

UNIVERZITET U BEOGRADU
TEHNOLOŠKO-METALURŠKI FAKULTET

Violeta M. Arsovski

EKSPERIMENTALNA
I KVANTNO-HEMIJSKA PROUČAVANJA
HINOLONSKIH AZO BOJA I NJIHOVIH
PREKURSORA

doktorska disertacija

Beograd, 2016.

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF TECHNOLOGY AND METALLURGY

Violeta M. Arsovski

EXPERIMENTAL
AND QUANTUM-CHEMICAL STUDIES OF
QUINOLONE AZO DYES AND THEIR
PRECURSORS

Doctoral Disertation

Belgrade, 2016.

MENTOR:

Dr Dušan Ž. Mijin, redovni profesor
Tehnološko-metalurškog fakulteta
Univerziteta u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE:

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

Dr Željko J. Vitnik, viši naučni saradnik
Institut za hemiju, tehnologiju i metalurgiju
Univerziteta u Beogradu

Dr Slobodan D. Petrović, profesor emeritus
Tehnološko-metalurškog fakulteta
Univerziteta u Beogradu

Dr Bojan Đ. Božić, naučni saradnik
Tehnološko-metalurškog fakulteta
Univerziteta u Beogradu

DATUM ODBRANE: _____

ZAHVALNICA

Velika mi je čast i zadovoljstvo, što sam imala priliku da radeći na doktorskoj disertaciji prihvatim dobronamerne primedbe, sugestije i korisne savete uvaženih profesora: mentora Dr Dušana Ž. Mijina, Dr Gordane S. Ušćumlić, Dr Željka J. Vitnika, Dr Bojana Đ. Božića i profesora emeritusa Dr Slobodana D. Petrovića koji je odmah prihvatio saradnju.

Takođe, veliku zahvalnost dugujem i Dekanu Tehnološko-metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu prof. Dr Đorđu T. Janačkoviću i prof. Dr Radi D. Petrović na ogromnoj podršci da započnem rad na doktorskoj disertaciji. Sa iskrenim poštovanjem i divljenjem se ovom prilikom i zahvaljujem svima.

Hvala Jeleni na osmehu i energiji, Bojanu na stručno-tehničkoj obradi teksta, učinili su da vreme u eksperimentalnom radu protekne lepše i kvalitetnije.

Na kraju Hvala svima koji su na bilo koji način pomogli u izradi doktorske disertacije.

Hvala i mojoj porodici.

EKSPERIMENTALNA I KVANTNO-HEMIJSKA PROUČAVANJA HINOLONSKIH AZO BOJA I NJIHOVIH PREKURSORA

IZVOD

Predmet istraživanja ove doktorske disertacije bila je eksperimentalna i teorijska analiza strukture hinolonskih azo boja i njihovih prekursora. U okviru disertacije, izvršena je sinteza azo boja kod kojih je ulogu kuplujuće komponente imao 4-hidroksi-2-hinolon, dok je diazo komponenta bila odgovarajući *p*-supstituisan anilin. Najpre je izvršena sinteza serije *N,N'*-bisarilmalonamida (prekursora hinolona) čija je detaljna analiza (eksperimentalna i teorijska) dala odgovore u vezi sa geometrijom i reaktivnošću ispitivanih prekursora. Proučavan je uticaj supstituenata fenilnog jezgra, na azo-hidrazon tautomeriju u rastvorima (kod azo boja), kao i na geometriju i reaktivnost prekursora (kod *N,N'*-bisarilmalonamida). Takođe, proučavan je uticaj i rastvarača na formiranje intra- i intermolekulske vodonične veze kod *N,N'*-bisarilmalonamida. Izvršena je analiza uticaja rastvarača na apsorpcione spektre ispitivanih jedinjenja primenom linearne korelacije energije solvatacije (LSER) uz korišćenje Kamlet-Taftove (Kamlet-Taft) i Katalanove (Catalán) jednačine. Urađena je i optimizacija geometrije ispitivanih jedinjenja i proučeno je prenošenje elektronskih efekata primenom kvantno-hemijskih proračuna (DFT).

Sva jedinjenja sintetisana su prema originalnim ili modifikovanim metodama iz literature. Jedinjenja su okarakterisana temperaturama topljenja, UV-Vis, FT-IR, ¹H i ¹³C NMR spektrima i elementarnom analizom. Na osnovu spektralnih podataka utvrđena je struktura tautomernih oblika boja. UV-Vis apsorpcioni maksimumi određeni su u različitim rastvaračima (spektroskopske čistoće).

Uticaj supstituenata na prenošenje elektronskih efekata kod *N,N'*-bisarilmalonamida ispitan je primenom jednoparametarske i dvoparametarske Hametove (Hammett) jednačine, kao i primenom Svain-Luptonove (Swain-Lupton) jednačine. Rezultati dobijeni UV-spektroskopskim merenjima (kod *N,N'*-bisarilmalonamida) pokazuju, da na položaj UV-apsorpcionih frekvencija mnogo više utiče prisutni supstituent na fenilnom prstenu, nego svojstva rastvarača. Kamlet-Taft analiza je pokazala da solvatohromizam nastaje najvećim delom zbog dipolarnosti/polarizabilnosti rastvarača. Rezultati dobijeni Hametovom jednačinom

ukazuju na postojanje proširene delokalizacije. Kvantno mehanički proračuni ukazuju da u zavisnosti od okolnog medijuma molekuli *N,N'*-bisarilmalonamida mogu imati različitu geometriju. Rezultati dobijeni FT-IR i UV-Vis analizom hinolonskih boja pokazuju postojanje tautomerije kao i dominantnost hidrazo-keto oblika u odnosu na druge. Uticaj supstituenata na fenilnom jezgru na UV-Vis apsorpcione spektre takođe je veći nego uticaj rastvarača. NBO analize daju jasnu sliku o intramolekulskom prenosu naelektrisanja kod ispitivanih jedinjenja u zavisnosti od prisutnih supstituenata.

Ključne reči: Malonamidi · Hinoloni · Azo boje · Kvantno-hemijski proračun · Solvatochromizam · Uticaj supstituenata.

Naučna oblast: Hemijske nauke

Uža naučna oblast: Organska hemija

UDK broj:

EXPERIMENTAL AND QUANTUM-CHEMICAL STUDIES OF QUINOLONE AZO DYES AND THEIR PRECURSORS

ABSTRACT

Subject of this doctoral dissertation is the experimental and theoretical analysis of quinolone azo dyes and their precursors structure. Within the theses, the synthesis of azo dyes in which the role of the coupling components had the 4-hydroxy-2-quinolone while the diazo component was the corresponding *p*-substituted aniline, was carried out. First the synthesis of a series of *N,N'*-bisarylmalonamides (precursor) was performed. In-depth analysis (experimental and theoretical) of the prepared amides afforded the answers regarding the geometry and the reactivity of the tested precursors. The impact of the nature of the substituents on the phenyl nucleus, on the azo-hydrazone tautomerism in solution (with azo dyes), as well as the geometry and the reactivity of the precursor (*N,N'*-bisarilmalonamida) was studied. Also, the influence of solvents on the azo-hydrazone tautomerism of azo dyes as well as the solvent effect on the formation of intra- and intermolecular hydrogen bonds in *N,N'*-bisarylmalonamides was investigated. The analysis was performed using linear correlation free energy of solvation (LSER) using Kamlet-Taft and Catalan equations. Has been done the optimization of the tested compounds and examined the transmission of electronic effects of the application of quantum-chemical calculations (DFT).

All compounds were synthesized according to the original or modified methods from the literature. The compounds were characterized by melting point, UV-Vis, FT-IR, ¹H and ¹³C NMR spectra and elemental analysis. Determination of UV-Vis absorption maximum in a variety of solvents (spectroscopic grade) was carried out using a UV-Vis spectrophotometer.

The effect of substituents on the transmission of electronic effects in *N,N'*-bisarylmalonamides was tested using simple and extended Hammett equations, as well as by Swain-Lupton equation. The results obtained by UV spectroscopic measurements (the *N,N'*-bisarilmalonamida) shows that the position of a UV absorption frequency much more affects the nature of substituents present on the phenyl ring than the properties of the solvent. Kamlet-Taft analysis showed that solvatochromism occurs mainly due dipolarity/polarizability solvent. Results obtained using the Hammett

equation, indicate the existence of extended delocalization. The quantum mechanical calculations indicate that depending on the surrounding medium molecule *N,N'*-bisarilmalonamida can have various geometry. The results obtained by FT-IR and UV-Vis analysis of quinolone azo dyes indicate the existence of tautomerism and dominance of hydrazo-keto form. The influence of nature of the substituents on the phenyl nucleus in UV-Vis absorption spectra is also higher than the effect of the solvent. NBO analysis results give a clear picture of intramolecular charge transfer of the tested compounds according to the substituents present compounds.

Key words: Malonamide · Quinolones · Azo dyes · Quantum-chemical calculations · Solvatochromism · Substituent effect.

Academic Expertise: Chemical Sciences

Major in: Organic Chemistry

UDC number:

SPISAK SKRAĆENICA I SIMBOLA

^{13}C NMR – Nuklearna magnetna rezonanca ugljenika

^1H NMR – Protonska nuklearna magnetna rezonanca

6-ABCD – 6-amino- β -ciklodekstrin

CDCl_3 – Deuterisani hloroform

CF_3COOD – Deuterisana trifluorsirćetna kiselina

DMAP – 4-Dimetilaminopiridin

DFT – Teorija funkcionala gustine (engl. Density Functional Theory)

DMSO – Dimetil-sulfoksid

$\text{DMSO-}d_6$ – Deuterisani dimetil-sulfoksid

DMF – *N,N*-dimetilformamid

DMA – *N,N*-dimetilacetamid

ER – Energetska razlika (eng. *energy gaps*, EG)

FT-IR – Infracrvena spektroskopija sa Furijeovom transformacijom

GI – Koncentracija jedinjenja koja inhibira 50% proliferacije (rasta ćelija)

HBA – Atom ili atomska grupa koja prima proton pri uspostavljanju vodonične veze (engl. Hydrogen-Bonding Acceptor)

HBD – Atom ili atomska grupa koja daje proton pri uspostavljanju vodonične veze (engl. Hydrogen-Bonding Donor)

HOMO – Najviša popunjena molekulska orbitala (engl. Highest Occupied Molecular Orbital)

ICT – Intramolekulski prelaz naelektrisanja (engl. Intramolecular Charge Transfer)

LFER – Linearna korelacija slobodne energije (engl. Linear Free Energy Relationships)

LSER – Linearna korelacija energije solvatacije (engl. Linear Solvation Energy Relationship)

LUMO – Najniža nepopunjena molekulska orbitala (engl. Lowest Unoccupied Molecular Orbital)

LiMDS – Litijum-bis(trimetilsilil)amid

LiTMP – Litijum-tetrametilpiperidin

MBK – Minimalna baktericidna koncentracija

MFK – Minimalna fungicidna koncentracija

MIK – Minimalna inhibitorna koncentracija

NBO –engl. Natural Bond Orbital

NMDA – *N*-Metil-D-aspartat

PPA – polifosforna kiselina

UV-Vis – Ultravioletna-vidljiva spektroskopija

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. TEORIJSKI DEO.....	3
2.1. Istorija boja.....	5
2.2 Podela boja	6
2.2.1. Podela boja na osnovu upotrebe	6
2.2.1.1. Direktne boje.....	7
2.2.1.2. Indirektne boje	9
2.2.2. Podela boja na osnovu hemijske strukture	9
2.2.2.1. Polienske i polimetinske boje	9
2.2.2.2. Nitro i nitrozo boje.....	9
2.2.2.3. Azo boje	11
2.2.2.4. Indigoidne boje	11
2.2.2.5. Di- i trifenilmetinske boje.....	11
2.2.2.6. Sumporne boje	11
2.2.2.7. Reaktivne boje	12
2.2.2.8. Antrahinonske boje	12
2.2.3. Podela sintetičkih organskih boja	12
2.2.4. Podela boja po indeksu boja	13
2.3. Primena boja.....	14
2.4. Azo boje	15
2.4.1. Hinolonske azo boje	16
2.4.1.1. Sinteza hinolonskih azo boja	16
2.4.2. Tautomerija.....	17
2.4.2.1. Azo-hidrazon tautomerija	19
2.4.2.2. Tautomerija kod hinolonskih azo boja.....	21
2.4.3. Potencijalne antibakterijske aktivnosti azo boja.....	24
2.5. Hinoloni - prekursori azo boja	25
2.5.1. Postupci dobijanja 2-hinolona	26

2.5.2. Konvencionalni postupak dobijanja hinolona	27
2.5.3. Dobijanje hinolona mikrotalasnom sintezom	36
2.6. Amidi.....	43
2.6.1. Malonamidi.....	48
2.6.2. Sinteza malonamida.....	53
2.7. Uticaj rastvarača na UV-Vis apsorpcione spektre/ LSER.....	55
2.7.1. Empirijski parametri polarnosti rastvarača.....	58
2.7.1.1. Kamlet-Taftova skala polarnosti.....	59
2.7.1.2. Katalan skala polarnosti.....	60
2.8. Linearna zavisnost slobodne energije / LFER.....	60
3. EKSPERIMENTALNI DEO.....	66
3.1. Materijali	66
3.2. Sinteza <i>N,N'</i> -bisarilmalonamida	68
3.3. Sinteza arilazo hinolonskih boja	69
3.4. Karakterizacija sintetisanih jedinjenja	70
3.5. Karakterizacija <i>N,N'</i> -bisarilmalonamida.....	71
3.6. Karakterizacija arilazo hinolonskih boja.....	73
3.7. Kvantno-hemijski proračuni.....	76
3.8. Metoda ispitivanja potencijalnih antibakterijskih aktivnosti azo boja	76
3.8.1. Bujon – mikrodiluciona metoda	76
3.8.1.1. Priprema uzoraka i postupak bujon – mikrodilucione metode	78
4. REZULTATI I DISKUSIJA	80
4.1. <i>N,N'</i> -bisarilmalonamidi.....	80
4.1.1. Analiza UV-spektara <i>N,N'</i> -bisarilmalonamida.....	80
4.1.1.1. Uticaj rastvarača na apsorpcione spektre (LSER analiza)	83
4.1.1.2. Uticaj supstituenta na apsorpcione spektre (LFER analiza)	86
4.1.2. Analiza NMR-spektra <i>N,N'</i> -bisarilmalonamida.....	89
4.1.2.1. LFER analiza eksperimentalno dobijenih NMR hemijskih pomeraja	89

4.1.3. Analiza FT-IR spektara <i>N,N'</i> -bisarilmalonamida.....	92
4.1.4. Računarsko određivanje optimalne geometrije i spektralni podaci.....	94
4.1.5. Atomsko naelektrisanje	109
4.1.5.1. NBO analiza <i>N,N'</i> -bisarilmalonamida.....	110
4.1.6. Elektrostatički potencijal molekula <i>N,N'</i> -bisarilmalonamida	112
4.1.7. LFER analiza računski dobijenih parametara <i>N,N'</i> -bisarilmalonamida...	113
4.1.7.1. NBO naelektrisanja.....	113
4.1.7.2. HOMO/LUMO i FT-IR podaci.....	115
4.1.8. Poređenje eksperimentalnih i računskih spektroskopskih podataka.....	119
4.2. Hinolonske azo boje	120
4.2.1. Tautomerija azo boja	121
4.2.2. Analiza FT-IR spektara	121
4.2.3. Analiza NMR spektra	123
4.2.4. Analiza UV-Vis spektara.....	125
4.2.5. Uticaj rastvarača na UV-Vis apsorpcione spektre.....	129
4.2.6. Uticaj supstituenata na UV-Vis apsorpcione spektre	136
4.2.7. Uticaj pH na UV-Vis apsorpcione spektre	138
4.2.8. Analiza rezultata potencijalne antibakterijske aktivnosti azo boja.....	140
5. ZAKLJUČAK.....	143
6. LITERATURA	147
7. PRILOG	166
8. BIOGRAFIJA KANDIDATA	182
9. IZJAVA O AUTORSTVU.....	184
10. IZJAVA O ISTOVETNOSTI ŠTAMPANE I ELEKTRONSKE VERZIJE	185
11. IZJAVA O KORIŠĆENJU.....	186

1. UVOD

Zahvaljujući svojim karakterističnim svojstvima azo boje imaju široku primenu. Za njih se zna dosta dugo, ali ni do danas azo boje nisu prestale da okupiraju pažnju i znatiželju istraživača i naučnika. Dalja proučavanja karakteristika ove klase boja doprinela su pronalasku različitih mogućnosti njihove primene i van primarne, prve upotrebe u bojenju tekstila. Azo boje su zbog svojstva da apsorbuju vidljivu svetlost i relativno jednostavne sinteze intenzivno korišćene u industriji tekstila i kože. Kasnije ove boje nalaze primenu u kozmetičkoj, prehrambenoj i štamparskoj industriji, a poslednjih godina u fotografskim i elektrofotografskim sistemima, aparatima za kopiranje, u izradi LCD ekrana, za optičko skladištenje podataka. Azo boje ulaze i u sastav materijala koji se koriste za izradu solarnih ćelija.

Hidroksihinoloske azo boje imaju značajne prednosti u odnosu na druge boje koje se primenjuju u tekstilnoj industriji zahvaljujući svojim visokim molarnim ekstinkcionim koeficijentom, dobroj postojanosti na postupke mokre obrade i svetlost i svojim solvatomnim ponašanjem.

Azo-hidrazon tautomerija jedna je od značajnih svojstava ove klase jedinjenja. Tautomeri komercijalnih boja pokazuju različita optička i fizička svojstva, različita toksikološka svojstva i najbitnije, različitu obojenost. Zato je razumljivo da je veliki broj naučnih radova upravo posvećen ovoj tematici, strukturnoj i funkcionalnoj karakterizaciji azo boja.

U okviru ove disertacije urađena je najpre sinteza, a zatim eksperimentalna i teorijska analiza strukture jedinjenja *N,N'*-bisarilmalonamida (prekursora hinolona). Malonamidi su vrlo važna jedinjenja, jer poseduju širok spektar bioloških aktivnosti čime privlače veliku pažnju u medicinskoj hemiji. Takođe se odlikuju i antioksidativnim svojstvima (kod lipidnih sistema), a mogu se koristiti i u izradi mikroporozne, hibridne silicijumske membrane. Analiza ovih sintetisanih jedinjenja dala je odgovore u vezi s geometrijom i reaktivnosti ispitivanih prekursora hinolonskih azo boja. U okviru ove serije jedinjenja, sintetisani *N,N'*-bisarilmalonamidi razlikovali su se samo po prirodi supstituenta u *para*-položaju fenilnog jezgra. Struktura jedinjenja potvrđena je na osnovu elementarne analize, UV, FT-IR, ^1H i ^{13}C NMR spektara.

Jedinjenja iz serije hinolonskih azo boja razlikovala su se takođe, samo po prirodi supstituenata u *para*-položaju fenilnog jezgra. Urađena je detaljna eksperimentalna i teorijska

analiza strukture i svojstava boja. Kvantno-hemijskim proračunom dobijeni su optimizovani geometrijski parametri, kao i teorijski NMR, FT-IR i UV-Vis spektri.

Spektralna svojstva, solvatohromizam i tautomerija ispitivani su UV spektroskopijom (*N,N'*-bisarilmalonamidi) i UV-Vis spektroskopijom (hinolonske azo boje), dok je uticaj polarnosti i sposobnosti građenja vodoničnih veza rastvarača sa molekulima malonamida i azo boja ispitan LSER analizom, korišćenjem Kamlet-Taftove i Katalanove skale polarnosti.

U okviru obe serije (*N,N'*-bisarilmalonamidi i hinolonske azo boje) kvantitativno je ispitan uticaj supstituenata na UV, UV-Vis i NMR spektre primenom LFER analize.

U nastavku istraživanja ispitivano je i antibakterijsko ponašanje sintetisanih hinolonskih azo boja.

2. TEORIJSKI DEO

Pod pojmom obojene supstance podrazumevaju se organske i neorganske supstance, koje poseduju sposobnost apsorpcije elektromagnetog zračenja u vidljivom delu elektromagnetnog spektra. Postoji više različitih načina na koje se mogu podeliti obojene supstance, ali je najvažnija podela na boje i pigmente. Osnovna razlika između boja i pigmentata je u rastvorljivosti u okolnom medijumu. Dok se boje sasvim ili delimično rastvaraju u okolnom medijumu, pigmenti su nerastvorni u medijumu iz koga se nanose na supstrat. Prevažodno sam pojam boje ukazuje na obojenu supstancu koja iz rastvora prijanja uz materijal i postojana je prema svetlu i pranju.

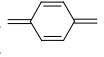
S druge strane može se reći i da obojenost u užem smislu predstavlja osećaj vida izazvan nadražajem mrežnjače oka elektromagnetnim zračenjem talasne dužine između 380 i 760 nm (vidljivi deo spektra). Prema ovoj definiciji obojenost nije svojstvo svetla ni predmeta, tj. nije svojstvo fizičkog sveta, već psihički doživljaj izazvan fizičkim uzrokom.¹ Ako svetlost detektovana mrežnjačom ne sadrži sve talasne dužine vidljivog dela spektra ili ukoliko je intenzitet neke talasne dužine dosta smanjen, govori se o uočavanju ili percepciji neke određene boje. Kada bela svetlost padne na neki obojeni predmet, površina predmeta apsorbuje elektromagnetno zračenje određene talasne dužine, a do oka dolazi preostali deo vidljivog dela spektra. Drugim rečima predmet je obojen ako selektivno apsorbuje vidljivi deo spektra, tj. ako apsorbuje elektromagnetno zračenje određene talasne dužine (380 - 760 nm), a propušta ili reflektuje zračenje ostalih talasnih dužina u tom delu spektra. Boja koju doživljava posmatrač komplementarna je boji apsorbovane svetlosti, npr. ako predmet apsorbuje plavo zelenu svetlost, talasne dužine 480 nm, onda nam on izgleda narandžasto žute boje (Tabela 2.1). Ovakve boje su poznate pod nazivom hromatske boje i imaju jednu ili više traka, odnosno apsorpcione maksimume i minimume u vidljivom spektru.

Predmeti čiji molekuli apsorbuju fotone talasne dužine izvan područja vidljivog dela spektra, bilo u ultraljubičastom (talasne dužine ispod 380 nm), bilo u infracrvenom području (iznad 760 nm), za ljudsko oko su bezbojni, ali se energija apsorpcije ili emisije može meriti pogodnim instrumentima.

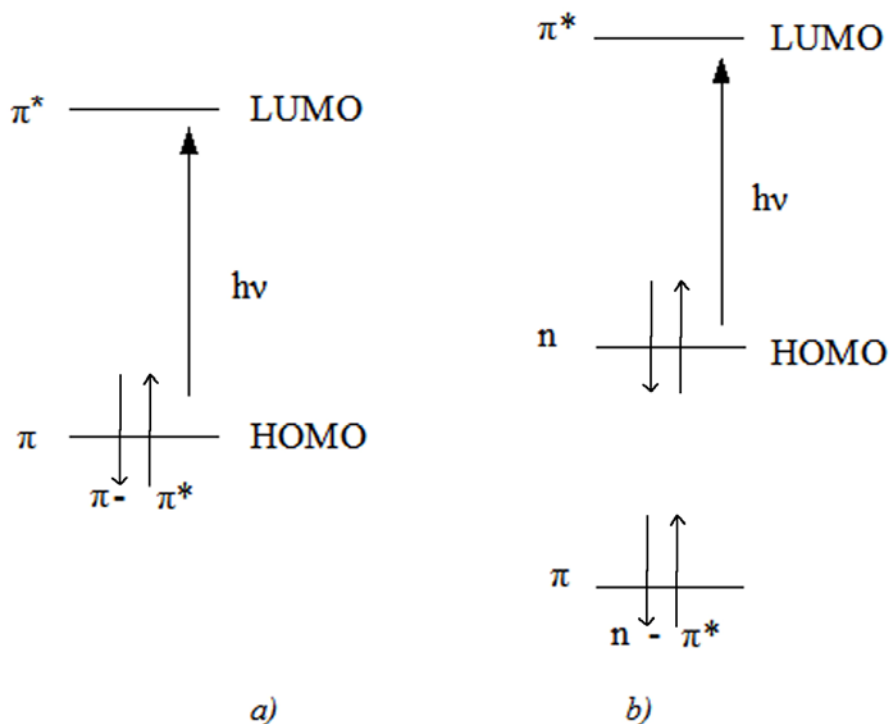
Ako telo reflektuje svu vidljivu svetlost koja dođe do njega i ako je refleksija potpuna, tada oko vidi predmet bele boje. Suprotno, u slučaju da telo u potpunosti apsorbuje svetlost, oko vidi crnu boju, a ukoliko telo apsorbuje konstantnu frakciju svetlosti u celom opsegu vidljive svetlosti, oko vidi sivu boju tela. Ove tri boje predstavljaju ahromatske boje.²

Tabela 2.1. Odnos između apsorbiranih i vidljivih boja³

Apsorbirana talasna dužina (nm)	Apsorbirana boja	Opažena boja
400-435	ljubičasta	žuto-zelena
435-480	plava	žuta
480-490	zeleno-plava	narandžasta
490-500	plavo-zelena	crvena
500-560	zelena	purpurna
560-580	žuto-zelena	ljubičasta
580-595	žuta	plava
595-605	narandžasta	zeleno-plava
605-750	crvena	plavo-zelena

Sposobnost supstance da apsorbira zračenje u vidljivom delu spektra potiče od prisustva grupe čija struktura to i omogućava. To su hromofore (grč. *chroma* što u prevodu znači boja, a *phoros* od *pherein*, nositi). Najvažnije grupe hromofora su: nitro grupa (-NO₂), karbonilna grupa (-C=O), diazo grupa (-N=N-), dvostruke veze (-C=C, -C=N, -C=S i -N=O) i hinoidna struktura (). Grupe koje same nemaju sposobnost da apsorbiraju zračenje, ali zato mogu da olakšaju apsorpciju hromofora i pojačaju intenzitet boje su auksohromne grupe (grč. *auxein*, pojačati). U auksohromne grupe ubrajaju se: hidroksilna grupa (-OH), amino i supstituisana amino grupa (-NH₂, -NHR, -NR₂ i -NR₁R₂) i halogeni. Konjugacija više hromofornih i auksohromnih grupa olakšava apsorpciju zračenja, pojačava intenzitet boje i menja talasnu dužinu apsorbirane svetlosti.

Prilikom apsorpcije elektromagnetnog zračenja u vidljivom delu spektra dolazi do ekscitacije elektrona. Apsorpcijom pobuđeni elektroni iz π -vezivnih ili n-nevezivnih molekularnih orbitala prelaze u π^* -antivezivne molekularne orbitale, (Slika 2.1). Konjugacijom se smanjuje energetska razlika između najviših popunjenih molekularnih orbitala (HOMO; π - i n-orbitale) i najniže nepopunjene molekularne orbitale (LUMO; π^* -orbitale). Ovim je prelaz elektrona olakšan, a apsorpcija je pomerenja prema većim talasnim dužinama (batohromno pomeranje).



Slika 2.1. Prelasci pobuđenih elektrona iz π -vezivne (a) i n -nevezivne (b) orbitale u π^* -antivezivnu molekulsku orbitalu³

2.1. Istorija boja

Prva boja organskog porekla koja je korišćena za bojenje tekstila bila je indigo. Tkanine egipatskih mumija za koje se smatra da su stare preko četiri hiljade godina, bile su bojene indigom. U biljkama se pojavljuje u obliku glukozida *indikana*. Od indikana se kiselom ili enzimatskom hidrolizom dobijaju glukoza i indoksil, a oksidacijom indoksila na vazduhu nastaje u vodi nerastvoran indigo.

Prvu žutu (poput limuna) boju, pikrinsku kiselinu, dobio je Vulfe (Voulfe) (1771) sintetičkim putem iz prirodnog pigmenta indiga u obliku kristalnog praha slabo rastvornog u vodi. Danas se kompleksi pikrinske kiseline sa aromatičnim ugljovodonicima koriste zbog karakteristične obojenosti i prilikom određivanja temperature topljenja novo sintetisanih aromatičnih ugljovodonika.

Drugu veštačku boju, roso kiselinu, dobio je Runge (Runge) 1834. godine ali se ovo još uvek ne smatra početkom komercijalne proizvodnje koja kreće mnogo kasnije (1859), nakon što su Šmit (Schmidt) i Gluc (Glutz) dobili boju iz fenola sulfonske kiseline.

Negde u isto vreme, 1856. godine, mladi engleski hemičar, Vilijam Henri Perkin (William Henry Perkin), sintetiše treću boju, movein, i donosi odluku da pokrene industrijsku proizvodnju sintetičkih boja. Uzorak boje koju je sintetisao Perkin još i danas se čuva u Muzeju nauke u Londonu.

Naknadno snimljeni spektar ove boje može se pronaći u literaturi.⁴ Perkin je imao viziju da još tada predvidi ogroman značaj svog otkrića i uspe da prevaziđe sve prepreke koje su mu stajale na putu. Izgradio je fabriku za proizvodnju boja 1857. godine. Njemu se pripisuje i zasluga za početnu upotrebu boja u štampi.

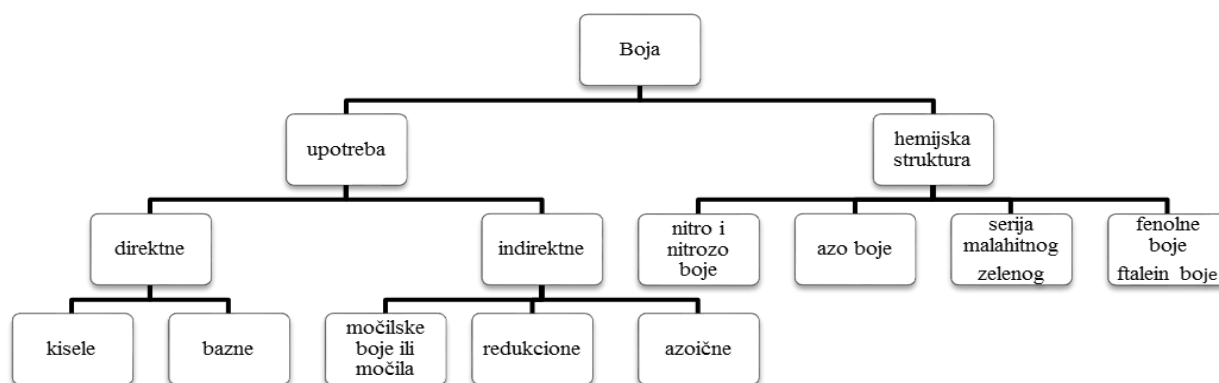
Nakon ovoga sledi ekspanzija i prava serija novih boja: 1861. god. Lot (Lauth) je dobio osnovnu boju pod nazivom metil-ljubičasta, 1862. god. Matijus (Martius) i Lajftut (Lightfoot) su razvili Bizmark (Bismarck) braon, 1863. god. Lajftut dobija anilin crnu, 1868. god. Grebe (Graebe) i Liberman (Liberman) proizvode alizarin, 1872. god. Lot i Bobini (Baubigni) su dobili metil-zelenu, 1873. god. Kroasan (Croasan) i Bretonjer (Bretonniere) proizvode Kašou Laval (Cachou Laval) sumpornu boju, 1876. god., metil-plavu dobija Karo (Caro), 1877. god. Dobner (Dobner) i Fišer (Fisher) su dobili malahit-zelenu, 1878. god. Bajbrih Skarlet (Biebrich Scarlet) proizvodi crvenu kiselu boju...

2.2 Podela boja

Sve češća upotreba boja kao sredstva u istraživanjima, dijagnostici, nastavi, analizi, proizvodnji, kontroli kvaliteta, iziskivala je postojanje određenih informacija, posebno o strukturi, fizičkim karakteristikama, karakteristikama spektra, molarnoj masi itd. Nastala je potreba da boje na neki način i budu klasifikovane. Postoji više različitih podela boja: organske i neorganske, prirodne i sintetičke, u zavisnosti od oblasti i metode primene, hemijske strukture (Shema 2.1), prirode elektronske ekscitacije tj. boje energetskog prelaza, boje apsorpcije i fluorescentne obojenosti), na osnovu metode bojenja (anjonska, za bojenje proteina, direktne, za bojenje celuloze i disperzne za bojenje poliamidnih vlakana).

2.2.1. Podela boja na osnovu upotrebe

Prema načinu upotrebe boje se dele na direktne i indirektno. Prisutne kisele i bazne grupe u boji olakšavaju početnu adsorpciju boje na površini vlakana, a nakon toga slede procesi rastvaranja i difuzija boje kroz materijal.



Shema 2.1. Podela boja na osnovu oblasti ili metode primene i hemijske strukture⁴

2.2.1.1. Direktne boje

Direktne boje su najpre služile za bojenje celuloznih vlakana. Ove boje definisane su kao "anjonske" boje i imaju afinitet prema celuloznim vlaknima. Za razliku od nekoliko potpuno kiselih, većina se može smatrati amfoternim (sadrže bočne lance koji su i reakcioni centri). Ova klasa boja takođe predstavlja potencijalni kiselinsko-bazni indikator. Venkataraman (Venkataraman) opisuje "fiksatore boje" kao one koje imaju svojstvo da reaguje sa oksidima metala i njihovim solima formirajući pri tom metalne komplekse. Boje ove klase je veoma teško definisati. Većina tih boja koristi se u kombinaciji sa sredstvom za fiksiranje u tekstilnoj industriji uglavnom za bojenje vune. Sekundarna primena odnosi se na bojenje svile i najlona, štampanje na tkanini od celuloze, svile i vune. Ovoj klasi boja pripadaju i kolorimetrijski reagensi za detekciju polivalentnih metala. Indeks boja definiše baznu boju kao katjonsku boju koja se odlikuje afinitetom bojenja tkanina od pamuka. Neke bazne boje, kao što je već napomenuto, mogu se klasifikovati kao "kisele" (u terminologiji tekstilne industrije boja) pošto se koriste u kiselim kupatilima za bojenje vunениh i svilenih (proteinskih) vlakana. Bazne boje su klasifikovane kao "katjonske" zbog pozitivno naelektrisanih jona boje i mogu predstavljati nove kiselinsko-bazne indikatore. Ove boje mogu dati prikaz mrlja određenog proteina pri njegovom određivanju primenom metode elektroforeze. Katjonske boje su one u kojima je bilans naelektrisanja jona pozitivan. Takve boje mogu postojati u obliku slobodnih aromatičnih organskih baza koje se koriste uglavnom za bojenje lipidnih supstanci kao što su masti, ulja i vosak, iako se mogu primeniti i u druge industrijske i naučne svrhe. Ne-jonski molekuli boja se sastoje iz tri glavna dela: hromogena, hromofora(e) i auksohroma. Hromofora(e) je odgovorna za boju hromogena, ali ne određuje nijansu boje. Ovo se zaključuje iz činjenice da boje koje pripadaju različitim grupama, a imaju identične konfiguracije hromogen/hromofor nisu iste obojenosti ili iste nijanse.

Međutim, nekoliko konfiguracija hromogen/hromofor mogu okvirno bliže odrediti boju. Boje akridin grupe npr. su sve žute ili narandžaste, ali su članovi ove grupe i veoma malobrojni. Oblik apsorpcionih krivih boja mogu u nekim slučajevima (npr. ksanten boje) poslužiti kao gruba indikacija u pogledu grupe hromofora kojoj pripada. U svom radu 1962. godine Berolanfi (Bertalanffy) je ukazao na to da pojedine hromofore reaguju na promene pH u vodenom rastvoru.⁵

Koligator predstavlja posebnu vrstu auksohroma i može biti pozitivno ili negativno naelektrisan. Kod ne-jonskih boja koligatori su nenaelektrisani. Uloga naelektrisanog koligatora je da prevede hromogen u jon koji bi kasnije reagovao sa supstancama suprotnog naelektrisanja. U slučaju ne-jonskih boja, nenaelektrisani koligator omogućava hromogenu da pod odgovarajućim uslovima reaguje sa drugim supstancama, uključujući i druge boje. Na primer, imino koligator koji kod ne-jonske boje (Sudan crna) reaguje sa kiselim funkcionalnim grupama pojedinih lipidnih supstanci prisutnih u mikroskopskim uzorcima biološkog materijala (Gurr (Gurr), 1960).⁶ Fredrikson (Fredricsson) i saradnici 1958. god. primećuju da se Sudan crna A rastvara u kiselom rastvoru.⁷ Interakcija između boja i između boje i podloge može biti posledica reakcija u kojima dolazi do nastanka soli, kondenzacije ili nastajanja vodonične veze. Interakcija između boja i između boje i podloge se posmatra, zbog jednostavnosti, kao interakcija između kiselih i baznih grupa. Najznačajniji kiselinski koligatori su $-\text{SO}_3$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{Na}$, $-\text{COOH}$, $-\text{COONa}$, $-\text{OH}$, $-\text{ONa}$ i $-\text{OK}$. Neke od ovih grupa sreću se u anjonskim bojama, dok se $-\text{OH}$ ili $-\text{COOH}$ koligatori pojavljaju u katjonskim bojama. Najznačajniji bazni koligatori su $-\text{N}_2^+$, $-\text{NH}_2$ i $-\text{NH}$. Oni se mogu naći u katjonskim bojama jedne ili druge vrste i u veoma velikom broju anjonskih boja. Koligatori koji poseduju i kisele i bazne grupe mogu pokazati amfoterna svojstva. Veliki broj polianjonskih boja, nastao je interakcijom između amfoternih i kiselih anjonskih boja. Neka od ovih polihromatskih jedinjenja, posebno Rodamin plava, Pikro-sirijus (Picrosirius) i trifluorosirćetna kiselina pronašle su svoju primenu kao neophodan materijal za istraživanje u medicini i biologiji.⁸ Pikro-sirijus crvena ab150681 služi za histološku vizualizaciju kolagena tipa I i III. Pikro-sirijus crvena mrlja koja nastaje pri bojenju vlakana kolagena može se posmatrati svetlosnim mikroskopom i mikroskopom koji koristi polarizovanu svetlost. Na ovaj način posmatraju se tkiva pluća, materice, mišića, bubrega. Sirius crvena je poliazobojna koja se koristi u histopatologiji za bojenje kolagena iz zasićenog vodenog rastvora pikrinske kiseline i za bojenje amiloida iz alkalnog rastvora.⁹

2.2.1.2. Indirektne boje

Ove boje se koriste posredstvom drugih supstanci u postupku bojenja materijala. Postoje tri osnovne grupe: močilske boje ili močila, redukcione boje i azo boje. Močilske boje (močila) i redukcione boje nastaju na samoj površini materijala ili se fiksiraju u nerastvornom obliku. Postupak fiksiranja se izvodi uz pomoć oksida metala, a potom vrši naknadno ispiranje. Skuplje su i ne pokrivaju ceo spektar boja. Redukcione boje su boje koje u oksidativnom obliku nisu rastvorne. Da bi se prevele u rastvorni oblik boje se redukuju, nanose na podlogu i oksidiraju na vazduhu kada se opet prevode u nerastvoran oblik, koji se dalje ne može ukloniti sa obojene površine. Ovoj grupi pripadaju indigo i sumporne boje. Azo boje su nerastvorne u vodi, generišu se po površini tkanine koja se boji (najčešće je to pamuk). Procesu bojenja azo bojama prethodi proces impregniranja jedinjenjem koje može da se kupluje sa diazonijum solima. U procesu bojenja dolazi do diazo-kuplovanja, razvija se konačna boja koja je stabilna kod pranja. Neke od boja nemaju polarne funkcionalne grupe pa su nerastvorne u vodi, ali su zato rastvorne u uljima, alkoholima ili drugim organskim rastvaračima. Koriste se za bojenje goriva, polimernih materijala i voskova.¹⁰

2.2.2. Podela boja na osnovu hemijske strukture

Organske boje se mogu podeliti na: polienske i polimetinske, nitro i nitrozo, azo boje, indigoidne boje, di- i trifenilemitinske boje i njihove azo analoge, sumporne boje, reaktivne boje i antrahinonske boje. Ove boje zajedno sa njihovom karakterističnom strukturom i predstavnicima date su u tabeli 2.2.

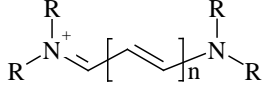
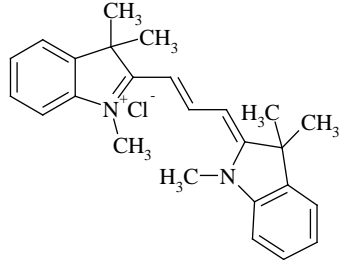
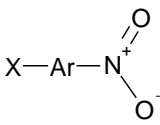
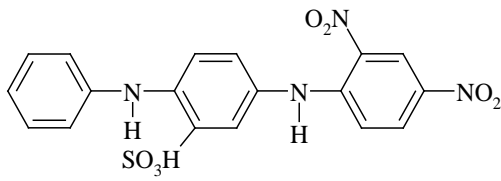
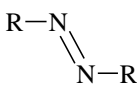
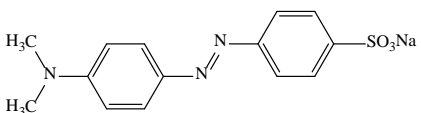
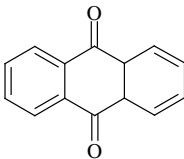
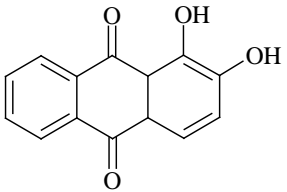
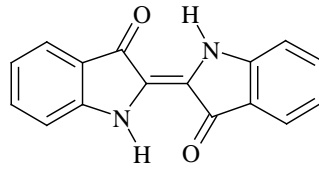
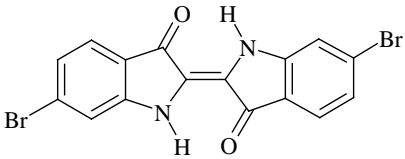
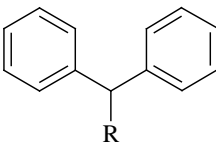
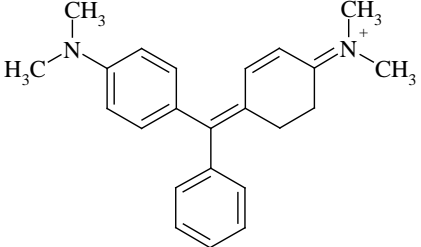
2.2.2.1. Polienske i polimetinske boje

Ovo su najjednostavnije boje kod kojih atom ugljenika metinske grupe može biti zamenjen drugom grupom ili pak može predstavljati deo karbocikličnog ili heterocikličnog sistema. Najvažniji u grupi polienskih boja su karotenoidi koji imaju paran, a polimetinske boje neparan broj metinskih grupa.

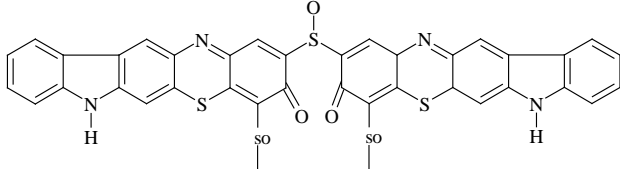
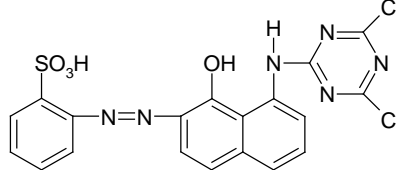
2.2.2.2. Nitro i nitrozo boje

Boje koje imaju jednostavnu strukturu, nisku cenu i postojane su prema svetlosti. Komercijalne nitro boje su žute, narandžaste i mrke. Zbog malog molekula ove boje su pogodne za bojenje vlakana kompleksnije strukture.

Tabela 2.2. Podela boja na osnovu hemijske strukture²

Grupa boja	Karakteristična struktura	Primer
Polimetinske		 <p data-bbox="1093 593 1420 638">Astrofloksin FF (cijanin)</p>
Nitro i nitrozo		 <p data-bbox="1252 828 1420 862">Amidno žuto</p>
Azo		 <p data-bbox="1268 985 1420 1019">Metil oranž</p>
Antrahinonske		 <p data-bbox="1316 1232 1420 1265">Alizarin</p>
Indigoidne		 <p data-bbox="1236 1444 1420 1478">Antičko plavo</p>
Di i trifenilmetinske		 <p data-bbox="1189 1803 1420 1836">Malahitno zeleno</p>

Nastavak tabele 2.2. Podela boja na osnovu hemijske strukture ²

Grupa boja	Karakteristična struktura	Primer
Sumporne	Ar-(-S _n)-Ar	 <p style="text-align: right;">Hidron plavo</p>
Reaktivne	V-H-(M-RG-X)	 <p style="text-align: right;">Procion crveno</p>

2.2.2.3. Azo boje

Ove boje sadrže azo grupu (-N=N-). Najveći broj boja (više od polovine sintetički dobijenih pripada upravo ovoj grupi. Prema kiselosti ove boje se dalje dele na kisele i bazne azo boje, a prema primeni na: supstativne ili direktne, disperzne, azoik i metalkompleksne boje.

2.2.2.4. Indigoidne boje

Ova je grupa redukcionih boja. *Trans* oblik indiga stabilizovan je stvaranjem dve intramolekulske vodonične veze. Njegove soli su stabilne u alkalnoj sredini, u kiseloj uz prisustvo gvožđe(III)-hlorida dolazi do hidrolize, a zatim do oksidacije kad nastaje plavi indigo.

2.2.2.5. Di- i trifenilmetinske boje

Slične su polimetinskim bojama. Koriste se za bojenje vune i svile. Nisu postojane na pranje i svetlost osim kod bojenja akrilnog vlakna.

2.2.2.6. Sumporne boje

U vodi su nerastvorna jedinjenja makromolekulske strukture sa di- i polisulfidnim vezama (-S_n-) između aromatičnih ostataka. Spektar boja kreće se od žute do crne s tim što nema crveno obojene sumporne boje. Postojane su i jeftine.

2.2.2.7. Reaktivne boje

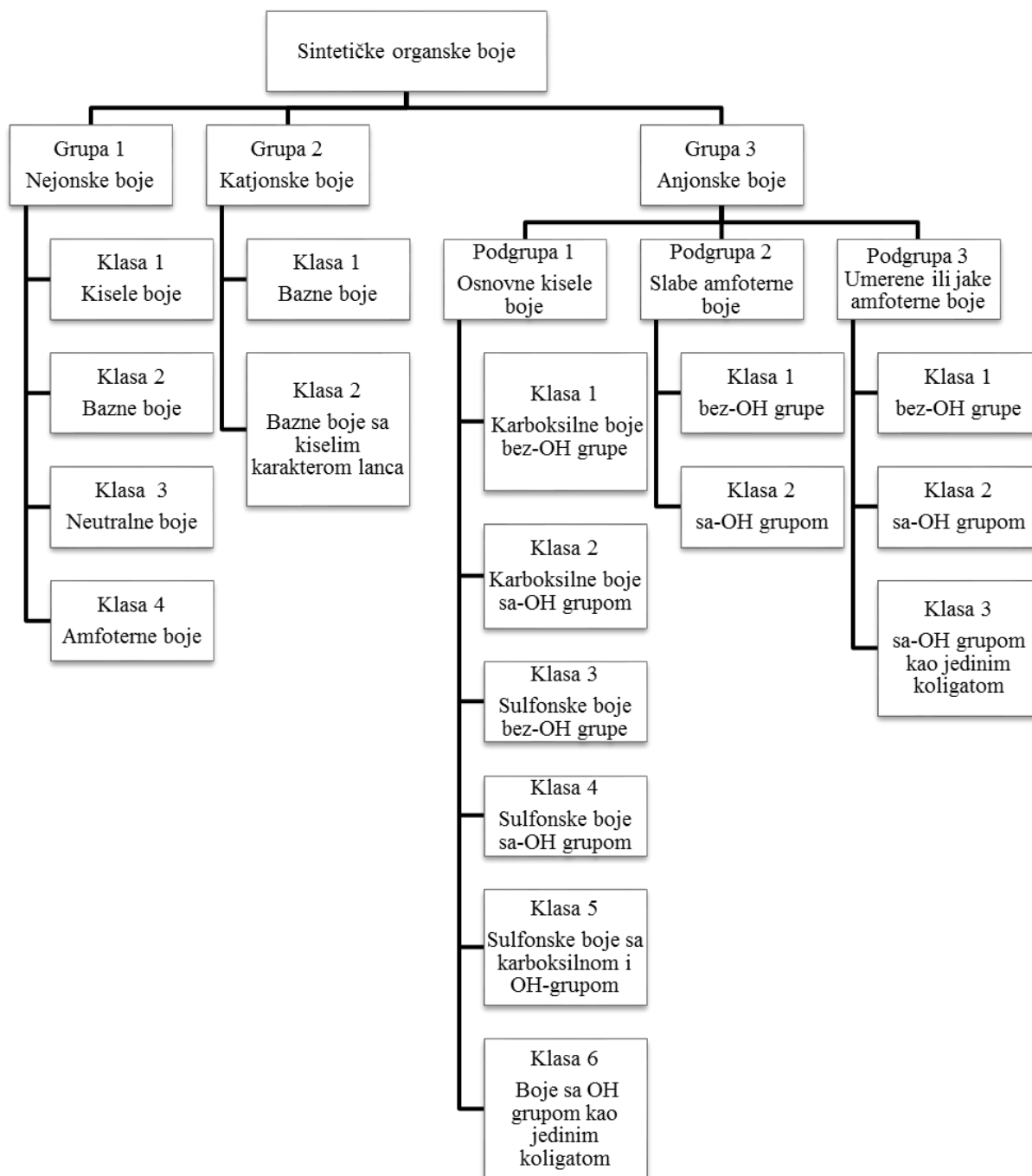
Ova grupa boja sadrži atome u svojoj strukturi koji mogu da obrazuju kovalentnu vezu sa hidroksilnim grupama celuloze, amino, hidroksi i merkaptogrupama proteina i aminogrupama poliamida.

2.2.2.8. Antrahinonske boje

Po svom značaju ove boje su odmah posle azo boja. Različite su obojenja. Komercijalno prisutne su derivati 9,10-antrahinona žute boje.

2.2.3. Podela sintetičkih organskih boja

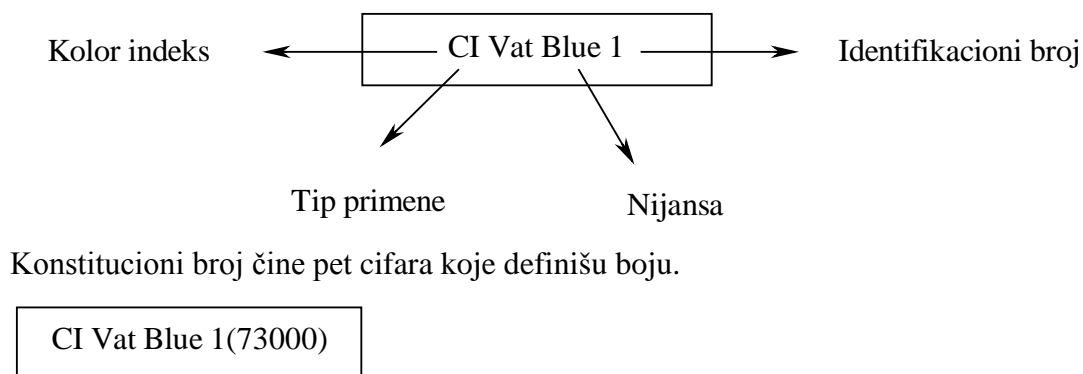
Sintetičke boje su, uz nekoliko izuzetaka, aromatična organska jedinjenja i mogu biti podeljena u tri glavne grupe: ne-jonska, anjonska i katjonska. Podela boja po koligatima predstavljena je na Shemi 2.2.



Shema 2.2. Podela boje po koligatima

2.2.4. Podela boja po indeksu boja

Indeks boja (Colour Index, C.I.) sadrži preko 40000 obojenih supstanci raspoređenih u nekoliko knjiga. Svaka boja i pigment poseduje svoje generičko ime i konstitucioni broj. Generičko ime predstavlja kod koji sadrži: tip primene, nijansu i identifikacioni broj. Ovo se može sagledati na primeru boje indigo (Slika 2.2):



Slika 2.2. Kolor indeks (C.I.) za indigo⁴

2.3. Primena boja

Boja je svoju prvu primenu, koju je i do danas zadržala, našla kao sredstvo za bojenje različitih materijala. Kvalitet boje u ovoj primeni se ocenjuje na osnovu uspeha da zadovolji sledeće uslove: trajnost, postojanost u toku pranja i čišćenja kao i postojanost na uticaj svetlosti. Danas se boja primenjuje i u raznim drugim istraživanjima, dijagnostici, nastavi, analizi, proizvodnji i kontroli kvaliteta, gde nalazi i druge mogućnosti svoje primene.

Boje se primenjuju u medicini i dijagnostici. Uzorci tkiva se jednostavno boje i proučavaju pomoću svetlosnog mikroskopa. Moguće je korišćenje aromatičnih boja za bojenje elastičnih vlakana od celuloze, lignina i pektina otpornih na delovanje enzima u tkivima.¹¹ Boje se koriste za identifikaciju proteina u instrumentalnim metodama: hromatografiji i elektroforezi. Postoji povećana potreba za proširenjem spektra ovih boja, a idealne bi bile one koji bi obojile proteine, ali ne i celulozu. Međutim nije baš jednostavno pronaći takve boje osim primenom metode probe i greške, što iziskuje dodatni utrošak vremena. Informacije o relativnim afinitetima boja za određene proteinske i celulozne supstrate nalazi se u indeksu boja.

Od 1991. godine boje počinju da se primenjuju u izradi solarnih ćelija indukovanih bojama (DSSC engl. dye-sensitized solar cells).¹²⁻¹⁵ Ove solarne ćelije napravljene su od jeftinijih materijala, jednostavnih za obradu. Fotosenzibilnost boje igra presudnu ulogu u postizanju visoke efikasnosti DSSC i ove boje mogu biti generalno podeljene u dve grupe: organometalne boje koje u strukturi sadrže prelazne metale i organske boje bez atoma metala u svojoj strukturi. Kompleksi boje sa rutenijumom povećali su efikasnost pretvaranja solarne energije u električnu. S druge strane, upotreba organskih boja u DSSC ograničena je iz razloga što ove boje pokazuju sklonost ka formiranju agregata na površini poluprovodnika, što dovodi do „samo-gašenja“ nastalih ekscitovanih stanja boje.¹⁶ Smatra se da je potrebno

usmeriti napore da se smanji ili potpuno isključi mogućnost nastanka agregata. Jedno od uspešnih rešenja je ugradnja alkilnih lanaca u strukturu boje, koji ne samo da suzbija agregaciju već i pojačava molarni koeficijent ekstinkcije.^{17,18} Drugo rešenje je inkorporacija većeg broj donorskih segmenata čime se formira donor-donor-P most-akceptor (DDpA), tj. struktura koja smanjuje obrazovanje agregata na minimum.¹⁹

2.4. Azo boje

Boje koje se najčešće koriste u industriji su: azo, antrahinonske, sumporne, indigoidne, trifenilmetinske i ftalocijaninske boje. Najveći deo boja spada u azo boje (50-70%). Azo boje sadrže azo grupu (-N=N-). Na jednom kraju azo grupe nalazi se aromatični ili heteroaromatični, a na drugom karbociklični, heterociklični ili alifatični ostatak.²⁰ Najveći broj azo boja sadrži sulfonske grupe. Članovi ove grupe mogu dalje da se dele prema broju azo grupa na monoazo- (ili samo azo), disazo, trisazo i tetra azo boje. Azo boje dobijaju se diazo kuplovanjem aromatičnih diazonijum soli sa aromatičnim aminima. Proizvode se u velikim količinama i čine preko polovine ukupno proizvedenih boja. Poseduju visoki molarni ekstinkcioni koeficijent koji daje intenzivnu obojenost, lako se dobijaju iz jeftinijih, lako dostupnih sirovina. Zato što pokrivaju veliki broj nijansi i imaju dobru postojanost prema svetlosti i mokrim obradama² intenzivno se koriste više od jednog veka u industriji tekstila, boja, vlakana, kože i u štamparskoj industriji.

Azo boje se koriste u tekstilnoj industriji i za bojenje poliamidnih, akrilnih, poliolefinskih, poliestarskih, viskoznih i celulozno acetatnih vlakana. Pored tradicionalne primene u tekstilnoj industriji azo boje se poslednjih decenija koriste i u druge svrhe: u farmaceutskoj i prehrambenoj industriji, u industriji kozmetičkih preparata i sredstava, u izradi fotografija, za bojenje foto/video filtera, u mastilima printera i fotokopir mašina. Najnovija istraživanja pokazuju da su azo boje našle svoju potencijalnu upotrebu u optičkim diskovima i solarnim ćelijama. Disperzne azo boje, koje u svojoj strukturi sadrže hinolonsko jezgro kao kuplujuću komponentu, aktivno se koriste i u izradi LCD ekrana i ink-džet grafičkih boja.²²

Aromatične kisele disazo boje Acid Red 151 (C.I. 26900), Acid Red 66 (C.I. 26905), Acid Red 150 (C.I. 27190), Acid Red 112 (C.I. 27195) i Acid Red 114 (C.I. 23635) su derivati 2-naftola i sadrže jednu ili više -SO₃ grupa na benzenovom prstenu. Ove boje našle su svoju primenu kod jednostavnog i brzog bojenje uzoraka tkiva koja kasnije bivaju proučavana svetlosnim mikroskopom. Sistemski model omogućava brzu i pouzdanu procenu mogućnosti korišćenja aromatične boje u bojenja elastičnih vlakana od celuloze, lignina i

pektina otpornih na delovanje enzima digestivnog trakta i tankoslojne membrane tkiva, naročito koštanog. Specijalno pripremljeni uzorci uzeti iz tkiva zida aorte i proteina (kolagen i elastin) boje se kiselim disazo bojom.¹¹

2.4.1. Hinolonske azo boje

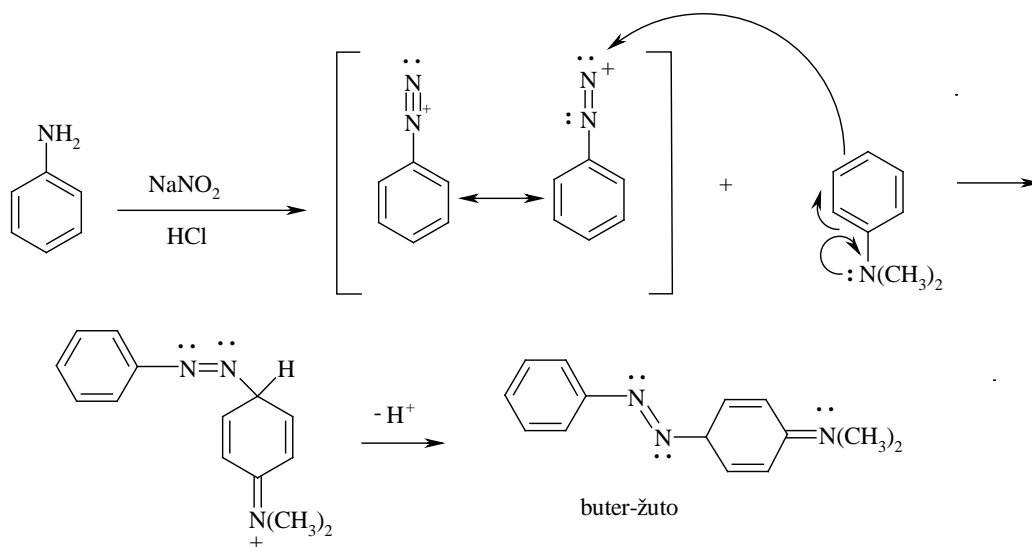
Hinolonske azo boje nastaju reakcijom kuplovanja heterocikličnih jedinjenja. Sinteza ovih boja, njihova svojstva i primena predmet su mnogih istraživanja. Boje dobijene u skorije vreme odlukuju se većom mogućnošću prijanjanja na različite površine materijala u toku postupka bojenja i jasnije su od onih, ranije dobijenih kuplovanjem iz benzena. Utvrđeno je da hinolonske azo boje imaju dosta prednosti u odnosu na druge boje npr. zbog postojanijeg solvatohromizma, visokog molarnog ekstinkcionog koeficijenta i praktične upotrebe.^{2,22,36} Značajna je primena azohinolonskih boja u računarskoj tehnologiji, LCD ekranima i ink-džet grafičkim bojama.¹⁹ Upotrebljavaju se kao disperzne boje i služe za bojenje sintetskih vlakana.²³ Važni su reagensi u analitičkoj hemiji kao indikatori, za detekciju katjona metala postupkom kapilarne elektroforeze.²⁴⁻²⁶ Kompleksi boje i jona metala mogu se rano detektovati, tj. kada je kompleks prisutan i u malim koncentracijama. Na ovaj način mogu se detektovati Ca^{2+} i Mg^{2+} u krvnom serumu.

Hinolonske azo boje kod kojih je komponenta kuplovanja 4-hidroksi-2-hinolon ili njegovi derivati odlikuju se proširenom delokalizacijom elektronske gustine. Nastali batohromni efekti kod ovih boja snažniji su ako se uporede sa odgovarajućim kod boja nastalim iz benzena (kuplujuća komponenta).²⁷

Predmet istraživačkog rada ove doktorske disertacije, između ostalog, bila je sinteza azo boja sa 4-hidroksi-2-hinolonom kao komponentom za kuplovanje.

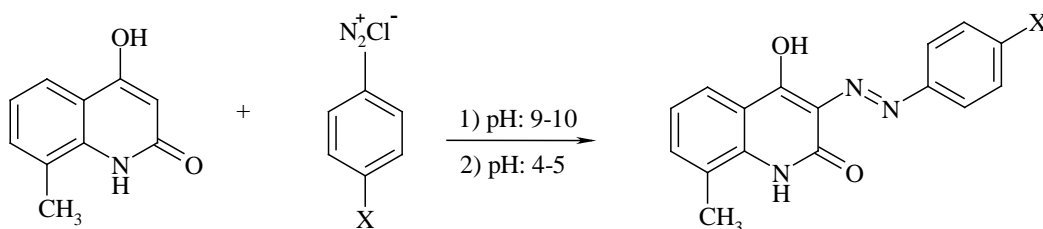
2.4.1.1. Sinteza hinolonskih azo boja

Sinteza azo boja izvodi se u dva stupnja. Prva reakcija predstavlja diazotovanje, dok je druga diazo-kuplovanje. Diazotovanje je reakcija koja se odigrava na niskoj temperaturi i u kontrolisanom pH opsegu, između primarnog aromatičnog amina i azotaste kiseline (dobija se *in situ* u reakciji između natrijum-nitrita i hlorovodonične kiseline), pri čemu nastaje diazonijum-so. Nestabilna diazonijum-so spada u nešto slabije elektrofile i iz tog razloga u reakciji diazo-kuplovanja reaguje samo sa aromatičnim jedinjenjima (fenoli, anilini, heterociklična aromatična jedinjenja i dr.). Kod ovih jedinjenja, koje predstavljaju komponente kuplovanja, aromatično jezgro je aktivirano prisustvom hidroksilne ili amino grupe koje povećavaju elektronsku gustinu na aromatičnom jezgru. Diazo-kuplovanje je reakcija elektrofilne aromatične supstitucije (Shema 2.3).^{3,19}



Shema 2.3. Reakcije diazotovanja i diazo-kuplovanja

U načelu azo boje se gotovo bez izuzetka proizvode na isti način. Rufhahi (Rufchahi) i saradnici²⁸ sintetisali su azo boju postupkom kuplovanja gde je komponenta kuplovanja 8-metil-4-hidroksi-2-hinolon koji sa hladnim rastvorom arildiazonijum-soli (supstituisane u *p*-položaju) obrazuje odgovarajuću azo boju (Shema 2.4). Na sličan način Rufhahi sintetiše i druge azo boje sa hinolonskom komponentom: 4-hidroksibenzo-2-hinolon, 6-fluoro-4-hidroksi-2-hinolon, 6-hloro-4-hidroksi-2-hinolon.²⁹⁻³¹ Jahjzadeh (Yahyazadeh) i saradnici³² su koristili sličan postupak dobijanja azo boja iz 8-hloro-4-hidroksi-2-hinolona kao komponentom za kuplovanje.



Shema 2.4. Sinteza azo boja 8-metil-3-(4-X-fenilazo)-4-hidroksi-2-hinolon²⁸,

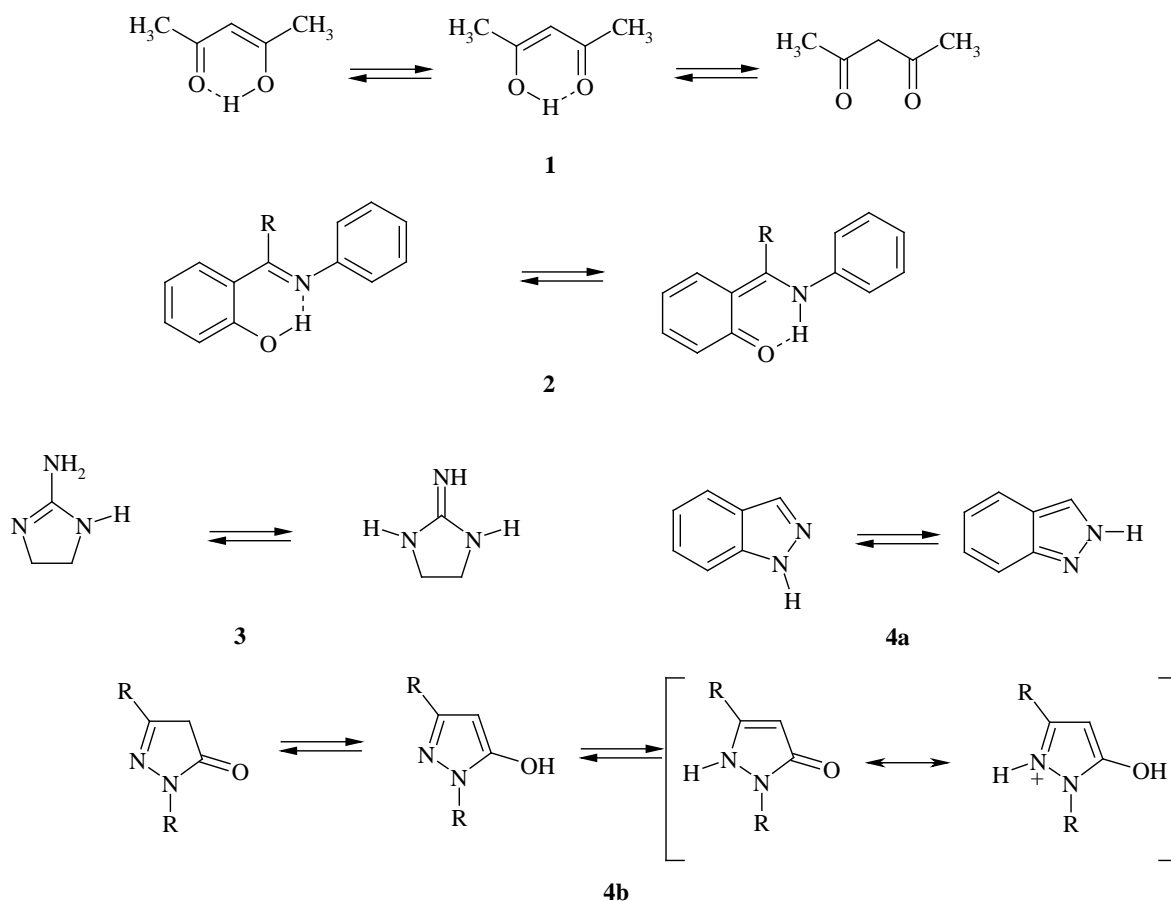
$X = -\text{OCH}_3; -\text{CH}_3; -\text{I}; -\text{Br}; -\text{Cl}; -\text{F}; -\text{COCH}_3; \text{NO}_2$

2.4.2. Tautomerija

Tautomerija, u najopštijem smislu, predstavlja reverzibilna intramolekulska premeštanja u organskim molekulima, dok se promena elektronske gustine na pojedinim

atomima ili atomskim grupama vrši relativno velikom brzinom. Drugim rečima, pod tautomerijom se podrazumeva postojanje dva ili više različitih strukturnih izomera, koji se međusobno nalaze u ravnoteži i koji se razlikuju samo u rasporedu elektronske gustine i položaju relativno mobilne grupe ili atoma. Ovi strukturni izomeri su tautomeri, a proces pretvaranja jednog tautomernog oblika u druge oblike, do uspostavljanja ravnotežnog stanja, označava se kao tautomerija. U većini slučajeva mobilni atom je vodonik, pa se u tom slučaju tautomerija definiše kao intramolekulska prototropija ili prototropna tautomerija.²¹ Primeri prototropije³³ mogu se, prema strukturi jedinjenja, podeliti u četiri grupe (Shema 2.5):

- Alifatična jedinjenja
 - npr. enol-enol i keto-enol tautomerija acetilacetona (**1**).
- Aromatična jedinjenja
 - npr. hidroksi-okso tautomerija određenih Šifovih (Schiff) baza (**2**).
- Zasićena heterociklična jedinjenja
 - npr. kod 2-aminoimidazolina (**3**).
- Aromatična heterociklična jedinjenja
 - anularna tautomerija (**4a**) koja uključuje samo heteroatome prstena kao kod indazola i
 - funkcionalna tautomerija (**4b**) kod pirazolinona.

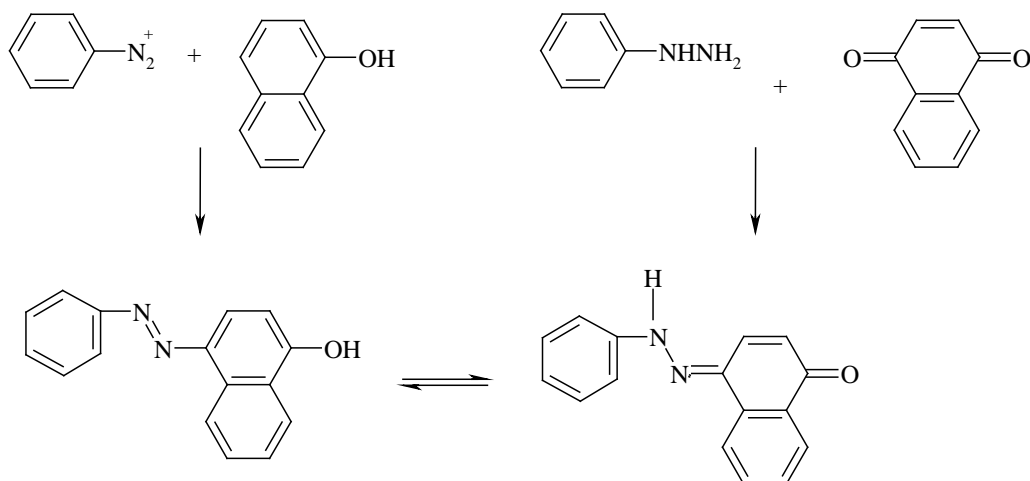


Shema 2.5. Primeri prototropne tautomerije

Poznavanje ravnoteža uspostavljenih između različitih tautomernih oblika heterocikličnih jedinjenja bitno je za razumevanje hemijskih i fizičkih svojstava, reaktivnosti, heterocikličnosti kao i mehanizama enzimske katalize i interakcija na relaciji lek-receptor.³⁴

2.4.2.1. Azo-hidrazon tautomerija

Azo-hidrazon tautomerija je oblik tautomerije, otkriven 1884. godine kada je različitim postupcima kuplovanja benzendiazonijum-hlorida sa 1-naftolom i kondenzovanjem fenilhidrazina sa 1,4-naftohinonom dobijena ista narandžasta boja. S obzirom da u reakciji kuplovanja nastaje azo oblik, a u reakciji kondenzacije hidrazon oblik pretpostavlja se da između ova dva oblika postoji dinamička ravnoteža, tj. tautomerija (Shema 2.6).³⁶



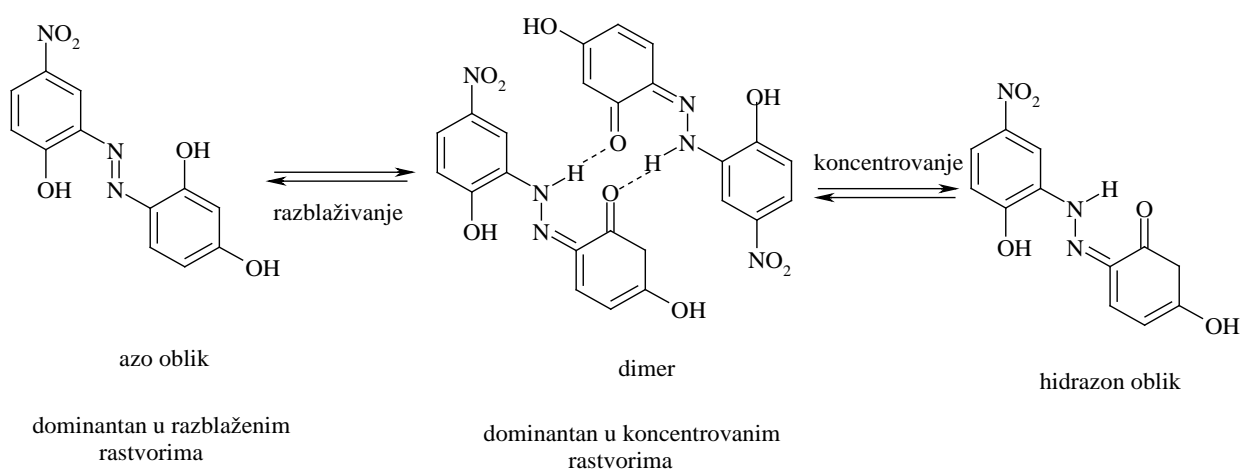
Shema 2.6. Tautomerna ravnoteža 4-fenilazonaftola i 1,4-naftohinon fenilhidrazona

Položaj ravnoteže među tautomerima se može ispitivati u rastvaračima različitih svojstava koristeći različite metode, uključujući UV-Vis i NMR spektroskopiju. Ove metode se dosta koriste za kvalitativno određivanje odnosa tautomera, ali kod kvantitativnog određivanja postoje značajna ograničenja. U slučaju UV-Vis spektroskopije, konstanta ravnoteže (K_t) se ne može dobiti direktno, jer molarni ekstinkcioni koeficijenti individualnih tautomera se ne mogu izračunati usled preklapanja pikova. Da bi se ove poteškoće prevazišle koriste se semi-kvantitativne metode koje podrazumevaju upotrebu različitih pretpostavki i aproksimacija. Ravnoteža između azo i hidrazon oblika se veoma brzo uspostavlja (tautomeri postoje oko 0,2 ms) tako da je 1H NMR nepodesan za precizno određivanje položaja ravnoteže. Kvantitativno se tautomerna ravnoteža može uspešno odrediti pomoću ^{15}N , ^{14}N i ^{13}C NMR spektara. Fenomen azo-hidrazon tautomerije se može posmatrati i kao intramolekulsko formiranje vodonične veze. Relativan odnos tautomera zavisi od više faktora (kao što su: rastvarač, temperatura, koncentracija, agregacija monomernih molekula itd.) i najviše zavisi od termodinamičke stabilnosti oba tautomera.

Fenomen azo-hidrazon tautomerije je veoma značajan jer tautomeri komercijalnih boja imaju različita optička i fizička svojstva (postojanost na svetlost), toksikološka svojstva i kao najvažnije, različitu obojenost. Postojanost na svetlost je u direktnoj vezi sa tautomerijom, tj. što je veći udeo hidrazon oblika to je boja postojanija. Hidrazon oblik apsorbuje svetlost na višim talasnim dužinama i obično je komercijalno značajniji.³⁵

Pri visokim koncentracijama boja može doći do agregacije nekih *o*-hidroksi i *o,o'*-hidroksi azo boja koja može značajno da utiče na samu azo-hidrazon ravnotežu.^{36,37} Na primeru 2-hidroksi-4-nitrofenilrezorcinola (Shema 2.7) u dimetil-sulfoksidu i dimetil-

formamidu pokazano je da je pri niskim koncentracijama dominantan azo tautomer. Dostizanjem kritične koncentracije dolazi do dimerizacije polarnijeg hidrazon oblika, i u rastvoru postoji ravnoteža između dimera i hidrazon oblika. Drugim rečima, u rastvorima 2-hidroksi-4-nitrofenilrezorcinola različitih koncentracija mogu se uočiti dva fenomena: azo-hidrazon tautomerija i dimerizacija hidrazon oblika. Formiranje hidrazon oblika katalizovano je količinom dimera u rastvoru.



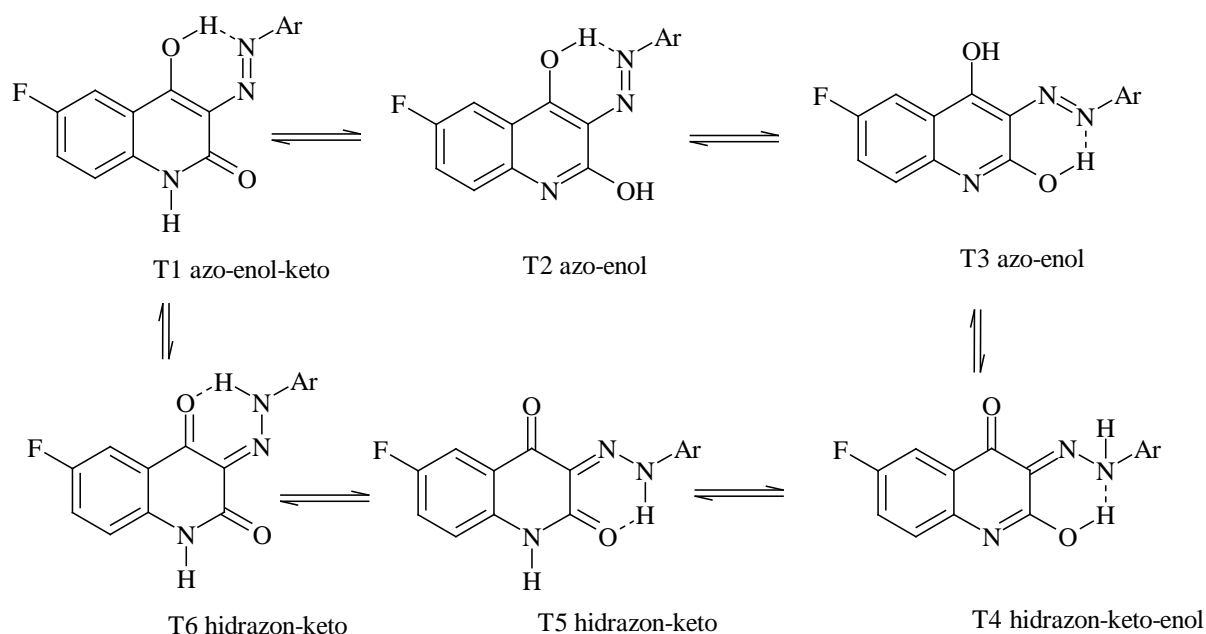
Shema 2.7. Interkonverzija azo, hidrazon i dimernog oblika 2-hidroksi-4-nitrofenilrezorcinola u DMSO-u

2.4.2.2. Tautomerija kod hinolonskih azo boja

U teoriji, azo boje mogu da pokazuju različite oblike tautomerije: azo-hidrazon kod hidroksiazo boja, azo-imino kod aminoazo boja i azonijum-amonijum kod protonovanih azo boja.³⁸ Osnovni strukturni uslov za postojanje azo-hidrazon tautomerije je prisustvo labilnog protona u molekulu koji može da se razmenjuje intramolekulski. Ovaj zahtev se manifestuje kod azo boja koje sadrže OH i NHR grupe koje su konjugovane sa azo grupom i tautomerija se pojavljuje u rastvorima i u čvrstom stanju. Ovaj teorijski uslov zadovoljava 92 % svih monoazo boja u Indeksu boja.³⁹ Fenomen azo-hidrazon tautomerije se može posmatrati i kao intramolekulsko formiranje vodonične veze.⁴⁰ Neke azo boje postoje isključivo kao azo tautomeri⁴¹ dok neke postoje pretežno u hidrazon obliku.⁴² Hidrazonski tautomer je polarniji od azo oblika i kao takav je dominantan u polarnim rastvaračima, kao što je voda, dok udeo ovog tautomera znatno opada u organskim rastvaračima kao što su alkoholi, dimetilformamid i dimetil-sulfoksid.^{43,44}

Tautomerije hinolonskih disazo boja proučavali su Rufhahi i saradnici.²⁹ Istraživanja su obuhvatala uticaj: rastvarača, supstituenata, kiseline i baze na apsorpcione maksimume

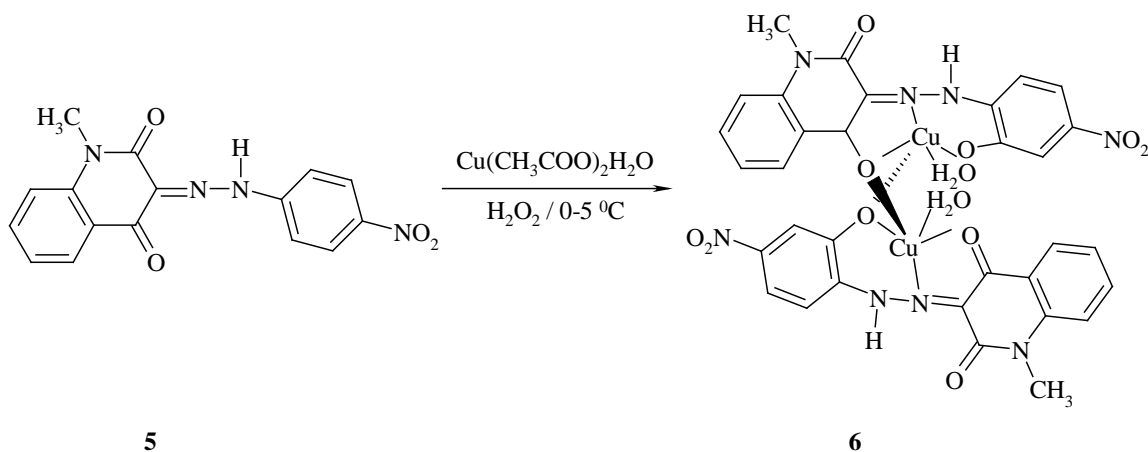
ovih boja. Tautomerija kod 6-fluoro-3-fenilazo-4-hidroksi-2-hinolona može biti prikazana na sledeći način (Shema 2.8).



Shema 2.8. Mogući tautomerni oblici 6-fluoro-3-fenilazo-4-hidroksi-2-hinolona

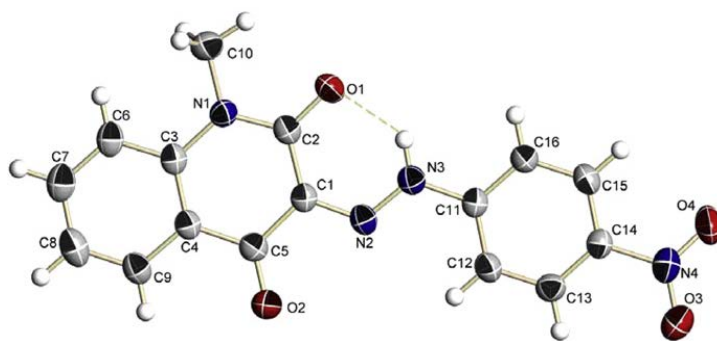
Dobijene boje mogu postojati u šest tautomernih struktura, kao azo-enol-keto (T1), azo-enol (T2), azo-enol (T3), hidrazon-keto-enol (T4), hidrazon-keto (T5) i hidrazon-keto (T6). Na sličan način, u drugom radu Rufhahi i saradnika²⁸ objašnjena je tautomerija boja koje su dobijene reakcijom kuplovanja 8-metil-4-hidroksi-2-hinolona rastvorom diazonijum-soli *p*-supstutuisanig anilina.

Azo-hidrazon tautomerija može se sagledati i na primeru azo boje Disperse Yellow 79 dobijene kuplovanjem 1-metil-hinolin-2,4-diona i *p*-nitrodiazonijum soli.⁴⁵ Promena spektra azo boje Disperse Yellow 79 ukazuje na prelaz strukture **5** u strukturu **6** kompleksa jona metala i Disperse Yellow 79 (Shema 2.9).



Shema 2.9. Shematski prikaz dobijanja Cu(II)-kompleksa⁴⁵

Disperse Yellow azo boja **5** kristališe u trikličnoj P1 prostornoj strukturi bez molekula rastvarača. Ceo molekul boje ima konfiguraciju (Z), a metil-grupa vezana za atom azota hinolinskog prstena nalazi se u istoj ravni kao i atom vodonika vezan za atom azota N3. Struktura 1-metil-hinolin-2,4-diona Disperse Yellow 79 i struktura 1-alkil-5-cijano-2-hidroksi-4-metil-6-piridona, odgovaraju hidrazon obliku u čvrstom stanju (Slika 2.3).



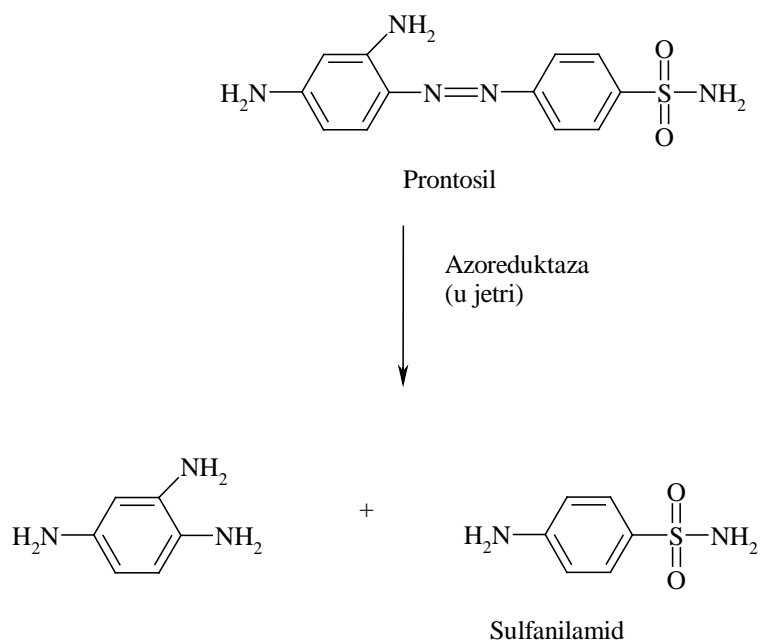
Slika 2.3. Boja Disperse Yellow 79 sa obeleženim atomima

Metodom rendgenske strukturne analize potvrđeno je postojanje azo - hidrazon tautomerije struktura **5** i **6**, tj. boje i novonastalog kompleksa jona metala i boje. UV-Vis spektri struktura **5** i **6** potvrđuju jak hiperhromni efekat nakon formiranja kompleksa zbog prisustva dodate elektron - akceptorske fenil-grupe i stabilnosti obrazovanih kondenzovanih petočlanih i šestočlanih helatnih prstenova.

Rendgenska strukturna analiza je veoma korisna metoda za ispitivanje tautomera. Omogućava detaljne informacije o molekulskim konformacijama i međumolekularnim interakcijama u čvrstom stanju.

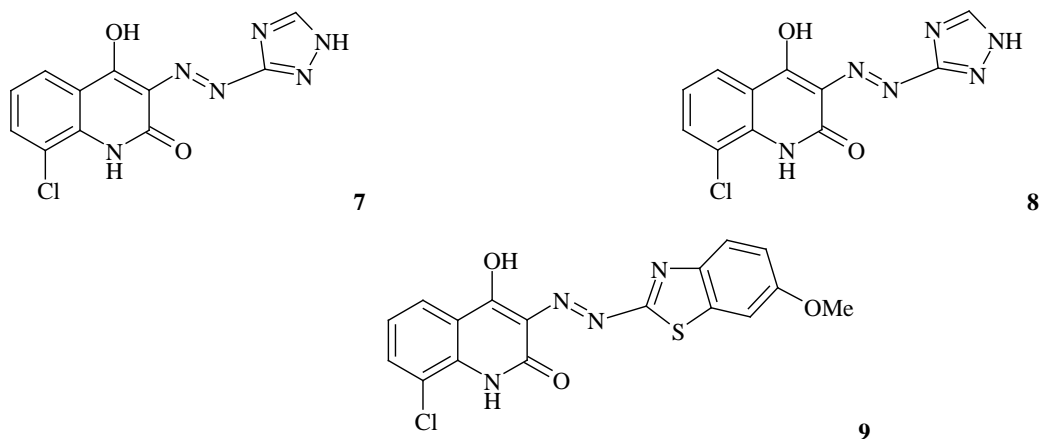
2.4.3. Potencijalne antibakterijske aktivnosti azo boja

Pojava fluorhinolona sredinom 1980-tih unela je veliku promenu na tržištu antibiotika. Do tada su se već pojavili prvi oblici rezistentnosti na ranije korišćeno antibakterijsko sredstvo nalidiksičnu kiselinu. Tim nemačke multihemijske i farmaceutske kompanije „Bajer“ (Bayer's) je sintetišući ciprofloksacin podstakao pokretanje proizvodnje antibakterijskih sredstava na bazi hinolona u skoro svim farmaceutskim kompanijama. Zatim je Domagk (Domagk) sintetičkim putem dobio Prontosil, azo boju testiranu na ljudima 1935-te godine. Prontosil je neaktivan u *in vitro* uslovima, a metabolišući se *in vivo* (u jetri), u formi proleka, formira aktivan metabolit, antibakterijski agens, para-aminofenilsulfonamid (Shema 2.10). Ovim je započeta ekspanzija mnogih narednih bioloških i farmakoloških istraživanja određenih heterocikličnih azo jedinjenja među kojima su primenu u terapiji zbog svog delovanja kao antibakterijsko sredstvo našle i pirazol i hinolonske boje.⁴⁶



Shema 2.10. Proces azoredukcije prontosila

Jahjzadeh i saradnici³² sintetisali su boje kod kojih je komponenta kuplovanja 8-hlor-4-hidroksi-2-hinolona. U seriji od osam boja na Slici 2.4 predstavljene su boje koje su pokazale najbolji antibakterijski efekat.

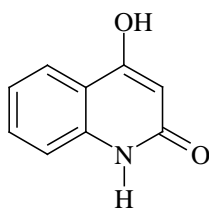


Slika 2.4. Diazo boje sa najboljim antibakterijskim efektom

Boje pokazuju efekat na bakterijski rast sojeva *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Micrococcus luteus*, *Pseudomonas aeruginosa* u poređenju sa tetraciklinom, penicilinom i vankomicinom kao standardom. Boja **7** u potpunosti zaustavlja rast sva četiri soja bakterija, kao i tetraciklin. Boja **8** je vrlo slična po efektu penicilinu, zaustavlja rast svih bakterija, osim *E. coli*. gde je primećen rast 37% u prisustvu boje a 35% u prisustvu penicilina. Boja **9** zaustavlja rast *E.coli* i *M. luteus*, a samo 4% je iznosio rast *Ps. Aeruginosa*.

2.5. Hinoloni - prekursori azo boja

Hinoloni predstavljaju heterociklična aromatična jedinjenja izgrađena od dva kondenzovana aromatična prstena, benzena i piridona (Slika 2.5), a aktivnost koju pokazuju različiti derivati hinolona posledica je najvećim delom prisustva različitih supstituenata na hinolonskom prstenu.



Slika 2.5. Hemijska struktura 4-hidroksi-2-hinolona

Do danas je patentno zaštićeno više od 10 000 hinolonskih jedinjenja, a na desetine njih našlo je i svoju primenu. Struktura 2-hinolona prisutna je kod većeg broja alkaloida i biološki aktivnih molekula. Neki od njih pokazuju antioksidativna kao i inhibitorna svojstva, npr. acetoksihinoloni mogu da deluju antitrombocitno.⁴⁷ Derivati hinolona mogu delovati citotoksično na ćelije ljudskog tumora.

Hinoloni, takođe, čine značajnu grupu antibiotika čija je bakterijska aktivnost zasnovana na inhibiciji enzima DNK giraze i pogodni su za lečenje sistemskih infekcija kao i infekcija urinarnog trakta.⁴⁸

Mogu se koristiti kao: analgetici,⁴⁹ sredstva za bojenje,⁵⁰ herbicidi,⁵¹ oralni aktivni antagonisti,⁵² antiinflamatori,⁵³ antialergeni,⁵⁴ kardiovaskularni⁵⁷ i antituberkulozni⁵⁸ lekovi. Farmakološki su značajni ujedno i u lečenju nekoliko poremećaja centralnog nervnog sistema (CNS) kao što su: moždani udar, epilepsija, šizofrenija, Parkinsonova (Parkinson) bolest i Alchajmerova (Alzheimer) bolest.⁵⁷⁻⁵⁹ Potvrđeno je da 4-hidroksi-2-hinolon služi i kao ključni intermedijer u sintezi receptora nepeptidnog GnRH (gonadotropin-oslobađajući faktor) trofičnog peptidnog hormona. Ovakva jedinjenja su takođe zastupljena u terapiji lečenja određenih hormonskih bolesti.⁶⁰

4-Hidroksi-2-hinoloni su bitni sintetički prekursori mnogih prirodnih alkaloida,⁶¹ policikličnih kondenzovanih heterocikličnih jedinjenja,⁶² multiazoheterocikala,⁶³ izoksazol hinolina,⁶⁴ pirano hinolina,⁶⁵ piperazinkarbomida,⁶⁶ pirazolohinolina, oksazinhinolina.⁶⁷ Derivati 4-hidroksi-2-hinolona se koriste kao antiemetici, za suzbijanje migrene, kao antibiotici, fungicidi, antipiretici, antikoagulanti,⁶⁸ depresivi CNS,⁶⁹ za poboljšanje memorije, u lečenju moždanog tumora *in vivo*.⁷⁰

Fluorohinoloni⁷¹ se koriste u medicinskoj hemiji, značajni su i klinički odobreni, patentno zaštićeni lekovi širom sveta, npr. norfloksacin, ciprofloksacin, ofloksacin, enoksacin, pefloksacin, grepafloksacin itd. Koriste se kao antibakterijski,⁷² antimikrobni, antikonvulzivni CNS depresivi,⁷³ hipotenzivni lekovi.⁷⁴

Pregledom literature⁴¹ može se uočiti na hinolonskom prstenu uticaj supstituenata pojedinih atoma ili grupe atoma (F ili CF₃) na biološku aktivnost derivata hinolona.

Derivati 4-hidroksi-2-hinolona koji su dobijeni novim, praktičnijim načinom, pokazuju jaku foto-antiproliferativnu aktivnost u poređenju sa 8-metoksipsoralenom, najčešće korišćenim lekom u fotohemoterapiji. Osim toga njihovom upotrebom ne dolazi do pojava mutagenosti i fototoksičnosti kože.⁷⁵ Pored navedenih primena u oblasti medicine i farmacije, hinolon može predstavljati komponentu kuplovanja u organskim sintezama za dobijanje hinolonskih azo boja.

2.5.1. Postupci dobijanja 2-hinolona

Postoje dva sistemski različita načina dobijanja hinolona: jedan je konvencionalni postupak, zagrevanjem uz refluks i noviji način, primenom mikrotalasne sinteze.

Konvencionalne metode podrazumevaju upotrebu kiselo katalizovane reakcije zatvaranja prstena acilacetoanilida (Knorovo (Knorr) dobijanje),⁷⁶ Hekovu (Heck) reakciju⁷⁷ i zatvaranje prstena / premeštanje.⁷⁸ Knorovo dobijanje predstavlja opštu metodu. Sve veći značaj derivata 2-hinolona doveo je do razvoja novih načina dobijanja, uključujući dobijanje na čvrstoj fazi,⁷⁹ korišćenje mikrotalasne sinteze,⁸⁰ acilovanje/ciklodehidraciju anilina⁸¹ i *o*-aminobenzofenona,⁸² paladijum katalizovane reakcije alkina sa *o*-jodfenolima,⁸³ paladijum-katalizovane amidacije *o*-karbonil-supstituisanih aril-halida,⁸⁴ paladijum-katalizovanog Ulmanovog (Ulman) unakrsnog kuplovanja 1-brom-2-nitroarena sa α -halo-estrima,⁸⁵ elektrociklične reakcije *o*-izocianatstirena,⁸⁶ zatvaranje prstena Bejlis-Hilmanovim (Bailis-Hillman) adukatom⁸⁷ i ciklizacije *o*-amino-supstituisanih benzil-acetata.⁸⁸

Međutim, većina konvencionalnih načina dobijanja 2-hinolona ima i svoje nedostatke, kao što su: teškoće u dobijanju polaznih supstanci, skupi katalizatori, mali prinosi, produženo vreme reakcija i/ili strogi uslovi za odvijanje reakcija. Za razliku od konvencionalnih metoda mikrotalasna metoda ima mnogo prednosti: brža je, daje veće prinose, selektivnija je, ne zahteva prisustvo katalizatora, ekonomičnija je. Ipak, nedostatak ove metode je u tome što se pojedini derivati hinolona ne mogu dobiti na ovaj način. Zato se i dalje nastavlja rad na pronalaženju jednostavnijih, pogodnijih i efikasnijih načina dobijanja ovih opšte značajnih molekula. U nastavku ovog rada biće detaljnije prikazane sinteze jedinjenja hinolona, kao i njihovih derivata.

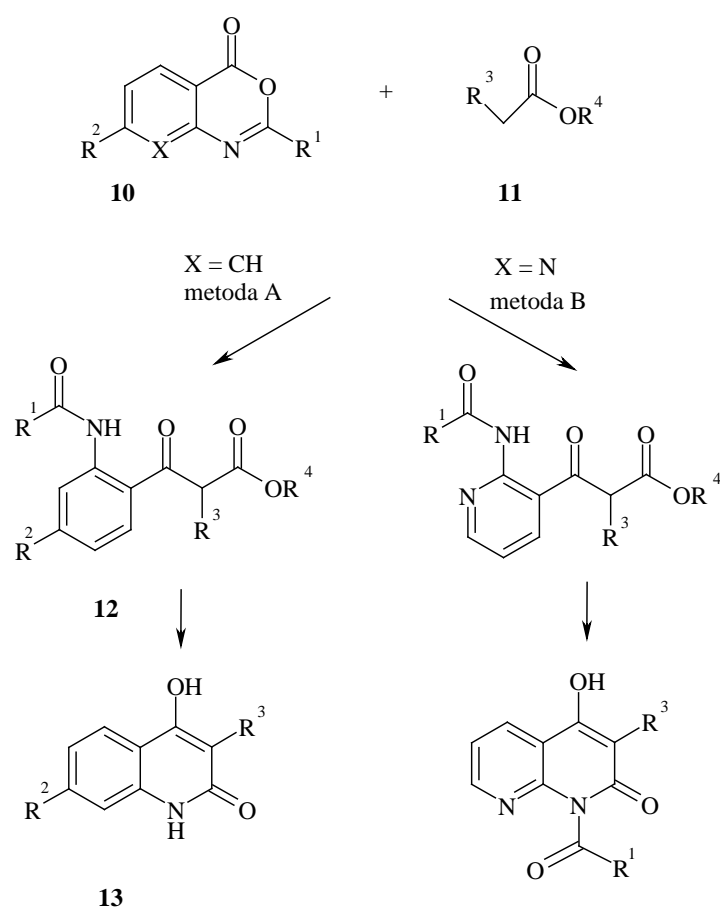
2.5.2. Konvencionalni postupak dobijanja hinolona

Konvencionalni način izvođenja organskih sinteza podrazumeva zagrevanje spoljašnjim izvorima toplote, pri čemu se toplota prenosi kondukcijom što predstavlja spor i neefikasan metod prenosa energije, jer zavisi od toplotne provodljivosti materijala, pa je temperatura reaktora veća od temperature reakcione smeše.

Polazni reaktivni su anilin (supstituisan u para položaju) i estar malonske kiseline. Reakcija se odvija na povišenoj temperaturi (250-350 °C) što je teško postići konvencionalnim postupkom zagrevanja. Stoga je neophodno, ako se reakcija izvodi u zatvorenom sistemu, masu i koncentraciju održavati na nižim vrednostima, da bi se reakcija odvijala u smeru dobijanja proizvoda. U otvorenim sistemima nema potrebe voditi računa o tome. Najbolji prinosi postižu se upotrebom anilina supstituisanog elektron-donorskom grupom.

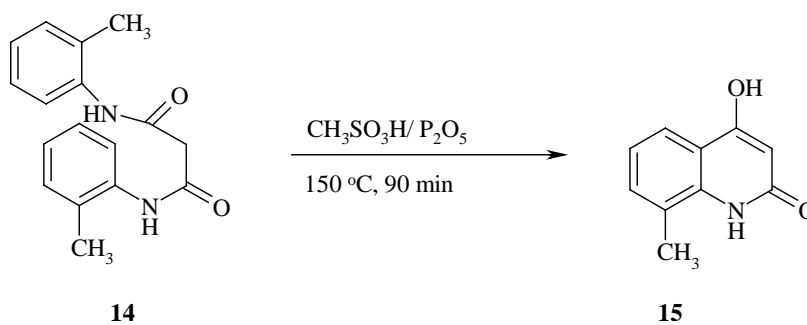
Sinteza derivata hinolona Mitsosa (Mitsos) i saradnika⁸⁸ (Shema 2.11), zasniva se na elektrofilnosti 2-alkoksi-4H-3,1-benzoksazin-4-ona (**10**, X = CH). Nukleofilno otvaranje

prstena benzoksazinona (**10**) ($R^1=OMe$, $R^2=H$) ili ($R^1=OEt$, $R^2=Cl$) sa enolatnim oblikom aril-acetatnog estra **11** ($R^3= Ph$, 3-MeOPh, ili 4-MeOPh), ostvaruje se litijum-diizopropilamidom (LDA) u THF, na $-78\text{ }^\circ\text{C}$ i nastaje o-amino-aktivirani benzoil-acetat odgovarajuće strukture **12**. Ketoestar **12**, dobijen u obliku uljane smeše sa početnim estrom **11**, korišćen je za dobijanje 3-aril-4-hidroksi-2-hinolona bez daljeg prečišćavanja. Korišćenjem enolatnog estra, u dvostruko većoj količini, konverzija jedinjenja **10** je skoro potpuna. Aktiviranjem amino grupe jedinjenja **12** započinje spontana ciklizacija do željenog hinolona **13**. Zapravo, reakcijom jedinjenja **12** sa viškom natrijum-metoksida u ključalom toluenu dobija se 3-aril-4-hidroksi-2-hinolon (**13**) u znatnom prinosu (75-93%).



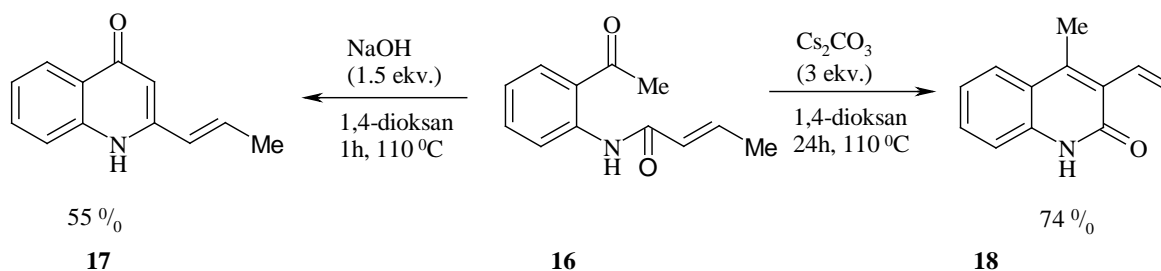
Shema 2.11. Metoda A: Dobijanje 3-aril-4-hidroksi-2-hinolona: (i) LDA, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$,
(ii) MeONa, toluen, refluks

Rufhahi i saradnici²⁸ su konvencionalnim postupkom dobili 8-metil-4-hidroksi-2-hinolon (**15**). Hidroksihinolon **15** (Shema 2.12) dobijen je zagrevanjem *N,N'*-di-(2-metilfenil)malonamida (**14**) u metansulfonskoj kiselini sa 10% fosfor-pentoksida.



Shema 2.12. Dobijanje 8-metil-4-hidroksi-2-hinolona

Bazno katalizovana ciklizacija *N*-(keto-aril) amida često je korišćena za dobijanje hinolona. Pretpostavlja se da u ovoj amidnoj reakciji *o*-acetil-grupa ima katalitičku ulogu. Jedinjenje (**16**) 5-metil-*N*-(4-metilfenil)-izoksazol-4-karboksiamid može da ciklizacijom da ili 2-vinil-4-hinolon (**17**) ili 4-metil-3-vinil-2-hinolon (**18**) u zavisnosti od korišćene baze (Shema 2.13). Sa NaOH, deprotonovanjem u α -položaju ketona odvija se intramolekulska aldolna kondenzacija i gradi se 2-vinil-4-hinolon.⁸⁹

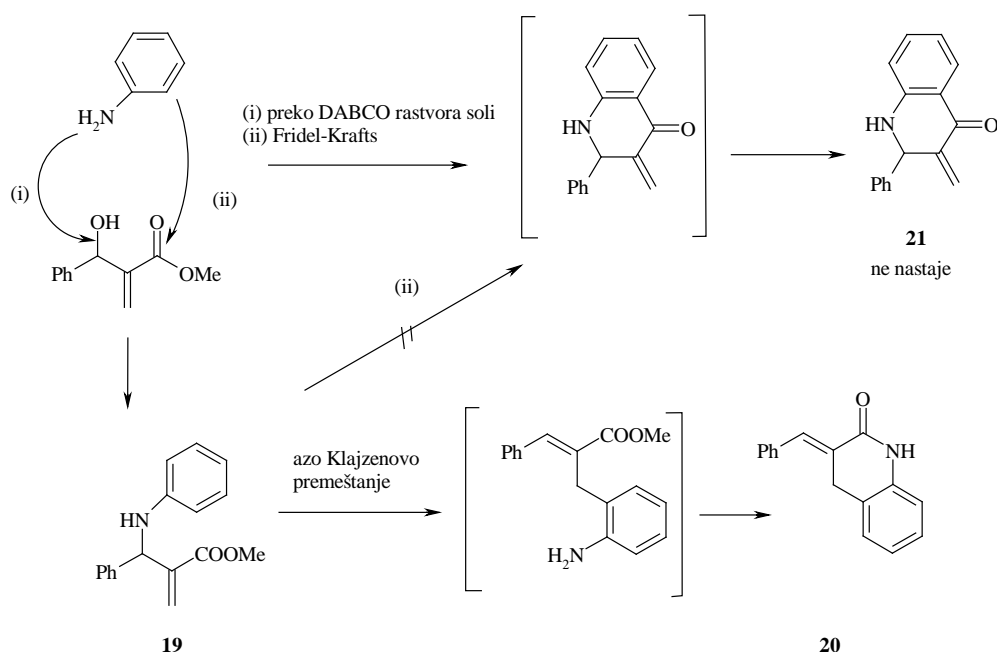


Shema 2.13. Smer reakcije zatvaranja prstena uslovljene upotrebljenom bazom

Upotrebom slabije baze (Cs_2CO_3), kao glavni proizvod nastaje 4-metil-3-vinil-2-hinolon. U oba slučaja pored glavnog proizvoda gradi se i minimalna količina drugog izomera koji se mogu dosta lako razdvojiti hromatografijom na silika gelu. Supstrati sa α -vodonicima kod amida, daju smešu 4- i 2-hinolona. Metoda nije pogodna za selektivno dobijanje 2-alkil-4-hinolona iz alkilamida.

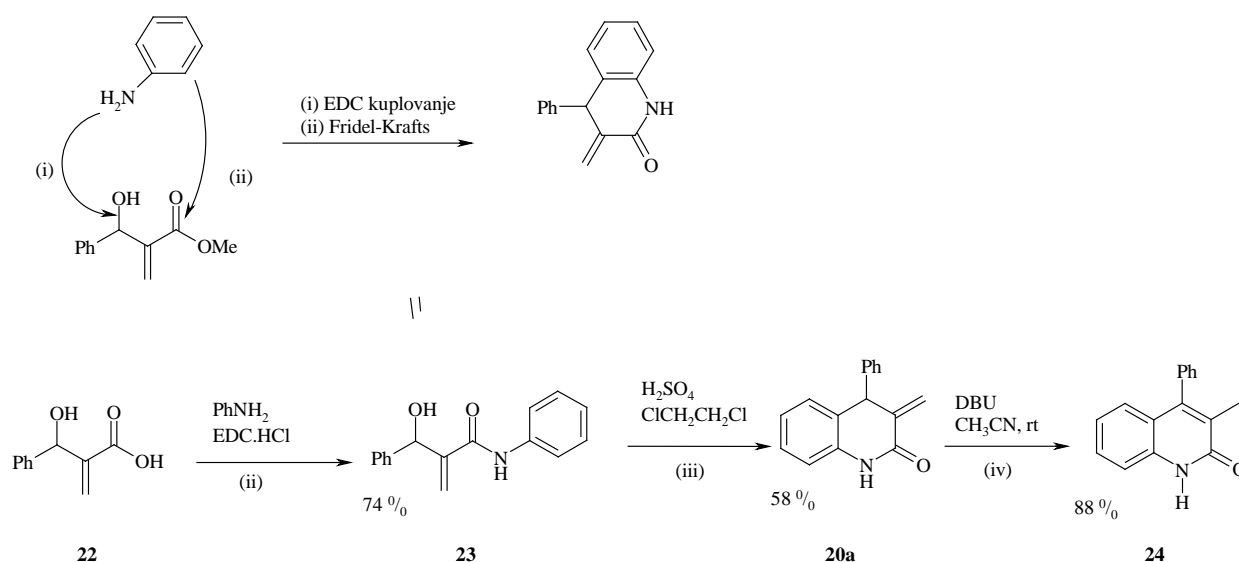
Bejlis-Hilmanovi adukti su poznati i često korišćeni u sintezi mnogobrojnih heterocikličnih jedinjenja⁹⁰⁻⁹⁹ među kojima je i sinteza hinolonskih derivata.^{98,100} Kim (Kim) i saradnici⁹⁰ sintetisali su 3,4-disupstituisan-2-hinolin polazeći od Bejlis-Hilmanovog adukta. Reakcijom anilina sa Bejlis-Hilmanovim reagensom dobijen je azo-Bejlis-Hilmanov reagens koji je dalje iskorišćen u sintezi hinolonskih derivata.^{93,96-98} *N*-fenil-azo Bejlis-Hilmanov reagens (**19**) daje 2-hinolinon (**20**) nakon azo-Klajzenovog (Claisen) premeštanja i reakcije ciklizacije sa PPA (polifosforna kiselina)⁹⁹ ili trifluorosirćetnom kiselinom. Nije primećeno

dobijanje 4-hinolona (**21**), koji bi takođe mogao nastati reakcijom Fridel-Kraftsove ciklizacije i izomerizacijom dvostruke veze (Shema 2.14).



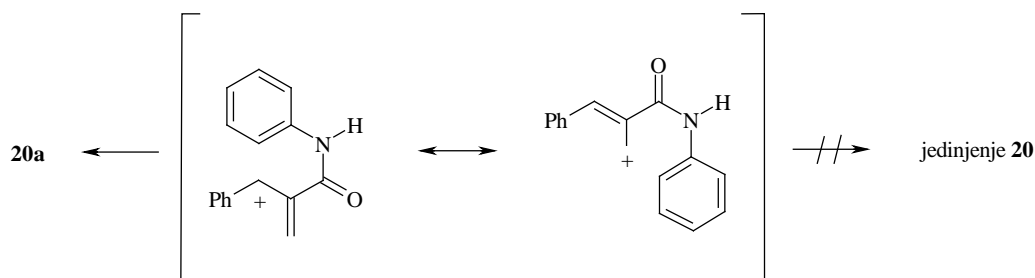
Shema 2.14. Sinteza 3,4-disupstituisanog-2-hinolina polazeći od Bejlis-Hilmanovog proizvoda

Nešto izmenjena sinteza u kojoj je azo-Klajzenovo premeštanje (**19**) pogodnije od intramolekulske Fridel-Kraftsove ciklizacije,^{94,98} predstavljeno je na Shemi 2.15. Ova sinteza obuhvata: (i) hidrolizu Bejlis-Hilmanovog proizvoda do kiseline (**22**), (ii) EDC [*N*-etil-*N*-(3-dimetil-aminopropil)karbodiimid]kuplovanje sa anilinom, (iii) - intramolekularnu Fridel-Kraftsovu (Friedel-Crafts) ciklizaciju uz korišćenje H₂SO₄ i (iv) 1,8- katalizovanu izomerizaciju diazabiciklo[5.4.0]undek-7-ena.



Shema 2.15. Modifikovana sinteza 3,4-disupstituisanog-2-hinolina

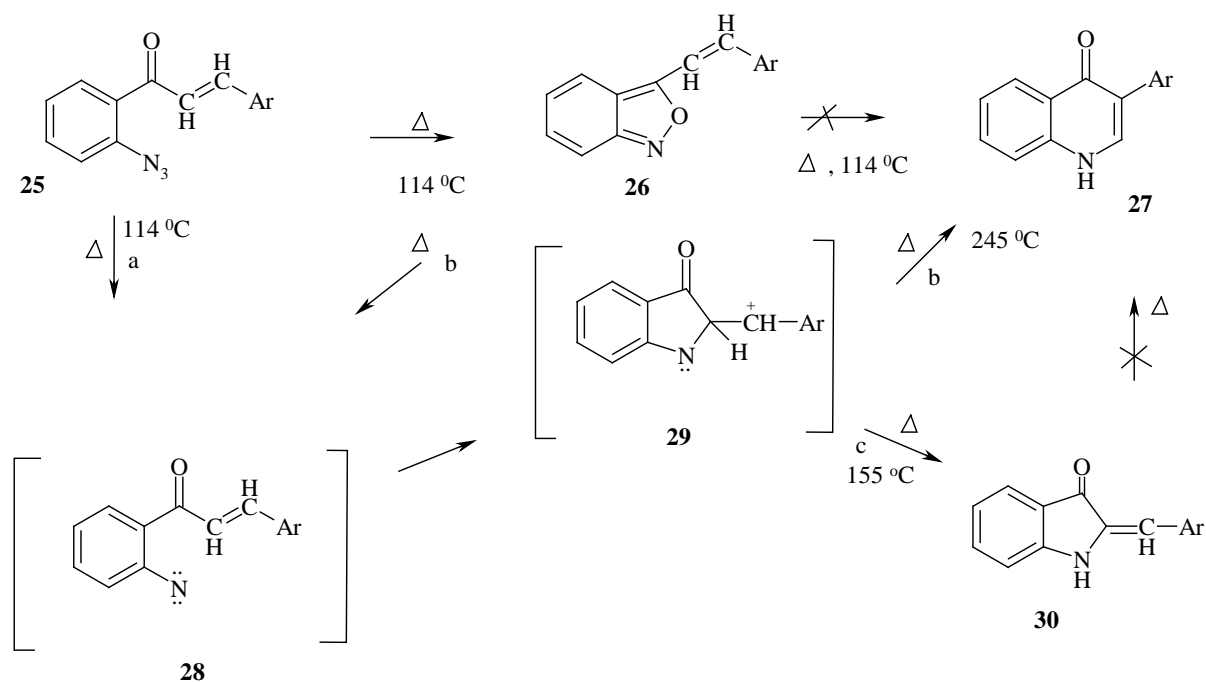
Može se očekivati da intramolekulska Fridel-Kraftsova ciklizacija bude uspešna zbog formiranja stabilnog benzilnog karbokacija iako aril-grupa amida nije bogata elektronima. Na sreću, intramolekularna Fridel-Kraftsova reakcija amida (**23**) daje očekivane metilenske derivate (**20a**) u umerenim prinosima (58%) u kratkom vremenu (**20** min). U reakciji nije uočeno jedinjenje (**19**), kao rezultat Fridel-Kraftsove reakcije u kojoj bi najpre nastao relativno nestabilan primarni karbokation, intermedijer (Shema 2.16).



Shema 2.16. Nestabilan primarni karbokation, intermedijer u Fridel-Kraftsovoj reakciji

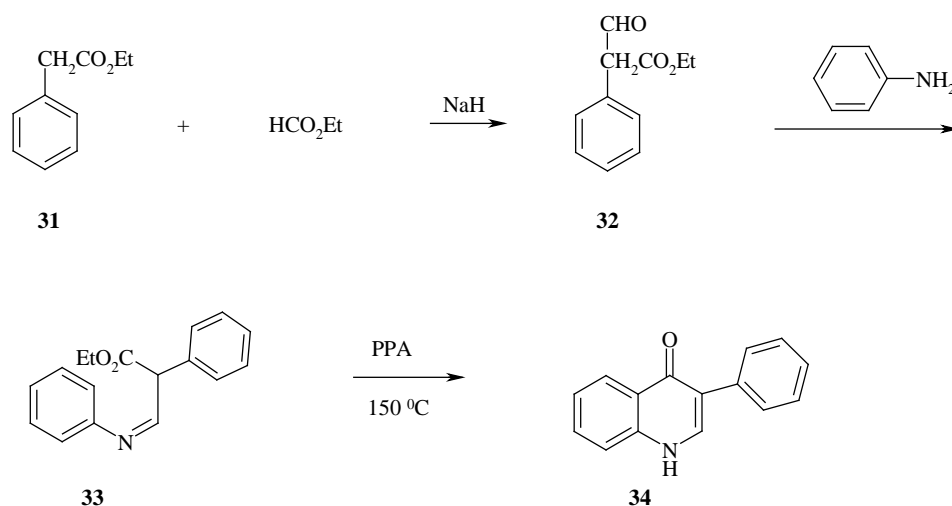
Smoli (Smalley) i saradnici⁹⁹ dobili su jedinjenje 2,1-benzisoksazol (antranil) razlaganjem *o*-azidoarilketona. Reakcija je zasnovana na intramolekularnoj 1,3-dipolarnoj cikloadiciji azida na susednu karbonilnu grupu, posle čega sledi izdvajanje azota iz cikloadukta (Shema 2.17). *o*-Azidohalkoni (**25**; Ar = C₆H₅ i *p*-MeOC₆H₄) dobijeni su bazno katalizovanom reakcijom kondenzacije *o*-azidoacetofenona i odgovarajućeg arilaldehida. Zagrevanjem u ključalom toluenu (110 °C) dobija se 3-(β-stiril)-2,1-benzisoksazol

(**26**; Ar = C₆H₅ i *p*-MeOC₆H₄) u visokom prinosu (70-80 %). U oba slučaja primećeno je da pored dobijenog benzisoksazola, nastaje i drugi proizvod, fenil-4-hinolon (5-7 %).



Shema 2.17. Dobijanje 3-(*p*-metoksifenil)-4-hinolona iz antranila (**20**; Ar = *p*-MeOC₆H₄)

Verovatno da 4-hinolon nastaje direktnom reakcijom azota sa bočnim lancem stirila, a zatim premeštanjem (putanja a), pošto je utvrđeno da 2,1-benzisoksazol (**25**; Ar = C₆H₅) ostaje nepromenjen čak i posle dužeg zagrevanja (24 h) u ključalom toluenu. Zagrevanje stiril-antranila (**26**; Ar = C₆H₅) na visokim temperaturama (1-metilnaftalen, T_k = 245 °C) dovodi do premeštanja i nastajanja 3-fenil-4-hinolona, ali u niskom prinosu (25%). Formiranje 4-hinolona uključuje otvaranje prstena 2,1-benzisoksazola (**28**; Ar = C₆H₅), a zatim i premeštanje kod naelektrisanog intermedijara (**29**) (putanja b). U ovoj reakciji kod jedinjenja (*p*-metoksistiril)antranila (**26**; Ar = *p*-MeOC₆H₄), *p*-metoksi grupa doprinosi stabilizaciji pozitivnog naelektrisanje na intermedijeru (**29**). Reakcija se odvija u ključalom 1-metilnaftalenu uz premeštanje unutar strukture, a postignuti su i veći prinosi (65%) 3-aril-4-hinolina (**27**; Ar = *p*-MeOC₆H₄). Rad Smolija i saradnika,⁹⁹ usavršili su Huang (Huang) i saradnici¹⁰² i sintetisali su 3-fenil-4-hinolon (**34**).

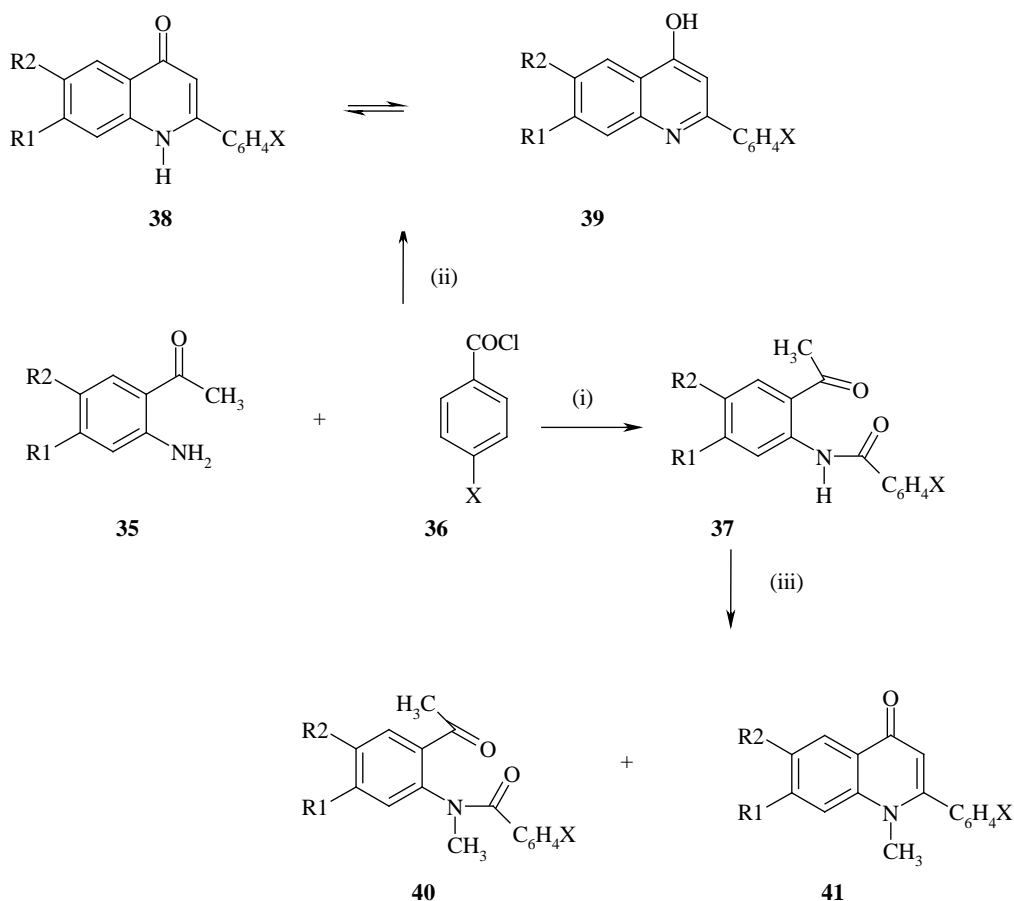


Shema 2.18. Sinteza 3-fenil-4-hinolona

Sinteza koja je do tada bila poznata u literaturi^{100,101,103} za pomenuti derivat hinolona nije davala zadovoljavajući prinos. Novi pristup ovoj sintezi (Shema 2.18) dovodi do većeg prinosa 3-fenil-4-hinolona. Polazni reaktivi bili su etil-fenilacetat (**31**) i etil-formijat. Dobijeni intermedijer (**32**) podleže kondenzaciji sa anilinom u rastvoru etanola i nastaje jedinjenje (**33**). Termički-indukovana ciklizacija jedinjenja (**33**) u prisustvu polifosforne kiseline daje 3-fenil-4-hinolon (**34**).

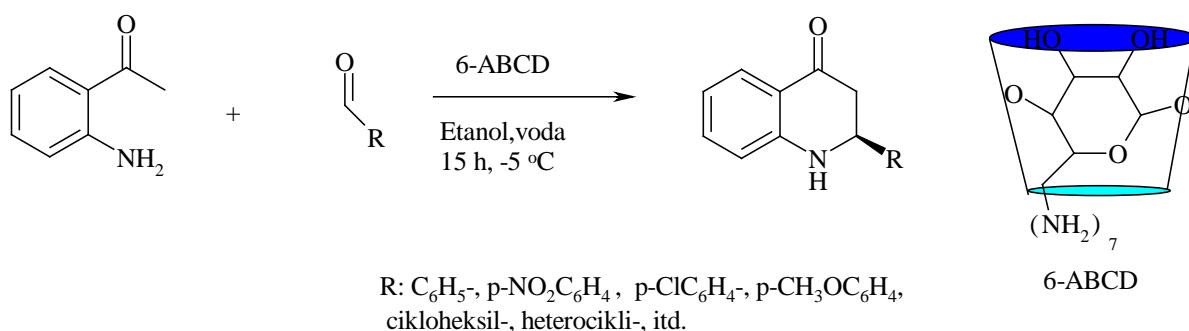
U radu Mfalelea (Mphahlele) i saradnika¹⁰⁴ jedinjenje (**38**) dobija se ciklizacijom jedinjenja (**37**) nastalog u prethodnoj reakciji kondenzacije 2-aminoacetofenona (**35**) i benzoil-hlorida (Shema 2.19).

Reakcijom direktnog metilovanja jedinjenja (**38**), najpre sa natrijum-hidridom u anhidrovanom THF-u, a zatim sa metil-jodidom, zatvara se prsten kod jedinjenja (**37**) nastajaju jedinjenja (**40**, sporedni proizvod) i jedinjenje (**41**, glavni proizvod).



Shema 2.19. Dobijanja 2-supstituisanih-4-hinolona (**41**) Reakcioni uslovi: (i) NEt_3 , THF, $0^\circ C$ -r.t.; (ii) *tert*-ButOK, *tert*-BuOH, zagrevanje; (iii) NaH, THF I CH_3I , r.t.

Vrlo efikasna sinteza Kanagaraja (Kanagaraj) i saradnika¹⁰⁴ odvija se uz izdvajanje jednog enantiomera u višku uz upotrebu 6-amino- β -ciklodekstrina (6-ABCD) kao hiralnog baznog katalizatora (Shema 2.20).

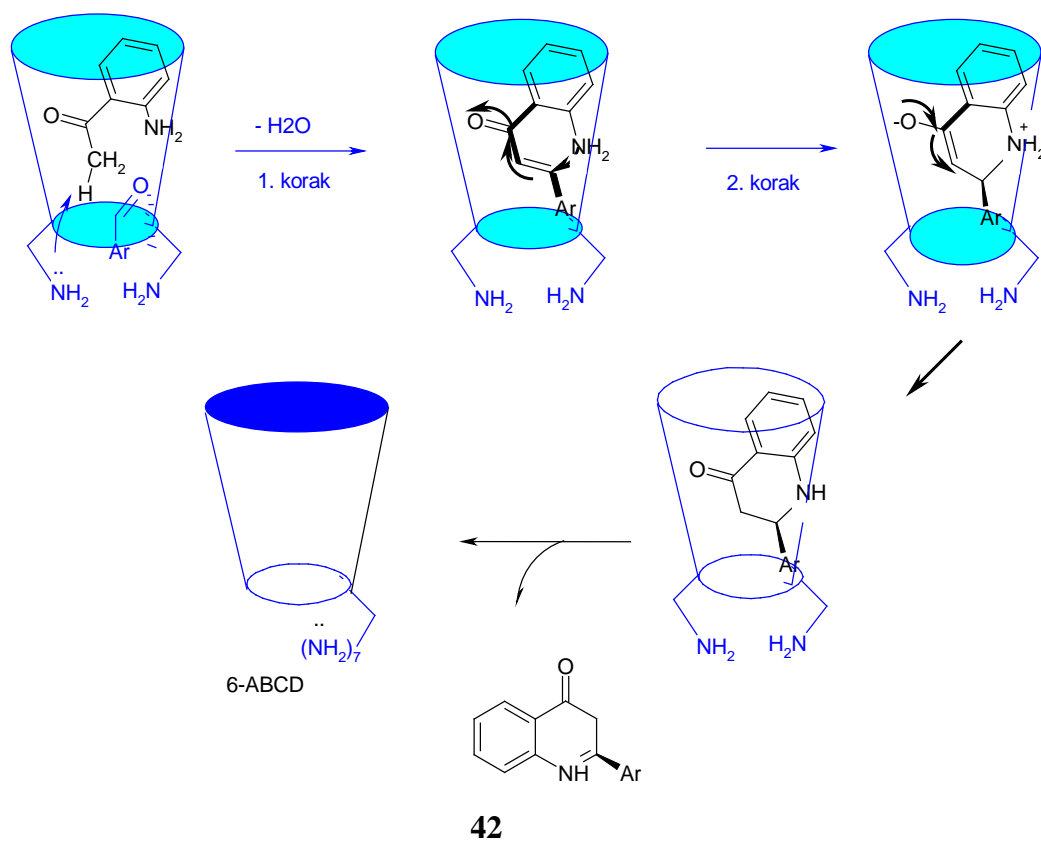


Shema 2.20. Sinteza 2-aril-2,3-dihidro-4-hinolina sa 6-ABCD kao katalizatorom¹⁰⁴

Katalizator je moguće upotrebiti više puta, a proizvod koji nastaje je 2-aril-2,3-dihidro-4-hinolin (**42**) sa prinosom do 99% i viškom enantiomera (do 99%).

Potreba za hiralnim jedinjenjima je česta, jer su od ključne važnosti za razvoj farmaceutske, poljoprivredne i fine hemijske industrije.

U mnogim sintezama se koriste prelazni metali kao katalizatori. Oni se ne mogu nadoknaditi i često iziskuju odvijanje procesa u više koraka, zatim aktiviranje i uklanjanje funkcionalnih grupa, a sami predstavljaju opasne hemikalije. Uzimajući sve ovo u obzir, upotreba multifunkcionalnih katalizatora, ne samo da generiše manje otpada, već i rešava odvajanje i prečišćavanje samih proizvoda. Pomenuta svojstva katalizatora daju mogućnost da se ovi katalizatori efikasno upotrebe u reakciji asimetrične ciklizacije za formiranje hinolonskih struktura polazeći od *o*-aminoacetofenona i supstituisanih aldehida preko *o*-amino halkona kao intermedijera (Shema 2.21).



Shema 2. 21. Shema reakcionog puta sinteze 2-aril-2,3-dihidro-4-hinolona¹⁰⁴

Sinteza 2-aril-2,3-dihidro-4-hinolona u smeši etanol / voda (1:1, v/v) na -5 °C daje dobre do odlične prinose, uz enantiomerni višak jednog proizvoda. Hiralni, bazni katalizator 6-ABCD može se koristiti više puta.

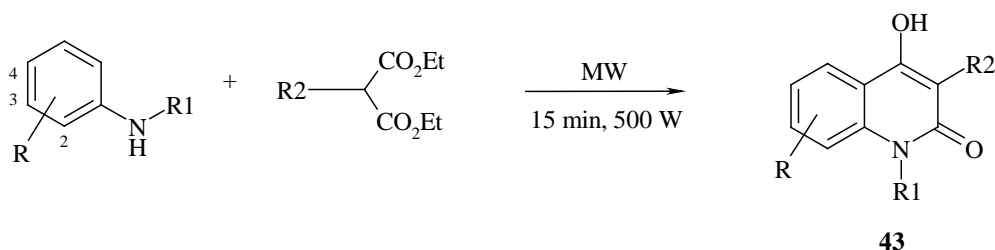
Na osnovu dobijenih rezultata, a to su ostvareni visoki prinosi i veliki procenat enantioselektivnosti u skoro svim medijumima naročito u etanol/voda kao i literaturnih

podataka,¹⁰⁵ predložen je nov reakcioni put. Prvi korak obuhvata formiranje halkona kondenzacijom *o*-aminoacetofenona i aldehida. U drugom koraku dolazi do izomerizacije halkona putem aza-Mihaelove (Michael) adicije (nukleofilnim napadom na 2'-amino grupu) i tautomerizacije da bi se dobio 2-aril-2,3-dihidro-4-hinolon (**42**) uz visoku enantioselektivnost ($ee > 99\%$).

2.5.3. Dobijanje hinolona mikrotalasnom sintezom

Protoklih godina, mikrotalasni način dobijanja 2-hinolona dobija sve više na značaju, zbog jednostavnosti, povećane produktivnosti i velike selektivnosti. Mikrotalasno zračenje je efikasan izvor zagrevanja koji direktno prenosi energiju kroz interakciju sa polarnim molekulima prisutnim u reakcionoj smeši.

Jedan od niza primera primene mikrotalasne sinteze u dobijanju 2-hinolona je i dobijanja 3-supstituisanih-4-hidroksi-2-hinolona (**43**) mikrotalasnom sintezom. Optimalni uslovi za ovu sintezu su reakciono vreme od 15 minuta uz snagu zračenja od 500 W (Shema 2.22).

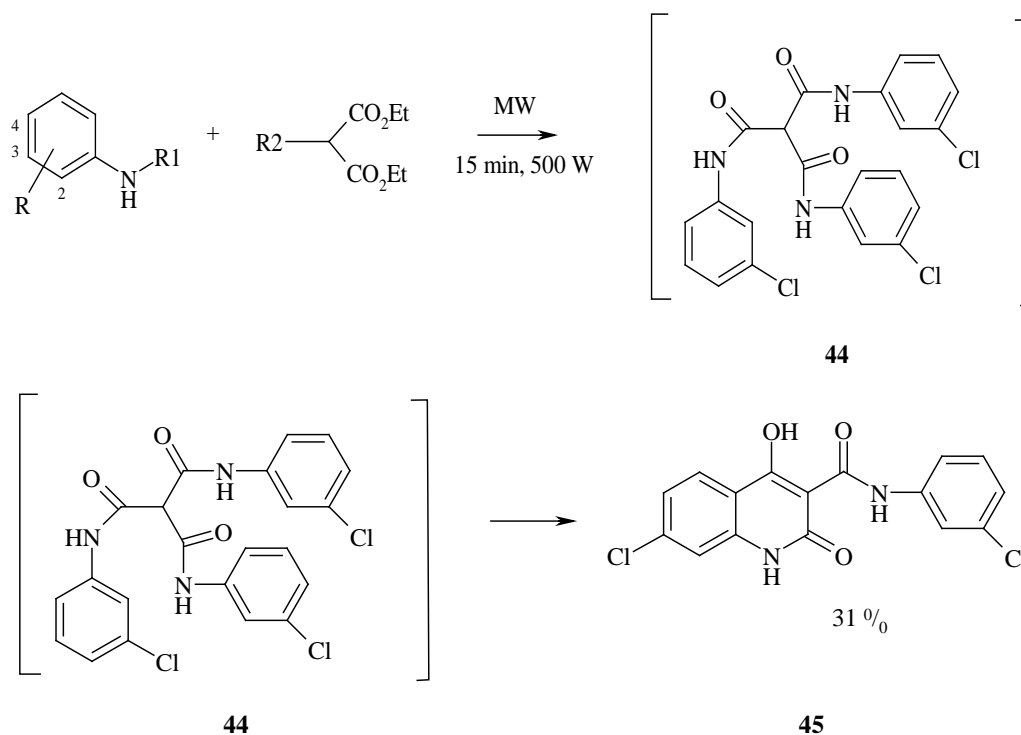


Shema 2.22. Shema reakcionog puta sinteze 3-supstituisanih 4-hidroksi-2-hinolona

Merkova (Merck) sinteza dobro poznatog glicin NMDA receptora antagonista L-701,324, jedinjenja (**43**), gde je ($R=3\text{-Cl}$; $R^1=H$; $R^2=3\text{-OPh-C}_6\text{H}_4$) može se sprovesti jednostavnim, mikrotalasnim putem u samo jednom koraku, dok se ranije sinteza odvijala u više koraka. Sa polaznim *N*-supstituisanim anilinom, u mikrotalasnoj sintezi derivata 4-hidroksi-2-hinolona dobijaju se visoki prinosi, osim kada je anilin supstituisan voluminoznom cikloheksil-grupom ($R=H$; $R^1=\text{cikloheksil}$; $R^2=\text{Ph}$). Tada su prinosi mali i kreću se oko 8%.

Ciklizacijom malontrianilida (**44**) dobija se 7-hlor-*N*-(3-hlorfenil)-1,2-dihidro-4-hidroksi-2-okso-3-hinolin-karboksiamid (**45**). Značajno je napomenuti da sam prinos ove reakcije umnogome zavisi od relativnog odnosa polaznih reaktiva koji se koriste. Molski

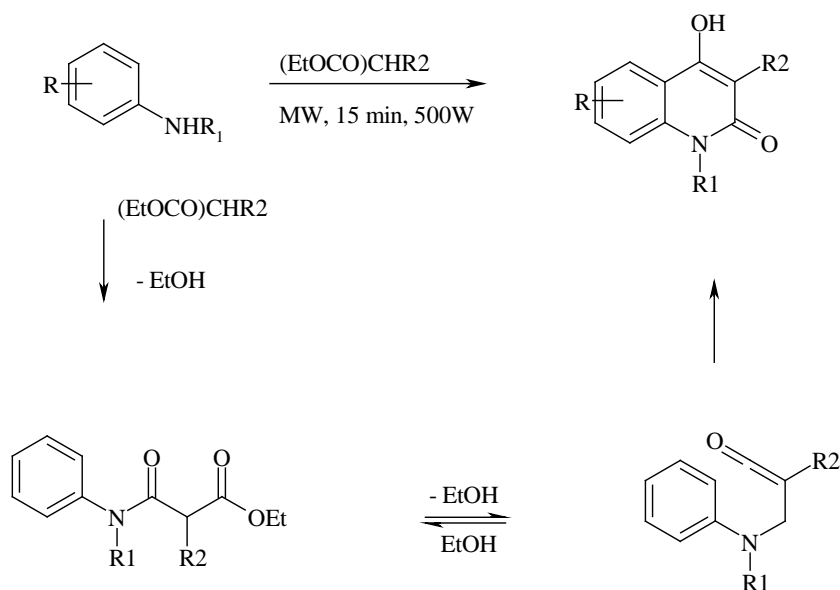
odnos dietilfenil-malonata i 3-hloranilina (2:1) daje 7-hlor-4-hidroksi-3-fenil-2-hinolona u prinosu od 81% (Shema 2.23).



Shema 2.23. Mikrotalasna sinteza 7-hlor-N-(3-hlorfenil)-1,2-dihidro-4-hidroksi-2-okso-3-hinolin-karboksiamida⁸⁰

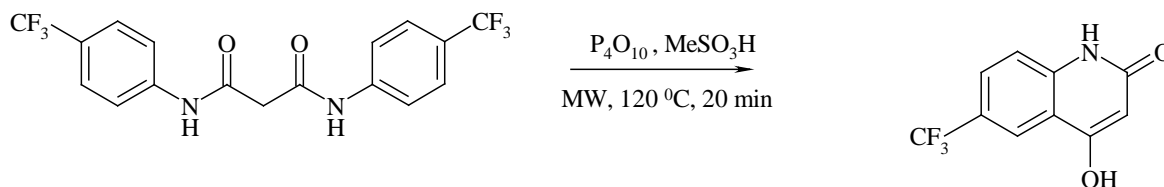
Može se zaključiti da je na ovaj način dobijanje 4-hidroksi-3-aril-2-hinolona brže, praktičnije, bez rastvarača i dodatnih reagenasa.⁸⁰

Mikrotalasne sinteze se ubrajaju u metode koje poštuju principe takozvane „zelene hemije” što predstavlja razlog više za ovakvo izvođenje sinteza (Shema 2.24).



Shema 2.24. Dobijanje 3-supstituisanih 4-hidroksi-2-hinolona reakcijom anilina i supstituisanih estara malonske kiseline

Ovaj način dobijanja se ne može primeniti u slučaju kada je anilin supstituisan elektron-akceptorskom grupom kao što je npr. trifluormetil (Shema 2.25). Tada se malon-dianilid tretira Itonovim (Eaton) reagensom (7,7% fosfor(V)-oksidom u metansulfonskoj kiselini), što dovodi do povećanja prinosa (80-90%).^{106,107}

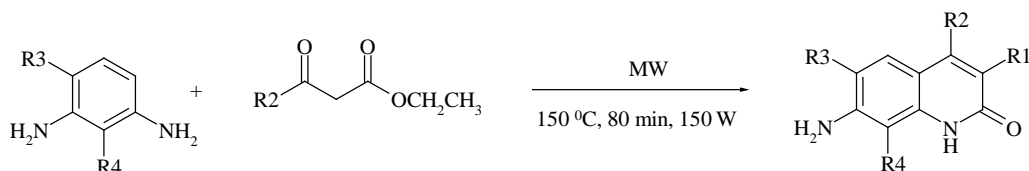


Shema 2.25. Sinteza 2-hinolona iz 1,3-dikarbonilnih jedinjenja

Uz pomoć Itonovog reagensa, u mikrotalasnom reaktoru, i *p*-toluensulfonske kiseline dobija se 2-hinolon. Tako je moguće dobiti 2-hinolon uz pomoć nesupstituisanog anilina i dietil-malonata u prinosu od 89-96% za samo 6 minuta.¹⁰⁸ Umesto *p*-toluensulfonske kiseline mogu se koristiti gel ili aluminijum-oksidi, ali treba napomenuti da bi prinosi bili manji, a vreme reakcije duže. Polazeći od smeše anilina i malonske kiseline u prisustvu dimetil-formamida moguće je dobiti 2-hinolon u mikrotalasnom reaktoru za 3-5 minuta, u prinosu 85-94%.⁷⁵

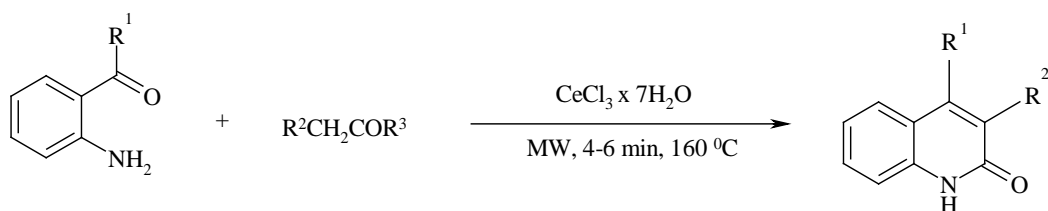
Umesto dietil-malonata/malonske kiseline mogu se koristiti estri sirćetne kiseline. Na taj način mogu se dobiti odgovarajuća jedinjenja karbostirena (Shema 2.26). Najbolje

rezultate daje sinteza gde je anilin supstituisan elektron-donorskim grupama, a elektrofilno jedinjenje supstituisano elektron-akceptorskom grupom.¹⁰⁹ Korišćenjem mikrotalasne sinteze skraćuje se vreme dobijanja sa 18-58 sati na 80 minuta, a dobijeni proizvodi su čistiji i prinosi veći (58%).



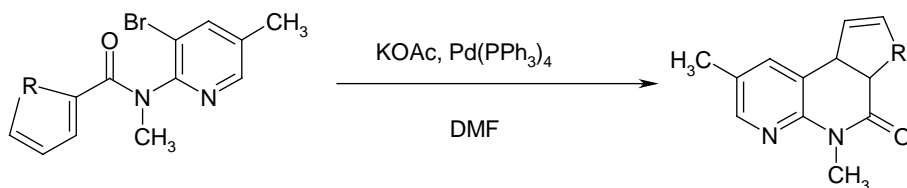
Shema 2.26. Sinteza karbostiril analoga 2-hinolona iz 1,3-dikarbonilnih jedinjenja

Na sličan način, 2-hinoloni se mogu dobiti iz *o*-aminoarilketona i estra sirćetne kiseline mikrotalasnom sintezom (4-6 minuta na 160⁰C uz katalizator (CeCl₃ × 7H₂O) sa prinosom od 85-95% (Shema 2.27).¹¹⁰ Mikrotalasnom sintezom ubrzava se reakcija pet i više puta u odnosu na konvencionalne postupke.



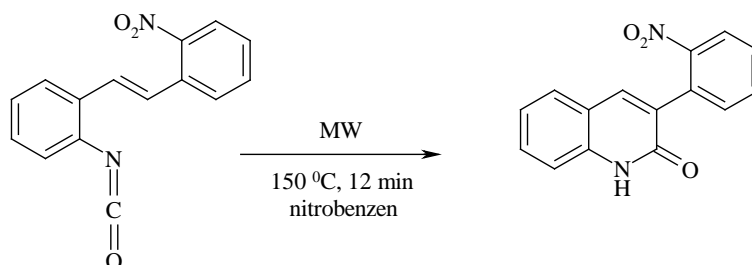
Shema 2.27. Sinteza 2-hinolona u prisustvu CeCl₃·7H₂O

2-Hinoloni se mogu dobiti i intramolekulskom Hekovom (Heck) reakcijom zatvaranja prstena polazeći od heteroarilamida.¹¹¹ Konvencionalnom Hekovom reakcijom zatvaranja prstena u *N,N'*-dimetilacetamidu (DMA) kao rastvaraču, natrijum-acetatu i Pd(PPh₃)₄ kao katalizatoru na 120⁰C za 24h ostvaren je prinos od 56 do 89%. U reakciji koja se ubrzava pomoću katalizatora, mikrotalasno zračenje ima pozitivan efekat i u ovom slučaju dobijen je 2-hinolon sa prinosom od 90-96% za 12-30 minuta u DMF-u¹¹²⁻¹¹⁵ (Shema 2.28).



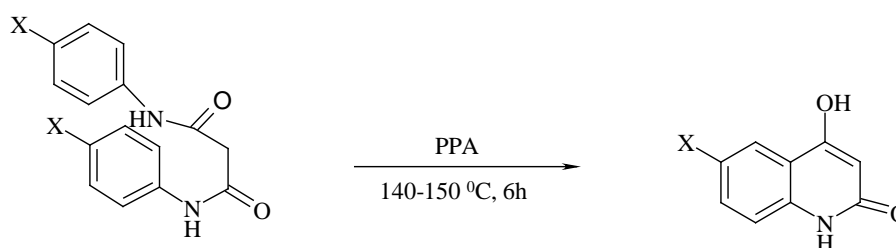
Shema 2.28. Sinteza derivata 2-hinolona reakcijom intramolekulske Hekove ciklizacije

Jedinjenja 3-aryl-supstituisanih-2-hinolona (Shema 2.29) dobijena su u prinosu od 80% mikrotalasnim zagrevanjem na 150⁰C u trajanju od 12 minuta u nitrobenzenu kao rastvaraču.¹¹⁶



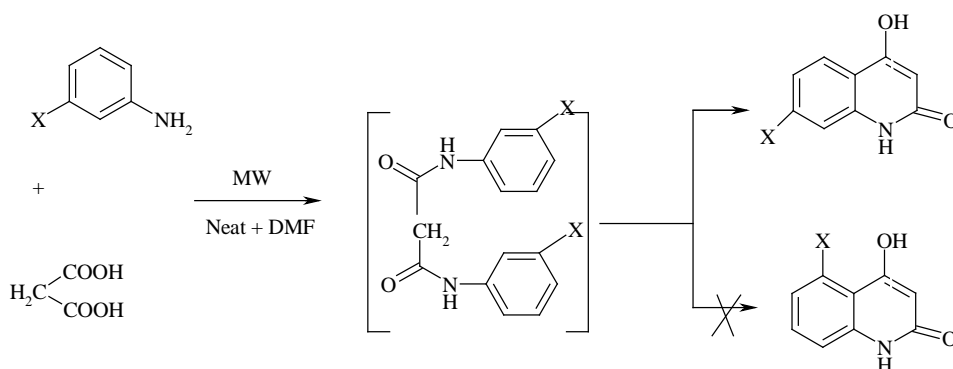
Shema 2.29. Mikrotalasna sinteza 3-aryl-supstituisanih-2-hinolona iz o-vinil supstituisanih izocijanata

U radu Ruffahi i saradnika³⁰ hinoloni su dobijeni reakcijom zatvaranja prstena, prethodno dobijenog amida zagrevanjem uz refluks u prisustvu PPA na temperaturi od 140-150⁰C u trajanju od 6 sati (Shema 2.30).



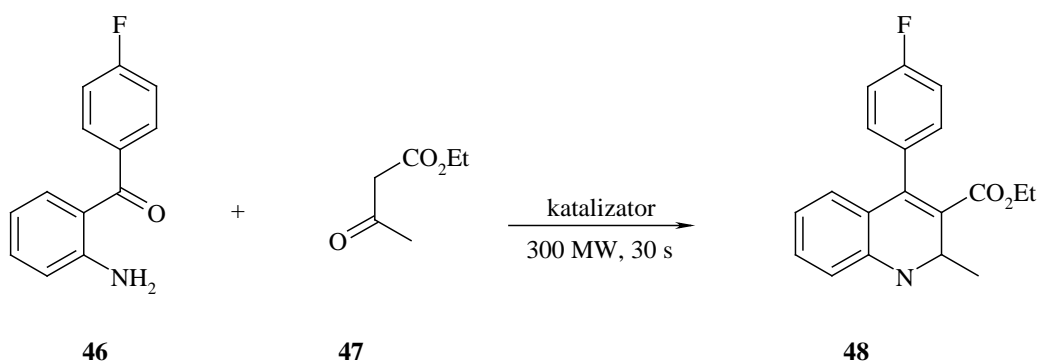
Shema 2.30. Dobijanja 6-hlor ili 6-fluor-4-hidroksi-2-hinolna. X=F,Cl

Rad Arya (Arya)⁷⁵ obuhvata sintezu derivata hinolona (Shema 2.31) uz korišćenje mikrotalasnog reaktora. Jedinjenje 4-hidroksi-2-hinolona sadrži F i CF₃ kao supstituente na prstenu. Jednostavna i laka mikrotalasna sinteza koja se odvija u jednom koraku daje veći prinos pomenutih fluoro hinolona zadovoljavajuće čistoće. Derivati 4-hidroksi-2-hinolona dobijeni su i ciklizacijom derivata N-acetantranilne kiseline, kondenzacijom malonata/malonske kiseline sa anilinom uz ZnCl₂ i POCl₃, i ciklizacijom malon-dianilida uz AlCl₃, PPA, CH₃SO₃H/P₂O₅. Konvencionalna sinteza obuhvata reakciju 2-aminoacetofenona i acilovanje ragenasa kao što su fozgen, dimetil-karbonat ili dietil-karbonat uz prisustvo katalizatora natrijum-etoksida, natrijum-hidrida, 3-aminopropilamida (NAPA), kalijum-3-aminopropilamida (KAPA), uz refluks koji se izvodi u anhidrovanom toluenu.



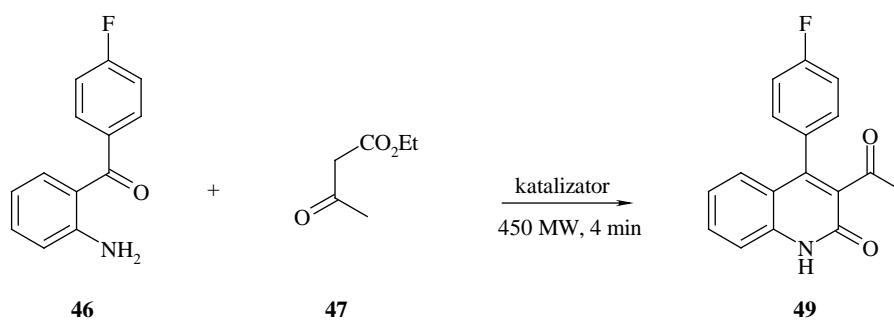
Shema 2.31. Sinteza derivata 4-hidroksi-2-hinolona, $X=F, CF_3$

Dobijanje supstituisanih hinolona Fridlenderovom (Friedländer) kondenzacijom, Kai (Cai) i saradnici⁵⁹ su izvršili na oba načina, mikrotalasnim i konvencionalnim zagrevanjem. Autori su prikazali dobijanje supstituisanih 2-hinolona u organskim reakcijama bez rastvarača, uz korišćenje katalizatora $CeCl_3 \times 7H_2O$ mikrotalasnim zagrevanjem. Reakcijom Fridlenderove kondenzacije 2-amino-4'-fluorobenzofenona (**46**) sa etil-acetatom (**47**) uz upotrebu mikrotalasnog zračenja (Shema 2.32) dobijaju se derivati hinolina (**48**) sa prinosom preko 80% nakon zagrevanja u trajanju od 30 sekundi sa snagom od 300 W.



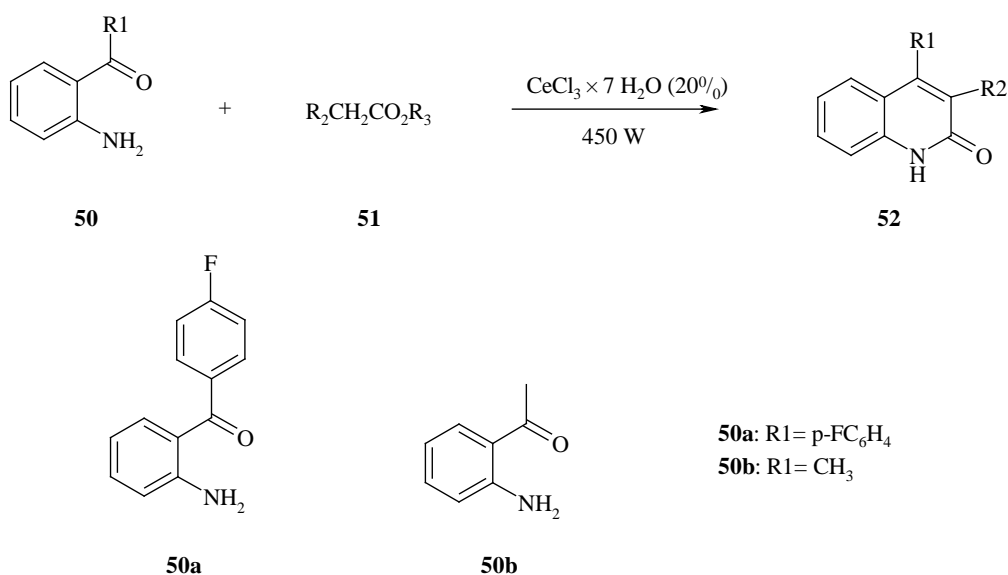
Shema 2.32. Fridlender kondenzaciju 2-amino-4'-fluorobenzofenona sa etil-acetatom

Promenom reakcionih uslova, odnosno produženim vremenom (4 minuta) i povećanom snagom mikrotalasnog zagrevanja sa 300 W na 450 W nastaje još jedan proizvod (**49**, 3-acetil-4-(4-fluorfenil)-2-hinolon), (Shema 2.33).



Shema 2.33. Fridlenderova kondenzaciju i nastajanje 3-acetil-4-(4-fluorfenil)-2-hinolona

Dobijanje 2-hinolona (**52**) (Shema 2.34) uključuje i reakciju *o*-amino arilketona (**50**) i estara sa reaktivnom α -metilen grupom npr. β -ketoestara (**51**). Sama sinteza odvija se bez rastvarača pa je ekološki povoljnija. Potrebna je određena količina katalizatora $\text{CeCl}_3 \times 7\text{H}_2\text{O}$, dok je eksperimentalni postupak vrlo jednostavan. Dobijeni proizvodi su praktično čisti i u većini slučajeva dalje prečišćavanje je nepotrebno.



Shema 2.34. Reakcije dobijanja 2-hinolona iz *o*-aminoarilketona i estara sa reaktivnom α -metilen grupom (**50a** i **50b** su različito supstitujsani *o*-aminoarilketoni)

U cilju poređenja dva načina izvođenja reakcije (konvencionalnog i mikrotalasnog) sinteze 2-hinolona i njihovih derivata, odabrano je nekoliko jedinjenja. Jedinjenja koja su korišćena u reakcijama prikazana su u Tabeli 2.3. Reakcije dobijanja 2-hinolona su izvedene na istoj temperaturi u monomodelu "Emrys" (jedan način), kao i u uljanom kupatilu sa termostatom (drugi način). Rezultati su prikazani takođe tabelarno.

Tabela 2.3. Poređenje vremena sinteze i ostvarenog prinosa 2- hinolona mikrotalasnim i konvencionalnim načinom zagrevanja

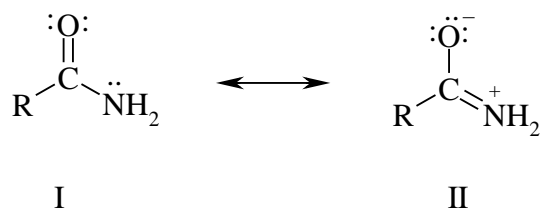
50	51		52		Mikrotalasno zagrevanje			Konvencionalno zagrevanje	
	R2		R1		Vreme (min)	Prinos (%)	Vreme (min)	Prinos (%)	
50a	CH ₃ CO	Et	51a	p-FC ₆ H ₄	52a	5	89	35	61
50a	PhCO	Et	51e	p-FC ₆ H ₄	52e	8	93	50	65
50b	CH ₃ CO	Et	51a	CH ₃	52h	6	87	50	52
50b	PhCO	Et	51e	CH ₃	52l	9	90	60	58

Na osnovu prikazanih rezultata zapaženo je da se mikrotalasnim načinom zagrevanja reakcije odvijaju brže, a prinosi su veći nego kod reakcija sa konvencionalnim načinom zagrevanja pri istoj temperaturi. Pored toga, pri konvencionalnim uslovima zagrevanja nastaju i sporedni proizvodi, što smanjuje prinos 2-hinolona.

Bose (Bose) i saradnici¹¹⁷ su se takođe bavili dobijanjem različito supstituisanih 2-hinolona postupkom Fridlenderove kondenzacije *o*-aminobenzofenona sa α -ketoestrima u rastvorima sa CeCl₃ × 7 H₂O kao katalizatorom.

2.6. Amidi

Amidi su derivati karboksilnih kiselina u kojima je –OH grupa zamenjena –NH₂, –NHR ili –NR₂ grupom. Tada se govori o nesupstituisanim, mono- i dialkil amidima ili primarnim, sekundarnim i tercijarnim alkil amidima. Sama struktura amida je u osnovi nešto složenija zbog postojanja π -interakcije grupe C=O i slobodnog elektronskog para na azotu tj. postojanja –R efekta koji pokazuje –C=O grupa i +R efekta –NH₂ grupe (Slika 2.6). Tako veza C–N dobija delimično karakter dvostruke veze dok je slobodna rotacija oko nje onemogućena. U kristalnim sistemima sa jednom ili više peptidnih veza egzistira rezonantni oblik dveju graničnih struktura peptidne veze, I i II sa 60% zastupljenosti granične strukture I i 40% granične strukture II. Između molekula amida mogu da nastanu vodonične veze pa otuda ova jedinjenja poseduju više temperature topljenja i ključanja od ostalih derivata karboksilnih kiselina.

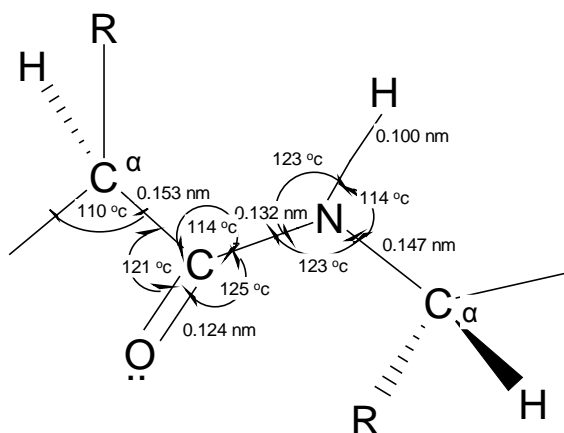


Slika 2.6. Rezonantna struktura amida¹¹⁸

Funkcija amida je vrlo značajna bilo da se radi o malim ili kompleksnim (prirodnim ili sintetički dobijenim) molekulima. Amidi u sastavu proteina imaju ključnu ulogu u gotovo svim biološkim procesima i u enzimskoj katalizi (skoro svi poznati enzimi su proteini), kod transporta i skladištenja (hemoglobina), kao imuno zaštita (antitela) i mehaničkoj potpori (kolagen). Amidi su takođe nezaobilazni u medicinskoj hemiji. Karboksamidna grupa (–R-CO-NR₁R₂), gde su R, R₁, i R₂ organski supstituenti, ili vodonik, pojavljuje se u više od 25% poznatih lekova. Razlog tome su svojstva karboksamida: neutralni su, stabilni i poseduju svojstva i donora i akceptora vodonika.^{118,119}

Amidna veza je osnovna veza koja povezuje α -aminokiseline, u makromolekule – belančevine. Specifičnost amidne veze u belančevinama je što nastaje od amino i karboksilnih grupa koje se nalaze na α -C atomima – ovako nastala veza poznata je kao peptidna veza. Peptidna veza je veoma česta u prirodnim proizvodima, a posebno treba istaći njeno učešće u izgradnji peptida i belančevina, gde se pomenuta veza uspostavlja biosintezom. Takođe je peptidna veza prisutna i u drugim prirodnim proizvodima kao što su: peptidni hormoni, neki antibiotici, biljni, životinjski i gljivični toksini, faktori rasta i inhibitori enzima.

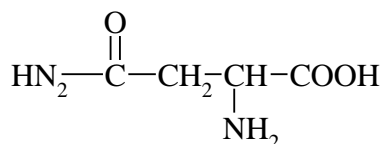
Istraživanja koje su sproveli Poling (Pauling) i Kori (Corey) na kristalnim molekulima koji sadrže jednu ili više peptidnih veza dala su vrednosti dužina veza i veličine valentnih uglova između karakterističnih atoma peptidne veze. Pri tom je dokazano postojanje dva prostorna oblika *cis*- i *trans*-prostorni raspored. Pokazalo se da se *cis*-oblik susreće retko, pa je ovde dat samo *trans*-prostorni raspored (Slika 2.7).



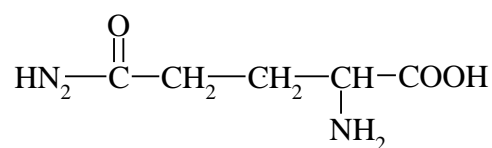
Slika 2.7. Valentni uglovi i rastojanja peptidne veze kod *trans*-prostornog rasporeda¹²⁰

Ako se uporede vrednosti rastojanja između atoma u peptidnoj vezi sa onim uobičajenim dolazi se do saznanja da je C-N veza kraća za 0,015 nm od jednostruke C-N, a da je C-O veza za 0,002 nm duža od C = O veze.

Osim biosintezom peptidna veza može da nastane i hemijskom sintezom pri čemu bivaju obrazovani peptidi od jednostavnijih do onih složenijih po obliku. Međutim, hemijskim putem nije moguće dobiti takve peptide koji bi u potpunosti mogli po svojim svojstvima odgovarati belančevinama. Ovde su navedena dva tzv. biogena amida-asparagin i glutamin, koji predstavljaju amide “kiselih” aminokiselina (Slika 2.8):



Asparagin



Glutamin

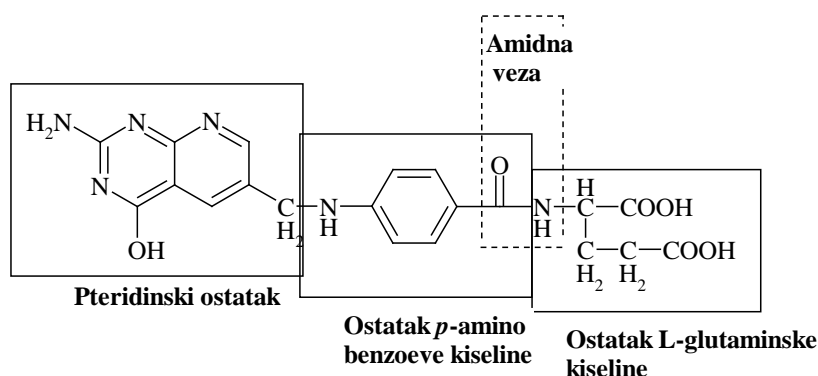
Slika 2.8. Biogeni amidi

Neki lekovi, kao paracetamol i fenacetin, po svojoj strukturi pripadaju amidima. Upotrebljavaju se kao analgetici i antipiretici. Sam acetanilid takođe ima analgetska svojstva (Slika 2.9).



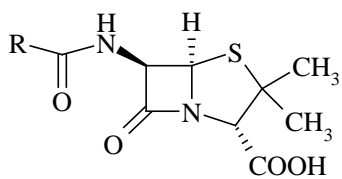
Slika 2.9. Paracetamol i fenaceti

Sulfanilamid je sintetisan još 1908. god., ali je njegovo antibakterijsko dejstvo otkriveno tek 27 godina kasnije. Zamenom vodonika amidne grupe nastaju derivati koji su takođe aktivni, pa je sintetisano i testirano nekoliko hiljada jedinjenja ovog tipa, u želji da se dobije što aktivniji preparat. Samo nekoliko derivata je našlo praktičnu primenu i to oni kod kojih je supstituent R ostatak nekog heterocikličnog jedinjenja (pirimidinski, piridazinski itd.). Primećeno je da kod sulfanilamidnih preparata amino grupa, za razliku od amidne mora biti nesupstituisana i u *p*-položaju (*o*- i *m*-aminobenzensulfonska kiselina ne pokazuju antibakterijsku aktivnost). Antibakterijsko dejstvo sulfanilamida zasniva se na tome da su oni antimetaboliti *p*-aminobenzoeve kiseline, neophodne za proces biosinteze folne kiseline u mikroorganizmima. Folna kiselina je još jedno od mnogih jedinjenja sa amidnom vezom (Slika 2.10):

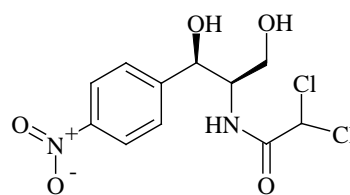


Slika 2.10. Prikaz amidne veze prisutne u folnoj kiselini

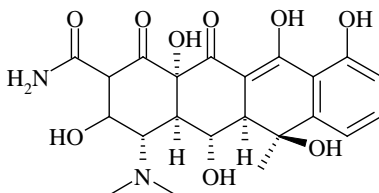
Derivati amida naročito sulfoamidi brzo su prepoznati kao efikasna sredstva u lečenju bakterijskih infekcija i još značajnije, mogli su se bez bojaznosti nanositi direktno na spoljno tkivo oka. Naredne dve decenije, mnogi antibiotici iz ove grupe izvedeni su iz plesni, gljivica i bacila, a 1954. god. penicilin, hloramfenikol i teramicin bili su dostupni za oftamološku upotrebu.¹²¹ Strukture ovih antibiotika dati su na slici (Slika 2.11).



Penicilin



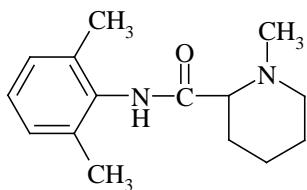
Hloramfenikol



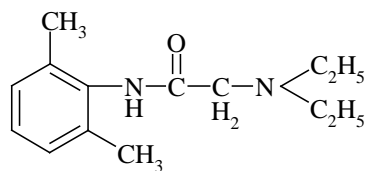
Teramicin

Slika 2.11. Molekulske strukture penicilina, hloramfenikola i teramicina

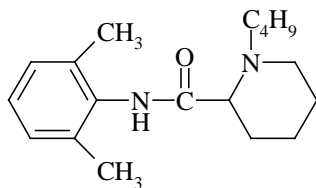
Pojedini lokalni anestetici, koji se odlikuju dužim delovanjem, metabolišu u jetri pod dejstvom citohroma p-40 i izlučuju urinom, pripadaju grupi amida. Predstavnici amidnih lokalnih anestetika su: bupivakain, levobupivakain, lidokain, lidokain-adrenalin, prilokain, mepivakain (Slika 2.12).



Mepivakain



Lidokain

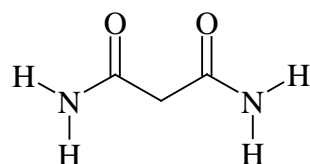


Bupivakain

Slika 2.12. Molekulske strukture nekih amidnih lokalnih anestetika: mepivakaina, lidokaina i bupivakaina

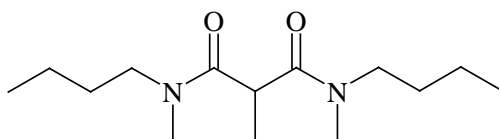
2.6.1. Malonamidi

Malonamidi su amidi malonske kiseline čija je struktura data na slici (Slika 2.13). To su jedinjenja koja zahvaljujući svojoj prirodi i širokom spektru biološke aktivnosti privlače veliku pažnju u medicinskoj hemiji. Mogu predstavljati vrlo bitne prekursore mnogih jedinjenja, npr. kod dobijanja hinolonskih azo boja kao krajnjih, željenih proizvoda.



Slika 2.13. Osnovna struktura malonamida

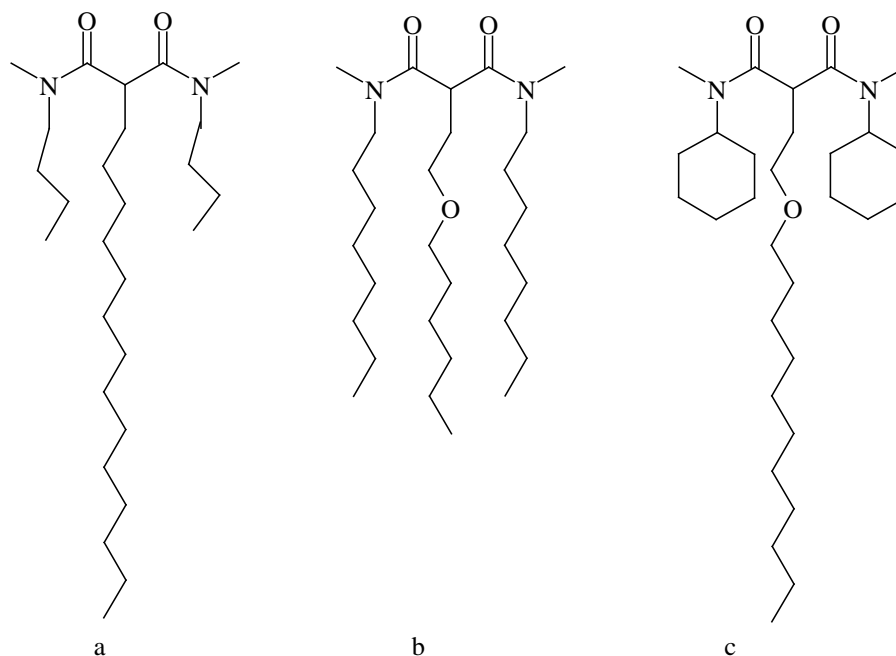
Veliki broj derivata malonamida koristi se u procesu ekstrakcije retkih metala npr. neodijuma kao i aktinoida iz radioaktivnog otpada.¹²²⁻¹²⁴ Musikas (Musikas) i Hubert (Hubert)^{123,124} su pokazali da *N,N'*-dimetil- i *N,N'*-dioktilmalonamidi mogu efikasno da ekstrahuju trovalentne aktinide, kao što je Am^{3+} i lantanide, kao što je Eu^{3+} iz izuzetno kiselog rastvora. Glavne prednosti ovog jedinjenja, pored mogućnosti da se koristi za preradu nuklearnog otpada, je velika stabilnost na hemijske i radiološke degradacije. Utvrđeno je da različiti faktori npr. priroda rastvarača, struktura amida, kiselost rastvora i prisutni elektroliti imaju važnu ulogu u procesu ekstrakcije iz rastvora i mogu bitno uticati na Nd^{3+} distribuciju. Struktura malonamida korišćenih u ekstrakciji trovalentnih jona aktinida i lantanida u kiseloj sredini data je na slici (Slika 2.14).¹²⁵ Takođe se koriste kao "zeleni" ekstraktori četvorovalentnog cirkonijuma i četvorovalentnih aktinida.¹²⁶



Slika 2.14. Struktura malonamid korišćena u ekstrakciji aktinida i lantanida

Uloga malonamida kao sredstva za ekstrakciju i transport radiotoksičnih jona metala koji zaostaju nakon procesa dobijanja nuklearne energije je veoma bitna. Na ovaj način radioaktivni otpad se uspešno kontroliše što je od presudnog značaja za korišćenje nuklearne energije kao alternative konvencionalnim i obnovljivim izvorima energije. Patil i saradnici¹²⁷ su pokušali da u otklanjanju radiotoksičnih, kiselih otpada pronađu nova sredstva za

ekstrakciju u jedinjenjima koja u osnovi strukture takođe sadrže malonamid: *N,N'*-dimetil-*N,N'*-dicikloheksil-2,(2'-dodeciloksietil)malonamid (DMDCDEMA). Strukture različitih derivata malonamida korišćenih za ekstrakciju i transport radiotoksičnih jona metala (²⁴¹Am, ²³⁷Np, ²³⁹Pu, ²³³U) prikazane su na slici (Slika 2.15).

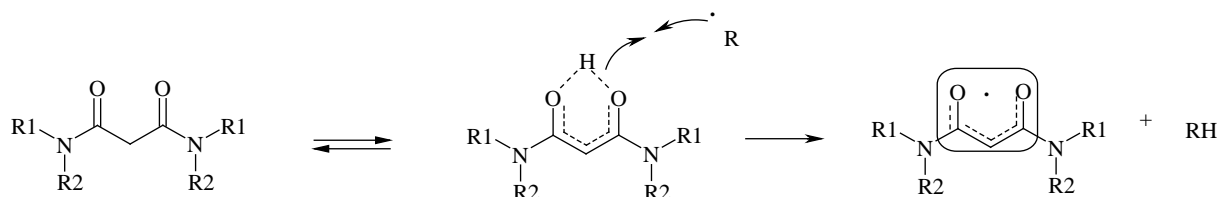


Slika 2.15. Struktura različitih derivate malonamida korišćenih u ekstrakciji i transportu aktinida (a) DMDBTDMA; (b) DMDOHEMA; (c) DMDCMA

Bidentatni ligandi kao ekstraktanti imaju važnu ulogu u ekstrakciji metala. Posebna svojstva ovih ekstraktanata su da su selektivniji od drugih, da su reakcije kinetički brže, a postupak efikasniji.¹²⁸⁻¹³¹ Ove karakteristike su rezultat sposobnosti jedinjenja da formira helatne komplekse.

Derivati malonamida našli su upotrebu i kao sredstva za vezivanje slobodnih radikala koji predstavljaju jedan od uzroka nastanka oksidativnog stresa. Akumulacijom većih količina slobodnih radikala kiseonika (ROS) kao što su: superoksidni (O_2^-), hidroksidni ($\cdot OH$), i peroksil ($\cdot POR$) radikali u ćelijama, dolazi do oštećenja lipida, proteina i DNK molekula. Nastala oštećenja u ćelijama pogoduju nastanku mnogih bolesti kao što su: tumor, reumatoidni artritis, prerano starenje, srčana oboljenja i Alchajmerova bolest. Antioksidansi deluju tako što reaguju sa reaktivnim radikalima kiseonika (ROS) smanjujući rizik od nastanka karcinoma i drugih degenerativnih bolesti.

Patil (Patil) i saradnici¹³² su sintetizovali derivate malonamida, *N,N'*-dimetil-*N,N'*-dioktilmalonamid (DMDOMA), *N,N'*-dimetil-*N,N'*-dioktil-2 (20-heksiloksietil)malonamid (DMDOHEMA), *N,N'*-dimetil-*N,N'*-dicikloheksilmalonamid (DMDCMA) i *N,N,N',N'*-tetraizopropilmalonamid (TiPMA) i ispitali mogućnost njihovog korišćenja u postupku uklanjanja slobodnih radikala. Sposobnost malonamida da obrazuju helatne komplekse sa metalima kao i lipofilnost pomenutih supstituisanih, malonamida pogoduje povećanju njihove antiradikalske aktivnosti za lipidne sisteme u budućnosti. Polarni deo molekula diamida predstavlja centar bogat elektronima i zbog svoje elektron donorske prirode ima sposobnost da “uhvati” slobodni radikal (Shema 2.35).¹³²

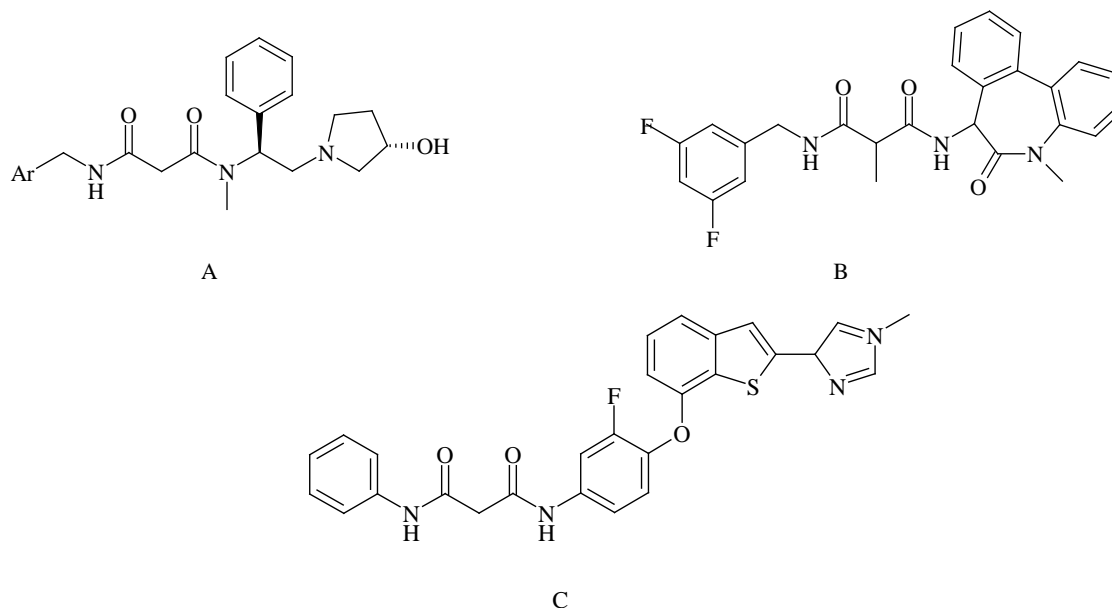


Shema 2.35. Prikaz “hvatanja” radikala od strane derivata malonamida

Dokazano je da malonamidi predstavljaju dobre ligande u kompleksima sa bakrom i da takav kompleks može imati ulogu katalizatora u pojedinim reakcijama.¹³³ Proučavana je struktura različitih homologa u seriji *o,o*-helatnih kompleksa sa bakrom i njihov način upotrebe u reakcijama azido-alkin cikloadicija.¹³⁴

Derivati malonamida su korišćeni i u izradi mikroporozne, hibridne silicijumske membrane za selektivno razdvajanje gasova. Ove membrane se odlikuju odličnom hidrotérmičkom i hemijskom stabilnošću. Ugradnjom jona metala, Ce^{4+} i Ni^{2+} u membrane utiče se na njihovu selektivnost i afinitet prema određenim gasovima. Rožie (Rogier) i saradnici su pokušali da poboljšaju disperziju jona metala u matriksu hibridne, silicijumske membrane. Sintetisali su sol-gel prekursor *N,N,N',N'*-tetra-(3-(trietoksisilil)propil)malonamid (TTPMA). Malonamidni ligandi čvrsto vezuju jone Ce^{4+} i Ni^{2+} i time omogućavaju njihovu bolju disperziju. U toku procesa žarenja, joni metala, centri kompleksa se preraspoređuju, formirajući nanoprahove CeO_2 (<5 nM) i Ni_2O_3 (<15 nm). Dobijene Ce-TTPMA i Ni-TTPMA membrane pokazuju bolju H_2/N_2 permeselektivnost u poređenju sa prethodnom, hibridnom silikonskom membranom zasnovanom na 1,2-bis-(trietoksisilil)etan prekursorom. Sol-gel prekursor TTPMA doprineo je povećanju selektivnosti ovih silicijumskih membrana u odnosu na prethodne time što je omogućio stabilnu inkorporaciju metalnih jona u hibridne silicijumske matrikse.¹³⁵

Zahvaljujući svojoj strukturi, derivati N,N' -malonamida pokazuju biološku aktivnost i prisutni su u strukturama mnogih prirodnih i sintetički dobijenih farmaceutskih proizvoda. U 2007. godini, Chu i saradnici otkrivaju da su N,N' -malonamidi (A, Slika 2.16) efikasni γ optički receptori agonisti.¹³⁶ Veliki broj različitih derivata N,N' -malonamida, kao inhibitori γ -sekretaze (B, Slika 2.16) mogu biti korišćeni u terapiji lečenja Alchajmerove bolesti,¹³⁷ i u terapiji lečenja karcinoma kao potencijalni c-Met / VEGFR2 inhibitori multi ciljane kinaze (C, Slika 2.16).¹³⁸

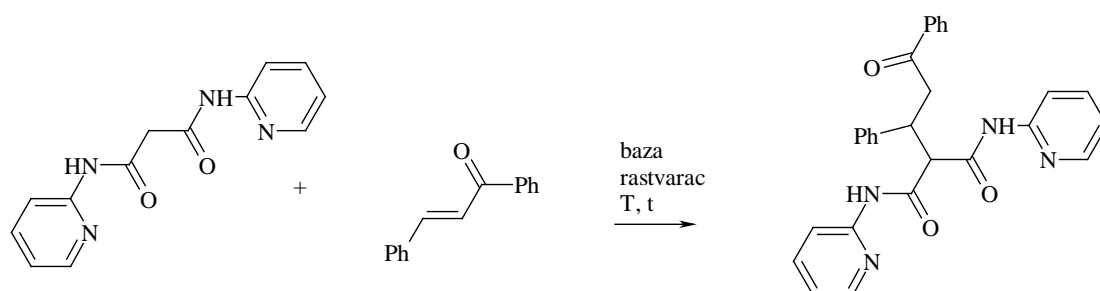


Slika 2.16. Struktura biološki aktivnih malonamida

Malonamidi se često koriste u sintezi peptidomimetičkih jedinjenja. Mogu se posmatrati i kao ekvivalent glicin ostatku u kojima je jedna od peptidnih grupa preokrenuta.¹³⁹⁻¹⁴¹ Malonamidi su takođe osnovna gradivna jedinica, najlona.^{142,143} Mogu se koristiti i u jonoforezi za izgradnju alkalnih i zemno-alkalnih katjonskih selektivnih elektroda.^{136,144}

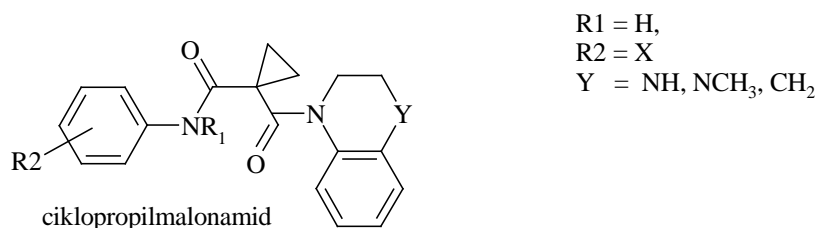
Poslednje dve decenije, veliki broj istraživanja sprovedjen je u cilju nalaženja novih derivata malonamida, inhibitora α -glukozidaze (EK 3.2.1.20) grupe enzima zadužene za razgradnju ugljenih hidrata u organizmu. Pronalaženje inhibitora glukozidaze direktno je korišćeno u cilju lečenja obolelih od dijabetesa, karcinoma i virusnih infekcija.¹⁴⁵⁻¹⁴⁷ Uloga α -glukozidaza je vrlo značajna u samoj kontroli toka bolesti dijabetes melitusa (DM) i drugih komplikacija povezanih sa ovom bolešću. Islam i saradnici¹⁴⁸ su sintetisali i evaluirali aktivnost derivata N^1,N^3 -di(piridin-2-il)-malonamida dobijenih u optimizovanoj reakciji Majklove (Michael) adicije N^1,N^3 -di(piridin-2-il)-malonamida i različito supstituisanih enona

(Slika 2.17). Derivati su sintetisani u cilju dobijanja model-supstrata koji bi pokazali potreban nivo citotoksičnosti usmeren na HeLa (rak grlića materice), H460 (karcinom pluća), MCF - 7 (karcinom dojke) i 3T3 ćelijske linije fibroblasta.



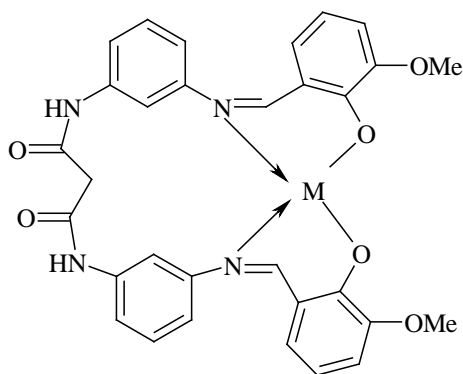
Slika 2.17. Nukleofilna reakcija adicija N^1, N^3 -di(piridin-2-il)-malonamida i supstituisanog enona

Derivat malonamida, koji se može koristiti kao potencijalni, novi TGR5 (Takeda G - protein-spregnuti receptor 5) agonist je ciklopropilmalonamid (Slika 2.18). TGR5 je G protein receptor (GPCR) koji vezuje žučne kiseline. Aktiviranje TGR5 može da stimuliše endokrine ćelije u crevima da luče GLP-1, (glukagonu sličan peptid-1) koji ima višestruke fiziološke uloge u modulaciji homeostaze glukoze.¹⁴⁹



Slika 2.18. Struktura ciklopropilmalonamid

Jedna od uloga koju malonamidi imaju u farmakološkom smislu je da su polazni reaktivi u sintezi paroksetina, leka namenjenog za terapiju odraslih osoba obolelih od depresije i/ili anksioznih poremećaja. U skorije vreme paroksetin je dobijen novom, enantioselektivnom metodom polazeći od N,N' -bis(p-metoksifenil)-malonamida *tert*-butil estra gde ključni korak predstavlja Majklova adicija.¹⁵⁰ Derivati malonamida se primenjuju i kao kontrastna sredstva pri rendgenskom zračenju. Tom prilikom se koristi visoko jodirani (24% I), rastvorljivi (>460 mg/mL), nejonski, N,N' -bis(2,4,6-trijod-3,5 benzenedihlorokarbonil)-malonamid.¹⁵¹ Malonamide srećemo i u samom sastavu strukture Šifove baze. Kompleksi koji nastaju iz Šifove baze i jona metala Cu^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} i VO^{2+} pokazuju potencijalne antimikrobne aktivnosti (Slika 2.19).¹⁵²



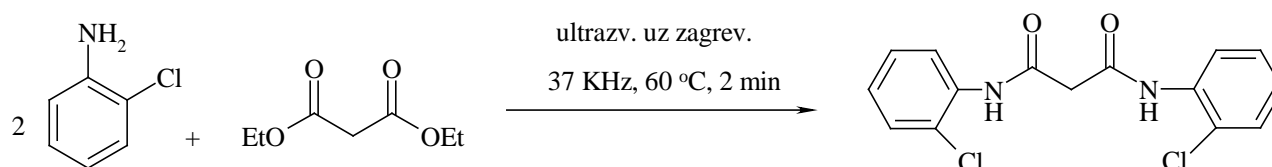
Slika 2.19. Struktura malonamidnog kompleksa Šifove baze

Organska jedinjenja koja sadrže reaktivnu metilen grupu jesu izuzetno kvalitetni prekursori u sintetičkoj organskoj hemiji. Ovakve supstance nalaze se u sastavu jedinjenja koja pokazuju antituberkuloznu, antivirusnu, antidijabetičku, antifertilitičku, antibakterijsku i antifungalnu aktivnost npr. kumarin, hidrazidi, hidrazoni, tiosemikarbazidi.¹³³ Takođe i malonamidi poseduju antituberkuloznu,¹⁵³⁻¹⁵⁵ antikonvulzivnu¹⁵⁶ i fungicidnu aktivnost.¹⁵⁷ Deluju kao antagonisti,¹⁵⁸ inhibitori HIV-1 integracije,¹⁵⁹ modulatori hemokin aktivnosti.¹⁶⁰ Vrlo su reaktivni i zato su važni prekursori u dobijanju raznih organskih jedinjenja: malonske kiseline, malonamata i malonamidnih derivata nekih heterocikličnih jedinjenja.^{161,162}

Derivati *N,N'*-bisarilmalonamida su korišćeni u eksperimentalnom delu ove doktorske disertacije kao prekursori hinolona od kojih su kasnije sintetisane hinolonske azo boje.

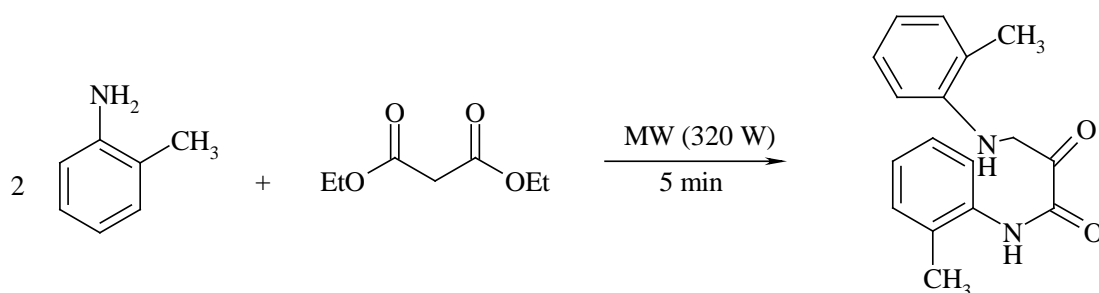
2.6.2. Sinteza malonamida

Sinteza malonamida detaljno je objašnjena u ranijem poglavlju 2.2.1. „Postupci dobijanja 2-hinolona“. Sinteza *N,N'*-bisarilmalonamida može se odvijati na više različitih načina: konvencionalnom metodom odnosno konvencionalnim načinom zagrevanja (uz refluks, na temperaturi 230-240 °C, u trajanju od nekoliko sati), zatim metodom koja koristi mikrotalasni način zagrevanja (snaga 320 W, u trajanju od par minuta). U novije vreme u literaturi je prikazan ultrazvučni postupak, a uslovi su 37 KHz, 60 °C, 2 minuta²⁹ (Shema 2.36).



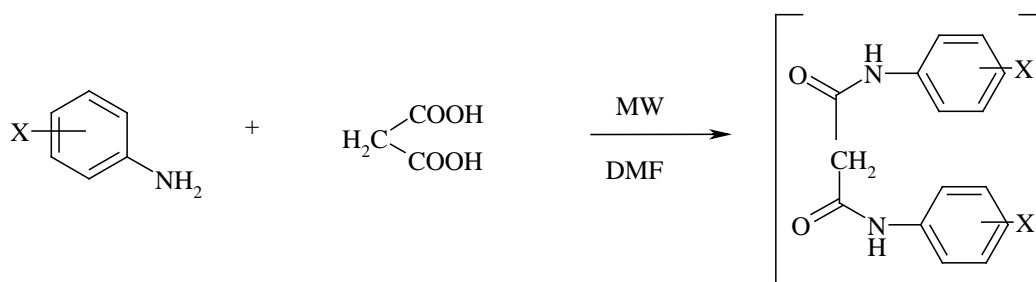
Shema 2.36. Dobijanja *N,N'*-bisarilmalonamida ultrazvučnim postupkom uz zagrevanje

Rufhahi i saradnici²⁸ su sintetisali jedinjenje *N,N'*-di-(2-metilfenil)malonamid polazeći od 2-metil-anilina i dietil-malonata mikrotalasnim zagrevanjem na 320 W u toku 5 min (Shema 2.37). Pregledom literature, uočeno je da je najveći prinos proizvoda tj. malonamida ostvaren upotrebom polaznih reaktiva anilina i estra malonske kiseline u molском odnosu od 2:1. Rufhahi i saradnici su na sličan način dobili i druge derivate malon amida.²⁹⁻³¹



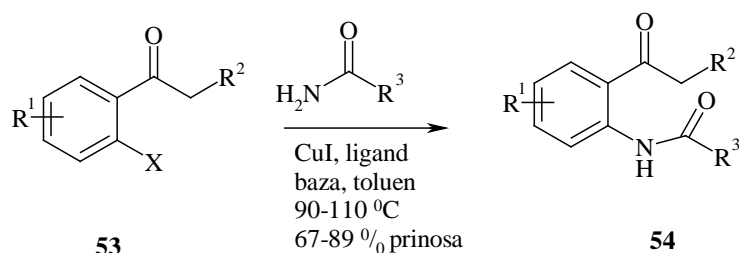
Shema 2.37. Sinteza jedinjenje *N,N'*-di-(2-metilfenil)malonamida

Rad Aria i saradnika⁷⁵ obuhvata sintezu malonamida (Shema 2.38) kondenzacijom fluoroanilina ($X = F, CF_3$) sa malonskom kiselinom uz korišćenje mikrotalasne pećnice za domaćinstvo. Jedinjenja su dobijena u odličnom prinosu (85-94%) za 3-5 minuta uz nekoliko kapi DMF-a, koji ubrzava kretanje reagenasa i ima ulogu homogenizatora, a time olakšava dostizanje određene reakcione temperature, dok konvencionalna sinteza zahteva oštre uslove, duže vreme odvijanja reakcije uz korišćenje ekološki neprihvatljivih reagenasa i daje željeni proizvod u nižem prinosu.



Shema 2.38. Dobijanje fluoromalonamida

U sintezi koju su izveli Džons (Jones) i saradnici⁹² reakcijom o-halofenona (**53**) i CuI, diamin liganda i baze kao katalizatora nastaje *N*-(2-ketoaril)amid (**54**). Prinosi aril-, heteroaril- i vinil-amida dobijeni ovim putem su zadovoljavajući (Shema 2.39).



Shema 2.39. Dobijanje N-(2-ketoaril)amida

Pri navedenim reakcionim uslovima dobijeni su amidi 2-bromofenona i 2-jodfenona. Svojom voluminoznošću i položajem supstrat utiče na reakciju kuplovanja 2-halofenona kao elektron-akceptorska^{103,163} ili elektron-donorska grupa.^{164,165} Kao i kod 2-halopropiofenona, amidi se mogu dobiti od ketona supstisuanih voluminoznijim grupama od metil-grupe. I aril- i alkil-vinilamidi mogu biti kuplovani.^{166,101} Ciklični sekundarni amidi su reaktivni pri ovim uslovima dok aciklični sekundarni amidi ne reaguju. U slučaju niske reaktivnosti kao npr. kod pikolinamida, 2-hlorobenzamida i krotonamida kao nukleofila potrebno je korišćenje 2-jodfenona u višku. Ipak, i pored korišćenog viška 2-jodfenona, prinosi dobijenog jedinjenja su i dalje niski.

2.7. Uticaj rastvarača na UV-Vis apsorpcione spektre/ LSER

Jedna od savremenih metoda karakterizacije organskih jedinjenja je UV-Vis spektrofotometrija. Spektri omogućavaju uvid u strukturu i međuzavisnost frekvence ili intenziteta apsorpcionih traka sa konstantama Tafta i Hameta. Molekul povećava svoju energiju na račun apsorpcije elektromagnetnog zračenja, dolazi do povećanja vibracije ili rotacije ili prelaska elektrona u više energetska stanje (eksitacija). Jednačina koja to opisuje je (2.1):

$$\Delta E = h \nu \quad (2.1)$$

gde je ΔE povećanje energije u ergima; h Planck-ova konstanta; $6,4 \times 10^{-27}$ erg/sec; ν frekvencija u Hz.

Međusoban odnos frekvencije i talasne dužine dat je jednačinom (2.2):

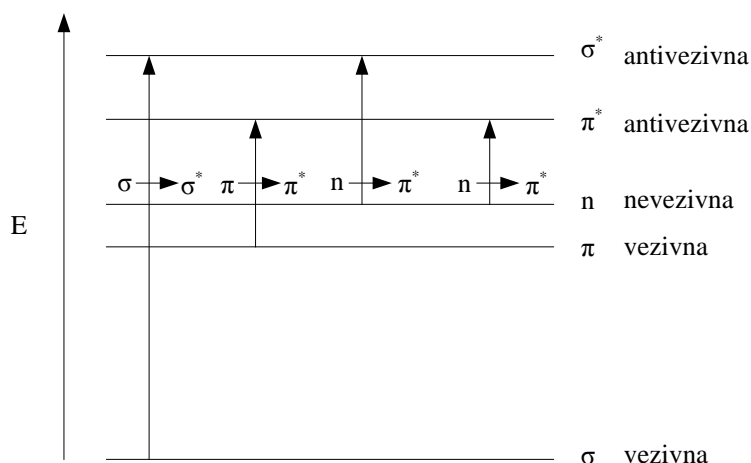
$$\nu = \frac{c}{\lambda} \quad (2.2)$$

Ako u jednačini (2.1) veličinu ν zamenimo sa (2.2) dobijamo novu jednačinu (2.3):

$$\Delta E = h \frac{c}{\lambda} \quad (2.3)$$

gde je c brzina svetlosti; λ talasna dužina. Iz jednačine se može zaključiti da je razlika energije osnovnog i pobuđenog stanja obrnuto proporcionalna talasnoj dužini koja se apsorbuje.

Uticao rastvarača na UV-Vis spektre je rezultat određenih elektronskih prelaza, što zavisi prvenstveno od same hromofore i prirode prelaza. Mogući prelazi elektrona prikazani su na Slici 2.20.



Slika 2.20. Mogući prelazi elektrona

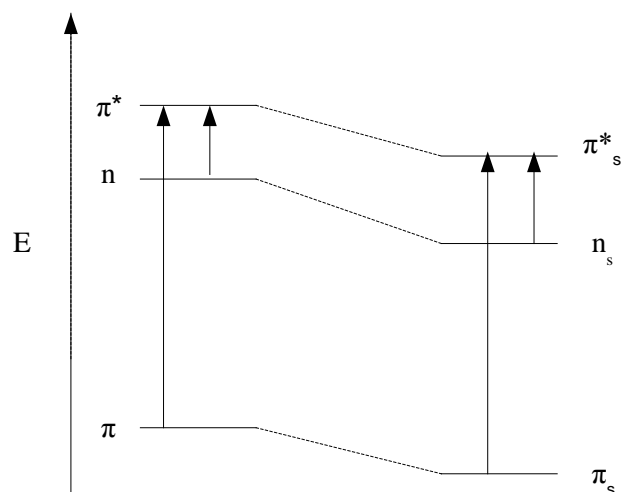
- $n \rightarrow \pi^*$ elektron iz slobodnog elektronskog para prelazi u manje stabilnu antivezujuću π^* orbitalu;
- $\pi \rightarrow \pi^*$ elektron prelazi iz stabilne π orbitale u nestabilnu π^* orbitalu;
- $\sigma \rightarrow \sigma^*$ vezujući σ elektroni prelaze u manje stabilnu antivezujuću σ^* orbitalu.

Rastvarači različito utiču na elektronske prelaze $\pi \rightarrow \pi^*$ i $n \rightarrow \pi^*$ u apsorpcionim spektrima.²⁹ Zbog veće polarnosti antivezivna π^* orbitala biće više stabilizovana solvatacijom u polarnom rastvaraču nego vezivna π orbitala. Uticaj solvatacije na relativne energije elektronskih prelaza α, β -nezasićenih jedinjenja prikazan je na Slici 2.21.

U polarnim rastvaračima stabilizacija opada redosledom: $n > \pi^* > \pi$.

Posledica ovakve stabilizacije energetske nivoa je:

- smanjenje energije $\pi \rightarrow \pi^*$ prelaza $E_{\pi \rightarrow \pi^*} > E_{\pi_S \rightarrow \pi_S^*}$
- povećanje energije $n \rightarrow \pi^*$ prelaza: $E_{n \rightarrow \pi^*} < E_{n_S \rightarrow \pi_S^*}$



Slika 2.21. Uticaj solvatacije na relativne energije elektronskih prelaza α,β -nezasićenih jedinjenja

Sa porastom polarnosti samog rastvarača raste i njegova sposobnost da stabilizuje dipolarnu strukturu molekula sa većim dipolnim momentom, bilo da se molekul nalazi u osnovnom ili eksitovanom stanju. Tačnije, ako molekul ima veći dipol u osnovnom stanju nego u eksitovanom ($\mu_a > \mu_e$) tada će polarni rastvarač lakše i bolje stabilizovati dipolarnu strukturu molekula u osnovnom stanju i pojaviće se hipsokromni efekat praćen pomerajem apsorpcionih maksimuma prema kraćim talasnim dužinama. Batohromni efekat se pojavljuje u slučaju kada molekul ima manji dipol u osnovnom stanju nego u eksitovanom ($\mu_a < \mu_e$) - pomeraj apsorpcionih maksimuma je prema većim talasnim dužinama. Polarnost rastvarača utiče na položaj, intenzitet i oblik apsorpcionih traka jedinjenja koje se nalazi u njemu ako se na njega deluje elektromagnetnim zračenjem. Uticaj rastvarača na UV-Vis apsorpcione spektre naziva se solvatohromizam.^{163,164} Promene koje nastaju prikazane su tabelarno (Tabela 2.4).

Tabela 2.4. Priroda pomeraja i položaj apsorpcionih traka u UV-Vis spektru

Priroda pomeraja	Položaj apsorpcionih traka	λ, ν	dipol, μ^1
Batohromni efekat /crveno pomeranje	Pomeraj apsorpcionih maksimuma prema većim talasnim dužinama	$\Delta\nu > 0$ λ - raste	$\mu_a < \mu_e$
Hipsokromni efekat /plavo pomeranje	Pomeraj apsorpcionih maksimuma prema kraćim talasnim dužinama	$\Delta\nu < 0$ λ -opada	$\mu_a > \mu_e$

¹ μ_a - je vrednost dipola molekula u osnovnom stanju
 μ_e - je vrednost dipola molekula u eksitovanom stanju

Na osnovu pomeraja apsorpcionih traka u različitim rastvaračima može se uvideti koji je elektronski prelaz dominantan. Dobijene informacije iz spektra mogu poslužiti da se bolje odredi polarnost rastvarača nakon što se odrede parametri rastvarača ili da se odredi mehanizam reakcije tj. mogu da se definišu postojeća prelazna stanja, postojanje intermedijera.

Uticao rastvarača se može sagledati i kroz nespecifične i specifične interakcije između rastvorene supstance i rastvarača. Pod nespecifične interakcije spadaju elektrostatičke interakcije tipa: jon-jon, dipol-dipol, jon-dipol i polarizacione interakcije tipa: jon-indukovani dipol, dipol-indukovani dipol, disperzne sile. Specifične interakcije obuhvataju interakcije tipa vodoničnih veza gde imamo prisustvo donora ili akceptora elektronskog para. Navedene interakcije dovede do promena u elektronskom rasporedu molekula. Kada je rastvarač ujedno i donor vodonične veze, pozitivno polarizovani atom vodonika rastvarača stupa u reakciju sa slobodnim elektronskim parom baznog atoma rastvorene supstance i na taj način smanjuje energiju, ili osnovnog ili pobuđenog stanja. Prilikom eksitacije, ako se elektronska gustina kreće od baznog atoma nasuprot formiranju vodonične veze, rezultat je hipsokromno pomeranje. Pomeranje je veće, ako je veća sposobnost rastvarača da formira vodonične veze. Obrnuto, ukoliko se elektronska gustina kreće ka baznom atomu prilikom ekscitacije pojavljuje se batohromno pomeranje.¹⁶⁸

2.7.1. Empirijski parametri polarnosti rastvarača

Dugo se smatralo se da je polarnost rastvarača njegovo glavno svojstvo kojim utiče na hemijsku reakciju što se dugo izražavalo preko fizičkih parametara, dielektrične konstante ili dipolnog momenta. Međutim, sposobnost solvatacije prisutnih molekula i jona rastvorka ne zavisi samo od polarnosti rastvarača, već i od svih intermolekularnih interakcija. Jedan makroskopski fizički parametar nije mogao da obuhvati sve te interakcije. Nemogućnost da se polarnost rastvarača izrazi pomoću neke fizičke konstante dovela je do potrebe za korišćenjem empirijskih skala rastvarača baziranih na dobro poznatim referentnim reakcijama osetljivim na rastvarače.

Primenom jednoparametarskih empirijskih skala rastvarača, pretpostavljeno je da su interakcije rastvarača sa bojom-indikatorom iste kao kod posmatranog jedinjenja. Međutim u većini slučajeva, situacija je znatno kompleksnija. Da bi se prevazišao ovaj problem, uvedene su višeparametarske korelacione jednačine kod kojih se svaki parametar odnosi na određenu interakciju u ukupnoj solvataciji molekula.^{167,169,170}

2.7.1.1. Kamlet-Taftova skala polarnosti

Kamlet i Taft su 1976. godine razvili prvu višeparametarsku korelacionu jednačinu zasnovanu na linearnoj korelaciji solvatohromnih energija (LSER) u kojoj su uspešno razdvojene nespecifične interakcije (elektrostatički efekti-dipolarnost/polarizabilnost) i specifične interakcije (vodonične veze).¹⁷¹ Primenjena na UV-Vis apsorpcione frekvence (2.4):

$$\nu_{\max} = \nu_0 + a\alpha + b\beta + s\pi^* \quad (2.4)$$

Parametar π^* predstavlja polarnost/polarizabilnost i odgovara pomerajima apsorpcionih frekvenci $\pi \rightarrow \pi^*$ prelaza nekoliko referentnih jedinjenja.¹⁷² Vrednosti π^* parametra su normalizovane tako da je π^* za cikloheksan 0, a za DMSO 1. Skala polarnosti π^* je napravljena tako da predstavlja nespecifične interakcije između rastvorene supstance i rastvarača u odsustvu vodoničnih veza. Pri određivanju ove skale kao standardna jedinjenja korišćeni su nitroanilini. Parametar α predstavlja sposobnost rastvarača da bude donor protona u vodoničnoj vezi (HBD svojstvo), odnosno, uopšteno, kiselost.¹⁷³ Njegove vrednosti se kreću od 0 kod nepolarnih aprotičnih rastvarača (heksan) do 1 za metanol. Parametar β opisuje sposobnost rastvarača da bude akceptor protona u vodoničnoj vezi (HBA svojstvo), odnosno, uopšteno baznost.¹⁷⁴ Vrednosti se kreću od 0 (nepolarni aprotični rastvarači) do 1 kod triamid-heksametilfosforne kiseline. Korelacioni koeficijenti a , b i s odražavaju individualne doprinose solvatohromnih efekata na UV-Vis apsorpcione frekvence. Vrednost ν_0 predstavlja apsorpcionu frekvencu rastvorene supstance u referentnom sistemu. Vrednost ν_{\max} predstavlja apsorpcionu frekvencu jedinjenja u određenom rastvaraču.

Iako Kamlet-Taftov pristup ima značajan uspeh u kvalitativnoj proceni efekata rastvarača na apsorpcione spektre, postoji nekoliko nedostataka ove metode. Prvi nedostatak je to što su dipolarnost i polarizabilnost predstavljene jednim, π^* parametrom, zbog čega ovaj pristup ima ograničenu primenu u proučavanju solvatohromnih svojstava nepolarnih supstanci. Korekcionni parametar polarizabilnosti $d\delta$ uveden je kako bi se ovaj nedostatak prevazišao, i razlikuje alifatične ($\delta = 0$), halogenovene ($\delta = 0,5$) i aromatične ($\delta = 1$) rastvarače.¹⁷⁴ Međutim, uvođenje ovog parametra nije dalo zadovoljavajuće rezultate pošto omogućava razlikovanje efekata polarizabilnosti dva srodna rastvarača, npr. aromatičnih i halogenovanih ugljovodonika. Drugi nedostatak Kamlet-Taftovih parametara je što njihove vrednosti nisu dobijene na osnovu definisanog referentnog sistema, već usrednjavanjem rezultata merenja različitih referentnih jedinjenja.^{175,176}

2.7.1.2. Katalan skala polarnosti

U novije vreme, Katalan i saradnici su uveli tri alternativne skale polarnosti: *SA*, *SB* i *SPP*, koje formalno odgovaraju Kamlet-Taftovim parametrima α , β i π^* .¹⁷⁷ Osnovna prednost Katalanovog koncepta jeste određivanje svakog solvatohromnog parametra rastvarača zasnovano na dobro definisanim hromofornim solvatohromnim jedinjenjima. 2004. godine Katalan i Hopf (Hopf) su pokazali da je jedinjenje (3,20-di-*terc*-butil-2,2,21,21-tetrametil-5,7,9,11,13,15,17,19-dokozanonaen) osetljivo, isključivo na polarizabilnost medijuma, a neosetljivo na kiselost, baznost i polarnost rastvarača i koristeći ga kao standard, razvili su empirijsku skalu polarizabilnosti (*SP*).¹⁷⁸ Međutim, ukazano je da *SPP* i *SP* skale nisu međusobno nezavisne i za kvantitativno opisivanje solvatohromnih efekata može se koristiti samo jedan od ova dva parametra. Zbog toga je uvedena dopunska skala polarnosti, *SdP*, koja opisuje dipolarnost rastvarača. Skala *SdP* je dobijena korišćenjem ttbP9 i 2-*N,N'*-dimetilamino-nitrofluoren kao standardnih jedinjenja i njihovim međusobnim upoređivanjem.¹⁷⁹ Na ovaj način razvijena je višeparametarska jednačina zasnovana na dve specifične (*SA* i *SB*) i dve nezavisne nespecifične skale polarnosti (*SP* i *SdP*) (2.5):

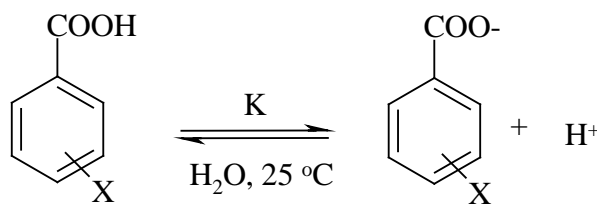
$$v_{\max} = v_0 + bSA + cSB + dSP + eSdP \quad (2.5)$$

Koeficijenti *b*, *c*, *d* i *e* predstavljaju regresione koeficijente koji opisuju osetljivost apsorpcionih frekvenci na različite tipove interakcija između molekula rastvorene supstance i rastvarača. Ova jednačina predstavlja prvu uspešnu jednačinu u kojoj su specifične interakcije odvojene na dva nezavisna parametra: dipolarnost i polarizabilnost.

2.8. Linearna zavisnost slobodne energije / LFER

Linearna zavisnost slobodne energije (eng. *Linear free energy relationship*) objašnjava povezanost molekulske strukture sa reaktivnošću i može se sagledati kao uticaj same strukture na raspodelu elektronske gustine u molekulu u osnovnom i prelaznom stanju. Raspodela elektronske gustine u molekulu može biti posledica polarnog (induktivni efekat, induktometrijski efekat i efekat polja), rezonacionog i sternog efekta. Supstituenti mogu elektronski uticati na brzinu i tok reakcije, tj. na položaj ravnoteže kod povratnih reakcija što je često presudno kod određivanja kvantitativnog odnosa između strukture i reaktivnosti molekula. Jedan od mnogih naučnika koji se bavio elektronskim uticajem supstituenata bio je Hamet koji je 1937. godine uticaj supstituenata u *meta*- i *para*-položaju benzenovog jezgra na

reakcioni centar objasnio na modelu disocijacije benzoeve kiseline u vodi na 25 °C (Shema 2.40).¹⁸⁰



Shema 2.40. Disocijacije benzoeve kiseline u vodi na 25 °C

Elektronski efekat supstituenata kvantitativno se može izraziti razlikom pK_a vrednosti nesupstituisane i supstituisane benzoeve kiseline što predstavlja vrednost konstante supstituenta, σ_x prikazano jednačinom (2.6):

$$\sigma_x = \log K - \log K_0 = -pK_a + (pK_a)_0 = \log \frac{K}{K_0} \quad (2.6)$$

gde je K konstanta ravnoteže supstituisane benzoeve kiseline, a K_0 konstanta ravnoteže nesupstituisane kiseline. Kvantitativna mera elektronskog efekat supstituenta posmatra se u odnosu na vodonik i to u *meta*- ili *para*-položaju benzenovog jezgra i ne zavisi od prirode reakcije. Označava se parametrima σ_m i σ_p . Supstituenti akceptori elektrona npr. $-\text{NO}_2$ grupa, povećavaju vrednost konstante ravnoteže K i stabilišu karboksilatni-anjon, a σ konstanta ima pozitivnu vrednost (Tabela 2.5).

Tabela 2.5. Vrednosti pK_a nekih benzoevih kiselina (H_2O , 25 °C)

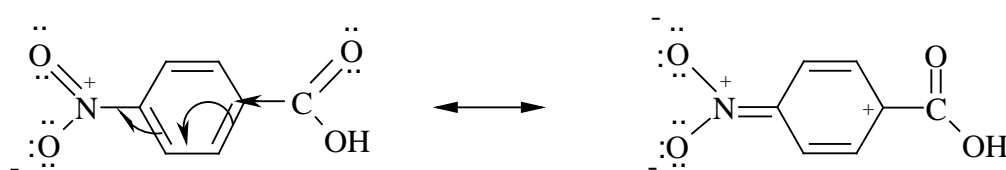
Supstituent	$pK_a(\textit{meta})$	$pK_a(\textit{para})$	σ_m	σ_p
H	4,21	4,21	0	0
NO_2	3,50	3,43	0,71	0,78
CH_3	4,28	4,38	-0,07	-0,17

Elektron-donorska grupa npr. $-\text{CH}_3$ grupa, smanjuje vrednost konstante ravnoteže K , a σ vrednost je negativna. Supstituenti mogu uticati i na brzinu hemijske reakcije k , npr. alkalne hidrolize etil-estara benzoeve kiseline. U ovom slučaju Hametova jednačina predstavlja linearnu zavisnost slobodnih energija u sledećem obliku (2.7):

$$\log \frac{k}{k_0} = \rho\sigma \quad (2.7)$$

gde je k konstanta brzine reakcije funkcionalne grupe u bočnom nizu *meta*- ili *para*-supstituisanih derivata benzena, k_0 konstanta brzine nesupstituisanog jedinjenja iste reakcije, ρ reakciona konstanta i mera osetljivosti reakcije ili ravnoteže na elektronske efekte supstituenata ako se uporedi sa osetljivošću reakcije disocijacije benzoeve kiseline u vodi na 25 °C ($\rho = 1$). Velike vrednosti reakcione konstante pokazuju da je uticaj supstituenata veliki, odnosno da je velika promena naelektrisanja na centralnom atomu funkcionalne grupe. Ako je u prelaznom stanju došlo do povećanja negativnog naelektrisanja na atomu funkcionalne grupe, ρ će biti veće od nule, reakciju će ubrzati elektron-akceptorski supstituenti, a usporiti elektron-donorski supstituenti. Ako u prelaznom stanju nastane pozitivno naelektrisanje, reakciona konstanta će imati negativnu vrednost a reakciju će ubrzati elektron-donorski supstituenti, a usporiti elektron-akceptorski supstituenti.¹⁸¹

Hametova jednačina nekad ne može dati dobre rezultate što je najčešće slučaj onda kada postoji dodatna rezonantna interakcija koju ostvaruje supstituenat sa reakcionim centrom i tada se pristupa uvođenju nukleofilne (σ^-) i elektrofilne (σ^+) konstante supstituenata koja će zameniti do tada korišćenu konstantu supstituenta σ .¹⁸² Na primeru *p*-nitrobenzoeve kiseline može se sagledati dodatni rezonancioni uticaj nitro grupe kao jakog elektron-akceptorskog supstituenta sa reakcionim centrom. Rezonancioni efekat *p*-nitro grupe se prenosi na ugljenikov atom na kojem se nalazi karboksilna grupa, a zatim induktivno deluje na karboksilni ugljenikov atom (Shema 2.41).



Shema 2.41. Rezonancioni efekat *p*-nitro grupe

Nukleofilne konstante (σ^-) koriste se u slučajevima interakcije funkcionalne grupe koja daje elektrone i supstituenta akceptora elektrona. Obrnuto, interakcije u kojima supstituenti rezonanciono odaju elektrone i mogu direktno da konjuguju sa reakcionim centrom koji prima elektrone (bilo na samom jezgru, bilo na bočnom nizu) mogu se opisati elektrofilnim konstantama supstituenata (σ^+).¹⁸³ Razlika između konstanti σ i σ^+ su velike kada je u *para*-položaju grupa sa +R efektom ($-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OCH}_3$) koja lako stupa u rezonancionu interakciju sa elektron-deficitarnim centrom. Razlika između konstanti σ i σ^+ su

neznatne ili jednake nuli ako je grupa u *para*-položaju sa $-R$ efektom, tj. ako privlači elektrone, jer u tom slučaju nije moguća interakcija kao u prethodnom slučaju. Hametovi parametri supstituenata korišćeni u ovom radu (kod azo boja) (Tabela 2.6).

Tabela 2.6. Vrednosti Hametovih parametara supstituenata^{180,181}

r.b.	Supstituent	σ_p^+
1	N(CH ₃) ₂	-1,7
2	OH	-0,92
3	OCH ₃	-0,78
4	CH ₃	-0,31
5	H	0
6	F	-0,07
7	Cl	0,11
8	Br	0,15
9	COCH ₃	0,5
10	COOH	0,42
11	CN	0,66
12	NO ₂	0,79

Korišćenje σ^+ i σ^- konstanti supstituenata omogućava širu primenu Hametove jednačine i može ukazivati na prirodu prelaznog stanja pojedinih reakcija, ujedno korišćenja σ^+ i σ^- vrednosti ukazuje na proširenu delokalizaciju elektrona. Daleko važnija primena Hametove jednačine od one za izračunavanje nepoznatih konstanti ravnoteže i konstanti brzine hemijske reakcije jeste u proučavanju prirode prelaznih stanja, odnosno mehanizama hemijskih reakcija. Hametova jednačina se može koristiti za korelisanje različitih fizičkih svojstava, među kojima spektroskopski podaci predstavljaju najznačajniju i najdostupniju grupu. Mogu se korelisati FT-IR, UV-Vis i NMR podaci.^{183,187} Hametova jednačina primenjena na apsorpcione frekvence (2.8):

$$v_{max} = v_0 + \rho \cdot \sigma \quad (2.8)$$

gde je ρ konstanta proporcionalnosti koja reflektuje osetljivost, ν_{max} na elektronske efekte supstituenata, ν_0 predstavlja frekvencu nesupstituisanog člana serije, a σ odgovarajuću konstantu supstituenta.

U ^1H i ^{13}C NMR spektroskopiji prilikom korelisanja efekata supstituenata kod aromatičnih i heteroaromatičnih jedinjenja, koriste se jednoparametarske jednačine (engl. *mono substituent parameter equation*, MSP) i dvoparametarske jednačine (engl. *dual substituent parameter equation*, DSP), prilagođene korelaciji hemijskih pomeraja.¹⁸³

Kao jednoparametarska jednačina koristi se jednostavna Hametova jednačina¹⁸⁰ (2.9):

$$SCS(N) = \rho\sigma + h \quad (2.9)$$

gde je: $SCS(N)$ - korelisani hemijski pomeraj, a h odsečak. SCS (eng. *substituent chemical shift*) je hemijsko pomeranje posmatranog atoma ugljenika izazvano prisutnim supstituentom, i to je zapravo relativna vrednost hemijskog pomeranja određenog atoma u odnosu na nesupstituisano jedinjenje.

Taft (Taft) i Luis (Lewis) su predložili dvoparametarsku jednačinu tj. proširenu Hametovu jednačinu koja omogućava odvojeno posmatranje induktivnog i rezonacionog elektronskog efekta¹⁸⁵ (2.10):

$$SCS(N) = \rho_I\sigma_I + \rho_R\sigma_R + h \quad (2.10)$$

gde je $SCS(N)$ - korelisani hemijski pomeraj, σ_I induktivna konstanta, σ_R rezonaciona konstanta, ρ_I i ρ_R predstavljaju relativne udele induktivnog, odnosno rezonacionog efekta i h je odsečak.

Svain-Luptonova jednačina^{186,187} je dvoparametarska jednačina koja odvojeno razmatra efekat polja i rezonacioni efekat (2.11):

$$SCS(N) = fF + rR + h \quad (2.11)$$

gde je $SCS(N)$ - korelisani hemijski pomeraj, F konstanta polja, R rezonaciona konstanta, f i r predstavljaju relativne udele efekta polja, odnosno rezonacionog efekta i h je odsečak. Parametri supstituenata korišćenih u proširenoj Hametovoj i Svain-Luptonovoj jednačini dati su tabelarno (Tabela 2.7).

Tabela 2.7. Vrednosti parametara supstituenata korišćenih u proširenoj Hametovoj i Svain-Luptonovoj jednačini

Supstituent	σ_R	σ_I	R	F
OH	-0,62	0,29	-0,7	0,33
OMe	-0,58	0,27	-0,56	0,29
Me	-0,16	-0,04	-0,18	0,01
H	0	0	0	0,03
Cl	-0,25	0,47	-0,19	0,42
Br	-0,25	0,5	-0,3	0,45
COCH ₃	0,2	0,29	0,17	0,33
COOH	0,11	0,39	0,11	0,34
CN	0,08	0,53	0,15	0,51
NO ₂	0,1	0,76	0,13	0,65

3. EKSPERIMENTALNI DEO

3.1. Materijali

Hemikalije korišćene u sintezi:

- AlCl_3 , >99,9 %, Sigma-Aldrich
- NaCl , >99,9 %, Sigma-Aldrich
- HCl , p.a. Merck
- NaOH , >99,9 %, Sigma-Aldrich
- detil-malonat, >99,9 %, Sigma-Aldrich
- 2,4-dihidroksihinolon, >97%, Acros Organics
- NaNO_2 , >98%, Acros Organics
- destilovana voda, TMF
- *p*-anizidin, >98%, Fluka
- 4-nitroanilin, >98%, Fluka
- 4-hloranilin, >97%, Fluka
- anilin, >98%, Fluka
- 4-fluoranilin, >97%, Fluka
- *p*-aminofenol, >97%, Fluka
- 4-aminoacetofenon, >97%, Fluka
- *p*-toluidin, >99%, Fluka
- 4-aminobenzoeva kiselina, >99%, Fluka
- 4-bromanilin, >98%, Fluka
- 4-aminobenzonitril, >97%, Fluka
- 4-*N,N'*-dimetilanilin, >97%, Fluka

Rastvarači korišćeni za snimanje UV-Vis spektara:

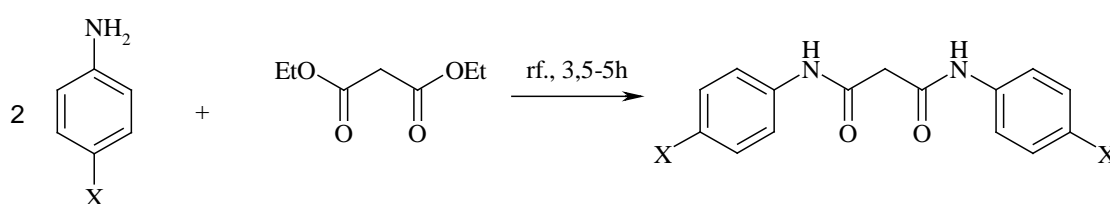
- etanol, >99,8 %, Zorka Pharma
- metanol, >99,99 %, Acros
- etil-acetat, >99,98 %, Acros
- hloroform, >99,5 %, Fluka
- 1-propanol, >99,0 %, Fluka
- 2-propanol, >99,0 %, Fluka
- *N,N*-dimetilformamid, >99,9%, Riedel-de Haën
- metil-acetat, >99,0%, Riedel-de Haën
- tetrahidrofuran, >99,9 %, Sigma-Aldrich
- 2-propanol, >99,5 %, Sigma-Aldrich
- acetonitril, > 99,99 %, J.T. Baker
- 1-butanol, >99,5 %, Fluka
- *terc*-butil-alkohol, >99,5 %, Centrohem
- izobutil-alkohol, >99,5, Sigma-Aldrich
- etilen-glikol, >99,0%, Sigma-Aldrich
- 1,4-dioksan, >98,0%, Fluka
- dimetil-sulfoksid, >97 %, Merck
- aceton, >99,96 %, Acros
- diizopropil-etar, \geq 98 %, Fluka
- dihlormetan, >97 %, Fluka

3.2. Sinteza *N,N'*-bisarilmalonamida

Eksperimentalni deo doktorskog rada započet je sintezom prvog u nizu prekursora azo boja, *N,N'*-bisarilmalonamida. Urađena je serija od deset različito supstituisanih *N,N'*-bisarilmalonamida (Tabela 3.1) polazeći od odgovarajuće supstituisanih anilina i etil-estra malonske kiseline po predloženoj proceduri Venerstroma (Vennerstrom) i Holmsa (Holmes)-a¹⁸⁸ za aminolizu metil-/etil-malonata (Shema 3.1).

Tabela 3.1. Serija od deset različitih *N,N'*-bisarilmalonamida

r.b.	Naziv	X
1	<i>N,N'</i> -bis(4-hidroksifenil)malonamid	OH
2	<i>N,N'</i> -bis(4-metoksifenil)malonamid	CH ₃ O
3	<i>N,N'</i> -bis(4-metilfenil)malonamid	CH ₃
4	<i>N,N'</i> -bisfenilmalonamid	H
5	<i>N,N'</i> -bis(4-hlorfenil)malonamid	Cl
6	<i>N,N'</i> -bis(4-bromfenil)malonamid	Br
7	<i>N,N'</i> -bis(4-karboksifenil)malonamid	COOH
8	<i>N,N'</i> -bis(4-acetilfenil)malonamid	CH ₃ CO
9	<i>N,N'</i> -bis(4-cijanofenil)malonamid	CN
10	<i>N,N'</i> -bis(4-nitrofenil)malonamid	NO ₂



Shema 3.1. Dobijanje *N,N'*-bisfenilmalonamida

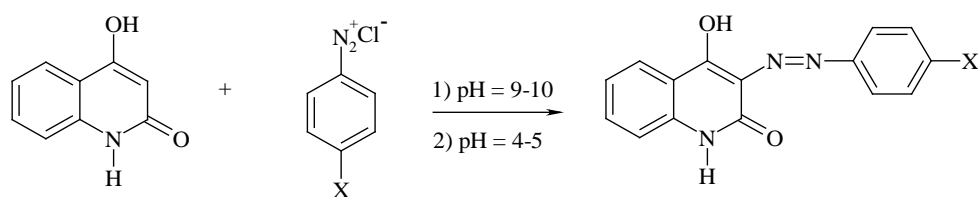
Postupak dobijanja: Odgovarajuća smeša dietil-malonata (25 mmol) i anilina (50 mmol) zagreva se uz reflux na temperaturi od 160-170 °C u toku šest sati. Dobijen talog *N,N'*-bisfenilmalonamida u obliku igličastih kristala ispran je dietil-etrom i zatim prekrystalisan iz etanola.

3.3. Sinteza arilazo hinolonskih boja

Za dobijanje azo boja u ovom radu korišćen je postupak naveden u literaturi.³⁰ Sintetisano je dvanaest arilazo hinolonskih boja (Tabela 3.2). Sinteza se odvija u dva stupnja, u prvom se vrši diazotovanje odgovarajućeg anilina, a zatim se dobijena diazonijum-so kupluje sa 4-hidroksi-2-hinolonom dajući arilazo hinolonsku boju (Shema 3.2).

Tabela 3.2. Serija od dvanaest sintetisanih
4-hidroksi-3-(4-supstituisanihfenilazo)-2-hinolona

r.b.	X	Naziv jedinjenja
11	N(CH ₃) ₂	4-hidroksi-3-(4- <i>N,N'</i> -dimetilaminofenilazo)-2-hinolon
12	OH	4-hidroksi-3-(4-hidroksifenilazo)-2-hinolon
13	OCH ₃	4-hidroksi-3-(4-metoksifenilazo)-2-hinolon
14	CH ₃	4-hidroksi-3-(4-metilfenilazo)-2-hinolon
15	H	4-hidroksi-3-(4-fenilazo)-2-hinolon
16	F	4-hidroksi-3-(4-fluorfenilazo)-2-hinolon
17	Cl	4-hidroksi-3-(4-hlorfenilazo)-2-hinolon
18	Br	4-hidroksi-3-(4-bromfenilazo)-2-hinolon
19	COCH ₃	4-hidroksi-3-(4-acetilfenilazo)-2-hinolon
20	COOH	4-hidroksi-3-(4-karboksifenilazo)-2-hinolon
21	CN	4-hidroksi-3-(4-cijanofenilazo)-2-hinolon
22	NO ₂	4-hidroksi-3-(4-nitrofenilazo)-2-hinolon



Shema 3.2. Sinteza arilazo hinolonskih boja

Postupak dobijanja: U suspenziju supstituisanog anilina (5,0 mmol) u vodi (10 mL) doda se postepeno (24 mmol, 2 mL) hlorovodonične kiseline do postizanja homogene strukture. Temperatura reakcione smese se zatim podesi na 0–5 °C u ledenom kupatilu (Shema 3.3). Pripremljeni rastvor natrijum-nitrita (5,2 mmol, 0,345 g) u vodi (3 mL) dodaje

se veoma polako u kapima (30 min) u rastvor anilina uz neprekidno mešanje, pri tom vodeći računa da temperatura ne pređe 5 °C. U drugom sudu odmeri se 4-hidroksi-2-hinolon (5,5 mmol, 0,895 g) i rastvori u rastvoru natrijum-hidroksida (20,0 mmol) u vodi (15 mL). Ovaj rastvor se takođe ohladi na 0–5 °C. Zatim se postepeno u kapima dodaje rastvor diazonijum-soli u rastvor hinolona uz neprekidno mešanje na ledenom kupatilu. Mešanje se vrši u toku 2 sata, a pH vrednost rastvor održava na 10–11 dodavanjem 2,5 % natrijum-hidroksida. Sud sa dobijenom hinolonskom azo bojom ostao je u frižideru preko noći. Na kraju je u sud dodat 10% rastvor hlorovodonične kiseline da bi se pH vrednost smeše podesila na 4 do 5. Dobijeni rastvor je filtriran, ispran hladnim etanolom i sušen. Sirovi proizvod je prekrystalisan iz različitih rastvarača (Tabela 3.3).

Tabela 3.3. Prekrystalizacija hinolonskih azo boja iz različitih rastvarača

r.b.	Naziv jedinjenja	Rastvarač
11	4-hidroksi-3-(4- <i>N,N</i> -dimetilaminofenilazo)-2-hinolon	DMF
12	4-hidroksi-3-(4-hidroksifenilazo)-2-hinolon	DMF/H ₂ O
13	4-hidroksi-3-(4-metoksifenilazo)-2-hinolon	etanol
14	4-hidroksi-3-(4-metilfenilazo)-2-hinolon	etanol
15	4-hidroksi-3-(4-fenilazo)-2-hinolon	etanol
16	4-hidroksi-3-(4-fluorfenilazo)-2-hinolon	DMF
17	4-hidroksi-3-(4-hlorfenilazo)-2-hinolon	DMF/H ₂ O
18	4-hidroksi-3-(4-bromfenilazo)-2-hinolon	DMF/H ₂ O
19	4-hidroksi-3-(4-acetilfenilazo)-2-hinolon	DMF
20	4-hidroksi-3-(4-karboksifenilazo)-2-hinolon	DMF/H ₂ O
21	4-hidroksi-3-(4-cijanofenilazo)-2-hinolon	DMF
22	4-hidroksi-3-(4-nitrofenilazo)-2-hinolon	DMF

3.4. Karakterizacija sintetisanih jedinjenja

FT-IR spektri su određeni uz pomoć Bomem FT-IR spektrofotometra, MB-Series 100 u obliku KBr tableta. ¹H NMR i ¹³C spektri dobijeni su uz pomoć Varian Gemini 2000 (200 MHz) na sobnoj temperaturi i u deuterisanom dimetil-sulfoksidu (DMSO-*d*₆). Hemijska pomeranja su određena u odnosu na tetrametilsilan (TMS), a izražena u ppm. Ultraljubičasti (UV) apsorpcioni spektri snimljen je na Shimadzu 1700 spektrofotometru u opsegu 200–400 nm. Apsorpcijski spektri su urađeni u spektroskopskim kvalitativnim rastvaračima

zadovoljavajuće čistoće pri koncentraciji uzorka od 1×10^{-6} mol dm⁻³. Tačke topljenja nisu korigovane i izražene su u stepenima celzijusa. Elementarna analiza je rađena klasičnom mikroanalitičkom metodom na Elemental Vario EL III mikroanalizeru.

3.5. Karakterizacija *N,N'*-bisarilmalonamida

N,N'-bis(4-hidroksifenil)malonamid (1)

Crna kristalna supstanca; t.t.: 230–232 °C; lit. t.t.: 232 °C¹⁸⁹; prinos 72%; anal.određeno C₁₅H₁₄N₂O₄: C, 62,93; H, 4,93; N, 9,78; nađeno: C, 62,80; H, 5,00; N, 9,70; FT-IR (KBr, v/cm⁻¹): 3284 (N–H), 1644 (C=O); ¹H NMR (200 MHz DMSO-*d*₆, δ/ppm): 3,36 (2H, s, COCH₂CO); 6,705 (4H, d, J = 10 Hz, Ph); 7,385 (4H, d, J = 10 Hz, Ph); 9,22 (2H, s, OH); 9,89 (2H, s, N–H); ¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 165,17 (C=O), 153,68, 130,94, 121,11, 115,35 (Ph), 45,73 (CH₂).

N,N'-bis(4-metoksifenil)malonamid (2)

Siva kristalna supstanca; t.t.: 235–237 °C; lit. t.t.: 233–234 °C¹⁹⁰; prinos 65%; anal.određeno C₁₇H₁₈N₂O₄: C, 64,96; H, 5,77; N, 8,91; nađeno: C, 65,05; H, 5,70; N, 8,83; FT-IR (KBr, v/cm⁻¹): 3268 (N–H), 1645 (C=O); ¹H NMR (200 MHz DMSO-*d*₆, δ/ppm): 3,41 (2H, s, COCH₂CO); 3,72 (6H, s, –OCH₃); 6,895 (4H, d, J = 10 Hz, Ph); 7,525 (4H, d, J = 10 Hz, Ph); 10,03 (2H, s, N–H); ¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 165,28 (C=O); 155,52, 132,40, 120,83, 114,10 (Ph); 55,34 (–OCH₃); 45,82 (CH₂).

N,N'-bis(4-metilfenil)malonamid (3)

Svetlo siva kristalna supstanca; t.t.: 248–250 °C, lit. t.t.: 251–253 °C¹⁹⁰; prinos 76%; anal.određeno C₁₇H₁₈N₂O₂: C, 72,32; H, 6,43; N, 9,92; nađeno: C, 71,99; H, 6,37; N, 9,98; FT-IR (KBr, v/cm⁻¹): 3268 (N–H), 1650 (C=O); ¹H NMR (200 MHz DMSO-*d*₆, δ/ppm): 2,25 (6H, s, –CH₃); 3,44 (2H, s, COCH₂CO); 7,115 (4H, d, J = 10 Hz, Ph); 7,495 (4H, d, J = 10 Hz, Ph); 10,08 (2H, s, N–H); ¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 165,50 (C=O); 136,73, 132,52, 129,39, 111,30 (Ph); 46,03 (CH₂); 20,64 (–CH₃).

N,N'-bisfenilmalonamid (4)

Bela kristalna supstanca; t.t.: 223–225 °C, lit. t.t.: 225–227 °C¹⁹⁰; prinos 69%, anal.određeno C₁₅H₁₄N₂O₂: C, 70,85; H, 5,55; N, 11,02; nađeno: C, 70,97; H, 5,39; N, 11,18; FT-IR (KBr, v/cm⁻¹): 3276 (N–H), 1668 (C=O); ¹H NMR (200 MHz DMSO-*d*₆, δ/ppm): 3,46 (2H, s, COCH₂CO); 7,08 (4H, d, J = 8 Hz, Ph); 7,62 (4H, d, J = 8 Hz, Ph); 10,18 (2H, s, N–H); ¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 165,70 (C=O), 139,22, 129,03, 123,77, 119,30 (Ph), 46,16 (CH₂).

N,N'-bis(4-hlorfenil)malonamid (**5**)

Krem kristalna supstanca; t.t.: 257–259 °C, lit. t.t.: 261 °C¹⁹¹; prinos 70%; anal.određeno C₁₅H₁₂Cl₂N₂O₂: C, 55,75; H, 3,74; N, 8,67; nađeno: C, 55,99; H, 3,84; N, 8,50; FT-IR (KBr, v/cm⁻¹): 3253 (N–H), 1667 (C=O); ¹H NMR (200 MHz DMSO-*d*₆, δ/ppm): 3,50 (2H, s, COCH₂CO); 7,38 (4H, d, J = 8 Hz, Ph); 7,65 (4H, d, J = 8 Hz, Ph); 10,34 (2H, s, N-H); ¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 165,70 (C=O), 138,11, 128,94, 127,21, 120,85 (Ph), 46,18 (CH₂).

N,N'-bis(4-bromfenil)malonamid (**6**)

Krem kristalna supstanca; t.t.: 264–266 °C; lit. t.t.: 266 °C¹⁹²; prinos 74%, anal.određeno C₁₅H₁₂Br₂N₂O₂: C, 43,72; H, 2,94; N, 6,80; nađeno: C, 43,40; H, 2,80; N, 6,93; FT-IR (KBr, v/cm⁻¹): 3256 (N–H), 1670 (C=O); ¹H NMR (200 MHz DMSO-*d*₆, δ/ppm): 3,49 (2H, s, COCH₂CO); 7,50 (4H, d, J = 10 Hz, Ph); 7,595 (4H, d, J = 10 Hz, Ph); 10,33 (2H, s, N-H); ¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 165,70 (C=O), 138,51, 131,83, 121,22, 115,21 (Ph), 46,20 (CH₂).

N,N'-bis(4-karboksifenil)malonamid (**7**)

Kristalna supstanca boje slonove kosti; t.t.: 260–262 °C, lit. t.t.: 262°C¹⁹³; prinos 55%, anal.određeno C₁₇H₁₄N₂O₆: C, 59,65; H, 4,12; N, 8,18; nađeno; C, 59,88; H, 4,25; N, 8,01; FT-IR (KBr, v/cm⁻¹): 3275 (N–H), 1670 (C=O); ¹H NMR (200 MHz DMSO-*d*₆, δ/ppm): 3,52 (2H, s, COCH₂CO); 7,75 (4H, d, J=8 Hz, Ph); 7,94 (4H, d, J=10 Hz, Ph); 10,53 (2H, s, N-H); 12,75 (2H, s, COOH); ¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 167,21 (COOH); 166,08 (C=O), 143,20, 130,76, 125,65, 118,68 (Ph), 46,49 (CH₂).

N,N'-bis(4-acetilfenil)malonamid (**8**)

Svetlo žuta kristalna supstanca; t.t.: 221–223 °C, lit. t.t.: /; prinos 79%, anal.određeno C₁₉H₁₈N₂O₄: C, 67,44; H, 5,36; N, 8,28; nađeno; C, 67,12; H, 5,23; N, 8,33; FT-IR (KBr, v/cm⁻¹): 3276 (N–H), 1668 (C=O); ¹H NMR (200 MHz DMSO-*d*₆, δ/ppm): 2,54 (6H, s, –COCH₃); 3,59 (2H, s, COCH₂CO); 7,75 (4H, d, J = 8 Hz, Ph); 7,96 (4H, d, J = 8 Hz, Ph); 10,55 (2H, s, N-H); ¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 196,77 (–COCH₃); 166,07 (C=O); 143,43, 132,13, 129,78, 118,59 (Ph); 46,46 (CH₂); 26,63 (–COCH₃).

N,N'-bis(4-cianofenil)malonamid (**9**)

Narandžasta kristalna supstanca; t.t.: 263–265 °C; prinos 62%, anal.određeno C₁₇H₁₂N₄O₂: C, 67,10; H, 3,98; N, 18,41; nađeno; C, 66,87; H, 4,05; N, 18,50; FT-IR (KBr, v/cm⁻¹): 3271 (N–H), 1672 (C=O); ¹H NMR (200 MHz DMSO-*d*₆, δ/ppm): 3,53 (2H, s, COCH₂CO); 7,80 (4H, m, Ph); 10,67 (2H, s, N-H); ¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 166,21 (C=O); 143,28, 133,62, 119,38, 105,48 (Ph); 119,25 (–CN); 46,53 (CH₂).

N,N'-bis(4-nitrofenil)malonamid (**10**)

Žuta kristalna supstanca; t.t.: 241–243 °C, lit. t.t.: 243–245 °C¹⁸⁹; prinos 59%, anal.određeno C₁₅H₁₂N₄O₆: C, 52,33; H, 3,51; N, 16,27; nađeno; C, 52,68; H, 3,37; N, 16,40; FT-IR (KBr, v/cm⁻¹): 3296 (N–H), 1686 (C=O); ¹H NMR (200 MHz DMSO-*d*₆, δ/ppm): 3,67 (2H, s, COCH₂CO); 7,875 (4H, d, J = 10 Hz, Ph); 8,245 (4H, d, J = 10 Hz, Ph); 10,85 (2H, s, N-H); ¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 166,28 (C=O), 145,19, 142,61, 125,29, 119,05 (Ph), 46,58 (CH₂).

3.6. Karakterizacija arilazo hinolonskih boja

Struktura arilazo hinolonskih boja takođe je određena uz pomoć UV-Vis, FT-IR, ¹H i ¹³C NMR spektroskopije kao i korišćenjem elementarne analize.

4-Hidroksi-3-(4-N,N-dimetilaminofenilazo)-2-hinolon (11)

Tamno crvena kristalna supstanca; prinos: 10%; FT-IR (KBr, v/cm⁻¹): 3419 (NH hidrazon oblika), 3100 (NH hinolona), 1677, 1600 (C=O na hinolonu); ¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 16,78 (1H, s, NH hidrazonski oblik u T6), 15,63 (1H, s, NH hidrazonski oblik u T5), 11,34 (1H, s, NH hinolonski u T5), 11,17 (1H, s, NH hinolonski u T6), 7,98–6,93 (8H, m, Ar-H fenilno i hinolonsko jezgro), 2,96 (6H, s, –N(CH₃)₂).

4-Hidroksi-3-(4-hidroksifenilazo)-2-hinolon (12)

Tamno crvena kristalna supstanca; prinos: 10%; FT-IR (KBr, v/cm⁻¹): 3393 (NH hidrazon oblika), 3096 (NH hinolona), 1687, 1615 (C=O na hinolonu); ¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 16,59 (1H, s, NH hidrazonski oblik u T6), 15,48 (1H, s, NH hidrazonski oblik u T5), 11,33 (1H, s, NH hinolonski u T5), 11,16 (1H, s, NH hinolonski u T6), 9,48 (bs, 1H, OH), 7,94–6,48 (8H, m, Ar-H fenilno i hinolonsko jezgro); ¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 163,24 (C4, T6), 162,78 (C4, T5), 157,24 (C2, T5), 156,71 (C2, T6).

4-Hidroksi-3-(4-metoksifenilazo)-2-hinolon (13)

Tamno narandžasta kristalna supstanca; t.t.: 328-330 °C; prinos: 75%; FT-IR (KBr, v/cm⁻¹): 3431 (NH hidrazon oblika), 3193 (NH hinolona), 1673, 1609 (C=O na hinolonu); ¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 16,40 (1H, s, NH hidrazonski oblik u T6), 15,36 (1H, s, NH hidrazonski oblik u T5), 11,32 (1H, s, NH hinolonski u T5), 11,15 (1H, s, NH hinolonski u T6), 7,98–6,99 (8H, m, Ar-H fenilno i hinolonsko jezgro), 3,81 (s, 3H, OCH₃); ¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 178,26 (C4, T6), 177,06 (C4, T5), 162,38 (C2, T5), 160,41 (C2, T6).

4-Hidroksi-3-(4-metilfenilazo)-2-hinolon (14)

Narandžasta kristalna supstanca; t.t.: 325-327 °C; prinos: 73%;FT-IR (KBr, ν/cm^{-1}): 3431 (NH hidrazon oblika), 3193 (NH hinolona), 1675, 1613 (C=O na hinolonu);¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 16,01 (1H, s, NH hidrazonski oblik u T6), 15,17 (1H, s, NH hidrazonski oblik u T5), 11,29 (1H, s, NH hinolonski u T5), 11,07 (1H, s, NH hinolonski u T6), 7,81–6,93 (8H, m, Ar-H fenilno i hinolonsko jezgro), 2,27 (s, 3H, CH₃);¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 179,08 (C4, T6), 177,45 (C4, T5), 162,12 (C2, T5), 160,03 (C2, T6).

4-Hidroksi-3-(4-fenilazo)-2-hinolon (15)

Narandžasta kristalna supstanca; t.t.: 310-312 °C; prinos: 70%;FT-IR (KBr, ν/cm^{-1}): 3427 (NH hidrazon oblika), 3180 (NH hinolona), 1667, 1601 (C=O na hinolonu);¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 16,02 (1H, s, NH hidrazonski oblik u T6), 15,15 (1H, s, NH hidrazonski oblik u T5), 11,37 (1H, s, NH hinolonski u T5), 11,18 (1H, s, NH hinolonski u T6), 8,00–7,02 (9H, m, Ar-H fenilno i hinolonsko jezgro);¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 179,09 (C4, T6), 177,50 (C4, T5), 162,25 (C2, T5), 160,38 (C2, T6).

4-Hidroksi-3-(4-fluorfenilazo)-2-hinolon (16)

Tamno narandžasta kristalna supstanca; t.t.: 296-298 °C; prinos: 68%;FT-IR (KBr, ν/cm^{-1}): 3434 (NH hidrazon oblika), 3193 (NH hinolona), 1677, 1602 (C=O na hinolonu);¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 15,99 (1H, s, NH hidrazonski oblik u T6), 15,12 (1H, s, NH hidrazonski oblik u T5), 11,39 (1H, s, NH hinolonski u T5), 11,20 (1H, s, NH hinolonski u T6), 7,98–6,99 (8H, m, Ar-H fenilno i hinolonsko jezgro);¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 178,90 (C4, T6), 177,45 (C4, T5), 162,14 (C2, T5), 160,29 (C2, T6).

4-Hidroksi-3-(4-hlorfenilazo)-2-hinolon (17)

Narandžasta kristalna supstanca; t.t.: 342-344 °C; prinos: 69%;FT-IR (KBr, ν/cm^{-1}): 3445 (NH hidrazon obloka), 3188 (NH hinolona), 1678, 1612 (C=O na hinolonu);¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 15,92 (1H, s, NH hidrazonski oblik u T6), 15,18 (1H, s, NH hidrazonski oblik u T5), 11,57 (1H, s, NH hinolonski u T5), 11,35 (1H, s, NH hinolonski u T6), 7,95–6,99 (8H, m, Ar-H fenilno i hinolonsko jezgro);¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 177,17 (C4, T6), 177,54 (C4, T5), 162,09 (C2, T5), 160,21 (C2, T6).

4-Hidroksi-3-(4-bromfenilazo)-2-hinolon (18)

Tamno žuta kristalna supstanca; t.t.: 336-338 °C; prinos: 72%;FT-IR (KBr, ν/cm^{-1}): 3440 (NH hidrazon obloka), 3190 (NH hinolona), 1678, 1607 (C=O na hinolonu);¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 15,80 (1H, s, NH hidrazonski oblik u T6), 15,01 (1H, s, NH hidrazonski oblik u T5), 11,39 (1H, s, NH hinolonski u T5), 11,20 (1H, s, NH hinolonski u

T6), 7,98–7,11 (8H, m, Ar-H fenilno i hinolonsko jezgro); ^{13}C NMR (50 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 179,20 (C4, T6), 177,51 (C4, T5), 162,08 (C2, T5), 160,19 (C2, T6).

4-Hidroksi-3-(4-acetilfenilazo)-2-hinolon (19)

Žuta kristalna supstanca; t.t.: 333-335 °C; prinos: 63%; FT-IR (KBr, v/cm^{-1}): 3444 (NH hidrazon oblika), 3193 (NH hinolona), 1677, 1600 (C=O na hinolonu); ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 15,69 (1H, s, NH hidrazonski oblik u T6), 14,98 (1H, s, NH hidrazonski oblik u T5), 11,42 (1H, s, NH hinolonski u T5), 11,22 (1H, s, NH hinolonski u T6), 8,06–7,10 (8H, m, Ar-H fenilno i hinolonsko jezgro), 2,55 (s, 3H, COCH $_3$); ^{13}C NMR (50 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 196,94 (C=O, COCH $_3$), 179,55 (C4, T6), 177,17 (C4, T5), 161,98 (C2, T5), 160,10 (C2, T6).

4-Hidroksi-3-(4-karboksifenilazo)-2-hinolon (20)

Tamno narandžasta kristalna supstanca; t.t.: 338-340 °C; prinos: 46%; FT-IR (KBr, v/cm^{-1}): 3419 (NH hidrazon oblika), 3186 (NH hinolona), 1689, 1604 (C=O na hinolonu); ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 15,95 (1H, s, NH hidrazonski oblik u T6), 15,09 (1H, s, NH hidrazonski oblik u T5), 11,73 (1H, s, NH hinolonski u T5), 11,54 (1H, s, NH hinolonski u T6), 10,53 (s, 1H, COOH), 7,94–6,48 (8H, m, Ar-H fenilno i hinolonsko jezgro).

4-Hidroksi-3-(4-cijanofenilazo)-2-hinolon (21)

Tamno žuta kristalna supstanca; t.t.: 327-329 °C; prinos: 65%; FT-IR (KBr, v/cm^{-1}): 3427 (NH hidrazon oblika), 3200 (NH hinolona), 2227 (CN), 1687, 1615 (C=O na hinolonu); ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 15,49 (1H, s, NH hidrazonski oblik u T6), 14,84 (1H, s, NH hidrazonski oblik u T5), 11,45 (1H, s, NH hinolonski u T5), 11,24 (1H, s, NH hinolonski u T6), 7,96–7,12 (8H, m, Ar-H fenilno i hinolonsko jezgro); ^{13}C NMR (50 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 179,86 (C4, T6), 177,80 (C4, T5), 161,77 (C2, T5), 159,98 (C2, T6).

4-Hidroksi-3-(4-nitrofenilazo)-2-hinolon (22)

Tamno žuta kristalna supstanca; t.t.: 340-342 °C; prinos: 60%; FT-IR (KBr, v/cm^{-1}): 3445 (NH hidrazon oblika), 3200 (NH hinolona), 1685, 1604 (C=O na hinolonu); ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 15,48 (1H, s, NH hidrazonski oblik u T6), 14,89 (1H, s, NH hidrazonski oblik u T5), 11,48 (1H, s, NH hinolonski u T5), 11,28 (1H, s, NH hinolonski u T6), 8,37–7,20 (8H, m, Ar-H fenilno i hinolonsko jezgro).

3.7. Kvantno-hemijski proračuni

Sva izračunavanja su urađena uz pomoć Gaussian 09 programskog paketa.¹⁹² Geometrije ispitivanih *N,N'*-bisarilmalonamida su u potpunosti optimizovane CAM-B3LYP (*Coulomb-Attenuating Method*-om korigovani B3LYP) metodom¹⁹³ i 6-311G+(d,p) osnovnim setom orbitala, bez ikakvih ograničenja u optimizaciji. Uticaj različitih rastvarača (heksan, etanol ili DMSO) na geometriju ispitivanih jedinjenja je simuliran pomoću implicitnog solvacionog modela CPCM (eng. *conductor-like polarizable continuum model*).¹⁹⁴ Za oponašenje intermolekulskih vodoničnih veza u rastvoru DMSO-a, dodata su dva molekula DMSO-a. Za sve optimizovane geometrije ispitivanih jedinjenja je pomoću vibracione analize potvrđeno da predstavljaju minimume na površini potencijalne energije. UV apsorpciona energija svih ispitivanih jedinjenja određena je TD-DFT metodom na isti način kao i geometrija sa CAM-B3LYP/6-311G+(d,p) metodom u sprezi sa CPCM modelom za simulaciju rastvarača (heksan, etanol i DMSO). Energije HOMO i LUMO molekulskih orbitala kao i njihova energetska razlika su izračunate po istoj metodi. NBO analiza je urađena pomoću NBO 3.1 programa implementiranog u programskom paketu Gaussian 09 po istoj metodi¹⁹⁸.

Hemijski pomaci i proton-proton konstante kuplovanja NMR spektra izračunate su po metodi Rablen i saradnika^{195,196}. NMR pomaci su izračunati pomoću GIAO metoda (eng. *Gauge-Independent Atomic Orbital*)¹⁹⁷ u sprezi sa WP04/cc-pVDZ metodom i CPCM modelom za simuliranje rastvarača (DMSO) iz prethodno optimizovanih geometrija u DMSO-u sa CAM-B3LYP metodom. Za izračunavanje proton-proton konstanti kuplovanja upotrebljena je B3LYP/6-31G(d,p) u+1s[H] metoda u gasnoj fazi. GaussView 5.0 program¹⁹⁹ je korišten za vizuelni prikaz molekulskih orbitala, UV-Vis i vibracionih spektara.

3.8. Metoda ispitivanja potencijalnih antibakterijskih aktivnosti azo boja

Ispitivanje potencijalne antibakterijske aktivnosti sintetisanih azo boja rađeno je bujon - mikrodilucionom metodom.

3.8.1. Bujon – mikrodiluciona metoda

Bujon – mikrodiluciona metoda koristi se za ispitivanje minimalne inhibitorne koncentracije. Metoda se zasniva na testiranju serija koncentracija ispitivanog uzorka u suspenziji mikroorganizama određene gustine. Za izvođenje metode koriste se mikrotitracione ploče sa 96 bazena i ravnim dnom.

Bazeni su malih dimenzija i zapremine od 300 μL , tako da ispitivanje zahteva male količine ispitivane supstance, a veliki broj ovih bazena omogućava efikasno, jednokratno ispitivanje velikog broja uzoraka i/ili različitih koncentracija uzoraka (Slika 3.1).



Slika 3.1. Mikrotitraciona ploča sa 96 bazena i ravnim dnom

Ispitivanje se izvodi tako što se u bazene dodaju rastvori ispitivane supstance u rastućim ili opadajućim koncentracijama, a zatim i određena zapremina suspenzija bakterija odnosno gljivica. Preporuka je da se sve probe izvode u više ponavljanja, a neophodna je i pozitivna kontrola rasta, odnosno bazeni u koje se ne dodaje rastvor ispitivanog uzorka. Kontrola rasta može se utvrditi turbidimetrijskim i nefelometrijskim metodama kojima se određuje koncentracija čestica u suspenziji ili vizuelizacijom rasta. U tu svrhu koriste se jedinjenja koja podležu metaboličkim reakcijama od strane mikroorganizmima i prevode se u jedinjenja koja apsorbuju u UV-Vis oblasti spektra tj. boje rasvor, bakterijsku suspenziju. Takav indikator je npr. trifeniltetrazolijum-hlorid (TTC), koji je u rastvoru bezbojan, ali redukovanjem do 1,3,5 – trifenilformazana dobija ružičasto – crvenu boju.

Posle nanošenja bakterijskih kultura i ispitivane supstance, ploče se odlažu u inkubator, da bi se ubrzao proces rasta mikroorganizama, a uslovi inkubiranja postavljaju u zavisnosti od vrsta na kojima se radi ispitivanje. Korišćenjem specijalizovanog uređaja, "Micro-plate reader", moguće je pratiti i kinetiku rasta mikroorganizama u prisustvu različitih koncentracija ispitivanog uzorka, odnosno funkciju rasta mikroorganizama u zavisnosti od vremena. Na ovaj način moguće je odrediti i minimalne inhibitorne koncentracije.

Prednosti bujon – mikrodilucione metode su mogućnost kvalitativnog i kvantitativnog ispitivanja antimikrobne aktivnosti date supstance/ekstrakta, pouzdanost metode, ponovljivost rezultata i laka interna kontrola metode, brzina izvođenja i ušteda u vremenu i resursima.

3.8.1.1. Priprema uzoraka i postupak bujon – mikrodilucione metode

Materijal:

U istraživanju su korišćeni ATCC (eng. *American Type Cell Collection*) sojevi osam vrsta mikroorganizama. Vrste pripremljenih sojeva mikroorganizama korišćenih u studiji, kao i njihove ATCC oznake date su tabelarno (Tabela 3.4).

Tabela 3.4. Sojevi mikroorganizama korišćeni u ispitivanju

Vrsta mikroorganizma	ATCC soj
Staphylococcus aureus	25923
Enterococcus faecalis	29212
Salmonella enteritidis	13076
Escherichia coli	25922
Candida albicans	10259

Postupak: Aktivne kulture mikroorganizama su pripremljene od liofilizovanih sojeva, prebacivanjem u epruvete sa 10 mL odgovarajuće hranljive podloge. Za rast bakterijskih sojeva korišćen je hranljivi bujon, osim za *L. monocytogenes* za čiji je rast korišćen tripton soja bujon. Za rast *C. albicans* korišćen je sladni bujon. Pomoću Mak Farlandovih standarda (McFarland) utvrđena je gustina mikroorganizama u suspenziji, koja se izražava jedinicom CFU (eng. *Collony Forming Units*), odnosno brojem jedinki sposobnih za rast, tj. formiranje kolonije. Gustina svih sojeva je zatim podešena razblaživanjem na isti stepen, i to 10^5 CFU, čime je omogućeno upoređivanje efikasnosti ekstrakta između različitih sojeva.

Metoda je sprovedena u skladu sa CLSI 2005 (eng. *Clinical and Laboratory Standards Institute*). Osnovni rastvor uzoraka, koncentracije 5 mg/mL pripremljen je rastvaranjem u 10% dimetil-sulfoksidu. U bazenima mikrotitracionih ploča najpre su pripremljena dvostruka serijska razblaženja rastvora uzoraka, koristeći odgovarajući medijum, tako da je zapremina rastvora uzoraka u svakom bazenu bila 50 μ L a zatim je nanošeno po 50 μ L suspenzija mikroorganizama. U bazenima koji su predstavljali pozitivnu kontrolu nanošeno je po 50 μ L suspenzija mikroorganizama i 50 μ L 10% rastvora DMSO-a. Konačne koncentracije, uzoraka, čije je antimikrobno dejstvo ispitivano bile su upola manje

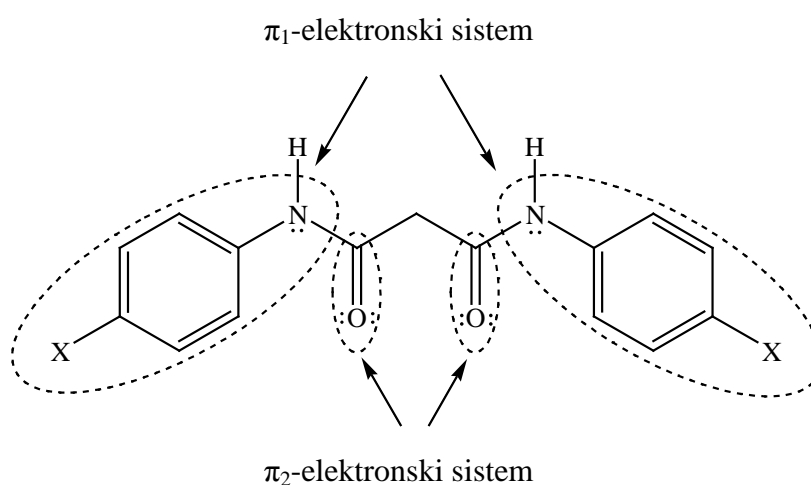
od početno pripremljenih i pokrivalo su opseg od 2,5 mg/mL do 0,02 mg/mL. Sve probe izvršene su u tri ponavljanja. Ploče su zatim stavljene u inkubator na 37 °C i inkubacija je vršena 24 h. Rezultati ispitivanja očitavani su nakon inkubacije. Utvrđivanje minimalne inhibitorne koncentracije ekstrakta zasnivalo se na prisustvu, odnosno odsustvu ružičaste (crvene) boje u bazenima mikrotitracionih ploča. Najmanja koncentracija rastvora jedinjenja pri kojoj ne bi došlo do promene boje predstavlja minimalnu inhibitornu koncentraciju, po principu "strožeg" kriterijuma, tj., ukoliko bi se rezultati razlikovali za tri ponavljanja, za MIK vrednost uzimana je veća. Vrednosti MIK su važne u dijagnostičkim laboratorijama pri određivanju otpornosti mikroorganizama na antimikrobni agens, kao i pri praćenju aktivnosti novih antimikrobnih agenasa.

Da bi se utvrdilo da li je aktivnost uzorka inhibitorna (bakteriostatska/fungistatska) ili baktericidna/fungicidna, vršeno je presejavanje iz bazena u kojima nije došlo do porasta mikroorganizama na odgovarajuću čvrstu podlogu (hranljivi/sladni agar) i inkubacija je vršena naknadnih 24h. Koncentracije rastvora jedinjenja pri kojima ne bi došlo do porasta mikroorganizama ni nakon ponovne inkubacije predstavljale bi minimalne baktericidne/fungicidne koncentracije (MBK/MFK).

4. REZULTATI I DISKUSIJA

4.1. N,N' -bisarilmalonamidi

U okviru rada sintetisana je serija N,N' -bisarilmalonamida (**1-10**) polazeći od različito supstituisanih anilina u p -položaju i etil-malonata. Sintetisani amidi su se razlikovali po prirodi supstituenata, dok je položaj supstituenata na fenilnom jezgru bio isti. Na Slici 4.1 prikazani su π_1 i π_2 elektronski sistemi ispitivanih N,N' -bisarilmalonamida. Uticaji prirode supstituenata i prirode rastvarača na strukturu N,N' -bisarilmalonamida i njihove UV, FT-IR, ^1H i ^{13}C NMR spektre biće objašnjeni pojedinačno.



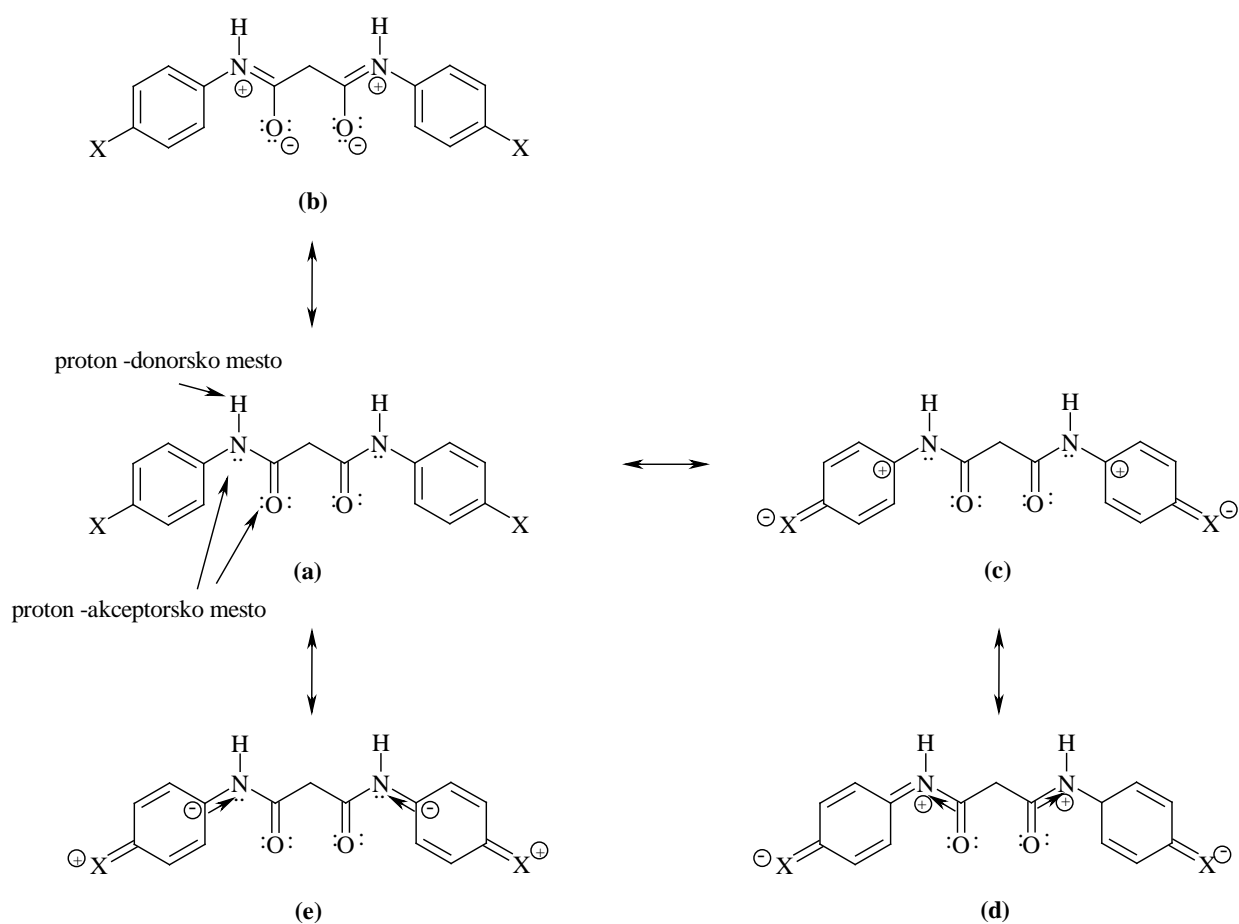
Slika 4.1. Struktura N,N' -bisarilmalonamida

4.1.1. Analiza UV-spektara N,N' -bisarilmalonamida

UV apsorpcioni spektri ispitivanih N,N' -bisarilmalonamida (**1-10**) određeni su u izabranim protičnim i aprotičnim rastvaračima u oblasti 200–400 nm. Vrednosti maksimuma apsorpcionih frekvenci u različitim rastvaračima dati su u Tabeli 4.1. Rezultati iz tabele pokazuju da na položaj UV apsorpcionih maksimuma znatno više utiče priroda supstituenta na fenilnom jezgru, nego što utiče priroda rastvarača. Svi supstituenti na fenilnom jezgru N,N' -bisarilmalonamida izazivaju batohromno pomeranje, u odnosu na nesupstituisano jedinjenje (**4**), bez obzira da li se nalaze u protičnom ili aprotičnom rastvaraču. Najmanji batohromni pomeraji zabeleženi su u prisustvu slabe elektron donorske $-\text{CH}_3$ grupe (izuzev u dihlormetanu, etil-acetatu i DMSO), dok najveći pomeraji nastaju u prisustvu snažne elektron akceptorske $-\text{NO}_2$ grupe.

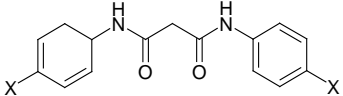
Pomeraji UV apsorpcionih maksimuma mogu se pripisati $\pi \rightarrow \pi^*$ prelazu uključujući π -elektronski sistem ispitivanih jedinjenja (Shema 4.1). Najvećim delom π -delokalizacija

nastaje kao rezultat pomeranja π -elektronske gustine, pod uticajem supstituenata, počev od supstituenta sa fenilnog jezgra sve do karbonilne grupe (C=O) iz amidne veze. Razlika u stabilizaciji osnovnog i ekscitovanog stanja ispitivanih jedinjenja govore o tome da se jačina interakcije između molekula rastvorka i rastvarača menja tokom ekscitovanja. Takođe na prenos rezonancionog efekta znatno utiče planarnost molekula koja time doprinosi apsorpciji π -elektronskog sistema ispitivanih jedinjenja.



Shema 4.1. Mezoimerne strukture N,N' -bisarilmalonamida: rezonanca amidne grupe (a,b), sa elektron akceptorskim(c,d) i elektron donorskim supstituentima (e)

Tabela 4.1. Vrednosti apsorpcionih maksimuma *N,N'*-bisarilmalonamida (**1-10**) u različitim rastvaračima

	$\nu_{max} \times 10^{-3} \text{ (cm}^{-1}\text{)}$									
	OH	OCH ₃	CH ₃	H	Cl	Br	COOH	COCH ₃	CN	NO ₂
Supstituent, X	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
rastvarač/ r.b.jedinjenja	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
metanol	39,62	39,40	40,10	40,72	39,68	39,22	36,74	34,51	37,29	31,69
etanol	9,43	9,43	0,14	0,67	9,49	9,14	36,87	34,79	7,41	31,61
1-propanol	9,35	39,35	39,98	40,62	39,46	38,97	36,68	34,22	37,38	31,82
2-propanol	39,31	39,46	40,02	40,65	39,54	39,06	36,91	33,99	37,29	31,69
1-butanol	9,35	39,31	39,86	40,60	39,49	39,00	37,24	34,79	37,31	31,72
2-metil-1-propanol	39,68	39,35	40,13	40,68	39,48	39,05	36,90	34,22	37,34	31,74
2-metil-2-propanol	39,23	39,57	39,94	40,60	39,45	39,08	36,82	34,33	37,26	31,68
heksan	39,45	40,00	40,44	41,43	39,79	39,43	37,44	34,97	38,14	32,63
dietil-etar	38,68	39,65	40,16	40,87	39,37	39,1	37,51	35,19	7,78	2,5
diizopropil-etar	40,00	39,97	40,23	41,05	39,62	39,25	37,20	35,31	37,71	32,56
acetonitril	39,94	39,37	40,19	40,95	39,56	39,31	36,90	35,06	37,45	31,39
tetrahidrofuran	39,40	39,31	39,90	40,55	39,34	38,91	36,74	34,87	37,34	31,72
1,4-dioksan	39,51	39,32	40,14	40,45	39,37	39,05	36,79	35,08	37,40	32,12
dihlorometan	40,44	39,34	40,08	40,78	39,65	39,17	36,87	35,15	37,61	32,14
etil-acetat	39,08	38,70	38,85	39,00	38,17	38,49	36,98	35,06	37,54	31,73
dimetil-sulfoksid	37,71	36,94	37,44	38,36	36,75	37,78	35,78	34,12	36,46	30,28

Razlike u stabilizaciji osnovnog i ekscitovanog stanja kod svih ispitivanih jedinjenja praćene su manjim batohromnim pomerajima u svim rastvaračima, izuzev DMSO kod koga su zabeleženi veći batohromni pomeraji. Ovo je karakteristično za molekule sa malim dipolnim vrednostima u osnovnom stanju, pri čemu su elektronski prelazi kod ovih jedinjenja povezani sa postojanjem intramolekulske razmene elektrona.¹⁶⁹ Ovom tipu jedinjenja pripadaju i *N,N'*-bisarilmalonamidi, gde je delokalizacija elektrona moguća između atoma azota i kiseonika, tj. preklapanjem π -elektrona karbonilne grupe i slobodnog elektronskog para na atomu azota amidne grupe (Slika 4.1. b). Za razliku od ostalih rastvarača, DMSO poseduje značajno izraženu polarnost, veliku vrednost relativne permitivnosti i vrlo visoku vrednost dipolnog momenta. Veći batohromni pomeraji apsorpcionih frekvencija ispitivanih jedinjenja u aprotičnim dipolarnim rastvaračima (DMSO) mogu se objasniti činjenicom, da velika relativna permitivnost medijuma smanjuje vrednost energije koju je neophodno dovesti zbog razdvajanja naelektrisanja u ekscitovanom stanju. Molekul u ekscitovanom stanju može da obrazuje dipol kao rezultat delokalizacije elektrona između donorske i akceptorske grupe prisutne u ispitivanim jedinjenjima. Ako rastvarač može da stabilizuje indukovani dipol u ekscitovanom stanju, prelaz elektrona će zahtevati manju energiju, pa će apsorpciona traka napraviti batohromni pomeraj.

4.1.1.1. Uticaj rastvarača na apsorpcione spektre (LSER analiza)

U cilju ispitivanja solvatohromnih svojstava ispitivanih jedinjenja, njihove karakteristične vrednosti spektara su korelisane različitim skalama polarnosti rastvarača. Rastvarač svojom dipolarnošću/polarizabilnošću i mogućnošću da nagradi vodoničnu vezu sa ispitivanim jedinjenjem može uticati na apsorpcioni spektar. Sam uticaj rastvarača na apsorpcione spektre ispitivanih jedinjenja može se analizirati linearnom korelacijom energije solvatacije (LSER) primenom Kamlet-Taftove solvatohromne jednačine (2.4).¹⁸⁵ Zavisnost apsorpcione frekvencije dobijena je korišćenjem višestepene linearne regresione analize. Rezultati ove analize prikazani su u Tabelama 4.2 i 4.3. Tabela 4.2 sa koeficijentima ν_0 , s , b i a urađena je sa tačnošću od 95%.

Tabela 4.2. Rezultati regresione analize dobijeni Kamlet-Taftovom jednačinom za *N,N'*-bisarilmalonamide

r.b.	Supstit.	$\nu_0 \cdot 10^{-3}$ (cm^{-1})	$s \cdot 10^{-3}$ (cm^{-1})	$b \cdot 10^{-3}$ (cm^{-1})	$a \cdot 10^{-3}$ (cm^{-1})	R^a	s^b	F^c	n^d
1	4-OH	41,14 ($\pm 0,28$)	-2,47 ($\pm 0,355$)	-1,22 ($\pm 0,430$)	0,64 ($\pm 0,191$)	0,9517	0,200	26	12
2	4-OCH ₃	39,97 ($\pm 0,06$)	-0,74 ($\pm 0,102$)	-0,48 ($\pm 0,123$)	0,18 ($\pm 0,087$)	0,9593	0,070	27	11
3	4-CH ₃	40,45 ($\pm 0,04$)	-0,43 ($\pm 0,080$)	-0,44 ($\pm 0,071$)	0,22 ($\pm 0,056$)	0,9531	0,052	23	11
4	H	41,41 ($\pm 0,06$)	-0,75 ($\pm 0,115$)	-0,63 ($\pm 0,101$)	0,15 ($\pm 0,078$)	0,9662	0,075	37	12
5	4-Cl	39,76 ($\pm 0,04$)	-0,15 ($\pm 0,078$)	-0,70 ($\pm 0,089$)	0,47 ($\pm 0,064$)	0,9529	0,052	23	11
6	4-Br	39,45 ($\pm 0,05$)	-0,32 ($\pm 0,084$)	-0,61 ($\pm 0,094$)	0,32 ($\pm 0,069$)	0,9470	0,055	20	11
7	4-COOH	37,46 ($\pm 0,06$)	-0,67 ($\pm 0,102$)	-0,37 ($\pm 0,071$)	/ ^e	0,9545	0,071	41	11
8	4-COCH ₃	36,22 ($\pm 0,17$)	-0,74 ($\pm 0,235$)	-1,75 ($\pm 0,230$)	/ ^e	0,952	0,151	39	11
9	4-CN	38,22 ($\pm 0,09$)	-1,22 ($\pm 0,176$)	-0,39 ($\pm 0,160$)	/ ^e	0,9474	0,127	48	14
10	4-NO ₂	33,66 ($\pm 0,14$)	-2,64 ($\pm 0,179$)	-0,90 ($\pm 0,183$)	/ ^e	0,9830	0,117	130	12

^a koeficijent korelacije, ^b standardna greška procene, ^c Fisher-ov test, ^d broj rastvarača obuhvaćenih korelacijom, ^e neznatna vrednost sa visokom standardnom greškom

Koncept (LSER) koji su razvili Kamlet i Taft je jedan od najambicioznijih i najuspešnijih kvantitativnih tumačenja efekata rastvarača. Ovo tumačenje objašnjava aktivnu interakciju između rastvorene supstance i njenog okruženja i omogućava procenu sposobnosti ispitivanih jedinjenja da obrazuje vodoničnu vezu. Njenom primenom dobijena je zadovoljavajuća zavisnost apsorpcione frekvencije ν_{max} ispitivanih *N,N'*-bisarilmalonamida sa π^* , β i α parametrima rastvarača.

Rezultati navedeni u Tabeli 4.2 pokazuju da je kod svih jedinjenja (izuzev jedinjenja **5**, **6** i **8**) apsolutna vrednost **s** veća od vrednosti (**a** i **b**) pojedinačno. Ovo govori u prilog tome da je dipolarnost/polarizabilnost rastvarača od presudnog uticaja na solvatochromizam ovih jedinjenja, dok je uticaj obrazovanja vodoničnih veza nešto manji. Takođe iz Tabele 4.2 se vidi da negativni predznak imaju vrednosti koeficijenta **s** i **b** kod svih ispitivanih jedinjenja *N,N'*-bisarilmalonamida što upućuje na to da su batohromni pomeraji uslovljeni povećanjem dipolarnosti/polarizabilnosti rastvarača kao i povećanjem baznosti rastvarača. Ovo objašnjava način stabilizacije elektrona u ekscitovanom stanju u odnosu na osnovno stanje. S druge strane, pozitivna vrednost koeficijenta **a** pokazuje da će vrednost hipsohromnog pomeraja rasti sa povećanjem kiselosti rastvarača. Važno je napomenuti da je uticaj rastvarača na UV apsorpcione spektre ispitivanih jedinjenja *N,N'*-bisarilmalonamida vrlo kompleksan i dosta zavisi od osobine supstituenata prisutnog na fenilnom jezgru.

Tabela 4.3. Doprinos solvatochromnih parametara izražen u procentima

<i>N,N'</i> -bisarilmalonamida				
r.b.	Supstituent	P_{π^*} (%)	P_{β} (%)	P_{α} (%)
1	4-OH	57,04	28,18	14,78
2	4-OCH ₃	52,86	34,29	12,85
3	4-CH ₃	39,45	40,37	20,18
4	H	49,02	41,18	9,80
5	4-Cl	11,36	53,03	35,61
6	4-Br	25,6	48,8	25,6
7	4-COOH	64,42	35,58	0,00
8	4-COCH ₃	29,71	70,29	0,00
9	4-CN	75,78	24,22	0,00
10	4-NO ₂	74,58	25,42	0,00

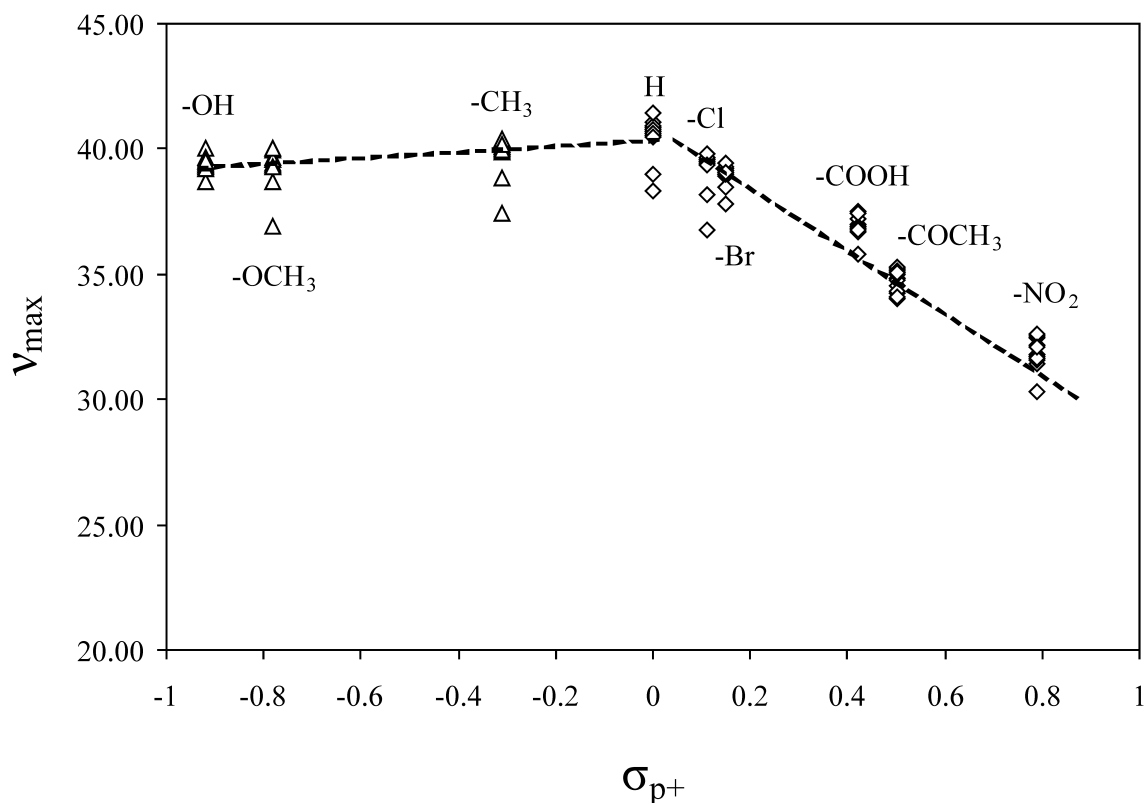
Procentualni doprinosi solvatochromnih parametara (Tabela 4.3) za sva ispitivana jedinjenja *N,N'*-bisarilmalonamida (izuzev kod jedinjenja **5**, **6** i **8**) pokazuju da najveći solvatochromizam nastaje kao rezultat dipolarnosti/polarizabilnosti rastvarača dok je uticaj baznosti ili kiselosti rastvarača manji. Za jedinjenja **5**, **6** i **8** baznost rastvarača igra glavnu ulogu, a za sva ispitivana jedinjenja kiselost rastvarača ima manji ili gotovo da nema nikakav uticaj na solvatochromizam ispitivanih jedinjenja.

4.1.1.2. Uticaj supstituenta na apsorpcione spektre (LFER analiza)

Uticaj supstituenta na apsorpcione spektre ispitivanih N,N' -bisarilmalonamida prikazan je korelacijom apsorpcionih frekvencija sa σ_p i σ_p^+ Hametovim konstantama supstituenata. Iz podataka (Tabela 4.1) se vidi da apsorpcioni spektri ispitivanih N,N' -bisarilmalonamida sa elektron-donorskim ili elektron-akceptorskim supstituentima beleže batohromne pomeranje u svim rastvaračima u poređenju sa (ne)supstituisanim N,N' -bisfenilmalonamidom (4).

Koncept linearne korelacije slobodne energija (LFER) primenjen na vrednosti apsorpcione frekvencije ispitivanih N,N' -bisarilmalonamida omogućava pronalaženje presudnih faktora koji utiče na pomeranja apsorpcionih maksimuma. Elektronski uticaj supstituenta na vrednost ν_{max} može se proučiti korišćenjem Hametove jednačine¹⁸⁰ (2.8).

Dijagram zavisnosti vrednosti ν_{max} u odnosu na σ_p ¹⁸³ i σ_p^+ ¹⁸⁴ konstante supstituenata pokazuje odstupanje od Hametove jednačine. Mnogo bolji uvid u uticaj supstituenata na fenilnom jezgru dobija se ako se uticaj elektron-donorskih i elektron-akceptorskih grupa posmatra odvojeno. Na taj način su dobijeni i različiti nagibi za elektron-donorske: $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_3$ i za elektron-akceptorske grupe: $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$ u svim ispitivanim rastvaračima. Bolja zavisnost vrednosti apsorpcione frekvencije, ν_{max} dobijena je sa σ_p^+ supstitucionim konstantama, nego sa σ_p konstantama. Ovo direktno upućuje na postojanje proširene delokalizacije u jedinjenju. Zavisnost ν_{max} od elektrofilne Hametove konstante (σ_p^+) kod svih ispitivanih amida (izuzev 9) u svim rastvaračima (izuzev 1 u etil-acetatu, acetonitrilu, dihlormetanu i DMSO) može se predstaviti grafički (Slika 4.2).



Slika 4.2. Dijagram zavisnosti ν_{max} od elektrofilne Hametove konstante (σ_{p+})

Dobijena linearna zavisnost apsorpcione frekvencije ν_{max} od elektrofilne Hametove konstante supstituenata (σ_{p+}) i velika vrednost proporcionalne konstante ρ (Tabela 4.4), za elektron-akceptorske supstituente ukazuju na snažan uticaj elektronskog efekta supstituenta na prenos π -elektronske gustine kroz mezomerne strukture (Shema 4.1 c i d). Sa druge strane, niža vrednost proporcionalne konstante ρ i njen pozitivan znak za elektron-donorske supstituente ukazuje da je smanjen uticaj supstituenta na delokalizaciju π -elektronskog sistema tj. moguću interakciju sa amidnom grupom. U ovom slučaju uticaj koji rastvarač pokazuje je veći.

Tabela 4.4. Rezultati korelacije v_{max} i σ_p^+ za ispitivane N,N' -bisarilmalonamide

Rastvarač	v_{max} vs. σ_p^+	R^a	s^b	F^c	jedinjenje ^d
metanol	(D): $v_{max} = 40,612 + 1,301\sigma_{p+}$	0,948	0,228	18	9
	(A): $v_{max} = 40,916 - 11,651\sigma_{p+}$	0,993	0,473	265	
etanol	(D): $v_{max} = 40,623 + 1,401\sigma_{p+}$	0,989	0,107	92	9
	(A): $v_{max} = 40,849 - 11,433\sigma_{p+}$	0,992	0,470	259	
1-propanol	(D): $v_{max} = 40,530 + 1,397\sigma_{p+}$	0,982	0,141	53	9
	(A): $v_{max} = 40,690 - 11,353\sigma_{p+}$	0,989	0,552	185	
2-propanol	(D): $v_{max} = 40,573 + 1,419\sigma_{p+}$	0,990	0,103	102	
	(A): $v_{max} = 40,794 - 11,634\sigma_{p+}$	0,983	0,710	118	9
1-butanol	(D): $v_{max} = 40,464 + 1,360\sigma_{p+}$	0,961	0,203	24	
	(A): $v_{max} = 40,797 - 11,133\sigma_{p+}$	0,986	0,631	136	9
2-metil-1-propanol	(D): $v_{max} = 40,594 + 1,257\sigma_{p+}$	0,927	0,265	12	
	(A): $v_{max} = 40,781 - 11,781\sigma_{p+}$	0,987	0,626	148	9
2-metil-2-propanol	(D): $v_{max} = 40,513 + 1,348\sigma_{p+}$	0,977	0,153	42	
	(A): $v_{max} = 40,753 - 11,455\sigma_{p+}$	0,989	0,566	179	9
heksan	(D): $v_{max} = 41,285 + 1,906\sigma_{p+}$	0,968	0,258	29	
	(A): $v_{max} = 41,228 - 11,006\sigma_{p+}$	0,987	0,588	153	9
dietil-etar	(D): $v_{max} = 40,874 + 2,056\sigma_{p+}$	0,951	0,346	19	
	(A): $v_{max} = 40,821 - 10,311\sigma_{p+}$	0,985	0,593	132	9
diizopropil-etar	(D): $v_{max} = 41,034 + 1,226\sigma_{p+}$	0,986	0,145	35	3
	(A): $v_{max} = 40,962 - 10,547\sigma_{p+}$	0,993	0,405	298	9
acetonitril	(D): $v_{max} = 40,899 + 2,003\sigma_{p+}$	0,996	0,105	113	1
	(A): $v_{max} = 41,090 - 11,864\sigma_{p+}$	0,993	0,452	301	9
tetrahidrofuran	(D): $v_{max} = 40,442 + 1,295\sigma_{p+}$	0,964	0,185	27	
	(A): $v_{max} = 40,652 - 11,059\sigma_{p+}$	0,994	0,408	323	9
1,4-dioksan	(D): $v_{max} = 40,460 + 1,198\sigma_{p+}$	0,959	0,183	23	
	(A): $v_{max} = 40,602 - 10,535\sigma_{p+}$	0,995	0,352	391	9
dihlormetan	(D): $v_{max} = 40,732 + 1,829\sigma_{p+}$	0,995	0,105	94	1
	(A): $v_{max} = 40,875 - 10,904\sigma_{p+}$	0,996	0,330	478	9
etil-acetat	(D): $v_{max} = 38,989 + 0,3816\sigma_{p+}$	0,993	0,026	69	1
	(A): $v_{max} = 39,529 - 9,006\sigma_{p+}$	0,966	0,793	57	9
dimetil-sulfoksid	(D): $v_{max} = 38,217 + 1,775\sigma_{p+}$	0,959	0,289	12	1
	(A): $v_{max} = 38,686 - 9,668\sigma_{p+}$	0,964	0,887	52	9

^a koeficijent korelacije, ^b standardna devijacija, ^c Fisher-ov test, ^d Amidi isključeni iz korelacije

4.1.2. Analiza NMR-spektra *N,N'*-bisarilmalonamida

Korelaciona analiza NMR podataka dobijenih u NMR spektroskopiji može da objasni povezanost NMR podataka sa elektronegativnošću, jonizacionim potencijalom, elektronskom gustinom i ostalim parametarima samog molekula. Takođe se može bolje sagledati povezanost NMR podataka sa parametrima rastvarača i efektima magnetnog i električnog polja.

4.1.2.1. LFER analiza eksperimentalno dobijenih NMR hemijskih pomeraja

Korelaciona analiza dobijenih podataka *N,N'*-bisarilmalonamida u NMR spektroskopiji objašnjava i povezanost hemijskih pomeraja sa parametrima strukture, konstantama supstituenata (LFER analiza). Hemijskim pomerajem, (engl. *chemical shift*) se označava položaj signala u NMR spektru, a jednačina koja se primenjuje za izračunavanje hemijskog pomeraja je (4.1):

$$\nu = \frac{\nu - \nu_s}{\nu_o} \quad (4.1)$$

gde $\nu - \nu_s$, predstavlja razliku frekvencije posmatranog signala i standarda (Hz), ν_o je frekvencija instrumenta (Hz). Položaji svih signala kao i njihovi hemijski pomaci u NMR spektru se uvek izražavaju u odnosu na precesionu frekvenciju nekog standarda, a u zavisnosti od vrednosti pomeraja razlikuju se:

- „*upfield*“ pomeraji (naziv koji je ranije korišćen) su pomeraji ka višem magnetnom polju, vrednosti hemijskih pomeraja rastu, tzv. dijamagnetni pomeraji.
- „*downfield*“ pomeraji su pomeraji ka nižim vrednostima magnetnog polja, vrednosti hemijskih pomeraja se pritom smanjuju, tzv. paramagnetni pomeraji.

^1H i ^{13}C NMR hemijski pomeraji atoma ispitivane serije *N,N'*-bisarilmalonamida dati su u Tabeli 4.5. Vrednosti hemijskih pomeraja (SCS) različito supstituisanih *N,N'*-bisarilmalonamida računati su u odnosu na nesupstituisano jedinjenje (4). Rezultati pokazuju da elektron-donorski supstituenti utiču na povećanje elektronske gustine na posmatranim atomima (izazivajući „*upfield*“ vrstu pomeraja), dok elektron-akceptorski supstituenti dovode do smanjenja elektronske gustine (izazivajući „*downfield*“ pomeraje).

Tabela 4.5. Vrednosti hemijskih pomeraja ispitivanih atoma (δ/ppm) u 1H i ^{13}C NMR spektru u odnosu na prirodu prisutnog supstituenta, SCS kod N,N' -bisarilmalonamida

r.b.	Supstituent	1H NMR		^{13}C NMR		
		N-H	CH ₂	C1	C2	C3
(δ/ppm)						
1	OH	-0,29	-0,10	-0,43	-0,53	-8,28
2	OCH ₃	-0,15	-0,05	-0,34	-0,42	-6,82
3	CH ₃	-0,10	-0,02	-0,13	-0,20	-2,49
4	H	1,18	3,46	46,16	165,71	139,22
5	Cl	0,16	0,04	0,02	0,00	-1,11
6	Br	0,15	0,03	0,04	0,00	-0,71
7	COOH	0,35	0,06	0,33	0,38	3,98
8	COCH ₃	0,37	0,13	0,30	0,37	4,21
9	CN	0,49	0,07	0,37	0,51	4,06
10	NO ₂	0,67	0,21	0,42	0,58	5,94

Da bi se kvantitativno procenio uticaj supstituenta na NMR podatke, korišćen je model zavisnosti linearne slobodne energije, zasnovan na mono- i dvoparametarskim jednačinama (MSP i DSP). Sve neophodne konstante supstituenata uzete su iz literature.^{180,182,195} Prvi LFER model je MSP-jednačina (2.9), takozvana prosta Hametova jednačina¹⁸⁰ (vidi deo 2.8.), dok je drugi korišćen model dvoparametarska DSP jednačina (2.10), tzv. proširena Hametova jednačina. Treći model je opisan ranije kao DSP jednačina (2.11), t.j. Svain-Luptonova jednačina. Odgovarajući podaci analizirani su primenom regresione analize i rezultati dobijeni korišćenjem MSP i DSP modela predstavljeni su tabelarno (Tabele 4.6–4.8).

Tabela 4.6. Rezultati korelisanih vrednosti hemijskih pomeraja dobijeni korišćenjem monosupstituisane parametarske jednačine, MSP (2.9) za *N,N'*-bisarilmalonamide

Parametar	ρ	h	R^a	s^b	F^c	n^d
$\delta_{C(C1)}$	0,507 ($\pm 0,027$)	$/^e$	0,9886	0,048	343	10
$\delta_{C(C2)}$	0,651 ($\pm 0,042$)	$/^e$	0,9837	0,073	239	10
$\delta_{C(C3)}$	8,145 ($\pm 0,536$)	-0,627 ($\pm 0,297$)	0,9831	0,933	231	10
$\delta_{H(N-H)}$	0,764 ($\pm 0,030$)	$/^e$	0,9940	0,035	661	10
$\delta_{H(CH_2)}$	0,208 ($\pm 0,029$)	$/^e$	0,9309	0,035	52	10

^a koeficijent korelacije, ^b standardna greška procene, ^c Fisher-ov test, ^d broj rastvarača obuhvaćenih korelacijom, ^e neznatna vrednost sa visokom standardnom greškom

Tabela 4.7. Rezultati korelisanih vrednosti hemijskih pomeraja dobijeni korišćenjem dvoparametarske proširene Hametove jednačine, DSP (2.10) za *N,N'*-bisarilmalonamide

Parametar	ρ_I	ρ_R	h	R^a	s^b	F^c	n^d
$\delta_{C(C1)}$	0,460 ($\pm 0,046$)	0,879 ($\pm 0,038$)	$/^e$	0,9954	0,2	373	10
$\delta_{C(C2)}$	0,684 ($\pm 0,060$)	1,096 ($\pm 0,047$)	$/^e$	0,9958	0,040	413	10
$\delta_{C(C3)}$	5,749 ($\pm 0,475$)	14,995 ($\pm 0,398$)	$/^e$	0,9981	0,338	905	10
$\delta_{H(N-H)}$	0,723 ($\pm 0,062$)	0,748 ($\pm 0,052$)	$/^e$	0,9918	0,044	210	10
$\delta_{H(CH_2)}$	0,181 ($\pm 0,048$)	0,219 ($\pm 0,040$)	$/^e$	0,9400	0,034	27	10

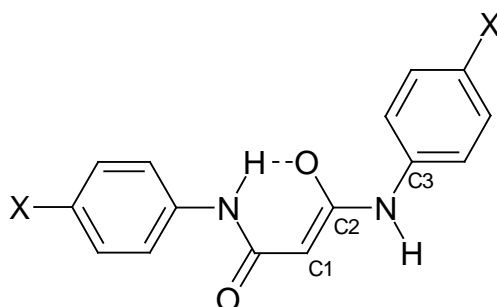
^a koeficijent korelacije, ^b standardna greška procene, ^c Fisher-ov test, ^d broj rastvarača obuhvaćenih korelacijom, ^e neznatna vrednost sa visokom standardnom greškom

Tabela 4.8. Rezultati korelisanih vrednosti hemijskih pomeraja dobijeni korišćenjem dvoparametarske Svain-Luptonove jednačine, DSP (2.11) za *N,N'*-bisarilmalonamide

Parametar	f	r	h	R^a	s^b	F^c	n^d
$\delta_{C(C1)}$	0,495 ($\pm 0,068$)	0,847 ($\pm 0,043$)	$/^e$	0,9932	0,039	255	10
$\delta_{C(C2)}$	0,698 ($\pm 0,060$)	1,076 ($\pm 0,038$)	$/^e$	0,9968	0,035	548	10
$\delta_{C(C3)}$	5,875 ($\pm 1,163$)	14,318 ($\pm 0,745$)	$/^e$	0,9923	0,676	224	10
$\delta_{H(N-H)}$	0,824 ($\pm 0,061$)	0,739 ($\pm 0,039$)	$/^e$	0,9947	0,036	329	10
$\delta_{H(CH_2)}$	0,204 ($\pm 0,062$)	0,212 ($\pm 0,040$)	$/^e$	0,9323	0,036	23	10

^a koeficijent korelacije, ^b standardna greška procene, ^c Fisher-ov test, ^d broj rastvarača obuhvaćenih korelacijom, ^e neznatna vrednost sa visokom standardnom greškom

Primena LFER analize na SCS podatke obuhvatala je korišćenje jednačina (2.9)–(2.11) i dala je odlične rezultate ukazujući da hemijski pomeraji u NMR spektru potiču od elektronskih efekata supstituenata. Bolja korelacija ^{13}C SCSs dobijena je sa σ_p^+ konstantama supstituenata, ali je σ_p konstantama postignut bolji rezultat za ^1H SCSs. Upravo ovakvi rezultati ukazuje na postojanje proširene delokalizacije u sistemu i značajan uticaj intramolekulskih prenosa naelektrisanja (eng. *Intramolecular charge transfer*, ICT). Iz apsolutnih vrednosti osetljivosti (konstante proporcionalnosti) u Tabelama 4.4, 4.5 i 4.6. može se uočiti da se uticaj supstituenata na SCS ispitivanih atoma smanjuje značajno i to sledećim redosledom: C3→N–H→C2→C1→CH₂ (Shema 4.2).



Shema 4.2. Oblik intramolekularne vodonične veze *N,N'*-bisarilmalonamida u heksanu kao rastvaraču

Posmatranjem dobijenih vrednosti za ρ_I i ρ_R (jednačina 2.10) i vrednosti f i r (jednačina 2.11) uviđa se dominacija efekata rezonancije kod svih ispitivanih atoma u odnosu na polarne i elektronske efekte polja. Osim toga, odnos rezonantni/induktivni efekat, efekat polja (Tabele 4.7 i 4.8), menja se od najveće vrednosti na atomu C3 pa nadalje redosledom C1→C2→CH₂→N–H, što je očekivano zbog načina prenosa elektronskih efekata u molekulima (Shema 4.1).

4.1.3. Analiza FT-IR spektara *N,N'*-bisarilmalonamida

Uočena traka istezanja karbonilne grupe je vrlo intenzivna u FT-IR spektru i obično se pojavljuje u oblasti relativno slobodnoj od ostalih vibracija.¹⁸³ Vibraciona traka istezanja zabeležena u opsegu 1600–1800 cm⁻¹ pripada (C=O) grupi, koja sadrži dvostruku, veoma polarnu vezu. Vrednosti pomeraja apsorpcionih frekvenci Furieove (Fourier) transformacione IR spektroskopije, FT-IR pomeraji, koji se pripisuju funkcionalnoj grupi (C=O) ispitivanih jedinjenja *N,N'*-bisarilmalonamida prikazani su u Tabeli 4.9 za različite supstituente,

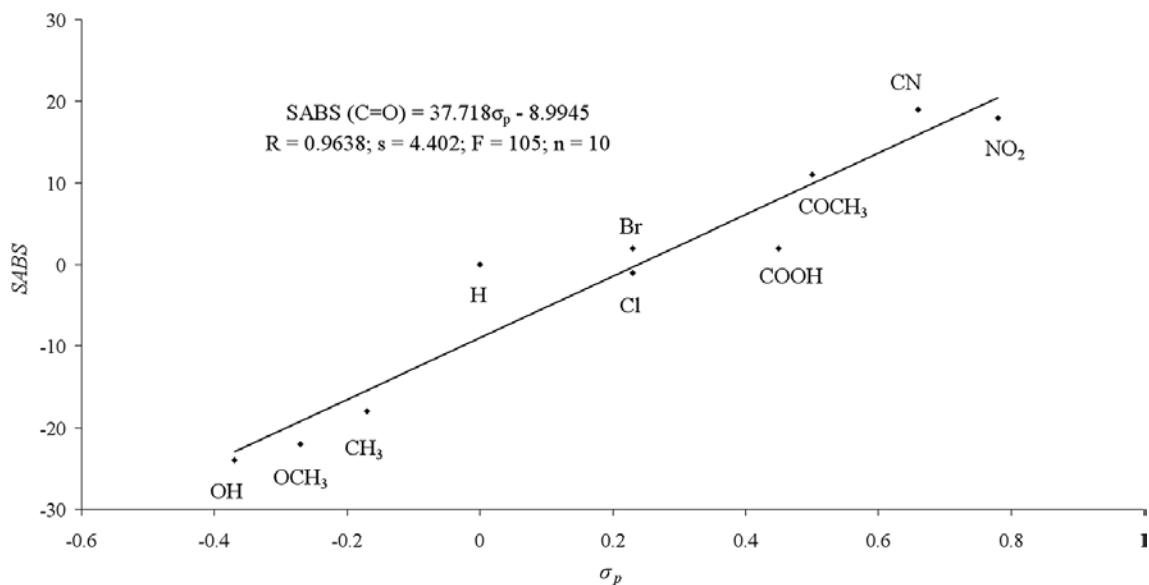
(eng. *Substituent Absorption Band Shifts, SABS*) u odnosu na osnovno nesupstituisano jedinjenje (4).

Tabela 4.9. Vrednost pomeraja FT-IR apsorpcionih frekvenci za grupu (C=O) u zavisnosti od prisutnog supstituenta u poređenju sa jedinjenjem 4

r.b.	Supstituent	FT-IR (C=O)
1	OH	-24
2	OCH ₃	-22
3	CH ₃	-18
4	H	1668
5	Cl	-1
6	Br	2
7	COOH	2
8	COCH ₃	11
9	CN	19
10	NO ₂	18

Rezultati iz Tabele 4.9 pokazuju da elektron-donorski supstituenti dovede do pomeranja FT-IR apsorpcionih frekvenci ka nižim talasnim brojevima, a elektron-akceptorski supstituenati (izuzev 5) do pomeranja ka višim talasnim brojevima.

Za kvantitativnu procenu uticaja supstituenata na vrednost pomeraja apsorpcionih frekvenci Furieove transformacione IR spektroskopije (FT-IR), kao u prethodnom delu, primenjena su tri konvencionalna modela LFER analize, jednačine (2.9-2.11). Rezultati dobijeni primenom MSP (Slika 4.3) i DSP (Tabela 4.10) analize ukazuju da FT-IR pomeraji funkcionalne grupe (C=O) umnogome zavise od elektronskih uticaja supstituenata. Posmatrane vrednosti za ρ_I i ρ_R iz jednačine (2.10) i f i r iz jednačine (2.11) ukazuju da dominantan uticaj na karbonilnu grupu ima efekat rezonancije u poređenju sa polarnim i elektronskim efektima polja.



Slika 4.3. Dijagram zavisnosti hemijskih pomeraja (C=O) grupe od σ_p Hametove konstante

Tabela 4.10. Rezultati korelisanih vrednosti SABS dobijeni korišćenjem dvoparametarske jednačine, DSP (2.10 i 2.11) za *N,N'*-bisarilmalonamide

Proširena Hametova jednačina							
Parametar	ρ_I	ρ_R	h	R^a	s^b	F^c	n^d
$\delta_{(C=O)}$	29,68 ($\pm 7,060$)	40,74 ($\pm 5,910$)	-5,99 ($\pm 3,148$)	0,9585	5,030	40	10
Svain-Luptonova jednačina							
Parametar	f	r	h	R^a	s^b	F^c	n^d
$\delta_{(C=O)}$	33,93 ($\pm 8,014$)	39,65 ($\pm 5,136$)	-7,27 ($\pm 3,262$)	0,9645	4,661	47	10

^a koeficijent korelacije

^b standardna greška procene

^c Fisher-ov test

^d broj rastvarača obuhvaćenih korelacijom

4.1.4. Računarsko određivanje optimalne geometrije i spektralni podaci

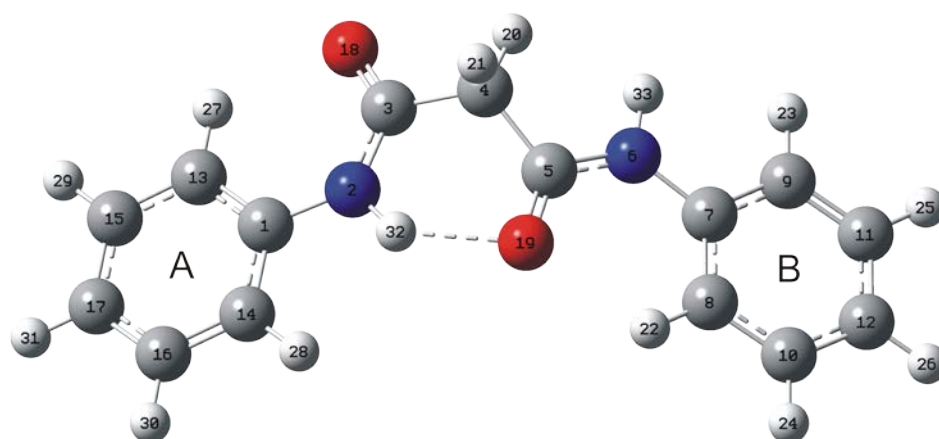
Vodonična veza je jedna od najznačajnijih vrsta molekularnih nekovalentnih interakcija. Njena uloga je važna u biološkim procesima, hemijskim reakcijama kao i u formiranju kristalnih struktura. Uspostavljanje vodoničnih veza dovodi do različitih promena u samoj strukturi mnogih molekula, od vode do DNK (dezoksiribonukleinska kiselina). Predviđanje svojstava intra- i intermolekularne vodonične veze jedna je od najznačajnijih tema istraživanja iz oblasti medicinske i računarske hemije.²⁰⁰ Svojstva molekula sa više proton

donorskih i/ili proton akceptorskih mesta mogu biti u značajnoj meri izmenjena sa promenom okolnog medijuma (npr. rastvarača).

Kompeticija u formiranju intra- ili intermolekulskih vodoničnih veza sa okolnim molekulima (molekulima rastvarača) utiče na obrazovanje različitih geometrijskih struktura molekula. Stoga je poznavanje tačne geometrije molekula u različitim rastvaračima ključni faktor za precizno predviđanje molekulskih svojstava, posebno predviđanja FT-IR, NMR i UV-Vis spektara.

Sekundarni amidi mogu postojati u dva izomerna oblika u odnosu na N–C veze (*cis* i *trans*) i u različitim rotamerskim oblicima pa je prvi cilj našeg istraživanja bio da se odrede svi stabilni oblici. Polazeći od poznate strukturne geometrije *N,N'*-bisfenilmalonamida (**4**)²⁰¹, dobijene rendgenskom strukturnom analizom, urađena je konformaciona pretraga metodom DFT CAM-B3LYP/6-31+G(d) u vakuumu. Jedinjenje *N,N'*-bisfenilmalonamid (**4**) ima dve iste amidne polovine i rezultati proračuna su pokazali da ono može postojati u 3 različita izomerna oblika u zavisnosti od rasporeda oko N–C veze.

Geometrije svih stabilnih izomera su reoptimizovane DFT CAM-B3LYP/6-311+G(d,p) metodom u vakuumu. Struktura najstabilnijeg izomera obuhvata *trans,trans* položaj C=O i N–H grupa iz amidne veze i zauzima konformaciju sa intramolekulskom vodoničnom vezom formiranom između dve različite amidne polovine (Slika 4.4).

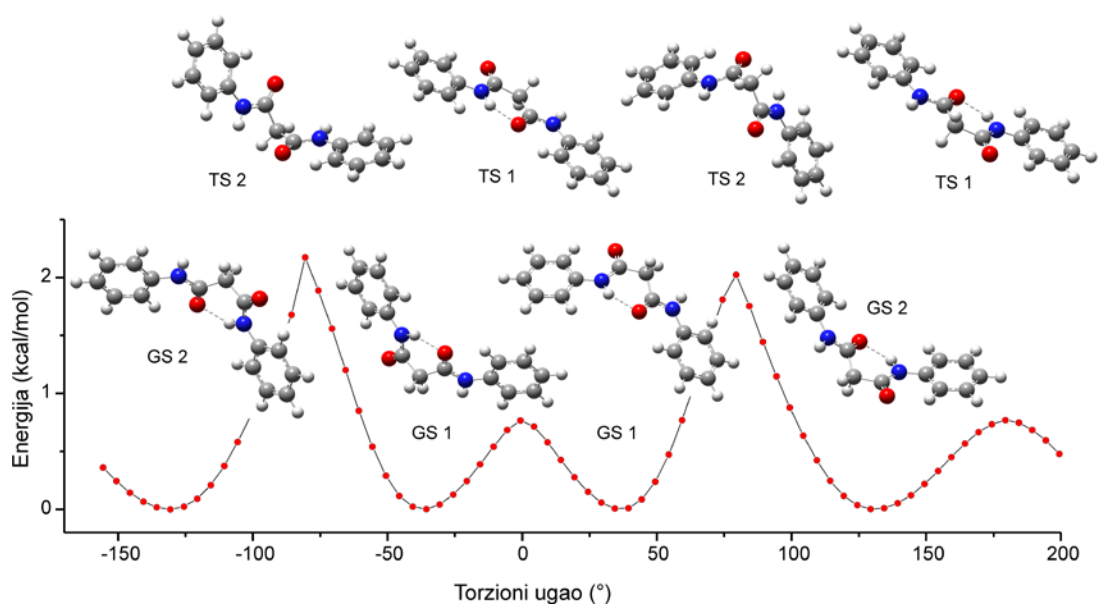


Slika 4.4. Optimizovana struktura *N,N'*-bisfenilmalonamida u heksanu kao rastvaraču sa odgovarajuće numerisanim atomima

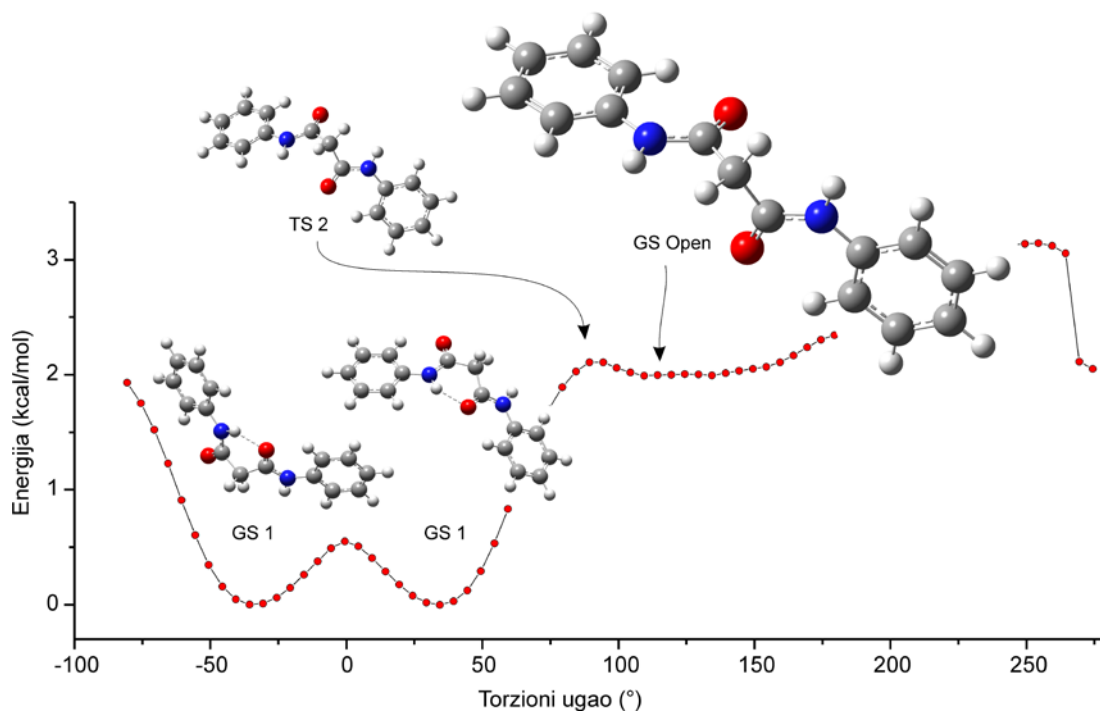
U odnosu na najstabilniji *trans,trans* izomer, *cis,trans* izomer sa intramolekulskom vodoničnom vezom formiranom između *trans*- i *cis*- orjentisanih amidnih grupa ima

2,21 kcal/mol veću energiju, dok *cis,cis* izomer ima 7 kcal/mol veću energiju i ne poseduje intramolekulske vodonične veze. Na osnovu Boltzmanove (Boltzmann) analize ustanovljeno je da se u standardnim uslovima 98% molekula nalazi u *trans,trans* izomernom obliku pa su zbog toga sva dalja razmatranja u ovom radu urađena na ovom izomernom obliku jedinjenja **4**.

Intramolekulska vodonična veza je faktor koji u mnogome može da doprinese stabilizaciji supstituisanih *N,N'*-bisarilmalonamida, međutim rendgenska strukturalna, NMR i FT-IR eksperimentalna analiza nije zabeležila njeno postojanje u kristalnom obliku kao ni u polarnim rastvaračima.²⁰² Rendgenska strukturalna analiza takođe je poslužila za ispitivanje mogućnosti da neki drugi rotamerski oblik bez intramolekulske vodonične veze može biti stabilizovan interakcijom sa molekulima okolnog medijuma (rastvarača). Urađena je reakciona kordinata i određena potencijalna energija za rotaciju oko C3–C4 veze pomoću B3LYP/6-31+G(d) metode sa CPCM modelom za simulaciju rastvarača: heksana, etanola i DMSO. Torzioni ugao N2–C3–C4–C5 je menjan u opsegu od –160 do 200° sa korakom od 5° dok su svi ostali geometrijskih parametri potpuno optimizovani. Dijagram potencijalne energije (PES) za heksan kao rastvarač (Slika 4.5a) jasno pokazuje da svi energetske minimumi odgovaraju geometriji u kojoj je formirana intramolekulska vodonična veza i da struktura *N,N'*-bisfenilmalonamida u kojoj egzistira intramolekulska vodonična veza može da postoji u nepolarnim rastvaračima. Četiri ista energetska minimuma predstavljaju strukture dva para pseudo-enantiomera GS1 i GS2 (GS, *engl. ground state*). Prikazani pseudo-enantiomeri GS1 i GS2 razlikuju se u odnosu na položaj intramolekulske vodonične veze. U GS1 obliku vodonična veza donorske grupe NH pripada fenilamidnoj grupi označenoj sa A (Slika 4.4), a vodonična veza akceptorske grupe fenilamidnoj grupi označenoj sa B, dok je u GS2 obliku obrnuto. Pošto su obe fenilamidne grupe iste, GS1 i GS2 strukture se ne mogu razlikovati po bilo kom svojstvu sem po različitoj prostornoj orijentaciji. Konverzija između ova dva strukturalna enantiomera vodi kroz planarno prelazno stanje TS1 (TS, *engl. transition state*) sa energetsom barijerom od ≈ 1 kcal/mol. Konverzija između strukture GS1 i GS2 zahteva više od 2 kcal/mol energije i vodi kroz otvorenu strukturu prelaznog stanja TS2 (ne postoji intramolekulska vodonična veza), gde dve karbonilne grupe obrazuju skoro prav ugao. PES za DMSO kao rastvarač pokazuje da otvoreni oblik jedinjenja **4** (bez intramolekulske vodonične veze) može da postoji samo u polarnom rastvaraču (Slika 4.5b). Otvoreni oblik ima za 1,8 kcal/mol veću energiju od oblika sa intramolekulskom vodoničnom vezom i kao takav, nalazi se stabilan unutar plitkog minimuma na PES-u sa energijom aktivacije od 0,14 kcal/mol.



a

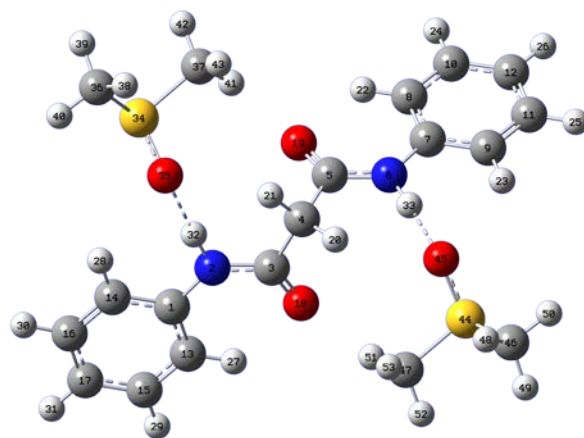


b

Slika 4.5. Promena potencijalne energije pri promeni torziog ugla $N2-C3-C4-C5$ kod N,N' -bisfenilmalonamida (**4**) u heksanu (a) i DMSO (b), određeno metodom CAM-B3LYP/6-31+G(d)

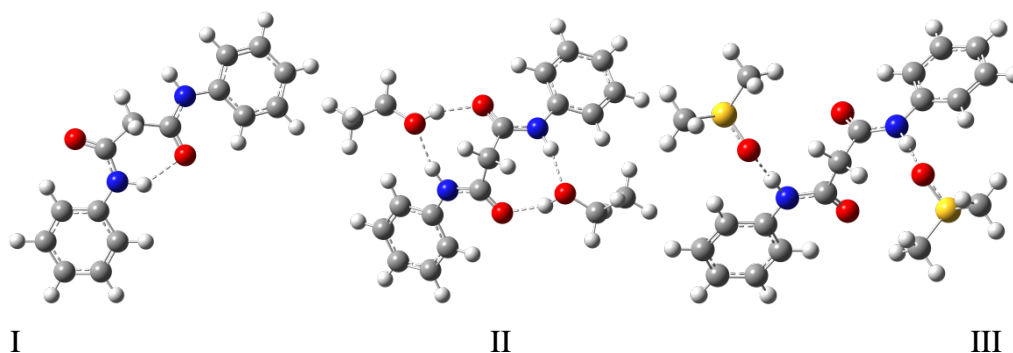
Ovi podaci se ne slažu najbolje sa eksperimentalnim rezultatima, jer implicitni modeli rastvarača, kao što su CPCM model, nisu u stanju da oponašaju sve interakcije sa molekulima rastvarača, posebno za rastvarače sa jakim proton donorskim i proton akceptorskim

svojstvima. U cilju prevazilaženja ovog problema u proračune su eksplicitno uključena dva molekula rastvarača etanola ili DMSO-a (Slika 4.6).



Slika 4.6. Optimizovana struktura *N,N'*-bisfenilmalonamida sa dva molekula rastvarača DMSO-a (atomi su obeleženi brojevima)

Broj dodatih molekula rastvarača određen je na osnovu činjenice da jedinjenje **4** ima dve H-akceptorske (C=O) kao i dve H-donorske (NH) grupe potpuno dostupne za ovakvu interakciju. Rezultati optimizacije za ove sisteme (jedinjenje **4**) sa dva eksplicitno dodata molekula rastvarača) na DFT CAM-B3LYP/6-311+G(d,p) nivou pokazuju da molekuli rastvarača mogu da obrazuju dve (DMSO) ili četiri (etanol) jake intermolekulske vodonične veze koje su konkurentne jednoj intramolekularnoj vodoničnoj vezi, otežavajući njeno stvaranje u velikoj meri.



Slika 4.7. Optimizovane geometrije jedinjenja **4** sa intramolekularnom vodoničnom vezom (**I**), sa intermolekularnom vodoničnom vezom sa dva eksplicitno dodata molekula etanola (**II**) i intermolekularnom vodoničnom vezom sa dva eksplicitna dodata molekula DMSO (**III**)

Optimizovane geometrije jedinjenja **4** sa intramolekulskom vodoničnom vezom u heksanu (I), sa dva eksplicitno dodata molekula etanola (II) i DMSO (III) prikazane su na Slici 4.7. Energija stabilizacije za formiranje vodonične veze određena je jednačinom (4.2):

$$E_{Stabil} = E_{HB} - nE_{Sol.} - E_{NoHB} \quad (4.2)$$

gde je E_{Stabil} – energija stabilizacije, E_{HB} – energija vodonične veze jedinjenje/sistem, n – broj eksplicitnih molekula rastvarača, $E_{Sol.}$ – energija molekula rastvarača, E_{NoHB} – energija jedinjenja bez vodonične veze izračunata u odgovarajućem rastvaraču po CPCM modelu.

Iz jednačine (4.2) energija stabilizacije za jedinjenje **4** u etanolu kao rastvaraču sa intramolekulskom vodoničnom vezom iznosi $-1,94$ kcal/mol dok sa četiri intermolekulske vodonične veze i sa dva eksplicitna molekula etanola iznosi $-13,99$ kcal/mol. Vrednost energija stabilizacije, E_{Stabil} za jedinjenje **4** u DMSO kao rastvaraču sa intramolekulskom H-vezom je $-1,86$ kcal/mol, a sa dve intermolekulske vodonične veze i sa dva eksplicitna molekula DMSO-a energija stabilizacije je $-14,60$ kcal/mol.

Na ovaj način, optimizovane geometrije mogu da se upotrebe za bolje predviđanje fiziko-hemijskih osobina *para* supstituisanih N,N' -bisarilmalonamida, a dobijeni rezultati pokazuju da se osobine izračunate iz ovih geometrija dobro slažu sa eksperimentalnim.

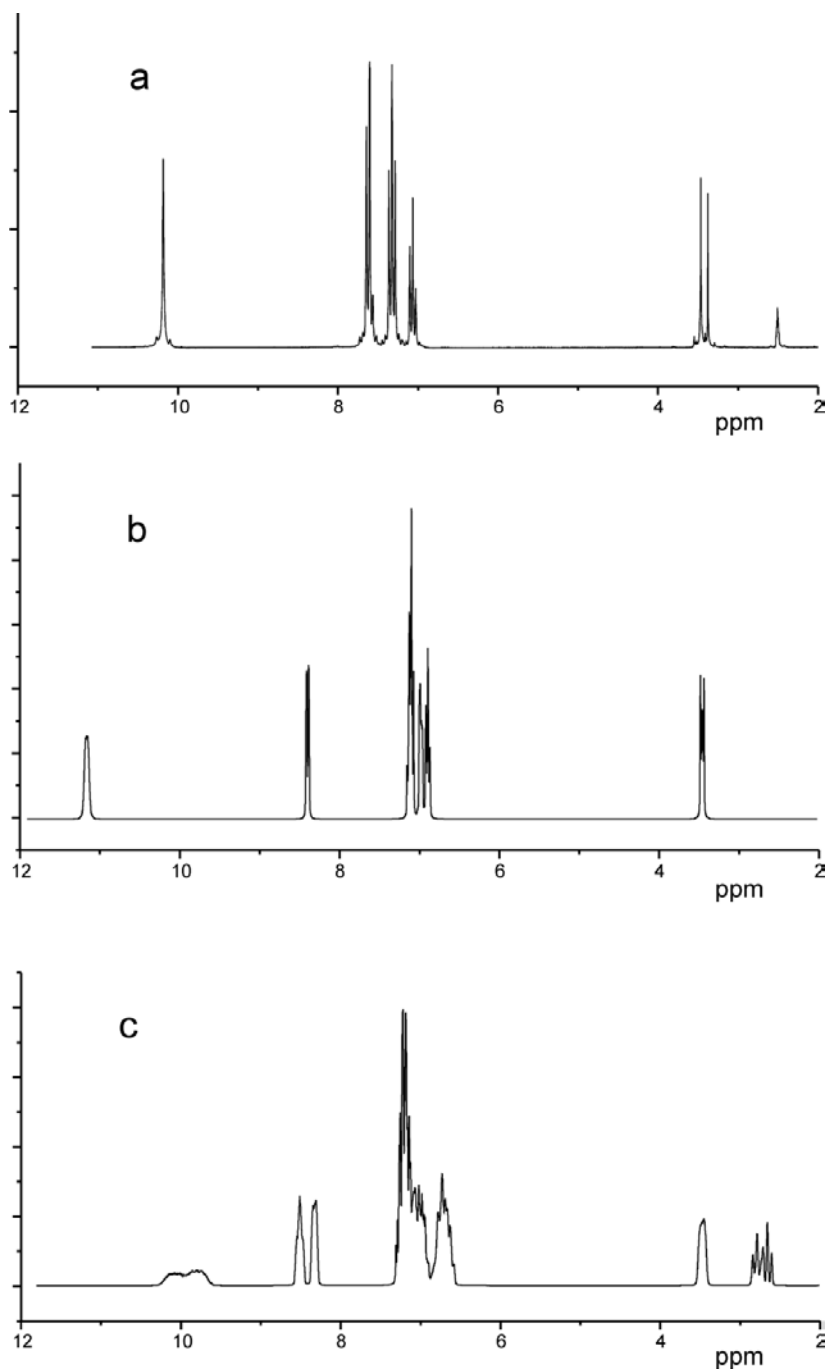
Poređenje geometrijskih parametara dobijenih rendgenskom analizom N,N' -bisfenilmalonamida **4** i izračunate metodom CAM-B3LYP/6-311+G(d,p) navedena su u Tabeli P1 u prilogu. Može se videti da su sve optimizovane geometrije u dobroj saglasnosti sa eksperimentalno određenim dužinama veza ($R^2 > 0,95$) dok su samo sistemi sa eksplicitnim molekulima rastvarača pokazali dobru saglasnost sa torzionim uglovima. Dobro slaganje izračunatih dužina veza kod sistema sa intramolekulskom vodoničnom vezom, sa eksperimentalno dobijenim, može se objasniti narušavanjem simetrije kristalnog pakovanja jedinjenja **4**, da bi se postigle bolje interakcije intermolekulske vodonične veze i π -sistema.

Rendgenska strukturna analize u radu Tereško (Tereshko) i saradnika²⁰¹ pokazuje da ćelijsku jedinicu čine četiri ekvivalentna molekula, dva para enantiomera koji se odnose kao predmet i lik u ogledalu. Bez obzira na postojanje simetrije kod ovog molekula, dve hemijski identične polovine pokazuju različite konformacione uglove amidne i fenil-grupe. Dve amidne grupe rotiraju jedna u odnosu na drugu, ali umesto da to čine za isti ugao u jednom slučaju ugao rotacije je $108,5^\circ$ a u drugom $153,1^\circ$. Ovako orjentisane amidne grupe obrazuju dva normalna sistema H-povezanih amidnih grupa u kojima se dužine vodonične veze neznatno razlikuju (N-H \cdots O rastojanje je $1,927$ Å i $1,984$ Å). Fenilne grupe su orjentisane

tako da omogućavaju gušće pakovanje aromatičnih prstenova u samoj kristalnoj rešetci. Jedan fenilni prsten leži skoro paralelno sa amidnom ravni (ugao je 169°), dok drugi prsten obrazuje ugao od 139° sa odgovarajućom ravni amidne grupe.

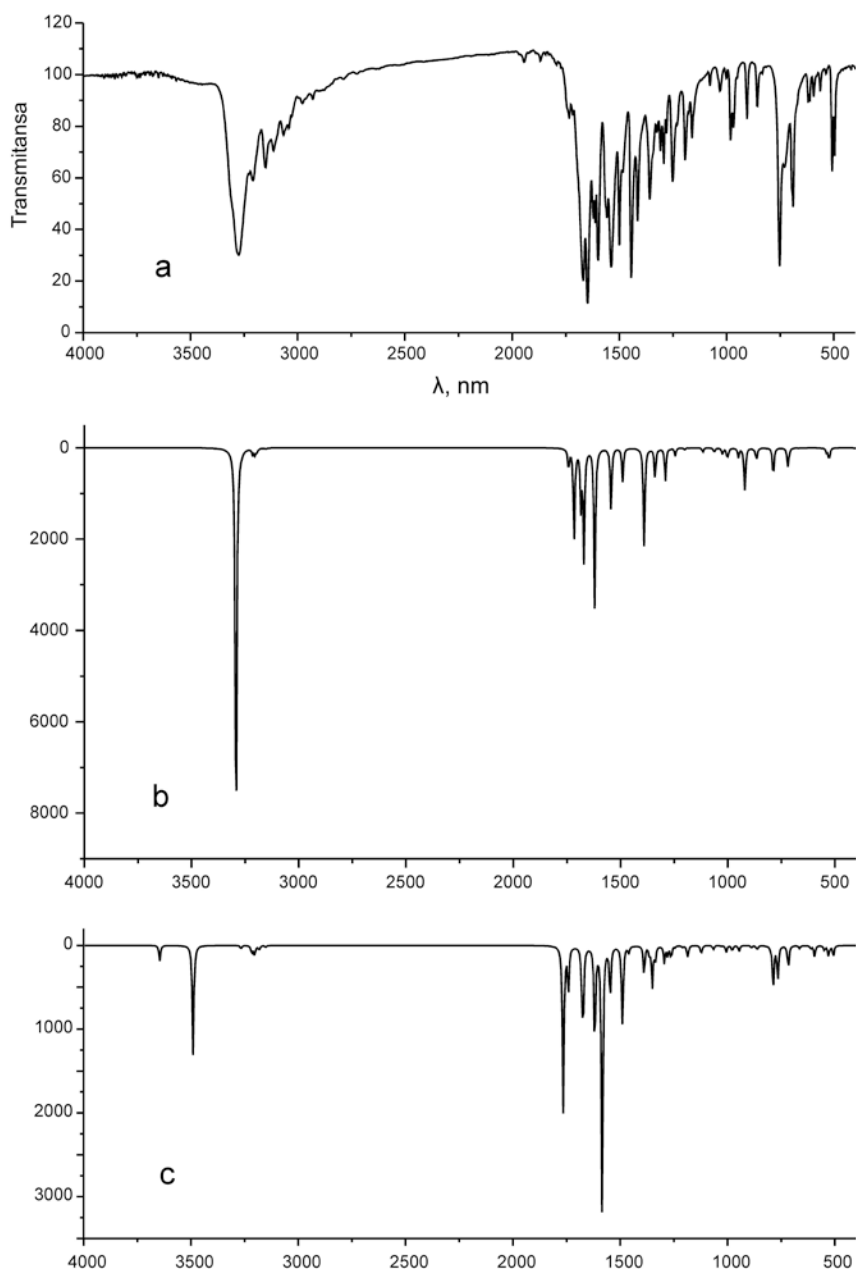
Narušena simetrija razlog je što se dužine veza razlikuju u dvema strukturno istim polovinama molekula. To može da dovede do pogrešnog zaključka da su dužine veza jedinjenja **4** (posmatrano samo za sebe) takve, da više nalikuju na intramolekulski H-povezan sistem I, a potom na sisteme II i III koje pokazuju C_2 simetriju. Nasuprot rendgenskoj strukturnoj analizi jedinjenja **4**, strukture *N,N'*-bis(3-metilfenil)malonamida²⁰³ i *N,N'*-bis(3-hlorfenil)malonamida²⁰⁴ su simetrične oko centralnog C atoma. Dve polovine molekula povezane su dvostrukom osom rotacije. Pored toga, svaka od amidnih grupa skoro je koplanarna sa susednim benzenovim prstenom (dihedralni ugao $\approx 10^\circ$) i ravni amidnih grupa nagnute su za dihedralni ugao $70\text{--}90^\circ$. Ovakvo tumačenje se veoma dobro slaže sa računarski određenim geometrijama jedinjenja **4** kod sistema II i III (Slika 4.7).

Eksperimentalno dobijen hemijski pomeraj u ^1H NMR spektru jedinjenja **4** za sistem III (sa dva eksplicitna molekula DMSO-a) se veoma dobro slaže sa teorijski izračunatim pomacima, po postupku koji su predložili Rabl (Rablen) i saradnici.^{195,196} Vizuelno se mogu porediti eksperimentalno i računarski dobijeni ^1H NMR spektri sistema I i III (Slika 4.8).²⁰⁵ Spektar čine hemijski pomeraji proton-proton konstante kuplovanja u NMR-u predviđene programom Gabedit²⁰⁶. Izotropski hemijski pomeraji ^1H su određeni u odnosu na odgovarajuće vrednosti za TMS izračunate po istoj teoriji. Sa Slike 4.8b može se videti da su oba protona (dve NH grupe) H32 i H33 u sistemu III sa istim okruženjem i sa istim hemijskim pomerajima od 10,95 ppm i konstantom kuplovanja od 9,78 Hz. Isto se može reći i za proton centralne CH_2 grupe (H20 i H21) koji imaju isti hemijski pomeraj 3,40 ppm i konstantu kuplovanja 13,31 Hz. Za razliku od gore pomenutog, protoni H32 i H33 grupe NH u sistemu I (sa intramolekulskom H-vezom) pokazuju veliku razliku u hemijskim pomerajima (9,74 i 6,82 ppm) u skladu sa različitim hemijskim okruženjima, a konstanta kuplovanja je 61,32 Hz i izaziva širenje i cepanje njihovih signala za više od 0,25 ppm (Slika 4.8c). Isto se može reći i za protone H20 i H21 čiji hemijski pomeraji iznose 2,6 i 3,42 ppm, a konstanta kuplovanja je 11,10 Hz. Konstanta kuplovanja između H20 i H32 je 27,82 Hz.



Slika 4.8. Poređenje eksperimentalnog (a) i teorijskog $^1\text{H-NMR}$ spektra za različite vodonične veze u sistemu III (b) i I (c) za jedinjenje (4) *N,N'*-bisfenilmalonamid

Sličan zaključak se može izvesti upoređivanjem eksperimentalnog i računarski dobijenog FT-IR spektra (Slika 4.9). Dobijene informacije potvrđuju da je računarski dobijen spektar za sistem III u vrlo dobroj saglasnosti sa eksperimentalno dobijenim FT-IR spektrom. Simulacija FT-IR spektra dobijena je standardnim parametrima iz programa GaussView bez skaliranja teoretski dobijenih vrednosti IR frekvenci.



Slika 4.9. Poređenje eksperimentalnog (a) i teorijski dobijenog FT-IR spektra za različite vodonične veze u sistemu III (b) i I (c) za jedinjenje (4) *N,N'*-bisfenilmalonamid

UV apsorpciona energija za sva ispitivana jedinjenja izračunata je po TD CAM-B3LYP/6-311G+(d,p) metodi. Niža ekscitovana stanja ispitivanih *N,N'*-bisarilmalonamida dobijena su na osnovu potpuno optimizovane strukture u osnovnom stanju. CAM-B3LYP funkcija je pokazala dobro slaganje sa rezultatima za Ridberg prelaze i ekscitacije u malim molekulima, kao i za prenos naelektrisanja unutar molekula.²⁰⁷⁻²⁰⁹ Ova funkcija razvijen je sa ciljem da se prevaziđu strukturna ograničenja u prenosu naelektrisanja i preciznije odredi prenos naelektrisanja u molekulu.

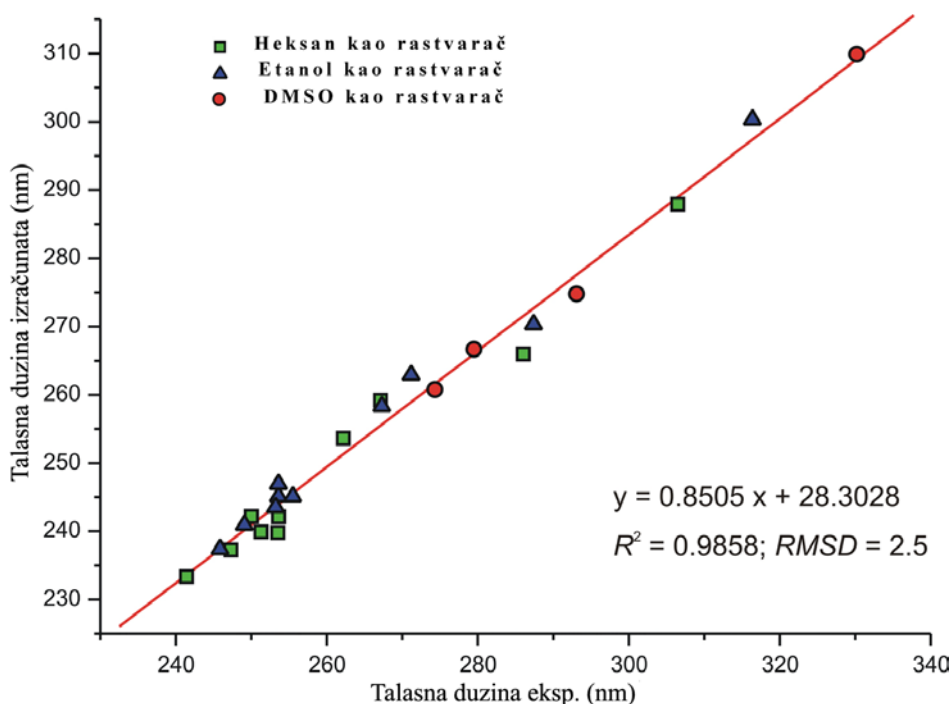
TD proračun predviđa intenzivan elektronski prelaz (oscilatorna snaga $f > 0,6$) koji odgovara prelazu iz osnovnog u prvo pobuđeno stanja ili iz osnovnog u treće pobuđeno stanja, u zavisnosti od elektronskih svojstava supstituenata i polariteta simuliranog medijuma. Ovaj osnovni elektronski prelaz je praćen sekundarnim prelazima (oscilatorna jačina $f < 0,5$) a odnos njihovih oscilatornih vrednosti je u korelaciji sa polarnošću simuliranog medijuma (odnos glavni/sek za vakuum < 3 i DMSO > 8) (Tabela 4.11).

Tabela 4.11. Izračunate talasne dužine, λ_{calc} , oscilatorna snaga, f i dodeljeni elektronski prelazi prvih četiri ekscitacija u sist. različitih vod. veza za j -nje 4

Pobuđeno stanje	I			II			III		
	λ_{calc} (nm)	f	Prelaz ^a	λ_{calc} (nm)	f	Prelaz ^a	λ_{calc} (nm)	f	Prelaz ^a
$S_0 \rightarrow S_1$	239,44	0,0172	H-2 \rightarrow L+1 (11%) H-2 \rightarrow L+3 (10%) H \rightarrow L+4 (70%)	238,30	0,0814	H-3 \rightarrow L+1 (12%) H-2 \rightarrow L (11%) H-1 \rightarrow L (6%) H-1 \rightarrow L+3 (29%) H \rightarrow L+2 (32%)	240,58	0,0235	H-5 \rightarrow L+1 (11%) H-4 \rightarrow L (11%) H-1 \rightarrow L+2 (22%) H-1 \rightarrow L+4 (13%) H \rightarrow L+3 (37%)
$S_0 \rightarrow S_2$	239,44	0,0172	H-3 \rightarrow L (24%) H-3 \rightarrow L+1 (2%) H-1 \rightarrow L+1 (3%) H-1 \rightarrow L+2 (63%)	238,25	0,0017	H-3 \rightarrow L (13%) H-2 \rightarrow L+1 (13%) H-1 \rightarrow L+2 (33%) H \rightarrow L+3 (32%)	240,56	0,0109	H-5 \rightarrow L (11%) H-4 \rightarrow L+1 (11%) H-1 \rightarrow L+3 (35%) H \rightarrow L+2 (23%) H \rightarrow L+4 (14%)
$S_0 \rightarrow S_3$	233,44	0,8186	H-1 \rightarrow L (32%) H \rightarrow L (3%) H \rightarrow L+1 (32%) H \rightarrow L+3 (21%)	237,38	0,7898	H-4 \rightarrow L (2%) H-2 \rightarrow L (3%) H-1 \rightarrow L (55%) H-1 \rightarrow L+3 (2%) H \rightarrow L+1 (26%)	236,21	1,0809	H-1 \rightarrow L (51%) H \rightarrow L+1 (42%)
$S_0 \rightarrow S_4$	229,13	0,2416	H-3 \rightarrow L+2 (2%) H-1 \rightarrow L (52%) H-1 \rightarrow L+1 (3%) H \rightarrow L (10%) H \rightarrow L+1 (15%) H \rightarrow L+2 (10%)	232,19	0,1858	H-1 \rightarrow L+1 (27%) H \rightarrow L (65%)	231,86	0,0802	H-1 \rightarrow L+1 (36%) H \rightarrow L (54%)
$S_0 \rightarrow S_5$	222,50	0,0079	H-5 \rightarrow L+1 (6%) H-4 \rightarrow L (14%) H-4 \rightarrow L+1 (46%) H-4 \rightarrow L+12 (3%) H-4 \rightarrow L+13 (2%) H-4 \rightarrow L+14 (7%) H-4 \rightarrow L+17 (3%)	223,30	0,0402	H-8 \rightarrow L+1 (10%) H-8 \rightarrow L+17 (4%) H-7 \rightarrow L (12%) H-5 \rightarrow L (48%) H-5 \rightarrow L+13 (4%) H \rightarrow L+1 (5%)	226,71	0,0039	H-7 \rightarrow L+1 (19%) H-7 \rightarrow L+27 (6%) H-6 \rightarrow L (46%) H-6 \rightarrow L+21 (7%) H-2 \rightarrow L (4%)

^a H stoji za najvišu popunjenu molekulska orbitalu (HOMO) i L za najnižu nepopunjenu molekulska orbitalu (LUMO). Brojevi u zagradama odgovaraju procentualnom doprinosu svakog elektrona pobuđenog za određeni nivo

Vrednosti eksperimentalno određenih i računarski dobijenih položaja UV maksimuma prikazane su u Tabeli P2 u prilogu, zajedno sa rezultatima korelacije. Najbolja korelacija između eksperimentalnih i izračunatih UV maksimuma iz TD proračuna postignuta je kombinovanjem implicitnog i eksplicitnog modela rastvarača (Slika 4.10). Korelisani podaci pokazuju da je uspešnost izračunavanja položaja UV maksimuma povećana uvođenjem implicitnog ili eksplicitnog modela rastvarača (od $R^2 = 0,944$ za vakuum do $R^2 = 0,975$ za CPCM model ili $R^2 = 0,973$ za uvođenje dva molekula rastvarača) i posebno kombinovanim pristupom ($R^2 = 0,986$ kada se dva eksplicitna molekula rastvarača koriste za formiranje intermolekulske vodonične veze a CPCM model za simulaciju svih drugih elektronskih interakcija sa odgovarajućim rastvaračem). Usaglašenost eksperimentalno određenih i računarski dobijenih vrednosti UV maksimuma kreću se sledećim redosledom: vakuum < eksplicitni rastvarač < kombinovanje implicitnog i eksplicitnog rastvarača (Tabela P2 u prilogu).



Slika 4.10. Zavisnost između eksperimentalnih i izračunatih UV- maksimuma iz TD proračuna, kombinovanjem implicitnog i eksplicitnog modela rastvarača. Različite oznake odgovaraju različitim rastvaračima (heksan-kvadrat, etanol-trougao, DMSO-krug)

Osnovna elektronska apsorpcija, najviše odgovara kombinaciji dve različite elektronske ekscitacije, iz druge najviše popunjene molekulske orbitale (H-1) u najniže

nepopunjenu molekulske orbitale (L) i iz najviše popunjene molekulske orbitale (H) do druge najniže nepopunjene molekulske orbite (L+1). Proučavanje oblika ovih molekulskih orbitala za sistem sa intramolekulskom vezom (I) otkriva da su H-1 i H orbitale delokalizovane (preko fenil i amidnih grupa) preklapanjem π -orbitala i nalaze se u različitim polovinama molekula. Na isti način, L i L+1 orbitale odgovaraju antivezivnoj π^* -orbitali. Elektronski prelazi se odvijaju između HOMO i LUMO orbitala koje se nalaze u istim polovinama molekula. Molekulske orbitale koje doprinose najnižim energetske prelazima su prikazane u Tabeli P3 u prilogu.

Kod sistema sa intermolekulskim H-vezama sa molekulima rastvarača (II i III) i C_2 simetrijom, gustina na graničnim molekulske orbitalama simetrično je raspoređena na obe polovine. Osnovna, prva elektronska apsorpcija odgovara istoj kombinaciji dve elektronske ekscitacije iz H-1 u L i iz H u L+1. Orbitala H odgovara simetričnoj talasnoj funkciji dvostruke ose rotacije, a H-1 antisimetričnoj. Istovremeno, orbitala L odgovara simetričnoj talasnoj funkciji sa dvostrukom osom rotacije, a L+1 antisimetričnoj. Ovo za posledicu ima to da se elektronski prelazi odvijaju između simetrične π -vezivne orbitale (H) i antisimetrične antivezivne π^* -orbitale (L+1) i od antisimetrične π -vezivne orbitale (H-1) na simetričnu antivezivnu π^* -orbitalu (L).

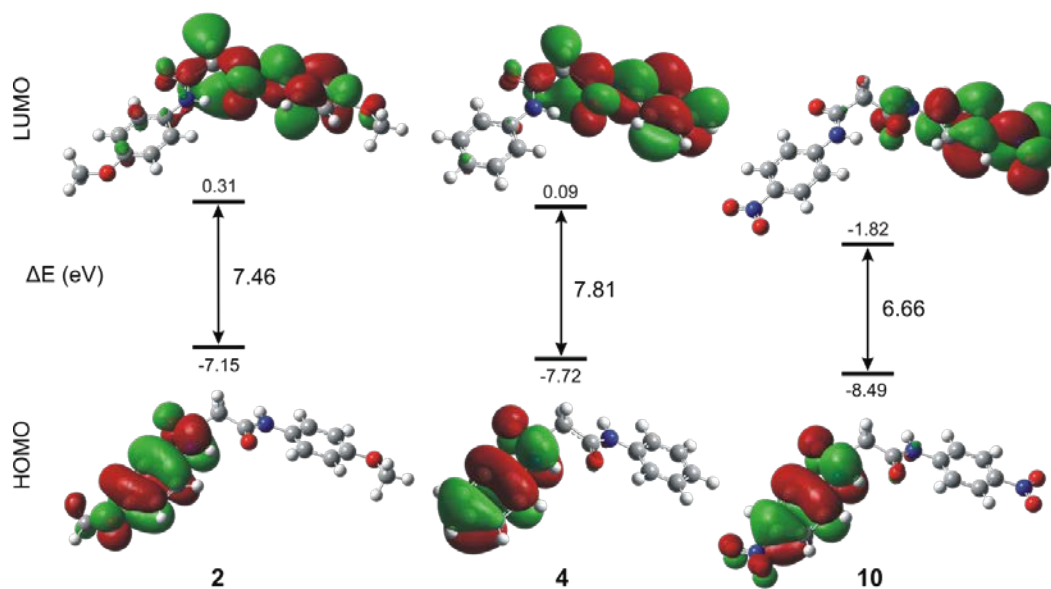
Druga elektronska apsorpcija odgovara sličnoj kombinaciji dve elektronske ekscitacije sa različitim elektronskim prelazima koji se pojavljuju iz simetrične π vezivne orbitale (H) na simetričnu antivezivnu π^* -orbitalu (L) i od antisimetrične π -vezivne orbitale (H-1) na antisimetričnu antivezivnu π^* -orbitalu (L+1).

Energije graničnih molekulskih orbitala (HOMO i LUMO) i njihova energetska razlika ukazuju da supstituenti sa elektron-donorskim i elektron-akceptorskim svojstvima značajno utiču na položaj UV maksimuma u spektru. I supstituenti sa elektron-donorskim i elektron-akceptorskim svojstvima pokazuju smanjenje energetske razlike (manje za elektron-donorske, a veće za elektron-akceptorske supstituente). U isto vreme povećanje polarnosti rastvarača prati povećanje energetske razlike za elektron-donorske i smanjenje energetske razlike za elektron-akceptorske supstituente. Ovakvo ponašanje je u skladu sa ranijom tvrdnjom da su batohromna pomeranja u vezi sa prisutnim supstituentima na jezgru osnovnog (nesupstituisanog) jedinjenja. Energije HOMO i LUMO orbitala i njihove energetske razlike su dane u tabeli 4.12 a izgled ovih orbitala za jedinjenja **2**, **4** i **10** u različitim rastvaračima je prikazan na Slikama 4.11 - 4.13.

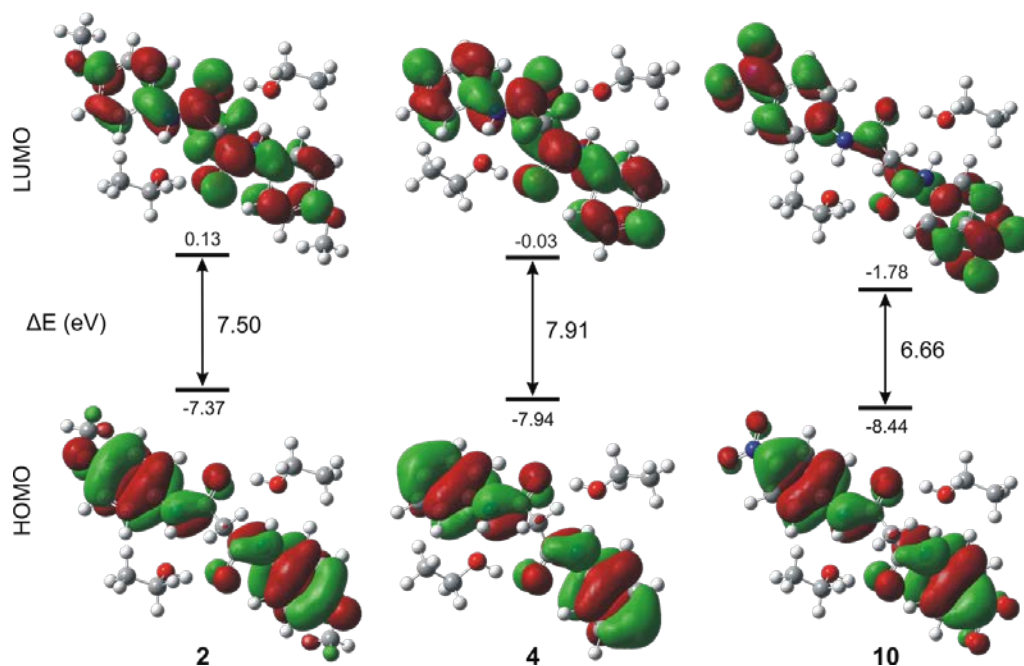
Tabela 4.12. Energetska vrednost za HOMO, LUMO orbitale i njihova energetska razlika [eV] za sva ispitivana jedinjenja *N,N'*-bisarilmalonamida računata

CPCM/CAM-B3LYP/6311+G(d,p) modelom

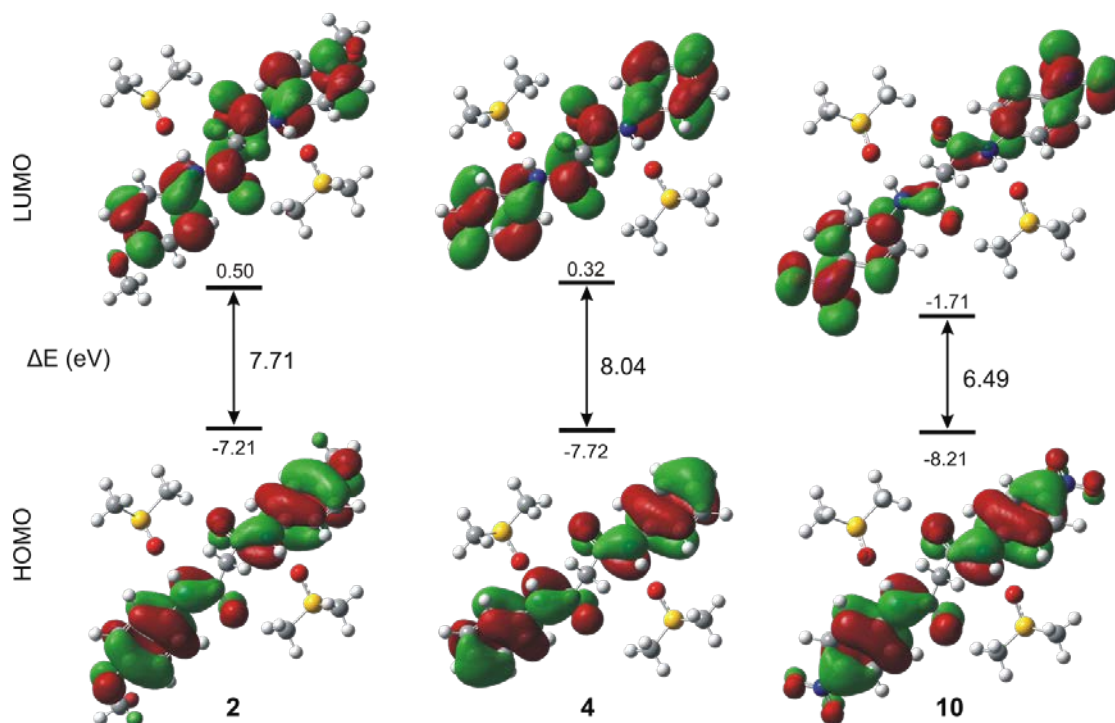
r.b.	Heksan			DMSO		
	HOMO	LUMO	Energetska razlika	HOMO	LUMO	Energetska razlika
1	-7,26	0,28	7,54	-7,28	0,51	7,79
2	-7,15	0,32	7,47	-7,21	0,5	7,71
3	-7,47	0,2	7,67	-7,5	0,38	7,88
4	-7,72	0,09	7,81	-7,72	0,32	8,04
5	-7,77	-0,15	7,62	-7,72	0,19	7,9
6	-7,74	-0,19	7,56	-7,69	0,09	7,78
7	-8,09	-0,85	7,24	-7,99	-0,63	7,35
8	8,02	-0,92	7,09	-7,92	0,75	7,17
9	-8,23	-0,92	7,31	-8,02	-0,6	7,43
10	-8,49	-1,82	6,66	-8,21	-1,71	6,49



Slika 4.11. Odgovarajuće energije molekularskih orbitala HOMO i LUMO i njihove energetske razlike (jedinjenja 2,4 i 10), u heksanu, kao rastvaraču (geometrija sa intramolekulskom vodoničnom vezom)



Slika 4.12. Odgovarajuće energije molekulskih orbitala HOMO i LUMO i njihove energetske razlike (jedinjenja 2,4 i 10), u etanolu, kao rastvaraču sa dva eksplisitna molekula etanola za oponašanje uticaja intermolekulskih vodoničnih veza na geometriju



Slika 4.13. Odgovarajuće energije molekulskih orbitala HOMO i LUMO i njihove energetske razlike (jedinjenja 2,4 i 10), u DMSO-u, kao rastvaraču sa dva eksplisitna molekula DMSO-a za simulaciju uticaja intermolekulskih vodoničnih veza na geometriju

4.1.5. Atomsko naelektrisanje

Atomska naelektrisanja u molekulu su veoma značajna za hemijska svojstva samog molekula. Na primer, atomsko naelektrisanje se koristi da opiše reaktivnost molekula i preraspodelu naelektrisanja u hemijskim reakcijama, kao i za model elektrostatičkog potencijala površine molekula. Izračunavanje efektivnih atomskih naelektrisanja igra važnu ulogu u primeni kvantno-mehaničkih proračuna zato što se atomskim naelektrisanjem mogu objasniti promene dipolnog momenta, elektronske strukture i polarizabilnosti molekula.

Izračunata NBO naelektrisanja dobijene pomoću CAM-B3LYP/6-311+G(d,p) metode navedena su u Tabeli P4 u prilogu. Izračunata su naelektrisanja svih atoma u molekulama: *N,N'*-bis(4-metoksifenil)malonamida (**2**), *N,N'*-bisfenilmalonamida (**4**) i *N,N'*-bis(4-nitrofenil)malonamida (**10**).

Naelektrisanja atoma ugljenika, vodonika, azota i kiseonika prikazana su u Tabeli P4 u prilogu, atom kiseonika je sa najvećim negativnim naelektrisanjem koje iznosi $-0,66$ dok azot ima maksimalno negativno naelektrisanje od $-0,63$ za jedinjenje **4**. Atomi azota i kiseonika u jedinjenjima **2** i **10** imaju slične vrednosti negativnog naelektrisanja.

Vrednost naelektrisanja gotovo svih atoma ugljenika na fenilnom ili arilnom prstenu jedinjenja se kreće oko $0,2$ e. Rezultat proračuna pokazuje da zamena vodonika u para položaju fenilnog jezgra sa $-OMe$ ili $-NO_2$ grupom, vodi ka preraspodeli elektronske gustine u molekulu. Uticaj prirode elektron-akceptorske $-NO_2$ grupe (jedinjenje **10**) odražava se kroz vrednosti naelektrisanja na atomima C12 i C17 koje su pozitivnije od vrednosti naelektrisanja ostalih atoma ugljenika na arilnom prstenu. Naelektrisanja H atoma na fenilnom ili arilnom prstenu su pozitivna i iznose oko $0,2$ e.

Očigledno je da je naelektrisanje na H32 atomu ($0,43$) mnogo veće od naelektrisanja na drugim atomima vodonika. Naelektrisanje atoma H33 je $0,4$ što je takođe mnogo veće od drugih atoma vodonika. Iz ove analize možemo zaključiti da povećano pozitivno naelektrisanje na atomu H32 i smanjenje naelektrisanje na atomu O19 dovodi do formiranja vodonične veze što je i potvrđeno NBO analizom. Slično, povećanje pozitivnog naelektrisanje na atomu H33, i negativnog naelektrisanje na atomu O18 može da dovede do obrazovanja druge vodonične veze.

Naelektrisanja na C atomima koji su vezani na atomom O, atomi C3 i C5, su pozitivniji ($0,7$) nego drugi atomi ugljenika, zbog elektron-akceptorske prirode O atoma. U skladu sa karakterom CH_2 - kisele aktivne metilen grupe, ugljenikov atom C4 ima veće negativno naelektrisanje od drugih C atoma, a dva spojena atoma vodonika pozitivno naelektrisanja.

4.1.5.1. NBO analiza *N,N'*-bisarilmalonamida

Elektron-donorske orbitale, elektron-akceptorske orbitale i njihove energije stabilizacije iz NBO analize iskazane su tabelarno (Tabela 4.13).

Interakcije zasnovane na prelasku elektrona iz vezivne orbitale-donor (*i*) u nepopunjenu antivezivnu orbitalu-akceptor (*j*) mogu objasniti nastanak hiperkonjugacije, pri čemu velike vrednosti $E(2)$ (energija hiperkonjugativnih interakcija) označavaju snažniju interakciju između elektron donora i elektron akceptora. Intramolekulske interakcije u molekulu **4** nastaju preklapanjem vezivnih orbitala C-C i C-N sa antivezivnim C-C i C-N orbitalama što rezultuje u intramolekulskom prenos naelektrisanja koji stabilizuje sistem. Ove interakcije manifestuju se povećanjem elektronske gustine (eng. *electron density*, ED) u C-C i C-N antivezivnim orbitalama koje slabe navedene veze. Jake intramolekulske hiperkonjugativne interakcije između σ (C-C, C-N) i σ^* (C-C, C-N) orbitala diamidne grupe molekula dovode do stabilizacije ovog dela *N,N'*-bisfenilmalonamida (**4**) što se može videti iz Tabele 4.13. Postojanje intramolekulske hiperkonjugativne interakcije σ (C1-N2) sa σ^* (C1-C13, C1-C14 i N2-C3) doprinosi stabilizaciji sistema od 1,2-2,14 kcal/mol. Elektronska gustina za aromatični prsten ($\sim 1,7e$) jasno pokazuje postojanje snažne delokalizacije (vidljivo iz Tabele 4.13).

U B3LYP proračunima, interakcije između π (C1-C13) i π^* (C14-C16, C15-C17) doprinose stabilizaciji sa 27,74 i 32,38 kcal/mol, dok interakcije između π (C14-C16) i π^* (C1-C13, C15-C17) daju stabilizaciju od 30,16 i 26,51 kcal/mol i interakcije π (C15-C17) i π^* (C1-C13, C14-C16) stabilizaciju od 27,94 i 32,92 kcal/mol. Sve one zajedno dovode do stabilizacije fenilnog prstena A (C1-C13-C14-C15-C16-C17). S druge strane snažne intramolekulske, hiperkonjugativne interakcije elektrona π sa π^* orbitalama fenilnog prstena B (C7-C8-C9-C10-C11-C12), dovode do stabilizacije od oko 26,56 do 33,28 kcal/mol ovog fenilnog prstena označenim sa B.

Interakcija elektron-donorskog slobodog para na azotu, LP(1)N2 i π^* (C1-C13, C3-O18) u najvećoj meri doprinosi stabilizaciji sistema za 39,56 i 86,34 kcal/mol. Slično ovom, doprinosi stabilizaciji sistema ostvareni interakcijom elektron-donorskog slobodnog para na drugom atomu azota LP(1)N6 i π^* (C7-C8, C5-O19) iznose 36,93 i 79,7 kcal/mol. Energija interakcije elektron-donorskih slobodnih parova kiseonika LP(2)O19 i σ^* (C4-C5, C5-N6) dovodi do nešto manje energije stabilizacije od 19,5 i 27,64 kcal/mol. Ove interakcije dovode do stabilizacije diamidne grupe *N,N'*-bisfenilmalonamida.

Tabela 4.13. NBO analiza Fock-ovih matrica pomoću perturbacione teorije drugog reda za jedinjenje 4 (numeracije odgovaraju Slici 4.4)

Donor NBO (i)	Tip	ED (i) (e)	Akceptor NBO (j)	Tip	ED (j) (e) ^a	E(2) ^b kcal/ml	E(j)-E(i) ^c a.u.	F(i,j) ^d a.u.
C1-N2	σ	1,9863	C1-C13	σ^*	0,02401	1,67	1,51	0,045
C1-N2	σ		C1-C14	σ^*	0,02153	1,2	1,51	0,038
C1-N2	σ		N2-C3	σ^*	0,06749	2,14	1,41	0,05
C1-C13	π	1,6451	C14-C16	π^*	0,33272	27,74	0,37	0,091
C1-C13	π		C15-C17	π^*	0,33568	32,38	0,37	0,098
C7-C8	π	1,6497	C9-C11	π^*	0,33312	27,93	0,37	0,091
C7-C8	π		C10-C12	π^*	0,32927	31,41	0,37	0,097
C9-C11	π	1,6938	C7-C8	π^*	0,37439	30,46	0,37	0,096
C9-C11	π		C10-C12	π^*	0,32927	26,56	0,38	0,09
C10-C12	π	1,6674	C7-C8	π^*	0,37439	28,81	0,36	0,092
C10-C12	π		C9-C11	π^*	0,33312	33,28	0,36	0,098
C14-C16	π	1,6961	C1-C13	π^*	0,37407	30,16	0,37	0,096
C14-C16	π		C15-C17	π^*	0,33568	26,51	0,37	0,09
C15-C17	π	1,6722	C1-C13	π^*	0,37407	27,94	0,36	0,091
C15-C17	π		C14-C16	π^*	0,33272	32,92	0,36	0,098
N2	LP(1)	1,6549	C1-C13	π^*	0,37407	39,56	0,38	0,11
N2	LP(1)		C3-O18	π^*	0,29332	86,34	0,36	0,16
N6	LP(1)	1,6603	C5-O19	π^*	0,29434	79,7	0,38	0,157
N6	LP(1)		C7-C8	π^*	0,37439	36,93	0,39	0,108
O18	LP(2)	1,8758	N2-C3	σ^*	0,06749	27,18	0,87	0,139
O18	LP(2)		C3-C4	σ^*	0,05976	23,07	0,74	0,119
O19	LP(1)	1,9725	N2-H32	σ^*	0,03379	2,56	1,25	0,051
O19	LP(2)	1,8724	N2-H32	σ^*	0,03379	6,62	0,82	0,067
O19	LP(2)		C4-C5	σ^*	0,05422	19,5	0,77	0,112
O19	LP(2)		C5-N6	σ^*	0,06533	27,64	0,87	0,141

^aED, elektronska gustina

^bE(2) označava energiju hiperkonjugativne interakcije.

^cRazlika energija između donora i akceptora *i* i *j* NBO orbitala.

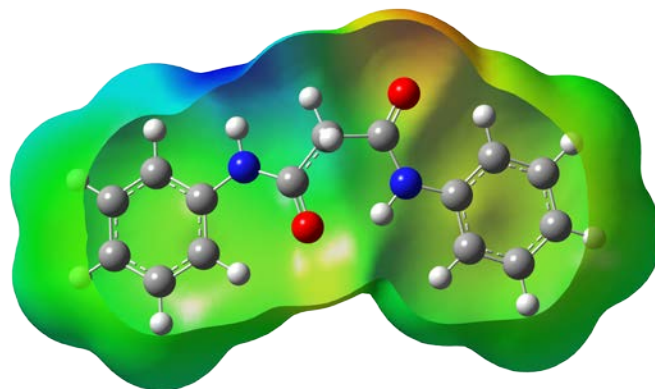
^dF(*i,j*) je Fock matrica elementa između *i* i *j* NBO orbitala.

Intramolekulska vodonična veza N-H \cdots O nastaje preklapanjem orbitala slobodnog elektronskog para na kiseoniku LP(O) i $\sigma^*(\text{N-H})$ usled čega intramolekulski prenos naelektrisanja utiče na stabilizaciju vodonične veze. Dakle, vodonična veza dovodi do povećanja elektronske gustine N-H nevezujuće orbitale. Međutim, povećanje učestalosti C=O nevezivne orbitale slabi odgovarajuću vezu. NBO analiza *N,N'*-bisfenilmalonamida

objašnjava formiranje snažne H–veze između LP(O) i $\sigma^*(\text{N–H})$ nevezivne orbitale. Energija stabilizacija E(2) povezana je sa hiperkonjugativnim interakcijama LP(1) O19 $\rightarrow\sigma^*(\text{N2–H32})$ i LP(2) O19 $\rightarrow\sigma^*(\text{N2–H32})$ i iznosi oko 2,56 i 6,62 kcal/mol. Ovi rezultati daju potvrdu o postojanju intramolekulske vodonične veze.

4.1.6. Elektrostatički potencijal molekula *N,N'*-bisarilmalonamida

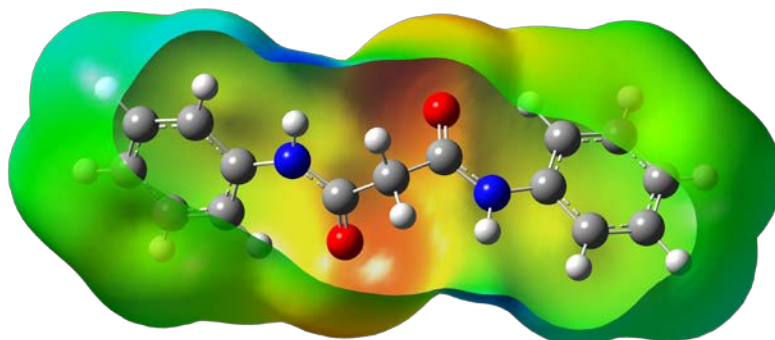
Elektrostatički potencijal molekula (MEP) je povezan sa raspodelom elektronske gustine i pomaže u predviđanju reaktivnosti hemijskih sistema u elektrofilnim i nukleofilnim reakcijama, proučavanju interakcije u biološkim procesima i vodoničnim vezama.¹⁵² Takođe omogućava predviđanje reaktivnih mesta elektrofilnog ili nukleofilnog napada za ispitivani molekul. MEP za jedinjenje **4** generisan na osnovu optimizovane geometrije u heksanu pomoću CAM-B3LYP/6-311+G(d,p) metoda je prikazan na Slici 4.14. Može se videti da molekul *N,N'*-bisfenilmalonamida (**4**) u heksanu kao rastvaraču ima jedno potencijalno mesto za elektrofilni i jedno za nukleofilni napad. Negativna mesta ispitivanog molekula u heksanu kao rastvaraču predstavljaju oblasti oko atoma kiseonika karbonilnih grupa C2(3)=O, dok je maksimalno pozitivno mesto lokalizovano na H atomu N-H grupe. Elektrofilnom ili nukleofilnom napadu nisu dostupne C=O i N-H grupe uključene u formiranju intramolekularne vodonične veze.



*Slika 4.14. Prikaz elektrostatičkog potencijala molekula *N, N'*-bisfenilmalonamida (**4**) u heksanu kao rastvaraču pomoću CPCM / CAM B3LYP / 6-311 + G (d, p) modela, grafički predstavljene izopovršinama od 0.001 a.u. elektronske gustine. Značenje boja: crvena- jako negativno, narandžasta- negativno, žuta- slabo negativno, zelena- neutralno, tirkizna- slabo pozitivno, svetloplava- pozitivno, tamno plava-jako pozitivno*

S druge strane, isti molekul u DMSO kao rastvaraču ima po dva moguća mesta za elektrofilni i nukleofilni napad (Slika 4.15). Molekuli DMSO formiraju intermolekulske

vodonične veze sa H atomima N-H grupa *N,N'*-bisfenilmalonamida (**4**), pritom položaj vodonične veze koja nastaje odgovara lokalizovnom, maksimalno pozitivnom naelektrisanju na MEP. Može se zaključiti da će u rastvoru DMSO, ispitivani molekuli biti mnogo više skloni elektrofilnom napadu na obe karbonilne grupe nego nukleofilnom napadu na N-H grupu.



Slika 4.15. Prikaz elektrostatičkog potencijala molekula *N, N'*-bisfenilmalonamida (**4**) u DMSO-u kao rastvaraču pomoću CPCM/CAM-B3LYP/6-311+G(d,p) modela, grafički predstavljene izopovršinama od 0,0002 a.u. elektronske gustine

4.1.7. LFER analiza računski dobijenih parametara *N,N'*-bisarilmalonamida

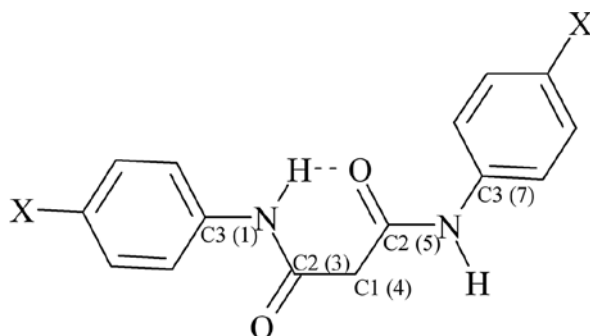
4.1.7.1. NBO naelektrisanja.

Koristan aspekt metode NBO je što daje podatke o interakcijama u popunjenim i virtuelnim prostornim orbitalama, koji mogu unaprediti analizu intra- i intermolekulskih interakcija. Već je konstatovano da intramolekulske vodonične veze ispitivanih *N,N'*-bisarilmalonamida mogu da nastanu samo u nepolarnim rastvaračima, a jake intermolekulske vodonične veze mogu da nastanu sa molekulima DMSO-a ili etanola (proton donorski i/ili proton-akceptorski rastvarači).²⁰¹

Efektivno atomsko naelektrisanje igra važnu ulogu u primeni kvantno-hemijskih proračuna na molekulske sisteme u hemiji, zato što atomsko naelektrisanje može da objasni mnoga njihova ponašanja npr. promene u dipolnom momentu, kiselo-bazno ponašanje, polarizabilnost molekula, i molekulske elektronske strukturu kao i hemijsku reaktivnost molekula. Način prenosa atomskog naelektrisanja kroz molekul može da objasni kako ovi molekuli reaguju u određenim hemijskim reakcijama. Vrednosti atomskih naelektrisanja izračunate pomoću NBO populacione analize, za sve ispitivane *N,N'*-bisarilmalonamide u heksanu i DMSO, navedene su u Tabelama P5 i P6 u prilogu.

Zbog mogućnosti da molekul *N,N'*-bisarilmalonamida formira inter- ili intramolekulske vodonične veze u DMSO tj. heksanu, NBO analiza ispitivanih atoma daje

različite vrednosti naelektrisanja. Kao posledica formiranja intermolekulske vodonične veze u DMSO-u, NBO naelektrisanja su ista kod svih simetričnih atoma u ispitivanim molekulima. Suprotno tome, u heksanu su dobijena različita NBO naelektrisanja, zbog nastanka intramolekulske vodonične veze. U cilju boljeg sagledavanja uticaja formirane intramolekulske vodonične veze *N,N'*-bisarilmalonamida u heksanu na atomska naelektrisanja numeracije atoma u molekulu su promenjene (Shema 4.3).



Shema 4.3. Oblik intramolekularne vodonične veze *N,N'*-bisarilmalonamida u heksanu kao rastvaraču²⁰⁵

Iz NBO podataka u heksanu, može se zaključiti da interakcije tipa intramolekulskih vodoničnih veza (Shema 4.3), dovode do smanjenja elektronske gustine na kiseoniku i stoga elektroni atoma ugljenika u vezi C2(5)=O bivaju povučeni ka atomu kiseonika, izazivajući smanjenje elektronske gustine na C2(5) atomu u odnosu na C2(3). Slično tome, veća vrednost NBO naelektrisanja dobijena je za C3(1) nego za C3(7). Rezultati ukazuju na različitu raspodelu elektrona u molekulu ispitivanih jedinjenja koja je proizašla iz formiranja vodonične veze kao i postojanje asimetrije u geometriji *N,N'*-bisarilmalonamida u nepolarnim rastvaračima.

LFER analiza je primenjena na NBO naelektrisanja ispitivanih atoma uz korišćenje jednačina 2.9-2.11. Rezultati dobijeni iz jednačine 2.9 prikazani su u tabeli 4.14. Dok su rezultati dobijeni korišćenjem jednačina 2.10 i 2.11 su statistički u odličnoj saglasnosti sa rezultatima dobijenim iz jednačine 2.9.

Korelaciona analiza NBO naelektrisanja u DMSO i heksanu otkrila je uticaje elektronskih efekata supstituenata na preraspodelu ukupnog naelektrisanja u molekulu. U DMSO-u bolja korelacija je dobijena sa σ_p^+ za C2 i C3, što ukazuje na proširenu delokalizaciju u molekulima kao posledicu njihove simetrične geometrije. Vrednost osetljivosti, ρ su različite za atome C1 i C3 u ispitivanim rastvaračima, pri čemu su vrednosti dobijene u DMSO-u veće nego one u heksanu kao rastvaraču.

S druge strane, bolja korelacija dobijena je za σ_p konstante supstituenata za C2(3) i C2(5) u heksanu. Razlog je prisustvo intramolekulske vodonične veze, koja izaziva promene u raspredeli elektronske gustine i stoga su uočene različite osetljivosti atoma C2(3) i C2(5) u heksanu na elektronske efekte supstituenata. Odlična zavisnost za σ_p^+ za C3(1) i C3(7) u heksanu sugerise na postojanje proširene delokalizacije u ovom delu molekula. Iako su dobijeni različiti NBO podaci za C3(1) i C3(7), LFER model pokazuje iste vrednosti za konstante proporcionalnosti (Tabela 4.14), što ukazuje da isti elektronski efekti supstituenata, kod ovih atoma ne učestvuju direktno u vodoničnom vezivanju.

Tabela 4.14. Korelacija NBO naelektrisanja analiziranih upotrebom jednoparametarske jednačine (2.9)

Param.	Konst.	Rastvarač	ρ	h	R^a	s^b	F^c	n^d
$Q_{(NBO)}$								
C1	σ_p	DMSO	-0,012(±0,001)	-0,560 (±0,000)	0,9871	0,001	190	7
C2	σ_p^+	DMSO	0,007 (±0,001)	0,717 (±0,000)	0,9800	0,001	194	10
C3	σ_p^+	DMSO	0,051 (±0,004)	0,164 (±0,002)	0,9736	0,007	146	10
C1 (4)	σ_p	heksan	-0,004 (±0,000)	-0,578 (±0,000)	0,9730	0,000	142	10
C2 (3)	σ_p	heksan	0,007 (±0,000)	0,702 (±0,000)	0,9848	0,001	257	10
C2 (5)	σ_p	heksan	0,008 (±0,001)	0,705 (±0,000)	0,9781	0,001	177	10
C3 (1)	σ_p^+	heksan	0,040 (±0,003)	0,162 (±0,002)	0,9715	0,006	135	10
C3 (7)	σ_p^+	heksan	0,040 (±0,003)	0,154 (±0,002)	0,9746	0,006	152	10

^a koeficijent korelacije

^b standardna devijacija

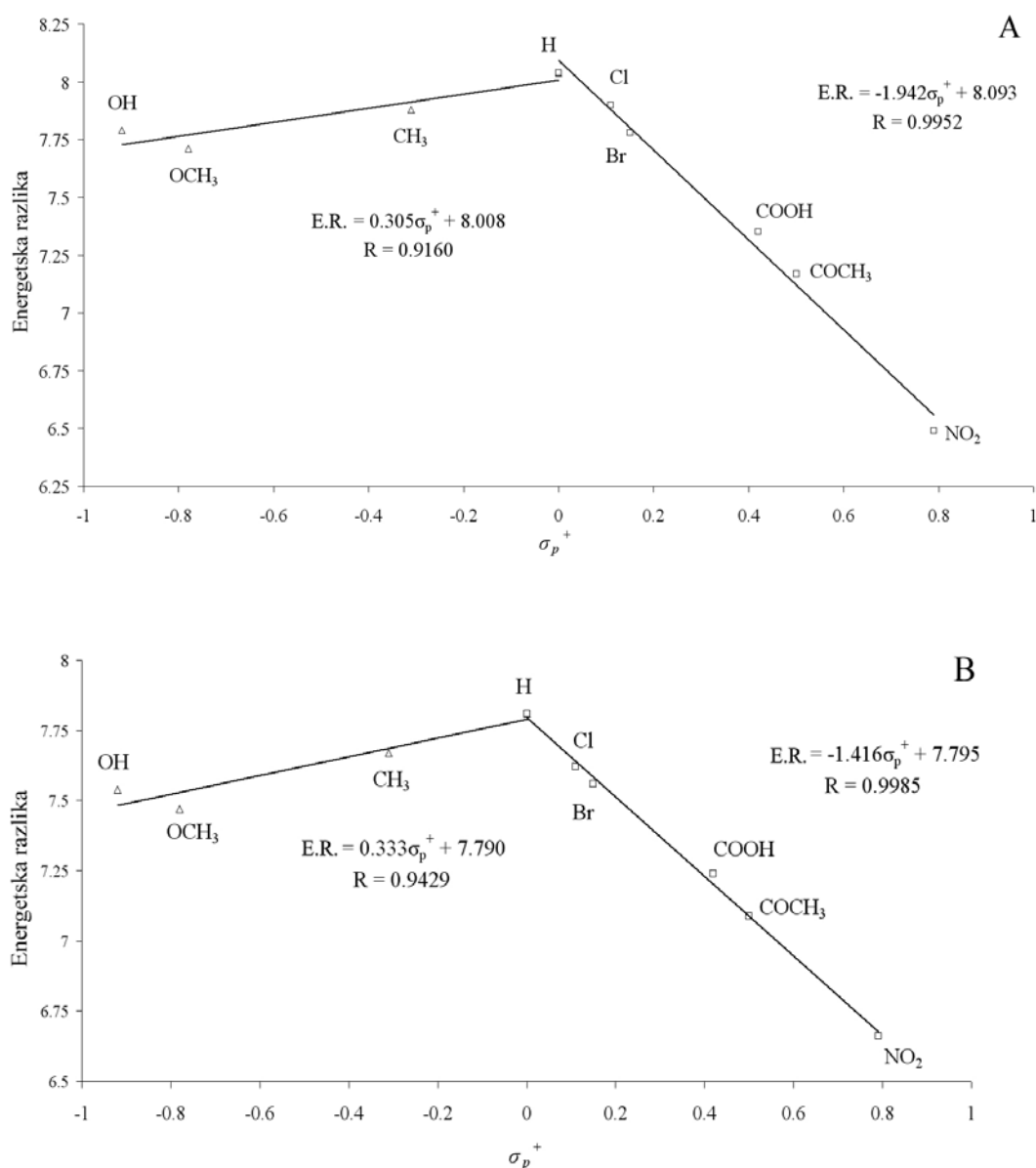
^c Fisher-ov test

^d broj rastvarača obuhvaćenih korelacijom.

4.1.7.2. HOMO/LUMO i FT-IR podaci

Energije HOMO i LUMO orbitala i njihova energetska razlika doprinosi sagledavanju kinetičke stabilnosti molekula. One takođe utiču na izgled UV- spektra, električna i optička svojstva, hemijsku reaktivnost molekula. Za izračunavanje HOMO i LUMO energetske razlike *N,N'*-bisarilmalonamida u DMSO-u (sa dva eksplicitno dodata molekula) i heksanu

korišćena je LFER analiza uz upotrebu jednačine 2.9 (Tabela 4.12, Tabele P7 i P8 u prilogu). Korelacije HOMO i LUMO podataka sa DSP modelima su statistički odlično usaglašene. Energetske razlike (E.R.) korelisane sa σ_p^+ vrednostima u DMSO-u i heksanu su prikazane na Slici 4.16.



Slika 4.16. Dijagram zavisnosti energetske razlike između HOMO i LUMO orbitala od Hametove konstante σ_p^+ za *N,N'*-bisarilmalonamid (A) u DMSO-u i (B) u heksanu

Bolje korelacije energetske razlike dobijene su sa σ_p^+ konstantama supstituenata nego sa σ_p konstantama, što pokazuje na postojanje proširene delokalizacije u sistemu i na značajan uticaj intramolekulskog prelaza naelektrisanja. Veća vrednost konstante

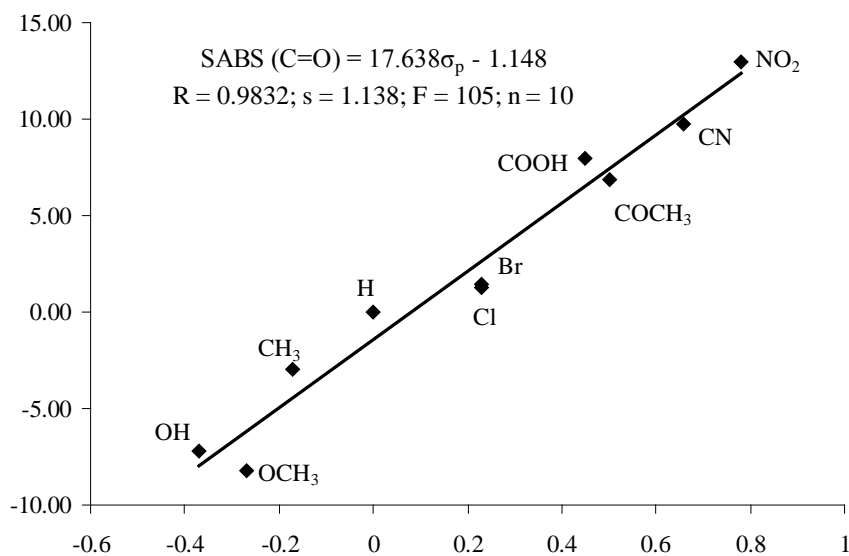
proporcionalnosti i manja energetska razlika za elektron-akceptorske supstituente su u skladu sa mezomernim strukturama *N,N'*-bisarilmalonamida (Shema 4.1). Uticaj intramolekulske vodonične veze dat je kroz vrednost ρ (za elektron-akceptorske supstituente) u heksanu koja je manja od vrednosti za ρ dobijene u DMSO-u (Slika 4.16).

Pored toga, za izračunavanje kvantitativnog uticaja efekta supstituenata na FT-IR podatke dobijene DFT proračunom (Tabela 4.15), primenjena je LFER analiza (2.9-2.11).

Tabela 4.15. Vrednost pomeraja apsorpcionih frekvenci u FT-IR spektru računato DFT metodom

r.b.	Supstituent	FT-IR (C=O)
1	4-OH	-7,21
2	4-OCH ₃	-8,26
3	4-CH ₃	-2,97
4	H	1788,22
5	4-Cl	1,27
6	4-Br	1,45
7	4-COOH	7,98
8	4-COCH ₃	6,83
9	4-CN	9,77
10	4-NO ₂	12,94

Rezultati dobijeni primenom MSP (Slika 4.17) i DSP (Tabela 4.16) analizom ukazuju da na vrednost pomeraja traka funkcionalnih grupa (C=O) u FT-IR spektru, značajno utiče elektronski efekat supstituenata.



Slika 4.17. Dijagram zavisnosti SABS (C=O) izračunat DFT metodom za *N,N'*-bisarilmalonamide u odnosu na Hametove σ_p konstante

Tabela 4.16. Rezultati korelacije SABS podataka sa DSP jednačinama (2.10) i (2.11)

proširena Hametova jednačina							
Parametar	ρ_I	ρ_R	h	R^a	s^b	F^c	n^d
$\delta_{(C=O)}$	14,72 ($\pm 1,4540$)	19,22 ($\pm 1,144$)	f^e	0,9928	0,968	241	10
Svain-Luptonova jednačina							
Parametar	f	r	h	R^a	s^b	F^c	n^d
$\delta_{(C=O)}$	15,52 ($\pm 2,093$)	18,81 ($\pm 1,341$)	f^e	0,9886	1,217	151	10

^a koeficijent korelacije

^b standardna devijacija

^c Fisher-ov test

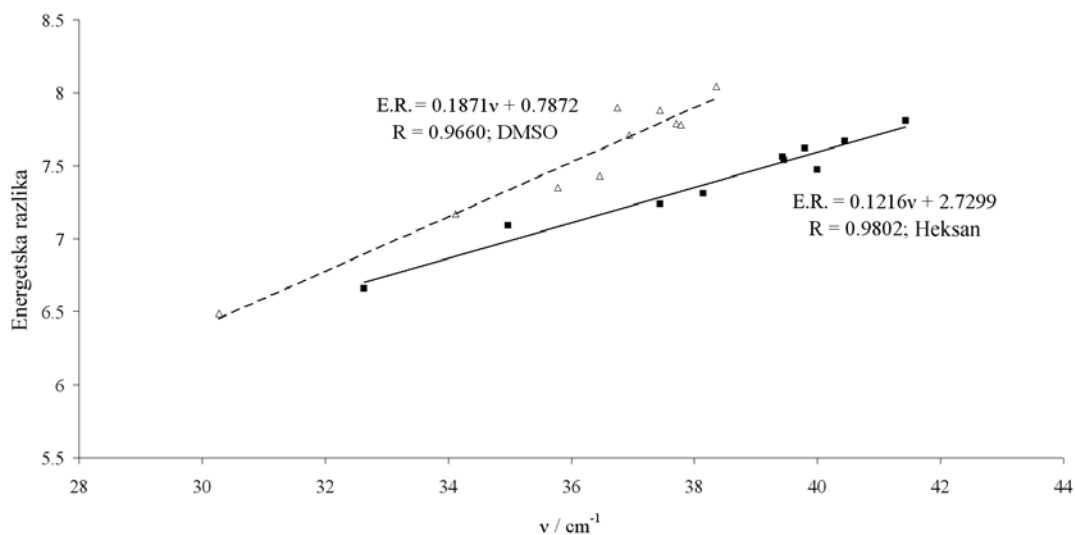
^d broj rastvarača obuhvaćenih korelacijom,

Vrednosti za ρ_I i ρ_R iz jednačine (2.10) i vrednosti za f i r iz jednačine (2.11) ukazuju da je uticaj efekta rezonancije na karbonilnu grupu dominantan u odnosu na polarni elektronskim efekat i efekat polja.

4.1.8. Poređenje eksperimentalnih i računskih spektroskopskih podataka

UV apsorpcioni spektri dosta zavise od vrednosti energija HOMO i LUMO orbitala, kao i od njihove energetske razlike, ER (eng. *energy gaps*). Odnos između energetske razlike ispitivanih jedinjenja u odnosu na vrednosti UV apsorpcionih maksimuma prikazani su grafički

(Slika 4.18). Odlične linearne zavisnosti dobijene su za oba ispitivana rastvarača (DMSO i heksan).



Slika 4.18. Dijagram zavisnosti energetske razlike (ER) u odnosu na vrednosti UV apsorpcionih maksimuma u heksanu i DMSO-u

Iz rezultata se može zaključiti da svi supstituenti utiču na smanjenje ER s tim što elektron-akceptorski supstituenti imaju veći uticaj zbog dodatne delokalizacije što se vidi iz mezomernih struktura, izazivajući niže vrednosti ER u odnosu na elektron-donorske. Na Slici 4.17. može se videti da su dobijeni podaci u DMSO-u slični onim u heksanu i da su pomeranja takođe batohromne prirode. Svi zaključci su u saglasnosti sa prethodno prezentovanim rezultatima dobijenim analizom UV apsorpcionog spektra uz pomoć Hametove jednačine.¹⁸⁰

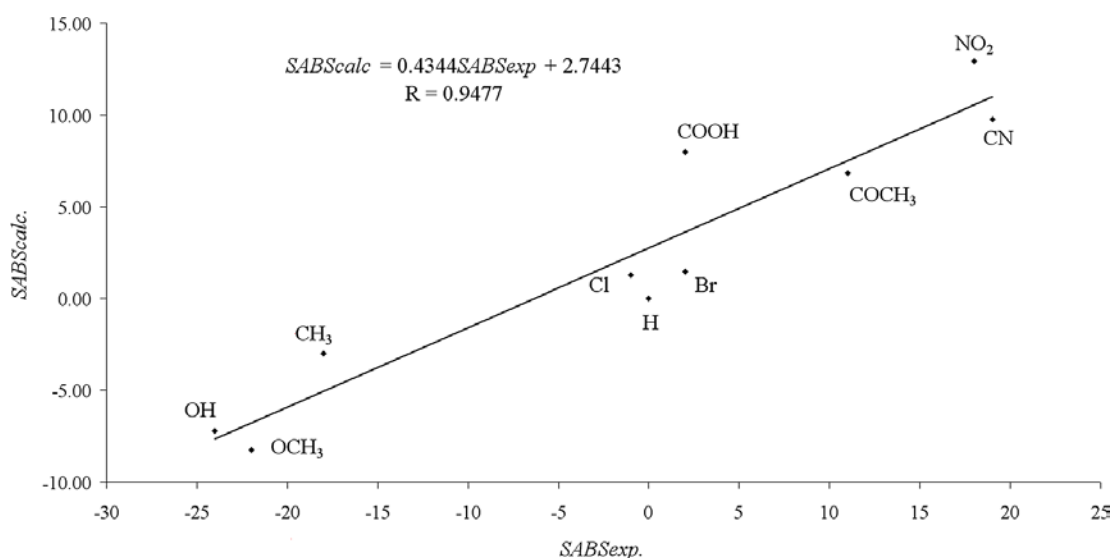
Vrednosti NBO naelektrisanja atoma za ispitivana jedinjenja u DMSO-u (sa dva eksplicitna molekula) korelisana su sa SCS podacima. Urađena je korelacija između izračunatih i eksperimentalno dobijenih vrednosti SABS funkcionalne grupe (C=O) za ispitivane *N,N'*-bisarilmalonamide i dobijeni su dobri koeficijenti korelacije (Slika 4.19, Tabela 4.17). Ovaj odličan odnos između eksperimentalno dobijenih i teorijskih podataka direktno upućuje na ispravnost i preciznost predloženog modela.

Tabela 4.17. NBO u odnosu na vrednosti SCS za *N,N'*-bisarilmalonamide

$Q_{(NBO)}$		R^a	n^b
C1	$NBO = -0.014 \cdot SCS - 0.560$	0.9391	7
C2	$NBO = 0.011 \cdot SCS + 0.717$	0.9849	10
C3	$NBO = 0.006 \cdot SCS + 0.168$	0.9829	10
N-H	$NBO = 0.006 \cdot SCS + 0.454$	0.9659	10
CH2	$NBO = 0.037 \cdot SCS + 0.253$	0.9343	10

^akoeficijent korelacije,

^bbroj jedinjenja uključenih u korelaciju



Slika 4.19. Dijagram odnosa SABS izračunatih sa SABS eksperimentalno dobijenih podataka funkcionalne grupe(C=O) za ispitivane *N,N'*-bisarilmalonamide

4.2. Hinolonske azo boje

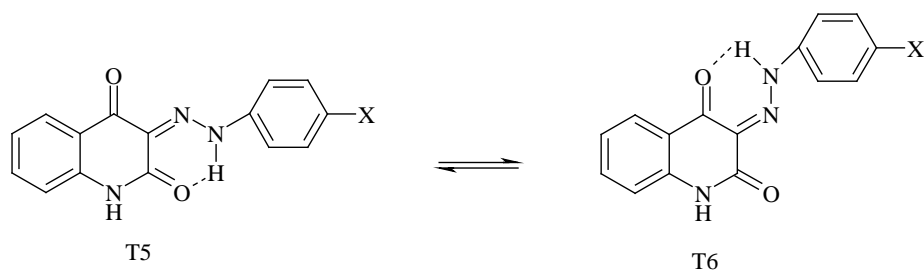
U okviru doktorskog rada, sintetisano je dvanaest arilazo hinolonskih boja polazeći od 4-hidroksi-2-hinolona i dvanaest odgovarajuće *p*-supstituisanih anilina. Boje su okarakterisane temperaturom topljenja, FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR i UV-Vis podacima. Sintetisane boje dobijene su u prinosu od 10% do 75%, a obojenost im se kreće od žute do crvene. Takođe, izvršena je optimizacija geometrije ispitivanih boja, kao i predikcija FT-IR i NMR spektara upotrebom DFT metoda. U nastavku istraživanja, eksperimentalno i teorijski

je ispitivan odnos najstabilnijih konformera kao i uticaj supstituenata na odgovarajuću ravnotežu.

4.2.1. Tautomerija azo boja

Dobro poznavanje strukture azo boja ima ključnu ulogu u razumevanju hemijskih svojstava i reaktivnosti samih azo boja. Većina azo boja sadrži u svojoj strukturi hidroksilnu grupu u *orto* ili *para* položaju u odnosu na azo grupu. Time su ispunjeni osnovni uslovi koegzistencije dveju različitih hemijskih struktura jedinjenja kao i uspostavljanje ravnoteže između ovih struktura, tj. pojavljuje se tautomerija. Oba tautomerna oblika azo (OH) ili hidrazo (NH), stabilizovani su jakim intramolekulskom vodoničnom vezom. Ravnoteža između ova dva tautomerna oblika veoma zavisi od nekoliko faktora, od kojih su rastvarač i temperatura, kao eksterni faktori, najvažniji. Tautomerni hidrazo oblik (NH) favorizovan je sa povećanjem vrednosti za dielektričnu konstantu (ϵ) rastvarača. Prisustvo oba tautomerna oblika ima za posledicu određen stepen nepreciznosti u tumačenju spektra hemijskog jedinjenja zbog prisutnih traka u spektru koje potiču od oba tautomera. Eksperimentalne spektroskopske tehnike, zajedno sa teorijskim proračunima pružaju dodatne informacije i pomažu u identifikaciji struktura oba tautomerana oblika.

Očekivano je da se sintetisane boje mogu naći u šest mogućih tautomernih oblika i to: T₁- azo-enol-keto; T₂- azo-enol; T₃- azo-enol; T₄- hidrazon-keto-enol; T₅- hidrazon-keto; T₆- hidrazon-keto (kao u Shemi 2.8. u delu 2.4.2.2. Tautomerija kod hinolonskih azo boja). Eksperimentalni podaci su pokazali da se u čvrstom stanju ispitivane boje nalaze u hidrazon-keto tautomernom obliku pri čemu se može pretpostaviti da se tautomeri ove boje nalaze u ravnoteži dva konformera prikazana na Shemi 4.4.

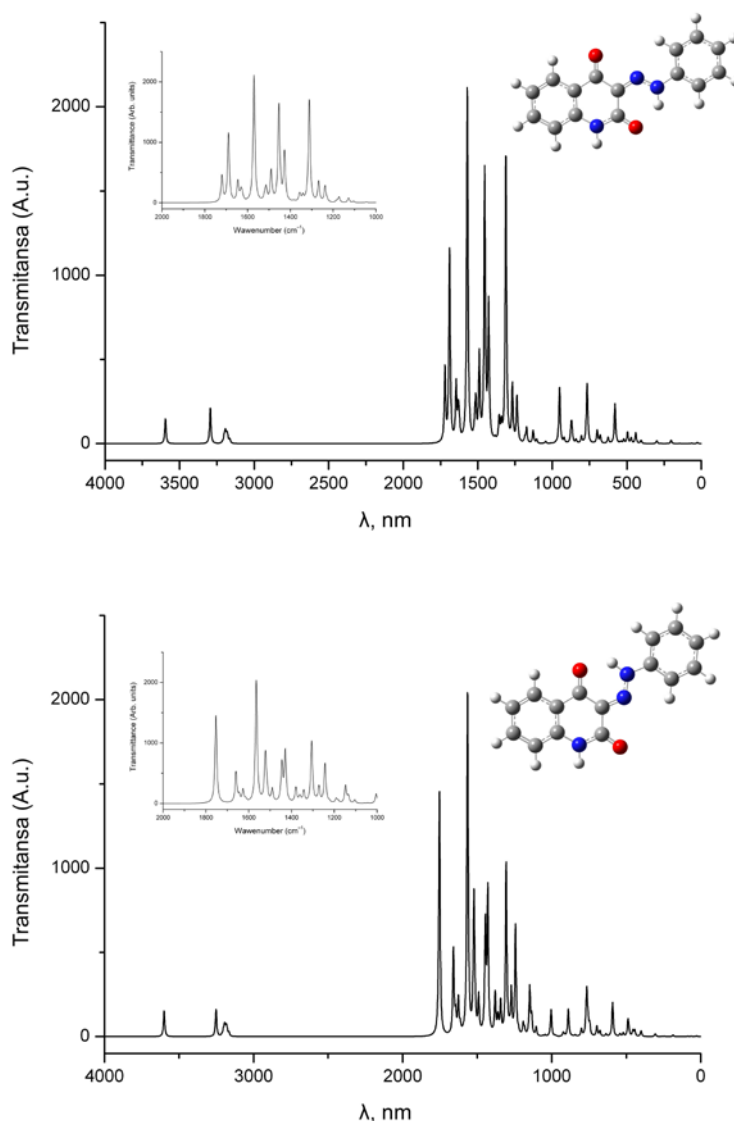


Shema 4.4. Najstabilniji konformeri hidrazon-keto tautomera ispitivanih arilazo hinolonskih boja

4.2.2. Analiza FT-IR spektara

Na osnovu dobijenih FT-IR podataka može se zaključiti da se 4-hidroksi-3-(4-fenilazo)-2-hinoloni (**11-22**) u čvrstom stanju nalaze u hidrazon-keto tautomernom obliku

(Slika P2 u prilogu). Zaključak je izveden na osnovu intenzivnih traka u opsegu 1600–1615 cm^{-1} i 1673–1689 cm^{-1} koje ukazuju na dve karbonilne grupe na hinolonu, u položajima C2 i C4. Dodatni dokaz su trake u opsegu od 3393–3445 cm^{-1} , koje potiču od vibracija imino grupe hidrazonskog tautomera, a trake u opsegu od 3100–3200 cm^{-1} potiču od –NH grupe hinolona. Takođe, upotrebom DFT metode prediktovani FT-IR spektri u potpunosti se slažu sa dobijenim eksperimentalnim podacima i direktno ukazuju na ravnotežu između konformera T5 i T6. Pored toga, treba istaći da izračunati FT-IR spektri pojedinačnih konformera ukazuju na prisustvo simetričnih i asimetričnih vibracija karbonilnih grupa na različitim frekvencijama (Slika 4.20).

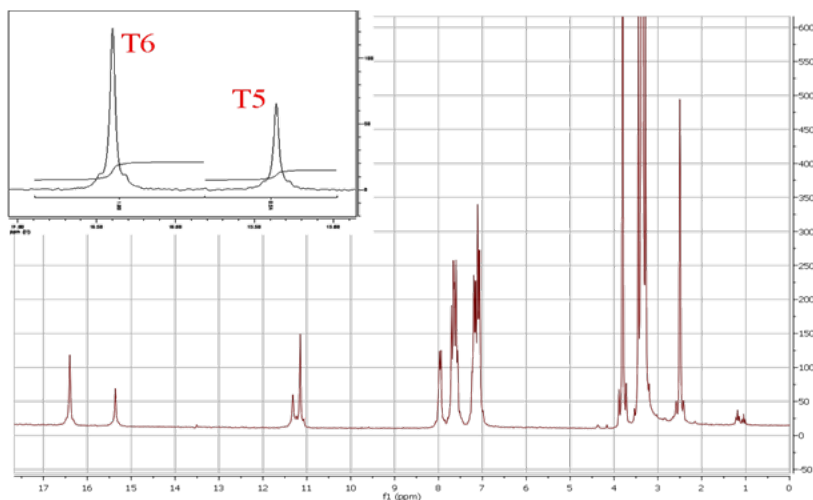


Slika 4.20. Prediktovani FT-IR spektri za konformere T5 i T6

4.2.3. Analiza NMR spektra

NMR spektri snimljeni su u DMSO- d_6 , za sva jedinjenja. Na osnovu ^1H NMR analize, može se zaključiti da dobijena jedinjenja **11-22** postoje kao ravnotežne smeše konformera T5 i T6 s tim što je konformerni oblik T6 dominantniji (Slika 4.21). Dokaz koji potkrepljuje ovu tvrdnju su karakteristični pikovi u opsegu od 15,48-16,59 ppm, a odgovaraju N-H protonu hidrazonskog T6 oblika. Na spektrima se pored ovih pikova pojavljuju i pikovi koji odgovaraju N-H protonu hidrazonskog T5 oblika, a nalaze se u opsegu od 14,89-15,48 ppm. U ^1H NMR spektru hemijski pomeraji pripisani N-H protonu iz hinolona nalaze se u opsegu od 11,15-11,70 ppm za T6 konformerni oblik, a od 11,20-11,73 ppm za T5 konformerni oblik.

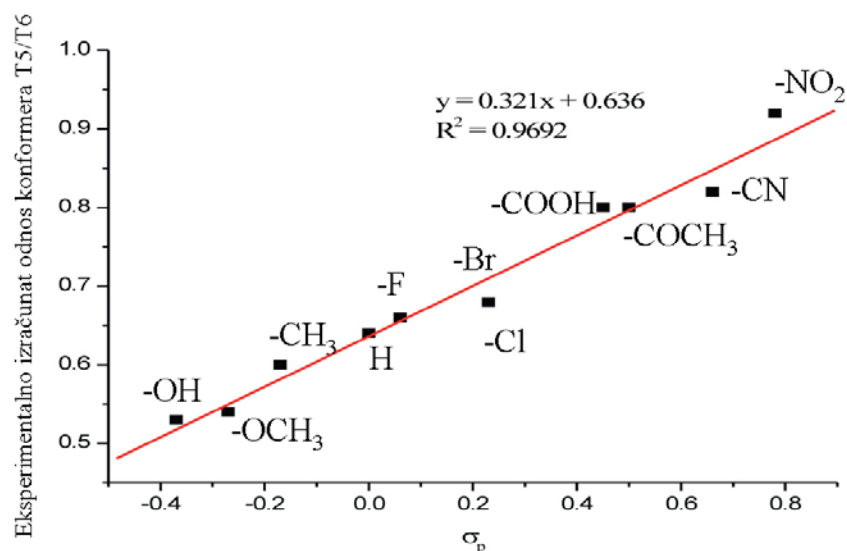
Vrednosti dobijene za jedinjenja **12-19** i **21**, čiji su ^{13}C NMR spektri snimljeni u DMSO- d_6 , su u skladu sa predhodnim rezultatima i takođe ukazuju na ravnotežu konformernih oblika T5 i T6. Dokaz za to su signali u opsegu od 163,24-179,89 ppm, koji ukazuju na karbonilnu grupu u položaju C4 konformernog oblika T6. Karbonilna grupa u položaju C4, konformernog oblika T5 daje signal u opsegu od 162,78-177,80 ppm. Karbonilna grupa u položaju C2, daje signale od 156,71-160,41 ppm za T6 i 157,24-162,38 ppm za T5. Rezultati dobijeni NMR analizom slažu se sa literaturnim podacima.³⁰



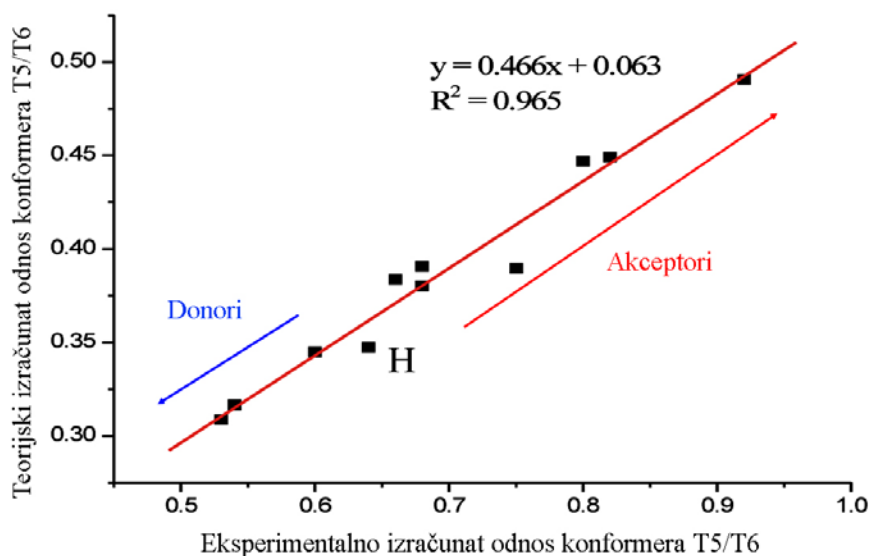
Slika 4.21. ^1H NMR spektar 4-hidroksi-3-(4-metoksifenilazo)-2-hinolona (**13**) u DMSO- d_6

Takođe, u nastavku istraživanja ispitivan je uticaj elektronskih efekata supstituenata na odnos konformera T5 i T6 (Slika 4.22), pri čemu je statistički značajna korelacija dobijena korišćenjem σ_p konstante. Iz dobijene zavisnosti može se zaključiti da elektron donorski

supstituenti favorizuju T6 konformer, dok elektron akceptorske grupe, iako je u svim slučajevima T6 dominantan, povećavaju udeo T5 konformera i na taj način odnos ova dva konformera približavaju jedinici. Pored toga, primenom DFT metoda izračunati su odnosi konformera T5 i T6, i kao takavi upoređeni su sa eksperimentalno određenim odnosima. Izuzetna zavisnost, koja istovremeno i potvrđuje da je odgovarajući teorijski proračun adekvatan, prikazan je na Slici 4.23.



Slika 4.22. Dijagram zavisnosti eksperimentalno određenih odnosa konformera u odnosu na Hametove σ_p konstante



Slika 4.23. Dijagram teorijski i eksperimentalno određenih odnosa konformera za ispitivane hinolonske azo boje

4.2.4. Analiza UV-Vis spektara

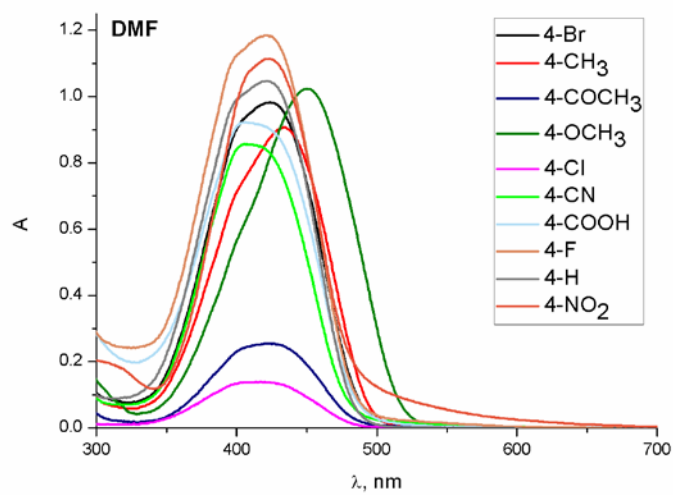
UV-Vis spektri boja **11-22** su snimljeni u dvadeset rastvarača u opsegu talasnih dužina od 300 do 700 nm. Molarna koncentracija pripremljenih rastvora iznosila je 5×10^{-5} M. Rastvarači nisu dodatno prečišćavani jer su korišćeni rastvarači visokog stepena čistoće, namenjeni za spektroskopska ispitivanja. U Tabeli 4.13 prikazane su vrednosti talasnih dužina UV-Vis maksimuma boja **11-22**, snimljeni u 20 različitih rastvarača.

Iz Tabele 4.18 može se videti da $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OH}$ i $-\text{CH}_3\text{O}$ grupe na fenilnom jezgru imaju najveći uticaj na UV-Vis apsorpcione spektre ispoljavajući značajan pozitivni solvatochromizam u odnosu na nesupstituisanu boju **15**, u svim rastvaračima. S obzirom da boje **11** i **12** nisu sintetisane u željenom prinosu kao referentno jedinjenje koje uzrokuje najveći pozitivni solvatochromizam usvojena je boja **13**. Razlog ovako izraženog batohromnog pomeranja je jak elektron-donorski efekat $-\text{CH}_3\text{O}$ grupe. Sa druge strane grupa $-\text{NO}_2$, u svim rastvaračima, svojim elektron-akceptorskim efektom utiče na blago hipsohromno pomeranje u odnosu na nesupstituisanu boju **15**. I ovi podaci su takođe u dobroj saglasnosti sa literaturnim.³⁰

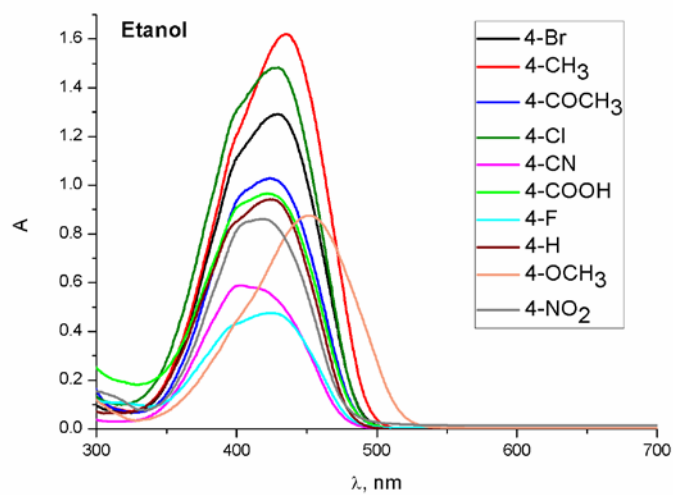
Na Slikama 4.24 - 4.26 prikazani su UV-Vis apsorpcioni spektri jedinjenja **13-22** u polarnom aprotičnom rastvaraču (DMF), zatim u polarnom protičnom rastvaraču (etanolu) i nepolarnom rastvaraču (1,4-dioksanu).

Tabela 4.18. Vrednosti talasnih dužina (λ , nm) apsorpcionih maksimuma UV-Vis spektra boja **11-22** u različitim rastvaračima

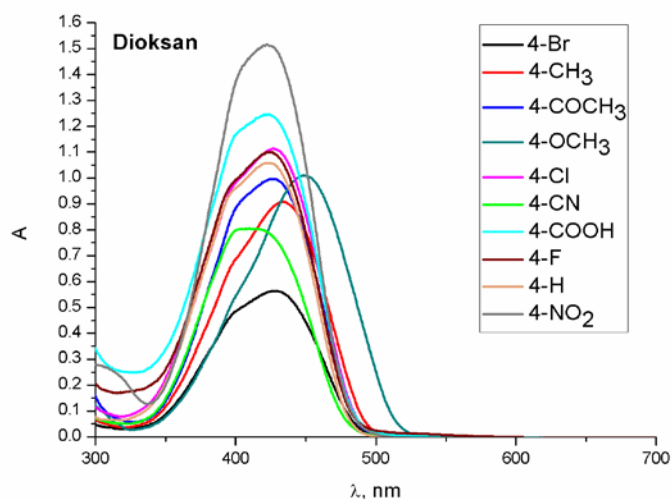
Boja / supstituent	N(CH ₃) ₂	OH	OCH ₃	CH ₃	H	Cl	F	Br	COCH ₃	COOH	CN	NO ₂
Rastvarač	λ											
1. etilen-glikol	534	460,5	457	439	429,5	432	430	432,5	430,5	433	421	427
2. metanol	513,5	455,5	450	432,5	424	426,5	423	427	422,5	421	414	422
3. etanol	526	460	452	436	424,5	428,5	423,5	428	424	423	14,5	419
4. 1-propanol	528,5	460,5	453	433	425,5	429	427	430,5	425	434,5	419,5	419,5
5. 2-propanol	524,5	459	451	435	425	428	425,5	430	427	422,5	417	422,5
6. 1-butanol	525	463	452,5	437	427	430,5	427	431	425,5	429	419,5	420
7. izobutil-alkohol	525	458	454	435	426,5	430	427,5	430,5	426,5	424	417,5	420
8. terc-butil-alkohol	513,5	460	450,5	435	424	429	426	430	425,5	429	419	424
9. acetonitril	513	447	445	429,5	418	420,5	419	422,5	420,5	417,5	412,5	416
10. DMSO	522	461	451,5	434,5	423	427	426,5	429	427,5	420	422,5	426,5
11. DMF	523,5	454,5	450	433,5	422	420	421,5	423,5	423,5	423,5	417,5	423,5
12. aceton	510	457	446	429	417	420	418	421	416	421	412	412
13. cikloheksanon	523	451,5	451	433,5	423	425	422	426	425	415	418	418,5
14. hloroform	532	455	454,5	439	428	432,5	431	433,5	429,5	428	420	424
15. etil-acetat	501	449,5	446	429,5	418,5	422	416,5	423,5	419,5	421,5	415	417
16. metil-acetat	504,5	448,5	446,5	430,5	419	422	420	422,5	420,5	415,5	415	416,5
17. tetrahidrofuran	508,5	451	446	432,5	421,5	422	421	423	421	416,5	415	416
18. diizopropil-etar	500,5	449,5	444	429,5	417	419,5	417,5	420,5	417,5	414	415,5	412
19. 1,4-dioksan	516	451	448,5	433,5	426	426,5	424,5	427,5	427,5	423,5	418	422
20. dihlormetan	518,5	453	452,5	437	426	429	427,5	429	427	423,5	418	424



Slika 4.24. UV-Vis spektri jedinjenja od 13-22 u DMF

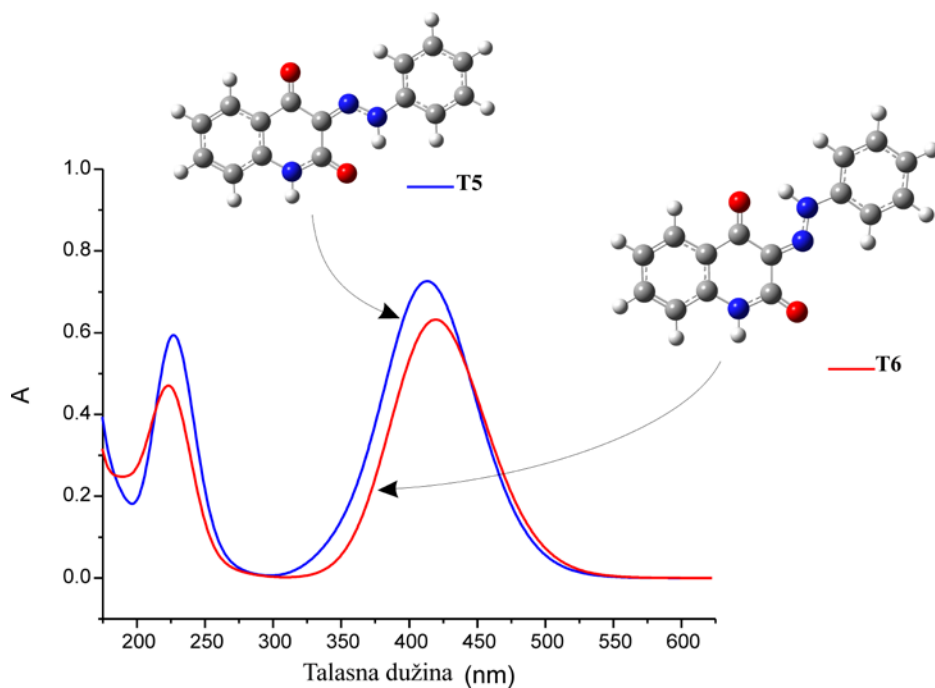


Slika 4.25. UV-Vis spektri jedinjenja od 13-22 u etanolu



Slika 4.26. UV-Vis spektri jedinjenja od **13-22** u 1,4-dioksanu

Bez obzira na vrstu rastvarača, u svim spektrima jasno se uočava da sva jedinjenja daju karakterističan apsorpcioni maksimum sa „ramenom“ (eng. *shoulder*), koji ukazuje da boje u rastvoru postoje kao ravnotežna smeša dva konformera, što je i potvrđeno ^1H NMR podacima. Takođe, na osnovu Tabela 4.18-4.20 može se primetiti da priroda supstituenata na fenilnom jezgru ima mnogo značajniji uticaj na položaj apsorpcionih maksimuma, od uticaja rastvarača. Pored toga, na osnovu optimizacije ispitivanih struktura i teorijskog izračunavanja maksimuma, može se zaključiti da je postojanje apsorpcionog maksimuma sa karakterističnim ramenim signalom direktna posledica male razlike u energijama ova dva konformera. Konformer T5 poseduje veću oscilatornu snagu pa samim tim pokazuje i jaču apsorpciju. Ovo za rezultat ima da u rastvaračima u kojima je odnos tautomera blizak jedinici T5 tautomer može da ima intenzivniji signal od T6 iako ga u smeši ima manje (Slika 4.27).



Slika 4.27. Teorijski izračunati UV-Vis spektri za konformere T5 i T6 u etanolu

4.2.5. Uticaj rastvarača na UV-Vis apsorpcione spektre

Uticaj rastvarača na sintetisane azo boje, ogleda se kroz svojstvo polarnosti rastvarača kao i njegove sposobnosti da nagradi vodoničnu vezu sa molekulima azo boja. Primjenjena je metoda linearne korelacije energije solvatacije, a korišćene su Kamlet-Taftova i Katalanova jednačina (jednačine 2.4 i 2.5). Parametri rastvarača prikazani su u Tabeli 4.19.

Tabela 4.19. Kamlet-Taft¹⁷²⁻¹⁷⁴ i Katalanovi¹⁷⁷⁻¹⁷⁹ parametri rastvarača

r.b.	Rastvarač	Kamlet-Taft				Katalan		
		π^*	β	α	SP	SdP	SB	SA
1	etilen-glikol	0,92	0,52	0,9	0,777	0,91	0,534	0,717
2	metanol	0,6	0,66	0,98	0,608	0,904	0,545	0,605
3	etanol	0,54	0,75	0,86	0,633	0,783	0,658	0,4
4	1-propanol	0,52	0,90	0,84	0,658	0,748	0,782	0,367
5	2-propanol	0,48	0,84	0,76	0,633	0,808	0,83	0,283
6	1-butanol	0,47	0,84	0,84	0,674	0,655	0,809	0,341
7	izobutil-alkohol	0,47	0,84	0,84	0,657	0,684	0,828	0,311
8	terc-butil-alkohol	0,47	0,84	0,84	0,632	0,732	0,928	0,145
9	acetonitril	0,75	0,40	0,19	0,645	0,974	0,286	0,044
10	DMSO	1	0,76	0	0,83	1	0,647	0,072
11	DMF	0,88	0,69	0	0,759	0,977	0,613	0,031
12	aceton	0,71	0,43	0,08	0,651	0,907	0,475	0
13	cikloheksanon	0,71	0,43	0,08	0,766	0,745	0,482	0
14	hloroform	0,58	0,10	0,20	0,783	0,614	0,071	0,047
15	etil-acetat	0,55	0,45	0	0,656	0,603	0,542	0
16	metil-acetat	0,6	0,42	0	0,645	0,637	0,527	0
17	tetrahidrofuran	0,58	0,55	0	0,714	0,634	0,591	0
18	diizopropil-etar	0,27	0,49	0	0,625	0,324	0,657	0
19	1,4-dioksan	0,55	0,37	0	0,737	0,312	0,444	0
20	dihlormetan	0,81	0,1	0,13	0,761	0,769	0,178	0,04

Rezultati regresione analize dobijene Kamlet-Taftovom jednačinom prikazani su u Tabeli 4.20, a odgovarajući procentualni udeli solvatohromnih parametara dati su u Tabeli 4.21. Korelacioni koeficijent R ima vrednost preko 92% za boje **11-19** i **22**, dok boje **20** i **21** nisu dale zadovoljavajući korelacioni koeficijent, pa su isključene iz daljeg proračuna. Apsorpcione frekvence korelisane su sa π^* , β i α parametrima u najmanje 12 rastvarača.

Tabela 4.20. Rezultati regresione analize dobijeni

Kamlet-Taftovom jednačinom (11-19, 22)

	$\nu_0 \times 10^{-3}$ (cm^{-1})	$s \times 10^{-3}$ (cm^{-1})	$b \times 10^{-3}$ (cm^{-1})	$a \times 10^{-3}$ (cm^{-1})	R^a	F^b	sd^c	n^d, n^e
11. N(CH₃)₂	20,725 (±0,150)	-1,099 (±0,139)	-0,685 (±0,180)	-0,721 (±0,089)	0,973	65	0,104	15 ^d 2,13,14,19,20 ^e
12. OH	23,050 (±0,152)	-0,448 (±0,140)	-1,153 (±0,182)	-0,192 (±0,078)	0,949	30	0,097	14 ^d 1,11,12,14,19,20 ^e
13. OCH₃	22,859 (±0,079)	-0,257 (±0,088)	-0,568 (±0,119)	-0,212 (±0,068)	0,962	37	0,054	13 ^d 1,2,5,13,14,19,20 ^e
14. CH₃	23,256 (±0,083)	-0,396 (±0,087)	0,227 (±0,101)	-0,288 (±0,054)	0,921	14	0,064	12 ^d 2,5,6,8,9,12,14,15 ^e
15. H	24,552 (±0,153)	-0,789 (±0,153)	-0,609 (±0,163)	-0,168 (±0,071)	0,962	33	0,065	12 ^d 7,9,10,11,12,14,19,20 ^e
16. F	24,424 (±0,141)	-0,418 (±0,130)	-0,614 (±0,175)	-0,418 (±0,089)	0,945	25	0,096	13 ^d 2,3,5,13,14,19,20 ^e
17. Cl	24,184 (±0,152)	-0,394 (±0,140)	-0,464 (±0,198)	-0,390 (±0,092)	0,935	23	0,097	14 ^d 2,8,11,14,19,20 ^e
18. Br	24,189 (±0,126)	-0,388 (±0,119)	-0,597 (±0,151)	-0,361 (±0,080)	0,958	33	0,081	13 ^d 2,3,11,13,14,19,20 ^e
19. COCH₃	24,414 (±0,127)	-0,657 (±0,118)	-0,533 (±0,151)	-0,216 (±0,074)	0,934	23	0,082	14 ^d 2,11,12,14,19,20 ^e
22. NO₂	24,765 (±0,096)	-0,972 (±0,087)	-0,409 (±0,126)	-0,228 (±0,052)	0,974	54	0,063	13 ^d 3,8,9,12,14,19,20 ^e

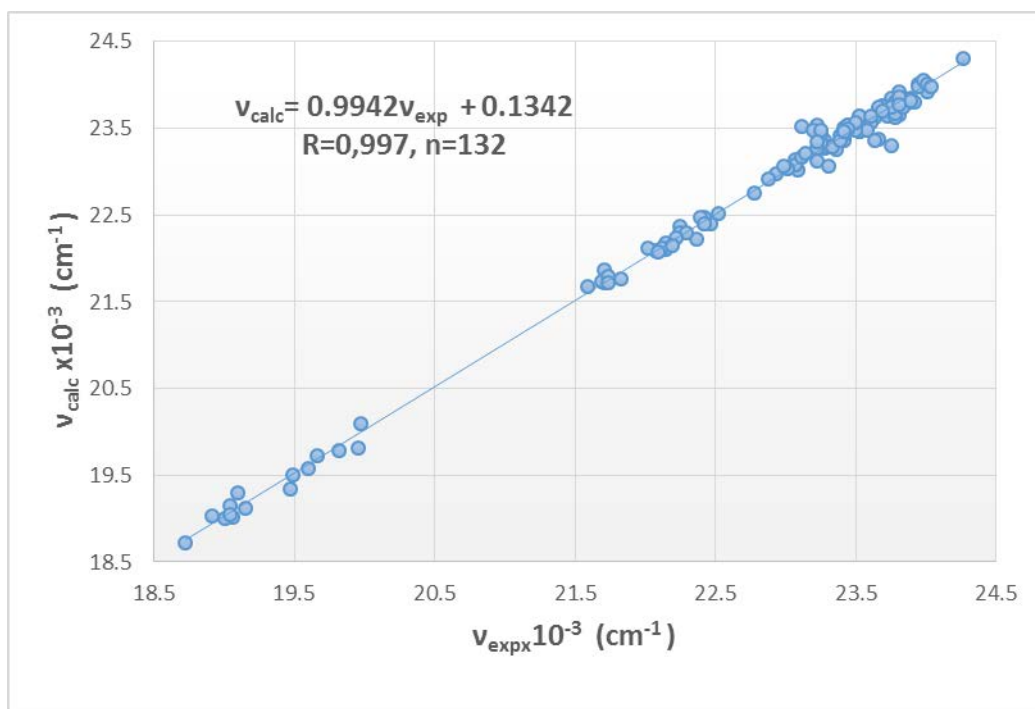
^a Korelacioni koeficijent^b Fišerov test^c Standardna devijacija^d Broj rastvarača uključenih u korelaciju^e Rastvarači koji nisu uključeni u korelaciju (brojevi identični kao u Tabeli 4.14)

Tabela 4.21. Procentualni udeli solvatohromnih parametara određenih pomoću Kamlet-Taftove jednačine (**11-19, 22**)

		P_{π^*} (%)	P_{β} (%)	P_{α} (%)
r.b.	X			
11.	N(CH ₃) ₂	43,87	27,32	28,81
12.	OH	24,98	64,31	10,71
13.	OCH ₃	24,78	54,75	20,47
14.	CH ₃	43,45	24,96	31,9
15.	H	50,40	38,87	10,3
16.	F	28,85	42,34	28,81
17.	Cl	31,56	37,20	31,23
18.	Br	28,83	44,35	26,82
19.	COCH ₃	46,71	37,91	15,37
22.	NO ₂	60,38	25,41	14,20

Negativni koeficijenti **s**, **b** i **a** jedinjenja **11-14**, kao i od **15-19** i **22** ukazuju na batohromno pomeranje (pozitivan solvatohromizam) povećanjem polarnosti, proton-donorskih (HBD) i proton-akceptorskih (HBA) svojstava rastvarača (Tabela 4.20). Ovo ukazuje na stabilizaciju ekscitovanog stanja solvatacijom u odnosu na osnovno stanje. Negativni koeficijent **s** za sva jedinjenja ukazuje da prilikom ekscitovanja dipolni momenat jedinjenja raste. Koeficijent **b** ima negativan znak, za sva jedinjenja osim, za metil-supstituisani derivat, gde ima pozitivan znak koji ukazuje na hipsokromno pomeranje (negativan solvatohromizam). Uticaj HBD sposobnosti rastvarača manji je od uticaja HBA sposobnosti rastvarača za sva jedinjenja, osim za **11** i **14**, gde je koeficijent **a** veći od koeficijenta **b**.

Na osnovu Tabele 4.21, uočava se da je procentualni udeo nespecifičnih interakcija (dipolarnost/polarizabilnost - π^*) dominantan kod jedinjenja **11**, **14**, **15**, **19** i **20**. Takođe, uticaj baznosti rastvarača (proton-akceptorske interakcije- β) značajniji je od uticaja kiselosti rastvarača (proton-donorske interakcije- α), izuzev kod jedinjenja **11** i **14**. Korelacioni grafik izračunatog talasnog broja (ν_{calc}) po Kamlet-Taftovom modelu i eksperimentalno dobijenog (ν_{exp}) za sva jedinjenja dat je na Slici 4.28. Uočava se izvanredno slaganje eksperimentalnih i izračunatih podataka.



Slika 4.28. Zavisnost izračunatih vrednosti v_{calc} i eksperimentalno dobijenih v_{exp} za jedinjenja **11-19** i **22**

U daljem istraživanju ispitan je uticaj dipolarnosti i polarizabilnosti odvojeno, primenom Katalanove jednačine. Rezultati regresione analize su dati u Tabeli 4.22 za jedinjenja **11-19** i **21**, dok jedinjenja **20** i **22** nisu dala zadovoljavajući korelacioni koeficijent i izuzeta su iz proračuna.

Regresiona analiza jedinjenja **11** urađena je bez parametra rastvarača SB, jer nije bilo moguće dobiti odgovarajuću vrednost koeficijenta **b**, ukoliko je SB uključen u regresiju. Koeficijent **b** se može zanemariti u ovom slučaju, jer je moguće da zbog sternih smetnji nije moguće formiranje vodonične veze između rastvarača i boje.

Procentualni udeo solvatohromnih parametara dat je u Tabeli 4.23. Korelacioni koeficijent je veći od 0,95, a najmanji broj rastvarača uključenih u korelaciju je 15, što znači da su dobijene bolje korelacije primenom Katalanove jednačine, u smislu korelacionog koeficijenta (R) i broja rastvarača (n), nego u slučaju Kamlet-Taftove jednačine.

Kamlet-Taft i Katalanova metoda slažu se u pogledu znakova korelacionih koeficijenata, osim za hlor- i acetil-derivat (**17** i **19**), kod kojih je dobijen različit znak za koeficijent.

Tabela 4.22. Rezultati regresione analize dobijeni primenom

Katalanove jednačine (11-19, 21)

	$\nu_0 \times 10^{-3} \text{ (cm}^{-1}\text{)}$	$c \times 10^{-3} \text{ (cm}^{-1}\text{)}$	$d \times 10^{-3} \text{ (cm}^{-1}\text{)}$	$b \times 10^{-3} \text{ (cm}^{-1}\text{)}$	$a \times 10^{-3} \text{ (cm}^{-1}\text{)}$	R^a	F^b	sd^c	n^d, n^e
11. N(CH₃)₂	22,831 (±0,41)	-4,337 (±0,60)	-0,395 (±0,151)	0 (±0,151)	-2,035 (±0,198)	0,963	47	0,108	15 ^d 1,2,10,14,17 ^e
12. OH	23,884 (±0,268)	-1,161 (±0,376)	-0,393 (±0,167)	-1,174 (±0,144)	-0,463 (±0,112)	0,966	34	0,082	15 ^d 11,12,14,19,20 ^e
13. OCH₃	23,277 (±0,150)	-0,681 (±0,226)	-0,230 (±0,082)	-0,447 (±0,081)	-0,605 (±0,062)	0,980	61	0,044	15 ^d 2,13,14,19,20 ^e
14. CH₃	24,220 (±0,169)	-1,916 (±0,222)	0,179 (±0,073)	0,312 (±0,083)	-0,447 (±0,069)	0,964	32	0,055	15 ^d 3,5,6,7,8 ^e
15. H	24,677 (±0,214)	-1,472 (±0,272)	0,447 (±0,101)	-0,397 (±0,107)	-0,666 (±0,081)	0,955	32	0,067	17 ^d 14,18,20 ^e
16. F	25,398 (±0,274)	-2,056 (±0,346)	0,367 (±0,130)	-0,835 (±0,146)	-0,616 (±0,097)	0,950	23	0,078	15 ^d 9,14,17,18,20 ^e
17. Cl	24,682 (±0,274)	-2,241 (±0,346)	0,440 (±0,130)	0,510 (±0,146)	-1,779 (±0,097)	0,954	28	0,085	16 ^d 1,2,5,8 ^e
18. Br	24,803 (±0,175)	-1,581 (±0,221)	0,434 (±0,083)	-0,814 (±0,093)	-0,594 (±0,062)	0,976	50	0,050	15 ^d 9,14,17,18,20 ^e
19. COCH₃	25,468 (±0,226)	-3,064 (±0,305)	0,324 (±0,090)	0,350 (±0,103)	-1,142 (±0,147)	0,967	36	0,067	15 ^d 1,2,5,7,8 ^e
21. CN	25,964 (±0,159)	-2,445 (±0,206)	0,251 (±0,070)	-0,731 (±0,091)	-0,205 (±0,058)	0,971	41	0,046	15 ^d 7,9,14,17,20 ^e

^a Korelacioni koeficijent,^b Fišerov test,^c Standardna devijacija,^d Broj rastvarača uključenih u korelaciju,^e Rastvarači koji nisu uključeni u korelaciju (brojevi identični kao u Tabeli 4.15)

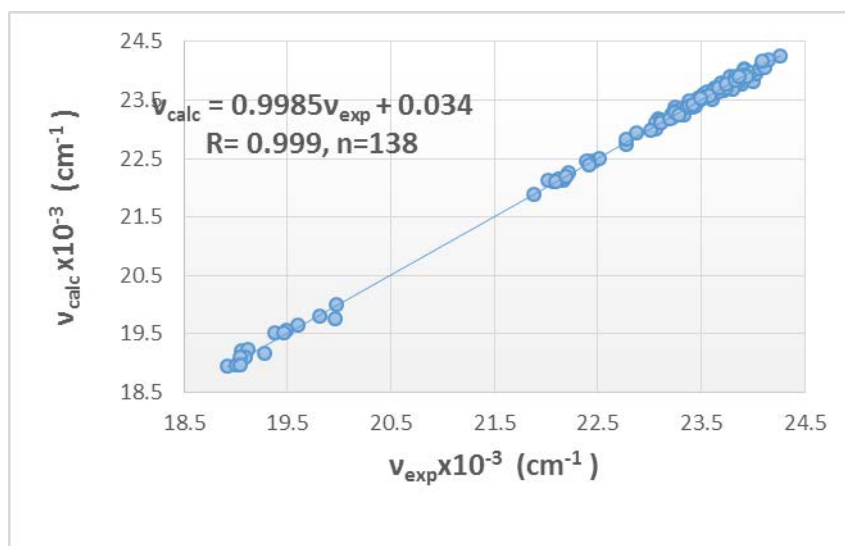
Tabela 4.23. Procentualni udeli solvatohromnih parametara određenih pomoću Katalanove jednačine (11-19, 21)

		P_{SP} (%)	P_{SdP} (%)	P_{SB} (%)	P_{SA} (%)
r.b.	X				
11.	$N(CH_3)_2$	64,08	5,84	0	30,08
12.	OH	36,38	12,33	36,78	14,51
13.	OCH_3	34,68	11,73	22,77	30,81
14.	CH_3	67,14	6,29	10,92	15,64
15.	H	49,38	14,98	13,31	22,33
16.	F	53,06	9,48	21,55	15,91
17.	Cl	45,08	8,86	10,27	35,79
18.	Br	46,20	12,69	23,77	17,34
19.	$COCH_3$	62,78	6,65	7,17	23,40
21.	CN	67,32	6,90	20,14	5,64

Na osnovu Tabele 4.22, uočava se da je uticaj polarizabilnosti na UV-Vis apsorpcione spektre značajniji od uticaja dipolarnosti. Za sva jedinjenja nezavisni koeficijent je negativan, ukazujući na batohromno pomeranje povećanjem polarizabilnosti rastvarača. Koeficijent **d** je negativan za jedinjenja **11-13** što ukazuje na pozitivni solvatohromizam, dok je za jedinjenja **14-19** i **21** pozitivan i ukazuje na negativan solvatohromizam.

Analiza Katalanovim modelom pokazala je veći procentualni udeo nespecifičnih interakcija u poređenju sa Kamlet-Taftovim modelom. Takođe, na osnovu Tabele 4.23 uočava se da je uticaj kiselosti rastvarača značajno veći, u odnosu na Kamlet-Taftov model, gde je značajniji bio uticaj baznosti rastvarača. Doprinos SA veći je od doprinosa SB kod jedinjenja **11, 13-15, 17,19**.

Grafik izračunatog talasnog broja (ν_{calc}) prema Katalanovom modelu u zavisnosti od eksperimentalnog (ν_{exp}) za jedinjenja **11, 13-19** i **21** dat je na Slici 4.29. Vrednosti dobijene za jedinjenje **12** odstupale su od ostalih vrednosti, te zbog toga nisu uvrštene u grafik.



Slika 4.29. Zavisnost izračunatih vrednosti v_{calc} primenom Katalanove jednačine i eksperimentalno dobijenih v_{exp} (11, 13-19, 21)

4.2.6. Uticaj supstituenata na UV-Vis apsorpcione spektre

Uticaj prirode supstituenata na fenilnom jezgru na UV-Vis apsorpcione spektre proučavan je pomoću metode linearne korelacije slobodne energija i to primenom Hametove jednačine (jednačina 2.9). Hametovi parametri supstituenata koji su korišćeni u ovom radu dati su u Tabeli 4.24.

Tabela 4.24. Hametovi parametri supstituenata

Supstituent	σ_p^+
N(CH₃)₂	-1,7
OH	-0,92
OCH₃	-0,78
CH₃	-0,31
H	0
F	-0,07
Cl	0,11
Br	0,15
COCH₃	0,5
COOH	0,42
CN	0,66
NO₂	0,79

Korelacije su urađene sa konstantama supstituenata σ_p , σ_p^+ i σ_p^- ali najbolja zavisnost je dobijena sa elektrofilnom konstantom supstituenata σ_p^+ , što ukazuje na postojanje

proširene delokalizacije u molekulu arilazo boja. Rezultati korelacije prikazani su u Tabeli 4.25.

Tabela 4.25. Rezultati korelacije ν_{max} sa σ_p^+ jedinjenja 11-21

Rastvarač	$\nu=f(\sigma_{p^+})$	R^a	F^b	n^c
etilen-glikol	$\nu_{\text{max}} = 1,83\sigma_{p^+} + 22,868$	0,923	51,893	11
metanol	$\nu_{\text{max}} = 1,78\sigma_{p^+} + 23,263$	0,950	82,604	11
etanol	$\nu_{\text{max}} = 1,93\sigma_{p^+} + 23,162$	0,945	74,627	11
1-propanol	$\nu_{\text{max}} = 1,82\sigma_{p^+} + 23,016$	0,915	46,365	11
2-propanol	$\nu_{\text{max}} = 1,85\sigma_{p^+} + 23,12$	0,936	63,219	11
1-butanol	$\nu_{\text{max}} = 1,82\sigma_{p^+} + 23,007$	0,938	65,763	11
izobutil-alkohol	$\nu_{\text{max}} = 1,84\sigma_{p^+} + 23,07$	0,940	68,159	11
terc-butyl-alkohol	$\nu_{\text{max}} = 1,67\sigma_{p^+} + 23,086$	0,935	63,035	11
acetonitril	$\nu_{\text{max}} = 1,78\sigma_{p^+} + 23,482$	0,929	56,411	11
DMSO	$\nu_{\text{max}} = 1,80\sigma_{p^+} + 23,109$	0,930	57,356	11
DMF	$\nu_{\text{max}} = 1,87\sigma_{p^+} + 23,277$	0,924	52,696	11
aceton	$\nu_{\text{max}} = 1,85\sigma_{p^+} + 23,486$	0,946	76,696	11
cikloheksanon	$\nu_{\text{max}} = 1,86\sigma_{p^+} + 23,274$	0,927	55,236	11
etil-acetat	$\nu_{\text{max}} = 1,62\sigma_{p^+} + 23,447$	0,932	59,553	11
metil-acetat	$\nu_{\text{max}} = 1,69\sigma_{p^+} + 23,455$	0,942	71,513	11
tetrahidrofuran	$\nu_{\text{max}} = 1,73\sigma_{p^+} + 23,402$	0,946	75,967	11
diizopropil-etar	$\nu_{\text{max}} = 1,68\sigma_{p^+} + 23,547$	0,944	73,461	11
1,4-dioksan	$\nu_{\text{max}} = 1,67\sigma_{p^+} + 23,178$	0,922	50,729	11
dihlormetan	$\nu_{\text{max}} = 1,73\sigma_{p^+} + 23,103$	0,937	65,109	11

^a Korelacioni koeficijent

^b Fišerov test

^c Boje uključene u korelaciju

Podaci prikazani u Tabeli 4.25, dobijeni su korelacijom UV-Vis podataka prikazanih u Tabeli 4.18 i konstante σ_p^+ . Uključivanje podataka za jedinjenje 22 smanjilo bi korelacioni koeficijent u svim rastvaračima, te nije uračunato u korelaciju. Takođe, UV-Vis podaci jedinjenja snimljenih u hloroformu dali su veoma lošu korelaciju, stoga je ovaj rastvarač izuzet. Za sve rastvarače, dobijene su linearne zavisnosti apsorpcionih frekvenci od elektrofilnih konstanti supstituenata sa zadovoljavajućim korelacionim koeficijentom.

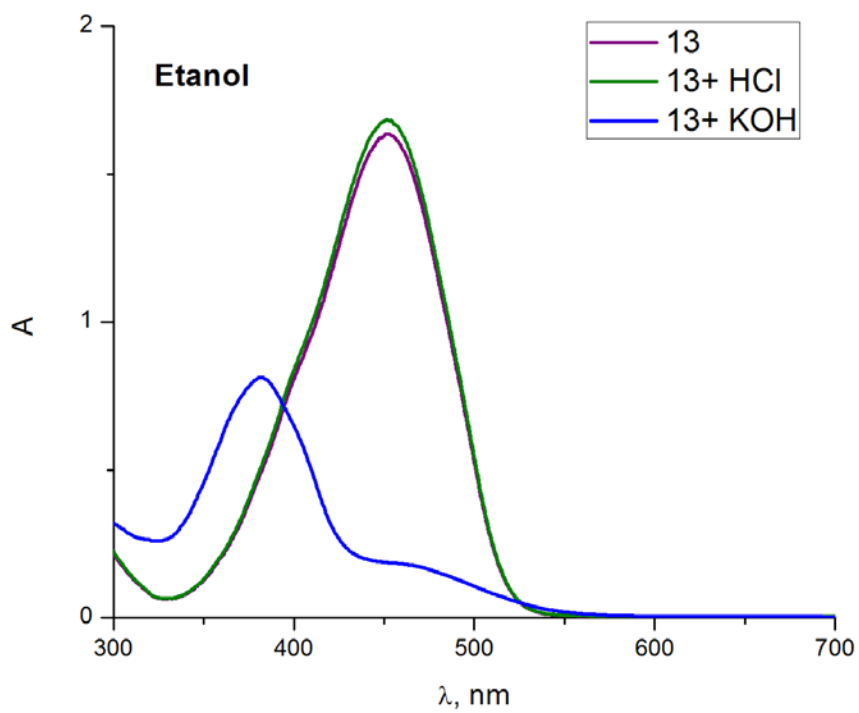
Konstanta proporcionalnosti, ρ , pozitivna je u svim rastvaračima što znači da se elektronski efekti prenose na isti način u različitim rastvaračima kroz molekul.

U svim rastvaračima uočava se isti uticaj supstituenata na položaj UV-Vis apsorpcionih spektara: elektron-donorske grupe $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_3$ uzrokuju batohromno pomeranje apsorpcionih traka u svim rastvaračima, dok elektron-akceptorske $-\text{CN}$ i $-\text{NO}_2$ grupe izazivaju hipsohromna pomeranja u svim rastvaračima. Supstituenti $-\text{F}$, $-\text{Cl}$ i $-\text{Br}$ izazivaju blago batohromno pomeranje svojim pozitivnim rezonacionim efektom (+R), bez obzira na njihov jak induktivni efekat (-I).

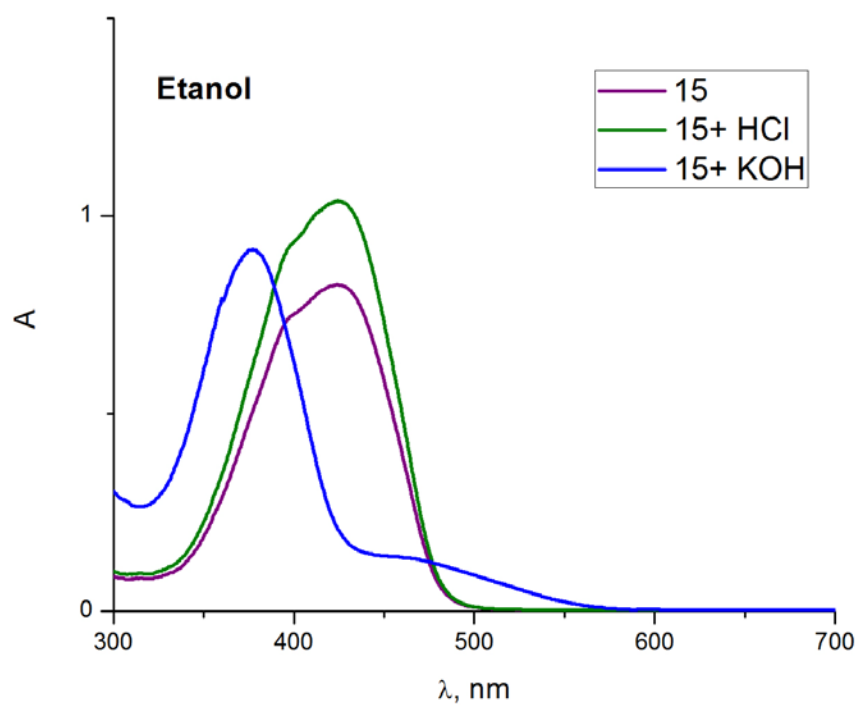
4.2.7. Uticaj pH na UV-Vis apsorpcione spektre

Apsorpcione krive boja **11-22** pokazuju blagu osetljivost dodatkom kiseline. Vrednosti apsorpcionih maksimuma svih boja u etanolu, nakon dodate hlorovodonične kiseline, slične su vrednostima dobijenim u etanolu. Sa druge strane apsorpcioni maksimumi pokazuju znatne hipsohromne pomeraje dodatkom male količine kalijum-hidroksida, izuzev kod nitro-derivata. Ovo ponašanje prikazano je na Slikama 4.30 - 4.32 gde se može sagledati uticaj kiseline i baze na apsorpcione maksimume, na primeru boja **13** (boja sa metoksi-grupom kao supstituentom), **15** (nesupstituisana boja) i **22** (boja sa nitro-grupom kao supstituentom). Kod boja **13** i **15** uočava se znatan hipsohromni pomeraj dodatkom KOH, dok je kod boje **22**, taj pomeraj beznačajan.

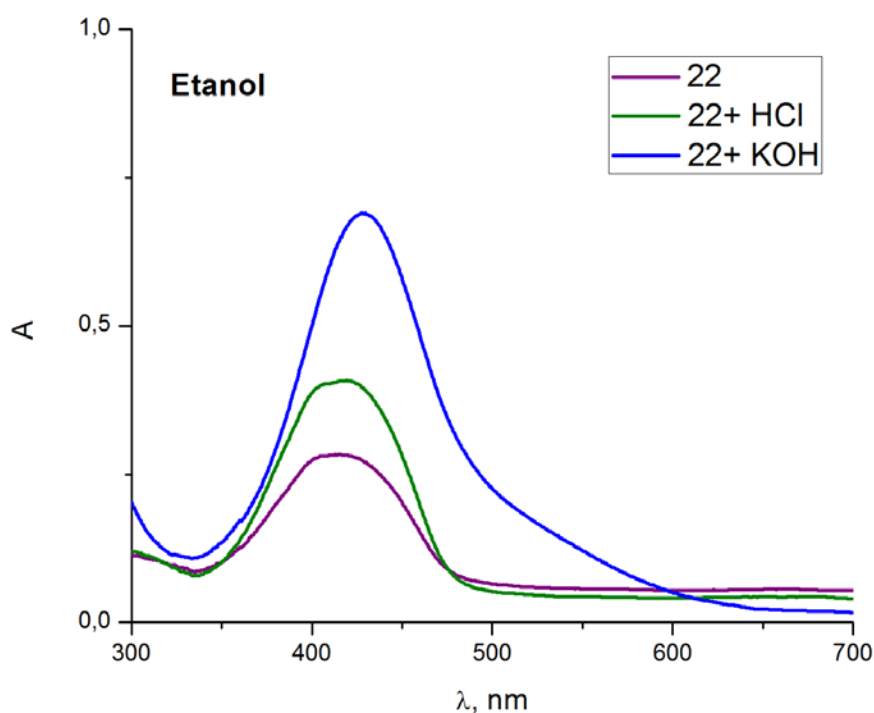
Poređenjem sa literaturnim podacima, može se zaključiti da se dodatkom baze azo boje pretežno nalaze u anjonskom obliku, čiji se maksimum uglavnom pojavljuje na nižim talasnim dužinama, izuzetak je *p*-nitro-derivat, jer nitro-grupa može da delokalizuje negativno naelektrisanje u anjonskom obliku i na taj način dodatno stabilizuje anjon.²⁰⁹



Slika 4.30. UV-Vis apsorpcioni maksimumi boje **13** u prisustvu kiseline i baze



Slika 4.31. UV-Vis apsorpcioni maksimumi boje **15** u prisustvu kiseline i baze



Slika 4.32. UV-Vis apsorpcioni maksimumi boje **22** u prisustvu kiseline i baze

4.2.8. Analiza rezultata potencijalne antibakterijske aktivnosti azo boja

U literaturi postoji značajan broj radova sa temom bioloških i farmakoloških istraživanja određenih heterocikličnih azo jedinjenja koja su zahvaljujući njima i našla svoju primenu ^{210,211}, npr. pirazol i hinolonske boje primenjuju se u farmaceutske svrhe zbog pokazane antibakterijske aktivnosti.^{212,213}

Manvar (Manvar) i saradnici proučavali su nove, antituberkulozne reagense na bazi hidrazida kumarina, hinolona i pirola. Svrha je bila da se unapredi sama prevencija u nastajanju tuberkuloze, jer je u jednom trenutku skoro trećina svetske populacije bila zaražena sojem *Mycobacterium tuberculosis*. Povratak tuberkuloze i pojava rezistentnosti sojeva *Mycobacterium* zahtevala je pronalazak novih antimikrobnih reagensa koji još nisu stigli da razviju rezistentnost na antimikrobne reagense. Ispitivani su različiti derivati jedinjenja 3-(2-fenilhidrazo)hinolin-2,4-diona koji su se razlikovali po supstituentima na hinolonskom ili na fenilnom prstenu. U odnosu na dobijene procentualne vrednosti za GI i MIK jedinjenja mogu poslužiti kao osnov za dalju generaciju novih antituberkuloznih jedinjenja.²¹⁴

Jahjzadeh (Yahyazadeh) i saradnici³² su sintetisali boje kod kojih je komponenta kuplovanja 8-hlor-4-hidroksi-2-hinolon i proučili njihov antibakterijski efekat na rast sojeva *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Micrococcus leuteus*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Ovi i drugi radovi su poslužili kao ideja da se istraži potencijalna farmakološka aktivnost azo boja dobijenih u ovom radu. Istraživanja u ovoj oblasti su pokazala da generalno sva jedinjenja poseduju slabu do umerenu aktivnost; dva jedinjenja (**21** i **22**) isključena su iz ispitivanja zbog veoma loše rastvorljivosti u 10% DMSO-u.

Molarne mase svih jedinjenja su približne, pa se njihova međusobna aktivnost može porediti preko masenih koncentracija; treba imati na umu da mikrodiluciona metoda jeste kvantitativna, ali ne i precizna metoda, jer se za ispitivanje koriste dvostruka razblaženja uzorka. Ukoliko se mikroorganizam ne razvija pri određenoj koncentraciji ispitivanog agensa, a razvija se pri dvostruko manjoj, egzaktna vrednost minimalne inhibitorne koncentracije se (najčešće) nalazi negde između te dve vrednosti.

Sva ispitivana jedinjenja pokazala su inhibitornu aktivnost prema G+ bakterijama (*S. aureus* i *E. faecalis*) pri ispitivanim koncentracijama, ali ne i prema G- bakterijama (*S. enteritidis* i *E. coli*) koje su generalno otpornije, odnosno slabije propustljive za rastvorena jedinjenja zbog višeslojnog ćelijskog zida, lipidne prirode (Tabela 4.26). Aktivnost prema G+ bakterijama može se okarakterisati kao umerena do slaba, sa MIK vrednostima uglavnom preko 1 mg/mL. Ipak, treba izdvojiti jedinjenja **16**, **19** (sa MIK vrednostima prema G+ bakterijama ispod 1 mg/mL) i posebno jedinjenje **20**, koje je prema obe bakterije ispoljilo inhibitornu aktivnost pri koncentraciji od 0,313 mg/mL, samim tim i najbolju aktivnost od svih ispitivanih jedinjenja, zbog nešto izrazitije hidrofилnosti i značajno bolje rastvorljivosti koja potiče od -COOH grupe i samim tim lakšeg preuzimanja od strane G+ bakterija. Isto jedinjenje jedino je pokazalo inhibitornu aktivnost prema gljivici *C. albicans*, pri najvišoj koncentraciji (2,5 mg/mL). Baktericidno, odnosno fungicidno delovanje nije detektovano ni kod jednog jedinjenja, pri ispitivanim koncentracijama.

Mehanizam inhibitornog dejstva ovih jedinjenja nemoguće je pretpostaviti, pa ni mesto delovanja; ono može biti na nivou ćelijskog zida, ćelijske membrane ili u samoj bakterijskoj ćeliji. Pretpostavlja se da je sama struktura jedinjenja presudna za njegovu aktivnost, na šta ukazuju, uglavnom, bliske dobijene vrednosti MIK-a, a vezane grupe imaju uticaj na nju, bilo da povećavaju/smanjuju afinitet jedinjenja za vezivanje, za ciljno mesto delovanja, bilo da je uticaj posredan, menjajući hidrofилne/lipofilne svojstva jedinjenja, a samim tim i njihovu rastvorljivost i dostupnost mikroorganizmima. Primećuje se da su jedinjenja sa sličnom strukturom pokazala i sličnu antibakterijsku aktivnost.³²

Table 4.26. Antimikrobna aktivnost jedinjenja, amoksicilin (AMX) i flukonazol (FLU), izražena (MIK, mg/mL) i minimalna baktericidna/fungicidna koncentracija (mg/mL), određena mikrodilucionom metodom ponavljanja

Mikrobiološki soj		Jedinjenje									Antibiotik	
		11	12	13	15	16	18	19	20	21	AMX	FLU
<i>Staphylococcus aureus</i> 25923 ¹	MIK	1,25	1,25	1,25	1,25	0,625	1,25	0,313	0,313	1,25	0,0002	nd ²
	MBK	-	-	-	-	- ³	-	-	-	-	0,0014	nd
<i>Enterococcus faecalis</i> 29212	MIK	1,25	0,625	1,25	1,25	0,625	1,25	0,625	0,313	1,25	0,0003	nd
	MBK	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0027	nd
<i>Salmonella enteritidis</i> 13076	MIK	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0003	nd
	MBK	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0027	nd
<i>Escherichia coli</i> 25922	MIK	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0007	nd
	MBK	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0027	nd
<i>Candida albicans</i> 10259	MIK	-	-	-	-	-	-	2,5	-	-	0,0027	0,0125
	MBK	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0108	0,05

¹ ATCC broj mikrobiološkog soja

² neodređen

³ nije postignut

5. ZAKLJUČAK

Eksperimentalni deo doktorskog rada sastojao se iz dva dela. U prvom delu sintetisano je deset jedinjenja (**I-10**) *N,N'*-bisarilmalonamida. Svi amidi su okarakterisani i proučen je uticaj rastvarača i supstituenata na fenilnom prstenu na elektronske apsorpcione spektre. Drugi deo doktorskog rada predstavlja sinteza dvanaest jedinjenja arilazo hinolonskih boja (**II-22**), koje su se međusobno razlikovale po prirodi supstituenata u *para*-položaju fenilnog jezgra. Proučena su strukturna i solvatohromna svojstva sintetisanih hinolonskih boja kao i uticaj rastvarača i supstituenata na fenilnom prstenu na apsorpcione spektre.

1. Rezultati dobijeni UV-spektroskopskim merenjima kod *N,N'*-bisarilmalonamida pokazuju da položaj UV-apsorpcionih frekvencija značajno zavisi od prirode supstituenata na fenilnom prstenu, a nešto manje od svojstva rastvarača. Kamlet-Taft analiza je pokazala da je najveći solvatohromizam nastao zbog dipolarnosti/polarizabilnosti rastvarača u odnosu na baznost ili kiselost rastvarača. Hametova jednačina je dala bolje rezultate sa σ_p^+ nego sa σ_p supstitucionim konstantama što opet ukazuje na postojanje proširene delokalizacije u aril amidnoj grupi. Mnogo bolji uvid u prenos efekata supstituenata je dobijen kada su uticaji elektron-donorskih supstituenata na fenilnom prstenu posmatrani odvojeno od elektron-akceptorskih supstituenata.

2. Rezultati kvantno mehaničkih proračuna DFT CAM-B3LYP/6-311+G(d,p) metodom pokazuju da u zavisnosti od okolnog medijuma molekuli *N,N'*-bisarilmalonamida mogu imati različitu geometriju. Intramolekulske vodonične veze mogu egzistirati u nepolarnim rastvaračima, dok intermolekulske vodonične veze mogu nastati između H-donorskih i/ili H-akceptorskih rastvarača i molekula *N,N'*-bisarilmalonamida pri čemu mogu nastati geometrija sa dve (DMSO) i četiri (etanol) intramolekulske veze. Osobine izračunate iz optimizovanih geometrija uz pomoć kombinovanog implicitnog i eksplicitnog modela rastvarača su dobro usaglašene sa eksperimentalno dobijenim.

3. Takođe je urađena linearna korelacija slobodne energije sa NMR i FT-IR spektroskopskim podacima *N,N'*-bisarilmalonamida. Primena modela LFER na podacima SCSs i SABS, uz korišćenje MSP i DSP jednačina dala je odlične rezultate. Utvrđeno je da uticaj supstituentana na NMR i FT-IR spektroskopske hemijske pomeraje karbonilne funkcionalne grupe (C=O), prvenstveno potiče od elektronskih efekata supstituenata. Dobra korelacija za ^{13}C SCSs dobijena je sa konstantom supstituenta σ_p^+ , dok su još bolji rezultati

postignuti sa konstantom σ_p za ^1H SCSs. Ovo ukazuje na postojanje proširene delokalizacije na celom sistemu i potvrđuje značajan uticaj ICT-a. Po apsolutnoj vrednosti osetljivosti, može se primetiti da se uticaj supstituenata na SCSs značajno smanjuje sledećim redosledom: $\text{C3} \rightarrow \text{N-H} \rightarrow \text{C2} \rightarrow \text{C1} \rightarrow \text{CH}_2$, pri čemu DSP modeli pokazuju dominantan uticaj rezonantnog efekta nad polarnim i elektronskim efektima polja.

4. U heksanu (nepolarnom rastvaraču) kao posledica nastanka intramolekulske vodonične veze dobijena su različita NBO naelektrisanja za simetrične atome u molekulu. Ovo je i dokaz postojanja asimetrične geometrije i raspodele elektronske gustine u *N,N'*-bisarilmalonamidu. Pored toga, LFER analiza primenjena je i na podatke za HOMO i LUMO orbitale *N,N'*-bisarilmalonamida u DMSO (sa dva eksplicitno dodata molekula) i heksanu kao rastvaraču. HOMO i LUMO energije korelisane sa MSP i DSP modelima dale su statistički odlične rezultate, pri čemu je bolja zavisnost energetskih razlika dobijena sa σ_p^+ konstantom supstituenta nego sa σ_p konstantom, što opet ukazuje na proširenu delokalizaciju sistema i značajan uticaj ICT-a. Uticaj intramolekulskih vodoničnih veza u heksanu se ogleda kroz niže vrednosti ρ za elektrona-akceptorske supstituente u poređenju sa vrednostima za ρ u DMSO-u. Odlična statistička zavisnost dobijena je između računarskih i eksperimentalnih podataka.

5. Ukupni rezultati predstavljeni u ovom radu pokazuju da *N,N'*-bisarilmalonamidi predstavljaju potencijalne kandidate za model-molekule, koji bi se koristili pri ispitivanju novih fizičko-hemijskih parametara i sistema.

U cilju proučavanja strukturnih i solvatohromnih svojstava arilazo hinolonskih boja, sintetisana je serija od dvanaest boja (**11-22**) koje su se međusobno razlikovale po supstituentima u *para*-položaju fenilnog jezgra.

6. Na osnovu FT-IR i NMR analiza hinolonskih boja utvrđeno je da se boje nalaze u ravnoteži dva hidrazon-keto oblika, T5 i T6. Dokaz za ovu tvrdnju su intenzivne trake u IR spektrima koje ukazuju na prisustvo dve karbonilne-grupe, imino-grupu koja potiče iz hidrazonskog oblika i NH grupu koja potiče iz hinolona. NMR analiza takođe potkrepljuje donet zaključak o postojanju dva hidrazon-keto tautomerna oblika koja su u ravnoteži, s tim, da je T6 oblik dominantniji. Dokaz je postojanje duplih signala koji pripadaju NH protonu hidrazonskog oblika i NH protonu hinolona, kao i signal koji potvrđuje postojanje dve karbonilne grupe.

7. UV-Vis apsorpcioni spektri pokazuju dve trake, jednu dominantnu i jedan tzv. „rameni“ signal, što takođe govori da, postoji više od jednog tautomernog oblika i da se boje i u rastvoru nalaze u ravnoteži tautomernih oblika.

8. Korelacioni rezultati UV-Vis apsorpcionih frekvencija korišćenjem Kamlet-Taftove skale polarnosti doveli su do zaključka da je procentualni udeo nespecifičnih interakcija dominantan kod jedinjenja **11**, **14**, **15**, **19** i **20**, dok je uticaj baznosti rastvarača (HBA) značajniji od uticaja kiselosti rastvarača (HBD), izuzev kod jedinjenja **11** i **14**.

9. Na osnovu rezultata dobijenih korišćenjem Katalanove skale polarnosti, uočava se da je uticaj polarizabilnosti na UV-Vis apsorpcione spektre značajniji od uticaja dipolarnosti. Za sva jedinjenja nezavisni koeficijent **c** je negativan, i ukazuje na batohromno pomeranje povećanjem polarizabilnosti rastvarača. Analiza Katalanovim modelom pokazala je veći procentualni udeo nespecifičnih interakcija u poređenju sa Kamlet-Taftovim modelom. Takođe, uticaj kiselosti rastvarača, značajno je veći, u odnosu na Kamlet-Taftov model, gde je značajniji bio uticaj baznosti rastvarača. Poređenjem regresionih rezultata dobijenih Kamlet-Taftovom i Katalanovom jednačinom, dobijeni su slični rezultati s tim što se apsorpcione frekvence ispitivanih jedinjenja bolje korelišu Katalanovim parametrima. Obe metode se slažu oko znakova korelacionih koeficijenata, izuzev kod hlor- i acetil-derivata, gde je prisutno neslaganje znaka koeficijenta **b**.

10. Uticaj prirode supstituenata u fenilnom jezgru na UV-Vis apsorpcione spektre proučavan je pomoću metode linearne korelacije slobodne energija (LFER model), primenom Hametove jednačine. Najbolja zavisnost je dobijena sa elektrofilnom konstantom supstituenata σ_p^+ . Jedinjenje **22** je uticalo na smanjenje korelacionog koeficijenta u svim rastvaračima, te je isključeno iz korelacije. Takođe, UV-Vis podaci jedinjenja snimljenih u hloroformu dali su veoma lošu korelaciju, stoga je ovaj rastvarač izuzet. Dobijene su linearne zavisnosti apsorpcionih frevenci od elektrofilnih konstanti supstituenata sa zadovoljavajućim korelacionim koeficijentom.

11. U svim rastvaračima uočava se isti uticaj supstituenata na položaj UV-Vis apsorpcionih maksimuma proučavanih jedinjenja u spektru: elektron-donorske grupe $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_3$ uzrokuju batohromno pomeranje apsorpcionih traka u svim rastvaračima, dok elektron-akceptorske grupe $-\text{CN}$ i $-\text{NO}_2$ izazivaju hipsokromna pomeranja u svim rastvaračima. Supstituenti $-\text{F}$, $-\text{Cl}$ i $-\text{Br}$ izazivaju blago batohromno pomeranje svojim pozitivnim rezonacionim efektom (+R), bez obzira na njihov jak induktivni efekat (–I). Apсорpcione krive svih boja pokazuju blagu osetljivost na prisustvo kiseline. Sa druge

strane, apsorpcioni maksimumi pokazuju znatne hipsokromne pomeraje dodatkom male količine kalijum-hidroksida, izuzev kod nitro-derivata.

12. Analizom svih dobijenih rezultata može se izvesti zaključak da priroda supstituenata ima mnogo veći uticaj na položaj apsorpcionih maksimuma, nego što to ima uticaj rastvarača.

13. Sve dobijene hinolonske azo boje pokazuju slabu do umerenu potencijalnu antibakterijsku aktivnost (vrednosti za MIK uglavnom su sve preko 1mg/mL, dok je uzeta referentna vrednost iznosila mnogo manje) prema sojevima *Staphylococcus aureus* i *Enterococcus faecalis*. Antibakterijska aktivnost ispitivanih hinolonskih azo boja na G- bakterije nije zabeležena kao i ni fungicidno delovanje istih. Najbolje rezultate antibakterijske aktivnost dale su hinolonske azo boje kod kojih je fenilni prsten bio supstituisan -F, -COCH₃ ili -COOH grupom.

6. LITERATURA

1. Lakoff, G.; Johnson, M.; *Philosophy in the flesh: The embodied mind and its challenge to western thought*. Basic books New York , **1999**.
2. Radojković-Veličković, M.; Mijin, D. Ž.; *Organske boje i pigmenti* TMF Beograd, **2001**.
3. Opsenica D. M.; *Praktikum iz Organske hemije* DataStatus Beograd, **2008**.
4. Gurr, E.; *Synthetic dyes in biology, medicine and chemistry* Elsevier, **2012**.
5. Bertalanffy, F. D.; *Evaluation of the acridine-orange fluorescence microscope method for cytodiagnosis of cancer* Ann. N. Y. Acad. Sci. 93 (**1962**) 717–750.
6. Gurr, E. ; *Encyclopaedia of microscopical stains*. Leonard Hill, London. 498 pp.-. **1971**. *Synthetic dyes in biology, medicine and chemistry* (**1960**).
7. Fredricsson, B.; Laurent, T. C.; Lüning, B.; *Decomposition of Sudan Black B causing an artefact in the staining of lipids*. Stain technology 33 (**1958**) 155–158.
8. Hirshberg, A.; Sherman, S.; Buchner, A.; Dayan, D.; *Collagen fibres in the wall of odontogenic keratocysts: a study with picosirius red and polarizing microscopy* J. Oral Pathol. Med. 28 (**1999**) 410–412.
9. Fjære, E.; Andersen, C.; Myrmel, L. S.; Petersen, R. K.; Hansen, J. B., Tastesen, H. S., Rømer, M. U.; *Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 is required for high-fat diet-induced glucose intolerance and hepatic steatosis in mice*. PloS one, 10 (**2015**) e0132910.
10. Wolf, R.; Kaul, B. L.; *Plastics, additives* Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry (**2000**).
11. Abramović, M.; Nikolić, G.; *Colorimetric determination of diazo-dyes affinity for elastic tissue and model proteins* Med. Bio.11 (**2005**) 143–147.
12. O'Regan B.; Grfitzeli, M.; *A low-cost, high-efficiency solar cell based on dyesensitized colloidal TiO₂ films* Nature 353 (**1991**) 737–740.
13. Hagfeldt, A.; Grätzel, M.; *Molecular photovoltaics* Acc. Chem. Res. 33 (**2000**) 269–277.
14. Gratzel, M.; *Photoelectrochemical cells* Nature 414 (**2001**) 338–344.

15. Yella, A.; Lee H. W.; Tsao, H. N.; Yi, C.; Chandiran, A. K.; Nazeeruddin, M. K.; *Porphyrin-sensitized solar cells with cobalt (II/III) based redox electrolyte exceed 12 percent efficiency* Science 334 (2011) 629–634.
16. Liu, D.; Fessenden, R. W.; Hug, G.L.; Kamat, P. V.; *Dye capped semiconductor nanoclusters. role of back electron transfer in the photosensitization of SnO₂ nanocrystallites with cresyl violet aggregates* J. Phys. Chem. B 101 (1997) 2583–2590.
17. Yu, Q. Y.; Liao, J. Y.; Zhou, S. M.; Shen, Y.; Liu, J. M.; Kuang, D. B.; *Effect of hydrocarbon chain length of disubstituted triphenyl-amine-based organic dyes on dye-sensitized solar cells* J. Phys. Chem. C 115 (2011) 22002–22008.
18. Koumura, N.; Wang, Z. S.; Mori, S.; Miyashita, M.; Suzuki, E.; Hara, K.; *Alkyl-functionalized organic dyes for efficient molecular photovoltaics*. J. Am. Chem. Soc. 128 (2006) 14256–14257.
19. Mikroyannidis, J. A.; Tsagkournos, D. V.; Balraju, P.; Sharma, G. D.; J. Power Sources 196 (2011) 4152–4161.
20. Chudgar, R. J.; Encyclopedia of Chemical Technology, www.onlinelibrary.wiley.com, 2003.
21. Mihailović, M. L.; *Osnovi teorijske organske hemije i stereochemije* Drugo izdanje, Građevinska knjiga, Beograd, 1972.
22. Zollinger, H.; *Color Chemistry Syntheses, Properties and Applications of Organic Dyes and Pigments* VCH., Weinheim, 1987.
23. Oberholzer, M.; Concentrated storage-stable aqueous dye solution without any solubilizer content Clariant International Ltd., WO 2005116143 (2005).
24. Woisetschläger, O. E.; Sünkel, K.; Weigand, W.; Beck, W.; *Metal complexes of biologically important ligands, CXVI, Addition of carbanions from barbituric acid derivatives to unsaturated hydrocarbons in cationic complexes for the organometallic labelling of barbituric acid* J. Organomet. Chem. 584 (1999) 122–130.
25. Broekaert, J. A. C.; Hormann, P. K.; *Separation of yttrium and rare earth elements from geological materials*, Anal. Chim. Acta. 124 (1981) 421–425.
26. Mihajlović, R.; Vukanović, B.; Mihajlović, Lj.; *Kvalitativna hemijska analiza* Prirodno matematički fakultet, Kragujevac, 2005.
27. Mijin, D. Ž.; Ušćumlić, G. S.; Perišić-Janjić, N. U.; Valentić, N. V.; *Substituent and solvent effects on the UV/vis absorption spectra of 5-(3- and 4-substituted arylazo)-4,6-dimethyl-3-cyano-2-pyridones* Chem. Phys. Lett. 418 (2006) 223–229.

28. Rufchahi, E. M.; Pouramir, H.; Yazdanbakhsh, M. R.; Yousefi, H.; Bagheri, M.; Rassa, M.; *Novel azo dyes derived from 8-methyl-4-hydroxyl-2-quinolone: synthesis, UV-vis studies and biological activity.* Chin. Chem. Lett. 24 (2013) 425–428.
29. Rufchahi, E. M., Gilani, A. G.; *Synthesis, characterization and spectroscopic properties of some new azo disperse dyes derived from 4-hydroxybenzo [h] quinolin-2-(1H)-one as a new synthesized enol type coupling component* Dyes Pigm. 95 (2012) 632–638.
30. Rufchahi, E. M.; Ghanadzadeh, A.; *A study of Solvatochromism in diazonium coupling products of 6-flouro 4-hydroxyl-2-quinolone* J. Mol. Liq. 160 (2011) 160–165.
31. Rufchahi, E. M., Enayat O. L.; *Synthesis of 6-chloro and 6-fluoro-4-hydroxyl-2-quinolone and their azo disperse dyes* Chin. Chem. Lett. 21 (2010) 542–546.
32. Yahyazadeh, A.; Yousefi, H.; *Synthesis, spectral features and biological activity of some novel hetarylazo dyes derived from 8-chloro-4-hydroxyl-2-quinolone* Spectrochim. Acta A: Mol. Biomol. Spect. 117 (2014) 696–701.
33. Claramunt, R.M.; López, C.; Santa María, M.D.; Sanz, D.; Elguero, J. Claramunt, R.M.; *The use of NMR spectroscopy to study tautomerism.* Prog. NMR Spectrosc. 49 (2006) 169–206.
34. Mphahlelea, M. J.; El-Nahas, A. M.; *Tautomeric 2-arylquinolin-4(1H)-one derivatives- spectroscopic, X-ray and quantum chemical structural studies* J. Mol. Struc. 688 (2004) 129–136.
35. Iijima, T.; Jojima, E.; Antonov, L. Stoyanov, T.; *Aggregation and Tautomeric Properties of CI Acid Red 138,* Dyes Pigm. 37 (1998) 81–92.
36. Hunger, K.; *Chemistry, properties, application* Industrial dyes 2003.
37. Adegoke, O. A.; *Relative predominance of azo and hydrazone tautomers of 4-carboxyl-2,6-dinitrophenylazohydroxynaphthalenes in binary solvent mixtures,* Spectrochim. Acta A 83 (2011) 504–510.
38. Lyčka, A.; ¹⁵N, ¹³C and ¹H NMR spectra and azo-hydrazone tautomerism of some dyes prepared by coupling of 1-naphthalenediazonium salt Dyes Pigm. 43 (1999) 27–32.
39. Hassanzadeh, A.; Zeini-Isfahani, A.; Habibi, M. H.; Heravi, M. P.; Abdollahi-Alibeik, M.; *1H, 13C, N H, H H, C H COSY, H H NOESY NMR and UV-vis studies of Solophenyl red 3BL dye azo-hydrazone tautomerism in various solvents* Spectrochim. Acta A 63 (2006) 247–254.

40. Tokes, A. L.; Antus, S. *Oxidative Rearrangement of 2'-Acetamidochalcones with Thallium (III) Nitrate: A New Route to 3-Aryl-4 (1H)-quinolones* Liebigs Ann. Chem. 8 (1993) 927–929.
41. Ball, P.; Nicholls, C. H.; *Azo-hydrazone tautomerism of hydroxyazo compounds—a review* Dyes Pigm. 3 (1982) 5–26.
42. Hihara, T.; Okada, Y.; Morita, Z.; *Azo-hydrazone tautomerism of phenylazonaphthol sulfonates and their analysis using the semiempirical molecular orbital PM5 method* Dyes Pigm. 59 (2003) 25–41.
43. Monahan, A.; DeLuca, A.; Ward, A.; *Polar Tautomer Dimerization of Ionic Arylazonaphthols in Water* J. Org. Chem. 36 (1971) 3838–3842.
44. Lyčka, A.; Vrba, Z.; Vrba, M.; *¹⁵N, ¹³C and ¹H NMR spectra and azo-hydrazone tautomerism of some phenylazo compounds derived from 1,3- and 1,5-dihydroxynaphthalene* Dyes Pigm. 47 (2000) 45–51.
45. Hu, B.; Wang, G.; You, W.; Huang, W.; You, X. Z.; *Azo-hydrazone tautomerism by in situ CuII ion catalysis and complexation with the H₂O₂ oxidant of C.I. Disperse Yellow 79* Dyes Pigm. 91 (2011) 105–111.
46. Fernandes, P.; *Antibacterial discovery and development—the failure of success?* Nature biotechnology 24 (2006) 1497–1503.
47. Priya, N.; Gupta, A.; Chand, K.; Singh, P.; Kathuria, A.; Raj, H. G.; Parmar, V.; Sharma, S. K.; *Characterization of 4-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl acetate as an effective antiplatelet agent* Bioorg. Med. Chem. 18 (2010) 4085–4094.
48. Barbosa, J., Barron, D., Cano, J., Jimenez-Lozano, E., Sanz-Nebot, V., Toro, I.; *Evaluation of electrophoretic method versus chromatographic, potentiometric and absorptiometric methodologies for determining pK_a values of quinolones in hydroorganic mixtures.* J. Pharm. Biomed. Anal. 24 (2001) 1087–1098.
49. Ukraintos, I. V.; Gorokhova, O. V.; Taran, S. G.; Bezulay, P. A.; *Khim Geoterotiski Soedin.* 7 (1994) 958.
50. Ziegler, F.; Kappe, Th.; Salvador, R.; *Monatsch Chem.* 94 (1963) 453–459.
51. Powell, B.F.; Overberger, C. G.; Anselme, J.; *Hydrosulfite reduction of N-nitroso-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines and oxidation of N-amino-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines* J.Heterocycl.Chem. 20 (1983) 121–128.
52. Kulagowski, J. J.; Baker, R.; Curtis, N. R.; Mawer, I. M.; Moseley, A. M.; Ridgill, M. P.; Leeson, P. D.; *3'-(Arylmethyl)- and 3'-(Aryloxy)-3-phenyl-4-hydroxyquinolin- 2(*

- 1H*)-ones: Orally Active Antagonists of the Glycine Site on the NMDA Receptor J. Med. Chem. 37 (1994) 1402–1405.
53. Haviv, F.; DeNet, R.W.; *Antiinflammatory 1-(quinolinyl)-2-pyrazoline derivatives* US 4407803 A (1983).
 54. Yoshizaki, S.; Jpn.Kakai Tokkyo Koho; *4-hydroxycarbostyryl derivative* JPH02152966A (1990).
 55. Peters, L.; Bueding, E.; Valk, A. D.; Higashi, A.; Welch, A. D.; The antifilarial action of cyanine dyes: *I. The Relative Antifilarial Activity of a Series of Cyanine Dyes Against Litomosoides Carinii, in Vitro and in the Cotton Rat*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 95 (1949) 212–239.
 56. Hwang K. J.; *Synthesis of 7, 8-dichloro-6-nitro-1H-1, 5-benzodiazepine-2, 4-(3H, 5H)-dione as a potential NMDA receptor glycine site antagonist* Arch. Pharm. Res. 23 (2000) 31–34.
 57. Rowley, M.; Leeson, P. D.; Stevenson, G. I.; Moseley, A. M.; Stansfield, I.; Sanderson, I.; Robinson, L.; Baker, R.; Kemp, J. A.; Marshall, G. R.; Foster, A. C.; Grimwood, S.; Tricklebank, M. D.; Saywell, K. L.; *3-Acyl-4-hydroxyquinolin-2(1H)-ones. Systemically Active Anticonvulsants Acting by Antagonism at the Glycine Site of the N-Methyl-D-Aspartate Receptor Complex* J. Med. Chem 36 (1993) 3386–3396.
 58. Baron, B. M.; Harrison, B. L.; McDonald, I. A.; Meldrum, B. S.; Palfreyman, M. G.; Salituro, F. G.; Siegel, B. W.; Slone, A. L.; Turner, J. P.; White, H. S.; *Potent indole- and quinoline-containing N-methyl-D-aspartate antagonists acting at the strychnine-insensitive glycine binding site* J. Pharmacol. Exp. Ther. 262 (1992) 947–956.
 59. Cai, S. X.; Zhou, Z. L.; Huang, J. C.; Whittemore, E. R.; Egbuwoku, Z. O.; Lu Y.; Hawkinson, J. E.; Woodward, R. M.; Weber, E.; Keana, J. F.; *Synthesis and Structure-Activity Relationships of 1,2,3,4-Tetrahydroquinoline-2,3,4-trione 3-Oximes: Novel and Highly Potent Antagonists for NMDA Receptor Glycine Site* J. Med. Chem. 39 (1996) 3248–3255.
 60. DeVita, R. J.; Hollings, D. D.; Goulet, M. T.; Wyvratt, M. J.; Fisher, M.H.; Lo, J.L.; Yang, Y. T.; Cheng, K.; Smith, R. G.; *Identification and initial structure-activity relationships of a novel non-peptide quinolone GnRH receptor antagonist* Bioorg. Med. Chem. Lett. 9 (1999) 2615–2620.
 61. Fiala, W.; Stadlbauer, W.; *Nucleophilic Chlorination of 3-Formyl-4-hydroxy-quinolin-2(1H)-ones* J. Prakt Chem/Chem. Ztg. 335 (1993) 128–134.

62. El-Sawy, N. M.; Hegazy, E. S. A.; Rabie, A. M.; Hamed, A.; Miligy, G. A.; *Investigation of radiation grafting of vinyl acetate onto (tetrafluoroethylene-perfluorovinyl ether) copolymer films* Pol. Inter. 33 (1994) 285–291.
63. Roschger, P.; Stadlbauer, W.; *Organic azides in heterocyclic synthesis, 12. Thermal cyclization of 4-azido-3-formyl-2-quinolones to isoxazolo[4,3-c]quinolones* Liebigs Ann. Chem. 4 (1991) 401–403.
64. Kuhlmann, J.; Dalhoff, A.; Zeiler, H. J.; *Quinolone Antibacterials* Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012.
65. Gupta, D. P.; Ahmad, S.; Kumar, A.; Shanker, K.; *Newer quinazolinone derivatives as anthelmintic agents* Indian J. Che. 27 (1988) 1060–1062.
66. Schonafinger, K.; Ong, H. H.; *Tetrahydropyrido [3', 4': 4, 5] pyrrolo [2, 3-c] quinolines and their use as hypotensive agents* U.S. Patent No. 4,771,052.
67. Girges, M. M.; Hanna, M. A.; Hassan, H. M.; Moawad, E. B.; *Synthesis of some new 3-substituted-4-hydroxy-1-methyl-quinolin-2-one derivatives as potential antibacterial and antifungal agents* Chem. Commun. 53 (1988) 3179–3183.
68. Bezugly, P.; Treskoch, V.I.; Ukrainets, I.V.; Krylov, Y.F.; Landinskaya, M.Y.; Morykova, N.P.; Lobanova, Y.; *Amides of 4-hydroxyquinolone-2-carboxylic-3 acid-synthesis and anticoagulant activity* Khim-Farm Zh. 24 (1990) 31–32.
69. Wentland, M. P.; *Quinolonecarboxamide compounds, their preparation and use as antivirals* U.S.4959363 A 19900925 1990.
70. Hoermann, R.; Spitzweg, C.; Poertl, S.; Mann, K.; Heufelder, A. E.; Schumm-Draeger, P. M.; *Regulation of Intercellular Adhesion Molecule-1 Expression in Human Thyroid Cells in Vitro and Human Thyroid Tissue Transplanted to the Nude Mouse in Vivo: Role of Graves' Immunoglobulins and Human Thyrotropin Receptor1* J. Clinic. End. Met. 82 (1997) 2048–2055.
71. Meyboom, R. H. B.; Olsson, S.; Knol, A.; Dekens-Konter, J.A.M.; De Koning, G. H. P.; *Achilles tendinitis induced by pefloxacin and other fluoroquinolone derivatives* Wiley Online Library 3 (1994) 185–189.
72. Koga, H.; Itoh, A.; Murayama, S.; Suzue, S.; Irikura, T.; *Structure-Activity Relationships of Antibacterial 6,7- and 7,8-Disubstituted 1 -Al kyl- 1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic Acids* J. Med. Chem. 23 (1980) 1358–1363.
73. Gu, K. J.; Qian, L.G.; Ji, R.Y.; *Studies on potential agents acting on the nervous system. I. Synthesis of 4-hydroxy-3-(3-methyl-2-butenyl)-2-quinolone analogues* Yao Xue Xue Bao 20 (1985) 277–282.

74. Petrić, V.; Mikić, S.S.; Sević, S.; Stanković-Baričak, D.; Drljević, N.; Milijić, A.; *Testing applicability of international guidelines in treatment of sepsis* Med. preg. 67 (2014) 24-30.
75. Arya K.; Agarwal, M.; *Microwave prompted multigram synthesis, structural determination, and photo-antiproliferative activity of fluorinated 4-hydroxyquinolinones* Bioorg. Med.Chem.Lett. 17 (2007) 86–93.
76. Kaslow, C. E.; Cook, D. J.; *N-Substituted 4-Methylcarbostyrils* J. Am. Chem. Soc. 67 (1945) 1969–1972.
77. Cortese, N. A.; Ziegler, Jr. B.; Hrnjez, B. J.; Heck, R. F.; *Palladium-Catalyzed Synthesis of 2-Quinolone Derivatives from 2-Iodoanilines*; J. Org. Chem. 43 (1978) 2952–2958.
78. Terpko, M. O.; Heck, R. F.; *Rearrangement in the palladium-catalyzed cyclization of alpha.-substituted N-acryloyl-o-bromoanilines* J. Am. Chem. Soc. 101 (1979) 5281–5283.
79. Sim, M. M.; Lee, C. L.; Ganesan, A.; *Solid-phase combinatorial synthesis of 4-hydroxyquinolin-2(1H)-ones* Tetrahedron Lett. 39 (1998) 6399–6402.
80. Lange, J. H.; Verveer, P. C.; Osnabrug, S. J.; Visser, G. M.; *Rapid microwave-enhanced synthesis of 4-hydroxyquinolinones under solvent-free conditions* Tetrahedron Lett. 42 (2001) 1367–1369.
81. Joseph, B.; Darro, F.; Be´hard, A.; Lesur, B.; Collignon, F.; Decaestecker, C.; Frydman, A.; Guillaumet, G.; Kiss, R.; *3-Aryl-2-Quinolone Derivatives: Synthesis and Characterization of In Vitro and In Vivo Antitumor Effects with Emphasis on a New Therapeutical Target Connected with Cell Migration* J. Med. Chem. 45 (2002) 2543–2555.
82. Hewawasam, P.; Fan, W.; Knipe, J.; Moon, S. L.; Boissard, C.G.; Gribkoff, V.K.; Starrett, J. E.; *The Synthesis and Structure–Activity Relationships of 4-Aryl-3-aminoquinolin-2-ones: A New Class of Calcium-Dependent, Large Conductance, Potassium (Maxi-K) Channel Openers Targeted for Post-Stroke Neuroprotection* Bioorg. Med. Chem.Lett. 12 (2002) 1779–1783.
83. Kadnikov, D. V.; Larock, R. C.; *Palladium-catalyzed carbonylative annulation of terminal alkynes: synthesis of coumarins and 2-quinolones* J. Organomet. Chem. 687 (2003) 425–435.

84. Manley, P. J.; Bilodeau, M. T.; *A new synthesis of naphthyridinones and quinolinones: palladium-catalyzed amidation of o-carbonyl-substituted aryl halides* Org. Lett. 6 (2004) 2433–2435.
85. Banwell, M. G.; Lupton, D. W.; Ma, X.; Renner, J.; Sydnes, M. O.; *Synthesis of Quinolines, 2-Quinolones, Phenanthridines, and 6 (5 H)-Phenanthridinones via Palladium [0]-Mediated Ullmann Cross-Coupling of 1-Bromo-2-nitroarenes with beta-Halo-enals, -enones, or-esters* Org. Lett. 6 (2004) 2741–2744.
86. Kobayashi, K.; Masahiko, Y.; *Catalytic Ethenylation Reaction of Phenol Using SnCl₄* Org. Lett. 3 (2001) 241–242.
87. Basavaiah, D.; Reddy, R. M.; Kumaragurubaran, N.; Sharada, D.S.; *Applications of Baylis-Hillman chemistry: one-pot convenient synthesis of functionalized (1H)-quinol-2-ones and quinolines* Tetrahedron 58 (2002) 3693–3697.
88. Mitsos, C. A.; Zografos, A. L.; Igglessi-Markopoulou, O.; *An Efficient Route to 3-Aryl-Substituted Quinolin-2-one and 1,8-Naphthyridin-2-one Derivatives of Pharmaceutical Interest* J. Org. Chem. 68 (2003) 4567–4569.
89. Lindley, J.; *Copper assisted nucleophilic substitution of aryl halogen* Tetrahedron 40 (1984) 1433–1456.
90. Kim, K. H.; Lee, H. S.; Kim, J. N.; *Synthesis of 3,4-disubstituted 2(1H)-quinolinones via intramolecular Friedel–Crafts reaction of N-arylamides of Baylis–Hillman adducts* Tetrahedron Letters 50 (2009) 1249–1251.
91. Pathak, R.; Madapa, S.; Batra, S.; *Trifluoroacetic acid: a more effective and efficient reagent for the synthesis of 3-arylmethylene-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-ones and 3-arylmethyl-2-amino-quinolines from Baylis–Hillman derivatives via Claisen rearrangement* Tetrahedron 63 (2007) 451–460.
92. Jones, C. P., Anderson, K. W., Buchwald, S. L.; *Sequential Cu-catalyzed amidation-base-mediated camp cyclization: a two-step synthesis of 2-aryl-4-quinolones from o-halophenones* J. Org. Chem. 72 (2007) 7968–7973.
93. Benakki, H.; Colacino, E.; Andre, C.; Guenoun, F.; Martinez, J.; Lamaty, F.; *Microwave-assisted multi-step synthesis of novel pyrrolo-[3,2-c]quinoline derivatives* Tetrahedron 64 (2008) 5949–5955.
94. FAMILONI, O. B. ; KLAAS, P. J.; LOBB, K. A.; PAKADE, V. E.; KAYE, P. T.; *The Baylis–Hillman approach to quinoline derivatives* Org. Biomol. Chem. 4 (2006) 3960–3965.

95. Madapa, S.; Singh, V.; Batra, S.; *An alternate approach to quinoline architecture via Baylis–Hillman chemistry: SnCl₂-mediated tandem reaction toward synthesis of 4-(substituted vinyl)-quinolines* Tetrahedron 62 (2006) 8740–8747.
96. Lee, C. G.; Lee, K. Y.; Lee, S.; Kim, J. N.; *Chemical transformation of Baylis–Hillman adducts: the reaction of methyl 3-arylamino-2-methylene-3-phenylpropanoates in polyphosphoric acid* Tetrahedron 61 (2005) 1493–1499.
97. Lee, C. G.; Lee, K. Y.; GowriSankar, S.; Kim, J. N.; *Synthesis of 4b,5,10a,11-tetrahydroindeno[1,2-b]-quinolin-10-ones from Baylis–Hillman adducts* Tetrahedron Lett. 45 (2004) 7409–7413.
98. Kim, S. C.; Gowrisankar, S.; Kim, J. N.; *Synthesis of Polysubstituted Quinolines from the Acetates of Baylis-Hillman Adducts: Aza-Claisen Rearrangement as the Key Step* Bull. Korean Chem. Soc. 26 (2005) 1001–1004.
99. Smalley, R. K. Smith, R. H.; Suschitzky, H.; *Thermal rearrangement of 3-β-styryl)-2,1-benzisoeaeoles a new synthesis of 3-aryl-4-quinolones and z-arylideneinmails* Tetrahedron Lett. 19 (1978) 2309–2312.
100. Natarajan, M.; Ramakrishnan, V. T.; *A New route for the synthesis of coumarines, thiocoumarines and carbostyrils* Indian J. Chem. 23B 8 (1984) 720–727.
101. Fiirstner, A.; Hupperts, A.; Ptock, A.; Janssen, E.; *“Site Selective” Formation of Low-Valent Titanium Reagents: An “Instant” Procedure for the Reductive Coupling of Oxo Amides to Indoles* J. Org. Chem. 59 (1994) 5215–5229.
102. Huang, L.J.; Hsieh, M. C.; Teng, C. M.; Lee, K. H.; Kuo, S.C.; *Synthesis and Antiplatelet Activity of Phenyl Quinolones*, Bioorg. Med. Chem. 6 (1998) 1657–1662.
103. Reitsema, R. H.; *The chemistry of 4-hydroxyquinolines* Chem. Rev. 43 (1948) 43–68.
104. Mphahlele, M. J.; El-Nahas, A. M.; *Tautomeric 2-arylquinolin-4 (1H)-one derivatives- spectroscopic, X-ray and quantum chemical structural studies* J. Mol. Struct. 688 (2004) 129–136.
105. Kanagaraj, K.; Pitchumani, K.; *Per-6-amino-β-cyclodextrin as a Chiral Base Catalyst Promoting One-Pot Asymmetric Synthesis of 2-Aryl-2,3-dihydro-4-quinolones* J. Org. Chem. 78 (2013) 744–751.
106. Glasnov, T. N.; Stadlbauer, W.; Kappe, C. O.; *Microwave-Assisted Multistep Synthesis of Functionalized 4-Arylquinolin-2(1H)-ones Using Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Chemistry* J. Org. Chem. 70 (2005) 3864–3870.
107. Kappe, T.; Karem, A.S.; Stadlbauer, W.; *Synthesis of benzo-halogenated 4-hydroxy-2(1H)-quinolones* J. Heter. Chem. 25 (1988) 857–862.

108. Nadaraj, V.; Selvi, S. T.; Sasi, R.; *Microwave-assisted synthesis of quinoline alkaloids: 4-Methoxy-1-methyl-2-quinolinone and its analogs* Arkivoc 10 (2006) 82–89.
109. Lee, H. K.; Cao, H.; Rana, T. M. Design; *Microwave-Assisted Synthesis, and Photophysical Properties of Small Molecule Organic Antennas for Luminescence Resonance Energy Transfer* J. Comb. Chem. 7 (2005) 279–284.
110. Jia, C. S.; Dong, Y. W.; Tu, S. J.; Wang, G. W.; *Microwave-assisted solvent-free synthesis of substituted 2-quinolones* Tetrahedron 63 (2007) 892–897.
111. Anzalone, P. W.; Baru, A. R.; Danielson, E. M.; Hayes, P. D.; Nguyen, M. P.; Panico, A. F.; Smith, R. C.; Mohan, R. S.; *Bismuth Compounds in Organic Synthesis. A One-Pot Synthesis of Homoallyl Ethers and Homoallyl Acetates from Aldehydes Catalyzed by Bismuth Triflate* J. Org. Chem. 70 (2005) 2091–2096.
112. Larhed, M.; Hallberg, A.; *Microwave-Promoted Palladium-Catalyzed Coupling Reactions* J. Org. Chem. 61 (1996) 9582–9584.
113. Mau, A.H.; Strauss, C.; *The use of palladium on porous glass for catalytic coupling reactions* Chem. Commun. 14 (1997) 1275–1276.
114. Garg, N.; Larhed, M.; Hallberg, A.; *Heck Arylation of 1,2-Cyclohexanedione and 2-Ethoxy-2-cyclohexenone* J. Org. Chem. 63 (1998) 4158–4162.
115. Olofsson, K.; Larhed, M.; Hallberg, A.; *Highly Regioselective Palladium-Catalyzed Internal Arylation of Allyltrimethylsilane with Aryl Triflates* J. Org. Chem. 63 (1998) 5076–5079.
116. Suma, B. V.; Rochani, A. K.; Venkataramana, C. H. S.; Jays, J.; Madhavan, V.; *Synthesis, characterization, invitro antibacterial, anti-inflammatory evaluations of novel 4-quinolone containing pyrazolidinedione derivatives* Int. J. Chem. Tech. Res. 2 (2010) 2156–2162.
117. Bose, D. S.; Kumar, R. K.; *An efficient, high yielding protocol for the synthesis of functionalized quinolines via the tandem addition/annulation reaction of o-aminoaryl ketones with α -methylene ketones* Tetrahedron Lett. 47 (2006) 813–816.
118. Vukićević R., Dražić A., Vujović Z.; *Organska hemija: za student medicine i srodnih grupa* Svetlost knjiga, Beograd 2003.
119. Montalbetti, C. A., Falque, V.; *Amide bond formation and peptide coupling* Tetrahedron 61 (2005) 10827–10852.
120. Petrović, D. S.; Mijin, D.Ž.; Stojanović, N.D.; *Hemija prirodnih organskih jedinjenja* Tehnološko-metalurški fakultet, Beograd 2009.

121. Parker, T. A.; Mitrev, P. V.; *The Birth of Ocular Pharmacology in the 20th Century* J. Clin. Pharm. 40 (2000) 990–1006.
122. Tian, Q.; Hughes, M.A.; *Synthesis and characterisation of diamide extractants for the extraction of neodymium* Hydromet. 36 (1994) 79–94.
123. Musikas, C.; *Potentiality of Nonorganophosphorus Extractant in Chemical Separations of Actinides* Sep. Sci. Technol. 23 (1988) 1211–1226.
124. Musikas, C.; Hubert, H.; *Extraction by N,N'-tetraalkylmalonamides II.*, Solvent Extr. Ion Exch. 5 (1987) 877–893.
125. Iveson, P. B., Drew, M. G., Hudson, M. J., Madic, C.; *Structural studies of lanthanide complexes with new hydrophobic malonamide solvent extraction agents* J. Chem. Soc. Dalton Transactions 20 (1999) 3605–3610.
126. Casparini, G. M., Grossi, G.; *Application of N,N'-dialkyl aliphatic amides in the separation of some actinides* Separation Science and Technology 15 (1980) 825–844.
127. Patil, A. B.; Shinde, V. S.; Pathak, P.; Mohapatra, P. K.; *New extractant N,N'-dimethyl-N,N'-dicyclohexyl-2,(20-dodecyloxyethyl)-malonamide (DMDCDDEMA) for radiotoxic acidic waste remediation: Synthesis, extraction and supported liquid membrane transport studies* Sep. Purif. Tech. 145 (2015) 83–91.
128. Schulz, W. W.; Horwitz, E. P.; *The truex process and the management of liquid TRU waste* Sep. Sci. Technol. 23 (1988) 1191–1210.
129. Buchholz, B. A.; Tuazon, H. E.; Kaminski, M. D.; Aase, S. B.; Nufiez, L.; Vandegrift G. F.; *Optimizing the coating process of organic actinide extractants on magnetically assisted chemical separation particles* Sep. Purif. Technol. 11 (1997) 211–219.
129. Patil, A. B.; Shinde, V. S.; Pathak, P.; Mohapatra, P. K.; *New extractant N,N'-dimethyl-N,N'-dicyclohexyl-2,(20-dodecyloxyethyl)-malonamide (DMDCDDEMA) for radiotoxic acidic waste remediation: Synthesis, extraction and supported liquid membrane transport studies* Sep. Purif. Tech. 145 (2015) 83–91.
130. Weaver, B.; Kappelman, F. A.; *A new method of separating americium and curium from the lanthanides by extraction from an aqueous solution of an aminopolyacetic acid complex with a monoacidic organophosphate or phosphonate* Oak Ridge National Lab. Tenn. 1964.
130. Schulz, W. W.; Horwitz, E. P.; *The truex process and the management of liquid TRU waste* Sep. Sci. Technol. 23 (1988) 1191–1210.
131. Nilsson, M. Nash, K. L.; *A review of the development and operational characteristics of the TALSPEAK process* Solvent Extr. Ion. Exch. 25, (2007) 665–701.

132. Patil, A. B.; Ghosh, S.; Phadatare, S. D.; Pathak, P.; Sharma, G. K.; Chopade, B. A.; Shinde, V. S.; *Evaluation of malonic acid diamide analogues as radical scavenging agents* New J. Chem. 39 (2015) 1267–1273.
133. Bent, S. J.; Mahon M. F.; Webster, R. L.; *Copper malonamide complexes and their use in azide–alkyne cycloaddition reactions* Dalton Trans. 44 (2015) 1025310258. ISSN 14779226.
134. Hutchby, M.; *Novel Synthetic Chemistry of Ureas and Amides*, Spring.Sci.Bus. Med. 2012.
135. Besselink, R.; Qureshi, H. F.; Winnubst, L.; Johan, E.; *A novel malonamide bridged silsesquioxane precursor for enhanced dispersion of transition metal ions in hybrid silica membranes* Micro. Mesop. Mat. 214 (2015) 45–53.
136. Yu, H. Y.; Fang, X.; Cao, M. L.; Wang, J. D.; *N1, N3-Di-2-pyridylmalonamide* Acta Crystallog. Section E: Structure Reports Online, 63 (2007) o2650–o2650.
137. Peters, J. U.; Galley, G.; Jacobsen, H.; Czech, C.; David-Pierson, P.; Kitas, E. A.; Ozmen, L.; *Novel orally active, dibenzazepinone-based γ -secretase inhibitors* Bioorg. Med. Chem.Lett. 17 (2007) 5918–5923.
138. Gaudette, F.; Raeppl, S.; Nguyen, H.; Beaulieu, N.; Beaulieu, C.; Dupont, I.; Vaisburg, A.; *Identification of potent and selective VEGFR receptor tyrosine kinase inhibitors having new amide isostere headgroups* Bioorg. Med. Chem.Lett. 20 (2010) 848–852.
139. Berman, J. M.; Goodman, M.; *Synthesis of cyclic and acyclic partial retro-inverso modified enkephalins* Int J. Pept. Prot. Res. 23 (1984) 610–620.
140. Gomez, E. J.; Vitoux, B.; Marraud, M.; Sakarellos, C.; Masdouri, L. E.; Aubry, A.; *Conformational perturbations in retro-analogs of the tBuCO-Ala-Gly-NHiPr dipeptide Crystal structure of the retro-dipeptide with a reversed Ala-Gly amide bond* J. Pept. Prot. Res. 34 (1989) 480–486.
141. Dado, G. P.; Desper, J. M.; Holmgren, S. K.; Rito, C. J.; Gellman, S. H.; *Effects of covalent modifications on the solid-state folding and packing of N-malonylglycine derivatives* J. Am.Chem. Soc. 114 (1992) 4834–4843.
142. Puiggali, J.; Muñoz-Guerra, S.; *Crystal structure of nylons 2/3/3 and 1,3* J. Polym. Sci. Part B : Polym. Ph. 25 (1987) 513–523.
143. Paiaro, G.; Pandolfo, L.; Busico, V.; Corradini, P.; *Physico-chemical and structural characterization of a series of nylons* Eur. Polym. J. 24 (1988) 99–102.

144. Shoukry, A. F.; Shuaib, N. M.; Ibrahim, Y. A.; Malhas, R. N.; *Ionization of some derivatives of benzamide, oxamide and malonamide in DMF–water mixture* Talanta 64 (2004) 949–954.
145. Kim, S. D.; *α -Glucosidase inhibitor from *Buthus martensi* Karsch* Food Chem. 136 (2007) 297–300.
146. Gallienne, E.; Gefflaut, T.; Bolte, J.; Lemaire, M.; *Synthesis of new nitrogen analogues of salacinol and deoxynojirimycin and their evaluation as glycosidase inhibitors* J. Org. Chem. 71 (2006) 894–902.
147. Zitzmann, N.; Mehta, A. S.; Carrouée, S.; Butters, T. D.; Platt, F. M.; McCauley, J.; Block, T. M.; *Imino sugars inhibit the formation and secretion of bovine viral diarrhea virus, a pestivirus model of hepatitis C virus: implications for the development of broad spectrum anti-hepatitis virus agents* Proc. Nat. Ac. Sci. 96 (1999) 11878–11882.
148. Islam, M. S.; Barakat, A.; Al-Majid, A. M.; Ghabbour, H. A.; Rahman, A. M.; Javaid, K.; Choudhary, M. I.; *A concise synthesis and evaluation of new malonamide derivatives as potential α -glucosidase inhibitors* Bioorg. Med.Chem. 24 (2016) 1675–1682.
149. Park, E. J.; Ahn, Y. G.; Jung, S. H.; Bang, H. J.; Kim, M.; Hong, D. J.; Kim, E. Y.; *Discovery of novel pyrimidine and malonamide derivatives as TGR5 agonists* Bioorg. Med. Chem. Lett. 24 (2014) 4271–4275.
150. Kim, M. H.; Park, Y.; Jeong, B. S.; Park, H. G.; Jew, S. S.; *Synthesis of (–)-paroxetine via enantioselective phase-transfer catalytic monoalkylation of malonamide ester* Org. Lett. 12 (2010) 2826–2829.
151. Wharton, T.; Wilson, L. J.; *Highly-iodinated fullerene as a contrast agent for X-ray imaging* Bioorg. Med. Chem. 10 (2002) 3545–3554.
152. Raman, N.; Sakthivel, A.; Jeyamurugan, R.; *Synthesis, characterization, DNA binding, photo-induced DNA cleavage, and antimicrobial activity of metal complexes of a Schiff base derived from bis (3-aminophenyl) malonamide* J. Coord. Chem.. 62 (2009) 3969–3985.
153. D’Oca, C. R.; Coelho, T.; Marinho, T. G.; Hack, C. R.; Duarte, R. C.; Silva, D. P. A. *Synthesis and antituberculosis activity of new fatty acid amides* Bioorg. Med. Chem. Lett. 20 (2010) 5255–5257.
154. Virsodia, V.; Pissurlenkar, R.R.; Manvar, D.; Dholakia, C.; Adlakha, P. Shah, A.; Coutinho, E. C.; *Synthesis, screening for antitubercular activity and 3D-QSAR studies*

- of substituted N-phenyl-6-methyl-2-oxo-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidine-5-carbox-amides* Eur. J. Med. Chem. 43 (2008) 2103–2115.
155. Amini, M.; Navidpour, L.; Shafiee, A.; *Synthesis and antitubercular activity of new N,N-diaryl-4-(4,5-dichloroimidazole-2-yl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3,5-pyridine dicarboxamides* DARU J. Pharm. Sci. 16 (2008) 9–12.
 156. Darling, C.M.; Al, A. Research Corporation, New York, N.Y. *Pharmaceutically useful malonamides* US Patent 4537781 (1985).
 157. Bonse, G.; Blank, H.; Brandes, W.; Paul, V. *Dichloromaleic acid diamide derivatives and their use as fungicides* US Patent 4279921 (1981).
 158. Nagashima, S.; Akamatsu, S.; Kawaminami, E.; Kawazoe, S.; Ogami, T.; Matasumoto, Y.; Okada, M.; Suzuki, K.; Tsukamoto, S.I.; *Novel malonamide derivatives as $\alpha\beta 3$ antagonists Syntheses and evaluation of 3-(3-indolin-1-yl-3-oxopropanoyl)aminopropanoic acids on vitronectin Interaction with $\alpha\beta 3$* Chem. Pharm. Bull. 49 (2001) 1420–1432.
 159. Sechi, M.; Azzena, U.; Delussu, M. P.; Dallochio, R.; Dessì, A.; Cosseddu, A.; Pala, N.; Neamati, N.; *Design and synthesis of bis-amide and hydrazide-containing derivatives of malonic acid as potential HIV-1 integrase inhibitors* Molecules 13 (2008) 2442–2461.
 160. Carter, P.; *Malonamides and malonamide derivatives as modulators of chemokine receptor activity* (2008) US Patent 7468440 B2.
 161. Wang, L.; Guo, C.; Pan, G. Guo, Q.; *Synthesis of phenylazo-N,N-diphenylpropanediamide*. Adv. Mater. Res. 396398 (2012) 3–7.
 162. Katagi, T.; Aoki, M.; Kashiwagi, M.; Ohata, M.; Kohno, S.; Murata, T.; Inoi, T.; *Syntheses and antiinflammatory activity of malonamic acid, malonamate and malonamide derivatives of some heterocyclic compounds* Chem. Pharm. Bull. 33 (1985) 4878–4888.
 163. Kuo, S. C.; Lee, H. Z.; Juang, J. P.; Lin, Y. T.; Wu, T. S.; Chang, J. J.; Len, C. M.; *Synthesis and Cytotoxicity of 1,6,7,8-Substituted 2-(4'-Substituted phenyl)-4-quinolones and Related Compounds: Identification as Antimitotic Agents Interacting with Tubulin* J. Med. Chem. 36 (1993) 1146–1156.
 164. Chang, K. T.; Jang, K. C.; Park, H. Y.; *Diastereoselective iodoamidation of 3-acetoxybut-1-enylamines: Synthesis of 3-acetoxy-4-iodo-2-(p-methoxybenzyl)pyrrolidines* Heterocycles 55 (2001) 1173–1179.

165. Tang, J.; Huang, X.; *Preparation of Resin-Bound Bismethylene Cyclic Malonic Acid Ester and Facile Solid-Phase Synthesis of 2-Alkylthio-4(1H)-quinolone and 2-Alkyl-4(1H)-quinolone* Synth. Commun. 33 (2003) 3953–3960.
166. Kalinin, V. N.; Shostakovsky, M. V.; Ponomaryov, A. B.; *A new route to 2-aryl-4-quinolones via palladium-catalyzed carbonylative coupling of o-iodoanilines with terminal arylacetylenes* Tetrahedron Lett. 33 (1992) 373–376.
167. Reichardt, C.; *Solvatochromic dyes as solvent polarity indicators* Chem.Rev.94 (1994) 2319–2358.
168. Ušćumlić, G. S.; Krstić, V. V.; *Rastvarači i njihov značaj u organskoj hemiji* TMF Beograd, 2000.
169. Reichardt, C.; *Solvents and solvent effects in organic chemistry* Wiley-VCH: Weinheim, 2003.
170. Nigam, S.; Rutan,; *Principles and applications of solvatochromism* S. Applied Spectroscopy 55 (2001) 362A–370A.
171. Kamlet, M. J.; Abboud, J.-L. M.; Abraham, M. H.; Taft, R. W.; *Linear solvation energy relationships. 23. A comprehensive collection of the solvatochromic parameters, π^* , α , and β , and some methods for simplifying the generalized solvatochromic equation* J. Org. Chem 48 (1983) 2877–2887.
172. Kamlet, M. J.; Abboud, J.-L. M.; Taft, R. W.; *The solvatochromic comparison method. 6. The π^* scale of solvent polarities* J. Amer. Chem. Soc. 99 (1977) 6027–6038.
173. Taft, R. W.; Kamlet, M. J.; *The solvatochromic comparison method. 2. The α -scale of solvent hydrogen-bond donor (HBD) acidities* J. Amer. Chem. Soc. 98 (1976) 2886–2894.
174. Kamlet, M. J.; Taft, R. W.; *The solvatochromic comparison method. I. The β -scale of solvent hydrogen-bond acceptor (HBA) basicities* J. Amer. Chem. Soc. 98 (1976) 377–383.
175. Riedel, F.; Spange, S.; *Solvatochromism of catechol derivatives–solute/solvent interactions* J. Phys. Org. Chem. 25 (2012) 1261–1268.
176. Hofmann, K.; Schreiter, K.; Seifert, A.; Ruffer, T.; Lang, H.; Spange, S.; *Solvatochromism and linear solvation energy relationship of diol-and proline-functionalized azo dyes using the Kamlet–Taft and Catalán solvent parameter sets* New J. Chem. 32 (2008) 2180–2188.

177. Katalan, J.; Díaz, C.; *Extending the Solvent Acidity Scale to Highly Acidic Organic Solvents: The Unique Photophysical Behaviour of 3,6-Diethyltetrazine* Eur. J. Org. Chem. 1999 (1999) 885–891.
178. Katalan, J.; Hopf, H.; *Empirical Treatment of the Inductive and Dispersive Components of Solute–Solvent Interactions: The Solvent Polarizability (SP) Scale* Eur. J. Org. Chem. 22 (2004) 4694–4702.
179. Katalan, J.; *Toward a generalized treatment of the solvent effect based on four empirical scales: dipolarity (SdP, a new scale), polarizability (SP), acidity (SA), and basicity (SB) of the medium.* J. Phys. Chem. B 113 (2009) 5951–5960.
180. Hammett, L. P.; *The effect of structure upon the reactions of organic compounds. Benzene derivatives* J. Am. Chem. Soc. 59 (1937) 96–103.
181. Jaffé, H. H.; *A reexamination of the Hammett equation* Chem. Rev. 53 (1953) 191–261.
182. Krygowski, T. M.; Stepien, B. T.; *Sigma-and pi-electron delocalization: focus on substituent effects* Chem. Rev. 105 (2005) 3482–3512.
183. Brown, H. C.; Okamoto, Y.; *Electrophilic substituent constants* J. Am. Chem. Soc. 80 (1958) 4979–4987.
184. Charton, M.; *Electrical effect substituent constants for correlation analysis* Prog. Phys. Org. Chem. 13 (1981) 119–251.
185. Kamlet, M. J.; Abboud, J. L. M.; Taft, R. W.; *An examination of linear solvation energy relationships* Prog. Phys. Org. Chem. 13 (2007) 485–630.
186. Svain, C. G.; Unger, S. H.; Rosenquist, N. R.; Svain, M. S.; *Substituent effects on chemical reactivity. Improved evaluation of field and resonance components* J. Amer. Chem. Soc. 105 (1983) 492–502.
187. Svain, C. G.; Lupton, E. C.; *Field and resonance components of substituent effects* J. Amer. Chem. Soc. 90 (1968) 4328–4337.
188. Vennerstrom, J. L.; Holmes Jr, T.J.; *Prostaglandin-H Synthase Inhibition by Malonamides. Ring-Opened Analogues of Phenylbutazone* J. Med. Chem. 30 (1987) 434–437.
189. Ziegler, E.; Biemann, H.; *Synthesen von Heterocyclen, 36. Mitt.: Über Reaktionen mit Kohlenstoffoxyd* Monatshefte für Chemie und verwandte Teile anderer Wissenschaften 93 (1962) 34–43.
190. Kutney, G. W.; Still, I. W.; *The reaction of malondiamides with disulfur dichloride: a reinvestigation* Canadian Journal of Chemistry 58 (1980) 1233–1238.

191. Sechi, M.; Azzena, U.; Delussu, M. P.; Dallochio, R.; Dessì, A.; Cosseddu, A.; Neamati, N.; *Design and synthesis of bis-amide and hydrazide-containing derivatives of malonic acid as potential HIV-1 integrase inhibitors* *Molecules* 13 (2008) 2442–2461.
192. M.J. Frisch; G.W. Trucks; H.B. Schlegel; G.E. Scuseria; M.A. Robb; J.R. Cheeseman; G. Scalmani; V. Barone; B. Mennucci; G.A. Petersson; H. Nakatsuji; M. Caricato; X. Li; H.P. Hratchian; A.F. Izmaylov; J. Bloino; G. Zheng; J.L. Sonnenberg; M. Hada; M. Ehara; K. Toyota; R. Fukuda; J. Hasegawa; M. Ishida; T. Nakajima; Y. Honda; O. Kitao; H. Nakai; T. Vreven; J.A. Montgomery; J.E. Peralta Jr.; F. Ogliaro; M. Bearpark; J.J. Heyd; E. Brothers; K.N. Kudin; V.N. Staroverov; T. Keith; R. Kobayashi; J. Normand; K. Raghavachari; A. Rendell; J.C. Burant; S.S. Iyengar; J. Tomasi; M. Cossi; N. Rega; J.M. Millam; M. Klene; J.E. Knox; 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; R.L. Martin; K. Morokuma; V.G. Zakrzewski; G.A. Voth; P. Salvador; J.J. Dannenberg; S. Dapprich; A.D. Daniels; O. Farkas; J.B. Foresman; J.V. Ortiz; J. Cioslowski; D.J. Fox; Gaussian 09, Revision C.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2010.
193. Yanai, T.; Tew, D. P.; Handy, N. C.; *A new hybrid exchange–correlation functional using the Coulomb-attenuating method (CAM-B3LYP)* *Chem. Phys. Lett.* 393 (2004) 51–57.
194. Cossi, M.; Rega, N.; Scalmani, G.; Barone, V.; *Energies, structures, and electronic properties of molecules in solution with the C-PCM solvation model* *J. Comput. Chem.* 24 (2003) 669–681.
195. Jain, R.; Bally, T.; Rablen, P. R.; *Calculating Accurate Proton Chemical Shifts of Organic Molecules with Density Functional Methods and Modest Basis Sets* *J. Org. Chem.* 74 (2009) 4017–4023.
196. Bally, T.; Rablen, P. R.; *Quantum-Chemical Simulation of ¹H NMR Spectra. 2. Comparison of DFT-Based Procedures for Computing Proton–Proton Coupling Constants in Organic Molecules* *J. Org. Chem.* 76 (2011) 4818–4830.
197. Ditchfield, R.; *Self-consistent perturbation theory of diamagnetism: I. A gauge-invariant LCAO method for NMR chemical shifts* *Mol. Phys.* 27 (1974) 789–807.
198. Glendening, E. D.; Reed, A. E.; Carpenter, J. E.; Weinhold, F. *NBO version 3.1*, TCI University of Wisconsin, Madison, 65 (1998).

199. Dennington, R.; Keith, T.; Millam, J.; GaussView, Version 5.0.9. Shawnee Mission, K. S. *Semichem Inc* **2009**.
200. Emsley, J.; *The composition, structure and hydrogen bonding of the β -diketones* Complex Chemistry Springer Berlin Heidelberg, 57 (**1984**) 147–191.
201. Tereshko, V.; Navarro, E.; Puiggali, J.; Subirana, J.A.; *Structures of two malonamide derivatives as models of nylons n, 3 and of peptidomimetic compounds* *Macromolecules* 26 (**1993**) 7024–7028.
202. Arsovski, V. M.; Božić, B. Đ.; Mirković, J. M.; Vitnik, V. D.; Vitnik, Ž. J.; Fabian, W. M.; Mijin, D. Ž.; *Spectroscopic and quantum mechanical investigation of N,N'-bisarylmalonamides: solvent and structural effects* *Journal of molecular modeling* 20 (**2014**) 1–16.
203. Gowda, B. T.; Tokarčik, M.; Rodrigues, V. Z.; Kožišek, J.; Fuess, H.; *N, N'-Bis (3-methylphenyl) propanediamide* *Acta Crystallogr. E* 66 (**2010**) o3037–o3037.
204. Rodrigues, V. Z.; Foro, S.; Gowda, B. T.; *N, N'-Bis (3-chlorophenyl) malonamide* *Acta Crystallogr. E* 67 (**2011**) o2278–o2278.
205. Arsovski, V. M.; Božić, B. Đ.; Mirković, J. M.; Vitnik, V. D.; Vitnik, Ž. J.; Petrović, S. D.; Mijin, D. Ž.; *Computational and spectroscopic data correlation study of N, N'-bisarylmalonamides (Part II)* *Journal of molecular modeling* 21 (**2015**) 1–11.
206. Allouche, A. R.; *Gabedit—a graphical user interface for computational chemistry softwares*. *J. Comp.Chem.* 32 (**2011**) 174–182.
207. Cai, Z. L.; Crossley, M. J.; Reimers, J. R.; Kobayashi, R.; Amos, R. D.; *Density functional theory for charge transfer: the nature of the N-bands of porphyrins and chlorophylls revealed through CAM-B3LYP, CASPT2, and SAC-CI calculations* *J. Phys. Chem. B* 10 (**2006**) 15624–15632.
208. Aidas, K.; Møgelhøj, A.; Nilsson, E. J.; Johnson, M. S.; Mikkelsen, K. V.; Christiansen, O.; Söderhjelm, P.; Kongsted, J.; *On the performance of quantum chemical methods to predict solvatochromic effects: the case of acrolein in aqueous solution* *J. Chem. Phys.* 128 (**2008**) 194503–194515.
209. Peng Q.; Li M.; Gao K.; Cheng L.; *Hydrazone-azo tautomerism of pyridone azo dyes: Part II: Relationship between structure and pH values*. *Dyes Pigm.* 15 (**1991**) 263–274.
210. Xia, Y.; Yang, Z. Y.; Xia, P.; Bastow, K. F.; Tachibana, Y.; Kuo, S. C.; Hamel, E.; Hackl, T.; Lee, K. H.; *Synthesis and Biological Evaluation of 6,7,2',3',4'-Substituted-1,2,3,4-tetrahydro-2-phenyl-4-quinolones as a New Class of Antimitotic Antitumor Agents* *J. Med. Chem.* 41 (**1998**) 1155–1162.

211. Yazdanbakhsh, M.R.; Yousefi, H.; Mamaghani, M.; Moradi, E.O.; Rassa, M.; Pouramir, H.; Bagheri, M.; *Synthesis, spectral characterization and antimicrobial activity of some new azo dyes derived from 4, 6-dihydroxypyrimidine* J. Mol. Liq., 169 (2012) 21–26.
212. Manojkumar, P.; Ravi, T. K.; Gopalakrishnan, S.; *Antioxidant and antibacterial studies of arylazopyrazoles and arylhydrazonopyrazolones containing coumarin moiety* Eur. J. Med. chem. 44 (2009) 4690–4694.
213. Karcı, F.; Şener, N.; Yamaç, M.; Şener, İ.; Demirçalı, A.; *The synthesis, antimicrobial activity and absorption characteristics* Dyes Pigm. 80 (2009) 47–52.
214. Manvar, A.; Bavishi, A.; Radadiya, A.; Patel, J.; Vora, V.; Dodia, N.; Shah, A.; *Diversity oriented design of various hydrazides and their in vitro evaluation against Mycobacterium tuberculosis H37 Rv strains* Bioorg. Med. Chem. Lett. 21 (2011) 4728–4731.

7. PRILOG

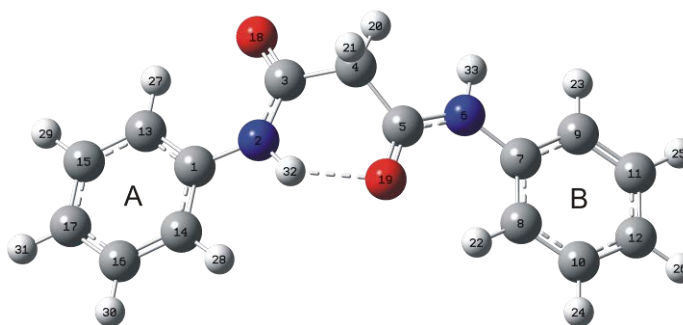


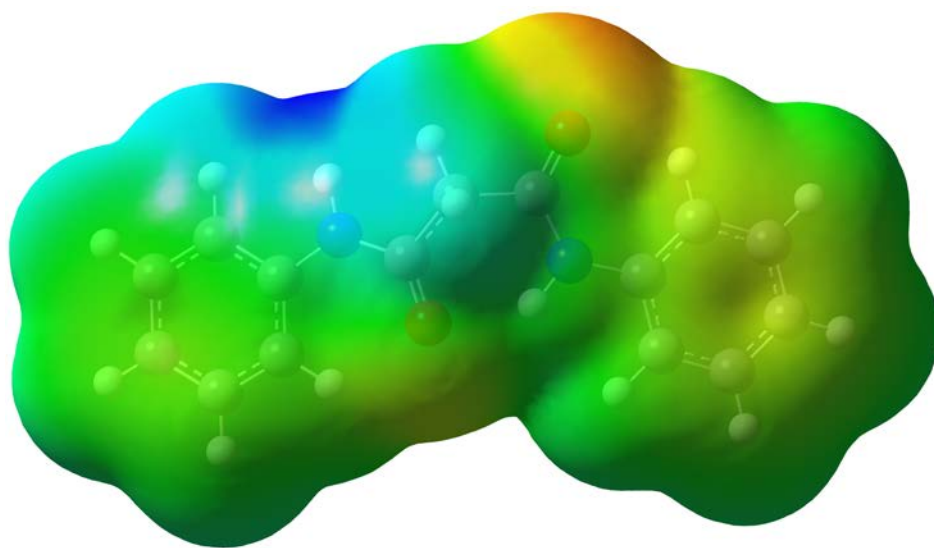
Tabela P1. Dužine veza dobijene eksperimentalno, rendgenskom analizom i izračunate metodom CAM-B3LYP/6-311+G(d,p) za jedinjenje 4 (dužina veza u Å, torzioni ugao u °)

Konformer	Dužina veze	Exp. ^a	I			II		III	
			Vakuum	heksan	etanol	DMSO	Vakuum	etanol	Vakuum
R(C1,N2)	1,426(5)	1,409	1,409	1,409	1,409	1,413	1,413	1,409	1,409
R(C1,C13)	1,372(6)	1,394	1,394	1,395	1,395	1,393	1,394	1,394	1,395
R(C1,C14)	1,387(6)	1,396	1,397	1,397	1,397	1,396	1,397	1,398	1,399
R(N2,C3)	1,320(6)	1,355	1,354	1,352	1,352	1,347	1,346	1,350	1,351
R(C3,C4)	1,523(6)	1,534	1,531	1,528	1,527	1,527	1,525	1,526	1,521
R(C3,O18)	1,224(4)	1,215	1,218	1,222	1,222	1,229	1,231	1,225	1,227
R(C4,C5)	1,501(6)	1,517	1,518	1,518	1,518	1,527	1,525	1,526	1,521
R(C5,N6)	1,353(6)	1,359	1,356	1,352	1,352	1,347	1,346	1,350	1,351
R(C5,O19)	1,236(6)	1,221	1,224	1,227	1,227	1,229	1,231	1,225	1,227
R(N6,C7)	1,417(6)	1,414	1,414	1,414	1,414	1,413	1,413	1,409	1,409
R(C7,C8)	1,369(7)	1,393	1,393	1,394	1,394	1,393	1,394	1,394	1,395
R(C7,C9)	1,407(7)	1,395	1,396	1,396	1,396	1,396	1,397	1,398	1,399
R(C8,C10)	1,392(7)	1,389	1,390	1,390	1,390	1,389	1,390	1,389	1,391
R(C9,C11)	1,384(7)	1,384	1,384	1,384	1,384	1,384	1,385	1,384	1,384
R(C10,C12)	1,380(1)	1,386	1,387	1,387	1,387	1,386	1,387	1,387	1,387
R(C11,C12)	1,370(1)	1,389	1,390	1,390	1,390	1,389	1,390	1,390	1,391
R(C13,C15)	1,391(7)	1,389	1,390	1,390	1,390	1,389	1,390	1,389	1,391
R(C14,C16)	1,386(7)	1,384	1,384	1,384	1,384	1,384	1,385	1,384	1,384
R(C15,C17)	1,363(8)	1,387	1,387	1,387	1,387	1,386	1,387	1,387	1,387
R(C16,C17)	1,364(7)	1,389	1,390	1,391	1,391	1,389	1,390	1,390	1,391
R(N2,H32) ^b	0,928	1,017	1,017	1,018	1,018	1,023	1,025	1,028	1,028
R(N6,H33) ^b	0,885	1,008	1,009	1,009	1,009	1,023	1,025	1,028	1,028
R ²		0,9580	0,9589	0,9594	0,9593	0,9621	0,9620	0,9568	0,9560
RMSD		0,0152	0,0148	0,0145	0,0146	0,0141	0,0140	0,0151	0,0149

Nastavak Tabele P1. Dužine veza dobijene eksperimentalno, rendgenskom analizom i izračunate metodom CAM-B3LYP/6-311+G(d,p) za jedinjenje 4
(dužina veza u Å, torzioni ugao u °)

Konformer	Torzioni ugao	Exp. ^a	I				II		III	
			Vakuum	heksan	etanol	DMSO	Vakuum	etanol	Vakuum	DMSO
D(C1,N2,C3,C4)	180,0	180,0	178,4	178,3	178,2	178,2	177,5	177,6	179,4	179,1
D(N2,C3,C4,C5)	108,5	108,5	37,5	36,1	33,4	33,5	87,1	87,7	87,9	111,5
D(C3,C4,C5,N6)	153,1	153,1	130,0	132,1	136,7	136,5	87,1	87,7	87,9	111,3
D(C4,C5,N6,C7)	172,8	172,8	177,6	177,3	176,3	176,3	177,5	177,6	179,4	179,2
D(C3,N2,C1,C14)	168,4	168,4	177,2	177,2	175,2	175,3	173,5	170,0	169,6	179,1
D(C5,N6,C7,C8)	-38,8	-38,8	-1,3	-1,2	-0,8	-0,6	-7,0	-10,8	-11,0	-0,8

^a V. Tereshko, E. Navarro, J. Puiggali, J. A. Subirana, Structures of Two Malonamide Derivatives as Models of Nylons n,3 and of Peptidomimetic Compounds, *Macromolecules* 1993, **26**, 7024-7028. ^b dužina veze nije uzeta u korelaciju



Slika P1. Elektrostatički potencijal molekula jedinjenja 4 dobijen pomoću CPCM/CAM-B3LYP/6-311++G(d,p) modela i nacrtan na izopovršima od 0,001 a.u. elektronske gustine;

oznaka boja:

crvena (jako negativno), narandžasta (negativno), žuta (slabo negativno), zelena (neutralno), tirkizna (slabo pozitivno), svetloplava (pozitivno), tamnoplava (jako pozitivno)

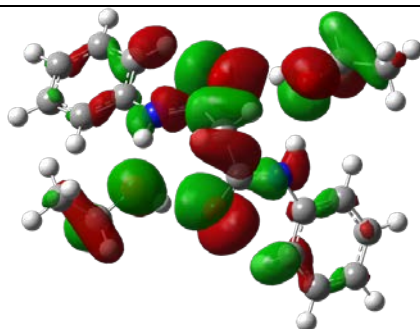
Tabela P2. Eksperimentalno dobijene i računarski izračunate vrednosti talasnih dužina (nm) za elektronske prelaze najveće oscilatorne snage za različite vodonične veze N,N'- bisarilmalonamida u heksanu, etanolu i DMSO kao rastvaraču. Vrednosti apsorpcionih maksimuma u zagradama dobijeni su GaussView 5 programom

	Exp.	I		Sa eksplicitnim molekulima rastvarača ^a	
	heksan	Vakuum	heksan^a	Vakuum	heksan^b
1	253,5	236,8 (236,1)	239,8 (239,7)	236,8 (236,1)	239,8 (239,7)
2	250,0	239,1 (238,5)	242,2 (242,0)	239,1 (238,5)	242,2 (242,0)
3	247,3	234,4 (233,3)	237,3 (236,5)	234,4 (233,3)	237,3 (236,5)
4	241,4	230,2 (229,0)	233,4 (232,5)	230,2 (229,0)	233,4 (232,5)
5	251,3	236,9 (236,0)	239,9 (239,0)	236,9 (236,0)	239,9 (239,0)
6	253,6	239,2 (238,2)	242,1 (241,0)	239,2 (238,2)	242,1 (241,0)
7	267,1	253,0 (251,0)	259,2 (257,0)	253,0 (251,0)	259,2 (257,0)
8	286,0	259,0 (256,9)	266,0 (263,9)	259,0 (256,9)	266,0 (263,9)
9	262,2	247,8 (246,2)	253,6 (252,0)	247,8 (246,2)	253,6 (252,0)
10	306,5	273,3 (270,2)	287,9 (284,0)	273,3 (270,2)	287,9 (284,0)
	etanol	Vakuum	etanol^a	Vakuum	etanol^b
1	253,6	236,8 (236,1)	239,4 (239,3)	241,8 (241,3)	245,1 (244,8)
2	253,6	239,1 (238,5)	241,6 (241,4)	244,6 (244,3)	246,9 (247,0)
3	249,1	234,4 (233,3)	236,8 (236,3)	238,8 (237,9)	240,9 (240,3)
4	245,9	230,2 (229,0)	233,1 (232,0)	234,7 (233,5)	237,4 (236,0)
5	253,2	236,9 (236,0)	239,3 (238,5)	241,4 (240,1)	243,5 (242,5)
6	255,5	239,2 (238,2)	241,5 (240,6)	243,4 (242,2)	245,1 (244,0)
7	271,2	253,0 (251,0)	261,1 (259,3)	253,0 (254,5)	262,9 (261,0)
8	287,4	259,0 (256,9)	268,9 (267,0)	261,9 (260,2)	270,3 (268,9)
9	267,3	247,8 (246,2)	255,6 (254,0)	251,3 (249,7)	258,3 (256,7)
10	316,4	273,3 (270,2)	300,3 (297,3)	275,2 (273,5)	300,3 (298,5)
	DMSO	Vakuum	DMSO^a	Vakuum	DMSO^b
1^c	265,2	236,8 (236,1)	239,8 (239,6)	240,9 (240,7)	241,4 (241,7)
2^c	270,7	239,1 (238,5)	241,9 (241,7)	242,9 (242,6)	243,3 (243,6)
3^c	267,1	234,4 (233,3)	237,1 (236,6)	239,2 (238,8)	239,3 (239,5)
4^c	260,7	230,2 (229,0)	233,5 (232,5)	235,9 (235,0)	235,9 (236,0)
5^c	272,1	236,9 (236,0)	239,6 (238,8)	242,1 (241,2)	242,1 (242,1)
6^c	264,7	239,2 (238,2)	241,8 (241,0)	244,1 (243,2)	244,7 (244,0)
7	279,5	253,0 (251,0)	261,6 (259,8)	260,1 (259,2)	266,7 (266,0)
8	293,1	259,0 (256,9)	269,6 (267,7)	267,3 (266,0)	274,8 (274,1)
9	274,3	247,8 (246,2)	256,2 (254,6)	254,6 (253,2)	260,8 (260,0)
10	330,2	273,3 (270,2)	301,6 (298,6)	284,6 (283,1)	309,9 (309,0)
	R^2	0,9435 (0,9415)	0,9749 (0,9759)	0,9726 (0,9674)	0,9858 (0,9843)
	Slope	0,5487 (0,5184)	0,8281 (0,7923)	0,6013 (0,5867)	0,8505 (0,8339)
	Intercept.	99,7294 (106,3373)	31,9782 (40,1660)	88,5299 (91,2702)	28,3028 (31,5999)
	RMSD	3,3 (3,1)	3,2 (3,0)	2,5 (2,6)	2,5 (2,6)

^a implicitni solvacioni model (CPCM) korišćen za simulaciju odgovarajućeg rastvarača.

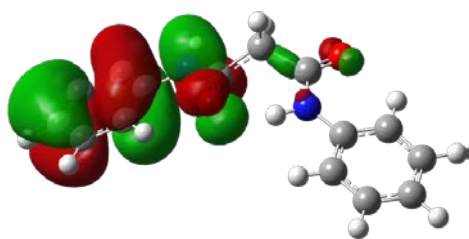
^b vrednosti koje nisu korišćene u korelaciji zbog velikog odstupanja.

Tabela P3. Grafički prikaz graničnih molekularnih orbitala za jedinjenje 4 sa različitim vodoničnim vezama u sistemu (I, II i III)

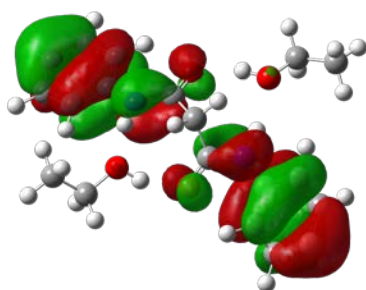


HOMO-4 (MO 89)

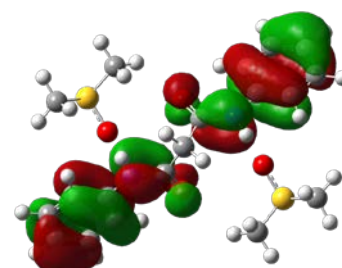
HOMO-1 (MO 108)



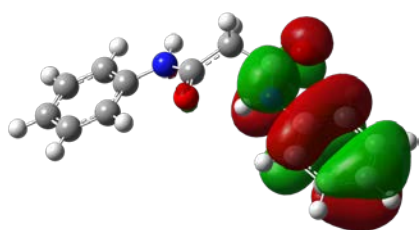
HOMO-1 (MO 66)



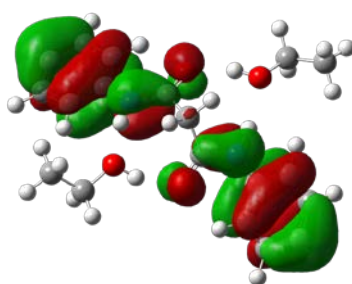
HOMO-1 (MO 92)



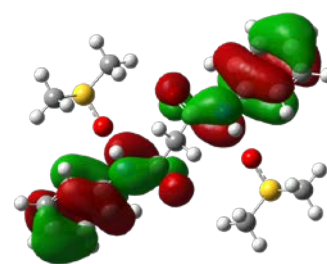
HOMO-1 (MO 108)



HOMO (MO 67)

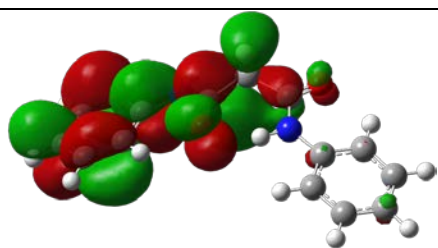


HOMO (MO 93)

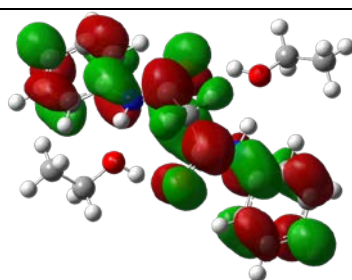


HOMO (MO 109)

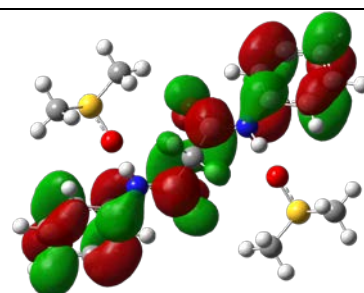
Nastvak Tabele P3. Grafički prikaz graničnih molekularskih orbitala za jedinjenje 4 sa različitim vodoničnim vezama u sistemu sistemu (I, II i III)



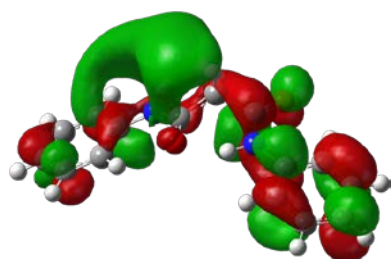
LUMO (MO 68)



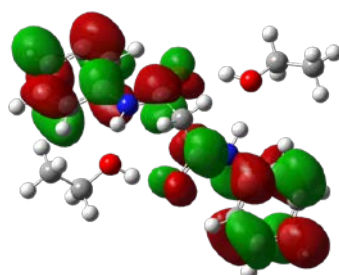
LUMO (MO 94)



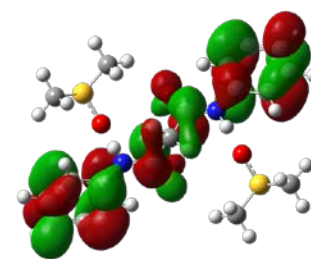
LUMO (MO 110)



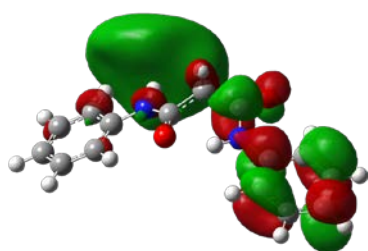
LUMO+1 (MO 69)



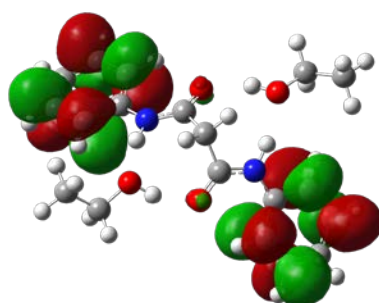
LUMO+1 (MO 95)



LUMO+1 (MO 111)



LUMO+3 (MO 71)



LUMO+3 (MO 97)

Tabela P4 . Mulliken-ova i NBO parcijalna atomska naelektrisanja za jedinjenja 2, 4 i 10 (brojevi odgovaraju numeraciji sa Slike 4.4)

jedinjenje		2		4		10	
		MUL	NBO	MUL	NBO	MUL	NBO
1	C	-0,049	0,129	-0,137	0,161	0,007	0,194
2	N	-0,085	-0,631	-0,086	-0,634	-0,074	-0,635
3	C	0,220	0,699	0,285	0,703	0,273	0,708
4	C	-0,830	-0,547	-1,003	-0,548	-0,882	-0,552
5	C	0,409	0,701	0,473	0,705	0,391	0,711
6	N	-0,063	-0,595	-0,059	-0,603	-0,054	-0,604
7	C	0,067	0,120	-0,045	0,153	0,030	0,185
8	C	0,300	-0,209	0,451	-0,234	0,565	-0,230
9	C	-0,457	-0,211	-0,380	0,235	-0,483	-0,228
10	C	0,132	-0,277	-0,378	-0,183	-0,484	-0,162
11	C	-0,206	-0,229	-0,184	-0,190	-0,048	-0,171
12	C	-0,365	0,318	-0,083	-0,221	0,011	0,051
13	C	0,232	-0,214	0,548	-0,239	0,538	-0,235
14	C	-0,165	-0,209	-0,226	-0,234	-0,341	-0,229
15	C	0,125	-0,280	-0,487	-0,186	-0,460	-0,163
16	C	-0,374	-0,232	-0,292	-0,193	-0,208	-0,173
17	C	-0,331	0,311	-0,079	-0,229	0,005	0,044
18	O	-0,350	-0,641	-0,344	-0,632	-0,326	-0,614
19	O	-0,352	-0,667	-0,343	-0,659	-0,333	-0,648
20	H	0,176	0,229	0,177	0,230	0,184	0,235
21	H	0,225	0,254	0,227	0,255	0,236	0,261
22	H	0,181	0,252	0,180	0,252	0,191	0,260
23	H	0,115	0,206	0,112	0,205	0,127	0,215
24	H	0,135	0,218	0,140	0,212	0,181	0,252
25	H	0,141	0,226	0,138	0,213	0,180	0,253
26	Sups. ^a	-0,185	-0,549	0,137	0,212	-0,171	0,508
27	H	0,178	0,252	0,178	0,251	0,189	0,259
28	H	0,127	0,211	0,125	0,210	0,139	0,219
29	H	0,131	0,215	0,135	0,209	0,177	0,249
30	H	0,137	0,223	0,133	0,210	0,176	0,250
31	Sups. ^a	-0,189	-0,552	0,131	0,209	-0,174	0,508
32	H	0,306	0,431	0,303	0,431	0,308	0,432
33	H	0,253	0,396	0,254	0,398	0,260	0,402
34		-0,249	-0,215			-0,031	-0,387
35		-0,247	-0,214			-0,026	-0,383
36		0,163	0,196			-0,036	-0,393
37		0,147	0,173			-0,034	-0,390
38		0,147	0,173				
39		0,160	0,194				
40		0,145	0,172				
41		0,145	0,171				

^a Sups.- atom (H, O ili N) kojim je supstituent vezan za fenilni prsten

Tabela P5. Parcijalna atomska naelektrisanja dobijena NBO analizom za sva ispitivana jedinjenja u heksanu kao rastvaraču pomoću CPCM/CAM-B3LYP/6-311+G(d,p) metode

(brojevi su numerisani kao na Slici 4.4)

jedinjenje		1	2	3	4	5
1	C	0,128	0,127	0,149	0,159	0,159
2	N	-0,629	-0,628	-0,630	-0,632	-0,631
3	C	0,706	0,705	0,708	0,709	0,710
4	C	-0,548	-0,548	-0,549	-0,549	-0,550
5	C	0,706	0,706	0,708	0,710	0,711
6	N	-0,593	-0,592	-0,595	-0,596	-0,596
7	C	0,120	0,119	0,142	0,152	0,152
8	C	-0,214	-0,214	-0,230	-0,240	-0,221
9	C	-0,209	-0,212	-0,226	-0,236	-0,216
10	C	-0,269	-0,280	-0,192	-0,188	-0,209
11	C	-0,246	-0,234	-0,195	-0,194	-0,214
12	C	0,307	0,316	-0,043	-0,226	-0,054
13	C	-0,217	-0,218	-0,234	-0,244	-0,224
14	C	-0,209	-0,211	-0,226	-0,236	-0,216
15	C	-0,272	-0,282	-0,194	-0,191	-0,212
16	C	-0,248	-0,236	-0,197	-0,196	-0,217
17	C	0,302	0,310	-0,050	-0,233	-0,058
18	O	-0,664	-0,664	-0,659	-0,655	-0,651
19	O	-0,681	-0,681	-0,677	-0,674	-0,672
20	H	0,235	0,235	0,235	0,236	0,237
21	H	0,260	0,260	0,261	0,262	0,264
22	H	0,252	0,251	0,249	0,250	0,256
23	H	0,215	0,214	0,212	0,213	0,219
24	H	0,217	0,224	0,213	0,216	0,233
25	H	0,229	0,229	0,214	0,217	0,234
26	Sups. ^a	-0,695	-0,555	-0,601	0,216	-0,004
27	H	0,251	0,250	0,248	0,249	0,255
28	H	0,217	0,217	0,215	0,216	0,221
29	H	0,214	0,221	0,210	0,214	0,231
30	H	0,227	0,226	0,211	0,215	0,232
31	Sups. ^a	-0,699	-0,558	-0,600	0,214	-0,012
32	H	0,434	0,434	0,434	0,434	0,434
33	H	0,406	0,406	0,406	0,407	0,408

^a Sups. - atmi (H, O, N, Cl ili Br) kojim je supstituent vezan za fenilni prsten

Nastavak Tabele P5. Parcijalna atomska naelektrisanja dobijena NBO analizom za sva ispitivana jedinjenja u heksanu kao rastvaraču pomoću CPCM/CAM-B3LYP/6-311+G(d,p) metode (brojevi su numerisani kao na Slici 4.4)

jedinjenje		6	7	8	9	10
1	C	0,161	0,192	0,188	0,190	0,200
2	N	-0,631	-0,632	-0,631	-0,632	-0,632
3	C	0,711	0,714	0,713	0,714	0,716
4	C	-0,551	-0,552	-0,551	-0,552	-0,553
5	C	0,711	0,715	0,714	0,716	0,717
6	N	-0,596	-0,601	-0,601	-0,601	-0,601
7	C	0,154	0,183	0,180	0,182	0,191
8	C	-0,221	-0,243	-0,239	-0,235	-0,233
9	C	-0,217	-0,236	-0,238	-0,229	-0,226
10	C	-0,209	-0,140	-0,132	-0,129	-0,160
11	C	-0,215	-0,140	-0,158	-0,137	-0,168
12	C	-0,122	-0,191	-0,175	-0,204	0,047
13	C	-0,225	-0,247	-0,248	-0,240	-0,237
14	C	0,216	-0,237	-0,235	-0,230	-0,228
15	C	-0,212	-0,141	-0,152	-0,131	-0,161
16	C	-0,218	-0,142	-0,142	-0,139	-0,170
17	C	-0,125	-0,199	-0,182	-0,212	0,040
18	O	-0,651	-0,642	-0,645	-0,639	-0,634
19	O	-0,671	-0,664	-0,663	-0,662	-0,659
20	H	0,238	0,239	0,238	0,240	0,241
21	H	0,264	0,266	0,265	0,267	0,268
22	H	0,256	0,255	0,254	0,258	0,260
23	H	0,219	0,218	0,216	0,222	0,224
24	H	0,233	0,235	0,237	0,232	0,253
25	H	0,234	0,239	0,222	0,234	0,254
26	Sups, ^a	0,063	0,811	0,579	0,317	0,513
27	H	0,255	0,254	0,252	0,258	0,259
28	H	0,222	0,221	0,220	0,224	0,226
29	H	0,231	0,233	0,218	0,230	0,250
30	H	0,232	0,237	0,236	0,231	0,251
31	Sups, ^a	0,054	0,811	0,579	0,320	0,513
32	H	0,434	0,435	0,435	0,435	0,436
33	H	0,408	0,410	0,409	0,411	0,412

^a Sups. - atomi (H, O, N, Cl ili Br) kojim je supstituent vezan za fenilni prsten

Tabela P6. Parcijalno atomsko naelektrisanje dobijeno NBO analizom za sva ispitivana jedinjenja u DMSO kao rastvaraču (sa dva eksplicitna molekula DMSO) dobijeno CPCM/CAM-B3LYP/6-311+G(d,p) metodom (brojevi atoma odgovaraju Slici 4.4)

jedinjenje		1	2	3	4	5
1	C	0,126	0,125	0,146	0,158	0,161
2	N	-0,635	-0,635	-0,637	-0,639	-0,640
3	C	0,712	0,711	0,714	0,716	0,718
4	C	-0,556	-0,555	-0,557	-0,560	-0,564
5	C	0,712	0,711	0,714	0,716	0,718
6	N	-0,635	-0,635	-0,637	-0,639	-0,640
7	C	0,126	0,125	0,146	0,158	0,161
8	C	-0,224	-0,225	-0,243	-0,252	-0,230
9	C	-0,214	-0,216	-0,231	-0,241	-0,219
10	C	-0,275	-0,286	-0,202	-0,198	-0,219
11	C	-0,255	-0,243	-0,201	-0,201	-0,221
12	C	0,298	0,307	-0,051	-0,239	-0,062
13	C	-0,224	-0,225	-0,243	-0,252	-0,230
14	C	-0,214	-0,216	-0,231	-0,241	-0,219
15	C	-0,275	-0,286	-0,202	-0,198	-0,218
16	C	-0,255	-0,243	-0,201	-0,201	-0,221
17	C	0,298	0,307	-0,051	-0,239	-0,062
18	O	-0,708	-0,708	-0,704	-0,700	-0,695
19	O	-0,708	-0,708	-0,704	-0,700	-0,696
20	H	0,251	0,250	0,252	0,253	0,255
21	H	0,251	0,251	0,252	0,253	0,256
22	H	0,248	0,246	0,245	0,246	0,252
23	H	0,229	0,230	0,226	0,227	0,234
24	H	0,222	0,227	0,213	0,217	0,233
25	H	0,228	0,227	0,215	0,218	0,235
26	Sups. ^a	-0,711	-0,566	-0,603	0,218	-0,023
27	H	0,248	0,246	0,245	0,246	0,253
28	H	0,229	0,230	0,226	0,227	0,232
29	H	0,222	0,227	0,213	0,217	0,233
30	H	0,228	0,227	0,215	0,218	0,235
31	Sups. ^a	-0,711	-0,566	-0,603	0,218	-0,023
32	H	0,453	0,453	0,453	0,454	0,455
33	H	0,453	0,453	0,453	0,454	0,455

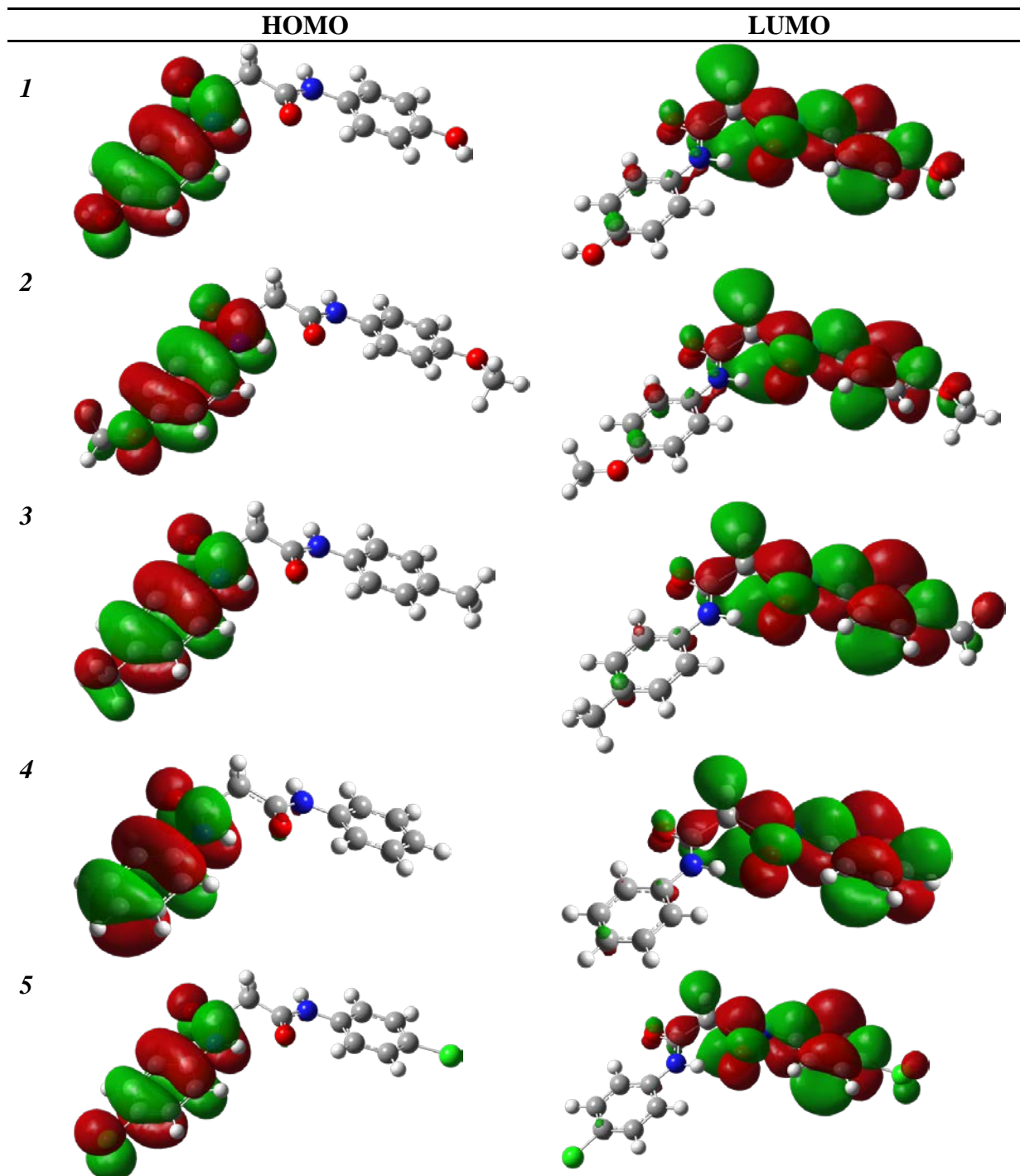
^a Sups. - atom (H, O, N, Cl ili Br) kojim je supstituent vezan za fenilni prsten

Nastavak Tabele P6. Parcijalno atomsko naelektrisanje dobijeno NBO analizom za sva ispitivana jedinjenja u DMSO kao rastvaraču (sa dva eksplicitna molekula DMSO) dobijeno CPCM/CAM-B3LYP/6-311+G(d,p) metodom (brojevi atoma odgovaraju Slici 4.4)

jedinjenje		6	7	8	9	10
1	C	0,163	0,197	0,194	0,197	0,210
2	N	-0,639	-0,641	-0,641	-0,641	-0,640
3	C	0,717	0,722	0,722	0,722	0,723
4	C	-0,557	-0,564	-0,566	-0,560	-0,557
5	C	0,717	0,722	0,722	0,722	0,723
6	N	-0,639	-0,641	-0,641	-0,641	-0,640
7	C	0,163	0,197	0,194	0,197	0,210
8	C	-0,230	-0,253	-0,260	-0,246	-0,243
9	C	-0,219	-0,241	-0,240	-0,233	-0,230
10	C	-0,219	-0,145	-0,137	-0,132	-0,161
11	C	-0,222	-0,146	-0,146	-0,139	-0,168
12	C	-0,129	-0,207	-0,198	-0,227	0,032
13	C	-0,230	-0,253	-0,260	-0,246	-0,243
14	C	-0,219	-0,241	-0,240	-0,233	-0,230
15	C	-0,219	-0,145	-0,137	-0,132	-0,161
16	C	-0,222	-0,146	-0,146	-0,139	-0,168
17	C	-0,129	-0,207	-0,198	-0,227	0,032
18	O	-0,695	-0,684	-0,686	-0,682	-0,675
19	O	-0,695	-0,684	-0,686	-0,682	-0,675
20	H	0,253	0,257	0,257	0,256	0,256
21	H	0,253	0,257	0,258	0,256	0,256
22	H	0,252	0,252	0,251	0,255	0,257
23	H	0,235	0,233	0,231	0,238	0,241
24	H	0,233	0,233	0,222	0,232	0,249
25	H	0,235	0,234	0,232	0,234	0,250
26	Sups. ^a	0,043	0,817	0,588	0,346	0,516
27	H	0,252	0,252	0,251	0,255	0,257
28	H	0,235	0,233	0,230	0,238	0,241
29	H	0,233	0,233	0,222	0,232	0,249
30	H	0,235	0,234	0,232	0,234	0,250
31	Sups. ^a	0,043	0,817	0,588	0,346	0,516
32	H	0,456	0,457	0,456	0,458	0,459
33	H	0,456	0,456	0,456	0,458	0,459

^a Sups. - atomi (H, O, N, Cl ili Br) kojim je supstituent vezan za fenilni prsten

Tabela P7. Grafički prikaz površina molekularnih orbitala HOMO i LUMO za sva ispitivana jedinjenja *N,N'*-bisarilmalonamida u heksanu kao rastvaraču (računato CPCM/CAM-B3LYP/6-311+G(d,p) modelom)



Nastavak Tabele P7. Grafički prikaz površina molekularnih orbitala HOMO i LUMO za sva ispitivana jedinjenja *N,N'*-bisarilmalonamida u heksanu kao rastvaraču (računato CPCM/CAM-B3LYP/6-311+G(d,p) modelom)

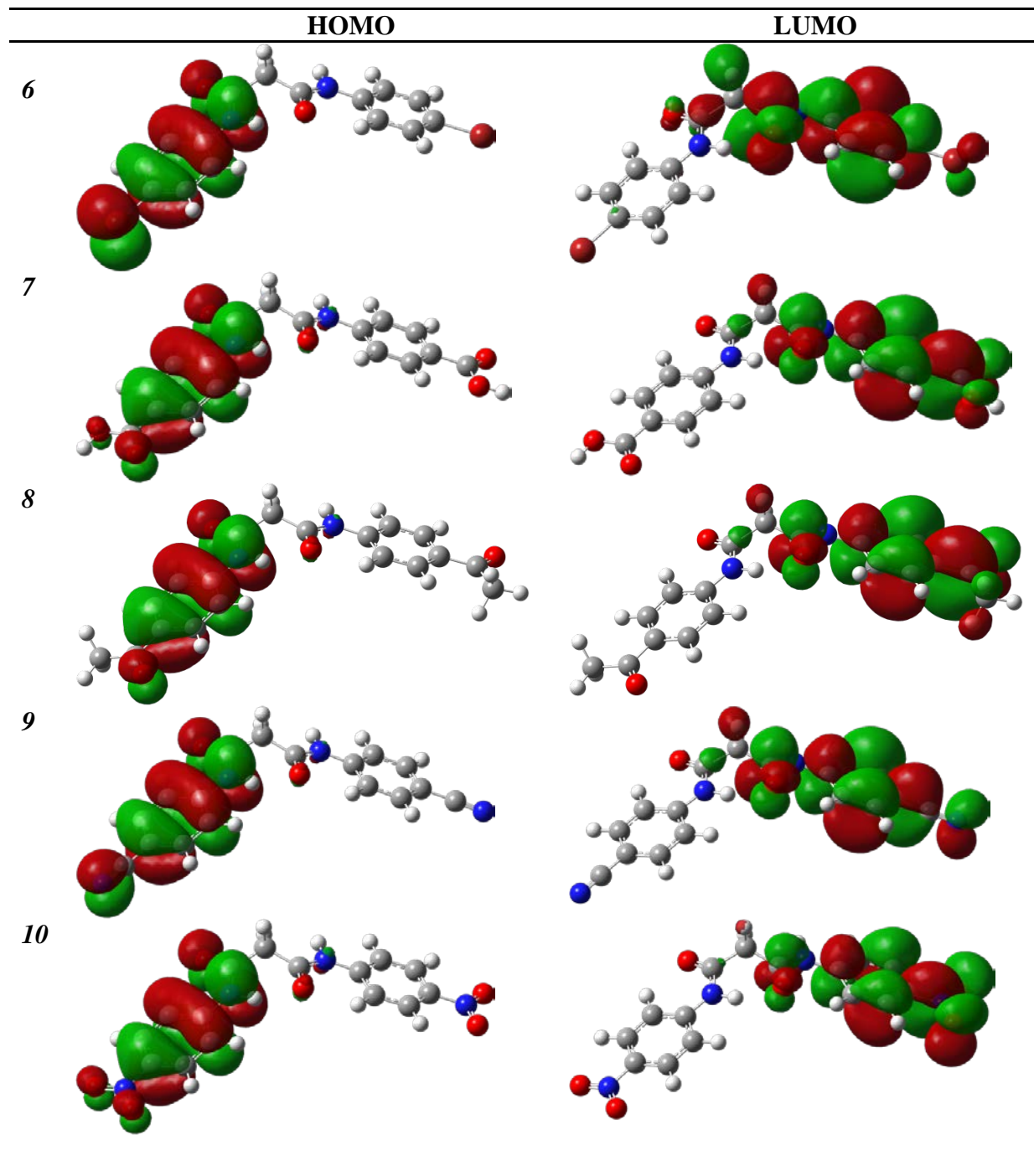
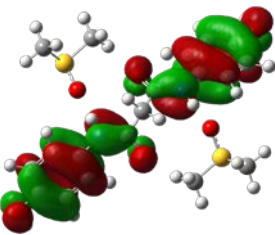
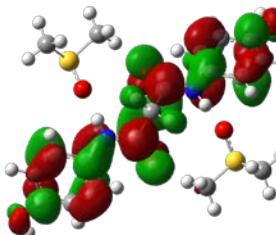
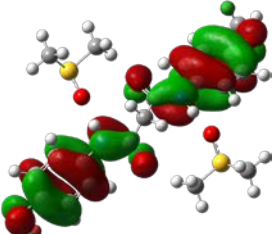
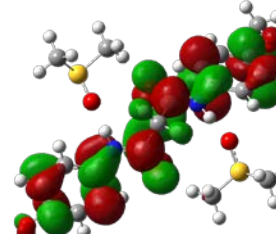
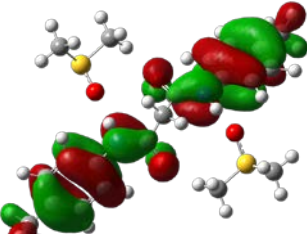
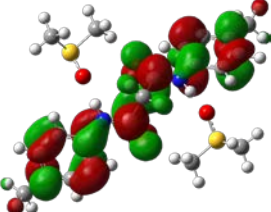
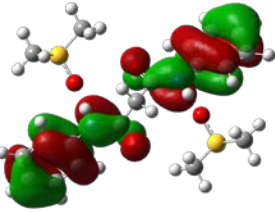
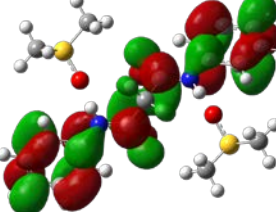
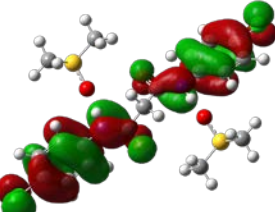
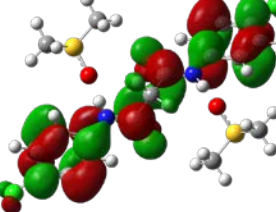
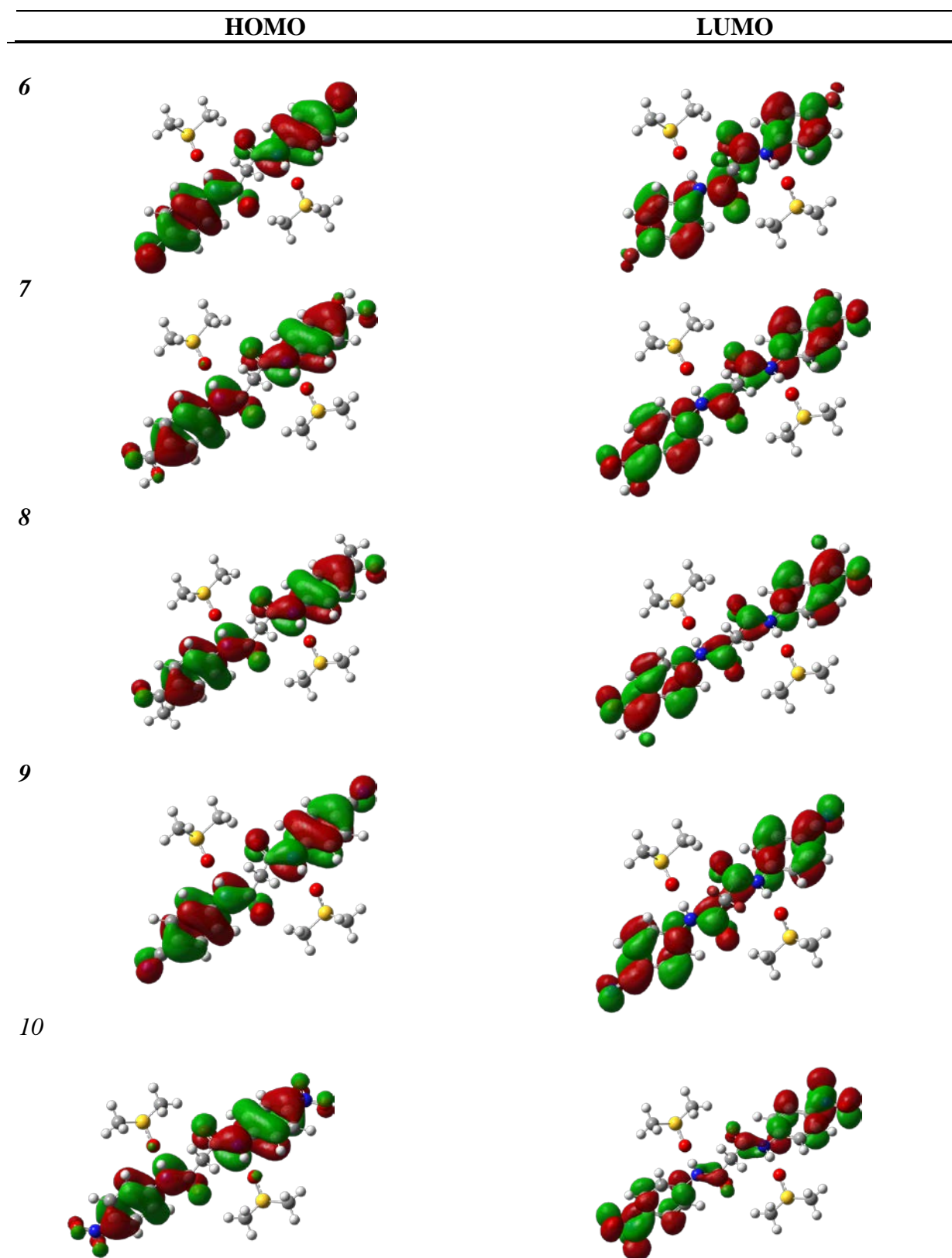
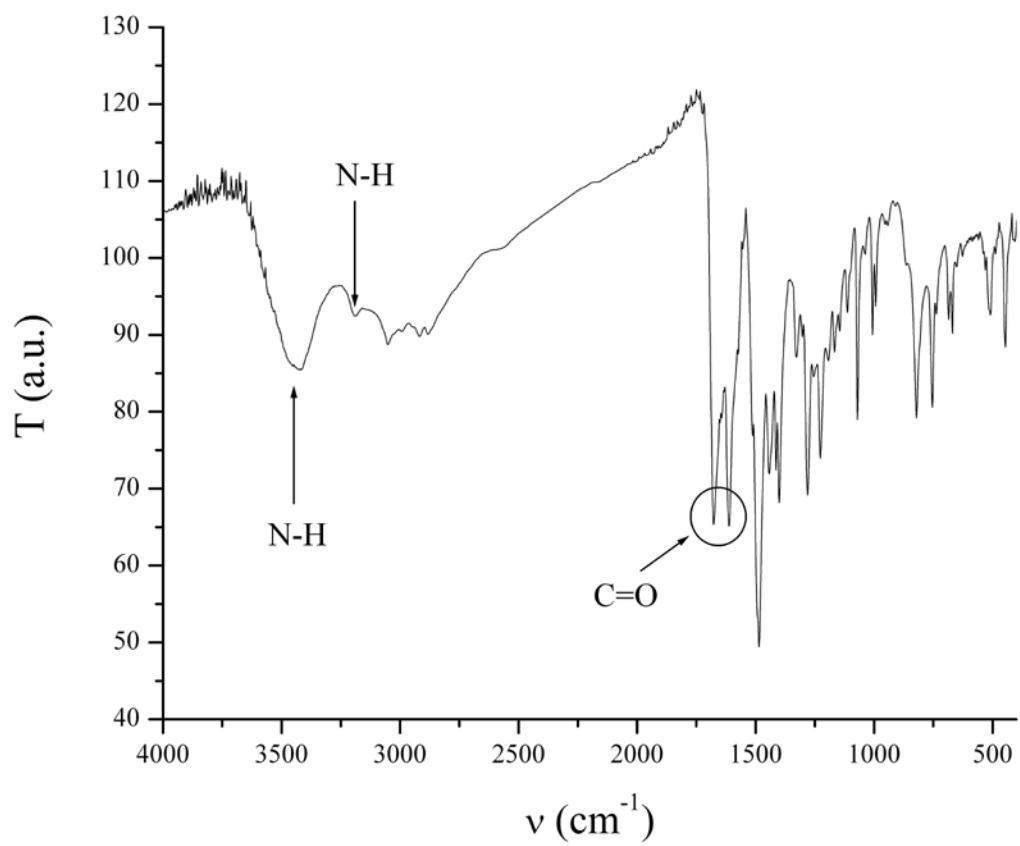


Tabela P8. Grafički prikaz površina molekularnih orbitala HOMO i LUMO za sva ispitivana jedinjenja *N,N'*-bisarilmalonamida u DMSO kao rastvaraču sa dva eksplicitna molekula DMSO (računato CPCM/CAM-B3LYP/6-311+G(d,p) modelom)

	HOMO	LUMO
1		
2		
3		
4		
5		

Nastavak Tabele P8. Grafički prikaz površina molekularnih orbitala HOMO i LUMO za sva ispitivana jedinjenja *N,N'*-bisarilmalonamida u DMSO kao rastvaraču sa dva eksplicitna molekula DMSO (računato CPCM/CAM-B3LYP/6-311+G(d,p) modelom)





Slika P2. FT-IR spektar 4-hidroksi-3-(4-bromfenilazo)-2-hinolona (**18**)

8. BIOGRAFIJA KANDIDATA

Violeta M. Arsovski rođena 08.06.1972.godine u Paraćinu. Osnovnu i srednju školu završila takođe u Paraćinu. Diplomirala na Tehnološko-metalurškom fakultetu 2000.godine. Doktorske studije započela 2011.godine na Tehnološko-metalurškom fakultetu, kao stipendista Visoke Medicinske Škole Strukovnih Studija Čuprija, na katedri za organsku hemiju. Položila sve ispite sa prosečnom ocenom 9.55. Učesnik je kontinuiranih edukacija pod pokroviteljstvom Visoke Medicinske Škole Strukovnih Studija Čuprija. Zaposlena na radnom mestu nastavnika veština takođe na Visokoj Medicinskoj Školi Strukovnih Studija Čuprija osam godina. Majka dvoje dece.

Objavljeni naučni radovi i saopštenja

1. Rad u vrhunskom međunarodnom časopisu – M21

1. **Violeta M. Arsovski**, Bojan Đ. Božić, Jelena M. Mirković, Vesna D. Vitnik, Željko J. Vitnik, Walter M. F. Fabian, Slobodan D. Petrović, Dušan Ž. Mijin, „*Spectroscopic and quantum mechanical investigation of N,N'-bisarylmalonamides: structural effects*“ J. Mol. Model. 20 (2014) 1-16.

2. **Violeta M. Arsovski**, Bojan Đ. Božić, Jelena M. Mirković, Vesna D. Vitnik, Željko J. Vitnik, Slobodan D. Petrović, Gordana S. Ušćumlić, Dušan Ž. Mijin, „*Computational and spectroscopic data correlation study of N,N'-bisarylmalonamides (Part II)*“ J. Mol. Model. 21 (2015) 1-11

2. Saopštenje sa skupa nacionalnog značaja štampano u izvodu – M64

1. Noshat M.El Buaisi, **Violeta M. Arsovski**, Đorđe N. Veljković, Jasmina S. Kovrija, Đorđe T. Janačković, Rada D.Petrovi, „*Sinterabilnost kordijeritnih prahova sintetizovanih koloidnim sol-gel postupkom*“, IL savetovanje SHD, Kragujevac, 13-14.maj 2011, Kratki izvod radova, str. 193.

2. Slavica Lazarević, **Violeta M.Arsovski**, Bojan Jolić, Ivana-Janković-Častvan, Đorđe T.Janačković, Rada D.Petrović, „*Adsorption of nickel ions from aqueous solutions by manganese oxide-coated Sepiolite*“, 43rd International October Conference on Mining and Metallurgy, October 12-15.2011, Kladovo, Serbia.

3. **Violeta M. Arsovski**, Bojan Đ. Božić, Jelena M. Mirković, Vesna D. Vitnik, Željko J. Vitnik, Slobodan S. Petrović, Dušan Ž. Mijin, „*Spectroscopic investigation of N,N'-bisarylmalonamides: Solvent and structural effects*“, LI savetovanje srpskog hemijskog društva, Niš, 2015, Kratki izvod radova, str. 89.

4. **Violeta M. Arsovski**, Bojan Đ. Božić, Jelena M. Mirković, Vesna D. Vitnik, Željko J. Vitnik, Gordana S. Ušćumlić, Slobodan S. Petrović, Dušan Ž. Mijin, „*Spectral and quantum-chemical study of N,N'-bisarylmalonamides*“, LII savetovanje srpskog hemijskog društva, Novi Sad, **2015**, Kratki izvod radova, str.130.

5. **Violeta M. Arsovski**, Bojan Đ. Božić, Jelena M. Mirković, Vesna D. Vitnik, Željko J. Vitnik, Gordana S. Ušćumlić, Dušan Ž. Mijin, „*Experimental and quantum-chemical study of azo-hydrazone tautomerism in certain quinolone azo dyes*“, LIII savetovanje srpskog hemijskog društva, Kragujevac, **2016**, Kratki izvod radova, str.102.

6. **Violeta M. Arsovski**, Bojan Đ. Božić, Jelena M. Mirković, Vesna D. Vitnik, Željko J. Vitnik, Gordana S. Ušćumlić, Dušan Ž. Mijin, „*Solvatochromic properties of azo dyes based on 4-hydroxyl-2-quinolone: Experimental and quantum-chemical study*“, LIII savetovanje srpskog hemijskog društva, Kragujevac, **2016**, Kratki izvod radova, str.103.

9. IZJAVA O AUTORSTVU

Potpisani-a _____

Broj upisa _____ (studenti upisuju br. indeksa, a doktoranti koji su direktno prijavili doktorsku disertaciju ostavljaju prazno)

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

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

Potpis doktoranda

U Beogradu, _____

10. IZJAVA O ISTOVETNOSTI ŠTAMPANE I ELEKTRONSKE VERZIJE

Ime i prezime autora _____

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada _____

Mentor _____

Potpisani _____

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu.

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

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

Potpis doktoranda

U Beogradu, _____

11. IZJAVA O KORIŠĆENJU

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

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

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

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

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

U Beogradu, _____

Potpis doktoranda
