенил)-2,2-дифенилсукцинимид (C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>). Бели кристали; принос 29%; т.т. 104-106<sup>0</sup>C; IR (KBr):  $\nu = 1778$  (C=O), 1715 (C=O) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 8,41-8,37$  (d, 2H, -N-Ph, -C(2)-Ph<sub>2</sub>), 7,71-7,66 (d, 2H, -N-Ph, -C(2)-Ph<sub>2</sub>), 7,44-7,30 (m, 10H, -N-Ph, -C(2)-Ph<sub>2</sub>), 3,83 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3,39 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 177,2$  (C4), 173,7 (C1), 147,1, 141,7, 137,9, 129,0, 128,4, 127,8, 127,7, 124,6, 57,2 (C2), 44,4 (C3).

**B4.** *N*-(4-хидроксифенил)-2,2-дифенилсукцинимид (C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>). Тамни кристали; принос 25%; т.т. 167-170<sup>0</sup>C; IR (KBr):  $\nu = 1761$  (C=O), 1711 (C=O) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR

(200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 9,80 (s, 1H, -OH), 7,43-7,26 (m, 14H, -N-Ph, -C(2)-Ph<sub>2</sub>), 3,77 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 177,7 (C4), 174,2 (C1), 169,5, 150,5, 142,0, 129,9, 128,8, 128,6, 127,8, 122,9, 57,1 (C2), 44,5 (C3).

**B5. N-(4-нитрофенил)-2,2-дифенилсукцинимид** (C<sub>26</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>). Жути кристали; принос 37%; т.т. 119-121°C; IR (KBr):  $\nu$  = 1782 (C=O), 1717 (C=O) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 7,42-7,02 (m, 14H, -N-Ph, -C(2)-Ph<sub>2</sub>), 3,78 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 177,9 (C4), 174,4 (C1), 159,4, 142,1, 128,9, 128,8, 128,6, 127,7, 125,0, 114,5, 57,1, 55,6 (C2), 44,4 (C3).

**B6. N-(4-цијанофенил)-2,2-дифенилсукцинимид** (C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Бели кристали; принос 29%; т.т. 129-133°C; IR (KBr):  $\nu$  = 1782 (C=O), 1714 (C=O) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 8,04-7,99 (d, 2H, -N-Ph, -C(2)-Ph<sub>2</sub>), 7,61-7,57 (d, 2H, -N-Ph, -C(2)-Ph<sub>2</sub>), 7,43-7,29 (m, 10H, -N-Ph, -C(2)-Ph<sub>2</sub>), 3,81 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 177,2 (C4), 173,7 (C1), 141,7, 136,4, 133,4, 129,0, 128,2, 127,8, 127,7, 119,2, 118,5, 111,5, 57,2 (C2), 44,5 (C3).

**B7. N-(4-флуорфенил)-2,2-дифенилсукцинимид** (C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>FNO<sub>2</sub>). Бели кристали; принос 27%; т.т. 109-111°C; IR (KBr):  $\nu$  = 1781 (C=O), 1714 (C=O) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 7,43-7,27 (m, 14H, -N-Ph, -C(2)-Ph<sub>2</sub>), 3,77 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 177,6 (C4), 17,2 (C1), 164,3, 159,4, 141,9, 129,7, 129,5, 128,9, 128,6, 127,7, 116,5, 116,0, 57,1 (C2), 44,4 (C3).

**B8. N-(4-хлорфенил)-2,2-дифенилсукцинимид** (C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>2</sub>). Бели кристали; принос 23%; т.т. 132-135°C; IR (KBr):  $\nu$  = 1777 (C=O), 1711 (C=O) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 7,61-7,57 (d, 2H, -N-Ph, -C(2)-Ph<sub>2</sub>), 7,42-7,29 (m, 12H, -N-Ph, -C(2)-Ph<sub>2</sub>), 3,77 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 177,5 (C4), 174,0 (C1), 141,9, 133,4, 131,2, 129,4, 129,2, 129,0, 127,7, 57,1 (C2), 44,5 (C3).

**B9. N-(4-бромфенил)-2,2-дифенилсукцинимид** (C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>2</sub>). Бели кристали; принос 35%; т.т. 150-152°C; IR (KBr):  $\nu$  = 1778 (C=O), 1711 (C=O) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 7,75-7,71 (d, 2H, -N-Ph, -C(2)-Ph<sub>2</sub>), 7,42-7,34 (m, 9H, -N-Ph, -C(2)-Ph<sub>2</sub>), 7,32-7,28 (d, 3H, -N-Ph, -C(2)-Ph<sub>2</sub>), 3,77 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR

(50 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 177,4$  (C4), 174,0 (C1), 141,9, 132,3, 131,7, 129,5, 129,0, 127,7, 121,9, 57,1 (C2), 44,4 (C3).

**V10. *N*-(4-јодфенил)-2,2-дифенилсукцинимид** (C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>INO<sub>2</sub>). Бели кристали; принос 25%; т.т. 158-160°C; IR (KBr):  $\nu = 1778$  (C=O), 1712 (C=O) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 7,91-7,86$  (d, 2H, -N-Ph, -C(2)-Ph<sub>2</sub>), 7,42-7,28 (m, 10H, -N-Ph, -C(2)-Ph<sub>2</sub>), 7,16-7,12 (d, 2H, -N-Ph, -C(2)-Ph<sub>2</sub>), 3,76 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 177,4$  (C4), 173,9 (C1), 141,9, 138,2, 132,1, 129,5, 129,0, 127,7, 95,1, 57,1 (C2), 44,4 (C3).

**V11. *N*-(4-ацетилфенил)-2,2-дифенилсукцинимид** (C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>). Бели кристали; принос 34%; т.т. 156-158°C; IR (KBr):  $\nu = 1781$  (C=O), 1713 (C=O) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 8,11-8,07$  (d, 2H, -N-Ph, -C(2)-Ph<sub>2</sub>), 7,52-7,31 (m, 12H, -N-Ph, -C(2)-Ph<sub>2</sub>), 3,81 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>), 2,62 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 197,5$ , 177,4 (C4), 173,9 (C1), 141,8, 136,7, 136,3, 129,2, 129,0, 127,7, 127,4, 57,2 (C2), 44,5 (C3), 27,0.

**V12. *N*-(3-цијанофенил)-2,2-дифенилсукцинимид** (C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Бели кристали; принос 33%; т.т. 129-133°C; IR (KBr):  $\nu = 1783$  (C=O), 1711 (C=O) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 7,97-7,91$  (m, 2H, -N-Ph, -C(2)-Ph<sub>2</sub>), 7,79-7,72 (m, 3H, -N-Ph, -C(2)-Ph<sub>2</sub>), 7,43-7,31 (m, 9H, -N-Ph, -C(2)-Ph<sub>2</sub>), 3,79 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 177,3$  (C4), 173,8 (C1), 141,8, 133,2, 132,7, 132,5, 131,0, 130,8, 129,0, 127,8, 118,1, 112,3, 57,1 (C2), 44,5 (C3).

**V13. *N*-(3-хидроксифенил)-2,2-дифенилсукцинимид** (C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>). Црни кристали, принос 28%; т.т. 169-171°C; IR (KBr):  $\nu = 1778$  (C=O), 1708 (C=O) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 9,81$  (s, 1H, -OH), 7,42-7,25 (m, 11H, -N-Ph, -C(2)-Ph<sub>2</sub>), 6,88-6,83 (t, 1H, -N-Ph, -C(2)-Ph<sub>2</sub>), 6,71-6,70 (d, 2H, -N-Ph, -C(2)-Ph<sub>2</sub>), 3,75 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 177,7$  (C4), 174,2 (C1), 158,1, 142,0, 133,4, 130,0, 129,0, 127,8, 117,8, 115,9, 114,3, 57,1 (C2), 44,4 (C3).

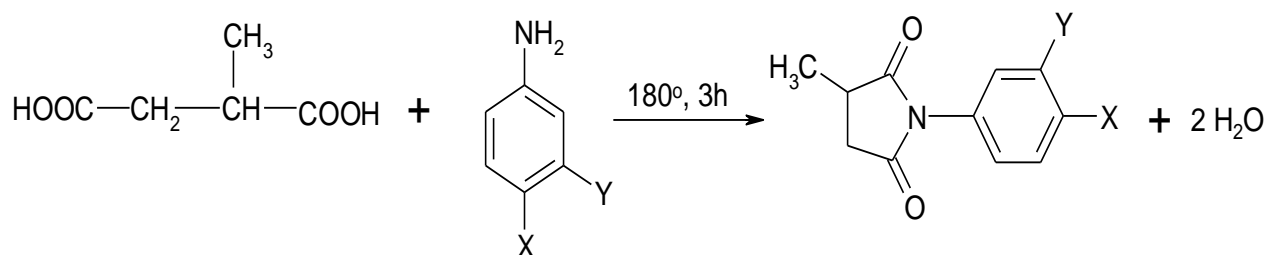
**V14. *N*-(3-хлорфенил)-2,2-дифенилсукцинимид** (C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>2</sub>). Бели кристали; принос 33%; т.т. 135-138°C; IR (KBr):  $\nu = 1783$  (C=O), 1713 (C=O) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 7,56-7,51$  (t, 3H, -N-Ph, -C(2)-Ph<sub>2</sub>), 7,43-7,30 (m, 11H, -N-

Ph, -C(2)-Ph<sub>2</sub>), 3,77 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 177,4 (C4), 173,9 (C1), 141,9, 133,7, 133,4, 131,0, 129,0, 127,8, 127,4, 126,2, 57,1 (C2), 44,5 (C3).

### 2.3 Општи поступак синтезе *N*-(3- и 4- супституисаних фенил)-2-метил-сукцинимида

Синтеза наведене серије једињења (шема 2.4) извршена је према следећем поступку:

У реакциони балон запремине 100 ml, опремљен кугластим кондензатором и магнетном мешалицом, сипа се 5,5 g 2-метилсукцинске киселине и 4,5 g анилина. Смеша се загрева на уљаном купатилу на 180<sup>0</sup> С док не настане растоп, тада реакција почиње да се одвија. Након тога смеша се загрева још 3 часа. Температура у току синтезе не сме да пређе 180<sup>0</sup> С. Након завршетка реакције, реакциона смеша се остави да се охлади, при чему долази до њеног очвршћавања. Прекристализација добијеног производа се врши из смеше етанола и воде<sup>82,83</sup>.



Једињење	X	Y
C1	-H	-H
C2	-OCH <sub>3</sub>	-H
C3	-CH <sub>3</sub>	-H
C4	-OH	-H
C5	-Cl	-H
C6	-H	-Cl
C7	-Br	-H
C8	-H	-Br
C9	-COCH <sub>3</sub>	-H
C10	-I	-H
C11	-COOH	-H
C12	-NO <sub>2</sub>	-H

Шема 2.4 Поступак синтезе *N*-(3- и 4- супституисаних фенил)-2-метилсукцинимида

**C1. *N*-фенил-2-метилсукцинимид** (C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>). Бели кристали; принос 37%; т.т. 105-107°C (105-107 °C)<sup>85</sup>; IR (KBr):  $\nu = 1769$  (C=O), 1702 (C=O) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO):  $\delta = 7,54-7,37$  (m, 4H, N-Ph), 7,31-7,27 (m, 1H, N-Ph), 3,14-2,92 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 2,58-2,42 (dd, 1H, -CH), 1,31-1,28 (d, 3H, -CH<sub>3</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, DMSO):  $\delta = 180,2$  (C4), 176,1 (C1), 133,0, 129,0, 128,4, 127,4, 36,4 (C3), 34,7 (C2), 16,0.

**C2. *N*-(4-метоксифенил)-2-метилсукцинимид** (C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>). Бела кристална супстанца; принос 38%; т.т. 93-95°C (91-93°C)<sup>86</sup>, (94)<sup>87</sup>; IR (KBr):  $\nu = 1773$  (C=O), 1704 (C=O) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO):  $\delta = 7,22-7,15$  (d, 2H, N-Ph), 7,06-7,00 (d, 2H, N-Ph), 3,78 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3,07-2,90 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 2,53-2,38 (m, 1H, -CH), 1,30-1,26 (d, 3H, -CH<sub>3</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, DMSO):  $\delta = 180,4$  (C4), 176,3 (C1), 159,1, 128,6, 125,5, 120,7, 114,2, 55,5, 36,4 (C3), 34,6 (C2), 16,0.

**C3. *N*-(4-метилфенил)-2-метилсукцинимид** (C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>). Бели кристали; принос 47%; т.т. 106-108°C (107-108°C)<sup>85</sup> (107 °C)<sup>87</sup>; IR (KBr):  $\nu = 1776$  (C=O), 1708 (C=O) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO):  $\delta = 7,31-7,13$  (dd, 4H, N-Ph), 3,08-2,91 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 2,55-2,39 (m, 1H, -CH), 2,35 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1,34-1,24 (dd, 3H, -CH<sub>3</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, DMSO):  $\delta = 180,3$  (C4), 176,2 (C1), 137,9, 130,4, 129,5, 127,1, 36,4 (C3), 34,7 (C2), 20,9, 16,0.

**C4. *N*-(4-хидроксифенил)-2-метилсукцинимид** (C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>). Црни кристали; принос 64%; т.т. 231-235°C (227-228°C)<sup>87</sup>; IR (KBr):  $\nu = 1776$  (C=O), 1685 (C=O) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO):  $\delta = 9,49$  (s, 1H, -OH), 7,25-7,19 (d, 2H, -N-Ph), 7,10-7,03 (d, 2H, -N-Ph), 3,12-2,92 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 2,53-2,40 (m, 1H, -CH) 1,33-1,28 (d, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, DMSO):  $\delta = 180,3$  (C4), 176,3 (C1), 159,2, 128,7, 125,5, 120,7, 114,3, 36,5 (C3), 34,7 (C2), 16,0.

**C5. *N*-(4-хлорфенил)-2-метилсукцинимид** (C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>2</sub>). Бели кристали; принос 53%; т.т. 108-111°C (110-111°C)<sup>88</sup>, (114 °C)<sup>89</sup>; IR (KBr):  $\nu = 1774$  (C=O), 1704 (C=O) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO):  $\delta = 7,60-7,53$  (m, 2H, -N-Ph), 7,37-7,29 (m, 2H, -N-Ph), 3,10-2,92 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 2,57-2,40 (m, 1H, -CH), 1,31-1,27 (d, 3H, -CH<sub>3</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, DMSO):  $\delta = 179,9$  (C4), 175,9 (C1), 132,8, 131,8, 129,1, 36,4 (C3), 34,7 (C2), 15,8.

**C6. *N*-(3-хлорфенил)-2-метилсукцинимид** (C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>2</sub>). Бели кристали; принос 51%; т.т. 79-86°C; IR (KBr):  $\nu = 1774$  (C=O), 1708 (C=O) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO):  $\delta = 7,95$  (s, 1H, -N-Ph), 7,35-7,24 (m, 3H, -N-Ph), 3,12-2,94 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 2,56-2,41 (m, 1H, -CH), 1,30-1,27 (d, 3H, -CH<sub>3</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, DMSO):  $\delta = 179,9$  (C4), 175,8 (C1), 132,7, 132,0, 131,7, 129,9, 128,7, 36,5 (C3), 34,9 (C2), 15,9.

**C7. *N*-(4-бромфенил)-2-метилсукцинимид** (C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>BrNO<sub>2</sub>). Бели кристали; принос 52%; т.т. 137-140°C (143°C)<sup>89</sup>; IR (KBr):  $\nu = 1774$  (C=O), 1706 (C=O) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO):  $\delta = 7,65$ -7,30 (m, 4H, -N-Ph), 3,09-2,92 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 2,56-2,39 (m, 1H, -CH), 1,31-1,28 (d, 3H, -CH<sub>3</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, DMSO):  $\delta = 179,8$  (C4), 175,8 (C1), 134,4, 131,2, 130,9, 130,1, 126,5, 121,3, 36,4 (C3), 34,7 (C2), 15,8.

**C8. *N*-(3-бромфенил)-2-метилсукцинимид** (C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>BrNO<sub>2</sub>). Бели кристали; принос 54%; т.т. 111-115°C; IR (KBr):  $\nu = 1774$  (C=O), 1708 (C=O) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO):  $\delta = 7,89$  (d, 1H, -N-Ph), 7,34-7,24 (m, 3H, -N-Ph), 3,10-2,93 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 2,53-2,40 (m, 1H, -CH), 1,30-1,27 (d, 3H, -CH<sub>3</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, DMSO):  $\delta = 179,8$  (C4), 175,8 (C1), 132,8, 132,1, 131,7, 129,7, 36,5 (C3), 34,8 (C2), 15,8.

**C9. *N*-(4-ацетилфенил)-2-метилсукцинимид** (C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>). Бели кристали; принос 47%; т.т. 65-75°C; IR (KBr):  $\nu = 1779$  (C=O), 1708 (C=O) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO):  $\delta = 7,95$ -7,89 (d, 2H, -N-Ph) 7,45-7,39 (d, 2H, -N-Ph) 3,13-3,01 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 2,49 (dd, 1H, -CH), 2,37 (s, 3H, -CO-CH<sub>3</sub>), 1,35-1,30 (d, 3H, -CH<sub>3</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, DMSO):  $\delta = 198,5$ , 179,8 (C4), 175,5 (C1), 137,5, 137,2, 131,1, 127,2, 36,5 (C3), 34,7 (C2), 26,5, 16,7.

**C10. *N*-(4-јодфенил)-2-метилсукцинимид** (C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>I NO<sub>2</sub>). Бели кристали; принос 34%; т.т. 149-151°C; IR (KBr):  $\nu = 1764$  (C=O), 1704 (C=O) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO):  $\delta = 7,69$ -7,30 (m, 4H, -N-Ph), 3,11-2,95 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 2,59-2,41 (m, 1H, -CH), 1,33-1,28 (d, 3H, -CH<sub>3</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, DMSO):  $\delta = 179,7$  (C4), 175,7 (C1), 134,4, 131,1, 130,8, 126,7, 121,3, 36,5 (C3), 34,9 (C2), 15,9.



**C11. *N*-(4-карбоксифенил)2-метилсукцинимид** (C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>). Бели кристали; принос 40%; т.т. 200-205°C; IR (KBr):  $\nu = 1777$  (C=O),  $1704$  (C=O) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO):  $\delta = 13,07$  (s, 1H, -COOH),  $8,08-8,04$  (d, 2H, -N-Ph)  $7,47-7,42$  (d, 2H, -N-Ph),  $3,12-2,94$  (m, 2H, -CH<sub>2</sub>),  $2,60-2,42$  (m, 1H, -CH),  $1,31-1,28$  (d, 3H, -CH<sub>3</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, DMSO):  $\delta = 179,9$  (C4),  $175,9$  (C1),  $167,0$ ,  $136,8$ ,  $130,5$ ,  $130,1$ ,  $127,3$ ,  $36,5$  (C3),  $34,8$  (C2),  $15,9$ .

**C12. *N*-(4-нитрофенил)2-метилсукцинимид** (C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>). Жути кристали; принос 25%; т.т. 130-148°C (159-161.5°C)<sup>90</sup>; IR (KBr):  $\nu = 1777$  (C=O),  $1709$  (C=O) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO):  $\delta = 8,38-8,34$  (d, 2H, -N-Ph),  $7,65-7,61$  (d, 2H, -N-Ph)  $3,14-2,96$  (m, 2H, -CH<sub>2</sub>),  $2,63-2,46$  (m, 1H, -CH),  $1,33-1,30$  (d, 3H, -CH<sub>3</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, DMSO):  $\delta = 179,6$  (C4),  $175,6$  (C1),  $138,6$ ,  $128,1$ ,  $126,6$ ,  $124,3$ ,  $36,5$  (C3),  $34,8$  (C2),  $15,7$ .

## 2.4 Одређивање IR спектра

IR спектри синтетизованих једињења су снимљени спектрофотометром BOMEM 100 MB SERIES (KBr-пилула као подлога за чврсте супстанце). Вредности IR фреквенци карактеристичних функционалних група су наведене за свако једињење.

## 2.5 Одређивање UV спектра

UV спектри испитиваних једињења су снимљени на UV спектрофотометру SHIMADZU 160A, у различитим растварачима, на 25 °C, у интервалу таласних дужина од 200 до 400 nm. Концентрација припремљених раствора је износила 10<sup>-4</sup> mol/dm<sup>3</sup>.

За све три групе једињења коришћено је 15 растварача и то: 6 алкохола (метанол, етанол, 1-пропанол, 2-пропанол, 1-бутанол и *tert*-бутил-алкохол) и 8 протон-акцепторских растварача (етил-ацетат, метил-ацетат, тетрахидрофуран, *N,N*-диметилформамид, *N,N*-диметилацетамид, диметилсулфоксид, ацетонитрил, и диоксан) и 1 протон-донорски растварач (хлороформ).

Припрема растварача није посебно вршена, пошто су коришћени растварачи високог степена чистоће намењени за спектроскопска мерења (Fluka).

Апсорпциони максимуми испитиваних једињења у различитим растварачима су приказани у табелама 3.1.1, 3.2.1 и 3.3.1.

## **2.6 Одређивање $^1\text{H}$ NMR и $^{13}\text{C}$ NMR спектра**

$^1\text{H}$ NMR и  $^{13}\text{C}$ NMR спектри свих добијених једињења одређени су на апарату марке Gemini 200 NMR Spektrometer у DMSO, док су за другу групу једињења наведени спектри одређени у деутерисаном хлороформу. Вредности хемијских померања су наведени за свако синтетисано једињење. На основу  $^1\text{H}$  NMR и  $^{13}\text{C}$  NMR као и FTIR спектра потврђена је структура и задовољавајући степен чистоће добијених једињења.

### 3. Резултати и дискусија

Способност молекула да успостављају водоничне везе значајно утиче на многа њихова својства, укључујући растворљивост у води, интестиналну апсорпцију, продирање кроз крвно-мождану баријеру, неспецифично везивање за протеине плазме и слично.

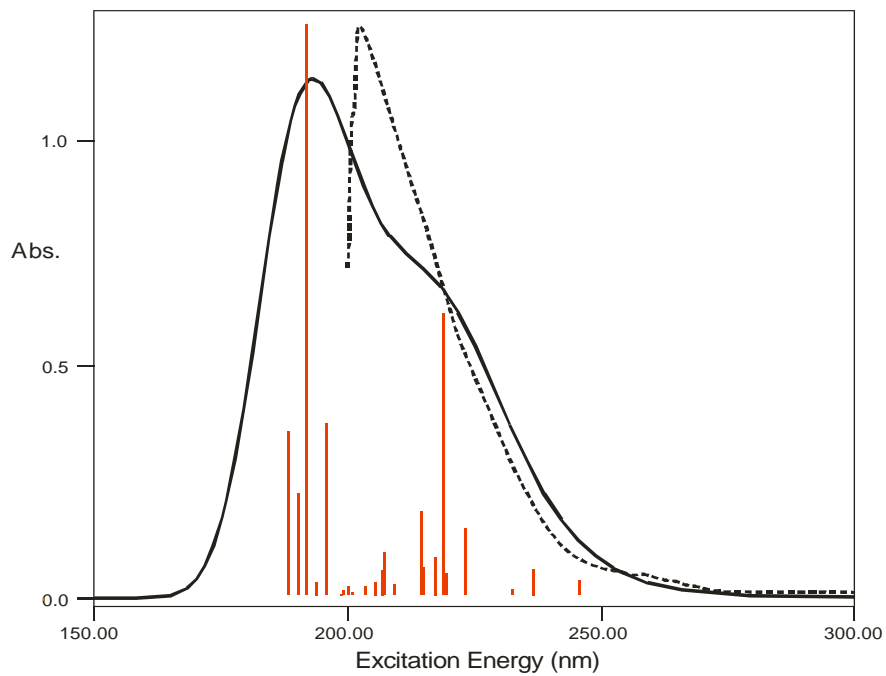
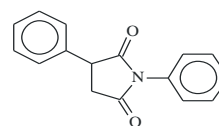
У циљу проучавања доприноса водоничног везивања фармаколошкој активности деривата сукцинимиди, у овом раду су синтетизоване три серије једињења:

1. *N*-(3- и 4- супституисани фенил)-2-фенилсукцинимиди
2. *N*-(3- и 4- супституисани фенил)-2,2-дифенилсукцинимиди
3. *N*-(3- и 4- супституисани фенил)-2-метилсукцинимиди

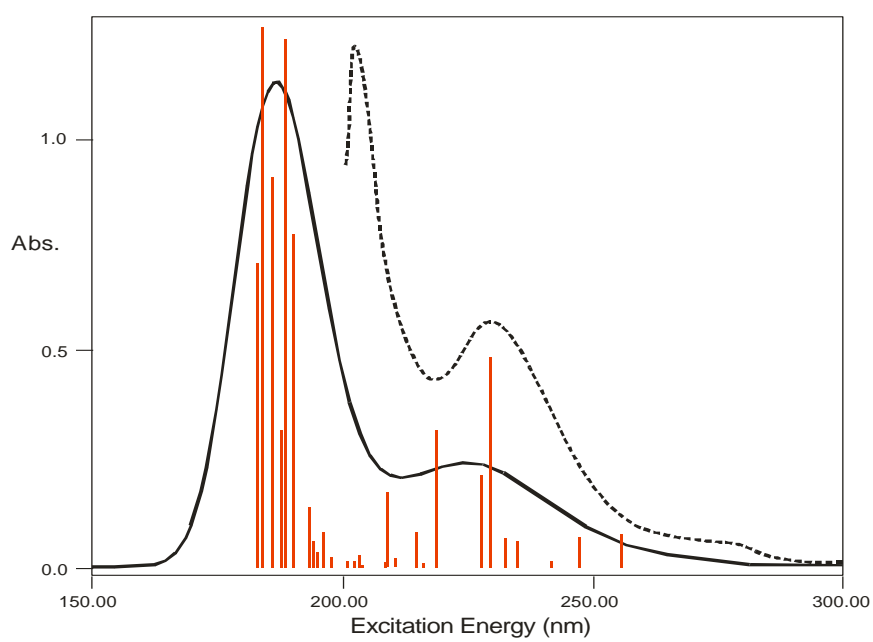
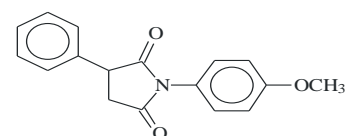
Фокус истраживања је усмерен на анализу физичко-хемијског понашања наведених сукцинимиди у различитим растварачима помоћу UV спектроскопије. Њихови апсорпциони максимуми су одређени у областима таласних дужина од 200 до 400 nm у 15 растварача различите поларности.

Апсорпционе спектре проучаваних једињења карактерише једна трака са благим превојем на страни ниже енергије (слике 3.1 и 3.2). Да би се идентификовали електронски прелази који се одигравају приликом апсорпције UV зрачења, извршена су одговарајућа квантно-хемијска израчунавања: *ab initio*, помоћу програмског пакета Gaussian 03W<sup>91</sup>. Оваква анализа показује да најинтензивније апсорпције потичу од СТ (charge transfer) прелаза тј. интрамолекулског трансфера наелектрисања са језгра сукцинимиди према фенилним групама. Као што је показано на сликама 3.1 и 3.2 израчунати и експериментално одређени апсорпциони спектри једињења **A1, A3, A7, B1, B3, B5** се подударaju.

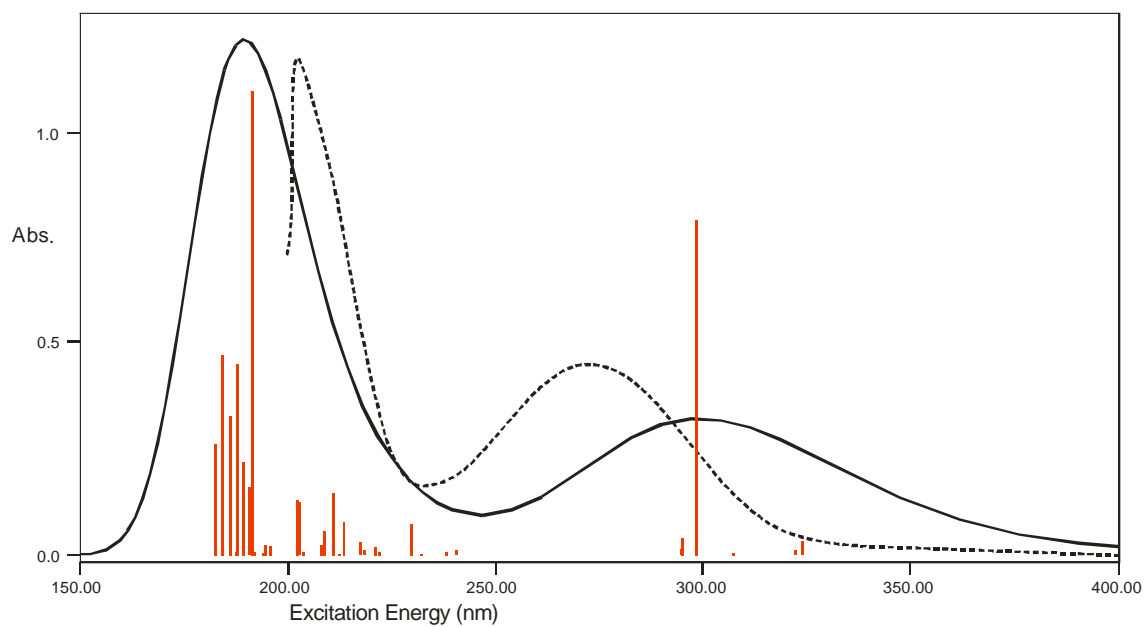
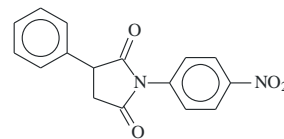
**A1**



**A3**

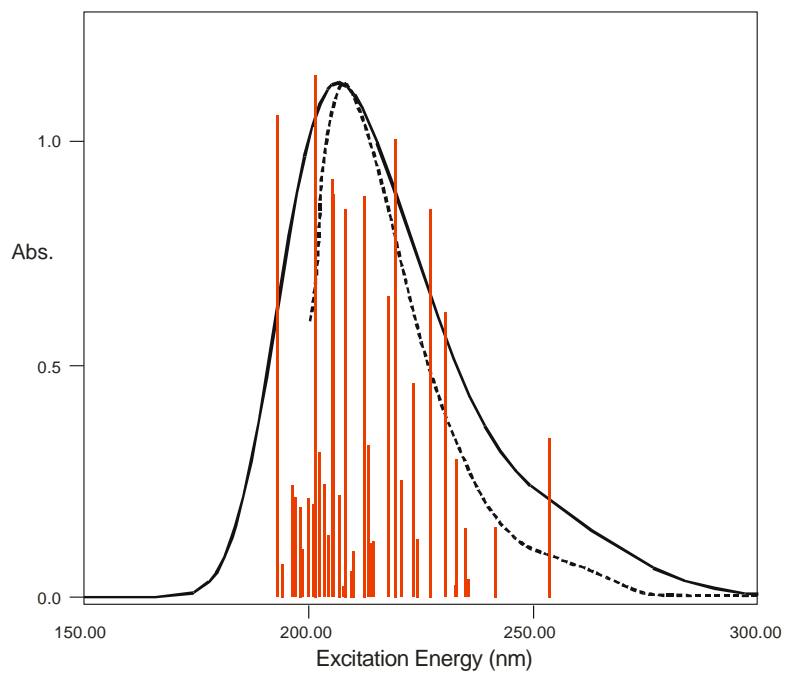
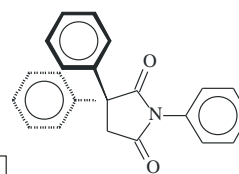


A7

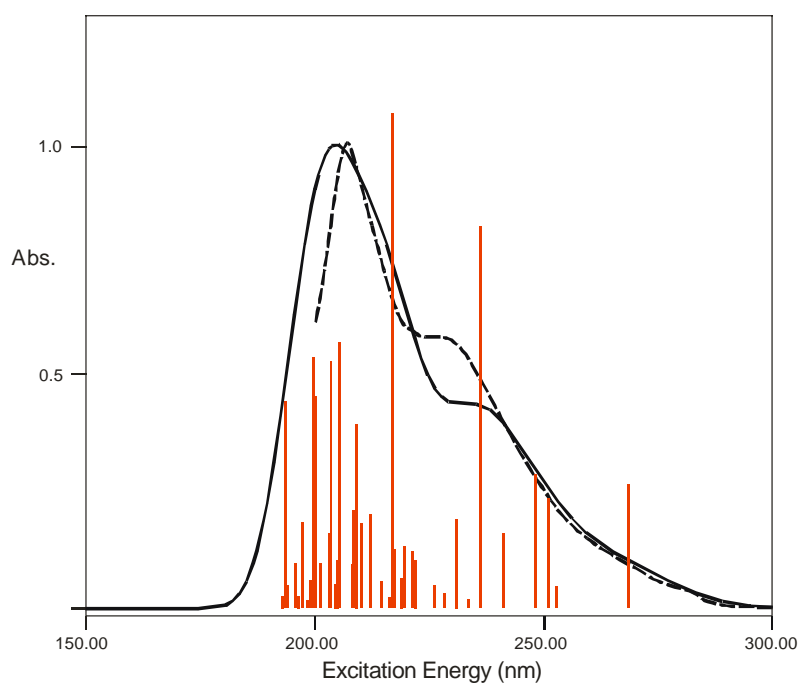
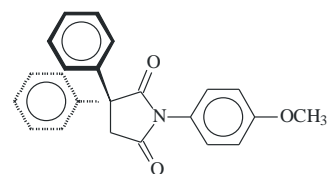


Слика 3.1 UV спектри за једињења A1, A3, A7 (испрекидана линија означава експериментално одређену апсорпциону криву, пуна линија означава рачунски одређену апсорпциону криву)

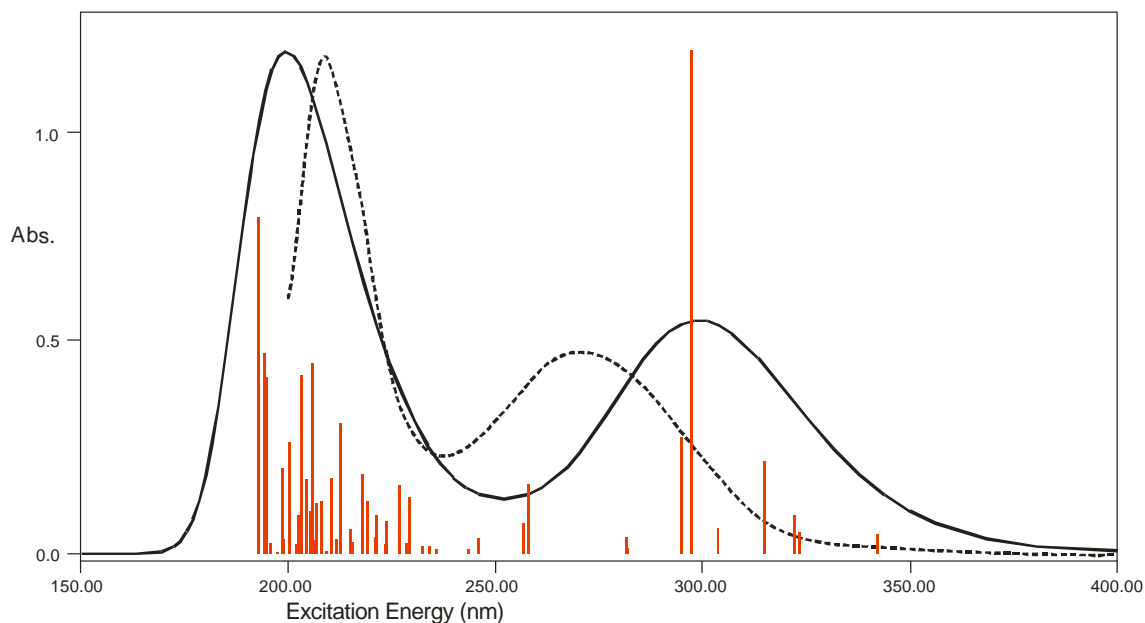
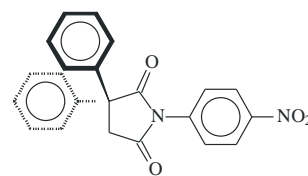
**B1**



**B3**

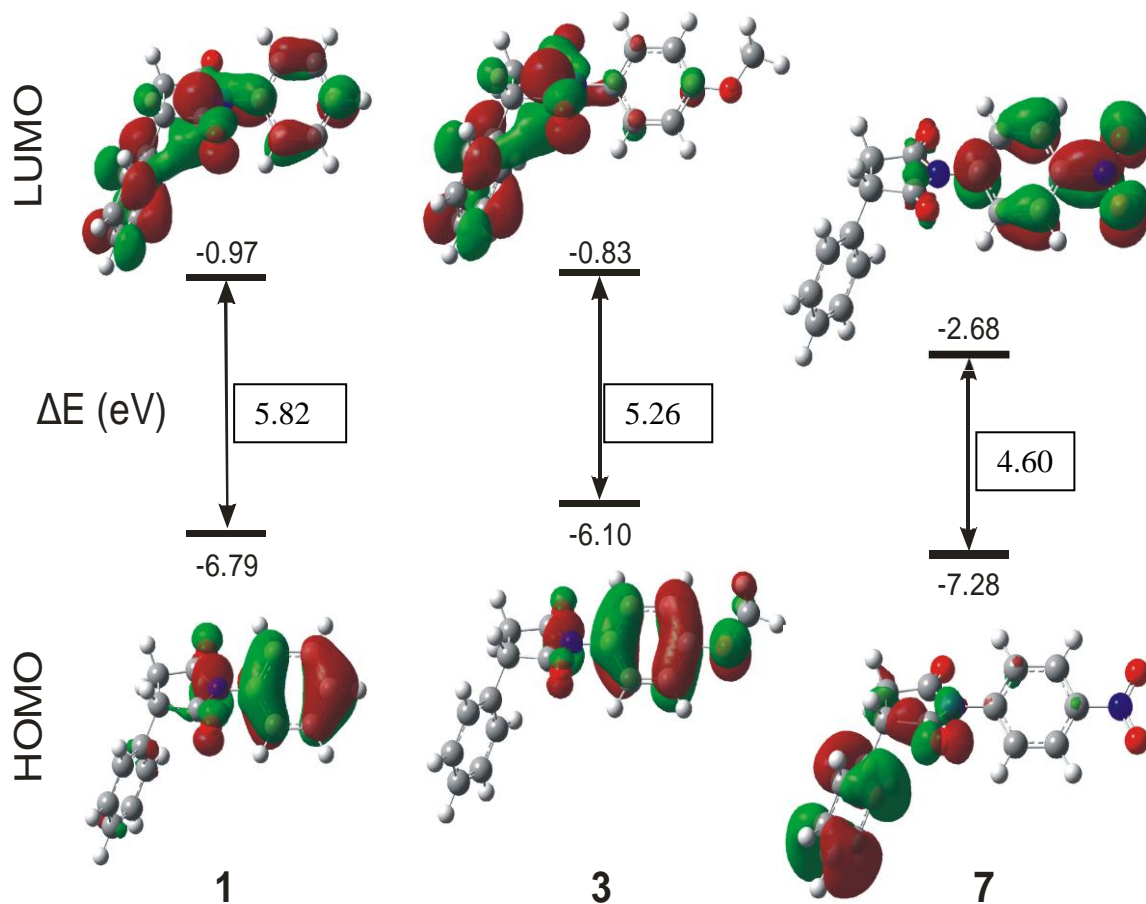


**B5**



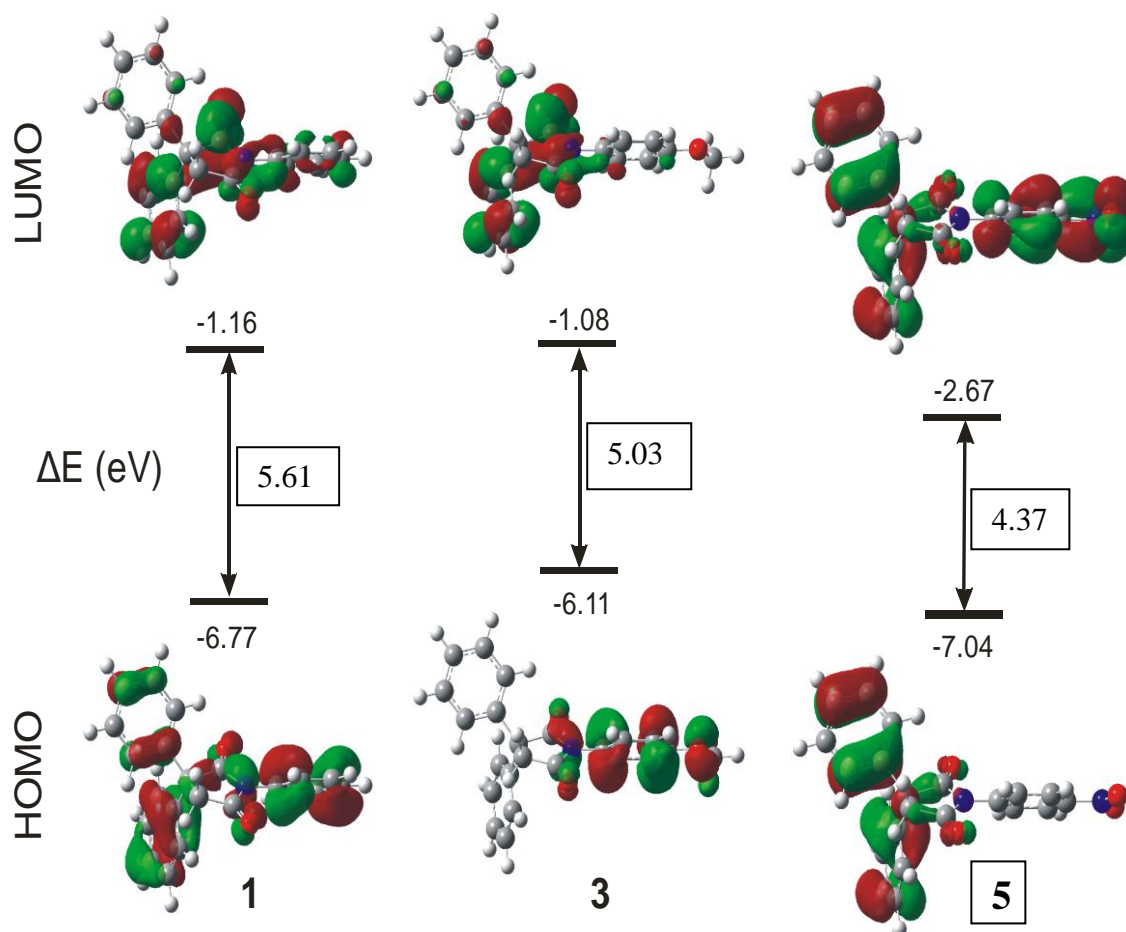
Слика 3.2 UV спектри за једињења **B1**, **B3**, **B5** (испрекидана линија означава експериментално одређену апсорпциону криву, пуна линија означава рачунски одређену апсорпциону криву)

На сликама 3.3 и 3.4 су приказане разлике у енергијама HOMO и LUMO орбитала за 3 молекула из серије *N*-(3- и 4- супституисани фенил)-2-фенил-сукцинимиди и 3 молекула из серије *N*-(3- и 4- супституисани фенил)-2,2-дифенилсукцинимиди добијене квантно-хемијским израчунавањима. На сликама је јасно показано како електрон-донорски и електрон-акцепторски супституенти различито утичу на померање наелектрисања између сукцинимидног прстена и фенилних језгара, што је јасан доказ СТ прелаза током UV апсорпције проучаваних једињења.



Слика 3.3 Разлике у енергијама НОМО и LUMO орбитала за једињења **A1**, **A3**, **A7** из серије *N*-(3- и 4- супституисаних фенил)-2-фенилсукцинимид





Слика 3.4 Разлике у енергијама НОМО и LUMO орбитала за једињења **B1**, **B3**, **B5** из серије *N*-(3- и 4- супституисаних фенил)-2-фенилсукцинимид

Квантитативна процена утицаја растварача на апсорпционе максимуме испитиваних једињења извршена је методом линеарне корелације солватохромних енергија, односно Камлет-Тафтовом једначином:

$$\nu = \nu_0 + s \pi^* + b \beta + a \alpha \quad (3.1)$$

у којој  $\nu$  представља фреквенцију апсорпционог максимума у датом растварачу,  $\nu_0$  је статистичка величина која одговара апсорпционој фреквенцији у циклохексану као референтном растварачу  $\pi^*$ ,  $\alpha$  и  $\beta$  представљају независне и комплементарне параметре растварача који опсују различите типове интеракција између молекула растворених супстанци и растварача ( $\pi^*$  - мера класичних ефеката солватације и односи се на поларност растварача,  $\alpha$  - параметар који одражава способност растварача да буде дозор протона у водоничној вези.  $\beta$  -

параметар који одражава способност растварача да буде акцептор протона у водоничној вези);  $s$ ,  $a$ ,  $b$  су регресиони коефицијенти који описују осетљивост апсорпционих фреквенци на различите типове интеракција између молекула растворене супстанце и растварача.

### 3.1. Утицај растварача на корелацију структуре и својстава *N*-(3- и 4- супституисаних фенил)-2-фенилсукцинимиди

Апсорпциони максимуми *N*-(3- и 4- супституисаних фенил)-2-фенилсукцинимиди одређени у 15 растварача различите поларности у области таласних дужина од 200-400 nm. Вредности апсорпционих максимума су приказани у табели 3.1.

Упоредивањем добијених резултата може се закључити да постоји потпуно истоветни тренд промене апсорпционих максимума са променом поларности растварача. Повећање поларности растварача изазива померање апсорпционих максимума ка мањим таласним дужинама, тј. јавља се хипсохромни ефекат. Наведена промена указује на доминантну улогу  $\pi \rightarrow \pi^*$  електронског прелаза који се дешава у карбонилним групама. Аprotични растварачи померају апсорпционе максимуме ка већим таласним дужинама. Protични растварачи остварују јаче интеракције са хромофорама, па је потребна већа енергија за прелаз електрона из основног у ексцитовано стање.

Табела 3.1 Вредности UV апсорпционих максимума испитиваних једињења у различитим растварачима

растварач / једињење	$\nu_{\max} / 10^3 \text{ cm}^{-1}$										
	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8	A9	A10	A11
	4-H	4-CH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	4-Cl	4-Br	4-OH	4-NO <sub>2</sub>	4-COCH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub>	3-Cl	3-Br
1. етанол	47,85	47,71	48,26	47,48	48,08	48,54	47,39	47,89	47,44	47,57	46,99
2. метанол	47,53	46,25	48,17	47,44	47,48	48,08	47,48	47,89	47,66	47,13	47,08
3. 1-пропанол	47,71	47,62	48,69	47,98	48,08	48,78	47,35	47,44	47,39	47,48	46,60
4. 2-пропанол	47,48	48,08	48,88	48,40	47,98	49,02	48,03	48,31	47,98	47,48	47,21
5. 1-бутанол	46,86	47,89	48,03	47,04	46,99	48,45	47,17	48,08	46,73	46,73	46,43
6. терс-бутанол	46,51	47,85	47,80	46,86	46,73	48,45	47,17	47,80	46,90	47,04	46,73
7. етил-ацетат	39,87	39,87	39,59	39,71	39,65	39,59	36,42	38,82	39,56	39,56	39,71
8. метил-ацетат	39,37	39,37	39,49	39,75	39,71	39,71	38,46	38,76	39,37	39,40	39,37
9. N,N-диметилформаид	37,65	37,68	37,31	37,68	37,68	37,26	35,79	37,17	37,68	37,68	37,68
10. N,N-диметилацетаид	37,62	37,65	36,66	37,68	37,62	37,26	35,54	37,12	37,59	37,57	37,68
11. диетил-етар	46,08	45,62	46,77	43,74	46,13	47,53	46,51	46,95	46,43	46,21	46,25
12. диметилсулфоксид	38,55	38,52	38,31	38,49	38,46	38,46	35,77	37,82	38,58	38,49	38,70
13. диоксан	39,69	40,21	39,73	39,91	39,77	40,01	37,83	39,19	39,61	39,71	39,70
14. ТХФ	47,52	47,91	47,72	47,17	47,73	47,37	47,87	47,43	47,52	46,79	46,37
15. диизопропил-етар	42,95	43,78	41,96	43,05	43,82	43,52	43,91	43,47	43,81	43,27	43,85

Квантитативана процена утицаја растварача на апсорпционе максимуме испитиваних једињења је извршена методом линеарне корелације солватохромних енергија, односно Камлет-Тафтовом једначином (3.2).

$$v = v_0 + s \pi^* + b \beta + a \alpha \quad (3.2)$$

Оправданост примене Камлет-Тафтове солватохромне једначине је та што се молекули сукцинимида понашају и као донори протона (услед присуства  $\text{CH}_2$  и  $\text{NH}$  група) и као акцептори протона (услед присуства  $\text{C}=\text{O}$  групе). Вредности параметара растварача су наведене у табели 3.2.

Табела 3.2 Параметри растварача<sup>92</sup>

Растварач	$\pi$	$\beta$	$\alpha$
Етанол	0,54	0,77	0,83
Метанол	0,60	0,62	0,93
1-Пропанол	0,52	0,83	0,78
2-Пропанол	0,48	0,95	0,76
1-Бутанол	0,47	0,88	0,79
tert-Бутил алкохол	0,41	1,01	0,68
Етил-ацетат	0,55	0,45	0,00
Метил-ацетат	0,60	0,42	0,00
N,N-Диметилформамид	0,88	0,69	0,00
N,N-Диметилацетамид	0,88	0,76	0,00
Диетил-етар	0,27	0,47	0,00
Диметилсулфоксид	1,00	0,76	0,00
Диоксан	0,55	0,37	0,00
ТХФ	0,58	0,55	0,00
Диизопропил-етар	0,27	0,49	0,00

Корелација апсорпционих фреквенција тропараметарском Камлет-Тафтовом једначином је показали да параметар  $\beta$  није статистички значајан. Узрок томе је извршена супституција водониковог атома фенилном групом на  $-\text{NH}-$  групи. Као последица тога апсорпционе фреквенце свих молекула корелисане су Камлет-Тафтовом двопараметарском једначином облика:

$$v = v_0 + s \pi + a \alpha \quad (3.3)$$

Најбољи резултати корелације су добијени за сет од 12 растварача уз елиминацију диетил-етра, ТХФ и диизопропил-етра. Добијен је веома висок степен сагласности података и одабраног модела за квантитативну процену ефеката растварача, што се може закључити на основу високе вредности

кофицијента корелације R, Фишеровог теста F и мале стандардне грешке процене s (табела 3.3).

Табела 3.3 Резултати корелације апсорпционих фреквенција Камлет-Тафтовом једначином <sup>a</sup>

Једињење	$\nu_0 / 10^{-3} \text{ cm}^{-1}$	$s / 10^{-3} \text{ cm}^{-1}$	$a / 10^{-3} \text{ cm}^{-1}$	R <sup>b</sup>	S <sup>c</sup>	F <sup>d</sup>
A1. 4-H	42,07 ± 1,07	-4,40 ± 1,34	9,37 ± 0,63	0,993	0,60	295
A2. 4-CH <sub>3</sub>	43,87 ± 1,66	-6,60 ± 2,08	8,74 ± 0,98	0,985	0,92	128
A3. 4-OCH <sub>3</sub>	43,09 ± 1,46	-6,11 ± 1,83	10,37 ± 0,86	0,991	0,81	211
A4. 4-Cl	42,76 ± 1,30	-5,19 ± 1,63	9,25 ± 0,76	0,991	0,72	208
A5. 4-Br	42,41 ± 1,23	-4,81 ± 1,54	9,48 ± 0,72	0,992	0,68	235
A6. 4-OH	43,53 ± 1,47	-6,41 ± 1,84	10,30 ± 0,87	0,991	0,82	209
A7. 4-NO <sub>2</sub>	41,03 ± 1,50	-5,85 ± 1,88	11,70 ± 0,88	0,992	0,83	240
A8. 4-COCH <sub>3</sub>	42,03 ± 1,13	-5,16 ± 1,41	10,59 ± 0,66	0,994	0,63	345
A9. 3-CH <sub>3</sub>	42,01 ± 1,12	-4,37 ± 1,41	9,45 ± 0,66	0,993	0,63	271
A10. 3-Cl	42,36 ± 1,14	-4,83 ± 1,43	9,14 ± 0,67	0,992	0,63	259
A11. 3-Br	42,18 ± 1,04	-4,50 ± 1,31	8,67 ± 0,61	0,993	0,58	275

<sup>a</sup> Диетил-етар, ТХФ и диизопропил-етар су изостављени из корелационог сета

<sup>b</sup> Коефицијент корелације

<sup>c</sup> Стандардна грешка процене

<sup>d</sup> Фишеров тест

Позитивне вредности коефицијента  $a$  уз параметар  $\alpha$  указују да су протон-донорски ефекти растварача више изражени у основном него у ексцитованом стању. Аналогно, негативне вредности коефицијента  $s$  уз параметар  $\pi^*$  указују да су класични ефекти солватације више изражени у ексцитованом него у основном стању. Процентуални удели солватационих параметара (табела 3.4) указују на допринос како неспецифичних интеракција између молекула растворене супстанце и растварача тако и специфичних интеракција, које су код свих молекула доминантне.

На основу апсолутних вредности коефицијента  $s$  може се закључити да јаки електрон-донорски супституенти (4-OH, 4-OCH<sub>3</sub> и 4-CH<sub>3</sub>) и јаки електрон-акцепторски супституенти (4-NO<sub>2</sub> и 4-COCH<sub>3</sub>) повећавају вредности ових коефицијената. Ово је у сагласности са дефиницијом која се односи на физички смисао коефицијента  $s$  који изражава меру поларизације наелектрисања унутар молекула.

Табела 3.4 Процентуални удели солватохромних параметара

Једињење	$R_{\pi}$ (%)	$R_{\alpha}$ (%)
<b>A1.</b> 4-H	32	68
<b>A2.</b> 4-CH <sub>3</sub>	43	57
<b>A3.</b> 4-OCH <sub>3</sub>	37	63
<b>A4.</b> 4-Cl	36	64
<b>A5.</b> 4-Br	34	66
<b>A6.</b> 4-OH	38	62
<b>A7.</b> 4-NO <sub>2</sub>	33	67
<b>A8.</b> 4-COCH <sub>3</sub>	33	67
<b>A9.</b> 3-CH <sub>3</sub>	32	68
<b>A10.</b> 3-Cl	35	65
<b>A11.</b> 3-Br	34	66

Зависност структуре и физиолошке активност проучаваних једињења је испитиван корелисањем података који изражавају утицај растварача на њихове апсорпционе максимуме (вредности  $a$  и  $a/s$ ) и података о њиховој липофилности ( $\log P$ ). Вредности  $\log P$ , изузев за једињења **A6**, **A9** и **A11** су израчунате помоћу софтвера ACD Solaris V.4.67. Вредности  $a$ ,  $a/s$  и  $\log P$  су наведене у табели 3.5, а резултати корелације су приказани на графицима 3.2 и 3.3.

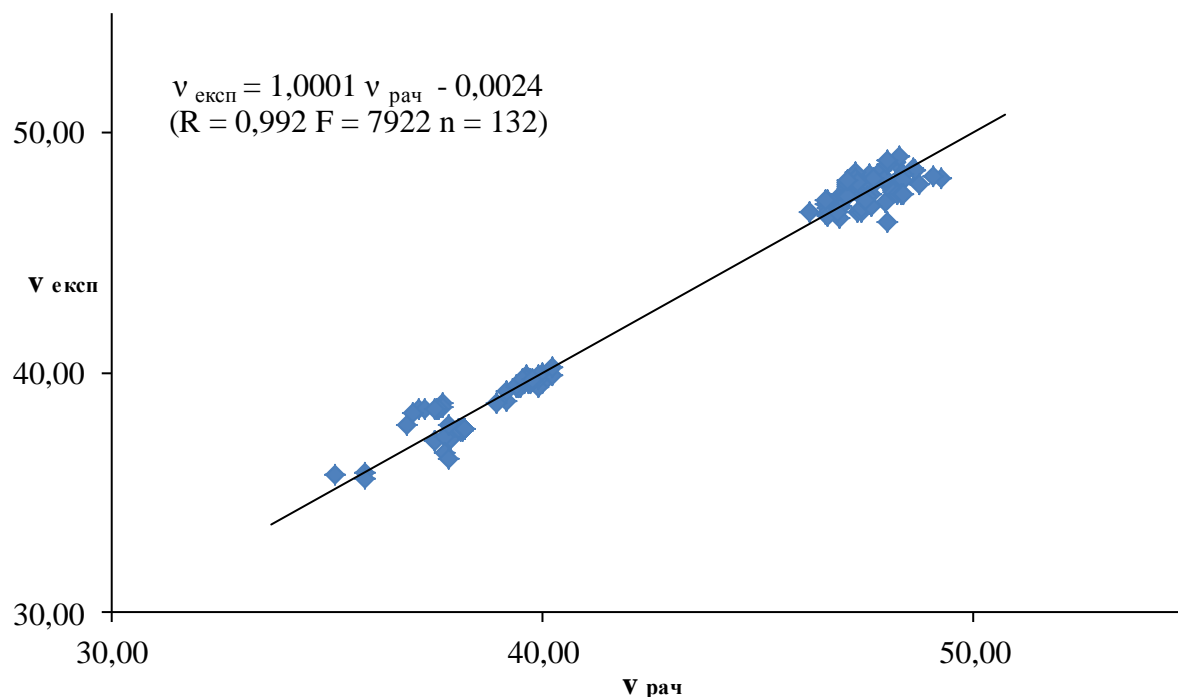


График 3.1 Корелација експериментално одређених вредности апсорпционих максимума  $V_{\text{експ}}$  и израчунатих вредности апсорпционих максимума  $V_{\text{рач}}$

Табела 3.5 Вредности кофицијената  $a$ ,  $a/s$  и параметара  $\log P$  и  $\pi$  испитиваних једињења

Једињење	$a / 10^{-3} \text{ cm}^{-1}$	$a/s / 10^{-3} \text{ cm}^{-1}$	$\log P$	$\pi^b$
A1. 4-H	9,37	2,13	1,708	0,00
A2. 4-CH <sub>3</sub>	8,74	1,32	2,168	0,56
A3. 4-OCH <sub>3</sub>	10,37	1,70	0,801	-0,02
A4. 4-Cl	9,25	1,78	2,788	0,71
A5. 4-Br	9,48	1,97	2,720	0,86
A6. 4-OH	10,30	1,61	0,97 <sup>a</sup>	-0,67
A7. 4-NO <sub>2</sub>	11,70	2,00	1,988	-0,28
A8. 4-COCH <sub>3</sub>	10,59	2,05	1,463	-0,64
A9. 3-CH <sub>3</sub>	9,45	2,16	2,17 <sup>a</sup>	0,56
A10. 3-Cl	9,14	1,89	2,637	0,71
A11. 3-Br	8,67	1,93	2,48 <sup>a</sup>	0,86

<sup>a</sup> Израчунато коришћењем Advanced Chemistry Development (ACD/Labs) Software ACD/ChemSketch (Freeware) Release 11.00 Product Version 11.02 (Build 25941, 21 May 2008); Остале вредности су израчунате помоћу софтвера ACD Solaris V.4.67.

<sup>b</sup> Хидрофобни (липофилни) параметар супституента



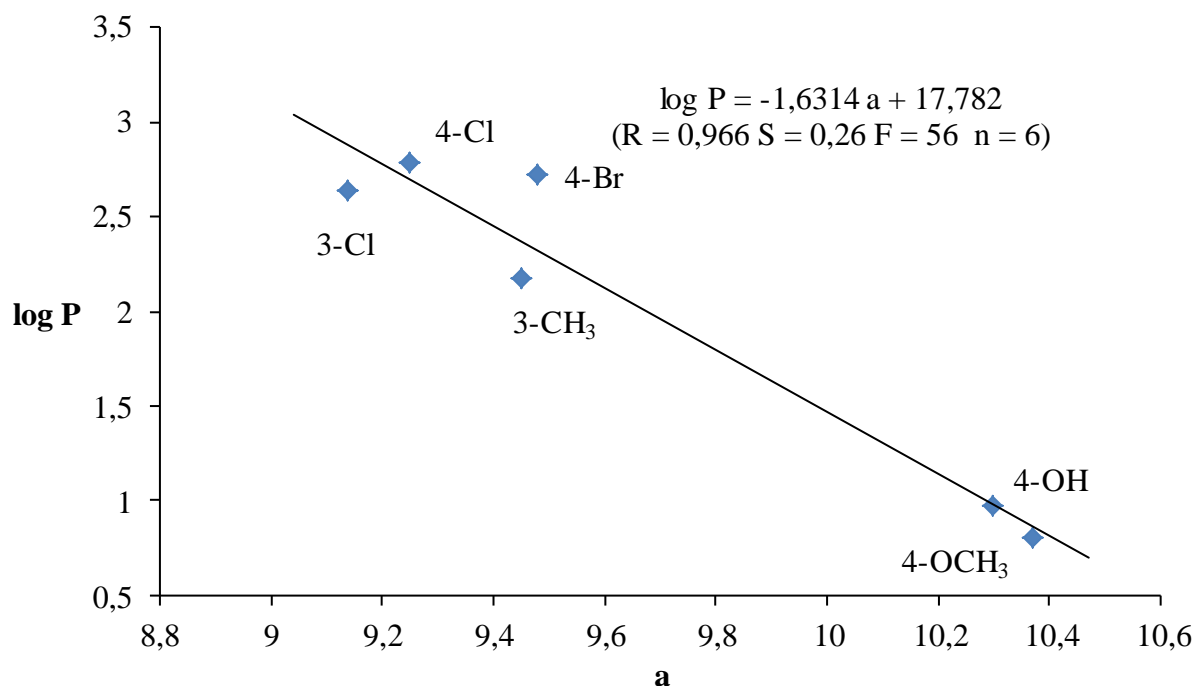


График 3.2 Корелација вредности  $\log P$  и коефицијента  $a$  из солватохромне једначине за  $N$ -(3- и 4-супституисане фенил)-2-фенилсукцинимиде

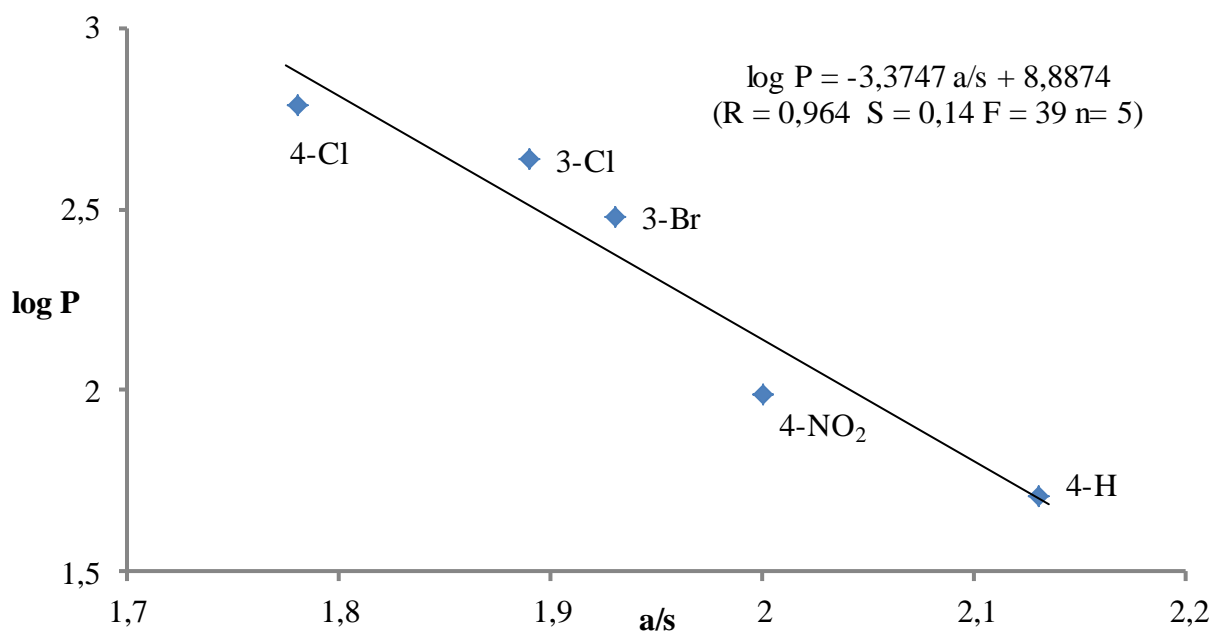


График 3.3 Корелација вредности  $\log P$  и односа коефицијената  $a/s$  из солватохромне једначине за  $N$ -(3- и 4-супституисане фенил)-2-фенилсукцинимиде

Резултати корелације  $\log P$  и  $a$  вредности за  $N$ -(3- и 4-супституисане фенил)-2-фенилсукцинимиде су представљени на графику 3.2. Најбољи резултати су

добијени за 6 од 11 синтетизованих сукцинимида, што недвосмислено указује на везу која постоји између липофилности проучаваних сукцинимида и њихових протон-акцепторских карактеристика. Ако се има у виду чињеница да се  $\log P$  вредност за систем октанол/вода дефинише као кванитативна мера лакоће којом лек пролази кроз ћелијску мембрану и везује за хидрофобну ћелију, онда се на основу резултата добијених у овом раду са сигурношћу може тврдити да протон-акцепторске карактеристике молекула такође имају велики значај за наведене интеракције.

На графику 3.3 су представљени резултати корелације  $\log P$  и  $a/s$  вредности за иста једињења. Најбољи резултати су добијени за 5 од 11 проучаваних сукцинимида. Резултати показују да су поред протон-акцепторских карактеристика молекула за њихову физиолошку активност од великог значаја класични ефекти солватације, односно однос специфичних и неспецифичних интеракција молекула са растварачима током UV апсорпције.

Табела 3.6 Вредности коефицијената  $a$ ,  $\sigma_I$ ,  $\sigma_R$  и параметра  $\log P$

Једињење	$\log P$	$a/s$	$\sigma_I^a$	$\sigma_R^b$
<b>A1.</b> 4-H	1,708	2,13	0	0
<b>A4.</b> 4-Cl	2,788	1,78	0,47	-0,25
<b>A7.</b> 4-NO <sub>2</sub>	1,988	2	0,67	0,1
<b>A10.</b> 3-Cl	2,637	1,89	0,47	-0,25
<b>A11.</b> 3-Br	2,48	1,93	0,47	-0,25

<sup>a</sup> $\sigma_I$  – индуктивна константа супституената<sup>92</sup>

<sup>b</sup> $\sigma_R$  – резонанциона константа супституената<sup>92</sup>

Извршена је корекција добијених вредности корелационих једначина са електронским ефектима супституената (табела 3.6), при чему је добијена следећа зависност:

$$\log P = -1,91 (\pm 0,54) a/s + 0,24 (\pm 0,13) \sigma_I - 1,26 (\pm 0,34) \sigma_R \pm 5,77 (\pm 1,15) \quad 3.4$$

$$R = 0,998 \quad S = 0,059 \quad F = 79 \quad n = 5$$

Резултати из наведене једначине указују да поред протон акцепторских особина и класичних ефектата солватације, на физиолошку активност у значајној мери

утичу и електронски ефекти супституената, при чему је резонанциони ефекат значајно израженији у односу на индуктивни ефекат супституената.

На основу резултата добијених у овом раду требало би превасходно очекивати да сви молекули за које је постигнута добра корелација приказана на графику 3.2 и 3.3 поседују антиконвулзивну активност.

### 3.1.1. Предвиђање фармакокинетичких особина *N*-(3- и 4- супституисаних фенил)-2-фенилсукцинимиде

Примена правила Липинског<sup>79</sup>, односно „правило броја пет“ подразумева проверу (ADMET) особина за *N*-(3- и 4- супституисане фенил)-2-фенилсукцинимиде.

У табели 3.7 су дате вредности сва четири параметра за испитивана једињења према „правилу броја пет“.

Табела 3.7 Примена правила Липинског на испитивана једињења

Једињење	број донора Н-атома	број акцептора Н-атома	моларна маса, g/mol	log P
A1. 4-H	1	3	251,28	1,708
A2. 4-CH <sub>3</sub>	1	3	265,31	2,168
A3. 4-OCH <sub>3</sub>	1	4	281,31	0,801
A4. 4-Cl	1	3	285,72	2,788
A5. 4-Br	1	3	330,18	2,72
A6. 4-OH	2	4	267,28	0,97 <sup>a</sup>
A7. 4-NO <sub>2</sub>	1	6	296,28	1,988
A8. 4-COCH <sub>3</sub>	1	4	293,32	1,463
A9. 3-CH <sub>3</sub>	1	3	265,31	2,17 <sup>a</sup>
A10. 3-Cl	1	3	285,72	2,637
A11. 3-Br	1	3	330,18	2,48 <sup>a</sup>
граничне вредности	<5	<10	<500	<5

<sup>a</sup> Израчунато коришћењем Advanced Chemistry Development (ACD/Labs) Software ACD/ChemSketch (Freeware) Release 11.00 Product Version 11.02 (Build 25941, 21 May 2008);

Остале вредности су израчунате помоћу софтвера ACD Solaris V.4.67.

Наведене вредности у табели 3.7 показују да се сва четири параметра налазе у границама предвиђеним датим правилом, што указује да ће испитивана једињења имати добре фармакокинетичке (ADMET) особине.

Примена методе Липинског на молекуле *N*-(3- и 4- супституисаних фенил)-2-фенилсукцинимиде наговештавају да би сва једињења требало да поседују биолошку активност. За потпуну информацију о вези која постоји између физиолошке активности проучаваних сукцинимиде и интеракција са молекулима растварача неопходно је одредити ED<sub>50</sub> вредности за све сукцинимиде синтетисане у овом раду и на тај начин потврдити добијене резултате.

### 3.2. Утицај растварача на корелацију структуре и својстава *N*-(3- и 4- супституисаних фенил)-2,2-дифенилсукцинимиди

Апсорпциони максимуми *N*-(3- и 4- супституисаних фенил)-2,2-дифенилсукцинимиди су одређени у 15 растварача различите поларности у области таласних дужина од 200-400 nm. Вредности апсорпционих максимума су приказани у табели 3.8

На основу добијених резултата (табела 3.8), као и у претходним случајевима, може се закључити да се на истоветан начин мењају апсорпциони максимуми са променом поларности растварача. Повећање поларности растварача изазива померање апсорпционих максимума ка мањим таласним дужинама, односно вишим фреквенцијама, што указује на хипсохромни ефекат. Наведена промена указује на доминантну улогу  $\pi \rightarrow \pi^*$  електронског прелаза који се дешава у карбонилним групама. Апротични растварачи померају апсорпционе максимуме ка већим таласним дужинама, односно нижим фреквенцијама. Протични растварачи остварују јаче интеракције са хромофорама, па је потребна већа енергија за прелаз електрона из основног у ексцитовано стање.

Квантитативана процена утицаја растварача на апсорпционе максимуме испитиваних једињења је извршена методом линеарне корелације солватохромних енергија, односно Камлет-Тафтовом једначином (3.2).

Табела 3.8 Вредности UV апсорпционих максимума испитиваних једињења у различитим растварачима

растварач / једињење	$\nu_{\max} / 10^{-3} \text{ cm}^{-1}$													
	<b>B1</b>	<b>B2</b>	<b>B3</b>	<b>B4</b>	<b>B5</b>	<b>B6</b>	<b>B7</b>	<b>B8</b>	<b>B9</b>	<b>B10</b>	<b>B11</b>	<b>B12</b>	<b>B13</b>	<b>B14</b>
	<b>4-H</b>	<b>4-CH<sub>3</sub></b>	<b>4-OCH<sub>3</sub></b>	<b>4-OH</b>	<b>4-NO<sub>2</sub></b>	<b>4-CN</b>	<b>4-F</b>	<b>4-Cl</b>	<b>4-Br</b>	<b>4-I</b>	<b>4-COCH<sub>3</sub></b>	<b>3-CN</b>	<b>3-OH</b>	<b>3-Cl</b>
1. метанол	48,45	48,54	48,50	48,59	48,59	48,78	48,64	48,64	48,69	48,69	48,69	48,50	48,45	48,54
2. етанол	48,69	48,73	48,88	48,78	48,69	48,78	48,78	48,83	48,83	48,69	48,73	48,69	48,78	48,69
3. 1-пропанол	47,89	48,03	48,08	47,98	48,03	47,89	47,85	47,89	48,08	47,94	47,98	47,85	47,94	47,98
4. 2-пропанол	48,45	48,45	48,54	48,50	48,54	48,45	48,45	48,40	48,45	48,50	48,45	48,08	48,50	48,45
5. 1-бутанол	48,54	48,59	48,64	48,56	48,63	48,45	48,59	48,58	48,59	48,52	48,31	48,29	48,52	48,55
6. terc-бутил-алкохол	47,94	47,98	48,02	47,86	48,01	47,62	47,96	47,94	47,88	47,79	47,33	47,15	47,85	47,92
7. етил-ацетат	39,59	39,56	39,56	39,59	39,49	39,43	39,46	39,56	39,56	39,46	39,37	39,59	39,59	39,59
8. метил-ацетат	39,40	39,46	39,59	39,49	39,40	39,56	39,43	39,53	39,53	39,49	39,43	39,59	39,56	39,56
9. ДМФ	37,57	37,57	37,54	37,57	37,48	37,37	37,57	37,57	37,54	37,51	37,37	37,57	37,37	37,57
10. ДМА	35,56	35,56	35,61	35,49	35,41	35,49	35,56	35,56	35,56	35,59	35,49	35,54	35,36	35,64
11. диетилетар	47,21	47,21	47,44	47,30	47,35	47,35	47,08	47,13	47,26	47,35	47,35	47,13	47,35	47,44
12. ДМСО	38,37	38,34	38,28	38,28	38,26	38,14	38,31	38,37	38,37	38,20	38,11	38,28	38,31	38,37
13. ТХФ	47,13	46,99	47,21	47,08	47,13	47,21	47,08	47,13	47,17	47,17	47,17	47,04	47,17	47,13
14. диоксан	39,59	39,59	39,37	39,59	39,43	39,22	39,59	39,59	39,59	39,22	38,91	39,59	39,59	39,59
15. диизопропилетар	43,33	43,22	43,18	42,37	43,29	41,02	43,14	42,96	42,30	42,30	39,68	41,08	42,37	43,03

Услед присуства метиленске (-CH<sub>2</sub>-) и amino (-NH-) групе, које су донори протона и карбонилне (C=O) групе која је акцептор протона, код молекула сукцинимиде, оправдана је корелација вредности апсорпционих фреквенци општим обликом Камлет-Тафтове једначине. Вредности параметара растварача наведени су у табели 3.9.

Табела 3.9 Камлет-Тафтови параметри растварача<sup>92</sup>

Растварач	$\pi$	$\beta$	$\alpha$
Метанол	0,60	0,62	0,93
Етанол	0,54	0,77	0,83
1-пропанол	0,52	0,83	0,78
2-пропанол	0,48	0,95	0,76
1-бутанол	0,47	0,88	0,79
tert-бутил-алкохол	0,41	1,01	0,68
Етил-ацетат	0,55	0,45	0,00
Метил-ацетат	0,60	0,42	0,00
ДМФ	0,88	0,69	0,00
ДМА	0,88	0,76	0,00
Диетил-етар	0,27	0,47	0,00
ДМСО	1,00	0,76	0,00
ТХФ	0,58	0,55	0,00
Диоксан	0,55	0,37	0,00
Диизопропил-етар	0,27	0,49	0,00

Примена општег облика Камлет-Тафтове тропараметарске једначине (3.2) није дала задовољавајуће резултате, зато што параметар  $\beta$  није статистички значајан. Узрок томе је извршена супституција водениковог атома фенилним молекулом на amino (-NH-) групи. Као последица тога апсорпционе фреквенце свих молекула корелисане су Камлет-Тафтовом двопараметарском једначином (3.3).

Најбољи резултати корелације су добијени за 12 растварача, уз елиминацију диетил-етра, ТХФ и диизопропил-етра. Добијен је висок степен сагласности експерименталних вредности и одабраног модела за квантитативну процену ефеката растварача, што се може закључити на основу високе вредности корелационог коефицијента R, мале стандардне грешке процене S и Фишеровог теста F (табела 3.10).

Табела 3.10 Вредности корелације апсорпционих фреквенци Камлет-Тафтовом једначином

Супституенти	$\nu_0 / 10^{-3} \text{ cm}^{-1}$	$s / 10^{-3} \text{ cm}^{-1}$	$a / 10^{-3} \text{ cm}^{-1}$	$R^a$	$S^b$	$F^c$
<b>V1.</b> 4-H	43,03±1,40	-6,27±1,83	10,59±0,83	0,988	0,89	191
<b>V2.</b> 4-CH <sub>3</sub>	43,04±1,38	-6,29±1,81	10,67±0,82	0,989	0,88	198
<b>V3.</b> 4-OCH <sub>3</sub>	43,03±1,37	-6,29±1,80	10,76±0,81	0,989	0,88	202
<b>V4.</b> 4-OH	43,07±1,39	-6,34±1,82	10,67±0,82	0,989	0,89	196
<b>V5.</b> 4-NO <sub>2</sub>	42,99±1,41	-6,34±1,85	10,81±0,83	0,989	0,90	195
<b>V6.</b> 4-CN	42,66±1,33	-5,98±1,74	10,90±0,79	0,990	0,85	218
<b>V7.</b> 4-F	42,92±1,37	-6,16±1,79	10,73±0,81	0,989	0,87	203
<b>V8.</b> 4-Cl	42,99±1,38	-6,19±1,82	10,68±0,82	0,989	0,89	196
<b>V9.</b> 4-Br	42,95±1,37	-6,16±1,80	10,75±0,81	0,989	0,88	200
<b>V10.</b> 4-I	42,68±1,31	-5,94±1,72	10,87±0,78	0,990	0,84	222
<b>V11.</b> 4-COCH <sub>3</sub>	42,23±1,33	-5,53±1,74	11,05±0,79	0,990	0,85	218
<b>V12.</b> 3-CN	42,76±1,36	-5,92±1,79	10,45±0,81	0,989	0,87	193
<b>V13.</b> 3-OH	43,23±1,46	-6,60±1,92	10,58±0,87	0,987	0,94	176
<b>V14.</b> 3-Cl	43,06±1,36	-6,25±1,78	10,59±0,80	0,989	0,87	201

<sup>a</sup> Корелациони коефицијент

<sup>b</sup> Стандардна грешка процене

<sup>c</sup> Фишеров тест

Негативне вредности коефицијента  $s$  уз параметар  $\pi$  указују да су класични ефекти солватације више изражени у ексцитованом него у основном стању, док позитивне вредности коефицијента  $a$  уз параметар  $\alpha$  указују да су протон донорски ефекти растварача знатно израженији у основном него у ексцитованом стању.

Табела 3.11 Процентуални удели солватохромних параметара

Једињење	$R_\pi$ (%)	$R_\alpha$ (%)
<b>V1.</b> 4-H	45	55
<b>V2.</b> 4-CH <sub>3</sub>	45	55
<b>V3.</b> 4-OCH <sub>3</sub>	44	56
<b>V4.</b> 4-OH	41	59
<b>V5.</b> 4-NO <sub>2</sub>	45	55
<b>V6.</b> 4-CN	35	65
<b>V7.</b> 4-F	44	56
<b>V8.</b> 4-Cl	43	57
<b>V9.</b> 4-Br	41	59
<b>V10.</b> 4-I	40	60
<b>V11.</b> 4-COCH <sub>3</sub>	28	72
<b>V12.</b> 3-CN	36	64
<b>V13.</b> 3-OH	42	58
<b>V14.</b> 3-Cl	44	56



Процентни удели солватационих параметара указују на удео неспецифичних и специфичних интеракција молекула растварача са раствореним молекулима, при чему су удели специфичних интеракција доминантније, што се може закључити на основу вредности наведених у табели 3.11.

На основу вредности коефицијента  $\alpha$ , може се закључити да јаки електрон-донори (4-OH, 4-OCH<sub>3</sub>, 4-Vg и 4-I) и јаки електрон акцептори (4-CN и 4-COCH<sub>3</sub>) повећавају вредност назначеног коефицијента. Раст вредности коефицијента  $\alpha$  код електрон-донорских супституената може се видети у следећем низу: -H, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub> и зависи од раста њихових електрон-донорских карактеристика.

Повећање електронске густине унутар молекула, које је последица електрон-донорских ефеката супституената, изазива повећање интеракције са протон-донорским карактеристикама растварача што се може закључити на основу вредности коефицијента  $\alpha$ .

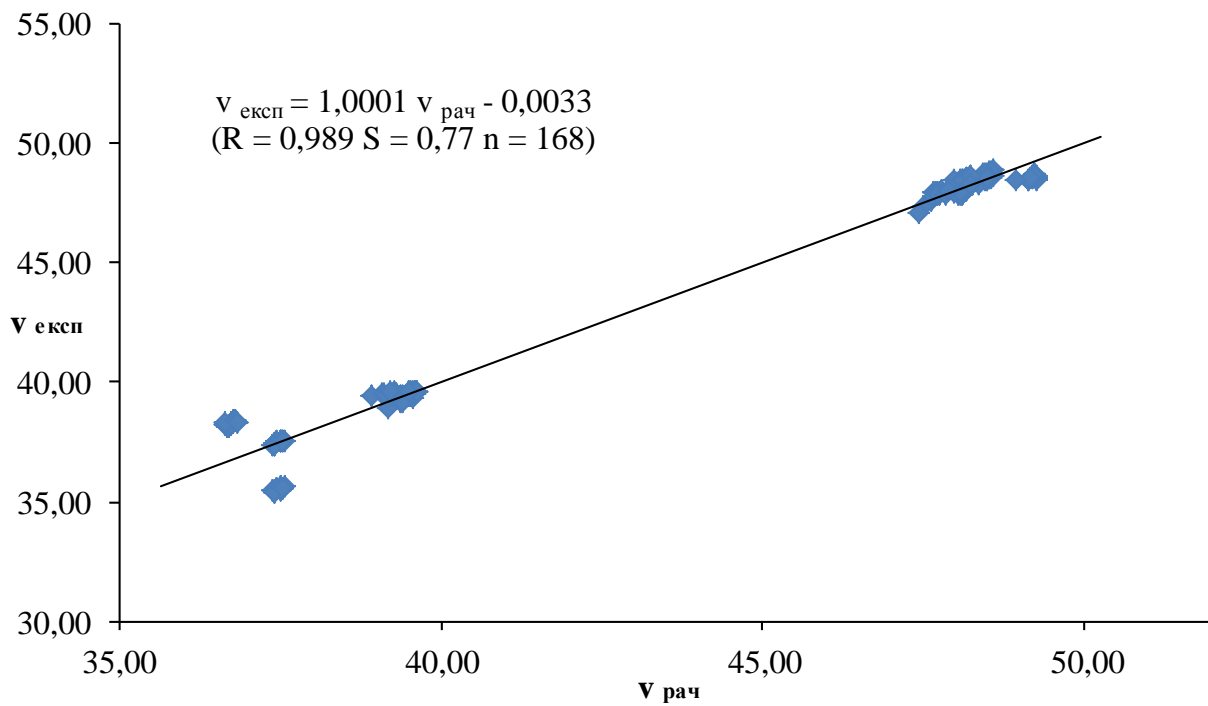


График 3.4 Корелација експериментално одређених вредности апсорпционих максимума  $V_{\text{експ}}$  и израчунатих вредности апсорпционих максимума  $V_{\text{рач}}$

Утицај структуре наведених једињења на физиолошку активност испитиван је корелисањем података који представљају утицај растварача на њихове апсорпционе максимуме представљене вредностима  $a$  и  $a/s$ , и вредности за липофилност наведених молекула  $\log P$ . Вредности  $\log P$  су израчунате помоћу софтвера CSPredict са сајта Chemsilico<sup>81</sup>. Вредности  $\log P$ ,  $a$ ,  $s$ ,  $a/s$ ,  $a/|s|$  су наведене у табели 3.12, а резултати регресионе анализе су приказани на графицима 3.5 и 3.6.

Табела 3.12 Вредности коефицијената  $a$ ,  $s$ ,  $a/|s|$ ,  $\pi$  и параметра  $\log P$

Једињење	$\log P^a$	$s/ 10^{-3} \text{ cm}^{-1}$	$a/ 10^{-3} \text{ cm}^{-1}$	$a/ s $	$\pi$
<b>V1.</b> 4-H	2,35	-6,27	10,59	1,69	0,00
<b>V2.</b> 4-CH <sub>3</sub>	2,94	-6,29	10,67	1,70	0,56
<b>V3.</b> 4-OCH <sub>3</sub>	2,75	-6,29	10,76	1,71	-0,02
<b>V4.</b> 4-OH	1,77	-6,34	10,67	1,68	-0,67
<b>V5.</b> 4-NO <sub>2</sub>	2,42	-6,34	10,81	1,71	-0,28
<b>V6.</b> 4-CN	2,56	-5,98	10,90	1,82	-0,57
<b>V7.</b> 4-F	2,52	-6,16	10,73	1,74	0,14
<b>V8.</b> 4-Cl	3,08	-6,19	10,68	1,73	0,71
<b>V9.</b> 4-Br	3,45	-6,16	10,75	1,75	0,86
<b>V10.</b> 4-I	3,51	-5,94	10,87	1,83	0,95
<b>V11.</b> 4-COCH <sub>3</sub>	2,77	-5,53	11,05	2,00	-0,64
<b>V12.</b> 3-CN	2,54	-5,92	10,45	1,77	-0,57
<b>V13.</b> 3-OH	1,84	-6,60	10,58	1,60	-0,67
<b>V14.</b> 3-Cl	3,10	-6,25	10,59	1,70	0,71

<sup>a</sup>вредности израчунате помоћу софтвера CSPredict са сајта Chemsilico

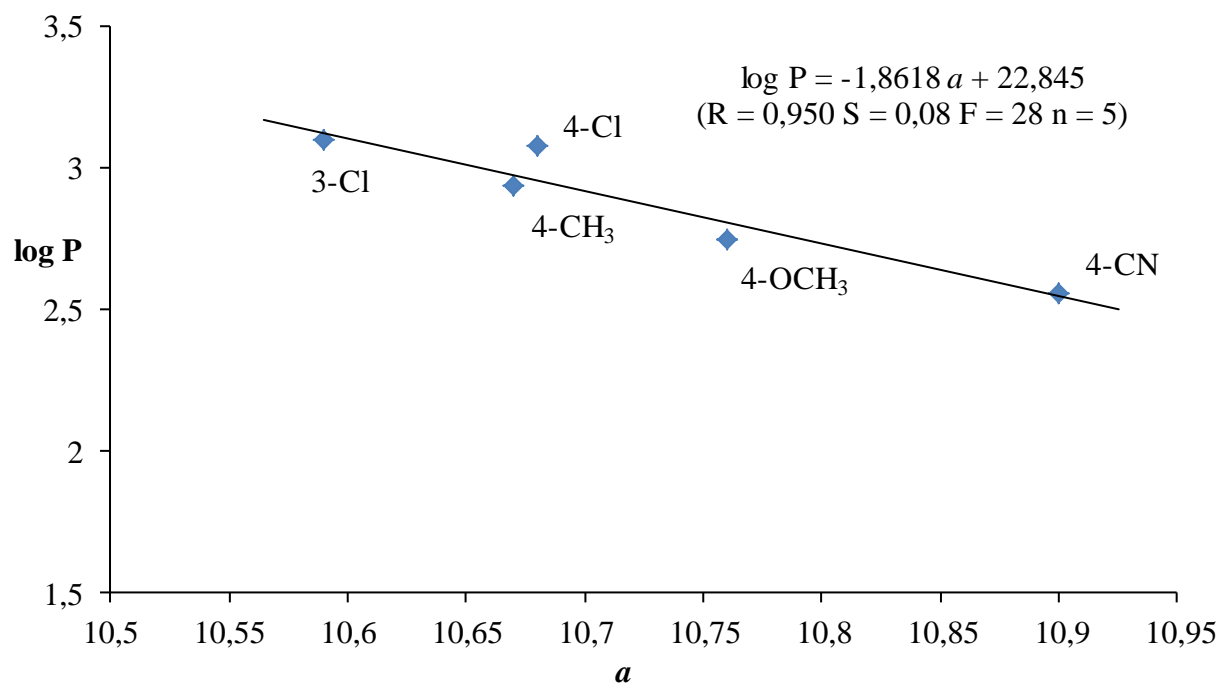


График 3.5 Корелација параметра липофилности  $\log P$  и коефицијента  $a$  за  $N$ -(3- и 4-супституисане фенил)-2,2-дифенилсукцинимиде

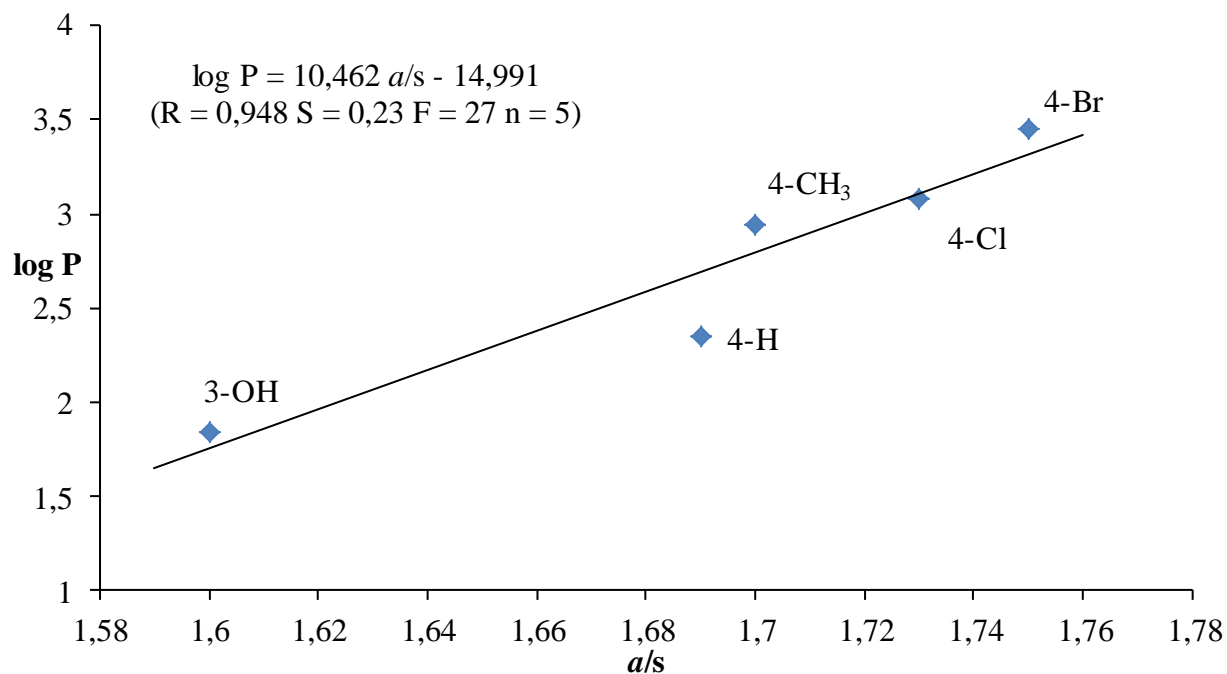


График 3.6 Корелација параметра липофилности  $\log P$  и односа коефицијента  $a/s$  за  $N$ -(3- и 4-супституисане фенил)-2,2-дифенилсукцинимиде

На графику 3.5 представљени су резултати корелације параметра липофилности **logP** и коефицијента **a** за *N*-(3- и 4-супституисане фенил)-2,2-дифенилсукцинимиде. Најбољи резултати су добијени за сет од пет молекула од укупно четрнаест синтетизованих једињења. Резултати корелације који су приказани указују на постојање везе између липофилности синтетизованих молекула и њихових протон акцепторских карактеристика. На основу чињенице да вредност **logP** представља квантитативну меру лакоће којом лек пролази кроз ћелијску мембрану и везује се за хидрофобни део ћелије, на основу предходно добијених резултата може се са сигурношћу тврдити да протон акцепторске карактеристике једињења имају значајну улогу у датом процесу.

Резултати корелације параметра липофилности **log P** и односа коефицијената **a/s** су приказане на графику 3.6 за испитиване молекуле. Најбољи резултати су добијени такође за пет од четрнаест синтетизованих једињења. Резултати добијени на графику 3.5 су бољи од резултата приказаних на графику 3.6. Наведени резултати указују да поред протон акцепторских особина на физиолошку активност испитиваних молекула утичу и класични ефекти солватације, односно однос специфичних и неспецифичних интеракција молекула са растварачима током апсорпције UV зрачења.

Табела 3.13 Вредности коефицијената **a**, **a/s**,  $\sigma_I$ ,  $\sigma_R$ ,  $\sigma_{m/p}$  и параметра **log P**

	<b>logP</b>	<b>a</b>	<b>a/s</b>	$\sigma_I^a$	$\sigma_R^b$	$\sigma_{m/p}^c$
<b>B1.</b> 4-H	2,35	10,59	1,69	0,00	0,00	0,00
<b>B2.</b> 4-CH <sub>3</sub>	2,94	10,67	1,70	0,01	-0,11	-0,17
<b>B3.</b> 4-OCH <sub>3</sub>	2,75	10,76	1,71	0,34	-0,45	-0,27
<b>B6.</b> 4-CN	2,56	10,90	1,82	0,57	0,02	0,66
<b>B8.</b> 4-Cl	3,08	10,68	1,73	0,47	-0,23	0,23
<b>B9.</b> 4-Br	3,45	10,75	1,75	0,47	-0,19	0,23
<b>B13.</b> 3-OH	1,84	10,58	1,60	0,25	-0,43	0,12
<b>B14.</b> 3-Cl	3,10	10,45	1,77	0,47	-0,23	0,37

<sup>a</sup> $\sigma_I$  – индуктивна константа супституената

<sup>b</sup> $\sigma_R$  – резонанциона константа супституената

<sup>c</sup> $\sigma_{m/p}$  – константе супституената у мета и пара положају<sup>92</sup>

Извршена је корекција добијених вредности корелационих једначина са електронским ефектима супституената (табела 3.13), при чему је добијена следеће зависност:

$$\log P = 19,22(\pm 2,81) a/s - 1,82(\pm 0,67) \sigma_I - 3,87(\pm 1,10) \sigma_R - 30,15(\pm 4,82) \quad 3.5$$

$$R = 0,997 \quad S = 0,10 \quad F = 53 \quad n = 5$$

Наведени резултати указују да поред протон акцепторских особина и класичних ефекта солватације, на физиолошку активност у значајној мери утичу и електронски ефекти супституената. Резултати корелације липофилности молекула и његових протон акцепторских карактеристика и индуктивног и резонанционог ефекта супституената указује на исправност употребљеног модела за предвиђање фармаколошке ативности синтетисаних молекула.

### 3.2.1. Предвиђање фармакокинетичких особина молекула за *N*-(3- и 4- супституисане фенил)-2,2-дифенилсукцинимида

Примена правила Липинског<sup>79</sup> подразумева проверу (ADMET) особина за *N*-(3- и 4- супституисане фенил)-2,2-дифенилсукцинимида.

У табели 3.14 су дате вредности сва четири параметра за испитивана једињења према „правилу броја пет“.

На основу вредности приказаних у табели 3.14 може се видети да се сва четири параметра налазе у границама назначених вредности, што указује да ће испитивана једињења имати добре фармакокинетичке (ADMET) особине.

Табела 3.14 Примена правила Липинског на испитивана једињења

Једињење	број донора Н-атома	број акцептора Н-атома	моларна маса, g/mol	log P <sup>a</sup>
<b>V1.</b> 4-H	1	3	327,38	2,35
<b>V2.</b> 4-CH <sub>3</sub>	1	3	341,40	2,94
<b>V3.</b> 4-OCH <sub>3</sub>	1	4	357,40	2,75
<b>V4.</b> 4-OH	2	4	343,38	1,77
<b>V5.</b> 4-NO <sub>2</sub>	1	5	372,37	2,42
<b>V6.</b> 4-CN	1	4	352,39	2,56
<b>V7.</b> 4-F	1	3	345,37	2,52
<b>V8.</b> 4-Cl	1	3	361,82	3,08
<b>V9.</b> 4-Br	1	3	406,27	3,45
<b>V10.</b> 4-I	1	3	453,27	3,51
<b>V11.</b> 4-COCH <sub>3</sub>	1	4	369,41	2,77
<b>V12.</b> 3-CN	1	4	352,39	2,54
<b>V13.</b> 3-OH	2	4	343,38	1,84
<b>V14.</b> 3-Cl	1	3	361,82	3,10
граничне вредности	<5	<10	<500	<5

<sup>a</sup>вредности израчунате помоћу софтвера CSPredict сајта Chemsilico

Примена правила Липинског указују на то да би сва испитивана једињења требало да имају потенцијалну фармаколошку активност. Да би се дошло до потпуне информације о вези која постоји између физиолошке активности проучаваних сукцинимида и интеракција са молекулима растварача неопходно је одредити ED<sub>50</sub> вредности за све сукцинимиде синтетизоване у овом раду и на тај начин потврдити добијене резултате.

### 3.3 Утицај растварача на корелацију структуре и својстава *N*-(3- и 4- супституисаних фенил)-2-метилсукцинимиди

Апсорпциони максимуми *N*-(3- и 4- супституисаних фенил)-2-метил-сукцинимиди су одређени у 15 растварача различите поларности у области таласних дужина од 200-400 nm. Вредности апсорпционих максимума су приказани у табели 3.15.

На основу добијених резултата може се закључити да постоји идентичан тренд промене апсорпционих максимума са променом поларности растварача. Повећање поларности растварача утиче да се апсорпциони максимуми померају ка мањим таласним дужинама, тј. јавља се хипсохромни ефекат. Ово указује на доминантну улогу  $\pi \rightarrow \pi^*$  електронског прелаза који се дешава у карбонилним групама. У поређењу са протичним растварачима, апротични растварачи померају апсорпционе максимуме ка већим таласним дужинама тј. јавља се батохромни ефекат. Протични растварачи остварују јаче интеракције са хромофорама, па је потребна већа енергија за прелаз електрона из основног у ексцитовано, односно побуђено стање.

Проучавања деривата сукцинимиди су показала да постоји одређена веза између њихове физиолошке активности и интеракција са молекулима растварача. Као што је у претходном тексту наведено квантитативана процена утицаја растварача на апсорпционе максимуме испитиваних једињења је извршена методом линеарне корелације солватохромних енергија, односно Камлет-Тафтовом једначином (3.2).



Табела 3.15 Вредности UV апсорпционих максимума испитиваних једињења у различитим растварачима

растварач / једињење	$\nu_{\max} / 10^{-3} \text{ cm}^{-1}$											
	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12
	4-H	4-OCH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	4-OH	4-Cl	3-Cl	4-Br	3-Br	4-COCH <sub>3</sub>	4-I	4-COOH	4-NO <sub>2</sub>
1. метанол	47,85	48,54	47,62	48,31	48,31	47,85	48,31	47,85	47,85	48,31	48,31	47,62
2. етанол	47,62	48,54	47,62	48,54	48,08	47,62	48,31	47,39	47,85	48,08	48,31	47,62
3. 1-пропанол	47,85	48,78	48,08	48,78	48,54	47,85	48,54	47,62	48,08	48,08	48,08	47,85
4. 2-пропанол	48,08	48,78	48,31	48,78	48,78	47,85	48,31	47,39	48,08	48,08	48,54	47,85
5. терс-бутил-алкохол	47,17	48,08	47,17	48,08	47,17	47,39	47,17	47,17	47,62	47,62	47,85	47,17
6. 1-бутанол	47,17	48,31	47,39	48,31	47,17	47,39	46,95	46,95	47,62	47,39	47,85	47,17
7. етил-ацетат	39,37	39,37	39,84	39,84	39,84	39,84	39,84	39,37	38,76	39,37	39,22	35,97
8. метил-ацетат	39,37	39,53	39,84	39,37	39,37	39,37	39,37	39,37	38,76	39,68	39,37	36,23
9. ТХФ	37,45	37,59	37,45	38,91	37,45	37,45	37,45	37,45	38,31	37,59	37,88	37,74
10. ДМФ	37,31	37,17	37,31	36,23	37,17	37,17	37,17	37,17	37,17	37,17	37,17	35,59
11. ДМА	37,74	36,90	37,45	36,36	37,45	37,45	37,45	37,45	36,90	37,45	37,04	35,46
12. ДМСО	38,17	37,88	38,17	36,23	37,88	38,17	38,31	37,88	37,88	38,31	38,02	35,59
13. ацетонитрил	50,00	44,05	50,00	44,25	50,00	50,00	49,75	48,31	49,75	49,02	49,50	50,00
14. хлороформ	41,15	40,49	40,98	40,65	40,98	40,98	40,82	41,15	38,91	40,49	40,00	36,50
15. диоксан	41,15	40,49	40,82	40,82	40,98	40,98	40,82	40,98	39,06	40,32	40,00	35,97

Молекули сукцинимида могу се понашати и као донори протона (услед присуства  $\text{CH}_2$  и  $\text{NH}$  група) и као акцептори протона (услед присуства  $\text{C}=\text{O}$  групе) тако да је оправдано корелисати апсорпционе фреквенције комплетном Камлет-Тафтовом солватохромном једначином. Вредности параметара растварача су наведене у табели 3.16.

Табела 3.16 Параметри растварача <sup>92</sup>

Растварач	$\pi$	$\beta$	$\alpha$
метанол	0,60	0,62	0,93
етанол	0,54	0,77	0,83
1-пропанол	0,52	0,83	0,78
2-пропанол	0,48	0,95	0,76
tert-бутил-алкохол	0,41	1,01	0,68
1-бутанол	0,47	0,88	0,79
етил-ацетат	0,55	0,45	0,00
метил-ацетат	0,60	0,42	0,00
ТХФ	0,58	0,55	0,00
ДМФ	0,88	0,69	0,00
ДМА	0,88	0,76	0,00
ДМСО	1,00	0,76	0,00
ацетонитрил	0,75	0,31	0,19
хлороформ	0,58	0,00	0,44
диоксан	0,55	0,37	0,00

Примена општег облика Камлет-Тафтове тропараметарске једначине није дала задовољавајуће резултате, зато што параметар  $\beta$  није статистички значајан. Узрок томе је извршена супституција водониковог атома фенилним молекулом на аминок (-NH-) групи. Као последица тога апсорпционе фреквенце свих молекула корелисане су Камлет-Тафтовом двопараметарском једначином (3.3).

Најбољи резултати корелације су добијени за сет од 12 растварача уз елиминацију ацетонитрила, хлороформа и диоксана. Добијен је веома висок степен сагласности података и одабраног модела за квантитативну процену ефеката растварача, што се може закључити на основу високе вредности кофицијента корелације  $R$ , Фишеровог теста  $F$  и мале стандардне грешке процене  $S$  (табела 3.17).

Табела 3.17 Резултати корелације апсорпционих фреквенција Камлет-Тафтовом једначином<sup>a</sup>

Једињење	$\nu_o / 10^{-3} \text{cm}^{-1}$	$s / 10^{-3} \text{cm}^{-1}$	$a / 10^{-3} \text{cm}^{-1}$	$R^b$	$S^c$	$F^d$
<b>C1.</b> 4-H	40,89 ± 1,24	-3,49 ± 1,62	10,62 ± 0,73	0,990	0,77	220
<b>C2.</b> 4-OCH <sub>3</sub>	41,81 ± 1,29	-4,93 ± 1,68	11,49 ± 0,76	0,991	0,80	254
<b>C3.</b> 4-CH <sub>3</sub>	41,80 ± 1,46	-4,56 ± 1,91	10,25 ± 0,86	0,986	0,91	158
<b>C4.</b> 4-OH	44,64 ± 0,81	-9,07 ± 1,05	10,53 ± 0,47	0,997	0,50	701
<b>C5.</b> 4-Cl	41,41 ± 1,42	-4,25 ± 1,86	10,95 ± 0,83	0,988	0,89	185
<b>C6.</b> 3-Cl	41,49 ± 1,30	-4,28 ± 1,70	10,42 ± 0,76	0,989	0,81	202
<b>C7.</b> 4-Br	40,99 ± 1,45	-3,60 ± 1,90	10,97 ± 0,85	0,987	0,90	172
<b>C8.</b> 3-Br	41,12 ± 1,14	-3,97 ± 1,48	10,36 ± 0,67	0,991	0,71	259
<b>C9.</b> 4-COCH <sub>3</sub>	41,34 ± 1,02	-4,45 ± 1,34	10,94 ± 0,60	0,994	0,64	360
<b>C10.</b> 4-I	41,18 ± 1,27	-3,85 ± 1,66	10,87 ± 0,75	0,990	0,79	224
<b>C11.</b> 4-COON	41,59 ± 1,15	-4,58 ± 1,50	11,11 ± 0,67	0,992	0,72	296
<b>C12.</b> 4-NO <sub>2</sub>	39,43 ± 1,26	-4,38 ± 1,64	12,90 ± 0,74	0,993	0,78	319

<sup>a</sup> Ацетонитрил, хлороформ и диоксан су изостављени из корелационог сета

<sup>b</sup> Коefицијент корелације

<sup>c</sup> Стандардна грешка процене

<sup>d</sup> Фишеров тест

Позитивне вредности коефицијента  $a$  уз параметар  $a$  указују да су протон-донорски ефекти растварача више изражени у основном него у ексцитованом стању. Аналогно, негативне вредности коефицијента  $s$  уз параметар  $\pi^*$  указују да су класични ефекти солватације више изражени у ексцитованом него у основном стању. Процентуални удели солватационих параметара (табела 3.18) указују на допринос како неспецифичних интеракција између молекула растворене супстанце и растварача тако и специфичних интеракција, које су код свих молекула доминантне.

Апсолутне вредности коефицијента  $s$  указују да електрон-донорски супституенти (4-OH, 4-OCH<sub>3</sub> и 4-CH<sub>3</sub>) и електрон-акцепторски супституенти (4-NO<sub>2</sub>, 4-COON и 4-COCH<sub>3</sub>) повећавају вредности ових коефицијената. Ово је у сагласности са дефиницијом која се односи на физички смисао коефицијента  $s$  који изражава меру поларизације наелектрисања унутар молекула.

Табела 3.18 Процентуални удели солватохромних параметара

Једињење	Р $\pi$ (%)	Р $\alpha$ (%)
<b>C1.</b> 4-H	25	75
<b>C2.</b> 4-OCH <sub>3</sub>	30	70
<b>C3.</b> 4-CH <sub>3</sub>	31	69
<b>C4.</b> 4-OH	46	54
<b>C5.</b> 4-Cl	28	72
<b>C6.</b> 3-Cl	29	71
<b>C7.</b> 4-Br	25	75
<b>C8.</b> 3-Br	28	72
<b>C9.</b> 4-COCH <sub>3</sub>	29	71
<b>C10.</b> 4-I	26	74
<b>C11.</b> 4-COOH	29	71
<b>C12.</b> 4-NO <sub>2</sub>	25	75

Утицај структуре на физиолошку активност проучаваних једињења је испитиван корелисањем података који изражавају утицај растварача на њихове апсорпционе максимуме (вредности  $a$  и  $a/s$ ) и података о њиховој липофилности ( $\log P$ ). Вредности  $\log P$ , изузев за једињења **C6**, **C8**, **C9** и **C10**, су израчунате помоћу софтвера ACD Solaris V.4.67. Вредности  $a$ ,  $a/s$  и  $\log P$  су наведене у табели 3.19, а резултати корелације су приказани на графицима 3.8 и 3.9.

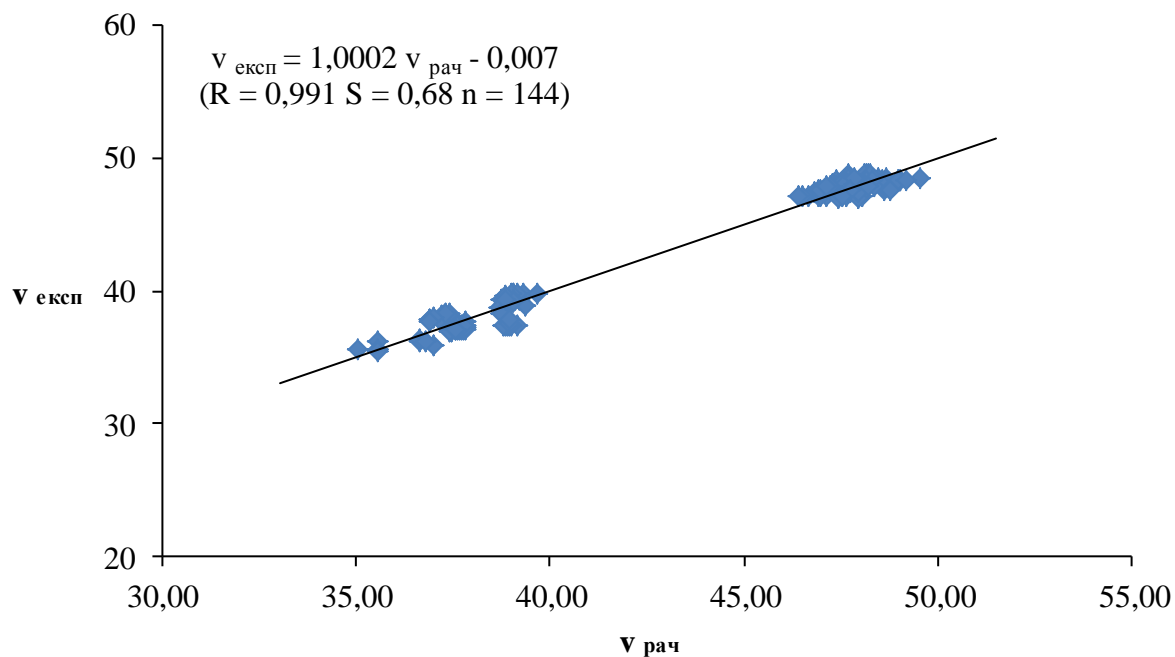


График 3.7 Корелација експериментално одређених вредности апсорпционих максимума  $V_{\text{експ}}$  и израчунатих вредности апсорпционих максимума  $V_{\text{рач}}$

Табела 3.19 Вредности кофицијената  $a$ ,  $a/s$  и параметара  $\log P$  и  $\pi$  испитиваних једињења

Једињење	$a / 10^{-3} \text{cm}^{-1}$	$a/s$	$\log P$	$\pi^b$
<b>C1.</b> 4-H	10,62	3,03	0,481	0,00
<b>C2.</b> 4-OCH <sub>3</sub>	11,49	2,33	-0,426	-0,02
<b>C3.</b> 4-CH <sub>3</sub>	10,25	2,24	0,942	0,56
<b>C4.</b> 4-OH	10,53	1,16	-0,345	-0,67
<b>C5.</b> 4-Cl	10,95	2,57	1,561	0,71
<b>C6.</b> 3-Cl	10,42	2,43	1,41 <sup>a</sup>	0,71
<b>C7.</b> 4-Br	10,97	3,05	1,493	0,86
<b>C8.</b> 3-Br	10,36	2,61	1,25 <sup>a</sup>	0,86
<b>C9.</b> 4-COCH <sub>3</sub>	10,93	2,46	-0,07 <sup>a</sup>	-0,64
<b>C10.</b> 4-I	10,87	2,83	1,51 <sup>a</sup>	1,12
<b>C11.</b> 4-COOH	11,11	2,43	0,466	-0,32
<b>C12.</b> 4-NO <sub>2</sub>	12,90	2,95	0,761	-0,28

<sup>a</sup>Израчунато коришћењем Advanced Chemistry Development (ACD/Labs) Software ACD/ChemSketch (Freeware) Release 11.00 Product Version 11.02 (Build 25941, 21 May 2008); Остале вредности су израчунате помоћу софтвера ACD Solaris V.4.67.

<sup>b</sup> Хидрофобни (липофилни) параметар супституента

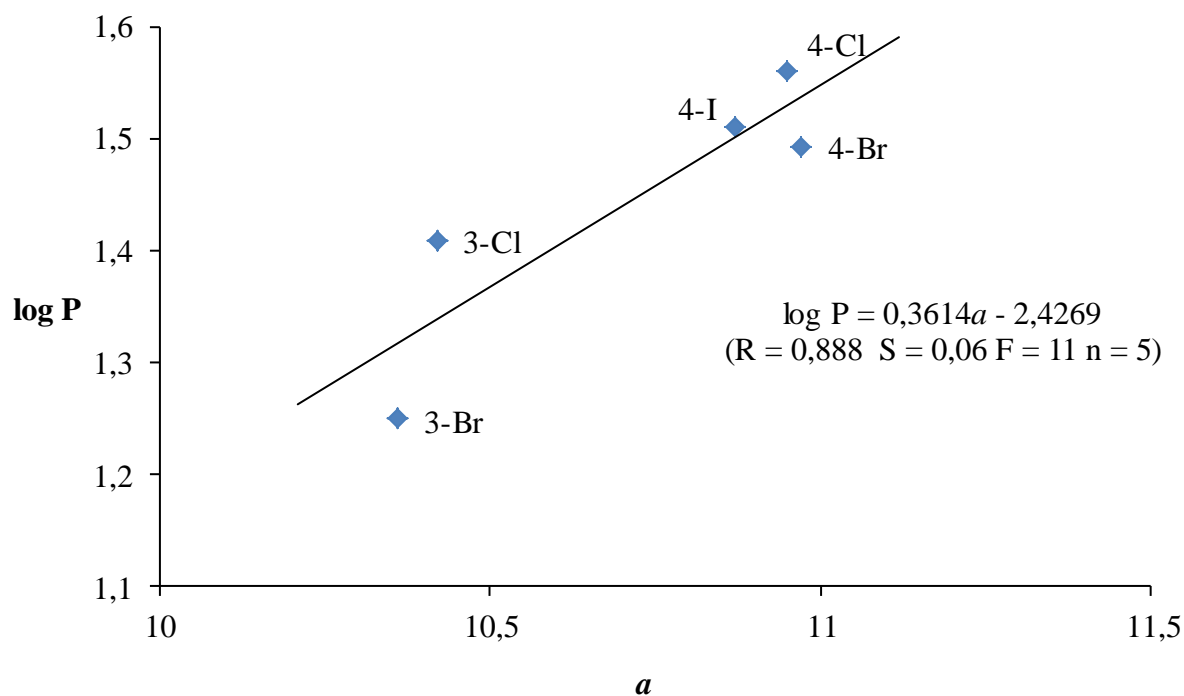


График 3.8 Корелација вредности log P и коефицијента  $a$  из солватохромне једначине за  $N$ -(3- и 4-супституисане фенил)-2-метилсукцинимиде

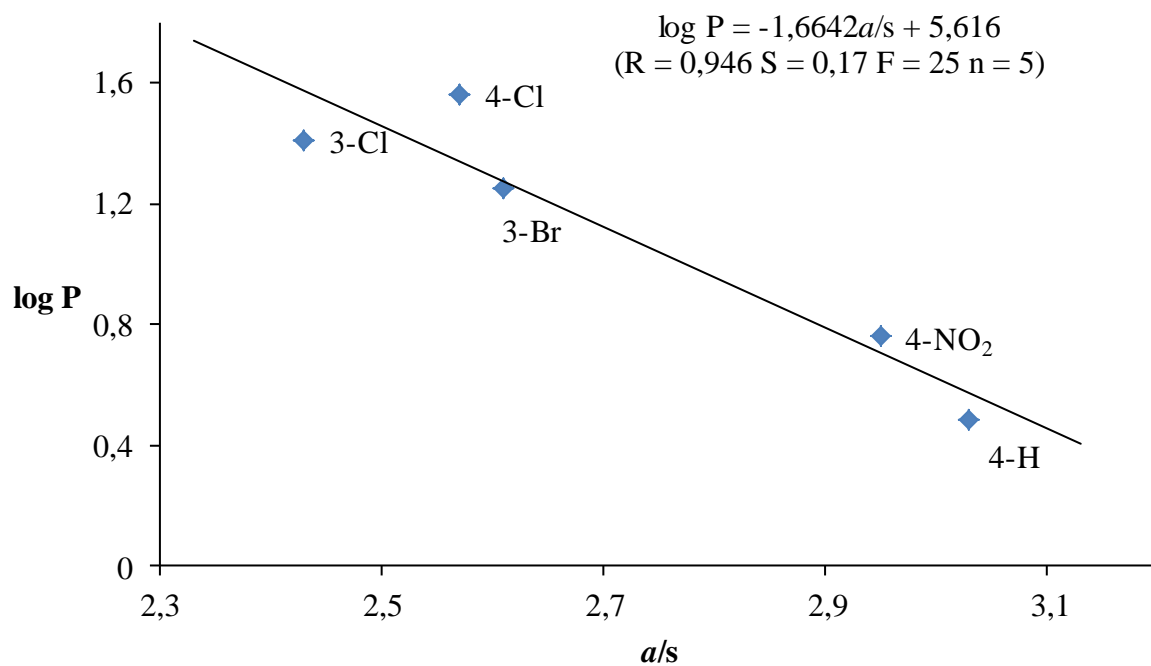


График 3.9 Корелација вредности log P и односа коефицијената  $a/s$  из солватохромне једначине за  $N$ -(3- и 4-супституисане фенил)-2-метилсукцинимиде

Најбољи резултати корелације  $\log P$  и  $a$  вредности за N-(3- и 4-супституисане фенил)-2-метилсукцинимиде су приказани на графику 3.8. Дати резултати недвосмислено указују на везу која постоји између липофилности проучаваних сукцинимиде и њихових протон-акцепторских карактеристика. Ако се има у виду чињеница да се  $\log P$  вредност за систем октанол/вода дефинише као квантитативна мера лакоће којом лек пролази кроз ћелијску мембрану и везује за хидрофобни део ћелије, онда се на основу резултата добијених у овом раду са сигурношћу може тврдити да протон-акцепторске карактеристике молекула такође имају велики значај за наведене интеракције.

На графику 3.9 су представљени најбољи резултати корелације  $\log P$  и  $a/s$  вредности за проучавана једињења. Резултати показују да су поред протон-акцепторских карактеристика молекула за њихову физиолошку активност од великог значаја класични ефекти солватације односно однос специфичних и неспецифичних интеракција молекула са растварачима током UV апсорпције.

Резултати корелације вредности  $\log P$  и  $a$ , односно  $a/s$  указују да би требало очекивати да сви молекули за које је постигнута добра корелација приказана на графицима 3.8 и 3.9 испуњавају неопходне фармакокинетичке карактеристике које требају да поседују једињења која су кандидати за лекове.

Табела 3.20 Вредности коефицијената  $a$ ,  $\sigma_I$ ,  $\sigma_R$  и параметра  $\log P$

Једињење	$\log P$	$a$	$\sigma_I$	$\sigma_R$
<b>C5.</b> 4-Cl	1,561	10,95	0,47	-0,25
<b>C6.</b> 3-Cl	1,41	10,42	0,47	-0,25
<b>C7.</b> 4-Br	1,493	10,97	0,47	-0,19
<b>C8.3-</b> Br	1,25	10,36	0,47	-0,19
<b>C10.</b> 4-I	1,51	10,87	0,42	-0,16

Извршена је корекција добијених вредности корелационих једначина са електронским ефектима супституената (табела 3.20), при чему је добијена следећа зависност:

$$\log P = 0,35 (\pm 0,06) a - 2,41 (\pm 0,99) \sigma_I - 1,78 (\pm 0,54) \sigma_R \pm 1,56 (\pm 0,80) \quad 3.6$$

$$R = 0,991 \quad S = 0,032 \quad F = 19 \quad n = 5$$

Резултати из дате једначине указују да поред протон акцепторских ефеката на физиолошку активност у значајној мери утичу и електронски ефекти супституената, при чему је индуктивни ефекат значајно израженији у односу на резонанциони ефекат супституената.

### 3.3.1 Предвиђање фармаколошких особина *N*-(3- и 4- супституисаних фенил)-2-метилсукцинимид

Једињења која су потенцијално активне супстанце требало би да имају добру апсорпцију, дистрибуцију, метаболизам, елиминацију и малу токсичност (ADMET) у биолошким системима. У циљу провере (ADMET) особина једињења проучаваних у овом раду, применићемо правило Липинског<sup>79</sup>, односно „правило броја пет“.

У табели 3.21 су дате вредности сва четири параметра за испитивана једињења према „правилом броја пет“.

На основу вредности приказаних у табели 3.21 може се закључити да се сва четири параметра налазе у границама које указују да ће испитивана једињења имати добре фармакокинетичке (ADMET) особине.

Табела 3.21 Примена правила Липинског на испитивана једињења

Једињење	број донора Н-атома	број акцептора Н-атома	моларна маса, g/mol	log P
<b>C1.</b> 4-H	1	3	189,21	0,481
<b>C2.</b> 4-OCH <sub>3</sub>	1	4	219,24	-0,426
<b>C3.</b> 4-CH <sub>3</sub>	1	3	203,24	0,942
<b>C4.</b> 4-OH	2	4	205,21	-0,345
<b>C5.</b> 4-Cl	1	3	223,66	1,561
<b>C6.</b> 3-Cl	1	3	223,66	1,41 <sup>a</sup>
<b>C7.</b> 4-Br	1	3	268,11	1,493
<b>C8.</b> 3-Br	1	3	268,11	1,25 <sup>a</sup>
<b>C9.</b> 4-COCH <sub>3</sub>	1	4	231,25	-0,07 <sup>a</sup>
<b>C10.</b> 4-I	1	3	315,11	1,51 <sup>a</sup>
<b>C11.</b> 4-COOH	2	5	233,22	0,466
<b>C12.</b> 4-NO <sub>2</sub>	1	6	234,21	0,761
граничне вредности	<5	<10	<500	<5

<sup>a</sup> Израчунато коришћењем Advanced Chemistry Development (ACD/Labs) Software ACD/ChemSketch (Freeware) Release 11.00 Product Version 11.02 (Build 25941, 21 May 2008); Остале вредности су израчунате помоћу софтвера ACD Solaris V.4.67.



Примена методе Липинског на молекуле *N*-(3- и 4- супституисане фенил)-2-метилсукцинимиде указују да сва једињења испуњавају услове за поседовање потенцијалне биолошке активности. Да би се дошло до потпуне информације о вези која постоји између физиолошке активности проучаваних сукцинимиде и интеракција са молекулима растварача неопходно је одредити ED<sub>50</sub> вредности за све сукцинимиде синтетизоване у овом раду и на тај начин потврдити добијене резултате.

### 3.3.2. Утицај супституената на апсорпционе спектре *N*-(3- и 4- супституисаних фенил)-2-метилсукцинимиде

На биолошку, односно фармаколошку активност једињења, поред липофилности, веома утичу електронски и стерни ефекти супституената присутни на датом молекулу (Ханшова једначина).

Апсорпционе фреквенце сукцинимиде проучаваних у овом раду су корелисане константама супституената ( $\sigma_{p/m}$ ,  $\sigma_I$ ,  $\sigma_R$ ), које представљају квантитативну меру њихових електронских ефеката.

Корелација апсорпционих фреквенци Хаметовом једначином:

$$\nu = \nu_0 + \rho_{p/m} \sigma_{p/m} \quad 3.7$$

односно  $\sigma_{p/m}$  константама супституената је показала да се у алкохолним (метанол и етанол) и умереним апротичним (етил-ацетат, тетраhydroфуран) растварачима не добијају задовољавајући резултати. Наведени резултати указују на чињеницу да се утицај електронских ефеката супституената на апсорпционе спектре сукцинимиде у поменутих растварачима не може проучавати Хаметовом једначином.

Корелација апсорпционих фреквенци  $\sigma_{p/m}$  са константама супституената у *N,N*-диметилформаиду и *N,N*-диметилацетаиду, апротичним диполарним растварачима, урађена је за свих 12 једињења, при чему су добијене задовољавајуће нелинеарне корелације представљене на графицима 3.10 и 3.11.

Наведене корелације указују на промену набоја на азотовом атому, за који је везана фенилна група, са променом карактера супституената. Нелинеарне корелације апсорпционих фреквенци са  $\sigma_{p/m}$  константама супституената приказане на графицима 3.10 и 3.11 су уобичајене за већину органских једињења код којих

се супституисано фенилно језгро налази на азотовом атому који је везан за једну или две карбонилне групе.

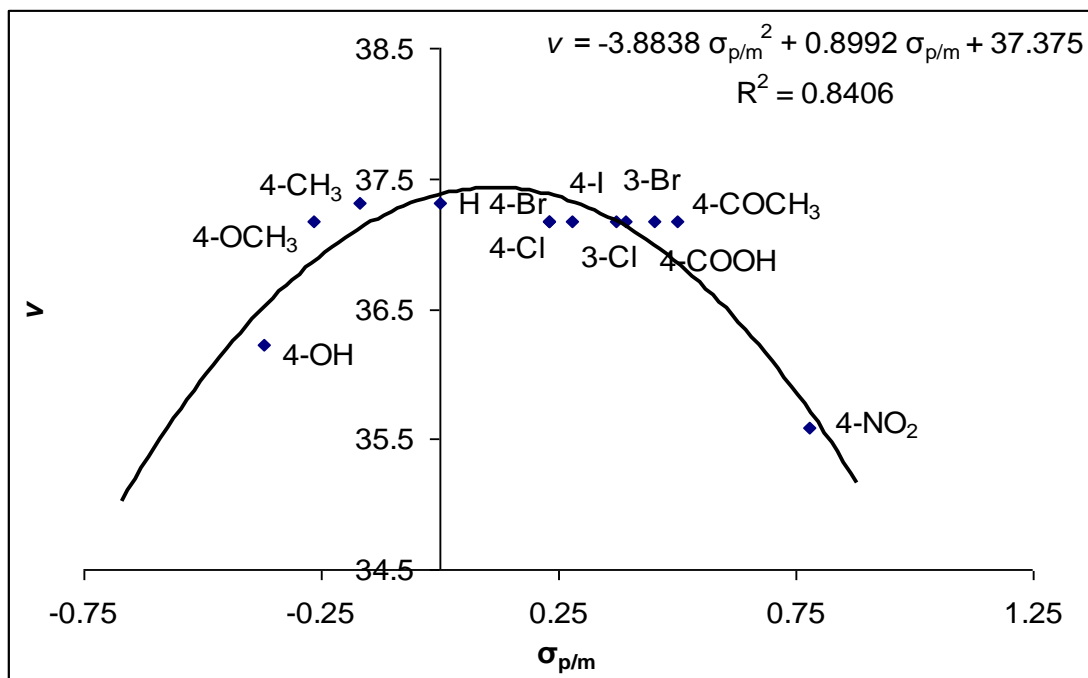


График 3.10 Корелација вредности  $\nu$  и константи супституената  $\sigma_{p/m}$  из Хаметове једначине за  $N$ -(3- и 4-супституисане фенил)-2-метилсукцинимиде у  $N,N$ -диметилформаиду

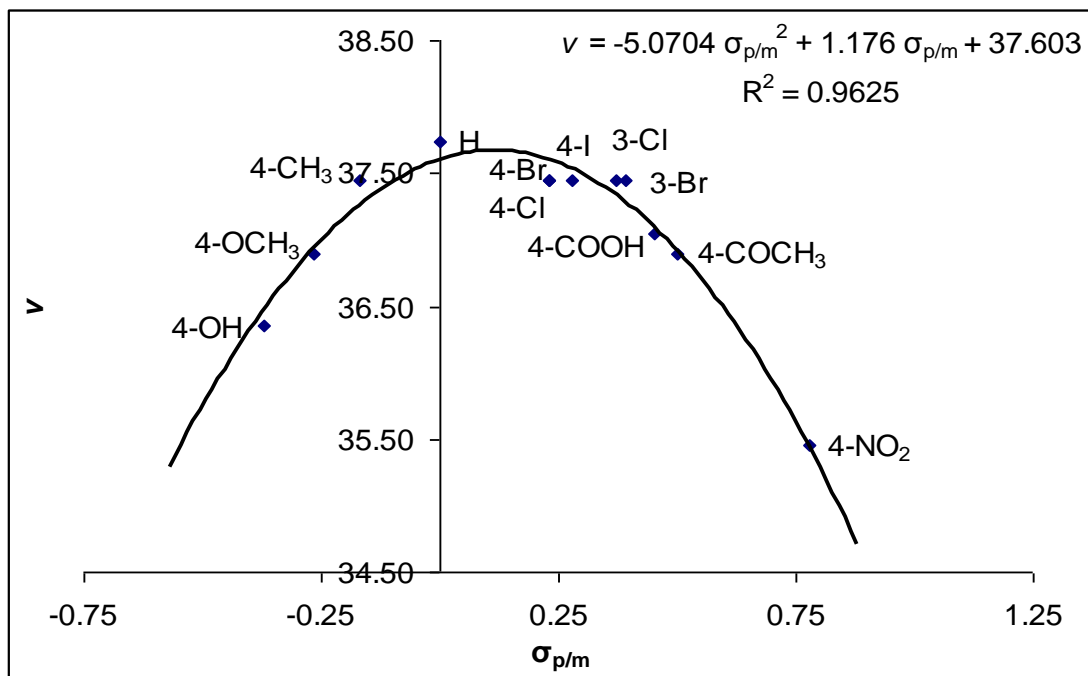


График 3.11 Корелација вредности  $\nu$  и константи супституената  $\sigma_{p/m}$  из Хаметове једначине за  $N$ -(3- и 4-супституисане фенил)-2-метилсукцинимиде у  $N,N$ -диметилацетаиду

Апсорпционе фреквенце су корелисане Тафтовом једначином двоструког супституентског параметра (DSP):

$$\nu = \nu_0 + \rho_F \sigma_F + \rho_R \sigma_R \quad 3.8$$

У наведеној једначини електронски ефекти супституената су раздвојени на индуктивни ( $\sigma_F$ ) и резонанциони удео ефеката ( $\sigma_R$ ) у укупном ефекту супституената.

Резултати корелације у метанолу су приказани изразом:

$$\nu = 47,74 (\pm 0,15) + 0,57 (\pm 0,36) \sigma_F - 1,27 (\pm 0,36) \sigma_R \quad 3.9$$

$$R = 0,840 \quad S = 0,22 \quad F = 7 \quad n = 9$$

4-COCH<sub>3</sub> и 4-OCH<sub>3</sub> су уклоњена из корелационе анализе.

Резултати корелације у етанолу су приказани изразом:

$$\nu = 47,63 (\pm 0,12) + 0,64 (\pm 0,29) \sigma_F - 1,52 (\pm 0,30) \sigma_R \quad 3.10$$

$$R = 0,827 \quad S = 0,18 \quad F = 14 \quad n = 9$$

4-CH<sub>3</sub> и 3-Br су уклоњена из корелационе анализе.

Корелација апсорпционих фреквенци DSP једначином у метанолу и етанолу су знатно бољи од резултата корелације апсорпционих фреквенци Хаметовом једначином. Наведена корелација указује на много већи утицај резонанционог ефеката супституената на спектре проучаваних сукцинимида.

Апсорпционе фреквенце су корелисане и модификованом DSP једначином у коју су укључене  $\sigma_F$  и  $\sigma_{R+}$  константе. Задовољавајући резултати су добијени једино за спектре одређене у етанолу, приказане изразом:

$$\nu = 47,60 (\pm 0,11) + 0,37 (\pm 0,25) \sigma_F - 2,13 (\pm 0,35) \sigma_{R+} \quad 3.11$$

$$R = 0,933 \quad S = 0,16 \quad F = 20 \quad n = 9$$

Остали растварачи нису дали добре резултате корелација са наведеним константама супституената.

Резултати корелације модификованом DSP једначином у метанолу и етанолу су у сагласности са резултатима корелације DSP једначином, што указује на доминантан утицај резонанционог ефекта на апсорпционе спектре сукцинимида у алкохолним растварачима.

Корелација апсорпционих фреквенци са константама супституената у различитим растварачима указују на велики утицај резонанционог ефекта на проучаване спектре. Поред тога велики утицај има и природа растварача у којима су спектри одређени.

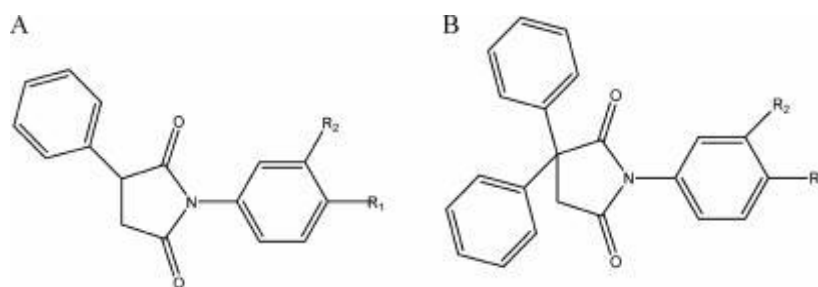
### 3.4 Предвиђање потенцијалне активности деривата сукцинимиди

Савремени процеси откривања новог лека се не фокусирају само на активност једињења, него пре свега на одређивање физичко-хемијских параметара и константи новосинтетисаних једињења као и предвиђање ADMET својстава, током ране фазе истраживања.

Једињења која су потенцијално активне супстанце, поред активности требало би да имају добру апсорпцију, дистрибуцију, метаболизам, елиминацију и малу токсичност (ADMET) у биолошким системима.

Данас постоје компјутерски програми којима се може предвидети растворљивост ( $\log S$ ), афинитет везивања за протеине (PPB), способност цревне апсорпције (HIA), пролаз кроз крвно моздану баријеру (BBB) и слично. Растворљивост и липофилност имају кључну улогу код апсорпције и дистрибуције лека у биолошким системима.

У овом поглављу разматране су две групе деривата сукцинимиди, и одређиване су њихове ретенционе вредности, липофилност и фармакокинетичке карактеристике. Прву групу једињења чине *N*-(3 и 4 супституисани фенил)-2-фенилсукцинимиди (**A**), док другу групу једињења чине *N*-(3 и 4 супституисани фенил)-2,2-дифенилсукцинимиди (**B**)<sup>73</sup>. Ретенционе константе су одређене на Катедри за аналитичку хемију, Природно-математичког факултета, Универзитета у Новом Саду.



једињење	R1	R2	једињење	R1	R2
A1	-H	-H	B1	-H	-H
A2	-CH <sub>3</sub>	-H	B2	-CH <sub>3</sub>	-H
A3	-OCH <sub>3</sub>	-H	B3	-OCH <sub>3</sub>	-H
A4	-Cl	-H	B4	-OH	-H
A5	-Br	-H	B5	-NO <sub>2</sub>	-H
A6	-OH	-H	B6	-CN	-H
A7	-NO <sub>2</sub>	-H	B7	-F	-H
A8	-COCH <sub>3</sub>	-H	B8	-Cl	-H
A9	-H	-CH <sub>3</sub>	B9	-Br	-H
A10	-H	-Cl	B10	-I	-H
A11	-H	-Br	B11	-COCH <sub>3</sub>	-H
			B12	-H	-CN
			B13	-H	-OH
			B14	-H	-Cl

Хроматографске технике које су коришћене за одређивање липофилности сукцинимидна су: танкослојна течна хроматографија на обрнутим фазама (RP TLC) и течна хроматографија (HPLC). Помоћу танкослојне хроматографије одређивана је вредност ретенционог фактора  $R_f$ . Ретенциона вредност  $R_m$ , је одређена на основу следеће једначине:

$$R_m = \log (1/R_f - 1) \quad 3.12$$

Ретенциона вредност  $\log k$  одређена је техником течне хроматографије, на основу следеће једначине:

$$k = (t_r - t_0) / t_0 \quad 3.13$$

где је  $t_r$  – ретенционо време, а  $t_0$  – такозвано “мртво време” одређено убризгавањем не задржавајућег маркера.

Извршена је корелација ретенционих вредности ( $R_m$ ,  $\log k$ ) са запреминским уделом органског растварача у течној фази ( $\phi$ ), за обе серије испитиваних једињења, при чему су добијене линеарне зависности:

$$R_M = R_M^0 + S \varphi \quad 3.14$$

$$\log k = \log k_w + S' \varphi \quad 3.15$$

где  $R_M^0$  и  $\log k_w$  представљају вредности одсечка линеарне зависности израчунате екстраполацијом, односно дате вредности представљају ретенцију у чистој води ( $\varphi = 0$ ).

Упоређивањем добијених података ( $R_M^0$ ,  $\log k_w$ ) утврђено је да су поменуте вредности групе једињења **B** веће у односу на вредности групе **A**. Основни разлог је у томе што додаток фенилног језгра код групе једињења **B** изазива повећање неполарних интеракција са стационарном фазом, а самим тим смањење интеракција са поларним растварачем. Дата разлика постаје више израженија када се употребљавају поларнији растварачи. На основу тога је закључено да вредности ретенционих константи  $R_M^0$  и  $\log k_w$  одражавају липофилност испитиваних молекула.

Након тога вредности  $\log P$  су израчунате за испитивна једињења, коришћењем различитих програма<sup>93</sup>, при чему су добијене различите вредности липофилности у зависности од програмског пакета који је коришћен. Извршена је линеарна корелација вредности ретенционих константи  $R_M^0$  и  $\log k_w$  са вредностима липофилности  $\log P$ . Најбоља вредност корелације је добијена између  $\text{ACD } \log P^{94}$  и ретенционих константи  $R_M^0$  и  $\log k_w$ , што је приказано датим линеарним зависностима (слика 3.1):

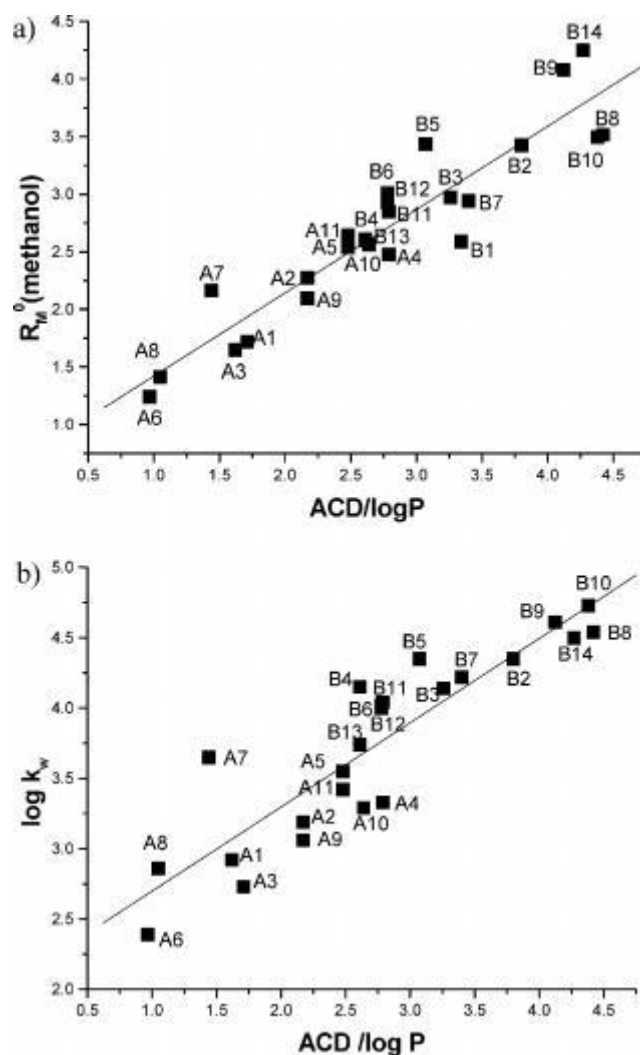
$$R_M^0 (\text{метанол}) = 0,697 + 0,723 \text{ ACD } \log P \quad 3.16$$

$$r = 0,932 \quad \text{SD} = 0,282 \quad n = 25$$

$$\log k_w (\text{метанол}) = 2,10 + 0,599 \text{ ACD } \log P \quad 3.17$$

$$r = 0,896 \quad \text{SD} = 0,300 \quad n = 25$$

Добијени резултати указују да се теоријски израчунате вредности липофилности могу користити за предвиђање ретенционих константи деривата сукцинимиди.



Слика 3.1 Корелација вредности ретенционих константи  $R_M^0$  и  $\log k_w$  са вредностима липофилности  $\log P$ .

Извршена је корелација вредности ретенционих константи  $R_M^0$  и  $\log k_w$  са вредностима нагиба праве  $S$  и  $S'$ , при чему су добијене задовољавајуће вредности регресионе константе.

$$R_M^0(\text{метанол}) = -1,183 - 1,055 S (\text{метанол}) \quad 3.18$$

$$r = 0,985 \quad SD = 0,131 \quad n = 25$$

$$\log k_w(\text{метанол}) = -2,778 - 1,289 S' (\text{метанол}) \quad 3.19$$

$$r = 0,961 \quad SD = 0,223 \quad n = 25$$

Након тога извршена је корелација вредности нагиба  $S$  и  $S'$  са вредностима липофилности  $\log P$ , које су израчунате коришћењем различитих програма<sup>93</sup>. Пример дате корелације између  $S$  и  $S'$  са вредношћу  $ACD \log P$ , где се као модификатор користи метанол, представљен је следећом једначином:

$$S (\text{метанол}) = -1,876 - 0,651 ACD \log P \quad 3.20$$

$$r = 0,898 \quad SD = 0,319 \quad n = 25$$

$$S' (\text{метанол}) = -4,138 - 0,340 ACD \log P \quad 3.21$$

$$r = 0,806 \quad SD = 0,253 \quad n = 24$$

На основу добијених задовољавајућих корелација, вредности нагиба  $S$  и  $S'$  се могу користити за изражавање липофилности испитиваних молекула са сличном поузданошћу као и вредности одсечака ( $R_M^0$  и  $\log k_w$ ).

#### 3.4.1. Корелација ретенционих константи $R_M^0$ и $\log k_w$ са фармакокинетичким дескрипторима

За израчунавање физико-хемијских особина молекула коришћен је Molinspiration<sup>95</sup> програм. Коришћењем овог програма израчунате су следеће вредности испитиваних молекула:

- $milogP$  – липофилност молекула
- $TPSA$  – укупна поларна област молекула
- $patoms$  – укупан број атома у молекулу
- $MW$  – молекуларна маса
- $nOH$  – број група акцептора водоника
- $nOHNH$  – број група донора водоника
- $nrotb$  – број ротирајућих веза
- $volume$  – запремина молекула

Израчунавање је показало да ниједан од испитиваних молекула не одступа од правила “број пет” Липинског<sup>79</sup>.

$TPSA$  – укупна поларна област молекула је молекуларни дескриптор који се употребљава за предвиђање изводљивости апсорпције лека, укључујући цревну апсорпцију и општу био-расположивост, као и пенетрациону способност лека кроз крвно-моздану баријеру. Број ротирајућих веза ( $nrotb$ ) је дескриптор за



оралну биорасположивост лекова. На основу свих добијених параметара може се предпоставити да ће сви испитивани деривати сукцинимида имати добру цревну апсорпцију.

Програмски пакет CSPredict сајта ChemSilico<sup>81</sup> је коришћен за израчунавање следећих параметара код испитиваних молекула:

- PPB – афинитет везивања за протеине плазме
- HIA – способност цревне апсорпције
- GPCR – везивање за G протеине (налазе се са унутрашње стране површине плазма мембране и повезују рецепторе са ефекторима, односно унутарћелијским путевима преноса сигнала).
- Kinase inhibitor potency – (инхибитори протеина киназе регулишу пренос сигнала у којима учествује преко 500 молекулских протеина у ћелији
- Nuclear receptor affinity – нуклеарни рецептори контролишу ћелијске циклусе и метаболичке процесе.
- Ion channel binding – јон каналски везујући модулатори имају важну улогу у одржавању мембранског потенцијала.

Извршена је корелација HIA предиктора са вредностима ретенционих константи  $R_m^0$  и  $\log k_w$ . Извршена је регресиона анализа и вредности корелације су представљене следећим квадратним једначинама, при чему је дата зависност приказана графицима на слици 3.2.

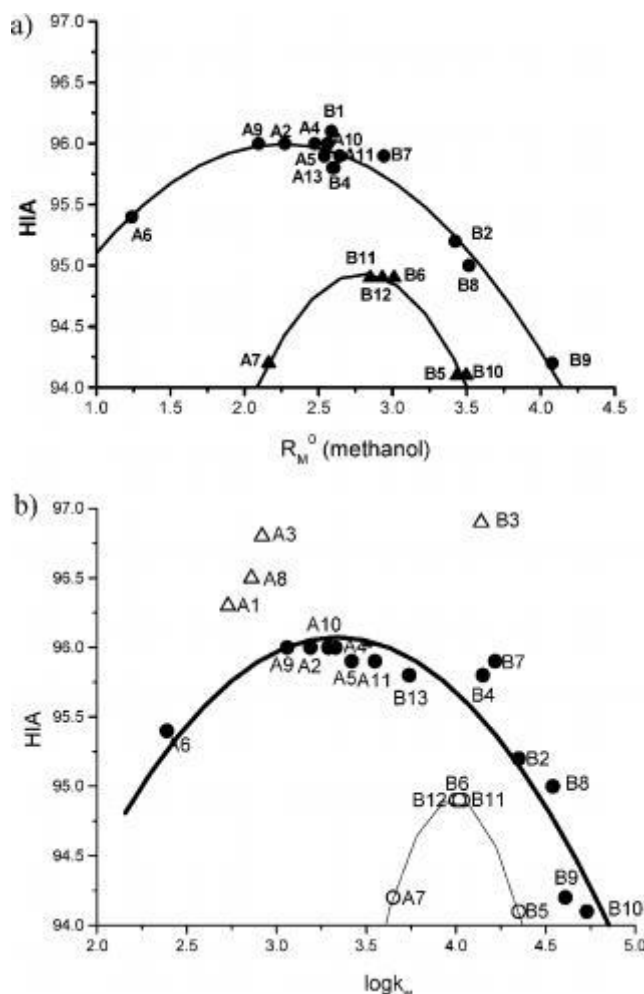
$$\begin{aligned} \text{HIA} &= 93,131 + 2,535 R_m^0 - 0,561 (R_m^0)^2 & 3.22 \\ r^2 &= 0,970 \quad \text{SD} = 0,101 \quad n = 14 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{HIA} &= 80,604 + 10,252 R_m^0 - 1,834 (R_m^0)^2 & 3.23 \\ r^2 &= 0,984 \quad \text{SD} = 0,070 \quad n = 6 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{HIA} &= 85,986 + 6,042 \log k_w - 0,905 (\log k_w)^2 & 3.24 \\ r^2 &= 0,867 \quad \text{SD} = 0,262 \quad n = 15 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{HIA} &= -2,382 + 49,286 \log k_w - 6,178 (\log k_w)^2 & 3.25 \\ r^2 &= 0,999 \quad \text{SD} = 0,008 \quad n = 5 \end{aligned}$$

Ретенционе константе  $R_M^0$  и  $\log k_w$  које су коришћене у претходним једначинама су одређене у метанолу као модификатору течне фазе.



Слика 3.2 Корелација вредности ретенционих константи  $R_M^0$  и  $\log k_w$  са вредностима HIA предиктора. Вредности означене троугловима нису узете за регресиону анализу

На графицима а) и б) (слика 3.2) једињења која садрже нитро, нитрил и ацетил групу (**A7**, **B5**, **B6**, **B11**, **B12**) формирају једну параболичну зависност, док осталих 14 једињења формирају другу криволинијску зависност. Регресиона анализа је дала задовољавајуће резултате. Молекули означени са ознакама **A1**, **A3**, **A8**, **B3** су избачени из корелационе анализе. Вредности максимума на главној кривој, која обухвата 14 једињења, кореспондирају у опсегу  $R_M^0$  вредности 2.25-2.50 и  $\log k_w$  у опсегу 3.25-3.50. На основу зависности ретенционих константи од вредности липофилности, види се да дате вредности ретенционих константи одговарају вредностима липофилности  $\log P$  у опсегу 2-2.5. Наведена липофилност је оптимална вредност за цревну апсорпцију. Већина антиконвулзива има вредност

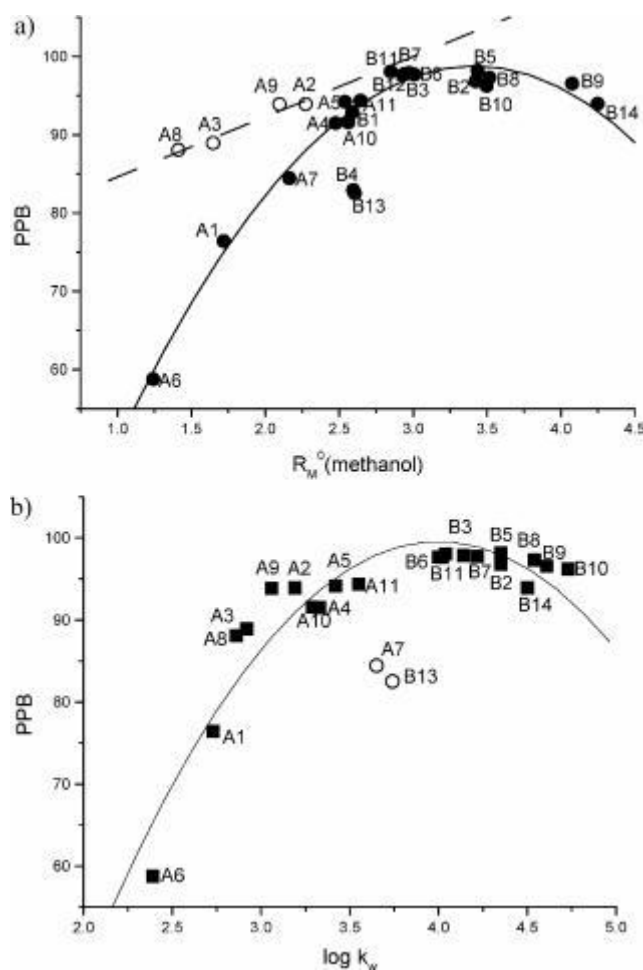
липофилности у датом опсегу (нпр фенитоин 2,47, метсукцинимид 2,38, карбамазепин 2,45, клоназепам 2,41).

Испитивана једињења, на основу израчунавања програма CSPredict сајта ChemSilico<sup>81</sup>, требало би да имају релативно високи афинитет везивања за протеине плазме. Извршена је корелација PPB вредности са вредностима ретенционих константи  $R_M^0$  и  $\log k_w$ , при чему је добијена параболична зависност (слика 3.3). Наведена зависност је приказана следећим једначинама:

$$\begin{aligned} \text{PPB} &= 2,507 + 56,408 R_M^0 - 8,262 (R_M^0)^2 & 3.26 \\ r^2 &= 0,982 \quad \text{SD} = 1,373 \quad n = 21 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{PPB} &= 76,929 + 7,683 R_M^0 & 3.27 \\ \text{SD} &= 0,855 \quad n = 4 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{PPB} &= -111,646 + 105,592 \log k_w - 13,197 (\log k_w)^2 & 3.28 \\ r^2 &= 0,939 \quad \text{SD} = 3,327 \quad n = 20 \end{aligned}$$



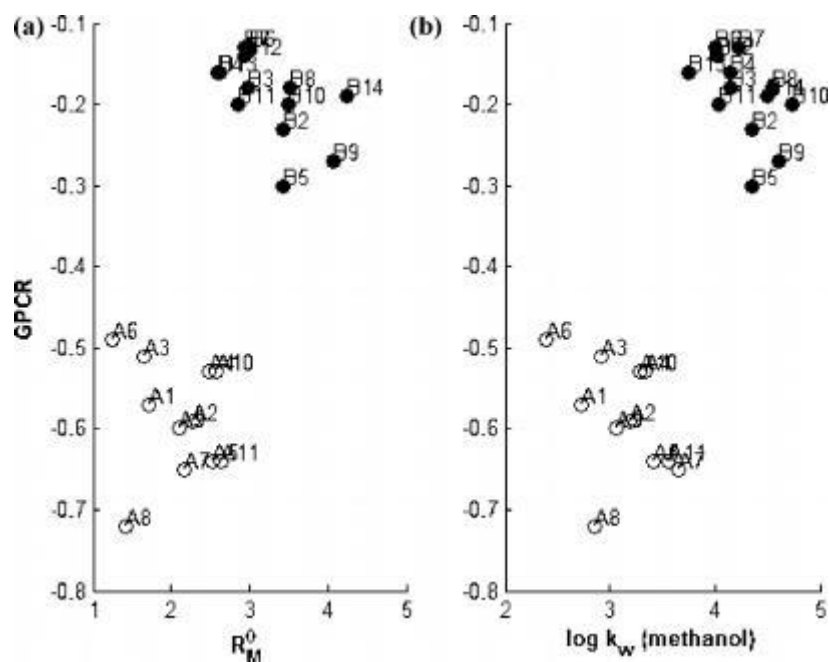
Слика 3.3. Корелација вредности ретенционих константи  $R_M^0$  и  $\log k_w$  са вредностима PPV предиктора. Вредности означене круговима нису узете за регресиону анализу

Ретенционе константе  $R_M^0$  и афинитет везивања за протеине плазме које су коришћене у претходним једначинама су одређене у метанолу као модифкатору. Из регресионе анализе прве једначине, су избачена следећа једињења **A2**, **A3**, **A8**, **A9** док су из треће једначине избачена једињења **A7** и **B13**. Добијене су задовољавајуће вредности статистичких параметара. Када је PPV вредност изнад 95% требао би афинитета везивања за протеине плазме да буде најјачи. Као што је на слици 3.3 приказано вредност ретенционе константе  $\log k_w$  би требало да буде изнад вредности 4, што одговара вредности липофилности  $\log P$  изнад 3,2. Дата вредност  $\log P$  је значајно већа у поређењу са вредношћу за цревну апсорпцију која се креће у опсегу 2-2,5.

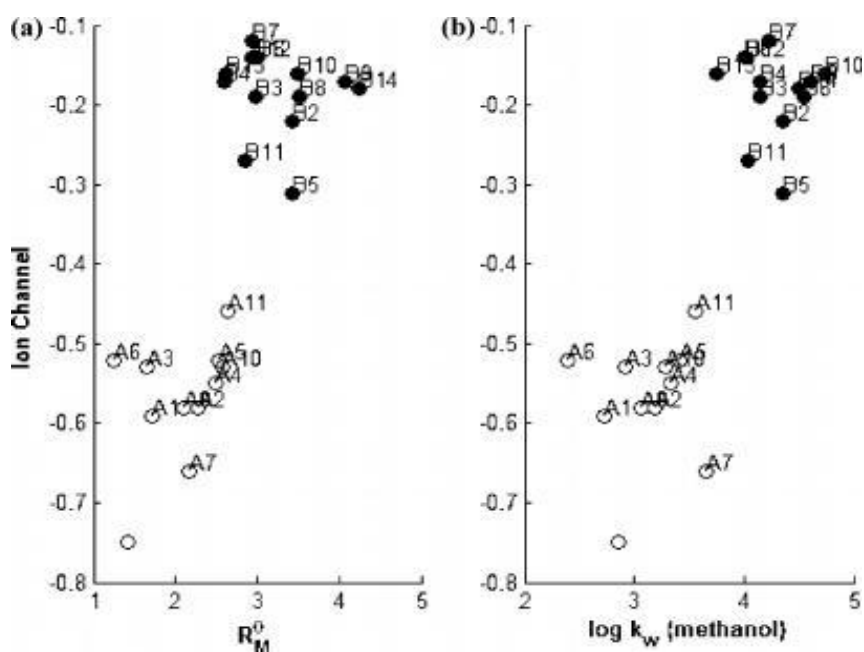
CSPredict програм сајта ChemSilico<sup>81</sup> је коришћен за израчунавање вредности GPCR предиктора, јон каналских везујућих предиктора, инхибитора киназе, предиктора интензитета везивања за ћелијске рецепторе за испитиване молекуле.

За испитиване молекуле се очекује да немају дате афинитете. Резултати испитивања су потврдили дата очекивања. Резултати корелације горе поменутих предиктора и ретенционих константи  $R_m^0$  и  $\log k_w$ , у метанолу као модифкатору течне фазе, су приказани на сликама 3.4 - 3.7. Дато испитивање је потврдило да деривати сукцинимиди немају ензимску нити рецепторску активност, које би ометале антиконвулзантску активност испитиваних једињења.

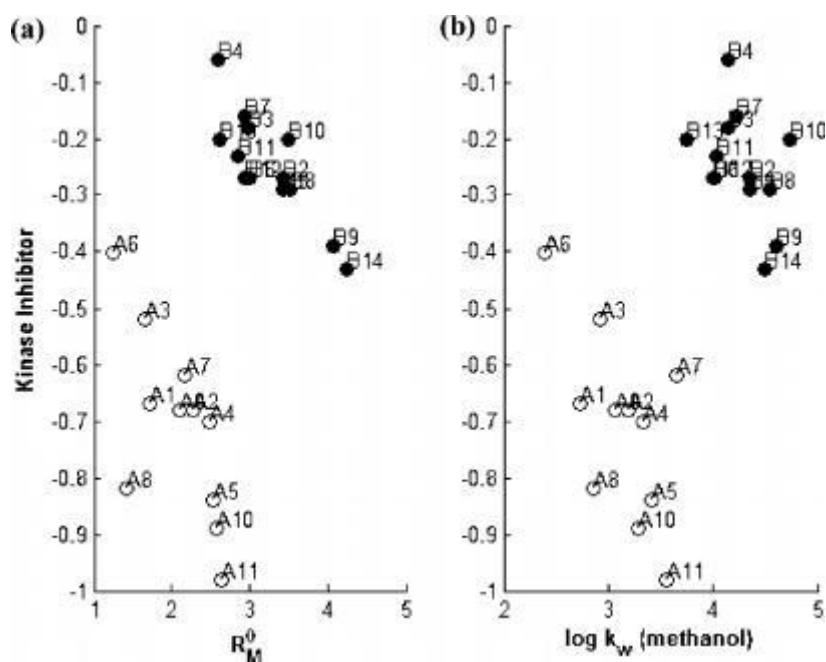
На основу датих испитивања једињења N-фенил-2-фенилсукцинимиди са атомом хлора и брома у положају 3 и 4 имају најбољи афинитет везивања за протеине плазме и способност цревне апсорпције.



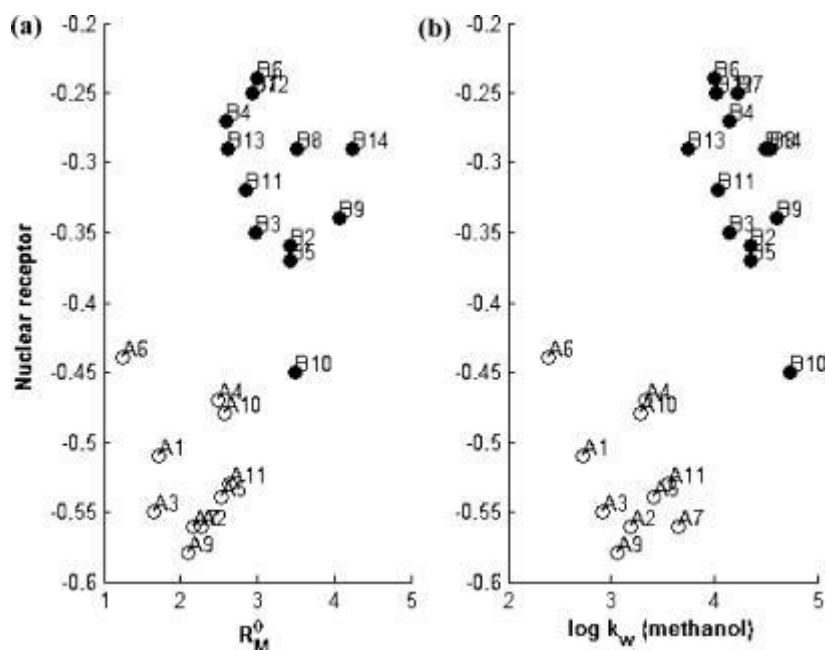
Слика 3.4 Корелација вредности ретенционих константи  $R_M^0$  и  $\log k_w$  са вредностима GPCR предиктора



Слика 3.5 Корелација вредности ретенционих константи  $R_M^0$  и  $\log k_w$  са вредностима јон каналски везујућих предиктора



Слика 3.6 Корелација вредности ретенционих константи  $R_M^0$  и  $\log k_w$  са вредностима инхибитора киназе

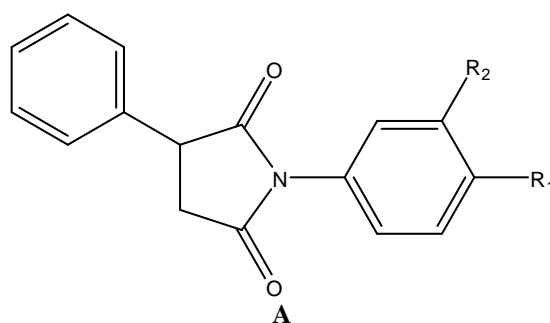
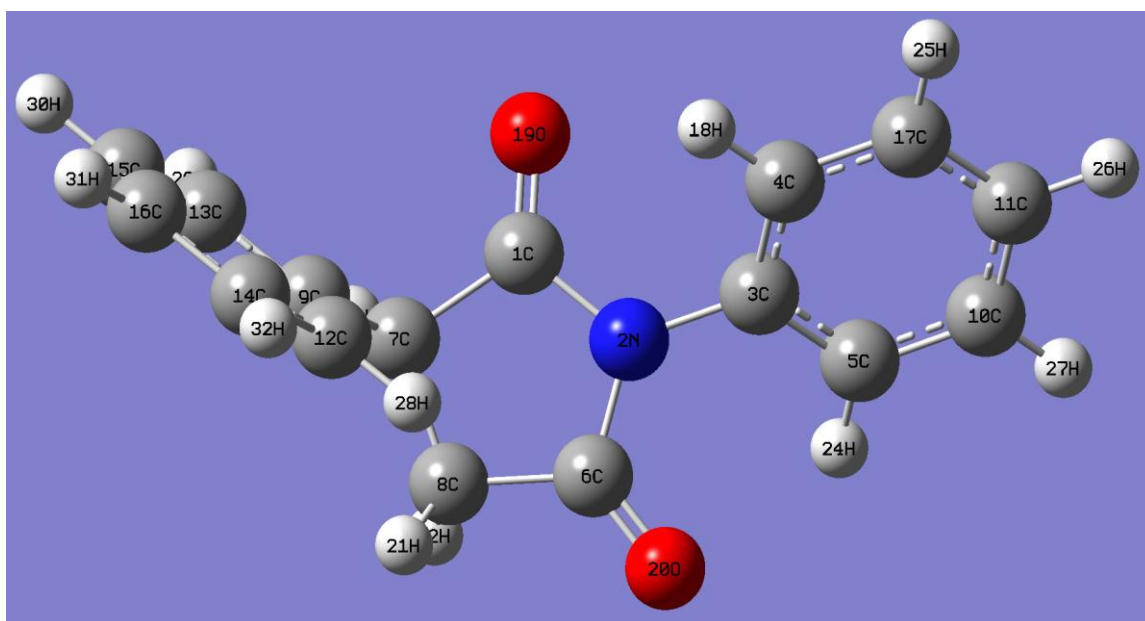


Слика 3.7 Корелација вредности ретенционих константи  $R_M^0$  и  $\log k_w$  са вредностима афинитета везивања за ћелијске рецепторе

### 3.5 Квантно-механичка проучавања потенцијалне антиконвулзивне активности деривата сукцинимиди

У овом поглављу извршена је оптимизација геометрије испитиваних молекула *N*-(3- и 4- супституисаних фенил)-2-фенилсукцинимиди (**A**) и *N*-(3- и 4- супституисани фенил)-2,2-дифенилсукцинимиде (**B**), коришћењем DFT/B3LYP/6-311G(d,p) методе. Прорачуни геометрије једињења (**A**) и (**B**) изведени су коришћењем програмског пакета Gaussian 03.

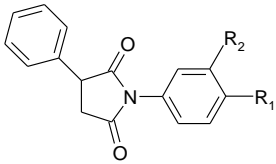
#### 3.5.1. *N*-(3- и 4- супституисани фенил)-2-фенилсукцинимиди (**A**)



Слика 3.8 Оптимизована геометрија молекула *N*-фенил-2-фенилсукцинимиди (**A1**) (минимална енергија)



Табела 3.22 Израчунате вредности енергија (а.у.) за *N*-(3- и 4-супституисане фенил)-2-фенилсукцинимида (**A**) на B3LYP/6-311G(d,p) нивоу прорачуна

		<b>R1</b>	<b>R2</b>	<b>E</b>	<b>ZPE</b>	<b>E + ZPE</b>
	<b>A1</b>	H	H	-822,9698367	0,2528053	-822,7170314
	<b>A2</b>	CH <sub>3</sub>	H	-862,2976314	0,2799105	-862,0177209
	<b>A3</b>	OCH <sub>3</sub>	H	-937,5234942	0,2850651	-937,2384291
	<b>A4</b>	Cl	H	-1282,591177	0,2431443	-1282,348033
	<b>A5</b>	Br	H	-3396,511662	0,2425621	-3396,2691
	<b>A6</b>	OH	H	-898,2132166	0,2568394	-897,9563772
	<b>A7</b>	NO <sub>2</sub>	H	-1027,525306	0,2552223	-1027,270084
	<b>A8</b>	COCH <sub>3</sub>	H	-975,6569572	0,2898808	-975,3670764
	<b>A9</b>	H	CH <sub>3</sub>	-862,2975064	0,2798429	-862,0176635
	<b>A10</b>	H	Cl	-1282,590543	0,2430166	-1282,347527
	<b>A11</b>	H	Br	-3396,511117	0,2424608	-3396,268657

E – енергија настајања; ZPE – енергија нулте тачке молекула (Zero Point Energy).

Табела 3.23 Резултати добијени DFT/B3LYP/6-311G(d,p) оптимизацијом геометрије (дужине веза/Å; углови/°) испитиваних молекула *N*-(3 и 4-супституисане фенил)-2-фенилсукцинимида (**A**)

ГЕОМЕТРИЈЕ									
	<b>R 1, 2</b>	<b>R 2, 6</b>	<b>R 6, 8</b>	<b>R 8, 7</b>	<b>R 7, 1</b>	<b>R 2, 3</b>	<b>R 1, 19</b>	<b>R 6, 20</b>	<b>θ 1, 2, 3, 4</b>
<b>A1</b>	1,40856	1,40879	1,51871	1,53885	1,53707	1,43345	1,20239	1,20391	42,85206
<b>A2</b>	1,40686	1,40796	1,51972	1,5361	1,53902	1,43313	1,20257	1,20418	44,08594
<b>A3</b>	1,40612	1,40697	1,51981	1,53648	1,53899	1,43284	1,20283	1,20464	44,33707
<b>A4</b>	1,40916	1,40973	1,51869	1,53665	1,53768	1,43085	1,20217	1,20385	41,41026
<b>A5</b>	1,4094	1,40992	1,51859	1,53657	1,53751	1,43093	1,20216	1,20386	40,89516
<b>A6</b>	1,40598	1,40749	1,51963	1,53624	1,53893	1,43268	1,20304	1,20439	43,9913
<b>A7</b>	1,41317	1,41334	1,51761	1,53642	1,53634	1,42702	1,20127	1,20296	38,9159
<b>A8</b>	1,4103	1,41168	1,51863	1,53618	1,53747	1,42968	1,20198	1,20318	40,59583
<b>A9</b>	1,4082	1,40798	1,51905	1,53814	1,53811	1,43445	1,20218	1,20413	45,15382
<b>A10</b>	1,41058	1,41059	1,51799	1,53811	1,5371	1,43117	1,20172	1,20333	42,47054
<b>A11</b>	1,40956	1,41041	1,51891	1,53658	1,53771	1,43079	1,20188	1,20339	42,03009

R – дужина везе; θ – торзиони угао; За ознаке атома погледати слику 3.8.

Табела 3.24 Израчунате вредности парцијалних атомских наелектрисања (Q) на атомима сукцинимидног прстена испитиваних молекула *N*-(3- и 4-супституисаних фенил)-2-фенилсукцинимида (**A**) на B3LYP/6-311G(d,p) нивоу прорачуна

	$Q_M$					$Q_{NBO}$				
	C 1	N 2	C 6	O 19	O 20	C 1	N 2	C 6	O 19	O 20
<b>A1</b>	0.417	-0.467	0.353	-0.311	-0.318	0,742	-0,513	0,729	-0,566	-0,571
<b>A2</b>	0.416	-0.468	0.352	-0.312	-0.319	0,742	-0,515	0,729	-0,567	-0,572
<b>A3</b>	0.415	-0.466	0.350	-0.313	-0.321	0,741	-0,514	0,728	-0,568	-0,574
<b>A4</b>	0.418	-0.472	0.352	-0.310	-0.317	0,743	-0,51	0,73	-0,565	-0,57
<b>A5</b>	0.419	-0.472	0.353	-0.310	-0.317	0,743	-0,517	0,73	-0,565	-0,57
<b>A6</b>	0.416	-0.466	0.351	-0.314	-0.319	0,741	-0,514	0,728	-0,57	-0,572
<b>A7</b>	0.422	-0.477	0.356	-0.306	-0.313	0,745	-0,521	0,732	-0,561	-0,566
<b>A8</b>	0.419	-0.474	0.354	-0.309	-0.313	0,744	-0,52	0,73	-0,564	-0,566
<b>A9</b>	0.422	-0.479	0.339	-0.307	-0.319	0,739	-0,517	0,73	-0,564	-0,571
<b>A10</b>	0.426	-0.480	0.341	-0.305	0.417	0,741	-0,51	0,731	-0,563	-0,567
<b>A11</b>	0.418	-0.471	0.353	-0.309	-0.314	0,743	-0,519	0,73	-0,554	-0,567

$Q_M$  – парцијално атомско наелектрисање израчунато из Маликенове (Mulliken) популационе анализе;  $Q_{NBO}$  – парцијално атомско наелектрисање израчунато из анализе популације "природних" орбитала (Natural Bond Orbital); За ознаке атома погледати слику 3.8.

Оптимизација геометрије испитиваних молекула је извршена коришћењем Gaussian 03 програмског пакета. Вредности оптимизације геометрије испитиваних молекула *N*-(3- и 4- супституисаних фенил)-2-фенилсукцинимида (**A**) су приказане у табели 3.23.

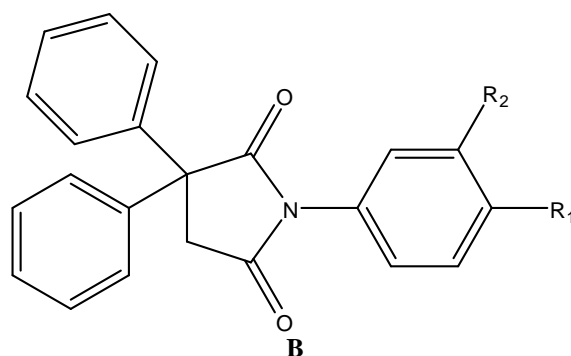
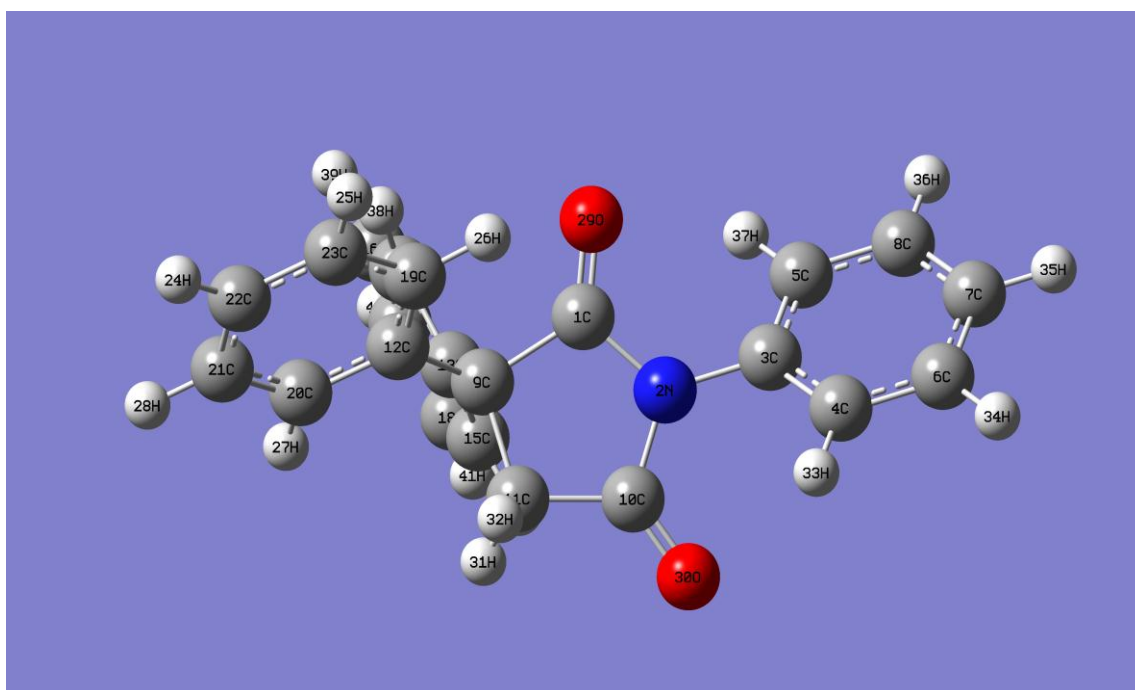
Торзиони углови фенилног језгра у односу на сукцинимидни прстен (1C, 2N, 3C, 4C), за наведену групу једињења, су приближно уједначени. За молекуле са атомом хлора и брома у положају 3 и 4 (**A4**, **A5**, **A10**, **A11**), који имају најбољи афинитет везивања за протеине плазме и способност цревне апсорпције, торзиони угао се креће у опсегу 40,9-42,5<sup>0</sup>.

Упоређивањем дужине веза карбонилне групе (R 1,19; R 6,20) испитиваних молекула сукцинимида установљено је да јаке електрон-донорске групе изазивају повећање дужине веза код карбонилне групе, док јаке електрон-акцепторске групе имају супротан ефекат (табела 3.23).

Јаке електрон-донорске групе, као последица резонанционе интеракције са фенилним језгром, изазивају повећање електронске густине на атомима кисеоника O19, O20 (табела 3.24) унутар сукцинимидног прстена, што за последицу има трансфер наелектрисања од фенилног језгра према сукцинимидном прстену. Померање негативног наелектрисања према атомима кисеоника изазива

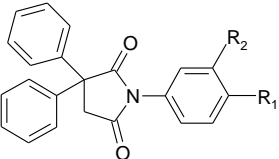
поларизацију унутар самога молекула сукцинимид, при чему атоми кисеоника постају најпогоднији део молекула за електрофилни напад. Електрон-донорске групе, због трансфера наелектрисања ка атомима кисеоника, изазивају смањење негативног наелектрисања на атому азота, у поређењу са електрон-акцепторским групама које имају супротан ефекат.

### 3.5.2. *N*-(3- и 4- супституисани фенил)-2,2-дифенилсукцинимиди (**B**)



Слика 3.9 Оптимизована геометрија молекула *N*-фенил-2,2-дифенилсукцинимиди (**B1**) (минимална енергија)

Табела 3.25 Израчунате вредности енергија (а.у.) за *N*-(3- и 4-супституисане фенил)-2,2-дифенилсукцинимиде (**B**) на B3LYP/6-311G(d,p) нивоу прорачуна

		R1	R2	E	ZPE	E + ZPE
	<b>B1</b>	H	H	-1054,066533	0,3329778	-1053,733555
	<b>B2</b>	CH <sub>3</sub>	H	-1093,394332	0,3601182	-1093,034214
	<b>B3</b>	OCH <sub>3</sub>	H	-1168,620205	0,3652259	-1168,254979
	<b>B4</b>	OH	H	-1129,309916	0,3371048	-1128,972811
	<b>B5</b>	NO <sub>2</sub>	H	-1258,622025	0,3354504	-1258,286575
	<b>B6</b>	CN	H	-1146,330641	0,3316589	-1145,998982
	<b>B7</b>	F	H	-1153,330363	0,3247547	-1153,005609
	<b>B8</b>	Cl	H	-1513,687874	0,3233866	-1513,364488
	<b>B9</b>	Br	H	-3627,608373	0,3227364	-3627,285637
	<b>B10</b>	I	H	—	—	—
	<b>B11</b>	COCH <sub>3</sub>	H	-1206,753632	0,3700228	-1206,38361
	<b>B12</b>	H	CN	-1146,329681	0,3314628	-1145,998218
	<b>B13</b>	H	OH	-1129,309128	0,3369757	-1128,972152
	<b>B14</b>	H	Cl	-1513,687144	0,3231648	-1513,363979

E – енергија настајања; ZPE – енергија нулте тачке молекула (Zero Point Energy).

Табела 3.26 Резултати добијени DFT/B3LYP/6-311G(d,p) оптимизацијом геометрије (дужине веза/Å; углови/°) испитиваних молекула *N*-(3 и 4-супституисане фенил)-2,2-дифенилсукцинимиде (**B**)

ГЕОМЕТРИЈЕ									
	R 1, 2	R 2, 10	R 10,11	R 11, 9	R 9, 1	R 2, 3	R 1, 29	R 10,30	A 1,2,3,4
<b>B1</b>	1,40455	1,40807	1,51514	1,54517	1,55084	1,43301	1,2041	1,20402	136,3138
<b>B2</b>	1,40417	1,40753	1,51504	1,54523	1,55094	1,43294	1,20433	1,20427	136,59344
<b>B3</b>	1,403	1,40665	1,51535	1,54527	1,55133	1,43243	1,20471	1,20443	134,98562
<b>B4</b>	1,40362	1,40657	1,51507	1,54557	1,55081	1,43238	1,20454	1,20471	135,93954
<b>B5</b>	1,41109	1,41306	1,5131	1,54458	1,54806	1,42642	1,20297	1,2031	142,56181
<b>B6</b>	1,40997	1,41214	1,51313	1,54501	1,54839	1,42744	1,20324	1,20336	141,70588
<b>B7</b>	1,4052	1,40823	1,51447	1,54554	1,55005	1,43153	1,20418	1,20417	137,37716
<b>B8</b>	1,4066	1,40937	1,51386	1,54513	1,54963	1,43033	1,20399	1,20402	139,47384
<b>B9</b>	1,4069	1,40946	1,51423	1,54509	1,54956	1,43048	1,20394	1,20393	139,95646
<b>B10</b>	—	—	—	—	—	—	—	—	—
<b>B11</b>	1,40872	1,41054	1,5141	1,5445	1,54932	1,42932	1,2033	1,20375	140,65984
<b>B12</b>	1,40876	1,41011	1,51367	1,5458	1,54855	1,42867	1,2033	1,20372	139,6749
<b>B13</b>	1,4048	1,40877	1,51513	1,54521	1,55126	1,43275	1,20396	1,20351	135,83749
<b>B14</b>	1,40717	1,40965	1,51437	1,54543	1,54942	1,43035	1,2036	1,20363	138,60428

R – дужина везе; θ – торзиони угао; За ознаке атома погледати слику 3.9.

Табела 3.27 Израчунате вредности парцијалних атомских наелектрисања (Q) на атомима сукцинимидног прстена испитиваних молекула *N*-(3- и 4- супституисаних фенил)-2,2-дифенилсукцинимидна (**B**) на B3LYP/6-311G(d,p) нивоу прорачуна

	$Q_M$					$Q_{NBO}$				
	C 1	N 2	C 10	O 29	O 30	C 1	N 2	C 10	O 29	O 30
<b>B1</b>	0,491	-0,468	0,363	-0,324	-0,317	0,753	-0,515	0,732	-0,578	-0,568
<b>B2</b>	0,491	-0,468	0,361	-0,326	-0,319	0,753	-0,513	0,732	-0,579	-0,569
<b>B3</b>	0,488	-0,466	0,361	-0,327	-0,319	0,752	-0,511	0,731	-0,581	-0,57
<b>B4</b>	0,490	-0,466	0,361	-0,326	-0,321	0,752	-0,511	0,721	-0,579	-0,572
<b>B5</b>	0,496	-0,479	0,368	-0,320	-0,313	0,756	-0,518	0,735	-0,573	-0,564
<b>B6</b>	0,495	-0,479	0,365	-0,322	-0,314	0,756	-0,518	0,735	-0,574	-0,565
<b>B7</b>	0,492	-0,469	0,362	-0,325	-0,318	0,753	-0,514	0,732	-0,578	-0,569
<b>B8</b>	0,493	-0,471	0,363	-0,325	-0,317	0,754	-0,514	0,733	-0,577	-0,568
<b>B9</b>	0,493	-0,472	0,364	-0,324	-0,317	0,754	-0,514	0,733	-0,577	-0,568
<b>B10</b>	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
<b>B11</b>	0,493	-0,475	0,366	-0,321	-0,316	0,755	-0,516	0,704	-0,574	-0,567
<b>B12</b>	0,493	-0,481	0,365	-0,321	-0,316	0,755	-0,517	0,734	-0,574	-0,567
<b>B13</b>	0,492	-0,468	0,363	-0,324	-0,315	0,753	-0,515	0,733	-0,577	-0,566
<b>B14</b>	0,494	-0,472	0,365	-0,322	-0,316	0,754	-0,516	0,734	-0,575	-0,567

$Q_M$  – парцијално атомско наелектрисање израчунато из Маликенове (Mulliken) популационе анализе;  $Q_{NBO}$  – парцијално атомско наелектрисање израчунато из анализе популације "природних" орбитала (Natural Bond Orbital); За ознаке атома погледати слику 3.9.

Вредности добијене оптимизацијом геометрије испитиваних молекула *N*-(3- и 4- супституисаних фенил)-2,2-дифенилсукцинимидна (**B**) су приказане у табели 3.26.

Торзиони углови фенилног језгра у односу на сукцинимидни прстен (1C, 2N, 3C, 4C), за наведену групу једињења (**B**) се крећу у опсегу 134,9-142,6<sup>0</sup>.

Упоређивањем дужине веза карбонилне групе (R 1,29 R 10,30) испитиваних молекула сукцинимидна (**B**) установљено је да јаке електрон донорске групе изазивају повећање дужине веза карбонилне групе, док јаке електрон акцепторске групе имају супротан ефекат на дужину веза код поменуте групе.

Јаке електрон донорске групе (**B4**, **B8**, **B9**), као последица резонанционе интеракције са фенилним језгром, изазивају повећање електронске густине на атомима кисеоника O29, O30 (табела 3.27) унутар сукцинимидног прстена, што за последицу има трансфер наелектрисања од фенилног језгра ка сукцинимидном прстену. Померање негативног наелектрисања према атомима кисеоника изазива поларизацију унутар самога молекула сукцинимидна, при чему атоми кисеоника постају најпогоднији део молекула за електрофилни напад. Електрон-донорске групе, због трансфера наелектрисања ка атомима кисеоника, изазивају смањење

негативног наелектрисања на атому азота, у поређењу са електрон-акцепторским групама које имају супротан ефекат.

Упоредивањем вредности липофилности, енергије стабилности, наелектрисања и углова између веза молекула **A4**, **A5**, **A10**, **A11** (молекули који поседују најбољи афинитет везивања за протеине плазме и способност цревне апсорпције) и молекула **B8**, **B9** и **B14** дошло се до следећих закључака.

Увођење фенилног језгра у положај 2 сукцинимидног прстена, довело је до значајног повећања липофилности код молекула *N*-(3- и 4- супституисаних фенил)-2,2-дифенилсукцинимида (**B**) у односу на липофилност *N*-(3- и 4- супституисаних фенил)-2-фенилсукцинимида (**A**) (табела 3.5 и 3.12). Фенилна група у положају 2 код молекула **B8**, **B9** и **B14** изазива увртање фенилног језгра, које је везано за азотов атом сукцинимидног прстена, при чему се торзиони угао (1C, 2N, 3C, 4C) за наведена три молекула креће у опсегу 138,6-139,95<sup>0</sup>.

На основу вредности енергија приказаних у табелама 3.22 и 3.25 за молекуле групе **B** може се рећи да имају већу стабилност од молекула групе **A**.

Дужина веза унутар сукцинимидног прстена се незнатно разликују. Упоредивање дужине веза карбонилне групе између ове две групе једињења (**A4**, **A5**, **A10**, **A11** и **B8**, **B9**, **B14**) указује да су везе нешто краће код прве групе молекула (**A**).

Упоредивањем вредности наелектрисања на атомима кисеоника O19, O20 (**A4**, **A5**, **A10**, **A11**) и O29, O30 (**B8**, **B9** и **B14**) установљено је да увођење фенилног језгра у положај 2 врши повећање торзионог угла (1C, 2N, 3C, 4C), при чему долази до смањења резонанционе интеракције електрон-донорских група са карбонилном групом на сукцинимидном прстену, што опет има за последицу смањење електронске густине на атомима кисеоника O29 и O30 (**B8**, **B9** и **B14**). Смањење електронске густине на кисеониковим атомима изазива смањење нуклеофилне интеракције испитиваних молекула са рецепторима.

## 4. Закључак

У циљу проналажења везе између структуре и фармаколошке активности молекула сукцинимиди у оквиру овог рада проучаване су 3 групе једињења, и то: *N*-(3- и 4- супституисани фенил)-2-метилсукцинимиди, *N*-(3- и 4- супституисани фенил)-2-фенилсукцинимиди и *N*-(3- и 4- супституисани фенил)-2,2-дифенилсукцинимиди.

Прву групу чине следећа једињења из серије *N*-(3- и 4- супституисаних фенил)-2-фенилсукцинимиди:

- A1.** *N*-фенил-2-фенилсукцинимид
- A2.** *N*-(4-метилфенил)- 2-фенилсукцинимид
- A3.** *N*-(4-метоксифенил)- 2-фенилсукцинимид
- A4.** *N*-(4-хлорфенил)- 2-фенилсукцинимид
- A5.** *N*-(4-бромфенил)- 2-фенилсукцинимид
- A6.** *N*-(4-нитрофенил)- 2-фенилсукцинимид
- A7.** *N*-(4-хидроксифенил) -2-фенилсукцинимид
- A8.** *N*-(4-ацетилфенил)-2-фенилсукцинимид
- A9.** *N*-(3-хлорфенил)- 2-фенилсукцинимид
- A10.** *N*-(3-метилфенил)- 2-фенилсукцинимид
- A11.** *N*-(3-бромфенил)- 2-фенилсукцинимид

Другу групу чине следећа једињења из серије *N*-(3- и 4- супституисаних фенил)-2,2-дифенилсукцинимиди:

- B1.** *N*-фенил-2,2-дифенилсукцинимид
- B2.** *N*-(4-метилфенил)-2,2-дифенилсукцинимид
- B3.** *N*-(4-метоксифенил)-2,2-дифенилсукцинимид
- B4.** *N*-(4-нитрофенил)-2,2-дифенилсукцинимид
- B5.** *N*-(4-хидроксифенил)-2,2-дифенилсукцинимид
- B6.** *N*-(4-цијанофенил)-2,2-дифенилсукцинимид
- B7.** *N*-(4-ацетилфенил)-2,2-дифенилсукцинимид
- B8.** *N*-(4-флуорфенил)-2,2-дифенилсукцинимид
- B9.** *N*-(4-хлорфенил)-2,2-дифенилсукцинимид
- B10.** *N*-(4-бромфенил)-2,2-дифенилсукцинимид

- B11.** *N*-(4-јодфенил)-2,2-дифенилсукцинимид  
**B12.** *N*-(3-хидроксифенил)-2,2-дифенилсукцинимид  
**B13.** *N*-(3-хлорфенил)-2,2-дифенилсукцинимид  
**B14.** *N*-(3-цијанофенил)-2,2-дифенилсукцинимид

Трећу групу чине следећа једињења из серије *N*-(3- и 4- супституисаних фенил)-2-метилсукцинимида:

- C1.** *N*-фенил-2-метилсукцинимид  
**C2.** *N*-(4-метоксифенил)-2-метилсукцинимид  
**C3.** *N*-(4-метилфенил)-2-метилсукцинимид  
**C4.** *N*-(4-хидроксифенил)-2-метилсукцинимид  
**C5.** *N*-(4-хлорфенил)-2-метилсукцинимид  
**C6.** *N*-(3-хлорфенил)-2-метилсукцинимид  
**C7.** *N*-(4-бромфенил)-2-метилсукцинимид  
**C8.** *N*-(3-бромфенил)-2-метилсукцинимид  
**C9.** *N*-(4-ацетилфенил)-2-метилсукцинимид  
**C10.** *N*-(4-јодфенил)-2-метилсукцинимид  
**C11.** *N*-(4-карбоксифенил)-2-метилсукцинимид  
**C12.** *N*-(4-нитрофенил)-2-метилсукцинимид

Сва једињења су синтетисана према поступцима описаним у литератури или њиховим модификацијама и окарактерисана одређивањем температуре топљења, као и UV, FTIR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR спектроскопијом. Апсорпциони максимуми проучаваних деривата сукцинимида су одређени у 15 растварача различите поларности у опсегу од 200-400 nm. Квантно-хемијским прорачунима *ab initio*, помоћу програмског пакета Gaussina 03 идентификовани су електронски прелази који се одигравају током UV апсорпције. Показано је да присутан СТ (charge transfer) прелаз код свих молекула и да постоји добро слагање са експерименталним резултатима.

Са повећањем поларности растварача јавља се хипсохромни ефекат. У поређењу са протичним растварачима, аprotични растварачи померају апсорпционе максимуме ка већим таласним дужинама.



Квантитативана процена утицаја растварача на апсорпционе максимуме испитиваних једињења је вршена методом линеарне корелације апсорпционих фреквенција и солватохромних параметара  $\pi^*$ ,  $\beta$  и  $\alpha$  Камлет-Тафтове једначине. Параметар  $\beta$  за све три групе једињења (А), (В) и (С) није био статистички значајан. Процентуални удели солватационих параметара указали су на допринос како неспецифичних интеракција између молекула растворене супстанце и растварача тако и специфичних интеракција.

Основа за разумевање ефеката солватације на фармаколошка својства проучаваних деривата сукцинимиди, постављена је корелисањем података који изражавају утицај растварача на померање апсорпционих максимума и параметара липофилности ( $\log P$ ) као и молекулских предиктора који описују: способност цревне апсорпције лека (НІА), афинитет везивања за протеине плазме (РРВ), везивање преко рецептора повезаних са G протеином (GPCR), везивање за јонске канале који имају важну улогу у одржавању мембранског потенцијала, везивања за нуклеарне рецепторе који контролошу ћелијске циклусе и метаболичке процесе, као и потенцијал инхибитора протеин-киназе који регулишу пренос сигнала.

Резултати добијени за све три групе једињења (А), (В) и (С) указују на значајну везу између апсорпционих фреквенција испитиваних једињења и њихове физиолошке активности, односно на корелацију енергије потребне за електронски прелаз при апсорпцији UV зрачења и промене енергије која се јавља као одговор у току дејства лека на одговарајуће рецепторе.

Хроматографске технике које су коришћене за одређивање липофилности сукцинимиди су: танкослојна течна хроматографија на обрнутим фазама (RP TLC) и течна хроматографија (HPLC). Помоћу танкослојне хроматографије одређивана је вредност ретенционог фактора  $R_f$ . Ретенциона вредност  $\log k$  одређен је техником течне хроматографије. Извршена је линеарна корелација вредности ретенционих константи  $R_m^0$  и  $\log k_w$  са вредностима липофилности  $\log P$  (вредности липофилности су израчунате коришћењем различитих програмских пакета). Добијени резултати указују да се теоријски израчунате вредности липофилности могу користити за предвиђање ретенционих константи деривата сукцинимиди.

Ослањајући се на Абрахамов приступ у процени ефекта солватације, приказана је и дискутована веза између фармаколошки релевантних својстава и различитих типова интеракције између молекула растварача и растворене супстанце. На основу добијених резултата могло се закључити да у све три серије сукцинимида, молекули са атомима хлора и брома у положају 3 и 4 на фенилном језгру везаном за азот показују најбољи афинитет везивања за протеине плазме и способност цревне апсорпције.

У овом раду је извршена оптимизација геометрије испитиваних молекула *N*-(3- и 4- супституисаних фенил)-2-фенилсукцинимида (**A**) и *N*-(3- и 4- супституисаних фенил)-2,2-дифенилсукцинимида (**B**), коришћењем DFT/B3LYP/6-311G(d,p) методе. Прорачуни геометрије једињења (**A**) и (**B**) изведени су коришћењем програмског пакета Gaussian 03. Израчунате су вредности енергија, вредности оптимизације геометрије и вредности наелектрисања испитиваних молекула (**A**) и (**B**). На основу добијених вредности торзионих углова за молекуле из групе (**A**) установљено је да торзиони углови значајно одступају од молекула из групе (**B**). Промена торзионог угла бензеновог прстена изазива смањење резонанционе интеракције фенилног језгра са сукцинимидним прстеном, што има за последицу смањење електронске густине на кисеониковим атомима карбонилне групе. Смањење електронске густине на кисеониковим атомима изазива смањење нуклеофилне интеракције испитиваних молекула са рецепторима.

Према Абрахамовом концепту и радовима Калишана преношење лека између две фазе се може објаснити разликом у солватацији лека у тим фазама. Ослањајући се на наведене приступе у процени ефекта солватације, у овој тези је приказана и дискутована веза између фармаколошки релевантних својстава и различитих типова интеракција између молекула растварача и растворене супстанце. Солватохромна својства сукцинимида су први пут проучавана у овој дисертацији. Остварени резултати су значајни за потпуније дефинисање општег фармакофорног модела молекула антиконвулзива. Модели проистекли из овог рада ће допринети бољем сагледавању активности деривата сукцинимида и бољем разумевању механизма њиховог деловања. Добијени резултати су показали да су прочавани деривати сукцинимида испунили фармакокинетичке услове да буду кандидати за лекове и квалификовали се за фармакодинамичку фазу испитивања.

## 5. Литература

1. E.H. Miller, Succinimid, *J. Am. Chem. Soc.*, **16** (1894) 433–642
2. H.P Rang, M.M. Dale, J.M. Riter, P.T. Moore, *Farmakologija*, peto izdanje, Data status, Beograd, 2005, str. 550–560
3. M.K. Hargreaves, J.G. Pritchard, H.R. Dave, *Chem. Rev.*, **70** (1970) 439–469.
4. M. Sharir, WO 2007057889 (2007)
5. D.A. Prince, US 4981867 (1991)
6. A. Kleemann, J. Engel, *Pharmaceutical Substances: Syntheses, Patents, Applications*, 4<sup>th</sup> ed., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2001, pp. 1834
7. K. Takahashi, N. Hashimoto, C. Nakama, K. Kamata, K. Sasaki, R. Yoshimoto, S. Ohyama, H. Hosaka, H. Maruki, Y. Nagata, J.-I. Eiki, T. Nishimura, *Bioorg. Med. Chem.*, **17** (2009) 7042-7051
8. M. L. Curtin, R. B. Garland, H. R. Heyman, R. R. Frey, M. R. Michaelides, J. Li, L. J. Pease, K. B. Glaser, P. A. Marcotte, S. K. Davidsen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **12** (2002) 2919-2923
9. Y. I. Hubsy, O. V. Velchynska, *Med. Khim.*, **10** (2008) 5-11
10. M. Ahmedzade, A. Cukurovali, M. Koparir, *J. Chem. Soc. Pakistan*, **25** (2003) 51-55
11. N. P. Shetgiri, B. K. Nayak, *Indian J. Chem.*, **B 44B** (2005) 1933-1936
12. T. N. Bansode, J. V. Shelke, V. G. Dongre, *Eur. J. Med. Chem.*, **44** (2009) 5094-5098
13. R. Mason, *Acta Cryst.*, **14** (1961) 720–724
14. R. Mason, *Acta Cryst.*, **9** (1956) 405–410
15. N. Vogt, L.S. Khaikin, O.E. Grikina, N.M. Karasev, J. Vogt, L.V. Vilkov, *J. Phys. Chem.*, A **113** (2009) 931–937

16. C. Glidewell, J.N. Low, J.M.S. Skakle, J.L. Wardell, *Acta Cryst.*, C **61** (2005), 216–220
17. J. Karolak-Wojciechowska, M. Blaszczyk, W. Kwiatkowsky, J. Obniska, A. Zejc, *J. Chem. Cryst.*, **27** (1997) 297–301
18. <http://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder/scifinderExplore.jsf>
19. K.P.C. Vollhardt, N.E. Schore, *Organska hemija: struktura i funkcija*, četvrto izdanje, Data status, Beograd, 2004, str. 836
20. A.R. Katritzky, S.K. Nair, R.M. Witek, S.M. Hutchins, *ARKIVOC* (v) (2003) 9–18.
21. S. Brunton, K. Jones, *ARKIVOC* (iii) (2000) 292–303
22. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 5<sup>th</sup> ed., A9, Wiley-VCH, Weinheim, 1987, pp. 167
23. A.C. Cope, C.M. Hoffman, C. Wyckoff, E. Hardenbergh, *J. Am. Chem. Soc.*, **63** (1941) 3452–3456
24. S. Sahay, G. Sircar, *J. Chem. Soc.*, (1927) 1252–1256
25. C.A. Miller, L.M. Long, *J. Am. Chem. Soc.*, **73** (1951) 4895–4898
26. C.A. Miller, L.M. Long, *J. Am. Chem. Soc.*, **75** (1953) 373–375
27. J. Shorter, *Corralation analisis in organic chemistry*, Clarendon press, Oxford (1973), pp.
28. N.B.Champen, J. Shorter(Eds), *Corralation analisis in chemistry-recent advances*, Planum Press, New York, (1978), pp.
29. L.P. Hammett, *Trans. Farad. Soc.*, **34** (1938) 156-165
30. L.P. Hammett, *J. Am. Chem. Soc.*, **59** (1937) 96-103
31. C. Hansch, *Accts. Chem. Res.*, **2** (1969) 232-239
32. C. Hansch, E. W. Deutch, N. R. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, **87** (1965) 2738-2742

33. C. Hansch, T. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.*, **87** (1964) 1616-1626
34. C. Hansch, E. W. Deutch, *Biochem. Biophys. Acta*, **126** (1966) 117-128
35. C. Hansch, E. Lien, *Biochem. Pharmacol.*, **17** (1968) 709-720
36. C. Hansch, *J. Org. Chem.*, **35** (1970) 620-621
37. R.W. Taft, J.C. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.*, **79** (1957) 4935-4940
38. R.W. Taft, J.C. Lewis, *J. Phys. Chem.*, **64** (1960) 1805-1815
39. R.W. Taft, J.C. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.*, **80** (1958) 2436-2443
40. R.W. Taft, D.J. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, **75** (1953) 4231-4238
41. R.W. Taft, D.J. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, **76** (1954) 305-307
42. E. Lein, G. Tong, J. Chow, L. Lien, *J. Pharm. Sci.*, **62** (1973) 246-250
43. C. Hansch, A. Leo, *Exploring QSAR Fundamentals and Applications in Chemistry and Biology*, American Chemical Society, Washington, DC 1995, pp. 397-408
44. P.N. Patsalos, *Epilepsia*, **46** (2005) 140-148
45. D. Abraham, *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 6<sup>th</sup> ed., Volume 6, *Nervous System Agents*, Wiley-Interscience, 2003, pp. 283-289
46. G.K. McEvoy (Eds.), *AHFS Drug Information*, Bethesda, Md: American Society of Health-System Pharmacists, 2003, pp. 2115-2117
47. <http://drugbank.ca/drugs/DB00593>.
48. T.L. Lemke, D.A. Williams, V.F. Roche, S.W. Zito, *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*, 6<sup>th</sup> ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2008, pp. 542-543
49. National Library of Medicine <http://chem.sis.nlm.nih.gov>.
50. H. Lüllmann, A. Ziegler, K. Mohr, D. Bieger, *Color Atlas of Pharmacology*, 2<sup>nd</sup> ed., Thieme Stuttgart- New York, 2000, pp. 192-193
51. A. Camerman, N. Camerman, *Science*, **168** (1970) 1457-1458
52. A. Camerman, N. Camerman, *Acta. Cryst. Sect., B* **27** (1971) 2205-2211
53. A. Camerman, N. Camerman, *J. Am. Chem. Soc.*, **94** (1972) 268-272
54. G.H. Glaser, J.K. Penry, D.M. Woodbury, *Antiepileptic Drugs: Mechanisms of Action*, Raven Press, New York, 1980, pp. 223-231
55. W.J. Brouillette, G.B. Brown, T.M. DeLorey, G. Liang, *J. Pharm. Sci.*, **79** (1990) 871-874

56. W.J. Brouillette, G.B. Brown, T.M. DeLorey, S.S. Shirali, G.L. Grunewald, *J. Med. Chem.*, **31** (1988) 2218–2221
57. W.J. Brouillette, V.P. Jestkov, M.L. Brown, M.S. Akhar, T.M. DeLorey, G.B. Brown, *J. Med. Chem.*, **37** (1994) 3289–3293
58. M.G. Wong, J.A. Defina, P.R. Andrews, *J. Med. Chem.*, **29** (1986) 562–572
59. L.H. Sternbach, F.D. Sancilio, J.F. Blount, *J. Med. Chem.*, **17** (1974) 374–377
60. R.L. Hudkins, D.L. DeHaven-Hudkins, P. Doukas, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **7** (1997) 979–984
61. J.H. Poupaert, D. Vandervorst, P. Guiot, M.M.M. Moustafa, P. Dumont, *J. Med. Chem.*, **27** (1984) 76–78
62. H.C. Clemson, E.O. Magarian, J.F. Reinhard, *J. Pharmac. Sci.*, **59** (8) (1970) 1137–1140
63. J. Lapszewic, J. Lange, S. Rump, K. Walczyna, *Eur. J. Med. Chem.*, **13** (1978) 465–468
64. C.G. Swain, E.C. Lupton, *J. Am. Chem. Soc.*, **90** (1968) 4328–4337
65. W. Kwiatkowski, J. Karolak-Wojciechowska, *SAR and QSAR in Envir. Res.*, **1** (1993) 233–244
66. J. Obniska, A. Zejc, J. Karolak-Wojciechowska, *Il Farmaco*, **54** (1999) 423–429
67. J. Obniska, A. Zejc, A. Zagorska, *Acta. Polon. Pharm. – Drug Research*, **59** (2002) 209–213
68. J.A. Vida, M.H. O’Dea, C.M. Samour, J.F. Reinhard, *J. Med. Chem.*, **18** (1975) 383–385
69. N. Banjac, G. Ušćumlić, N. Valentić, D. Mijin, *J. Solution Chem.*, **36** (2007) 869–878

70. N. Trišović, N. Valentić, N. Banjac, G. Ušćumlić, J. Solution. Chem., **38** (2009) 199–208
71. M.J. Kamlet, J.L.M. Abboud, R.W. Taft, Prog. Phys. Org. Chem., **13** (1981) 485–630
72. R.W. Taft, N.J. Pienta, M.J. Kamlet, E.M. Arnett, J. Org. Chem., **46** (1981) 661-667
73. N. Perišić-Janjić, R. Kaliszan, P. Wiczling, N. Milošević, G. Ušćumlić, N. Banjac, Mol. Pharmaceutics, **8** (2011) 555–563
74. Г. С. Ушћумлић, В. В. Крстић, Растварачи и њихов значај у органској хемији, Технолошко-металуршки факултет, Београд, 2000, стр. 1-5
75. C.Reichardt, Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry, Wiley-VCH, Weinheim, 2003, pp. 396-457
76. Бранислав Николић, Љиљана Врачар, Експериментална физичка хемија, ТМФ, Београд, 2001, стр. 1-2
77. I.A. Koppel, V.A. Palm, Advanced in Linear free Energy Relationship, London, 1972, pp.
78. W.J. Geldenhuys, K.E. Gaasch, M. Watson, D.D. Allen, C.I. Van der Sshyf, Drug Discover. Today **11** (2006) 127-132
79. C.A. Lipinski, F. Lombardo, B.W. Dominy, P.J. Feeny, Adv. Drug Del. Rev., **23** (1997) 3-26
80. S. Hongmao, J. Chem. Inf. Comput. Sci., **44** (2004) 748-757
81. [http://chemsilico.com/CS\\_products/products.html](http://chemsilico.com/CS_products/products.html)
82. Menshutkin, Liebigs Annalen, **162** (1872) 165-187
83. A. Sanna, Gazetta Chimica Italiana, **57** (1927) 761-771
84. G. Barman, M. Roy, J. K. Ray, Tetrahedron Lett., **49** (2008) 1405-1407
85. E. Bellack, J.B. De Witt, Agr. Food Chem., **2** (1954) 1176-1179
86. GQ Li, Org. Letters, **9** (2007) 3519-3521
87. E. Dane, O. Blacke, H. Hemmel, F. Muller, Liebig's Ann. Chem., **607** (1957) 92-108

88. K.F. Hebenbrock, *Liebig's Ann. Chem.*, **2** (1978) 320-336
89. BASF A.G., FR Pat. No. 1,536,518 (1968)
90. Sumimoto Chemical Co. Ltd., GE Pat. No. 2,100,800 (1971)
91. M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, J.A. Montgomery Jr., T. Vreven, K.N. Kudin, J.C. Burant, J.M. Millam, S.S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J.E. Knox, H.P. Hratchian, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, P.Y. Ayala, K. Morokuma, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, V.G. Zakrzewski, S. Dapprich, A.D. Daniels, M.C. Strain, O. Farkas, D.K. Malick, A.D. Rabuck, K. Raghavachari, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, Q. Cui, A.G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B.B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R.L. Martin, D.J. Fox, T. Keith, M.A. Al-Laham, C.Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P.M.W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M.W. Wong, C. Gonzalez, J.A. Pople, *Gaussian 03 (Revision B.03/B.04)*, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2004.
92. M. J. Kamlet, J. M. Abboud, M. H. Abraham and R. W. Taft, *J. Org. Chem.*, **48** (1983) 2877-2887
93. <http://146.107.217.178/lab/alogps/start.html>
94. <http://acdlabs.com/resources/freeware/chemsketch/>
95. <http://molinspiration.com/services/properties.html>



## 6. Прилог

### Прилог 1.

#### Изјава о ауторству

Потписани-а НЕБОЈША БАЊАЦ

број индекса МС 48/99

#### Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

СИНТЕЗА, СТРУКТУРА И СОЛВАТОХРОМИЗАМ ПОТЕНЦИЈАЛНО  
ФАРМАКОЛОШКИ АКТИВНИХ АЕРИВАТА СУКЦИНИМИДАА

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

Потпис докторанта

У Београду, 17. 1. 2013.

Небојша Бањаци

Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије  
докторског рада

Име и презиме аутора НЕБОЈША БАЊАЧ  
Број индекса МС 48199  
Студијски програм ХЕМИЈА И ХЕМИЈСКА ТЕХНОЛОГИЈА  
Наслов рада СИНТЕЗА, СТРУКТУРА И СОЛВАТОХРОМИЗАН ПОТЕНЦИЈАЛНО ФАРМАКОЛОШКИ АКТИВНИХ АРИЛАТА СУКЦИНИНАМА  
Ментор др Јордана Уштумић  
Потписани/а Јордана Уштумић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанта

У Београду, 17. 1. 2013

Небојша Бањач

### Прилог 3.

#### Изјава о коришћењу

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

СИНТЕЗА, СТРУКТУРА И СОЛВАТОХРОНИЗАМ ПОТЕНЦИЈАЛНО ФАРМАКОЛОШКИ АКТИВНИХ ДЕРИВАТА СУКЦИНИМИДА  
која је моје ауторско дело.

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

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

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

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

Потпис докторанта

У Београду, 17. 1. 2013

Александра Баковић

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

## 7. Биографија аутора

Небојша Бањац, рођен је 13 јуна 1969 године у Београду, где је завршио основну школу и гимназију. Након завршетка војне обавезе 1990 године уписује Технолошко-металуршки факултет Универзитета у Београду, где је и дипломирао 1997 године на катедри за Органску хемију и технологију, са темом “Проучавање механизма преношења ефеката супституената код 3-(4- супституисаних)-5,5-диметилхидантоина”, са средњом оценом у току студија 8,05 и оценом 10 на дипломском раду.

Након завршетка редовних студија радио је у неколико предузећа: Прогрес, Хемколор и Грмеч. Од 2002. године запослен је у звању асистента приправника на Пољопривредном факултету у Земуну.

Последипломске студије уписао је 1999 године на истом факултету на катедри за Органску хемију и технологију, где је испите положио са средњом оценом 10, а 3. 5. 2006. године одбранио је магистарску тезу под називом: “Утицај структуре на липофилност 3-супституисаних-5,5-дифенилхидантоина”.

Изабран је у звање асистента на предмету Органска хемија 21.12.2006. године.