

Srpsko hemijsko društvo
Serbian Chemical Society



**XLVI SAVETOVANJE
SRPSKOG HEMIJSKOG
DRUŠTVA
KNJIGA RADOVA**

**46th Meeting of
the Serbian Chemical Society**

PROCEEDINGS

Beograd, 21. februar 2008.
Belgrade, February 21, 2008

54(082) (0.034.2)

66(048) (0.034.2)

СРПСКО хемијско друштво (Београд). Саветовање (46 ; 2008 ; Београд)

Knjiga radova [Elektronski izvor] = Proceedings / XLVI savetovanje Srpskog hemijskog društva, Beograd, 21. februar 2008. = XLVI Meeting of the Serbian Chemical Society, Belgrade, February 21, 2008 ; [organizator] Srpsko hemijsko društvo = [organized by] Serbian Chemical Society ; [urednici, editors Bratislav Jovanović, Đorđe Janačković, Aleksandar Dekanski]. - Beograd : Srpsko hemijsko društvo = Serbian Chemical Society, 2008 (Beograd : Srpsko hemijsko društvo). - 1 elektronski optički disk (CD-ROM) : slika, tekst. ; 12 cm

Nasl. sa naslovnog ekrana. - Radovi na srp. i engl. jeziku. - Tekst ćir. I lat. - Tiraž 180. - Bibliografija uz većinu radova. - Abstracts. - Registar.

ISBN 978-86-7132-036-8

1. Српско хемијско друштво (Београд)

а) Хемија – Зборници б) Технологија –Зборници

COBISS. SR-ID 146415884

XLVI SAVETOVANJE SRPSKOG HEMIJSKOG DRUŠTVA, BEOGRAD 21. FEBRUAR 2008.

KNJIGA RADOVA

*46th MEETING OF THE SERBIAN CHEMICAL SOCIETY, BELGRADE, SERBIA, FEBRUARY 21, 2008
PROCEEDINGS*

Izdaje / Published by

Srpsko hemijsko društvo / Serbian Chemical Society

Karnegijeva 4/III, Beograd, Srbija

tel./fax: 011 3370 467; www.sbd.org.yu, E-mail: SHDOffice@tmf.bg.ac.yu

Za izdavača / For Publisher

Bogdan ŠOLAJA, predsednik Društva

Urednici / Editors

Bratislav JOVANOVIĆ

Đorđe JANAČKOVIĆ

Aleksandar DEKANSKI

Dizajn, slog i kompjuterska obrada teksta / Design, Page Making and Computer Layout

Aleksandar Dekanski

Tiraž / Circulation

180 primeraka / 180 Copy

Umnožavanje / Copyping

Srpsko hemijsko društvo / Serbian Chemical Society - Karnegijeva 4/III, Beograd, Srbija

ISBN 978-86-7132-036-8

**ГРИНД/АЛМОНД Тродименционална анализа квантитативног
односа структуре и активности дуалних реверзибилних
инхибитора ацетилхолинестеразе.
Процена екстерне предиктивности на конформацијама
лиганада из ПДБ кристалних структура**

Маја Д. Виторовић-Тодоровић****, Бранко Ј. Дракулић**, Љуба М. Мандић***
Иван О. Јуранић***

**Војно-технички институт, Ратка Ресановића 1, Београд, Србија*

***ИХТМ - Центар за хемију, Универзитет у Београду, Његошева 12, Београд, Србија*

****Хемијски факултет, Универзитет у Београду, Студентски Трг 12-16,
Београд, Србија*

У оквиру дизајнирања нових инхибитора ензима ацетилхолинестеразе, девет сетова дуалних реверзибилних инхибитора предходно поменутог ензима, структурно сродних такрину, је преузето из литературе. Тако добијени сет (70 једињења) садржи довољно различитих структурних детаља и обухвата широк опсег активности да је погодан за квантитативну 3Д анализу односа структуре и активности. Анализа је урађена применом релативно новог приступа заснованог на преклапању отиска фармакофорних тачака молекула, применом програма АЛМОНД. Добијени модел је показао да се може користити за предвиђање активности сличних молекула који нису укључени у сет из којих је модел изведен. Конформације лиганада које су коришћене за процену спољње предиктивности модела (6 једињења) су преузете из кристалних структура протеина кокристалисаних са инхибиторима.

**GRIND/ALMOND Based 3D Quantitative Structure-Activity Study of
Dual Reversible Acetylcholinesterase Inhibitors.
External Predictivity Assessed on PDB Ligands Conformation**

Maja D. Vitorović-Todorović****, Branko J. Drakulić**, Ljuba M. Mandić***
Ivan O. Juranić***

**Military-Technical Institute, Ratka Resanovića 1, Belgrade, Serbia*

***IchTM - Department of Chemistry, University of Belgrade, Njegoševa 12, Belgrade, Serbia*

****Faculty of Chemistry, University of Belgrade, Studentski Trg 12-16, Belgrade, Serbia*

Within frame of one of our ongoing research aimed to design novel acetylcholinesterase (AChE) inhibitors, nine sets of dual binding site AChE inhibitors, structurally related to tacrine, were extracted from literature for 3D-QSAR modeling. The obtained set (70 compounds) comprises satisfactory structural diversity and span wide range of experimentally obtained activities. By GRIND/ALMOND based 3D QSAR approach good model was obtained. In the next step, the external predictivity of model was tested using ligands/conformations (6 compounds) extracted from PDB crystal structures of AChE cocrystallized with inhibitors. Acceptable predictivity has been obtained.

Teorijska hemija / Theoretical Chemistry

TH 01

Korišćenje AutoDock3 energija vezivanja za predviđanje afiniteta 3,6-diazobiciklo[3.1.1]heptana (DBH) prema μ -opoidnom receptoru

V. Mićović, I. Juranić*

*Hemijski fakultet, Univerzitet u Beogradu***Institut za opštu i fizičku hemiju, Beograd*

Kada se jezgro DBH supstituiše na N-3 arilpropenil-, a na N-6 propanoil- (**1**), ili na N-3 propanoil-, a na N-6 arilpropenil- (**2**) ostacima dobijaju se jedinjenja koja imaju analgetske osobine slične morfinu. Utvrđeno je da im je aktivnost u direktnoj vezi sa njihovom interakcijom sa opioidnim μ -receptorom, pri čemu je afinitet **2** u istom nanomolekularnom opsegu kao i morfin, samo sa većom selektivnošću između μ , i δ i κ opioidnih receptora. U ovom radu opisana je računarska metoda modeliranja interakcija jedinjenja **1** i **2** sa modelom μ -opoidnog receptora. Posle prvobitne optimizacije molekulskom mehanikom i konformacione pretrage za globalnim minimumom, jedinjenja serije **1** i **2** su optimizirana programskim paketom Gaussian 03 na nivou B3LYP sa baznim setom 6-31++G**. Docking sa modelom μ -opoidnog receptora je rađen sa programom AutoDock3.

Doking izračunavanja pokazuju da sterne interakcije metilenskog mosta igrju najvažniju ulogu u određivanju afiniteta ovih jedinjenja prema μ -opoidnom receptoru.

Using AutoDock3 Binding Energies for Predicting Affinities of 3,6-Diazabicyclo[3.1.1]heptanes (DBH) for the μ -Opioid Receptor

V. Mićović, I. Juranić*

*Faculty of Chemistry, University of Belgrade, Serbia***Institute for General and Physical Chemistry, Belgrade, Serbia*

The nucleus of DBH when substituted at N-3 by arylpropenyl and at N-6 by propionyl (**1**), or at N-3 by propionyl and at N-6 by arylpropenyl (**2**), gave compounds provided with central analgesic activity comparable to morphine activity. Their activity was found to be related to their interaction with opioid μ -receptor with the affinity of **2** being in the nanomolar range, similar to morphine but with higher μ/δ and μ/κ selectivity. In this work the computational studies are described of the ligand-receptor interactions of **1** and **2** with the μ -opioid receptor model. After initial molecular mechanics geometry optimization, and the conformational search for the global minimum conformation, the geometries of the compound series **1** and **2** were optimized using Gaussian 03 program package at the B3LYP level, with the 6-31++G** basis set. Docking to the μ -opioid receptor model was done with AutoDock3 program.

Docking studies suggest that the steric interactions of the methylene group bridge play the major role in modulating μ -receptor affinity of these molecules.

**Proučavanje uticaja supstitucije aril grupe na sposobnost kompleksiranja
molekuskog oblika arildiketo kiselina sa Mg^{2+} jonima
UV-VIS i NMR spektroskopijom**

Tatjana Ž. Verbić, Branko J. Drakulić*, Mire F. Zloh**, Srđan Ž. Verbić***, Ivan O. Juranić

Hemijski fakultet Univerziteta u Beogradu, Studentski Trg 12-16, Beograd, Srbija

** IHTM - Centar za hemiju, Univerzitet u Beogradu, Njegoševa 12, Beograd, Srbija*

***The School of Pharmacy, University of London, 29/39 Brunswick Square*

London WC1N 1AX, United Kingdom

****Istraživačka stanica Petnica, Valjevo, Srbija*

Jedinjenja iz klase 4-aril/heteroaril-2,4-dioksobutanskih kiselina (ADK) su u novijoj literaturi opisana kao efikasni inhibitori HIV-1 integraze, enzima odgovornog za integraciju virusne DNK u genom domaćina. Kompleksiranje ADK sa Mg^{2+} u aktivnom centru, postulirano je kao važan faktor koji utiče na stepen inhibicije enzima. Na osnovu masenih spektara primetili smo da sposobnost kompleksiranja ADK sa jedno- i dvovalentnim metalnim jonima zavisi od vrste supstitucije na aril grupi. U ovom saopštenju opisujemo određivanje sastava i konstanti stabilnosti jedinjenja iz klase ADK sa Mg^{2+} u metanolu UV/VIS spektrofotometrijom Žobovom metodom. Dobijeni rezultati potvrđeni su NMR spektroskopijom. U literaturi do sada nije opisano određivanje sastava i stabilnosti nedisosovanih ADK (molekulski oblik) sa jedno- i dvovalentnim metalnim jonima.

**An influence of aryl group substitution on aryldiketo acids
complexation ability with Mg^{2+}
UV/VIS and NMR spectroscopy study**

Tatjana Ž. Verbić, Branko J. Drakulić*, Mire F. Zloh**, Srđan Ž. Verbić***, Ivan O. Juranić

Faculty of Chemistry, University of Belgrade, Studentski Trg 12-16, Belgrade, Serbia

**Institute of Chemistry, Technology and Metallurgy - Department of Chemistry*

University of Belgrade, Njegoševa 12, Belgrade, Serbia,

***The School of Pharmacy, University of London, 29/39 Brunswick Square*

London WC1N 1AX, United Kingdom;

****Petnica Science Center, Valjevo, Serbia*

4-Aryl/heteroaryl-2,4-dioxobutanoic acid (ADK) derivatives exert widespread biological activities. Targeting HIV-1 integrase, the enzyme responsible for integration of viral DNA in host genome, is among the most important ones. ADK- Mg^{2+} complex formation in the active site is postulated as an important factor that determines the degree of an enzyme inhibition. Using the mass spectroscopy, we have showed that the ability for ADK complexation with mono- and divalent metal ions depends on aryl group substitution. In this communication UV/VIS spectroscopy study (Job's method) of the composition and stability of ADK- Mg^{2+} complexes is described. The obtained results are confirmed by NMR spectroscopy. Composition and stability of the complexes between molecular ADK (not ionized) and mono- and divalent metal ions have not been reported so far.

Proučavanje reaktivnosti 2-supstituisanih cikloheks-1-ensirčetnih i 2-supstituisanih fenilsirčetnih kiselina u aprotičnim i protičnim rastvaračima, linearnom korelacijom solvatacionih energija

Jasmina Nikolić, Gordana Ušćumlić, Ivan Juranić*

Katedra za organsku hemiju, Tehnološko-metaruški fakultet, Beograd, Karnegijeva 4

**Hemijski fakultet, Beograd, Studentski trg 12-16*

Konstante brzine za reakciju 2-susptituisanih cikloheks-1-ensirčetnih i 2-supstituisanih fenilsirčetnih kiselina sa diazodifenilmetanom su određene u nizu aprotičnih i protičnih rastvarača na 30°C. Da bi se kinetički rezultati objasnili pomoću efekata rastvarača, dobijene konstante brzine reakcije drugog reda su korelisane Kamelt-Taftovom totalnom solvatohromnom jednačinom. Korelacije kinetičkih podataka su dobijene metodom višestruke linearne regresione analize i efekti rastvarača su posebno analizirani u odnosu na osnovno i prelazno stanje. Aritmetički znaci ispred koeficijenata koji opisuju udeo svakog paramtera rastvarača bili su u skladu sa mehanizmom ispitivane reakcije. Takođe je proučavan kvantitativni odnos molekulske strukture i reaktivnosti, kao i efekat geometrije molekula ispitivanih jedinjenja na njihovu reaktivnost.

The linear solvation energy relationship study for the reactivity of 2-substituted cyclohex-1-eneacetic and 2-substituted phenylacetic acids with diazodiphenylmethane in aprotic and protic solvents

Jasmina Nikolić, Gordana Ušćumlić, Ivan Juranić*

Department of Organic Chemistry, Faculty of Technology and Metallurgy

University of Belgrade, Karnegijeva 4

**Faculty of Chemistry, University of Belgrade, Studentski trg 12-16*

The rate constants for the reaction of 2-substituted cyclohex-1-eneacetic acids and the corresponding 2-substituted phenylacetic acids with diazodiphenylmethane were determined in various aprotic and protic solvents at 30°C. In order to explain the kinetic results through solvent effects, the second order rate constants of the reaction of the examined acids were correlated using the Kamlet-Taft solvatochromic equation. The correlations of the kinetic data were carried out by means of multiple linear regression analysis and the solvent effects on the reaction rates were analyzed in terms of initial and transition state contributions. The signs of the equation coefficients support the proposed reaction mechanism. The quantitative relationship between the molecular structure and the chemical reactivity has been discussed, as well as the effect of geometry on the reactivity of the examined molecules.