



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ

Милан Младеновић

**КОРЕЛАЦИЈА БИОЛОШКИХ АКТИВНОСТИ
СИНТЕТИСАНИХ ДЕРИВАТА 4-ХИДРОКСИКУМАРИНА И
ЊИХОВИХ ФИЗИЧКО-ХЕМИЈСКИХ ПАРАМЕТАРА**

Докторска дисертација

Крагујевац, 2011



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ

Милан Младеновић

**КОРЕЛАЦИЈА БИОЛОШКИХ АКТИВНОСТИ
СИНТЕТИСАНИХ ДЕРИВАТА 4-ХИДРОКСИКУМАРИНА И
ЊИХОВИХ ФИЗИЧКО-ХЕМИЈСКИХ ПАРАМЕТАРА**

Докторска дисертација

Крагујевац, 2011

ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

I. Аутор

Име и презиме: **Милан Младеновић**

Датум и место рођења: **13.05.1984., Пирот**

Садашње запослење: **Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу**

II. Докторска дисертација

Наслов: **Корелација биолошких активности синтетисаних деривата 4-хидроксикумарина и њихових физичко-хемијских параметара**

Број страница: **186**

Број слика: **45**, Број схема: **28**, Број табела: **24**

Број библиографских јединица: **195**

Установа и место где је израђен: **Природно-математички факултет, Крагујевац**

Научна област(УКД): **577.1, Хемија-Биохемија**

Ментор: **др Славица Солујић**

III. Оцена и одбрана

Датум пријаве теме: 21. 06. 2010. године

Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: 560/X-7, 23. 06. 2010.

Комисија за оцену подобности теме и кандидата: 1877/8, 10. 11. 2010.

- 1. др Славица Солујић, редовни професор ПМФ-а у Крагујевцу, научна област биохемија - ментор**
- 2. др Мирјана Михаиловић, виши научни сарадник на Институту за биолошка истраживања „Синиша Станковић”, научна област молекуларна биологија-члан**
- 3. др Мирослав Врвић, редовни професор Хемијског факултета, Универзитета у Београду, научна област биохемија-члан**

Комисија за оцену докторске дисертације: 690/XVI-1, 07.09.2011; 1233/12, 14.09.2011.

- 1. др Славица Солујић, редовни професор ПМФ-а у Крагујевцу, научна област биохемија - ментор**
- 2. др Мирјана Михаиловић, виши научни сарадник на Институту за биолошка истраживања „Синиша Станковић”, научна област молекуларна биологија-члан**
- 3. др Мирослав Врвић, редовни професор Хемијског факултета, Универзитета у Београду, научна област биохемија – члан**

Комисија за одбрану докторске дисертације: 690/XVI-1, 07.09.2011; 1233/12, 14.09.2011.

- 1. др Славица Солујић, редовни професор ПМФ-а у Крагујевцу, научна област биохемија - ментор**
- 2. др Мирјана Михаиловић, виши научни сарадник на Институту за биолошка истраживања „Синиша Станковић”, научна област молекуларна биологија-члан**
- 3. др Мирослав Врвић, редовни професор Хемијског факултета, Универзитета у Београду, научна област биохемија – члан**

Датум одбране дисертације: 28.12.2011. године

ИЗВОД

Серија од седамнаест деривата 4-хидроксикумарина, супституисаних у положају 3 поларним функционалним групама, тестирани су као антимикуробни, антиоксидативни и антикоагулативни агенси.

Антимикуробна активност тестираних деривата **1-10c** одређена је дилуционом методом у *in vitro* условима при чему су деривати показали умерену активност.

Антиоксидативна активност *in vitro* деривата **1-10c** одређена је констатовањем тоталног антиоксидативног капацитета, способности неутрализације DPPH, пероксидног и хидрокси радикала и хелатизационог капацитета тестираних агенаса, при чему су сви деривати показали изразиту антиоксидативну активност.

Антикоагулативна активност *in vivo* деривата **1-10c** испитивана је након интраперитонеалне апликације деривата на лабораторијским пацовима Wistar соја и мерењем протромбинског времена. Деривати **1-10c** показали су одличну антикоагулативну активност након вишедневне апликације, нису изазвали инфламацију нити промене на јетри животиња.

Биолошки резултати су, након оптимизације једињења молекулско-механичким и квантно-механичким методама, поређени са њиховим физичко-хемијским параметрима, односно молекулским дескрипторима, што је резултовало формирањем осам статистички значајних 1D-QSAR једначина које су обухватиле студије антимикуробне (три једначине) и антиоксидативне активности (пет једначина), односно два статистички значајна 3D-QSAR модела који су обухватили студије антикоагулативне активности. QSAR студије искоришћене су при дизајну четрдесет шест нових активнијих деривата. Антимикуробна активност предвиђена је за десет нових деривата, антиоксидативна за двадесет, док је за шеснаест нових деривата предвиђен ниво антикоагулативне активности. QSAR студије употпуњење су и студијама хомологог моделовања, молекулског доковања и DFT механистичким студијама у циљу додатног објашњења високе активности тестираних деривата.

SUMMARY

The series of seventeen 4-hydroxycoumarin derivatives, substituted at C-3 position with high polar scaffolds, were evaluated as antimicrobial, antioxidant and anticoagulant agents.

The *in vitro* antimicrobial activity of compounds **1-10c** was determined using the dilution method. During the evaluation of antimicrobial activity, coumarin derivatives showed moderate potential.

The compounds **1-10c** antioxidant activity *in vitro* was determined using *Total antioxidant capacity assay*, *DPPH radical scavenging assay*, *Lipid peroxidation in linoleic acid emulsion inhibition assay*, *Hydroxyl radical scavenging activity assay* and *Ferrous ion chelating ability assay*. During the evaluation of antioxidant activity, coumarin derivatives presented excellent activity.

The anticoagulant activity *in vivo* was evaluated after the continuous *intraperitoneal* administration of compounds **1-10c** to adult Albino Wistar rats and by measuring the prothrombin time. Administrated compounds presented excellent anticoagulant activity and induced no inflammation or change to the animal liver.

Biological results were correlated with various molecular descriptors, obtained after molecular-mechanic and quantum-mechanic optimization of coumarin compounds, which led to eight statistically significant 1D-QSAR equations, describing the antimicrobial (by three equations) and antioxidant activity (by five equations), and two statistically significant 3D-QSAR models describing the anticoagulant activity. Obtained QSAR model were used for design of fourthly six new derivatives with improved activity. The antimicrobial activity was predicted for ten new compounds, the antioxidant ability for twenty more, while the anticoagulant activity was proposed for sixteen new derivatives. QSAR studies were accompanied with homology modeling and molecular docking studies, as well with the DFT mechanistic studies which were all used for describing the high biological activity of tested compounds.

